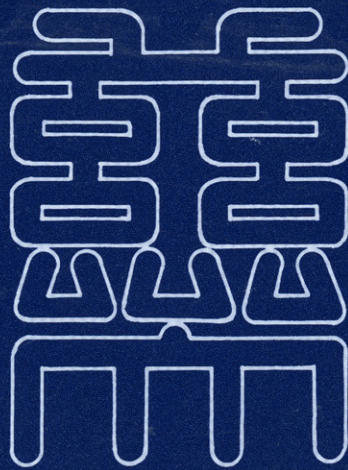


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2005



# 東京慈恵会医科大学

## 教育・研究年報

第 25 号

平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

(2005 年 4 月～2006 年 3 月)

**2 0 0 5**



# ま え が き

学長 栗原 敏

『東京慈恵会医科大学 教育・研究年報 2005年版(平成17年度版)』を発行いたします。この年報には平成17年度の本学の各講座・研究施設における教育・研究の活動とそれに対する点検・評価が報告されています。

医学部の使命は、病める人に質の高い医療を提供するとともに、研究活動を推進してその成果を医療に還元することにあります。本学は、この使命を果たすために、卒前・卒後教育による臨床医、研究者の育成と、医療を支える基礎的、臨床的研究の振興に力を注いでおります。

キャンパス、学科、講座の枠を越えた統合的なカリキュラムを基盤とした本学の教育を推進するために、平成17年11月に教育センターが設置されました。さらに、本学が申請した「多くの職種が参加する医療者教育—Inter-professional Education—」が文部科学省の「特色ある大学教育支援プログラム」に採択されました。職種の壁を越えた医療者教育が一層推進されるものと思われまます。

研究面では、基礎医学、臨床医学の各講座においては伝統的な研究、および伝統に基づいた先端研究が展開されており、総合医科学研究センターでは先端的研究手法を駆使した学際的研究が推進されております。大学院の改革も進められており、研究体制の強化が期待されます。

以上のような教育・研究活動が本年報に詳細に掲載されております。本年報に掲載されている活動報告と点検・評価を参照していただくことで、講座・研究施設間、教員間の相互理解が深まり、本学の教育と研究がより一層、改善・充実されることと思ひます。

本年報を発行するにあたり、執筆、編集、校正にご尽力いただいた方々に、心よりお礼申し上げます。



## 凡 例

- 研究概要については、3,200字以内、研究業績については、I 原著論文 30 編以内、II 総説 10 編以内、III 学会発表 20 編以内、IV 著書 5 冊以内、V その他 5 編以内とした。
- 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。
- 索引の項で、各講座、各研究室の略名を以下のとおりとした。

解剖学第 1	〔解 1〕	脳神経外科学	〔脳 外 科〕
解剖学第 2	〔解 2〕	形成外科学	〔形 成〕
生理学第 1	〔生 1〕	心臓外科学	〔心 外〕
生理学第 2	〔生 2〕	産婦人科学	〔産 婦〕
生化学第 1	〔生 化 1〕	泌尿器科学	〔 泌 〕
生化学第 2	〔生 化 2〕	眼科学	〔 眼 〕
薬理学第 1	〔薬 1〕	耳鼻咽喉科学	〔耳 鼻〕
薬理学第 2	〔薬 2〕	麻酔科学	〔麻 酔〕
病理学	〔病 理〕	リハビリテーション医学	〔リ ハ〕
微生物学第 1	〔微 1〕	救急医学講座	〔救 急〕
微生物学第 2	〔微 2〕	内視鏡科	〔内 視〕
環境保健医学	〔環 保 医〕	感染制御科	〔感 染〕
法医学	〔法 医〕	歯科	〔 歯 〕
熱帯医学	〔熱 医〕	輸血部	〔輸 血〕
臨床検査医学	〔臨 検 医〕	病院病理部	〔病院病理〕
内科学 (消化器・肝臓内科)	〔消 内〕	DNA 医学研究所	〔D N A〕
内科学 (神経内科)	〔神 内〕	神経病理学	〔神経病理〕
内科学 (腎臓・高血圧内科)	〔腎 内〕	神経生理学	〔神経生理〕
内科学 (リウマチ・膠原病内科)	〔リ 内〕	高次元医用画像工学	〔高 医 研〕
内科学 (循環器内科)	〔循 内〕	臨床医学研究所	〔臨床医研〕
内科学 (糖尿病・代謝・内分泌内科)	〔糖 内〕	医用エンジニアリング	〔M E〕
内科学 (血液・腫瘍内科)	〔血 内〕	薬物治療学	〔薬 治〕
内科学 (呼吸器内科)	〔呼 内〕	DDS 研究所	〔D D S〕
総合診療部	〔総 診〕	臨床研究開発室	〔臨床研究〕
精神医学	〔精 神〕	実験動物研究施設	〔実 動〕
小児科学	〔小 児〕	アイソトープ実験研究施設	〔R I〕
皮膚科学	〔 皮 〕	体力医学研究室	〔体 力〕
放射線医学	〔 放 〕	宇宙航空医学研究室	〔宇 宙〕
外科学 (消化器外科)	〔消 外〕	教育センター	〔教 育 セ〕
外科学 (呼吸器外科、乳腺・内分泌外科)	〔呼 乳 外〕	スポーツ医学研究室	〔スポ医研〕
外科学 (小児外科、血管外科)	〔小 血 外〕	健康医学センター	〔健 医〕
整形外科学	〔整 形〕	医学情報センター	〔医 情〕
		医学科国領校	〔医 国 領〕
		看護学科	〔看 護 学〕



# 目 次

まえがき	学長 栗原 敏	
凡 例		
学事報告		1
医学科	教学委員長 川村 将弘	1
看護学科	教学委員長 深谷 智恵子	4
カリキュラムの変遷と現状		5
医学科西新橋校	教学委員長 川村 将弘	5
国領校	副教学委員長 寺坂 治	7
平成17年度カリキュラムの概要		9
看護学科	教学委員長 深谷 智恵子	17
大学院	大学院医学研究科科长 栗原 敏	19
医学情報センター	センター長 清水 英佑	24
図書館		
国領分館		
標本館		
史料室		
写真室		
生涯学習センター	センター長 栗原 邦弘	29
教育センター	センター長 川村 将弘	30
東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）	編集委員長 川村 将弘	35
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長 望月 正武	36
講座，研究部および研究室の主要研究業績		37
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		37
解剖学講座第1	教授 河合 良訓	37
解剖学講座第2	教授 石川 博	39
生理学講座第1	教授 馬詰 良樹	42
生理学講座第2	教授 栗原 敏	45
生化学講座第1	教授 大川 清	49
生化学講座第2	教授 大川 清	51
薬理学講座第1	教授 川村 将弘	54
薬理学講座第2	教授 川村 将弘	58
病理学講座	教授 羽野 寛	60
微生物学講座第1	教授 近藤 一博	66
微生物学講座第2	教授 益田 昭吾	68
環境保健医学講座	教授 清水 英佑	71
法医学講座	教授 高津 光洋	74
熱帯医学講座	教授 渡辺 直熙	76
臨床検査医学講座	教授 川村 将弘	80
臨床医学		85
内科学（消化器・肝臓内科）	教授 田尻 久雄	85
内科学（神経内科）	教授 井上 聖啓	91
内科学（腎臓・高血圧内科）	教授 細谷 龍男	94
内科学（リウマチ・膠原病内科）	教授 山田 昭夫	100
内科学（循環器内科）	教授 望月 正武	102
内科学（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授 田嶋 尚子	108
内科学（血液・腫瘍内科）	教授 小林 正之	114
内科学（呼吸器内科）	助教授 田井 久量	119
総合診療部	教授 法橋 建	124
精神医学講座	教授 中山 和彦	129



小児科学講座	教授	衛藤義勝	133
皮膚科学講座	教授	中川秀国	138
放射線医学講座	教授	福田彦	143
外科学講座 (消化器外科)	教授	矢永勝彦	145
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	森川利昭	150
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	矢永勝彦	154
整形外科科学講座	教授	栗原敏	157
脳神経外科学講座	教授	阿部俊昭	162
形成外科学講座	教授	栗原邦弘	168
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	172
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	176
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	182
眼科学講座	教授	北原健二	186
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	192
麻酔科学講座	教授	上園晶一	197
リハビリテーション医学講座	教授	宮野佐年	201
救急医学講座	教授	小川武希	205
内視鏡科	教授	田尻久雄	208
感染制御科	教授	小野寺昭一	213
歯科	教授	田辺晴康	218
輸血部	教授	星順隆	221
病院病理部	教授	河上牧夫	223
総合医科学研究センター			227
DNA 医学研究所	所長	衛藤義勝	
遺伝子治療研究部	助教授	大橋十也	227
悪性腫瘍治療研究部	助教授	山田順子	231
分子遺伝学研究部	助教授	山田尚	234
分子免疫学研究部	助教授	斎藤三郎	236
分子細胞生物学研究部	助教授	馬目佳信	237
分子神経生物学研究部・器官発生研究室	講師	岡部正隆	241
神経科学研究部・神経病理学研究室	講師	福田隆浩	243
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	245
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	248
臨床医学研究所	教授	藤瀬清隆	252
医用エンジニアリング研究室	教授	古幡博	255
薬物治療学研究室	教授	景山茂	259
DDS 研究所	教授	水島裕	261
臨床研究開発室	助教授	浦島充佳	263
実験動物研究施設	施設長	大川清	267
アイソトープ実験研究施設	施設長	福田国彦	270
研究室			272
体力医学研究室	教授	宮野佐年	272
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	274
スポーツ医学研究室	教授	宮野佐年	276
健康医学センター	センター長	和田高士	280
医学科国領校			283
<看護学科>			288
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	高津光洋	297
学外共同研究			298
あとがき	編集委員長	清水英佑	300
索引			301

# 学 事 報 告

## 医 学 科

教学委員長 川 村 将 弘

### 1. 本学の沿革

明治14年5月1日、高木兼寛先生が京橋区鎗屋町11番地に成医会講習所を開設し西欧の医学を教授した。これが本学のはじまりである。

その後、東京慈恵医院医学校、東京慈恵医院医学専門学校を経て、大正10年10月、東京慈恵会医科大学となった。

昭和26年3月、私立学校法が施行され、法人名を学校法人慈恵大学に改め、昭和27年4月より新制の東京慈恵会医科大学となった。

昭和31年4月、大学院医学研究科博士課程が設置された。昭和35年4月には医学進学課程が設置され、調布市国領の校舎で進学課程の教育が始まった。

平成3年7月1日より学校教育法、大学設置基準等が改正された。医学部の進学課程と専門課程が廃止されたこと、卒業時に与えられていた学士の称号が、学士の学位として位置づけられたことなどが大きな改正点である。

これに伴い、本学においても進学課程、専門課程という名称は廃止され、6年一貫教育となった。

また、卒業生に贈られていた学士の称号は、学士(医学)の学位として卒業証書・学位記をもって授与されることになった。

平成8年度にはカリキュラムの改訂が行われ、講座の枠にとらわれない統合型カリキュラムが導入された。新カリキュラムでは、講義に加えて少人数教育が多く取り入れられ、新しいコース・ユニットが新設された。また、研究室配属など医学研究者としての能力の涵養にも配慮されている。

平成11年度からは客観的臨床能力試験(OSCE)が導入され、より高い臨床能力の養成を目指している。

平成15年度には、文部科学省が新たに設けた「特色ある大学教育支援プログラム」に本学の「医療者育成のための学習評価システム」が選定された。また、平成17年度にも「多くの職種が参加する医療者教育 Inter-professional Education」が採択された。

これは、全国の医学部および医科大学で特色ある大学教育支援プログラムに2回採択されているのは本学だけで、本学の教育がわが国の医学教育をリードするものとして高く評価されたものである。

### 2. 歴代校長ならびに学長

歴代校長ならびに学長は次のとおりである。

初代校長	高木 兼寛	明治14年5月就任
第二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉英五郎	
第二代学長	高木 喜寛	
第三代学長	永山 武美	
第四代学長	寺田 正中	
第五代学長	矢崎 芳夫	
第六代学長	樋口 一成	
第七代学長	名取 禮二	
第八代学長	阿部 正和	
第九代学長	岡村 哲夫	
第十代学長	栗原 敏	平成13年1月就任

### 3. 卒業生

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、「橋本 典生」以下107名、うち男子88名、女子19名である。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は12,346名となった。

### 4. 教職員ならびに学生数

平成18年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,154名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	31名
教授	94名
客員教授	94名
助教授	184名
講師	460名
助手	1,022名
専攻生	19名
医員	250名

一般職員数は4,016名である。

平成 18 年 2 月 1 日現在の学生数は、大学院生 115 名、医学科学学生 640 名である。

## 5. 教授・助教授委嘱

平成 17 年度における現在までの教授、助教授の委嘱は次のとおりである。

### 講座担当教授

田尻 久雄	内科学	平成 17 年 5 月 1 日付
小川 武希	救急医学	平成 17 年 5 月 1 日付
上園 晶一	麻酔科学	平成 17 年 5 月 1 日付
森川 利昭	外科学	平成 17 年 7 月 1 日付
小原 平	外国語	平成 18 年 2 月 1 日付

### 教授

加藤 總夫	総合医科学研究センター	平成 17 年 7 月 1 日付
森田紀代造	心臓外科学	平成 17 年 10 月 1 日付

### 客員教授

豊田 茂	小児科学	平成 17 年 8 月 1 日付
城 宏輔	小児科学	平成 17 年 8 月 1 日付
竹内 敏雄	小児科学	平成 17 年 8 月 1 日付

### 特任教授

谷内 修	医療保険指導室	平成 17 年 8 月 1 日付
(特任期間：平成 17 年 11 月 1 日～平成 20 年 10 月 31 日)		
小林 進	総合医科学研究センター	平成 17 年 11 月 1 日付
(特任期間：平成 17 年 11 月 1 日～平成 20 年 10 月 31 日)		

檜垣 恵	総合医科学研究センター	平成 18 年 1 月 1 日付
(特任期間：平成 18 年 1 月 1 日～平成 18 年 12 月 31 日)		

### 助教授

保科 定頼	臨床検査医学	平成 17 年 4 月 1 日付
池脇 克則	内科学	平成 17 年 4 月 1 日付

徳留 悟朗	内科学	平成 17 年 5 月 1 日付
宮本 幸夫	放射線医学	平成 17 年 5 月 1 日付
磯西 成治	産婦人科学	平成 17 年 5 月 1 日付
相羽 恵介	臨床腫瘍部	平成 17 年 5 月 1 日付
重松 隆	内科学	平成 17 年 6 月 1 日付
蔵田 英明	内科学	平成 17 年 6 月 1 日付
海渡 健	臨床検査医学	平成 17 年 7 月 1 日付
郡司 久人	眼科学	平成 17 年 7 月 1 日付
二ノ宮邦稔	形成外科学	平成 17 年 8 月 1 日付
太田 眞	臨床検査医学	平成 17 年 11 月 1 日付
浦島 充佳	総合医科学研究センター	平成 17 年 11 月 1 日付
松島 雅人	内科学	平成 17 年 11 月 1 日付
谷口 正幸	内科学	平成 17 年 11 月 1 日付
宮田 久嗣	精神医学	平成 17 年 11 月 1 日付
石地 尚興	皮膚科学	平成 17 年 11 月 1 日付
春名 眞一	耳鼻咽喉科学	平成 17 年 11 月 1 日付
瀧浪 將典	麻酔科学	平成 17 年 12 月 1 日付
井上 大輔	大学直属・臨床腫瘍部	平成 17 年 12 月 1 日付
前田 俊彦	内科学	平成 18 年 2 月 1 日付

### 助教授 (但し派遣中)

左合 治彦	産婦人科学	平成 17 年 4 月 1 日付
村井 繁廣	形成外科学	平成 17 年 5 月 1 日付
西村 浩	精神医学	平成 17 年 6 月 1 日付
小野寺達之	内科学	平成 17 年 11 月 1 日付



大石 勉 小児科学

平成 17 年 11 月 1 日付

栗原 まな 小児科学

平成 18 年 2 月 1 日付

なお、平成 17 年 3 月 31 日付で定年により退職された柴 孝也教授に客員教授の称号が贈られた（日本化学療法学会理事長就任期間中）。

## 6. 慈大賞・同窓会賞・父兄会賞

慈大賞は 6 年間の成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに 62 名に授与され、本年度は「橋本典生」に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「谷山大輔」に授与された。また、平成 15 年度から成績優秀者に対し父兄会賞が設けられ「若林 太一」に授与された。

## 7. 大学院修了者

平成 17 年 3 月～平成 18 年 2 月までの大学院修了者は 11 名で、大学院設置以来現在までの修了者は 780 名である。

## 8. 学位受領者

平成 17 年 3 月～平成 18 年 2 月までの学位受領者

は大学院修了者を含め 44 名で、本学において現在までに医学博士、または博士（医学）の学位を授与された総数は 6,201 名である。

## 9. 解剖体数

平成 18 年 10 月 28 日、第 101 回解剖諸霊位供養法会が増上寺において執り行われた。前回の供養法会から 1 年間の解剖体数は、病理解剖 152 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 214 体、学生教育の教材としての系統解剖 48 体、計 414 体である。現在までの本学取扱い解剖体数は 30,483 体である。

## 10. 附属病院

大正 11 年 2 月 1 日、東京病院が本学の附属病院となった。その後、昭和 21 年 7 月に青戸病院が葛飾区青戸に開設され、翌 22 年 4 月には東京慈恵会医院が本学の附属病院として貸与された。昭和 27 年 1 月に狛江市に第三病院が開設され、昭和 62 年 4 月には千葉県柏市に柏病院が開設された。

附属病院の病床数は、本院：1,075 床、青戸病院：390 床、第三病院：638 床、柏病院：640 床、合計 2,743 床である。

大学附属病院の初代院長は高木喜寛教授、現在の附属病院長は森山 寛教授である。

# 看護学科

教学委員長 深谷 智恵子

## 1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵における看護教育の流れの中、平成3年12月20日、当時の文部省より医学部看護学科として設置が認可された。平成4年4月に1期生が入学して以来、本年度は開設14年目となり、11期生が卒業するに至った。

平成15年度にはカリキュラム改訂を行ない、在宅看護学を新設し、平成16年度より在宅看護学領域を増設した。

## 2. 学科長

初代学科長 吉武香代子 平成4年1月就任  
第2代学科長 斎藤 禮子 平成9年4月就任  
第3代学科長 栗原 敏 平成13年4月就任

## 3. 卒業者

卒業に必要な単位を修得し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子30名、男子1名の合計31名である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業者総数は、341名である。

## 4. 教員並びに学生数

平成18年3月1日現在の教員数は28名で、その

内訳は次のとおりである。

教授 7名  
助教授 6名  
講師 5名  
助手 10名

平成18年3月1日現在の看護学科学生数は、全年で133名である。

## 5. 教授、助教授任命

平成17年度における教授、助教授の委嘱は次のとおりである。

教授任命

池邊 敏子 精神看護学

平成17年10月1日付

助教授任命

島田 美喜 地域看護学

平成17年4月1日付

## 6. 賞状の授与

慈大賞は成績最優秀学生に授与される賞で、平成17年度は「室星 玲菜」に授与された。

また、同窓会賞は成績優秀学生に授与される賞で、「青木 友美」に授与された。

# カリキュラムの変遷と現状

## 医学科西新橋校

教学委員長 川村 将弘

### 1. 教学委員会

医学科教学委員会は国領校選出委員2名および西新橋校選出委員15名、それにオブザーバー1名の計18名で運営された。委員会は毎月2回定例とし年度末の進級判定では臨時の委員会も開催した。各教学委員の役割分担は以下の通りである。

医学科教学委員会：川村将弘(教学委員長)、大川清(副教学委員長、教育施設委員長)、寺坂 治(副教学委員長)、羽野 寛(学生部長、学生担当委員長)、高橋知義(副学生部長、学生担当副委員長、1学年担当)、高津光洋(3学年担当)、馬詰良樹(教育予算担当)、渡辺直照(臨床基礎医学II総合試験委員長)、木村直史(カリキュラム委員長)、松藤千弥(2学年担当)、望月正武(試験委員長、臨床医学総合試験II・III委員長)、プライマリーケア・産業医実習運営委員長)、田嶋尚子(4学年担当、臨床実習教育委員長、4年次OSCE委員長)、阿部俊昭(カリキュラム自己点検・評価委員長)、中山和彦(学生相談室委員長)、福田国彦(学生保健指導委員長、選択実習運営委員長)、田尻久雄(5学年担当)、橋本和弘(6学年担当)、福島 統(オブザーバー)

### 2. 平成16年度医学科の進級、卒業者

1年：進級	97人	留年	3人	
2年： "	103人	"	1人	休学 2人
3年： "	99人	"	7人	
4年： "	118人	"	1人	
5年： "	107人	"	1人	休学 1人
6年：卒業	93人	"	0人	

本人および保証人連名で退学願が提出され受理された者なし、以上の結果、平成17年度の学生数は1年-103人、2年-100人、3年-110人、4年-100人、5年-120人、6年-107人、合計640人

### 3. カリキュラムの改訂と経過

カリキュラムおよび評価は継続的に改善と調整が図られている。平成17年度は6年次に開講していた

社会医学IIを4年次に移行した。なお、経過措置として18年度までの2年間は6年次でも開講する。カリキュラムのコースは医学総論I~VI、総合教育、外国語I~IV、生命基礎科学、基礎医科学I、基礎医科学II、臨床疫学I~IV、臨床基礎医学I~II、社会医学I~II、研究室配属、臨床医学I~III、選択実習で構成されている。客観的臨床能力試験(OSCE)は4年次OSCE(診断学)および5年次OSCE(臨床実習)が実施された。また共用試験が正式実施となり共用試験システムCBTおよび前述の4年次OSCEが実施された。

### 4. 教学委員と学生会委員との懇談会

例年同様に年2回開催された。第1回は平成17年7月5日(火)、第2回は平成17年11月29日(火)に開催された。学生会からの主な報告は平成17年度活動報告、会計報告、予算案、第46回京都府立医科大学定期戦成績(7勝13敗)、第48回東日本医科学学生総合体育大会成績、慈恵祭の準備・報告、学生のアンケート調査結果等であった。また、教学委員と学生会委員との間でカリキュラム、総合試験、講義、実習等についての意見交換があった。

### 5. Faculty Development

第30回~第32回が開催された。開催日および修了証を授与された参加者は以下の通りである。

第30回 Faculty Development

日 時：平成17年6月25日(土)

場 所：西新橋校

テーマ：試験問題作成

修了証受領者(38名)

太城康良、大井 聡、大野哲生、青木勝彦、村井法之、池田恵一、濱田智美、鎌田美乃里、関啓子、鈴木勇司、石渡賢治、熊谷正広、保科定頼、田尻久雄、高木一郎、松井和隆、横田太持、佐々木敬、土橋史明、小川和彦、児島章、増岡秀一、小野和哉、石黒大輔、斎藤義弘、荻 成行、高橋直人、三森教雄、保谷芳



行, 河野修三, 増井文昭, 池内 聡, 新美茂樹, 中野 匡, 上園晶一, 藤原千江子, 今津博雄, 野村浩一

#### 第31回 Faculty Development

日 時: 平成17年8月21日(日)

場 所: 西新橋校

テーマ: 指導医ワークショップ

修了証受領者(家庭医実習指導医13名)

#### 第32回 Faculty Development

日 時: 平成17年12月10日(土)

場 所: 西新橋校

テーマ: OSCE 評価者トレーニング

修了証受領者(49名)

田尻久雄, 西野博一, 鳥居 明, 根岸道子, 小井戸薫雄, 高橋宏樹, 岡 尚省, 小澤律子, 佐藤浩則, 豊田千純子, 松井和隆, 宮崎陽一, 山本裕康, 阪本要一, 坂本敬子, 荏原 太, 根本昌実, 浅井 治, 矢野真吾, 谷口郁夫, 川井 真, 栗須 崇, 岡崎史子, 上原良樹, 武田 聡, 小野寺玲利, 佐藤哲夫, 望月太一, 吉田 博, 平本 淳, 河原秀次郎, 小川匡市, 藤田哲二, 二村浩史, 小野和哉, 宮田久嗣, 菅巖, 宮脇剛司, 坂本吉正, 長堀隆一, 太田史一, 吉川 衛, 齋藤孝夫, 上園晶一, 古田 希, 上出良一, 松本孝嗣, 海渡 健, 松浦知和

## 6. 病院実習

夏季休暇を利用して病院実習に参加した学生数は以下の通りである。

	5年	6年	合計
病院実習	73	30	103

## 7. 医師国家試験

第100回医師国家試験は平成18年2月18日(土)～20日(月)の3日間に渡り実施され, 結果が3月29日(水)に発表された。

本学からの受験者数は115人であり, 合格者111人, 合格率96.5%であった。全国平均合格率は90.0%であり, 本学の合格率は全国9位, 私立4位であった。新卒者については107人中合格者106人, 合格率99.1%(全国平均93.9%), 既卒者については受験者8人中合格者5人, 合格率62.5%(全国平均57.3%)であった。

## 8. 退任記念パーティー

退任となる教授の記念パーティーが平成18年1月31日(火)午後5時00分より高木2号館のカフェテリア・リーベにおいて開催された。退任される谷藤泰正教授, 平井勝也教授, 小林正之教授, 村上義和教授を多くの教職員および同窓, 学生が囲み盛大であった。

## 9. その他の報告事項

### 1) 新入生オリエンテーション

平成17年4月8日(金)・9日(土)の両日, 新1年生を対象にオリエンテーションが行われた。初日は学生生活をテーマに小論文を提出, 自己紹介, グループ討論を行った。2日目はカリキュラムの説明, 施設利用の説明等が行われた。

### 2) 医学科説明会

平成18年度入学試験のための医学科大学説明会は平成17年8月6日(土)午後1時から中央講堂で開催された。受験生, 父兄, 進学指導担当教員等約300名の参加があり満員の盛況となった。また大学1号館の講堂および実習室等の施設見学が行われた。

### 3) 学祖の墓参ならびに学長, 教学委員と学生の懇親会

学長, 教学委員, 学生代表が平成17年10月8日(土)に学祖高木兼寛先生の墓参をした。また学祖を偲んで千代田区の如水会館で懇親会を開催した。

### 4) 共用試験システム

「臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システム」は当年度から本格実施となった。4年次OSCEは平成18年1月14日(土)に実施された。CBTは平成18年2月3日(金)に西新橋校4階講堂で実施することができ, 受験者数100名, 欠席者なしであった。

### 5) 4大学学生教育交流会

現在年2回の頻度で開催が続けられている。カリキュラム全般および臨床実習, 卒業試験, 医師国家試験, 共用試験等に関する話題を中心に継続的な交流が図られている。特に, 平成18年から本格実施の共用試験への対応に関して意見交換があった。平成17年度の開催日および当番校は以下の通りであった。

第14回平成17年 5月13日(金) 東京医科大学

第15回平成17年11月 4日(金) 東邦大学

# 医学科国領校

副教学委員長 寺 坂 治

## 1. 教学

6年一貫教育に基づいて、国領校教育を1年間とした新カリキュラムが開始され4年目を迎えた。

国領校教員が主に担当するコースは、1年次：コース総合教育、生命基礎科学、外国語 I、医学総論 I、臨床疫学 I、2年次：コース外国語 II、3年次：コース外国語 III、4年次：コース外国語 IV の4学年8コースである。コース総合教育、外国語 I～IV はスモールグループによる演習科目を中心に、その他のコースは実習、演習、講義を有機的に連携させた科目として実施した。

また、平成12年度より実施された学生生活アドバイザー制度は今年度も継続され、1年生を主に国領校・第三病院の教員が担当した。

## 2. 入学式およびオリエンテーション

平成17年度入学式は4月7日(木)に举行され、100名の新入生を迎え、1年生103名が国領校に在籍した。1年生オリエンテーションを4月8日(金)、9日(土)の両日に実施し、オリエンテーション終了後、学生会主催のクラブ紹介が行われた。

また、今年度から新入生を対象に防災(狛江消防署)・防犯(調布市警察署)の講演会を開催した。

## 3. 教学関係委員会

教学委員会；寺坂 治(副委員長)・高橋知義(副学生部長)、カリキュラム委員会；佐藤幸一(副委員長)・小原 平・野呂幾久子、学生担当委員会；高橋知義(副委員長)・野呂幾久子、学生相談室委員会；高橋知義、教育施設委員会；寺坂 治、学生保健指導委員会；田井久量(副委員長)・川本進也・中村敬・福田 安、図書館国領分館運営委員会；鈴木咲之・橋元親夫・藤井哲郎・加園克巳、教育研究助成委員会；村上義和、遺伝子組換えDNA実験安全対策委員会；村上義和、国領キャンパス防火防災委員；橋元親夫(委員長)・平塚理恵・藤井哲郎・上野絵里加・栗山敦子・河村稔明・深沢博臣

## 4. 教員の異動

教授委嘱；(外国語教室英語研究室)

小原 平助教授(平成18年2月1日付)

新任；中野裕二(政治学)・竹田 賢(経済学)・兵藤宗吉(心理学)・富士原紀絵(教育学)・ジョナサン R. マック(英語)・W. ドゥルー(英語)・柿崎有美(仏語)

以上講師(非常勤)(平成17年4月1日付)

行田敦子(生物)・宇月原貴光(化学)・星野晶夫(物理)・田中謙弥(物理)・渡邊勇介(物理)

以上助手(非常勤)(平成17年4月1日付)

退任；村上義和教授(法学研究室)

(定年：平成18年3月31日付)

清水浩一(社会保障学)・浦田早苗(現代社会学)・竹田 賢(経済学)・小坂國繼(哲学)・兵藤宗吉(心理学)・大田信良(欧米文学)

以上講師(非常勤)(平成18年3月31日付)

S.D. プロパー(英語)

以上講師(非常勤)(平成17年11月30日付)

的場史朗(物理)

以上助手(非常勤)(平成18年3月31日付)

## 5. その他

外国語教室の教授が不在のため、村上義和教授が兼任することとなった。

本年度の教授会議出席者は、村上義和(人間科学教室・外国語教室)、寺坂 治(自然科学教室)教授である。

学生の健康管理として、1年生103名を対象に、学生健康診断(受診率98%)・ツベルクリン反応検査(新入生100名を対象：受診率100%、陽性90名、陰性10名)を実施した。なお、ツベルクリン反応で陰性であった学生の内、ワクチン接種に同意した学生10名に、BCGワクチンを接種した。

行事として、父兄会春季総会(6月4日)、慈恵祭(11月5日～6日)が国領キャンパスにおいて開催された。

なお、人間科学教室(法学研究室)村上義和教授の最終講義(演題：私とイタリア法研究)を1月14

日（土）に開催した。当日は国領校・看護学科なら  
びに西新橋校の学生，教員が多数出席し最後の講義

を拝聴した。講義終了後引き続き，ベラ食堂で退任  
記念パーティーが開催された。



## 平成 17 年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論
2. コース責任者：川村将弘 教学委員長
3. コースの教育活動：医学総論では従来のカリキュラムで十分に対応できなかった introduction to clinical medicine, problem solving, medical

humanities, communication skills, team working などの統合的な内容のテーマを扱っている。コースは 6 学年にわたり講義、演習、実習、ロールプレイ、学生発表、学外実習で組まれている。開講ユニットとユニット責任者を下記に示す。

開講学年	ユニット名	ユニット責任者
1 年次	新入生オリエンテーション	川 村 将 弘
	Early Clinical Exposure(救急蘇生実習, 上級生との交流プログラムを含む)	坂 井 春 男
	病院見学実習	
	医学総論 I 演習	木 村 直 史
	福祉体験実習	木 村 直 史
	医学総論 I 演習－医史学	木 村 直 史
2 年次	医学総論 II 演習	木 村 直 史
	重度心身障害・難病医療体験実習	木 村 直 史
3 年次	医学総論 III 演習－グループスタディー	木 村 直 史
	在宅ケア実習	福 島 統
4 年次	医学総論 IV 演習－患者・医師関係と面接	伊 坪 真理子 川 村 哲 也
	病院業務実習	細 谷 龍 男 小 路 美 喜 子
4・5・6 年次	プライマリケア・産業医実習	望 月 正 武

コース医学総論には、前臨床実習教育での態度教育としての ECE、病院見学実習、福祉体験実習、重度心身障害・難病医療体験実習、在宅ケア実習、病院業務実習、コミュニケーション教育、医療倫理教育および課題探索・問題解決トレーニングとしての医学総論演習が組まれている。

4. コースの教育の点検・評価：ECE、病院見学実習については、医学科教学・カリキュラムニュース No. 93 (2005 年 7 月)、福祉体験実習は同 No. 94 (2006 年 1 月)、在宅ケア実習は同 No. 97 (2006 年 3 月)、病院業務実習は同 No. 95 (2006 年 2 月) に教育内容、学生のレポート、および学生からのアンケートと教育施設からのアンケートの結果を載せ公表している。体験学習では毎年、アンケートの結果を分析し、問題点を抽出し改善を図っている。

平成 14 年度カリキュラムより、1 年次の医学総論 I 演習が大幅に改訂され、医の倫理を中心に少人数教育が開始された。今後、一層力を入れる必要がある。平成 14 年度 1 年次からのカリキュラム改訂を期に、従来から問題のあった 1 年次から 4 年次への段階的コミュニケーション教育、問題解決能力学習、医療倫理教育を計画していく必要がある。

1. コース名：総合教育
2. コース責任者：村上義和
3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育は「数学」、「日本語教育」、「人文科学」、「社

会科学]、「教養ゼミ」の5ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要:

総合教育「数学」2単位必修:線形代数,微分積分

「日本語教育」2単位必修

「人文科学」2単位選択必修:哲学,倫理学,日本史,西欧史,欧米文学,心理学,比較文化学,教育学

「社会科学」2単位選択必修:政治学,法学,経済学,社会学,社会保障学,社会福祉学,現代社会論

「教養ゼミ」1単位選択:現代物理学へ,相対性理論入門,微分方程式,コンピュータ応用ゼミ,コマを作って生命を考える,運動学演習

4. コースの教育活動の点検・評価:本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ,本コースおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること,またユニット人文科学および社会科学は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから,一律の点検・評価は困難であり,きめの細かい方策が求められる。今後とも,学生の関心,理解度に応じて一般目標に適合した教育効果を上げるべく,教育方法や小人数制など教育システムの改善を図ることが必要である。

1. コース名:外国語 I, II, III, IV

2. コース責任者:小原 平

3. コースの教育活動の概要:コース外国語 I, II, IIIの一般的意義は,将来の医学研究の道具として役立つ語学力と,より深い異文化理解に向けた態度の育成にある。外国語 Iは,「一般英語 I」と「初修外国語」の2つのユニットによって構成されていて,それぞれ4単位の必修科目である。一般英語 Iは少人数クラス,さらに後期からは TOEFL の模擬試験を含む前期の総合成績に基づいて能力別クラス編成となる演習科目で,日本人講師とネイティブスピーカーの講師が交互に授業を行う。看護学科の1年生との共修科目であり,英語の4技能を総合的に伸ばし,積極的なコミュニケーションへの意欲を高めることを目指す。初修外国語はドイツ語,フランス語の選択制をとる演習科目で,基礎的な運用能力を身につけ,その外国語の学習を通して新たな世界観的認識の確立を目指す。語学という性質上,ともに形成評価が授業の中で随時行われ,それらの結果を総合評価にも反映させられるようにしている。

外国語 II は,「一般英語 II」のユニットによって構

成される4単位の必修科目である。一般英語 I の目標に加えて,医学という専門的な分野における様々な状況で英語を使用する際に基礎となる知識と技能を養うことを目指し,演習場所も,国領校から西新橋校へ移動する。

外国語 III は,「医学実用英語 I」と「医学英語専門文献抄読 I」の2つのユニットによって構成される2単位の必修科目である。前者は英語研究室の教員が,後者は医学の基礎系,臨床系の教員が担当し,より専門的な分野で扱う英語の知識,技能の習得を目指す。

外国語 IV は,「医学実用英語 II」のユニットからなる1単位の必修科目である。半分以上の講義を英語で行い,医学英語の専門用語を半期で習得することを目指す。

4. コースの教育活動の点検・評価:英語 I は,昨年同様,分かりやすく客観的な絶対評価を目指した。少人数クラスは,能力別編成もすっかり定着した感がある。専任教員は,昨年同様最も下のレベルのクラスを担当したが,全学的な英語力のレベルアップのためには,これらの学生の苦手意識をなくすことがどうしても必要なので,今後も引き続きこの方針を続けていくことが必要である。

初修外国語は,単位削減の結果,従来のような実践的道具的価値の追求が難しくなっていることは認めざるをえない。また一般英語 I と同じように,非常勤教員の占める割合が多い現状にあって,必ずしもきめの細かい指導に好適な環境とは言いがたい。しかし運用能力に秀でたスタッフの協力のもと,母語たる日本語,わが国における共通外国語と比べてよい英語とは,根本的に異なる構造をもつ言語を学習することを通じ,学生の言語意識・知的倫理的能力の開発に多少の寄与を果したと考える。

外国語 II は,内容もすっかり落ち着いてきた。本年度も下位の成績の学生の英語を聞く力が増加したことは,大いに評価すべきことである。一貫教育の利点を生かして,専門分野との橋渡しをどう達成していくかが重要なポイントとなる点は,変わりがない。

外国語 III は,より専門的な分野での英語の使用に慣れるための準備教育である。徹底した少人数をめざすため,オーガナイズには相当の工夫と労力が必要であるが,何とか改良を重ねながら,今後も続けていきたいと考えている。

最後に外国語 IV は,これまでこの学年に半期のコースとして行われてきている医学専門用語の習得を目指す演習であるが,2005年度から,小原,岡

崎の両名が交互に学生を担当することと、より詳しく分かりやすい説明をつけたハンドアウトを提供することで、昨年度よりも著しい学生の成績の向上がみられた。

1. コース名：生命基礎科学
2. コース責任者：寺坂 治
3. コースの教育活動概要：本コースは物理学、化学、生物学の自然科学系3分野の統合によるものであり、1学年を対象としている。コースの目的は、生命を理解する上での自然科学的知識の基盤を構築し、医学における準備教育としての役割を果たすことである。

自然科学入門演習(物理系、化学系、生物系のうちの1単位)、生命の物理学(2単位)、生体分子の化学(2単位)、細胞の生物学(2単位)、生命基礎科学実習(物理系、化学系、生物系の6単位)の5ユニット、13単位から成り立っている。

自然科学入門演習は本学入試における非受験科目に対する補講的役割を果たす。生命の物理学、生体分子の化学、細胞の生物学では独自の専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医学との連携をはかる。また、生命基礎科学実習では、自然科学的研究態度、技法の体得を目的とし、大きな単位数を設定している。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースは自然科学教室3研究室の全教員、講座教員および非常勤助手が担当している。本年もまた毎月1回、非常勤助手を除くこれらの教員による連絡会議を開催し、カリキュラム上の意思の疎通、問題点の抽出と解決への努力、学生による授業評価への反省を行ってきた。

自然科学入門演習では、それ自身の単位習得が最終目標ではなく、大学本来の授業である他ユニットの理解のためにあることを学生によく理解させる必要がある。また、それに向けた教員自身による一層の創意・工夫が求められる。

生命基礎科学実習では「DNA・RNAの単離とスペクトル分析」を化学系と生物系の連携実習として、また「光電比色計の理論と応用」を化学系と物理系の連携実習として行い、本年もまた好結果を得ている。

講義・実習等における学生の出席率、学習態度は、おおむね良好であった。

1. コース名：臨床疫学
2. コース責任者：田嶋尚子
3. コースの教育活動の概要：コースの内容(ユ

ニット名)は、1年生：コンピュータ演習・コンピュータ演習アドバンス、2年生：医学統計学I演習、3年生：医学統計学II演習、4年生：EBMであり、4学年にわたり連続して実施される。

本コースの目的は、情報教育の基礎を習得した上で、将来、根拠に基づく医療(Evidence-Based Medicine)を実施できるようになるために、基本医学統計学の知識を身につけ、深めることである。

この目的のために、1年生から3年生前半で基本医学統計学の知識とEBMの遂行に必要なコンピュータサイエンスを学習した。3年生後半には、現代社会で効率よく必要な医療情報を得ることができるように、ネット上に開設されたスーパーコースを用いた演習を行った。1年生は90分×13回×2クラス、90分×12回、2年生は90分×12回、3年生は180分×8回である。

4年生は、一般目標(GIO)を、1. EBM(Evidence-Based Medicine)の考え方とプロセスを理解する。2. EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する。3. 将来科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解する、の3項目とした。その行動目標(SBO)は、3主題に関連するバイアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とし、90分×15回の演習を行った。

4. コース教育活動の点検・評価：1年生のコンピュータ演習では、Windowsの基本操作と、Word, Excel, PowerPointの使い方、メールの送受信を全ての学生がマスターした。EBMの実践には統計学の基本的知識が不可欠である。しかし、全課程終了時点で統計パッケージSASやSTATA等を十分習得しえたのは全学生のうち7~8割程度で、授業が難しいと評価する学生が多かった。特に演習に入る前の基礎的事項に関する講義の必要性が感じられた。学生は年々インターネット上のスーパーコースを一つ選択して自ら問題解決を試みる演習に馴染んできているが、英文の情報を集めることが不十分であった。学生の英語力や医学英語の実力の向上は必須である。インターネット、プレゼンテーションなどに関する学生の学習態度は、前年度に引き続いて良好であった。

1. コース名：基礎医科学I
2. コース責任者：馬詰良樹
3. コースの教育活動内容：第2学年前期に以下のユニットで行った。

自然と生命の理(2単位)、分子から生命へ(2単位)、細胞から固体へ(2単位)、生体調節の仕組み(1



単位)、自然と生命の理演習(1単位)、分子から生命へ演習(1単位)、自然と生命の理実習(1単位)、分子から生命へ実習(1単位)、細胞から固体へ実習(2単位)が行われ、前期試験期間に統括評価がなされた。

4. コースの教育活動の点検・評価: 本コースは旧教養課程の物理、化学、生物と専門課程の生理、生化学、解剖の教員が第1学年と第2学年前期を合同して担当することで開始された。しかし平成15年度から第2学年前期に生理、生化学、解剖の教員が担当することとなった。学生は第1学年で自然科学の基礎を修得しているの、以前よりも専門的な到達目標を示した。

また、2学年前期に講義、演習と実習を集中させたので、ユニット内での柔軟なカリキュラム構成が可能となった。生物受験と物理受験の学生への個別演習や、チュートリアルなどの新しい試みがなされたが、円滑に実施され学年の修得度もほぼ満足できるものだった。

1. コース名: 基礎医科学 II

2. コース責任者: 川村将弘

3. コースの教育活動概要: コース基礎医科学 II は2年生を対象として、西新橋校において、平成17年9月12日から平成18年1月13日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている(括弧内はユニット責任者)。カリキュラムオリエンテーション(川村将弘)、生体と薬物(川村将弘)、血液・造血系(小林正之)、呼吸器系(木村直史)、消化・吸収系(橋本尚詞)、生殖器系(川村将弘)、感覚器系(馬詰良樹)、泌尿器系(堀 誠治)、神経系(河合良訓)、循環器系(木村直史)、内分泌系(川村将弘)、形態系実習(河合良訓)、サブユニット責任者; 河合良訓、石川 博、河合良訓)、機能系実習(堀 誠治、サブユニット責任者; 草刈洋一郎、堀 誠治)。このコースでは基礎医学分野の中の解剖学、生理学、薬理学を統合して、臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。また、これらの講義と関係がある実習を行い、知識の伝授だけではなく実習を通して、知識がどのようにして得られたかという過程も学んだ。評価は総合試験、実習評価、および口頭試験により行われた。総合試験は形態系実習の認知領域に関係する試験を含む900点満点で採点し、60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステーションに形態系および機能系教員各1名(計2名)を配置し、3ステーションの評価を形態系および機能系の知識を総合的に判定し、300点満

点で60%以上の得点をもって合格とした。形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価し、各ユニットは40%以上、形態系、機能系実習の合計として60%以上の得点をもって合格とした。

4. コースの教育活動の点検・評価: 基礎医科学 II のシラバスを作成して、学生、教員に配布した。このシラバスは年毎に改良が加えられ、学生から好評を得ている。総合試験問題と解答を公開しているので、毎年、得点率が上昇している。多肢選択問題を中心とした総合試験の評価が現状でよいか検討を行っている。平成13年度より出題を開始した複合的な長文問題は、問題解決能力を判定する上で有用であると思われる。今後も継続的に出題する予定である。

1. コース名: 臨床基礎医学 I

2. コース責任者: 羽野 寛

3. コースの教育活動概要: 本年は、昨年度臨床基礎医学 I と同 II に改組となって2年目である。今年度は大きな変更はなかった。臨床基礎医学 I は12のユニットからなり平成17年4月から平成18年2月の間に行われた。ユニットの内容は講義系が10、実習・演習系が2である。講義系として1. 病因・病態学総論、2. 炎症学、3. 腫瘍学、4. 代謝障害学、5. ヒトの時間生物学、6. 栄養科学、7. 創傷学、8. 行動科学、9. 中毒学、10. 放射線基礎医学、実習系は11. 症候学演習、12. 病理学総論実習である。このコースは解剖学、組織学、生理学、生化学などの人体の正常構造と機能を学ぶ基礎医学と患者、疾患を学ぶ臨床医学との間に位置しており、疾患に関連する基礎的事項を幅広く学習することを目的としている。具体的には病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾患に与える影響など、疾患理解の基礎となることが講義された。従来よりこのコースに属していたユニットには一般目標、行動目標に大きな変化はなかった。また昨年度より加わったユニットについては、栄養科学においては生物にとっての栄養の意味、栄養の欠乏ないしは過剰状態における病態が、放射線基礎医学においては、放射線の人体におよぼす影響(傷害)、画像診断の基礎などが、中毒学については幅広く中毒の定義、種類、症候、発現メカニズム、診断などが、それぞれ講義された。

学生に対しては、このコースの概要については4月のオリエンテーションで解説し、併せて講義に出ることの重要性を強調した。他にコース、ユニットの一般目標、行動目標、学習上の注意などは、CD-

ROMにて配布された。今年度も「臨床基礎医学Ⅰ学習ガイド」を作成し、学生の学習の便宜を計った。評価は例年と同じで講義系に関しては総合試験、口頭試験が行われ、実習に関してはそれぞれのユニットで行われた。

4. コースの点検・評価：本コースは旧カリキュラムにおける病理学総論が核となって作られたコースであり、基本病変のカテゴリーごとにユニットを置き、それぞれにおける病変の原因、発症メカニズム、形態および機能変化について学習することを目的としていた。そのため関連の複数の講座が協力してユニットを構成することになった。その目的はある程度達せられていると考えているが、焦点をぼかさないうえにも、更にユニットを整理する必要があると思われる。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅱ
2. コース責任者：堀 誠治

3. コースの教育活動概要：コース臨床基礎医学Ⅱは、感染・免疫に係わる事項を基礎から臨床まで一貫して教育することを目的としている。平成16年度より開設され、本年度は2年目に当たる。上記の目的を達成するために、本コースは、基礎微生物学、基礎免疫学から感染症学、臨床免疫学までを、公衆衛生的な内容を含めたかたちで学習できる様にユニットを以下のように構成している（括弧内はユニット責任者）。生体と微生物（益田昭吾教授）、感染と生体防御（渡辺直熙教授）、細菌・真菌と感染（堀誠治）、ウイルスと感染（近藤一博教授）、寄生虫と感染（渡辺直熙教授）、感染症総論（小野寺昭一教授）、臨床免疫学・膠原病（山田昭夫教授）。これらの講義ユニットを通じて、寄生虫学を含め微生物学の基礎から臨床へ、また、免疫学の基礎から臨床へと一貫して学習することを可能とした。

実習は、細菌学実習（ユニット責任者：益田昭吾教授）、ウイルス学実習（近藤一博教授）、寄生虫学実習（渡辺直熙教授）および免疫学実習（渡辺直熙教授）の各ユニットから構成されている。これら実習ユニットでは、講義で学習したことを実際に確認できるように配慮されている。また、これらの実習では、将来の感染症に対処するうえでの重要事項をも学習できるように組まれている。

感染・免疫チュートリアル（ユニット責任者：堀誠治）では、ペーパーペイシエントを用い、講義などで習得した知識を、できるだけ応用可能な形で身に付けさせるように努力している。

以上のように、コース臨床基礎医学Ⅱにより、臨

床実習、さらには臨床現場で役立つ知識と技能を修得可能としている。

コース臨床基礎医学Ⅱの評価は、総合試験と口答試験による総合的な評価と、実習評価とによりなされている。総合試験および口答試験は、後期の試験日程内で実施されている。

4. コースの教育活動の点検・評価：コース臨床基礎医学Ⅱでは、感染・免疫に関連する事柄を、基礎から臨床まで一貫して学ぶことになる。これが、このコースの特徴でもある。本年度は2年目にあたるが、講義ユニット、実習ユニットは、概ね目的に沿った教育が行われたと考えられる。各ユニットで講義された内容を統合する目的で設置されている“感染・免疫チュートリアル”であるが、本年度はあえて学生のグループ討論を時間内に設けることはしなかった。今後、チュートリアルの具体的進め方については、改善法を考える必要がある。本領域において、基礎となる事項はきちんと教育されることが重要である。さらに、感染・免疫関連領域では、グローバルに注目される問題が多く、また、変化の速い部分も含まれている。基本をおさえつつ、変化に対応する教育が必要であると考えている。

1. コース名：社会医学Ⅰ
2. コース責任者：清水英佑
3. コースの教育活動概要：オリエンテーションと講義5ユニットおよび演習2ユニットの合計8ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数は、①オリエンテーション(1)、②疫学(13)、③環境衛生(12)、④地域保健(4)、⑤保健統計(4)、⑥法医学(14)、⑦法医学演習(9h)、⑧環境保健医学演習(9h)である。疫学は13コマあり、この中には、成人保健、老人保健、学校保健等も含まれる。法医学は14コマあり、Thanatology、死の判定、血液型、窒息、子殺し、異常温度、親子鑑定等が含まれる。

演習は、法医学演習では、小グループ教育を中心とし、血液型判定実習、法医中毒学、法医病理学を行った。一方、環境保健医学演習は、学外見学実習として下水処理場と浄水場の見学、および水俣病に関するビデオを見た感想文の提出をさせた。さらに、学生5名以内でグループを作らせ、各グループ毎に衛生・公衆衛生的自由なテーマで研究させ報告書を作成した。社会医学の講義および演習内容は多岐にわたり、社会との密接な関係を有機的に結びつける努力を要する学問であり、学生各自にその自覚を強く要求した。

4. コースの教育活動点検・評価：各ユニット毎

に形式的に出席をとり、講義内容はシラバスおよびプリントを配布して補足した。出席は4月は比較的好かったが、以後徐々に減少し、その後は30～40%位であった。評価は夏休み明けに社会医学Ⅰ総合試験として行い、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し、合計でMCQ 100問(200点)と論述問題10問(200点)を出題し400点満点で評価した。平均点が60点未満の者には再試験を行った。演習は別に100点満点で評価した。これまで社会医学の中で行っていた感染症および中毒の講義は、他のコース・ユニットとの協調が図られた。すなわち、感染症については臨床基礎医学Ⅱのユニット「感染症総論」の中で3コマ、中毒は3年生の臨床基礎医学Ⅰ・ユニット「中毒」および4年生の臨床医学Ⅰ・ユニット「中毒」の中で各々6コマ講義を行なった。すでに4年生の基礎医学Ⅰでは、「創傷学」が法医学により9コマ行なわれている。学生の理解を深めるためにも、ユニット間の連携をとって行なうことが、より教育効果を上げるものと思われる。

環境保健医学の自由研究は6月～10月までの間に教員の指導の下で報告書をまとめたが、学生の自由な発想と調査能力、報告書のまとめ方など教育効果は十分に得られた。

#### 1. コース名：社会医学Ⅱ

#### 2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：講義7ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数は、① 産業保健 (9)、② 食品衛生 (3)、③ 社会福祉・社会保障・医療経済 (4)、④ 医療法規 (3)、⑤ 医療事故 (4)、⑥ 突然死 (3)、⑦ 死体検案 (3) である。

6年生のこの時期に社会医学の講義を行うことの意義は、臨床医学の知識があり卒業直後にすぐに役立つもの、応用の利くものをユニットの内容としている。従って、3年生のときに学んだ社会医学Ⅰと合わせて社会医学全体の講義が完結するものである。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に形式的に出席をとり、講義内容はプリントを配布して補足した。出席率は極めて悪く、ほぼ同じ顔ぶれで20人くらいのことが多かった。

評価は学年末に社会医学Ⅱ総合試験として、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し、合計でMCQ 100問(300点)と論述問題10問(200点)を出題し、500点満点で評価した。平均点が60点未満の者には再試験を行った。医師国家試験を間近に控えており、医師となって直接関係するユニット内容にもかかわらず、学生の認識が低いことからカリ

キュラムを4年生後期に早めることにした。従って、新・旧2つのカリキュラムが同時に進行した。

#### 1. コース名：研究室配属

#### 2. コース責任者：河合良訓

3. コースの教育活動概要：コース研究室配属は少人数を原則として、学生が自主的・主体的に学習態度と研究態度を培うことを目的としている。医学研究や教育が行われている現場に直接参加して指導者の指導のもとに主体的・主体的に研究教育の体験することにより、創造性を培うことがこのコースの教育研究目的である。

本コースは、大人数教育では体得することが困難な学習効果や学習行動を研究活動に自ら主体的に取り組むことにより、その成果を獲得することを行動目的にしている。またカリキュラム全体の中で特別な位置に占めるのでこれらの点も考慮して学生には自覚・努力することを期待する。

#### 4. コースの教育活動の点検・評価

評価：学生の評価はコース責任者が統括して合否判定で評価した。判定の根拠は、各研究テーマ別の直接の指導者による評価によった。その基準としては、1. 研究成果、2. 研究への積極的参画、3. 研究の態度、4. 出席状態など、である。以上のものを学生と指導者にあらかじめ周知し、コースを実行した。

点検：平成17年度は医学科3年生研究室配属のために多数の施設・講座および研究員の参加、協力を得た。平成17年度医学科3年生研究室配属成果報告書を作成し、その成果を広く学内および学生に閲覧可能とした。報告書はいろいろな項目について論文形式で記録されている。成果の一部は成医会などで発表され、学生の士気を高める効果があったと考えられる。今後このコースは多くの先生方のご協力によってさらに充実していくことが望まれるが、そのためには惰性に陥らないように、独自の発想で常に新しい構想を取り入れていくことが求められる。

#### 1. コース名：臨床医学Ⅰ

#### 2. コース責任者：望月正武

3. コースの教育活動概要：本コースの対象は医学科4年生であり、本コースの一般目標は“医師として必要な臨床医学の知識を身につけ、臨床医学における臨床技能の基礎を身につける”ことである。講義は、臓器・機能別に編成した「外科学入門」、「循環器」、「呼吸器」、「消化管」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「形成再建医学」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「救急医学(中

毒の治療)、「神経」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「小児医学」、「放射線医学」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」の21ユニットで行われた。昨年までの「免疫・膠原病」、「感染・寄生虫」のユニットは医学科3年生のコース「臨床基礎医学II」に移行し、「中毒」ユニットは「救急医学(中毒の治療)」に名称を変更した。実習・演習は「臨床医学演習(チュートリアル)」、「病理学各論実習」、「診断系実習」、「検査系実習」、「治療系実習」、「臨床実習入門」が行われた。平成17年12月より臨床実習前の「共用試験」が正式実施され、従来の客観的臨床能力試験(4年次OSCE)は共用試験医学系OSCEとして行われた。OSCE評価は本学教員、および昭和大学、北海道大学、東京医科歯科大学、横浜市立大学、日本医科大学からの外部評価者により行われた。本コースの総括的評価は、臨床医学総合試験Iおよび「共用試験」により行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価: 現在、本コースは十分に確立されていると思われるが、その担当が一部の教員に偏っている。将来に向けて、今後の担い手の育成が重要であると考えられる。また、本年度より「共用試験」が正式実施されたため、本コースのカリキュラムの詳細も検討していく必要があると考えられる。

1. コース名: 臨床医学II
2. コース責任者: 細谷龍男

3. コースの教育活動概要: 本コースの目標は学部1年から4年までに習得した基礎医学の知識、基本的な技能の上に立って、外来あるいは病棟において実際に患者に接することにより、将来、医師として働く基盤を作ることにある。各学生が、患者の持つ身体的問題のみならず、心理的、社会的問題も包括的に判断し、正しく適切な対応をすることが望まれる。患者に不快感を与えないためにも適切な身だしなみや態度が要求される。すなわち「医学から医療への意識改革」が必要となる。この変化への対応は学生にとっては容易ではなく、実際には臨床実習責任者や主治医からの助言が必要となる。そのため本コースでは、少人数教育を基本とし患者の主治医と連絡を取りやすいように配慮している。

実際には、学生を2~3人毎の36グループに分け、各グループは、本院、分院各診療科で1週あるいは2週間の実習を行った。なお、保健所実習、リハビリテーションセンター見学実習および救急車体験同乗実習も含まれている。実習開始に先だって4月1日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与が

行われた。また、各診療科における実習を効率よく、また適切に進めるために、各診療科の臨床実習責任者による臨床実習の心構えなど臨床実習オリエンテーションを行った。4月3日より学生は各診療科に配属され臨床実習を開始した。

4. コースの教育活動の点検・評価: 各科実習の点検・評価について9月9日、5年生と各診療科の臨床実習責任者を集め中間報告会を行った。

先ず、実習の評価についてであるが、基準は平成16年度から変更され、① 総合試験IIの成績が62.5%以上、② 5年時OSCEの合格、③ 各ユニットでの80%以上の出席、④ ユニット全体での評価が60%以上、⑤ 全てユニットで40%以上を保つことが進級には必須であることが、確認された。学生からは、実習の評価をフィードバックして欲しいとの要望があった。また、総合試験IIの問題数が少ないために成績のバラツキが大きくなり、合格点を確保するための学習の負担が大きくなるとの訴えがあった。これに対しては、問題数が少なくても広い範囲を学習して欲しいことと、OSCE導入のためのカリキュラム日程上、現行の試験内容になっていることが説明された。OSCEに関しては試験前に機器が使用できるように11月~12月に掲示をするが、学生が希望する再試験に関しては実施困難である旨の説明があった。

実習の内容については、カリキュラム上の問題でもあるが、内科では学生が実習出来ない診療科が生じてしまうことが提起された。現行の内科実習12週間では8診療科を全てローテーションをすることは不可能である。8診療科全科ローテーションをするためには各診療科での実習期間を短縮するか選択実習期間を短縮するという2つの対応が考えられるが、各診療科での実習期間がこれ以上短縮されることは適切とは思わない。本コースでは主治医と学生が接することも大きな特長と考えているからである。参加型実習の導入を進めるためには、主治医と学生が緊密な関係を築く必要があるため一つの診療科の実習期間は現行でも不足している印象がある。選択実習期間を短縮する希望も多くはなかった。

また、指導医からは学生からの能動的な働きかけも必要で、それにより良いコミュニケーションが確立できるとの意見が出た。自己チェックリストを利用して、学生各人が到達状況を自己診断し、指導医に指導を仰ぐことにより、実習の質の向上が期待できるのではないと思われる。また、本コース実習期間中に形成評価を行うことも必要かもしれない。学生からも実習評価のフィードバックに対しての要

望が出された。

1. コース名：臨床医学 III
2. コース責任者：阿部俊昭

3. コースの教育活動概要：本コースは、6年生選択実習後の8月末から11月初めにかけて行われる臨床医学についての講義、実習・演習から成っている。実習・演習としては、病理示説と症例演習(Case Study)があり、講義としては臨床各科から最終学年学生が履修するのに相応しい重要項目(薬物治療学を含む)を取り上げている。つまり6年間の最後のまとめとして開講している。症例演習(Case Study)は内科、外科、小児科などの各科目の枠を越え、それぞれの各論を統合する講義形態がとられ、問題解決能力の醸成が図られている。なお、全人的医療観点から救急医学もまとめて講義を行っている。

4. コースの教育活動の点検・評価：4年生における臨床系統講義を通し、臓器・機能別の知識を得て、5年生、6年生前期で臨床実習を行った段階で、全人的医療としての救急医学を受講することは意味があると考えられる。病理示説、症例演習(Case Study)では、症例をもとに問題解決型の学習を目指しているが、学生は医師国家試験、卒業試験が目前に迫っているためか、症例を基盤にした問題解決型学習の意義が十分には理解されていないと思われる。同様のことは、講義系でも問題にされている。6年生の段階では、学生一人ひとりの能力や要求に大きな相違があり、講堂における一斉授業の利点が活かされていない可能性がある。担当教員に対しても講義の目的が周知徹底されていない。結果として講義とくに臨床総合講義への出席率は芳しくなく、本年度から基本的に臨床総合講義を自主学習時間(講義担当者は一定時間一定場所に待機して、当該講義内容の質問を随時受ける)として、講義者がとくに望む場合のみ講義(麻酔蘇生医学、薬物治療学、運動器、眼)を実施することとした。

1. 選択実習
2. コース責任者：福田国彦

3. コースの教育活動概要：学生の自主性を伸ばさせるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase 3-4週とする「選択実習」を4月-7月間に4 phase (1-3 phase が4週、最後の4 phase のみ3週、合計15週)実施

するコースとして実施された。選択の対象となる科目は本学附属4病院の臨床・基礎各科ならびに研究部門であり、定員は原則として1 phase あたり上限3名と規定している。この他、国内においては厚生労働省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院、国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次12月に選択志望科の申請を受け付け、希望者が定員を上回る場合には抽選により配属を決定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり、当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請、審査、許可等の実務は「選択実習委員会」が担当しており、特に海外での実習については安全を重視した上で教育、指導を行っている。

この選択臨床実習は5年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので、クリニカルクラークシップに則り実施している。医行為も厚生労働省のガイドラインの水準 III まで一部踏み込んで実施している。また科目によっては同時期に病棟に配置される下級生である5年生に助言を与えるようにも指導している。評価は指導教員のコメントを添付した上で知識、技能、態度、レポートについて実施しており、総合評価が4段階評価で最下位の者を不合格としている。海外も含めて学外施設での実習に際しても学内と同様の評価を当該施設に依頼している。

4. コースの教育活動の点検・評価：学生は自ら選択した病院や科において実習を行うため、総じて好評である。しかし一方実習科に受け入れ人数制限があり、必ずしも希望科を選択できないこともある。また、実習科によって指導医の対応が異なるなどの指摘もあった。本年度の国内他施設における実習者は49名(41施設)、海外での実習者は13名(15施設)であった。平成16年度からの臨床研修必修化の影響を受けたためか国内外ともに他施設での実習希望者は増加している。国内他施設は大学附属病院、国公立病院、各種法人病院と多岐に渡るものの、診療科別にみると内科、外科、救命救急、総合診療科を希望する者が多かった。海外での選択実習は国際性の向上とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待しているので、より多くの学生が選択することを希望する。

# 看護学 科

学 科 長 栗 原 敏  
教学委員長 深 谷 智恵子

## 1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、新任および留任を含めて次のとおりである。

教学委員長：深谷智恵子

教学委員：芳賀佐和子

：櫻井美代子

：茅島 江子

：奥山 則子

学生部長：学生委員長 茅島 江子

学生委員：平尾真智子（学生保健指導）

：大石 杉乃（1年担当）

：佐藤 正子（2年担当）

：藤野 彰子（3年担当）

：島田 美喜（4年担当）

図書委員会：委員長 櫻井美代子

カリキュラム委員会：委員長 櫻井美代子

臨地実習委員会：委員長 藤野 彰子

大学自己点検・評価看護学科委員会

：委員長 櫻井美代子

広報委員会：委員長 奥山 則子

国際交流委員会：委員長 深谷智恵子

研究委員会：委員長 濱中 喜代

教室費・実習費（実習室含む）運用委員会

：委員長 濱中 喜代

看護学科修士課程設置準備委員会

：委員長 芳賀佐和子

## 2. 入学式およびオリエンテーション

平成17年度の入学式は、4月7日（木）西新橋校で、医学科と合同で行われ、14期生40名の女子が入学した。その後、国領キャンパスに移動して、父母へのオリエンテーションおよび新入生、教職員を交えた懇親会が行われた。

オリエンテーションは、「看護継続ゼミ」の一環として、4月7日（木）から15日（金）の7日間で実施し、そのうち11日（月）、12日（火）の2日間は、新1年生と在籍生、教員との交流ならびに新年度に向けての意欲の向上を目的に、埼玉県嵐山町の「国

立女性教育会館」において一泊研修を行った。また、15日（金）には、前期の講演会「今、世界に目を向けること 世界で一番いのちの短い国から」山本敏晴氏（宇宙船地球号事務局長）とシンポジウム「様々な分野で活躍する看護職者」矢島床子氏（助産師）、三輪和恵氏（保健師）、大村裕子氏（ストーマケア）、平元佐知子氏（養護教諭）が行われた。いずれも学生の感想には、これからの学びの動機づけになったという声が多かった。このようなオリエンテーションは7年目（看護継続ゼミとしては3年目）となるが、学生と教員双方で評価を行い、その結果を次年度の企画に反映させている。

## 3. 平成17年度カリキュラムの概要

平成15年度入学生より、新カリキュラムが導入され、平成17年度は、1～3年生が次の分類による新カリキュラムを履修し、4年生は旧カリキュラムの課程を履修した。

（看護基礎科学）

人間と生活：必修科目は、1年次に3科目7単位、2年次に5科目5単位、3年次に3科目3単位が開講され、それぞれ1年生39名、2年生34名、3年生31名が履修した。卒業までに8単位以上の履修が必要な選択科目は、1年次に18科目、2年次に15科目が開講され、1年生39名が5～7単位、2年生が4～6単位を履修した。

健康と環境：必修科目が1年次に2科目3単位、2年次に1科目1単位が開講された。

人間と健康：必修科目は、1年次3科目4単位、2年次11科目15単位、3年次1科目1単位が開講され、選択科目は、1年次3科目、3年次1科目が開講された。

（看護専門科学）

生活援助の基礎：必修科目が1年次4科目6単位、2年次3科目4単位、3年次1科目1単位が開講された。

生活援助の方法：必修科目が1年次6科目12単位、2年次8科目8単位、3年次9科目11単位が開講された。

生活援助の実践：1年次に「生活過程援助実習Ⅰ」「コミュニティヘルスケア実習Ⅰ」が各1単位、2年次に「生活過程援助実習Ⅱ」2単位、「老年期ヘルスケア実習Ⅰ」1単位が開講された。3年次には、新カリキュラムにおける初めての領域別実習が6科目（「メンタルヘルスケア実習」「リプロヘルスケア実習」「小児期ヘルスケア実習」「成人期ヘルスケア実習Ⅰ」「老年期ヘルスケア実習Ⅱ」「在宅ケア実習」）開講された。

尚、実習に際して、主に基本的な技術の再確認と看護倫理の教授を目的とした「生活過程援助演習」1単位を、3年生後期に新設し、当該科目の単位取得が領域別実習の履修要件となることとした。

生活援助の展開：1年から4年まで継続して行う「看護継続ゼミ」が1～3年次に開講された。「看護継続ゼミ」の一環として、前述の一泊研修ならびに前期講演会、シンポジウムの他、後期講演会として、10月27日（木）に「患者と医療の明日」多和田奈津子氏を開催した。「看護継続ゼミⅠ、Ⅱ」は従来どおり開講され、17年度に初めて開講した「看護継続ゼミⅢ」は、「看護の対象をみる」というテーマで、基礎2、成人、精神、小児、母性、在宅の6領域で開講され、11月2日（水）には、全体発表が行われた。

その他、3年次に必修科目が2科目2単位開講された。

尚、カリキュラム委員会、教学委員会で審議の結果、次年度に向けて、幾つかの科目（特に看護専門科学の科目）について、進度変更、単位分割を行った。また、今後医学科との共修科目については、1年次のみ履修へと移行していくため、このことに伴って生じる問題への対応等について、次年度の検討課題としている。

4年生は、旧カリキュラムを履修し、成人・老年・精神・小児・母性・地域の領域別実習を、4月18日（月）～10月21日（金）の間に、夏季休業をはさんで行った。1グループ5～6人で6グループを編成し、各グループに1～3人程度の教員が付き、実習指導を行った。主な実習施設は第三病院であるが、その他、本院、地域の保健施設等においても行われた。

また、領域別実習とは別に、一段上の目標を設定した「総合実習」を、10月24日（月）～11月4日（金）の2週間に実施した。主な実習施設は第三病院、本院、学校、地域の諸施設であった。

卒業研究は、通年で開講され、卒業研究発表会が12月17日（土）に行われ、1月に卒業研究論文集として発刊した。

#### 4. 戴帽式

9月17日（土）に2年生（13期生）34人の戴帽式を行った。学生は、自分達の思いを「誓いのことば」として、看護職を目指す気持を新たにしていた。尚、現在臨床、実習場では既にキャップレスとなっており、学生もキャップレスにしたことから、今後の戴帽式のあり方について、関係委員会等で検討が必要である。また、学生の実習着にもストラックスをとり入れ、希望により着用できることとした。

# 大 学 院

大学院医学研究科科长 栗原 敏

医科系大学院は主として医学部卒業生を対象として、より高度の教育機関として機能してきた。一方、学術、特に自然科学分野における近年の目覚ましい進歩、情報量の増大、社会、経済構造の高度化、複雑化、技術革新の加速は必然的に大学の大衆化を招き、結果としてより高度の教育機関として大学院はその重要性を増すとともに、その機能を改善・充実させていかざるを得ない状況にある。現在の本学の大学院医学研究科は、昭和60年4月1日に新しく発足したもので、医学における優れた研究者養成を目的とするものである。しかし、単に研究者の養成のみでなく、高度の専門的知識、専門的技術を持つ人材の養成も大学院の重要な機能として求められており、このような状況を踏まえて、本学大学院も抜本的な改革を迫られている。

平成14年度より臨床系大学院に基礎コース(従来と同様に基礎講座等へ再派遣する)と臨床コース(診療に従事しながら臨床的研究を行う)の2コースを設置することとし、大学院の自由度の向上、臨床研究への道筋をつけた。以下、本学大学院の現状について述べる。

修業年限は、4年である。本年度も例年のように第1年次は基礎的な教育期間である。研究を進める上で、どのような技術があり、これをどのように利用すればよいかを体得する期間として、共通カリキュラムと選択カリキュラムを設けている。今年度の共通カリキュラム期間は2カ月弱とした。共通カリキュラムの単位は4年間で10単位以上取得することとし、共通カリキュラムの講義を選択制とし、研究を早期に開始出来る体制を踏襲した。2年目以降は、研究主題にふさわしい指導者のもとで研究に従事し、高度の研究能力を養う。

また、大学院委員会ならびに研究科委員会においては、学位論文審査委員の任命と、審査結果の審議を行った。論文提出資格取得のための外国語試験を5月および11月に実施した。学位請求論文審査施行細則に基づき、審査委員会による審査を行った。

## 1. 平成17年度入学者選抜および入学生

### 1) 入学試験

第1次募集:

出願期間:平成16年8月16日から9月18日

試験日:平成16年9月25日に小論文および、  
外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者14名・受験者13名

合格者13名・入学者13名

第2次募集:

出願期間:平成16年12月20日から1月15日

試験日:平成17年1月22日に小論文および、  
外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者13名・受験者13名

合格者13名・入学者13名

### 2) 入学生および派遣科:

平成17年度の入学者は合計26名となった。

また、大学院生総数(1年~4年)は115名となった。大学院生増加の要因として下記事項が挙げられる。

① 平成14年度に新設された臨床系大学院臨床コースへの応募者が増えたこと

② 医学部以外出身(理工学系)の修士課程課程修了者の応募状況の安定化

平成17年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

## 2. 平成17年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成17年度大学院1年生の入学式は、平成17年4月1日(金)に行われ、4月4日から5月30日まで、約2カ月にわたって共通カリキュラム(実験動物研究施設、アイソトープ実験研究施設、分子細胞生物学研究部、遺伝子治療研究部、分子遺伝学研究部、悪性腫瘍治療研究部、分子免疫学研究部、医学統計・臨床医学)が実施された。そして、この期間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

2) 選択カリキュラムは、5月31日より、平成18年3月末日まで再派遣科および総合医科学研究セン



ター各研究所の各研究部において実施された。この期間は、基礎医学講座のスタッフの研究を協力する形で履修したり、小論文を作成するなどして研究に取り組む基本的な姿勢を身に付ける教育期間である。2年次以上の大学院生は、それぞれ基礎医学系研究施設において研究主題のもとに研究を行った。また、平成14年度に新設された臨床系大学院臨床コースの学生は、派遣科の指導教員のもと、診療に従事しながら、基礎並びに臨床的研究に取り組んでいる。

3) 平成17年5月2日に、大学院1年生と学長、大学院委員および共通カリキュラム指導教員との特別セミナーを高木会館5階B会議室で行い、懇談会を中央棟8階の会議室1・2で開催した。

4) 共通カリキュラム期間中に、学内の講師によるセミナー(特別講義)が次の通り開催された。(表2)

5) 第3回大学院生研究発表会が平成17年10月8日の10時~17時に大学1号館講堂にて、開催された。大学院生10名の研究発表があり、活発な質疑応答もあり成功であった。

### 3. 平成17年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成17年度に大学院委員会および研究科委員会において、審議あるいは報告したものは、次の通りである。

1) 学位論文審査は、学位請求論文審査施行細則(昭和62年9月28日制定)により、大学院委員会における審査委員の選考と論文審査を経て、研究科委員会において審議のうえ投票により決定している。平成17年度における審議件数は大学院8件、論文審査38件であった。

2) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成17年度に2回実施した。第1回(通算35回目)は5月28日に行われ受験者32人、合格者32人(100%)であった。第2回(通算36回目)は10月22日に行われ受験者25人、合格者20人(80%)であった。

3) 平成17年度の学外共同研究費補助について審議した。また、14年度に学内共同研究費補助を廃止し、若手研究者の研究活性化を主目的に創設された研究振興費について、審議した。

(詳細は学外共同研究・研究振興費欄)

4) 平成17年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は、同窓会より総額100万円以内での推薦枠が与えられ、推薦した6名に交付された。(表3)

5) 平成17年度大学院研究助成金(大学院2・3年生対象)の応募者について審議し、22人に交付した。(表4)

6) 昭和28年度卒業生クラス会「昭二八会」より、本年度以降10年間大学院優秀修了者に授与する用にとの趣旨で300万円の寄附をいただき、「昭和28年卒クラス会による大学院優秀論文賞」とし、16年度大学院修了者から3名を選出し10万円ずつ授与した。(表5)

7) 私立大学等経常費補助金特別補助「高度化の推進」に係る大学院重点特別経費(研究科特別経費学生分)の補助金交付を受けた。

8) 大学院受験希望者並びに各講座に大学院をより正しく理解してもらうことを目的に、大学院ガイド2006を作成して活用した。

9) 大学院問題検討委員会にて、大学院の活性化と充実に向けた検討および大学院重点化への対応を中心に委員会が開催されてきたが、これを発展的に解消し、大学院改善委員会として更に推進することとなり、渡辺教授に委員長をお願いした。主な検討項目は下記の通りである。

- ① 大学院医学研究科のあり方について
- ② 大学院教員の任用基準並びに研究科委員会委員構成について(17年度途中より教授の任用審査を実施した)
- ③ 大学院授業科目・授業科目細目と担当教授について
- ④ 学則の改定について

表1 平成17年度 大学院生名簿再派遣科一覧表

番号	氏名	派遣科	再派遣科	コース
1	伊東 慶悟	皮膚科学		臨床
2	鈴木 理恵	耳鼻咽喉科学	分子細胞生物学	臨床
3	寺尾 陽子	小児科学		臨床
4	小林 伸行	精神医学	微生物学第1	臨床
5	森本 彩	内科学(糖尿)		臨床
6	小山 達也	内科学(循環器)	国立循環器病センター循環器形態部	基礎

番号	氏 名	派 遣 科	再 派 遣 科	コース
7	仙石 鎌平	内科学(神経)	東京都老人総合研究所	基礎
8	飯田 智憲	外科学	遺伝子治療研究部	基礎
9	香川 洋	心臓外科学		臨床
10	銭谷 平	生理学第2	ME 研究室	基礎系
11	上野 正浩	微生物学第1		基礎系
12	平松美也子	外科学	癌研究所病理部	基礎
13	清水 昭宏	内科学(血液)	微生物学第1	基礎
14	ハッサンアリモハメド	内科学(腎臓)	病院病理部	基礎
15	永妻 啓介	内科学(消化器)	病理学講座	臨床
16	谷島雄一郎	外科学	生理学第1	基礎
17	牛久智加良	整形外科学	生化学第1	基礎
18	山本 泉	内科学(腎臓)	病院病理(柏)	基礎
19	福井 亮	内科学(腎臓)	分子神経生物学研究部	基礎
20	野田健太郎	内科学(リウマチ)		臨床
21	大山 知弘	内科学(糖尿病)		臨床
22	湯川 豊一	内科学(消化器)	生化学第1	臨床
23	佐伯 千里	内科学(消化器)	東大先端科学技術研究センター	基礎
24	浮地 太郎	内科学(リウマチ)		臨床
25	香山 洋介	内科学(循環器)	千葉大大学院循環病態医科学	基礎
26	東條慎次郎	放射線医学		臨床

表2 平成17年度 大学院共通カリキュラム特別講義

日 時	講 師	所 属
5月13日(金) 午前	岡部 正隆 講師	DNA 医学研究所分子神経生物学研究部
5月13日(金) 午後	額川 晋 教授	泌尿器科学講座
5月27日(金) 午前	中川 秀己 教授	皮膚科学講座
5月27日(金) 午後	中山 和彦 教授	精神医学講座

表3 平成17年度 東京慈恵会医科大学同窓会基金による海外派遣助成推薦者一覧

	所属	職名	氏名	国名	派遣先	研究(発表)課題等
1	生理学第2	大学院3年	大内 仁	アメリカ	第50回米国生物物理学会大会 口頭発表	ラット心室筋における $\alpha_1$ アドレナリン受容体サブタイプ別の刺激によるL型カルシウム電流への効果とその細胞内情報伝達機構の解明
2	整形外科学	大学院4年	祭 友昭	オーストリア	ISN-ESN 20th Biennial Meeting. 2005 口頭発表・展示発表	① Differentiation of Neural Stem Cells from embryonic Stem Cells and Their Differentiation into Neurons and Astrocytes 他2件
3	生理学第2	大学院2年	宇高 潤	アメリカ	Biophysical Society 展示発表	Single soleus muscle fiber function after hindlimb immobilization in rats
4	麻酔科学	大学院3年	安井 豊	アメリカ	米国麻酔学会 展示発表	ラット青斑核におけるセボフルレン誘発性興奮性電流の特徴

	所属	職名	氏名	国名	派遣先	研究(発表)課題等
5	整形外科	大学院4年	池田 亮	アメリカ	Society for Neuroscience 展示発表	Neuropathic pain-related synaptic plasticity in the central amygdala
6	外科学	大学院2年	大橋 伸介	アメリカ	留学(カリフォルニア大学サンフランシスコ校) 17.4.26~19.3.31	肝再生における肝洞様血管新生とHomeobox 遺伝子の発現

表4 平成17年度 大学院研究助成金支給一覧表

	派遣科	再派遣科	学年	氏名	研究課題
1	形成外科学	解剖学第2	3	金 松	ラット胚幹細胞の心筋細胞への分化・誘導およびその再生医療への応用
2	眼科学		3	北川 貴明	各種眼疾患における視機能(コントラスト感度測定)に関する研究
3	内科学(糖尿病)	環境保健医学	3	松平 透	小児における生活習慣病,特に2型糖尿病発症と肥満に関する population-based 研究-レプチン/アディポネクチン比と動脈硬化指数との相関に関する検討-
4	生化学第2	東京学芸大学物質生命科学	3	堀谷 学	翻訳フレームシフトを標的とした RNA 結合ペプチドのターゲティングによる機能解析
5	内科学(リウマチ)		3	安田 千穂	関節炎モデルマウスにおける血管内皮前駆細胞の動態
6	内科学(循環器)		3	浦部 晶博	ラットにおける選択的抗アルドステロン剤の心筋梗塞後心筋リモデリング抑制効果の検討
7	内科学(消化器)	東京医科歯科大学	3	及川 恒一	自己免疫性肝疾患における補助刺激分子の関与の解析
8	生理学第2		3	大内 仁	$\alpha_1$ アドレナリン受容体刺激時における心室筋 L 型 $Ca^{2+}$ チャンネルの細胞内制御機構の解明
9	麻酔科学	神経生理学研究室	3	安井 豊	中枢神経系における全身麻酔薬の標的分子の同定
10	内科学(循環器)		3	中田 佳延	粥状動脈硬化の原因となりうる HDL 機能の変化をセルフリーアッセイで観察する
11	小児科学	臨床研究開発室	3	作間 未織	前向きコホート研究による臍帯血中微量物質濃度と妊婦の生活習慣,出産時の状態,子供の成長発達,神経精神発達,行動,アレルギー疾患との関連調査
12	病理学	病院病理部	3	岩淵 馨	A. 胃癌発生の母地形態のあり方に関する研究 B. 心筋線維の諸疾患における動態に関する研究-特に特発性心筋症の解明に向けて-
13	内科学(循環器)		3	稲田 慶一	心房細動のトリガー,維持に関与する肺静脈の役割
14	内科学(呼吸器)		3	北村 英也	特発性肺線維症における肺内無機沈着物の定量と元素分析
15	外科学	生化学第1	3	丸島 秀樹	遺伝子導入による肝癌細胞株の増殖制御および分化誘導の検討
16	精神医学	愛媛大学神経精神医学	2	品川俊一郎	痴呆性疾患の進行に伴う精神症状および異常行動の経時的変化
17	内科学(リウマチ)		2	豊川 泰彦	プレオマイシン誘発性間質性肺炎モデルマウスにおける血管新生の動向
18	生理学第2		2	松葉 道知	電位依存性 L カルシウムチャンネルを介した副甲状腺ホルモン分泌制御機構

	派遣科	再派遣科	学年	氏名	研究課題
19	産婦人科学		2	高尾 美穂	正常妊娠絨毛上皮不死化細胞株を用いた子宮内胎児発育遅延に対する分子標的療法の検討
20	外科学		2	中村 能人	胃癌における癌関連遺伝子の検索
21	眼科学		2	浅川 晋宏	機能的磁気共鳴画像法による有彩色視覚刺激に伴う大脳視覚野の反応

表5 平成16年度 東京慈恵会医科大学 大学院優秀修了者推薦一覧表

氏名	派遣科	入学年度	学位取得日	英・和別	主論文タイトル（掲載年）	発表雑誌名	掲載年のインパクトファクター
飯沼 敏朗	内科学	11	16. 9. 8	英文	家族性大腸腺腫症モデルマウスに対する樹状細胞を用いた抗腫瘍抗体誘導の検討（2004）	The Journal of Clinical Investigation	14.307
小林 政司	内科学	11	17. 2.23	英文	リピッドラフト外でのCD26とCD45RAとの会合は臍帯血T細胞の活性化を減弱させる（2004）	BLOOD	10.120
野呂 拓史	外科学	12	17. 1.26	英文	アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターによるエンドスタチンの発現はハムスター肺臓癌同所移植モデルにおいて腫瘍の増殖と転移を抑制する（2004）	CANCER RESEARCH	8.649

# 医学情報センターの年間報告

センター長 清水 英 佑

## 図 書 館

### 1. 年間実績

#### 1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊 55,904	冊 37,310	冊 53,921	冊 92,670	冊 239,805	冊 698	冊 1,228

カレント誌		オンラインジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
種 725	種 483	種 5	種 2,200

#### 2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円 12,507,923	円 82,293,496	円 94,801,419	円 3,992,790	冊 2,381

#### 3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	相互利用件数		複写サービス		文献検索サービス
	貸	借	件数*	枚数	
冊 10,637	件 10,306	件 5,562	件 11,055	枚 312,182	件 56,968

\* セルフサービス件数を除く

### 2. 主な事項

#### 1) 洋単行書の「基本図書」の選定

図書館委員会にて新版が出版されたら購入することが望まれる「基本図書」を選定する必要が挙げられ、図書館委員、図書係、ユニット責任者をはじめとする学内教職員の協力を得て、185タイトルを選定した。この185タイトルは最終決定でなく、選定内容については平成18年度も継続して検討する。

#### 2) 外国雑誌収納場所の移動

平成16年度まで外国雑誌は書庫1階と4階に収納していたが、収納スペース確保のため、書庫1階に収納していた外国雑誌の一部を書庫2階に移動した。

#### 3) 電子ジャーナルおよびデータベースの利用説明会

電子ジャーナル、データベースといったインターネット経由で利用できるシステムが増えてきたた

め、頻繁に利用説明会を開催した。図書館内ばかりでなく医局、研究室に向いての説明も実施した。

4) 医学論文の書きかた講習会の開催

Jikeikai Medical Journal 編集委員会と東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の共催で、平成 17 年 5 月 12 日(木)と 5 月 17 日(火)に岡崎真雄助教授(医学情報センター)による「英語論文の書きかた」、5 月 20 日(金)に岡部正隆講師(DNA 医学研究所器官発生研究室)による「色覚バリアフリーな論文の書きかたとプレゼンテーション」が開かれた。

5) 「教育・研究年報(2004)」「英文研究年報(Research Activities 2004)」の編集作業

標記年報の編集作業を担当した。平成 16 年度までは、フロッピー・ディスクを利用して各講座・研究施設からデータを収集していたが、平成 17 年度は、執筆要項と入力フォームをイントラネットで公開して、データをメールで収集した。

6) 病棟での情報サービスのための調査の実施

平成 18 年 1 月から 2 月にかけて、腎臓・高血圧内

科の協力のもと、病棟で生じた情報検索要求の内容と、その検索結果の利用効果について調査した。

7) シンポジウム「電子ジャーナルと図書館」の開催

電子ジャーナル購読のあり方について利用者との意見交換の機会を設けるために、平成 17 年 9 月 12 日(月)に大学 1 号館 6 階講堂にて標記シンポジウムを開催した(参加 24 名)。

8) 話題性のある資料紹介

話題性のあるテーマを設定し、そのテーマに関する当センターの所蔵資料を紹介した。取り上げたテーマは、「大学の歴史と高木兼寛」、「喫煙」、「医療安全」、「患者さんへの対応、コミュニケーション」の 4 つである。

9) 看護専門学校 4 校の図書整理

看護専門学校 4 校の図書の分類と整備を担当した(計 1,256 冊)。

## 図書館国領分館

分館長：櫻井美代子

### 1. 年間実績

#### 1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊 64,418	冊 13,099	冊 8,660	冊 5,414	冊 91,591	冊 1,324	冊 197

#### カレント誌

和	洋
種 285	種 74

#### 2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円 5,746,299	円 6,873,701	円 12,620,000	円 1,050,000	冊 540

#### 3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写サービス	
	学内	他大学
冊 5,966	件 252	件 160

# 標 本 館

## 1. 標本・視聴覚資料・機器

### 1) 標本陳列数

室 名	標本の種類	点数
教育用標本室	液浸標本	320
	鑄型・乾燥標本	242
	バック標本	6
	包埋標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
標本供覧室	樋口卵巣腫瘍 コレクション	318
	液浸標本	46
	鑄型・乾燥標本	28
	歴代教授解剖 模型	71
	疾患装具モデル	11
	四肢立体モデル	56
モデル標本室	発生学モデル	13
	人体模型	83
	中枢神経模型	9
合 計		1,977

### 2) 新規標本作成数

プラスチック標本	35点
液浸標本	30点
修理標本	50点
合 計	115点

### 3) 所蔵資料数

資 料	所蔵点数	年間増加 点数
ビデオカセットテープ	1,624	5
ビデオディスク (LD)	11	—
ビデオディスク (DVD)	30	8
スライド・テープ	103	
スライド	498	76
16 mm フィルム	37	1
学習ソフトウェア		
CD-ROM 版	14	6
フロッピーディスク版	4	—
語学教育用プログラム		
コンパクトディスク (CD)	22	—
カセットテープ	214	2
レントゲンフィルム透かし図	71	—
医学図譜集	8	—

### 4) 所蔵機器数

機 器	所蔵点数
ビデオ装置	7
液晶・プロジェクター	1
レーザー・ディスクプレイヤー	1
スライド・プロジェクター (大)	2
〃 (小)	4
〃 (カラメイト)	2
〃 (ビューアー)	4
オーバーヘッド・プロジェクター	1
8 mm 映写機	1
16 mm 映写機	1
テープレコーダー	3
カセットレコーダー	2
レタリング装置	1
単眼顕微鏡	25
双眼顕微鏡	27
実態顕微鏡	2
ディスクカッション顕微鏡 (2人用)	2
〃 (3人用)	1
〃 (5人用)	1
ビデオ顕微鏡	1
スクリーン	1
シャーカステン (大)	3
〃 (小)	3
手術器具 (講座)	7

## 2. 主な事項

### (1) 総合展示

平成 18 年 2 月 20 日～2 月 24 日に大学 1 号館ロビーにて開催。

テーマ：「胃と腸の進行癌に対する外科的治療－特に拡大リンパ節郭清について－」  
平井勝也 教授 (外科学講座)

### (2) 標本テーマ展示の更新

標本テーマ展示を矢永勝彦外科学教授のご協力によりパネルとビデオでの展示。

テーマ：胆石症－腹腔鏡下胆嚢摘出術－

(3) プラスティネーション標本特別展示の継続  
プラスティネーション標本の展示を大学 1 号館 1 階ロビーにて継続。

### (4) 「西丸和義先生の業績」展示の増設

第 2 弾「脈管学研究への道－限りなく真実を求める心、そして人々との出会い－」と題し、展示コーナーの増設。

(5) ネットワークを利用して資料の検索  
図書館システムを利用して視聴覚視料の所蔵データのを行い、学内のネットワーク（図書館蔵書検索 OPAC）を介して視聴覚視料所蔵目録の検索が

可能となった。

(6) 標本館委員会開催日の変更

7月より標本館委員会は、毎月第2火曜日（従来第3水曜日）の午後4時30分からに変更。

## 史 料 室

### 1. 年間実績

#### 1) 利用状況

	利用者数 (人)		合 計 (人)
	学 内	学 外	
展 示 室 資 料 閲 覧	学 内	94	678
	学 外	584	
資 料 貸 出	学 内	34	71
	学 外	37	
資 料 検 索	学 内	18	30
	学 外	12	



# 写 真 室

## 1. 年間実績

### 1) スライド作成数

	X-P 画	摘出標本	患者病変部	顕微鏡写真	電気泳動	その他*1	公式行事	計
件 数	100	0	9	4	0	1	17	131
ネ ガ	0	0	0	0	0	0	0	0
ス ラ イ ド	0	0	0	0	0	0	0	0
ポ ジ	0	0	0	0	0	0	0	0
カ ラ ー ス ラ イ ド	266	0	146	49	0	2	0	463
CG ス ラ イ ド	1,977	0	0	0	0	0	0	1,977
行 事 撮 影 (カ ラ ー ネ ガ)	0	0	0	0	0	0	265	265
〃 (Jpegデータ)*2	0	0	0	0	0	0	644	644
撮 影 の み	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計 (枚 数)	2,243	0	146	49	0	2	909	3,349

\* 1: シャーレ培地, マイクロタイター検査物, 試験管内検査物, 実験動物, 内視鏡, 医療機器, CRT 画面, プレパラートの合計

\* 2: 行事撮影をデジタルカメラを用いて行い写真室のプリンタで出力したもの

- 2) コンピュータによるスライド作成 67件, 1,977枚
- 3) X線写真複製サービス 379件, 3,223枚 (外部貸出用 194件, 2,042枚)
- 4) ビデオ編集機の利用 87件, 282.5時間
- 5) 35mmスライド画像入力サービス 55件, 9,926枚

## 2. 主な事項

### 1) 教育・研究のための情報技術支援

大学1号館の講堂・講義室の機器管理, 電子教材の教育・研究のための情報技術支援を行う臨時体制が学事部, システム課, 医学情報センターによって組織され, 写真室からスタッフとして1名が参加した。

### 2) 教材, 研究発表用資料作製の支援

スキャナ等のデジタル機器を運用・管理し, プレゼンテーション・ソフトによるデータ作製の支援を行っている。

### 3) 大学・病院広報の支援

大学ガイド, 大学院ガイド, 病院パンフレット, ポスター, カレンダー, ホームページ等, 広報活動に使用する写真の撮影・編集・管理を行った。

# 生涯学習センター

センター長 栗原邦弘

委員長：栗原 邦弘（センター長・形成外科学教授）  
委員：鈴木 裕（外科学講師）  
東條 克能（内科学助教授）  
大野 昭彦（同窓会）  
高木 敬三（専務理事）

## 1. 教材と施設（平成 18 年 3 月 31 日現在）

1) 教育用ビデオ：「話題の医学 中耳真珠腫」を慈恵医師会より寄贈された。

## 2. 年間の利用者

1) 平成 18 年 3 月末現在登録者は 267 名、（うち港区医師会 34 名、中央区医師会 6 名）である。この 1 年の新規登録者数はなし、物故者は 6 名である。年間の利用者は 206 名、延利用者数 5,876 名である。

2) テレフォンサービスの利用は、162 件、月平均 14 件で、発足以来の延利用件数は 3,882 件である。

## 3. 活動

1) 第 26 回夏季セミナー「最新の痛み治療」は 8 月 6 日、司会者は谷藤泰正教授で 7 人の演者により開催された。出席者 84 人に受講証を交付し、またテキストを作成配布した。

2) 月例セミナーは平成 17 年 4・5・6・7・9・11 月、平成 18 年 3 月の計 7 回、第 2 土曜日午後 4 時か

ら以下のように開催した。

- 4 月 目の老化とその対策
- 5 月 限局性前立腺癌の最近の治療
- 6 月 総合診療部で診る発熱症例
- 7 月 職場ストレスにおける不安と抑うつ
- 9 月 手足の振戦の鑑別診断と治療
- 11 月 アトピー性皮膚炎の正しい治療法
- 3 月 糖尿病における心臓障害

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用の会員に発送している。平成 18 年 3 月で 199 号となる。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞の 4 月・10 月号に挟み込み発行した。

5) 今年度テレフォンサービス録音テープは「海外旅行者の感染症対策について」「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシーショック対策について」「花粉症について」「2 型糖尿病におけるインスリン療法の進め方」「IV 期非小細胞肺癌の治療」「脳動脈瘤に対する血管内治療」「睡眠時無呼吸症候群について」「最新の内視鏡診断および治療について」を行ってまいりましたがここ数年皆様のご利用件数が急激に減少していることやインターネットの普及等を考慮し、平成 18 年 3 月 31 日をもちまして廃止させていただくことになりました。

# 教育センター

センター長 川村 将弘

センター長・教授:

川村 将弘  
(薬理学第1)

医学教育学

副センター長・室長・教授:

福島 統

医学教育学 (教育開発室)

専任・室長・教授:

木村 直史  
(薬理学第2)

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・副室長・教授:

伊坪真理子  
(内科学 (消化器・肝臓))

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・助教授:

川村 哲也  
(内科学 (腎臓・高血圧))

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・助教授:

尾上 尚志  
(脳神経外科学)

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・講師:

畝村 泰樹  
(外科学)

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・講師:

古谷 伸之  
(内科学 (総合診療部))

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・講師:

石橋 由朗  
(外科学)

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・講師:

鷹橋 浩幸  
(病理学)

医学教育学 (医学教育研究室)

兼任・副室長・助教授:

柏木 秀幸  
(外科学)

医学教育学 (教育開発室)

兼任・助教授:

松島 雅人  
(内科学 (総合診療部))

医学教育学 (教育開発室)

兼任・講師:

柵山 年和  
(臨床腫瘍部)

医学教育学 (教育開発室)

兼任・室長・助教授:

宇都宮 一典  
(内科学 (糖尿病・代謝・内分泌))

医学教育学 (卒業教育支援室)

兼任・副室長・講師:

佐々木 英樹  
(内科学 (循環器))

医学教育学 (卒業教育支援室)

兼任・室長・助教授:

平尾真智子  
(看護学科)

看護教育学 (看護教育研究室)

## 研究概要

平成11年4月1日に教学委員長を室長に医学教育研究室が新設され、学内公募により専任・兼任教員が2年任期で任命された。平成13年度に任期3年で新たに教員が公募され、13名の教員が任命された。平成14年4月に、木村直史教授が医学教育研究室国領分室長として、さらに病理学講座から鷹橋浩幸講師も加わった。平成16年度に任期3年で教員の公募があり、標記の体制となった。平成17年10月1日付けで教育センターが設置された。教育センター(川村将弘センター長、福島統副センター長)には、医学教育研究室(木村直史室長、伊坪真理子副室長)、看護教育研究室(平尾真智子室長、山下諄子副室長)、卒業教育支援室(宇都宮一典室長、佐々木英樹副室長)、教育開発室(福島統室長、柏木秀幸副室長)が置かれた。センター事務室が平成18年4月に開設されるため、平成17年度はそれまでの医学教育研究室として教育研究業務を行った。

### I. 平成17年度特色ある大学教育支援プログラム「多くの職種が参加する医療者教育-Inter-professional Education」の採択

慈恵医大が平成8年度から実施している体系的学外実習の取組を申請し、下記の評価結果で採択を受けた。「本医科大学は、我が国最初の看護婦教育所を開設したことで知られ、医師と看護師の共働を建学の精神の一つとしています。この取組は医学教育あるいは看護学教育に他職種の人々から学ぶ“Inter-professional Education”の場を設定し、他者理解やチームワーク能力の向上を図ろうとしています。医学教育では、6年間にわたって体験学習プログラムを1週間ずつ体系的に組み入れ、また、看護学教育においても同様な工夫がなされ、医学生と看護学生が共に学ぶ共修科目も設定されています。多様な職種の現場で学ぶ取組は、北欧や英国でも成果をあげていることが知られており、チーム医療という現代的な課題に応え、人間性教育としての側面も持っています。一つひとつの実習を取り上げれば、すでに多くの医療系大学が類似の実習プログラムを組

んでいますが、この取組は総合的かつ体系化されている点で一步優れており、他の医療系大学の参考となり得るものとして評価できます。一方、教育プログラムとしては完成への途上にあり、学習プログラムとして備えるべき学習者の「到達目標」とその「達成度評価」は未だ十分なものとはいえません。またこのように多様な職種の教育担当者の教育能力の質を担保するための工夫についても更なる努力が求められます。取組の有効性については、学年が進むにつれて学生の態度面が改善されたことを示唆する所見もありますが、今後さらに教育目的全体から見た具体的な成果を提示することが望まれます。今後これらの点について努力を重ねることにより、一層優れた取組として発展することが期待されます。わが国の医学部で特色 GP を 2 回にわたり採択されたのは慈恵医大が初めてである。本補助金は医学科、看護学科の学外実習の経費となるだけでなく、Inter-professional Education (IPE) の研究にも供されている。平成 18 年 1 月には野呂助教授と福島教授が英国キングス大学医学部での IPE 教育の現地調査を行った (1 月 23 日～31 日)。

## II. 平成 15 年度特色ある大学教育支援プログラム「医療者(専門職業職者)育成のための学習評価システム」での展開

平成 15 年度に「この取組は、東京慈恵会医科大学の教育目標である「高い診療能力をもつ臨床医の育成」を実現するために、東京慈恵会医科大学の医学部教授会の審議を経て、すでに 7 年にわたって組織的に実施されている取組であり、関係者の努力によって当初目標とした総合試験により教育の質を保証するなど大きな成果をあげてきています。この取組は特に、全国の医学部・歯学部で行われている臨床実習開始前の共用試験システムの CBT のモデルとなっているなど優れた特色があり、他大学の参考となる事例です。」と評価された特色 GP も 3 年目を向かえ、総合試験システムを Windows2000, XP への対応と新形式 MCQ や論述問題の添削回答の学生へのフィードバックシステムの構築を終えた。この特色 GP は平成 18 年度まで継続されるが、平成 17 年度に中間報告として冊子を作成し、わが国の医療系大学に送付した。本取組では、スキルス・ラボの拡充と診療技能教育についての研究も行っている。平成 17 年度は主に看護学科での技能教育環境(スキルス・ラボ)の整備を図った。さらに、診療技能教育改善のために、英国キングス大学医学部だけでなく、ピッツバーグ大学医療センターでの診療技

能教育の現地調査も行い、その成果を 10 月 12 日に平成 15 年度特色 GP 学内報告会に報告した。

## III. 平成 17 年度私立大学等経常費補助金(私立大学教育研究高度化推進特別補助)での教育研究

本年度は ① 多元的教員評価システムの構築、② 医療者のための e-learning 教材開発、③ 東京慈恵会医科大学総合試験システム(試験問題を用いた Web-based Training)、④ 医学教育セミナーとワークショップ、⑤ 基本的臨床技能トレーニングのための学習環境構築について、⑥ 学生による教育・教員評価、⑦ 医療者としての「学ぶ力」を養成する 1 年生教育、の 7 件の特別補助事業を行った。③については報告書冊子を作成し、全国の医療系大学に配布した。

## IV. Advanced OSCE の研究

医学部卒業レベルの客観的臨床能力試験(OSCE)について厚生労働科研究費研究班の一員として研究に従事した(5月7日兵庫医大トライアル、11月27日シンポジウム)。

## V. 医療の安全管理と倫理ワークショップ

青戸病院医療事故報道後、平成 16 年 1 月から各附属病院で医療の安全管理と倫理ワークショップを開催している。平成 17 年度は、4 月 16 日(附属病院)、5 月 21 日(青戸病院)、6 月 18 日(第三病院)、7 月 16 日(柏病院) 8 月 20 日(附属病院)、9 月 17 日(附属病院) 10 月 29 日(青戸病院)、11 月 19 日(第三病院)、12 月 17 日(柏病院)、1 月 21 日(附属病院)、計 10 回開催した。この慈恵医大での取組は他大学、他病院からも注目され、講演の招聘を受けた(VII 参照)。

## VI. 臨床研修指導医講習会の開催

懸案であった臨床研修指導医ワークショップを卒業後教育支援室が中心となって 3 月 18, 19 日に第 1 回講習会を開催した。本ワークショップは厚生労働省医政局の認可を受けた。

## VII. 大学説明

学事課の要請により、オープンキャンパスや予備校での大学説明を行った；7 月 19 日(駿台予備校四谷校)、7 月 21 日(駿台予備校市谷校)、7 月 23 日(オープンキャンパス)、8 月 6 日(大学説明会)、9 月 3 日(オープンキャンパス)、10 月 1 日(オープンキャンパス)。

ンパス), 10月3日(北九州予備校小倉駅校)。

### VIII. 教育センター主管委員会

10月以降で教育センターが主管した委員会は、① 補助金検討委員会、② 医療の安全管理と倫理教育ワーキンググループ、③ 医療系大学院調査委員会、④ 公開講座推進委員会、⑤ 教員評価データベース開発委員会である。

### IX. 学外での教育関係講演

1. 昭和大学横浜市北部病院「異職種間コミュニケーションー慈恵医大での医療の安全管理ワークショップの試み」4月26日
2. 奈良県立医科大学5年生講義「医療安全」5月16日, 5月19日
3. 東京医科大学FD「英国の卒業試験OSCEーわが国での共用試験, 国家試験, そして臨床研修了後OSCEへの私見」5月24日
4. 横浜市養護教育総合センター教職員研修会「コアカリキュラムについて」6月7日
5. 東京慈恵会医科大学同窓会武蔵野支部総会「医学教育の流れ」6月25日
6. 杏林大学医学部「よい客観問題作成のためのワークショップ」ディレクター 7月9日
7. 近畿大学医学部FD「評価が学生を動かす問題解決能力を測る試み Triple Jump Exercise 7月15日
8. 昭和大学医学部医学教育ワークショップ「医療安全」7月27日
9. 岩手医科大学医学部教育ワークショップ 8月5日, 6日
10. 第48回全国医学生ゼミナール(島根大学医学部)講演「共用試験とは」8月11日
11. 平成17年度文部科学省主催臨地実習責任者研修講演「専門職人材育成論I」8月16日千葉大学看護学部
12. 平成17年度医学・歯学教育指導者のためのワークショップ モデレータ 8月19日・20日東京医科歯科大学
13. 平成17年度国際学院埼玉県立短期大学教育ワークショップ講演「教育効果の評価方法」8月30日
14. 茨城県立医療大学FD研修会「慈恵医大総合試験システム」9月14日
15. 日本大学附属駿河台日本大学病院医療安全研修会「医療安全管理ー異職種間ワークショップ: 慈恵医大の試み」9月16日

16. 第2回昭和大学指導医講習会講演「医療の安全管理」9月18日 三島

17. あはき師試験あり方研究会分科会 試行試験実施機構ワークショップ「より良い試験問題の作り方」9月23日, 新横浜

18. 広島総合病院医療安全研修会「医療安全管理ー異職種間ワークショップ」9月28日

19. 第186回佐伯臨床研修会「医療安全管理ー異職種間ワークショップ」9月28日 佐伯地区医師会

20. 北里大学看護学部FD「これからの医療者教育に求められるものーカリキュラム改革に向けて」10月4日

21. 横浜市立大学医学部3年生講義「コミュニケーション入門」10月5日

22. 第3回昭和大学指導医講習会講演「医療の安全管理」10月9日 三島

23. 明治鍼灸大学FD「医学教育におけるコア・カリキュラム」10月20日

24. 金沢医科大学FD「共用試験が目指すもの」10月26日

25. 野村病院創立53周年記念式典 記念講演「医療従事者教育の新しい流れ」10月29日

26. はあき師試験あり方研究会分科会 試行試験実施機構における試行試験問題選定ワークショップ 11月24日 東京

27. グラクソ・スミスクライン株式会社管理職研修会「コミュニケーション入門」12月1日 新横浜

28. 鹿児島大学医学部FDワークショップ「教員授業評価」12月10日

29. 第32回医学教育者のためのワークショップ(富士研)エキスパート 12月14日~16日 富士教育研修所

30. 第6回熊本大学医学部医学教育ワークショップ 12月23日, 24日

31. あはき師試験あり方研究会分科会試行試験実施機構委員会ワークショップ 1月14日 東京

32. 第32回理学療法士・作業療法士養成施設等教員講習会(医療研修推進財団)講師 1月10日, 17日, 18日, 19日

33. 明治東洋医学院専門学校FD講演会 3月24日 大阪

34. 茨城県理学療法士会講演会「医療者教育ーその1: 医療者教育の新しい流れ」3月26日 土浦

### X. 医療系大学間共用試験実施評価機構モニター

- ① 山形大学医学部OSCEモニター(4月29日),
- ② 山口大学医学部OSCEモニター(10月25日),

- ③ 山形大学医学部 CBT モニター (12月2日), ④ 久留米大学医学部 CBT モニター(1月6日), ⑤ 名古屋大学医学部 CBT モニター(1月7,8日), ⑥ 高知大学医学部 CBT モニター(1月30,31日), ⑦ 川崎医科大学 OSCE モニター (2月3日), ⑧ 大阪医科大学 CBT モニター (2月6,7日), ⑨ 名古屋大学医学部 CBT 追再試験モニター (2月20日), ⑩ 鳥取大学医学部 CBT モニター(2月21,22日), ⑪ 関西医科大学 CBT モニター(2月23,24日), ⑫ 高知大学医学部 CBT 追再試験モニター (2月27日), ⑬ 大阪大学医学部 CBT モニター (2月28日, 3月1,2日), ⑭ 筑波大学医学専門学群 CBT 追再試験モニター (3月7日), ⑮ 大阪市立大学医学部 CBT 追再試験モニター (3月10日), ⑯ 関西医科大学 CBT 追再試験モニター (3月16日), ⑰ 奈良県立医科大学 CBT モニター (3月22日), ⑱ 京都大学医学部 CBT モニター (3月28日)

#### 「点検・評価」

平成16年度から医学教育研究室の役割が変化した。それまでは卒前医学教育への専門的支援が主であったが、平成15年度の特徴GP採択以降は学内では教育補助金の獲得・執行管理、卒後臨床研修の支援や医療系大学院調査などに、学外では文部科学省をはじめ各種の医学教育関係団体の委員としての業務に従事している。平成17年10月に教育センターとなり、平成18年4月からは事務室も設置されることから、卒前、卒後、生涯にわたる医療者教育の企画と実施を目指していかなければならない。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 福島 統. 医学教育の流れ. 日医史誌 2005; 51(2): 175-6.
- 2) 奈良信雄<sup>1)</sup>, 阿部 直(北里大), 高松 研(東邦大), 仁田善雄<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>医科歯科大), 福島 統, 森田孝夫(奈良医大). 共用試験CBT実施に関する全国アンケート調査報告. 医教育 2006; 37(1): 3-7.
- 3) 福島 統. 慈恵医大家庭医実習の現在について. 人間の医 2006; 41(4): 217-9.
- 4) 福島 統. 共用試験の導入について. 医学振興 2005; 60: 24-5.

#### III. 学会発表

- 1) Fukushima O. A new evaluation system for medical students prior to clinical training: Nationwide common achievement test system in Japan.

- 3rd Harvard Macy Symposium-Georgetown University School of Medicine. Washington D.C., Apr.
- 2) 福島 統. 全国医学部・歯学部108学部が参加する共用試験. 日本高等教育学会第8回大会. 博多, 5月.
- 3) 福島 統. 医学教育の流れ. 第106回日本医史学会学術大会. 東京, 6月.
- 4) 福島 統, 飛内峰数, 綱川ルリ子, 小松一祐. 学習過程を自らがモニターするための医学学習環境. 平成17年度全国大学IT活用教育方法研究発表会. 東京, 7月.
- 5) 福島 統. 英国での診療技能教育とその評価. 平成15年度特色GP学内報告会. 東京, 10月.
- 6) 福島 統. (特別講演) Common achievement test system in Japan. 2005年台湾連合医学会学術講演会. 台北, 11月.
- 7) 福島 統. (シンポジウム) コアカリ改善への課題と展望. 2005年度日本医学教育学会・生命科学教育委員会シンポジウム. 東京, 11月.
- 8) 福島 統. 慈恵医大卒前家庭医実習の現在について. 第471回実地医家のための会12月例会. 東京, 12月.
- 9) 福島 統. 多くの職種が参加する医療者教育-Inter-professional Education. 平成17年度特色GP・現代GPフォーラム. 東京, 1月.
- 10) 福島 統. スキルス・ラボを用いた医学教育. 平成17年度医療人GPシンポジウム. 東京, 2月.

### IV. 著書

- 1) 阿部好文(東海大学), 福島 統, 後藤英司(横浜国立大学). 医学生・研修医のための連問形式で学ぶ診療トレーニング. 東京: メジカルビュー社, 2006.
- 2) 福島 統. 全ての医療専門職に求められるもの. 栗原 敏. 医療入門-よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 20-4.
- 3) 福島 統. コミュニケーション技術. 栗原 敏. 医療入門-よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 133-7.
- 4) 福島 統. 生涯学習. 栗原 敏. 医療入門-よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 211-6.

### V. その他

- 1) 福島 統. (イラストコラム)OSCEの流れ. 医教育 2005; 36(2): 98.
- 2) 福島 統. (ニュース)第15回医学教育セミナーとワークショップ. 医教育 2005; 36(2): 112.
- 3) 福島 統. (リレーエッセイ 379 時間の風景)患者こそ最高の師. Med Tribune 2005; 38(43): 56.
- 4) 柳本武美<sup>1)</sup>, 前田忠彦<sup>1)</sup>, 大西俊郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>統計数理研),

仁田善雄(医科歯科大), 福島 統, 前川眞一(東工大), 吉田素文(九州大)。項目プールの構築と維持における技法の開発(研究課題番号 15300290) 平成 15~17 年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(1))(研究代表者 柳本武美) 研究成果報告書。

5) 畑尾正彦(日赤武蔵野短大), 阿部好文(東海大), 犬塚裕樹(久留米大), 大滝純司(東京医大), 大野良三(埼玉医大), 倉本 秋(高知大), 斎藤宣彦(聖マリ医大),

田辺政裕(千葉大), 津田 司(三重大), 出口 寛(大阪医大), 中島宏昭(昭和大), 伴信太郎(名古屋大), 福島 統, 藤崎和彦(岐阜大), 吉田素文(九州大)。2005 年度厚生労働科学研究「OSCE トライアルの実施等国家試験の改善にかかる研究」分担研究「国家試験 OSCE トライアルの実施に係る研究」2005Advanced OSCE 報告書。2006。

# 東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）に関する年間報告

編集委員長 川村 将弘

## 1. 編集委員

委員長：川村 将弘（薬理学講座第1・2教授）  
幹事：望月 正武（内科学講座教授）  
大川 清（生化学講座第1・2教授）  
委員：橋本 尚詞（解剖学講座第2助教授）  
木村 直史（薬理学講座第2教授）  
鈴木 勇司（環境保健医学講座助教授）  
河上 牧夫（病院病理部教授）  
小林 正之（内科学講座教授）  
細谷 龍男（内科学講座教授）  
矢永 勝彦（外科学講座教授）  
伊藤 洋（精神医学講座助教授）  
宮野 佐年（リハビリテーション医学講座教授）  
(平成18年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第120巻2号から第121巻1号を隔月発行した。  
各号の刊行部数は1,100部。

## 3. 投稿状況

掲載論文は原著が15編，症例報告4編，成医会総

会宿題報告2編，支部例会抄録4編，第121回成医  
会総会学術講演要旨1編，愛宕臨床栄養研究会抄録  
2編であった。

分野別にみると，原著は，循環器内科3編，病  
理学，小児科学，整形外科および日本体育大学大  
学院2編，法医学，腎臓・高血圧内科，血液・腫瘍  
内科，形成外科学が各1編であった。症例報告は，循  
環器内科が2編，呼吸器内科および救急医学講座が  
各1編であった。

## 4. 愛宕臨床栄養研究会抄録の掲載

愛宕臨床栄養研究会は本学を中心として地域の医  
療に携わる栄養士，薬剤師，看護師および医師，お  
よび医学研究者が集い，定期的に開催している臨床  
栄養の研究会である。この研究会の記録を本誌に掲  
載してほしいとの申し入れがあり承認された。

## 5. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会をJikeikai Medical Journal編集委員  
会と共催で開催した。詳細はJMJ編集委員会の年間  
報告を参照されたい。



# Jikeikai Medical Journal (JMJ) に関する年間報告

委員長 望月正武

付された雑誌は198誌であった。

## 1. 編集委員

委員長：望月 正武（内科学講座教授）  
委員：川村 将弘（薬理学講座第1・2教授）  
松藤 千弥（生化学講座第2）  
清水 英佑（環境保健医学講座教授）  
衛藤 義勝（小児科学講座教授）  
矢永 勝彦（外科学講座教授）  
阿部 俊昭（脳神経外科学講座教授）  
橋本 和弘（心臓外科学講座教授）  
(平成18年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

平成17年度は第52巻2号から第53巻1号まで(季刊・4号)を編集・刊行した。各号発行部数は1,000部。また、英文研究年報(Research Activities 2004)も編集・刊行し発行部数は700部。

## 3. 投稿状況

掲載総数は17編であった。うち原著13編、総説1編、症例報告3編という状況であった。

論文を分野別にみると原著は麻酔科学、心臓外科学が各2編、生化学第2、薬理学第1、環境保健医学、呼吸器内科、血液・腫瘍内科、糖尿病・代謝・内分泌内科、循環器内科、外科学、眼科学が各1編、総説は整形外科学1編、症例報告は消化器内科、リハビリテーション医学、神経病理学からの投稿であった。

## 4. 国内・外への送付状況

海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は472通、そのうち送付先の機関から交換誌として送

## 5. 医学論文書きかた講習会の開催

平成17年度も医学論文の書きかた講習会を下記のごとく開催した。医学科教授会議において広報、各講座・研究室等へのお知らせの配布、医学情報センターのホームページとMonthly Announcementの「お知らせ」に掲載、学内掲示板および学生用掲示板にポスター掲示、図書館および標本館等にチラシを設置するなどの広報活動を行い、システム課の協力を得て、案内をAll userで配信した。

5月20日の「色覚バリアフリーな論文の書きかたとプレゼンテーション」に参加した5年生に医学情報センターのMonthly Announcementにレポートを寄稿頂いた。

### I. 平成17年5月12日(木)

「英語論文の書きかた パート1」

講師：岡崎真雄助教授(医学情報センター)

場所：大学1号館5階講堂

出席：42名

### II. 平成17年5月17日(火)

「英語論文の書きかた パート2」

講師：岡崎真雄助教授(医学情報センター)

場所：大学1号館5階講堂

出席：37名

### III. 平成17年5月20日(金)

「色覚バリアフリーな論文の書きかたとプレゼンテーション」

講師：岡部正隆先生(DNA医学研究所器官発生研究室)

場所：大学1号館3階講堂

出席：50名

# 講座，研究部および研究室の主要研究業績

## 〈医学科〉

### 講座（特設診療科を含む）

## 基礎医学

### 解剖学講座第1

教授：河合 良訓 神経解剖学  
助教授：早川 敏之 肉眼解剖学

#### 研究概要

##### I. 神経系の研究

中枢神経系の疾患や機能を理解するためには、個々の機能を実現している神経回路の構成とその作動原理を解明することが重要であるという観点に立って研究を推進している。

延髄孤束核の局所神経ネットワークの基本構成に関して、パッチクランプ法と細胞内染色法等を用いて以下のことを明らかにしてきた。

① 局所回路構成ニューロンの形態的・化学的特徴  
細胞内染色の結果から、孤束核を構成する神経細胞は、細胞体のサイズによって小型と中-大型の少なくとも二つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりやの差も反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆している。一方、中-大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンである。小型ニューロンは、さらに GABA 細胞とグルタミン酸細胞に分けられ、前者の軸索は孤束核内のみにとどまる。後者の軸索は孤束核内に分布するもの以外に核外に投射する主軸索が存在する。

##### ② 電気生理学的特徴とネットワーク構成

シナプス後電流を解析すると、小型ニューロンからはもっぱらグルタミン酸性（興奮性）シナプス後電流が観察されるのに対し、中-大型ニューロンからは主に GABA 性（抑制性）シナプス後電流が認められる。また、孤束刺激に対する応答は、数百 ms から 1 s におよぶシナプス後電流活動の頻度亢進が双方の細胞で認められる。以上、形態学的・電気生理学的

所見を総合すると孤束核内の局所神経ネットワークの極めて特徴的な構成が明らかとなった。すなわち、グルタミン酸性小型ニューロンは、その軸索側枝で互いにシナプス結合して再帰性（共鳴性）興奮回路を形成する。これらのニューロンの投射性軸索は内臓知覚伝導路を構成する。この回路で生成される興奮性シナプス活動は、GABA ニューロンを介して、反転した形で中-大型のニューロンに伝えられる。中-大型ニューロンはこのように tonic な抑制性バックグラウンドシナプス活動を受けながら、末梢からの神経入力を all or none の形で核外（腹外側延髄や視床下部等）に中継し、圧受容・化学受容反射等に適した反射回路の一部を構成していると考えられる。このように、成獣の孤束核では興奮性および抑制性の局所神経回路が極めて分化した形で機能していることがわかった。

##### ③ 局所回路の生後分化

成獣でみられる分化した局所神経ネットワークは、生後発達の過程で胎生型から成獣型に急速に変化することによって構築されてくることがわかった。すなわち、成獣ラットにおいては、孤束核ニューロンから自発性の興奮性（グルタミン酸性）および抑制性（GABA 性）シナプス後電流が記録されるが、全体の約 60% の細胞からは興奮性シナプス後電流のみが、残りの約 40% からは主に抑制性シナプス後電流が細胞形態の違いに応じて観察される。一方、生直後（生後 1-3 日）の孤束核ニューロンでは、ほとんど全ての単一細胞から興奮性シナプス後電流と抑制性シナプス後電流の両方が観察されることが確認された。すなわち、生直後の孤束核ニューロンは、その細胞の形態と関係なくシナプス結合を形成していること（未分化な局所ネットワークの存在）が示唆された。また、このような胎生型から成熟型への神経ネットワークの移行が生後 6-7 日に急速に起こることもわかった。この時期は、圧受容反射や化学受容反射が機能し始める時期と一致し、自律神経機能に関する反射機能の発現には、局所神経ネットワー

クの成熟がともなうことを示唆している。

④ 延髄孤束核において生後1週を境にして急速なシナプス結合の再編成には必要なシナプス結合の強化と不必要なシナプス結合の除去が含まれていると考えられる。そこで、特定の孤束核ニューロンにおけるシナプス除去の分子メカニズムの解析を試みた。小型孤束核ニューロンでは生直後にはグルタミン酸性およびGABA性の双方のシナプス後電流が観察されるが、生後2週目からはGABA性シナプス後電流が認められなくなる。このことは小型ニューロンからGABA性シナプスが除去されることを示唆している。このGABA性シナプス後電流はA型GABA受容体を介するものであることから、そのサブユニット発現の生後変化を調べた。特にA型GABA受容体のシナプス後膜下への集積化機構に必須とされる $\gamma$ サブユニットについて *in situ* hybridization法を用いてその生後発現パターンを解析した。その結果、小型ニューロンにおいて $\gamma 1$ サブユニットが生後6日以降発現しなくなることがわかった。このことは、小型ニューロンにおけるGABA性シナプスの除去には、まずA型GABA受容体サブユニット構成変化(たとえば $\alpha\beta\gamma \rightarrow \alpha\beta$ )によるシナプス後膜からの分散化が起こり、遅れてシナプス前要素の退縮が続くことを示唆している。

## II. グリア系の研究

神経回路の形成や再編成には、神経細胞だけでなくグリア細胞も主体的に関与する可能性が考えられる。われわれはその可能性を探るために、神経回路の発達形成や再編成にともなう、グリア細胞、特にアストロ細胞の突起の形態学的変化に注目して研究を進めている。回路形成にともなうグリア細胞のさまざまな物質の動態変化とともにシナプス構造との関連について調べている。

## III. 実習遺体や出土標本を利用した研究

実習遺体、各種作成標本、出土標本を用いて各種計測を行い、変異の意義や計測値の時間的変遷の意義を検討している。

## IV. 霊長類の肉眼解剖学的な研究

霊長類、特にオラウータンを用いて、肉眼、顕微鏡、X線などを用いて血管走行のマクロな解明を行った。

### 「点検・評価」

1. コース基礎医科学Iのユニット「細胞から個

体へ」の講義・実習、コース基礎医科学IIのユニット「循環器系」「神経系」「生殖器系」講義および「形態系実習」、症候学演習の医学科カリキュラムを分担した。また、看護学科、看護専門学校の講義も担当している。解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討し、その成果が得られつつある。

2. 講座の研究活動を活性化するために、実験室・実験機器等の大幅な整備拡張を行ってきており、ようやく実験データをまとめる段階に入ってきている。その研究成果を公表して行く時期にある。

反省: Peer-reviewを経た、国際競争力のある原著論文・研究成果を発信する必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Okada T, Yoshioka Y, Inoue K, Kawai Y. Local axonal arborization patterns of distinct neuronal types in the caudal nucleus of the tractus solitarius. *Brain Res* 2006; 1083: 134-44.
- 2) Iwanami M, Hiromi Y (National Institute of Genetics), Okabe M. Cell-type specific utilization of multiple negative feedback loops generates developmental constancy. *Genes Cells* 2005; 10: 743-52.

### III. 学会発表

- 1) 河合良訓。(特別講演)分子・形態・機能を結ぶ新たな方法論: 孤束核局所回路の発達機構。第241回生理学東京懇話会。東京, 11月。
- 2) 吉岡雅之, 河合良訓。ラット延髄孤束核における局所神経回路の生後発達。ORIGIN神経科学研究会。白浜, 9月。
- 3) 加世田美怜<sup>1)</sup>, 石黒亜矢子<sup>1)</sup>, 大津夏生<sup>1)</sup>, 市原伸恒<sup>1)</sup>, 浅利昌男<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>麻布大), 早川敏之。オラウータン(*Pongo pygmaeus*) 下肢の肉眼解剖学的検討。第21回日本霊長類学会。倉敷, 7月。[霊長類研究]
- 4) 大津夏生<sup>1)</sup>, 石黒亜矢子<sup>1)</sup>, 加世田美怜<sup>1)</sup>, 市原伸恒<sup>1)</sup>, 浅利昌男<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>麻布大), 早川敏之。オラウータンを中心とした霊長類の頸部の筋についての比較解剖学的観察。第21回日本霊長類学会。倉敷, 7月。[霊長類研究]
- 5) 石黒亜矢子<sup>1)</sup>, 大津夏生<sup>1)</sup>, 加世田美怜<sup>1)</sup>, 市原伸恒<sup>1)</sup>, 浅利昌男<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>麻布大), 早川敏之。オラウータン(*Pongo pygmaeus*) 頭頸部および咽頭嚢の肉眼解剖学的検討。第21回日本霊長類学会。倉敷, 7月。[霊長類研究]
- 6) 加世田美怜<sup>1)</sup>, 大石元治<sup>1)</sup>, 市原伸恒<sup>1)</sup>, 浅利昌男<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>麻布大), 早川敏之。オラウータン(*Pongo pygmaeus*) 上下肢の肉眼解剖学的検討。第140回日本

獣医学会総会。鹿児島，9月。

#### IV. 著 書

- 1) 河合良訓監修。脳単：語源から覚える解剖学単語集：脳・神経編。東京：エヌ・ティー・エス，2005.
- 2) 河合良訓監修。臓単：語源から覚える解剖学単語集：内臓編。東京：エヌ・ティー・エス，2005.

#### V. その他

- 1) 橋本 透。頭頸部の筋膜・間隙の臨床解剖。第14回茨城画像セミナー。つくば，7月。

### 解剖学講座第2

教授：石川 博	ES細胞に関する研究・新しい抗癌剤感受性試験法の開発
助教授：橋本 尚詞	形態学・細胞生物学
講師：立花 利公	下垂体細胞学
講師：島田 貴 (兼任)	血液学

#### 研究概要

##### I. ヒト卵管類肝細胞癌からの細胞株 (HEPOV) の樹立とその性状

類肝細胞癌は、胃、肺、卵巣、膵臓、膀胱と腎において報告されている肝細胞性癌に似た希に見る悪性腫瘍である。類肝細胞癌は組織学的にエオジン好性を示す細胞質と  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) 産生が認められ、さらには胆管形成や胆汁産生を認める場合もある。今回我々は、高い AFP 値を示した日本人女性 (79 歳) の右卵管腫瘍 (漿液性乳頭癌と類肝細胞癌が同時に認められる) より類肝細胞癌細胞株 (HEPOV) を樹立することに成功した。HEPOV 細胞は、エオジン好性の細胞質を持ち、免疫組織化学的に AFP を産生していることが確認された。細胞は敷石状に単層で増殖し、培養上清中に AFP と胆汁の分泌が認められた。

##### II. ヒト乳腺横紋筋肉腫患者の胸水より樹立した HUMEMS 細胞株の性状

乳腺の alveolar rhabdomyosarcoma と病理組織診断された患者 (13 歳，日本人) の胸水より，横紋筋肉腫細胞株 (HUMEMS) を樹立した。培養細胞には紡錘形細胞が多く，ときに大型の多核細胞が認められる。細胞内には免疫組織化学により desmin, myoglobin が証明されている。

##### III. ヒト悪性中皮腫細胞株 (HMMME and HMMMF) の樹立と性状 (第2報)

悪性中皮腫は epithelial mesothelioma, fibrous mesothelioma, mixed type に分類されるが組織発生機序は不明である。そこで，同一胸水から2つのタイプの悪性中皮腫細胞株を樹立し，両細胞には移行像も見られた。悪性中皮腫は共通始原中皮細胞を起源とする combination tumor と考えられる。

#### IV. シスプラチン耐性ヒト胃癌細胞株 (IGSK-1) の樹立とその性状—セロトニン uptake の可能性—

ヒト胃癌組織から樹立された細胞株 (IGSK-1) は、小型もしくは大型の単核球形細胞であり、多くの分泌顆粒と発達したミトコンドリアを含んでいることが確認された。抗癌剤感受性試験の結果、タキソールに感受性が認められたが、シスプラチン、カンプトテンシン、フルオロウラシルに感受性は認められなかった。IGSK-1 細胞はガストリンやソマトスタチンを分泌していた。免疫細胞化学染色ならびにホルモン assay の結果、IGSK-1 細胞は培養液中のセロトニンを uptake している可能性が示唆された。

V. 硫酸基転移酵素 (GalCer sulfotransferase) 遺伝子を導入した子宮体内膜腺癌細胞株 (SNG-IIT) の性状—元細胞株 (SNG-II) と比較して癌細胞に硫酸基転移酵素遺伝子を導入すると、糖脂質組成が変化し、薬剤耐性も大きく変化する。細胞膜成分の変化は抗癌剤耐性と密接に関わっていると考えられている。我々はヒト子宮体内膜腺癌細胞株 (SNG-II) に糖転移酵素遺伝子を導入し、細胞生物学的変化を検討した。遺伝子導入した結果、SNG-IIT は大型扁平化、渦流状細胞配列をとりドーム (腺房) 形成が見られた。増殖はやや遅く、異種移植能も低下した。移植形成腫瘍は分化型腺癌 (SNG-II は低分化型) であった。硫酸基転移酵素遺伝子の導入による生物学的な変化は分化への傾向であった。

#### VI. ヒト羊膜幹細胞の分化誘導 (第 2 報)

ヒト羊膜幹細胞 HAM-1 細胞を 10% FBS 含有  $\alpha$ MEM 培地で維持培養し、分化誘導を検討した。実験 1 は ① 20 ng/ml の EGF, 20 ng/ml の FGF2, 20 ng/ml の FGF9, ② 20 ng/ml の VEGF, ③ 20 ng/ml の FGF4, 20 ng/ml の HGF を 14 日間作用させ、分化誘導を試みた。分化マーカーとして GFAP, Nestin, Flk1, CD45, CD31, albumin, cyto-keratin 18 を用いた。実験 2 は 100 個の EGFP 遺伝子導入 HAM 細胞 (HAM-1-EGFP) と 100 個の ddY mouse EES-7 細胞 (ES 細胞) を 10% FBS 含有  $\alpha$ MEM で混合し、2 日間 hanging drop culture し胚様体を形成させた。その後 10 日間胎児成長因子 embryotrophic factors (ETFs), 10% FBS 含有  $\alpha$ MEM で静置培養した。実験 3 は  $5 \times 10^7$  HAM-1 細胞をヌードマウス皮下に移植した。実験 1 では HAM-1 細胞は ① で astrocyte と神経原基細胞に、

② では血球原基細胞、血管内皮細胞に、③ では肝原基細胞に分化した。実験 2 では、三胚葉由来の器官原基 (皮膚、血液、血管、神経管、消化管など) が誘導され、全ての器官原基に EGFP の蛍光が観察された。実験 3 では三胚葉由来の未熟奇形腫が形成された。HAM-1 細胞は羊膜由来の幹細胞で三胚葉器官原基への分化誘導が可能であり、再生医療への応用が期待される。

#### VII. マウス脳血管系の三次元解剖学

脳の組織構築と脳血管系分布の関連を解明するために、マウスの全脳の血管系解析を試みている。マウスを昨年度報告した白墨液とゼラチンの混合液で血管を還流し、ズダン黒で染色してズダン黒で着色したパラフィンに包埋し、脳血管系の連続画像を取り込んで、Bitplane 社の Imaris を用いて三次元再構築を行った。その結果、5  $\mu$ m 毎の 1,000 枚の水平断連続画像より、1 枚毎の 500 枚の画像を用い、maximum intensity projection 法もしくは ray tracing method によって三次元再構築したところ、任意の方向から脳血管系の全貌を観察することが可能であった。さらに、本法で得られた三次元像の Z 軸方向の解像度は 5  $\mu$ m 以下であり、5  $\mu$ m 毎の切片であればクロストークを生じないことが明らかとなった。

#### VIII. 共同研究

##### 1. ヒト卵巣腫瘍細胞におけるミトコンドリアの微細形態的検索 (産婦人科・磯西先生)

ヒト卵巣腫瘍細胞内のミトコンドリアの局在、個数、大きさ、電子密度、微細形態等を電顕レベルで検索・計測し、卵巣腫瘍の種類による違いを検討している。現在データを採取しているところである。

##### 「点検・評価」

腫瘍細胞株は腫瘍の細胞生物学的解析の材料として有用なものであり、腫瘍の多様性を反映して個々の細胞株はそれぞれ異なった性質を示している。本年度は代表的なものとして、上記の類肝細胞癌、横紋筋肉腫、悪性中皮腫、シスプラチン耐性胃癌より細胞株を樹立し、当講座で開発した酸素電極を用いた抗癌剤感受性試験を含む種々の細胞生物学的な解析を行った。これらの基礎的な実験結果は、今後遺伝子発現の解析などを進めていく上で、貴重な情報を提供できるものとする。羊膜は通常分娩時に破棄されるものであり、それに由来する幹細胞は生命倫理的問題が少ない。さらに、羊膜幹細胞から種々

の器官原基を生じさせることが可能となっており、臍帯血とともに将来の自家移植のために凍結保存しておくことが考慮されている。この羊膜幹細胞から目的の器官原基を誘導する方法はまだまだ手探り状態であるが、培養条件や培養法を変えることによって三胚葉由来の種々の器官の原基を形成させることが可能となってきたので、今後は目的の臓器を確実に誘導できる条件を確立していくことが課題である。

マウスの脳血管系を三次元再構築する技法の開発は、その元になる連続画像を取り込むことに成功し、volume rendering によって三次元的観察をすることが可能になった。これまでマウスの脳血管系の詳細なアトラスや解説・報告がなかったが、本法によってようやく全体像の観察が可能となり、今後の脳の発生における血管系の変化や遺伝子改変マウスの組織構築と血管系との関係、脳の虚血性疾患の実験的研究などが加速度的に伸展するものと思われる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ohi S, Hashimoto H, Tachibana T, Tabei I, Nakajima M, Sato K, Yanaga K, Ishikawa H. Establishment and characterization of EB virus-free normal B-lymphocyte and interleukin-6-producing poorly differentiated adenocarcinoma cell lines derived from gastric tumor tissue. *Hum Cell* 2005; 18(1): 35-44.
- 2) Kiguchi K, Ishiwata I, Ishiwata C, Ishiwata E, Koshitaka Y, Iwata M, Okuda Y, Kobayashi Y, Wada Y, Ishizuka B, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human liposarcoma cell line (HTLS) from retroperitoneal liposarcoma. *Hum Cell* 2005; 18(1): 45-52.
- 3) Kiguchi K, Ishiwata I, Ishiwata C, Ishiwata E, Koshitaka Y, Iwata M, Okuda Y, Kobayashi Y, Wada Y, Ishizuka B, Ishikawa H. Establishment and characterization of human malignant lymphoma cell line derived from uterine cervix. *Hum Cell* 2005; 18(1): 53-8.
- 4) Ishiwata I, Ishiwata C, Ishiwata E, Iguchi M, Sato Y, Sonobe M, Kiguchi K, Tachibana T, Ishikawa H. Establishment and characterization of human glioblastoma cell line (HUBT-n). *Hum Cell* 2005; 18(1): 59-65.
- 5) Ishiwata I, Ishiwata C, Ishiwata E, Sato Y, Kiguchi K, Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human malignant choroids plexus papilloma cell line (HIBCPP). *Hum Cell* 2005; 18(1): 67-72.
- 6) Sato E, Hashimoto H, Kamoi H, Tachibana T, Ishikawa H, Kamoi K. Proliferation and tube formation of periodonal endothelial cells. *Hum Cell* 2005; 18(2): 83-91.
- 7) Ishiwata I, Ono I, Kiguchi K, Ishiwata C, Soma M, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human thyroid carcinoma cell line (HOTHc) producing colony stimulating factor. *Hum Cell* 2005; 18(3): 163-9.
- 8) Ohi S, Niimi S, Okada N, Yamada K, Tachibana T, Hashimoto H, Yasuda M, Tanaka T, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human ovarian small cell carcinoma, hypercalcemic type, cell line (OS-1) secreting PTH, PTHrP and ACTH-special reference to the susceptibility of anti-cancer drugs. *Hum Cell* 2005; 17(4): 203-9.
- 9) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I, Tachibana T, Akahori M, Ohi S, Kubo H, Sato K, Yamazaki Y, Yanaga K, Ishikawa H. Characteristics of hepatocytes derived from early ES cells and treatment of surgically induced liver failure rats by transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(1): 262-4.

### III. 学会発表

- 1) 石渡 勇, 玉川朝治, 齋藤成夫, 石川 博. ヒト羊膜由来幹細胞とマウス EES 細胞混在胚様体からの器官原基形成(II). 第4回日本再生医療学会総会. 大阪, 3月.
- 2) 田部井功, 石渡 勇, 黒田勇二, 大井 聡, 立花利公, 中島昌子, 二宮幸三, 矢永勝彦, 橋本尚詞, 石川 博. レチノイン酸添加培養による人羊膜細胞の神経系細胞への分化. 第4回日本再生医療学会総会. 大阪, 3月.
- 3) Kusakabe M, Aotsuka S, Inoue J, Matsuba K, Hashimoto H, Isonishi S, Yasuda M, Ishikawa H. Effect of tenascin-C on the gene expression in the cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant ovarian tumour cell lines. 第23回日本ヒト細胞学会. つくば, 8月.
- 4) Tamagawa T, Iguchi M, Tokieda Y, Ishiwata I, Ono I, Kiguchi K, Ishiwata C, Ishiwata E, Soma M, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human thyroid carcinoma cell line (HOTHc) producing colony stimulating factor and tumor angiogenesis factor. 第23回日本ヒト細胞学会. つくば, 8月.
- 5) Tomita K, Hashimoto H, Ohi S, Tachibana T,

Ishikawa H. The possibility for an existence of neural stem cells in mouse spleen. 第23回日本ヒト細胞学会。つくば, 8月。

6) Tabei I, Ishiwata I, Ninomiya K, Hirabayashi T, Ohi S, Ishida Y, Tachibana T, Yanaga K, Ishikawa H. Differentiation of nervous cells derived from human aminotic cells cultured with retinoic acid. 第23回日本ヒト細胞学会。つくば, 8月。

7) 大井 聡, 田部井功, 平林つや, 二宮幸三, 市川歩美, 緒形友美, 立花利公, 橋本尚詞, 佐藤嘉兵, 矢永勝彦, 石川 博. Establishment and characterization of a breast scchirous carcinoma cell line with CPA-epirubicin-5FU-resistance (Nabca-STAD) from drug-sensitive Nabca cell line. 第23回日本ヒト細胞学会。つくば, 8月。

## V. その他

1) 石川 博. (特別講演)ヒト組織幹細胞のエナメル芽細胞への分化誘導とそのエナメル形成. 第24回日本歯科薬物療法学会。東京, 2月。

2) 玉川朝治, 石渡 勇, 木口一成, 佐藤嘉兵, 石川 博. (特別講演)マウス胎仔心臓からの幹細胞樹立. 第4回日本再生医療学会総会。大阪, 3月。

3) 橋本尚詞, 立花利公, 大井 聡, 田部井功, 矢永勝彦, 石川 博. (特別講演)ラット early ES (ES) 細胞由来の肝細胞株の樹立とその移植. ハイブリッド型バイオ人工肝臓の作成とその機能評価. 第110回日本解剖学会総会。富山, 3月。

4) 橋本尚詞. 血管から見た身体づくり. 第14回三木成夫記念シンポジウム「発生と進化」。東京, 7月。

5) 立花利公. (シンポジウム) 固定・脱水・包埋におけるトラブルシューティング. 第61回日本顕微鏡学会学術講演会。つくば, 6月。

6) 立花利公. (ワークショップ) 技術認定委員会セッション. 第61回日本顕微鏡学会学術講演会。つくば, 6月。

7) 立花利公. 透過電子顕微鏡試料作製法I—超薄切片法—「固定・脱水・包埋」。第16回電顕サマースクール。東京, 7月。

8) 立花利公. (シンポジウム) TEM 試料作製 (固定, 脱水・包埋) におけるトラブルシューティング. 日本顕微鏡学会第50回シンポジウム。福岡, 11月。

9) 立花利公. (シンポジウム) 浸漬固定法—良い固定と悪い固定—電子顕微鏡・生物試料作製法の基礎技術—様々な固定法—. 第30回日本顕微鏡学会関東支部講演会。東京, 3月。

## 生理学講座第1

教授: 馬詰 良樹 筋生理学・体力医学  
講師: 竹森 重 筋生理学・体力医学  
助手: 大野 哲生 筋生理学  
助手: 山口 真紀 筋生理学  
助手: 木村 雅子 筋生理学

## 研究概要

### I. 筋フィラメント格子内の混み合い問題ラマン分光法

これまで核磁気共鳴法による横緩和時間測定で、骨格筋スキンドファイバー内の水の状態がファイバーの機能状態を反映して変動することを調べてきた。マイクロとマクロの中間に位置するメクロな測定法である横緩和経過測定は、ファイバー内の水が緩和速度のはっきりした違いによって3種類以上の水に分けられることを示したが、それらの水がそれぞれどのような状態にあるかは特定し得ない。水の状態を特定するためにはマイクロな測定が必要であり、このためにラマン分光測定を始めた。まず装置の試料部から分光器の間での迷入光が大きな測定上の障害になっていたことが判明し、迷入光の遮蔽を施した。また肝腎のラマン光の領域の周波数の光が偏光板を透過しないことがわかり、透過周波数の十分広い偏光板を探して交換した。さらに目的とする周波数領域の光を、入射光のノッチフィルターがカットしていなかったために、測定のス/Nが著しく劣っていたことがわかって、ノッチフィルターをより広い波長に渡って光をカットするものに交換した。これらの改造によってこれまでの測定での多くの障害が取り除かれ、本格的な測定に取り掛かることができた。スキンドファイバーを浸す人工細胞内液とカエルスキンドファイバーでの測定が実現し、スキンドファイバー内の水が水素結合によりクラスターを作っていることが明らかになった。スキンドファイバーの方向を変えることによってこのクラスターの異方性を検討するために、試料部の改良を開始した。

### II. 粘度測定

比較的小分子量(分子量3,000くらいまで)のポリエチレングリコールの溶液が、スキンドファイバーを効果的に圧搾する能力を持つことの原因を調べるために、これらの分子の動的半径を求め、粘度測定を行った。粘度測定から推定された分子のサイズは分子の明らかな凝集や水和が起こっていない

いことを示していた。また、分子サイズとファイバーの圧搾能との間にも明確な相関がないことを示した。

### III. ゲルゾリン処理筋からの X 線回折

筋線維をゲルゾリンで処理し、細いフィラメントを除いた筋線維から詳細な二次元 X 線回折像を得ることに成功した。筋フィラメントらせん構造を反映する層線は、アクチン由来の成分が消失し、ミオシン由来の成分のみが鮮明に記録された。通常の筋線維でミオシン頭部をアクチン側へ変移させる低温処理は、ゲルゾリン処理筋でもミオシン頭部を変移させた。低温による頭部の変移にはアクチンとの相互作用が関係しないことが示された。

### IV. 変異心筋トロポニン T (244GluAsp) の分子動力学解析

家族性肥大型心筋症をひきおこすトロポニン T のアミノ酸変異体のうち、244GLU → ASP の変異体はカルシウム感受性の増大をひきおこす。この機能変化の原因となる構造要因を分子動力学シミュレーションにより検索した。計算にはソフトウェア「アンバー」を用い、X 線結晶構造解析により解かれたトロポニン C I T 複合体 (部分) の座標に変異を導入したモデル構造を、定温 (310K) 条件下で野生型のものと比較した。1ns 相当のシミュレーションの結果 変異型では主鎖の構造には大きな変化は認められなかったが、野生型でトロポニン I・T サブユニット間のコイルドコイル構造の形成に参与していた静電結合のうちのひとつが変異型では失われることがわかった。また、両トロポニン I 末端に収縮状態でのサブユニット間相互作用を模倣する力を加えたところ、変異型では野生型に比べてトロポニン T により大きな構造変化が惹起された。

このことから、変異型ではコイルドコイル構造の力学的特性が変調された結果、収縮時にトロポニン T にひきおこされる変化が正常範囲を超えることが収縮力増強の原因となる可能性が示唆された。

### V. 心筋と骨格筋の静止張力とコネクチドメイン構造の比較

骨格筋の静止張力発生には、筋フィラメント格子内の巨大タンパク分子コネクチン/タイチンが大きな役割を果たすといわれる。そこで心筋と骨格筋の筋原線維束からの静止張力とコネクチドメイン構造を比較することにより、心筋、骨格筋における静止張力発生に重要なコネクチドメイン構造を特定

することを試みた。

標本にはウサギの心筋、ひらめ筋、腰筋およびニワトリの胸筋の筋原線維束を用いた。ウサギ心筋の筋原線維束は Fabiato ら (1975) の方法を参考に、ホモジェナイズ後にピンセットにより細胞膜を剝離してメカニカルに作成し、他はホモジェナイズまたは細胞膜の機械的剝離により調整した。いずれも測定前に TritonX100 (0.5%) にて内部膜を処理した。静止張力は、油圧式マニピレータに接続した微細ガラス針で両端を保持した筋原線維束を段階的に引き伸ばしたときの微細ガラス針のたわみで判定した。筋節長は偏光顕微鏡画像を取り込み測定した。

初期の軽度の牽引で発生するわずかな静止張力は速やかに元のレベルに戻ったが牽引力を増大すると持続的な静止張力が発生した。この時の筋節長は、ウサギ心筋、ニワトリ胸筋、ウサギ腰筋、ウサギひらめ筋 (各々 2.0, 2.3, 2.6, 3.0  $\mu\text{m}$ ) の順に増大した。一方でコネクチンの PEVK 領域の長さはヒト心筋 < ニワトリ胸筋 < ヒト腰筋 < ヒトひらめ筋であることがわかっている。ヒトとウサギのコネクチン/タイチン構造はとてもよく似ていることを考慮すると、骨格筋、心筋の静止張力はコネクチドメイン構造の PEVK 領域の長さに関係していると考えられた。

### VI. 筋原線維周囲の水性状

筋細胞内で観察される 4 つの指数成分のうち遅い 2 つの成分は筋原線維懸濁液でも観察される。このうち遅いほうの成分は筋原線維周辺に局在していることが考えられ、2 つの成分比から見積もった局在範囲は筋原線維表面から数 100 nm に及ぶことが示唆された。分子間の静電的あるいは疎水の相互作用の及ぶ距離は数 nm 程度であることを考えるとこの距離は数 100 倍遠くに及んでいることになる。環境温度が上昇するとこの距離が長くなることから、この束縛力には疎水性相互作用が関与することが考えられる。またミオシンを溶出した筋原線維で消失し、ミオシンフィラメント溶液では観察されないことから、筋節内に構造化したミオシンフィラメントがあることが束縛力発生の必須条件であることがわかった。現在細いフィラメントの寄与について検討中である。

#### 「点検・評価」

ラマン分光法にはすでに着手していたものの、装置の設計上のミスがあったことに気づけなかったのはうかつであった。本年度の改造によって安心して



ラマン光を検出して解析できるようになった。また、粘度測定による分子サイズの推定は、赤血球の連鎖形成を調べるために利用されている実績のある方法であり、かつほとんど費用が掛からない優れた方法であった。有機分子によるファイバーの圧搾の原理を調べる上で、もっと早く行うべきであった。細胞内における分子の混み合い問題について議論が高まってきているので、その成果を取り入れながら骨格筋における混み合い問題の解明にむけて議論を展開していきたい。

心筋における静止張力の測定は今までも行われているが、それを機械的に膜を除去した心筋細胞(筋原線維束)で行うことで、細胞膜の静止張力への寄与を除外することが可能となった。今後は骨格筋スキンドファイバー実験系とこの心筋スキンドファイバー実験系を用いて筋肉の機能・構造とコネクチン/タイチン構造との相関を探索していくつもりである。

X線回折実験では、細いフィラメントを除去したゲルゾリン処理筋線維からの回折像取得に成功したことにより、ATP分解サイクルにともなうミオシン分子の構造変化をアクチンとの相互作用から切り離して直接的に解析できる道を開いた。来年度はこの線維を用いATP加水分解の各ステップでのミオシン構造の解析にとりくむ。

分子動力学法によるタンパクの動的構造解析には、初期構造および力場の選別方法、計算アルゴリズムやコンパイラの違いによる結果の分布の解釈方法など、様々な点で乗り越えなければならない問題が残されている。初期構造の選別法の改良のためには、より広い構造空間を探索できるマルチカノニカル法を取り入れたアンバー ver. 9 による計算が有効であり、現在計算準備をすすめている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kimura M, Takemori S, Yamaguchi M, Umazume Y. Differential osmotic behavior of water components in living skeletal muscle resolved by  $^1\text{H-NMR}$ . *Biophys J* 2005; 89: 1143-9.
- 2) Xin H<sup>1)</sup>, Tanaka H (Gunma University School of Health Sciences), Yamaguchi M, Takemori S, Nakamura A<sup>1)</sup>, Kohama K<sup>1)</sup> (Gunma University Graduate School of Medicine). Vanilloid receptor expressed in the sarcoplasmic reticulum of rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 756-62.

### III. 学会発表

- 1) 渡邊由陽<sup>1)</sup>, 田中陽子<sup>1)</sup>(成城大学), 竹森 重. 長距離における体温・脈拍・呼吸運動の相関: 簡易携帯型測定器による測定. 日本体育学会第56回大会. 筑波, 11月.
- 2) 須田憲男, 松葉道知, 竹森 重.  $\beta$ 受容体刺激でリン酸化されたトロポニンIは脱リン酸化されるのか? 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [*Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S97]
- 3) 山口真紀, 木村雅子, 高橋朋子, 宮川晋治, 川崎成郎, 竹森 重, 馬詰良樹, Hoh J (シドニー大学), 八木直人 (Spring-8). "superfast" ミオシンの構造と機能. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [*Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S121]
- 4) 大野哲生, 千葉允文, 木村雅子, 山口真紀, 竹森 重. ウサギ骨格筋の筋原線維懸濁液の水プロトン NMR 緩和経過. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [*Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S121]
- 5) 大塚由美子, 平松智裕, 山口真紀. 変異心筋トロポニンの分子動力学解析. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [*Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S122]
- 6) 木村雅子, 竹森 重. スキンド骨格筋の体積と機能に対する低分子量溶質の効果. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [*Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S122]
- 7) 馬詰良樹. 今, なぜ水か? 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [*Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S46]
- 8) 竹森 重, 木村雅子, 大野哲生, 山口真紀. 組織・細胞の水分子活性. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [*Jpn J Physiol* 2005; 55(Suppl): S48]
- 9) 渡邊由陽<sup>1)</sup>, 田中陽子<sup>1)</sup>(成城大学), 馬詰良樹, 竹森 重. バドミントンと剣道競技中の直腸温とハートレート, 呼吸と上肢運動の関連: 安価, 軽量モニターによる計測. 第60回日本体力医学会. 倉敷, 9月. [*体力科学* 2005; 54(6): 573]
- 10) 渡邊由陽(成城大学), 竹森 重, 巽 申直(茨城大). 剣道動作と体温・脈拍・呼吸運動の相関: 簡易携帯型測定器による測定. 日本武道学会第38回大会. 天理, 9月.
- 11) 山口真紀, 木村雅子, 竹森 重, 仲吉朋子, 宮川晋治, 大野哲生, 馬詰良樹, 八木直人(Spring-8). superfast myosin の構造解析. 日本生物物理学会第43回年会. 札幌, 11月. [*生物物理* 2005; 45(Suppl): S67]
- 12) 竹森 重, 山口真紀, 木村雅子, 大野哲生. 骨格筋の短縮と疲労は筋フィラメント格子内の束縛された水を少し自由にする. 日本生物物理学会第43回年会. 札幌, 11月. [*生物物理* 2005; 45(Suppl): S161]
- 13) 大野哲生, 木村雅子, 千葉允文, 山口真紀, 竹森 重. 筋原線維懸濁液の水プロトン NMR. 第241回日本

生理学会談話会, 東京, 11月.

- 14) Yamaguchi M, Takemori S. Effect of osmotic compression on the state of water in demembrated fibers of skeletal muscle. 15th IUPAB & 5th EBSA International Biophysics Congress. Montpellier, Aug. [Eur Biophys J 2005; 34: P427]
- 15) Ohno T, Chiba M, Kimura M, Yamaguchi M, Takemori S. Spin-spin relaxation of  $^1\text{H}$  NMR signals from myofibril suspension of rabbit skeletal muscle. 15th IUPAB & 5th EBSA International Biophysics Congress. Montpellier, Aug. [Eur Biophys J 2005; 34: P424]

## 生理学講座第2

教授:	栗原 敏	心筋の興奮収縮連関 体力医学
客員教授:	大槻 馨男	トロポニンの研究
客員教授:	小西 真人	心筋の興奮収縮連関
講師:	須田 憲男	骨格筋・心筋の興奮収縮 連関
講師:	草刈洋一郎	心筋の興奮収縮連関

### 研究概要

生理学講座第2の主要研究テーマは、心筋・骨格筋の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態と収縮調節機構、および、その病態に関連した研究である。

#### I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

##### 1) $\alpha_1$ アドレナリン受容体のサブタイプと L 型 $\text{Ca}^{2+}$ 電流の変化に関する研究

ラットの心室筋に  $\alpha_1$  アドレナリン作動薬を作用させると、濃度に依存して L 型  $\text{Ca}^{2+}$  電流は減少してから増加する二相性の変化を示し、この変化は作動薬の濃度依存性がある。この 2 相性変化の細胞内メカニズムと  $\alpha_1$  アドレナリン受容体のサブタイプとの関係を、穿孔パッチクランプ法と免疫染色法を用いて調べた。 $\alpha_{1A}$  アドレナリン受容体刺激は G タンパク質  $\text{G}\alpha_{q/11}$  を介して L 型  $\text{Ca}^{2+}$  電流の増強をもたらすことが示唆された。他方、 $\alpha_{1B}$  アドレナリン受容体刺激効果は他の G 蛋白を介して L 型  $\text{Ca}^{2+}$  電流を抑制することが明らかになった。

##### 2) マウス心室筋における筋小胞体 (SR) $\text{Ca}^{2+}$ ハンドリングに関する研究

マウスの心室筋から細束標本を摘出し、弛緩液中でサポニン処理して、筋小胞体機能温存スキンド標本を作成した。このスキンド標本を  $\text{Ca}^{2+}$  と ATP を含んだ溶液中で、SR 内に  $\text{Ca}^{2+}$  を取り込ませ ( $\text{Ca}^{2+}$  loading)、この  $\text{Ca}^{2+}$  を 50 mM カフェインで SR から放出させ、蛍光指示薬 fluo-3 で測定した。 $\text{Ca}^{2+}$  を取り込ませる時間を変えて取り込み速度を測定した。また、 $\text{Ca}^{2+}$  を取り込ませた後、適当な濃度の  $\text{Ca}^{2+}$  を作用させて  $\text{Ca}^{2+}$  誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  放出 (CICR) を誘起し、SR 内に残留した  $\text{Ca}^{2+}$  を測定して CICR を調べた。更に、SR に  $\text{Ca}^{2+}$  を取り込ませた後、 $\text{Ca}^{2+}$  を含まない溶液中に標本を浸漬し、SR 内に残留した  $\text{Ca}^{2+}$  を測定して SR からリークする  $\text{Ca}^{2+}$  量を測定した。このような方法で、SR の  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ蛋白 (SERCA2a) と SR の  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプを抑制するサ

ルコリピン (sarcolipin) を過剰発現したマウス心室筋の筋小胞体機能を調べた。SERCA2a 過剰発現心筋では、初期  $\text{Ca}^{2+}$  取り込みが亢進していたが、 $\text{Ca}^{2+}$  リークや最大  $\text{Ca}^{2+}$  取り込み量に変化は見られなかった(大阪大学大学院との共同研究)。サルコリピン過剰発現心筋では初期  $\text{Ca}^{2+}$  取り込み速度の低下が観察されたが、 $\text{Ca}^{2+}$  リークや最大  $\text{Ca}^{2+}$  取り込み量に変化は見られなかった。

### 3) アシドーシスの収縮抑制に対する hANP の作用に関する研究

アシドーシスでは  $\text{Ca}^{2+}$  感受性が低下して張力の減少が見られる。アシドーシス時に外液  $\text{Ca}^{2+}$  を増加させると張力低下が減弱される。急性心不全治療薬 (hANP) は陽性変力作用を示すが、アシドーシス時の張力低下を減弱しなかった。今後、細胞内機序を解明する。

### 4) 拡張型心筋症マウスに関する研究

拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) は、左心室の拡張と収縮不全を特徴とする心筋症で、うっ血性心不全や不整脈、ならびに突然死の原因となる。遺伝子解析により、拡張型心筋症の遺伝性が明らかにされ、原因遺伝子も解明されつつある。九州大学大学院・森本らとの共同研究で、我々は収縮調節蛋白トロポニン変異ノックインマウスを拡張型心筋症モデルマウスとして用いて、収縮調節メカニズムの研究を行っている。

### 5) ブタ心室筋の長さ効果におけるトロポニンの役割に関する研究

心筋の長さ効果はタイチンに依存した格子間隔によって調節されていることが示唆されている。ブタ心室筋の細束を1%トリトン X-100 によって処理してスキンド標本を作成した。筋の伸張によって静止張力は増加し、それに伴って  $\text{Ca}^{2+}$  感受性が上昇した。溶液中に骨格筋の速筋型トロポニン (sTn) を入れて、心筋内の心筋型トロポニンと入れ替えると、筋長依存性は骨格筋の筋長依存性に近づいた。また、osmotic-compression によって格子間隔を狭めると  $\text{Ca}^{2+}$  感受性は増強されるが、sTn を入れると  $\text{Ca}^{2+}$  感受性効果は減弱した。これらの結果は、筋長依存性効果は細いフィラメントレベルで調節されていることを示唆している。

## II. 骨格筋の興奮収縮連関と萎縮筋に関する研究

### 1) 骨格筋の興奮収縮連関

$\text{Ca}^{2+}$  誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  放出 (CICR) を促進するカフェインを培養骨格筋細胞に作用させると、CICR が亢進し SR より  $\text{Ca}^{2+}$  が放出され拘縮が誘起される(カ

フェイン拘縮)。しかし、20 秒間の強縮刺激 (20 Hz) を与えた直後では、カフェイン拘縮は起こらなかった。一方、20 秒間の強縮刺激直後に単一の脱分極刺激を与えると、強縮を起こさない時と比べて  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントのピーク値は同等かもしくは増加した (post-tetanic potentiation)。細胞膜に存在する電位センサーを介した脱分極による  $\text{Ca}^{2+}$  放出は、CICR と本質的に異なるメカニズムで起こることを支持する。

### 2) ラットの不動化後肢筋における単一ヒラメ筋の機能変化に関する研究

ラットの後肢を6週間不動化すると筋萎縮がおこる。萎縮したヒラメ筋の湿重量は40%減少し、単一筋線維の横断面積は30%低下した。最大張力は50%に低下し、 $\text{Ca}^{2+}$  感受性は低下した (0.15 pCa)。トロポニンウサギの腸腰筋から抽出して不動化萎縮筋に入れても  $\text{Ca}^{2+}$  感受性低下は回復しなかった。これらの結果は、 $\text{Ca}^{2+}$  感受性低下はトロポニンに起因していないことを示唆する。萎縮筋では格子間隔が大きいことが X 線回折法で明らかになった。格子間隔の拡大が  $\text{Ca}^{2+}$  感受性低下の一因と考えられる。

## III. 副甲状腺細胞に発現する心筋 L 型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルに関する研究

2 次性副甲状腺機能亢進症患者から手術時に摘出された副甲状腺細胞の単離培養系を確立し、培養副甲状腺細胞が電位依存性 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを発現することを昨年報告した (腎臓・高血圧内科との共同研究)。本年度は、この  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルが細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇で誘起される細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の増加に関与するか否かについて検討した。1.5-2.0 mM  $\text{Ca}^{2+}$  を含む溶液中の細胞集団に対して、近傍にセットしたガラスピペットを介して 3 mM  $\text{Ca}^{2+}$  を含む液を 10 秒間、加圧投与したところ、多くの細胞で細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の一過性上昇 ( $\text{Ca}^{2+}$  トランジェント) が観察された。ピペット内液の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度がチェンバーと同濃度の場合には、上記応答は得られなかったことから、伸展活性化チャネルによるものではないことが確認された。外液  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇で誘起される  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントは L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル阻害薬の nitrendipine (1-10  $\mu\text{M}$ ) や nicardipine (1-10  $\mu\text{M}$ ) で強く抑制され、 $\text{Cd}^{2+}$  (0.2-0.5 mM) も同様の抑制効果を示した。一方、 $\text{IP}_3$  受容体阻害薬である xestospongine (25  $\mu\text{M}$ ) は、外液  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇で誘起される  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントを殆ど抑制しなかった。従って、副甲状腺細胞に発現する L 型  $\text{Ca}^{2+}$

チャンネルが生理的範囲の血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇で誘起される細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇に関与することが示唆された。

#### 「点検・評価」

研究は心筋の興奮収縮連関を中心に行われており、 $\alpha_1$  受容体刺激効果発現の細胞内機序が受容体のサブタイプとの関係で明らかになりつつある。また、マウスの心筋を対象とした細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ハンドリングメカニズムがスキンド標本を用いて調べられている。心筋の筋長効果がタイチンやトロポニンとの関係から明らかにされつつあり、新たな展開を見せている。病態生理学的研究として、アシドーシスの機序や拡張型心筋症マウスの生理学的特長などの研究が、本学の内科学講座・循環器内科や、九州大学大学院、大阪大学大学院との共同研究として行われている。

また、骨格筋の興奮収縮連関や萎縮筋の張力発生低下のメカニズムなどに関する研究が進行している。腎臓・高血圧内科との共同研究として副甲状腺細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルの生理学的意義に関する研究が行われており、筋生理で得られた研究成果が応用されている。

教育として生理学講座第2が担当しているのは医学科の基礎医科学II、症候学演習、臨床疫学I、生理学実習、看護学科の講義、看護専門学校（慈恵看護専門学校、青戸看護専門学校、第三看護専門学校）の講義などである。

医学科の研究室配属では、アシドーシスにおけるhANPの効果が検討された。また、医学科生理学実習の呼吸の実習が更に発展して行われまとまった成果が得られたことは、学生実習の範囲を超えて指導に当たった教員の熱意の結果である。実習は宇宙航空医学研究室のスタッフと臨床検査医学講座・鈴木政登助教授の協力を得て行われた。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S.  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation potentiates L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current through  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent PKII (CaMKII) activation in rat ventricular myocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(26): 9400-5.
- 2) Sasaki D<sup>1)</sup>, Fujita H (東北大), Fukuda N, Kurihara S, Ishiwata S<sup>1)</sup> (早稲田大). Auto-oscillations of skinned myocardium correlating with heartbeat.

J Muscle Res Cell Motil 2005; 26: 93-101.

- 3) Takeda T<sup>1)</sup>, Asahi M<sup>1)</sup>, Yamaguchi O<sup>1)</sup>, Hikoso S<sup>1)</sup>, Nakayama H<sup>1)</sup>, Kusakari Y, Kawai M, Hongo K, Higuchi Y<sup>1)</sup>, Kashiwase K<sup>1)</sup>, Watanabe T<sup>1)</sup>, Taniike M<sup>1)</sup>, Nakai A<sup>1)</sup>, Nishida K<sup>1)</sup>, Kurihara S, Donoviel DB<sup>2)</sup>, Bernstein A<sup>2)</sup> (Mount Sinai Hospital), Tomita T<sup>3)</sup>, Iwatsubo T<sup>3)</sup> (University of Tokyo), Hori M<sup>1)</sup>, Otsu K<sup>1)</sup> (Osaka University Graduate School of Medicine). Preneselin 2 regulates the systolic function of heart by modulating  $\text{Ca}^{2+}$  signaling. FASEB J 2005; 19(14): 2069-71.

#### III. 学会発表

- 1) Kusakari Y, Morimoto S, O-Uchi J, Hirano S, Inouye S (チッソ), Kurihara S. Measurement of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in mammalian myocardium using newly synthesized recombinant aequorin. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55(Suppl.): S89]
- 2) Tanaka E, Kurihara S.  $\text{Na}^{2+}$  enhances the  $\text{Ca}^{2+}$  release in skinned ferret cardiac muscles. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl.): S91]
- 3) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Obata T, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. CaMKII activation has a crucial role for the potentiation of L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current during  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55(Suppl.): S93]
- 4) Suda N, Matsuba D, Takemori S. Could phosphorylated Troponin I be dephosphorylated simply by removal of the drug? 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55(Suppl.): S97]
- 5) Uda J, Kusakari Y, Ishiwata S (早大), Kurihara S, Fukuda N. Single soleus muscle fiber function after hindlimb immobilization in rats. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55(Suppl.): S116]
- 6) Fukuda N, Wu Y<sup>1)</sup>, Farman G<sup>2)</sup>, Irving T<sup>2)</sup> (Illinois Institute of Technology), Granzier H<sup>1)</sup> (ワシントン州立大). Titin isoform variance and length-dependent activation in skinned cardiac muscle. 第82回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55(Suppl.): S119]
- 7) Matsuba D, Suda N, Adachi-Akahane S (東大), Yokoyama K, Iida R, Ohkido I, Hara S, Takeyama H, Urashima M. Parathyroid cells express func-

- tional  $\alpha_1C$  subunit of L-type calcium channel (CACNA1C). 第82回日本生理学会大会, 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55(Suppl.): S207]
- 8) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Obata T, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. CaMKII is involved in L-type  $Ca^{2+}$  current potentiation induced by  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. 第28回心筋代謝研究会, 浜松, 7月. [Experimental & Clinical Cardiology 2005; 10(2): 127]
- 9) O-Uchi J, Sasaki H, Kurihara S. Structural and functional relation of signal transduction in  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in cardiomyocytes. 5th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology. Shijiazhuang, Oct.
- 10) 松葉道知, 鈴木章文<sup>1)</sup>, 飯田里菜子, 大城戸一郎, 武山 浩, 浦島充佳, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大), 横山啓太郎, 須田憲男. 2次性過形成状態のヒト培養副甲状腺細胞に発現するL型 $Ca^{2+}$ チャンネルは生理的条件下で $Ca^{2+}$ 流入経路として機能する. 第241回日本生理学会東京談話会, 東京, 11月. [日生理誌 2006; 68(3): 111]
- 11) Morimoto S, Kawai M, O-Uchi J, Kusakari Y, Komukai K, Hongo K, Takeda T<sup>1)</sup>, Otsu K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>阪大), Mochizuki S, Kurihara S. Estimation of  $Ca^{2+}$  content and  $Ca^{2+}$  leakage in the sarcoplasmic reticulum of saponin-treated sarcolipin transgenic mouse myocardium. ISHR Japanese Section 22nd Annual Meeting. Osaka, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2005; 39: 1009]
- 12) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Opposite effects of  $\alpha_{1A}$ - and  $\alpha_{1B}$ -adrenoceptor stimulation on L-type  $Ca^{2+}$  current through different signaling pathways in rat ventricular myocytes. ISHR Japanese Section 22nd Annual Meeting. Osaka, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2005; 39: 1009]
- 13) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S.  $\alpha_1A$ - and  $\alpha_1B$ -adrenoceptor stimulation shows opposite effects on L-type  $Ca^{2+}$  current via different signaling pathways in rat ventricular myocytes. Biophysical Society Annual Meeting. Salt Lake City, Feb. [Biophys J 2006; Abstracts: 102a]
- 14) Udaka J, Ohmori S<sup>1)</sup>, Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Waseda Univ), Ohtsuki I, Kurihara S, Fukuda N. Single soleus muscle fiber function after hindlimb immobilization in rats. Biophysical Society Annual Meeting. Salt Lake City, Feb. [Biophys J 2006; Abstracts: 107a]
- 15) Matsuba D, Suzuki A<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大), Iida R, Yokoyama K, Takeyama H, Urashima M, Suda N. Physiological increase in extracellular calcium concentration evokes an increase in cytoplasmic calcium channels in humal hyperparathyroid cells. The 79th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Yokohama, Mar. [J Pharmacol Sci 2006; 100(Supplement I): 69P]
- 16) Morimoto S, Kawai M, Kusakari Y, O-Uchi J, Komukai K, Hongo K, Takeda T<sup>1)</sup>, Asahi M<sup>1)</sup>, Otsu K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>阪大), Mochizuki S, Kurihara S. Overexpression of SERCA2a and sarcolipin does not affect maximal  $Ca^{2+}$  content and  $Ca^{2+}$  leakage of sarcoplasmic reticulum in mouse myocardium. 第70回記念日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋, 3月. [Circ J 2006; 70(Supplement I): 308]
- 17) Morimoto S, Kawai M, Kusakari Y, O-Uchi J, Komukai K, Hongo K, Takeda T<sup>1)</sup>, Asahi M<sup>1)</sup>, Otsu K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>阪大), Kurihara S. Properties of  $Ca^{2+}$  handling in sarcoplasmic reticulum of saponin-treated sarcolipin transgenic mouse myocardium. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl.): S125]
- 18) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Two different subtypes of  $\alpha_1$ -adrenoceptor modulate L-type  $Ca^{2+}$  current via different intracellular signal transduction pathways in rat ventricular myocytes. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl.): S127]
- 19) Udaka J, Ohmori S<sup>1)</sup>, Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>早大), Ohtsuki I, Kurihara S, Fukuda N. The effect of structural change on single soleus fiber after hindlimb immobilization in rats. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl.): S146]
- 20) Fukuda N, Ohtsuki I, Kurihara S. Effect of troponin exchange on length-dependent activation in porcine ventricular muscle. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl.): S147]

## 生化学講座第1

教授：大川 清 がんの生化学，病態生化学  
助教授：高田 耕司 分子細胞生物学，病態生化学  
講師：朝倉 正 がんの生化学，病態生化学

### 研究概要

#### I. がんの生化学

##### 1) 多剤耐性克服のための研究

1) 独自に開発した高分子化アドリアマイシンの細胞内 active adducts を解析した結果からアドリアマイシン (DXR) のパートナーとして選択したグルタチオン (GSH) 結合 DXR (GSH-DXR) は DXR に比較し約 1,000 倍強いアポトーシス誘導効果を発揮し，しかもこの複合体は多くの癌に高発現し，MRP 関連多剤耐性にも深く関与する分子の Glutathione S-transferase P1-1 (GST-P) の活性中心を標的として強く分子相互作用することが GST-P の活性中心にアミノ酸 1 残基変異を導入した変異 GST-P (W38H/GST-P, C47S/GST-P) の発現細胞の研究から判明した。ついで本剤誘導のアポトーシスは GST-P との分子相互作用にもとづく c-Jun amino terminal kinase (JNK) 活性化を介するミトコンドリア経路 (ミトコンドリア膜電位の消失，ミトコンドリアから細胞質への cytochrome C 放出，caspase-9 活性化) のアポトーシスとの結果が，C 末端変異導入や活性中心変異導入 GST-P を用いた実験，JNK 活性阻害剤 SP600125，そして JNK ドミナントネガティブ (K55R, JNK-DN) 実験で明らかになった。さらに GSH-DXR は Bcl-2 family 分子の一つ Bcl-xL の脱アミド化 (N52D, N66D) を惹起，Bcl-xL prosurvival 機能不全を起こした。また今年度の研究から JNK 活性化を介した proapoptotic Bcl-2 family 分子 Bax の細胞質からミトコンドリアへの移行や，脱アミド化 Bcl-xL のミトコンドリアから細胞質への移行が明らかになった。

2) 臨床応用が期待されるプロテアソーム阻害剤の腫瘍細胞への効果を知るためプロテアソーム阻害剤の epoxomicin (EXM) に対し通常と比して 6.1 ~ 14.5 倍の耐性を示すプロテアソーム活性の亢進した二種の A431 耐性亜株を樹立した。本細胞の性格を詳細に検討した結果から本細胞を用い臨床における耐性克服のための有効な併用化学療法の探索実験を行い，有効な薬剤群が特定された。

#### 2 ユビキチン-プロテアソーム依存性蛋白質分解の生物学的研究

1) 神経変性疾患，脳虚血や重金属中毒などの細胞ストレス負荷後の変化や一部の悪性腫瘍の病変部位ではユビキチン化蛋白質が蓄積し病態への関与が推定されている。そこで，生体内ユビキチン化蛋白質を網羅的に精製・同定するための方法を確立した。本法を用いカドミウム暴露ヒト近位尿細管 HK-2 細胞と，ニーマンピック C 型 (NPC) マウス脳から，水溶性および非水溶性-2% SDS 溶性タンパク抽出液を調整し，含有ユビキチン-タンパク質複合体を定量した。カドミウム (LD50=70  $\mu$ M) は近位尿細管細胞 HK-2 細胞に毒性を示し，SDS 溶性ユビキチン-タンパク質複合体を顕著に増加させた。NPC モデルマウスは約 7 週齢で振戦から発症し，約 13 週齢で死に至るので 4 および 9 週齢の NPC マウス大脳 SDS 溶性ユビキチン-タンパク質複合体を測定すると，野生型およびテロマウスよりも有意に高値 (最大 2 倍) を示していた。

2) TAZ は間葉系幹細胞が骨芽細胞や脂肪細胞へ分化する過程での重要な調節因子である。TAZ は骨芽細胞に特徴的な転写因子である RUNX2 のコアクチベーターとして機能すると共に，脂肪細胞に特徴的な転写因子である PPAR $\gamma$  のコリプレッサーとしても機能することが知られているが TAZ タンパク質の発現調節機構については不明である。骨芽細胞分化の重要な調節因子である。FGF2 のノックアウトマウスでは骨量の増加が観察され，FGF2 のノックインマウスでは骨の減少が観察される。今回化骨過程において FGF2 が骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 内の TAZ タンパク質量をプロテアソーム阻害剤用量依存的に調節することを明らかにした。

#### II. ハイブリッド人工臓器の開発と応用

日本私立学校振興・共済事業団・特別補助「新技術開発研究」，文部科学省「産学官連携イノベーション創出事業費補助金」で，生体構築に近い細胞培養系を再現できるラジアルフロー型バイオリクターを用いた検定，生産システム開発を，平成 17 年度からは文部科学省科研費補助による独自に開発した各種分子標的耐性克服薬剤の効果検定を動物実験に先立ちより生体に近い環境での再現のためミニ人工肝臓・腫瘍モデルを組み込んだ薬効・薬物代謝評価システムの応用を計り生体に近い三次元培養の細胞特性発揮に至る分子メカニズムに新たな知見を得た。また，平成 17 年度より厚生労働科研費補助を受け癌

の早期診断治療への応用研究を山田, 木村 (産科婦人科学講座), 石橋 (外科学講座) を中心に癌細胞での発現の特徴と解析してきた CD147 (MMP インデュース) を分子標的として行っている。

#### 「点検・評価」

本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアーできる臨床利用可能な薬剤の性質を確立するための作用機序の検討が重点的に行われ, 臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。また, 臨床利用が間近に迫っているプロテアソーム阻害剤に対する耐性細胞をいち早く樹立し, その細胞性格の解析から治療上の注意を喚起する研究を続けてきた。一方, ユビキチン化蛋白の解析も新しいコンセプトのもと開始された。ユニークな発想と展開であるが医学への応用を視野に入れた展望と主導性の発揮そして今後の方向づけが必須である。化骨, 骨吸収破壊過程の多くの切り口で関与が予想されるユビキチン-プロテアソーム系が化骨において実証可能となりつつあり興味が尽きない。CD147 は以前我々が確立したマウス単クローン抗体認識抗原であり転移の初期マーカーとして注目できる結果が得られ, 診断治療への新たな手段を提供可能となり, 今後臨床応用を視野に入れたバイオリアクターを用いた *in vitro* 研究を基に新しい診断法・補助診断への可能性などつなげて行く予定である。昨年度と比較しほとんど進展のない研究もあり, 次年度の一層の努力が必要と思われる。教育面では, 主に, 2 年生そして 3 年生の一部にかかわっている。従来の生化学講義 (分子から生命へ) の 1/3 を対象に少人数教育の手法を取り入れた演習形式を実施した結果, 生化学 1, 2 両講座の教員に多大な負担をかけたが教育効果判定にはまだ時間がかかると思うがアンケート結果からは学生の評価が良いものであった。両講座とも新しい試み, 実習を含め多くの時間をこれに傾注した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Asakura T, Imai A<sup>1)</sup>, Ohokubo-Urano N<sup>1)</sup>, Iida-ka Y<sup>1)</sup>, Uchida K<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Col Pharm), Ohkawa K. Relationship between expression of drug-resistance factors and drug sensitivity in normal human renal proximal tubular epithelial cells in comparison with renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2005; 14: 601-7.
- 2) Masaki T, Matsuura T, Ohkawa K, Miyamura

T, Okazaki I, Watanabe T, Suzuki T. All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBP $\beta$ -LIP. *Biochem J* 2006; 397: 345-53.

#### III. 学会発表

- 1) 和田あづみ, 大城戸真喜子, 都築政起, 大川 清, 松藤千弥. MSKR.129(B6)-Oaz1tm および MSKR-Chr10B6.129-Oaz1tm の育成とこれら遺伝的背景. 第 52 回日本実験動物学会総会. 東京, 5 月.
- 2) 朝倉 正, 前田和洋, 丸島秀樹, 大川 清. Translocation of Bax from cytoplasm to mitochondria through the activation of JNK induces apoptosis by treatment with GSH-conjugated DXR. 第 64 回日本癌学会総会. 札幌, 9 月. [日癌会 64 回総会記 2005; 303]
- 3) 石橋由朗, 小村伸朗, 鈴木 裕, 中田浩二, 羽生信義, 柏木秀幸, 山田恭輔, 浦島充桂, 大川 清, 矢永勝彦. 食道癌手術症例の DNA アレイ解析からみた新しい予後規定因子の検討. 第 25 回日本分子腫瘍マーカー研究会. 札幌, 9 月.
- 4) 和田あづみ, 西村正彦, 大川 清, 都築政起. phodopus 属ハムスターに発見された優性黄色被毛形質について. 第 77 回日本遺伝子学会大会. 東京, 9 月.
- 5) 朝倉 正, 前田和洋, 丸島秀樹, 大川 清. Bcl-xL-deamidation and liberation to the cytoplasm was enhanced apoptosis by treatment with GSH-DXR rather than DXR. 第 77 回日本生化学会大会. 神戸, 10 月. [生化学 2005; 77: 1006]
- 6) Aoki T, Takada K, Shimada Y, Iwamuro S, Aoki K, Ohkawa K. Cadmium-induced cytotoxicity and accumulation of polyubiquitinated proteins in human proximal tubular HK-2 cells. 第 78 回日本生化学会大会. 神戸, 10 月. [生化学 2005; 77: 1077]
- 7) Shimada Y, Takada K, Fukuda T, Aoki T, Iwamuro S, Ohkawa K. Quantitative analysis of ubiquitin-protein conjugates in brain of Niemann-Pick C disease mouse. 第 78 回日本生化学会大会. 神戸, 10 月. [生化学 2005; 77: 1043]
- 8) 高田耕司, 高橋紗夜子, 大滝博和, 塩田清二, 大川清. 脳虚血再灌流によって増加するユビキチン含有タンパク質の生化学的分析. 第 122 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2005; 120: 212]
- 9) 政木隆博, 松浦知和, 鈴木哲朗, 斉藤勝也, 前橋はるか, 大川 清, 岡崎 勲. レチノイン酸によるアルブミン発現調節の分子機構: 株化ヒト肝癌細胞を用いた解析. 第 122 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 10) 岩城隆昌, 井内裕之, 神谷久夫, 羽野 寛, 峯川 武,

峯川正行, 森 啓輔, 青柳耕平, 大川 清. 脳虚血再灌流によって増加するユビキチン含有タンパク質の生化学的分析. 第122回成医会総会. 東京, 10月.

- 11) 丸島秀樹, 松浦知和, 朝倉 正, 石井雄二, 斉藤勝也, 前橋はるか, 矢永勝彦, 大川 清. 13C呼吸試験のin vitro 3次元培養系への応用. 第21回13C医学応用研究会・第8回日本呼吸病態生化学研究会(合同学術集会). 東京, 11月.
- 12) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. phodopus属ハムスター由来近交系PMIの発展. 第22回日本疾患モデル学会総会. 東京, 11月.
- 13) 石橋由朗, 高田耕司, 鈴木 裕, 中田浩二, 小村伸朗, 川崎成郎, 小林克敏, 羽生信義, 柏木秀幸, 浦島充佳, 矢永勝彦. 食道扁平上皮癌におけるSUMO-1の意義. 第106回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3月. [日外会誌 2006; 107: 68]

#### IV. 著 書

- 1) 大川 清, 東京図書編集部編. 医歯薬農学系のための大学院の歩き方. 東京: 東京図書, 2006.

#### V. その他

- 1) 高田耕司. ユビキチン修飾を指標としたタンパク質異常化の解明. 平成17年度 重金属等の健康影響に関する総合研究. カドミウムによる細胞傷害の分子機序中間評価等のための資料集(環境再生保全機構) 2005; 405-16.
- 2) 松浦知和, 大川 清. ラベル化造影剤を用いた超音波による癌の超早期診断システムの研究開発. 平成17年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業萌芽的先端医療技術推進研究 2006 ナノメディシン研究成果発表会. 東京, 2月.
- 3) 大川 清. エポソミシン耐性がん細胞の樹立とその性格. 平成16年度ビタミンB研究委員会報告書 2005; 28.

## 生 化 学 講 座 第 2

教 授: 大川 清 癌の生化学, 病態生化学  
教 授: 松藤 千弥 生化学, 分子生物学

### 研 究 概 要

#### I. 翻訳フレームシフトの分子機構

1. アンチザイム翻訳フレームシフトの分子機構  
私たちは真核細胞におけるポリアミン調節タンパク質アンチザイム(AZ)の発現調節と分子機能に焦点を当てて研究を行っている。AZの発現には、ポリアミンで促進される+1翻訳フレームシフトが必要である。本現象の分子機構解明をめざして、昨年度はシフト部位上流に存在する信号配列についてトランスに作動するオリゴ核酸の効果を検討したが、今年度はもうひとつの信号配列であるシフト部位下流のシュードノット構造をオリゴDNAとの塩基対形成で置換した場合の効果を測定した。その結果、シュードノットの位置に単純な二本鎖を形成するオリゴや、シュードノットの高次構造を擬態するが無関係な塩基配列を持つオリゴDNAに比べて、高次構造だけではなく一次構造(塩基配列)まで擬態したオリゴDNAが高いフレームシフト促進効果を示し、フレームシフトに際してシュードノットの特異的な分子認識が関与する可能性が示唆された。

#### 2. アンチザイム翻訳フレームシフトの分子遺伝学的解析

AZの翻訳フレームシフトは酵母を含む真核生物に広く保存されている。ここに関わる翻訳装置を遺伝学的に明らかにするため、分裂酵母*Schizosaccharomyces pombe*でフレームシフト抑制変異体をスクリーニングしたが成功に至らなかった。分裂酵母のモデル生物としての制約を回避するため、系を出芽酵母*Saccharomyces cerevisiae*に変更し、AZフレームシフトの遺伝学的解析系を作製中である(広島大学, 水田啓子博士との共同研究)。

#### 3. 翻訳フレームシフトに対するmRNA品質管理機構の影響

真核生物には、転写やスプライシングのエラーで生じる異常な翻訳終結に応じてmRNAを分解するRNA品質管理機構、Nonsense-mediated mRNA decay(NMD)が存在する。AZ mRNAはコード領域内に終止コドンを持つ構造からNMDの標的となりうるため、その発現は翻訳フレームシフトに加えmRNAの量的制御による調節を受けている可能性がある。分裂酵母で検討したところ、AZ mRNA



は NMD による分解を受けず、NMD を回避する機構の存在が示唆された。また、分裂酵母 NMD 破壊株の DNA マイクロアレイ解析から特定した NMD の標的遺伝子についてコンピュータ解析を行い、翻訳終結を介した発現調節を受ける新規遺伝子を探索している。

#### 4. 大腸菌における哺乳動物アンチザイムフレームシフト信号の解析

ラット由来 AZ1 (全身に発現する主要な AZ 分子種) のフレームシフト信号配列は、大腸菌内で、シフト部位周辺の塩基配列に依存して 3' 側へのリボソームホッピングによる -5 や -8 翻訳フレームシフトを引き起こすことを報告した。シフト部位の上流に Shine-Dalgarno 様配列を挿入したコンストラクトを作製し、ホッピングに与える影響を検討したが、顕著な効果は確認されなかった。現在ホッピング後の再対合部位に注目して、ホッピングのみを引き起こすコンストラクトを作製し、その変異体解析を行うことによりホッピングの原動力について検討している。

#### 5. 大腸菌の翻訳フレームシフト候補遺伝子の探索

UGA 終結コドンの位置で +1 翻訳フレームシフトを引き起こすランダム化配列の大腸菌内選別スクリーニングシステムを確立した。得られた陽性クローンの中でも効率が高い配列について大腸菌ゲノムデータベースを検索したところ、UGA コドンを含めて 8~10 塩基の同一配列を末端にもつ複数のオープン・リーディング・フレームが見つかった。これらが 大腸菌内で実際にフレームシフトを起こしているかどうか発現実験を行った結果、一部のコンストラクトにおいて予想される翻訳終結産物より大きい翻訳産物が確認され、フレームシフト産物である可能性が考えられ、質量分析法による同定を行う予定である。

#### 6. AZ シュードノット RNA 結合タンパク質の探索

AZ シュードノットが未知の RNA 結合タンパク質の結合部位となり、+1 翻訳フレームシフトを促進する機構に関わるという仮説を立て、培養細胞からのシュードノット結合タンパク質の分離同定を試みた。ヒト由来 HEK293 細胞の抽出液を材料とし、<sup>32</sup>P 標識したヒト AZ1 シュードノット RNA をプローブとして、UV クロスリンク法、メチレンブルー・クロスリンク法、ノースウエスタン・ブロットリング法、ゲル・シフト法を用いて解析した。その結果、約 50 kDa 及び、20 kDa 以下の複数の RNA

結合タンパク質の存在が示唆された (ユタ大学・J.F. Atkins 博士, M.T. Howard 博士との共同研究)。

## II. AZ ノックアウトマウスの解析

### 1. AZ1 ノックアウトマウスの胎仔造血障害

AZ1 のホモ欠損体は、造血幹細胞が発生する AGM (Aorta-Gonad-Mesonephros) 領域における造血期にすでに造血分化異常が認められ、また胎生後期にほとんどが致死となることを報告してきた。造血異常がポリアミン濃度の高値に起因するかどうか調べるため、ポリアミン合成阻害剤ジフルオロメチルオルニチン (DFMO) を母マウスに投与した。胎生 9.5~16.5 日 (AGM 領域および肝臓で造血が盛んな時期) の DFMO 投与により、肝造血障害と胎生致死が回避されたが、胎生 9.5~11.5 日 (AGM 領域の造血が盛んな時期) の DFMO 投与では肝造血障害は回避できなかった。したがって、AZ1 を介するポリアミン濃度の調節は、AGM から肝造血の期間を通じて、造血細胞の分化に重要であることが明らかとなった。

### 2. トランスグルタミナーゼによるタンパク質の翻訳後修飾に対する AZ1 欠損の影響

トランスグルタミナーゼはタンパク質の側鎖にイソペプチド結合を形成する修飾酵素群であり、ポリアミンは試験管内でその基質および阻害物質としてはたらくことが知られている。AZ1 欠損マウスと野生型マウスの組織抽出液中のイソペプチド含有タンパク質を網羅的に検出して比較したところ、AZ1 欠損がトランスグルタミナーゼ生成物のパターンに影響を与えることを見いだした。量が増える約 10 種のトランスグルタミナーゼ生成物の同定を試みている。

## III. アンチザイム 2 の相互作用分子の解析

昨年度は、マウス AZ2 cDNA を bait として、酵母の two-hybrid 法により傍腫瘍性小脳変性疾患 (Paraneoplastic Cerebellar Degeneration, PCD) 関連タンパク質 cerebellar degeneration related protein 2 (CDR2) とプロテアソーム調節サブユニット PA28 $\gamma$  が AZ2 の相互作用分子として同定されたことを報告した。今年度は、これらの相互作用の特異性を、哺乳動物細胞の two-hybrid システムを用いて検討した。その結果、CDR2 は AZ ファミリー (AZ1, AZ2, AZ3) の中で AZ2 特異的に相互作用することが確認された。一方 PA28 $\gamma$  については相互作用が検出されなかった。さらに欠変異体の解析の結果、CDR2 のロイシンジッパー領域を含む 101

～300番目のアミノ酸残基がAZ2との結合に必要であることを明らかにした。今後神経細胞内でのCDR2とAZ2の機能解析を行う予定である。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

主として2年生前期の基礎医科学I, 分子から生命へ, 講義・演習・実習を生化学講座第1と共に担当した。演習は1学年を8グループに分け, それぞれ教員が担当して自己学習の成果を発表するセミナー形式をとった。実習では昨年までと同様にマウスの毛色とチロシナーゼ遺伝子変異をテーマとして問題解決型の実習を実施した。その他, 医学総論I演習, 臨床基礎医学(栄養科学, 行動科学, 症候学演習)および研究室配属の各カリキュラムを担当した。

##### 2. 研究

タイムリーな論文発表ができていないことが大きな課題である。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Watanabe M<sup>1)</sup>, Konishi M<sup>1)</sup>, Ohkido I, Matsufuji S (<sup>1</sup>Tokyo Medical Univ). Enhanced sodium-dependent extrusion of magnesium in mutant cells established from a mouse renal tubular (MCT) cell line. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(4): F742-8.
- 2) Yamaguchi Y<sup>1)</sup>, Takatsuka Y<sup>1)</sup>, Matsufuji S, Murakami Y, Kamio Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tohoku Univ). Characterization of a counterpart to mammalian ornithine decarboxylase antizyme in prokaryotes. *J Biol Chem* 2006; 281(7): 3995-4001.
- 3) Li X<sup>1)</sup>, Horiya S, Harada K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Gakugei Univ). An efficient thermally induced RNA conformational switch as a framework for the functionalization of RNA nanostructures. *J Am Chem Soc* 2006; 128(12): 4035-40.
- 4) Hascilowicz T, Kosuge M, Matsuura T, Matsufuji S, Murai N. Two-dimensional protein analysis of functional liver cells for bioartificial liver. *Jikeikai Med J* 2005; 52(4): 109-14.

##### III. 学会発表

- 1) 和田あづみ, 大城戸真喜子, 都築政起, 大川 清, 松藤千弥. MSKR.129(B6)-*Oaz1*<sup>tm</sup> および MSKR-Chr10<sup>B6.129-Oaz1tm</sup> の育成とこれら遺伝的背景が *Oaz1* 欠損体へ及ぼす影響. 第52回日本実験動物学会総会. 東京, 5月.

- 2) Murai N, Matsufuji S. Phosphorylation of antizyme 2. Gordon Research Conference on Polyamines. New London, June.

- 3) 渡邊ユキノ, 松藤千弥. アンチザイムの +1 翻訳フレームシフトに対する RNA および DNA オリゴの効果. 第7回 RNA ミーティング. 弘前, 8月.

- 4) 堀谷 学, 松藤千弥, 原田和雄 (学芸大). GNRA型テトラループ含有ヘアピン RNA に結合する新規アルギニン・リッチ・ペプチド. 第7回 RNA ミーティング. 弘前, 8月.

- 5) Murai N, Matsufuji S. Phosphorylation of antizyme 2. 第78回日本生化学会大会. 神戸, 10月. [生化学 2005; 77: 832]

- 6) 松藤千弥. アンチザイムによるポリアミン調節. 第1回 TGase 研究会 & ポリアミン研究会合同学術集会. 神戸, 10月.

- 7) 大城戸真喜子. アンチザイム1ノックアウトマウス. 第1回 TGase 研究会 & ポリアミン研究会合同学術集会. 神戸, 10月.

- 8) 吉村邦泰, 松藤千弥. 翻訳フレームシフト遺伝子アンチザイムの mRNA に対する NMD 機構の関与. 第28回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月. [講演要旨集 2005; 458]

- 9) 村井法之, 松藤千弥. アンチザイム2の新規相互作用分子の探索. 日本ポリアミン研究会第20回研究発表会. 仙台, 1月. [講演要旨集 2006; 15]

- 10) 高橋(中松)友花, Wills NM<sup>1)</sup>, Gesteland RF<sup>1)</sup>, Atkins JF<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>ユタ大), 松藤千弥. アンチザイム信号配列における大腸菌リボソームのバックワードホッピング. 日本ポリアミン研究会第20回研究発表会. 仙台, 1月. [講演要旨集 2006; 21]

- 11) 渡邊ユキノ, 松藤千弥. オリゴヌクレオチドによるアンチザイム mRNA のフレームシフト信号配列の解析. 日本ポリアミン研究会第20回研究発表会. 仙台, 1月. [講演要旨集 2006; 22]

##### IV. 著 書

- 1) 松藤千弥. 研究はなんのためにあるのだろう. 栗原敏監修. 医療入門: よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, p.122-8.

##### V. その他

- 1) 渡邊ユキノ. 座談会「若手研究者が語る研究開発の課題」. 化学経済 2005; 8月号: 66-76.

## 薬理学講座第1

教授：川村 将弘	内分泌薬理学
教授：堀 誠治	感染化学療法学，神経薬理学
講師：中道 昇	内分泌薬理学，臨床薬理学
講師：大野 裕治 (DNA 研究所)	内分泌薬理学

### 研究概要

#### I. ATP 受容体の副腎皮質機能調節における生理的役割に関する研究

細胞外の ATP および UTP は，細胞膜に局在する P2 受容体に作用し，種々細胞機能の調節に重要な役割を果たしていることが近年明らかとなった。P2 受容体は，イオンチャンネル内臓型の P2X と G タンパク共役型の P2Y に大別される。P2Y は少なくとも 7 つのサブタイプを持っている。我々はウシ副腎皮質束状層細胞 (bovine adrenocortical fasciculate cell: BAFC) において，糖質コルチコイド産生を促進する，Gq タンパクと共役した P2Y2 の存在を認めた。その生理的役割について検討を加えたところ，ATP および UTP が副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の糖質コルチコイド産生促進作用を増強することが判明した。BAFC における糖質コルチコイド産生には cAMP および  $Ca^{2+}$  が細胞内情報伝達物質として重要な役割を果たしている。そこで，ACTH による cAMP 産生に対する UTP の影響を検討したところ，UTP は増強的に作用した。ACTH 受容体および P2Y はいずれも G タンパク共役型で，ACTH 受容体は Gs タンパクを介してアデニル酸シクラーゼを刺激し cAMP 産生を促進する。一方，P2Y は Gq タンパクを介して IP3 産生を刺激し，細胞外からの  $Ca^{2+}$  流入を促進する。したがって，UTP の ACTH 誘発 cAMP 産生増強作用は  $Ca^{2+}$  の流入促進，または，P2Y2 に共役した Gq タンパクの  $\beta\gamma$  サブユニットの関与が考えられる。現在その機序について検討している。

#### II. 細胞内 $Ca^{2+}$ 動態に関する研究

$Ca^{2+}$  が種々の細胞・臓器における機能調節に重要な細胞内情報伝達物質として作用していることは良く知られている。我々は，数種の細胞および臓器における， $Ca^{2+}$  動態に関与する因子およびその生理的意義について，主として蛍光性  $Ca^{2+}$  指示薬を細胞内に導入し，カルシウムイメージング装置を用いて

研究を行っている。

##### 1. BAFC における容量依存性 $Ca^{2+}$ 流入 (store-operated calcium entry: SOCE) 機構に関する研究。

細胞内への  $Ca^{2+}$  流入機構の一つに，小胞体内の  $Ca^{2+}$  が枯渇することにより活性化される SOCE がある。我々は，BAFC には ATP および UTP により活性化される SOCE が存在し，それが糖質コルチコイド産生と関連していることを報告した。SOCE 機構の詳細は未だ明らかではないが，近年，transient receptor potential protein (TRP) の SOCE への関与が報告されている。そして，BAFC には TRP のサブタイプの内，TRPC が存在することが報告されているので，BAFC における SOCE への TRP の関与の有無について検討を行っている。現在，予備的実験において否定的な結果を得ている。

##### 2. 3T3-L1 前駆脂肪細胞 (3T3-L1) における SOCE に関する研究

3T3-L1 は脂肪細胞への分化の機序の研究に良く用いられている。ところで，3T3-L1 の脂肪細胞への分化に影響を与える因子の一つに  $Ca^{2+}$  がある。 $Ca^{2+}$  は分化開始初期には抑制的に，分化の後期には促進的に作用するといわれている。我々はこの細胞株における  $Ca^{2+}$  動態を検討することは，脂肪細胞への分化機構を解明する上で重要であると考え研究を行っている。その結果，未分化 3T3-L1 には SOCE が存在することが判明した。そしてこの SOCE による  $Ca^{2+}$  流入は，3T3-L1 が分泌する PGF2 $\alpha$  により惹起されることを明確にした。すなわち PGF2 $\alpha$  がオートクリン，パラクリン的に本細胞の脂肪細胞への分化に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

##### 3. イヌ正常遠位尿細管細胞 (MDCK) における細胞内 $Ca^{2+}$ 動態に関する研究

腎尿細管上皮細胞では  $Ca^{2+}$  は管腔側から基底膜側へ輸送されると共に，細胞内情報伝達物質として重要な役割を果たしている。しかしながら，本細胞における細胞内  $Ca^{2+}$  動態については知見が少ない。そこで，MDCK についてカルシウムイメージングにより細胞内  $Ca^{2+}$  動態を観察したところ，細胞外  $Ca^{2+}$  の有無にかかわらず自発的カルシウムオシレーションがみられた。この発現機序について検討し，現在までに細胞内貯蔵(おそらく小胞体内貯蔵)  $Ca^{2+}$  が重要な役割をはたしている事を示唆する結果を得ている。

#### 4. 細胞外 ATP による海馬アストロサイトのカルシウムオシレーション調節機構の解析

中枢神経系の非興奮性細胞であるグリア細胞のアストロサイトが、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇を伝播していくカルシウムウェーブを引き起こすことは良く知られている。しかしながら、その生理的役割については未解明である。そこで、我々は海馬スライス培養標本を用いてカルシウムイメージングを行うことにより、海馬アストロサイトの自発的カルシウムオシレーションに対する細胞外 ATP の作用について検討した。ATP はアストロサイトの細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を一過性に上昇させた後、自発的カルシウムオシレーション頻度を有意に増加した。自発的カルシウムオシレーション頻度増加は ATP がアデノシンに加水分解後活性化されるアデノシン受容体により引き起こされていた。すなわち、細胞外 ATP が ATP 受容体およびアデノシン受容体の二つの異なる受容体を活性化することにより、アストロサイトの細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度およびアストロサイトのカルシウムオシレーションの調節を担っていることが示唆された。

### III. キノロン系抗菌薬の非抗菌作用に関する研究

#### 1. 血中キノロン薬測定法の確立

キノロン薬の薬物効果を PK/PD の観点から検討するためにも、また、副作用発現とキノロン薬の血中動態パラメーターとの関連性を検討するためにも、キノロン薬の簡便な測定法が必須である。我々は、高速液体クロマトグラフィーを用いて、血漿中キノロン薬濃度を簡便に測定する方法を確立した。

#### 2. キノロン薬の血糖値に及ぼす影響

キノロン薬投与による血糖値変動が問題となっている。我々は、キノロン薬の中でも、血糖値に対する作用に差のあることを見出した。マウスを用いた検討で、投与量を 50 mg/kg とした場合、血糖を低下させるキノロン薬としてガチフロキサシン、ロメフロキサシン、エノキサシンがあり、血糖値を上昇させるものとしてトスフロキサシン、ナリジクス酸のあることが明らかにした。さらに、ガチフロキサシンの高投与量 (100 mg/kg) では、逆に血糖値を上昇させることを明らかにし、同じ薬物でもその投与量により、血糖値に及ぼす作用が異なる可能性を示唆する結果を得た。

#### 3. キノロン薬による血糖下降作用と体内動態パラメーターについて

ガチフロキサシンを用いて、血糖低下作用と体内動態パラメーターとの相関性を検討した。ガチフロ

キサシン投与後 30 分の血糖値を指標とすると、血糖値の低下は 30 分までのガチフロキサシンの AUC と強い相関があることが明らかとなった。今後、より詳細に体内動態パラメーターとの相関性を検討する予定である。

### IV. 海苔由来ペプチドの生理活性に関する研究

海苔をプロテアーゼにより分解処理して得られた、アンギオテンシン変換酵素阻害作用等を有するオリゴペプチド (海苔オリゴペプチド: NOP) に関する研究を継続実施している。NOP を含有する食品は、顆粒剤が「血圧が高めの人に向けた」特定保健用食品としてすでに認可され販売されている。今回は、服用コンプライアンスを向上させた軟カプセル剤形のものについて、血圧が高めな成人ボランティアを対象に血圧に対する影響、および手足の「冷え」の症状を有する成人ボランティアに対する影響を検討し、顆粒剤形のものとの間でその効果に差がないことを確認した。また、動物実験で認められた NOP の組織血流増加作用から期待できる、いわゆる筋肉の「こり」の症状に対する効果について、顆粒剤形のものに合わせて検討を行っている。

### V. 心血管作動物質に関する研究

我々は、ラット新生仔より得た培養心筋細胞において、ウロコルチン (Ucn) が心筋細胞タンパク合成を促進し、かつ心筋細胞からも分泌され、オートクリン、パラクリン的に心筋に作用する心血管作動物質であることを明らかにして来た。Ucn のサブタイプには Ucn II、および Ucn III があることが報告されているが、我々は両サブタイプとも Ucn と同様に心血管作動物質として、生理的に重要な役割を果たしている可能性を示唆した。一方、セロトニンが心臓において産生分泌されていることが示唆されている。今回我々は、ラット初代培養心筋細胞および最近開発された細胞株 HL-1 心筋細胞を用い検討し、セロトニンが心筋細胞において産生分泌されることを明らかにし、セロトニンが生理的な心血管作動物質である可能性を示唆した。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

講師以上は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。また、助手および大学院生は薬理学実習に参加している。川村は教学委員長、医学総論と基礎医科学 II コース責任者、同コースのユニット、生体と薬物、生殖器系、内分泌系の責任者

をつとめた。堀はカリキュラム委員，臨床基礎医学 II コース責任者，コース基礎医学 II・機能系実習，コース臨床基礎医学 II のユニット，細菌・真菌と感染，感染・免疫チュートリアル の責任者をつとめた。また，基礎医学 II 総合試験委員，基礎医学 II 口頭試験委員，臨床基礎医学 II 総合試験委員，臨床基礎医学 II 口頭試験委員をつとめた。薬理学実習に関しては *in vitro*，*in vivo* 共に充実した実習になっていると思っている。

## 2. 研究

薬理学講座は内分泌薬理学を中心に研究を行っている。特に，副腎皮質細胞の機能調節において  $Ca^{2+}$  が cAMP と共に重要な役割を果たしていることを証明してきた。近年は副腎皮質細胞における  $Ca^{2+}$  動態について研究を行っており，糖質コルチコイド産生を刺激する ATP 受容体とそれを介する容量依存性  $Ca^{2+}$  流入の存在を見つけその機構について研究を行っている。また，ATP 受容体と ACTH 受容体との相互作用機序に関する研究については，BES 発生のため今年も屠畜当日に副腎組織がもらえず，やむを得ず，冷蔵庫に一晩保存した組織を用いて副腎皮質細胞を採取しているため良質の細胞がなかなか採れず，研究進行スピードは遅々として進まず，ストレスを感じている。上記の事情により，研究対象に 3T3-L1 脂肪前駆細胞を加え，1名の大学院生がその細胞内  $Ca^{2+}$  動態の研究を行っている。その結果，本細胞に容量依存性  $Ca^{2+}$  流入機構が存在することを見つけ，脂肪細胞への分化と  $Ca^{2+}$  流入との関係についての研究をはじめた。また，腎尿管上皮細胞における細胞内  $Ca^{2+}$  動態の研究を1名の大学院生が行っている。また，総合医科学センター・神経生理学研究室に派遣していた大学院生が助手として入室したので，彼には脳アストロサイトにおける細胞内  $Ca^{2+}$  動態の研究を進めてもらっている。以上のように，最近では種々細胞の細胞内  $Ca^{2+}$  動態の研究を中心に行っており， $Ca^{2+}$  動態に関する研究は，先年購入してもらったカルシウムイメージング装置のおかげで急速に進行している。

また，最近注目されている，キノロン系抗菌薬の非抗菌作用について，共立薬科大学との共同研究を行っているが，興味ある結果を得ている。

研究に関係した委員会関係では，堀が医学情報センター図書館委員，実験廃棄物処理委員をつとめ，池田助手は動物実験委員，アイソトープ研究運営委員をつとめた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ikeda K, Tojo K, Otsubo C, Udagawa T, Hosoya T, Tajima N, Nakao K (Kyoto Univ), Kawamura M. Effects of urocortin II on neonatal rat cardiac myocytes and non-myocytes. *Peptides* 2005; 26: 2473-81.
- 2) Kawamura M, Kagata M, Ohtsubo C, Udagawa T. Cytoskeletons do not involve the synergistic effect of UTP on ACTH-induced cyclic AMP productions in bovine adrenocortical cells. *Jikeikai Med J* 2005; 52(4): 103-7.
- 3) 中道 昇. ビリアード錠® 300 mg の日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験. *新薬と臨* 2005; 54(8): 941-8.
- 4) 荻野弘美<sup>1)</sup>, 城戸謙一<sup>1)</sup>, 土屋雅勇<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup> (共立薬大), 堀 誠治. 高速液体クロマトグラフィーによるフルオロキノロン系薬の簡便測定法. *日化療会誌* 2005; 53(10): 619-22.

### II. 総 説

- 1) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治. 知っておきたい診療上の留意点—なぜそうするのか, そうしてはいけないのか— 治療 処方. *小児科* 2005; 46(5): 765-70.
- 2) 堀 誠治. 注目される抗菌薬の使い分け 経口薬 (レスピラトリーキノロン薬) 体内動態. *臨と微生物* 2005; 32(6): 723-8.
- 3) 堀 誠治, 荻野弘美(共立薬大). 抗菌薬治療における副現象と PK/PD 2. 副作用の発現. *臨検* 2006; 50(1): 33-9.

### III. 学会発表

- 1) 堀 誠治. (イブニングセミナー)PK/PD からみたケトライド系抗菌薬. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4月.
- 2) 堀 誠治, 荻野弘美<sup>1)</sup>, 土屋雅勇<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(共立薬大), 川村将弘. キノロン薬のマウス血糖値に及ぼす影響—Pazufloxacin および tosuflloxacin を中心に—. 第 53 回日本化学療法学会総会. 東京, 5月. [日化療会誌 2005; 53(S-A): 125]
- 3) 宮崎修一<sup>1)</sup>, 堀 誠治, 松本哲哉<sup>1)</sup>, 館田一博<sup>1)</sup>, 山口恵三<sup>1)</sup>(東邦大). キノロン系薬の BRM 作用. 第 53 回日本化学療法学会総会. 東京, 5月. [日化療会誌 2005; 53(S-A): 120]
- 4) 山岡正慶, 坊野恵子, 川村将仁, 加藤総夫. 海馬介在ニューロン由来同期的バースト活動の形成における P2Y1 受容体の関与. 第 82 回日本生理学会大会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55(Suppl): S141]

- 5) Ikeda K, Tojo K, Ishikawa M, Tokudome G, Hosoya T, Tajima N, Claycomb WC (LSU), Nakao K (Kyoto Univ), Kawamura M. Serotonergic system in rodent myocytes. The 87th annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.
- 6) 池田恵一, 東條克能, 細谷龍男, 田嶋尚子, 中尾一和 (京大), Claycomb WC (LSU), 川村将弘. 心筋細胞における 5-hydroxytryptamine(5-HT) 合成系の同定と 5-HT<sub>2</sub> 型受容体発現についての検討. 第 78 回日本内分泌学会. 東京, 7 月. [日内分泌会誌 2005; 81(1): 181]
- 7) 堀 誠治, 川村将弘. オキシカム系非ステロイド抗炎症薬はキノロン薬による痙攣を増強するか? 第 26 回日本炎症・再生医学会. 東京, 7 月.
- 8) 山岡正慶, 坊野恵子, 川村将仁, 加藤総夫. 海馬発達期同期的活動形成における細胞外 ATP の役割. 第 28 回日本神経科学大会. 横浜, 7 月. [Neurosci Res 2005; 52(Suppl): S75]
- 9) 加藤総夫, 山岡正慶, 川村将仁. 発生期海馬神経回路形成と細胞外 ATP. 平成 17 年度生理学研究所研究会「生理機能制御および病態におけるプリン作動性シグナリングの役割とその分子機構」. 岡崎, 8 月.
- 10) 城戸謙一<sup>1)</sup>, 荻野弘美<sup>1)</sup>, 土屋雅勇<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup> (共立薬大), 堀 誠治. ニューキノロン薬の簡便な測定法の確立—PK/PD 解析に基づくニューキノロン薬適正投与法確率の基盤として—. 第 52 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10 月.
- 11) 荻野弘美<sup>1)</sup>, 城戸謙一<sup>1)</sup>, 土屋雅勇<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup> (共立薬大), 堀 誠治, 川村将弘. キノロン薬の血糖値に及ぼす影響—Gatifloxacin は血糖値に対して異なる作用を有するか?—. 第 52 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10 月.
- 12) 堀 誠治. (ベーシックレクチャー) 基礎から理解する PK/PD—抗微生物薬の科学的投与法の基礎—4: 副作用における PK/PD. 第 54 回日本感染症学会東日本地方会総会, 第 52 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月.
- 13) 堀 誠治. (ランチョンセミナー) 抗菌薬投与法を考え直す: PK/PD・安全性をふまえて. 第 15 回日本医療薬学会年会. 岡山, 10 月.
- 14) 大坪主税, 宇田川崇, 川村将弘. 3T3-L1 細胞における容量性カルシウム流入に関する研究. 第 113 回日本薬理学会関東部会. 千葉, 10 月.
- 15) Sugita Y<sup>1)</sup>, Yamasaki K<sup>1)</sup>, Kurata N<sup>1)</sup>, Nakamichi N, Kawai R<sup>1)</sup> (Novartis Pharma). Pharmacokinetics and pharmacodynamic effect of AAE581, a novel anti-osteoporotic agent with a new mechanism of action. 13th North American ISSX / 20th JSSX Meeting. Maui, Dec. [Drug Metab Rev 2005; 37(S2): 335-6]
- 16) Hori S, Kido K<sup>1)</sup>, Ogino H<sup>1)</sup>, Tsuchiya M<sup>1)</sup>, Kizu J<sup>1)</sup> (Kyoritsu Univ of Pharmacy), Kawamura M. Gatifloxacin has different activities on plasma glucose levels in mice. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, Dec.
- 17) 大坪主税, 寺坂 治, 宇田川崇, 川村将仁, 池田恵一, 中道 昇, 堀 誠治, 川村将弘. Store-operated Ca<sup>2+</sup> entry in 3T3-L1 preadipocytes is not affected by cytoskeletal structure. 第 79 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2006; 100(S1): 110]
- 18) 宇田川崇, 花岡一成, 大坪主税, 細谷龍男, 川村将弘. Probenecid inhibits calcium oscillations in MDCK cells. 第 79 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2006; 100(S1): 213]
- 19) 堀 誠治. (シンポジウム) S17 抗菌薬適正使用の科学的根拠: PK/PD 解析からみた効果的かつ安全な抗菌薬適正使用. 日本薬学会第 126 年会. 仙台, 3 月.
- 20) 堀 誠治. (ランチョンセミナー) PK/PD をふまえた抗菌薬の適正使用—腎機能低下時を考える—. 日本薬学会第 126 年会. 仙台, 3 月.

#### IV. 著 書

- 川村将弘. 2. 生体内情報伝達 (チャンネル・活性物質・受容体) と薬理学: IV. ホルモンと薬理: 4. ステロイドホルモン受容体. 遠藤 仁, 橋本敬太郎, 後藤勝年, 金井好克編. 医系薬理学. 改訂 2 版. 東京: 中外医学社, 2005. p. 220-3.
- 川村将弘, 景山 茂. 9. 内分泌系の薬理. 遠藤 仁, 橋本敬太郎, 後藤勝年, 金井好克編. 医系薬理学. 改訂 2 版. 東京: 中外医学社, 2005. p. 448-68.
- 川村将弘. 18. ホルモンおよびホルモン拮抗物質. 遠藤政夫, 栗山欣弥, 大熊誠太郎, 田中利男, 樋口宗史編. 医科薬理学. 改訂 4 版. 東京: 南山堂, 2005. p. 633-64.
- 川村将弘. 第 2 章医療者の誕生とその養成課程: ④ 医師はどのように養成されるのだろうか. 栗原 敏監修. 穴澤貞夫, 落合和彦, 笠原洋勇, 川村将弘, 興梠清美, 佐々木三男, 住吉蝶子, 芳賀佐和子, 福島 統編. 医療入門: よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 25-30.

#### V. その他

- 堀 誠治. アポット感染症アワー: 抗菌薬の投与法—PK/PD から見て. BS ラジオ NIKKEI.
- 中道 昇, 齊藤雅信<sup>1)</sup>, 荻野浩志<sup>1)</sup> (白子研究開発センター). 海苔由来ペプチドの健康面に対する効用—血

庄に対する作用を中心として。Prog Med 2005; 25 (9): 2447-54.

3) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会：渡辺 彰（東北大），稲松孝思（東京都老人医療センター），小栗豊子（順天堂大），草野展周<sup>1)</sup>，公文裕巳<sup>1)</sup>（<sup>1)</sup>岡山大），竹末芳生（兵庫医大），二木芳人（川崎医大），比嘉 太（琉球大），堀 誠治，森田邦彦（同志社女子大）。抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会報告－呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント：新規抗菌薬の追加（2005年）。日化療会誌 2005; 53(9): 557-9.

4) 池田惠一，東條克能，田嶼尚子，Claycomb WC (LSU)，川村将弘。炎症性刺激とHL-1心筋細胞からのUrocortin分泌についての検討。第17回CRH・ACTH研究会。東京，3月。

## 薬理学講座第2

教授：川村 将弘 (兼任)	内分泌薬理学
教授：木村 直史	呼吸・循環調節の生理学・薬理学，医学教育
講師：高野 一夫	呼吸の中樞性調節に関する生理学および薬理学

### 研究概要

#### I. 呼吸のリズム形成およびパターン形成機序に関する系統発生的研究

##### 1. 呼吸リズム形成におけるオッシレータ結合仮説の検証

我々は、脊椎動物の肺呼吸のリズム形成機構が、進化の過程において初期両生類の口腔呼吸運動（幼生では鰓呼吸運動）のオッシレータと肺呼吸運動のオッシレータという2つのオッシレータの結合の結果、生じたという仮説（オッシレータ結合説）を提唱してきた。脊椎動物の換気の機械的メカニズムは、その系統ごとに異なるが、その基本的リズム形成機構は肺呼吸を行う脊椎動物に共通しており、相同であると考えられる。

我々はこれまでの研究成果から、ウシガエル *Rana catesbeiana* の摘出脳幹標本に $\mu$ -オピオイド・アゴニスト (DAMGO) を適用すると、肺呼吸性活動の周期は著しく延長するが、口腔呼吸運動は残存し、その周期はほとんど影響を受けないことを報告してきた。今年度は、オッシレータ間のカップリングを機能的に分離すると考えられるオピオイドに加え、環境の塩素イオンを同時に減少させると、カエルの口腔呼吸リズム活動と肺呼吸リズム活動の両者に影響が発現することを見出した。すなわち、オピオイド適用と同時に灌流緩衝液中の塩素イオンを減少させると、口腔呼吸のバーストと、続く肺呼吸のバースト間の間隔の変動が著しく増加するが、肺呼吸のバーストとこれに続く口腔呼吸のバースト間の間隔は影響を受けないことを発見した。この口腔呼吸と続く肺呼吸バースト間の間隔変動の増加は、口腔呼吸オッシレータを肺呼吸オッシレータへカップリングさせる機構に、塩素イオンに依存する機構が介在する可能性を示唆している。

今回得られた結果と、これまでの研究成果を総合すると、両生類と羊膜類の系統関係から、ヒトを含むすべての肺呼吸を行う脊椎動物の呼吸リズムは結合した2つのオッシレータによって形成されている

可能性が考えられる。オッシレータ結合説に基づく、ヒトの睡眠時無呼吸症候群の呼吸パターンなど、様々な異常呼吸の発現メカニズムを合理的に説明できる可能性がある(Calgary 大学,呼吸研究グループとの共同研究)。

## 2. 水棲カエルの摘出脳幹脊髄標本の呼吸パターンの解析

普通種のカエルの呼吸は、通常、肺呼吸サイクル以外に、単独で口腔呼吸サイクルを発現するが、完全水棲の *Pipa* 科のカエル(アフリカツメガエル *Xenopus laevis* など)の呼吸は、通常、肺呼吸サイクルのみで、単独で口腔呼吸サイクルを発現しないことが知られている。この現象が、水棲生活による潜水反射の結果として見られるのか、独自に進化を遂げた呼吸リズム形成機構自体の性質として発現するのかを、確かめるために、アフリカツメガエルの摘出脳幹脊髄標本から導出された脳神経活動の解析を行った。その結果、アフリカツメガエルの肺呼吸活動は、摘出標本においては、その頻度が上昇するものの、口腔呼吸性活動は、通常単独では発現せず、常に肺呼吸性活動を伴っていることが確認された。この結果から、水棲の *Pipa* 科カエルの摘出脳幹脊髄標本は、オッシレータ結合説における肺呼吸と口腔呼吸リズムの 1:1 カップリングのモデルとして用い得る可能性が示唆された。

## 3. 無顎類(円口類)および肺魚の呼吸パターンに関する研究

系統発生学上、純粋に鰓呼吸運動のオッシレータのみをもつと考えられる無顎類ヤツメウナギの鰓呼吸パターンと、肺呼吸および鰓呼吸の両方を行う肺魚の鰓呼吸パターンを水中下、無麻酔・無拘束下において記録することに成功した。

## II. 呼吸の反射性調節に関する研究

### 1. 迷走神経吸息促進反射と孤束核 P2X 受容体の機能的意義に関する研究

迷走神経吸息促進反射発現に、ATP-P2X 受容体系が関与する可能性を検討する目的で、一側の尾側孤束核内に P2X 受容体遮断薬 PPADS と色素 Evans blue の混合液の微量注入を行い、実験後、脳幹の組織標本を作製して迷走神経吸息促進反射の抑制効果と微量注入部位の関係を解析した。Evans blue+PPADS 混合液が尾側孤束核内に注入された場合に吸息促進反射の強い抑制が生じる事実が見出された。本結果より Hering-Breuer 反射の吸息促進反射発現に孤束核内の P2X 受容体の活性化が関与する可能性が示された(総合医科研・神経生理学研

究室との共同研究)。

## III. 実験的肝不全モデル動物の脳波の解析

重篤な肝不全治療における重要課題は、肝機能改善のみならず、肝性脳症による脳機能障害の発現を防ぐことである。バイオ人工肝臓等による肝不全治療の有効性を検討するために、我々は硬膜外埋め込み電極を装着したミニブタ(CSK)にキノコ毒の  $\alpha$ -amanitin (RNA ポリメラーゼ阻害薬)とエンドトキシンを脾静脈内投与することにより、実験的肝不全を誘発せしめ、これに伴う脳機能障害を、脳波を指標としてモニターした。生化学的検査上の肝不全発症(トランスアミナーゼの著明な増加、アンモニア濃度の上昇)にともなって、脳波上、ブタの  $\alpha$  波に相当すると考えられる成分(7~11 Hz)は消失し、徐波成分が増大、末期には低電位となった脳波に心電図の重畳(脳浮腫を示唆する所見)が認められた。急速に肝不全が進行した例では、投与後7時間から48時間以内に死亡し、剖検の結果、肝臓の広汎な出血性壊死と強い脳浮腫を認めた。昨年度までに、バイオ人工肝臓を装着した例において、重篤な肝不全の進行をきたさず、3日間以上生存・回復する例をみることに成功し、今年度はさらに実験例を追加した。人工肝臓を装着した例では、脳浮腫は認められず、脳波上の異常所見は可逆的であった(臨床検査医学講座および実験動物研究施設との共同研究)。

### 「点検・評価」

教育面では、医学総論 I 演習(1年)、医学総論 II 演習(2年)、医学総論 III 演習(3年)、コース基礎医科学 II のユニット「生体調節のしくみ」(2年)、コース基礎医科学 II のユニット、「呼吸器系」および「循環器系」を担当し、ユニット「循環器系」(2年)、機能系実習(薬理学)(2年)、コース研究室配属(3年)を分担した。医学総論 I 演習のバイタルサインを診る体験的演習は4年目を迎え、生理学講座第2・宇宙医学研究室より演習指導者を募ることにより、ユニットとして定着した。機能系実習(薬理学)のうち、分担テーマの「循環器系に及ぼす自律神経作用薬の影響」は現在本学で唯一残っている *in vivo* の動物実験系による実習であり、医学教育上、重要であるが、ティーチング・アシスタントの導入も含め、若手後継指導者の養成が今後の課題となる。将来的には、機能系実習全体(生理学および薬理学)として、その再編を検討していく必要があると考えられる。

研究面では、呼吸リズム形成機構のオッシレータ



結合仮説において、口腔オッシレータと肺呼吸オッシレータのカップリングに、塩素イオンに依存する機構が介在する可能性を示す実験結果が得られ、この仮説をさらに強く支持することができた。オッシレータ結合仮説は、下等脊椎動物から、ヒトを含む哺乳類の呼吸リズムの形成メカニズムを統一的に理解する仮説として、国際的に注目を集めつつある。また哺乳類の吸息促進反射を促進するプリン作動性P2X受容体が尾側孤束核内に存在する可能性を示唆する実験成績を得た。

教育と研究に注がれる時間的比率を比較すると、講義負担の増加および少人数教育の導入により、学生教育の負担が大きくなる傾向があり、この問題をどのように解決していくか、今後の課題となる。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 木村直史. 動物実験の動物たち: カエルの話① 実験動物としてのカエル. LiSA 2005; 12(10): 1064-5.
- 2) 木村直史. 動物実験の動物たち: カエルの話② カエルの皮膚毒と生体活性物質. LiSA 2005; 12(11): 1182-4.
- 3) 木村直史. 動物実験の動物たち: カエルの話③ カエルの呼吸. LiSA 2006; 13(1): 82-5.
- 4) 木村直史. 生体と「流れ」呼吸の流れ. 看教 2006; 47(3): 268-9.

### III. 学会発表

- 1) 高野一夫, 繁富英治, 加藤総夫. 肺伸張受容器入力応答の周波数依存性に関与する受容体機構. 第241回日本生理学会東京談話会, 東京, 11月.

### IV. 著書

- 1) 木村直史. 水(鰓)呼吸と空気(肺)呼吸. 有田秀穂. 呼吸の事典. 東京: 朝倉書店, 2006. p. 28-38.
- 2) 木村直史. 薬物と看護. 阿部好文. 看護学入門2: 食生活と栄養・薬物と看護. 東京: メヂカルフレンド社, 2006. p. 81-236.

## 病理学講座

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| 教授: 羽野 寛                                 | 人体病理学: 特に肺・肝の臓器病理学                   |
| 教授: 山口 裕<br><small>(病院病理部に出向中)</small>   | 人体病理学: 特に腎泌尿器の病理・移植臓器の病理             |
| 助教授: 福永 真治<br><small>(病院病理部に出向中)</small> | 人体病理学: 特に軟部腫瘍と産婦人科の病理                |
| 助教授: 酒田 昭彦<br><small>(病院病理部に出向中)</small> | 人体病理学: 特に肺と心の病理                      |
| 助教授: 鈴木 正章<br><small>(病院病理部に出向中)</small> | 人体病理学: 特に泌尿生殖器・腎細胞癌・乳癌の病理            |
| 助教授: 池上 雅博                               | 人体病理学: 特に消化管の病理                      |
| 講師: 古里 征國                                | 人体病理学: 特に泌尿生殖器と産婦人科病理・超微細胞病理と微小循環の病理 |
| 講師: 高崎 健                                 | 人体病理学: 特に肝・造血器の臓器病理学                 |
| 講師: 千葉 諭                                 | 人体病理学: 特に肝・骨髄・循環・臍・胎生形態学の病理          |
| 講師: 菊地 泰                                 | 実験病理学および分子病理学: 特に腫瘍学                 |
| 講師: 二階堂 孝                                | 人体病理学: 特に骨軟部腫瘍・リンパ節の病理診断学            |
| 講師: 加藤 弘之<br><small>(病院病理部に出向中)</small>  | 人体病理学: 特に泌尿生殖器の病理・細胞診断学              |
| 講師: 鷹橋 浩幸<br><small>(病院病理部に出向中)</small>  | 泌尿生殖器の分子病理学と診断学                      |
| 講師: 清川 貴子                                | 外科病理学: 特に婦人科の病理・細胞診断学                |
| 講師: 野村 浩一<br><small>(病院病理部に出向中)</small>  | 外科病理学: 特に婦人科の病理                      |

## 研究概要

### I. 肝臓に関する研究

1. 非アルコール性脂肪性肝炎における線維化の進展を、連続切片を用いた組織再構成により検討した。線維化は小葉中心性に pericellular fibrosis の形で始まり、中心静脈の末梢枝に沿って進展する。この線維化は隣接小葉の同様の線維化と連結し、結果的に門脈域を弓状に囲む。この線維化進展形式はウイルス性慢性肝炎とは、明らかに異なる。

2. 肝硬変結節における再生過程を、酸化ストレスと細胞増殖関連抗原の発現の面から探る目的で、

8-OHdG と PCNA を用いて免疫組織化学的に検討した。その結果、成因、炎症の程度・分布とは必ずしも関係なく、2 マーカーとも高頻度で発現していた。2 マーカーの発現状況は、PCNA が優位で、8-OHdG は核内だけでなく、細胞質内でも発現していた。

3. 正常肝、慢性肝炎、肝硬変におけるリンパ管の変化について各病変を含む 60 例について D2-40, CD34 の免疫染色を行った。その結果正常肝では門脈域で僅かにリンパ管を認めたが、慢性肝炎、肝硬変ではリンパ管の増加、拡張が見られ、肝臓の線維化とある程度の相関性がみられた。

## II. 腎に関する研究

1. 昨年に引き続き、悪性、良性高血圧性腎症生検例の組織学的解析を行った。画像解析ソフトを用いて半定量的に糸球体硬化、尿管間質病変と血管病変の相関を求めた。細動脈病変は糸球体硬化度に、小葉間動脈病変は尿管上皮の急性障害と間質線維化と相関し、腎予後に関係した。

2. 移植腎に関する研究；慢性拒絶反応例の組織学的解析を行った。中等度から高度の peritubular capillaritis と基底膜肥厚が関連した。

3. 腎細胞癌；昨年に引き続き、腎癌取扱規約にそって所見をとり、症例の集積をしている。特に規約の stage 分類に変更があったので、今までの症例の再評価を行っている。

4. 腎細胞癌に関する研究；患者材料の研究は承諾を得る困難さから中断を余儀なくされている。培養細胞を用いる系を現在構築中である。具体的には DNACHIP を用いて、増殖抑制した系とコントロールを比較することで増殖責任遺伝子を明らかにしようとしている。

5. eNOS (endothelial nitric oxide synthase) ノックアウトマウスおよび wild type マウスに STZ 糖尿病を誘導し、血管内皮細胞に発現される eNOS が糖尿病状態下の腎機能および糸球体形態変化に如何に作用しているかの解析を行った。

## III. 消化管に関する研究

1. 胃：噴門部癌の粘液形質について検討した。噴門部から発生した癌は分化型腺癌が多く、粘膜内では胃型形質を示すものが多いことが判明。胃の他部位で発生した癌と比較検討を行う。

2. 大腸：(1) 大腸 sm 癌における転移の危険因子について、特にリンパ管侵襲を D2-40 染色にて同定し、他の因子と共に多変量解析を行った。sm 浸潤

度、リンパ管侵襲が転移危険因子としてあげられた。

(2) 大腸 sm 癌において、簇出とリンパ管侵襲との関係について検討。現時点で、簇出と微小リンパ管侵襲との間に相関がみられた。

## IV. 乳腺に関する研究

1. 非常に稀とされる乳腺癌肉腫を臨床細胞学的に検討した。穿刺吸引細胞診で癌肉腫は、癌あるいは肉腫様成分のどちらか一方しか採取されない可能性があった。また、紡錘形細胞癌との鑑別には、免疫染色が必要と考えられた。

## V. 産婦人科に関する研究

1. 子宮体癌、異型内膜増殖症、また MPA 療法後の多施設間での組織学的診断のばらつきについて検索をした。特に MPA 療法後の診断不一致が多く、治療効果の判定、その継続の適応に関して新たな診断基準が必要となる。

2. Composite hemangioendothelioma (CHE) の 5 例について臨床病理学的に検索した。CHE は、低悪性度の病変と考えられた。先天的と考えられる 2 病変では、奇形的な発生の可能性も考えられた。

3. 慈恵医大産婦人科学講座と共同で、卵巣表層上皮培養細胞 (OSE) の病理形態学的な characterization を行った。免疫組織化学的形質および電顕的検索から、OSE 細胞は腹膜中皮と卵巣迷入上皮との中間的な形態発現および免疫組織化学的な形質を有することが判明した。

## VI. 泌尿生殖器に関する研究

1. 泌尿生殖器の病理、特に精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍 (粘液嚢胞腺癌) について詳細に研究した。この腫瘍の上皮成分は奇形腫の悪性転化から、そして骨成分は二次性の化生から発生したものが考えられた。英文論文作成終了し投稿予定である。

2. 泌尿生殖器ことに前立腺癌に関する研究を継続して行った。臨床病理学的研究では 2000 年より始めた本邦の前立腺針生検診断の動向について 5 年間の結果をまとめた。中間には天皇陛下の癌罹患という出来事があり、その後は前立腺癌の一般への啓蒙が進み、高い Gleason score の症例および高い PSA 値を示す症例は減少しつつあることが判明した。分子病理学的研究では、微小癌の LOH 解析を行い、癌体積 50 mm<sup>3</sup> 以下の微小癌では臨床癌と比較して有意に LOH 頻度が低いことを示した。

## VII. 呼吸器の病理に関する研究

1. 後腹膜脈管筋腫を合併した過誤腫性肺脈管筋腫症 (LAM) を 2 例経験した。後腹膜脈管筋腫はリンパ節の平滑筋の増生が示唆された。

2. 肺癌臓器転移の実態を解明するべく解析を行ってきた。1956～2005 年の肺癌剖検症例 787 例をデータ化し、ここから臓器遠隔転移、直接進展の頻度を算出した。

## VIII. その他

1. 比較的低用量 (250 ng/kg/day) の 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl の胎生期暴露は生後の 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene 誘発ラット乳腺発癌を亢進させ、高用量 (7.5ug/kg/day) 暴露は発癌を抑制した。さらに、比較的低用量群に認められた乳癌では E2 を発癌性物質に代謝する CYP1B1 レベル (mRNA, protein) が高値を示し、高用量群に認められた乳癌では E2 の代謝排泄に関与する CYP1A1 レベル (mRNA, protein) が高値を示すことが発癌率の違いの一因として考えられた。

2. 400 症例以上の前立腺癌の LOH の解析から、癌の発生、特に転移に関連する染色体領域として 13q, 8p を候補領域として見出した。同様の手法で 50 病変の膀胱癌と 60 病変の肝細胞癌に対し LOH 解析を行い、候補領域の 1 つとして 8p を決定した。

### 「点検・評価」

スタッフおよび基本的業務：平成 17 年度の病理学講座のスタッフは、教授 1 人、助教授 1 人、講師 3 人、助手 2 人でスタートした。10 月には関連病院から 7 月に青戸病院病理部に戻り勤務していた講師 1 人が講座に復帰した。10 月よりそれまで病院病理部所属であった助手 1 人が講座所属となった。また留学中の助手 1 人が 10 月に帰国し、直ちに青戸病院病理部に出向した。18 年 1 月には第三病院に出向していた講師 1 人が退職、他病院に移った。したがって病院病理部には最終的に出向は教授 1 人、助教授 3 人、講師 2 人、助手 6 人となった。また加えて講座のスタッフ 2 人が週 1 日病院病理にでて業務を分担している。18 年 1 月から 3 月までは、第三病院病理部に欠員が出たため交代で応援にでた。業務は例年通りで教育、研究、病理診断業務である。

教育：座講については、3 年生コース臨床基礎医学 I, 4 年生コース臨床医学 I を中心に病理学関連科目の講義を行っている。3 年の臨床基礎医学は改組になり、臨床基礎医学 I となったが、病理関連に関して基本的枠組みは変わらず、主に病態病理学を教え、

疾病の基本的成り立ちについて理解してもらう様に努めた。臨床医学 I は臓器別疾患となるが、臨床との連携のもとに疾患の病理学的側面について講義している。多くのユニットに参加して病理に課せられた責務を果たしている。演習、実習関係では大きなものとして、3 年ユニット病理学総論実習、4 年ユニット病理学各論実習がある。それぞれ週 1 回、前者は 4 月-7 月、後者は 4 月-12 月までの、長丁場の実習であった。今年も学生をグループ分けして、講座の教員全員参加で殆どの教員が小グループを担当して、学生に対して出来るだけ本目細かく指導出来るようにした。その他、3 年症候学演習、研究室配属、6 年 CPC、選択実習にも参加した。選択実習では 4 フェーズに亘って学生がきており、例年通りに Kurus を中心に、実践的な病理を適宜入れて行なわれた。学生にはそれなりの評価を得ていると思っている。CPC については、第 1 回目にモデル CPC を行い、以後 10 回は通常スタイルの CPC が行われた。

病理診断業務および病理解剖：委託研究として、教室員が分担して病理診断業務を行っている。また院外から依頼される病理解剖にもできるだけ対応している。

研究：病理学講座は、本学の伝統である人体病理学を中心に研究活動を行っており、適宜分子病理も取り入れている。その詳細は研究概要を参照して頂きたい。今年も各個人から自己点検・評価を提出してもらった。教育、病理業務の負担は例年と左程変わらなかったが、ある程度の成果を出せた人がいる一方で、思うように研究が捗らなかったとする人が多い。人体病理学の領域ではそう簡単にはデータのないものも多いので、現在の研究課題に対しては地道に努力を続けることが大切であろう。業務が多少なりとも研究時間を圧迫していることも否めないが、自分で工夫して時間を作り出し、講座としての特徴を生かし息の長い、originality のある研究を期待したい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fukusato T<sup>1)</sup>, Fukushima J<sup>1)</sup>, Shiga J<sup>1)</sup>, Takahashi Y<sup>1)</sup>, Nakano T (Nat'l Chiba Hosp), Maeyama S<sup>2)</sup>, Uchikoshi M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>St. Marianna Univ), Ohbu M (Kitasato Univ), Matsumoto T (Juntendo Univ), Matsumoto K (Nippon Med Sch Sec Hosp), Hano H, Sakamoto M (Keio Univ), Kondo F (Funabashi Central Hosp), Komatsu A (Jiseikai Hosp), Ishikawa T<sup>3)</sup>, Ohtake H (Komagome Hosp), Takikawa

- H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Teikyo Univ), Yoshimura K<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Univ of Tokyo). Interobserver variation in the histopathological assessment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2005; 33: 122-7.
- 2) Kiyokawa T, Young HR<sup>1)</sup>, Scully ER<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Massachusetts General Hosp). Krukenberg tumors of the ovary: A clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 277-99.
- 3) Yasuhara T<sup>1)</sup>, Okamoto A, Kitagawa T<sup>1)</sup>, Nikaido T, Yoshimura T<sup>1)</sup>, Yanaihara N, Takakura S, Tanaka T, Ochiai K, Ohtake Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Asahi Breweries). FGF7-like gene is associated with pericentric inversion of chromosome 9, and FGF7 is involved in the development of ovarian cancer. *Int J Oncol* 2005; 26: 1209-16.
- 4) Endo H, Okamoto A, Yamada K, Nikaido T, Tanaka T. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Mol Med* 2005; 16: 79-84.
- 5) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Aoki Y (Chugai Pharmaceutical), Ishii N, Yanaihara N, Yamada K, Takikawa O (Hokkaido Univ), Kawaguchi R, Isonishi S, Tanaka T, Ura-shima M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6030-9.
- 6) Tochigi N<sup>1)</sup>, Kishimoto T<sup>1)</sup>, Suyama T<sup>1)</sup>, Nagai Y<sup>1)</sup>, Nikaido T, Akikusa B (Matsudo Municipal Hosp), Virtudazo E<sup>1)</sup>, Yamaguchi M<sup>1)</sup>, Ishikura H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Chiba Univ). Regulatory role of hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  on gastric choriocarcinoma function. *Exp Mol Pathol* 2006; 80: 77-84.
- 7) Okamoto A, Endo H, Kalionis B (Univ of Melbourne), Shinya M, Saito M, Nikaido T, Tanaka T. IGFBP1 and follistatin-like 3 genes are significantly up-regulated in expression profiles of the IUGR placenta. *Placenta* 2006; 27: 317-21.
- 8) LuW, Takahashi H, Furusato M, Maekawa S (Ogawa Red Cross Hosp), Nakano M, Meng C, Kikuchi Y, Sudo A, Hano H. Allelotyping analysis at chromosome 13q of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and clinically insignificant and significant prostate cancers. *Prostate* 2006; 66: 405-12.
- 9) Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology* 2005; 46: 396-402.
- 10) Fukunaga M. Low-grade central osteosarcoma of the skull. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 131-5.
- 11) Fukunaga M, Katabuchi H (Kumamoto Univ), Nagasaka T (Nagoya Univ), Mikami Y (Tohoku Univ), Minamiguchi S (Nat'l Hosp Organiz Kyoto Med Cent), Lage JM (Med Univ of South Carolina). Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 942-7.
- 12) Matsumoto T<sup>1)</sup>, Fukunaga M, Fujii H<sup>1)</sup>, Arakawa A<sup>1)</sup>, Yamasaki S<sup>1)</sup>, Takase M<sup>1)</sup>, Kuwatsuru R<sup>1)</sup>, Ishii Y, Fujime M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Juntendo Univ). Inguinal dedifferentiated liposarcoma with meningothelial-like whorls and metaplastic bone formation. *Histopathology* 2005; 46: 587-99.
- 13) Dmitry VK<sup>1)</sup>, Saul S (Ohio State Univ Med Cneter), Philip EL (Univ of California), Eduardo C (St. Thomas's Hosp), Michele B (Casa Sollievo della Sofferenza), Heinz K<sup>2)</sup>, Arno R<sup>2)</sup>, Thomas M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Friedrichshafen), Jorg S (St. Barbara Hosp), Bernhard Z<sup>3)</sup>, Mehmet B<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Med Univ Innsbeuck), Ilmo L (Univ of Helsinki), Christian R (Univ of Lubeck), Fukunaga M, Roderick HWS (Royal Devon and Exeter Hosp), Yang Y (Peking Univ), Carlson JA (Albany Med Coll), Alberto C (S. Maria Nuova), Ondrej H<sup>1)</sup>, Petr M<sup>1)</sup>, Tomas V<sup>1)</sup>, Ana F (Hosp do Desterro), Karel P (Charles Univ), Michal M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Charles Univ). Mucinous carcinoma of the skin, primary, and secondary; A clinicopathologic study of 63 cases with emphasis on the morphologic spectrum of primary cutaneous forms: homologies with mucinous lesions in the breast. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 764-82.
- 14) Wakui S, Yokoo K<sup>1)</sup>, Takahashi H, Muto T<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Azabu Univ), Kanai Y<sup>2)</sup>, Hano H, Furusato M, Endou H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyorin Univ). CYP1 and AhR expression in 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma of rats prenataally exposed to 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl. *Toxicology* 2005; 211: 231-41.
- 15) Moriyama T<sup>1)</sup>, Nitta K<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>, Honda K<sup>1)</sup>, Horita S<sup>1)</sup>, Uchida K<sup>1)</sup>, Yumura W<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup>, Toma H<sup>1)</sup>, Nihei H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. Latent IgA deposition from donor kidney is the major risk factor for recurrent IgA nephropathy in renal transplantation. *Clinical*

Transplant 2005; 19(Suppl 14): 41-8.

- 16) Hara S<sup>1)</sup>, Yamaguchi Y, Hara S<sup>1)</sup>, Tanimoto A<sup>1)</sup>, Seki K<sup>1)</sup>, Matsushita H<sup>1)</sup>, Tomikawa S<sup>1)</sup> ('Toranomon Hosp), Kuzuhara K (Tsurumi Nishiguchi Hosp). Long-term course of post-transplant mesangial IgA deposition: clinicopathologic study of nine cases. *Clinical Transplant* 2005; 19(Suppl 14): 32-40.
- 17) Aita K (Univ of Tsukuba), Yamaguchi Y, Horita S<sup>1)</sup>, Ohno M<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup>, Fuchinoue S<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup>, Toma H<sup>1)</sup> ('Tokyo Women's Med Univ). Peritubular capillaritis in early renal allograft is associated with the development of chronic rejection and chronic allograft nephropathy. *Clinical Transplant* 2005; 19(Suppl 14): 20-6.
- 18) 原田 徹, 河上牧夫, 齊藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志. 剖検症例を用いた原発性肺癌の頻度解析 (第一報). *慈恵医大誌* 2005; 120: 10-920.
- 19) 小峯多雅, 河野 優. 胸腺摘出標本の組織学的検討—とくに重症筋無力症との相関を中心に—. *慈恵医大誌* 2005; 120: 81-90.

## II. 総 説

- 1) 池上雅博, 斎藤彰一, 羽野 寛. 胃癌・大腸癌の病理診断 I—診断基準—大腸锯齿状腺腫の診断基準. *病理と臨* 2005; 23: 859-64.
- 2) 池上雅博, 小山友己, 小林裕彦, 石井宏則, 二階堂孝, 山田哲也. GIST の病理診断. *臨消内科* 2005; 20: 1239-48.
- 3) 清川貴子. 卵巣癌の診断—境界悪性腫瘍—: 境界悪性 Brenner 腫瘍と悪性 Brenner 腫瘍および移行上皮癌との鑑別. *病理と臨* 2005; 24: 162-6.
- 4) 清川貴子. 子宮の異型ポリープ状腺筋腫: Atypical polypoid adenomyoma of the uteri. *病理と臨* 2006; 24: 190-1.
- 5) 鈴木正章, 加藤弘之, 加藤美由紀, 河上牧夫. 若手泌尿器科医師のための泌尿器科悪性腫瘍病理の見方; 腎癌. *泌外* 2005; 18: 66-59.
- 6) 福永真治. 血管性腫瘍の病理診断. 中間悪性および悪性血管性腫瘍の臨床病理. *病理と臨* 2005; 23: 1297-302.
- 7) 福永真治. 頭頸部腫瘍の病理診断. 頭頸部に発生する軟部腫瘍の病理. *病理と臨* 2005; 23: 1214-20.
- 8) 山口 裕. 腎移植を考える; 移植腎生検の意義. *Nephrol Fronti* 2006; 5: 24-9.
- 9) 山口 裕. 移植に伴う腎障害. *腎と透析* 2005; 59: 916-20.
- 10) 山口 裕. 腎移植 20 年のあゆみ; 長期患者の移植腎病理. *今日の移植* 2005; 18: 650-4.

## III. 学会発表

- 1) 羽野 寛, 原田 徹, 中山順今, 池上雅博, 小林裕彦, 小山友己, 千葉 諭. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) における線維化と中心静脈変化について—肝小葉構造改変に焦点を当てて. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 344]
- 2) 原田 徹, 中山順今, 鈴木正章, 河上牧夫, 濱田智美, 二階堂孝, 菊地 泰, 池上雅博, 羽野 寛. 30 年前の胆摘手術との関連が疑われた *Klebsiella* 菌敗血症の一部検例. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 290]
- 3) 鈴木正章, 河上牧夫, 佐々木学, 清川貴子, 鷹橋浩幸, 原田 徹, 濱田智美, 中野雅貴. 前立腺癌全摘出術材料の切出と報告時の工夫. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 307]
- 4) 濱田智美, 清川貴子, 野村浩一, 羽野 寛. 卵巣ミューラー管型粘液性腫瘍における子宮頸部予備細胞類似細胞の免疫組織学的検討. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 318]
- 5) 清川貴子, 濱田智美, 河上牧夫. 卵巣上皮性腫瘍におけるステロイドレセプターの発現. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月.
- 6) 鹿 巍, 鷹橋浩幸, 古里文吾 (AFIP), 孟 晨曦, 中野雅貴, 前川 傑 (小川赤十字病院), 羽野 寛. 前立腺癌の発生・進展に関する 8p, 13q および 6q 染色体領域の LOH 解析. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 308]
- 7) 鷹橋浩幸, 古里征國, 中野雅貴, 鹿 巍, 河上牧夫, 羽野 寛. 最近の日本における前立腺針生検の動向. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 307]
- 8) 中野雅貴, 鷹橋浩幸, 鹿 巍, 古里征國, 白石泰三 (三重大), 羽野 寛. 前立腺 pT1a 癌における 13q, 6q 領域の LOH の解析. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 308]
- 9) 鹿 巍, 鷹橋浩幸, 古里征國, 池上雅博, 羽野 寛. 前立腺癌における 8p, 13q, 6q および 10q 染色体領域の LOH 解析. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9 月. [日癌会総会記 2005: 76]
- 10) 遠藤泰彦, 津田律子, 根本 淳, 三角珠代, 春間節子. 乳腺原発癌肉腫の 2 例. 第 46 回日本臨床細胞学会春期大会. 福岡, 5 月. [日臨細胞会誌 2005; 44 (Suppl 1): 164]
- 11) 加藤弘之, 鈴木正章, 河上牧夫, 羽野 寛. 後腹膜脈管筋腫を合併した過誤腫肺脈管筋腫症の 2 例. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 283]
- 12) 金網友木子, 平野景太, 長田道夫 (筑波大), 山口裕, 高橋孝宗 (ヴァンダービルト大). MODY 型糖尿

- 病モデルマウスにおける腎病変の解析. 第94回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2005; 94: 304]
- 13) Kanetsuna Y, Takahashi T<sup>1)</sup>, Nagata M<sup>1)</sup> (T<sup>1)</sup>Tsukuba Univ), Yamaguchi Y, Breyer DM<sup>2)</sup>, Harris CR<sup>2)</sup>, Takahashi T<sup>2)</sup> (Vanderbilt Univ). Deficiency of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) causes albuminuria and glomerular mesangiolysis in diabetic mice. The American Society of Nephrology 39th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 14) Kanetsuna Y, Hirano K<sup>1)</sup>, Nagata M<sup>1)</sup> (T<sup>1)</sup>Tsukuba Univ), Gannon AM<sup>2)</sup>, Harris CR<sup>2)</sup>, Breyer DM<sup>2)</sup>, Takahashi T<sup>2)</sup> (Vanderbilt Univ). Characterization of diabetic nephropathy in a transgenic nonobese diabetic mouse. The American Society of Nephrology 39th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 15) Fukunaga M, Ushijima K (Kurume Univ), Tsuda H (Nat'l Defense Med Univ), Kamura T<sup>1)</sup>, Yoshikawa H (Tsukuba Univ), Sakamoto A (Kyorin Univ), Kaku T<sup>1)</sup> (Kyusyu Univ). A multicentric study of hormonal therapy for atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in young women: Central pathologic review and treatment outcome. 95th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Atlanta, Feb. [Mod Pathol 2006; 19 (Suppl 1): 178A]
- 16) Fukunaga M, Tsuda H (Nat'l Defense Med Univ), Sasamoto A (Kyorin Univ), Kaku T<sup>1)</sup>, Ushijima K (Kurume Univ), Kamura T<sup>1)</sup> (Kyushu Univ), Yoshikawa H (Tsukuba Univ). Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia (AEH) and endometrioid adenocarcinoma (EA) and histologic effects of hormonal therapy of medroxyprogesterone acetate (MPA). 95th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Atlanta, Feb. [Mod Pathol 2006; 19(Suppl 1): 178A]
- 17) Fukunaga M. Composite hemangioendothelioma (CHE): Report of five cases including congenital lesions. 95th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Atlanta, Feb. [Mod Pathol 2006; 19(Suppl 1): 12A]
- 18) Takahashi H, Furusato M, Nakano M, Hano H. Trends of prostatic core needle biopsies in the Japanese patients. 95th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Atlanta, Feb. [Mod Pathol 2006; 19(Suppl 1): 164A]
- 19) 山口 裕. (系統的病理診断講習会)腎尿細管間質病変の病理 (拒絶反応を含む). 第94回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2005; 94: 185]
- 20) 小峯多雅, 山口 裕, 大村光浩. 多発性膵嚢胞, 胆管狭窄を合併し, 膵頭十二指腸切除術を施行された自己免疫膵炎の一例. 第94回日本病理学会総会. 横浜, 4月. [日病理会誌 2005; 94: 355]

#### IV. 著 書

- 1) 金網友木子. 薬剤性尿管間質性腎炎. 重松秀一, 城謙輔, 田口尚監訳. 腎疾患の病理アトラス: 尿管間質疾患と血管疾患のWHO分類. 東京: 東京医学社, 2005. p. 107-16.
- 2) 金網友木子. ABO血液型不適合移植にみられる抗HLA抗体関連拒絶反応の1例. 両角國男, 山口 裕編. 移植腎臨床病理アトラス: カルシニューリン インヒビターと腎. 東京: 東京医学社, 2005. p. 124-9.
- 3) 金網友木子. 抗体関連型拒絶反応で移植腎機能喪失に至った例. 両角國男, 山口 裕編. 移植腎臨床病理アトラス: カルシニューリン インヒビターと腎. 東京: 東京医学社, 2005. p. 130-6.
- 4) 山口 裕. 移植腎拒絶反応にみる尿管間質病変と血管病変. 重松秀一, 城謙輔, 田口尚監訳. 腎疾患の病理アトラス: 尿管間質疾患と血管疾患のWHO分類. 東京: 東京医学社, 2005. p. 281-302.
- 5) 山口 裕. 移植拒絶反応ーバンプ分類. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会. 腎生検病理診断標準化への指針. 東京: 東京医学社, 2005. p. 193-202.

#### V. その他

- 1) 羽野 寛. 生体と「流れ」; 病理学からみた身体の中の「流れ」と疾病. 看教 2006; 47: 168-9.
- 2) 中野雅貴, 鷹橋浩幸, 二階堂孝, 会沢 治 (大洗海岸病院), 池上雅博, 鹿 巍, 古里征國, 羽野 寛. 脾原発 intravascular large B-cell lymphoma の1例. 診断病理 2005; 22: 121-4.
- 3) Fukunaga M. Juvenile temporal arteritis associated with Kimura's disease. APMIS 2005; 113: 379-84.
- 4) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: Report of four cases. Int J Gynecol Pathol 2005; 24: 341-6.
- 5) 山口 裕. 膜性腎症の病理診断と鑑別診断. 腎と透析 2005; 59(増刊): 365-7.

## 微生物学講座第1

教授：近藤 一博 ウイルス学・分子生物学  
助教授：中村真理子  
講師：大橋 隆明 生化学

### 研究概要

#### I. 教育概要

##### 1. 医学科講義・実習

3年時学生「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し、ウイルス学とウイルスによって生じる疾患の基礎に関する講義を行った。実習は、5コマの実習を行った。講義・実習ともに将来、医師および医学研究者としてウイルスに対処できるための基礎を学習するとともに、新しい感染症の出現やウイルスを利用した医療に対応するための基礎力をつけられる様に配慮した。

##### 2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を6コマ担当した。

##### 3. 大学院教育

大学院教育としては、分子生物学的研究に必要な技術のトレーニングの他、ウイルスと精神疾患との関係の研究、新規ウイルスベクターを用いたAIDSおよび癌の治療法の開発など、専門的な研究分野への発展に結びつく研究指導を行なっている。

#### II. 研究概要

講座の研究テーマは昨年に引き続き、臨床応用を見据えた、ヘルペスウイルスに関する基礎研究を中心に行なっている。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

##### 1. ウイルスと疲労との関係に関する研究

ヒトのヘルペスウイルスは、8種類同定されており、我々が研究対象としているヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus: HCMV)、ヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus 6: HHV-6)、HHV-7は、互いに近縁で、 $\beta$ -ヘルペスウイルス亜科に分類される。

全てのヘルペスウイルスに共通する性質として、潜伏感染と再活性化が挙げられる。再活性化の誘因は、何れのヘルペスウイルスに関してもほとんど解明されていないが、強いストレスや疲労が再活性化と関係することは、経験的に良く知られている。

我々は、唾液中に再活性化ウイルスが高頻度に出されるヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)、HHV-7に関して、再活性化と疲労との関係を検討し、

HHV-6の唾液中への再活性化が、健康人の仕事による疲労によって誘導される事を見出した。また、この再活性化を定量することによって、疲労の測定ができる可能性を示した。

疲労は、作業効果の低下をもたらし、様々な疾患の原因となるばかりでなく、過労死や疲労による事故の誘発は直接人命に関わる。ところが、疲労のメカニズムなどの科学的な解析はほとんどなされておらず、疲労による健康障害を防止することは難しい。このような研究の遅れの原因は、疲労を客観的に測定する方法が確立していないためと考えられる。我々の研究している疲労とヘルペスウイルス再活性化との関係は、このような疲労の客観的測定法の基盤研究として大きな意味をもつものであり、疲労のメカニズムを、科学的に捉えるための良い手段となるものと考えられる。

また、ヘルペスウイルスは、慢性疲労症候群に代表される病的疲労の原因である可能性も指摘されるなど、疲労と非常に密接な関係を持つ。このような観点から我々は、日本疲労学会の設立に参加し、本年6月に第1回の学術集会を本学において開催した。また、日本疲労学会事務局を我々の講座に設置することとした。

##### 2. $\beta$ -ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の研究

当講座の様々な研究テーマの根底となるのが、 $\beta$ -ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化である。本年度は、HHV-6の潜伏感染・再活性化のモデル動物の開発に関する研究に進展があった。

$\beta$ -ヘルペスウイルスは、宿主特異性の高いヘルペスウイルスの中でも特にヒトに特異性が高く、マウスなどの小動物を用いた実験モデル動物を作成することは容易ではない。我々はこれまでに、HCMVやHHV-6の潜伏感染・再活性化がmyeloid系細胞で生じることを示して来たが、新たに $\beta$ -ヘルペスウイルスが潜伏感染・再活性化を生じるヒトのmyeloid系細胞を生着させたNOD-SCID-huマウスを用いて、HHV-6の潜伏感染・再活性化モデル動物を作成した。この系はmyeloid系細胞の全ての分化段階の細胞を保持しているため、細胞分化が関係するとされる潜伏感染・再活性化機構をより詳細に検討することができる。この系を用いた検討では、HHV-6潜伏感染細胞がヒトの場合の100倍以上の高頻度で保持され、細胞分化に伴うウイルス再活性化が観察された。また、この系でHHV-6の組み換えウイルスを用いた潜伏感染・再活性化も成立することも示し、組み換えウイルスを利用して潜伏感染・再活性化に

関係する遺伝子の同定や機能解析に利用できることも示した。

### 3. HHV-6 と HHV-7 の組み換えウイルスを用いた遺伝子機能解析と新規遺伝子治療ベクターの開発

我々は、HHV-6 および HHV-7 の組み換えウイルス作成法を世界に先駆けて開発し、この技術を用いて、HHV-6 や HHV-7 の遺伝子機能解析や新しい遺伝子治療用ベクターへの応用のための研究を行っている。遺伝子機能の解析に関しては、上記の NOD-SCID-hu マウスを用いた潜伏感染・再活性化モデル動物に、特定の遺伝子を knock out した組み換えウイルスを感染させ、潜伏感染や再活性化に対する影響をみることにより、*in vivo* におけるウイルス遺伝子の機能解析を行っている。

難治性疾患の治療法として、患者の血液細胞を *ex vivo* で操作して再び患者に戻す細胞治療が有力視されている。HHV-6 と HHV-7 は、元来リンパ向性のウイルスであり、一般的に病原性も低いので、上記の様な問題を解決できる良いベクターとなると期待される。我々は、さらに HHV-6 や HHV-7 の特定の遺伝子領域を破壊することにより通常の細胞で増殖不能な非増殖性ウイルスを作成し、安全性をさらに向上させる研究を行っている。

HHV-6 及び HHV-7 は、CD4 陽性 T 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、マクロファージに効率良く遺伝子導入ができ、細胞毒性も低い。また HHV-6 は、ナチュラルキラー (NK) 細胞に高率で遺伝子導入が可能である。HHV-7 は、マクロファージに高率で遺伝子導入できる。今年度は、これらのウイルスベクターを具体的な遺伝子治療法につなげるために、サイトカイン遺伝子などの治療遺伝子を組み込んだ遺伝子作成し、具体的な治療効果を検討している。

## 「点検・評価」

### I. 教育

ウイルス実習に関しては、本年度より 1 学年 100 名の実習を 1 度に行うこととなった。昨年よりウイルス学実習は学生が自主的に考えて行うことを重視する形に変更しており、100 名 2 度の実習も特に混乱なく、2 グループに分けて行っていた実習と同じカリキュラムを良く理解することができた。また、学生の講義に関しては、臨床ウイルス学の重要な部分が理解できることを目的とし、多くの学生に十分は知識と考え方を身につけてもらえたものと考えている。

### II. 研究など

当教室ではこれまで、ウイルス学や分子生物学の研究が中心的なテーマではなかったため、本格的な実験を行うためには設備や研究者の教育など多くの問題があったが、研究に意欲を持つ教室員に関しては、少しずつではあるがヘルペスウイルスを中心とした研究において独自の研究分野を開拓し、社会的にも注目を集めつつある。このような研究を進めることにより、疲労の研究など本学が歴史的に得意とする分野と、ウイルス研究を結びつけた、新たな研究領域が生まれつつあると考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Urashima M, Sakuma M, Teramoto S, Fuyama Y, Eto Y, Kondo K, Tanaka T. Gene expression profiles of peripheral and cord blood mononuclear cells altered by thymic stromal lymphopoietin. *Pediatr Res* 2005; 57(4): 563-9.
- 2) Takemoto M, Koike M, Mori Y, Yonemoto S, Sasamoto Y, Kondo K, Uchiyama Y, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 open reading frame U14 protein and cellular p53 interact with each other and are contained in the virion. *J Virol* 2005; 79(20): 13037-46.

### II. 総説

- 1) 近藤一博. 疲労とヘルペスウイルスの再活性化. *日医新報* 2005; 4230: 12-5.
- 2) 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6 と CFS. *Prog Med* 2005; 25(5): 1315-9.
- 3) 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6, 7 感染症. *小児臨* 2005; 68(11): 2176-81.
- 4) 近藤一博. ヘルペスウイルスの潜伏感染と慢性疾患. *実験医* 2005; 23(17): 2595-601.

### III. 学会発表

- 1) 鎌田美乃里, 近藤一博. Scid-hu マウスを用いた *in vivo* HHV-6 感染モデル動物作製の試み. 第 122 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 2) 鎌田美乃里, 近藤一博. Scid-hu マウスを用いた *in vivo* HHV-6 感染モデル動物作製の試み. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 11 月.
- 3) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) U79/80 遺伝子のプロモーター・エンハンサー解析. 第 20 回ヘルペスウイルス研究会. 名古屋, 6 月.
- 4) Shimada K, Kondo K. Analysis of human her-



pesvirus 6 (HHV-6) U79/80 enhancer/promoter. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxia of Human Herpesvirus Infections. Osaka, Oct.

- 5) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)U79/80 遺伝子のエンハンサー・プロモーター解析. 第53回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 11月.
- 6) Kondo K, Shimada K, Ohashi T, Kuratsune H. Enhancement of human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation during the work-induced fatigue. 30th International Herpesvirus Workshop. Turku, Aug.
- 7) Kondo K, Kamada M, Funamizu N, Shimada K, Takemoto M, Yamanishi K. Application of human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 for the gene therapy vectors. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxia of Human Herpesvirus Infections. Osaka, Oct.
- 8) 近藤一博. HHV-6 による疲労研究と定量化法の開発. 第1回日本疲労学会. 東京, 6月.
- 9) 近藤一博. ウイルスと疲労: 疲労の定量化法へ. 第1回いのちの科学フォーラム. 京都, 12月.

## 微生物学講座第2

教授: 益田 昭吾 細菌学  
助教授: 関 啓子 細菌学, 細胞生物学  
講師: 進士ひとみ 細菌学, 感染症学

### 研究概要

#### I. 黄色ブドウ球菌定着阻害因子を分泌する *Staphylococcus epidermidis* の解析

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) はヒト鼻腔から約30%の割合で検出される。その検出率は常在性のブドウ球菌に比べて低いが、その理由は明らかでない。我々は鼻腔に優勢な常在性細菌による *S. aureus* 定着の阻害によるためではないかと考え、これを検証するために88名の健康成人男女を対象とした疫学調査および *in vitro* 実験を行い、これを検証した。定着阻害作用を示す菌は約50%の被験者に存在し、それらの菌は *S. epidermidis* であった。さらに得られたすべての株を同定したところ *S. epidermidis* は被験者の95%に存在することが判明し、*S. epidermidis* には *S. aureus* の定着を阻害する株と阻害しない株があることが明らかになった。集団における *S. aureus* の検出率は32%であったが、*S. aureus* の定着阻害作用を示す *S. epidermidis* が鼻腔に存在する時、*S. aureus* の検出率は有意に低かった。さらに、その *S. epidermidis* から *S. aureus* 定着阻害因子を単離したところ、その因子は *S. aureus* の keratin-coated ディッシュへの定着を阻害するだけでなく、ディッシュに既に定着していた *S. aureus* を遊離させる作用も有していた。以上の結果から、ヒトにおいて *S. aureus* の検出率が低いという現象に、*S. epidermidis* の有する定着阻害作用が大きく関与していることが示唆された。

#### II. 黄色ブドウ球菌による血管内皮細胞 IL-8 産生の抑制

黄色ブドウ球菌の感染に対する生態防御機構として白血球は重要な役割を果たし、血管内皮細胞は IL-8 などのサイトカインや様々な接着因子の発現を介して白血球の浸潤を調節している。我々は黄色ブドウ球菌培養上清中に血管内皮細胞の IL-8 産生を抑制する活性があることを既に見出している。プロテアーゼ処理により培養上清の抑制作用が失活することから、因子はタンパクであると考え、培養上清からの因子の精製を試みた。培養上清中のタンパクを硫酸で分画し、イオン交換カラムによって分離

した。得られた活性画分について SDS-PAGE を行ったところ、約 35 kDa の位置にシングルバンドが見られ、等電点電気泳動の結果、pI 9 以上の塩基性タンパクであった。このタンパクの N 末端アミノ酸配列を解析したところ、ESKGD DTDLK LVSHN であった。ホモロジー検索の結果、この配列は黄色ブドウ球菌  $\beta$ -hemolysin ( $\beta$ -toxin) と一致していた。 $\beta$ -hemolysin はスフィンゴミエリン分解活性を有し (sphingomyelinase C)、ヒツジ赤血球に対して溶血活性を示すことが知られている。精製したタンパクのヒツジ赤血球溶血活性を調べたところ濃度依存的に溶血作用を示した。現在、抑制機構について更に解析を進めているところである。

### III. 黄色ブドウ球菌を貪食した好中球のアポトーシス

対数増殖期および定常期のアトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌株 (OK1, OK11) を貪食した健康人好中球の動態を検討した。血清含有 RPMI1640 で好中球に菌を 20 分貪食させた後、lysostaphin 加培地に交換してさらに 3 時間培養し、細胞の形態観察と細胞による cytokine の産生量を測定した。20 分間に対数増殖期より定常期の菌の方が、また、OK11 の方が多く貪食された。これらから、菌体表層に存在する細胞との結合タンパクの量や質は菌株や培養時間により異なると考えられた。TNF- $\alpha$  は対数増殖期の菌を貪食した好中球から多く産生され、OK1 貪食の際に特に多かった。IL-6 は感染 3 時間までは検出されず、その後の培養で増加した。形態観察から OK1 貪食細胞に apoptosis がより高頻度に誘導されることが明らかとなった。OK11 を貪食した場合に necrosis 像の方が多く認められた。対数増殖期 OK1 は好中球に apoptosis を誘導し、それは感染巣の拡大抑制に寄与すると推測され、このことは *in vivo* で示される OK1 の低病原性と関連があると思われる。

### IV. 培養線維芽細胞 (L929 細胞) の黄色ブドウ球菌取込みに対する F-actin の関与

L929 細胞を rhodamine-phalloidin で染色すると伸展した actin filament が観察され、菌を取込んだ細胞では actin が細胞辺縁に集合してその部位に菌が確認された。Actin filament 重合阻害剤である latrunculin A (LTA) 処理により actin の断片化や凝集が認められた。LTA 処理細胞では取込み菌数が著しく減少し、菌の取込みに対する細胞内 F-actin の関与が明確となった。急速加圧凍結法によ

り、菌を取込んだ細胞の phagosome 膜周囲に細胞骨格を確認した。

### V. 黄色ブドウ球菌の *fnbA* 欠損株に対する非食細胞および食細胞の応答

黄色ブドウ球菌の細胞壁結合型 fibronectin (FN) 結合因子のひとつである FnBP は宿主細胞への結合や感染に深い関連があると考えられている。黄色ブドウ球菌株 SH1000 より温度感受性プラスミドを用いて *fnbA* 欠損株を作成しその性状について検討したところ、炎症性マクロファージ (M $\Phi$ ) による貪食は FN を結合した変異株で著しく低下した。FN を結合した黄色ブドウ球菌は M $\Phi$  の FN 受容体 VLA-5 に認識され大量に貪食されることがこれまで判っているため、この知見は FnBPA がこの認識機構に重要であることを示唆する。また、変異株では線維芽細胞や血管内皮細胞内に取込まれる菌数も顕著に減少したことから、FnBPA が細胞への菌の定着・細胞内感染にも関与することが明らかになった。一方、貪食の亢進とは逆に、産生される炎症性メディエーターは FN を結合した親株で減少していた。これは、FN/FnBP が VLA-5 に認識されることにより排除され易くなる一方、炎症は惹起されにくくなることを示唆する。更に、VLA-5 を介した菌の認識は TLR や NOD を介した場合は異なる機能を誘導すると考えられたので、細胞内の菌の局在について抗体染色により検討したところ、FN を結合した親株の M $\Phi$  内の分布は calreticulin, LAMP-1 の分布と近接していたが、非結合の菌ではこの傾向は認められなかった。この結果は、菌を貪食している M $\Phi$  から調整した phagosome 画分を用いた dot-blot の結果とも一致した。従って、FN/FnBP の VLA-5 による認識の結果、貪食された菌は ER-phagosome へとプロセスされる可能性が示された。

#### 「点検・評価」

本年度は黄色ブドウ球菌の病原性に関する各主題にそれぞれ新たな展開が見られた。

ファイブロンネクチンが関係する現象が変異株を使ってさらに詳細に追及された。血管内皮細胞のサイトカイン産生に関係する因子としてベータヘモリジンが注目された。黄色ブドウ球菌を取り込んだ多形核白血球のアポトーシスが詳細に検討された。また黄色ブドウ球菌の宿主における定着に関して常在性ブドウ球菌による干渉が大きく寄与することが実証された。

本年度も講義や実習の充実と活発な研究との調和的両立が大きな課題として残ったが、学内研究費補助の対象があったことは講座の活動にとって大きな助けとなった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 進士ひとみ, 吉沢幸夫, 関 啓子, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌 fibronectin-binding protein A (FnBPA) 欠損株に対する宿主細胞の応答性の変化. *Bacterial Adherence & Biofilm* 2005; 19: 33-8.
- 2) 関 啓子, 益田昭吾, 佐々木博之. プロテイン A の作用を介した非貪食細胞による細菌の取り込み. *医学生物学電子顕微鏡技術学会誌* 2005; 19: 89.

### III. 学会発表

- 1) 岩瀬忠行, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌に対する皮膚常在性ブドウ球菌の干渉作用. 第 78 回日本細菌学会総会. 東京, 4 月. [日細菌誌 2005; 60: 68]
- 2) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌 fibronectin 結合因子と VLA-5 活性化-臨床分離株および fnb 組換え体による検討-. 第 78 回日本細菌学会総会. 東京, 4 月. [日細菌誌 2005; 60: 81]
- 3) 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染が線維芽細胞に及ぼす影響. 第 78 回日本細菌学会総会. 東京, 4 月. [日細菌誌 2005; 60: 109]
- 4) 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染による血管内皮細胞への作用. 第 78 回日本細菌学会総会. 東京, 4 月. [日細菌誌 2005; 60: 146]
- 5) 菊地恵美, 荒井久子, 斉藤英希, 関 啓子, 立花利公, 小幡 徹, 佐々木博之. 酢酸ウラン代替染色法の検討 (I). 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 21 回学術講演会. 瑞穂, 5 月.
- 6) 関 啓子, 荒井久子, 佐々木博之. 培養線維芽細胞による黄色ブドウ球菌取り込みの機構. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 21 回学術講演会. 瑞穂, 5 月.
- 7) 進士ひとみ, 吉沢幸夫, 関 啓子, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌 fibronectin-binding protein A (FnBPA) 欠損株に対する宿主細胞の応答性の変化. 第 19 回 *Bacterial Adherence & biofilm*. 北九州, 7 月.
- 8) 田嶋亜紀子, 関 啓子, 進士ひとみ, 岩瀬忠行, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染による血管内皮細胞 IL-8 発現の変化. 第 50 回ブドウ球菌研究会. 岡山, 9 月.
- 9) 岩瀬忠行, 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 常在性ブドウ球菌 *Staphylococcus hominis* による黄色ブドウ球菌の定着阻害作用の解析. 第 122 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 10) Seki K, Shinji H, Masuda S, Sasaki H. Actin filaments (F-actin) of cultured fibroblast is concerned with the ingestion of *Staphylococcus aureus*. 5th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology. Shijiazhuang, Oct.
- 11) 岩瀬忠行, 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. ヒト皮膚に存在する *Staphylococcus hominis* による黄色ブドウ球菌の定着阻害の解析. 第 88 回日本細菌学会関東支部総会. 浜松, 10 月.
- 12) 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌貪食好中球におけるアポトーシス. 第 79 回日本細菌学会総会. 金沢, 3 月. [日細菌誌 2006; 61: 55]
- 13) 岩瀬忠行, 益田昭吾. 常在性ブドウ球菌 *Staphylococcus hominis* による黄色ブドウ球菌の定着阻害作用の解析. 第 79 回日本細菌学会総会. 金沢, 3 月. [日細菌誌 2006; 61: 68]
- 14) 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染による IL-8 産生抑制. 第 79 回日本細菌学会総会. 金沢, 3 月. [日細菌誌 2006; 61: 73]
- 15) 進士ひとみ, 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌フィブロネクチン結合因子 FnBPA 変異株を用いた食細胞貪食機構の検討. 第 79 回日本細菌学会総会. 金沢, 3 月. [日細菌誌 2006; 61: 110]

## 環境保健医学講座

教授：清水 英佑	職業性および環境化学物質の発癌性，変異原性および磁場の生体影響
助教授：鈴木 勇司	環境化学物質の変異原性
助教授：縣 俊彦	疫学方法論，医療情報処理，地域保健，EBM
講師：宮越 雄一	電磁場と化学物質の複合曝露による変異原性

### 研究概要

#### I. 実験医学

##### 1. CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験および小核試験

ケタミンおよびニトロソケタミンについて染色体異常試験および小核試験を行った。その結果，ケタミンについては短時間処理法（代謝活性化系）において小核の誘発が認められた。ニトロソケタミンについては短時間処理法において，染色体異常試験で構造異常が陽性の判定となり，小核の誘発が認められた。

##### 2. 共同研究「抗酸化活性をもつ新規ビタミン E (VE) 類縁体の創薬研究」

VE に着目し，より優れた抗酸化活性をもつ新規 VE 類縁体を合成することを目的とした。対照化合物として，VE, VE のモデル化合物である Me<sub>3</sub>, VE の基本骨格である H<sub>3</sub> を用いた。まずこの 3 物質について染色体異常試験を行った結果，連続処理法および短時間処理法のいずれにおいても陰性となった。今後は，合成された新規 VE の類縁体について検討を行う。

##### 3. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすアスコルビン酸の役割

これまでに強静磁場に曝露すると小核誘発頻度が亢進することと，化学物質による染色体異常誘発頻度が静磁場曝露により亢進することを報告してきた。今年，小核試験を用いて活性酸素誘導化学物質 (DOX, MMC) による小核形成が静磁場同時曝露により増強され，また抗酸化剤のアスコルビン酸 (VC) 投与により小核誘発が抑制されることが明らかとなった。以上の結果は，静磁場曝露が変異原物質由来活性酸素誘導の引き金となり小核誘発を助長することを示唆する。また，労働環境や日常生活環境中で曝露する化学物質（活性酸素誘導物質）と磁場による染色体異常誘発を VC 摂取により低減でき

ると考える。

##### 4. 電磁場曝露によるアストロサイトの染色体異常誘発性の検討

新生仔ラットアストロサイト *ex vivo* 小核試験を用いて電磁場の染色体異常誘発性を検討した。電磁場単独曝露 (50 Hz・10 mT・72 時間) では小核は増加しなかったが，電磁場とマイトマイシン C との複合曝露 (50 Hz・10 mT・72 時間) においては，マイトマイシン C 単独曝露群と比較して，0.4 倍の有意な小核の減少を示した。

##### 5. コメットアッセイを用いた電磁場曝露による DNA 損傷性の検討

電磁場による DNA 損傷性について，コメットアッセイを用いて検討した。新生仔ラットに電磁場 (50 Hz・10 mT・24 時間) を曝露したが，脳細胞には DNA 損傷の増加は見られなかった。電磁場とプレオマイシンとの複合曝露 (50 Hz・10 mT・24 時間) においては，プレオマイシン単独曝露群および複合曝露群のいずれにも，DNA 損傷の増加は見られなかった。

##### 6. 合成麻薬の遺伝毒性について

合成麻薬 (MDMA) の乱用が叫ばれている。MDMA は経口摂取されることが多く，食品添加物等に含まれる亜硝酸と胃内酸性下で反応し，ニトロソ体の生成が考えられる。供与を受けた MDMA 含有錠剤から MDMA 塩酸塩を抽出し，さらに N-ニトロソ MDMA を合成した。MDMA 塩酸塩と N-ニトロソ MDMA に対して *in vitro* 小核試験，染色体異常試験を行い N-ニトロソ MDMA は遺伝毒性を示すことを証明した。

##### 7. 尿中代謝物分析におけるアヘン又はヘロイン摂取の推定

アヘン又はヘロイン乱用者の尿中薬物分析から摂取薬物を特定することは，日本の司法制度において重要な意味を持っている。モルモットを用いた動物実験により確立したガスクロマトグラフィー/質量分析法によるクロマトパターン分析を用いて，ヒト尿中代謝物の分析を行って摂取薬物の推定が可能か検討を行い，ほぼ動物実験と同様の結果を得た。現在司法判断に使用できるか検討中である。

##### 8. 乱用薬物の生体に与える影響

社会的に大きな問題である薬物乱用を撲滅する一環として，政府は乱用薬物の毒性に関する新たな研究を提唱している。日本の薬物乱用は覚せい剤のメタンフェタミンが非常に多く，最近ではケタミン錠剤の乱用が広がっていることから，乱用方法の実態に着目して毒性の研究を行っている。メタンフェタミ

ンの毒性については肝障害増悪, 高体温による死亡, 酸化ストレスの面から研究を行っている。ケタミンについては, N-ニトロソケタミンを合成して CHL 細胞を用いて小核試験を行ったところ, 短時間処理法において有意な小核の誘発が認められ, 染色体構造異常試験で有意な構造異常誘発が認められた。

## II. 疫学・ストレス解析評価・情報処理

1. 疫学方法論・EBM・医療情報処理・地域保健  
疾病の発症形式の解明, 病因論の追求手法として膨大なケース数で, 多変量のデータを用いた疫学方法論の開発を行って来た。一方, 医療分野で多用されるノンパラメトリック法の開発, 有効活用の研究も検討した。

EBM (Evidence-Based Medicine) の方法論, 実践方法を検討している。地域保健分野として東山梨コホートなどのデータから各種疾患リスクファクターの検討をしている。全国レベルでは, 特定疾患の疫学調査(発生率, 発症要因), 収集医療情報の有効活用, 対象に即した医療情報処理教育の方法論も検討した。

2. 日本における小児 1 型糖尿病患者の疫学研究  
日本における小児 1 型糖尿病患者の死亡率や死因, 慢性合併症の進展を主治医へのアンケート調査や戸籍, 住民票を用いて調査している。今後この研究の結果から, 小児期発症の日本人 1 型糖尿病患者の予後と合併症に関して, 発症時期による差など, さらに多くの情報を得ることができると考えられる。

3. 小児におけるレプチン/アディポネクチン比と動脈硬化指数との相関について

小児におけるレプチン (L), アディポネクチン (A), レプチン/アディポネクチン比 (L/A) と動脈硬化指数 (AI) との相関について検討した。S 県 I 町の小学 4 年生と中学 1 年生全員を対象に小児生活習慣病予防検診を施行。標準体重 +20% 以上を肥満とし, 肥満度, L,A,L/A,AI 間の相関を検討した。小児において L,A より L/A が AI との相関が強く, また両者の相関は小 4 より中 1, 肥満児で強い傾向を認め, L/A は生活習慣病の予知因子となる可能性を示した。

4. 電磁場の健康影響に関する疫学的研究  
電磁場の健康影響を検討する目的で, 血液, 尿などの生化学検査を含む健康診断, 磁場発生装置の強度, 磁場環境測定, 磁場曝露個人モニタリング, 磁場関連作業も含む日常生活時間調査などを実施している。現在, 30 名弱の磁場作業者の資料を収集し, 詳細な解析を進めている。

## 「点検・評価」

### 1. 教育について

教育に関しては, 社会医学 I および II, 臨床基礎医学 I (3 年生中毒学), 臨床基礎医学 II (感染症), 臨床医学 I (4 年生中毒学), 臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで学生にとって理解しやすくなったと思われる。実習に関しては「平成 17 年度環境保健医学実習報告書第 20 号」を発行した。

### 2. 研究について

本年度は実験的研究と疫学研究・情報処理の大きく 2 つの枠組みの中で研究活動は行われた。

実験的研究は, 化学物質の神経毒性評価について検討がなされた。DNA 損傷の検出系としてコメントアッセイの手法の開発が行われ, 基本的な部分は確立できた。アストロサイトをを用いた電磁場の曝露影響研究は着実に結果を出している。さらにメカニズムの機序にまで進むことを期待したい。合成麻薬 MDMA の非合法的使用が増えていて社会問題となっているが, 乱用を抑止できるような成果に結びつく研究を行い結果が得られた。さらに, 麻酔薬として用いられているケタミンについても, 違法な使用実態があり, ニトロソ化した物質について遺伝毒性を検討し強い陽性の結果が得られた。

疫学研究・情報処理については, 地域コホート研究から各種疾患のリスク評価の検討, EBM 方法論や実践方法の検討, 1 型糖尿病患者や小児肥満の疫学的研究, 糖尿病治療薬の検討, 電磁場の疫学的研究等, 幅広い研究が行われ, これらは学会発表や論文として公表されている。

本年度は科学研究費として, 基盤研究 B (清水), 基盤研究 C (鈴木), 萌芽研究 (清水) の 3 課題が交付を受けた。また, 第 78 回日本産業衛生学会を清水英佑が大会長として主催した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ikehata M<sup>1)</sup>, Kawasaki T<sup>1)</sup>, Suzuki Y, Shimizu H, Koana T<sup>1)</sup> (1Railway Technical Research Institute). Effects of magnetic field on biological systems. Quarterly Report of RTRI 2006; 47: 6-11.
- 2) Miyakoshi Y, Yoshioka H, Toyama Y, Suzuki Y, Shimizu H. The frequencies of micronuclei induced by cisplatin in newborn rat astrocytes are increased by 50-Hz, 7.5- and 10-mT electromagnetic fields. Environ Health Prev Med 2005; 10: 138-43.

- 3) Miyakoshi Y, Yoshioka H, Toyama Y, Matsudaira T, Suzuki Y, Miyamoto R, Shimizu H. Fifty-hertz electromagnetic fields increase the frequencies of micronuclei induced by 5-fluorouracil in newborn rat astrocytes. *Jikeikai Med J* 2005; 52: 115-22.
- 4) Toyama Y, Shimizu H, Suzuki Y, Miyakoshi Y, Yoshioka H. Genotoxic effects of N-nitrosoketamine and ketamine as assessed by in vitro micronucleus test in Chinese hamster lung fibroblast cell line. *Environ Health Prev Med* 2005; 11: 120-7.
- 5) 縣 俊彦. 神経線維腫症1型(NF1)の過去20年の疫学的研究. *医と生物* 2005; 150(2): 84-9.
- 6) 縣 俊彦. あせび会神経線維腫症1型(NF-1)患者の疫学特性の研究. *医と生物* 2006; 150(3): 104-9.
- 7) 縣 俊彦, 豊島裕子, 中村晃士, 西岡真樹子, 佐野浩齋, 清水英佑, 佐伯圭一郎, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 石原英樹, 木村謙太郎, 栗山喬之. 人工換気療法のトレンドに関する研究. *SAS Forum ユーザー会学術総会論文集* 2005; 25: 361-70.
- の遺伝毒性について. 第76回日本衛生学会総会, 山口, 3月.
- 7) 松平 透, 西村理明, 神田 晃, 佐野浩齋, 宮下 弓, 白澤貴子, 縣 俊彦, 清水英佑, 川口 毅, 田嶋尚子. 小児におけるレプチン/アディポネクチン比と動脈硬化指数との相関について. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 8) Matsudaira T, Nishimura R, Kanda A, Sano H, Miyashita Y, Shirasawa T, Agata T, Shimizu H, Kawaguchi T, Tajima N. Correlation between leptin-to-adiponectin ratio and atherosclerotic index in Japanese children. *American Diabetes Association 65th Scientific Sessions*. San Diego, June.
- 9) 縣 俊彦, 豊島裕子, 中村晃士, 西岡真樹子, 佐野浩齋, 清水英佑, 佐伯圭一郎, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 石原英樹, 木村謙太郎, 栗山喬之. 人工換気療法のトレンドに関する研究. *SAS Forum ユーザー会学術総会* 2005. 東京, 7月.
- 10) Agata T, Nishikawa H, Inaba Y, Itaya M. Epidemiological trends of patients using home oxygen therapy (HOT) and home mechanical ventilation (HMV) in 1998-2004 in Japan. *15th Annual Congress of the European Respiratory Society*. Copenhagen, Sept.
- 11) 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 保険制度の変更と患者数変化に関する研究. 第69回日本民族衛生学会. 東京, 11月.
- 12) 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 3回の疫学調査から見た人工換気療法患者数変化に関する研究. 第16回日本疫学会学術総会. 名古屋, 1月.
- 13) Agata T, Shimizu H, Sano H, Matudaira T, Tamakoshi A, Saiki K, Inaba Y, Kurosawa M, Ishihara H, Kimura K, Kuriyama T. A epidemiological and economical study of HMV in Japan. *5th International Congress on Management and Rehabilitation of COPD*. Stresa, Mar.

## II. 総 説

- 1) 縣 俊彦. 個人情報保護と疫学研究. *医のあゆみ* 2005; 213(12): 1050-1.
- 2) 松平 透, 西村理明, 田嶋尚子. 糖尿病の自然経過と日本人糖尿病の疫学. *Medicina* 2006; 1: 6-8.

## III. 学会発表

- 1) Suzuki Y, Ikehata M (Railway Technical Research Institute), Miyakoshi Y, Shimizu H. A mechanism of the enhancement of micronucleus formation by some mutagens exposed to static magnetic fields. 第34回日本環境変異原学会. 東京, 11月.
- 2) 鈴木勇司, 池畑政輝, 宮越雄一, 清水英佑. アスコルビン酸による静磁場の染色体異常誘発亢進抑制作用. 第76回日本衛生学会. 山口, 3月.
- 3) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場曝露によるラットアストロサイトの小核誘発性の検討(第3報). 第34回日本環境変異原学会大会. 東京, 11月.
- 4) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場の変異原性の検討(第4報-in vivoラット・アストロサイト染色体異常試験を用いて). 第76回日本衛生学会総会, 山口, 3月. [*日衛誌* 2006; 61(2): 249]
- 5) 富山吉光, 吉岡早戸, 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. N-ニトロソケタミンの染色体構造異常誘発について. 第76回日本衛生学会総会. 山口, 3月.
- 6) 吉岡早戸, 富山吉光, 清水英佑. 合成麻薬(MDMA)

## IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦. 上手な情報検索のためのPubMed活用マニュアル. 第2版. 東京: 南江堂, 2005.
- 2) 清水英佑. レプリカ看護師国試対策'06③. 東京: 医学評論社, 2005.
- 3) 清水英佑. 第99回再現医師国家試験問題解説書. 東京: 医学評論社, 2005.
- 4) 清水英佑, 福本正勝編. アプローチ2006: 医師国試問題解説7: 必修・公衆衛生. 東京: 医学評論社, 2005.
- 5) 清水英佑, 福本正勝編. 国試看護シリーズ: イラストで見る診る看る: 公衆衛生と社会保障. 2006年版.

東京：医学評論社，2005。

- 6) 清水英佑，国立天文台編，理科年表，平成 18 年版，東京：丸善，2005。p. 970-7。
- 7) 清水英佑，32 部：環境健康被害，衛藤義勝監修，ネルソン小児科学，原著第 17 版，東京：エルゼビア・ジャパン，2005。p. 2397-414。
- 8) 清水英佑，労働保健の歴史，医報とやま 2005；1391：16-8。

## V. その他

- 1) 宮越雄一，清水英佑，臭素系難燃剤の毒性に関する最近の知見—多臭素化ジフェニルエーテル (PBDEs) について—，産業医ジャーナル 2005；28(3)：77-80。
- 2) 縣 俊彦，清水英佑，松平 透，佐野浩齋，中村晃士，西岡真樹子，稲葉 裕，黒沢美智子，古村南夫，中山樹一郎，三宅吉博，高木廣文，金城芳秀，柳 修平，河正子，個人情報と定点モニタリングについての研究，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 16 年度研究業績 2005；266-80。
- 3) 縣 俊彦，豊島裕子，中村晃士，西岡真樹子，佐野浩齋，清水英佑，佐伯圭一郎，稲葉 裕，黒沢美智子，石原英樹，木村謙太郎，栗山喬之，侵襲，非侵襲人工換気療法の患者数推計—中間報告 2004—，厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班 平成 16 年度研究業績 2005；197-206。
- 4) 三宅吉博，縣 俊彦，横山徹司，佐々木敏，古村南夫，中山樹一郎，田中景子，牛島佳代，岡本和士，阪本尚正，小橋 元，鷺尾昌一，稲葉 裕，神経線維腫症 1 の症例対照研究，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 16 年度研究業績 2005；11-20。
- 5) 縣 俊彦，個人情報と神経線維腫症 1 定点モニタリングに関する研究，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 16 年度研究業績 2005；15-28。
- 6) 清水英佑，バイオマーカーを用いた健康影響評価手法調査報告書(案)，平成 16 年度環境省請負業務結果報告書，2005。

## 法 医 学 講 座

教授：高津 光洋 法医病理学  
講師：重田 聡男 法医病理学  
講師：福井 謙二 DNA 分析

## 研究概要

### I. 法医病理学

#### 1. 法医解剖例からみた乳児窒息死

##### 1) 乳児窒息死の概要

病院や保育所での乳幼児突然死に対して安易に乳幼児突然死症候群 (SIDS) と診断され，社会的混乱を招いている。わが国では乳幼児突然死の剖検率が低く，剖検例の詳細な検討が困難である。当教室では乳幼児の剖検例が比較的多いので，病死，外因死を含めて剖検所見のみならず，病歴，生前の健康状態，死亡時の状況等も加味して詳細に検討している。今回は厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業；乳幼児突然死症候群の診断のためのガイドライン作成及びその予防と発症軽減に関する研究)に参加し，法医解剖例からみた乳児窒息死の実態について報告した。

##### 2) 睡眠中乳児窒息死の危険因子

乳幼児急死に関して社会的に SIDS か窒息死かが問題となる事が多い。しかし，SIDS に関心の高い小児科医や病理学者は典型的な乳幼児の窒息死を経験する機会が少ない。そこでまず，法医解剖された乳児窒息死 44 例の概略を報告した。ついで，乳児急死剖検例を睡眠中の機械的窒息死群 47 例と対照群 187 例とに分け，両群間で統計的に分析した。この結果，生後 6 か月以下，小児用以外の寝具，添い寝，鼻口閉塞，facedown の因子が危険因子であり，これらに因子が 3 つ以上複合的に競合して窒息死する事が示唆された。

##### 3) 乳幼児突然死の病態解明に関する研究

乳幼児突然死の剖検例について，死体血からプロスタグランدينやトロンボキサン等を測定し，生前の動向を推測する研究に着手している。

#### 2. 医療関連死剖検例の分析

厚労省研究班が主導して医療関連死のモデル事業が始まり，医療関連死への関心が高まっている。そこで本学で剖検された医療関連死について概略をまとめて報告した。過去 22 年間の全解剖例 3,000 例中医療関連死は 257 例 (8.6%) を占め，その 70% が病死であった。この 257 例について解剖の種類，年齢別分布，死因，関連診療科，問題とされた医療の内

容等について概略をまとめた。

### 3. 交通外傷の分析

#### 1) 頭部外傷の生体工学的研究

交通事故における頭部外傷の生体工学的分析の一環として有限要素法によるコンピュータシミュレーションについて研究している。今回の研究はその延長線上にあり、臓器の物理特性の測定と有限要素法によるコンピュータ解析に焦点を合わせて研究している。この研究は脳神経外科村上助教授、日大工学部との共同研究である。

#### 2) 交通事故剖検例の分析

本学で解剖された交通事故死について、二輪車事故、高齢者、自転車事故、解剖学的重症度評価に焦点を絞り分析している。

## II. DNA 分析

### 1. MALDI-TOF MS を利用した DNA 多型の検出

40 bp 以下の PCR 産物を対象にして、MALDI-TOF MS を使用した DNA 鎖長多型の検出法を検討した。これまでのところ良好な結果は得られていないが、PCR 産物の精製方法を中心に改良し解析条件を検討していく予定である。

### 2. 個人識別実務への応用

身元不明の白骨死体、親子鑑定その他、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業に参加し旧ソビエトで埋葬された戦没者遺骨の身元特定を DNA 鑑定で行っている。

## III. 法医中毒学

### 1. 薬毒物分析の法医剖検例への応用

薬毒物中毒あるいは薬毒物の摂取が考えられる剖検例からの試料(血液、尿、胃内容、諸臓器など)を用いて、アルコール、医薬品(催眠薬・精神安定薬)、ドラッグ類(覚醒剤・麻薬)、一酸化炭素、青酸化合物、農薬などの薬毒物の定性・定量分析を GC, GC/MS, LC/MS および分光光度計などを利用して行った。

### 2. アルコール、アセトアルデヒド代謝

アルコール代謝関連酵素のうち主に ALDH2 によるアルコール、アセトアルデヒド代謝の研究を行っている。ALDH2 promoter 領域には変異が報告されており、変異の有無によって ALDH2 mRNA の発現量が飲酒によってどのように影響を受けるか調査検討を行っている。

## 「点検・評価」

### 1. 教育について

コース社会医学 I および II およびコース臨床基礎医学 I 創傷学の講義、演習の他、医学総論 III、中毒などでも講義を担当した。また、3 年生の研究室配属、6 年生の選択実習の学生を受け入れた。少ない教室員がフル回転で法医学教育を行い、教育目標は十分に達成できたと思われる。

### 2. 研究について

法医学の特殊性から多岐にわたる分野で研究を行っている。このうち乳幼児突然死の分野では厚生労働省科研費の研究報告書および学会で発表し専門領域での高い評価を受けた。また、医療関連死の研究は学会発表の内容を Medical Tribune 誌でも紹介され、一定の評価を受けた。しかし、基礎的研究を更に発展すべきであり、今後の大きな課題である。

### 3. 実務について

年間 150 体前後の法医解剖を年中無休で行い、そのうえ親子鑑定、物件鑑定、再鑑定、裁判所への意見書、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業への協力等の依頼に対しても積極的に対応した。その他、警察大学校、消防庁などでの法医学の講義、国立病院災害医療従事者研修での特別講義(年 4 回)、他学会での教育講演や医師会での特別講演を行い、社会に対する当教室の責任は果たしていると思われる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Inoue K<sup>1)</sup>, Abe S, Okazaki Y<sup>1)</sup>, Fukunaga T<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Mie Univ). Underlying factors for the rapid increase of suicide in Mie Prefecture, Japan. Med Sci Law 2005; 45(4): 345-55.
- 2) 重田聡男. 睡眠中乳児窒息死の実態とその危険因子—法医解剖例の分析—. 慈恵医大誌 2005; 120(5): 165-75.

### III. 学会発表

- 1) 高津光洋. (特別講演)法医病理研究会のあゆみと役割. 第 12 回法医病理夏期セミナー. 和歌山, 7 月.
- 2) Takatsu A, Suzuki N, Hattori A, Shigeta A, Abe S. (Symposium) Application of high dimensional medical imaging to the field of forensic medicine. 6th International Symposium on Advances in Legal Medicine. Hamburg, Sept. [Rechtsmedizin 2005; 15(4): 260]
- 3) Abe S, Shigeta A, Fukui K, Maebashi K, Murata S, Takatsu A. A traffic death related to ossification of the posterior longitudinal ligament.



6th International Symposium on Advances in Legal Medicine. Humburg, Sept. [Rechtsmedizin 2005; 15 (4): 308]

- 4) Inoue K<sup>1)</sup>, Fukunaga T<sup>1)</sup>, Abe S, Okazaki Y<sup>1)</sup>, Nata M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ). Suicide in Mie Prefecture, Japan (1996-2002). 6th International Symposium on Advances in Legal Medicine. Humburg, Sept. [Rechtsmedizin 2005; 15(4): 322]
- 5) 阿部俊太郎, 重田聡男, 福井謙二, 前橋恭子, 村田須美枝, 高津光洋. 当教室における肺動脈血栓塞栓症剖検例の検討. 第 89 次日本法医学会総会. 高松, 4 月. [日法医誌 2005; 59: 60]
- 6) 前橋恭子, 重田聡男, 福井謙二, 阿部俊太郎, 村田須美枝, 高津光洋. 医薬品による中毒: ベゲタミン服用が関与した剖検例. 第 89 次日本法医学会総会. 高松, 4 月. [日法医誌 2005; 59: 83]
- 7) 井上 顕<sup>1)</sup>, 阿部俊太郎, 那谷雅之<sup>1)</sup>, 岡崎祐士<sup>1)</sup>, 福永龍繁<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>三重大). 三重県における自殺の年次の推移 1989~2002 年. 第 89 次日本法医学会総会. 高松, 4 月. [日法医誌 2005; 59: 76]

#### IV. 著 書

- 1) 高津光洋. 救急医療における法律. 有賀 徹編. 脳神経外科学大系 5: 脳神経外科救急. 東京: 中山書店, 2005. p. 428-39.
- 2) 高津光洋. 異状死体の取り扱い, 死亡診断書の書き方. 東京慈恵会医科大学付属病院編. 診療の手引き. 第 19 版. 東京: 東京慈恵会医科大学付属病院, 2005. p. 108-19.
- 3) 高津光洋. 救急医療に必要な法的知識. 日本救急医学会編. 救急研修標準テキスト. 東京: 医学書院, 2005. p. 380-4.

#### V. その他

- 1) 高津光洋, 重田聡男, 阿部俊太郎, 酒井健太郎. 法医解剖例からみた自転車事故死の概観. 「乗車用ヘルメットに関する調査研究」研究報告書 2005; 9-24.
- 2) 高津光洋, 重田聡男, 阿部俊太郎. 乳幼児法医学剖検例における窒息死の実態. 厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業) 乳幼児突然死症候群の診断のためのガイドライン作成およびその予防と発症軽減に関する研究. 平成 16 年度研究報告書 2005; 49-55.

## 熱帯医学講座

教授: 渡辺 直熙 寄生虫感染と IgE  
助教授: 牧岡 朝夫 原虫の分子生物学  
講師: 熊谷 正広 臨床寄生虫学  
講師: 石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫

### 研究概要

#### I. マラリアとマスト細胞

マラリアは感染症の中で最も重要視される原虫疾患である。マラリア対策の基本はその病態解明にある。マラリア原虫は血管内に寄生し、TNF が防御の中心となるサイトカインとして周知である。われわれは血管周囲に多く分布するマスト細胞に由来する TNF がマラリア原虫の防御を担うとするこれまでにない仮説を立て、それを実験的に証明してきた。これまで獲得免疫におけるマスト細胞由来 TNF についての知見を報告してきたが、本年度は自然免疫に焦点をあてた。まずマスト細胞欠損マウスにマラリア原虫を感染させ、正常マウスと比較すると獲得免疫が機能し始める以前の感染 5 日目から防御に差がみられ、自然免疫へのマスト細胞の関与が示唆された。マスト細胞上には自然免疫を担う分子として TLR (toll like receptor)2 と TLR4 が知られている。そこで TLR2 または TLR4 の欠損マウスおよび正常マウスの骨髄細胞から培養マスト細胞を得て、これにマラリア抗原を作用させ TNF の産生をみた。TNF の産生は正常および TLR2 欠損のマウス由来マスト細胞でみられたが、TLR4 欠損マウスではみられなかった。さらに TLR4 の会合分子である MyD88 欠損マウス由来培養マスト細胞からもマラリア抗原刺激による TNF 産生はみられなかった。すなわち、マラリア原虫感染による自然免疫はマスト細胞上の TLR4 を介して TNF を産生することで発現することが判明した。

#### II. 消化管寄生虫感染におけるマウス樹状細胞応答

宿主 Th2 免疫応答の発現に IL-4 が重要であることが知られているが、最近 T 細胞に抗原を提示する樹状細胞も同応答の発現に影響することが示唆されている。我々は Th2 免疫応答を誘導する消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* 感染を用いて、感染における腸管膜リンパ節の樹状細胞の活性化を、さらにその活性化における IL-4 の影響をフローサイトメトリーで検討した。マウスの樹状細胞 (den-

dritic cells; DCs; CD11c<sup>+</sup>) は B 細胞マーカーである B220 の発現の有無により plasmacytoid DCs (pDCs; CD11c<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>) と conventional DCs (cDCs) とに分けられる。各細胞分画の活性化を MHC class II と CD86 の発現量を指標に経時的に調べた。活性化は経皮感染後 4 日目 (小腸に定着して 1 日目) に両細胞分画共に一過性に増強が見られた。一方、IL-4 レセプターの構成分子である IL-4 receptor  $\alpha$  chain の発現は cDCs において感染経過に伴って増強が認められた。非感染マウスの腸管膜リンパ節細胞を IL-4 と *N. brasiliensis* 可溶性抗原のもとで培養すると、IL-4 の濃度依存性に MHC class II の発現が cDCs では減弱し、pDCs では増強した。樹状細胞の抗原特異的 T 細胞の増殖誘導能は、感染 4 日目と 8 日目の樹状細胞でほぼ同程度であった。これらの結果から *N. brasiliensis* 感染に対して感染初期には cDCs が抗原提示を行い、その後 IL-4 の存在下で pDCs がその作用を引き継ぐといえる。免疫応答の流れ、一次応答においては樹状細胞が抗原提示を行い、二次応答は B 細胞やマクロファージがそれを担うとされているが、この消化管寄生虫の感染はこの過程がきわめて短期間に進行すると解釈できる。

### III. アメーバの脱嚢と発育の機序

システインプロテアーゼ (CP) は消化酵素として細胞の増殖を担うとともに赤痢アメーバの病原性因子の一つとしてその重要性が明らかになっている。しかし、アメーバの脱嚢および脱嚢後アメーバの発育への関与に関しては報告がみられない。そこで今回、脱嚢・発育への CP の関与を調べるため、CP 阻害剤を用いて検討した。赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) の脱嚢・発育のモデルとなる *E. invadens* の系を用い、その栄養型を嚢子形成液に移し 3 日間培養することにより嚢子を得、この嚢子を栄養型培養液に戻すことにより脱嚢を誘導した。種々の濃度の CP 阻害剤存在下で脱嚢したアメーバ虫体数を比較した結果、用いた 6 種の CP 阻害剤のうち、Z-Phe-Ala-DMK と E-64d の存在下で、濃度に依存したアメーバ虫体数の減少が認められた。一方、これらの CP 阻害剤は嚢子の生存率には影響を及ぼさなかった。脱嚢したアメーバの発育をその核数により調べた結果、これらの CP 阻害剤は発育も抑制した。一方、他の 4 種の CP 阻害剤 Z-Phe-Phe-DMK, E-64, ALLM および cathepsin inhibitor III は嚢子の抽出液中の CP 活性を抑制し、E-64 が最も強い活性を示した。E-64d は E-64 の膜透過型アナ

ログであり、嚢子壁透過により阻害効果を示したと考えられた。ゼラチンゲル電気泳動により検出された嚢子と栄養型のプロテアーゼのバンド・パターンには違いがみられ、その多くが CP 阻害剤 Z-Phe-Ala-DMK の存在下で消失した。脱嚢直後および発育の進んだアメーバのバンド・パターンを嚢子および栄養型と比較した結果、脱嚢直後のアメーバのプロテアーゼは嚢子タイプであるのに対し、発育の進んだアメーバでは栄養型タイプに変化していることが判明した。以上の結果から、システインプロテアーゼはアメーバの脱嚢・発育にも関与しており、ひいては感染の成立に貢献していることが示唆された。

### IV. 蠕虫卵の永久封入標本の作製

蠕虫卵の同定と鑑別は寄生虫の教育に欠かせない。これまで必要に応じて標本作製してきたが、それを保存することができなかった。そこで虫卵の永久封入標本の作製を試みた。まず、ホルマリン固定の虫卵は 10 日以上かけてゆっくり水を経て 70% アルコール・5% グリセリン液に置換する。次にこの虫卵をホールガラスに入れてグリセリンゼリーで封入する。これによって 1 年にわたって変形や破壊を見ることない永久封入標本が作製できた。

#### 「点検・評価」

研究では、本年度は文部科学省 5 件、厚生労働省 2 件、企業 1 件の補助金を受けることができた。教員全員が自ら公的競争資金を得たことは評価できる。これによって資金面では円滑に研究ができる環境にあった。しかしながら研究の進展は必ずしも満足できるものとはいえない。とりわけ研究成果を論文として世に問うことではさらなる努力が望まれる。講座としての研究のあり方は従来と変わらず、宿主寄生体関係の理解に重要な新たな概念を導入できるような独創的な研究の推進である。このような姿勢のもとに各自の研究を発展させるためには、日常の緻密な研究内容の検証と議論が必要である。また国内外の研究者との学術交流も欠かせない。

教育では、本講座が中心になっているユニット「感染と寄生虫」は学生から高い評価を受けた。寄生虫に関する知識を整理してわかりやすく伝えることができた結果であろう。問題は寄生虫感染症を題材に知識の伝授を越えて医学・医療のあり方、医科学の社会的責任、人類愛や人間愛などについて将来を担う学生に充分の問いかけができたかである。医学教育が知識に偏重するのは止むを得ないとしても、広く人間と社会についての内容を取り上げる工夫と

努力がとくに望まれる。

日本寄生虫学会東日本支部大会が渡辺直熙を会長に本学会を会場として10月29日に開催された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Watanabe N, Bruschi F, Korenaga M. IgE: a question of protective immunity in *Trichinella spiralis* infection. *Trends Parasitol* 2005; 21(4): 175-8.
- 2) Ozawa H, Tamauchi H (Kitasato Univ), Ito M, Terashima M<sup>1)</sup>, Inoue M<sup>1)</sup>, Hozumi K<sup>1)</sup>, Habu S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokai Univ), Watanabe N. Immune responses to *Nippostrongylus brasiliensis* and tuberculin protein in GATA-3-transgenic mice. *Immunol Lett* 2005; 99(2): 228-35.
- 3) Havlik I, Looreesuwan S, Vannaphan S, Wilairatana P, Krudsood S, Thuma PE, Kozbor D, Watanabe N, Kaneko Y. Curdlan sulphate in human severe/cerebral *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(5): 333-40.
- 4) Wada A, Kunieda T, Nishimura M, Kakizoe-Ishida Y, Watanabe N, Ohkawa K, Tsudzuki M. A nucleotide substitution responsible for the tawny coat color mutation carried by the MSKR inbred strain of mice. *J Hered* 2005; 96(2): 145-9.
- 5) Yamakami K, Oda T, Watanabe N, Mastuzawa A, Nariuchi H, Tadakuma T, Yoshizawa N. Immune responses in resistant and susceptible strains of CD4-mutant mice infected with *Leishmania major*. *J Health Sci* 2005; 51(1): 55-61.
- 6) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S<sup>1)</sup>, Takeuchi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). *Entamoeba invadens*: cysteine protease inhibitors block excystation and metacystic development. *Exp Parasitol* 2005; 109(1): 27-32.
- 7) Onishi K, Li Y, Ishii K, Hisaeda H, Tang L, Duan X, Dainichi T, Maekawa Y, Katunuma N, Himeno K. Cathepsin L is crucial for a Th1-type immune response during *Leishmania major* infection. *Microbes Infect* 2005; 6(5): 468-74.
- 8) 川瀬正昭, 赤尾信明, 名和行文, 影井 昇, 渡辺直熙, 新村真人. 旋尾線虫幼虫 Type-X による creeping eruption の1例. *臨皮* 2005; 59(6): 490-3.

### II. 総 説

- 1) 渡辺直熙. 寄生虫疾患とアレルギー. *Pharm Med* 2005; 23(4): 33-6.

- 2) 渡辺直熙. 感染免疫: 寄生虫感染とアレルギー. *日臨* 2005; 63(増4): 517-20.
- 3) 牧岡朝夫. トキソプラズマ. *日臨* 2005; 63(増7): 274-6.

### III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 古田隆久. ネズミマラリアの防御と脾腫におけるマスト細胞の関与. 第74回日本寄生虫学会大会. 米子, 4月. [第74回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2005; 78]
- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内勤<sup>1)</sup> (慶応大). *Entamoeba* の脱嚢・発育への情報伝達分子プロテインキナーゼCおよびフォスファチジルイノシトール3キナーゼの関与. 第74回日本寄生虫学会大会. 米子, 4月. [第74回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2005; 86]
- 3) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 渡辺直熙, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(群馬大). 赤痢アメーバのグラニルグラニル転移酵素II型の解析. 第74回日本寄生虫学会大会. 米子, 4月. [第74回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2005; 86]
- 4) 石渡賢治, 渡辺直熙. *Nippostrongylus brasiliensis* 排除におけるシアル化ムチンの作用機序. 第74回日本寄生虫学会大会. 米子, 4月. [第74回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2005; 66]
- 5) 大西弘太郎, 浅野和仁(昭和大), 石渡賢治, 渡辺直熙. 小形条虫虫卵に対する再感染防御におけるアポトーシス関連分子. 第74回日本寄生虫学会大会. 米子, 4月. [第74回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2005; 96]
- 6) 渡辺直熙. (特別講演)アレルギー発症におよぼす寄生虫感染の影響. 第55回臨床アレルギー研究会. 東京, 6月. [アレルギーの臨 2005; 25(10): 837]
- 7) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S<sup>1)</sup>, Takeuchi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). Cysteine protease inhibitors block excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. XII International Congress of Protozoology. Guangzhou, July.
- 8) 石渡賢治, Urban JF Jr, 名和行文, 渡辺直熙. Th2 応答によって誘導されるムチンの腸管寄生線虫排除への関与. 第16回日本生体防御学会学術総会. 東京, 8月. [第16回日本生体防御学会学術総会講演抄録集 2005; 74]
- 9) 石渡賢治. 消化管寄生線虫に対する粘液の役割. 第13回分子寄生虫学ワークショップ. 新得町, 8月.
- 10) 渡辺直熙. (特別講演)寄生虫感染とアレルギー. 第14回日本ダニ学会大会. 帯広, 9月.
- 11) 渡辺直熙. (特別講演)寄生虫感染とアレルギー発症. 日本寄生虫学会東日本支部大会. 東京, 10月. [第

- 74 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2005; 86]
- 12) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤<sup>1)</sup>(慶応大). *Entamoeba* の脱嚢・発育に関わる情報伝達分子の解析. 第 46 回日本熱帯医学会大会. 京都, 10 月. [Trop Med Health 2005; 33 (Suppl); 50]
- 13) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(群馬大). 赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素 II 型による Rab の翻訳後脂質修飾. 第 46 回日本熱帯医学会大会. 京都, 10 月. [Trop Med Health 2005; 33 (Suppl); 51]
- 14) 渡辺直熙. (シンポジウム) 寄生虫感染でアレルギーは治るか. 第 122 回成医学会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2005; 120(6): 211-2]
- 15) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤<sup>1)</sup>(慶応大). 赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素 II 型と Rab escort protein の特徴. 第 38 回日本原生動物学会大会. 帯広, 10 月. [原生動物学会誌 2006; 39: 106-7]
- 16) 石渡賢治, 渡辺直熙. *Nippostrongylus brasiliensis* 感染防御におけるマウス腸管粘液の作用機序. 第 4 回分子寄生虫・マalaria 研究フォーラム. 東京, 11 月. [第 4 回分子寄生虫・マalaria フォーラムプログラム・講演要旨 2005; 25]
- 17) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(群馬大). 赤痢アメーバ Rab のプレニル化を担うゲラニルゲラニル転移酵素 II 型の解析. 第 28 回日本分子生物学会年会. 福岡, 12 月. [第 28 回日本分子生物学会年会講演要旨集 2005; 227]
- 18) 大西弘太郎, 浅野和仁(昭和大), 石渡賢治, 渡辺直熙. 既知のアポトーシス関連分子に依存せずに小形条虫虫卵に対する再感染防御は成立する. 第 28 回日本分子生物学会年会. 福岡, 12 月. [第 28 回日本分子生物学会年会講演要旨集 2005; 131]
- 19) 石渡賢治, 土屋文乃, 齊藤三郎, 渡辺直熙. 腸管寄生虫感染に対する樹状細胞の活性化における IL-4 シグナル. 第 35 回日本免疫学会総会. 横浜, 12 月. [日免疫会学術記録 2005; 35: 257]
- 20) Onishi K, Asano K<sup>1)</sup> (Showa Univ), Ishiwata K, Watanabe N. Role of apoptosis regulatory molecules in host resistance to re-infection with *Hymenolepis nana* oncosphere. 第 35 回日本免疫学会総会. 横浜, 12 月. [日免疫会学術記録 2005; 35: 258]

#### IV. 著 書

- 1) 渡辺直熙. トキソプラズマ症. 神山恒夫, 高山直秀. 子どもにうつる動物の病気. 東京: 真興交易医書出版部, 2005. p. 219-22.

#### V. その他

- 1) 石渡賢治. IL-13/Stat6 を介したムチン型糖蛋白のシアル化合成過程とその感染防御作用. 平成 15~16 年度科学研究費補助金 (基盤研究 C) 研究成果報告書 2005; 40.
- 2) 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大). アメーバの嚢子形成, 脱嚢機構, 及び関連の研究を通じたアメーバ感染予防法確立に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 [赤痢アメーバ症等寄生虫症ハイリスク群に対する予防法等の開発に関する研究] 総括・分担研究報告書 2005; 22-5.

## 臨床検査医学講座

助教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
助教授：鈴木 政登	臨床生理学
助教授：保科 定頼	臨床微生物学
助教授：太田 真	臨床生理学
助教授：海渡 健	臨床血液学
講師：須江 洋成	精神神経医学
講師：松浦 知和	臨床細胞生物学
講師：田村 忠司	臨床心臓病学

### 研究概要

#### I. 臨床生理学に関する研究

1. 遺伝性肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用い、顕性蛋白尿期の糖尿病性腎症に対する ACE 阻害薬と運動療法併用の影響を調べた。雄性 OLETF ラット 24 匹を用い、顕性蛋白尿を呈する 30 週齢から 15 週間にわたってカプトプリール (Capt) と運動療法を併用した結果、顕性蛋白尿期 (30 週齢) からでも降圧し、尿中アルブミン排泄量 (UAE) が著減した。また、腎の組織所見から腎肥大等も抑制された。本研究結果より、顕性蛋白尿期でも降圧薬単独若しくは運動療法と併用することによって腎症は可逆的に改善することが示された。運動療法が推奨されていないヒト顕性蛋白尿期でも降圧薬と運動を併用することによって腎症進展を伴わずに糖・脂質代謝の改善、骨、骨格筋の廃用性萎縮防止および QOL の維持・向上が得られる可能性が示唆される。

#### II. 臨床細菌学に関する研究

1. キノロン低感受性 *S. Typhi* 感染症に対して 2 剤併用効果を検討し、すべてを救命できた。
2. 輸入感染症、希少感染症を遺伝子検出などの方法で同定を行い治癒が可能であった。
3. ノロウイルス感染症の遺伝子検索を行い、蔓延防止に努めた。
4. 細菌検査室を P2 施設として整備した。
5. 酸素電極を用い感染尿の感受性検査法を確立した。

#### III. 臨床化学に関する研究

1. 肝障害と遺伝的多型 (EM, heteroEM, PM) が代謝活性へどう影響するかを調査する目的で、慢性肝疾患患者で *in vivo* 活性 (CYP2C19, CYP3A) の簡便測定を試み、それを健常成人 (C 群) と比較検

討した。31 名の慢性肝疾患患者 (CLD), 30 名の健常成人で、CYP2C19 および CYP3A *in vivo* 活性測定を、probe として CYP2C19 では Omeprazole (OPZ) と 5 hydroxy-OPZ の比 (OPZ/5OH-OPZ) を使用し、CYP3A では内因性 cortisol (C) から代謝産物 6 $\beta$ -hydroxycortisol (6 $\beta$ -HC) への代謝クリアランス (CL<sub>C-6 $\beta$ -HC</sub>) で評価した。CLD 患者における OPZ/5OH-OPZ 比は EM, heteroEM, PM の順に上昇しており、いずれも C 群の各々遺伝多型と比較して有意に増加していた。また両群とも PM は EM に比較して 10 倍以上の有意な高値を示した。また CL<sub>C-6 $\beta$ -HC</sub> は肝障害により半減していた。背景因子、生化学検査値及び遺伝的多型の 2 つの *in vivo* 活性の変動に対する影響を重回帰分析で調べた結果、OPZ/5OH-OPZ 比の増加には疾患、遺伝的多型が正に、serum albumin が負の有意相関を示した。また CL<sub>C-6 $\beta$ -HC</sub> は疾患で有意な負相関を示した以外は他に有意な相関は認められなかった。こうした結果より *in vivo* CYP2C19 活性は肝障害で 1/10 以下に減少し、さらに遺伝的多型が加わる事で更に相対的に減少している一方、*in vivo* CYP3A 活性は肝障害で半減しているのみで、肝障害では CYP2C19 の酵素活性がより影響を受けることが推察された。

2. 赤外線スペクトル解析による非観血血糖測定装置のプロトタイプを装置化した。

#### IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

急性前骨髄球性白血病 (APL) における CD2 発現の意義

T 細胞マーカーである CD2 はしばしば APL にて発現されるがその意義には不明な点が多い。29 例の APL を解析し CD2 発現の臨床的意義を検討した結果、6 例で CD2 が陽性であり、その他、白血球数高値 (34.5 $\pm$ 13.1/L vs 6.8 $\pm$ 2.1/L), variant-APL の形態 (50% vs 0%), 予後不良 (CR 率 50% vs 87.0%), 高死亡率 (66.7% vs 13.0%) などの特徴が明らかになった。今後 CD2 陽性 APL を APL から独立させて扱うべきか否かについて充分検討する必要がある。

#### V. 臨床細胞生物学に関する研究

##### 1. 埋め込み型バイオ人工肝臓の開発

不死化肝細胞、内皮細胞、伊東細胞を RFB で共培養し、肝臓組織に類似のオルガノイドを作成した。肝臓オルガノイドをヌードマウスの腎臓皮下と大網に移植したところ、組織学的に生着を確認した。

## 2. ヒト肝臓における lecithin : retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織化学的検討

ヒト病理組織標本で LRAT の分布を検討した。正常肝臓では、内皮細胞と類洞伊東細胞で LRAT は陽性であったが、門脈域の myofibroblast では陰性であった。肝硬変においても、再生結節内の類洞伊東細胞は陽性であったが、線維束の fibroblast では陰性であった。LRAT はヒト肝臓においても、静止期伊東細胞マーカーとして有用と考えられた。

## 3. レチノイン酸によるアルブミン産生機構の解明

ATRA (all-trans retinoic acid) は、肝細胞におけるアルブミン産生を転写レベルで抑制する。肝細胞において肝臓特異的転写因子の一つである C/EBP, 特にその subtype である C/EBP beta の isoform である LIP (liver-enriched transcriptional inhibitory protein) が、ATRA によって誘導されることがわかった。また、誘導された LIP はアルブミンプロモーター領域の C/EBP 結合領域への C/EBP の結合と transactivation 活性を阻害することも明らかにした。

## 4. ミニバイオ人工肝臓と <sup>13</sup>C 安定同位体化合物代謝を利用した肝毒性試験の開発

ヒト肝臓由来細胞を 3 次元培養したミニバイオ人工肝臓 (ミニ肝臓) を用いた肝毒性試験を開発した。<sup>13</sup>C-グルコースを培養液に加え、ミニ肝臓で産生された <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を赤外分光光度計で測定し、ブドウ糖代謝を検討した。本研究で開発したミニ肝臓の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 産生からみた肝臓毒性試験法はきわめて感度が高いことが証明された。

## VI. 精神神経医学に関する研究

古典的脳波の再考を引き続き行ってきたが、本年度は 6Hz 棘徐波複合の臨床特徴について報告がなされた。この他にてんかんの前駆症状についての報告、およびてんかん例にみられた引きこもりの特徴についてそれぞれ検討がなされた。さらに症例ではパニック障害として治療されていた側頭葉てんかん例についての報告を行った。以前からの重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床症状との相関は引き続き検討しているが、本年度は固執に選択的セロトニン再取り込み阻害薬が有効であった知的障例を報告した。

### 「点検・評価」

#### 1. 研究に関する点検・評価

1) 臨床生理学的研究では、遺伝性肥満・糖尿病モ

デル OLETF ラットを用い顕性蛋白尿期の 30 週齢から 15 週間に亘って運動と ACE 阻害薬カプトプリールとの併用療法を試み、運動の推奨されないヒト顕性蛋白尿期でも降圧薬と併用することによって腎症の進展を伴わずに糖・脂質代謝が改善し、骨、骨格筋の廃用性萎縮防止および QOL の維持・向上が得られる可能性を提示した。2) 臨床細菌学に関する研究では、① キノロン低感受性 *S. Typhi* 感染症に対し 2 剤併用効果を調べ全て救命、② 輸入感染症、希少感染症を遺伝子検出等の方法で同定・治癒を可能にした、③ ノロウイルス感染症の遺伝子検索を行い蔓延防止に努めた、④ 細菌検査室を P2 施設として整備、⑤ 酸素電極による感染尿の感受性検査法の確立などが挙げられる。3) 臨床化学に関する研究では、① 代謝活性に及ぼす肝障害と遺伝的多型 (EM, heteroEM, PM) の影響を調べ、*in vivo* CYP2C19 活性は肝障害で 1/10 以下に減少し、これに遺伝的多型が加わると更に相加的に減少する一方、*in vivo* CYP3A 活性は肝障害で半減しているのみで、肝障害では CYP2C19 の酵素活性がより影響を受けることが推察された、② 赤外線スペクトル解析による非観血血糖測定装置のプロトタイプ装置化などが成果として示された。4) 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究では、29 例の急性前骨髄球性白血病 (APL) を解析し CD2 発現の臨床的意義を検討し、6 例で CD2 が陽性であり、その他、白血球数高値、variant-APL の形態 (50% vs 0%)、予後不良 (CR 率 50% vs 87.0%)、高死亡率 (66.7% vs 13.0%) などの特徴を明らかにした。5) 臨床細胞生物学に関する研究では、① 埋め込み型バイオ人工肝臓の開発、② ヒト肝臓における lecithin : retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織化学的検討、③ レチノイン酸によるアルブミン産生機構の解明、④ ミニバイオ人工肝臓と <sup>13</sup>C 安定同位体化合物代謝を利用した肝毒性試験の開発などが行われ、それぞれ成果が示された。6) 精神神経医学に関する研究では、6 Hz 棘徐波複合の臨床特徴、てんかんの前駆症状およびてんかん例にみられた引きこもりの特徴などが調べられた。さらにパニック障害として治療されていた側頭葉てんかん例、重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床症状との関連などが報告された。

本講座の研究は、基礎的研究、臨床的研究および臨床検査法に関する研究が多くを占め、とくに人工肝臓の開発やノロウイルス感染症の遺伝子検索による蔓延防止など貢献度の高い研究成果が評価される。一方、学会発表演題数に比較し、原著論文数の

少ない事が反省点として挙げられる。

## 2. 教育に関する点検・評価

当講座の教育は実習が主であり、4年生対象の臨床系実習30回(13:00~16:10)、5年生対象の臨床実習18回(09:00~17:00)および6年生対象のCPCを1回行った。その他に、3年生対象の医学英語専門文献抄読I演習前期10回、後期10回行った。

## 3. その他

研究室配属学生4名受け入れ、赤外線スペクトル解析による非観血血糖測定装置を用いて血糖測定に関する研究・実習を指導した。また、社会的活動として、平成17年7月1,2日,8月26,27,28日に日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会(鈴木政登)を主催した。その他に、多目的酸素電極装置研究会事務局(事務局長保科定頼)を設置し、当該研究領域の発展および管理・運営に貢献している。バイオセーフティー技術講習会基礎コース(年2回)、主任管理者コース(年1回)と医療廃棄物研修会(3月)、医療廃棄物研究講演会(7月)の開催責任者として会を運営した(保科定頼)。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sue H, Takahashi C, Nakayama K, Ushijima S. Premonitory symptoms considered as epileptic prodromes. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl. 2): 9.
- 2) Saito M, Matsuura T, Masaki T, Maehashi H, Shimizu K, Hataba Y, Iwahori T (Tokyo Medical Univ), Suzuki T (NIID), Braet F (Sydney Univ). Reconstruction of liver organoid using a bioreactor. *World J Gastroenterol* 2006; 12(12): 1881-8.
- 3) Suzuki M, Seino T (Kisarazu National College of Technology), Kimura M<sup>1)</sup>, Hodumi N, Terada S<sup>2)</sup>, Higuchi M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Waseda Univ), Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy). An investigation of measuring apparatus for VO<sub>2</sub> during exercise, effects of 10-week exercise training on aerobic work capacity, body composition and oxidative enzyme. *Adv Exer Sports Physiol* 2005; 11(1): 21-31.
- 4) Sakurai S (Kohno Clinical Medicine Research Institute), Fukushima K, Kono M, Hoshina S. Ganglioside inactivation of exfoliative activity of staphylococcal exfoliative toxin. *Arch Kohno Clin Med Res Inst* 2005; 21: 9-16.
- 5) 田村忠司, 野尻明由美, 中山昌明, 細谷龍男. 維持透析患者における拡張型心筋症様病態と体液過剰の関係 心臓超音波検査による検討. *日透析医学会誌*

2005; 38: 1575-82.

- 6) 三宮正久, 須江洋成, 高橋千佳子, 伊藤達彦, 笠原洋勇, 中山和彦. 6 Hz 棘徐波複合の臨床的特徴の再考—Hughesの論文との比較を含めて—. *臨脳波* 2005; 47: 633-7.
- 7) 樋之口潤一郎, 高橋千佳子, 中村 敬, 須江洋成, 中山和彦. パニック発作を主訴に受診した症候性局在関連性てんかんの一症例. *精神医* 2006; 48: 99-101.
- 8) 大塚淳一<sup>1)</sup>, 鈴木政登, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>共立薬大). 肥満・糖尿病ラットの腎臓脂質含量に及ぼす運動および降圧薬の影響. *Ther Res* 2005; 26(9): 1849-51.
- 9) 坂本光男, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 吉川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一, 柴 孝也, 榎谷恵美, 保科定頼. Tosufloxacin と cefotaxime の併用が有効であったニューキノロン低感受性腸チフスの1例. *日化療会誌* 2005; 53(5): 309-12.
- 10) 坂本光男, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 吉川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一, 柴 孝也, 保科定頼, 小泉信夫<sup>1)</sup>, 渡辺治雄<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>国立感染症研究所). インドネシア・バリ島で感染した *Leptospira borgpetersenii* 血清型 Sejore によるレプトスピラ症の1例. *感染症誌* 2005; 79(4): 294-8.
- 11) 戸口 恵, 海渡 健, 丹野純子, 吉田美雪, 栗原悦子, 松本 梢, 小林 清, 小池 優, 平田龍三, 堂満憲一, 小林正之. APLにおけるCD2発現の臨床的意義の検討. *日検血会誌* 2005; 6(1): 35-9.
- 12) 吉田美雪, 丹野純子, 戸口 恵, 荒木早紀子, 小林清, 小池 優, 栗原悦子, 松本 梢, 平田龍三, 堂満憲一, 海渡 健. 平均血小板容積(MPV), 血小板分布幅(PDW), 血小板大型細胞比率(P-LCR)の臨床的意義に関する検討. *日検血会誌* 2005; 6(3): 391-5.
- 13) 田村忠司, 野尻明由美, 阪本宏志, 栗須 修, 望月正武. 虚血性心筋症と拡張型心筋症の鑑別における頸動脈エコー法の有用性の検討. *J Cardiol* 2005; 46: 97-103.
- 14) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦. 固執にマレイン酸フルボキサミンが有効であった知的障害例. *新薬と臨* 2005; 46: 124-6.

### II. 総 説

- 1) Matsuura T. Bioreactors for 3-dimensional high-density culture of human cells. *Human Cell* 2006; 19: 11-16.
- 2) 保科定頼. 感染性廃棄物のマイクロ波滅菌とリサイクル化, 再資源化の取り組み. *医療廃棄物研* 2006; 18(2): 89-95.
- 3) 松浦知和, 幡場良明, 石川周太郎, 小川哲朗. 特集 再生医療を支えるセラミックス: 多孔質水酸アパタイト

トを用いたバイオ人工肝臓。セラミックス 2005; 40 (10): 869-72.

### III. 学会発表

- 1) 石井裕子, 田村 卓, 石井健二, 酒井新介, 大西明弘, 秋月摂子, 河野 緑, 保科定頼. 猫咬傷から *Capnocytophaga* sp. を検出した 1 例について. 第 17 回日本臨床微生物学会. 横浜, 1 月. [日臨微生物誌 2005; 15 (4): 117]
- 2) 井上 薫, 河野 緑, 保科定頼, 富永健司, 坂本和美. 当院における 8 年間の非チフス性サルモネラによる全身性感染症とビルレントプラスミドの動向. 第 17 回日本臨床微生物学会. 横浜, 1 月. [日臨微生物誌 2005; 15 (4): 132]
- 3) 河野 緑, 保科定頼, 石井裕子, 田村 卓, 太田有史. 下顎皮膚傷部より検出された真菌の遺伝子による同定例について. 第 17 回日本臨床微生物学会. 横浜, 1 月. [日臨微生物誌 2005; 15 (4): 174]
- 4) 樋之口潤一郎, 高橋千佳子, 須江洋成, 中村 敬, 中山和彦. パニック様発作を主訴に受診した症候性局在関連性てんかんの 1 例. 第 101 回日本精神神経学会総会. 大宮, 5 月.
- 5) 松浦知和, 池脇克則, 前橋はるか, 大川 清, Ross AC, Zolfaghari R. 伊東細胞に発現するビタミン A 貯蔵酵素 LRAT は血中レチノール濃度の調節に関与するか?—コンピューターシミュレーションを用いた検討—. 第 41 回日本肝臓学会総会. 大阪, 6 月. [肝臓]
- 6) Hayashida K, Chiba S, Yagi T, Itoh H, Yamadera W, Ozone M, Sato M, Nakayama K, Sasaki M, Inoue Y. The psychological factors associated with subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. 19th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. Denver, June.
- 7) 河野 緑, 保科定頼, 高橋幸義<sup>1)</sup>, 阿部修三<sup>2)</sup>(<sup>1)</sup>ジェエルサイエンス). HPLC を用いた一本鎖 16S rDNA の高次構造多型の解析による菌同定の試み. 第 12 回日本遺伝子診療学会. 長野, 8 月. [第 12 回日本遺伝子診療学会プログラム・抄録集 2005; 46]
- 8) 井上 薫, 河野 緑, 保科定頼. 複製領域共通塩基配列 iteron を基本にした全身性感染症きたす非チフス性 *Salmonella* の型別. 第 12 回日本遺伝子診療学会. 長野, 8 月. [第 12 回日本遺伝子診療学会プログラム・抄録集 2005; 46]
- 9) Hoshina S, Kubo M, Otsuka Y (Forestry and Forest Products Research Institute), Takahashi A (Takasago Thermal Engineering), Usuki Y (Otsuka Pharmaceutical). Direct measurement of dioxins in degradation enzyme mixture using immunoassay. Dioxin 2005. Toronto, Aug.
- 10) 槌谷恵美, 河野 緑, 福島慶子, 保科定頼, 大坪寛子, 宮原精一郎 (ダイキン環境・空調技術研究所). DOX-30F を用いた血小板製剤のリアルタイム細菌汚染モニタリングシステムの検討. 第 9 回多目的酸素電極装置研究会. 福井, 9 月. [第 9 回多目的酸素電極装置研究会学術集会抄録 2005; 3]
- 11) Otsubo H, Tsuchitani E, Hoshina S, Miyahara S (DAIKIN Environment Laboratory). Consecutive monitoring of dissolved oxygen consumption by DOX™ to evaluate bacterial contamination in olatelet concentrates. 58th the AABB Annual Meeting and TXPO. Seattle, Oct. [Transfusion 2005; 45(3S): 55A]
- 12) 松浦知和. (特別講演) バイオ人工肝臓の開発と応用—ヒト肝癌細胞株とラジアルフロー型バイオリアクターを用いて—. 第 23 回日本ヒト細胞学会大会. つくば, 9 月.
- 13) 大塚淳一<sup>1)</sup>, 鈴木政登, 木村真規<sup>2)</sup>, 柴崎昭昭<sup>3)</sup>(<sup>1)</sup>共立薬大). 肥満・糖尿病モデルラットの糖・脂質代謝に及ぼす運動と降圧剤併用療法の影響. 第 122 回成医会総会. 東京, 10 月. [第 122 回成医会総会抄録集 2005; 16]
- 14) 須江洋成, 高橋千佳子, 海渡信義, 中山和彦. 引きこもりを余儀なくされるてんかん例について. 第 39 回日本てんかん学会. 旭川, 10 月.
- 15) 鈴木政登, 清野哲也(国立木更津高専). 漸増負荷および漸減負荷運動時呼吸・循環応答. 日本体育学会第 56 回大会. つくば, 11 月. [日本体育学会第 56 回大会予稿集 2005; 228]
- 16) 福島慶子, 河野 緑, 保科定頼, 櫻井 進(河野臨床医学研究所). Ritter 病, ブドウ球菌性膿痂疹の病原因子である黄色ブドウ球菌性表皮剥奪素が切断する細胞接着因子. 第 43 回日本生物物理学会年会. 東京, 11 月. [生物物理化学 2005; 49(補冊): 22]
- 17) 保科定頼, 河野 緑, 福島慶子, 槌谷恵美, 井上慎一, 戸澤秀介, 今泉奈津子, 大野典也. 白血球細菌核酸検査「ハイブリゼップ」による起因菌の診断成績. 第 52 回臨床検査医学会総会. 福岡, 11 月. [臨病理 2005; 53(補冊): 348]
- 18) 松浦知和, 池脇克則, 前橋はるか, 大川 清, Ross AC, Zolfaghari R. 伊東細胞に発現するビタミン A 貯蔵酵素 LRAT の役割—バイオリアクターとコンピューターシミュレーションでの検討—. 日本レチノイド研究会第 16 回学術集会. 東京, 11 月.
- 19) 神田 俊, 松浦知和. 肝性脳症時の血中 S-100 $\beta$  蛋白測定の有用性—急性肝不全動物モデルでの検討—. 第 52 回日本臨床検査医学会総会. 福岡, 11 月.
- 20) 林田健一, 井上雄一, 木村真也, 室田亜希子, 笹井



妙子, 伊藤 洋, 中山和彦. Narcolepsy に合併する周期性四肢運動の臨床的意義. 第 35 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 福岡, 11 月.

#### IV. 著 書

- 1) 鈴木政登. 10. 生体の調節機構と恒常性(ホメオスタシス)B. 恒常性. 中村丁次, 食生活と栄養の百科事典. 東京: 丸善, 2005. p.166-9.
- 2) 須江洋成. 高齢者のてんかん治療. 朝田 隆. 精神科臨床ニューアプローチ 6: 老年期精神障害. 東京: メジカルビュー社, 2005. p.108-14.

#### V. その他

- 1) 保科定頼. 多目的酸素電極装置. 第 6 回国際バイオ EXPO. 東京, 5 月.
- 2) 田中 勝<sup>1)</sup>, アショクシュクダール<sup>1)</sup>, 青山 勲<sup>1)</sup>, 吉良尚平<sup>1)</sup> (1岡山大学), 保科定頼, 高原成明 (コシダテック). 医療廃棄物の戦略的マネジメントに関する研究: 第 4 章 DNA 廃棄物の適正処理研究. 平成 17 年度廃棄物処理等科学研究費総合報告書 (環境省) 2006; 85-96.
- 3) 高橋 惇(高砂熱学工業株式会社総合研究所), 大塚祐一郎<sup>1)</sup>, 片山義博(東京農工大), 亀山敏治(環テックス), 中村雅哉<sup>1)</sup> (1独立行政法人森林総合研究所), 保科定頼, 峯木 茂(東京理科大). ダイオキシソ類汚染水質・土壌の浄化バイオリクター構築のための研究: 2 章 SH2B-J2 菌株の病理学的安全性に関する研究, 7 章 疑似汚染土壌に対する SH2B-J2 菌株の挙動に関する研究, 8 章 SH2B-J2 菌株によるダイオキシソ類汚染土壌の浄化処理. 平成 17 年度廃棄物処理等科学研究報告書 (環境省) 2006; 5-8, 47-51.

# 臨床医学

## 内科学講座 消化器・肝臓内科

教授:	田尻 久雄	消化器病学 (消化管・膵臓)
教授(外):	藤瀬 清隆	消化器病学(肝臓)
助教授:	銭谷 幹男	消化器病学(肝臓)
助教授:	相澤 良夫	消化器病学(肝臓)
助教授(外):	伊坪真理子	消化器病学(肝臓)
助教授(外):	高木 一郎	消化器病学 (胆道・肝臓・膵臓)
助教授(外):	西野 博一	消化器病学 (消化管・膵臓)
助教授(外):	鳥居 明	消化器病学 (消化管・膵臓)
講師:	中島 尚登	消化器病学(肝臓)
講師:	山根 建樹	消化器病学(消化管)
講師:	渡辺 文時	消化器病学(肝臓)
講師:	村上 重人	消化器病学(肝臓)
講師:	高橋 宏樹	消化器病学(肝臓)
講師:	根岸 道子	消化器病学(消化管)
講師:	小井戸薫雄	消化器病学(消化管)

### 研究概要

#### I. 消化管に関する研究

炎症性腸疾患: 潰瘍性大腸炎(UC)における血球除去(CAP)療法の治療効果発現機序を検討した。末梢血樹状細胞サブセットの検討では、4カラーFACSを用いて樹状細胞をDC1, DC2, IdDCに分類した。CAP療法後は全ての樹状細胞サブセット数は減少し、GCAPとLCAPを比較するとLCAPにおいて有意に低下がみられた。治療回数での比較では3回目には有意に低下しており特にDC1の低下が著明であった。CAP療法はDC数を減少させ免疫調整に関与していると考えられた。また、単球亜分画の変動をCAP療法の前後で比較検討した。その結果、CD16陽性単球はCAP療法により一過性に激減することが明らかとなった。またCD16強陽性かつCD14陽性の単球は、CD14強陽性かつCD16陰性の単球に比してCCR2の発現が減弱し、TLR2の発現とCX3CR1の発現は明らかに亢進していた。CAP療法により炎症局所へのCD16陽性単球の浸潤が一過性に減少することが、UCに対するCAP療法の治療効果の一部に関係している可能性が示され

た。

Urocortin 1 (Ucn1)の腸管膜固有細胞に与える影響: Corticotropin releasing factor familyであり、ストレスペプチドとして認識されているUcn1が、腸管膜固有層細胞に与える影響を検討した。Ucn1は、腸管膜固有層細胞に対し炎症を悪化させ、炎症性サイトカインによりUcn1産生が増加した。Ucn1は大腸粘膜下神経叢に対しては、アセチルコリンを介し腸管運動を促進させる事が判明した。

難治性胃潰瘍の解析: *Helicobacter pylori* 除菌治療の併用・非併用を含むプロトンポンプ抑制剤(PPI)の連続8週以上の投与によっても治癒の得られない胃潰瘍例を難治例と定義し、最近の過去4年間で新規に診療された482例の胃潰瘍症例を対象とした。当該例は10例で、高齢、高血圧合併例が多く、前庭部潰瘍の頻度が有意に高く、その他、噴門部潰瘍、巨大、下掘れ、不整形潰瘍例、嚢状胃例が認められた。

#### II. 消化管腫瘍免疫に関する研究

自己樹状細胞とアロ大腸癌細胞株との融合細胞を検討したところ、融合細胞は自己大腸癌に特異的なpolyclonal CTLを誘導可能であった。卵巣癌と自己樹状細胞との融合細胞を検討したところ、融合細胞は自己のCD4とCD8 T細胞を刺激し自己の卵巣癌特異的なCTLを誘導可能であった。転移性大腸癌細胞と自己樹状細胞との融合細胞を検討し、自己大腸癌特異的なCTLを誘導することが可能であったため、術後のadjuvantとして有効である可能性が示唆された。

#### III. 肝臓に関する研究

C型慢性肝炎の早期治療効果に及ぼす因子: Genotype 1bかつ高ウイルス量の慢性C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法のC型肝炎ウイルス(HCV)-RNA持続陰性化(SVR)予測に有用とされる早期治療効果の因子を検討し、肝線維化の程度、治療前ウイルス量が有意な因子であることを明らかにした。また、血小板減少を伴う慢性C型肝炎に対しては、部分的脾動脈塞栓術(PSE)により血小板数が増加させ、安全に抗ウイルス療法を行うことが可能であることを示した。

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法に与えるB

型肝炎ウイルス (HBV) 感染の影響: 1b 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロンとリバビリン併用療法において HCV-RNA の SVR と HBV マーカーとの関連を検討した。HBV-DNA の測定に高感度の DIRECT 法を導入することで対象とした 20 例中 4 例 (20%) に不顕性 HBV 感染が認められた。併用療法で 20 例中 7 例 (35%) が SVR となったが、HBV-DNA 陽性 4 例は全例 SVR とならず、HCV-RNA の陰性化に不顕性 HBV 感染が影響を与える可能性が示唆された。

自己免疫性肝疾患における可溶性 CD1d 分子遺伝子発現動態の解析: 抗原提示細胞に発現し NKT 細胞活性化に関わる CD1d 分子には遺伝子スプライジングによるバリエーションが存在することが明らかになり、exon 4 を欠いた V1 バリエーション ( $\beta 2m$  欠損型)、exon 4, 5 を欠いた V2 バリエーション (可溶型) はいずれも抗原結合部位の exon 2, 3 が保存されており機能を有すると考えられている。そこで、自己免疫性肝炎 (AIH)、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) における V1, V2 バリエーション遺伝子発現動態を定量的に解析し臨床像との関連を検討した。AIH, PBC では NKT 細胞を活性化するとされる V2 バリエーション (可溶型) CD1d 分子の遺伝子発現が健康人に比し有意に減少していること、特に AIH ではその発現量と臨床病態が関連することが明らかとなった。

原発性胆汁性肝硬変の発症に関わる環境因子の解析: xenobiotic の 6-bromohexanoate 結合 BSA で免疫した家兎での AMA 出現を示し、xenobiotic による免疫寛容破綻を明らかにした。xenobiotic-peptide-agarose microarray を用い多くの xenobiotic の inner lipoyl domain リジン残基への結合性を検討し、脂肪酸の 2-octynoic acid は結合性が強く、AMA 陽性 PBC 症例の血清 IgG は 2-octynoic acid 結合 PDC-E<sub>2</sub> と強く反応することを示した。化粧品や食品添加物に含有されている 2-octynoic acid が *in vivo* で PDC-E<sub>2</sub> を修飾し AMA 産生を誘導している可能性が示された。

肝 GVHD モデルにおける新規補助刺激分子 Tim3 の発現動態と病態への関与の解析: Tim3 は肝内 CD4, CD8 陽性 T 細胞, 樹状細胞, マクロファージに発現し、特に CD8 陽性 T 細胞における発現が著明であることが示された。また Tim3 リガンドは肝内の樹状細胞, マクロファージに発現を認めるが、CD4, CD8 陽性 T 細胞には発現していなかった。同モデルに対する抗 Tim3 抗体の投与により、IFN- $\gamma$  産生性 CD4, CD8 陽性 T 細胞が活性化され、CD8 陽性 T 細胞の細胞障害性も増強したこと

から、Tim3 は肝内における CD8 陽性 T 細胞の制御に関わる可能性が示された。

慢性肝疾患患者における CYP 遺伝的多型と代謝活性の検討: CYP2C19 と CYP3A について、遺伝的多型と慢性肝疾患が酵素活性におよぼす影響を検討した。2C19, 3A とも、慢性肝疾患での酵素活性は有意に低下し、2C19 poor metabolizer ではさらに活性低下が認められた。CYP2C19 の遺伝的多型の解析は、慢性肝疾患患者への薬剤投与時に副作用予知に有用である可能性がある。

ヒト肝臓における lecithin: retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織化学的検討: ヒト病理組織標本で LRAT の分布を検討した。正常肝臓では、内皮細胞と類洞伊東細胞で LRAT は陽性であったが、門脈域の myofibroblast では陰性であった。肝硬変においても、再生結節内の類洞伊東細胞は陽性であったが、線維束の fibroblast では陰性であった。LRAT はヒト肝臓においても、静止期伊東細胞マーカーとして有用と考えられた。

レチノイン酸によるアルブミン産生機構の解明: ATRA (all-trans retinoic acid) は、肝臓におけるアルブミン産生を転写レベルで抑制する。肝臓において肝臓特異的転写因子の一つである C/EBP, 特にその subtype である C/EBP beta の isoform である LIP (liver-enriched transcriptional inhibitory protein) が、ATRA によって誘導されることがわかった。また、誘導された LIP はアルブミンプロモーター領域の C/EBP 結合領域への C/EBP の結合と transactivation 活性を阻害することも明らかにした。

埋め込み型バイオ人工肝臓の開発: 不死化肝細胞, 内皮細胞, 伊東細胞を RFB で共培養し、肝臓組織に類似のオルガノイドを作成した。肝臓オルガノイドをヌードマウスの腎臓皮下と大網に移植し、組織学的に生着したことを確認した。

ミニバイオ人工肝臓 (ミニ肝臓) と <sup>13</sup>C 安定同位体化合物代謝を利用した肝毒性試験の開発: ヒト肝臓由来細胞を 3 次元培養したミニ肝臓を用いた肝毒性試験を開発した。<sup>13</sup>C-グルコースを培養液に加え、ミニ肝臓で産生された <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を赤外分光光度計で測定し、ブドウ糖代謝を検討した。本研究で開発したミニ肝臓の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 産生からみた肝臓毒性試験法はきわめて感度が高いことが証明された。

#### IV. Mahalanobis-Taguchi 法 (MT 法)

MT システムを使うことによって、肝移植適応の新しい適応基準を検討した。MT 法による Ma-

halanobisの距離は肝不全状態になると1,000以上に上昇し、肝癌合併によってさらに1,000上昇する。従って肝移植適応基準として距離が1,000を超えるような肝不全状態や肝癌を合併した状態が肝移植の時期と思われた。劇症肝炎では、多変量解析を用いた与芝の予知式と難治性の肝疾患調査研究班の予測式と比較した。検討した8症例すべて距離D2は移植基準の1,000を超えており、MT法に劣る結果であった。

#### 「点検・評価」

平成17年度は、原著論文計37編、総説57編、著書34冊、その他23編、学会発表は140件であり、着実に研究業績が増加している。とくに原著論文の内訳をみるとpeer review journalの英文原著が25編と6割を超え、その多くがimpact factor (IF) 2~3以上の国際的評価の高いjournalである。とくにGut, J Immunol, Clin Cancer ResなどIFが5以上のものが5編publishされており、総計80を超えている。

消化器病の疾病構造の変化も分析した上で今後の臨床研究の方向性を見定めていく必要があるが、C型慢性肝炎、肝硬変、GERDを含む酸関連疾患、炎症性腸疾患、食道・大腸をはじめ肝胆膵の悪性腫瘍の増加などに対して重点目標を定めることも必要である。急性および慢性膵炎症例も増加している。尿中トリプシノーゲンIIを用いた急性膵炎早期診断に関する研究に着手しており、その成果が待たれる。

とくに肝癌、膵癌症例の増加が目立ってきているが、その早期診断ならびに集学的治療体系の確立に向けて、4附属病院と関連病院を含めた内科、外科、放射線科、腫瘍・血液内科、内視鏡科など診療部門と関連する基礎・研究部門が協力して、戦略作りをする必要がある。肝移植適応については外科とチームを組んで取り組みつつあり、今後、消化器病学のトランスレーショナルリサーチを含めて各科と十分に論議していくべきであり、全学的課題でもある。

大学病院のもっとも重要な使命のひとつは次世代を担う若者の教育であり、当科では卒前・卒後教育の充実に努めている。学生教育の実習について、学生担当係がマンツーマンで回診に同行し、諸種の検査・講義にも配慮を行い、疾患に対する知識と理解を深めるべく工夫と努力をしており、学生からの評価も良好である。また伊坪真理子先生は、医学教育研究室を兼任(平成18年度より教育研究センター教授)しており、良医育成の基礎作りに貢献している。さらに臨床医学I、医学総論IV演習「患者・医師関

係と面接」のユニット責任者として、臨床実習への橋渡しを行い、学内FD (Faculty Development) 副実行委員長として教員教育にも関わっている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Cent Res Inst), Homma S, Torii A, Toyama Y, Kawahara H, Watanabe M, Yanaga K, Fujise K, Tajiri H, Gong J (Boston Univ Sch Med), Toda G. Dendritic cells fused with allogeneic colorectal cancer cell line present multiple colorectal cancer—Specific antigens and induce antitumor immunity against autologous tumor cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7891-900.
- 2) Ikeda K, Fritscher-Ravens A<sup>1)</sup>, Mosse CA<sup>1)</sup>, Mills T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ College London), Tajiri H, Swain CP (St Mary's Hosp). Endoscopic full-thickness resection with sutured closure in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(1): 122-9.
- 3) Sumiyama K, Tajiri H. Three-dimensional linear endoscopic ultrasound. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11): 2597.
- 4) Sumiyama K, Suzuki N, Suzuki S, Hattori A, Hayashibe M, Otake Y, Odagi I, Kakutani H, Tajiri H. Fine-needle aspiration biopsy using three-dimensional endoscopic ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(12): 1941.
- 5) Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, Shibata M, Maeyama S, Kage M, Nakamura Y, Toda G, Study Group of Intractable Liver Disease for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. *J Gastroenterol* 2005; 40(12): 1148-54.
- 6) Sawada K<sup>1,2)</sup>, Masaki N (Intl Med Cent of Japan), Hayashi S (Disaster Med Cent of Japan), Zeniya M, Ishikawa T, Takahashi H, Ohnishi K<sup>1)</sup>, Fukunaga K<sup>1)</sup>, Hara N<sup>1)</sup>, Yamamoto T<sup>1)</sup>, Harada T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hyogo College Med, <sup>2</sup>Fujimoto Hosp Med), Toda G. Immunomodulatory effects of selective leucocytrapheresis as a new adjunct to interferon- $\alpha$ 2b plus ribavirin combination therapy: A prospective study in patients with high plasma HCV viraemia. *J Viral Hepatitis* 2005; 12(3): 274-82.
- 7) Iwasa M<sup>1)</sup>, Zeniya M, Kumagi T (Ehime Univ Sch Med), Hisamochi A (Kurume Univ Sch Med), Yasuda H (Showa Univ Fujigaoka Hosp), Nishi-

- chi M (Saso Hosp), Akisawa N (Kochi Med Sch), Mantani N (Gunma Univ Sch Med), Watanabe M (Kitasato Univ East Hosp), Ito T (JR-West Osaka Hosp), Nakamura A (Yokohama City Univ Sch Med), Takikawa H (Teikyo Univ Sch Med), Adachi Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ Sch Med). Modified diagnostic criteria of drug-induced liver injury proposed by the international consensus meeting. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(63) : 869-74.
- 8) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Cent Res Inst), Torii A, Homma S, Toyama Y, Kawahara H, Ogawa M, Watanabe M, Yanaga K, Fujise K, Gong J (Boston Univ Sch Med), Toda G. Induction of antigen-specific CD4- and CD8-mediated T-cell responses by fusions of autologous dendritic cells and metastatic colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2005; 117(4) : 587-95.
- 9) Koido S, Nikrui N (Massachusetts General Hosp, Harvard Med Sch), Ohana M<sup>1)</sup>, Xia J<sup>1)</sup>, Tanaka Y<sup>2)</sup>, Liu C<sup>1)</sup>, Durfee JK<sup>1)</sup>, Lerner A<sup>1)</sup>, Gong J<sup>1,2)</sup> (<sup>1</sup>Boston Univ Sch Med, <sup>2</sup>Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch). Assessment of fusion cells from patient-derived ovarian carcinoma cells and dendritic cells as a vaccine for clinical use. *Gynecol Oncol* 2005; 99(2) : 462-71.
- 10) Hokari A, Zeniya M, Esumi H, Ishikawa T, Kurasima Y (National Cancer Cent Res Inst East), Toda G. Role of nitric oxide (NO) in interferon-alpha therapy for hepatitis C. *J Infection* 2005; 51(1) : 47-53.
- 11) Saito M, Matsuura T, Masaki T, Maehashi H, Shimizu K, Hataba Y, Iwahori T (Tokyo Medical Univ), Suzuki T (NIID), Braet F (Sydney Univ). Reconstruction of liver organoid using a bioreactor. *World J Gastroenterol* 2006; 12(12) : 1881-8.
- 12) Fukata M, Michelsen KS<sup>1)</sup>, Eri R<sup>1)</sup>, Thomas LS<sup>1)</sup>, Hu B<sup>1)</sup>, Lukasek K<sup>1)</sup>, Nast CC<sup>1)</sup>, Lechago J<sup>1)</sup>, Xu R<sup>2)</sup>, Naiki Y<sup>1)</sup>, Soliman A<sup>1)</sup>, Arditi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Med Cent), Abreu MT<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Mount Sinai Sch Med). Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(5) : G1055-G65.
- 13) Abreu MT (Mount Sinai Sch Med), Fukata M, Arditi M (Cedars-Sinai Med Cent). TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005; 174(8) : 4453-60.
- 14) Amano K, Leung PSC<sup>1)</sup>, Rieger R<sup>1)</sup>, Quan C<sup>1)</sup>, Wang X<sup>2)</sup>, Marik J<sup>2)</sup>, Suen YF<sup>1)</sup>, Kurth MJ<sup>1)</sup>, Nantz MH<sup>1)</sup>, Ansari AA (Emory Univ), Lam KS<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Univ California at Davis), Zeniya M, Matsuura E (Okayama Univ), Coppel RL (Monash Univ), Gershwin ME<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ California). Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: Identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol* 2005; 174(9) : 5874-83.
- 15) Saruta M, Takahashi K<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup>, Fukuda T<sup>1)</sup>, Torii A, Sasano H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tohoku Univ Sch Med). Urocortin 3/stresscopin in human colon: Possible modulators of gastrointestinal function during stressful conditions. *Peptides* 2005; 26(7) : 1196-206.
- 16) Tamaki S, Homma S, Enomoto Y, Komita H, Zeniya M, Ohno T, Toda G. Autoimmune hepatitis inflammation by vaccination of mice with dendritic cells loaded with well-differentiated hepatocellular carcinoma cells and administration of interleukin-12. *Clin Immunol* 2005; 117(3) : 280-93.
- 17) Mochizuki J, Murakami S, Sanjo A, Takagi I, Akizuki S, Ohnishi A. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 in patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(8) : 1191-7.
- 18) Fukuda T<sup>1,2)</sup>, Takahashi K<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup>, Saruta M, Watanabe M<sup>1)</sup>, Nakata T (Kyowa Hakko Kogyo), Sasano H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tohoku Univ Sch Med, <sup>2</sup>Kyowa Medex). Urocortin 1, Urocortin 3/stresscopin, and corticotrophin-releasing factor receptors in human adrenal and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8) : 4671-8.
- 19) Ohnishi A, Murakami S, Akizuki S, Mochizuki J, Echizen H, Takagi I (Meiji Pharmaceutical Univ). *In vivo* metabolic activity of CYP2C19 and CYP 3A in relation to CYP2C19 genetic polymorphism in chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(11) : 1221-9.
- 20) Takahashi K<sup>1)</sup>, Totsune K<sup>1)</sup>, Saruta M, Fukuda T<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup>, Hirose T<sup>1)</sup>, Imai Y<sup>1)</sup>, Sasano H<sup>1)</sup>, Murakami O<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tohoku Univ Sch Med). Expression of urocortin 3/stresscopin in human adrenal glands and adrenal tumors. *Peptides* 2006; 27(1) : 178-82.
- 21) Goda R<sup>1)</sup>, Nagai D<sup>1)</sup>, Akiyama Y<sup>1)</sup>, Nishikawa K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Kayaku), Ikemoto I, Aizawa Y,

- Nagata K<sup>2)</sup>, Yamazoe Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tohoku Univ). Detection of a new N-oxidized metabolite of Flutamide, N-[4-Nitro-3-(Trifluoromethyl) Phenyl] hydroxylamine, in human liver microsomes and urin of prostate cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2006; 34(5): 828-35.
- 22) Ogata H<sup>1)</sup>, Matsui T (Fukuoka Univ Tsukushi Hosp), Nakamura M, Iida M (Kyushu Univ), Takazoe M (Social Healthcare Insurance Med Cent), Suzuki Y (Chiba Univ Hosp), Hibi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ Sch Med). A randomised, dose-finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(9): 1224-5.
- 23) Sakauchi F<sup>1)</sup>, Mori M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Sapporo Med Univ Sch Med), Zeniya M, Toda G. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 2006; 16(1): 30-4.
- 24) 根岸正史, 銭谷幹男, 川村 昇, 能勢安彦, 梅沢千章, 木下雅善, 水野圭子, 綱川ルリ子, 安田信彦. 無線ICタグ(RFID)を用いたカルテ所在管理システムの構築. *医療情報学* 2005; 24(6): 599-604.
- 25) 福元 耕, 和田高士, 常喜真理, 前田俊彦, 橋本博子, 小田 彩. 早食いと肥満との関連. *日未病システム会誌* 2005; 11(1): 67-9.
- 26) 福元 耕, 和田高士, 常喜真理, 前田俊彦, 橋本博子, 小田 彩. 早食いと高血圧, 脂質代謝異常, 糖代謝異常. *日未病システム会誌* 2005; 11(1): 70-2.
- 27) 猿田雅之, 高橋和広<sup>1)</sup>, 鈴木 貴<sup>1)</sup>, 福田 剛<sup>1)</sup>, 鳥居 明, 笹野公伸<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東北大). 大腸組織におけるUrocortin 3/Stresscopinおよび受容体の発現. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2005; 16: 31-6.
- 28) 福田 剛<sup>1)</sup>, 鈴木 貴<sup>1)</sup>, 高橋和広<sup>1)</sup>, 猿田雅之, 田澤智香<sup>1)</sup>, 笹野公伸<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東北大). 正常副腎におけるウルコルチンファミリーとそのレセプターの局在. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2005; 16: 23-30.
- 29) 伊藤周二, 湯川豊一, 上竹慎一郎, 山内真義. 非アルコール性脂肪性肝炎における血清Intercellular Adhesion Molecule-1濃度の意義—アルコール性肝炎との比較. *アルコールと医生物* 2005; 25: 88-91.
- 30) 山尾瑞奈, 宮川佳也, 松岡美佳, 須藤 訓, 中村 眞, 杉坂宏明, 根岸道子, 鳥居 明, 相澤良夫. クロウン病の発症に関与するIL-18遺伝子5'末端領域のhaplotype解析. *消と免疫* 2005; 41: 110-3.

## II. 総 説

- 1) Tajiri H. Future perspectives of gastrointesti-

nal endoscopy and joint academic-industrial research following technological innovation in medical and biological engineering. *Dig Endosc* 2005; 17(Suppl): S97-S104.

- 2) Matsuura T. Bioreactors for 3-dimensional high-density culture of human cells. *Human Cell* 2006; 19: 11-6.
- 3) 鳥居 明, 河原秀次郎, 田尻久雄. 機能性疾患がみえてくる偽性腸閉塞と機能検査. *消内視鏡* 2005; 17(7): 1065-9.
- 4) 銭谷幹男. 肝疾患研究の新たな展開自己免疫性肝疾患—機序はどこまで解明されたか. *最新医* 2005; 60(4): 804-11.
- 5) 銭谷幹男. 内科疾患の診断基準病型分類・重症度 肝・胆・膵 自己免疫性肝炎の診断基準・病型分類・重症度. *内科* 2005; 95(6): 1140-5.
- 6) 西野博一. 胆道疾患の臨床 最近の進歩 胆道癌 胆道癌の疫学. *臨消内科* 2005; 20(7): 905-11.
- 7) 西野博一. 膵癌・胆道癌の診断と治療 最新の研究動向 胆道癌 臨床の事項 胆道癌のハイリスク病変. *日臨* 2006; 64(増刊1): 439-42.
- 8) 相澤良夫. 薬物性肝障害をめぐる 各治療薬と薬物性肝障害 抗菌薬と薬物性肝障害 抗細菌薬, 抗結核薬, 抗真菌薬による肝障害. *医のあゆみ* 2005; 214(10): 845-50.
- 9) 村上重人, 大西明弘. 薬物性肝障害をめぐる 各治療薬と薬物性肝障害 向精神・神経薬・抗てんかん薬と薬物性肝障害. *医のあゆみ* 2005; 214(10): 818-26.
- 10) 小井戸薫雄. 樹状細胞ワクチン 癌に対する免疫細胞療法としての樹状細胞ワクチン. *BIO Clin* 2005; 21(2): 122-4.

## III. 学会発表

- 1) 田尻久雄. (教育講演) 早期胃癌の診断とEMR・ESD手技の実際. 第91回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [第91回日本消化器病学会総会ポストグラデュエイトコース Meet-the-Professor 明日からの消化器病診療に役立つ Science & Art 2005: 20]
- 2) 宮川佳也, 須藤 訓, 山尾瑞奈, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫. 潰瘍性大腸炎におけるHLA-DRB1とTNF- $\alpha$ プロモーターSNPsとの連鎖に関する検討. 第91回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [日消誌 2005; 102(臨増): A238]
- 3) 安部 宏, 山尾瑞奈, 北原拓也, 會澤亮一, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫. 慢性腎不全の病態と肝癌発症に関する検討. 第91回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [日消誌 2005; 102(臨増): A289]
- 4) 山尾瑞奈, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫. クロウン病におけるIL-18遺

- 伝子プロモーター2領域のSNPs解析. 第91回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [日消誌2005; 102(臨増): A203]
- 5) 山根建樹, 内山 幹, 中村 眞, 古谷 徹, 小井戸 薫雄, 石井隆幸, 柏木秀幸, 藤瀬清隆. 難治性十二指腸球後部潰瘍の3例. 第91回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [日消誌2005; 102(臨増): A333]
  - 6) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Cent), Torii A, Homma S, Toyama Y, Kawahara H, Ogawa M, Watanabe M, Yanaga K, Fujise K, Gong J (Boston Univ Sch Med), Toda G. DC/allogeneic colorectal cancer fusion cells induce colorectal cancer-specific polyclonal CTL responses in patients. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). Anaheim, Apr. [Proc Am Assoc Cancer Res 2005; 46: 997]
  - 7) 齋藤勝也, 松浦知和, 幡場良明, 前橋はるか, 丸島秀樹, 石井雄二, 矢永勝彦, 政木隆博(国立感染症研), Braet Filip (Sydney Univ). 3次元還流共培養下でのオレアミド投与による再構築肝組織の形態変化—類洞内皮細胞の篩板状小孔について—. 第41回日本肝臓学会総会. 大阪, 6月. [肝臓2005; 46(Suppl 1): A158]
  - 8) 込田英夫, 本間 定, 早乙女秀雄(ワイエスリサーチ), 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. IL-12/IFN- $\gamma$ の肝癌に対する抗腫瘍効果の検討. 第41回日本肝臓学会総会. 大阪, 6月. [肝臓2005; 46(Suppl 1): A173]
  - 9) 政木隆博<sup>1)</sup>, 鈴木哲朗<sup>1)</sup>(国立感染症研), 松浦知和, 岡崎勲(東海大). レチノイン酸によるアルブミン産生調節機構の解析. 第41回日本肝臓学会総会. 大阪, 6月. [肝臓2005; 46(Suppl 1): A176]
  - 10) 松浦知和, 池脇克則, 前橋はるか, 大川 清, Ross AC<sup>1)</sup>, Zolfaghari R<sup>1)</sup>(Penn State Univ). 伊東細胞に発現するビタミンA貯蔵酵素LRATは血中レチノール濃度の調節に関与するか?—コンピューターシミュレーションを用いた検討—. 第41回日本肝臓学会総会. 大阪, 6月. [肝臓2005; 46(Suppl 1): A177]
  - 11) 藤瀬清隆, 新谷 稔, 荒木 崇, 高松正視, 大谷 圭, 鈴木憲治, 春日葉子, 内藤嘉彦, 坪田昭人, 向出雅一(SRL). C型慢性肝炎に対するインターフェロン+リパビル併用療法の抗ウイルス効果に与えるB型肝炎ウイルス感染の影響. 第41回日本肝臓学会総会. 大阪, 6月. [肝臓2005; 46(Suppl 1): A215]
  - 12) Tajiri H. (Symposium) Recent advances in EMR: Where we stand. 7th Asia Pacific Congress of Endoscopic Surgery (ELSA 2005). Hong Kong, Aug. [Asian J Surgery 2005; 28(Suppl 1): 12]
  - 13) Aizawa Y, Yamao M, Miyakawa Y, Matsuoka M, Tajiri H. IL-18 gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) in association with susceptibility to inflammatory bowel disease (IBD). International Symposium of Inflammatory Bowel Disease—Research Drives Clinics. Munster, Sept.
  - 14) Miyakawa Y, Aizawa Y, Matsuoka M, Tajiri H. Association of HLA-DRB1 alleles and TNF- $\alpha$  gene promoter SNPs with ulcerative colitis (UC). International Symposium of Inflammatory Bowel Disease—Research Drives Clinics. Munster, Sept.
  - 15) 小井戸薫雄, 原 栄一(埼玉県立がんセ), 本間 定, 鳥居 明, 遠山洋一, 河原秀次郎, 渡部通章, 小川匡市, 矢永勝彦, Gong J (ボストン大), 戸田剛太郎, 藤瀬清隆. (ワークショップ) allo大腸癌細胞株と自己樹状細胞の融合細胞で誘導されるCD4とCD8 T cellによる自己癌細胞の認識. 第64回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月. [日癌会64回総会記2005: 353]
  - 16) 鳥巢勇一, 島村隆浩<sup>1)</sup>, 渡辺 亮<sup>1)</sup>, 上村直子<sup>1)</sup>, 緑川 泰<sup>1)</sup>, 筆宝義隆<sup>1)</sup>, 銭谷幹男, 油谷浩幸<sup>1)</sup>(東大先端研). 肝細胞癌において高発現を示す新規分泌タンパクの解析. 第64回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月. [日癌会64回総会記2005: 175]
  - 17) 石川智久, 長田正久, 福土朝子, 天野克之, 小池和彦, 穂苅厚史, 高橋宏樹, 渡辺文時, 銭谷幹男. 肝硬変における基礎代謝量予測値と間接熱量計による実測値との比較検討. 第47回日本消化器病学会大会第13回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2005). 神戸, 10月. [日消誌2005; 102(臨増): A829]
  - 18) 松岡美佳, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 相澤良夫. 潰瘍性大腸炎に対する血球除去療法により末梢血CD16陽性単球は一過性に著減する. 第47回日本消化器病学会大会第13回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2005). 神戸, 10月. [日消誌2005; 102(臨増): A750]
  - 19) 中村 眞, 内山 幹, 藤瀬清隆. 難治性潰瘍性大腸炎におけるTacrolimusの有効性および血中トラフ濃度に与える食事摂取量との関係について. 第47回日本消化器病学会大会第13回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2005). 神戸, 10月. [日消誌2005; 102(臨増): A759]
  - 20) Takahashi H, Amano K, Hokari A, Zeniya M. SNP haplotype relates to the clinical manifestations of primary biliary cirrhosis in Japanese population. 56th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). San Francisco, Nov. [Hepatology 2005; 41(Suppl. 1): A121]

#### IV. 著 書

- 1) Nakajima H, Takada K (Seiko Epsom LTD), Yano H (Tumura LTD), Shibamoto Y, Takagi I,

Yamauchi M, Toda G. Forecasting future health from existing medical examination results using the MTS. In: Taguchi G, Chowdhury S, Wu Y, ed. Taguchi's Quality Engineering Handbook. New Jersey: John Wiley and Sons, 2005. p.1277-87.

- 2) 炭山和毅, 田尻久雄. 消化器 IVR. 門田守人, 跡見裕, 炭山嘉伸監修. 消化器外科学レビュー2005: 最新主要文献と解説. 東京: 総合医学社, 2005. p.158-64.
- 3) 銭谷幹男. 急性肝炎. 泉 孝英編. ガイドライン外来診療 2005: 今日の診療のために. 東京: 日経メディカル開発, 2005. p.130-4.
- 4) 西野博一. 胃・十二指腸潰瘍. 香川靖雄, 近藤和雄, 石田 均, 門脇 孝編. 人体の構造と機能及び疾病の成り立ち (各論 I) 健康栄養科学シリーズ. 東京: 南江堂, 2005. p.198-200.
- 5) 石川智久, 銭谷幹男. 腹腔鏡検査. 千葉 勉, 井廻道夫. 消化器疾患診療実践ガイド: 診察室ですぐに役立つ卓上リファレンス. 東京: 文光堂, 2005. p.177-9.

## V. その他

- 1) 内山 幹, 中村 眞, 月永真太郎, 小井戸薫雄, 山根建樹, 藤瀬清隆, 石井隆幸, 大村光浩, 田尻久雄. 関節リウマチの経過中に発生した広汎な結腸潰瘍の1例. Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩 2005; 67(2): 104-5.
- 2) 伊坪真理子, 小池和彦, 長田正久, 小林 進. 肝切除18年後に初発時と異なった肝病態を背景に再発した肝細胞癌の1例. 肝臓 2005; 48(5): 277-83.
- 3) 松岡美佳, 小室朋子, 山尾瑞奈, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 相澤良夫, 酒田昭彦. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に合併した胆管細胞癌の1剖検例. 日消誌 2005; 102(11): 1434-8.
- 4) 小室 理, 村上重人, 小林 剛, 木島洋征, 古島寛之, 坂部俊一, 小野田泰, 高木一郎, 福永眞治, 戸田剛太郎. 偽性腸閉塞症をきたした AL 型全身性アミロイドーシスの1剖検例. 日消誌 2005; 102(6): 699-705.
- 5) 山根建樹, 中村 眞, 内山 幹, 石井隆幸, 櫻井俊之, 松永和大, 古谷 徹, 小井戸薫雄, 大村光浩, 加藤智弘, 藤瀬清隆, 小林正之. 上部消化管狭窄をきたした多発性骨髄腫続発性アミロイドーシスの1例. 日消誌 2005; 102(9): 1176-82.

## 神 経 内 科

- |            |   |
|------------|---|
| 教授: 井上 聖啓  | 末梢神経, 脊髄疾患の神経病理学的研究                         |
| 教授: 持尾聰一郎  | 神経変性疾患の運動機能に関する神経生理学的研究                     |
| 助教授: 本田英比古 | 脳血管障害に関する研究                                 |
| 助教授: 岡 尚省  | 神経変性疾患の運動機能に関する神経生理学的研究, 自律神経機能に関する神経生理学的研究 |
| 助教授: 栗田 正  | 神経変性疾患の高次脳機能に関する神経生理学的研究, 末梢神経疾患の神経生理学的研究   |
| 講師: 松井 和隆  | 脳卒中と高血圧治療に関する研究                             |
| 講師: 佐藤 浩則  | 多発性硬化症 (脱髄性神経疾患) の臨床研究                      |

## 研究概要

平成17年度, 当科は開設9年目を迎え, 臨床, 研究面とも安定し充実したものとなった。

臨床面では, 平成8年の診療科開設以来, 一貫して個々の臨床症例を深く検討することに重点を置いてきた。こうした過程で浮き出た問題点こそが臨床的研究の大きな足がかりになると思われるからである。本年度も前年度と同様に, 各種疾患の精神・神経症候, 病態生理や機能解剖, 新しい治療法などをテーマとして毎週症例検討会を開催し, 貴重な症例を年4回の日本神経学会関東地方会および各種研究会に報告した。

平成17年度の研究活動には, 大きく4つの流れがある。1) 神経生理学的手法を用いた脳機能に関する研究, 2) Positron emission tomography (PET) を用いた脳内ドパミン系ニューロンの研究, 3) 生理学的手法と核医学的手法による心臓自律神経機能に関する研究, 4) 新しい末梢神経伝導検査法を用いた糖尿病神経障害に関する研究である。これらは, 前年度から継続されていたテーマであるが, いずれも対象疾患を広げ, 患者数を増やしてより充実した成果を得た。

### I. 神経生理学的手法を用いた脳機能に関する研究

相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位を臨床応用し, レビー小体型痴呆, アルツハイマー病や幻視を



伴うパーキンソン病患者の高次大脳機能、とくに相貌認知機能を神経生理学的に評価した。本研究については、これまでの一連の研究成果が評価され、17年度日本薬物脳波学会におけるシンポジウムに採択された。また、前年度に続き、新しく開発したタッピング装置を用いて、脊髄小脳変性症の運動失調症状を定量的に解析し他の症候と比較検討した。

## II. Positron emission tomography (PET) を用いた脳内ドパミン系ニューロンの研究

当科に集積しつつある神経変性疾患を対象に、ドパミン系ニューロンの機能をPositron Emission Tomography (PET) により検討し、早期の鑑別診断における有用性を報告した。この中で多系統萎縮症の検討は、第45回核医学会総会ハイライトに選出された。

## III. 生理学的手法と核医学的手法による心臓自律神経機能に関する研究

パーキンソン病、レビー小体型痴呆、多系統萎縮症などの神経変性疾患を対象に<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィや汎用されている自律神経機能検査により心臓交感神経機能を評価した。この研究報告は、平成17年度日本自律神経学会賞を受賞した。

## IV. 新しい末梢神経伝導検査法を用いた糖尿病神経障害に関する研究

前年度に報告した新しい末梢神経伝導検査法を用いて、附属病院における糖尿病患者の神経障害の実態を、糖尿病・代謝・内分泌内科と共同で調査した。この成果は、7月の国際末梢神経会議において報告した。

本年度の特記すべき事として、医学部4年生の学生による顔関連電位と呼ばれる大脳誘発電位を用いた臨床生理学的研究が福岡における第35回日本臨床神経生理学会学術大会で採択されたことがある。本研究は、前年度の医学部3年生を対象とした研究室配属で実施したもので、その後も継続してデータを増やし、学会に報告することができた。医学部4年生が臨床系の学会の年次総会において発表することは極めてめずらしく、発表した学生達には貴重な体験になった。また、このことは、本学の優れた教育システムの成果と自負できよう。

### 「点検・評価」

相貌刺激による視覚性事象関連電位の痴呆性疾患への臨床応用、タッピング装置による小脳失調の定量化、MIBG心筋シンチグラフィや発汗機能検査を用いたパーキンソン病と類縁疾患の自律神経障害の検討、PETを用いた神経変性疾患におけるドパミ

ン系ニューロンの機能評価に関する研究は国内外で極めて少ない。また、学生が実施した顔関連電位の研究は独創的なもので、国内での報告はない。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Oka S, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshio-ka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 241: 59-65.
- 2) Kurita A, Nakamura M, Suzuki M, Mochio S, Inoue I. Visual and auditory event-related potential comparisons between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. Unveiling the mystery of the brain: Proceedings of the 8th International Evoked Potentials Symposium 2005; 57-60.
- 3) Suzuki M, Kurita A, Hashimoto M, Fukumitsu N, Abo M, Ito Y, Urashima M, Inoue K. Impaired myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: Comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 240: 15-9.
- 4) Tamura Y, Hoshiyama M, Nakata H, Hiroe N, Inui K, Kaneoke Y, Inoue K, Kakigi R. Functional relationship between human rolandic oscillations and motor cortical excitability: an MEG study. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 2555-62.
- 5) Ozawa R, Hayashi Y, Nishino K. Emerin-lacking mice show minimal motor and cardiac dysfunctions with nuclear-associated vacuoles. *Am J Pathol* 2006; 168: 907-17.
- 6) Fukumitsu N, Suzuki M, Fukuda T, Kiyono Y, Kajiyama S, Saji H. Reduced <sup>125</sup>I-meta-iodobenzylguanidine uptake and norepinephrine transporter density in the hearts of mice with MPTP-induced parkinsonism. *Nucl Med Biol* 2006; 33: 37-42.
- 7) Abo M, Hashimoto K, Okamoto T, Suzuki M, Kikuchi Y, Watanabe S, Yonemoto K, Miyano S, Senno A. Correlation between cognitive deficits and tensor magnetic resonance parameters in patients with chronic axonal injury. *Journal of Applied Research* 2006; 6: 36-42.
- 8) Ikeda K, Aoki M, Kawazoe Y, Sakamoto T, Hayashi Y, Ishigaki A, Nagai M, Kamii R, Kato S, Itoyama Y, Watabe K. Motoneuron degeneration after facial nerve avulsion is exacerbated in presymptomatic transgenic rats expressing human mutant Cu/Zn superoxide dismutase. *J Neurosci*

Res 2005; 82: 63-70.

- 9) Hozumi I, Uchida Y, Watabe K, Sakamoto T, Inuzuka T. Growth inhibitory factor (GIF) can protect from brain damage due to stab wounds in rat brain. *Neurosci Lett* 2006; 395: 220-23.
- 10) Nakata H, Inui K, Wasaka T, Tamura Y, Kida T, Kakigi R. Effects of ISI and stimulus probability on event-related go/nogo potentials after somatosensory stimulation. *Exp Brain Res* 2005; 162: 293-99.
- 11) Kakigi R, Inui K, Tamura Y. Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 743-63.

## II. 総説

- 1) 持尾聰一郎. 糖尿病性細小血管症 基礎・臨床のアップデート 糖尿病性神経障害 病態 糖尿病性中枢神経障害. *日臨* 2005; 63 (Suppl): 572-7.
- 2) 栗田 正. Parkinson 病の認知機能の神経生理学的研究. *臨生* 2006; 34: 1-9.
- 3) 川口祥子. 嚥下障害のリハビリテーション—嚥下障害のメカニズムと最近の知見—. *専門リハビリテーション* 2005; 4: 14-20.
- 4) 河野 優, 瀬田 拓, 鈴木正彦, 安保雅博. 多発性硬化症の治療とリハビリテーション. *J Clin Rehabil* 2005; 14: 613-9.

## III. 学会発表

- 1) 栗田 正. (シンポジウム)人の顔を用いた視覚性事象関連電位の臨床応用. 第8回日本薬物脳波学会. 横浜, 7月.
- 2) 松井和隆. (ランチョンセミナー)慢性期脳梗塞患者の脳血流に対するカンデサルタンの影響. 第30回日本脳卒中学会総会. 盛岡, 4月.
- 3) 本田英比古, 坂本 剛, 三村秀毅, 仙石鍊平, 佐藤浩則, 井上聖啓. 椎骨動脈解離における凝血学的分子マーカーの検討 (第2報). 第30回日本脳卒中学会総会. 盛岡, 4月.
- 4) 片山 晃. 反射性失神による外症例の臨床的特徴. 第19回日本神経救急学会. 東京, 6月.
- 5) 坂本 剛, 本田英比古, 三村秀毅, 仙石鍊平, 高木聡, 大本周作, 佐藤浩則, 長谷川節, 井上聖啓. 脳梗塞を繰り返し再発する患者の特徴は? 第30回日本脳卒中学会総会. 盛岡, 11月.
- 6) 谷口 洋, 藤島一郎, 高橋博達, 石橋敦子, 佐藤友里, 西村 立. 内視鏡による探索子を用いた咽喉頭感覚の検査法の開発. 第29回日本嚥下医学会総会. 京都, 2月.
- 7) 小澤律子, 林由起子, 西野一三. エメリン, ラミン,

エメリンラミン二重欠損マウスの解析. 第46回日本神経学会総会. 鹿児島, 5月.

- 8) 三村秀毅, 柳内秀勝, 大橋一善, 大谷 圭, 小山 勉. 当院救急を受診したためまい患者の検討. 第19回日本神経救急学会学術集会. 東京, 6月.
- 9) 白澤英之, 権藤美紀, 栗田 正, 高木 聡, 鈴木正彦, 井上聖啓. 脳はヒトの顔のどの部分に最もよく反応するか? —顔関連電位による検討—. 第35回日本臨床神経生理学会. 福岡, 11月.
- 10) Mochio S, Toyoda C, Murakami Y, Oka H, Kurita A, Sato H, Inoue K. Quantitative analysis of cerebellar ataxia with a finger tapping device containing a pressure sensor. The 18th World Congress of Neurology. Sydney, Nov.
- 11) Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshio-ka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in Dementia with Lewy body and Parkinson's disease. The 18th World Congress of Neurology. Sydney, Nov.
- 12) Kurita A, Nakamura M, Ito Y, Kawaguchi S, Takagi S, Inoue K. Clinical utility of dorsal sural nerve and plantar nerve conduction studies in patients with diabetes mellitus—normal values among Japanese, and clinical applications to diabetic polyneuropathy—. *Peripheral Nerve Society* 2005. Il Ciocco, July.
- 13) Suzuki M, Kawasaki K, Kimura Y, Ishiwata K, Urashima M, Mishina M, Hashimoto M, Inoue K, Ishii K. Visualized regional imbalance of striatal dopaminergic function in Parkinson's disease. The 18th World Congress of Neurology. Sydney, Nov.
- 14) Morita M, Onouchi K, Oka H, Inoue K. Reversible MR signal changes associated with epilepsy: periictal diffusion-weighted imaging. 26th International Epilepsy Congress. Paris, Sept.
- 15) Kono Y, Suzuki M, Inoue K, Kato F. Electrophysiological characterization of cranial motoneuron responses to simulated anoxia *in vitro*. *Society for Neuroscience's 35th Annual Meeting*. Washington DC, Nov.
- 16) Kawaguchi S, Honda S, Ito Y, Suzuki M, Inoue K. Nucleus ambiguus has a minimal prognostic role in dysphagia associated with lateral medullary infarction. The 18th World Congress of Neurology. Sydney, Nov.
- 17) Sengoku R, Sato H, Sakamoto T, Honda H, Inoue K, Ono S. Connective tissue abnormalities in Japanese patients with spontaneous cervical artery dissection. 12th International Headache Congress.

Kyoto, Oct.

- 18) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. The regional correlation of pre- and post-synaptic striatal dopaminergic function in multiple system atrophy. Society for Neuroscience's 35th Annual Meeting. Washington DC, Nov.
- 19) Nakamura M, Miki K, Watanabe S, Honda Y, Kurita A, Inoue K, Kakigi R. Magnetoencephalographic findings in the occipitotemporal region obtained by viewing kinetic facial expressions. The 16th Meeting of the International Society for Brain Electromagnetic Topography. Bern, Oct.
- 20) Hirai T, Kanbe M, Nakagawa H, Inoue K. Ultrastructure of human intraepidermal nerve fiber. Peripheral Nerve Society 2005. Il Ciocco, July.

#### IV. 著 書

- 1) 持尾聡一郎, 神経障害のある場合の大血管障害の特徴と注意点, 山田信博, 糖尿病患者の大血管障害予防ガイドランス, 東京: メジカルビュー, 2005. p. 201-4.
- 2) 田村洋平, 宇川義一, 磁気刺激法の基礎と応用, 眞野行生, 辻 貞俊, 磁気刺激法の基礎と応用, 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 239-43.

#### V. その他

- 1) 村上泰生, 栗田 正, 伊藤保彦, 井上聖啓, 眼瞼下垂と翼状肩甲を特徴とした慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの1例, 神経内科 2005; 62: 467-71.
- 2) 谷口 洋, 藤島一郎, 前田広士, 高橋博達, 大野 綾, 黒田百合, 耳痛で発症し臨床経過から zoster sine herpette が疑われた舌咽迷走神経麻痺の1例, 耳鼻と臨 2005; 52: S71-6.
- 3) 磯部建夫, 谷口 洋, 松井和隆, 井上聖啓, ポリオ後症候群と鑑別を要した頸椎症性筋萎縮症の1例, 臨神経 2006; 46: 59-61.
- 4) 河野 優, 中森知毅, 今福一郎, 國本雅也, 武井美城, 草場徳雄, 産褥期に生じた HELLP 症候群に伴う reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を呈した 31 歳女性例, 臨神経 2005; 45: 317-20.
- 5) 仙石鍊平, 井口保之, 谷口 洋, 佐藤浩則, 井上聖啓, 分娩時に脳内出血, くも膜下出血で発症した post-partum cerebral angiopathy の1例, 臨神経 2005; 45: 376-79.

## 腎臓・高血圧内科

教授: 細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学
助教授: 川村 哲也	腎臓病学
助教授: 大野 岩男	腎臓病学・リウマチ学
助教授: 重松 隆	腎臓病学
助教授: 徳留 悟朗	高血圧・腎臓病学
講師: 市田 公美	尿酸代謝
講師: 宇都宮保典	腎臓病学
講師: 横山啓太郎	腎臓病学
講師: 山本 裕康	腎臓病学
講師: 小倉 誠	腎臓病学
講師: 池田 雅人	腎臓病学

### 研究概要

#### I. 腎臓病学に関する研究

##### 1. IgA 腎症の進展における肥満関連因子に関する検討

IgA 腎症患者を対象に肥満に関連する代謝因子と腎障害との関わりを検討した。その結果, 対象症例の約 24% に肥満合併を認め, 肥満合併例では非肥満群に比し, 蛋白摂取量, 拡張期血圧, ならびに血清の中性脂肪, PAI-1, およびレジスチン濃度は有意に高値を示し, HDL-C とアディポネチン値は低値を示した。腎組織では肥満合併例で糸球体径が有意に大きく腫大糸球体の存在を認め, さらに細動脈の硝子化も高度に認めた。以上より, 肥満合併 IgA 腎症では, その特異的な代謝異常症に基づく糸球体障害の機序が考えられ, 食事および生活習慣指導など長期的な管理が重要であると考えられた。

##### 2. 異種体内環境を利用した腎臓再生法の開発

今回我々はヒト骨髓由来間葉系幹細胞を免疫能獲得前の異種胎児の腎臓発生部位に置き, そのまま胎児を成長させることにより腎臓発生に必要な多種多様なシグナルを与え, 腎臓への分化を誘導できることを証明した。さらにこのヒト由来腎臓原器を血管迷入期直前にホストの大網に移植することにより血管の迷入を誘導し, ホストの血管系を統合した機能的腎臓様構造体(オルガノイド)を作製することに成功した。このオルガノイドはホストの尿を生成することが可能であった。

##### 3. 腎糸球体における BMP7 の生理作用

近年の研究から, TGF- $\beta$  superfamily の member である BMP7 が腎尿細管間質障害の修復に重要であるという成績が示唆されている。すなわち BMP7 は尿細管細胞から間質細胞への形質転換の抑制や,

その逆の反応を促進することにより、正常な腎臓構造の維持に働くと考えられている。一方 BMP7 は糸球体においても強い発現が認められるが、その生理作用は不明である。われわれは糸球体上皮細胞に発現する BMP7 に注目し、糸球体特異的に BMP7 を拮抗阻害する Nephroin-Noggin transgenic mouse の作成・解析を行った。その結果、生後 10ヶ月においてメサンギウム領域の拡大から糸球体硬化までの顕著な糸球体異常が観察された。BMP7 は TGF- $\beta$  によって増強される IV 型コラーゲンや fibronectin の産生を抑制することから糸球体の BMP7 はメサンギウム細胞の基質代謝調節に重要な役割を担うことが示唆された。

#### 4. 腎性骨症関連

慢性透析患者の合併症である二次性副甲状腺機能亢進症の病態、治療にかんする臨床的検討が以下のように進展した。

二次性副甲状腺機能亢進症のヒト副甲状腺細胞に L 型  $Ca^{2+}$  チャネルが発現し、電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネルとして機能することを報告した。今回は二次性副甲状腺機能亢進症患者より摘出された副甲状腺組織を単離培養し、L 型  $Ca^{2+}$  チャネルが生理的範囲の血清  $Ca^{2+}$  濃度上昇で誘起される細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇の主要経路として機能することを明らかにした。

二次性副甲状腺機能亢進状態にある腫大副甲状腺に対するインターベンションとしてエタノールまたは活性型ビタミン D 誘導体であるオキサロールの直接注入を行い、その抑制効果より適応と限界について解析した。

#### 5. 腹膜透析関連

連続携行式腹膜透析 (CAPD) の透析効率では残腎機能が喪失すれば十分な透析量を確保できない。そこで CAPD に血液透析療法 (HD) を週一回だけ追加する CAPD/HD 併用療法が行われるようになってきている。しかしながらこの療法の臨床的意義に関する検討は極めて少ない。今回、CAPD/HD 併用療法の臨床的意義に関して評価した。CAPD/HD 併用療法は体液管理が良好になるだけでなく貧血の改善、腹膜の劣化を防止する可能性が示された。

#### 6. 腎生理関連

多発性嚢胞腎の嚢胞形成機序を解明するため、腎臓尿細管の培養細胞や遺伝子操作により作られた PKD1 ノックアウトマウスを用いての検討を行っている。

#### 7. 腎移植関連

十分な免疫抑制薬 (タクロリムス) の血中濃度を

得られない腎移植患者において、その代謝阻害作用を有する diltiazem を併用投与することにより安定した免疫抑制薬の血中濃度を得られることを検討した。

## II. 高血圧に関する研究

1. 早朝の家庭での高血圧は臓器障害の簡単な予測因子として認知されており、高血圧患者の重要な治療のターゲットと考えられている。今回の研究ではこの早朝高血圧が進行性腎障害患者において本当に重要かどうか検討した。早朝高血圧を改善するために用いた Ca 拮抗薬 (CCB)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) および  $\alpha 1$  遮断薬の併用療法は糖尿病性腎症患者において生存率や予後を改善した。

2. T 型 Ca チャネル (TCC) と Rho/Rho-kinase 系の関連をアンジオテンシン II (AII) 刺激下の血管平滑筋細胞にて検討し、さらに同条件下での TCC の発現についても検討した。次に、TCC の腎障害における役割および T 型 CCB の腎保護作用の機序を、TCC 特異的抑制作用を有する R(-)-エホニジピンを用いて検討した。T 型 CCB は腎両細動脈の拡張を介した糸球体高血圧の是正、Rho/Rho-kinase 系の抑制、さらには間質の線維化の抑制というように、様々な機序から腎保護作用を示すことが示唆された。また、*in vitro* において AII 刺激により TCC の発現が増強し、TCC を抑制すると Rho-kinase 活性が抑制されることから、腎障害を合併する高血圧の状況において TCC を抑制することが Rho-kinase の抑制を介して腎保護を増強することが示唆された。

3. 本態性高血圧患者において各種高血圧臓器障害指標 (頸動脈-大腿動脈脈波速度 (cfPWV)・血漿 BNP 値・微量アルブミン尿) の相関およびインスリン抵抗性・血圧・脂質との関連性について、さらに ARB 投与によるこれらの指標の変化を検討した。その結果、高血圧患者の独立した心血管疾患の危険因子と考えられている cfPWV すなわち動脈のコンプライアンスが微量アルブミン尿の排泄や血漿 BNP と密接に関連していることが示された。さらに ARB による治療介入では微量アルブミン尿は有意に改善したが、cfPWV は有意な変化を認めなかった。

## III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1. 高リン血症治療薬である塩酸セベラマーの血清尿酸値に対する影響を維持透析患者において検討

した。その結果、塩酸セベラマーは高尿酸血症を呈する血液透析患者において有意な血清尿酸低下作用を示した。また、塩酸セベラマーの血清尿酸低下作用は、投与前血清尿酸値が高いもの程強くみられた。以上より塩酸セベラマーは血液透析患者において有用な尿酸降下薬でもあったと考えられた。

2. 稀な遺伝性疾患であるモリブデン補酵素欠損症のトルコ人症例についてその遺伝子解析を行い報告した。

3. 痛風・高尿酸血症患者における尿中微量アルブミン尿の意義について検討した。その結果、尿中微量アルブミン陽性は、痛風・高尿酸血症患者 191 例中 31 例 (16.2%) に認められ、合併する生活習慣病の合併症数が増すほど増加していた。また多変量解析では高血圧だけが尿中微量アルブミン陽性に対し有意に寄与していたことが示された。これらのことから、痛風・高尿酸血症患者の尿中微量アルブミンの発現は、生活習慣病の合併、特に高血圧の合併により出現すると考えられた。

4. 航空機乗員における高尿酸血症を中心とした生活習慣病の経年的変化を検討した。その結果、高尿酸血症は、肥満、肝障害と関連していることが明らかになり、生活習慣の改善が重要であると考えられた。

## 「点検・評価」

### I. 腎臓病学に関する研究

1. これまで肥満関連因子が IgA 腎症の腎障害進展に関わる新たな機序を報告してきた。さらに糸球体血管係蹄の再生過程における重要な分子の解明を行った。最近では間葉系幹細胞による腎臓再生の可能性を追求し、機能的腎臓様構造体の作成に至った。今後、さらに臨床応用への残された課題を解明していきたい。

2. 従来からの研究テーマである、腎性骨症と腹膜透析、腎生理にかんして、一定の成果を達成する事ができたと考える。また新規研究テーマとして慢性動脈閉塞症に対する自己骨髄細胞移植による血管新生療法を開始した。

3. 腎性骨症の臨床研究では、日本透析医学会のガイドライン作成にも中心的な役割を果たした。また、基礎研究では他施設と共同研究によって病態の成立機序における遺伝子を明らかにし、機能解析を行っている。また研究成果の一部は特許申請が行われている。

### II. 高血圧に関する研究

1. 基礎研究では T 型 Ca 拮抗薬が Rho キナー

ゼを抑制することにより、腎保護作用を有することを見出した。また来年度は実際に臨床において T 型 Ca 拮抗薬が腎疾患患者において腎保護作用が有するかどうか検討したいと考えている。

2. さらに糖尿病性腎症患者において早朝高血圧を Ca 拮抗薬、ARB や  $\alpha 1$  遮断薬の併用で積極的に治療することが、腎予後を改善することを報告し、Internal Medicine にすでに掲載済みである。また動脈のコンプライアンスの指標である PWV が他の臓器障害の指標である尿中微量アルブミン排泄や BNP レベルと各々密に関連していることを明らかにし、ARB の治療介入により改善傾向を示した。現在この検討については症例を積み重ねているところであり今後更なる検討を行う予定である。

### III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1. これまで高尿酸血症を中心に、生活習慣病との関連、腎障害との関連などの臨床研究を行ってきたが、今後ともこれを推進していきたいと考えている。併せてこれらの臨床研究の原著論文をはかりたい。

2. Xanthine dehydrogenase の遺伝子異常に関しては、当教室が中心となって世界に先駆けて行っており、これにより世界中からこれらに由来する遺伝性疾患の遺伝子解析を依頼されている。今後ともこれらの施設との共同研究を続ける予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: The results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis* 2005; 28(4): 575-83.
- 2) Hirano K, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Role of lymphangiogenesis for long-term renal survival in advanced IgA nephropathy. *Nephrology* 2005; 10(Suppl): A438.
- 3) Ueda H, Miyazaki Y, Yokoo T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Matsuzaka T<sup>1)</sup>, Ichikawa I<sup>1)</sup> ('Tokai University), Hosoya T. A role of BMP in the development of glomerular sclerosis. *Nephrology* 2005; 10(Suppl): A444.
- 4) Yokoo T, Kawamura T. Ex vivo regeneration of the murine kidney from human mesenchymal cells. *Kidney Int* 2005; 68: 1967.
- 5) Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Hirota K,

- Matsuoka T, Sugaya T, Tanimoto K, Yokoo T, Sugiyama F, Yagami K, Fujita T, Nangaku M, Fukamizu A. Activation of the renin-angiotensin system enhances erythropoiesis through resident angiotensin II type 1a receptor *in vivo*. *FASEB J* 2005; 19: 23-5.
- 6) Yokoo T, Fukui A, Ohashi T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M, Kobayashi E. Xenobiotic kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells using a growing rodent embryo. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1026-34.
- 7) Sohka T<sup>1)</sup>, Ohno T<sup>1)</sup>, Ichinose M, Okonogi H, Kawaguchi Y, Hosoya T, Nakamura K (Fuji Daiichi Clinic), Kataoka E<sup>1)</sup>, Suzuki M<sup>1)</sup>, Koremoto M<sup>1)</sup>, Sumita M<sup>1)</sup>, Shirai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Asahi Kasei), Kasai K. uPAR(CD87) as a biocompatibility marker of dialysis membrane. *Blood Purif* 2006; 24: 236-46.
- 8) Miyazaki Y, Ueda H, Yokoo T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Matsusaka T, Ichikawa I, Hosoya T. Inhibition of endogenous BMP in the glomerulus leads to mesangial matrix expansion. *Biochem Bioph Res Commnu* 2006; 340: 681-8.
- 9) Nakanishi S<sup>1)</sup>, Kazama JJ<sup>2)</sup>, Nii-Kono T<sup>1)</sup>, Omori K<sup>2)</sup>, Yamashita T (Kirin Brewery), Fukumoto S (Tokyo Univ), Gejyo F<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Niigata Univ), Shigematsu T, Fukagawa M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kobe Univ). Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171-8.
- 10) Yamashita H<sup>1)</sup>, Yamazaki Y<sup>2)</sup>, Hasegawa H<sup>2)</sup>, Yamashita T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kirin Brewery), Fukumoto S (Tokyo University), Shigematsu T, Kazama JJ (Niigata Univ), Fukagawa M (Kobe Univ), Noguchi S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Noguchi Hosp). Fibroblast growth factor-23 in patients with Graves' disease before and after antithyroid therapy: its important role in serum phosphate regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4211-5.
- 11) Iwasaki Y<sup>1)</sup>, Takami H<sup>1)</sup>, Tani M<sup>1)</sup>, Yamaguchi Y<sup>1)</sup>, Goto H<sup>1)</sup>, Goto Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Saiyu Hosp), Shigematsu T. Efficacy of combined sevelamer and calcium carbonate therapy for hyperphosphatemia in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 347-51.
- 12) Yokoyama K, Nishioka M, Sakuma T, Yoshida S, Iida R, Yoshida H, Hara S, Ohkido I, Katoh N, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Sherif AM, Fukuda K, Hosoya T. Most patients with coronary artery calcification have no coronary artery stenosis and hyperphosphatemia should be important in reevaluating the K/DOQI guidelines. *Ther Apher Dial* 2006; 11: 101.
- 13) Watanabe M, Konishi M, Ohkido I, Matsufuji S. Enhanced sodium-dependent extrusion of magnesium in mutant cells established from a mouse renal tubular (MCT) cell line. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(4): F742-8.
- 14) Nagatani K<sup>1)</sup>, Dohi M<sup>1)</sup>, To Y<sup>1)</sup>, Tanaka R<sup>1)</sup>, Okunishi K<sup>1)</sup>, Nakagome K<sup>1)</sup>, Sagawa K<sup>1)</sup>, Tanno Y, Komagata Y<sup>1)</sup>, Yamamoto K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Univ). Splenic dendritic cells induced by oral antigen administration are important for the transfer of oral tolerance in an experimental model of asthma. *J Immunol* 2006; 176: 1481-9.
- 15) Maruyama Y, Nordfors L<sup>1)</sup>, Stenvinkel P<sup>1)</sup>, Heimbürger O<sup>1)</sup>, Bárány P<sup>1)</sup>, Pecoits-Filho R<sup>1)</sup>, Axelsson J<sup>1)</sup>, Hoff CM<sup>2)</sup>, Holmes CJ<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Baxter Healthcare) Schalling M<sup>1)</sup>, Lindholm B<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Karolinska Institutet). Interleukin-1 gene cluster polymorphisms are associated with nutritional status and inflammation in patients with end-stage renal disease. *Blood Purif* 2005; 23 (5): 384-93.
- 16) Yamamoto I, Yamamoto H, Ichida K, Mitome J, Tanno Y, Katoh N, Yokoyama K, Hosoya T. Successful living-related kidney transplantation in hereditary renal hypouricaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 2041. (Advance Access published online on January 31, 2006)
- 17) Kawamoto S, Yamamoto H, Nakayama M, Kawaguchi Y, Hosoya T. Correction of CAPD catheter displacement using alpha-replacement method. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(1): 53-7.
- 18) Kanda T<sup>1)</sup>, Hayashi K<sup>1)</sup>, Wakino S<sup>1)</sup>, Homma K<sup>1)</sup>, Yoshioka K<sup>1)</sup>, Hasegawa K<sup>1)</sup>, Sugano N, Tatematsu S<sup>1)</sup>, Takamatsu I<sup>1)</sup>, Mitsuhashi T<sup>1)</sup>, Saruta T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). Role of Rho-kinase and p27 in angiotensin II-induced vascular injury. *Hypertension* 2005; 45(4): 724-9.
- 19) Ohno I, Ichida K, Okabe H, Hikita M, Uetake D, Kimura H, Saikawa H, Hosoya T. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. *Internal Med* 2005; 44(7): 706-9.
- 20) Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, Matsumoto K, Tokudome G, Hosoya T. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal disease: Effect of intensive hypertensive

- therapy in patients with diabetic nephropathy. *Internal Med* 2005; 44(12): 1239-46.
- 21) Otsuka Y, Nakayama M, Ikeda M, Sherif AM, Yokoyama K, Yamamoto H, Kawaguchi Y. Restoration of peritoneal integrity after peritoneal dialysis withdrawal and the characteristic features of patients at risk for encapsulating peritoneal sclerosis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(4): 315-9.
- 22) Yamamoto R, Otsuka Y, Nakayama M, Maruyama Y, Katoh N, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Matsushima M. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(2): 148-52.
- 23) Yoshimura K, Nakano H, Yokoyama K, Nakayama M. High iron storage levels are associated with increased DNA oxidative injury in patients on regular hemodialysis. *Clin Exp nephrol* 2005; 8(4): 158-63.
- 24) Hasegawa K<sup>1)</sup>, Wakino S<sup>1)</sup>, Kanda T<sup>1)</sup>, Yoshioka K<sup>1)</sup>, Tatematsu S<sup>1)</sup>, Homma K<sup>1)</sup>, Takamatsu I<sup>1)</sup>, Sugano N, Hayashi K<sup>1)</sup> (Keio Univ). Divergent action of calcium channel blockers on ATP-binding cassette protein expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46(6): 787-93.
- 25) Kanda T<sup>1)</sup>, Wakino S<sup>1)</sup>, Homma K<sup>1)</sup>, Yoshioka K<sup>1)</sup>, Tatematsu S<sup>1)</sup>, Hasegawa K<sup>1)</sup>, Takamatsu I<sup>1)</sup>, Sugano N, Hayashi K<sup>1)</sup>, Saruta T<sup>1)</sup> (Keio Univ). Rho-kinase as a molecular target for insulin resistance and hypertension. *FASEB J* 2006; 20(1): 169-71.
- 26) 中野広文. 要介護透析患者の在宅支援—第49回日本透析医学会シンポジウムより『透析患者の高齢化による問題と対応』. *日透析医学会誌* 2005; 38(4): 259-60.
- 27) 吉村和修, 寺脇博之, 瀬戸一彦(聖隷佐倉市民病院), 長谷川俊男, 高橋 創, 早川 洋, 横山啓太郎, 山本裕康, 中山昌明, 重松 隆, 川口良人, 細谷龍男. トラネキサム酸投与に伴う経リンパ水分吸収量の抑制が, 除水不全の改善に寄与したと考えられる腹膜透析患者の1例. *日透析医学会誌* 2005; 38(5): 1221-5.
- 28) 三留 淳, 山本裕康, 加藤尚彦, 早川 洋, 池田雅人, 横山啓太郎, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男. 腎移植につなぐ透析療法としての血液透析(HD)と腹膜透析(PD)の比較検討. *日腎会誌* 2005; 47: 813-20.
- 29) 山本裕康, 川村仁美, 吉田 啓, 飯田里菜子, 大城戸一郎, 加藤尚彦, 横山啓太郎, 細谷龍男. 副甲状腺PEITはK/DOQIガイドラインに沿った二次性副甲状腺機能亢進症(2HPT)の管理を可能にできるか. 腎と骨代謝 2006; 19: 87.
- 30) 栗山 哲, 大塚泰史, 飯田里菜子, 小林政司, 山岸弘子, 細谷龍男. 腹膜透析患者における早朝高血圧と降圧療法. *日腎会誌* 2005; 47: 38-45.

## II. 総 説

- 1) Maruyama Y, Stenvinkel P, Lindholm B (Karolinska Univ). The role of interleukin-1 $\beta$  in the development of malnutrition in chronic renal failure patients. *Blood Purif* 2005; 23(4): 275-81.
- 2) Kawaguchi Y, Saito A (Tokai Univ), Kawaniishi H (Tsuchiya General Hosp), Nakayama M, Miyazaki M (Nagasaki Univ), Nakamoto H (Saitama Medial Univ), Tranaeus A (Baxter Healthcare). Recommendation on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: Diagnosis, predictive markers, treatment, and preventative measure. *Perit Dial Int* 2005; 25: s83-s95.
- 3) 細谷龍男. 全身性疾患と腎病変: 診断と治療の進歩 II. 代謝性疾患 2. 高尿酸血症・痛風. *日内会誌* 2005; 94(5): 38-42.
- 4) 細谷龍男. 高尿酸血症と腎障害. *日内会誌* 2006; 95(3): 132-7.
- 5) 大野岩男. 結節性痛風の患者教育. 高尿酸血症と痛風 2006; 14: 60-3.
- 6) 川村哲也. IgA 腎症治療の最前線. *日医新報* 2005; 4247: 39-47.
- 7) 小池健太郎, 宇都宮保典. 【分子腎臓病学 分子生物学的アプローチと分子病態生理学】臨床編 腎疾患の遺伝子治療の現状と展望 幹細胞を用いた炎症特異的遺伝子導入法. *日臨* 2006; 64(増刊2): 667-71.
- 8) 重松 隆. 血管石灰化: 腎不全と骨不全. *日透析医学会誌* 2005; 38: 1676-7.
- 9) 大城戸一郎, 原 志野, 重松 隆. 臨床分子内分科学 3 副甲状腺ホルモン 腎への作用. *日臨* 2005; 63(10): 321-4.
- 10) 丸山之雄, 中山昌明. 糖尿病性細小血管症 基礎・臨床のアップデート: 糖尿病性腎症 透析 腹膜透析における腹膜劣化と血管障害. *日臨* 2005; 63(増刊6): 430-3.

## III. 学会発表

- 1) Ohno I, Hosoya T. Management of renal disease and urolithiasis in patients with hyperuricemia and gout. The 14th International Rheumatology Symposium. Yokohama, Apr.
- 2) Yokoo T, Fukui A, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Kobayashi E, Hosoya T. Acquire-

- ment of functional cloned kidney from human mesenchymal stem cells (hMSCs) using a rodent whole-embryo culture system. The 18th Congress of the International Society of Nephrology. Singapore, June.
- 3) Kawamura T. Renoprotective effect of renin-angiotensin system inhibitors in patients with chronic kidney disease (CKD). The 4th Japan and Korea Nephrology Forum. Tokyo, Mar.
  - 4) Shigematsu T, Tanaka M (Akebono Clinic), Hashiguchi J<sup>1)</sup>, Funakoshi S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Sakuramachi Hosp), Nakano H, Kohno T (Mihama Hosp), Hosoya T. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) relationship to oral phosphate load in CKD patients undergoing hemodialysis therapy. 38th Annual Meeting of the American Society of Nephrology: ASN Renal Week 2005. Philadelphia, Nov.
  - 5) Yokoyama K, Suda N, Iida R, Matuba D, Akahane S, Takeyama H, Ohkido I, Hara S, Urashima M, Hosoya T. Voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> entry in parathyroid cells isolated from patients with secondary hyperparathyroidism. 38th Annual Meeting of the American Society of Nephrology: ASN Renal Week 2005. Philadelphia, Nov.
  - 6) Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, Nakano H, Yokoyama K, Hosoya T, Bengt Lindholm B (Karolinska Institutet). Intravenous iron administration (IVIR) for renal anemia increases serum 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) levels in hemodialysis (HD) patients. 38th Annual Meeting of the American Society of Nephrology: ASN Renal Week 2005. Philadelphia, Nov.
  - 7) Sugano N, Hayashi H, Wakino S<sup>1)</sup>, Kanda T<sup>1)</sup>, Takamatsu I<sup>1)</sup>, Tatematsu S<sup>1)</sup>, Homma K<sup>1)</sup>, Yoshio-ka K<sup>1)</sup>, Hasegawa K<sup>1)</sup>, Tokudome G, Hosoya T, Saruta T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). Diverse effects of T-type voltage-dependent calcium channels on Rho/Rho-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. 6th Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Washington D. C., Apr.
  - 8) 細谷龍男. (ワークショップ) 高尿酸血症・痛風治療の今後 緒言. 第39回日本痛風・核酸代謝学会総会, 京都, 2月.
  - 9) 宇都宮保典, 小此木英男, 川村哲也, 細谷龍男. (ワークショップ) IgA腎症診療ガイドラインについて. 第35回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟, 10月.
  - 10) 川村哲也, 小此木英男, 宇都宮保典. (シンポジウム IgA腎症—From Bench to Bedside—) ACE阻害薬/ARBの腎保護作用. 第48回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
  - 11) 花岡一成. (シンポジウム) 多発性嚢胞腎における遺伝子異常と嚢胞形成. 第40回小児腎臓病学会学術集会. 仙台, 5月.
  - 12) 重松 隆. (教育講演8) 高リン血症と血管石灰化の対策: 透析療法+食事療法+薬物療法. 第50回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
  - 13) 重松 隆. (ワークショップ) 血管石灰化: 腎不全と骨不全. 第50回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
  - 14) 横山啓太郎, 須田憲男, 飯田里菜子, 松葉道知, 赤羽悟美, 大城戸一郎, 原 志野, 浦島充佳, 細谷龍男. 副甲状腺における心筋L型Ca<sup>2+</sup>チャネルの同定についての検討. 第48回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
  - 15) Yokoyama K. (インターナショナルセッション) Clinical significance of the K/DOQI guidelines in Japan. Japan Kidney Week 2005. Yokohama, June.
  - 16) 寺脇博之, 松尾七重, 加藤順一郎, 濱口明彦, 池田雅人, 小倉 誠, 松山幸枝, 根川常夫, 中山昌明, 細谷龍男, 恵良聖一. 腹膜透析患者の血中および腹腔内酸化ストレス アルブミン酸化還元比を用いた検討. 第50回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
  - 17) 菅野直希, 脇野 修<sup>1)</sup>, 神田武志<sup>1)</sup>, 高松一郎<sup>1)</sup>, 立松覚<sup>1)</sup>, 本間康一郎<sup>1)</sup>, 吉岡恭子<sup>1)</sup>, 長谷川一宏<sup>1)</sup>, 徳留悟朗, 細谷龍男, 林 晃一<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>慶應大). T型Caチャネル(TCC)抑制薬による腎保護作用とRho-kinase. 第28回日本高血圧学会総会. 旭川, 9月.
  - 18) 原洋一郎, 徳留悟朗, 石川匡洋, 近藤 誠, 遠藤 聡, 菅野直希, 栗山 哲, 細谷龍男. 本態性高血圧患者における各種高血圧臓器障害指標の関連性についての検討. 第28回日本高血圧学会総会. 旭川, 9月.
  - 19) 栗山 哲, 大塚泰史, 林 文宏, 石川匡洋, 徳留悟朗, 菅野直希, 原洋一郎, 近藤 誠, 細谷龍男. 糖尿病腎症における早朝高血圧と主要臓器障害—強化降圧療法の効果—. 第28回日本高血圧学会総会. 旭川, 9月.
  - 20) 川村哲也, 石井健夫, 宇都宮保典, 細谷龍男. (ワークショップ) 腎疾患の診療ガイドライン～Pros and Cons: ネフローゼ症候群の診療ガイドライン. 第35回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) Yokoo T. Application of gene therapy for renal diseases. In: Redberry GW ed. Trends in Gene Therapy Research. New York: Nova Biomedical Books, 2005. p. 23-52.
- 2) 市田公美, 尿酸トランスポーターの遺伝子多型と腎



性低尿酸血症。御手洗哲也，東原英二，秋澤忠男，五十嵐隆，金井好克編。Annual Review 腎臓 2006。東京：中外医学社，2006。p. 96-100。

- 3) 大野岩男，細谷龍男。痛風，スフィンゴリピドース，アミノ酸代謝異常。富野康日己編。内科疾患診療マニュアル。東京：中外医学社，2005。p. 709-17。
- 4) 川村哲也。原発性糸球体疾患-IgA 腎症を中心に。日本腎臓学会編集委員会。初学者から専門医までの腎臓学入門。東京：東京医学社，2005。p. 44-60。
- 5) 重松 隆。XII. 治療法 4. 新規リン吸着剤-炭酸ランタン。御手洗哲也，東原英二，秋澤忠男，五十嵐隆，金井好克編。Annual Review 腎臓 2006。東京：中外医学社，2006。p. 254-8。

## V. その他

- 1) 横山啓太郎。(特別講演) K-DOQI ガイドラインにおける腎性骨症の捉え方。K-DOQI ガイドライン講演会。静岡，5月。
- 2) 丹野有道，山本裕隆，川村仁美，宮崎陽一，横山啓太郎，宇都宮保典，市田公美，徳留悟朗，大野岩男，細谷龍男。妊娠前移植腎機能が良好にも関わらず pre-eclampsia を発症し，早期出産に至った一例。第 16 回腎と妊娠研究会。富山，3月。
- 3) 栗山 哲。JSH2004 を検証する-メタボリックシンドロームと ARB の可能性-。JSH2004 を検証する-メタボリックシンドロームと ARB の可能性-。東京，8月。
- 4) 川村哲也。IgA 腎症における多施設共同研究。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005；7-9。
- 5) 川村哲也。IgA 腎症における多施設共同研究。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 17 年度総括・分担研究報告書 2006；7-23。

## リウマチ・膠原病内科

教授：山田 昭夫 リウマチ膠原病内科  
講師：黒坂大太郎 リウマチ膠原病内科

### 研究概要

リウマチ膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

#### I. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

近年，リンパ球において活性化の際，テロメラーゼ活性が上昇することが報告され，免疫系細胞におけるテロメラーゼの重要性が注目され始めている。そこで我々は自己免疫性疾患患者におけるテロメラーゼの動向に注目し，患者においてテロメラーゼ活性を測定している。また同時にテロメア長においても測定し，比較検討している。

#### II. 関節リウマチに対する血管新生抑制療法に関する研究

近年，悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目され，欧米ではすでに臨床試験も始まっている。関節リウマチにおいても，その関節炎や関節破壊のメカニズムには血管新生が大きな役割を担っている。よって血管新生抑制療法は，悪性腫瘍の分野のみならず，関節リウマチにとっても新しい治療戦略となる可能性がある。そこで我々は，このことを検証すべく実験動物モデルを用いて，血管新生抑制物質エンドスタチンの投与実験を行い，その有用性や作用機序を詳細に検討している。

#### III. 肺線維症における血管新生の関与

肺線維症は，様々な原因により発症するが，その一つに膠原病がある。近年肺線維症の発症機序に関する研究が各施設で盛んに行われている。最近になり肺線維化のメカニズムに血管新生が関与していることが明らかになり，様々な血管新生抑制物質の投与で肺線維化を抑制できたとの報告がされている。現在我々は，プレオマイシン誘発性肺線維症モデルに対して，強力な血管新生抑制物質であるエンドスタチンを投与し，その有用性を検討している。

#### 「点検・評価」

全身性エリテマトーデス，膠原病患者の末梢血リ

リンパ球におけるテロメラーゼ活性の研究は、多くの患者さんの協力を得て展開中である。その成果の一部は日本リウマチ学会総会および日本臨床免疫学会総会に採択され、学会発表することができた。またさらにこのことを論文化し、海外欧文誌に掲載された。現在、さらにどの分画のリンパ球においてテロメラーゼ活性の上昇が起こっているのかを検討中である。関節リウマチ動物モデルにおける血管新生抑制療法についても、その有用性が確認され、現在論文化を進めている。当内科は当初はスタッフが少ないなど困難な点もあったが、その後入局者も増え、徐々に体制が整いつつある。研究、臨床、教育とバランスのとれた体制作りを目指している。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 黒坂大太郎, 山田昭夫. 【内科医が診る関節リウマチ】 関節リウマチをどう考えるか 関節リウマチの疫学, 自然歴. *Medicina* 2005; 42(5): 741-3.

### III. 学会発表

- 1) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 豊川泰彦, 横山 徹, 金月 勇, 山口典子, 城 謙輔, 齊藤三郎, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎におけるエンドスタチンの治療効果. 第49回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会抄集2005; 284]
- 2) 吉田 健, 横山 徹, 豊川泰彦, 金月 勇, 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 山田昭夫. シェーグレン症候群に続発したクリオフィブリノーゲン血症の一例. 第49回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会抄集2005; 273]
- 3) 安田 淳, 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田千穂, 豊川泰彦, 金月 勇, 横山 徹, 米田麻子, 山田昭夫. SLE患者における末梢血リンパ球テロメラーゼ活性の臨床的意義(第5報). 第49回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会抄集2005; 257]
- 4) 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 安田千穂, 豊川泰彦, 横山 徹, 金月 勇, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎における血管内皮前駆細胞の動向. 第49回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会抄集2005; 236]
- 5) 野田健太郎, 豊川泰彦, 安田千穂, 安田 淳, 吉田健, 金月 勇, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 頸椎前方亜脱臼を呈した偽痛風の一例. 第49回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会抄集2005; 183]
- 6) 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田千穂, 安田 淳, 豊川泰彦, 横山 徹, 金月 勇, 山口典子, 城 謙輔, 齊藤三郎, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎に対するエン

ドスタチンの効果(第4報) 炎症性サイトカインの検討. 第49回日本リウマチ学会. 横浜, 4月. [日リウマチ会抄集2005; 161]

- 7) 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 安田千穂, 米田麻子, 豊川泰彦, 金月 勇, 横山 徹, 山田昭夫. II型コラーゲン関節炎マウスにおける循環血管内皮前駆細胞の動向. 第26回日本炎症・再生医学会. 東京, 6月. [炎症・再生2005; 25(4): 315]

## IV. 著書

- 1) 山田昭夫. 注射金剤の臨床効果の特徴. 河合眞一, 山本一彦, 田中良哉. 抗リウマチ薬Q&A. 東京: 日本医学出版社, 2006. p. 42-3.
- 2) 山田昭夫. 注射金剤の副作用の特徴. 河合眞一, 山本一彦, 田中良哉. 抗リウマチ薬Q&A. 東京: 日本医学出版社, 2006. p. 78-9.
- 3) 山田昭夫. 注射金剤の基本情報と使い方. 河合眞一, 山本一彦, 田中良哉. 抗リウマチ薬Q&A. 東京: 日本医学出版社, 2006. p. 111-2.

## 循環器内科

教授：望月 正武	循環器病学
教授：清水 光行	循環器病学
助教授：谷口 郁夫	循環器病学
助教授：池脇 克則	循環器病学
助教授：谷口 正幸	循環器病学
助教授：関 晋吾	循環器病学
講師：杉本 健一	循環器病学
講師：小川 和彦	循環器病学
講師：吉田 哲	循環器病学
講師：芝田 貴裕	循環器病学
講師：本郷 賢一	循環器病学
講師：佐々木英樹	循環器病学
講師：山根 禎一	循環器病学
講師：川井 真	循環器病学
講師：小武海公明	循環器病学
講師：蓮田 聡雄	循環器病学

### 研究概要

#### I. 臨床研究

##### 1. 大規模臨床試験

##### 1) JIKEI HEART Study (Japanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Event And Remodeling Treatment Study)

JIKEI HEART Studyは虚血性心疾患、または心不全を伴う高血圧患者における、バルサルタン内服の予後改善効果を調べる大規模臨床試験 (PROBE法)で、2005年11月末日をもって終了となり、現在結果解析中である。本邦におけるこの分野での初めての臨床試験であり、慈恵独自での登録数は3,080症例を超えた。

##### 2) J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation)

日本心電学会の主催で日本循環器学会の協賛のもと開始された、心房細動の薬物療法に関する多施設共同無作為比較試験－洞調律維持治療と心拍数調節治療との比較試験－である。本学でも倫理委員会の承認を受けて2004年4月より、不整脈班を中心として登録参加を行い、臨床経過観察を行っている。2006年4月3日付けで試験期間の終了が発表されたため、今後は解析結果の登録等の作業を行っていく予定である。

##### 3) J-CHF (Assessment of Beta-Blocker Treatment in Japanese Patients with Chronic Heart Failure)

昨年から引き続き行われている、慢性心不全における $\beta$ 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験であり、本邦における慢性心不全患者を対象として $\beta$ 遮断薬カルベジロール3用量群 (2.5 mg, 5 mg, 20 mg)の有効性、安全性の比較により至適用量を知る目的である。登録期間は2003年7月5日から2007年12月で現在進行中であるが、現在当院からも4症例の参加登録を行っている。

#### 2. 不整脈

本年度も心房細動に対するカテーテルアブレーション治療を積極的に推進した。今だ未知の事柄が多く、治療方法や治療適応の拡大、治療効果の評価など幅広く検討を加えて学会に提言している。今年度は以下の検討を行った。

- ① 持続性、慢性心房細動への肺静脈隔離術治療効果の判定
- ② 慢性心房細動症例における心房内基質の同定およびその焼灼効果
- ③ ATP誘発性の隔離肺静脈一過性伝導の出現頻度、意義、追加焼灼効果の検討
- ④ 上大静脈隔離術時の横隔神経損傷を予防する方法の開発
- ⑤ 肺静脈隔離術が心房の電気的興奮過程に与える影響のベクトル心電図による検討
- ⑥ 肺静脈隔離術前後の血清BNP値の変化とその意義

#### 3. 脂質代謝

安定同位体を使ったトリプルトレーサースタディー

昨年確立したトリプルトレーサースタディーを使って、HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン)の脂質代謝、糖代謝に及ぼす影響を検討している。また、インスブルグ大学、マールブルグ大学とは腎不全患者におけるスタチンの脂質代謝に及ぼす効果を、ペンシルベニア大とは家族性高コレステロール血症ホモ接合体でのMTP阻害薬、糖尿病患者でのロシグリタゾン、HIV患者でのプロテアーゼ阻害薬の効果を検討する共同研究が進行中である。さらに、ハーバード大学公衆衛生院とは、アポ蛋白AII, CI, CIIのTG-richリポ蛋白代謝における意義と題するNIH grant (HL69376)の共同研究者として参加している。

#### 4. 核医学

I-123 MIBGシンチグラムによる心不全予後評価

検討多施設プロスペクティブコホート研究 (K-MIC: Kanto MIBG trial for chronic heart failure 目標症例数 300 例) に参加。

## II. 基礎研究

### 1. 不整脈

心房細動の発生基盤の一つとして、細胞間伝達を制御しているコネキシン発現の異常が重要であることが示唆されている。また一方、高血圧・心不全は心房細動発生の強い誘発因子であることが知られている。そこで、本年度 Dhal 高血圧誘発性心不全モデルを作成して、心機能低下・圧負荷に伴うコネキシン蛋白発現変化の観察を行っており、さらにはコネキシンと関連する ZO-1 等の蛋白局在についても調べる予定である。

### 2. 心筋細胞生理

我々のグループでは、心筋収縮・弛緩の生理的及び病態生理学的調節機序につき検討を行っている。これまでの生理学的手法に加えて分子生物学的手法を用いて研究を遂行している。

本年度は、ラット L 型 Ca チャネルに対する  $\alpha$  受容体刺激効果における新たな情報伝達系については、生理学的及び分子生物学的手法により確立し論文報告した。また、筋小胞体 Ca ポンプ機能亢進マウス (SERCA-TG) 及び機能抑制マウス (SLN-TG) の筋小胞体機能につき検討し報告した。上記研究に加えて、トロポニン T 変異による拡張型心筋症発症マウスにおける心筋細胞内 Ca 動態の検討も開始している。

### 3. 心筋代謝

(ア) 糖尿病ラット摘出灌流心における虚血再灌流障害とそのメカニズムの検討: 薬剤 (STZ) 誘発性糖尿病ラットと自然発症 2 型糖尿病ラットの間で心筋虚血に対する反応の違いを検討。STZ ラットでは虚血耐性が亢進しており、2 型糖尿病ラットにおいては低下していることが判明。また虚血プレコンディショニング (IP) の心筋保護効果は STZ ラットでは保持されているが、2 型糖尿病ラットにおいては減弱ないし消失していることが判明。今後機序的検討を心筋細胞イオンチャネルの点から行う予定。

(イ) 経口血糖降下薬 (OHA) の SU 受容体拮抗薬をもちいて SU 受容体に対する選択性の違いが IP にどのような影響を及ぼすかを検討。SUR1 選択性のある OHA は IP の心筋保護効果を阻害しないが、非選択性の OHA は保護効果を阻害することが判明。

## 「点検・評価」

2002 年 1 月より症例登録を開始した、JIKEI HEART Study は 2004 年 11 月末日で目標登録数を上回る 3,200 症例の登録が完了した。その後 1 年後のフォローアップ検査を行い、結果集計となり論文投稿準備中である。また、不整脈班が中心となり参加している J-RHYTHM は、2006 年 4 月 3 日付けで試験期間の終了が発表され、目下のところ結果の集計待ちである。J-CHF は心不全の未治療症例を選ぶ必要があり、症例登録が比較的伸び悩んでいるが 2006 年年末まで新規登録を受け付けている。

各研究班での研究は臨床・基礎共に、確実な結果を踏まえながら日々推進されている。心臓カテーテル班では薬剤溶出ステント使用症例が数を伸ばし、半年から一年後の経過に基づいたデータも蓄積されはじめ、附属 4 病院間のネットワークシステムによるデータの管理と結果解析が行われている。不整脈班では心房細動根治術 (カテーテル肺静脈隔離術) の症例数が増えるに従い、新たな問題や改良点に関しての研究が盛んに検討されている。脂質代謝班は、昨年引き続き安定同位体の代謝実験を実施しており、海外研究施設との共同研究にも力を注いでいる。基礎研究においても各班共に独自の実験系で基礎研究を推進しており、次年度の循環器学会や心不全学会、ISHR, AHA 等の学会発表に向けて準備を行っている。特に、基礎系および臨床系大学院生の国内外留学や研究成果発表等の、非常に活発な研究活動が目立った年である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Millar JS<sup>1)\*</sup>, Maugeais C<sup>1)\*</sup>, Ikewaki K\*, Kolansky DM<sup>1)\*</sup>, Barrett PHR (Univ Adelaide), Budreck EC<sup>1)</sup>, Boston RC<sup>1)</sup>, Tada N, Mochizuki S, Defesche JC<sup>1)</sup>, Wilson JM<sup>1)</sup>, Rader DJ<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Pennsylvania, \*equally contributing authors). Complete deficiency of the LDL receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 560-5.
- 2) Ikewaki K, Noma K, Tohyama J, Kido T, Mochizuki S. Effects of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypertriglyceridemia – a nuclear magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2005; 101(3): 441-7.
- 3) Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S. Glucose intolerance is common in Japanese patients with

- acute coronary syndrome who were not previously diagnosed to have diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005 ; 28(5) : 1182-6.
- 4) Ikewaki K\*, Schaefer JR<sup>1)\*</sup>, Frischmann ME<sup>2)</sup>, Okubo K, Hosoya T, Mochizuki S, Dieplinger B<sup>2)</sup>, Trenkwalder E<sup>2)</sup>, Schweer H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Marburg), Kronenberg F<sup>2)</sup>, Koenig P<sup>2)</sup>, Dieplinger H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Univ Innsbruck \*equally contributing authors). Delayed in vivo catabolism of intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein in hemodialysis patients as potential cause of premature atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25(12) : 2615-22.
  - 5) Aramaki K, Okumura H, Shimizu M. Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Burgada syndrome fever and chest pain in Burgada syndrome. *Int J Cardiol* 2005 ; 103 : 338-9.
  - 6) Takeda S, Mochizuki S, Saini HK, Elimban V, Dhalla NS. Modification of alterations in cardiac function and sarcoplasmic reticulum by vanadate in ischemic reperfused rat hearts. *J Appl Physiol* 2005 ; 99(3) : 999-1005.
  - 7) Anzawa R, Ishikawa S, Tanaka Y, Okazaki F, Mochizuki S. Atrial pacing failure following termination of atrial fibrillation by acute administration of disopyramide phosphate. *J Interv Card Electrophysiol* 2005 ; 13(1) : 51-3.
  - 8) Anzawa R, Ishikawa S, Tanaka Y, Okazaki F, Mochizuki S. Increased AAI mode pacing threshold after termination of atrial fibrillation by acute administration of disopyramide phosphate. *Eurpace* 2006 ; 8(5) : 345-8.
  - 9) Anzawa R, Bernard M, Tamareille S, Baetz D, Confort-Gouny S, Gascard JP, Cozzone P, Feuvray D. Intracellular sodium increase and susceptibility to ischaemia in hearts from type 2 diabetic db/db mice. *Diabetologia* 2006 ; 49(3) : 598-606.
  - 10) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Obata T, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S.  $\alpha$ 1-adrenoceptor stimulation potentiates L-type  $Ca^{2+}$  current through  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent PK II (CaMKII) activation in rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102(26) : 9400-5.
  - 11) Takeda T, Asahi M, Yamaguchi O, Hikoso S, Nakayama H, Kusakari Y, Kawai M, Hongo K, Higuchi Y, Kashiwase K, Watanabe T, Taniike M, Nakai A, Nishida K, Kurihara S, Donoviel DB, Bernstein A, Tomita T, Iwatsubo T, Hori M, Otsu K. Presenilin 2 regulates the systolic function of heart by modulating  $Ca^{2+}$  signaling. *FASEB J* 2005 ; 19(14) : 2069-71.
  - 12) Nakada Y, Date T, Mochizuki S. Images in cardiology. Biventricular involvement in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2005 ; 91(11) : 1388.
  - 13) Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28(4) : 575-83.
  - 14) Yamane T, Date T, Sugimoto K, Mochizuki S. Confluent inferior pulmonary veins in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005 ; 16(1) : 107.
  - 15) Ishikawa T, O-Uchi J, Mochizuki S, Kurihara S. Evaluation of the cross-bridge-dependent change in the  $Ca^{2+}$  affinity of troponin C in aequorin-injected ferret ventricular muscles. *Cell Calcium* 2005 ; 37(2) : 153-62.
  - 16) Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, Yamakawa M, Luo Z, Vincent KA, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Expression of constitutively stable hybrid hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  protects cultured rat cardiomyocytes against simulated ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005 ; 288(2) : C314-20.
  - 17) Mutoh M, Ishikawa T, Sakamoto H, Okada H, Tsurusaki T, Ohta M, Higashitani M, Yamaguchi J, Sato T, Enta K, Fuda Y, Imai K, Horie T, Onoda S, Shibata T, Mochizuki S. Facilitation of rotablator-stenting by measuring angiographic lesion length with the navicath (type-MUTO), a new measuring microcatheter. *Int Heart J* 2006 ; 47(1) : 139-46.
  - 18) Yamane T, Matsuo S, Date T, Mochizuki S. Visualization of the esophagus throughout left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 ; 17(1) : 105.
  - 19) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M; Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial.

- Stroke 2006; 37(2) : 447-51.
- 20) Ohnuki K, Yoshida S, Ohta M, Shimizu M, Mochizuki S, Nishioka M, Sakuma T, Fukuda K, Ishizaki M, Hirakawa E, Andou T. New diagnostic technique in multi-slice computed tomography for in-stent restenosis: Pixel count method. *Int J Cardiol* 2006; 108(2) : 251-8.
  - 21) Date T, Taniguchi I, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Yamane T, Abe Y, Sugimoto K, Mochizuki S. Nicorandil inhibits serum starvation-induced apoptosis in vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46(6) : 721-6.
  - 22) Hasuda T, Okano Y, Yoshioka T, Nakanishi N, Shimizu M. Pulmonary pressure-flow relation as a determinant factor of exercise capacity and symptoms in patients with regurgitant valvular heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 99 : 403-7.
  - 23) Luo Z, Akita GY, Date T, Treleaven C, Vincent KA, Woodcock D, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Adenovirus-mediated expression of beta-adrenergic receptor kinase C-terminus reduces intimal hyperplasia and luminal stenosis of arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts in pigs. *Circulation* 2005; 111(13) : 1679-84.
  - 24) Komukai K, Shibata T, Mochizuki S. C-reactive protein is related to impaired oxygenation in patients with acute aortic dissection. *Int Heart J* 2005; 46 : 795-9.
  - 25) Seki S, Taniguchi M, Ohsawa S, Koga A, Ito T, Kunoh M, Imamoto S, Miyazaki H, Takeda S, Iwano K, Satoh C, Kanae K, Mochizuki S. Chronobiological analysis by ambulatory blood pressure monitoring of the hyperbaric and hypobaric indexes for evaluation of the antihypertensive effect of long-acting nifedipine. *Circ J* 2005; 69(10) : 1249-55.
  - 26) Yamane T, Miyazaki H, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Date T, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Focal source of atrial fibrillation arising from the ostium of the inferior vena cava. *Circ J* 2005; 69(6) : 756-9.
  - 27) Ishikawa T, Yagi H, Ogawa T, Mori C, Takeda H, Sakamoto H, Mutoh M, Seo A, Shibata T, Yoshida S, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Deteriorative effect of smoking on target lesion revascularization after implantation of coronary stents with diameter of 3.0 mm or less. *Circ J* 2005; 69(2) : 227-31.
  - 28) Taniguchi I, Nakae S, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, Shimizu M, Mochizuki S. Additive effects of spironolactone to angiotensin II receptor blocker monotherapy on aldosterone breakthrough in patients with essential hypertension. *臨薬理* 2006; 37 : 49-54.
  - 29) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Cross-bridge-dependent change in the Ca<sup>2+</sup> sensitivity is involved in the negative inotropic effect of nifedipine in aequorin-injected ferret ventricular muscles. *Circ J* 2006; 70 : 489-94.
  - 30) Tamura T, Nojiri A, Sakamoto H, Kurusu O, Mochizuki S. Ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis for the differentiation of ischemic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 2005; 46(3) : 97-103.
  - 31) Hayashi M, Okazaki H, Igei S, Inada K, Matuo S, Date T, Yagi H, Yamane T, Sugimoto K, Mochizuki S. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia successfully treated by beta blocker. *日内会誌* 2006; 95(1) : 136-9.
- ## II. 総 説
- 1) 関 晋吾. 心不全とβ遮断薬 細胞内Ca動態とβ遮断薬. *循環器科* 2005; 57 : 604-7.
  - 2) 川井 真, 望月正武. 特集 ACE阻害薬を見直す—ACE阻害薬による糖尿病発症予防効果. 呼吸と循環 2005; 54(4) : 355-63.
  - 3) 山根禎一. 薬物療法の実際 高齢者, 腎・肝不全例, 妊娠例での薬物選択のコツ. *Medicina* 2005; 42(4) : 624-7.
  - 4) 小川崇之, 望月正武. 虚血性心疾患の内科的治療法の進歩. *成人病と生活習慣病* 2005; 35(10) : 1143-7.
- ## III. 学会発表
- 1) 池脇克則, 脇川友宏, 中田佳延, Rader DJ (Univ Pennsylvania). 家族性高脂血症ホモ接合体における低HDL血症の代謝異常の解明. 第37回日本動脈硬化学会総会. 東京, 6月.
  - 2) Zheng C<sup>1)</sup>, Ikewaki K, Walsh BW<sup>1)</sup>, Sacks FM<sup>1)</sup> (Harvard School of Public Health). Metabolism of ApoB lipoproteins of intestinal and hepatic origin in a constantly fed state. The 78th Scientific Sessions in the American Heart Association. Dallas, Nov.
  - 3) Seki S, Taniguchi M, Mochizuki S. Chronobiological analysis, hyperbaric/hypobaric index, in evaluation of antihypertensive effect of long-acting nifedipine using ambulatory blood pressure monitoring. 15th European Society of Hyper-

- tension. Milan, June. [J Hypertens 2005; 23 (Suppl.2): S162]
- 4) Seki S, Miyanaga S, Tsurusaki T, Matsuyama A, Imamoto S, Kunoh M, Takeda S, Kasai T, Satoh C, Nagai M, Mochizuki S. Brain natriuretic peptide is a useful marker for anti-hypertensive effect in hypertensive patients with normal systolic function. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
  - 5) Seki S, Miyanaga S, Tsurusaki T, Matsuyama A, Imamoto S, Kunoh M, Takeda S, Kasai T, Satoh C, Nagai M, Mochizuki S. Impact of body mass index on brain natriuretic peptide and cardiac function in essential hypertensive patients. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
  - 6) Anzawa R, Feuvray R, Mochizuki S. Intracellular sodium increase and susceptibility to ischemia in hearts from type 2 diabetic db/db mice. 第22回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会. 大阪, 12月. [J Mol Cell Cardiol]
  - 7) Hongo K. (Commentator in Panel Discussion 4: What is a target to normalize impaired Ca signaling in heart failure?) Myofibrillar responsiveness to Ca. 第22回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会. 大阪, 12月.
  - 8) Morimoto S, Kawai M, Kusakari Y, O-Uchi J, Komukai K, Hongo K, Takeda T, Asahi M, Otsu K, Mochizuki S, Kurihara S. Overexpression of SERCA2a and sarcolipin does not affect maximal  $Ca^{2+}$  content and  $Ca^{2+}$  leakage of sarcoplasmic reticulum in mouse myocardium. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
  - 9) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Alpha1A- and Alpha1B-adrenoceptor stimulation shows opposite effects on L-type  $Ca^{2+}$  current via different signaling pathways in rat ventricular myocytes. 50th Annual Meeting of the Biophysical Society. Salt Lake City, Feb.
  - 10) 森本 智, 川井 真, 草刈洋一郎, 大内 仁, 小武海公明, 本郷賢一, 武田理宏, 朝日通雄, 大津欣也, 栗原 敏. サポニンスクロダールを用いた sarcolipin 過剰発現マウス心筋筋小胞体機能の特性. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月.
  - 11) Morimoto S, Kawai M, O-Uchi J, Kusakari Y, Komukai K, Hongo K, Takeda T, Otsu K, Mochizuki S, Kurihara S. Estimation of  $Ca^{2+}$  content and  $Ca^{2+}$  leakage in the sarcoplasmic reticulum of saponin-treated sarcolipin transgenic mouse myocardium. 第22回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会. 大阪, 12月. [J Mol Cell Cardiol 39: 1009, 2005]
  - 12) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Opposite effects of alpha1A- and alpha1B-adrenoceptor stimulation on L-type  $Ca^{2+}$  current through different signaling pathways in rat ventricular myocytes. 第22回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会. 大阪, 12月. [J Mol Cell Cardiol 2005; 39: 1009]
  - 13) Ogawa K, Taniguchi I, Takatsuka H, Mori C, Sasaki H, Shimizu M, Takeda S, Mochizuki S. Michigrind, a novel oral hypoglycemic agent, does not abolish the cardioprotective effect of ischemic preconditioning on ischemia/reperfusion injury. 第22回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会. 大阪, 12月. [J Mol Cell Cardiol 39: 1029, 2005]
  - 14) Mori C, Taniguchi I, Ogawa K, Takatsuka H, Sasaki H, Shimizu M, Mochizuki S. Myocardiocardal susceptibility to ischemia/reperfusion injury in spontaneously type 2 diabetic rats: comparison with streptozotocin induced diabetic rats. 第22回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会. 大阪, 12月. [J Mol Cell Cardiol 39: 1030, 2005]
  - 15) 山根禎一, 宮永 哲, 稲田慶一, 柴山健理, 松尾征一郎, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. 肺静脈隔離術の心房細動抑制効果の一要因 肺静脈隔離術は上室性期外収縮を量的のみならず質的に抑制する. 第20回日本心臓ペーシング, 電気生理学学会学術大会. 宝塚, 5月.
  - 16) 山根禎一, 松尾征一郎, 神崎恭子, 宮永 哲, 稲田慶一, 柴山健理, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. A new method of segmental pulmonary vein antrum isolation: comparison of efficiencies on different types of atrial fibrillation. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
  - 17) 松尾征一郎, 山根禎一, 神崎恭子, 宮永 哲, 稲田慶一, 柴山健理, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. Reduction of AF-recurrence after pulmonary vein isolation by eliminateing ATP-induced dormant conduction. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
  - 18) 松尾征一郎, 山根禎一, 神崎恭子, 宮永 哲, 稲田慶一, 柴山健理, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. The prevalence of adenosine-induced transient re-conduction in the first and repeat pulmonary vein isolation procedure. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
  - 19) 山根禎一, 松尾征一郎, 神崎恭子, 宮永 哲, 稲田

- 慶一, 柴山健理, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. A new method of monitoring the esophageal location throughout the left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 20) 柴山健理, 山根禎一, 神崎恭子, 稲田慶一, 松尾征一郎, 宮永 哲, 伊達太郎, 杉本健一, 望月正武. Localization of phrenic nerve along the SVC detected by circumferential multi-site pacing: minimization of the risk of phrenic nerve paralysis. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 21) 稲田慶一, 山根禎一, 神崎恭子, 松尾征一郎, 宮永哲, 柴山健理, 宮崎秀和, 伊達太郎, 杉本健一, 望月正武. Prediction of recurrence of atrial fibrillation lately after the pulmonary vein isolation. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 22) 稲田慶一, 山根禎一, 神崎恭子, 松尾征一郎, 宮永哲, 柴山健理, 宮崎秀和, 伊達太郎, 杉本健一, 望月正武. Evaluation of left atrial size before and after pulmonary vein isolation using multi-detector row computed tomography. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 23) 山根禎一, 松尾征一郎, 神崎恭子, 宮永 哲, 稲田慶一, 柴山健理, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. Different effect of ATP injection to induce the dormant conduction among the pulmonary vein, SVC and the IVC-TA isthmus. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 24) 武藤 誠, 石川哲也, 阪本宏志, 岡田尚之, 今井嘉門, 堀江俊伸. The examination of effectiveness for tornus, a catheter to penetrate coronary artery occlusive site chronic total occlusion. 第14回日本心血管インターベンション学会学術集会. 東京, 6月.
- 25) 石川哲也, 武藤 誠, 阪本宏志, 小野田学, 鶴崎哲士, 今井嘉門, 堀江俊伸, 望月正武. 血行再建術後の陳旧性心筋梗塞の長期硝酸薬と心事故. 第102回日本内科学会. 大阪, 4月.
- 26) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Cross-bridge-dependent change of Ca affinity of troponin C during relaxation studied in aequorin-injected tetanized ferret myocardium. 第82回日本生理学会総会. 仙台, 5月.
- 27) Ishikawa T, Muto M, Sakamoto H, Okada H, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting with sirolimus-eluting stent (Cypher) in acute myocardial infarction. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 28) Ishikawa T, Imai K, Muto M, Sakamoto H, Horie T, Mochizuki S. Impact of early successful reperfusion with PercuSurge on salvage in anterior and inferior myocardial infarction studied with TL/BMIPP dual SPECT. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 29) 望月正武, 小川崇之, 吉田 哲. Long term follow up results of calcium channel blockers therapy in vasospastic angina pectoris. 第70回記念日本循環器学会学術集会. 名古屋, 3月.

## V. その他

- 1) 望月正武, 川島 治, 谷口郁夫, 小野寺達之, 有野亨, 永田晶子, 関 晋吾, 谷口正幸, 岡崎史子, 永井 誠, 岩瀬さつき, 関川哲明, 多田紀夫, 武田信彬, 山田 尚, 山田順子, 河野 毅, 永野 允. 内科学における剖検の意義: 東京慈恵会医科大学・旧青戸病院内科学講座における剖検531例の検討. 日医新報2005; 4231: 35-42.



## 糖尿病・代謝・内分泌内科

教授：田嶋 尚子	糖尿病学，臨床疫学
教授：阪本 要一	糖尿病学
助教授：横山 淳一	糖尿病学，内分泌学，臨床栄養学
助教授：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
助教授：宇都宮一典	糖尿病学，血管生物学
助教授：佐々木 敬	糖尿病学，分子遺伝学
助教授：東條 克能	内分泌学，心血管内分泌学，神経内分泌学
助教授：森 豊 (国立宇都宮病院)	糖尿病学
助教授：蔵田 英明	糖尿病学，代謝学
講師：根本 昌実	糖尿病学，分子遺伝学

### 研究概要

#### I. 疫学とEBMに関する研究

疫学的研究は、1型糖尿病の生命予後・合併症・家族歴に関する追跡調査ならびに、小児約3,500名を対象とする肥満とその病態に関する地域調査を継続している。臨床研究はインスリン強化療法とインスリンアナログ製剤を用いた無作為化比較試験および経口薬と心血管イベントに関する前向き研究を開始した。

#### II. 糖尿病の遺伝疫学的研究

糖尿病における心血管系合併症について分子医学的オーダーメイド医療をめざした研究をすすめている。MSCTを用いて測定したcoronary calcification scoreと、抗酸化酵素GPX-1の低活性バリエーションとの間に遺伝的関連性を見いだした。

#### III. 糖尿病の再生医学・遺伝子治療に関する研究

膵島細胞機能不全は2型糖尿病においても主要な成因である。 $\beta$ 細胞のG1/S transitionを活性化することで細胞増殖促進による再生医療を目指して研究を進めている。*in vivo*にて活性型CDK4遺伝子を膵細胞に導入し、増殖能、およびインスリン分泌能の検討を行っている。

#### IV. 糖尿病の食事療法に関する研究

糖尿病の食事療法の目指すところはより良い血糖コントロールと同時に、進行しやすい血管合併症の抑止である。総摂取エネルギーの適正化とともに食事の内容もそれらの目的に沿ったものではなくては

ならない。血管合併症の抑止の観点から食後高血糖の改善、インスリン分泌を過度に促進させない事に関心が集まっている。今年度は高一価不飽和脂肪食(地中海型食事)の有用性を経腸流動食で検討した。

#### V. 内分泌学に関する研究

心臓に発現するCRH type2  $\beta$  受容体の特異的内在性リガンドであるウロコルチンII (UcnII) の作用を心筋・非心筋細胞培養系を用いて検討した。

副腎良性腫瘍組織よりヒト癌関連遺伝子の発現プロファイルを作成し、腺腫および過形成等の病理学的相違、分泌されるホルモンの相違、腫瘍の増殖速度、サイズの違い等から遺伝子発現パターンに差異があるか否かを検討し、有意な差をみた遺伝子につき、更にRT-PCR法にて定量的に解析した。

胃から発見された新規ペプチドであるグレリンの膵 $\beta$ 細胞再生能に関する検討をストレプトゾトシン誘発性の新生仔糖尿病ラットを用いて施行した。

脂肪組織におけるウロコルチンならびにCRH受容体の局在に関して3T3-L1細胞を用い、RT-PCR法にて検討した。

Heat Shock Transcription Factor-1(HSF-1)の心保護作用に関してHSF-1トランスジェニックマウスを用いて検討した。

心筋におけるセロトニン合成系の存在の有無を継代可能な心筋細胞株であるHL-1細胞を用いて検討した。

#### VI. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性血管障害の研究は、分子血管生物学的検討として培養血管平滑筋細胞、メサンギウム細胞ならびに網膜上皮細胞を対象とし、糖尿病状態におけるシグナル伝達系の変化を中心に研究を展開している。特に、低分子量G蛋白Rhoが動脈硬化症ならびに糖尿病性腎症の発症機転に関与することを明らかにした。また、炎症マーカーであるCRPおよびアディポサイトカインのレジスチンが動脈硬化を促進する分子メカニズムを検討した。

酸化変性LDLの細胞生物学的意義につき国内外との共同研究を継続中である。また、MSCTを用いた冠動脈石灰化指数とエストロゲン受容体の遺伝的多型との関連を検討中である。臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

## VII. 動脈硬化症進展機序に関する研究

動脈硬化性プラークの安定化に関与する因子である、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9および2の発現調節機構に関してミラノ大学、お茶の水女子大学との共同研究を行った。

### 「点検・評価」

#### 1. 臨床疫学

グリコアルブミンと小児肥満の間に負の相関関係があること、小児では腹囲とBMIが極めて良好に相関することを欧文誌に報告した。生命予後および下肢切断の国内成績がまとまった。

#### 2. 糖尿病の遺伝疫学的研究

MSCTによるCalcium Scoreと抗酸化酵素遺伝子SNPsとの間に関連を認め、学会および欧文誌での発表準備中である。

#### 3. 糖尿病の再生・遺伝子治療に関する研究

豚島への遺伝子導入ベクターの検討を行った。また豚島を単離し観察を行った。今後、目的の遺伝子発現、豚島の細胞増殖等の検討を行い、欧米の一流医学雑誌に投稿する予定である。

#### 4. 糖尿病の食事療法に関する研究

高一価不飽和脂肪流動食は、高糖質流動食に比べて、食後高血糖の是正だけでなく、インスリン分泌への負担の軽減がみられた。

#### 5. 内分泌学に関する研究

UcnIIはmRNA心筋細胞、非心筋細胞の双方に発現しており、用量依存性に(<sup>3</sup>H)-leucineの取り込みを増加させた。

良性副腎腫瘍の中で、同一疾患では共通した遺伝子発現パターンを見ており、増殖速度の速い腫瘍組織では、ある単一の遺伝子が過剰に発現していることが判明した。

グレリンはストレプトゾトシン誘発ラット新生仔糖尿病モデルにおいて膵β細胞の再生を促進した。膵β細胞破壊後早期にグレリンを投与することにより糖尿病の進展を抑制しうる可能性が示唆された。

3T3-L1細胞においてウロコルチンならびにCRH受容体の発現がRT-PCR法にて確認された。またウロコルチンを脂質分解作用を有することを示した。

HSF-1はラットにおいて生理的心肥大にのみ著明が発現上昇し、さらに病的肥大作成モデルではHSF-1トランスジェニックマウスにおいてはsham ope群に比較し心機能の低下は抑えられていた。以上よりHSF-1は心保護的に作用することが

示唆された。

HL-1細胞において、5-HT合成酵素であるTPH、AADCおよび5-HT<sub>2</sub>型受容体の存在がRT-PCRにより確認され、また細胞抽出物中に5-HTが検出された。以上の結果から心臓においては心筋細胞に5-HT合成系が存在し、autocrineないしparacrine的に5-HT<sub>2</sub>型受容体に作用して心臓におけるhomeostasisの一端を担う可能性が示唆された。

#### 6. 糖尿病性血管障害に関する研究

培養網膜上皮細胞を対象とした糖尿病状態におけるVEGFの発現機構に関する研究の論文を作成中である。また、血管平滑筋の細胞増殖機序に関わるRho-Rho kinase系の意義に関する研究、レジスチンに関する研究も英文誌に成果を発表した。麦飯食の食後高血糖是正効果を見出し学会報告した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Yokose T, Tajima N. Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 334-9.
- 2) Mori Y, Nakagiri H, Kondo H, Murase T, Tokimitsu I, Tajima N. Dietary diacylglycerol reduces postprandial hyperlipidemia and ameliorates glucose intolerance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Nutrition* 2005; 21: 933-9.
- 3) Mori Y, Itoh Y, Komiya H, Tajima N. Association between postprandial remnant-like particle triglyceride (RLP-TG) levels and carotid intima-media thickness (IMT) in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2005; 28(2): 157-63.
- 4) Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Itoh Y, Tajima N. Differences in the pathology of the metabolic syndrome with or without visceral fat accumulation. *Endocrine* 2006; 29: 149-54.
- 5) Mori Y, Itoh Y, Obata T, Tajima N. Effects of pioglitazone vs glibenclamide on postprandial increases in glucose and triglyceride levels and on oxidative stress in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2006; 29: 143-8.
- 6) Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Saito T, Manabe I, Imai Y, Nagai R. C-reactive protein induces VCAM-1 gene expression through NF-kappaB activation in vascular

- endothelial cells. *Atherosclerosis* 2006; 85(1): 39-46.
- 7) Katoh S, Lehtovirta M, Kaprio J, Harjutsalo V, Koskenvuo M, Eriksson J, Tajima N, Tuomilehto J. Genetic and environmental effects on fasting and postchallenge plasma glucose and serum insulin values in Finnish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2642-7.
  - 8) Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1413-8.
  - 9) Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005; 48: 856-61.
  - 10) Saito T, Tojo K, Morimoto A, Tajima N. Normocytic normochromic anemia due to autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without severe nephropathy: a possible role of microangiopathy. *Diabetes Res Clin Prac* 2005; 70: 239-4.
  - 11) Ikeda K, Tojo K, Otsubo C, Udagawa T, Hosoya T, Tajima N, Nakao K, Kawamura M. Effects of Urocortin II on neonatal rat cardiac myocytes and non-myocytes. *Peptides* 2005; 26: 2473-81.
  - 12) Fukumitsu N, Ashida H, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y, Ikemoto I, Sakamoto N, Tojo K, Kawakami M. A case of ganglioneuroma in which  $^{131}\text{I}$ - $6\beta$ -iodomethyl- $^{19}\text{-norcholest-5(10)-en-3}\beta$ -ol scintigraphy showed high uptake in the adrenal gland leading to a misdiagnosis. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 69-73.
  - 13) Bosnyak Z, Nishimura R, Hagan Hughes M, Tajima N, Becker D, Tuomilehto J, Orchard TJ. Excess mortality in Black compared with White patients with Type 1 diabetes: an examination of underlying causes. *Diabet Med* 2005; 22(12): 1636-41.
  - 14) Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, Tajima N, Tuomilehto J: International prandial glucose regulation study group. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005; 27(Suppl. B): S42-S56.
  - 15) Horie N, Komiya H, Mori Y, Tajima N. New body mass index criteria of central obesity for male Japanese. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208: 83-6.
  - 16) Akutsu T, Mori Y. Differences in the risk for atherosclerosis in subjects with impaired glucose tolerance with and without visceral fat accumulation: A study in Japanese middle-aged men. *Jikeikai Med J* 2006; 53: 31-6.
  - 17) Komiya H, Mori Y, Yokose T, Tajima N. Smoking as a risk factor for visceral fat accumulation in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208(2): 123-32.
  - 18) 松井貞子, 白石裕子, 川端奈緒, 柳井一男, 猪俣英子, 横田太持, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者の栄養摂取状況と指導ポイントの検討. *日病態栄会誌* 2005; 8: 117-2.

## II. 総 説

- 1) 西村理明, 田嶋尚子. 糖尿病とは 疫学. *内分泌糖尿病* 2005; 20(特別増刊): 6-15.
- 2) 西村理明. 糖尿病の治療効果 I 血糖コントロールの有用性と限界. *Diabetes Fronti* 2005; 16: 487-3.
- 3) 西村理明. 【耐糖能障害 基礎・臨床研究の最新情報】治療 薬物療法 世界における IGT 対象の大規模介入試験 2型糖尿病の一次予防 糖尿病治療薬介入試験 STOP NIDDM(アカルボース). *日臨* 2005; 63(増刊2): 478-2.
- 4) 西村理明, 田嶋尚子. 1型糖尿病の現状と疫学. *Mebio* 2005; 22: 61-7.
- 5) 西村理明. 糖尿病大血管障害とその検査. *薬局* 2005; 56: 25-33.
- 6) 西村理明. EBM を糖尿病臨床へ応用する. *糖尿診療マスター* 2005; 3(7): 877-82.
- 7) 横田太持, 田嶋尚子. 糖尿病の合併症—小血管の病変—. *Cefiro* 2005; 2: 26-32.
- 8) 横田太持, 田嶋尚子. 合併症の管理(網膜症を除く). *NEW MOOK 眼* 2005; 8(糖尿病網膜症): 21-8.
- 9) 藤本 啓, 佐々木敬, 田嶋尚子. MODY-治療の実際. *Mebio* 2005; 22: 84-7.
- 10) 山口いずみ, 阪本要一. これだけは知っておきたい検査のポイント 血液生化学検査/糖質および関連物質 グルコース. *Medicina* 2005; 42(12): 220-3.
- 11) 阪本要一, 斉藤礼郎. これだけは知っておきたい検査のポイント 血液生化学検査/糖質および関連物質 血中ケトン体. *Medicina* 2005; 42(12): 244-5.
- 12) 佐野浩斎, 田嶋尚子. 食後高血糖を放置しないで—DECODE/DECODA Study から学ぶこと. *カレントセラピー* 2006; 特別号: 13-7.
- 13) 阪本要一. 肥満症の治療: 体脂肪低減のメカニズム. *FOOD STYLE* 21 2005; 9(6): 45-7.
- 14) 宇都宮一典. HOPE: サブ解析. *臨高血圧* 2005;

- 11: 62-3.
- 15) 宇都宮一典. 糖尿病性細小血管症 基礎・臨床のアップデート 糖尿病性腎症 予防, 治療, 管理 食事療法. 日臨 2005; 63 (増刊): 400-4.
- 16) 宇都宮一典. メタボリックシンドロームの治療戦略とARBの意義. Ther Res 2005; 36: 1763-70.
- 17) 松平 透, 西村理明, 田嶋尚子. 糖尿病の自然経過と日本人糖尿病の疫学. Medicina 2006; 43(1): 6-8.
- 18) 片山隆司. 糖尿病合併高コレステロール血症患者の脂質プロファイルと糖代謝に対するピタバスタチン投与の有用性. Prog Med 2005; 25: 3110-5.
- 19) 竹内瑞穂, 東條克能, 井坂 剛, 坂本敬子, 田嶋尚子. 131I 治療後, Methimazole 5 mg の再投与により著明な肝機能の増悪を認めたバセドウ病の1例. ホルモンと臨 2005; 53: 1071-4.
- 20) 森 豊. グリニド製剤の功罪 グリニド製剤による生理的なインスリン分泌パターンの回復. 糖尿診療マスター 2005; 3(4): 497-501.
- 21) 森 豊. 代謝症候群における耐糖能異常の病態と早期診断の重要性. 岡崎医報 2005; 49: 16-8.
- 22) 森 豊. メタボリックシンドローム治療の新たな展開—糖尿病の立場からメタボリックシンドロームをどのように捉えるか?—. 三鷹医人往来 2006; 28: 14-5.
- 23) 森 豊. メタボリックシンドローム治療の新たな展開. DITN 2006; 334: 1.
- 24) 伊藤洋太, 森 豊, 田嶋尚子. 境界型 (IGT) の管理と治療. 綜合臨 2005; 54: 2935-7.
- 25) 相原一夫, 景山 茂. 糖尿病性細小血管症 基礎・臨床のアップデート 糖尿病性神経障害 病態 自律神経障害 無自覚性低血糖. 日臨 2005; 63 (増刊): 528-3.
- 26) 相原一夫, 景山 茂. 糖尿病を伴った高血圧. カレントセラピー 2005; 23(12): 1209-13.
- 27) 石澤 将, 田嶋尚子. 作用機序と臨床成績から学ぶ糖尿病の薬物治療 1: スルホニル尿素薬. 治療学 2005; 39(9): 17-20.
- 28) 東條克能. 食欲調節のホルモン機構とその臨床応用 基礎: ホルモンと食欲調節; CRH, ウロコルチン, グルココルチコイド. ホルモンと臨 2005; 53: 361-70.
- 29) 東條克能. 末梢 CRF と urocortin の役割—循環器系. 内分泌糖尿病 2005; 21: 470-5.
- 30) 田嶋尚子. 小児糖尿病に関する最近の動向. 日医新報 2005; 4259: 1-16.
- 候群の一例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 2) 大山知弘, 坂本敬子, 谷口幹太, 海老澤高憲, 井坂剛, 東條克能, 田嶋尚子. 副腎皮質シンチグラムにて強い集積を認め診断におけるピットホールと考えられた Ganglioneuromae の一例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 3) 坂本昌也, 東口広広, 佐野雅則, 南野 徹, 東條克能, 田嶋尚子, 小室一成. 12-lipoxygenase は心不全期にその発現が上昇し, 心筋梗塞後のリモデリングに関与している. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 4) 三留寛子, 井坂 剛, 坂本敬子, 東條克能, 田嶋尚子. パニック障害の加療中に一過性の中枢性甲状腺機能低下症が疑われた一例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 5) 坂本敬子, 井坂 剛, 海老澤高憲, 齊藤隆俊, 佐々木敬, 東條克能, 田嶋尚子. 下垂体の著明な腫大を呈し, 両耳側 1/4 半盲が認められた, 著しい甲状腺機能低下症の一例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 6) 井坂 剛, 谷口幹太, 海老澤高憲, 坂本敬子, 東條克能, 田嶋尚子. オクトレオチド LAR 投与により安定した血糖コントロールが得られたインスリノーマの1例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 7) 栗山源慎, 東條克能, 田嶋尚子, 竹腰 進, 長村義之, 中井義勝, 柴田和彦, 五味田裕. ラット喫煙モデルにおける視床下部・下垂体 CART peptide の検討. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 8) 赤司俊彦, 東條克能, 海老澤高憲, 神尾正巳, 田嶋尚子, 浅羽宏一, 橋本浩三. 下垂体腫瘍摘出術後の経過中, 血漿 ACTH の高値を認めるも明らかなクッシング徴候を認めない三症例に関する臨床的検討. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 9) 池田恵一, 東條克能, 細谷龍男, 田嶋尚子, 中尾一和, ウイリアムクレイコム, 川村将弘. 心筋細胞における 5-hydroxytryptamine (5-HT) 合成系の同定と 5-HT<sub>2</sub> 型受容体発現についての検討. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 10) 齊藤隆俊, 東條克能, 森本 彩, 田嶋尚子. 進行した腎障害を伴わない 2 型糖尿病患者における自律神経障害による正球性正色素性貧血の検討. 第 77 回日本内分泌学会総会. 東京, 7月.
- 11) Ebisawa T, Isaka T, Sakamoto N, Nishimura R, Tojo K, Tajima N. Methyrapone, 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, markedly decreases plasma ACTH level as well as serum cortisol level in a patient with ectopic ACTH syndrome of unknown origin. suspicious paradoxical positive feedback regulation of ACTH secretion by cortisol. 87th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.
- 12) Ikeda K, Tojo K, Ishikawa M, Tokudome G,

### III. 学会発表

- 1) 海老澤高憲, 井坂 剛, 坂本敬子, 西村理明, 東條克能, 田嶋尚子. メチラポン投与により血漿 ACTH 値の著明な改善を認めた原発巣不明の異所性 ACTH 症

- Hosoya T, Tajima N, Claycomb WC, Nakao K, Kawamura M. Serotonergic system in rodent myocytes. 87th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.
- 13) Kuriyama G, Tojo K, Tajima N, Takekoshi S, Osamura RY, Nakai Y, Kuhar MJ. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide increases in the smoking female rat hypothalamus and pituitary gland. 87th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.
- 14) Nishimura R, Hagan M, Asao K, Sano H, Matsudaira T, Orchard TJ, Tajima N, DERI mortality study group. Incidence of end stage renal disease and advanced retinopathy in type 1 diabetes cases diagnosed between 1965-79 in Allegheny Co, PA and Japan. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 15) Yokota T, Utsunomiya K, Taniguchi K, Gojo A, Kurata H, Tajima N. Olmesartan ameliorates expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) induced by glycosylated albumin in porcine retinal pericytes as an inverse agonist. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 16) 西村理明, 神田 晃, 佐野浩斎, 松平 透, 宮下 弓, 白澤貴子, 川口 毅, 田嶋尚子. 小児肥満児における腹囲と血糖関連並びに生活習慣病の指標に関する検討. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 17) 松平 透, 西村理明, 神田 晃, 佐野浩斎, 宮下 弓, 白澤貴子, 縣 俊彦, 清水英佑, 川口 毅, 田嶋尚子. 小児におけるレプチン/アディポネクチン比と動脈硬化指数との相関について. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 18) Matsudaira T, Nishimura R, Kanda A, Sano H, Miyashita Y, Shirasawa T, Agata T, Shimizu H, Kawaguchi T, Tajima N. Correlation between leptin-to-adiponectin ratio and atherosclerotic index in Japanese children. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 19) 横田太持, 宇都宮一典, 谷口幹太, 五條 淳, 蔵田英明, 田嶋尚子. 糖尿病網膜症発症進展におけるPDGF-BとVEGF発現に対するOlmesartanの影響. 第48回日本糖尿病学会. 神戸, 5月.
- 20) 横田太持, 宇都宮一典, 谷口幹太, 五條 淳, 蔵田英明, 田嶋尚子. 糖尿病網膜症発症進展に対するOlmesartanのInverse Agonist効果の解明. 糖尿病合併症学会. 東京, 10月.
- 21) 宇都宮一典. (教育講演)糖尿病性腎症の食事療法. 第55回日本体質学会. 東京, 11月.
- 22) 阪本要一, 山口いずみ, 西沢美幸, 佐藤 等, 池田義雄, Wang ZM, Heymsfield SB. 体格による内臓脂肪蓄積リスクについて: 人種による差と肥満症診断基準の検討. 第26回日本肥満学会. 札幌, 10月.
- 23) 山口いずみ, 阪本要一, Jebb S, Prentice A, 西沢美幸, 池田義雄. 小児の成長変化から見たBMIと体組成の比較-日英の共同研究より-. 第26回日本肥満学会. 札幌, 10月.
- 24) Fujimoto K, Sasaki T, Nemoto M, Hiki Y, Nakai N, Ohashi T, Tajima N. Induction of furin during cellular differentiation is associated with enhanced secretion of insulin from genetically engineered progenitor cells. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June. [Diabetes 2005; 54(S1): A499]
- 25) 片山隆司. 糖尿病合併高脂血症患者に対するピタバスタチンの有用性の検討. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 26) 石井博尚, 森 豊, 伊藤洋太, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者における食後の酸化ストレス上昇に対するナテグリニドの効果. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 27) Mori Y, Ojima K, Yamazaki Y, Itoh Y, Tajima N. Effect of mitiglinide on insulin secretion in portal vein, post-glucose challenge increases in glucose, and post-fat loading increases in triglycerides: A study in OLETF rats. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 28) Akutsu T, Mori Y, Itoh Y, Tajima N. Potential role of 1,5-Anhydro-D-glucitol in screening for impaired glucose tolerance. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 29) Itoh Y, Mori Y, Tajima N. Relationship between postprandial remnant-like particle triglyceride levels and carotid intima-media thickness (IMT) in Japanese patients with type 2 diabetes. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 30) Kuriyama G, Mori Y, Itoh Y, Tajima N. Effect of pioglitazone versus glibenclamide on postprandial increases in glucose and triglyceride levels and on oxidative stress in Japanese patients with type 2 diabetes. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 31) 横瀬琢男, 森 豊, 星野京子, 伊藤洋太, 横田邦

- 信, 田嶋尚子. メタボリック症候群におけるアディポネクチン, 高感度CRP, 糖負荷後のニトロチロシンの検討. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 32) 森 豊, 生島真一, 藤森芳和, 青山郁美, 草間 寛, 山崎芳伸, 小嶋正三, 柴田信男, 伊藤洋太, 田嶋尚子. ミチグリニドの門脈内インスリン分泌, 糖負荷後血糖上昇, 脂肪負荷後中性脂肪上昇に対する効果—OLETF ラットを用いた検討—. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 33) 畑 章一, 森 豊, 伊藤洋太, 田嶋尚子. 2型糖尿病における食後の血糖上昇, 中性脂肪上昇, 酸化ストレスに及ぼすピオグリタゾンの効果—グリベンクラミドとの比較検討—. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 34) 阿久津寿江, 森 豊, 伊藤洋太, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者における食後の血糖上昇, 中性脂肪上昇に対するミチグリニドの効果: 食事負荷試験を用いた検討. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 35) 村川祐一, 森 豊, 伊藤洋太, 田嶋尚子. 2型糖尿病に伴う食後高中性脂肪血症に対するジアシルグリセロールの有効性. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 36) 石井博尚, 森 豊, 伊藤洋太, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者における食後の酸化ストレス上昇に対するナテグリニドの効果. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 37) 栗山源慎, 森 豊, 伊藤洋太, 田嶋尚子. OLETF ラットのインスリン抵抗性に対するアンジオテンシンII 受容体拮抗薬の効果. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 38) 伊藤洋太, 森 豊, 小宮秀明, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者における食後高脂血症と頸動脈内中膜複合体肥厚度の関連. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 39) 星野京子, 森 豊, 小宮秀明, 横瀬琢男, 伊藤洋太, 横田邦信, 田嶋尚子. IGT の効率的スクリーニング—1.5-AG の有用性について—. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 40) 森 豊, 星野京子, 伊藤洋太, 小宮秀明, 横田邦信. 内臓脂肪蓄積を伴ったメタボリックシンドロームと伴わないメタボリックシンドロームの病態の違い. 第26回日本肥満学会. 札幌, 10月.
- 41) 伊藤洋太, 森 豊, 星野京子, 小宮秀明, 横田邦信. 内臓脂肪蓄積を伴ったIGT と伴わないIGT の糖負荷後のインスリン分泌動態, 動脈硬化危険因子の違い. 第26回日本肥満学会. 札幌, 10月.
- 42) 小宮秀明, 森 豊. 日本人男性の内臓脂肪蓄積 (100 cm<sup>2</sup>) から見たBMI の判定基準値の検討. 第26回日本肥満学会. 札幌, 10月.
- 43) 森 豊, 星野京子, 伊藤洋太, 横田邦信, 田嶋尚子. メタボリックシンドロームにおける糖負荷後の高遊離脂肪酸血症と低アディポネクチン血症の関係. 第20回日本糖尿病合併症学会. 東京, 10月.
- 44) 伊藤洋太, 森 豊, 栗山源慎, 田嶋尚子. (ワークショップ) 高血圧合併の2型糖尿病患者におけるテルミサルタンの血糖コントロール, 脂質代謝に及ぼす影響. 第20回日本糖尿病合併症学会. 東京, 10月.
- 45) Itoh Y, Mori Y, Tajima N. Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of atherosclerosis and related disorders in Japanese middle-aged men. 1st International Congress on “prediabetes” and the Metabolic Syndrome. Berlin, Apr.
- 46) Itoh Y, Mori Y, Kuriyama G, Tajima N. Effect of telmisartan on insulin resistance, glucose and lipid metabolism: An animal experiment and a clinical study. 13th Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus. Seoul, Nov.
- 47) 森 豊 (ランチョンセミナー) 食後の高血糖, 高脂血症, 高インスリン血症と大血管障害—メタボリックシンドロームと早期インスリン分泌—. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 48) 松浦憲一, 横山淳一, 吉原理恵, 染谷泰寿, 田嶋尚子, 旗川陽子, 赤石定典, 倉橋 薫, 藤山康広. 食後高血糖是正を目指した食事の工夫—地中海型食事の試み—. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月.
- 49) Nishimura R, Hagan M, Asao K, Sano H, Matsudaira T, Orchard T, Tajima N, DERI Mortality Study Group. Incidence of end stage renal disease and advanced retinopathy in type 1 diabetes cases diagnosed between 1965-79 in Allegheny County, Pennsylvania and Japan. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June. [Diabetes 2005; 54(Suppl. 1): A453]
- 50) Asao K, Guallar E, Guallar-Castillon P, Bang HJ, Steffen LM, Folsom AR, Brancati FL, Kao L. A prospective study of dietary fatty acids and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. The 65th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June. [Diabetes 2005; 54(Suppl.1): A251]

#### IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典, 日本糖尿病学会編. 糖尿病学用語集. 第2版. 東京: 文光堂, 2005.
- 2) 森 豊, 日本糖尿病学会編. 糖尿病学用語集. 第

2版, 東京: 文光堂, 2005.

- 3) 西村理明, 田嶋尚子. 日本人1型糖尿病の予後 DERI 研究班のあゆみと現状報告から. 岡 芳知, 谷澤幸生編. 糖尿病学 2005. 東京: 診断と治療社, 2005. p. 138-46.
- 4) 宇都宮一典. 糖毒性. 倉林正彦, 山岸昌一. 酸化ストレスナビゲーター. 東京: メディカルレビュー社, 2005. p. 244-5.
- 5) 宇都宮一典. 糖尿病. 近藤和雄, 中村丁次. 臨床栄養学 2: 疾患と栄養. 東京: 第一出版, 2005. p. 75-87.
- 6) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症の症状. 西沢良記, 石村栄治. コメディカルのための糖尿病・糖尿病性腎症 Q&A. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 100-1.
- 7) 宇都宮一典. 腎機能検査の見方. 西沢良記, 石村栄治. コメディカルのための糖尿病・糖尿病性腎症 Q&A. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 102-3.
- 8) 森 豊. メタボリックシンドロームとは, CT での内臓脂肪蓄積測定は診断に必須ですか? 片山茂裕, 宮崎 滋. 肥満・メタボリックシンドローム診療ガイドライン. 東京: メジカルビュー社, 2005. p. 28-30.
- 9) 森 豊. フィブラートによるインスリン抵抗性への影響と効果を探る. 寺本民生. 動脈硬化性疾患治療の新たなストラテジー. 東京: 先端医学社, 2005. p. 145-52.

## 血液・腫瘍内科

教授: 小林 正之	血液内科学, 造血環境
助教授: 薄井 紀子	血液腫瘍学, がんの化学療法
助教授: 溝呂木ふみ	血液腫瘍学
助教授: 山崎 博之 (川口医療センター)	血液腫瘍学, がんの化学療法
講師: 片山 俊夫	血液内科学
講師: 島田 貴	血液内科学
講師: 浅井 治	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植
講師: 土橋 史明	血液腫瘍学, がんの化学療法
講師: 増岡 秀一	血液内科学
講師: 西脇 嘉一	血液内科学, 造血幹細胞移植
講師: 牧 信子 (日本航空)	血液腫瘍学

## 研究概要

### I. 臨床研究

#### 1. 急性骨髄性白血病に対する臨床研究

a) 65歳未満の成人未治療急性骨髄性白血病(AML)に対しては, 日本成人白血病研究グループ(Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG)のAML201プロトコル治療研究に参加し治療を行った。本治療研究は寛解導入療法において, idarubicinの標準投与量( $12 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ days}$ )に対して, 当科のコンセプトが反映された形のdose-dense daunorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ days}$ )との無作為化比較試験である。2005年11月30日をもって登録が終了し, 成績の解析に着手された。この結果を考慮した新たなAML治療研究では, 分子標的薬のgemtuzumab ozogamicinと抗白血病薬の併用療法を, 寛解導入療法として組み入れるものが計画され, そのプロトコルを提案し, 作成中である。

b) 65歳以上の高齢者AMLに対しては年齢を考慮したAged Double-7 protocolを継続している。

#### 2. 急性リンパ性白血病に対する臨床研究

a) JALSG ALL202治療研究に引き続き参加し, 未治療急性リンパ性白血病(ALL)の治療を行い, 寛解に導入されれば, 速やかな同種造血幹細胞移植を行っている。

b) JALSG ALL202 studyの内, Ph染色体(BCR-ABL)陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)の治療研究では, BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤のimatinib mesylateを組み込んだJALSG Ph+ALL202治療研究に参加した。当科では, 3例が登録され全例で完全寛解を得て, 全例で同種造血幹細胞

移植が無事に行われ良好な成績が得られている。

c) 急性非リンパ性白血病の治療成績の向上に関する検討：抗癌剤による抗白血病効果を高める目的でハイリスク AML, AML-M3, MDS に対して G-CSF プライミング療法を行っている。AML-M3 に対しては RT-PCR 法により, minimal residual disease (MRD) をモニターし, 早期に白血病細胞を除去することにより当施設での 33 例の AML-M3 症例では無病生存率 80% 以上 (観察期間 10 年) と優れた治療成績が得られた。

### 3. 慢性骨髄性白血病に対する臨床研究

a) 未治療慢性期慢性骨髄性白血病 (CML-CP) に対しては imatinib mesylate の市販後臨床試験および JALSG CML-202 臨床研究に参加している。これらの治療研究の対象外の患者に対しても imatinib mesylate を第一選択薬とし, その治療成績を検討し学会で発表を重ねている。

b) イマチニブ抵抗性 CML-CP に対しては, 新規の abl tyrosine kinase 阻害剤の nilotinib の第 I/II 相試験に参加し治療を行った。

### 4. 骨髄異形成症候群に対する臨床研究

未治療および国際予後因子で合計 1 点以上の予後不良の骨髄異形成症候群 (MDS) に対して, VEGA 療法を立案し, 臨床第 II 相試験として治療研究を継続している。

HLA 一致同胞ドナーを有する高齢者 MDS 症例に対し骨髄非破壊的移植療法を施行し, 良好な治療結果が得られた。

### 5. 悪性リンパ腫に対する臨床研究

a) 各種リンパ腫に対して, Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) の参加施設として臨床研究を遂行した。未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対しては, JCOG0203-MF 治療研究に参加し, 同意の得られた症例を連続的に登録し治療を遂行した。未治療限局期鼻 T/NK リンパ腫に対する放射線治療と DeVIC との同時併用療法の第 I/II 相試験へも患者を登録し, 治療を遂行した。

b) 再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対しては抗 CD20 モノクローナル抗体 (rituximab) を, EPOCH 療法に併用した R-EPOCH 療法を臨床第 II 相試験として施行した。

c) Diffuse large B-cell lymphoma に対し rituximab 治療を行った血液透析患者 2 例について, 血中および透析廃液中 rituximab 濃度を測定し, 血液透析患者でも腎機能正常者と同量の rituximab 投与が可能と思われたが, 感染症と各種臓器

障害に伴う合併症が大きな問題であった。

d) クラドリビン使用後に肺クリプトコッカス症を発症した濾胞性リンパ腫症例を報告した。クラドリビンは再発・難治濾胞性リンパ腫に対し有効性が示されているが, 感染症には十分治療する必要があると考えられた。

e) 再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するクラドリビン治療の有効性と毒性について成医学会で報告した。

### 6. 多発性骨髄腫に対する臨床研究

再発・難治性 MM に対しては, 当科で立案した thalidomide+dexamethasone の併用療法をパイロット研究として施行し, 患者数は登録予定数にほぼ達した。

### 7. 造血幹細胞移植の臨床研究

a) 造血幹細胞移植は, AML, CML, MDS, MM の治療の一環として適応のある症例に対し積極的に行っている。この中では, GVHD の発症のメカニズムについて臨床的および基礎的研究を行った。

b) 骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植の検討：年齢や合併症によりリスクの高い造血幹細胞移植療法の AML, MDS 患者に対して骨髄非破壊的移植を介入研究として施行した。

c) 同種骨髄移植における移植関連 thrombotic microangiopathy (TMA) に関する検討：TMA は移植後急激な経過をとる劇症型をはじめ, cyclosporine A の関与するタイプに分かれ, 致死的な予後不良の合併症である。TMA と各種サイトカインの関与の検討を患者血清を用いて解析した。

## II. 基礎研究

1. 多発性骨髄腫細胞における免疫グロブリン産生の制御：多発性骨髄腫細胞を用いて免疫グロブリンの産生のメカニズムを解明する。

臨床的に免疫グロブリンの産生を制御すると骨髄腫細胞の増殖・成長がどのように変化するかを, 分子レベルで検討している。

2. 骨髄腫と MGUS の M タンパクの違いに対する検討：共立薬科大学との共同研究として, MGUS の M タンパクと骨髄腫の M タンパクの構造的な違いについての研究を, 共立薬科大学との共同研究プロジェクトとして遂行中である。

3. ドナー T 細胞に誘導される GVHD 発症機序の解明：同種造血幹細胞移植において認められる GVHD の発症に, ドナー由来の T 細胞がどのような役割を果たしているのかを解明し, 治療への応用を検討している。



3. 白血病細胞の形質とその遺伝子プロファイルの関連に関する研究：急性白血病患者の初診時、治療経過中、再発時の白血病細胞において、どのような遺伝子変化が起きているのかを、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、治療への応用を検討している。

初診時白血病のすべてで白血病細胞の遺伝子プロファイルを検索し、治療効果の判定および予後の予測を検討するプロトコールを作成し、施行の予定である。

4. プロテアソーム阻害剤により蓄積する新規標的蛋白質の同定：多発性骨髄腫の新たな抗腫瘍剤としてプロテアソーム阻害剤が有望視されている。この薬剤の作用機序の解明を分子レベルで検討している。

#### 「点検・評価」

##### 1. 臨床研究における点検・評価

a) 多施設共同研究における当科は積極的に参加し、一部の結果は、共同研究者として、世界的に評価の高い journal へ掲載された。

① 白血病治療研究グループ (JALSG) においては、薄井が、新規 AML 治療研究の責任者に選出され、プロトコールの立案・作成に関わり、研究責任者の施設として当科 (本院) に事務局が設置された。全国組織の研究グループの中で重要な役割を担うこととなった。

② 厚生労働省科学研究費補助金・がん臨床研究事業「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究」班 (班長 大西一功) 班員の薄井が公的資金を得て、臨床研究の遂行が可能となった。

③ JALSG の新規 Ph+ALL プロトコール小委員会委員に浅井が選出され、新規プロトコールの作成に大きく関与している。

④ リンパ腫グループ (JCOG) においては、本院と第三病院が治療研究に積極的に参加し、グループ内で高い評価を得てきた。溝呂木、島田、土橋は、JCOG のプロトコール作成にも関与できた。

多施設共同研究においては、プロトコールの立案と制作に携わる位置を常に維持し、日本における白血病やリンパ腫のエビデンス作りに深く関与することが重要である。そのためには、日常診療と共に臨床研究を推進できるシステムの整備を引き続き行うことが重要である。

b) 当科独自の臨床研究は、本院、第3病院、柏病院でそれぞれ精力的に施行され、本院リンパ腫の治療成績について、その成果が、peer journal に掲

載された。症例研究も学会では多くの発表を行っており、一部は peer journal に掲載された。症例研究は臨床家に取って非常に重要な研究であることを自覚し、積極的に論文化する姿勢を今後も維持する必要がある。

単施設での大きな臨床研究は困難であるが、臨床の現場で生じた疑問の解決につながる小規模のパイロット研究を積極的に推し進めることが重要である。当科独自のパイロット研究をもとに、多施設共同研究での臨床研究の立案を行うことが今後は重要と考

##### 2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究は、生化学講座、細菌学講座、DNA 医学研究所など関連する講座や共立薬科大学との共同研究が推し進められている。研究結果の幾つかは論文化されている。

海外の NIA/NIH における Dr. Dan L Longo の研究所とは、リンパ系腫瘍 (骨髄腫を含む) を中心とした共同研究を遂行してきた。これらの研究成果の論文化を積極的に行う必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Usui N, Yano S, Asai O, Dobashi N, Osawa H, Takei Y, Sugiyama K, Takahara S, Otsubo H, Saito T, Okawa Y, Hagino T, Kaito K, Kobayashi M. Long-term follow-up high-dose chemotherapy (drug-only program) followed by autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Lymphoma* 2005; 6(1): 31-6.
- 2) Usui N, Yano S, Takahara S, Asai O, Dobashi N, Osawa H, Takei Y, Ogasawara Y, Otsubo H, Yamaguchi Y, Saito T, Minami J, Kaito K, Kobayashi M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after combination therapy with imatinib and intensive chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 106: 410b.
- 3) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Kobayashi T, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Emi N, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460-6.

- 4) Kaito K, Katayama T, Masuoka H, Nishiwaki K, Sano K, Sekiguchi N, Hagino T, Kobayashi M. CD<sup>2+</sup> acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, variant morphology and poorer prognosis. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 307-11.
- 5) Otsubo H, Kaito K, Asai O, Usui N, Kobayashi M, Hoshi Y. Persistent nucleated red blood cells in peripheral blood is a poor prognostic factor in patients undergoing stem cell transplantation. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 242-6.
- 6) Yano S, Usui N, Asai O, Dobashi N, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Saito T, Minami J, Kobayashi M. Septic intramuscular embolism in a neutropenic patient with myelodysplastic syndrome accompanied by asymptomatic septic pulmonary emboli. *Internal Med* 2005; 44(10): 1100-2.
- 7) Saito T, Asai O, Dobashi N, Yano S, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Minami J, Usui N. Peripheral neuropathy caused by high-dose cytosine arabinoside treatment in a patient with acute myeloid leukemia. *J Infect Chemother* 2006; 12: 148-5.
- 8) 萩野剛史, 西脇嘉一, 古谷伸之. 同種造血幹細胞移植後の骨髄細胞における CD10, CD19 の発現. *慈恵医大誌* 2006; 121: 17-26.
- 9) 上田響子, 武井 豊, 高原 忍, 南 次郎, 斎藤 健, 山口裕子, 大澤 浩, 市場 保, 矢野真吾, 土橋史明, 浅井 治, 薄井紀子, 小林正之. ALL 治療中に一過性の左不全片麻痺をきたした若年者 ALL の 1 例. *臨血* 2005; 46: 286.
- 7) 薄井紀子. 白血病・リンパ腫・骨髄腫 臨床医に必要な最新情報, Imatinib による慢性骨髄性白血病の治療. *臨床医* 2005; 31(12): 1924-7.
- 8) 矢野真吾, 浅井 治. 特殊な病型の悪性リンパ腫の治療 原発性中枢神経リンパ腫. *Mebio* 2005; 22(7): 80-5.
- 9) 矢野真吾, 薄井紀子. 急性白血病治療時の顆粒球コロニー刺激因子の使い方. *最新医* 2005; 別冊(新しい診断と治療の ABC36: 血液 4: 急性白血病): 187-96.
- 10) 薄井紀子. 造血器腫瘍 治療の進歩(癌種別に)慢性骨髄性白血病. *癌治療と宿主* 2005; 17: 185-96.
- 11) 薄井紀子. 血液疾患 state of arts 主要疾患 現況・病態・診断・治療 慢性骨髄性白血病. *医のあゆみ* 2005; 別冊(血液疾患-state of arts Ver.3): 646-51.
- 12) 薄井紀子. リンパ球系 Ph 陽性急性リンパ性白血病に対する治療戦略. *Annu Rev 血液* 2006; 139-47.

### III. 学会発表

## II. 総 説

- 1) Usui N. New therapeutic strategy for Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Education Program Book (JSH/JSCH)* 2005; 39-47.
- 2) 薄井紀子. 悪性リンパ腫 up-to-date 混沌よりあらたなエビデンスを求めて, エビデンスに基づくリンパ腫の治療とあらたな展開 まれな節外性リンパ腫-中枢神経, 骨, 生殖器. *医のあゆみ* 2005; 212(5): 491-8.
- 3) 薄井紀子. 慢性骨髄性白血病. 疾患別最新処方(改訂第4版) 2005; 460-1.
- 4) 薄井紀子. 慢性骨髄性白血病. 今日の治療指針(2005年版) 2005; 474-5.
- 5) 薄井紀子. 抗がん剤の有害事象と grading. *臨床医* 2005; 31(7): 1258-62.
- 6) 薄井紀子. Imatinib の耐性機構. *血腫瘍* 2005; 50(6): 605-13.
- 1) Yano S, Usui N, Asai O, Dobashi N, Ichiba T, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Yamaguchi Y, Saito T, Kobayashi M. Role of high-intensity therapy followed by G-CSF for patients with advanced myelodysplastic syndrome. 8th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes. Nagasaki, May. [*Leuk Res* 2005; 29: S22]
- 2) Yamaguchi Y, Usui N, Dobashi N, Asai O, Yano Y, Ichiba T, Osawa T, Takei Y, Ogasawara Y, Saito T, Kobayashi M. Impact of dose-intensified daunorubicin in induction on patients with core binding factor acute myeloid leukemias. American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting. Orlando, May. [Program/proceedings 2005; 24: 611s]
- 3) Yamaguchi M, Oguchi M, Tobinai K, Maseki N, Suzuki T, Masaki Y, Nakata M, Hata H, Usui N, Wasada I, Kagami, Y, Nakamura S, Hotta T, Oshimi K. Phase I/II Study of concurrent chemoradiotherapy for newly-diagnosed, localized nasal NK/T-cell lymphoma: Results of a phase I portion of JCOG0211-DI. American Society of Hematology, 47th Annual Meeting. Atlanta, Dec. [*Blood* 2005; 106: 754a]
- 4) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, Emi N, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. American Society of

- Hematology, 47th Annual Meeting. Atlanta, Dec. [Blood 2005; 106: 520a]
- 5) 薄井紀子, 土橋史明, 浅井 治, 矢野真吾, 武井 豊, 山口祐子, 齋藤 健, 小林正之. 成人急性骨髄性白血病に対する Double-7 療法の長期追跡結果. 第 102 回日本内科学会総会. 大阪, 4 月. [日内会誌 2005; 94: 160]
  - 6) 小林 直, 宇野真二, 相羽恵介, 柵山年和, 平野明夫, 薄井紀子, 浅井 治, 内田 賢, 戸崎光宏, 兼平千裕, 鈴木正章, 倉石安庸(東邦大). 乳房温存手術不適応乳癌に対するアドリアマイシン(ADM)・ドセタキセル(TXT)併用術前化学療法. 第 13 回日本乳癌学会総会. 倉敷, 6 月. [日乳癌会プログラム抄集 2005; 206]
  - 7) 齋藤 健, 薄井紀子, 浅井 治, 土橋史明, 矢野真吾, 大澤 浩, 武井 豊, 高原 忍, 小笠原洋治, 山口祐子, 南 次郎, 海渡 健, 小林正之. 脾腫と血小板減少を呈した成人発症型 NiemaPnn-Pick 病. 第 153 回日本臨床血液学会例会. 東京, 6 月.
  - 8) 薄井紀子, 浅井 治, 海渡 健, 矢野真吾, 武井 豊, 大坪寛子. 慢性期慢性骨髄性白血病に対する Imatinib mesylate 療法 自験 42 例における初期 30 日間投与量と有効性の検討. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 756]
  - 9) 柳田正光, 竹内 仁, 杉浦 勇, 秋山秀樹, 薄井紀子, 矢ヶ崎史治, 小林 透, 上田恭典, 恵美宣彦, 大竹茂樹, 宮崎泰司, 松尾恵太郎, 陣内逸郎, 直江知樹, 大野竜三 (Japan Adult Leukemia Study Group). 未治療 Ph 陽性 ALL に対するイマチニブ併用化学療法の有効性と安全性 臨床第 2 相試験. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 729]
  - 10) 吉場史朗, 堀田知光, 飛内賢正, 松田 信, 森島泰雄, 別所正美, 内藤健助, 土橋史明, 三谷絹子, 竹内 仁, 宮脇修一, 直江知樹, 薄井紀子, 大野竜三. 急性骨髄性白血病 (AML) に対する CMA-676 の有効性と安全性の評価—第 II 相臨床試験の報告—. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 733]
  - 11) 壇 和夫, 山田 隆, 木村之彦, 薄井紀子, 岡本真一郎, 杉浦 尚, 高井和江, 増田道彦, 森真由美, 高齢者血液腫瘍研究会. 真性赤血球増加症および本態性血小板血症の病態と治療: 高齢者血液疾患研究会全国調査の後方視的解析. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 751]
  - 12) 矢野真吾, 浅井 治, 南 次郎, 小林達之助, 上田響子, 小笠原洋治, 大澤 浩, 土橋史明, 海渡 健, 星順隆, 薄井紀子, 小林正之. 骨髄異形成症候群に対する同種造血細胞移植の経験. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 810]
  - 13) 土橋史明, 薄井紀子, 山口祐子, 齋藤 健, 武井 豊, 矢野真吾, 大坪寛子, 杉山勝紀, 相羽恵介, 浅井 治, 小林正之. 再発, 非寛解急性骨髄性白血病に対する BAP 療法の長期治療成績. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 848]
  - 14) 大澤 浩, 薄井紀子, 山口祐子, 矢野真吾, 武井 豊, 高原 忍, 齋藤 健, 南 次郎, 土橋史明, 浅井 治, 小林正之. Leukoncephalopathy を呈した多発性骨髄腫の 1 例. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 894]
  - 15) 南 次郎, 薄井紀子, 浅井 治, 杉山勝紀, 久富 護, 高原 忍, 大坪寛子, 大澤 浩, 矢野真吾, 土橋史明, 小林正之. 経過中に febrile panniculitis を併発した骨髄異形成症候群の一部検例. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 950]
  - 16) 川村仁美, 横尾 隆, 辻野大助, 柳沼樹昭, 山本 泉, 丹野有道, 大城戸一郎, 花岡一成, 宮崎陽一, 横山啓太郎, 山本裕康, 細谷龍男, 星 順隆, 矢野真吾, 浅井 治, 薄井紀子, 宮脇剛史, 栗原邦弘, 立原啓正, 戸谷直樹. 慢性動脈閉塞症に対する骨髄細胞移植を用いた血管新生療法—本学で実施した 2 症例について—. 第 122 回成医会総会. 東京, 10 月.
  - 17) 永崎栄次郎, 島田 貴, 大川 豊, 野里明代, 溝呂木ふみ, 小林正之. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) に対し rituximab 治療を行った透析患者 2 例. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 850]
  - 18) 大川 豊, 島田 貴, 永崎栄次郎, 溝呂木ふみ, 小林正之. クラドリピン投与後に肺クリプトコッカス症を呈した濾胞性リンパ腫. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2005; 46(8): 932]
  - 19) 島田 貴, 野里明代, 永崎栄次郎, 大川 豊, 溝呂木ふみ, 小林正之. 第三病院における B 細胞リンパ腫に対するクラドリピンの使用経験. 第 122 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2005; 120(6): 234]
  - 20) 片山俊夫, 西脇嘉一, 増岡秀一, 萩野剛史, 横山洋紀. 当院における慢性骨髄性白血病に対するイマチニブメシレイトの治療成績. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月.
  - 21) 萩野剛史, 西脇嘉一, 横山洋紀, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. 同種造血幹細胞移植後の CD10, CD19 の発現に関する検討. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月.
  - 22) 西脇嘉一, 萩野剛史, 横山洋紀, 増岡秀一, 片山俊

夫, 小林正之. 骨髄異形成症候群に対する非血縁臍帯血を用いた reduced-intensity stem cell transplantation の検討. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月.

#### IV. 著 書

- 1) 小笠原洋治, 薄井紀子. 中枢神経白血病. 大野竜三編. よくわかる白血病のすべて. 東京: 永井書店, 2005. p. 204-12.
- 2) 浅井 治, 薄井紀子. Nursing Lecture 白血病に対する造血幹細胞移植治療の最新知見. ナーシング (25 巻 9 号). 東京: 学習研究社, 2005. p. 98-109.
- 3) 山口祐子, 薄井紀子. 慢性骨髄増殖性疾患 その他の慢性骨髄増殖性疾患の診断と治療. 血液フロンティア (15 巻 8 号). 東京: 医薬ジャーナル社, 2005. p. 1321-30.
- 4) 西脇嘉一, 小林正之. これだけは知っておきたい検査のポイント 血液生化学検査/蛋白 ハプトグロビン. Medicina (42 巻 12 号). 東京: 医学書院, 2005. p. 140-1.

## 呼 吸 器 内 科

助教授: 田井 久量	呼吸器病学
助教授: 佐藤 哲夫	呼吸器病学
講 師: 矢野 平一	呼吸器病学
講 師: 児島 章	呼吸器病学
講 師: 竹田 宏	呼吸器病学
講 師: 古田島 太	呼吸器病学
講 師: 望月 太一	呼吸器病学

### 研 究 概 要

#### I. ADP-ribosylarginine hydrolase 過剰発現 Hela 細胞の characterization

ADP-ribosylarginine hydrolase (ADPRH) が, コレラ毒素により ADP リボシル化された Gsa を切り離すかどうかを *in vitro* で検討した。その結果, コレラ毒素で培養した HA-mutant ADPRH 発現細胞の Gsa は ADPRH により ADP リボシル化され, 0.5 kDa 分子量の増加をみたことより, ADPRH が効果的に作用することが確認された。

#### II. 肺癌細胞株における細胞増殖速度と TATA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA 発現量の相関

肺癌細胞株 6 株において, 細胞増殖速度と転写因子 (TATA binding protein), 細胞増殖のマーカー (PCNA, Ki-67) の関係を検討した。その結果, 各 mRNA 発現量は細胞増殖速度と相関する傾向があり, 特に TATA binding protein では統計上有意であった。

#### III. 肺癌細胞株における EGFR 変異の解析と gefitinib 感受性の検討

肺癌細胞株 11 株において Epidermal growth factor receptor (EGFR) の codon 19-21 のシーケンスを行った。その結果, 1 細胞株において, 10 塩基の欠損がみられ, さらに MTT アッセイによる薬剤感受性試験ではイレッサに対する感受性が有意に上昇していた。

#### IV. 切除不能非小細胞肺癌に於ける化学療法 (Carboplatin : CBDCA + Paclitaxel : TXL) と gefitinib の投与タイミングに関する検討

非小細胞肺癌の患者を対象とした無作為化第二層臨床試験である。患者を A 群 (Carboplatin :

CBDCA+Paclitaxel: TXLを4コース施行直後から gefitinib を開始) および B群 Carboplatin: CBDCA+Paclitaxel: TXLを4コース施行後 progressive disease となつてから gefitinib を開始)に無作為に割り付け、その生存率の比較を行う。

#### V. 既治療例小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンの第I相試験

化学療法前治療歴のある小細胞肺癌患者を対象に、塩酸アムルピシンの用量規制毒性(dose limiting toxicity; DLT)を観察し、その発現例数をもとに最大耐量(maximum tolerated dose; MTD)を推定する。更に、第II相試験における推奨用量(recommended dose; RD)を決定することを目的とし、臨床第I相試験を行う。

#### VI. 肺癌に対するカルボニル還元酵素遺伝子導入による塩酸アムルピシンの抗腫瘍効果の検討

アデノウイルスベクターを用いてカルボニル還元酵素遺伝子を肺癌細胞に導入することによって、腫瘍特異的に活性代謝体アムルピシノールに変換させ、さらに高い抗腫瘍効果が得られるかを検証し、臨床応用への検討を行うため、*in vitro*の実験中である。

#### VII. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析および心血管合併症に関する研究

睡眠時無呼吸症候群の患者には、心血管系疾患の合併頻度が高いことが報告されている。その原因として、無呼吸による低酸素または高炭酸ガス血症の影響、胸腔内圧の陰圧増大、覚醒反応によって起こる交感神経緊張などが推測されている。心血管合併症の有無と病態の関連について検討中である。

#### VIII. 睡眠時無呼吸症候群の胃食道逆流との関係

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)と胃食道逆流症(GERD)との関係が指摘されており、その合併率は30から40%程度といわれている。またnCPAPによるGERDの改善も報告されている。OSASは循環器系合併症の関連が、GERDはBarett癌との関連が指摘されているが、両疾患とも実際の大きな問題は各種臨床症状によるQOLの低下である。GERD合併OSASのCPAP治療前後のQOLの評価 詳細の報告はない。以上の3項目を検討する。

#### IX. 市中肺炎に占めるレジオネラ、肺炎球菌、マイコプラズマの頻度、臨床像等の検討と各種迅速診断キットの有効性の検討

レジオネラ尿中抗原迅速検出キット、肺炎球菌尿中抗原迅速検出キット、血清抗マイコプラズマ抗体迅速検出キットを用いて、市中肺炎におけるレジオネラ肺炎、肺炎球菌肺炎、マイコプラズマ肺炎の頻度、各種迅速診断キットの有効性、感受性、その他の検査法との感度、特異度の差を明らかにすることを目的とする。

#### X. 嚢胞線維症(cystic fibrosis)患者におけるCFTR遺伝子解析

日本人の嚢胞線維症患者14例について、PCR-SSCP法および直接塩基配列解析によりCFTR遺伝子変異を検討した。その結果、ホモ接合が5例、複合ホモ接合体が9例で、変異の内容はT1086I(4アリル)などそのスペクトラムはCaucasus系白人種と異なっていた。

#### XI. 肺結核患者における血清ECP値の検討

肺抗酸菌症の病態変化と血清ECP値の関連性の有無について引き続き検討中である。

#### XII. 肺アスペルギローマに関する臨床的検討

1) 治療経過・画像所見と細胞性免疫応答との関連  
2) dynamic MRIによる画像解析  
3) 抗真菌薬の臨床効果、について検討中である。

#### XIII. 急性肺炎に対する抗菌薬とステロイド薬の併用効果に関する臨床的検討

ステロイド薬の薬用量・投与期間について検討中である。

#### XIV. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究

難治性呼吸器疾患を対象に代替療法の探索を行い、その探索システムの精度向上について検討した。

#### XV. 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪におけるライノウイルス関与の検討

気管支喘息および、慢性閉塞性肺疾患(COPD: chronic obstructive pulmonary disease)は、有病率が高い疾患である。一方、“かぜ症候群”の70~80%はウイルスによって起こり、そのうち、ライノウイルスが40%前後を占めると考えられている。成人での気管支喘息およびCOPD急性増悪とライノウイルス感染の関連を明らかにし、早期診断法を

確立し、将来的には治療に結びつけることを目的として、多施設前向き研究を開始した。

#### XVI. 早期 (Stage Ib-IIIa) 非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法としての Carboplatin (Paraplatin)+Paclitaxel (TAXOL) 併用 忍容性確認試験

術後化学療法は近年その有効性が確立されたが、日本においてはプラチナベースでの治療法はその安全性がまだ確認されていない。そこで術後補助化学療法としての carboplatin+paclitaxel 療法の忍容性を多施設にて検証する。

#### 「点検・評価」

- I. ADP-ribosylarginine hydrolase 過剰発現 Hela 細胞の characterization  
論文にて発表の準備中である。
- II. 肺癌細胞株における細胞増殖速度と TA-TA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA 発現量の相関  
論文にて発表の準備中である。
- III. 肺癌細胞株における EGFR 変異の解析と gefitinib 感受性の検討  
感受性の上昇をみたメカニズムを究明し、動物モデルにて検証予定である。
- IV. 切除不能非小細胞肺癌に於ける化学療法 (Carboplatin : CBDCA+Paclitaxel : TXL) と gefitinib の投与タイミングに関する検討  
引き続き症例の集積中である。
- V. 既治療例小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンの第 I 相試験  
現在までに重篤な副作用の発現例はみられず、今後も症例を集積していく予定である。
- VI. 肺癌に対するカルボニル還元酵素遺伝子導入による塩酸アムルピシンの抗腫瘍効果の検討  
検証実験が進行中である。
- VII. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析および心血管合併症に関する研究  
症例数を増やし検討中である。
- VIII. 睡眠時無呼吸症候群の胃食道逆流との関係  
学会発表した。論文予定である。
- IX. 市中肺炎に占めるレジオネラ、肺炎球菌、マイコプラズマの頻度、臨床像等の検討と各種迅速診断キットの有効性の検討  
学会発表した。論文予定である。
- X. 嚢胞線維症 (cystic fibrosis) 患者における CFTR 遺伝子解析  
さらに検討中である。
- XI. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討  
引き続き症例を増やし検討中である。
- XII. 肺アスペルギローマに関する臨床的検討  
さらに症例を集積中である。
- XIII. 急性肺炎に対する抗菌薬とステロイド薬の併用効果に関する臨床的検討  
引き続き症例を集積して検討中である。
- XIV. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究  
難治性呼吸器疾患を対象に、代替療法の探索システムの診断精度向上について研究した。
- XV. 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪におけるライノウイルス関与の検討  
臨床検体より RT-PCR 法によるライノウイルスの検出方法の確立。  
現在、定量的に検出できる Real Time RT-PCR 法を開発中である。  
倫理委員会承認を経て、臨床検体の集積中である。
- XVI. 早期 (Stage Ib-IIIa) 非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法としての Carboplatin (Paraplatin)+Paclitaxel (TAXOL) 併用 忍容性確認試験  
引き続き症例を集積して検討中である。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Kotajima F, Meadows GE, Morrell MJ, Corfield DR. Cerebral blood flow changes associated with fluctuations in alpha and theta rhythm during sleep onset in humans. *J Physiol* 2005 ; 568(1) : 305-13.
- 2) Meadows GE, Kotajima F, Vazir A, Kostikas K, Simonds AK, Morrell MJ. Overnight changes in the cerebral vascular response to isocapnic hypoxia and hypercapnia in healthy humans: protection against stroke. *Stroke* 2005 ; 36(11) : 2367-72.
- 3) Sato Y, Sakamoto S, Kotajima F, Hashimoto K, Inoue Y, Muramatsu H. A case of Sjogren's syndrome with Wegener's granulomatosis-like pulmo-

- nary involvement. *Allergol Int* 2005; 54(2): 339-42.
- 4) Fujiwara T, Tanaka N, Kanazawa S, Ohotani S, Sijo Y, Nukiwa T, Yoshimura K, Sato T, Eto Y, Chada S, Nakamura H, Kato H. Multicenter phase I study of repeated intratumoral delivery of adenoviral p53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2006; 24(11): 1689-99.
  - 5) Onodera R, Kotajima F, Yamaji T, Motizuki T, Sato T. Clinical study of skin toxicity associated with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Is skin toxicity a predictor of survival? *Jikeikai Med J* 2006; 53(1): 15-21.
  - 6) 原 弘道, 井上 寧, 佐藤哲夫. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性肺病変の臨床病理学的検討. *日呼吸会誌* 2005; 43(11): 652-63.
  - 7) 澁川成弘, 大塚浩二郎, 沼田尊功, 吉澤篤人, 小林信之, 工藤宏一郎. 肺化膿症を合併した気管支原性嚢胞の1例. *呼吸* 2005; 24(4): 346-7.
  - 8) 山寺 亘, 青木 亮, 佐藤 幹, 林田健一, 大淵敬太, 小曾根基裕, 伊藤 洋, 中山和彦, 木下 陽, 望月太一, 森脇宏人, 千葉伸太郎, 千葉幸子. 本学附属病院睡眠検査病床の現状. *慈大呼吸疾研会誌* 2005; 17(2): 21-6.
  - 9) 佐藤哲夫, 佐藤敬太, 沼田尊功, 原 弘道, 木下 陽, 木村 啓, 小野寺玲利, 望月太一, 古田島太. 両肺移植をしたLAMの1例. *慈大呼吸疾研会誌* 2005; 18(1): 11.
  - 10) 佐藤敬太, 木下 陽, 山路朋久, 原 弘道, 齊藤桂介, 小野寺玲利, 内田和宏, 望月太一, 佐藤哲夫, 田井久量, 皆川俊介, 加藤哲朗. 胸部異常陰影で発見されたイヌ回虫幼虫移行症の1例. *慈大呼吸疾研会誌* 2005; 17(1): 5.
  - 11) 佐藤陽子, 清水健一郎, 清水久裕, 竹田 宏, 田井久量. 気管支粘膜に縦走潰瘍を認めた気管支結核の1例. *気管支支* 2005; 27(5): 378-82.
  - 12) 清水健一郎, 竹田 宏, 田井久量, 戸崎光宏, 野村友清, 藤井丈士, 蛇沢 晶. 肺動脈との関与がDynamic MRIで示唆された肺アスペルギルス症の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44(1): 22-6.
  - 13) 小島 淳, 放生雅章<sup>1)</sup>, 篠田欣也<sup>1)</sup>, 上村光弘<sup>1)</sup>, 工藤宏一郎<sup>1)</sup> (国立国際医療センター). ステロイド漸減中に再発を繰り返したアミオダロン誘発性間質性肺炎の1症例. *アレルギーの臨* 2005; 25(10): 798-804.
  - 14) 館野 直, 望月英明, 多田浩子, 木村 啓, 山崎弘二, 遠藤泰彦, 酒田昭彦, 児島 章, 田井久量. 気管支喘息の発症1年後に多発単神経炎を呈したChurg-Strauss症候群の1症例. *慈大呼吸疾研会誌* 2005; 17(1): 42-3.
- ### III. 学会発表
- 1) 望月太一<sup>1)</sup>, 千葉伸太郎<sup>1)2)</sup>, 千葉幸子<sup>1)</sup>, 曾田史織<sup>1)</sup>, 八木朝子<sup>1)</sup>, 太田正治<sup>2)</sup> (2太田総合病院), 木下 陽<sup>1)</sup> (1太田睡眠科学センター), 佐藤哲夫, 佐々木三男. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の胃食道逆流症(GERD)合併. 日本睡眠学会第30回定期学術集会. 宇都宮, 7月. [日本睡眠学会第30回定期学術集会プログラム・抄録集 2005; 139]
  - 2) 望月太一<sup>1)</sup>, 千葉伸太郎<sup>1)2)</sup>, 森脇宏人<sup>1)2)</sup>, 八木朝子<sup>1)</sup>, 太田正治<sup>1)2)</sup>, 木下 陽<sup>1)2)</sup>, 太田正治<sup>1)2)</sup> (2太田総合病院), 木下 陽<sup>1)</sup> (1太田睡眠科学センター), 井上 寧, 佐藤哲夫, 田井久量. n-CPAP圧設定における適正圧予測式作成による有効性の検討. 第45回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4月. [日呼吸会誌 2005; 43(増刊): 270]
  - 3) Mochizuki T, Chiba S, Moriwaki H, Yagi T, Ohta M, Kinoshita A, Inoue Y, Satou T. Predicting the optimal pressure for n-CPAP. 10th International Conference on Home Mechanical Ventilation. Lyon, Apr.
  - 4) 鈴木純一, 井上 寧, 沼田尊功, 田中幹子, 鶴重千加子, 野尻さと子, 佐藤敬太, 木下 陽, 原 弘道, 木村啓, 小野寺玲利, 望月太一, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量. ゲフィチニブが奏効を呈した94歳男性肺腺癌の1例. 第165回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7月.
  - 5) 鈴木純一, 皆川俊介, 原 弘道, 齊藤圭介, 小野寺玲利, 木村 啓, 望月太一, 佐藤哲夫, 田井久量. 脊髄転移を来した肺癌の2例. 第164回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 5月.
  - 6) 佐藤敬太, 野尻さと子, 木村 啓, 望月太一, 佐藤哲夫. CTガイド下生検にて確定診断を得た両側後縦隔腫瘍・髄外造血の1例. 第167回日本呼吸器学会関東地方会. 伊勢原, 11月.
  - 7) Kotajima F, Meadows GE, Morrell MJ, Corfield DR. Breathing and cerebral blood flow during sleep wake transition in healthy humans. 100th American Thoracic Society International Conference. San Diego, May. [Proc Am Thorac Soc 2005; A63]
  - 8) 古田島太, 野尻さと子, 木下 陽, 望月太一, 佐藤哲夫. 睡眠と脳循環調節 Sleep and regulation of cerebral blood flow. 第69回慈大呼吸器疾患研究会. 東京, 1月.
  - 9) Inoue Y, Aizaki H, Matsuda M, Murakami K, Miyamura T, Suzuki T. Possible involvement of molecular chaperones; T-complex polypeptide 1

- ring complex and heat shock cognate protein 70, in the HCV RNA replication. 12th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Montréal, Oct.
- 10) 井上 寧<sup>1)</sup>, 相崎英樹<sup>1)</sup>, 松田麻未<sup>1)</sup>, 白倉雅之<sup>1)</sup>, 村上恭子<sup>1)</sup>, 勝二郁夫<sup>1)</sup>, 松浦善治(阪大), 宮村達男<sup>1)</sup>, 鈴木哲朗<sup>1)</sup> (国立感染研). HCV RNA 複製における T-complex polypeptide 1 ring complex 及び Heat shock cognate protein 70 の役割. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 11 月.
- 11) 木下 陽<sup>1)</sup>, 望月太一<sup>1)</sup>, 千葉伸太郎<sup>1)</sup>, 森脇宏人<sup>1)</sup>, 八木朝子<sup>1)</sup>, 太田正治<sup>1)</sup>, 井上 寧, 佐藤哲夫, 田井久量, 千葉幸子<sup>1)</sup>, 佐々木三男<sup>1)</sup> (太田総合病院). 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の胃食道逆流症 (GERD) 合併. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月.
- 12) 山路朋久, 小野寺玲利, 斎藤桂介, 木下 陽, 原 弘道, 佐藤敬太, 皆川俊介, 内田和宏, 望月太一, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量. 進行非小細胞肺癌の gefitinib 投与例における皮膚症状と無増悪期間についての検討. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月.
- 13) 佐藤敬太, 皆川俊介, 原 弘道, 田井久量, 佐藤哲夫, 木下 陽, 小野寺玲利. 当院における肺癌に併発した癌性髄膜炎症例の臨床的検討. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月.
- 14) 松井芳憲, 赤川志のぶ, 川辺芳子, 川島正裕, 八戸敏史, 鈴木純子, 益田公彦, 田村厚久, 永井英明, 長山直弘, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅. Predonisolone・Ciclosporin 使用における RFP 投与の影響の検討. 第 80 回日本結核病学会総会. 大宮, 5 月.
- 15) 清水健一郎, 清水久裕, 竹田 宏, 田井久量, 平形道人, 河野 匡. 抗アミノアシル抗体 (抗 OJ 抗体) 陽性の間質性肺炎の 1 例. 第 67 回慈大呼吸器疾患研究会. 東京, 6 月.
- 16) 多田浩子, 児島 章, 田井久量, 木村 啓, 望月英明, 館野 直. 当院における, 肺癌長期生存例の検討. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 43(増刊): 192]
- 17) 安斎千恵子, 児島 章, 宮本 篤<sup>1)</sup>, 坂本 晋<sup>1)</sup>, 高谷久志<sup>1)</sup>, 川端雅照<sup>1)</sup>, 岸 一馬<sup>1)</sup>, 坪井永保<sup>1)</sup>, 本間栄<sup>1)</sup>, 衛藤義勝, 吉村邦彦<sup>1)</sup> (虎の門病院). 日本人 cystic fibrosis 患者における CFTR 遺伝子変異解析. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 43(増刊): 205]
- 18) 望月英明, 井上 寧, 原 弘道, 沼田尊功, 斎藤圭介, 坂本 晋, 木村 啓, 館野 直, 児島 章, 清水健一郎, 清水久裕, 田井久量, 望月太一, 小田島太, 佐藤哲夫. 市中肺炎における肺炎球菌・レジオネラ尿中抗原, マイコプラズマ抗体検出キットの同時測定の有効性の検討. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 43(増刊): 226]
- 19) 諸川納早, 望月英明, 石川威夫, 林 敬, 杉沢勇人, 児島 章, 小笠原幹英, 保坂大輔, 敷島啓悟, 酒田昭彦. 癌関連網膜症 (CAR) を合併し急激な視力障害を呈した肺小細胞肺癌の一例. 第 166 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 20) 高木正道, 池田真仁, 矢野平一, 田井久量. 多発性薄壁空洞影を呈し, 胸腔鏡下肺生検にて膀胱癌の肺転移と診断した 1 例. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 44(増刊): 223]

#### IV. 著 書

- 1) 佐藤哲夫. 肺炎球菌性肺炎. 近藤哲理. 呼吸器ケア. 大阪: メディカ出版, 2005. p. 63-4.
- 2) 佐藤哲夫. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性の肺病変. 工藤翔二編. 呼吸器診療のコツと落とし穴 3: びまん性肺疾患・肺腫瘍. 東京: 中山書店, 2005. p. 220-2.
- 3) 佐藤哲夫. 息切れ, 1 秒率, インフルエンザウイルス肺炎, 非結核性抗酸菌症, 無気肺. 南山堂医学大辞典. 第 19 版. 東京: 南山堂, 2006. p. 97, 121, 172, 2057, 2437.
- 4) 佐藤哲夫, 北村正樹. 外来でみる呼吸器疾患とその服薬指導. 東京: 共立薬科大学生涯学習センター, 2005.
- 5) 佐藤哲夫. 冬の流行期を迎えるインフルエンザ その診断から予防まで. サイエンスウェブ 2006; 1 月号: 222-9.

#### V. その他

- 1) 望月太一. (教育講演) 内科から見た睡眠呼吸障害—危険な循環器合併症について. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会. 東京, 11 月. [日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会抄録]
- 2) 森野英里子, 沼田尊功, 吉澤篤人, 放生雅章, 杉山温人, 小林信之, 工藤宏一郎. サルコイドーシスを合併した Multicentric Castleman Disease (MCD) の 1 症例. アレルギーの臨 2005; 25(10): 835.
- 3) 佐藤敬太. 当院における間質性肺炎に合併した肺癌の臨床的検討. 第 70 回間質性肺炎研究会. 東京, 11 月.
- 4) 児島 章. 呼吸器内科の立場からターミナルケアを考える. 青戸メディカルジャーナル 2005; 5: 63-71.
- 5) 竹田 宏. 呼吸器感染症～日常外来診療を中心に～. BS ラジオ NIKKEI BS 病薬アワー. 11 月. [<http://medical.radionikkei.jp/Jshp/menu/2005.html>]



## 総合診療部

教授：法橋 建	総合診療，臨床神経学，脳血管障害の病態生理，頭痛
教授：永山 和男	消化器内科学，肝臓病学，消化器内視鏡学，総合診療
教授：武田 信彬	総合内科学，循環器病学，糖尿病学
教授：多田 紀夫	総合診療・脂質代謝学・高齢医学・医学教育・臨床栄養学・臨床検査学
助教授：松島 雅人	総合診療，疫学，臨床疫学，行動科学，糖尿病，代謝学
講師：西山 晃弘	総合内科学，循環器病学，脂質代謝
講師：大畑 充	総合診療，消化器病学，肝臓病学
講師：鈴木 英明	総合診療，循環器病学
講師：平本 淳	消化器内科学，肝臓病学，総合診療
講師：吉田 博	総合診療・脂質代謝学・高齢医学・動脈硬化・臨床栄養学・臨床検査学
講師：古谷 伸之	総合診療・医学教育

## 研究概要

### 【本院】

#### I. 総合診療・プライマリケア領域におけるうつ病性障害と健康関連 QOL との関連

本研究は総合診療・プライマリケア領域におけるうつ病性障害の実態を明らかにし，健康関連 QOL (health-related quality of life) 障害度への影響を評価することを目的とし開始された。本学附属病院総合診療部の初診患者に，BDI-II (Beck Depression Inventory-Second Edition) 日本語版，SF-36 (Short Form-36) 日本語版による質問紙調査を行った。BDI-II は米国精神医学会のうつ病診断基準によるうつ病性障害の評価尺度であり，13 以下が極軽症，14 以上が軽症，20～28 が中等症，29～63 が重症のうつ病性障害の疑いとなる。SF-36 は生活関連 QOL の質問票で，身体機能，日常役割機能(身体)，体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能(精神)，心の健康の 8 つの下位尺度と，身体的，精神的サマリースコア (PCS, MCS) により構成され日本人の国民標準値を 50 とした偏差得点として表すことができる。

現在までに調査を終了した 111 名 (男/女: 51/60 名，年齢  $39.4 \pm 14.5$  歳) のうち BDI-II 14 以上の軽症以上のうつ病性障害疑い例は 22 名であった。軽症以上のうつ病性障害疑い例 (D 群) とそれ以外 (N 群) の PCS, MCS は，PCS (D vs. N) :  $35.9 \pm 13.2$  vs.  $50.7 \pm 8.5$ , MCS :  $33.3 \pm 10.1$ , vs.  $48.3 \pm 9.4$  で，ともに D 群で有意に低かった。さらに，PCS, MCS それぞれにおいて極軽症～重症うつ病性障害(疑い)の 4 群間の差を検討したところ，PCS, MCS ともに極軽症の群と軽症の群の間において最も大きな低下を認めた。8 つの下位尺度ではすべてにおいて D 群で有意に低下していた。

プライマリケア領域でのうつ病性障害(疑い)の存在と QOL の低下には有意な相関がみられ，BDI-II の重症度分類における極軽症の群と軽症の群の間での低下が特に顕著である可能性が示された。

### 【青戸病院】

#### I. 高血圧症患者の心機能に対する降圧薬治療の効果

高血圧が長期間続くと心肥大，心不全を生じる。また，糖尿病を合併すると代謝面への影響を考慮して降圧薬を選択しなければならない。十分な降圧効果を得るためには一般に 2-3 剤の降圧薬の併用が必要である。心電図には虚血性変化のない糖尿病合併高血圧症患者で，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の併用でも降圧が十分でない場合  $\beta$  遮断薬を投与した。 $\beta$  遮断薬はインスリン感受性に悪影響を及ぼさないもの，すなわち内因性交感神経刺激作用 (ISA) と血管拡張作用のあるタイプを使用した。BNP, HOMA 指数を測定し，心機能，インスリン抵抗性への影響を検討した。

#### II. 心筋症における基礎的研究

心筋症ハムスター J2N-k を用いて心筋細胞微小器官の変化を検討した。また，細胞外マトリックスの構成成分ラミニンは拡張型心筋症において心筋細胞で病的に増加し，組織の硬化を招く。ラミニンについて分子生物学的に検討を行った。

### 【第三病院】

#### I. 慢性ウイルス性肝炎についての検討

C 型慢性肝炎症例における宿主免疫状態とそれがインターフェロン治療効果に与える影響について，Th1/Th2 比および Tc1/Tc2 比を指標として検討を続けてきた。昨年度からは特に PEG インターフェロン+リバビリン投与症例に限定して，イン

ターフェロン投与直後の指標の変化の状況と最終的な有効率についての検討を継続中である。

## II. ‘入院すること’が患者に与える影響

高齢者の入院では痴呆状態が進行することが多いため適応は慎重であるべきである。昨年に引き続き、入院中の痴呆状態の進行度合いを中心に栄養状態、筋肉量、精神状態の変化を加えて検討を続けている。

## III. 不明熱に関する検討

不明熱症例に関して、昨年に引き続き、その大まかな成因（ウイルス性、細菌性、免疫・アレルギー性など）を明らかにする方法について従来の方法（白血球とその分類、CRP、血沈など）と、他の新しい指標（ADA、25A 活性、IL2Receptor など）との比較検討を実施している。現段階では、従来の指標はウイルス性と細菌性の分離に関しては意外と良好な分離能を示している。

## 【柏病院】

### I. 地域医療における総合診療部のあり方に関する研究

地区医療の中での大学総合診療部のあり方と病棟・病診連携を含む地域における包括医療のあり方を探った。本年度から、柏市行政、柏市医師会との連携にて地域栄養相談・指導システムを立ち上げ、その実践の準備を行った。

### II. 脂質代謝および動脈硬化の研究

1) 新規に開発した HPLC によるセロトニン測定系を用いて、酸化 LDL が血小板を活性化しセロトニンの放出を増加することを証明した (Am J Hematol, 印刷中)。

2) 天然の食用油であるジアルシグリセロールの抗肥満作用の新たな機序を解明した。

3) 新規開発したリポ蛋白分離法による動脈硬化性疾患リスクの評価

我々が確立した新規 HPLC リポ蛋白定量法を用い、2 型糖尿病ではとくに IIb 型高脂血症を呈する場合、動脈硬化性疾患のリスクがより増大することが、リポ蛋白およびアディポサイトカインのレベルから示唆された (Clinical Science 2005; 109: 297-302)。上記 HPLC 法を用い、運動療法による血清脂質改善効果についてリポ蛋白レベルから詳細に検討した。また、上記 HPLC 法と直接法（ホモジニアスアッセイ）との比較検討を行い、VLDL コレステロールが高い例や閉塞性黄疸例では、ホモジニアス

アッセイ法では真の LDL コレステロールは測定できないことを明らかとした。

## III. 臨床医学研究所における動脈硬化メカニズムに関連する研究

エグラポンは、血管内皮細胞による LDL 酸化変性を抑制し、内皮細胞による NO 合成酵素の発現を増強したことから、エグラポンは酸化ストレスを増大させることなく、NO 合成を亢進させることにより、脳梗塞治療に貢献することが示唆された (Atherosclerosis 2005; 179: 97-102)。

## IV. 動脈硬化の治療に関する疫学的研究

厚生労働省の科学研究 DISCOVER（高レムナント蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質低下薬の前向き追跡ランダム化比較試験）に前年に引き続き、本年度も参画した。

## V. 医学教育手法の開拓

1) 卒後臨床教育法の検討：Significant event analysis をもとにした、プレゼンテーション学習を開発し実施した。さらに、研修終了時に試験とアンケートによる問題点の調査を行った。

2) 職種間の医療協力を目指した臨床実習の試み：5 年時臨床実習において他大学の薬学また栄養学の学生と協力して患者を担当することにより、医療職種の役割分担と協力体制について学習するためのプログラムを実施した。

## 「点検・評価」

### 【本院】

EBM はプライマリケア領域で特に活用されるスキルである。EBM を行う際に求められるのは質の高い evidence であるため、研究機関である大学においては evidence を使うだけでなく、臨床研究によってそれを構築していく義務がある。本年度までに行ってきた研究を、総合診療やプライマリケアの領域での evidence 構築の礎としたい。

また大学附属病院は教育機関として医療面接や身体診察の技能を EBM のスキルと有機的に関連付けそれを駆使できるような臨床医を育成する必要もある。現在のところ、4 年生に EBM 教育を行っているが、本年度より本院においては 6 年生の外来実習が開始された。今後は研修医に対しても外来研修および教育の場として活用されることを望む。

### 【青戸病院】

高血圧の治療では十分な降圧効果を得るために降圧薬の併用療法が行われることが多い。しかも糖尿病合併高血圧の治療では心機能への影響、代謝面への影響を考慮する必要があるが、本研究はどのような降圧薬を併用すると、これらへの悪影響なしに十分な降圧が得られるかを示している。

心筋症の基礎的研究における心筋症ハムスターJ2N-kの有用性が示された。

### 【第三病院】

慢性肝炎についての検討：ウイルス側要因に比べ、検討が少ない宿主側要因についての治療への応用が必要と考えられるため、現在未だ評価が定まっていないTc1/Tc2について検討中である。

‘入院’が患者に与える影響の検討：疾患の経過だけでなく患者全体の状態を把握するという総合診療部の目的にも合致した検討課題であると考えている。

不明熱に関する検討：初診時におおまかな診断という意味では、かなり困難といわざるを得ないが、総合診療部でしか出来ない課題であると考えている。

### 【柏病院】

柏病院総合診療部は新設以来6年を迎え、東葛医療圏での認知度も高まり、柏市行政との連携にて地域栄養相談・指導システムの立ち上げに参画できたことは今後の当診療部の方向性を決定する上で大きな進歩と考える。これを基盤に、将来にわたる疫学研究の礎としたい。同時に研究面でも、英文誌へ掲載が増加したことは、当大学の若手医師、研究者の育成につながるものと思っている。教育手法の開拓も方向性が固まり、今後は医学生に対する身体診察法教育、診療録記載教育のみでなく、前期・後期研修医に対する教育手法の開拓に幅を広げてゆきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Miura Y, Asai A, Matsushima M, Nagata S, Onishi M, Shimbo T, Hosoya T, Fukuhara S. Families' and physicians' predictions of dialysis patients' preferences regarding life-sustaining treatments in Japan. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 122-30.
- 2) Yamamoto R, Otsuka Y, Nakayama M, Maruyama Y, Katoh N, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Matsushima M. Risk factor for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 148-52.
- 3) Sani HK, Shao Q, Musat S, Takeda N, Tappia PS, Dhalla NS. Imidapril treatment improves the attenuated inotropic and intracellular calcium responses to ATP in heart failure due to myocardial infarction. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 202-11.
- 4) Shao Q, Ren B, Saini HK, Neticadan T, Takeda N, Dhalla NS. Sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  transport and gene expression in congestive heart failure are modified by imidapril treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 288.
- 5) Shao Q, Ren B, Elimban V, Tappia PT, Takeda N, Dhalla NS. Modification of sarcolemmal  $Na^+K^+-ATPase$  and  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger expression in heart failure by blockade of renin-angiotensin system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2637-46.
- 6) Wohlschlaeger J, Stubbe HD, Schmitz KJ, Kawaguchi N, Takeda A, Takeda N, Hinder F, Baba H. Roles of MMP-2/-9 in cardiac dysfunction during early multiple organ failure in an ovine animal model. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 809-17.
- 7) Nishiyama A, Shikata C, Kimura N, Imanishi A, Hirai N, Ohta M, Takeda N. Risk factor for coronary sclerosis in patients with diabetes. *Experimental and Clinical Cardiology* 2005; 10: 108-10.
- 8) Yoshida H, Hirowatari Y, Kurosawa H, Tada N. Implications of decreased serum adiponectin for type IIb hyperlipidaemia and increased cholesterol levels of very-low-density lipoprotein in type II diabetic patients. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(3): 297-302.
- 9) Yoshida H, Yanai H, Shoda T, Furutani N, Sato N, Tada N. Effects of simvastatin 20 mg/d on serum lipid profiles in Japanese hyperlipidemic patients: A prospective, open-label pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2005; 66: 613-29.
- 10) Yanai H, Yoshida H, Fujiwara H, Yoshida S, Fuda H, Hui S-P, Nagasaka H, Tada N, Chiba H. Oxidized low-density lipoprotein upregulates GM2 activator protein gene expression. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2005; 1: 90-4.
- 11) Hirowatari Y, Yoshida H, Ogura Y, Yanai H, Kurosawa H, Tada N. Characteristics of lipo-

- protein peak x eluted from a column with the eluent of high-magnesium ion concentration in lipoprotein analysis using the cation-exchange chromatography. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2005 ; 1 : 154-60.
- 12) Yanai H, Ohashi K, Otani K, Koyama T. Colonic diverticular haemorrhage is associated with atherosclerosis. *QJM* 2005 ; 98 : 915-6.
  - 13) Yanai H, Yoshida H, Ohashi K, Otani K, Sekine T, Tada N, Koyama T. A teenager with abdominal pain and soft-tissue emphysema. *CMAJ* 2006 ; 174 : 624.
  - 14) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Date M, Yashiro M, Matsumoto K, Nakamura T, Yanagihara K, Tada N, Sato J, Fujise K. Preclinical study of a tailor-made combination of NK4-expressing gene therapy and gefitinib (ZD1839, Iressatrade mark) for disseminated peritoneal scirrhous gastric cancer. *Int J Cancer* 2006 ; 118(6) : 1545-5.
  - 15) Morimoto M, Yanai H, Matsuno K. Morphologic changes in urine particles during the menstrual cycle. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1081-2.
  - 16) Misawa T, Sakurai M, Kanai H, Matsushima M, Yamazaki Y, Yanaga K. Kugel herniorrhaphy : clinical results of 124 consecutive operations. *Surg Today* 2005 ; 35 : 639-44.
  - 17) Shoda T, Ooyama N, Furutani N. Ultrasonography of the carotid and popliteal artery to predict coronary artery disease. *Jikeikai Med J* 2005 ; 52 (1) : 39-45.
  - 18) 横山宏樹 (自由が丘横山内科クリニック), 蔵光雅恵, 横田友紀, 多田純子, 上川二代, 菅野咲子, 松島雅人. 2型糖尿病におけるピオグリタゾンとアカルボースの併用による抗動脈硬化効果. *糖尿病* 2006 ; 49(3) : 197-204.
  - 19) 多田紀夫. 各種血清脂質低下薬の血清レムナントリポ蛋白濃度に及ぼす影響. 厚生労働省科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業) 平成 16 年度分担研究報告書 (主任研究者 久木山清貴) 2005 ; 29-30.
  - 20) 吉田 博. 「薬物有害反応の最新情報」: 糖尿病治療薬・高脂血症治療薬. *臨医薬* 2005 ; 21 : 918-25.
  - 21) 多田紀夫, 吉田 博, 寺本民生, 及川真一, 斎藤 康, 山田信博, 白井厚治. わが国における高 LDL コレステロール血症ならびに低 HDL コレステロール血症が有する危険因子と高脂血症治療の実態調査-Lipid Management Program (LiMAP) in Japan. 成人病と生活習慣病 2005 ; 35 : 1187-97.
  - 22) 望月正武, 川島 治, 谷口郁夫, 小野寺達之, 有野亨, 永田晶子, 関 晋吾, 谷口正幸, 岡崎史子, 永井 誠, 岩瀬さつき, 関川哲明, 多田紀夫, 武田信彬, 山田 尚, 山田順子, 河野 毅, 永野 允. 内科学における剖検の意義—東京慈恵会医科大学・旧青戸病院内科学講座における剖検五三一例の検討—. *日医新報* 2005 ; 4213 : 35-42.
  - 23) 荒瀬聡史, 阿部裕一, 宮村香代子, 日下雅文, 清水光行, 望月正武, 吉田 博. 冠動脈造影検査, 冠動脈バイパス術後に Blue Toe 症候群を呈した 1 例. *慈恵医大誌* 2005 ; 120 : 263-6.
  - 24) 大谷 圭, 酒井伸英, 柳内秀勝, 大橋一善, 小山 勉. 当部で経験した急性上腸間膜動脈 (SMA) 血栓塞栓症の 3 例. *日救急医学会関東誌* 2005 ; 26 : 124-5.
  - 25) 柳内秀勝, 千葉仁志, 森本美恵, 松野一彦. 検査血液学からみた CD36 の意義. *日検血会誌* 2005 ; 6 : 457-64.
  - 26) 萩野剛史, 西脇嘉一, 古谷伸之. 同種造血幹細胞移植後の骨髓細胞における CD10, Cd19 の発現. *慈恵医大誌* 2006 ; 121(1) : 17-26.

## II. 総 説

- 1) Suzuki H, Imanishi A, Shikata C, Nishiyama A, Takeda N. Potential of screening for cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *Trends Cell Mol Biol* 2005 ; 1 : 89-91.
- 2) 松島雅人. EBM を実践できる医師を育てる環境は進んだか 医学部教育 (私立大学). *EBM ジャーナル* 2005 ; 7(1) : 188-92.
- 3) 松島雅人. 糖尿病の薬物治療. *JIM* 2005 ; 15(12) : 1019-23.
- 4) 多田紀夫. 日常診療に用いられる薬剤の上手な使い方と服薬指導 1 ; 高脂血症治療薬. 成人病と生活習慣病 2005 ; 35(1) : 71.
- 5) 多田紀夫. 初めての日本人での高脂血症大規模比較研究—MEGA study によって明らかにされると予想される事実とは?—. *循環器科* 2005 ; 57(1) : 58-65.
- 6) 吉田 博. 脂質栄養をめぐる最近の話題 (1) 魚油などに多い n-3 系多価不飽和脂肪酸と冠動脈性心疾患. *臨栄* 2005 ; 107(1) : 14.
- 7) 吉田 博. 脂質栄養をめぐる最近の話題 (2) 魚油などの n-3 系多価不飽和脂肪酸による血清脂質低下のメカニズム. *臨栄* 2005 ; 107(2) : 142.
- 8) 古谷伸之, 多田紀夫. インフォームド コンセント「必携診療マニュアル診断から治療まで」*臨床医* 2005 ; 31(増刊) : 1241.
- 9) 柳内秀勝, 吉田 博. 脂質栄養をめぐる最近の話題 (3) 中鎖脂肪酸の肥満および高脂血症に及ぼす影響. *臨栄* 2005 ; 107(3) : 262.
- 10) 柳内秀勝, 吉田 博. 脂質栄養をめぐる最近の話題 (4) 植物ステロールの高脂血症および動脈硬化に及ぼ

す作用。臨栄 2005; 107(4): 566.

### III. 学会発表

- 1) 松島雅人, 細谷 工, 法橋 建. 総合診療部初診患者における保健医療情報利用の実態調査第 14 回日本総合診療医学会学術集会. 宇部, 3月. [総合診療医 2006; 11(1): 51]
- 2) 細谷 工, 松島雅人, 忽滑谷和孝, 法橋 建. 総合診療・プライマリケア領域におけるうつ病性障害と健康関連 QOL との関連の検討. 第 14 回日本総合診療医学会学術集会. 宇部, 3月. [総合診療医 2006; 11(1): 47]
- 3) Tada N. Effects of diacylglycerol on postprandial lipid metabolism and on subjects with insulin resistance. Scientific Forum 77. Tokyo, Nov.
- 4) 多田紀夫, 吉田 博, 寺本民生, 及川真一, 斎藤 康, 山田信博, 白井厚治, 石橋 俊, 石川俊次, 芳野 原, 平野 勉. わが国における高脂血症治療の実態調査(調査 1 高 LDL-C 血症患者と家族性高コレステロール血症患者における合併症ならびに選択薬剤の調査 - LiMAP 1 -). 第 37 回日本動脈硬化学会. 東京, 7月.
- 5) 多田紀夫, 吉田 博, 寺本民生, 及川真一, 斎藤 康, 山田信博, 白井厚治, 石橋 俊, 石川俊次, 芳野 原, 平野 勉. わが国における高脂血症治療の実態調査(調査 2 単独低 HDL-C 血症の出現率と合併症の調査 - LiMAP 2 -). 第 37 回日本動脈硬化学会. 東京, 7月.
- 6) 多田紀夫, 吉田 博, 寺本民生, 及川真一, 斎藤 康, 山田信博, 白井厚治, 石橋 俊, 石川俊次, 芳野 原, 平野 勉. わが国における高脂血症治療の実態調査(調査 3 スタチンによる動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版患者カテゴリー別の脂質管理目標値達成率の調査 - LiMAP 3 -). 第 37 回日本動脈硬化学会. 東京, 7月.
- 7) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの食事療法(高脂血症治療の観点から) 第 3 回日本臨床栄養協会・日本栄養学会合同大会. 横浜, 11月.
- 8) 多田紀夫. (ランチョンセミナー) メタボリックシンドロームへのアプローチインスリン抵抗性へのジアシルグリセロールの効用一. 第 3 回日本臨床栄養協会・日本栄養学会合同大会. 横浜, 11月.
- 9) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの脂質栄養管理. 日本栄養・食糧学会関東支部第 9 回脂質栄養シンポジウム. 東京, 1月.
- 10) 多田紀夫. (ランチョンセミナー) 食事性因子と動脈硬化: 特定保険食品など. 第 6 回動脈硬化教育フォーラム. 仙台, 2月.
- 11) 吉田 博, 多田紀夫. (シンポジウム 3 「脂質代謝異常症—その臨床的アプローチ」) 食後高脂血症の臨床的アプローチ. 第 37 回日本動脈硬化学会. 東京, 7月.
- 12) 吉田 博, 須藤美智子, 石川俊次, 廣渡祐史, 小倉 豊, 黒澤秀夫, 柳内秀勝, 佐藤能理子, 多田紀夫. 運動療法による血清脂質改善効果の評価における VLDL コレステロール測定の意義. 第 37 回日本動脈硬化学会. 東京, 7月.
- 13) 吉田 博, 柳内秀勝, 並木禎尚, 佐藤能理子, 多田紀夫. エダラボンは LDL 酸化変性を抑制するとともに血管内皮細胞 NO 合成酵素の発現を増強する. 第 37 回日本動脈硬化学会. 東京, 7月.
- 14) 吉田 博, 黒澤秀夫, 堂満憲一, 中嶋孝之, 小倉 豊, 廣渡祐史, 柳内秀勝, 多田紀夫, 小林正之. HDL および LDL コレステロール測定における HPLC 法と直接法の比較検討. 第 52 回日本臨床検査医学会. 福岡, 11月.
- 15) 吉田 博. 薬物治療ワークショップ: メタボリックシンドロームの薬物治療. 第 26 回日本臨床薬理学会. 大分, 12月.
- 16) Yoshida H, Yanai H, Tada N. Comparison between HPLC method and homogenous assay with regard to the accuracy of lipoprotein cholesterol measurement. The 70th Japan Circulation Society Annual Meeting. Nagoya, Mar.
- 17) 柳内秀勝, 松野一彦. (シンポジウム) 検査血液学から見た動脈硬化 検査血液学からみた CD36 の意義. 第 6 回日本検査血液学会学術集会. 長崎, 7月.
- 18) 古谷伸之, 石橋由朗. CD-ROM 教材を使用したチューター不在型チュートリアル (Tutor-less tutorial) の試み. 第 37 回医学教育学会. 東京, 7月.
- 19) 古谷伸之, 吉田 博, 多田紀夫. 全身評価のためのスクリーニング診察法の提案. 第 20 回日本家庭医療学会. 京都, 5月.
- 20) 古谷伸之. (シンポジウム) POS のポリシーと電子カルテ. 第 27 回日本 POS 医療学会. 札幌, 6月.

### IV. 著 書

- 1) 吉田 博, 多田紀夫. B. 医学一般: 3. 原因と病態: (3) 代謝障害. 安田幸雄, 松田重三編. CBT こあかり 1: CBT こあかりオリエンテーション. 東京: 医学評論社, 2005. p. 110-2.
- 2) Takeda N. Mitochondrial DNA in cardiomyopathies. In: Berdianer CD. Mitochondria in health and disease. Boca Raton: CRC Press, 2005. p. 363-75.
- 3) 松島雅人. 研究と EBM, EBN. 栗原敏監修. 医療入門: よりよいコラポレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 129-31.
- 4) 多田紀夫. 食生活を見直す. 山下静也総監修. 別冊 NHK きょうの健康: 油断大敵! 内臓脂肪 動脈硬化予防のガイドブック. 東京: 日本放送出版協会,

2005. p. 76-83.

- 5) 古谷伸之. 3. 身体診察. 畑尾正彦編. 臨床研修指導医のためのポケットマニュアル 2005. 東京: 羊土社, 2005. p. 102-27.

## V. その他

- 1) 多田紀夫. 自然への回帰—生活習慣の改善. 生活習慣の改善をどのように評価するか. 循環 plus 2005; 5(7): 10-2.
- 2) 多田紀夫. 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準. DITN 2005; 327: 8.
- 3) 寺本民生, 多田紀夫, 山田信博. (座談会)高脂血症治療の現状と展望. 今月の治療 2005; 13(6-7): 565-87.
- 4) 齋藤 康, 多田紀夫, 寺本民生. (座談会)メタボリックシンドローム診療の見識. 動脈硬化予防 2006; 4(3): 64-74.
- 5) 古谷伸之. 技術があっただけでは. 田邊政裕編. 診療と手技がみえる vol.1. 東京: MEDIC MEDIA, 2005. p. 291.

## 精神医学講座

教授: 中山 和彦	精神薬理学, てんかん学
教授: 笠原 洋勇	老年精神医学, 総合病院精神医学, 心身医学
助教授: 伊藤 洋	精神生理学, 睡眠学
助教授: 中村 敬	精神病理学, 森田療法
助教授: 宮田 久嗣	精神薬理学, 薬物依存
講師: 須江 洋成 (兼任)	臨床脳波学, てんかん学
講師: 忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師: 山寺 亘	精神生理学, 睡眠学
講師: 小曾根基裕	精神生理学, 睡眠学
講師: 小野 和哉	精神病理学, 児童精神医学

## 研究概要

### I. 精神病理・精神療法研究会

精神病理学および精神療法学の最新のテーマについて研究を行っている。鑑別不能型精神分裂病と境界性人格障害 (BPD) の症候の相違に関する研究を行い、二つの障害の間に共通する基盤となる人格構造の変化があることが推定された。BPD の治療に関しては、入院治療ガイドラインを作成し、また、弁証法的行動療法の翻訳を行った。国際比較研究として、日本と中国の間の神経症性障害の症候の比較研究を行い、中国において伝統的考え方によって精神障害の診断が影響を受けていることが示された。

### II. 児童精神医学研究会

児童思春期における軽度の発達障害や行動障害の治療に関する研究を行っている。本年度は、境界児童の症例に関する症候学的研究を行い、この病態が思春期以後の精神構造の基盤に大きな影響をおよぼしていることが推察された。

### III. 森田療法研究会

2004 年度から厚生労働科学研究費補助金を受け、「精神療法の実施方法と有効性に関する研究」の一環として社会不安障害の森田療法の有効性に関する研究を継続している。2005 年度は入院森田療法を実施した社会不安障害 10 例について効果を検討したところ、社会適応レベルや自己受容性について有意な改善が認められた。また中村らは、社会不安障害に対する外来での森田療法の標準化を進めている。その他、樋之口は慢性抑うつ患者の性格学的研究を、矢野はパニック障害と全般性不安障害の関係について

性格学および共存障害の観点からの研究を、鹿島は入院森田療法により改善した患者の退院後フォローアップ調査を質的研究方法に基づいて実施した。

#### IV. 薬理生化学研究会

基礎、臨床の両分野から薬理生化学的研究を行った。基礎研究では、1) 脳内透析法による非定型抗精神病薬や新規抗うつ薬の脳内作用機序に関する研究、2) 薬物依存の形成、維持、再発における学習・記憶系脳内神経回路の関与に関する研究を行った。臨床研究では、1) ニコチン依存の摂取欲求と病態に関する研究、2) Positron computed tomography (PET) を用いた強迫性障害の脳内受容体に関する研究、3) 双極性障害の合理的な薬物療法に関する研究、4) せん妄の薬物療法に関する研究を行った。

薬理生化学研究会では、精神疾患の脳内神経学的機序解明を中心とした基礎研究と、症候学、臨床精神薬理学などの臨床研究の統合を試み、疾患の機序解明や治療にとどまらず、患者の日常生活機能の向上をめざした治療法の開発を目標としている。

#### V. 精神生理学研究会

時差症候群に関するフィールド実験、ベンゾジアゼピン (BZ) 受容体選択性の差異による BZ 系・非 BZ 系睡眠薬の副作用特性に関する研究、閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬や経鼻的持続陽圧呼吸の治療効果に関する研究、精神生理性不眠症に対する外来森田療法および認知行動療法の治療効果に関する研究、Cyclic Alternating pattern (CAP) を指標とした、ビタミン B12 静脈内投与による夜間睡眠内容に与える影響、慢性精神分裂病生活療法導入例に関する精神生理・時間生物学的研究、アミノ酸 (グリシン) の夜間睡眠および起床時の気分に与える影響などの研究を行った。

#### VI. 老年精神医学研究会

1998 年度に新潟県糸川市で実施した高齢者の認知症性疾患の疫学調査で認知症あるいはその疑いと判断された対象への 2004 年度の追跡調査結果を解析したところ、脳血管性認知症では日常生活能力の低下により社会資源が利用しやすいが、アルツハイマー型認知症では身体的問題が少ないために社会資源が利用しにくいという実態がみえた。2000 年度から継続している中国の遼寧省との共同研究においても同様の方法で疫学調査を行っており、結果を比

較検討している。また、愛媛大学医学部との共同研究で前頭側頭型認知症の食行動異常についてのデータを集積している。フランスの国立保健医学研究所においても「老年期精神疾患と睡眠障害に関する疫学研究」を開始した。

#### VII. 総合病院精神医学研究会

本研究班は、身体医学の診断、治療の過程で観察される精神医学的・心理学的諸問題を多面的に研究することにより、総合病院における精神科の意義を明らかにすることを目的としている。まず、末期患者に対する終末期医療 (緩和ケア) の分野においては、数年来継続している癌センター東病院との共同研究において、がん患者、その家族、および遺族の心理的課題に関する研究を進めている。また、当大学における緩和ケアチームにも参加し、臨床的実践を積み重ねている。一方、外来通院中のうつ病患者への心理教育のプログラムは、改訂版を使用した新たな成果が積み重ねられている。プログラムの参加希望患者数は年々増加しており、うつ病への認知行動療法の実践が当大学で定着しつつある。今後さらに研究を進め、対象患者をうつ病以外にも広げていく方針である。

#### VIII. 臨床脳波学研究会

古典的脳波の再考を引き続き行ってきたが、2005 年度は 6 Hz 棘徐波複合の臨床特徴について報告がなされた。この他にてんかんの前駆症状についての報告、およびてんかん例にみられた引きこもりの特徴についてそれぞれ検討がなされた。さらに症例ではパニック障害として治療をされていた側頭葉てんかん例についての報告を行った。以前からの重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床症状との相関は引き続き検討しているが、2005 年度は固執に選択的セロトニン再取り込み阻害薬が有効であった知的障害例を報告した。

#### IX. 臨床心理学研究会

2005 年度も心理療法の技法の向上を図るために、症例検討とディスカッションを継続して行った。また精神分析的な精神療法、森田療法、カウンセリングの技法についても学習を深めた。さらに、心理テストについては、発達障害・人格障害を中心に研究をすすめた。関連病院や学外にも広く参加を呼びかけている慈恵心理臨床の集いでは、東京国際大学・中村留貴子教授をスーパーバイザーに招き、解離性症状を主訴とした女性の事例を報告して、その治療経過

について討論したが、今回も多く参加者を得た。このような臨床・研究活動のみならず、心理研修生を積極的に受け入れ、心理学的教育に積極的に取り組んだ。

#### 「点検・評価」

2005年度から研究会に児童精神医学研究会が新たに加わり、研究会の構成は9部門となった。基礎的研究(薬理生化学、精神生理など)から臨床研究(精神療法、リエゾン、臨床脳波、認知症の疫学研究、臨床心理など)まで幅広い方法論を持つことが当教室の特色であったが、これに加えて、児童期から老年期まで疾患の対象範囲も全領域となったことは、医学科における研究・教育活動として心強い。従来通り、それぞれの研究会が積極的に研究費を獲得して研究活動を行い、活発な学会発表がなされている。この点では、特に、患者を全人格的に診ることが重要な精神医学においては、望ましい研究体勢にあるといえる。しかし、原著論文、特に、学術的に権威のある国際誌などへの投稿は多いとはいえ、今後、より厳密な研究計画に基づいた独創的な研究が求められる。さらに、各研究部門での独立した研究テーマにとどまらず、教室全体として大きな研究目標を設け、基礎と臨床のジョイントした研究を計画する必要があると感じている。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Koga M, Nakayama K. Body weight gain induced by a newer antipsychotic agent reversed as negative symptoms improved. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 75-6.
- 2) Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1254-69.
- 3) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H. Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(2): 74-80.
- 4) Kasahara H, Tsumura M, Kada H, Hashizume T, Ito T, Ochiai Y, Hiruma Y, Furukawa H, Nakanishi T. Perspectives on phantom boarder symptom. *PSYCHOGERIATRICS* 2005; 5(3): 103-7.
- 5) Nakayama K. Menstruation-related syndrome: Clinical relations and treatment. *JMAJ* 2005; 48(8): 417-21.

- 6) 中山和彦. 非定型精神病の臨床. *最新精神医* 2005; 11(12): 117-7.
- 7) 中村 敬. 長期休業者への精神医学的な理解と戦略—神経症の視点から. *産業精保健* 2005; 13: 221-6.
- 8) 笠原洋勇, 伊藤達彦, 青木公儀, 津村麻紀. 認知症の長期ケアにおける進歩・終末期ケアと死後における家族への介入. *老年精医誌* 2005; 16(10): 1155-61.
- 9) 山寺 亘, 青木 亮, 佐藤 幹, 林田健一, 大淵敬太, 小曾根基裕, 伊藤 洋, 中山和彦, 木下 陽, 望月太一, 森脇宏人, 千葉伸太郎, 千葉幸子. 本学附属病院睡眠検査病床の現状—2004年の概括—. *慈大呼吸器疾患会誌* 2005; 17(2): 21-6.
- 10) 山寺 亘, 佐藤 幹, 小曾根基裕, 中村 敬, 伊藤洋, 中山和彦. 外来森田療法の精神生理性不眠症に対する有効性に関する精神生理学的検討. *精神誌* 2005; 107(4): 341-51.
- 11) 小野和哉. 高齢者の自己愛性人格障害. *老年精医誌* 2005; 16(5): 560-6.
- 12) 石黒大輔. 解離性同一性障害の重症例. *精神* 2005; 6(4): 410-4.
- 13) 久保田幹子. 医療機関における森田療法. *日森田療法会誌* 2005; 16(1): 41-6.
- 14) 三宮正久, 須江洋成, 高橋千佳子, 伊藤達彦, 笠原洋勇, 中山和彦. 6 Hz 棘徐波複合の臨床的特徴の再考—Hughesの論文との比較を含めて—. *臨脳波* 2005; 47(10): 633-7.
- 15) 樋之口潤一郎, 高橋千佳子, 中村 敬, 須江洋成, 中山和彦. パニック発作を主訴に受診した症候性局在関連性てんかんの1症例. *精神医* 2006; 48(1): 99-101.
- 16) 加田博秀, 津村麻紀, 笠原洋勇. アルツハイマー型痴呆のリスクファクター・アルツハイマー型痴呆とうつ病. *老年精医誌* 2005; 16(4): 439-42.
- 17) 中村晃士, 中山和彦. 摂食障害の薬物療法と注意点. *精神科治療* 2005; 20(7): 703-9.
- 18) 森 美加, 高橋道子, 牛島定信, 中山和彦. 性同一性障害における性役割志向. *臨精医* 2005; 34: 951-97.
- 19) 川上正憲, 増茂尚志, 中村 敬, 中山和彦. 栃木県精神保健福祉センターにおける「森田療法」の展開. *日森田療法会誌* 2005; 16: 175-83.
- 20) 小幡こず恵, 山寺 亘, 佐藤 幹, 石黒大輔, 古賀聖名子, 額原禎人, 小曾根基裕, 中山和彦. 塩酸ペロスピロンへの切り替えにより改善が得られた慢性統合失調症の特徴. *最新精神医* 2005; 10(5): 505-11.
- 21) 青木 亮, 山寺 亘, 佐藤 幹, 林田健一, 小曾根基裕, 須江洋成, 伊藤 洋, 中山和彦. 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群における日中の簡易睡眠ポリグラフ検査の意義—終夜睡眠ポリグラフ検査との比較—. *慈大呼吸器疾患会誌* 2005; 17(2): 27-30.
- 22) 遠藤裕介, 谷井一夫, 額原禎人, 和久津里行, 忽滑



谷和孝, 宮田久嗣, 中山和彦. AIDS 寛解下で幻覚妄想状態を呈した1例. 精神医 2005; 47(6): 663-9.

## II. 総 説

- 1) 橋爪敏彦, 笠原洋勇. 痴呆診療の実際: MCI に薬物的に介入するべきか, 非薬物的に介入するべきか 薬物的に介入するべきかとの立場から. *Cognition Dementia* 2005; 4(2): 146-9.
- 2) 中山和彦. 非定型精神病. *産業精保健* 2005; 13(3): 156-7.
- 3) 宮田久嗣, 中山和彦. Aripiprazole の適応拡大の可能性. *臨精薬理* 2006; 9(2): 237-44.
- 4) 宮田久嗣, 中山和彦. 新しい抗精神病薬の臨床. *医と薬学* 2005; 54(6): 777-85.
- 5) 忽滑谷和孝, 真鍋貴子. 双極性障害 双極性概念の拡大と治療法の発展. 双極性障害の病相予防のための社会心理的介入. *精神科治療* 2005; 20(12): 1255-61.
- 6) 小曾根基裕, 佐藤 幹, 中山和彦. 過眠症. *臨と研* 2005; 82(5): 775-80.
- 7) 小野和哉. Dialectical Behavior Therapy(弁証法的行動療法). *精神療法* 2005; 31(3): 300-7.
- 8) 古賀聖名子, 中山和彦. SSRIs の用量反応性. *臨精薬理* 2006; 9: 577-86.
- 9) 中村紫織, 中山和彦, 田嶋尚子. 合併症のある例の高齢者糖尿病の管理 2) うつ病のある例. *Geriatr Med* 2006; 44(3): 341-4.
- 10) 落合結介, 笠原洋勇. 高齢者の人格障害の薬物療法. *老年精医誌* 2005; 16(5): 567-71.

## III. 学会発表

- 1) 笠原洋勇. (シンポジウム) うつ病から痴呆に発展する症例をどう考えるか. 第20回日本老年精神医学会. 東京, 7月.
- 2) 中村 敬. (シンポジウム) 対人恐怖症/社会不安障害の森田療法. 第101回日本精神神経学会総会. さいたま, 5月.
- 3) Miyata H, Yanagita T. Involvement of environmental stimuli in NCT-induced CPP and its neural mechanisms. 67th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. Orlando, June.
- 4) 松永直樹, 門倉真人, 沼田美和子, 土方康義, 牧信子, 大川康彦, 大越裕文, 宮崎 寛, 野口淑子, 加地正伸. 運航乗務員における睡眠時無呼吸症候群の管理. 第78回日本産業衛生学会. 東京, 4月.
- 5) 小曾根基裕, 伊藤 洋, 高橋敏治, 松永直樹, 山寺 亘, 大淵敬太, 林田健一, 慎 光秀, 佐藤 幹, 青木公義, 小幡こずえ, 原田大輔, 佐野英孝, 佐々木三男, 中

山和彦. 時差5時間地域(ハワイ)への東方飛行における zolpidem 投与による時差症候群に与える影響. 第30回日本睡眠学会. 宇都宮, 6月.

- 6) 久保田幹子. (シンポジウム) 外来森田療法—臨床心理の立場から—. 第23回日本森田療法学会. 京都, 11月.
- 7) 樋之口潤一郎, 谷井一夫, 矢野勝治, 鹿島直之, 塩路理恵子, 館野 歩, 久保田幹子, 中村 敬. 慢性うつ状態を呈する外来患者の性格傾向に関する研究(第一報). 第23回日本森田療法学会. 京都, 11月.
- 8) 鹿島直之, 久保田幹子, 中村 敬, 中山和彦. 入院森田療法で改善した不安障害の長期予後についての質的研究. 第23回日本森田療法学会. 京都, 11月.
- 9) 真鍋貴子. 認知行動療法を用いたうつ病再発予防プログラムの効果について. 第18回総合病院精神医学会. 松江, 11月.
- 10) 中村晃士, 穎原禎人, 石黒大輔, 小野和哉, 森 美加, 黄 菊坤, 中山和彦. 職場不適応にて明らかとなった成人発達障害症例. 第101回日本精神神経学会. 埼玉, 5月.
- 11) Hayashida K, Chiba S, Yagi T, Itoh H, Yamadera W, Ozone M, Sato M, Nakayama K, Sasaki M, Inoue Y. The psychological factors associated with subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. 19th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. Denver, June.
- 12) Sato M, Yamadera W, Itoh H, Ozone M, Ohbuchi K, Hayashida K, Shin M, Nakayama K, Sasaki M. The clinical efficacy of cognitive behavior therapy for psychophysiological insomnia outpatients. 19th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. Denver, June.
- 13) Morita M, Nakayama K, Nakajo R, Kusaka A, Miyata H. Is Mirtazapine in combination with perospirone efficacious in drug resistant depression?—Assessment in vivo microdialysis (MD)—. 18th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology. Amsterdam, Oct.
- 14) 青木公義, 伊藤 洋, 小曾根基裕, 大淵敬太, 林田健一, 慎 光秀, 佐藤 幹, 小幡こずえ, 原田大輔, 秋山恵一, 八木朝子, 山寺 亘, 佐々木三男, 中山和彦. ビタミン B12 静脈内投与が CAP (cyclic alternating pattern) 指標とした夜間睡眠内容に与える影響. 日本睡眠学会第30回定期学術集会. 宇都宮, 7月.
- 15) 小高文聰. 治療不耐性うつ病に対し, 抗うつ薬と Olanzapine の併用が有効であった2症例. 東京精神医学会. 東京, 11月.
- 16) 落合結介, 昼間洋平, 笠原洋勇, 中山和彦. 低用量

の olanzapine が奏功した統合失調症の 2 症例。第 15 回日本臨床精神神経薬理学会。東京、10 月。

- 17) 平久菜奈子, 矢野勝治, 鹿島直之, 樋之口潤一郎, 塩路理恵子, 館野 歩, 久保田幹子, 中村 敬. 嘔吐恐怖症例の臨床的特徴の検討。第 105 回日本心身医学会関東地方会。東京、12 月。
- 18) 阿部麟太郎, 宮田久嗣, 小林伸行, 三宮正久, 中山和彦. 非定型抗精神病薬の処方対象疾患と有効性に関する研究 A study on new indications and efficacy of atypical antipsychotic drugs. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会。東京、10 月。

#### IV. 著 書

- 1) 西村 浩. うつ病治療にベンゾジアゼピン併用の意義は? 保坂 隆. 精神科: 専門医にきく最新の臨床。東京: 中外医学社, 2005. p. 61-3.
- 2) 井出 恵. 外来森田療法 IX (思春期青年期例)。北西憲二, 中村 敬. 心理療法プリマーズ: 森田療法。京都: ミネルヴァ書房, 2005. p. 321-33.
- 33) 原田大輔, 伊藤 洋. 睡眠障害 2 診断と鑑別: 睡眠時随伴症の診断のポイント。上島国利. 精神科臨床ニューアプローチ 8: 睡眠障害・物質関連障害。東京: メヂカルビュー社, 2006. p. 31-7.

#### V. その他

- 1) 宮田久嗣, 古賀聖名子. 薬物依存の形成・維持・再発の脳内神経学的機序と新規治療の開発に関する研究。平成 17 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究実績報告書。2006.
- 2) 中村紫織. 平成 16 年度高齢者こころとからだの健康調査報告書。2006.

## 小 児 科 学 講 座

教授: 衛藤 義勝	先天代謝異常, 小児内分泌学
教授: 久保 政勝	小児感染免疫学
教授: 星 順隆 (輸血部へ出向)	小児血液腫瘍学, 輸血学
教授: 伊藤 文之	先天代謝異常, 小児内分泌学
教授: 白井 信男	小児腎臓病学
助教授: 藤沢 康司	小児血液腫瘍学
助教授: 大橋 十也 (DNA 研に出向)	先天代謝異常
助教授: 井田 博幸	先天代謝異常
講師: 玉置 尚司	小児感染免疫学
講師: 和田 靖之	小児感染免疫学
講師: 勝沼 俊雄	小児アレルギー学
講師: 浦島 充佳 (臨床研究開発室へ出向)	小児腫瘍学, 臨床疫学
講師: 宮田 市郎	小児内分泌学
講師: 林 良寛	新生児学
講師: 津田 隆	先天代謝異常
講師: 柳澤 隆昭	小児腫瘍学
講師: 加藤 陽子	小児血液病学・腫瘍学
講師: 小林 尚明	小児血液病学
講師: 斎藤 義弘	小児感染免疫学

## 研 究 概 要

### I. 代謝研究班

先天代謝異常症領域の業績としては以下の業績を挙げた。診断についてはファブリ病の慢性腎不全患者におけるハイリスクスクリーニングを行い、患者を同定することができた。また、尿中 GL3 を指標にしてタンデムマスを用いてファブリ病のマスキングが可能であることを示した。内分泌領域では腎性尿崩症患者において新たな遺伝子変異を同定した。消化器領域ではヘリコバクター感染症の日本の小児での感染率を明らかにした。治療についてはファブリ病およびムコ多糖症に対する酵素補充療法の有効性を明らかにした。遺伝子治療においては腎疾患およびクラッペ病における臨床的応用が可能なる事を動物モデルレベルで示した。消化器領域ではヘリコバクター感染症に対する抗生物質療法の有効性を検証した。

### II. 神経研究班

小児後天性脳損傷の 31 例にリハビリテーション

を施行し、復学に向けての支援を行い、後遺症の内容、機能的自立度、発症から入院までの日数、入院日数、院内学級の利用状況、復学支援の内容、退院後の状況を調査した。2002年から導入したクルニカルパス(パス)による変化を検討した。その結果、パス導入後は復学支援が系統的に行われるようになり、入院期間の短縮と復学へのスムーズな移行が得られ、より順調な学校生活が行われていた。このほか、Human herpesvirus 6 (HHV-6) 脳症の早期診断を目的に画像所見を検討した。その結果 MRI の DWI, ならびに脳血流 SPECT 所見で前頭部優位の異常を認め、前頭葉優位性障害は HHV-6 脳症の特徴と考えられた。

### III. アレルギー班

小児アレルギー疾患の病態を解明し、新たな治療戦略に役立てる、という基本理念を持って日々研究を進めている。

喘息に関し 2005 年度は、病態面の臨床研究を推進してきた。年長児において呼気中ロイコトリエンレベルは喘息重症度と相関することを *Chest* 誌に報告した。この他 6 歳以下の喘息児における呼気中気道炎症マーカーに関しても報告目前の段階に達した。この他、上気道ウィルス感染と喘息との関連に関する研究、吸入ステロイド短期使用の気道過敏性改善効果、蛍光マイクロビーズアレイシステムを用いた喘息児呼気凝集液の解析等についても進めている。

アトピー性皮膚炎の病態に関しては、アトピー性皮膚炎児を持つ家族の QOL 研究を皮膚科との共同研究で進めている。

食物抗原性の変化により、摂取可能とする取り組みも行っている。

### IV. 循環研究班

小児科循環器研究班では、1) 出生前を含む先天性心疾患の診断、治療、術後長期管理に関する研究、2) multi-detector row CT scan による先天性心疾患の画像診断の研究、3) 心疾患乳幼児に対する呼気ガス分析を用いた呼吸循環動態の評価、4) 川崎病急性期の治療法の研究、5) 先天性心疾患児における呼吸機能の評価、6) 学校心臓検診で発見される不整脈の管理、予後についての研究、7) 川崎病の疫学、8) 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究、9) マグネシウムによる小児期の不整脈に対する治療の研究、10) 先天性心疾患における分子生物学、11) 小児期心疾患における一酸化窒素の

動態、12) 小児期心疾患における ANP, BNP 分泌動態、等のテーマを設定し、研究・診療に従事している。現在、1 名が Stanford 大学に留学し肺血管とアドリアマイシン心筋毒性について研究中である。

### V. 血液研究班

特発性血小板減少性紫斑病(以下 ITP) の病態研究では、その策定に参画して完成させた日本小児血液学会小児 ITP 診断・治療ガイドラインの妥当性と安全性に対する評価を行い、overtreatment の明らかな減少を確認した。また、わが国の H. Pylori 感染に関連した小児 ITP はまれで、海外の一部地域とは大きく異なることを証明した。小児悪性腫瘍に関する基礎的・臨床的検討では以下の業績を得た、緩和医療分野では本邦への小児緩和医療の導入を最終目標に、National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) の Pediatric Palliative Care Issues を修了し、医療スタッフ側からみた小児悪性腫瘍患児に対する終末期医療ならびに緩和医療の現状と問題点を抽出した。悪性腫瘍の基礎と臨床では、複雑染色体異常を伴う乳児白血病の原因遺伝子 *MLL* のパートナー遺伝子として *MYOIF* を同定した。また、adult oncology 分野でも業績を挙げ、肺がん細胞の持つ *EGFR* 遺伝子変異が EGFR 阻害剤の感受性に関与していることを *in vitro* の実験系で証明し、*EGFR* 遺伝子変異を持つ患者の 75% をカバーする変異型の薬剤感受性を検討した。

### VI. 感染研究班

感染免疫研究班は、疫学的な調査を基板として、臨床で現在何が重要であるかという観点で研究を選択している。主な内容は、(1) 免疫ならびに免疫不全症の研究、(2) 細菌・ウイルスなどの感染症の研究、(3) 膠原病の研究である。免疫不全症の研究は、特に慢性肉芽腫症 (CGD) において骨髄移植などの数々の臨床治験を生かし、現在は CGD の遺伝子治療の導入を目標に研究している。retrovirus vector を用いて CD34 陽性細胞に CXCR4 遺伝子を過剰発現させ、CXCR4 の作用についての検討などを行い、また短時間でできる精度の高い CGD の診断法についても検討している。感染症の研究では、当科で経験した細菌性髄膜炎や敗血症などの臨床統計を行い、その豊富なデータを基にした臨床研究に役立てており、DNA ワクチンについても着手している。膠原病についても同様で、種々の治療に対する個々の症例における疾患活動性を示す検査の評価なども行っている。

## 「点検・評価」

代謝研究班では、主な研究領域である先天性代謝異常症、内分泌、消化器疾患の診断、治療においてそれぞれ原著論文が作成されたことは意義深いと考えられる。今後もこれら領域で論文に値するような研究を推進・維持していくことが重要と考えられる。神経研究班では小児のリハビリテーションおよび急性脳炎に関して臨牀的観点から広く検討し、関連各学会で多数の発表を行い論文にできた。これに対し他分野での業績は極めて乏しく、今後の一層の努力が望まれる。アレルギー班では、現在、日本小児アレルギー学会誌、Journal of Pediatrics 誌、Pediatric Allergy & Immunology 誌に向けて投稿準備中であり、研究・業績は着々と進んでいると評価する。循環研究班では日常臨床に追われることが多く、研究がなかなか進まないのが現状である。そうしたなかでも学会発表は積極的に取り組むことができている。論文にすることが大切である。血液研究班では、ITP に関する研究では全国主要施設に対する調査を継続中である。小児緩和医療では、患児家族の心情的障壁、緩和医療の背景となる倫理・法律などの整備など課題も非常に大きい。悪性腫瘍では *MLL* のパートナー遺伝子として *MYO1F* を同定した事は大きな成果と言えよう。また、肺がんでは多様な *EGFR* 遺伝子変異が報告されており、その個々の変異についての感受性を検討したことは臨牀的にも意義深い。

感染研究班では、特に臨床研究を中心に本年度も積極的に学会活動に参加できたと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, Yoshinari S, Minamitani M, Eto Y. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr* 2006; 148: 485-8.
- 2) Kagaya S, Hashida R, Ohkura N, Tsukada T, Sugita Y, Terakawa M, Tsujimoto G, Katsunuma T, Akasawa A, Matsumoto K, Saito H. NR4A orphan nuclear receptor family in peripheral blood eosinophils from patients with atopic dermatitis and apoptotic eosinophils in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 35-44.
- 3) Taki T, Akiyama M, Saito S, Ono R, Kanda-Akano Y, Taniwaki M, Kato Y, Yuza Y, Eto Y,

Hayashi Y. *MYO1F*, unconventional myosin type 1F, gene is fused to *MLL* in infant acute monocytic leukemia with a complex translocation involving chromosomes 7, 11, 19 and 22. *Oncogene* 2005; 24: 5191-7.

- 4) Akiyama M, Yanagisawa T, Yuza Y, Yokoi K, Fujisawa K, Kobayashi S, Eto Y. Severe aplastic anemia complicating Sjogren's syndrome in a 2-year-old girl. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 700-2.
- 5) Akiyama M, Yanagisawa T, Yuza Y, Yokoi K, Ariga M, Fujisawa K, Hoshi Y, Eto Y. Successful treatment of Diamond-Blackfan anemia with metoclopramide. *Am J Hematol* 2005; 78: 295-8.
- 6) Kawai T, Choi U, Whiting-Theobald NL, Linton GF, Brenner S, Sechler JM, Murphy PM, Malech HL. Enhanced function with decreased internalization of carboxy-terminus truncated CXCR4 responsible for WHIM syndrome. *Exp Hematol* 2005; 33: 460-8.
- 7) Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, Araki E, Itoh K, Matsushita K, Hara M, Kuwahara K, Nakano T, Yasumoto N, Nonoguchi H, Tomita K. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 64: 281-7.
- 8) Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Mills K, Winchester B, Keutzer J. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 196-202.
- 9) Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 575-83.
- 10) Meng XL, Shen JS, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. *GALK* transduction leads to morphological improvement of the twitcher oligodendrocytes in vivo. *Mol Genet Metab* 2005; 84: 332-43.
- 11) Yokoo T, Ohashi T, Shen JS, Sakurai K, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Takahashi M, Terada Y, Eto Y, Kawamura T, Osumi N, Hosoya T. Human mesenchymal stem cells in rodent whole-embryo

- culture are reprogrammed to contribute to kidney tissue. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 3296-302.
- 12) Tajima A, Miyata I, Katayama A, Toyoda S. A novel mutation of the arginine vasopressin receptor 2 gene in a patient with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Clin Pediatr Endocrinol 2005; 14: 27-33.
- 13) Thomas RK, Greulich H, Yuza Y, Lee JC, Tengs T, Feng W, Chen TH, Nickerson E, Simons J, Egholm M, Rothberg JM, Sellers WR, Meyerson ML. Detection of oncogenic mutations in the EGFR gene in lung adenocarcinoma with differential sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2005; 70: 73-81.
- 14) Kobayashi S, Ji H, Yuza Y, Meyerson M, Wong KK, Tenen DG, Halmos B. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor. Cancer Res 2005; 65: 7096-101.
- 15) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Isobe T, Eto Y. Successful use of magnesium sulfate for Torsades de Pointes in children with Long QT syndrome. Pediatr Int 2006; 48: 112-7.
- 16) 小川 潔, 中澤 誠, 佐地 勉, 横澤正人, 小山耕太郎, 青墳裕之, 石澤 瞭, 康井制洋, 里見元義, 松島正氣, 越後茂之, 中島 徹, 佐野俊二, 石川司朗, 門間和夫. 動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランディン E1・ $\alpha$ -CD の有用性に関する調査. 日小児会誌 2005; 109: 990-8.
- 17) 星野健司, 小川 潔, 衛藤義勝. 純型肺動脈閉鎖に対するカテーテル治療戦略-Definitive repair の予知因子とそれに基づくガイドワイヤーの保持方法-. 日小児会誌 2005; 109: 644-9.
- 18) 藤原優子, 衛藤義勝, 大橋十也. Fabry 病の心血管病変に対する酵素補充療法の評価. 神経内科 2005; 62: 49-55.
- 19) Shirahata A, Ishii E, Eguchi H, Okawa H, Ohta S, Kaneko T, Konishi S, Sako M, Sekine I, Takahashi Y, Masashi T, Tsuchiya S, Fujisawa K, Bessho F, Horikoshi Y, Mimaya J, Akatsuka J, Miyazaki S. Consensus guideline for diagnosis and treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 2006; 83: 29-38.
- 20) Kato Y, Takano Y, Kobayashi M, Ito F, Hara T, Yanagisawa T, Hoshi Y, Eto Y. Retinochoroidal infarction during the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int 2006; 48(5): 495-7.
- 21) Yuza Y, Yokoi K, Sakurai K, Ariga M, Yanagisawa T, Ohashi T, Hoshi Y, Eto Y. Allogenic bone marrow transplantation for late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Pediatr Int 2005; 47: 681-3.
- 22) 栗原まな, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 小児後天性脳損傷-クリニカルパスの導入に基づく復学支援-. リハ医 2005; 42: 131-7.
- 23) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 急性脳症罹患児における脳血流 single photon emission computed tomography-罹患後1年以上経過した例での検討-. 脳と発達 2005; 37: 289-2.
- 24) 栗原まな. てんかん発作とてんかんの診断大要案: 軸5の活用に向けて. てんかん研 2006; 24: 18-25.
- 25) 浜野晋一郎, 杉山延喜, 田中 学, 山下進太郎, 吉成聡, 南谷幹之, 早川美佳, 菊池健二郎, 衛藤義勝. 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性. 脳と発達 2005; 37: 395-9.
- 26) 吉成 聡, 浜野晋一郎, 伊東 建, 衛藤義勝. Human herpes virus 6 脳症の MRI 拡散強調画像. 脳と発達 2005; 37: 374-9.
- 27) 菊池健二郎, 福永真之介, 大庭千明, 城所博之, 長澤真由美, 間崎亮介, 清水正樹, 鬼本博文, 大野 勉, 岸本宏志. 腸管カンジダ感染症による限局性回腸穿孔を発症した超低出生体重児の1例. 埼玉小児医療センター医誌 2005; 22(2): 107-10.
- 28) 古庄巻史, 西間三馨, 古川 漸, 近藤直実, 飯倉洋治, 小田嶋安平, 齋藤博久, 赤澤 晃, 増田 敬, 和田博泰, 水城まさみ, 森川昭廣, 徳山研一, 望月博之, 荒川浩一, 加藤政彦, 吉原重美, 山田裕美, 小野三佳, 阿部利夫, 青柳正彦, 関根邦夫, 渡邊博子, 勝沼俊雄, 富川盛光, 宮田市郎, 北林 耐, 三浦克志, 今井孝成, 河原秀俊, 柴田 淳, 神谷太郎, 篠原示和, 須田友子, 大矢幸弘, 成田雅美, 向山徳子, 青木國輝, 中園宏紀, 中村弘典, 栗原和幸, 高増哲也, 相川博之, 新田啓三, 山田 節, 小俣貴嗣, 太田秀臣, 海老澤元宏, 田知本寛, 吉田隆實, 木村光明, 坂本龍雄, 蒲池吉朗, 井口光正, 熱田 純, 藤澤隆夫, 伊上良輔, 松井永子, 寺本貴英, 金子英雄, 深尾敏幸, 井上康広, 宮野前健, 徳永 修, 土居 悟, 亀田 誠, 吉田之範, 西川嘉英, 高松 勇, 松原知代, 長谷川真成, 藤野時彦, 中村慶司, 中尾文也, 手塚純一郎, 濱崎雄平, 在津正文, 市丸智浩, 山本修一. システイニルロイコトリエン受容体1拮抗薬モンテルカストナトリウム細粒剤の乳幼児気管支喘息(1歳以上6歳未満)に対する第III相多施設共同非盲検長期投与試験. 臨医薬 2005; 21: 1009-18.
- 29) 富川盛光, 勝沼俊雄, 柴田 淳, 衛藤義勝. 学童期におけるシックハウス症候群実態解明の試み. 日小児会誌 2005; 109: 638-43.
- 30) 小林博司, 有賀賢典, 田嶋朝子, 櫻井 謙, 藤原優

子, 寺野和宏, 宮田市郎, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. 本邦初のムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法. 日小児会誌 2005; 110: 521-5.

## II. 総 説

- 1) 栗原まな. 脳外傷児へのリハビリテーションアプローチ リハビリテーション外来での脳外傷児のみかた. J Clin Rehabil 2005; 14: 896-901.
- 2) 勝沼俊雄, 丹 愛子, 赤司賢一, 阿部法子, 柴田 淳. 気道感染と気管支喘息コントロール. アレルギーの臨 2005; 25: 522-7.
- 3) 勝沼俊雄. 小児気管支喘息と吸入ステロイド リスクのみの強調で幸福は来ない! 小児科 2005; 46: 1515-23.
- 4) 小川 潔. 先天性心疾患を見逃さないための問診・聴診のコツはありますか? 小児内科 2005; 37: 1569-71.
- 5) 藤沢康司. 当直医に必要な新生児の知識 血液疾患 (ビタミン K を含む). 小児診療 2006; 69: 395-401.
- 6) 加藤陽子. 小児緩和医療. 小児診療 2006; 69 (増刊): 27-31.
- 7) 衛藤義勝. 遺伝子治療と再生医療の現状と展望. 腎と透析 2005; 59: 440-4.
- 8) 衛藤義勝. 臨床検査のためのインフォームドコンセント. 小児内科 2005; 37 (増刊 9): 26-8.
- 9) 大橋十也. 先天性代謝異常症の遺伝子治療ーリソソーム病を中心に. 医のあゆみ 2006; 216: 737-42.
- 10) 井田博幸. 酵素補充療法の現状と未来. 日先天代謝異常会誌 2005; 21: 62-6.
- 11) 井田博幸. 小児の診療指針ーGaucher 病ー. 小児診療 2006; 541-3.

## III. 学会発表

- 1) 栗原まな, 小萩沢利孝, 千葉康之, 衛藤義勝. 後天性脳損傷児に対する摂食訓練の重要性ー経管栄養離脱を目指してー. 第 108 回日本小児科学会学術集会. 東京, 4 月.
- 2) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中 学, 吉成 聡, 山下進太郎, 早川美佳, 井田博幸, 衛藤義勝. 胃瘻造設術後経過中に死亡した重症心身障害児の検討. 第 47 回日本小児神経学会総会. 熊本, 5 月.
- 3) 日暮憲道, 菊池健二郎, 有田二郎, 浜野晋一郎, 衛藤義勝. 多発性硬化症の小児例におけるインターフェロン  $\beta$ 1b の治療経験. 第 47 回日本小児神経学会総会. 熊本, 5 月.
- 4) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 赤司賢一, 柴田 淳, 阿部法子, 丹 愛子, 衛藤義勝. 喘息幼児における eNO 等非侵襲的気道炎症マーカーの検討. 第 18 回日本アレルギー学会春季大会. 東京, 5 月.

- 5) 赤司賢一, 勝沼俊雄, 阿部法子, 丹 愛子, 柴田 淳, 衛藤義勝. 小児気管支喘息 小児気管支喘息患児の運動誘発性気管支収縮に対する低用量フルチカゾン短期吸入の効果. 第 18 回日本アレルギー学会春季大会. 東京, 5 月.
- 6) 小川 潔, 河井容子, 平田陽一郎, 安藤達也, 菱谷隆, 星野健司, 野村耕司, 中村 譲. 体肺短絡血管に対するバルーン拡張術の有用性について. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 7) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆, 安藤達也, 平田陽一郎, 河井容子. 肺動脈性肺高血圧症に対する薬物治療. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 8) 安藤達也, 河井容子, 平田陽一郎, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔. 組織ドプラ法を用いたファロー四徴症術後の右室壁運動以上の評価. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 9) 寺野和宏, 斎藤亮太, 河内定貴, 藤原優子, 衛藤義勝, 中村 賢, 黄 義浩, 松村洋高, 森田紀代造. Multi-detector row CT を用いた心内腔三次元構築画像による心房幸造の検討. 第 41 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 10) Fujisawa K. Current diagnostic and management strategy for. 13th Annual Meeting of JCIS. Tokyo, Apr.
- 11) 加藤陽子, 前田美穂, 島崎晴代, 新井 心, 有瀧健太郎, 菊池 陽, 後藤晶子, 小林美由紀, 杉田憲一, 恒松由記子, 徳山美香, 福永慶隆, 別所文雄, 星 順隆, 細谷亮太, 柳澤隆昭, 森本 克, 土田昌宏. 本邦における小児悪性腫瘍患児のターミナルケア並びに小児緩和医療の現状と問題点. 第 21 回日本小児がん学会. 宇都宮, 11 月.
- 12) 秋山政晴. (特別講演)テロメラーゼ活性の調節機序と治療への応用. 第 10 回神奈川血液免疫セミナー. 11 月.
- 13) 横井健太郎, 秋山政晴, 福岡講平, 寺尾陽子, 柳澤隆昭, 藤沢康司, 衛藤義勝, 大井静雄. Anaplastic ependymoma の髄液播種と cadherins の発現変化. 第 21 回日本小児がん学会. 宇都宮, 11 月.
- 14) Sakurai K, Iizuka K, Shen JS, Mor T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects brain function of MPSVII mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2005 Annual Meeting. Washington D.C., May.
- 15) Kobayashi H, Morita A, Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Donald B Kohn, Eto Y. Retrovirus and Lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease. The Japanese Society of Gene Therapy's 11th Annual Meeting. Tokyo, July.

- 16) Ida H. Enzyme replacement therapy: Experience in Japan. The 8th Asia LSD Meeting. Bangkok, Nov.
- 17) Sakurai K, Iizuka S, Shen JS, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects brain function of MPSVII mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2005 Annual Meeting. Washington D.C., May.
- 18) 井田博幸. ゲノム診断の現状と未来 先天代謝異常症, 特にリソゾーム病における遺伝子診療の治療への応用. 第108回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 19) Eto Y. Female Fabry disease in Japan. European Symposium of Lysosomal Storage Disease. Athens, Mar.
- 20) Eto Y. Cell therapy and gene therapy in mucopolysaccharidosis. First Meeting of Korean Society of Mucopolysaccharidosis. Seoul, Feb.
- 21) 衛藤義勝. ファブリ病の酵素治療. 第48回日本腎臓病学会. 横浜, 6月.
- 22) 豊田 茂. こどもの成長障害の見方～見る側と見られる側の立場から～. 第3回横浜市北部地区こども健康フォーラム. 横浜, 6月.

#### IV. 著 書

- 1) 栗原まな. インフルエンザ後遺症に対するリハビリテーション. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン. 東京: 厚生労働省, 2005. p. 17-9.
- 2) 藤沢康司. 特発性血小板減少性紫斑病. 吉田弥太郎. 血液疾患ハンドブック 上巻: 日常診療の手引きと臨床データ集. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2005. p. 202-15.
- 3) 衛藤義勝. ファブリー病の酵素補充療法. 浅野 泰, 下条文武, 秋澤忠男編集主幹. 先端医療シリーズ 31: 腎臓病 診断と治療の最前線. 東京: 先端医療技術研究所, 2005. p. 88-91.
- 4) 大橋十也. 遺伝子治療. 柳澤正義, 衛藤義勝, 五十嵐隆編. 先端医療シリーズ 34: 小児科の新しい流れ. 東京: 先端医療技術研究所, 2006. p. 114-7.
- 5) 豊田 茂. 小児の症状による診断と治療の基本; 腹痛. 衛藤義勝監修. 研修医の小児医療研修のための基礎知識. 改訂第3版. 東京: 三共, 2005. p. 117-23.
- 6) 井田博幸. 代謝学的検査—ムコ多糖体. 五十嵐隆, 水口 雅編. 小児臨床検査ガイド. 東京: 文光堂, 2006. p. 237-42.

## 皮膚科学講座

- 教授: 中川 秀己 アトピー性皮膚炎, 乾癬, 色素異常症
- 教授: 上出 良一 光線過敏症, アトピー性皮膚炎, 皮膚悪性腫瘍
- 教授: 本田まりこ 皮膚ウイルス感染症 (ヘルペスウイルス感染症, ヒト乳頭腫ウイルス), 性感感染症
- 助教授: 石地 尚興 皮膚リンパ腫, ヒト乳頭腫ウイルス感染症, 皮膚アレルギー学
- 講師: 太田 有史 神経線維腫症
- 講師: 竹内 常道 光皮膚科学
- 講師: 川瀬 正昭 ヒト乳頭腫ウイルス感染症

## 研究概要

### I. 神経線維腫症

この1年間で70名の新患を登録し, その内訳はNF1 61名, mosaic NF1 7名, NF2 2名であった。

基礎研究は, NF1患者における痒みなどの皮膚感覚の特徴を検討し, その痒み発生機序解明のため塩酸エピナスチンによる治療効果を視覚的アナログ尺度 (visual analog scale: VAS) にて検討, 更に患者血中, 尿中および神経線維腫組織中のヒスタミン, サブスタンス P, トリプターゼ, NGF の推移についても検討する予定である。NF1患者には痛みや痒みなどの不快感を訴える患者は少なくないが, 以前から神経線維腫では組織学的に肥満細胞が多く認められること, またNF1患者に抗アレルギー剤を投与すると不快感が軽減することが指摘されており, 肥満細胞の増加がNF1患者のかゆみに関連しているものと推測されるが, その機序はいまだ明らかにされていない。抗アレルギー薬には数種類あるが, 塩酸エピナスチンは抗ヒスタミン作用を有するのに加え, 他の抗アレルギー薬と異なりサブスタンス P の遊離抑制作用, NGF 抑制作用を併せ持つという特性があるため, 今回使用する。

治療は, NF1患者に生じた多発肺転移を伴った左腋窩悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) に対し, 局所放射線療法と Weekly Docetaxel (DOC) 療法を1例施行した。2006年3月末までに Weekly DOC 8コースを終了しているが, 重篤な副作用もなく原発巣と肺転移巣の縮小を認めている。今後の慎重な経過観察が必要であるが, 本治療法は副作用が軽度で週1回の外来投与が可能のため, 患者のQOL向上につ

ながら、肺転移を併発した MPNST に試みてよい治療法であると考えられるが、今後の症例の蓄積を要する。

## II. ヘルペスウイルス感染症

性器ヘルペスは感染症サーベイランスによると近年急激に増加している。性器ヘルペスを含む性行為感染症の診断法は血清抗体価、抗原の検出、PCR など様々な方法があるものの、その特異性、感度が問題となることが多い。更に、臨床の現場においては迅速な診断が必要となることも少なくない。我々は、新たな核酸増幅法である LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法による病原検出を試みてみた。この方法は標的 DNA 6 カ所の領域に対する 4 つのプライマーを用いるため、特異性が高く、その反応は 65°C 付近の等温で進行する。従来の PCR 法に比べ、増幅産物が多いため、30-60 分で可視下でも増幅の有無が確認できるという特徴を有する。今回、20 名の帯状疱疹、2 名の水痘の水疱・膿疱、単純ヘルペスまたは単純ヘルペスが疑われた 33 名の口唇・外陰部の拭い液、痂皮を検体とした。その結果、その特異性、感度を実証することができ、その迅速性、簡便性は十分に評価に耐えうるものであった。今後、LAMP 法は性行為感染症のみならず、その他の感染症においても病原体の検出法として応用できるものと考えられる。

## III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅専門外来にて、ヒト乳頭腫ウイルス感染症の治療を行った。主なものは尋常性疣贅であり、一般的な液体窒素凍結療法に加え、難治例では活性型ビタミン D3 軟膏と 50% サリチル酸絆創膏の連携療法と SADBE による接触免疫療法も施行し、治療効果を挙げることができた。尖形コンジロームに対しては、人乳頭腫ウイルスの DNA を PCR で調べるとともに、治療は液体窒素凍結療法、ポドフィリン塗布、重症例には CO2 レーザー照射を行った。現在、尖形コンジロームには欧米において 5% イミキモドクリームが使用されており、この薬剤の臨床試験も行う予定である。

## IV. 光線過敏症

光線過敏症専門外来では 1983 年以降、種々の光線過敏症患者 1,000 名以上の診断、治療を行っている。最近開設したスキンケア外来を利用して、ナローバンド UVB 照射で日光蕁麻疹の耐性誘導を試みたところ蕁麻疹が生じにくくなり、患者の QOL 向上が

認められた。まれな光線過敏症である Rothmund-Thomson 症候群の 2 例を経験し詳細を報告した。最近、光線過敏症状を訴えて受診する患者の中に、全くの思いこみである例が増えており、心身医学的な観点も含め検討する必要があると思われた。紫外線の有害性（光老化、光発癌）についてインターネット、新聞、雑誌、市民公開講座などを通じて一般への啓発を行うと共に、紫外線防御に必須であるサンスクリーン剤の使用上の注意点について詳細な解説を行った。

## V. パッチテスト

本年度も各種の薬疹および接触皮膚炎の原因薬剤、物質のパッチテストを積極的に施行した。皮膚科で問題となっている非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) 外用薬の接触皮膚炎は今年度も多かった。NSAIDs 外用薬はアトピー性皮膚炎の乳幼児・小児患者において多用されており、この使用がアトピー性皮膚炎の遷延化に関与しているという報告を指示する結果と考えられ、今後のことも考え、NSAIDs 外用薬の使用を中止するように働きかけて行きたい。

## VI. アトピー性皮膚炎

近年、アトピー性皮膚炎の発症、増悪に精神的ストレスが関与していることが指摘されている。また、アトピー性皮膚炎患者ならびに小児患者の保護者の生活の質 (QOL) の低下も示されている。当科では EBM に則った適正な薬物療法の選択と外用・内服指導に加え、詳細な問診と患者さんに応じて傾聴を主体とした心身学的アプローチを加えた全人的な治療を行っている。また、教育指導を兼ねた入院治療も積極的に行っている。

アトピー性皮膚炎に対する心身医学的治療の一環として、患者教育を目的とした講義と、患者によるグループ治療を行う「アトピー性皮膚炎フォーラム」を毎月開催している (<http://atopy.com>)。毎回 10 人前後の患者、家族が参加し、活発な意見交換が交わされている。また、小児患者の保護者の QOL を評価する指標の開発を小児科と共同で進めている。

新しい治療薬の開発として成人アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服の追加第 III 相臨床試験を実施した。結果もまとまり、現在、申請中である。

## VII. 乾癬

乾癬治療の選択肢が増えつつあり、内服療法とし



てシクロスポリン MEPC, エトレチネートがあり, さらに紫外線療法や外用療法としてステロイド外用剤と活性型ビタミン D3 製剤を用いている。新設したスキンケア外来に全身照射型の Narrow-band UVB を設置し, 現在, 積極的に光線療法を行っている。

治療法の選択には疾患の重症度に加え, 患者の QOL の障害度, 治療満足度を考慮することが重要である。そのための患者満足度調査の施行と乾癬特異的 QOL の評価尺度である Psoriasis Disability Index の日本語版の作成とその妥当性の検証を行った。

また, 乾癬患者を対象として年に 2 回, 東京地区乾癬学習懇談会を開催している。

臨床治験としては効果の高いと考えられる生物学的製剤である完全ヒト型化 TNF- $\alpha$  抗体の皮下注の試験を実施している。

## VIII. 皮膚悪性腫瘍

皮膚に生ずる悪性腫瘍の術前・術後管理を総合的に行った。皮膚悪性腫瘍の内容は悪性黒色腫, 乳房外 Paget 病, 有棘細胞癌, 基底細胞癌などである。その他, 皮膚 T 細胞性リンパ腫の生物学的製剤, 電子線, PUVA 療法による治療も行った。

皮膚悪性黒色腫の Stage IV の 5 症例に対しては, 樹状細胞と黒色腫細胞のハイブリドーマと IL-12 を用いた免疫療法を患者の同意を得て施行した。この療法の安全性には問題はなかったが, 進行期の患者が対象であったためか, 存在している腫瘍または転移巣の進行を食い止めることはできなかった。おそらく Stage II/III の患者がこの治療の対象になるものと考えられる。

## IX. レーザー治療

Q-スイッチルビーレーザーは太田母斑, 日光黒子, 雀卵斑, 老人性色素斑に対しては治療成績が良かった。日光黒子, 老人性色素斑ではほとんど 1 回の照射で改善した。扁平母斑に対しては, 再発する例や, 色調が改善されない例も多く, あまり治療成績は良くない。

パルス色素レーザーは単純性血管腫や莓状血管腫に対して有効であるが, 単純性血管腫では, 病型, 病変部位, 治療開始年齢などで治療成績が異なり, 若年者の顔面, 頸部にあるもので治療効果が高かった。莓状血管腫においては, 生後半年以内に早期に治療を始めることによって腫瘍の増大を抑え, 色調も薄くすることが可能であった。

ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき, 脂漏性角化症, 日光角化症, 汗管腫, 表皮母斑などに対し高い治療効果が得られた。

## 「点検・評価」

神経線維腫症に関しては当科における専門外来の存在が知られているためか, これまで以上に多くの患者が受診し, 遺伝相談も積極的に行っている。基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる悪性末梢神経鞘腫瘍について遺伝子異常の検索を続けている。その結果アレル不均等や LOH が高頻度に検出された。現時点では遺伝子異常の部位に一定の傾向はみられないものの, 更に検討を加え, 臨床型との相関も検討していく予定である。

ヘルペスウィルスの基礎研究では高感度の迅速診断法の有用性を証明しえたので, 更に性行為感染症を含めた分野にも応用していきたい。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症の治療法も重症度に応じて, 行っているが, 新しい外用療法も加えた治療研究も行って生きたい。今後は樹状細胞を用いた免疫療法の応用も期待される。

光線過敏症では特異な症例における検討をもとに光線増悪性疾患の機序解明が期待される。また, 紫外線の有害性について社会的啓蒙を様々なメディアを用いて積極的に行ったことは, 高齢化社会における光発癌予防において有意義である。

パッチテスト専門外来では生命の危険を伴う食物によるアナフィラキシーの原因追及を積極的に行い, また市販薬にも使用される NSAIDs による重症の接触皮膚炎例を積極的に検索し, その安易な使用に警鐘を鳴らしたことは社会的に意義深い。

臨床面では患者の QOL の障害の程度に加え, 心身医学的配慮をした日常診療の普及に努め, 本学独自の患者の会を中心に息の長い活動を行っていることが評価される。また, 成人型重症アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法も終了し, 診療の場への導入が期待されている。

乾癬外来では各治療法の Risk/Benefit Ratio を考慮し, 患者の QOL を高める治療計画確立のための臨床研究を行った。また, 新しく導入した全身照射型の Narrow-band UVB を積極的に稼働させている。乾癬患者を対象に学習懇談会を開催したが, 好評であり, 今後も患者友の会と共同で継続して行う予定である。

皮膚悪性腫瘍に関する臨床研究では, 樹状細胞と IL-12 を用いた免疫療法の研究に積極的に参加して

おり、その成果が期待される。手術症例も相変わらず多く、悪性黒色腫、乳房外 Paget 病について国内でも屈指の経験例を有する。

レーザー治療外来では、数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになっている。また難治性の血管腫に対しては最近導入された V-beam の治療効果が期待されている。さらにその治療成績を更に向上させるべく臨床研究を行っていく必要がある。

全体として、皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え、臨床に還元できる基礎的研究が進行していることが特徴である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ameen M, Allen MH, Fisher SA, Lewis CM, Kondeatis E, Vaughan RW (St. John's Hosp), Murakami T, Nakagawa H, Barker JNWN. Corneodesmosin (CDSN) gene association with psoriasis vulgaris in Caucasian but not in Japanese population. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(4): 414-8.
- 2) Kobayashi Y, Ohtsuki M, Murakami T, Kobayashi T, Sutheesophon K, Kitayama H, Kano Y, Kusano E (Jichi Univ), Nakagawa H, Furukawa Y (Jichi Univ). Histone deacetylase inhibitor FK228 suppresses the Ras-MAP kinase signaling pathway by upregulating Rap1 and induces apoptosis in malignant melanoma. *Oncogene* 2006; 25: 512-24.
- 3) Takagi Y (Jichi Univ), Nakagawa H, Yaginuma T, Takema Y, Imokawa G (Kao). An accumulation of glucosylceramide in the stratum corneum due to attenuated activity of beta-glucocerebrosidase is associated with the early phase of UVB-induced alteration in cutaneous barrier function. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 18-25.
- 4) Takagi Y (Jichi Univ), Nakagawa H, Higuchi K, Imokawa G (Kao). Characterization of surfactant-induced skin damage through barrier recovery induced by pseudoacylceramides. *Dermatology* 2005; 211: 128-34.
- 5) Takigawa H (Kao), Nakagawa H, Kuzykawa M, Mori H, Imokawa G (Kao). Deficient production of Hexadecenoic acid in the skin is associated in part with the vulnerability of atopic dermatitis patients to colonization by *Staphylococcus aureus*. *Dermatology* 2005; 211: 240-8.
- 6) Fujimoto M (Jichi Univ), Leech SN, Theron T, Mori M, Fawcett H, Botta E, Nozaki Y, Yamagata T, Moriwaki S, Stefanini M, Momoi MY, Nakagawa H, Shuster S, Moss C, Lehmann AR. Two new XPD patients compound heterozygous for the same mutation demonstrate diverse clinical features. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 86-92.
- 7) Tsukahara T (Jichi Univ), Nakagawa H, Moriwaki S, Takema Y, Fujimura T, Imokawa G (Kao). Inhibition of ultraviolet-B-induced wrinkle formation by an elastase-inhibiting herbal extract: implication for the mechanism underlying elastase-associated wrinkles. *Int J Dermatol* 2006; 45: 460-8.
- 8) 築場広一, 伊藤宗成, 谷戸克己, 川瀬正昭, 中川秀己, 小林 直. タキサン製剤による強皮症様皮膚硬化. *日皮会誌* 2006; 116(2): 201-8.
- 9) 二木 賢, 赤座誠文<sup>1)</sup>, 小島肇夫<sup>1)</sup>, 中田 悟<sup>1)</sup>, 小西宏明<sup>1)</sup>, 赤松浩彦<sup>1)</sup> (藤田保健衛生大), 上出良一. 各種ビタミンの *Propionibacterium acnes* の増殖, リパーゼ活性に対する影響. *日皮会誌* 2005; 115(12): 1805-13.
- 10) 中川秀己, 五十嵐敦之. 乾癬治療の QOL 評価の重要性-患者の視点に立った治療のために. *日皮会誌* 2005; 115(6): 863-70.
- 11) 本田まりこ. 性器ヘルペスウイルス感染症の現況と対策. *化療の領域* 2005; 21(8): 1123-7.
- 12) 本田まりこ. カボジ水痘様発疹症を合併したアトピー性皮膚炎の症例. *治療学* 2005; 39(10): 1137-9.
- 13) Honda M, Niimura M. Postherpetic itch. *HERPES* 2005; 12(3): 79.

### II. 総説

- 1) 中川秀己. NSAIDs 外用薬によるアトピー性皮膚炎の増悪. *小児科* 2005; 46(8): 1337-41.
- 2) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎-小児アレルギー疾患の ABC-. *小児診療* 2005; 68(8): 1453-8.
- 3) 中川秀己. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン-日本と外国との違い-. *治療* 2005; 39(10): 5-8.
- 4) 中川秀己. 痒み軽減線維のアトピー性皮膚炎への応用. *小児科* 2005; 46(12): 2059-62.
- 5) 中川秀己. タクロリムス外用剤の安全な塗り方と使用量. *皮膚アレルギーフロンテ* 2005; 3(4): 25-30.
- 6) 上出良一. 日焼け治療. *MB Derma* 2005; 102: 56-62.
- 7) 上出良一. 糖尿病を合併する際の皮膚病変の治療における注意事項. *Complication* 2005; 10(2): 120-4.
- 8) 本田まりこ. ヒトヘルペスウイルス感染症. *Virus Rep* 2005; 2(1): 44-53.

- 9) 本田まりこ, 萩原正則. 皮膚科疾患とウイルス感染症. 小児診療 2005; 68(11): 2073-9.
- 10) 本田まりこ. ヘルペスウイルス感染症 皮膚科領域. 日臨 2006; 64(増3): 95-8.
- 11) 本田まりこ. ヘルペスウイルス学 アルファヘルペスウイルス感染症(皮膚科領域)に対する治療. 日臨 2006; 64(増3): 306-10.

### III. 学会発表

- 1) 中川秀己, 他 AD forum メンバー. (ランチョンセミナー8) 小児アトピー性皮膚炎治療に対するアンケート調査-皮膚科医と小児科医の意識を探る. 2005; 第104回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4月.
- 2) 上出良一. その他の光線過敏症. 2006; 日本皮膚科学会前実績研修講習会. 東京, 1月.
- 3) 上出良一. 光と皮膚. 2005; 第55回東京都皮膚科医学会学術集会. 東京, 9月.
- 4) 上出良一. ストーマ周囲の腸上皮化生を伴う過剰肉芽に対する炭酸ガスレーザー治療. 2006; 第69回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.
- 5) 本田まりこ. 漢方と感染症. 2005; 第104回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4月.
- 6) 本田まりこ. 性器ヘルペス感染症の現状と対策-性器ヘルペス再発抑制療法の現状と問題点-臨床の立場から. 2005; 第53回日本化学療法学会. 東京, 5月.
- 7) 本田まりこ. (ランチョンセミナー5)性器ヘルペスの再発抑制療法. 2005; 第16回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 9月.
- 8) Honda M, Matsuo K, Niimura M. Postherpetic itch. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Osaka, Oct.
- 9) Honda M, Matsuo K, Niimura M. Postherpetic itch. 12th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum. Lisbon, Oct.
- 10) 五十嵐努, 太田有史, 中川秀己. 重症筋無力症, 胸腺腫に合併した慢性皮膚粘膜カンジダ症. 第104回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4月.
- 11) 川瀬正昭, 中川秀己, 新村真人. 潰瘍性大腸炎の寛解期に出現した壊疽性膿皮症の1例. 第104回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4月.
- 12) 永森克志, 延山嘉真, 石地尚興, 太田有史, 上出良一, 中川秀己, 石井文人<sup>1)</sup>, 橋本 隆<sup>1)</sup>(久留米大). 粘膜病変が先行した後天性表皮水疱症の1例. 第104回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4月.
- 13) 幸田紀子, 佐々木一, 萩原正則, 松尾光馬, 本田まりこ, 中川秀己. Crouzon 症候群に合併した acanthosis nigricans の1例. 第104回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4月.
- 14) 香川真理子, 小林康隆, 長井泰樹, 延山嘉真, 小松崎真, 上出良一, 中川秀己, 横井 清. 15歳女児の第1趾尖爪甲下に生じ, 鼠径リンパ節転移を来した悪性黒色腫の1例. 第104回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4月.

### IV. 著 書

- 1) 上出良一. ストーマ周囲のスキンケアと皮膚障害. ストーマリハビリテーション講習会実行委員会. ストーマリハビリテーション: 実践と理論. 東京: 金原出版, 2006. p. 251-7.
- 2) 上出良一. インターフェロン $\alpha$ とリバビリンの併用による皮疹. 玉置邦彦. 最新皮膚科学大系 2006-2007. 東京: 中山書店, 2006. p. 173-6.
- 3) 上出良一. 包皮炎. 宮地良樹. 臨床診断に苦渋する100の外來皮膚疾患. 東京: メディカルレビュー社, 2005. p. 170-1.
- 4) 上出良一. 母斑症の皮膚病変. 小川秀興. 難治性皮膚疾患の病態と治療. 第2版. 東京: 順天堂大学医学部皮膚科学教室, 2005. p. 242-6.
- 5) 本田まりこ, 新村真人. 20. ウイルス感染症. 矢崎義雄, 乾賢一編集主幹. 薬剤師・薬学生のための臨床医学. 東京: 文光堂, 2005. p. 1222-6.
- 6) 石地尚興. 10. 皮膚科. 東京慈恵会医科大学附属病院手術部編. 皮膚科, ナースのための手術室マニュアル. 東京: メジカルビュー社, 2005. p. 234-41.
- 7) 石地尚興. ポーエン様丘疹症の治療. 江川清文. 疣贅治療考. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 214-5.
- 8) 石地尚興. 免疫不全患者のいぼ治療. 江川清文. 疣贅治療考. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 221-2.
- 9) 石地尚興. コンジローマ. 宮地良樹. 臨床診断に苦渋する100の外來皮膚疾患. 東京: メディカルレビュー社, 2005. p. 168-9.
- 10) 川瀬正昭. 疣贅状表皮発育異常症の治療. 江川清文. 疣贅治療考. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 223-5.

## 放射線医学講座

教授：福田 国彦	放射線診断学
教授：兼平 千裕	放射線治療学
教授：原田 潤太	放射線診断学
助教授：関谷 透	放射線診断学
助教授：貞岡 俊一	IVR インターベンション ルラジオロジー
助教授：宮本 幸夫	超音波診断学
講師：福田 安	放射線診断学
講師：内山 眞幸	核医学
講師：辰野 聡	放射線診断学
講師：尾尻 博也	放射線診断学
講師：中田 典生	放射線診断学
講師：青木 学	放射線治療

### 研究概要

#### 画像診断部門

##### I. 画像診断

###### 1. 高性能 MR 装置の臨床応用

均一で高い静磁場強度を備えた高性能 MRI 装置による拡散強調画像は、悪性腫瘍の存在あるいは広がり診断において、他の modality を超える診断能を有すると考えられる。肝細胞癌に関しては、血管造影所見をもとにダイナミック造影 CT 検査や超音波検査との比較検討を行っている。大腸癌については、非侵襲的検査である利点を生かし、そのスクリーニング法としての有用性を検討している。また乳癌に関しても、病理組織所見との比較対比を行い、その存在あるいは広がり診断における有用性を検討している。

###### 2. マルチスライス CT を用いた先天性心疾患の術前評価

高速撮像が可能なマルチスライス CT を用いることにより、心電図同期法の併用や呼吸停止を行うことなく、数秒という非常に短い撮像時間の間に新生児や乳幼児の心臓大血管の情報を得ることができる。我々は先天性心疾患の術前患児に心大血管の CT 検査を行い、手術所見と対比しその術前評価法としての高速マルチスライス CT の有用性を検討している。

##### II. 超音波診断

###### 1. B flow 法の臨床的有用性の検討

同法はいわゆる coded excitation 法を進展させ、造影剤を用いずに、臓器の血流像を時間的にも空間

的にも、B mode 法と同程度に優れた分解能を維持しつつ表示することを可能とする方法である。我々は、表在領域を中心に同法の臨床的有用性に関する検討結果を報告してきたが、近年、同法をさらに発展させた B flow color 法が考案され、より容易に血流の詳細な描出が可能となり、同法を用いた三次元像の構築とその臨床的有用性を現在検討中である。また、より有効な三次元 B flow 血流マッピング法についても、GE 社との共同研究として検討中である。

##### III. 核医学

###### 1. 脳血流シンチグラフィによる線維筋痛症の画像診断

線維筋痛症を対象として痛みの中樞とされている視床の脳血流定量評価を施行した。対象は ACR の診断基準を満たし器質的疾患が除外された 30 例。 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 600MBq による脳血流シンチグラフィの三次元 SRT 解析において、30 例中 14 例で視床領域の血流低下を認めた。CT または MRI でとらえられなかった視床の異常を脳血流シンチグラフィにおいて指摘することが可能であり、診断に有用な検査のひとつになりうると考えられた。

###### 2. 小型ガンマ線検出装置 (ガンマプローブ) の性能評価～ガンマカメラとの比較～

乳癌や皮膚癌のセンチネルリンパ節生検において放射性核種を検出するガンマプローブの果たす役割は大きい。一方従来のガンマカメラによる腫瘍の局在の描出は、術者に視覚的情報を与えるという点では意義深い。プローブとカメラの性能の基礎的実験では、感度はガンマプローブは対バック比 1.45、カメラは対バック比 6.45 でプローブの方が  $^{99m}\text{Tc}$  の点状線源の描出に優れていた。FWHM はプローブ 7.1 mm、カメラ 7.2 mm とほぼ同等であった。プローブは良好な指向性を有しているがカメラによる視覚的評価も併せて評価することでより安全確実な手術が施行できると思われた。

###### 3. 乳癌縮小手術における腋窩リンパ節郭清必要性決定のためのセンチネルリンパ節シンチグラフィ

我々は柏病院において、倫理委員会の認可を経て乳腺センチネルリンパ節シンチグラフィを施行し、既に多くの臨床経験を得てきたが、現段階では同定しえた乳癌のセンチネルリンパ節が迅速病理診断にて転移が認められたと判断された場合は腋窩郭清を回避する方向で術式が執られるに至っている。今後この検査法を慈恵医大附属 4 病院に拡大実施していく計画である。

#### IV. Interventional Radiology

##### 1. 親水性コーティングに対する薬剤の影響の検討

Interventional radiologyには様々な医療機器が用いられているが、最も多用されているのがガイドワイヤーであり、中でも親水性コーティングを施したものが主体である。一部の抗がん剤が接触することで親水性コーティングの円滑性が悪化することが判明したため、親水性コーティングにおける薬剤の影響について検討した。その結果、一部のコーティング材ではアドリアマイシン、ファルモルピシンの抗がん剤使用により摺動性が悪化する事実が明らかとなったが、その原因は現在検索中である。

##### 2. 肺腫瘍に対するCTガイド下ラジオ波焼灼治療

肺腫瘍に対するCTガイド下ラジオ波焼灼治療を4例(原発性2例, 転移性1例, 不明1例)に施行した。最大腫瘍径は1.8~3.0 cm(平均2.5 cm)である。治療はCTガイド下に焼灼用LeVeen針を腫瘍に穿刺し焼灼を2回行った。必要によりLeVeen針の位置を変えオーバーラップ法により追加焼灼を行った。治療後はCTを中心に評価を行った。全例で手技的成功が得られ、1例では腫瘍の完全消失が得られた。1例で腫瘍辺縁部に軽度の造影効果を認め残存腫瘍が疑われた。合併症には発熱( $n=1$ ), 気胸( $n=2$ ), 縦隔気腫( $n=1$ )がみられたが、すべて軽度で保存的に軽快した。肺腫瘍に対するCTガイド下ラジオ波焼灼治療は安全で有効な治療法と考えられ、今後長期的に経過観察を行っていく予定である。

#### 放射線治療部門

##### I. $^{125}\text{I}$ を用いた前立腺小線源療法の最適化に関する研究

2003年10月より、泌尿器科と共同して限局性前立腺癌に対する永久挿入線源 $^{125}\text{I}$ を用いた小線源療法を開始した。挿入後に起こる前立腺浮腫の経時的变化をCTにて観察した結果、術後もっとも前立腺が腫大するのは術後翌日であり、その体積増加度の平均は170%を越えていた。腫大した前立腺はその後縮小し、挿入後最初の2週間で浮腫の50%の改善が認められた。しかし、その後の2週間においても治療のqualityを示すV100およびD90は有意な変化を示した。以上から、V100およびD90を評価する術後CTのタイミングとして、術後1ヶ月以降が妥当であることが示唆された。2005年8月からは線源挿入エラーを補正しつつ、最適な線源配置を実現するために新たなinteractive planning法を開始し

た。この方法ではすべての刺入針をtemplateのgridに拘らず前立腺の最適な抹消領域に刺入し、この針に基づいた最適な線源配置をinverse planning法で求める方法である。さらに可能な限り線源を連続することにより挿入後の線源の移動を最小限にした。この結果V100>90%, D90>140 Gyをほぼすべての症例で実現可能となった。一方でV150は70%を越えており、尿道症状の増悪が懸念される。今後はさらにV150 $\leq$ 60%を満たすような最適な刺入針と線源の間隔を検討する予定である。

##### II. 高齢者頭頸部癌に対する小線源治療の安全性と有用性の検討

口腔・中咽頭癌に対する小線源治療は観血的ではあるものの外部照射単独と比べて局所効果率が優れており、口腔乾燥・味覚障害などの副作用が少ないため、基礎疾患を有する高齢者でも局所的に適応があれば小線源治療を積極的に用いてきた。今回、高齢者頭頸部癌に対する小線源治療の安全性と有用性について検討した。Auグレインの永久刺入を主体とした口腔・中咽頭癌に対する小線源治療は80歳以上の基礎疾患を有する高齢者に対しても安全に施行でき局所制御率も優れた治療方法であった。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Tozaki M, Kobayashi T, Uno S, Aiba K, Takeyama H, Shioya H, Tabei I, Toriumi Y, Suzuki M, Fukuda K. Breast-conserving surgery after chemotherapy: value of MDCT for determining tumor distribution and shrinkage pattern. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 431-9.
- 2) Tozaki M, Naruo K, Fukuda K. Dynamic contrast-enhanced MDCT of the liver: analysis of the effect of different iodine concentrations with the same total iodine dose in the same chronic liver disease patients. *Radiat Med* 2005; 23: 533-58.
- 3) Tozaki M, Fukuda K. Supine MR mammography using VIBE with parallel acquisition technique for the planning of breast-conserving surgery: clinical feasibility. *Breast* 2006; 15: 137-40.
- 4) Fukuda K, Ehara S (岩手医大), Aoki J (社保群馬中央病院), Ohashi K (アイオワ大), Sugimoto H (自治医大), Harasawa A (帝京大), Yamato M (聖母病院), Urashima M. Is CT necessary in the diagnosis of soft tissue masses? *JMAJ* 2005; 48: 532-8.
- 5) Tozaki M, Igarashi T, Matsushima S, Fukuda K. High-spatial-resolution MR imaging of focal

breast masses: Interpretation model based on kinetic and morphological parameter. Radiat Med 2005; 23: 43-50.

- 6) 五十嵐隆朗, 戸崎光宏, 福田国彦. 非浸潤性乳管癌の広がり診断—MDCT と高分解能 MRI との比較—. 日医放会誌 2005; 65: 387-92.
- 7) 青木 学, 高木佐矢子, 福田一郎, 本田 力, 小林雅夫, 大脇和彦, 兼平千裕. 前立腺小線源療法における CT を用いた新たな線源発注法. 日放線腫瘍会誌 2006; 17(4): 221-6.
- 8) 青木 学, 三木健太, 鷹橋浩幸, 高木佐矢子, 福田一郎, 本田 力, 小林雅夫, 額川 晋, 兼平千裕. 前立腺永久挿入療法における初期治療経験—前立腺腫大の経時的变化の検討—. 日医放会誌 2005; 65: 65-72.
- 9) 荻 成行, 松島理士, 内山真幸, 森 豊, 福光延吉, 黒坂大太郎, 山田昭夫. シェーグレン症候群における塩酸セビメリン水和物投与前後の唾液腺シンチグラフィ. 臨リウマチ 2005; 17(3): 181-7.

## II. 総 説

- 1) Ojiri H. Perineural spread in head and neck malignancies. Radiat Med 2006; 24: 1-8.
- 2) 尾尻博也. 癌取扱い規約からみた悪性腫瘍の病期診断と画像診断 頭頸部癌 口腔・咽頭・喉頭. 臨放線 2005; 50(11): 1287-302.
- 3) 佐久間亨. 4. 虚血性心疾患. 冠動脈バイパス後の評価. 心臓血管疾患の MDCT と MRI 2005; 123-34.
- 4) 最上拓児, 原田潤太. 2. 先天性心疾患. 先天性進疾患の形態・機能評価. 心臓血管疾患の MDCT と MRI 2005; 303-12.
- 5) 富田宗貴, 北井里実, 長瀬雅則, 関谷 透, 福田国彦. 長期血液透析患者に認められた関節症の 1 例. 臨画像 2005; 21(7): 729-34.
- 6) 宮本幸夫. Laboratory Practice 生理 超音波像の読みかた 甲状腺 良性疾患. 検と技 2005; 33(6): 524-30.
- 7) 福田国彦, 市場文功, 関谷 透. 新型 MR 装置による全身評価. 骨・関節・靭帯 2005; 18(5): 447-50.
- 8) 尾尻博也. 鼻副鼻腔炎症性疾患の画像診断. 画像診断 2005; 25(7): 914-26.
- 9) 内山真幸. 脳神経画像診断の進歩 SPECT. 小児科 2005; 46(8): 1225-39.
- 10) 市場文功. 最近の画像診断の進歩 CT, MRI, PET 腹部領域における拡散強調画像. 日医師会誌 2005; 134(9): 1733-7.

## 外 科 学 講 座

(総括責任者・教授 矢永 勝彦)

### 消 化 器 外 科

教 授: 矢永 勝彦	肝胆膵外科
教 授: 平井 勝也	消化管外科
教 授: 穴澤 貞夫	消化管外科
助教授: 小林 進	肝胆膵外科
助教授: 柏木 秀幸	消化管外科
助教授: 羽生 信義	消化管外科
助教授: 藤田 哲二	消化管外科
講 師: 又井 一雄	消化管外科
講 師: 高尾 良彦	消化管外科
講 師: 黒田 徹	消化管外科
講 師: 柳澤 暁	肝胆膵外科
講 師: 三森 教雄	消化管外科
講 師: 古川 良幸	消化管外科
講 師: 畝村 泰樹	肝胆膵外科
講 師: 石井 雄二	肝胆膵外科
講 師: 中田 浩二	消化管外科
講 師: 河野 修三	消化管外科
講 師: 石田 祐一	肝胆膵外科
講 師: 岡本 友好	肝胆膵外科
講 師: 三澤 健之	肝胆膵外科
講 師: 鈴木 裕	消化管外科
講 師: 石橋 由朗	消化管外科
講 師: 小村 伸朗	消化管外科
講 師: 河原秀次郎	消化管外科

## 研 究 概 要

### I. 消化管外科

#### 1) 食道

当施設での食道良性疾患に対する腹腔鏡下手術は、全国でも有数の手術症例数を誇っている。アカラシアに対しては、腹腔鏡下 Heller-Dor 噴門形成術を行い良好な治療成績を得ている。また胸部食道癌 3 領域郭清術に対して、独自の鏡視下低侵襲手術として hand assisted laparoscopic & thoracoscopic surgery (HALTS), clavicle lifting technique (CLT) を開発し、その治療成績を検討している。基礎研究としては、DNA chips を用いたマイクロアレー解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。

#### 2) 胃

早期胃癌に対し、色素と近赤外線内視鏡を利用した Sentinel リンパ節 (SN) 描出法を開発し、従来

の方法より簡便かつ有用な方法として、現在多施設共同での臨床研究を行っている。進行胃癌に対しては多施設共同研究により標準的補助化学療法の確立を目指している。

### 3) 周術期管理、術後評価

術後早期経腸栄養の有用性を検討する目的で、ビーグル犬を用いた消化管運動機能の評価を行っている。また<sup>13</sup>C法による胃切除後消化管機能評価を行い、残胃排出能と吸収能を比較し、その臨床的意義を検討している。

### 4) 大腸

われわれの開発した下部消化管領域のVirtual reality surgical simulatorを使用することで、血管の走行、他臓器との位置関係を把握し、手術時間の短縮および手術の安全性を高めることを目的として下記の臨床研究を行っている。個々の患者の腹部CT検査を、高次元医用画像工学研究所にて解析し、simulatorを作成、これを術前に使用することで、手術時間、出血量、手術合併症、術後在院期間、術者の意見から、シミュレーター使用の有用性および安全性を検討している。

大腸癌患者の血清中の癌特異抗原に対する抗体の測定を検討している。具体的には個々の免疫グロブリンがどのような反応を示しているか、また、それらと再発や予後との相関性を検討している。その中でもIgE、IgDに注目し、それらと癌の関係を検討している。また、5年生存率のわかっている大腸癌切除例のパラフィン切片中で、癌部と正常部に関して5種類の自己の抗体がどのように反応しているかを免疫染色で確認している。さらに、凍結保存してある大腸癌患者の術前の血清を用いて、CEA、CA19-9、MUC-1を抗原としてELISA法で血清中の抗体価を測定している。

大腸癌肝転移モデルおよび腹膜播種モデル樹立を目指して、培養細胞株のdoubling timeの計測、および細胞のcloning 10<sup>6</sup>/mm<sup>2</sup>腹膜播種成立、より確実なモデルの作製を行っている。また、大腸癌における術前リンパ節転移診断—Diffusion-MRI陽性リンパ節の真偽率の検討を進めている。

## II. 肝胆膵外科

肝胆膵外科の主な臨床および基礎研究を、以下に示す。1) 移植・再生および人工肝臓、2) 膵臓癌の化学療法（浸潤性膵管癌切除例に対するGemcitabineを用いた術後補助化学療法の有用性および進行・再発膵癌症例におけるGemcitabineとCisplatin併用療法、3) 多発性肝腫瘍に対する積極的

な肝切除、あるいは体外循環併用高用量化学療法（Percutaneous isolated hepatic perfusion; PIHP）による治療、4) 腹腔鏡下肝切除術、5) 慢性肝疾患における脂質メディエータ、サイトカインおよびHGBM-1の意義。

1)については、25例が生体肝移植レシピエント候補となったが、当病院における軌道に乗るまでの移植適応、ドナー側の問題、レシピエントの術前死亡などで実施には至っていない。このためシステムを一部実践的に変更改善し、より施行し易く改めた。再生医学および人工臓器分野では、ES細胞・不死化肝細胞を細胞源として、当施設で開発した高密度、三次元培養が可能なラジアルフロー型バイオリアクターを用いた肝再構築を目指すと同時に、埋め込み型人工肝の研究も進行中である。また、ヒト由来の胆道上皮を用いた人工胆道再生も試みている。

2)については、当院の倫理委員会の承認後、附属4病院で症例を集積中である。3)については転移性肝癌に対する肝切除の適応拡大を図っている。また現在までPIHPを7例に計9回施行し、一部に期待された効果を得ている。更に、新規抗癌剤による治療反応例に対する肝切除の意義を検討中である。4)および5)については、倫理委員会の承認後、進行中である。

### 「点検・評価」

アカラシアに対する腹腔鏡下Heller-Dor噴門形成術では、顕著な患者愁訴の改善を報告している。食道癌に対し独自に開発した術式であるHALTS、CLTは、以前行っていた小開胸開腹術の治療成績と比較したところ、根治性を損なうことなく低侵襲で経済性に優れた術式であることがわかった。一方本術式の全身状態不良例への適応拡大の試みには慎重を要することが判明した。赤外線内視鏡を利用したSentinelリンパ節(SN)描出法は、従来行われているICG色素単独法やアイソトープ(RI)法に比べ有用性が高かった。

外科統合に際し、肝胆膵の各疾患のデータベースの整備が遅れていたが、附属病院の肝細胞癌、膵臓癌、胆道癌および転移性肝癌のデータベースが完成した。

現在附属4病院のデータベースの共有化を進めており、今後の消化管外科・肝胆膵外科の発展に貢献するものと期待している。論文や学会発表は未だ十分とは言えぬが、少なくとも消化器外科分野の今後の発展のための土台は構築された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki Y, Urashima M, Ishibashi Y, Abo M, Omura N, Nakada K, Kawasaki N, Eto K, Hanyu N, Yanaga K. Hand-assisted laparoscopic and thoracoscopic surgery (HALTS) in radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(10): 1166-74.
- 2) Suzuki Y, Ishibashi Y, Omura N, Kawasaki N, Kashiwagi H, Yanaga K, Abo M, Urashima M. Alendronate improves vitamin D-resistant osteopenia triggered by gastrectomy in patients with gastric cancer followed long term. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(7): 955-60.
- 3) Omura N, Kashiwagi H, Ishibashi Y, Yano F, Tsuboi K, Kawasaki N, Suzuki Y, Yanaga K. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for the treatment of achalasia: assessment in relation to morphological type. *Surg Endosc* 2006; 20(2): 210-3.
- 4) Takahashi N, Kuroki K, Yanaga K. Percutaneous transhepatic mechanical thrombectomy for acute mesenteric venous thrombosis. *J Endovasc Ther* 2005; 12(4): 508-11.
- 5) Takahashi N, Kashiwagi H, Iwabuchi S, Yamazaki Y, Yanaga K. Phase I study of a weekly schedule of fixed-dose paclitaxel and escalating doses of cisplatin for recurrent or unresectable gastric cancer in Japan. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(3): 242-7.
- 6) Shida A, Fujioka S, Ishibashi Y, Kobayashi K, Nimura H, Mitsumori N, Suzuki Y, Kawakami M, Urashima M, Yanaga K. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor D in gastric carcinoma. *World J Surg* 2005; 29(12): 1600-7.
- 7) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Yanaga K. Characteristics of symptomatic GERD in Japanese patients based on 24-hour pH monitoring. *J Gastroenterol* 2005; 40(8): 791-5.
- 8) Fujita T, Namiki T, Suzuki T, Yamamoto E. Normal saline flushing for maintenance for peripheral intravenous sites. *J Clin Nurs* 2006; 15(1): 103-4.
- 9) Omura N, Kashiwagi H, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, Yano F, Suzuki Y, Yanaga K. Therapeutic effects of laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication on the chest pain associated with achalasia. *Surg Today* 2006; 36: 235-40.
- 10) Shida A, Fujioka S, Kobayashi K, Ishibashi Y, Nimura H, Mitsumori N, Yanaga K. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and -D in gastric carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2006; 11(1): 38-43.
- 11) Ogawa M, Ikeuchi K, Watanabe M, Etoh K, Kobayashi T, Takao Y, Anazawa S, Yamazaki Y. Expression of matrix metalloproteinase, laminin and type IV collagen associated with liver metastasis in human colorectal cancer: immunohistochemical approach. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 875-80.
- 12) Ogawa M, Ikeuchi K, Takao Y, Kobayashi T, Eto K, Ushigome T, Watanabe M, Anazawa S, Yamazaki Y, Yanaga K. The activities of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancer depend on where the sample is taken. *Oncol Rep* 2005; 14: 331-5.
- 13) Kawahara H, Hirai K, Watanabe K, Kashiwagi H, Yamazaki Y, Yanaga K. New approach for laparoscopic surgery of the right colon. *Dig Surg* 2005; 22: 50-2.
- 14) Kawahara H, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Hirai K, Yanazaki Y, Yanaga K. Implementation of a clinical pathway for laparoscopic colorectal surgery. *Int Surg* 2005; 90: 144-7.
- 15) Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H, Urashima M. Placements of a metallic stent across the papilla of Vater develop to cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(6): 792-6.
- 16) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I, Tachibana T, Akahori M, Ohi S, Kubo H, Satou K, Yamazaki Y, Yanaga K, Ishikawa H. Characteristics of hepatocytes derived from early ES cells and treatment of surgically induced liver failure rats by transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 262-4.
- 17) Misawa T, Sakurai M, Kanai H, Matsushima M, Yamazaki Y, Yanaga K. Kugel herniorrhaphy: clinical results of consecutive operations. *Surg Today* 2005; 35: 639-44.
- 18) Yoshida S, Ujiki M, Ding XZ, Pelham C, Talamonti MS, Bell RH Jr, Denham W, Adrian TE (Northwestern University). Pancreatic Stellate Cells (PSCs) express Cyclooxygenase-2 (COX-2) and pancreatic cancer stimulates COX-2 in PSCs.



Mol Cancer 2005 ; 4 : 27.

- 19) Futagawa Y, Waki K, Gjertson DW, Terasaki PI. Living-unrelated donors yield higher graft survival rates than parental donors. *Transplantation* 2005 ; 79(9) : 1169-74.
- 20) Futagawa Y, Terasaki PI. ABO incompatible kidney transplantation? an analysis of UNOS Registry data. *Clin Transplant* 2006 ; 20(1) : 122-6.
- 21) Inoue S, Shanker M, Miyahara R, Gopalan B, Patel S, Oida Y, Branch CD, Munshi A, Meyn RE, Andreeff M, Tanaka F, Mhashilkar AM, Chada S, Ramesh R. MDA-7/IL-24-based cancer gene therapy: translation from the laboratory to the clinic. *Curr Gene Ther* 2006 ; 6(1) : 73-91.
- 22) Inoue S, Branch CD, Gallick GE, Chada S, Ramesh R. Inhibition of Src kinase activity by Ad-mda7 suppresses vascular endothelial growth factor expression in prostate carcinoma cells. *Mol Ther* 2005 ; 12(4) : 707-15.
- 23) Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Kato Y, Urashima M. Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005 ; 31(7) : 743-8.
- 24) Ohdaira H, Ohyama S, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Kato Y, Urashima M. Ki67 and tumor size as prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors. *JMAJ* 2005 ; 48(12) : 586-92.
- 25) Ishibashi Y, Suzuki Y, Omura N, Kobayashi K, Shida A, Kashiwagi H, Hanyu N, Urashima M, Yanaga K. A case study of remnant gastric ulcer : eradication of *Helicobacter pylori* not only improved the ulcer but also decreased p53 protein expression. *JMAJ* 2005 ; 48 : 241-5.
- 26) 藤田哲二, 小林 進, 矢永勝彦. 侵襲時における小腸粘膜透過性亢進の功罪. *消化と吸収* 2005 ; 28(1) : 118-21.
- 27) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 川崎成郎, 石橋由朗, 鈴木 裕, 三森教雄, 矢永勝彦. 高齢者胃食道逆流症の治療指針. *消化器科* 2006 ; 42(1) : 1-7.
- 28) 中田浩二, 川崎成郎, 仲吉朋子, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. <sup>13</sup>C 呼吸試験法胃排出能検査「標準法」を用いた胃切除後吸収能検査の有用性と留意点. *消化と吸収* 2006 ; 28(1) : 53-8.
- 29) 岡本友好, 二川康郎, 藤岡秀一, 穴澤貞夫, 矢永勝彦. 非切除胆管癌に対する放射線化学療法後の DSM 加動注化学療法の効果. *Radiol Fronti* 2006 ; 8(2) : 132-3.

- 30) 河原秀次郎, 矢永勝彦. 下部進行直腸癌における側方センチネルリンパ節の合理的な術中検索法. *手術* 2005 ; 58(8) : 1191-4.

## II. 総 説

- 1) Kobayashi K, Karran P, Oda S, Yanaga K. The involvement of mismatch repair in transcriptional coupled nucleotide excision repair. *Hum Cell* 2005 ; 18(3) : 103-15.
- 2) 柏木秀幸. 胃切除術後の吻合部潰瘍. *手術* 2005 ; 59(10) : 1439-45.
- 3) 柏木秀幸, 小村伸朗, 坪井一人, 矢野文章, 石橋由朗, 鈴木 裕, 柳沢 暁, 矢永勝彦. 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下逆流防止手術. *日内視鏡外会誌* 2005 ; 10(6) : 633-42.
- 4) 中田浩二, 川崎成郎, 仲吉朋子, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 胃切除後患者に対する胃排出能検査. *臨外* 2005 ; 60(13) : 1499-507.
- 5) 高尾良彦, 藤田明彦, 諏訪勝仁, 飯野年男, 穴澤貞夫. 【外科専門医に必要な消化管・腹部内臓手術手技】人工肛門造設・閉鎖. *手術* 2005 ; 59(6) : 811-8.
- 6) 池内健二, 穴澤貞夫. 【大腸癌のすべて】 外科治療 ストーマ管理. *消外* 2005 ; 28 : 844-7.
- 7) 古川良幸. 消化管運動と消化器外科 術後消化管運動麻痺と消化管運動改善薬の作用. *消外* 2005 ; 28 : 1437-47.
- 8) 小川匡市, 穴澤貞夫, 渡部通章, 衛藤 謙, 小菅 誠. 【外科診療における材料・器具・装置のすべて】 材料皮膚保護材, レッシング材, ストーマ用品. *外科* 2005 ; 67(12) : 1423-33.
- 9) 河原秀次郎, 良元和久, 伊藤隆介, 柏木秀幸, 平井勝也, 矢永勝彦. 直腸静脈瘤に対する PPH の使用経験. *臨外* 2005 ; 60(4) : 526-7.
- 10) 小林 進, 石井雄二, 三澤健之, 石田祐一, 矢永勝彦. 【胆道疾患の臨床 最近の進歩】 胆石症 治療とその適応 肝内結石症の治療(手術, 内視鏡治療など). *臨消内科* 2005 ; 20(7) : 891-96.

## III. 学会発表

- 1) Nakada K, Kawasaki N, Nakayoshi T, Hanyu N, Kashiwagi H, Yanaga K. Amelioration of post-gastrectomy syndrome after pylorus-preserving gastrectomy. *Surgical Society of Alimentary Tract Digestive Disease Week*. Chicago, May.
- 2) Nakada K, Kawasaki N, Ozone M, Nakayoshi T, Hanyu N, Kashiwagi H, Yanaga K. Simple and noninvasive multi-faceted examination to screen various underlying causes of symptoms in functional dyspepsia. *American Gastroenterological*

- Association, Digestive Disease Week. Chicago, May.
- 3) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Kashiwagi K, Yanaga K. Thoracic aortic injury during laparoscopic fundoplication for reflux esophagitis. 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Adelaide, Feb.
  - 4) Kobayashi K, Shida A, Nakayama R, Yamada H, Ishibashi Y, Toriumi Y, Mitsumori N, Yanaga K. MYH mutation in gastric cancers. Asian Pacific Digestive Week. Seoul, Sept.
  - 5) Nimura H, Mitsumori N, Narimya N, Koyama T, Takahashi N, Yanaga K. Sentinel node navigation laparoscopic surgery with the infrared ray laparoscopy system for gastric cancer. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons 2005. Florida, Apr.
  - 6) Nimura H, Mitsumori N, Koyama T, Shinohara T, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Indication for, and limitations of infrared ray laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. The 6th International Gastric Cancer Congress. Yokohama, May.
  - 7) Ishii Y, Saito R, Kanai H, Uwagawa T, Kitajima K, Misawa T, Ishida Y, Yanaga K. Role of endogenous cannabinoid as a prognostic marker of hepatocellular carcinoma. 2006 Annual Meeting of the American Hepato-Pancreato-Biliary Association. Miami, Mar. [HPB 2006; 8(Suppl1): 18]
  - 8) Ishida Y, Saito R, Son K, Shiba H, Futagawa Y, Uwagawa T, Misawa T, Ishii Y, Yanaga K. Phagocytic, nutritional and immunological assessment in patients with benign and malignant obstructive jaundice? The influence of preoperative biliary decompression. 2006 Annual Meeting American Hepato-Pancreato-Biliary association. Miami, Mar. [HPB 2006; 8(Suppl1): 61]
  - 9) Misawa T, Unemura Y, Yokota T, Okubo T, Ishida Y, Ishii Y, Kobayashi S, Yanaga K. Clinical experience with gemcitabine as postoperative adjuvant therapy in localized advanced pancreatic cancer: a preliminary report. 2005 Annual Meeting of the American Hepato-Pancreato-Biliary Association. Florida, June.
  - 10) Misawa T, Okamoto T, Yoshida K, Kashiwagi H, Kobayashi S, Yanaga K. Cause and mechanism of Stewart-Way classified bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. American College of Surgeons 91st Annual Clinical Congress. San Francisco, Oct.
  - 11) Kitajima K, Kobayashi S, Uwagawa T, Aiba K, Yanaga K. Successful treatment with oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 for advanced gallbladder cancer: report of a case. The 17th International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, Jan.
  - 12) Kita Y. Personal experience in hepatic transplantation for hepatocellular carcinoma. Shanghai - Hong Kong International Liver Congress 2006. Shanghai, Mar.
  - 13) Okamoto T, Gocho T, Fujioka S, Misawa T, Yanagisawa S, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H. Is metallic stenting worthwhile for biliary obstruction due to lymph node metastases? ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Florida, Jan.
  - 14) 中田浩二, 鈴木 裕, 石橋由朗, 小村伸郎, 川崎成郎, 羽生信義, 矢永勝彦. (シンポジウム) 食道癌の治療法選択(手術 vs. 化学放射線療法)における新しい視点からの検討. 第105回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
  - 15) 川崎成郎, 鈴木 裕, 仲吉朋子, 坪井一人, 小林克敏, 小村伸郎, 石橋由朗, 中田浩二, 古川良幸, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (パネルディスカッション) 周術期栄養管理 早期経腸栄養(EEN) vs 高カロリー輸液(TPN). 第105回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
  - 16) 河原秀次郎, 平井勝也, 渡辺一裕, 横山正人, 鈴木俊雅, 良元和久, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 進行下部直腸癌に対する術中側方センチネルリンパ節検索に基づく側方リンパ節郭清の意義. 第105回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
  - 17) 平井勝也. (会長講演) 消化管の進行癌における拡大リンパ節郭清. 第67回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
  - 18) 穴澤貞夫. (特別発言, ビデオシンポジウム2) ストマ造設, ストマ閉鎖術の標準的手術手技. 第60回日本大腸肛門病学会総会. 東京, 10月.
  - 19) 小川匡市, 渡部通章, 衛藤 謙, 牛込琢朗, 小菅 誠, 辻中真康, 山形哲也, 満山喜宣, 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次, 矢永勝彦. (サージカルフォーラム) 大腸癌単独腹腔播種症例に対するCPT-11・Leucovorin・5-FU併用療法の有用性の検討. 第106回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3月.
  - 20) 野尻卓也, 三澤健之, 岡本友好, 坂本太郎, 斉藤良太, 柴 浩明, 孫 敬洙, 宇和川匡, 北島久視子, 石田祐一, 石井雄二, 矢永勝彦. 当科におけるIPMN切除例の検討と手術適応の再考. 第106回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3月.

#### IV. 著書

- 1) Yanaga K, Okudaira S, Kanematsu T, Marsh JW. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma .In: Carr B ed. Hepatocellular Cancer: Diagnosis and Treatment. Totowa: Humana Press, 2005, p. 185-98.
- 2) 中田浩二.  $^{13}\text{C}$ 呼吸テストによる胃排出能検査. 別冊・医学のあゆみ: 消化器疾患 state of arts Ver. 3 I. 消化管(食道・胃・腸). 東京: 医歯薬出版, 2006, p. 274-8.
- 3) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 矢永勝彦. pH モニタリングからみた症候性 GERD の病態と外科治療成績. 荒川泰行編. 消化器病学の進歩 2005: モノグラフ. 東京: 日本消化器病学会, 2005, p. 39-41.
- 4) 柏木秀幸. 腔内結紮のコツ. 関東腹腔鏡下胃切除研究会編. 腹腔鏡下胃切除術: 一目でわかる術野展開とテクニック. 東京: 医学書院, 2006. p. 124-5.
- 5) 石井雄二. 第1章外科看護の基礎: J. 臓器移植. 青木照明, 小路美喜子編. 系統看護学講座 別巻 1: 臨床外科看護総論. 第9版東京: 医学書院, 2006. p. 112-22.

#### V. その他

- 1) 二村浩史, 小山友己, 三森教雄, 矢永勝彦. 胃癌における赤外線腹腔鏡システムの有用性に関する2つの共同研究—中間報告—. 平成17年度厚生労働省がん研究助成金 各種臓器における見張りリンパ節ナビゲーション手術標準手技の確立研究班 第2回班会議. 東京, 1月.
- 2) 石橋由朗. ラベル化造影剤を用いた超音波によるがんの超早期診断システムの研究開発. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金研究報告書.

#### 呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科

教授: 森川 利昭	呼吸器外科
助教授: 内田 賢	乳腺内分泌外科
助教授: 吉田 和彦	乳腺内分泌外科
講師: 黒田 徹	乳腺内分泌外科
講師: 秋葉 直志	呼吸器外科
講師: 武山 浩	乳腺内分泌外科
講師: 鳥海弥寿雄	乳腺内分泌外科
講師: 木下 智樹	乳腺内分泌外科
講師: 佐藤 修二	呼吸器外科

#### 研究概要

##### I. 呼吸器外科

###### 1. 基礎研究

肺癌の分子遺伝学的進展に相応する形態的表現に関して, CA19-9 活性を通してみた肺の発癌特性が de novo 癌発生の重要な marker になりうるか研究している。また IFN- $\beta$  遺伝子を導入した adenovirus (AdmuIFN- $\beta$ ) を癌, 悪性中皮腫に対する遺伝子治療として研究している。

###### 2. 臨床研究

胸腔鏡手術は患者の身体に負担の少ない低侵襲手術で, 従来の開胸手術の合併症や後遺症などを解決することができ, 今後の高齢化社会では主流となると考えられる。胸腔鏡は高度な技術を要し, 我々は胸腔鏡とテレビモニターのみを用いる完全胸腔鏡手術を独自に開発し, その発展を図ってきた。手術の対象はあらゆる呼吸器外科疾患であり, 若年者の自然気胸や末梢肺の結節性病変を初め, 解剖学的肺切除である肺区域切除, 肺葉切除, 肺全摘除術などもそのほとんどを適応としている。さらにハイリスク症例(重症肺気腫, 超高齢者)に対する胸腔鏡手術を積極的にを行い良好な結果を得ている。肺癌の胸腔鏡手術はさらに高い技術レベルと腫瘍学的な配慮が必要で, 独自に開発した肺癌に対する胸腔鏡手術に積極的に取り組んでおり, その有用性に関する研究を進めている。胸腺疾患(胸腺腫, 重症筋無力症)に対しても従来の胸骨正中切開術に対し低侵襲である胸腔鏡手術を高い根治性と安全性の確立をもとに本格的に導入し, 治療成績, 有用性を prospective に検討している。

## II. 乳腺内分泌外科

### A. マイクロアレー遺伝子解析を用いた抗がん剤感受性判定

癌の治療には現在手術、放射線治療と抗癌剤治療があるが、その中で抗癌剤治療は個々の癌によって効果に差があり副作用が効果を上回ることもなりかねない症例も存在する。このためその癌に効果のある抗癌剤を選択するために抗がん剤の感受性に関与する遺伝子を癌から抽出しDNA chipsを用いてマイクロアレーを解析することにより各生体・細胞に効く薬を判定することを他施設と共同で研究中である。

### B. 乳癌手術におけるセンチネルリンパ節郭清の有用性

手術負担を軽減する目的にて、センチネルリンパ節郭清は欧米では日常的に行われている。本邦ではまだ標準的術式と認められておらず当院ではその有用性を確認すべく臨床研究を進めている。

### C. アロマターゼ阻害薬による骨塩減少作用に対する至適治療法の臨床研究

ホルモン陽性乳癌における術後内分泌治療は必至といってよいほど予後を改善してきた。しかしこの治療法により想定される骨折等の副作用に対し最良の予防、治療法はまだ確立されておらずこれを解明すべく臨床研究を計画している。

### D. 乳癌の術前化学療法（臨床腫瘍部との共同研究）

乳癌の術前化学療法により、生存率の向上と乳房温存率の向上を目指し、至適用法を検討している。

### 「点検・評価」

呼吸器外科では7月から胸腔鏡手術を大幅に導入した結果、手術症例数の大幅な増加がみられた。これは高度な技術の胸腔鏡手術の導入に対し周辺医療機関の依頼が増加したことと、高リスク症例へ適応を拡大したことにより対象疾患が増加したためと考えられる。

これらの結果、当分野では臨床上の課題が増加し、今後臨床研究のいっそうの発展が見込まれている。一方マンパワー不足から基礎的研究は進展性に乏しく、基礎・臨牀のバランスの取れた研究の発展のためにも早急な増員が望まれる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, Kuerer HM, Meric-Bern-

stam F, Babiera G, Ames FC, Singletary SE, Hunt KK (The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center). Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(5): 391-7.

- 2) Agata N, Nogi H, Bamberg M, Milhollen M, Pu M, Weitman S, Kharbanda S, Kufe D. The angiogenesis inhibitor NM-3 is active against human NSCLC xenografts alone and in combination with docetaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56(6): 610-4.
- 3) Honma S, Kikuchi T, Ishiji N, Takeyama H, Saotome H, Sagawa Y, Hara E, Kufe D, Ryan L, Ohno T, Toda G. Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumour cells and rh-IL-12. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 279-86.
- 4) Hashimoto T, Shirato H, Kato M, Yamazaki K, Kurauchi N, Morikawa T, Shimizu S, Ahn YC, Akine Y, Miyasaka K. Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1559-64.
- 5) Takahashi O, Okushiba S, Kondo S, Morikawa T, Hirano S, Miyamoto M, Shichinohe T, Hara T, Kawarada Y, Saito K, Takeuchi M. Esophageal pemphigus vulgaris with carcinoma: postoperative steroid therapy based on pemphigus-related antibodies. *Dis Esophagus* 2005; 18(6): 413-7.
- 6) Mega S, Miyamoto M, Ebihara Y, Takahashi R, Hase R, Li L, Shichinohe T, Kawarada Y, Uehara H, Kaneko H, Hashimoto H, Murakami Y, Itoh T, Morikawa T, Kondo S. Cyclin D1, E2F1 expression levels are associated with characteristics and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2005; 18(2): 109-13.
- 7) Hase R, Hirano S, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Long-term efficacy of distal splenorenal shunt with splenopancreatic and gastric disconnection for esophagogastric varices in patients with idiopathic portal hypertension. *World J Surg* 2005; 29(8): 1034-7.
- 8) Hirano S, Kondo S, Ambo Y, Tanaka E, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Appraisal of DSRS with SPGD for esophagogastric varices: a retrospective comparative study according to the underlying liver diseases. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(61): 152-5.
- 9) Abe M, Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E,

- Saito K, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Superficially spreading cholangiocarcinoma. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35(1) : 89-94.
- 10) Hirano S, Kondo S, Ambo Y, Tanaka E, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Intraductal papillary-mucinous tumors arising in Santorini's duct : clinicopathologic features and the treatment of choice. *World J Surg* 2005; 29(2) : 208-11.
- 11) Kinoshita S, Kyoda S, Kashiwagi H, Komine K, Takeishi M, Sato S, Takeyama H, Uchida K, Yamazaki Y, Sakamoto G. Huge cavernous hemangioma arising in the male breast. *Breast Cancer* 2005; 12(3) : 231-3.
- 12) Yanagi S, Watanabe S, Miura H, Shimada S, Hazama K, Morikawa T, Takahashi T, Homma T, Katoh H. A new, simple stapling technique for pulmonary emphysema : its effects and safety for improving respiratory function. *Surg Today* 2005; 35(7) : 566-74.
- 13) Noji T, Kondo S, Hirano S, Tanaka E, Ambo Y, Kawarada Y, Morikawa T. CT evaluation of paraaortic lymph node metastasis in patients with biliary cancer. *J Gastroenterol* 2005; 40(7) : 739-43.
- 14) Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2005; 35(7) : 548-52.
- 15) Tsuchikawa T, Kondo S, Hirano S, Tanaka E, Anbo Y, Morikawa T, Okushiba S, Otsuka N, Itoh T, Katoh H. Long-term survival after curative left hepatectomy for mucin-producing cholangiocarcinoma : report of a case. *Surg Today* 2005; 35(3) : 256-8.
- 16) 武山 浩, 鳥海弥寿雄, 田部井功, 塩谷尚志, 吉田和彦, 山崎洋次. 乳腺, 甲状腺手術の周術期感染予防における azithromycin 経口投与の効果. *日臨外会誌* 2005; 66 : 568-73.
- 17) 武山 浩, 田部井功, 塩谷尚志, 山本裕康, 横山啓太郎, 加藤尚彦, 内田 賢, 細谷龍男, 矢永勝彦. PEIT 後二次性副甲状腺機能亢進症 (2-HPT) 手術における radioguided surgery の有用性. *腎と骨代謝* 2006; 19(1) : 89.
- 18) 川瀬和美, 野木裕子, 根岸由香, 北島久視子, 神尾麻紀子, 内田 賢, 森川利昭, 矢永勝彦. 東京慈恵会医科大学における女性外科医師の現状と今後の課題. *日外科系連会誌* 2005; 31(2) : 130-2.
- 19) 山下晃徳, 内田 賢, 戸崎光宏, 塩谷尚志, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 河上牧夫, 山崎洋次, Multislice Computed Tomography による乳癌の広がり診断と乳房温存手術. *乳癌の臨* 2006; 21(1) : 96-100.
- 20) 木下智樹, 京田茂也, 平野明夫, 塩谷尚志, 柏木秀幸, 武山 浩, 内田 賢. 乳癌術後補助内分泌療法中の hot flashes に対する paroxetine の使用経験. *乳癌の臨* 2005; 20(4) : 320-3.
- 21) 吉田和彦. 乳がん検診の最近の知見, 症状が出る前の発見・治療のためにマンモグラフィー検診を. *地域保健* 2005; 36(6) : 32-6.
- 22) 原田 徹, 河上牧夫, 齋藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志. 剖検症例を用いた原発性肺癌の頻度解析 (第一報). *慈恵医大誌* 2005; 120(3) : 109-20.
- 23) 中西喜嗣, 佐藤正文, 川田将也, 行部 洋, 佐藤昌明, 伊藤智雄, 森川利昭, 近藤 哲. 肺上皮-筋上皮癌 (Pulmonary epithelial-myoepithelial carcinoma) の一例. *日呼外会誌* 2006; 20(1) : 66-70.
- 24) 中西喜嗣, 森川利昭, 加地苗人, 大竹節之, 長 靖, 川田将也, 近藤 哲. 胸腔鏡下手術を施行した左肺底動脈大動脈起始症の一例. *日呼外会誌* 2005; 19(7) : 874-80.
- 25) 中西喜嗣, 森川利昭, 加地苗人, 大竹節之, 長 靖, 行部 洋, 川田将也, 佐藤正文, 近藤 哲. 術前放射線同時併用化学療法 (CCRT) によって切除しえた肺尖部胸壁浸潤癌の 1 例. *日呼外会誌* 2005; 19(7) : 823-7.
- 26) 原 敬志, 近藤 哲, 平野 聡, 森川利昭, 加賀基知三. 【外科診療における材料・器具・装置のすべて】器具 血管用縫合器. *外科* 2005; 67(12) : 1473-76.
- 27) 佐藤暢人, 森川利昭, 石川慶大, 大竹節之, 小原修幸, 愛宕義浩, 古田 康, 近藤 哲. 頸部胸腺癌の 1 例. *日気管食道会報* 2005; 56(4) : 365-8.
- 28) 原 敬志, 近藤 哲, 平野 聡, 田中栄一, 齋藤克憲, 竹内幹也, 森川利昭. 【術後感染症を防ぐ DPC 時代に向けて】術後感染を防ぐためのわれわれの工夫 胆道手術. *外科治療* 2005; 92(4) : 429-34.
- 29) 佐々木剛志, 奥芝俊一, 七戸俊明, 飯村泰昭, 森川利昭, 近藤 哲, 加藤紘之. 胸腔鏡下手術で摘出し得たいわゆる foregut cyst の 1 例. *日呼外会誌* 2005; 19(1) : 21-6.
- 30) 吉田和彦. 安全な大学病院をめざして. *青戸メディカルジャーナル* 2006; 6 : 67-74.

## II. 総 説

- 1) 森川利昭. 【増え続ける肺癌 治療成績を向上させるために】肺癌に対する胸腔鏡下手術の適応と手技. *外科治療* 2005; 93(4) : 416-20.
- 2) 内田 賢. 増加する乳がん メンタルケア. *実験治療* 2005; 680 : 50-4.
- 3) 武山 浩. Navigated surgery—甲状腺癌, 副甲状

腺腫瘍を中心に。外科 2006; 68(1): 7-11.

- 4) 木下智樹. 基本的な乳癌手術の実際. 画像診断 2005; 25(10): 1264-74.
- 5) 中野聡子, 内田 賢. 画像読影セミナー マンモグラフィの読影 1-腫瘤-. 日放線技師会誌 2006; 53(639): 42-8.
- 6) 中野聡子, 内田 賢. 画像読影セミナー マンモグラフィの読影 2-石灰化-. 日放線技師会誌 2006; 53(640): 66-77.
- 7) 中野聡子, 内田 賢. 画像読影セミナー マンモグラフィの読影 3-その他の所見-. 日放線技師会誌 2006; 53(641): 63-70.
- 8) 秋葉直志. 新しいがん免疫療法(樹状細胞療法, ワクチン療法). 呼吸器科 2005; 7(5): 472-9.

### III. 学会発表

- 1) Uchida K. Mammary ductoscopy: current issues and perspective. The 3rd Congress of The World Society for Breast Health. Tokyo, Apr.
- 2) Morikawa T. Spontaneous Pneumothorax: clinical aspects. The 6th Joint Meeting of Japanese and German Surgical Society. Sapporo, May.
- 3) 森川利昭. (シンポジウム基調講演) 肺癌に対する胸腔鏡手術の現状と問題点. 第 105 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
- 4) 佐藤修二. 肺癌に対する完全鏡視下肺葉切除+縦隔リンパ節郭清の手術手技. 第 106 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3月.
- 5) 稲垣卓也(国立宇都宮病院), 増田典弘, 山下 誠, 保谷芳行, 桑野博行, 山崎洋次, 矢永勝彦. 当院における経皮内視鏡的胃瘻造設術の適応及び合併症の検討. 第 105 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
- 6) 田部井功, 石渡 勇, 大井 聡, 伊藤隆介, 京田茂也, 孫 敬洙, 大久保辰雄, 石田祐一, 立花利公, 久保宏隆, 橋本尚詞, 佐藤嘉兵, 山崎洋次, 矢永勝彦, 石川博. Embryonic Stem (ES) 細胞より樹立したインスリン分泌細胞と糖尿病ラットへの移植. 第 105 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月. [日外会誌]
- 7) 平松美也子. "Ciliated muconodular papillary tumour of the peripheral lung" の免疫組織学的性質. 第 46 回日本肺癌学会総会. 千葉, 11月.
- 8) 武山 浩, 鳥海弥寿雄, 田部井功, 塩谷尚志, 吉田和彦, 山下晃徳, 内田 賢, 山崎洋次. 甲状腺濾胞性腫瘍におけるセンチネルリンパ節生検 (Sentinel Node Biopsy: SNB) を使用した縮小手術への試み. 第 105 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
- 9) 野木裕子, 武山 浩, 中野聡子, 田部井功, 川瀬和美, 山下晃徳, 鳥海弥寿雄, 吉田和彦, 内田 賢, 森川

利昭. 乳癌患者における骨髄中 Keratin19 および MUC1 mRNA 発現の臨床的意義. 第 106 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3月.

- 10) 森川利昭, 矢部三男, 齋藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 近藤 哲. (パネルディスカッション) 第一期肺癌に対する胸腔鏡下手術の適応と成績. 第 58 回日本胸部外科学会定期学術集会. 岡山, 10月.
- 11) 佐藤修二, 矢部三男, 齋藤祐二, 尾高 真, 秋葉直志, 鈴木正章, 河上牧夫, 森川利昭. I 期非小細胞肺癌切除例における胸膜浸潤の程度と予後との関連. 第 46 回日本肺癌学会総会. 千葉, 11月.
- 12) 尾高 真, 荻 成行, 矢部三男, 齋藤祐二, 佐藤修二, 秋葉直志, 矢永勝彦, 森川利昭. Radioguided surgery が骨シンチ検査陽性部位の同定に有用であった線維性骨異型性症の 1 例. 第 67 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
- 13) 平松美也子. 当院にて 1 年以上経過観察した小型 GGO 病変についての検討. 第 22 回日本呼吸器外科学会. 京都, 6月.
  - 1) 平松美也子. 肺末梢の線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍: 新 Entity の提唱と組織学的検討. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月.
- 14) 稲垣卓也(癌研有明病院), 奥村 栄, 稲垣智也, 松井啓夫, 佐藤之俊, 中川 健. 肺癌手術における予測残存呼吸機能評価の妥当性の検討. 第 46 回肺癌学会総会. 千葉, 11月.
- 15) 尾高 真, 荻 成行, 矢部三男, 齋藤祐二, 佐藤修二, 秋葉直志, 矢永勝彦, 森川利昭. Radioguided surgery が骨シンチ検査陽性部位の同定に有用であった線維性骨異型性症の 1 例. 第 67 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
- 16) 尾高 真, 矢部三男, 松平秀樹, 佐藤修二, 森川利昭. 胸腔鏡下手術における肺部分切除手技の工夫. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会. 東京, 5月.
- 17) 武山 浩, 鳥海弥寿雄, 田部井功, 塩谷尚志, 吉田和彦, 山下晃徳, 内田 賢, 山崎洋次. 乳腺手術症例に対する感染予防における azithromycin (AZM) の感染予防効果の検討. 第 67 回日本臨床外科学会総会. 倉敷, 6月.
- 18) 木下智樹, 京田茂也, 平野明夫, 塩谷尚志, 柏木秀幸, 武山 浩, 内田 賢. 乳癌術後補助内分泌療法中の hot flashes に対する paroxetine の使用経験. 第 13 回日本乳癌学会総会. 倉敷, 6月.
- 19) 野木裕子, 田部井功, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 内田賢. 当科における炎症性乳癌の治療成績と治療戦略の変移. 第 67 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.

### IV. 著 書

- 1) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘. 呼吸器外科. 富野

康日己. 医療禁忌診療科別マニュアル. 東京: 医歯薬出版, 2006. p. 297-319.

- 2) 秋葉直志. 胸腔鏡検査. 吉澤靖之. 臨床研修イラストレイテッド6: 呼吸器系マニュアル. 改定版. 東京: 羊土社, 2005. p. 221-5.
- 3) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘, 小川純一. 絶対医療禁忌 検査 呼吸器外科. 富野康日己. 医療禁忌マニュアル. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 21-2.
- 4) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘, 小川純一. 絶対医療禁忌 治療 呼吸器外科. 富野康日己. 医療禁忌マニュアル. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 89-97.
- 5) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘, 小川純一. 絶対医療禁忌 配合禁忌 呼吸器外科. 富野康日己. 医療禁忌マニュアル. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 154-5.

## V. その他

- 1) 森川利昭. Postgraduate Course 肺癌に対する胸腔鏡手術の現状. 第105回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
- 2) 森川利昭. 胸腔鏡下縦隔リンパ節郭清に関する基本的考え方. 第22回日本呼吸器外科学会呼吸器外科セミナー. 京都, 6月.
- 3) 秋葉直志. 肺への転移. 癌を治す完全ガイド2005; 22: 22-5.
- 4) 吉田和彦. 麻酔実践ハンドブック (書評). 外科2005; 67(6): 690.
- 5) 鳥海弥寿雄. 胃癌におけるE2-EPFの意義とその発現抑制による抗癌作用の解析. 平成16年~17年度科研費報告書. 2006.

## 小児外科, 血管外科

講師: 吉澤 穰治 小児外科学, 胎児手術, 血管新生

### 研究概要

#### 小児外科

進行小児固形腫瘍の治療成績の飛躍的な改善のためには, 新たな治療法の開発が必須である。われわれは, 腫瘍免疫を応用した遺伝子療法と腫瘍血管新生を抑制する方法による新たな治療法の研究を行っている。

腫瘍免疫を応用した遺伝子療法は, adenovirus vector を用いて mouse IFN- $\alpha$ /beta を導入した樹上細胞を用いた方法である。GL26sarcoma 担癌マウスの腫瘍内に AdmIFN $\alpha$  を注入すると, 腫瘍特異的な Cytotoxic T lymphocyte が誘導され, MCA205 肉腫を用いた実験系では腫瘍の増殖が抑制された。また, マウス神経芽腫 TBJ においては, *ex vivo* に AdmIFN $\alpha$  を導入したマウスでは腫瘍形成が抑制され, 本方法の有用性が確認された。

これまでに, 多くの腫瘍血管新生を抑制する物質の神経芽腫細胞に対する効果を, *in vivo* において検討してきた。今年度は, TPK787/AK222584 を用いて, 神経芽腫の増殖抑制効果や転移巣に対する効果を検討し, 治療への有用性を確認した。

#### 血管外科

##### I. 動脈瘤, 動脈硬化の分子病態の解明とその治療

食生活の欧米化に伴い日本でも動脈瘤患者数が増加しているが, その成因については明らかではない。最近では動脈硬化の進展に RAS (Renin-Angiotensin System) の関係, 細胞外基質と MMP (matrix metalloproteinase) の関係などが解明されつつある。現在, マウス動脈瘤モデルを作成しその成因と抑制を検討しているが, 臨床症例においても分子病態の解明とその治療について検討を行っていく。

##### II. 下肢バイパス術後の抗血小板療法に関する検討

閉塞性動脈硬化症は全身の血管病変の一部分症と考えられており, 下肢のみならず心血管系の管理が重要である。バイパス術後に抗血小板療法を行うことにより, 開存状況と心血管事故 (心筋梗塞, 狭心症, 脳卒中) に及ぼす影響を検討するとともに, 活性化血小板マーカーが心血管事故の予測因子となり

うるかどうかを検討する予定である。

#### 「点検・評価」

#### 小児外科

研究結果は、日本外科学会・小児癌学会・日本がん学会などにおいて発表した。また、昨年度から研究を行ってきたハイブリッドリポゾームの神経芽腫瘍の増殖・転移抑制効果の研究結果を、日本小児外科学会誌に報告して、平成17年度の年間最優秀論文賞を受賞した。

#### 血管外科

1. 動脈瘤の成因、抑制について、他施設へ出向中の医局員により、研究が進行中である。

2. 抗血小板療法については、マイクロパーティクルなどの活性化血小板の指標を測定し、データを蓄積している。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Chapin CJ, Ertsey R, Yoshizawa J, Hara A, Sbragia L, Greer JJ, Kitterman JA. Congenital diaphragmatic hernia, tracheal occlusion, thyroid transcription factor-1, and fetal pulmonary epithelial maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289(1): L44-52.
- 2) Hara A, Chapin CJ, Ertsey R, Kitterman JA. Changes in fetal lung distension alter expression of vascular endothelial growth factor and its isoforms in developing rat lung. *Pediatr Res* 2005; 58(1): 30-7.
- 3) Kuwashima N, Nishimura F, Eguchi J, Sato H, Hatano M, Tsugawa T, Sakaida T, Dusak JE, Fellows-Mayle WK, Papworth GD, Watkins SC, Gambotto A, Pollack IF, Storkus WJ, Okada H. Delivery of dendritic cells engineered to secrete IFN-alpha into central nervous system tumors enhances the efficacy of peripheral tumor cell vaccines: dependence on apoptotic pathways. *J Immunol* 2005; 175(4): 2730-40.
- 4) Tanaka K, Kanai M, Yosizawa J, Yamazaki Y. A case of neonatal neuroblastoma mimicking Altman type III sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 2005; 40(3): 578-80.
- 5) Tanaka K, Noda T, Yamazaki Y. A case of primary malignant fibrous histiocytoma of the duodenum. *Jikeikai Med J* 2005; 52: 55-8.
- 6) Tanaka K, Honna T, Kitano Y, Kuroda T, Tanaka K, Morikawa N, Matsuda H, Kawashima N, Matsuoka K, Miyauchi J. Combined fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma exhibiting biphenotypic antigen expression: A case report. *J Clin Pathol* 2005; 158: 884-7.
- 7) Sato H, Kuwashima N, Sakaida T, Hatano M, Dusak JE, Fellows-Mayle WK, Papworth GD, Watkins SC, Gambotto A, Pollack IF, Okada H. Epidermal growth factor receptor-transfected bone marrow stromal cells exhibit enhanced migratory response and therapeutic potential against murine brain tumors. *Cancer Gene Ther* 2005; 12(9): 757-68.
- 8) Eguchi J, Kuwashima N, Hatano M, Nishimura F, Dusak JE, Storkus WJ, Okada H. IL-4-transfected tumor cell vaccines activate tumor-infiltrating dendritic cells and promote type-1 immunity. *J Immunol* 2005; 174(11): 7194-201.
- 9) Hatano M, Eguchi J, Tatsumi T, Kuwashima N, Dusak JE, Kinch MS, Pollack IF, Hamilton RL, Storkus WJ, Okada H. EphA2 as a glioma-associated antigen: a novel target for glioma vaccines. *Neoplasia* 2005; 7(8): 717-22.
- 10) Morikawa N, Honna T, Kuroda T, Tanaka K, Kitano Y, Fuchimoto Y, Terawaki K, Tanaka K, Kawashima N, Machigashira S, Matsuoka K. Lethal gastric rupture caused by acute gastric ulcer in 6-year-old-girl. *Pediatr Surg Int* 2005; 13: 1-4.
- 11) 田中圭一朗, 北野良博, 森川信行, 瀧本康史, 寺脇幹, 川島憲子, 町頭成郎, 中川 聡, 伊藤裕司, 中村知夫, 黒田達夫, 本名敏郎. 横隔膜ヘルニアに合併する胃食道逆流. *日小外会誌* 2006; 42: 188-92.
- 12) 根岸由香, 吉澤穰治, 山崎洋次, 松本陽子, 上岡龍一(崇城大学). ハイブリッドリポゾーム単独投与によるマウス神経芽腫肝転移抑制効果. *日小外会誌* 2005; 41(7): 930-7.
- 13) 墨 誠. グラフト感染: 保存療法後の抗生剤療法. *血管外科* 2005; 24(1): 202-3.

##### II. 総 説

- 1) 芦塚修一, 矢永勝彦, 山崎洋次. 小児鼠径ヘルニア治療の現況. *外科* 2005; 67(6): 685-9.

##### III. 学会発表

- 1) 芦塚修一, 三澤健之, 吉澤穰治, 桑島成央, 大橋伸介, 矢永勝彦. ムコ多糖症 II 型 (Hunter 症候群) に合併した鼠径ヘルニアに対する mesh-plug 法による修復術. 第3回日本ヘルニア研究会. 名古屋, 4月.
- 2) 芦塚修一, 吉澤穰治, 原 章彦, 桑島成央, 黒部 仁,



- 大橋伸介, 矢永勝彦. 出生前診断された胎便性腹膜炎の2例. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 3) 芦塚修一, 吉澤穰治, 原 章彦, 桑島成央, 大橋伸介, 矢永勝彦. 胆道穿孔にて発症した胆道拡張症の2例. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 4) Yoshizawa J, Negishi Y, Ohashi S, Kuwashima N, Ashiduka S, Yanaga K. Inhibitory effect of PTK 787/ ZK222584 on liver metastasis of human neuroblastoma. American Academy of Pediatrics. Washington DC, Oct.
- 5) 桑島成央, 芦塚修一, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 矢永勝彦. ポーターカットを用いた先天性水頭症における体外シャント. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 6) 桑島成央, 尾高 誠, 波田野昌代, 五十嵐絵美, 芦塚修一, 吉澤穰治, 岡田秀穂, 矢永勝彦. Type I Interferonを用いた神経芽腫の遺伝子治療モデル. 第21回日本小児がん学会. 宇都宮, 11月.
- 7) 芦塚修一, 原 章彦, 吉澤穰治, 桑島成央, 大橋伸介, 山崎洋次. 先天性心血管奇形と多脾症および内臓逆位に合併した胆道閉鎖症の1例. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 8) 吉澤穰治, 根岸由香, 桑島成央, 芦塚修一, 矢永勝彦, 山崎洋次. 経口血管新生抑制薬 PTK787 のマウス神経芽腫増殖・転移抑制効果. 第105回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 5月.
- 9) 古村 真(成育医療センター), 本名敏郎, 田中 潔, 桑島成央, 松岡健太郎, 宮内 潤. 小児多精巢症の1例. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 10) 桑島成央, 波多野学, 巽 智英, ジル・ドゥサク, 西村文彦, カーライン・レイリー, ウォルター・ストークス, アンドレア・ガンボット, 岡田秀穂, 矢永勝彦. EphA2をターゲットとした腫瘍ワクチン. 第64回日本癌学会学術総会. 札幌, 10月.
- 11) 桑島成央, 津川貴彦, 佐藤秀光, Gambotto A, 山崎洋次, 矢永勝彦, 岡田秀穂. Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) 遺伝子導入樹状細胞と皮下ワクチンを併用した実験的脳転移の治療モデルの開発. 第105回日本外科学会定期学術集会. 千葉, 6月.
- 12) 桑島成央, Dosak J, Fellows W, 岡田かおり, Gambotto A, 矢永勝彦, 岡田秀穂. Interleukine 4 (IL-4) を用いた癌遺伝子治療における Dendritic cell (DC) と Th1 type cytokine の役割. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 13) 桑島成央, 吉澤穰治, 小村伸朗, 大橋伸介, 芦塚修一, 三澤健之, 矢永勝彦. LigaSure Atlasを用いた小児の安全なクリップレス腹腔鏡下脾臓摘出術. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 14) 金井正樹, 芦塚修一, 原 章彦, 桑島成央, 吉澤穰治, 矢永勝彦. NUSS法による漏斗胸手術-トラブル防止のための工夫. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 15) 原 章彦, 芦塚修一, 桑島成央, 吉澤穰治, 矢永勝彦. 胎内死亡した Closed Gastroschisis の1例. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 16) 田中圭一朗, 本名敏郎, 黒田達夫, 森川信行, 北野良博, 淵本康史, 寺脇 幹, 川島憲子, 町頭成郎. 腹腔鏡下噴門形成術の合併症. 第42回日本小児外科学会総会. 千葉, 6月.
- 17) 戸谷直樹, 萩原博道(萩原医院), 黒沢弘二, 墨 誠, 鳥海久乃, 根岸由香, 石井義縁, 立原啓正, 矢永勝彦. 人工血管を用いた透析用ブラッドアクセスに対する予防的 PTA の効果. 第33回日本血管外科学会総会. 旭川, 6月.
- 18) 戸谷直樹, 黒沢弘二, 根岸由香, 墨 誠, 鳥海久乃, 石井義縁, 立原啓正, 矢永勝彦. 深部静脈血栓症の患者背景と血栓消失時期の検討. 第25回日本静脈学会総会. 名古屋, 7月.
- 19) 戸谷直樹, 黒沢弘二, 根岸由香, 立原啓正, 墨 誠, 森川利昭, 矢永勝彦. 足背動脈瘤とバージャー病の合併例に対して血行再建を行った一例. 第46回日本脈管学会総会. 大阪, 12月.
- 20) 根岸由香, 黒沢弘二, 戸谷直樹, 矢永勝彦. ハイドロゲル創傷被覆材が有効であった下腿潰瘍症例. 第33回日本血管外科学会総会. 旭川, 6月.
- 21) 黒沢弘二, 戸谷直樹, 根岸由香, 墨 誠, 鳥海久乃, 石井義縁, 立原啓正, 萩原博道, 矢永勝彦. 十分な抗凝固療法にもかかわらず血栓が進展した深部静脈血栓症の一例. 第25回日本静脈学会総会. 名古屋, 7月.
- 22) 黒沢弘二, 戸谷直樹, 根岸由香, 墨 誠, 鳥海久乃, 石井義縁, 立原啓正, 萩原博道, 矢永勝彦. 上腸間膜動脈解離の一例. 第33回日本血管外科学会総会. 旭川, 6月.
- 23) Sumi M, Sata M, Hirata Y, Nagai R (東大). A silk-based biodegradable artificial blood vessel for small artery. 第70回記念日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋, 3月.
- 24) Sumi M, Sata M, Hirata Y, Nagai R (東大). HDL stimulates EPC differentiation and enhances ischemia-induced angiogenesis. 14th CDB Meeting EPC Biology Conference. Kobe, Mar.
- 25) 墨 誠, 佐田政隆, 中村和人, 戸谷直樹, 森川利昭, 矢永勝彦, 永井良三(東大). 脂肪組織 SVF (stroma vascular fraction) による血管新生療法の検討. 第46回日本脈管学会総会. 大阪, 12月.
- 26) 墨 誠, 戸谷直樹, 森川利昭, 矢永勝彦, 佐田政隆, 森 豊樹, 今泉 隆, 橋本綾子, 平田恭信, 永井良三(東大). 新規薬剤 OPC-28326 による血管新生療法

の検討。第35回日本心脈管作動物質学会。宇都宮，11月。

27) 墨 誠，戸谷直樹，森川利昭，矢永勝彦，佐田政隆，森 豊樹，今泉 隆，橋本綾子，平田恭信，永井良三（東大）。新規薬剤 OPC-28326 によるマウス下肢虚血モデルに対する血管新生療法の検討。第9回日本心血管内分泌代謝学会総会。東京，8月。

28) 墨 誠，戸谷直樹，黒沢弘二，鳥海久乃，根岸由香，石井義縁，立原啓正，矢永勝彦。Small aorta syndrome と高安病の合併と思われる症例に対して血行再建術を行った一例。第33回日本血管外科学会総会。旭川，6月。

## 整形外科学講座

助教授：蔡 詩岳	手の外科，リウマチ
助教授：丸毛 啓史	膝関節外科，骨・靭帯の生化学
助教授：田中 孝昭 <small>(国立病院機構 東宇都宮病院へ出向)</small>	膝関節外科，バイオマテリアル
講 師：浅沼 和生	骨腫瘍
講 師：大谷 卓也	股関節外科，人工関節
講 師：辻 美智子	関節リウマチ
講 師：舟崎 裕記	肩関節外科
講 師：曾雌 茂	脊椎外科，骨代謝
講 師：窪田 誠	足の外科
講 師：小谷野康彦 <small>(東急病院へ出向)</small>	膝関節外科，軟骨代謝
講 師：増井 文昭	骨腫瘍

## 研究概要

### I. 基礎的研究

1.  $\beta$ -リン酸3カルシウム (TCP) 顆粒・コラーゲン複合体と培養軟骨細胞を用いた骨・軟骨欠損の修復

これまでに、 $\beta$ -TCP を顆粒状に成型したものに骨基質成分である I 型コラーゲンを混合した injectable な骨補填材を開発してきたが、今回は、本材と培養軟骨細胞を組み合わせることで骨・軟骨欠損の修復を試みた。すなわち、ウサギ大腿骨関節面に骨髄に達する骨・軟骨欠損を作製、軟骨下骨レベルは injectable な  $\beta$ -TCP で補填、さらに上層の関節軟骨欠損部は培養軟骨細胞をコラーゲンゲル内に包埋したもので修復した。術後 12 週で  $\beta$ -TCP は殆ど吸収され骨に置換されていた。さらに、関節軟骨もグリコサミノグリカンと II 型コラーゲンを豊富に含む基質で修復されていた。本手技は、複雑な形状をした軟骨欠損の修復に有用な治療法になり得るものと思われた。

2. 骨粗鬆症治療のパラダイムシフト。骨量治療から骨質治療へ

近年、骨の強度は骨量のみならず骨質にも規定されていることが明らかとなったが、骨質を規定する因子については明らかではない。我々は骨のコラーゲンの重要性を提唱し、善玉・悪玉コラーゲン架橋からみた骨質医療を目指した基礎、臨床研究を行っている。コラーゲン架橋の網羅的分析法を世界に先駆けて開発し、病態解明、治療への応用を試みている。

## II. 臨床的研究

### 1. $\beta$ -TCP と Puddu プレートを用いた opening-wedge high tibial osteotomy (HTO)

内側型変形性膝関節症に対して行われている高位脛骨骨切り術 (HTO) は closing wedge 法が一般的であるが、偽関節や腓骨切離に伴う問題に加え、将来人工膝関節置換術を行う際の問題など、いくつかの欠点が指摘されている。こうした点を解決するため、2001年10月より吸収性人工骨  $\beta$ -TCP と Puddu plate を用いた opening-wedge HTO 法を行ってきた。初期の自家骨移植併用 11 例と  $\beta$ -TCP のみ充填した 40 例、すべてに骨癒合が認められ、correction loss もみられなかった。本法は腓骨を切離する必要がなく手技が容易で、骨形成も良好である。さらに、本法のために開発した気孔率 60% の  $\beta$ -TCP ブロックを用いることで自家骨採取の回避と手術時間の短縮が可能となった。

### 2. 脛骨プラトー骨折の治療法選択におけるマルチスライス CT 評価の有用性

脛骨プラトー骨折に対し、2000年4月以降、当科で加療した 33 例を対象とし、日整会専門医 4 名による X 線 Schatzker 分類と MSCT を用いた評価を行い、両評価法に基づく治療法選択の差異について検討した。Schatzker 分類と MSCT による評価が異なったものは、延べ 14 例 (11%) であった。治療法選択が異なったものは、延べ 20 例 (15%) で、type 4 が 9 例、type 5 が 7 例、type 6 が 4 例であり、いずれも内側の骨折型に対する評価の差異に起因するものであった。Schatzker 分類は、治療法の難易度や予後の判定に優れているとされる。しかし、長期予後を左右する内側の骨折型を十分に把握することは必ずしも容易ではないことから、とくに、type 4~6 骨折の評価、治療法の選択に際しては、MSCT を加味した検討を行う必要があると考える。

### 3. 日本人に適したセメントレス人工股関節の開発

先天性股関節脱臼を基盤とした二次性股関節症が多数を占める我が国においては、形成不全や変形の強い臼蓋と大腿骨を如何に再建するかが重要課題となる。教室では、日本人に適したセメントレス人工股関節の開発をめざし、1970年より独自のシステムを用いた再建を行っているが、その最大の特徴は大きな三本スパイクを有する人工臼蓋デザインにある。現在、その術後成績について、調査・検討を行っており、この結果をもとに、さらなる機種の改良を検討中である。

### 4. 鎖骨遠位端骨折に対する治療成績

保存療法 36 例、手術療法 65 例、計 102 例の鎖骨遠位端骨折の治療成績を調査した。その結果、骨折線の方向や骨片の転位、さらに靭帯、筋損傷の有無まで言及する従来の分類に該当しないものも多数存在した。バンド固定後に転位率が 50% 以下の症例では、保存療法で全例に骨癒合が得られ、一方、50% より大きいものでは骨癒合が遷延するものが多かったことから、転位率が保存療法の適応を決定するうえで一つの重要な指標になりうるものと考えた。また、手術療法を行ったものでは、術式間では成績に差は認められなかったが、Type V では他の骨折型に比べて骨癒合が遷延するものが多く、今後も検討が必要と考えた。

### 5. 頸椎性脊髄症に対する手術療法の長期成績

頸椎性脊髄症に対する手術療法の長期成績について検討し、その問題点について明らかにした。70 歳以上の高齢者では 70 歳以下の症例と比較して術後の改善が劣る傾向があること、また術前の神経症状が重篤であるほど術後の改善が劣ることが明らかになった。また、高齢者では上肢症状より下肢症状の残存が ADL 上の不満となる傾向が強く、下肢症状が進行する前に手術を考慮すべきである。また、術後の軸性疼痛は今後解決すべき問題の一つであるが、早期運動療法を取入れることにより、可動域の維持、軸性疼痛の軽減が可能であった。

### 6. 腰椎椎体間固定 (PLIF) に使用した $\beta$ -TCP の有用性

$\beta$ -TCP は骨補填材として頻用されているが、腰椎椎体間固定 (PLIF) に使用した際の有用性については、明らかにされていない。今回、MSCT を用いて PLIF に使用した  $\beta$ -TCP の経時的変化について明らかにし、コラーゲン分析により生化学的変化についても検討した。その結果、 $\beta$ -TCP は経時的に吸収されるが、最終的には再石灰化、リモデリングにより骨に置換され、その生化学的性状は正常の骨と同様の組成であることが判明した。

### 7. X-Caliper デジタル計測器を用いた Cobb 角計測の有用性と問題点

Cobb 法による脊柱弯曲の評価は側弯症患者の治療方針を決定するうえで重要な手法である。今回、デジタル計測器である X-Caliper を用いて Cobb 角を計測し、手動による Cobb 角計測と比較、その有用性と問題点について検討した。その結果、側弯症計測に慣れたものでは X-Caliper を用いた計測は従来法と比べても計測誤差が少なく、短時間で正確に計測することが可能であった。

## 8. 外反母趾の成因に関する研究

近年、外反母趾の成因として母趾列の過剰な可動性の関与が報告されているが、我々も、このことが外反母趾とそれに伴う扁平足、開張足、母趾の回旋などに強く影響していると考え、CT および 3D-CT を用いて種々の検討を行っている。外反母趾とそれに伴う変形は徒手的に概ね矯正可能であり、荷重位と矯正位で CT を撮影し、画像をコンピュータに取り込み、足根骨と中足骨にそれぞれ骨軸や中心点を定め、骨軸がなす角、中心点の偏位、回旋などを検討した。その結果、以下の 3 点が示唆された。1) 外反母趾では荷重時に母趾列が背内側へ偏位し、縦アーチと横アーチが平坦化する、2) 縦アーチの平坦化は外側に比べて内側が大きく、中足部は内倒しになる、3) これらの母趾列の偏位には、第 1 足根中足関節のみでなく中足部全体が関与している。

## 9. 胸壁悪性腫瘍の治療成績と問題点

当科で治療した胸壁悪性腫瘍の治療成績と問題点について検討を行った結果、胸壁悪性腫瘍は不十分な切除縁により再発をきたした場合、追加広範切除に際し、十分な切除縁の獲得が困難であることから、初回手術時より、十分な margin をつけて切除する事が重要と思われた。胸腔内へ突出している症例でも、開胸時、肺との癒着がない症例も多く、壁側胸膜は十分なバリアーと思われた。胸壁再建については、人工材料は手術時間が短時間ですむ長所があるが感染のリスクがあげられる。一方、半層肋骨付き前鋸筋皮弁は骨性支持が得られ、さらに感染にも強い長所があるが、手術時間が長時間となる短所があり、年齢や全身状態を考慮して再建方法を検討する必要があると思われた。術後合併症は、全例胸水貯留をきたした事から、ドレーン管理に注意することが重要と思われた。

## 10. 骨粗鬆症患者における血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 値一骨折が及ぼす影響

骨折が及ぼす骨粗鬆症患者の血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 値への影響を検索するため、骨折疑似モデルとして 70 歳以上の人工膝関節置換術症例における血清 NTX の測定を行った。その結果、多くの症例は術後 3~4 週でピークを示し、6 か月後に術前の値に戻った。このことから、骨折が及ぼす骨粗鬆症患者の血清 NTX 値への影響は、3~4 週間後が最も強いことが推察された。

## 「点検・評価」

### I. 基礎的研究

$\beta$ -リン酸 3 カルシウム (TCP) 顆粒・コラーゲン複合体と培養軟骨細胞を用いた骨・軟骨欠損の修復は、動物実験レベルでは、従来の軟骨細胞移植法と比較し、その修復の安定性、治療成績が高く、十分臨床応用可能な方法と評価できる。また、本教室で行っている骨質医療を目指した基礎的、臨床的研究は、国内外において高いレベルにあり、骨代謝の分野に新たな研究領域を創作しており、高く評価できる。

### II. 臨床的研究

人工股関節の治療成績が向上し、また、診療上の安全性、確実性が厳しく求められる今日、変形性股関節症 (OA) に対する関節温存手術には、以前にも増して的確な適応選択や確実性の高い術後成績が求められる。筋解離術では、臨床的には疼痛軽減とこれによる歩行改善が期待できるが、強い跛行を矯正するような生体力学的効果はない。多彩な臨床像を示す OA 患者に対する治療として、関節温存手術である筋解離術と、最終的な治療法である人工股関節の両面から研究を深めることにより、幅広く柔軟な対応をしている。

$\beta$ -TCP と Puddu プレートを用いた高位脛骨骨切り術は、自家骨採取の回避と手術時間の短縮が可能であり、従来法と比較し、問題点が解消された良い方法と評価できる。

鎖骨遠位端骨折に対する治療の研究では、従来の分類に該当しないもののあることが判明し、治療法の選択法とともに新たな知見を得られた。

頸椎症性脊髄症に対する手術療法では、下肢症状が進行する前に手術を考慮すべきであることと、早期運動療法を取入れることにより、可動域の維持、軸性疼痛の軽減が可能であることが判明し、治療指針として役に立つ知見が得られた。

また、外反母趾の成因についても、新たな知見が得られ、今後の治療に役に立つものと考えられる。

胸壁悪性腫瘍に対しては、外科・形成外科と共同して積極的に広範切除術を施行し、良好な成績が得られている。現在、柏病院では放射線科と連携して術中照射を併用した縮小手術を施行し、良好な機能と局所コントロールが得られてきており、さらに症例を増やしていく予定である。

その他、新たな検査法や手術治療成績について詳細に解析・検討することにより、診断精度と治療成績の向上に寄与していることが判明した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Marumo K, Saito M, Yamagishi T, Fujii K. The "ligamentization" process in human anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar and hamstrings tendons: A biochemical study. *Am J Sports Med* 2005; 33: 1166-73.
- 2) Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 986-95.
- 3) Yoshida M, Tsuji M, Funasaki H, Kan I, Fujii K. Collagenase-1 is a major contributor to the primary cleavage of type II collagens in cartilage degradation. *Modern Rheumatol* 2005; 15: 180-6.
- 4) Nishizawa T, Kawamura T, Izumi N, Kawamura H, Fujii K, Abo T. No mixing of granulocytes and other lymphocytes in the inflamed joints of parabiosis mice with collagen-induced arthritis: possible in situ generation. *Immunology* 2005; 114 (1): 133-8.
- 5) Sai S, Fujii K.  $\beta$ -Tricalcium phosphate as a bone graft substitute. *Jikeikai Med J* 2005; 52(1): 47-54.
- 6) 田中孝昭, 茶藨昌明, 小牧宏和, 藤井克之. 骨補填材移植後の臨床成績— $\beta$ -リン酸3カルシウムを( $\beta$ -TCP)を中心に—. 別冊整形外 2005; 47: 177-85.
- 7) 田中孝昭, 間 浩通, 藤井克之, 茶藨昌明, 鈴木 貴, 小牧宏和, 菊地隆宏, 北里精一朗. 各種骨補填材を用いた脛骨高原骨折の治療成績. *骨折* 2005; 27: 83-6.
- 8) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 齋藤 充, 間 浩通, 諸橋正行, 服部英和, 上野博嗣, 原田 敦. 骨粗鬆症患者における血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)値—骨折がおよぼす影響—. *医療* 2005; 59: 604-7.
- 9) 舟崎裕記, 藤井克之, 吉田 衛, 菅 巖, 梶谷光太郎. 鎖骨遠位端骨折に対する治療成績—転位率からみた分類と保存, 手術療法の適応について—. *整形外科* 2005; 56: 1281-6.
- 10) 曾雌 茂, 茶藨昌明, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久智加良, 藤井克之. 特発性側弯症に対するSRS-22を用いたアンケート調査—20歳以上非手術例の検討—. *脊柱変形* 2005; 20: 119-21.
- 11) 曾雌 茂, 茶藨昌明, 井上 雄, 福田国彦, 藤井克之. 後方侵入腰椎椎体間固定における bone substitutesとしての $\beta$ -TCPの有用性—マルチスライスCTを用いた術後評価—. *日本脊椎インストゥルメンテーション学会誌* 2005; 4: 64-8.
- 12) 曾雌 茂, 茶藨昌明, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久智加良. 高齢者頸部脊髓症に対する脊柱管拡大術の手術成績. *東日本整災外会誌* 2006; 18: 20-3.
- 13) 小谷野康彦, 丸毛啓史, 田中孝昭, 鈴木秀彦, 佐藤康友, 黒坂大三郎. 脛骨顆部骨折後の関節症変化についての検討. *膝* 2005; 30: 237-41.
- 14) 茶藨昌明, 曾雌 茂, 木田吉城, 藤井克之. 腰椎後方剪断脱臼骨折の1例. *脊椎脊髓ジャーナル* 2005; 18: 255-9.
- 15) 茶藨昌明, 田中孝昭, 小牧宏和, 藤井克之.  $\beta$ -リン酸3カルシウムを( $\beta$ -TCP)移植後の骨形成過程に関する組織学的検討. 別冊整形外 2005; 47: 137-43.
- 16) 鈴木秀彦, 山岸恒雄, 丸毛啓史, 黒坂大三郎, 藤井克之. 50歳以上の中高年に対する膝前十字靭帯再建術の成績. *膝* 2005; 30: 279-84.
- 17) 林 大, 大谷卓也, 加藤章嘉, 為貝秀明, 藤井克之. 股関節鏡視下手術に際し機器の破損, 関節内脱落を生じた1例. *Hip Joint* 2005; 31: 345-8.
- 18) 小牧宏和, 田中孝昭, 茶藨昌明, 藤井克之.  $\beta$ -リン酸3カルシウムを( $\beta$ -TCP)・コラーゲン・線維芽細胞増殖因子(FGF-2)複合体を用いた皮質骨欠損の修復. 別冊整形外 2005; 47: 150-6.
- 19) 為貝秀明, 大谷卓也, 加藤章嘉, 青柳 充, 石川義久, 藤井克之, 加藤 努. 透析患者における大腿骨頸部骨折の治療上の注意点. *Hip Joint* 2005; 18: 112-4.
- 20) 林 大輝, 勝又壮一, 林 靖人, 上野 豊, 加藤章嘉, 大谷卓也, 藤井克之. 骨切り術後に変形性股関節症が進行し筋解離術を施行した1例. *神奈川整災外会誌* 2005; 18: 45-8.
- 21) 望月一成, 窪田 誠, 油井直子, 田口哲也, 田邊登崇, 中野信宏, 藤井克之.  $\beta$ -tricalcium phosphate (TCP)を用いた踵骨骨折の治療経験. *関東整災外会誌* 2005; 36: 141-3.
- 22) 菊地隆宏, 鈴木 貴, 小牧宏和, 間 浩通, 北里精一朗, 藤井克之, 田中孝昭. 髓内釘手術後に大腿骨頭壊死を生じた成人大腿骨幹部骨折の1例. *骨折* 2005; 27: 617-9.

### II. 総 説

- 1) 丸毛啓史. 関節液—臨床学的検査—. *Med Technol* 2005; 33: 1411-8.
- 2) 大谷卓也. 変形性股関節症に対する筋解離術—X線学的効果と手術適応の考え方—. *MB Orthopaedics* 2006; 19: 54-9.
- 3) 大谷卓也, 藤井英紀, 加藤 努, 西野智香子, 渡部美佐. 当科におけるTHA術後脱臼予防の取り組み. *間接外科* 2006; 25: 415-20.
- 4) 曾雌 茂, 井上 雄, 福田国彦. 骨粗鬆症と転移性

脊椎腫瘍。脊椎脊髄ジャーナル 2005; 18: 1085-91.

- 5) 斎藤 充, 藤井克之. 骨粗鬆症治療のニューパラダイム—骨質をめぐって—骨基質の石灰化と骨質. Clin Calcium 2005; 15(6): 939-45.

### III. 学会発表

- 1) Tanaka T, Komaki H, Chazono M, Kikuchi T, Kitazato S. A new technique to repair osteochondral defects using an injectable beta-TCP and chondrocytes in collagen gel. The 52nd Annual Meeting of American Orthopaedic Research Society (AORS). Chicago, Mar.
- 2) Soshi S, Chazono M, Inoue T, Kida Y, Fukuda K, Fujii K. Beta-tricalcium phosphate as a bone substitute for posterior lumbar interbody fusion. 12th International Meeting on Advanced Spine Techniques. Banff, July.
- 3) Kubota M, Yui N, Taguchi T, Tanabe N, Nakano N, Mochizuki K, Fujii K. Changes of foot alignment in hallux valgus. IFFAS 2nd Joint Meeting. Napoli, Sept.
- 4) Saito M, Soshi S, Tanaka T, Fujii K. Effect of vitamin B6 and K2 on bone mechanical properties and collagen cross-links in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. The 27th Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Nashville, Sept.
- 5) Saito M, Soshi S, Ishioka N, Tanaka T, Ushiku C. Hypergravity and low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) accelerate in vitro osteogenic matrix accumulation in marrow stromal cell / three dimensional beta-tricalcium phosphate composites. The 52nd Annual Meeting of American Orthopaedic Research Society (AORS). Chicago, Mar.
- 6) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Kida Y, Ushiki C, Sakamoto A. A comparison of manual versus digital protractor-assisted radiographic measurement of Cobb angle. Asia Pacific Spine Congress SRS Meeting. Jeju Island, Aug.
- 7) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Ushiki C, Sakamoto A. A comparison of manual versus digital protractor-assisted radiographic measurement: utility and problem of measurement of Cobb angles. 40th Annual Scoliosis Research Society Meeting. Miami, Oct.
- 8) Taguchi T, Kubota M, Saito M, Yui N, Tsuji M, Marumo K, Fujiki K. Age related change in human Achilles tendon—A biochemical and morphological study—. IFFAS 2nd Joint Meeting. Napoli, Sept.
- 9) Saito M. (国際シンポジウム) International symposium: Assessment of “Bone quality” role of collagen cross-links in bone as a determinant of bone quality. 第25回日本骨形態計測学会. 東京, 6月.
- 10) 蔡 詩岳, 佐藤 吏, 千野博之, 井上淳一, 平出 周, 藤井克之.  $\beta$ -TCP 充填を併用した橈骨遠位端骨折の治療. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 11) 丸毛啓史, 藤井克之. (シンポジウム) 靭帯損傷のより良い治療をめざして—各種靭帯の基礎的特性を考慮して—. ヒト膝再建靭帯の術後変化に関する生化学的検討. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 12) 丸毛啓史, 藤井克之. (シンポジウム) 変形性膝関節症—発症, 予防, 治療法の選択—. 変形性膝関節症に対する鏡視下半月板全切除術. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 13) 田中孝昭, 茶藨昌明, 小牧宏和, 藤井克之. (シンポジウム) 各種人工骨の臨床応用と問題点  $\beta$ -TCP の基礎と臨床. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 14) 田中孝昭, 藤井克之. (シンポジウム) 軟骨修復の限界と関節外科での位置づけ人工骨・軟骨細胞複合体を用いた骨・軟骨欠損の修復. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 15) 林 克章, 藤井克之, 曾雌 茂, 茶藨昌明, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久知加良. 腰椎変性疾患に対する Graf 制動術の治療成績—3年以上経過例の検討—. 第78回日本整形外科学会総会. 横浜, 5月.
- 16) 辻美智子, 藤井克之. リウマチの関節破壊時における関節軟骨・軟骨下骨髄細胞の分化異常と II 型コラーゲンに対する自己免疫応答の発現. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 17) 大谷卓也, 藤井克之. 日本人に適したセメントレス人工股関節の開発と歴史. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 18) 曾雌 茂, 加藤 武, 茶藨昌明, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久知加良, 藤井克之. (パネルディスカッション) 頸部脊椎症の長期手術成績—頸部脊髄症に対する脊柱管拡大術の長期成績と問題点. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 19) 窪田 誠, 油井直子, 田口哲也, 田邊登崇, 中野信宏, 望月一成, 藤井克之. (パネルディスカッション)—外反母趾 病態の把握と適切な治療法の選択—外反母趾における足部アライメントの変化に関する検討. 第78回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 20) 斎藤 充, 曾雌 茂, 田中孝昭, 藤井克之. (シンポジウム) 骨粗鬆症の病態と骨折予防—骨質因子としてのコラーゲン架橋代謝と骨強度. 第78回日本整形外科学

会学術集会。横浜，5月。

- 21) 茶園昌明，曾雌 茂，井上 雄，中村陽介，坂本麻美，藤井克之。X-Caliper を用いた Cobb 角測定の有用性と問題点。第 78 回日本整形外科学会学術集会。横浜，5月。
- 22) 中野信宏，窪田 誠，油井直子，田口哲也，田邊登崇，望月一成，藤井克之。骨天蓋骨折の治療成績。第 78 回日本整形外科学会学術集会。横浜，5月。
- 23) 斎藤 充，田中孝昭，曾雌 茂，藤井克之。培養骨形成促進法としてのメカニカルストレスの応用—低出力超音波パルスおよび重力負荷を用いて—。第 20 回日本整形外科基礎学術集会。伊勢，10月。
- 24) 斎藤 充，曾雌 茂，田中孝昭，藤井克之。大腿骨頸部骨折患者における血中ホモシステイン値と骨質因子としてのコラーゲン架橋代謝。第 20 回日本整形外科基礎学術集会。伊勢，10月。
- 25) 小牧宏和，田中孝昭，茶園昌明，菊地隆宏，藤井克之。 $\beta$ -TCP・コラーゲン・FGF-2 複合体を用いた皮質骨欠損の修復。第 20 回日本整形外科基礎学術集会。伊勢，10月。
- 26) 西沢哲郎，辻美智子，黒坂大三郎，伊藤吉賢，藤井克之。抗 II 型コラーゲン抗体誘導関節炎における関節近傍骨髄での炎症細胞の浸潤経路の検討。第 20 回日本整形外科基礎学術集会。伊勢，10月。
- 27) 神谷耕次郎，浅沼和生，増井文昭，植田純子，藤井克之。橈骨遠位端に発生した骨巨細胞腫に対する治療成績。第 38 回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会。横浜，7月。
- 28) 増井文昭，浅沼和生，神谷耕次郎，植田純子，野嶋公博，武石明精，藤井克之。胸壁悪性腫瘍の治療成績。第 38 回日本整形外科骨軟部腫瘍学術集会。横浜，7月。

## V. その他

- 1) 蔡 詩岳，藤井克之，佐藤 吏，千野博之，平出 周。橈骨遠位端骨折治療マニュアル 手術的治療 手術補助治療  $\beta$ -TCP(オスフェリオン) の応用。Orthopaedics 2005; 18(9): 81-9.
- 2) 斎藤 充。最前線の医師たち，骨質を考慮した骨粗鬆症治療—骨粗鬆症治療のアプローチに新たな視点を—。Medicament News 2006; 1863: 14.
- 3) 斎藤 充。関節リウマチ患者では骨コラーゲン構造が老化型の「悪玉」多い。日経メディカルオンライン 2005; 7月 22 日。

## 脳神経外科学講座

主任教授：阿部 俊昭	脊髄空洞症，脊椎脊髄疾患
教授：坂井 春男	頭蓋底外科
教授：大井 静雄	小児脳神経外科
教授：村山 雄一	血管内治療
助教授：谷 諭	脊椎脊髄疾患，スポーツ外傷
助教授：尾上 尚志	脳血管障害
助教授：村上 成之	神経外傷
講師：神尾 正巳	間脳下垂体疾患
講師：池内 聡	脊椎脊髄疾患，頭蓋底外科
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍
講師：中島 真人	脳血管障害
講師：宮崎 芳彰	脳血管障害
講師：常喜 達裕	脳腫瘍
講師：沢内 聡	神経外傷
講師：沼本ロバート知彦	脊椎脊髄疾患，脳腫瘍

## 研究概要

### I. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし，実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化や血管径を測定する薬理学的研究を継続している。近年，血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており，クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した。その結果，イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では，血管拡張薬（NO donor etc.）に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。文部科学省科学研究費の助成を受け，主幹脳動脈以外の微小血管系（穿通動脈など）におけるポタシウムチャネル機能の解析を行った。微小血管系では，主幹動脈と比較して，血管拡張機能におけるポタシウムチャネルの役割がより重要であることが示された。

また，総合医科学研究センター ME 研究室と共同実験で，以下の実験を施行した。経頭蓋的超音波照射を用いた血栓溶解療法の臨床応用に向けての基礎的実験を施行した。以前からの研究により，低周波数超音波は頭蓋骨透過性が良好なため，血栓溶解効

果が大きいことが実証されている。ラット脳塞栓モデルを用いた実験から、虚血モデルに出現する神経学的脱落症状の軽減に経頭蓋超音波照射が有用であることが示された。現在、超音波照射による正常な頭蓋内脳血管への影響を検討するために *in vivo* モデルを用いて超音波照射の安全性を確認するとともに、臨床応用を視野に専用の超音波照射プローブの開発に着手している。

## II. 血管内手術

我々は新しい脳血管内治療システムの開発、動脈瘤の臨床研究、動脈瘤動物実験モデルの研究を行っている。

脳動脈瘤治療：過去2年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は900個を越え世界有数の症例数である。脳動脈瘤の破裂危険予測のデータベースとして症例を重ねている。

マトリックスコイルの開発：FDAの認可を得、欧米ではすでに1万例を超える症例に対し臨床応用されている。現在日本国内での臨床応用に向け、トレーニングコースを開催する予定である。

メビオールゲルの開発：常温では液体で体内の温度で暖められると固体となる Thermo reversible polymer に抗癌剤や生体反応物質を組み合わせた塞栓物質を早稲田大学理工総研と共同で開発した。この研究により新エネルギー開発機構(NEDO)の研究費を獲得している。こうした治療法は21世紀の治療法として注目され2005年日本脳神経血管内治療学会で最優秀ポスター賞を2年連続で受賞した(高尾)。

## III. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後は悪く、特に悪性神経膠腫の治療は外科的摘出、放射線治療、化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが、それにもかかわらず、いまだに5年生存率は10%に満たない。悪性脳腫瘍の予後は、腫瘍の局所再発が大きな要因を占める。従って、有効な局所療法を開発することは患者にとって福音となることは間違いない。そこで我々は、ポリマーに化学療法を包埋した新たな局所療法の開発を試みている。我々が使用している温度可変性ポリマーは、常温では固形であるが低温になると液化化する。この温度可変性ポリマーにこれまで脳腫瘍に使用されてきた化学療法剤や脳血管閉鎖の影響で使用することが出来なかった薬剤を包埋し徐放させることにより局所療法として使用出来ないかを検討している。現在、アドリアマイシンを温度可変性ポ

リマーに包埋し *in-vitro*, *in-vivo* 実験を行っている。*In-vitro* では、ポリマーから薬剤により抗腫瘍効果が得られることがわかった。しかしながら、法毎薬剤が早期に排出されてしまうため、現在、アドリアマイシンをリポソームで包みさらにポリマーに包埋し薬剤の排出時間の延長をはかれないか検討中である。また、これまで行ってきた樹状細胞にインターロイキン12を併用した免疫療法を再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに行っている。これまでに、約20%の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めている。今後も症例数を増やし更なる検討を行っていく予定である。

## IV. 神経外傷

わが国の頭部外傷データベース1,002例における急性硬膜下血腫症例を局所性損傷単独例およびびまん性脳損傷合併例に分類し、その病態を分析した。びまん性脳損傷合併例は、局所性損傷単独例に比較し、年齢、受傷機転、GCS、ISS、頭部CT上での血腫厚、転帰に有意差を認め、より重症な病態であると考えられた。また、びまん性脳損傷合併例では、開頭血腫除去術+広範囲減圧開頭術、低体温療法、ICPモニタリング施行例の転帰が良好であった。

神経損傷の定量的指標として、神経外傷症例において急性期の血清S-100蛋白およびNeuron Specific Enolase (NSE)を測定した。これらの測定値と外傷の重症度、転帰および頭部CT、MRIなどの画像所見と比較し、局所性、びまん性脳損傷の病態を解析した。その結果、血清S-100蛋白およびNSEは、重症度、転帰を反映し、画像では認識できない病変の評価に有用であると考えられた。

## V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間約50件の脊髄空洞症の手術を行っている。豊富な症例を基に以下のような、臨床研究を中心に行っている。

### 1) 髄液流通障害の評価

キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、また、どの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。頭蓋を含む硬膜内腔の圧緩衝能の指標となる pressure volume index (PVI), out flow resistance (Ro) を術前後、および術中に測定する事により、流通障害の存在を証明し、どの



程度外科的に障害を解除すれば十分に効果が得られるかを解明することを目的とした研究を行っている。

#### 2) 電気生理学的評価と痛みについて

脊髄空洞症の病態には不明な部分が多いが、外科的治療法の効果については一定のコンセンサスが得られつつある。しかし、外科的治療により空洞の縮小が得られても、残存する感覚障害、特に難治性の痛みを苦しむ患者が多いのが現状である。この痛みは形態的に脊髄後角に伸展する空洞を有する場合に多く、後角の障害による deafferentation pain だと考えられている。痛みを有する脊髄空洞症患者の SEP を測定する事により、電気生理学的に脊髄後角を generator とする N13 を測定し痛みとの相関を検討している。

#### 3) 空洞内容液の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内容液の組成については、髄液と同じとされているが、由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが、結論に至っていない。我々は手術中、空洞内容液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内容液中の抗生剤濃度を比較検討している。同時にサイトカインを測定し痛みとの関連を調べている。

#### 4) 脊髄空洞症患者の手術予後因子に対する解析

脊髄空洞症の治療成績は MRI の導入、手術手技の確立で向上したといえる。しかし、多様な神経症状を呈する本疾患の予後に影響を与えるのは単に手術治療の成否だけではなく様々な要素が関わっている。われわれは、脊髄空洞症患者の予後に影響を与える因子を多変量解析の手法を用いて検討している。

### VI. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は、2002年10月診療部として独立、2001年1月より2006年6月の期間内におよそ750件の新患登録があり、水頭症(27%)、二分脊椎(25%)、脳腫瘍(13%)、頭蓋顔面奇形(8%)などを主体として、診療部データベースに登録した。2003年4月から、国内他大学(9大学)より計12名、国外より6カ国計8名(ドイツ、イタリア、オーストリア、ヨルダン、中国、ブルガリア)の visiting fellow(計20名)が加わり、活発なる臨床活動をベースに臨床研究を推進している。水頭症では胎児水頭症病態分析が推進され4次元分析を可能にした(J. Neurosurg 106: 2006)。さらに幼若脳における髄液循環動態解析では、新たな学説の提唱に至っている(Childs Nerv Syst 22: 2006)。さらにはドイツとの

共同研究で神経内視鏡の開発が進められてきたが、遂にその完成と共に、臨床上にも新たな手術手技を開発するに至った(J. Neurosurg 102: 2005)。さらに頭蓋内嚢胞の手術も新たなアプローチを提唱した(J. Neurosurg 103: 2005)。そして又、その改良機器もさらなる完成をみた(J. Neurosurg 106: 2006)。二分脊椎研究では年間全国トップの症例数をもとに国立精神・神経センター委託の班研究を主宰し私どもの提唱してきた二分脊椎・外科解剖学的分類法(EPSAC-SB)に基づいて、国内での前方視的共同調査を開始し、現在、国際共同調査も進行させている。頭蓋顔面外科では、これもまた、全国一の症例数から年齢に対応した手術手技の開発をテーマにチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会(ISPN)の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞を受賞するに至っている。さらにドイツ・国際神経科学研究所(INI)との共同臨床活動・研究でも私どものスタッフをハノーバーに常時配置し、成果が上がっている。医学界での他の活動としては、国際小児脳神経外科学会(ISPN)の学会理事長に続き、世界神経内視鏡会議の理事長を務め、また、国内においても日本医学英語教育学会(JASMEE)の理事長の立場から本邦における医学英語検定試験(2008年3月開始予定)の企画を立ち上げた。また国際内視鏡研究会(ISGNE)の世界会議[第4回世界会議は2007年5月フランス・ベルサイユにて開催]の理事長・日本神経内視鏡学会会長(2007年11月東京)・日本小児神経外科学会(JSPN)の学会誌編集・日本水頭症治療シンポジウム会長(2007年5月ベルサイユ)を主宰している。

### VII. 脊椎脊髄疾患

臨床のアクティビティは例年通りであり、手術件数その他は大きな変わりなく、維持されている。そのなかの頸椎変性疾患において、臨牀的検討は継続的に続けられているが、2000年よりわれわれによりはじめられた、スパーサーを用いない頸椎椎弓形成術は国内の最大規模の書籍に掲載された。これは、異物であるスパーサーを用いることなく手術を行うものであり、医療経済も面からも、患者心理の面からも好ましいものと思われた。ヨーロッパの整形外科関連の学会でも、これまで受け入れがたかった椎弓形成術の術式の一つとして認められた。

また、頸椎変性疾患において、手術をより安全によりよい手術結果を出すためのインプラントも専門家とともに開発し、特に頸椎前方固定のデバイスの開発に成功した。

成人の二分脊椎による脊髄緊留症候群はまれな疾患とはいえ、本診療部の特徴でもあり、セカンドオピニンその他を通して、年々患者数の増加を見ている。

## VIII. 間脳下垂体

耳鼻咽喉科と開発した下垂体近傍疾患に対する内視鏡下両側経鼻道経篩骨洞経蝶形骨洞を用いた手術は170例を越し、手術法として確立されたと考える。本法では内視鏡のみを使用して鼻道経由で篩骨洞を経て蝶形骨洞内に至る。ナビゲーションシステムの導入や専用手術器具の開発により安全で確実な手術法となった。更に周辺領域への安全な進入経路を検討している。

ホルモン産性下垂体腺腫に対する治療薬剤が次々と開発され、プロラクチン産性下垂体腺腫の治療は薬物療法が主体となっている。治療薬の選択肢も増えているが決定的な治療選択基準は明らかでない。薬剤負荷試験と治療効果の関連、長期経過解析、薬物療法の問題点等について報告した。これらは薬物療法の治療選択基準の作成に重要である。成長ホルモン産性下垂体腺腫に対するソマトスタチンアナログの作用機序の解明を行って細胞内での作用機序の一部を明らかにした。更にSubclinical ACTH産生腺腫についての臨床的な解析を進め、ACTH precursorの発現についての検討を行っている。

### 「点検・評価」

脳および脊椎・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神経外科学講座では、早くから脊椎・脊髄疾患の臨床、研究への取り組みを開始し、本邦において有数の施設へと成長した。これに加え、世界に先駆け平成15年度に脳血管内治療センターを立ち上げ、世界初の開頭手術および血管内手術どちらにも対応できる手術システムを開発し、最先端治療の教育・研究とその実施におおいに貢献している。現在、日本最多の年間手術症例数を誇っている。さらに、神経外傷、小児脳神経、脳腫瘍の研究・教育においても世界水準の研究が行われ成果を報告してきた。これらの成果は、教育にもおおいに生かされ、正確で新しい知識としてフィードバックされている。本邦において、これほどの高水準で脳神経外科のあらゆる分野を網羅出来ている講座は当大学において他にないと自負している。さらに、日進月歩の医療現場で世界水準の教育と研究の質を確保継続するためには、飽くなき探究心と忍耐が必要とされる。多様な難治疾患を抱える当講座にとって細分化された疾患概念の研究を

統合し互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは、今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Arai T, Joki T, Akiyama M, Agawa M, Mori Y, Yoshida H, Abe T. Novel drug delivery system using thermoreversible gelation polymer in malignant glioma. *J Neurooncol* 2005; 15(1): 1-7.
- 2) Akiyama M, Tanaka T, Hasegawa Y, Chiba S, Abe T. Multiple intracranial subarachnoid osteomas: case report. *Acta Neurochir* 2005; 147: 1085-9.
- 3) Tani S, Isoshima A, Nagashima H, Numoto RT, Abe T. Implant-free cervical laminoplasty preserving posterior elements. *Eurospine* 2005; 14: 71.
- 4) Saguchi T, Murayama Y, Ishibashi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Abe T. Efficacy of 3-D reconstructed time of flight MRA follow-up of the embolized cerebral aneurysms. *Interventional Neuroradiology* 2006; 12(Suppl. 1): 45-8.
- 5) Kusaka Y, Luedemann W, Oi S, Shwardfegar R, Samii M. Fetal arachnoid cyst of the quadrigeminal cistern in MRI and ultrasound. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 1065-6.
- 6) Akasaki Y, Liu G, Matundan HH, Ng H, Yuan X, Zeng Z, Black KL, Yu JS. A peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, troglitazone, facilitates caspase-8 and -9 activities by increasing the enzymatic activity of protein-tyrosine phosphatase-1B on human glioma cells. *J Biol Chem* 2006; 281(10): 6165-74.
- 7) Akasaki Y, Black KL, Yu JS. Dendritic cell-based immunotherapy for malignant gliomas. *Expert Rev Neurother* 2005; 5(4): 497-508.
- 8) Fukuzumu Y, Oi S, Matsubara O, Kaito N, Tai S, Abe T. A case of progressive myelopathy with atlas hypoplasia in an infant: controversy in the surgical strategy. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 244-8.
- 9) Oi S, Samii M. Frameless free-hand maneuver of handy small diameter rigid-rod neuroendoscope with working cannal under high-resolution imaging—technical note—. *J Neurosurg Pediatrics* 2005; 102: 113-8.

- 10) Hamada H, Nonaka Y, Kusaka Y, Nakazaki H, Abdullah SH, Oi S. Huge arachnoid cyst incorporating choroid plexus. *Childs Nerv Syst* 2005; 22(4): 420-3.
- 11) Nonaka Y, Oi S, Samii A, Paterno V, Feigl GC, Ludemann W, Samii M. Neuronavigational neuroendoscopic surgery. Frameless free-hand maneuvering of a handy rigid-rod neuroendoscope on visualized three-dimensional computerized image guidance: trajectory to the prepontine cistern in cadaver study. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(1): 18-27.
- 12) Yuki I, Murayama Y, Vinuela F. Development of medical device for neurointerventional procedures: special focus on aneurysm treatment. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2(5): 539-46.
- 13) Yuki I, Murayama Y, Vinuela F. Endovascular management of dissecting vertebrobasilar artery aneurysms in patients presenting with acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005; 103(4): 649-55.
- 14) Ebara M, Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Irie K, Takao H, Sadaoka S, Klotz E, Abe T. Balloon test occlusion with perfusion CT imaging utilizing intraarterial contrast injection. *Interventional Neuroradiology* 2006; 12(Suppl. 1): 241-5.
- 15) 沢内 聡, 田屋圭介, 村上成之, 石井卓也, 大塚俊宏, 加藤直樹, 郭 樟吾, 田中俊英, 諸岡 暁, 結城研司, 浦島充佳, 阿部俊昭. 神経外傷における血清 S-100B 蛋白, NSE の検討. *脳神経外科* 2005; 11: 1073-80.
- 16) 郭 樟吾, 田中俊英, 沢内 聡, 土橋久士, 大塚俊宏, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 小峯多雅, 阿部俊昭. ラトケ嚢胞と非機能性下垂体腺腫が合併した 1 例. *脳神経外科* 2005; 33(8): 797-803.
- 17) 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 小児脊髄空洞症とキアリ奇形. *脊椎脊髄ジャーナル* 2005; 18(2): 104-8.
- 18) 寺尾 亨, 沖山亮一, 高橋 宏, 横地房子, 谷口 真, 岩室宏一, 志知隆雄, 川崎 隆, 浜田生馬. 安静時振戦および活動時振戦を有する患者の視床腹中間核における kinesthetic neuron の局在に関する比較・検討. *機能脳神経外科* 2005; 44: 58-9.
- 19) 入江是明, 村山雄一. 脳動脈流の血管内治療. *脳と神* 2005; 57(9): 727-36.
- 20) 高橋浩一, 谷 諭, 長島弘泰, 磯島 晃, 阿部俊昭. 脊髄軟膜下脂肪腫の 5 症例における病態と治療方針の検討. *脊椎外科* 2005; 19: 211-9.
- 21) 高橋浩一, 小川武希. 頭部外傷 頭蓋底骨折. *臨神経* 2005; 23: 545-7.
- 22) 高橋浩一, 小川武希. 小児脳外傷の疫学—頭部外傷 データバンク検討委員会 小児症例における検討—. *J Clin Rehabil* 2005; 14: 889-95.
- 23) 立嶋 智, 秋山雅彦, 長谷川譲, 阿部俊昭. 海綿静脈洞血栓症との鑑別が困難であった海綿静脈洞硬膜動静脈瘻の一例. *脳神経外科* 2005; 33(9): 911-7.
- 24) 谷 諭. 閉塞性動脈硬化症を合併した腰部脊柱管狭窄症に対する Beraprost Sodium の臨床効果の検討. *Prog Med* 2006; 26: 513-7.
- 25) 田中俊英. 脳血管増殖とサイトカイン. *臨神経* 2005; 23(8): 2005.
- 26) 荒井隆雄, 常喜達裕, 藤ヶ崎純子, 福田隆浩, 阿部俊昭. 5-aminolevulinic acid を用いた術中蛍光診断で陽性像を呈した非腫瘍性病変の 2 例. *脳外速報* 2005; 15(3): 277-82.
- 27) 荒井隆雄, 高尾洋之, 村上成之, 常喜達裕, 田中俊英, 菊池哲郎, 阿部俊昭. 三次元再構築ソフトウェア Zed View を用いた脳腫瘍計測. *CI 研* 2005; 26(2): 73-83.
- 28) 荏原正幸, 村山雄一, 谷 諭, 長島弘泰, 磯島 晃, 阿部俊昭. 脊髄動脈奇形 血管内治療の立場から. *脊椎脊髄ジャーナル* 2005; 18(9): 959-63.
- 29) 郭 樟吾, 梶原一輝, 大橋元一郎, 中島真人, 坂井春男, 阿部俊昭. 硬膜下水腫を合併し, 後に硬膜下水腫に至った特発性脳脊髄液減少症の 1 例. *脳外速報* 2005; 15(10): 959-63.
- 30) 阿部俊昭. 小脳先天奇形-Arnold-Chiari 奇形, 脊髄空洞症. *Clin Neurosci* 2005; 23(12): 1402-3.

## II. 総 説

- 1) 荒井隆雄, 常喜達裕, 阿部俊昭. リハ医が知っておきたい術式のポイント 脳神経外科 脳腫瘍の手術. *Clin Rehabil* 2005; 14(12): 1074-7.
- 2) 谷 諭. 脊椎脊髄先天奇形. *脳神経外科* 2005; 18: 478-83.
- 3) 谷 諭. 脊髄損傷 その他の治療法. *脊椎外科* 2005; 19(Suppl): 28-31.
- 4) 谷 諭. 脊髄梗塞 脊髄外科医でも知っておくべきこと. *脊椎脊髄ジャーナル* 2005; 18: 971-7.
- 5) 村山雄一. 近未来の脳血管内治療. *脳神経外科* 2006; 34(1): 7-15.
- 6) 野中雄一郎, 大井静雄. 乳児の脳神経外科疾患. *小児診療* 2005; 68(3): 493-501.
- 7) 田母神令, 野中雄一郎, 森 宏, 大井静雄, 阿部俊昭. 脳神経外科 水痘症: 神経内視鏡下第三脳室閉塞術. *J Clin Rehabil* 2006; 15(3): 196-200.
- 8) 大井静雄. 正常圧水痘症の外科治療と選択. *J Clin Rehabil* 2006; 15(2): 132-38.
- 9) 森 宏. 神経内視鏡 *Book and Journal*

Review. 小児の脳神経 2006; 31: 50-1.

- 10) 結城一郎, 村山雄一. 脳血管内治療の治療材料の進歩—脳動脈瘤治療を中心に—. 分子脳血管病 2005; 4 (2): 38-44.

### III. 学会発表

- 1) 磯島 晃, 荒井隆雄, 長島弘泰, 常喜達裕, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊髄腫瘍摘出術への 5-aminolevulinic (5-ALA) の応用. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 2) 入江是明, 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 高尾洋之, 阿部俊昭. Cone-beam CT の臨床利用—image intensifier から flat-panel detector への改良. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 3) Irie K, Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Takao H, Yuki I, Tateshima S, Arakawa H. Dyna CT, Soft tissue visualization in endovascular neurosurgery: preliminary clinical experience. World Federation of International and Therapeutic Neuroradiology VIII Congress. Venice, Oct.
- 4) Akiyama M, Gentili F, Ganna A. Evolution to a pure endoscopic removal of pituitary adenoma. 17th North American Skull Base Society Conference. Phoenix, Feb.
- 5) Akiyama M, Kamiyama H, Tateshima S, Hasegawa Y. High-flow bypass between the vertebral and middle cerebral arteries prevents progressive neurological deterioration caused by the left common carotid artery occlusion: case report. 2006 AANS/CNS Cerebrovascular Section/ASITN Joint Conference. Orlando, Feb.
- 6) Tani S, Isoshima A, Nagashima H, Numoto RT, Abe T. Implant-free cervical laminoplasty preserving posterior elements. Eurospine. Barcelona, Sept.
- 7) Saguchi T, Murayama Y, Ishibashi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Abe T. Efficacy of 3-D time of flight MR angiography for a follow up of embolized cerebral aneurysms. 43rd Annual Meeting of American society of Neuroradiology. Toronto, May.
- 8) Ebara M, Takao H, Murayama Y, Kaito N, Saguchi T, Ishibashi T, Irie K, Abe T. Thermo-reversible gelation polymer as a new liquid embolic material for arteriovenous malformation: an animal study. 2006 AANS/CNS Cerebrovascular Section/ ASITN Joint Conference. Orlando, Feb.
- 9) 沼本ロバート知彦, 谷 諭, 磯島 晃, 長島弘泰, 村上成之, 阿部俊昭. PLIF における固定材料の選択. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 10) 常喜達裕, 荒井隆雄, 秋山政晴, 森 有一, 吉岡 浩, 阿部俊昭. 温度可逆性ポリマーを用いた脳腫瘍局所化学療法の開発. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 11) 日下康子, 阿部俊昭. 前頭葉脳循環予備能低下を示す若年成人モヤモヤ病に対する手術戦略. 第 35 回日本脳卒中の外科学会. 横浜, 3 月.
- 12) Takao H, Murayama Y, Saguchi T, Irie K, Ebara M, Vinuela F, Abe T. Thermo reversible gelatin polymer for the treatment of cerebral aneurysms. 43rd Annual Meeting of American society of Neuroradiology. Toronto, May.
- 13) Abe T. Diagnosis and treatment of syringomyelia: our experience with 300 cases. 13th World Congress of Neurological Surgery. Marrakesh, June.
- 14) 石橋敏寛, 村山雄一, 佐口隆之, 荏原正幸, 入江是明, 高尾洋之, 尾上尚志, 池内 聡, 小川武希, 阿部俊昭. 未破裂脳動脈瘤に対する治療戦略. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 15) 阿部俊昭. 脊髄空洞症に対する外科的治療 (331 例の手術経験より). 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 16) 谷 諭, 荒井隆雄, 磯島 晃, 長島弘泰, 常喜達裕, 沼本ロバート知彦, 阿部俊昭. 脊髄髄内腫瘍摘出術への 5-aminolevulinic acid (5-ALA) の応用. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 17) 長島弘泰, 磯島 晃, 池内 聡, 谷 諭, 村山雄一, 阿部俊昭. 脊椎・脊髄外科における新たな術中画像診断の試み—血管撮影装置による CT スキャン画像—. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 18) Oi S. Advanced operative technique for neuroendoscopic surgery. 13th World Congress of Neurological Surgery. Marrakech, June.
  - 1) 大井静雄. 世界的視野にみた脳神経外科 Sub-specialty の発展と本邦における専門教育の課題・国際共同調査データによる検討. 第 64 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 19) Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Irie K, Abe T. Multiurpose endovascular operative suite for treatment of neurovascular disease. 43rd Annual Meeting of American society of Neuroradiology. Toronto, May.

### IV. 著 書

- 1) 谷 諭. 7 章 各論 変性疾患 頸椎. 山浦晶総編集. 脳神経外科大系 11: 脊椎・脊髄疾患 末梢神経・自律神経疾患変性疾患. 東京: 中山書店, 2005. p. 257-

- 2) 阿部俊昭, 7章 各論 脊髄空洞症, 山浦晶総編集, 脳神経外科大系 11: 脊椎・脊髄疾患 末梢神経・自律神経疾患変性疾患, 東京: 中山書店, 2005. p. 314-9
- 3) 佐口隆之, 村山雄一, 巻頭トピックス 1: 脳血管内治療の最前線: 米国の最新事情を含めて, 小林祥泰, 水澤英洋編, 神経疾患最新の治療 2006-2008, 東京: 南江堂, 2006. p. 1-3
- 4) 荏原正幸, 佐口隆之, 村山雄一, 初回塞栓 6ヶ月後に再開通をきたした unruptured paraclinoid wide-neck aneurysm に対する再塞栓術, 菊池晴彦監修, 脳動脈瘤の血管内治療—最新症例集—, 東京: 先端医療技術研究所, 2005. p. 232-3.

## V. その他

- 1) 阿部俊昭, 高橋浩一, 中崎浩道, 菊池哲郎, 福田隆浩, Spoltch delayed mouse 脊髄披裂列羊水に関する生化学的検討, 厚生労働省大井班研究 二分脊椎症の診断・治療及び予防システムに関する研究平成 17 年度研究報告会, 東京, 12 月.
- 2) 村上成之, 自動二輪車(原動機付自転車を含む)および自転車による交通外傷の現状, 平成 16 年度乗用車用ヘルメットに関する調査研究日本自動車工業会委託報告書 2005; 1-9.
- 3) 大橋洋輝, 君和田友美, 西川香里, 青木俊介, 和田圭司, 成体脳由来神経幹細胞の増殖・運動性を抑制する G 蛋白質共役受容体リガンドの探索, 厚生労働省科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「神経幹細胞を用いた神経変性疾患の治療に関する研究」班平成 17 年度班会議, 東京, 12 月.

## 形成外科学講座

主任教授: 栗原 邦弘	頭蓋顎顔面先天異常
教授: 内田 満	四肢先天異常
助教授: 武石 明精	再建外科, マイクロサージャリー
助教授: ニノ宮邦稔	顔面外傷, 口唇口蓋裂
講師: 岸 陽子	レーザー治療
講師: 宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科

## 研究概要

### I. 基礎研究

#### 1. 頭蓋骨の骨伝導能に関する実験的研究

頭蓋・顔面領域では, 膜性骨化により骨の新生吸収がみられる。臨床的に応用されている人工骨を, 頭蓋・顔面領域で基礎的実験を行い骨の伝導能を検索することと, 頭蓋骨の治癒過程・骨の新生吸収を解明する。人工骨は骨の伝導能に優れていると言われる  $\beta$ -3 リン酸カルシウムを用いて, 骨の伝導がどの部位からみられたかを観察する。頭蓋骨には, 骨膜, 硬膜および頭蓋骨の各縫合部がその機転に大きく関与していると推察されている。日本白色家兎の頭蓋骨を用いて実験を行っている。

破骨細胞は TRAP 染色, 骨芽細胞は ALP 染色を行い  $\beta$ -TCP が骨に置換される様子を観察した。

実験の結果, 骨形成を促す傾向は骨膜側と硬膜側にみられた。また骨新生の方向は, 骨周囲と硬膜と接した面からみられる傾向が示唆された。

#### 2. マウス全胚培養への遺伝子導入による四肢形態形成メカニズムの解明

胎生期における肢芽形成において, Shh 遺伝子が重要な役割をしていることはよく知られているが, それが, どのように関与しどのように肢芽形成に影響しているかを, 解明する。同時に, HOXA や HOXC の遺伝子も関与しているが, これらとの関係も解明する。骨軟骨に対して所見が出たものに対しては, 酵素染色, 免疫染色を考慮しており, タンパク発現量解析のため染色性の濃淡をデジタルデータで撮影後解析する。

#### 3. 粘膜培養細胞の筋肉内注入により粘膜面を有する人工膀胱作成に関する実験的研究

粘膜の裏打ち複合組織による再建は, 鼻や口腔, あるいは食道, 生殖泌尿器領域において必要であり, 特に膀胱癌切除後の膀胱再建においては粘膜面の内腔をもつ組織が必要とされる。実験は, 第一に粘膜細胞の培養法の確立, 第二に培養粘膜細胞が筋層内に

注入された後筋層に生着し、膀胱のような筋層に包まれた粘膜裏打ちを有する cavity が形成されるかを確認すること、第三に遊離移植後、膀胱としての機能を獲得しえるかを見極めることを目的とした。このなかで粘膜細胞培養法は確立され、組織内注入移植を行っている段階である。

4. ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の人工真皮・自家遊離皮膚同時移植に対する効果  
線維芽細胞増殖作用と血管新生促進作用を持つ bFGF を、遊離植皮時および人工真皮との同時移植時に局所投与しその効果を検討した。bFGF を併用した植皮では血流の再開が早い段階で確認された。また術後 2 週の段階では bFGF を用いた実験系で移植片の拘縮が少ない傾向がみられた。この結果をふまえ、拘縮の原因と考えられる筋線維芽細胞を免疫組織化学的手法で検索し、術後 1 週と 2 週間で bFGF 併用モデルに筋線維芽細胞の発現が少ない結果が得られた。

5. 硬組織再建—超小型自動骨延長器の開発とその最適な延長環境の検証—

骨延長術は、一日 1 mm のペースの延長がスタンダードであるが、一日の延長を 0.25 mm×4 回に分割したペースが最も良好な仮骨形成が得られたとの報告もある。実際に小さきみに延長した場合の方が、患者さんの痛みの訴えが少ない。そこで、従来市販されている小型創外固定器に装着できる回転速度調節器を開発した。一日一回転で 1 mm 延長するペースから一分間に 1/1,440 mm 延長するほぼ持続的な延長ペースまで自在に速度を調節することが可能であるため、この装置を用い、延長ペースと仮骨形成、軟部組織障害への影響を力学的・組織学的に評価し、最適な延長条件を検証することが本研究の主たる目的である。

## II. 臨床研究

### 1. 唇裂・口蓋裂

本疾患は裂型の他に組織欠損の程度により手術結果が異なると考えられ、必要に応じて術前顎矯正を併用して手術条件の平均化を行っている。さらに、我々は齒槽の collapse を防止し、矯正装置を装着しなくても良好な齒槽形態が維持することを目的として早期顎裂部骨移植を行い、良好な結果を得ている。今後、手術回数を減らし、顎発育を障害しない治療システムを構築することにより、より質の高い医療サービスを提供することを行っていく。

### 2. 頭蓋顎顔面外科治療

下顎骨頭頸部と関節突起低位の骨折は手術成績が

良好であるが、関節内骨折の手術例は骨頭吸収が高率に見られるため、関節内骨折は保存療法を原則としている。眼窩底骨折の眼窩内容の脱出量を CT データから計測し健側眼球容積と比較した結果、眼窩容積の拡大が健側比 10% 以上あるいは 2.95 ml 以上で眼球陥凹が発症していた。正常眼窩容積についても検討を開始した。頭蓋縫合早期癒合症例についても頭蓋容積の成長や手術に伴う変化を CT 画像を用いて計測している。

### 3. 巨指症の臨床と治療

1968 年から 2005 年までの 38 年間に手術を行った巨指症は 19 例で、巨趾症は 54 例であった。巨指症は、static type と比較して progressive type で手術回数は多く、指神経切除や手根管開放術、骨端線固定を行った症例が多かった。成人後も過成長し、骨の横径成長と骨棘や外骨腫形成がみられた症例もあった。骨棘や外骨腫切除を行っても加齢による OA 変化は進行し、関節可動域は低下した。巨趾症は、歩行機能を重視した治療が必要で、長軸短縮と軟部組織切除術が多かった。成人例では、MTP 関節部の胼胝形成に対応した骨棘切除が主な治療である。

### 4. 裂手症の臨床と治療

過去 37 年間に経験した裂手症症例中、現在の手の先天異常分類で分類困難とされる症例の表現型に次のようなものが挙げられた。

1) 同一の手に複数の誘導障害を合併したもの。2) 反対側の手に別の表現型を合併したもの。3) 鑑別診断が困難なもの。これらの分類困難例も将来、適切に診断と治療方法が選択可能となる臨床に即した分類方法が提案されることが望ましいと思われた。

### 5. 絞扼輪症候群の病態について

1968 年から当科を訪れた絞やく輪症候群症例は 201 例であった。男女比は 91 対 110 で男性に多く、多数肢罹患が多く (単肢:2 肢以上=70:131)、上下肢 (上肢:上下肢:下肢=64:82:25)、両側 (両側:片側=113:98) に多くみられた。左右の別は左上肢:左下肢:右上肢:右下肢=133:95:123:88 と左に多く見られた。発症部位は MP 関節より遠位部に見られる事が多く、手では 85.9%、足では 63.1% をしめた。家族歴は 2 家系に、合併異常は 25 例 12.4% に見られ、四肢が多く 50% を占めた。指では示・中・環指、足では II・III・IV 趾に多く、手では 3 指罹患が最も多く、足では 2 趾、3 趾罹患が同数見られた。発症原因はエコーで全周性に induration が検出されている症例もあることから内因性の可能性も示唆された。

## 6. 表在性皮膚病変に対するレーザー照射治療

平成16年度より外来棟レーザー治療センターが拡大し、積極的に治療を行っている。太田母斑、扁平母斑などの小児例に対するQスイッチルビールーザー治療は、就学前にある程度治療を終えることを目標とし、さらに1歳前後の早期より治療を開始することで比較的良好な結果を得ている。血管腫に関しては、莓状血管腫に対する早期レーザー照射の結果の追跡、海綿状血管腫に対する血管内照射の検討などが課題となると思われる。レーザー治療と外科的治療の違いを説明し、外来治療か入院治療かなど十分に患者様と話し合いを行い治療を進めている。

## 「点検・評価」

基礎研究、臨床研究ともに単年度での研究テーマではなく、継続的な長期研究を行っている。再現性のある研究により、臨床への応用を常に考慮して行う。関連する基礎、学術集会に発表すると共に論文報告を行う。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Miyawaki T, Shinoda A, Ninomiya K, Kurihara K, Nonaka Y, Oi S. Distraction osteogenesis in craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116 (Supplement): 145-7.
- 2) Miyawaki T, Akamatsu H, Suzuki H, Kurihara K, Jackson IT<sup>\*)</sup> (\*Institute for Craniofacial and Reconstructive Surgery, affiliated with Providence Hospital). Pre-expansion of mucosa-lined flap for lower eyelid reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 76e-82e.
- 3) Ha RY, Nojima K, Adams WP Jr, Brown SA. Analysis of facial skin thickness: defining the relative thickness index. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(6): 1769-73.
- 4) Acikel C, Kenkel JM, Nojima K, Hoopman JE, Saboorian MH, Brown SA. Evaluation of flashlamp-pumped pulsed-dye laser (585 nm) in nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(7): 2032-41.
- 5) Nojima K, Brown SA, Acikel C, Arbiqque G, Ozturk S, Chao J, Kurihara K, Rohrich RJ. Defining vascular supply and territory of thinned perforator flaps: part I. Anterolateral thigh perforator flap. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116(1): 182-93.
- 6) Acikel C, Kenkel JM, Ozturk S, Nojima K, Hoopman JE, Gokaslan ST, Brown SA. Nonsurgical delay of dorsal rat cutaneous flap using a long-pulsed 1064-nm Nd: YAG laser with a contact cooling device. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116 (5): 1411-20.
- 7) 黒木知子, 栗原邦弘. 四肢先天異常診療マニュアル 裂手症. *PEPARS* 2005; 5: 73-84.
- 8) 栗原邦弘. 四肢先天異常診療マニュアル総説 (General remarks of the congenital anomalies of the hand). *PEPARS* 2005; 5: 1-8.
- 9) 武石明精, 林 淳也, 杉山敦樹, 原田潤太. 3次元CT血管造影法による内胸・胸背動脈, 下腹壁静脈の解析と臨床応用. *日シミュレーション外会誌* 2005; 12: 87-9.
- 10) 武石明精, 小島正裕, 森 克哉, 栗原邦弘, 佐々木寛. 一期的骨盤内リンパ管静脈吻合: 長期経過症例の検討. *日マイクロ会誌* 2005; 18: 293-8.
- 11) 宮脇剛司, 西岡弘記, 小林正大, 岸 陽子, 内田 満, 栗原邦弘. 骨延長法による先天性中足骨短縮症の治療. *形成外科* 2005; 48: 1305-12.
- 12) 宮脇剛司, 酒井新介, 渡辺規光, 野嶋公博, 篠田明彦, 武石明精, 栗原邦弘. 前頭骨骨折治療例の検討. *日頭蓋顔会誌* 2005; 21: 145-7.
- 13) 宮脇剛司, 酒井新介, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘, 大井 静雄. 吸収性プレートの頭蓋骨内側面固定による前頭・眼窩形成術-プレートが皮膚から露見しないための新しい術式-. *日形会誌* 2005; 25: 241-9.
- 14) 和田弘太, 森脇宏人, 遠藤 誠, 谷口雄一郎, 大田 史一, 千葉伸太郎, 宮脇剛司. 睡眠時呼吸障害を認めたApert症候群の1例. *耳鼻展望* 2005; 48: 53-9.
- 15) 宮脇剛司, 西岡弘記, 小島正裕, 栗原邦弘. 左下顎下部に発生した迷走神経鞘腫の一例. *日形会誌* 2005; 25: 344-9.
- 16) 野嶋公博. 褥瘡・皮膚潰瘍治療薬の種類と使い方. *整外看* 2006; 11(1): 46-9.
- 17) 杉山敦樹. 先天異常手の手根骨の発現について-横軸形成障害・縦軸形成障害・多指症の解析-. *慈恵医大誌* 2005; 120: 177-88.
- 18) 築野真理, 栗原邦弘. 四肢先天異常診療マニュアル Apert症候群の指間分離に関する工夫. *PEPARS* 2005; 5: 42-9.
- 19) 大村愉己, 栗原邦弘. 皮膚のレーザー治療のコツ 真皮メラノサイトーシス. *PEPARS* 2006; 7: 17-22.
- 20) 北村珠希, 杉山敦樹, 築野真理, 野嶋公博, 内田 満. 重症広範囲熱傷による前腕切断例に対するKrukenberg法の1例. *日形会誌* 2005; 25(10): 690-4.

## II. 総 説

- 1) 武石明精, 栗原邦弘. 整容面に配慮した皮弁手の再建. PEPARS 2005 ; 6 : 55-63.
- 2) 岸 陽子. 四肢先天異常診療マニュアル. 橋側列形成障害橋側列形成障害. PEPARS 2005 ; 5 : 17-24.
- 3) 宮脇剛司, 森 克哉, 赤松久子, 岸 陽子, 栗原邦弘. 専門研修講座 3-欠指症の治療-合短指症の治療. 日手の外科学会誌 2005 ; 22 : 510-5.

## III. 学会発表

- 1) 栗原邦弘, 岸 陽子. (シンポジウム)巨大色素性母斑. 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
- 2) Kurihara K. (一般演題) Secondary correction of cleft lip nose deformities. 10th International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies. Durban, Sept.
- 3) 岸 陽子, 築野真理, 栗原邦弘. (一般演題) Acrocephalopolysyndactyly 症例の遺伝子解析. 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
- 4) 岸 陽子, 栗原邦弘, 橋本尚詞. (一般演題) 先天性爪甲欠損症とその成因について. 第 48 回日本手の外科学会. 下関, 4 月.
- 5) 武石明精. (モーニングセミナー) 乳房再建における我々の工夫. 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
- 6) 武石明精. (パネルディスカッション) 遊離皮弁による乳房再建: 合併症の検討. 第 32 回日本マイクロサージャリー学会. 仙台, 12 月.
- 7) 武石明精, 酒井新介, 北村珠希, 森 克哉, 栗原邦弘. (一般演題) 上肢軟部肉腫症例の検討. 第 48 回日本手の外科学会. 下関, 4 月.
- 8) 武石明精, 森 克哉, 石田勝大, 栗原邦弘. (一般演題) 血管付き遊離前鋸筋・広背筋筋膜弁. 第 32 回日本マイクロサージャリー学会. 仙台, 12 月.
- 9) ニノ宮邦稔, 篠田明彦, 栗原邦弘, 佐野成一, 大村愉己, 内田 満, 北村珠希. (一般演題) 当講座における痕跡唇裂に対する治療経験. 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
- 10) 宮脇剛司, 森 克哉, 赤松久子, 小島正裕, 岸 陽子, 栗原邦弘. (専門研修講座 3 欠指症の治療) 合短指症の治療. 第 48 回日本手の外科学会. 下関, 4 月.
- 11) 宮脇剛司, 西岡弘記, 小林正大, 岸 陽子, 栗原邦弘. (一般演題) 先天性中足骨短縮症に対する仮骨延長法による治療. 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
- 12) Miyawaki T, Mori K, Ohmura Y, Tsukuno M, Kishi Y, Kurihara K. (一般演題) Clinical genetics in apert syndrome in Japanese. 10th International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies. Durban, Sept.
- 13) Takeishi M, Kojima M, Mori K, Kurihara K,

- Sasaki H. (一般演題) Primary intrapelvic lymphaticovenular anastomosis following lymph node dissection. 15th Japan-China Joint Meeting on Plastic Surgery 2005. Tokyo, Oct.
- 14) 宮脇剛司, 酒井新介, 莊司 弘, 森 克哉, 篠田明彦, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘, 高尾洋之, 野中雄一, 大井静雄. (一般演題) Apert 症候群の頭蓋形成術の初回手術時期と DQ に関する検討. 第 23 回日本頭蓋顎顔面外科学会. 徳島, 11 月.
  - 15) 野嶋公博, 栗原邦弘. (一般演題) 胸背動脈穿通枝皮弁の解剖学的検索. 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
  - 16) 石田勝大, 武石明精, 小林正大, 赤松久子, 小島正裕, 佐野成一, 栗原邦弘. (一般演題) 開心術後の縦隔炎, 心嚢内感染の再建手術後の合併症に対する検討(筋皮弁, 大網弁の比較検討を中心に). 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
  - 17) 大村愉己, 佐野成一, 岸 陽子, 宮脇剛司, 栗原邦弘. (一般演題) Apert 症候群の足部骨形態の解析. 第 48 回日本形成外科学会. 東京, 4 月.
  - 18) 酒井新介, 宮脇剛司, 莊司 弘, 藤本雅史, 栗原邦弘. (一般演題) 移植腱をマイテックアンカーで固定する眉毛吊り上げ手術の経験. 第 23 回日本頭蓋顎顔面外科学会. 徳島, 11 月.
  - 19) 佐野成一, 宮脇剛司, 武石明精, 松浦慎太郎, 栗原邦弘. (一般演題) 当教室で経験した尿管管遺残症の検討. 第 45 回日本先天異常学会. 東京, 7 月.
  - 20) 莊司 弘, 宮脇剛司, 酒井新介, 藤本雅史, 岸 陽子, 栗原邦弘. (一般演題) われわれの鼻変形の治療法. 第 23 回日本頭蓋顎顔面外科学会. 徳島, 11 月.



## 心臓外科学講座

教授：橋本 和弘	後天性心疾患の外科・虚血心疾患，弁膜症の研究
教授：森田紀代造	先天性心疾患の外科・心筋保護・骨格筋の心筋への応用
助教授：益子 健男	大動脈外科・虚血性心疾患の外科
助教授：中村 讓 (出向)	先天性心疾患の外科
助教授：佐々木達海 (出向)	後天性心疾患の外科
講師：坂本 吉正	後天性心疾患の外科・弁膜症の研究
講師：奥山 浩	後天性心疾患の外科・虚血心疾患の研究
講師：高倉 宏充 (出向)	後天性心疾患の外科
講師：田中 圭 (出向)	後天性心疾患の外科
講師：野村 耕司 (出向)	先天性心疾患の外科

### 研究概要

#### I. 心筋虚血および不全心に対する血管新生・心臓再生の研究

##### 1. HIF-1 遺伝子治療に関する研究

遺伝子導入により，血管新生を促進させ，虚血にさらされ死に瀕している心筋細胞に新しい血管による再循環を巡らせ，その心筋機能を再生させるというアプローチである。低酸素応答系に関与した HIF-1 (HIF: hypoxia-inducible factor) 遺伝子は血管形成誘導因子の一つの VEGF (vascular endothelial growth factor) の血管新生の制御に関わっている。従って HIF-1 の遺伝子導入が，虚血部分における血管新生を促進させることが期待される。慢性虚血心の大動物モデルを作製し，虚血心筋に直接 HIF-1 導入を行い，血管新生を促す。HIF-1 の遺伝子導入による虚血心筋の機能的代償法を確立し，心臓再生のための HIF-1 遺伝子治療を開発することが目標である。また，その方法論を用いての臨床応用を目指している。実験は昨年と同様に慢性虚血モデル (ブタ) を用いて検討を継続している。

##### 2. 骨格筋芽細胞，幹細胞も用いた細胞療法による心筋再生に関する研究

実験的に，虚血心筋モデルに対して骨格筋芽細胞，幹細胞も用いた細胞療法の検討を行っている。自己

の骨格筋芽細胞の培養系から，虚血心筋モデルに移植した細胞の生着は実現できた。これらの細胞群に多分化能を有する幹細胞の存在が期待される。この細胞群を虚血心筋モデルに移植して，機能的代償を実現できるかどうかの検討を開始した。また，自己の骨髄細胞を採取して，その単核球細胞を分離して，骨格筋芽細胞と混合して虚血心筋モデルに移植する実験系の検討を開始した。この方法が期待するところは，骨髄細胞系に存在する幹細胞を一緒に用いることにより，単独の骨格筋芽細胞系の幹細胞と連合して，より高率に生着する骨格筋細胞への分化誘導である。さらに，骨髄細胞系の幹細胞により血管新生が生じれば，虚血心筋の機能的再生はより期待される。

#### II. 開心術中心筋保護法に関する実験的研究

開心術中外科的心筋障害の病態解明と新たな心筋保護法 cardioplegia の開発を目指して，ブタ *in vivo* Cardiopulmonary bypass model を用いた基礎的実験的研究を行った。体重 10~15 kg のブタを対象に胸骨正中切開アプローチ人工心肺を用いた体外循環下に大動脈遮断を行い心停止とし，各種心筋保護法を比較検討した。この結果 PDE III 阻害剤アムリノンの再灌流早期選択的心筋投与 (高濃度アムリノン Terminal Hot Shot 添加) による (1) Cyclic AMP replenishment と CA 代謝改善効果 (2) 抗活性酸素作用による再還流障害防止 (3) 内皮機能保護作用に起因する心機能保護と心機能改善効果を明らかにした。さらに現在虚血再灌流時の反復短時間虚血いわゆる post conditioning の効果に関する検討を開始しており，パイロット実験にて効果を認めている。これらの結果を踏まえて新生児期の未熟心筋に対する心筋保護法に関する臨床的研究を計画している。

小児開心術ことに新生児重症先天性心疾患に対する一期的心内修復術が増加するに伴い，さらに安全な心筋および肺保護法の開発，ことに体外循環後の良好な肺循環機能の温存が必要である。今後，長時間体外循環による肺血管内皮細胞障害の機序解明とその予防法の実験的研究を開始する予定である。

#### III. 自己骨格筋グラフトの心機能補助，心室再建術への応用に関する実験的研究

従来より本教室では電氣的トレーニング後の自己骨格筋を用いた不全心筋補助法に関する一連の研究を行ってきた。自己心拍動同期駆動自己骨格筋による先天性心疾患の機能的再建は新たな心臓外科手技

として前臨床的、実験研究の段階にある。現在骨格筋グラフトによる右心室再建術の可能性を検討する目的で Rastelli 手術にかわる術式を想定して骨格筋グラフト右室流出路移植後の慢性電気刺激とこれによる術後慢性期に於ける心機能補助の実験的研究(すなわち Dynamic Rastelli 型右室肺動脈再建術)を行い、右室自由壁局所収縮動態におよぼす効果を確認している。今後さらに完全右心バイパスとして骨格筋導管(ポンプ)駆動による心外導管型フォンタン手術を検討中である。

#### IV. 虚血性心疾患における研究

On pump (心停止下) と off pump 冠動脈バイパス術の比較検討

拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)の人工心肺・心停止下冠動脈バイパス術(conventional CABG: cCABG)に対しての優位性が取り正されている。しかし、手段だけにこだわり、本来の血行再建としての満足度が得られているのか、さらに、人工心肺使用下では systemic inflammatory response(SIRS)に伴う血管作動性物質の変化、再灌流障害に伴う冠動脈内膜の障害が予想される。今回、OPCAB, cCABG はそれぞれ 103, 40 例で、吻合終了後にトランジットタイム血流計で各グラフトの Pulse Index (PI) と平均流量、血管作動性物質(エンドセリン, Tx $\beta$ 2, PGF1 $\alpha$ ), SIRS の指標として IL6, IL8, TNF, エラスターゼ値を測定した。さらに、グラフトの flow-mediated endothelial function を評価した。(結語)吻合に関しては全領域において、PI 値からみて cCABG で得られる quality と遜色のない結果が OPCAB で確認できた。好中球活性の高値のみが cCABG 群で SIRS の面で不利であった。グラフト流量は両群間で差異を認めず、血管内膜依存性の拡張能低下は静脈グラフトで、両群に認められた。従って、手術方式の相違でグラフト流量の変化、吻合精度に問題は生じないと判断した。

#### V. 弁膜症に関する研究

##### 1. 大動脈弁位 19 mm CEP 弁の遠隔成績

高齢者(65歳以上)に対する 19 mm Carpentier-Edwards Perimount pericardial valve (CEP) を用いた大動脈弁置換術について検討した。対象は 1995 年 7 月から 2004 年 9 月までに 19 mm CEP を用いた AVR59 例(男/女; 12/57)。術後平均観察期間 2.4 $\pm$ 1.8 年、手術時平均年齢 72.8 $\pm$ 6.0 歳。BSA 1.41 $\pm$ 0.15 m<sup>2</sup>。【結果】手術死亡 3 例。遠隔死亡は突然死の 1 例。術後 8 年の累積生存率 78.3 $\pm$ 12.6%、血

栓塞栓回避率 75.0 $\pm$ 21.7%。NYHA は術前 2.2 $\pm$ 0.4 から術後 1.1 $\pm$ 0.3, CTR(%)は術前 57 $\pm$ 5 から術後 52 $\pm$ 4, EF(%)は 65 $\pm$ 14 から 71 $\pm$ 7, 左室大動脈圧較差は、93 $\pm$ 35 mmHg から 28 $\pm$ 12 mmHg と改善、術前左室心筋重量係数は術前 196 $\pm$ 52 g/m<sup>2</sup> から 163 $\pm$ 55 g/m<sup>2</sup> に減少した。【結語】65 歳以上 19 mm CEP による大動脈弁置換術適応症例は小柄な女性が多く日常生活活動の改善が得られ、中期遠隔成績はほぼ満足のいく成績であった。

##### 2. 僧帽弁形成術における Ring-annuloplasty :

Physio ring と Cosgrove ring の比較検討

僧帽弁形成術における使用リングについて flexible ring, semi-rigid ring で比較検討した。形成術を施行し Physio ring (P-g) を用いた 9 例, Cosgrove ring (C-g) を用いた 10 例。手術時平均年齢はそれぞれ 52 $\pm$ 12 歳, 69 $\pm$ 5 歳。病因は全例変性による僧帽弁閉鎖不全。リング別に手術成績、心臓超音波検査で僧帽弁機能について比較検討した。【結果】手術成績 P-g: 再手術症例は認めず、残存 MR も全例 mild 以下と良好。C-g: 前尖広範逸脱症例に対し人工腱索を使用した症例で残存 MR が severe となったために再手術を施行したが、その他の症例では残存 MR は moderate 1 例, mild 以下が 8 例と良好。術後弁口面積 (cm<sup>2</sup>) P-g: 3.48 $\pm$ 1.07, C-g: 3.17 $\pm$ 0.76 ( $p=0.27$ ), 左室駆出率 (%) P-g: 59.0 $\pm$ 13.8, C-g: 58.8 $\pm$ 9.0 ( $p=0.52$ ), 術前後の左室容量 (ml) P-g: 156 $\pm$ 95, 61 $\pm$ 14 ( $p=0.010$ ), C-g: 126 $\pm$ 47, 84 $\pm$ 39 ( $p=0.016$ )。3) リングに起因する溶血などの合併症は認めなかった。【結語】Physio ring と Cosgrove ring では、術後の僧帽弁機能、心機能においては共に良好であった。

#### VI. 先天性心疾患外科治療に関する臨床研究

##### 1. Fontan 型手術の臨床的検討

解剖学的根治手術が困難な各種複雑心奇形に対する機能的修復術として Fontan 型手術が唯一可能な術式であるが、様々な危険因子を有する適応条件境界領域のハイリスク例ではその適応は容易ではない。当教室ではこれまでの retrospective な臨床研究により (1) Fontan 適応境界症例に対する段階的アプローチ、すなわち両方向性 Glenn 手術を先行した二期的治療戦略の臨床的意義と機序解明、(2) 段階的手術の手術方針選択基準に関する総合的 Fontan 適応危険度の定量的評価法の確立、(3) Glenn 循環における上大静脈圧(肺動脈圧)による段階的アプローチ後の最終 Fontan 術の適応決定の有用性 (4) Fontan 適応除外例(drop out)の要因の

検討から新生児期、乳児期の段階的治療方針における Early Volume Reduction Strategy (早期に Glenn 手術を施行し心室容量負荷、高肺血流とこれによる心室機能障害、房室弁逆流を回避する戦略)の有効性および Glenn 手術から最終 Fontan 手術までの至適時期は1年以内であること等を明らかにした。

また Fontan 手術術式として自己組織を用いた autotissue Fontan と Extracardiac Conduit Fontan の比較について慢性期血行動態や凝固活性、慢性期 QOL morbidity の観点から検討し、不整脈については Extracardiac Conduit Fontan が有利である可能性が示唆された。

## 2. Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) の術式適応に関する臨床研究

中期遠隔期成績を検討した結果 (1) Ross 手術適応として成人および小児ともに先天性 AS では遠隔期 AR 発生は少なく最も理想的適応である、(2) 一方大動脈肺動脈弁輪径サイズミスマッチを有する AR 合併例では遠隔期 AR 発生は少なくなく、適切な autograft 弁輪部補強などの手技の改良が必要であること、(3) 大動脈拡大著明な成人例では Ross 手術は適応とすべきでないことが明らかになった。さらに Autograft failure による AR 発生の因子を検討した結果、術前から大動脈弁輪拡大を伴う Pure AR 例が高率であった。また発生様式としては (1) ST junction 拡大をとまなう弁接合の不全、続発する大動脈拡大に加え大動脈弁自体の変性病変が関与していることが示唆された。また右室流出路再建術式として Cryopreserved Pulmonary Homograft およびその他の術式 (3 弁付き Xenopericardial conduit または自己組織による後壁形成+流出路 Patch 拡大術) との比較検討を施行した。

## 「点検・評価」

本年度における臨床研究は従来どおり当教室の過去の手術症例を遠隔追跡し遠隔成績から術式選択の妥当性と今後の改善の検討、現術式の術中評価を主眼に行った。弁膜症の分野においてはトップジャーナルに掲載され、虚血性心疾患領域では論文作成段階に入っている。開心術中心筋保護法においても良好な実験結果が得られ、学会発表と同時に論文が作成、投稿に至っている。本年経験したまれな疾患に対する症例報告も若い医局員を中心に順調に論文化されている。今後は prospective な臨床研究に取り組んで生きたいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Inoue T, Kinouchi K. Long-term results of triple-valve procedure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; 14: 47-50.
- 2) Okuyama H, Hashimoto K, Tanaka K, Sakamoto Y, Shiratori K. Midterm results of Manouguian double valve replacement: Comparison with standard double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(4): 869-74.
- 3) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Inoue T, Kinouchi K, Abe T. Carpentier-Edwards pericardial aortic valve in middle-aged patients; Comparison with the St. Jude medical valve. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(9): 465-9.
- 4) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H, Yoshitake M. Midterm results of mitral valve repair with the Carpentier-Edwards rigid ring. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(2): 56-60.
- 5) Ishii S, Nagahori R, Oshiumi M, Okuyama H, Sakamoto Y, Morita K, Hashimoto K. Hemodynamic and cardiac motion analyses in an experimental model of off-pump coronary bypass surgery—effect of stabilizer and heart positioner—. *Jikeikai Med J* 2005; 52(4): 93-101.
- 6) Nomura K, Nakamura Y, Iwanaka T, Ko Y, Kawashima H, Kinouchi K. Thoracoabdominal coarctation of the aorta; Surgical repair in a 7-year-old boy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(4): 227-9.
- 7) Uno Y, Morita K, Ko Y, Kinouchi K. Double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries after two-staged pulmonary artery banding. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 40-3.
- 8) Yoshitake M, Hashimoto K, Onoguchi K, Sasaki T, Hachiya T, Takakura H. Surgical treatment for acute coronary syndrome: Stabilization by Intra-aortic balloon pump. *Jikeikai Med J* 2005; 52(2): 71-7.
- 9) Ko Y, Nakamura Y, Nomura K, Yamashiro F. Bidirectional cavopulmonary shunt using the azygos vein. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(4): 213-6.
- 10) 森田紀代造. ファロー四徴症の治療戦略と長期予後—Conotruncal repair 法の術後遠隔成績—. 小児外

科 2006; 38(2): 176-82.

- 11) 田中 圭, 川田典靖, 橋本和弘. 脊髄損傷による四肢麻痺を合併した外傷性仮性大動脈瘤の1例. 胸部外科 2005; 58(7): 287-91.
- 12) 野村耕司, 中村 讓, 黄 義浩, 山城理仁. 2ヶ月児の左肺動脈-上行大動脈起始に対する手術. 胸部外科 2005; 58(10): 883-6.
- 13) 宇野吉雅, 中村 讓, 野村耕司, 山城理仁. 術後肺高血圧管理に難渋した先天性僧帽弁狭窄兼動脈管開存. 胸部外科 2006; 59(3): 206-9.
- 14) 田口真吾, 坂本吉正, 高倉宏充. 大動脈高度石灰化を伴う僧帽弁閉鎖不全症, 三尖弁閉鎖不全症に対し心室細動下に再手術を施行した1例. 日心臓血管外会誌 2005; 34(3): 212-5.
- 15) 田口真吾, 坂本吉正. PTMC 後8年目で弁置換術となった僧帽弁再狭窄症に心房中隔穿孔遺残を認めた1例. 日心臓血管外会誌 2005; 34(4): 291-4.
- 16) 田口真吾, 石井信一, 奥山 浩, 長堀隆一, 川田典靖, 白鳥一明, 黒澤博身. 自己後尖弁葉パッチを用いて前尖修復を行った慢性期感染症心内膜炎の1例. 胸部外科 2006; 59(2): 141-4.
- 17) 田口真吾. 多発性細菌性動脈瘤を合併した感染性心内膜炎の1例. 胸部外科 2006; 59(3): 229-34.
- 18) 長沼宏邦, 益子健男, 花井 信, 阿部貴行. 急性重複大動脈解離の1例. 胸部外科 2006; 59(3): 241-3.
- 19) 川田典靖, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 石井信一, 野村耕司, 長堀隆一, 花井 信, 黄 義浩, 松村洋高, 井上天宏, 橋本和弘. 心筋梗塞後心室中隔穿孔に対するKomeda-David手術変法. 胸部外科 2005; 58(4): 289-93.
- 20) 川田典靖, 田中 圭. Nicks 弁輪拡大術を要した狭小大動脈弁輪に対する弁再置換術の1例. 胸部外科 2005; 58(10): 929-33.
- 21) 中村 賢, 橋本和弘, 奥山 浩, 坂本吉正, 石井信一, 井上天宏, 木ノ内勝士, 阿部貴行. 僧帽弁閉鎖不全合併症例における心拍動下冠動脈バイパス術の検討. 胸部外科 2005; 58(12): 1057-62.

## II. 総 説

- 1) 橋本和弘. Manouguian 法による二弁置換術. Cardiovasc Med-Surg 2005; 7(1): 71-5.
- 2) 橋本和弘. Open Heart 明日を担う心臓外科医を育てる. 心臓 2006; 38(3): 217.
- 3) 森田紀代造. 先天性心臓手術とケア, 大動脈弁輪拡大法(小児). ハートナーシング 2005; 234: 194-201.
- 4) 森田紀代造. Ross 手術. Cardiovasc Med-Surg 2005; 7(1): 93-100.
- 5) 森田紀代造. 国際学会印象記 第4回世界小児心臓・心臓外科学会誌. Cardiovasc Med-Surg 2006; 8(1):

103-7.

## III. 学会発表

- 1) 橋本和弘. 開心術における心筋保護. 第21回日本人工臓器学会教育セミナー. 東京, 7月.
- 2) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Inoue T, Kinouchi K, Abe T. Strategy to avoid prosthesis-patient mismatch with high performance aortic valves. 18th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. Karuizawa, July.
- 3) 奥山 浩. On, Off-Pump バイパス術における血管作動物質の変動. 第10回日本冠動脈外科学会総会. 東京, 7月.
- 4) 石井信一. 冠動脈バイパス手術術後の心房細動に対する Amiodarone の予防的投与に関する検討. 第10回日本冠動脈外科学会総会. 東京, 7月.
- 5) 田口真吾. Side clamp を用いない OPCAB のグラフィックデザインと成績. 第10回日本冠動脈外科学会総会. 東京, 7月.
- 6) 松村洋高. 小児開心術症例に対する VV-MUF の有用性. 第41回日本小児循環器学会総会. 岡山, 7月.
- 7) Hanai M, Hashimoto K, Mashiko K, Sasaki T, Sakamoto Y, Shiratori K, Tanaka K, Naganuma H. Existence of congestive heart failure is most crucial risk factor of surgical death after active infective endocarditis. 18th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. Karuizawa, July.
- 8) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 松村洋高, 黄 義浩, 中村 賢, 阿部貴行, 木村昌平. 小児 Ross 手術における自己肺動脈要因からみた適応. 第41回日本小児循環器学会総会. 東京, 7月.
- 9) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 松村洋高, 木ノ内勝士, 木村昌平, 橋本和弘. 無脾症候群に対する Fontan 手術成績. 第41回日本小児循環器学会総会. 東京, 7月.
- 10) 中村 賢, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 木ノ内勝士, 木村昌平, 香川 洋. MR 合併心拍動下冠動脈バイパス術中における血行動態, 逆流度変化の検討. 第10回日本冠動脈外科学会総会. 東京, 7月.
- 11) 橋本和弘. (ビデオシンポジウム)僧帽弁閉鎖不全に対する弁形成術における弁切除法と中期・遠隔成績. 第58回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10月.
- 12) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋. 大動脈弁狭窄症における狭小大動脈弁輪に対する Prosthesis-Patient Mismatch (PPM) 回避術式選択のための術式選択の検討. 第58回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10月.

- 13) 奥山 浩, On, Off-Pump バイパス術における血管作動物質の変動とグラフト流量の相違. 第 58 回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10 月.
- 14) 石井信一. 冠動脈バイパス手術後の心房細動に対する Amiodarone の予防的投与に関する検討. 第 58 回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10 月.
- 15) 長堀隆一, 橋本和弘, 森田紀代造, 坂本吉正, 奥山浩, 石井信一, 田口真吾, 黄 義浩, ノノ内勝士, 中村賢. より質の高い医療, より安全な医療へ向けて～DPC のミスマッチの解消を～. 第 58 回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10 月.
- 16) 花井 信, 橋本和弘, 益子健男, 佐々木達海, 白鳥一明, 坂本吉正, 田中 圭, 長沼宏邦, 篠原 玄, 木村昌平, 阿部貴行. 活動期感染性心内膜炎の外科治療成績とその危険因子の検討. 第 58 回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10 月.
- 17) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 松村洋高, 木ノ内勝士, 木村昌平, 橋本和弘. 先天性心疾患における 16 列 MDCT による形態診断の外科的意義. 第 58 回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10 月.
- 18) 香川 洋, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 木村昌平. 動脈弁置換術後の pannus 形成についての検討. 第 58 回日本胸部外科学会総会. 岡山, 10 月.
- 19) 中村 賢. 先天性心疾患の形態診断及び術式決定における 16 列 MDCT の有用性. 第 35 回日本心臓血管外科学会総会. 浜松, 2 月.
- 20) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 木村昌平. 左室心筋線維化率 (%fibrosis) からみた大動脈弁置換術の中期遠隔成績について. 第 106 回日本外科学会総会. 東京, 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 橋本和弘. 僧帽弁とその周辺の解剖. 新井達太編. 心臓外科. 東京: 医学書院, 2005. p. 370-4.
- 2) 橋本和弘. 僧帽弁置換術. 新井達太編. 心臓外科. 東京: 医学書院, 2005. p. 386-92.
- 3) 橋本和弘. 弁膜症外科の解剖の Knack & Pitfalls. 四津良平編. 弁膜症外科の要点と盲点. 東京: 文光堂, 2005. p. 6-19.
- 4) 森田紀代造. 大動脈外科手術における臓器保護の Knack and Pitfalls. 高本真一編. 大動脈外科の要点と盲点. 東京: 文光堂, 2005. p. 146-51.

## 産 婦 人 科 学 講 座

- |                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| 教 授: 田中 忠夫               | 生殖免疫学・出生前診断学                  |
| 教 授: 落合 和徳               | 婦人科腫瘍学・腫瘍内分泌学・中高年女性医学・産婦人科手術  |
| 教 授: 安田 允                | 婦人科腫瘍学・婦人科病理学                 |
| 教 授: 落合 和彦               | 周産期の生理と病理・婦人科細胞診・更年期医学・スポーツ医学 |
| 助教授: 佐々木 寛               | 婦人科腫瘍学・細胞診断学・内視鏡手術・放射線生物学     |
| 助教授: 恩田 威一<br>(健康医学センター) | 産科における栄養と代謝・出生前診断学・周産期医学      |
| 助教授: 神谷 直樹               | 生殖内分泌 (骨代謝)                   |
| 助教授: 磯西 成治               | 婦人科腫瘍学                        |
| 講 師: 新美 茂樹               | 婦人科腫瘍学                        |
| 講 師: 小林 重光               | 婦人科腫瘍学                        |
| 講 師: 岡本 愛光               | 婦人科腫瘍学・分子産婦人科学                |
| 講 師: 齋藤 隆和               | 生殖内分泌・不妊                      |
| 講 師: 渡辺 明彦               | 婦人科腫瘍学・内視鏡                    |
| 講 師: 大浦 訓章               | 周産期学                          |
| 講 師: 山田 恭輔               | 婦人科腫瘍学                        |
| 講 師: 西井 寛                | 婦人科腫瘍学                        |

## 研 究 概 要

### I. 婦人科腫瘍学

#### ① 卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索

卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索のために正常卵巣上皮 (OSE), 封入嚢胞 (IC), 樹立した正常卵巣上皮不死化細胞株 (IOSEC) を用いて Mesenchymal to Epithelial Transition (MET) の関与を検討した。さらに IOSEC とその primary culture (PC) 細胞間で発現が異なる遺伝子を包括的ヒトゲノム発現解析によりスクリーニングし, 卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索を試みた。インフォームド・コンセントの下に採取した子宮体癌手術症例 9 例の OSE ( $n=10$ ), 正常卵管上皮 ( $n=4$ ), IC ( $n=92$ ), および SV40 TAg で不死化した IOSEC ( $n=3$ ) の形質を検索するために抗原マーカー (Calretinin, HBME-1, vimentin, EMA, Cytokeratin) の発現を免疫染色法で検討した。さらに SV40 TAg で不死化する前の PC と IOSEC から total

RNAを抽出し、約33,000遺伝子の発現プロファイリングを行った。その結果、1) 種々の抗原発現よりOSEは中皮細胞の性格を示し、ICは中皮細胞の性格を失いつつ、単層円柱上皮細胞の性格を獲得しつつある結果となった。2) 同様にIOSECにおいてもICに類似した染色結果が得られた。3) PCとIOSE間で有意水準5%で発現差が認められた遺伝子は104種類であった。以上よりICはMET過程にあることが示唆され、IOSEはICと類似したMET過程にあるモデルとなることが示唆された。このモデルを用いてスクリーニングされた104遺伝子の中に卵巣癌幹細胞マーカー候補がある可能性が示唆された。

#### ② 子宮体癌におけるCD147の発現と臨床病理学的検討

CD147は、細胞外マトリックスを基質とするMMP(matrix metalloproteinase)の発現を誘導し、癌の浸潤や転移に関与する。子宮体癌組織においてCD147に対する単クローン抗体12C3を用い免疫組織染色を行った。評価は、染色強度およびパターンをそれぞれ0,1,2,3点とスコアリングし統計解析を行った。CD147は子宮体癌102例中99例(97.1%)の癌細胞表面に発現を示した。染色スコアはリンパ管侵襲陽性例、低分化癌症例で有意に高く、無病生存期間との相関を認めた。

#### ③ 卵巣癌におけるIDO蛋白発現の検討

我々は包括的ヒトゲノム発現解析によりパクリタキセル(PTX)耐性関連遺伝子を8遺伝子に絞り込み、なかでもIDO(Indoleamine-2,3-dioxygenase)は漿液性腺癌におけるPTX耐性獲得能に関与していることを報告した。今回我々は卵巣癌手術症例90例において抗IDO抗体を用い免疫組織学的解析を行い、臨床病理的因子との関連を検討した。染色のパターンと強度の組み合わせによりスコアリングを行った。漿液性腺癌、明細胞腺癌に関してはKaplan-Meier(K-M)解析によりスコアと予後の相関関係を検討した。その結果1)各組織型のIDO染色陽性症例数は漿液性腺癌30例中18例(60%)、明細胞腺癌40例中25例(63%)、粘液性腺癌10例中2例(20%)、類内膜腺癌10例中2例(20%)であった。2)漿液性腺癌進行症例において初回手術で残存腫瘍2cm以下、初回化学療法にPTX-CBDCA(TC)療法を施行した24症例をK-M解析した結果、スコアと予後に有意差をもって相関が認められた( $p=0.0001$ )。3)明細胞腺癌症例をK-M解析した結果、スコアと予後に相関は認められず、またTC療法群、CPT-11-CDDP療法群間でも有意差は認められな

かった。以上よりIDO蛋白発現パターンは漿液性卵巣癌において予後の指標となることが示唆された。

#### ④ 漿液性卵巣癌におけるp21<sup>WAF1/CIP1</sup>およびp53発現変化と長期予後の検討

漿液性卵巣癌手術検体43例を用い、p21<sup>WAF1/CIP1</sup>およびp53発現変化を免疫組織化学的に検索し、長期予後との関連を検討した。p21<sup>WAF1/CIP1</sup>およびp53染色陽性率はそれぞれ24例(56%)、21例(49%)であった。臨床進行期III、IV期25例においてp21<sup>WAF1/CIP1</sup>およびp53染色陽性率はそれぞれ11例(44%)、13例(52%)であった。p21<sup>WAF1/CIP1</sup>染色陽性例および陰性例の10年生存率はそれぞれ82.9%、39.5%であり、両者間に有意差を認めた( $p<0.01$ )。また10年生存率に関しp21(+)/p53(-)群はp21(+)/p53(+)群、p21(-)/p53(+)群、p21(-)/p53(-)群に比較し、有意に高い結果となった( $p<0.05$ )。以上より免疫組織化学的検討によるp21<sup>WAF1/CIP1</sup>発現とp53発現パターンの組み合わせは新しい長期予後因子となることが示唆された。

#### ⑤ 卵巣に発生する明細胞腺癌の臨床病理学的検討

今回我々は当院において17年間に経験した卵巣明細胞腺癌症例につき、治療、予後、再発様式を中心に後方視的検討を行った。1987年5月～2004年4月における、卵巣癌初回治療例342例のうち、明細胞腺癌は105例であった。明細胞腺癌の進行期分類の内訳はI基63例、II期12例、III期28例、IV期2例、であった。術後化学療法は1987年5月より1997年12月までは、CAP療法(CDDP腹腔内投与)24例、CAP療法(静脈内投与)10例、その他13例であった。1998年1月より2004年4月までは、TC療法35例、DC療法19例、その他4例であった。CAP療法群とTC療法群の間でKaplan-Meier法を用いて5年生存率を比較したところ、I期症例では1987年5月より1997年12月まで(タキサン系製剤導入前)は86%、1998年1月より2004年4月まで(タキサン系製剤導入後)は93%と有意差を認めず、II-IV期においても有意差を認めなかった。卵巣明細胞腺癌の予後はいまだ改善されたとは言えず、今後も新たな治療法の検討が必要であると考えられた。

#### ⑥ 卵巣癌の予後因子

卵巣癌の予後に関与する因子は大別して患者自身の因子(患者因子)、腫瘍のもつ因子(腫瘍因子)、治療にかかわる因子(治療因子)の3つに分けることができる。これらについて日本人卵巣がん患者を対象に、多変量解析、ハザード分析を行って検討した。

その結果、患者因子では年齢、PS、腫瘍因子では進行期、組織型、組織学的分化度、治療因子では初回手術時残存腫瘍径、化学療法レジメンが有意な予後因子として同定された。

#### ⑦ 卵巣癌初回化学療法に応じた2次化学療法の効果

卵巣癌2次薬剤の選択につき初回治療薬との関連を後方視的に検討した。初回治療にタキサン、カルボプラチンを使用し2次療法にタキサン以外のプラチナ併用化学療法を施行したTC1群は、初回治療にタキサン以外のプラチナ併用化学療法を施行し、2次療法にタキサン、カルボプラチンを使用したTC2群に比べProgression Free Survival (PFS)、生存率のいずれにも有意延長を認めた。

#### ⑧ 酸素電極装置を用いた卵巣癌の抗癌剤感受性試験

すでに我々は新たに開発した酸素電極装置を用いた新規抗癌剤感受性試験が、*in vitro*の実験系において既存の抗癌剤感受性試験と同様の測定結果が得られることを報告している。今回我々は6例の婦人科再発癌治療症例において、患者への十分な説明と同意のもと得られた癌組織検体を用い、酸素電極法による抗癌剤感受性試験を行いその結果を各々の臨床経過とretrospectiveに比較した。著効と認めたのは未分化胚細胞腫で再発を3回繰り返している症例に対し、本法にて有効と思われる抗癌剤を用いたところ病巣はCRとなり、最終術後3年目経過して現在再発を認めない。

## II. 周産期母子医学

① 抗リン脂質抗体 (APA) 症候群は、習慣流産、不育症を引き起こすことが知られている。以前より多方面より研究を重ね現在は次のことを行っている。1. APAの種類あるいは抗体価の高低が妊娠帰結に及ぼす影響について未だ明らかではない。そこで、それらの要因について検討し、個別化治療の資とすべく統計学的検討をしている。2. 妊娠高血圧症候群や常位胎盤早期剝離とAPAの関わりも示唆されている。習慣流産とこれらの疾患に関連する凝固機能障害因子は異なるのか統計学的検討を行っている。

② 抗マウス b2GPI 依存性カルジオリピン抗体をマウス妊娠初期に投与すると流産が誘発されることが証明されている。今回この抗体を入手し、マウス妊娠中期以降に投与することで子宮内胎児発育遅延モデルマウスを作製することに成功した。また、抗体投与量増量にて母体血圧上昇や早産が誘発される

こともわかった。抗リン脂質抗体による妊娠合併症に関して *in vivo* の報告は極めて少なく、この分野における機序の解明の糸口がみえてきた。

③ 運動負荷モデルラットによる、妊娠中の運動が子宮収縮にどのように寄与するか、オキシトシンレセプターとギャップジャンクション特異蛋白であるコネキシン43をRT-PCR法により測定した。その結果出生児が小さくなるほどの運動負荷を加えても子宮の易収縮性は上昇せず、今までの妊娠中の運動の許容範囲の見直しが考えられた。

④ 超音波による胎児心疾患のスクリーニングの成績の向上により、2005年度には大血管転位 (TGA)・ファロー四徴症 (TOF)・大動脈狭窄症・Ebstein 奇形・大動脈右室起始症 (TAPVR) などが出生前に診断が可能であった。心疾患のスクリーニング検査としては全国の周産期センターのレベルより、高いものとなっている。

⑤ 妊娠中の乳房に対する動機付けと乳頭手入れ (乳管開通と刺激)により分娩後の授乳頻度および母乳率が上昇すると考えられる。早期介入群と未介入群を対象を分類して検討する。分娩後の授乳指導や乳房ケアについては同一であった場合、両群の授乳頻度と母乳率の上昇がみられた。今後介入の内容及び分娩後のケアについて検討していく予定である。

## III. 生殖内分泌学

多嚢胞性卵巣症候群は (PCOS) は排卵障害をもたらすだけでなく、調節卵巣刺激 (COH) における大きな危険因子となっている。これに対しこれまでLaparoscopic ovarian drilling (LOD) による治療成果を報告してきたが、その他不妊症に合併する子宮内膜症や卵巣嚢腫に対する腹腔鏡手術の意義や子宮腔内突出病変に対する子宮鏡を用いた検査・手術の意義についても報告してきた。また、近年の少子高齢化社会における不妊治療戦略にも重点を置いている。

### 「点検・評価」

研究概要にあるように、産婦人科学の3本柱である1) 婦人科腫瘍学、2) 周産期母子医学、そして3) 生殖内分泌学の分野で幅広く基礎的および臨床的研究が展開されている。

今年度から新たに取り組んでいる研究は、癌の発生あるいは再発機序の観点から近年改めて注目されてきた癌幹細胞の存在を、卵巣癌を対象として明らかにしようとするものである。また、教室で作成した単クローン抗体 (12C3) を用いた癌の浸潤・転移

能についての検討, トリプトファン代謝酵素であるIDOの抗癌剤耐性性能獲得あるいは免疫学的妊娠維持機構に係る検討, さらに周産期ならびに生殖分野における抗リン脂質抗体の役割に関する研究なども, 引き続き新しい観点からの解析を加えて進展している。これらは本邦のトップレベルの研究であり, 今後の展開が大いに期待されるものである。

研究は臨床を視野に入れた「患者さんのため」に行われており, 実際, その成果の一部は癌をはじめとする腫瘍症例, 不妊・不育症例・妊婦あるいは胎児の治療成績はもとより, QOLの改善にも寄与している。

多忙な臨床の中, 国内外で評価される研究を遂行している教室員の努力には敬意を表すが, 今後はより積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Aoki Y, Ishii N, Yamada K, Takikawa O, Kawaguchi R, Isonishi S, Tanaka T, Urashima M. Indoleamine 2,3-Dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cell. *Clin Cancer Res* 2005; 11(16): 6030-9.
- 2) Noda K, Ohashi Y, Sugimori H, Ozaki M, Niibe H, Ogita S, Kohno I, Hasegawa K, Kikuchi Y, Takegawa Y, Fujii S, Tanaka K, Ochiai K, Kita M, Fujiwara K. Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIIb cervical cancer in combination with low- or high-dose Z-100: treatment with immunomodulator, more is not better. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3): 455-63.
- 3) Terauchi F, Okamoto A, Nagashima T, Kobayashi Y, Moritake T, Yamamoto Y, Takakura S, Iwaki S, Ogura H. Clinical significance of p21 (WAF1/CIP1) and p53 expression in serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 2005; 14: 363-8.
- 4) Okamoto A, Endo H, Kalionis B, Shinya M, Saito M, Nikaido T, Tanaka T. IGFBP1 and Follistatin-like 3 genes are significantly up-regulated in expression profiles of the IUGR placenta. *Placenta* 2006; 27: 317-21.
- 5) Hayashi H, Ezaki K, Endo H, Urashima M. Preoperative luteinizing hormone levels predict the ovulatory response to laparoscopic ovarian drilling in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(6): 307-11.
- 6) Endo H, Okamoto A, Yamada K, Nikaido T, Tanaka T. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Molecular Med* 2005; 16(1): 79-84.
- 7) Ikeya M, Shinnya M, Kitagawa M. Basic investigation of the lectin method for separation and recovery of nucleated red blood cells in maternal blood, and a study into the frequency of nucleated red blood cells in fetomaternal disorders. *Congenit Anom* 2005; 45: 26-31.
- 8) Ueda K, Okamoto A, Yamada K, Saito M, Takakura S, Tanaka T, Ochiai K. Nonpuerperal inversion of the uterus associated with endometrial cancer: a case report. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 153-5.
- 9) 落合和徳. 卵巣癌の予後因子に関する研究. 慈恵医大誌 2005; 120: 143-51.
- 10) 佐々木直一, 青塚 聡, 松葉恭一, 井上 循, 磯西成治, 石川 博, 日下部守昭. HiCEPを用いたシスプラチン耐性ガン細胞の網羅的発現プロファイリング. 乳癌基礎研 2005; 14: 5-9.
- 11) 磯西成治. 症例から学ぶ婦人科腫瘍学 卵巣病変 上皮性卵巣癌 境界悪性腫瘍の進行例. 日産婦東京会誌 2005; 57: N191-4.
- 12) 青木宏明, 西井 寛, 小倉麻子, 石塚康夫, 鈴木永純, 中林 豊, 磯西成治, 安田 允. 卵巣癌脳転移症例4例の検討. 日産婦東京会誌 2005; 54: 428-33.
- 13) 小倉麻子, 西井 寛, 石塚康夫, 青木宏明, 国東志郎, 松岡良衛, 大川浩司, 中林 豊, 杉田 元, 磯西成治, 安田 允. 子宮頸部に発生した神経内分泌腫瘍の一例. 日産婦東京会誌 2005; 54: 196-99.
- 14) 梅澤 敬, 野村浩一, 山口 裕, 小林重光. 卵巣原発の高カルシウム血症型小細胞癌の1例. 日臨細胞会誌 2005; 144-8.
- 15) 三沢昭彦, 中島邦宣, 松本隆万, 高田 全, 柳田 聡, 篠崎英雄, 平間正規, 鈴木永純, 安田 允. 悪性腫瘍が疑われた骨盤内放線菌症の1例. 日産婦関東連合会報 2006; 4313-6.
- 16) 山田恭輔, 上田 和, 斎藤元章, 斎藤絵美, 茂木 真, 高倉 聡, 新美茂樹, 佐々木寛, 田中忠夫. 卵巣癌腫瘍減量手術における消化管合併切除. 産婦手術 2005; 1653-9.
- 17) 遠藤尚江, 林 博, 江崎 敬, 高倉 聡, 斎藤隆和, 佐々木寛, 田中忠夫. 不妊症検査中に偶発的に子宮体癌を認めた一例. 日産婦東京会誌 2005; 54(1): 14-7.



- 18) 青木宏明, 西井 寛, 小倉麻子, 石塚康夫, 鈴木永純, 中林 豊, 磯西成治, 安田 允. 卵巣癌脳転移 4 例の検討. 日産婦東京会誌 2005; 54(3): 428-33.
- 19) 石塚康夫, 西井 寛, 小倉麻子, 青木宏明, 鈴木永純, 永井晶子, 中林 豊, 磯西成治, 安田 允, 塩森由季子, 根本 淳, 小林久仁子, 竹内行浩, 加藤弘之, 福永眞治. 膣細胞診の maturation index (MI) にて右方移動を認めた卵巣境界悪性腫瘍の 1 例. 日産婦東京会誌 2006; 55(1): 19-24.
- 20) 和田誠司, 杉浦健太郎, 高橋絵理, 永田知映, 梅原永能, 池谷美樹, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. Nuchal translucency を契機に完全大血管転位症が胎児診断された一症例. 日産婦東京会誌 2005; 54(3): 354-7.

## II. 総 説

- 1) 落合和徳. 卵巣癌の診断—境界悪性腫瘍— 表層上皮性・間質性境界悪性腫瘍の臨床的問題点. 病理と臨 2006; 24(2): 127-31.
- 2) 磯西成治, 安田 允. [婦人科がんの縮小治療はどこまで可能か] 卵巣癌手術はどこまで縮小してよいか. 腹腔内進行期 Ia 期・Ib 期に傍大動脈リンパ節郭清は必須か. 腹腔内進行期 IIb 期・IIc 期の初回手術で直腸低位前方切除吻合をしなければならないか. 産婦の世界 2006; 58: 189-98.
- 3) 岡本愛光, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. 教室の研究から 卵巣癌の発生・進展に関与する遺伝子. 産婦治療 2006; 92(3): 335.
- 4) 山田恭輔, 岡本三四郎, 高尾美穂, 上田 和, 斎藤元章, 茂木 真, 落合和徳. インフォームドコンセントの実際 卵巣がん 手術療法 標準的手術. 産と婦 2006; 73(増刊): 343-8.
- 5) 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 発癌遺伝子と癌抑制遺伝子. 先端医療シリーズ 39: 産婦人科の最新治療 2006; 142-7.
- 6) 齊藤隆和, 遠藤尚江, 村尾明美, 林 博, 江崎 敬, 田中忠夫. 高齢不妊患者に対する生殖補助医療の適応. 周産期医 2005; 35(10): 1347-50.
- 7) 斎藤元章, 林 博, 江崎 敬, 田中忠夫. わが教室における腹腔鏡下手術. 産婦治療 2005; 91(3): 322-5.
- 8) 杉浦健太郎, 梅原永能, 川口里恵, 和田誠司, 池谷美樹, 秋山芳晃, 小澤真帆, 大浦訓章, 田中忠夫. 抗リン脂質抗体症候群 over view. 産婦の実際 2005; 54(4): 545-52.
- 9) 池谷美樹, 肥留間理枝子, 高橋絵理, 梅原永能, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田 一, 田中忠夫. 産婦人科診療におけるインフォームドコンセント 産科・周産期のインフォームドコンセント 母体血清マーカー トリプルマーカー・クワトロテスト. 産婦の実際 2005; 54(11): 52-6.
- 10) 大浦訓章, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 杉浦健太郎, 落合和徳, 田中忠夫. 「産科診療マニュアル 産科異常への対応」 異常妊娠 羊水過多・過少. 産と婦 2005; 72(11): 1451-8.

## III. 学会発表

- 1) Ochiai K. (Invited lecture) The Japanese gynecologic oncology group. The 1st Annual Meeting of Asian Gynecologic Oncology Group. Taipei, Nov.
- 2) 茂木 真, 新美茂樹, 高倉 聡, 柳田 聡, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮内膜癌細胞株における抗癌剤感受性の検討. 第 57 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会. 京都, 4 月.
- 3) 岡本愛光, 高倉 聡, 浦島充佳, 二階堂孝, 川口里恵, 斎藤美里, 石井暢也, 青木裕子, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫. 漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析によるタキソール (TXL) 耐性関連遺伝子の検討. 第 57 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会. 京都, 4 月.
- 4) 斎藤元章, 高倉 聡, 飯田泰志, 永田知映, 上田 和, 齋藤絵美, 大浦訓章, 山田恭輔, 岡本愛光, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫. Fetus in utero で化学療法を施行し生児を得た子宮頸癌合併妊娠の 1 例. 第 57 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会. 京都, 4 月.
- 5) 鈴木永純, 飯田泰志, 中島邦宣, 松本隆万, 高田 全, 篠崎英雄, 小林重光, 神谷直樹, 安田 允, 田中忠夫. 上皮性卵巣癌症例に対する DJ 療法と TJ 療法の比較. 第 57 回日本産科婦人科学会総会. 京都, 4 月.
- 6) Isonish S, Saitou M, Ishikawa H, Yasuda M, Tanaka T. Drug sensitivity associated mitochondrial ultrastructure in ovarian cancer. American Society of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting. Orlando, May.
- 7) 山田恭輔, 高野浩邦, 岡本愛光, 安田 允, 田中忠夫. 腫瘍の細胞診とサイトメトリーシンポジウム SY1-3 microarray-based CGH による卵巣癌のゲノム解析. 第 15 回日本サイトメトリー学会. 名古屋, 7 月.
- 8) 石塚康夫, 西井 寛, 小倉麻子, 青木宏明, 国東志郎, 松岡良衛, 鈴木永純, 磯西成治, 安田 允, 田中忠夫. 子宮体部と右卵巣に発生した adenosarcoma の一例. 第 38 回日本婦人科腫瘍学会. 和歌山, 7 月.
- 9) 三沢昭彦, 安田 允, 田中忠夫. 子宮体癌に対する TJ 療法の検討, 子宮内膜癌を中心として. 第 43 回日本癌治療学会. 高知, 10 月.
- 10) 石塚康夫, 西井 寛, 小倉麻子, 青木宏明, 国東志郎, 松岡良衛, 鈴木永純, 磯西成治, 安田 允, 田中忠

- 夫、子宮体部と右卵巣に発生した adenosarcoma の一例。第 38 回日本婦人科腫瘍学会。和歌山，7 月。[日婦腫瘍会誌 2005；23：369]
- 11) Isonishi S. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) therapy versus irinotecan plus cisplatin (CPT-P) therapy as a first line chemotherapy for clear cell carcinoma of the ovary. Gynecologic Cancer Intergroup Meeting. Paris, Sept.
  - 12) Nagata C, Saito E, Takakura S, Yamada K, Okamoto A, Ochiai K, Tanaka T, Kiyokawa T. A case of mullerianosis continuously involving both urinary bladder and uterus successfully treated with GnRH agonist. 第 51 回国際外科学会日本部会総会。札幌，5 月。
  - 13) 和田誠司，大浦訓章，高橋絵里，永田知映，梅原永能，池谷美樹，杉浦健太郎，落合和徳，田中忠夫。胎児尿採取により胎児腎機能を推測した胎児膀胱出口部閉塞の一例。第 30 回日本外科系連合学会学術集会。東京，6 月。
  - 14) 茂木 真，新美茂樹，安田 允，落合和彦，山田恭輔，高倉 聡，落合和徳，田中忠夫。婦人科悪性腫瘍に対するタキサン系化学療法における G-CSF の治療的投与の有用性。第 38 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会。和歌山，7 月。
  - 15) 岡本愛光，高倉 聡，山田恭輔，高尾美穂，浦島充桂，二階堂孝，石井暢也，青木裕子，斉藤美里，落合和徳，田中忠夫。包括的ヒトゲノム発現解析でスクリーニングされた Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) は漿液性卵巣癌の Paclitaxel (PTX) の耐性に関与し，予後因子としてなりえる。第 4 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会。盛岡，7 月。
  - 16) 岡本三四郎，山田恭輔，高野浩邦，高倉 聡，落合和徳，田中忠夫，市場文功。婦人科腫瘍と鑑別が困難であった後腹膜神経鞘腫の 1 例。第 6 回 JSAWI シンポジウム。淡路，9 月。
  - 17) Kawaguchi R, Suzuki Y, Ozawa-Kondo M, Okamoto A, Suzuki-Karasaki M, Hayakawa S, Chisei RA, Tanaka T. Prolactin (PRL) up-regulates IDO(indoleamine-2,3-dioxygenase) expression in CD14+ cells. The 11th European Placenta Group, IFPA Sponsored Meeting. Glasgow, Sept.
  - 18) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Yanaihara N, Yamada K, Kawaguchi R, Takano H, Motegi M, Saito Motoaki, Ueda K, Nozawa Y, Isonishi S, Tanaka T, Urashima M. (Award) Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. 10th World Congress on Advances in Oncology, 8th International Symposium on Molecular Medicine. Crete, Oct.
  - 19) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Yanaihara N, Yamada K, Kawaguchi R, Takano H, Motegi M, Saito Motoaki, Ueda K, Nozawa Y, Isonishi S, Tanaka T, Urashima M. (Symposium) Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. 6th Annual International Conference on Ovarian Cancer. New York, Nov.
  - 20) 林 博，齊藤隆和，遠藤尚江，村尾明美，江崎 敬，田中忠夫，高田 全，杉本公平。卵巣チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下手術が妊孕性に及ぼす影響。第 50 回日本不妊学会総会・学術講演会。熊本，11 月。

#### IV. 著 書

- 1) 岡本愛光。子宮がんと卵巣がん。東京：主婦の友社，2005。
- 2) 落合和徳。第 3 節 卵巣癌の手術療法。武谷雄二，丸尾 猛，吉村泰典編集主幹。先端医療シリーズ 39：産科婦人科：産婦人科の最新医療。東京：先端医療技術研究所，2006。p.166-70。
- 3) 落合和徳。第 9 章 子宮頸癌の治療 第 1 節 多施設共同研究による新たな化学療法の開発。武谷雄二，丸尾 猛，吉村泰典編集主幹。先端医療シリーズ 39：産科婦人科：産婦人科の最新医療。東京：先端医療技術研究所，2006。p.188-91。
- 4) 岡本愛光，落合和徳，田中忠夫。第 7 章 婦人科癌の分子生物学 第 1 節 癌遺伝子と癌抑制遺伝子。武谷雄二，丸尾 猛，吉村泰典編集主幹。先端医療シリーズ 39：産科婦人科：産婦人科の最新医療。東京：先端医療技術研究所，2006。p.142-7。
- 5) 西井 寛。女性性器結核。富岡洋海。結核。東京：医学書院，2006。p.306-10。

## 泌尿器科学講座

教授： 額川 晋	前立腺癌，泌尿器悪性腫瘍， 腹腔鏡手術
教授： 小野寺昭一	尿路感染，前立腺癌
助教授： 池本 庸	男性科学，前立腺癌
助教授： 山崎 春城	前立腺癌，腫瘍生化学
助教授： 岸本 幸一	尿路感染，老人泌尿器科学
助教授： 和田 鉄郎	尿路性器腫瘍，癌化学療法
助教授： 清田 浩	尿路感染，膀胱癌
講師： 古田 希	副腎腫瘍，尿路結石
講師： 鈴木 康之	神経因性膀胱，尿失禁
講師： 浅野 晃司	尿路上皮腫瘍，分子腫瘍学
講師： 長谷川倫男	泌尿器画像診断，腎腫瘍
講師： 波多野孝史	腎細胞癌

### 研究概要

#### I. 画像研究班

##### 1. マルチスライス CT (MSCT)

画像再構築法のひとつである curved planar reconstruction を用い，腎盂尿管腫瘍および放射線透過性尿路結石における局在診断や質的診断の有用性を，昨年に引き続き検討している。

##### 2. MRI

1) EPI を利用した拡散強調画像が分腎機能の評価に応用できないか検討中である。

2) 前立腺癌の局在診断および治療効果判定における MR スペクトロスコーピーの有用性を昨年に引き続き検討中である。

#### II. 腫瘍研究班

##### 1. 基礎的研究

1) 膀胱腫瘍細胞に対する CD40 リガンド遺伝子導入の，膀胱がん全身療法としての有用性を検討している。われわれの実験系では CD40 リガンドによる抗腫瘍効果はワクチンモデルにおいては効果的であり，CD40 リガンドを用いた免疫遺伝子治療は膀胱がんに対する新たな治療法となりうる可能性が示された。さらにこの実験系を，膀胱がん同所移植モデルに対する膀胱注入型の系を用いて検討中である。

2) 日本人の前立腺がんの発生における HPC2/ELAC2 遺伝子の役割を明らかにする目的で，98 例の前立腺がん，ならびに 143 例の前立腺肥大症における HPC2/ELAC2 遺伝子の変異を検索した。その結果，Ser217Leupolymorphism が前立腺がんのり

スクファクターとなりうることを示され，Int. J. Cancer に発表した。

3) マウス精巢腫瘍モデルに対して，HST-1/FGF-4 遺伝子のアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与したところ，著明な抗腫瘍効果を認めたため，J. Gene Medicine に発表した。

##### 2. 臨床的研究

1) 過去 26 年間に経験した尿路 Inverted papilloma 48 例をまとめ，J. Urol に発表した。

2) 浸潤性膀胱がんに対する，温存を目的とした教室独自のプロトコール(動注+静注+放射線療法)を 5 例に施行し，良好な結果を得た。

#### III. 腎臓班

##### 1. 基礎的検討

腎細胞癌における WT1 遺伝子 mRNA 発現とその生物学的特徴に関する研究を行っている。腎細胞癌患者は健常人に比較し，WT1 mRNA の発現が著しく低下することから，腎細胞癌においては，Wilms' tumor で考えられているような腫瘍抑制に関与する可能性が示唆された。さらに WT1 mRNA の発現は，腎細胞癌のなかでも subtype によって差があることも予測された。

##### 2. 臨床的研究

腎細胞癌に対する低用量 IL-2 と IFN $\alpha$  併用療法の抗腫瘍効果，免疫学的効果を研究している。IL-270 万 JRU+IFN $\alpha$  300 万 IU 併用療法は肺転移のみを有する腎細胞癌症例において，有効で安全な治療法であることが示唆された。

#### IV. 感染症・STD 研究班

##### 1. 基礎的検討

淋菌の薬剤耐性，特にセフェム系薬剤耐性淋菌の耐性メカニズムについて検討を継続している。「東京泌尿器科 STD 研究会」を組織し，その参加施設にて 1999 年から 2003 年の間に分離された淋菌臨床分離株のうち，セフィキシム (CFIX) に対して MIC $\geq$ 0.5  $\mu$ g/ml の 10 株に対し，PFGE (パルスフィールドゲル電気泳動法) タイプを検討した。その結果，4 種類のパターンが認められ，このうち同パターンの株が 10 株中 7 株認められ，唯一このパターンが各年度から分離されていた。この株の蔓延がセフェム系薬剤耐性化の要因のひとつとなっている可能性が示唆された。

##### 2. 臨床的検討

「東京泌尿器科 STD 研究会」を組織して，首都圏における淋菌性尿道炎の動向について調査を継続し

ている。各種抗菌薬の淋菌に対する感受性の検討でニューキノロン薬に対する耐性化がさらに強まったことが示唆された。また第一選択薬であるセフェム系薬剤のうち内服薬であるセフィキシム (CFIX) の感受性率の低下が認められ、セフェム系薬剤に対する耐性化傾向が強まっていることが示唆された。今後はセフェム系薬剤のうち注射剤による単回投与の必要性が高まることが示唆された。

## V. 排尿障害・ED 研究班

### 1. 高齢男性の頻尿治療の検討

下部尿路閉塞に過活動膀胱を伴う患者に対する $\alpha$ 遮断薬と抗コリン薬の併用効果に関する検討を行い約半数に有効であることを証明した。

### 2. 下部尿路の自覚症状の加齢変化の検討

建常と診断された外来受診者の国際前立腺症状スコア、QOL スコア、前立腺肥大症による影響指数 (BPH-II) を年代別に比較し加齢変化について老年泌尿器科学会 (松本) と国際禁制学会 (イタリア) にて発表した。

### 3. 排尿障害と睡眠障害の関連

排尿障害と睡眠の関係を国際前立腺症状スコアとピッツバーグ睡眠質問票を用い比較検討を開始した。

## VI. 腎・内分泌・副腎腫瘍研究班

### 1. MRI 拡散強調画像による移植腎機能の評価

MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) は、既に脳神経領域で臨床応用されており、高速撮像法の進歩により腹部臓器にも応用されるようになった。MRI-DWI では水分子の動きの画像化、定量化が可能で、拡散の程度をみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: AD) として算出し、腎機能を評価することができるため、移植腎機能における新しいパラメーターとなる可能性が示唆された。

### 2. 術後対側副腎に孤立性転移をきたした腎細胞癌の検討

Stage IV を除いた腎癌腎摘除症例のうち、術後に対側副腎に孤立性転移し、副腎摘除術を施行した 8 例を対象とした。副腎への転移は、腎摘後 14~132ヶ月 (中央値 96ヶ月) で認められた。副腎摘除後の生存期間は 120~2,816 日 (中央値 570 日) であり、3 例が癌なし生存であった。生存率は 5 年で 100%、7 年 75%、10 年で 50% であった。副腎摘除後 7 年生存した症例もあり積極的に手術を検討すべきだが、ステロイド補充に十分な注意が必要と思われた。

## VII. Endourology & ESWL 研究班

### 1. 上部尿路結石に対する体外衝撃波結石破砕術

2002 年 7 月に新たに導入した体外衝撃波結石破砕装置ドルニエ D により治療を行った上部尿路結石 300 結石に対する治療効果を検討し、2003 年 10 月の EE 学会にて報告した。大きさ別の完全排石率および有効率は、長径 5~10 mm, 11~20 mm, そして 21 mm 以上の結石に対し各々 65.0% と 88.3%, 55.8% と 94.5%, 29.4% と 91.2% であり、結石が大きい程完全排石率は低下したものの、4 mm 以下まで破砕された有効率は高い傾向があった。部位別の完全排石率および有効率は腎結石、腎盂尿管移行部結石、上部尿管結石、中部尿管結石、そして下部尿管結石に対し各々 41.8% と 88-6%, 47-8% と 91-3%, 62.7% と 96.4%, 62.5% と 87.5%, 70.7% と 90.2% と結石が下方にある程完全排石率が高くなる傾向を認めた。

### 2. パイロニー病に対する体外衝撃波治療

2003 年 7 月に高度先進医療として認められたのち、ドルニエ D をもちいて治療したパイロニー病症例は 1 例のみであるが、治療により陰茎の硬結と勃起時の陰茎の疼痛は消失し、有効であった。

## VIII. 手術

1. 早期前立腺癌に対する放射線治療のひとつとしてヨウ素 125 密封小線源を前立腺に挿入する治療を 2003 年 10 月より行っている。当院は国内 2 番目に同治療を開始しており、症例数が多い。現在、治療計画法による線量計算の違いや、副作用の発生頻度につき研究中である。

### 「点検・評価」

多忙な臨床と教育の合間をぬっての研究活動は容易ではない。画像研究班は放射線科との連携で昨年のテーマを引き続き検討中である。腫瘍研究班も他大学との連携で遺伝子を中心とした多くの基礎研究が進行している。また、膀胱腫瘍の治療における独自のプロトコルにより、比較的良好な治療成績を得ることができた。腎臓班は、昨年に引き続き腎癌における遺伝子レベルの解析を継続中である。感染班は、昨年に引き続き、薬剤耐性淋菌を基礎と臨床の両面から検討中である。排尿障害・ED 班は排尿症状の客観的評価法を確立し、加齢や睡眠障害と排尿状態との関係を比較検討した。腎・内分泌・副腎腫瘍研究班は、腎臓班と共同で腎癌の副腎転移症例について検討を行った。

Endourology & ESWL 研究班は、2002 年に導入

された結石破碎装置による治療成績を発表した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Namiki S, Egawa S, Baba S, Terachi T, Usui Y, Terai A, Tochigi T, Kuwahara M, Ioritani N, Arai Y. Recovery of quality of life in year after laparoscopic or retropubic radical prostatectomy: a multi-institutional longitudinal study. *Urology* 2005; 65: 517-23.
- 2) Kuruma H, Egawa S, Oh-Ishi M, Kodera Y, Sato M, Chen W, Matsumoto K, Maeda T, Baba S. High-Modular-Mass proteome of androgen-independent prostate cancer. *Proteomics* 2005; 5(4): 1097-112.
- 3) Hayashi N, Asano K, Suzuki H, Yamamoto T, Tanigawa N, Egawa S and Manome Y. Adenoviral infection of survivin antisense sensitizes prostate cancer cells to etoposide in vivo. *Prostate* 2005; 65: 10-9.
- 4) 池本 庸, 清田 浩, 鈴木康之, 大石幸彦, 岸本幸一, 下村達也, 山田裕紀, 鳥居伸一郎, 白井 尚, 武内宏之, 阿部和弘, 額川 晋. 前立腺肥大症でみられる排尿障害評価における BPH impact index の役割. *日泌会誌* 2005; 96: 623-31.
- 5) 近藤直弥, 吉野恭正, 塩野 裕, 長谷川雄一. 尿管ステントの上端に結び目の形成された1例. *泌紀* 2005; 51: 385-7.
- 6) 各務 裕, 遠藤勝久, 鈴木博雄, 清田 浩, 小野寺昭一. 男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性 1999~2004年分離株の比較. *日化療会誌* 2005; 53(8): 483-7.
- 7) 各務 裕, 柚須 恒, 長谷川雄一, 池本 庸, 小野寺昭一, 額川 晋. 健診を契機に発見された多房性嚢胞状腎細胞癌. *臨泌* 2005; 59(2): 161-4.
- 8) 山口泰広, 各務 裕, 三木 淳, 長谷川雄一, 池本庸, 大石幸彦. 精巣腫瘍と重複した乳頭状腎細胞癌. *臨泌* 2005; 59(3): 241-4.

### II. 総 説

- 1) Hayashi N, Shimomura T, Yamada H, Kimura T, Furuta A, Egawa S. Gene therapy targeting apoptotic pathways in prostate cancer. *Recent Research Developments in Cancer* 2005; 7: 91-100.
- 2) 額川 晋. 局所進行性前立腺癌に対する根治的体外照射における内分泌療法の役割. *臨泌* 2005; 59(5): 267-72.
- 3) 齊藤誠一, 額川 晋, 伊藤明宏, 荒井陽一. 前立腺癌の新しいマーカーの可能性. *Urol View* 2005; 3:

83-9.

- 4) 清田 浩, 額川 晋, 小野寺昭一. 体外衝撃波結石破碎術 (Extracorporeal Shockwave lithotripsy; ESWL) の周術期感染予防. *Jpn J Endurol ESWL* 2005; 18: 220-5.
- 5) 清田 浩. 男性性器感染症: 前立腺炎の治療とその問題点. *Urol View* 2005; 3(1): 51-7.
- 6) 清田 浩, 小野寺昭一. 尿路感染症. *GERONTOLOGY NEW HORIZON* 2005; 17(2): 129-33.
- 7) 清田 浩. 尿路結石症と体外衝撃波結石破碎術. *宇宙航空環境医* 2005; 42(1): 1-10.
- 8) 清田 浩. パイロットと尿路結石. *宇宙航空環境医* 2005; 42(2): 63-72.
- 9) 清田 浩. 【感染症と腎疾患 病態と治療の現況】尿路性器感染症. *腎臓* 2005; 28(2): 116-21.
- 10) 鈴木康之. 尿失禁. *腎疾患・透析最近の治療* 2005-2007 2004; 229-32.
- 11) 鈴木康之. 女性尿失禁の治療ストラテジー. *泌外* 2005; 18475-6.
- 12) 鈴木康之. 尿失禁患者の問診, 検査の進め方. *看技* 2005; 51(4): 23-6.
- 13) 鈴木康之. BPH における OAB 対策. *泌外* 2005; 18733-6.
- 14) 古田 希. 「尿の流れ」の異常と泌尿器科疾患. *看教* 2005; 146(12): 1096-7.
- 15) 遠藤勝久, 小野寺昭一. 【病院感染対策】感染予防対策の実際 尿路カテーテルの挿入・管理と尿路感染症 (UTI) の予防. *臨床医* 2005; 31(8): 1414-7.
- 16) 長谷川倫男. 尿路造影—DIP&RP—. *泌外* 2005; 18(2): 109-15.
- 17) 三木健太. 【ここが聞きたい泌尿器科外来における対処と処方】尿路・性器の炎症性疾患【膀胱炎】. *臨泌* 2005; 59(4): 16-9.

### III. 学会発表

- 1) Namiki S, Arai Y, Egawa S, Baba S, Terachi T, Matsubara A, Igawa M. Changes in quality of life following radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: a multi-institutional longitudinal study in Japan. 100th Annual Meeting of American Urological Association. San Antonio, May.
- 2) 池本 庸, 額川 晋他. 過活動膀胱症状を伴う前立腺肥大症例の排尿状態の特徴. 第 93 回日本泌尿器科学会総会. 東京, 4 月.
- 3) 池本 庸, 波多野孝史, 柚須 恒, 額川 晋, 伊藤克人, 川村忠夫. 健診腹部超音波検査でスクリーニングされた前立腺肥大に対する泌尿器科的アプローチに関する検討. 第 70 回日本泌尿器科学会東部総会. 盛岡, 9

- 月。
- 4) 清田 浩。(教育セミナー)慢性前立腺炎の最近の動向。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 5) 清田 浩。(シンポジウム)日本の泌尿器科領域の感染予防ガイドライン。第3回 Asian UTI/STD Forum。ソウル, 5月。
  - 6) 鈴木康之, 額川 晋他。排尿障害と睡眠障害の関連の臨床検討。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 7) 鈴木康之。(市民公開シンポジウム 基調講演)現場で必要な排尿のはなし。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 8) 鈴木康之。(セミナー 排尿機能検査士講習会 教育講演)下部尿路障害の評価法。第18回老年泌尿器科学会。盛岡, 5月。
  - 9) Suzuki Y, Takasaka S, Kishimoto K, Suzuki H, Furuta A, Hasegawa Y, Umezu K, Yamaguchi Y, Egawa S. Does alpha blocking agent have a ability to normalize sleep disorder? International Continence Society 35th Annual Meeting. Montreal, Aug.
  - 10) 鈴木康之, 岸本幸一, 鈴木英訓, 築田周一, 古田 昭, 梅津清和, 山口泰広, 小杉 繁, 額川 晋。前立腺癌に対するピカルタミド投与による骨代謝への影響。第70回日本泌尿器科学会東部総会。盛岡, 9月。
  - 11) 古田 希, 額川 晋他。褐色細胞腫の画像的特長と各種検査法の有用性についての検討。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 12) 古田 希。副腎腫瘍—画像診断—。第47回臨床内分泌カンファレンス。東京, 7月。
  - 13) 遠藤勝久, 鈴木博雄, 各務 裕, 清田 浩, 小野寺昭一。セフェム低感受性 *N. gonorrhoeae* に対するマクロライド薬+ $\beta$ ラクタム薬の併用効果の検討。第18回日本性感染症学会学術大会。福岡, 12月。
  - 14) 長谷川倫男, 額川 晋他。MRI 拡散強調画像による腎機能診断。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 15) 富田雅之, 額川 晋, 池本 庸, 和田鉄郎, 吉良慎一郎, 水尾敏彦, 各務 裕。前立腺肥大症(BHP)に対する症状日誌を用いた塩酸タムスロシン(ハルナール)の即効性の試み〜エビプロスタットとの比較〜。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 16) 三木健太。腎癌凍結治療法の組織変化。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 17) 三木健太。(セミナー)前立腺癌永久挿入密封小線源治療の各アプローチ法 Preplanning。第19回日本 Endourology・ESWL 学会総会。東京, 11月。
  - 18) 三木健太。(講習会)経過観察・合併症。第4回ヨウ素125 シード線源永久挿入による前立腺密封小線源療法技術講習。岡山, 11月。
  - 19) 三木健太。慈恵医大における Brachytherapy の初期経験。第22回滋賀泌尿器科集談会。滋賀, 11月。
  - 20) 三木健太。術直前プラン法 intra-operative planning。第2回前立腺癌密封小線源永久挿入治療研究会。東京, 7月。
  - 21) 古田 昭, 水尾敏彦, 吉良慎一郎, 小杉 繁, 長谷川雄一, 富田雅之, 鈴木英訓, 鈴木康之, 和田鉄郎, 池本 庸, 額川 晋。排尿日誌を用いた夜間頻尿の臨床的検討。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 22) 山田裕紀, 額川 晋他。前立腺生検における多数回生検例の検討。第93回日本泌尿器科学会総会。東京, 4月。
  - 23) 山田裕紀, 下村達也, 三木健太, 額川 晋。前立腺癌に対するホルモン治療の反応性における PSA 倍化時間の予後因子としての意義。第70回日本泌尿器科学会東部総会。盛岡, 9月。
  - 24) 長谷川雄一, 清田 浩, 額川 晋。Dornier Lithotripter D を用いた尿路結石の治療成績。第19回日本 Endourology・ESWL 学会総会。東京, 11月。
  - 25) 佐々木裕, 長谷川倫男, 池本 庸, 額川 晋。同側腎に発生した腎細胞癌と上部尿路上皮癌の3例。第70回日本泌尿器科学会東部総会。盛岡, 9月。
  - 26) 佐々木裕, 三木健太, 額川 晋。前立腺癌に対する小線源療法前後の QOL の検討。第19回日本 Endourology・ESWL 学会総会。東京, 11月。
  - 27) 各務 裕, 三木健太, 清田 浩, 小野寺昭一, 額川 晋。前立腺癌に対する小線源療法における levofloxacin による術後感染予防。第70回日本泌尿器科学会東部総会。盛岡, 9月。

#### IV. 著 書

- 1) Kuruma H, Egawa S, Oh-ishi M, Kodera Y, Maeda T. Application of proteomics to prostate cancer research. In: Stathopoulou FT ed. Genome and Proteome in Oncology. Nova Biomedical: New York, 2005. p.165-72.
- 2) 額川 晋, 下村達也。画像診断 腎・尿管結石の画像診断 腎臓結石症。Nephrol Fronti 4(1)。東京: メディカルレビュー社, 2005. p.54-6.
- 3) 下村達也, 額川 晋。前立腺癌 前立腺癌の診断と病期分類(ステージング)。排尿障害プラクティス 13(1)。東京: メディカルレビュー社, 2005. p.67-71.
- 4) 成岡健人, 額川 晋。糸球体腎炎(glomerulonephritis)。佐藤哲男監修。わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005。東京: アークメディア, 2005. p.156-8.
- 5) 山田裕紀, 額川 晋。腎不全(renal failure)。佐藤哲男監修。わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005。東京: アークメディア, 2005. p.159-63.

- 61) 長谷川雄一, 額川 晋. ネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome). 佐藤哲男監修. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005. 東京: アークメディア, 2005. p. 164-7.
- 7) 林 典宏, 額川 晋. 糖尿病性腎症 (diabetic nephropathy). 佐藤哲男監修. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005. 東京: アークメディア, 2005. p. 168-70.
- 8) 下村達也, 額川 晋. 前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia). 佐藤哲男監修. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005. 東京: アークメディア, 2005. p. 171-3.
- 9) 菅谷真吾, 額川 晋. 尿路結石 (urinary stones). 佐藤哲男監修. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2005. 東京: アークメディア, 2005. p. 174-6.

## V. その他

- 1) 三木健太. 腎がん治療(凍結療法). がんを治す完全ガイド 2005; 135-7.

## 眼 科 学 講 座

教授: 北原 健二	神経眼科, 視野, 色覚
教授: 谷内 修	硝子体, 網膜剥離, 眼病理
助教授: 河合 一重	神経眼科, 眼球運動, 視覚
助教授: 常岡 寛	白内障, 緑内障, 眼病理
助教授: 敷島 敬悟	神経眼科, 眼病理, 眼腫瘍
助教授: 郡司 久人	硝子体, 網膜剥離, 分子生物学
講師: 高橋現一郎	緑内障, 視野
講師: 吉田 正樹	神経眼科, 眼球運動, 視機能, 斜視
講師: 中野 匡	緑内障, 視野
講師: 渡辺 朗	硝子体, 網膜剥離, 視覚電気生理
講師: 林 孝彰	色覚, 遺伝子
講師: 三戸岡克哉	角膜, 白内障

## 研究概要

### I. 視覚・遺伝子研究部門

先天赤緑異常に関連している赤・緑視物質遺伝子(以下, 赤・緑遺伝子)は, X染色体上(Xq28)に存在し, 1つのL遺伝子の下流に1つもしくは複数存在するM遺伝子が直列に配列している。先天赤緑色覚異常は, 第1異常と第2異常に分類され, それぞれ異常3色型色覚と2色型色覚に診断される。我々は, 2003年4月から2004年12月まで当科を受診した先天赤緑異常の男性150症例中88症例を2色型色覚と診断した。内訳は, 第1色盲が31症例, 第2色盲が56症例で1症例が分類不能であった。分類不能例の色覚と赤・緑視物質遺伝子について検討した。パネルD-15及び100-hueでは, 赤緑異常のパターンを示し, アノマロスコープ検査は, すべての混色目盛りで等色が成立した。回帰直線の傾きは-0.34から-0.23であり, 第1色盲(-0.38)と第2色盲(-0.01)の間であった。分光感度曲線の長波長側のピーク波長は, 第1色盲と第2色盲の中間に存在した。現在, 先天赤緑異常に関連しているL/M遺伝子構造を解析している。

遺伝性網膜疾患のなかで, Enhanced S-cone syndrome (以下 ESCS)は, 青色刺激に対し健常者に比べ振幅が増大するユニークな常染色体劣性疾患として, 1990年に報告された。我々は, ESCSの軽症例に対してNR2E3遺伝子解析を行った。エクソン3のコドン104のアルギニン残基がグルタミン残基に変化した新規ミスセンス変異(Arg104Gln)と, エク

ソン7のコドン334のアルギニン残基がグリシン残基に変化した新規ミスセンス変異(Arg334Gly)を複合ヘテロ接合で認めた。コドン104と334は、それぞれDNA結合ドメインとリガンド結合ドメインに存在していることから、両ドメインの機能欠損がESCSの病因と考えられた。

クリスタリン網膜症(BCD)は、1937年Biettiによって報告された常染色体劣性遺伝形式をとる網膜変性疾患の1つである。我々は、BCDと診断された2症例に対し、DNAを鋳型としたPCR、全RNAからRT-PCRを施行し、塩基配列を決定した。症例1は、46歳の女性で、IVS6-8\_-1delc.802\_810delTCATACAGGTCATCGCG/insGC変異をホモ接合で有し、症例2は52歳の男性で、症例1でみられた変異とc.1020G>A(W340X)変異を複合ヘテロ接合で有していた。症例1におけるRT-PCRの結果、エクソン7のskipping(186bp欠失)がみられ、アミノ酸レベルでV268\_E329del変異が予測された。

## II. 眼腫瘍・病理・形態部門

眼窩腫瘍の頻度は地域特性や人種差によって大きく異なる。日本における眼窩腫瘍の疫学的な特徴を報告した。1983年から2002年までの慈恵医大での眼窩腫瘍104例を検討した。加えて、本邦の眼科雑誌に報告されている、病理組織学的に診断がなされた眼窩腫瘍1,379例についても分析を加えた。合計1,483例のうち、原発性が47%、続発性が30%、炎症性が22%であった。悪性リンパ腫が最も多く(12%)、次いで多形腺腫(7%)が多かった。転移性眼窩腫瘍では肺、乳腺、甲状腺からの癌腫が多かった。炎症性偽腫瘍は全体での最高頻度(18%)であった。悪性リンパ腫は近年の報告では非常に増加しており、また、欧米の報告に比べ、多形腺腫の頻度は日本では高かったと結論づけた。

## III. 生化学部門

1. 実験的ぶどう膜炎(EAU)に対して、アトルバスタチンを経口投与あるいはロバスタチンを腹腔内投与することでスタチンの抗炎症効果と免疫抑制効果を検討した。その結果、両スタチン投与群では対照群に比し、臨床的および組織学的に炎症は抑制され、免疫組織学的検討においても、眼内T細胞、マクロファージの浸潤、MHC-Class IIの発現およびミューラー細胞の増殖は有意に抑制された。また、両群にてDTH、リンパ球増殖反応の抑制がみられ、培養上清中のIFN $\gamma$ も対照群に比し低値であった。ア

トルバスタチンとロバスタチンはEAUにおける抗炎症効果および免疫抑制効果を示した。

2. 我々は第109回日本眼科学会において、視細胞変性モデルにおける塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor; bFGF)徐放化システム(マイクロスフェア)の保護効果につき発表した。今回、粒子径のさらに小さいナノスフェアを用いることにより、視細胞保護効果を高めることが可能か検討した。生後3週齢のRoyal College of Surgeons(RCS)ラットの硝子体内にphosphate buffered saline(PBS)で分散させた2.5 $\mu$ gのbFGFを含有するナノスフェア(徐放性bFGFナノスフェア)を投与した。網膜内での局在を明らかにする目的で、ナノスフェアを蛍光標識した。対照群としてPBS投与群、free bFGF(2.5 $\mu$ g)投与群、徐放性bFGFマイクロスフェア投与群を用いた。投与後6週でERGを記録した後、眼球を摘出し、形態学および免疫組織学的評価を行った。また、TUNEL法により細胞死を同定し、各群での比較を行った。蛍光標識されたbFGFナノスフェアは外顆粒層に観察された。徐放性bFGFナノスフェアは、ターゲティング効果と徐放効果により長期の視細胞保護効果を示すと考えられた。

## IV. 眼球運動部門

フレネル膜プリズムにより、片眼の網膜像を鼻側に移動させ、人工的同側性複視を作成した。そのときの脳皮質活動をfunctional Magnetic resonance imaging(fMRI)にて検討した。プリズム無し条件と比較し、プリズム有り条件では、背側視覚経路に一致する後頭葉から頭頂葉に広がる賦活と、前頭眼野に一致する中心前回の賦活が観察された。本結果は、複視による異常な空間情報を、開散による眼球運動にて補正しようとする過程を反映するものと推察された。

## V. 神経眼科部門

1. 非特異的な前頭葉病変と甲状腺機能亢進症を伴った非典型的なHaNDL症候群の眼科的特徴を初めて報告した。うっ血乳頭、頭痛、脳脊髄液リンパ球増加症、一過性の水平性注視麻痺性眼振の出現はHaNDLを強く疑うものであった。HaNDLはまれな疾患であるが、うっ血乳頭や一過性の神経眼科的所見を呈する症例の鑑別診断に、神経眼科医はHaNDLを挙げなければならない。HaNDLの原因は不明であるが、感染症よりも感染後のアレルギー反応や自己免疫疾患のような炎症反応に関係するよ



うである。HaNDLの原因のひとつとして自己免疫疾患もありうると報告した。

2. ビタミンCとEの低下がみられたイールス病の1例を報告した。本症例では、抗酸化作用をもつビタミンCとEが低下しており、フリーラジカルがイールス病の病態にかかわっている可能性が示唆された。

3. 従来の磁気共鳴映像法(MRI)は、側頭葉病変に起因した視覚放射線のワーラー変性を、直接視覚化することができなかった。拡散テンソル画像検査(DTI)は、新しいテクニックで、白質内での軸索繊維の走行を可視化することができる。機能的MRI(fMRI)とDTIが、側頭葉病変患者における同名半盲とで視放線と皮質の賦活を同時に評価するために施行された。左の後頭葉皮質が解剖学的に保たれていたにもかかわらず、fMRIは右側でより弱い左側の皮質の賦活を示した。DT tractographyは、患側の視放線が後頭葉極に達しないことを示した。我々の技術は、この患者の半盲が視放線のワーラー変性に起因することを示唆することができた。fMRIとDTIは、中枢性視覚障害の臨床評価に役立った。

4. 日本人におけるエンドセリン(ET)-1遺伝子多型と非動脈炎性前部虚血性視神経症(NAION)との関連を調べた。NAIONの発症者19例中、ET-1遺伝子のLys198Asn変異が7例(36.8%)みられ、対照群においては、123例中10例(8.1%)であった( $p < 0.005$ )。

5. 第二世代のFrequency Doubling Technology(FDT) perimetryであるHumphrey Matrixが視神経炎の回復時における視野の評価に有用であるか検討した。Matrixは、従来の標準的自動視野計HFA30-2と同等の検査点での閾値測定がより短時間で可能であるにもかかわらず、回復時視神経炎の評価に有用であった。また、Matrixにより、HFAよりびまん性の視野障害を検出することが可能であり、視神経炎では視力回復後も中心視野においてM細胞系の障害が残存することが明らかにされた。

## VI. 角膜・屈折矯正部門

現在有効とされている殆どすべての屈折矯正手術(LASIK・LASEK・PRK・AK・有水晶体眼内レンズ)の中から各症例に最も適している術式を施行している。そのために、角膜拡張症は現在までに当科では認めていない。角膜厚の薄い症例や10Dを超えるような強度近視症例では、有水晶体眼内レンズ挿入術が適応になることが多い。術後5年を経過した結果では、角膜内皮細胞数、前房内炎症ともに病的

所見は認めていない。

## VII. 白内障部門

現在約3mmの創口からの超音波乳化吸引術が主流である。しかし、我々は灌流系と吸引系を別々に分けることにより、1.5mm以下の創口(サイドポート)から、水晶体を乳化吸引する極小切開白内障手術を考案した。本術式は、単に小さい創口から白内障手術が可能というばかりでなく、従来の超音波乳化吸引装置を使用して行えることが可能で、新たに高価で特別な器具を購入する必要がないというメリットがある。

残念ながら、現在は1.5mm以下の創口から水晶体摘出が可能であっても、眼内レンズを挿入するには、2.2~3.0mm程度に創口を拡大する必要がある。今後、極小切開白内障手術用に、1.5mm以下から眼内レンズを挿入可能になれば、本術式が中心となることが予想される。しかし、未だに完成された術式ではなく、今後も使用器具、および器械の改良をすすめ、より安全で、効率の良い極小切開白内障手術を目指す。

## VIII. 緑内障部門

1. MatrixとSwedish interactive threshold algorithm(SITA)について、緑内障を対象に比較検討した。緑内障性視野異常の検出力は概ね同等であったが、視野異常を判定するパラメーターは、両視野計で異なっていた。

2. Frequency Doubling Technology(FDT) perimetryと24-2 stimulus patternを用いたFDT(Matrix)により通常の静的視野の異常を予測可能か検討した。その結果、通常の静的視野の異常を数年前にFDTや24-2FDTにより予測できた。

3. 難治緑内障に対して、マイトマイシンC併用線維柱帯切除術や非穿孔線維柱帯切除術を行い、良好な結果を得ている。

## IX. 電気生理部門

我々は、遺伝性網膜変性疾患症例に対し、網膜電図(ERG)を施行している。ERGは、国際基準に従い、錐体および桿体を分離して記録している。また、カラーLEDを内蔵したコンタクト電極を用い、赤錐体と青錐体を分離した記録も施行している。青錐体を分離して記録することで、青錐体拡大症候群のような特殊症例において有効である。また、着色眼内レンズ(黄色)と同様の材質から作成した箱にラットを入れ、網膜光障害装置によりラット網膜の光障

害モデルを作成した。我々はこのラットで ERG を記録し検討している。

## X. 糖尿病・網膜硝子体部門

糖尿病網膜症，網膜静脈閉塞症，ぶどう膜炎，加齢黄斑変性などによる黄斑浮腫に対し，トリアムシノロンアセトニド (TA) のテノン嚢下注入を外来で施行している。注入後，比較的良好な結果を得ることができるが，注入後約3ヶ月で再発する症例もあり，特に糖尿病黄斑浮腫でみられることが多い。TA の効果のみられない症例に対しては，硝子体手術の適応となり，手術を施行している。硝子体手術では，従来 20 ゲージシステムを使用してきたが，25 ゲージシステムが開発され，これを導入した。25 ゲージシステムは，経結膜的に強膜切開を作成し，無縫合で手術を終了させる。切開創が小さいため，術後炎症や手術侵襲が少ない利点があるが，すべての症例に適応できるわけではない。今後，適応症例を広げ，術後の視機能を検討していく必要があると考えられる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shikishima K, Kitahara K, Inoue K. Ophthalmologic manifestations in headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) syndrome with nonspecific frontal lesions and hyperthyroidism. *Eye* 2006; 20: 613-5.
- 2) Shikishima K, Kawai K, Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 239-44.
- 3) Nakano T, Tatemichi M, Miura Y, Sugita M, Kitahara K. Long-term physiological changes of intraocular pressure: a 10-year longitudinal analysis in young and middle-aged healthy population of Japanese men. *Ophthalmology* 2005; 51: 43-51.
- 4) Yoshida M, Ida M, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Stievenart JL, Nagao T, Kikuchi S, Hara T, Shiba T, Kitahara K, Cabanis EA. Resolution of homonymous visual field loss documented with functional magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *J Neuroophthalmol* 2006; 26(1): 11-7.
- 5) Sakai T, Iida K, Tanaka Y, Kozaki K, Kitahara K. Evaluation of S-cone sensitivity in reattached macula following macula-off retinal detachment surgery. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 301-5.
- 6) Sakai T, Yoshitoshi T, Nagai Y, Kitahara K. Increased glutamate uptake and GLAST expression by cyclic AMP in retinal glial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 359-63.
- 7) Hayashi T, Gekka T, Omoto S, Takeuchi T, Kitahara K. Dominant optic atrophy caused by a novel OPA1 splice site mutation (IVS20+1G>A) associated with intron retention. *Ophthalmic Res* 2005; 37: 214-24.
- 8) Hayashi T, Kitahara K. Optical coherence tomography in enhanced S-cone syndrome: large macular retinoschisis with disorganized retinal lamination. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 643-6.
- 9) Hayashi T, Gekka T, Goto-Omoto S, Takeuchi T, Kubo A, Kitahara K. Novel NR2E3 mutations (R104Q, R334G) associated with a mild form of enhanced S-cone syndrome demonstrate compound heterozygosity. *Ophthalmology* 2005; 112: 2115-22.
- 10) Hayashi T, Goto-Omoto S, Takeuchi T, Gekka T, Ueoka Y, Kitahara K. Compound heterozygous RDH5 mutations in familial fleck retina with night blindness. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 254-8.
- 11) Kohno H, Sakai T, Kitahara K. Induction of nestin, Ki-67, and cyclin D1 expression in Müller cells after laser injury in adult rat retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 90-5.
- 12) Gekka T, Hayashi T, Takeuchi T, Goto-Omoto S, Kitahara K. CYP4V2 mutations in two Japanese patients with Bietti's crystalline dystrophy. *Ophthalmic Res* 2005; 37: 262-9.
- 13) Nguyen TH, Yoshida M, Stievenart JL, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Abanou A, Kitahara K, Cabanis EA. MR tractography with diffusion tensor imaging in clinical routine. *Neuroradiology* 2005; 47: 334-43.
- 14) 常岡 寛. 救急で遭遇しやすい前眼部病変—白内障・眼内レンズ術後合併症. *眼科* 2005; 47: 1701-6.
- 15) 常岡 寛. 2 mm 切開創時代の IOL 挿入. *眼科手術* 2005; 18: 481-7.
- 16) 葉山章子, 常岡 寛, 柴 琢也, 北原健二. 眼内レンズ光学部エッジ形状の違いと後囊混濁発生率. *IOL&RS* 2006; 20: 37-41.
- 17) 高濱倫子, 敷島敬悟, 林 孝彰, 南部典彦. 血清ビタミンCおよびE値の低下がみられたイールズ病の1例. *日眼紀* 2006; 57: 147-51.
- 18) 菱澤幸恵, 酒井 勉, 永井祐喜子, 並木美夏, 西尾

- 佳晃, 鎌田芳夫. Bartonella henselae 感染による視神経網膜炎の1例. 眼科 2005; 47: 987-92.
- 19) 岡野喜一郎, 鎌田芳夫, 吉田正樹, 酒井 勉, 保坂大輔, 溝淵浩秀, 三宅 彰, 北原健二. 外転神経麻痺をきたした上咽頭癌の2例. 臨眼 2005; 59: 1843-6.
- 20) 堀口浩史, 神前賢一, 渡邊 朗, 林 敏信, 野地 潤. 糖尿病嚢胞様黄斑浮腫に対する硝子体手術成績. 日眼紀 2005; 56: 397-400.
- 21) 中村かおる, 岡島 修, 西尾佳晃, 北原健二, 尾登誠一, 松下之憲, 軍記伸一. 道路情報板における色彩情報のユニバーサルデザイン. 臨眼 2005; 59: 523-7.
- 22) 黒坂大次郎, 小口芳久, 保坂大輔, 北原健二. アクリル製着色フォールダブル眼内レンズ (AANV) の治療成績. IOL&RS 2005; 331-8.

## II. 総 説

- 1) 高橋現一郎. FDT (Frequency doubling technology perimetry). 臨検 2005; 49: 1125-32.
- 2) 高橋現一郎. 視野. 日常診療に役立つ視機能検査. 眼科 2006; 48: 63-74.
- 3) 中野 匡. 目でみるシリーズ FDT の読み方 III. スクリーニングツールとしての使い方. Fronti Glaucoma 2005; 6(1): 1-6.
- 4) 中野 匡. 目でみるシリーズ FDT の読み方 IV. 進化を続ける FDT. Fronti Glaucoma 2006; 6(2): 91-7.
- 5) 中野 匡. 選択的レーザー線維柱帯形成術は第一選択の治療法になりえるのか. 日の眼科 2006; 77: 35-6.
- 6) 吉田正樹. 眼科手術におけるインフォームドコンセント: 斜視手術. 眼科 2005; 47: 853-7.

## III. 学会発表

- 1) Kitahara K, Yamaguchi T, Hayashi T, Ohkido M, Nishio Y, Kubo A. Polymorphisme des gènes des pigments des cônes M et L chez des sujets males Japonais normaux, ainsi que dans les ratios des cônes M/L et dans les systèmes opposés de couleur rouge/vert (Polymorphism in L- and M-cone pigment genes in color-normal Japanese males and both their L/M cone ratios and red/green color opponent systems). 111e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris, May.
- 2) 北原健二. (日本色彩学会共催シンポジウム) 色彩現象の統一的理解—色覚の多様性と分子生物学—. 日本心理学会第69回大会. 東京, 9月.
- 3) Tsuneoka H. (Instruction Course) Wound construction in MICS for avoiding wound damage and implanting conventional IOL through around 2 mm incision. European Society of Cataract and Re-

fractive Surgery' 2005. Lisbon, Sept.

- 4) 常岡 寛. (シンポジウム) 白内障手術適応. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 10月.
- 5) 常岡 寛. (招待講演) How to implant several kinds of acrylic IOLs through a 2.2 mm incision. AVS Adviser's Meeting. Lanai, Jan.
- 6) 常岡 寛. (シンポジウム) 白内障手術指導医教育—初心者が起こしたトラブルの安全なリカバリー法. 第29回日本眼科手術学会. 東京, 1月.
- 7) Yoshida M, Ida M, Nguyen TH, Stievenart JL, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Nagao T, Kikuchi S, Hara T, Kubo H, Shiba T, Kandatsu A, Kitahara K, Cabanis EA. Evaluation longitudinale en IRM en séquence de tenseur de diffusion et IRM fonctionnelle dans un cas d'infarctus cérébral aigu. 111e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris, May.
- 8) 吉田正樹, 井田正博, 長尾毅彦, 菊池伸介, 原 崇彰, 久保寛之, Nguyen TH, Stievenart JL, Bellinger L, 柴 琢也, 北原健二, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. 機能的画像検査にて対称な視覚領の賦活が観察された同名性視野障害4症例. 第33回日本磁気共鳴医学会大会. 東京, 9月.
- 9) 吉田正樹, 井田正博, 長尾毅彦, 菊池伸介, 原 崇彰, 久保寛之, Nguyen TH, 秋山邦彦, Stievenart JL, 柴 琢也, 北原健二, Cabanis EA, 野田 徹. 視放線障害による中枢性視野障害に対する脳機能画像検査. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 10月.
- 10) Nakadomari S, Liu J, Asakawa K, Kitahara K, Misaki M, Miyauchi S, Marmor MF, Wandell BA. Cortical visual field maps of a patient with tunnel vision (Retinitis pigmentosa). 2005 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, May.
- 11) Sakai T, Kuno N, Takamatsu F, Kohno H, Kozaki K, Kitahara K. Prolonged protective effect of basic fibroblast growth factor-loaded microparticles in Royal College of Surgeons (RCS) rats. 2005 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, May.
- 12) Sakai T, Hosaka D, Yoshida M, Kamada Y, Kitahara K. The humphrey matrix perimeter in resolved optic neuritis. American Academy of Ophthalmology 2005. Chicago, Oct.
- 13) 林 孝彰, 後藤 聡, 竹内智一, 月花 環, 上岡康雄, 北原健二. RDH5 遺伝子変異を認めた familiar fleck retina with night blindness. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 11月.

- 14) 伊藤正臣, 渡辺 朗, 北原健二. 朝顔症候群に合併した網膜剝離に対して硝子体手術を施行した2例. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 10月.
- 15) 並木美夏, 神野英生, 永井祐喜子, 山崎佳代子, 酒井 勉, 吉利 尚, 鎌田芳夫, 北原健二. Relentless placoid chorioretinitisと思われた2例. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 10月.
- 16) 加藤秀紀, 飯田和之, 飯野弘之, 藤田剛史. 癌化学療法中に発症した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の1例. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 10月.
- 17) Kohno H, Sakai T, Saitou S, Kitahara K. Anti-inflammatory effect of atorvastatin in experimental autoimmune uveoretinitis. 2005 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, May.
- 18) 神野英生, 酒井 勉, 神野英毅, 小森谷友絵, 渡辺朗, 小川俊平, 北原健二. 加齢黄斑変性とCRPの関連性. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 10月.
- 19) 月花 環, 林 孝彰, 後藤 聡, 竹内智一, 久保朗子, 北原健二. クリスタリン網膜症における蛍光眼底造影所見と光干渉断層像. 第59回日本臨床眼科学会. 札幌, 10月.
- 20) Asakawa K, Nakadomari S, Furuta A, Misaki M, Kan S, Miyauchi S, Kitahara K, Wandell BA. Stimulus design for visual field mapping: the vertical symmetrical wedge. Neuroscience 2005, the Society's 35th Annual Meeting. Washington, DC, Nov.

#### IV. 著 書

- 1) 北原健二, 佐野七郎監修, 北原健二, 菊野史豊編. 服薬指導Q&Aシリーズ: 眼科編. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2005.
- 2) Tsuneoka H. Minimally invasive bimanual phaco surgery and foldable IOL implantation through the smallest incision. In: Garg A, Fine IH, Chang DF, Tsuneoka H, eds. Step by Step Minimally Invasive Cataract Surgery (Bimanual Phaco/MICS). New Delhi: Jaypee Brothers, 2005. p. 185-209.
- 3) Tsuneoka H. Minimally invasive bimanual phaco surgery and foldable IOL. In: Garg A, Fine IH, et al. eds. Innovative Techniques in ophthalmology. New Delhi: Jaypee Brothers, 2006. p. 23-33.
- 4) 北原健二. 色覚. 丸尾敏夫, 久保田伸枝, 深井小久子編. 視能学. 東京: 文光堂, 2005. p. 75-83.
- 5) 北原健二, 柴 琢也. 光学的特性. 小原喜隆, 西起

史, 松島博之編. 眼内レンズを科学する. 東京: メディカル葵出版, 2006. p. 16-9.

#### V. その他

- 1) 北原健二. 道路情報の視認性-色覚との関連-. '04 医学と工学からみた交通安全対策. 人と車・環境との調和 2005; 90-5.
- 2) 北原健二. コラム 色覚. 臨眼 2005; 59: 326-7.
- 3) 常岡 寛. 白内障手術での後囊破損防止. 日医新報 2005; 4226: 93-4.
- 4) 敷島敬悟. 第43回日本神経眼科学会総会印象記「眼窩」. 神経眼科 2006; 23: 108-9.
- 5) 敷島敬悟. 海外文献. 神経眼科 2006; 23: 132-3.
- 6) 郡司久人. チン小体脆弱例の白内障. 小瞳孔例の白内障. 千葉, 10月.

## 耳鼻咽喉科学講座

- 教授：森山 寛 中耳疾患の病態とその手術的治療，副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術法の開発
- 教授：梅澤 祐二 中耳真珠腫の病態・中耳伝音系の手術的再建
- 教授：加藤 孝邦 頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断
- 助教授：波多野 篤 頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法
- 助教授：春名 眞一 難治性副鼻腔炎の病態と治療・小児副鼻腔炎の病態と手術療法
- 講師：小島 博己 中耳疾患の病態と手術療法 頭頸部腫瘍の基礎的研究
- 講師：富谷 義徳 感染症の研究
- 講師：鴻 信義 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療
- 講師：飯田 誠 アレルギー疾患の基礎的研究，鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療
- 講師：添田 一弘 身体動揺・平衡機能障害の基礎的・臨床的研究
- 講師：田中 康広 中耳疾患の病態と手術治療，中耳真珠腫の基礎的研究

### 研究概要

#### I. 耳科領域

中耳粘膜再生の基礎的実験と臨床応用に向けての実験ならびに真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の研究，安全な手術施行のためバーチャルリアリティ技術を用いたナビゲーションシステムの開発を行っている。また当院で1988年～2003年に行った耳手術はデータベースに記録され，手術例の病態分析，術式の検討，疫学調査，術後成績などの検討を行っている。人工内耳手術もコクレア社のものも対応できるようになり良好な成績をおさめている。さらに錐体部真珠腫などの病変に対して中頭蓋窩經由の手術を開始した。

慢性中耳炎症性疾患の代表的疾患である滲出性中耳炎と乳突蜂巣発育の関係について研究を行い含気蜂巣の状態と滲出性中耳炎の予後，中耳粘膜でのガス換気による中耳含気腔圧の成因解明および中耳粘

膜組織の変化との関係について検討してきた。現在中耳粘膜の血流動態とガス換気との関係や成人の滲出性中耳炎症例における成因と病態解明について研究を行っている。

滲出性中耳炎やアテレクターシスから中耳真珠腫や鼓膜癒着症が形成される過程での耳管と中耳病態との関わり合いにつき継続的に検討を行っている。中耳真珠腫における耳管の状態を客観的に把握するためCTを利用したMPR画像により耳管の走行に沿った切断面を設定し，さらにその断面像を耳管ターゲットCTとして作製した。また耳管開放症患者と正常者の耳管CTによる形態的差異，バルサルバ手技下での耳管形態について検討を行っている。

昨年度に引き続き東京慈恵会医科大学精神神経科との共同研究である超短時間作動型と短時間作動型睡眠導入剤の内服後の転倒傾向を大規模な人員と日程で，静的・動的解析に対して，GANGAS動的解析装置とフィルム型の圧センサーのHuge MatとMat Scanを使って研究を行った。東京厚生年金病院に設置された詳細な解析が可能となる16個のフォースプレートを応用した動的解析装置も解析ソフトが完成し，本年度も指先の接触圧と姿勢制御の関係性を明らかにする研究を実施した。臨床的には突発性難聴，メニエール病，低音部型突発性難聴（急性低音障害型感音難聴）に関して，その背景因子としてのストレスとの関係や心因的な要素を詳細に解析中であり，今後さらなる研究を進めている。

難聴の疑いのある乳児や聴力検査のできない乳幼児に対してABR，COR等の聴力検査，診断，補聴器指導を含む治療および生活指導を行っている。Fabry病の難聴の症例を集めて統計を取っている。補聴器外来では難聴患者に対して標準純音聴力検査，語音聴力検査，UCL，SISIを測定した上で補聴器適応の診断および補聴器の長所，短所の説明を含めた補聴器指導，フィッティングを行っている。遺伝性難聴の精査を信州大学と提携して行っている。

#### II. 鼻科領域

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡手術の全体的な術後評価では術後6ヶ月～約12年間の期間で，大多数の症例で嗅覚障害を除き，症状改善度は非常に良好な結果を得ている。シェーバシステムを用いたpowered surgeryやナビゲーションシステムを利用したcomputer assisted surgeryを導入し，難治症例に対して的確にかつ安全な手術を行っている。副鼻腔粘膜中に好酸球浸潤が浸潤した副鼻腔炎手術後では難治性であり，そのような副鼻腔炎を好酸球形副鼻

腔炎と提唱した。最近では好酸球性副鼻腔炎の増加が目立ち、そのため術後不良例の増加することが予期されている。副鼻腔粘膜における種々のサイトカインやケモカインを免疫組織学的に検討したところ、好酸球の活性化や組織への遊走に関する分子の発現が増強している症例は手術後の経過が不良であった。また副鼻腔粘膜に存在する好酸球はアポトーシスの延長を呈しておりさらなる障害の一因であると推測した。また包括的に遺伝子発現解析が可能なDNAマイクロアレイ (Gene Chip) を用いて、慢性副鼻腔炎における予後不良因子の網羅的な解析を行ったところ、自然免疫に関する分子の発現が気管支喘息合併症例などの難治性症例において減弱していた。免疫・分子生物学研究を行い、真菌が免疫担当細胞や気道上皮細胞に対し直接に作用し、好酸球を中心としたアレルギー炎症を惹起するメカニズムの一部を証明した。真菌が慢性副鼻腔炎の発症に大きく関わっていることは明らかであるが、正常者の鼻副鼻腔中あるいは慢性副鼻腔真菌症 (Mycetoma) 患者の罹患副鼻腔中にも同様に真菌は存在する。慢性副鼻腔炎患者だけが真菌に反応しアレルギー炎症を引き起こすメカニズムは未だ不明であり、今後の課題である。

鼻アレルギーに関しては第2世代抗ヒスタミン薬のベシル酸ベポタスチンの初期療法の効果について多施設で検討し、大量飛散年においても初期療法の有効性が認められ、また初期療法の開始時期については飛散開始の2週間前からの服用開始が有効と思われた。さらにラマトロバンとベシル酸ベポタスチンの併用投与についての検討も行い、初期療法でラマトロバン服用を、飛散開始後2剤併用投与が有効であることが示された。

ホームページを用いた花粉症電子調査による花粉症患者の症状・QOL調査では、症状やQOLは花粉の飛散量の増減によって増悪・改善傾向を示し、QOLの中でも特に睡眠については鼻閉症状と強い相関関係が認められた。

### III. 頭頸部腫瘍領域

診断に関しては、狭帯化RGB filter内臓 narrow band imaging (NBI) system を用いた電子内視鏡検査の登場により、喫煙歴・飲酒歴・食道癌の既往などの high risk 群における咽喉頭神経症候例や、頭頸部がん患者における second primary のがん腫早期発見に大きく寄与するものと考えNBI外来を立ち上げ検討している。

進行がんであっても機能温存を重視した治療選択

のケースも多く、こうしたケースに対しては化学療法と放射線療法の同時併用療法を主体としての治療を行ってきた。しかしこれは通常長期の入院治療が必要となるため、我々は局所進行中・下咽頭・喉頭がん症例に対して、経口抗がん剤であるS-1と放射線治療との併用療法を外来通院にて行う試みを行っている。他方、CDDP+5-FUとの放射線療法の併用に関しても、CDDP+S-1との併用とすることにより、短期入院のみの同時併用の試みも現在検討中である。頭頸部癌細胞におけるEGFR遺伝子変異の解析と薬剤感受性の検討を行っている。現在、EGFRを標的とする分子標的薬剤が、がん治療薬剤として頭頸部がんにおいても臨床治験がなされており、頭頸部癌細胞におけるEGFRのover expressionやEGFRの遺伝子変異の報告がなされ特にEGFR遺伝子の変異体において分子標的薬剤のより高い効果が期待できるとの報告もある。

### IV. 音声・嚥下機能に関する研究

反回神経麻痺をはじめとする種々の器質的音声障害に対する治療法の開発である。片側声帯麻痺の治療としてファイバースコープを用いた声帯内アテロコラーゲン注入療法を開発した。また声帯ポリープ、結節、嚢胞、喉頭蓋嚢胞などに対する外来手術を積極的に行っている。一方、痙攣性発声障害をはじめとする機能的音声障害は非常に稀な疾患だが、近年増加しつつある。世界的にみて治療の第一選択はボツリヌストキシンの声帯筋内注射であるが、我が国では未だ認められていない。喉頭班では2004年12月に大学倫理委員会の承認を得て、全国でも本学を含め二施設でしか行っていない声帯筋内ボツリヌストキシンの注射療法を開始した。

### V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

睡眠障害は様々な全身疾患に影響を与えている。2006年4月時点で、我が国には5つの大学に睡眠学講座が誕生し、48医療機関が日本睡眠学会の睡眠医療認定施設となっている。その中でも慈恵医大は大学病院で都内唯一の睡眠学会認定施設であり現在、睡眠外来は毎週水曜日午後耳鼻咽喉科のなかで診療を行い、専用ベッド2床で年間250件以上の終夜ポリグラフ検査を行っている。そして様々な治療法で対処できるよう耳鼻咽喉科、精神科、呼吸器内科、歯科が統一したデータベースによる医療情報をもとに、従来の診療科の枠を越えて統合的な診療ができるような体制を構築中である。

## 「点検・評価」

耳科領域（中耳疾患，平衡障害，聴覚障害）に関しては中耳疾患のみでなく側頭骨垂体尖端や内耳道病変に対する手術手技や成績の評価を行った。また中耳真珠腫や癒着性中耳炎の成因ならびに治療に関して，中耳粘膜機能や耳管機能などの観点からの研究が計画どおりに行われた。基礎面では中耳粘膜再生の研究，表皮細胞の三次元培養法の確立など行えた。国内外の学会よりシンポやパネルへの参加要請も増えている。両側高度難聴者に対する人工内耳植え込み術は順調に推移し，現在まで10例を経験した。第22回耳手術研修会を開催し全国から集まった20名の医師の研修を行った。

また鼻科領域についてはGene Chipを用いた鼻茸の網羅的遺伝子解析を行い，難治化（好酸球性副鼻腔炎）の要因の検討を行うと同時に真菌の関与に関しても検討した。当教室で開発した内視鏡下鼻内手術（ESS：Endoscopic Sinus Surgery）の術式の適応拡大を行い，眼窩壁骨折，下垂体手術，鼻・副鼻腔腫瘍なども対象疾患とし得た。またNavigation surgeryも多数経験できた。アレルギー分野では学内や国内のアレルギー研究施設との連携でスギ花粉症の治療や好酸球の研究も行えた。対外的評価として，海外（国際学会）から講演要請（パネル，シンポ）が多く寄せられている。当教室で開発されたESSの研修のため，全国から医師32名の参加のもと手術研修会を開催した（2005年で第13回を数える）。また韓国の医師のためのESS研修会も2005年で第9回目が開催され15名の参加があった。

頭頸部腫瘍領域では血管内治療（interventional radiology：IVR）の頭頸部癌への応用を行うと同時に化学療法同時併用放射線療法を行い機能温存を図る工夫も行っている。また外来での治療が可能な内服薬（TS-1）の治験にも取り組んでいる。

喉頭・音声領域では反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術の症例数も増え成績も安定している。また痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素注射も良好な症状改善が認められている。

睡眠時無呼吸においては精神神経科，呼吸器外科，歯科などと総合的な診断と治療を行うため，専門外来とPSGのための専用ベッド（2床）が稼動している。現在はとくに顎顔面形態について画像処理を行い，軟組織と骨組織の点から分析を行った。また文部省科研費も基盤研究，若手研究と計9題が交付を受けた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Haruna S, Sawada K, Nakajima T, Moriyama H. Relationship between pediatric sinusitis and middle turbinate pneumatization-ethmoidal sinus pyocele thought to be caused by middle turbinate pneumatization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 375-9.
- 2) Haruna S, Otori N, Moriyama H, Nakanishi M. Olfactory dysfunction in sinusitis with infiltration of numerous activated eosinophils. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33(1): 23-30.
- 3) Ota F, Connor NP<sup>1)</sup>, Konopacki R<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wisconsin Univ). Alterations in contractile properties of tongue muscles in old rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 799-803.
- 4) Nagai H (Kitasato Univ), Ota F, Konopacki R<sup>1)</sup>, Connor NP<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wisconsin Univ). Discoordination of laryngeal and respiratory movements in aged rats. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 377-82.
- 5) Nagai H (Kitasato Univ), Ota F, Connor NP (Wisconsin Univ). Effect of deficits in laryngeal sensation on laryngeal muscle biochemistry. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 352-60.
- 6) Tanaka Y, Yaguchi Y, Wada K, Kojima H, Moriyama H. Creation of a cholesteatoma model using three-dimensional cultured skin equivalents. *Laryngoscope* 2005; 115(8): 1421-7.
- 7) Koido S<sup>1)</sup>, Nikrui N<sup>1)</sup>, Ohana M<sup>1)</sup>, Xia J<sup>1)</sup>, Tanaka Y, Liu C<sup>1)</sup>, Durfee JK<sup>1)</sup>, Lerner A<sup>1)</sup>, Gong J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Dana-Farber Cancer Institute). Assessment of fusion cells from patient-derived ovarian carcinoma cells and dendritic cells as a vaccine for clinical use. *Gynecol Oncol* 2005; 29: 462-71.
- 8) Miyazaki H, Devese A<sup>1)</sup>, Magnan J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hopital Nord, Marseille). Neuro-otologic surgery through minimally invasive retrosigmoid approach: Endoscope assisted microvascular decompression, vestibular neurectomy, and tumor removal. *Laryngoscope* 2005; 115: 1612-7.
- 9) Magnan J<sup>1)</sup>, Deveze A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hopital Nord, Marseille), Miyazaki H, Canani FB (Santobono Hospital, Naples). Cerebellopontine angles surgery by the retrosigmoid approach: Our experience in elderly patients. *Mediterranean Journal of Otolology* 2005; 1: 1-7.
- 10) Matsuwaki Y, Uek S<sup>1)</sup>, Adachi T<sup>1)</sup>, Oyamada H<sup>1)</sup>, Kamada Y<sup>1)</sup>, Yamaguchi K<sup>1)</sup>, Kanda A<sup>1)</sup>,

- Hamada K<sup>1)</sup>, Kayaba H<sup>1)</sup>, Chihara J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Akita Univ). The synthetic PPARgamma agonist troglitazone inhibits IL-5-induced CD69 upregulation and eosinophil-derived neurotoxin release from eosinophils. *Pharmacology* 2005; 74(4): 169-73.
- 11) Inoue Y<sup>1)</sup>, Matsuwaki Y, Shin SH<sup>1)</sup>, Ponikau JU<sup>1)</sup>, Kita H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mayo Clinic). Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 2005; 175(8): 5439-47.
- 12) Uchimizu H, Utahashi H, Hamada Y, Aoki K. Middle ear total pressure measurement as a useful parameter for outcome prediction in pediatric otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1659-65.
- 13) 加藤孝邦, 齋藤孝夫, 波多野篤, 飯塚雄志, 清野洋一, 飯野 孝, 青木謙祐, 濱孝 憲, 岡野 晋. NBI内視鏡で発見された下咽頭癌症例の検討. *頭頸部癌* 2006; 32: 56-60.
- 14) 伊藤裕之, 加藤孝邦. 降下性壊死性縦隔炎術後の嚥下障害 特に患者, 家族の障害の受容と治療のゴールについて. *日気管食道会報* 2005; 56(6): 495-500.
- 15) 伊藤裕之, 澤田あい. なぜ咽頭期嚥下障害に対して理学療法による機能訓練は有効なのか. *日気管食道会報* 2005; 57(1): 1-7.
- 16) 伊藤裕之. 輪状咽頭筋切断, 喉頭挙上, 下顎骨固定術の術後感染症. *日耳鼻感染症研会誌* 2005; 23(1): 112-5.
- 17) 今井 透, 野原 修, 遠藤朝彦, 深谷修司. 自動計測器 KH-3000 による春季飛散花粉観測の有用性と実用性. *アレルギー* 2005; 54: 559-68.
- 18) 今井 透, 藤倉輝道, 新井寧子, 余田敬子, 北嶋 整, 相田瑞恵, 小津千佳, 酒主敦子, 森山 寛, 遠藤朝彦, 吉村 剛, 宇井直也, 大久保公裕. 2005年スギ花粉症に対するラマトロバンと抗ヒスタミン薬の併用効果 QOL 調査. *耳鼻展望* 2005; 48(6): 427-38.
- 19) 波多野篤, 山智恵子, 高野 哲, 飯村慈朗, 中村将裕, 飯田 実. 鼻中隔軟骨複合弁を用いて形成を行った気管浸潤甲状腺癌の2症例. *耳鼻展望* 2005; 48(5): 305-11.
- 20) 春名眞一. 副鼻腔病変. 頭蓋骨腫瘍と腫瘍様病変. *Clin Neurosci* 2005; 23(5): 576-8.
- 21) 小島博己, 沖野容子, 谷口雄一郎, 森山 寛. 外耳道および側頭骨骨腫症例の検討. *耳鼻展望* 2005; 48: 108-15.
- 22) 鴻 信義. 鼻内法による眼窩壁骨折整復—とくに内視鏡的アプローチについて—. *頭頸部外* 2005; 15: 39-42.
- 23) 鴻 信義, 和田弘太, 吉川 衛, 春名眞一, 森山 寛. ナビゲーションシステムを利用した内視鏡下眼窩壁骨折整復. *耳鼻展望* 2005; 48: 378-80.
- 24) 吉田 茂, 石井正則, 須藤正道, 中村将裕, 近澤仁志. 直線加速度刺激による重力軸および水平軸認知への影響. *耳鼻展望* 2005; 48: 214-20.
- 25) 吉川 衛. 鼻組織由来線維芽細胞における包括的遺伝子発現解析. *日鼻科会誌* 2005; 44: 45-7.
- 26) 歌橋弘哉. 中耳粘膜の炎症度中耳粘膜血流動態・中耳腔全圧との関係についての研究. *耳鼻展望* 2005; 48: 283-91.
- 27) 飯田 実, 部坂弘彦, 太田史一, 高柳博久, 小森敦史, 大橋正嗣, 森山 寛. 癩痕性類天疱瘡による喉頭・気管狭窄の1症例. *喉頭* 2005; 17(1): 30-3.
- 28) 内水浩貴, 歌橋弘哉, 森山 寛. 当院における小児急性中耳炎の起炎菌とその薬剤感受性. *耳鼻展望* 2005; 48: 312-9.
- 29) 重田泰史, 和田弘太, 鴻 信義, 柳 清, 春名眞一, 石井正則, 森山 寛. 上顎洞血腫腫12症例の臨床的検討. *耳鼻展望* 2005; 48(2): 8-14.
- 30) 大橋正嗣, 加藤孝邦, 飯田 誠, 富谷義徳, 森山 寛. Set back tongue flap にて再建した舌根部 Hyalinizing clear cell carcinoma の2症例. *耳鼻展望* 2006; 49: 24-9.

## II. 総 説

- 1) 加藤孝邦, 波多野篤, 齋藤孝夫, 清野洋一. 上顎全摘術. *頭頸部外* 2005; 15: 17-22.
- 2) 加藤孝邦, 太田史一, 高柳博久, 伊藤裕之, 棚橋汀路. 喉頭挙上術. *日気管食道会報* 2006; 57: 97-9.
- 3) 中島庸也, 葉山貴司. 【耳科診療における論点】チューブ留置耳の感染にどう対処すべきか? チューブからの点耳を重視する立場から. *JOHNS* 2005; 21(11): 1591-4.
- 4) 春名眞一. アスピリン喘息に対する保存的治療とその限界 アスピリン喘息と耳鼻咽喉科疾患. *Entoni* 2005; 46: 25-31.
- 5) 春名眞一. 難治性副鼻腔炎(好酸球性副鼻腔炎). *耳鼻・頭頸外科* 2005; 77(11): 823-8.
- 6) 柳 清. 副鼻腔炎の手術療法. *鼻アレルギーフロンテ* 2005; 5(2): 18-23.
- 7) 小島博己. 癒着性中耳炎の治療～粘膜再生を期待して～. *Otol Jpn* 2006; 16: 2-12.
- 8) 齋藤孝夫, 加藤孝邦. 頸部リンパ節腫脹—頸部リンパ節の臨床解剖. *耳鼻・頭頸外科* 2005; 77: 535-9.
- 9) 千葉伸太郎. 成人の睡眠呼吸障害—治療について. *口腔咽喉科* 2005; 17: 177-85.
- 10) 田中康広, 小島博己, 森山 寛. 癒着性中耳炎. *JOHNS* 2005; 21(9): 1269-72.



### III. 学会発表

- 1) Moriyama H. (Course 1: Endoscopic Sinus Surgery) 1) Takahashi-Moriyama technique-step by step (Japanese Philosophy), 2) Tips and pitfalls in revision cases. Rhinology-2005 & 24th ISIAN (International Symposium on Infection and Allergy of the Nose). Sao Paulo, Apr.
- 2) Moriyama H. (Panel: Challenges in Endoscopic Frontal Sinus Surgery) Modified Takahashi technique. Rhinology-2005 & 24th ISIAN (International Symposium on Infection and Allergy of the Nose). Sao Paulo, Apr.
- 3) Moriyama H. (Plenary Session: Paranasal Sinuses Surgery - From Minimal to Maximal) Mucosal preservation in sinus surgery. Rhinology-2005 & 24th ISIAN (International Symposium on Infection and Allergy of the Nose). Sao Paulo, Apr.
- 4) Moriyama H. (Symposium) Endoscopic sinus surgery today and tomorrow. 18th World Congress of the International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (IFOS). Roma, June.
- 5) Moriyama H. (Roundtable) Mucosal preservation. 18th World Congress of the International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (IFOS). Roma, June.
- 6) Moriyama H. (Instruction Course) Revision endoscopic surgery. 2005 Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology (AAO-HNS). Los Angeles, Sept.
- 7) Moriyama H. (Miniseminar: International Symposium) Extended indications of endonasal endoscopic surgery. 2005 Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology (AAO-HNS). Los Angeles, Sept.
- 8) Moriyama H. Appropriate standard for surgery of pars flaccida cholesteatoma. 25th Politzer Society Meeting. Seoul, Oct.
- 9) Moriyama H. (Instructional session) Significance of mucosal preservation of sinus mucosa in ESS. 11th Congress of the International Rhinologic Society. Sydney, Oct.
- 10) 加藤孝邦, 波多野篤, 齊藤孝夫, 飯塚雄志, 清野洋一, 飯野 孝, 青木謙祐. (ミニシンポジウム: 喉頭下咽頭早期癌の診断と治療) NBI 内視鏡を用いた下咽頭癌の検討. 第 29 回日本頭頸部癌学会. 東京, 6 月. [頭頸部癌 2005; 31: 199]
- 11) 加藤孝邦, 伊藤裕之, 棚橋汀路. (ビデオシンポジウム: 嚥下障害に対する外科的治療の適応と実際) 喉頭挙上術. 第 57 回日本気管食道学会総会. 京都, 11 月. [日気管食道会報 2006; 57: 97-9]
- 12) 伊藤裕之, 加藤孝邦, 鈴木康司(河北総合病院). 嚥下機能改善術を断念した球麻痺による嚥下障害. 第 106 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪, 5 月. [日耳鼻会報 2005; 108(4): 496]
- 13) Yanagi K. Bloodless endoscopic sinus surgery. 2005 Korean Rhinologic Society Meeting. Seoul, July.
- 14) Haruna S. (Invitation Lecture) Macrolide therapy for pre & Post ESS. Korean Rhinologic Society. Seoul, July.
- 15) Kojima H, Iida M, Suzuki R, Manome Y. Enhancement of cisplatin sensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck by modulation of surviving expression using adenoviral vector encoding antisense sequence to survivin. 11th Annual Meeting 2005, the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, June.
- 16) 小島博己. (パネルディスカッション) 癒着性中耳炎の治療. 第 15 回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪, 10 月. [Otol Jpn 2005; 15(4): 587]
- 1) Otori N. (Panel discussion) Endoscopic endonasal repair of the orbital floor fracture. 24th ISIAN (International Symposium on Infection and Allergy of the Nose). Sao Paulo, Apr.
- 17) Otori N. (Instructional Course) Endoscopic sinus surgery: postoperative care requires for smooth mucosal healing process, and clinical outcomes in our department. 11th Congress of the International Rhinologic Society. Sydney, Oct.
- 18) Chiba S, Moriwaki H, Uchida A, Tokunaga M<sup>1)</sup>, Moriyama H, Ohta M (Ohta General Hospital), Takahashi Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Sleep Disorder Center Neuropsychiatric Research Institute). IS useful rhinomanometry to evaluate nasal resistance on OSAS patients using n-CPAP. 19th Associated Professional Sleep Societies (APSS). Denver, May.
- 19) Yoshikawa M, Wada K, Otori N, Haruna S, Okada N, Saito H, Moriyama H. Nasal fibroblasts derived from allergic patients retain their typical gene expression profile in culture. 62nd Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Miami, Mar.
- 20) Matsuwaki Y, Inou Y<sup>1)</sup>, Kita H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mayo Clinic). Fungal antigens from *Alternaria* stimulate activation and degranulation of human eosinophils through a Gi-coupled PAF receptor. 61st Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Miami, Apr. [J Allergy

Clin Immunol 2005 ; 115(2) : 191]

- 21) Matsuwaki Y, White T<sup>1)</sup>, Hotta A<sup>1)</sup>, Kita H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mayo Clinic). Exogenous Chitinase Activate and Induce Degranulation of human Eosinophils. 62nd Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Miami, Mar. [J Allergy Clin Immunol 2006 ; 117(2) : 189]

#### IV. 著 書

- 1) 春名眞一. アスピリン喘息. 松島綱治, 酒井敏行, 石川昌, 稲寺秀邦編. 予防医学事典. 東京: 朝倉書店, 2005. p. 102-3.
- 2) 鴻 信義. 副鼻腔(ルック)手術. 東京慈恵会医科大学附属病院手術部編. ナースのための手術室マニュアル. 東京: メジカルビュー社, 2005. p. 350-1.
- 3) 吉川 衛. 耳鼻咽喉科 慢性副鼻腔炎手術. 東京慈恵会医科大学附属病院手術部編. ナースのための手術室マニュアル. 東京: メジカルビュー社, 2005. p. 346-47.
- 4) 鈴木理恵. 真珠腫に対する鼓室形成術・鼓膜形成術・アブミ骨手術. 東京慈恵会医科大学附属病院手術部編. ナースのための手術室マニュアル. 東京: メジカルビュー社, 2005. p. 340-5.

#### V. その他

- 1) 春名眞一. イラストで見る病態生理 難治性副鼻腔炎 アスピリン喘息との関係. Allergia Trend 2005 ; 14-7.
- 2) 鴻 信義. 放射線科医のための副鼻腔内視鏡手術の知識. JCR 2005 年度ミッドサマーセミナーテキスト 2005 ; 1-6.
- 3) 千葉伸太郎. 小児の睡眠時無呼吸症候群(幼児～学童を中心に). 東京小児会報 2005 ; 24 : 27-32.
- 4) 千葉伸太郎. 耳鼻咽喉, 口腔領域疾患と睡眠時無呼吸症候群. 医のあゆみ 2005 ; 214 : 549-54.
- 5) 飯田 誠. 嗅覚障害・味覚障害を訴える患者が来たら. 一般医のための外来診療のヒント. 診断と治療 2005 ; 94(増刊) : 501-5.

## 麻 酔 科 学 講 座

- |            |                 |
|------------|-----------------|
| 教授: 上園 晶一  | 小児循環器, 肺高血圧症    |
| 教授: 谷藤 泰正  | 吸入麻酔薬           |
| 教授: 根津 武彦  | 集中治療            |
| 助教授: 近江 禎子 | 局所麻酔, 脊椎・硬膜外麻酔  |
| 助教授: 瀧浪 将典 | 呼吸電気生理, リスクマネージ |
| 助教授: 上出 正之 | 呼吸中枢, 在宅医療      |
| 助教授: 小山 直四 | 呼吸・循環制御         |
| 講師: 正木 英二  | 薬剤抗侵害作用         |
| 講師: 羽尻 裕美  | ペインクリニック        |
| 講師: 尾崎 雅美  | 筋弛緩薬            |
| 講師: 藤原千江子  | 呼吸生理, 炭酸ガスモニター  |
| 講師: 三尾 寧   | 循環器, 麻酔薬の臓器保護作用 |
| 講師: 庄司 和弘  | 薬剤抗侵害作用         |
| 講師: 近藤 一郎  | 痛みの生理, 脊髄神経     |
| 講師: 加賀谷 慎  | 換気応答, 循環        |

## 研 究 概 要

### I. 臨床研究

#### 1. 経皮炭酸ガスモニターに関する研究

麻酔管理のなかで呼吸のモニタはいろいろあるが, 挿管されていない患者の場合, PaCO<sub>2</sub>をリアルタイムで測定する方法は, 現在のところ経皮炭酸ガスモニターしかない。これは, 新生児集中治療領域ではポピュラーになっているが, 成人患者の周術期における評価は確立していない。この研究では, 成人患者での有用性を示し, さらにオーバーシュート現象の機序を解明した。

#### 2. デクスメデトミディン (DEX) の臨床麻酔における有用性の研究

新しく開発された  $\alpha 2$  アゴニストである DEX は鎮痛・鎮静作用を持つ麻酔薬剤である。本研究では, 1) 術中投与した DEX は, ネオスチグミンによる硬膜外術後鎮痛作用を増強するか, 2) セボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔の場合で, 術中投与した DEX が麻酔からの覚醒にどう影響するか, を検討した。本研究の目的は, 現在, 術後鎮静に用いられている DEX の術中使用の可能性を探ることである。

#### 3. 非侵襲的心拍出血量モニタに関する研究

動脈圧波形分析から心拍出血量を推定できる, 非侵襲的モニタが開発された。臨床での有用性が確認さ

れば、今後、肺動脈カテーテルの適応がますますきびしくなることが予想される。この研究の目的はこの新しいモニタをさまざまな臨床の現場で検証することである。現在、臨床研究のプロトコールを作成している最中である。

#### 4. 小児麻酔関連領域のアウトカム研究

小児麻酔に関連して、臨床と基礎の橋渡しになることを目標にした研究を健闘している。具体的には、1. 神経堤細胞の異常と小顎症・挿管困難症との関連、2. 小児患者における麻酔中の脳波解析、3. 小児患者における全静脈麻酔の応用、4. 単心室症の小児患者における麻酔管理、5. 先天性心疾患を有する妊婦の周産期合併症、をテーマにしている。

## II. 基礎研究

### 1. 実験的肺高血圧に対する遺伝子治療

肺高血圧症は、原発性にしても、二次性にしても、治療困難な病態である。この病態の本質は、肺血管を構築する細胞の筋性化、肥大、増殖、さらには3次元構築の改変（リモデリング）にあるという考えに基づき、本研究では、肺血管拡張をめざす治療法でなく、細胞の炎症や増殖を抑えることを目標にした治療開発を目標にしている。具体的には、臓器リモデリングに関わる遺伝子発現を制御する転写因子に注目し、転写因子レベルでの遺伝子発現制御を行い、それを治療に活かすいわゆるデコイ型核酸医薬の治療法の可能性を検討している。これまでに、NF- $\kappa$ B や Egr-1 に対するデコイ型核酸医薬が、モノクローリンによって誘発される肺血管のリモデリングを抑制することを見出した。

### 2. 鎮静・鎮痛剤・揮発性吸入麻酔薬が疼痛刺激による脊髄レベルでの神経伝達物質放出に及ぼす影響

疼痛侵害刺激はA $\delta$ やCファイバーのような痛覚軸索を特異的に活性化し、脊髄後角へ投射している。その際、様々な神経伝達物質が脊髄後角において一次ニューロンより放出される。その神経伝達物質の1つであるサブスタンスPは、放出されると神経の脱分極をトリガーし、C線維からのinputに対する反応やwind upを増強し、痛覚過敏などの原因となるとされている。本研究では、脊髄後角から放出されるサブスタンスPが、静脈麻酔薬や吸入麻酔薬によってどのように修飾されるかを検討している。これまでに、オピオイドは脊髄レベルにおいて一次ニューロンからのサブスタンスPの放出を抑制し、神経活動を抑制することを解明した。

### 3. 筋弛緩薬の投与ルートによる効能の差に関する研究

蘇生に用いる薬剤のなかで、経気管内投与ができていない薬物が知られている。しかし、筋弛緩薬については、まだ検討されていない。ラットを用いて、さまざまな筋弛緩薬を経気管内投与して、その効能を経静脈投与した場合と比較検討した。臨床で用いる頻度が高いベクロニウムは、経気管内投与しても、経静脈投与した場合とほぼ同程度の筋弛緩効果が得られた。

### 「点検・評価」

2005年度は、上園が主任教授として赴任して最初の年であり、講座全体で行われている臨床研究や基礎研究の内容や進捗状況を十分に把握するのは困難であった。しかしながら、おのおの研究責任者のおかげで、多くの英文論文を発表することができた。また、国内外での学会活動も盛んであり、全体としては、生産的な一年だったと総括できる。今後の目標は、1. 英文論文の質を高め、国際誌への採択が増えるようにする、2. 研究費、特に科研費を獲得できるような研究計画を立案する、3. 臨床トレーニングを終えた者が研究をスムーズに開始できるような研究環境を整備する、ことである。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Uezono S, Nishiyama K, Ozaki M. Effects of colloid resuscitation on peripheral microcirculation, hemodynamics, and colloidal osmotic pressure during acute severe hemorrhage in rabbits. *Shock* 2005; 23: 377-82.
- 2) Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for the propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005; 109: 909.
- 3) Kagawa S, Otani N, Kamide M, Gisiger PA, Eberhard P, Severinghaus JW. Initial transcutaneous PCO<sub>2</sub> overshoot with ear probe at 42 degrees C. *J Clin Monit Comput* 2004; 18(5-6): 343-5.
- 4) Kagawa S, Severinghaus JW. Errors in monitoring transcutaneous PCO<sub>2</sub> on the ear. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2414-5.
- 5) Hua XY, Salgado KF, Gu G, Fitzsimmons B, Kondo I, Bartfai T, Yaksh TL. Mechanisms of antinociception of spinal galanin: how does

- galanin inhibit spinal sensitization? *Neuropeptides* 2005; 39: 211-6.
- 6) Gu G, Kondo I, Hua XY, Yaksh TL. Resting and evoked spinal substance P release during chronic intrathecal morphine infusion: parallels with tolerance and dependence. *Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 1362-9.
  - 7) Iwade M, Nomura M, Uezono S, Ashikari E, Ozaki M. Effects of dopamine and olprinone on ventricular energetics in sevoflurane-induced acute left ventricular depression in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20(3): 358-63.
  - 8) Kondo I, Marvizon JC, Song B, Salgado F, Codeluppi S, Hua XY, Yaksh TL. Inhibition by spinal mu- and delta-opioid agonists of afferent-evoked substance P release. *J Neurosci* 2005; 25: 3651-60.
  - 9) Tanaka T, Nabatame H, Tahifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration. *J Anesth* 2005; 19: 277-81.
  - 10) Kagawa S, Fujiwara C, Otake T, Kagaya S, Takinami M, Tanifuji Y, Severinghaus JW. Assessment of the hypercapnic ventilatory response measured with the transcutaneous and inspired partial pressures of CO<sub>2</sub>. *Jikeikai Med J* 2005; 52: 59-62.
  - 11) Shoji K, Saitoh H, Masaki E. Epidural neostigmine co-administered with ropivacaine dose not improve stress responses or postoperative pain status. *Jikeikai Med J* 2005; 51: 91-6.
  - 12) Saito H, Shoji K, Masaki E. Effect of continuous epidural infusion of neostigmine on postoperative pain status and inflammatory responses. *Jikeikai Med J* 2005; 52(1): 7-13.
  - 13) Ohtani N, Kida K, Masaki E, Yasui Y, Shoji K, Tanifuji Y. Long-term postoperative analgesic effects of continuous epidural co-administration of neostigmine and adenosine. *Jikeikai Med J* 2005; 52: 79-85.
  - 14) Masaki E, Saitoh H, Shoji K. Effect of volatile anesthetics on steroidogenesis in isolated bovine adrenocortical fasciculate cells. *J Pharmacol Sci* 2005; 93: 210-3.
  - 15) 鹿瀬陽一, 岩井健一, 斎藤敬太, 岡本靖久, 遠藤新大, 正木英二, 谷藤泰正, 小幡 徹, 加藤尚彦, 横山啓太郎, 西田英明, 堀口 徹, 笠井健司. 2-AG の吸着除去を指向した PMX-DHP 治療. エンドトキシシン血症救命治療研究会誌 2005; 9: 21-7.
  - 16) 中川清隆, 松山寛子, 原田 元, 二神成一, 谷藤泰正, 天木嘉清, 古幡 博. 東京タワー近傍医療機関における外来電磁界強度の測定. *医科器械学* 2006; 76: 83-9.
- ## II. 総 説
- 1) Uezono S, Mio Y. Monitoring consciousness in the pediatric patient: not just a small adult. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 201-10.
  - 2) 上園晶一. 新生児の処置に用いる鎮静・鎮痛薬の新しい動向. *周産期医* 2005; 35: 697-701.
- ## III. 学会発表
- 1) Kondo I, Hobo S, Ozaki Y, Omi S, Tanifuji Y. Inhibition by anesthetics and opiates of crush-induced spinal substance P release in rat. *ASA 2005 Annual meeting*. Atlanta, Oct.
  - 2) Uezono S. Anesthetic implications of the fontan procedure for single ventricle pediatric patients. *6th Meeting of the Asian Society of Cardiothoracic Anesthesia*. Bali, July.
  - 3) Nagasaka Y, Mita E, Akashima Y, Ozaki M, Uezono S. In vivo transfection of cis-element decoy of early growth-response factor 1 attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and neointimal formation in young rats. *American Heart Association Scientific Session 2005*. Dallas, Nov.
  - 4) Uezono S. Perioperative management of pulmonary hypertension in pediatric cardiac surgery. *Anesthesia Ground Rounds, Children's Hospital, Boston 2005*. Boston, Oct.
  - 5) Sunaga H, Kaneko M, Tanifuji Y, Amaki Y. The effect of rocuronium administered via intratracheal route, compared with intravenous and intramuscular route in rats. *Frontiers in Neuromuscular Physiology and Pharmacology 2005*. Stockholm, July.
  - 6) Omi S, Ozaki Y, Shibasaki Y, Kondo I, Hobo S, Yamamoto Y. Evaluation of caudal block with morphine for postoperative analgesia in patients who underwent lumbar spine surgery retrospectively. *XXIV European Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy Annual Congress*. Berlin, Sept.
  - 7) Shibasaki Y, Tachibana S, Yamakawa K, Omi S. Measuring physiologic amino acids in cerebrospinal fluid. *2nd World Congress on Regional Anaesthesia and Pain Therapy*. Rio, Mar.

- 8) 肥田野求実, 上園晶一, 鎌田 彩, 野村 実, 尾崎眞. 成人先天性心疾患患者の帝王切開術における麻酔方法は術後の新たな心イベントの発生に影響を及ぼさない. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 9) 大谷法理, 齋藤敬太, 黒田彩子, 大竹知子, 鹿瀬陽一, 正木英二. 脳血管内治療における術中デクスメトミジンの使用経験. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 10) 岩井健一, 松田苑生, 尾崎雅美, 根津武彦, 鹿瀬陽一, 谷藤泰正. 当大学における ACLS (Advanced Cardiac Life Support) 基礎講習会への取り組み. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 11) 近藤一郎, 小崎佑吾, 甫母章太郎, 柴崎敬乃, 近江禎子, 谷藤泰正. モルヒネ耐性ラットの離脱時における脊髄レベルでのサブスタンス P の放出. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 12) 藤原千江子, 大谷法理, 香川草平, 平林万紀彦, 上出正之. 経皮炭酸ガス, 呼吸炭酸ガスおよび経鼻炭酸ガスモニターの Bland and Altman 分析を用いた精度の検討. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 13) 平林万紀彦, 大谷法理, 上出正之, 香川草平. 耳介で測定する経皮炭酸ガス分圧モニターにおける初期オーバーシュートの回避について. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 14) 羽尻裕美. ペインクリニックをめぐる諸問題「麻酔科医・ペインクリニシャンが知っておかなければならない保険診療の ABC」. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 15) 安井 豊, 安藤和美, 須永 宏, 生田目英樹, 正木英二, 加藤総夫. エスモロールによる三叉神経脊髄路核尾側亜核の疼痛情報伝達の修飾. 第53回日本麻酔科学会学術大会. 神戸, 6月.
- 16) 岡本靖久, 鹿瀬陽一, 齊藤敬太, 照井貴子, 首藤善幸, 根津武彦, 谷藤泰正, 上園晶一. 敗血症患者の 2-AG の推移を中心とした各種炎症メディエーターの推移. 第33回日本集中治療医学会学術集会. 大阪, 3月.
- 17) 遠藤新大, 生田目英樹, 岡本靖久, 照井貴子, 齊藤敬太, 首藤善幸, 鹿瀬陽一, 根津武彦, 上園晶一, 谷藤泰正. 過去 10 年間の PMX 施行症例の循環動態の再検討. 第33回日本集中治療医学会学術集会. 大阪, 3月.
- 18) 岡本靖久, 鹿瀬陽一, 上園晶一, 谷藤泰正. 食道癌手術におけるプロスタグランジン誘導体およびプロテアーゼインヒビターの有用性についての再検討. 第45回日本麻酔科学会東京・関東甲信越支部合同学術集会. 東京, 6月.
- 19) 小崎佑吾, 柴崎敬乃, 近藤一郎, 近江禎子, 甫母章太郎, 川田亜紀子, 長沼恵子, 山口 聡, 谷藤泰正. 塩酸モルヒネ添加仙骨麻酔法を用いた腰部脊椎手術における術後鎮痛薬使用量および合併症発現頻度の検討.

第32回成医会柏支部例会. 柏, 7月.

#### IV. 著 書

- 1) 上園晶一, 長坂安子. 小児麻酔におけるオピオイドの使用法. 渋谷欣一他編. バランス麻酔: 最近の進歩. 東京: 克誠堂出版, 2005. p. 145-56.
- 2) 森野良蔵, 上園晶一, 新岡俊治, 野村 実. Fontan手術と Norwood手術の麻酔管理に必要な単心室性疾患に関する基礎知識. 武田純三他編. 心臓血管麻酔の進歩. 東京: 真興交易医書出版部, 2005. p. 304-14.
- 3) 瀧浪将典. 第一章外科看護の基礎: F 麻酔法. 青木照明, 小路美喜子編. 系統看護学講座別巻 1: 臨床外科看護総論. 第9版. 東京: 医学書院, 2006. p. 43-70.
- 4) 瀧浪将典. 第一章外科看護の基礎: G 酸素療法と機械的人工換気. 青木照明, 小路美喜子編. 系統看護学講座別巻 1: 臨床外科看護総論. 第9版. 東京: 医学書院, 2006. p. 71-80.

#### V. その他

- 1) 上園晶一. 麻酔の臨床トレーニング. 臨麻 2005; 29: 1421.
- 2) 羽尻裕美. 「手当をする」ということ. ペインクリニック 2005; 26: 611-2.
- 3) 羽尻裕美. 教育機関での女性医師として 2. ペインクリニック 2005; 26: 1329-33.
- 4) 羽尻裕美. 現行の保険診療の問題点-請求する側・される側からみて-. ペインクリニック 2006; 27: 159-163.
- 5) 近江禎子. 第13章脊髄くも膜下鎮痛. Smith HS 原著, 井上哲夫, 鈴木 勉, 高橋秀則, 長瀬 博, 成田 年, 益田律子, 輪嶋善一郎監修. 痛みの治療薬: その基礎から臨床まで. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2005. p. 405-32.

## リハビリテーション医学講座

教授：宮野 佐年	リハビリテーション医学一般、循環器疾患、中枢神経疾患
助教授：猪飼 哲夫	リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、骨・関節疾患
講師：安保 雅博	リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、高次脳機能、運動生理

### 研究業績

#### I. バランス機能検査と重心動揺検査一年齢差および検査間の関係について

健常若年者 25 名と健常高齢者 24 名を対象として、最大歩行速度 (MWS)、片脚立位保持検査、Functional Reach test (FR)、Timed Up & Go test (TUG) と静止立位・タンデム肢位での下肢荷重・重心動揺検査を施行し、年齢差および検査間の関係について検討した。高齢者群は若年者群に比べ各種バランス機能検査は有意に劣っており、重心動揺は大きかった。若年者群では身長と MWS, FR, TUG, タンデム肢位での総軌跡長・外周面積に相関関係が認められたが、高齢者群では相関関係はなかった。2 群とも MWS, FR, TUG の 3 つの検査間に相関関係が認められた。高齢者群ではタンデム肢位での動揺が少ないと MWS は速かった。本研究より、高齢者はバランス機能が劣っていること、バランス機能検査には相互関係があること、タンデム肢位での重心動揺が歩行能力を予測する検査となりえることが示唆された。

#### II. テンソル画像

拡散強調画像 (diffusion tensor imaging; DTI) から求められる拡散係数 (apparent diffusion Coefficient; ADC) ならびに FA (fractional anisotropy; FA) は急性期の、び漫性軸策損傷 (diffuse axonal injury; DAI) 患者の評価に使用されている。一方、神経心理学検査の結果は慢性期の MRI 像と関係があるとされている。今回、高次脳機能障害を呈している慢性期の DAI の患者で MRI 像に異常が認められない 4 名の患者に対して前脳梁・後脳梁の ADC 値、FA 値を健常人 10 名と比較検討した。4 名とも健常者と比較して有意差をもって両側の前脳梁で ADC 値が低く、FA 値が高かつ

た。前脳梁の変性した神経線維周囲の星状神経膠細胞の影響なのかもしれない。MRI で異常所見を伴わない高次脳機能障害をもった DAI 患者の診断に寄与するかもしれない。

#### III. クエン酸ネブライザーによる喉頭感覚および咳嗽力の検討

安全に摂食を開始するための指標として、喉頭感覚および咳嗽力の定量的評価が必要である。指標の基準値を作成するため、クエン酸溶液ネブライザーを使用し喉頭感覚および誘発咳嗽力の検査を行った。今回 3 種類のネブライザーを用い、喉頭感覚および誘発咳嗽力の違いの有無について検討した。対象は健常成人男性 13 名、女性 9 名。はじめに随意咳嗽による peak cough flow (PCF) を測定し、その後 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30% の濃度の各クエン酸溶液ネブライザー吸入を行った。すべてのネブライザーにおいて全例随意的咳嗽の PCF は、誘発咳嗽の PCF に比べ有意に高値であり、誘発咳嗽の PCF はクエン酸濃度間で有意差はみられなかった。すべてのネブライザーにおいて、全例 10% 以下の濃度で初発咳嗽を生じた。今後症例数を増やし嚥下障害患者との比較検討を行うことにより摂食開始の新たな指標として利用可能と考えられた。

#### IV. 成人もやもや病の転帰についての検討

平成 3 年 5 月から平成 17 年 8 月までに診療した成人もやもや病患者 22 例 (入院 12 例、外来 10 例) を対象とし、発作病型、再発の有無、神経症状、治療法、入院症例についての Functional Independence Measure (FIM) を後方視的に検討した。

初回発作病型は、虚血型 11 例、出血型 11 例であった。22 例中 7 例が再発し、その再発までの期間は 1 ヶ月～12 年と様々であり、全て出血性病変であった。神経症状は、運動麻痺を全例に、失語症・高次脳機能障害を 11 例に認めた。治療法は、初回発作後に血行再建術が 12 例に施行されていたが、3 例が再発をしていた。入院症例の入退院時の FIM の検討からは、他の脳血管障害との有意な差は見られないことが推察された。

#### V. 脳卒中患者の脳血流と認知機能との関係

脳卒中の認知症状と脳血流との関連性については未解明である。そこで、失語を認めない片側大脳深部限局脳梗塞・脳出血 103 名 (右 60/左 43 名) の認知機能を Mini Mental State Examination (MMSE), Kohs IQ にて評価、脳血流を  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD

脳血流シンチ (SPECT) 3Dimensional Sterotactic ROI Template (DSRT) 解析により測定し、各認知検査結果と局所脳血流の関係を統計的に検討した。

左半球損傷では MMSE 24 点以上群と 23 点以下群との間で両側大脳皮質の広範囲に血流差を認めたが、右半球損傷では差を認めなかった。一方、脳損傷の左右側によらず Kohs IQ 70 以上群と 70 未満群との間で右大脳皮質の血流差を認めた。

MMSE は認知総体スクリーニング検査であるため、広範囲大脳皮質脳血流との関連が予想されたが、右半球損傷ではその関連性が劣位症状によりマスクされる可能性があると思われた。Kohs IQ は構成機能を反映するため右脳血流との関連は妥当であるが、過去に同様の報告はない。構成機能は血流に容易に影響される脆弱な機能である可能性が示唆された。

## VI. 脳外傷による介護負担感の抽出

2004 年 7 月に実施された、日本脳外傷友の会会員を対象とした「脳外傷後遺症実態調査」によると、アンケートを送付した 1707 件のうち回答が得られた 779 名中、脳外傷者は 635 名であった。当事者の平均年齢は  $35.3 \pm 13.5$  歳、男女比は 4:1、介護者の平均年齢は  $55.6 \pm 10.0$  歳、母親が 57.3% を占めた。Functional Independence Measure・Functional Assessment Measure (FIM/FAM) による自立度の評価の結果から、運動(下位項目の平均 6.09~6.63)・コミュニケーション (5.29~5.70) 能力が高い一方で、社会認知 (4.46~5.08) や就労 (4.43)、地域の移動 (5.32) 能力などに問題を抱えている障害像が浮き彫りとなった。仮想市場法 (contingent valuation method; CVM) の 1 つである支払い意志額 (willingness to pay; WTP) を用いて、家族の負担感の抽出を試みたところ、後遺症を治療・治癒可能な 1 年間のプログラムに対する WTP は、平均 8,694,502 円にも達した。

## VII. 経鼻経管栄養チューブが嚥下に与える影響－嚥下回数、食塊・逆流への影響－

経鼻経管栄養チューブ (以下 NG チューブ) が嚥下に与える影響について検討した。対象は健康成人 15 名。1) NG チューブなし、2) 8Fr NG チューブ留置、3) 14Fr NG チューブ留置、それぞれの状態でバリウム溶液 5 cc、ゼラチンゼリーと寒天ゼリーを 5 g ずつ摂取し、嚥下造影検査にて各状態の嚥下動態を比較検討した。また NG チューブ留置による自覚症状を Numerical rating scale にて評価した。

NG チューブ留置によって全ての被検者が違和感および嚥下困難を訴えた。NG チューブの口径が大きくなるにつれゼリー摂取時の嚥下回数が増加した。NG チューブ周囲に食塊が残留する例や通過した食塊がチューブに沿って逆流する例も認めた。NG チューブの留置は嚥下に悪影響を及ぼし、口径の大きいものほどその影響が強いことが証明された。本研究は嚥下機能に問題のないものを対象に行ったが、嚥下障害患者においては NG チューブの留置により誤嚥の危険性が高くなるのが容易に推察され、経口摂取は NG チューブを抜去して行うことが望ましい。

### 「点検・評価」

I. 健康者だけでなく、脳卒中片麻痺患者や変形性膝関節症患者などのバランス機能を評価して、歩行能力や ADL との関係について検討していく予定である。

II. 症例を増やし検討を加えていく。

III. 加齢による影響、嚥下障害患者と健康者の比較を行う必要がある。嚥下障害患者の嚥下造影検査などの所見と検討し、ベッドサイドでの摂食訓練の指標や誤嚥性肺炎予防の基盤を作っていく。

IV. 出血発症の成人もやもや病に対する手術適応・手技については一定の見解が得られておらず、2001 年より共同研究 (Japan Adult Moyamoya Trial) が進行中であり、引き続きリハビリテーションの視点から経過観察を行う方針である。

V. 対象疾患のバイアスを減ずるため、脳梗塞・脳出血の別や病巣部位・サイズ毎に再検討していく必要がある。

VI. 同様の調査を、米国ハワイ、スウェーデンで実施し、比較文化研究を行う。

VII. 本研究では NG チューブの嚥下に与える影響について検討したが、今回対象が健康成人であるため、今後は実際の嚥下障害患者への影響についても検討していきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Abo M, Hashimoto K, Okamoto T, Suzuki M, Kikuchi Y<sup>1)</sup>, Watanabe S<sup>1)</sup>, Yonemoto K, Miyano S, Senoo<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Tokyo Metropolitan University of Health Science). Correlation between cognitive deficits and tensor magnetic resonance parameters in patients with chronic diffuse axonal injury. Journal of Applied Research 2006; 6(1): 36-42.

- 2) Seta H, Hashimoto K, Inada H, Sugimoto A, Abo M. Laterality of swallowing in healthy subjects by AP projection using videofluoroscopy. *Dysphagia* 2006; 21(3) : 191-7.
- 3) Hashimoto K, Tategami S, Okamoto T, Seta H, Abo M, Ohashi M. Examination by near-infrared spectroscopy for evaluation of piano performance as a frontal lobe activation task. *Eur Neurol* 2006; 55(1) : 16-21.
- 4) 上久保毅, 本田哲三(東京都リハ病院), 宮野佐年. 原発性脳腫瘍入院患者の機能的帰結について. *リハ医* 2005; 42(10) : 721-5.
- 5) 上久保毅, 本田哲三(東京都リハ病院), 宮野佐年. 高次脳機能障害を主症状とした急性散在性脳脊髄炎の1例. *J Clin Rehabil* 2005; 14(11) : 1061-5.
- 6) 巷野昌子, 鈴木 禎, 武原 格, 辰濃 尚, 西 将則, 小林健太郎, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 在宅での褥瘡再発予防に体圧測定が有用であった1症例-褥瘡予防に関するリハビリテーション外来の役割. *J Clin Rehabil* 2006; 15(1) : 84-7.
- 7) 樋口謙次, 橋本圭司, 中山恭秀, 佐藤信一, 瀬田 拓, 安保雅博. 急性期脳卒中患者の基本動作能力による歩行予後予測. *総合リハ* 2006; 34(2) : 185-8.
- 8) 小山照幸, 宮野佐年. 施設基準改正後の心臓リハビリテーションの変化-心疾患リハビリテーション届出医療機関について-. *心臓リハ* 2006; 11(1) : 31-5.
- 9) 小山照幸, 武田 聡, 笠井督雄, 太田 眞, 吉田和彦, 小川武希. 病院職員に対する心肺蘇生教育の重要性. *蘇生* 2006; 25(1) : 33-7.

## II. 総 説

- 1) 大橋正洋. 脳外傷の特性と就労支援. *J Clin Rehabil* 2005; 14(4) : 314-9.
- 2) 船越政範, 稲村哲男(とちぎリハセンター). リフトの導入. *J Clin Rehabil* 2005; 14(5) : 476-9.
- 3) 武原 格, 安保雅博. 上肢リハビリテーション. *J Clin Rehabil* 2005; 14(6) : 516-21.
- 4) 青木重陽, 岡本隆嗣, 生方克之<sup>1)</sup>, 藤森弘子<sup>2)</sup>(<sup>1)</sup>神奈川県リハ病院), 大橋正洋. 交通事故による高次脳機能障害のリハビリテーション. *総合リハ* 2005; 33(7) : 655-60.
- 5) 猪飼哲夫. 大腿骨頸部骨折の術後疼痛. *J Clin Rehabil* 2005; 14(9) : 830-4.
- 6) 岡本隆嗣, 橋本圭司, 青木重陽, 小林美佐子<sup>1)</sup>, 臼井浩<sup>2)</sup>(<sup>1)</sup>神奈川県リハ病院), 大橋正洋. 外傷性脳損傷. *総合リハ* 2005; 33(11) : 1009-14.
- 7) 小山照幸. QOLをみすえた周術期リハビリテーション. *リハ医* 2005; 42(12) : 839-43.
- 8) 武原 格, 宮野佐年. リハビリテーションにおける

事故予防. 日常診療に生かす老年病ガイドブック(7): 高齢者への包括的アプローチとリハビリテーション 2006; 173-7.

- 9) 猪飼哲夫. リウマチ性疾患の物理療法. *臨スポーツ医* 2006; 23(3) 263-8.

## III. 学会発表

- 1) Miyano S, Ikai T, Abo M, Eun SS. Walking distance influences transfer activities in Japanese stroke patients. 3rd World Congress of the ISPRM. San Paulo, Apr. [Abstracts 2005; 12: S76]
- 2) Abo M, Senoo A<sup>1)</sup>, Watanabe S<sup>2)</sup>, Yonemoto K<sup>3)</sup> (<sup>1)</sup>Tokyo Metropolitan University of Health Science), Miyano S. This therapy effective for post-stroke aphasics? 3rd World Congress of the ISPRM. San Paulo, Apr. [Abstracts 2005; 12: S132]
- 3) Abo M, Miyano S. Reliable animal model of brain injury. 3rd World Congress of the ISPRM. San Paulo, Apr. [Abstracts 2005; 12: S132]
- 4) Aoki S, Okamoto T, Ohashi M, Beppu M (Kanagawa Rehabilitation Hospital), Miyano S. The effect of foot-insole by displaying the joint moment calculated from floor-reaction-force in a horizontal plane. 3rd World Congress of the ISPRM. San Paulo, Apr. [Abstracts 2005; 12: S261]
- 5) 宇田川珠緒, 中澤征人, 西 将則, 辰濃 尚, 高田耕太郎, 武原 格, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 当院における胃瘻造設患者の実態調査. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl) : S157]
- 6) 鈴木 禎, 巷野昌子, 宮野佐年. 当院における褥瘡発生状況(褥瘡対策チームの活動成果の検討). 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl) : S171]
- 7) 中澤征人, 西 将則, 武原 格, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 多発性骨髄腫患者のリハビリテーションに関する検討. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl) : S187]
- 8) 植松海雲, 上久保毅, 後藤森里, 宮野佐年. リハビリテーション専門病院入院脳卒中患者の機能予後予測におけるニューラルネット応用の試み. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl) : S211]
- 9) 片桐伯真, 町田晴子(聖隷浜松病院). 静岡県における高次脳機能障害相談窓口業務の試み(第3報)複数回相談事例からみた相談事業の役割の検討. 第42回日本



- リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S219]
- 10) 佐々木信幸, 菅原英和, 高岸敏晃, 宇田川珠緒, 宮野佐年. 脳卒中患者の認知機能と脳血流低下について (SPECT 3 DSRT を用いて). 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S233]
- 11) 鄭 健錫, 稲田晴生, 音 琴勝<sup>1)</sup>, 小林雅子<sup>2)</sup>(中伊豆リハセンター), 小林健太郎, 宮野佐年. 自動車教習所での実車運転による障害者運転評価. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S238]
- 12) 菅原英和, 佐々木信幸, 高岸敏晃, 辰濃 尚, 宮野佐年. 医療スタッフのパソコン習熟度と電子カルテの使用状況の関係. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S252]
- 13) 後藤杏里, 植松海雲, 上久保毅, 宮野佐年. 当院における多発性硬化症入院患者の帰結. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S219]
- 14) 高岸敏晃, 菅原英和, 佐々木信幸, 辰濃 尚, 宮野佐年. リハビリテーション業務における電子カルテ導入の影響. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S308]
- 15) 西 将則, 中澤征人, 武原 格, 天本 宏(天本病院), 猪飼哲夫, 宮野佐年. 経鼻経管栄養チューブが嚥下に与える影響について. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S362]
- 16) 高田耕太郎, 安保雅博, 米本恭三<sup>1)</sup>, 渡邊 修<sup>1)</sup>, 菊池吉晃<sup>2)</sup>(東京都立保健科学大学), 佐々木信幸, 宮野佐年. Repetition in a low voice と Repetition without voice における脳賦活部位の比較検討. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S376]
- 17) 小林健太郎, 横山美加(中伊豆リハセンター), 鄭健錫, 稲田晴生, 宮野佐年. 脳卒中に伴う嚥下障害の予後予測因子について(第一報): 食形態の改善に影響を及ぼす要因に関する基礎的検討. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S379]
- 18) 辰濃 尚, 高岸敏晃, 菅原英和, 宮野佐年. 当院の転倒状況とその対策. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42(Suppl): S422]
- 19) 中澤征人, 西 将則, 宇田川珠緒, 辰濃 尚, 高田耕太郎, 武原 格, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 薬剤性パーキンソン症候群を生じた多重障害患者のリハビリテ-

ション経験. 第30回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 2月. [リハ医 2005; 42(5): 339]

#### IV. 著 書

- 1) 宮野佐年. 高齢者のリハビリテーション. 大内尉義編. Standard textbook: 標準理学療法学・作業療法学: 専門基礎分野: 老年学. 第2版. 東京: 医学書院, 2005. p. 261-8.
- 2) 猪飼哲夫. 廃用症候群の新たな知見. 里字明元, 才藤栄一, 出江紳一編. 先端医療シリーズ 36: リハビリテーション医学: リハビリテーション医学の新しい流れ. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2005. p. 135-8.
- 3) 渡邊 修. 治療ガイドラインの動向. 里字明元, 才藤栄一, 出江紳一編. 先端医療シリーズ 36: リハビリテーション医学: リハビリテーション医学の新しい流れ. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2005. p. 186-91.
- 4) 安保雅博, 道閑京子. 失語症の治療(全体構造法). 里字明元, 才藤栄一, 出江紳一編. 先端医療シリーズ 36: リハビリテーション医学: リハビリテーション医学の新しい流れ. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2005. p. 348-52.

#### V. その他

- 1) 猪飼哲夫, 瀬田 拓. 学会印象記: 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 総合リハ 2005; 33(9): 887-9.
- 2) 猪飼哲夫, 大竹義人, 鈴木直樹, 高田耕太郎, 宮野佐年. 転倒対策の構築に向けて—高齢者における下り傾斜面の障害物越え歩行の四次元解析. 大和証券ヘルス財団研業 2006; 29: 32-7.

## 救急医学講座

主任教授：小川 武希 脳代謝・頭部外傷  
助教授：小山 勉 外傷  
講師：片山 晃 神経内科

### 研究概要

#### I. 救急医学講座の概略

本学では平成12年度より、新しい救急体制が発足した。救急部は、これまでの中央診療部門から病院長直属の診療部として独立し、診療部門に位置付けされた。平成17年5月に、本学初の救急医学講座が発足した。構成医局員として、小川武希(教授)、小山 勉(助教授)、片山 晃(講師)、平沼浩一(助手)、大橋一善(助手)、松本孝嗣(助手)、の編成となった。

本院は初期治療室7床と14床のオーバーナイトベッドを有し、初期救急から神経、循環器を中心とする3次救急の一部を担っている。柏病院は15床の病室を持ち初期救急から地域の3次救急までを担っている。

#### II. 教育

学生教育：

① 講義；救急医学講座では6学年講義「ユニット：救急医学」全体を担い、創傷学、外科学入門、神経、中毒のユニットの一部を担っている。

② 臨床実習；5年生の救急医学臨床実習期間は1週間である。前半を柏病院、後半を本院で実施している。日勤、夜勤をマンツーマン方式の教育を行っている。

初期研修医教育：

本学の初期研修医は、スーパーローテート方式を採用していたため、昨年度からの厚生労働省の指導による新初期臨床研修制度の施行後も本質的に指導方式は変わらない。救急部研修は全診療科の全面的なバックアップの元に専属医と研修医のOJT(On-the-Job Training)と屋根瓦方式によるマンツーマン方式で行われている。

教職員教育：

心肺蘇生教育の一環として、CPR教育委員会を設立し、教職員を対照に定期的に慈恵 ACLS コース、慈恵 BLS コースを主導開催している。

#### III. 研究

臨床例に基づく研究発表が中心。

全国規模の頭部外傷データベース検討委員会(日本神経外傷学会)の主管幹事を担当している。また、全国の治療標準となる「重症頭部外傷治療・管理のガイドライン」(日本神経外傷学会)の改訂作業を、文献検索を中心に行っている。現在、急性冠症候群、頭部外傷の初期病態に関する疫学的調査を行っている。

厚労科研費研究事業である「脳血管障害の診断解析治療統合システムの開発」分担研究者を担当。班会議への出席、学内外での発表に参加している。

自動車技術会会員として、より安全な自動車技術開発について交通事故症例を元に検討する、インパクトバイオメカニクス専門委員会に出席している。

救急医療のあり方に関する学際的な研究。本院は首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行っている。

医療連携における救急医療のあり方に関する検討。救急部門は24時間継続的に稼動する病院機能の実働部分を担うと考え各医療機関との連携を図っている。都心部の大規模病院と合同で「救急診療を考える会」を設立している。また「救急」は医師における生涯教育の臨床現場としても有用であると考え医師会を中心に啓発活動を行っている。院内における救急体制(スタットコール体制)の整備を随時行っている。

#### IV. 診療

全診療科の全面的な協力の元に初期救急から3次救急までを担う。柏病院では地域の3次救急医療施設の役割を担い、本院は特定機能病院としての高度なプライマリケアを主体とし、特に消化器、呼吸器、循環器、神経系、感染症の救急医療を中心に展開を試みている。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Yanai H, Ohashi K, Otani K, Koyama T. Colonic diverticular haemorrhage is associated with atherosclerosis. QJM 2005; 98(12): 915.
- 2) Yanai H, Yoshida H, Ohashi K, Otani K, Sekine T, Tada N, Koyama T. A teenager with abdominal pain and soft tissue emphysema. CMAJ 2006; 174(5): 627.
- 3) 小川武希, 徳富孝志(久留米大). 頭部外傷ガイドラインの検証. 脳神外ジャーナル 2005; 14(4): 243.

- 4) 小野純一(千葉県循環器病センター), 小川武希, 坂本哲也(帝京大), 川又達朗(日大), 徳富孝志<sup>1)</sup>, 片山容一(日大), 重森 稔<sup>1)</sup>(久留米大), 山浦 晶(千葉県立衛生短大), 中村紀夫. 頭部外傷データベースにおける重症頭部外傷の検討ー臨床的特徴, 画像所見および転帰の年齢別分析ー. Neurosurg Emerg 2005; 10: 160-7.
- 5) 高橋浩一, 小川武希. 小児脳外傷の疫学ー頭部外傷データベース検討委員会小児症例における検討. J Clin Rehabil 2005; 14(10): 889-95.
- 6) 高坂直樹, 高橋浩一, 平沼浩一, 小川武希. 頸部痛・左不全麻痺を主訴とした特発性背髄硬膜外血腫の1例. 慈恵医大誌 2005; 120(6): 267-70.
- 7) 小山 勉, 大橋一善, 内山眞幸. CT, MRI で異常所見がなく SPECT にて血流低下を認めた1例. 日神救急会誌 2005; 18(1): 65-8.
- 8) 小山 勉. 第1回地域医療連携懇談会 救急部. 慈恵医大柏病医報 2005; 13(1): 54-5.
- 9) 小山 勉. 第2回地域医療連携懇談会 先進医療への取り組みーYag Laser による経皮的椎間板減圧術. 慈恵医大柏病医報 2005; 13(1): 67-8.
- 10) 大谷 圭, 酒井伸英, 柳内秀勝, 大橋一善, 小山 勉. 当部で経験した急性上腸間膜動脈(SMA)血栓症の3例. 日救急医学会関東誌 2005; 26: 124-5.
- 11) 村上成之, 西本哲也, 藤田裕介, 富永 茂, 小山 勉, 阿部俊昭. 救急救命への寄与を目的としたドライブレコーダの開発. 日交通科協会誌 2005; 5(2): 33-9.
- 12) 筒井健介, 三村秀毅, 大谷 圭, 大橋一善, 小山 勉. 腰痛, 背部痛で発症し急激な意識障害を呈した症例ー第17回柏病院CPC(担当科: 救急部)ー. 慈恵医大柏病医報 2005; 12(1): 30-5.
- 13) 小川武希. 頭部外傷データベース. Annu Rev 神経 2006; 178-87.
- 14) 小山照幸, 武田 聡, 笠井督雄, 太田 眞, 吉田和彦, 小川武希. 病院職員に対する心肺蘇生教育の重要性. 蘇生 2006; 25(1)33-7.
- III. 学会発表
- 1) 須藤 順, 小山 勉. 新潟県中越地震災害救急消防援助隊を経験して. 第8回千葉県救急医療研究会. 千葉, 4月.
- 2) 星野真人, 大谷 圭, 酒井伸英, 野秋朗太, 三村秀毅, 柳内秀勝, 鈴木俊雅, 大橋一善, 小山 勉. 興味ある薬剤性激症肝炎の1例. 第8回千葉県救急医療研究会. 千葉, 4月.
- 3) 小野純一(千葉県循環器病センター), 小川武希, 坂本哲也(帝京大), 川又達朗<sup>1)</sup>, 徳富孝志(久留米大), 片山容一<sup>1)</sup>(日大), 重森 稔(久留米大), 中村紀夫. 頭部外傷データベースにおける重症頭部外傷の検討ー交通事故の受傷原因別の病態と転帰. 第41回日本交通科学協議会. 京都, 6月.
- 4) 小川武希. 第2次頭部外傷データベース最終報告. 第41回日本交通科学協議会. 京都, 6月.
- 5) 伊津羅雅彦<sup>1)</sup>, 小川武希, 千川芳弘<sup>1)</sup>, 渡邊寛之<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>聖マリアンナ医大). くも膜下出血併発が疑われた両側性慢性硬膜下血腫の1例. 第19回日本神経救急学会. 東京, 6月.
- 6) 三村秀毅, 柳内秀勝, 大橋一善, 大谷 圭, 小山 勉. 当院救急で受診しためまい患者の検討. 第19回日本神経救急学会. 東京, 6月.
- 7) 関根 威, 酒井伸英, 星野真人, 野秋朗太, 志田敏男, 柳内秀勝, 大橋一善, 大谷 圭, 小山 勉. 従隔気種・皮下気種・後腹膜気種・胸腰椎硬膜外気種を来した神経因性食思不振症の15歳女性例. 第32回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 8) 小川武希. (座長)セッション2. 東京エラスターゼフォーラム 2005. 東京, 9月.
- 9) 藤崎宗春, 志田敏男, 小山 勉. 巍齒から発症したと推定される激症型A型連鎖球菌感染症の1例. 第19回千葉県重症患者管理研究会. 千葉, 9月.
- 10) 小川武希. (ランチョンセミナー) 頭部外傷. 第64回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10月.
- 11) 石橋敏寛, 村山雄一, 佐口隆之, 荏原正幸, 入江是明, 高尾洋之, 尾上尚志, 池内 聡, 小川武希, 阿部俊昭. 未破裂脳動脈瘤に対する治療戦略. 第64回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10月.
- 12) 荏原正幸, 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 入江是明, 高尾洋之, 小川武希, 池内 聡, 尾上尚志, 阿部俊昭. 脳動脈瘤治療のDPC-塞栓術と開頭術との比較ー. 第64回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10月.
- 13) 松本孝嗣, 小川武希, 武田 聡, 鹿瀬陽一, 笠井督雄, 泉山安子, 小原裕樹. 慈恵 ACLS コースの報告(第2弾). 第122回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) 小川武希. ボクシングへの医療体制のあり方ー最近の手術例からー. 第10回日本頭部顔面外傷研究会. 東京, 11月.
- 15) Tokutomi T<sup>1)</sup>, Ogawa T, Sigemori M<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Kurume Univ). The processes responsible for age-associated increase in worse outcome: a report from the Japan Neurotrauma Data Bank. The 23rd Annual National Neurotrauma Symposium. Wasinton, DC, Nov.
- 16) 小川武希. わが国における重症頭部外傷の実態ー頭部外傷データベース報告からー. 日本賠償科学会第47回研究会. 東京, 12月.
- 17) 大谷 圭, 奥津裕也, 大本周作, 安江英晴, 三宅 亮, 篠田知太郎, 柳内秀勝, 大橋一善, 小山 勉. 急性薬物中毒患者における1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液大量

投与時の輸液効果の検討。第 33 回成医会柏支部例会。柏，12 月。

- 18) 小野純一(千葉県循環器病センター)，小川武希，坂本哲也(帝京大)，川又達朗<sup>1)</sup>，徳富孝志(久留米大)，片山容一<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日大)，重森 稔(久留米大)，山浦 晶(千葉県立衛生短大)，中村紀夫。重傷頭部外傷に対する急性期治療の現状：頭部外傷データベースの分析から。第 11 回日本脳神経外科救急学会。大阪，1 月。
- 19) 小川武希。頭部外傷データベースの現状。第 11 回日本脳神経外科救急学会。大阪，1 月。
- 20) 狭間しのぶ，宮城久仁子，富士田恭子，大橋一善，小山 勉。被災直後を想定した意識調査。第 56 回日本救急医学会関東地方会。つくば，2 月。
- 21) 奥津裕也，柳内秀勝，大橋一善，大谷 圭，小山 勉。大腸憩室出血の原因に関する検討。第 56 回日本救急医学会関東地方会。つくば，2 月。
- 22) 沢内 聡，村上成之，小川武希，阿部俊昭。びまん性脳損傷としての急性硬膜下血腫：頭部外傷データベース 1002 例の検討。第 29 回日本神経外傷学会。東京，3 月。
- 23) 小野純一(千葉県循環器病センター)，小川武希，坂本哲也(帝京大)，川又達朗<sup>1)</sup>，徳富孝志(久留米大)，片山容一<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日大)，重森 稔(久留米大)，山浦 晶(千葉県立衛生短大)，中村紀夫。交通事故で受傷した頭部外傷における飲酒の影響：頭部外傷データベースの検討から。第 29 回日本神経外傷学会。東京，3 月。
- 24) 大塚敏宏，加藤直樹，梶原一輝，田中俊英，沢内 聡，沼本ロバート知彦，大橋一善，小山 勉，村上成之。高齢者自転車事故の危険性について—二輪車事故の実態調査から—。第 29 回日本神経外傷学会。東京，3 月。
- 25) 小川武希。(座長)頭部外傷データベース。第 29 回日本神経外傷学会。東京，3 月。

療の統合化を探る！』。東京，3 月。

- 2) 小川武希。頭部外傷。第 22 回脳神経外科専門医教育研修会。東京，6 月。

#### IV. 著 書

- 1) 小川武希。第 1 章外科看護の基礎：E 外傷。長尾房大編。系統看護学講座：別巻 1：臨床外科看護総論。第 4 版。東京：医学書院，2006。p. 38-42。
- 2) 小川武希。第 4 章救急看護の基礎：A 救急処置法の実際。長尾房大編。系統看護学講座：別巻 1：臨床外科看護総論。東京：医学書院，2006。p. 196-217。
- 3) 小山 勉，原田潤太。Open MR を用いた腰椎椎間板ヘルニアに対する Yag-lazer による経皮的椎間板減圧術 (CT 透視下法を用いた場合を含む)。からだの科学 増刊：高度先進医療。東京：日本評論社，2005。p. 118-23。

#### V. その他

- 1) 小川武希。救急医療における急性脳卒中の治療の現状と展望。公開シンポジウム「脳血管障害の診断解析治

## 内 視 鏡 科

教 授：田尻 久雄	消化器内視鏡診断・治療，胆 膵内視鏡診断と治療
助教授：貝瀬 満	消化器内視鏡診断・治療， <i>H. pylori</i> ・消化管発癌の基 礎的臨床的研究
講 師：角谷 宏	胆道内視鏡，門脈圧亢進症 の画像診断
講 師：加藤 智弘	消化器内視鏡診断・治療， Peyer's patch，特に M 細 胞を中心とした消化管免疫 機構
講 師：鈴木 武志	消化器内視鏡，消化器癌・ 大腸腫瘍の診断及び治療， 赤外線内視鏡
講 師：松田 浩二	消化器内視鏡診断・治療，特 に超音波内視鏡・内視鏡 データベース・教育システ ム・洗浄消毒

### 研 究 概 要

#### I. 上部消化管および咽頭悪性疾患に関する研究

##### 1. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究

食道癌，胃癌を早期に発見し正確な診断をすることは，適切な治療を選択し，実行する上で重要である。従来の内視鏡診断に加え，以下の新たな取り組みを行っている。

1) 狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システムを併用した拡大内視鏡観察：80 倍の拡大観察に特殊な光源システムを併用したもので，粘膜表層の微細模様や毛細血管を観察できる。生検によらない胃癌の組織型・深達度診断や病巣の進展範囲の診断，Barrett 食道における癌の発生源地としての特殊円柱上皮の同定に関して検討し，それらの成果はすでに国内外の学会，論文にて報告している。

2) 超音波内視鏡下穿刺，吸引法：食道，胃の粘膜下腫瘍，縦隔や腹部の腫大リンパ節など内視鏡では直視下に観察が不可能な病変に対し，超音波画像で病変を確認しながら針を穿刺して細胞を直接採取し，病変の組織診断をする超音波内視鏡下穿刺，吸引法を行い，安全性ならびに有用性を評価している。

3) 自家蛍光内視鏡 Auto fluorescence Imaging (AFI)：消化管粘膜から発生する自家蛍光を画像化する AFI は，消化管腫瘍の早期発見に応用できる可

能性が示されている。AFI と通常光，NBI の 3 つの診断法の特徴を明らかにするため，前向きに臨床試験を行い検討を進めている。

##### 2. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡治療に関する研究

近年，内視鏡診断技術や治療用処置具の向上により，内視鏡治療可能な早期胃癌，食道癌の症例が増加している。内視鏡治療の発展に寄与すべく以下の研究を行っている。

1) 内視鏡的粘膜切除術 (EMR) の適応拡大：早期胃癌については EMR の絶対適応に加え，潰瘍非合併の低分化型腺癌，20 mm 以上の粘膜内の高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例の適応拡大について，病理学的背景をもとに検討を行っている。食道癌では，リンパ節転移の解析から，上皮内癌 (m1)，粘膜固有層癌 (m2) までが EMR の適応であるが，粘膜筋板癌 (m3) および sm1 に対する適応について検討している。

2) 新しい機器を用いた治療：multi-bending scope (M-scope) は従来の内視鏡に可変構造が追加されたもので，胃体部小弯および大弯，噴門部など，従来の内視鏡では治療困難であった部位に有効であることを報告した。さらに，拡大観察機能をもつ M-scope を用いることにより，安全で確実な内視鏡治療を行う検討を前向きに行っている。また，最近では挙上および左右可動鉗子が M-scope に追加装着された特殊なスコープ (R-scope) を開発し，先進的内視鏡治療を目指し，臨床研究を推進している。

##### 3. 胃癌と *Helicobacter pylori* の関与に関する研究

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) と胃癌の密接な関連は，疫学的・実験的・臨床的にも明らかとなっており，日常的に胃癌臨床に携わる当科においては，必要不可欠な研究テーマである。そこで我々は，東芝病院研究部との共同研究により，胃発癌と *H. pylori* の関連を明らかにすべく実験を行っており，特に *H. pylori* と遺伝子メチル化について取り組んでいる。これまでに *H. pylori* 除菌治療により遺伝子メチル化が改善すること，遺伝子メチル化が胃癌のリスクと相関することを明らかにしており，国内外の学会にて発表を行っている。また，iNOS 遺伝子多型が *H. pylori* 感染による胃発癌に関与する可能性を検討し，報告した。

##### 4. 中・下咽頭悪性疾患に対する研究

ヨード色素内視鏡により，食道癌の約半数は早期に発見されるようになり，その予後は著しく改善した。食道癌の治療成績の向上に伴い，高頻度に同時・異時性に重複する中・下咽頭癌が食道癌患者の予後

や生活の質 (Quality of life: QOL) の低下に大きく関わってくるようになった。中・下咽頭癌においても食道癌や胃癌と同様に早期診断・早期治療が何よりも重要なのであるが、食道癌と異なり、ヨード染色の実施が著しく制約されるため、早期の発見が極めて困難とされてきた。しかし、NBI システムと拡大内視鏡との併用により、ヨードを用いることなく、早期の中・下咽頭癌の拾い上げが可能になった。現在、当科では中・下咽頭表在癌に対する NBI システム併用拡大内視鏡の有用性について、Randomized controlled study (部外施設との多施設検討) を開始し、詳細な検討を行っている。

## II. 食道静脈瘤の診断と治療

主としてカラードプラー超音波内視鏡 (CD-EUS) を用いて門脈血行動態を分析している。食道静脈瘤では、内視鏡治療後の再発に関与する因子が明らかになり、早期再発例の予測が可能である。また、胃静脈瘤において胃腎短絡路の存在を高い精度で診断でき、IVR 適応症例の決定とその効果を予測する上で有用である。

## III. 大腸内視鏡に関する研究

### 1. 内視鏡診断学に関する研究

大腸腫瘍性病変の質的診断は治療方針決定に必要不可欠である。またその病変を詳細に観察することで、病変に合った最適な治療方針を決定することが可能となる。AFI および NBI システムを搭載した特殊光観察を駆使して、その診断制度の向上に取り組んでいる。

AFI システムはその特殊光で観察することで、腫瘍性病変か否かが瞬時に把握できるもので、全国他施設と共同で、その詳細について、解析中である。また NBI システムを用いることで、病変部表層部の血管模様を強調し、その詳細を観察することで、診断精度の向上が期待され、将来の正診率の向上に寄与するものと期待される。

一方、共焦点レーザーシステムを組み込んだ、いわゆる共焦点内視鏡では、1,000 倍の高拡大率・ $1\mu\text{m}$  の高解像度を有しており、細胞レベルでのデジタル画像がリアルタイムで描出可能である。すなわち、共焦点内視鏡では病変の全景から細胞レベルまで一貫して観察でき、かつその質的診断もできる可能性があり、現在、病理組織学的所見と対比して解析を進めている。

### 2. 手技・治療に関する研究

最近の流れは縮小手術に主眼がおかれ、可能な限

り内視鏡治療が第一選択とされる。また腫瘍浸潤度に応じて、腹腔鏡下補助腸切除術が選択されることになる。このことから、腫瘍径の大きいものでも、内視鏡観察下で一括切除が望まれる。当科ではより安全に、確実な治療法を目指し、症例に応じて粘膜切開術を含めた一括切除による治療法にも取り組んでいる。

また内視鏡治療の際に腫瘍遺残が疑われる症例に対してアルゴンプラズマ凝固法 (APC) を追加し、残存腫瘍の焼灼や処置中の止血に対しての有用性について検討している。

## IV. 胆膵内視鏡に関する研究

### 1. 診断に関する研究

MRCP や MDCT の登場により診断的 ERCP の占める割合は以前より減少しているが、EUS を含むほかの modality を併用して総合的に診断を行っている。画像のみでは診断に苦慮する膵腫瘍や膵周囲の腫瘍性病変に対してはコンベックス型超音波内視鏡 (CLA-EUS) を用いた穿刺吸引細胞診を積極的に行い、特に、膵・胆道系悪性腫瘍の staging に関して EUS、EUS-FNA と ERCP 等の他の検査法との比較検討を行っている。

乳頭部腫瘍の診断では NBI システムを併用した拡大観察による表面微細構造の特徴像から良悪性を鑑別し、CLA-EUS にて深達度診断を行っている。この診断結果に基づき内視鏡的乳頭切除術の適応を決定し良好な成績を得ている。

### 2. 治療に関する研究

総胆管結石に対する最適な内視鏡治療法を検討するため、randomized study による内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) と内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) との比較検討を行ってきた。その結果にもとづき、適応を決定して治療を行っている。現在、症状や結石の再発を含めた長期成績を検討している。

閉塞性黄疸に対する内視鏡的減黄法として外瘻術 (内視鏡的経鼻胆道ドレナージ: ENBD) と内瘻術 (内視鏡的胆道ドレナージ: EBD) が広く行われているが、両者の使い分けに関して明確な基準はない。両者の特徴を明らかにするために、randomized study による比較検討を行っている。また、肝門部胆管癌の減黄方法に対しては辺側、両側ドレナージの優位性について比較研究を行っている。

## V. 緩和医療に関する研究

近年、社会的に緩和医療への関心が高まり、緩和医療に貢献する手技も多く開発されている。特に消

化管における緩和的治療は内視鏡を使用したものが主役となっている。当科では、従来から経口摂取不能の患者に対して PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) を施行してきた。さらに胃手術既往のある患者に対して PEE (Percutaneous Endoscopic Enterostomy) を 1994 年より積極的に施行し、その臨床的有用性について報告を続けている。また新しい感染防止造設キットの開発にも取り組んでおり、合併症の軽減などの成果を上げた。

消化管癌、胆管癌に対して、バルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また手術不能肺癌患者の疼痛に対して経胃的腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者の QOL 改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

#### 「点検・評価」

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、青戸病院の 4 病院の内視鏡部のほかに晴海トリトンクリニック、健康医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容のより充実と効率化を図っている。本院では診療内容の改善と安全管理の観点から部門別に責任者をおいて日常的問題に対して迅速な対応を行っている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として定着してきた内視鏡教育システムを継続している。すなわち、各々の内視鏡領域における研修取得目標を立て、ステップごとの研修内容と各段階での指導医による評価を実践している。コンピュータによって virtual endoscopy を可能とした computer based simulator を有効に活用している。

臨床研究面では、内視鏡科の専門領域学会である日本消化器内視鏡学会における演題とくにシンポジウムなど主題への採択数は名実ともにわが国のトップに位置し、また米国消化器病学会採択演題数もわが国のトップレベルに達した。研究の成果を問うためには、学会で発表する形式と論文発表を行う二通りの方法がある。われわれが学会発表している独創的な研究成果の質・量から考えてみても impact factor の高い英文誌に投稿することが課題と強調しており、英文原著に採用される論文数が増加傾向にある。

附属 4 病院および関連クリニックでの内視鏡検査件数は、年間 35,000~40,000 件に及び、その検査数は国内外でも有数である。これらを臨床研究に応用

していくためにはデータベース化の構築が必要である。本院を中心にデータベースを作成しているが、全体の統一したデータベース化を実現させていきたいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Heike Y<sup>1)</sup>, Hosokawa M<sup>1)</sup>, Osumi S<sup>1)</sup>, Fujii D<sup>1)</sup>, Aogi K<sup>1)</sup>, Takigawa N<sup>1)</sup>, Ida M<sup>1)</sup>, Tajiri H, Eguchi K<sup>1)</sup>, Shiwa M<sup>1)</sup>, Wakatabe R<sup>1)</sup>, Arikuni H<sup>1)</sup>, Takaue Y<sup>1)</sup>, Takashima S<sup>1)</sup> (National Shikoku Cancer Center). Identification of serum proteins related to adverse effects induced by docetaxel infusion from protein expression profiles of serum using SELDI ProteinChip system. *Anticancer Res* 2005; 25 (2B): 1197-203.
- 2) Park PO<sup>1)</sup>, Bergstrom M<sup>1)</sup>, Ikeda K, Fritscher-Ravens A<sup>1)</sup>, Swain P<sup>1)</sup> (Sahlgrenska University Hospital). Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecystectomy and cholecystogastric anastomosis (videos). *Gastrointest Endosc* 2005; 61(4): 601-6.
- 3) Ikeda K, Fritscher-Ravens A<sup>1)</sup>, Mosse CA<sup>1)</sup>, Mills T<sup>1)</sup>, Tajiri H, Swain CP<sup>1)</sup> (University College London). Endoscopic full-thickness resection with sutured closure in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(1): 122-9.
- 4) Seewald S<sup>1)</sup>, Groth S<sup>1)</sup>, Omar S<sup>1)</sup>, Imazu H, Seitz U<sup>1)</sup>, De Weerth A<sup>1)</sup>, Soetikno R<sup>1)</sup>, Zhong Y<sup>1)</sup>, Sriram PV<sup>1)</sup>, Ponnudurai R<sup>1)</sup>, Sikka S<sup>1)</sup>, Thonke F<sup>1)</sup>, Soehendra N<sup>1)</sup> (University Hospital Hamburg-Eppendorf). Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 92-100.
- 5) Kakutani H, Hino S, Ikeda K, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Kawamura M, Tajiri H. Prediction of recurrence of esophageal varices—special reference to a role for endoscopic ultrasonography. *Hepatol Res* 2005; 33: 259-66.
- 6) Meeson S<sup>1)</sup>, Reeves JW<sup>1)</sup>, Birch MJ<sup>1)</sup>, Swain CP<sup>1)</sup>, Ikeda K, Feakins RM<sup>1)</sup> (The Royal London Hospital). Preliminary findings from tests of a microwave applicator designed to treat Barrett's oesophagus. *Phys Med Biol* 2005; 50(19): 4553-66.
- 7) Kojima K<sup>1)</sup>, Imazu H, Matsumura M<sup>1)</sup>, Honda Y<sup>1)</sup>, Umemoto N<sup>1)</sup>, Moriyasu H<sup>1)</sup>, Orihashi T<sup>1)</sup>, Uejima M<sup>1)</sup>, Morioka C<sup>1)</sup>, Komeda Y<sup>1)</sup>, Uemura M<sup>1)</sup>, Yoshiji H<sup>1)</sup>, Fukui H<sup>1)</sup> (Nara Medical University

- Hospital). Sclerotherapy for gastric fundal variceal bleeding: Is complete obliteration possible without cyanoacrylate? *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(11): 1701-6.
- 8) Sumiyama K, Suzuki N, Suzuki S, Hattori A, Hayashibe M, Otake Y, Odagi I, Kakutani H, Tajiri H. Gastrointestinal: Fine-needle aspiration biopsy using three-dimensional endoscopic ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(12): 1941.
- 9) Fritscher-Ravens A<sup>1)</sup>, Mosse CA<sup>1)</sup>, Mills T<sup>1)</sup>, Ikeda K, Swain P<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>St Mary's Hospital, London). Colon cleaning during colonoscopy: a new mechanical cleaning device tested in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(1): 141-3.
- 10) Bergstrom M<sup>1)</sup>, Ikeda K, Swain P<sup>1)</sup>, Park PO<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Sahlgrenska University Hospital). Transgastric anastomosis by using flexible endoscopy in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 63(2): 307-12.
- 11) Fritscher-Ravens A<sup>1)</sup>, Mosse CA<sup>1)</sup>, Ikeda K, Swain P<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Homerton University Hospital). Endoscopic transgastric lymphadenectomy by using EUS for selection and guidance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(2): 302-6.
- 12) 炭山和毅, 田尻久雄, 貝瀬 満, 齋藤彰一, 仲吉 隆, 郷田憲一, 小田木勲, 米澤 仁, 玉井尚人, 月永真太郎, 池上雅博. 切開・剝離法 (ESD) に必要な胃癌術前診断—新しい診断法: narrow band imaging (NBI). *胃と腸* 2005; 40(5): 809-16.
- 13) 成宮徳親, 一志公夫, 中村靖幸, 鈴木武志, 荒川廣志, 西野晴夫, 田尻久雄, 柵山年和. 内視鏡的粘膜切除時の粘膜欠損部の赤外線観察. *Gastroenterol Endosc* 2005; 47(10): 2361-70.
- 5) 角谷 宏, 池田圭一, 日野昌力, 内山勇二郎, 炭山和毅, 佐藤泰弘, 川村統勇, 田尻久雄, 岡本友好. 総胆管結石に対する内視鏡治療—乳頭切開術 vs 乳頭拡張術. *臨消内科* 2005; 20(7): 617-20.
- 6) 荒川廣志, 齋藤彰一, 鈴木武志, 安達 世, 一志公夫, 加藤智弘, 角谷 宏, 貝瀬 満, 田尻久雄, 野沢 博, 西野晴夫. 腸ポリープの取り扱い クリップや留置スネアの使用法. *消内視鏡* 2005; 17(8): 1271-8.
- 7) 加藤智弘, 田尻久雄. 内視鏡観察のコツ 上部消化管 十二指腸. *胃と腸* 2005; 40(12): 1668-72.
- 8) 貝瀬 満, 仲吉 隆, 田尻久雄. 粘膜微小血管に基づいた早期胃癌の内視鏡診断. *消内視鏡* 2005; 17(12): 2101-7.
- 9) 今津博雄, Omar S<sup>1)</sup>, Seewald S<sup>1)</sup>, Soehendra N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>University Hospital Hamburg-Eppendorf), 角谷 宏, 田尻久雄. 感染性膀胱壊死・膀胱瘍に対する EUS ガイド下ドレナージ術. *胆と膵* 2006; 27(1): 55-60.
- 10) 貝瀬 満, 山崎琢士, 仲吉 隆, 米澤 仁, 吉田幸永, 炭山和毅, 加藤正之, 郷田憲一, 田尻久雄. 早期胃癌に対する ESD 切除成績と切除困難例の特徴. *胃と腸* 2006; 41(1): 45-51.

### III. 学会発表

## II. 総 説

- 1) Sumiyama K, Rajan E<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mayo Clinic). Endoscopic Caps. *Gastrointest Endosc* 2006; 28-32.
- 2) Ikeda K, Swain P<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>St Mary's Hospital). Future innovations and techniques: endoscopic hemostasis for UGI, non-variceal bleeding. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 7(3): 164-70.
- 3) 松田浩二, 尾田 恭, 田中聖人, 木田光広. 内視鏡部門における電子カルテシステム. *消内視鏡* 2005; 17(6): 958-63.
- 4) 齋藤彰一, 荒川廣志, 仲吉 隆, 郷田憲一, 山崎琢士, 貝瀬 満, 田尻久雄, 池上雅博. Ila 集簇様病変 (LST) の内視鏡切除術式の検討. *消化器医* 2005; 3: 50-6.
- 1) Kaise M, Miwa J<sup>1)</sup>, Yamasaki T, Mishiro S<sup>1)</sup>, Ohta Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Toshiba General Hospital), Tajiri H. NOS2 gene promoter polymorphism is associated with increased gastric expression of inducible nitric oxide synthase and risk of gastric carcinoma. 6th International Gastric Cancer Congress (IGCC). Yokohama, May.
- 2) Ikeda K, Swain P, Mosse S, Mills T, Tajiri H, Fritscher-Ravens A. Endoscopic full-thickness resection (EFTR) with sutured closure of defect: Wedge resection for gastric tumours. *Digestive Disease Week* 2005. Chicago, May.
- 3) Sumiyama K, Kaise M, Yamasaki T, Goda K, Nakayoshi T, Imazu H, Tajiri H. Novel multi-bending endoscope with new forceps elevating and swinging knife functions facilitates endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Digestive Disease Week* 2005. Chicago, May.
- 4) Uchiyama Y, Hino S, Imazu H, Tsukinaga S, Odagi I, Yabe M, Sumiyama K, Nakayoshi T, Kuramochi A, Sato Y, Goda K, Ikeda K, Kaise M, Kawamura M, Kakutani H, Tajiri H. Clinical impact of magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging system in predicting malignancy of ampullary tumors. *Digestive Disease Week* 2005. Chicago, May.



- 5) Kaise M, Miwa J, Tashiro J, Tomita T, Matsubara Y, Yamasaki T, Tajiri H. Nos2 gene promoter polymorphism is associated with increased gastric expression of inducible nitric oxide synthase and risk of gastric carcinoma. Digestive Disease Week 2005. Chicago, May.
- 6) Goda K, Nakayoshi T, Sumiyama K, Saito S, Kato T, Kaise M, Tajiri H, Ikegami M. Clinical significance of magnifying endoscopy combined with the narrow band imaging system for Barrett's esophagus. Digestive Disease Week 2005. Chicago May.
- 7) Ikeda K, Swain P, Mosse S, Mills T, Tajiri H, Fritscher-Ravens A. Endoscopic full-thickness resection (EFTR) with sutured closure of defect: wedge resection for gastric tumours. Digestive Disease Week 2005. Chicago, May.
- 8) Yamasaki T, Kaise M, Tomita T<sup>1)</sup>, Tashiro J<sup>1)</sup>, Matsubara Y<sup>1)</sup>, Miwa J<sup>1)</sup>, Tajiri H (Toshiba General Hospital). H. pylori eradication reduces the accumulation of CpG islands hypermethylation of tumor-related genes in the non-cancerous gastric mucosa. Digestive Disease Week 2005. Chicago, May.
- 9) Saito S, Ikegami M, Arakawa H, Tajiri H. V type pit pattern diagnosis by magnifying endoscopy defines histological appearance of early colon cancer. Digestive Disease Week 2005. Chicago, May.
- 10) Matsuda K, Hawes R<sup>1)</sup>, V Sahai A<sup>1)</sup>, Zuccaro G<sup>1)</sup>, KF Binmoeller<sup>1)</sup>, Rathod V<sup>1)</sup>, Tajiri H (Medical University of South Carolina). Development of new modules for the EUS phantom (EUS RK model): Evaluation by six EUS experts. Digestive Disease Week 2005. Chicago, May.
- 11) 仲吉 隆, 貝瀬 満, 田尻久雄. 陥凹型早期胃癌における Narrow Band Imaging システム併用拡大電子内視鏡観察. 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 12) 貝瀬 満, 山崎琢士, 三輪 純, 田代 淳, 富田高重, 松原康朗, 田尻久雄. (シンポジウム) 胃粘膜細胞内の癌関連遺伝子メチル化と H. pylori 感染の関係. 第 11 回日本ヘリコバクター学会. 岡山, 6 月.
- 13) 今津博雄, 角谷 宏, 倉持 章, 内山勇二郎, 松永和大, 田尻久雄. (シンポジウム) DPC 時代の食道静脈瘤治療—CD-EUS を用いた内視鏡的食道静脈瘤治療—. 第 12 回日本門脈圧亢進症学会総会. 東京, 9 月.
- 14) 斎藤彰一, 池上雅博, 田尻久雄. (シンポジウム) 肉眼型別にみた大腸腫瘍の発育進展の検討. 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2005). 神戸, 10 月.
- 15) 加藤智弘, 小田木勲, 田尻久雄. (パネルディスカッション) 共焦点内視鏡の Virtual biopsy への可能性. 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2005). 神戸, 10 月.
- 16) 内山勇二郎, 角谷 宏, 田尻久雄. (ワークショップ) 内視鏡的乳頭切除術の術前評価における NBI 併用拡大内視鏡観察の有用性. 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2005). 神戸, 10 月.
- 17) 郷田憲一, 貝瀬 満, 田尻久雄. (ワークショップ) 中下咽頭癌に対する内視鏡診断の現況と Narrow Band Imaging (NBI) 併用拡大内視鏡の有用性. 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2005). 神戸, 10 月.
- 18) 倉持 章, 鈴木 裕, 田尻久雄. (ワークショップ) PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) のキット改良による合併症発生率の検討. 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2005). 神戸, 10 月.
- 19) 松田浩二, 尾田 恭, 田中聖人, 木田光広. 内視鏡電子カルテ (Endoscopic Electronic Medical Record: EEMR) で何が出来るか? 第 70 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2005). 神戸, 10 月.
- 20) 山崎琢士, 貝瀬 満, 田尻久雄. (ワークショップ) DNA メチル化を指標とした H. pylori 感染と酸化的ストレスの検討. 第 47 回日本消化器病学会大会. 第 13 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2005). 神戸, 10 月.

#### IV. 著 書

- 1) 荒川廣志, 田尻久雄. 内視鏡検査の準備. 丹羽寛文監修, 長南明道, 田尻久雄, 田中信治編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像 [上部消化管]. 東京: 日本メディカルセンター, 2005. p. 29-37.
- 2) 鈴木武志, 田尻久雄. 診断のプロセス [十二指腸] 隆起. 丹羽寛文監修, 長南明道, 田尻久雄, 田中信治編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像 [上部消化管]. 東京: 日本メディカルセンター, 2005. p. 214-27.
- 3) 貝瀬 満. 急性胃粘膜病変に対する酸分泌抑制剤の有用性? 上村直美, 菅野健太郎編. 臨床に直結する消化管疾患治療のエビデンス. 東京: 文光堂, 2005. p. 111-5.
- 4) 山崎琢士, 田尻久雄. 消化管の内視鏡診断. 戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野 彰, 幕内雅敏編. Annual Review 消化器 2006. 東京: 中外医学社, 2006. p. 135-40.
- 5) 斎藤彰一, 荒川廣志, 田尻久雄. 小腸病変-ポリ-

ブ・ポリポーシス 34歳, 男性 [Peutz-Jeghers 症候群]. 寺野 彰監修, カプセル内視鏡研究会, 榊 信廣, 中村哲也編. カプセル内視鏡-診療ガイド. 東京: 南江堂, 2006. p. 96-7.

## V. その他

- 1) 小田木勲, 加藤智弘, 安達 世, 篠原寿彦, 柏木秀幸, 大村光浩, 田尻久雄. 胃リンパ管腫の1例. *Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩* 2005; 67(2): 68-9.
- 2) 郷田憲一, 斎藤彰一, 池上雅博, 仲吉 隆, 加藤正之, 山崎琢士, 貝瀬 満, 田尻久雄, 山本 学. 長大な有茎性ポリープの形態を呈した回盲弁 lipohyperplasia の1例. *胃と腸* 2006; 41(2): 250-8.
- 3) Imazu H, Kojima K<sup>1)</sup>, Matsumura M<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Nara Medical University Hospital). Is there an alternative therapy to cyanoacrylate injection for safe and effective obliteration of bleeding gastric varices? *World J Gastroenterol* 2006; 12(34): 5587.
- 4) Kakutani H, Hino S, Tajiri H. Reply to Bastid et al. *Endoscopy* 2005; 37(4): 399.
- 5) Sumiyama K, Tajiri H. Three-dimensional linear endoscopic ultrasound. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11): 2597.

## 感 染 制 御 科

教授: 小野寺昭一 性感染症, 尿路性器感染症  
講師: 吉田 正樹 感染症学, 化学療法学

## 研究概要

### I. 性感染症の疫学研究

平成15年度から, 厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究」班を組織し, 小野寺が主任研究者となって3年間にわたって研究を継続している。研究の目的は, 性感染症における無症候感染者の実態調査と, 性器ヘルペス, 尖圭コンジローマにおける迅速で簡便な診断法の開発および薬剤耐性淋菌のサーベイランスと適正な治療法の開発である。わが国における性感染症の無症候感染者の実態についてはこれまで大規模な調査は行われていなかったが, この2年間の調査で, 若年健康成人男性や高校生, 専門学校生, 大学生などにおける無症候のクラミジア保有率が明らかになった。とくに一般の高校生男子で7%, 女子で13%程度と高頻度に性器クラミジアの無症候感染者が存在することが分かりきわめて憂慮すべき状態であることを報告した。性器ヘルペス, 尖圭コンジローマの新しい診断法の開発に関しては当大学皮膚科の本田まりこ教授の協力を得て行っているが, LAMP(loop-mediated isothermal amplification)法や Real time PCR法が今後臨床応用される可能性について報告した。また, 薬剤耐性淋菌はわが国において依然として増加傾向にあり, ニューキノロン耐性淋菌は約80%に達していることが明らかになったが, 無症候の咽頭の淋菌感染に対する適切な治療法の確立を目指して研究を継続している。

さらに, 小野寺は京都大学社会疫学分野の木原正博教授を班長とする厚生労働省科学研究補助金(エイズ対策研究事業)「HIV/感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学研究」班の分担研究者として平成15年度から研究を行っており, 主に性感染症患者におけるHIV/AIDSの陽性率と予防介入に関する研究を行っている。幸いに現時点ではわが国の性感染症患者におけるHIV陽性率は0.1%程度ときわめて低い状況が続いているが, HIV/AIDS患者が依然として増加しているわが国の現状を考えれば, 今後その動向には十分な注意が必要であり, 研究の継続が重要と考えている。

## II. 重症マラリアの治療に関する研究

本学で診療した輸入マラリア患者 100 例の中で、WHO 重症マラリア基準 (2000 年) を 1 つ以上満たした日本人重症熱帯熱マラリア 9 例と非重症熱帯熱マラリア 31 例の臨床像を解析し、加えて重症例 9 例の治療成績について検討した。重症例ではキニーネ点滴静注の有用性が確認された。また、非重症例に使用されているメフロキン単独投与群 6 例、アーテスネート (経口) + メフロキン投与群 7 例、アトバコン/プログアニル合剤投与群 11 例の治療成績を比較し、アーテスネート (経口) + メフロキン投与例が発熱消失時間、原虫消失時間ともに最も短時間であり、アーテスネートの即効性が確認され、重症例にも使用できる可能性が示唆されたが、今後、肝機能障害の副作用に関する検討が必要である。

## III. 抗菌薬の適正投与に関する研究

近年、緑膿菌をはじめとする抗菌薬耐性グラム陰性桿菌感染症が注目されており、その調査は院内感染対策の観点からも重要である。慈恵医大付属病院における 70 例の院内発症のグラム陰性桿菌敗血症例を検討したところ、緑膿菌やアシネトバクター属など耐性化しやすい菌種による敗血症が多く認められた。Empiric therapy で選択した抗菌薬の原因菌に対する感受性が臨床的効果に与える影響は、死亡率には影響なかったが、発熱の期間を有意に低下させた結果を得た。抗菌薬の種類選択以外にも、体内動態と臨床効果などを更に検討する必要があると考えられた。

## IV. 腸チフスに対する抗菌薬療法に関する研究

現在のわが国では腸チフスに対してはニューキノロン系薬 (NQ) が第一選択薬と考えられているが、近年東南アジアからの輸入例を中心に NQ が奏功しない NQ 低感受性腸チフスの症例が増加している。そこで、当院で経験した腸チフスについて、各種抗菌薬の有有用性および薬剤感受性検査について検討した。当院に入院した腸チフス症例から検出されたチフス菌の多くは nalidixic acid に耐性であり、NQ 低感受性と判定された。NQ 低感受性腸チフスでは NQ に対する反応性に乏しく、第三世代セフェム系薬との併用や ST 合剤への変更を要した。腸チフスに対する治療効果は in vitro での薬剤感受性試験の結果を反映していた。チェッカーボード法による検討では NQ と第三世代セフェム系薬との併用において相乗ないし相加効果が認められた。腸チフスの治療においては迅速に薬剤感受性試験を行い、

その結果に基づいて薬剤を選択する必要があると考えられた。

## V. 抗 HIV 療法に関する研究

多くの抗 HIV 薬は薬物代謝酵素の阻害もしくは誘導を示し、酵素誘導に個人差があることや併用薬によりその血中濃度に変化が生じやすい。日本人の抗 HIV 薬の体内動態についてはデータが少ない。抗ウイルス効果は十分でも中枢神経系副作用により QOL が低下する症例もありその therapeutic drug monitoring (TDM) を行うことの意義は大きい。また cytochrome P450 の誘導に関する遺伝子の解析が行われ、日本人における抗 HIV 薬の薬物動態に関する検討が進んでいくことが期待できる。

## VI. 緑膿菌感染症に関する研究

緑膿菌は院内感染、特に免疫能低下患者における感染症の原因菌として重要な細菌のひとつである。血液培養から緑膿菌が検出された患者の背景と予後、薬剤感受性検査について検討した。その結果、血液培養陽性症例中 5.4% の症例で緑膿菌が分離され、死亡率は 28.9% であった。死亡群と生存群で年齢・性別・基礎疾患・好中球減少の有無・適切な抗菌薬の投与開始までの期間に有意差についても有意な差は認められなかった。一方、血液培養を提出した時点で血小板数、血清総蛋白は死亡群で有意に低く、また、死亡群では生存群と比較して緑膿菌とともに他菌種が検出される複数菌感染が有意に多く、予後不良となる可能性が強いことが示唆された。また、血液より分離された緑膿菌の薬剤感受性を 2003 年より 6ヶ月ごとに比較したところ、IPM, AZT 感受性菌の割合が低く、AMK や TOB, PIPC に対する感受性が保たれていることが示された。

## VII. Clostridium difficile 関連腸炎に関する研究

3 年間の Clostridium difficile 関連性腸炎の臨床的検討を行った。症例数は 41 で年齢の中央値は 71 歳。誘発抗菌薬はカルバペネム系が 18 例で最も多く、ついで第 3 世代セフェムが 8 例であった。迅速診断で陽性かつ便培養でも陽性となった症例は 14 例であった。治療に関しては整腸剤投与が 29 症例、抗菌薬中止が 18 例、バンコマイシン投与が 12 例となっており、ほとんどの症例で改善が認められた。しかし、一部の症例で全身状態の悪化につながり予後不良の転帰をとったものもあった。なお明らかな院内感染と思われる事例は認められなかった。発症者は高齢者で、広範な抗菌活性を持つ抗菌薬を投与さ

れた症例に多い傾向が見られた。また不適切な抗菌薬使用により発症した症例も認められた。抗菌薬投与中の下痢・発熱時には偽膜性腸炎の可能性を考慮するとともに、抗菌薬の適正使用の徹底が重要である。

#### 「点検・評価」

感染制御部は平成 11 年に附属病院の中央診療部門の 1 部門として発足し、平成 17 年度からは大学所属の特設診療科となった。その主な業務は、外来患者における感染症診療および入院患者における感染症診療と診断のアドバイス、抗菌薬適正投与の指導ならびに附属病院の感染制御チームと連携した病院感染対策などである。また発足後間もない診療科であり、研究体制が十分に整っているとは言えないが、日常遭遇する輸入感染症や HIV/AIDS、薬剤耐性菌感染症に対する治療法の研究および病院内における適正な抗菌薬使用法の確立などを主なテーマとして研究を行っている。また、平成 15 年度から 17 年度まで厚生労働省の科学研究補助金の公布を受け、性感染症 (STD) と HIV/AIDS に関する疫学研究を継続して行っている。

重症マラリアの治療に関する研究では、豊富な臨床例を対象として新しい治療法の有効性の評価を行った。抗 HIV 療法に関する研究は、年々増加し続けている HIV/AIDS 患者を対象として、抗 HIV 薬の投与を TDM (therapeutic drug monitoring) に基づいて行うことを検討しており、これらの臨床データの蓄積が今後の適正な抗 HIV 療法の有効性の評価に寄与するものと思われる。性感染症に関する疫学研究では、これまで大規模な調査が行われていなかったわが国の無症候の性感染症患者の実態を明らかにすることができ、平成 17 年度に行われた「性感染症に関する特定感染症予防指針」の改正のための基礎データとして厚生科学審議会に提示することができた。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Horino T, Matsumoto T<sup>1)</sup>, Uramatsu M<sup>1)</sup>, Tanabe M<sup>1)</sup>, Tateda K<sup>1)</sup>, Miyazaki S<sup>1)</sup>, Nakane A (Hirosaki University), Iwakura Y (Tokyo University), Yamaguchi K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Toho University). Interleukin-1-deficient mice exhibit high sensitivity to gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Cytokine* 2005; 30: 339-46.
- 2) Kimura M (National Institute of Infectious

Diseases), Sakamoto M, Adachi T<sup>1)</sup>, Sagara H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Yokohama Municipal Citizen's Hospital). Diagnosis of febrile illness in returned travelers using the PC software GIDEON. *Travel Med Infect Dis* 2005; 3: 157-60.

- 3) 小野寺昭一. 東京 STD 研究会: 男子淋菌性尿道炎由来淋菌の各種抗菌薬に対する感受性-1999~2004 年分離株比較-. *日化療会誌* 2005; 53: 483-7.
- 4) 小野寺昭一. 無症候性性感染症の現状. *化療の領域* 2005; 21: 70-4.
- 5) 小野寺昭一, 清田 浩, 荻野員也(性の健康医学財団), 渡辺亨宏(CAI). 若者を対象とした性感染症の実態調査と蔓延防止のための新たなシステムの構築. *日性感染症会誌* 2005; 16(2): 58.
- 6) 大友弘士, 吉田正樹, 佐藤文哉, 加藤哲朗. 疥癬に対するイベルメクチンの適応. *Clin Parasitol* 2005; 16(1): 101-3.
- 7) 吉田正樹, 吉川晃司, 堀野哲也, 大友弘士. 東京慈恵会医科大学病院におけるマラリア症例の検討. *Clin Parasitol* 2005; 16(1): 40-2.
- 8) 吉田正樹, 中澤 靖, 柴 孝也. 血液培養より検出された緑膿菌の分離状況と薬剤感受性. *緑膿菌感染症研究会* 39 回講記録 2005; 117-20.
- 9) 三木文雄(多根総合病院), 小林宏行, 杉原徳彦, 武田博明, 中里義則, 杉浦宏詩, 酒寄 享, 坂川英一郎, 大崎能伸, 長内 忍, 井手 宏, 西垣 豊, 辻 忠克, 松本博之, 山崎泰宏, 藤田結花, 中尾祥子, 高橋政明, 豊嶋恵理, 山口修二, 志田 晃, 小田島奈央, 吉川隆志, 青木健志, 小笹真理子, 遅野井健, 朴 明俊, 井上洋西, 櫻井 滋, 伊藤晴方, 毛利 孝, 高橋 進, 井上千恵子, 樋口清一, 渡辺 彰, 菊地 暢, 池田英樹, 中井祐之, 本田芳宏, 庄司 聡, 新妻一直, 鈴木康稔, 青木信樹, 和田光一, 桑原克弘, 狩野哲次, 柴田和彦, 中田紘一郎, 成井浩司, 佐野靖之, 大友 守, 鈴木直仁, 小山 優, 柴 孝也, 岡田和久, 佐治正勝, 阿久津寿江, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 松岡緑郎, 永井英明, 鈴木幸男, 竹下 啓, 嶋田甚五郎, 石田一雄, 中川武正, 柴本昌昭, 中村俊夫, 駒瀬裕子, 新井基央, 島田敏樹, 中澤 靖, 小田切繁樹, 綿貫祐司, 西平隆一, 平居義裕, 工藤 誠, 鈴木周雄, 吉池保博, 池田大忠, 鈴木基好, 西川正憲, 高橋健一, 池原邦彦, 中村雅夫, 冬木俊春, 高木重人, 柳瀬賢次, 土手邦夫, 山本和英, 山腰雅宏, 山本雅史, 伊藤源士, 島浩一郎, 渡邊 篤, 高橋孝輔, 澤 祥幸, 吉田 勉, 浅本 仁, 上田良弘, 伊達佳子, 東田有智, 原口龍太, 長坂行雄, 家田泰浩, 保田昇平, 加藤元一, 小牟田清, 谷尾吉郎, 岡野一弘, 竹中雅彦, 梶野富弥, 西井一雅, 成田亘啓, 三笠桂一, 古西 満, 前田光一, 竹澤祐一, 森 啓, 甲斐吉郎, 杉村裕子, 種田和清, 井上哲郎, 加藤晃史, 松島敏春, 二木芳人, 吉田耕一郎, 沖本二郎,

中村淳一, 米山浩英, 小橋吉博, 城戸優光, 吉井千春, 澤江義郎, 二宮 清, 田尾義昭, 宮崎正之, 高木宏治, 吉田 稔, 渡辺憲太郎, 大泉耕太郎, 渡邊 尚, 光武良幸, 竹田圭介, 川口信三, 光井 敬, 西本光伸, 川原正士, 古賀英之, 中原 伸, 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 加治木章, 永田忍彦, 河野 茂, 朝野和典, 前崎繁文, 柳原克紀, 宮崎義継, 泉川欣一, 道津安正, 須山尚史, 石野 徹, 川村純生, 田中 光, 飯田桂子, 荒木 潤, 渡辺正実, 永武 毅, 秋山盛登司, 高橋 淳, 隆杉正和, 真崎宏則, 田中宏史, 川上健司, 宇都宮嘉明, 土橋佳子, 星野和彦, 麻生憲史, 池田秀樹, 鬼塚正三郎, 小林 忍, 渡辺 浩, 那須 勝, 時松一成, 山崎 透, 河野 宏, 安藤俊二, 玄同淑子, 三重野龍彦, 甲原芳範, 斎藤 厚, 健山正男, 大山泰一, 副島林造, 中島光好. 下気道感染症に対する ceftazidime を対照とする cefozopran の市販後臨床試験. 日化療会誌 2005; 53(9): 526-56.

## II. 総 説

- 1) 小野寺昭一. わが国における性感染症の蔓延をいかに防止すべきか. 感染制御 2005; 1: 228-32.
- 2) 小野寺昭一. 性感染症の予防と将来. Urol View 2005; 2: 93-7.
- 3) 大友弘士, 野崎正勝(生産開発科学研究所薬理研究部), 堀野哲也. トラベラーズワクチンの現状と課題 ワクチン接種・治療の実際 マラリア. Prog Med 2006; 26(1): 23-7.
- 4) 吉田正樹. カルバペネム系抗菌薬-体内動態-. 臨と微生物 2005; 32(6): 685-9.
- 5) 佐藤文哉, 小野寺昭一. 【一線診療のための臨床検査】総論臨床編 感染症の検査 尿路感染症. 検と技 2005; 33(11): 1001-3.

## III. 学会発表

- 1) Nakazawa Y, Yoshida M, Onodera S, Shiba K, Kumagai M, Mizukuchi M. The luminal drug is effective on infection control of amebiasis in the institution for the mentally retarded. 第4回東アジア感染制御カンファレンス. ソウル, 11月.
- 2) 小野寺昭一. 無症候性性感染症の現状. 第13回北九州STD研究会. 小倉, 2月. [化療の領域 2005; 21: 70-4]
- 3) 小野寺昭一. (宿題報告)性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究. 第122回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 小野寺昭一. わが国におけるSTDの現状と尿道炎治療における抗菌薬の選択. 第10回愛知STD研究会. 名古屋, 11月.
- 5) 小野寺昭一, 清田 浩, 荻野員也(性の健康医学財団), 渡辺亨宏(CAI). 若者を対象とした性感染症の実態調査と蔓延防止のための新たなシステムの構築. 日

本性感染症学会第18回大会. 小倉, 12月.

- 6) 吉田正樹, 大友弘士. (シンポジウム)原虫症の化学療法への進歩-マラリア-. 第53回日本化学療法学会総会. 東京, 5月. [日化療会誌 2005; 53(増刊号): 63]
- 7) 吉田正樹, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 坂本光男, 吉川晃司, 柴 孝也, 小野寺昭一, 大友弘士. 熱帯熱マラリアにおける治療薬の比較検討. 第54回日本感染症学会東日本地方会総会. 東京, 10月. [感染症誌 2005; 80(2): 171]
- 8) 中澤 靖, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一. 院内発症グラム陰性菌血症の検討. 第80回日本感染症学会総会. 東京, 4月. [感染症誌 2006; 80(臨増): 301]
- 9) 坂本光男, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 吉川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一, 柴 孝也, 植谷恵美, 保科定頼. 当院で経験した腸チフスに対する抗菌薬療法の検討. 第54回日本化学療法学会総会. 東京, 5月. [日化療会誌]
- 10) 堀野哲也, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉田正樹, 柴 孝也, 小野寺昭一. 当院での緑膿菌感染症における予後予測因子と薬剤感受性についての検討. 第40回緑膿菌感染症研究会. 新潟, 2月. [緑膿菌感染症研究会40回講義録 2006; 56]
- 11) 佐藤文哉, 加藤哲朗, 堀野哲也, 中澤 靖, 坂本光男, 吉川晃司, 吉田正樹, 柴 孝也, 小野寺昭一. HIV感染患者における病理解剖8例の検討. 第80回日本感染症学会総会. 東京, 4月. [感染症誌 2006; 80(臨増): 332]
- 12) 佐藤文哉, 加藤哲朗, 堀野哲也, 坂本光男, 中澤 靖, 吉田正樹, 小野寺昭一, 大友弘士. 前眼房に迷入し摘出し得た旋尾線虫 Type-X 幼虫症の1例. 第54回日本感染症学会東日本地方会総会. 東京, 10月. [感染症誌 2006; 80(2): 174]
- 13) 加藤哲朗, 佐藤文哉, 坂本光男, 吉川晃司, 吉田正樹, 柴 孝也, 小野寺昭一, 大友弘士. ステロイド投与中の慢性腎不全患者に発症したトキソプラズマ脳炎の1例. 第79回日本感染症学会. 名古屋, 4月. [感染症誌 2005; 79(臨増): 264]
- 14) 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 富永健司. 当院における Clostridium difficile 関連腸炎症例の臨床的検討. 第21回日本環境感染学会学術集会. 東京, 2月. [環境感染 2006; 21(Suppl): 192]
- 15) 鶴岡志乃, 江口香織, 伊藤美恵子, 塩崎沙也子, 西邊真紀子, 西城美恵子, 加藤哲朗, 坂本光男, 小野寺昭一. 当院における陰圧個室の運用状況とその動向. 第21回日本環境感染学会学術集会. 東京, 2月. [環境感染 2006; 21(Suppl): 262]
- 16) 小林賢光, 吉川晃司, 川口良人, 加藤順一郎, 岡田秀雄, 小坂直之, 長谷川俊男, 岡田和久. 北海道酪農場

で感染したクリプトスポリジウム症の1例。第533回日本内科学会関東地方会。東京、2月。

- 17) 辻原佳人<sup>1)</sup>、高橋孝行<sup>1)</sup> (神奈川県衛生看護)、堀野哲也、岡田和久、桜井 磐、松本文夫。過去5年間に経験した小児の細菌性髄膜炎の臨床統計。第53回日本化学療法学会。東京、5月。[日化療会誌 2005; 53(増刊): 112]

で感染した *Leptospira borgpetersenii* 血清型 Sejroe によるレプトスピラ症の1例。感染症誌 2005; 79(4): 294-8.

- 5) 坂本光男、加藤哲朗、佐藤文哉、吉川晃司、吉田正樹、柴 孝也、小野寺昭一、植谷恵美、保科定頼。Tosufloxacin と cefotaxime の併用が有効であったニューキノロン低感受性腸チフスの1例。日化療会誌 2005; 53(5): 309-12.

#### IV. 著 書

- 1) 小野寺昭一。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究 平成15年度～平成17年度 総合研究報告書 主任研究者 小野寺昭一。東京：厚生労働省、2006.
- 2) 小野寺昭一。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究 平成17年度 総合研究報告書 主任研究者 小野寺昭一。東京：厚生労働省、2006.
- 3) 小野寺昭一。性感染症患者の HIV/STI(STD) 感染・行動の動向と予防介入に関する研究。木原正博編。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究。京都：厚生労働省、2006 p. 245-55.
- 4) 吉田正樹。鞭虫症。山口 徹、北原光夫、福井次矢編。今日の治療指針。2006年版。東京：医学書院、2006. p. 185.
- 5) 坂本光男。宿主の易感染症要因は？、感染予防は？ 相楽裕子編。腸管感染症 Q&A。大阪：医薬ジャーナル社、2005. p. 47-8.

#### V. その他

- 1) 吉田正樹、大友弘士。わが国における重症マラリアの治療に関する研究。狩野繁之。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 マラリアの感染予防及び治療に関する研究。平成17年度。東京：厚生労働省、2006. p. 22-3.
- 2) Kato T, Ieki R (Tokyo Metropolitan Komagome Hospital). A case of acute eosinophilic pneumonia associated with heated rubber fume exposure. *Allergol Int* 2005; 54(3): 345-9.
- 3) Kato T, Ieki R<sup>1)</sup>, Saito E<sup>1)</sup>, Ota T<sup>1)</sup>, Yuasa K<sup>1)</sup>, Iguchi M<sup>1)</sup>, Okamura T<sup>1)</sup>, Shibuya M<sup>1)</sup> (Tokyo Metropolitan Komagome hospital). A long-term survival case of small cell lung cancer in an HIV-infected patient. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(6): 349-52.
- 4) 坂本光男、加藤哲朗、佐藤文哉、吉川晃司、吉田正樹、柴 孝也、小野寺昭一、保科定頼、小泉信夫<sup>1)</sup>、渡辺治雄<sup>1)</sup> (国立感染症研究所)。インドネシア・バリ島

## 歯 科

教授：田辺 晴康 口腔外科学 顎発育 口腔修復  
教授：杉崎 正志 口腔外科学 顎関節疾患  
助教授：伊介 昭弘 歯科学 口腔解剖  
助教授：五百蔵一男 口腔外科学 口腔腫瘍  
(町田市民病院へ出向)  
講師：鈴木 茂 歯科口腔外科

### 研究概要

#### I. 顎関節症患者に対する「疼痛に関連した日常生活障害度評価質問表」の作成と妥当性の検証

【目的】日本人顎関節症患者のQOL評価を目的に、本症患者用多面的評価質問表とともに「疼痛に関連した日常生活障害度質問表」を作成し、その妥当性を検証する。【方法】質問表作成には過去の報告と臨床から得られた患者からの訴えを検証し、13項目を選択した。これらを顎関節症患者に同意を得た後に回答を依頼した。85.39% (456名) が回収された。これらを無作為に2群に分け、一群を探索的因子分析に、他群を検証的因子分析に用いた。【結果】探索的因子分析では13項目から10項が抽出された。検証的因子分析には構造方程式モデリング(SEM)を用いた。潜在変数として日常活動制限(5項目)、大開口制限(3項目)および睡眠制限(2項目)が抽出され、探索的因子分析で構成概念妥当性が確認できた。これら潜在変数の判別妥当性も確認できた。日常生活制限および大開口制限の2潜在変数は外的妥当性がみられたが睡眠制限はみられなかった。【結論】疼痛に関連した日常生活障害度評価質問表の作成とその妥当性が示された。

#### II. 「疼痛に関連した日常生活障害度質問表」の交叉妥当性

【目的】「疼痛に関連した日常生活障害度質問表」の交叉妥当性を検証する。【方法】Iで得られた日常生活障害度質問表作成時の患者群(2000群)と、時期を変えて他の顎関節症集団(2004群)で得られたアンケート結果を用い、時期を変えた2群間でのSEM構成概念の等質性を検証する。それぞれ531名と542名が研究に参加した。【結果】理論構造の適合度指標はすべて有意であり、その妥当性を明確にした。【結論】本質問表の交叉妥当性が示された。

#### III. 「疼痛に関連した日常生活障害度質問表」からみた顎関節症患者の性差

【目的】IIの結果を得て、2000群と2004群は等質であることが判明したのでこれらのデータベースを統合し、顎関節症患者の日常生活障害度の性差について検証する。【方法】統計学的検討にはSEMの平均構造モデルを用いた。これには男性227名、女性640名の計867名であった。【結果】すべての潜在変数は女性の方が男性より有意に訴えが強いことが示された。【結論】女性顎関節症患者は男性よりも訴えが大きいことが示された。

#### IV. 頭痛と顎関節症

【目的】国際頭痛分類によれば顎関節症に含まれる咀嚼筋障害は緊張型頭痛に含まれるとのことである。目的は、顎関節症患者の頭痛有病率および、頭痛の有無が顎関節症症候に及ぼす影響について調査すること。【方法】過去の顎関節症患者542名のデータベースを用い、単変量解析を行った。【結果】頭痛有病率は49.1%で、緊張型頭痛が151例(56.8%)で最も多かった。頭痛ありと回答した顎関節症患者は、多くの顎関節症症候で有意に高い値を示した。【結論】顎関節症患者には頭痛を有する患者が多く、頭痛は顎関節症候を悪化させる要因の一つと考えられた。

#### V. 咀嚼筋圧痛検査時のキャリブレーションの必要性

【目的】咀嚼筋の圧痛を検査するには1.5kgの手指圧で行うことが推奨されているが、その信頼性は不明である。そこで、手指圧キャリブレーションの有効性を統計学的に評価する。【方法】対象は手指圧のキャリブレーションの経験がない29名の臨床経験を有する歯科医師で、手指圧練習用器を用いて1.5kgと考えられる手指圧をキャリブレーション前5回の手指圧測定値として計測、その後1分間のキャリブレーション直後に測定した5回の値を用いた。統計学的検討にはBartlettの等分散検定およびベイズ統計を用いた。【結果】キャリブレーション直後の分散は有意に狭まり、手指圧のばらつきは狭まった。またキャリブレーションを繰り返すことで手指圧は目標値に近づくことがベイズ統計で示された。【結論】手指圧による咀嚼筋圧痛検査前には手指圧のキャリブレーションが有効である。

## VI. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における顔貌の外観的特徴に関する検討 第2報

【目的】第29回日本睡眠学会において、閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の重症度を推定する容易な方法として、E-line(鼻尖とオトガイの接線と軟組織側貌上の下顎下縁の接線とがなす角度E-line Submental Angle, ES Angle)を紹介し、ES-AngleはApnea Hypopnea Index(AHI)の重症度を有意に推定可能であることを報告した。今回の目的は、ES Angleについて別の被験者にて検証し、さらに感度、特異度についても検討することである。【方法】対象は、コスモス矯正歯科医院ならびに秋田大学医学部耳鼻咽喉科に来院し、側面頭部X線規格写真(セファロ)撮影ならびにポリソムノグラフィ(PSG)を施行した110名である。ロッキーマウンテン・モリタ社製のセファロ分析ソフトを使用してES Angleを計測し、AHIに対する統計的検討を行った。【結果】 $5 \leq \text{AHI}$ をOSAS群(O群)84名、 $5 > \text{AHI}$ をNon-OSAS群(N)26名とした。ES Angleの各群のmean $\pm$ SDは、O群 $131.4 \pm 13.2$ 、N群 $119.0 \pm 8.9$ で、両群間には有意差( $p < 0.001$ )がみられた。Spearmanの相関係数は、AHIに対して $0.467$  ( $p < 0.001$ )と有意であり、Body Mass Index(BMI)に対して $0.447$  ( $p < 0.001$ )、Facial Axis(FX)に対して $-0.333$  ( $p < 0.001$ )と有意な相関がみられた。また、ES Angle $\leq 115$ で感度 $0.9048$ 、特異度 $0.3077$ 、ES Angle $\geq 128$ で感度 $0.5714$ 、特異度 $0.9231$ だった。以上より、ES AngleがAHIと相関することに加え、ES Angle $\leq 115$ では無呼吸症である可能性が低く、ES Angle $\geq 128$ で無呼吸症の可能性が高いことが示唆された。また、AHI 20以上で有病とすると、カットオフポイントES Angle 127°で感度 $0.6667$ 、特異度 $0.8049$ だった。

## VII. 開業歯科医の救急蘇生に関する意識調査

【目的】港区区内の開業歯科医、総数400名を対象に「歯科治療中の急変」をテーマに開業歯科医の救急蘇生に関する意識調査を行い、137名、34.3%の回答を得た。【方法】対象は港区区内の開業歯科医。設問内容は「1. 患者が急変した時にどのような対応をしますか?」、「2. 患者の急変に対する危機感について」、「3. 救急蘇生法について」、「4. 救急蘇生法の研修について」、「5. あなたは慈恵医大の歯科麻酔医との連携をどのように希望しますか?」の計5問について多岐選択方式で行った。【結果および考察】アンケートの結果から、危機管理に対する意識は高いが、対応能力の不足から、一般開業歯科医の治療中

の救急蘇生に対する不安があると思われた。この背景には、歯科医業から逸脱する医療行為を禁止する現行法と医療保険機構に問題があると考えられ、一般歯科医の救急蘇生に対する意識および技能の向上を障害している一因と考えられた。回答者の中にも歯科医療環境の改善を求める意見もあり、早急に歯科医師の医療および研修環境の改善が必要と考える。

### 「点検・評価」

顎関節症が症候群の分野としてまとめられているのは、多くの原因と症状を持った疾患であるからである。顎関節症患者の評価は、疼痛や開口量が指標として検討されてきたが、患者のQOLを中心とした日常生活障害評価として質問表を作成、妥当性を検証した。その結果、QOL評価による多元的評価が、顎関節症の調査研究に大変有意義な項目であることが示された。また研究方法および研究姿勢は他の研究の参考となり得ると考える。この患者群の母集団には問題ないが、地域性の差については検討する必要がある。さらに、年齢別に見ることも考えるべきであろう。頭痛と顎関節症の関係は、歯科研究者のなかでは知られているが、頭痛の研究者では咀嚼筋の理解不足もあるようだ。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の側頭部X線規格写真での顔貌分析は、今までに行われていたが、新たにEs Angleが追加され、AHIと相関関係にあるとの報告で重症度の把握に有用であると評価できる。

2年に1度の割合で港区歯科医師会から要請があり、麻酔部・救急部の協力を得て、救急蘇生の講習会を行っている。その会員へのアンケート調査から歯科医療中の医療事故に対して歯科医師法、歯科健康保険法に大きな問題点が隠されている現状を把握できた。今後いろいろな場で意見を述べるとともに、必修化になった歯科研修医の教育から検討すべきと考えられた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kino K<sup>1)</sup>, Sugisaki M, Haketa T<sup>1)</sup>, Amemori Y<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>1)</sup>, Shibuya T<sup>1)</sup>, Sato F<sup>1)</sup>, Amagasa T<sup>1)</sup>, Shibuya T (Kyushu Dent Coll), Tanabe H, Yoda T (Saitama Med Sch), Sakamoto I<sup>1)</sup>, Omura K<sup>1)</sup>, Miyaoka H<sup>1)</sup> (Tokyo Med and Dent Univ). The comparison between pains, difficulties in function, and associating factors, of patients in subtypes of



temporomandibular disorders. J Oral Rehabil 2005; 32: 315-25.

- 2) Sugisaki M, Kino K<sup>1)</sup>, Yoshida N, Ishikawa T<sup>1)</sup>, Amagasa T<sup>1)</sup>, Haketa T<sup>1)</sup> (Tokyo Med and Dent Univ). Development of a new questionnaire to assess pain-related limitations of daily functions in Japanese patients with temporomandibular disorders. Community Dent Oral Epidemiol 2005; 33: 384-95.
- 3) Ota S, Shouji K, Sugisaki M, Tanabe H, Tanifuji Y. Survey on the recognition of emergency resuscitation at dental practitioners. Dent Jpn 2005; 42: 129-34.
- 4) 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 雨森陽子<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>, 儀武啓幸<sup>1)</sup>, 吉田奈穂子, 来間恵里, 田辺晴康, 天笠光雄<sup>1)</sup>(東医歯大). 顎関節症患者の疼痛が引き起こす不安に対する選択的セロトニン作働性抗不安薬(クエン酸タンダスピロン)の効果. 歯薬物療 2005; 24(3): 75-80.
- 5) 杉崎正志, 江里口彰(開業), 木野孔司<sup>1)</sup>, 米津博文(東歯大), 島田 淳(開業), 本田和也(日大歯), 渋谷智明(戸塚総合病院横浜診療所), 今井英樹<sup>1)</sup>(東医歯大), 和嶋浩一(慶大), 小川匠(鶴見大), 依田哲也(埼玉医大), 成田紀之<sup>2)</sup>, 内田貴之<sup>2)</sup>(日大松戸). 咀嚼筋圧痛検査における手指圧キャリブレーション効果に対する統計学的検討. 日顎関節会誌 2005; 17(3): 209-14.

## II. 総 説

- 1) 杉崎正志. 顎関節症の診断の進め方. Entoni 2005; 51: 14-20.

## III. 学会発表

- 1) 杉崎正志. (特別講演) 機能面から診た顎関節症医療. 第47回近畿東海矯正歯科学会. 名古屋, 6月. [近畿東海矯正歯学会誌 2005; 40(1): 1-5]
- 2) 日暮尚樹<sup>1,2)</sup>, 菊池 哲<sup>1)</sup>(コスモス矯正歯科医院), 宮崎総一郎(滋賀医大), 杉崎正志, 田中俊彦<sup>2)</sup>, 板坂芳明<sup>2)</sup>, 石川和夫<sup>2)</sup>(秋田大). 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における肥満と顎顔面形態に関する検討・第2報. 日本睡眠学会第30回定期学術集会. 宇都宮, 7月.
- 3) 千葉幸子, 杉崎正志, 八木朝子<sup>1)</sup>, 千葉伸太郎<sup>1)</sup>, 佐々木三男<sup>1)</sup>(太田睡眠科学センター). 睡眠呼吸障害患者の重症度と顎顔面形態の関わりについての検討. 日本睡眠学会第30回定期学術集会. 宇都宮, 7月.
- 4) 日暮尚樹<sup>1)</sup>, 菊池 哲<sup>1)</sup>(コスモス矯正歯科医院), 宮崎総一郎(滋賀医大), 田中俊彦<sup>2)</sup>, 板坂芳明<sup>2)</sup>, 石川和夫<sup>2)</sup>(秋田大), 杉崎正志. ES Angle: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における顔貌の外観的特徴に関する検討第2報. 第35回睡眠呼吸障害研究会. 東京, 7月.

- 5) 杉崎正志, 木野孔司<sup>1)</sup>, 成田紀之(日大松戸), 吉田奈穂子, 千葉幸子, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 雨森陽子<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>(東医歯大), 田辺晴康. Grading the severity of chronic pain の規準関連妥当性. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 6) 千葉幸子, 杉崎正志, 木野孔司<sup>1)</sup>, 成田紀之(日大松戸), 吉田奈穂子, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 雨森陽子<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>(東医歯大), 田辺晴康. 顎関節症患者用日常生活障害度質問票理論構造の交差妥当性の検討. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 7) 石川高行<sup>1)</sup>, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 成田紀之(日大松戸), 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 雨森陽子<sup>1)</sup>(東医歯大), 吉田奈穂子, 千葉幸子, 田辺晴康. 顎関節症患者のブラキシズムに関連する寄与因子の検討. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 8) 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 成田紀之(日大松戸), 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 雨森陽子<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>(東医歯大), 吉田奈穂子, 千葉幸子, 田辺晴康. 顎関節症慢性疼痛患者に関連する寄与因子の検討. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 9) 成田紀之(日大松戸), 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 雨森陽子<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>(東医歯大), 吉田奈穂子, 田辺晴康. 顎関節症患者に見られる咬合違和感に関連する要因の検討. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 10) 石橋克禮(鶴見大), 杉崎正志, 柴田考典(北医療大). 顎関節症に対する初期治療のガイドライン作成に向けて. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 11) 神谷和伸<sup>1)</sup>, 成田紀之<sup>1)</sup>, 木野孔司<sup>2)</sup>, 羽毛田匡<sup>2)</sup>, 石川高行<sup>2)</sup>(東医歯大), 杉崎正志, 石井智浩<sup>1)</sup>, 若見昌信<sup>1)</sup>, 大久保昌和<sup>1)</sup>, 松本敏彦<sup>1,2)</sup>(日大松戸). 顎関節痛の噛み合わせ感覚. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 12) 森 悠衣<sup>1)</sup>, 有家巧(大阪医療センター), 杉崎正志, 覚道健治<sup>1)</sup>(大歯大). 顎関節症(TMD)患者における唾液中ストレス因子の評価 第1報: ストレス負荷について. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 13) 森 悠衣<sup>1)</sup>, 有家 巧(大阪医療センター), 杉崎正志, 覚道健治<sup>1)</sup>(大歯大). 顎関節症(TMD)患者における唾液中ストレス因子の評価 第2報: Cortisol について. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 14) 森 悠衣<sup>1)</sup>, 有家 巧(大阪医療センター), 杉崎正志, 覚道健治<sup>1)</sup>(大歯大). 顎関節症(TMD)患者における唾液中ストレス因子の評価 第3報: Chromogranin A (CgA) について. 第18回日本顎関節学会. 松江, 7月.
- 15) 杉崎正志. 頭痛は顎関節症候を増悪させる. 第19回日本顎頭蓋機能学会. 大阪, 9月.
- 16) 杉崎正志, 木野孔司<sup>1)</sup>, 吉田奈穂子, 千葉幸子, 来間恵里, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>(東医歯大), 田辺晴康.

日常生活障害度による顎関節症患者の検討 第2報：母集団の性差. 第50回日本口腔外科学会. 大阪, 10月. [日口腔外会誌 2005; 51(suppl): 62]

- 17) 杉崎正志, 木野孔司<sup>1)</sup>, 吉田奈穂子, 千葉幸子, 来間恵里, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大), 田辺晴康. 日常生活障害度による顎関節症患者の検討 第1報: 2母集団等質性. 第50回日本口腔外科学会. 大阪, 10月. [日口腔外会誌 2005; 51(suppl): 198]
- 18) 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大), 吉田奈穂子, 千葉幸子, 来間恵里, 田辺晴康. 顎関節症患者にみられる咬みあわせ違和感に影響する要因の一検討. 第50回日本口腔外科学会. 大阪, 10月. [日口腔外会誌 2005; 51(suppl): 63]
- 19) 来間恵里, 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大), 玉井和樹, 田辺晴康. 頭痛が顎関節症症候に及ぼす影響. 第39回日本口腔外科学会関東地方部会. 東京, 11月.
- 20) 前田 貢, 海野博俊, 前田佐知子, 入江 功, 丹野万理子, 宮川育子, 鈴木 茂, 杉崎正志, 田辺晴康. 歯の外傷に対する処置. 日本頭部顔面外傷研究会. 東京, 11月.

## V. その他

- 1) 杉崎正志. 顎関節症の診断とガイドライン. 第17回日本顎関節学会学術講演会. 横浜, 4月.

## 輸 血 部

教 授:	星 順隆	輸血医学, 小児血液学, 造血細胞移植
医 員:	長谷川 望 (小児科より出向)	輸血医学, 小児血液学
医 員:	大坪 寛子 (内科より出向)	輸血医学, 内科学, 血液腫瘍
非常勤講師:	長田 広司	輸血医学, 小児血液学

## 研究概要

### I. 自己血輸血

自己血輸血の安全性および有用性の検討を継続している。採血時に混入する細菌の同定方法に関して大坪が米国血液銀行協会年次総会(AABB年次総会)で報告した。また、副作用のリスクに関して長谷川が自己血輸血学会学術総会および星が総会長を務めた第53回日本輸血学会総会において報告した。

### II. 輸血機器および製剤の開発検討

検査法の開発ならびに、輸血器材の開発も輸血部の重要な研究課題である。無侵傷のHb測定機器(アストリム)の有用性を検討しているが、小型化形状変更に取り組み、腕巻き式の測定機器の開発に協力するとともに、経時的測定により、血液希釈状態の評価を行っている。

### III. 造血細胞治療に関する研究と体制整備

造血細胞治療センターを中心に移植症例を累積している。臍帯血幹細胞移植に関しては星が東京臍帯血バンクの医療判定委員として協力体制の構築を継続すると共に、東京赤十字血液センター臍帯血バンクの運営委員として、外部からの適正対応に関与している。

### 「点検・評価」

輸血部は病院の中央診療部門に属する。最も大切な仕事は、輸血の安全を保証することである。リスク回避および、適性輸血の推進を4病院共通の問題として検討している。また血液法施行により適正輸血の推進が国是となり、体制整備を行っているなかで、輸血学会関東甲信越支部会のI&A認証を取るなど管理体制整備に重点が置かれ、研究が後回しになった感がある。さらに、そのなかで、輸血用血液中の細菌混入の迅速検査法を検討し、AABBで報告できたことは評価できると考える。

星は学術総会の運営、総説および著書の分担執筆を通して輸血医療と造血細胞治療の啓蒙に努め、さらに輸血学会 I&A 委員会委員長として、わが国の輸血医療の安全体制の構築に関与したことは、多少評価に値すると考える。従って、平成 17 年度の総合的な目標達成率は 80% と考えている。今後、慈恵医大に留まらず、わが国の輸血医療の安全のため、問題点を提示し改善策を探し続けることが必要と考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Otsubo H, Kaito K, Asai O, Usui N, Kobayashi M, Hoshi Y. Persistent nucleated red blood cells in peripheral blood is a poor prognostic factor in patients undergoing stem cell transplantation. Clin Lab Haematol 2005; 27: 242-6.
- 2) 佐藤伊織<sup>1)</sup>, 上別府圭子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京大学), 星 順隆. 同胞を小児がんでなくした青年期女性の語りに見る悲哀の仕事. 児童青年精医と近接領域 2005; 46(1): 56-64.

### II. 総説

- 1) 星 順隆. 外科医のための輸血医学講座 ⑩ 輸血副作用—溶血性副作用. 外科 2005; 67(9): 1077-82.
- 2) 星 順隆. 外科医のための輸血医学講座 ⑪ 輸血副作用—非溶血性副作用. 外科 2005; 67(11): 1319-25.

### III. 学会発表

- 1) 長谷川望, 大坪寛子, 長田広司, 星 順隆. 改正薬事法, 「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液新法) に対応した当院輸血部の安全対策について. 第 53 回日本輸血学会総会. 浦安, 5 月. [日輸血会誌 2005; 51(2): 212]
- 2) 山崎恵美, 長田広司, 長谷川望, 大坪寛子, 星 順隆. 活性化血小板 CD154 発現(第 1 報). 第 53 回日本輸血学会総会. 浦安, 5 月. [日輸血会誌 2005; 51(2): 247]
- 3) 加藤栄史<sup>1)</sup>, 安藤高宣<sup>1)</sup>, 丹羽玲子, 宇留間元昭, 高本滋<sup>2)</sup>(<sup>1</sup>愛知医大), 池田久實(北海道赤十字血液センター), 比留間潔(都立駒込病院), 浅井隆善(静岡県赤十字血液センター), 星 順隆, 倉田義之(大阪大学), 清水 勝(杏林大学). 静注用免疫グロブリンの使用状況—厚生労働省研究班「清水班」全国調査結果より—. 第 53 回日本輸血学会総会. 浦安, 5 月. [日輸血会誌 2005; 51(2): 181]
- 4) 藤井康彦(山口大), 浅井隆善(静岡県赤十字血液センター), 佐竹正博(東京都赤十字血液センター), 岡崎仁(日本赤十字社), 星 順隆. 細菌汚染による輸血副作用

用に対する医療施設の対策—厚生労働省「輸血用血液および細胞療法の安全性に対する研究」班調査より—. 第 53 回日本輸血学会総会. 浦安, 5 月. [日輸血会誌 2005; 51(2): 149]

- 5) Otsubo H, Tsuchitani E, Hoshina S, Miyahara S, Hoshi Y. Consecutive monitoring of dissolved oxygen consumption by DOXTM to evaluate bacterial contamination in platelet concentrates. AABB Annual Meeting and TXPO. Seattle, Oct.
- 6) Osada K, Hoshi Y. Evaluation of laser scanning cytometry and flow cytometry for the analysis of CD34 positive hematopoietic stem cells. AABB Annual Meeting and TXPO. Seattle, Oct.

### IV. 著書

- 1) 星 順隆. 9 章: 血液型検査, 10 章: 抗体スクリーニングと T&S, 11 章: 交差適合試験, 12 章: 輸血療法の指針と血液法施行, 13 章: 輸血と IC, 14 章: 輸血の I&A, 20 章: 妊娠と輸血, 21 章: 新生児の輸血, 26 章: 造血細胞移植の選択とドナーの負担, 27 章: 臍帯血幹細胞移植, 40 章: ウイルス除去と不活化. 星 順隆, 浅井隆善, 比留間潔. 一目でわかる輸血. 第 2 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2005. p. 18-31, 42-5, 54-7, 82-3.
- 2) 星 順隆. 輸血医療. 青木照明, 小路美喜子編. 系統看護学講座: 別巻 1: 臨床外科看護総論. 第 9 版. 東京: 医学書院, 2006. p. 100-11.
- 3) 星 順隆. 小児の自己血輸血. 高折益彦編著. 新自己血輸血, 改訂第 3 版. 東京: 克誠堂出版, 2006. p. 171-87.

## 病院病理部

教授：河上 牧夫	人体病理学：諸臓器の基本構築変容学，腫瘍病理
教授：山口 裕 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に腎・泌尿器の病理，移植臓器の病理
助教授：福永 真治 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に軟部腫瘍，産婦人科の病理
助教授：酒田 昭彦 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に肝とリンパ網内系の病理
助教授：鈴木 正章 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に泌尿生殖器，乳腺の病理
講師：加藤 弘之 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に泌尿生殖器の病理
講師：鷹橋 浩幸 (病理学講座より出向)	泌尿生殖器の分子病理学と診断学
講師：野村 浩一 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に婦人科病理

## 研究概要

研究者のモチベーション育成のためには因循姑息とした人事体制の改善が焦眉の急であるが，その一症状とも言える講座と病理部の二重記載の弊は依然として踏襲されたまま放任されている。従ってその弊を避けるため非出向者の研究を主に述べ，他は研究のアウトラインを記載する。出向者の研究に関心のある読者は病理学講座の記録を併読されたい。なお病理部所属者の佐々木は講座に編入され，病理部所属者は皆無となった。

### 【本院】

河上の研究は昨年度の科研費研究の心臓血管研究2題と大学院学生関連2題，そして臨床病理学的研究3題に集約されている。

A. 心筋筋原線維の natural history と部位特性  
筋原線維は胎生期は海綿 framework の梁の中に十数個の monocock 配列の縦走性筋原線維が出現，それを単位に再分断を繰り返す（縦分裂）。b) 筋原線維は刺激伝導系では軸性に，左室，右室では周辺性分布し，心房ではその中間の混合分布型を呈する。c) 筋原線維の縦分裂は停年期後は減少し心筋は太まる。

### B. 冠動脈硬化症での血栓の関与

心筋梗塞例の冠動脈血栓形成の有無は半々で，高度の狭窄例でも無血栓例が少なくない。混合血栓は長区間型に好発し，赤色血栓は単枝狭窄型や短区間

狭窄型に多く，かつ狭窄部発生でかつ新鮮である。血栓形成は壁傷害要因より血流遅滞などの rheological factor が強く関与している。

### C. 卵巣の自然歴に関する研究

卵巣の断面積は30歳代まで指数関数的に増大し，その後減少。卵巣髄質面積に関してもほぼ同様の変化である。白体の総面積は50歳代で最も増加し，加齢増数する白体の最大面積は20歳代と50歳代にピークを認めたが，20歳代の方が大。卵巣皮質は0歳～9歳をのぞいて外層の inactive theca(2峰性を示し，20歳代と50歳代にピーク)と内層の active theca(20歳代にピークを認め40歳以降はほぼ同様に別れる)。

### D. 胃粘膜の加齢変化

胃粘膜層の加齢変化における粘筋比の減少と肛門ほど目立つ輪状筋層肥厚と炎症細胞密度の前庭部と体部の壮年期上昇とその後の加齢的減少，非活動状態での形質球と若干の好酸球構成も活動期ではリンパ球と若干の好中球が加わることが判明した。停年期以降は形質球が激減する。

### E. 腹膜の透析疲弊の形態変容の要因分析的研究

腎廃絶に伴って嘗ての透析膜のリバイバルとも言える。腹膜は腎糸球体毛細管係蹄の平板化 flat glomerulus として hyperfiltration 状態にさらされる。ここでは網工層の発達肥厚が本質的動向であるが，vasculopathy の進行と共に6年以降は減少し，EPS 発生の素地を成す。

### F. 脾形態の成立

脾の発展的基本構造は赤脾髄の髄索化に加わった白脾髄でB細胞性2次リンパ小節（濾胞）形成とT細胞性 core の分化により形質細胞産生装置を組み込むことによって食細胞機能を加速する高速性免疫能バイパスを成立させたことに外ならない。

以下は出向者の業績報告である。仔細は病理学講座の報告を参照されたい。

鈴木はA. 腎細胞癌と腎腺腫を免疫組織化学で比較検討，また嚢胞状腎癌の特性を報告した。B. 乳癌の Hercep test と Fish 法の比較を通し，免疫染色法の妥当性を検証した。

鷹橋は前立腺針生検診断の動向について5年間の結果をまとめた。分子病理学的研究では大学院生の指導を通して微小癌の LOH 解析を行い，癌体積 50 mm<sup>3</sup> 以下の微小癌では臨床癌と比較して有意に LOH 頻度が低いことを示した。

野村は業務に精励し研究実績は上げられなかった。

佐々木は日常の病理組織診断に苦慮する皮膚・軟

部組織の間葉系腫瘍の鑑別と客観的な指標を用いた悪性度の評価の検討。そして得られた結果を生物学的悪性度と比較し予後の推測，治療の効果検討を行った。

中山は正常肝，慢性肝炎，肝硬変におけるリンパ管の変化について研究し，D2-40(リンパ管マーカー)，CD34(血管内皮マーカー)の免疫染色を行った。その結果正常肝では門脈域で僅かにリンパ管を認めたが，慢性肝炎，肝硬変ではリンパ管の増加，拡張が見られ，線維化とある程度の相関性を指摘した。

小池は腰椎の自然歴の研究を開始した。腰椎高が30歳台までは加齢と共に高くなるが，その後は徐々に低くなっている点を明らかにした。

#### 「点検・評価」

異口同音に「病理診断業務を優先させるため，研究にかけける時間が少ない」と言う苦情があるが臨床研究にも賛助的に関与している。現場責任制を欠いた本学の人事体制では腹の座った本格的研究は覚束ない。

#### 【青戸病院】

酒田は肝硬変結節における再生過程を，酸化ストレスと細胞増殖関連抗原の発現の面から探る目的で，8-OHdGとPCNA2マーカーを用いて免疫組織化学的に検討した。その結果，成因，炎症の程度・分布とは必ずしも関係なく，2マーカーとも高頻度で発現していた。2マーカーの発現状況は，PCNAが優位であった。8-OHdGは，核内だけでなく，細胞質内でも発現していた。

米国留学から帰国した金網は糖尿病腎変化の実験的解析，特に糖尿病状態下における蛋白尿発現との関連性を明らかにした。更に，臨床の糖尿病，および非糖尿病剖検腎標本にてeNOSを初めとする血管内皮に作用する各分子の発現状況を解析した。

#### 「点検・評価」

肝硬変の舞台裏では，予想以上にDNAの損傷と修復が行われていることがわかった。今後は，酸化ストレスの原因，損傷と修復のバランスについてさらに検討が必要と思われた。

#### 【第三病院】

福永は産婦人科病理を主に究め次の諸項を明らかにした。1) 子宮体癌，異型内膜増殖症，またMPA療法後の多施設間での組織学的診断のばらつきにて，特にMPA療法後の診断不一致が多く，治療効

果の判定，その継続の適応に関して新たな診断基準が必要となる。2) Composite hemangioendotheliomaの5例，3) 卵巣異型内膜症について，洋医学雑誌に発表した。

加藤は後腹膜脈管筋腫を合併した過誤腫性肺脈管筋腫症(LAM)2例を発表した。また精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍の上皮成分が奇形腫の悪性転化から，骨成分は二次性の化生から発生したと解明し，英文論文に投稿予定である。

#### 「点検・評価」

前年同様，一施設での検索では材料に限られるため共同研究が必要である。また分子生物学的技法の動員なしには研究に限界が感じられる。積極的に分子生物学的技法の導入，ルーチン化が望まれる。

#### 【柏病院】

山口は1) 高血圧性腎症を画像解析ソフトを用いて半定量的に解析した。糸球体硬化，尿細管間質病変と血管病変の相関を求めた。細動脈病変は糸球体硬化度に関連し，小葉間動脈病変は尿細管上皮の急性障害と間質線維化と相関し，腎予後に関係した。2) MPO-ANCA関連腎炎では重複生検で糸球体や尿細管間質の活動性病変は治療で減少或いは消失し，高齢者ほど慢性病変が進展し，但し正常糸球帯数の変化は無く，病極期を示唆した。3) 移植腎慢性拒絶反応例の組織学的解析を更に行った。中等度から高度のperitubular capillaritisと基底膜肥厚が関連した。

大村は消化管悪性腫瘍の発生と進展についての解析を1) 脈管侵襲を来す環境条件，2) 循環障害について組織学的に検討した。

#### 「点検・評価」

十悪性腎硬化症とMPO-ANCA関連腎炎例を観察し，血管病変の重要性を指摘した。移植腎生検で慢性拒絶反応の性格や内容について他施設共同で検討した。リンパ管の発達やセネセンスなどが鍵になると思われた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology* 2005; 46: 396-402.
- 2) Fukunaga M. Low-grade central osteosarcoma of the skull. *Pathol Res Pract* 2005; 201:

131-5.

- 3) Fukunaga M, Katabuchi H (Kumamoto Univ), Nagasaka T (Nagoya Univ), Mikami Y (Tohoku Univ), Minamiguchi S (Nat'l Hosp Organiz Kyoto Med Cent), Lage JM (Med Univ of South Carolina). Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 942-7.
- 4) Tozaki M, Kobayashi T, Uno S, Aiba K, Takeyama H, Shioya H, Tabei I, Toriumi Y, Suzuki M, Fukuda K. Breast-conserving surgery after chemotherapy: value of MDCT for determining tumor distribution and shrinkage pattern. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 186(2): 431-9.
- 5) Fukunaga M. Juvenile temporal arteritis associated with Kimura's disease. *APMIS* 2005; 113: 379-84.
- 6) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: Report of four cases. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 341-6.
- 7) Fukunaga M. Sarcomatoid basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 546.
- 8) Fukunaga M. Atypical ovarian endometriosis. *Pathology Case Reviews* 2006; 11: 38-42.
- 9) Fukunaga M. Osteogenic melanoma. *APMIS* 2005; 113: 296-300.
- 10) Fukunaga M. Cutaneous spindle cell carcinoma following basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 17-20.
- 11) 原田 徹, 河上牧夫, 齊藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志. 剖検症例を用いた原発性肺癌の頻度解析(第一報). *慈恵医大誌* 2005; 120: 10-920.
- 12) 小峯多雅, 河野 優. 胸腺摘出標本の組織学的検討—とくに重症筋無力症との相関を中心に—. *慈恵医大誌* 2005; 120: 81-90.

## II. 総 説

- 1) 鈴木正章, 加藤弘之, 加藤美由紀, 河上牧夫. 若手泌尿器科医師のための泌尿器科悪性腫瘍病理の見方; 腎癌. *泌外* 2005; 18: 66-59.
- 2) 福永真治. 血管性腫瘍の病理診断. 中間悪性および悪性血管性腫瘍の臨床病理. *病理と臨* 2005; 23: 1297-302.
- 3) 福永真治. 頭頸部腫瘍の病理診断. 頭頸部に発生する軟部腫瘍の病理. *病理と臨* 2005; 23: 1214-20.
- 4) 福永真治. 卵巣腫瘍—卵巣子宮内膜症と卵巣癌—異型子宮内膜症の診断基準と臨床病理. *病理と臨* 2006; 24: 270-3.
- 5) 山口 裕. 腎血管系障害; 腎硬化症. *日臨* 2006;

64: 467-72.

- 6) 山口 裕. 腎移植を考える; 移植腎生検の意義. *Nephrol Fronti* 2006; 5: 24-9.
- 7) 山口 裕. 移植に伴う腎障害. *腎と透析* 2005; 59: 916-20.
- 8) 山口 裕. マクラデンサの不思議; 傍糸球体装置の病理. *腎と透析* 2005; 59: 783-6.
- 9) 山口 裕. 腎移植 20 年のあゆみ; 長期患者の移植腎病理. *今日の移植* 2005; 18: 650-4.
- 10) 山口 裕. 移植腎病理の実際; レシピエント免疫反応の観点から. *Urol View* 2005; 3: 69-75.
- 11) 福永真治. 頭頸部の血管肉腫. *日医新報* 2006; 4271: 115-6.
- 12) 山口 裕. 膜性陣症の病理診断と鑑別診断. *腎と透析* 2005; 59(増刊): 365-7.

## III. 学会発表

- 1) 山田律子, 清川貴子, 鷹橋浩幸, 佐々木学, 鈴木正章, 濱田智美, 原田 徹, 河上牧夫. 産婦人科検体から見た女性生殖器の疾患頻度解析. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 321]
- 2) 山田律子, 岩淵 馨, 佐々木学, 鷹橋浩幸, 清川貴子, 鈴木正章, 河上牧夫, 中野雅貴, 濱田智美, 二階堂孝, 丹野有道<sup>1)</sup>, 川口良人<sup>2)</sup>(<sup>1)</sup>神奈川衛生付属病院). Nephrogenic fibrosing dermatopathy (NFD) の 2 例. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 302]
- 3) 岩淵 馨, 山田律子, 佐々木学, 鷹橋浩幸, 清川貴子, 鈴木正章, 中野雅貴, 濱田智美, 二階堂孝, 原田 徹, 河上牧夫. 胃粘膜の加齢推移. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 255]
- 4) 河上牧夫, 岩淵 馨, 山田律子, 佐々木学, 鷹橋浩幸, 清川貴子, 鈴木正章. 心筋線維の加齢変化. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 243]
- 5) 加藤弘之, 鈴木正章, 河上牧夫, 羽野 寛. 後腹膜脈管筋腫を合併した過誤腫肺脈管筋腫症の 2 例. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 283]
- 6) 河上牧夫, 鈴木正章, 小池裕人, 岩淵 馨, 山田律子. 動脈硬化と血栓. 第 46 回日本脈管学会総会. 大阪, 12 月. [脈管学 2005; 45: 720]
- 7) 鈴木正章, 河上牧夫, 佐々木学, 清川貴子, 鷹橋浩幸, 原田 徹, 濱田智美, 中野雅貴. 前立腺癌全摘出術材料の切出しと報告時の工夫. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005; 94: 307]
- 8) 鈴木正章, 仁科浩和, 加藤弘之, 佐々木学, 菊地泰, 河上牧夫. 嚢胞性腎細胞癌についての臨床病理学的研究. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜, 4 月. [日病

理会誌 2005 ; 94 : 303]

- 9) Kanetsuna Y, Hirano K<sup>1)</sup>, Nagata M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tsukuba Univ), Gannon AM<sup>2)</sup>, Harris CR<sup>2)</sup>, Breyer DM<sup>2)</sup>, Takahashi T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Vanderbilt Univ). Characterization of diabetic nephropathy in a transgenic nonobese diabetic mouse. The American Society of Nephrology 39th Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 10) Fukunaga M. Composite hemangioendothelioma (CHE) : Report of five cases including congenital lesions. 95th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Atlanta, Feb. [Mod Pathol 2006 ; 19(Suppl 1) : 12A]
- 11) 福永真治. (ワークショップ) 新 WHO 分類に基づく良悪性中間的軟部腫瘍. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005 ; 94 : 158]
- 12) Takahashi H, Furusato M, Nakano M, Hano H. Trends of prostatic core needle biopsies in the Japanese patients. 95th Annual meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Atlanta, Feb. [Mod Pathol 2006 ; 19(Suppl 1) : 164A]
- 13) 山口 裕. (教育講演) 腎尿管間質病変のとらえかた. 第 35 回日本腎臓学会西部学術大会. 長崎, 9 月. [日腎会誌 2005 ; 47 : 600]
- 14) 山口 裕. (系統的病理診断講習会) 腎尿管間質病変の病理 (拒絶反応を含む). 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005 ; 94 : 185]
- 15) 小峯多雅, 山口 裕, 大村光浩. 多発性膵嚢胞, 胆管狭窄を合併し, 膵頭十二指腸切除術を施行された自己免疫膵炎の一例. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005 ; 94 : 355]
- 16) 酒田昭彦, 遠藤泰彦. 肝硬変における細胞増殖関連抗原の発現と肝細胞再生. 第 94 回日本病理学会総会. 横浜, 4 月. [日病理会誌 2005 ; 94(1) : 344]
- 17) 酒田昭彦, 遠藤泰彦. 肝硬変結節における再生適応と細胞増殖関連抗原の分布. 日本適応医学会第 9 回学術集会. 宮崎, 6 月. [適応医 2005 ; 9(1) : 35]
- 18) 河上牧夫. (シンポジウム: 脾臓: Organ of Mystery) 基本構制とその変容から見た脾の heterochronism. 日本比較免疫学会第 17 回学術集会. 東京, 8 月. [日本比較免疫学会第 17 回学術集会講演要旨 2005 : 35]
- 19) 河上牧夫. 教育講演: 腹膜の素性と変容. 第 11 回日本透析研究会. 岡山, 10 月.
- 20) Fukunaga M. Osteogenic melanoma. 2nd Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar Club Symposium in Anatomic Pathol. Srni, Czech Republic, June. [Mod Pathol 2005 ; 19 (Supple) : 12A]

#### IV. 著 書

- 1) 金網友木子. 薬剤性尿管間質性腎炎. 重松秀一, 城謙輔, 田口 尚監訳. 腎疾患の病理アトラス: 尿管間質疾患と血管疾患の WHO 分類. 東京: 東京医学社, 2005. p.107-16.
- 2) 山口 裕. 移植腎拒絶反応にみる尿管間質病変と血管病変. 重松秀一, 城 謙輔, 田口 尚監訳. 腎疾患の病理アトラス: 尿管間質疾患と血管疾患の WHO 分類. 東京: 東京医学社, 2005. p. 281-302.
- 3) 山口 裕. 移植拒絶反応ーパンフ分類. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会. 腎生検病理診断標準化への指針. 東京: 東京医学社, 2005. p.193-202.
- 4) 河上牧夫. 呼吸器. 山川光徳, 横井豊治, 吉野 正監訳. カラーアトラス マクロ病理学. 第 3 版. 東京: 西村書店, 2005. p. 36-58.
- 5) 鈴木正章. 病因. 近藤和雄, 脊山洋右, 藤原葉子, 森田 寛編. スタンダード栄養・食物シリーズ 41: 病理・診断・治療. 東京: 東京化学同人, 2006. p. 5-12.

#### V. その他

- 1) 福永真治. (特別講演) 軟部組織の血管内皮腫の臨床病理. 骨軟部症例検討会. 東京, 12 月.
- 2) 鈴木正章. ハーセプテストと FISH 法の比較. 慈恵医大誌 2006 ; 121(1) : 37-41.
- 3) 梅沢 敬, 二階堂孝, 春間節子, 中島 研, 齋藤歩, 増井文昭, 山口 裕. 大腿部原発の骨外性粘膜炎軟骨肉腫の 1 例. 日臨細胞会誌 2005 ; 44(4) : 255-8.
- 4) 酒田昭彦, 児島 章. 舌癌・大腸癌術後, 原発性肺癌が疑われた一生検 (手術) 例. 足立区内科医会臨床検討会. 東京, 9 月.
- 5) 芦川智美, 川口真裕子, 三浦由記, 八木澤幸子, 本間隆志, 戸田敏久, 新崎勤子, 鈴木正章, 河上牧夫. 蝶形骨洞に発生した小細胞性未分化癌の一例. 第 44 回日本臨床細胞学会秋期大会. 奈良, 11 月. [日臨細胞会誌 2005 ; 44(Suppl 2) : 350]

# 総合医科学研究センター

## DNA 医学研究所

所長 衛 藤 義 勝

### 遺伝子治療研究部

教授：衛藤 義勝 小児科学・先天代謝異常症・遺伝子治療  
助教授：大橋 十也 小児科学・先天代謝異常症・遺伝子治療

#### 研究概要

##### I. 遺伝病の新しい治療法の開発

本年度も引き続き、遺伝病特にライソゾーム蓄積症の治療法の開発を行った。今年度はファブリー病を対象に、間葉系幹細胞移植の有用性を、モデルマウスを用いて明らかにした。間葉系細胞にファブリー病の欠損酵素である $\alpha$ ガラクトシダーゼ(alpha-gal)遺伝子を導入しalpha-galを大量発現させた後にモデルマウスの腹腔内に移植した。肝臓、脾臓、心臓、肺でのalpha-gal活性の上昇が認められ、同時にその組織でのファブリー病の蓄積物質であるセラミドトリヘキソシドの低下が認められた。以上、有用な治療法と思われたがalpha-gal活性上昇が一過性であることが問題点であると思われた。

##### II. 糖尿病の再生医学的研究

膵島細胞の増殖を促進することで糖尿病におけるインスリン分泌不全を回復することを目的とした。AAV8ベクターにて細胞周期を調節するCDK4遺伝子の非抑制型を膵島に発現させた。膵組織の観察では膵島の増生と糖代謝の改善を示唆した。

##### III. 慢性腎不全に対する腎再生法の検討

我々はこれまで免疫的寛容段階の異種の胎児を“臓器工場”として用い自己の臓器をつくるという全く新しいアプローチによって、外来性の間葉系幹細胞から個々の腎臓構成細胞でなくネフロンへの分化を誘導することに成功した。これはヒト骨髄由来間葉系幹細胞を免疫能獲得前の異種胎児の腎臓発生

部位に置き、そのまま胎児を成長させることにより腎臓発生に必要な多種多様なシグナルを与え、腎臓への分化を誘導できることを証明したものである。さらにこのヒト由来腎臓原器を血管迷入期直前にホストの大網に移植することにより血管の迷入を誘導し、ホストの血管系を統合した機能的腎臓様構造体(オルガノイド)を作製することに成功した。

##### IV. 呼吸器疾患の遺伝子変異解析

(1) 肺癌細胞株におけるEGFR変異の解析とイレッサ感受性の検討：

肺癌細胞株11株においてEpidermal growth factor receptor (EGFR)のcodon 19-21のシークエンスを行った。その結果、1細胞株において、10塩基の欠損がみられ、さらにMTTアッセイによる薬剤感受性試験ではイレッサに対する感受性が有意に上昇していた。今後、分子標的のモデルとして期待される。

(2) 嚢胞線維症(cystic fibrosis)患者におけるCFTR遺伝子解析：

日本人の嚢胞線維症患者14例について、PCR-SSCP法および直接塩基配列解析によりCFTR遺伝子変異を検討した。その結果、ホモ接合が5例、複合ホモ接合体が9例で、変異の内容はT1086I(4アレル)などそのスペクトラムはCaucasus系白人種と異なっていた。

##### V. 卵巣癌におけるIDO蛋白発現の検討

我々は包括的ヒトゲノム発現解析によりパクリタキセル(PTX)耐性関連遺伝子を8遺伝子に絞り込み、なかでもIDO(Indoleamine-2,3-dioxygenase)は漿液性腺癌におけるPTX耐性獲得能に関与していることを報告した。今回我々は種々の組織型の卵巣癌についてIDOの発現を検討した。インフォームドコンセントの下に採取した卵巣癌手術症例90例において抗IDO抗体を用い免疫組織学的解析を行い、臨床病理的因子との関連を検討した。染色のパターンと強度の組み合わせによりスコアリングを行った。漿液性腺癌、明細胞腺癌に関してはKaplan-Meier(K-M)解析によりスコアと予後の相関



関係を検討した。その結果 1) 各組織型の IDO 染色陽性症例数は漿液性腺癌 30 例中 18 例(60%), 明細胞腺癌 40 例中 25 例(63%), 粘液性腺癌 10 例中 2 例(20%), 類内膜腺癌 10 例中 2 例(20%)であった。2) 漿液性腺癌進行症例において初回手術で残存腫瘍 2 cm 以下, 初回化学療法に PTX-CBDCA (TJ) 療法を施行した 24 症例を K-M 解析した結果, スコアと予後に有意差をもって相関が認められた ( $p=0.0001$ ) 3) 明細胞腺癌症例を K-M 解析した結果, スコアと予後に相関は認められず, また TJ 療法群, CPT-11-CDDP 療法群間でも有意差は認められなかった。以上より IDO 蛋白発現パターンは漿液性卵巣癌において予後の指標となることが示唆された。

## VI. 有糸分裂における染色体分配の分子機構の検討

染色体を娘細胞に均等に分配することは生物にとって最も基本的な機構である。このためには分裂中期にすべての姉妹染色分体が, 紡錘糸と両極性に接着することが重要である。今年度の研究で Shugoshin (Sgo) と呼ばれる, 姉妹セントロメアの早期分離を抑制するタンパクが, 動原体での微小管重合を促進することにより, 動原体—紡錘糸の両極性接着を促すことを見つけた。さらに重要な点は Sgo の機能が M 期前期に働く主要なリン酸化酵素の多くによって調節されていることである。これらの酵素には M 期サイクリン依存性キナーゼ, 紡錘糸チェックポイントキナーゼ, PLK, Aurora B が含まれる。以上の結果は Sgo が染色体分配における主要なエフェクターであることを示唆するものである。

### 「点検・評価」

本年度も難治性疾患に対する, 遺伝子治療, 細胞治療を含む様々な検討を行った。遺伝性疾患, 糖尿病, 腎疾患, 癌などで新たな治療法が開発されたが, 多くはまだ動物実験の段階であり, 我々の研究部の最終目標であるヒトへの応用には至らなかった。

いまさら言うまでもないが合い言葉はベンチからベッドサイドであり, それに向けての所謂トランスレーショナルリサーチの充実が来年度以降の目的と思われた。もちろん, 研究の学会発表, 論文発表は重要であるが, それが最終目標ではなく臨床応用が最終目標であることには論をまたず, 来年度以降それを念頭に研究を展開してゆく予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yuza Y, Yokoi K, Sakurai K, Ariga M, Yanagisawa T, Ohashi T, Hoshi Y, Eto Y. Allogenic bone marrow transplantation for late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Pediatr Int* 2005; 47: 681-3.
- 2) Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, Araki E, Itoh K, Matsushita K, Hara M, Kuwahara K, Nakano T, Yasumoto N, Nonoguchi H, Tomita K. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 64: 281-7.
- 3) Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 228-32.
- 4) Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Mills K, Winchester B, Keutzer J. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 196-202.
- 5) Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis* 2005; 28: 575-83.
- 6) Meng XL, Shen JS, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. GALC transduction leads to morphological improvement of the twitcher oligodendrocytes *in vivo*. *Mol Genet Metab* 2005; 84: 332-43.
- 7) Shen JS, Meng XL, Yokoo T, Sakurai K, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. Widespread and highly persistent gene transfer to the CNS by retrovirus vector in utero: implication for gene therapy to Krabbe disease. *J Gene Med* 2005; 7: 540-51.
- 8) Endo H, Okamoto A, Yamada K, Nikaido T, Tanaka T. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Molecular Med* 2005; 16: 79-84.
- 9) Terauchi F, Okamoto A, Nagashima T, Kobayashi Y, Moritake T, Yamamoto Y, Takakura S,

- Iwaki S, Ogura H. Clinical significance of p21 (WAF1/CIP1) and p53 expression in serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 2005; 14: 363-8.
- 10) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Aoki Y, Ishii N, Yanaihara N, Yamada K, Takikawa O, Kawaguchi R, Isonishi S, Tanaka T, Urashima M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6030-9.
- 11) Okamoto A, Endo H, Kalionis B, Shinya M, Saito M, Nikaido T, Tanaka T. IGFBP1 and Follistatin-like 3 genes are significantly up-regulated in expression profiles of the IUGR placenta. *Placenta* 2006; 27: 317-21.
- 12) Ueda K, Okamoto A, Yamada K, Saito M, Takakura S, Tanaka T, Ochiai K. Nonpuerperal inversion of the uterus associated with endometrial cancer: a case report. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 153-5.
- 13) Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Hirota K, Matsuoka T, Sugaya T, Tanimoto K, Yokoo T, Sugiyama F, Yagami K, Fujita T, Nangaku M, Fukamizu A. Activation of the rennin-angiotensin system enhances erythropoiesis through resident Angiotensin II type 1a receptor *in vivo*. *FASEB J* 2005; 19: 2023-5.
- 14) Yokoo T, Ohashi T, Shen J-S, Sakurai K, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Takahashi M, Terada Y, Eto Y, Kawamura T, Osumi N, Hosoya T. Human mesenchymal stem cells in rodent whole embryo culture are reprogrammed to contribute to kidney tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (9): 3296-300.

## II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 遺伝子治療と再生医療の現状と展望. 腎と透析 2005; 59(3): 440-4.
- 2) 衛藤義勝. 臨床検査のためのインフォームドコンセント. 小児内科 2005; 37(増刊): 26-8.
- 3) 藤原優子, 大橋十也, 衛藤義勝. Fabry 病の心血管病変に対する酵素補充療法の評価. 神経内科 2005; 62 (1): 49-55.
- 4) 大橋十也. 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—ライソゾーム病に対する遺伝子治療. 日臨 2005; 63(12): 671-8.
- 5) 大橋十也. 先天性代謝異常症の遺伝子治療—ライソゾーム病を中心に. 医のあゆみ 2006; 216(10): 737-

- 42.
- 6) 岡本愛光, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. 教室の研究から 卵巣癌の発生・進展に関与する遺伝子. 産婦治療 2006; 92(3): 335.
- 7) 横尾 隆. 腎再生と再生医療の展望. 腎と透析 2005; 58(2): 224-8.
- 8) 横尾 隆. 発生プロセスを用いた腎再生への新しいアプローチ. 腎と透析 2005; 59(3): 539-43.

## III. 学会発表

- 1) 衛藤義勝. ファブリー病の酵素治療. 第 48 回日本腎臓病学会. 横浜, 6 月.
- 2) 衛藤義勝. リソゾーム病の最近の酵素補充療法の進歩. 第 1 回大阪先天代謝異常学会. 大阪, 6 月.
- 3) 衛藤義勝. リソゾーム病の酵素治療. 第 50 回日本人類遺伝学会. 岡山, 9 月.
- 4) 衛藤義勝. リソゾーム病の酵素治療の最近の進歩. 東海先天代謝異常学会. 名古屋, 10 月.
- 5) 衛藤義勝. 遺伝性神経疾患の治療. 山口小児神経研究会. 山口, 9 月.
- 6) Eto Y. Fabry disease in Japan. LSD Symposium. Athens, Nov.
- 7) Eto Y. Japanese experience in Fabry disease. 6th Asian Symposium of LSD. Bangkok, Nov.
- 8) Ohashi T. Incidence & prevention of infusion reaction of Fabrazyme therapy. Physican Training Program on Fabry Disease. Cambridge, May.
- 9) Ohashi T. Gene therapy for Lysosomal disorders. International Conference on Inborn Errors of Metabolism. New Delhi, Oct.
- 10) Ohashi T. Managing pediatric patients and female Fabry patients. 8th Annual Asia LSD Symposium. Bangkok, Nov.
- 11) Fujimoto K, Sasaki T, Nemoto M, Nakai N, Hiki Y, Ohashi T, Eto Y, Tajima N. Induction of furin during cellular differentiation is associated with enhanced secretion of insulin from genetically engineered progenitor cells. 65th Annual Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 12) Kawaguchi R, Suzuki Y, Ozawa-Kondo M, Okamoto A, Suzuki-Karasaki M, Hayakawa S, Chisei RA, Tanaka T. Prolactin (PRL) up-regulates IDO (indoleamine-2,3-dioxygenase) expression in CD14+ cells. The 11th European Placenta Group, IFPA Sponsored Meeting. Glasgow, Sept.
- 13) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Yanaihara N, Yamada K, Kawaguchi R, Takano H, Motegi M, Saito M, Ueda K, Nozawa Y,

- Isonishi S, Tanaka T, Urashima M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. 10th World Congress on Advances in Oncology and 8th International Symposium on Molecular Medicine Crete (Award). Greece, Oct.
- 14) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Yamada K, Kawaguchi R, Takao M, Yanaiharu N, Ueda K, Takano H, Urashima M, Tanaka T. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. Ovarian Cancer Epidemiology Program, Ovarian Cancer: Prevention & Detection of the Disease & its Recurrence, Molecular Targets & the Immune System. Pittsburgh, Oct.
- 15) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Yanaiharu N, Yamada K, Kawaguchi R, Takano H, Motegi M, Saito M, Ueda K, Nozawa Y, Isonishi S, Tanaka T, Urashima M. (Symposium) Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. 6th Annual International Conference on Ovarian Cancer. New York, Nov.
- 16) Yokoo T, Fukui A, Miyazaki Y, Utusnomiya Y, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. Functional kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells (hMSCs) using a growing rodent embryo. American Society of Nephrology 38th Annual Renal Week Meeting. Philadelphia, Nov.
- 17) Sakurai K, Iizuka K, Shen JS, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects brain function of MPSVII mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2005 Annual Meeting. Washington D.C., May.
- 18) Sakurai K, Tajima A, Iizuka S, Kaneshiro E, Suzuki N, Ohashi T, Eto Y. Embryonic stem cells and gene therapy for lysosomal storage diseases. The Japanese Society of Gene Therapy's 11th Annual Meeting. Tokyo, July.
- 19) Kobayashi H, Morita A, Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Kohn DB, Eto Y. Retrovirus and lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease. The Japanese Society of Gene Therapy's 11th Annual Meeting. Tokyo, July.
- 20) 鈴木英明, 衛藤義勝. 張力依存性の Shugoshin (Sgo) の局在変化が有糸分裂における両極性接着を制御する. 第64回日本癌学会総会. 札幌, 9月.
- #### IV. 著 書
- 1) 岡本愛光. 子宮がんと卵巣がん. 東京: 主婦の友社, 2005.
- 2) Yokoo T. Application of gene therapy for renal diseases. In: Redberry GW. Trends in Gene Therapy Research. New York: Nova Biomedical Books, 2005. p.23-52.
- 3) 衛藤義勝. ファブリー病の酵素補充療法. 浅野 泰, 下条文武, 秋澤忠男編. 先端医療シリーズ31: 腎臓病: 診断と治療の最前線. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2005. p.88-91.
- 4) 衛藤義勝. 小児科の新しい流れ. 柳沢正義, 衛藤義勝, 五十嵐隆編. 先端医療シリーズ34: 小児科: 小児科の新しい流れ. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2005. p.5-8.
- 5) 大橋十也. 遺伝病に対する新しい治療法—遺伝病—. 柳沢正義, 衛藤義勝, 五十嵐隆編. 先端医療シリーズ34: 小児科: 小児科の新しい流れ. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2005. p.114-7.
- 6) 横尾 隆. 発生プロセスを用いた腎臓再生法の開発. 浅野 泰, 下条文武, 秋澤忠男編. 先端医療シリーズ31: 腎臓病: 診断と治療の最前線. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2005. p.150-4.
- 7) 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 癌遺伝子と癌抑制遺伝子. 武谷雄二, 丸尾 猛, 吉村泰典編. 先端医療シリーズ39: 産科婦人科: 産科婦人科の最新医療. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2006. p.142-7.

## 悪性腫瘍治療研究部

教授：衛藤 義勝	遺伝子治療
助教授：銭谷 幹男	肝臓病学・肝疾患の細胞生物学
助教授：本間 定	腫瘍免疫学・消化器肝臓病学
助教授：山田 順子	血液学・分子腫瘍学
助教授：菊池 哲郎	脳腫瘍の治療・分子生物学

### 研究概要

腫瘍化は多段階発癌モデルで説明されるように数種類以上の遺伝子・タンパク上の異常が累積されて発生する。これに対する治療法として個体や腫瘍に適した方法が複数用意されるべきと考えている。私たちは腫瘍免疫と腫瘍細胞生物学から腫瘍を理解し治療する方法を探究しており、脳腫瘍に対して治療研究を行っている。

#### I. CD4+細胞障害性 T リンパ球の腫瘍細胞障害活性とその作用機序の検討

ヘルパーT細胞としてとらえられてきたCD4+T細胞は、腫瘍抗原を取り込んだ樹状細胞(DC)に刺激されると、MHC class IIを発現しない腫瘍細胞を障害する機能を示す。DCより腫瘍抗原の提示を受け priming されたCD4+T細胞は、この状態では細胞障害活性を示さない。しかし、腫瘍組織間質に存在する抗原提示細胞(APC)がIFN-gammaにより活性化され、すでにDCにより priming されたCD4+T細胞に再度腫瘍抗原を提示すると、CD4+T細胞は抗原特異的に活性化され perforin を産生し、bystander effect を介して周囲の腫瘍細胞を障害する。

#### II. Allogeneic な腫瘍細胞を用いて作製した樹状細胞ワクチンの効果の検討

同一の大腸癌患者より由来したDCと腫瘍細胞を融合して作製したDCワクチンで syngeneic T細胞を *in vitro* 刺激すると、腫瘍細胞を障害する細胞障害性 T リンパ球(CTL)が誘導される。一方、syngeneic な腫瘍細胞と共通の抗原性を発現した allogeneic な腫瘍細胞と syngeneic なDCを融合させて作製したDCワクチンを用いて、syngeneic な親腫瘍細胞を障害するCTLを誘導することが可能であった。樹状細胞ワクチンの作製に allogeneic な腫瘍細胞の利用が可能であることが示唆された。

#### III. 樹状細胞ワクチンの抗腫瘍効果と血清抗核抗体陽性化の関連性の検討

2003年6月から2004年9月にかけて本学附属病院において施行された悪性腫瘍に対する樹状細胞ワクチンの効果に関する臨床試験では、治療に関連した重篤な有害事象を認めず、脳腫瘍に複数のPR症例を認め、安全性と有効性が示された。脳腫瘍以外の症例で、治療中に血清抗核抗体が陽性となった症例は有意に生存期間が長かった。抗核抗体が陽性となっても自己免疫疾患の症状を呈した症例はなかった。DCワクチン作製に用いた腫瘍細胞の核抗原に対する免疫反応が誘導された可能性が考えられた。

#### IV. 脳腫瘍に対する免疫療法の基礎的・臨床的研究

悪性神経膠腫の予後は最近30年間で全く改善されていない。我々は新たな治療方法として免疫療法を行ってきた。樹状細胞と腫瘍細胞を融合させた融合細胞とインターロイキン12を用いた免疫療法の臨床応用を行い、約25%の症例に対して有効であった。この対象は再発悪性神経膠腫であり、免疫療法の利点を考えるとむしろ再発予防として用いるべきと思われる。そこで、本学倫理委員会承諾のもと、初発例における再発予防(維持療法)として本治療を行うこととした。まだその症例数が少なく治療効果の評価には至っていないが、安全性に関しては副作用もなく全く問題はない。今後、インターロイキン12の入手が再度可能となったならば併用して維持療法を行っていく予定である。本療法の重要な問題点として、腫瘍細胞自身による免疫抑制効果がある。腫瘍細胞は多くの免疫抑制物質を放出しており、それが抗腫瘍免疫の効果を妨げていると考えられている。特に腫瘍細胞と樹状細胞を直接融合させるため、その影響がでやすいと考えられる。Stat-3はサイトカインのシグナル伝達に関与する物質で、多くの腫瘍細胞が発現している。その作用として腫瘍細胞の増殖促進以外に、樹状細胞の成熟化をも抑制する働きがある。そこで、siRNAを用いて腫瘍細胞からのStat-3の発現を抑制し融合細胞への影響を検討することとした。現在、Stat-3 siRNAを培養グリオーマ細胞に transfection し、Stat-3の発現が抑制されるかを検討中である。

#### V. 白血病細胞の分化について

巨核球系白血病細胞株JASRは赤芽球系と巨核球系形質を併せ持つ白血病であり、培養ディッシュへの接着を介して巨核球系遺伝子発現が優位とな

る。この変化は ets ファミリー転写因子である Fli-1 の増加を伴っており、現在環境と転写因子、形質の関連について検討している。

#### 「点検・評価」

昨年度までのバイオベンチャー (BV) 研究開発拠点整備事業「患者のための DNA・タンパク質・細胞科学の推進」プロジェクトで実施した臨床治療研究において有効と判断できた「脳腫瘍に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫療法」は今後の方向性を模索した。近年、臨床治療研究から一般的医療へと進める道筋としてトランスレーショナルリサーチ (TR) という分野が台頭し、わが国でもその重要性が増している。治療法の開発を目指す研究所では、シードの育成とともに育った芽を苗木に成長させる方法としての TR について熟考する必要があるが生じている。一方、臨床的効果が見られなかった固形がん症例について詳細に振り返りその検証を行った。その結果、治療後血清に抗体産生が見られる症例があり、これらの症例で予後が長い傾向が見出された。腫瘍免疫の意義を明確に見極めるために、さらなる基礎研究を続ける意欲が湧くデータであった。腫瘍免疫の研究については BV の終了とともに人的・経済的に引き潮状態にある。このような時にこそ核心をつく研究を心がけなければならない。

白血病分化誘導については興味深い実験系が分かり発展が期待できる。

基礎研究の急速な進歩と医療分野の拡大の中で、研究を志す医師 Clinician Scientist には苦しい状況が続く。しかし、医学の礎を自負し、若い医師に希望を引き継ぐことのできるよう、高い目標と着実性を持って成果をだしていく必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Homma S, Kikuchi T, Ishiji N, Ochiai K, Takeyama H, Saotome Y, Sagawa Y (AHP service Japan Co.), Hara E (Saitama Cancer Center), Kufe D (Dana-Farber Cancer Inst), Ryan JL (Wyeth Pharm), Ohno T, Toda G. Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumour cells and rhIL-12. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(4): 279-86.
- 2) Homma S, Komita H, Sagawa Y, Ohno T, Toda G. Antitumor activity mediated by CD4+ cytotoxic T lymphocytes against MHC class II-negative mouse hepatocellular carcinoma induced by dendritic cell vaccine and interleukin-12. *Im-*

*munology* 2005; 115(4): 451-61.

- 3) Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Kawano T, Yamada H. Pretreatment with interferon-alpha radiosensitizes Daudi cells modulating gene expression and biomarkers. *Anticancer Res* 2005; 25(4): 2631-8.
- 4) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Center), Torii A, Homma S, Toyama Y, Kawahara H, Ogawa M, Watanabe M, Yanaga K, Fujise K, Gong J (Boston Univ), Toda G. Induction of antigen-specific CD4- and CD8-mediated T-cell responses by fusions of autologous dendritic cells and metastatic colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2005; 117(4): 587-95.
- 5) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Center), Homma S, Torii A, Toyama Y, Kawahara H, Watanabe M, Yanaga K, Fujise K, Tajiri H, Gong J (Boston Univ), Toda G. Dendritic cells fused with allogeneic colorectal cancer cell line present multiple colorectal cancer-specific antigens and induce antitumor immunity against autologous tumor cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7891-900.
- 6) Suzuki H, Arakawa Y, Ito M, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. Cloning of a newly identified heart-specific troponin I isoform, which lacks the troponin T binding portion, using the yeast hybrid system. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11(1): 4-7.
- 7) Tamaki S, Homma S, Enomoto Y, Komita H, Zeniya M, Ohno T, Toda G. Autoimmune hepatic inflammation by vaccination of mice with dendritic cells loaded with well-differentiated hepatocellular carcinoma cells and administration of interleukin-12. *Clin Immunol* 2005; 117(3): 280-93.

### II. 総説

- 1) 本間 定. 樹状細胞ワクチン効果増強のための様々な試み. *Bio Clin* 2006; 21(2): 159-64.
- 2) 菊池哲郎. 悪性脳腫瘍に対する免疫療法. *脳外速報* 2005; 15: 141-6.
- 3) 菊池哲郎. 免疫療法の新展開. *癌と化療* 2005; 32: 453-7.
- 4) 山田 尚, 鈴木英明, 荒川泰弘, 山田順子. 悪性腫瘍と血栓症. *成人病と生活習慣病* 2006; 36(2): 159-63.

### III. 学会発表

- 1) Komita H, Homma S, Irie M, Zeniya M, Ohno T,

- Toda G. Prevention of spontaneous development of hepatocellular carcinoma (HCC) in C3H/HeN mice by immunization with fusions of dendritic and HCC cells. 96th Annual Meeting for American Association for Cancer Research. Anahaim, Apr.
- 2) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Center), Torii A, Homma S, Toyama Y, Kawahara H, Ogawa M, Watanabe M, Yanaga K, Fujise K, Gong J (Boston Univ), Toda G. DC/allogeneic colorectal cancer fusion cells induce colorectal cancer-specific polyclonal CTL responses in patients. 96th Annual Meeting for American Association for Cancer Research. Anahaim, Apr.
- 3) 込田英夫, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. IL-12/IFN- $\gamma$  の肝癌に対する抗腫瘍効果の検討. 第 26 回癌免疫外科研究会. 東京, 5 月.
- 4) 小井戸薫雄, 原 栄一, 本間 定, 遠山洋一, 河原秀次郎, 小川匡市, 渡辺道章, 矢永勝彦, 鳥居 明, 戸田剛太郎, Gong J, 藤瀬清隆. 自己樹状細胞/転移性大腸癌細胞の融合細胞を用いた腫瘍抗原特異的 CD4, CD8 T cell の誘導. 第 26 回癌免疫外科研究会. 東京, 5 月.
- 5) 込田英夫, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. IL-12/IFN- $\gamma$  の肝癌に対する抗腫瘍効果の検討. 第 41 回日本肝臓学会総会. 大阪, 6 月.
- 6) 小井戸薫雄, 原 栄一, 本間 定, 遠山洋一, 河原秀次郎, 小川匡市, 渡辺道章, 矢永勝彦, 鳥居 明, 戸田剛太郎, Gong J, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 自己樹状細胞と転移性大腸癌細胞との融合細胞を用いた腫瘍抗原特異的な CD4 と CD8 T cell の誘導. 第 9 回基盤的癌免疫研究会. 東京, 7 月.
- 7) 本間 定. 樹状細胞ワクチン療法後の化学療法により CR が得られた進行乳癌の 1 例. 東日本癌免疫療法研究会. 東京, 9 月.
- 8) 佐川由紀子, 込田英夫, 小井戸薫雄, 岡本正人, 佐藤光信, 本間 定. OK-432 腫瘍内局注による腫瘍縮小効果の基礎的検討. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9 月.
- 9) 小井戸薫雄, 原 栄一, 本間 定, 鳥居 明, 遠山洋一, 河原秀次郎, 渡辺道章, 小川匡市, 矢永勝彦, Gong J, 戸田剛太郎, 藤瀬清隆. Allo 大腸癌細胞株と自己樹状細胞の融合細胞で誘導される CD4 と CD8 T cell による自己癌細胞の認識. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9 月.
- 10) 本間 定, 込田英夫, 早乙女秀雄. L-12 のマウス肝癌に対する抗腫瘍効果の新たな作用機序. 第 64 回日本癌学会学術総会. 札幌, 9 月.
- 11) 本間 定, 佐川由紀子, 伊藤正紀, 大野典也, 戸田剛太郎. (シンポジウム「細胞療法の実際と問題点」) 樹

状細胞ワクチンを用いた癌免疫療法と自己免疫反応.  
第 18 回日本バイオセラピー学会. 宇部, 12 月.

#### IV. 著 書

- 1) 本間 定. 樹状細胞による肝癌免疫療法の現状-1. 基礎と方法の開発. 戸田剛太郎, 沖田 極, 門田守人編. 治療シリーズ 1: 肝臓病の最新治療. 東京: 先端医療技術研究所, 2006. p. 104-6.

## 分子遺伝学研究部

部長・助教授：山田 尚 分子腫瘍学

### 研究概要

#### I. 細胞増殖制御機構を基盤とした疾病の解明と治療法の開発

細胞の分化・増殖およびアポトーシスの制御機構を解明することは疾患の病因解明や診断法の開発、さらには新規治療法の開拓上、極めて重要な点である。我々の研究部の目標はこれらの問題を分子生物学的に解明することである。

##### 1. 白血病幹細胞の同定と治療法の開拓

白血病の治療に際しては白血病幹細胞の根絶が重要である。しかし、白血病幹細胞を証明することは出来ても、それを特定することは極めて困難である。そのため、白血病幹細胞を標的にした治療法の開発には進展が見られない。我々は、急性巨核芽球性白血病細胞株 JAS-R を樹立した。この細胞は巨核球の性質と赤芽球の性質を併せ持ち、さらにエリスロポエチンを分泌して部分的にエリスロポエチンに依存して増殖をする。興味深いことには、この細胞株は、培養条件を変えることによって、その性質が変化する。このことは、この細胞株を用いることによって、白血病細胞株の分化の程度を調節できることを示している。最終的には、白血病幹細胞のクローン化も可能であろう。現在、赤芽球系と巨赤芽球系の分化の異なる細胞群の単離を試み、それらの細胞の分子生物学的な特徴の解析を試みている。

白血病化の特徴の一つは転写調節機構の破綻である。多くの転写調節はヒストンのアセチル化を介したクロマチン・リモデリング機構で調節がなされている。そこで、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACI) はこれからの有効な治療薬の一つとして期待がもたれる。我々は、HDACI の一つである、depsipeptide (FK228) について、その最適化治療法の開発と耐性化機構を研究している。depsipeptide は Imatinib との併用で相乗効果が得られることを示してきたが、他の薬剤との間での効果についても検討中である。また、慢性骨髄性白血病由来の KU812 細胞より FK228 耐性株を分離し、その耐性機構を研究中である。

#### II. 遺伝子不安定性と DNA 損傷に関する研究

##### 1. DNA Topoisomerase I (Top1) の構造解析 Top1 は DNA の複製や転写調節に重要な働きを

持つ酵素である。現在、Top1 を分子標的とする複数の抗腫瘍薬が開発され、固形腫瘍を中心に広く臨床応用されている。しかし、他の抗腫瘍薬と同様に、Top1 阻害薬についても薬剤耐性の克服が重要な課題である。そこで、大腸がん由来の DLD1 細胞を用いて、Top1 阻害薬 SN38 に対する耐性株を作成した。この耐性株細胞における Top1 遺伝子の変異を検討した結果、いままでに報告のない変異を獲得していることが判明した。現在、この変異タンパク質の機能の解析を行っている。

##### 2. 胃がんにおける MYH 遺伝子変異の検索

MYH は 8 オキシグアニンと対合したアデニンを修復する酵素であり、その先天性の変異が大腸がん発症と関連することが知られている。我々は、胃がん発症に同遺伝子の変異が関連するかを、手術時に得られた腫瘍検体から RT-PCR 法で直接シーケンスし検討している。変異は少ないが、多くのスプライシングバリエーションが存在し、胃がんの発症と関連している可能性が得られている。

#### III. 分子生物学的悪性腫瘍の診断

Oligo nucleotide microarray を用いて腫瘍細胞の特徴を把握することは有効な研究手段である。そこで、我々は腫瘍細胞とその腫瘍発生母体となっている正常組織との間で遺伝子発現パターンの比較検討を行い、腫瘍化の機構を明らかにする研究を行っている。

#### 「点検・評価」

##### I. 点検

##### 1. 研究の現状

悪性腫瘍の腫瘍化機序を解明し、治療方法を開拓することを目指して研究を進めている。中心は白血病幹細胞の分子生物学的特徴の解明と、それを踏まえた治療法の開発である。腫瘍細胞がどのような転写調節を受けているかを中心に成果を上げている。

##### 2. 学内への貢献

DNA シーケンシングおよびマイクロアレイ解析、さらに一般研究員の募集を通して学内への貢献を果たしてきた。2005 年度は新たな試みとして、マイクロサテライトを応用した、個体識別の受託を開始した。この方法を学内で使用されている細胞株に導入することで、学内研究の質の向上に向けて、一層の貢献ができるものと考えている。

##### 3. 教育

教育は大学院生が中心であった。研究指導から論文の指導まで、十分な教育ができたと考えている。学

部学生に対する教育は、講義が中心であった。

## II. 評価

今年度も研究・教育・学内よりの受託業務の各分野において成果を得ることができたと考えている。また、新規技術や新知見の導入により、広く学内のニーズに応える体制を維持できた。今後は社会の変革に対応し、より国民に貢献できる具体的な研究成果を挙げる必要があると考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yokoi K, Akiyama M, Yanagisawa T, Yoshino M, Nakazaki H, Takahashi K, Takahashi-Fujigasaki J, Kanetsuna Y, Yamada H, Oi S, Eto Y. RNA expression analysis of a congenital intracranial teratoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 516-20.
- 2) Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Kawano T, Yamada H. Pretreatment of interferon-alpha radiosensitizes Daudi cells with modulating gene expression and biomarkers. *Anticancer Res* 2005; 25: 2631-8.
- 3) Suzuki H, Arakawa Y, Ito M, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. Cloning of a newly identified heart-specific troponin I isoform, which lacks troponin T binding portion, using the yeast two hybrid system. *Experimental & Clinical Cardiology* 2006; 11: 4-7.
- 4) Sekikawa T, Iwase S, Saito S, Arakawa Y, Agawa M, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. JAS-R, a new megakaryo-erythroid leukemic cell line that secretes erythropoietin. *Anticancer Res* 2006; 26: 843-50.
- 5) Arakawa Y, Suzuki H, Saito S, Yamada H. Novel missense mutation of the DNA Topoisomerase I gene in SN-38-resistant DLD-1 cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 502-8.

### II. 総説

- 1) 山田 尚. テロメアと寿命. 成人病と生活習慣病 2005; 35: 707-11.
- 2) 山田 尚, 鈴木英明, 荒川泰弘, 山田順子. 悪性腫瘍と血栓症. 成人病と生活習慣病 2006; 36: 159-63.

### III. 学会発表

- 1) 荒川泰弘, 齊藤 忍, 鈴木英明, 山田 尚. DNAトポイソメラーゼIの変異がカンプトテシン誘導体感受性に与える影響について. 第64回日本癌学会学術総

会. 札幌, 9月. [日癌学 64 回総会記 2005; 183]

- 2) 齊藤 忍, 荒川泰弘, 山田順子, 山田 尚. ヒストンデアセチラーゼ阻害薬 FK228 に対する耐性機構の検討. 第64回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月. [日癌学 64 回総会記 2005; 310]
- 3) 小林克敏, 志田敦夫, 中山律子, 山田 尚, 石橋由朗, 鳥海弥寿, 三森教雄, 矢永勝彦. 胃がんにおける MYH 遺伝子変異の検討. 第64回日本癌学会学術総会. 札幌, 9月. [日癌学 64 回総会記 2005; 494]
- 4) 山田 修<sup>1)</sup>, 中武真由香<sup>1)</sup>, 太田真由美<sup>1)</sup>, 尾崎幸次<sup>1)</sup>, 王 艶華<sup>1)</sup>, 秋山政晴, 川内喜代隆<sup>1)</sup>, 山田 尚, 泉二登志子<sup>1)</sup> (女子医大). イマチニブ耐性におけるテロメレースの関与. 第67回日本血液学会総会. 横浜, 9月. [臨血 2005; 46: 901]
- 5) 関川哲明, 岩瀬さつき, 荒川泰弘, 齊藤 忍, 山田順子, 太田美幸, 山崎泰範, 山田 尚. 巨核球・赤芽球系白血病培養細胞株 JAS-R の特性. 第67回日本血液学会総会. 横浜, 9月. [臨血 2005; 46: 949]



## 分子免疫学研究部

助教授：斎藤 三郎 免疫学，アレルギー学  
講 師：大野 裕治 免疫薬理学  
(兼任)  
講 師：黒坂大太郎 臨床免疫学  
(兼任)

### 研究概要

#### I. インターロイキン 31 の機能解析

インターロイキン 31 (IL-31) は、T 細胞から産生され、かゆみを誘発し、アトピー性皮膚炎や気管支炎などのアレルギー疾患に関与する新規サイトカインである。IL-31 の機能を解析するために、1) リコンビナント IL-31 (rIL-31) を精製するシステム 2) モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を樹立し、サンドウィッチ ELISA 法で IL-31 を測定する系を確立した。さらに、IL-31 トランスジェニックマウス (IL-31Tg) を作成したが、自然交配が困難なために体外受精により、F1 を作成した。

喘息患者 26 名の末梢血単核球の IL-31 産生能を調べた結果、健康人よりも有意に上昇していたが、IgE 抗体価との相関は認められなかった。IL-31Tg マウスは、いずれにおいても脱毛あるいは絶え間ない搔痒行動が認められた。血中 IL-31 の濃度は、マイクログラムのレベルであり、その中で IgE 産生が亢進しているマウスも認められた。

IL-31Tg マウスを用いた解析あるいは rIL-31 の投与により、脱毛の発症機序やかゆみのメカニズムの解明ばかりでなく、IL-31 の多面的な機能 (Pleiotropic function) が明らかにされ、アトピー性皮膚炎の発症機構に IL-31 がどのように関与しているかが明らかになる。これらの成果は、IL-31 を標的とした治療薬の開発にも有用となることが期待される。

#### II. スギ花粉症緩和米を用いた食べるワクチンの開発

スギ花粉症緩和米を用いた基礎研究では、発現量・有効性について評価した結果、世代間あるいは作付け地域で発現量が安定した株を維持できることを実証した。スギ花粉症緩和米の経口摂取は、予防的および治療的効果が得られることをモデルマウスで評価した。スギ花粉症緩和米は、将来パック型加工米として医師から供給する機能性食品と考えている。そこで、スギ花粉症緩和米のパック型加工米に加工する過程において、緩和米に含まれる有効な成

分の発現量について測定したが、発現量の変化は認められないことを検証した。

現在、実験動物を用いた安全性試験を実施しており、臨床応用に向けた研究を進めている。

### 「点検・評価」

免疫の基礎研究として免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてスギ花粉症に対する治療法の開発および自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究では研究室一丸となって IL-31 の機能解析を進めており、新たな興味ある展開も生まれた。応用研究においても、学内外の多くの研究者との共同研究により、アレルギーや自己免疫疾患に対する病態および発症機構の解明などの研究を進展させることができた。特に、臨床系大学院生や他の教員が数多く当研究部を利用するようになり、開かれた研究室として機能は十分に果たされたと思う。

研究室としては、いくつかのテーマに集約して研究を進めることができたが、獲得した研究費や研究量に比べ本年度も形として残すことができなかつたことは猛省しなければならない。論文発表を積極的にする努力が必要と思われた。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Takagi H<sup>1)</sup>, Saito S, Yang L, Nagasawa S<sup>2)</sup>, Nishizawa N<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Global Agricult Sci), Takaiwa F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nat Inst Agrobiol Sci). Oral immunotherapy against a pollen allergy using a seed-based peptide vaccine. *Plant Biotechnol J* 2005; 3: 521-33.
- 2) Kurosaka D, Yasuda J, Yoshida K, Yasuda C, Toyokawa Y, Yokoyama T, Kingetsu I, Yamada A. Kinetics of circulating endothelial progenitor cells in mice with type II collagen arthritis. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35(2): 236-40.

#### II. 総説

- 1) 鈴木久皇<sup>1)</sup>, 永田欽也<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>ビー・エム・エル), 秋山暢丈, 斎藤三郎. IL-31, IL-32 の発現と機能. *臨免疫* 2005; 44(3): 345-8.
- 2) 永田欽也<sup>1)</sup>, 鈴木久皇<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>ビー・エム・エル), 秋山暢丈, 斎藤三郎, 山本三毅夫 (防衛医科大). 新しいサイトカイン IL-31. *リウマチ科* 2006; 35(3): 282-6.

#### III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 高木英典<sup>1)</sup>, 高岩文雄<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>農業生物資源研究所). スギ花粉アレルゲンの主要 T 細胞

エピトープ・ペプチド発現米を用いた免疫療法。第55回日本アレルギー学会秋季大会。盛岡，10月。

2) Takaoka A<sup>1)</sup>, Arai I<sup>1)</sup>, Sugimoto M<sup>1)</sup>, Nakamura A<sup>1)</sup>, Sakurai T<sup>1)</sup>, Nakaike S<sup>1)</sup>, Akiyama N<sup>1)</sup> (Taisho Pharmaceutical), Saito S. Increased expression of IL-31 in the skin of NC/Nga mice with atopic dermatitis. 第35回日本免疫学会総会・学術集会。横浜，12月。

3) 斎藤三郎，秋山暢丈，池島宏子，大野裕治，鈴木久皇<sup>1)</sup>，永田欽也<sup>1)</sup> (ビー・エム・エル)。ヒトTh2マーカーとしてのIL-31の動態。第35回日本免疫学会総会・学術集会。横浜，12月。

4) 石渡賢治，土屋文乃，斎藤三郎，渡辺直熙。腸管寄生虫感染に対する樹状細胞の活性化におけるIL-4のシグナル。第35回日本免疫学会総会・学術集会。横浜，12月。

5) Saito S, Takagi H<sup>1)</sup>, Yang L<sup>1)</sup>, Takaiwa F<sup>1)</sup> (Nat Inst Agrobiol Sci). Induction of oral tolerance by transgenic rice accumulating a hybrid peptide of Japanese cedar pollen allergen. The XIX World Allergy Congress. Munich, June.

6) Ikeshima-Kataoka H, Shen J, Natake Y, Saito S, Yuasa S. Inflammatory cytokine expression in injured mouse brain. 35th Society for Neuroscience Annual Meeting. Washington, DC, Nov.

## 分子細胞生物学研究部

部長・助教授：	馬目 佳信	分子細胞生物学
助教授：	幡場 良明	微細形態学，細胞生物学
助教授：	小幡 徹	生化学，内分泌学，機器分析
助教授：	佐々木博之	細胞生物学，微細形態学

## 研究概要

### I. 悪性腫瘍の音響化学療法の確立

超音波は生体深部に物理的な外力を直接与えることのできる優れた道具である。これまでに超音波を利用して音響ベクター法を開発して脳腫瘍の診断や治療に役立ててきたが超音波はマイクロバブルなどの音響化学物質と組み合わせると直接悪性腫瘍組織を破壊することが可能であった。音響化学療法は音響ベクターと異なり組織変換遺伝子の導入の必要がなく手軽に実施ができるという利点がある。本年度、脳腫瘍の三次元培養と組み合わせるとクロミウム放出アッセイなどで効果が直接測定できるようになったため今後マイクロバブルや超音波強度の最適化を目指す。

### 「点検・評価」

音響化学物質には様々なものが知られているが超音波造影剤として知られているバブル製剤を用いることにより、超音波強度の変化と合わせて悪性腫瘍の診断と治療を同時に行うことができる(セラグノーシス)ことが示された。セラグノーシスの可能性は他のイメージング機器では示されておらず、この技術に強い本学が優位に立って研究をすすめることのできる分野であると思われた。一方、音響化学療法は正常組織に対しても障害を与えてしまうため、腫瘍特異的に集積する音響化学物質の開発が必要であることも明らかになった。

### II. 脂質メディエータの測定

質量分析法を用いた脂質メディエータ，とりわけ内因性カンナビノイド(アナンダミドと2-AG)と酸化ストレスのマーカーであるF2-イソプロスタンの測定法を確立したことで，様々な臨床試料について測定した。特に敗血症の救急救命治療に伴い行われる血液浄化カラムの有効性についての多施設にわたる効果検討が行われ，本学救急部がデータ管理およ

び解析のセンターとなった関係で、全国的に集まる臨床試料中の脂質メディエータ測定を担当した（48例、約330検体）。

脂質メディエータのなかでも内因性カンナビノイドをルーチンに測るのは、全国的にも当研究室だけで、依頼の測定も多かった。その結果、様々な臨床研究に対し、新しい因子からみた情報を提供し、本学の集中治療部を中心とする学内研究グループおよび敗血症治療の全国グループの臨床研究のサポートの実をあげた。

### III. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

一貫してタイトジャンクション (TJ) の機能と構造の研究プロジェクトを推進しているが、本年度はテトラサイクリン遺伝子発現誘導系 (Tet-Off あるいは Tet-On システム) などの遺伝子発現調節技術を用いて、タイトジャンクション (TJ) 構造の新規構築や再構築の過程を検証することにより、上皮細胞の極性形成における細胞間接着装置の関わりについても明らかにする目的で、以下の実験を行った。まず、Tet-Off システムを用いて、クローディン-3 の発現調整可能な培養 L 型繊維芽細胞あるいは培養 MDCK 細胞を作製した。次いで、この細胞を用い、テトラサイクリンやその誘導体ドキシサイクリンを添加することによりクローディン-3 分子の発現をコントロールして、TJ の形成過程や消退過程を蛍光顕微鏡法や凍結切断免疫標識レプリカ電子顕微鏡法で形態学的に観察した。その結果、テトラサイクリンやドキシサイクリンによる発現調整により、クローディン-3 は細胞膜に発現して TJ 部位に濃縮しており、Tet-Off により消退することが確認された。しかし、細胞により分子の発現や消退が不均一で、統一性をもって TJ の構築・再構築を明らかにするには至らなかった。引き続き、細胞のリクローニングを行い、反応が均一な細胞群を構築中である。さらに、Tet-On および Tet-Off システムで調節可能な GFP 標識クローディン発現培養細胞も作製し、TJ の形成・消退過程を共焦点レーザー顕微鏡により動的観察し、クローディン分子の発現、TJ への組み込み、あるいは TJ からの離脱について検討している。

### IV. 高度感音難聴モデルマウスの原因検索

昨年に引き続き渡辺らにより樹立された高度感音難聴モデルマウスの維持・継代と聴覚機能解析、原因遺伝子の解明を行っている。この変異マウスは難

聴とともに左右への激しい回転運動と失調を示す。この変異マウスとゲノムマップが明らかにされている野生型のマウスとの間でバッククロスを作製し、生まれた F2 に対してマイクロサテライト法による連鎖解析を行い原因遺伝子の分離・同定をめざしている。

### V. 抗虚血薬ニカラベンの作用機序の解析

ニカラベン ([ $\pm$ ]-N, N'-propylenediniticotinamide; AVS) は日本で開発され、くも膜下出血の治療薬として申請されている無味、無色の薬剤である。これまでに抗脳血管攣縮作用、中・大動脈閉塞による虚血性の脳浮腫に対して改善効果を持つことが報告されている。これらの発生機序にはフリーラジカルと脂質過酸化反応が関与しているとされ、ニカラベンによる改善効果はニカラベンが梗塞・血流再開通時などに起こるフリーラジカルの捕捉作用を有するからだと考えられている。脳のように再生が難しい組織では虚血後の細胞死を少しでも遅く、少ない領域で抑えることができれば、その後の身体的機能低下を防ぐため、細胞死を抑制する薬剤は大きな意味を持つ。ニカラベンの細胞死抑制作用がフリーラジカル捕捉作用であることを確認するため、放射線感受性プロモーター (*egr-1*) と大腸菌 *LacZ* を組み込んだベクター (*Ade.Egr-1/lacZ*) をヒト前骨髄性白血病細胞株・HL525 に導入し、ニカラベンが *egr-1* 活性を抑制できるのかを検討した。*egr-1/LacZ* 導入細胞はニカラベン存在下で 2 Gy の放射線照射を行い、*egr-1* の活性化は *LacZ* 遺伝子産物である  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -gal) 活性を測定することで評価した。*egr-1* プロモーターの活性化は放射線照射によって生じるヒドロキシラジカルを介することがすでに証明されているため、実験には放射線以外のヒドロキシラジカル対照として  $H_2O_2$  を置き、さらに *egr-1* 活性化抑制薬のコントロールとしてアンチオキシダントである N-acetyl-L-cysteine (NAC) を用いて実験を行った。その結果、放射線照射で引き起こされた  $\beta$ -gal 活性はアンチオキシダントである NAC により 50% 以下に抑制されたが、ニカラベンは  $\beta$ -gal 産生に影響を与えなかった。同様にニカラベンは  $H_2O_2$  により引き起こされた  $\beta$ -gal 活性を全く抑制しなかった。このことから、ニカラベンは少なくとも *egr-1* 活性化経路においては、従来言われていたヒドロキシラジカルの捕捉作用を有しないことを明らかにした。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hayashi N, Asano K, Suzuki H, Yamamoto T<sup>1)</sup>, Tanigawa N<sup>1)</sup> (Osaka Medical College), Egawa S, Manome Y. Adenoviral infection of survivin antisense sensitizes prostate cancer cells to etoposide *in vivo*. *Prostate* 2005; 65: 10-9.
- 2) Watanabe M, Akiyama N, Hasegawa N, Manome Y. Progressive degeneration of stereocilia in cochlear hair cells in hearing impaired *kuru2* mouse *In Vivo* 2005; 19: 675-81.
- 3) Manome Y, Nakayama N, Nakayama K (Sophia Univ), Furuhashi H. Insonation facilitates plasmid DNA transfection into the central nervous system and microbubbles enhance the effect. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 693-702.
- 4) Iida M, Kojima H, Miyazaki H, Manome Y. Enhancement of cyclophosphamide sensitivity in squamous cell carcinoma transfected with cytochrome P-450 2B. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 22-7.
- 5) Tsushima K<sup>1)</sup>, Koizumi T<sup>1)</sup>, Yoshikawa S<sup>1)</sup>, Obata T, Kubo K<sup>1)</sup> (Shinshu Univ) Polymyxin B immobilized column is effective for hydrochloric acid-induced lung injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 535(1-3): 270-9.
- 6) Mori Y, Itoh Y, Obata T, Tajima N. Effects of Pioglitazone vs Glibenclamide on postprandial increases in glucose and triglyceride levels and oxidative stress in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2006; 29(1): 143-38.
- 7) Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J Cell Biol* 2005; 171(6): 939-45.
- 8) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Obata T, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S.  $\alpha$ 1-Adrenoceptor stimulation potentiates L-type  $Ca^{2+}$  current through  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent PK II (CaMKII) activation in rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(26): 9400-5.
- 9) Miyamoto T, Morita K, Takemoto D, Takeuchi K, Kitano Y, Miyakawa T, Nakayama K, Okamura Y, Sasaki H, Miyachi Y, Furuse M, Tsukita S. Tight junctions in Schwann cells of peripheral myelinated axons: a lesson from claudin-19-deficient mice. *J Cell Biol* 2005; 169(3): 527-38.
- 10) Sano K, Sasaki H, Shiba K. Specificity and

biomineralization activities of Ti-binding peptide-1 (TBP-1). *Langmuir* 2005; 21(7): 3090-5.

- 11) 馬目佳信, 中山尚人, 古幡 博. 超音波による中枢神経系細胞への遺伝子導入. *Neurosonol* 2005; 18: 5-7.
- 12) 中山尚人, 馬目佳信, 古幡 博. 中枢神経系に対する低周波超音波照射と Edaravone 投与の *in vitro* 安全性評価—マウス器官培養スライス及び神経芽細胞腫培養を用いた検討—. *Neurosonol* 2005; 18: 8-13.

### II. 総説

- 1) 馬目佳信. 聴覚障害に対する遺伝子・再生治療の動向. *耳鼻展望* 2005; 48: 116-25.
- 2) 渡辺美智子. モデルマウスからの情報—遺伝性難聴の原因解明をめざして—. *耳鼻展望* 2005; 48: 253-8.

### III. 学会発表

- 1) 齋藤祐二, 牛込琢郎, 矢永勝彦, 森川利昭, 渡辺美智子, 馬目佳信. 大腸癌に対する PTEN 遺伝子の導入と UCN-01 の併用療法による相乗的抑制効果. 第 106 回日本外科学総会. 東京, 3月.
- 2) 馬目佳信. (コーディネーター講演 悪性腫瘍に対するナノメディシン) がんに対するアプローチの開発—古くて新しい問題—. ナノメディシンフォーラム NM7. 東京, 8月.
- 3) Iida M, Kojima H, Suzuki R, Manome Y, Moriyama H. Enhancement of cyclophosphamide sensitivity in squamous cell carcinoma transduced by adenoviral vector encoding cytochrome P-450 gene. The Japan Society of Gene Therapy, the 11th Annual Meeting 2005. Tokyo, July.
- 4) Kojima H, Yaguchi Y, Suzuki R, Manome Y, Moriyama H. Enhancement of cisplatin sensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck by modulation of survivin expression using adenoviral vector encoding antisense sequence to survivin. The Japan Society of Gene Therapy, the 11th Annual Meeting 2005. Tokyo, July.
- 5) 渡辺美智子, 武山 浩, 秋山暢丈, 馬目佳信. モノクローナル抗体; JT95 が認識する癌特異的エピトープ. Cell Biology Summer Meeting 2005 「バイオマーカー探索と臨床応用」. 熱海, 7月.
- 6) 鈴木理恵, 馬目佳信, 小島博己, 森山 寛. 中耳真珠腫成因解明のためのアプローチ. Cell Biology Summer Meeting 2005 「バイオマーカー探索と臨床応用」. 熱海, 7月.
- 7) 馬目佳信, 渡辺美智子. 音響ベクターによる中枢神経系への遺伝子導入とマイクロバブルの効果. Cell Biology Summer Meeting 2005 「バイオマーカー探索

と臨床応用]。熱海，7月。

- 8) Manome Y. (Invited.) Ultrasound improves gene transfer efficiency to the central nervous system cells and Levovist enhances the effect. The 12th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Osaka, July. [Nuerosonol 2005; 18(Supplement): 126]
- 9) 馬目佳信。(オーガナイズドセッション ナノテクノロジーと安全性)生体への遺伝子導入技術と安全性。第44回日本生体医工学大会。つくば，4月。[生体医工学 2005; 43(suppl.1): 122]
- 10) Obata T, Saito K, Ohta S, Utsumi I, Kase Y, Tanifuji Y. Lipopolysaccharide enhances hypotension induced by anandamide in rabbits, but its effects are blocked by a COX-2 inhibitor. 9th International Conference on Eicosanoids & Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases. San Francisco, Sept.
- 11) Sakurai Y<sup>1)</sup>, Obata T, Matsuoka K<sup>1)</sup>, Sasaki H<sup>1)</sup>, Nomura N, Murata M, Takeda S<sup>1)</sup>, Tamura M<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Saitama Medical Univ). Anti-growth effect of the endocannabinoid receptor (CB1&CB2) blockers on the liver cancer cell lines. 9th International Conference on Eicosanoids & Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases. San Francisco, Sept.
- 12) Obata T, Nomura M, Kase Y, Tanifuji Y, Maruyama I. Oxidative stress enhanced 2-AG generation in human platelet activation. The 38th Ann Meeting of Society for Leukocyte Biology. Oxford, Sept. [J Leukocyte Biol 2005; Suppl.: 56]
- 13) 小幡 徹，野村真弓，都丸慶子，永倉俊和(用賀アレルギークリニック)。抗酸化栄養補助食品によるヒト体内の酸化レベル変化について。第8回日本補完代替医療学会学術集会。東京，11月。
- 14) 小幡 徹，野村真弓，永倉俊和(用賀アレルギークリニック)。培養ヒトマスト細胞を用いた各種サプリメント成分の抗アレルギー作用効果検定法の確立。第8回日本補完代替医療学会学術集会。東京，11月。
- 15) 鹿瀬陽一，小幡 徹。(シンポジウム) Sepsis に対する PMX-DHP の治療効果検討研究会報告。第10回エンドトキシン血症救命治療研究会。博多，2月。
- 16) 齊藤敬太，小幡 徹，野村真弓，鹿瀬陽一，太田修二，内海 功，上園晶一，谷藤泰正。動物敗血症ショックモデルにおける内因性カンナビノイドの作用。1. アナンドミドの効果と COX-2 阻害剤の影響。第10回エンドトキシン血症救命治療研究会。博多，2月。
- 17) 岡本増久，小幡 徹，野村真弓，齊藤敬太，鹿瀬陽一，遠藤新大，上園晶一，谷藤泰正。動物敗血症ショックモデルにおける内因性カンナビノイドの作用。1. 2-AG の効果とその臨床的意味。第10回エンドトキシン血症救命治療研究会。博多，2月。
- 18) 荒井久子，菊地恵美，齊藤英希，小幡 徹，佐々木博之。酢酸ウラン代替染色法の検討(I)。医学生物学電子顕微鏡技術学会第21回学術講演会。大阪，5月。
- 19) 菊地恵美，荒井久子，齊藤英希，関 啓子，立花利公，小幡 徹，佐々木博之。酢酸ウラン代替染色法の検討(II)。医学生物学電子顕微鏡技術学会第21回学術講演会。大阪，5月。

## 分子神経生物学研究部・器官発生研究室

講師：岡部 正隆 発生学，解剖学，進化学

### 研究概要

器官発生研究室は2005年2月に分子神経生物学研究部に設立され、2005年度内に、分子生物学解析、情報生物学解析、実験発生学解析、組織学解析用の各実験設備・施設（P1, P2 レベル遺伝子組換え実験室）、水棲脊椎動物の飼育・繁殖のための設備（P1A レベル水棲動物室）が整い、以下の研究活動を行った。

#### I. 脊椎動物の頸部咽頭部構造と肺芽獲得プロセスに関する進化発生学的研究

魚のような姿をした水棲脊椎動物が上陸し陸棲の四足動物へ進化したのは、約3億7千万年前のデボン紀後期である。この時代の四足動物の化石記録は極めて少なく、いかに形態を変化させて陸に進出したかは未だ不明の点が多い。我々は、現存の代表的な脊椎動物胚を用いた比較発生学解析とそれぞれのゲノム情報を用いた情報生物学解析を組み合わせた進化発生学研究により、脊椎動物の上陸に関わる形態進化プロセスを明らかにしようとしている。今年度は主に、鰓孔退縮と肺芽形成のメカニズムの研究を進めた。鰓孔の形成に関しては、鰓孔開口にはアポトーシスが関与していないことが明らかとなり、上皮のリアレンジメント等の別のメカニズムが用いられていることが示唆された。肺芽形成に関しては、ニワトリにおいて肺芽形成に関わる遺伝子ネットワークがツメガエル（両生類）の肺形成において保存されていることが明らかとなった。

#### II. アポトーシスが誘導する代償性細胞増殖

再生能力を持った組織において偶発的な細胞死が起こると、生き残った細胞は損失を埋め合わせるために代償性の増殖を行う。例えば、ショウジョウバエの翅成虫原基の半分以上の細胞にアポトーシスを誘導しても、代償性細胞増殖により最終的に正しい大きさと形態を持った翅が発生する。アポトーシス誘導シグナルの存在下でエフェクター・カスパーゼを阻害し、翅原基の細胞を“死にかけ”にすると、JNKシグナルの活性化を伴う細胞非自律的な過増殖が誘導される。このことは代償性細胞増殖がアポトーシスプログラムに組み込まれたシステムであると考えられている。我々は、この過増殖とJNKの活

性化が、アポトーシス実行に必要なイニシエーター・カスパーゼ dronc の変異体で抑制されることを発見した。過増殖は dominant-negative JNK によっても抑制された。これらの結果はアポトーシスシグナル伝達経路が DRONC において分岐し、一方でアポトーシスを引き起こすと共に、JNKシグナルの活性化を介して代償性細胞増殖をも誘導していることを示唆している。

#### III. ニワトリ胚を用いたヒト腎臓再生の基礎的研究

解剖学的に複雑な腎臓を、シャーレの中で幹細胞から分化誘導することは極めて困難である。我々は、細胞の分化を時間的・空間的に誘導させる場として異種動物胚を用いることを試みている。本学腎臓・高血圧内科の横尾らは、ラット胚内の腎臓形成部位にヒト間葉系幹細胞（hMSC）を移植し、hMSCを糸球体上皮細胞、メサンジウム細胞、近位および遠位尿管上皮細胞に分化させることに成功している。我々は初期胚の操作が可能なニワトリを用いて、ヒト間葉系幹細胞（hMSC）を、マウス胚内では分化誘導できない集合管および尿管に、分化させることを目標にしている。今年度は、まずニワトリと哺乳類の腎臓の発生を分子発生学的に比較検討し、hMSCを分化誘導させるのに最適な胚内部位を検討した。まず、マウス腎臓の発生に発現する各遺伝子が、ニワトリの腎臓の発生中にも発現することを確認した。続いて、DiIを用いて発生中のニワトリ胚のウォルフ管原基を標識したところ、尿管芽の細胞も標識された。このことからニワトリ胚では、尿管芽原基がウォルフ管原基に含まれていることが示唆された。

#### IV. カラーユニバーサルデザインの普及啓発活動

先天赤緑色覚異常は、日本人男性5%、女性0.2%に観られ、日本には300万人以上、世界には2億人以上がこれに該当する。インターネットの普及やカラー印刷コストが安価になることにより、近年急激に色の違いによる情報提供が増え、色覚が他の人と異なることにより、情報がきちんと伝わらないことが多く見受けられるようになった。こうした色覚の違いに配慮して情報がきちんと伝わるようにつくられたデザインをカラーユニバーサルデザインと呼ぶ。本研究室はNPO法人カラーユニバーサルデザイン機構とともに普及啓発活動を行っている。

### 「点検・評価」

本年度は研究室設立の年であり、研究備品の選定、購入、調整等に多くの時間を割く結果となった。しかしながら年度の後半には主な実験系のセットアップが完了し、研究を本格的にスタートさせることができた。研究室を活性化させるために大学院生、一般研究員を募ることが早急の課題である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kanai MI, Okabe M, Hiromi Y. Seven-up controls switching of transcription factors that specify temporal identities of *Drosophila* neuroblasts. *Dev Cell* 2005; 8: 203-13.
- 2) Iwanami M, Hiromi Y, Okabe M. Cell-type specific utilization of multiple negative feedback loops generates developmental constancy. *Genes Cells* 2005; 10: 743-52.

### II. 総説

- 1) Graham A, Okabe M, Quinlan R. The role of the endoderm in the development and evolution of the pharyngeal arches. *J Anat* 2005; 207: 479-87.
- 2) 岡部正隆. カラーユニバーサルデザイン. *日の眼科* 2006; 77(2): 133-8.

### III. 学会発表

- 1) Yokoo H, Fukui A, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Acquirement of functional cloned kidney from human mesenchymal stem cells (hMSCs) using a rodent whole-embryo culture system. 3rd World Congress of Nephrology. Singapore, June.
- 2) 福井 亮, 若林良則, 塚田有紀子, 林 良明, 圓井芳晴, 細谷龍男. 塩酸 sevelamer を中心とした保存的治療によって劇的に縮小した腫瘍様軟部組織石灰化の1例. 第50回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 3) 近藤 周, 三浦正幸, 広海 健. *Drosophila* caspase dronc coordinates cell death and cell proliferation. 第7回日本ショウジョウバエ研究会. 淡路島, 7月.
- 4) 岡部正隆. カラーユニバーサルデザイン. 第56回日本臨床眼科学会・ロービジョン学会. 札幌, 10月.
- 5) 福井 亮, 末次靖子, 塚田有紀子, 若林良則, 浜口欽一, 橋本淑子, 細谷龍男. 急速な腎機能の廃絶から2ヶ月後に腸間膜動脈からの出血により急死した強皮症腎の1例. 第35回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟, 10月.
- 6) 岡部正隆. 咽頭に観るヒトの歴史—ゲノム時代の発

生学—腎性骨異常栄養症研究会 (ROD21 研究会). 鎌倉, 2月.

### V. その他

- 1) 岡部正隆. 色覚バリアフリーを考える 色盲・色弱の患者からみた病院とは. *ナーシング・トゥデイ* 2005; 20(7): 68-9.

## 神経科学研究部・神経病理学研究室

教授：栗原 敏 (センター長)  
(兼任)  
講師：福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学  
講師：藤ヶ崎純子 神経病理学

### 研究概要

#### I. プロテアソーム阻害により神経系細胞に形成されるユビキチンおよびSUMO 陽性核内封入体の解析

目的：ユビキチン化核内封入体の出現を特徴とする神経変性疾患としてポリグルタミン病や神経細胞核内封入体病が知られている。核内封入体は蛋白が核内でユビキチン-プロテアソーム依存性に分解される過程で形成され、蛋白分解系への過剰な負担が背景にあると考えられている。我々はこれらの核内封入体が、蛋白分解に関わるとされる核内機能ドメイン nuclear body に関係して形成される可能性を示し、更にユビキチンモチーフ蛋白である Small ubiquitin modifier-1 (SUMO-1) が核内封入体の主要な構成成分である事を報告してきた。核内でユビキチン/SUMO 陽性の封入体が形成されるメカニズムを解明する目的で、プロテアソーム阻害により核内封入体が形成される細胞モデルを作成、解析する実験を行った。

方法：ヒト神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞を用いた。プロテアソーム阻害剤(MG-132, 10  $\mu$ M)投与 24 時間後に固定、免疫蛍光法にて染色、細胞内に形成される封入体を観察した。一次抗体は抗ユビキチン, SUMO-1, PML, ataxin-3 抗体を用いた。

結果：プロテアソーム阻害処理をした細胞の核内にはユビキチン/SUMO 陽性の封入体が形成された。細胞質内にはユビキチン化封入体が観察されたが、これらは SUMO 化されていなかった。観察された核内封入体の一部は nuclear body の構成蛋白である PML と共存していたが、ataxin-3 との共存は確認できなかった。

考察：プロテアソーム阻害により核内にユビキチン, SUMO-1 が共に陽性となる封入体が形成され、少なくともこれらの一部は nuclear body と関係して形成されると考えられた。SCA3 の原因蛋白, ataxin-3 は SCA3 以外の疾患脳で観察される核内封入体でも主要な構成蛋白であるが、実験系では ataxin-3 は核内封入体には含まれなかった。ataxin-3 はユビキチン依存性蛋白分解に関連した機能

をもつとされるが、プロテアソーム系が完全に阻害された状況下では封入体内に取り込まれない可能性が示唆された。

#### II. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts のモデル動物作成

本年 Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の剖検例を報告した。

死亡時 23 歳男性。出生時に分娩遷延。1 歳 6 ヶ月時, macrocephaly, MR 認めた。頭部 CT にて髄鞘化遷延。4 歳時, 白質脳症の診断。11 歳より車椅子を使用。13 歳頃より痙攣を認め、以後臥床状態。その後, 反復する痙攣発作と嚥下性肺炎を繰り返した。22 歳時の MRI にて, 皮質下嚢胞を伴う広範な白質脳症と巨脳症が存在。昨年 4 月心肺停止で搬送され蘇生するも, 第 6 病日死亡。家族歴として両親の祖母がいとこであった。

病理所見：急性気管支炎, 末期循環不全の徴, 軽度食道炎, 腸腰筋の筋束単位に見る軽度の線維化, 高度萎縮精巣, 顆粒球優位の軽度過形成骨髄, 肝のごく一部に見る胆管増生, 軽度萎縮副腎を認めた。

神経病理所見：脳重量は 1,925 g。大脳新皮質における U-fibers を含む白質は殆ど脱落し空洞化。辺縁系皮質下の U-fibers は残存するも, 深部白質は脱落し空洞化。内包, 脳幹小脳白質は残存。病変部の白質では髄鞘染色性低下を伴う組織粗鬆化と反応性星状膠細胞の増生・軸索腫脹を認めた。PAS・Dylon・Alcian blue・PTAH・ubiquitin および脂肪染色で陽性の構造物や Rosenthal fibers を認めない。小脳歯状核に神経細胞脱落とグリオシスが存在。MLC1 cDNA に, heterozygous 512G  $\rightarrow$  T 変異が存在。

#### 「点検・評価」

1) 核内封入体が形成される神経変性疾患をテーマに研究を継続して行い, 核内封入体が形成される過程に SUMO 蛋白が関与していることを明らかにしてきた。本年度の研究では SUMO 化核内封入体が形成される細胞モデルを構築し, その構成成分に関する解析を行った。今後は同モデル細胞および他の神経変性疾患モデル細胞を用い核内封入体に含まれる SUMO 化基質蛋白の単離を試みる。

2) 剖検報告のない貴重な症例を経験し報告した。責任遺伝子として MLC1 が知られており, 今後, MLC1 欠損動物を作成し, 病態を解明していく。



## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takahashi-Fujigasaki J, Arai K (Chiba-East National Hospital), Funata N (Tokyo Metropolitan Komagome Hospital), Fujigasaki H (Tokyo Medical and Dental Univ). SUMOylation substrates in neuronal intranuclear inclusion disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32(1): 92-100.
- 2) Yokoi K, Akiyama M, Yanagisawa T, Yoshino M, Nakazaki H, Takahashi K, Takahashi-Fujigasaki J, Kanetsuna Y, Yamada H, Oi S, Eto Y. RNA expression analysis of a congenital intracranial teratoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(5): 516-20.
- 3) Fukuda T, Shimizu J, Furuhashi H, Abe T, Shimizu K<sup>1)</sup>, Oishi T<sup>1)</sup> (Kyoto Univ), Ogiwara M<sup>2)</sup>, Kubota J<sup>2)</sup>, Sasaki A<sup>2)</sup> (Hitachi Medi), Sasaki K<sup>3)</sup>, Azuma T<sup>3)</sup>, Umemura S<sup>3)</sup> (Hitachi). Overexpression of heat shock proteins in pallido-nigral axonal spheroids of nonhuman aged primates. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 110(2): 145-50.
- 4) Fukumitsu N (Tsukuba Univ), Suzuki M, Fukuda T, Kiyono Y<sup>1)</sup>, Kajiyama S<sup>1)</sup>, Saji H<sup>1)</sup> (Kyoto Univ). Reduced <sup>125</sup>I-meta-iodobenzylguanidine uptake and norepinephrine transporter density in the hearts of mice with MPTP-induced parkinsonism. *Nucl Med Biol* 2006; 33: 37-42.
- 5) 藤ヶ崎純子, 高木 聡, 井上聖啓. 再発を繰り返しながら進行したステロイド反応性ミエロパチーの1症例. *脊椎脊髄ジャーナル* 2005; 18(7): 783-7.
- 6) 荒井隆雄, 常喜達裕, 藤ヶ崎純子, 福田隆浩, 阿部俊昭. 5-aminolevulinic acid を用いた術中蛍光診断で陽性像を呈した非腫瘍性病変の2例. *脳外速報* 2005; 15(3): 277-82.

### III. 学会発表

- 1) 藤ヶ崎純子, 新井公人(千葉東病院), 船田信頭(都立駒込病院), 柳下三郎(神奈川県ハビリテーションセンター), 岩淵 潔(山手訪問クリニック), 藤ヶ崎浩人(東京医科歯科大学). Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) と脊髄小脳失調症3型 (SCA3) の核内封入体における SUMO 化基質蛋白の関与. 第46回日本神経病理学会総会. 宇都宮, 5月. [*Neuropathology* 2005; 25(Suppl): 114]
- 2) Fukuda T, Takahashi H, Nunogami K. Reye's syndrome after administration of cefdinir, ibuprofen, serrapeptase, and L-carbocysteine. 第46回日本神経病理学会総会. 宇都宮, 5月. [*Neuropathology* 2005; 25(Suppl): 132]

- 3) 藤ヶ崎純子, 藤ヶ崎浩人(東京医科歯科大学). A clinicopathological case report. 第46回日本神経学会総会. 鹿児島, 5月. [*臨神経* 2005; 45(12): 1101]
- 4) 藤ヶ崎浩人<sup>1)</sup>, 坂本昌己<sup>1)</sup>, 藤ヶ崎純子, 尾崎 心<sup>1)</sup>, 石川欽也<sup>1)</sup>, 水澤英洋<sup>1)</sup> (東京医科歯科大学). 変異  $\alpha 1A$ -Ca チャネルタンパクの分解機構. 第46回日本神経学会総会. 鹿児島, 5月. [*臨神経* 2005; 45(12): 1122]
- 5) 磯部健夫, 藤ヶ崎純子, 坂本 剛, 福田隆浩, 村山繁雄(都立老人研), 井上聖啓. 経過中正常圧水頭症が疑われたが, 症状の進行に伴い進行性核上性麻痺と診断された79歳男性例. 第83回関東臨床神経懇話会. 東京, 3月.
- 6) 福田隆浩, 徳田忠昭<sup>1)</sup>, 郭 樟吾<sup>1)</sup> (厚木市立病院). 28歳女性右頭頂葉腫瘍生検例. 第83回関東臨床神経懇話会. 東京, 3月.
- 7) 福田隆浩, 伊東 建, 加藤弘之, 衛藤義勝. Megalencephaly と leukoencephalopathy を呈した23歳男性剖検例. 第81回関東臨床神経懇話会. 東京, 7月.
- 8) Takahashi-Fujigasaki J, Fujigasaki H (Tokyo Medical and Dental Univ). HDAC4 involvement in Lewy bodies and Marinesco bodies. The 18th world congress of neurology. Sydney, Nov.
- 9) Fujigasaki H<sup>1)</sup>, Sakamoto M<sup>1)</sup>, Takahashi-Fujigasaki J, Ishikawa K<sup>1)</sup>, Mizusawa H<sup>1)</sup> (Tokyo Medical and Dental Univ). Cellular model for SCA6. The 19th world congress of neurology. Sydney, Nov.

## 神経科学研究部・神経生理学研究室

教授：加藤 総夫 神経生理学・神経薬理学

### 研究概要

#### I. シナプス前神経伝達物質放出関連分子の機能解明—脳幹孤束核興奮性シナプスを用いた遺伝子導入および機能分子発現ノックダウンとその機能評価法の確立

シナプス前からの神経伝達物質放出は脳機能の重要な基礎要素過程である。シナプス前終末に発現する伝達物質放出関連分子群の機能解明を可能とする実験系として、頸部節状神経節ニューロンへの外来遺伝子 (EGFP) および small interfering RNA (siRNA) を導入する技術を確立した。それぞれにおいて、節状神経節および延髄孤束核内一次求心線維における EGFP の発現、および、RNA 干渉による標的分子 mRNA 量の低下 (<15%) を確認した。また、節状神経節ニューロン (迷走神経～孤束一次ニューロン) と孤束核 2 次ニューロン間のシナプス伝達を脳スライス・パッチクランプ法で解析し、標的分子 mRNA 発現量の変化がシナプス伝達にも有意の影響を及ぼす事実を明らかにした (文部科学省科学研究費補助金・萌芽研究の補助を受けた)。

#### II. プリン受容体を介した脳内アストロサイト—ニューロン機能連関の解明

延髄孤束核シナプス伝達制御におけるグリオトランスマッター ATP の意義を検証するため、caged 化合物と laser photolysis 法を用いた脳スライスにおける時間・空間限局的細胞外 ATP 投与法を開発した。また、孤束核におけるアストロサイトの存在様式を glial fibrillary acidic protein (GFAP) および neuronal nuclei (NeuN) を用いた免疫組織化学的手法により解析し、孤束核においてアストロサイトが特異的突起伸張パターンを示す事実を見出した (日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 B の補助を受けた)。

#### III. 内臓感覚受容神経回路における頻度依存性情報の受容・変換・統合分子機構の解明

内臓受容器から脳に届けられる求心線維発火頻度依存性情報の脳内処理機構を解析するため、延髄スライス中の孤束核および迷走神経背側運動核から単シナプス性興奮性シナプス後電流を記録し、孤束一次求心線維連続刺激の影響を解析した。これらの 2

次ニューロンとの間に形成されるシナプスにおいてそれぞれ  $\text{Ca}^{2+}$  依存性の異なる短期可塑性機構が存在し、それが発火頻度依存的情報選別機構の中核をなしている事実を見出した (文部科学省科学研究費補助金・特定領域「統合脳」の補助を受けた)。

#### IV. 痛みと脳内情動処理神経機構との連関—神経因性疼痛モデル動物における扁桃体シナプス伝達の可塑的变化とプリン受容体による制御機構の解明

痛み感覚が不可避的に伴う負の情動の生成機構を解明するために、慢性神経因性疼痛モデル動物において、脊髄後角疼痛特異的ニューロン由来脚傍核經由入力線維と情動応答の中核である扁桃体中心核ニューロン間のシナプス伝達を評価した。神経因性疼痛の慢性化に伴い NMDA 受容体非依存的シナプス伝達増強が生じる新事実を見出した (厚生労働省ヒューマンサイエンス事業研究補助金の補助を受けた)。

#### V. 運動神経変性疾患における選択的運動神経細胞死機構の解明

代謝性ストレスに対する運動ニューロンの応答の分子機構の解明を目的として、脳スライス舌下神経運動ニューロンから膜電流を記録し、低酸素およびミトコンドリア代謝阻害薬の影響を検討した。その結果、電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルからの  $\text{Ca}^{2+}$  流入を介したグリシン放出亢進とそのシナプスからの漏出による NMDA 受容体電流の増強が観察された。運動ニューロン脆弱性の背景機構の一つであると考えられる (共立薬科大学学術フロンティア共同研究の補助を受けた)。

#### VI. 麻酔作用の分子機構解明

吸入麻酔薬が青斑核ニューロンを興奮させる事実をすでに報告した。この作用が麻酔薬の種類に依存し、 $\alpha_2$  受容体作動薬によって抑制され、ギャップジャンクションを介すると考えられるカチオン電流の活性化を介して生じる事実を明らかにした。

#### VII. 発生期海馬集合的ニューロン活動の形成におけるプリン受容体の機能的意義の解明

海馬神経回路の形成に重要な役割を演じる同期的周期的活動が内因性細胞外プリンによって強く修飾される事実を明らかにした。

## 「点検・評価」

本年度も高い国際的水準の成果が上げられた。本稿執筆時点までに国際誌に受理されている論文および revise 中の論文が複数あり、順調に成果が上がっている。教員 1 名で 3 種目の科学研究費補助金が採択され、対外的にも研究活動が高く評価されている事実が伺われる。また、ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属・選択実習などの機会に神経機能に興味を持った学部学生が実験や勉強会に多く参加し、神経機能学の医学教育という面でも本研究室の使命は十分に果たされている。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを学内で開催した(演者: 理化学研究所・脳科学総合研究センター岡本仁博士 5 月 25 日; 自然科学研究機構・生理学研究所宮田麻理子博士 10 月 11 日)。その他、Warwick 大学 Enrique Llaudet 博士および、東北大学・葉・森口茂樹博士の研究室内セミナーを催した。主に研究室内外の学部学生および院生を対象に、輪読勉強会を週 1 回主催した。

室長・加藤は、第 241 回日本生理学会東京談話会代表幹事(11 月 26 日大学 1 号館講堂)、生理学研究所研究会「生理機能制御および病態におけるプリン作動性シグナリングの役割とその分子機構」(9 月 1 日~2 日自然科学研究機構 岡崎カンファレンスセンター)世話人、第 33 回自律神経生理学会の世話人幹事、日本プリンクラブ(ATP アデノシン研究会)幹事、ならびに、第 83 回日本生理学会シンポジウム「脳内ネットワークにおける組織化された自発的神経活動: 機構と意義」のオルガナイザーを務めた。本年度も Journal of Physiology (London), European Journal of Neuroscience, Neuroscience, Brain Research, Neuroscience Research をはじめとする神経生理学関連の一流国際誌の論文査読を数多く務めた。Human Frontier Scientific Program の審査委員を務めた。

開室 4 年目を迎え、当研究室は神経分野における国際的水準の研究活動を推進するに至った。わが国最大級の脳研究プロジェクトである特定領域「統合脳」5 分野班員に選定され、神経研究推進の重要な拠点となった。一方、当研究室は医学部学生に対する神経生理学の教育の拠点として神経機能に興味を持つ多くの学生が集う場となった。神経機能の教育は現代医学においても重要な領域であり、本学の学部教育にも大きく貢献している。さらに、再派遣大学院生の研究は高インパクトの国際的学術誌に掲載さ

れる予定であり、本学大学院教育においても高い貢献をなし得ている。残された問題は、このように重要な領域の高水準の教育・研究活動が、定員外教授 1 名によって維持されているという点であることを指摘せざるを得ない。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ikeda R, Kato F. Early and transient increase in spontaneous synaptic inputs to the rat facial motoneurons after axotomy in isolated brainstem slices of rats. *Neuroscience* 2005; 134: 889-99.

### III. 学会発表

- 1) 加藤総夫。(シンポジウム)「高次中枢における痛覚情報処理機構解明の進歩」神経因性慢性疼痛における扁桃体中心核シナプス伝達の可塑的変化 (Potentiated excitatory transmission in the central amygdala in the animal models of the neuropathic pain). 第 82 回日本生理学会大会. 仙台, 5 月. [Jpn J Physiol 2005: 55S; S22]
- 2) 繁富英治(日本学術振興会), 山崎弘二, 西田基弘(九州大院), 森 泰生(京都大院), 加藤総夫. シナプス前 G タンパク質共役型受容体による放出制御の機能的最適化. 第 82 回日本生理学会大会. 仙台, 5 月. [Jpn J Physiol 2005: 55S; S155]
- 3) 山岡正慶, 坊野恵子, 川村将仁, 加藤総夫, 海馬介在ニューロン由来同期的バースト活動の形成における P2Y1 受容体の関与 (Involvement of extracellular ATP-mediated signaling in the generation of intrinsic oscillatory activities in the rat hippocampus). 第 82 回日本生理学会大会. 仙台, 5 月. [Jpn J Physiol 2005: 55S; S141]
- 4) 加藤総夫。(招待講演)中枢神経系シナプス伝達制御機構. 第 5 回先端医学へのアプローチ研究会. 群馬, 5 月.
- 5) 安井 豊, 安藤和美, 須永 宏, 生田目英樹, 正木英二(埼玉医大), 加藤総夫. エスモロールによる三叉神経脊髄路核尾側亜核の疼痛情報伝達の修飾. 第 52 回日本麻酔学会学術集会. 神戸, 6 月.
- 6) Kato F. (Symposium: Ion channels and signaling in autonomic nervous system) Transmitter release regulation by presynaptic Ca<sup>2+</sup>-permeable channels in the caudal NTS. 4th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience. Marseille, July.
- 7) Kato F. (Invited Seminar) Regulation of GABAergic interneuron activity by P2Y1 receptors in the hippocampus. Seminars in Neuroscience.

- Warwick, July.
- 8) 加藤総夫, 池田 亮. (シンポジウム)「痛覚認知の中枢メカニズム: 分子からシステムまで」痛みと情動—扁桃体中心核シナプス伝達に及ぼす神経因性慢性疼痛の影響 (Neuropathic pain and potentiated synaptic transmission in the central amygdala). 第28回日本神経科学大会. 横浜, 7月. [Neurosci Res 2005; 52S: S15]
  - 9) 繁富英治, 山崎弘二, 西田基弘(九州大院), 森 泰生(京都大院), 加藤総夫. マウス孤束核における遮断薬非感受性伝達物質放出はN型電位依存性カルシウムチャネル遺伝子欠損マウスにおいても観察される (Calcium channel blocker-insensitive component in the glutamate release in the autonomic sensory synapse in the mice is not attributable to blocker-insensitive N-type variants). 第28回日本神経科学大会. 横浜, 7月. [Neurosci Res 2005; 52S: S174]
  - 10) 河野 優, 井上聖啓, 加藤総夫. 虚血ならびに低酸素に対する舌下神経運動ニューロン応答の特異性—スライスパッチクランプ法を用いた検討—(Distinct electrophysiological responses of hypoglossal motoneuron to ischemia and anoxia *in vitro*). 第28回日本神経科学大会. 横浜, 7月. [Neurosci Res 2005; 52S: S140]
  - 11) 山岡正慶, 坊野恵子, 川村将仁, 加藤総夫. 海馬発達期動機的活動形成における細胞外ATPの役割 (Role of extracellular ATP-mediated signaling in the developing rat hippocampus). 第28回日本神経科学大会. 横浜, 7月. [Neurosci Res 2005; 52S: S75]
  - 12) 池田 亮, 藤井克之, 加藤総夫. ラット扁桃体中心核における神経因性疼痛由来シナプス可塑性 (Neuropathic pain-related synaptic plasticity in the central amygdala neurons). 第28回日本神経科学大会. 横浜, 7月. [Neurosci Res 2005; 52S: S200]
  - 13) 加藤総夫, 山岡正慶, 川村将仁. 発生期海馬神経回路形成と細胞外ATP. 生理学研究所研究会「生理機能制御および病態におけるプリン作動性シグナリングの役割とその分子機構」. 岡崎, 9月.
  - 14) Kato F. (Invited Speaker) Old and new transmitters in the brain: recent advances in the extracellular purine-mediated signaling in the central nervous system. 第8回実験動物総合支援システム特別研究会. 東京, 9月.
  - 15) 河野 優, 井上聖啓, 加藤総夫. 運動ニューロン選択的脆弱性の細胞機構—スライスパッチクランプ法を用いた検討—. 第122回成医会総会. 東京, 10月.
  - 16) 池田 亮, 加藤総夫, 蔡 詩岳, 藤井克之. 扁桃体中心核における神経因性疼痛由来シナプス伝達の可塑的变化. 第20回日本整形外科学会基礎学術集会. 伊勢, 10月.
  - 17) Yasui Y, Masaki E (Saitama Med Sch), Kato F. Characterization of anesthetics-induced excitation of the locus coeruleus neurons of the rat. 2005 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. Atlanta, Oct.
  - 18) 加藤総夫. (招待講演)内臓感覚受容と消化管機能制御を結ぶ脳内神経回路におけるシナプス伝達可塑性の分子機構. 第5回DIJカンファレンス. 東京, 11月.
  - 19) Kono Y, Suzuki M, Inoue K, Kato F. Electrophysiological characterization of cranial motoneuron responses to simulated anoxia *in vitro*. 35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington, DC, Nov.
  - 20) Ikeda R, Kato F. Neuropathic pain-related synaptic plasticity in the central amygdala. The 35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington, DC, 11月.
  - 21) 繁富英治(日本学術振興会), 山田千晶, 加藤総夫. 迷走神経1次求心性神経細胞への *in vivo* 遺伝子導入. 第33回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
  - 22) 井村泰子, 加藤総夫. 孤束核におけるアストロサイトと神経細胞の空間的局在様式. 第33回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
  - 23) 加藤総夫. 脳幹「内環境知覚」局所神経回路における周波数依存性情報生成機構. 文部科学省特定領域研究「統合脳」平成17年度 冬のシンポジウム第三領域「脳の神経回路の機能解明」. 東京, 12月.
  - 24) 河野 優, 繁富英治, 井上聖啓, 加藤総夫. 運動ニューロンでは代謝障害によりグリシン放出が促進される (Facilitated glycine release by metabolic disturbances in the motoneurons). 第79回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
  - 25) 加藤総夫, 河野 優, 鈴木岳之(共立薬大). 舌下神経運動ニューロンにおける興奮性細胞毒性の主役であるNMDA受容体チャネルを介した「glycine細胞毒性」の可能性. 共立薬科大学学術フロンティア第1回研究発表会. 東京, 3月.
  - 26) 加藤総夫, 長谷川奈海, 池田 亮. (シンポジウム)「脳中枢におけるプリン受容体の新機能: 新しい創薬ターゲット」痛みと心—神経因性疼痛における扁桃体シナプスのプリン受容体 (Purinoreceptor modulation of potentiated synaptic transmission in the central amygdala of the rat with neuropathic pain). 第79回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. [J Pharmacol Sci 2005; 100S: 27P]
  - 27) 安井 豊, 正木英二(埼玉医大), 加藤総夫. セボフルレンは青斑核ニューロンを興奮させる (Sevoflurane excites the locus coeruleus neurons). 第79回日本

薬理学会年会, 横浜, 3月. [J Pharmacol Sci 2005; 100S: 142P]

- 28) 山本清文, 山田千晶, 井村泰子, 繁富英治, 加藤総夫. 内臓感覚1次求心性神経-孤束複合体ニューロン間シナプス伝達効率の周波数依存性 (Distinct presynaptic mechanisms underlie firing frequency-dependent modulation of synaptic transmission in the solitary complex). 第83回日本生理学会大会, 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl): S173]
- 29) 繁富英治 (日本学術振興会), 山田千晶, 加藤総夫. 迷走神経1次求心ニューロンへの *in vivo* 遺伝子導入 (Expression of exogenous protein in the primary afferent neurons for the visceral sensation by *in vivo* gene transfer). 第83回日本生理学会大会, 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl): S173]
- 30) 加藤総夫, 川村将仁, 山岡正慶. (シンポジウム)「脳内ネットワークにおける組織化された自発的神経活動」発生期海馬自発周期的興奮活動の生成における細胞外ATPの関与 (Involvement of endogenously released ATP in the generation of network-driven spontaneous oscillation in the neonatal hippocampus). 第83回日本生理学会大会, 前橋, 3月. [Jpn J Physiol 2005; 55S: S15]

#### IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 呼吸調節とイオンチャネル. 有田秀穂 (東邦大学). 呼吸の事典, 東京: 朝倉書店, 2006. p. 170-85.

## 高次元医用画像工学研究所

教授: 鈴木 直樹 医用生体工学, 医用高次元画像, 医用バーチャルリアリティ, 生物工学, 生物学

講師: 服部 麻木 医用生体工学, 医用高次元画像, 医用バーチャルリアリティ

### 研究概要

#### I. リアルタイムイメージングによる三次元, 四次元医用画像の臨床応用

無侵襲に得た生体の機能的, 形態的データを用いた医用高次元画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では, リアルタイム四次元超音波システムや心血管系の四次元的動態の可視化に関する研究などを行い, 臨床に即した三次元・四次元画像処理およびその表示法の開発を行っている。いずれも本学各講座ほか, 北米メイヨークリニック医科大学などとの共同研究として進められている。

#### II. 手術ナビゲーションシステムの開発

術中に肉眼では見ることができない皮膚や臓器の下の血管や腫瘍等の内部構造を三次元像として術野に重畳表示 (Data Fusion) する手術ナビゲーションシステムの開発を行っている。これまでに腹腔鏡下手術用, ロボット手術用 Data fusion システムの開発を行った。また, 第三病院手術棟内に設計, 建築したハイテクナビゲーション手術室において, 手術ナビゲーションのために開発したビデオシースルー方式の画像表示装置と C-arm CT 装置を組み合わせ, C-arm CT 装置によって術中に変化する術野の内部構造情報を更新しながらナビゲーションを行えるシステムの多科にわたる臨床応用を試みている。本研究は今年度終了した文部科学省ハイテクリサーチセンター整備事業の助成を受けて行った。

#### III. 無拘束計測による人体動作の時空間的解析システムの開発

人体の全身動作の時空間的計測に焦点を置き, 動作の定量的な時空間的解析に関する研究を行っている。ハイテクリサーチセンター整備事業の初年度に開発した Dynamic Spatial Video Camera (DSVC) を用いて被験者の全身運動を計測し, MRI から再構築した被験者自身の骨格および骨格筋モデルを

DSVC の画像内に重畳表示することにより、外形形状だけでなく、内部構造の四次元的変化を任意の方向から観察することが可能になった。さらに標準的な骨格、骨格筋全身モデルを用い、被験者の解剖学的な特徴点から標準人体モデルをサイジングすることで、被験者の全身の骨格、骨格筋モデルを生成することが可能になった。本手法により被験者の全身の MRI データセットを用いる必要がなくなり、より迅速な全身運動の解析が可能になった。また整形外科領域、リハビリテーションおよびスポーツ医学での臨床利用を目指し、処理の高速化および精度の向上を行っている。

#### IV. 内視鏡ロボットシステムの開発

内視鏡的粘膜切除 (EMR) において内視鏡の自由度、創閉鎖範囲の制限や鉗子許容トルクにより制限のあった作業可能範囲を拡大し広範囲の病変を安全に一括切除すると共に、その粘膜欠損部の閉鎖を行うことが可能な内視鏡ロボットの開発を行っている。これまでに左右の鉗子アームにより自由な外科的処置が消化管内で可能な内視鏡ロボットの設計、製作を行った。高トルクを発生可能な 2 本の腕を用い目標の軟組織をつかむ、持ち上げる等の開腹手術と同様な操作による手術作業が可能となった。さらに本ロボットの EMR 以外への適用も試行し、胃壁を貫通して腹腔内の様々な臓器に対する手技が可能であることを確認できた。また本ロボットの小型化により、ロボットの血管内治療への応用を行っている。

#### V. ロボット手術のための動作プランニングおよび手術シミュレーションシステムの開発

外科処置における術式の決定や手術手技の習得を目的に、患者自身の CT や MRI データセットから再構築した臓器モデルを用い、仮想空間内で現実感のある手術作業を可能とする手術シミュレーションシステムの開発をこれまでにやってきた。本年度は本学外科学講座との共同研究において大腸腹腔鏡手術シミュレーションシステム、九州大学との共同研究においてロボット手術システム da Vinci™ および Zeus™ のための最適な動作計画を行う術前プランニングシステムの開発とリアルタイムな変形処理が可能な臓器モデルを用いたロボット手術トレーニングシステムの開発を行った。

#### VI. 設置人工関節動作の可視化とその解析システムの開発

人工関節全置換術後、脱臼防止のため医師は患者に対し日常動作や肢位の制限の指導を行うが、各患者骨格の個体差や設置位置などを反映した個別の指導は難しい。そこで人工関節設置後患者の下肢骨格の CT データより骨格モデルを再構築し患者の日常動作データによりモデルを駆動することで、動作時の人工関節周辺の状態をリアルタイムかつ定量的に解析するシステムの開発を行っている。本年度はこれまでの骨格モデルに骨格筋モデルを付加することで、運動時の人工関節骨頭に加わる力の大きさと方向を推定可能なシステムの開発を行った。また人工関節置換術の術中支援システムとして、術中に様々な肢位における人工関節骨頭に加わる力の大きさと方向を計測可能なシステムの開発も行った。本研究は大阪大学医学部との共同研究として行っている。

##### 「点検・評価」

本年度は平成 13 年度に始まった文部科学省ハイテクリサーチセンター整備事業 (プロジェクトテーマ「医用バーチャルリアリティ (VR) による医学・工学連係体制での新治療法の開発」) の最終年度であり、同整備事業サブテーマである 1) VR 補強型イメージガイド手術法の研究開発、2) VR 活用細径脈管領域治療法の研究開発、3) 高度ロボット手術用 VR イメージングシステムの研究開発について、臨床応用を目指した研究開発を行った。

サブテーマ 1) は、開腹・開胸手術などの open surgery において、術中に患部とその三次元構造の画像を空間的に重畳させて、術者の視野を VR により補強するための装置の開発を目的としたもので、動物実験を用いたシステムの機能の改良と共に、臨床面においても形成外科領域を中心とするハイテクナビゲーション手術室での臨床試験を本学の倫理委員会の許可のもとに行った。また全身動作に伴う内部構造の把握についてもリアルタイムでの可視化に成功し、倫理委員会の許可のもとリハビリテーション科領域において臨床試験を実施している。さらに手術ナビゲーションに関しては腹部外科、耳鼻科領域での臨床試験、全身動作解析について神経内科による臨床試験を予定している。

サブテーマ 2) は、血管内の血栓の除去や内壁補強、また消化管内での腫瘍切除など脈管内のさまざまな手術作業が可能な両腕型ロボットの開発を行い、からだの中から手術を行うことのできる、新し

い概念の手術ロボットを完成させることを目的とした。またサブテーマ3)は、症例毎にロボット手術に適した手術法を設計することができ、かつ最適な手術の手法に熟練してから現場に臨むことができるVRシミュレーションシステムの開発を目的とした。これら2,3)に関しては、両者の技術的完成度が高まり、臨床各科の協力体制も整ったため統一化して開発を進めることとなり、研究所内に設置した動物実験室を用いてブタ大動脈内での血管内手術の機能を検証し、年度内での完成を目指した。また本研究で開発された技術を応用した画像が、日本で開催される公式EXPOである2005年愛・地球博のグローバルハウス内で展示され、本プロジェクトの主体となる生体の高次元画像技術、VR技術に関する一般の人々への啓蒙が図れたと考える。さらに本プロジェクトで新しい設計コンセプトに基づいて作られたハイテクナビゲーション手術室について、本年度の(財)日本産業デザイン振興会グッドデザイン賞を本学として受賞することができた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Konishi K<sup>1)</sup>, Kakeji Y<sup>1)</sup>, Hashizume M<sup>1)</sup> (Kyushu Univ). Tele-surgery simulation with a patient organ model for robotic surgery training. International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery 2005; 1(4) : 80-8.
- 2) Otake Y, Hagio K, Suzuki N, Hattori A, Sugano N(Osaka Univ), Yonenobu K (Osaka Minami Medical Center), Ochi T (Sagamihara National Hospital). Four-dimensional lower extremity model of the patient after total hip arthroplasty. J Biomech 2005; 38 : 2397-405.
- 3) Hayashibe M, Suzuki N, Hattori A, Otake Y, Suzuki S, Nakata N. Data-fusion display system with volume rendering of intraoperatively scanned CT images. Lecture Notes in Computer Science 2005; 3750 : 559-66.
- 4) Nakata N, Fukuda Y, Fukuda K, Suzuki N. DICOM Wiki: Web-based collaboration and knowledge database system for radiologists. International Congress Series 2005; 1281 : 980-5.
- 5) Suzuki S, Suzuki N, Hayashibe M, Hattori A, Konishi K<sup>1)</sup>, Kakeji Y<sup>1)</sup>, Hashizume M<sup>1)</sup> (Kyushu Univ). Tele-surgery simulation to perform surgical training of abdominal da Vinci surgery. International Congress Series 2005; 1281 : 531-6.
- 6) Hayashibe M, Suzuki N, Kobayashi S, Nakata N, Hattori A, Suzuki S, Otake Y, Nakamura Y (Univ of Tokyo). Intraoperative 3D visualization for surgical field deformation with geometric pattern projection. Systems and Computers in Japan 2006; 37(4) : 45-54.
- 7) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Miki H<sup>1)</sup>, Yamamura M, Sugano N<sup>1)</sup> (Osaka Univ), Yonenobu K (Osaka Minami Medical Center), Ochi T (Sagamihara National Hospital). Soft-tissue balance evaluation system for total hip arthroplasty by intraoperative contact pressure measurement at the hip joint. Medicine Meets Virtual Reality 2006; 14 : 416-21.
- 8) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Miki H<sup>1)</sup>, Yamamura M (Kyowakai Hospital), Sugano N<sup>1)</sup> (Osaka Univ), Yonenobu K (Osaka Minami Medical Center), Ochi T (Sagamihara National Hospital). Real-time motion analysis for patients after total hip arthroplasty by using 4-dimensional patient-specific model. International Congress Series 2005; 1281 : 696-701.
- 9) Saito T(Waseda Univ), Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Hayashibe M, Otake Y. Estimation of skeletal movement of human locomotion from body surface shapes using dynamic spatial video camera (DSVC) and 4D human model. Medicine Meets Virtual Reality 2006; 14 : 467-72.
- 10) Kondo C<sup>1)</sup>, Mori S<sup>2)</sup>, Endo M<sup>2)</sup> (National Institute of Radiological Sciences), Kusakabe K<sup>1)</sup> (Tokyo Women's Medical Univ), Suzuki N, Hattori A, Kusakabe M (Fukui Univ). Real-Time volumetric imaging of human heart without electrocardiographic gating by 256-detector row computed tomography: initial experience. J Comput Assist Tomogr 2005; 29(5) : 694-8.
- 11) Nakata N, Kandatsu S, Suzuki N, Fukuda K. Mobile wireless DICOM server system and PDA with high-resolution display: feasibility of group work for radiologists. Radiographics 2005; 25 : 273-83.
- 12) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 重田優子<sup>1)</sup>, 小川匠<sup>1)</sup>, 福島俊士<sup>1)</sup>, 小林 馨<sup>1)</sup> (鶴見大), 内山明彦(早大). 四次元頭部骨格モデルを用いたリアルタイム顎運動解析システム. 電子情報通信会論誌 D-II 2005; 88-7 : 1216-26.

### II. 学会発表

- 1) 鈴木直樹, (教育講演)整形外科学における四次元画

- 像技術. 第78回日本整形外科学会. 横浜, 5月. [日整会誌 2005; 79(4): S11]
- 2) 三木秀宣<sup>1)</sup>, 菅野伸彦<sup>1)</sup>, 西井 孝<sup>1)</sup>, 高尾正樹<sup>1)</sup>, 小山毅<sup>1)</sup>, 中村宣雄<sup>2)</sup>, 山村在慶<sup>2)</sup>(協和会病院), 大竹義人, 鈴木直樹, 吉川秀樹<sup>1)</sup>(阪大). 人工股関節全置換術後患者のリアルタイム4次元動作指導. 第78回日本整形外科学会. 横浜, 5月. [日整会誌 2005; 79(4): S359]
- 3) Suzuki N, Suzuki S, Hayashibe M, Hattori A, Otake Y, Hashizume M (Kyushu Univ). Surgical simulation system for minimally invasive surgery. The 1st International Conference on Complex Medical Engineering. Takamatsu, May. [The First International Conference on Complex Engineering (CD-ROM) 2006; 237-40]
- 4) 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 鈴木薫之, 大竹義人, 日下部正宏(福井大), 近藤千里<sup>1)</sup>, 日下部きよ子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本女子医大), 森慎一郎<sup>2)</sup>, 遠藤真広<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>放医研). 四次元CTによる心動態解析のための表示システムの開発. 第44回日本生体医工学会大会. つくば, 5月. [日本生体医工学会誌 2005; 43 (特別号): 439]
- 5) 服部麻木, 鈴木直樹, 林部充宏, 鈴木薫之, 大竹義人, 田尻久雄, 小林 進. 手術目的に応じた内視鏡型ロボットシステムの開発. 第44回日本生体医工学会大会. つくば, 5月. [日本生体医工学会誌 2005; 43 (特別号): 178]
- 6) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 大竹義人, 小西晃造<sup>1)</sup>, 掛地吉弘<sup>1)</sup>, 橋爪 誠<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>九大). Patient modelを使用可能なロボット手術トレーニングのための遠隔手術シミュレーションシステムの開発. 第44回日本生体医工学会大会. つくば, 5月. [日本生体医工学会誌 2005; 43 (特別号): 354]
- 7) 林部充宏, 鈴木直樹, 服部麻木, 大竹義人, 鈴木薫之, 中田典生, 二ノ宮邦裕, 篠田明彦. 術中モバイル3D-CTのVolume Rendering重畳表示による手術ナビゲーションシステム. 第44回日本生体医工学会大会. つくば, 5月. [日本生体医工学会誌 2005; 43 (特別号): 351]
- 8) 林部充宏, 鈴木直樹, 橋爪 誠<sup>1)</sup>, 掛地吉弘<sup>1)</sup>, 小西晃造<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>九大). 服部麻木. 手術ロボット動作の逆運動学計算処理による術前セットアップシミュレーション. 第44回日本生体医工学会大会. つくば, 5月. [日本生体医工学会誌 2005; 43 (特別号): 355]
- 9) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 三木秀宣<sup>1)</sup>, 山村在慶(協和会病院), 菅野伸彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>阪大), 米延策雄(大阪南医療センター), 越智隆弘(相模原病院). 骨頭型圧力センサを用いた人工股関節全置換術における軟組織バランス評価システム. 第44回日本生体医工学会大会. つくば, 5月. [日本生体医工学会誌 2005; 43 (特別号): 573]
- 10) 中田典生, 服部麻木, 鈴木薫之, 大竹義人, 林部充宏, 福田 安, 福田国彦, 鈴木直樹. 画像診断におけるコンテンツ管理システム“DICOM Wiki”の活用とその有用性の検討. 第44回日本生体医工学会大会. つくば, 5月. [日本生体医工学会誌 2005; 43 (特別号): 346]
- 11) Suzuki N, Hayashibe M, Hattori A. (Workshop)Development of a downsized master-slave surgical robot system for intragastric surgery. IEEE International Conference on Robotics and Automation. Barcelona, Apr.
- 12) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Miki H<sup>1)</sup>, Yamamura M (Kyowakai Hosp), Nakamura N<sup>1)</sup>, Sugano N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Osaka Univ), Yonenobu K (Osaka Minami Medical Center), Ochi T (Sagamihara National Hospital). Real-time visualization of skeletal structure movement using a CT-based anatomical model and optical motion capture data. The 1st Asian Symposium on Computer Aided Surgery—Robotic and Image Guided Surgery—. Tsukuba, Apr. [Journal of Japan Society of Computer Aided Surgery 2005; 7(2): 229-30]
- 13) Hayashibe M, Suzuki N, Nakata N, Hattori A, Konishi K<sup>1)</sup>, Hashizume M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyushu Univ). Image-enhanced robotic surgery planning system with the integration of DICOM imaging and robot kinematics computation. Radiological Society of North America (RSNA) 91th Scientific Assembly and Annual Meeting (infoRAD). Chicago, Nov. [Radiological Society of North America (RSNA) Scientific Assembly and Annual Meeting Program 2005; 873]
- 14) Nakata N, Suzuki N, Kali J, Hayashibe M, Fukuda Y, Kandatsu S. Open source web-based editable and MIRC exportable teaching file server using content management system. Radiological Society of North America (RSNA) 91th Scientific Assembly and Annual Meeting (infoRAD). Chicago, Nov. [Radiological Society of North America (RSNA) Scientific Assembly and Annual Meeting Program 2005; 867]
- 15) Nakata N, Suzuki N, Kali J, Hayashibe M, Fukuda Y, Kandatsu S. Administration of a radiology website using open source content management system (CMS) and third generation (3G) mobile phone internet access. Radiological Society of North America (RSNA) 91th Scientific Assembly and Annual Meeting (infoRAD). Chicago, Nov. [Radiological Society of North America (RSNA)



Scientific Assembly and Annual Meeting Program  
2005; 878]

- 16) Hattori A, Suzuki N, Suzuki S, Otake Y, Haya-  
shibe M, Kobayashi S, Nezu T, Sakai H, Umezawa  
Y. Design and construction of a high-tech operat-  
ing room for navigation surgery. Computer Assist-  
ed Radiology and Surgery 2005. Berlin, June.  
[International Congress Series 2005; 1281: 1344]
- 17) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 衛藤 謙, 服部麻木, 矢永勝  
彦. 変形特性に異方性を有する軟組織モデルを用いた  
大腸腹腔鏡下手術シミュレーションシステム. 第 14 回  
日本コンピュータ外科学会. 千葉, 11 月. [第 14 回日  
本コンピュータ外科学会大会/第 15 回コンピュータ支  
援画像診断学会大会合同論文集 2005; 385-6]
- 18) 林部充宏, 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 小西晃  
造<sup>1)</sup>, 橋爪 誠<sup>2)</sup> (九大). 患部構造のポリウムデー  
タを用いることが可能なロボット手術プランニングシ  
ステム. 第 14 回日本コンピュータ外科学会. 千葉, 11 月.  
[第 14 回日本コンピュータ外科学会大会/第 15 回コン  
ピュータ支援画像診断学会大会合同論文集 2005;  
375-6]
- 19) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 三木秀  
宣<sup>1)</sup>, 山村在慶 (協和会病院), 菅野伸彦<sup>2)</sup> (阪大), 米  
延策雄 (大阪南医療センター), 越智隆弘 (相模原病院).  
人工股関節全置換術における術中の筋張力を考慮した  
術後脱臼予測システム. 第 14 回日本コンピュータ外科  
学会. 千葉, 11 月. [第 14 回日本コンピュータ外科  
学会大会/第 15 回コンピュータ支援画像診断学会大会合  
同論文集 2005; 371-2]
- 20) 中田典生, 大脇和彦, 福田国彦, 服部麻木, 鈴木薫  
之, 大竹義人, 林部充宏, 鈴木直樹. 医用画像を用いた  
臨床医共同作業における Open Source Contents Man-  
agement System を用いたウェブサイト構築および運  
営について. 第 14 回日本コンピュータ外科学会. 千葉,  
11 月. [第 14 回日本コンピュータ外科学会大会/第 15  
回コンピュータ支援画像診断学会大会合同論文集  
2005; 473-4]

## 臨床医学研究所

教授: 藤瀬 清隆 肝臓病学・消化器病学  
(兼任)  
講師: 里井 重仁 肝臓病学・消化器病学  
講師: 坪田 昭人 肝臓病学・消化器病学  
講師: 成相 孝一 生殖生理学・実験外科学

## 研究概要

### I. 肝疾患と酸化ストレスの関与

1) 慢性肝障害に関与する酸化ストレスの網羅  
的・包括的遺伝子発現解析: 持続的な酸化ストレス  
状態にある動物モデルにおいて, その肝炎発症・肝  
炎重症化・劇症化および肝発癌を詳細に検討した。肝  
組織内に発現した遺伝子を網羅的かつ包括的に解析  
し, 病態を究明中である。

2) 新規抗酸化剤の開発: ベンチャー企業が開発  
した薬剤を新規抗酸化剤として酸化ストレス状態に  
ある動物モデルに投与し, その効果を検討した。得  
られた有意な結果を基に特許を出願した。

3) ウイルス性慢性肝疾患に対する病態解析と治  
療法の確立: 現代の国民病とも言われる C 型慢性  
肝疾患や B 型慢性肝疾患に対する治療効果の向上  
を目的に, 同敷地内の附属柏病院の消化器・肝臓内  
科と共同でウイルスの動態解析や新規プロトコルの  
治験を行っている。

### II. 排卵におけるスーパーオキシドの役割

排卵には活性酸素種の一つであるスーパーオキシ  
ド ( $O_2^{\cdot-}$ ) が関わりとされている。しかしながらこ  
れまでに排卵時の卵巣において  $O_2^{\cdot-}$  が遊離してい  
ることを直接観察した報告はない。一方, これまで  
我々は東京理科大学と共同で, 生体組織内において  
活性酸素の測定が可能なポルフィリン修飾電極 (セ  
ンサー) を応用した活性酸素センシングシステムの  
開発と医学生物学への応用を進めてきた。今回, こ  
のセンサーを卵巣実質に装着して排卵時の卵巣にお  
ける  $O_2^{\cdot-}$  の発生を観察したところ, 排卵中の卵巣  
では  $O_2^{\cdot-}$  が発生することが明らかとなった。

### III. スキルス胃癌腹膜転移に対するテラーメイ ド遺伝子化学療法の開発

癌細胞-線維芽細胞間のサイトカインネットワー  
クを介した Desmoplasia がスキルス胃癌の増殖・進  
展を促進し, 癌死の原因となる腹膜転移を惹起する。  
前臨床試験として, ネットワークの破壊を目的とし

て、スキルス胃癌腹膜播種モデルに対し、分子標的治療薬である Gefitinib, および HGF antagonist・VEGF/b-FGF inhibitor である NK-4 発現遺伝子治療の併用を行い、治療効果について検討を行った。特に、最大の治療効果が得られるよう、*in vitro* において Gefitinib 感受性試験、NK-4 遺伝子導入ベクターの個別設計を行った。Gefitinib 高感受性株 NUGC-4 において、最大の遺伝子導入効率を示すテラーメイドリポソームを選択した。NUGC-4 および線維芽細胞 NF-22 の同時移植腹膜播種モデルに対し、Gefitinib 経口投与および NK-4 発現テラーメイドリポソームの腹腔内投与の併用により、癌細胞増殖/浸潤抑制・アポトーシス促進を介した、生存期間の有意な延長が観察された。

#### 「点検・評価」

臨床医学研究所は平成 17 年度で 6 年目となりました。開所以来、当研究所における研究は常に臨床応用を念頭において行うとする基本的な姿勢は変わっていません。従って、平成 17 年度も難治性疾患の病因解明や診断・治療に結びつく先端的な医学研究を行いました。その一端として、発癌に影響を及ぼす酸化ストレスの解析、東京理科大学理工学部と共同で開発した *in vivo* で測定できるセンサーを用いての生理・病態に関わる活性酸素の役割、抗酸化剤の有用性、など疾患と酸化ストレスの関連についての研究やテラーメイド遺伝子化学療法の開発、光線力学療法における関与物質の解明、樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の開発、分子標的治療薬の感受性試験と治療効果、などが治療開発のための基礎的研究が行われました。その他、高脂血症や心疾患の病態解明、疼痛関連物質に対する麻酔薬の作用解明、ウイルス疾患の病態解明、などの研究も行われました。

平成 17 年度には当研究所の常勤の研究員 4 名 (6 月末で 1 名は退職) のほか、柏病院の消化器・肝臓内科、総合診療部、循環器内科、麻酔科、脳神経外科などに勤務する医師 15 名が一般研究員として登録し、研究を行いました。(但し、本年報には専任の研究員により行われた研究概要ならびに研究業績のみ記載し、一般研究員により行われた研究は各科の報告に譲ります。) また、臨床各科から再派遣された大学院生 3 名も研究を行いました。

平成 17 年度の研究は、16 年度に引き続き、15 年度末の前所長の突然の退職の後、所長不在のまま副所長が所長を代行する体制のもとで行われました。研究員の頑張り と 臨床医学研究所の状況をご理解頂

いた学内外の諸先生方のご支援により、研究の成果が出てきており、年度末には研究報告会「RESEARCH・IN・PROGRESS」を開催し、10 プロジェクトの発表を行うことができました。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Date M (Osaka Dental Univ), Yashiro M (Osaka City Univ), Matsumoto K<sup>1)</sup>, Nakamura T<sup>1)</sup> (Osaka Univ Graduate School of Medicine), Yanagiraha K (Natl Cancer Center Res Inst), Tada N, Satoi J, Fujise K. Preclinical study of a “tailor-made” combination of NK4-expressing gene therapy and gefitinib (ZD1839, Iressa<sup>TM</sup>) for disseminated peritoneal scirrhous gastric cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 1545-55.
- 2) Yoshida H, Sasaki K, Namiki Y, Sato N, Tada N. Edaravone, a novel radical scavenger, inhibits oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) and reverses oxidized LDL-mediated reduction in the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Atherosclerosis* 2005; 179: 97-102.
- 3) Kobayashi M<sup>1)</sup>, Suzuki F<sup>1)</sup>, Akuta N<sup>1)</sup>, Tsubota A, Ikeda K<sup>1)</sup>, Arase Y<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Saitoh S<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Hosaka T<sup>1)</sup>, Someya T<sup>1)</sup>, Matsuda M<sup>1)</sup>, Sato J<sup>1)</sup>, Miyakawa Y<sup>1)</sup>, Kumada H<sup>1)</sup> (Toranomon Hosp). Virological differences between patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 570-6.
- 4) Arase Y<sup>1)</sup>, Ikeda K<sup>1)</sup>, Tsubota A, Suzuki F<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Saitoh S<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Akuta N<sup>1)</sup>, Someya T<sup>1)</sup>, Hosaka T<sup>1)</sup>, Sezaki H<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Kumada H<sup>1)</sup> (Toranomon Hosp). Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis. *Intervirology* 2005; 48: 138-44.
- 5) Tsubota A, Arase Y<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Suzuki F<sup>1)</sup>, Sezaki H<sup>1)</sup>, Hosaka T<sup>1)</sup>, Akuta N<sup>1)</sup>, Someya T<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Saitoh S<sup>1)</sup>, Ikeda K<sup>1)</sup>, Kumada H<sup>1)</sup> (Toranomon Hosp). Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 426-32.
- 6) Ikeda K<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Saitoh S<sup>1)</sup>, Someya T<sup>1)</sup>, Hosaka T<sup>1)</sup>, Akuta N<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Suzuki F<sup>1)</sup>, Tsubota A, Arase Y<sup>1)</sup>, Kumada H<sup>1)</sup> (Toranomon Hosp). Significance of hepatitis B virus DNA

clearance and early prediction of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy: long-term follow up of a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 95-102.

- 7) Tsubota A, Arase Y<sup>1)</sup>, Someya T<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Suzuki F<sup>1)</sup>, Saitoh S<sup>1)</sup>, Ikeda K<sup>1)</sup>, Akuta N<sup>1)</sup>, Hosaka T<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Kumada H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Toranomon Hosp). Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naïve patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2005; 75: 27-34.
- 8) Nariai K, Ishinazaka T<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>, Uchiyama H<sup>1)</sup>, Sato K<sup>1)</sup>, Asano R<sup>1)</sup>, Tsumagari S<sup>1)</sup>, Yukawa M<sup>1)</sup>, Kanayama K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nihon Univ). Optimum dose of LH-RH analogue Fertirelin Acetate for the induction of superovulation in mice. *Exp Anim* 2005; 54: 97-9.

## II. 総 説

- 1) 成相孝一. 黄体の退行と免疫系. *臨免疫* 2005; 43: 455-60.
- 2) 坪田昭人. C型慢性肝炎の治療効果に及ぼす Interferon および Ribavirin の臨床薬理. *臨薬理* 2005; 36: 235-40.

## III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 小柳津研一<sup>1)</sup>, 湯浅 眞<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東理大). 活性酸素センシングシステムを用いた排卵期の卵巣におけるスーパーオキシドの検出. 第32回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 2) 成相孝一, 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 小柳津研一<sup>1)</sup>, 湯浅 眞<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東理大). 排卵期の卵巣におけるスーパーオキシドの検出-活性酸素センシングシステムを用いた検討-. 第50回日本不妊学会. 熊本, 11月.
- 3) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 金山喜一<sup>1)</sup>, 佐藤嘉兵<sup>1)</sup>, 小柳津研一<sup>2)</sup>, 湯浅 眞<sup>2)</sup> (<sup>1</sup>日大, <sup>2</sup>東理大). (シンポジウム) 卵巣機能と活性酸素. 第19回日本生殖免疫学会. 守口, 12月.
- 4) 成相孝一. (特別セッション) 医学領域における活性酸素センサーの応用. 2005年材料技術研究協会討論会. 野田, 12月.
- 5) 並木禎尚, 並木 珠, 伊達昌孝, 柳原五吉(国立がんセンター), 八代正和(大阪市立大), 藤瀬清隆. 胃癌における新規光感受性ステルスリポソームの抗腫瘍効果の検討. 第64回日本癌学会総会. 札幌, 9月.

- 6) 並木禎尚, 藤瀬清隆, 伊達昌孝, 吉田 博, 多田紀夫, 並木 珠. スキルス胃癌に対するテーラーメイド遺伝子化学療法. 第33回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 7) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Date M, Yashiro M (Osaka City Univ), Matsumoto K<sup>1)</sup>, Nakamura T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Osaka Univ Graduate School of Medicine), Yanagiraha K (Natl Cancer Center Res Inst), Tada N, Fujise K. Preclinical study of a "tailor-made" chemo-gene therapy for disseminated peritoneal scirrhous gastric cancer. 第78回日本胃癌学会総会. 大阪, 3月.

## 医用エンジニアリング研究室

室長・教授：古幡 博 生体医工学，血行力学，  
超音波診断学，超音波治療学，分子医工学，薬物  
投与法，医療電磁環境学

### 研究概要

#### I. 脳血管障害の診断・解析・治療統合化システムの開発

脳血管障害の低侵襲早期治療を目的に，超音波を主体にした画像統合的高精度治療技術開発を厚労科研を得て行った。[神経内科，救急医学，神経病理，日立メディコ，日立製作所中央研究所，京都大学，国立循環器病センターとの共同研究]

##### 1) BVSの開発

頭部CTやMRIのデータから超音波と同一の断面をプローブの動きにあわせて切り出すBrain Virtual Sonography (BVS) システムを開発し，ファントムによる精度検証を行った。

##### 2) 経頭蓋超音波の検出力の臨床研究

経頭蓋超音波断層法を用い入院中の脳梗塞患者50例を対象に左右の側頭部より中大脳動脈の検出率を評価した。高齢女性での検出率が低かった。

##### 3) 低周波超音波による水中キャビテーションの発生率

細胞障害を起こし易い超音波キャビテーションに関する基礎実験を行った。これにより頭蓋内の多重反射，低在波の発生およびキャビテーション発生に関する安全指針を得た。

##### 4) 病的脳血管に対する低周波超音波照射の安全性

動脈硬化血管への超音波作用を，SHR/SPを用いて病理組織学的に評価した。500 kHz，0.72 W/cm<sup>2</sup>以下の超音波照射における組織への安全性を確認した。

##### 5) 統合化システムの設計と実験設備

BVSの臨床現場への適用を想定した臨床環境に近い脳卒中診断・解析・治療統合化システム実験場所として，BVSデータ処理室・BVS実験室を設計し，実験に必要な設備を整備した。

#### II. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究

血栓溶解材 (t-PA) の国内承認があり，その効果を加速する低侵襲標的型経頭蓋超音波脳血栓溶解装

置 (TCT-LoFUT) およびその簡便法 (DMTUT) を開発した。[Iと同様]

##### 1) Dual Mode 脳血栓溶解法

より安全な治療のためにPMD血行検査と低周波超音波治療を同じプローブから同軸に交代に行うというDMTUT法の有効性を生体外血栓モデルで確認した。[Spencer Tec. Inc. との共同研究]

##### 2) 血液関門BBBへの超音波作用

BBBへの超音波作用を定量的に検討するための生化学的手法を確立した。ラット脳梗塞/再灌流モデルを用いた予備実験において，24時間後にBBB破綻のピークが示唆された。

##### 3) 超音波プローブ頭部固定具の開発

超音波治療ビームを標的部に正確に照射可能で，かつその状態を長時間安定に保持できる超音波プローブ頭部固定具を設計製作し，健常ボランティアによりその操作性，固定性を検証した。

#### III. 超音波遺伝子導入の研究

物理的遺伝子導入法の一つとして，超音波によるsonoporation技術を開発中である。その成果として中枢神経系の器官病理スライスモデルおよび脳腫瘍モデルへの遺伝子導入・発現の可能性をマイクロバブルを含む実験で示した。[DNA分子細胞生物との共同研究]

#### IV. 超音波組織NO産生の検討

超音波照射による，筋組織からのNOの産生を確認した。このNO産生はNO合成酵素阻害剤で完全に抑制されないことから，NO合成酵素を介さない経路の存在が示唆された。

#### V. 経頭蓋造影超音波断層法に基づく脳血管障害診断法の研究

経頭蓋超音波カラードプラ断層法 (TC-CFI) を用い，脳虚血領域の同定法として，マイクロバブルを用いる手法を開発した。臨床例における成績から，更に高感度TC-CFI法の開発の必要性が確認された。[京都武田病院，府立医大神経内科との共同研究]

#### VI. イオンビームを用いた新ステントの開発

He<sup>+</sup>イオンコーティングを利用した坑凝固療法不要の次世代型ステントの開発に成功した。10個のイオン照射ステントは，坑凝固療法なしで植え込み後2年の現時点でも開存している。

## VII. マイクロ・ナノバブル音響医工学の研究

サブミクロン・オーダーの超微小バブルを超音波で制御する音響工学的手法を活用し、ナノバイオにおける DDS や細胞破壊・膜代謝を制御する分子医工学研究を展開している。[帝京大・薬学部との共同研究]

### 1) マイクロ・ナノバブルの動作解析

散乱光簡易測定法にてサブマイクロサイズのリピッドバブル (Lipid Bubble: LB) の周波数特性とパワー依存性を求めた。周波数低値または音響強度高値であるほど高い LB 消失率を認めた。

### 2) リピッドバブルによるフィブリン塊超音波溶解

LB と低周波超音波 500 kHz および t-PA の併用による血栓溶解効果を *in vitro* 実験によって検証し、短時間で促進可能であることを確認した。

## VIII. ナノメディシンデータベースの開発

ナノメディシンの実用化を効率よく早期に実現するための実用化基礎データベース開発 (厚労科研ナノメディシン分野指定課題) を推進している。[(財)医療機器センター, 東京女子医大, 三菱総研との共同研究]

## IX. 医療電磁環境の安全確保の研究

携帯電話等による移動体通信の医療機器への影響を調査し、その電磁両立性 (EMC) を実現するための方法を研究・開発している。[総務省, 電波産業会, マクロスジャパン等々との共同研究]

### 「点検・評価」

#### 〔研究面〕

平成 17 年度から新規採択の厚生労働科学研究費補助金「脳血管障害の診断・解析・治療統合化システムの開発」を中心に、脳梗塞・脳出血に対する超音波治療技術開発を行った。さらに、超音波遺伝子導入の研究を進め、5 編の論文を発表し、合計 IF = 5.844 となった。また分子医工学分野についても、ナノ粒子等の新材料を中心に開拓した。なお、従前からの経頭蓋超音波診断・解析も継続した。研究成果としては、論文 6 編、総説 1 編、学会発表 27 編、その他 4 件となった。

#### 〔教育面〕

大学院生を対象に、実験法、実験戦略、対外交渉、統計学的評価、成果のまとめ方と公表手段などについて指導した。また水野, 三村らが中心となって、新人派遣スタッフに対して実験法などの教育・指導を

行った。

#### 〔運営〕

厚生労働科学研究費 9,360 万円を含め約 1 億円近い研究活動費で教室運営をした。派遣研究スタッフを含め約 12~17 名 (含訪問研究員, 見学生) の教室員の他, 学外企業の研究メンバー (約 5~10 名) が当研究室の種々の活動に参画した。ただし, 中堅指導的研究員がいないため, 研究進捗にやや遅延が生じていた。超音波実験室 (継続) に加え, BVS データ処理・実験室 (新規) を大学より借用することができた。大型備品 (シュリーレン装置, BVS システム, 超音波装置など) を整備し, 実験研究体制を整えた。

#### 〔社会面〕

国内・外の学会の役員としてその発展に協力した。特に「日本栓子検出と治療学会」の理事長に古幡が就任した。また, 内閣府, 総務省, 厚労省などの各種委員会へ協力した。学外の医療事故の外部委員も務めた。なお, 公開シンポジウムを開催し, 最新研究成果を一般に広める活動を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Manome Y, Nakayama N, Nakayama K, Furu-hata H. Insonation facilitates plasmid DNA transfection into the central nervous system and microbubbles enhance the effect. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 693-702.
- 2) Fukuda T, Shimizu J, Furu-hata H, Abe T, Shimizu K, Oishi T, Ogihara M, Kubota J, Sasaki A, Sasaki K, Azuma T, Umemura S. Overexpression of heat shock proteins in pallido-nigral axonal spheroids of nonhuman aged primates. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 145-50.
- 3) Azuma T, Kawabata K, Umemura S, Ogihara M, Kubota J, Sasaki A, Furu-hata H. Bubble generation by standing wave in water surrounded by cranium with transcranial ultrasonic beam. *Jpn J Appl Phys* 2005; 44: 4625-30.
- 4) 馬目佳伸, 中山尚人, 古幡 博. 超音波による中枢神経細胞への遺伝子導入. *Neurosonol* 2005; 18(1): 5-7.
- 5) 中山尚人, 馬目佳伸, 古幡 博. 中枢神経系に対する低周波超音波照射と Edaravone 投与の *in vivo* 安全性評価—マウス脳器官培養スライス及び神経芽細胞腫培養細胞を用いた検討. *Neurosonol* 2005; 18(1): 8-13.
- 6) 中川清隆, 松山寛子, 原田 元<sup>1)</sup>, 二神誠一<sup>1)</sup> (1)日本

光電工業), 谷藤泰正, 天木嘉清, 古幡 博. 東京タワー近傍医療機関における外来電磁界強度の測定. 日本医科器械学会誌 2006; 76(3): 83-9.

## II. 総 説

- 1) 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法. 生体医学 2005; 43(2): 197-202.
- 2) 古幡 博. 電磁場の生体への影響と安全性. 生体医学 2006; 16(3): 367-8.
- 3) 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法. Vascular Lab 2006; 3(1): 75-82.
- 4) 古幡 博, 銭谷 平. 血管内血流分布. Vascular Lab 2006; 3(1): 83-7.

## III. 学会発表

- 1) Shiogai T<sup>1)</sup>, Morisaka A<sup>1)</sup>, Arima Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoto Takeda Hospital), Takayasu N<sup>2)</sup>, Nagakane Y<sup>2)</sup>, Yoshikawa K<sup>2)</sup>, Mizuno T<sup>2)</sup>, Nakagawa M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Furuhashi H. Vasoreactive evaluation in the brain tissue and the major cerebral arteries by transcranial power harmonic imaging and doppler sonography. 10th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Abano Terme, May.
- 2) Ando K, Abe Y, Tanifuji Y, Ogihara M<sup>1)</sup>, Kubota J<sup>1)</sup>, Sasaki A<sup>1)</sup>, Azuma T<sup>1)</sup>, Umemura S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hitachi Ltd.), Furuhashi H. Transcranial ultrasonic thrombolysis with scanned low frequency beam. 10th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Abano Terme, May.
- 3) Furuhashi H. (Invited) Development of transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis system. The 12th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Osaka, July.
- 4) Kubota J<sup>1)</sup>, Ogihara M<sup>1)</sup>, Sasaki A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hitachi Medical Corporation), Azuma T<sup>2)</sup>, Umemura S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Hitachi), Shimizu J, Ishibashi T, Ando K, Furuhashi H. Transcranial sub-megahertz ultrasound thrombolysis system with TCCFI. The 12th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Osaka, July.
- 5) Shiogai T<sup>1)</sup>, Morisaka A<sup>1)</sup>, Arima Y<sup>1)</sup>, Ikeda K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoto Takeda Hospital), Takayasu N<sup>2)</sup>, Nagakane Y<sup>2)</sup>, Yoshikawa K<sup>2)</sup>, Mizuno T<sup>2)</sup>, Nakagawa M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhashi H. Acetazolamide vasoreactivity evaluated by harmonic perfusion. The 12th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Osaka, July.
- 6) Umemura S (Kyoto Univ), Kawabata K<sup>1)</sup>, Sasaki K<sup>1)</sup>, Azuma T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hitachi), Ishida K<sup>2)</sup>, Kubota J<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Hitachi Medical), Okai T (Showa University School of Medicine), Furuhashi H. Current limitation of focused ultrasound treatment and approaches to overcome it. The 12th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Osaka, July.
- 7) Shiogai T<sup>1)</sup>, Morisaka A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoto Takeda Hospital), Nagakane Y<sup>2)</sup>, Yoshikawa K<sup>2)</sup>, Nakagawa M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhashi H. Acetazolamide vasoreactivity in the brain tissue and the major cerebral arteries evaluated by transcranial power harmonic imaging and doppler sonography. The 12th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Osaka, July.
- 8) Kubota J, Ogihara M, Sasaki A, Azuma T, Umemura S, Ando K, Shimizu J, Ishibashi T, Tanifuji Y, Furuhashi H. Real-time monitoring transcranial sub-megahertz ultrasound thrombolysis with phased array scanner. IEEE 2005 Ultrasonics Symposium. Rotterdam, Sept.
- 9) Kubota J<sup>1)</sup>, Ogihara M<sup>1)</sup>, Sasaki A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hitachi Medical), Azuma T<sup>2)</sup>, Umemura S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Hitachi), Shimizu J, Ishibashi T, Furuhashi H. Transcranial 500 kHz ultrasound thrombolysis system with TCCFI. 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Boston, Oct.
- 10) 杉田洋一, 水野聡子, 中山尚人, 岩城隆昌, 村上栄一(栄行科学), 古幡 博. 超音波照射による筋組織からの一酸化窒素(NO)の産生に関する研究. 第5回日本NO学会学術集会. 札幌, 4月.
- 11) 古幡 博.(シンポジウム)超音波血栓溶解療法の現状と意義. 日本超音波医学会 78回学術集会. 東京, 5月.
- 12) 杉田洋一, 水野聡子, 中山尚人, 岩城隆昌, 村上栄一(栄行科学), 古幡 博. 超音波照射による筋組織からの実時間的NOに関する実時間測定. 日本超音波医学会 78回学術集会. 東京, 5月.
- 13) 清水 純, 阿部俊昭, 福田隆浩, 窪田 純<sup>1)</sup>, 荻原誠<sup>2)</sup>, 佐々木明<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>日立メディコ), 東 隆<sup>2)</sup>, 佐々木一昭<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>日立製作所), 清水慶子<sup>3)</sup>, 大石高生<sup>3)</sup>, 梅村晋一郎<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>京都大学), 古幡 博. 「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」の開発—高齢霊長類における安全性評価. 日本超音波医学会 78回学術集会. 東京, 5月.

- 14) 窪田 純, 荻原 誠, 佐々木明, 東 隆, 梅村晋一郎, 石橋敏寛, 清水 純, 阿部俊昭, 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発 1-システムの開発. 日本超音波医学会 78 回学術集会. 東京, 5 月.
- 15) 古幡 博. (特別講演) 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究動向. 第 24 回日本脳神経超音波学会. 大阪, 7 月.
- 16) 萩原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup>, 佐々木明<sup>1)</sup> (1 日立メディコ), 東 隆<sup>2)</sup>, 佐々木一昭<sup>2)</sup>, 梅村晋一郎<sup>2)</sup> (2 日立製作所), 石橋敏寛, 清水 純, 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置によるサブ MHz 帯超音波の効果. 第 24 回日本脳神経超音波学会. 大阪, 7 月.
- 17) 塩沢友規<sup>1)</sup>, 高田宗樹<sup>1)</sup> (1 日本大学), 古幡 博, 五味慎太郎 (青山学院医大), 岩瀬 敏 (愛知医科大学). 立位における動的脳血流自動能は宇宙滞在後でも殆ど変化しない. 第 24 回日本脳神経超音波学会. 大阪, 7 月.
- 18) 古幡 博. (特別講演) 脳神経超音波の診断から治療への展望. 第 31 回富山県臨床神経研究会. 富山, 7 月.
- 19) 銭谷 平, 鈴木 亮<sup>1)</sup>, 丸山一雄<sup>1)</sup> (1 帝京大学), 古幡 博. リピッドバブルと超音波を用いた血栓溶解法. 第 9 回ナノメディシン研究会 第 3 回次世代治療技術開発のための細胞組織・分子機能の計測・制御研究会. 東京, 2 月.
- 20) 古幡 博. (特別講演) ナノメディシンの将来展望. 日本セラミックス協会 2006 年年会. 東京, 3 月.

報告書. 東京: 社団法人電波産業会, 2006.

- 4) 古幡 博, 小川武希, 峰松一夫 (国立循環器病センター), 木村和美 (川崎医科大), 三村秀毅, 井上聖啓, 石橋俊寛, 佐口隆之, 中山尚人, 馬目佳伸, 水野聡子, 窪田 純<sup>1)</sup>, 清水 純, 福田隆浩, 梅村晋一郎 (京大), 王 作軍, 萩原 誠<sup>1)</sup>, 東 隆 (日立製作所), 銭谷平, 杉田洋一, 猪俣 博<sup>1)</sup> (1 日立メディコ). (公開シンポジウム) 「脳血管障害の診断解析治療の統合化を探る!」～急性虚血性脳卒中に対する経頭蓋超音波脳血栓溶解療法を中心に～. 東京, 3 月.

## V. その他

- 1) 長谷川慧重<sup>1)</sup>, 桜井靖久 (東京女子医大), 古幡 博, 菅弘之 (国立循環器病センター), 箭内博行<sup>1)</sup> (1 医療機器センター), ナノメディシンの実用化基盤データベース開発及び評価に関する研究報告書. 東京: 財団法人医療機器センター, 2006.
- 2) 古幡 博, 小川武希, 井上聖啓, 峰松一夫, 梅村晋一郎, 佐々木明, 窪田 純, 荻原 誠, 川畑健一, 東隆. 脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発 総括・分担研究報告書. 2006.
- 3) 高倉公朋<sup>1)</sup>, 古幡 博, 雨宮不二雄 (NTT アドバンステクノロジー), 林 邦弘 (NTT ドコモ), 大江 透 (岡山大), 野元 徹 (経済産業省), 左藤 清 (KDDI), 佐々木正大 (厚生労働省), 釘宮豊城 (順天堂大), 富永昌彦 (総務省), 渡辺聡一 (独立行政法人情報通信研究機構), 市野芳明 (財団法人テレコムエンジニアリングセンター), 笠貫 宏<sup>1)</sup> (1 東京女子医大), 谷川廣治 (オリンパスメディカルシステムズ), 豊島 健<sup>2)</sup>, 加藤哲夫 (財団法人日本品質保証機構), 石川泰彦<sup>2)</sup> (2 日本メドトロニック), 野島俊雄 (北海道大), 加納 隆 (三井記念病院), 内山明彦 (財団法人パブリックヘルスリサーチセンター). 電波の医用機器等への影響に関する調査研究

## 薬物治療学研究室

教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧，レギュラトリーサイエンス

### 研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学という新薬開発のための臨床試験，すなわち試験を中心扱う分野であるという誤った認識が一部にある。当研究室では，試験に特に重点を置くのではなく，内科薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

#### I. 薬物反応性遺伝子に関するフィールド研究

薬物の効果や副作用発現の有無を事前に知り，各個人に適切な薬物療法を行うことは21世紀の大きなテーマである。このため，ある地域住民を対象とした薬物反応性遺伝子調査に関する準備を他学との共同研究で進めている。薬物代謝酵素（CYP2C9およびCYP2C19）の遺伝子多型解析は終了した。

#### II. 降圧薬に関する大規模臨床試験

降圧療法の目的は，血圧を下げることにより高血圧症の合併症である心血管イベントを減少させることである。しかしながら，薬の発売の時点では降圧効果は確認されているが，降圧療法の true endpoint である心血管イベントの抑制は確認されていない。

わが国ではカルシウム拮抗薬の降圧薬としての処方頻度は高く，約7割の高血圧患者に投与されている。しかしながら，心血管イベントの抑制という true endpoint の確認は欧米を中心にこの数年でようやく確認されたに過ぎない。そこで，心血管イベントには民族差があるため，日本人におけるカルシウム拮抗薬といずれの降圧薬との併用が望ましいかを検証する大規模臨床試験（Optimal Combination of Effective Antihypertensives Study, OCEAN Study）のパイロット試験を終了した。なお，本研究は日中共同試験であり，日本で200名中国で400名が登録された。

#### III. 新GCPと試験に関する活動

新GCPの施行に伴いわが国の試験を取り巻く環境は一変した。本学でも1998年7月に附属病院に治

験管理室の設置が承認され，1999年2月に開設された。現在7名の試験コーディネーターが活動している。試験コーディネーターに対して試験，GCP，臨床試験，等の教育活動を行ってきた。これらは試験に留まらず，より質の高い臨床研究を行うためには不可欠のインフラストラクチャーである。また，新GCP下においては試験コーディネーターなしに試験を行うことは多くの場合困難であり，仮に行っても質の高い試験を行うことはできないであろう。

本学の試験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い，試験コーディネーターを導入した本学の試験は順調に進行している。2003年以降の新規依頼の試験のすべてに試験コーディネーターを導入することができた。

また，景山は厚生省班研究「GCPの運用と試験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」の主任研究者としてわが国の試験制度の改善に努めている。

#### 「点検・評価」

##### 1) 研究

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。F3病棟に clinical laboratory があり，ここで患者あるいは健康者を対象に高血圧の治療薬に関する研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から6Aに移転したため，従来のようなヒトを対象とした研究の継続は困難となった。このような状況を踏まえ，研究活動の中心を降圧薬に関する大規模臨床試験へと移した。

ヒトを対象とする研究はわが国では立ち後れている。とりわけ被験者のリクルートに困難を来している。これは一研究室の問題ではなく，わが国の医療制度や社会の伝統・文化に関係することなので一朝一夕の解決は困難である。

OCEAN研究では，主に実地医家の協力を得てパイロット試験の目標200例を期間内に登録し，1年間の追跡をすることができた。

ゲノム時代を迎え patient-oriented の臨床研究においても pharmacogenomics の導入は不可欠である。2002年度よりこの方面の研究を行うべく他学との共同研究を開始した。

##### 2) 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9～10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが，1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマ



の講義が復活した。薬物療法抜きでの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

2003年度以来、3年生の研究室配属の学生に対しては従来の臨床試験に関する教育のみでなく、第I相臨床試験および製薬企業の施設見学を取り入れたところ、学生には好評であったため、2005年度もこれらの施設見学を行った。これらの施設に関する情報は現行の医学教育には含まれていないが、今後はこの分野の教育の充実も必要と考えられる。

### 3) 治験管理室の運営

2005年度は治験コーディネーター10名(専任7名,兼任3名)および治験管理室専属の事務局員3名が活動しており、本院の治験環境は満足すべき状況にある。今後は治験管理室の体制が単に治験に留まることなく、臨床研究全般を推進する施設に発展することが望まれる。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 相原一夫, 景山 茂. 無自覚性低血糖 Hypoglycemia unawareness. 日臨 2005; 63(増刊6): 528-33.
- 2) 田邊智子<sup>1)</sup>, 福田剛史<sup>2)</sup>, 大野雅子<sup>3)</sup>, 景山 茂, 東純一<sup>4)</sup> (阪大). 遺伝子多型情報に基づく投与指針作成に向けて—CYP2C9—. 臨薬理 2005; 36(5): 255-60.
- 3) 相原一夫, 景山 茂. 糖尿病を伴った高血圧. カレントセラピー 2005; 23(12): 53-7.
- 4) 大橋京一(大分大), 上田慶二(医薬品医療機器総合機構), 景山 茂, 渡邊裕司(浜松医大). GCP 研究班における治験審査委員会アンケート調査—中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に—. 臨評価 2005; 33(1): 137-52.
- 5) 景山 茂, 渡邊裕司(浜松医大), 栗原千絵子(科学技術文明研究所), 上田慶二(医薬品医療機器総合機構). GCP 研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題—中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に—. 臨評価 2005; 33(1): 153-76.

### III. 学会発表

- 1) 景山 茂, 入江 伸(医療法人相生会九州臨床薬理クリニック), 清水あかね(ノボノルディスクファーマ). リラグルチド(持続性 GLP-1 アナログ)の段階的な増量投与により消化管系副作用は減少する. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月. [糖尿病 2005; 48 (Supple 2): S-232]
- 2) 平尾紘一(HECサイエンスクリニック), 入江 伸

(医療法人相生会九州臨床薬理クリニック), 松村順子(ノボノルディスクファーマ), 景山 茂. リラグルチド(持続性 GLP-1 アナログ)の日本人2型糖尿病患者における効果—2週間反復投与と試験. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会. 神戸, 5月. [糖尿病 2005; 48 (Supple 2): S-233]

- 3) 景山 茂, 堀口真吾<sup>1)</sup>, 上島有加里<sup>2)</sup>, 大場延浩<sup>3)</sup>, 久保田潔<sup>4)</sup> (東大), 谷亀光則(東海大), 三溝和男(望星薬局), 下堂蘭権洋(鹿児島大), 楠 正(日本薬剤疫学会). 本邦における降圧薬使用実態: 3大学附属病院の処方記録を用いた糖尿病合併高血圧患者と糖尿病を合併しない高血圧患者の比較. 第28回日本高血圧学会総会. 旭川, 9月.
- 4) 川田温子, 市蘭恵美, 大石奈津子, 田辺節子, 松本直美, 渡邊 律, 高草木エミ, 廣瀬俊昭, 川久保孝, 松木祥子, 澤村 正, 景山 茂. CRC用ユニフォームへの取り組みと啓発効果. 第122回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 内田信也(静岡県立大), 渡邊裕司(浜松医大), 景山 茂, 大橋京一(大分大), 上田慶二(医薬品医療機器総合機構). (シンポジウム12: 治験審査委員会の現状と課題) 我が国の治験審査委員会のありかた—アンケート結果から—. 第26回日本臨床薬理学会年会. 別府, 12月. [臨薬理 2005; 36(suppl): S128] [臨薬理 2006; 37(2): 39S-40S]

### IV. 著書

- 1) 景山 茂, 栗原千絵子(科学技術文明研究所). 治験の現状と課題—今後の展望—. じほう新聞事業本部医薬チーム. 治験支援企業 DATA BOOK 2005. 東京: じほう, 2005. p. 20-7.
- 2) 景山 茂, 栗原千絵子(科学技術文明研究所). 医師主導治験とは. 上田慶二編. GCPハンドブック: 医薬品の臨床試験の実施の基準. 第3版. 東京: じほう, 2005. p. 21-33.
- 3) 景山 茂. 糖尿病患者におけるステロイドの使い方. 水島 裕編. ステロイドの使い方: コツと落とし穴. 東京: 中山書店, 2006. p. 127.

### V. その他

- 1) 景山 茂. 糖尿病薬使用症例の分析. 厚労科研費補助金 長寿科学総合研究事業 高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究 平成16年度 総括・分担研究報告書 主任研究者 渡邊裕司 2005; 40-1.
- 2) 景山 茂. 第11回臨床薬理学講習会記録(2004年度)「臨床試験実施のための臨床薬理学の基礎知識」5. 医師主導の臨床試験実施上の問題点. 臨薬理 2005; 36: 159-62.

3) 景山 茂, 医師主導型治験の問題点, 臨医薬 2005; 21(8): 770-3.

4) 内田信也(静岡大), 渡邊裕司(浜松医大), 景山 茂, 大橋京一(大分大), 上田慶二(医薬品医療機器総合機構), (シンポジウム 12: 治験審査委員会の現状と課題) 我が国の治験審査委員会のありかた—アンケート結果から—, 臨薬理 2006; 37(2): 39S-40S.

## D D S 研究所

所長・教授: 檜垣 恵  
名誉所長・客員教授: 水島 裕  
客員教授: 上野 晃憲  
専任講師: 木村 道夫  
専任講師: 石原 務

### 研究概要

ナノテクノロジーを用いて, 新しい薬物送達システム(ドラッグデリバリーシステム)の開発へ向け研究を推進した。主要研究テーマとして, (1) 炎症部位指向性と徐放性を併せ持つ生体分解性ポリマーを利用したナノ粒子の開発, (2) 歯・骨の成分である徐放性生分解性のあるハイドロキシアパタイトを用いた粒子製剤, (3) 皮膚吸収を目的とした炭酸カルシウムによるナノ粒子製剤の開発を目標とした。また, この研究内容の一部は厚生労働科学研究費(H14 ナノ 017)によった。

(1) の製剤については, 燐酸ベタメタゾンを含有させた PLA(ポリ乳酸)のナノ粒子(約直径 150 nm)を作製して検討を行った。この製剤を静脈内投与したマウス・ラット関節炎モデル, および自己免疫性ぶどう膜炎ラットモデルの動物実験により, 炎症巣へ標的指向化すること並びに 1 週間にわたる徐放性により抗炎症効果の増強が示された。この成果は英文原著 4 報にて報告した。さらに, 肝臓脾臓の網内系への取り込みを抑制するために PEG-PLA ブロックポリマーを用いて PEG 化ナノ粒子を作製した。このステルス型炎症部位指向性徐放性ナノステロイドは非ステルス粒子の数倍の抗炎症効果を示した。又, 炎症部位への集積性を持つことより長期使用における副作用の軽減に結びつくことが大きな特徴である。最終処方について, 現在, PEG-PLA および PEG の混合比, PEG の分子量・密度の検討を行っている。さらに工業的生産についても, 治験製剤の GMP 対応の生産企画はスケールアップおよび凍結乾燥の問題点も含めてほぼ終了している。

(2) については, G-CSF を薬物とした沈殿製剤作製における亜鉛濃度の条件設定についての検討をほぼ終えた。この製剤は, 25G 針を用いて容易に皮下投与が可能であった。その徐放性および薬理学的作用持続性についてはすでに明らかとなっていたが, さらに HAP 製剤および PEG ポリマーを用いて Zn 濃度の減量をはかることができた。また, ハイドロキシアパタイト粒子がたんぱく質の吸着に優れている

ることが明らかとなり、インターフェロの徐放化製剤の作製に成功し、現在、臨床応用されているPEGインターフェロンにも劣らない徐放性を示したことより、今後の開発を行っていく予定である。

(3) の炭酸カルシウムでできたナノ粒子 (直径約100 nm) の製剤については、レチノール含有炭酸カルシウムナノ粒子は、ロート製薬においてしみ・しわ取りを目的とした化粧品、平成17年度に商品化(発売)された。さらにこのナノ粒子内にインスリンを取り込ませ、経皮投与により動物における血糖降下作用の確認がされ、英文原著にて報告した。今後更に改良を加えて、トランスレーショナルな研究へ発展させていくつもりである。

#### 「点検・評価」

研究内容については、当初の計画以上に進捗したと考える。ステルスナノステロイドおよびHAP-インターフェロンについては、今年度の成果によって製薬企業の開発研究への進展していく可能性が見えて来たので、今後に期待が持てる。新しいナノ粒子としての炭酸カルシウムについては、化粧品としてはあるが、発売(上市)された。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Higaki M, Kameyama M, Udagawa M, Ueno Y, Yamaguchi Y, Igarashi R, Ishihara T, Mizushima Y. Transdermal delivery of CaCO<sub>3</sub>-nanoparticles containing insulin. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8(3): 369-74.
- 2) Sakai T, Kohno H, Ishihara T, Higaki M, Saito S, Matsushima M, Mizushima Y, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with poly (lactic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. *Exp Eye Res* 2006; 82: 657-63.
- 3) Mizushima Y, Ikoma T, Tanaka J, Hoshi K, Ishihara T, Ogawa Y, Ueno A. Injectable porous hydroxyapatite microparticles as a new carrier for protein and lipophilic drugs. *J Control Release* 2006; 110: 260-5.
- 4) Yamaguchi Y, Nagasawa T, Nakamura N, Takenaga M, Mizoguchi M, Kawai S, Mizushima Y, Igarashi R. Successful treatment of photo-damaged skin of nano-scale atRA particles using a novel transdermal delivery. *J Control Release* 2005; 104(1): 29-40.
- 5) Tamura T, Kita T, Nakagawa T, Endo T, Kim

TS, Ishihara T, Mizushima Y, Higaki M, Ito J. Drug delivery to the cochlea using PLGA nanoparticles. *Laryngoscope* 2005; 115: 2000-5.

- 6) Higaki M, Ishihara T, Izumo N, Takatsu M, Mizushima Y. Treatment of experimental arthritis with poly (D,L-lactic/glycolic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone sodium phosphate. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8): 1132-6.
- 7) Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol* 2005; 26(4): 755-61.
- 8) Ishihara T, Izumo N, Higaki M, Shimda E, Hagi T, Mine L, Ogawa Y, Mizushima Y. Role of zinc in formation of PLGA/PLA nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate and its release profile. *J Control Release* 2005; 105(1-2): 68-76.
- 9) Ueno Y, Futagawa H, Takagi Y, Ueno A, Mizushima Y. Drug-incorporating calcium carbonate nanoparticles for a new delivery system. *J Control Release* 2005; 103: 93-8.
- 10) 泉 並木, 朝比奈靖弘, 黒崎雅之, 細川貴範, 梅田尚季, 上田 研, 土居史奈, 土谷 薫, 中西裕之, 松永光太郎, 北村敬利, 内原正勝, 三宅祥三, 檜垣 惠. 高感度コア抗原を用いた各種インターフェロン治療効果予測の意義. *医と薬学* 2006; 55(4): 575-81.

#### II. 総説

- 1) 檜垣 惠. シェーグレン症候群と栄養. *臨栄養* 2006; 108(4): 414-7.
- 2) 檜垣 惠. 関節炎マーカーの基礎と臨床. *炎症性サイトカイン* 2006; 35(6): 551-4.
- 3) 石原 務, 出雲信夫, 檜垣 惠, 水島 裕. 新しく開発中の薬剤①—ナノステロイド—. *炎症と免疫* 2005; 13(2): 143-7.
- 4) 木村道夫. 新しく開発中の薬剤②—徐放性 G-CSF ナノ粒子—. *炎症と免疫* 2005; 13: 148-51.
- 5) 水島 裕, 檜垣 惠. DDS 研究の歩みとわが国の貢献. *Pharm Tech Jpn* 2005; 21: 13-6.
- 6) 水島 裕. 私のアンチエイジングライフ. *日本抗加齢医学会雑誌* 2005; 1(1): 93-5.
- 7) 水島 裕. はじめに—アンチエイジングとその周辺領域—. *医のあゆみ* 2005; 214(2): 127-9.
- 8) 水島 裕. ナノテクノロジー, 国の政策と抗炎症・再生医療への応用. *炎症・再生* 2005; 25(4): 257.

#### III. 学会発表

- 1) 檜垣 惠, 浅野聡子, 矢崎リサ, 坪井声示, 水島 裕. 関節リウマチ患者樹状細胞の性状とサイトカイン・ケ

- モカイン再生. 第 49 回日本リウマチ学会. 横浜, 4 月.
- 2) 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕. ターゲット徐放性  
ナノステロイド. 第 49 回日本リウマチ学会. 横浜, 4  
月.
- 3) 水島 裕. ナノテクノロジー, 国の政策と DDS 応  
用の最近の進歩. 第 21 回日本 DDS 学会. 長崎, 5 月.
- 4) Ishihara T, Higaki M, Mizushima Y. Nano-  
steroid having a targeting and slow release func-  
tion. The 32th Annual Meeting and Exposition of  
the Controlled Release Society. Miami, July.
- 5) 水島 裕. (特別講演)ナノテクノロジー, 国の政策  
と抗炎症・再生医療への応用. 第 26 回日本炎症・再生  
医学会. 東京, 7 月.
- 6) 水島 裕. ナノテクノロジー, 国の政策と DDS 応  
用の最近の進歩. 第 21 回日本 DDS 学会. 横浜, 7 月.

#### IV. 著 書

- 1) 水島 裕. ステロイドの使い方 コツと落とし穴.  
東京: 中山書店, 2006.
- 2) 水島 裕. NSAIDs の使い方 コツと落とし穴. 東  
京: 中山書店, 2006.
- 3) 檜垣 恵. HLA-B27 とその関連疾患. 東京: メ  
ディックメディア, 2005.

#### V. その他

- 1) 水島 裕. 抗加齢医療とは. 日医新報 2005; 4236:  
1-11.
- 2) 水島 裕. 日本抗加齢医学会理事長が教える「不老」  
の秘訣. 週刊文春 2005; 7/21 号: 53.
- 3) 水島 裕. 医薬英語論文用例マニュアル. 東京: 日  
経メディカル開発, 2005.

## 臨床研究開発室

教授: 栗原 敏  
(兼任)

助教授: 浦島 充佳 癌分子分類, 臍帯血研究, 疾  
病素因

助教授: 松島 雅人 糖尿病合併症の診断精度

## 研究概要

### I. 臨床研究開発室

我々のミッションは独自に, あるいは各臨床部門  
および各基礎医学講座と協力して慈恵から臨床エビ  
デンスを世界に発信し, 医療の進歩に貢献すること  
にある。ミッションを遂行するためのストラテジー  
として, プロジェクトベースの個別相談(直接支援)  
と, 疫学・生物統計学コースを行なうことによる教  
育(間接支援)がある。

### II. 臨床研究開発室独自の研究

(1) 臍帯血研究: 妊娠中, 母親から胎児へ移行し  
た重金属が小児の知的発育にどのような影響を与え  
るかを検証する。さらに tryptophan/kynurenin を  
測定して小児行動, アレルギー等との関連を調査し  
ている。

平成 17 年度は臍帯血中アディポネクチン濃度と  
小児成長曲線との関連, さらにアンケート調査では  
1 歳時までのアンケートがほぼ終了するに至った。2  
歳時, 3 歳時も引き続き継続中である。

(2) 双胎研究: 臍帯血研究の sub-study として  
双胎研究 (150 組を外来フォロー中) も行っている。  
一卵性双胎と二卵性双胎の知能, 行動を比較するこ  
とにより, 遺伝的要素がどの程度人の知的発達, 行  
動, 性格に影響を及ぼすかを研究している。

(3) 地域の安全・安心: 地理情報とセンサスを用  
いたリスク・マップの製作。

(4) 頭頸部腫瘍: EGF-R の mutation と自己増  
殖性に関する研究。

(5) 腫瘍免疫サーベイランス: 癌細胞上の  
MICA/MICB, ナチュラルキラー細胞上の NKG2  
の癌治療経過を見るうえでの臨床的意義に関する研  
究。

(6) 50K SNP array を用いた癌の標的調査:  
Dana Farber 癌研究所との国際研究で民族差も合  
わせて調査する。

### III. 研究支援

臨床研究コンサルティング

臨床研究に関するデザイン、モニター、解析、論文執筆業務を行っている。

#### (1) 学内

1) 外科との共同研究: ① 胃癌における赤外線を用いたセンチネルノード: 多施設共同研究, ② 食道癌におけるユビキチン発現と予後, ③ 食道癌における鎖骨吊り上げ頸部リンパ節廓清の効果, ④ 大腸癌バーチャルシミュレーション, ⑤ 肺癌, 胸腺腫に対する VATS の臨床効果, ⑥ 大腸癌術前・後の心理状態の変化, ⑦ アカラジア鏡視下手術の術後成績に関する研究

2) 内視鏡部との共同研究: ① 拡大内視鏡と腸上皮化成, ② ハイリスク食道静脈瘤に対する EIS および EVL の有用性に関する検討, ③ 痔腫瘍に対する EUS の診断的価値

3) 腎臓・高血圧内科: 糖尿病患者の透析移行に影響する遺伝子探索 SNPs study

4) 消化器・肝臓内科

5) 循環器内科: 後ろ向き研究

6) 糖尿病・代謝・内分泌内科: SNPs 研究

7) 神経内科: ① ARB の脳血流に与える効果,

② 画像機能解析からみたパーキンソン病の病因論

8) リウマチ・膠原病内科

9) 精神科: 質的研究

10) 小児科: 新生児エコー

11) 脳神経外科: ① 脳動脈瘤における血管内治療の効果, ② MDA-LDL, ホモシステイン高感度 CRP と脳動脈瘤との関連について

12) 泌尿器科: 前立腺癌の予後予測因子

13) 眼科: 網膜症と SNPs

14) 麻酔科: 手術法と出血量に関する研究

15) リハビリテーション科: 脳卒中ラットモデルの神経 DNA chip による解析研究

16) 産婦人科: 卵巣がん化学療法感受性: 50K SNP array を用いた解析, ② 卵巣癌の幹細胞

17) 微生物学講座第1: サイトメガロウイルスの疫学研究: 母子感染

18) 健康医学センター: メタボリックシンドロームと生活習慣

19) 放射線科: 拡散強調画像による癌診断

20) 形成外科: 先天奇形頻度の推移

21) 耳鼻咽喉科: 頭頸部腫瘍 EGF-R 発現と予後との関連

22) 心臓外科: ARB の術後合併症に及ぼす影響

23) 生化学: ① CD147 と腫瘍予後, ② ユビキ

チン蛋白発現と腫瘍予後

24) 看護研究: Nutrition Support Team (NST) 院内低栄養患者のリスク・ファクター

#### (2) 学外 (学会, 財団, 他学)

1) 女子医大

① 心筋梗塞予後調査: 循環器内科

② PCI 治療効果の評価: 循環器内科

③ Drug Eluting Stent の研究: 循環器内科

④ 心不全の予後調査: 循環器内科

2) 日本心臓高血圧研究財団

⑤ ニフェカラントの除細動効果 循環器内科

⑥ 狭心症におけるシンチの研究 循環器内科

3) 日本不整脈学会

⑦ ペースメーカーに関する前向きコホート研究

4) 日本小児アレルギー学会

⑧ 喘息発症に対するオノンランダム化比較臨床試験

5) 千代田保健所

⑨ 区民の生活習慣調査の解析とアドバイス

### IV. 教育活動

(1) 平成 17 回慈恵クリニカルリサーチコース

学内だけでなく学外も対象とし、臨床研究の方法論に関して 30 回 (1 回 2 時間) にわたり夜間セミナーを行った。

(2) 大学附属病院における安全対策推進

臨床研究の実行可能性は 1) 患者さんに対して安全かつ質の高い医療が提供されること, 2) 患者側と医療者側に信頼関係が存在することが前提条件である。この条件を満たすためには医療提供者側の技術向上と倫理観の確認が必要である。そこで、当研究室は以下のプログラム発足推進に積極的に関わっている。

① 医療安全管理と倫理のワークショップ

② 鏡視下手術トレーニングコース

### V. 国家安全保障への関与

昨今のテロ、戦争、新興再興感染症を鑑みると国家が国民の安全を保障できるインフラ整備も急務である。当研究室ではパブリックヘルスの立場から、内閣官房危機管理室を指導し、国家安全保障会議の作業部会発足推進に積極的に関わっている。

#### 「点検・評価」

平成 17 年度は臨床研究開発室が発足して実質 4 年目であった。依頼のあった臨床研究が確実に海外

一流雑誌に掲載されるようになってきた。平成18年度の目標は、

- ① 各科と協力して慈善発の臨床研究を世界のトップジャーナルに報告することを目指す。
- ② 前向き臨床研究のモニタリング業務を柱の1つとする。
- ③ 学会、財団から委託される多施設共同研究を積極的に受ける。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Kato Y, Urashima M. Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(7) : 743-8.
- 2) Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Aoki Y, Ishii N, Yanaihara N, Yamada K, Takikawa O, Kawaguchi R, Isonishi S, Tanaka T, Urashima M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11(16) : 630-9.
- 3) Hayashi H, Ezaki K, Endo H, Urashima M. Preoperative luteinizing hormone levels predict the ovulatory response to laparoscopic ovarian drilling in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(6) : 307-11.
- 4) Sakuma M, Urashima M, Okabe N. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli*, Japan, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2) : 323-5.
- 5) Sakai T, Kohno H, Ishihara T, Higaki M, Saito S, Matsushima M, Mizushima Y, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with poly (lactic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. *Exp Eye Res* 2006; 82(4) : 657-63.
- 6) Miura Y, Asai A, Matsushima M, Nagata S, Onishi M, Shimbo T, Hosoya T, Fukuhara S. Families' and physicians' predictions of dialysis patients' preferences regarding life-sustaining treatments in Japan. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1) : 122-30.
- 7) Urashima M, Wada T, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Prevalence of metabolic syndrome in a 22,892 Japanese population and its associations with life style. *JMAJ* 2005; 48: 441-50.
- 8) Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Kato Y, Urashima M. Reoperative TNM staging of advanced gastric cancer with multi-detector row computed tomography. *JMAJ* 2005; 48: 175-82.
- 9) Fuyama Y, Shima Y, Shindo F, Nakajima M, Urashima M. Clinical significance of measuring lactate levels in cord blood to predict development of respiratory distress syndrome in neonates. *JMAJ* 2005; 48: 268-76.
- 10) Sakuma M, Mizuno Y, Nakamura H, Urashima M. Activation of indoleamine 2,3-dioxygenase in children with acute febrile diseases. *JMAJ* 2005; 48: 277-82.
- 11) Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, Saito K, Urashima M. Problematic behaviours of 3-year-old children in Japan: relationship with socio-economic and family backgrounds. *Early Hum Dev* 2005; 81(6) : 563-9.
- 12) Suzuki Y, Urashima M, Ishibashi Y, Abo M, Omura N, Nakada K, Kawasaki N, Eto K, Hanyu N, Yanaga K. Hand-assisted laparoscopic and thoracoscopic surgery (HALTS) in radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(10) : 1166-74.
- 13) Suzuki Y, Ishibashi Y, Omura N, Kawasaki N, Kashiwagi H, Yanaga K, Abo M, Urashima M. Alendronate improves vitamin D-resistant osteopenia triggered by gastrectomy in patients with gastric cancer followed long term. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(7) : 955-60.
- 14) Suzuki M, Kurita A, Hashimoto M, Fukumitsu N, Abo M, Ito Y, Urashima M, Inoue K. Impaired myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2005; 240(1-2) : 15-9.
- 15) Shida A, Fujioka S, Ishibashi Y, Kobayashi K, Nimura H, Mitsumori N, Suzuki Y, Kawakami M, Urashima M, Yanaga K. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor D in gastric carcinoma. *World J Surg* 2005; 29(12) : 1600-7.
- 16) Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Ogura T, Kato Y, Urashima M. Preoperative TNM staging of advanced gastric cancer with multi-detector row computed tomography. *JMAJ* 2005; 48: 175-82.
- 17) Fuyama Y, Shima Y, Shindo F, Nakajima M,

- Urashima M. Clinical significance of measuring lactate levels in cord blood to predict development of respiratory distress syndrome in neonates. *JMAJ* 2005; 48: 268-76.
- 18) Sakuma M, Mizuno Y, Nakamura H, Urashima M. Activation of indoleamine 2,3-dioxygenase in children with acute febrile diseases. *JMAJ* 2005; 48: 277-82.
- 19) Fukuda K, Ehara S, Aoki J, Ohashi K, Sugimoto H, Harasawa A, Yamato M, Urashima M. Is CT necessary in the diagnosis of soft tissue masses? *JMAJ* 2005; 48: 532-8.
- 20) Suzuki Y, Urashima M, Ninomiya H, Sowa M, Hiki Y, Suzuki H, Ishibashi Y, Kura T, Kawasaki N, Yanaga K. A survey of percutaneous endoscopic gastrostomy in 202 Japanese medical institutions. *JMAJ* 2006; 49: 94-105.
- 21) Eto K, Ogawa M, Watanabe M, Fujioka S, Ushigome T, Kosuge M, Mitsumori N, Kashiwagi H, Anazawa S, Urashima M, Yanaga K. Vascular endothelial growth factor-A expression is associated with subsequent recurrence in the liver during long-term follow-up of colorectal cancer patients in Dukes C. *JMAJ* 2006; 49: 146-52.
- 22) Ohdaira Hi, Ohyama S, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Kato Y, Urashima M. Ki67 and tumor size as prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors. *JMAJ* 2005; 48: 586-92.
- 23) Ishibashi Y, Suzuki Y, Omura N, Kobayashi K, Shida A, Kashiwagi H, Hanyu N, Urashima M, Yanaga K. A case study of remnant gastric ulcer: Eradication of helicobacter pylori not only improved the ulcer but also decreased p53 protein expression. *JMAJ* 2005; 48: 241-5.
- 24) Suzuki A, Matsuba D, Iida R, Takeyama H, Sibasaki T, Urashima M, Suda N, Yokoyama K. Dihydropyridine-sensitive calcium entry activated by physiological increase in extracellular calcium concentration in human hyperparathyroid cells. *Jpn J Physiol* 2005; 55: 209.
- 25) Matsuba D, Suda N, Adachi-Akahane S, Yokoyama K, Iida R, Ohkido I, Hara S, Takeyama H, Urashima M. Parathyroid cells express functional alpha 1C subunit of L-type calcium channel. *Jpn J Physiol* 2005; 55: 207.
- 26) Misawa T, Sakurai M, Kanai H, Matsushima M, Yamazaki Y and Yanaga K. Kugel herniorrhaphy: clinical results of 124 consecutive operations. *Surg Today* 2005; 35: 639-44.
- 27) Yamamoto R, Otsuka Y, Nakayama M, Maruyama Y, Katoh N, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Matsushima M. Risk factor for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 148-52.
- 28) 吉原章子, 秋永かおり, 玉上淳子, 嶋田裕子, 大木美名子, 小路美喜子, 松島雅人. 大学病院(特定機能病院)における退職者・在職者の職務満足に影響を及ぼしている要因. *日看会論集: 看管理* 2005; 35: 42-4.
- 29) Urashima M, Sakuma M, Teramoto S, Fuyama Y, Eto Y, Kondo K, Tanaka T. Gene expression profiles of peripheral and cord blood mononuclear cells altered by thymic stromal lymphopoietin. *Pediatr Res* 2005; 4: 563-9.

### III. 学会発表

- 1) 浦島充佳, 作間末織, 木場一雄, 千葉百子<sup>1)</sup>, 篠原厚子<sup>1)</sup> (順天堂大). 東京・佐渡 Birth Cohort I: 臍帯血重金属濃度と妊娠中生活習慣および周産期因子との関係. 第76回日本衛生学会総会. 宇部, 2月. [*日衛誌* 2006; 61(2): 305]
- 2) 石橋由朗, 高田耕司, 鈴木 裕, 中田浩二, 小村伸朗, 川崎成郎, 小林克敏, 羽生信義, 柏木秀幸, 浦島充佳, 矢永勝彦. 食道扁平上皮癌における SUMO-1 の意義. 第106回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3月. [*日外会誌* 2006; 107(臨時増刊): 682]
- 3) 二村浩史, 三森教雄, 小山友己, 篠原寿彦, 小村伸朗, 河野修三, 柏木秀幸, 浦島充佳, 矢永勝彦. 赤外線腹腔鏡システムを用いた胃癌センチネルリンパ節ナビゲーション 慈恵医大4病院合同研究に向けて. 第122回成医会. 東京, 10月. [*慈恵医大誌* 2005; 120(6): 228]
- 4) 松葉道知, 鈴木章文, 飯田里菜子, 大城戸一郎, 武山 浩, 浦島充佳, 柴崎敏昭, 横山啓太郎, 須田憲男. 2次性過形成状態のヒト培養副甲状腺細胞に発現するL型Ca<sup>2+</sup>チャネルは生理的条件下でCa<sup>2+</sup>流入経路として機能する. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [*日生理誌* 2006; 68(3): 111]
- 5) 橋本昌也, 鈴木正彦, 浦島充佳, 栗田 正, 本田英比古, 松井和隆, 井上聖啓. Lewy小体病におけるMIBG心筋シンチグラフィー所見の検討. 第46回日本神経学会. 鹿児島, 5月. [*臨神経* 2005; 45(12): 1052]
- 6) 鈴木正彦, 石井賢二, 橋本昌也, 川崎敬一, 三谷和子, 三品雅洋, 浦島充佳, 井上聖啓. パーキンソン病線条体における節前・節後ドパミン神経機構の相関解析. 第46回日本神経学会. 鹿児島, 5月. [*臨神経* 2005; 45(12): 1009]

- 7) 飯田里菜子, 須田憲男, 横山啓太郎, 松葉道知, 赤羽悟美, 大城戸一郎, 原 志野, 浦島充佳, 武山 浩, 細谷龍男. 機能亢進状態の副甲状腺細胞に発現する電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネルの薬理特性. 第 48 回日本腎臓学会総会. 横浜, 6 月. [日腎会誌 2005; 47(3): 338]
- 8) 横山啓太郎, 須田憲男, 飯田里菜子, 松葉道知, 赤羽悟美, 大城戸一郎, 原 志野, 浦島充佳, 武山 浩, 細谷龍男. 二次性副甲状腺機能亢進症患者の副甲状腺細胞には電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネル活性がみられる. 第 48 回日本腎臓学会総会. 横浜, 6 月. [日腎会誌 2005; 47(3): 267]
- 9) 岡本友好, 伊藤隆介, 後町武志, 藤岡秀一, 六澤貞夫, 矢永勝彦, 浦島充佳. 急性胆嚢炎に対する胆嚢摘出術の至適手術条件の解析. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会. 東京, 7 月. [日消外会誌 2005; 38(7): 106]
- 10) 志田敦男, 藤岡秀一, 石橋由朗, 小林克敏, 浦島充佳, 山崎洋次, 矢永勝彦. 胃癌における VEGF-D 発現と生存予後に関する免疫組織学的検討. 第 106 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3 月. [日外会誌 2005; 106(臨増): 506]
- 11) 石橋由朗, 鈴木 裕, 小村伸朗, 中田浩二, 川崎成郎, 高橋朋子, 柏木秀幸, 羽生信義, 浦島充佳, 矢永勝彦. 食道扁平上皮癌における CD147, MMP2 蛋白発現の意義. 第 106 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 3 月. [日外会誌 2005; 106(臨増): 438]
- 12) 蜂谷紀之<sup>1)</sup>, 安武 章<sup>2)</sup>, 作間末織, 木場一雄, 山田佐知子, 浦島充佳 (1)国立水俣病総合研究センター). 東京・佐渡コホートにおける臍帯血メチル水銀濃度の分布およびその関連因子. 第 76 回日本衛生学会総会. 宇部, 2 月. [日衛誌 2006; 61(2): 253]

## V. その他

- 1) 浦島充佳. 分子腫瘍マーカーの開発と展開 遺伝子データ解析のための応用生物統計学. 第 25 回日本分子腫瘍マーカー研究会. 東京, 9 月. [日分子腫瘍マーカー会 25 回抄録 2005; 26-7]

## 実験動物研究施設

- 教授: 大川 清 腫瘍生化学, 病態生化学  
(兼任)
- 助教授: 岩城 隆昌 実験動物学 (特に齧歯類の解剖学, 実験動物関連器具・装置の開発, ビーグル犬の繁殖生理学)
- 講師: 成相 孝一 実験動物学, 生殖免疫学, 肝癌細胞生物学

## 研究概要

### I. ラット解剖アトラス国際版の出版

現在, 東京の出版社, 丸善の関連会社 (株) アドスリーに依頼され実験動物の断面解剖アトラス・ラット編の国際版を出版するための準備を解剖学 1 と共同で進めている。

### II. 安定化二酸化塩素の消毒効果と安全性の検討

ホルマリンガス消毒に代わる滅菌・消毒用ガスとして二酸化塩素が注目されているが, 発生後のガスが短時間に分解消滅すること, 高濃度発生で爆発の危険性があることなどから広く利用されるまでには至っていない。我々は約 70°C に加温したアンチウム・デオキサイドゲルに UV ライトを照射して滅菌濃度の二酸化塩素ガス (以下 C ガスと略す) を安全にしかも継続的に発生させることに成功した。その C ガスを用いた消毒効果と安全性についての以下結果を内外の学会で報告した。

1) C ガスは僅かに塩素臭がするものの, ホルマリンに比べると, 刺激臭が無いに等しかった。我々が開発したガス発生器で C ガスを発生させると, 短時間に気層中濃度が 30 ppm~70 ppm まで上昇, その値は約 2 時間以上継続したが, 24 時間後には 0.2 ppm まで減少した。

2) C ガス濃度 2 ppm 1 時間で空中浮遊細菌数を 98% 減少, インフルエンザウイルスを大幅に減少 (10<sup>6</sup> PFU を 10 PFU 以下まで) させた。30 ppm 2 時間 C ガス濃度を上昇すると, 芽胞菌の *Bacillus atrophaeus* の 4.3×10<sup>7</sup> CFU を完全に滅菌できた。

3) 二酸化塩素ガスを曝露 (2~40 ppm 2 時間以内) したラットやマウスに肝障害像と GOT, GPT の上昇および血小板減少等が認められた。しかしながら滅菌消毒するエリアを密閉することで安全に滅菌作業が可能と思われた。以上のことから, C ガスはホルマリンガスに代わる有力な消毒滅菌剤候補の一



つになると思われた。

### III. 活性酸素センサーの医学・生物学への応用 —排卵時の卵巣におけるスーパーオキシド の検出—

排卵には活性酸素種の一つであるスーパーオキシド ( $O_2^{\cdot-}$ ) が深く関わるとされている。しかしながらこれまでに排卵時の卵巣において  $O_2^{\cdot-}$  が遊離していることを直接観察した報告はない。一方、これまで我々は東京理科大学と共同で、生体組織内において活性酸素の測定が可能なポルフィリン修飾電極 (センサー) を応用した活性酸素センシングシステムの開発と医学生物学への応用を進めている。今回、このセンサーを卵巣実質に装着して排卵時の卵巣における  $O_2^{\cdot-}$  の発生を観察したところ、排卵中の卵巣では  $O_2^{\cdot-}$  が発生することが明らかとなった。

なお右卵巣は I/R 処置は行わず対照とした。この 24 時間後に PMSG 50 iu を皮下投与し、さらに 48 時間後に hCG 50 iu を皮下投与することで過排卵を誘起した。hCG 投与後 24 時間で左右卵巣および卵管を摘出した。摘出した卵巣は重量および排卵数を計測後、直ちに固定し、H-E 染色を施して組織学的検索を行った。卵管はスライドグラスによるサンドウィッチ法により圧扁標本を作成し、卵管膨大部内の排卵卵子の個数、および形態を実体顕微鏡下で観察した。I/R 処置ラットの過排卵時における卵巣重量は I/R を行った左卵巣で  $38.1 \pm 9.4$  mg、対照の右卵巣では  $63.1 \pm 12.2$  mg であり左卵巣の有意 ( $p < 0.05$ ) な重量減少が観察された。排卵数は左卵巣で  $15.0 \pm 5.0$  mg、右卵巣では  $40.5 \pm 15.2$  mg であり、左卵巣における排卵数は対照である右卵巣に比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に低下していた。排卵卵子中の変性卵子の出現率は左で 22.0%、右では 1.8% であり、左卵巣では変性卵子の出現率が有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった。また、I/R 処置後の卵巣では、卵胞腔内へ顆粒層が剥離し、細胞質の断片化した卵母細胞を持つ卵胞が多く観察された。以上の結果から、卵巣組織は I/R を行うことにより組織傷害を受け、PMSG および hCG に対する感受性が低下していること、また卵母細胞の変性を招来することが明らかとなった。

### IV. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus campbelli* を用いた実験用系統の 育成と有用性探索

近年の多岐にわたる医科学研究領域に貢献するため、従来の実験用マウスと遺伝的な隔たりが大きい

日本産野生マウス (*Mus musculus molossinus*) 近交系育成、ならびに多様な実験動物確保のために非ネズミ亜科の *Phodopus* ハムスターからの実験用系統開発と、それらの有用性探索を行っている。

*Phodopus* ハムスターは、従来実験動物として用いられてきたシリアンハムスターとは別属の小型のハムスターであり、実験動物として好適な種である事が判明している。我々はすでに、この属のハムスターでは世界初となる近交系を確立し、生物学的基礎特性データの収集を行っている。現在さらに新たな近交系の育成、すでに確立した近交系を用いたコンジュニック系統の育成、疾患モデルの開発、さらなる生物学的基礎特性データの蓄積、突然変異遺伝子のクローニング、ならびに遺伝的マーカーの開発を行っている。

また、生化学第二講座との共同研究として、独自に育成した日本産野生マウス由来近交系の一つ; MSKR をドナー系統に用い、ポリアミンの負の調節因子; アンチザイム 1 遺伝子 (以下 AZ1) をノックアウトしたアリルをもつコンジュニック系統と、AZ1 ノックアウトアリルをもつ C57BL/6J 系統由来第 10 番染色体をもつコンソミック系統を完成した。これら遺伝的背景を変更した系統を用いて AZ1 ノックアウトアリルのヘテロ接合体同志から産子を得ると、それぞれ異なった AZ1 ホモ接合体死亡率が観察される。現在この現象が生じさせる要因を探索中である。

### V. 実験動物研究施設を利用する講座等との共同 研究

本年度は ME 研究室、内科(循環器)、生化学 1 & 2、内科学 (消化器・肝臓)・臨床検査医学、脳外科学、病理学、薬理学の各教室と以下の共同研究を行った。

1) 超音波照射による筋組織からの一酸化窒素の産生に関する研究 (ME 研究室)

2) G-CSF とレチノイン酸 (活性型ビタミン A) の併用投与による進行性心不全防止効果に関する研究 (内科・循環器)

3) ラジアルフロー型バイオリアクターによる人工肝の開発と応用に関する研究 (生化学 1 & 2、内科学・臨床検査医学、脳外科学、病理学、薬理学)。

#### 「点検・評価」

解剖学第 1 と共同で製作したマウスの断面解剖アトラスは、三作目の解剖アトラスで、現在入手可能なマウスアトラスとして最高の出版物であると内外

の実験動物関係者から称され、日本を含め内外 15ヶ国で販売されている。さらにこれが発端となり、平成 9 年に国内で出版したラットアトラスが海外で注目され、この国際版の発行が決定し、現在その完成に努力している。

ホルマリンガス薫蒸が病院や研究施設等の消毒に使用しづらい状況が生じている。一方、二酸化塩素は古くから滅菌消毒剤として知られていたが、短時間で分解不活化すること、殺菌濃度を得るためには、爆発事故の危険性が指摘されている高濃度発生からの希釈しか方法がないとされ、一般的に使用されなかった。我々は直接滅菌濃度を安全に発生させる方法の開発に成功し、成果は北京で開催された実験動物関連の国際学会での招待講演として発表された。

他教室との共同研究は、動物実験の経験を生かした協力により、毎年多くの成果が着実に生まれている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Wada A, Kunieda T, Nishimura M, Kakizoe-Ishida Y, Watanabe N, Ohkawa K, Tsudzuki M. A nucleotide substitution responsible for the tawny coat color mutation carried by the MSKR inbred strain of mice. *J Hered* 2005; 96(2): 145-9.
- 2) Nariai K, Ishinazaka T<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>, Uchiyama H<sup>1)</sup>, Sato K<sup>1)</sup>, Asano R<sup>1)</sup>, Tsumagari S<sup>1)</sup>, Yukawa M<sup>1)</sup>, Kanayama K<sup>1)</sup> (Nihon University). Optimum dose of LH-RH analogue fertirelin acetate for the induction of superovulation in mice. *Exp Anim* 2005; 54: 97-9.
- 3) Iwaki T, Minekawa T, Minekawa M, Mori K, Aoyagi K, Hano H. Bactericidal activities and safety of Chlorine Dioxide. *Exp Anim* 2005; 54(3): 211.
- 4) Uchida Y, Koga A, Matsuyama A, Mochizuki S, Iwaki T. Combined administration of G-CSF and all trans retinoic acid (ATRA) prevents progression of heart failure by cardiomyogenesis. *Circ J* 2005; 69: 194.
- 5) 岩城隆昌, 内田豪気, 上田 薫, 羽野 寛. 二酸化塩素による滅菌に関する研究. *実験動物と環境* 2006; 14(1): 81-5.

### II. 総 説

- 1) 成相孝一. 黄体の退行と免疫系. *臨免疫* 2005; 43: 455-60.

### III. 学会発表

- 1) 杉田洋一, 水野聡子, 中山尚人, 岩城隆昌, 村上栄一, 古幡 博. 超音波照射による筋組織からの一酸化窒素(NO)の産生に関する研究. 第 5 回日本 NO 学会学術集会. 札幌, 4 月.
- 2) 杉田洋一, 水野聡子, 中山尚人, 岩城隆昌, 村上栄一, 古幡 博. 超音波照射による筋組織からの実時間的 NO に関する実時間測定. 日本超音波医学会第 78 回学術集会. 東京, 5 月.
- 3) 岩城隆昌, 峯川 武, 峯川正行, 森 啓輔, 青柳耕平, 羽野 寛. 安定化二酸化塩素の消毒・滅菌効果と安全性の検討. 第 52 回日本実験動物学会総会. 東京, 5 月.
- 4) 岩城隆昌, 峯川 武, 峯川正行, 森 啓輔, 青柳耕平. 二酸化塩素ガスによるラック滅菌器の開発研究. 日本実験動物技術者協会第 39 回総会. 金沢, 6 月.
- 5) 成相孝一, 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 小柳津研一<sup>1)</sup>, 湯浅 眞<sup>1)</sup> (東理大). 活性酸素センシングシステムを用いた排卵期の卵巣におけるスーパーオキシドの検出. 第 32 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 6) 岩城隆昌, 井内裕之, 神谷久夫, 羽野 寛, 峯川 武, 峯川正行, 森 啓輔, 青柳耕平, 大川 清. 二酸化塩素による安全キャビネットの滅菌. 第 122 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 7) Iwaki T. Bactericidal activities and safety of Chlorine Dioxide. 1st International Forum on Laboratory Animal Science and Technology. Beijing, 11 月.
- 8) 成相孝一, 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 小柳津研一<sup>1)</sup>, 湯浅 眞<sup>1)</sup> (東理大). 排卵期の卵巣におけるスーパーオキシドの検出—活性酸素センシングシステムを用いた検討—. 第 50 回日本不妊学会. 熊本, 11 月.
- 9) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 金山喜一<sup>1)</sup>, 佐藤嘉兵<sup>1)</sup> (日大), 小柳津研一<sup>2)</sup>, 湯浅 眞<sup>2)</sup> (東理大). (シンポジウム) 卵巣機能と活性酸素. 第 19 回日本生殖免疫学会. 守口, 10 月.
- 10) 成相孝一. (特別セッション) 医学領域における活性酸素センサーの応用. 2005 年材料技術研究協会討論会. 野田, 12 月.
- 11) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大). *Phodopus* 属ハムスターに発見された長毛形質について. 第 53 回日本実験動物学会. 神戸, 5 月.
- 12) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大). *Phodopus* 属ハムスター由来近交系 PMI に導入した黄色被毛突然変異原因遺伝子の解析. 第 88 回関西実験動物研究会. 京都, 12 月.
- 13) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大).

*Phodopus* 属ハムスター由来近交系 PMI の発展—優性白色被毛遺伝子の導入—デルとしての検討. 第 22 回日本疾患モデル学会. 伊香保, 11 月.

- 14) 和田あづみ, 西村正彦, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus* 属ハムスターに発見された優性黄色被毛形質について. 日本遺伝学会第 76 回大会. 東京, 9 月.

## アイソトープ実験研究施設

教授: 福田 国彦 放射線診断学  
(兼任)  
講師: 吉沢 幸夫 分子遺伝学

### 研究概要

#### I. 黄色ブドウ球菌に関する研究

黄色ブドウ球菌の産生する表皮剥脱毒素 exfoliative toxin A (ETA) の遺伝子は, 血清型 B のファージに担われている。最近, *eta* 遺伝子を保有する血清型 A のファージが分離されたが, このファージの溶原菌は ETA を産生しないことが報告された。そこで, ETA 変換ファージとして  $\phi$ ZM-1, 血清型 F のファージとして  $\phi$ N315 を用いて DNA 組換えを行い, 血清型 F の組換え型ファージの ETA 産生能を調べた。両ファージの溶原菌を対数増殖期まで培養し,  $2\mu\text{g/ml}$  のマイトマイシン C によりファージを誘発した。ろ過滅菌したファージ液を抗 B 型血清で中和した後, 寒天平板に広げた DL-77 株に感染させ, 生じたプラークの中心より溶原菌を回収した。これらの溶原菌を培養し, ETA 産生量を逆受身ラテックス凝集反応で調べたところ, ETA の産生は見られず, 血清型 F ファージが ETA 産生能を獲得する頻度は  $10^{-5}$  以下であると推測された。そこでテトラサイクリン耐性遺伝子を *eta* 遺伝子の中に挿入し, 薬剤耐性を指標に同様の実験を行ったところ, *eta* :: *tet* 遺伝子の組換えは約 2% の頻度で起こることが分かった。この結果, 血清型 F ファージにおいて *eta* 遺伝子が発現していないことが示唆された。

MRSA に対して glycopeptide 薬と  $\beta$ -lactams 薬は相乗効果を有することが知られている。 $\beta$ -lactams の glycopeptide 薬との相乗作用は, 黄色ブドウ球菌の保有する PBP1~4 を均等に強く阻害する化合物ほど顕著であった。 $\beta$ -lactams により PBP が不活化されて細胞壁が損傷をうけた菌に対し, glycopeptide 薬はペプチドグリカン前駆体に結合することにより細胞壁合成を阻害するだけではなく, 膜にも作用する可能性が示唆された。膜への作用を明らかにするために, 細胞壁を欠損した L-form を用いた実験を予定している。

#### II. 新たな放射線測定法の開発

高屈折率セラミック「ルミセラ」(村田製作所) を媒体として用いて, 低エネルギー  $\beta$  線放出核種の測

定をチェレンコフ光検出により行った。ルミセラをアッセイプレート型アダプターに入れ、2005年に柏臨床医学研究所より当施設へ移設された液体シンチレーションカウンタ MicroBeta TriLux (PerkinElmer)を用いて測定を行った。その結果、5%というこれまでより高い検出効率で測定することができた。この検出効率の改善は、ルミセラの透明度の向上と、アッセイプレートを用いることにより光電子増倍管にチェレンコフ光が効率良く入射するためと考えられた。

### III. 環境微生物に関する研究

東京大学海洋研究所の研究調査船「淡青丸」による研究航海 KT-05-16において、伊豆半島沖より海水・海底泥および魚・イカなどの生物から細菌を採取した。海洋性発光細菌、*Vibrio Harveyi* および *Photobacterium leignathi* が単離・同定された。さらに、水深 4,000 m 地点で採取した海底堆積物よりシアノバクテリアおよび走磁性細菌の分離・培養を試みている。

#### 「点検・評価」

##### I. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素 (RI) を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。本年度の使用実績は、16講座において 31 課題のもとに実験が行われ、RI 受入 48 件、使用量合計約 2TBq であった。

##### II. 研究

高屈折率セラミックを媒体として用いる低エネルギーβ線放出核種のチェレンコフ測定は、アッセイプレートを用いることにより計数効率が向上し、実用化への可能性が大きくなった。

##### III. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年 7 回実施し 133 名が受講した。13 講座 2 カリキュラムの計 74 名が放射線業務従事者として当施設に登録した。大学院共通カリキュラムにおいて RI 基礎技術の取得を目的とした 1 コース 4 日間の実習を行い、2 コース 19 名が受講した。

## 研 究 業 績

### III. 学会発表

- 1) Minowa H, Takeda M, Ebihaar M (Tokyo Metropolitan Univ). Sequential determination of ultra-trace highly siderophile elements and rare earth elements by radiochemical neutron activation

analysis: Application to pallasite meteorites. Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry '05. Beijing, Oct. [Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry]

- 2) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌 fibronectin 結合因子と VLA-5 活性化. 第 78 回日本細菌学会総会. 東京, 4 月. [日細菌誌 2005; 60(1): 81]

- 3) 吉沢幸夫, 進士ひとみ. 表皮剥脱毒素 ETA 変換ファージと血清型 F ファージの DNA 組換え. 第 78 回日本細菌学会総会. 東京, 4 月. [日細菌誌 2005; 60(1): 131]

# 研 究 室

## 体力医学研究室

教授：宮野 佐年     リハビリテーション一般  
講師：山内 秀樹     運動生理学

### 研究概要

#### I. 抵抗運動の筋萎縮軽減効果

非荷重に伴う筋萎縮や速筋化に対する抵抗運動の軽減効果を実験動物を用いて検討した。非荷重による筋萎縮は腓腹筋や足底筋に比べヒラメ筋で顕著であった。抵抗運動の筋萎縮抑制効果は足底筋や内側腓腹筋で顕著であった。非荷重によるミオシン重鎖分子種組成の変化は、ヒラメ筋では type I の減少と type IIx, IIb の増加、足底筋では type IIb の増加と type IIx の減少、内側腓腹筋ではミオシン重鎖 type IIb の増加と type IIa の減少を引き起こした。抵抗運動はこれらの組成変化を軽減したが、とくに足底筋や内側腓腹筋では完全な抑制が認められた。25KD と 70KD の熱ショックタンパク質とカルシニューリンの発現を観察した結果、非荷重により発現低下が、抵抗運動による発現低下の軽減を認めた。また、運動の萎縮抑制効果が低かった type IIb 線維ではリン酸化 Akt の発現は低かった。この結果は筋萎縮やタイプ変化に対する抵抗運動の効果には Akt の活性化、熱ショック蛋白質やカルシニューリンの発現変化が関与していることを示唆する。

#### II. 抵抗運動の骨強度改善効果

通常飼育下と非荷重条件下で飼育したラットの一側肢に、麻酔下で電気刺激による等尺性筋収縮を隔日実施し、筋収縮による高強度荷重負荷が骨に及ぼす影響を pQCT を用いて検討した。刺激条件は 1 ms の矩形波で刺激頻度 100 Hz、持続時間 2 秒とした。この刺激を 20 秒毎に 1 回、10 回を 1 セットとし、15 分間の休息をはさんで、1 日 5 セット行った。結果として、筋収縮は非荷重による後肢筋重量の低下を抑制した。筋収縮による骨幹端部、骨幹部の皮質骨密度の改善は認められなかった。しかし、構造強度指標の断面係数や骨強度指標の strength strain index は筋収縮により骨幹部においてのみ増加を認めた。したがって、短期間においても、筋収縮による高強度荷重負荷は形態適応を介して骨幹部の骨強度の改善をもたらすことが示唆された。

#### III. 運動療法、食事療法による減量機序

過食性肥満モデル OLETF ラットを用い、運動、食事療法により体重の減少速度を一定に調節した際の末梢性および中枢性摂食調節因子の変化について検討した。結果として、過食性に肥満を呈する OLETF ラットでは、短期間の急激な食事療法によって、より長期間の運動療法と比較して腹部総脂肪重量あたりの血中レプチン濃度が低値となり、中枢を介して摂食行動を抑制するレプチンの分泌機能低下が示唆された。また、食事療法では視床下部弓状核における摂食亢進物質であるニューロペプチド Y の発現が、運動療法と比較して有意な高値であったことから、過度の摂食亢進が生じている可能性が示唆された。以上の結果から、体重減少とその維持を目的とした介入では、食事療法よりも運動療法が有効である可能性が示唆された。

#### IV. 運動後の免疫能力低下と血糖値の関係

運動ストレスに対する一過性の免疫機能低下機序の一つとして、血糖値の低下が指摘されている。そこで、グルコース摂取による血糖値の低下抑制が運動後の免疫機能におよぼす影響について検討した。速度漸増法によるトレッドミル走運動を負荷し、終了直後に LPS を投与し、1 時間の安静後、血漿 TNF- $\alpha$  濃度を調べた。12% グルコースおよび生理食塩水の経口投与は運動開始 30 分前と運動開始後は 15 分ごとに行った。運動終了時間は、グルコース投与群の運動中の血糖値が運動開始前よりも低下しない時点とした。グルコース投与により運動終了直後の血糖値は生理食塩水投与と比較して有意に高かった。しかし、LPS 投与による血漿 TNF- $\alpha$  濃度にグルコース投与の影響はみられなかった。したがって、グルコース摂取による血糖値の低下抑制が運動後の免疫機能には影響しない可能性が示唆された。

#### 「点検・評価」

教育活動として、看護学科の体育実技と講義、第三看護専門学校の体育実技、医学科の医学総論 I 演習と研究室配属を担当した。また、医学科 1 年生学生生活アドバイザーを担当した。本年度の共同研究の成果報告で、木村真規氏が日本体力医学会で学会賞（日本体力医学会桃太郎アワード桃太郎賞）を受賞した。今後も学内外における共同研究を推進し、多

くの論文発表ができるよう努力したいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>, 吉江文彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学), 鈴木政登, 山内秀樹. 体脂肪減少速度とリバウンド現象の関係—中枢性摂食調節因子からの検討—. デサントスポーツ科学 2005; 26: 137-44.

### III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 刈谷文彦(国武大), 宮野佐年. レジスタンス運動が非荷重による筋萎縮と速筋化に及ぼす影響. 第82回日本生理学会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55: S222]
- 2) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年. 筋収縮によるラット脛骨皮質骨の骨強度改善効果. 第42回日本リハビリテーション医学会. 金沢, 6月. [リハ医 2005; 42: S191]
- 3) 山内秀樹, 刈谷文彦, 宮野佐年. 後肢非荷重による骨格筋の変化に対する周期的抵抗運動負荷の影響. 第60回日本体力医学会. 岡山, 9月. [体力科学 2005; 54: 458]
- 4) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 非荷重に伴う筋萎縮と速筋化に対する間欠的抵抗運動の影響. 第122回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2005; 120: 221]
- 5) 山内秀樹, 宮野佐年, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 間欠的抵抗運動の筋萎縮抑制効果—筋核数とAkt活性化からの検討—. 第136回日本体力医学会関東地方会. 東京, 3月. [体力科学 2006; 55: 362]
- 6) 山内秀樹, 宮野佐年, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 筋萎縮に伴う筋核数の変化. 第83回日本生理学会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56: S232]
- 7) 木村真規<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 依田絵美<sup>1)</sup>, 立石直人<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 細山田真<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 過食性肥満モデルOLETFラットにおける長期間自発走運動時のアディポネクチンは同一体重までの食事制限時と比較してダウンレギュレートされる. 第82回日本生理学会. 仙台, 5月. [Jpn J Physiol 2005; 55: S223]
- 8) 木村真規<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 依田絵美<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 運動療法および食事療法時の体重減少速度と末梢性および中枢性摂食調節因子の関係—過食性肥満モデルOLETFラットを用いた検討—. 第60回日本体力医学会. 岡山, 9月. [体力科学 2005; 54: 427]
- 9) 北村裕美<sup>1)</sup>, 湊久美子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>和洋女子大), 木村真規(<sup>1</sup>共立薬科大学), 山内秀樹, 矢野博己(川崎医療福祉大学).

グルコース摂取は運動後のLPS投与に対するTNF- $\alpha$ 産生に影響しない. 第60回日本体力医学会. 岡山, 9月. [体力科学 2005; 54: 505]

- 10) 木村真規<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 依田絵美<sup>1)</sup>, 安田 寛<sup>1)</sup>, 山内秀樹, 鈴木政登, 細山田真<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 運動療法および食事療法時の体重減少速度が末梢性および中枢性の摂食行動調節因子に与える影響. 第26回日本肥満学会. 札幌, 10月.

## 宇宙航空医学研究室

教授：栗原 敏 環境生理学  
助教授：須藤 正道 航空・宇宙医学，重力生理学，情報科学  
講師：豊島 裕子 神経内科・ストレス科学

### 研究概要

#### I. 旅行者血栓症予防に関する研究

航空機などの座席に長時間同じ姿勢でいると下肢の深部静脈に血栓を生じ，肺血栓症を引き起こすことが問題となっている（旅行者血栓症：いわゆるエコノミークラス症候群）。旅行者血栓症の予防には，適度な運動，水分の補給，弾性ストッキングの着用などが提案されているがその有用性に関する報告は少ない。

今回は8名の健康成人を被験者（男性4名，女性4名）とし，6時間航空機座席にて安静にさせたときの下肢のむくみが弾性ストッキングにより軽減されるかを検討した。各被験者は日を変えストッキングを着用したときと着用しないときで同様の測定を行った。インピーダンス法による下肢水分量，メジャーによる脛脛周囲径，自動血圧計による血圧，心拍数を1時間毎に測定した。また，アンケートにより自覚症状としての脚のむくみ感，体調を1時間毎に調査した。6時間の座位安静前後にマルチ周波数体組成計（タニタ，MC-190）により体重，筋肉量，脂肪量と身長を測定した。弾性ストッキングはSSLヘルスケアジャパン製のフライトソックスを用いた。

その結果，脛脛周囲径および下肢水分量は弾性ストッキングを着用しないときは時間とともに増加を示したが，弾性ストッキングを着用したときは変化が見られなかった。また，自覚症状の下肢のむくみ感も弾性ストッキングを着用しないときはむくみ感を訴え，着用したときはむくみ感の訴えは減少した。

実験開始前に体組成計で測定した脚の筋肉量と脂肪量と6時間座位安静による下肢水分量の変化との相関をみると，弾性ストッキングを着用しないときは脚の筋肉量と下肢水分量とに負の相関（ $r = -0.7007$ ）が見られ，足の脂肪量と下肢水分量とに正の相関（ $r = 0.7474$ ）が見られた。弾性ストッキングを着用したときは脚の筋肉量と下肢水分量には正の相関（ $r = 0.5535$ ）が見られたが，脂肪量と下肢水分量には相関が見られなかった。

また，男女による脚の脂肪量，筋肉量の違いは，女

性は男性より脂肪量が多く筋肉量が少なかった。脚の筋肉量と脂肪量とに男女差が見られたので，弾性ストッキングを着用しないときの脛脛周囲径，下肢水分量の男女差をみると，座位安静4時間目までは男女の差はなく増加するが，それ以後は女性の方が増加し，むくみ感の訴えも多くなった。

今回の実験から，航空機などの利用により長時間の座位安静をとる場合，弾性ストッキングは，下肢のむくみ，水分量の増加を抑制し効果があることが示唆された。

#### II. 模擬微小重力環境での研究

昨年度に引き続きフランスで行われた90日間の6度ヘッドダウンベッドレストによる模擬微小重力実験で得られたデータを解析した。

インピーダンス法により求めた体脂肪率と筋肉量の値の信頼性を検討するためにDEXA法で求めた値とインピーダンス法により算出した値との相関を調べ脂肪率にはDEXA法とインピーダンス法に0.615の相関があり，筋肉量に関しては0.853と高い相関が見られた。

今回の結果から，インピーダンス法により体液は下半身から上半身に移動していること，体脂肪率，推定筋肉量の変化はDEXA法と相関が見られたことなどから，インピーダンス法による体組成計は宇宙空間においても利用可能な装置と考えられた。

#### III. ストレス科学に関する研究

ヒトにおけるストレス負荷に対する生体反応と，ストレス関連疾患発症の関連を研究した。2005年度は，精神性ストレス，職業性ストレス，環境の物理的ストレスを対象とした。生体反応の評価は（1）事象関連電位（2）内分泌機能（3）我々が独自に開発した指尖容積脈波を応用した自律神経機能検査法（4）血小板凝集能（5）統計学的モデルで行った。ストレス関連疾患としては，血小板凝集能亢進が発症に関与していると考えられる血栓性疾患として，脳梗塞と心筋梗塞を対象とした。

研究の結果，われわれが用いた検査法で，ヒトのストレス反応を総合的に評価する事が可能で，ストレスに対する生体反応の個体差を検出する事ができた。

#### IV. 共同研究

大阪大学，聖マリアンナ医大，藤田保健衛生大学，早稲田大学，京都大学，福島県立医科大学，熊本大学との共同研究として「神経・筋の発育・発達にお

ける重力の役割」に関する研究班ワーキンググループに参加した。Wister系ラットを生後4日目から3ヶ月間後肢懸垂による微小重力または2Gの高重力環境で飼育し、行動パターン等を含む神経・筋の特性を解析した。その結果、生後3ヶ月の発育に伴うヒラメ筋重量や筋線維断面積などは後肢懸垂で抑制されたが、2G環境では1G環境下でのコントロール群とほぼ同じであった。

#### 「点検・評価」

本年度はベッドレスト実験と航空機実験で得られたデータを解析した。また、フランスで行った国際共同ベッドレスト研究のデータについて解析処理を行った。上記研究成果に対し学会発表は行っているが、データ解析に時間がかかり論文発表が少ないことが反省点である。

教育面では、医学科6年生の選択実習、3年生の社会医学I、臨床疫学II、症候学演習、研究室配属、2年生の機能系実習、臨床疫学II、基礎医科学II、1年生の臨床疫学I（コンピュータ演習）、医学総論、教養ゼミなどの講義および実習を担当した。また、看護学科、慈恵看護専門学校、慈恵青戸看護専門学校、慈恵第三看護専門学校の1,2年生の講義を担当し、生理学、情報科学、公衆衛生学、コンピュータ演習の講義・演習を行った。教育面に関しては教育成果をあげていると思われる。

このほかに、医学科1,2年生の学生生活アドバイザーとして学生と会食し、学校生活、学業などについて話し合いを行った。

社会的活動としては、日本宇宙航空環境医学会の事務局として、学会運営、事務、会計などの作業を行い、学会に対する貢献をした。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Wang XD<sup>1)</sup>, Kawano F<sup>1)</sup>, Matsuoka Y<sup>1)</sup>, Fukunaga K<sup>1)</sup>, Terada M<sup>1)</sup>, Sudoh M, Ishihara A (Kyoto Univ), Ohira Y<sup>1)</sup> (Osaka Univ). Mechanical load-dependent regulation of satellite cell and fiber size in rat soleus muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C981-9.
  - 2) 縣 俊彦, 豊島裕子, 西岡真樹子, 中村晃士, 佐野浩齋, 清水英佑, 高木廣文, 稲葉 裕, 柳 修平, 西川浩昭, 河 正子, 金城芳秀, 新村真人, 大塚藤男, 中山樹一郎. あせび会神経線維腫症1型(NF-1)患者の疫学特性の研究. *医と生物* 2006; 150(3): 104-9.
  - 3) 吉田 茂, 石井正則, 須藤正道, 中村将裕, 近澤仁志. 直線加速度刺激による重力軸および水平軸認知への影響. *耳鼻展望* 2005; 48(4): 214-20.
  - 4) 豊島裕子, 遠藤陽一. 全身振動刺激が自律神経系に及ぼす影響. *自律神経* 2005; 42(5): 320-6.
- #### II. 総 説
- 1) 豊島裕子. 生体と「流れ」自律神経系の流れ. *看教* 2006; 47: 56-7.
- #### III. 学会発表
- 1) 須藤正道, 三浦靖彦, 栗原 敏. 旅行者血栓症予防としての弾性ストッキングの効果. 第41回日本宇宙航空環境医学会大会. 横浜, 11月. [*宇宙航空環境医* 2005; 42(4): 140]
  - 2) Sudoh M, Miura Y, Kurihara S. The effect of elastic socks in travelers' thrombosis. The 83rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Maebashi, Mar. [*J Physiol Sci* 2006; 56 (Suppl): S234]
  - 3) 豊島裕子, 杉原 浩<sup>1)</sup>, 浜野 均<sup>2)</sup>, 山本正博(横浜市立脳血管医療センター), 山田行雄<sup>1)</sup>, 佐藤昌志(帝京大), 布施川雄一<sup>2)</sup>, 星 恵子<sup>1)</sup>, 瀧 正志<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大), 和泉俊一郎<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>東海大). レーザー散乱粒子計測法による健常人の血小板自然凝集能. 第102回日本内科学会総会. 大阪, 4月. [*日内会誌* 2005; 94 (Suppl): 251]
  - 4) 豊島裕子, 本田英比古, 久間祥多(七沢リハビリテーション病院脳血管センター). 内分泌機能で評価した脳卒中慢性期のストレス. 第30回日本脳卒中学会総会. 盛岡, 4月. [*脳卒中* 2005; 27(1): 150]
  - 5) 清水高弘<sup>1)</sup>, 白石 真<sup>1)</sup>, 佐々木直<sup>1)</sup>, 平山俊和<sup>1)</sup>, 杉原 浩<sup>1)</sup>, 高橋洋一<sup>1)</sup>, 榛澤和彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学), 豊島裕子. 家庭血圧測定による高血圧と頸動脈プラーク病変に関する検討. 第30回日本脳卒中学会総会. 盛岡, 4月. [*脳卒中* 2005; 27(1): 233]
  - 6) 豊島裕子, 石田航太, 越智崇徳, 田沼有希子, 栗原敏. 情動ストレス負荷による事象関連電位潜時の変化. 第46回日本神経学会総会. 鹿児島, 5月. [*臨神経* 2005; 45(12): 1131]
  - 7) 豊島裕子. レーザー散乱光粒子計測法による健常群の血小板自然凝集能. 第6回日本検査血液学学術集会. 長崎, 7月. [*日検血会誌* 2005; 6: 88]
  - 8) 豊島裕子, 本田英比古. 脳卒中慢性期の内分泌機能障害. 第58回日本自律神経学会総会. 千葉, 10月. [*日自律神会* 58回プログラム・抄集 2005; 139]
  - 9) 豊島裕子. 全身振動負荷が負荷終了後に引き起こす, ヒト血管運動神経の持続興奮. 第76回日本衛生学会総会. 山口, 3月. [*日衛誌* 2006; 61(2): 249]
  - 10) Toshima H, Obata T, Hamahata T, Kashiwagi



M, Tajima Y, Kurihara S. Arithmetic stress facilitates spontaneous platelets aggregation in healthy youth. The 83rd Annual Meeting of the physiological society of Japan. Maebashi, Mar. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl): S235]

## スポーツ医学研究室

助教授：河野 照茂 スポーツ外傷・障害，リハビリテーション  
講師：白石 稔 スポーツ外傷・障害，リハビリテーション  
助手：牛島 史雄 スポーツ外傷・障害，リハビリテーション

### 研究概要

1985年10月，現在のスポーツ医学研究室がスポーツ外来部として開設以来，一貫して，プロフェッショナルを含む競技選手，日常生活の中にスポーツを積極的に取り入れている中高年，学校における部活動あるいはスポーツクラブ活動を行っている発育期の子供たちについての研究を継続している。

1) 陸上長距離選手に関する一連の研究を行った。仙骨疲労骨折と股関節筋力の関係について報告し，骨盤のアライメントとスポーツ障害の関係，股関節筋力と筋バランスに関する研究を行った。

2) 社会人ラグビー選手に関して，ポジション別の体力特性について検討した。

3) 大学アメリカンフットボール選手における各ポジションの性格特性を検討した。

4) スポーツパフォーマンスに及ぼす心理学的影響について，育成年代のサッカー選手を対象としてPOMS検査等を用いた調査を行った。

5) 足関節捻挫，慢性足関節不安定症，こむらがりなどのスポーツ傷害に関する種々の総説的報告を行った。

6) 酸化ストレスの評価方法及び運動負荷様式の違いにおける応答の違い，ウルトラマラソンにおける生体反応，運動負荷試験前後における血液凝固・線溶系の変動などの生理学的研究を行った。

7) サッカーに関しては継続して数多くの研究を行っている。今年度の研究内容は，幼少児のバランス能力，弾性ストックの効用，Jリーグに関する疫学的調査，ドーピング，育成年代の種々の問題点，審判員の歯科的調査など多岐に及んだ。

8) サッカーのスポーツ医学に関する専門書の分担執筆を行った。項目は，外傷・障害の発生頻度，サッカーに多い膝関節の傷害の管理，発育期のサッカー選手の外傷・障害の予防，海外遠征時のメディカルサポート，特殊環境対策，ドーピングコントロールなど多くの分野を担当した。

## 「点検・評価」

競技選手に対しては、プロサッカー選手の外傷・障害やリハビリテーションについての研究が実施できた。発育期のスポーツでは継続して外傷・障害についての調査が実施できた。しかしながら、今後のスポーツ医学の研究で重要な部分を占めると考えられる中高年の健康づくりに関する研究は実施できなかった。次年度は、高齢化社会に伴う中高年と健康についての研究についても実施したいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 白石 稔, 河野照茂, 中島幸則, 佐藤美弥子, 中村豊, 川崎勇二(中央学院大)。陸上長距離選手の仙骨疲労骨折と股関節筋力の関係。体力科学 2005; 54(6): 666.
- 2) 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 谷田部かなか<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大), 川崎勇二(中央学院大)。骨盤のアライメントとスポーツ障害の関係。体力科学 2005; 54(6): 666.
- 3) 中島幸則, 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中村豊, 川崎勇二(中央学院大)。陸上長距離選手の股関節筋力とバランス。体力科学 2005; 54(6): 580.
- 4) 中村 豊, 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則。社会人ラグビー選手のポジション別体力特性。体力科学 2005; 54(6): 581.
- 5) 藤谷博人<sup>1)</sup>, 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 河野照茂, 青木治人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大)。アメリカンフットボールにおける各ポジションの性格特性について。体力科学 2005; 54(6): 692.
- 6) 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 河野照茂, 青木治人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大)。POMS-A 日本語版の作成と信頼性および妥当性の検討～少年サッカー選手を対象として～。体力科学 2005; 54(6): 692.
- 7) 木塚朝博<sup>1)</sup>, 鈴木寛康<sup>1)</sup>, 長谷川聖修<sup>1)</sup>(筑波大), 白石 稔, 山下則之(Jリーグアカデミー)。動揺性弾性体を用いた幼児バランス能力向上への試み。体力科学 2005; 54(6): 551.
- 8) 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 河野照茂, 熊澤祐輔<sup>1)</sup>, 青木治人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大)。U-14 エリートプログラム選抜サッカー選手における外傷・障害による心理的变化の検討～性格特性・情動コントロールとの関係～。日臨スポーツ医会誌 2005; 13(2): 246-55.
- 9) 熊澤祐輔<sup>1)</sup>, 稲福全人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大), 青木治人<sup>2)</sup>, 森川嗣夫<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>日本サッカー協会), 河野照茂。スポーツ活動に及ぼす医療用弾性ストッキングの効果について。臨スポーツ医 2005; 22(5): 569-74.

### II. 総 説

- 1) 河野照茂。足関節捻挫後のリハビリテーション。整・災外 2005; 48(5): 611-8.
- 2) 河野照茂。こむらがえりの治療と予防。クリニシアン 2005; 52(7): 678-80.

### III. 学会発表

- 1) Shiraishi M. Epidemiological analysis of injuries in J-league football players. The 5th International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine (ISAKOS) Biennial Congress. Florida, Apr.
- 2) Kohno T. Preventive measures in JFA against death from cardiac disorders. The 3rd Asian Conference on Science & Football Medicine. Muscat, May.
- 3) Kohno T. Ten years experience in doping in J-league. The 3rd Asian Conference on Science & Football Medicine. Muscat, May.
- 4) Yatabe K<sup>1)</sup>, Fujiya H<sup>1)</sup>, Kato H<sup>1)</sup>, Seki H<sup>1)</sup>, Aoki H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>St. Marianna Univ), Kohno T. Personality and emotional responses on sports injury in U-14 soccer players who participated in the JFA elite-programme. The 3rd Asian Conference on Science & Football Medicine. Muscat, May.
- 5) Kato H<sup>1)</sup>, Fujiya H<sup>1)</sup>, Seki H<sup>1)</sup>, Yatabe K<sup>1)</sup>, Aoki H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>St. Marianna Univ), Kohno T. Calcaneal apophysitis in young football players. The 3rd Asian Conference on Science & Football Medicine. Muscat, May.
- 6) 加藤晴康<sup>1)</sup>, 青木治人(日本サッカー協会), 河野照茂, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 谷田部かなか<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大), 奥脇 透(国立スポーツ科学センター), 月坂和宏(マツダ病院), 大野拓也(日本鋼管病院)。23歳以下サッカー日本代表選手における陳旧性足関節外果裂離骨折の頻度と足関節外側不安定性。第31回日本整形外科スポーツ医学会学術集会。奈良, 7月。[日整外スポーツ医会誌 2005; 25(1): 10]
- 7) 大野拓也<sup>1)</sup>, 栗本節郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本鋼管病院), 阪本桂造<sup>2)</sup>, 宮岡英世<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>昭和大), 加藤晴康(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大), 月坂和宏(マツダ病院), 早川直樹<sup>3)</sup>, 並木磨去光<sup>3)</sup>, 青木治人<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>日本サッカー協会), 河野照茂。サッカー日本代表ユースチームドクターからオリンピックメディカルスタッフまでの6年間の医療活動。第16回日本臨床スポーツ医学会学術集会。東京, 11月。[日臨スポーツ医会誌 2005; 13(4): 85]
- 8) 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>

- (<sup>1</sup>聖マリアンナ医大), 河野照茂, 青木治人(日本サッカー協会). U-16 日本代表選手における POMS 検査と血液検査の関係. 第 16 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11 月. [日臨スポーツ医会誌 2005; 13(4): 85]
- 9) 加藤晴康<sup>1)</sup>, 青木治人(日本サッカー協会), 河野照茂, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 奥脇 透(国立スポーツ科学センター), 月坂和宏(マツダ病院), 大野拓也(日本鋼管病院), 岡田洋和<sup>1)</sup>, 倉持大輔<sup>1)</sup>, 別府諸兄<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大). 23 歳以下サッカー日本代表選手(アテネオリンピック代表)における足部縦アーチの X 線学的検討. 第 16 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11 月. [日臨スポーツ医会誌 2005; 13(4): 85]
- 10) 河野照茂, 太田 眞, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊. スポーツ選手における酸化ストレス評価方法について. 第 16 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11 月. [日臨スポーツ医会誌 2005; 13(4): 98]
- 11) 太田 眞, 小原 誠(愛宕フォレストタワー健康相談クリニック), 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 佐藤美弥子, 渡辺雅之(東京学芸大), 井上明宏(東京医歯大), 小笠原定雅(おがさわら内科循環器科クリニック), 小堀悦孝(藤沢市保健医療センター), 野口照幸(富士レビオ). 250 km ウルトラマラソンにおける生体応答(血液生化学的変動の推移). 第 16 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11 月. [日臨スポーツ医会誌 2005; 13(4): 119]
- 12) 中禮 宏<sup>1)</sup>, 山中拓人<sup>1)</sup>, 隅田陽介<sup>1)</sup>, 上野俊明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京医歯大), 安井利一<sup>2)</sup>, 松本 勝<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>明海大), 川原貴(国立スポーツ科学センター), 青木治人<sup>3)</sup>, 河野照茂, 関 純<sup>3)</sup>, 宮川俊平<sup>3)</sup>, 森川剛夫<sup>3)</sup>(<sup>3</sup>日本サッカー協会), 白石稔. サッカーおよびフットサル国際審判員の歯科保健状況. 第 16 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11 月. [日臨スポーツ医会誌 2005; 13(4): 121]
- 13) 荒木早紀子, 平田龍三, 栗原悦子, 松本 梢, 丹野純子, 吉田美雪, 黒澤秀夫, 堂満憲一, 河野照茂, 太田眞, 海渡 健. 自転車エルゴメーターによる運動負荷試験前後における血液凝固・線溶系の変動. 第 52 回日本臨床検査医学会総会. 福岡, 11 月.
- 14) 太田 眞, 小野安雄, 小原 誠, 堂満憲一, 斎藤正二, 堀口新悟, 海渡 健, 森塚理裕, 渡辺雅之, 鈴木政登, 平田龍三, 武田信彬, 金子幸輝, 河野照茂, 平井徳幸. 運動負荷様式の相違における酸化ストレス応答(フリーラジカル自動分析装置を用いて). 第 52 回日本臨床検査医学会総会. 福岡, 11 月.
- 15) 中島幸則, 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中村豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の股関節筋力とバランス. 第 60 回日本体力医学会大会. 倉敷, 9

月.

- 16) 中村 豊, 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則. 社会人ラグビー選手のポジション別体力特性. 第 60 回日本体力医学会大会. 倉敷, 9 月.
- 17) 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 谷田部かなか<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大), 川崎勇二(中央学院大). 骨盤のアライメントとスポーツ障害の関係. 第 60 回日本体力医学会大会. 倉敷, 9 月.
- 18) 白石 稔, 河野照茂, 中島幸則, 佐藤美弥子, 中村豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の仙骨疲労骨折と股関節筋力の関係. 第 60 回日本体力医学会大会. 倉敷, 9 月.
- 19) 木塚朝博<sup>1)</sup>, 鈴木寛康<sup>1)</sup>, 長谷川聖修<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>筑波大), 白石稔, 山下則之(Jリーグアカデミー). 動揺性弾性体を用いた幼児バランス能力向上への試み. 第 60 回日本体力医学会大会. 倉敷, 9 月.
- 20) 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 河野照茂, 青木治人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖マリアンナ医大). POMS-A を用いた全日本少年サッカー選手権大会出場選手の心理的变化の検討. 第 60 回日本体力医学会大会. 倉敷, 9 月.

#### IV. 著 書

- 1) 河野照茂. サッカーヘルスマイト. 財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編. 選手と指導者のためのサッカー医学. 東京: 金原出版, 2005. p. 86-102.
- 2) 河野照茂. 外傷・障害の発生頻度 発育期のスポーツ外傷・障害. 財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編. 選手と指導者のためのサッカー医学. 東京: 金原出版, 2005. p. 103-8.
- 3) 関 純(西大宮病院), 白石 稔. 外傷・障害の発生頻度 トップレベル(J). 財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編. 選手と指導者のためのサッカー医学. 東京: 金原出版, 2005. p. 109-19.
- 4) 白石 稔. サッカーに多い外傷・障害の管理 膝関節. 財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編. 選手と指導者のためのサッカー医学. 東京: 金原出版, 2005. p. 168-194.
- 5) 平野 篤(水戸協同病院), 白石 稔. 発育期サッカー選手の外傷・障害の予防. 財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編. 選手と指導者のためのサッカー医学. 東京: 金原出版, 2005. p. 239-48.
- 6) 河野照茂. 海外遠征時のメディカルサポート. 財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編. 選手と指導者のためのサッカー医学. 東京: 金原出版, 2005. p. 249-253.
- 7) 河野照茂. 特殊環境対策. 財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編. 選手と指導者のためのサッ

カー医学。東京：金原出版，2005。p. 282-90.

- 8) 河野照茂。ドーピングコントロール。財団法人日本サッカー協会スポーツ医学委員会編。選手と指導者のためのサッカー医学。東京：金原出版，2005。p. 291-6.
- 9) 河野照茂。慢性足関節不安定症。青木治人編。実践アトラスでわかるスポーツ外傷・障害診療マニュアル。東京：全日本病院出版会，2005。p. 247-53.

# 健康医学センター

センター長 和田 高士

センター長： 和田 高士 人間ドック  
助教授： 前田 俊彦 糖尿病  
(糖尿病・代謝・内分泌科より出向)  
助教授： 恩田 威一 周産期医学  
(産婦人科より出向)  
助教授： 宮本 幸夫 放射線診断学  
(放射線医学より出向)  
講師： 尾尻 博也 放射線診断学  
(放射線医学より出向)

## 研究概要

### I. 一無・二少・三多の健康習慣

健康医学センターでは、一般市民向けに「一無、二少、三多」の健康習慣をスローガンとして掲げている。一無とは煙が無い「無煙」の習慣、二少とは「少食」「少酒」であり、食量と飲酒量は少なめにするのである。三多とは3つの事柄を多くすることであり、「多動」「多休」「多接」である。多動とは体を多く動かす、多休とは休憩、休息、睡眠は十分とる、多接とは多くの人や物に接して、ストレスを発散し創造的な人生を送ることである。

本年度は、この6つの健康習慣の実践状況と、血糖値との関係の断面調査を行った。その結果、実践数に比例して血糖値は低値を示した。この結果から、「一無、二少、三多」の健康習慣が糖尿病予防に貢献する可能性があると考えられた。

またこの6つの健康習慣の実践状況と、尿酸値との関係の断面調査を行った。その結果、実践数に比例して尿酸値は低値を示した。この結果から、「一無、二少、三多」の健康習慣が高尿酸血症予防に貢献する可能性があると考えられた。

### II. メタボリックシンドローム

2005年4月日本内科学会ほか計8つの学会は合同で、日本人のためのメタボリックシンドローム診断基準を発表した。そこで臨床研究開発室の浦島講師との共同研究により、健康医学センター人間ドック受診者22,892名(日本最大規模)を対象に、メタボリックシンドロームのリスクファクターを調査した。その結果、遺伝歴では高血圧の家族歴、また生活習慣では過食、飲酒量が週に451グラム以上(1日

当たりビール3本以上相当)、早食い、動物性脂肪過多が悪化させる主要な要因であった。予防要因としては、1日1時間以上の早歩き、労働時間が8時間以下、バランスのとれた食事、週1時間以上の運動などが主要な要因であった。

### III. 糖尿病発症のコンピュータ診断

将来6年以内に糖尿病を発病する予知診断(発病率)を、これまでの人間ドック受診者の後ろ向きデータを用いて、コンピュータ診断ロジックを開発した。これは日立製作所との共同研究である。その結果、多くの調査要因の中で、20歳時からの体重増加量が糖尿病発病に大きく寄与していることが解明された。

### IV. 心拍数と生活習慣

男性で心拍数が多い(毎分80回以上)ことは心疾患の死亡のリスクファクターとされている。中央検査部臨床検査技師との共同研究により、心拍数を増加させる要因について、人間ドック受診者を対象に調査した。従来心拍数の正常値(基準範囲)は毎分60(50)~100回とされてきたが、安静時心拍数は平均46~86であり、より少ない値にシフトしていた。心拍数を増加させる生活習慣は、運動不足、過剰な飲酒、喫煙であった。

### V. 健診における問診のとりかた

日本総合健診医学会の健診におけるライフスタイル把握のための問診検討委員会の委員として委員会に参加し、健診におけるライフスタイル把握のための問診票を作成した。

### VI. 九味半夏湯加減方の効果

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積を原因とする生活習慣病の代表的疾患である。当然のことながら、運動、食事療法が治療の主体となる。肥満を改善させる漢方薬には防風通聖散があるが、われわれは九味半夏湯加減方に注目し、その効果を検証した。その結果、体重、体脂肪率、拡張期血圧、中性脂肪の減少効果を確認した。

## 「点検・評価」

2000年4月に和田高士がセンター長に就任して6年目の年を迎えた。特筆すべきことをまとめると、健康医学センターの研究が毎日新聞ほか4件とりあげられたこと、英文論文は4編掲載されたこと、センター所属の臨床検査技師が国際学会で発表したこと、世界的著名人として Marquis who's who in the World 2006 に選出されたこと、そしてこの分野のもっとも重要な学会である日本人間ドック学会の理事(最年少)に選出されたことなどである。人間ドック分野の日本の第一人者ということが日本のみならず世界的に認知された輝かしい年であった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Wada T, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Nakazaki K, Hashimoto H, Kurisu A, Oda S. Effective prevention of diabetes mellitus: A motto for healthy habits—“none of one, less of two, more of three”. *Internal Med* 2005; 44: 413-6.
- 2) Wada T, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Effective prevention of hyperuricemia: A motto for healthy habits—“none of one, less of two, more of three”. *Health Evaluation Promotion* 2005; 32: 381-4.
- 3) Urashima M, Wada T, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Prevalence of metabolic syndrome in a 22,892 Japanese population and its association with life style. *JMAJ* 2005; 48: 441-50.
- 4) 菱沢利行, 堀 三郎, 和田高士, 樫原英俊. 健診におけるライフスタイル把握のための問診票. *総合健診* 2005; 32: 305-8.
- 5) 下嶽京子, 和田高士, 一里塚敏子, 近藤敏江, 田崎雅子, 堂満憲一. 心拍数の基準範囲設定と心拍数の増加に影響を及ぼす生活習慣. *日未病システム会誌* 2005; 11: 51-3.
- 6) 福元 耕, 和田高士, 常喜真理, 前田俊彦, 橋本博子, 小田 彩. 早食いと高血圧, 脂質代謝異常, 糖代謝異常. *日未病システム会誌* 2005; 11: 73-6.
- 7) 福元 耕, 和田高士, 常喜真理, 前田俊彦, 橋本博子, 小田 彩. 早食いと肥満の関連. *日未病システム会誌* 2005; 11: 67-9.
- 8) 和田誠司, 杉浦健太郎, 高橋絵理, 永田知映, 梅原永能, 池谷美樹, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. Nuchal translucency を契機に完全大血管転位症が胎児診断された1症例. *日産婦東京会誌* 2005; 54: 354-7.
- 9) 成尾孝一郎, 宮本幸夫, 入江健夫, 佐久間亨, 武内弘明, 白川崇子, 中田典生, 福田国彦. 表在性軟部腫瘍における B-flow の有用性について. *日医放会誌* 2005; 65: 393-8.
- 10) 中田典生, 宮本幸夫, 福田国彦. Video Display Terminal 障害予防のための新しい超音波検査診断装置について. *映像情報 Med* 2005; 37: 1153-6.
- 11) 和田高士. 九味半夏湯加減方の降圧作用の有効性. *日未病システム会誌* 2005; 11: 129-31.
- 12) 和田高士. 九味半夏湯加減方の脂質代謝異常の改善効果. *日未病システム会誌* 2005; 11: 132-4.
- 13) 和田高士. 九味半夏湯加減方の肥満改善の有効性. *日未病システム会誌* 2005; 11: 135-7.

### II. 総説

- 1) 和田高士. 日本人肥満者の日常生活は? 肥満と糖尿病 2006; 5: 212-4.
- 2) 和田高士. 『もっと健康に』なれば安心できる? 人間ドック 2006; 20: 928-35.
- 3) 宮本幸夫. 超音波像の読みかた 甲状腺 良性疾患. 検と技 2005; 33: 524-30.
- 4) 宮本幸夫, 白川崇子, 成尾孝一郎, 佐久間亨, 入江健夫, 福田国彦. 臨床医のための超音波診断アトラス 体表リンパ節. *総合臨* 2005; 54(臨増): 1256-63.
- 5) 宮本幸夫. 超音波診断 乳房超音波診断ガイドラインをもとに. *画像診断* 2005; 25: 1234-44.

### III. 学会発表

- 1) 和田高士, 藤代健太郎(東邦大学). (徹底討論)メタボリックシンドロームの第1次予防戦略: 一無・二少・三多. 第46回日本脈管学会総会. 大阪, 12月. [脈管学 2005; 45: 748]
- 2) Wada T, Urashima M, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Peculiarity of lifestyle and family history in the patients with the metabolic syndrome. The International Health Evaluation and Promotion Association Beppu Conference 2006. Beppu, Jan.
- 3) Wada T, Urashima M, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Both recent and past smoking habits effect on the onset of metabolic syndrome. The International Health Evaluation and Promotion Association Beppu Conference 2006. Beppu, Jan.
- 4) Wada T, Urashima M, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Incidence of diseases composed of metabolic syndrome. The International Health Evaluation and Promotion Association Beppu Conference 2006. Beppu, Jan.
- 5) Wada T, Urashima M, Fukumoto T, Joki M,

- Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Difference of prevalence of 22,892 Japanese population between using Japan metabolic syndrome diagnostic criterion and National cholesterol education program. The International Health Evaluation and Promotion Association Beppu Conference 2006. Beppu, Jan.
- 6) Wada T, Urashima M, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, Oda S. Cut-off point of waist circumference in metabolic syndrome diagnosis correspond to value of body mass index and percent body fat. The International Health Evaluation and Promotion Association Beppu Conference 2006. Beppu, Jan.
- 7) Shimotake K, Wada T, Ichirizuka T, Kawakami H, Tasaki M, Domitsu K. Men with metabolic syndrome showed an elevated heart rate in comparison with normal subjects. The International Health Evaluation and Promotion Association Beppu Conference 2006. Beppu, Jan.
- 8) 和田高士, 長谷川泰隆<sup>1)</sup>, 大崎高伸<sup>1)</sup>, 伴 秀行<sup>1)</sup> ( <sup>1)</sup>日立製作所中央研究所), 横井浩文 (日立メディコ). 20歳からの体重変化と糖尿病発症との関係. 日本総合健診医学会第34回大会. 大分, 1月. [総合健診 2006; 33: 245]
- 9) 長谷川泰隆<sup>1)</sup>, 大崎高伸<sup>1)</sup>, 伴 秀行<sup>1)</sup> ( <sup>1)</sup>日立製作所中央研究所), 横井浩文 (日立メディコ), 和田高士. 20歳時からの体重変化の項目を追加した糖尿病リスクシミュレーション機能の開発. 日本総合健診医学会第34回大会. 大分, 1月. [総合健診 2006; 33: 244]
- 10) Wada T, Fukumoto T. Prevalence of metabolic syndrome is significantly higher among current and past smokers compared with non-smokers. The 70th Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Nagoya, Mar. [Circ J 2006; 70(Suppl 1): 27]
- フメディケーション. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 5) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第5巻: 病気とヘルスケア (上). 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 6) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第6巻: 病気とヘルスケア (下). 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 7) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第7巻: 薬とヘルスケア. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 8) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第8巻: 体の症状とヘルスケア (上). 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 9) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第9巻: 体の症状とヘルスケア (下). 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 10) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第10巻: こころとヘルスケア, 代替・補完医療, 妊娠・出産・育児. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 11) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第11巻: 介護・応急処置. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 12) 和田高士. 循環障害. 近藤和雄, 脊山洋右, 藤原葉子, 森田 寛編. スタンダード栄養・食物シリーズ4: 疾病の成り立ち I: 病理・診断・治療. 東京: 東京化学同人, 2006. p. 37-50.
- 13) 和田高士. 健康とはどのような状態をいうのだろうか. 栗原 敏. 医療入門. 東京: 医学書院, 2006. p. 69-72.

#### V. その他

- 1) 和田高士. 職場における喫煙対策. 慈恵医師会産業医前期研修会. 東京, 7月.
- 2) 和田高士. 現代人の健康. 平成17年度大学ネットワーク静岡・科学交流フォーラム. 浜松, 12月.

#### IV. 著 書

- 1) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第1巻: 体の構造と働き. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 2) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第2巻: 医薬品. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 3) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第3巻: 栄養・食生活・運動. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会, 2005.
- 4) 和田高士. ヘルスケアアドバイザー養成講座テキスト第4巻: 病態生理, 関係法規・制度, 自己責任とセル

# 医 学 科 国 領 校

## 人文・社会科学

### 日本語教育

助教授：野呂幾久子 医療コミュニケーション

#### 研究概要

#### I. 医学生ジェンダーがコミュニケーション・スタイルに与える影響に関する研究

上記テーマについて、OSCE 医療面接を対象に分析を行った。その結果、男性医学生と女性医学生では、模擬患者とのコミュニケーションの取り方に、いくつかの点で違いがあることを指摘した。

#### II. 患者向け文書の適切性に関する研究

米国で開発された患者向け文書の適切性を評価するツール SAM (Suitability Assessment of Materials) を日本語で書かれた患者向け文書に適用する可能性について検討し、特に「文章のわかりやすさ」の項目について変更の提案を行った。

#### 「点検・評価」

I については、平成 18 年 3 月に口頭発表を行った。II についても、平成 17 年 10 月に口頭発表を行った。

#### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子. Modifying SAM's readability component for the Japanese language. Association for the Behavioral Sciences and Medical Education 35th Annual Meeting. San Diego, Oct.
- 2) 野呂幾久子. Effects on medical students' gender on communication during medical interviews. セミナー；会話研究（主に機能分析）と面接教育。東京，3月。

#### V. その他

- 1) 野呂幾久子. The Roter Method of Interaction Process Analysis System (RIAS) 改訂版日本語マニュアル. 名古屋：私家版，2006.

## 法 学

教授：村上 義和 イタリア法史学

#### 研究概要

#### I. イタリアにおける政教分離主義

近代憲法の原理の一つに政教分離主義があるが、イタリアにおいては、1984年のコンコルダート (Concordato) によってカトリックは国教ではなくなるものの、イタリア王国憲法 (1848年) からイタリア共和国憲法 (1948年) に至るまで同宗教は国教と位置づけられた。

本研究は、イタリアの歴史的位相において、政教分離の問題を解明しようとするものである。

#### 「点検・評価」

I. カヴール (Cavour) が下院演説において表明した定式「自由な国家の中の自由な教会 libera Chiesa in libero Stato」(1861年) の分析を介して、国家統一期における政教分離主義 separatismo と国家統制主義 giurisdizionalismo の実態とその歴史的意義をあきらかにした。

## 外国語系

### 英 語

教授：小原 平 英語視聴覚教育，英語史  
助教授：藤井 哲郎 英語コミュニケーション教育，英語学習教材の分析と開発

#### 研究概要ならびに点検・評価

#### I. 英語視聴覚教育・英語史 (小原)

15世紀英国の Margaret Paston の書簡に加えて、Cely 家書簡集に関するグラフィロジーの研究を行った。West Michigan 大学における第 40 回国際中世学研究会において、Oxford Text Archive の Dr. James C. Cummings の主催する Digital Medievalism に関するセッションに招聘されて、その成果を発表した。Huygens Instituut の Dr. Karina van Dalen-Oskam とのデジタル画像を用いたマニユス



クリプト分析, およびテキストのXML化の2点に関する意見, 情報交換を引き続き行った。この経過は名古屋で行われる日本英文学会の小原が主催するセッションで発表する予定である。

## II. 英語コミュニケーション教育, 英語学習教材の分析と開発 (藤井)

### A. 英語コミュニケーション教育

国際コミュニケーション能力 (English for International Communication) の評価テスト, すなわち TOEIC TEST に関する語彙の親密度について研究し, その一部を JACET (大学英語教育学会) 主催のワークショップにて発表した。またこの最終成果は 2006 年の秋に語彙集として出版される予定である。

### B. 英語学習題材の分析と開発

語学の上達に欠かせないのは, 先生がいない所でも常に自ら学ぶ習慣, そして自学支援ツールの有効な活用だと言われる。なかでも英語辞書は最も自律学習に援用される教材である。しかし, 昨今は辞書の読み方, 使い方を習得していない学習者が増え, しかも英英辞書の記述には第二言語学習者が理解し難い問題も多く存在する。そこで, 辞書と辞書使用の問題点とその解決策について, ASIALEX (アジア辞書学会) にて発表した。

両者ともに, ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ohara O. Graphetic variants in the *Cely Letters*: making use of the digital images of the original letters. *Essays on English Language and Literature* 2006; 35: 27-40.

### II. 総説

- 1) Fujii T. ASIALEX 2005 report from the viewpoint of an electric dictionary user. *The English Teachers' Magazine* 2005; 54(5): 57.

### III. 学会発表

- 1) Ohara O. Classifying the graphetic variants of the *Cely letters*. 40th International Congress on Medieval Studies. Kalamazoo, May.
- 2) Ohara O. Digital images in the study of medieval documents. 15th International Conference of the Association for History and Computing. Amsterdam, Sept.
- 3) Fujii T. Learner perspective for effective dictionary skill training and lexicography. The

Asian Association for Lexicography (ASIALEX) Word in Asian Cultural Contexts ASIALEX 2005. Singapore, June.

- 4) Fujii T. 英語語彙のレベル分け基準-4800 語親密度調査と JACET8000 との違い. JACET 英語辞書学ワークショップ 2006「英語の辞書と語彙」. 東京, 3月.

## ドイツ語

助教授: 白崎 嘉昭 詩的リアリズムの文学, シラー研究, 能とドイツ文学

## 研究概要

### I. 詩的リアリズムの文学

従来からの十九世紀における抒情詩の時代的地域的比較研究を踏まえ, 汎ヨーロッパ的概念としての《リアリズム》を, 詩歌・小説・劇作品の具体的様相として探るとともに, その概念上の基盤をなす, 古代ギリシア哲学における実在論, 中世スコラ哲学における実念論等 (いずれも原語は Realismus) との関連において, この文学現象の解明を継続中。

### II. シラー研究

ドイツ文学最大の詩人のひとりフリードリヒ・シラーは, その旺盛な作家活動と高遠な思想・文学観にもかかわらず, これまでヴァイマル古典主義を代表する劇作家, ドイツ・イデアリズムの典型的詩人としてのみ評価の対象とされてきたと言って差し支えない。これはひとえに, シラーをドイツ文学という固有のカノンに当てはめ, もっぱらゲーテ追隨者の像をこととしてきたことに由来している。それはまた, その後の時代におけるドイツ・イデアリズムの不幸な継承という問題にも直接関わっている。本研究をとおしてわたしは, この詩人の多面的かつ豊富な作品世界を, 当初は劇音楽との関係を通じて明らかにしてゆきたい。

### III. 能とドイツ文学

我が国の伝統文化として, もっとも強固な様式と高度な芸術性を備えた演劇形式である能は, またその抽象的性格から, 西欧世界にも直接関与しうる普遍的性格も内在させている。この点に関して従来は, 主に近代フランス演劇との相関が論じられ, また実際に創作活動においても, ポール・クロードルおよび W.B. イエイツらに, 能との密接な関わりを示す,

優れた作品が生み出されてきた。しかし、そうした直接的体験の基づく成果と並んで、たとえば Brecht の教育劇、また Hofmannsthal における世界演劇の理念などに明らかなように、ドイツ演劇においても能との密接な関係が見て取られる。ここで私は、バロック演劇と能との関連について、構造的比較を通じて考察を試みてみたいと考えている。

#### 「点検・評価」

研究状況にかんしては、I, II について既に数年間におよぶプロジェクトの一応の成果が、論文集ならびに翻訳の形で公刊をみている。III は今後2カ年以内に、成果を発表する予定。ドイツ語教育にかんしては、英語教育との差異化を念頭に置きつつ、言語習得の根幹に立ち返った実践を目指したい。

## 自然科学系

### 数 学

教 授：鈴木 暁之 代数学，統計学，数学教育

#### 研究概要

##### 数学教育

1. 微分積分学 13 年程前にテイラーの定理の新しい単純な証明方法を見出したが、これまでのところ、この方法を採用した微積分の本をみることができない。そこで、2006 年度の日本数学教育学会の例会において、この方法を提案した。

2. 代数学 代数学は抽象的な概念で構成され、かつ公理的に展開される。そのため初学者にとっては理解しづらい。教育上のこの問題を解決するために、初学者のための代数学の本を出版した。

内容は初等整数論から代数学へらせん的に展開され、目標は「奇数素数  $p$  について、剰余環  $Z/p^nZ$  の単元のつくる群は巡回群である」とした。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

1) 鈴木暁之，福田賢一（首都大学東京）. テイラーの定理の素直な指導について. 数学教育学会誌 2006；臨時増刊（2006 年度日本数学教育学会春季年会発表論文集）：41.

##### III. 学会発表

1) 鈴木暁之，福田賢一（首都大学東京）. テイラーの

定理の指導について. 2006 年度日本数学教育学会. 東京，3 月. [数学教育学会誌（2006 年度日本数学教育学会春季年会発表論文集）]

#### IV. 著 書

1) 鈴木暁之，衛藤和文（日本工業大学），高橋一嘉（早稲田大学）. 初等整数から代数学をみる：具体から抽象へ or 抽象から具体へ. 東京：文元社，2006.

## 物 理 学

助教授：佐藤 幸一 生物物理学

講 師：加園 克己 統計物理学

#### 研究概要

##### I. リン脂質膜の性質

リン脂質を二価カチオン含有水溶液に分散させたリポソームの表面電位は、温度変化により変化する。この原因は分子の構造変化と膜構造変化によるイオンの結合定数の変化と思われる。電気泳動の結果を解析する仮定について引き続き検討をしている。

##### II. 短冊形液晶分子の相転移のシミュレーション

液晶分子の圧力一定モンテカルロシミュレーションを行った。剛体相互作用を仮定し、液晶相転移を調べた。球を  $5 \times 2$  個並べ、短冊形分子とした。圧力を変えてシミュレーションを行い、等方液体相、スメクティック相、結晶相が現れることを確認した。

#### 「点検・評価」

教育：

今年は「自然科学入門」では入門的内容のテキストにし、「生命の物理学」では物理学と生命や医学との結びつきが分かる内容のテキストに変えた。しかし、「生命の物理学」では、物理受験者と非受験者の差が目立った。次年度は、「生命の物理学」前期の前半はクラスを分けて講義することにした。実習については、手引書の改良と整備を続けているが、まだ改良の余地がある。

看護学科では看護物理学と実験を中心に行っている。

研究：

I. 電気泳動法による表面電位を決定するときにおく仮定が人により異なるため解析結果が異なる。整合性のある仮定の提唱をしたい。

II. 液晶分子の研究の歴史は長い。数値的研究の

対象は複雑な分子である。今後長期的に取り組む必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ono I (Japan Women's Univ), Kasono K. Investigations on liquid crystal phases of polarized rod-like molecules by numerical simulations. *Ferroelectrics* 2005 ; 315 : 197-203.

### III. 学会発表

- 1) 加園克己, 小野いく郎(法政大). 短冊型分子の液晶相転移のシミュレーション III. 日本物理学会 2005 年秋季大会. 京都, 10 月.

## 化 学

教授: 高橋 知義 有機化学  
助教授: 橋元 親夫 有機化学

## 研究概要

### I. 植物培養細胞を利用する有機化合物の変換

環境にやさしい物質変換を目指して研究を行っている。以前ムレスズメ培養細胞 (*Caragana cham-lagu*) による  $\alpha$ -ヨノンの生変換を行ったところ、主生成物としてアリル位が酸化された 3-オキソ- $\alpha$ -ヨノン, 副生成物として 3 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -ヨノンが得られた。また, この培養細胞による 3, 6-ジメチル-1, 2-シクロヘキサジオンの生変換では, 1, 2-ジケトンの C-C 結合の酸化開裂が起こり, 2-メチル-5-オキソヘキサン酸が得られた。以上の結果を踏まえて, 種々の野菜組織 (*Daucus carota*, Root) による (+)-, (-)-カンファキノンの還元を試みている。当該研究は生体触媒特有のエナンチオ選択性を期待して行われるものである。

### II. アミノ酸の金属塩を利用したペプチド合成

ペプチド合成では, 一般に, アミン成分のアミノ酸のカルボキシル基はエステルで保護される。しかし, エステルでのカルボキシル基の保護は, 保護基の導入および除去が面倒である。カルボキシル基の保護基としてアミノ酸の金属塩の利用は, 保護基の導入・除去に要する時間を節約できるだけでなく, それらの反応によって起こる副反応も抑制できると考えられる。そこで, 種々のアミノ酸の金属塩と Boc-アミノ酸の活性エステルとのカップリングの可能性

について調べた。一つのモデルとして, Boc-Ala-ONp と H<sub>2</sub>N-Leu-COONa のカップリングを種々の条件下で行った。その結果, 反応溶媒として DMF-水の溶媒系を用いることで, 高収率で目的のジペプチド, Boc-Ala-Leu-OH, が得られることが判った。

### 「点検・評価」

上記 I の研究は, 植物培養細胞を生体触媒として利用し, 環境にやさしい物質変換であり, 将来性のある人工的物質変換の研究である。現在は発展途上であり, データーの蓄積段階である。II の研究は, 生理活性を有する化合物の構造決定と合成法の開発であるが, 利用されている反応, また合成法の手段自身新奇なものであり, 反応機構の研究においても興味を持たれる。しかし, 今迄に得られている結果は, 応用において限界があるので, さらに汎用化するべく努力する必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hashimoto C, Suzuki T<sup>1)</sup>, Kodomari M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Shibaura Inst Technol). An efficient method for the peptide synthesis using phenacyl ester. *Peptide Science* 2004 2005 ; 587-90.

### III. 学会発表

- 1) 中村浩章<sup>1)</sup>, 字月原貴光<sup>1)</sup>, 柴 文<sup>1)</sup>, 高橋知義, 堀内昭<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>立教大学). マイクロウェーブを利用した  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジプロモケトンへの変換. 第 38 回酸化反応討論会. 札幌, 11 月.
- 2) Watanabe S<sup>1)</sup>, Utukihara T<sup>1)</sup>, Chai W<sup>1)</sup>, Takahashi T, Kato T<sup>1)</sup>, Horiuchi C<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Rikkyo Univ). Reduction of (+)- and (-)-camphorquinones by various vegetables. 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. Honolulu, Dec.

## 生物学

教授：寺坂 治 細胞生物学  
講師：平塚 理恵 細胞生物学

### 研究概要

#### I. アカマツ花粉管の断続的伸長と雌性配偶体の発達

マツ属植物の花粉は受粉から受精に至る一年以上の期間、花粉管を分岐しつつ珠心組織中を伸長するが、冬季にはその伸長が一旦休止すると考えられている。本研究では、この断続的な伸長の実態と原因を明らかにするため、アカマツ花粉管の伸長を雌性配偶体の発達と共に継続的に観察した。その結果、アカマツの花粉管は冬季になる以前（受粉後約2ヶ月）から約10ヶ月間にわたってその伸長を休止し、実際に花粉管が伸長している期間はおおよそ4ヶ月間であった。また、その伸長過程は伸長期I、休止期、伸長期II、伸長期IIIの4段階（下記）に分けられ、伸長期IIIでは造卵器の完成後、分岐した花粉管のうち先端に花粉管核、中心細胞、柄細胞を持つ花粉管のみが短期間で急激に伸長し、造卵器に到達することが明らかとなった。

花粉管の伸長段階 伸長期I：受粉から約2ヶ月間、花粉管は約250  $\mu\text{m}$ まで連続的に伸長する。休止期：次年の花粉飛散時期までの約10ヶ月間、花粉管はほとんど伸長しない。伸長期II：造卵器完成までの約1ヶ月間、緩やかに約100  $\mu\text{m}$ 伸長する。この時期に雄原細胞が分裂する。伸長期III：造卵器完成後、一本の花粉管のみが急激に約400  $\mu\text{m}$ 伸長し、その中で精子細胞が形成される。

#### 「点検・評価」

アカマツの花粉管伸長について受粉から受精に至る全体像を明らかにしたことは、本研究室の研究目的の一つである裸子植物から被子植物への花粉管伸長機構の進化解明にとって、重要なデータの一つとなる。今後は裸子植物と被子植物の間の大きな違いである受精までの継続時間の差が、裸子植物の花粉管伸長機構のどの部分に具現化しているかについて、より詳細に解析していく。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 中村紀雄(横浜市大), 寺坂 治. アカマツ花粉管の断続的伸長と雌性配偶体の発達. 第69回日

本植物学会. 富山, 9月. [J Plant Res 2005; 118 (Suppl): 176]

- 2) Yamada Y<sup>1)</sup>, Perveen Z<sup>2)</sup>, Ando H<sup>2)</sup>, Takagi T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>The Univ of Tokyo), Itoh Y<sup>4)</sup>, Yamamoto Y<sup>4)</sup> (<sup>4</sup>Rom Co. Ltd.), Hiratsuka R, Kogame K<sup>2)</sup>, Kaneko TS<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Japan Woman's Univ), Okuyama H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Hokkaido Univ). Morphological, physiological, and molecular biological characterization of a new thraustochytrid-like species, strain 12B that accumulates high levels of docosahexaenoic acid. XVII International Botanical Congress. Vienna, July.

#### IV. 著書

- 1) 寺坂 治. 花粉粒内有糸分裂(小孢子分裂). 福井希一, 向井康比己, 谷口研至. クロモソーム植物染色体研究の方法. 東京: 養賢堂, 2006. p. 37-8.
- 2) 寺坂 治. 花粉管内有糸分裂(雄原細胞分裂). 福井希一, 向井康比己, 谷口研至. クロモソーム植物染色体研究の方法. 東京: 養賢堂, 2006. p. 38-40.

# 〈看護学科〉

## 基礎看護学 1

教授：芳賀佐和子  
助教授：平尾真智子  
講師：菊池麻由美

### 研究概要

#### I. 教育方法に関する研究

##### 1) フィジカルアセスメント能力の育成

1998年からフィジカルアセスメントの教育を取り入れており、アセスメントと生活過程援助との関連を軸に教授内容や方法について検討を重ねている。フィジカルアセスメント能力の育成にはあらゆる看護現場でケアにかす指導が必要であること、卒業生の臨床での活用状況の調査を行い、それをもとに卒前での教育方法のあり方を検討している。

卒業生の活用状況調査では約7割が異常の発見や看護ケアの決定、評価、情報の伝達に使用しており、未活用の3割は知識・技術の不足、必要性の理解不足が理由であった。全体の約8割が卒後の継続教育を希望している。地域の老人ホーム入所者へフィジカルアセスメントを行った効果としては、アセスメントを行うことが自身の生活適応について考える機会になること、正常な所見にも目を向け生活にかすことにあることがわかった。

##### 2) 医療事故防止教育の方法

看護基礎教育課程における医療事故防止のための効果的な教育方法を検討する目的で、文献レビューを行った。医療事故防止教育は「各看護学」のみならず「倫理」「法律」「生理学」「生態力学」の教科目で多角的に教育されていた。また教育方法としては「臨地実習」が約半数を占め、「講義・演習」では「事例を用いたディスカッション」や「シミュレーション」等の方法が用いられていた。

##### 3) 「障害」についての教育方法

リハビリテーション専門病院の筋ジストロフィー症病棟、神経難病病棟、脊髄損傷病棟で行われた看護学生の見学実習のレポートから、見学病棟間の「学習成果の特徴」の相違を明らかにした。実習病棟の疾病特性の影響をうけ、「リハビリテーション看護の役割」等の学習内容が病棟によって異なっていた。

#### II. 教育研究の動向に関する研究

##### 1) 日本看護学教育学会の学術集会演題の経年的分析

基礎教育研究が多く、看護学の専門分野と非専門分野がほぼ半数であり、学生を対象とした量的研究がやや多いという傾向があり、倫理や審査を整備することが課題としてあげられた。

##### 2) 日本看護学教育学会の学術集会演題の研究視点の分析

研究の視点として看護実践力育成のための教育方法、学生の特性に応じた教育方法、教員・指導者の資質向上、評価方法の開発、継続教育、社会のニーズに応じた教育内容の精選があげられた。

#### III. 看護歴史に関する研究

##### 1) 日本看護歴史研究

① 高木兼寛の看護婦観について、明治37年の『成医会月報』に掲載された記事「マギー夫人来日」より明らかにした。

② 日本の占領期に発刊された看護系雑誌『看護学雑誌』のGHQによる検閲状況についてアメリカのメリーランド大学ブランゲ文庫に所蔵されている資料から明らかにした。

③ 日本の占領期に発刊された看護系雑誌『保健婦事業』のGHQによる検閲状況についてアメリカのメリーランド大学ブランゲ文庫に所蔵されている資料から明らかにした。

④ 江戸時代後期の町医者で看護に関する著作を著わした平野重誠の医療観について明らかにした。

##### 2) ナイチンゲールの著作に関する研究

19世紀のナイチンゲールの著作のなかから今日において看護学生が看護学の講義、実習、研究において学べることを整理し明らかにした。

##### 3) 看護歴史研究の方法

看護歴史研究を志す看護学生や看護実践家を対象に『看護歴史研究入門』について、2004年度に継続し、看護系雑誌にシリーズで解説した。

#### IV. 障害者—看護師関係に関する研究

看護師と身体障害をもつ人とのかかわりと影響する要因を、看護師が体験する感情の視点から明らかにした。看護師は患者に対して意識的なかかわりをしてきた。かかわりには外的要因として病棟の雰囲気他職種からの評価患者の人格、個人的要因では時

間切迫感ベテラン意識役割意識が影響していた。

#### 「点検・評価」

それぞれが研究テーマをもち継続的に研究する一方で、基礎看護学領域として看護基礎教育課程での「フィジカルアセスメント能力の育成」に関しては研究を継続している。また今年度は「医療事故防止」教育のための文献レビューに関して共同研究を行った。今後も教育方法については、さらにテーマを広げ継続し協力しながら研究を進めていきたい。また看護学の発展や方向性に関する示唆を得るための看護歴史研究や本学のスクールミッションにも関係する慈恵の看護歴史研究も継続していきたい。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 芳賀佐和子, 平尾真智子, 蝦名總子. 「マギー夫人来日」の記事にみられる高木兼寛の看護婦観—明治37年『成医会月報』より. 第106回日本医史学会. 東京, 6月. [日医史誌 2005; 51(2): 220-1]
- 2) 大石杉乃, 喜多加奈子, 平尾真智子, 芳賀佐和子. 占領期の医療・看護に関する出版物の検閲 (1) プランゲ文庫所蔵『看護学雑誌』について. 第106回日本医史学会. 東京, 6月. [日医史誌 2005; 51(2): 284-5]
- 3) 大石杉乃, 平尾真智子, 芳賀佐和子. 雑誌『保健婦事業』の実態—メリーランド大学プランゲ文庫調査から. 第25回日本看護科学学会学術集会. 青森, 11月. [日看科学会講集 2005; 25: 257]
- 4) 川口孝泰(筑波大), 田島桂子(元広島県立保健福祉大), 石井トク(岩手県立大), 雄西智恵美(徳島大), 今泉郷子(川崎市立看護短期大), 佐藤正実(東海大), 茶園美香(慶應義塾大), 芳賀佐和子. 看護学教育研究の動向 その1. 「日本看護学教育学会」学術集会講演集の経年的分析. 第15回日本看護学教育学会. 大宮, 7月. [日看教会誌 2005; 15 (日本看護学教育学会第15回学術集会講演集): 265]
- 5) 雄西智恵美, 茶園美香, 佐藤正実, 川口孝泰, 今泉郷子, 芳賀佐和子, 田島桂子, 石井トク(日本看護学教育学会 教育・研究委員). 看護学教育研究の動向 その2. 日本看護学教育学会学術集会講演集における研究的取り組みの視点. 第15回日本看護学教育学会. 大宮, 7月. [日看教会誌 2005; 15 (日本看護学教育学会第15回学術集会講演集): 266]
- 6) 中村節子(看護史研究会), 平尾真智子. 『革谿医証』(1854)にみる平野重誠の医療観. 第106回日本医史学会. 東京, 6月. [日医史誌 2005; 51(2): 192-3]
- 7) 菊池麻由美, 羽入千悦子, 喜多加奈子, 平尾真智子, 大石杉乃, 芳賀佐和子. 看護基礎教育課程における「医

療事故防止の教育」に関する文献レビュー. 第15回日本看護学教育学会. 大宮, 7月. [日看教会誌 2005; 15 (日本看護学教育学会第15回学術集会講演集): 133]

- 8) 菊池麻由美. 障害者に対する看護師のかかわりに影響する要因(1). 第31回日本看護研究学会. 札幌, 7月. [日看研会誌 2005; 28(3): 263]
- 9) 羽入千悦子, 喜多加奈子, 芳賀佐和子. フィジカルアセスメントから得た高齢者の特徴—老人ホーム入居者の調査. 第31回日本看護研究学会学術集会. 札幌, 7月. [日看研会誌 2005; 28(3): 269]
- 10) 喜多加奈子, 羽入千悦子, 芳賀佐和子. 卒業生のフィジカルアセスメント活用状況の調査. 第4回日本看護技術学会学術集会. つくば, 11月. [日看技会4回講抄 2005; 96]

#### IV. 著書

- 1) 芳賀佐和子. 第3章ライフ・サイクルと医学・医療: 医療者はどのように患者に関わるのだろうか—看護師のかかわり. 栗原 敏監修. 医療入門: よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 84-6.
- 2) 平尾真智子. 第2章医療者の誕生とその養成課程: 看護師はどのように養成されるのだろうか. 栗原 敏監修. 医療入門: よりよいコラボレーションのために 東京: 医学書院, 2006. p. 31-8.

#### V. その他

- 1) 芳賀佐和子. 交流セッション④: 基礎看護教育に必要な教育内容の構築方法の検討—フィジカルアセスメント能力の育成過程を中心として—基礎看護学におけるフィジカルアセスメント教育への取り組み. 日看教会誌 2005; 15(日本看護学教育学会第15回学術集会講演集): 294.
- 2) 雄西智恵美, 茶園美香, 佐藤正実, 今泉郷子, 川口孝泰, 芳賀佐和子, 石井トク, 田島桂子(日本看護学教育学会 教育・研究委員). 看護学教育研究の動向その2「日本看護学教育学会」学術講演集における研究取り組み視点の分析. 日看教会誌 2006; 15(3): 65-74.
- 3) 川口孝康, 田島桂子, 石井トク, 雄西智恵美, 今泉郷子, 佐藤正実, 茶園美香, 芳賀佐和子(日本看護学教育学会 教育・研究委員). 看護学教育研究の動向その1「日本看護学教育学会」学術集会講演集の経年的分析から. 日看教会誌 2006; 15(3): 59-64.
- 4) 平尾真智子. 看護歴史関係文献探索の方法(看護歴史研究入門10). 看実践の科学 2005; 30(4): 98-100.
- 5) 平尾真智子. 看護歴史研究論文の書き方(看護歴史研究入門11). 看実践の科学 2005; 30(5): 98-100.
- 6) 平尾真智子. 看護歴史研究論文を書くうえでの留意事項(看護歴史研究入門12). 看実践の科学 2005; 30(6): 98-100.

- 7) 平尾真智子, ナイチンゲールはこんな人, クリニカルスタディ 2006; 26(4): 254-8.
- 8) 菊池麻由美, 梅村美代志 (聖母大), リハビリテーション病院における見学実習の学習成果と課題, 聖母大紀 2005; 1: 51-8.
- 9) 菊池麻由美, 武田美和 (共立短大), 「看護の魅力」を伝える実習指導者たち—教科書に載っていない「看護の魅力」の伝え方 (1), 看教員と実習指導者 2005; 2(4): 57-61.
- 10) 武田美和 (共立短大), 菊池麻由美, 「看護の魅力」を伝える実習指導者たち—教科書に載っていない「看護の魅力」の伝え方 (2), 看教員と実習指導者 2005; 2(5): 93-8.

## 基礎看護学 2

助教授: 大石 杉乃 看護情報管理学

### 研究概要

#### I. 看護情報管理学に関する研究

医療・看護・看護教育の実態, 地域における医療・看護の需給関係や地域の特性などの情報に関するデータ・ベースを作成し, 内容を毎年更新している。看護・看護教育の実態の経年的変化や各要因との関連を継続的に分析している。研究の目的は, 将来の看護教育や看護制度のあるべき姿を予測することである。本校の教育においては, 「情報科学」の講義の中で, 研究方法と成果を紹介した。

#### II. 第二次世界大戦後の看護改革に関する研究

現在の看護の法律や教育制度の基礎は, 連合国軍最高司令官総司令部 (GHQ) 看護課により, 占領下に築かれた。しかし, わが国の実情などに応じて様々な改変が行われている。GHQ が行った看護の変革が現在までどのように変遷してきたかを, 社会的な要因, アメリカの国立公文書館や日本の国会図書館などで収集した史料, GHQ 関係者からのインタビューや書簡などの情報にもとづいて分析している。研究の目的は, GHQ が理想とした看護の理想像と日本の実情とに乖離が生じた要因, GHQ と日本側関係者がこれらの問題をどのように解決していったかを明らかにすることである。本年度は厚生省看護課の設置に焦点を当てて分析した。本校の教育においては, 「看護マネージメント」の講義の中で, 研究方法と成果を紹介した。

#### III. ゴードン・W・ブランゲ文庫所蔵検閲史料の分析による占領下日本の医療・看護の状況とGHQによる検閲の実情に関する研究

米国メリーランド大学図書館ゴードン・W・ブランゲ文庫 (以下, ブランゲ文庫) には占領下日本において 1945 年から 1949 年に出版された刊行物のすべてとその検閲記録が所蔵されているとされているが, 実際にはすべてが所蔵されているわけではない。本研究の目的は GHQ 文書 (GHQ/SCAP Records) の公衆衛生福祉局に関する記録 (PH & W Records) からは評価出来なかった, 医療および看護に関する GHQ の方針と実態を明らかにするとともに, 当時の日本における医療・看護関係書物の発刊状況を明らかにすることである。この研究は, 2004 年から 2007 年の文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (C)) を得ている。本年度は, 看護および医学に関する図書の内容, 出版の実態などについて, 情報を収集した。成果は日本医史学会などの学術集会で発表している。

#### 「点検・評価」

看護情報管理学に関しては, 常に情報を更新し, 研究を継続している。また, 看護および看護教育の実態分析と, 歴史研究により, 看護マネージメント (政策を含む) に関する情報の収集分析を継続している。

講義において, これらの研究方法と成果を紹介し, 学生に看護研究の必要性を伝えるとともに看護研究に対する興味を喚起するように努力している。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 大石杉乃, 喜多加奈子, 平尾真智子, 芳賀佐和子, 占領期の医療・看護に関する出版物の検閲 (1) — ブランゲ文庫所蔵「看護学雑誌」について, 第 106 回日本医史学会, 東京, 6 月, [日医史誌 2005: 51(2); 284-5]
- 2) 大石杉乃, 喜多加奈子, 平尾真智子, 芳賀佐和子, メリーランド大学「ブランゲ文庫」と日本看護協会機関誌『看護』発刊事情, 日本看護歴史学会第 19 回学術集会, 伊勢原, 8 月, [日本看護歴史学会第 19 回学術集会講演集 2005: 21]
- 3) 大石杉乃, 平尾真智子, 芳賀佐和子, 雑誌『保健婦事業』の実態 — メリーランド大学ブランゲ文庫調査から —, 第 25 回日本看護科学学会学術集会, 青森, 11 月, [日看科学会講集 2005: 25; 257]

#### IV. 著書

- 1) 大石杉乃, 救命救急処置技術, 村中陽子, 玉木ミヨ

子, 川西千恵美, 学ぶ・試す・調べる: 看護ケアの根拠と技術, 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 185-99.

- 2) 大石杉乃, 死後の処置, 村中陽子, 玉木ミヨ子, 川西千恵美, 学ぶ・試す・調べる: 看護ケアの根拠と技術, 東京: 医歯薬出版, 2005. p. 201-5.

## V. その他

- 1) 大石杉乃, 「バージニア・オルソン物語」—執筆で得たGHQ看護改革に関する情報, 日医史誌 2005; 51(3): 448-9.
- 2) 大石杉乃, 金子光先生から学んだ“歴史”, 看教育 2006; 47(2): 172-3.

## 成人看護学

教授: 深谷智恵子

助教授: 藤野 彰子

講師: 北山 幸枝

### 研究概要

#### I. 成人看護学看護技術習得に関する研究

成人看護学では看護実習における学生の看護技術の習得について研究している。成人看護実習 I, II の前後と 4 年次のすべての実習終了時に同じ技術項目で達成度を調査した。技術習得の程度は高く, 他大学と比較しても高い得点となっている。この成果は日本看護学教育学会第 16 回学術集会で発表する予定である。

#### II. クリティカルケアにおける看護師の倫理的問題に関する研究

深谷は, クリティカルケアにおける看護師の倫理的葛藤に関する研究をしている。倫理的葛藤の種類, 生じやすい状況, 場面についてデータ収集等を行っている。

#### III. ケアリングタッチに関する研究

藤野は終末期がん患者の苦痛の緩和方法としてのタッチについて研究を継続している。ホスピス看護師とがん疼痛認定看護師に面接調査を行い修正版グラデッドセオリーの技法を用い結果の整理をした。その結果, 患者の苦痛に共感し, ことを込めて行うケアリングタッチが, 有効であることがわかった。

## IV. 創傷看護に関する研究

北山は, 創傷・スキンケア看護を専門とし, さまざまな創傷や皮膚障害(褥瘡をはじめとする創傷, 下腿潰瘍, ストーマ, 失禁など) のアセスメントや予防, 看護介入について, 褥瘡回診やストーマ外来におけるフィールドワークを行い, 研究を継続している。

### 「点検・評価」

看護実習における技術の習得は重要な課題であり, 成人看護の領域は基本的技術の習得に適した場所でもある。看護実習における学生の看護技術の習得については継続して研究し, できるだけたくさんの技術を体験させ自信を持って臨床にでていけるような教育をしたい。

各教員は自分のテーマに沿って着実に研究を進めている。いますこし研究に集中できる時間を確保できると急速に成果が現れると思われる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 藤野彰子, 男性看護師のタッチの特徴とその対処方法に関する研究, 日看会誌 2006; 15(2): 151-8.
- 2) 北山幸枝, 中谷壽男<sup>1)</sup>, 真田弘美(東大), 田中 愛<sup>1)</sup>, 青木和恵<sup>1)</sup>(金沢大), 佐藤 文(天理よろづ病院), 玉井奈緒(聖路加病院), マウス皮膚における創周囲皮膚の清潔が創傷治癒過程に及ぼす影響, 褥瘡会誌 2005; 7(4): 818-26.
- 3) 丸井和美, 井関栄三<sup>1)</sup>, 日野博昭<sup>2)</sup>, 森美登里<sup>2)</sup>, 二橋那美子<sup>2)</sup>(横浜市大), 村山憲男<sup>1)</sup>, 木村通宏<sup>1)</sup>, 江渡江<sup>1)</sup>, 新井平伊<sup>1)</sup>(順大), 異なる臨床経過を示し, 非定型皮質基底核変性症が疑われた 4 症例, 精神医 2005; 47(6): 631-6.

### II. 総説

- 1) 藤野彰子, 看護とタッチに関する研究動向(第 2 報) —1995 年以降を中心に—, 女子栄養大学教育学研究室紀要 2005; 6: 2-7.
- 2) 丸井和美, 井関栄三(順大), 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病, Clin Neurosci 2005; 23(3): 330-1.
- 3) 丸井和美, 井関栄三(順大), レビー小体型認知症の臨床症状と最近の治療・ケア, 老年精医誌 2005; 16(10): 1127-32.

### III. 学会発表

- 1) 深谷智恵子, 会長講演; 私の見てきたクリティカルケア看護—過去から未来への架け橋として—, 2005; 1



(2): 19-20. 東京, 7月. [日クリティカルケア看会誌 2005; 1(2): 19-20]

2) 宮崎麻里, 小柳陽子(日赤広島看護大), 藤野彰子, 深谷智恵子. 成人看護実習カンファレンスの発言からみた学生の成長—3年次と4年次の縦断的比較—. 第15回日本看護学教育学会. 大宮, 7月. [日看教会誌 2005; 15: 172]

3) 丸井和美, 井関栄三<sup>1)</sup>, 山本涼子<sup>1)</sup>, 都甲 崇<sup>2)</sup>, 勝瀬大海<sup>2)</sup>, 加藤雅紀<sup>2)</sup>, 岩坪 威(東大), 小阪憲司<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>横浜市大), 新井平伊<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>順大). レビー小体型痴呆脳のグリリアにおける $\alpha$ シヌクレインとタウの共存の有無. 第46回日本神経病理学会. 宇都宮, 5月. [Neuropathol 2005; 25 (Suppl.): 140]

4) 丸井和美, 井関栄三<sup>1)</sup>, 柴田浩生(柴田メンタルクリニック), 木村通宏<sup>1)</sup>, 江渡 江<sup>1)</sup>, 新井平伊<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>順大). 重複記憶錯誤を呈したアルツハイマー型痴呆の女性例. 第20回日本老年精神医学会. 東京, 6月. [老年精神医誌 2005; 16 (増刊号-II): 181]

#### IV. 著 書

- 1) 深谷智恵子. 呼吸・循環機能と障害—呼吸と循環のつながり. 深谷智恵子, 藤野彰子, 岩永知恵子. ナーシング・グラフィカ 10: 健康の回復と看護—呼吸・循環機能障害. 大阪: メディカ出版, 2005. p. 1-15.
- 2) 深谷智恵子. 呼吸循環機能に影響を及ぼす要因. 深谷智恵子, 藤野彰子, 岩永知恵子. ナーシング・グラフィカ 10: 健康の回復と看護—呼吸・循環機能障害. 大阪: メディカ出版, 2005. p. 99-107.
- 3) 藤野彰子. 呼吸・循環機能障害による症状と看護. 深谷智恵子, 藤野彰子, 岩永知恵子. ナーシング・グラフィカ 10: 健康の回復と看護—呼吸・循環機能障害. 大阪: メディカ出版, 2005. p. 129-76.
- 4) 齋藤和美(丸井和美). 呼吸・循環機能障害による症状と看護. 深谷智恵子, 藤野彰子, 岩永知恵子. ナーシング・グラフィカ 10: 健康の回復と看護—呼吸・循環機能障害. 大阪: メディカ出版, 2005. p. 132-43, 73-4.
- 5) 丸井和美. HIV 認知症. 武田雅俊. 看護のための最新医学講座第13巻: 認知症. 第2版. 東京: 中山書店, 2005. p. 98-105.
- 6) 藤野彰子. 身体的ヘルスケアパターンと看護介入. 奥宮暁子. リハビリテーション看護の実践—概念と専門性を示すARNのコアカリキュラム. 東京: 日本看護協会出版部, 2006. p. 103-19.

## 老年看護学

教授: 櫻井美代子 老年看護学

### 研究概要

研究分野としては, 比較的自立度の高い高齢者の口腔衛生状態について実態調査を行い, 主観的幸福感(LSI)との関連性について分析を行った。口腔トラブルの内「歯の痛み」がある高齢者は, トラブルの無い人に較べて外出や交流頻度が少ないこと, またLSIでは「老化への適応」が高い傾向を示した。高齢者のQOL向上や健康保持のためにも, 口腔衛生に対する積極的な指導の必要性が示唆された。

### 「点検・評価」

2007年度は老年看護学領域の講師が不在であったため, 講義や実習など教育活動に多くの時間が費やされ, 研究活動を十分行うことが出来なかったことは反省すべき点である。

### 研究業績

#### IV. 著 書

- 1) 櫻井美代子. 看護職の確立と分化. 栗原敏監修. 医療入門: よりよいコラボレーションのために. 東京: 医学書院, 2006. p. 17-9.

#### V. その他

- 1) 櫻井美代子. 看護の原点としての高齢者看護 Lesson 1: 今 高齢者の看護に求められていること. 看護部マネジメント 2005; 10(213): 53-9.
- 2) 櫻井美代子. 看護の原点としての高齢者看護 Lesson 2: 高齢者に多くみられる症状と看護. 看護部マネジメント 2005; 10(215): 46-53.
- 3) 櫻井美代子. 看護の原点としての高齢者看護 Lesson 3: 認知症のある高齢者への対応. 看護部マネジメント 2005; 10(217): 51-8.
- 4) 櫻井美代子. 看護の原点としての高齢者看護 Lesson 4: 退院に向けてのチームアプローチ. 看護部マネジメント 2005; 10(219): 54-61.
- 5) 櫻井美代子. 看護の原点としての高齢者看護 Lesson 5: 高齢者ケアシステムと看護の役割. 看護部マネジメント 2006; 11(222): 41-8.
- 6) 櫻井美代子. 看護の原点としての高齢者看護 Lesson 6: 高齢者のQOLを考慮したケア. 看護部マネジメント 2006; 11(224): 36-43.

## 精神看護学

教授：池邊 敏子

講師：松本 弘子

### 研究概要

精神看護学領域では、地域で暮らす精神障害者への援助内容に関する研究を行ってきた。今回は、長期入院患者の退院後の支援、家族支援、外来通院を継続している患者への支援内容を検討し発表してきた。

#### 「点検・評価」

地域で暮らす精神障害者にかかわる研究だけでなく、精神看護学領域の幅広い活動内容へと研究の幅を広げていきたい。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 松本光代, 山本富子, 山本みち子, 常田祐子, 鈴木擁子, 渡辺勝次, 池邊敏子. 48年間の入院歴を持つ80歳台の男性の地域生活支援—訪問看護の立場から—. 第13回日本精神障害者リハビリテーション学会. 大阪, 12月.
- 2) 有馬まり, 山内美代子, 吉野久美子, 古川八重子, 水谷裕美子, 外部里美, 高橋香織, 池邊敏子. 精神科看護支援室の利用実態と役割の検討 その3. 第64回日本公衆衛生学会総会. 札幌, 10月.
- 3) 外部里美, 山内美代子, 吉野久美子, 古川八重子, 水谷裕美子, 有馬まり, 高橋香織, 池邊敏子. 精神科看護支援室の利用実態と役割の検討 その4. 第64回日本公衆衛生学会総会. 札幌, 10月.
- 4) 片岡三佳, 高橋香織, 池邊敏子. 精神看護学実習における受け持ち患者との別れを通して感じたこと. 第15回看護教育学会学術集会. 大宮, 7月.
- 5) 高橋香織, 片岡三佳, 池邊敏子. 精神看護学臨床実習終了後のレポート分析からみた学びの特徴. 第15回看護教育学会学術集会. 大宮, 7月.

## 小児看護学

教授：濱中 喜代

講師：長 佳代

### 研究概要

#### I. 小児看護領域における基礎教育の現状と課題

今年度は『子どもの死』に対する教育に焦点を当て、調査を開始した。全国の3年課程看護師養成施設の教員を対象に質問紙調査を実施し、130校からデータを得た。今後は結果を分析し、学会等で発表する予定である。

#### II. 小児看護領域における卒後教育の現状と課題

昨年度プリセプターおよび新人に行った調査結果では、プリセプターの多くはその役割に不安や負担感を持っていること、新人の多くは時間の余裕になさきにギャップを感じ、ストレスフルな厳しい状況にあること、双方とも自己効力が低いこと等が分かった。さらに今年度は継続調査として、現場で対応している師長への半構成的な面接調査から、現状や課題を明らかにする研究に着手し、7人のデータを得たので、前回の結果と関連させて分析する予定である。

#### III. 小児腎移植後患者の服薬コンプライアンスに関する研究

長は、思春期にある小児腎移植後患者のノンコンプライアンスの問題に着目し、この時期の患児の療養行動がどのように変化するのかを明らかにすることを目的として、外来におけるフィールドワークと患児への面接を行った。

#### 「点検・評価」

今年度は日本小児看護学会第15回学術集会を主宰し、会長講演でこれまでの教育研究の取り組みや成果を広く示すことができ、意義深かった。また厚生労働省科学研究費の助成を受けた研究の成果を、作成した改訂版ケアマニュアルの解説も含めて発表、共有できたことは実践での活用につながったものと考えられる。小児看護領域の基礎教育、卒後教育の運動のあり方については、これまでの結果を踏まえ、さらに研究を進めていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 長 佳代. 小児腎移植後患者の思春期における療養行動の変化と関連する条件. 日看科会誌 2005; 25(2): 3-11.

### II. 総 説

- 1) 濱中喜代. (会長講演)小児看護の未来を築く力を育てるために. 日小児看護会誌 2006; 15(1): 47-56.
- 2) 長 佳代. “Patient compliance” の概念分析. 聖路加看会誌 2005; 9(1): 19-27.
- 3) 長 佳代. 小児腎不全患者の良好な社会復帰への援助. 臨透析 2005; 21(10): 81-8.

### III. 学会発表

- 1) 花澤雪子, 濱中喜代. 小児看護学領域における卒後教育の現状と課題—プリセプター経験者への調査から—. 日本小児看護学会第 15 回学術集会. 横浜, 7月.
- 2) 濱中喜代, 花澤雪子. 小児看護学領域における卒後教育の現状と課題—卒後 1 年目の新人看護師への調査から—. 日本小児看護学会第 15 回学術集会. 横浜, 7月.
- 3) 武田淳子(宮城大), 濱中喜代, 長 佳代, 及川郁子(聖路加看護大), 勝田仁美(兵庫県立大), 相墨生恵(宮城県立こども病院), 赤堀明子(長野県立こども病院), 内田雅代(長野県立大), 大須賀美智(中川の郷), 河野芳子(静岡県立こども病院), 小山陽子(国立成育医療センター), 佐野美香(都立清瀬小児病院), 武田志乃(兵庫県立こども病院), 奈良間美保(名古屋大), 二宮啓子(神戸市看護大), 松岡真里(千葉県立こども病院), 渡辺智子(神奈川県立こども医療センター), 山西紀恵(横浜市南区メディカルセンター). 気管切開を行って在宅生活に移行する子どもと家族への支援—ケア提供者への教育とその効果—. 日本小児看護学会第 15 回学術集会. 横浜, 7月.
- 4) 濱中喜代, 長 佳代, 及川郁子(聖路加看護大), 武田淳子(宮城大), 勝田仁美(兵庫県立大), 相墨生恵(宮城県立こども病院), 赤堀明子(長野県立こども病院), 内田雅代(長野県立大), 大須賀美智(中川の郷), 河野芳子(静岡県立こども病院), 小山陽子(国立成育医療センター), 佐野美香(都立清瀬小児病院), 武田志乃(兵庫県立こども病院), 奈良間美保(名古屋大), 二宮啓子(神戸市看護大), 松岡真里(千葉県立こども病院), 渡辺智子(神奈川県立こども医療センター), 山西紀恵(横浜市南区メディカルセンター). 気管切開後, 在宅生活に至る子どもと家族のための看護師向けケアマニュアルの改訂版の作成過程—医師および家族からの聞き取り調査を行って—. 日本小児看護学会第 15 回学術集

会. 横浜, 7月.

### IV. 著 書

- 1) 濱中喜代. 第 2 章 成長・発達と影響因子 1. 健康児の成長と発達. 坂田三允. 精神看護エキスパート 12: 子どもの精神看護. 東京: 中山書店, 2005. p. 20-6.

## 母性看護学

教授: 茅島 江子

助教授: 島田真理恵

### 研究概要

女性のライフサイクル各時期における様々な健康問題について研究し, 看護援助のあり方について考察した。

#### I. 女子大学生の産婦人科受診に対する認識と行動との関連について

女子大学生 88 名を対象に産婦人科受診に対する認識と受診行動との関連について検討した。産婦人科に対するイメージは「親しみにくい」「不安な」「恐ろしい」といったマイナスイメージが強く, 受診に対する抵抗感の強い人は羞恥心や他の人に知られることへの不安が強く, 1 人で悩む傾向にあった。一方, 抵抗感の強い人でも, 危機的状況であると認識した場合や秘密が守られれば受診しようと思う割合が高いことを認めた。

#### II. 慈恵大学における助産師教育に関するニーズの検討

本学の実情に即した助産師教育課程検討のための基礎的資料を得るための調査を行った。

その結果, 学生は助産師教育課程開設を望んでいるが, 臨床サイドのニーズは低いことが明らかとなった。今後, 本学科で助産学教育課程を開設するかどうかは, 看護教育が 4 年制となることが検討され, ますますスキルアップが求められている昨今であることも考慮し, 検討していく必要がある。

#### III. 母乳保育に関する研究

厚労省の健やか親子 21 の提言にもあるように, 日本の出産施設において母乳栄養率を上昇させることが, 緊急の課題である。

そこで, 慈恵一病院の母乳管理の現状分析と日本の過去 5 年間の母乳保育に関する研究報告 88 文献

について文献検討を行った。

#### 「点検・評価」

1. 現在、思春期の性感染症は増加傾向にあり、性感染症を予防するための健康教育だけでなく、性感染症に罹患した場合の早期治療につなげる保健対策も重要である。今回、思春期女子の産婦人科受診に対する認識と受診行動との関連を明らかにし、受診行動を促進するためには性感染症の重大さの認識や秘密保持を保証することの重要性が示唆された。今後も、思春期の特徴を踏まえた性感染症予防対策について検討していく必要がある。

2. 母乳保育に関する研究、検討は、今年度も引き続き行っていく課題である。文献検討の結果より、母乳率上昇のための介入研究などに発展させていく必要があると考えられる。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 前田麻子, 茅島江子. 女子大学生の産婦人科受診に対する認識と行動との関連. 思春期学 2006; 24(1): 159-67.
- 2) 島田真理恵. 初産婦における妊娠期会陰部自己マッサージの効果に関する無作為化比較試験. 日看科会誌 2005; 25(4): 22-9.

#### II. 総説

- 1) 茅島江子. 生殖補助医療とその看護ケア. 周産期医 2005; 35(10): 1371-5.
- 2) 島田真理恵. 病院出産で自由な姿勢を阻むもの. 助産誌 2006; 60(1): 16-9.

#### III. 学会発表

- 1) 橋本千佳, 田中佳子, 松本光子, 菱田清子, 伊藤有紀, 島田真理恵, 茅島江子. 産後乳房相談の利用状況と産後1ヶ月時の母乳栄養率の変化. 第2回慈恵看護研究会. 東京, 2月. [第2回慈恵看護研究会講演集 2005]
- 2) 喜多加奈子, 宮崎麻里, 高橋良子, 池田千賀子, 長佳代, 春日広美, 平尾真智子, 濱中喜代, 茅島江子. 臨地実習における形成評価の結果と今後の課題. 第2回慈恵看護研究会. 東京, 2月. [第2回慈恵看護研究会講演集 2005]
- 3) 島田真理恵, 茅島江子, 鈴木美和(東医歯大). 乳幼児を育児中の女性の月経周期症状と子どもへの対応に関する検討. 第20回日本助産学会学術集会. 東京, 3月. [第20回日本助産学会学術集会集録]
- 4) Takahashi M, Watanabe C, Kaneko K, Kaya-shima K, Ohkawa R, Ohtani M, Watanabe K, Kai I.

Development and evaluation of a cancer and sexual-ity education program for health care providers in Japan. The 17th World Congress of Sexology. Montreal, July.

#### IV. 著書

- 1) 茅島江子. 看護におけるセックス・カウンセリング. 日本性科学会監修. セックス・カウンセリング入門. 改訂第2版. 東京: 金原出版, 2005. p. 54-60.
- 2) 茅島江子. 妊娠・産褥期のセックス・カウンセリング. 日本性科学会監修. セックス・カウンセリング入門. 改訂第2版. 東京: 金原出版, 2005. p. 179-85.
- 3) 茅島江子. 母体保護法. 現代看護キーワード事典企画・編集委員会編. 現代看護キーワード事典. 東京: 桐書房, 2005. p. 4-34.
- 4) 茅島江子. 母子保健法. 現代看護キーワード事典企画・編集委員会編. 現代看護キーワード事典. 東京: 桐書房, 2005. p. 4-34-5.
- 5) 茅島江子. 男性助産師導入. 現代看護キーワード事典企画・編集委員会編. 現代看護キーワード事典. 東京: 桐書房, 2005. p. 5-25-6.
- 6) 茅島江子. 日本助産師会. 現代看護キーワード事典企画・編集委員会編. 現代看護キーワード事典. 東京: 桐書房, 2005. p. 6-27-8.

#### V. その他

- 1) 渡邊知映, 高橋 都, 甲斐一郎(東大), 大川玲子(千葉医療センター), 大谷真千子(千葉県立衛生短大), 金子和子(日赤医療センター), 茅島江子, 渡辺景子(日本性科学会カウンセリング室). 医療従事者対象 がん患者さんの性を支援するための研修会報告 活動の実際と評価. がん看護 2006; 11(1): 70-3.

### 地域看護学

教授: 奥山 則子 地域看護学  
助教授: 島田 美喜 地域看護学  
助手: 清水由美子 地域看護学

#### 研究概要

##### I. 地域看護学教育に関して

1. 地域看護学教育に関する研究  
地域看護学の教育方法や教育効果について研究し、学生が学習しやすいテキストや教材などの開発をした。また、教育のありかた、実習や履修時期などについて研究している。

## 2. 地域保健活動の実践研究

地域保健活動の実践について、① 高齢者の介護予防、② 生活習慣病予防と地区組織活動について、③ 地域におけるターミナルケアについてなどの調査・実践研究をしている。

### 「点検・評価」

過去2年間の学生の地域看護実習について学生の体験内容と学びから分析評価した結果、実習場や実習時の体験が学生教育に大きく影響することが明らかになり、日本公衆衛生学会で「地域看護実習の教育評価」について報告した。また、学生の履修時期と教育効果に関する共同研究で29大学を対象に調査を実施し、現在分析中である。今後も学生の教育を効果的に実施するために研究を継続していく予定である。

高齢者の介護予防に関する地域保健活動のビデオ教育教材を地域の人々と協力して作成し、見えにくい地域保健活動の様々な事業とその関連を映像で表現することができた。今後も教育方法や教材について開発・検討をしていく必要があると考える。

地域保健の実践的な研究としては健康推進員の組織的な活動と健康への効果の分析や地域における終末期の支援システムについて調査研究中であり、今後も継続して研究を重ねそれぞれの効果やあり方について明らかにしていく予定である。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 島田美喜. 母子保健における活動対象の「把握」の現状. 保健師ジャーナル 2006; 62(3): 193-7.

### III. 学会発表

- 1) 琵琶坂和江(岩手県二戸保健所), 橋本 功, 稲葉洋子(岩手県保健福祉部), 鳩野洋子, 平野かよ子(保健医療科学院), 島田美喜. 岩手県 N 保健所館内の在宅終末期ケアに関する調査(第1報)―専門職意識調査から―. 第64回日本公衆衛生学会総会. 札幌, 8月. [第64回日本公衆衛生学会総会抄録集 2005; 556]
- 2) 島田美喜, 鳩野洋子, 平野かよ子(保健医療科学院), 琵琶坂和江(岩手県二戸保健所), 橋本 功, 稲葉洋子(岩手県保健福祉部). 岩手県 N 保健所館内の在宅終末期ケアに関する調査(第2報)―住民意識調査から―. 第64回日本公衆衛生学会総会. 札幌, 8月. [第64回日本公衆衛生学会総会抄録集 2005; 556]
- 3) 清水由美子, 櫻井尚子, 奥山則子. 地域看護実習の教育評価. 第64回日本公衆衛生学会総会. 札幌, 8月.

[第64回日本公衆衛生学会総会抄録集 2005; 486]

## IV. 著書

- 1) 島田美喜. 保健所および市町村(保健センター)の役割. 及川郁子監修. 小児慢性疾患療養育成指導マニュアル. 東京: 診断と治療社, 2006. p. 22-6.
- 2) 奥山則子. 第3章: 1. 高齢者の心身の特徴: 2. 高齢者の介護の基本. 家庭看護・福祉(指導資料). 新訂版. 東京: 実教出版, 2006. p. 75-88.
- 3) 奥山則子. 第3章: 1. 高齢者の心身の特徴: 2. 高齢者の介護の基本. 家庭看護・福祉. 新訂版. 東京: 実教出版, 2006. p. 91-109.

## V. その他

- 1) 島田美喜, 遠藤都夫(浜町小児科医院), 帆足暁子, 帆足映一(ほあしこどものこころクリニック), 森田倫代(きらら保育園), 山田静代(ききょう保育園). 保育所型病児保育に関する研究. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金(子供家庭総合研究事業). 2006.
- 2) 平野かよ子(国立保健医療科学院), 井下 理(慶應義塾大学), 渡戸一郎(明星大学), 森山正樹(福岡大学), 末永カツ子(仙台市), 山田和子(和歌山県立医科大学), 島田美喜ほか. 市町村合併に伴う住民参加型の日常生活領域の設定と保健福祉サービスの提供体制のあり方に関する研究. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金(政策科学推進研究事業). 2006.
- 3) 太田貞司, 奥山則子. (ビデオ)介護予防のまちづくり 第1巻: ころ, ふれあうまち, あらかわ: 荒川区の介護予防. 東京: アローウィン, 2006.
- 4) 太田貞司, 奥山則子. (ビデオ)介護予防のまちづくり 第2巻: 輝いて生きる: 多摩区における健康づくり活動. 東京: アローウィン, 2006.

## 倫理委員会の年間報告

倫理委員長 高 津 光 洋

本学ではヒトを対象とした研究・治療に伴う倫理的・社会的問題をチェックするために倫理委員会を設置し定例で審査を行っている。

また、昨年4月から個人情報保護法が全面施行され、関連指針や学内規定等整備され、個人情報に対する取り扱いについてより慎重に審議している。

2005年度の新規申請件数は242件、うち承認218件、修正を要する6件、審査不可16件であった。前年度と比較して申請件数が35件増加し、特に臨床研究の増加が顕著である。倫理委員会では1ヶ月平均

約22件の新規研究を審査しており、この他に再申請や内容変更申請を加えると毎月40件前後の申請を処理している。このように多大の申請を可及的早急にかつ適切に審査するために、事前審査制度を採用しているが、このためには各倫理委員の献身的な協力に依っていることを強調したい。

平成16年度から各附属病院に臨床研究審査委員会が設置され、倫理委員会と連携することで承認した臨床研究の安全かつ適正な実施を行っている。

2005年度倫理委員会新規申請審査結果

審査区分	承認	修正を要する	審査不可	認めない	申請を要しない	計
新しい診療手技	20	1	1	0	0	22
移植・人工臓器	5	0	0	0	0	5
人為的受精操作	0	0	0	0	0	0
その他の臨床研究	136	2	12	2	0	152
遺伝子操作	0	0	0	0	0	0
RI基礎研究	0	0	0	0	0	0
病原微生物	1	0	0	0	0	1
人細胞融合	0	0	0	0	0	0
人癌細胞	0	0	0	0	0	0
発癌研究	0	0	0	0	0	0
その他	46	2	2	0	0	50
遺伝子解析	10	1	1	0	0	12
合計	218	6	16	2	0	242

# 学 外 共 同 研 究

## 平成 17 年度 学外共同研究費補助金申請一覧表

### 1. 学外共同研究費補助

所 属	研究代表者	研 究 題 目	補助額
1-1 生理学講座 第 2	栗原 敏教授	筋収縮制御の分子機構と病態のメカニズムに関する研究	(50 万円)
1-2 生化学講座 第 1	大川 清教授	ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた 3 次元培養法の応用	(50 万円)
1-3 生化学講座 第 2	松藤千弥教授	ポリアミンと核酸の共進化	(50 万円)

合 計 150 万円

## 平成 17 年度 東京慈恵会医科大学 研究振興費採択者一覧

### 基礎的研究（新規分）（応募件数 7 件）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	17年度申請額	18年度申請額	総額	科学研究費応募結果	審査結果
1	渡邊ユキノ	生化学第2	助手	34	翻訳フレームシフト制御機能を持つ noncoding RNA の検索	17.6.1～19.5.31	2,000	2,000	4,000	萌芽研究 B	採択
2	田嶋亜希子	微生物第2	助手	31	黄色ブドウ球菌のケモカイン抑制作用の解析	17.7.1～18.12.31	850	850	1,700	若手研究(B) B	採択
3	下村 達也	泌尿器科	助手	33	プロテオミクス技術による新規前立腺癌血清診断法の開発	17.8.1～19.7.31	2,000	2,000	4,000	若手研究(B) B	採択
合計							4,850	4,850	9,700		

### 基礎的研究（継続分）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	16年度申請額	17年度申請額	総額	科学研究費応募結果	審査結果
1	村井 法之	生化学第2	助手	37	ポリアミン制御タンパク質アンチザイム(AZ2)の核内機能	16.4.1～18.3.31	2,000	2,000	4,000	若手研究(B) A	採択
2	成相 孝一	実験動物研究施設(柏)	講師	38	スーパーオキシドの過剰発生が卵巣機能におよぼす影響	16.4.1～18.3.31	1,500	1,500	3,000	若手研究(B) A	採択
3	大西弘太郎	熱帯医学	助手	35	小型糸虫卵に対する再感染防御に関与する細胞と分子の同定とその機能解析	16.4.1～18.3.31	1,500	1,500	3,000	若手研究(B) B	採択
合計							5,000	5,000	10,000		

### 臨床応用を目指す研究（新規分）（応募件数 7 件）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	17年度申請額	18年度申請額	総額	科学研究費応募結果	審査結果
1	山岸 弘子	腎臓内科	助手	35	腎特異的遺伝子発現操作法を用いた糖尿病性腎症の病態解明と遺伝子治療の可能性	17.7.1～19.6.30	2,000	2,000	4,000	若手研究(B) B	採択
2	吉岡 雅之	神経内科	専攻生	33	延髄孤束核における神経回路の形成と機能的意義	17.4.1～19.3.31	1,000	500	1,500	若手研究(B) B	採択
3	吉田 清哉	外科	助手	35	FK506 およびアデノウイルスベクターを用いたCTLA4-Ig 遺伝子導入による小腸移植術後拒絶反応に対する抑制効果の検討	17.4.1～19.3.31	1,800	1,000	2,800	若手研究(B) B	採択
4	柴 浩明	外科	助手	33	転移性肝臓にたいする微小デンプン球を併用した遺伝子導入法の検討	17.4.1～19.3.31	2,000	2,000	4,000	若手研究(B) B	採択
合計							6,800	5,500	12,300		

### 臨床応用を目指す研究（継続分）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	16年度申請額	17年度申請額	総額	科学研究費応募結果	審査結果
1	安部 宏	消化器内科	助手	37	自己抗体、遺伝子発現の包括的解析による自己免疫性肝疾患の疾病プロフィール解析	16.9.1～18.8.31	2,000	2,000	4,000	若手研究(B) A	採択
合計							2,000	2,000	4,000		

臨床疫学的研究（新規分）（応募件数 1 件） 採択者なし

臨床疫学的研究（継続分）該当者なし

合計 7,000 18,650 10,350 36,000  
18,650 10,350 29,000 (17・18年度分)



## あ と が き

編集委員長 清水英佑

『東京慈恵会医科大学 教育・研究年報 2005 年版 (第 25 号)』が発行されました。執筆にご尽力いただいた皆様にお礼申し上げます。

本年報は、教育の現状と研究概要を記録として残すことを目的として、昭和 57 年(1981 年版)から刊行されています。本年報が、各講座・研究施設からの報告の参照にとどまらず、教員間の相互理解のための資料としても利用され、教育・研究活動の改善や充実をはかるために活用されることを願っております。

本年報に掲載された研究業績データのうち、平成 12 年度以降のものが大学ネットワークで検索できるようになっております。研究業績のみでなく、研究概要の部分もネットワークへ公開することの要望

が出されておりますので、今後、編集委員会で検討する必要があります。

また、本年報には、点検・評価に関する項目も掲載されております。本学では、平成 16 年度に教員評価委員会が発足し、教育・研究を含む評価のあり方が検討されていますが、本年報の内容が、今後、評価活動と連動した内容となることが予想されます。

本年報が、今後とも、本学における教育・研究活動の発展のための資料としてより活用されるように編集内容を考えてまいりますので、ご意見がございましたらお寄せいただくと幸いに存じます。

平成 19 年 3 月 1 日

編集委員長：清水英佑

編集委員：高木敬三、石渡憲一、北川正路

# 索 引

## 0~9

1 型糖尿病	[糖 内]	108
125I	[放]	143
2-Arachidonyl Glycerol (2-AG)	[D N A]	227
2-octynoic acid	[消 内]	85
2 次性副甲状腺機能亢進症	[生 2]	45
3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl	[病 理]	60
3Dimensional Sterotactic ROI Template	[リ ハ]	201
3T3-L1	[薬 1]	54
7,12-dimethylbenz [a] anthracene	[病 理]	60
8-OHdG	[病 理]	60

## 記号

α1 アドレナリン受容体	[生 2]	45
α-2 アゴニスト	[麻 酔]	197
α-amanitin	[薬 2]	58
α-波	[薬 2]	58
α 受容体	[循 内]	102
α 遮断薬	[腎 内]	94
β-ヘルペスウイルス亜科	[微 1]	66
β 遮断薬	[循 内]	102
	[総 診]	124
β-TCP	[整 形]	157
	[形 成]	168
γ サブユニット	[解 1]	37

## A

A 型 GABA 受容体	[解 1]	37
ACE 阻害薬	[循 内]	102
ACTH	[薬 1]	54
ADP-ribosylarginine hydrolase	[呼 内]	119
Akt	[体 力]	272
all-trans retinoic acid	[消 内]	85
AMA	[消 内]	85
Aorta-Gonad-Mesonephros	[生 化 2]	51
APL	[臨 検 医]	80
apoptosis	[微 2]	68
Arachidonyl Ethanoic Acid Amide (AEA)	[D N A]	227
ATP	[生 1]	42
	[薬 1]	54
AZ2	[生 化 2]	51
アデノシン受容体	[薬 1]	54
アデノウイルスベクター	[呼 内]	119
アデノ随伴性ウイルス	[D N A]	227
アディポネクチン	[腎 内]	94
	[臨床研究]	263
アディポサイトカイン	[総 診]	124
アフリカツメガエル	[薬 2]	58
アカマツ	[医 国 領]	283

アカラシア	[消 外]	145
アクチン	[生 1]	42
悪性中皮腫	[解 2]	39
悪性腎硬化症	[病院病理]	223
悪性黒色腫	[皮]	138
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	138
悪性リンパ腫	[眼]	186
	[血 内]	114
	[病 理]	60

悪性・良性高血圧性腎症	[スボ医研]	276
アメリカンフットボール	[医 国 領]	283
アミノ酸	[心 外]	172
アムリノン	[生 化 2]	51
アンチザイム	[腎 内]	94
アンジオテンシン	[循 内]	102
アンジオテンシン II	[総 診]	124
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	[腎 内]	94
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[D N A]	227
安全性試験	[D N A]	227
アポトーシス	[スボ医研]	276
アライメント	[呼 乳 外]	150
アロマトラーゼ阻害薬	[内 視]	208
アルゴンプラスマ凝固法 (APC)	[法 医]	74
アルコール	[神 内]	91
アルツハイマー病	[精 神]	129
アルツハイマー型痴呆	[生 2]	45
アシドーシス	[スボ医研]	276
足関節捻挫	[環 保 医]	71
アスコルビン酸	[神経生理]	245
アストロサイト	[感 染]	213
アーテスネート	[感 染]	213
アトバコン/プログアニル合剤	[微 2]	68
アトピー性皮膚炎	[小 児]	133
	[皮]	138
	[D N A]	227
圧受容反射	[解 1]	37
圧痛	[歯]	218

## B

b-flow 法	[放]	143
B 型肝炎ウイルス	[消 内]	85
Barrett 食道	[内 視]	208
Bartlett の等分散検定	[歯]	218
Bax	[生 化 1]	49
BBB	[M E]	255
Bcl-xL	[生 化 1]	49
BDI-II	[総 診]	124
beta-hemolysin	[微 2]	68
bFGF	[形 成]	168
BMP7	[腎 内]	94
BNP	[腎 内]	94
	[総 診]	124





複視	[眼]	186	HHV-6	[微 1]	66
服薬コンプライアンス	[看護学]	288	HHV-7	[微 1]	66
噴門部癌	[病理]	60	HIF-1	[心 外]	172
フレネルプリズム	[眼]	186	HIV/AIDS	[感 染]	213
フローサイトメトリー	[熱 医]	76	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	[循 内]	102
不整脈	[循 内]	102	HSF-1	[糖 内]	108
			肺炎スペルギローマ	[呼 内]	119
			ハイブリット人工臓器	[生 化 1]	49
			肺動脈隔離術	[循 内]	102
			肺動脈カテーテル	[麻 酔]	197
			ハイドロキシアパタイト	[D D S]	261
			肺炎球菌尿中抗原	[呼 内]	119
			肺芽	[D N A]	227
			肺がん	[D N A]	227
			肺癌	[呼 乳 外]	150
				[臨床研究]	263
			肺癌細胞株	[呼 内]	119
			肺癌臓器転移	[病 理]	60
			肺魚	[薬 2]	58
			肺血管	[麻 酔]	197
			肺高血圧症	[麻 酔]	197
			肺呼吸	[薬 2]	58
			肺クリプトコッカス症	[血 内]	114
			排卵	[臨床医研]	252
			ハイリスク症例	[呼 乳 外]	150
			肺線維症	[リ 内]	100
			肺腫瘍	[放]	143
			ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	248
			胚様体	[解 2]	39
			白血球の浸潤	[微 2]	68
			白血病幹細胞	[D N A]	227
			白脾髄	[病院病理]	223
			白質脳症	[神経病理]	243
			判別妥当性	[歯]	218
			針生検	[病院病理]	223
			発生	[D N A]	227
			発現	[解 1]	37
			発現プロファイル	[糖 内]	108
			発熱	[感 染]	213
			平均構造モデル	[歯]	218
			柄細胞	[医 国 領]	283
			閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[歯]	218
			閉塞性黄疸	[内 視]	208
			併用療法	[耳 鼻]	192
			扁平母斑	[形 成]	168
			変異	[解 1]	37
			変形性膝関節症	[整 形]	157
			偏光	[生 1]	42
			偏光顕微鏡	[生 1]	42
			変性	[解 1]	37
			扁桃体	[神経生理]	245
			ヘリコバクター	[小 児]	133
			ヘリコバクター・ピロリ	[内 視]	208
			ヘロイン	[環 保 医]	71
			ヘルペス	[皮]	138
			ヘルペスウイルス	[微 1]	66
<b>G</b>					
G タンパク質	[生 2]	45			
GABA	[解 1]	37			
GC/MS	[法 医]	74			
GCP	[薬 治]	259			
gefitinib	[呼 内]	119			
gemcitabine	[消 外]	145			
GeneChip	[耳 鼻]	192			
GERD	[呼 内]	119			
Glenn 手術	[心 外]	172			
glycopeptide	[R 1]	270			
GPX-1	[糖 内]	108			
Gutathione s-transferase p1-1	[生 化 1]	49			
ガイドワイヤー	[放]	143			
外反母趾	[整 形]	157			
外的妥当性	[歯]	218			
顎顔面形態分析	[呼 内]	119			
顎發育	[形 成]	168			
顎関節症	[歯]	218			
ガンマプローブ	[放]	143			
眼窩	[眼]	186			
癌幹細胞	[産 婦]	176			
原発性胆汁性肝硬変	[消 内]	85			
原虫疾患	[熱 医]	76			
ゲノム情報	[D N A]	227			
ゲノム薬理学	[薬 治]	259			
下痢	[感 染]	213			
ゲル・シフト法	[生 化 2]	51			
ゲルゾリン	[生 1]	42			
偽膜性腸炎	[感 染]	213			
グラム陰性桿菌敗血症	[感 染]	213			
グレリン	[糖 内]	108			
グリア	[解 1]	37			
グリオアルブミン	[糖 内]	108			
グルタチオン(GSH)結合 DXR	[生 化 1]	49			
グルタミン酸	[解 1]	37			
グルタミン酸放出	[神経生理]	245			
凝集	[生 1]	42			
<b>H</b>					
<i>H. pylori</i>	[小 児]	133			
hANP	[生 2]	45			
HBV-DNA	[消 内]	85			
HCMV	[微 1]	66			
HCV-RNA	[消 内]	85			
HD	[腎 内]	94			
Helicobacter pylori	[消 内]	85			
Hercep test	[病院病理]	223			
Hering-Breuer reflex	[薬 2]	58			



自己免疫性肝炎	[消 内]	85	拡張型心筋症	[生 2]	45
自己免疫疾患	[D N A]	227	拡大内視鏡検査	[内 視]	208
軸索	[解 1]	37	核医学	[循 内]	102
腎慢性拒絶反応	[病院病理]	223	核磁気共鳴	[生 1]	42
腎不全	[血 内]	114	核内封入体	[神経病理]	243
人工弁	[心 外]	172	拡散係数	[リ ハ]	201
人工肝臓	[薬 2]	58	拡散強調画像	[放 ]	143
人工股関節	[整形]	157		[リ ハ]	201
人工股関節全置換術	[高 医 研]	248	拡散テンソル画像検査	[眼 ]	186
人口内耳	[耳 鼻]	192	核数	[熱 医]	76
人工心臓	[心 外]	172	カンアピノイド	[消 外]	145
腎細胞癌	[病 理]	60	漢方治療	[健 医]	280
	[病院病理]	223	肝 GVHD モデル	[消 内]	85
人生満足度	[看護学]	288	鑑別	[熱 医]	76
腎腺腫	[病院病理]	223	感度	[歯 ]	218
腎臓	[D N A]	227	肝毒性	[臨 検 医]	80
腎臓再生	[腎 内]	94	肝毒性試験	[消 内]	85
自律神経	[解 1]	37	冠動脈バイパス術	[心 外]	172
自律神経機能検査法	[宇 宙]	274	冠動脈硬化	[病院病理]	223
事象関連電位	[宇 宙]	274	冠動脈石灰化指数	[糖 内]	108
上皮性成長因子受容体	[D N A]	227	カンファキノロン	[医 国 領]	283
情報科学	[看護学]	288	肝不全	[薬 2]	58
徐放性	[D D S]	261	看護教育	[教 育 セ]	30
女性性	[精 神]	129	看護マネージメント	[看護学]	288
上市	[D D S]	261	看護歴史	[看護学]	288
女子大学生	[看護学]	288	看護制度	[看護学]	288
樹状細胞	[熱 医]	76	肝移植適応	[消 内]	85
	[消 内]	85	患者向け文書	[医 国 領]	283
樹状細胞ワクチン	[D N A]	227	肝硬変	[病院病理]	223
重金属	[臨床研究]	263	肝硬変再生過程	[病 理]	60
重心動揺検査	[リ ハ]	201	幹細胞	[D N A]	227
受診行動	[看護学]	288	肝性脳症	[薬 2]	58
術中ナビゲーション	[高 医 研]	248	感染	[熱 医]	76
術後鎮静	[麻 酔]	197	乾癬	[皮 ]	138
術前化学療法	[呼 乳 外]	150	感染症	[小 児]	133
術前ブランニングシステム	[高 医 研]	248	感染症感受性検査	[臨 検 医]	80
			肝疾患とリンパ管変化	[病 理]	60
			緩和ケア	[精 神]	129
			緩和的治療	[内 視]	208
			間葉系幹細胞	[腎 内]	94
				[D N A]	227
			完全胸腔鏡手術	[呼 乳 外]	150
			カプトプリール (Capt)	[臨 検 医]	80
			カラードプラ超音波内視鏡 (CD-	[内 視]	208
			EUS)		
			カラーユニバーサルデザイン	[D N A]	227
			加齢変化	[病院病理]	223
			カルボニル還元酵素遺伝子	[呼 内]	119
			カルボプラチン	[産 婦]	176
			カルシニューリン	[体 力]	272
			カルシウム	[生 1]	42
			カルシウムイメージング	[薬 1]	54
			カルシウムオシレーション	[薬 1]	54
			カルシウム拮抗薬	[総 診]	124
			下肢切断	[糖 内]	108
			下肢水分量	[宇 宙]	274

## K

Ki-67	[呼 内]	119			
Koth IQ	[リ ハ]	201			
カエル	[薬 2]	58			
カフェイン	[生 2]	45			
カフェイン拘縮	[生 2]	45			
花粉管	[医 国 領]	283			
花粉管核	[医 国 領]	283			
花粉症	[耳 鼻]	192			
化学安定性	[D D S]	261			
化学受容反射	[解 1]	37			
過誤腫性肺脈管筋腫症 (LAM)	[病 理]	60			
	[病院病理]	223			
海馬	[神経生理]	245			
海馬アストロサイト	[薬 1]	54			
開発研究	[D D S]	261			
海綿状血管腫	[形 成]	168			
潰瘍性大腸炎	[消 内]	85			
海洋性細菌	[R I]	270			

仮想市場法	[リ ハ]	201	筋小胞体	[生 2]	45
活性エステル	[医 国 領]	283		[循 内]	102
活性酸素	[臨床医研]	252	寄生虫	[熱 医]	76
活性代謝体アムルビシノール	[呼 内]	119	基礎教育	[看護学]	288
カテーテルアブレーション治療	[循 内]	102	抗 HIV 薬	[感 染]	213
川崎病	[小 児]	133	降圧薬	[総 診]	124
家族性高コレステロール血症	[循 内]	102		[薬 治]	259
血中濃度	[感 染]	213	高分解能 MRI	[放 ]	143
経鼻経管栄養チューブ	[リ ハ]	201	「子どもの死」の教育	[看護学]	288
経鼻的持続陽圧呼吸	[精 神]	129	後腹膜脈管筋腫	[病 理]	60
経腸流動食	[糖 内]	108		[病院病理]	223
軽度認知障害	[精 神]	129	興奮性シナプス	[解 1]	37
経皮炭酸ガスモニター	[麻 酔]	197	興奮収縮連関	[生 2]	45
経胃的腹腔神経叢ブロック	[内 視]	208	口蓋裂	[形 成]	168
経口血糖降下薬	[糖 内]	108	抗がん剤	[放 外]	143
経口摂取	[リ ハ]	201	抗がん剤感受性判定	[呼乳外]	150
	[D N A]	227	膠原病	[小 児]	133
計測	[解 1]	37	抗原提示	[熱 医]	76
頸椎症性脊髄症	[整 形]	157	高頻度ペーシング	[循 内]	102
経頭蓋超音波画像検出率	[M E]	255	高位脛骨骨切り術	[整 形]	157
経頭蓋超音波脳血栓溶解	[M E]	255	高一価不飽和脂肪酸	[糖 内]	108
経頭蓋超音波造影画像	[M E]	255	高次元画像	[高 医 研]	248
血管内皮細胞	[微 2]	68	甲状腺機能亢進症	[眼 ]	186
血管性痴呆	[精 神]	129	抗核抗体	[D N A]	227
血管新生	[リ 内]	100	股関節筋力	[スポ医研]	276
	[心 外]	172	高血圧	[総 診]	124
血管腫	[皮 ]	138		[薬 治]	259
血球除去療法	[消 内]	85	高血圧症	[循 内]	102
健康影響	[環 保 医]	71	高血圧性腎症	[病院病理]	223
健康関連 QOL	[総 診]	124	抗菌薬耐性グラム陰性桿菌感染症	[感 染]	213
健康習慣	[健 医]	280	骨格筋	[生 1]	42
検証的因子分析	[歯 ]	218	口腔衛生	[看護学]	288
血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド	[整 形]	157	口腔呼吸	[薬 2]	58
			呼吸	[麻 酔]	197
血栓	[病院病理]	223	呼吸反射	[薬 2]	58
血栓溶解効率	[M E]	255	呼吸リズム	[薬 2]	58
血栓溶解療法	[脳 外 科]	162	コンベックス型超音波内視鏡 (CLA-EUS)	[内 視]	208
血小板凝縮能	[宇 宙]	274			
血圧	[宇 宙]	274	コメントアッセイ	[環 保 医]	71
血液培養	[感 染]	213	混み合い問題	[生 1]	42
血糖値	[薬 1]	54	こむらがえり	[スポ医研]	276
器官原基	[解 2]	39	コミュニケーション	[医 国 領]	283
気管内投与	[麻 酔]	197	コネキシン	[循 内]	102
筋バランス	[スポ医研]	276	コネキシン 43	[産 婦]	176
緊張型頭痛	[歯 ]	218	コネクチン	[生 1]	42
筋原線維	[生 1]	42	コンサルティング	[臨床研究]	263
	[病院病理]	223	高尿酸血症	[腎 内]	94
キニーネ点滴静注	[感 染]	213		[健 医]	280
筋萎縮	[生 2]	45	コラーゲン	[整 形]	157
	[体 力]	272	コラーゲン誘発性関節炎モデル	[リ 内]	100
キノコ毒	[薬 2]	58	高齢化社会	[呼乳外]	150
キノロン薬	[薬 1]	54	高齢者	[リ ハ]	201
機能性食品	[D N A]	227		[看護学]	288
筋線維芽細胞	[形 成]	168	高齢者頭頸部癌	[放 ]	143
筋節長	[生 1]	42	高レムナント蛋白血症	[総 診]	124
筋弛緩薬	[麻 酔]	197	抗リン脂質抗体症候群	[産 婦]	176



コイルドコイル	[生 1]	42			
交叉妥当性	[歯]	218			
抗酸化剤	[臨床医研]	252			
好酸球性副鼻腔炎	[耳鼻]	192	L-form	[R I]	270
光線過敏症	[皮]	138	L型Caチャンネル	[循内]	102
口唇裂	[形成]	168	L型Ca <sup>2+</sup> 電流	[生 2]	45
格子間隔	[生 2]	45	LAMP	[感染]	213
酵素補充療法	[小児]	133	LAMP-1	[微 2]	68
孤束核	[解 1]	37	latrunculin A	[微 2]	68
	[薬 2]	58	LC/MS	[法医]	74
	[神経生理]	245	lecithin retinol acyltransferase	[消内]	85
酵素誘導	[感染]	213	LOD	[産婦]	176
後頭葉	[眼]	186	LOH解析	[病理]	60
交通外傷	[法医]	74	LPS	[病院病理]	223
骨強度	[体力]	272	LRA T	[体力]	272
骨密度	[体力]	272		[臨検医]	80
骨軟骨欠損	[整形]	157			
骨粗鬆症	[整形]	157			
抗ウイルス療法	[消内]	85	M細胞	[眼]	186
絞扼輪症候群	[形成]	168	Mahalanobis-Taguchi法	[消内]	85
構造方程式モデリング	[歯]	218	MALDI-TOF MS	[法医]	74
クエン酸溶液ネブライザー	[リハ]	201	Manouguian手術	[心外]	172
クラドリピン	[血内]	114	maximum tolerated dose	[呼内]	119
クリニカルパス	[小児]	133	MDCK	[薬 1]	54
クロマチン	[DNA]	227	MDMA	[環保医]	71
キャピテーション	[ME]	255	MIBG心筋シンチグラフィ	[神内]	91
客観的臨床能力試験	[教育セ]	30	microarray	[DNA]	227
強迫性障害	[精神]	129	Microbubbles	[DNA]	227
胸壁悪性腫瘍	[整形]	157	myeloid系細	[微 1]	66
教育方法	[看護学]	288	Mine Mental State Examination	[リハ]	201
教育研究	[看護学]	288	MMP-2	[糖内]	108
教育センター	[教育セ]	30	MMP-9	[糖内]	108
境界性人格障害	[精神]	129	MPA療法後	[病理]	60
巨核球系白血病	[DNA]	227	MPO-ANCA関連腎炎	[病院病理]	223
虚血プレコンディショニング	[循内]	102	mRNA発現量	[呼内]	119
虚血再灌流障害	[循内]	102	MRSA	[RI]	270
虚血性疾患	[循内]	102	Muller細胞	[眼]	186
胸腔鏡手術	[呼乳外]	150	multi-bending scope (M-scope)	[内視]	208
局所制御	[放]	143	Multi-Slice CT	[糖内]	108
局所神経	[解 1]	37	MYH遺伝子	[DNA]	227
巨脳症	[神経病理]	243	MYO1F	[小児]	133
胸腺疾患	[呼乳外]	150	マグネシウム	[小児]	133
巨趾症	[形成]	168	マイコプラズマ抗体	[呼内]	119
強縮	[生 2]	45	マイクロアレー遺伝子解析	[呼乳外]	150
狭焦点レーザー顕微鏡	[内視]	208	膜	[医国領]	283
狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI)	[内視]	208	マクロファージ	[微 1]	66
共用試験	[教育セ]	30	慢性足関節不安定症	[スポ医研]	276
吸着	[DDS]	261	慢性副鼻腔炎	[耳鼻]	192
救急蘇生	[歯]	218	慢性副鼻腔真菌症	[耳鼻]	192
吸入麻酔薬	[神経生理]	245	慢性疲労症候群	[微 1]	66
急性骨髄性白血病	[血内]	114	慢性腎不全	[DNA]	227
急性巨核芽球性白血病	[DNA]	227	慢性肝炎	[病院病理]	223
急性リンパ性白血病	[血内]	114	慢性肝炎	[臨床医研]	252
急速加圧凍結法	[微 2]	68	慢性肝疾患	[血内]	114
吸息促進反射	[薬 2]	58	慢性骨髄性白血病	[小児]	133
			慢性肉芽腫症	[循内]	102
			慢性心房細動	[循内]	102
			慢性心不全	[循内]	102

マラリア	[熱 医]	76	NO	[M E]	255
	[感 染]	213	Noggin	[腎 内]	94
マルチカノニカル法	[生 1]	42	NPC	[生 化 1]	49
マルチスライス CT	[放]	143	NSE	[脳 外 科]	162
	[整 形]	157	ナチュラルキラー細胞	[微 1]	66
末梢神経伝導検査	[神 内]	91	長さ効果	[生 2]	45
麻酔からの覚醒	[麻 酔]	197	内分泌治療	[呼 乳 外]	150
マスト細胞	[熱 医]	76	ナイチンゲール	[看 護 学]	288
マウス	[生 2]	45	内皮細胞	[消 内]	85
メチレンブルー・クロスリンク法	[生 化 2]	51	内因性カンナビノイド	[D N A]	227
メディカルサポート	[スポ医研]	276	内視鏡	[臨床研究]	263
メフロキン	[感 染]	213	内視鏡治療	[内 視]	208
明細胞腺癌	[産 婦]	176	内視鏡ロボットシステム	[高 医 研]	248
迷走神経背側核	[神経生理]	245	内視鏡診断	[内 視]	208
迷走神経求心路	[薬 2]	58	内視鏡的減黄法	[内 視]	208
免疫	[体 力]	272	内視鏡的経鼻胆道ドレナージ	[内 視]	208
免疫不全症	[小 児]	133	(ENBD)		
免疫能低下患者	[感 染]	213	内視鏡的粘膜切除	[高 医 研]	248
免疫療法	[脳 外 科]	162	内視鏡的粘膜切除術(EMR)	[内 視]	208
免疫組織染色	[産 婦]	176	内視鏡的乳頭バルーン拡張術(EPBD)	[内 視]	208
免疫抑制	[眼]	186	内視鏡的乳頭括約筋切開術(EST)	[内 視]	208
メサングウム細胞	[糖 内]	108	内視鏡的乳頭切除術	[内 視]	208
メシル酸イマチニブ	[血 内]	114	内視鏡的胆道ドレナージ(EBD)	[内 視]	208
メタボリックシンドローム	[健 医]	280	内臓知覚	[解 1]	37
メタンフェタミン	[環 保 医]	71	難治性胃潰瘍	[消 内]	85
メタリックステント留置術	[内 視]	208	難聴	[耳 鼻]	192
未分化胚細胞腫	[産 婦]	176	ナノバブル	[M E]	255
ミニバイオ人工肝臓	[消 内]	85	ナノメディシン	[M E]	255
ミオシン	[生 1]	42	ナノ粒子	[D D S]	261
ミトコンドリア	[解 2]	39	ナノスフェア	[眼]	186
ミトコンドリア DNA	[法 医]	74	ナノテクノロジー	[D D S]	261
水	[生 1]	42	粘膜培養	[形 成]	168
網工層	[病院病理]	223	粘膜再生	[耳 鼻]	192
モノクロタリン	[麻 酔]	197	粘度	[生 1]	42
問診票	[健 医]	280	粘液形質	[病 理]	60
モンテカルロシミュレーション	[医 国 領]	283	ネオスチグミン	[麻 酔]	197
モリブデン補酵素欠損症	[腎 内]	94	熱ショックタンパク質	[体 力]	272
森田療法	[精 神]	129	熱帯熱マラリア	[感 染]	213
毛細血管パターン	[内 視]	208	二分脊椎	[脳 外 科]	162
無病生存期間	[産 婦]	176	ニカラベン	[D N A]	227
無顎類	[薬 2]	58	妊婦	[麻 酔]	197
むくみ	[宇 宙]	274	認知機能	[神 内]	91
無作為化比較試験	[看 護 学]	288	認知行動療法	[精 神]	129
脈波速度	[腎 内]	94	妊娠期	[看 護 学]	288
			妊娠高血圧症候群	[産 婦]	176
			ニトロソケタミン	[環 保 医]	71
			ニワトリ	[生 1]	42
			脳動脈瘤	[臨床研究]	263
			脳浮腫	[薬 2]	58
			脳外傷後遺症	[リ ハ]	201
			脳外傷友の会	[リ ハ]	201
			脳波	[薬 2]	58
				[臨 検 医]	80
				[精 神]	129
			脳波解析	[麻 酔]	197
			のう胞性線維症	[D N A]	227

N

necrosis	[微 2]	68			
neovascularization	[形 成]	168			
Nephrin	[腎 内]	94			
NF-κB	[麻 酔]	197			
nicardipine	[生 2]	45			
Nippostrongylus brasiliensis	[熱 医]	76			
nitrendipine	[生 2]	45			
NKT 細胞活性	[消 内]	85			
NMD	[生 化 2]	51			
NMDA 受容体	[神経生理]	245			



rhodamine-phalloidin	[微 2]	68	類肝細胞癌	[解 2]	39
RIAS	[医 国 領]	283	涙腺	[眼]	186
RNA 品質管理機構	[生 化 2]	51	旅行者血栓症	[宇 宙]	274
RNA 干渉	[神 經 生 理]	245	緑内障	[眼]	186
RNA 結合タンパク質	[生 化 2]	51	緑膿菌	[感 染]	213
RNA ポリメラーゼ阻害薬	[薬 2]	58	療養行動	[看 護 学]	288
Ross 手術	[心 外]	172	硫酸基転移酵素	[解 2]	39
ラグビー	[ス ポ 医 研]	276			
ライノウィルス	[呼 内]	119			
ライソゾーム	[D N A]	227	S-100 蛋白	[脳 外 科]	162
ラジオ波焼灼治療	[放]	143	SCID-hu マウス	[微 1]	66
ラマン分光法	[生 1]	42	SERCA2a	[生 2]	45
卵巣	[病 院 病 理]	223	SF-36	[総 診]	124
	[臨 床 医 研]	252	Shine-Dalgarno 様配列	[生 化 2]	51
卵巣がん	[D N A]	227	SHR/SP	[M E]	255
卵巣癌	[産 婦]	176	SIDS	[法 医]	74
卵巣表層上皮培養細胞	[病 理]	60	SNP	[臨 床 研 究]	263
卵巣表層上皮型腫瘍	[病 理]	60	Sonodynamic therapy	[D N A]	227
ラット乳腺発癌	[病 理]	60	sphingomyelinase C	[微 2]	68
レビー小体型痴呆	[神 内]	91	Staphylococcus aureus	[微 2]	68
レチノイン酸	[消 内]	85	Staphylococcus epidermidis	[微 2]	68
レチノール	[D D S]	261	stat 3	[D N A]	227
レジオネラ尿中抗原	[呼 内]	119	stat 3siRNA	[D N A]	227
レジスチン	[腎 内]	94	STZ 糖尿病	[病 理]	60
	[糖 内]	108	systemic inflammatory response	[心 外]	172
レプチン	[体 力]	272	サーベイランス	[感 染]	213
レプチン/アデイポネクチン比	[環 保 医]	71	サブスタンス P	[麻 酔]	197
レートコントロール	[循 内]	102	サブユニット	[解 1]	37
レーザー	[皮]	138	細胞分画	[熱 医]	76
リアルタイムイメージング	[高 医 研]	248	細胞治療	[微 1]	66
リパビリン	[消 内]	85	細胞外マトリックス	[産 婦]	176
リボソームホッピング	[生 化 2]	51	細胞移植	[心 外]	172
リハビリテーション	[小 児]	133	細胞骨格	[微 2]	68
	[ス ポ 医 研]	276	細胞膜	[生 1]	42
力場	[生 1]	42	細胞内 Ca <sup>2+</sup>	[生 2]	45
陸上長距離選手	[ス ポ 医 研]	276	細胞障害性 T リンパ球	[D N A]	227
リモデリング	[D N A]	227	細胞増殖因子	[眼]	186
リンパ浮腫	[形 成]	168	細胞増殖速度	[呼 内]	119
リンパ管	[病 院 病 理]	223	最大歩行速度	[リ ハ]	201
リンパ管静脈吻合	[形 成]	168	再発	[リ ハ]	201
リンパ管侵襲	[病 理]	60	再活性化	[微 1]	66
リン脂質	[医 国 領]	283	鯉孔	[D N A]	227
燐酸ベタメタゾン	[D D S]	261	サイクリン依存性キナーゼ	[D N A]	227
臨床研修	[教 育 セ]	30	再生	[D N A]	227
臨床試験	[薬 治]	259	再生過程	[病 院 病 理]	223
臨床心理学	[精 神]	129	臍帯血	[臨 床 研 究]	263
臨床薬理学	[薬 治]	259	サイトカイン	[熱 医]	76
リボソーム	[臨 床 医 研]	252	サッカー	[ス ポ 医 研]	276
リポ蛋白	[総 診]	124	鎖骨骨折	[整 形]	157
リポ蛋白分画法	[総 診]	124	産婦人科受診	[看 護 学]	288
リズム形成	[薬 2]	58	三次元培養	[生 化 1]	49
リズムコントロール	[循 内]	102	三次元再構築	[解 2]	39
ロボット手術	[高 医 研]	248	酸化変性 LDL	[糖 内]	108
ロイシンジッパー	[生 化 2]	51	酸化ストレス	[D N A]	227
老人性色素斑	[皮]	138		[臨 床 医 研]	252
類洞伊東細胞	[消 内]	85		[ス ポ 医 研]	276

## S

酸素電極装置	[産 婦]	176	視物質	[ 眼 ]	186
サルコリピン	[生 2]	45	支払い意志額	[リ ハ]	201
セベラマー	[腎 内]	94	視放線	[ 眼 ]	186
セボフルラン	[麻 酔]	197	視覚性事象関連電位	[神 内]	91
接着因子	[微 2]	68	色覚	[ 眼 ]	186
生分解性	[D D S]	261	色覚異常	[ 眼 ]	186
生物統計学	[臨床研究]	263		[D N A]	227
静電結合	[生 1]	42	子宮内胎児発育遅延	[産 婦]	176
生後発達	[解 1]	37	子宮体癌	[病院病理]	223
青斑核	[神経生理]	245		[病 理]	60
生変換	[医 国 領]	283		[産 婦]	176
成人もやもや病	[リ ハ]	201	糸球体上皮細胞	[腎 内]	94
正常卵巢上皮不死化細胞株	[産 婦]	176	糸球体硬化	[病院病理]	223
性感感染症	[感 染]	213	子宮体内膜腺癌細胞	[解 2]	39
性器ヘルペス	[ 皮 ]	138	心房細動	[心 外]	172
	[感 染]	213	心拍量出	[麻 酔]	197
性差	[ 菌 ]	218	心拍数	[健 医]	280
静止張力	[生 1]	42	心拍数調節治療	[循 内]	102
精神分析的精神療法	[精 神]	129	シナプス伝達	[神経生理]	245
精神療法	[精 神]	129	シナプス除去	[解 1]	37
精神生理性不眠症	[精 神]	129	シナプス後電流	[解 1]	37
精神腫瘍学	[精 神]	129	シナプス後膜	[解 1]	37
精子細胞	[医 国 領]	283	シナプス強化	[解 1]	37
生体工学の研究	[法 医]	74	心房細動	[循 内]	102
生活習慣病	[腎 内]	94	シンチグラフィ	[ 放 ]	143
製剤	[D D S]	261	心不全	[循 内]	102
赤外分光光度計	[消 内]	85	進化	[薬 2]	58
赤外線内視鏡	[内 視]	208	進化	[D N A]	227
赤脾髄	[病院病理]	223	神経伝達物質	[麻 酔]	197
赤痢アメーバ	[熱 医]	76	神経変性疾患	[神経病理]	243
脊椎動物	[薬 2]	58	神経因性疼痛	[神経生理]	245
	[D N A]	227	神経回路	[解 1]	37
脊髓空洞症	[脳 外 科]	162	神経内視鏡	[脳 外 科]	162
脊髓小脳変性症	[神 内]	91	神経線維腫症	[ 皮 ]	138
潜伏感染	[微 1]	66	神経症	[精 神]	129
センチネルリンパ	[呼 乳 外]	150	神経提細胞	[麻 酔]	197
センチネルリンパ節	[ 放 ]	143	心血管合併症	[糖 内]	108
	[消 外]	145	心血管合併症	[呼 内]	119
線維柱帯切除	[ 眼 ]	186	心血管作動物質	[薬 1]	54
線維芽細胞	[微 2]	68	新規ビタミンE(VE)類縁体	[環 保 医]	71
	[形 成]	168	心筋ミトコンドリア	[循 内]	102
線維筋痛症	[ 放 ]	143	心筋	[生 1]	42
尖圭コンジローマ	[感 染]	213		[病院病理]	223
穿孔パッチクランプ法	[生 2]	45	心筋型トロポニン	[生 2]	45
仙骨疲労骨折	[スポ医研]	276	心筋保護	[心 外]	172
センサー	[臨床医研]	252	心筋内カルシウム動態	[循 内]	102
センサス	[臨床研究]	263	心筋細胞	[循 内]	102
穿刺吸引細胞診	[病 理]	60	心筋細胞生理	[循 内]	102
潜水反射	[薬 2]	58	心筋症	[生 1]	42
先天性心疾患	[小 児]	133		[総 診]	124
	[麻 酔]	197	心筋代謝	[循 内]	102
セロトニン	[解 2]	39	新興・再興感染症	[感 染]	213
	[総 診]	124	心理教育	[精 神]	129
セロトニン合成系	[糖 内]	108	心理的介入	[精 神]	129
節状神経節	[神経生理]	245	心理テスト	[精 神]	129
社会不安障害	[精 神]	129	新生児	[ 放 ]	143

心室筋	[生 2]	45	腫瘍免疫	[D N A]	227
滲出性中耳炎	[耳 鼻]	192	僧帽弁	[心 外]	172
身体障害者	[看護学]	288	僧帽弁形成術	[心 外]	172
深達度診断	[内 視]	208	僧帽弁リング	[心 外]	172
伸展活性化チャネル	[生 2]	45	早朝高血圧	[腎 内]	94
心臓カテーテル	[循 内]	102	相同	[薬 2]	58
心臓交感神経機能	[神 内]	91	総合病院精神医学	[精 神]	129
視神経炎	[眼 ]	186	総合試験システム	[教育セ]	30
脂質代謝	[循 内]	102	総合診療	[総 診]	124
視床下部	[解 1]	37	添い寝	[法 医]	74
シスプラチン	[解 2]	39	挿管困難症	[麻 酔]	197
シスプラチン耐性ヒト胃癌細胞	[解 2]	39	速筋化	[体 力]	272
システインプロテアーゼ	[熱 医]	76	側弯症	[整形]	157
至適治療法	[呼乳外]	150	ソマトスタチンアナログ	[脳 外 科]	162
質量分析法	[D N A]	227	損傷	[解 1]	37
	[生 化 2]	51	組織学的診断	[病 理]	60
視野	[眼 ]	186	疎水性相互作用	[生 1]	42
自然免疫	[熱 医]	76	双胎	[臨床研究]	263
小腸	[熱 医]	76	総胆管結石	[内 視]	208
生涯継続学習	[教育セ]	30	卒後教育	[看護学]	288
小顎症	[麻 酔]	197	卒後臨床教育法	[総 診]	124
ショウジョウバエ	[D N A]	227	搔痒	[D N A]	227
消化管寄生虫	[熱 医]	76	数学教育	[医 国 領]	283
消化酵素	[熱 医]	76	スギ花粉症	[D N A]	227
小核試験	[環 保 医]	71	睡眠時無呼吸症候群	[薬 2]	58
食道癌	[臨床研究]	263		[呼 内]	119
食事療法	[糖 内]	108		[耳 鼻]	192
食物抗原	[小 児]	133	睡眠時無呼吸低呼吸症候群	[精 神]	129
小児1型糖尿病	[環 保 医]	71	腭内分泌の再生	[糖 内]	108
小児悪性腫瘍	[小 児]	133	水素結合	[生 1]	42
小児アレルギー疾患	[小 児]	133	腭胆道疾患	[内 視]	208
小児肥満	[糖 内]	108	水和	[生 1]	42
小児腎移植後患者	[看護学]	288	スキンド標本	[生 2]	45
小児緩和医療	[小 児]	133	スキルス胃癌	[臨床医研]	252
小児後天性脳損傷	[小 児]	133	スクリーニング	[小 児]	133
小児麻酔	[麻 酔]	197	スクリーニング法	[放 ]	143
小脳変性疾患	[生 化 2]	51	スメクティック	[医 国 領]	283
身体露出	[看護学]	288	スーパーオキシド	[臨床医研]	252
小細胞肺癌	[呼 内]	119	スポーツ障害	[スポ医研]	276
初産婦	[看護学]	288	スタチン	[循 内]	102
羞恥心	[看護学]	288		[眼 ]	186
シュードノット	[生 化 2]	51	ステント	[M E]	255
シュゴシン	[D N A]	227	ステロイド	[D D S]	261
手術シミュレーション	[高 医 研]	248	ステロイド薬	[呼 内]	119
習慣流産	[産 婦]	176	ステルス化	[D D S]	261
終結コドン	[生 化 2]	51	ストレス	[微 1]	66
縮退	[解 1]	37		[宇 宙]	274
周産期合併症	[麻 酔]	197	ストレス関連疾患	[宇 宙]	274
集積化	[解 1]	37			
手指圧練習用器	[歯 ]	218			
珠心組織	[医 国 領]	283	T細胞	[熱 医]	76
収縮	[生 1]	42		[眼 ]	186
出土標本	[解 1]	37	TATA binding protein	[呼 内]	119
出芽酵母	[生 化 2]	51	TAZ	[生 化 1]	49
腫瘍	[眼 ]	186	TBP	[呼 内]	119

T



X 線回折法	[生 2]	45
xenobiotic-peptide-agarose mi-croarray	[消 内]	85
xestospongins	[生 2]	45

Y

薬物治療学	[薬 治]	259
薬物伝送システム	[D D S]	261
薬物反応性遺伝子	[薬 治]	259
薬物依存	[精 神]	129
薬物療法	[精 神]	129
薬物代謝酵素	[感 染]	213
	[薬 治]	259
薬剤感受性検査	[感 染]	213
薬剤耐性	[D N A]	227
薬剤耐性淋菌	[感 染]	213
予後	[産 婦]	176
横緩和	[生 1]	42
抑制性シナプス	[解 1]	37
羊膜	[解 2]	39
容量依存性 Ca <sup>2+</sup> 流入	[薬 1]	54
腰椎	[病院病理]	223
腰椎椎体間固定	[整 形]	157
ユビキチン	[神経病理]	243
ユビキチンモチーフ蛋白	[神経病理]	243
有限要素法	[法 医]	74
融合細胞	[消 内]	85
	[D N A]	227
誘発	[リ ハ]	201
有機分子	[生 1]	42

Z

輸入マラリア	[感 染]	213
雄性配偶体	[医 国 領]	283
有糸分裂	[D N A]	227
残腎機能	[腎 内]	94
舌下神経核	[神経生理]	245
蠕虫卵	[熱 医]	76
全静脈麻酔	[麻 酔]	197
全般性不安障害	[精 神]	129
前立腺	[病院病理]	223
前立腺浮腫	[放 ]	143
前立腺癌	[病 理]	60
	[放 ]	143
前立腺針生検診断の動向	[病 理]	60
前立腺小線源療法	[放 ]	143
喘息	[小 児]	133
	[D N A]	227
前頭側頭型痴呆	[精 神]	129
ゼラチンゲル電気泳動	[熱 医]	76
造血幹細胞移植	[血 内]	114
臓器リモデリング	[麻 酔]	197
簇出	[病 理]	60
造卵器	[医 国 領]	283
増殖	[熱 医]	76
増殖感染	[微 1]	66
頭蓋顔面外科	[脳 外 科]	162
頭痛	[眼 ]	186
	[歯 ]	218



---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第25号 (平成17年4月～平成18年3月)  
(2005年4月～2006年3月)

〔非売品〕

平成19年3月1日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 清水 英 佑

印刷所 笹氣出版印刷齋

仙台市若林区六丁の目西町8番45号  
電話(022) 288-5555 (代表)

---

発行 東京慈恵会医科大学

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電話 (03) 3433-1111 (代表)

---

