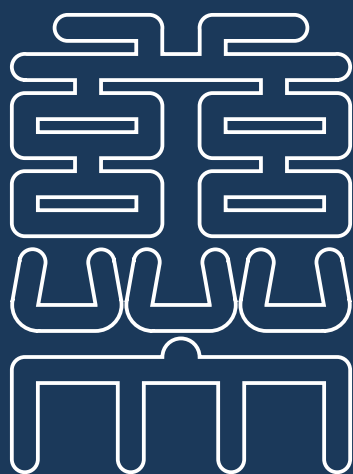


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2006

# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 26 号

平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月

(2006 年 4 月～2007 年 3 月)

**2 0 0 6**

# 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18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	18
大学院	大学院医学研究科科长 栗原 敏	21
学術情報センター .....	センター長 清水 英佑	27
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	31
教育センター .....	センター長 川村 将弘	32
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	37
Jikeikai Medical Journal (JMJ) .....	編集委員長 松藤 千弥	38
講座，研究部および研究室の主要研究業績 .....		39
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学 .....		39
解剖学講座第1	教授 河合 良訓	39
解剖学講座第2	教授 石川 博	41
生理学講座第1	教授 馬 詰 良 樹	44
生理学講座第2	教授 栗原 敏	47
生化学講座第1	教授 大川 清	51
生化学講座第2	教授 大川 清	54
薬理学講座第1	教授 川村 将弘	57
薬理学講座第2	教授 川村 将弘	62
病理学講座	教授 羽野 寛	64
微生物学講座第1	教授 近藤 一博	70
微生物学講座第2	教授 益田 昭吾	72
環境保健医学講座	教授 清水 英佑	76
法医学講座	教授 高津 光洋	80
熱帯医学講座	教授 渡辺 直熙	82
臨床検査医学講座	教授 川村 将弘	86
臨床医学 .....		92
内科学（消化器・肝臓内科）	教授 田尻 久雄	92
内科学（神経内科）	教授 井上 聖啓	98
内科学（腎臓・高血圧内科）	教授 細谷 龍男	102
内科学（リウマチ・膠原病内科）	教授 山田 昭夫	107
内科学（循環器内科）	教授 望月 正武	109
内科学（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授 田嶋 尚子	115
内科学（腫瘍・血液内科）	教授 相羽 恵介	119
内科学（呼吸器内科）	助教授 田井 久量	124
総合診療部	教授 法橋 建	125
精神医学講座	教授 中山 和彦	131

小児科学講座	教授	衛藤義勝	135
皮膚科学講座	教授	中川秀己	140
放射線医学講座	教授	福田国彦	144
外科学講座 (消化器外科)	教授	矢永勝彦	148
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	森川利昭	154
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	大木隆生	158
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	163
脳神経外科学講座	教授	阿部俊昭	168
形成外科学講座	教授	栗原邦弘	174
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	178
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	185
泌尿器科学講座	教授	顎川晋	190
眼科学講座	教授	北原健二	195
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	205
麻酔科学講座	教授	上園晶一	210
リハビリテーション医学講座	教授	宮野佐年	215
救急医学講座	教授	小川武希	219
内視鏡科	教授	田尻久雄	222
感染制御科	教授	小野寺昭一	228
歯科	教授	田辺晴康	232
輸血部	教授	星順隆	236
病院病理部	教授	河上牧夫	237
総合医科学研究センター			242
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	242
悪性腫瘍治療研究部	助教授	山田順子	245
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	249
分子免疫学研究部	助教授	斎藤三郎	251
分子細胞生物学研究部	助教授	馬目佳信	252
分子神経生物学研究部・器官発生研究室	講師	岡部正隆	255
神経科学研究部・神経病理学研究室	講師	福田隆浩	257
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤隆夫	259
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	262
臨床医学研究所	教授	藤瀬清隆	266
医用エンジニアリング研究室	教授	古幡博	268
薬物治療学研究室	教授	景山茂	270
DDS 研究所	教授	檜垣恵	273
臨床研究開発室	助教授	浦島充佳	275
実験動物研究施設	施設長	大川清	278
アイソトープ実験研究施設	施設長	福田国彦	281
研究室			284
体力医学研究室	教授	宮野佐年	284
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	286
スポーツ医学研究室	教授	宮野佐年	289
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	291
医学科国領校			294
<看護学科>			300
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	高津光洋	307
学外共同研究			308
あとがき	編集委員長	兼平千裕	310
索引			311



# ま え が き

学長 栗原 敏

『東京慈恵会医科大学 教育・研究年報 2006 年版（平成 18 年度版）』を発行いたします。この年報には平成 18 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。

医科大学・医学部には、医療人の育成、質の高い医療の提供、および研究活動の推進とその成果の医療への還元という使命があります。本学では、この使命を果たすために、卒前・卒後教育の改善による質の高い臨床医・研究者の育成と、医療を支える基礎的・臨床的研究の振興、大学院の指導・研究体制の強化に力を注いでおります。

教育面での取り組みとして、卒前教育カリキュラムの点検・評価、卒後の臨床研修、専門修得コースの改善、e-Learning の導入が挙げられます。

また、平成 18 年度は、本学が構想した「卒前教育教材から生涯継続学習教材へ」というテーマが、文部科学省の「現代的ニーズ取組支援プログラム」に採択されました。このテーマは、育成する人材像およびその人材に求められるニーズを明らかにした上で、それらのニーズを満たすために e-Learning Program を開発することを目的としています。このプログラムにより、従来の対面授業、学外実習とは異なる学習形態を提供し、時間や距離を越えた医療者教育が可能になるものと考えております。

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とともに先端的研究が展開されています。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。

さらに、大学組織を教育・研究の実情に対応させるために、講座の改編・名称変更を行い、看護学科大学院修士課程設置に向けた準備も開始されました。これらの成果は次年度以降に出てくるものと期待しております。

本年報には、これら平成 18 年度における教育・研究活動内容が掲載されております。本年報に掲載されている報告と点検・評価を参照していただくことにより、講座・研究施設間、教員間の相互理解が深まり、大学全体として教育・研究活動の改善・充実の促進が図られることと思われれます。

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

# 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て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、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、大学設置基準等の改正が行なわれた。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なわれ、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13年度からは全国共用試験に参加し、4年生OSCE相互評価、CBT（コンピューターベースドテスト）も、全国に先がけて本学で実施した。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年度には「多くの職種が参加する医療者教育 Inter-professional Education」が採択され、平成18年度には「現代的教育ニーズ支援プログラム」に本

学の「卒前教育教材から生涯継続学習教材へ」が採択された。これらは、本学の教育が我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
二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉英五郎	
二代学長	高木 喜寛	
三代学長	永山 武美	
四代学長	寺田 正中	
五代学長	矢崎 義夫	
六代学長	樋口 一成	
七代学長	名取 禮二	
八代学長	阿部 正和	
九代学長	岡村 哲夫	
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、「油田さや子」以下116人、うち男子96人、女子20人である。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は12,462人となった。

### 4. 教職員ならびに学生数

平成19年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,056人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	31人
教授	90人
客員教授	99人
助教授	168人
講師	426人
助手	987人
専攻生	13人
医員	242人

一般職員数は4,013名である。平成19年2月1日

現在の学生数は、大学院生 110 名、医学科学生 631 名である。

## 5. 教授・助教授任命

平成 18 年度における教授、助教授の任命は次のとおりである。

### 講座担当教授

大木 隆生	外科学	平成 18 年 4 月 1 日付
丸毛 啓史	整形外科学	平成 18 年 4 月 1 日付
福山 隆夫	人文科学研究室	平成 18 年 4 月 1 日付
小澤 隆一	社会科学研究室	平成 18 年 4 月 1 日付
相羽 恵介	内科学	平成 18 年 9 月 1 日付

### 教授

銭谷 幹男	内科学	平成 18 年 4 月 1 日付
伊坪真理子	内科学	平成 18 年 4 月 1 日付
佐々木 寛	産婦人科学	平成 18 年 4 月 1 日付
横山 淳一	内科学	平成 18 年 6 月 1 日付
内田 賢	外科学	平成 18 年 8 月 1 日付
谷口 郁夫	内科学	平成 19 年 1 月 1 日付
井田 博幸	小児科学	平成 19 年 2 月 1 日付
小山 勉	救急医学	平成 19 年 3 月 1 日付

### 特任教授

山田 尚	DNA 医学研究所	平成 18 年 6 月 1 日付
鈴木 政登	臨床検査医学	平成 18 年 11 月 1 日付

### 客員教授

中澤 誠	小児科学	平成 18 年 4 月 1 日付
石川眞一郎	内科学	平成 18 年 6 月 1 日付
竿代 丈夫	大学直属	平成 18 年 6 月 1 日付
木下 牧子	大学直属	

丸山 浩一	大学直属	平成 18 年 10 月 1 日付
-------	------	-------------------

Robert Desnick	大学直属	平成 19 年 2 月 1 日付
----------------	------	------------------

### 助教授

関 晋吾	内科学	平成 18 年 4 月 1 日付
須江 洋成	臨床検査医学	平成 18 年 4 月 1 日付
内山 眞幸	放射線医学	平成 18 年 4 月 1 日付
小島 博己	耳鼻咽喉科学	平成 18 年 5 月 1 日付
浅野 晃司	泌尿器科学	平成 18 年 6 月 1 日付
大槻 穰治	救急医学	平成 18 年 8 月 1 日付
新美 茂樹	産婦人科学	平成 18 年 10 月 1 日付
高橋現一郎	眼科学	平成 18 年 10 月 1 日付
山根 禎一	内科学	平成 18 年 11 月 1 日付
吉田 博	臨床検査医学	平成 19 年 1 月 1 日付
西山 晃弘	内科学	平成 19 年 1 月 1 日付
仲泊 聡	眼科学	平成 19 年 1 月 1 日付
本郷 賢一	内科学	平成 19 年 2 月 1 日付
川人 宏次	心臓外科学	平成 19 年 3 月 1 日付

### 特任助教授

杉本 健一	臨床検査医学	平成 19 年 2 月 1 日付
-------	--------	------------------

### 助教授 (但し派遣中)

松永 直樹	精神医学	平成 18 年 5 月 1 日付
笠井 健司	内科学	平成 18 年 6 月 1 日付
武藤 誠	内科学	平成 18 年 12 月 1 日付
浜野晋一郎	小児科学	平成 19 年 1 月 1 日付

なお、平成 18 年 3 月 31 日付で定年により退職さ

れた、小林正之前教授、谷藤泰正前教授、平井勝也前教授を客員教授に任命した。

#### 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63人に授与され、本年度は「油田さや子」に授与された。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「仲田 由紀」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「宇佐美俊輔」に授与された。

#### 7. 大学院修了者

平成18年3月～平成19年2月までの大学院修了者は15人で、大学院設置以来現在までの修了者は795人である。

#### 8. 学位受領者

平成18年3月～平成19年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め75人で、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6,276人である。

#### 9. 解剖体数

平成18年10月28日、第102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175体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖138体、学生教育の教材としての系統解剖48体、計361体である。現在までの本学取扱い解剖体数は30,844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月に都下狛江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. 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15年目となり、12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い、在宅看護学を新設し、平成16年度には在宅看護学領域を増設した。本年度末に、新カリキュラムの履修学生が初めて卒業した。

## 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、372名である。

## 4. 教員並びに学生数

平成19年3月31日現在の教員数は30名で、その内訳は次の通りである。

教授 8名  
助教授 7名  
講師 4名  
助手 11名

平成19年3月31日現在の看護学科学生数は、全学年で139名である。

## 5. 教授・助教授任命

平成18年度における助教授の委嘱は次の通りである。

助教授任命  
伊達久美子 老年看護学

平成18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18年度は「鈴木 多美」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、「桑原 亜実」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、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回定例で開催した。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，教育予算担当)，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，渡辺直熙(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17年度医学科の進級，卒業者

1年：進級	103人		
2年：〃	100人		
3年：〃	106人	留年 3人	退学 1人
4年：〃	98人	〃 2人	
5年：〃	116人	〃 3人	休学 1人
6年：卒業	107人		

以上の結果，平成18年度の学生数は1年-100人，2年-103人，3年-103人，4年-108人，5年-102人，6年-116人，合計632人。

### 3. カリキュラムの改訂と経過

4年次のコース臨床医学Iにユニット薬物治療学を新設した。また5年次のコース臨床医学IIにユニット臨床実習感染症学を新設した。平成17年度にコース社会医学IIを6年次から4年次に移した経

過措置として平成18年度まで6年次にコース社会医学IIを存続させた。カリキュラムのコース構成は医学総論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，選択実習となっている。

### 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，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。開催日：平成18年7月4日(火)，12月4日(月)

### 5. Faculty Development

[第33回]

開催日：平成18年6月24日(土)

テーマ：試験問題作成

修了証受領者(41名)

川村将仁，嶋田和也，小池和彦，宮崎陽一，渡辺通章，三戸岡克哉，肥田野求実，小幡 徹，田嶋重紀子，森川利昭，橋本和弘，森 豊，卯津羅雅彦，佐々木學，吉田正樹，大井 聡，阿部俊太郎，伊藤保彦，矢野真吾，森 美加，川瀬正昭，武原 格，大坪寛子，福井謙二，山根建樹，吉澤讓治，小林正大，敷島敬悟，鴻信義，熊谷正広，岡崎史子，木下 陽，佐々木寛，太田史一，関谷 透，馬目佳信，大橋隆明，土橋史明，三宮正久，上園晶一，保科定頼

[第34回]

開催日：平成18年10月29日(日)

テーマ：家庭医実習

修了証受領者(家庭医実習指導医6名)

[第35回]

開催日：平成18年12月9日(土)

テーマ：OSCE 評価者トレーニング

修了証受領者(41名)

村上重人，柳内秀勝，花岡一成，海渡 健，小

野和哉, 斎藤義弘, 森 豊, 宮田久嗣, 宮崎陽一, 西山晃弘, 浅井 治, 森脇宏人, 根本昌実, 松脇由典, 斉藤隆俊, 坂本昌也, 綾木雅彦, 高木正道, 小武海公明, 岡崎史子, 池脇克則, 清水健一郎, 青山尚文, 野尻さと子, 三澤健之, 今津博雄, 高橋直人, 海辺通章, 田尻久雄, 脇山茂樹, 稲森正彦, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 谷口 洋, 小野内健司, 幸田公人, 石田勝大, 鈴木康之, 上園晶一, 尾上尚志, 卯津羅雅彦

## 6. 医学教育セミナー

[第38回]

開催日：平成18年6月7日(水)

テーマ：セクシャル・ハラスメントが起こりにくい大学環境を作るために

司 会：野呂幾久子助教授(日本語教育研究室)  
：松藤千弥教授(生化学第2)

演 者：丹羽雅代氏(東京大学ハラスメント相談所アドバイザー)

## 7. 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	38	47	85

## 8. 医師国家試験

第101回医師国家試験が平成19年2月17日(土)～19日(月)に実施され、結果が3月29日(木)に発表された。

本学の受験者数は120人、合格者111人、合格率92.5%であった。全国平均合格率は87.9%、本学の合格率は全国22位、私立4位であった。新卒者は受験者116人中合格者108人、合格率93.1%(全国平均92.3%)、既卒者は受験者4人中合格者3人、合格率75.0%(全国平均48.4%)であった。

## 9. 退任記念講義

定年で退任する以下の教授の退任記念講義が平成19年1月31日(水)午後1時より大学1号館講堂において開催された。

清水英佑教授(環境保健医学)  
石川 博教授(解剖学第2)  
高津光洋教授(法医学)  
益田昭吾教授(微生物学第2)  
宮野佐年教授(リハビリテーション医学)  
望月正武教授(内科学)  
北原健二教授(眼科学)

また講義の後に同じく定年で退任となる穴澤貞夫教授(外科学)、永山和男教授(内科学)、田邊晴康教授(歯科)が紹介された。当日午後6時からは会場を東京プリンスホテルに移して退任記念パーティーが開催された。250名を超える教職員および同窓、学生が参集し盛大であった。

## 10. その他の報告事項

### 1) 医学科説明会

平成19年度入学試験のための大学説明会が平成18年7月29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270名の参加があり盛況であった。

### 2) 学祖の墓参らびに学長、教学委員と学生の懇親会

学長、教学委員、学生代表が平成18年10月14日(土)に学祖高木兼寛先生の墓参をした。また学祖を偲んで霞が関東京會館で懇親会を開催した。

### 3) 共用試験システム

共用試験システムは本格実施2年目となった。OSCEは平成19年1月20日(土)、CBTは平成19年2月6日(火)に実施した。いずれも受験者数108名、欠席者なしであった。

### 4) 4大学学生教育交流会

本学と昭和大学、東邦大学、東京医科大学の4校が持ち回り当番で年2回開催している。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、共用試験等に関して幅広く意見交換しているが、平成18年度は特に試験問題の作成・管理、クリニカル・クラークシップを対象とした賠償責任保険等が話題となった。

第16回開催 平成18年5月12日(金)

当番校：昭和大学

第17回開催 平成18年11月10日(金)

当番校：東京慈恵会医科大学



# 医学科国領校

副教学委員長 寺 坂 治

深沢博臣

## 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5年目を迎えた。

国領校教員が担当する主なコースは、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，臨床疫学 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9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18年度入学式は4月6日(木)に挙行され，100名の新入生を迎えたが，その内1名の学生から入学直後に退学願が提出され，4月26日付で退学となり，国領校には1年生99名が在籍した。1年生オリエンテーションを4月7日(金)，8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，平成17年度から新入生を対象に実施した，防災(狛江消防署)・防犯(調布警察署)の講演会を，今年度も開催した。

## 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)・石井健夫・中村 敬・三枝裕和，図書館国領分館運営委員会；鈴木暁之・橋元親夫・藤井哲郎・加園克巳，教育研究助成委員会；寺坂 治，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・河村聡明・

## 4. 教員の異動

新任；福山隆夫(人文科学)教授(平成18年4月1日付)，小澤隆一(社会科学)教授(平成18年4月1日付)

武居秀樹(経済学)・船橋邦子(現代社会論)・宮崎礼二(国際関係論)・杉村 宏(社会保障学)・磯崎三喜年(心理学)・橋本順光(欧米文学)・柴田 実(日本語教育)・葉田野不二美(英語)・マイケル・グレコ(英語)・下山幸成(英語)・清水友子(英語)

以上講師(非常勤)(平成18年4月1日付)

大橋隼人(物理)助手(非常勤)(平成18年4月1日付)

岡田伸之介(化学)助手(非常勤)(平成18年5月1日付)

退任；白崎嘉昭助教授(ドイツ語研究室)(定年：平成19年3月31日付)

船橋邦子(現代社会論)・杉村 宏(社会保障学)・亀山純生(倫理学)・小岩信竹(日本史)・福田誠治(比較文化学)

以上講師(非常勤)(平成19年3月31日付)

渡邊勇介(物理)・伊藤 慎(生物)

以上助手(非常勤)(平成19年3月31日付)

高津博勝(化学)助手(非常勤)(平成18年4月30日付)

## 5. その他

本年度の教授会議出席者は，鈴木暁之(人間科学教室)，高橋知義(自然科学教室)，小原 平(外国語教室)各教授である。

学生の健康管理として，1年生99名を対象に，学生健康診断(受診率100%)・ツベルクリン反応検査(新入生99名を対象：受診率100%，陽性91名，陰性8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8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3日)，慈恵祭(11月3日～4日)が国領キャンパスにおいて開催さ

れた。慈恵祭の中で第三病院ホスピタルフェアが共催され多数の来場者があり盛況であった。

その他、都道の拡幅工事に伴い、国領～狛江線に隣接する国領キャンパスの土地売却が行われた。

## 平成 18 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	福 島 統
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. 98 (2006 年 10 月), 福祉体験実習は同 No. 99 (2006 年 12 月), 在宅ケア実習は同 No. 101 (2006 年 12 月), 病院業務実習は同 No. 100 (2006 年 12 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:** 野呂幾久子
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，国際関係論

「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，健康・スポーツ演習，国際社会と法，「経験」の探求

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旨とする。

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。入試改革以来，英語のよくなる学生が入学してきているが，同時にいわゆる英語が苦手な学生も相変わらず少なくない。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きていることは認めざるをえない。また英語 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よいう英語とは，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たしたと考える。

外国語 II は，内容もすっかり落ちてきた。結果として TOEFL の成績の平均が1年次よりアップしていることから，学生の学習意欲を落とすことなく演習を続けることに成功していることを表しているといえるだろう。今後は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っていくであろう。

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、これまでも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、落伍者の減少に寄与していると考えている。

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、基礎医科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。

生命の物理学では、本年度より前学期の一部の期間において、入試における物理受験・非受験によるクラス編成を行い、学生の理解向上に努め、学生からの好評を得た。

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、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・ソフトウェアの使い方を学習した。3 年生後半には、現代社会でいかに効率よく必要な医療情報を得てこれを臨床医学に応用するかを目標に演習を行った。1 年生は 90 分×13 回×2 クラス、90 分×12 回、2 年生は 140 分×8 回、3 年生は 180 分×9 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ので, 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 18 年 9 月 11 日から平成 19 年 1 月 10 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 (橋本尚詞), 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 (須田憲男), 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; 須田憲男, 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係る試験を含む 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:** 本年は臨床基礎医学 I と同 II に改組されて 3 年目である。今年度は昨年と同様のユニット構成であり, 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 18 年 4 月から平成 18 年 7 月までの間に行われた。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 (10 コマ), 2. 炎症学 (8 コマ), 3. 腫瘍学 (13 コマ), 4. 代謝障害学 (8 コマ), 5. ヒトの時間生物学 (25 コマ), 6. 栄養科学 (6 コマ), 7. 創傷学 (14 コマ), 8. 行動科学 (21 コマ), 9. 中毒学 (6 コマ), 10. 放射線基礎医学 (8 コマ), 実習系は 11. 病理学総論実習, 12. 症候学演習である。このコースの目的はこのカリキュラムがスタートした時から変わらず, 疾患を正確に理解するために疾患に関連する基礎知識を学ぶことであり, 加えて疾患を持った人間を心理的, 精神的側面から理解することである。このコースはいわば基礎医学と臨床医学の架け橋となっていると言える。具体的には, 病変または疾患の原因, 発生機序, 組織・臓器の形態的变化および機能的障害, 疾病の個体に与える影響, 疾患を有する患者の心理などであり, それぞれの担当教員によって講義された。各ユニットで学生が習得すべきことは, 講義要綱の中に, 一般目標, 行動目標として示された。

学生に対しては、4月のオリエンテーションでこのコースの概要を説明し、例年のように授業に出席することの重要性を話した。また「臨床基礎医学I学習ガイド」やCD-ROM化されている「講義要綱」を活用して、自主学習を進めることの大切さを話した。評価は例年と同様に講義系では総合試験、口頭試験が行われた。実習はそれぞれのユニットで行われた。

**4. コースの点検・評価：**基礎医学と臨床医学との架け橋であるこのコースでは、当然解剖学、組織学、生理学、生化学などの基礎科目の知識の援用によって、疾患の基礎を知ることになるが、しかしたえば病理学とこれらの科目の有機的関連、つまり知識の応用が十分に達成されていないという印象がある。この有機的関連について学生に理解させる必要がある。CD-ROMの活用は今一步というところだが、「学習ガイド」は、十分に利用されていると思われる。

**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：**本コースは、感染・免疫に関す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たものであり、平成16年度より開設された。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まとめて学習できるようユニットを構成し、そのユニットは、7講義ユニット(生体と微生物、感染と生体防御、細菌・真菌と感染、ウイルスと感染、寄生虫と感染、感染症総論、臨床免疫学・膠原病)、4実習ユニット(細菌学実習、ウイルス学実習、寄生虫学実習、免疫学実習)および1演習ユニット(感染・免疫チュートリアル)からなる。

講義ユニットでは、微生物学・免疫学の基礎的事項から臨床的事柄までを関連付けて理解できることを目標とした。実習ユニットでは、講義などで学習した内容を実際に確認できるように配慮されている。これらの実習では、基礎的な重要性のみならず、将来感染症に対処するうえでの重要性が考慮されている。感染・免疫チュートリアルでは、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勤めている。

以上のように、本コースでは、基礎的な知識のみならず、臨床実習、さらには臨床現場において役立つ知識と技能の習得を可能としている。

また、本コースの評価は、総合試験と口頭試験による総合的な評価と、各実習評価によりなされてい

る。総合試験ならびに口頭試験は、3年生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：**平成18年度は、本コースの3年目にあたる。感染・免疫に関する事項を、基礎から臨床まで一貫して学習するのが、本コースの目標であり、特徴である。講義および実習ユニットに関しては、概ね目的に沿った教育が行われていると考えられる。演習ユニットである感染・免疫チュートリアルでは、本年度は、学生相互のディスカッションをチュータレス・チュートリアルで実施した。その結果を、翌週発表させ、フィードバックを試みた。本チュートリアルの具体的進め方は、チューターの数などの問題を含めて、さらに改善法を模索する必要がある。感染・免疫の領域はグローバル化、社会環境(とくに薬剤耐性)の変化など重要課題を含んでいる。基本をおさえつつ、種々の変化に対応していく教育が必要であると考えられる。

**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( )内は、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・公衆衛生的に自由なテーマで研究させ報告書を作成させるとともに報告書の形に纏めた。

**4. コースの教育活動点検・評価：**各ユニット毎に形成的に出席をとり、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MCQ100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」で6コマ講義を行った。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うことが、より教育効果を上げるものと思われる。

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。

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(環境保健医学実習報告書 第21報 平成18年度)。

**1. コース名:** 社会医学Ⅱ(4年生)

**2. コース責任者:** 清水英佑

**3. コースの教育活動概要:** 旧カリキュラムと新カリキュラムの移行期にあり、新カリキュラムではこれまで6年生で行っていた社会医学Ⅱを4年生に繰り上げたため、平成18年度の社会医学Ⅱは4年生と6年生で行うことになった。4年生は講義5ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数( )内は、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・突然死・死体検案(10)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3年生とほぼ同様の傾向があるが、質問をする学生が増えていた。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。従来6年生で行っていた社会医学Ⅱ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。しかし、出席率の問題等があり、4年生後期に繰り上げた経緯がある。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。

**1. コース名:** 社会医学Ⅱ(6年生)

**2. コース責任者:** 清水英佑

**3. コースの教育活動概要:** 旧カリキュラムと新カリキュラムの移行期にあり、平成18年度の社会医学Ⅱは4年生と6年生で行うことになった。6年生は旧来のままで講義7ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数( )内は、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。

**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20人位であった。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。6年生で行う社会医学Ⅱ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、さらには国家試験と直接関係する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。

**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小人数を原則として、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教員の指導のもとに自体的・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している。

**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。その基準として設定したのは、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。以上を学生と指導教員にあらかじめ周知し、本コースを実行した。

点検: 平成18年度も医学科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。また今年度より、本コース実施期間が従来の9月下旬～10月上旬より1月下旬～2月上旬に変更された。その理由は、3年次の講義実習を幅広く受けた上で配属先選択が可能になる点、総合試験終了後の配属になるため本コースにより集中できる点等を配慮したためである。評価集計や予算執行等が年度末に集中したため、多少スケジュールがタイトであったが、本来の目的はある程度達成できたと思われる。

平成18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レポート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、そのためには情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」、「薬物治療学」の22ユニットで行われた。今年度より、「薬物治療学」が増えて、合計308コマとなった。実習・演習は「臨床医学演習（テュートリアル）」、「病理学各論実習」、「診断系実習」、「治療系実習」、「検査系実習」、「臨床実習入門」が行われた。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。共用試験は、平成17年12月より正式実施されているが、平成18年度は、平成19年1月、共用試験医学系OSCEが行われた。OSCE評価者は本学教員、および東邦大学、昭和大学、旭川医科大学、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。

**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、昨年度より「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3月30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。3月30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8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。

まず、実習の評価についてであるが、基準は平成13年度から変更され、① 総合試験Ⅱの成績が62.5点以上、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。ステーション構成は医療面接、病歴作成、心音・呼吸音、CPR、神経診察又は耳鼻科の5ステーションにな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。また、個人情報保護の観点から、レポート等の取り扱いには十分注意することが確認された。

**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. コース名：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。医行為も本学独自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66名(43施設)、海外での実習者は13名(14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：池邊 敏子（就職・学生会担当）  
：平尾真智子（学生保健指導委員）  
：藤野 彰子（1年担当）  
：島田 美喜（2年担当）  
：大石 杉乃（3年担当）  
：佐藤 正子（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）運営委員会  
：委員長 濱中 喜代

## 2. 入学式およびオリエンテーション

平成18年度の入学式は、4月6日（木）西新橋校で、医学科と合同で行われ、15期生35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学生食堂（ベラ）で行われた。

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日から14日にかけて実施された。この間10日～11日の2日間は、埼玉県嵐山町の国立女性教育会館において新1年生～4年生と教員の参加により宿泊研修を行った。今年度は、初日に学生主体の新入生歓迎セレモニーの時間も設けられた。

また、13日（木）には中央群馬脳神経外科病院院長の中島英雄氏の「医療・笑い」と題した講演と14日（金）には「自分を磨く～あなたもボランティアを体験してみませんか～」のテーマでシンポジウムが、瀬戸佳苗（3年）、面谷さとみ（4年）、石田彩子（附属病院看護師）、喜多加奈子（看護学科教員）の4人のシンポジストによって行われ、学生や教員のイキイキとした話を聞き、学生達に課外活動参加への動機付けが行われた。昨年から実施している、安全な学生生活のための防災や防犯についての講習会も新1年生を対象として医学科と合同でこの間に行われた。

## 3. 平成17年度の看護学科の進級、卒業者

1年生：進級 39名（1名退学）  
2年生：進級 32名  
3年生：進級 31名（2名留年）  
4年生：卒業 31名（1名留年）

本人および保証人連名で退学願いが提出され受理された者が1年生に1名あった。

以上の結果、平成18年度の学生数は1年生35名、2年生39名、3年生34名、4年生32名、合計140名である。

## 4. 平成18年度カリキュラムの概要

平成15年度入学生よりカリキュラムを改訂して新カリキュラムを開始したので、今年度の4年生は初めて新カリキュラムで4年間履修した。

カリキュラムは、大きく看護基礎科学と看護専門科学に分かれ、卒業までにそれぞれの科目を50単位、79単位の最低129単位修得する必要がある。（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4科目4単位、3年次に2科目2単位、4年次に1科目1単位が開講され、それぞれ1年生35名、2年生39名、3年生34名、4年生32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16科目が開講され、1年生が5～7単位、2年生が4～6単位を履修した。また、4年次の後期に「宗教学」の選択科目を開講した。

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。また、4年次の後期に「医療経済学」の選択科目を開講した。

人間と健康：必修科目は、1年次3科目4単位、2年次10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4科目5単位(本年度まで3年生で「看護ケア論II」を履修したが)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。本年度初めて4年生後期に選択科目として「リハビリテーションケア」「クリティカルケア」「ターミナルケア」「感染看護」「災害看護」「国際看護」の6科目を開講し、そのうちの2科目を選択必修とした。

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年次後期には領域別実習が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、4年次前期には前述の「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」「老年期ヘルスケア実習II」「在宅ケア実習」5科目に加えて「コミュニティヘルスケア実習II」と、「成人期ヘルスケア実習II」が開講され、3年次後期から4年次の前期にかけて学生は全7領域の8種類の実習を体験した。

なお、実習開始に際して、主に基本的な看護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年次後期に開講し、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。

4年生の後期には領域実習よりも一段上の目標を設定した選択実習である「総合実習」を10月15日～10月27日までの2週間の期間に実施した。主な実習場所は本院、第3病院、助産院、学校、地域の諸施設であった。

生活援助の展開：1年次から4年次まで継続して行う「看護継続ゼミ」が全学年で開講された。

「看護継続ゼミ」の一環として、前述の4月時点での1泊研修並びに前期講演会、シンポジウムの他、後期講演会として10月7日(土)に財団法人 がんの子供を守る会の近藤博子氏による「人生に無駄はない」というテーマで講演会を開催した。

「看護継続ゼミI, II」は従来通り開講され、「看護の対象を見る」をテーマにした「看護継続ゼミIII」は基礎1, 成人, 老年, 精神, 小児, 地域, 母性の7領域で開講され、11月1日(水)に全体発表が行われた。4年次の「看護継続ゼミIV」のテーマは「チーム医療における看護の役割を学ぶ」である。この科目では平成16年度より大学で臨床の全職員と教員・学生の共同で実施されている「医療の安全管理と倫理ワークショップ」への看護学学生の参加を必修として位置付けて、参加を必須とすると共に、実習グループ単位でチーム医療における看護の役割についてグループ討議をしながら意見をまとめて10月に全体発表を実施した。

その他、生活援助の展開の科目として「看護研究方法」と「看護マネジメント」が3年次前期に必修科目2単位開講された。4年次には後期に「看護教育」を必修科目として1単位開講し、通年で「看護研究」3単位を必修として開講し、11月25日(土)に4年生全員の看護研究発表会が行われ、翌年の1月には卒業研究論文集として発刊した。

今年度初めて新カリキュラムで4年間履修した学生が卒業することになり、今後新カリキュラムに対する評価と見直しをすすめていく予定で、年度末に4年生対象に新カリキュラムに関するアンケート調査を実施した。また、カリキュラム委員会、教学委員会で審議の結果、次年度に向けていくつかの科目について開講の時期を変更したり単位分割を行った。さらに、医学科との共修科目は来年度から1年生のみの履修へと完全に移行できるため、今年度から問題への対応に対処したが、来年度にも引き継ぐことが必要である。

## 5. 戴帽式

平成18年9月16日(土)に2年生39名の戴帽式を行った。学生は自分たちの思いを「誓いの言葉」として、看護への思いを新たにしていた。

現在、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教員間での話し合いを重ねると共に、学生にアンケートを実施して学生の意向を確認し、来年度からの式典のあり方について継続して考えていくことにした。

## 6. 看護師・保健師国家試験

第96回看護師国家試験は、平成19年2月25日(日)に、第93回保健師国家試験は平成19年2月23日(金)に実施され、その結果が3月27日(火)に発表された。看護学科の受験者数は12期生31名で、看護師国家試験は、全員合格し、保健師国家試験は新卒30名全員と既卒者4名が合格した(合格率100%)。なお、全国の看護師国家試験合格率は

90.6%、保健師国家試験合格率は99.0%であった。

## 7. その他

### 1) 教員の Faculty Development

平成18年8月31日(木)に三重大学高等教育創造開発センターの中島英博先生を講師に招いて、テーマ「ティップス先生からの7つの提案—学内の実践ノウハウを共有する枠組みとして」と、平成19年2月27日(火)に首都大学東京の才木クレイグヒル滋子先生を講師に招いて「質的研究手法について」、教員のFD研修会を実施した。

### 2) 臨床等実習機関とのミーティング

平成19年2月28日(水)に臨地実習委員会主催の「合同ミーティング」が開催され、聖マリアンナ医科大学病院・陣田泰子看護部長の「学生が臨床現場で看護を学ぶ意義」の講演を初めに実施し、受講後に、臨地実習施設の指導者と看護学科教員とで意見交換を行った。

3) 平成19年度より入学定員30名から40名への学則変更承認申請並びに届出を行った。

# 大 学 院

大学院医学研究科科長 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、専門的技能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に取組んでいる。

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。

平成18年度から大学院医学研究科委員会を改組し、講座担当教授の他に大学院教授が出席できるようになった。また、大学院専攻を従来の5専攻から医学系の1専攻とし、① 器官病態・治療学、② 成育・運動機能病態・治療学、③ 神経・感覚機能病態・治療学、④ 病態解析・生体防御学、⑤ 社会健康医学の5科目とした。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ヶ月弱とした。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10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18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17年8月15日から9月10日

試験日:平成17年9月17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11名・受験者11名

合格者10名・入学者10名

第2次募集:

出願期間:平成17年12月12日から1月14日

試験日:平成18年1月21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12名・受験者12名

合格者12名・入学者12名

### 2) 入学生および派遣科:

平成18年度の入学者は合計22名となった。

また、大学院生総数(1年~4年)は110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18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18年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成18年度大学院1年生の入学式は、平成18年4月1日(土)に行われ、4月3日から5月31日まで、約2ヶ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、6月1日より、平成19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、基礎並びに臨床の研究に取り組んでいる。

3) 平成18年5月26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4回大学院生研究発表会が平成18年12月16日の10時30分～に南講堂にて、開催された。大学院生11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18年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成18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18年度における審議件数は大学院19件、論文審査63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18年度に2回実施した。第1回(通算37回目)は5月27日に行われ受験者38人、合格者37人(97.3%)であった。第2回(通算38回目)は10月21日に行わ

れ受験者17人、合格者15人(88.2%)であった。

3) 平成18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18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13名に交付された。(表3)

5) 平成18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、36人に交付した。(表4)

6) 昭和28年卒業生クラス会「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、17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2007を作成して活用した。

9) 大学院医学研究科のあり方について平成17年9月大学院改善委員会答申がなされた。研究科委員会は大学基準協会への改善報告と平成19年度大学院改革に向けて、答申内容の実進を進めるべく答申を具体化するために大学院医学研究科ワーキンググループを設置した。ワーキンググループは課せられた事項について取り組み、新大学院カリキュラム、シラバス、単位認定方法が研究科委員会で承認され、文部科学省へ大学院学則改訂の手続きを行った。

なお、学位申請方法および学位審査方法については平成19年度に制度を改める事が承認され、①審査は公開とする。②指導教授は審査委員から除外する。を平成19年4月申請分より実施する。また平成19年9月申請分より学位審査はThesisで行うことが決定された。学位規程等の改定は19年度に継続検討し早期に改訂する。



表1 平成18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	小笹 秀樹	内科学(循環器)		臨床
2	嶋田 洋太	生化学第1		基礎系
3	山城 健二	内科学(糖尿)	東京医科歯科大難治疾患研究所	基礎
4	古谷 和裕	内科学(リウマチ)		臨床
5	濱 孝憲	耳鼻咽喉科	臨床研究開発室	臨床
6	石澤 将	内科学(糖尿)	分子細胞生物学	基礎
7	永崎栄次郎	内科学(血液)	悪性腫瘍治療研究部	基礎
8	金澤 康	内科学(糖尿)		基礎
9	野田 一臣	内科学(循環器)	国立循環器病センター循環形態部	基礎
10	飯倉 克人	小児科学		臨床
11	尾田麻衣美	内科学(リウマチ)		臨床
12	梗間 剛	リハビリテーション医学		臨床
13	高原 映崇	内科学(消化器)	臨床検査医学	臨床
14	高久洋太郎	内科学(呼吸器)	埼玉医科大学呼吸器内科	臨床
15	平井健一郎	内科学(リウマチ)		臨床
16	高橋由香里	解剖学第1	神経生理学研究室	基礎系
17	照井 貴子	麻酔科学	生理学第2	臨床
18	伊藤 秀之	内科学(腎臓)	病院病理部	基礎
19	湯本 正寿	麻酔科学	解剖学第1	臨床
20	清水 昭博	内科学(腎臓)	生化学第2	基礎
21	田中 寿一	内科学(循環器)	生化学第2	基礎
22	林 大地	放射線医学		臨床

表2 平成18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15日(月) 午前	森川 利昭 教授	外科学講座 呼吸器外科
5月19日(金) 午前	上園 晶一 教授	麻酔科学講座
5月19日(金) 午前	近藤 一博 教授 山田 尚 教授 松藤 千弥 教授 大城戸真喜子助手	微生物第1 分子遺伝学研究部 生化学第2 生化学第2

表3 平成18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	糖尿病・代謝・内分泌内科	大学院2年	森本 彩	アメリカ	アメリカ糖尿病学会 口頭発表	A long Term Prognosis of childhood onset type 1 Diabetes Mellitus in Japan: DERI 2000 Results
2	循環器内科	大学院4年	浦部 晶博	アメリカ	Genzyme Corporation 留学	糖尿病における血管新生療法
3	腎臓・高血圧内科	大学院2年	アリモハメド・ハッサン	香港	国際腹膜透析学会 口頭発表	Peritoneal defense, fibrose and transport
4	遺伝子治療研究部	大学院2年	飯田 智慧	イタリア	国際消化器外科学会 展示発表	ラット大腸癌肝転移モデルに対する CD40L を用いた遺伝子治療の検討
5	腎臓・高血圧内科	大学院2年	福井 亮	アメリカ	米国腎臓学会 展示発表	尿管芽原基の同定—ニワトリ胚を用いて—
6	薬理学講座	大学院4年	宇田川 崇	アメリカ	米国腎臓学会 展示発表	多発性嚢胞腎遺伝子の病態解析
7	内視鏡科	大学院3年	米澤 仁	アメリカ	DIGESTIVE DISEASE WEEK 2006 展示発表	Long-Term Gastric pH Monitoring with Bravo Wireless System: Effect of Omeprazole on Acidic Environment in patients with Endoscopically resected Gastric Cancer
8	内視鏡科	大学院3年	小田木 勲	アメリカ	DIGESTIVE DISEASE WEEK 2006 展示発表	A study of normal intestine Using Confocal Endomicroscopy
9	消化器・肝臓内科	大学院2年	永妻 啓介	アメリカ	FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Summer Research Conference 展示発表	肝臓病におけるビタミンA貯蔵酵素 Lecithin:retinol acyltransferase(LRAT)の免疫組織化学的検討
10	消化器・肝臓内科	大学院5年	光永 真人	アメリカ	DIGESTIVE DISEASE WEEK 2006 展示発表	Early Apoptosis and Cell Death By ATX-510na(II)-Mediated Photodynamic Therapy Are BAX- and P53-Dependent in Human Colon Cancer Cells
11	麻酔科学	助手	肥田野求実	アメリカ	米国麻酔学会 American Society of Anesthesiologists 展示発表	先天性心疾患合併妊婦における母体および児の合併症について
12	麻酔科学	助手	木田康太郎	アメリカ	米国麻酔学会 American Society of Anesthesiologists 展示発表	Dexmedetomidine enhances post-operative analgesic effect of epidural neostigmine
13	麻酔科学	助手	大谷 法理	アメリカ	米国麻酔学会 American Society of Anesthesiologists 展示発表	Emergence Time from Sevoflurane and Propofol Anesthesia Co-Administered with Dexmedetomidine

表4 平成18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	薬理学第1		3	大坪 主税	脂肪細胞の機能調節におけるCa <sup>2+</sup> の役割
2	内科学 (腎臓)	薬理学第1	3	宇田川 崇	Polycystic kidney 遺伝子の病態解析
3	外科学	内視鏡科	3	小田木 勲	共焦点内視鏡を利用した大腸腫瘍の臨床への応用
4	内科学 (糖尿病)	遺伝子治療研究部	3	比企 能人	遺伝子アブレーションと分子介入による膵島傷害の抑制と再生の促進
5	解剖学第1	神経生理学研究室	3	山本 清文	内臓感覚情報処理に関する脳内シナプス伝達の短期可塑性の分子機構
6	環境保健医学		3	吉岡 早戸	合成麻薬における遺伝毒性に関する研究
7	整形外科	生化学第1	3	江田 誉	骨芽細胞・軟骨芽細胞の分化調節機序の解明
8	整形外科	生理学第2	3	宇高 潤	ラット後肢不動化によるヒラメ筋の機能的変化に伴う構造的変化の影響
9	整形外科	松本歯科大学総合歯科医学研究所	3	前田 和洋	Wnt シグナルが破骨細胞分化に及ぼす影響の検討
10	内科学 (糖尿病)		3	宮下 弓	2型糖尿病患者に対するインスリン注射療法の最適化の検討
11	内科学 (腎臓)	病院病理部	3	徳留さとり	慢性腎疾患における間質内低酸素応答機構の解析
12	内科学 (腎臓)	千葉東病院免疫病理研究部	3	小池健太郎	IgA腎症における肥満関連因子のかかわりとその病態について
13	形成外科学	病理学	3	孟 晨曦	四肢先天異常の発生に関する遺伝子の解析
14	内科学 (循環器)	生理学第2	3	森本 智	サポニン処理スキンド標本を用いたマウス心筋筋小胞体機能の検討
15	眼科学		3	神野 英生	実験的ぶどう膜炎に対するアトルバスタチンおよびロバスタチンの効果
16	眼科学		3	月花 環	先天性網膜疾患の遺伝子解析
17	皮膚科学	札幌皮膚病理研究所等	2	伊東 慶悟	浸潤性メラノーマにおける表皮内 in situ 病変の病理組織学的検討
18	小児科学		2	寺尾 陽子	小児固形腫瘍・小児脳腫瘍における分子標的薬の前臨床的評価
19	精神医学	微生物学第1	2	小林 伸行	ヘルペスウイルスと精神疾患の発症に関する研究
20	内科学 (循環器)	国立循環器病センター	2	小山 達也	培養細胞(マウス筋芽細胞)における筋分化に対するGab1の役割
21	内科学(神経)	東京都老人総合研究所	2	仙石 鍊平	高齢者連続剖検例を用いた、パーキンソン病及び関連疾患の臨床病理学的研究
22	外科学	遺伝子治療研究部	2	飯田 知憲	肝細胞癌に対する遺伝子免疫治療の検討
23	微生物学第1		2	上野 正浩	インスリン依存性糖尿病の発症機序とヒトサイトメガロウイルス潜伏感染蛋白との関係
24	内科学 (循環器)	微生物学第1	2	清水 昭宏	ヒト免疫不全ウイルスI型感染症治療を目的としたsiRNA 発現ヒトヘルペスウイルス6.7ベクターの作成

	派遣科	再派遣科	学年	氏名	研究課題
25	内科学（腎臓）	病院病理部	2	アリ ハッサン	透析腹膜の変容と vasculopathy
26	内科学（消化器）	病理学	2	永妻 啓介	肝臓病における Lecithin: retinol acyltransferase の免疫組織化学的検討
27	内科学（腎臓）	病院病理部（柏）	2	山本 泉	尿管間質病変の数量化，標準化の試み
28	内科学（腎臓）	器官発生研究室	2	福井 亮	ニワトリ胚を用いてヒト間葉系幹細胞を集合管及び尿管に分化させる方法の確立
29	内科学（消化器）	生化学第1	2	湯川 豊一	酸化ストレスに伴う異常修飾タンパク質の分解処理に関する研究
30	内科学（腎臓）	東北大学腎高血圧内分泌科	3	遠藤 聡	高食塩摂取による酸化ストレスと高血圧の関連
31	外科学	カリフォルニア大学サンフランシスコ校	3	大橋 伸介	血管新生における Homeobox 遺伝子 (Hox 遺伝子) の発現と役割
32	外科学	MD Anderson Cancer Center	3	石山 哲	micro RNA を用いた Hedgehog pathway 転写系 GLI-1 遺伝子の抑制効果について
33	病理学	病院病理部	3	山田 律子	卵巣の自然史と疾患
34	眼科学		3	竹内 智一	遺伝性網脈絡膜疾患の遺伝子解析
35	外科学	癌研究所病理部	2	平松美也子	肺腺癌の進展に関する分子病理学的研究
36	内科学（消化器）	東京大学先端研	2	佐伯 千里	肝細胞癌高発現遺伝子 K1 の解析

表5 平成17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
岩波 将輝	微生物学第1	10	17. 9.28	英文	一定の分化誘導結果を生み出すシグナル調節機構，細胞種特異的なフィードバックループの使い分けが果たす役割	Genes to Cells	4.064
名越 智古	内科学	13	17.10.12	英文	心筋虚血再灌流障害において慢性持続的 Akt 発現によりもたらされる悪影響に対し PI3-kinase 活性化が効力を発揮した	The Journal of Clinical Investigation	14.204
櫻井 謙	小児科学	13	17.10.26	英文	遺伝子改変骨髄由来間葉系細胞の新生仔期脳室内移植によるムコ多糖症 VII 型マウスの中樞神経系病変の病理学および機能的改善	Gene Therapy	4.977

# 学術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	冊	冊	冊	冊	冊	冊
56,769	36,969	55,271	94,416	243,425	2,215	1,405

カレント誌		オンラインジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
種	種	種	種
1,385	1,382	10	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	円	円	円	冊
14,947,637	64,156,060	79,103,697	5,265,850	3,096

#### 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	件	件	件	枚	件
11,144	9,253	5,018	15,068	51,019	57,553

\* セルフサービス件数を除く

### 2. 主な事項

#### 1) 図書館システムの更新

平成13年4月に導入された図書館システムのリース期間が平成18年4月で終了となり、リースの更新が認可された。更新システムに求められる機能について学内関連部署の協力のもとで業者との検討を重ね、更新システムの仕様を定めた。平成18年6月に更新作業が実施され、更新システムでの業務を開始している。

#### 2) 洋単行書の「基本図書」の整備

平成17年度に図書館委員会で定めた標記「基本図

書」の一覧、および洋単行書の選定手順に基づいて購入単行書の選定を進めた。これにより、本学の教育・研究・診療において利用度の高い基本図書を網羅的に選定する環境が整備されつつある。

#### 3) ホームページの活用

図書館の活動について学内からの理解を得るために、コア雑誌や基本図書の説明や、予算状況、新着図書リスト、分野別購入図書一覧を大学ネットワーク（イントラネット）上の当センターのホームページで公開した。

#### 4) 図書館内収納場所の変更への対応

平成17年度に実施した外国雑誌収納場所の移動

や、電子ジャーナルへの移行に伴う冊子体雑誌の購読中止により、雑誌配架位置が大幅に変更となった。また、雑誌配架位置の変更によって確保されたスペースへの図書の移動もなされた。そのため、平成18年度は、図書・雑誌を探しやすくするために、掲示や案内（サイン）を整備した。

また、辞書・事典、統計集が配架されている参考図書コーナーのスペースに余裕がなくなってきたので、参考図書配架場所を拡大するための移動作業を実施した。

#### 5) 入退館システムの導入

図書館入口の図書盗難防止装置が老朽化したため、平成18年8月に新入退館システムが導入された。新システムでは、入館時に氏名章によるチェックがなされ、入館統計をパソコンで処理することが可能である。

#### 6) 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18年5月19日（金）に岡崎春雄 Mayo Clinic 名誉教授、5月30日（火）に岡崎真雄助教授（学術情報センター）による「医学論文の書きかた Part 1, Part 2」、5月22日（月）に諏訪邦夫教授（帝京大学）、上園晶一教授（麻酔科学講座）による「国際学会でのプレゼンテーション・スピーチマナー」が開かれた。

7) 「教育・研究年報(2005)」「英文研究年報 (Research Activities 2005)」の編集作業

標記年報の編集作業を担当した。

8) 教員評価・FDシステム開発プロジェクトへの参加

平成17年度に引き続き、標記プロジェクトに担当者2名が参加した。このプロジェクトの活動は平成19年度まで継続される予定である。

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1,320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 65,857	冊 13,438	冊 8,950	冊 5,554	冊 93,799	冊 1,729	冊 479

カレント誌	
和	洋
種 308	種 70

#### 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 6,683,757	円 6,936,243	円 13,620,000	円 780,600	冊 430

#### 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 5,946	件 281	件 194

# 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	288
	鋳型・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
	樋口卵巣腫瘍 コレクション	318
標本供覧室	液浸標本	46
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授剖検例	71
	模型標本	11
	疾患装具モデル	56
	四肢立体モデル	13
モデル標本室	発生学モデル	83
	人体模型モデル	9
	中枢神経モデル	1
合計		1,945

### 2) 新規標本作成数

プラスチック液浸標本	30点
アクリルプラスチック液浸標本	33点
修理標本	43点
合計	106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	1,674	50
ビデオディスク (LD)	11	—
ビデオディスク (DVD)	35	5
スライド・テープ	103	—
スライド	498	—
16 mm フィルム	37	—
学習ソフトウェア		
CD-ROM 版	14	—
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)	10	—12
カセットテープ	194	—20
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
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
双眼顕微鏡	27
実体顕微鏡	2
ディスカッション顕微鏡 (2人用)	2
〃 (3人用)	1
〃 (5人用)	1
ビデオ顕微鏡	1
スクリーン	3
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 11 月 22 日 (水) ～ 11 月 28 日 (火) に  
大学 1 号館ロビーにて開催。

テーマ：「口唇裂・口蓋裂の顎発育と咬合管理—第  
1 報 口唇裂・口蓋裂術後患者の顎発育  
第 2 報 口唇裂・口蓋裂患者の術後の咬  
合管理と経過—」田辺晴康教授 (歯科)

### 2) 標本テーマ展示解説リーフレット

平成 17 年度のテーマ展示「胆石症—腹腔鏡下胆嚢  
摘出術—」のパネルの解説リーフレットを、展示担  
当の矢永勝彦教授 (外科学講座) の協力を得て作成  
した。

# 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	172	398	570
資料貸出	3	3	6
資料検索	20	32	52

# 写真室

## 1. 年間実績

### 1) スライド作成数

件数	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
	78	1	6	3	0	5	18	111
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
カラーズライド	154	0	0	0	0	0	0	154
CGスライド	1,086	0	0	0	0	0	0	1,086
デジタルデータ*1	0	60	43	68	0	96	0	267
行事撮影(Jpegデータ)*2	0	0	0	0	0	0	1,251	1,251
撮影のみ	0	0	0	0	0	0	0	0
合計(枚数)	1,240	60	43	68	0	96	1,251	2,758

\* 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, プレバートの合計

\* 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 78件, 1,240枚
- 3) X線写真複製サービス 398件, 3,230枚 (外部貸出用 205件, 1,663枚)
- 4) ビデオ編集機の利用 78件, 191.5時間
- 5) 35mmスライド画像入力サービス 62件, 3,933枚

## 2. 主な事項

### 1) デジタル化への対応

ビデオ編集におけるデジタル化の普及に伴う利用者からのニーズに対応するため, デジタルビデオ編集のノウハウを習得してサービスの向上に努めた。

また, 写真撮影のデジタルカメラへの移行も進めた。

### 2) 教材, 研究のプレゼンテーション資料作成のサポート

学内教職員・学生がプレゼンテーション資料を作

成するために, スキャナ等のデジタル機器の管理, および利用サポートをした。

### 3) 写真室分室の整備

各種設備, 機材が安定して利用できるようにするための保持に配慮した。

### 4) 大学の広報, 公式行事の撮影

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, ホームページといった広報物作成や公式行事に関わる写真の撮影・編集を担当した。



# 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）

ACS-」は8月5日、司会者は望月正武教授で5人の演者により開催された。

出席者81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18年4・5・6・7・9・11月、平成19年2・3月の計8回、第2土曜日午後4時から以下のように開催した。

4月 海外旅行と感染症

5月 生活習慣病の予防と治療の対応

6月 小児科夜間救急疾患と治療

7月 最近の肝炎治療

9月 急性心不全の対応

11月 慢性心不全の早期発見とマネージメント

2月 小児高熱の鑑別診断と治療

3月 高脂血症の予防と治療

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19年3月で207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。

## 1. 教材と施設（平成19年3月31日現在）

1) 教育用ビデオ：「それぞれの愛と死をみつめて～終末期医療を考える」ほかを慈恵医師会より寄贈された。

## 2. 年間の利用者

1) 平成19年3月末現在登録者は259名、（うち港区医師会31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8名である。年間の利用者は189名、延利用者数6,065名である。

2) テレフォンサービスの利用は、117件、月平均10件で、発足以来の延利用件数は3,999件である。

## 3. 活動

1) 第27回夏季セミナー「急性冠症候群-

# 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・助教授: 大石 杉乃  
(看護学科) 看護教育学 (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 (卒後教育支援室)

兼任・副室長・講師:

佐々木英樹  
(内科学 (循環器)) 医学教育学 (卒後教育支援室)

兼任・室長・助教授:

平尾真智子 看護教育学 (看護教育研究室)  
(看護学科)

## 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学事部学務課内に設置され、複雑化する卒前医学教育業務を教職員連携のもとで進める体制が整えられた。平成14年4月には、木村直史教授が医学教育研究室国領分室長に任命され、その活動の場が国領校にも広がった。平成17年10月1日付けで教育センターに改組された。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、山下紳子副室長)、卒後教育支援室(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、センター事務局が平成18年4月に開設されて教育センターの体制が完成した。

## I. 平成18年度現代的教育ニーズ取組支援プログラム「卒前教育教材から生涯継続学習教材へe-Learningを用いた医療系学部の地域医療者貢献」の採択

本学は文部科学省から平成15年度特色GP、平成17年度特色GPの採択を受け、総合試験システム、診療技能教育の拡充や体系的学外体験実習の充実を図ってきた。今回の取組は、本学が持つ卒前教育教材を地域で実習を行なっている学生やその指導を担っている地域医療者にe-Learningのシステムを使って供給しようとするものである。医科大学がその教材を広く地域医療者に提供することで、本学は学生だけでなく、地域医療者に学習機会を提供することでわが国の医療レベルの向上に寄与しようとするものである。文部科学省からの採択理由は、「本取組は、医療系教育において、コミュニケーションその他の実技のビデオ教材その他を一元的にまとめ、ネット上での活用を進め、学生による振り返りの学習に生かし、また卒後教育の資料としても活用するという優れた試みであり、他の医療系大学の参考に

もなります。少子高齢化を見越した e-Learning を用いた医療系学部の地域医療者貢献というテーマは大変現代のニーズに合っており、「振り返り」を促すシステムは、教育改革の有効性として大変期待できます。ただ、評価体制については、評価結果がプログラム改善などにどのように活かされるのが明確でないなど、今後の十分な検討が望まれます。また、開発するコンテンツ数をより多く開発することが望まれます。」であった。

## II. 平成 17 年度特色 GP 事業

多職種連携医療者教育の推進を図る事業である。本年は、東京女子医科大学が主催する 6th Asia-Pacific Conference on PBL に協力し、その中で PBL in Inter-professional Education を企画し、英国リスター大学から演者を迎え国際カンファレンスを行なった。6 月と 10 月に福島、松島が英国キングス大学を訪問し、英国 GP オフィスでの多職種連携教育を視察し、その結果を学内のセミナーで発表した。12 月には、キングス大学から Jones 教授を招聘し、英国での GP 教育における多職種連携についてのセミナーを行なった。

## III. 平成 15 年度特色 GP 事業

慈恵医大総合試験システムの拡充と診療技能教育推進が取組の目的である。今年度が最終年度であり、学内でのコンピュータ試験の環境整備やスキルス・ラボの拡充などを行なった。

## IV. 平成 18 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

本年度は主に、① 多元的教員評価システムの構築、② 公開講座の推進、③ 学生による教員・教育評価活動、④ 医学教育セミナーとワークショップ、⑤ 学ぶ力を養成する 1 年生教育などの活動を行なった。10 月には家庭医実習指導医講習会（学外指導医の FD）を開催した。

## V. 卒後教育支援

臨床研修の事務が 10 月をもって教育センターに移管された。卒後教育支援室が中心となって、臨床研修の円滑な運営、内科専門研修コースの運営、これらの内容のホームページでの公開、11 月と 2 月には臨床研修指導医講習会の開催、12 月には研修医・指導医連絡会の開催を行なった。また、臨床研修医の健康管理システムの構築も行なった。宇都宮室長

は 10 月にトロント大学で開催された内分泌レジデントプログラムの Faculty meeting に参加した。

## VI. 医療の安全管理と倫理ワークショップ

本年度は、4 月 15 日（附属病院）、5 月 27 日（青戸病院）、6 月 17 日（第三病院）、7 月 15 日（柏病院）8 月 19 日（附属病院）、9 月 16 日（附属病院）10 月 7 日（青戸病院）、11 月 18 日（第三病院）、12 月 16 日（柏病院）、1 月 13 日（附属病院）、計 10 回開催した。5 月 27 日は英国リスター大学の Dr. Angela Lennox に本ワークショップの外部評価を依頼し、高い評価を得た。

## VII. 看護学修士課程設置準備室

医療系大学院調査委員会は 9 月に看護学修士課程設置準備室の設置について中間答申を提出し、10 月に設置準備室が設置された。

## VIII. Advanced OSCE の研究

「Advanced OSCE 研究班の活動報告」厚生労働科学研究費「OSCE の実施に関する研究」班公開シンポジウムを 11 月 5 日本学にて主催した。

## IX. 教育センター主管委員会

教育センターが主管した委員会は、① 教育センター運営委員会、② 補助金検討委員会、③ 医療安全ワークショップ委員会、④ 医療系大学院調査委員会、⑤ 公開講座推進委員会、⑥ 教員評価データベース開発委員会、⑦ テレビ会議運営委員会、⑧ スキルス・ラボ運営委員会である。

## X. 学外での教育関係講演

1. 東海大学医学部医療安全の日セミナー「医療安全ワークショップー慈恵医大での異職種間ワークショップの実践」4 月 10 日。東海大学病院
2. 東京医療専門学校教員講習会「試験問題の作成および評価について」4 月 22 日。東京医療専門学校四ツ谷本部校舎
3. 北里大学病院平成 18 年度第 1 回リスクマネジメント講演会「医療安全ワークショップー慈恵医大での異職種間ワークショップの実践」4 月 26 日。北里大学医学部
4. 松本歯科大学 FD「学習評価について」5 月 16 日。松本歯科大学
5. 平成 18 年度厚生労働省指定柔道整復師専科教員認定講習会「教育方法」7 月 16 日、8 月 5 日、

- 8月20日。東京医療専門学校代々木校舎
6. 第30回(社)東洋療法学校協会教員研修会ワークショップ「試験問題の作り方の実際と演習」8月3日,4日。ホテルグランドヒル市ヶ谷
  7. 平成18年度関東甲信越ブロック保健師教育機関協議会講演「学生の総合能力をつけるための教育システムについて」8月18日。東京慈恵会医科大学医学部看護学科
  8. 全国リハビリテーション学校協議会第19回教員研修会特別講演「医療者教育が目指すもの」,パネルディスカッション「医師養成におけるOSCEの導入と効果」8月24日,25日。盛岡
  9. 山形大学医学部医学教育ワークショップ「学習評価」,「客観試験の作り方」8月26日,27日。蔵王
  10. 第4回泌尿器科サマーセミナー「医療安全ワークショップ:異職種間コミュニケーション」9月9日。鹿児島
  11. 平成18年度文部科学省「地域医療等社会的ニーズに対応した医療人教育支援プログラム」シンポジウム「共用試験の結果に関連する統計データの解釈とその意義について」英国のOSCE課題の学年順次性。9月28日。東京医科歯科大学
  12. 横浜市立大学医学部3年生医療コミュニケーション論II・医療倫理学「コミュニケーション入門」10月4日,3限。横浜市立大学医学部
  13. 共立薬科大学「特色ある大学教育支援プログラム」フォーラム「医療人教育」10月14日。共立薬科大学
  14. 第2回医学教育研究技法ワークショップ「医学教育誌編集委員会が目指す研究論文のあり方」10月15日。東京大学医学部
  15. 平成18年度重点型共同研究研究集会:科学的証拠を作り込む技法としての生物統計学「108学部が参加する臨床実習開始前の共用試験—教育の質の保証に対する大学の責任」11月2日。統計数理研究所
  16. 「モデル・コア・カリキュラムとシミュレータ教育—診療技能教育の向上を目指して」平成18年度医療人GP「シミュレーション教育の実際」11月24日。東京医科歯科大学
  17. 「試験としてのOSCE」平成18年度あはき師試験あり方研究会。11月28日。東洋鍼灸専門学校。
  18. 「医療者教育—その2:職場の中で学ぶ」第10回茨城県理学療法士学会 ランチョンセミナー。12月10日。筑波国際会議場
  19. 「医学教育の最近の流れと東京慈恵会医科大学の取組」特色GP事業新潟大学歯学部FD講演会。12月14日。新潟大学歯学部
  20. 熊本大学医学部医学教育ワークショップ「テュートリアル場面でのテューターの役割」。12月22日・23日。熊本テルサ
  21. 金沢医科大学臨床実習・臨床研修責任者会議FD「卒前臨床実習と卒後臨床研修」12月26日。金沢医科大学
  22. 第33回理学療法士・作業療法士要請施設等教員講習会(医療研修推進財団)「教育方法論II」1月20日,30日,31日,2月1日
  23. 兵庫医科大学4年生医療コミュニケーション授業「医療者コミュニケーション」1月25日。兵庫医科大学
  24. 大東文化大学法科大学院エクスターンシップ「コミュニケーション入門」,「医療事故」12月19日・20日。東京慈恵会医科大学
  25. 平成18年度医療人GP「薬学生の実践的教養教育推進システムの構築」(共立薬科大学)第1回医療系学生交流合同セミナー「ワークショップとは」3月22日。共立薬科大学

## XI. 医療系大学間共用試験実施評価機構モニター等

- ① 医学系CBT試験問題作成講習会。東北会場。4月21日。東北大学医学部。
- ② 医学系CBT試験問題作成講習会。大阪会場。4月24日。大阪医科大学。
- ③ 医学系CBT試験問題作成講習会。名古屋会場。4月25日。名古屋大学医学部。
- ④ 医学系CBT試験問題作成講習会。九州会場。4月28日。九州大学医学部。
- ⑤ 兵庫医科大学6年生Advanced OSCEモニター。5月6日。兵庫医科大学。
- ⑥ 福井大学医学部CBTモニター6月22日。福井大学医学部
- ⑦ 京都府立医科大学CBTモニター。7月20日。
- ⑧ 新潟大学医学部CBTモニター。8月15日。
- ⑨ 東京医科歯科大学医学部CBT追再試験モニター。8月28日。
- ⑩ 山形大学医学部CBTモニター。12月1日。
- ⑪ 金沢医科大学CBTモニター。1月18日・19日。
- ⑫ 長崎大学医学部CBTモニター。2007年1月22日・23日。
- ⑬ 岩手医科大学CBTモニター。1月29日。
- ⑭ 岡山大学医学部CBTモニター。2月2日。
- ⑮ 新潟大学医学部CBTモニター。2月6日。
- ⑯ 佐賀大学医学部CBT追再試験モニター。2月13日。
- ⑰ 和歌山県立医科大学CBTモニター。2月15日。
- ⑱ 愛媛大学医学部CBTモニター。2月21日。
- ⑲ 日本大

学医学部 CBT 追再試験モニター。2月24日。⑳ 大阪大学医学部 CBT モニター。2月27日・3月1日・2日。㉑ 神戸大学医学部 CBT 追再試験モニター。3月2日。㉒ 大阪医科大学 CBT 追再試験モニター。3月3日。㉓ 岡山大学医学部 CBT 追再試験モニター。3月5日。㉔ 兵庫医科大学 CBT 追再試験モニター。3月6日。㉕ 三重大学医学部 CBT 追再試験モニター。3月9日。㉖ 埼玉医科大学 CBT 追再試験モニター。3月12日。㉗ 山口大学医学部 CBT 追再試験モニター。3月15日。

### 「点検・評価」

教育センターは、平成18年度4月に事務室が設置され、卒前・卒後教育と医療者生涯教育を推進していくことが使命である。経常費補助金特別補助やGP獲得では十分成果をあげていると考えているが、補助金事業の推進には学内の他の事務組織との連携が不可欠である。教育センターは新しい組織であるために、その業務分掌が未だ不明確な部分があり、それが他部署連携にとってマイナスに作用していると考えられる。今後は、業務に関する責任体制を他部署と決めて行く必要があろう。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Nagata-Kobayashi S, Sekimoto M, Koyama H, Yamamoto W, Goto E, Fukushima O, Ino T, Shimada T, Shimbo T, Asai A, Koizumi S, Fukui T. Medical student abuse during clinical clerkship in Japan. *J Gen Intern Med* 2006; 21(3): 212-8.

### II. 総説

1) 福島 統. 共用試験のめざすもの. *日医師会誌* 2006; 135(3): 560-2.  
 2) 福島 統. 共用試験 CBT. *昭和医会誌* 2006; 66(2): 63-7.  
 3) 小林志津子, 関本美穂, 小山 弘, 山本和利, 後藤英司, 福島 統, 井野晶夫, 浅井 篤, 小泉俊三, 福井次矢, 新保卓郎. 医学学生が臨床実習中に受ける不当な待遇 (medical student abuse) の現状. *医教育* 2007; 38(1): 29-35.  
 4) 伊坪真理子. 多発性肝膿胞の診断と治療. *総合臨* 2006; 55(4): 1339-40.

### III. 学会発表

1) 福島 統. (特別講演) 医学教育の動向-ITの利活用. 日本医学写真学会2006年年次大会. 東京, 5月. [*日医写真会誌* 2006; 44(2): 42]

2) Fukushima O. Inter-professional education at the Jikei University School of Medicine. 6th Asia-Pacific Conference on PBL. Tokyo, May.  
 3) 柵山年和, 福島 統, 平井勝也. 新医師初期臨床研修制度の問題点とその対応について. 第38回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月. [*医教育* 2006; 37(Suppl): 31]  
 4) 犬塚裕樹, 阿部好文, 大滝純司, 大野良三, 倉本 秋, 斎藤宣彦, 田辺政裕, 津田 司, 出口 寛, 中島宏昭, 伴信太郎, 福島 統, 藤崎和彦, 吉田一郎, 吉田素文, 畑尾正彦. Advanced OSCE トライアルにおける評価データの解析-評価データから評価者の区分はできるか? 第38回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月. [*医教育* 2006; 37(Suppl): 44]  
 5) 柵山年和, 井上大輔, 福島 統. 効果的な緩和ケア教育に関する検討-公開セミナーのアンケートを通して. 第38回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月. [*医教育* 2006; 37(Suppl): 64]  
 6) 仁田善雄, 奈良信雄, 石田達樹, 福島 統, 斎藤宣彦, 福田康一郎, 高久史鷹, 麻生武志. 共用試験 CBT 医学系第1回~最終トライアルのまとめ. 第38回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月. [*医教育* 2006; 37(Suppl): 90]  
 7) 福島 統. 医療者(専門職業職者)育成のための学習評価システム. 第38回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月. [*医教育* 2006; 37(Suppl): 105]  
 8) 藤崎和彦, 阿部好文, 大滝純司, 大野良三, 倉本 秋, 斎藤宣彦, 田辺政裕, 津田 司, 出口 寛, 中島宏昭, 伴信太郎, 福島 統, 犬塚裕樹, 吉田一郎, 吉田素文, 畑尾正彦. 国家試験 OSCE における模擬患者養成をどう考えるか. 第38回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月. [*医教育* 2006; 37(Suppl): 44]  
 9) 福島 統. 多くの職種が参加する医療者教育. 第38回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月. [*医教育* 2006; 37(Suppl): 105-6]  
 10) Itsubo M, Koike K, Nakano M, Ishiguro H, Tajiri H. The cases of HCC effectively diagnosed with the diffusion-weighted MR imaging. 17th Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Kyoto, Mar. [*Hepatology International* 2007; 1(1): P-0587]  
 11) 久保恭仁, 伊坪真理子, 小池和彦, 石黒晴哉, 石川智久, 小林 進, 田尻久雄, 矢永勝彦. 正常肝に発生した非 B 非 C 肝細胞癌の若年発症の1例. 第42回日本肝癌研究会. 東京, 7月.  
 12) 小池和彦, 中野真範, 石黒晴哉, 伊坪真理子, 田尻久, 石井雄二, 矢永勝彦. 肝膿瘍との鑑別に MRI 拡散強調画像が有用であった肝細胞癌の1例. 第36回日本肝臓学会東部会. 東京, 8月. [*肝臓* 2006; 47(Suppl).

3) : 593]

- 13) 小田原俊一, 石川智久, 須藤 訓, 畝村泰樹, 小林剛, 中野真範, 石黒晴哉, 木下晃吉, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 小池和彦, 穂刈厚史, 高橋宏樹, 渡辺文時, 伊坪真理子, 銭谷幹男, 田尻久雄. 13年後新たな肝発癌をみた肝細胞癌切除後インターフェロン著効慢性C型肝炎の一例. 第36回日本肝臓学会東部会. 東京, 8月. [肝臓 2006; 47(Suppl. 3) : 550]

#### IV. 著 書

- 1) 阿部好文, 福島 統, 後藤英司. 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. 卒前医学教育の新しい動向3: 共用試験CBT. 日本医学教育学会編. 医学教育白書. 2006年版.

東京: 篠原出版新社, 2006. p. 65-9.

#### V. その他

- 1) 福島 統. 多職種が参加する医療者教育-Inter-professional Education (IPE). 第14期日本医学教育学会行動科学・人間関係教育委員会報告書 2006; 56-7.
- 2) 福島 統. (イラスト・コラム) 職場で学ぶ-クリニカル・クラークシップの学習環境. 医教育 2006; 37(3) : 160-1.
- 3) 福島 統. (表紙のことば) 小さな子供たちは素敵な学習者. 医教育 2006; 37(4).
- 4) 伊坪真理子. 非B非C肝細胞癌とNASH. 慈大新聞 2006; 625: 2.

# 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）  
多田 紀夫（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19年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第121巻2号から第122巻1号の編集作業を行った。各号発行部数は1,100部。

## 3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は31編、原著19編、成医会総会特別講演、成医会総会宿題報告1編、支部例会抄録5編、第121回成医会総会学術講演要旨1編、資料2編、愛宕臨床栄養研究会抄録1編、補遺1編であった。原著を分野別にみると、循環器内科6編、病理学および眼科学が2編、環境保健医学、法医学、呼吸器内科、糖尿病・代謝・内分泌内科、リウマチ・膠原病内科、麻酔科学、精神医学、リハビリテーション医学が各1編であった。

## 4. 医学論文書きかた講習会の開催

平成18年度も医学論文書きかた講習会を下記の

ように開催した。医学科教授会議において広報、各講座・研究室等へお知らせの配付、学術情報センターのホームページに掲載、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。また、図書館で所蔵するプレゼンテーション、学会発表に係る図書リストを作成し、配付した。

各会の内容と参加者数は以下の通り。

### I. 平成18年5月19日（金）

英語論文の書きかた Part 1

講師：岡崎春雄 Mayo Clinic 名誉教授、  
岡崎真雄助教授

会場：大学1号館5階講堂

参加：100名

### II. 平成18年5月22日（月）

国際学会でのプレゼンテーション・スピーチマナー

講師：諏訪邦夫帝京大学教授、

上園晶一麻酔科学講座教授

模擬学会発表協力者：

安井 豊先生（神経科学部神経生理学研究室、麻酔科学講座）

中田佳延先生（内科学講座循環器内科）

黄 義浩先生（心臓外科学講座）

脇山茂樹先生（外科学講座消化管外科）

会場：大学1号館講堂（3階）

参加：98名

### III. 平成18年5月30日（火）

英語論文の書きかた Part 2

講師：岡崎真雄助教授

会場：大学1号館5階講堂

参加：55名

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

編集委員長 松藤千弥

## 1. 編集委員

委員長： 松藤 千弥 (生化学講座第2教授)  
副委員長： 橋本 和弘 (心臓外科学講座教授)  
委員： 河合 良訓 (解剖学講座第1教授)  
川村 将弘 (薬理学講座第1・2教授)  
近藤 一博 (微生物学講座第1教授)  
清水 英佑 (環境保健医学講座教授)  
望月 正武 (内科学講座教授)  
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)  
上園 晶一 (麻酔科学講座教授)

(平成19年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第53巻2号から第54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 2005)も編集・刊行し発行部数は700部。

## 3. 投稿状況

掲載総数は26編であった。うち原著13編、症例報告6編。第54巻1号には、名取禮二先生の追悼原稿を4編掲載し、JMJ第1巻(1954年)に掲載された名取先生の論文を2編、1986年にJMJのサプリメントとして名取禮二先生が執筆されたSkinned Fibres of Skeletal Muscle and the Mechanism of Muscle Contractionを再掲載した。論文を分野別にみると原著は循環器内科5編、小児科学3編、リハビリテーション医学2編、糖尿病内科、法医学、臨

床検査医学が各1編であった。症例報告は外科学4編、リハビリテーション医学2編であった。

## 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付された雑誌は198誌であった。

## 5. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会を東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会と共催で開催した。慈恵医大誌編集委員会の年間報告を参照されたい。

## 6. 英文研究年報の執筆要項について

従来、執筆要項を紙媒体で配付していたが、学術情報センターイントラネット版に執筆要項を掲載した。また、執筆要項の改訂を行った。

- 1) 外科学講座各診療科3部門に執筆を依頼する。
- 2) 略語の初出時に正式名称を明記、略語を定義する。
- 3) 業績の記載順は各講座・研究施設等に一任する。
- 4) 職名について、内科および外科学講座以外の主任教授は筆頭に氏名を記載し、職名はProfessorとする。
- 5) 内科および外科学の講座担当教授の職名はProfessor and Chairpersonとする。
- 6) 講師以上の教員氏名リストに学位表記をしない。



# 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

#### 研究概要

##### I. 神経系の研究

中枢神経系の正常機能や疾患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を明らかにするために、パッチクランプ法と細胞内染色法やその他の手法を用いて定量定性的ニューロンタイプ解析を行い機能との関連を解析している。これまでに以下のことを明らかにしてきた。

##### ① 回路形成ニューロンの形態学的化学的特徴の定量定量化

神経突起の分岐や広がり，細胞サイズ，機能分子の発現プロフィールの分析結果から，孤束核を構成する神経細胞は，細胞体のサイズ（細胞体面積  $150 \mu\text{m}^2$  を境界に）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た（平均軸索分岐数 31.5）。一方，中-大型ニューロンは，軸索側枝の発達が悪く（平均軸索分岐数 1.04），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り，その細胞体は内側亜核に局在する。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。細胞体の局在は前者が主に交連亜核，内側亜核に偏在するのに対して，後者は核内に一様に分布し，その軸索に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 興奮性・抑制性シナプス入力パターンの特徴とネットワーク構成

シナプス後電流を解析すると，成熟動物の小型ニューロンと中-大型ニューロンの間では，グルタミン酸性（興奮性）シナプス後電流と GABA 性（抑制性）シナプス後電流の出現頻度の相対比率に大きな差異が認められた。すなわち，興奮性シナプス入力の比率は小型ニューロンの約 96% に対し，中-大型ニューロンでは約 31% であった。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てきた。すなわち，グルタミン酸性小型ニューロンは，その軸索側枝でお互いにシナプス結合して再帰性（共鳴性）興奮回路を形成し，強い持続性の興奮性シナプス活動を維持している。これらのニューロンの投射性軸索は内臓知覚伝導路の一部を構成する。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有し，圧受容・化学受容反射等の末梢知覚入力を核外（腹外側延髄や視床下部等）に統合中継し，反射回路の一部を構成していることがわかった。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，自発性の興奮性（グルタミン酸性）もしくは抑制性（GABA 性）シナプス活動のうちどちらか一方の際立った優位性が，ニューロンタイプ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，ニューロンタイプの違いに関係なく，興奮性シナプス後電流と抑制性シ

ナプス後電流の双方がほぼ一定の比率(興奮性比率: 68~75%)で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。われわれは、この時期を内臓知覚系における臨界期と見なし、臨界期前後に起こる回路構成変化の様々な局面の解析を進めている。

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。そこで次の3つの観点から臨界期における回路再編成の解析を試みている。(1) 臨界期に一致した遺伝子発現調節: 生後発達に伴うシナプス関連機能分子の遺伝子発現の網羅的検索。速いGABA性シナプスに直接関与するA型GABA受容体サブユニットやNMDA受容体サブユニット等の遺伝子発現を調べた結果、臨界期に一致した発現変化は認められなかった。このことは回路再編成が遺伝プログラムによって規定されるのではなく、神経活動に依存した現象であることを示唆していた。(2) シナプス除去の電子顕微鏡学的解析。臨界期に一致した軸索細胞体型のGABA性シナプス数の減少、ニューロン細胞体近傍での孤児性GABA性ブトンの出現、アストロ細胞突起によるニューロン細胞体の被覆等の所見を得た。(3) 活動依存的シナプス再編成。今後、(3)の可能性に関して解析を進める予定である。

## 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積極的に関与する可能性が示唆されている。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的变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。

### 「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「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、看護専門学校における「解剖生理学」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・研究成果を発信し続ける必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yoshioka M, Tashiro Y, Inoue K, Kawai Y. Postnatal development of GABAergic axon terminals in the rat nucleus of tractus solitarius. *Brain Res* 2006; 1107: 111-20.
- 2) Yoshioka M, Okada T, Inoue K, Kawai Y. Pattern differentiation of excitatory and inhibitory synaptic inputs on distinct neuronal types in the rat caudal nucleus of the tractus solitarius. *Neurosci Res* 2006; 55: 300-15.
- 3) 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.

### III. 学会発表

- 1) 太城康良, 河合良訓. 発達期ラット孤束核の局所神経回路におけるアストロサイトの役割. 第112回日本解剖学会全国学術集会. 大阪, 3月. [解剖誌 2007; 82 (Suppl): 193]
- 2) 岡田知明, 河合良訓. 発達期ラット孤束核におけるGABA受容体サブユニットの遺伝子発現. 第112回日本解剖学会全国学術集会. 大阪, 3月. [解剖誌 2007; 82 (Suppl): 220]
- 3) Tashiro Y, Yoshioka M, Kawai Y. Expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the rat nucleus of the tractus solitarius (NTS) during postnatal development. 第29回神経科学大会, 京

## V. その他

- 1) 太城安良, 河合良訓. 発達期孤束核におけるアストロサイトの発現. 第8回 ORIGIN 神経科学研究会. 松山, 9月.
- 2) 岡田知明, 河合良訓. 発達期の孤束核における膜タンパク質の遺伝子発現変化. 第8回 ORIGIN 神経科学研究会. 松山, 9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. ヒト羊膜由来細胞の各種細胞への分化誘導

臓器移植は各種疾病に対する究極の治療選択といえる。しかしドナー不足の問題は一向に解決されず、再生医療により作成された素材による細胞移植や人工臓器の研究は一層盛んになってきた。これまで我々はラット ES 細胞を作製し、肝、歯胚、臍細胞などへと分化させ各種移植実験に成功している。

本年度は、生命倫理問題が少ないヒト羊膜をインフォームドコンセントを施行した上で提供してもらい、羊膜細胞を分離して同様の方法で各種細胞への分化誘導実験を行った。

#### 1. 肝細胞の作成と肝不全ラットへの移植によるその機能評価

ヒト初期胚羊膜の初代単層培養細胞中に出現する小型球形細胞集団から細胞株 (HEAC 細胞と命名) を分離した。HEAC 細胞は angular で adhesive な細胞と小型球形で付着性の弱い細胞から構成されている。これらの細胞に embryotrophic factors (ETFs) を作用させて胚様体を形成させ、さらに三胚葉性の胚子様モンスターに生育させた。このモンスターから実体顕微鏡下に原始肝組織 (HEAC-L) を採取し、HEAC-L 細胞株を樹立した。HEAC-L 細胞は細胞内小器官が豊富で敷石状に増殖し、接触阻害と高い2倍体性を有し、長期間安定した phenotype を示した。HEAC-L 細胞株は肝構成細胞をすべて含み、albumin や IGF-1 産生等の肝機能を有していた。CCl<sub>4</sub> 誘発肝不全ラットの脾臓に HEAC-L 細胞を移植したところ、control に比べ約 85% の延命効果が認められ、血中のプロトロンビン時間値、アンモニア、ビリルビン値などが改善され肝代謝機能の存在が確認された。

#### 2. レチノイン酸添加培養によるヒト羊膜細胞の神経系細胞への分化

ヒト初期胚羊膜を分散培養し、HEA-1 細胞株を樹立した。この細胞株は単層で増殖し長紡錘形細胞

を主とする、小型球形細胞や上皮様細胞から構成されていた。HEA-1 cell にレチノイン酸を作用させると単層培養シート中に長い突起を有する細胞からなるコロニーが出現し、ここから HEA-NC cell line を樹立した。HEA-NC cell line 中には peripherin, bovine neuron specific enolase (bNSE), S100 protein や GFAP に陽性の細胞が存在したことから、ヒト初期胎盤の羊膜中には stem cell あるいは神経細胞やグリア細胞に分化する progenitor cell が存在しているものと考えられた。分化誘導された神経細胞やグリア細胞は 20 継代を超えても上記免疫染色性を失わないことから獲得した phenotype は消失していないと思われる。

### 3. 羊膜より樹立した細胞株 (HAM) の肝細胞様細胞および神経細胞への分化誘導

羊膜を洗浄 細切後、trypsin-EDTA 処理を行って遠心し、沈殿をさらに酵素処理し、rhEGF と rhLIF を加えて培養し、樹立した細胞株を HAM と名付けた。

HAM に HGF, FGF-2, oncostatin M および dexamethasone を作用させて肝細胞への分化・誘導を行った。誘導された細胞では、RT-PCR により  $\alpha$ -FP, albumin,  $\alpha_1$ -AT, CK18, HNF-4 $\alpha$  の mRNA の発現が確認され、細胞は  $\alpha$ -FP, albumin, CK18 が免疫染色陽性で、PAS 染色も強陽性であった。

HAM に 1. glutamin, EGF, FGF-2, N<sub>2</sub> supplement, あるいは 2. glutamin, N<sub>2</sub> supplement, BHA, dbcAMP, IBMX, all-trans retinoic acid を作用させて、神経細胞へ分化・誘導した。分化誘導された HAM は神経細胞様に形態変化し、Nestin, NSE, NF, GFAP の mRNA の発現を確認し、NSE, MBP, Tuj1 に対して免疫染色陽性を示した。

### 4. ヒト羊膜細胞の臍ラ氏島細胞への分化

ヒト羊膜中の多分化能を有する細胞(組織幹細胞)を FACS を用いて分離し、cell lines を樹立した。これを ETFs 添加培養液で懸濁培養して胚様体へと分化させ、さらに ETFs 存在下で灌流培養を行って胚子様モンスターを発育させた。モンスタの消化管様構造に添った部位で毛細血管に富み、かつヘム蛋白を合成していない原基をガラス細管で採取し、培養上清中にインスリンを産生している原基から cell lines を樹立した。

3 株の cell lines にはインスリン、グルカゴン免疫陽性細胞が混在していた。これら cell lines は培養液の glucose に対し濃度依存的にインスリンの分泌量を増加させるが、6 passage を越すと分泌量が減少し、12 passage を越えると分泌しなくなった。また、

ラ氏島を 3 次元的に構築させたところ、約 40 日わたって glucose 濃度依存的にインスリンを分泌したが、その後は徐々に産生が低下した。糖尿病ヌードマウスの腎皮膜下に移植したところ、移植成功例は 2/6 匹であった。現在、尿糖と血糖の測定を行っている。

## II. 卵管類肝癌由来類肝癌細胞株 HEPFT の樹立と細胞株の性状、特に産生される $\alpha$ -FP のレクチン親和性と類肝癌組織発生に関する検討

卵管類肝癌より類肝癌細胞株 HEPFT を樹立した。この株は 13ヶ月 35 回以上継代されている。HEPFT 細胞は多稜形、紡錘形で多型性、多彩性に富み、接触阻止が見られず乳頭状多層性の増殖を示す。細胞質内には胆汁色素がみられ、多量の  $\alpha$ -FP を産生している。電顕では類円形のミトコンドリアと多数の小さいゴルジ装置が発達し、細胞間にはデスモソーム結合があり、小胆管も見られた。細胞増殖は安定し、倍加時間は約 45 時間であった。染色体数は異数性の広い分布で、染色体数モードは高三倍体であり、多くのマーカー染色体が認められた。患者血清および培養上清中  $\alpha$ -FP のレクチン親和性を解析したところ、ほぼ類似した結果が得られ、HEPFT 細胞が類肝癌由来であることを示唆していた。CGH を用いた BACarray による遺伝子解析では様々なゲノムのコピー数の変化が見られた。4q13-3 の  $\alpha$ -FP 遺伝子のコピー数は 0.0322 増幅(カットオフ値以下)を示していた。そこで、 $\alpha$ -FP の mRNA の発現を RT-PCR によって分析したが、強い発現が見られた。

HEPFT 細胞株は、類肝癌の細胞生物学的特性を検討するのに貴重な細胞株である。

### 「点検・評価」

羊膜は通常分娩時に廃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な問題が少ない。さらに、この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きており、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。本年度はこの羊膜幹細胞を分離し、それを出発点として種々の器官を分化誘導させる実験に取り組んできた。その結果、肝細胞、神経系細胞、臍ラ氏島細胞へと分化誘導することに成功し、肝不全ラットや糖尿病マウスに移植して一時的に症状を軽減させることができた。しかしながら、分化誘導した形質発現は十分に安定しておらず、再び脱分化を生じてしまうところがあり、今後は如何にして誘

導した形質を長期間安定して発現させていくかに取り組んでいく必要がある。

本年度も種々の腫瘍組織より細胞株を樹立しているが、その代表的なものに上記の卵管の類肝癌由来の類肝細胞癌細胞株がある。この細胞株は安定して維持できており、今後類肝癌の細胞生物学的特性を解析していく上で貴重な材料になるものと期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Nojiri H, Shimizu T, Funakoshi M, Yamaguchi O, Zhou H, Kawakami S, Ohta Y, Sami M, Tachibana T, Ishikawa H, Kurosawa H, Kahn RC, Otsu K, Shirasawa T. Oxidative stress causes heart failure with impaired mitochondrial respiration. *J Biol Chem* 2006; 281: 33789-801.
- 2) Tamagawa T, Ishiwata I, Nakamura Y, Ohoi S, Ishikawa H. Human Amnion Mesenchyme cells possess hepatocyte-like characteristics *in vitro*. *Hum Cell* 2007; 20(3): 77-84.
- 3) Ohi S, Kyoda S, Tabei I, Ninomiya K, Sugiyama K, Hashimoto H, Tachibana T, Ishikawa H. Establishment and characterization of a cell line (NABCA) derived from metastatic lymph nodes of breast scirrhus carcinoma. *Hum Cell* 2006; 19(4): 126-32.
- 4) Ohi S, Takahashi H, Ninomiya K, Nakajima M, Hashimoto H, Tachibana T, Yanaga K, Ishikawa H. Establishment and characterization of a cisplatin-resistant cell line (IGSK-1) from a poorly differentiated gastric adenocarcinoma. *Hum Cell* 2007; 20(1): 15-22.
- 5) Ohi S, Takahashi N, Hashimoto H, Tachibana T, Hirabayashi T, Sugiyama K, Yanaga K, Ishikawa H. Establishment and characterization of an IGSK-2 cell line derived from ascitic fluid of recurrent hCG and somatostatin secreted adenocarcinoma of the stomach. *Hum Cell* 2007; 20(2): 52-61.
- 6) Ohi S, Nogi H, Tabei I, Sugiyama K, Hashimoto H, Tachibana T, Uchida K, Ishikawa H. Characterization, anti-cancer drug susceptibility, and atRA-induced growth inhibition of a novel cell line (HUMEMS) established from pleural effusion of alveolar rhabdomyosarcoma of breast tissue. *Hum Cell* 2007; 20: in press.
- 7) 石川真由美, 大井 聡, 立花利公他. マウス early ES 細胞の甲状腺原基への分化・発育. 日本再生医療学

会雑誌 2006; 5(Suppl): 118.

### III. 学会発表

- 1) 石川 博. (教育講演) ヒト口唇: 口蓋の発生と異常. 第 30 回日本口蓋裂学会総会学術集会. 長野, 5月.
- 2) 日下部守昭, 橋本尚詞, 磯西成治, 井上 循(マトリックス), 松葉恭一(アロカ), 安田 允, 石川 博. (ポスター発表) 卵巣癌のシスプラチン耐性に関する遺伝子の解析. 第 65 回日本癌学会学術総会. 横浜, 6月.
- 3) 石川 博. 医歯工連携の共同研究について～異なる分野との共同研究の進め方～医療の立場から. 第 2 回日本歯科大学歯科再生医療ミーティング. 東京, 2月.
- 4) 大山晃弘, 熊沢弘樹, 石川 博ほか. 卵細胞の呼吸測定を試み. 第 10 回多目的酸素電極装置研究会. [学術集会抄録: 酸素電極の多様性と未来 2006: 14]
- 5) 橋本尚詞, 立花利公, 大井 聡, 石川 博. 再生医療における溶存酸素測定の意義. 第 10 回多目的酸素電極装置研究会. [学術集会抄録: 酸素電極の多様性と未来 2006: 14]
- 6) 橋本尚詞, 立花利公, 大井 聡, 石川 博. 癌の再発と化学療法. 第 10 回多目的酸素電極装置研究会. [学術集会抄録: 酸素電極の多様性と未来 2006: 14]
- 7) Ohi S, Takahashi N, Tabei I, Hashimoto H, Tachibana T, Yanaga K, Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. Establishment and characterization of a spontaneously cisplatin-resistant human gastric adenocarcinoma cell line (IGSK-1). 第 24 回日本ヒト細胞学会学術大会. 東京, 7月.
- 8) Ohi S, Takahashi N, Tabei I, Hashimoto H, Tachibana T, Ninomiya K, Hirabayashi T, Sugiyama K, Yanaga K, Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. Establishment and characterization of a cisplatin-resistant cell line (IGSK-2) derived from ascitic fluid of recurrent mucinous and poorly differentiated adenocarcinoma of stomach. 第 24 回日本ヒト細胞学会学術大会. 東京, 7月.
- 9) Tabei I, Nogi H, Ohi S, Ninomiya K, Sugiyama K, Hirabayashi T, Hashimoto H, Tachibana T, Uchida K, Ishikawa H. Establishment and characterization of human rhabdomyosarcoma cell line, HUMEMS, derived from primary embryonal rhabdomyosarcoma of the breast. 第 24 回日本ヒト細胞学会学術大会. 東京, 7月.
- 10) 立花利公. (シンポジウム) 免疫電顕法の概要: 免疫電顕を極める! こうすればうまくいく! 日本顕微鏡学会第 31 回関東支部講演会. 東京, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 橋本尚詞, 石川 博. 抗がん剤感受性試験. 安田 允編著. よくわかる卵巣癌のすべて. 大阪: 永井書店, 2007. p. 344-54.

## 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

### 研 究 概 要

#### I. 横紋筋スキンドファイバーのフィラメント格子動態の再検討

骨格筋, 心筋の筋原線維筋節は主としてアクチンから構成される細いアクチンフィラメントとミオシンから構成される太いミオシンフィラメントからなるが, この両フィラメントは弾性コネクチンフィラメントによって筋原線維長方向に連結されながら, 太さ方向には美しい液晶様格子構造をとっている。この規則配列構造は, 収縮性相互作用の主体となるアクチンとミオシンの相互作用を, 相互の位置関係を均一にして変調することに合目的な意義があると考えられる。このためこの格子構造の安定性と動態を調べている。

ゲルゾリン処理はこの格子構造から細いアクチンフィラメントだけを選択的に除去するものであり, 筋細胞膜を除去した名取のスキンドファイバーから, さらに細いアクチンフィラメントを除去することを試みたところ, 太いミオシンフィラメントが作る格子構造をほぼ完全に維持したまま, 細いアクチンフィラメントのみを除去することができた。そこでこのゲルゾリン処理スキンドファイバーを用いて, 筋節を伸展したときの筋フィラメント格子間隔の動態を高輝度放射光施設 SPring8 の放射光を用いて固定処理なしに経時観測した。筋節の長さはレーザ光回折法によりモニタし, 弾性コネクチンフィラメントが発生する静止張力は張力トランスデューサで同時モニタした。

その結果, アクチンとミオシンの相互作用のない状態において, 骨格筋の白筋および赤筋, 心筋のいずれの標本においても, 先に研究室が提唱していた Y 字型弾性コネクチンフィラメントによる筋フィラメント圧搾では説明できない筋フィラメント格子間隔動態が筋節伸展に伴って観測された。このフィラメント格子間隔動態は, 静電反発力とファンデアワールス力による DLVO 説でも説明がつかない変化であり, これまでに提唱されていない新たなメカニズムを提唱するべく, NMR によるフィラメント格子内の水動態解析の結果と併せて検討を進めている。

なお, この研究は川崎医療大学医学部の奥山博司

博士、豊田弘子博士、SPring8 の八木直人博士との共同研究である。

## II. 変異心筋トロポニン T の分子動力学解析

家族性肥大型心筋症をひき起こすトロポニン T のアミノ酸変異体のうち、244GLU → ASP および 247LYS → ARG の変異体はカルシウム感受性の増大をひき起こす。この機能変化の原因となる構造因子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 (310 K) 条件下で野生型のもとと比較した。

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、変異型と野生型であまり大きな違いがなかったのに対して、弛緩状態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 両端に惹起されるゆがみがより小さかった。

このことから、変異型ではコイルドコイル構造が力学的に脆弱になった結果、弛緩時にトロポニン T にひきおこされる構造変化が小さく、抑制がうまく働かないことが収縮力増強の原因となる可能性が考えられる。

## III. 咬筋ミオシンの化学状態の特定

昨年までの X 線回折実験の結果から、犬咬筋ではミオシンの化学状態が ATP 結合状態に偏っており、これが咬筋線維の大きな力の源ではないかということが示唆された。これを確かめるために、犬咬筋からミオシンを精製し、この精製ミオシンに ATP を混合したときの ATP 分解時間経過からミオシンの化学状態を推測した。ATP の分解活性はマラカイトグリーン法により見積もった。ATP 分解活性は混合初期は低値を示し、その後一定の傾きをもって変化した。この活性プロファイルを Y 軸方向に外挿して「初期リン酸放出量」を求めると通常の速筋型ミオシンでの 0.7 前後の値に比べて、0.1 前後の小さな値を示した。この値を 1 からひいたものが「ATP 結合状態のミオシンの比率」を反映するので、咬筋ミオシンでは通常の速筋ミオシンに比べて ATP 結合状態のミオシンの比率が高いことが示唆された。

## IV. 筋原線維懸濁液の比重測定

筋節内にポリエチレングリコール (PEG) が浸透するかどうかを知るために、筋原線維懸濁液の比重測定を行った。

筋原線維内部に高比重のポリエチレングリコールが浸透しない場合は、浸透する場合より上澄みのポリエチレングリコール濃度が高くなるため、筋原線維懸濁液を遠心分離した際の上澄の比重が大きくなる。逆に沈殿の比重は、筋節内にポリエチレングリコールが浸透しない分、小さくなる。

20%PEG 溶液で測定を行った結果、筋原線維内部に PEG は浸透していない可能性のあることが示唆された。

## V. トレハロースがカエル骨格筋スキンドファイバー活性張力に及ぼす効果

トレハロースは自然界の動植物に広く含まれている糖類の一種で、エネルギー源になる他に、過酷なストレス下 (高・低温、乾燥、脱水) でのタンパク質や細胞膜の保護作用を持つとされる。この保護作用機序には水との関わりが期待されていることから、「水」という場で行われるタンパク質相互作用としての筋収縮にも、トレハロースが効果を持つだろう。この仮説のもとに、トレハロースが筋収縮能に与える効果を調べた。

ウシガエル縫工筋の細胞膜をピンセットで剥いでスキンドファイバーを作成し、0.5% トリトン X100 で内部膜系を破壊した後、筋節長を 2.4  $\mu\text{m}$  に調節して標本とした。収縮能はカルシウム濃度を累加的に高めた人工細胞内液での収縮張力で調べた。0.5 M トレハロースあるいはスクロース存在下での収縮能および、両二糖類をあらかじめ浸透させた後一晩乾燥させ、乾燥ストレスを与えた後の収縮能に対する効果を調べた。

両二糖類ともにカルシウム感受性を約 0.4 ユニット低下させたが最大張力はトレハロースのみが 10% 増大させた。二糖類の浸透なしで乾燥ストレスを与えると最大張力が 70% 減少したが、二糖類を浸透させた場合は最大張力・感受性ともに変化なく維持された。オストワルト粘度計で測定した両二糖類入り人工細胞内液の粘度に相違はなかった。

カルシウム感受性や乾燥ストレスに対する効果は両二糖類が同等の効果をもっていただことにより、粘度に反映されるようなマクロな水状態変化の結果であると考えられる。一方トレハロースに特異的だった最大張力増大効果はトレハロースの特徴的な化学構造に由来すると考えられ、トレハロースとタンパ

ク質の直接的相互作用や水分子ダイナミクス減少効果との関連が期待される。

## VI. ミオシン化学状態に対するマグネシウムの効果

溶液のマグネシウム濃度が低いとミオシン頭部は太いフィラメントから浮き上がりアクチン側へ変位するといわれている。この効果がミオシンの化学状態間の平衡を変調することに起因するかどうかを、無機リン酸およびそのアナログ物質であるフッ化アルミニウムの取り込み・放出速度を見積もることで評価した。無機リン酸およびフッ化アルミニウムの取り込み・放出速度はマグネシウム濃度によって変化しなかった。これより、アクチン存在下でのミオシン・ADP・リン酸結合中間体の比率はマグネシウム濃度に影響されないことが示唆された。

### 「点検・評価」

11月20日に永眠された名取禮二名誉学長が開発した骨格筋スキンドファイバーは、全機的に統合された生体機能の解明のために、安易な分解・分析に走ることなく細胞構造に瑕疵を与えることに対する畏れをもって臨んだ結果生まれたものだった。ゲルゾリン処理筋はこの考え方を発展させて、もう一段階分析に向かうことを意図したものである。筋節という構造に構築されて初めて発現する性質の起源をあきらかにするために、各筋組織の静止張力測定・X線回折による格子間隔測定・弾性コネクチン分子の一次構造解析らの手法によって千葉大学の木村澄子博士との共同研究を進めているが、さらに収縮張力測定との相関を調べる実験を急がねばならない。

咬筋ミオシンの化学状態に関する実験は、X線回折実験により示唆された結果の裏づけを得る意味での急務であった。これまでのところX線回折の結果と合致する結果が得られている。来年度は温度による平衡状態の違いについての実験を追加することで、より確実な結論を得たい。

分子動力学では心筋症関連トロポニン変異体に関する結果が蓄積されてきた。今後は解析をさらに進め、拡張型・肥大型という病型の違いが分子の動的構造のどの部分に起因するかを明らかにしたい。

細胞内機能水動態に関しては、水素結合ネットワークを攪乱するとされ注目を集めているトレハロースおよびポリエチレングリコールに焦点をあて、筋収縮タンパク機能との関わりを前年度より継続して調べた。

溶液粘度の上昇そのものは筋収縮能を低下させる

という報告があるにも関わらず、トレハロースは筋線維の最大張力を増大させることが見出された。トレハロースが他の二糖類とは異なる水相互作用を持つことを念頭に、筋収縮変調作用の原因を探索していくつもりである。

水ネットワークに関する分子動力学計算はあまり進捗がなかった。計算化学系の専門家との共同研究も視野にいれて、来年度は力を入れたい。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) Takemori S, Kimura M, Yamaguchi M. Crowding problem in skinned muscle: muscle compression with organic solutes of small molecular weight. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl): S78]
- 2) Kimura M, Kimura S (千葉大), Takemori S. Passive tension of cardiac and skeletal muscle with a reference to the domain structure of connectin. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl): S146]
- 3) Yamaguchi M, Otsuka Y. Molecular dynamics study on mutant troponin related to cardiomyopathy. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月. [J Physiol Sci 2006; 56(Suppl): S147]
- 4) 山口真紀, 木村雅子, 大野哲生, 竹森 重, 馬詰良樹, Hoh J (シドニー大), 八木直人 (SPring-8). Superfast myosin の構造解析. 第48回歯科基礎医学会. 横浜, 9月. [J Oral Biosci 2006; 48(Suppl): S55-2]
- 5) 渡邊由陽(成城大), 竹森 重, 巽 申直(茨城大). 剣道競技中の動作解析: 安価・軽量なモニタ装置を用いて. 日本武道学会第39回大会. 東京, 9月.
- 6) Kimura M, Kimura S (千葉大), Takemori S. Passive and active tension generation of striated muscles with reference to the domain structure of their connectin/titin. 日本生物物理学会第44回年会. 沖縄, 11月. [生物物理 2006; 46(Suppl): S203]
- 7) Takemori S, Kimura M, Yamaguchi M, Ohno T, Okuyama H<sup>1)</sup>, Toyoda H<sup>1)</sup> (1)川崎大), Yagi N (SPring-8), Tanishima Y, Yamada T, Saitou K. Arrangement of myosin heads in intact and actin-extracted skinned myofibril bundles of striated muscle. 日本生物物理学会第44回年会. 沖縄, 11月. [生物物理 2006; 46(Suppl): S204]
- 8) Ohno T, Kimura M, Yamaguchi M, Takemori S. Spin-spin relaxation of <sup>1</sup>H-NMR signals from myofibril suspension of rabbit skeletal muscle. 日本生物物理学会第44回年会. 沖縄, 11月. [生物物理



2006; 46(Suppl) : S205]

- 9) Kimura S (千葉大), Kimura M, Takemori S. Primary structure of connectin and passive tension generation in striated muscle. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl) : S34]
- 10) Takemori S, Kimura M, Yamaguchi M, Ohno T, Okuyama H<sup>1)</sup>, Toyoda H<sup>1)</sup> (川崎大), Tanishima Y, Yagi N (SPRING-8). Transient of lattice shrinkage of thick filament lattice induced by sarcomere elongation of striated muscle. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl) : S66]
- 11) Kimura M, Tanaka H (柴又駅前クリニック), Takemori S. Reconsideration of MRI images based on tissue water states resolved by <sup>1</sup>H-NMR. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl) : S93]
- 12) Yamaguchi M, Otsuka Y. Structural change of mutant troponin related to hypertrophic cardiomyopathy. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl) : S93]

## 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 磐男	トロポニンによる心筋の収縮制御
客員教授: 小西 真人	Mg <sup>2+</sup> の輸送
講師: 須田 憲男	骨格筋・心筋の興奮収縮連関, 副甲状腺細胞の生理
講師: 草刈洋一郎	心筋の興奮収縮連関

### 研究概要

#### 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による L 型 Ca<sup>2+</sup> 電流の調節に関する研究

我々は、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体刺激により L 型 Ca<sup>2+</sup> 電流が二相性変化(初期の一過性の低下に続く増加)を示すことを報告した。本年度は、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体サブタイプ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ )の詳細な細胞膜上の局在と、サブタイプ選択的刺激による L 型 Ca<sup>2+</sup> 電流変化を誘起する細胞内情報伝達機序を調べた。 $\alpha_1$  アドレナリン受容体刺激によって惹起される細胞内情報伝達系は、受容体サブタイプと受容体に結合している G タンパク質のレベルで2経路に分かれ、 $\alpha_{1A}$  と  $\alpha_{1B}$  受容体はそれぞれ異なる G タンパク質、G<sub>q/11</sub> と G<sub>o</sub> に結合していることを明らかにした。 $\alpha_{1A}$  受容体刺激は、G<sub>q/11</sub> を介してその下流の PKC, CaMKII を活性化し、Ca<sup>2+</sup> 電流を増加させ、 $\alpha_{1B}$  受容体刺激は G<sub>o</sub> を介して直接 L 型 Ca<sup>2+</sup> チャネルを抑制する。

##### 2) マウス心室筋における筋小胞体 (SR) Ca<sup>2+</sup> ハンドリングに関する研究

筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum; SR) は心筋細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度調節の中心的役割を担っている。心不全などの病態時には SR の Ca<sup>2+</sup> 制御タンパクや微細構造に異常がみられることが報告されている。これまで SR 機能評価に用いてきたサポニン処理スキンド標本の、SR の Ca<sup>2+</sup> 制御タンパク量と細胞構造をウェスタン免疫染色法と電子顕微鏡を用いて調べた。サポニン処理は細胞膜にのみ細孔を開けるが SR は無傷に保持されることを確認した。

SR の Ca<sup>2+</sup> 放出, Ca<sup>2+</sup> 取り込みに加えて、SR からの Ca<sup>2+</sup> リークが病態と関係していることが指摘されている。我々は SR の Ca<sup>2+</sup> ポンプ機能の変化が、Ca<sup>2+</sup> 取り込みと SR からの Ca<sup>2+</sup> リークに与える影響を検討した。Ca<sup>2+</sup> ポンプ機能を変化させるた

めに、SR-Ca<sup>2+</sup> ATPase (SERCA2a) あるいは SERCA2a の活性を特異的に抑制する sarcolipin (SLN) をそれぞれマウス心室筋に特異的に過剰発現させた (SERCA-TG, SLN-TG)。これらのマウス心室筋細束をサポニン処理して SR 機能を調べた。SERCA-TG では、初期 Ca<sup>2+</sup> 取り込み速度は亢進していたが、Ca<sup>2+</sup> 放出、Ca<sup>2+</sup> リーク、および最大 Ca<sup>2+</sup> 取り込み量に変化はなかった。一方、SLN-TG では初期 Ca<sup>2+</sup> 取り込み速度が低下していたが、Ca<sup>2+</sup> 放出、Ca<sup>2+</sup> リークや最大 Ca<sup>2+</sup> 量に変化はなかった。次いで、マウス左室乳頭筋にエクオリンを注入して、単収縮時の Ca<sup>2+</sup> トランジェントと等尺性張力の同時測定を行った。SERCA-TG では Ca<sup>2+</sup> トランジェントのピークと最大張力が増大し、Ca<sup>2+</sup> トランジェントの減衰時間と張力の弛緩時間が短縮した。一方、SLN-TG では Ca<sup>2+</sup> トランジェントのピークと最大張力が低下し、Ca<sup>2+</sup> トランジェントの減衰時間と張力の弛緩時間が延長した。以上の結果から、Ca<sup>2+</sup> ポンプ機能の変化は定常状態の Ca<sup>2+</sup> リーク、最大 Ca<sup>2+</sup> 取り込み量や Ca<sup>2+</sup> 放出には影響を与えないが、各心拍における Ca<sup>2+</sup> 供給には重大な影響を与えることが示唆された。

### 3) 心筋の自発的振動現象に関する研究

心筋のスキンドファイバーは、低活性状態において自発的振動現象 (SPOC) を示す。SPOC は、低濃度 Ca<sup>2+</sup> 存在下 (Ca-SPOC)、または、ADP と無機リン酸共存下 (ADP-SPOC) で生じる。我々は、SPOC 中のサルコメア振動周期が各種動物の心拍数と正の相関を示すことを報告した。さらに、SPOC が単一筋原線維においても生じ、その周期がスキンドファイバーにおいて観察されたものとはほぼ等しいことも確認した。ラットの心室よりコラゲナーゼを用いて単離した心筋細胞を用いて SPOC の解析を試みた。単一スキンド心筋細胞においても SPOC は生じ、その周期はスキンド心筋や単一筋原線維において観察されたものとはほぼ等しかった。これらの結果は、サルコメア (筋原線維) の自発的振動特性が生体における心臓の拍動と何らかの関係がある可能性を示唆している。

### 4) 拡張型心筋症に関する研究

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、九州大学大学院・森本らが開発した変異トロポニン・ノックインマウスを用いて、Ca<sup>2+</sup> 感受性変化が収縮不全に関与している可能性を調べている。

### 5) 心筋の筋長効果におけるトロポニンの役割に関する研究

心筋の発生張力は筋長によって著しく変化する (筋長効果)。我々はブタ心筋のトロポニンをウサギ骨格筋トロポニンと入れ替え、筋長効果にトロポニンが関与している可能性を検討した。心筋に骨格筋のトロポニンを入れ替えると、心筋で観察された筋長効果は減弱し、骨格筋における筋長効果とほぼ同様となった。従って、筋長効果はトロポニンのレベルで調節されていることが示唆された。また、太いフィラメント・細いフィラメント間でのクロスブリッジのキネティクスも関与していると考え、クロスブリッジの形成速度を表す  $k_r$  (時定数) の測定を行ったところ、骨格筋のトロポニンを入れ替えると低 Ca<sup>2+</sup> 濃度で  $k_r$  は上昇し、筋長効果にはクロスブリッジのキネティクスも影響していることが示唆された。

## II. 骨格筋の萎縮に伴う構造および機能変化に関する研究

### 1) ラットの不動化筋における構造変化と機能低下の関係に関する研究

ラット後肢をギブス固定により長期不動化したヒラメ筋では、湿重量・筋断面積の減少といった形態的变化のみならず、最大張力および Ca<sup>2+</sup> 感受性低下などの機能的変化が生じる。萎縮筋の格子間隔を小角 X 線回折法により測定すると、対照群と比べて格子間隔が拡大していた。デキストランによる浸透圧圧縮によって萎縮筋の格子間隔を対照群と同程度に調節したところ低下した Ca<sup>2+</sup> 感受性は回復した。これらの結果から、格子間隔の拡大が萎縮筋における Ca<sup>2+</sup> 感受性低下の一因であることが考えられた。また、生化学的実験から、タイチンの減少が著明であった。

## III. ヒト副甲状腺細胞に関する研究

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細胞内 Ca<sup>2+</sup> トランジェントを測定した。脱分極 (150 mM K<sup>+</sup> 溶液の投与) で誘起される細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度の一過性上昇 (Ca<sup>2+</sup> トランジェント) を調べたところ、培養液の遊離 Ca<sup>2+</sup> 濃度が高いほど Ca<sup>2+</sup> トランジェントの大きさが増加し、遊離 Ca<sup>2+</sup> 濃度の上限值 (1.8 mM Ca<sup>2+</sup>) と下限値 (0.9 mM Ca<sup>2+</sup>) に近い Ca<sup>2+</sup> 濃度で培養された 2 群の細胞の Ca<sup>2+</sup> トランジェントの平均値の差には有意差があった。もし、脱分極中に細胞内に流入する Ca<sup>2+</sup> により運ばれる総電荷量 (リーク電流補正

を行った内向き  $\text{Ca}^{2+}$  電流の時間積分)が  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントの大きさと高い相関性を示すのであれば、上記の結果は、高  $\text{Ca}^{2+}$  血症下では電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの発現量が増加することを強く示唆している。

#### 「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、L型  $\text{Ca}^{2+}$  電流に対する  $\alpha_1$  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G蛋白質との関係で明らかになりつつある。また、心筋の筋長効果がタイチンやトロポニンと関係していることが示唆され、新たな展開を見せている。病態生理学的研究として、拡張型心筋症マウスを用いた研究が、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。

萎縮筋の張力発生低下のメカニズムなどに関する研究は、本学生理学講座第1との共同で行われている。腎臓・高血圧内科との共同研究としてヒト副甲状腺細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの生理学的意義に関する研究が行われている。これらの研究は、臨床を支える基礎的研究の振興に繋がる。

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。

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。また、大学院生がティーチングアシスタントとして協力してくれた。

草刈講師の留学に伴い教室員が減ったが、お互いに協力して教育・研究を推進している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Cross-bridge-dependent change in  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity is involved in the negative inotropic effect of nifedipine in aequorin-injected ferret ventricular muscles. *Circ J* 2006; 70(4): 489-94.
- 2) Sasaki D<sup>1)</sup>, Fukuda N, Ishiwata S<sup>1)</sup> (早大). Myocardial sarcomeres spontaneously oscillate with the period of heartbeat under physiological conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1146-52.
- 3) Mizuno J<sup>1)</sup>, Otsuji M<sup>1)</sup>, Takeda K<sup>1)</sup>, Yamada Y<sup>1)</sup>,

Arita H<sup>1)</sup>, Hanaoka K<sup>1)</sup>, Hirano S<sup>1)</sup>, Kusakari Y<sup>1)</sup> (Univ Tokyo), Kurihara S. Superior logistic model for decay of  $\text{Ca}^{2+}$  transient and isometric relaxation force curve in rabbit and mouse papillary muscles. *Int Heart J* 2007; 48(2): 215-32.

- 4) Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Konishi M (東京医大), Kurihara S. Use of the Ca-shortening curve to estimate the myofilament responsiveness to  $\text{Ca}^{2+}$  in tetanized rat ventricular myocytes. *J Physiol Sci* 2006; 56(3): 219-26.
- 5) Hirano S, Kusakari Y, O-Uchi J, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Intracellular mechanism of the negative inotropic effect induced by  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in mouse myocardium. *J Physiol Sci* 2006; 56(4): 297-304.
- 6) 福田紀男, 宇高潤, 栗原敏. 萎縮骨格筋における筋力低下ならびに易疲労性の分子メカニズム—新しいリハビリテーション法の開発を目指して—。 *デサントスポーツ科学* 2006; 27(別冊): 164-70.

### II. 総説

- 1) O-Uchi J, Sasaki H, Kurihara S. Structural and functional relation of signal transduction in  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in cardiomyocytes. *医学生電顕技術誌* 2006; 20(2): 125-6.

### III. 学会発表

- 1) 横山啓太郎, 須田憲男, 松葉道知, 鈴木章文<sup>1)</sup>, 飯田里菜子, 武山浩, 大城戸一郎, 赤羽悟美 (東邦大学), 浦島充佳, 柴崎敏昭<sup>1)</sup> (共立薬科大学), 細谷龍男. 機能亢進状態のヒト培養副甲状腺細胞に発現するL型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルは生理的条件下で  $\text{Ca}^{2+}$  流入経路として機能する. 第49回日本腎臓学会学術集会. 東京, 6月. [日腎会誌 2006; 48(3): 181]
- 2) O-Uchi J, Kurihara S. L-type Ca current is regulated via both PTX-sensitive and -insensitive pathways during  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation. 28th Annual ISHR (International Society of Heart Research) North America Section Meeting. Toronto, June. [*J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 890-1]
- 3) O-Uchi J, Sasaki H, Kurihara S. Intracellular regulation mechanisms of the changes in L-type Ca channel induced by  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation. 第29回心筋代謝研究会. 札幌, 7月. [*Exp Clin Cardiol* 2006; 11(2): 141]
- 4) Suda N, Matsuba D. Inhibition of caffeine-induced calcium release by tetanus. Gordon Research Conference—Muscle: Excitation-Contraction Coupling. New London, June.

- 5) O-Uchi J, Komukai K, Kusakari Y, Morimoto S, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current is oppositely regulated via different receptor-subtype and G-protein pathways during  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. Gordon Research Conference-Cardiac Regulatory Mechanisms. New London, July.
- 6) 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>Osaka Univ), Sasaki H, Mochizuki S, Kurihara S. Modulation of  $\text{Ca}^{2+}$  uptake by the over-expression of SERCA2a and sarcolipin does not affect  $\text{Ca}^{2+}$  content at steady state in mouse myocardium. Gordon Research Conference-Cardiac Regulatory Mechanisms. New London, July.
- 7) O-Uchi J, Morimoto S, Sasaki H, Kurihara S. Different roles of  $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes in the regulation of cardiac L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current. 6th Congress of the federation of Asian and Oceanian Physiological Societies. Seoul, Oct.
- 8) 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. 6th Congress of the federation of Asian and Oceanian Physiological Societies. Seoul, Oct.
- 9) Yokoyama K, Suda N, Takeyama H, Suzuki A<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>共立薬科大), Adachi-Akahane S (東邦大), Iida R, Ohkido I, Yamamoto H, Hosoya T. Involvement of L-type calcium channels in high extracellular calcium induced increase in cytoplasmic calcium concentration in parathyroid cells isolated from the patients with secondary hyperparathyroidism. American Society of Nephrology Renal Week. San Diego, Nov. [J Am Soc Nephrol 2006; 17: 693A]
- 10) Morimoto S, Kurihara S. Maximal  $\text{Ca}^{2+}$  content and  $\text{Ca}^{2+}$  leakage at steady state is not affected by the modulation of  $\text{Ca}^{2+}$  uptake rate of sarcoplasmic reticulum in genetically manipulated mouse myocardium. 23rd Annual Meeting of ISHR (International Society of Heart Research) Japanese Section. Chiba, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2006; 41: 1059]
- 11) Udaka J, Terui T, Ohmori S<sup>1)</sup>, Ohtsuki I, Ishiwata S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Kurihara S, Fukuda N. Disuse-induced changes in  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity of force in skeletal muscle. 51st Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Mar. [Biophys J Abstracts 2007: 299a]
- 12) Udaka J, Terui T, Ohmori S<sup>1)</sup>, Ohtsuki I, Ishiwata S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Kurihara S, Fukuda N. Disuse-induced changes in length dependence of activation and sarcomere protein expression in skeletal muscle. 51st Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Mar. [Biophys J Abstracts 2007: 300a]
- 13) O-Uchi J, Morimoto S, Komukai K, Shinji H, Kawai M, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Molecular mechanisms of subtype-specific  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation effects on cardiac L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels. 51st Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Mar. [Biophys J Addendum & Late Abstracts 2007: 2a]
- 14) Morimoto S, Kawai M, Kusakari Y, 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. Genetic modulation of  $\text{Ca}^{2+}$  uptake in sarcoplasmic reticulum does not affect maximal  $\text{Ca}^{2+}$  content and  $\text{Ca}^{2+}$  leakage in mouse myocardium. 第71回日本循環器学会総会・学術集会, 神戸, 3月. [Circ J 2007; 71(Suppl I): 121]
- 15) Suda N, Matsuba D, Yokoyama K, Hosoya T, Takeyama H, Adachi-Akahane S (Toho Univ). L-type calcium-channel activity of cultured human parathyroid cells is proportional to calcium concentration of the cell-culture medium. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S79]
- 16) Sodnomtseren M, Ohtsuki I, Ishiwata S (Waseda Univ), Fukuda N, Kurihara S. Troponin-based regulation of sarcomere length-dependence of activation in skinned porcine ventricular muscle. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S92]
- 17) Udaka J, Terui T, Ohmori S<sup>1)</sup>, Ishiwata S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Ohtsuki I, Fukuda N, Kurihara S. Disuse-induced changes in length-dependence of activation in rat soleus muscle. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S96]
- 18) Udaka J, Ohmori S<sup>1)</sup>, Terui T, Yamaguchi M, Ishiwata S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Ohtsuki I, Fukuda N, Kurihara S. Disuse-induced changes in  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity of force in rat soleus muscle. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S96]
- 19) Matsuba D, Yokoyama K, Takeyama H, Suzuki A<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ), Hosoya T,

Adachi-Akahane S (Toho Univ), Suda N. Detection of L-type calcium channel activity in human normal parathyroid cells. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S173]

- 20) 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>(Osaka Univ), Sasaki H, Kurihara S. Properties of Ca<sup>2+</sup> handling in sarcoplasmic reticulum of saponin-treated SERCA2a transgenic mouse myocardium. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S208]

## V. その他

- 1) 大槻啓男. トロポニン発見四十周年記念国際シンポジウム. 生体の科学 2006; 57(2): 153-5.
- 2) 大内 仁. 研究の抱負: 研究課題: 心筋細胞  $\alpha_1$  アドレナリン受容体サブタイプ特異的な細胞内情報伝達機構の解明 (Determination of intracellular signal transduction pathways after the subtype-specific  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulations in mammalian cardiomyocytes). 財団法人循環器学研究振興財団 平成17年度応募研究論文集・事業報告書 2006: 140-1.
- 3) 栗原 敏. サルコリピンによる心筋筋小胞体 Ca<sup>2+</sup> 取り込みの分子調節機構 (平成16年度~平成18年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C)) 研究成果報告書. 2007.

## 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) 2005年度より始まった厚生労働科学研究の一環として癌表面転移・浸潤マーカー抗原 CD147の生物学, 治療学的研究が多くなされた。CD147はEMMPRINともいわれ早期より転移・浸潤を示す癌の表面マーカーとして確認出来た蛋白質であり産婦人科山田恭輔, 生化学大川清, 国立病院機構千葉東病院臨床センター城謙輔により樹立されたマウス hybridoma 認識抗原である (Am J Clin Pathol, 1995; 103; 288-94)。その後, 本抗原の主機能が転移・浸潤における matrix metalloproteinase (MMP) の inducer としての機能であり特に MMP2 に対しては強い誘導能を示すことが報告されている。我々はこの CD147 の悪性腫瘍細胞での性格を利用し, CD147 を癌標的分子とし, 新規開発高安全性の CD147 高親和性物質標識超音波造影剤 (マイクロ・ナノバブル以下バブルと略) を集積させ, 臨床で汎用の超音波診断法で高悪性度微小癌を超早期に画像化することを計画した。また抗癌剤等包含標識バブルを微小癌に集積, 収束超音波利用で加療する技術開発もする予定である。本年度は分子描出に適した新規超音波造影剤開発, 腫瘍モデルでのバブル超音波描出の検討, バブルの CD147 認識抗体 MAb12C3 標識法の改良, バブル高感度検出技術開発 (FMCW法), 収束超音波治療技術の開発のため

- 1) 微小腫瘍における標的分子 CD147 蛋白発現と臨床有用性の確認
- 2) 超音波評価用腫瘍モデル (三次元培養癌浸潤モデルと担癌動物モデル) の確立
- 3) 新規界面活性剤を用いた超音波造影剤 (バブル) の創成とラベル化
- 4) FMCW 法利用バブル新規高感度検出技術の開発を進めた。

その結果

- 1) 超音波誘導針生検早期極微小肝癌 (平均腫瘍径 14.5 mm) や超音波内視鏡下針生検組織を始め婦人科, 消化器早期癌でも CD147 は高発現し診断に有用だった。

2) 三次元マウス培養肝臓癌浸潤モデルへのヒト癌細胞注入でCD147陽性癌細胞を検出した。またIRDye800WC標識MAB12C3の*iv*投与は40分後既に担癌マウスヒト腫瘍径0.8cmを抽出した。抗癌剤結合MAB12C3も標的の特異抗癌効果を発揮した。これらの結果から超音波造影剤(MAB12C3標識バブル)集積性、抽出検討が*in vitro*, *in vivo*で可能となった。

3) 生体にやさしく生分解性に優れた新規超音波造影剤シクロアミロース界面活性剤とタウリン誘導ジェミニ型陰イオン界面活性剤でバブル調整(0.06-1 $\mu$ m)に成功し充分な供給も可能である。分子標的性付与は独自に検討中で、標的性向上のアプタマー作成準備も整った。

4) バブル振動と組織非線形効果解析各シミュレーターを開発し、エコーの非線形特性利用でのバブル振動で生ずる第2高調波(ハーモニック)と組織の高調波を識別する技術開発を行い、従来比2倍以上の高い検出感度と、空間分解能1mm以下の高解像度が得られた。

分子構造からみるとCD147は2つのイムノグロブリンドメインを有する膜貫通型の糖蛋白質である。多くの種類の細胞に少量発現しているが、特に癌細胞の細胞表面に高発現していることが知られている。CD147は癌の浸潤や転移を促進する分子であり、その分子機構は、癌細胞の周囲に存在する間質細胞に作用することでMMPの分泌(活性化)を誘導することと考えられている。これまでに、癌細胞におけるCD147の過剰発現とその生物学的意義について研究が行われているが、癌細胞でCD147の発現を抑制した場合の細胞応答については知見が少ない。そこで我々は前立腺癌細胞株PC-3にCD147をノックダウンするためのshRNA発現ベクターを導入しCD147の発現が抑制された5種類のshRNA安定発現株を取得した。これらのCD147ノックダウン(KD)細胞を用いて、多くの抗癌活性物質の効果を検討しているがある種の物質に対してこれらKD細胞はCD147を発現しているPC-3細胞よりも抵抗性を示した。本物質の細胞内移入にCD147が重要な役割を果たしていることが示唆されその分子機構について解析を行っている。ついでCD147分子が腫瘍細胞表面に強発現していることを利用した癌細胞膜表面高発現糖タンパク質CD147を標的とした癌化学療法が検討された。抗CD147単クローン抗体(MAB12C3)とドキシソルピシン(DXR)との複合体(MAB12C3-DXR複合体)がヒト類表皮癌細胞A431、ヒト前立腺癌細胞PC-3およびヒト子宮内膜

癌Ishikawaに対しての短時間暴露でも強い抗腫瘍効果を示した。また、CD147KD細胞ではその特異性の消失がみられ、MAB12C3-DXR複合体がCD147を標的とした抗腫瘍効果を示すことが確認された。

(2) プロテアソーム阻害剤PS341は抗癌剤として利用されているがペプチド性プロテアソーム阻害剤の多くはこれらの阻害剤に耐性細胞を誘導する。我々はA431に加え新たに子宮内膜癌1、乳癌1、神経芽細胞腫1、線維肉腫1の計4株のエポキシミン耐性株を作成し、耐性獲得の機序、克服について研究している。

### (3) GSH結合アドリアマイシンの研究

GSH結合アドリアマイシンは強力な抗癌効果を発揮することが示され、その標的分子がGST $\pi$ であることも判明した。共立薬大との共同研究から本薬剤投与時のプロテオーム解析がなされ幾つかの興味あるデータが示され現在解析を共同ですすめている。

## II. 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

(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。昨年度に続き本年度は細胞質内に不溶化するユビキチン化蛋白質の性格づけに着手したが、その手法確立のための基礎データをとることとなった。細胞質不溶化画分としてのNPCマウス脳のユビキチンタンパク質複合体は、8M尿素よりも2%SDSでより多く可溶化された。SDS可溶化画分からSDSを除くための実用的な方法を構築するため、シクロアミロース等の試薬を検討した結果、タンパク質を失わずに大部分のSDSが排除可能となった。この方法を用いてもユビキチン抗体によるイムノアフィニティークロマトグラフィーは脳内ユビキチン化タンパク質の大規模精製において十分機能し、難溶性ユビキチンタンパク質複合体の新たな単離法が確立された。一方急性毒性を示す濃度のカドミウム(70 $\mu$ M)は近位尿管細胞を傷害し、細胞死に先行して難溶性ユビキチン含有複合体が顕著に増加する。蛍光抗体法でも細胞質全体に多数点在するユビキチン含有凝集体として見出されたがカドミウムで出現する凝集体はアグリソームに至らなかった。これは急性毒性に起因する細胞急死時の一般的結果なのか、重金属によるアグリソーム形成不全なのか現在検討中である。

(2) 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 TAZ は RUNX2 のコアクチベーターであり 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。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 が化骨過程においてマウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 内の TAZ 蛋白質量をプロテアソーム, ERK, JNK, P38 に対する各々の阻害剤に興味ある反応を示し, FGF2 の骨芽細胞に対する複雑な作用機序が明らかとなってきた。

#### 「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僅かではあるが新しい可能性が見られた。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。転移の初期マーカー 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, 厚生労働省科学研究を中心に, 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クターを用いた腫瘍モデルによる *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り, 今年度はこの方面の研究が多くの研究者によって進められた。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 of 生化学講義 (分子から生命へ) の 1/3 で少人数演習形式を実施した結果, 生化学 1, 2 両講座教員への多大な負担をかけたがそれに見合う教育効果が得られたことを期待したい。両講座とも新しい教育手法の試み, 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) Minami J, Takada K, Aoki K, Shimada Y, Okawa Y, Usui N, Ohkawa K. Purification and characterization of C-terminal truncated forms of

histone H2A in monocytic THP-1 cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 171-80.

- 2) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto N, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Hataba Y, Fukuda T, Nakamura M, Totsuka N, Ishikawa S, Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artif Organs* 2007; 31: 148-51.

#### III. 学会発表

- 1) Fujigasaki J, Yagishita S, Iwabuchi K, Fujigasaki H, Takada K. Proteasome inhibitor induces formation of ubiquitin/SUMO positive intranuclear inclusions in neuronal cells. 第 47 回神経病理学会総会学術研究会. 岡山, 5 月. [*Neuropathology* 2006; 26: A40]
- 2) Shimada Y, Takada K, Aoki T, Iwamuro S, Asakura T, Ohkawa K. Development of a novel method for purifying SDS-solubilized ubiquitin-protein conjugates. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, June. [Abstracts 2006: 472]
- 3) Takada K, Aoki K, Iwamuro S, Eda H, Aoki K, Ohkawa K. Immunocytochemical characterization of polyubiquitin conjugates formed by cadmium exposure. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, June. [Abstracts 2006: 487]
- 4) 間森 聡, 朝倉 正, 大川 清, 松平 浩, 伊藤周二, 瀬嵐康之, 竹上慎一郎, 中島尚登, 高木一郎, 田尻久雄. 培養肝癌細胞における抗癌剤短時間曝露の有効性. 第 43 回日本肝癌研究会. 東京, 6 月.
- 5) 石橋由朗, 小村伸朗, 鈴木 裕, 中田浩二, 羽生義信, 柏木秀幸, 川崎成郎, 大川 清, 浦島充佳, 矢永勝彦. DNA チップとベアリング解析法による食道癌の分子生物学的分類と新しい予後規定因子の検討. 第 61 回日本消化器外科学会. 横浜, 7 月.
- 6) 丸島秀樹, 松島知和, 大川 清. <sup>13</sup>C-呼吸試験を用いた *in vitro* 細胞毒性試験の開発. 第 48 回日本平滑筋学会総会. 岡山, 7 月.
- 7) 朝倉 正, 青木勝彦, 間森 聡, 丸島秀樹, 大川 清. 癌細胞膜表面高発現糖タンパク質 CD147 を標的とした化学療法法の検討. 第 65 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月. [日本癌学会 65 回総会記事 2006: 477]

## 生化学講座第2

- 8) 上田 和, 山田恭輔, 浦島充佳, 青木勝彦, 鷹橋浩幸, 岡本愛光, 安田 允, 大川 清, 田中忠雄. 子宮体癌における CD147 の発現と臨床病理学的検討. 第 65 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月. [日本癌学会 65 回総会記事 2006: 356]
- 9) 青木勝彦, 上田 和, 間森 聡, 丸島秀樹, 山田恭輔, 朝倉 正, 大川 清. 癌浸潤マーカータンパク質 CD147 を標的とするモノクローナル抗体 MAb12C3 の機能解析. 日本分子生物学会 2006 フォーラム「分子生物学の未来」. 名古屋, 12 月. [Abstracts of Late Submission 2006: 31]
- 10) 江田 誉, 青木勝彦, 高田耕司, 丸毛啓史, 大川 清, 藤井克之. FGF2 は骨芽細胞様細胞内の TAZ タンパク質量を減少させる. 日本分子生物学会 2006 フォーラム「分子生物学の未来」. 名古屋, 12 月. [Abstracts of Late Submission 2006: 456]
- 11) 松浦知和, 大川 清. 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 年度厚生労働省科学研究費研究成果等普及啓発事業萌芽の先端医療技術推進研. ナノメディシン研究成果発表会. 東京, 2 月.
- 12) 高田耕司. カドミウム曝露に伴い蓄積するユビキチン化タンパク質の性状解析. 北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング—食品汚染金属の毒性とその防御の分子メカニズム. 仙台, 2 月. [講演要旨集 2007: 23-4]

### V. その他

- 1) 大川 清. ストレス誘導性アポトーシスとグルタチオン S-トランスフェラーゼの役割 (II). 平成 17 年度ビタミン B 研究委員会報告書 2006: 25.
- 2) 大川 清. 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 年度総括研究報告書 厚生労働科学研究費補助金萌芽の先端医療技術推進研究事業. 2006.
- 3) 高田耕司. カドミウムによる細胞障害の分子機構: ユビキチン修飾を指標としたタンパク質異常化の解明. 中間評価のための資料集 2006: 477-86

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

当講座では、酵母から哺乳動物にいたる真核細胞に広く保存されているポリアミン調節タンパク質、アンチザイム (AZ) の発現調節と生理的役割に焦点を当てて研究を行っている。哺乳動物の AZ は AZ1, AZ2, AZ3 からなるファミリーを形成し、いずれもポリアミンで促進される +1 翻訳フレームシフトがその発現に必要なである。

##### 1. AZ シュードノット RNA 結合タンパク質の探索

AZ1 と AZ2 の mRNA には翻訳フレームシフトの促進配列としてはたらくシュードノット構造が存在する。ここに特異的に結合し、フレームシフト促進機構に関与する RNA 結合タンパク質を、UV クロソリング法で探索した。昨年度候補にあがった複数のタンパク質は、変異体を用いた検討において十分な特異性が証明されず、目的とするタンパク質ではないと結論した。一方、変異体解析において、シュードノットの 5' 側ステムの下半分を形成しない変異体に特異的に結合する 34 kDa のタンパク質をヒト由来 293F 細胞の抽出液中に検出した。シフト部位に到達したリボソームにより 5' 側ステムの下半分が融解した構造に本タンパク質が結合し、フレームシフトを制御するという仮説を立て、フレームシフトに対する効果を検討している。また、担体に固定した変異体シュードノット RNA を用いて、細胞抽出液の 34 kDa のタンパク質をアフィニティー精製することに成功し、質量分析装置を用いたペプチド・マス・フィンガープリント法による同定を試みている。

##### 2. 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

AZ1 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 -8 や -5 翻訳フレームシフトを引き起こすことを報告した。この現象の分子機構を MALDI-TOF 質量分析を用いて解析するため、グルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子と C 末端に His タグを付けたプロテイン A 遺伝子の間



にフレームシフト信号配列を挿入したベクターを構築した。複数のタグを用いてフレームシフト産物をアフィニティー精製した後、フレームシフト部位上流のプロテアーゼ認識配列により産物を質量分析に適するサイズに切断することができる。このシステムを用いて、AZ1 フレームシフト信号配列より -8、-5 および -2 翻訳フレームシフト産物が生成されることを確認した。また、-8 翻訳フレームシフトの際の tRNA 再対合コドンを変異させると対応する産物が消失し、再対合部位の配列が本現象の信号のひとつであることが示唆された。

### 3. Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) を指標とした新規リコーディング遺伝子の探索

分裂酵母において NMD を指標として、リコーディング(プログラムされた非標準遺伝子暗号解読)をうける新規遺伝子の探索を継続した。DNA マイクロアレイにより *upf3* 欠損による NMD 破壊株と野生株の遺伝子発現プロファイルを比較して得られた 98 遺伝子について、リコーディングを受ける可能性をコンピューター上で検討し、33 の候補遺伝子を見いだした。さらにリコーディング候補予測の精度を向上させるため、別の NMD 因子 *upf2* についても破壊株を作製し、現在 DNA マイクロアレイ解析を行なっている。また、この探索の過程で、選択スプライシングを受ける mRNA の中に *upf3* 欠損株で著しくスプライシングが促進されるものを認めた。スプライシング制御という UPF3 の新機能の可能性を示す現象として興味深い。

## II. AZ1 ノックアウトマウスの解析

C57BL の遺伝背景を持つ AZ1 ノックアウトマウスは、胎仔期の造血分化障害をきたして致死となる。ポリアミン合成阻害剤、ジフルオロメチルオルニチン (DFMO) を用いた昨年度の実験結果より、肝臓に移行する前の aorta-gonad-mesonephros (AGM) 領域の造血細胞も障害を受けていることが示唆された。本年度は DFMO の投与量を再検討し、飲水に 2% DFMO を加えて妊娠マウスに投与した。肝造血開始前の胎生 9.5~11.5 日 (E9.5~11.5) の時期に投与すると E15.5 での胎仔肝における造血障害は回避され、末梢血では成熟赤血球の割合が回復した。しかし肝造血期である E11.5~13.5 の DFMO 投与では、造血障害の回復は見られなかった。また、AGM および骨髄由来の造血細胞を用いてコロニーアッセイを行った結果、AZ1 欠損マウスにおいて BFU-e (burst forming unit of erythroid), および

それ以前の造血細胞の減少を認め、肝臓に移行する前の分化段階の造血細胞が、AZ1 欠損による高濃度のプロレッシンに特に高感受性を示すことが明らかとなった。

## III. アンチザイム 2 の相互作用分子

### 1. AZ2 と傍腫瘍性小脳変性疾患関連タンパク質 cerebellar degeneration related protein 2 (CDR2) の相互作用の解析

昨年度までに AZ2 が CDR2 に特異的に結合することを見だし、CDR2 分子上では N 末端側のロイシンジッパーを含む領域が結合部位であることを示した。今年度は AZ2 側の CDR2 結合領域を AZ1 と AZ2 のキメラタンパク質を用いて解析した結果、AZ2 のアミノ酸残基 135~181 の領域が結合に必要であることが判明した。さらに、この領域内において種間保存性の高い 7 残基を各々アラニンに置換した場合、R140 と V174 の 2 つの置換体が結合活性を失った。逆に AZ1 分子のこれら 2 つのアミノ酸残基を AZ2 型に置換すると CDR2 に対する結合活性を獲得した。これら 2 残基は、立体構造上近接する位置にあることがわかっており、CDR2 との結合の特異性を担う残基であることが示唆された。

### 2. 腎臓における AZ2 相互作用分子の検索

腎臓における AZ2 特異的機能を探索する目的で、酵母ツーハイブリッドシステムを用い、AZ2 との相互作用分子をスクリーニングした。マウス腎 cDNA ライブラリー  $1.35 \times 10^5$  クローンをスクリーニングし、約 300 個の陽性クローンを得た。そのうち信号強度が大きい 75 クローン of 塩基配列を決定したところ、既知の AZ2 結合タンパク質であるオルニチン脱炭酸酵素、アンチザイムインヒビター、CDR2 が含まれていた。一方、AZ2 によって調節されることが知られているポリアミン輸送タンパク質候補は見つからなかった。複数の陽性クローンが得られた遺伝子から優先的に、結合の特異性確認を行っている。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

主として 2 年生前期の基礎医科学 I の分子から生命へ (講義, 演習, 実習) を生化学講座第 1 と共に担当した。小グループ学習の分子から生命へ演習, 問題解決型の分子から生命へ実習には教員全員で取り組み、それに見合う効果をあげたと考えている。その他、所属教員は医学総論 I 演習, 臨床基礎医学 I (栄養科学, 行動科学, 症候学演習), 医学英語専門文献抄読, 研究室配属, および選択実習の各カリキュラ

ムを担当した。

## 2. 研究

依然としてタイムリーな論文発表ができていないことが課題となっている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kosuge M, Takizawa H, Maehashi H, Matsuura T, Matsufuji S. A comprehensive gene expression analysis of human hepatocellular carcinoma cell lines as components of a bioartificial liver using a radial flow bioreactor. *Liver Int* 2007; 27(1): 101-8.

### III. 学会発表

- 1) 堀谷学, 松藤千弥, 原田和雄(学芸大). GNRA型テトラループ含有RNAへアピンに結合する新規アルギニン・リッチ・ペプチド. 日本ケミカルバイオロジー研究会第1回年会. 東京, 5月.
- 2) Murai N, Matsufuji S. Discovery of novel antizyme 2-specific interacting proteins. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress(兼第79回日本生化学会大会, 第29回日本分子生物学会年会). Kyoto, June.
- 3) Ohkido M, Sugitani Y<sup>1)</sup>, Yamanaka H<sup>1)</sup>(Riken), Noda T<sup>2,3,4)</sup>(<sup>2</sup>Cancer Inst, <sup>3</sup>Mouse Genome GSC Riken, <sup>4</sup>Tohoku Univ Sch of Med), Matsufuji S. Disturbance of the embryonic hematopoiesis in antizyme 1 knockout mice is caused by high level of polyamines. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress(兼第79回日本生化学会大会, 第29回日本分子生物学会年会). Kyoto, June.
- 4) 渡邊ユキノ, 松藤千弥. アンチザイム mRNA 上に存在するシュードノット構造を置換したヘテロデュープレックスによるフレームシフト促進効果の検討. 第8回日本RNA学会年会. 淡路, 7月.
- 5) 堀谷学, Howard MT<sup>1)</sup>, Atkins JF<sup>1)</sup>(ユタ大), 村井法之, 松藤千弥. 細胞内在性RNAアプタマーの標的分子としてのアンチザイム・シュードノットRNA結合タンパク質の探索. 第8回日本RNA学会年会. 淡路, 7月.
- 6) Murai N, Matsufuji S. Interaction of a neurospecific protein, cerebellar degeneration related protein 2 (CDR2), with antizyme 2. International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases. Rome, Sept. [Abstract 2006; 45-6]

- 7) Ohkido M, Matsufuji S. Suppressive effects of polyamines on differentiation of hematopoietic cells. International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases. Rome, Sept. [Abstract 2006; 175-6]
- 8) Murakami Y, Suzuki J<sup>1)</sup>, Ohtani M<sup>1)</sup>, Ohkido M, Matsufuji S, Oka T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Musashino Univ). Analysis of polyamine regulatory components during the development of mammary gland. International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases. Rome, Sept. [Abstract 2006; 173-4]
- 9) 渡邊ユキノ, 松藤千弥. アンチザイム mRNA 上に存在するシュードノット構造を置換したヘテロデュープレックスによるフレームシフト促進効果の検討. 第123回成医会総会. 東京, 10月.
- 10) 松藤千弥. Biological aspects of frameshift protein, antizyme. 第11回慶應医学賞受賞記念シンポジウム「RNAバイオロジーと分子標的創薬研究の新展開(New Frontiers of RNA Biology and Molecule-Targeted Drug Development)」。東京, 11月.
- 11) Yoshimura K, Matsufuji S. Analyses of recoding in NMD deficient mutant of *Schizosaccharomyces pombe*. 特定領域研究「RNA情報発現系の時空間ネットワーク」公開国際シンポジウム RNA 2006 Izu “Functional RNAs and Regulatory Machinery”. 伊豆の国, 12月.
- 12) Watanabe Y, Matsufuji S. Stimulatory effect of pseudoknot-mimicing RNA oligonucleotides on antizyme frameshifting. 特定領域研究「RNA情報発現系の時空間ネットワーク」公開国際シンポジウム RNA 2006 Izu “Functional RNAs and Regulatory Machinery”. 伊豆の国, 12月.
- 13) Takahashi Y, Wills NM<sup>1)</sup>, Gesteland RF<sup>1)</sup>, Atkins JF<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>University of Utah), Murai N, Matsufuji S. Unusual codon-anticodon pairing at the landing site of backward hopping in *E. coli* directed by mammalian antizyme frameshift signal. 特定領域研究「RNA情報発現系の時空間ネットワーク」公開国際シンポジウム RNA 2006 Izu “Functional RNAs and Regulatory Machinery”. 伊豆の国, 12月.
- 14) Horiya S, Howard MT<sup>1)</sup>, Atkins JF<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>University of Utah), Murai N, Matsufuji S. Possible conformational change of the pseudoknot during antizyme frameshifting as detected by a pseudoknot RNA-binding protein. 特定領域研究「RNA情報発現系の時空間ネットワーク」公開国際シンポジウム RNA 2006 Izu “Functional RNAs and Regulatory

Machinery”. 伊豆の国, 12月.

- 15) 大城戸真喜子, 松藤千弥. アンチザイム1ノックアウトマウスにおける高濃度ポリアミンによる造血障害. 日本ポリアミン研究会第21回研究発表会. 西東京, 1月. [講演要旨集 2007; 27]
- 16) 村井法之, 松藤千弥. 傍腫瘍性小脳変性疾患関連タンパク質 CDR2 と AZ2 の相互作用の解析. 日本ポリアミン研究会第21回研究発表会. 西東京, 1月. [講演要旨集 2007; 29]

## 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 内分泌薬理学  
(DNA 研究所)

### 研究概要

#### I. ウシ副腎皮質細胞における ACTH 受容体と ATP 受容体との相互作用に関する研究

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。P2 受容体は, イオンチャネル内臓型の 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 と共役した P2Y2 の存在を認めたので, その糖質コルチコイド産生機構における生理的役割について検討を行っている。そして, ATP が副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の糖質コルチコイド産生および cAMP 産生促進作用を増強することを見出した。ATP は P2Y2 以外に cAMP 産生を促進する Gs と共役した未知の P2Y 受容体とも結合し cAMP 産生を促進するので, Gq と共役している P2Y2 のみと結合する UTP の ACTH による cAMP 産生に対する影響を検討したところ, UTP もまた ATP と同様に増強的に作用した。P2Y2 は Gq を介して IP3 産生を刺激し, 細胞内小胞体の  $Ca^{2+}$  の枯渇を引き起こし, その結果細胞外からの  $Ca^{2+}$  流入を促進する。したがって, UTP の ACTH 誘発 cAMP 産生増強作用の一つとしては, 細胞内への  $Ca^{2+}$  流入の増加が考えられるが, 細胞外に比較的低濃度の  $Ca^{2+}$  の存在があれば, 十分な増強効果がみられるので, この仮説は可能性が少ない。一方, 近年, Gq の  $\beta\gamma$  サブユニットのアデニル酸シクラーゼ活性調節への関与が報告され始めている。したがって, P2Y2 に共役した Gq から遊離した  $\beta\gamma$  サブユニットが移動し Gs と相互作用を起こしている可能性がある。 $\beta\gamma$  サブユニットの移動にはアクチン細胞骨格の関与が考えられるので, アクチン細胞骨格の正常構造を乱すサイトカラシン D 等の, この UTP の増強作用への影響を検討したところ, これらの薬物は何ら影響を与えなかつ

た。すなわち、細胞骨格は関与していないことが示された。この結果から、 $\beta\gamma$  サブユニットの関与が否定されるわけではなく、今後抗体直接このサブユニットを阻害する方法等を用いて検討する必要がある。

## II. 細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 動態に関する研究

$\text{Ca}^{2+}$  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、 $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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 $\text{Ca}^{2+}$ 流入 (store-operated calcium entry: SOCE) 機構に関する研究

細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入機構の一つに、小胞体内の  $\text{Ca}^{2+}$  が枯渇することにより活性化する 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連関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、SOCE チャネルの候補として、幾つかの細胞種において transient receptor potential protein (TRP) 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い、少なくとも BAFC において TRPC は SOCE チャネルではないことを明らかにした。

### 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。3T3-L1 の脂肪細胞への分化に影響を与える因子の一つに  $\text{Ca}^{2+}$  がある。 $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{PGF}2\alpha$  により惹起される SOCE が存在することが判明したが、SOCE 機構については不明であった。そこで、アクチン細胞骨格の正常構造を乱す、サイトカラシン D 等の影響を検討したところ何ら影響を与えなかった。昨年度 BAFC においては、これらの薬物が SOCE を抑制することを報告したが、未分化 3T3

-L1 においては、BAFC とは異なった機序により SOCE が活性化することが示された。

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

腎尿細管上皮細胞では  $\text{Ca}^{2+}$  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。したがって、膵臓の発症機序等の解明には本細胞における細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態について検討することは重要であるが、知見は少ない。そこで、モデル細胞として MDCK 細胞を用いて細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態を観察したところ、細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  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。このオシレーションは IP3/リアノジン受容体を介する小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  の放出機構が関与していることを明らかにした。また、プロベネシドによりこの自発的カルシウムオシレーションが抑制されることを見出し、その機序の検討を行っている。

### 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、我々はラット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 A2B 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自発的カルシウムオシレーションの頻度調節を行っていることが示唆された。

## III. キノロン系抗菌薬 (キノロン薬) の非抗菌作用に関する研究

### 1. キノロン薬の痙攣誘発作用と非ステロイド薬との薬物相互作用に関する研究

これまでキノロン薬が痙攣誘発作用を持ち、かつある種のキノロン薬は非ステロイド薬との併用で痙攣誘発作用が増強されることを明らかにしてきた。

今回は、呼吸器感染症原因菌に強い抗菌活性を有する、5種類のレピラトリーキノロン (RQ) の痙攣誘発作用について、マウス脳室内投与により検討した。その結果、各 RQ 薬の痙攣誘発作用の強さには薬物間で差があるが、非ステロイド薬との相互作用は認められなかった。

## 2. キノロン薬の腸管吸収に関する研究 (共立薬科大学実務薬学講座との共同研究)

キノロン薬の腸管からの吸収における薬物相互作用、特に金属イオンとの相互作用が問題となっている。今回、その評価を *in vitro* で行う事のできるラット反転腸管を用いた実験系を確立した。この系を用いて、吸収の態度が、各キノロン薬により異なり、かつ金属イオンによる吸収阻害の強さにも差のあることをみいだした。

## IV. テオフィリンの副作用および抗炎症作用に関する研究

### 1. テオフィリン誘発痙攣に関する研究

テオフィリンの重大な副作用の一つに痙攣誘発があることは良く知られているが、その発現機序については不明である。マウス皮下にテオフィリンを大量投与すると、投与量依存的に痙攣が誘発された。痙攣誘発に関与する化合物を検討する目的で、テオフィリンおよびその代謝産物をマウス脳室内に投与し痙攣誘発活性を検討した。その結果、代謝産物である1-メチルキサンチンが、テオフィリン自身よりも非常に強い痙攣誘発作用を持つことが判明した。すなわち、テオフィリン投与による痙攣誘発には、その代謝産物が強く関与している可能性が示唆された。

### 2. テオフィリンの抗炎症作用に関する研究 (共立薬科大学実務薬学講座との共同研究)

テオフィリンの抗炎症作用機序を、ラット足蹠カラゲニン誘発浮腫を指標として検討した。テオフィリンは投与量依存的にカラゲニン浮腫を抑制したが、その代謝産物ではその効果は認められなかった。テオフィリンの浮腫抑制効果はグルココルチコイド受容体拮抗薬投与により抑制された。したがって、テオフィリンには抗炎症作用があり、その作用発現にはグルココルチコイド受容体が関与している可能性が示された。

## V. 心血管作動物質に関する研究

これまで、ラット新生仔より得た初代培養心筋細胞を用いて、ウロコルチンをはじめとする、各種心血管作動物質の作用およびその機序を検討してき

た。一方、臨床における検討においては有意な作用が認められるにもかかわらず、単独培養心筋細胞を用いて検討すると、軽微な作用しか認められない物質も存在する。したがって、*in vivo* の状態に近似した環境を模した心筋細胞・非心筋細胞共培養計を構築して検討した。その結果、心臓から分泌される心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌様式が一部変化する可能性を示唆する結果を得た。また、マウス心房細胞由来の細胞株である HL-1 細胞を用いて、ウロコルチンおよびその関連物質受容体についての検討を開始した。

## VI. 落針式血液専用粘度計の臨床試験

虚血性心疾患の発症と血液粘度との間には密接な関係があるといわれているが、血液粘度を迅速かつ簡便に測定できる機器はこれまで市販されていなかった。しかしながら、関西大学環境都市工学部、独協医大法医学教室との共同研究により開発された針の落下により血液粘度を短時間・高精度で測定できる血液専用粘度計が開発された。そこで、この粘度計が実用化できるかどうかについて、成人ボランティア血液を対象とした性能試験を行っている。その結果、抗凝固処理の有無により、明確に粘度の差異が認められた。現在、血液凝固能の充進を含めて、血液流動性に影響を与える要因を検索している。

### 「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、教育センター長、医学総論および基礎医科学 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、コース基礎医科学 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・免疫テュートリアル責任者をつとめた。また、基礎医科学 II 総合試験委員、基礎医科学 II 口頭試験委員長、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長年の積み重ねにより *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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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なかったが、その解決策を見出し現在は比較的順調に研究が行われている。また、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  $\text{Ca}^{2+}$  動態の研究を行っている。その結果、本細胞に容量依存性  $\text{Ca}^{2+}$  流入機構が存在することを見つけ、脂肪細胞への分化と  $\text{Ca}^{2+}$  流入との関係についての研究をはじめた。そして、腎臓・高血圧内科との共同研究として、膿胞腎の発症機序解明のため、腎尿細管上皮細胞における細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態の研究を1名の大学院生が行っている。また、1名の助手には、脳アストロサイトにおける、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  動態の研究を中心に行っている  $\text{Ca}^{2+}$  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を中心に行っている。

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、共立薬科大学実務薬理学講座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、川村は、東京慈恵会医科大学雑誌編集委員長、J.M.J 編集委員、堀が学術情報センター図書館委員、実験廃棄物処理委員、全学放射線安全委員をつとめ、大野は遺伝子組換え実験安全対策委員を、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) Hori S, Kizu J (Kyoritsu Univ of Pharmacy), Kawamura M. Effect of fluoroquinolones on plasma glucose levels in fasted and glucose-loaded mice. *J Infect Chemother* 2006; 12(2): 109-11.
- 2) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, Claycomb WC (LSU), 川村将弘. 炎症刺激と HL-1 心筋細胞からの Urocortin 分泌についての検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2006; 17: 47-50.

### II. 総説

- 1) 堀 誠治. 適応外使用のエビデンス 承認用法・用量とその問題点—抗菌薬. *EBM ジャーナル* 2006; 7(3): 436-9.
- 2) 堀 誠治. 適応外使用のエビデンス 抗菌薬の新しい作用—マクロライド薬を中心に. *EBM ジャーナル* 2006; 7(3): 460-6.
- 3) 堀 誠治. ニューマクロライド系抗菌薬の現状における安全性評価. *新薬と臨* 2006; 55(12): 1860-6.
- 4) 堀 誠治. レスピラトリーキノロンの安全性—痙攣, 低血糖, QT 延長を中心に—. *化療の領域* 2007; 23(1): 133-40.

### III. 学会発表

- 1) 堀 誠治. モンテカルロ・シミュレーションからみた腎機能低下時の抗菌薬投与法の検討. 第 54 回日本化学療法学会総会. 京都, 5月. [日化療会誌 2006; 54(Suppl A): 156]
- 2) 堀 誠治. (シンポジウム)PK/PD 理論シンポジウム 抗菌薬開発における PK/PD 臨床ガイダンスの役割. 第 54 回日本化学療法学会総会. 京都, 5月.
- 3) Ikeda K, Tojo K, Tokudome G, Ishikawa M, Hosoya T, Tajima N, Nakao K (Kyoto Univ), Kawamura M. Change in secretory pattern of natriuretic peptides from cultured rat cardiac myocytes (MCs) in MCs/cardiac non-myocyte (NMCs) co-culture system in the number of NMCs-dependent manner. The 88th annual meeting of the Endocrine Society. Boston, June.
- 4) 川村将仁, 川村将弘. 細胞外 ATP による海馬アストロサイトにおけるカルシウム波伝播の調節. 第 29 回日本神経科学大会. 京都, 7月.
- 5) 池田恵一, 大坪主税, 宇田川崇, 川村将弘. サイトカインによるマウス心筋細胞株 HL-1 からの urocortin 分泌. 第 115 回日本薬理学会関東部会. 高崎, 9月.
- 6) 川村将仁, 川村将弘. 細胞外 ATP による海馬アストロサイト自発的カルシウム・オシレーションの頻度調節. 平成 18 年度生理学研究所研究会 Neuro-glio-vascular interaction におけるプリン 作動性シグナリングの病態生理的機能. 岡崎, 9月.
- 7) 宇田川崇, 花岡一成, 大坪主税, 細谷龍男, 川村将弘. MDCK 細胞における自発的 calcium oscillation の観察. 第 14 回囊胞性腎疾患研究会. 東京, 9月.
- 8) 堀 誠治, 川村将弘. Respiratory Quinolones の痙攣誘発作用と薬物相互作用に関する研究 Tosufloxacin を中心に. 第 53 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月.
- 9) 堀 誠治. (教育セミナー)PK/PD からみた注射用カルバペネム薬の有効性と安全性. 第 53 回日本化学療

法学会東日本支部総会。東京，10月。

- 10) 川村将仁, 大坪主税, 宇田川崇, 池田恵一, 中道 昇, 堀 誠治, 川村将弘. 細胞外 ATP による海馬アストロサイト自発的カルシウム・オシレーションの調節機構. 第123回成医会総会。東京，10月。
- 11) 池田恵一, 東條克能, 石川匡洋, 徳留悟朗, 細谷龍男, 田嶋尚子, 中尾一和 (京大), 川村将弘. 心筋細胞・非心筋細胞共培養下におけるナトリウム利尿ペプチドの分泌様式の変化について. 第10回日本心血管内分泌代謝学会。福井，11月。
- 12) Udagawa T, Hanaoka K, Otsubo C, Hosoya T, Kawamura M. Probenecid inhibits spontaneous calcium oscillations in MDCK cells. The American Society of Nephrology, Renal Week 2006. San Diego, Nov.
- 13) Matsumoto M<sup>1)</sup>, Kurihara Y<sup>1)</sup>, Ogino H<sup>1)</sup>, Yamakami J<sup>1)</sup>, Kizu J<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy), Hori S, Kawamura M. *In vitro* evaluation in intestinal absorption of fluoroquinolones. 10th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases. Fukuoka, Dec.
- 14) Hori S, Kurihara Y<sup>1)</sup>, Kizu J<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy), Kawamura M. Convulsant activity of respiratory quinolones and their drug interaction with anti-inflammatory drugs. 10th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases. Fukuoka, Dec.
- 15) 堀 誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘. テオフィリンおよびその代謝産物の痙攣誘発作用に関する研究. 第127年会日本薬学会。富山，3月。
- 15) 渡辺茂和<sup>1)</sup>, 土田沙織<sup>1)</sup>, 安江麻美<sup>1)</sup>, 山上 潤<sup>1)</sup>, 土屋雅勇<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬大), 堀 誠治. テオフィリンおよびテオフィリン代謝産物の抗炎症作用に関する研究. 第127年会日本薬学会。富山，3月。
- 16) 川村将仁, 大坪主税, 宇田川崇, 川村将弘. 海馬アストロサイトにおけるアデノシン受容体の活性化を介した自発的カルシウム・オシレーションの頻度増加. 第80回日本薬理学会年会。名古屋，3月。[J Pharmacol Sci 2007; 103(Suppl I) : 138]

#### IV. 著 書

- 1) 堀 誠治. 第18章 抗菌薬の体内動態・臓器移行性. 河野 茂, 平瀉洋一編. ベッドサイドで役立つ微生物検査ガイド. 東京: 文光堂, 2006. p. 590-8.
- 2) 堀 誠治. 感染症学総論 VII. 抗菌薬 副作用, 安全性 神経障害. 日本臨床 (65巻増刊2: 新感染症学 上 新時代の基礎・臨床研究). 大阪: 日本臨床社, 2007. p. 587-95.

#### V. その他

- 1) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治. 子どもの薬安心マニュアル 体の中での薬の働き 大人と子どもの違い. チャイルドヘルス 2006; 9(6) : 388-92.
- 2) 堀 誠治, 戸塚恭一, 斎藤 篤, 相沢一雅, 岩田 敏, 小野 真, 鍛治善夫, 古賀哲文, 佐々木一尋, 佐々木 緊, 佐藤淳子, 谷川原祐介, 千葉俊博, 二木芳人, 野澤健二, 拝郷久満, 平岡聖樹, 宮崎修一(日本化学療法学会 PK/PD 検討委員会). 臨床 PK/PD ガイダンス (案). 日化療誌 2007; 55(1) : 24-8.

## 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カップルド・オッシレータ仮説の検証

我々は、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が機能的に結合した結果，基幹羊膜類の呼吸リズム形成機構へ進化したという仮説（カップルド・オッシレータ仮説）を提唱してきた。脊椎動物の換気の機械的メカニズムは，そのタクサ（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おこなう脊椎動物に共通しており，相同であると考えられる。

これまでの研究成績から，カエル（ヒョウガエル *Rana pipiens* およびウシガエル *Rana catesbeiana*）に  $\mu$ -オピオイド・アゴニストを適用すると，肺呼吸運動（または肺呼吸性活動）の周期は著しく延長するが，口腔呼吸運動（または口腔呼吸性活動）は残存し，その周期はほとんど影響を受けないことを，*in vivo* および *in vitro*（摘出脳幹標本）の実験系において報告してきた。今年度は，カエルの摘出脳幹標本において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（DAMGO）の適用と同時に，環境の塩素イオンを同時に減少させ，口腔呼吸リズム活動と肺呼吸リズム活動に及ぼす影響について検討した。その結果，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，これに続く肺呼吸のバースト間隔の変動は著しく増加するが，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が明らかになった。この結果から，口腔呼吸オッシレータの活動を肺呼吸オッシレータに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が示唆された。

今回得られた結果と，これまでの研究成績を総合すると，両生類と羊膜類の系統関係から，ヒトを合

む羊膜類の呼吸リズムも結合した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た。カップルド・オッシレータ仮説に基づくと，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. カエル脳幹部呼吸性ニューロン活動の時空間パターンの視覚化

カエルの脳幹内呼吸性ニューロン分布の全体像と，それらの活動の時間的空間的パターンを把握するために，膜電位イメージング法を用いて，カエル摘出脳幹腹側面付近の呼吸性ニューロン活動の視覚化を試みた。三叉神経から導出した肺呼吸性電気活動をトリガーとして，膜電位感受性色素により処理したカエル摘出脳幹標本表面からの膜電位変化に伴う放出光を検出し，加算することによって肺呼吸性ニューロンの分布を検討した。肺呼吸に関連したニューロンの活動は延髄腹側面付近，三叉神経根と舌下神経根部の間に両側性に連なる円柱状に分布していたが，特に第 X 脳神経根と舌下神経根部の間から，肺呼吸性活動に関連した強力な活動（放出光）が検出された。また X 脳神経根と舌下神経根の間や尾側付近に最も早期に活動を開始する部位が検出され，その活動領域は時間経過と共に主に吻側方向へ拡大した。視覚化された呼吸性ニューロンの分布領域は，これまでの電気生理学的探索では呼吸性ニューロンの記録の報告がない尾側領域まで広がっていた。また，視覚的に明らかにされた呼吸性ニューロンの分布を手がかりとして，細胞外記録を試みたところ，これらの領域から，高密度に様々なパターンの呼吸性ニューロン活動が導出されることが判明した。（兵庫医科大学・生理学および慶応大学医学部，月ヶ瀬リハビリテーションセンター・内科との共同研究）

##### 3. 水棲 *Pipa* 科カエルの摘出脳幹標本の呼吸パターン

完全水棲の *Pipa* 科のカエル（アフリカツメガエル *Xenopus laevis* など）の呼吸には，他の普通種のカエルにはない特徴が見られる。第一に普通種のカエルの呼吸では，通常，肺呼吸サイクルと口腔呼吸サイクルの両方が発現するが，*Pipa* 科のカエルでは，口腔呼吸サイクルが見られない。第二に普通種のカエルでは口腔内への吸気が肺からの呼息に先行するのに対して，*Pipa* 科カエルでは，口腔内への吸気が呼息に後続しており，肺呼吸のステップが，普通種のカエルと一部逆転している。第三に，これら



のカエルには食道および肺などに付着する固有の筋群が見られ、横隔膜の起源ではないかと考えられている。これらの特徴は、*Pipa* 科カエルの水棲への適応の結果と考えられるが、初期両生類は、過去に幾度か水中生活へ回帰した化石的証拠があり、水棲への適応が、基幹羊膜類へ至る両生類、あるいは哺乳類へ至る一部の羊膜類において、横隔膜の発達と呼吸パターンの変化を促進した可能性が考えられる。そこで、*Pipa* 科カエルの口腔呼吸サイクルが、潜水反射の結果として抑制されているの否かを明らかにするために、アフリカツメガエルの摘出脳幹標本を作成し、これより導出された脳神経活動の解析を行った。その結果、反射ループを欠く摘出脳幹標本においても単独の口腔呼吸サイクルが発現せず、間歇的な肺呼吸性活動のみが発現することが示された。さらに呼吸位相の解析を行った結果、*in vivo* の *Pipa* 科カエルの呼吸と同様に、摘出脳幹標本においても呼吸位相の一部が普通種のカエルと逆転していることが確認された。これらの結果から、*Pipa* 科カエルにおいて口腔呼吸サイクルが発現しないのは、潜水反射等による抑制の結果ではなく、中枢性にこのような間歇的な肺呼吸パターンが形成されている可能性が示唆された。水棲の *Pipa* 科カエルの摘出脳幹標本は、カップルド・オッシレータ仮説において口腔呼吸性出力を欠く両生類脳幹標本として、重要なモデルとなる可能性が示唆された。

## 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の発現に、ATP-P2X 受容体系が関与する可能性を検討するために、ウサギの一侧の尾側孤束核内に P2X 受容体遮断薬 PPADS の微量注入を行い、PPADS が迷走神経吸息促進反射の抑制効果を発現する脳幹部位の同定を行った。その結果、PPADS が尾側孤束あるいは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ことが明らかとなった。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）。

### 「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5年目を迎え、ユニットとして定着したが、演習指導者の確保が今後の課題である。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」についても、実習指導者の養成が今後の課題となっている。少人数教育の導入と拡大により、教育と研究に注がれる時間の比率を比較すると、学生教育の負担が著しく増大する傾向があり、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。

研究面では、呼吸リズム形成機構のカップルド・オッシレータ仮説において、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、論文として公表することができた。カップルド・オッシレータ仮説は、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説明し得る仮説として、注目を集めつつある。今年度は国内他大学研究機関からの共同研究の申し入れもあり、興味深い結果が得られつつある。また呼吸反射に関する研究においても哺乳類の吸息促進反射を促進するプリン作動性 P2X 受容体が孤束核内に存在する可能性を示唆する実験成績を得た。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Vasilakos K<sup>1)</sup>, Kimura N, Wilson RJA<sup>1)</sup>, Remmers JE<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Calgary). Lung and buccal ventilation in the frog: uncoupling coupled oscillators. *Physiol Biochem Zool* 2006; 79(6): 1010-8.

### II. 総説

- 1) 木村直史. 動物実験の動物たち カエルの話④ カエルの生理学, 薬理学, そして麻酔科学. *LiSA* 2006; 13(4): 378-81.

### III. 学会発表

- 1) 高野一夫, 加藤総夫. 迷走神経吸息促進反射に対する孤束核 P2X 受容体遮断効果は求心性発火頻度依存的である. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月.

## 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 (病院病理部に出向中)	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 (病院病理部に出向中)	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 (病院病理部に出向中)	人体病理学：特に肺・心の病理
助教授：鈴木 正章 (病院病理部に出向中)	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：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 (病院病理部に出向中)	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 (病院病理部に出向中)	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 (病院病理部に出向中)	外科病理学：特に婦人科の病理
講師：金網友木子 (病院病理部に出向中)	人体病理学：特に腎組織病理

## 研究概要

### I. 肝臓に関する研究

1. 慢性ウイルス性肝炎による門脈枝障害の成因を探るため、E-selectin, ICAM(接着分子), eNOS(血管内皮細胞保護作用)で免疫染色した。ICAM発現は少数, E-selectinは全例に門脈枝, 中心静脈に陽性だった。eNOSも同部位に発現したが, 門脈枝で減弱傾向があった。門脈枝障害には接着分子の発現増強, eNOSの発現減弱が関与していると推定している。

2. Ductular reactionおよびprogenitor cellsの研究; 閉塞性黄疸でみられる細胆管の形成を明らかにするために, 1) CK7, CK19, HepPar1免疫染色を用いて biliary type cell, hepatocyte, CK7

-positive hepatocyte, intermedaire cellの同定 2) 閉塞性黄疸症例の組織連続切片から, 細胆管の再構成を行っている。増生細胆管では, これら3種の細胞が混在し, 病期で構成が変化した。細胆管の再構成では有効枝, 無効枝など複雑な様相を呈している。

3. 肝硬変での酸化ストレスと細胞増殖関連抗原の発現から, 酸化ストレスによるDNA傷害とその修復状況について検討した。DNA酸化損傷マーカー8-OHdGは, 肝細胞に広範, 高頻度に発現していた。細胞増殖関連抗原PCNAも, 高頻度で発現し, この発現は, DNA修復肝細胞と考えられた。肝硬変では酸化ストレス下でDNA傷害と修復が盛んに行われていることが示唆された。

4. 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正常肝, 慢性肝炎, 肝硬変症例をD2-40(リンパ管マーカー), CD34(血管内皮マーカー)にて免疫染色を行った。正常肝では門脈域に僅かにリンパ管を認め, 慢性肝炎, 肝硬変ではリンパ管の増加, 拡張が見られた。この所見は肝線維化と相関性があった。

### II. 腎に関する研究

1. 腎細胞癌培養株を用い, HDAC1阻害剤であるトリコスタチンAによる増殖抑制をみたところ効果が見られた。そこでトリコスタチンA使用株と非使用株のRNAで発現DNACHIP解析を行ったが変動を呈する遺伝子は見られなかった。このため増殖抑制の方法をこの系で発現している細胞周期関連遺伝子をRNAiでブロックするものに変更しその候補遺伝子の検索を行っている。

2. 移植腎の生検組織を対象とし, 続発性腎尿管障害発生における拒絶反応の関与について解析を試みている。

3. IgA腎症組織学的予後判定基準(厚生労働省・日本腎臓学会編IgA腎症診療指針第2版)の改訂案作成のため, 臨床・病情報データをデータベース化する方法を考案した。内科275例, 小児科100例のIgA腎症腎生検材料が収集され統計的検討の結果, IgA腎症組織分類の改訂点を絞ることができた。また, IgA腎症国際病理組織分類作成のため, 組織診断の国際的標準化に関して海外研究者と共同研究である。

4. 悪性高血圧性腎症生検例の組織学的解析を行った。画像解析ソフトに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関連し, 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。

5. MPO-ANCA 関連腎炎生検例の組織学的解析を行った。血管炎は高齢者に多く、CRP 値と関連し、その他の因子との相関は無かった。血鉄症が尿細管上皮と間質に際立って見られ、糸球体や尿細管間質の活動性病変と相関し、血尿の程度に関連した。生検後2年後の腎機能とは糸球体と間質の慢性病変が関連した。

#### 6. 移植腎に関する研究

1) 慢性拒絶反応例の組織学的解析で中等度から高度の peritubular capillaritis と基底膜肥厚とが慢性拒絶反応に関連した。

2) 慢性移植糸球体症では、血管内皮の phenotype がその程度と共に変化し caveolae 増生を示す内皮に置換され、蛋白尿と関連した。

7. 嚢胞に接して発症した腎細胞癌；腫瘍全体が嚢胞状であるものから、一部が嚢胞状であるものまで、スペクトラムがある。嚢胞状の部が50%以上である場合、転移例はなく予後は極めて良好である。

### 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、胃型形質を示すものでは浸潤するとともに低分化型腺癌に移行するものが多かった。

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 D2-40 免疫染色を用いて検討した。簇出の程度の増加に伴い、リンパ管侵襲の頻度が増加していた。

### IV. 産婦人科に関する研究

1. 生検、剖検材料として得られた病理組織標本を用いて、特に女性生殖器臓器腫瘍の性状の検討を行う。

2. 子宮と軟部組織の perivascular epithelioid cell tumor について臨床病理学的検討を行った。

3. 子宮内膜間質肉腫の臨床病理、組織化学的研究。

#### 4. 転移性卵巣腫瘍の病理

5. 抗リン脂質抗体症候群 (APS) のモデルマウスを作製し、腎臓と胎盤の微小循環系の形態変化を観察した。光顕的には有意な所見は得られなかったが、電顕的に腎糸球体における内皮孔の配列不整、胎盤

血管基底膜の splitting が見られた。これらの所見は APS における初期変化 (可逆的変化) を反映していることが強く示唆された。

### V. 泌尿生殖器に関する研究

1. 前立腺癌に関する臨床病理学的研究では2005年に改定されたグリソン分類 (ISUP2005) に従って前立腺針生検のグリソン分類評価法 (separate scoring と global scoring) について、日本人症例で比較検討した結果、中間グレードと高グレードの判定には ISUP が推奨する separate scoring が有効であることを発見した。分子病理学的には微小癌の 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。

### VI. 呼吸器の病理に関する研究

1. 原発性肺癌の臓器転移の実態を解明するべく慈恵医大で行われた787例の肺癌剖検症例をデータ化し、臓器遠隔転移、直接進展の頻度を算出した。更に臓器転移頻度が年齢、性別、原発巣大きさ、組織型等の要素 (mode) にどのように影響されているかを検索した。

### VII. その他

1. 肝細胞がんの発生・進展に関連する責任遺伝子の検索を最終目的とし、切除された33例の肝細胞がんについて8番染色体領域にあるマイクロサテライトマーカーにてPCR-LOH解析を行った。結果、8番染色体領域に存在する61のマイクロサテライトマーカーから16のinformative markerを選出し、肝細胞がんの発生に最も関連する染色体領域8p23-22を候補領域として見出した。

#### 「点検・評価」

スタッフの基本的業務：業務は教育、研究、診断業務である。平成18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、この陣容で1年間の業務を遂行した。病院病理部には教授1人、助教授3人、講師2人、助手2人が派遣されている。講座関係者に退職者はいなかったが、18年10月末日をもって病院病理部河上牧夫部長 (大学直属) が退職されたのを機に、それまでも講座から病院病理部には2人のスタッフがそれぞれ週1日応援に出ていたが、更なる応援を余儀なくされた。病理学講座は従来から基礎講座 (教育、研究) に属しながら、一方で病理診断業務を通して病

院業務も担うという構造になっており、病院病理部における事情は講座に直接影響するという関係にあるためである。近い将来深刻な人材不足が懸念される状況下において、講座、病院病理部のそれぞれの業務遂行を滞りなく行うためには、現在の体制を見直す段階にきているのではないかと思う。

教育：病理学講座の担当している座講は、3年生コース臨床基礎医学I、4年生コース臨床医学Iが中心であり、病理学領域の講義を行った。3年生臨床基礎医学では、それぞれのユニットで病気の成り立ち、特にその形態学的側面から病理総論をベースとする講義を行った。4年生における臨床医学Iは過去の病理学各論に相当するもので、臓器別のそれぞれのユニットで講義を行った。演習・実習関係では、3年生病理学総論実習、症候学演習、研究室配属、4年生病理学各論実習、6年選択実習、CPCなどである。3年生および4年生病理学実習では、例年通り教員1人が12人-18人の学生を担当するというグループ担当制を採用して、木目の細かい指導を行い学生からも一定の評価を得た。6年生選択実習は4フェーズにわたって行われた。方式は例年通りKursusを中心に、実践的な面も取り入れ行われた。受講した学生からは概ね良い評価を得ている。しかし、このKrusus方式も、学生の自主学習や教員員の負担を考えると、見直す時期に差し掛かっているのではないと思われる。今後検討が必要である。CPCは病院病理部の応援を得てモデルCPCを含めて合計11回行われた。国家試験を控えた学生の反応は鈍いのが実情である。

病理診断および病理業務：委託研究としての診断業務、院外から依頼される剖検についても、社会的貢献を意識してできるだけ対応した。また本年より厚生労働省による「医療関連死に関するモデル事業」に参加、法医学講座、臨床講座と協力して院外の2例の剖検を行った。

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、適宜分子病理学的方法も取り入れている。その内容と成果は研究概要を参照していただきたい。今年提出してもらった自己点検・評価を見ると、多くの人が、診断業務や教育などのルーチンワークの多さに、研究とのバランスをとるのに苦慮しているのが分かる。しかしたとえ時間がかかろうとも、研究は全ての基本であるから鋭意努力すべきである。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Lu W, Takahashi H, Furusato B (AFIP), Mae-kawa S (Ogawa Red Cross Hosp), Ikegami M, Sudo A, Egawa S, Hano H. Allelotyping analysis at chromosome arm 8p of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and incidental, latent, and clinical prostate cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 509-15.
- 2) Lu T, Hano H, Meng C, Nagatsuma K, Chiba S, Ikegami M. Frequent loss of heterozygosity in two distinct regions, 8p23.1 and 8p22, in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(7): 1090-7.
- 3) Kanetsuna Y, Hirano K<sup>1)</sup>, Nagata M (Univ of Tsukuba), Gannon AM<sup>1)</sup>, Takahashi K<sup>1)</sup>, Harris CR<sup>1)</sup>, Breyer DM<sup>1)</sup>, Takahashi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Vanderbilt Univ). Characterization of diabetic nephropathy in a transgenic model of hypoinsulinemic diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F1315-22.
- 4) Fukunaga M. Atypical ovarian endometriosis. *Pathol Case Rev* 2006; 11: 38-42.
- 5) Matsuyama A<sup>1)</sup>, Hisaoka M<sup>1)</sup>, Shimajiri S (Kyushu Kousei Nenkin Hosp), Hayashi T (Nagasaki Univ), Imamura T (Teikyo Univ), Ishida T (NTT MC Kanto Med Centr), Fukunaga M, Fukuhara T (Hiroshima Prefect Hosp), Minato H (Kanazawa Univ), Nakajima T (Gunma Univ), Yonezawa S (Kagoshima Univ), Kuroda M (Fujita Health Univ), Yamazaki F (Saga Prefect Hosp), Toyoshima S (Kitakyushu Municipal Med Centr), Hashimoto H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ of Occupational and Environmental Health). Molecular detection of FUS-CREB3L2 fusion transcripts in low-grade fibromyxoid sarcoma using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1077-84.
- 6) Fukunaga M, Fujiwara Y<sup>1)</sup>, Naito Z<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Med Sch). Hepatoid carcinoma with serous component of the fallopian tube: A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 233-8.
- 7) Oikawa H<sup>1)</sup>, Oka K<sup>1)</sup>, Nagakura S<sup>1)</sup>, Fukunaga M, Sando N<sup>1)</sup>, Kashimura J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mito Saiseikai General Hosp), Hakozaki H (Fukushima Rosai Hosp). Spindle and giant cell type undifferentiated carcinoma arising in the common bile duct: A case report. *Pathol Res Pract* 2007; 203: 179-84.

- 8) Kanayama R<sup>1)</sup>, Oka K<sup>1)</sup>, Fukunaga M, Tomisawa H<sup>1)</sup>, Takahashi Y<sup>1)</sup>, Okano M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mito Saiseikai Geniral Hosp), Hakozaki H (Fukushima Rosai Hosp). Spindle cell carcinoma arising in the pharynx, with granulocytosis and high serum granulocyte colony stimulating factor titre. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 597-600.
- 9) Yumura W<sup>1)</sup>, Imasawa T (Chiba-East Nat'l Hosp), Suganuma S (Tokyo Women's Med Univ), Ishigami A<sup>1)</sup>, Handa S<sup>1)</sup>, Kubo S<sup>1)</sup>, Joh K, Maruyama N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Inst of Gerontology). Accelerated tubular cell senescence in SMP30 knockout mice. *Histol Histopathol* 2006; 21: 1151-6.
- 10) Walker DP (Little Rock), Ferrario F (San Carlo Borromeo Hosp), Joh K, Bonsib MS (Indiana Univ Med Center). Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20: 605-16.
- 11) Yamamoto I, Yamaguchi Y, Yamamoto T, Hosoya T, Horita S<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup>, Fuchinoue S<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup>, Toma H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ). A pathological analysis of lymphatic vessels in early renal allograft. *Transplant Proc* 2006; 38: 3300-3.
- 12) Shimizu T<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup>, Miyamoto N<sup>1)</sup>, Tokumoto T<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Toma H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. Early and late histopathological changes in renal allografts procured by laparoscopic donor nephrectomy. *Clin Transplant* 2006; 20(Suppl 15): 11-5.
- 13) Wakui S, Yokoo K, Takahashi H, Muto T, Suzuki Y, Kanai Y, Hano H, Furusato M, Endou H. Prenatal 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl exposure modulates induction of rat hepatic CYP 1A1, 1B1, and AhR by 7,12-dimethylbenz[ $\alpha$ ]anthracene. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 210: 200-11.
- 14) Wakui S, Yokoo K, Muto T, Suzuki Y, Takahashi H, Furusato M, Hano H, Endou H, Kanai Y. Localization of Ang-1, -2, Tie-2, and VEGF expression at endothelial-pericyte interdigitation in rat angiogenesis. *Lab Invest* 2006; 86: 1172-84.
- 15) Shida T<sup>1)</sup>, Furuya M<sup>1)</sup>, Nikaido T, Hasegawa M<sup>1)</sup>, Koda K<sup>1)</sup>, Oda K<sup>1)</sup>, Miyazaki M<sup>1)</sup>, Kishitani Y<sup>1)</sup>, Ishikura H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Chiba Univ). Sonic hedgehog-Gli1 signaling pathway might become an effective therapeutic target in gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 153-8.
- 16) Matsushita K<sup>1)</sup>, Ochiai T<sup>1)</sup>, Shimada H<sup>1)</sup>, Kato S<sup>2)</sup>, Ohno T<sup>2)</sup>, Nikaido T, Yamada S<sup>2)</sup>, Okazumi S<sup>1)</sup>, Matsubara H<sup>1)</sup>, Takayama W<sup>1)</sup>, Ishikura H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Chiba Univ), Tsuji H<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Nat'l Inst of Radiol Sci). The effects of carbon ion irradiation revealed by excised perforated intestines as a late morbidity for uterine cancer treatment. *Surg Today* 2006; 36: 692-700.
- 17) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Urashima M, Nakayoshi T, Kaise M. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 36-46.
- 18) Tozaki M, Fukuda K, Suzuki M. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of invasive ductal carcinoma: Influence of histological scirrhous component on MR descriptors. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5: 137-46.
- 19) 原田 徹, 河上牧夫, 氏田万寿夫, 斉藤祐二, 尾高真, 佐藤修二, 秋葉直志. 原発性肺癌の臓器転移に関する解析(第二報). *慈恵医大誌* 2006; 121: 223-40.
- 20) 原田 徹, 河上牧夫, 羽野 寛, 氏田万寿夫, 斉藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志. 原発性肺癌のリンパ節転移に関する解析(第三報). *慈恵医大誌* 2007; 122: 1-10.
- 21) 小峯多雅, 河野 優. (補遺)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* 2006; 121: 177-8.
- 22) 大田敏之<sup>1)</sup>, 坂野 堯<sup>1)</sup>, 城 謙輔, 古江健樹<sup>1)</sup>, 藤井 寛<sup>1)</sup>, 中村朱里<sup>1)</sup>, 須藤哲史<sup>1)</sup>, 小野浩明<sup>1)</sup>, 木下義久<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>県立広島病院). 巣状糸球体硬化症虚脱型亜型の3例. *日小児腎臓病会誌* 2006; 19: 83-8.
- 23) 古澤美由紀<sup>1)</sup>, 田邊一成<sup>1)</sup>, 石田英樹<sup>1)</sup>, 石塚 敏<sup>1)</sup>, 安尾美年子<sup>1)</sup>, 東間 紘<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東女医大), 山口 裕. Flow cytometry crossmatch (FCXM) B cell 陽性症例における移植腎臓成績について. *移植* 2006; 41: 124-8.
- 24) 古澤美由紀<sup>1)</sup>, 石田英樹<sup>1)</sup>, 石塚 敏<sup>1)</sup>, 白川浩希<sup>1)</sup>, 安尾美年子<sup>1)</sup>, 山口 裕, 田邊一成<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東女医大). 抗HLA 抗体の変化と慢性移植腎症発症についての検討. *移植* 2006; 41: 356-61.
- 25) 池上雅博, 劉 鉄成. 各々の定義によるIICおよびIIC由来sm癌の転移と転移危険因子—大腸癌発育様式(PG, NPG分類)からみて. *早期大腸癌* 2006; 10: 119-26.
- 26) 斎藤彰一, 池上雅博, 益子貴博, 佐藤泰弘, 田尻久雄. LSTの診断と治療—通常・拡大内視鏡観察による深達度診断と治療戦略. *早期大腸癌* 2006; 10: 411-8.

## II. 総 説

- 1) 福永真治. 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.
- 2) 福永真治. 頭頸部の血管肉腫. 日医新報 2006; 4271: 115-6.
- 3) 城 謙輔. 腎生検病理 ABC—臨床に役立つ腎病理診断法の手引き—一次系糸球体疾患—二次系糸球体腎炎の理解のための組織病型の基本とその鑑別について—. 病理と臨 2006; 24: 1031-42.
- 4) 城 謙輔. IgA 腎症の組織活動性評価と国際分類化への視点. 医のあゆみ 2006; 219: 561-70.
- 5) 山口 裕. 臓器移植の病理学. 総合臨 2006; 55: 2012-7.
- 6) 山本 泉, 山口 裕. 腎移植—質の時代へ—Banff 分類. 腎と透析 2006; 61: 504-8.
- 7) 山口 裕. 腎病理診断標準化—その現状と将来への展望—腎尿管間質病変と血管病変の標準化への提案—Banff 分類の応用と革新. 医のあゆみ 2006; 219: 587-91.
- 8) 山口 裕, 堀田 茂(東女医大). 各臓器, 疾患で用いられる抗体とその応用—腎—糸球体腎炎と移植腎. 病理と臨 2007; 25(臨時増刊): 99-106.
- 9) 清川貴子, 濱田智美. 病理診断に役立つ免疫組織科学の新しいマーカー 卵巣顆粒膜細胞腫と類内膜腺癌の鑑別への応用. 診断病理 2007; 24: 18-20.
- 10) 清川貴子, 濱田智美. 各臓器, 疾患で用いられる抗体とその応用—女性生殖器—子宮. 病理と臨 2007; 25(臨時増刊): 127-33.

## III. 学会発表

- 1) 鹿 巍, 鷹橋浩幸, 古里征國, 前川 傑, 池上雅博, 孟晨曦, 有馬美佐子, 羽野 寛. Allelotyping analysis at 10q of HGPIN and clinically insignificant and significant prostate cancers. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 250]
- 2) 中野雅貴, 鷹橋浩幸, 鹿 巍, 古里征國, 羽野 寛. 前立腺微小癌における 13q, 6q, 8p 領域の LOH の解析. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 250]
- 3) 鷹橋浩幸, 古里征國, 中野雅貴, 鹿 巍, 羽野 寛, 河上牧夫. 針生検からみた日本人前立腺癌の動向～天皇陛下の癌罹患ニュースとの関連～. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 220]
- 4) 永妻啓介, 羽野 寛, 鹿 巍, 中山順今, 千葉 諭, 松浦知和.  $\alpha$ -amanitin 投与における肝障害ミニプラモデルの肝障害像と細胞動態の検討. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 370]
- 5) 孟 晨曦, 鹿 智恵, 羽野 寛, 栗原邦弘, 胎仔マ

- ウス四肢の形態形成における FGF-2, FGFR およびアポトーシスの発現. 第 123 回成医学会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2006; 121: 263]
- 6) 清川貴子, 濱田智美, 羽野 寛. (シンポジウム) 卵巣性索間質性腫瘍の診断への応用. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 141]
- 7) 三浦由記, 芦川智美, 川口真裕子, 八木澤幸子, 本間隆志, 戸田敏久, 新崎勤子, 濱田智美, 鷹橋浩幸, 鈴木正章. 乳癌の転移と鑑別に苦慮した胸壁悪性中皮腫の一例. 第 47 回日本臨床細胞学会総会(春期大会). 横浜, 6 月. [日臨床細胞会誌 2006; 45: 251]
- 8) 濱田智美, 清川貴子, 高倉 聡, 山田恭輔, 田中忠夫. 非定型的進展形式を示す子宮頸部扁平上皮癌の一例. 第 40 回特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会学術集会. 岐阜, 7 月.
- 9) 原田 徹, 小池裕人, 野村浩一, 河上牧夫, 羽野 寛. 剖検例を用いた原発性肺癌の腎転移様式についての解析. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 260]
- 10) 山田律子, 鈴木正章, 佐々木學, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 中山順今, 小池裕人, 原田 徹, 河上牧夫. 卵巣の自然歴と疾患. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 291]
- 11) 小池裕人, 中山順今, 山田律子, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 佐々木學, 原田 徹, 鈴木正章, 河上牧夫. 脊椎骨の自然歴. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 268]
- 12) 酒田昭彦, 金網友木子. 肝硬変における酸化ストレスと細胞増殖関連抗原の発現. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 371]
- 13) 金網友木子. 移植後早期より著名なグラフト石灰化を示した 1 男児例. 移植腎病理研究会・第 10 回学術集会. 東京, 7 月.
- 14) 山口 裕, 山本 泉, 小峯多雅, 大村光浩, 金網友木子. MPO-ANCA 関連腎炎の重複腎生検による病理学的検討. 第 96 回日本病理学会総会. 大阪, 3 月. [日病理会誌 2007; 96: 301]
- 15) Fukunaga M. (Workshop) Histologic diagnosis of hydatidiform mole and its problems. The 12th International Federation of Placenta Associations Meeting. Kobe, Sept. [Placenta 2006; 27: A9]
- 16) 山本 泉, 小峯多雅, 大村光浩, 山口 裕. 腎疾患における尿管間質病変の定量化, 標準化の試み. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 255]
- 17) 小峯多雅, 山口 裕, 大村光浩, 高崎 捷, 山本 泉. 連続切片を用いた三次元組織再構成像の動画的観察の試み. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95: 239]

- 18) Joh K, Koike K<sup>1)</sup>, Kitamura H<sup>1)</sup>, Imasawa T<sup>1)</sup>, Nakazato T<sup>1)</sup> (Chiba-East Nat'l Hosp). Histological scoring predicts progression of renal failure in adult IgA nephropathy patients without steroid therapy. 39th Annual meeting, The American Society of Nephrology. San Diego, Nov. [J Am Soc Nephrol 2006; 17: 791A]
- 19) 川口真裕子, 新崎勤子, 本間隆志, 鈴木正章, 河上牧夫. 尿中に異型細胞を認めた乳腺浸潤性小葉癌の一例. 第45回日本臨床細胞学会(秋期大会). 東京, 11月. [日臨細胞誌 2006; 45(Suppl 2): 464]
- 20) 鈴木正章, 河上牧夫, 佐々木学, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 中山順今, 小池裕人, 加藤弘之, 菊地 泰. 両側性の腎細胞癌. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理誌 2006; 95: 251]
- plant 2006; 20(Suppl 15): 7-10.
- 4) Nogi H, Kobayashi T, Kawase K, Tabei I, Toriumi Y, Suzuki M, Kawakami M, Morikawa T, Uchida K. Primary rhabdomyosarcoma of the breast in a 13-year-old girl: Report of a case. Surg Today 2007; 37: 38-42.
- 5) Niimi S, Kiyokawa T, Takakura S, Ochiai K, Tanaka T. Recurrent small cell carcinoma of the ovary treated with docetaxel: a case report. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1944-6.

#### IV. 著 書

- 1) 鈴木正章. 第5章 腎・尿路系の疾患. 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 II. 臓器別の病気. 東京: 東京化学同人, 2007. p. 95-103.
- 2) 鷹橋浩幸. 組織診. 石塚文平, 金山尚裕, 鈴木秋悦, 安田允編. NEW CONSENSUS 新選 産婦人科診療. 大阪: 永井書店, 2006. p. 525-30.
- 3) 鷹橋浩幸, 都築豊徳(名古屋赤十字病院), 古里征国. 前立腺癌の病理-改訂された新Gleason分類(ISUP2005)の考え方と運用方法. 青木 学, 秋元哲夫編. 前立腺癌 放射線治療のすべて 局所限局前立腺癌を中心に(臨床放射線別冊). 東京: 金原出版, 2006. p. 23-38.
- 4) 清川貴子. 検体の取り扱い. 朝倉啓文, 小西郁生, 末岡 浩, 田中忠夫, 堤 治編. 完璧! 産婦人科ローテート・マニュアル(産婦人科の実際別冊). 東京: 金原出版, 2006. p. 355-63.

#### V. その他

- 1) Hano H, Takagi I, Nagatsuma K, Lu T, Meng C, Chiba S. An autopsy case showing massive fibrinoid necrosis of the portal tracts of the liver with cholangiographic findings similar to those of primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2007; 28: 639-42.
- 2) 福永真治. 軟骨・骨形成を示した皮膚再発病変. 病理と臨 2006; 24: 658-9.
- 3) Yamamoto I, Yamamoto H, Mitome J, Tanno Y, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Yamaguchi Y, Hosoya T. Secondary focal segmental glomerulosclerosis following kidney transplantation in a patient with type I diabetes mellitus. Clin Trans-

## 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
助教：鎌田美乃里	ウイルス学，血液学
助教：嶋田 和也	ウイルス学，分子生物学

### 研究概要

#### I. 教育概要

##### 1. 医学科講義・実習

3年時学生の「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なった。実習は，5コマの実習を行なった。講義・実習ともに，将来，医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習するとともに，医学者として，原因不明の疾患の研究，新しい感染症の出現，ウイルスを利用した医療に対応できる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と論文指導を行なっている。

#### II. 研究概要

講座の研究テーマは，ヘルペスウイルスが関係すると思われる慢性難治性疾患の研究や，ヘルペスウイルスベクターの開発など，臨床応用を見据えた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. ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)感染と精神疾患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。我々は，HHV-6が脳内で潜伏感染を生じ，小児では再活性化に

よって熱性ケイレンを生じることを発見した。HHV-6の脳内での潜伏感染状態は一生継続するため，この潜伏感染は，成人の慢性疾患にも関係している可能性がある。さらに，脳内で潜伏感染を生じるウイルスは極少数に限られており，ヘルペスウイルスではHHV-6だけであるため，成人における中枢神経疾患で，その原因がウイルスによるものがあるとなれば，HHV-6は非常に有力な候補となるものと考えられる。

我々は，HHV-6が潜伏感染時に特異的に発現する潜伏感染遺伝子を数種類同定し，その内の1種類にコードされるタンパク質に対する抗体を，慢性疲労症候群やうつ病などでうつ症状を呈する患者が特異的に保有することを見出した。

##### 2. ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の研究

ヘルペスウイルスの再活性化の誘因は，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放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，健常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。

$\beta$ -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ので、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および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、昨年度より1学年100名の実習を1度に行なうこととなった。一昨年よりウイルス学実習は学生が自主的に考えて行なうことを重視する形に変更しており、100名1度の実習も特別な場合を除き特に混乱なく、2グループに分けて行な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、ウイルスによって生じる疾患の発症病理、臨床ウイルス学的な検査法、ウイルスの利用法など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行なわれていなかったため、本格的な実験を行な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員や大学院生に関しては、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。この様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) Shinji H, Kamada M, Seki K, Tajima A, Iwase T, Masuda S. Expression and distribution of very late antigen-5 in mouse peritoneal macrophages upon ingestion of fibronectin-bound staphylococcus aureus. *Microbiol Immunol* 2007; 51(1): 63-71.

### II. 総説

- 1) Kondo K. Post-infectious fatigue. *JMAJ* 2006; 49(1): 27-33.
- 2) 近藤一博. ウイルスと疲労. *環境と健康* 2006; 19(2): 149-59.
- 3) 近藤一博. HHV-6とHHV-7を利用した遺伝子治療ウイルスベクター. *日臨* 2006; 64(増刊3): 518-22.
- 4) 近藤一博. 慢性疲労症候群. *日臨* 2006; 64(増刊3): 490-5.
- 5) 近藤一博. HHV-6の潜伏感染・再活性化のバイオマーカーとしての有用性. *日補完代替医療会誌* 2006; 3(2): 61-7.
- 6) 近藤一博. ヘルペスウイルスを利用した疲労の診断

### III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 初期遺伝子 U79/80 のエンハンサー・プロモーター解析. 第 21 回ヘルペスウイルス研究会. 岐阜県大野郡, 6 月.
- 2) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 初期遺伝子制御機構の解析. 第 123 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 3) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 遺伝子 U79/80 のエンハンサー・プロモーター解析. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 4) 鎌田美乃里, 近藤一博. HHV-6 感染 SCID-hu マウスにおける HHV-6 感染様式の解析. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 5) 近藤一博, 鎌田美乃里, 小林伸行. ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 と HHV-7 の再活性化の誘導因子としての疲労. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 6) 清水昭宏, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) の細胞指向性関連遺伝子領域の同定と機能解析. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 7) 船水尚武, 清水昭宏, 近藤一博. 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子によるヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 遺伝子治療ベクターの制御. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 名古屋, 11 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, 感染免疫学

### 研究概要

#### I. 黄色ブドウ球菌の定着を阻害する因子を分泌する *Staphylococcus epidermidis* の解析

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は, 皮膚膿瘍や重篤な感染症である肺炎や敗血症を起こす医学的に重要な細菌である。*S. aureus* は健康人の鼻腔から約 30% の割合で検出される。検出されない残りの約 70% はその定着を免れていると考えられるが, そのメカニズムは明らかではない。我々はこれまで, 鼻腔由来の常在性ブドウ球菌 *S. epidermidis* の約 50% が, *S. aureus* の定着を *in vitro* において有意に阻害することを見出している。そこで, この *S. aureus* の定着を阻害する *S. epidermidis* (阻害性 *S. epidermidis*) についてさらに検討を行った。阻害性 *S. epidermidis* による *S. aureus* の定着阻害作用は, 阻害性 *S. epidermidis* の培養上清に存在することが明らかになった。また, *S. aureus* の定着は, 阻害性 *S. epidermidis* と *S. aureus* との共培養によっても阻害された。さらに, 阻害性 *S. epidermidis* を *S. aureus* の定着しているポランティアの鼻腔に投与したところ, *S. aureus* の定着が大きく阻害された。これらの結果から, *S. aureus* が検出されない健康人では, 阻害性 *S. epidermidis* 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 $\beta$ -hemolysin による血管内皮細胞 IL-8 産生の抑制と好中球浸潤阻害

黄色ブドウ球菌は, 表在性の感染症から心内膜炎のような深在性感染まで幅広い感染を引き起こし, また近年, 薬剤耐性菌の出現により治療に難渋する症例が増加し問題となっている。黄色ブドウ球菌の感染に対して, 白血球を中心とした生体防御反応が重要な役割を果たしており, 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感染部位への白血球浸潤を調節している。我々は, これまでに, 黄色ブドウ球菌の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報告している。培養上清からその抑制因子を精製し, 黄色ブドウ球菌の  $\beta$ -hemolysin ( $\beta$ -toxin, sphingomyelinase C) であることを同定した。 $\beta$ -

hemolysin は、細胞膜脂質スフィンゴミエリンを分解する酵素活性を有し、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毒素であるが、宿主に対する作用についてはあまり明らかになっていなかった。我々は、 $\beta$ -hemolysin が血管内皮細胞に対して、IL-8 産生を抑制し、好中球の浸潤を阻害すること、さらに接着因子 VCAM-1 発現を抑制することを見出した。EMSA の結果から  $\beta$ -hemolysin は、NF- $\kappa$ B 活性化を阻害せず他の経路を阻害していると考えられた。現在その抑制機構についてさらに解析を進めている。

### III. 増殖時期の異なる菌が培養線維芽細胞に及ぼす影響

早期対数増殖期 (2 時間培養) および静止期 (18 時間培養) の黄色ブドウ球菌が L929 培養線維芽細胞 (L 細胞) に及ぼす影響を検討した。血清存在下で細胞と菌液を 30 分間インキュベートした。洗浄後、lysostaphin を添加した新しい培地に交換してさらに 3 時間培養し、種々の解析を行った。黄色ブドウ球菌は臨床分離株 OK1 と OK11 を用いた。L 細胞は OK1 を殆ど取込まず、OK11 を活発に取込み、また、早期対数増殖期 OK11 の取込み数は静止期の菌数に比べて有意に多かった。対数増殖期の菌取込みにより L 細胞の caspase3 発現、DNA の断片化、および TNF- $\alpha$  産生が認められ、形態的にはクロマチンの凝縮を伴うアポトーシスを示した。OK11 を取込んだ細胞の中にはネクローシスを起こしている細胞も認められた。OK11 培養上清中の  $\alpha$ -hemolysin と leukocidin 活性は OK1 に比べて高値を示した。一方、マウスを用いて *in vivo* での検討を行ったところ、LD<sub>50</sub> を病原性の指標とした際に OK11 は OK1 よりもはるかに高い病原性を示した。尾静脈内接種した菌がマウス腎によく定着することは知られているが、定着数および腎内での増殖も OK1、OK11 ともに対数増殖期の菌の場合に著しく高い値を示し、特に OK11 感染マウスでは膿瘍形成が認められるケースもあった。しかし静止期の菌ではそのような所見は得られなかった。以上の結果から、代謝活性の高い菌はその産生物質を介して L 細胞や腎細胞に付着・増殖し、細胞に傷害を与えると考えられた。

### IV. *fnbA* 欠損株を用いた黄色ブドウ球菌感染における接着因子 FnBPA の役割

黄色ブドウ球菌には数種類の細胞壁結合型 fibronectin (FN) 結合因子が知られている。この中の

主要な因子である FnBP には *fnbA*・*fnbB* 遺伝子にコードされた 2 つのホモログが存在し、黄色ブドウ球菌の多くは両方を早期対数増殖期に発現する。菌はこの因子を介して細胞外マトリクスに結合し組織に定着する他、上皮細胞・繊維芽細胞・血管内皮細胞などにも取り込まれ、細胞内で増殖あるいは細胞死を誘導する事が報告されている。また、FnBP は *in vivo* 感染実験において心内膜炎の発症を助長させるとの報告がある一方、FnBP 欠損株で肺炎の誘導が顕著である等、病原因子としての作用は複雑である。

我々は以前、黄色ブドウ球菌株 Cowan I 由来の自然発生 FnBPA 欠損株を用いて検討を行い、この変異株を尾静脈内に強制感染させたマウスでは親株に比べて菌の組織定着能が著しく低い事を報告した。昨年度の本報告で、黄色ブドウ球菌株 SH1000 を親株として作成した *fnbA* 欠損株について検討したところ、マクロファージによる食菌数、繊維芽細胞、血管内皮細胞内への取り込み菌数が顕著に減少し、FnBPA が細胞への菌の定着・細胞内感染に関与する事が明らかになった。そこで今回、この変異株と親株をマウス尾静脈に強制感染させた後の生残等について検討を行った。その結果、親株投与群の BALB/c (♀) マウスでは 1 週間以内にほぼ全頭が死亡したのに対して、変異株投与群では全てが生残した。また、腎臓の膿瘍形成の比較では、親株投与群で顕著な膿瘍形成が認められたのに対して変異株投与群では膿瘍は全く認められなかった。以上の結果から、黄色ブドウ球菌が血中感染した場合、FnBP を介した組織への定着がその後の感染症発症には非常に重要であることが示唆された。

### V. 大腸菌のバイオフィーム形成メカニズムの解析

バイオフィーム形成に重要な細胞外構造物である curli は、大腸菌 K-12 株では 30°C 未満でしか産生されないとされてきた。我々は、大腸菌 K-12 がバイオフィーム内で増殖した際には 37°C においても curli を産生し得る事を示した。Curli を発現する菌株は、25°C および 37°C の両条件下においてポリウレタンシート上に curli 欠損株より多くのバイオフィームを形成した。Curli は水チャンネルと柱状の細菌群の形成を特徴とする三次元の成熟したバイオフィームの形成に不可欠である。電子顕微鏡観察により、curli 欠損株のバイオフィーム内での細胞表面には鞭毛や I 型線毛の存在が明らかとなった。Curli を発現する大腸菌野生株は、curli 欠損株より

も著明に数種のヒト尿路上皮細胞に付着した。Curliはバイオフィルム内では37°Cでも発現し、哺乳類の宿主細胞への細菌の付着を増強させるという知見は、curliが病原性に関して重要な役割を持つことを示唆する。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育について

臨床基礎医学II(生体と微生物, 細菌・真菌と感染)の講義を担当した。細菌学実習は, 100名を2グループに分けて行ったため, 学生に密着して指導が出来, 内容をよく理解させることができた。

##### 2. 研究について

本年度は, 黄色ブドウ球菌の感染機構の解明が前進した。

*In vitro*で黄色ブドウ球菌の定着を阻害する因子を分泌する常在性表皮ブドウ球菌(阻害性 *S. epidermidis*)の同定に成功した。さらに, *S. aureus*の定着しているボランティアの鼻腔に阻害性 *S. epidermidis*を投与したところ, *S. aureus*の定着が大きく阻害されることを見いだした。

黄色ブドウ球菌の培養上清から血管内皮細胞のIL-8産生を抑制する因子を精製し,  $\beta$ -hemolysin( $\beta$ -toxin, sphingomyelinase C)であることを同定した。 $\beta$ -hemolysinは血管内皮細胞のIL-8産生を抑制し, 好中球の浸潤を阻害すること, さらに接着因子VCAM-1発現を抑制することを見出した。 $\beta$ -hemolysinはNF- $\kappa$ B活性化を阻害せず他の経路を阻害していると考えられた。

マウス腎における増殖・膿瘍形成および線維芽細胞に対する付着とアポトーシス誘導が静止期に比べて対数増殖期の菌が著しいことから, 菌の産生物質が果たす役割が重要であると考えられた。

フィブロネクチン結合タンパクFnBPAが細胞への菌の定着・細胞内感染に関与する事を明らかにした。FnBPA変異株と親株をマウス尾静脈に感染させた後の生残等について検討した。その結果, BALB/c(♀)マウスの親株投与群は1週間以内にほぼ全頭が死亡したが, 変異株投与群では全てが生残し, FnBPAが病原性に強く関与している事を示した。

大腸菌のバイオフィルム形成においてcurliが重要な役割を果たす事を示した。また, curliを発現する大腸菌野生株は, 数種のヒト尿路上皮細胞にcurli欠損株よりも著明に付着し, 病原性に関して重要な役割を持つことを示唆した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kanamaru S (Kyoto Univ), Kurazono H<sup>1)</sup>, Mizunoe Y, Terai A<sup>1)</sup>, Monden K<sup>1)</sup>, Kumon H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Okayama Univ). Increased biofilm formation in *Escherichia coli* isolated from acute prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 21-5.
- 2) Sugimoto S<sup>1)</sup>, Yoshida H<sup>1)</sup>, Mizunoe Y, Tsuruno K<sup>1)</sup>, Nakayama J<sup>1)</sup>, Sonomoto K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyusyu Univ). Structural and functional conversion of molecular chaperone ClpB from the gram-positive halophilic lactic acid bacterium *Tetragenococcus halophilus* mediated by ATP and stress. *J Bacteriol* 2006; 188: 8070-8.
- 3) Shinji H, Kamada M, Seki K, Tajima A, Iwase T, Masuda S. Expression and distribution of Very Late Antigen-5 in mouse peritoneal macrophages upon ingestion of fibronectin-bound *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 63-71.
- 4) Tajima A, Seki K, Shinji H, Masuda S. Inhibition of interleukin-8 production in human endothelial cells by *Staphylococcus aureus* supernatant. *Clin Exp Immunol* 2007; 147(1): 148-54.
- 5) Seki K, Shinji H, Masuda S, Sasaki H. Actin filaments (F-actin) of cultured fibroblast is concerned with the ingestion of *Staphylococcus aureus*. *医学生物学電子顕微鏡技術学会誌* 2006; 20: 93-4.
- 6) 関 啓子, 荒井久子, 益田昭吾, 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誌* 2006; 20: 72.
- 7) Iwase T, Seki K, Shinji H, Tajima A, Masuda S. Inhibition of the colonization of *Staphylococcus aureus* by *Staphylococcus epidermidis*. *Bacterial Adherence & Biofilm* 2007; 20: 78-80.

### III. 学会発表

- 1) 関 啓子, 荒井久子, 菊地恵美, 益田昭吾, 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への細胞骨格の関与. *医学生物学電子顕微鏡技術学会* 第22回学術講演会. 浜松, 5月.
- 2) 岩瀬忠行, 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 常在性ブドウ球菌による黄色ブドウ球菌の定着阻害作用. *Bacterial Adherence & Biofilm* 第20回学術集会. 東京, 7月.
- 3) Seki K, Shinji H, Masuda S. Induction of apoptosis in fibroblasts by staphylococcal infection. *12th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections*. Maastricht, Sept.

- 4) Shinji H, Yoshizawa Y, Seki K, Masuda S. Analysis of fibronectin-mediated responses between macrophages and *S. aureus* using a mutant strain lacking *fnbA*. 12th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections. Maastricht, Sept.
- 5) Tajima A, Masuda S. Inhibition of human endothelial cell interleukin-8 production by *Staphylococcus aureus*. 12th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections. Maastricht, Sept.
- 6) Iwase T, Masuda S. Characterization and epidemiologic survey of *Staphylococcus epidermidis*, a bacterium that secretes a factor that inhibits *Staphylococcus aureus* colonization. 12th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections. Maastricht, Sept.
- 7) 田嶋亜紀子, 関 啓子, 進士ひとみ, 岩瀬忠行, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌による血管内皮細胞のケモカイン産生抑制. 第 89 回日本細菌学会関東支部総会. 渋川, 11 月.
- 8) Seki K, Shinji H, Masuda S. Apoptosis of fibroblasts induced by intracellular *Staphylococcus aureus*. American Society for Cell Biology 46th Annual Meeting. San Diego, Dec.
- 9) 杉本真也, 吉田浩之, 水之江義充, 中山二郎, 園元謙二. 乳酸菌分子シャペロン ClpB の構造・機能変換. 日本農芸化学会 2006 年度大会. 京都, 3 月.
- 10) 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染による細胞死に関する検討. 第 80 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月. [日細菌誌 2007; 62: 116]
- 11) 石川秀人<sup>1)</sup>, 高屋明子<sup>1)</sup>, 水之江義充, 高出明美<sup>2)</sup>, 磯貝恵美子 (北海道医療大), 吉田真一<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>九大), 山本友子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>千葉大). サルモネラの OMV による病原性発現調節. 第 80 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月. [日細菌誌 2007; 62: 78]
- 12) 北川 良<sup>1)</sup>, 高屋明子<sup>1)</sup>, 水之江義充, 高出明美<sup>2)</sup>, 吉田真一<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>九大), 山本友子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>千葉大). 腸管出血性大腸菌毒素の分泌調節における AAA+protease の関与. 第 80 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月. [日細菌誌 2007; 62: 110]
- 13) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染症における近交系マウスの応答性の相違と FnBP の関与について. 第 80 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月. [日細菌誌 2007; 62: 103]
- 14) 岩瀬忠行, 保科定頼, 益田昭吾. 定量 PCR による *S. epidermidis* 群の種特異的検出および定量法の開発. 第 80 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月. [日細菌誌 2007; 62: 177]
- 15) 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌による血管内皮細胞の IL-8 産生抑制と好中球浸潤阻害. 第 80 回日本細菌学会総会. 大阪, 3 月. [日細菌誌 2007; 62: 179]

#### IV. 著 書

- 1) 水之江義充. 食中毒検査: 診療のコツと落とし穴. 渡辺治夫. 培養不能状態の腸管出血性大腸菌 O157 の蘇生培養法. 東京: 中山書店, 2006. p. 58-9.

## 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. 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ビタミンE類縁体を合成することを目的とした。本年度は，マイトマイシンC (MMC)と共に，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>をそれぞれ用いて，CHL/IU細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験および小核試験を行った。その結果，混合した場合の構造異常および小核の誘発頻度はMMC単独の場合と比較して低くなる傾向が見られた。今後は，アセチル基を導入した類縁体についても検討する。

##### 2. 電磁場に関する研究

###### ① 磁場の染色体異常誘発メカニズムに関する研究

ヒトは職場環境や日常生活環境中において磁場に曝露する機会が多い。これまでに強静磁場曝露により小核を誘発することと，活性酸素誘導化学物質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 (AS) 投与により小核誘発が抑制されることを明らかにした。今年度は，ASの小核誘発抑制効果について詳細に検討したところ，AS投与後，直ちにMMCを投与し静磁場曝露したときに小核誘発は最も強く抑制され，またAS投与後ただちにMMCを投与し静磁場曝露したときには小核誘発抑制作用は72時間保持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。

###### ② 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*in 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，電磁場とビンクリスチン (VC) との複合曝露 (50 Hz・10 mT・48時間) においては，VC単独曝露群と比較して，有意な小核の増加を示した。

###### ③ 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・1, 3, 6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。

###### ④ 強磁場作業者の尿中8-OHdGの検討

酸化DNA損傷の指標の8-hydroxydeoxyguanine (8-OHdG)について，強磁場作業員38名を対象者に尿中8-OHdGを測定した。平均値は曝露前 (週の始めの朝) と曝露終了時 (週の終わり夕方) では，有意差は認められなかった。

##### 3. 乱用薬物の遺伝毒性に関する研究

###### ① ケタミンに関する研究

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，乱用薬物防止に有効な毒性の研究が求められている。現在の薬物乱用は合成麻薬 (MDMA)，ケタミンを含有する錠剤を経口摂取する方法が急速に拡大している。2級アミンであるケタミン，MDMAは経口摂取によりN-ニトロソ体の生成が懸念されるため，これらのN-ニトロソ体を合成し，その毒性を研究した。ケタミンのニトロソ体は，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非常に強い小核の誘発が，また，染色体構造異常試験においても有意な染色体構造異常誘発が認められた。

###### ② MDMAに関する研究

近年，MDMAの乱用が社会問題となっている。MDMAは経口摂取され，胃内酸性下で食品に含まれる亜硝酸と反応してN-ニトロソMDMA (N-MDMA) の生成が考えられる。供与を受けたMDMA含有錠剤からMDMAを抽出し，N-MDMAを合成した。ニトロソ化合物の多くに発がん性が報告されていることから，*in vitro*小核試験，染色体異常試験を行ったところ，N-MDMAに遺伝毒性があることを証明した。

##### 4. 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つ。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い摂取薬物の推定が可能か検討を行った。ほぼ動物実験と同様の結果を得られ、推定ではあるが現在司法判断に使用しているところである。

## 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。

Evidence-Based Medicine (EBM) 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. NPH インスリンからインスリングラルギンへの変更に関する検討

NPH インスリン (N) からグラルギン (G) へ変更の際、変更前後のインスリン使用状況、血糖コントロール、体重を比較し、G の臨床的特徴を1型、2型糖尿病別で検討した。対象は1型糖尿病120名、2型糖尿病79名。変更前と変更12ヵ月後のインスリン量は、Total, Basal, Bolusが、1型、2型糖尿病とも有意に減少した。Basal/Totalの変化に有意差はなく、Basal注射回数は、1型、2型糖尿病ともに有意に減少し、HbA1c値、体重に有意差はなかった。Gへの変更により血糖コントロールを悪化させずにインスリン量と注射回数を減少させることができた。

3. 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、尿などの血液生化学的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名弱の磁場作業員の資料を収集し、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18年度環境保健医学実習報告書第21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を応用して新生仔ラット脳細胞のDNA損傷を検討した。また、酸化DNA損傷の指標として磁場曝露者の尿中8OHdGを測定した。磁場の生体影響を検討する上でよい指標となるので更なる検討を期待したい。

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。また、アヘンとヘロインのヒト尿中代謝物の検出についても実用化の目処がついた。

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・2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)2課題が交付を受けた。また、環境・労働の健康危機管理国際会議を清水英佑が国連大学において会長として開催した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki Y, Toyama Y, Miyakoshi Y, Ikehata M (Railway Technical Research Institute), Yoshioka H, Shimizu H. Effects of static effects of static magnetic fields on the induction of micronuclei by some mutagens. *Environ Health Prev Med* 2006; 11: 228-32.
- 2) Miyakoshi Y, Yoshioka H, Matsudaira T, Toyama Y, Suzuki Y, Shimizu H. Fifty-hertz electromagnetic fields decrease the frequencies of the micronuclei induced by mitomycin C in newborn rat astrocytes. *Genes Environ* 2006; 28: 123-6.
- 3) 浅沼一成, 縣 俊彦, 中村義之, 成瀬昭二, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場の健康影響に関する研究. 慈恵医

大誌 2006; 121: 119-32.

- 4) 島田三恵子, 杉本充弘, 縣 俊彦, 新田紀枝. 産後1ヵ月間の母子の心配事と子育て支援のニーズおよび育児環境に関する全国調査「健やか親子21」5年後の初経産別, 職業の有無による比較検討. 小児保健研 2006; 65: 752-62.

## II. 総 説

- 1) 縣 俊彦. グローバルヘルスネットと予防医学の有用性. 民族衛生 2006; 72: 49-50.  
2) 縣 俊彦. 医療統計学と臨床試験の読み方. 日医新報 2007; 4326: 94-5.

## III. 学会発表

- 1) 清水英佑. 職域の歯科保健に期待すること. 第79回日本産業衛生学会. 大阪, 5月. [産業衛誌 2006; 48(5): 288]  
2) 清水英佑. NPO法人としての日本医学図書館協会の今後に期待すること. 第77回特定非営利活動法人日本医学図書館協会総会. 名古屋, 5月. [医図書館 2006; 53(3): 254-9]  
3) 清水英佑. 産業医学と予防医学を考える—産業保健の立場から—. 日本予防医学会第3回講演会. 北九州, 6月. [日予防医学会誌 2006; 1(1): 52-3]  
4) 清水英佑. The present status of occupational health in Japan. 環境・労働の健康危機管理国際会議. 東京, 6月.  
5) 清水英佑. 労働衛生の基本的な考え方と教職員のストレス. 教職員の健康と労働を考えるシンポジウム(主催・教職員の健康調査委員会). 東京, 10月. [教育評論 2007; 717: 14-41]  
6) 清水英佑. 21世紀社会医学研究のめざすもの—産業医学の立場から—. 第77回日本衛生学会総会. 大阪, 3月. [日衛誌 2007; 62(2): 147-9]  
7) 清水英佑. 化学物質と労働. 宮崎県医師会平成18年度産業医研修会. 宮崎, 5月.  
8) 清水英佑. 予防医学と産業医学を考える—産業医学の立場から—. 日本予防医学会第3回講演会. 北九州, 6月.  
9) 清水英佑. 職場における化学物質対策. 日本医師会第38回産業医学講習会. 東京, 7月.  
10) 清水英佑. 職場における化学物質対策. 日本歯科医師会第34回産業医学講習会. 東京, 9月.  
11) 清水英佑. 化学物質の新たな管理の進め方. 財団法人産業医学振興財団産業医研修会. 東京, 1月.  
12) 鈴木勇司, 池畑政輝(鉄道総合技術研究所), 宮越雄一, 清水英佑. 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(2). 第79回日本産業衛生学会. 仙台, 5月.  
13) Suzuki Y, Ikehata M (Railway Technical Research Institute), Miyakoshi Y, Shimizu H. A possible mechanism for the enhancement by co-exposure to static magnetic fields of micronucleus formation by mutagens—Part 2—. 第35回日本環境変異原学会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 104]  
14) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場曝露の脳腫瘍誘発性の検討(第4報)—*in vivo* 新生仔ラットアストロサイト小核試験を用いて—. 第79回日本産業衛生学会. 仙台, 5月. [産業衛誌 2006; 48(臨増): 520]  
15) 宮越雄一, 清水英佑. 50Hz電磁場曝露と脳腫瘍発生に関する実験的研究. 第65回日本公衆衛生学会総会. 富山, 10月. [日公衛会抄集65回 2006: 1026]  
16) Miyakoshi Y, Suzuki Y, Shimizu H. Effects of electromagnetic fields exposure on the induction of micronuclei in rat astrocytes (4th report). 日本環境変異原学会第35回大会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 89]  
17) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場の変異原性の検討(第5報) *in vivo* ラット・アストロサイト染色体異常試験およびコメットアッセイ法を用いて. 第77回日本衛生学会総会. 大阪, 3月. [日衛誌 2007; 62(2): 588]  
18) 関 良子, 吉岡早戸, 清水英佑. CHL/IU細胞を用いたケタミンおよびニトロソケタミンの *in vitro* 染色体異常試験および小核試験. 第35回日本環境変異原学会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 96]  
19) 吉岡早戸, 関 良子, 清水英佑. CHL/IU細胞を用いた合成麻薬(MDMA)の染色体異常試験. 第35回日本環境変異原学会. 堺, 11月. [日本環境変異原学会第35回大会プログラム・要旨集 2006: 95]  
20) 吉岡早戸, 富山吉光, 清水英佑. MDMAおよびN-ニトロソMDMAの染色体構造異常誘発について. 第77回日本衛生学会総会. 大阪, 3月.  
21) Agata T. Long term epidemiological estimation of HIV/AIDS prevalence in Japan and the world. 12th International Congress on Infectious Diseases. Lisbon, June.  
22) Agata T, Shimizu H, Inaba Y<sup>1)</sup>, Tamakoshi A<sup>1)</sup>, Niimura M<sup>1)</sup>, Ohtsuka F<sup>1)</sup>, Nakayama J<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Ministry of Health Labor & Welfare). A study fo lisch nodules (LN) and neurofibromatosis 1 in Japan. 17th International Congress of eye research. Buenos Aires, Oct.  
23) 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 神経線維腫症II型公費負担対象者の特性. 第71回日本民族衛生学会.



那覇, 11月。

- 24) 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 2つの全国規模調査から見た神経線維腫症II型患者の特性. 第17回日本疫学会学術総会. 広島, 1月。
- 25) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 宮下 弓, 白澤貴子, 高橋英孝, 縣 俊彦, 清水英佑, 川口 毅, 田嶋尚子. 日本人学童における心血管疾患リスク予測因子とアディポサイトカインとの相関の検討. 第49回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月。

#### IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦. やさしい保健統計学. 改訂4版. 東京: 南江堂, 2007.
- 2) 清水英佑. 介護福祉用語事典. 第3版. 東京: 医学評論社, 2006.
- 3) 清水英佑. レプリカ看護師国試対策'07. 東京: 医学評論社, 2006.
- 4) 清水英佑. 産業医の職務Q&A. 第8版. 東京: 産業医学振興財団, 2006.
- 5) 清水英佑. CBTこあかり1: オリエンテーション. 東京: 医学評論社, 2006.
- 6) 清水英佑. CBTこあかり2: シミュレーション. 東京: 医学評論社, 2006.
- 7) 清水英佑. CBTこあかり3: リ・コ五肢択一編. 東京: 医学評論社, 2006.
- 8) 清水英佑. 疾病とはどのような状態をいうのだろう. 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, 2006. p. 73-9.
- 9) 清水英佑. 化学物質の許容濃度. 国立天文台編. 理科年表. 平成19年版. 東京: 丸善, 2006. p. 978-85.

#### V. その他

- 1) 宮越雄一, 清水英佑. 化学物質の有害性の評価に関する最近の知見. 産業医ジャーナル 2006; 29(3): 92-5.
- 2) 宮越雄一. 職場での新しい化学物質の表示・文書交付制度. 日医新報 2007; 4321: 43-5.
- 3) 島田三恵子, 大橋一友, 神谷整子, 戸田律子, 縣 俊彦, 杉本充弘, 村上睦子, 中根直子. 快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究-「健やか親子21」快適な妊娠出産の支援の中間評価-. 厚生労働科学研究費補助金 科学的根拠に基づく快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 1-17.
- 4) 杉本充弘, 島田三恵子, 大橋一友, 神谷整子, 戸田律子, 縣 俊彦, 村上睦子, 中根直子. 快適な産科医療を提供するための体制に関する基礎的研究. 厚生労働科学研究費補助金 科学的根拠に基づく快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究班 平成

17年度研究業績 2006; 18-49.

- 5) 縣 俊彦, 杉本充弘, 島田三恵子, 大橋一友, 神谷整子, 戸田律子, 村上睦子, 中根直子. ガイドライン指標の信頼性・妥当性の検討に関する研究-快適な妊娠出産育児ケアと周産期医療体制の全国調査の疫学的方法論. 厚生労働科学研究費補助金 科学的根拠に基づく快適な妊娠出産のためのガイドライン開発に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 50-8.
- 6) 縣 俊彦, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 稲葉 裕, 吉田雄一, 中山樹一郎, 金城芳秀, 柳 修平, 新村真人, 大塚藤男, 吉田 純, 金田真理, 中村好一, 玉腰暁子, 柴崎智美, 永井正規. FN1, FN2, TS 全国調査進捗状況. 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17年度研究業績 2006; 45-9.
- 7) 縣 俊彦, 豊島裕子, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 佐伯圭一郎, 稲葉 裕, 石原英樹, 久保恵嗣, 坂谷光則, 西川浩昭, 柴崎智美, 永井正規. 人工換気療法全国調査(2004年)による患者数推計に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成17年度研究業績 2006; 62-72.
- 8) 縣 俊彦, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 中村晃士, 西岡真樹子, 新村真人, 大塚藤男, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 吉田雄一, 中山樹一郎, 三宅吉博, 高木廣文, 金城芳秀, 李 廷秀, 柳 修平, 河 正子, 柴崎智美, 永井正規, 廣田良夫, 佐伯圭一郎. 個人情報保護時代における大規模特定施設での定点モニタリングのあり方に関する研究-進捗状況-. 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17年度研究業績 2006; 261-72.
- 9) 縣 俊彦. 神経線維腫症1-2004定点モニタリングの性別解析. 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17年度研究業績 2006; 17-32.
- 10) 縣 俊彦. NF1, NF2, TS 全国調査進捗状況. 全国調査進捗状況, 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17年度研究業績 2006; 7-17.
- 11) 清水英佑. 携帯電話等のヒトの健康に与える影響-電磁場の疫学的・血液生化学的研究-(平成16年度~平成18年度科学研究費補助金基盤研究(B)研究成果報告書). 2007.
- 12) 鈴木勇司. 電磁場曝露による発癌修飾因子に関する研究(平成16年度~平成18年度科学研究費補助金基盤研究(C)研究成果報告書). 2007.

## 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  
(東京都監察医務院)  
講師：福井 謙二 DNA 分析

### 研究概要

#### I. 法医病理学

##### 1. 睡眠中の乳児窒息死の概要と危険因子

病院や保育所での乳幼児急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。特に乳幼児急死が SIDS か窒息死かが問題となる事が多い。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一方、わが国では乳幼児急死例の剖検率が低く、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。今回は法医解剖例からみた睡眠中の乳児窒息死の実態および危険因子について検討した。

乳児急死剖検例を睡眠中の機械的窒息死群と非窒息死群 (対照群) とに分け、両群間で危険因子について統計的に分析した。この結果、生後 6 か月以下、小児用以外の寝具 (主として大人用布団)、添い寝、鼻口閉塞、facedown などが対照群に比して有意に危険因子であり、これらの危険因子が 3 つ以上複合的に組み合わせたり、互いに競合して窒息死する事が示唆された。

##### 2. 医療関連死剖検例の分析

厚生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。

また、医療に関連した死亡例の死因として最近、肺動脈血栓塞栓症が問題となっている。当教室で法医解剖された肺動脈血栓塞栓症による死亡例 29 例のうち 24 例が医療関連による死亡であり、これらの症例について各診療科別に問題点を指摘した。

##### 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の基礎的研究として、臓器の物理特性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および運転中の突然死に焦点を絞って分析している。

#### II. DNA 分析

##### 1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として、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。核 DNA の Short tandem repeat、およびミトコンドリア DNA の Hypervariable region の SNPs を遺伝マーカーとして使用した。

#### 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について、試料 (血液、尿、胃内容、諸臓器など) を採取し、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. 心臓突然死例におけるプロスタグランジン類の動向

ヒト死体血中のプロスタグランジン類およびトロンボキサン類 (PGs) を分析し、心臓突然死における PGs 値の動向について検討した。6-ketoPGF<sub>1α</sub>/TXB<sub>2</sub> 比を算出し、心臓突然死群と対照群とを比較した結果、心臓突然死群では 6-ketoPGF<sub>1α</sub>/TXB<sub>2</sub> 比が対照群に比して有意に低い事が示された。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育について

コース社会医学 I、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。少ない教職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。このうち乳幼児急死の分野では学会などで発表し、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させるべきであり、今後の大きな課題である。

## 3. 実務について

年間 300 体を超える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十分に果たしていると思われる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takatsu A, Suzuki N, Hattori A, Shigeta A, Abe S. High-dimensional medical imaging and virtual reality techniques: Development of the advanced digital morgue. *Rechtsmedizin* 2007; 17: 13-8.
- 2) Sakai K, Takatsu A, Shigeta A, Abe S, Ikegami M, Takagi K. Sudden death due to undiagnosed acute promyelocytic leukemia: a case report. *Int J Legal Med* 2007; 121(5): 191-8.
- 3) Inoue K<sup>1)</sup>, Tanii H<sup>1)</sup>, Abe S, Nishimura Y<sup>1)</sup>, Kaiya H<sup>1)</sup>, Okazaki Y<sup>1)</sup>, Nata M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ), Fukunaga T (Tokyo Medical Examiners Office). The risk factors of suicide by poisoning among psychiatry department outpatients. *J Clin Forensic Med* 2006; Nov 15: Epub.
- 4) Inoue K<sup>1)</sup>, Tanii H<sup>1)</sup>, Abe S, Kaiya H<sup>1)</sup>, Okazaki Y<sup>1)</sup>, Nata M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ), Fukunaga T (Tokyo Medical Examiners Office). The tendency of suicide among the elderly in Mie Prefecture, Japan. *J Clin Forensic Med* 2006; Nov 15: Epub.
- 5) Inoue K<sup>1)</sup>, Tanii H<sup>1)</sup>, Fukunaga T (Tokyo Medical Examiners Office), Abe S, Kaiya H<sup>1)</sup>, Nata M<sup>1)</sup>, Okazaki Y (<sup>1</sup>Mie Univ). Significant correlation of yearly suicide rates with the rate of unemployment among men results in a rapid increase of suicide in Mie Prefecture, Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(6): 781-2.
- 6) Inoue K<sup>1)</sup>, Tanii H<sup>1)</sup>, Abe S, Nata M<sup>1)</sup>, Nishimura

Y<sup>1)</sup>, Nishida A<sup>1)</sup>, Kajiki N<sup>1)</sup>, Yokoyama C<sup>1)</sup>, Kaiya H<sup>1)</sup>, Fukunaga T (Tokyo Medical Examiners Office), Okazaki Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ). Causative factors as cues for addressing the rapid increase in suicide in Mie Prefecture, Japan: Comparison of trends between 1996-2002 and 1989-1995. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(6): 736-45.

- 7) Inoue K<sup>1)</sup>, Tanii H<sup>1)</sup>, Fukunaga T (Tokyo Medical Examiners Office), Abe S, Nishimura Y<sup>1)</sup>, Kajiki N<sup>1)</sup>, Yokoyama C<sup>1)</sup>, Nishida A<sup>1)</sup>, Tawara J<sup>1)</sup>, Kaiya H<sup>1)</sup>, Nata M<sup>1)</sup>, Okazaki Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mie Univ). Panic disorder and suicide in Mie Prefecture, Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(5): 640-1.
- 8) Maebashi K. Possible diagnostic value of plasma prostaglandin levels in forensic autopsy cases: The significantly low ratio of 6-keto-prostaglandin F1 alpha to thromboxane B2 in person dying of cardiovascular disease. *Jikeikai Med J* 2006; 53(3): 131-9.
- 9) Nishimura FT<sup>1)</sup>, Kimura Y<sup>1)</sup>, Abe S, Fukunaga (Tokyo Medical Examiners Office), Saijoh K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kanazawa Univ). Effect of -361G/A polymorphism of aldehyde dehydrogenase-2 gene on alcohol metabolism and its expression in human peripheral blood leukocytes. *日アルコール・薬物医学会誌* 2006; 41(2): 108-19.
- 10) 高津光洋, 酒井健太郎, 重田聡男, 阿部俊太郎. 法医学検例からみた睡眠中の乳児窒息死の概要と危険因子. *日 SIDS 会誌* 2006; 6: 106-13.
- 11) 吉見謙一<sup>1)</sup>, 井上 顕<sup>1)</sup>, 阿部俊太郎, 福永龍繁(都監察医務院), 那谷雅之<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>三重大). 三重県における自殺の現状: 1989-2002 年の各 7 年間における疫学的比較検討. *聖マリアンナ医研誌* 2006; 6: 127-32.
- 12) 阿部俊太郎. 法医学検例における肺動脈血栓塞栓症と医療関連死発生状況の検討. *慈恵医大誌* 2006; 121(5): 191-8.

### II. 総 説

- 1) Takatsu A, Shigeta A, Sakai K, Abe S. Risk factors, diagnosis and prevention of sudden unexpected infant death. *Legal Med* 2007; 9: 76-82.
- 2) 高津光洋, 重田聡男, 酒井健太郎, 阿部俊太郎. 事故・虐待. *母子保健情報* 2006; 53: 67-72.

### III. 学会発表

- 1) 高津光洋, 酒井健太郎, 重田聡男, 阿部俊太郎. (シンポジウム) 法医解剖例からみた乳児窒息死の概要と危険因子. 第 12 回日本 SIDS 学会総会. 神戸, 3 月.
- 2) 高津光洋. (特別講演) 死体検案. 和歌山県警察医

師会研修会。和歌山，10月。

- 3) Sakai K, Shigeta A, Fukui K, Maebashi K, Abe S, Murata S, Takatsu A. An analysis of autopsy cases related to alleged medical malpractice. 20th Congress of International Academy of Legal Medicine. Budapest, Aug. [Abstract book 2006; 316]
- 4) 酒井健太郎, 重田聡男, 福井謙二, 前橋恭子, 阿部俊太郎, 村田須美枝, 高津光洋. 当教室で取り扱った診療行為に関連した死亡の調査研究. 第90次日本法医学会総会. 福岡, 4月. [日法医誌 2006; 60: 42]
- 5) 前橋恭子, 高津光洋, 重田聡男, 福井謙二, 阿部俊太郎, 酒井健太郎, 村田須美枝. 東京慈恵会医科大学法医学講座における中毒死剖検例の統計的検討. 第90次日本法医学会総会. 福岡, 4月. [日法医誌 2006; 60: 89]
- 6) 井上 顕<sup>1)</sup>, 那谷雅之<sup>1)</sup>, 福永龍繁(都観察医務院), 阿部俊太郎, 西村幸香<sup>1)</sup>, 谷井久志<sup>1)</sup>, 岡崎祐士<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>三重大). 自殺予防に対する検討 三重県における自殺調査より. 第90次日本法医学会総会. 福岡, 4月. [日法医誌 2006; 60: 42]
- 7) 井上 顕<sup>1)</sup>, 谷井久志<sup>1)</sup>, 阿部俊太郎, 那谷雅之<sup>1)</sup>, 朝日林太郎<sup>1)</sup>, 瀧田麻衣子<sup>1)</sup>, 西村房枝<sup>2)</sup>, 木村友伎子<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>金沢大), 西村幸香<sup>1)</sup>, 西田淳志<sup>1)</sup>, 梶木直美<sup>1)</sup>, 岡崎祐士<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>三重大), 福永龍繁(都監察医務院). 三重県における自殺と環境の関連についての検討. 第49回日本神経化学会大会. 名古屋, 9月. [神経化学 2006; 45: 406]

#### IV. 著 書

- 1) 高津光洋. 外科看護を取り巻く法的環境. 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. 東京: 医学書院, 2006. p. 228-54.
- 2) 高津光洋. 救急医療に関する法律. 五十嵐隆, 花岡一雄, 山本保博編. 実践 救急医療 (日本医師会生涯教育シリーズ). 東京: 日本医師会, 2006. p. 380-3.
- 3) 高津光洋. 突然死: 内因性急死. 高津光洋, 石津日出雄編. 標準法医学・医事法. 第6版. 東京: 医学書院, 2006. p. 75-95.
- 4) 高津光洋. 機械的損傷. 高津光洋, 石津日出雄編. 標準法医学・医事法. 第6版. 東京: 医学書院, 2006. p. 104-143.
- 5) 高津光洋. 窒息. 高津光洋, 石津日出雄編. 標準法医学・医事法. 第6版. 東京: 医学書院, 2006. p. 181-205.

#### V. その他

- 1) Takatsu A, Noguchi TT. Preface (Special Section: Forensic Pathology: New concepts and technologies). Legal Med 2007; 9(2): 70.

## 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

マラリアは対策が最も急がれる原虫感染症である。血管内で増殖するマラリア原虫に対する免疫応答が病態を形成し、T細胞による制御のもとにTNFや抗体がその担い手と考えられてきた。われわれは血管周囲に多いマスト細胞がマラリアの病態発現の中心であるとする新たな仮説をたて、実験によって検証してきた。本年度はマスト細胞を活性化させる分子について検討した。マスト細胞の活性化のための表面受容体として、獲得免疫ではIgE受容体、自然免疫では toll-like receptor (TLR) 4がある。IgE受容体を介する活性化にはIgE抗体が必要で、さらにIgE抗体を誘導する抗原が要る。ネズミマラリア感染マウスでは抗マラリア原虫IgE抗体の産生がみられ、その抗原として Peroxiredoxin (Prx)が同定された。次にリコンビナントPrxを作成しTLR4を介した活性化を検討した。Prxはマスト細胞上TLR4に結合してTNFを遊離させた。またPrxによるTLR4への刺激に介合分子CD14やMD-2, 細胞内伝達分子MyD88が関与することが示された。さらにTLR4とPrxとの結合による沈降体を得て分析したところ両者の直接の結合が確認された。TLR4は多糖体を認識することで知られるが、今回蛋白質であるマラリア原虫Prxを認識することが判明した。この知見はTLR4と蛋白質による自然免疫の発現という新たな概念を導いた。

#### II. 消化管寄生虫と免疫応答

消化管寄生虫は腸管内容物の流れや腸蠕動に逆らって定着するためにエネルギーを必要とする。一方、宿主の免疫機構は寄生虫を殺滅することなく、その定着を阻害するだけで排除する。今回、寄生の動態と寄生虫のエネルギー量との関連を検討した。好氣的にエネルギー代謝を行うネズミの消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* の細胞内ATP量を化学発光量として測定することで寄生虫のエネルギー量とし、虫体の定着期および排除期のラット小腸各部位より回収した *N. brasiliensis* 間で比較し

た。その結果、本来の寄生部位である小腸上部粘膜より回収した *N. brasiliensis* の ATP 量は、他の部位より回収したそれよりも有意に高値を示し、非好適寄生部位でのエネルギー代謝の低下が認められた。定着期においても非好適寄生部位より回収される *N. brasiliensis* の ATP 量は低値を示した。低 ATP 量の *N. brasiliensis* を小腸上部に移入すると ATP 量の回復が認められ、また低酸素状態での短時間培養で ATP 量は低下した。これらのことから、*N. brasiliensis* はエネルギー代謝系を損なうことなく寄生部位を変え、腸管腔内環境に応じたエネルギー代謝を行っていることが示唆された。

小形条虫の虫卵感染に対するマウスの再感染防御においては、初感染から再感染までの期間が数日間の場合、再感染虫体の小腸粘膜組織への侵入が阻止される。一方、再感染までの期間を3週間以上に長くすると、再感染虫体は一度粘膜組織に侵入し、そこで防御が発現することが示唆された。組織内虫体の排除に抗体の関与がないことから、腸管組織固有の新たな排除機構の存在が考えられる。

### III. アメーバの脱嚢と発育の機序

アメーバのヒトへの感染型である成熟嚢子は経口摂取され小腸で脱嚢する前に、胃液および腸液に曝される。この過程が脱嚢・発育に与える影響は明らかではない。そこで、赤痢アメーバの脱嚢・発育のモデルとなる *Entamoeba invadens* の *in vitro* 脱嚢系を用いて、人工胃液、人工腸液の効果を検討した。人工胃液として 0.5% pepsin/0.6% HCl (pH 1.8) を、人工腸液として 1% pancreatin/1% sodium bicarbonate/5% ox bile (pH 8.0) を用いた。嚢子を人工胃液で 37°C、30 分あるいは 60 分前処理すると、脱嚢した虫体数の増加が認められたが、26°C の前処理では効果がなかった。前処理時間が長いほど嚢子の生存率が低下した。37°C の蒸留水による前処理でも、有意な脱嚢促進効果がみられた。さらに、0.6% HCl のみでも人工胃液と同様な促進効果があった。脱嚢後の発育は、人工胃液の前処理により、わずかに促進した。一方、人工腸液は嚢子に対して細胞毒性を示した。これは人工腸液中の ox bile によることが判明した。以上の結果から、胃液 (37°C) がアメーバの脱嚢を促進していることが示唆された。

### IV. SELDI-TOF MS ProteinChip システムによるアメーバ分離株のタンパク質解析

SELDI-TOF MS (surface enhanced laser

desorption ionization time of flight mass spectrometry) ProteinChip システムはタンパク質解析に適した化学的性質を持つ ProteinChip と測定 Reader および解析ソフトで構成され、ProteinChip に対する親和性を利用して試料から目的タンパク質を捕捉し、その質量を測定できる。この方法は Chip 上で簡便に構成タンパク質の質量の分布を解析ができ、少量の試料から短時間に結果を得ることができる利点を有する。今回、赤痢アメーバの 10 分離株および *Entamoeba dispar* の 2 分離株を用い、種間および株間の共通性と相違点を解析した。弱陽イオン交換体の CM10 ProteinChip を用い、2% CHAPS 可溶性上清を試料とした。まず、赤痢アメーバ HM-1 株 (標準株) の別々の培養から得られた試料について解析したところ、結果の再現性を確認できた。次に、この標準株と他の分離株とを比較した結果、その違いがタンパク質のピーク・パターンの違いとして認められた。また、赤痢アメーバと *E. dispar* の種間の違いも明らかになった。以上の結果から、このシステムはアメーバ分離株のタンパク質構成の解析および疫学研究に有用であることが示唆された。

#### 「点検・評価」

研究では、文部科学省 5 件、厚生労働省 1 件の補助金を受けたことで研究費は問題ない。研究内容は従来からの課題が継続しとくに新たなものはない。研究は独創と継続とが基本で、宿主寄生体関係の理解に向けた新しい概念を生み出すことが目標となる。各自の研究について、方向性とその意義を改めて考え確認することが求められる。その過程では真摯で多面的な議論が必要である。根底にある生物学を見据えたうえで、より普遍的な知見に到達すべく思考を巡らすことが大切である。一方、研究成果をまとめて論文として発表する努力も欠かせない。

教育では、ユニット「感染と寄生虫」の講義は学生から高く評価された。寄生虫感染症の特徴を学生に興味をもって伝えることができたのであれば嬉しい。講義は教員から学生への一方向の教育ではあるが、要点の見分け方を寄生虫症を通して学び、自学自習のための基礎を提供できるようにしたい。また寄生虫症の疾患としての理解にとどまらず、その背景となる自然や社会にも目を向けることで社会人としての視野を培うことが重要である。実習は毎年改善に努めているが、講義ほどの良い評価は得られていない。できる限り寄生虫の実物を用いることで感性を通して学習できるように工夫を重ねている。

加えて実習の場での教員と学生のコミュニケーションも重視している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Watanabe N, Tomimori Y<sup>1)</sup>, Terakawa M<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Wada A, Muto T<sup>1)</sup>, Tanaka T<sup>1)</sup>, Maruoka H<sup>1)</sup>, Nagahira K<sup>1)</sup>, Nakatsuka T<sup>1)</sup>, Fukuda Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Daiichi Asubio Pharma). Oral administration of chymase inhibitor improves dermatitis in NC/Nga mice. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 971-3.
- 2) Furuta T<sup>1)</sup>, Kikuchi T<sup>1)</sup>, Iwakura Y<sup>1)</sup>, Watanabe N (<sup>1</sup>Univ Tokyo). Protective roles of mast cells and mast cell-derived TNF in murine malaria. *J Immunol* 2006; 177(5): 3294-302.
- 3) Furuta T<sup>1)</sup>, Kikuchi T<sup>1)</sup>, Akira S (Osaka Univ), Watanabe N, Yoshikawa Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Tokyo). Roles of the small intestine for induction of toll-like receptor 4-mediated innate resistance in naturally acquired murine toxoplasmosis. *Int Immunol* 2006; 18(12): 1655-62.
- 4) Morimoto M<sup>1)</sup>, Yamauchi Y<sup>1)</sup>, Shinkawa S<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Hayashi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Yamaguchi Univ). Nematode infection in alymphoplasia (*aly*) mice: worm species-dependent differential effect of defects of the gut-associated lymphatic tissue system. *Scand J Immunol* 2006; 63(5): 365-70.
- 5) Makioka A, Kumagai M, Takeuchi T (Keio Univ), Nozaki T (Gunma Univ). Characterization of protein geranylgeranyltransferase I from the enteric protist *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 2006; 145: 216-25.
- 6) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S<sup>1)</sup>, Takeuchi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). Effect of artificial gastrointestinal fluids on the excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. *Parasitol Res* 2006; 98: 443-6.

### II. 総説

- 1) 渡辺直熙. 寄生虫感染とアレルギー疾患 (解説). *アレルギー科* 2006; 21(2): 173-7.

### III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 河津信一郎<sup>1)</sup>, 狩野繁之<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>国際医療センター), 古田隆久 (東大). マラリア原虫 peroxiredoxin による TLR4 を介した樹状細胞活性化. 第75回日本寄生虫学会大会. 弘前, 5月.
- 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> (<sup>1</sup>慶応大). *Entamoeba* の脱嚢および脱嚢後アメー

バの発育へのシステインプロテアーゼの関与. 第75回日本寄生虫学会大会. 弘前, 5月. [第75回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2006: 62]

- 3) 熊谷正広, 稲葉孝志 (弘前大), 牧岡朝夫, 石渡賢治, 大西弘太郎, 渡辺直熙. グリセリン・ゼリーを用いた虫卵の永久封入標本の作製法. 第75回日本寄生虫学会大会. 弘前, 5月. [第75回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2006: 93]
- 4) 石渡賢治, 渡辺直熙. *Nippostrongylus brasiliensis* 感染によるマウス樹状細胞の活性化における IL-4 の役割. 第75回日本寄生虫学会大会. 弘前, 5月. [第75回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2006: 85]
- 5) 渡辺直熙, 岩倉洋一郎<sup>1)</sup>, 古田隆久<sup>1)</sup> (東大). マスト細胞由来 TNF によるマラリア原虫感染防御. 第71回インターフェロンサイトカイン学会. 西宮, 7月.
- 6) 渡辺直熙, 菊池たかね<sup>1)</sup>, 古田隆久<sup>1)</sup> (東大). トキソプラズマの経口感染における TLR4 依存性の防御発現. 第17回日本生体防御学会学術総会. 札幌, 7月.
- 7) Watanabe N, Kikuchi T<sup>1)</sup>, Iwakura Y<sup>1)</sup>, Kawazu S<sup>2)</sup>, Kano S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>International Medical Center of Japan), Furuta T<sup>1)</sup> (Tokyo Univ). Protective roles of mast cell-derived TNF in murine malaria. 11th International Congress of Parasitology (ICOPA XI). Glasgow, Aug. [11th International Congress of Parasitology Abstracts 2006: 637-9]
- 8) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S<sup>1)</sup>, Takeuchi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Keio Univ). Effect of artificial gastrointestinal fluids on the excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. 11th International Congress of Parasitology (ICOPA XI). Glasgow, Aug.
- 9) Ishiwata K, Watanabe N. Primed mucins in immune mice allow attainment of challenged adult *Nippostrongylus brasiliensis* in the small intestine, but prevent the establishment. 11th International Congress of Parasitology (ICOPA XI). Glasgow, Aug. [11th International Congress of Parasitology Abstracts 2006: 453-6]
- 10) 渡辺直熙, 古田隆久 (東大). マラリアとマスト細胞. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月. [アレルギー 2006; 55(8-9): 1098]
- 11) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内勤<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>慶応大). システインプロテアーゼ阻害剤による *Entamoeba* の脱嚢及び脱嚢後アメーバの発育の抑制. 第47回日本熱帯医学会大会. 長崎, 10月. [Trop Med Health 2006; 33(Suppl): 178]
- 12) 小畑一茂<sup>1)</sup>, 向井香織<sup>1)</sup>, 石渡賢治, 渡辺直熙, 峯岸克行<sup>1)</sup>, 鳥山一<sup>1)</sup> (東医歯大). マウス好塩基球特異的モノクローナル抗体の樹立と好塩基球の機能解析. 第

- 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 11 月. [アレルギー 2006: 55(8-9); 1201]
- 13) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤<sup>1)</sup> (慶応大). 情報伝達分子阻害剤による *Entamoeba* の脱嚢および発育の抑制. 第 39 回日本原生動物学会大会. 佐賀, 11 月. [原生動物学会誌 2007; 40: 39-40]
- 14) Furuta T (Tokyo Univ), Watanabe N. Characterization of TLR4-mediated signaling by malarial peroxiredoxin. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2006; 36: 109]
- 15) Obata K<sup>1)</sup>, Mukai K<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Watanabe N, Minegishi Y<sup>1)</sup>, Karasuyama H<sup>1)</sup> (Tokyo Med and Dent Univ). Functional analysis of basophils with newly established mAbs. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2006; 36: 151]
- 16) Watanabe N, Furuta T (Tokyo Univ). Mast cells in protection to *Plasmodium berghei*. The 35th Keystone Symposia. Keystone, Jan.
- 17) 渡辺直熙, 古田隆久 (東大). マスト細胞由来 VEGF によるマラリア原虫感染防御. 第 76 回日本寄生虫学会大会. 大阪, 3 月. [第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007; 50]
- 18) 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・発育に及ぼす人工胃液及び人工腸液の効果. 第 76 回日本寄生虫学会大会. 大阪, 3 月. [第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007: 70]
- 19) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 渡辺直熙, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤<sup>1)</sup> (慶応大). SELDI-TOF-MS ProteinChip システムによる赤痢アメーバおよび *Entamoeba dispar* の株間の違い. 第 76 回日本寄生虫学会大会. 大阪, 3 月. [第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007: 73]
- 20) 石渡賢治, 渡辺直熙. 虫体内 ATP の測定による消化管寄生線虫排除機構の検討. 第 76 回日本寄生虫学会大会. 大阪, 3 月. [第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007; 60]
- 白網羅的解析法開発と疫学研究等への応用. 平成 17 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 [施設内感染に係る赤痢アメーバ症等原虫疾患の感染経路及び予防法の開発に関する疫学研究] 総括・分担研究報告書 2006: 22-4.
- 3) 牧岡朝夫. *Entamoeba* の脱嚢関連遺伝子の同定およびプロテオーム解析 (平成 16-18 年度科学研究費補助金基盤研究 (C) 研究成果報告書). 2007.

#### IV. 著 書

- 1) 熊谷正広. 蟻虫症. 山口 徹ほか編. 今日の治療指針. 東京: 医学書院, 2006. p.185.

#### V. その他

- 1) 渡辺直熙. 自己点検外部評価報告書 [信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻 (独立専攻)]. 2006.
- 2) 牧岡朝夫, 竹内 勤 (慶応大). アメーバ等原虫の蛋

## 臨床検査医学講座

教授：鈴木 政登	臨床生理学
助教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
助教授：保科 定頼	臨床微生物学
助教授：海渡 健	臨床血液学
助教授：須江 洋成	精神神経医学
助教授：吉田 博	臨床検査医学, 循環器病学, 脂質代謝学, 臨床栄養学, 老年医学, 臨床薬理学
助教授：杉本 健一	循環器病学
講師：松浦 知和	臨床細胞生物学
講師：橋爪 敏彦	精神神経医学

### 研究概要

#### I. 臨床生理学に関する研究

運動性利尿出現機序は不明である。最近、尿細管腔内  $\text{Cl}^-$  が GFR 調節に関与していることが報告された。本研究では、健康男性 8 名を対象に、60 分間の休息を挟んで 400 m 疾走を 2 回繰り返し、15~30 分間隔で 60 分後まで採尿した。尿量、クレアチニンクリアランス (Ccr)、尿中電解質、乳酸、ピルビン酸濃度等を測定し、尿中アニオンギャップ (uAG) を求めた。2 回の 400 m 走後共 15~30 分後にかけて Ccr 及び尿量が回復し、尿量は走前の 2~3 倍に増加した。尿中  $\text{Na}^+$  に比較し  $\text{Cl}^-$  の低下が顕著で、uAG と  $\text{Cl}^-$  変化との間に有意な負相関 ( $r = -0.883$ ,  $p < 0.001$ ) が認められた。激運動で生じた有機酸排泄が優先し、近位尿細管における  $\text{Cl}^-$  再吸収が亢進した結果、遠位尿細管腔到達  $\text{Cl}^-$  が低く、これが糸球体メサンギウム細胞弛緩を促進し、GFR および尿量の回復を惹起したと考えられる。

#### II. 臨床微生物学に関する研究

輸血用血液の細菌感染防止と血小板製剤の有効期限延長に関する研究を行った。輸血事故の 80% を占める *P. acnes* を血小板に人為的に接種し、マウスでの組織学、細菌学的病原性を否定した。炎症性ケモカインが高濃度にみられたが、輸血副作用報告がないことから、毒性は軽微と判断した。

#### III. 臨床化学に関する研究

1. グリコアルブミン (GA) が著しく高値の糖尿病症例：蛍光分析によるアルブミン構造変化の解析と LC/MS 法による糖化部位の同定  
ヘモグロビン A1c ( $\text{HbA}_{1c}$ ) や GA は、糖尿病の

血糖管理に利用され、管理不良で GA/ $\text{HbA}_{1c}$  比が 4.8 (通常 3 前後) となった症例について各血糖管理マーカーの推移、さらに糖化反応に伴うアルブミンの構造変化および糖化部位の同定を蛍光分析と Liquid chromatogram/Mass 法 (LC/MS 法) を用いて解析した。その結果、急激に血糖が改善した場合、GA は鋭敏に反応し、特にインスリン治療開始時期決定に有用であることが確認された。また、主たる糖化部位は Lys-525 であるが、高血糖状態が長く続くと他の部位にも糖化が起こり、何らかのアルブミン構造変化が生じる可能性も示唆された。

2. 非侵襲性の血糖測定部位を指に変更し、装置を試作した。

3. 多変量解析ソフトを用いた血糖値測定アルゴリズムの検討に入った。

4. 新旧のレムナントリポ蛋白測定法について、HPLC 法を活用して特性分析を行った。

5. 脂質代謝に関する研究

- 1) 柏病院中央検査部と総合診療部が共同で開発した新規 HPLC リポ蛋白定量法を用い、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検討した結果、定期的な運動療法により、HDL コレステロールは有意な変化を認めなかったが、VLDL コレステロールは有意に低下し、とくにアディポネクチン増加群で顕著であった。

- 2) 上記 HPLC 法により定量された LDL および HDL コレステロールと直接法 (ホモジニアスアッセイ) を比較し、この両者間の相関は高かったが、VLDL コレステロールが著しく高い例では、ホモジニアスアッセイの LDL コレステロールが高値となり、正確な LDL コレステロール測定は困難であった。

#### IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

新たな遺伝子増幅法 Transcription-Reverse Transcription Concerted Reaction System (TRC 法) に関する検討

TRC 法は標的 RNA を一定温度で増幅させる反応で、RNA の切断、増幅、検出を連続的に行い迅速かつ簡便にできる新たな遺伝子増幅検査法である。本法の臨床的意義を CEA 産生多発性骨髄腫および結核菌検査検体を対象に検討した。CEA 高値を呈した骨髄腫患者では免疫組織化学的手法や細胞培養法による蛋白検出法では CEA と腫瘍細胞の因果関係を証明できなかったが、本法により腫瘍細胞における CEA 産生が証明できた。結核菌に関しては従来の PCR 法と TRC 法の一一致率が凍結保存検体では



96%、非凍結検体では98%と良好であった。以上よりTRC法は新たな遺伝子増幅法、検出法として臨床応用の意義が高いと考えられた。

## V. 循環器病学

心房細動に対するカテーテルアブレーションを研究テーマとしている。このカテーテルアブレーションは、現在不整脈領域で最も注目されている最先端治療法であり、アブレーション方法の改良による、治療成績や安全性向上を目指すとともに、カテーテルアブレーション前後の生体変化を評価することにより、心房細動が生体に与えている影響や心臓の電気生理学につき、新たな知見が得られつつある。本年度は、肺静脈隔離による心電図P波の変化より、P波形成に肺静脈が関与していること、アブレーションによる心房細動根治が血清BNPを低下させることを明らかにした。

## VI. 臨床細胞生物学

### 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、伊東細胞をラジアルフロー型バイオリクター(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。大網と腎臓への移植片を4週間後に取り出して解析したところ、大網への移植片は肝臓パターン(albuminとtyrosine aminotransferaseが強く発現)に、また腎臓への移植片は腎臓パターン(glucose-6-phosphataseが強く発現)の遺伝子発現であった。

### 2. マウスとラット肝臓におけるlecithin:retinol acyltransferase(LRAT), DesminおよびCellular Retinol Binding Protein 1(CRBP1)の免疫組織化学的検討

マウスとラット肝臓で、LRAT, Desmin, CRBP1の分布を比較検討した。正常肝臓において、中間系フィラメントのDesminおよびレチノール結合蛋白のCRBP1は、類洞では伊東細胞に陽性で、LRATの分布と一致した。LRATとDesminの2重蛍光染色では、LRATが胞体の核周囲に分布するのに対し、Desminは胞体および突起に分布していた。

### 3. 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。

### 4. 微小癌診断のための超音波分子イメージング法の開発

癌の浸潤因子で、細胞膜に発現する糖蛋白質CD147を分子ターゲットとして、超音波で微小癌を診断するための技術開発を行っている。このため、新規超音波造影剤(マイクロ・ナノバブル)の開発、新規マイクロ・ナノバブルの超音波描出技術の開発を共同研究で進めている。

## VII. 臨床精神医学に関する研究

1. 非定型抗精神病薬が脳波に及ぼす影響(異常脳波の発現)について検討したが、その機序を興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸との関連から考察し報告した。その他、高齢発症のてんかん例についてその臨床特徴を検討したが、高齢者では二次性全般化に至ることが少なく、複雑部分発作は自動症を欠き、意識障害のみであることが多く、動きに乏しいため認知症と誤られ、てんかんの診断には至り難い場合が多いことが窺えた。以前からの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、古典的脳波、とくに6Hz棘徐波複合の臨床特徴についての再考は継続している。

2. アルツハイマー型認知症(AD)の臨床的重症度と各認知機能との相関を検討した。Benton視覚記銘検査, Mini-Mental State Examination(MMSE), 改訂長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)の各認知機能下位尺度とClinical Dementia Rating(CDR)を用いた臨床的重症度との関連を比較した。結果は視空間認知機能と臨床的重症度との相関が有意に高いことが示された。ADの重症度診断において、視空間認知機能に注目することで早期の認知症スクリーニングの可能性が示唆された。

## VIII. 実験倫理学

マイクロ波感染性廃棄物滅菌処理とリサイクル、再資源化の取り組みを行った。難分解性化学物質の好熱菌酵素分解の実用化実験を行い、最適条件化を行った。

## IX. 細胞生理学

oligomer DNA(ribosomal decoding)を無細胞タンパク質合成系に投入し、シグナル伝達系を活性化すると収量が増加した。ヒト繊維芽細胞での細胞数が増加したことからヌクレオチド分子機能解析が可

能となった。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

(1) 2年次対象：機能系実習(呼吸生理学, 鈴木政登)×4日, (2) 3年次対象：① 症候学演習(鈴木政登, 保科定頼, 河野緑各1回), ② 文献講読I(前・後各10回, 保科定頼), ③ 細菌・真菌と感染(5回), 免疫学実習(5回)(保科定頼), ④ 研究室配属7名, (3) 4年次対象：① 診断系, 検査系, 治療系実習および大講義(検査概論, RCPC各1回)の合計42回行った(全教職員が分担)。④ 5年次対象：① 臨床実習(09:10~12:00, 13:00~17:00, 1日間)は年間18回あり, 主として臨床系教員および非常勤講師が担当した。(5) 6年次対象：① RCPC(1コマ, ② 選択実習：I~IV phase 合計16名受け入れ臨床検査実習を行った。

### 2. 研究

1) 臨床生理学的研究では, 運動性利尿発現機序の解明過程において, 糸球体-尿管フィードバック機構におけるCl<sup>-</sup>イオンの重要性が実証された。2) 臨床微生物学研究領域では, 輸血用血液の細菌感染防止と血小板製剤有効期限延長に関する研究が行われた。3) 臨床化学研究領域では, 糖尿病の血糖管理指標としてグリコアルブミン(GA)の有用性が示され, さらにHPLCリポ蛋白定量法を用い運動療法による脂質代謝改善効果も報告された。4) 臨床血液学・免疫学研究領域では, CEA産生多発性骨髄腫および結核菌検体を用い遺伝子増幅法(TRC法)による新たな検査法の臨床応用が試みられた。5) 循環器病学研究領域では, 心電図P波形成に肺静脈が関与し, アブレーションによる心房細動根治によって血清BNPが低下することを明らかにした。6) 臨床細胞生物学研究領域では, 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や微小癌診断のための超音波分子イメージング法の開発など新領域への挑戦がなされている。7) 臨床精神医学研究領域では, 高齢者発症てんかんは認知症と診誤られることなどを明らかにした。8) 実験倫理学研究領域として, 感染性医療廃棄物処理, 再資源化などの取り組みが新たに行われた。

### 3. その他

社会的活動として, 平成18年7~8月に5日間に亘って日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会(大学1号館他, 鈴木政登)を主催した。また, 多目的酸素電極装置研究会事務局を当講座内に設置(事務局長保科定頼)し, 当該研究領域の発展および

管理・運営に貢献している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 鈴木政登, 穂積典子, 大塚淳一, 進藤大典, 大野 誠(日体大). Metabolic syndromeの背景要因 multiple risk factor に及ぼす運動, 食事, 降圧薬およびそれらの併用療法の影響. デサントスポーツ科学 2007; 28: 116-26.
- 2) Kaito K, Otsubo H, Takahara S, Hyouki M, Abe M, Abe I, Usui N. Carcinoembryonic antigen-producing multiple myeloma detected by a transcription-reverse transcription concerted reaction system. Int J Hematol 2007; 85(2): 128-31.
- 3) 佐藤 亮, 森沢まり子, 戸口 恵, 久保敬信, 阿部正樹, 堂満憲一, 松浦知和, 海渡 健. グリコアルブミンとヘモグロビンA1cの乖離例の解析. 日臨検自動化学会誌 2007; 32: 74-7.
- 4) 高橋千絵子, 丹野純子, 吉田美雪, 菱木光太郎, 松本梢, 荒木早紀子, 栗原悦子, 小池 優, 平田龍三, 阿部郁朗, 海渡 健. 巨大血小板を伴う血小板減少症, 難聴, 蛋白尿を呈するEpstein症候群. 日検血会誌 2007; 8: 16-20.
- 5) 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: 1545-55.
- 6) Yanai H, Yoshida H, Tada N. BMI and gastroesophageal reflux in women. N Engl J Med 2006; 355: 848-9.
- 7) 中江佐一郎, 谷口郁夫, 鈴木清文, 吉田 博, 久能守, 斉藤祐一. アンジオテンシンII受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬による高血圧治療中のアルドステロン・ブレイクスルーの比較. 慈恵医大誌 2006; 121: 165-76.
- 8) Date T, Yamane T, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Shibayama K, Taniguchi I, Mochizuki S. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing pulmonary vein isolation. Heart 2006; 92(11): 1623-7.
- 9) Yamane T, Date T, Kanzaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Mochizuki S. Behavior of atrial ectopic beats before and after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a reduction

- in the number and arrhythmogenicity of ectopic firings. *Heart Rhythm* 2006; 3(12): 1421-7.
- 10) Date T, Yamane T, Inada K, Matsuo S, Kanzaki Y, Miyanaga S, Shibayama K, Miyazaki H, Sugimoto K, Taniguchi I, Mochizuki S. The effects of pulmonary vein isolation on the morphology of pwaves: the contribution of pulmonary vein muscle excitation to the formation of pwaves. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(1): 93-101.
  - 11) 伊達太郎, 山根禎一, 稲田慶一, 神崎恭子, 松尾征一郎, 柴山健理, 宮永 哲, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. 肺静脈内心筋のP波形成への寄与 肺静脈隔離術前後でのベクトル心電図変化からの検討. *臨心臓電気生理* 2006; 29: 281-6.
  - 12) 阿部邦彦, 伊達太郎, 宮崎秀和, 稲田慶一, 松尾征一郎, 柴山健理, 宮永 哲, 山根禎一, 杉本健一, 望月正武. カテーテルアブレーション時に粗動波形の変化を認めた通常型心房粗動の検討. *心臓* 2006; 38 (Suppl 4): 67-73.
  - 13) 稲田慶一, 山根禎一, 神崎恭子, 柴山健理, 松尾征一郎, 宮永 哲, 伊達太郎, 宮崎秀和, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. ICD除細動閾値改善のためアレーリード挿入を要した高血圧性心筋症の1例. *心臓* 2006; 38 (Suppl 4): 55-60.
  - 14) 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.
  - 15) Hiramoto A, Matsuura T, Aizawa M. Three-dimensional cell culture of hepatocytes using apatite-fiber scaffold and application to a radial-flow bioreactor. *Archives of BioCeramics Research* 2006; 6: 220-3.
  - 16) Kosuge M, Takizawa M, Maehashi H, Matsuura T, Matsufuji S. A comprehensive gene expression analysis of human hepatocellular carcinoma cell lines as components of bioartificial liver using radial flow bioreactor. *Liver Int* 2007; 27: 101-8.
  - 17) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Hataba Y, Fukuda T, Nakamura M, Totsuka N, Ishikawa S, Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artifi Organs* 2007; 31(2): 148-51.
  - 18) 青木公義, 橋爪敏彦, 加田博秀, 笠原洋勇. 老年期うつ病で初発した初期アルツハイマー病の1例 1年間の経過とSPECT所見を中心に. *精神科* 2006; 9(4): 360-7.
  - 19) 中井真理子, 佐々木一, 萩原正則, 松尾光馬, 中川秀巳, 河野 緑. 伝染性膿痂疹の二卵性双生児の一児のみに生じたSSSS. *臨皮* 2007; 61(3): 231-4.
  - 20) 河野 緑. HPLCを用いた一本鎖16SrDNAの高次構造多型の解析による細菌同定方法の研究. *大山健康財団年報* 2006; (31): 1-6.

## II. 総 説

- 1) 保科定頼. 【新しい臨床検査・未来の臨床検査】 感染症検査 黄色ブドウ球菌ペニシリン結合蛋白2'(PBP2'). *検と技* 2006; 34(11): 1287-8.
- 2) 保科定頼. 医療廃棄物の現状とこれからの考える: 新たな廃棄物への対応 DNA 廃棄物. *薬事* 2006; 48(5): 697-701.
- 3) 吉田 博. メタボリックシンドロームと未病. 未病と抗老化 2006; 15: 28-34.
- 4) 吉田 博. 耐糖能異常で発症・進展する病態と治療・管理の実例 高脂血症. *Prog Med* 2006; 26: 2131-9.
- 5) Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, Fukatsu-Sasaki K, Furutani N, Tada N. Neuroprotective effects of edaravone: a novel radical scavenger incerebrovascular injury. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 9-20.
- 6) 吉田 博, 柳内秀勝. 【メタボリックシンドローム病因解明と予防・治療の最新戦略】 病態 メタボリックシンドロームの終末病態としての動脈硬化 メタボリックシンドロームにおける主要動脈硬化惹起性因子高TG血症. *日臨* 2006; 64(増刊9: メタボリックシンドローム): 378-84.
- 7) 吉田 博, 景山 茂. 高齢者介入試験の老年医学における意味—Evidence-Based Medicineの見地から降圧薬とスタチンを用いた介入試験を探る. *Geriat Med* 2006; 44: 1619-26.
- 8) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Tada N, Chiba H. A possible role of a general glycopospholipid transporter, GM2 activator protein, to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 281-5.
- 9) 吉田 博. メタボリックシンドロームの概念. *機能食品と薬理栄養* 2007; 4: 71-7.
- 10) 吉田 博. 【薬物間相互作用】 内分泌・代謝領域. *臨薬理* 2007; 38(1): 35-40.
- 11) 松浦知和, 岩城隆昌, 木村直史, 石井雄二, 矢永勝彦. ハイブリッド人工肝臓・体外循環型バイオ人工肝臓の開発と臨床応用への問題点. *再生医療* 2006; 5: 395-400.

- 12) Braet F, Nagatsuma K, Saito M, Soon L, Wisse E, Matsuura T. The hepatic sinusoidal endothelial lining and colorectal liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(6) : 821-5.
- 13) 青木公義, 橋爪敏彦, 加田博秀, 笠原洋勇. 高齢者のこころ 高齢者に多い精神障害. *Gerontology : new horizon* 2006; 18(4) : 280-4.

### III. 学会発表

- 1) Suzuki M, Seino T. Effect of during infant and adolescent periods on the frequency of obese-diabetes in middle-age. 第83回日本生理学会大会. 前橋, 3月.
- 2) Suzuki M, Imanishi A, Otska J, Shindou D, Kimura M, Shibasaki T. Effects on aging on the renal function after physical exercise. American College of Sports Medicine 53RD Annual Meeting. Denver, May.
- 3) 河野 緑, 保科定頼. 深在性真菌症の生検材料からの遺伝子検査と同定について. 第18回日本臨床微生物学会. 長崎, 2月. [慈恵医大誌 2006; 121(6) : 271-2]
- 4) 岩瀬忠行, 益田昭吾, 保科定頼. 定量PCRによる *S. epidermidis* 群の種特異的検出および定量法の開発. 第80回日本細菌学会. 大阪, 3月. [日細菌誌 2007; 62(1) : 177]
- 5) 神谷昌弓, 吉田美由紀, 平井徳幸, 大西明弘, 溝呂木ふみ. 輸血前後の感染症検査・実施状況について. 第53回日本臨床検査医学会総会. 弘前, 11月. [臨病理 2006; 54(補冊) : 228]
- 6) 秋月摂子, 槌谷恵美, 河野 緑, 保科定頼, 大西明弘. *Hericobacter pyrori* 二次除菌例での抗菌薬剤感受性と CYP2C19 多型の検討. 第53回日本臨床検査医学会総会. 弘前, 11月. [臨病理 2006; 54(補冊) : 186]
- 7) 井上 薫, 河野 緑, 保科定頼. 消化管以外の病巣由来サルモネラ属ビルレントプラスミドの遺伝子解析. 第18回日本臨床微生物学会. 長崎, 2月. [日臨微生物誌 2006; 16(4) : 118]
- 8) 伊藤博之, 槌谷恵美, 河野 緑, 小野寺昭一, 保科定頼. 電極式溶存酸素測定装置を用いた尿路感染症の起炎菌の薬剤感受性試験. 第10回多目的酸素電極装置研究会. 東京, 9月. [多目的酸素電極装置研究会抄録集 2006 : 5]
- 9) 岩崎 弘, 高橋千佳子, 須江洋成, 中山和彦. 非定型抗精神病薬服用中に脳波異常・痙攣発作の出現をみた例. 第40回日本てんかん学会. 金沢, 9月.
- 10) 岩崎 弘, 槌之口潤一郎, 高橋千佳子, 須江洋成, 中村 敬, 中山和彦. 健忘の背景に高齢発病のてんかんをみた例. 第21回日本老年精神医学会. 東京, 7月.
- 11) Yoshida H. Metabolic syndrome and the trig-

- lyceride significance in clinical practice. 第5回インドネシア臨床病理学会・第10回インドネシア臨床化学会合同学術集会. セマラン, 11月.
- 12) Yoshida H, Yanai H, Hirowatari Y, Ishikawa T, Sato N, Tada N. Clinical relevance of VLDL cholesterol reduction to increased serum adiponectin when assessing serum lipid amelioration achieved by exercise training. International Atherosclerosis Society, 14th Symposium. Rome, June.
- 13) 松浦友和, 池脇克則, 永妻啓介, 齋藤勝也, 田尻久雄, 前橋はるか, 大川 清. ミニバイオ人工肝臓と代謝モデルを利用した代替薬物相互作用評価システムの開発. 第42回日本肝臓学会総会. 京都, 5月.
- 14) Matsuura T, Ikewaki K, Nagatsuma K, Maehashi H. Role of lecithin : retinol acyltransferase in Ito cells on retinoid metabolism—Metabolic simulation by computer modeling—. 13th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid. Niigata, Sept.
- 15) 丸島秀樹, 松浦知和, 大川 清. (シンポジウム2 : 呼吸試験の現状と未来)<sup>13</sup>C-呼吸試験を用いた *in vitro* 細胞毒性試験の開発. 第48回日本平滑筋学会総会. 岡山, 7月.
- 16) 水野泰隆, 古庄 律, 浦島充佳, 中村弘典, 松浦知和. 気管支喘息児における血清ビタミンA濃度の検討. 第17回日本レチノイド研究会学術集会. 東京, 11月.
- 17) Masaki T, Matsuura T, Ohkawa K, Miyamura T, Okazaki I, Watanabe T, Suzuki T. (Session 2) All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBP beta-LIP (Poster 22A). 2006 FASEB Summer Research Conference Retinoids. Indian Wells, June.
- 18) Saito M, Tanaka K, Nagatsuma K, Matsuura T, Tajiri H. Does the gap junctional function induce fenestrae in endothelial cells of the liver organoid? International Conference Physiological and Pathological Importance of Gap Junctions. Tokyo, Nov.
- 19) Hashidume T, Kada H, Furukawa H, Tumura M, Kasahara H, Nakayama K. Severity of Alzheimer's Disease and the significance of the subscales of the mini-mental state examination. 6th International Congress of Neuropsychiatry. Sydney, Sept.
- 20) 福島慶子, 河野 緑, 保科定頼, 佐々木博之. 病理組織検体を用いた毒素性表皮剥脱の機序の解析. 第53回日本臨床検査医学会. 青森, 10月. [臨病理 2006; 54

#### IV. 著 書

- 1) 鈴木政登. 糖尿病性腎症を有する場合 (透析を含む). 津田謹輔, 林 達也編. 糖尿病の食事・運動療法. 東京: 文光堂, 2007. p. 182-8.
- 2) 吉田博, 多田紀夫. 薬物治療の実際, 抗酸化薬. 代田浩之編. 冠動脈疾患の予防戦略: 冠動脈疾患プロフェッション 5. 東京: 中山書店, 2006. p. 335-42.
- 3) 多田紀夫, 吉田 博, 柳内秀勝. 高トリグリセリド血症の治療. 動脈硬化の予防における高トリグリセリド血症の重要性を教えてください. 寺本民生編. トリグリセリドと動脈硬化: メタボリックシンドロームの観点から. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2006. p. 92-5.
- 4) 吉田 博, 柳内秀勝, 多田紀夫. 高トリグリセリド血症の治療. 高トリグリセリド血症の治療手順を教えてください. 寺本民生編. トリグリセリドと動脈硬化: メタボリックシンドロームの観点から. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2006. p. 96-8.

#### V. その他

- 1) 佐竹正博 (東京都赤十字血液センター), 保科定頼. 初流血排除による細菌混入の低減: 第2報. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 輸血用血液の細菌感染防止と血小板製剤の有効期限延長に関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006.
- 2) 小林賛光, 長谷川俊男, 加藤順一郎, 岡田秀雄, 小坂直之, 吉川晃司, 川口良人 (神奈川県衛生看護専門学校病院), 宇都宮保典, 伊藤順子, 細谷龍男, 山口 裕, 河野 緑, 保科定頼. 著明なマクロファージ浸潤を認めた急性尿管管質腎炎の1例. 腎炎奨励研究 2007; 23: 165-81.
- 3) 吉田 博, 柳内秀勝, 正田 暢. 各種疾患 治療の要点: 高脂血症~食後高脂血症の治療~. Medicament News 2006; 1877: 7-8.
- 4) 吉田 博. 血管病変からみた高トリグリセリド血症. 大規模臨床試験から証明されたこと. 循環 Plus 2006; 6(6): 7-10.
- 5) 吉田 博. 高齢者に対する薬物治療の最前線 高脂血症. Med Tribune 2007; 40(9): 27.

# 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:	相澤 良夫	消化器病学 (肝臓)
助教授 (外):	西野 博一	消化器病学 (消化管・ 膵臓)
助教授:	高木 一郎	消化器病学 (胆道・肝 臓・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:	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)
講師:	石川 智久	消化器病学 (肝臓)
講師:	穂苅 厚史	消化器病学 (肝臓)

### 研究概要

#### I. 消化管に関する研究

Toll-like receptor (TLR) 2/4 に関連する研究: TLR4 knockout mouse では DSS (dextran sodium sulfate) 誘発腸炎が wild mouse に比較して激的な腸炎を起こす。macrophage からの chemokine 産生低下, 粘膜内の Cox-2 産生・prostaglandin の放出能が悪く, 上皮細胞の増殖能低下・apoptosis 亢進を起こす。TLR4 由来 signal が組織内に侵入した細菌の排除だけでなく, 組織修復において重要であることを示唆する。

消化管 chemokine についての研究: Crohn 病患者の小腸腸間膜リンパ節を利用して, CCR9<sup>+</sup> T cell 活性の亢進を示すこと, CD3/IL-12・18 の刺激により, IFN- $\gamma$ /IL-17 の分泌亢進を示すことから, 小腸 Crohn 病では CCR9<sup>+</sup> T cell が局所の炎症の source になっていることを示した。

潰瘍性大腸炎 (UC) における CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞についての研究: UC において本来の炎症抑制として機能する CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞が十分に作動しておらず, 生体内での機能をブロックされている

か, UC の炎症の活動性を制御出来ない状態が示唆された。

消化管の樹状細胞についての研究: 腸管の樹状細胞は消化管内の無数の抗原を取り込む。異なる環境に特異的に適応する樹状細胞のサブセットの解析, 並びにパイエル板に存在する病原特異的 T 細胞の活性化に関わる樹状細胞について検討した。

Urocortin I (UcnI) に関する研究: UcnI は CRF と 45% 相同性を持つ神経ペプチドである。大腸炎症モデルマウスでは UcnI が大腸粘膜細胞に発現し, 炎症細胞においても UcnI 含有細胞が発現し, 粘膜固有層細胞への Mytogen 添加下 UcnI mRNA 量の増加・UcnI 添加下 IL 6 産生から, 大腸粘膜固有層局所では UcnI は auto-, paracrine に働いて炎症を増悪させている。

UC におけるフラクタルカインについての研究: UC 患者, 健常人の血中濃度を測定し, 罹患範囲, CAI score, CRP との関連を検討した。本濃度は健常人に比較し有意に高値であった。左側・全大腸炎型は直腸炎型に比べ本濃度が高値の傾向があり, 経時的測定では病態の活動性に相関した。

血球成分除去 (CAP) 療法での単球についての研究: 中等症の UC 患者を対象に LCAP, GCAP を施行し末梢血単球数を算出, CD14<sup>+</sup> 単球を CD16<sup>-</sup> と CD16<sup>+</sup> に分画した。CAP 療法時の単球亜分画動態は治療効果に関連しており, 初回 CAP 前後の単球動態から治療効果予測が可能と考えられた。

#### II. 消化管腫瘍免疫に関する研究

自己大腸癌細胞と未熟樹状細胞の未熟融合細胞ワクチンを効果的なワクチンにする検討を行った。樹状細胞を OK-432 処理すると成熟樹状細胞を容易に誘導することができた。成熟融合細胞で刺激された CD4 と CD8 T 細胞から高レベルで IFN-gamma の産生が認められた。誘導された CTL は従来よりも自己大腸癌に対して高い CTL 活性を有していた。

#### III. 肝臓に関する研究

経門脈リンパ球移入による肝内細胞性免疫の応答の検討: 経門脈的に活性化 CD8<sup>+</sup> T 細胞を移入するマウスモデルを用い, 活性化リンパ球が Kupffer 細胞により選択的に除去されることが解明された。Kupffer 細胞を介して活性化リンパ球を除去が系統

的に肝での免疫を抑制することが示唆された。

自己免疫性肝疾患における補助刺激分子 PD-1 とそのリガンドの肝内発現動態：Programmed death-1 (PD-1) とそのリガンド PD-L1, L2 は新たに同定された補助刺激分子で、免疫担当細胞や臓器細胞にも恒常的発現している。原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、自己免疫性肝炎 (AIH) の肝内での PD-1, PD-L1, PD-L2 発現動態を解析した。AIH, PBC の浸潤 T 細胞に PD-1 を強く発現し自己免疫性肝疾患の病態形成との関与が示唆された。

C 型肝炎ウイルス (HCV) トランスジェニックマウスにおける初期免疫応答：HCV 初感染時多くが慢性化に至るのか、詳細は未だ不明である。トランスジェニックマウスを用いて免疫応答の解析を実施、宿主初期免疫反応を検討した。HCV 蛋白に対する初期免疫機構には、NK 細胞、CD4 陽性細胞、マクロファージ、CD8 陽性 T 細胞の関与が確認された。

肝細胞癌の多段階発癌における  $\beta$ -Catenin 関連遺伝子の検討：マイクロレイ解析により肝癌に特異的に発現する Wngless の下流遺伝子である *Drosophila Notum* の相同体である NOTUM を同定。臨床検体において高率に NOTUM 発現亢進を確認した。NOTUM は  $\beta$ -Catenin 安定化と関連し肝発癌との関連が示唆された。

AIH の臨床病理学的検討：AIH は薬剤減量や中止時に肝炎の再燃化、副作用の出現で治療継続に難渋することもある。組織学的炎症所見と、臨床所見とを比較検討している。検査値の正常化をみない『難治性』に加え、『見かけ』検査値が正常化を見ても組織学的に難治症例が存在することが明らかになった。

高齢者慢性 C 型肝炎 (CHC) に対するインターフェロン (IFN) 治療：平均余命の改善により肝発癌率の高い高齢症例が増加している。しかし、高齢症例では線維化進行例が多く、IFN 治療では副作用により治療中止をせざる得ないことも多い。高齢者投与時の血球減少の予測可能な可否について種々臨床因子に対する多変量解析を実施、安全、かつインターフェロン総投与量維持について検討している。

肝硬変症例における新たな栄養学的不均衡評価：早期無症候期から症候性肝硬変への病態進行において、栄養学的不均衡の有無を評価することは予後を検討する上で重要である。栄養介入の試みとして、間接カロリーメーターによる栄養評価を導入、基礎代謝熱量を反映した栄養介入を行い脳症の回避と ADL の改善の有無を評価検討している。

肝細胞癌 (HCC)：東部東京地域 (青戸病院受診地域) での HCC の発生状況と HCC の基礎疾患を検討した。2001 年に比して 2006 年度には新規 HCC 数は変わらないものの非 B 非 C 型の新規 HCC の割合が 15% 以上増加し、その主な発生源は男性では飲酒、女性では非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と考えられた。アルコール性 HCC は、長期にわたる飲酒者のみならず 40~50 歳台の比較的短期の大量飲酒者にも発症することが示された。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NADFLD) に対する研究：NADFLD は非アルコール性脂肪肝 (FL) と NASH からなる。血清 ICAM-1 濃度は NASH で高値を示すもののアルコール性肝炎より有意に低値であった。NASH は高血圧罹患率が高く、血清 ICAM-1 濃度の上昇には肝臓の壊死、炎症、線維化とともにレニン・アンジオテンシン系を介して発現の増強する全身の血管内皮細胞での ICAM-1 の発現増強を反映していると考えられた。

埋め込み型バイオ人工肝臓の開発、マウスとラット肝臓における lecithin: retinol acyltransferase (LRAT)、Desmin および Cellular Retinol Binding Protein 1 (CRBP1) の免疫組織化学的検討、ミニバイオ人工肝臓と  $^{13}\text{C}$  安定同位体化合物代謝を利用した肝毒性試験の開発について前年度より継続して行っている。

#### IV. 微小癌診断のための超音波分子イメージング法の開発

癌の浸潤因子で、細胞膜に発現する糖蛋白質 CD147 を分子ターゲットとして、超音波で微小癌を診断するための技術開発を行っている。

#### V. Mahalanobis-Taguchi Adjoint (MTA) 法

MTA 法で急性肝炎、慢性肝炎および肝硬変の SN 比の要因効果図を作成し、対象者の要因効果図がどの疾患の要因効果図に帰属するかを検討することにより、その診断が可能であることを明らかにした。

#### 「点検・評価」

平成 18 年度は、原著論文計 37 編、総説 50 編、著書 28 冊、その他 17 編、学会発表は 185 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 30 編と原著論文の 8 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 Gastroenterology, Gut, J Immunol, J

Hepatol など IF が 6 以上のものが 6 編 publish されており、総計 116 を超えている。toll-like receptor-4 (TLR4) に関する論文が消化器関連の journal の最高峰である Gastroenterology (IF: 12.46) に採択されたことが特筆される。

将来の臨床研究の方向性を決めていくためには、消化器病の疾病構造の変化も分析していく必要がある。その意味でも 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ていかなければならない。

とくに日本全体の傾向を反映して、当科外来・入院における肝癌、膵癌症例数が増加してきている。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、戦略作りをしていくことが重要課題であり、慈恵医大全体の発展のために不可欠な問題である。平成 18 年度からとくに内視鏡科、放射線科とは、人事の相互交流を通じて良好な診療・教育・研究の協力関係が構築できつつある。肝移植については平成 18 年度の第 1 例目を契機として肝胆膵外科と密に連携しており、さらなる関係強化を目指している。

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、当科では毎年、卒前・卒業後教育の充実にも努めている。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するとともに、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重ねており、学生からの評価も良好である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Cent Res Inst), Homma S, Torii A, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Toyama Y, Kawahara H, Watanabe M, Yoshida S, Kobayashi S, Yanaga K, Fujise K, Tajiri H. Streptococcal preparation OK-432 promotes fusion efficiency and enhances induction of antigen-specific CTL by fusions of dendritic cells and colorectal cancer cells. *J Immunol* 2007; 178 (1): 613-22.
- 2) Koido S, Tanaka Y<sup>2)</sup>, Tajiri H, Gong J<sup>1,2)</sup> (<sup>1</sup>Boston Univ Sch Med, <sup>2</sup>Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch). Generation and functional assessment of antigen-specific T cells stimulated by fusions of dendritic cells and allogeneic breast cancer cells. *Vaccine* 2007; 25(14): 2610-9.
- 3) Oikawa T, Kamimura Y<sup>1)</sup>, Akiba H<sup>2)</sup>, Yagita H<sup>2)</sup>, Okumura K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Juntendo Univ Sch Med), Takahashi H, Zeniya M, Tajiri H, Azuma M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Medical and Dental Univ). Preferential involvement of Tim-3 in the regulation of hepatic CD8+ T cells in murine acute graft-versus-host disease. *J Immunol* 2006; 177 (7): 4281-7.
- 4) Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H, Urashima M. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(6): 792-6.
- 5) Okamoto T, Yanagisawa S, Fujioka S, Gocho T, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H. Is metallic stenting worthwhile for biliary obstruction due to lymph node metastases? *J Surg Oncol* 2006; 94 (7): 614-8.
- 6) Usuba T, Suzuki Y, Kuramochi A, Tajiri H, Yanaga K. Analysis of buried bumper syndrome after percutaneous endoscopic gastrostomy due to use of a button-type kit. *Dig Endosc* 2007; 19(1): 18-21.
- 7) Masaki T<sup>1,2)</sup>, Matsuura T, Ohkawa K, Miyamura T<sup>1)</sup>, Okazaki I<sup>2)</sup>, Watanabe T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tokai Univ Sch Med), Suzuki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Natl Inst Infectious Diseases). All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBP $\beta$ -LIP. *Biochem J* 2006; 397(2): 345-53.
- 8) Hiramoto A<sup>1)</sup>, Matsuura T, Aizawa M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Meiji Univ). Three-dimensional cell culture of hepatocytes using apatite-fiber scaffold and application to a radial-flow bioreactor. *Archive BioCeramics Res* 2006; 6: 220-3.
- 9) Kosuge M, Takizawa M, Maehashi H, Matsuura T, Matsufuji S. A comprehensive gene expression analysis of human hepatocellular carcinoma cell lines as components of bioartificial liver using a radial flow bioreactor. *Liver Int* 2007; 27(1): 101-8.
- 10) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Hatata Y, Fukuda T, Nakamura M<sup>1)</sup>, Totsuka N<sup>1)</sup>, Ishikawa S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Biott), Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy.



- lopathy. *Artif Organs* 2007; 31(2) : 148-51.
- 11) Fukata M, Chen A<sup>1)</sup>, Klepper A<sup>1)</sup>, Krishnareddy S<sup>1)</sup>, Vamadevan AS<sup>1)</sup>, Thomas LS (Cedars-Sinai Med Cent), Xu R<sup>1)</sup>, Inoue H (Nara Women's Univ), Arditi M (Steven Spielberg Pediatric Res Cent), Dannenberg AJ (NY Presbyterian Hosp and Weill Med College Cornell Univ), Abreu MT<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mount Sinai Sch Med). Cox-2 is regulated by toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: Role in proliferation and apoptosis in the intestine. *Gastroenterology* 2006; 131(3) : 862-77.
  - 12) Saruta M, Yu QT<sup>1)</sup>, Avanesyan A<sup>1)</sup>, Fleshner PR<sup>1)</sup>, Targan SR<sup>1)</sup>, Papadakis KA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Med Cent and UCLA Sch Med). Phenotype and effector function of CC chemokine receptor 9-expressing lymphocytes in small intestinal Crohn's disease. *J Immunol* 2007; 178(5) : 3293-300.
  - 13) Yu QT<sup>1)</sup>, Saruta M, Avanesyan A<sup>1)</sup>, Fleshner PR<sup>1)</sup>, Banham AH (Univ Oxford), Papadakis KA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Med Cent, UCLA Sch Med). Expression and functional characterization of FOXP3+ CD4+ regulatory T cells in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2) : 191-9.
  - 14) Ito S, Yukawa T, Uetake S, Yamauchi M (Kinugasa General Hosp). Serum intercellular adhesion molecule-1 in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Comparison with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(S1) : 83S-7S.
  - 15) Komita H, Homma S, Saotome H (AHP Services Japan), Zeniya M, Ohno T, Toda G. Interferon-gamma produced by interleukin-12-activated tumor infiltrating CD8+T cells directly induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45(5) : 662-72.
  - 16) Mitsunaga M, Tsubota A, Nariai K, Namiki Y, Sumi M, Yoshikawa T, Fujise K. Early apoptosis and cell death induced by ATX-S10Na (II)-mediated photodynamic therapy are Bax-and p53-dependent in human colon cancer cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13(5) : 692-8.
  - 17) Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Yoshikawa T, Mitsunaga M, Sumi M, Nimura H, Yanaga K, Yumoto Y, Mabashi Y, Takahashi H. Detection of sentinel nodes by a novel red-fluorescent dye, ATX-S10Na (II), in an orthotopic xenograft rat model of human gastric carcinoma. *Laser Surg Med* 2007; 39(1) : 76-82.
  - 18) Lu T, Hano H, Meng C, Nagatsuma K, Chiba S, Ikegami M. Frequent loss of heterozygosity in two distinct regions, 8p23. 1 and 8p22, in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(7) : 1090-7.
  - 19) Hano H, Takagi I, Nagatsuma K, Lu T, Meng C, Chiba S. An autopsy case showing massive fibrinoid necrosis of the portal tracts of the liver with cholangiographic findings similar to those of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(4) : 639-42.
  - 20) Tomimatsu M<sup>1)</sup>, Aizawa Y, Chuganji Y<sup>2)</sup>, Ishizuka H<sup>3)</sup>, Fujita Y<sup>4)</sup> (<sup>4</sup>St. Luke's Int Hosp), Aizawa R, Abe H, Matsuda T<sup>2)</sup>, Itou Y<sup>2)</sup>, Nakanishi H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tokyo Metro Bokutou Hosp), Ushiyama H<sup>3)</sup>, Higuchi T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Toubu Chiiki Hosp), Fujioto T<sup>1)</sup>, Endou H<sup>1)</sup>, Iga D<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Ohata K<sup>5)</sup>, Kuroda H<sup>5)</sup> (<sup>5</sup>Koto Hosp). Treatment effects and predictors of a 24-week course of interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C. *J Gastroen Hepatol* 2006; 21(7) : 1177-83.
  - 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 urine of prostate cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2006; 34(5) : 828-35.
  - 22) Ogata H<sup>1)</sup>, Matsui T (Fukuoka Univ Chikushi 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) : 1255-62.
  - 23) Mizuno Y, Furusho T (Jr College of Tokyo Univ of Agriculture), Yoshida A<sup>1)</sup>, Nakamura H<sup>1)</sup>, Matsuura T, Eto Y (<sup>1</sup>Yokohama General Hosp). Serum vitamin A concentrations in asthmatic children in Japan. *Pediatr Int* 2006; 48(3) : 261-4.
  - 24) 中村哲也<sup>1)</sup>, 荒川哲男 (大阪市大), 後藤秀実 (名大), 櫻井幸弘 (NTT 東日本関東病院), 田尻久雄, 高橋信一 (杏林大), 飯田三雄 (九大), 千葉 勉 (京大), 日比紀文 (慶大), 寺野 彰<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>獨協医大). 小腸用カプセル内視鏡の日本人における多施設共同研究報告—原因不明消化管出血症例を中心に—. *Gastroenterol Endosc* 2007; 49(3) : 324-34.
  - 25) 藤瀬清隆, 春日葉子, 鈴木憲治, 内藤嘉彦, 小林正

之, 久保政勝. ヒト培養細胞由来 B 型肝炎ワクチンの有用性の検討. 環境感染 2006; 21(4): 258-62.

- 26) 中島尚登, 矢野耕也 (ツムラ), 高木一郎, 小宮佐和子, 武田邦彦, 上竹信一郎, 伊藤周二, 田尻久雄. MT 法を用いた新しい肝移植適応基準の作成の試み. 品質工学 2006; 14(4): 550-8.

## II. 総 説

- 1) Tajiri H. How shall we effectively train gastrointestinal fellows in the near future? Dig Endosc 2006; 18(Suppl. 1): S143-S9.
- 2) Braet F<sup>1)</sup>, Nagatsuma K, Saito M, Soon L<sup>1)</sup>, Wisse E<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Sydney), Matsuura T. The hepatic sinusoidal endothelial lining and colorectal liver metastases. World J Gastroenterol 2007; 13(6): 821-5.
- 3) 須藤 訓, 田尻久雄. 消化管内視鏡治療 2006 通過障害に対する内視鏡治療 イレウス管挿入 経鼻. 胃と腸 2006; 41(4): 649-53.
- 4) 深田雅之, 田尻久雄. 炎症性腸疾患における toll-like receptor (TLR) の役割. 臨牀内科 2007; 22(3): 337-41.
- 5) 高原映崇, 田尻久雄. 各科領域における腫瘍マーカーの評価 胆道癌・膵臓癌. 医と薬学 2006; 56(6): 835-40.
- 6) 西野博一. 身近にある胆・膵疾患 外来フォローアップ 慢性膵炎のフォローアップ 食事など日常指導を含めて, 慢性膵炎患者の外来診療のポイントについて. 診断と治療 2007; 95(3): 459-64.
- 7) 石川智久. C 型肝炎の標準治療とケアがわかる! C 型肝炎と生活習慣病の相互関係. 看技 2007; 53(1): 24-5.
- 8) 穂苧厚史, 銭谷幹男. C 型肝炎の標準治療とケアがわかる! ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が効かない患者の治療法. 看技 2007; 53(1): 31-6.
- 9) 鳥巢勇一, 銭谷幹男. 診断法をめぐる最近の進歩 Overview 肝機能検査の総合的評価. 医のあゆみ 2006; 別冊 (消化器疾患 Ver. 3 消化器疾患 state of arts II. 肝・胆・膵): 252-6.
- 10) 相澤良夫. 感染症学総論 抗菌薬 副作用, 安全性 肝障害. 日臨 2007; 65(増刊 2 新感染症学 (上)): 601-4.

## III. 学会発表

- 1) 松岡美佳, 小田原俊一, 吉澤 海, 北原拓也, 安部宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 相澤良夫, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎における末梢血単球表面マーカーの発現動態に関する検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A204]

- 2) 會澤亮一, 小田原俊一, 吉澤 海, 北原拓也, 安部宏, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 慢性 C 型肝炎 (CH-C) 血小板減少例に対する脾動脈塞栓術 (PSE) の有用性に関する検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A275]

- 3) 吉澤 海, 安部 宏, 小田原俊一, 北原拓也, 會澤亮一, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. PegIFN- $\alpha$ 2b およびリバビリン併用療法の早期治療効果に及ぼす因子の検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A310]

- 4) 山根建樹, 中村 真, 内山 幹, 石井隆幸, 小井戸薫雄, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 難治性胃潰瘍症例の検討. 第 92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨増): A320]

- 5) 田尻久雄. (特別企画 基調講演) 内視鏡機器開発における産学共同研究の現状と課題: 基調講演—日本の課題—. 第 71 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月. [Gastroenterol Endosc 2006; 48(Suppl 1): 556]

- 6) Mitsunaga M, Tsubota A, Nariai K, Sumi M, Yoshikawa T, Torii A, Tajiri H, Fujise K. Early apoptosis and cell death by ATX-S10na (II)-mediated photodynamic therapy are BAX- and P53-dependent in human colon cancer cells. 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Los Angeles, May. [Gastroenterology 2006; 130(4 Suppl 2): A-533]

- 7) Fukata M, Chen A<sup>1)</sup>, Krishnareddy S<sup>1)</sup>, Maki J<sup>1)</sup>, Arditi M (Steven Spielberg Pediatric Res Cent), Abreu M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mount Sinai Sch Med). Toll-like receptor (TLR) 4 is involved in the epithelial to mesenchymal transition (EMT): Implications for colitis-associated cancer. 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Los Angeles, May. [Gastroenterology 2006; 130(4 Suppl 2): A-141]

- 8) Saruta M, Yu QT<sup>1)</sup>, Banham AH (Univ Oxford), Papadakis KA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Cedars-Sinai Med Cent and the UCLA Sch Med). Characterization of Foxp3+ Cd4+ Cd25+ regulatory T cells from mesenteric lymph nodes in human ulcerative colitis (UC). 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Los Angeles, May. [Gastroenterology 2006; 130(4 Suppl 2): A-87]

- 9) 小井戸薫雄, 本間 定, 藤瀬清隆, 田尻久雄, 戸田剛太郎 (せんぼ東京高輪病院). (ワークショップ) 自己肝細胞癌細胞と樹状細胞の融合細胞ワクチン療法を施行した肝細胞癌患者の抗腫瘍免疫誘導. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1):

A56]

- 10) 及川恒一, 高橋宏樹, 石川智久, 穂苺厚史, 田尻久雄, 銭谷幹男, 東みゆき (東京医歯科大). 自己免疫性肝疾患における PD-1/PD-L1/PD-L2 の肝内発現動態の検討. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A112]
- 11) 齋藤勝也, 松浦知和, 永妻啓介, 田中 賢, 幡場良明, 佐々木博之, 前橋はるか, 政木隆博 (国立感染症研), Braet F (シドニー大), 田尻久雄. 3 次元還流共培養下での類洞内皮細胞の節板状小孔形成—マレイン酸イルソグラディンによるギャップジャンクション機能変化を介して—. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A144]
- 12) 安部 宏, 吉澤 海, 北原拓也, 會澤亮一, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 慢性肝疾患患者における胃食道逆流症 (GERD) スクリーニングの意義. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A212]
- 13) 高松正視, 坪田昭人, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 天野克之, 國安祐史, 馬場 仁, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 難治性 C 型慢性肝炎 (1b, 高ウイルス量) に対する IFN- $\beta$ 2 分割投与を導入した PEG-IFN $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法の有用性の検討. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A227]
- 14) 相澤摩周, 佐藤憲一, 高松正視, 國安祐史, 馬場 仁, 鈴木憲治, 大谷 圭, 春日葉子, 内藤嘉彦, 坪田昭人, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 田尻久雄. ラミブジン耐性 B 型肝炎ウイルスによる breakthrough hepatitis に対するアデフォビル併用投与と早期の抗ウイルス効果に関する検討. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 1): A230]
- 15) 穂苺厚史, 銭谷幹男, 石川智久, 中野真範, 石黒晴哉, 松平 浩, 木下晃吉, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 田尻久雄. 肝疾患における F スケール問診票 (FSSG) 使用の意義. 第 48 回日本消化器病学会大会. 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103(臨時増刊号): A757]
- 16) 宮川佳也, 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. (一般演題ポスター優秀演題) 潰瘍性大腸炎患者における血中フラクタルカイン濃度測定の意義. 第 48 回日本消化器病学会大会. 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103(臨時増刊号): A855]
- 17) 内山 幹, 中村 眞, 小井戸薫雄, 山根建樹, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 内視鏡的緩解導入困難な潰瘍性大腸炎症例に対する免疫抑制剤—顆粒球除去療法併用による Bridging therapy の有効性の検討. 第 48 回日本消化器病学会大会. 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103(臨時増刊号): A857]
- 18) 石川智久, 木下晃吉, 銭谷幹男, 渡辺文時, 中野真範, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 穂苺厚史, 小池和彦, 高橋宏樹, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎における臨床像と組織学的所見の相違. 第 10 回日本肝臓学会大会. 札幌, 10 月. [肝臓 2006; 47(Suppl 2): A426]
- 19) Aizawa Y, Matsuoka M, Miyakawa Y, Tajiri H. Expression of immune-related receptors on circulating monocytes in patients with ulcerative colitis (UC). 2006 CCFA National Research and Clinical Conference 5th Annual Advances in the IBD. Miami, Dec. [Final Program, Presentation Sumries & Abstracts (2006 CCFA National Research and Clinical Conference 5th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases) 2006: 264]
- 20) Itsubo M, Koike K, Nakano M, Ishiguro H, Tajiri H. The cases of HCC effectively diagnosed with diffusion-weighted MR imaging. 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Kyoto, Mar. [Hepatol Int 2007; 1(1): 173]

#### IV. 著 書

- 1) Storkus WJ<sup>1)</sup>, Komita H, Wesa AK<sup>1)</sup> (Univ Pittsburgh Sch Med). Cytokine gene therapy of cancer: Lessons learned and future potential. In: Hermonat PL, ed. Cancer and Gene therapy. Kerala: Transworld Research Network, 2007. p. 29-40.
- 2) 田辺 聡 (北里大), 田尻久雄, 赤星和也 (麻生飯塚病院). 内視鏡的止血法ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会監修, 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会責任編集. 消化器内視鏡ガイドライン. 第 3 版. 東京: 医学書院, 2006. p. 188-205.
- 3) 西野博一. 慢性膵炎の診断基準. 棟方昭博, 小池和彦, 田尻久雄編. 臨床に役立つ消化器疾患の診断基準・病型分類・重症度の使い方. 東京: 日本メディカルセンター, 2006. p. 334-42.
- 4) 西野博一. 肝・胆・膵疾患 膵 急性膵炎 内科的治療. 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編. 消化器疾患最新の治療 2007-2008. 東京: 南江堂, 2007. p. 379-82.
- 5) 穂苺厚史, 銭谷幹男. 抗平滑筋抗体, 抗 LKM-1 抗体. Medical Practice 編集委員会 (和田 攻, 大久保照行, 矢崎義雄, 大内尉義) 編. 臨床検査ガイド 2007~2008. 東京: 文光堂, 2007. p. 671-2.

#### V. その他

- 1) Yamane T, Uchiyama K, Hata D, Nakamura M, Ishii T, Koido S, Fujise K, Tajiri H. A Japanese case of familial mediterranean fever with onset in

the fifties. Internal Med 2006; 45(8) : 515-7.

- 2) Okamoto T, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H. The type of intervention on the sphincter of Oddi is also an important risk factor of cholangitis after metallic biliary stent placement. Gastrointest Endosc 2006; 64(5) : 844-5.
- 3) 小田 彩, 石川智久, 齋藤勝也, 鳥巢勇一, 石井宏則, 高橋宏樹, 穂苺厚史, 小池和彦, 鳥居 明, 銭谷幹男, 田尻久雄. メシル酸イマチニブによる治療経過が内視鏡的に観察された十二指腸 GIST の 1 例. Gastroenterol Endosc 2006; 48(5) : 1116-21.
- 4) 山根建樹, 内山 幹, 中村 眞, 石井隆幸, 畔田浩明, 畑 太悟, 小井戸薫雄, 加藤智弘, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 圧排により胆管の著明な屈曲をきたした肝外門脈瘤の 1 例. 日消誌 2006; 103(9) : 1067-72.
- 5) 内山 幹, 中村 眞, 月永真太郎, 小井戸薫雄, 山根建樹, 藤瀬清隆, 良元和久, 石井隆幸, 大村光浩, 山口 裕, 田尻久雄. 肺癌治癒切除 8 年後に腹膜播種および小腸転移により広汎な回腸狭窄を呈した 1 例. 日消誌 2007; 104(3) : 381-7.

## 神 経 内 科

教授: 井上 聖啓	脊髄
教授: 持尾聰一郎	自律神経
助教授: 岡 尚省	自律神経
助教授: 栗田 正	神経生理
講師: 松井 和隆	神経病理
講師: 佐藤 浩則	神経免疫
講師: 鈴木 正彦	神経核医学

### 研究概要

#### I. 臨床研究

##### 1. 運動失調に関する研究

脊髄小脳変性症 (SCD) において, 経口治療薬の taltirelin の有用性に関して検討した。以前から開発し解析を行ってきた小脳性運動失調を定量的に評価できる圧センサー内蔵の指 tapping 検査法を用いて評価した。

##### 2. 自律神経機能障害に関する研究

パーキンソン病 (PD) を始めとする Lewy 小体病 (LBD) では自律神経機能障害を合併する。心臓交感神経機能を反映する  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィと血行力学的自律神経機能検査法である Valsalva 試験により LBD の心血管系自律神経機能障害の臨床的評価を行った。PD としばしば鑑別が困難な多系統萎縮症の鑑別に  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィと血行力学的自律神経機能検査が有用か否かも検討を行った。

##### 3. 痴呆性疾患における視覚情報処理機能の神経生理学的研究

相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位を用いて, レビー小体型痴呆 (DLB), アルツハイマー病 (AD) や幻視を伴う PD 患者の視覚情報処理機能と幻視との関係を検討した。

##### 4. 糖尿病性神経障害に関する研究

新たに開発した足部の感覚障害に関する診察法と末梢神経伝導検査を用いて糖尿病患者の神経障害の早期発見に関する指標を検討した。

##### 5. 神経免疫学に関する研究

多発性硬化症 (MS) は, 時間的空間的多発をみる中枢神経障害である。一方, シェーグレン症候群 (SS) の中枢神経障害も時間的空間的多発を認めることがあり, その異同は不明である。神経障害を呈する SS では乾燥症状を伴わない事が多く診断が困難である。MS と診断されている症例において, 眼および口腔内乾燥症状, 抗 Ro/SS-A, La/SS-B 抗体,

抗核抗体、血清 IgG 値、Schirmer テスト、ガムテスト、唾液腺シンチグラフィ、さらに小唾液腺生検など、SS の診断基準をみたす症例の頻度と臨床的特徴を評価した。

#### 6. 嚥下機構に関する研究

内視鏡による探触子を用いた咽喉頭感覚検査の開発を試みた。嚥下の運動機能に関する報告は多いが、感覚の関与に関するものは少ない。その理由は簡便で客観的な咽喉頭の感覚検査法が確立していないことである。今回、先端にナイロン糸がついた探触子を内視鏡の内口から挿入して、咽喉頭に接触させることで感覚を評価する方法を開発した。

#### 7. 脳血管障害に関する研究

脳梗塞患者における血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) の有用性に関する研究を行った。PDMP は既存の血液凝固マーカーである  $\beta$ -TG、PF-4 に比べてばらつきが小さく、今後血小板活性化状態をモニターする検査として容易に施行でき安定した結果を得られる手段である。

脳梗塞患者において頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を用いて血管評価を行った。評価項目として、頭蓋内血管の描出率、MRA 所見との対比、頭蓋外血管と頭蓋内血管の循環動態の関係などについて解析を行った。また、機能的な動脈硬化性変化を捉えることが可能な超音波診断装置を用いて、健常成人と脳梗塞患者の検査を行い動脈硬化パラメータと脳梗塞の発症の関連を検討した。

#### 8. 神経核医学的検討

脳血流 SPECT 検査データを画像解析ソフトである iNEUROSTAT+ を用いて検討した。また、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィを用いた臨床研究も進めている。positron emission tomography (PET) は解像度に優れ、神経変性疾患の病態評価に有用である。東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設において、PET を用いて多系統萎縮 (MSA) における黒質線条体系の機能障害機序および Lewy 小体病 (LBD) における部位別の代謝機能障害について検討を行った。また、筑波大学との共同研究として、MPTP 投与パーキンソン病モデルマウスを用いた MIBG 集積低下の機序に関する基礎的な研究を推進している。

#### 9. 神経病理学的研究

Lewy 小体病 (LBD) において嗅球の神経病理学的検討を行った。嗅覚は LBD の初期症状として重視されているが、嗅球の神経病理学的検討は少ない。高齢者総合救急病院連続剖検 270 例について抗リン酸化  $\alpha$  シヌクレイン抗体免疫染色により LB 関連

$\alpha$  シヌクレインノパチー (LBAS) の有無を評価し、嗅球病変の位置づけを試みた。

## II. 基礎的研究

### 1. 運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の解明

筋萎縮性硬化症 (ALS) における運動神経細胞 (MNs) の選択的脆弱性に関して、ミトコンドリア機能障害、低酸素などの代謝ストレスが関与する可能性が示唆されている。しかし、なぜ MNs のみが選択的に障害されるのか、その分子機構は未解明である。今回、運動神経細胞の選択的脆弱性の分子細胞機構解明を目的とした。若年ラットの急性脳幹スライスを作成し、パッチクランプ法により運動神経細胞 (MNs) に電極を置き、代謝性ストレス負荷時の電気生理学的応答を評価した。

### 2. ラットの延髄孤束核における神経回路の解析

尾側部孤束核 (cNTS) は循環・呼吸・消化に関する内臓知覚情報を処理する。さらに、ラットの cNTS に小型と大型神経細胞の 2 つの細胞集団が存在し、生後発達で単一細胞レベルのグルタミン酸と GABA シナプス後電流パターンが変化することが知られている。そこで、GABA シナプスの生後変化について検討した。生後 2 週以降に小型神経細胞上の軸索細胞型 GABA シナプスが著減することが判明した。また、血圧・心拍数の変化から、グルタミン酸受容体活性ブロックで成熟期でも軸索細胞型 GABA シナプスが残存し、圧受容器反射が亢進することが明らかとなった。これらの微細構造変化は活動依存性と推測され、cNTS を幼若型から成熟型に移行させる神経回路再構築の一端である。

### 「点検・評価」

脊髄小脳変性症 (SCD) に対する taltirelin は、指 tapping を用いた検査法により、4 年を経過しても運動失調の程度は不変であり有用であることが示唆された。 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィと Val-salva 試験による自律神経機能検査法では、PD では未治療の初期から  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィで異常を示し、また多系統萎縮症との鑑別にも有用であることが示された。相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位では視覚情報処理機能と幻視との関係を検討し国際学会のシンポジウムに採択された。足部の感覚障害に関する診察法と末梢神経伝導検査では、足趾の触覚、振動覚の診察と足底、足背の神経伝導検査が糖尿病性神経障害の早期発見に有用であることが判明した。多発性硬化症 (MS) と

シェーグレン症候群 (SS) の関連に関する研究は日本神経学会総会で報告された。内視鏡による探触子を用いた咽喉頭感覚検査では、健常な若年者および高齢者においても喉頭蓋では全例で同検査法が可能であった。披裂部では内視鏡が周囲に接触するなどして検査できない例を少数認めた。高齢者は若年者に比べて感覚が低下している傾向があったが、複数回施行した症例ではやや再現性が低く、麻酔法や探触子の工夫が必要と思われた。今後は嚥下障害の症例に同検査法を応用していくことを検討している。脳梗塞患者において頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を用いて血管評価に関する研究は国際学会で報告された。PET を用いた研究では、MSA では、黒質線条体ドパミン機能は病態進行に伴い節前、節後機能がともに低下し、両者に強い相関関係を認めることが示された。LBD の PET 所見は後頭葉代謝低下が特徴的で幻視と関係すると言われているが、後頭葉の代謝低下が辺縁系、中脳、尾状核などの遠隔部位の機能亢進と関連していることが示された。これらの成果は国際学会で報告された。LBD の嗅球の神経病理学的検討では、嗅球の LBAS は早期より出現し中枢神経系で最初に LB が出現する部位のひとつであることが確認された。この成果も国際学会で発表された。運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の研究も国際学会で発表され、また、孤束核に関する研究は欧文誌に掲載された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yoshioka M, Okada T, Inoue K, Kawai Y. Pattern differentiation of excitatory and inhibitory synaptic inputs on distinct neuronal types in the rat caudal nucleus of the tractus solitarius. *Neurosci Res* 2006; 55: 300-15.
- 2) Yoshioka M, Tashiro Y, Inoue K, Kawai Y. Postnatal development of GABAergic axon terminals in the rat nucleus of tractus solitarius. *Brain Res* 2006; 1107: 111-20.
- 3) Oka H, Mochio S, Yoshioka M, Morita M, Onouchi K, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 221-7.
- 4) Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 241: 59-65.
- 5) Oka H, Mochio S, Morita M, Onouchi K, Yoshioka M, Inoue K. Visual hallucination and cardiovas-

cular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 2006; 117: S296-7.

- 6) Hayashi Y, Kawazoe Y, Sakamoto T, Ojima M, Wang W, Takazawa T, Miyazawa D, Ohya W, Funakoshi H, Nakamura T, Watabe K. Adenoviral gene transfer of hepatocyte growth factor prevents death of injured adult motoneurons after peripheral nerve avulsion. *Brain Res* 2006; 1111: 187-95.
- 7) Suzuki M, Hashimoto M, Ito Y, Ogi S, Oka H, Kurita A, Honda H, Matsui K, Kawaguchi S, Inoue K. Clinical utility of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in cases of idiopathic Parkinson's disease, autosomal recessive juvenile parkinsonism, multiple system atrophy, and dementia with Lewy bodies. *未病と抗老化* 2007; 16: 110-4.
- 8) 谷口 洋, 藤島一郎<sup>1)</sup>, 高橋博達<sup>1)</sup>, 大野 綾<sup>1)</sup>, 黒田百合<sup>1)</sup>, 関 敦郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖隷三方原病院). 輪状咽喉筋切除術が無効で喉頭挙上術の追加により経口摂取が可能となったワレンベルグ症候群による嚥下障害の一例. *日摂食嚥下リハ会誌* 2006; 10(1): 72-6.
- 9) 谷口 洋, 藤島一郎<sup>1)</sup>, 大野友久<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖隷三方原病院). 内視鏡による探触子を用いた咽喉頭感覚の検査法の開発. *耳鼻と臨* 2006; 52(補4): S256-62.
- 10) 谷口 洋, 久富 護, 関根 威, 松井和隆, 長友真理子, 井上聖啓. 耳介擦過液の PCR 法が診断に有効であった zoster sine herpete による舌咽迷走神経麻痺の 1 例. *臨神経* 2006; 46(9): 668-70.
- 11) 谷口 洋, 藤島一郎<sup>1)</sup>, 大野友久<sup>1)</sup>, 高橋博達<sup>1)</sup>, 大野 綾<sup>1)</sup>, 黒田百合<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖隷三方原病院). ワレンベルグ症候群における食塊の下咽頭への送り込み側と食道入口部の通過側の検討. *日摂食嚥下リハ会誌* 2006; 10(3): 249-56.
- 12) 大本周作, 佐藤浩則, 栗田 正, 井上聖啓. 指腹に感覚障害を呈した高位頸髄脊髄炎の 3 症例. *臨神経* 2006; 46(5): 328-31.
- 13) 栗田 正, 高木 聡, 仙石鍊平, 坂本 剛, 井上聖啓, 片山 晃. 神経救急医療における神経生理学的検査の現状と有用性—当院における調査から—. *日神救急会誌* 2006; 19: 8-10.
- 14) 大本周作, 佐藤浩則, 栗田 正, 井上聖啓. 指腹に感覚障害を呈した高位頸髄脊髄炎の 3 症例. *臨神経* 2006; 46: 328-31.
- 15) 平井利明, 鈴木正彦, 栗田 正, 井上聖啓. Friedreich ataxia の 19 歳男性例における神経学的症候と、神経生理学検査所見、腓腹神経生検所見. *臨神経* 2006; 46: 85-90.

- 16) 平井利明, 鈴木正彦, 栗田 正, 井上聖啓. Friedreich ataxia の 19 歳男性例における神経学的症候と, 神経生理学検査所見, 腓腹神経生検所見. 臨神経 2006; 46: 485-90.
- 17) 村上善勇, 豊田千純子, 磯部建夫, 持尾聰一郎. Blink Reflex の経過から介在ニューロン障害が示唆されたギラン・バレー症候群の妊娠 35 週 29 歳例. 末梢神経 2007; 17(2): 267-9.

## II. 総 説

- 1) 鈴木正彦. Parkinsonism の早期鑑別診断における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性. 神経内科 2006; 64: 593-6.
- 2) 岡 尚省. <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィと自律神経機能検査. 神経内科 2006; 64: 597-603.
- 3) 岡 尚省. 障害から見た臨床神経生理検査の組み立て方—自律神経機能障害 (1)—. J Clin Rehabil 2006; 15(12): 1172-6.

## III. 学会発表

- 1) 谷口 洋, 井上聖啓, 楠 進 (近畿大学). 健康成人における食塊の嚥下前咽頭流入とその感覚認識. 第 30 回日本嚥下医学会総会. 東京, 2 月.
- 2) Kurita A. Neurophysiological approach to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. 14th International Pharmacology-EEG Society Symposium. Awaji, Sept.
- 3) Suzuki M, Hashimoto M, Mishina M, Kawasaki K, Inoue K, Ishii K. Imaging of the dopaminergic system in Lewy body disease with PET. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Kyoto, Oct. [Mov Disord 2006; 21: S625]
- 4) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. (Program No 469. 8) Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 5) Mitsumura H, Inoue K, Furuhashi H. Hemodynamic relationship between extracranial internal carotid artery and middle cerebral artery in cerebral infarction by ultrasound. 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Dusseldorf, May. [Cerebrovasc Dis 2006; 21(suppl 3): 48]
- 6) 佐藤浩則, 坂本 剛, 大本周作, 井上聖啓. 多発性

硬化症で観察された口唇生検異常—潜在性シェーグレン症候群の検討—. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 5 月. [臨神経 2006; 46(12): 985]

- 7) Oka H, Mochio S, Morita M, Onouchi K, Yoshioaka M, Inoue K. Visual hallucination and cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. 26th International Congress of Clinical Neurophysiology. Edinburgh, Sept.
- 8) 磯部建夫, 山田崇之, 村上善勇, 豊田千純子, 持尾聰一郎. 抗 GQ1b 抗体を認めた急性自律性感覚性運動性ニューロパチーの 38 歳男性例. 第 179 回日本神経学会関東地方会. 東京, 11 月.
- 9) 坂本 剛, 佐藤浩則, 大本周作, 井上聖啓. 乾燥症状を認めない単相性脊髄炎におけるシェーグレン症候群の検討. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 5 月. [臨神経 2006; 46(12): 1136]
- 10) 小澤律子, 谷口 洋, 小野内健司, 松井和隆. 随意的な眼球運動障害を伴った Foix-Chavany-Marie 症候群の 64 歳女性例. 第 178 回日本神経学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 11) 豊田千純子, 村上善勇, 橋本昌也, 持尾聰一郎. 頸髄病変が急速に進行し, 各種の治療に抵抗性を示した多発性硬化症の 23 歳男性例. 第 24 回日本神経治療学会総会. 横浜, 7 月. [神経治療学 2006; 23(3): 321]
- 12) 佐藤浩則, 井上聖啓. シェーグレン症候群の神経発症—多発性硬化症患者で観察されるシェーグレン症候群の検討—. 第 17 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12 月.

## IV. 著 書

- 1) 栗田 正. 多巣性運動ニューロパチーの治療は, 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編. EBM 神経疾患の治療 2007-2008. 東京: 中外医学社, 2007. p. 349-51.

## 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：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
講師：宮崎 陽一	腎臓病学
講師：花岡 一成	腎臓病学

### 研究概要

#### I. 腎臓病学に関する研究

##### 1. 糖尿病性腎症の進展における血管新生因子の関与について

当科にて腎生検を施行した2型糖尿病性腎症を対象にG-CSFなどさまざまな血管新生と腎組織障害について検討した。その結果、腎機能悪化例では血清中G-CSF値は低値を示した。さらに、腎尿管上皮細胞と細動脈にG-CSF受容体の発現を認め、細動脈G-CSF受容体の発現は細動脈アポトーシスの程度とは逆相関していた。以上より、血清G-CSF値は糖尿病性腎症の進行の生物学的指標となる可能性があり、内因性G-CSFは腎細動脈の細胞死を抑制することで腎症の進展を抑制していることが示唆された。

##### 2. IgA腎症の進行と糸球体密度との関連性

IgA腎症の長期腎予後と腎生検時の糸球体密度(GD)との関連を検討した。単回帰解析ではGDは生検時の年齢、尿蛋白、平均血圧、血清尿酸値、平均糸球体面積および球状硬化率と負の相関を示した。さらに、GDは腎機能変化率と正相関を示した。以上より、腎生検組織標本上の糸球体密度がその後の長期腎予後を規定している可能性が考えられた。

##### 3. 異種胎仔 organogenesis を用いたエリスロポエチン産生 organoid の作製

我々はこれまで異種胎仔の発生プログラムを用いた全く新しいアプローチによってヒト骨髄由来間葉系幹細胞からネフロンへの分化誘導に成功し、さらにこのヒト由来腎臓原器を宿主動物の大網内で腎臓への分化を誘導し尿生成能も持たせることを報告した。本年度はこの新生腎臓がヒトエリスロポエチ

ンの産生能を持ち、その発現量は貧血の程度と相関することを証明した。

##### 4. BMP4による糸球体血管係蹄形成の調節機構

糸球体障害やその修復機序を考えるうえで糸球体血管係蹄の発生調節機序の解明は重要である。われわれはこれまで糸球体上皮細胞に発現するTGF- $\beta$  superfamilyのmemberであるBMP4に注目し、糸球体特異的にBMP4を過剰発現(Nephrin-Bmp4)、あるいは拮抗阻害する(Nephrin-Noggin)トランスジェニックマウスの作成・解析を行い、Nephrin-Bmp4では内皮細胞の欠如による糸球体血管係蹄の形成不全が生じ、またNephrin-Nogginではメサンジウム細胞の欠如により虚脱した血管係蹄が認められる事を明らかとした。BMP4の作用をより詳細に検討する目的で、BMPのシグナル伝達分子であるリン酸化smad1, 5, 8の局在を免疫染色によって調べたところ、リン酸化smadは発生段階のメサンジウム細胞・内皮細胞に強く認められる一方、糸球体上皮細胞にはその発現を認めなかった。以上より糸球体上皮細胞に発現するBMP4はparacrine因子として糸球体血管係蹄の前駆細胞に作用し、係蹄の発生調節に寄与すると理解された。

##### 5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

我々は、日本と米国の二次性副甲状腺機能亢進症の臨床的差異を検討し、我が国の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインの作成に中心的な役割を果たした。また、二次性副甲状腺機能亢進症に対する経皮的選択的エタノール注入治療の臨床的意義を明らかにした。また、基礎研究ではヒト副甲状腺の初代培養細胞を用いたL型Ca<sup>2+</sup>チャネルの同定と機能解析を行い、細胞外Ca<sup>2+</sup>濃度依存的にこのCa<sup>2+</sup>チャネルが機能することを明らかにした。

##### 6. 腹膜透析に関する研究

血液透析と腹膜透析を併用する療法の臨床的評価を行っている。その結果透析患者の体液バランスのみならず、腹膜機能維持にも有効であることを報告した。

##### 7. 腎移植に関する研究

薬物相互作用を利用してカルシウム阻害薬の薬物血中濃度の調整をしようことを報告した。また、移植腎病理標本でplasmalemmal vesicle-associated protein-1 (PV-1)の発現が糸球体障害と関連することを明らかにした。

##### 8. 多発性嚢胞腎に関する研究

PKDノックアウトマウスの細胞を用いた嚢胞形成のメカニズムを検討している。



## II. 高血圧に関する研究

### 1. T型Caチャネル(TCC)抑制薬による腎保護作用とRho-kinaseについて

TCC抑制薬であるR(-)-エホニジピン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などの機序から腎保護作用を示すことが示唆された。また, *in vitro*においてアンジオテンシンII(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。

### 2. 軽度から中等度の慢性腎臓病患者の心機能に対するカンデサルタンの効果

軽度から中等度の慢性腎臓病患者においてカンデサルタンが腎保護作用を有するかどうかを検討した。カンデサルタンは早朝および随時血圧を有意に低下, 左室重量係数を改善, 左室駆出率を増加させた。さらに尿蛋白排泄量を減少させ腎障害の進行を抑制した。カンデサルタンは心機能の低下している慢性腎不全患者において, 心および腎保護作用の両方の効果を有する可能性が示唆された

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, さらにアンジオテンシン受容体拮抗薬(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による治療の介入で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. 痛風腎の腎障害についての検討

痛風腎の特徴を明らかにするために, 超音波検査上hyperechoic medullaの所見を有する痛風患者を痛風腎群と定義し, この所見を有さない非痛風腎群とその臨床像について比較検討した。痛風腎群では産生過剰型が多く, 非痛風腎群に比べて一日尿酸排泄量が多い傾向があり, 尿pHは有意に低く酸性尿を呈していた。長期観察における腎機能の変化をみるとCcrは痛風腎群では非痛風腎群に比し有意に大きく低下していた。痛風腎患者は, 腎障害の進行

が速い可能性が示唆され, 高尿酸血症対策と共に腎保護療法の強化が必要であると思われた。

### 2. 航空機乗員における高尿酸血症の現況

これまでの検討では, 航空機乗員にみられる高尿酸血症は肥満・肝障害との関連が示唆され, これを是正するには生活習慣の改善が重要であることを報告してきた。今回, 航空機乗員における高尿酸血症治療の現況を検討した。その結果, 痛風・高尿酸血症の治療薬としては尿酸生成抑制薬のアロプリノールが最も多く使用されていたが, 高尿酸血症治療群において約40%が依然高尿酸血症を示しており, 高尿酸血症のコントロールは十分ではなかった。この背景には航空機乗員における薬物使用に関する手続きの複雑さが一因であると考えられた。

3. 腎性低尿酸血症が日本人で多い理由を明らかにすることを, 腎性低尿酸血症症例を用いて検討した。遺伝子解析により, URAT1遺伝子変異の内, G774Aが約80%を占めており, 日本人にG774Aの頻度が高いことが原因であることが明らかになった。さらに, SNPsの解析を行い, 大陸に約2,000-3,000年前に起きた遺伝子変異が日本人に広がったことを明らかにした。

## 「点検・評価」

### I. 腎臓病学に関する研究

1. 臨床研究の面では糖尿病性腎症の進展における血管新生因子の役割およびIgA腎症の腎予後と糸球体密度との関連を研究し, 新たな知見を見出した。さらに, 腎の発生と再生に関わる機序を解明し多くの研究成果を得ることができた。これらの研究結果は国内をはじめ国際学会で発表し, 学会誌にも論文として投稿している。今後, さらなる研究成果を期待し研究を継続している。

2. 二次性副甲状腺機能亢進症の研究は, 我が国のガイドラインの根拠となる研究であり, 内外に高い評価を得ている。今後, 新規薬物であるCa感受性受容体アゴニストの挙動を明らかにすることが必要である。血液透析と腹膜透析を併用する療法の臨床的意義は高く, 日本発の新しい治療法の情報発信が可能であると思料する。移植腎の病理組織学的検討は, 慢性拒絶反応の病態に迫るものである。また, 多発性嚢胞腎の嚢胞形成のメカニズムを解明することが, 治療法に結びつくものと期待している。

### II. 高血圧に関する研究

臨床研究では慢性腎臓病患者においてARBが腎保護作用と心保護作用の両方を持ち合わせていることが明らかになった。また本態性高血圧患者におい

て尿中微量アルブミン・血漿BNP濃度・PWVと  
いった臓器障害の指標がお互いに関連している  
ことを立証した。基礎研究ではT型Caチャネル  
ブロッカーがRho-kinaseを抑制することにより、  
抗蛋白尿効果を有することが証明された。現在  
尿細管細胞の形質転換による線維化において  
Rho-kinaseの関与がTGF- $\beta$ の上流または  
下流で作用しているかの追加実験を行っている。

### III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

痛風・高尿酸血症の合併症として重要な痛風腎は、  
発症までに長期間を要することから、これに関  
する臨床研究はこれまでにあまり進んでいなか  
ったといえる。痛風腎に関する研究は、痛風と  
腎疾患を主に扱う当教室ならではの研究であ  
り今後も見方を変えて進めていきたい。また、  
一つの職域集団において行っている高尿酸血  
症を中心とした研究は、その職域集団の特徴  
を表すばかりではなく、高尿酸血症の多面性  
を紐解く手がかりを提供してくれることにな  
ると考えられる。日本人に多い腎性低尿酸血  
症の遺伝子解析は、尿酸輸送に重要なトラン  
スポーターであるURAT1の解明に多くの知見  
を与えてくれるために、更に研究を進めてい  
きたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ichida K, Aydin IH<sup>1)</sup>, Hosoyamada M<sup>2)</sup>, Kalkanoglu HS<sup>1)</sup>, Dursun A<sup>1)</sup>, Ohno I, Coskun T<sup>1)</sup>, Tokatli A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hacettepe Univ), Shibasaki T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyoritsu College of Pharmacy), Hosoya T. A Turkish case with molybdenum cofactor deficiency. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2006; 25(9-11): 1087-91.
- 2) Miura Y, Asai A, Matsushima M, Nagata S, Onishi M, Shimbo T, Hosoya T, Fukuhara S. Families' and physicians' predictions of dialysis patients' preference regarding life-sustaining treatments in Japan. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 122-30.
- 3) Yoshida H, Yokoyama K, Maruyama Y, Yamamoto H, Hosoya T. Investigation of coronary artery calcification and stenosis by coronary angiography (CAG) in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1451-2.
- 4) Yoshida H, Yokoyama K, Maruyama Y, Yamamoto R, Hanaoka K, Ikeda M, Yamamoto H, Hosoya T, Munakata K (Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine). Superior dialytic clearance of  $\beta_2$  microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 467-8.
- 5) Terawaki H, Matsuyama Y<sup>1)</sup>, Era S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Gifu Univ), Matsuo N, Ikeda M, Ogura M, Yokoyama K, Yamamoto H, Hosoya T, Nakayama M. Elevated oxidative stress measured as albumin redox state in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients correlates with small uremic solutes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 968.
- 6) Terawaki H, Nakayama K, Matsuyama Y<sup>1)</sup>, Nakayama M, Sato T<sup>2)</sup>, Hosoya T, Era S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Gifu Univ), Ito S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Tohoku Univ). Dialyzable uremic solutes contribute to enhanced oxidation of serum albumin in regular hemodialysis patients. *Blood Purif* 2007; 25: 274-9.
- 7) Yamamoto I, Horita S, Tanabe K, Yamaguchi Y. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in early renal allograft—A case report. *Clin Transplant* 2007; 21(Suppl 16): 23-6.
- 8) Yamamoto I, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hosoya T, Horita S, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S, Toma H. A pathological analysis of lymphatic vessels in early renal allograft. *Transplant Proc* 2006; 38(10): 3300-3.
- 9) 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.
- 10) Yamamoto I, Yamamoto H, Mitome J, Tanno Y, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Yamaguchi Y, Hosoya T. Secondary focal segmental glomerulosclerosis following kidney transplantation in a patient with diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2006; 20(Suppl 15): 7-10.
- 11) Yokoyama K, Katoh N, Kasai K, Kubo H, Murai S, Shoji R, Imamura N, Saika S, Yumita S, Ishida M, Takasu S, Kono T, Yoshida Y, Wakabayashi T, Kimura Y, Hosoya T. The influences of method of calcium correction and the timing of blood collection on application of the K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Japan. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 257-61.
- 12) Yokoyama K, Yoshida H, Kato J, Iida R, Kawamura Y, Yamamoto H, Hosoya T. The low-calcium concentration of dialysate induced markedly an increase of serum parathyroid hormone in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient.

Kidney Int 2007; 71: 594.

- 13) Ishii T, Kawamura T, Tsuboi N, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. Prospective trial of combined therapy with heparin/warfarin and Renin-Angiotensin system inhibitors in progressive IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 114-9.
- 14) 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.
- 15) Yamaguchi Y, Matsumura T<sup>1)</sup>, Ichida K, Okamoto K<sup>1)</sup>, Nishino T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Medical School). Human xanthine oxidase changes its substrate specificity to aldehyde oxidase type upon mutation of amino acid residues in the active site: Roles of active site residues in binding and activation of purine substrate. *J Biochem* 2007; 141: 513-24.
- 16) Nakayama M, Ishii A (Kashima Hosp), Takeguchi F (Tokyo Medical Univ), Nakano H. Efficacy of additional low-dose carvedilol in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiol* 2006; 47(6): 285-91.
- 17) Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, Matsumoto K, Hosoya T. Morning blood pressure predicts erythropoietin-induced hypertension inpatients with chronic renal diseases. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 66-70.
- 18) Iida R, Otsuka Y, Matsumoto K, Kuriyama S, Hosoya T. Pseudoaldosteronism due to the concurrent use of two herbal medicines containing glycyrrhizin: interaction of glycyrrhizin with angiotensin-converting inhibitor. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 131-5.
- 19) 寺脇博之, 中山昌明, 伊藤貞嘉(東北大). 東北地域腹膜透析患者の, 減塩に対する意識・実際の食行動に関する調査. *日透析医学会誌* 2006; 39: 1179-85.
- 20) 吉村和修, 中尾正嗣, 三留 淳, 笠井健司. 症例による透析患者の画像診断, 後天性腎嚢胞 (acquired cystic disease of kidney; ACDK) に合併した腎被膜下出血の2例. *臨透析* 2006; 22(2): 249-53.
- 21) 小林賛光, 川口良人, 加藤順一郎, 岡田秀雄, 小坂直之, 吉川晃司, 長谷川俊男, 早川 洋, 横山啓太郎, 山本裕康, 細谷龍男, 海老沢高憲. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess (AME) 様の病態を呈した高齢高血圧症例. *臨体液* 2006; 33: 69-73.
- 22) 上条武雄, 吉村和修, 高橋 創, 早川 洋, 横山啓太郎, 長谷川元 (埼玉医大). 尿路閉塞ラットモデルにおける腎アクアポリン4発現変化. *慈恵医大誌* 2006; 121(1): 27-35.
- 23) 塚田有紀子, 若林良則, 末次靖子, 福井 亮, 細谷龍男. 糖尿病維持透析患者に発症した直腸炎の1例. *日透析医学会誌* 2006; 39(8): 1299-304.
- 24) 中野広文, 古賀祥嗣<sup>1)</sup>, 中元秀友<sup>1)</sup>, 中山昌明, 平松信<sup>1)</sup>, 政金生人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>ゼニーレ PD 研究会). 末期慢性腎不全に対する腎代替療法の情報提供に関するアンケート調査. *日腎会誌* 2006; 48(7): 658-63.
- 25) 中野広文. (一高齢者腎不全患者の精神医学的諸問題: 命に対するやさしさと尊厳—シンポジウム1) 高齢透析患者の治療と介護: 要介護患者の在宅支援. *臨透析* 2006; 2(5): 608-10.
- 26) 中野広文, 古賀祥嗣<sup>1)</sup>, 中元秀友<sup>1)</sup>, 中山昌明, 平松信<sup>1)</sup>, 政金生人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>高齢者腹膜透析研究会). 末期慢性腎不全に対する腎代替療法の情報提供に関するアンケート調査. *日腎会誌* 2006; 48(7): 658-63.
- 27) 栗山 哲, 大塚泰史, 上竹大二郎, 白井 泉, 細谷龍男. 慢性腎臓病患者におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬の心肥大退縮作用. *日腎会誌* 2006; 48: 724-30.
- 28) 栗山 哲, 大塚泰史, 飯田里菜子, 菅 緑, 松本啓, 酒井聡一, 石川悦久, 石川淑朗, 細谷龍男. 血液透析患者における家庭血圧測定の意義. *日透析医学会誌* 2006; 39: 1511-8.
- 29) 水口正人, 細谷龍男. 脊髄損傷患者におけるBMI値の評価. *日脊髄障害医学会誌* 2006; 19: 226-7.

## II. 総 説

- 1) Kawaguchi Y. Peritoneal dialysis in Japan. *Periton Dialysis Int* 2006; 26: 133-55.
- 2) 市田公美, 細谷龍男. 膜輸送体蛋白と尿細管機能異常の進歩 低尿酸血症. *日内会誌* 2006; 95(5): 894-8.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. メタボリックシンドロームに合併する疾患: 痛風・高尿酸血症. *最新医* 2006; 151: 151-60.
- 4) 細谷龍男. 高尿酸血症. *循環器科* 2006; 59(3): 265-9.
- 5) 山本裕康. 腎性骨症治療法の適応と限界を見極める 保存期からの予防の重要性. *日透析医学会誌* 2007; 40(1): 40-2.
- 6) 横山啓太郎. 【透析患者の骨代謝・二次性副甲状腺機能亢進症】骨ミネラル代謝異常の新しい概念へのパラダイムシフト. 透析患者合併と対策 2007; 16: 13-25.
- 7) 川口良人. 血液浄化療法 Renal Replacement Ther-

- apy (RRT) の現況と新たな展開. 日腎会誌 2007; 49: 32-5.
- 8) 栗山 哲. 減塩療法と腎炎予防効果. 日医新報 2006; 4314: 88-9.
- 9) 横尾 隆. 透析回避へ向けた腎臓再生への道程—自己骨髄細胞の腎再生への応用. 医のあゆみ 2007; 220: 481-4.
- 10) 川村哲也. IgA 腎症の組織活動性評価と臨床情報との相関. 医のあゆみ 2006; 219(8): 571-5.

### III. 学会発表

- 1) Ichida K, Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Hisatome I (Tottori Univ), Shibasaki T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Kyoritsu College of Pharmacy), Hosoya T. SLC22A12 mutations of renal hypouricemia in Japanese. European Human Genetics Conference 2006. Amsterdam, May.
- 2) Kawaguchi Y. Symposium; Obstacles for PD development in different area. The 11th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Hong Kong, Aug.
- 3) Yamamoto H, Tanno Y, Kawamura Y, Mitome J, Yamamoto R, Yaginuma T, Hayakawa H, Ikeda M, Hanaoka K, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Hosoya T. CAPD patients are essentially overhydrated state; Evidence from before and after kidney transplantation. The 11th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Hong Kong, Aug.
- 4) Yokoyama K, Suda N, Matsuba D, Takeyama H, Suzuki A, Shibasaki T, Adachi-Akahane S, Iida R, Hosoya T. Involvement of L-type calcium channels in high extracellular calcium-induced increase in cytoplasmic calcium concentration in parathyroid cells isolated from the patients with secondary hyperparathyroidism. The 39th American Society of Nephrology. San Diego, Nov.
- 5) Kawaguchi Y. (Invited Lecture) Current status and future of PD in Japan. The 29th Annual meeting of Taiwan Society of Nephrology. Taichung, Dec.
- 6) Sugano N, Wakino S, Tatematsu S, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, Utsunomiya Y, Tokudome G, Hosoya T, Saruta T, Hayashi K. Role of T-type Ca<sup>2+</sup> channels (TCCs) as a determinant of Rho-kinase activation and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in renal injury. The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Fukuoka, Oct.
- 7) Yokoo T, Fukui A, Utsunomiya Y, Kawamura

- T, Okabe M, Hosoya T. Generation of erythropoietin-producing self organs using human mesenchymal stem cells. American Society of Nephrology Renal Week 2006. San Diego, Nov.
- 8) 大野岩男. (シンポジウム) 痛風治療のエビデンス: 高尿酸血症の治療. 第 40 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2 月.
  - 9) 山本裕康. (ワークショップ) 腎性骨症治療法の適応と限界を見極める: 保存期からの予防の重要性. 第 51 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
  - 10) 横山啓太郎. (教育講演) 腎不全患者におけるリン代謝とその管理. 第 51 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
  - 11) 横山啓太郎. (シンポジウム) 2 次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン (P, Ca の管理). 第 51 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
  - 12) 横山啓太郎. (シンポジウム) CAPD 普及方策「当院における CAPD 患者の量及び質的変遷とインフォームド・コンセント. 第 51 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
  - 13) 寺脇博之, 中山昌明. (ワークショップ) 「新しい腹膜透析液」還元の腹膜透析液. 第 51 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
  - 14) 横尾 隆. (シンポジウム) 腎の再生と修復: 新しい展開) 自己骨髄幹細胞を利用した腎臓再生法の開発. 第 49 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6 月.
  - 15) 川村哲也, 坪井伸夫. (ワークショップ) 腎病理標準化実践のためのワークショップ—IgA 腎症 臨床コメントーター. 第 49 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6 月.
  - 16) 川村哲也. (公開シンポジウム) 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「IgA 腎症分科会—IgA 腎症における多施設共同研究」. 第 49 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6 月.
  - 17) 細谷龍男. (教育講演) 高尿酸血症と腎障害. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11 月.
  - 18) 横山啓太郎. (市民講座教育講演) 腎疾患の食事療法は普及しているか, 普及を妨げる要因は何か. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11 月.
  - 19) 吉村和修, 中尾正嗣, 三留 淳, 笠井健司, 細谷龍男. トシリズマブ (抗 IL-6 レセプター抗体) の投与を行ったキャスルマン病由来の腎アミロイドーシスの 1 例. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11 月.
  - 20) 川村哲也. (教育講演) 急性腎炎症候群—最近の話題—. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11 月.

### IV. 著 書

- 1) 横山啓太郎. 横山啓太郎編著. 新・病態生理できつ

た内科学 3: 腎疾患, 東京: 医学教育出版社, 2006. p. 1-172.

2) 細谷龍男, 痛風腎, 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男総編集, 内科学 II, 東京: 医学書院, 2006. p. 1791-2.

3) 栗山 哲, 透析合併症: 腎性貧血, 保存期腎性貧血治療, 最新医学別冊: 新しい診断と治療の ABC38: 腎 4: 透析合併症, 大阪: 最新医学社, 2006. p. 62-70.

4) 宇都宮保典, IgA 腎症における免疫異常, IgA 腎症研究会, IgA 腎症の基礎と臨床: IgA 腎症研究会第 30 回記念誌, 東京: 東京医学社, 2007. p. 34-9.

5) 岡本日出数, 川村哲也, 【メタボリック症候群と腎障害, メタボリック症候群と糸球体肥大, 腎と透析 (60 巻 4 号)], 東京: 東京医学社, 2006. p. 646-8.

## V. その他

1) 大野岩男, (ランチョンセミナー) 妊娠高血圧症候群と尿酸, 2007 第 17 回腎と妊娠研究会, 東京, 3 月.

2) 細谷龍男, 痛風・高尿酸血症と生活習慣病, 2006 第 19 回日本医師会生涯教育講座・第 45 回秋田県医師会医学講座・第 42 回秋田県救急医療研修会-県南地区-, 秋田, 11 月.

3) 菅野直希, 林 晃一, 脇野 修, 本間康一郎, 原洋一郎, 吉澤威勇, 徳留悟朗, 宇都宮保典, 川村哲也, 猿田享男, 細谷龍男, T 型 Ca チャネル抑制薬による腎保護効果と Rho-kinase 抑制について, 2006 第 12 回分子腎臓研究会, 東京, 9 月.

4) Yokoo T. Kidney regeneration for chronic renal failure. 2006 Renal Research Conference at Vanderbilt University. Nashville, Apr.

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 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 9-28.

## 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。

また近年, 血管新生のメカニズムとして, 骨髄細胞由来の血管内皮前駆細胞の関与が明らかになった。そこで我々はマウス関節炎モデルを用いて, 炎症性滑膜の新生血管における血管内皮前駆細胞の動向について解析を進めている。

さらに, VEGF (血管内皮増殖因子) など血管新生に関与するサイトカインの炎症性滑膜における遺伝子発現やタンパク発現の経時的な変化についても, マウス関節炎モデルを用いて解析を進めている。

#### 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、ブ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ンパ球におけるテロメラゼ活性の研究は、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

#### I. 原著論文

- 1) Kurosaka D, Yasuda J, Yoshida K, Yoneda A, Yasuda C, Kingetsu I, Toyokawa Y, Yokoyama T, Saito S, Yamada A. Abnormal telomerase activity and telomere length in T and B cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33(6) : 1102-7.
- 2) Yoshida M, Tsuji M, Kurosaka D, Kurosaka D, Yasuda J, Ito Y, Nishizawa T, Yamada A. Autoimmunity to citrullinated type II collagen in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006; 16(5) : 276-81.

#### II. 総説

- 1) 山田昭夫. 【整形外科医必見! RA 薬物療法の副作用の知識と対策】 臓器別の副作用と対策 薬剤性肝障害. 骨・関節・靭帯 2006; 19(6) : 501-5.
- 2) 黒坂大太郎. 全身性エリテマトーデスにおけるリンパ球のテロメラゼ活性およびテロメア長の異常. *日臨免疫会誌* 2007; 30(1) : 29-36.

#### III. 学会発表

- 1) 野田健太郎, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 肺腎症候群をきたしたPR3-ANCA 関連血管炎の一例. 第 50 回日本リウマチ学会.

長崎, 4 月. [日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 50 回・15 回 2006 : 333]

- 2) 古谷和裕, 吉田 健, 尾田麻衣美, 浮地太郎, 金月 勇, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. ビロリ除菌療法が難治性血小板減少に奏功した SLE の一例. 第 50 回日本リウマチ学会. 長崎, 4 月. [日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 50 回・15 回 2006 : 329]
- 3) 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田 淳, 安田千穂, 野田健太郎, 豊川泰彦, 山田昭夫. 滑膜増殖と制御: コラーゲン誘導性関節炎に対するエンドスタチンの関節炎抑制効果. 第 50 回日本リウマチ学会. 長崎, 4 月. [日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 50 回・15 回 2006 : 196]
- 4) 安田千穂, 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 豊川泰彦, 山田昭夫. 動物モデルでの関節炎の解析: 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 50 回日本リウマチ学会. 長崎, 4 月. [日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 50 回・15 回 2006 : 94]
- 5) 吉田 健, 金月 勇, 野田健太郎, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. シェーグレン症候群の臨床: SIADH および神経因性膀胱を合併し, ステロイド治療にて著明に改善したシェーグレン症候群の一例. 第 50 回日本リウマチ学会. 長崎, 4 月. [日リウマチ会国際リウマチシンポ抄集 50 回・15 回 2006 : 91]
- 6) 尾田麻衣美, 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 安田千穂, 金月 勇, 齊藤三郎, 山田昭夫. SLE 患者における末梢血 T 細胞および B 細胞のテロメアゼ活性およびテロメア長の異常. 第 34 回日本臨床免疫学会. 東京, 10 月. [日臨免疫会誌 2006 ; 29(4) : 263]
- 7) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 豊川泰彦, 金月 勇, 横山 徹, 山口典子(秋田大学), 城謙輔(千葉東病院), 山田昭夫. コラーゲン誘導性関節炎におけるエンドスタチンの予防効果と治療効果の検討. 第 27 回炎症・再生学会. 東京, 7 月. [Inflammation Regenerat 2006 ; 26(4) : 330]
- 8) 吉田 健, 黒坂大太郎, 山口典子(秋田大学), 城謙輔(千葉東病院), 山田昭夫. コラーゲン誘導性関節炎におけるエンドスタチンの関節炎抑制効果. 第 50 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12 月.

## 循環器内科

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

### 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、結果解析が行われた。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3,081症例であった。結果は1次エンドポイント (心血管死および心血管イベント) の発生リスクが、バルサルタン内服で39%も低下し、その他2次エンドポイントでも有意なリスク低下が証明され Lancet に掲載された (Mochizuki S. et al, Lancet 369: 1431-1439, 2007)。

##### 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化比較試験—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うべく予定である。

##### 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)、フィブレート、エゼチマイブの脂質代謝、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Lp(a)代謝異常をKidney International誌に発表した。現在スタチンの脂質代謝に及ぼす効果を検討中である。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阻害薬の効果をNew England Journal of Medicine誌に発表した。また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CIII, Eの作用についてJ Lipid Res誌に2報発表した。

#### 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ク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・圧負荷に伴うコネクシン蛋白発現変化の観察を行っており、さらにはコネクシンと関連する 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、生理学およ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) および機能抑制マウス (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) 2 型糖尿病マウス摘出灌流心における虚血再灌流障害と細胞内イオン動態の関連の検討

2 型糖尿病マウス心筋の機能および細胞内イオン動態 (蛍光色素を用いて) を虚血前より再灌流にかけて経時的に観察。2 型糖尿病マウス心筋は再灌流後の機能回復が不良であり、また虚血導入後再灌流中の細胞内カルシウム過負荷がより強いものである事が判明。今後はこの現象に関連する細胞内イオンの調節機構を検討する。

### 「点検・評価」

2002 年 1 月より症例登録を開始した JIKEI HEART Study は登録が終了し結果が解析され、Lancet に掲載されたという非常に正当な評価を得

ることができた。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) Nishiwaki M, Ikewaki K, Bader G, Nazih H, Hannuksela M, Remaley AT, Shamburek RD, Brewer HB, Jr (National Institutes of Health). Human lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: *in vivo* kinetics of low-density lipoprotein and lipoprotein-X. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1370-5.
- 2) Abe Y, Izumi T, Urabe A, Nagai M, Taniguchi I, Ikewaki K, Mochizuki S. Pravastatin prevents myocardium from ischemia-induced fibrosis by protecting vascular endothelial cells exposed to oxidative stress. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20: 273-280.
- 3) Kayama Y, Sakamoto M, Toko H, Minamino T, Komuro I. Upregulation of heat shock transcription factor 1 plays a critical role in adaptive cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2006; 99: 1411-8.
- 4) Date T, Yamane T, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Shibayama K, Taniguchi I, Mochizuki S. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Heart* 2006; 92: 1623-7.



- 5) Miyazaki H, Stevenson WG, Stephenson K, Soejima K, Epstein LM (Harvard Medical School). Entrainment mapping for rapid distinction of left and right atrial tachycardias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 516-23.
- 6) Yamane T, Date T, Kanzaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Mochizuki S. Behavior of atrial ectopic beats before and after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: A reduction in the number and arrhythmogenicity of ectopic firings. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1421-7.
- 7) 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: 251-8.
- 8) Matsuo S, Yamane T, Date T, Mochizuki S. Pseudosinus tachycardias originating from left pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 682-4.
- 9) 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: 105.
- 10) Matsuo S, Yamane T, Kanzaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Mochizuki S. Dual mechanisms underlying pulmonary vein tachycardias in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 16: 27-30.
- 11) Zheng C, Ikewaki K, Walsh BW, Sacks FM (Harvard School of Public Health). Metabolism of ApoB lipoproteins of intestinal and hepatic origin during constant feeding of small amounts of fat. *J Lipid Res* 2006; 47: 1771-9.
- 12) Zheng C, Khoo C, Ikewaki K, Sacks FM (Harvard School of Public Health). Rapid turnover of apolipoprotein CIII containing triglyceride-rich lipoproteins contributing to formation of LDL sub-fractions. *J Lipid Res* 2007; 48: 1190-203.
- 13) Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, Koenig P, Ikewaki K, Dieplinger H (Innsbruck Medical Univ). *In vivo* turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein (a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 1036-43.
- 14) Sano M<sup>1)</sup>, Minamino T<sup>1)</sup>, Toko H<sup>1)</sup>, Kayama Y, Komuro I<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Chiba Univ). p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature* 2007; 446: 444-8.
- 15) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ (Univ Pennsylvania). Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2007; 356: 148-56.
- 16) Date T, Yamane T, Inada K, Matsuo S, Kanzaki Y, Miyazaki S, Shibayama K, Miyazaki H, Sugimoto K, Taniguchi I, Mochizuki S. The effects of pulmonary vein isolation on the morphology of P waves: The contribution of pulmonary vein muscle excitation to the formation of P waves. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 93-101.
- 17) Ishikawa T, Mutoh M, Fuda Y, Sakamoto H, Okada H, Satoh T, Ohta M, Higashitani M, Nakano Y, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Documented subacute stent thrombosis within 30 days after stenting with sirolimus-eluting stent (Cypher<sup>®</sup>) for acute myocardial infarction—A Japanese single center retrospective non-randomized study—. *Circ J* 2006; 70: 1091-2.
- 18) 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.
- 19) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara, S. Cross-bridge-dependent change of the Ca<sup>2+</sup> sensitivity during relaxation in aequorin-injected tetanized ferret papillary muscles. *Circ J* 2006; 70: 913-8.
- 20) Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, Shimizu M, Mochizuki S. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J* 2006; 70: 995-1000.
- 21) Urabe A, Izumi T, Abe Y, Taniguchi I, Mochizuki S. Effects of eplerenone and salt intake on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Hypertens Res* 2006; 29: 627-34.
- 22) Minami S, Onodera T, Okazaki F, Miyazaki H, Ohsawa S, Mochizuki S. Myocyte morphological characteristics differ between the phases of pulmonary hypertension-induced ventricular hypertrophy

and failure. *Int Heart J* 2006; 47: 629-37.

- 23) Sakamoto H, Ishikawa T, Mutoh M, Okada H, Tsurusaki T, Ohta M, Higashitani M, Nakano Y, Fuda Y, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Effectiveness of a sirolimus-eluting stent (Cypher®) for diffuse in-stent restenosis inside a bare metal stent. *Int Heart J* 2006; 47: 139-46.
- 24) Seo A, Fujii T, Inoue T, Onoda S, Koga A, Tanaka Y, Chin K, Kurusu T, Takikawa K, Shibata T, Taniguchi M, Mochizuki S. Initial and long-term outcomes of sirolimus-eluting stents for calcified lesions compared with bare-metal stents. *Int Heart J* 2007; 48: 137-47.
- 25) Morimoto S, Izumi T, Sakurai T, Komukai K, Kawai M, Yagi H, Hongo K, Shibata T, Mochizuki S. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis complicating acute aortic dissection during medical treatment. *Intern Med* 2007; 46: 477-80.
- 26) Inada K, Yamane T, Kanzaki Y, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Mochizuki S. When should we decide to perform a repeat pulmonary vein isolation procedure in patients with atrial fibrillation. *J Arrhythmia* 2006; 22: 98-102.
- 27) Miyanaga S, Date T, Yamane T, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Kanzaki Y, Sugimoto K, Mochizuki S. Common trunk of the inferior pulmonary veins in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *J Arrhythmia* 2006; 22: 115-8.
- 28) Hirano S, Kusakari Y, O-Uchi J, Morimoto S, Kawai M, Hongo H, Kurihara S. Intracellular mechanism of the negative inotropic effect induced by  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in mouse myocardium. *J Physiol Sci* 2006; 56: 297-304.
- 29) Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Konishi M, Kurihara S. Use of the Ca-shortening curve to estimate the myofilament responsiveness to  $Ca^{2+}$  in tetanized rat ventricular myocytes. *J Physiol Sci* 2006; 56: 219-26.
- 30) Mori C, Ogawa K, Takatsuka H, Anzawa R, Taniguchi I, Shimizu M. Cardioprotective effect of ischemic preconditioning on ischemia/reperfusion injury in spontaneously type 2 diabetic rat hearts. *Jikeikai Med J* 2006; 53: 69-79.

## II. 総 説

- 1) 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: 139-46.

- 2) 山根禎一. 現在のカテーテルアブレーション: 適応と成績. *Med Pract* 2006; 23: 807-13.
- 3) 岡崎史子, 川井 真, 望月正武. 実地臨床への応用—ARBの実際の使い方・注意点—CCBかARBか. *Prog Med* 2006; 26: 3185-9.
- 4) 香山洋介, 小室一成. 酸化ストレスによる心筋障害とその予防. *医のあゆみ* 2006; 別冊(酸化ストレス Ver. 2): 251.
- 5) 小武海公明, 望月正武. 大動脈解離と酸化障害. *呼吸と循環* 2006; 54: 739-43.
- 6) 山根禎一. 心房細動への肺静脈隔離術. *呼吸と循環* 2006; 55: 9-16.
- 7) 谷口郁夫. アルドステロンブレイクスルー. *日医新報* 2006; 4322: 118-9.
- 8) 谷口郁夫, 望月正武, 佐久間亨. 特定心筋疾患のMRI診断. *日医新報* 2006; 4285: 53-6.
- 9) 谷口郁夫, 望月正武, 佐久間亨. 非虚血性心疾患に対する心臓マルチスライスCTの有用性 (1). *日医新報* 2006; 4289: 53-6.
- 10) 谷口郁夫, 望月正武, 佐久間亨. 非虚血性心疾患に対する心臓マルチスライスCTの有用性 (2). *日医新報* 2006; 4294: 53-6.

## III. 学会発表

- 1) O-uchi J, Morimoto S, Komukai K, Shinji H, Kawai M, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Molecular mechanisms of subtype-specific  $\alpha_1$  adrenoceptor stimulation effects on cardiac L-type  $Ca^{2+}$  channels. 51st Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Mar. [*Biophys J* 2007; Suppl (Abstracts Issues)]
- 2) Inada K, Yamane T, Kanzaki Y, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Mochizuki S. How can we discriminate the early transient appearance of atrial fibrillation from the true recurrence after pulmonary vein isolation? The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kobe, Mar. [*Circ J* 2007; 71(SupplII): 371]
- 3) Kanzaki Y, Yamane T, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Mochizuki S. AF-recurrence after pulmonary vein isolation was equally reduced in

- paroxysmal and persistent AF patients by eliminating transient venous reconnection. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kobe, Mar. [Circ J 2007; 71(Suppl I) : 206]
- 4) Miyanaga S, Miyazaki H, Noma K, Date T, Abe K, Kanzaki Y, Inada K, Shibayama K, Yamane T, Sugimoto K, Mochizuki S. Atrial septal pacing shows better outcome than atrial appendage pacing for long-term in patients with bradycardia-tachycardia syndrome. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kobe, Mar. [Circ J 2007; 71(Suppl I) : 545]
  - 5) Miyazaki H, Stevenson W, Kanzaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Abe K, Yamane T, Sugimoto K, Noma K, Mochizuki S. Gradient of dominant frequency between right atrial and coronary sinus electrogram predicts potential drivers of atrial fibrillation outside left atrium. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kobe, Mar. [Circ J 2007; 71(Suppl I) : 199]
  - 6) Kayama Y, Sakamoto M, Toko H, Minamino T, Komuro I. Upregulation of heat shock transcription factor 1 plays a critical role in adaptive cardiac hypertrophy. The 78th Scientific Session in the American Heart Association (AHA). Chicago, Nov. [Circ J 2006; 114(Suppl II) : 5]
  - 7) Koyama T, Nakaoka Y, Mochizuki N. Gab1-SHP2-ERK signaling pathway comprises an inhibitory axis for insulin-like growth factor-1-induced myogenic differentiation. The 78th Scientific Session in the American Heart Association (AHA). Chicago, Nov. [Circ J 2006; 114(Suppl II) : 230]
  - 8) Zeng C, Khoo C, Ikewaki K, Sacks FM (Harvard School of Public Health). Effects of ApoE on metabolism of ApoB lipoproteins are antagonized by ApoC3: A kinetic study in humans. The 78th Scientific Session in the American Heart Association (AHA). Chicago, Nov. [Circ J 2006; 114(Suppl II) : 113]
  - 9) Seki S. Mechanism of impaired cellular Ca handling in hypertrophic heart. 2nd World Congress 2006 International Academy of Cardiovascular Sciences. Sapporo, July. [Exp Clin Cardiol 2006; 11 : 156]
  - 10) Seki S, Horikoshi K, Satoh C, Mochizuki S. Clinical significance of age and risk assessment in untreated hypertensive patients. 16th European Meeting on Hypertension. Madrid, June. [J Hypertens 2006; 24(SupplIV) : S164]
  - 11) Morimoto S, Kurihara S. Maximal Ca<sup>2+</sup> content and Ca<sup>2+</sup> leakage at steady state is not affected by the modulation of Ca<sup>2+</sup> uptake rate of sarcoplasmic reticulum in genetically manipulated mouse myocardium. The 23rd Annual Meeting of ISHR (International Society of Heart Research) Japanese Section. Chiba, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2006; 41 : 1059]
  - 12) Date T, Inada K, Taniguchi I, Yamane T, Mochizuki S. Expression of connexin43 in the atria during inflammation. The 23rd Annual Meeting of ISHR (International Society of Heart Research) Japanese Section. Chiba, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2006; 41 : 1063]
  - 13) Kawai M, Takeda S, Nagai M, Date T, S Okazaki F, Seki S, Ikewaki K, Taniguchi I, Mochizuki S. The effect of novel angiotensin receptor blocker, telmisartan on myocardial hypertrophy in renovascular hypertensive rat. The 23rd Annual Meeting of ISHR (International Society of Heart Research) Japanese Section. Chiba, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2006; 41 : 1061]
  - 14) Morimoto S, Kawai M, Kusakari Y, O-Uchi J, Komukai K, Hongo K, Takeda T, Asahi M, Otsu K, Sasaki H, Kurihara S. Properties of Ca<sup>2+</sup> handling in sarcoplasmic reticulum of saponin-treated SERCA2a transgenic mouse myocardium. 第84回日本生理学会大会. 大阪, 3月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl) : 208]
  - 15) Ikewaki K, Matsuo K, Kosaka K, Nakada N, Inoue Y, Sugimoto T, Mochizuki S. Abnormal *in vivo* metabolism of apoB and VLDL TG in patients with sitosterolemia. 7th Annual Conference on Arteriosclerosis, Trombosis and Vascular Biology. Denver, Apr.
  - 16) Ikewaki K, Nakada Y, Wakikawa T, Inoue Y, Mochizuki S. Effects of pitavastatin on lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic patients: A stable isotope study. XIV International Symposium on Atherosclerosis. Roma, June.
  - 17) Ikewaki K, Wakikawa T, Nakada Y, Inoue Y, Mochizuki S. Effect of pitavastatin on lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic patients—A stable isotope study. 5th Congress of Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease. Jeju, Apr.
  - 18) Morimoto S, Kawai M, Kusakari Y, O-Uchi J,

- Komukai K, Hongo K, Takeda T, Asahi M, Otsu K, Sasaki H, Mochizuki S, Kurihara S. Modulation of Ca<sup>2+</sup> uptake by the over-expression of SERCA2a and sarcolipin does not affect Ca<sup>2+</sup> content at steady state in mouse myocardium. Gordon Research Conferences, Cardiac Regulatory Mechanisms. New London, July.
- 19) Tohyama J, Moore RE, Zimetti F, Rothblat GH, Navab M, Fogelman AM, Rader DJ (Univ Pennsylvania). Oral administration of the apoA-I mimetic peptide D-4F inhibits atherosclerosis progression in chow-fed LDLR/apobec-1 null mice even in the absence of endogenous apoA-I. 7th Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Denver, Apr.
- 20) Uehara Y, Azuma Y, Minai K, Shimizu M, Mochizuki S. PPAR-gamma agonist suppresses 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and alleviates glucocorticoid-induced ACE gene expression in cardiac fibroblasts. 第10回日本心不全学会学術総会. 東京, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) 武藤 誠. 順行で失敗し Retrograde Approach が功を奏した症例. Coronary Intervention (2巻6号). 東京: メディアルアファ, 2006. p. 84-8.
- 2) 大貫勝美, 吉田 哲. POBA 術後. 心臓 CT の実際. 大阪: 日本シエーリング, 2006. p. 65-8.
- 3) 大貫勝美, 吉田 哲. 狭心症①. 心臓 CT の実際. 大阪: 日本シエーリング, 2006. p. 44-5.
- 4) 山根禎一. 【I. 入門コース】15. 洞 (機能) 不全症候群のペースメーカー治療: 基本編, 16. 洞 (機能) 不全症候群のペースメーカー治療: 応用編, 【II. 基礎コース】10. 早期興奮症候群について (WPW 症候群): 典型例について, 13. 心房粗動: 非通常型について, 【III. 発展コース】1. ギャップ現象とは?, 3. Entrainment 現象とは?, 5. Fatigue 現象とは?, 【IV. 応用コース】心室性期外収縮 (PVC) をみたらどうするか?, 8. 幅狭い QRS 波の頻拍をみたらどう管理するか? 沖重 薫編著. よくわかる臨床心臓電気生理. 東京: 中外医学社, 2006. p. 40-5, 109-14, 120-2, 174-6, 180-1, 200-3, 214-7.
- 5) 小川崇之. 【心不全 最新の基礎・臨床研究の進歩】心不全の原因疾患 (基礎疾患) 別の臨床的事項 病態, 発症機序 (心不全), 治療 虚血性心疾患 虚血性心不全. 日本臨床 (65巻増刊5 心不全 (下)). 大阪: 日本臨床社, 2007. p. 413-20.
- 6) 谷口郁夫, 福田国彦. 冠動脈 CT のための前処置. 心臓 CT の実際. 大阪: 日本シエーリング, 2006. p. 27-9.
- 7) 谷口郁夫, 福田国彦. 冠動脈の発生異常. 心臓 CT の実際. 大阪: 日本シエーリング, 2006. p. 46-8.
- 8) 笠井督雄. 冠動脈疾患における心機能評価—心電図同期心筋 SPECT (QGS) による評価—. 山科 章編. 冠動脈疾患プロフェッション 3: 冠動脈疾患の非観血的イメージング. 東京: 中山書店, 2006. p. 175-83.
- 9) 関 晋吾. 心不全について教えていただけませんか? 東京都葛飾区医師会編. 気になる症状あれこれ: あなたの疑問に身近なお医者さんが答えます Q&A 181. 東京: 医歯薬出版, 2006. p. 48.
- 10) 関 晋吾, 望月正武. 心筋虚血障害は可逆的か, 堀正二編. 冠動脈疾患プロフェッション7: 冠動脈疾患の New Concept. 東京: 中山書店, 2006. p. 2-6.

#### V. その他

- 1) 山崎純一, 山科昌平 (東邦大学), 近森大志郎 (東京医大), 松本直也 (日大), 笠井督雄. マルチモダリティ時代における心臓核医学検査の適応と将来展望—心筋血流シンティグラフィを中心に—. Med Tribune 2006; 39(51): 109-12.
- 2) 関 晋吾. (座談会) 心血管系疾患を防ぐ糖尿病治療戦略. Pharm Med 2006; 24: 83-5.
- 3) 関 晋吾. (診療メモ) 心疾患における BNP の意義. 慈大新聞 2006; 621: 2.
- 4) 笠井督雄. 金森論文に対する Editorial Comment. 心臓 2007; 39: 287.
- 5) 樋口壮介典, 河合 繁, 白石かをり, 井出近代, 長瀬雅則, 久能 守, 笠井督雄, 堀内葉子. プロミネンス・プロセッサを用いた 99mTc-Terofosmin 負荷心筋シンチグラフィにおける至適 cut off 周波数の検討. 第30回心臓核医学談話会. 東京, 1月. [第30回心臓核医学談話会抄録集 (CD)]

## 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
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
講師：横田 太持	糖尿病学
講師：西村 理明	糖尿病学，疫学

### 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ARBと頸動脈のプラーク体積の推移に関する前向き研究、24時間持続血糖モニタリング法を用いた厳格血糖コントロール研究を開始した。

#### II. 糖尿病の遺伝疫学的研究

MSCTによる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発見した。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への進展が期待され、欧文誌へ投稿した。

#### III. 糖尿病の再生医学・遺伝子治療に関する研究

膵島β細胞の増殖不全は糖尿病において普遍的な成因である。G1/S transitionを活性化する再生医療の確立のため膵島への*in vivo* 遺伝子導入法(direct injection method)を糖尿病マウスに応用し、効率よく任意の遺伝子導入につき世界に先駆けて成功した。

#### 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。今年度は主食として白米に替えて発芽玄米の食後血糖値及びインスリン分泌について検討した。

#### V. 内分泌学に関する研究

心筋細胞における炎症性刺激によるウロコルチン(Ucn)の分泌動態について、マウス心房筋細胞由来の心筋細胞株であるHL-1細胞を用いて検討した。

プレクリニカルクッシング病の臨床的ならびに組織学的特徴に関し、各種臨床所見ならびに手術により得られた下垂体腫瘍組織を用いて検討した。

胃から発見された新規ペプチドであるグレリンの膵β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。

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。

先天性GH, PRL, TSH複合欠損症症例において、原因遺伝子である*PIT-1*遺伝子の新たな遺伝子変異S179Rを見出し、その機能解析を施行した。

抗甲状腺薬の有効性と安全性について、未治療のバセドウ病患者214例を対象に後ろ向きに検討した。

妊娠可能年齢のバセドウ病患者における放射性ヨード治療後の抗TSH受容体抗体の推移を検討した。

#### 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。また臨床研究として、微量アルブミン尿ならびにエストロゲン受容体の遺伝的多型とインスリン抵抗性の関連を明らかにした。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い、プラーク安定化に対する降圧薬および高脂血症治療薬の作用機序を一部解明した。

### 「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。小児1型糖尿病生命予後及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

膵島への遺伝子導入ベクターの検討を行った。また膵島を単離し観察を行った。今後、目的の遺伝子発現、膵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

発芽玄米は白米に比べて、食後高血糖の是正だけでなく、インスリン分泌への負担軽減がみられた。

#### 5. 内分泌学に関する研究

HL-1心筋細胞においては、LPS, TNF $\alpha$ 等の炎症性刺激によりUcn分泌が促進され、CRH2型受容体を介して、炎症性サイトカインと相互作用を有している可能性が示唆された。

プレクリニカルクッシング病は下垂体マクロアデノーマに由来し、成熟したACTHのみならずACTH precursorを分泌し、大量のデキサメサゾン投与でもACTHレベルは抑制されないことが判明した。また腫瘍組織においてACTHのプロセッシングに必要な切断酵素であるP1/3の免疫染色性が低下し、ACTH前駆体であるPOMCの染色性が増強していることを見出した。

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 $\beta$ 細胞の再生を促進した。膵 $\beta$ 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する可能性が示唆された。

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、さらに病的な心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。

PIT-1遺伝子のS179R変異では野生型PIT-1遺伝子と同様に核移行は認められたが、転写共役因子であるCBPとの相互作用の障害が認められ、PIT-1遺伝子の機能発現には標的DNAへの結合だけでなく、転写共役因子との相互作用も重要であることが明らかになった。

MMI 15 mg/日の投与はMMI 30 mg/日ないしはPTU 300 mg/日の投与と同程度に有効であり、副作用の出現において、より安全性が高いことが判明した。

放射性ヨード治療後の抗TSH受容体抗体値は治療前に高値の症例においてとくに注意が必要であるが、治療前低値の症例でも治療後に上昇する症例も認められた。妊娠可能年齢の女性において抗TSH受容体抗体の高値は新生児バセドウ病を引き起こす可能性があり危険であるため、引き続き検討が必要である。

#### 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は正効果を見出し学会報告した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Irako T, Akamizu T, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Tojo K, Tajima N, Kangawa K. Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats. *Diabetologia* 2006; 49: 1264-73.
- 2) Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Itoh Y, Tajima N. Japanese IGT Subjects with high insulin response are far more frequently associated with the metabolic syndrome than those with low insulin response. *Endocrine* 2006; 29: 351-5.
- 3) Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Itoh Y, Tajima N. Role of hypoadiponectinemia in the metabolic syndrome and its association with post-glucose challenge hyper-free fatty acidemia: a study in prediabetic Japanese males. *Endocrine* 2006; 29: 357-61.
- 4) Morimoto A, Nishimura R, Kanda A, Sano H,

- Matsudaira T, Miyashita Y, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T, Tajima N. Waist circumference estimation from BMI in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 71: 96-8.
- 5) Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Kawaguchi T, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 334-8.
  - 6) Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Kawaguchi T, Tajima N. Childhood Obesity and its Relation to Serum Adiponectin and Leptin: A Report from a Population-Based Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 245-50.
  - 7) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1514-23.
  - 8) Sakamoto M, Minamino T, Toko H, Kayama Y, Zou Y, Sano M, Takaki E, Aoyagi T, Tojo K, Tajima N, Nakai A, Aburatani H, Komuro I. Upregulation of heat shock transcription factor 1 plays a critical role in adaptive hypertrophy. *Circ Res* 2006; 99: 1411-8.
  - 9) The Mega Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
  - 10) Takeuchi M, Yoshimura H, Tojo K, Ito K. Comparison of the efficacy and safety of antithyroid drugs. *Jikeikai Med J* 2006; 53: 93-9.

## II. 総 説

- 1) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症治療におけるスタチン系薬剤の意義. *最新医* 2006; 61: 71-7.
- 2) 坂本昌也, 佐々木敬. DPP-IV インヒビター関連物質. *ホルモンと臨* 2006; 54: 1093-6.
- 1) 佐々木敬, 田嶋尚子. その他の内分泌疾患を含めて. *日臨* 2006; 別冊 (新領域別症候群シリーズ No. 3 内分泌症候群 (第2版)): 26-30.
- 3) 西村理明. 糖尿病の一次予防からみた耐糖能異常の早期診断と介入の意義. *Prog Med* 2006; 26: 2069-76.
- 4) 山口いずみ, 神谷直樹. 更年期障害におけるホルモン療法. *綜合臨* 2006; 55: 2335-7.
- 5) 森 豊, 池田義雄. メタボリックシンドロームにおける「糖毒性」と食物繊維の役割. *FOOD Style* 21 2006; 10: 46-8.
- 6) 森 豊. 食事性低血糖症. *日臨* 2006; 別冊 (新領域別症候群シリーズ No. 3 内分泌症候群 (第2版)): 224-9.
- 7) 石井博尚, 田嶋尚子. 持効 (持続) 型溶解インスリンアナログ製剤はインスリン療法を効果的にしたか. *内分泌糖尿病* 2006; 23: 474-9.
- 8) 森本 彩, 西村理明. 低炭水化物・高蛋白・高脂肪食は, 女性において心疾患リスクと関係しない. *糖尿診療マスター* 2007; 5: 225-6.
- 9) 藤本 啓, 佐々木敬. 最新技術を応用したインスリン補充療法. *綜合臨* 2006; 55: 1535-6.

## III. 学会発表

- 1) Gojo A, Utsunomiya K, Yokota T, Ishizawa S, Kurata H, Tajima N. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) BB is involved in the development of diabetic nephropathy via activation of Rho/Rho kinase signaling. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A179]
- 2) Itoh Y, Mori Y, Tajima N. Telmisartan downsize adipocytes and increase adiponectin production to a greater degree than valsartan. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A117]
- 3) Kuriyama G, Mori Y, Itoh Y, Tajima N. Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in type 2 diabetic patients with hypertension. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A121]
- 4) Morimoto A, Nishimura R, Matsudaira T, Nishimura T, Sano H, Asao K, Tajima N, DERI Mortality Study Group. A long term prognosis of childhood onset type 1 diabetes mellitus in Japan: DERI 2000 Results. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A54]
- 5) Nishimura R, Sano H, Morimoto A, Matsudaira T, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi A, Tajima N. Possible predictors of obesity status in three years among Japanese school children aged 9 to 10 years old. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A408]
- 6) Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, Ishizawa S, Taniguchi K, Yokota T, Kurata H, Yokoyama J, Urashima M, Tajima N. Association with gene

- polymorphism of estrogen receptor  $\alpha$  and serum adipokines in postmenopausal women with type 2 diabetes. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1) : A168]
- 7) Miyashita Y, Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Morimoto A, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, Type 2 diabetic patients. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1) : A397]
- 8) Fujimoto K, Sasaki T, Nemoto M, Nakai N, Hiki Y, Eto Y, Tajima N. Mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  causes damped insulin secretion in pancreatic  $\beta$ -cells. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1) : 189]
- 9) Nemoto M, Sasaki T, Hiki Y, Fujimoto K, Nishimura R, Miyashita M, Ohashi T, Tajima N. Genetic association of Pro197Leu allele at GPX-1 gene to coronary artery calcification suggests importance of shifted redox balance for development of atherosclerosis in diabetes. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1) : 223]
- 10) Nishimura R, Sano H, Morimoto A, Miyashita Y, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T, Tajima N. Metabolic syndrome and adipocytokines in Japanese children aged 12-13 years old. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1) : 242]
- 11) Ebara F, Borch-Johnsen K, Glumer C, Vistisen D, Jorgensen T, Tominaga M, Tajima N. Comparison of prevalence of the metabolic syndrome and its components in population from Denmark and Japan. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1) : 233]
- 12) Ebisawa T, Tojo K, Akashi T, Tajima N, Kamio M, Oki Y, White A. Failure of suppression of ACTH and ACTH precursors by dexamethasone in a patient with preclinical Cushing' disease (Case report); quantitative assessment of ACTH precursors and ACTH by using two-site immunoradiometric assays. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 13) Sakamoto N, Tojo K, Tajima N, Sasano H. Coexistence of aldosterone producing adenoma and pheochromocytoma in an unilateral adrenal gland. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 14) Ikeda K, Tojo K, Ishikawa M, Tokudome G, Hosoya T, Tajima N, Nakao K, Kawamura M. Change in secretory pattern of natriuretic peptides from cultured rat cardiac myocytes (MCs) in MCs/cardiac non-myocytes (NMCs) co-culture system in the number of NMCs-dependent manner. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 15) Sakamoto M, Toko H, Kayama Y, Minamino T, Tojo K, Tajima N, Komuro I. Protective role of heat shock transcription factor-1 in physiological and pathological cardiac hypertrophy. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 16) 宇都宮一典. (シンポジウム 3: 糖尿病性腎症の成因と治療) 高脂血症とインスリン抵抗性の意義. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1) : S-13]
- 17) 佐々木敬. (シンポジウム 10: インクレチン: 病態から治療薬としての展望) Future Prospects of DPP-IV Inhibitor. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1) : S-32]
- 18) 田嶋尚子. (会長講演) グローバル化する糖尿病 アジアからの発信. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月.
- 19) 森 豊. (シンポジウム 14: 2 型糖尿病の薬物治療 "Treat to Target" を目指して) Postprandial Hyperglycemia and the Role of Oral Hypoglycemic Agents. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1) : S-43]
- 20) 横田太持, 宇都宮一典, 谷口幹太, 五條 淳, 石澤将, 蔵田英明, 田嶋尚子. (シンポジウム 11: 糖尿病性血管障害の分子機構-新たな治療戦略に向けて) 糖尿病性血管障害の発症進展機転における Rho/Rho キナーゼ系シグナルの意義と Rho キナーゼ阻害薬の効果の検討. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1) : S-37]

#### IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典, 蒲池桂子. 糖尿病性腎症の安心レシピ 103: 弘文堂安心レシピシリーズ 3. 東京: 弘文堂, 2006.
- 2) 宇都宮一典. 脂質管理とスタチン使用の意義. 羽田勝計, 荒木栄一編. 糖尿病性細小血管症. 東京: 文光堂,



2006. p. 148-52.

- 3) 横山淳一. XIV. 代謝・栄養障害 4. 代謝・栄養障害と主要症候. 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男総編集. 内科学. 東京: 医学書院, 2006. p. 2317-20.
- 4) 東條克能. 内分泌障害. 望月正武監修. 術前患者評価・管理の手引. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2006. p. 133-66.
- 5) 西村理明, 田嶋尚子. チアゾリジン薬が期待される理由 4) 糖尿病発症抑制. 門脇 孝. 期待されるチアゾリジン薬. 東京: フジメディカル, 2006. p. 82-7.
- 6) 加藤秀一, 森 豊, 田嶋尚子. インスリン抵抗性の予防と治療, 食事療法. 松澤祐次, 藤田敏郎, 門脇 孝編. インスリン抵抗性. 東京: 医学書院, 2006. p. 112-6.

## V. その他

- 1) 伊藤朝子, 桑田雅雄, 川口美佐男, 成宮 学. 深部静脈血栓症を合併したグレーブス病の一例. 医療 2006; 60(10): 648-51.
- 2) 竹内瑞穂, 東條克能, 齊藤隆俊, 神尾正巳, 佐野壽昭, 沖 隆, 柴田洋孝, 田嶋尚子. ACTH 高値を示した GH・PRL 同時産生腺腫の 1 例. ホルモンと臨 2007; 55: 85-9.
- 3) 中井 望, 岡 尚省, 林 毅, 海老澤高憲, 阿久津寿江, 蔵田英明, 田嶋尚子. 典型的な経過と画像診断により診断しえた糖尿病性舞踏病の一例. Diabetes J 2007; 35(1): 20-3.
- 4) 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. ホルモンと臨 2006; 54: 184-9.
- 5) 吉原理恵, 染谷泰寿, 横山淳一, 田嶋尚子. 生活習慣は正による減量でインスリン抵抗性が著明に改善し, 妊娠, 出産に至った多嚢胞性卵巣症候群併糖尿病の 1 例. 糖尿病 2006; 49(7): 541-4.

## 腫瘍・血液内科

教授: 相羽 恵介	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授: 小林 直	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
助教授: 溝呂木ふみ	血液腫瘍学
助教授: 薄井 紀子	血液腫瘍学, 癌の化学療法
助教授: 井上 大輔	臨床腫瘍学, 緩和医療学
講師: 片山 俊夫	血液内科学
講師: 柵山 年和	臨床腫瘍学, 医学教育学
講師: 島田 貴	血液内科学
講師: 浅井 治	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師: 増岡 秀一	血液内科学
講師: 土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
講師: 西脇 嘉一	臨床腫瘍学, 造血幹細胞移植学

## 研究概要

当教室は平成 18 年 (2006 年) 9 月 1 日に旧血液・腫瘍内科と旧臨床腫瘍部が合同し, 腫瘍・血液内科として新設された。よって 2006 年度の両組織の活動を可及的に記載した。

### I. 臨床研究

#### 1. 急性骨髄性白血病

i) 本邦最大の日本白血病研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し, 65 歳未満の成人未治療急性骨髄性白血病 (AML) に対して, dose-dense therapy のコンセプトを導入した AML201 プロトコルは, 2005 年 11 月で 1075 例が登録終了された。

ii) gemtuzumab ozogamicin (GO) は CD33 に対するヒト化モノクローナル抗体に calicheamycin を結合させた新規抗癌剤で 2006 年 9 月に承認された。65 歳未満の成人再発・治療抵抗性 AML に対して, JALSG の AML206 プロトコルを立案し, 当科に研究事務局を設置して研究が開始された。併用化学療法 GO+IDR+Ara-C 療法と GO+DNR+Ara-C 療法の第 I 相臨床試験である。

iii) 65 歳以上の高齢 AML に対しては, Aged Double-7 プロトコルを継続研究した。

iv) 65 歳未満の未治療成人 AML に対しては, JALSG AML201 VLA4 研究に参加し, VLA4 分子の発現と予後の関連性を探索研究中である。

#### 2. 急性リンパ性白血病 (ALL)

i) ALL202 に引き続き参加し, 寛解導入例には

速やかに同種骨髄移植を施行した。

ii) 未治療フィラデルフィア染色体陽性成人 ALL に対するイマチニブ併用化学療法との臨床第 II 相試験の Ph+ALL202 プロトコールに参加した。成績は J Clin Oncol 2006; 24: 460 に報告した。imatinib を標準的な寛解導入療法と併用してその有効性を検討したが、完全寛解率 96%、2 年無イベント生存率 (EFS) 50%、2 年全生存率 60% と従来の成績を著しく上回る良好な結果となった。附属病院では、3 例登録、全例完全寛解で全例同種造血幹細胞移植を施行し、良好な経過である。

### 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 の市販後臨床試験および JALSG CML-202 に参加した。

b) Imatinib 抵抗性 CML-CP に対しては、nilotinib および dasatinib の第 I/II 相試験に参加した。各々 2 例登録した。

### 4. 悪性リンパ腫に対する臨床研究

a) Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) に参加研究した。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、1 人登録した。未治療限局期鼻 T/NK リンパ腫に対する放射線治療と DeVIC 療法との同時併用の第 I/II 相試験は終了し、1 人を登録し良好な効果を得た。

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。

### 5. 多発性骨髄腫に対する臨床研究

再発・難治例に対しては、当科独自の 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達した。

### 6. 造血幹細胞移植の臨床研究

a) 適応症例に対し積極的に行っている。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) 骨髄非破壊の前処置による造血幹細胞移植: 年齢や合併症により高リスクの AML, MDS に対して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: 各種サイトカインの関与を患者血清を用いて解析した。

### 7. 固形癌

関連各科と協同して研究を進行している。

### a) 乳癌

再発予防補助化学療法として、FEC100±TXT 療法を、術前化学療法として FEC100 療法→TXT 療法を、再発進行癌には、AT 療法→TXT+HER 療法を行った。EGFR の dual inhibitor であるラパチニブの第 II 相試験に参加して 3 例登録した。

### b) 食道癌

化学放射線療法として low dose FP 療法を施行し、5-FU は隔日 24 時間投与とした。

### c) 胃癌

S-1+CDDP 療法を再発進行例、補助化学療法例に行っている。

### d) 大腸癌

FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法を再発進行例、補助化学療法例に行っている。

### 8. 緩和治療

緩和医療チームの主体として病棟回診、コンサルテーションを行った。疼痛管理など当院では従来にない試みを行っている。

## II. 基礎研究

1. MM における免疫グロブリン産生の制御: 治療による免疫グロブリンの産生修飾により MM 細胞の増殖動態の変化を分子レベルで検討している。

2. MM と MGUS の M タンパクの違いの検討: MGUS の M タンパクと骨髄腫のそれとの構造的な差異について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。患者 3 人より血液を採取し、分析を開始した。

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時 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かを解明し、治療への応用を検討している。

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: MM の有望な新規薬剤の薬剤的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

a) 当教室は多施設共同研究に積極的に参加し、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 JALSG においては、薄井が AML206 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、附属病院に事務局が設置された。

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土橋が選出され、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、附属病院と第3病院が治療研究に参加し、グループ内で高い評価を得てきた。溝呂木、島田、薄井、土橋は、JCOG のプロトコール作成にも関与できた。

b) 当教室独自の臨床研究は精力的に施行され、附属病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。症例研究も多くの学会発表を行っており、一部は peer journal に掲載された。症例研究は臨床家にと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。問題解決志向の小規模パイロット研究を積極的に推し進めることも重要である。それらの研究に基づき、多施設共同研究での検討へとつなげることが重要と考える。

## 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 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) 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(2A): 843-50.
- 2) Yamada H, Arakawa Y, Saito S, Agawa M, Kano Y, Horiguchi-Yamada J. Depsipeptide-resistant KU812 cells show reversible P-glycoprotein expression, hyper-acetylated histones, and modulated gene expression profile. *Leuk Res* 2006; 30(6): 723-34.
- 3) Mizoroki F, Hirose Y, Sano M, Fukuda H, Tobinai K, Nakata M, Taniwaki M, Kawano F, Uozumi K, Sawada K, Fukuhara S, Nasu K, Ohno Y, Toki H, Togawa A, Kikuchi M, Hotta T, Shimoyama M; Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (JCOG-LSG). A phase II study of VEPA/FEPP chemotherapy for aggressive lymphoma in elderly patients: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9203. *Int J Hematol* 2006; 83(1): 55-62.
- 4) Arakawa Y, Suzuki H, Saito S, Yamada H. Novel missense mutation of the DNA topoisomerase I gene in AN-38-resistant DLD-1 cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(3): 502-8.
- 5) Minami J, Takada K, Aoki K, Shimada Y, Okawa Y, Usui N, Ohkawa K. Purification and characterization of C-terminal truncated forms of histone H2A in monocytic THP-1 cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 171-80.
- 6) 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(2): 431-9.
- 7) Dobashi N, Asai O, Yano S, Osawa H, Takei Y, Yamaguchi Y, Saito T, Yamazaki H, Kobayashi T, Usui N. Aclarubicin plus behenoil cytarabine and prednisolone for previously treated acute myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(10): 2203-7.
- 8) Gotoh A, Ohyashiki K, Oshimi K, Usui N, Hotta T, Dan K, Ikeda Y. Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the "lung injury by bortezomib" joint committee of the Japanese society of hematology and the Japanese society of clinical hematology. *Int J Hematol* 2006; 84(5): 406-12.
- 9) Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, Takai K, Masuda M, Mori M; Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2006; 83(5): 443-9.
- 10) Dobashi N, Yamaguchi Y, Asai O, Yano S, Osawa H, Yahagi Y, Takei Y, Sugiyama K, Saito T, Usui N. Intensifying daunorubicin in induction for patients with core binding factor leukemia. *Int J Hematol* 2006; 84(5): 463-4.
- 11) Yano S, Asai O, Dobashi N, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Otsubo H, Ogasawara Y, Yamaguchi

Y, Saito T, Minami J, Hoshi Y, Usui N. Long-term Follow-up of Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Who Had Bone Marrow Involvement at Initial Diagnosis in the Pre-Rituximab Era. Clin Lymphoma Myeloma 2007; 7(5): 361-3.

- 12) 後藤明彦, 大屋敷一馬, 押味和夫, 薄井紀子, 堀田知光, 壇和夫, 池田康夫, 日本血液学会・日本臨床血液学会合同ボルテゾミブ肺障害調査委員会. 日本における再発・難治性多発性骨髄腫に対する個人輸入ボルテゾミブ治療に関連した肺障害 日本血液学会・日本臨床血液学会アンケート調査に基づく「ボルテゾミブ肺障害調査委員会」よりのレポート. 臨血 2006; 47(12): 1521-7.

## II. 総説

- 1) 相羽恵介, 毛利順一. DIF/DIF の効果増強. コンセンサス癌治療 2007; 6(1): 54-5.
- 2) 山口祐子, 薄井紀子. 【造血器腫瘍の分子標的療法】標準的治療にみる分子標的療法 ゲムツズマブ・オゾガマイシン 急性骨髄性白血病治療のあらたな治療戦略におけるその役割. 医のあゆみ 2007; 220(9): 693-8.
- 3) 薄井紀子. 【造血器腫瘍 基礎・臨床領域における最新の研究動向】臨床編 治療の実験 急性白血病 分子標的療法 ゲムツズマブオゾガマイシン. 日臨 2007; 65(増刊): 494-8.
- 4) 薄井紀子. 【高齢者癌薬物療法の進歩】造血器腫瘍. 癌と化療 2007; 34(3): 358-66.
- 5) 薄井紀子. 【イマチニブ時代における慢性骨髄性白血病 (CML) update】イマチニブで CML は治療できるか IRIS 試験 60ヵ月 (5年) の解析結果. 血腫瘍 2007; 54(2): 129-36.
- 6) 矢萩裕一, 薄井紀子. 抗がん剤を知る 薬剤選択のための知識 リツキシマブ. 臨腫瘍プラクティス 2007; 3(1): 74-8.
- 7) 薄井紀子. 【抗癌抗体療法】血液腫瘍領域 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) を用いた急性骨髄性白血病の治療. 医のあゆみ 2006; 219(1): 45-9.
- 8) 安藤尚美, 加藤潤一郎, 須田奈美, 菊野史豊, 毛利順一, 相羽恵介. 消化器がんの化学療法. 外混合病棟ケア 2006; 5(3): 98-103.
- 9) 薄井紀子. 悪性リンパ腫最近の治療戦略. 臨と研 2006; 83(5): 699-706.
- 10) 薄井紀子, 陣内逸郎, 大西一功, 松村 到, Hughes TP. イマチニブ時代における CML の治療目標. 血腫瘍 2006; 52(5 別冊)
- 11) 薄井紀子. Ph 陽性急性リンパ芽球性白血病の治療戦略. 血腫瘍 2006; 52(4): 466-74.

12) 畠 清彦, 薄井紀子, Cripe LD. 【耐性 (克服) の機序と新規標的】造血器腫瘍分野の分子標的治療 最近の進歩. がん分子標的治療 2006; 4(4): 246-53.

- 13) 土橋史明, 薄井紀子. マントル細胞リンパ腫に対する治療モダリティの現況. 血腫瘍 2006; 53(6): 608-13.
- 14) 薄井紀子. 【抗癌抗体療法】血液腫瘍領域 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) を用いた急性骨髄性白血病の治療. 医のあゆみ 2006; 219(1): 45-9.
- 15) 矢野真吾, 相羽恵介. 骨・軟部組織の悪性リンパ腫. 臨腫瘍プラクティス 2007; 3(1): 70-3.
- 16) 薄井紀子. 抗 CD33 抗体. Pharma Medica 2007; 25(3): 27-32.
- 17) 矢萩裕一, 町島智人, 土橋史明, 矢野真吾, 大澤 浩, 武井 豊, 高原 忍, 山口祐子, 南 次郎, 丸山 大, 小林達之助, 浅井 治, 薄井紀子, 相羽恵介. Gemtuzumab Ozogamicin を分割投与し効果を得た治療抵抗性高齢者急性骨髄性白血病の 1 例. 臨血 2006; 48(2): 152.

## III. 学会発表

- 1) 小林 直. 乳癌術前/術後化学療法の実際. 福島乳癌懇話会. 福島, 5月.
- 2) 吉沢明孝, 井上大輔, 行田泰明, 谷藤泰正. 医学生に対する緩和ケア教育の検討. 第 52 回日本麻酔学会総会. 神戸, 6月.
- 3) 吉沢明孝, 井上大輔, 行田泰明, 谷藤泰正. 在宅医療における麻酔科出身の緩和ケア医の役割. 第 52 回日本麻酔学会総会. 神戸, 6月.
- 1) 柵山年和, 藤崎康人, 大野正人, 横山正人. (シンポジウム) PEG の管理. 第 82 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6月.
- 4) 小林 直. Neoadjuvant chemotherapy - 過去・現在から今後へ -. 第 119 回乳癌研究会. 東京, 6月.
- 5) 柵山年和, 福島 統. 新初期医師臨床研修制度の問題点. 第 38 回日本医学教育学会大会. 奈良, 7月.
- 6) 幸田公人, 井上大輔, 石地尚興, 中川秀巳. 疼痛コントロールに難渋した無色素性悪性黒色腫の一例. 第 11 回日本緩和医療学会総会. 神戸, 6月.
- 7) 吉澤明孝, 行田泰明, 井上大輔, 柵山年和, 落合和徳. 医学生, 臨床研修医への緩和ケア教育の必要性. 第 11 回日本緩和医療学会総会. 神戸, 6月.
- 8) 小林 直, 柵山年和, 相羽恵介, 井上大輔, 薄井紀子, 浅井 治, 内田 賢, 兼平千裕, 鈴木正章, 倉石安庸. 乳癌の adjuvant FEC100 療法の副作用とマネージメント. 第 14 回日本乳癌学会学術総会. 石川, 7月. [日乳癌会プログラム抄集 2006; 14: 231]
- 9) 小林 直. 再発進行乳癌の治療戦略 - 標準的治療と多様な治療選択肢. 順天堂乳腺センターカンファレン

- ス。東京，7月。
- 10) 井上大輔，柵山年和，福島 統。効果的緩和ケア教育に関する検討。第38回日本医学教育学会大会。奈良，7月。
    - 1) 林和美，井上大輔，市場 保，柵山年和，相羽恵介，小林 直，落合和徳。化学療法と多彩な症状変化により在宅移行時機の判断が困難であった1症例。第17回日本在宅医療研究会学術集会。横浜，7月。
  - 11) 安藤尚美，柵山年和，井上大輔，相羽恵介，小林 直，落合和徳。病棟薬剤師の在宅移行への役割。第17回日本在宅医療研究会学術集会。横浜，7月。
  - 12) Inoue D, Hayashi K, Yoshizawa A, Mouri J, Sakuyama T, Aiba K, Kobayashi T, Ochiai K. A delayed case in switching from inpatient treatment to home-based care due to changes in pain and the other symptoms following chemotherapy. The 3rd Asia Pacific Symposium on Pain Control. Singapore, Sept.
  - 13) Inoue D, Mori S, Sakuyama T, Mohri J, Aiba K, Kobayash T, Ochiai K. Usefulness of oxycodone for pain control in patients with Ewing's sarcoma. The 3rd Asia Pacific Symposium on Pain Control. Singapore, Sept.
  - 14) 内海裕文，井上大輔，柵山年和，相羽恵介，小林 直，落合和徳。膵臓癌の疼痛管理に対する早期の腹腔神経叢ブロックの有効性—奏功症例からの検討。第123回成医会。東京，10月。
  - 15) 井上大輔，吉澤明孝，柵山年和，相羽恵介，小林 直，谷藤泰正，落合和徳。医学生に対する効果的な緩和ケア教育の検討。第123回成医会。東京，10月。
  - 16) 毛利順一，相羽恵介，井上大輔，市場 保，柵山年和，小林 直，落合和徳，吉山友二，菅家甫子。がん専門薬剤師の基盤要件。第44回日本癌治療学会総会。東京，10月。
  - 17) 市場 保，井上大輔，柵山年和，相羽恵介，小林 直，落合和徳。終末期癌患者の体液過剰症候に対する輸液量制限の有用性。第44回日本癌治療学会総会。東京，10月。
  - 18) 小林 直，相羽恵介，柵山年和，井上大輔，市場 保，毛利順一，内田 賢，兼平千裕，鈴木正章，落合和徳，倉石安庸。乳癌におけるNeoadjuvant FEC 100-Docetaxel (TXT)の遂行可能性。第44回日本癌治療学会総会。東京，10月。
  - 19) 薄井紀子，浅井 治，矢野真吾，武井 豊，矢萩裕一，杉山勝紀，山口祐子，齋藤 健，大川 豊，小林 直，牧 信子，大澤 浩，土橋史明。慢性期慢性骨髄性白血病に対するImatinib療法 当科における初期30日間投与量と有効性の検討。第44回日本癌治療学会総会。東京，10月。[日癌治療会誌 2006; 41(2): 708]
  - 20) Inoue D, Matumoto M, Oku K, Takahashi Y, Aoba T. The prevention of the cervical spinal cord injury by the start diving at the Masters swimming meet in Japan. Asics Conference of Science and Medicine in Sport. Fiji, Oct.
  - 21) 毛利順一，加藤潤一郎，須田奈美，菊野史豊，高橋直人，石橋由朗，柏木秀幸，矢永勝彦，相羽恵介，柵山年和，小林直，落合和徳，名取一彦，倉石安庸，吉山友二，菅家甫子。隔日24時間持続肝動注療法が奏効した多発性肝転移を有する原発進行食道癌の1例。第53回日本化学療法学会東日本支部総会。東京，10月。
  - 22) 小林 直。より満足度の高い乳癌化学療法をめざして—治療成績の向上と副作用の軽減—。埼玉乳がん臨床研究グループ第9回乳がん治療情報交換会。埼玉，10月。
  - 23) 飛内賢正，山口素子，小口正彦，柵木信男，鈴木孝世，正木康史，伊藤国明，松野文彦，薄井紀子，植田いづみ，加賀美芳和，中村榮男，堀田知光，押見和夫。限局期鼻NK/T細胞リンパ腫に対する放射線治療とDeVIC療法同時併用の第I/II相試験(JCOG0211-D1): 第I相の結果。第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会。福岡，10月。[臨血 2006; 47(9): 1033]
  - 24) 矢萩裕一，土橋史明，矢野真吾，大澤 浩，武井 豊，山口祐子，南 次郎，丸山 大，牧 信子，小林達之助，浅井治，薄井紀子。イマチニブ投与により，視神経乳頭浮腫および網膜白斑を認めた一例。第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会。福岡，10月。[臨血 2006; 47(9): 1119]
  - 25) 高原 忍，山田順子，関川哲明，山崎泰範，山田 尚，薄井紀子。Lymphoplasmacytic Lymphomaと異なる細胞由来のDiffuse Large B-cell Lymphomaを併発した症例。第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会。福岡，10月。[臨血 2006; 47(9): 1127]
  - 26) 小林達之助，齋藤 健，矢野真吾，大澤 浩，武井 豊，矢萩裕一，山口祐子，南 次郎，丸山 大，土橋史明，浅井 治，薄井紀子。同種造血幹細胞移植後に，好酸球増多を伴ったTMAと脳血管病変を合併したAML (M4)の1剖検例。第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会。福岡，10月。[臨血 2006; 47(9): 1175]
  - 27) 南 次郎，土橋史明，浅井 治，矢野真吾，大澤 浩，武井 豊，矢萩裕一，高原 忍，小笠原洋治，上田響子，二階堂孝，薄井紀子。Mediastinal gray zone lymphoma (MGZL)と考えられた2症例。第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会。福岡，10月。[臨血 2006; 47(9): 1273]
  - 28) 大澤 浩，土橋史明，武井 豊，矢萩裕一，高原 忍，杉山勝紀，山口祐子，南 次郎，丸山 大，海渡 健，

浅井治, 薄井紀子. 造血管腫瘍に伴う高カルシウム血症に対するゾレドロン酸の治療経験. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会. 福岡, 10 月. [臨血 2006; 47(9): 1277]

- 29) 武井 豊, 浅井 治, 矢野真吾, 矢萩裕一, 大坪寛子, 山口祐子, 南 次郎, 小林達之助, 丸山 大, 海渡健, 土橋史明, 薄井紀子. 重症型再生不良性貧血に対する血縁骨髓移植 day0 にシクロスボリン脳症を発症した経験. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会. 福岡, 10 月. [臨血 2006; 47(9): 1176]
- 30) 山口祐子, 土橋史明, 大澤 浩, 矢野真吾, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 斎藤 健, 大川 豊, 小林直, 浅井 治, 薄井紀子. 再発・治療抵抗性急性骨髄性白血病 (AML) に対する gemtuzumab ozogamicin (GO) の治療経験. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会. 福岡, 10 月. [臨血 2006; 47(9): 1101]
- 31) 玉井勇人, 山口博樹, 浜口裕之, 矢ヶ崎史治, 別所正美, 秋山秀樹, 坂巻 壽, 高橋 聡, 東條有伸, 大嶺謙, 小澤敬也, 奥村廣一, 中尾真二, 新井文子, 三浦 修, 豊田茂雄, 加藤 敦, 押味和夫, 五味聖二, 村井善郎, 薄井紀子, 猪口孝一, 檀 和夫. 本邦における 11q23/MLL 遺伝子再構成をもつ成人急性白血病の特徴と予後. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会. 福岡, 10 月. [臨血 2006; 47(9): 1026]

## V. その他

- 1) 大川 豊, 島田 貴, 永崎栄次郎, 野里明代, 溝呂木ふみ, 小林正之. 再発性濾胞性リンパ腫に対するクラドリン治療 6ヶ月後に発症した肺クリプトコッカス症. 臨血 2006; 47(7): 650-5.
- 2) Kaito K, Otsubo H, Takahara S, Hyouki M, Abe M, Abe I, Usui N. Carcinoembryonic antigen-producing multiple myeloma detected by a transcription-reverse transcription concerted reaction system. Int J Hematol 2006; 85(2): 128-31.
- 3) Saito T, Usui N, Asai O, Dobashi N, Ida H, Kawakami M, Yano S, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Minami J, Aiba K. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. Int J Hematol 2007; 85(4): 350-3.
- 4) 薄井紀子. 私のこの一枚 Philadelphia 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病. 血液フロンティア 2007; 17(4): 445-9.

## 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: 竹田 宏	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: 古田島 太	呼吸器病学
講 師: 望月 太一	呼吸器病学

## 研 究 概 要

肺腫瘍, 間質性肺炎, 感染症, 呼吸不全, 気管支喘息, COPD など多岐にわたる呼吸器疾患に対して臨床研究を行った。結果は, 日本語症例報告論文, および日本呼吸器学会において発表した。

### 「点検・評価」

臨床における問題点を症例報告として発表し, また学会報告も行ったことは評価できるが, 英文がないこと, 原著論文がないことは今後のさらなる努力が必要である。

## 研 究 業 績

### I. 原著論文

- 1) Date T, Shinozaki T, Yamakawa M, Taniguchi I, Suda A, Hara H, Yamane T, Komukai K, Sugimoto K, Mochizuki S. Elevated plasma brain natriuretic peptide level in cardiac sarcoidosis patients with preserved ejection fraction. Cardiology 2006; 107: 277-80.
- 2) 石川威夫, 望月英明, 諸川納早, 林 毅, 佐藤 周, 関 晋吾, 児島 章. 当院において循環器疾患として CCU へ緊急入院となった呼吸器疾患症例の検討. 慈大呼吸器研会誌 2006; 18: 57-60.
- 3) 高木正道, 斎藤桂介, 矢野平一, 田井久量. 多発性薄壁空洞結節影を呈した膀胱癌肺転移の 1 例. 日呼吸会誌 2006; 44(10): 771-4.
- 4) 高木正道, 矢野平一, 竹田 宏, 田井久量. 労作時呼吸困難で発見された肝肺症候群の 1 例. 日胸臨 2006; 65(11): 1024-9.
- 5) 高木正道, 秋葉直志. 重症筋無力症に合併した原発性肺癌の 1 切除例. 日呼吸器学会誌 2006; 44(12): 997-1001.
- 6) 高木正道, 皆川俊介, 斎藤桂介, 矢野平一, 最上拓見, 原田潤太, 大村光浩, 山口 裕. 肺線維症合併全身性強皮症に発生した進行性胃癌の 1 剖検例. 慈恵医大柏病医報 2006; 14(1): 28-32.

### III. 学会発表

- 1) 高木正道, 皆川俊介, 斉藤桂介, 矢野平一, 最上拓児, 原田潤太, 大村光浩. 慢性呼吸不全急性増悪にて緊急入院した強皮症の一例. 第20回東京慈恵会医科大学附属柏病院CPC. 千葉, 5月.
- 2) 高木正道. (基調講演)呼吸器系の構造と機能. 平成18年度第1回東葛北部地域難病相談・支援センター事業「吸引実技研修会」. 千葉, 6月.
- 3) 高木正道. (基調講演)呼吸器系の構造と機能. 平成18年度第2回東葛北部地域難病相談・支援センター事業「吸引実技研修会」. 千葉, 6月.
- 4) 石川威夫, 諸川納早, 館野直, 望月英明, 児島章. 初診時に排菌を認めず, 後に肺結核と診断された症例に関する検討. 第46回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸器会誌 2006; 44(増刊): 167]
- 5) Numata T, Shirai Y, Sato K, Hara H, Inoue Y, Mochizuki T, Kotajima F, Sato T. Five cases of Tuberculous Otitis media. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (第11回アジア太平洋呼吸器学会総会). Kyoto, Nov.
- 6) 望月英明, 木村啓, 望月太一, 諸川納早, 館野直, 石川威夫, 児島章, 吉村邦彦. 患者アンケート調査による禁煙外来の評価と問題点の分析. 第46回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸器会誌 2006: 44(増刊); 124]
- 7) 館野直, 望月英明, 石川威夫, 諸川納早, 児島章. 維持透析施行中の慢性腎不全患者に発症した気胸の3例. 第46回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸器会誌 2006: 44(増刊); 274]
- 8) 諸川納早, 望月英明, 石川威夫, 館野直, 児島章. 在宅酸素療法の外来診療における現状と問題点. 第46回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸器会誌 2006: 44(増刊); 284]
- 9) 望月英明, 木村啓, 望月太一, 諸川納早, 館野直, 石川威夫, 児島章, 吉村邦彦. 患者アンケート調査による禁煙外来の評価と問題点の分析. 第46回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸器会誌 2006: 44(増刊); 124]

### V. その他

- 1) 沼田尊功, 白井陽子, 原弘道, 佐藤哲夫, 中耳結核の4例. 結核 2006; 81(5): 381-5.

## 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, 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: 西山 晃弘	総合内科学, 循環器病学, 脂質代謝学
助教授: 松島 雅人	総合診療, 家庭医学, 疫学, 臨床疫学, 医学教育, 糖尿病・代謝学
助教授: 吉田 博 (臨床検査医学より出向)	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: 鈴木 英明	総合診療, 循環器病学
講師: 古田島 太	総合診療, 呼吸器病学, 睡眠呼吸障害, 呼吸管理
講師: 古谷 伸之	総合診療・医学教育
講師: 平本 淳	消化器内科学, 肝臓病学, 総合診療
講師: 四方 千裕	総合内科学
講師: 柳内 秀勝	総合診療・脂質代謝学・医学教育・臨床栄養学・臨床検査学

## 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(文部科学省科学研究費補助金基盤研究C)

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。今回は身体症状に影響する別の精神神経学的因子として不安に着目し, 以下の調査を行った。患者のどのような身体症状が, 不安の程度に対して相関を示すかを検討する。また, 不安の程度と, 健康関連QOLのうち, 身体的指標との関連を検討することが目的である。本学附属病院総合診療部外来の初診患者に対して口頭・文書による調査の説明を行い, 同意の得られた

対象者に、状態・特性不安検査 STAI (State-Trait Anxiety Inventory), SF-36 (Short Form-36) の各質問票と、35 の身体症状の有無の調査を行った。STAI は、心理的不安の尺度で、不安を、変化する不安状態 (状態不安) と不安になりやすい性格傾向 (特性不安) に分けて測定するものである。SF-36 は健康関連 QOL の質問票で、8 つの下位尺度を統合した身体的、精神的サマリースコア (PCS, MCS) を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。これまでに調査を終えた 46 名 (男/女: 26/20 名, 年齢 40.3±13.0 歳) の結果を示す。状態不安に対して有意な相関を示した症状 (性別・年齢を交絡因子として調整) は、回転性めまい (standardized coefficient 16.1) のみであった。特性不安に対しては、回転性めまい (13.6), 胸部圧迫感 (15.2), 咳 (6.0), 咽頭痛 (7.1) であった。SF-36 の身体的サマリースコアに対する相関を状態不安, 特性不安それぞれについて検討 (性別・年齢を交絡因子として調整) したところ, 特性不安 (-0.4) は有意な相関を示したが状態不安は有意とはならなかった。状態不安・特性不安の双方に対して, ともに影響すると思われた身体症状は回転性めまいであったが, 特性不安に対して急性疾患の症状が関連するなど, 結果は予想されたものと異なっていた。また, 特性不安は身体的 QOL を低下させるが, 状態不安は低下させる因子であるとはいえなかった。

## II. 覚醒睡眠移行期 (睡眠早期) の呼吸および脳循環調節の研究 (文部科学省科学研究費補助金基盤研究 C)

健常者に対して睡眠開始期のアルファ波からシータ波に転換する瞬間とその前後の呼吸, 脳循環の変動を測定した。脳血流は、経頭蓋超音波ドプラーを用いて中大脳動脈の血流速度より求めた。深睡眠に伴い、脳血流は減少するが、睡眠開始期は、むしろ一時的な増加が観察され、神経調節による脳保護作用が示唆された。

### 【青戸病院】

#### I. 糖尿病合併高血圧症患者の心機能に対する降圧薬治療の効果

生活習慣病の代表である高血圧と糖尿病は患者数からみても、また合併症の重篤さからみても重要な疾患である。高血圧を長期間放置すると心肥大、さらに心不全を生じる。また、高血圧に糖尿病を併発すると心血管障害の合併が多くなり、降圧薬の選択も代謝面への影響を一層考慮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。心電図の虚血性変化の有無によっても使うべき降圧薬の種類、使用順序に配慮が必要である。個々の症例によってアンジオテンシン II 受容体拮抗薬, ACE 阻害薬, カルシウム拮抗薬, また  $\beta$  遮断薬に関して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) を有し、血管拡張作用のあるタイプと ISA のないものを使い分け心機能への影響を検討した。

## II. 心筋症における基礎的研究

心筋症に対する基礎的研究のため心筋症ハムスター 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。このラミニンの変化に対する分子生物学的検討を行った。

### 【第三病院】

#### I. 高齢入院患者の感染症発症の検討

高齢入院患者が入院中に発症する感染症の要因について、栄養面、投与薬剤、その他の面から検討を続けている。入院時の栄養状態が悪い患者に感染症が発症しやすいほか、酸抑制薬投与が感染症発症を促進していることが判明した。

## II. 「入院」が患者に与える影響

高齢者の入院では認知症をはじめとした精神障害が発症、進行することが多い。昨年に引き続き、入院中の精神状態の変化を中心に栄養状態、筋肉量の変化を加え検討を続けている。

## III. 不明熱に関する検討

原因不明の発熱で入院してくる症例について、昨年に引き続き、原因 (ウイルス性感染症、細菌感染症、免疫アレルギー疾患、悪性疾患など) を明らかにする方法について、従来の方法 (白血球とその分画, CRP, 血沈など) と新しい指標 (ADA, 2-5AS 活性, 可溶性 IL2 レセプター, プロカルチニンなど) との比較検討を行っている。

### 【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

1) 柏市行政、柏市医師会との連携にて立ち上げた地域栄養相談システムの運用を検討した。



2) 平成 20 年度より始まる特定健診・保健指導についての体制作りを柏市行政と検討し、地域医療のなかでの総合診療部の位置づけを探索した。

## 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。

2) ジアシルグリセロールがセロトニン血中濃度を増加することを見出し、抗肥満作用の新たな機序を解明した。

3) 薬剤抵抗性の著明な高トリグリセリド血症を呈するアポ C-II 欠損症に対するジアシルグリセロール摂取の治療的有用性を証明した。

4) 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

a) 新規開発 HPLC リポ蛋白定量法を用いて検討し、定期的な運動療法により、VLDL コレステロールは有意に低下し、この効果はとくにアディポネクチンが増加する群で顕著であることが明らかとなった。

b) 新旧のレムナントリポ蛋白測定法について、HPLC 法を活用して特性分析を行った。

## III. 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) に参画した。

## IV. 医学教育手法の開拓

1) 臨床で実践的に行うことのできる EBM の手法を開発し、ワークショップを開催した。

2) 卒後臨床教育のために有効なフィードバックシステムとしてのポートフォリオシステムを開発した。

3) より簡便で実践的な POS のためのチェックリスト式 Audit Report システムを開発した。卒後卒後臨床教育に於いて実践し、有効性の評価を行った。

「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。

さらに来年度からは教育センターと連携し、いわゆる医療人 GP: 地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラムの本学における申請取組「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」を遂行する予定である。

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、本院においては 6 年生の外來実習が開始された。

### 【青戸病院】

糖尿病を合併した高血圧症患者は心血管障害を引き起こすことが多く、降圧の程度や降圧薬の選択には十分な配慮が必要である。以前より我々は糖尿病合併高血圧症患者の治療において心機能への影響、代謝面への影響を検討しながら治療を行ってきたが、我々の検討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コントロールが得られるかを示している。

心筋症は原因不明の心筋疾患であるが、心筋内微小器官の変化を含め基礎的研究において、疾患モデル動物である心筋症ハムスター J2N-k の有用性が示された。

### 【第三病院】

高齢入院患者の感染症発症の検討: 入院中の感染症発症は患者にとって不利益であると同時に、入院期間延長にもつながる。この要因を明らかにし、感染症発症が予防できれば、患者、病院双方の利益につながる。感染症や栄養は総合診療部らしい課題で、栄養状態の向上のための NST 立ち上げ、過剰な薬物投与の抑制につながって行くと思われる。

「入院」が患者に与える影響: 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合致した研究課題であると考えている。

不明熱に関する検討: 症候からの検討は、臓器別診療では検討しにくい課題で、総合診療部ならではの課題と考えている。

### 【柏病院】

柏病院総合診療部は新設以来 7 年を迎え、東葛医療圏での認知度も高まり、紹介患者も増加してきた。また、柏市行政との連携にて立ち上げた地域栄養相談システムの利用者も少しずつ増えてきた。将来にわたる疫学研究の礎が育ってきたと考える。研究面でも、英文誌への掲載論文が増加し、大学院も併設され、次年度からの入学者も確保された。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教育のみでなく、卒後研修も含めた順次性のあ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) 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) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Tada N, Chiba H. The Possible Contribution of a general glycosphingolipid transporter, GM2 Activator protein, to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13 (6): 281-5.
- 4) Yanai H, Yoshida H, Hirowatari Y, Tomono Y, Tada N. Oxidized low density lipoprotein elevates platelet serotonin release. *Am J Hematol* 2007; 82 (7): 686-7.
- 5) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Date M, Yashiro M, Matsumoto K, Nakamura T, Yanagihara K, Tada N, Satoi J, Fujise K. Preclinical study of a "tailor-made" combination of NK4-expressing gene therapy and gefitinib (ZD1839, Iressa trade mark) for disseminated peritoneal scirrhous gastric cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 1545-55.
- 6) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Tada N, Chiba H. A possible role of a general glycosphingolipid transporter, GM2 activator protein, to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 281-5.
- 7) 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.
- 8) Tada N, Takase H, Yoshida H, Yanai H, Shoji K, Hase T, Tokimitsu I. Substituting diacylglycerol for triacylglycerol reduces postprandial lipemia in subjects with insulin resistance-Data from meta-analysis. *Atheroscler Suppl* 2006; 7(3): 511.
- 9) Yoshida H, Yanai H, Hirowatari Y, Ishikawa T, Sato N, Tada N. Clinical relevance of VLDL cholesterol reduction to increased serum adiponectin when assessing serum lipid amelioration achieved by exercise training. *Atheroscler Suppl* 2006; 7(3): 428.
- 10) Yoshioka E, Uto H, Yanagisawa C, Machida N, Kishimoto Y, Hasegawa M, Tani M, Kido T, Yoshida H, Kondo K. Inhibition of LDL Oxidation in red yeast rice. *Atheroscler Suppl* 2006; 7(3): 433.
- 11) Liu X, Suzuki H, Tappia PS, Takeda N, Dhalla NS. Blockade of the renin-angiotensin system attenuates sarcolemma and sarcoplasmic reticulum remodeling in chronic diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1084: 141-54.
- 12) Takeda N, Shikata C, Sekikawa T, Kimura N, Nishiyama A. Cardiovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11: 237-8.
- 13) Wohlschlaeger J, Schmitz KJ, Palatty J, Takeda A, Takeda N, Vahlhaus C, Levkau B, Stypmann J, Schmid C, Schmid KW, Baba HA. Roles of cyclooxygenase-2 and phosphorylated Akt (Thr308) in cardiac hypertrophy regression mediated by left ventricular unloading. *J Thorac Cardiovasc Sur* 2007; 133: 37-43.
- 14) Sekikawa T, Takahara S, Suzuki H, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. Diffuse large B-cell lymphoma arising independently to lymphoplasmacytic lymphoma: a case of two lymphomas. *Eur J Haematol* 2007; 78: 264-9.
- 15) Shikata C, Sekikawa T, Kimura N, Kojima A, Seki S, Oka H, Nishiyama A, Takeda N. Beneficial effect of combination therapy with antihypertensive drugs in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12: 33-6.
- 16) Yamada H, Sekikawa T, Iwase S, Arakawa Y, Suzuki H, Agawa M, Akiyama M, Takeda N, Horiguchi-Yamada J. Segregation of megakaryocytic or erythroid cells from a megakaryocytic leukemia cell line (JAS-R) by adhesion during culture. *Leukemia Res* 2007; 31(11): 1537-43.
- 17) Yanai H, Yoshida H, Tada N. BMI and gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 355: 848-9.
- 18) 横山宏樹, 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: 197-204.

- 19) 多田紀夫, 吉田 博. レムナントリポ蛋白 (RLP) を含むトリグリセライドリッチリポ蛋白とアディポネクチンの関連性 (2 型糖尿病を対象に). 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 17 年度総括研究報告書 (主任研究. 久木山清貴) 2006: 35-9.
- 20) 芳野 原, 富永真琴, 平野 勉, 柴 輝男, 柏木厚典, 田中 明, 多田紀夫, 小沼富男, 江草玄士, 桑島正道, 三家登喜夫, 及川真一, 本田佳子, 立川俱子食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発. —テストミール A についての報告—. 糖尿病 2006; 49 (5): 361-71.
- 21) 中江佐八郎, 谷口郁夫, 鈴木清文, 吉田 博, 久能守, 齊藤祐一. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬による高血圧治療中のアルドステロン・ブレイクスルーの比較. 慈恵医大誌 2006; 121: 165-76.
- 22) 柳内秀勝, 吉田 博, 大橋一善, 大谷 圭, 小山 勉, 多田紀夫. 軽い胸痛と腹痛を呈する 15 歳で無月経の女性. 日未病システム会誌 2006; 12: 210-4.
- 23) 多田紀夫, 吉田 博. レムナントリポ蛋白 (RLP) を含むトリグリセライドリッチリポ蛋白とアディポネクチンの関連性 (2 型糖尿病を対象に). 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 17 年度総括研究報告書 (主任研究者 久木山清貴) 2006: 35-9.
- 24) 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. 日救急医会関東誌 2006; 27: 52-3.
- 25) 古賀祥嗣, 平松 信, 中山昌明, 中元秀友, 中野広文, 政金生人, 伊丹儀友, 伊東 稔, 稲熊大城, 河合弘進, 笠原正登, 吉元和浩, 宮形 滋, 栗山 哲, 山中正人, 山本裕康, 小坂直之, 小倉 誠, 松田 香, 久保養広, 上村寛和, 清野耕治, 西田英一, 石橋由孝, 石崎 允, 石田真理, 川原和彦, 川根隆志, 足立陽子, 池添正哉, 竹田正廣, 中岡明久, 田畑 勉, 藤島幹彦, 畠中建築, 樋口千恵子, 有菌健二, 林 晃正, 鈴木勝雄, 松島雅人. 新たな展開をみせる高齢者の腹膜透析 高齢者 PD の実態調査 (第四報). 腎と透析 2006; 61 (別冊): 47-51.

## II. 総 説

- 1) 多田紀夫. 高脂血症の薬. きょうの健康 2006; 4: 138-43.
- 2) 多田紀夫. 日本人の適切なコレステロール値. からの科学 2006; 248: 22-7.
- 3) 多田紀夫. 日本から発信する血管病の EBM MEGA Study—AHA 発表からの考察—. Vasc Med 2006; 2(2): 62-8.
- 4) Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, Fukatsu-Sasa-

- ki K, Furutani N, Tada N. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury. CNS Drug Rev 2006; 12(1): 9-20.
- 5) 柳内秀勝, 多田紀夫. 高中性脂肪症の肥満者に対する薬物療法は? 肥満と糖尿 2006; 5(3): 469-71.
- 6) 吉田 博. メタボリックシンドロームと未病. 未病と抗老化 2006; 15: 28-34.
- 7) 古谷伸之. コミュニケーション危機一髪『因果関係が不明な診断書を要求された』. JIM 2006; 16(5): 366-7.
- 8) 古谷伸之. 身体所見・検査の疑問『血圧の正しい測り方は?』. JIM 2006; 16(11): 366-7.
- 9) 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 2006; 7: 188-92.
- 10) 松島雅人. 行動変容の基礎理論. JIM 2006; 16(4): 260-3.

## III. 学会発表

- 1) 細谷 工, 松島雅人, 法橋 建. 患者の不安がどのような身体症状と関連し, 身体的 QOL にどのように影響しているか. 第 15 回日本総合診療医学会. 金沢, 3 月. [総合診療医 2007; 12(1): 102]
- 2) Kotajima F, Meadows GE, Morrell MJ, Corfield DR. Cerebral blood flow response to carbon dioxide in rapid eye movement sleep in healthy humans. American Thoracic Society International Conference 2006. San Diego, May.
- 3) 古田島太, 望月太一, 木下 陽, 野尻さと子, 佐藤哲夫. REM 睡眠期における呼吸の変化と CO<sub>2</sub> 上昇に対する脳血管調節. 第 46 回日本呼吸器学会総会. 東京, 6 月.
- 4) Tada N. The effects of pitavastatin on HDL metabolism. The 3rd Metabolic Syndrome, Type II Diabetes and Atherosclerosis Congress. Marrakech, May.
- 5) Tada N, Takase H, Yoshida H, Yanai H, Shoji K, Hase T, Tokimitsu I. Substituting diacylglycerol for triacylglycerol reduces postprandial lipemia in subjects with insulin resistance—Data from meta-analysis. XIV International Symposium on Atherosclerosis. Rome, June.
- 6) Tada N. (Symposium) Functional foods and metabolic syndrome: Effects of Diacylglycerol. First International Congress for Medical Use of Functional Foods. Tokyo, Nov.
- 7) Yanai H, Yoshida H, Tada N, Chiba H. Upregulation of GM2 activator protein gene expres-

sion in macrophages incubated with oxidized low-density lipoprotein. 5th Congress of Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases. Jeju, Apr.

- 8) 多田紀夫, 吉田 博. (シンポジウム)生活習慣病と臨床検査: メタボリックシンドロームにおけるトリグリセリド rich リポ蛋白の臨床的意義. 第53回日本臨床検査医学会学術集会. 弘前, 11月.
- 9) 柳内秀勝. 軽い胸痛と腹痛を呈する15歳で無月経の女性. 第10回東京 Mibyou 症例検討会. 東京, 4月.
- 10) 柳内秀勝, 吉田 博, 多田紀夫, 千葉仁志. 動脈硬化発生における Glycosphingolipid の意義. 第25回神奈川脂質研究会学術集会. 横浜, 10月.
- 11) Yoshida H, Yanai H, Hirowatari Y, Ishikawa T, Sato N, Tada N. Clinical relevance of VLDL cholesterol reduction to increased serum adiponectin when assessing serum lipid amelioration achieved by exercise training. XIV International Symposium on Atherosclerosis. Rome, June.
- 12) 吉田 博. 症例から学ぶ脂質代謝—食後高脂血症の臨床評価. 第25回日本臨床化学会夏期セミナー. 札幌, 8月.
- 13) 吉田 博. (シンポジウム)メタボリックシンドロームと歯周病. 平成18年度日本歯科医療管理学会関東支部学術集会. 東京, 9月.
- 14) Yoshida H. Metabolic syndrome and the triglyceride significance in clinical practice. 第5回インドネシア臨床病理学会・第10回インドネシア臨床化学会合同学術集会. セマラン, 11月.
- 15) 吉田 博, 景山 茂. 高齢者に対する薬物治療の最前線: 高齢者における代謝・内分泌疾患の薬物治療. 第27回日本臨床薬理学会年会. 東京, 11月.
- 16) 多田紀夫. (市民公開講座)心臓と血管を守る—今, 話題のメタボリックシンドロームとは—食事療法「基本は, 過食の是正, 減量」. 第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 17) Yoshioka E, Uto H, Yanagisawa C, Machida N, Kishimoto Y, Hasegawa M, Tani M, Kido T, Yoshida H, Kondo K. Inhibition of LDL Oxidation in red yeast rice. XIV International Symposium on Atherosclerosis. Rome, June.
- 18) 古谷伸之, 柳内秀勝, 吉田 博, 多田紀夫. 医療横断的体験実習による薬学部臨床教育. 第38回日本医学教育学会. 奈良, 7月.
- 19) 古谷伸之. EBMの実践におけるp値の捉え方. 第15回日本総合診療医学会. 金沢, 3月. [総合診療医2007; 12(1): 81]
- 20) 古谷伸之. (ポスター)臨床疫学・EBMのエキスパートーズ1: プラクティカル EBM〜統計数学や論文

読解からの解放. 第15回日本総合診療医学会. 金沢, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 吉田 博, 多田紀夫. 薬物治療の実際, 抗酸化薬, 冠動脈疾患プロフェッション5: 冠動脈疾患の予防戦略. 代田浩之編. 東京: 中山書店, 2007. p.335-42.
- 2) 古谷伸之. 目からウロコ! Dr. 古谷の実践! ザ・診察教室: 上巻 (DVD). 東京: ケアネット, 2006.
- 3) 古谷伸之. 目からウロコ! Dr. 古谷の実践! ザ・診察教室: 下巻 (DVD). 東京: ケアネット, 2006.
- 4) 多田紀夫, 吉田 博, 柳内秀勝. 29: 動脈硬化の予防における高トリグリセライド血症の重要性を教えてください. トリグリセライドと動脈硬化: メタボリックシンドロームの観点から. 寺本民生編. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2006. p.92-5.
- 5) 吉田 博, 柳内秀勝, 多田紀夫. 30: 高トリグリセライド血症の治療手順を教えてください. トリグリセライドと動脈硬化: メタボリックシンドロームの観点から. 寺本民生編. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2007. p.96-8.

#### V. その他

- 1) 中村治雄, 多田紀夫, 島崎弘幸, 山本國夫. 生活習慣病にならない健康な毎日を目指す. 毎日らいふ2006; 37(5): 60-5.
- 2) 吉田 博, 柳内秀勝, 正田 暢. 各種疾患 治療の要点: 高脂血症〜食後高脂血症の治療〜. Medicament News 2006; 1877: 7-8.
- 3) 吉田 博. 血管病変からみた高トリグリセリド血症大規模臨床試験から証明されたこと. 循環 Plus 2006; 6(6): 7-10.
- 4) 吉田 博. 高齢者に対する薬物治療の最前線: 高脂血症. Med Tribune 2007; 40(9): 27.
- 5) 齋藤 康, 多田紀夫, 寺本民生. (座談会記録)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.

## 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
講師：中西 達郎	総合病院精神医学
講師：橋爪 敏彦	老年精神医学，総合病院 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た。高齢者の摂食障害の背景となる人格構造，病理についての研究を行い，統合失調型パーソナリティ障害を有するものでは高齢・重症化していることを明らかにした。境界型パーソナリティ障害の治療方法の研究では，短期で適度に構造化された入院治療技法の研究を進めている。また，M. Linehann の弁証法的行動療法の翻訳を行った。国際比較研究として，日本と中国間の神経症性障害の症候の比較研究を行い，強迫性障害が中国都市部の外来において有意に多いことを明らかにした。

#### 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，広汎性発達障害への治療的接近のあり方に関する研究や，児童青年期における自傷行為に関する研究を施行した。

#### III. 森田療法研究会

2004年度から厚生労働科学研究「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に対する森田療法の有効性に関する研究を2006年度で終了した。2006年度までの3年間に入院森田療法を実施した社会不安障害23例について検討し，症状の改善に加えて社会適応レベルや自己受

容性に有意な向上を認めた。また中村らは，日本森田療法学会と連携しながら，外来での森田療法の標準化を進めている。この他，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行った。

#### IV. 薬理生化学研究会

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) 嗜好品科学として，摂取欲求の観点から嗜好品と依存性薬物の類似性と差異に関する研究，2) Positron computed tomography (PET) を用いた精神疾患の脳内受容体に関する研究，3) 非定型抗精神病薬と，選択的セロトニン再取り込み阻害薬あるいは気分安定薬の併用による気分障害治療の研究を行った。

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，臨床研究の統合を試み，疾患の機序解明にとどまらず，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) の夜間睡眠及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

地域在住者を対象とした縦断的疫学研究を行い，精神疾患の発症率や有病率から環境・遺伝・生物学的危険因子の同定，さらには，研究を通して構築される疾患モデルを治療戦略に応用することを目標と

している。

2006年度は、1998年から継続して新潟県糸魚川市における地域在住者の疫学調査を行う、高齢者の認知機能の経時的変化を調査した。また、神経変性性疾患、精神疾患における認知障害のプロフィールを明らかにすることにより、診断精度の向上や新たな病態モデルを作成する研究を開始した。

## 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)では、癌センター東病院との数年来の共同研究により、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行った。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を、改訂版を作成して継続して行った。そして、うつ病への認知行動療法の効果判定を長期予後(再発など)の観点から検証し、対象患者をうつ病以外に拡大する検討を行った。

## VIII. 臨床脳波学研究会

非定型抗精神病薬による異常脳波の発現について検討し、その機序を興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸との関連から考察し報告した。その他、高齢発症のてんかん例について臨床特徴を検討し、高齢者では二次性全般化に至ることが少なく、複雑部分発作は自動症を欠き、意識障害のみであることが多く、動きに乏しいことから認知症として誤って認識され、てんかんの診断に至り難い場合が多いことを報告した。また、以前からの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の検討、古典的脳波、とくに6Hz棘徐波複合の臨床特徴についての再考に関する研究は継続して行った。

## IX. 臨床心理学研究会

2006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、駒澤大学文学部心理学科・茨木博子教授を講師として招聘し、心理劇

(サイコドラマ)のワークショップを行い、サイコドラマを実際に体験するとともに、その基礎を学んだ。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」

2006年度においても、9部門の研究会からなる研究活動を行い、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り、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。本年度は、これに加えて、児童期から老年期まで幅広い疾患に対して、それぞれの研究会が専門外来の開設や、専門医によるリエゾン活動を活発に行うようになったことが特筆すべきことといえる。このことは、医学科における研究と臨床のあり方として望ましく、また、教育の観点からも良好な効果が期待される。研究活動においては、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を行い、活発な学会発表がなされている。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を感じている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Inagawa K, Hiraoka T, Kohda T, Yamadera W, Takahashi M. Subjective effects of glycine ingestion before bedtime on sleep quality. *Sleep Biological Rhythms* 2006; 4(1): 75-7.
- 2) Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa T, Mori T, Toyota Y, Matsumoto T, Adachi H, Hirono N, Tanabe H. Caregiver's burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in the local community elderly people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 219-24.
- 3) 伊藤 洋, 原田大輔, 林田健一, 石野裕理, 中山和彦. 精神医学と睡眠医学—リエゾン精神医学におけるせん妄—. *精神誌* 2006; 108(11): 1217-21.
- 4) 中村 敬, 平久菜奈子, 矢野勝治, 鹿島直之, 樋之

口潤一郎. 対人恐怖症はどうなったのか—社会不安障害とひきこもりに関連して—. 精神科治療 2006; 21: 1207-14.

- 5) 小曾根基裕, 八木朝子<sup>1)</sup>, 千葉伸太郎 (太田総合病院), 田村義之 (旭川医科大学), 井上雄一 (代々木睡眠クリニック), 内村直尚 (久留米大学), 伊藤 洋, 佐々木三男<sup>2)</sup> (太田睡眠科学センター), 中山和彦, 清水徹男 (秋田大学), Terzano MG (Univ Parma). 睡眠パラメータ CAP を用いたゾルピデムの精神生理性不眠症患者における睡眠の質 (安定性) に対する検討 プラセボを対照とした無作為化クロスオーバー比較試験での検討. 新薬と臨 2006; 55: 737-53.
- 6) 塩路理恵子, 今村祐子, 赤川直子, 平久菜奈子, 川上正憲, 矢野勝治, 館野 歩, 久保田幹子, 中村 敬. 慢性抑うつと身体化症状のために長期欠勤を繰り返した女性症例. 精神療法 2006; 32(6): 745-53.
- 7) 樋之口潤一郎, 今村祐子, 平久菜奈子, 矢野勝治, 塩路理恵子, 館野 歩, 久保田幹子, 中村 敬. 回避傾向の強い症例に対する森田療法. 精神療法 2006; 32(5): 627-35.
- 8) 川上正憲, 増茂尚志, 中村 敬, 中山和彦. 職場のメンタルヘルスにおける森田療法の有用性—栃木県精神保健福祉センターにおける相談事例より—. 日森田療学会誌 2006; 17(2): 105-14.
- 9) 森田道明, 小野和哉, 須江洋成, 石黒大輔, 中山和彦. 解離性昏迷および慢性疼痛に改善が認められた1症例. 精神 2006; 9: 76-80.
- 10) 松本直美, 池田 学, 福原竜治, 兵頭隆幸, 石川智久, 森 崇明, 豊田泰孝, 松本光央, 足立浩祥, 品川俊一郎, 銚石和彦, 田辺敬貴, 博野信次. 日本語版 NPI-D と NPI-Q の妥当性と信頼性の検討. 脳と神 2006; 58: 785-90.

## II. 総 説

- 1) 中山和彦. 更年期障害とホルモン補充療法. 精神科治療 2006; 21: 61-3.
- 2) 伊藤 洋. 精神生理性不眠の診断と治療. 最新医 2006; 11(5): 419-25.
- 3) 宮田久嗣, 中山和彦. 不安障害の薬物療法における適応外使用. 精神科治療 2006; 21: 503-7.
- 4) 忽滑谷和孝, 中山和彦. 特集 神経症圏障害のすべて 各論 恐怖症性障害. 概念・診断・心理社会的研究. 臨精医 2006; 35(6): 777-82.
- 5) 山寺 亘. 睡眠障害専門外来の現状と課題. 外来精神医療 2006; 5(2): 32-7.
- 6) 小曾根基裕, 小幡こず恵, 伊藤 洋. 慢性不眠の問題と対応. 臨精医 2006; 9(10): 1995-2001.
- 7) 角 徳文, 本間 昭. Alzheimer 病の疫学. 医のあゆみ 2007; 5: 427-30.

- 8) 樋之口潤一郎. 不安障害(薬物療法と精神療法の併用をめぐる) 森田療法の立場から. こころのりん a・la・carte 2006; 25(3): 389-93.
- 9) 真鍋貴子, 忽滑谷和孝. うつ病患者を抱える家族への対応. 医のあゆみ 2006; 219(13): 984-8.
- 10) 川上正憲, 増茂尚志, 中村 敬, 中山和彦. パーソナリティ障害における攻撃性と衝動性. 精神科治療 2006; 21(9): 971-9.

## III. 学会発表

- 1) 中山和彦. (特別講演) 思春期の精神障害—非定型精神障害を中心に. 第 95 回日本小児精神神経学会. 東京, 6月.
- 2) 伊藤 洋. (シンポジウム) 不眠症の非薬物療法. 第 31 回日本睡眠学会定期学術集会. 大津, 6月.
- 3) 宮田久嗣, 板坂典郎 (専修大学), 中山和彦. (シンポジウム) Involvement of environmental stimuli in nicotine place preference and its neural mechanisms in rats. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会合同年会. 名古屋, 9月.
- 4) Ozone M, Yagi T<sup>1)</sup>, Itoh H, Tamura Y (Asahikawa Medical College), Inoue Y (Yoyogi Sleep Clinic), Uchimura N (Kurume Univ), Sasaki M<sup>1)</sup> (Ohta General Hospital), Nakayama K, Terzano MG (Parma Univ), Shimizu T (Akita Univ). Effects of zolpidem on CAP variables, in Japanese psychophysiological insomniac patients: A randomized, placebo-controlled, crossover study. The 5th Asian Sleep Research Society Seoul Congress. Seoul, Sept.
- 5) 小野和哉, 沖野慎治, 中村晃士, 石黒大輔, 森 美加, 黄 菊坤, 中山和彦. 境界性パーソナリティ障害の入院治療ガイドラインの検証. 第 102 回日本精神神経学会総会. 福岡, 5月
- 6) Koga M, Kodaka F, Sannomiya M, Ando T, Nakayama K. Delusional symptoms induced by discontinuation of venlafaxine extended-release (XR). The 25th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress. Chicago, July.
- 7) 塩路理恵子, 平久菜奈子, 川上正憲, 鹿島直之, 樋之口潤一郎, 山寺 亘, 中村 敬, 中山和彦. 身体化の病理を持つ症例に対する森田療法導入時の治療的工夫. 第 24 回日本森田療法学会. 浜松, 10月.
- 8) 三宮正久, 小高文聡, 古賀聖名子, 宮田久嗣, 中山和彦. 気分安定薬と低用量の olanzapine の併用が有効であった双極性うつ病の 2 症例. 第 16 回日本臨床精神神経薬理学会. 福岡, 10月.
- 9) 中村紫織, 繁田雅弘, 岩元 誠, 角 徳文, 杉村共

- 英, 中山和彦, 川室 優 (高田西城病院), 新名理恵 (東京都老人総合研究所), 本間 昭 (東京都老人総合研究所). 新潟県糸魚川市における CDR 0.5 の高齢者についての 7 年後の追跡調査結果. 第 21 回日本老年精神医学会. 東京, 6 月.
- 10) Nakamura K, Okino S, Nakamura A, Mori M, Ishiguro D, Ono K, Agata T, Nakayama K. Characteristics of eating disorder leading to schizophrenia using Eating Disorder Inventory-2 and the Multidimensional Perfectionism Scale. 国際児童青年精神医学会 (IACAPAP). Melbourne, Sept.
- 11) 鹿島直之 (町田市民病院精神科), 中村 敬, 中山和彦. 入院森田療法で改善した不安障害についての質的研究. 第 24 回日本森田療法学会. 浜松, 10 月.
- 12) 矢野勝治, 平久菜奈子, 川上正憲, 樋之口潤一郎, 館野 歩, 塩路理恵子, 今村祐子, 赤川直子, 久保田幹子, 中村 敬, 中山和彦. パニック障害と全般性不安障害の人格特性と共存障害に関する研究: 両疾患の共存障害の比較. 第 24 回日本森田療法学会. 浜松, 10 月.
- 13) Morita M, Nakayama K, Nakajo R, Kusaka A, Miyata H. Is Mirtazapine in combination with perospirone efficacious in drug resistant depression? —Via 5-HT1A receptor activation—. European College of Neuropsychopharmacology. Paris, Oct.
- 14) Kodaka F, Sannomiya M, Koga M, Miyata H, Nakayama K. Symptomatologic changes in major depressive disorder after an adjunctive use of olanzapine; preliminary observation in 3 cases. Collegium internationale neuro-psycho-pharmacologium. Chicago, July.
- 15) Shinagawa S. Characteristics of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration—a cross-cultural survey. 5th International Conference on Frontotemporal Dementias. San Francisco, Sept.
- 16) 落合結介, 宮崎眞也<sup>1)</sup>, 川室 優<sup>1)</sup>, 中村晃士, 小野和哉, 中山和彦 (<sup>1</sup>高田西城病院). 早期の ADHD 診断によりその後の治療的接近が硬直化した 1 例. 第 47 回日本児童青年精神医学会総会. 千葉, 10 月.
- 17) 岩崎 弘, 高橋千佳子, 須江洋成, 中山和彦. 非定型抗精神病薬服用中に脳波異常・痙攣発作の出現をみた例. 第 40 回日本てんかん学会. 金沢, 9 月.
- 18) 平久菜奈子, 川上正憲, 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, 中山和彦. 入院森田療法で軽快した自己臭恐怖の一例. 第 24 回日本森田療法学会. 浜松, 10 月.
- 19) 植木洋一郎, 阿部定則, 林田健一, 伊藤 洋. RLS の臨床特徴とその治療. 第 97 回成医会. 東京, 12 月.
- 20) 石井一裕, 安藤智道, 瀬戸 光, 小堀聡久, 尾作恵理, 森田道明, 真鍋貴子, 品川俊一郎, 三宮正久, 中山和彦. 治療抵抗性双極性うつ病に Carbamazepine と Olanzapine の併用療法が著効した 1 例. 東京精神医学会. 東京, 7 月.

#### IV. 著 書

- 1) Nakamura K. Taijin-kyofu-sho (Phobia of interpersonal situation) and social phobia. Velotis CM. New Developments in Anxiety Disorder Research. New York: Nova Science Pub, 2006. p.199-215.
- 2) 森 美加. 月経関連症候群と女性のアイデンティティ: 「女の子だから, 女の子だけだ」. 元永拓郎, 早川東作. 受験生, こころのテキスト. 東京: 角川学芸出版, 2006. p.189-96.
- 3) 塩路理恵子. 「何をしたいかわからない」とひきこもっていた青年への入院森田療法. 北西憲二, 中村敬. 森田療法で読む社会不安障害とひきこもり. 東京: 白揚社, 2007. p.232-43.
- 4) 林田健一. 睡眠時呼吸障害とその他の過眠性疾患の鑑別. 井上雄一, 山城義広. 睡眠時呼吸障害 Update 2006. 東京: 日本評論社, 2006.

#### V. その他

- 1) 中山和彦. 職場ストレスによる不安と抑うつ. 慈恵医大生涯学習シリーズ 2006; 29: 29.
- 2) 伊藤 洋, 松永直樹, 小曾根基裕, 大淵敬太, 小幡こず恵. 勤労者のストレスと休養の関係に関する調査. 厚生労働省科学研究費補助金健康科学総合研究事業平成 17 年度総括・分担研究報告書 2006: 31-42.
- 3) 宮田久嗣, 昼間洋平, 坂坂典郎 (専修大学). ニコチン依存の形成と維持における環境刺激の関与についての研究—学習・記憶の脳内機構の観点から—. 平成 17 年度喫煙科学研究財団研究年報 2006: 685-90.
- 4) 小野和哉, 沖野慎治, 中村晃士, 石黒大輔, 森 美加, 黄 菊坤, 中山和彦. 境界性パーソナリティ障害の入院治療ガイドラインの検証. 厚生労働省委託費研究平成 17 年度報告書 2006: 17-23.
- 5) 伊藤達彦, 嶋本正弥, 清水 研, 秋月伸哉, 内富庸介. がん患者の抑うつ—サイコオンコロジー—. Mebio 2007; 24(2): 64-73.



## 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 正勝	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	小児腎臓学
教授：井田 博幸	先天代謝異常
助教授：大橋 十也 (DNA 研に出向)	先天代謝異常
助教授：藤沢 康司	小児血液腫瘍学
助教授：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：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：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・内分泌研究班

代謝研究班は (1) 先天代謝異常症を含む遺伝性疾患の病態解析，(2) 遺伝子治療を中心とした高次医療技術を用いた疾病治療，(3) 内分泌疾患の病態解析，(4) 消化器疾患の診断・治療の分野で研究を行っている。(1) については細胞分裂時の染色体複製に関与する Shugosin 蛋白の役割を明らかにした。(2) については Baculo Viral Vector による培養中枢神経細胞への遺伝子導入及びレトロウイルスによるサラセミアの治療に動物レベルで成功した。(3) については glucagon-like peptide 2 (GL-P 2) の新生児期における動態や複合成長ホルモン欠損症における POU1 遺伝子変異・機能を明らかにした。(4) については小児クローン病のガイドラインを作成するとともに萎縮性胃炎とヘリコバクター感染の関係性を明らかにした。

### II. 神経研究班

まざりハビリテーションに関する研究では，本年

度は後天性脳損傷，特に脳外傷に対するリハビリテーションの研究を中心に行った。神奈川県リハビリテーションセンターにおいて脳外傷後遺症に対するリハビリテーション(リハ)を行った受傷時15歳以下の症例のうち高次脳機能障害が認められた39例について検討したところ，びまん性脳損傷群では，局所性脳損傷群に比べて記憶障害が少なく( $p < 0.01$ )，注意集中障害が多かった( $p < 0.05$ )。運動障害のある群では，ない群に比べて高次脳機能障害が多かったが，特に視覚認知障害が多かった( $p < 0.01$ )。知能指数は受傷後1~2年の間の改善が主体で，Wechsler系知能検査の下位項目は受傷後半年位のパターンがその後も持続していた。復学への支援は，リハセンター・学校・家庭の連携をとりつつ，受傷後できるだけ早期からはじめるべきであるが，復学後は学習面・行動面・友人関係等に様々な問題が認められ，多くの支援が必要だったことが明らかとなった。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，HHV-6 脳症のMRIのDWI，ならびに脳血流SPECT所見を中心に分類すると，前頭部優位型，片側半球優位型，びまん性型の3型に分類でき，びまん性型は前頭部優位型の重症型であり，それら2型と片側大脳半球優位型では病態が異なる可能性が示唆された。

### III. アレルギー研究班

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。

喘息に関しては，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，呼気中 nitric oxide が，児の臨床的喘息重症度と有意に相関することを突き止めた。この他，上気道ウイルス感染と喘息との関連に関する研究，喘息児呼気凝集液中の epidermal growth factor の解析等についても進めている。さらに呼気収集の効率化に向けた産学協同プロジェクトも推進中である。

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。

食物アレルギーについては，鶏卵・牛乳について抗原特異IgE値による症状出現率曲線に関する報告も行い，実地臨床に大きく貢献すると考えられる。

#### IV. 循環研究班

小児科循環器研究班では、1) 先天性心疾患の出生前(胎児)診断に関する研究、2) 先天性心疾患の診断、治療、術後長期管理に関する研究、3) multi-detector row CT scanによる先天性心疾患の画像診断の研究、4) 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、5) 川崎病急性期の治療法の研究、6) 先天性心疾患児における呼吸機能の評価、7) 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、8) 川崎病の疫学、9) 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究、10) 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、11) 先天性心疾患における分子生物学、12) 小児期心疾患における一酸化窒素の動態、13) 小児期心疾患におけるANP、BNP分泌動態、14) 先天性心疾患に対するカテーテル治療(特に心房中隔欠損)、等のテーマを設定し、研究・診療に従事している。現在、1名が兵庫県立子ども病院に国内留学しカテーテル治療の研鑽を行っている。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が、論文にすることが今後の課題である。

#### V. 腎臓研究班

過去10年間に経験した横紋筋融解症11例について特に急性腎不全(以下ARF)との関係から臨床的検討を加え、以下の結果を得た。

1) 横紋筋融解症の原因は悪性高熱症、痙攣重積、高Na血症、熱中症、交通事故、ウィルス性筋炎、トキシックショック症候群であった。

2) 横紋筋融解症によるARF発症の要因として、脱水と治療開始までの時間が重要と考えられた。

3) 筋融解の程度が強いほど腎障害の程度が強い傾向にあったが、個々の症例についてみるとかなりばらつきがあり、他の要因の関与も重要と思われた。

4) ARFを呈した例のBUN/Cr比は10~20で、成人例ほどCr優位の上昇ではなく、また、成人領域で特徴的といわれる高尿酸血症、高P血症、低Ca血症も著明ではなかった。

5) DICを合併し、基礎疾患をもつ横紋筋融解症は予後不良と考えられた。

#### VI. 感染免疫研究班

感染免疫研究班は、臨床で現在何が重要であるかという観点で疫学的な調査を基に置き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・内分泌研究班は先天代謝異常症を中心とした遺伝性疾患・内分泌疾患、消化器疾患について病態解析、および遺伝子治療の可能性につき探求を重ねて、多くの英文原著を発表したことは大きく評価できる。神経研究班は小児のリハビリテーション、てんかん、および急性脳炎に関して臨床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。臨床病院から7編もの英語論文を発表することは並大抵の努力では困難であり、称賛に値する。これに甘んじることなく、今後も一層の努力を継続していきたい。またできるなら研究の幅もさらに広げて頂きたい。アレルギー研究班はIF 2.0以上の研究誌への投稿が年2~5編のペースで進められるよう努力を重ねており、成果は着実に実りつつある。従来、基礎研究面では国立成育医療センターに依存する部分が大きかったが、大学研究班として自立できた。今後は共同研究も展開してゆきたい。循環研究班は臨床に忙殺され、質の高い研究発表を行うことは難しいが、神経研究班を手本として一層の努力を期待したい。今年度、英語論文が発表されたことを良い契機として、益々の努力を期待したい。感染研究班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。英語論文の増加に期待する。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Miyata I, Vallette-Kasic S, Saveanu A, Takeuchi M, Yoshikawa H, Tajima A, Tojo K, Reynaud R, Gueydan M, Enjalbert A, Tajima N, Eto Y, Brue T. Identification and functional analysis of the

- novel S179R POU1F1 mutation associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4981-7.
- 2) Miyata I, Yoshikawa H, Ikemoto M, Eto Y. Right testicular necrosis and left vanishing testis in a neonate. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 449-54.
  - 3) Suzuki H, Akiyama N, Tsuji M, Ohashi T, Saito S, Eto Y. Human Shugoshin mediates kinetochore-driven formation of kinetochore microtubules. *Cell Cycle* 2006; 5(10): 1094-101.
  - 4) Yoshikawa H, Miyata I, Eto Y. Serum glucagon-like peptide-2 levels in neonates: comparison between extremely low-birthweight infants and normal-term infants. *Pediatr Int* 2006; 48: 464-9.
  - 5) Nishino T, Tubb J, Emery DW. Partial correction of murine beta-thalassemia with a gammaretrovirus vector for human gamma-globin. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37: 1-7.
  - 6) Nishino T, Cao Hua, Stamatoyannopoulos G, Emery DW. Effects of human gamma-globin in murine beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2006; 134: 100-8.
  - 7) 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: 495-7.
  - 8) Yokoi K, Akiyama M, Yanagisawa T, Takahashi-Fujigasaki J, Yokokawa Y, Mikami-Terao Y, Fukuoka K, Fujisawa K, Nakazaki H, Oi S, Eto Y, Yamada H. Sequential analysis of cadherin expression in a 4-year-old girl with intracranial ependymoma. *Childs Nerv Syst* 2006; 23(2): 237-42.
  - 9) Mizuno Y, Furusho T, Yoshida A, Nakamura H, Matsuura T, Eto Y. Serum vitamin A concentrations in asthmatic children in Japan. *Pediatr Int* 2006; 48: 261-4.
  - 10) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Misawa T, Yanaga K, Ohashi T, Eto Y. Adenovirus vector-mediated gene transfer using degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma in rats. *J Surg Res* 2006; 133: 193-6.
  - 11) Mikami-Terao Y, Akiyama M, Yanagisawa T, Takahashi-Fujigasaki J, Yokoi K, Fukuoka K, Sakuma M, Miyata I, Fujisawa K, Oi S, Eto Y. Lymphocytic hypophysitis with central diabetes insipidus and subsequent hypopituitarism masking a suprasellar germinoma in a 13-year-old girl. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1338-43.
  - 12) Fujiwara T, Tanaka N, Kanazawa S, Ohtani S, Saijo 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. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1689-99.
  - 13) Sasaki K, Uno K, Ebihara A, Komuro T, Eto Y, Iida H, Takenaka K. Unusualecho-free space behind the left atrium. *J Cardiol* 2006; 47: 47-9.
  - 14) Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T, Kaneko H, Toyoda S, Nakazato Y, Nezu R, Maisawa S-I, Miki K. Guidline for the treatment of Crohn's disease in children. *Pediatr Int* 2006; 48: 349-52.
  - 15) Kato S, Nakajima S, Nishino Y, Ozawa K, Minoura T, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, Yoshimura N, Vaid A, Genta RM. Association between gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in Japanese children: A retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 99-104.
  - 16) 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.
  - 17) Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, Sakamoto M, Ida H, Sugiura T, Tomiyama H, Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H, Hattori N, Mizuno Y. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. *J Neurol Sci* 2007; 255: 181-4.
  - 18) Saito T, Usui N, Asai O, Dobashi H, Ida H, Kawakami M, Yano S, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Minami J, Aibaa K. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2007; 85: 350-3.
  - 19) Lei K, Ninomiya H, Suzuki M, Inoue T, Sawa M, Iida M, Ida H, Eto Y, Ogawa S, Ohono K, Suzuki Y. Enzyme enhancement activity of N-octyl- $\beta$ -valienamine on  $\beta$ -glucosidase mutants associated with Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 587-96.
  - 20) Shibata A, Katsunuma T, Tomikawa M, Tan A, Yuki K, Akashi K, Eto Y. Increased leukotrieneE4 in the exhaled breath condensate of children with

- mild asthma. *Chset* 2006; 130: 1718-22.
- 21) Kondo N, Katsunuma T, Odajima Y, Morikawa A. A randomized open-label comparative study of montelukast versus theophylline added to inhaled corticosteroid in asthmatic children. *Allergol Int* 2006; 55: 287-93.
  - 22) Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1272-7.
  - 23) Tachimoto H, Ebisawa M. Effect of interleukin-13 or tumor necrosis factor- $\alpha$  on eosinophil adhesion to endothelial cells under physiological flow conditions. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 33-7.
  - 24) Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, Urashima T, Powers J, Berry G, Kobilka BK. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by  $\beta$ -adrenergic receptor subtypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 289: H2441-9.
  - 25) Kawai T, Choi U, Cardwell L, DeRavin SS, Naumann N, Whiting-Theobald NL, Linton GF, Moon J, Murphy PM, Malech HL. WHIM syndrome myelokathexis reproduced in the NOD/SCID mouse xenotransplant model engrafted with healthy human stem cells transduced with C-terminus truncated CXCR4. *Blood* 2007; 109(1): 78-84.
  - 26) Kawai T, Choi U, Liu PC, Whiting-Theobald NL, Linton GF, Malech HL. Diprotin A infusion into nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency mice markedly enhances engraftment of human mobilized CD34+ peripheral blood cells. *Stem Cells Dev* 2007; 16(3): 361-70.
  - 27) Hamano S, Sugiyama N, Yamashita S, Tanaka M, Hayakawa M, Minamitani M, Yoshinari S, Eto Y. Intravenous lidocaine for status epilepticus during childhood. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(3): 220-2.
  - 28) 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.
  - 29) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, Tanaka M, Minamitani M, Eto Y. Regional cerebral blood flow and developmental outcome in cryptogenic West syndrome. *Epilepsia* 2007; 48: 114-9.
  - 30) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, Tanaka M, Minamitani M, Eto Y. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. *J Pediatr* 2006; 150: 295-9.
  - 31) Yoshinari S, Hamano S, Tanaka M, Minamitani M. Alteration of regional cerebral blood flow to thyrotropin-releasing hormone therapy in acute encephalitis and encephalopathy during childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 124-8.
  - 32) Yoshinari S, Hamano S, Eda N, Sakamoto M, Takahashi Y. Development of regional cerebral blood flow during childhood studied with Iodine-123-IMP SPECT. *Jikeikai Med J* 2006; 53: 87-92.
  - 33) Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, Tanaka M, Eto Y. Human Herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 13-6.
  - 34) Kobayashi H, Watabe K, Izuka S, Tani H, Matsuura Y, Barsoum J, Kaynor C, Ohashi T, Eto Y. Successful transduction of mammalian astrocytes and oligodendrocytes by 'Pseudotyped' baculovirus vector *in vitro* and *in vivo*. *Jikeikai Med J* 2006; 53: 55-62.
  - 35) 日暮憲道, 浜野晋一郎, 衛藤義勝. 二次性進行型を呈した小児期多発性硬化症の1例 interferon- $\beta$ 1bの治療経験. *脳と発達* 2006; 38(3): 209-13.

## II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. リソゾーム病に伴う内分泌異常. *日臨* 2006; 別冊 (内分泌症候群 III): 579-81.
- 2) 衛藤義勝. Fabry 病. *小児診療* 2006; 69: 1724-34.
- 3) 豊田 茂. 好酸球性胃腸炎 小児疾患の診断治療基準. *小児内科* 2006; 38: 386-7.
- 4) 大橋十也. 先天性代謝異常症の遺伝子治療—リソゾーム病を中心に. *医のあゆみ* 2006; 216: 737-42.
- 5) 井田博幸. ライソゾーム病のスクリーニング. *小児臨* 2006; 59: 667-76.
- 6) 宮田市郎. 小児疾患の診断治療基準 高脂血症. *小児内科* 2006; 38: 176-7.
- 7) 小川 潔. 動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランジン療法. *小児診療* 2007; 70: 266-71.
- 8) 星野健司. 肺動脈狭窄. *小児内科* 2006; 38 (Suppl): 484-5.
- 9) 栗原まな, 石崎朝世, 野村芳子, 小西行郎. 小児神経科女性医師にきく. *脳と発達* 2006; 38: 167-76.
- 10) 浜野晋一郎. けいれん重積. *小児診療* 2006; 69: 70-3.
- 11) 勝沼俊雄. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン

2005 急性増悪時の治療 (2歳以上). 日小児アレルギー学会誌 2006; 20: 16-20.

### III. 学会発表

- 1) Eto Y. Novel treatment of lysosomal storage disease. The 6th Human Genom Organization-Pacific Meeting & the 7th Asia-Pacific Human Genetic Conference. Taipei, Mar.
- 2) 衛藤義勝. (会長講演)脳治療は可能か? 遺伝性脳変性疾患の治療法の進歩. 第48回日本小児神経学会総会. 浦安, 6月.
- 3) Eto Y. Female Fabry disease. The 9th Aian LSD Symposium. Chiba, Sept.
- 4) Eto Y. Novel treatment of neurogenetic disorders. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM). Chiba, Sept.
- 5) 豊田 茂, 小林尚明, 布上孝志, 田邊行敏, 辻原佳人, 根本総美. ノロウイルス感染症の関与が示唆された2症例. 第3回日本小児消化管感染症研究会. 大阪, 2月.
- 6) Ohashi T. The level of globotriaosylceramide in urine for long term monitoring of Fabry disease patients on enzyme replacement therapy. Biomarkers for the LSD with an Emphasis on Use in Screening. Hakone, Sept.
- 7) Ohashi T. Fabry workshops, decision factors in treating patients. The 9th Annual Asia LSD Symposium. Chiba, Sept.
- 8) Ida H. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: 10 years experience. The 9th Asia LSD Meeting. Chiba, Sept.
- 9) 宮田市郎, 吉川秀樹, 田嶼朝子, Vallette-Kasic S, Saveanu A, Brue T, 衛藤義勝. 変異型 Pit-1 における新たな機能解析の試み. 第40回日本小児内分泌学会学術集会. 浜松, 9月.
- 10) Kobayashi H, Ken Sakurai, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Enzyme replacement therapy for late onset Pompe disease; Asian LSD meeting. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM). Chiba, Sept.
- 11) Sakurai K, Kaneshiro E, Iizuka S, Shen J-S, Mori T, Umezawa A, Suzuki N, Ohashi T, Eto Y. Brain transplantation of genetically modified stem or progenitor cells for CNS symptoms of lysosomal storage disorders. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM). Chiba, Sept.
- 12) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Etoh Y. Magnesium dynamics and the incidence of arrhythmia in pediatric patients with congestive heart failure. 11th International Magnesium Symposium. Ago, Oct.

- 13) 栗原まな, 小萩沢利孝, 千葉康之, 衛藤義勝. 重症心身障害児者の免疫能-予防接種の施行に向けて-. 第109回日本小児科学会学術集会. 金沢, 4月.
- 14) 浜野晋一郎, 日暮憲道, 吉成 聡, 田中 学, 南谷幹之, 衛藤義勝. West 症候群における ACTH 療法: 投与量, 患者要因による差. 第40回日本てんかん学会. 金沢, 9月.
- 15) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中 学, 落合幸勝, 今井祐之, 吉成 聡, 衛藤義勝. 障害児・者の自律神経機能解析の研究. 第48回日本小児神経学会総会. 浦安, 6月.
- 16) 吉成 聡, 浜野晋一郎, 南谷幹之, 田中 学, 安部信平, 早川美佳, 衛藤義勝. 小児脳血流の発達: IMP-SPECT による定量的検討. 第48回日本小児神経学会総会. 浦安, 6月.
- 16) 日暮憲道, 浜野晋一郎, 衛藤義勝. 急性期に右前頭葉を含む大脳の複数部位での血流低下が認められた左上部橋梗塞の男児例. 第48回日本小児神経学会総会. 東京, 6月.
- 17) 羽田紘子, 松尾多希子, 永田映子, 松崎くみ子, 足立 武, 熊谷公明. DRB1 150101130201 を伴う10歳男児のナルコレプシー. 第48回日本小児神経学会総会. 浦安, 6月.
- 18) Katsunuma T, Akashi K, Shibata A, Abe N, Tan A, Eto Y, Sugimoto H. Effect of short-term treatment with low-dose of fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. ATS: American Thoracic Society 2006. San Diego, May.
- 19) Akashi K, Katsunuma T, Shibata A, Tan A, Abe N, Eto Y. Exhaled nitric oxide and other noninvasive markers in preschool-aged children with asthma. ATS: American Thoracic Society 2006. San Diego, May.

### IV. 著 書

- 1) 栗原まな. 小児リハビリテーション医学. 東京: 医歯薬出版, 2006.
- 2) 勝沼俊雄. 喘息: 小児アレルギーシリーズ). 東京: 診断と治療社, 2006.
- 3) 海老澤元宏. 食物アレルギー: 小児アレルギーシリーズ. 東京: 診断と治療社, 2006.
- 4) 小川 潔. 先天性心疾患の経カテーテル治療. 大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎編. 今日の小児治療指針. 第14版. 東京: 医学書院, 2006. p. 372-3.

## 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

2006年4月からの1年間で99名の新患を登録し，その内訳はNF1 82例，mosaic NF1 9例，Schwannomatosis 2例，NF1 疑診例5例，NF2 疑診例1例であった。

基礎研究は，昨年度からのNF1患者における痒みに対する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）にて評価，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の推移について結果を解析中である。

また臨床的にNF1に合併した悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）は予後不良であり，完全切除が最も有効な治療であることから，NF1患者ではMPNSTを早期発見することが重要である。画像診断ではMRI，核医学が有用とされていたが，近年，欧米ではFDG-PETが“神経線維腫の悪性転化の早期診断に非常に有用である”と相次いで報告されている。そこで疼痛を伴う深部腫瘍を認めMPNSTの発生が疑われるがMRI，核医学検査では悪性所見を認めないNF1患者3例に対しFDG-PET検査を行い，1例においてMPNSTを早期に発見，切除した。今後の慎重な経過観察，症例の蓄積を要するが，FDG-PETは欧米では高感度・非侵襲性の検査として高く評価されており，MPNSTに試みるべき検査法であると考えられた。

#### 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。

帯状疱疹に関しては帯状疱疹後神経痛に対する新しい治療法を試みている。

#### III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅専門外来にて，人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，治療効果を挙げる事ができた。尖圭コンジローマに対しては，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CO<sub>2</sub>レーザー照射を行った。現在，尖圭コンジローマには欧米において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，多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，接触皮膚炎，口腔粘膜の扁平苔癬の原因薬剤，物質のパッチテストを積極的に施行した。

## VI. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎には Th2 に偏りがちなアレルギーの問題，フィラグリン遺伝子の多型などによるバリア機能異常，痒みと搔破の“itch scratch cycle”，精神的ストレスなどの心理社会的側面といろいろな問題が関与している。従って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）を向上させるには多方面からのアプローチが必要になる。当科では EBM に則った適正な薬物療法の選択と外用・内服療法を中心に，詳細な問診と患者さんに応じ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，体験学習の場であるスキンケアレッスンや教育指導を兼ねた入院治療も積極的に行っている。このような試みはアンケート調査では高い評価が得られているが，今後は患者の QOL 向上に役立っているかどうか，質問表を用いて客観的に評価していく予定である。また，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 NF- $\kappa$ B デコイ軟膏の臨床試験を行い，現在その結果を解析中である。

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 を評価する指標を小児科と共同で開発した。

## 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。スキンケア外来では全身照射型の 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。そのために我々が作成した乾癬特異的 QOL の評価尺度である Psoriasis Disability Index の日本語版を応用し，患者 QOL の向上に役立っている。また，乾癬患者に多いとされるメタボリック諸侯群の詳しい解析を実施中である。

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。

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およびキメラ型の TNF- $\alpha$  抗体の臨床試験を実施している。

## VIII. 皮膚悪性腫瘍

皮膚悪性腫瘍の手術および術前・術後管理（化学療法を含む）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。

皮膚悪性黒色腫患者には積極的にセンチネル・リンパ節同定と結果に基づくリンパ節廓清を行っている。

## 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。

また，レーザー治療に用いられる局所麻酔薬の臨床試験を実施した。

### 「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

存在が広く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。

ヘルペスウイ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いる。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。

アトピー外来では患者の 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) Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007; 156(2): 363-7.
- 2) Toyoda M, Nakamura M, Nakagawa H. Distribution to the skin of epinastine hydrochloride in atopic dermatitis patients. *Eur J Dermatol* 2007; 17(1): 33-6.
- 3) Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis? Review of randomized, double-blind clinical studies conducted in Japan. *Clin Drug Invest* 2006; 26(5): 235-46.
- 4) 中川秀己, 矢圭 圭子. 乾癬患者に対するイミキモドクリームランダム化二重盲検用量反応試験. *日性感染症会誌* 2007; 18: 134-4.
- 5) 福地 修, 太田有史, 石地尚興, 本田まりこ, 上出良一, 中川秀己, 長谷川友紀(東邦大). 乾癬特異的 QOL 評価指標 Psoriasis Disability Index (PDI) 日本語版の開発と信頼性・妥当性の検討. *日皮会誌* 2006; 116(11): 1583-91.
- 6) 福地 修, 中川秀己. 乾癬に対するビタミン D3 とステロイド併用外用療法からビタミン D3 単独外用療法への移行の検討. *臨皮* 2006; 60(9): 855-61.
- 7) 伊東秀記, 松尾光馬, 伊部美葉, 中川秀己, Laugier-Hunziker-Baran syndrome の小児例—本邦報告例のまとめと疾患概念の再考について—. *日皮会誌* 2007; 117(8): 1301-8.
- 8) 築場広一, 伊藤宗成, 谷戸克己, 川瀬正昭, 中川秀己, 小林 直. タキササン製剤による強皮症様皮膚硬化. *日皮会誌* 2006; 116(2): 201-8.

### II. 総説

- 1) 中川秀己. IV. Auto-immune diseases—Contribution of Cyclosporin—Psoriasis. 免疫の進化: シクロスポリン 20 年の軌跡 2006; 186-94.
- 2) 中川秀己. 皮膚症状(特集: 日常診療に役立つ最新の薬物療法と副作用対策). *小児科* 2006; 47(5): 663-6.
- 3) 中川秀己. 乾癬治療の進歩. *医のあゆみ* 2006; 217



(7): 796-7.

- 4) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎の外用療法—小児アレルギー学の新しい展開—. 小児臨 2006; 59: 1433-9.
- 5) 中川秀己. 小児と成人のアトピー性皮膚炎の違い—小児アトピー性皮膚炎診療のコツ—. 小児診療 2006; 69: 1121-4.
- 6) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎の痒みのコントロール. 日小皮会誌 2007; 26: 15-9.
- 7) 上出良一. 褥瘡のケア: 創傷ケアと皮膚ケアのハーモニゼーション. 褥瘡会誌 2006; 8(2): 123-7.
- 8) 上出良一. 日光が関係した蕁麻疹の診断と対策は? アレルギー疾患 2007; 3(1): 31-3.
- 9) 石地尚興. シクロスポリンによる痒み対策. アレルギーの臨 2006; 26(12): 2940-4.

### III. 学会発表

- 1) Honda M, Hayashi M, Sasaki H, Hagiwara M, Matsuo K, Niimura M. Postherpetic itch. 第8回日中皮膚科学会. Kunming, 11月.
- 2) 上出良一. サンスクリーンの現状と未来. 第2回加齢皮膚医学研究会. 東京, 7月.
- 3) 上出良一. アトピー性皮膚炎治療におけるトリクセラ(保湿クリーム)の有効性. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 4) 上出良一. 光線過敏症. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 5) Payapvipapong K, 五十嵐弘美, 堀 友子, 上出良一. ストーマ周囲の腸上皮化生を伴う丘疹状過剰肉芽の病理組織学的検討と炭酸ガスレーザーによる治療. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 6) 上出良一, 久保貴史, 岩崎徹治. セラミド含有ハイドロコロイドシートの乾癬, アトピー性皮膚炎に対する有効性評価. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 7) 石地尚興, 中村友紀, 織田真理子, 石川正子, 福地修, 上出良一. ダカルバジン(DTIC)による日光過敏型薬疹. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京, 5月.
- 8) 石地尚興, 米本広明, 中村友紀, 織田真理子, 太田真由美, 大森一範(赤羽中央). 原爆被爆者にみられた多発性ボーエン病と有棘細胞癌. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 9) Ishiji T, Kawase M, Nakagawa H. Epidermodysplasia verruciformis treated using CO2 laser abrasion therapy. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2006. Prague, Sept.
- 10) Futaki K, Kobayashi Y, Furukawa Y, Ohtsuki

M, Nakagawa H, Ichiakawa Y (Jichi Medical Univ), Murata H<sup>1)</sup>, Takada M<sup>1)</sup>, Saida T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Shinshu Univ), Imokawa G (Skin Science Research Institute). Acral melanoma cell line has a high resistance against apoptosis induced by histone deacetylase inhibitor (HDACi), FK228, due to its down-regulated bax expression. 13th Meeting of the European Society for Pigment Cell Research. Barcelona, Sept.

- 11) Futaki K, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Furukawa Y<sup>1)</sup>, Ohtsuki M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Jichi Medical School), Nakagawa H, Ichiakawa Y (Kao Research Laboratories), Imokawa G (Skin Science Research Institute). Functional relationship of histone deacetylase inhibitor, FK228-induced growth inhibition to MITF expression in human malignant melanoma cell lines. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, June.
- 12) 二木 賢, 古川雄祐<sup>1)</sup>, 大槻マミ太郎<sup>1)</sup>(自治医大), 中川秀己, 村田 浩<sup>2)</sup>, 高田 実<sup>2)</sup>, 斎田俊明<sup>2)</sup>(信州大) 芋川玄爾(スキンサイエンスリサーチ研究所). 肢端黒子型黒色腫由来細胞株において Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Depsipeptide (FK228)で誘導されるアポトーシスシグナルメカニズム. 第31回日本研究皮膚科学会. 京都, 5月.
- 13) Futaki K, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Furukawa Y<sup>1)</sup>, Ohtsuki M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Jichi Medical School), Nakagawa H, Imokawa G (Skin Science Research Institute). Histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FK228) triggers MITF function leading to apoptosis via down-regulation of cell cycle regulatory proteins in human malignant melanoma cells. The 68th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology. Philadelphia, Apr.
- 14) 川瀬正昭, 伊部美葉, 中川秀己. 日本人におけるヒト乳頭腫ウイルス5型遺伝子の変異の多様性. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.

### IV. 著 書

- 1) 中川秀己. 構造と機能. 北村 聖総編集. 臨床病態学: 3巻. 東京: ヌーヴェルヒロカフ, 2006. p. 206-12.
- 2) 中川秀己. 乾癬. 滝川雅浩, 渡辺晋一. 皮膚疾患最新の治療 2007-2008. 東京: 南江堂, 2006. p. 127-9.
- 3) 中川秀己. 学童期後半から思春期のアトピー性皮膚炎. 齊藤博久, 大矢幸弘. 小児アレルギーシリーズ: アトピー性皮膚炎. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 87-91.
- 4) 中川秀己. 皮膚バリア障害としてのアトピー性皮膚炎. 齊藤博久, 大矢幸弘. 小児アレルギーシリーズ: ア

- トピー性皮膚炎. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 146-51.
- 5) 中川秀己. アトピー性皮膚炎 Up-To-Date. 片山茂裕, 菅野健太郎, 土屋了介. Pharma vision: 薬剤師のための臨床講座. 東京: メジテース, 2007. p. 108-14.
- 6) 中川秀己. TNF- $\alpha$  を標的とした乾癬の新しい治療. 片山一朗, 古川福美. 目で見えるアレルギー性皮膚疾患. 東京: 南山堂, 2007. p. 433-5.

## 放射線医学講座

教授: 福田 国彦	核医学
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 インターベンシヨナルラジオロジー
助教授: 宮本 幸夫	放射線診断学
助教授: 内山 眞幸	核医学
助教授: 水沼 仁孝 (大田原赤十字病院)	IVR インターベンシヨナルラジオロジー
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	放射線治療学

## 研究概要

### 画像診断部門

#### 1. 高性能 MRI による拡散強調像における腫瘍性病変の評価

高性能 MRI 装置は磁場均一性が高く、拡散強調像の撮像に優れている。拡散強調像は様々な腫瘍の良悪性の鑑別、腫瘍の存在・進展範囲の把握において有用な情報を提供する。

MRI 拡散強調像に関して、以下の検討を行っている。

- ・肝細胞癌の拡散強調像における検出率をダイナミック CT, CT 門脈造影・CT 肝動脈造影所見とともに対比検討。
- ・大腸癌・直腸癌の広がり診断, リンパ節・肝転移に関して, 拡散強調像における有用性を手術標本と対比検討。
- ・乳癌の術前評価における存在・広がり診断に関して, ダイナミック MRI とともに拡散強調像を撮影し, 手術所見と対比検討。
- ・前立腺癌において存在・広がり診断に関して, 拡散強調像における有用性を手術所見と対比検討。前立腺癌ハイリスク群における拡散強調像の有用性, 最適な b 値設定とともに拡散強調像の適応となる最適 PSA 値の検討。

#### 2. 非造影 3-dimensional heavily T2-weighted images における体幹部のリンパ組織の描出の検討

Heavily T2 強調像はリンパなどの液体の描出に優れる。体幹部リンパ組織の描出に付き、検討している。

### 3. 多列検出器 CT による肝部分切術の術前画像評価

肝部分切除の術前評価では肝実質・容積、血管構造、胆道など、多くの要素が含まれる。多列検出器 CT では高い時間分解能で高い空間分解能の画像の取得が可能であり、一回の CT 検査で各要素の術前評価が可能となる検査・診断法の確立を目的として以下を検討している。胆道系造影剤静注 25 分後、胆道系を評価する撮影 (DIC-CT) を施行、その後通常のヨード造影剤を使用したダイナミック CT で肝動脈を評価する動脈相、門脈および肝静脈を評価する門脈相 (動脈相から 20 秒後) の撮影を行い、各要素につき検討。

### 4. 多列検出器 CT を用いた先天性心疾患の術前評価

高速撮像が可能な多列検出器 CT では、心電図同期法の併用や呼吸停止なしに、数秒という非常に短い撮像時間の間に新生児・乳幼児の心臓大血管の情報を得ることができる。先天性心疾患症例の術前 CT 心大血管の情報を手術所見と対比し、高速多列検出器 CT の有用性を検討している。

### 5. 下肢 CT 静脈造影におけるヨード造影剤の量・濃度の検討

下肢の深部静脈血栓に関して、CT 静脈造影は比較的非侵襲的な評価法として有効であるが、撮像範囲の広さや血流などの要因により造影剤の投与が重要な因子となる。適正な造影剤の選択を目的として総ヨード量・濃度の異なる造影剤により評価を検討している。

6. 第 2 世代の超音波造影剤 sonazoid を用いて、超音波診断装置における各機種最適の撮像条件に関して検討した。本造影剤は低 MI 値の超音波ビームに対しても、非線形な micro bubble の共振を利用し、harmonic imaging により高感度な造影効果が期待しうするため、各機種において尤も適した撮像法の application 開発と撮像条件やタイミング、さらに post processing 処理に関して検討した。

7. 肝腫瘍性疾患に関して、消化器内科との共同研究により、sonazoid を用いた造影検査の有用性に関して検討した。動脈相、Kupffer imaging 相の両者を撮像し、さらに適宜 bubble をバーストさせることで、肝腫瘍性疾患に対して sonazoid における造形検査が極めて有効であることが証明された。

8. 豚を用いて、ソナゾイド皮下注射によるセンチネルリンパ節描出の有用性に関して、乳腺外科との共同研究にて検討した。

### 9. 3D/4D プローブを用いて、より正確な表在性

疾患の B-flow 法を用いた三次元像構築に関して検討した。

10. 臨床検査医学講座、東京理科大学、アロカ株式会社との共同研究により、超音波 micro bubble を用いた分子イメージングと癌治療に関する研究を行った。Sonazoid における micro bubble の物性に関して、実験的検討を行った。

11. 超音波によるエラストグラフィ (elastic imaging) に関して、主として乳腺疾患を中心にその有用性に関して検討した。

### 12. 2.2Fr 以下のマイクロカテーテルの物性特性の検討

Interventional radiology には様々な医療機器が用いられているが、TAE などの手技の際にはより末梢へのマイクロカテーテルの挿入が要求される。我々はマイクロカテーテルの物性試験をその時代の最先端のマイクロカテーテルで行ってきた。それにより製作側の企業に対しては更に良い製品の開発、使用側の医師に対して使い勝手の良さの根拠を示してきたが、今回は更に最先端のより細径のマイクロカテーテルについて物性を検討した。使用したマイクロカテーテルの先端部外径は 1.8Fr から 2.2Fr で、先端硬度、表面滑性、内面滑性、フローレート、ガイドワイヤー追従性、リシェイプ形状保持性、耐キンク性、視認性、引張強度、開放封止耐圧について実験を行った。先端の柔軟性は優れているが、フローレートや視認性、耐圧に問題があった。

### 13. $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol scintigraphy における洗い出し曲線の解析方法の検討

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol scintigraphy では肺門部の中枢気道への DTPA 沈着が認められることがある。中枢気道からの洗い出しが末梢気道からの洗い出しに影響があるか検討した。得られた画像は片肺ごと全片肺に関心領域を設定したもの ( $0 \times 0$  pixel group) および肺門部を  $5 \times 5$ ,  $8 \times 8$ ,  $11 \times 11$ ,  $14 \times 14$ ,  $17 \times 17$  pixels 分割し、これ以外の肺野に関心領域を囲んだものの合計 6 種類の時間放射能曲線を作成し、得られた T1/2 のばらつきの有無を Kruskal 検定にて統計学的解析を施行した。DTPA の洗い出し時間は、 $0 \times 0$  群  $41.2 \pm 24.9$  分、 $5 \times 5$  群  $39.9 \pm 21.6$  分、 $8 \times 8$  群  $39.7 \pm 19.1$  分、 $11 \times 11$  群  $39.8 \pm 17.7$  分、 $14 \times 14$  群  $40.1 \pm 17.3$  分、 $17 \times 17$  群  $41.5 \pm 18.7$  分で検定の結果どの群も有意差が認められなかった。 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol scintigraphy の肺からの洗い出しの評価にあたっては肺門部の中枢気道への DTPA の沈着は末梢からの DTPA の洗い出しには影響されない。

#### 14. 神経芽腫評価 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィと骨転移進展経過の研究

小児固形腫瘍の中で最も多い腫瘍である神経芽腫において腫瘍マーカーとともに、腫瘍に特異的に集積し炎症や術後性変化による影響を受けない MIBG (meta-iodobenzylguanidine) シンチグラフィは重視される検査法である。遠隔転移巣については最も多い遠隔転移巣は骨髄・骨転移であり、 $^{123}\text{I}$ -MIBG と骨シンチグラフィの集積の乖離は骨髄転移までなのか骨皮質に転移が及ぶかを示すとの考えは支持されている。骨髄転移だけで骨皮質転移に至らないものは、MIBG のみに異常があり、骨シンチでは異常なし、骨皮質転移に至るものは双方に異常所見があるとして、骨皮質および骨髄転移の治療に対する経過を観察比較した。その結果、難治の指標である骨皮質転移は治療に早期に反応するものの、骨内広汎に浸潤した骨髄転移が骨皮質転移に比較し消退が遅れる傾向があった。

#### 放射線治療部

##### 1. T2N0 声門癌の放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討

当院で治療した T2N0 声門癌 48 例の放射線治療成績を分析し、局所制御率に影響を及ぼす因子について検討した。5 年の無局所再発生存率ならびに喉頭温存生存率は、それぞれ 61.4%、76.4% であった。無局所再発生存率の予後因子は亜部位進展数と治療期間、喉頭温存生存率の予後因子は年齢、声帯可動障害と治療期間が有意であった。治療成績向上には加速照射が期待される。

##### 2. 前立腺小線源治療の術後計算の標準化に関する研究 (厚生労働省がん研究助成研究)

前立腺小線源治療の術後計算の施設間の相違を検討するため、30 施設において 2 症例の術後計算パラメーターの比較を行った。前立腺体積の施設間の相違は最大 2.61 倍となり、前立腺体積の影響は  $\text{D}90 > \text{V}100 > \text{U-D}30$  であった。前立腺小線源治療における術後計算は施設間で大きく異なり、術後計算の標準化が必要と考えられた。

##### 3. 非リンパ性白血病の造血幹細胞移植治療に関する研究

当院では非リンパ性白血病に対して大量化学療法 (BUS+CPM) + TBI (10 Gy: 肺 20% 減量) の regimen にて造血幹細胞移植を施行してきた。当 regimen における治療成績および予後因子について解析した。リスク別 5 年生存率は高リスク例 42%、標準リスク例 71% であり、有意な予後因子はリスク

度、急性 GVHD であった。IP 発症率は 21% であり、特に高リスク例に有効な治療法であった。

#### 「点検・評価」

放射線医学講座は画像診断、核医学、放射線治療の 3 部門があり、多くの研究項目が認められる。

診断部門では、高性能 MRI 装置を用いて拡散強調像での様々な腫瘍の良悪性の鑑別、腫瘍の存在・進展範囲を診断における有用性の検討や非造影 3-dimensional heavily T2-weighted images での体幹部のリンパ組織の描出の有用性を検討している。また多列検出器 CT を用いた研究としては肝部分切術の術前画像評価や先天性心疾患の術前評価の有用性を検討している。

超音波では第 2 世代の超音波造影剤 sonazoid を用いた超音波診断装置の最適撮像条件の評価や疾患検出の有用性について検討している。

IVR においては、以前から行ってきたより高度な機能を持つ医療機器への改善を期待して現時点での医療機器の物性の評価等、臨床に則した研究が行われている。

核医学では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA aerosol scintigraphy で気道洗い出しの影響の検討や  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィと骨転移進展経過の関係の検討など多岐にわたる研究が行われている。

治療部門では、T2N0 声門癌の放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討内放射線治療の基礎的研究、前立腺小線源治療の術後計算の標準化に関する研究、非リンパ性白血病の造血幹細胞移植治療に関する研究等、臨床的、基礎的な研究が継続されている。

多くの研究項目が認められる当講座の診療項目のなかで、多彩な研究課題を行っていると考えられるが、今後とも技術革新が著しいなか、新たな診断法、治療法の臨床への進歩にいかにか寄与するかの検討、研究を行い続けていきたいと考えている。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Shefelbine SE, Mancuso AA, Gajewski BJ, Ojiri H, Scott Stringer, Sedwick JD. Pediatric retropharyngeal lymphadenitis: Differentiation from retropharyngeal abscess and treatment implications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(2): 182-8.
- 2) Hosohuma T, Tozaki M, Ichiba N, Sakuma T, Hayashi D, Yanaga K, Fukuda K. Clinical useful-

ness of diffusion-weighted imaging using low and high b-values to detect rectal cancer. Magn Reson Med Sci 2006; 5(4): 173-7.

- 3) Fukumitsu N, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y. Effects of diazepam on 125I-iomazenil-benzodiazepine receptor binding and epileptic seizures in the El mouse. Ann Nucl Med 2006; 20(8): 541-6.
- 4) Fukumitsu N, Ashida H, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y, Ikemoto I, Sakamoto N, Yojo K, Kawakami M. A case of ganglioneuroma in which 131I-6 $\beta$ -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en 3 $\beta$ -ol scintigraphy showed high uptake in the adrenal gland leading to a misdiagnosis. Ann Nucl Med 2006; 20(1): 69-73.

## II. 総 説

- 1) Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JSR, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 634-42.
- 2) 尾尻博也. 浸潤性真菌性副鼻腔炎の画像所見と臨床. 耳鼻展望 2006; 49(4): 38-41.
- 3) 荻 成行. 画像診断読影セミナー 核医学検査 III その他の核医学検査. 日放線技師会誌 2006; 53: 381-3.
- 4) 荻 成行, 白瀧 淳, 福田国彦, 松尾義朋, 宇野公一. 婦人科がんの PET 診断 (1) FDG-PET および PET/CT の基礎. 産婦の実際 2006; 55: 839-43.
- 5) 氏田万寿夫. 【肺の HRCT をきわめる 知っておきたい patterns & signs】知っておきたい sign. 画像診断 2006; 26(4): 468-76.
- 6) 清水勸一郎, 原田潤太, 松浦博満, 桜井智生, 畠 正真. 最新 1.5T MRI 装置 ECHELON Vega の初期使用経験. MEDIX 2007; 46: 37-40.
- 7) 市場文功, 福田国彦. 全身 MRI によるスクリーニング検査. 日独医報 2007; 51(4): 6-17.
- 8) 氏田万寿夫. 【呼吸器感染症の画像診断】抗酸菌感染症. 日胸臨 2007; 66(1): 32-43.
- 9) 高木佐矢子, 福田一郎, 荻 成行, 兼平千裕, 福田国彦. 分化型甲状腺癌に対する放射性ヨード内用療法. 慈恵医大誌 2006; 121(6): 288.
- 10) 青木 学. 前立腺: 外照射とヨード治療の適応と問題点. 映像情報 Med 2006; 38(12): 1189-93.
- 11) 西岡真樹子, 貞岡亜加里, 竹永晋介, 東條慎次郎, 福田国彦. 【リウマチ性疾患の画像診断の進歩】画像診断の進歩と展望. リウマチ科 2006; 36(4): 331-6.

## III. 学会発表

- 1) Ogi S, Goto E, Uchiyama M, Urashima M, Fukumitsu N. The analysis of inhaled 99mTc-DTPA aerosol lung deposition. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2006). Athens, Sept.
- 2) 市場文功, 北川 久, 福田国彦. 前立腺癌の DWI. 第 34 回日本磁気共鳴医学会. つくば, 9 月.
- 3) Mogami T, Harada J, Yamaguchi Y, Kishimoto K. Histopathologic changes of renal cell carcinoma after magnetic resonance-guided cryoablation. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2006 (CIRSE 2006). Roma, Sept.
- 4) Nishioka M, Fukuda K, Nishioka K. TNF- $\alpha$  receptor (Etanercept) in Rheumatoid Arthritis (RA) patients with Interstitial Pulmonary Fibrosis (IPF). The 12th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Kuala Lumpur, Aug.
- 5) 市場文功. 骨軟部腫瘍の拡散強調画像. 第 39 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会. 札幌, 7 月.
- 6) 最上拓児, 原田潤太, 山口 裕, 岸本幸一. 腎腫瘍に対する経皮的凍結治療: 再発による切除例の病理組織学的検討. 第 35 回日本 IVR 学会総会. 大阪, 5 月.
- 7) Namiki T, Koyama K, Tanaka H, Uchiyama M, Mogami T, Harada J, Fukuda K, Ohmura M, Kishimoto K. Effect of diffusion weighted imaging for detection of prostate cancer • comparison between tissue types. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 14th Annual Meeting. Seattle, Sept.
- 8) 荻 成行, 西岡真樹子, 佐久間亨, 福田国彦. 冠動脈病変における心臓 MDCT と心筋シンチグラフィの臨床的有用性. 第 65 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 9) 井田正博. (シンポジウム) 画像診断からみた診療報酬と改定への取り組み 放射線科医の立場から. 第 65 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月. [日医放会誌 2006: 第 65 回日本医学放射線学会学術集会抄録集; S43]
- 10) 辰野 聡. (教育講演) 頸部リンパ節. 第 65 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 11) 西岡真樹子, 白瀧 淳, 細沼知則, 佐久間亨, 白川崇子, 成尾孝一郎, 中田典生, 入江健夫, 宮本幸夫, 福田国彦. 乳腺・甲状腺およびその他の表在領域における B flow 3D 表示法の有用性について. 第 65 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 12) 氏田万寿夫. (教育講演) 肺の日和見感染症の CT 診

断。第26回日本画像医学学会。東京，2月。

- 13) 福田国彦。骨軟部。日本医学放射線学会関東地方会セミナー。東京，2月。
- 14) Ojiri H. Perineural spread of head and neck cancer. 6th Asian & Oceanic Congress of Neuro-radiology and Head & Neck Radiology. Singapore, Feb.
- 15) Ogino N, Shirahama J, Takenaga S, Tojyo S, Sadaoka A, Sadaoka S, Fukuda K, Marumo K. Cystic adventitial disease of the popliteal artery: a report of a case. 9th Annual Scientific Meeting of the Asian Musculoskeletal Society. Tokyo, Jan.
- 16) Fukuda K. Bone/soft tissue tumor imaging. 9th Annual Scientific Meeting of the Asian Musculoskeletal Society. Tokyo, Jan.
- 17) Mogami T, Harada J, Shimizu T, Miyasaka K. (シンポジウム) MR-guided percutaneous cryoablation of renal tumors: Results of long-term follow-up. 第33回日本低温医学会総会。東京，11月。
- 18) Uchiyama M, Nozawa K, Oguma E, Satoh Y. To evaluate the therapeutic response of cortical bone and bone marrow metastases from neuroblastoma: Comparison with 123I-MIBG and 99mTc-MDP scintigraphy. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2006). Athens, Oct.
- 19) Uchiyama M, Nishimoto H, Nozawa K, Oguma E, Satoh Y. Cerebral blood flow SPET and response to acetazolamide challenge in premature craniosynostosis before and after surgery. Society of Nuclear Medicine 53rd Annual Meeting. San Diego, June.

## 外科学講座

統括責任者・教授 矢永 勝彦

### 消化器外科

教授	矢永 勝彦	肝胆膵外科，消化管外科
教授	穴澤 貞夫	消化管外科
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	石橋 由朗	消化管外科
講師	鈴木 裕	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。内視鏡的所見が陰性の逆流性食道炎の手術適応についても検討をすすめている。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 & thoroscopic 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イ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。またこの方法を用いて、早期バレット食道癌に対しても検討を開始している。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IgA、IgD、IgG、IgMでは反応が認められたが、IgEに関しては反応が認められなかった。その評価に関して再発や予後との相関性も含め今後検討を行う。また、5年生存率が判明している大腸癌切除例のパラフィン切片中で、癌部、腺腫と正常部に関してIgA、IgG、IgMの自己抗体の反応性を免疫染色で検討している。大腸癌術後の食事開始の時期を検討するために、<sup>13</sup>Cを用いて開腹症例と腹腔鏡補助下症例、腸管運動促進薬の有無を2因子として術後腸管運動能を比較検討している。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に関する検討を行っている。

## II. 肝胆膵外科

肝胆膵外科の主な臨床および基礎研究は、1) 移植・再生および人工肝臓、2) 膵臓癌の化学療法、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) 胆道領域における術中ナビゲーションシステムの構築、6) 慢性肝疾患における脂質メディエータ(カンナビノイド)およびHGBM-1の意義、である。

1) に関しては、平成19年2月9日に当院で第一

例目の生体肝移植(肝細胞癌局所治療後のC型肝硬変症例)を施行し、術後経過順調であった。今後も症例を蓄積すべく、移植体制の構築に努めている。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、本学で開発した高密度、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基礎研究を中心に行っているが、肝不全動物モデルへ応用する段階へと進んでいる。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病院共同で症例を蓄積しており、現在そのデータを解析中である。また、膵臓癌の標準的治療薬である塩酸ゲムシタピン(Gem)に対する耐性にGem誘導性のNF- $\kappa$ B活性化が関与するという基礎データを背景に膵臓癌に対する新しい治療法としてNF- $\kappa$ B抑制作用と膵臓がん細胞株に対してアポトーシス誘導作用を有するセリンプロテアーゼインヒビター、メシル酸ナファモスタットとGemの併用療法の臨床試験を開始した。

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、一部に良好な治療効果を得た。私費診療として近日中に臨床研究審査委員会に申請予定である。4)については倫理委員会の承諾を得ており、先進医療申請予定である。5)は2例を第三病院において、高次元医用画像工学研究所と共同で実施し、6)については、データ蓄積・解析中である。

### 「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。内視鏡的所見が陰性の逆流性食道炎の手術成績も良好であった。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。

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中間解析では、感度71%、特異度63%であった。

附属4病院の消化器外科分野各疾患のデータベースの統合も進み、それを背景として新たな臨床研究の発展につながっている。また月に一度、上部消化管外科、下部消化管外科、肝胆膵外科研究班の研究報告会を実施、着実に研究が進行している。論文や学会発表も徐々にではあるが増えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Okamoto T, Yanagisawa S, Fujioka S, Gocho T, Yanaga K, Kakutani, Tajiri H. Is metallic stenting worthwhile for biliary obstruction due to lymph node metastases? *J Surg Oncol* 2006; 94: 614-8.
- 2) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Hataba Y, Fukuda T, Nakamura M, Totsuka N, Ishikawa S, Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artif Organs* 2006; 31(2): 148-51.
- 3) Futagawa Y, Waki K, Cai J (Terasaki Foundation Laboratory). The association of HLA-DR13 with lower graft survival rates in hepatitis B and primary sclerosing cholangitis patients receiving a liver transplant. *Liver Transpl* 2006; 12: 600-4.
- 4) Futagawa Y<sup>1)</sup>, Terasaki PI<sup>1)</sup>, Waki K<sup>1)</sup>, Cai J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Terasaki Foundation Laboratory), Gjertson DW (UCLA Immunogenetics Center). No improvement in long-term liver transplant graft survival in the last decade: an analysis of the UNOS data. *Am J Transplant* 2006; 6: 1398-406.
- 5) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Misawa T, Yanaga K, Ohashi T, Eto Y. Adenovirus vector-mediated gene transfer using degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma in rats. *J Surg Res* 2006; 133(2): 193-6.
- 6) Shiba H, Aoki H, Misawa T, Kobayashi S, Saito R, Yanaga K. Pneumoperitoneum caused by ruptured gas-containing liver abscess. *J Hepato-Bilia-Pancr Surg* 2007; 14(2): 210-1.
- 7) Tsuboi K, Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Ishibashi Y, Suzuki Y, Kawasaki N, Mitsumori N, Urashima M, Yanaga K. Laparoscopic Collis gastroplasty and Nissen fundoplication for reflux esophagitis with shortened esophagus in Japanese patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16(6): 401-5.
- 8) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, Suzuki Y, Mitsumori N, Urashima M, Yanaga K. Prediction of recurrence after laparoscopic fundoplication for erosive reflux esophagitis based on AFP classification. *Surg Endosc* 2007; 21: 427-30.
- 9) Hoya Y, Yamashita M, Sasaki T, Yanaga K. Laparoscopic intragastric full-thickness excision (LIFE) of early gastric cancer under flexible endoscopic control—introduction of new technique using animal. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17: 111-5.
- 10) Nakamura Y, Tanaka F, Nagahara H, Ieta K, Haraguchi N, Mimori K, Sasaki A, Inoue H, Yanaga K, Mori M. Opa interacting protein 5 (OIP5) is a novel cancer-testis specific gene in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 885-92.
- 11) Ohmachi T, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Yanaga K, Mori M. Clinical significance of TROP2 expression in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(10): 3057-63.
- 12) Ohmachi T, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Sasaki A, Kanda T, Fujii H, Yanaga K, Mori M. Fatty acid binding protein 6 is overexpressed in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(17): 5090-5.
- 13) Eto K, Ohyama S, Yamaguchi T, Wada T, Suzuki Y, Mitsumori N, Kashiwagi H, Anazawa S, Yanaga K, Urashima M. Familial clustering in subgroups of gastric cancer stratified by histology, age group and location. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7): 743-8.
- 14) Yoshimoto K, Kawahara H, Kabayashi S, Kashiwagi H, Hirai K, Yanaga K. Expression level of thymidine phosphorylase at invasive front of T3 rectal cancer as a prognostic factor. *Dig Surg* 2006; 23: 331-5.
- 15) Kosuge M, Takizawa H, Maehashi H, Matsuura T, Matsufuji S. A comprehensive gene expression analysis of human hepatocellular carcinoma cell lines as components of a bioartificial liver using a radial flow bioreactor. *Liver Int* 2007; 27(1): 101-8.
- 16) Kawahara H, Hirai K, Watanabe H, Kashiwagi H, Yamazaki Y, Yanaga K. Sliding functional end-to-end anastomosis for colorectal surgery. *Int Surg* 2007; 94: 34-6.
- 17) Fujita T, Yanaga K. Clinical influence of vagotomy on postoperative acute phase response. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 127-30.
- 18) Unemura Y, Ishida Y, Suzuki Y, Yanaga K. Impact of prophylactic mupirocin for radical esophagectomy. *J Infect Chemother* 2006; 12(5): 257-63.
- 19) Toyama Y, Miyake R, Son K, Yoshida S, Usuba



- T, Nojiri T, Yanagisawa S, Yanaga K. Three-port laparoscopic partial hepatectomy using ultrasonically activated device (USAD). *J Hepato-Bilia-Pancr Surg* 2006; 13(4) : 317-22.
- 20) Misawa T, Saito R, Shiba H, Son K, Futagawa Y, Nojiri T, Kitajima K, Uwagawa T, Ishida Y, Ishii Y, Yanaga K. Analysis of bile duct injuries (Stewart-Way classification) during laparoscopic cholecystectomy. *J Hepato-Bilia-Pancr Surg* 2006; 13 : 427-34.
- 21) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, Suzuki Y, Yanaga K. Therapeutic effects of laparoscopic fundoplication for nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Surg Today* 2006; 36 : 954-60.
- 22) Tsuboi K, Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Ishibashi Y, Suzuki Y, Kawasaki N, Yanaga K. Laparoscopic reoperation for reflux esophagitis following laparoscopic surgery for achalasia: a case report. *Esophagus* 2006; 3 : 125-9.
- 23) Hoya Y, Matsumura I, Yanaga K. Analysis of the patient anxiety to upper gastrointestinal endoscopy. *Jikeikai Med J* 2006; 53 : 1-5.
- 24) Nishikawa K, Matsudaira H, Suzuki H, Mizuno R, Hanyuu N, Iwabuchi S, Yanaga K. Intraoperative thermal imaging in esophageal replacement: its use in the assessment of gastric tube viability. *Surgery Today* 2006; 36 : 802-6.
- 25) Kobayashi K, Watanabe M, Ushigome T, Aoki H, Shida A, Yanaga K. Chemical peritonitis induced by an anti-adhesion bioresorbable membrane: a case report and review of the literatures. *Jikeikai Med J* 2006; 53 : 171-5.
- 26) Yoshimoto K, Kawahara H, Nakajima S, Hayashi T, Kashiwagi H, Yanaga K. Head subcutaneous metastasis of endocrine cell carcinoma in the rectum. *JMAJ* 2006; 49 : 320-3.
- 27) Watanabe K, Kawahara H, Yoshimoto K, Hayashi T, Kobayashi S, Kashiwagi H, Yanaga K, Yamaguchi Y. Lateral pelvic lymph node recurrence 5 year after endoscopic mucosal resection for superficial lower rectal cancer. *Jikeikai Med J* 2006; 53 : 163-6.
- 28) Suzuki T, Kawahara K, Yoshimoto K, Hayashi T, Kobayashi S, Kashiwagi H, Yanaga K, Yamaguchi Y. Metastasis of colon cancer to axillary lymph nodes. *Jikeikai Med J* 2006; 53 : 167-70.
- 29) Shinoda T, Kawahara H, Yoshinaga K, Shioya H, Kobayashi S, Yanaga K, Komine K. Refractory irinotecan-induced interstitial pneumonitis after treatment of metastatic lung cancer from the rectum. *Jikeikai Med J* 2006; 53 : 159-62.
- 30) 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 expression is associated with subsequent hepatic recurrence during long-term follow-up of Dukes' C colorectal cancer. *JMAJ* 2006; 49(4) : 146-52.

## II. 総 説

- 1) Okamoto T, Yanaga K, Kakutani K, Tajiri H. Response (The type of intervention on the sphincter of oddi is also an important risk factor of cholangitis after metallic biliary stent placement). *Gastroint Endosc* 2006; 64(5) : 844-5.
- 2) Kashiwagi H. Ulcer and gastritis. *Endoscopy* 2007; 39 : 101-5.
- 3) 石井雄二, 矢永勝彦. 肝細胞癌に対する系統的肝切除. *外科治療* 2006; 95(4) : 419-28.
- 4) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下噴門形成術—Nissen 法 v.s. Toupet 法—. *手術* 2006; 60 : 1173-8.
- 5) 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 矢永勝彦. 食道憩室に対する手術. *手術* 2006; 60 : 1667-73.
- 6) 柏木秀幸, 小村伸朗, 坪井一人. アカロシア・胃食道逆流症に対する腹腔鏡下手術. *外科* 2006; 68 : 1434-41.
- 7) 中田浩二, 川崎成郎, 小曾根基裕, 羽生信義, 柏木秀幸, 原澤 茂 (川口済生会総合病院), 矢永勝彦. Functional dyspepsia の病態診断における drink test の意義と有用性. *消化器医* 2006; 4 : 86-91.
- 8) 中田浩二, 川崎成郎, 小村伸朗, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 消化管運動を評価する臨床検査にはどのようなものがあるのか? *分子消化器病* 2006; 3 : 45-52.
- 9) 坪井一人, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【GERD 診療の最前線 胃酸逆流への対応】 特殊病態の GERD 胃切除後の GERD. *内科* 2006; 98 : 650-5.
- 10) 高尾良彦, 諏訪勝仁, 藤田明彦, 穴澤貞夫. 大腸原発性便秘症の手術. *手術* 2006; 60(10) : 1481-6.

## III. 学会発表

- 1) 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. Annual Meeting American Hepato-Pancreato-Biliary association. Miami,

- Mar.
- 2) Okamoto T, Fujioka S, Gocho T, Futagawa Y, Yanaga K, Kakutani, Tajiri H. Pancreatic duct stenting prior to pancreatic surgery. 20th World Congress of the International Society for Digestive Surgery (ISDS). Rome, Nov.
  - 3) Misawa T, Shiba H, Usuba T, Nojiri T, Kitajima K, Uwagawa T, Ishida Y, Ishii Y, Kobayashi S, Yanaga K. Systemic inflammatory response syndrome after hand-assisted laparoscopic distal pancreatectomy. 92th American College of Surgeons. Chicago, Oct.
  - 4) Uwagawa T, Chiao PJ, Yanaga K. Nobel function of synthetic serine protease inhibitor (FUT-175) as apoptosis inducer of pancreatic cancer. DDW 2006. Los Angeles, May.
  - 5) Wakiyama S, Ishida Y, Usuba T, Shiba H, Uwagawa T, Nojiri T, Kitajima K, Misawa T, Yanaga K. Antero-dorsal segmentectomy of the liver guided by right hepatic venous drainage. 1st Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association. Fukuoka, Mar.
  - 6) Shiba H, Misawa T, Iida T, Okamoto T, Futagawa Y, Yanaga K. Adenovirus vector-mediated gene therapy using iodized oil esters for hepatocellular carcinoma in rats. 20th World Congress of the International Society for Digestive Surgery (ISDS). Rome, Dec.
  - 7) Shiba H, Ishida Y, Usuba T, Nojiri T, Wakiyama S, Uwagawa T, Hirohara S, Misawa T, Kitajima K, Yanaga K. Assessment of predictors of surgical site infection and pulmonary complications after hepatic resection. 1st Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association. Fukuoka, Mar.
  - 8) Futagawa Y, Misawa T, Kitajima K, Sakamoto T, Saito R, Gocho T, Kana H, Shiba H, Son K, Yoshida S, Nojiri T, Fujioka S, Uwagawa T, Toyama Y, Ishida Y, Okamaoto T, Ishii Y, Unemura Y, Yanagisawa A, Kobayashi S, Yanaga K. An analysis of incidently detected gallbladder carcinoma after cholecystectomy. 20th World Congress of the International Society for Digestive Surgery (ISDS). Rome, Dec.
  - 9) Sakamoto T, Fujioka S, Okamoto T, Anazawa S, Kakutani H, Yanaga K. Liver metastasis from colon cancer with floating mucus in the bile duct : a case report. 52nd Annual Congress of The Japan Section International Society of Surgery. Tokyo, June.
  - 10) Ishibashi Y, Suzuki Y, Kashiwagi H, Hanyu N, Nakada K, Omura N, Kawasaki N, Takada K, Urashima M, Yanaga K. Clinical significance of SUMO-1 in esophageal squamous cell carcinoma. DDW 2006(SSAT). Los Angeles, May.
  - 11) Nakada K, Nimura H, Suzuki Y, Omura N, Ishibashi Y, Kawasaki N, Mitsumori N, Takayama S, Hanyu N, Kashiwagi H, Yanaga K. Function-preserving gastrectomy procedures (preservation of hepatic and celiac branches of vagal nerve, and pylorus) improve long term quality of life in gastrectomized patients for early gastric cancer. DDW 2006(SSAT). Los Angeles, May.
  - 12) Nishikawa K, Tanaka Y, Yamagata T, Matsudaira H, Suzuki H, Mizuno R, Hanyuu N, Iwabuchi S, Suzuki Y, Yanaga K. Evaluation of the gastric tube viability after esophagectomy by its diameter using thermal imaging. DDW 2006 (SSAT). Los Angeles, May.
  - 13) Mitsumori N, Nimura H, Oodaira H, Koyama T, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. A study of sentinel node navigation surgery with infrared ray laparoscopy system of the laparoscopic operation for gastric cancer—An interim report of multi central collaboration. 5th Biennial International Sentinel Node Society Meeting. Rome, Nov.
  - 14) Nimura H, Mitsumori N, Matsumoto A, Yamashita S, Yano K, Aoki H, Ohdaira H, Shinohara T, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Sentinel node navigation laparoscopic surgery with the infrared ray laparoscopy system after EMR or ESD for early gastric cancer. 6th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Seoul, Mar.
  - 15) Ogawa M, Hara E, Watanabe M, Kosuge M, Eto K, Yanaga K. A clinico-pathological characteristics of colorectal carcinoma in relation to the establishment of cell lines. 18th International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, Feb.
  - 16) Kosuge M, Yokoyama M, Eto K, Watanabe M, Ogawa M, Yanaga K. A case of disseminated carcinomatosis of the bone marrow from colon cancer with disseminated intravascular coagulation (DIC), treated by MTX/5-FU chemotherapy. 18th International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, Feb.

- 17) Takao Y, Suwa K Iino T, Fujita A, Anazawa S. Inter-sphincter resection (ISR) with colo-anal anastomosis: to be or not to be a standard operation for low rectal cancer. 21st Biennial Congress of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons. Istanbul, June.
  - 18) Yokoyama M, Ogawa M, Watanabe M, Eto K, Kosuge M, Yanaga K. Surgical strategy for early colorectal cancer in reference to lymph node metastasis. 21st Biennial Congress of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons. Istanbul, June.
  - 19) Watanabe M, Kosuge M, Yokoyama M, Ogawa M, Kashiwagi H, Anazawa S, Yanaga K. Does induction of surveillance reduce surgical site infection (SSI) after colorectal surgery? 21st Biennial Congress of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons. Istanbul, June.
  - 20) Yokoyama M, Ogawa M, Watanabe M, Eto K, Kosuge M, Yanaga K. Treatment strategy for early colorectal cancer in reference to lymph node metastasis. 20th World Congress of the International Society for Digestive Surgery (ISDS). Rome, Nov.
- 術の安全性および有用性に関する研究. 平成 18 年度内視鏡医学研究振興財団研究助成.
  - 2) 二村浩史. 胃癌における ICG 局注赤外線腹腔鏡観察によるセンチネルリンパ節同定の研究. 平成 18 年度科学研究費補助金基盤研究 (C) (2).
  - 3) 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 18 年度科学研究費補助金基盤研究報告書.
  - 4) 石橋由朗. 食道癌におけるユビキチン結合酵素の意義とその発現抑制による抗癌作用の解析. 平成 18 年度科学研究費補助金基盤研究報告書.

#### IV. 著 書

- 1) 矢永勝彦. 原発性・転移性肝癌 (外科). 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2006 年版東京: 医学書院, 2006. p. 404-5.
- 2) 矢永勝彦. 肝癌に対する外科治療の現状と今後の動向. 平成 18 年度日本肝臓学会教育講演会テキスト. 東京: 日本肝臓学会, 2006. p. 89.
- 3) 畝村泰樹. 術後感染治療のための抗菌薬の使い方. 手術部位感染 肝・胆道手術. 炭山嘉伸, 竹末芳生編. 周術期感染対策マニュアル: 抗菌薬使用方法から周術期管理まで. 東京: 南江堂, 2006. p. 24-7.
- 4) 柏木秀幸. 胃切除後障害. 市倉 隆, 日比紀文編. 別冊 医学のあゆみ: 消化器疾患 state of arts I. 消化管(食道・胃・腸) Ver.3. 東京: 医歯薬出版, 2007. p. 191-4.
- 5) 柏木秀幸. III. 消化器疾患 A. 食道 1. アカラシア b. 外科治療. 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編. 消化器疾患最新の治療 2007-2008. 東京: 南江堂, 2007. p. 81-4.

#### V. その他

- 1) 二村浩史. 早期胃癌における赤外線腹腔鏡システムを用いた腹腔鏡下センチネルノードナビゲーション手

## 呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科

教授: 森川 利昭	呼吸器外科
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

研究の柱は、胸腔鏡手術を中心とした低侵襲手術による呼吸器外科手術の適応拡大, 肺癌に対する病態の把握と適切な外科手術法の選択, 胸腺腫を中心とした縦隔疾患に対する手術法の改良, Narrow Band Imaging などの新しい診療技術の臨床応用などからなる。

##### ① 胸腔鏡手術による呼吸器外科手術の適応拡大

胸腔鏡手術は侵襲が小さいことから, 従来の開胸手術と比較して術後のQOLが良好であるうえ, 従来の手術適応の拡大が期待できる。我々はよりリスクの高い疾患や病態に対して胸腔鏡手術の適応拡大を図っている。

##### ② 肺癌に対する病態の把握と適切な外科手術法の選択

肺癌のうち腺癌は病態が多様であり, 適切な手術法に検討が必要である。我々はこれらの基礎的検討に基づき, 胸腔鏡手術を応用することにより, 適切な手術法の確立と成績改善を目指している。

##### ③ 縦隔疾患に対する手術法の改良

縦隔は解剖学的に深部にあり, アプローチの良好な胸腔鏡手術の良い適応と考えられるが, 未だ知見の集積が不十分である。我々は胸腔鏡手術を改良し, 胸腺腫を中心とした疾患に対して本手術を応用する臨床研究を開始した。

##### ④ 新しい技術の臨床応用

Narrow Band Imaging は特殊な可視光線により臓器表層の悪性所見の診断が行える可能性がある。我々は本法を胸腔鏡を通して胸腔内腫瘍に応用し, 診断の可能性を検討している。

このほかロボットの臨床応用についての知見を集積している。

#### 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に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おり, 本邦でも標準的術式となってきた。しかし, 術前化学療法によるセンチネルリンパ節生検への影響についてはいまだに検討の余地があり, 当院では更にこの影響につき臨床研究を進めている。

##### C. アロマト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。

##### E. 再発乳癌に対する内分泌治療の効果の検討

近年ホルモン受容体陽性の乳癌に対し, さまざまな内分泌治療薬が開発されており, その使い方, 効果に関し検討が必要である。当院では様々な内分泌治療薬について再発乳がん患者を対象に, それらの効果を臨床研究中である。

#### 「点検・評価」

呼吸器外科では胸腔鏡手術を中心とした手術方針が確立し, 手術症例数も大幅に増加した。手術の内容は教育・研究施設にふさわしく多岐な疾患に及び, 適応は標準的な手術から他の施設では手術を行えない高リスク症例にまで広がっている。

これらの手術は極めて安全に行われており, その背景因子の解析を進めている。数々の臨床研究を施行または準備中であり, これらの進行により胸腔鏡

手術を中心とした新しい呼吸器外科学大系の構築を目指している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Moirkawa T. Thoracoscopic surgery for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12(6): 383-7.
- 2) Kinoshita S, Uchida K, Kyoda S, Shioya H, Takeyama H, Morikawa T. Impact of fine needle aspiration on long-term survival rate and axillary lymph node micrometastasis in patients with early breast cancer. *Breast J* 2007; 13(2): 216-7.
- 3) Kawase K, Gayed IW, Hunt KK, Kuerer HM, Akins J, Yi M, Grimes L, Babiera GV, Ross MI, Feig BW, Ames FC, Singletary SE, Buchholz TA, Symmans WF, Meric-Bernstam F. Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns prior to sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 64-72.
- 4) Shichinohe T, Okushiba S, Morikawa T, Kitashiro S, Manase H, Kawarada Y, Sekido M, Yamamoto Y, Kondo S. Salvage of a massive esophago-tracheal fistula resulting from a stenting treatment. *Dis Esophagus* 2006; 19: 299-304.
- 5) Abe M, Hamada J, Takahashi O, Takahashi Y, Tada M, Miyamoto M, Morikawa T, Kondo S, Moriuchi T. Disordered expression of HOX genes in human non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2006; 15(4): 797-802.
- 6) Miyamoto M, Morikawa T, Kaga K, Ohtake S, Cho Y, Hirano S, Kondo S. Subcarinal node is the significant node that affects survival in resected small cell lung cancer. *Surg Today* 2006; 36(8): 671-5.
- 7) Yoshida N, Abe H, Ohkuri T, Wakita D, Sato M, Noguchi D, Miyamoto M, Morikawa T, Kondo S, Ikeda H, Nishimura T. Expression of the MAGE-A4 and NY-ESO-1 cancer-testis antigens and T cell infiltration in non-small cell lung carcinoma and their prognostic significance. *Int J Oncol* 2006; 28(5): 1089-98.
- 8) Betsuyaku T, Fuke S, Nasuhara Y, Morikawa T, Kondo S, Nishimura M. Diverse expression of antioxidants and inflammatory chemokines in terminal bronchiolar epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(6): 471-2.
- 9) Uchida K, Toriumi Y, Kawase K, Tabei I, Yamashita A, Nogi H. Percutaneous endoscopy-guided biopsy of an intracystic tumor with a mammary ductoscopy. *Breast Cancer* 2007; 14(2): 215-8.
- 10) Kinoshita S, Yoshimoto K, Kyoda S, Hirano A, Shioya H, Kobayashi S, Ishiji T, Komine K, Takeyama H, Uchida K, Morikawa T, Sakamoto G. Malignant melanoma originating on the female nipple. *Breast Cancer* 2007; 14(1): 105-8.
- 11) Nogi H, Kobayashi T, Kawase K, Tabei I, Toriumi Y, Suzuki M, Kawakami M, Morikawa T, Uchida K. Primary rhabdomyosarcoma of the breast in a 13-year-old girl: report of a case. *Surg Today* 2007; 37(1): 38-42.
- 12) Ohi S, Kyoda S, Tabei I, Kouzou Ninomiya K, Sugiyama K, Hashimoto H, Tachibamana T, Ishikawa H. Establishment and characterization of a cell line (NABCA) derived from metastatic lymph nodes of breast scirrhous carcinoma. *Human Cell* 2006; 19: 126-32.
- 13) 平松美也子, 稲垣卓也, 稲垣智也, 松井啓夫, 佐藤之俊, 奥村 栄, 中川 健. 最大径 10 mm 以下の肺野すりガラス状陰影経過観察における至適 CT 撮影間隔肺がん手術後症例を含む 62 例の検討と提案. *肺癌* 2007; 47(1): 27-35.
- 14) 秋葉直志, 矢部三男, 齋藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 矢永勝彦. ウェブサイトを通じた 1,107 人からの呼吸器疾患(腫瘍)関連セカンドオピニオンの解析. *日胸* 2006; 65(6): 569-74.
- 15) 松平秀樹, 鈴木英之(町田市民病院). 胸腔鏡下縫縮術を施行した横隔膜弛緩症の 1 例. *日呼外会誌* 2006; 20(4): 70-3.
- 16) 秋葉直志, 稲垣卓也, 小林 進, 小峯多雅, 大村光浩, 山口 裕, 波多野孝史, 岸本幸一, 森川利昭. 腎癌肺転移時に診断切除した気管支動脈瘤. *慈大呼吸疾患誌* 2007; 19(1): 9-12.
- 17) 高木正道, 秋葉直志. 重症筋無力症に合併した原発性肺癌の 1 切除例. *日呼吸会誌* 2007; 45(2): 198-201.
- 18) 高木正道, 斎藤桂介, 矢野平一, 田井久量, 秋葉直志. 多発性薄壁空洞結節影を呈した膀胱癌肺転移の 1 例. *日呼吸会誌* 2006; 44(10): 771-3.
- 19) 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. *日外科連会誌* 2006; 31: 130-2.
- 20) 川瀬和美, 井上 聡, Whitman G, 内田 賢, 野木裕子, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 森川利昭. 乳房インプラント挿入者に対する乳癌検診—米国テキサス大学 M.

D. Anderson Cancer Center の例一. 日乳癌検診学会誌 2006; 15: 184-9.

- 21) 森川利昭. 「呼吸器疾患を中心とした胸腔鏡下手術の Pros and Cons」原発性肺癌に対する胸腔鏡下手術. 日内視鏡外会誌 2006; 11(6): 691-6.
- 22) 原田 徹, 河上牧夫, 氏田万寿夫, 齊藤祐二, 尾高真, 佐藤修二, 秋葉直志. 原発性肺癌の臓器転移に関する解析 (第二報). 慈恵医大誌 2006; 122(5): 223-40.
- 23) 森川利昭. 肺癌に対する胸腔鏡手術の現状と問題点. 外科治療 2006; 94(5): 849-55.
- 24) 内田 賢, 森川利昭. 肺癌に対する術前化学療法の役割と限界. 外科治療 2006; 94(4): 721-6.
- 25) 矢部三男, 鈴木 裕, 川崎成郎, 齋藤祐二, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 食道癌術後早期に生じた横隔膜ヘルニアの 1 例. 手術 2007; 61(3): 363-7.
- 26) 野木裕子, 小林 直, 川瀬和美, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 宮本繁方, 鈴木正章, 河上牧夫, 森川利昭, 内田賢. 13 歳女性に発症した横紋筋肉腫の 1 例. 乳癌の臨 2006; 21(1): 56-9.
- 27) 中島誠一郎 (北海道大学), 森川利昭, 東海林安人, 石川慶大, 大竹節之, 近藤 哲, 岡田忠雄, 佐々木文. 新生児の先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) に対し胸腔鏡下中葉切除を施行した一例. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54(5): 17.
- 28) 松村祥幸 (北海道大学), 森川利昭, 大竹節之, 石川慶大, 佐藤暢人, 平野 聡, 近藤 哲. 横隔膜部胸膜原発 Solitary Fibrous Tumor の 1 例. 日呼外会誌 2006; 20(7): 945-50.
- 29) 米森敦也 (北海道大学), 森川利昭, 松村祥幸, 角谷昌俊, 石川慶大, 大竹節之, 近藤 哲. 高度肺気腫症例に対して右胸部異常影の発見を契機に両側の Volume Reduction Surgery を施行し著効した 1 例. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54(5): 7.
- 30) 本間直健 (北海道大学), 森川利昭, 加地苗人, 大竹節之, 上野孝男, 樋田泰浩, 窪田武浩, 近藤 哲. 気管支楔状切除による肺葉切除と肺動脈形成を施行して切除し得た左上葉肺癌の 1 例. 北海道外科誌 2006; 51(1): 37-40.

## II. 総 説

- 1) 吉田和彦. 乳がん検診の最新知見. 地域保健 2006; 36(6): 32-6.
- 2) 武山 浩. 乳癌の治療の選択. 臨検 2007; 51(1): 15-22.

## III. 学会発表

- 1) Morikawa T. (Symposist of Symposium 4) VATS lobectomy to early stage lung cancer. Congress of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons

of Asia 2006. Seoul, Oct.

- 2) Matsudaira H, Yabe M, Odaka M, Sato S, Morikawa T. A case of thymoma resected by hand-assisted thoracoscopic surgery (HATS). Congress of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons of Asia 2006. Seoul, Oct.
- 3) Yabe M, Matsudaira H, Odaka M, Sato S, Morikawa T. Two cases of upper mediastinum tumor successfully extracted by thoracoscopic surgery. Congress of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons of Asia 2006. Seoul, Oct.
- 4) Tabei I, Ohi S, Ishida Y, Tachibana T, Hashimoto H, Sato K, Ishiwata I, Kubo H, Morikawa T, Yanaga K, Ishikawa H. Treatment of diabetic rats with islet-like cells derived from early embryonic stem cell and establishing insulin secreting cell line. World Transplant Congress 2006. Boston, July.
- 5) Morikawa T. Operative procedures of thoracoscopic surgery for lung cancer. 第 2 回日露国際肺癌会議. 東京, 10 月.
- 6) Hiramatsu M, Satoh Y<sup>1)</sup>, Okumura S<sup>1)</sup>, Ishikawa Y<sup>1)</sup>, Nakagawa K<sup>1)</sup> (Cancer Institute, Japan Foundation for Cancer Research). Clinical and radiologic factors predicting GGO nodule progression. 10th IELCAP (International Early Lung Cancer Action Program). New York, Oct.
- 7) 森川利昭. (特別講演) 胸腔鏡手術の現状と将来展望. 第 9 回岩手内視鏡外科研究会. 盛岡, 4 月.
- 8) 森川利昭. (特別講演) 呼吸器外科と胸腔鏡手術. 第 142 回佐賀胸部レ線アーベント. 佐賀, 6 月.
- 9) 森川利昭. (特別講演) 呼吸器外科と胸腔鏡手術. 第 26 回徳島呼吸器外科研究会. 徳島, 8 月.
- 10) 森川利昭. (講演: ランチョンセミナー 3) 低侵襲な肺葉切除術—アプローチのコツとこだわり—. 第 47 回日本肺癌学会総会. 京都, 12 月.
- 11) 森川利昭. (講演: ランチョンセミナー) 安全な手術のためのステープラー選択基準・サイズ選択基準. 第 23 回日本呼吸器外科学会総会. 東京, 5 月.
- 12) 矢部三男, 松平秀樹, 尾高 真, 佐藤修二, 森川利昭. (パネルディスカッション) 胸腺疾患に対する胸腔鏡手術. 第 31 回日本外科系連合学会. 金沢, 6 月. [日外科系連合誌 2006; 31(3): 371]
- 13) 吉田和彦, 白井信男, 矢永勝彦. (特別企画 1: 医療安全を考える) 外科系医師に対する credentialing (信任)/privileging (資格付与) 制度の導入. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会. 横浜, 7 月.
- 14) 内田 賢, 野木裕子, 田部井功, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄. マンモグラフィ乳癌検診の有用性と問題点—超

- 音波検査併用検診が10-20%の見逃し例を救うー。第14回日本乳癌学会学術総会。金沢，7月。
- 15) 秋葉直志，稲垣卓也，吉田清哉，小林 進，矢部三男，松平秀樹，尾高 真，佐藤修二，森川利昭。胸腔内癒着が予想される術後再発自然気胸に対する胸腔鏡下手術。第19回日内視鏡外科学会。京都，12月。
- 16) 佐藤修二，前田剛志，金子健二郎，矢部三男，稲垣卓也，松平秀樹，朝倉 潤，山下 誠，平野 純，尾高真，秋葉直志，森川利昭。肺癌に対する完全鏡視下手術導入直後の治療成績。第19回日内視鏡外科学会。京都，12月。
- 17) 秋葉直志。気管支断端に有茎肋間筋を使用した胸腔鏡補助下肺癌手術の1例。第29回日本呼吸器内視鏡学会。つくば，6月。
- 18) 野木裕子，武山 浩，中野 聡，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 Keratin 19 および MUC1 の mRNA 発現の臨床的意義。第106回日本外科学会学術総会。東京，3月。[日外会誌 2006；107(臨増)：414]
- 19) 野木裕子，田部井功，川瀬和美，鳥海弥寿雄，内田賢，森川利昭。乳癌術前化学療法後に腋窩郭清を省略できる患者は存在するか？ 第106回日本外科学会学術総会。大阪，4月。
- 20) 武山 浩，鳥海弥寿雄，田部井功，塩谷尚志，京田茂也，山下晃徳，野木裕子，川瀬和美，内田 賢，森川利昭。CTC (circulating tumor cell) システムを使用した末梢血，骨髄中乳癌微小転移検出と治療効果判定の試み。第14回日本乳癌学会総会。金沢，6月。
- 科分科会。大阪，9月。
- 3) 尾高 真，前田剛志，金子健二郎，矢部三男，松平秀樹，佐藤修二，森川利昭。胸腺腫に対する胸腔鏡下胸腺摘出術。第19回日本内視鏡外科学会総会。京都，12月。
- 4) 武山 浩，田部井功，京田茂也，山下晃徳，内田 賢，森川利昭。原発性副甲状腺機能亢進症 (1-HPT) における，術前超音波検査と術中 99mTc-MIBI を組み合わせて使用した小切開副甲状腺摘出術の適応。第39回日本甲状腺外科学会。東京，10月。
- 5) 矢部三男，稲垣卓也，松平秀樹，山 誠，朝倉 純，平野 純，尾高 真，佐藤修二，秋葉直志，森川利昭。高度肺気腫を背景にした気胸に対する胸腔鏡手術。第72回慈大呼吸疾研会。東京，3月。

#### IV. 著 書

- 1) 内田 賢。3.3 乳管造影および乳管内視鏡。稲治英生，平岡真寛，黒住昌史，伊藤良則編。乳腺疾患の臨床。東京：金原出版，2006。
- 2) 内田 賢。乳房腫瘍：悪性腫瘍。石塚文平，金山尚裕，鈴木秋悦，安田 允編。新撰産婦人科診療：new consensus。大阪：永井書店，2006。p.139-42。
- 3) 田部井功。【重症患者と栄養管理 Q&A ICU に NST がやってきた】栄養管理の実際 Immunonutrition にはどんなものがあるの？ 救急・集中治療 (18 巻 11-12 号)。東京：総合医学社，2006。p.1479-85。

#### V. その他

- 1) 松平秀樹，矢部三男，尾高 真，佐藤修二，森川利昭。胸腔鏡手術における Narrow Band Imaging (NBI) システムの有用性の検討。第19回日本内視鏡外科学会。京都，12月。
- 2) 吉田和彦。内視鏡手術の健全な発展を目指して一青戸病院事件を越えて一。臨床外科共同研究会内視鏡外

## 小児外科, 血管外科

教授: 大木 隆生 血管外科, 血管内治療

講師: 金岡 祐司 血管外科, 血管内治療

講師: 吉澤 讓二 小児外科

### 研究概要

[小児外科]

#### 臨床

東京慈恵会医科大学附属病院は小児外科学会認定施設であり, 小児外科診療に対する高い技術をもっている。入院患者数は 346 名, 手術患者数 272 名であり, 年々それぞれ増加してきている。治療の特色としては入院期間が短く, 低侵襲である腹腔鏡手術をさまざまな疾患に応用していることがあげられる。特に, 重症身心障害児の胃食道逆流症や鼠径ヘルニア修復術に腹腔鏡を用いており, 治療成績は良好である。また, 腹腔鏡手術は, 鼠径ヘルニア手術にも用いられており, 傷跡がほとんど残らず, 両側を同時に治療することが可能であるなどの利点から, この術式は全国で行われ始めているが, 慈恵では, いち早くこの方法を取り入れて, 患者から喜ばれている。また, 漏斗胸に対する Nuss 手術も胸腔鏡を用いて行っている。さらに, 膀胱尿管逆流症に対して, 低侵襲治療である膀胱鏡下 Deflux 注入療法を行っている。

#### 基礎研究

小児固形腫瘍に対する研究では, 新たな治療法を目指して, 腫瘍免疫を応用した遺伝子療法の研究や hybrid liposome の投与による転移抑制効果の検討を行った。アデノウイルスベクターにインターフェロン  $\alpha$  の遺伝子を導入して, 樹状突起細胞を活性化して抗腫瘍増殖抑制を図る研究では, GL26 sarcoma においてその効果が確認された。また, hybrid liposome の投与により神経芽腫転移モデルで転移の抑制が認められ, この論文は日本小児外科学会 2005 年度年間最優秀論文賞を受賞した。

[血管外科]

### I. 重症下肢虚血に対する血管新生療法の検討

現在, 重症下肢虚血に対し, 血行再建術が困難な症例に対して, 自己骨髄単核球移植をはじめとした細胞移植, VEGF, HGF 遺伝子を用いた遺伝子治療や新規薬剤による治療が検討されている。しかし, 明らかに効果が認められる治療はまだ開発されていない

現状がある。我々は, 間葉系細胞を使用した血管新生療法の検討, HDL などの新規薬剤を使用した血管新生療法の検討を行っている。

### II. 新規血管グラフト, ステントの基礎的研究と臨床応用

現在, 小口径に対する人工血管の開存率は低く自家静脈グラフトを使用せざるをえない状況にある。そこで, 新規素材を使用した生体吸収性の人工血管の開発と基礎的研究を行っている。さらに, 新規素材を用いた生体吸収性ステントや薬剤溶出ステントの開発と基礎的研究も行っている。

### III. ステントグラフト挿入時の止血剤と止血デバイスの検討

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿入は, 総大腿動脈よりステントグラフトを刺入挿入する。そのために, 挿入部の血管には 7 から 9 mm 程度の動脈切開をし, ステント術終了時には同部位を縫合閉鎖する必要がある。われわれは, 縫合部の出血量減少と手術時間を短縮のために, 局所止血剤と止血デバイスの検討を行っている。

### IV. ヘパリン-PF4 複合体抗体の臨床研究

ヘパリンは血管外科手術において, 抗凝固剤として, 広く使用されているが, まれに, ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) を引き起こし, 全身の血栓症により生命を脅かす。ヘパリンを投与すると, 時にヘパリンと血小板第 4 因子 (PF4) の複合体に対する特異的な抗体が産生される。抗体が産生された患者は, ヘパリン起因性血小板減少症の発症の危険が高まる。ヘパリン投与による抗体産生の頻度は, 今だ未定である。我々は, 主に, 血管外科手術を受けた患者に対し, 前向きに, ヘパリン PF4 複合体抗体, PF4 活性を測定し, ヘパリンの合併症として調査している。2008 年度までに結果を報告する予定である。

「点検・評価」

[小児外科]

慈恵医大病院は都心に位置するため, かつては近隣には住宅がなく, 小児外科救急疾患症例数は少なかったが, 最近, お台場, 新橋, そして品川に大規模な高層マンションがたくさん建設され, 病院に直接来院する救急患者が増加傾向にある。今後も, さらに増加することが予想されるために, これに対する体制を準備していく必要がある。



小児外科が対象とする疾患は幅広く、消化器・呼吸器疾患のみならず、停留精巣・尿道下裂などの泌尿器疾患も治療の対象としている。特に泌尿器疾患の中で発症頻度の高い、膀胱尿管逆流症に対しては、「膀胱鏡を用いた Deflux 注入療法」という低侵襲の治療法を行っており、良好な治療成績を得たので、今後も続けていく予定である。

同様に低侵襲手術である鏡視下手術症例数も増加し、合併症なく良好な治療成績をおさめており、引き続き行っていきたい。

基礎研究については、臨床に結びつく研究として小児悪性腫瘍に対する新たな治療法の研究を続けていく。

#### [血管外科]

##### 1. 基礎的研究

現在、以下の研究が進行中である。

- 1) 胸部大動脈瘤（弓部）に対する分枝付きステントグラフトの開発
- 2) 旁腎動脈腹部大動脈瘤に対する側孔つきステントグラフトの開発
- 3) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 4) 3次元画像ナビゲーションシステムを用いた新しい血管内治療法の開発
- 5) 頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する検討
- 6) 新しい頸動脈内膜摘除術の開発
- 7) 浅大腿動脈プラーク（アテレクトミーにて摘出）に対する各種薬物治療の効果の解析
- 8) 閉塞性動脈硬化症の新しい非侵襲的治療法の開発（閉塞病変の開通）
- 9) 下肢閉塞性病変に対する Drug Eluting Stent の開発
- 10) 重症下肢虚血肢に対する遺伝子導入細胞および幹細胞を利用した血管新生療法
- 11) FGF 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果
- 12) 経皮的治療を可能にする新しいステントグラフト（Low Profile）の開発
- 13) 新しい動脈瘤、心不全用ワイアレス、バッテリーレス圧センサーの開発
- 14) 本邦における血管病変の特殊性の検討
- 15) 腎動脈狭窄症に対するステント術の腎機能に及ぼす影響
- 16) 静脈瘤に対する非手術的治療法の臨床応用
- 17) 大動脈瘤の経時的変化の3次元画像解析
- 18) 3次元カラー Doppler を用いた血管病変の診

断、術式決定に関する研究を予定している。

##### 2. 臨床的研究

当科は日本一の腹部大動脈瘤ステントグラフト手術数（Zenith, Excluder）をほこり、日本で唯一米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入し使用している。また、日本では慈恵でしかできない血管内手術を多数施行している。現在この臨床データを解析して、その成績につき主学会で報告している。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Ashizuka S. Busulfan-conditioned bone marrow transplantation results in high-level allogeneic chimerism in mice made tolerant by in utero hematopoietic cell transplantation. *Exp Hematol* 2006; 34(3): 359-68.
- 2) Sumi M, Sata M, Toya N, Yanaga K, Ohki T, Nagai R. Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis. *Life Sci* 2007; 80(6): 556-65.
- 3) Ohki T, Ouriel K, Silveira PG, Katzen B, White R, Diethrich E. Initial results of wireless pressure sensing for EVAR: The APEX trial—acute pressure measurement to confirm aneurysm sac exclusion. *J Vasc Surg* 2007; 45: 236-42.
- 4) Ohki T, Shah A, Amit R. The endovascular management of ruptured abdominal aortic aneurysms: Technique, case selection, and results. Has it really improved outcomes. *Advances in Vascular Surgery* 2006; 12: 1-17.
- 5) Ohki T. Late conversion after EVAR. *Endovascular Today* 2006; May: 66-71.
- 6) Ohki T. Comparison of interventional guidewires: An ex-vivo comparison. *Endovascular Today* 2006; July: 26-9.
- 7) Ohki T. Aptus endovascular AAA repair system: Report of the 1-year follow-up in a first-in-man study. *Endovascular Today* 2006; November: 29-36.
- 8) Sumi M, Sata M, Miura S, Rye KA, Toya N, Kanaoka Y, Yanaga K, Ohki T, Saku K, Nagai R. Reconstituted high-density lipoprotein stimulates differentiation of endothelial progenitor cells and enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(4): 813-8.
- 9) Sumi M, Sata M, Hashimoto A, Imaizumi T, Yanaga K, Ohki T, Mori T, Nagai R. PC-28326, a

selective femoral arterial vasodilator, augments ischemia induced angiogenesis. *Biomed Pharmacother* 2007; 61(4) : 209-15.

- 10) Sumi M, Sata M, Toya N, Yanaga K, Ohki T, Nagai R. Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis. *Life Sci* 2007; 80(6) : 559-65.
- 11) Gargiulo NJ 3rd, Veith FJ, Lipsitz EC, Suggs WD, Ohki T, Goodman E. Experience with inferior vena cava filter placement in patients undergoing open gastric bypass procedures. *J Vasc Surg* 2006; 44(6) : 1301-5.
- 12) Gargiulo NJ 3rd, Veith FJ, Ohki T, Scher LA, Berdejo GL, Lipsitz EC, Menegus M, Greenberg M. Histologic and duplex comparison of the perclose and angio-seal percutaneous closure devices. *Vascular* 2007; 15(1) : 24-9.
- 13) Ohki T. The dawn of AAA Stenting in Japan. *Endovascular Today* 2007; March : 47-8.
- 14) Huang JT, Ohki T, Veith FJ. Aortic aneurysmal disease. *Peripheral Vascular Interventions* 2007; 139-58.
- 15) Ohki T. MEDICAL NEWS & PERSPECTIVES; Biosensors improve diagnostic abilities for vascular, orthopedic care. *JAMA* 2006; 296(22) : 2667-8.
- 16) Toya N, Fujita T, Hagiwara H, Sumi M, Kurosawa K, Negishi Y, Tachihara H, Yanaga K. Periodic duplex ultrasonography screening together with elective percutaneous transluminal angioplasty in the management of graft arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Surg Today* 2006; 36 : 775-8.
- 17) 芦塚修一, 田中圭一郎, 黒部 仁, 桑島成央, 金井正樹, 吉澤譲治, 矢永勝彦. 【最近の小児外科手術術式ワンポイントアドバイス】小児の食道疾患に対する胃管 (reserved gastric tube) による食道再建手術. *小児外科* 2006; 38(7) : 806-10.
- 18) 根岸由香, 黒澤弘二, 墨 誠, 戸谷直樹, 矢永勝彦. ハイドロゲル創傷被覆材を用いた静脈うっ滞性下腿潰瘍の治療. *静脈学* 2006; 17(3) : 185-9.

## II. 総 説

- 1) Ohki T. Long-term AAA sac pressure monitoring: A useful, harmless, and important adjunct to postprocedural surveillance. *Endovascular Today* 2006; November : 55-63.
- 2) Ohki T. A review of endovascular options for

critical limb ischemia. *Endovascular Today* 2006; September : 60-6.

- 3) Ohki T. Treating complex femoropopliteal lesions. *Endovascular Today* 2006; September : 88-92.
- 4) Kurosawa K, Ohta H, Sumi M, Ohki T. Physiologic monitoring data: will it change our follow-up paradigms? *Vasc Surg* 2007; 20(2) : 115-20.
- 5) 戸谷直樹, 大木隆生. 血管内手術. *血管外科* 2006; 25(1) : 56-9.
- 6) 大木隆生. 大動脈瘤の治療には積極的にステントグラフトを. *日経メディカル* 2007; 3月号:

## III. 学会発表

- 1) Kurobe M, Beer S, Felsher DW, Sylvester KG. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in hepatoblastoma mice model. American Pediatric Surgical Association 37th Annual Meeting. South Carolina, May.
- 2) 田中圭一郎, 橋本尚詞, 立花利公, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤譲治, 石川 博, 矢永勝彦. 新生児光線治療が腸粘膜に及ぼす影響に関する実験的検討. 第43回小児外科学会. 秋田, 6月.
- 3) 芦塚修一, 吉澤譲治, 桑島成央, 田中圭一郎, 大木隆生. 胆道穿孔にて発症した胆道拡張症の2例. 第29回日本膵・胆管道合流異常研究会. 徳島, 10月.
- 4) 黒部 仁, 吉田和彦, 森川利昭, 矢永勝彦. 学生を対象とした内視鏡手術用演題ボックスによる教育効果に関する検討. 第19回日本内視鏡外科学会総会. 京都, 12月.
- 5) 芦塚修一. 完全胸腔鏡下に横隔膜縫縮術を行った小児横隔膜弛緩症の2例. 第23回日本呼吸器外科学会. 東京, 5月.
- 6) 芦塚修一. 完全胸腔鏡下に横隔膜縫縮術を行った小児横隔膜弛緩症の2例. 第26回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会. 高松, 11月.
- 7) 芦塚修一. 小児腹腔鏡下脾臓摘出術における安全な脾門部処理の工夫. 第19回日本内視鏡外科学会. 京都, 12月.
- 8) Makoto S, Masataka S, Ryozo N. Long-term patency of a small diameter vascular prosthesis made of fibroin, a silk-based biodegradable material. 第71回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸, 3月.
- 9) Makoto S, Masataka S, Shinichiro M, Keiji S, Yasunobu H, Ryozo N. Reconstituted high-density lipoprotein promotes differentiation of endothelial progenitor cells and augments ischemia-induced angiogenesis. 第71回日本循環器学会総会・

- 学術集会. 神戸, 3月.
- 10) 墨 誠, 佐田政隆, 戸谷直樹, 大木隆生, 永井良三. 合成 HDL による血管新生療法の検討. 第 5 回循環器再生医療研究会. 東京, 9月.
  - 11) Ohki T. Endovascular therapy for carotid and PAD: An update. 第 36 回日本心臓血管外科学会. 盛岡, 4月.
  - 12) Ohki T. Technical details of AAA stenting. 第 36 回日本心臓血管外科学会. 盛岡, 4月.
  - 13) Ohki T. Regulatory issued related to carotid stenting in the US. 第 5 回日本頸部脳血管治療学会学術集会. 神戸, 4月.
  - 14) Ohki T. Carotid stenting. 第 12 回日本血管内治療学会総会. 志摩, 7月.
  - 15) Ohki T. Principles of EVAR for AAA, patient selection & case planning. 7th International Congress of the Asian Society for Vascular Surgery. Kuala Lumpur, Aug.
  - 16) Ohki T. Debate for carotid stenting is the preferred approach for treatment of patient with carotid stenosis. 7th International Congress of the Asian Society for Vascular Surgery. Kuala Lumpur, Aug.
  - 17) Ohki T. Carotid angioplasty and stenting: Use of distal protection devices and drug eluting stents. 7th International Congress of the Asian Society for Vascular Surgery. Kuala Lumpur, Aug.
  - 18) Ohki T. Management of carotid artery disease in 2006. 7th International Congress of the Asian Society for Vascular Surgery. Kuala Lumpur, Aug.
  - 19) Ohki T. (Topic) Present and future of endovascular approach to peripheral arterial disease. 7th International Congress of the Asian Society for Vascular Surgery. Kuala Lumpur, Aug.
  - 20) Ohki T. Update on SFA intervention. CCT (Complex Catheter Therapeutics) 2006. Kobe, Sept.
  - 21) Ohki T. Thoracic endograft devices and US trial updates. Vascular Interventional Advances (VIVA). Las Vegas, Sept.
  - 22) Ohki T. Techniques to treat chronic total occlusions. Vascular Interventional Advances (VIVA). Las Vegas, Sept.
  - 23) Ohki T. Endovascular intervention for critical limb ischemia. Vascular Interventional Advances (VIVA). Las Vegas, Sept.
  - 24) Ohki T. CardioMEMS wireless pressure sensing for aneurysm disease. American College of Surgeons, 92nd Annual Congress. Chicago, Oct.
  - 25) Ohki T. Horizons in endovascular management of abdominal aneurysms. American College of Surgeons, 92nd Annual Congress. Chicago, Oct.
  - 26) Ohki T. Current status and future directions AAA endograft therapy. TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) 2006. Washington DC, Oct.
  - 27) Ohki T. Featured lecture: addressing the drawbacks: a survey of next generation endografts and their likely impact on patient access and outcomes. TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) 2006. Washington DC, Oct.
  - 28) 大木隆生. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の実際. 日本血管外科学会第 4 回血管内手術教育セミナー. 神戸, 10月.
  - 29) Ohki T. Protection of carotid artery stenting; past, present and future. JPIC (Japan Peripheral Intervention Conference) 2007. Osaka, Jan.
  - 30) Ohki T. Debate: Tibial lesions should be treated surgically. PRO ISES. Arizona, Jan.
  - 31) 大木隆生. 血管病の最前線. 第 26 回日本画像医学会. 東京, 2月.
  - 32) 大木隆生. 傍腎動脈腹部大動脈瘤に対する Fenestrated Stent Grafting. 第 37 回日本心臓血管学会学術総会. 東京, 2月.
  - 33) 大木隆生. Debate: 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト術: Pro. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸, 3月.
  - 34) 大木隆生. PPI in Japan and US. 第 23 回小倉ライブ. 北九州, 4月.
  - 35) 大木隆生. Regulatory hurdles that needs to be cleared to deliver medical devices without delay. 第 23 回小倉ライブ. 北九州, 4月.
  - 36) Ohki T. Update on endovascular therapy for the treatment of PDA. Meet the Expert. Kobe, Apr.
  - 37) Ohki T. Surgical approach to iliac and femoral CTO's. Peripheral Angioplasty and All that Jazz. New Orleans, May.
  - 38) Ohki T. (DEBATE Critical limb ischemia? CON) Critical limb ischemia is still best treated with bypass surgery. Peripheral Angioplasty and All that Jazz. New Orleans, May.
  - 39) Ohki T. Techniques for CTO of the SFA: subintimal angioplasty, laser and outback/front runner recanalization. Society for Vascular Medicine and Biology. Philadelphia, June.
  - 40) Ohki T. No reform is needed regarding medical device industry and physician relationship. Society for Vascular Medicine and Biology. Philadelphia, June.

phia, June.

- 41) 大木隆生. AAA スtentグラフト術: How do I get started?: 米国での Launch の経験 Experience with inferior vena cava filter placement in patients undergoing open gastric bypass procedures. 第1回 Japan Endovascular Symposium (JES2006). 東京, 8月.
- 42) 大木隆生. Live case with silverhawk. サッポロライブデモンストレーションコース 2006. 札幌, 8月.
- 43) 大木隆生. (Luncheon) "History and future of vascular and endovascular surgery". サッポロライブデモンストレーションコース 2006. 札幌, 8月.
- 44) 大木隆生. Live surgery SFA intervention. サッポロライブデモンストレーションコース 2006. 札幌, 8月.
- 45) Ohki T. Angioplasty and stenting for cerebrovascular disease: Techniques and results. 24th Annual UCLA Symposium: A Comprehensive Review and Update of What's New in Vascular and Endovascular Surgery. California, Oct.
- 46) 大木隆生. 腹部大動脈瘤治療の最先端. 第3回名古屋血管懇話会. 名古屋, 10月.
- 47) Ohki T. Current status of SFA intervention. Fighting Vascular Events in Tokyo 2006. 東京, 10月.
- 48) 大木隆生. 米国における血管病治療の最前線. 第4回多摩血管外科研究会. 立川, 10月.
- 49) Ohki T. New developments in EVAR for AAA. Shanghai Endovascular Symposium. Shanghai, Nov.
- 50) Ohki T. Zenith OR Live. VEITH Symposium. New York, Nov.
- 51) Ohki T. New techniques for CTO of the SFA. VEITH Symposium. New York, Nov.
- 52) 大木隆生. 大動脈瘤に対するステント治療. 第7回 Atago Cardiac Joint conference. 東京, 11月.
- 53) 大木隆生. 血管病の最前線. 血管疾患最新治療フォーラム. 東京, 11月.
- 54) 大木隆生. AAA Stent graft の最前線. 第36回血管研究会. 東京, 11月.
- 55) Ohki T. New therapy for AAAs. Global Endovascular Therapy Korea 2006. Soul, Dec.
- 56) Ohki T. Update on carotid stenting. Global Endovascular Therapy Korea 2006. Soul, Dec.
- 57) Ohki T. AAA stent can be performed in complex cases. 2nd Congress Aortic Surgery "How To Do It" II. Milan, Dec.
- 58) 大木隆生. 大動脈瘤と動脈狭窄の血管治療. 第5回糖尿病市民セミナー. 東京, 2月.
- 59) 大木隆生. 閉塞性動脈硬化症に対するエンドバスキュラーセラピーの最先端. 第12回北海道セロトニン研究会. 札幌, 2月.
- 60) 大木隆生. 腹部大動脈瘤ステントグラフトの現状と展望. 近畿心臓血管治療ジョイントライブ 2007. 京都, 3月.
- 61) 大木隆生. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト術の現状と展望. 第70回福山循環器疾患症例検討会. 福山, 3月.
- 62) 大木隆生. 血管病治療の最前線. 新宿外科医会. 東京, 3月.
- 63) 戸谷直樹, 萩原博道, 黒澤弘二, 根岸由香, 太田裕貴, 立原啓正, 森川利昭, 矢永勝彦. 人工血管内シャントにおける定期的超音波診断と待機的PTAの有用性. 第34回日本血管外科学会総会. 東京, 5月.
- 64) 戸谷直樹, 黒澤弘二, 根岸由香, 太田裕貴, 墨 誠, 立原啓正, 大木隆生. 腕立て伏せを契機に発症した上肢静脈血栓症-Paget-Schroetter syndrome-の一例. 第68回日本臨床外科学会総会. 広島, 11月.
- 65) 戸谷直樹, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 根岸由香, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. Fenestrated EVAR 治療中に脱落した腎動脈ステントに対するトラブルシューティング. 第16回東京血管外科画像診断研究会. 東京, 1月.
- 66) 戸谷直樹, 黒澤弘二, 根岸由香, 金岡祐司, 太田裕貴, 墨 誠, 立原啓正, 大木隆生. 胸部大動脈瘤に対する本邦初のTAGステント内挿術. 第107回日本外科学会総会. 大阪, 4月.
- 67) 黒澤弘二, 根岸由香, 戸谷直樹, 太田裕貴, 墨 誠, 立原啓正, 萩原博道, 森川利昭, 矢永勝彦, 高橋恒夫. 妊娠初期に発症した深部静脈血栓症の2例. 第34回日本血管外科学会総会. 東京, 5月.
- 68) 黒澤弘二, 根岸由香, 戸谷直樹, 太田裕貴, 墨 誠, 立原啓正, 萩原博道, 森川利昭, 矢永勝彦, 大木隆生, 高橋恒夫. 妊娠中に発症した深部静脈血栓症の治療戦略. 第68回日本臨床外科学会総会. 広島, 11月.
- 69) 前田剛志, 戸谷直樹, 黒澤弘二, 根岸由香, 大木隆生. 足趾潰瘍を合併したcoral reef aortaに対して血行再建と腰部交感神経節切除術を施行した一例. 第68回日本臨床外科学会総会. 広島, 11月.

## V. その他

- 1) Ohki T. Dispatches on the global progress of EVAR. Endovascular Today 2007; March: Chief Medical Editor's page.
- 2) 大木隆生. 日本における腹部大動脈瘤ステントグラフト術の夜明け. Endovascular Today 2007; March: Chief Medical Editor's page.
- 3) Ohki T. Renal Renal therapy and fishing:

Let's catch more king salmon. Endovascular Today 2007; January: Chief Medical Editor's page.

- 4) Ohki T. Conflicts of interest and double standards: Why was Jay Yadav, MD, dismissed from the Cleveland Clinic? Endovascular Today 2006; October: 23-4.
- 5) Ohki T. Lower-extremity intervention: Meeting the challenge? Endovascular Today 2006; September: Chief Medical Editor's page.
- 6) Ohki T. Why I decided to return to Japan: Sayonara. Endovascular Today 2006; September: 112-4.
- 7) Ohki T. Experience with inferior vena cava filter placement in patients undergoing open gastric bypass procedures. J Vasc Surg 2006; 44(6): 1301-5.
- 8) Gargiulo NJ 3rd, Veith FJ, Ohki T, Scher LA, Berdejo GL, Lipsitz EC, Menegus M, Greenberg M. Histologic and duplex comparison of the perclose and angio-seal percutaneous closure devices. Vascular 2007; 15(1): 24-9.
- 9) Ohki T. Commentary on "Bioabsorbable stenting for peripheral arterial occlusive disease". Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2006; 18(4): 299.
- 10) 大木隆生. 「世界が尊敬する日本人 100 人」に選出. Newsweek 2006; 10/18: 59.
- 11) 黒澤弘二. 下肢静脈瘤の診断と治療. 季刊健康医学ニュース 2007; 89.

## 整形外科学講座

教授: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靱帯の生化学
助教授: 蔡 詩岳	手の外科, リウマチ
講師: 浅沼 和生 (第3病院)	骨・軟部腫瘍
講師: 大谷 卓也	股関節外科, 人工関節
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 (青戸病院)	足の外科
講師: 小谷野康彦	膝関節外科, 軟骨代謝
講師: 増井 文昭 (柏病院)	骨・軟部腫瘍
講師: 吉田 衛 (柏病院)	肩関節外科
講師: 斎藤 充	骨代謝

## 研究概要

### I. 腱板断裂症例における肩峰の形態学的ならびに免疫組織学的検討

腱板断裂症例における肩峰-烏口肩峰靱帯複合体(Ac-CAL)の免疫組織学的所見と肩峰の形態, ならびに臨床所見との関連について検討した。その結果, Ac-CAL の免疫組織学的所見で, 線維軟骨様組織から構成される層が骨棘下面で厚みを増して存在し, その中に硝子軟骨様組織から成る層の出現が認められるものは, 罹病期間が長く, また, 骨棘が大きく, 肩峰傾斜角が小さい傾向を示した。このことから, 腱板断裂患者における肩峰下骨棘は, 種々の機械的刺激が烏口肩峰アーチに加わることにより, 肩峰下面で線維軟骨様組織が増生し, さらに肩峰傾斜角が小さい症例や罹病期間が長期に及ぶと, 硝子軟骨様組織への化生とこれに続く内軟骨骨化が生じることによって骨形成が惹起されるものと推察された。

### II. 橈骨遠位端骨折

橈骨遠位端骨折変形治療術後の再変形の経時的変化について検討を行った。手術から6ヵ月, 再手術後更に6ヵ月レントゲン計測による検討を行った結果, 変形治療術後矯正 volar tilt-9° が1週で-13° 1ヵ月で-43° 2ヵ月で-48° 3ヵ月で-49° 4ヵ月で-61° 5ヵ月で-68° であり, 4ヵ月と5ヵ月の間で折損した。ポイントコンタクトによるロッキングプレートを用いた手術を従来のプレート掌背側に設置し, volar tilt 0° と良好な結果が得られた。現在破断

試験による分析中である。

### III. L5 腰椎分離すべり症に対する L5/S1 固定術後の隣接椎間変性

術後5年以上経過したL5腰椎分離すべり症に対するL5/S1の1椎間固定術症例について、隣接椎間に及ぼす影響を検討したところ、L5/S1固定角度ならびに術前固定椎間%ROM([固定椎間ROM]/[腰椎ROM])が術後の隣接椎間の変性に影響をおよぼす危険因子と考えられた。一方、固定術の方法では、PLIFとPLFとの間で、隣接椎間の変性に差は認められなかった。

### IV. 頸椎椎骨モデルにおけるスクリュー刺入

フリーハンドによる頸椎椎弓根スクリュー(CPS)刺入法(F法)が可能か否かについて、頸椎椎骨モデルを用いてナビゲーションを使用した方法(N法)と比較検討した結果、F法はN法と同等のスクリュー刺入精度を獲得することができた。フリーハンドによる安全なCPS刺入が可能であると考えられた。

### V. 3本スパイクを有する人工臼蓋とPRIMALOCステムを用いたセメントレス人工股関節の中期成績

我々は、1972年以降、独自に開発した3本の大きなスパイクを有するセメントレス人工臼蓋を用いてきた。1997年にデザインを変更して半球ドーム部分にporous coatingを施したTrifix-J Cupとし、大腿側にはPRIMALOCステムを用いてセメントレス人工股関節置換術を行ってきた。術後5年以上経過例を対象とした結果、臼蓋形成不全股の再建には3本のスパイクによる良好な初期固定性が有利だが、母床骨の被覆が不十分な症例で成績不良例もあり適応を明確にする必要があると考えられた。大腿側では、近位固定型ステムとして良好な生物学的固定が得られた。遠位部に認められたclear zoneは、この部の剛性を低減した本ステムのデザインを反映したものと思われた。

### VI. CAS併用人工膝関節置換術における術後可動域因子の定量的評価

近年、人工膝関節置換術において、ナビゲーションシステム(Computer Assisted Surgery以下CAS)の開発は急速に進んでおり、これを用いた様々な解析が可能となってきた。教室では、CASを使用した人工膝関節置換術を施行しており、CAS専

用のテンションバランサーを用いて、膝蓋大腿関節整復下での軟部組織のバランスをあらゆる角度から測定している。これによって、膝蓋大腿関節を整復しない従来の方法と比較して、術後の可動域を規定する因子のうち、いまだ一定の見解が得られていない手術中の因子を現在検討中である。

### VII. 50歳以上のアキレス腱断裂

50歳以上のアキレス腱断裂では、軽微な外傷で発症したり、部分断裂を繰り返して完全断裂に至るものがあるが、青年期の新鮮断裂に比べると断裂時の症状が軽微で、医療機関を受診しても軽症と診断され、手術までに平均4.1か月を要した。全例に下腿の浮腫、跛行を認め、Thompson testは陽性で、歩行は可能であったが速歩や患側でのつま先立ちは不可能であった。これまでに田口らはヒトアキレス腱における生化学的分析を行った結果、健常のアキレス腱では加齢と共にコラーゲンの老化架橋が増加し、50歳代以降で特に高い増加率を示すことを報告している。50歳以上のアキレス腱断裂では、老化架橋の形成量が増してコラーゲン線維の力学的強度が低下し、比較的軽微な外力により発生する可能性があると考えられた。

### VIII. 術中照射を併用した高悪性軟部腫瘍の縮小手術

高悪性軟部腫瘍3例に対して術中照射を併用した縮小手術を施行した。いずれも神経血管束がinadequate marginとなる可能性があった症例で他の部位はadequate marginで切除した上で、神経血管束に術中照射を施行した。術後平均観察期間は2年6か月で再発は認めず、患肢機能は良好である。高悪性軟部腫瘍に対する縮小手術において術中照射の併用は有用と思われた。

### IX. BCG後反応性関節炎における好中球およびNK細胞の関与

BCG注入療法後におこる反応性関節炎の発症のメカニズムについて解析を行った。反応性関節炎がおきている患者の末梢血を採取し、リンパ球を分離後フローサイトメーターにて解析を行った結果、反応性関節炎発症時には白血球の増加を認めるが、その増加は殆どが好中球の増加であることが判明した。リンパ球の数は変わらなかったが、経過中、NK、NKT細胞の増加を認め、好中球、NK、NKT細胞の増加は関節炎の衰退とともに減少した。BCG注入療法後反応性関節炎の発症において、顆粒球、NK、

NKT細胞などの自然免疫系の細胞が関与していることが示唆された。

## X. 骨質治療

近年、骨脆弱性をきたす疾患では「骨量低下」のみならず「骨質劣化」の関与が指摘されており、世界的な診断基準にも骨質の重要性が盛り込まれている。教室では、世界で初めてコラーゲンの性質を規定する架橋物質の網羅的解析装置を開発した。その技術をもとにして、「骨粗鬆症」や「糖尿病」における骨折強度低下の原因は骨質因子である骨コラーゲンの分子間架橋の異常にあることを初めて明らかにした。さらに、こうした骨コラーゲンの異常は「動脈硬化の危険因子」でもある「ホモシステイン代謝・酸化ストレスの異常」が関与していることを明らかにし、骨質研究から見た「骨血管相関」という概念を提唱した。さらに骨脆弱性の改善のための新たな試みとして骨コラーゲン架橋の改善を目指した骨質治療に取り組んでいる。

## XI. $\beta$ -TCP・ヒアルロン酸・FGF-2複合体を用いた骨折に伴う骨欠損の修復

骨折の際に生じる骨欠損部が骨で修復されるには長期間を要する。そこで、これまでの動物実験で得られた基礎研究成果を基に、すべて厚生労働省に認可された医薬品を組み合わせた複合体を作製して新たな骨折治療法を開発し、臨床応用を行った。すなわち、Injectableな $\beta$ -TCPの作製には、関節症治療薬であるヒアルロン酸と $\beta$ -TCP顆粒を用い、さらに、骨形成促進として、皮膚潰瘍治療薬であるFGF-2を加えた。現在、大腿骨頸部骨折の1症例に使用したが、早期に仮骨形成が認められている。

### 「点検・評価」

#### 1. 基礎的研究に関して

教室ではこれまでに、骨、関節、靭帯、腱などの結合組織の主要な構成成分であるコラーゲンの物理生物学的な特性の変化が、加齢に伴い発症する退行性疾患など重要な役割を演じていることを示してきた。老化や抗老化の研究は世界的に注目されているが教室では世界に先駆け、コラーゲンの成熟や老化の程度ならびに組織特異的なコラーゲンの性質について検出可能な分析装置を開発している。こうした技術的背景をもとに、靭帯の再生医療や、骨粗鬆症などの研究で数多くの先進的な成果を報告してきた。これらのコラーゲンに関する研究は、国内外で高い評価をうけ、国内および国際シンポジウムにも

数多く発表を行ってきた。さらに本年度は教室のコラーゲン研究の成果に対して、日本骨粗鬆症学会、日本結合組織学会、日本骨形態計測学会で学会賞を受賞している。

骨補填剤として教室で開発した $\beta$ -TCPについては、新たな構造学的特性を有する担体を開発し、動物実験での研究成果をもとにして、関節外科への臨床応用を試みている。

#### 2. 臨床研究に関して

教室のコラーゲン研究班は、厚生労働省の長寿科学研究班の班研究に招聘され、コラーゲンの基礎的研究を臨床応用へと結びつけている。すでに教室が世界で初めて明らかにしたコラーゲンの過剰老化状態を反映する物質が骨折予測マーカーになることを臨床的に確認し国際ジャーナルに報告している。この研究成果を発端にして、本マーカーは全国の施設で現在、測定が行われている。また、動脈硬化や糖尿病に合併する骨脆弱化に対する基礎的、臨床的研究は国内外で評価され、本年度は国際ならびに国内シンポジウム、特別講演30余りの成果報告を行っている。

近年、低侵襲手術への関心と同時に、術後成績の向上を目指した正確な手術の必要性も高まっている。そこで教室では、膝および股関節の人工関節手術にコンピューター支援手術を導入し、その有用性を現在検証している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Marumo K, Sato Y, Suzuki H, Kurosaka D. MRI study of bioabsorbable poly-L-lactic acid devices used for fixation of fracture and osteotomies. *J Orthop Sci* 2006; 11: 154-8.
- 2) Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic cross-links and increases in glycation induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 986-95.
- 3) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in the spontaneously diabetic WBN/Kob rat. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1514-23.
- 4) Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcified Tissue Int* 2006; 79:

- 160-8.
- 5) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Kida Y, Ushiku T. Anatomic considerations for cervical pedicle screw insertion: the use of multiplanar computerized tomography reconstruction measurements. *J Neurosurg Spine* 2006; 4(6): 472-7.
  - 6) Komaki H, Tanaka T, Chazono M, Kikuchi T. Repair of segmental bone defects in rabbit tibiae using a complex of  $\beta$ -tricalcium phosphate, type I collagen, and fibroblast growth factor-2. *Biomaterials* 2006; 27: 5118-26.
  - 7) Yamazaki K, Shigetomi E, Ikeda R, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kato F. Blocker-resistant presynaptic voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels underlying glutamate release in mice nucleus tractus solitarius. *Brain Res* 2006; 1104: 103-13.
  - 8) Nakayama T, Sai T, Otsu M, Momoki-Soga T, Inoue N. Astrocytogenesis of ES-Cell-derived neural stem cells: default differentiation. *Neuroreport* 2006; 17(14): 1519-23.
  - 9) Takahashi S, Kawamura T, Kanda Y, Taniguchi T, Nishizawa T, Iiai T, Hatakeyama K, Abo T. Activation of CD1d-independent NK1.1+ T cells in the large intestine by Lactobacilli. *Immunol Lett* 2006; 102(1): 74-8.
  - 10) Tanaka T, Chazono M, Komaki H. Clinical application of beta-tricalcium phosphate in human bone defects. *Jikeikai Med J* 2006; 53(1): 23-31.
  - 11) Yoshida M, Tsuji M, Kurosaka D, Kurosaka D, Yasuda J, Ito Y, Nishizawa T, Yamada A. Autoimmunity to citrullinated type II collagen in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatology* 2006; 16: 276-81.
  - 12) 丸毛啓史, 田中孝昭, 藤井克之. 変形性膝関節症に対する鏡視下半月板全切除術の中・長期的除痛効果. *日整会誌* 2006; 80(12): 942-5.
  - 13) 曾雌 茂, 茶菌昌明, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久智加良. 高齢者頸部脊髄症に対する脊柱管拡大術の手術成績. *東日本整災会誌* 2006; 18: 20-3.
  - 14) 角田篤人, 橋本圭司, 西野智香子, 塩田美智子, 安保雅博, 巷野昌子, 大谷卓也, 宮野佐年. 人工股関節全置換術後リハビリテーションについての検討. *J Clin Rehabil* 2006; 15(7): 694-9.
  - 15) 間 浩通, 田中孝昭, 窪田 誠, 鈴木 貴, 小牧宏和, 菊地隆宏, 北里精一郎. 開放性距骨内側完全脱臼の1例. *骨折* 2006; 28(2): 359-63.
  - 16) 田中孝昭, 茶菌昌明, 小牧宏和. 骨補填材  $\beta$ -TCPの基礎と臨床. *日整会誌* 2006; 80: 270-5.
  - 17) 諸橋正行, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 斎藤 充, 間 浩通, 服部英和, 上野博嗣. 内果骨折を合併したアキレス腱断裂の1例. *栃木整外医会誌* 2006; 20: 14-5.
  - 18) 青柳 充, 神前智一, 田邊登崇, 川田英樹. Focal fibrocartilaginous dysplasia の一症例. *栃木整外医会誌* 2006; 20: 19-22.
  - 19) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 斎藤 充, 丸毛啓史. 気孔率60%, 75% $\beta$ -TCPを用いた opening-wedge high tibial osteotomy (HTO). *骨・関節・靭帯* 2006; 19: 755-61.
  - 20) 蔡 詩岳.  $\beta$ -TCP 充填を併用した橈骨遠位端骨折の治療. *日整会誌* 2006; 80(7): 411-6.
  - 21) 加藤壮紀, 増井文昭, 神谷耕次郎, 青柳 充, 北里精一郎, 白 勝, 中神祐介. 股関節に生じた滑膜性骨軟骨腫症の2例. *関東整災誌* 2006; 37(1): 17-21.
  - 22) 真島敬介, 増井文昭, 神谷耕次郎, 茶菌昌明, 為貝秀明, 加藤壮紀, 伊藤吉賢. 巨大な痛風結節の1例. *関東整災誌* 2006; 37(4): 125-30.
  - 23) 酒井伸英, 舟崎裕記, 田口哲也, 坂本麻美, 湯川充人. 膿瘍と鑑別を要した腸腰筋内尿瘻の1例. *関東整災誌* 2006; 37(5): 215-8.
  - 24) 林 大輝, 勝又壮一, 林 靖人, 上野 豊, 加藤章嘉. 関節リウマチによる高度機能不全膝におこなった蝶番型人工膝関節置換術の経験. *日関外誌* 2006; 25(1): 71-5.
  - 25) 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. 胸壁悪性腫瘍の治療成績. *整形外科* 2006; 57: 1439-42.
  - 26) 藤井英紀, 大谷卓也, 林 靖人, 斎藤 充, 川口泰彦, 為貝秀明. 当科における大腿骨頭すべり症の治療成績. *Hip Joint* 2006; 32: 275-7.
  - 27) 茶菌昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良. Cobb 角計測における計測手技の比較検討. *脊柱変形* 2006; 21(1): 34-9.
  - 28) 田中 平, 橋本圭司, 安保雅博, 梗間 剛, 大谷卓也, 丸毛啓史, 宮野佐年. 人工股関節全置換術後リハビリテーションの検討. *J Clin Rehabil* 2007; 16: 652-6.

## II. 総 説

- 1) 斎藤 充. 糖尿病での骨質劣化機構—特に低代謝回転において—. *Clin Calcium* 2006; 16(8): 1287-95.
- 2) 斎藤 充. 骨質 (コラーゲン架橋) と大腿骨頸部骨折—特集: 大腿骨頸部骨折の危険因子—. *Clin Calcium* 2006; 16(12): 1974-84.
- 3) 斎藤 充. 「骨粗鬆症最前線」トピックス: コラーゲン代謝と骨粗鬆症. *クリニシアン* 2006; 53: 1141-6.
- 4) 斎藤 充. コラーゲン架橋代謝からみた骨質—ビタミン D 充足の重要性. *Osteoporos Jpn* 2006; 14(4): 907-8.
- 5) 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一. MB Orthop 2006; 19: 54-9.
- 6) 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. 関節外科 2006; 25: 415-20.
- 7) 曾雌 茂. 慈大式骨萎縮度分類. 脊椎脊髄ジャーナル 2006; 19: 1006-7.
- 8) 斎藤 充. (解説)【骨質と骨粗鬆症】骨質と骨基質. 骨粗鬆症治療 2006; 6: 25-32.
- 9) 斎藤 充. (解説)【骨質】骨質関連因子 コラーゲン架橋. Bone 2006; 21: 53-8.
- 10) 曾雌 茂. 【高齢者の脊椎脊髄疾患】加齢による影響と変化—基礎と臨床 脊椎・脊髄の加齢性変化 椎骨. 脊椎脊髄ジャーナル 2006; 20: 380-5.

### III. 学会発表

- 1) 茶藨昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 牛久智加良, 丸毛啓史. マルチスライス CT を用いた頸椎椎弓根スクリュー刺入に必要なパラメータの解剖学的分析. 第 35 回日本脊椎脊髄病学会. 東京, 4 月. [日脊椎脊髄病学会誌 2006; 17(1): S260]
- 2) 大谷卓也, 丸毛啓史, 藤井英紀, 加藤 努. 3 本スパイク型セメントレス人工臼蓋—独創的デザインと 36 年間の歴史— 第 79 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月. [日整会誌 2006; 80(3): S152]
- 3) 小谷野康彦, 丸毛啓史, 田中孝昭, 鈴木秀彦, 黒坂大三郎, 大森俊行. 人工膝関節単顆片側置換術の長期術後成績. 第 31 回日本膝関節学会学術集会. 沖縄, 6 月. [第 31 回日本膝関節学会プログラム・抄録集 2006: S168]
- 4) 菅 巖, 舟崎裕記, 吉田 衛, 片山英昭, 荒尾 誠, 加藤壮紀, 諸橋正行, 丸毛啓史. 肩関節前方不安定症に対する鏡視下 Bankart 修復術の術後成績—Modified inferior capsular shift 法との比較— 第 32 回日本関節鏡学会. 沖縄, 6 月. [関節鏡 2006; 31(1): S82]
- 5) Sai T, Otsu M, Harada M, Momoki-Soga T, Nakayama T, Suzuki Y, Kondo Y, Kasai H, Inoue N. Gene expression profile during differentiation from primate embryonic stem cells into neural cells by Neural Stem Sphere method. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Kyoto, June. [20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology Abstracts 2006: S95]
- 6) 田口哲也, 窪田 誠, 斎藤 充, 油井直子, 田邊登崇, 望月一成, 丸毛啓史. ヒトアキレス腱の加齢変化に関する生化学的, 組織学的検討. 第 31 回日本足の外科学会. 札幌, 6 月. [日足の外科会誌 2006; 27(1): S113]
- 7) 斎藤 充, 曾雌 茂, 早川直彦, 三原昌彦. ステロイド投与により惹起されるラット骨質の低下に対する活性型ビタミン D3 の予防投与の効果. 第 24 回日本骨代謝学会. 東京, 7 月. [日本骨代謝学会学術集会プログラム・抄録号 2006: S149]
- 8) 増井文昭, 浅沼和生, 神谷耕次郎, 植田純子. 当科における骨巨細胞腫の治療成績の検討. 第 39 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学会. 札幌, 7 月. [日整会誌 2006; 80(6): S668]
- 9) 篠原 光, 伊室 貴, 荒尾 誠, 川口康彦, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 拡散強調 MR 像により早期診断が可能であった下位胸椎部脊髄梗塞の 2 例. 第 55 回東日本整形災害外科学会. 東京, 9 月. [東日整災外会誌 2006; 18(3): S271]
- 10) 吉田 衛, 舟崎裕記, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 江田 誉, 丸毛啓史. (シンポジウム) 腱板断裂に伴う変性肩峰下滑液包の遺伝子発現解析. 第 33 回日本肩関節学会. 東京, 9 月. [肩関節 2006; 31(1): S129]
- 11) 丸毛啓史. (パネルディスカッション) 慈恵医大創立 150 年に向けて. 第 123 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 12) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム) ビスフォスフォネートによるリモデリング抑制がコラーゲンの架橋形成と石灰化度に及ぼす影響—新たな骨質評価系を用いた検討—. 第 8 回日本骨粗鬆症学会. 東京, 10 月. [Osteopor Jpn 2006; 14(Suppl. 1): S68]
- 13) 祭 友昭, 大津昌弘, 中山 孝, 蔡 詩岳, 井上順雄, 丸毛啓史. (パネルディスカッション) Neural Stem Sphere 法による霊長類胚性幹細胞から神経細胞への分化誘導における遺伝子発現の変化. 第 21 回日本整形外科学会基礎学術集会. 長崎, 10 月. [日整会誌 2006; 80(8): S884]
- 14) 小牧宏和, 田中孝昭, 茶藨昌明, 丸毛啓史. (シンポジウム)  $\beta$ -TCP・アテロコラーゲン複合体. 第 21 回日本整形外科学会基礎学術集会. 長崎, 10 月. [日整会誌 2006; 80(8): S1065]
- 15) 池田 亮, 加藤総夫, 蔡 詩岳, 丸毛啓史. 慢性疼痛における情動変化のシナプス機構の解明—神経因性疼痛モデルを用いた電気生理学的検討—. 第 21 回日本整形外科学会基礎学術集会. 長崎, 10 月. [日整会誌 2006; 80(8): S1073]
- 16) 曾雌 茂, 茶藨昌明, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 牛久智加良, 篠原 光, 丸毛啓史. PLIF における  $\beta$ -TCP の有用性の検討—自家骨との比較—. 第 15 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会. 大阪, 10 月. [第 15 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会抄録集 2006: S120]
- 17) 加藤 努, 大谷卓也, 林 靖人, 上野 豊, 藤井英紀, 川口泰彦, 林 大, 丸毛啓史. 股関節手術における 3 次元 CT 画像解析と実物大立体模型作製の小経

験. 第33回日本股関節学会. 東京, 10月. [第33回日本股関節学会学術集会プログラム・抄録号 2006: S212]

- 18) 江田 誉, 青木勝彦, 高田耕司, 丸毛啓史, 大川 清. FGF2は骨芽細胞様細胞内のTAZタンパク質量を減少させる. 日本分子生物学会2006フォーラム. 名古屋, 12月. [MBSJ Forum 2006 プログラム・要旨集 2006: 3P-240]
- 19) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム)骨芽細胞のコラーゲン架橋形成に及ぼす影響. 第10回超音波骨折治療研究会. 大阪, 1月. [第10回超音波骨折治療研究会プログラム・抄録号 2007: S32]
- 20) Tanaka T, Kumagae Y, Saito M, Chazono M, Komaki H, Kikuchi T, Kitasato S, Marumo K. Bone formation after implantation of beta-TCP blocks with 60% and 75% porosity in opening-eridge high tibial osteotomy. 53rd Orthopaedic Research Societies. San Diego, Feb. [Transaction 2007; 32: S1606]

#### IV. 著 書

- 1) Fujii H, Otani T, Hayashi S, Kawaguchi Y, Tamegai H, Saito M, Tanabe N, Marumo K. Retrospective evaluation of the surgical treatments for slipped capital femoral epiphysis. In: Sofue M, Endo N, eds. Treatment of Osteoarthritic Change in the Hip: Joint Preservation or Joint Replacement? Tokyo: Springer, 2006. p. 3-8.

#### V. その他

- 1) 斎藤 充. 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; 2月15日号: 10-11.
- 2) 斎藤 充. 骨の健康診断に新指標—病状の把握正確に—. 日経新聞 2006; 4月24日号.
- 3) 斎藤 充. 新たな骨医療の実現に向け「骨質研究会」が発足—学術的な連携を強化し骨質指標の臨床応用を目指す—. 日経 BP 知財 Awareness 2006; 4月25日号.
- 4) 窪田 誠. 足底腱膜炎が治りません. きょうの健康 2006; 8: 126.
- 5) 前田和洋. 早期 B 細胞因子 2 (early B cell factor 2: EBF2) は骨芽細胞依存性に破骨細胞の分化を調整する. Bone 2006; 20: 372.

## 脳神経外科学講座

主任教授:	阿部 俊昭	脊髓空洞症, 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 論	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実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的超音波照射が有用であることが示された。さらに、脳実質内出血などをきたさない超音波照射条件を設定することに成功し、この成果を国際学術雑誌 (Stroke) に報告した。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4年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は1,300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3万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になる Thermoreversible 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2006年日本脳神経血管内治療学会で最優秀ポスター賞を3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状化する。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、さらに、近年、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められる事が報告されているプロテオソームインヒビター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、アドリアマイシンのほか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、ポリマーから薬剤が早期に排出されてしまうため、現在、各種薬剤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患者自身の樹状細胞を用い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た。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

## 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50件以上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縮

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

空洞の発生機序はまだ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2007年7月の期間内に約1,000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, 国内他大学より12名, 国外より9名(ドイツ, イタリア, オーストリア, ヨルダン等)のvisiting fellow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, 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。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)。さらに頭蓋内囊胞の手術も新たなアプローチを提唱した(J. Neurosurg 103: 2005)。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(JSPN)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(ISGNE)の会長さらには国際神経内視鏡連盟(IFNE)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の企画を立ち上げた。また日本小児神経外科学会(JSPN)の学会誌編集を主宰している。

### VII. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては, 日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ, 各種脊椎変性疾患, 脊髄腫瘍, 血管内治療とリンクした脊髄血管障害など, 多岐にわたり都内でも有数の症例を扱っている。また, 整形外科との共同での手術も頻回に行われるようになり, patient orientated の治療が大学としてでき始めている。

臨床研究としては, 脊髄空洞症などの髄内病変による中枢性の疼痛などの問題を pain vision というハードウェアを用いながら掘り下げ始めている。また, 本院中央棟手術室4室5室のsoft tissue visualization systemを用いた術中のDyna CTによる手術支援を利用することにより脊椎手術の精度の向上に努めている。現在ナビゲーションシステムとの併用が可能となり, 世界的に見ても類を見ない手術支援システムが完成しつつある。

基礎的研究に遅れがあることは否めないが, 学外研究での脊髄損傷, 脊髄再生医療などの経験者がグループ内で, 同テーマの研究継続を計画している。

## VIII. 間脳下垂体疾患

1995年、我々は耳鼻咽喉科との協力により下垂体近傍疾患に対する新しい到達法である内視鏡下経鼻道経篩骨洞経蝶形骨洞手術を開発した。機能的内視鏡下副鼻腔手術の理論と手技を導入した手術は従来法と異なり、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新しい到達法である。以来術式の改良を続けており、鼻内手術用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。近年、内視鏡下手術は下垂体腺腫手術の主流となってきている。現在、多くの施設と協同で technical standard 作成に向けた検討がなされている。

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ている。特にプロラクチン産生下垂体腺腫の治療は薬物療法が主体となっている。治療薬もプロモクリプチン、テルグリド次いでカベルゴリンと選択肢が増えているが決定的な治療選択基準は明らかでない。負荷試験結果と治療効果の関連、多数例の長期経過解析、薬物療法の問題点等について検討を続けている。成長ホルモン産生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。

### 「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) Tateshima S, Tanishita K, Omura H, Villablanca JP, Vinuela F. Intra-aneurysmal hemodynamics during the growth of unruptured aneurysm: *in vitro* study using longitudinal CT angiogram database. *AJNR* 2007; 28: 622-7.
- 2) Terao T, Taniguchi M, Ide K, Shinozaki M, Takahashi H. Cervical dural arteriovenous fistula presenting with brainstem dysfunction: case report and review. *Spine* 2006; 31: 722-7.
- 3) 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.
- 4) Oi S, Di Rocco C. Proposal of "evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics" and minor pathway Hydrocephalus in developing immature brain. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 662-9.
- 5) Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Takao H, Irie K, Ikeuchi S, Onoue H, Ogawa T, Abe T. Endovascular operating suite: future directions for treating neurovascular disease. *J Neurosurg* 2006; 104: 925-30.
- 6) Kaku S, Tanaka T, Ohtsuka T, Seki K, Sawauchi S, Numoto RT, Murakami S, Komine K, Abe T. Perisacral gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis: A case report. *Neurol Med-Chir* 2006; 46(5): 254-7.
- 7) Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Abe T. Thromboembolic events during endovascular coil embolization of cerebral aneurysms. *Intervent Neuroradiol* 2006; 12 (Suppl1): 241-5.
- 8) Kaku S, Tanaka T, Ohtsuka T, Seki K, Sawauchi S, Numoto RT, Murakami S, Komine K, Abe T. Perisacral gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis—Case report—. *Neurol Med-Chir* 2006; 46(5): 254-7.
- 9) 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊髄空洞症における痛みの病態と治療. *脊椎脊髄ジャーナル* 2006; 19 (9): 974-6.

- 10) 磯島 晃, 谷 諭, 長谷川謙, 沼本ロバート知彦, 長島弘泰, 阿部俊昭. チタンケージを用いた頸椎前方固定術における骨採取の工夫—胸骨採取法について—. 脊椎外科 2006; 20(4): 241-4.
  - 11) 梶原一輝, 田中俊英, 加藤直樹, 大塚俊宏, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 阿部俊昭. 食道癌を原発とする転移性脳腫瘍の1例. 脳外速報 2006; 16(8): 758-62.
  - 12) 梶原一輝, 田中俊英, 加藤直樹, 大塚俊宏, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 阿部俊昭. 細菌性動脈瘤と結節性多発動脈炎との鑑別が困難であった脳内血腫の1例. 脳外速報 2006; 16(9): 834-8.
  - 13) 寺尾 亨, 高橋 宏, 谷口 真, 横地房子, 沖山亮一, 浜田生馬, 志知隆雄, 川崎 隆, 伊澤奈々, 浜田生馬. 視床 Vim-DBS 療法: 至適な電極位置の検討. 機能脳神外 2006; 45: 30-1.
  - 14) 谷 諭. 腰椎椎間板ヘルニア. 脊椎脊髄ジャーナル 2006; 19: 509-14.
  - 15) 谷 諭. 顕微鏡下手術による腰椎椎間板ヘルニア摘出術. 脊椎脊髄ジャーナル 2006; 19: 767-72.
  - 16) 谷 諭. スポーツ神経外傷の新しい考え方 脳振盪の予防と対策を中心に 脳のスポーツ医学新戦略. 臨スポーツ医 2006; 23: 1063-80.
  - 17) 谷 諭, McCrory P, 川又達朗, 荻野雅宏, 森照明. スポーツにおける脳振盪. 神経外傷 2006; 29: 62-70.
  - 18) 荒井隆雄, 谷 諭, 磯島 晃, 長島弘泰, 常喜達裕, 阿部俊昭. Intraoperative photodynamic diagnosis for spinal ependymoma using 5-aminolevulinic acid technical note. 脳神外科 2006; 34(8): 811-7.
  - 19) 石橋敏寛, 村山雄一, 小川武希, 阿部俊昭. 脳神経外科の術式のポイント; 脳動脈瘤に対する手術. J Clin Rehabil 2006; 14(11): 100-3.
  - 20) 佐口隆之. 超音波による血栓破砕法. 脳外速報 2006; 16: 1107-12.
  - 21) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 頭部外傷データベースにおける急性硬膜下血腫 526 例の検討—局所性およびびまん性脳損傷としての病態生理—. 脳神外科 2006; 35(1): 43-51.
  - 22) 加藤直樹, 田中俊英, 沢内 聡, 梶原一輝, 大塚俊宏, 沼本ロバート知彦, 村上成之. クモ膜下出血後にし常圧水痘症と硬膜下腔の拡大を呈した1例. 第7回日本正常圧水頭症研究会発表論文集 2006; 103-6.
  - 23) 大塚俊宏, 菅 一成, 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. 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 首都圏近郊一地方都市における症例から. 第42回日本交通科学協議会総会学術講演会講演集 2006; 4726-8.
  - 24) 梶原一輝, 田中俊英, 加藤直樹, 大塚俊宏, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 阿部俊昭. 食道癌を原発とする転移性脳腫瘍の1例. 脳外速報 2006; 16(8): 758-62.
  - 25) 梶原一輝, 田中俊英, 加藤直樹, 大塚俊宏, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 阿部俊昭. 細菌性動脈瘤と結節性多発動脈炎との鑑別が困難であった脳内出血の1例. 脳外速報 2006; 16(9): 834-8.
  - 26) 大塚俊宏, 加藤直樹, 梶原一輝, 田中俊英, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 阿部俊昭. 感染性硬膜下血腫が疑われた1例. 脳神外科 2006; 35(1): 59-63.
  - 27) 村山雄一. 近未来の脳血管内治療. 脳外誌 2006; 347-5.
  - 28) 福住曜子, 谷 諭, 磯島 晃, 長島弘泰, 奥田芳士, 阿部俊昭. 黄色靱帯石灰化症に伴う脊髄空洞症の1例—PBI, Ro 測定による手術効果の検証—. 脊椎外科 2006; 20187-91.
  - 29) 坂井春男, 中島真人. 脳幹部背側病変に対する術中体位: Park-bench tilting position の有用性. 脳外誌 2006; 15(8): 572-6.
- ## II. 総 説
- 1) 加藤直樹, 田中俊英, 沢内 聡, 梶原一輝, 大塚俊宏, 沼本 R 知彦, 村上成之. くも膜下出血後に正常圧水頭症と硬膜下腔の拡大を呈した1例. 第7回日本正常圧水頭症研究会発表論文集 2006; 103-6.
  - 2) 日下康子. 特殊なバイタルサインの観察. 脳血管障害のバイタルサインの見方・アセスメントの方法. プレインナーシング 2006; 22(10): 44-9.
  - 3) 大井静雄. 水頭症. 小児診療 2006; 69(増刊 小児の治療指針): 747-51.
  - 4) 大井静雄. 二分脊椎. 小児診療 2006; 69(増刊 小児の治療指針): 751-6.
  - 5) 大井静雄. 正常圧水頭症の外科治療と選択. J Clin Rehabil 2006; 15(2): 132-8.
  - 6) 沢内 聡, 田屋圭介, 石井卓也, 大塚俊宏, 奥野憲司, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 急性硬膜下血腫治療のゴールドンタイム. Neurosurg Emerg 2006; 11(1): 59-63.
  - 7) 沢内 聡, 阿部俊昭. チャートでみる生活習慣病の救急処置 外傷後の頭痛. 成人病と生活習慣病 2006; 36(10): 1215-7.
- ## III. 学会発表
- 1) Akiyama M, Kamiyama H, Tatushima 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.
- 2) Akiyama M, Gentili F, Ganna A. Evolution to a pure endoscopic removal of pituitary adenomas. 17th North American Skull Base Society Conference. Phoenix, Feb.
  - 3) Tateshima S, Narushima H, Hakata Y, Nomura K, Tanishita K, Vinuela F. Role of Flow biomechanics on brain aneurysm formation: *in vivo* and *in vitro* studies using experimentally induced brain aneurysm model in rats. 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, May.
  - 4) Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Onoue H, Ogawa T, Abe T. Therapeutic managements of unruptured intracranial aneurysms in Japan. 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, Apr.
  - 5) Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Onoue H, Ogawa T, Abe T. Combined surgery in endovascular OR. 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, Apr.
  - 6) Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Onoue H, Ogawa T, Abe T. Unruptured intracranial aneurysms; natural history, risks of rupture and clinical outcome of endovascular treatment as a first line of therapy. International Stroke Conference 2007. San Francisco, Feb.
  - 7) Arakawa H, Vavao J, Jayaraman MV, Do HM. Core bone biopsy and percutaneous vertebroplasty for patients with suspected pathologic vertebral compression fractures. 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, May.
  - 8) Arakawa H, Marks MP, Do HM, Strobel N, Fahrig R. Experimental study of intracranial hematoma detection with flat panel detector C-arm CT. 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, May.
  - 9) Ebara M, Takao H, Murayama Y, Kaito N, Saguchi T, Ishibashi T, Irie K, Vinuela F, Mori Y, Abe T. Thermo-reversible gelation polymer as a new liquid embolic material for brain AVM treatment: A preliminary animal study. 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, Apr.
  - 10) Yuki I, Murayama Y, Lee D, Chiang A, Vinters H, Nishimura I, Ishii A, Wang J, Wu B, Vinuela F. The effect of bioabsorbable coil materials on thrombus organization in experimental aneurysms. Joint Meeting ASITN/AANS. Orlando, Feb.
  - 11) Yuki I, Murayama Y, Lee D, Chiang A, Vinters H, Nishimura I, Ishii A, Wang J, Wu B, Vinuela F. The impact of various types of bioactive bioabsorbable polymeric coils on thrombus organization process in the experimental aneurysms. Scientific Exhibit Presented at 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, Apr.
  - 12) Murayama Y, Ishii A, Yuki I, Duckwiler G, Jahan R, Vinuela F. Matrix Detachable Coils for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Mid-term report. Scientific Exhibit Presented at 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, May.
  - 13) Takao H, Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Irie K, Yuki I, Harada T, Sen I, Umezu M, Abe T. Virtual simulation of particle imaging velocimetry in cerebral aneurysms. Scientific Exhibit Presented at 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, Apr.
  - 14) Takao H, Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Irie K, Matsumoto T, Iwasaki K, Umezu M, Abe T. Evaluation of measurements size using CT, MR imaging and angiography systems in pulsatile cerebral aneurysm models. 44th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR). San Diego, Apr.
  - 15) Abe T. Surgical treatment of syringomyelia experience with 380 cases. 1st Italian-Japanese Neurosurgical Workshop. Kyoto, Oct.
  - 16) 村山雄一, 脳動脈瘤の治療: 現状と問題点 若手医師のトレーニング: Coiling について. 第26回日本脳神経外科コンGRESS総会. 東京, 5月.
  - 17) 大井静雄, 髄液循環動態進化論: 発達幼若期の髄液循環と胎児・新生児・乳児水頭症の治療上の特殊性. 第65回日本脳神経外科学会総会. 京都, 10月.
  - 18) Abe T. Surgical management of syringomyelia personal experience with 393 cases. Korea-Japan Conference on Spinal Surgery. Busan, Mar.
  - 19) 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. 未破裂脳動脈瘤に対する科学的な治療戦略. 第65回日本脳神経外科学会総会. 京都, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) 大井静雄編著. カルテ用語辞典. 第4版. 東京: 照林社, 2006.
- 2) Di Rocco F. 大井静雄学術論文・電子投稿マニュアル. 東京: メジカルビュー社, 2006.
- 3) 谷 諭. インフォームドコンセントの実践; 脊椎・脊髄疾患 頸椎椎間板ヘルニア, 頸部脊椎症, 頸椎後縦帯骨化症. 山浦 晶総編集. 脳神経外科学大系 15. 東京: 中山書店, 2006. p. 277-283.
- 4) 石橋敏寛. 超音波による血栓溶解療法の現況. 日本脳神経超音波学会機関誌 Neurosonology 編集委員会. 脳神経超音波マニュアル. 出雲: 報光社, 2006. p. 300-2.
- 5) 谷 諭. 10章 脳と神経系. 別府諸兄監訳. テニスパフォーマーのための医学的実践ガイド. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 173-5.

#### V. その他

- 1) 阿部俊昭. 脊髄空洞症の発生機序と治療. 厚生労働省神経変性疾患に関する調査研究班平成18年度ワークショップ. 東京, 8月.
- 6) 阿部俊昭, 浜西千秋, 篠永正道, 土井 浩, 喜多村孝幸. (座談会) 低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)は本当に外傷により発生するのか? 脊椎脊髄ジャーナル 2006; 19: 386-95.
- 7) 阿部俊昭, 日下康子, 磯島 晃, 長島弘泰, 谷 諭. キアリ奇形I型に合併した小児脊髄空洞症—治療成績および病態特殊性の検討と治療戦略—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託17指-6 二分脊椎の発生病態と予防および総合医療に関する研究平成18年度研究報告会. 東京, 11月.
- 8) 村山雄一. (モーニングセミナー)脳動脈コイル塞栓術 コイル挿入の実際. 第22回日本脳神経血管内治療学会総会. 徳島, 11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: 二ノ宮邦稔	顔面外傷, 口唇口蓋裂
助教授: 宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
講師: 野嶋 公博	乳房再建, マイクロサージャリー

#### 研究概要

##### I. 基礎研究

##### 1. 頭蓋骨における人工骨の骨伝導能に関する実験的研究

頭蓋・顔面骨のほとんどは、膜性骨化により骨の新生吸収が行われる。臨床的に長幹骨へ応用されている人工骨を、頭蓋・顔面領域にも応用されてきた。頭蓋・顔面骨における人工骨の基礎的実験を行い骨の伝導能を検索すること、頭蓋骨の治癒過程・骨の新生・吸収を解明する目的の研究である。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発生が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形成と吸収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人工骨が頭蓋骨においても骨誘導能をもち頭蓋骨再建に有用であるか否かの実験を行っている。

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

四肢先天異常は発症例の臨床・画像所見、さらには長期治療成績より分類されているが、形態的分類の現状である。発生学的な機序・誘発因子についてはいまだ不明である。近年、指分離、発生を遺伝分子学的に解明をめざし研究が行われている。

マウス全胚に遺伝子導入法によりどの部位に発生段階のどの時期に異常が誘発されるかの実験的研究を行っている。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、免疫染色を考えており、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、生殖泌尿器領域に求められる。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の移植として筋層内に培養粘膜細胞を注入する手法でそれらが筋層に生着し、筋層を有する膀胱同様に筋層に包まれた粘膜裏打ちを有する Cavity が形成されるかを実験的に再生されることを行う。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。現在までは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の研究

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皮膚の同時移植時に局所投与しその効果を検索した。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。一方では一日の延長を 1 mm としてその延長を 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。臨床的に小さく日に延長する方法の方が、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が可能でかつ回転速度を調節できる機器を開発した。これは一日一回転で 1 mm 延長するペースから一分間に 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、最適な延長条件を日本白色家兔の大腿骨を用いて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、我々は歯槽の collapse を防止し、矯正装置を装用しなくても良好な歯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。臨床症例に対しても積極的に頭蓋骨、顔面骨の骨切り、延長術を行っている。

### 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。幼少児期より同一部位に多数回の外科治療を必要とする疾患である。従って、数回の展開が可能な術式を開発してきた。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が同関節の運動域を温存することが求められるとともにその運動域を再建する症例もある。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、適切に診断され治療方法が選択可能となり、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。一方では整容的理由のみで裂隙を狭小化する治療は手運動機能に大きな制限を加えることとなることを考慮し、長期間の治療成績からの手法を選択している。

#### 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扼輪症候群症例は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: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。発生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スイッチルビレーザー治療は、就学前に社会適合性を満足するレベルに達する治療を終えることを目標としている。さらに1歳前後の早期よりレーザー照射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) Takeishi M, Shinoda A, Sugiyama A, Ui K. Innervated Reverse Dorsal Digital Island Flap for Fingertip Reconstruction. J Hand Surg 2006; 31A: 1094-9.
- 2) Takeishi M, Kojima M, Mori K, Kurihara K, Sasaki H. Primary Intrapelvic Lymphaticovenular Anastomosis Following Lymph Node Dissection. Ann Plast Surg 2006; 57: 300-4.
- 3) Takeishi M, Ishida K, Kurihara K. Free Dorsal Middle Phalangeal Finger Flap. J Reconstr Microsurg 2006; 22: 493-8.
- 4) Nojima K, Spencer B, Cengiz A, Gary A, James C, Kurihara K, Rohrich R. Defining vascular supply and territory of thinned perforator flaps (Part2: Supragluteal artery perforator flap). Plast Reconstr Surg 2006; 118: 1338-48.
- 5) 栗原邦弘, 中島彰子, 酒井新介, 金松. 各種骨接合法の固定力. 形成外科 2006; 49(9): 975-83.
- 6) 栗原邦弘, 西岡弘記, 森 克哉, 勝畑知之, 宮脇剛司, 金松. 顎関節疾患の治療経験. 日頭顎顔会誌 2006; 22(3): 235-47.
- 7) 栗原邦弘. 【鼻の整容外科】耳介および鼻中隔軟骨による隆鼻術. PEPARS 2006; 12: 20-8.
- 8) 松浦慎太郎, 篠田明彦, 宮脇剛司, 栗原邦弘. 頬骨骨折の治療—最小侵襲手術の観点から 頬骨骨折治療成績からの問題点. 形成外科 2006; 49(11): 1237-43.
- 9) 武石明精. Free MS-2 TRAM flap による乳房再建. PEPARS 2006; 10: 60-5.
- 10) 武石明精, 酒井新介, 小林正大, 森 克哉, 栗原邦弘. 上肢軟部肉腫症例の検討. 日手会誌 2006; 22: 851-5.
- 11) 武石明精, 藤本雅史, 石田勝大, 栗原邦弘. 遊離皮弁による乳房再建—美的再建に基づいた皮弁の選択—. 日本マイクロ会誌 2006; 19: 384-9.
- 12) 武石明精. 母斑 serial excision における縫合. PEPARS 2006; 14: 69-73.
- 13) 寺尾保信, 小島正裕, 三橋敏雄<sup>1)</sup>, 笹村佳美<sup>1)</sup>, 内田育宏<sup>1)</sup> (1)東京都立駒込病院). 肋骨骨付き腹直筋皮弁による下顎骨再建. 形成外科 2006; 49: 787-94.
- 14) 寺尾保信, 坂東正士(東京都立駒込病院), 小島正裕, 武石明精, 栗原邦弘. 整容的な頭頸部再建. 日本マイクロ会誌 2006; 19: 333-42.
- 15) 荏司 弘. 毛洞洞に対する反転脂肪筋膜皮弁の応用. 富士市立中央病院学術雑誌 2006; 21: 14-7.
- 16) 松浦慎太郎. 爪の発生・解剖の基本的知識. PEPARS 2007; 13: 1-7.

- 17) 赤松久子, 大村愉己, 築野真理, 栗原邦弘. ネコひっかき病の治療経験. 日形会誌 2007; 27(1): 36-41.
- 18) 小森 成, 尾山奈々子 (おやま歯科・矯正歯科クリニック), 新谷まきは (Univ Turku). 矯正歯科臨床における接着技術. 日歯医師会誌 2007; 59: 6-15.
- 19) 宮脇剛司, 荘司 弘, 酒井新介, 大村愉己, 栗原邦弘. Apert 症候群の上肢異常の検討. 日手会誌 2006; 23: 723-727.

## II. 総 説

- 1) 今村隆一(日本大学), 小森 成, 亀田 剛 (日本歯科大学). 埋伏歯・未萌出歯に対する interdisciplinary management. 日成人矯歯会誌 2006; 1325-36.

## III. 学会発表

- 1) 栗原邦弘. 長期成績からみた手部損傷の再建. 第 55 回東日本整形災害外科学会. 東京, 9 月.
- 2) 栗原邦弘. 手の外科の基本手技. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 3) 宮脇剛司. 口蓋裂手術 Push-Back 法. 第 30 回日本口蓋裂学会. 長野, 5 月.
- 4) 小森 成. 矯正歯科からみた口蓋裂治療. 第 30 回日本口蓋裂学会. 長野, 5 月.
- 5) 内田 満. 病院におけるサービスの向上とは. 第 34 回成医会柏支部例会. 千葉, 7 月.
- 6) 武石明精, 牧野陽二郎, 中原麻理, 藤本雅史, 森 克哉, 石田勝大. マイクロサージャリーを用いた乳房再建. 第 12 回形成外科手術手技研究会. 京都, 2 月.
- 7) 小森 成. 矯正歯科臨床における合理的な材料選択. 第 65 回日本矯正歯科学会大会. 札幌, 9 月.
- 8) 寺尾保信, 小島正裕. 頭頸部再建における遊離組織移植の失敗例とその後の再建. 第 33 回日本マイクロサージャリー学会. 奈良, 10 月.
- 9) 武石明精, 牧野陽二郎, 藤本雅史, 石田勝大, 栗原邦弘. Aesthetic reconstruction を考慮した皮弁の選択. 第 31 回日本外科系連合学会. 金沢, 6 月.
- 10) 武石明精, 牧野陽二郎, 中原麻理, 藤本雅史, 森 克哉, 石田勝大, 栗原邦弘. 乳房再建における recipient vessel としての内胸動静脈と胸背動静脈の比較. 第 33 回日本マイクロサージャリー学会. 奈良, 10 月.
- 11) 平川正彦, 杉山敦樹, 鈴木文恵, 荘司 弘. 軟部組織の圧挫を伴った手指骨折に対する早期運動療法. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 12) ニノ宮邦稔, 篠田明彦, 野嶋公博, 内田 満, 栗原邦弘, 酒井新介, 小林正大, 増沢源造, 赤松久子. 良性対称性脂肪腫症 (Madelung's disease) の 4 例. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 13) 宮脇剛司, 荘司 弘, 酒井新介, 藤本雅史, 武石明精, 増沢源造, 栗原邦弘. 手足領域における人工骨の使用経験. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 14) 篠田明彦, ニノ宮邦稔, 勝畑知之, 酒井新介, 黒木知子, 栗原邦弘, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏. 術中 CT, 3D-CT 撮影の顔面骨々折手術への応用. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 15) 小島正裕, 寺尾保信, 坂東正士(東京都立駒込病院), 宮脇剛司, 栗原邦弘. 形成外科と AIDS とのかかわり. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 16) 酒井新介, 朴 寿恵, 田中誠児, 宮脇剛司, 栗原邦弘, 増沢源造, 平川正彦. 合短指症の形態機能的検討. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 17) 藤本雅史, 中島彰子, ニノ宮邦稔, 酒井新介, 栗原邦弘, 宮脇剛司, 小森 成. 当科における早期顎裂骨移植の検討. 第 49 回日本形成外科学会. 岡山, 4 月.
- 18) 寺尾保信, 三橋敏雄<sup>1)</sup>, 内田育宏<sup>1)</sup>(東京都立駒込病院). 下顎骨欠損分類一再建の立場から一. 第 30 回日本頭頸部癌学会. 大阪, 6 月.
- 19) 松浦慎太郎, 篠田明彦, 宮脇剛司, 森 克哉, 中原麻理. 脂肪筋膜弁を用いた手指再建. 第 33 回日本マイクロサージャリー学会. 奈良, 10 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：川人 宏次	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

### I. 組織工学を用いた動的グラフトの開発

単心室のフォンタン手術および遠隔成績は向上してきているが、フォンタン術後の生活の質向上には限界がある。広背筋による低圧系右室ポンプ機能の再現の可能性が示唆されている。本研究の目的は、生理的かつ効率的な遊離型自己蠕動広背筋ポンプにより、単心室における右室ポンプ機能を再生させることにある。そのための開発手法として、組織工学を用いた基礎研究を行っている。

#### a) 遊離型自己広背筋を用いた肺動脈ポンプ

犬を用いて、急性期モデルにおける遊離自己広背筋ポンプの作成を施行し、ソノメトリクス社のデジタル心機能評価システムを用いて解析を詳細に行った。冠動脈末梢の結紮による急性の右心室梗塞モデルを作製し、それに対する遊離自己広背筋ポンプを縦隔内で効率的に血流を送るための配置と非人工材料のポンプのデザインを検討した。心嚢内に遊離骨格筋を誘導し、梗塞部を覆うように骨格筋を配置し、その骨格筋を装着し、ポンプ補助が可能なモデルを作製することができた。さらに心同期により骨格筋を刺激収縮する装置を考案し、心同期下骨格筋収縮によるネイティブ心の心機能向上効果をソノメト

リーシステムにより計測した。冠動脈結紮前後で、梗塞領域において  $8.8 \pm 0.6$  (mm)  $\rightarrow$   $2.6 \pm 0.9$  の減少を認め、広背筋ポンプ補助により、 $12.1 \pm 3.3$  まで著しく上昇を見た。これらの壁運動からの心機能 (FS 値) 評価としては、梗塞域において広背筋ポンプの心同期補助において約 20% の機能上昇を認めた。特に骨格筋刺激において適切なバースト刺激を与えた場合、その心機能はさらに約 33% アップした。心同期遊離広背筋ポンプによる心補助の可能性が示唆された結果であった。

#### b) ティッシュエンジニアリングを用いた動的パッチグラフトの開発

単なる遊離広背筋においては、その Dynamic 稼働が持続する時間の限界がある。それを絶えず持続させるには、遊離骨格筋に新たな血管も作らせて、持続可能な動的パッチの開発が必要となってくる。

生体吸収性ポリマーとイヌの骨髄幹細胞および骨格筋細胞を用いて、ティッシュエンジニアリングによる動的パッチグラフトを作り上げることを目的とした実験的研究を開始している。

その結果として、 $\alpha$ -平滑筋細胞抗体染色法により、陽性細胞が確認された。我々の考案により生体吸収性ポリマー内に血管新生が惹起されたことを示唆する結果であった。この結果をうけて、現在、骨格筋組織と生体吸収性ポリマーに骨髄幹細胞を播種し、血管新生を増幅させ、組織工学的にコラテラルソースをもった骨格筋グラフトの作成ための基礎研究を行っている。生体吸収性ポリマー内に作製される新生血管と、遊離骨格筋グラフトに大網血管をバイパス移植することにより、持続可能な血液供給システム開発の目指している。

### II. 虚血性心疾患における研究

#### a) トランジットタイム血流計をもちいた On pump (心停止下) と off pump 冠動脈バイパス術の比較検討

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が、その関点でも有利かについての検証が必要である。(対象と方法) IABP 使用, on pump beating 症例を除いた CABG 143 例を対象とした。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) と平均流量を測定した。内, OPCAB (30 例), cCABG (15 例) では周術期に血管作動性物質 (エンドセリン, TxB<sub>2</sub>, PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ), 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、術後グラフト流量を血管拡張剤非投与、心拍数 30% 増の心房ペースング下に測定し、グラフトの flow-mediated endothelial function を評価した。P<0.05 以下を有意とした。(結果)患者背景は OPCAB, cCABG にてそれぞれ平均年齢で 67.9±9.04, 68.2±8.42, 吻合箇所で 3.14±1.07, 3.64±0.98, 術後脳梗塞発生で 1, 0 名と両群間に有意差はなかった。また、両群、各グラフト間での PI に有意差はなく、5 以下と吻合精度は良好であった。吻合部領域別での検討では、全領域で動脈グラフトの平均流量値, PI 値に両群間で有意差は認めなかった。しかし、SVG では OPCAB において平均血流の有意な低下を認めた。LITA, RITA の動脈グラフトではペースング後、流量が両群ともに有意に増加したのに対し、大伏在静脈では逆にペースング後、両群で有意に減少した。白血球数, CRP 遊走因子の IL6 は cCABG 群にて有意に高値, 好中球活性化因子 (IL8) は両群間に差なし, エラスターゼ値は手術終了時 cCABG 群にて有意に高値であった。他の血管作動性物質は全く両群間に差異を認めなかった。(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。

### III. 弁膜症に関する研究

#### a) 大動脈弁位 Medtronic Mosaic 生体弁の短期成績についての検討

高齢者 (65 歳以上) における大動脈弁置換術 (AVR) にはワルファリンによる抗凝固による合併症を危惧し従来より積極的に生体弁を選択してきた。今回、当科で経験した Mosaic 生体弁による AVR 症例の短期成績を検討し報告する。

対象は 2004 年 11 月から 2006 年 7 月までに Mosaic 生体弁を用い AVR を施行した 14 例を対象とした。手術時平均年齢は 73.4±5.3 (66~82) 歳, 男 8 例, 女 7 例, 平均体表面積は 1.40±0.16 m<sup>2</sup>, 術後平均観察期間は 9.5±6.7 (最長 20ヶ月) 月であった。原疾患は AS-7 例, ASR-4 例, AR-1 例, PVE-1 例, IE-1 例, 4 例で血液透析が施行されていた。使用した人工弁のサイズの内訳は 19 mm が最も多く 8 例, ついで 21 mm が 4 例, 23 mm が 2 例であった。合併手術は冠動脈バイパス術が 4 例, 三尖弁形成術が 1

例, IE で完全房室ブロックを合併した 1 例にペースメーカー植込術を施行した。【結果】手術死亡例はなかったが, LOS のため術後透析, 心不全が遷延し病院死した症例が 1 例, 術中脳梗塞の発症が 1 例あった。NYHA は術前 2.3±0.6 から術後 1.3±0.8 (p=0.0002), CTR (%) は 57.3±6.2 から 51.3±4.3 (p=0.02) と改善した。術前, 術後の心臓超音波検査では左室大動脈間圧較差は, peakPG (pressure gradient: mmHg) が 77.7±35.3 から 30.5±12.1 (p=0.0004), meanPG が 45.5±22.6 から 17.9±5.7 (p=0.0003), LV mass index (LVMI: g/m<sup>2</sup>) は, 230±49 から 160±47 (p=0.00008) と有意に改善した。最も多く使用した 19 mm の人工弁の平均有効弁口面積係数 (EOAI: effective orifice area index) は 0.872±0.064 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> であった。14 症例全体では 19 mm を使用した 1 例 (7.1%) に mild PPM (patient-prosthesis mismatch; 0.65<EOAI<0.85) を呈した症例があったが 21 mm, 23 mm では PPM の発生はなかった。【結語】Mosaic 生体弁を用いた AVR の短期成績は LVMI, 自覚症状も改善し良好と思われた。19 mm の人工弁の平均 EOAI も 0.85 以上で mild PPM を呈した症例が 1 例に認められた。Mosaic 生体弁の短期成績は概ね満足 of いくものであったが, 今後も症例を重ね慎重な経過観察を続ける必要がある。

#### b) 大動脈弁置換術における人工弁選択について

大動脈弁置換術 (AVR) では原則として 65 歳以上で生体弁を第一選択としているが, 近年の生体弁置換術後の良好な長期遠隔成績をふまえて 65 歳未満の患者でも選択する頻度が増加する傾向にある。今回, 当科における 60 歳代の患者における大動脈弁選択の妥当性について検討した。対象は 1995 年から 2005 年までに当科で AVR を施行した 157 例 (男性/女性; 108/49), 使用した人工弁は生体弁 (58%); CEP 81 例, Mosaic 10 例, 機械弁 (42%); SJM 64 例, ATS 2 例。このうち 60 歳代で AVR を施行した 52 例について, 機械弁 (M), 生体弁 (B) で手術成績, 中期遠隔成績, 人工弁選択理由などについて検討した。【結果】生体弁を選択したのは 60 歳代では 34/52 例 (65%) (60 歳以下では 7/53 例 (13%)), 70 歳以上では 51/52 例 (98%) であった。60 歳代で使用した人工弁は, SJM 19 例, CEP 32 例, Mosaic 2 例, 術後平均追跡期間は M 群で 5.8±3.3 年 (最長 10.9 年), B 群では 3.5±2.5 年 (最長 10.7 年)。手術時年齢 (y) M 群で 63.5±2.6, B 群では 66.0±2.3 (p<0.01), 体表面積 (m<sup>2</sup>) は M 群で 1.6±0.2, B 群では

1.5±0.2 (NS)。使用した弁サイズ (mm) は M 群で 23.8±2.1, B 群では 21.7±2.2 (NS)。術後 30 日以内の早期死亡は M 群にはなく, B 群で 2 例 (5.9%), 遠隔死亡は M 群で 2 例 (10.5%) でいずれも癌死, B 群では PVE による 1 例 (2.9%) であった。早期死亡例を除いた術後 10 年の累積生存率は, M 群で 84.6±10.0%, B 群では 82.2±13.1% (NS), 再手術回避率は, M 群で 100%, B 群で 96.0±3.9% (NS), B 群で人工弁感染による再手術を施行した 1 例のみであった。人工弁の選択理由として, ① 65 歳以上は原則として生体弁を選択する当科の方針に従った。② ワルファリン服用不要。③ 当科の方針をきいたうえで, インターネットなどで調べ患者自身で決めた, などであった。【結語】1. 近年の 60 歳代の AVR は生体弁が 65% を占め増加傾向にあった。2. 主な選択理由は, 生体弁置換術の良好な長期遠隔成績の報告にもとづく当科の方針 (65 歳以上), 長期にわたるワルファリン服用不要など。3. 60 歳代における機械弁, 生体弁ともに中期遠隔成績は概ね良好であった。

#### c) 僧帽弁前尖逸脱に対する弁尖切除と遠隔成績 (10 年経過例の検討)

【目的】後尖逸脱病変における僧帽弁閉鎖不全症での距形切除 (QR) にくらべ, 前尖逸脱症例での楔状切除 (WR) は遠隔成績に問題があるとされ, 人工腱索を用いる方法が一般化されている。我々は 1991 年よりできるだけ人工腱索を用いずに正常腱索の間で逸脱した弁尖を WR する方法, 近傍に延長腱索がある場合には WR 後, 縫合時に巻き込んで長さを調整する方法 (WSCP) を行ってきた。人工腱索使用率の極めて低い当施設での弁切除術 (WR) の遠隔成績を中心に報告する。【対象と方法】前尖逸脱症例 57 例 (内 10 年以上経過が 22 例) で WR 群が 39 例 (10 年以上経過: 14 例), WSCP 群: 16 例 (13), 人工腱索群: 9 例 (2), Flip over 群: 4 例 (0) であった。全症例中, 後尖の同時切除を含む WR 群が 18 例 (10 年以上経過: 8 例), WSCP 群が 9 例 (6) あった。全例にリングを使用し, 内訳は Carpentier classic ring 49 例, Physio ring 6 例, Cosgrove ring 2 例 (平均サイズ 30 mm), 平均観察期間は 6.2 (0-14) 年であった。【結果】術後平均弁口面積 (cm<sup>2</sup>) は前尖切除群 2.86, 両弁尖切除群 3.09, QR 群 2.76 で 3 群間に差はなかった。全症例中, 再手術症例は 4 例で, 弁形成術導入 2 年以内の初期経験例が 2 例 (術中 TEE 導入前), 人工腱索使用例で心筋症悪化により術後 tethering が進行した 1 例, Ballow に対し人工腱索を用いた 1 例であった。WP, WSCP 群の術後

NYHA は 53 例 (92%) で 1 度を示し, 血栓塞栓症発生率は 0.57% patient/year, 感染性心内膜炎の発生はなく, QR 群の各 0.27% patient/year, 0.27% patient/year と差はなかった。遠隔死亡を 2 例に認め, 肺炎 1, 突然死 1 例で術式に起因するものはなかった。前尖切除, 前・後尖両切除の術後 10 年での実測生存率は 91.7% であった。再手術回避率は 92.3% であり, QR 群 (74 例) での実測生存率 96.4%, 再手術回避率 90.4%, と有意な差はなかった。10 年以上を経過した前尖切除例 (人工腱索を除く) での術後 10 年での実測生存率は 95.2% で, 再手術回避率は 90.0% であり, 極めて良好であった。また, 前尖切除のみと両弁尖切除群とも差を認めなかった。【結語】前尖切除は後尖切除と同等に良好な長期遠隔成績を示し, 両弁尖切除例においても同様であった。術後弁口面積は正常下限内にあり, 切除による狭窄は生じなかった。理想とされる滑らかな接合面を得るためにも過剰に逸脱した弁尖の切除・再建は良い術式である。

## IV 先天性心疾患に関する研究

### 1. 開心術中の心筋保護法および肺保護法に関する実験的研究

#### a) 高濃度 PDE 阻害剤選択的再灌流時投与の有効性に関する実験的研究

当教室では, さらなる術中心筋保護法の改良・臨床応用を目的として, プタ *in vivo* 体外循環モデルを用いた一連の前臨床の実験的研究を遂行してきた。今回新たな心筋保護戦略として高濃度 PDE 阻害剤選択的 Warm blood CP 時投与の実験的検討を行った。方法は小児開心術を想定した生後 1ヶ月体重 10~12 kg のプタを対象に, *in vivo* 体外循環モデルを用いた人工心肺下心筋虚血再灌流を行い, 各種心筋保護法 CP による心筋保護効果を心機能 (Sono micrometry を用いた LV PV loop による E-max, Tau), 生化学的心筋障害 (Troponin-T, CK, LPO, Lactate) の観点から比較検討した。

I 群: Crystalloid CP 単回投与後 90 分間心虚血とし, 30 分間の再灌流。II 群: I 群に大動脈遮断解除前 5 min 高 K 低 Ca-Warm blood CP 施行群。III 群: 高濃度 phosphodiesterase (PDE) III 阻害剤各種 (Amrinon 15 μg/ml および Orpriron 3 μg/ml) を再灌流時 Warm blood CP に高濃度選択的投与。この結果心機能回復率 %E-max Tau は II, III 群で有意に改善し, 特に E-max の改善は III 群で顕著であった (I 群 48.6±5, II 群 69.9±12, III 群 91.8±31.1)。Troponin-T, CK, LPO, Lactate はいずれ

も I 群に比し, II, III 群でより低値を示し, 特に III 群での LPO 産生抑制を認めた。以上の結果から小児開心術における高濃度 PDE 阻害剤選択的 Warm blood CP 投与は 1) 心筋内の cyclic AMP replenishment と Ca handling 改善効果 2) 抗活性酸素作用による再灌流組織障害抑制効果 3) 血管拡張および血管内皮機能保護作用に起因する冠血流の改善効果などの機序により虚血再灌流障害軽減, 早期心機能回復が得られることが明らかになった。これにより, 開心術における予期せぬ長時間心筋虚血時における緊急避難的な心筋保護システムの確立が期待できる。

さらに現在, 臨床応用を目指して各種 phosphodiesterase (PDE) III 阻害剤の特徴の差異の検討や用量設定実験を継続中である。

b) 再灌流時反復虚血刺激 post conditioning および活性酸素消去剤 Antioxidant 選択的投与の有効性に関する実験的研究

その他同様の実験モデルを使用して, 1) 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, 2) 脳虚血に対してすでに臨床使用されている Antioxidant 薬剤である Edaravon の心筋選択的投与の有効性の前臨床的実験研究を開始しており, いずれにおいてもパイロット実験にて心筋生化学的障害の軽減および心機能回復効果を認めている。

c) 小児開心術中の肺障害予防法の開発に関する実験的研究

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, さらに安全な補助手段の改良が不可欠である。ことに新生児期においては長時間体外循環による肺障害がより顕著であるため, 術中肺障害の機序の解明と肺保護法の開発が重要である。小児開心術を想定して生後 1 ヶ月体重 10-12 kg のブタ *in vivo* 体外循環モデルを用いて, 完全 (肺動脈虚血再灌流)・部分体外循環による肺障害の発生要因の比較検討と各種肺保護戦略による肺機能保護効果を肺機能 (AaDo<sub>2</sub>/L Compliance, PVR), 生化学的心筋障害 (MPO, LPO, Lactate) の観点から検討している。

2. 小児体外循環の病態 SIRS とその治療法に関する臨床研究

a) 小児体外循環中における hyperoxemia の弊害と生理的 PaO<sub>2</sub> 管理の意義についての臨床的検討

体外循環に起因する SIRS の病態生理には活性酸素障害の関与が指摘されており 特に体外循環管理

における非生理的に高い動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>); hyperoxemia は活性酸素による組織障害を助長することが危惧される。そこで小児体外循環中において積極的に生理的 PaO<sub>2</sub> 管理を行うことの意義について, 乳幼児心室中隔欠損症 (VSD) の心内修復術症例を対象に hyperoxemia 管理 (PaO<sub>2</sub>; 200~300 mmHg) と normoxemia (PaO<sub>2</sub>; 100~150 mmHg) を比較検討した。

この結果 2 群間における術後の呼吸機能 (挿管時間, 肺泡気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>) や, 心筋障害 (DOA, DOB 投与量, CK-MB 値, トロポニン T 値) については有意差を認めなかったが, 人工心肺中の IL6, IL8, TNF などサイトカイン産生および活性酸素障害 LPO 上昇率は normoxemia 群で有意に軽度であり, 小児開心術中の体外循環では, 生理的な PaO<sub>2</sub> を維持する normoxemic management の有用性が示唆された。さらに現在, 長時間体外循環症例やチアノーゼ性心疾患における Normoxemic management の意義を検討中である。

b) 小児開心術後 modified Ultrafiltration (mUF) の臨床的有効性

小児開心術症例では, 体外循環後に種々の chemical mediator に起因する全身性炎症性反応が惹起され, 術後肺高血圧発作の一要因となる。そこでこれら chemical mediator を人工心肺終了後に効率的に限外ろ過する手段である “Modified ultrafiltration” の臨床的有効性を chemical mediator の除去効果, 血行動態および呼吸機能に対する効果の面から検討した。

対象は肺高血圧を合併した心室中隔欠損症, 心内修復術症例, 手術時平均年齢は 5.0±3.9 歳, 体外循環終了後, 30 分間の veno-venous MUF を施行。各種 chemical mediator (ET-1, TXB<sub>2</sub>, IL-6, IL-8), MUF 前後の肺動脈圧/大動脈圧比の推移, 呼吸機能, 術後の肺高血圧発作の発生頻度を検討した。この結果 MUF により TXB<sub>2</sub>, IL-6 および ET-1 の有意の低下とともに呼吸機能 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg), A-aDO<sub>2</sub> (mmHg), RI の有意の改善, 肺動脈圧/大動脈圧比の低下が示された。また MUF 非施行群と比較し MUF 群で肺高血圧発作発生頻度は有意に低値を示した。以上から小児開心術症例において MUF は chemical mediator の除去に有用で, 特に術後肺高血圧発作回避に有用であることが示唆された。

### 3. 小児心臓外科手術に関する臨床研究

#### 1. Fontan 型手術

##### a) Fontan 型手術の適応と術式，術後管理に関する研究

背景：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 手術を先行した二次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 術の適応条件の決定 (4) Glenn 手術から最終 Fontan 手術までの至適時期等を明らかにしてきた。

現在 Fontan 型手術に関する臨床的研究として以下の検討を行っている。

##### b) Fontan 手術の適応決定のための新たな術中評価法の開発に関する臨床的検討

Fontan 手術の適応条件の判定には肺血管抵抗をはじめ多くの要因が関与するが，肺血流絶対値の計測は術前カテーテルでは不可能であるため，ことに境界領域の重症例における適応の術前評価は必ずしも容易でない。そこで当教室では Transit time flow meter を用いた術中直接肺血流測定による Glenn 循環の定量的評価とこれによる最終 Fontan 手術適応条件の新たな評価法の開発を行った。方法は Glenn 術後最終 Fontan 手術施行例 6 例を対象に，術中に Transit time flow meter を用いて SVC (Glenn) 血流 (すなわち肺血流量) を直接測定し心内圧，肺血管抵抗を算出するとともに，人工心肺からの急速容量負荷試験により肺血流負荷を行い Fontan 完成時の肺動脈血行動態を推定した。この結果良好な肺血流上昇 (PA perfusion index/BSA=1.4+2.4 l/min/BSA) において SVCP すなわち PAP(mmHg) < 15 mmHg と低値を示す 4 例で安全に Fontan 達成した。本法は Fontan 型手術の適応決定の新たな術中評価法として妥当であることが示唆された。

##### c) 両方向性 Glenn 手術後の hypoxia の要因と治療：Glenn 術後急性期における呼吸管理

Glenn 手術施行の 54 例を対象に Glenn 術後急性期の遷延性 hypoxia (room air 条件下 SaO<sub>2</sub> < 70%) の要因を retrospective に検討した。この結果，年齢

要因 (Glenn 手術時 Age < 6 month および Age > 12 y) 術前高肺血管抵抗 (PVR > 3) では hypoxia が遷延し BT shunt 術などの追加を要することが高率であった。また Glenn 手術後急性期における呼吸管理において，術後急性期に換気条件と循環動態を経時的に記録し得た 6 例を対象とした検討で，PaCO<sub>2</sub> と PaO<sub>2</sub>，および PaCO<sub>2</sub> と PAP の両者で有意に正の相関関係を示し，PaCO<sub>2</sub> の上昇に伴い，PaO<sub>2</sub> は有意に上昇し，PAP の軽度な上昇も認められた。したがって Glenn 循環では低換気による PaCO<sub>2</sub> 上昇が肺血流の増加，酸素化改善を認める可能性が示唆された。

d) Fontan 型手術後の薬剤負荷カテーテル検査による肺血管予備能の評価：Fontan 術後症例を対象に Dobutamine 負荷心臓カテーテル検査による Fontan 型手術後の循環動態，術後遠隔期運動耐用量や QOL の評価を行った。Dobutamine 3, 6, 9  $\gamma$  負荷における CI PICO 法による連続心拍出量測定と肺血管抵抗計測を施行。術式術後経過観察期間，術前要因などと対比検討した。これまでの結果，成人期に達した Fontan 術後長期遠隔期において負荷による心拍出量の反応が乏しく，肺血管の予備能の減弱の可能性が示唆された。

### V. ロス手術 Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) の術式適応に関する臨床研究

#### a) 遠隔期 Autograft 形態と弁機能からみた Ross 手術の適応，術式の検討

当科において 95.7-06.8 に Ross 手術を施行した 31 例を対象に Ross 術後遠隔成績と Autograft 機能を検討した。経過観察期間 79 $\pm$ 25 mo (最長 12 y) において手術死なく遠隔死 1 例：Actuarial survival 12 y 97%。Autograft に関する再手術は 3 例：%Event free from autograft failure, 12 y 86.7% であった。遠隔期 AR 非発生率は Dominant AS/Dominant AR 群で 12 y 92% と良好な autograft durability を示したが，Pure AR 群では遠隔期に AR 増悪を認める症例が存在した。また年齢 < 17 歳，BSA < 2.0 群でより良好な durability が得られた。小児成人ともに pure AR 群 (ことに BSA > 2.0 の成人例，大動脈弁輪径 > 30 mm) では適応の再検討が必要と考えられた。また遠隔期 AR の発生様式として ST junction 拡大を特徴とする Autograft dilatation の関与が示唆され，Ross 手術のさらなる手技の改良を要する。

#### b) RVOTR，術式の検討

Ross 手術における Autograft 採取後の右室流出



路再建術式としては Cryopreserved Pulmonary Homograft および PTFE3 弁付き異種心膜導管 (Xenopericardial conduit) または自己組織による後壁形成+流出路 PTFE 弁付き Patch 拡大術) の比較検討を施行した。この結果 Pulmonary Homograft の遠隔期 PR, PS は他の 2 群に比して有意に良好で、再手術回避率 12 y 100% と良好な durability を示すことが明らかとなった。今後他の RVOTR については durability の改善のための術式の改良が必要である。

## VI. MDCT を用いた心血管構造の形態評価の臨床的意義

先天性心疾患症例では、術前の詳細な形態診断および術後遠隔期における成長に伴う心血管構築の変化の評価が重要である。そこで我々は、以下の症例を対象に手術適応基準や術式の確立を目指して MDCT による心血管形態の非侵襲的強化を行っている。

- ① Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) 後の Pulmonary Autograft の形態評価:

高圧系の左室-大動脈路に用いられる Pulmonary Autograft の構造を内腔イメージから詳細に計測し、その成長度や形態変化の部位を原疾患、手術年齢等と比較評価し、Ross 手術の手技改良や適正な適応基準を確立。

- ② フアロー四徴症における術後肺血管容量の評価:

肺血流低下症例における肺血管床の評価には、これまで中枢部の肺動脈径の計測(肺動脈発育指数)で行われてきたが、atypical な形態異常を有する症例も少なくなく、評価の一元化のためには全ての肺動脈の容量計測が有用と考えた。また、根治術後症例における肺血管容量と右心機能の関連から術後経過、治療方針の判断が容易に得られるものと思われる。

### 「点検・評価」

教育: 現在の医局スタッフ数では外来、入院、手術で手がいっぱいであり、学生の要望を満たすのは難しい状況である。改善策が必要である。その中で、選択実習でこられた学生に対しては手術に参加しながら比較的十分な知識の習得と経験を与えることが出来た。

研究: 森田教授指導のもとで基礎研究(心筋保護)の流れが確立し、学位論文が提出できた。この課題

の継続研究であつらしく、二つのテーマが進行中である。臨床研究に関しては坂本講師を中心に臨床データの解析が進み、論文としていくつか報告できた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hashimoto K. Patient-Prosthesis Mismatch: The Japanese Experience. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12(3): 159-65.
- 2) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Takakura H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H. Prevalence and avoidance of patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement in small adults. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1305-9.
- 3) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Takakura H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H. Prevalence of pannus formation after aortic valve replacement: clinical aspects and surgical management. *J Artif Organs* 2006; 9: 199-202.
- 4) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H, Morita K. Repair of mitral periprosthetic leakage secondary to severe annular calcification. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 132-5.
- 5) Nomura K, Nakamura Y, Uno Y, Yamashiro M. Pediatric Left Atrial Myxoma: Surgical Excision and Mitral Valve Plasty. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 65-7.
- 6) Taguchi S, Hashimoto K, Sakamoto Y, Okuyama H, Ishii S. A case of mitral valve plasty for Libman-Sacks endocarditis mimicking a cardiac tumor. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1465-7.
- 7) 橋本和弘. 開心術後縦隔炎に対する持続強陰圧ドレナージ法 討論 1. *胸部外科* 2006; 59(3): 178-9.
- 8) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋. 大動脈弁狭窄周術期における BNP 濃度の変化について. *心臓* 2006; 38(5): 452-6.
- 9) 坂本吉正, 橋本和弘. Patient-prosthesis mismatch の回避. *胸部外科* 2006; 59(4): 262-8.
- 10) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋, 儀武路雄, 白鳥一明. 心臓代用弁の選択基準: 近年の僧帽弁置換術についての検討. *医工治療* 2006; 18(4): 265-70.
- 11) 宇野吉雅, 中村 謙, 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: 206-9.
- 12) 黄 義浩, 森田紀代造, 松村洋高, 木ノ内勝士, 中村 賢, 橋本和弘. 肺動脈絞扼術後に感染性肺動脈瘤か

ら主肺動脈右肺動脈瘻を呈した一例。日心臓血管外会誌 2006; 35(5): 292-4.

- 13) 黄 義浩, 中村 讓, 野村耕司, 山城理仁. 体重 10 kg 未満の乳幼児体側房室弁置換術. 医工治療 2006; 18: 274-8.
- 14) 黄 義浩, 森田紀代造, 長堀隆一. 血液心筋保護下再灌流時における高濃度 phosphodiesteraseIII 阻害薬選択的投与による cyclic AMP 補充の有効性～心筋虚血再灌流障害に対する新たな心筋保護戦略～. 慈恵医大誌 2007; 122: 27-40.
- 15) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 野村耕司, 宇野吉雅, 松村洋高, 中村 賢, 阿部貴行, 香川 洋, 佐久間亨. Sutureless technique による 1a+2a 混合型総肺静脈還流異常症術後肺静脈狭窄の一治験例. 日心臓血管外会誌 2006; 35(6): 328-32.
- 16) 篠原 玄, 白鳥一明. 開心術後悪性症候群の一例. 日心臓血管外会誌 2006; 35(5): 299-303.
- 17) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 橋本和弘. Jatene 術後肺動脈分岐部狭窄に対する Balloon 拡張術に起因する traumatic AP window の一治験例. 日心臓血管外会誌 2006; 35(4): 205-9.
- 18) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 松村洋高, 木ノ内勝士, 橋本和弘. 先天性心疾患における 16 列 MDCT の有用性. 日心臓血管外会誌 2006; 35(4): 198-204.
- 19) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 橋本和弘, 黒澤博身. 動脈スイッチ術後の大動脈弁閉鎖不全症に対し, Konno 法を施行した一例. 日心臓血管外会誌 2007; 36(2): 72-5.
- 20) 中村 賢, 益子健男, 石井信一, 長沼宏邦, 橋本和弘. パーキンソン病合併開心術症例にて悪性症候群をコントロールしえた一例. 日心臓血管外会誌 2007; 36(2): 81-4.
- 21) 香川 洋, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾. 僧帽弁形成術後に感染性脳動脈瘤, 脳膿瘍および下腿膿瘍がすみやかに改善した活動期感染性心内膜炎の 1 例. 日心臓血管外会誌 2007; 36: 19-22.

## II. 総 説

- 1) 橋本和弘. 大動脈弁輪の後方拡大法. 胸部外科 2006; 59(2): 100.
- 2) 森田紀代造. 小児先天性心疾患に対する小切開手術. 小児診療 2007; 70: 315-21.
- 3) 坂本吉正, 橋本和弘. 心臓弁の手術とはどんな手術ですか? ハートナーシング 2007; 20: 25-34.
- 4) 奥山 浩. 術後評価: 冠動脈バイパス術後. 心臓 CT の実際: おさえておきたいコツとノウハウ 2006; 62-4.
- 5) 奥山 浩. 大動脈解離. 心臓 CT の実際: おさえておきたいコツとノウハウ 2006; 84-6.

## III. 学会発表

- 1) 中村 賢, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 橋本和弘. Fontan 手術後 1 年以降における凝固・線溶系の検討. 第 36 回日本心臓血管外科学会総会. 盛岡, 4 月.
- 2) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Taguchi S, Kagawa H. Impact of preoperative left ventricular fibrosis on the mid-term outcome after aortic valve replacement. 19th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Japan Chapter. Kanazawa, July.
- 3) 奥山 浩, 橋本和弘, 坂本吉正, 石井信一, 田口真吾, 中村 賢, 木村昌平. Transit Time Flow Measurement を用いた off-pump バイパス術における吻合部の評価 (on-pump との比較). 第 11 回日本冠動脈外科学会総会. 福岡, 7 月.
- 4) 石井信一, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 田口真吾, 中村 賢, 香川 洋. 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 11 回日本冠動脈外科学会総会. 福岡, 7 月.
- 5) 田口真吾, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 中村 賢, 石井信一, 香川 洋. Side clamp を用いない多枝 OPCAB の検討. 第 11 回日本冠動脈外科学会総会. 福岡, 7 月.
- 6) 黄 義浩, 森田紀代造, 長堀隆一, 木ノ内勝士, 中村 賢, 香川 洋, 橋本和弘. 小児開心術における Hybrid cardioplegia (crystalloid-blood) を用いた長時間心虚血の実験的研究～Terminal cardioplegia における low Ca の有用性～. 第 42 回日本小児循環器学会総会. 名古屋, 7 月.
- 7) Hanai M, Hashimoto K, Sasaki T, Mashiko K, Shiratori K, Sakamoto Y. Manouguian double valve replacement for complex endocarditis. 19th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Japan Chapter. Kanazawa, July.
- 8) 松村洋高, 森田紀代造, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 中村 賢. Chemical mediator に対する VV-modified ultrafiltration の有用性. 第 42 回日本小児循環器病学会総会. 名古屋, 7 月.
- 9) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋. Impact of preoperative left ventricular % fibrosis on the mid-term outcome after aortic valve replacement. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 10) 奥山 浩, 橋本和弘, 坂本吉正, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋. On pump (心停止下) と off pump 冠動脈バイパス術の比較検討. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 11) 黄 義浩, 森田紀代造, 木ノ内勝士, 香川 洋, 橋

本和弘. 高濃度 PDEIII 阻害剤の Hot shot 選択的投与による開心術後心機能障害軽減効果に関する実験的検討. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.

12) 香川 洋, 森田紀代造, 橋本和弘, 黄 義浩, 木ノ内勝士. 両方向性グレン手術後急性期における呼吸管理と肺循環の関係. 第 59 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.

13) 橋本和弘. (卒後教育セミナー)狭小弁輪症例に対する外科治療. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

14) 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 香川 洋, 木ノ内勝士, 松井道大, 長堀隆一, 黄 義浩, 宇野吉雅, 森田紀代造. (シンポジウム)僧帽弁前尖逸脱に対する弁尖切除と遠隔成績 (10 年経過例の検討). 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

15) 森田紀代造. (ミートザエキスパート)Ross 手術. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

16) 森田紀代造, 奥山 浩, 石井信一, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 香川 洋, 橋本和弘. 遠隔期 Autograft の形態と弁機能からみた Ross 手術の適応, 術式の検討. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

17) 奥山 浩, 橋本和弘, 坂本吉正, 石井信一, 白鳥一明, 井上天宏, 中村 賢, 香川 洋, 田口真吾. Manouguian 法による二弁置換術症例の遠隔成績 - Standard 二弁置換術症例との比較検討 -. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

18) 黄義 浩, 森田紀代造, 木ノ内勝士, 香川 洋, 橋本和弘. TOF に対する Conotruncal repair 法の長期予後. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

19) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 宇野吉雅, 黄義浩, 香川 洋. Ross 手術における Pulmonary homograft を使用した右室流出路再建術式の中期遠隔期成績. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

20) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 黒澤博身, 宇野吉雅, 黄 義浩, 香川 洋. 解剖学的修正大血管転位症の Atrioventricular Groove Patch Plasty の中期遠隔期成績. 第 37 回日本心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

## 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

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 (総合健診・予防医学センター) 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 生殖内分泌学 (骨代謝)

助教授: 磯西 成治 婦人科腫瘍学

助教授: 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: 斎藤 隆和 生殖内分泌学・不妊

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

講師: 高野 浩邦 婦人科腫瘍学

講師: 高倉 聡 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 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。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 (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。

## 2. 婦人科悪性腫瘍における新規予後分子マーカーとしての CD147 の有用性に関する検討

CD147 は癌細胞および癌細胞周囲間質細胞における MMP 産生を誘導し、癌細胞の浸潤・転移に関与する細胞表面膜蛋白である。これまで子宮内膜癌手術症例を用いて免疫組織学的検討を行った結果、90% 以上の発現率を示し、さらに臨床病理学的因子や予後との相関を認めた。今後、その生物学的特性を解明するとともに、新たな予後分子マーカーとしての有用性や、標的分子としての臨床応用への可能性を検討する予定である。

## 3. 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。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, Cytokertin) の発現を免疫染色法で検討した。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。以上より IC は MET 過程にあることが示唆され、IOSEC 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。

## 4. ケラチノサイト増殖因子受容体 (KGFR) の発現は卵巣癌の予後因子となる

我々は子宮内胎児発育とがん化のメカニズムが類似している点に注目し、第 9 染色体に逆位のある反復流産既往卵巣癌患者の末梢リンパ球を用いポジショナルクローニングを行い、その切断点から KGF 遺伝子を単離した。KGF の受容体でチロシンキナーゼドメインを有する KGFR は卵巣癌の新規分子標的治療薬のターゲットと期待されるため、今回、卵巣癌手術症例 98 例 (漿液性 28 例, 類内膜 19 例, 粘液性 9 例, 明細胞 42 例) における KGFR の発現を免疫組織学的に検討した。その結果、1. KGFR 染色陽性率は 98 例中 93 例 (95.0%) で、漿液性 100%、

類内膜 100%、粘液性 66.7% (9 例中 6 例), 明細胞 95.2% (42 例中 40 例) であった。2. 全症例の生存期間と KGFR 発現に有意な逆相関を認めた ( $p=0.0002$ )。3. 組織型別に生存期間と KGFR 発現の相関を検討すると、類内膜腺癌および明細胞腺癌では有意な逆相関を認めた。4. 多変量解析の結果、進行期、残存腫瘍径、KGFR 発現がそれぞれ独立した予後因子となることが示された。

## 5. シスプラチン耐性細胞におけるミトコンドリアの特性

白金製剤耐性の複数因子と独立して耐性機序に関与するミトコンドリア (MT) の機能を検討している。MT 膜電位は白金製剤耐性細胞で感受性細胞に比べ有意に亢進していた。両細胞をシスプラチンまたは MT 障害剤である  $H_2O_2$  で処理すると感受性細胞では耐性細胞に比べ、MT-DNA の著しい障害を認め、さらに耐性細胞では酸素消費量が低下していたことから白金製剤耐性細胞では MT-DNA 自身シスプラチンに耐性であることが示唆された。

## 6. プロテオミクス卵巣癌血清診断の精度評価

米国 Correllogic Systems 社 Serum Pattern Blood Test™ システムを使用したプロテオミクス卵巣がん診断を日本人血清に適用し、日本人の上皮性卵巣がんの血清診断にも有効な検査方法かどうかを確認するため精度評価を実施した。その結果、49 検体に対する精度は、米国モデルの修正を行うことで感度 80.0%、特異性 90.6% を示した。適切な日本化プロセスを経ることで高い精度を出す潜在力があることが示された。

## 7. 発癌過程における microRNA の役割の検討

microRNA (miRNA) は約 22 塩基の非翻訳 RNA で、標的遺伝子の翻訳過程を調節することで、細胞の増殖、分化、アポトーシスなどの重要な生物学的役割を果たしている。我々は、そのような機能から、miRNA の癌化過程における役割に関して検討し、癌細胞における miRNA の発現変化が、既知の癌関連遺伝子のタンパク質発現を調整することで、癌の発生や進展に関与し、様々な癌種での診断に有用であるだけでなく、特定の miRNA の発現の強弱およびその組み合わせが予後因子として臨床上有用であることを報告した。

## II. 周産期母子医学

### 1. 抗リン脂質抗体 (APA) による IUGR の病態解明

APA は習慣流産の原因となりうることが良く知られているが、妊娠初期への影響のみならず、周産

期合併症として、胎盤機能不全を本態とする妊娠性高血圧症 (PIH) や重症胎児発育遅延 (severe-IUGR) をも引き起こすことが知られている。我々は、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抗マウス B2GPI 依存性カルジオリピン抗体を入手し、投与量や投与時期を検討することにより IUGR モデルマウスの作成に成功した。また、抗体投与量の増量や早期投与を行うことにより、母胎血圧の上昇や早産も誘導し得た。このマウスの病理学的検索により、APA による胎盤機能不全や腎障害は免疫複合体の沈着よりも血管内皮障害が本態であることが判明した。今後さらに IgG レセプターや補体のノックアウトマウスを用いた検討を行う予定である。

2. 抗リン脂質抗体 (APA) をはじめとする凝固機能障害因子が、初期流産あるいは PIH 関連産科合併症の発症にどのように関わっているのかを明らかにするため、各々初期流産群と PIH 群とに分け、8 種類の APA と 3 種類の凝固因子・凝固抑制因子を測定し、それらの異常値の陽性頻度および測定値の多寡を比較、検討した。初期流産群と PIH 群とは異なる因子の関与が明らかとなり、抗凝固療法の妥当性ととも、個別化治療の必要性が示唆された。

3. 運動負荷モデルラットによる、妊娠中の運動負荷を引き続き検討した。リスクのない群に運動負荷を行っても、子宮筋の易収縮性の指標であるオキシトシンレセプターとギャップジャンクションの特異蛋白であるコネキシン 43 を RT-PCR 法にて測定しても変化がなかった。しかし腹腔内に LPS を投与した切迫早産モデルとした群に運動負荷を加えたところ、コネキシン 43 は上昇しており、運動負荷による早産の危険性が示唆された。妊娠中の運動の許容範囲の見直しの検討を行っている。

### III. 生殖内分泌学・不妊

卵胞発育障害および排卵障害をもたらす多嚢胞性卵巣症候群は (PCOS) に対しこれまで Laparoscopic ovarian drilling (LOD) による治療成果や子宮腔内占拠病変の妊孕性に与える影響を報告してきた。これに加え近年は、様々な原因により卵巣予備能低下に陥った患者の治療法や不妊患者を取り巻く精神的ストレスの影響について検討を加えている。

#### 「点検・評価」

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を研究対象としているが、研究概要にあるように、教

室の研究メインテーマである腫瘍学に関するものが幅広く、そして継続的に展開されている。しかし、第 11 回・日本産科婦人科学会関東連合地方部会 (2006 年 6 月 18 日) において、「不妊症例に対する子宮鏡下子宮内膜ポリープ摘出の意義」、「プロテイン C 欠乏症合併妊娠の 2 例」と題する研究発表が研究奨励賞を受賞し (155 題中 10 題)、また、第 12 回国際胎盤学会 (2006 年 9 月 8 日) において「Interferon-gamma-induced IDO expression in peripheral monocytes is up-regulated by prolactin」と題する研究発表が The Trophoblast Research Award 2006—1<sup>st</sup> Runner-Up 賞を受賞したように (ポスター演題 160 題中、第 2 位)、生殖医学あるいは周産期医学の分野においても新しい研究が進展してきたことは特筆すべきである。特に不妊症あるいは妊娠合併症 (妊娠高血圧症候群、胎児発育遅延など) の病態に係わる抗リン脂質抗体の意義に関する研究は本邦のトップレベルであり、今後の発展が大いに期待される。

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, 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.
- 2) Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T, Calin GA, Liu CG, Croce CM, Harris CC. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006; 9: 189-98.
- 3) Ueda K, Yamada K, Urashima M, Ishibashi Y, Shirai M, Nikaido T, Takahashi H, Okamoto A, Saito M, Yasuda M, Ohkawa K, Tanaka T. Association of extracellular matrix metalloproteinase inducer in endometrial carcinoma with patient outcomes and clinicopathogenesis using monoclonal antibody 12C3. *Oncol Rep* 2007; 17: 731-5.
- 4) Takao M, Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Takakura S, Saito M, Saito M, Okamoto S, Takikawa O, Sasaki H, Yasuda M, Ochiai K, Tanaka T. Increased synthesis of indoleamine-2,3-dioxygenase protein is positively associated with

impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2007; 17: 1333-9.

- 5) Motegi M, Takakura S, Takano H, Tanaka T, Ochiai K. Adjuvant chemotherapy in a pregnant patient with endodermal sinus tumor of the ovary: A case report. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 537-40.
- 6) Niimi S, Kiyokawa T, Takakura S, Ochiai K, Tanaka T. Recurrent small cell carcinoma of the ovary treated with docetaxel: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1944-66.
- 7) Isonishi S, Hiramama M, Saitou M, Yasuda M, Tanaka T. Primary chemotherapy-associated effect of second-line chemotherapy on survival of patients with advanced ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 236-42.
- 8) Hiramama M, Isonishi S, Yasuda M, Ishikawa H. Characterization of mitochondria in cisplatin resistant human ovarian carcinoma cells. *Oncol Rep* 2006; 16: 997-1002.
- 9) 杉浦健太郎, 田中忠夫, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 大浦訓章, 恩田威一. 母体血清マーカーテストによる二分脊椎症胎児のスクリーニング—高齢妊娠および生殖補助医療による妊娠の影響—. *日脊髄障害医学会誌* 2007; 20(1): 20-1.
- 10) 林 博, 斉藤隆和, 村尾明美, 高田 全, 杉本公平, 遠藤尚江, 田中忠夫. 血中基礎 FSH 高値を呈しながらも正常月経周期を認め妊娠に至った一例. *日産婦東京会誌* 2006; 55(3): 279-82.
- 11) 遠藤尚江, 斉藤隆和, 村尾明美, 林 博, 田中忠夫. 新鮮分割期胚移植と凍結胚移植での妊娠率の検討子宮内膜厚の影響. *日受精着床会誌* 2007; 24(1): 130-4.
- 12) 杉本公平, 高田 全, 村尾明美, 林 博, 遠藤尚江, 斉藤隆和, 窪田尚弘, 田中忠夫. 不妊患者のストレスと患者を取巻く環境についての検討 アンケート調査と心理テストの結果より. *日受精着床会誌* 2007; 24(1): 226-31.
- 13) 遠藤尚江, 林 博, 高田 全, 杉本公平, 斉藤隆和, 田中忠夫. 不妊症症例に対する子宮鏡下子宮内膜ポリープ摘出の意義. *日受精着床会誌* 2007; 44(1): 57-61.
- 14) 黒田 浩, 杉浦健太郎, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 大浦訓章, 恩田威一, 落合和徳, 田中忠夫. 妊娠初期の不定愁訴と思われたが, 脳腫瘍による器質性障害であった一例. *日産婦東京会誌* 2006; 55: 197-201.
- 15) 池谷美樹, 高橋経理, 永田知映, 梅原永能, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 肩甲難産のリスク評価—症例から学ぶ超音波胎児計測の

pitfall—産婦の実際 2006; 55: 1223-30.

- 16) 岩元香保里, 舞床和洋, 似鳥俊明, 田中忠夫, 高橋修司, 貞岡俊一, 中村幸雄. 本邦における子宮動脈塞栓術の現況—子宮動脈塞栓療法研究会アンケート報告—. *IVR 会誌* 2006; 21: 311-7.
- 17) 尾阪咲弥花, 田部 宏, 三沢昭彦, 岡本三四郎, 大黒信依, 林 博, 齋藤元章, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 新美茂樹, 落合和徳, 田中忠夫. 境界悪性卵巣明細胞腺線維腫の一例. *日産婦東京会誌* 2006; 55: 396-400.
- 18) 鈴木美智子, 和田誠司, 内野麻美子, 川口里恵, 池谷美樹, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 先天性アンチトロンビン欠損症合併妊娠の一例. *日産婦東京会誌* 2007; 56: 58-63.
- 19) 飯田泰志, 磯西成治, 小林重光, 落合和彦, 田中忠夫. リンパ節転移をきたした卵巣原発カルチノイドの1例. *日婦腫瘍会誌* 2007; 25: 111-6.

## II. 総説

- 1) 田中忠夫. 絨毛性疾患のこれからの取扱い方—FIGO 2000 staging の提言と「絨毛性疾患取扱い規約」の見直し点を踏まえて—. *産婦の実際* 2006; 55: 585-93.
- 2) 池谷美樹, 梅原永能, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 田中忠夫. 妊娠中の生活指導—maternity exercise について—. *産婦の実際* 2006; 55: 1097-101.
- 3) 恩田威一, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 田中忠夫. トリプルマーカーとクワトロテスト. *産婦の実際* 2006; 55: 1665-73.
- 4) 大浦訓章, 竹中将貴, 内野麻美子, 池谷美樹, 田中忠夫. 回旋異常のスクリーニング. *産婦の実際* 2006; 55: 1791-7.
- 5) 坂本 優, 中島邦宣, 三宅清彦, 小屋松安子, 秋谷司, 中野 真, 室谷哲弥, 天神美夫, 田中忠夫. 子宮頸部ならびに外陰癌の初期がんに対する光線力学療法 (PDT) の現状と展望. *産婦の実際* 2007; 56: 553-64.
- 6) 川口里恵, 岡本愛光, 下川敏文, 羅 智靖, 田中忠夫. マクロファージの機能的サブセット—IDO 産生マクロファージの機能. *臨免疫・アレルギー科* 2006; 46(1): 26-32.
- 7) 岡本愛光. 産婦人科領域の機能温存手術—子宮筋腫に対する温存手術. *日産婦会誌* 2006; 58(9): N-331-6.
- 8) 山田恭輔, 上田 和, 石塚康夫, 岡本愛光, 安田 允, 田中忠夫. 卵巣癌の新しい予後因子とバイオマーカー—プロテインチップによる新しい予後因子やバイオマーカー探索. *産婦の実際* 2006; 55: 2195-9.
- 9) 杉浦健太郎, 鈴木美智子, 内野麻美子, 川口里恵, 和田誠司, 池谷美樹, 大浦訓章, 田中忠夫. 子宮破裂—既往

子宮筋腫核出術－産婦の実際 2007；56：193-7.

- 10) 林 博, 江崎 敬, 村尾明美, 高田 全, 杉本公平, 遠藤尚江, 山田恭輔, 斎藤隆和, 田中忠夫. GnRH Clinical Report GnRH アゴニストを併用したIVF-ETにおいてhCG投与日のプロゲステロン値から妊娠を予測できるか? HORM FRONT GYNECOLO 2006；13(3)：295-9.

### III. 学会発表

- 1) 岡本愛光. (教育講演)産婦人科領域の機能温存手術子宮筋腫に対する温存手術. 第57回日本産科婦人科学会総会. 横浜, 4月.
- 2) 上田 和, 山田恭輔, 岡本愛光, 斎藤美里, 安田 允, 田中忠夫. 子宮体癌における単クローン抗体12C3認識抗原(EMMPRIN)の発現と臨床病理学的検討. 第57回日本産科婦人科学会総会. 横浜, 4月.
- 3) 岡本三四郎, 岡本愛光, 二階堂孝, 浦島充佳, 斎藤美里, 石渡 巖, 茂木 真, 高倉 聡, 山田恭輔, 新美茂樹, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索 正常卵巣上皮かMensenchymal to Epithelial Transition (MET)により封入嚢腫が形成される. 第57回日本産科婦人科学会総会. 横浜, 4月.
- 4) 川口里恵, 小澤真帆, 林 博, 遠藤尚江, 江崎 敬, 秋山芳晃, 斎藤隆和, 岡本愛光, 田中忠夫. Prolactin (PRL)はCD14陽性細胞のIDO(indoleamine-2,3-dioxygenase)の発現を増強し妊娠維持に関与する. 第57回日本産科婦人科学会総会. 横浜, 4月.
- 5) 高尾美穂, 岡本愛光, 二階堂孝, 浦島充佳, 高倉 聡, 齋藤元章, 篠崎英雄, 岡本三四郎, 佐々木寛, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. 卵巣癌におけるIDO(Indoleamine-2,3-dioxygenase)蛋白発現の検討 IDO発現パターンは漿液性腺癌において予後の指標となる. 第57回日本産科婦人科学会総会. 横浜, 4月.
- 6) 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. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. The 11th Meeting of the International Study Group of Tryptophan Research-2006. Tokyo, July.
- 7) 高尾美穂, 岡本愛光, 二階堂孝, 浦島充佳, 高倉 聡, 齋藤元章, 篠崎英雄, 岡本三四郎, 佐々木寛, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. (シンポジウム)卵巣癌におけるIDO(Indoleamine-2,3-dioxygenase)蛋白発現の検討 IDO発現パターンは漿液性腺癌において予後の指標となる. 第41回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 岐阜, 7月.

- 8) 岡本三四郎, 山田恭輔, 高尾美穂, 齋藤元章, 高倉 聡, 岡本愛光, 濱田智美, 清川貴子, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣と子宮体部に病変を認めた癌肉腫の1例. 第41回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 岐阜, 7月.
- 9) 杉浦健太郎, 梅原永能, 高橋絵理, 永田知映, 和田誠司, 池谷美樹, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 初期流産あるいはPIH関連産科合併症に関連する凝固機能障害因子は異なるのか? 第58回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4月.
- 10) 杉浦健太郎. (シンポジウム1)二分脊椎 up to date]母体血清マーカーテストによる二分脊椎症胎児のスクリーニング-高齢妊娠および生殖補助医療による妊娠の影響-. 第41回日本産科婦人科学会. 千葉, 11月.
- 11) 上田 和, 山田恭輔, 浦島充佳, 青木勝彦, 鷹橋浩幸, 岡本愛光, 安田 允, 大川 清, 田中忠夫. 子宮体癌におけるCD147の発現と臨床病理学的検討. 第65回日本産科婦人科学会総会. 横浜, 9月.
- 12) Kawaguchi R, Umehara N, Omi H, Okamoto A, Tanaka T. IFN-g-mediated indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in peripheral monocytes is up-regulated by prolactin (PRL). 12th IFPA (International Federation of Placenta Associations) Meeting. Kobe, Sept.
- 13) 林 博, 斎藤隆和, 遠藤尚江, 村尾明美, 高田 全, 杉本公平, 田中忠夫. AIHにおけるCASAの有用性の検討. 第58回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4月.
- 14) 杉本公平, 高田 全, 窪田尚弘, 林 博, 遠藤尚江, 舞床和洋, 斎藤隆和, 田中忠夫. 不妊患者のストレスと患者を取り巻く環境についての検討～アンケート調査と心理テストの結果より～. 第24回日本受精着床学会総会. 軽井沢, 9月.
- 15) 遠藤尚江, 斎藤隆和, 村尾明美, 林 博, 田中忠夫. 新鮮分割期胚移植と凍結分割期胚移植での妊娠率の検討～子宮内膜厚の影響～. 第24回日本受精着床学会総会. 軽井沢, 9月.
- 16) 林 博, 斎藤隆和, 村尾明美, 高田 全, 杉本公平, 遠藤尚江, 田中忠夫. 血中基礎FSH高値を示した患者の妊孕性について. 第51回日本生殖医学会総会. 大阪, 11月.
- 17) Yamada K, Yasuda M, Ishizuka Y, Nishii H, Matsuzaki M, Furukawa M, Tanaka T. Proteomic pattern recognition in serum to diagnose ovarian cancer in Japanese sample set-Preliminary results. 11th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Santa Monica, Oct.
- 18) Isonishi S, Hirama M, Saitou M, Kobayashi S,

Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T, Kanehira C. Palliative and survival benefit of radiation in the recurrence of epithelial ovarian carcinoma. 11th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Santa Monica, Oct.

19) 磯西成治. (招請講演) Intraperitoneal Chemotherapy in optimal Ovarian Cancer. 2nd Taxol Forum. Dengeu-Seoul, Sept.

20) Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T, Calin GA, Liu CG, Croce CM, Harris CC. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. 97th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Washington DC, Apr.

#### IV. 著 書

- 1) 橋本朋子, 矢内原臨, 岡本愛光. 卵巣癌の発生, 進展に関与する遺伝子. 落合和徳編. 卵巣腫瘍のすべて. 東京: メジカルビュー社, 2006. p. 64-73.
- 2) 岡本愛光, 矢内原臨. 遺伝子治療. 落合和徳編. 卵巣腫瘍のすべて. 東京: メジカルビュー社, 2006. p. 76-85.
- 3) 岡本愛光, 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体癌治療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2006.
- 4) 高野浩邦, 山田恭輔, 岡本愛光, 坂本 優. 細胞遺伝学 (卵巣癌における DNA アレイ解析と遺伝子診断への応用). 安田 允編. よくわかる卵巣癌のすべて. 大阪: 永井書店, 2007. p. 160-7.
- 5) 落合和彦, 小林重光. 細胞診. 安田 允編. よくわかる卵巣癌のすべて. 大阪: 永井書店, 2007. p. 67-71.

## 泌尿器科学講座

教授: 颯川 晋	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
教授: 小野寺昭一	尿路性器感染症
准教授: 池本 庸	男性科学, 前立腺癌
准教授: 山崎 春城	前立腺癌, 腫瘍生化学
准教授: 岸本 幸一	尿路感染, 老人泌尿器科学
准教授: 和田 鉄郎	尿路性器腫瘍, 癌化学療法
准教授: 清田 浩	尿路感染症, 前立腺肥大症, エンドウロロジー
講師: 古田 希	副腎腫瘍, 尿路結石
講師: 鈴木 康之	排尿障害, 女性泌尿器科
講師: 浅野 晃司	尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学
講師: 波多野孝史	腎細胞癌
講師: 三木 健太	前立腺癌

## 研究概要

### I. 泌尿器悪性腫瘍に関する研究

#### 1. 基礎的研究

1) プロテオーム解析による前立腺癌および尿路上皮癌特異新規腫瘍マーカーの探索

プロテオーム解析法による新しい前立腺癌および尿路上皮癌バイオマーカーを探索している。本研究から前立腺癌新規バイオマーカーTT902を発見した。前立腺摘出検体を用いた検討ではTT902の発現と前立腺癌の悪性度, 進展度に関連がかった。これらの結果は第95回日本泌尿器科学会で発表された。

2) 泌尿器癌に対する遺伝子治療の基礎的検討

前立腺癌, 膀胱癌に対する新しい遺伝子治療の基礎的研究を行っている。前立腺癌に対しては, 自己増殖型レトロウイルス (replication competent retrovirus: RCR virus) やレンチウイルスに前立腺特異的プロモーターを使用することで, 前立腺特異的ウイルスベクターを開発し, 導入効率, 治療効果, 安全性について検討している。この結果は第95回日本泌尿器科学会で発表し, Molecular Therapy 誌に報告した。

3) 前立腺癌幹細胞についての検討

現在その存在が示唆されている前立腺癌幹細胞の分離とその性質の同定, さらに癌幹細胞に対する治療を目標に研究している。これまでにヒト前立腺癌細胞株のなかでCD133陽性の分画には幹細胞様の性質を有する細胞が存在することを発見し, Cancer Research 誌に発表した。



## 2. 臨床的研究

### 1) Intermediate risk 前立腺癌に対する小線源永久挿入療法における補助内分泌療法効果の検討

早期前立腺癌に対する放射線治療として<sup>125</sup>I 密封小線源を前立腺に挿入する小線源永久挿入療法を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、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。Intermediate risk 群に対して補助内分泌療法効果を検討している。

### 2) High risk 前立腺癌に対する、外照射併用高線量率組織内照射療法の検討

High risk グループの前立腺癌の治療の際に外照射併用高線量率組織内照射療法 (HDR brachytherapy) とホルモン治療の種類と投与期間の違いにより治療効果と副作用にどのように影響するかを検討している。

## II. 感染症・STDに関する研究

### 1. 基礎的検討

近年蔓延しつつあるキノロン・セジキシム耐性淋菌に対する各種薬剤併用効果を *in vitro* で検討した、その結果、マクロライド系抗菌薬 (クラリスロマイシンあるいはアジスロマイシン) と  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬 (セフテラムあるいはオージェメンチン) との間に抗菌力の増強効果を認め、これを *J Inf Immun* に掲載した。

### 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り、またセフィキシム耐性株も出現してきた。1で述べたような基礎的検討から淋菌性尿道炎に対するクラリスロマイシンとセフテラムの併用療法について臨床研究を行っている。現在のところこの併用療法では下痢などの重篤な副作用もみられず90%以上の臨床効果を得ており、この結果を日本性感染症学会第20回学術集会で発表する予定である。

## III. 排尿障害に関する研究

### 1. PDE5 阻害剤の排尿障害治療効果の検討

PDE5 は尿路にも存在することが多くの基礎実験で確認されており、その阻害剤を使用することにより排尿障害が治療できる可能性が示唆されている。そこで臨床的に PDE5 阻害剤が実際に前立腺肥大

症の排尿障害を改善するかを検討し、第94回日本泌尿器科学会総会 (福岡)、ならびに第18回排尿管理研究会 (京都) で発表を行った。

### 2. 過活動膀胱の尿意切迫の指標の有用性の検討

本邦発の過活動膀胱症状質問表 (OABSS) を用いた塩酸プロピペリンの臨床効果の検討について第13回日本排尿機能学会にて発表を行った。

### 3. 夜間頻尿の病態解明

夜間頻尿の病態解明に取り組むため、夜間尿量比と心不全の関連について排尿状態評価法の Frequency-Volume (FV) chart. と心不全の臨床的指標であるBNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) を使用して検討し第95回日本泌尿器科学会総会にて発表予定である。

## IV. 腎・内分泌・副腎腫瘍に関する研究

### 1. 腎温存手術後の患側残存腎機能評価における術前<sup>99m</sup>Tc-MAG3 腎動態シンチグラフィの有用性の検討

本研究は<sup>99m</sup>Tc-mercapto-asetyl-triglycine (以下 MAG3) を用いた腎動態シンチグラフィによる患側残存腎機能の評価・術前予測を試み、術後の患側残存腎機能の術前予測が可能であるか否かを検討した。腎温存手術前後に<sup>99m</sup>Tc-MAG3 を用いた腎動態シンチグラフィを施行した11例について、有効腎血漿流量 (ERPF) の術前予測値と術後残腎での実測値について比較した。術前 ERPF 予測値と実測値の間には強い相関が認められ、術後残存腎機能の術前予測のために<sup>99m</sup>Tc-MAG3 を用いた腎動態シンチグラフィは、有用な検査の一つであると考えられた。

### 2. 副腎腫瘍における腹腔鏡手術の有用性に関する検討

副腎腫瘍の標準術式である腹腔鏡下副腎摘除術の有用性を検討するため、開放性手術との retrospective な比較検討を行った。対象は過去10年間に手術を施行した片側副腎腫瘍138例で、内訳は腹腔鏡下手術が90例、開放性手術が48例 (うち6例が腹腔鏡下手術からの conversion) であった。疾患の内訳では、APA, CS, PCS の皮質腺腫が約60%を占め、PCT は約20%であった。両術式の周術期データの比較では、腫瘍径に差があるものの、手術時間は同等。出血量は、腹腔鏡下手術が有意に少なく、輸血例数も腹腔鏡手術が少なかった。腹腔鏡下手術における拡大視野、気腹圧による出血リスクの軽減が理由と考えられた。また、腹腔鏡下手術は、術後の歩行、食事の開始、および退院までの期間が有意に短

く、術後のQOLが良好な術式であることが示唆された。

## V. Endourology & ESWLに関する研究

### 1. 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺焼灼術 (HoLAP) の臨床的検討

HoLAPは出血が少なく生理食塩水を還流液として用いるためTUR反応がないためTURに替わる治療法として期待されている。平成17年から現在までに45例にこれを施行し、良好な治療成績を得ており、この結果を第21回日本Endourology・ESWL学会で報告する予定である。

### 2. 上部尿路結石に対する体外衝撃波結石破碎術

平成14年7月に体外衝撃波結石破碎装置ドルニエDを導入し、平成19年3月までに776例、808結石を対象にESWLを施行した。結石の部位別内訳は腎結石340結石、尿管結石468結石であり、部位別の有効率は各々、腎杯結石では78.5%、腎盂結石では76.7%、上部尿管結石では84.8%、中部尿管結石では88.8%、そして下部尿管結石では87.3%であった。これらは外来日帰り治療を原則としており、良好な治療成績を得ることができた。

### 3. パイロニー病に対する体外衝撃波治療 (ESWT)

平成15年8月に高度先進医療として認可されたが、平成17年7月に高度先進医療を取り消されたため自費診療で行うこととなった。現在までに12例に本治療を行った。11症例では陰茎海綿体の硬結は縮小あるいは軟化し勃起時の陰茎痛は消失したため性交は可能となり良好な成績を得ることができた。今後さらに症例を積み重ねてその有効性について検討していく予定である。

## 「点検・評価」

2006年は論文投稿や日本泌尿器科学会をはじめ多くの分科会での研究発表など比較的多くの研究業績を残すことができた。腫瘍研究ではプロテオミクス、遺伝子を中心とした基礎研究や他施設共同での臨床研究で多くのプロジェクトが進行している。感染症・STDに関する研究は、近年注目されている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に関する研究は排尿症状の客観的評価法を確立し、臨床研究を中心に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・副腎腫瘍に関する研究においては、近年の画像診断装置の進歩・発展に伴う最新の知見を、形態と機能の面から報告をすることができた。現在、放射線科と

共同での多くの臨床研究も進行している。また、Endourologyの領域と重複するが、副腎腫瘍に対する腹腔鏡下手術がすでに標準術式であることを報告し、腎臓における部分切除、ablation therapyなどの新しい分野への臨床研究も進行している。Endourology & ESWL研究班は、従来より行われている尿路結石、パイロニー病に対する研究に加え、前立腺肥大症に対するレーザー治療 (HoLAP) を導入し、積極的に臨床研究を行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Egawa S, Kuruma H. Search for biomarkers of aggressiveness in bladder cancer. *Eur Urol* 2006; 50: 20-2.
- 2) Namiki S, Egawa S, Terachi T, Matsubara A, Igawa M, Terai A, Tochigi T, Ioritani N, Saito S, Arai Y. Changes in quality of life in first year after radical prostatectomy by retropubic, laparoscopic, and perineal approach: Multi-institutional longitudinal study in Japan. *Urol* 2006; 67(2): 321-7.
- 3) Matsumoto K<sup>1)</sup>, Egawa S, Satoh S<sup>1)</sup>, Kuruma H, Yanagisawa N<sup>1)</sup>, Baba S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kitasato Univ) Computer simulated additional deep apical biopsy enhances cancer detection in palpably benign prostate gland. *Int J Urol* 2006; 13(10): 1290-5.
- 4) Goda R, Nagai D, Akiyama Y, Nishikawa K, Ikemoto I, Aizawa Y, Nagata K, Yamazoe Y. Detection of a new N-oxidized metabolite of flutamide, N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl) Phenyl]hydroxylamine, in human liver microsomes and urine of prostate cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 828-35.
- 5) Fukumitsu N, Ashida H, Ogi A, Uchiyama M, Mori Y, Ikemoto I, Sakamoto N, Tojo K, Kawakami M. A case of ganglioneuroma in which <sup>131</sup>I-6 $\beta$ -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 $\beta$ -o1 scintigraphy showed high uptake in the adrenal gland leading to a misdiagnosis. *Ann Nucl Med* 2006; 20(1): 69-73.
- 6) Furuta A, Thomas CA, Higashi M, Chancellor MB, Yoshimura N, Yamaguchi O. The promise of beta3-adrenoceptor agonists to treat the overactive bladder. *Urol Clin North Am* 2006; 33(4): 539-43.
- 7) Hiraoka K<sup>1)</sup>, Kimura T, Logg CR<sup>1)</sup>, Kasahara N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>David Geffen School of Medicine). Tumor-selective gene expression in a hepatic metastasis

model after locoregional delivery of a replication-competent retrovirus vector. Clin Cancer Res 2006; 12(23): 7108-16.

- 8) Miki K, Shimomura T, Kishimoto K, Ohishi Y, Harada J, Egawa S. Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma guided by horizontal open magnetic resonance imaging. Int J Urol 2006; 13: 880-4.
- 9) 入江 啓<sup>1)</sup>, 松本和将<sup>1)</sup>, 佐藤威文<sup>1)</sup>, 丸 典夫<sup>1)</sup>, 岩村正嗣<sup>1)</sup>, 颯川 晋, 馬場志郎<sup>1)</sup> (北里大学). 浸潤性膀胱癌に対する腹腔鏡下膀胱全摘除と開腹リンパ節郭清・尿路変向併用術式の手術成績. 日本EE学会誌 2006; 19(1): 103-8.
- 10) 佐藤誠一<sup>1)</sup>, 颯川 晋, 伊藤明宏<sup>1)</sup>, 荒井陽一<sup>1)</sup> (東北大学). 最近における癌遺伝子・抑制遺伝子の研究—前立腺癌— 前立腺癌の糖鎖マーカーRM2抗原 ( $\beta$ 1,4-GalNAc-disialyl-Lc4). Biotherapy 2006; 20(4): 418-26.
- 11) 池本 庸, 柚須 恒, 佐々木美恵子<sup>1)</sup>, 小金井淑江<sup>1)</sup> (東急病院). アンケート調査から見た前立腺肥大症を有する患者の自己評価—東急病院・泌尿器科での経験—. 東急学会誌 2006; 15: 40-3.

## II. 総 説

- 1) 清田 浩, 小野寺昭一, 颯川 晋. [外来で見逃せない市中耐性菌と市中感染症] 実例に学ぶ外来診療のポイント クラミジア感染症. 感染と抗菌薬 2006; 9(3): 281-6.
- 2) 清田 浩. 【新人ナース必見! イラストでわかる泌尿器科疾患ノート】膀胱炎. 泌ケア 2006; 11(6): 279-81.
- 3) 清田 浩. 【前立腺疾患 新しい治療法を理解するために】前立腺炎 慢性前立腺炎の診断と治療. Mod Phys 2006; 26(6): 1011-7.
- 4) 清田 浩. 【抗菌化学療法 診断と治療の進歩】臓器感染症の特性と抗菌化学療法 尿路性器感染症 (Genitourinary tract infections). 日内会誌 2006; 95(11): 2238-45.
- 5) 下村達也, 佐藤威文 (北里大学), 颯川 晋. 特集 進行性前立腺癌に対する治療法の工夫 進行性前立腺癌に対する間歇的低用量抗アンドロゲン療法. 泌外 2006; 19(5): 595-600.
- 6) 山本順啓, 颯川 晋. 前立腺癌の診断・治療—Which way forward? 泌外 2006; 19(臨増): 315-7.

## III. 学会発表

- 1) 颯川 晋. (特別講演) 前立腺癌の治療法—ハイリスク群に対する考え方—. 第71回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 10月. [第71回日本泌尿器科学会東部総

会プログラム・抄録集 2006; 91]

- 2) 寺地敏彦 (東海大学), 颯川 晋, 川端 岳 (神戸大学), 近藤幸尋 (日本医大), 中川 健 (慶応大学). (シンポジウム) 鏡下前立腺全摘術のガイドライン. 第20回日本 Endourology & ESWL 学会. 大阪, 10月.
- 3) 颯川 晋. (シンポジウム) PSA 再発の判定基準 (治療後の PSA 値の推移について). 第2回泌尿器腫瘍放射線 (GUTR) 研究会. 東京, 10月.
- 4) Kiyota H. (シンポジウム) Watchful waiting for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. 第21回日本環境感染学会総会. 東京, 2月.
- 5) 清田 浩. (ワークショップ) Percutaneous nephroolithotripsy (PNL). 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月.
- 6) 清田 浩. (シンポジウム) 病院感染対策と UTI サーベイランス. 第71回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 10月.
- 7) Kiyota H. (シンポジウム) Presentation of Japanese guideline (Endoscopy and endoscopic surgery). 10th Western Pacific Congress on Chemotherapy. Fukuoka, Dec.
- 8) 池本 庸, 柚須 恒, 小杉 繁, 小出晴久, 波多野孝史, 冨田雅之, 山崎春城, 颯川 晋, 中條 洋, 遠藤勝久. 前立腺肥大症薬物療法評価における BPH Impact index の位置づけ. 第71回日本泌尿器科学会東部総会. 第71回日本泌尿器科学会東部総会, 10月. [第71回日本泌尿器科学会東部総会プログラム・抄録集 2006; 200]
- 9) 鈴木康之, 高坂 哲, 岸本幸一, 池本 庸, 鈴木英訓, 築田周一, 古田 昭, 長谷川雄一, 成岡健人, 小杉繁, 梅津清和, 山口泰広, 颯川 晋. 下部尿路症状 (LUTS) に対するクエンシルデナフィルの臨床的効果の検討. 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月. [日泌会誌 2006; 90(2): 320]
- 10) 鈴木康之, 高坂 哲, 古田 希, 鈴木英訓, 車 英俊, 三木健太, 古田 昭, 長谷川雄一, 成岡健人, 小杉繁, 本田真理子, 颯川 晋. 過活動膀胱症状質問表 (OBASS) を用いた塩酸プロピペリンの臨床効果の検討. 第13回日本排尿機能学会. 東京, 9月.
- 11) 古田 希, 長谷川倫男, 山田裕紀, 下村達也, 柚須恒, 小出晴久, 佐々木 裕, 池本 庸, 颯川 晋. 副腎褐色細胞腫に対する腹腔鏡下副腎摘除術の検討—開放性手術との比較—. 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月. [日泌会誌 2006; 90(2): 318]
- 12) 遠藤勝久, 小野寺昭一. (シンポジウム) 薬剤耐性淋菌感染症の現状. 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月. [日泌会誌 2006; 90(2): 135]
- 13) 遠藤勝久, 小野寺昭一. (シンポジウム) 尿道炎の治療: 治療の落とし穴は何か? 第71回日本泌尿器科学

会東部総会, 東京, 10月.

- 14) 波多野孝史, 小池祐介, 山口泰広, 梅津清和, 古田昭, 岸本幸一, 吉良慎一郎, 富田雅之, 和田鉄郎, 池本庸, 額川 晋, 五十嵐宏(熊谷外科), 大西哲郎(聖隷佐倉病院). 小径腎細胞癌術後転移例の臨床検討. 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月. [日泌会誌 2006; 90(2): 230]
- 15) 三木健太. (シンポジウム)体腔鏡手術と開放手術とのQOL. 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月. [日泌会誌 2006; 90(2): 163]
- 16) 車 英俊, 鎌田裕子, 柚須 恒, 鷹橋浩幸, 下村達也, 山田裕紀, 佐々木 裕, 大石正道<sup>1)</sup>, 小寺義男<sup>1)</sup>, 前田忠計<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>北里大学), 額川 晋. 高分子量プロテオミクスにより発見した新規前立腺癌バイオマーカーの組織学的検討. 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月. [日泌会誌 2006; 90(2): 354]
- 17) Kimura T, Logg CR<sup>1)</sup>, Hiraoka K<sup>1)</sup>, Haga K, Lawson GW<sup>1)</sup>, Matusik R<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Vanderbilt Univ School of Medicine), Bochner B<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>MSKCC), Egawa S, Stripecke R<sup>1)</sup>, Kasahara N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>UCLA). Cotrol of extratumoral dissemination of replication competent retrovirus vectors by transcriptional targeting to prostate. International Society for Cancer Gene Therapy Annual Meeting 2006. Chiba, Oct.
- 18) Kimura T, Wang HJ<sup>1)</sup>, Koya RC<sup>1)</sup>, Faure-Kumar E<sup>1)</sup>, Prins R<sup>1)</sup>, Comin-Anduix B<sup>1)</sup>, Kasahara N<sup>1)</sup>, Stripecke R<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>UCLA). Optical bioluminescence and immunologic analyses of lentiviral vectors administered in vivo: Transcriptional targeting though an MHCII promoter yields persistant transgene expression and lack of CTL stimulation in immunocompetent mice indicating tolerance. American Society of Gene Therapy 9th Annual Meeting. Baltimore, June.
- 19) Hayashi N, Ettinger S<sup>1)</sup>, Beraldi E<sup>1)</sup>, Zoubeidi A<sup>1)</sup>, Fazli L<sup>1)</sup>, Rocchi P<sup>1)</sup>, Nelson C, Glave ME<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>the Prostate centre at VGH). Clusterin may regulate NF-KB-regurated genes. the AUA 2006 Annual Meeting. Atlanta, May. [J Urol 2006; 175(4): 84]
- 20) Miki J (CPDR: Center for Prostate Disease Research). (パネルディスカッション)Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in hTERT-immortalized primary non-malignant and maringant tumor-derived human prostate epithelial cell lines and in prostate cancer specimens. Innovations in Prosteta Cancer Research (American Association for Cancer Research). San Francisco, Dec.

#### IV. 著 書

- 1) 鈴木康之. 35. 尿検査の意義と方法について教えてください. 後藤百万, 渡邊順子編. ナーシングケア Q&A 第12号(徹底ガイド 排尿ケア Q&A). 東京: 総合医学社, 2006. p. 68-9.
- 2) 鈴木康之. 36. 尿流測定って何ですか? 後藤百万, 渡邊順子編. ナーシングケア Q&A 第12号(徹底ガイド 排尿ケア Q&A). 東京: 総合医学社, 2006. p. 70-1.
- 3) 鈴木康之. 37. 残尿測定の意義と方法について教えてください. 後藤百万, 渡邊順子編. ナーシングケア Q&A 第12号(徹底ガイド 排尿ケア Q&A). 東京: 総合医学社, 2006. p. 72-3.
- 4) 鈴木康之. 38. 尿流動態検査(ウロダイナミクス)で何がわかるのですか? 後藤百万, 渡邊順子編. ナーシングケア Q&A 第12号(徹底ガイド 排尿ケア Q&A). 東京: 総合医学社, 2006. p. 74-5.

#### V. その他

- 1) 鈴木康之. オシッコの問題あれこれ. Urology Today 2006; 13(4): 26-30.
- 2) 富田雅之, 額川 晋. 【前立腺癌放射線治療のすべて 局所限局前立腺癌を中心に】 外科手術の適応と考え方. 臨放線 2006; 51(別冊): 114-22.
- 3) Furuta A. Health care usage, botulinum toxin for overactive bladder. Rev Urol 2006; 8(4): 234-5.
- 4) 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腎盂癌の2例. 泌紀 2006; 52: 855-7.
- 5) 讃岐邦太郎, 面野 寛, 塩野 裕, 御厨裕治, 山崎春城, 池本 庸, 額川 晋. 人工血管置換により自然改善した総腸骨動脈瘤による水腎症の1例. 泌外 2006; 19(10): 1257-60.

## 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，網膜剝離，眼病理
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，網膜剝離，分子生物学
助教授：高橋現一郎	緑内障，視野
助教授：仲泊 聡 <small>(神奈川県ハビリテーション病院に転出)</small>	神経眼科，視野，色覚
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，網膜剝離，視覚電気生理
講 師：神前 賢一	硝子体，網膜剝離，視覚電気生理
講 師：酒井 勉	黄斑，ぶどう膜，神経眼科
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

先天赤緑色覚異常は，1型色覚異常と2型色覚異常に分類され，それぞれ異常3色覚と2色覚に診断される。1型および2型3色覚者に対してWaggoner版Hardy-Rand-Rittler色覚検査表(W-HRR表)を用いて検査を施行し，W-HRR表の有用性を検討した。1型3色覚16例，2型3色覚38例を対象に，W-HRR表を用いて程度判定検査を行い，有用性が評価されているRichmond社版HRR表(R-HRR表)による結果との一致率を統計的に検討した。さらに，W-HRR表およびR-HRR表の程度判定表にある視標と背景色の色度を測色し，CIE(1976)表色系UCS色度図上にプロットした。W-HRR表とR-HRR表による程度判定結果の一致率は，1型3色覚では87.5%，2型3色覚では73.7%となり，1型・2型3色覚それぞれで両者間には統計的に有意差を認めなかった。不一致であった症例では，R-HRR表と比較してW-HRR表において弱度に判定される傾向がみられた。また，視標と背景色の色度差は，R-HRR表と比較してW-HRR表で大きい傾向が認められた。W-HRR表はR-HRR表と同様に利用可能な色覚検査表と考えられたが，判定結果には不一致例もあることを念頭において評価す

る必要がある。不一致の一因として，両検査表における視標と背景色の色度差が関与していることが推察された。

#### II. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 膀胱の移行上皮癌(TCC)の眼窩転移は非常に稀である。TCCの眼窩転移の病理像の特徴を示し，同様の過去の報告例と比較検討した。眼球突出を呈した男性に経隔膜前方眼窩切開術が施行された。眼窩病巣の病理組織像は癌細胞の集簇巣を呈しており，細胞質に空胞を有する非典型的な多型細胞が明確に認められ，眼窩病巣の細胞像はTCC原発巣のものと同じであった。TCCの眼窩転移の症例は過去に12例報告されており，原発巣発見時から眼症状発現までは3週間から11年で，眼窩転移後の平均生存期間は3ヶ月であった。本研究で，TCCの眼窩転移巣の詳細な病理学的特徴を示すことができ，予後は非常に悪いことがわかった。

2. von Hippel-Lindau病患者にみられた眼窩腫瘍による視神経症，涙腺部腫瘍の臨床像を呈した神経鞘腫のまれな症例を報告した。

#### III. 生化学部門

スーパー抗原は細菌およびウイルス由来タンパクで，強力な免疫刺激作用を有しており自己免疫疾患の発症要因の一つとして注目されている。今回我々はブドウ球菌由来のスーパー抗原であるブドウ球菌エンテロトキシンB(SEB)を用いて実験的ぶどう膜炎(EAU)におけるSEBの効果について検討した。その結果SEB投与によってEAUの臨床的，組織学的重症度は容量依存的に増強された。抗CD4抗体投与によってSEBによる効果は抑制されたが，抗CD8抗体投与では抑制されなかった。SEB投与によりIRBP特異的T細胞増殖反応およびIFN $\gamma$ 産生能の増強を認めた。以上の結果より，SEB投与はCD4陽性T細胞を介してEAUの増悪に関与することを示した。

#### IV. 眼球運動部門

視覚皮質における両眼加重について検討するため，片眼と両眼で視覚刺激を行ったときの視覚皮質における賦活の差異を機能的磁気共鳴画像法functional Magnetic resonance imaging(fMRI)にて検討した。視覚皮質における信号上昇は，両眼刺激において片眼刺激を上回る傾向をしめした。以上より，fMRIは，視覚皮質における両眼加重を検出可能であることが示唆された。

## V. 神経眼科部門

1. 垂直経線に一致した半盲は一般的には視交叉もしくは視交叉後方の病変でみられる。MRIによって視交叉もしくは視交叉後方に明らかな病変が認められなかったにもかかわらず、垂直経線に一致した視野異常を呈した珍しい5例を報告した。視野の検査手法の影響が加わった視神経炎と考えられた症例が2例、心因性同名半盲が1例、視神経乳頭の形態異常によると思われたものが2例であった。明らかな病変が認められない垂直経線に一致した視野異常はまれであるが存在する。MRIで視交叉や視交叉後方の視覚路に病変が認められない時、神経内科医、神経眼科医はこのような鑑別診断を考慮すべきである。

2. 神経眼科領域における動的視野検査法の利点について概説した。

3. エンドセリン-1 遺伝子の多型と非動脈炎性前部虚血性視神経症の発症との関連性について検索した。G/T 遺伝子多型が患者群では増加していた。

4. 眼筋型重症筋無力症 (MG) に対する長期低容量ステロイド療法の有効性を検討した。この治療法は眼筋型 MG の症状の軽減や消失に非常に有効で、全身型 MG への移行も予防できるようである。

5. 特徴的な MRI 所見を呈した Gradenigo 症候群、中脳水道周囲灰白質の病変による中脳性眼瞼下垂、両側視力低下で発症した可逆性後部白質脳症症候群のまれな症例を報告した。

6. 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射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、患側の視放射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射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、脳視覚の障害の臨床評価に役立った。

## VI. 角膜・屈折矯正部門

現在有効とされている殆んど全ての屈折矯正手術 (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 10 D 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手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

### 1. 白内障手術適応

超音波乳化吸引術の進歩とともに、急速に白内障手術適応が拡大した。近年、医師および患者が、視力低下やその他の愁訴を安易に白内障が原因と考え、手術に臨むことが多いように思われる。その結果、術後に十分な患者の満足を得られない例が散見されるようになってきており、白内障手術適応について再考する必要があると思われる。そこで我々は、術前にコントラスト感度検査を行い、視力および白内障混濁のタイプとの関係について検討し、より適切な手術適応について検討している。

### 2. 白内障術式

現在約 3 mm 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、1.5 mm 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 1.5 mm 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、2.2~3.0 mm 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、1.5 mm 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。

### 3. 眼内レンズと術後視機能

#### A) アクリル眼内レンズ

フォールダブル眼内レンズによる小切開白内障手術の増加にともない、高屈折でレンズが薄いか、後発白内障が少ないということで、シリコンレンズに比べアクリルレンズの需要が拡大した。そして現在、製法の異なるアクリルレンズが数社より発表されている。

#### i. グリスニング

アクリルレンズには、術後レンズ内にグリスニング (小さな輝点) が生じるというが知られている。以

前われわれは、アクリルレンズに熱を加えることにより、実験的にグリスニングを生じさせることが可能であることを報告した。そこで、各種アクリルレンズに様々な条件の熱を加え、グリスニング発生の比較検討を行っている。また、臨床的にも、同一症例の両眼にそれぞれ種類の異なるアクリルレンズを挿入し、グリスニング発生および程度について比較検討している。

#### ii. 後発白内障

アクリルレンズが主流になっても、残念ながら後発白内障はなくなる。一方で、眼内レンズの光学部デザインにより、後発白内障の発生予防効果が期待されている。そこで、われわれは同一症例の両眼にレンズデザインの異なるアクリルレンズをそれぞれ挿入し、術後の後囊混濁の様子および中心固定等の眼内での安定性について比較検討している。

#### B) 着色眼内レンズ

以前、われわれは、独自に開発した色合わせ器械を用いて、着色眼内レンズが羞明感および色感覚の変化の予防に有効であることを報告した。しかし、当時 PMMA レンズの着色レンズしかなく、フォルダブルレンズによる小切開白内障手術の波に追いやられた感があった。しかし、ようやくフォルダブル着色レンズが登場してきた。最近では、加齢性黄斑変性に対しても着色レンズが有効なのではという報告もあり、今後改めて、この新しいフォルダブル着色レンズの有用性について検討を行う。

### VIII. 緑内障部門

1. 新しく開発されたイベントタイプの緑内障進行度判定法である GPA (Glaucoma Progression Analysis) の評価を緑内障外来に通院中の 76 例 152 眼の早期緑内障患者において検証した。トレンドタイプの解析法である MD スロープよりも検出力が敏感である可能性が示唆された。

2. 欧米では睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) 患者に緑内障が多いと報告されているが、日本における詳細な検討がないため、慈恵医大睡眠外来を受診した 182 例の患者に対し、FDT 視野計を用いて SAS と FDT 視野異常との関連を検討した。その結果、SAS 患者の FDT 視野異常率は高く、緑内障との関連がある可能性が示唆された。

3. Frequency Doubling Technology 視野計 (以下、FDT) の測定原理に関し、f-MRI を用いて脳機能画像的に検証した。その結果、FDT 刺激が理論どおりに、真に magnocellular (M 細胞) 系、さらに

は単なるフリッカー刺激ではなく、M 細胞系のサブタイプ (My 細胞) の反応を検出している可能性が示唆された。

4. 第二世代の FDT といえる Matrix と、FDT のスクリーニングプログラムの検出精度について検討し、感度、特異度、検査時間について比較検討した。

5. 慈恵医大健康医学センターの定期健康診断、および人間ドックで実施している FDT 検査、眼底写真、眼圧測定による緑内障検診の有効性を比較検証した。その結果、FDT 検査は専門医による眼底写真の読影とほぼ同等の検出力であったが、非接触型眼圧計は緑内障検出に不相当であることが判明した。

### IX. 電気生理部門

我々は、主に遺伝性網膜変性疾患に対して網膜電図 (ERG) の測定を行っている。ERG は国際基準に従って錐体系の反応と杆体系の反応を分離して測定している。また、カラー LED を内蔵したコンタクト電極を用いて赤緑錐体と青錐体の反応を分離して測定している。さらに、多局所網膜電図の測定も行っている。これら各種検査を組み合わせることにより、網膜硝子体疾患の診断や網膜機能の評価ができた。今後は最近、適応が拡がりつつある硝子体手術後の網膜機能評価に電気生理学的検査を行っていく予定である。

### X. 糖尿病・網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の 20 ゲージシステム以外に 25 ゲージシステム、23 ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25 ゲージ、23 ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を取めている。今後は前眼部、角膜解析装置を用いた各システムによる硝子体手術後の角膜形状の変化を評価しより適切な適応について検討していく予定である。

### XI. 視覚神経心理部門

#### 1. 視覚神経心理学的研究

3 名の限局病変を有する大脳損傷患者の病巣解析から Mooney face の認識と右後頭葉外側面の関連を提唱した。大脳性多視 1 症例と大脳性変形視 1 症

例の症例報告を行った。視覚誘導性自己運動感覚障害の疑われた3例を報告した。Zeki Sの述べる神経科学理論を解説した。

### 2. 機能的磁気共鳴画像研究

機能的磁気共鳴画像による視野解析のためのソフトウェアであるmrFA（ミスター・エフ・エー）を開発し、これを用いたHemo-dynamic delayを評価するための視覚刺激と解析の工夫を行い報告した。この技術により、他覚的視野検査としての応用と脳活動デコーダーとしての利用が可能になり、その実用性について報告した。単純フリッカー刺激に対する大脳の大細胞系選択的活性化を観測した。仮性同色表と色相配列検査を施行しているときの脳活動の違いについて観測し、後者では後頭葉下面のより前方における活動の関連が強いことを示した。全視野に均質な視覚刺激を提示してもV1の反応が均質にはならないことを示した。これは網膜神経節細胞の網膜上の分布によるものではないかと推定した。黄斑変性を有する患者の中心窩投射領域の反応を観測したところ有意な活動が見られなかった。機能的磁気共鳴画像による両眼視機能研究について総説した。機能的磁気共鳴画像による視覚野細分類に基づいて一般的MRI画像における視覚野の位置判定について解説した。

### 3. その他

白内障術直後の青視症を白色評定法を用いて検討し、眼帯除去後1時間以内に大きな白色点の移動が生じていることを見つけた。

## XII. ロービジョン部門

40名のロービジョン患者に対し、重心動揺計検査を行ったところ、重度の求心性視野狭窄の患者では重心動揺が大きかった。動揺視患者では視覚短期記憶が障害されていることを報告した。動揺視患者にみられる読書障害のプロフィールを測定し、動揺視が重度だと視力への影響は少ないが最高読書速度が低下することを示し、文字が大きいかほど動揺視患者の読書速度が上がることを報告した。ロービジョンケアの充実のために神奈川県に発足した神奈川県ロービジョンネットワークの活動を紹介した。ロービジョンケアにおける医療・福祉・教育の連携を行うための個人情報取り扱い上の注意について紹介した。中途視覚障害者に対し短期入院リハを行い集中的なロービジョンケアを行い、この訓練効果をVFQ-25により評価した。半側空間無視を有する患者の視野検査の注意点についてまとめ、視覚消去現象の定量法を紹介した。脳損傷者のための視力検査

では通常のランドルト環を用いた検査結果よりもTeller Acuity Cardを使用した場合に統計学的に有意に高い視力が測定されることを示した。世界における人工眼研究の趨勢について報告した。

### 「点検・評価」

本年度も各研究班の基礎・臨床研究の成果が国内・国際学会で報告され、一定の高い評価を得た。特に視覚心理物理、白内障、緑内障、神経眼科、遺伝子、生化学の分野における研究は世界水準レベルにある。若手医師も積極的に参加するようになり、各研究班がさらに飛躍することが期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shikishima K, Miyake A, Ikemoto I, Kawakami M. Metastasis to the orbit from transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 469-73.
- 2) Shikishima K, Kitahara K, Mizobuchi T, Yoshida M. Interpretation of hemianopia respecting the vertical meridian not related to chiasmal or postchiasmal lesions. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 923-8.
- 3) Sakai T, Kohno H, Ishihara T, Higaki M, Saito S, Matsushima M, Kitahara K, Mizushima Y. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with poly (lactic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. *Exp Eye Res* 2006; 82: 657-63.
- 4) Sakai T, Shikishima K, Matsushima M, Kitahara K. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 288-92.
- 5) Hayashi T, Kubo A, Takeuchi T, Gekka T, Goto-Omoto S, Kitahara K. Novel form of a single X-linked visual pigment gene in a unique dichromatic color-vision defect. *Vis Neurosci* 2006; 23: 411-7.
- 6) Goto-Omoto S, Hayashi T, Gekka T, Kubo A, Takeuchi T, Kitahara K. Compound heterozygous CNGA3 mutations (R436W, L633P) in a Japanese patient with congenital achromatopsia. *Vis Neurosci* 2006; 23: 395-402.
- 7) Kohno H, Sakai T, Saito S, Okano K, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. *Exp Eye*



Res 2007; 84: 569-76.

- 8) Nguyen TH, Stievenart JL, Le Gargasson JF, Rigolet MH, Blank MF, Pelegroni-Issac M, Yoshida M, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Abanou A, Kitahara K, Belani H, Cabanis EA. Ambliopie fonctionnelle: évaluation en IRM fonctionnelle de la réponce corticale visuelle après traitement (Cortical reponce in treated functional ambliopia: a functional MRI evaluation). J Fr Ophtalmol 2006; 29: 1129-42.
- 9) 小山信之, 杆体系と青錐体系反応の伝達経路に関する心理物理学的検索. 視覚の科学 2006; 27: 102-7.
- 10) 渡辺 朗, 神前賢一, 伊藤正臣, 保坂大輔. 水晶体超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術後の網膜剥離. 眼科手術 2006; 19: 389-92.
- 11) 月花 環, 渡辺 朗, 神前賢一, 酒井 勉, 北原健二. 脈絡膜新生血管が認められた p-ANCA 関連血管炎に併発した後部強膜炎の 1 例. 眼臨医 2006; 100: 688-91.
- 12) 安西欣也, 酒井 勉, 神野英生, 北原健二. HAART 療法中に発症したサイトメガロウイルス網膜炎の一例. 日眼紀 2007; 58: 158-61.

## II. 総 説

- 1) 北原健二. Face-outline perimetry. 眼科 2006; 48: 1323-5.
- 2) 北原健二. 身体障害者福祉法. 眼科 2006; 48: 1589-93.
- 3) 北原健二, 戸田和重. 労働者災害補償保険法(労災法). 眼科 2006; 48: 1595-7.
- 4) 常岡 寛. 極小切開白内障手術-2 mm 前後の創口から眼内レンズ挿入法. 眼科 2006; 48: 1923-30.
- 5) 黒坂大次郎, 常岡 寛. 新しい治療と検査シリーズ Coaxial phaco による極小切開白内障手術. あたらしい眼科 2006; 23(11): 1443-4.
- 6) 常岡 寛. 低侵襲眼手術-Bimanual Phaco. 眼科手術 2007; 20: 5-11.
- 7) 敷島敬悟. 外傷性視神経症. Ophthalmic Foresight 2006; 11: 8-9.
- 8) 敷島敬悟. 動的視野検査. 眼科 2006; 48: 1433-8.
- 9) 吉田正樹, Iba-Zizen MT, Nguyen TH, Cabanis EA, 井田正博, Stievenart JL. 画像診断による視路の診かた 1. CT, MRI 2) 視交差後方 (postchiasmatal). 眼科 2006; 48: 1383-90.
- 10) 吉田正樹, Iba-Zizen MT, Nguyen TH, Cabanis EA, 井田正博, Stievenart JL, 柴 琢也, 野田 徹, 秋山吾一. 神経眼科学における画像診断の知識 (CT, MRI 検査について). 日本の眼科 2006; 77: 1105-12.
- 11) 吉田正樹, 井田正博, Nguyen TH, Cabanis EA,

北原健二. 拡散強調画像 (Diffusion Weighted Imaging: DWI) と拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging: DTI). 神経眼科 2006; 23: 290-99.

- 12) 酒井 勉. DDS を用いた眼疾患の治療 ぶどう膜炎とナノステロイド. 炎症と免疫 2007; 15: 214-8.
- 13) 林 孝彰, 大橋十也, 北原健二. X 連鎖副腎白質ジストロフィー眼科医の立場から. 眼科 2006; 48: 937-41.
- 14) 林 孝彰. VII 視路疾患に関連する全身検査の診かた: 遺伝子検査-Gene/Genetic testing-. 眼科 2006; 48: 1563-72.
- 15) 林 孝彰. 遺伝性網膜疾患のトピックス: Enhanced S-cone syndrome. 眼科 2006; 48: 1629-38.
- 16) 林 孝彰. 遺伝性網膜疾患のトピックス: 錐体機能不全を伴う停在性網膜疾患. 眼科 2006; 48: 1687-98.
- 17) 井田正博, 吉廣昭子, 日野圭子, 福田国彦, 吉田正樹, 北原健二. 新しい機能的な MR 画像法-拡散画像, MRS, SWI-. 眼科 2006; 48: 1511-9.
- 18) Nguyen TH, Yoshida M, Stievenart JL, Ida M, Shiba T, Iba-Zizen MT, Kitahara K, Cabanis EA. Functional MRI: Principles and application to the visual system. 神経眼科 2006; 23: 300-15.
- 19) 井田正博, 元吉健一, 吉澤 寿, 吉廣昭子, 日野圭子, 水内宣夫, 丸山克也, 吉田正樹, 北原健二, 福田国彦. 【新しい機能画像診断】 Susceptibility-weighted imaging (SWI): 位相情報による新しい MR 画像法. 神経眼科 2006; 23: 283-9.

## III. 学会発表

- 1) 北原健二. (特別講演) 視覚情報処理の生理と病態. 第 110 回日本眼科学会総会. 大阪, 4 月.
- 2) 北原健二. (教育講演) 視覚情報処理の生理と病態. 第 485 回慈眼会. 東京, 5 月.
- 3) Kitahara K. La simulation des changements de la vision des couleurs après l'implantation intra-oculaire (The simulation of the hue change after intraocular lens implantation). 112e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris, May.
- 4) 北原健二. 色覚のバリエーション. 第 15 回神奈川ロビービジョンネットワーク研修会. 東京, 10 月.
- 5) 北原健二. (パネルディスカッション) 視能訓練士の QOL を創る. 第 47 回日本視能矯正学会. 宮崎, 11 月.
- 6) 北原健二. 加齢と視覚. 長野県支部学術講演会. 松本, 11 月.
- 7) 北原健二. (記念講演) 文化・文明の流れと QOL. 第 488 回慈眼会. 東京, 12 月.
- 8) 北原健二. 視覚情報処理の生理と病態-サイエンスとアートの和を求めて-. 東京慈恵会医科大学退任記念講義. 東京, 1 月.

- 9) 北原健二。(教育講演)視野の過去・現在・未来。第489回慈眼会。東京、2月。
- 10) 北原健二。(特別講演)視覚の不思議—心理物理学と分子生物学との融合—。日本視覚学会2007年冬季大会。東京、2月。
- 11) 北原健二。(招待講演)色覚の多様性。第2回視覚科学技術シンポジウム。静岡、3月。
- 12) 常岡 寛。(特別講演)極小切開白内障手術 Coaxial vs. Bimanual。大阪北地区眼科手術研究会。大阪、5月。
- 13) 常岡 寛。後囊破損時の処理法。第6回白内障手術教育研究会。東京、5月。
- 14) 常岡 寛。航空身体検査—眼科。指定航空身体検査医講習会。東京、6月。
- 15) 常岡 寛。白内障の早期診断と治療。慈恵医大第三病院市民公開講座。東京、6月。
- 16) 常岡 寛。(教育シンポジウム—basic編)入局から初執刀するまでの教育。第21回日本眼内レンズ屈折手術学会。東京、6月。
- 17) 常岡 寛。(教育シンポジウム—advanced編) Bimanual Micro Phaco。第21回日本眼内レンズ屈折手術学会。東京、6月。
- 18) 常岡 寛。(シンポジウム—ニューテクニク、白内障手術編) Micro-incision Bimanual Phaco。第21回日本眼内レンズ屈折手術学会。東京、6月。
- 19) 常岡 寛。小瞳孔・浅前房・脛裂狭小・奥眼・眼内レンズ交換。第1回日本眼内レンズ屈折手術学会白内障手術セミナー。東京、7月。
- 20) 常岡 寛。(シンポジウム)こだわりの白内障手術—小さな切開にこだわる極小切開白内障手術。第60回臨床眼科学会。京都、10月。
- 21) 常岡 寛。(インストラクションコース)こうすればできる Bimanual phaco による極小切開白内障手術。第60回臨床眼科学会。京都、10月。
- 22) Tsuneoka H. (Skill Transfer course) Bimanual micro phaco. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. Las Vegas, Nov.
- 23) 常岡 寛。超音波乳化吸引中の核落下とその処理法。第7回白内障手術教育研究会。東京、11月。
- 24) 常岡 寛。(特別講演)白内障治療のポイント。大阪府眼科医会教育ゼミナール。大阪、12月。
- 25) 常岡 寛。(教育セミナー)白内障手術—リカバリーの基本。第30回日本眼科手術学会総会。京都、1月。
- 26) 常岡 寛。(シンポジウム)極小切開白内障手術の流れ。第30回日本眼科手術学会総会。京都、1月。
- 27) 敷島敬悟、河合一重、北原健二。本邦の眼窩腫瘍1606例の病理学的特徴—自施設118例と報告論文中の1488例。第110回日本眼科学会総会。大阪、4月。
- 28) 敷島敬悟。視神経・視路の落とし穴。よく分かる神経眼科—日常臨床における落とし穴—。第39回日本眼科講演会(東京ブロック講習会)。東京、5月。
- 29) 敷島敬悟。視野と神経眼科。東京都眼科医会卒後研修研究会。東京、5月。
- 30) 敷島敬悟、三戸岡克哉、佐野雄太、柴 琢也、北原健二。角結膜上皮内癌に対する5-フルオロウラシルのパルス点眼療法の有効性。第60回日本臨床眼科学会。京都、10月。
- 31) 敷島敬悟。手術療法の実際—前方アプローチ シンポジウム: 眼窩腫瘍の治療戦略。第30回日本眼科手術学会総会。京都、1月。
- 32) Takahashi G, Shibosawa Y, Nakano T, Kitahara K. Comparison of Humphrey Matrix and SITA in patients with glaucoma. Association of Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, Apr.
- 33) 高橋現一郎。(シンポジウム NTG2006)視野進行判定法の展望。第17回日本緑内障学会。神戸、9月。
- 34) 高橋現一郎。(シンポジウム 臨床に役立つ眼光学の知識)視野検査における収差と瞳孔の影響。第42回日本眼光学学会・第21回眼科 ME 学会合同学会総会。東京、9月。
- 35) 高橋現一郎。(インストラクションコース よくわかる視野のみかた)SWAP, FDT, Matrix。第60回日本臨床眼科学会。京都、10月。
- 36) 高橋現一郎。(インストラクションコース)安全なLIの実際—眼をprotect。そして眼科医をguardする為に!—。第60回日本臨床眼科学会。京都、10月。
- 37) 中野 匡、吉川啓司、木村泰朗、鈴木弘隆、山崎芳夫、北原健二、立道昌幸。多施設縦断研究における非接触型スペキュラーマイクロスコープの有用性。第60回日本臨床眼科学会。京都、10月。
- 38) 中野 匡。(シンポジウム 緑内障眼における視野進行判定 II。ハンフリー視野)GPA (Glaucoma Progression Analysis)による視野進行判定。第26回日本視野研究会。大阪、4月。
- 39) 中野 匡。(インストラクションコース よくわかる視野のみかた)ハンフリー視野計による緑内障性視野変化の決定法。第60回日本臨床眼科学会。京都、10月。
- 40) 中野 匡、北原健二、吉川啓司、木村泰朗、鈴木弘隆、山崎芳夫、立道昌幸。多施設縦断研究における非接触型スペキュラーマイクロスコープの有用性。第60回日本臨床眼科学会。京都、10月。
- 41) 吉田正樹、井田正博、Nguyen TH, Stievenart JL, 原 崇彰、菊池伸介、Iba-Zizen MT, 北原健二、Cabanis EA, 福山博幸。拡散テンソル画像による視放線描出の検討—撮像パラメーターによる比較。第110回日本眼科学会総会。大阪、4月。
- 42) 吉田正樹、井田正博、原 崇彰、久保寛之、Nguyen

- TH, Stievenart JL, 柴 琢也, 菊池伸介, 長尾毅彦, Iba-Zizen MT, Bellinger LE, 北原健二, Cabanis EA. 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) による大脳皮質における両眼加重の評価. 第 60 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 43) 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 fonctionnelle dans un cas d'infarctus cérébral aigu (A case of cerebral infarction followed by functional magnetic resonance imaging and by diffusion tensor imaging). 第 112 回フランス眼科学会. Paris, May.
- 44) 吉田正樹, 井田正博, 菊地信介, 原 崇彰, 久保寛之, Nguyen TH, Stievenart JL, Bellinger L, 柴琢也, Iba-Zizen MT, 北原健二, Cabanis EA. 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) による皮質における両眼加重の検討. 第 62 回日本弱視斜視学会総会. 浜松, 6 月.
- 45) Yoshida M, Ida M, Nagao T, Hara T, Kubo H, Kikuchi S, Nguen TH, Stievenart JL, Bellinger L, Shiba T, Kitahara K, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging for central visual field disorders with disturbed optic radiation. 第 34 回日本磁気共鳴医学会大会. つくば, 9 月.
- 46) Yoshida M, Ida M, Nagao T, Hara T, Kubo H, Nguen TH, Stievenart JL, Shiba T, Kitahasra K, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. (Symposium Neuro-Imaging 2) Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging for central visual field disorders with disturbed optic radiation. XVI International Neuro-ophthalmology society meeting. Tokyo, Dec.
- 47) Sakai T, Shikishima K, Kitahara K. Serum endothelin-1 levels in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. Las Vegas, Nov.
- 48) Sakai T, Shikishima K, Matsushima M, Kubo H, Kitahara K. Endothelin-1 gene polymorphism in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. The 16th Meeting of the International Neuro-ophthalmology Society. Tokyo, Nov.
- 49) Sakai T, kunou N<sup>1)</sup>, Takamatsu F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Santen Pharmaceutical), Kohno H, Okano K, Kitahara K. Prolonged protective effect of basic fibroblast growth factor-loaded nanoparticles in Royal College of Surgeons (RCS) rats. Association of Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, Apr.
- 50) 酒井 勉, 久納紀之<sup>1)</sup>, 高松文彦<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>参天製薬), 神野英生, 岡野喜一郎, 北原健二. 徐放性塩基性線維芽細胞増殖因子ナノスフェアの視細胞変性モデルにおける保護効果. 第 110 回日本眼科学会総会. 大阪, 4 月.
- 51) 林 孝彰, 久保朗子, 竹内智一, 月花 環, 後藤 聡, 北原健二. 赤・緑視物質遺伝子で特異な遺伝子型 (Y277A285) を認めた 2 色型色覚. 第 110 回日本眼科学会総会. 大阪, 4 月.
- 52) 柴 琢也, 大野健二, 吉田正樹, 井田正博, 原 崇彰, 久保寛之, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Stievenart JL, Leroux LJS, 野田 徹, 北原健二, Cabanis EA. 屈折異常が視覚中枢に与える影響: fMRI による研究. 第 60 回日本臨床眼科学会. 京都, 10 月.
- 53) Masuda Y, Nakadomari S, Asakawa K, Dumoulin SO, Liu J, Cheung S, Ben-Shachar M, Goodrich G, Kitahara K, Wandell BA. Lack of cortical reorganization in macular degeneration patients. Neuroscience 2006, the Society's 36th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 54) Iida K, Shikishima K, Kato H, Ogawa S, Fujita T, Kitahara K. Optic neuropathy caused by intraorbital tumor in a patient with von Hippel-Lindau disease. The 16th Meeting of the International Neuro-ophthalmology Society. Tokyo, Nov.
- 55) Asakawa K, Nakadomari S, Misaki M, Kan S, Abe T, Miyauchi S, Kitahara K, Ichihara Y, Wandell BA. Brain activations in performing the pseudo-isochromatic plate-fMRI study-. 12th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Florence, June.
- 56) Asakawa K, Nakadomari S, Furuta A, Misaki M, Kan S, Abe T, Miyauchi S, Ichihara Y, Kitahara K. Brain activations while viewing pseudo-isochromatic plates and color arrangement test-fMRI study-. Neuroscience 2006, the Society's 36th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 57) Tanji A, Shikishima K, Mizobuchi T, Yoshida M, Sakai T, Hara T, Hosaka D, Matsuda H. Long-term, low-dosage steroid therapy for ocular myasthenia gravis. The 16th Meeting of the International Neuro-ophthalmology Society. Tokyo, Nov.
- 58) Fujita T, Iida K, Kato H, Iino H, Shikishima K, Kitahara K. Magnetic resonance imaging in Gradenigo syndrome. The 16th Meeting of the International Neuro-ophthalmology Society. Tokyo, Nov.
- 59) 野呂隆彦, 中野 匡, 戸田和重, 岡野喜一郎, 伊藤

- 正臣, 北原健二, 立道昌幸. Humphrey Matrix 24-2-1 スクリーニングテストの有効性. 第17回日本緑内障学会. 神戸, 9月.
- 60) 小川智一郎, 大熊康弘, 水野かほり, 並木美夏, 中村曜祐, 常岡 寛. バイマニュアルフェイコによる極小切開白内障手術の習得過程における手術成績. 第60回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 61) Kitakawa T, Nakadomari S, Kuriki I, Kitahara K. Color vision immediately after taking off the eyepatch after cataract surgery—Evaluation of cyanopsia by achromatic settings—. The Fourth Asian Conference on Vision. Matsue, July.
- 62) 竹内智一, 林 孝彰, 後藤 聡, 月花 環, 山田 尚, 栗田 正, 井上聖啓, 北原健二. 脊髄小脳失調症7型における変異アレルの母子間における安定性と体細胞変異. 第110回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 63) Kohno H, Sakai T, Saito S, Okano K, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. Association of Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, Apr.
- 64) 神野英生, 酒井 勉, 斉藤三郎, 岡野喜一郎, 北原健二. 実験的ぶどう膜炎に対するアトルバスタチンおよびロバスタチンの効果. 第110回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 65) 月花 環, 林 孝彰, 竹内智一, 久保朗子, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝, 北原健二. 新規OAT遺伝子変異を認めたビタミンB6非反応性脳回転状脈絡網膜萎縮の同胞例. 第60回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 66) 岡野喜一郎, 酒井 勉, 神野英生, 北原健二. 実験的ぶどう膜炎における網膜グリア細胞でのVEGF発現. 第110回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 67) 岡野喜一郎, 戸田和重, 酒井 勉, 北原健二. ラット網膜光障害モデルにおける黄色着色IOLの網膜保護作用. 第60回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 68) Horiguchi H, Nakadomari S, Asakawa K, Furuta A, Kitahara K, Kan S, Misaki M, Miyauchi S, Takeichi H. fMRI activation of visual cortex to brightness change of the uniform visual field simulation. 12th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Florence, June.
- 69) Horiguchi H, Nakadomari S, Furuta A, Asakawa K, Masuda Y, Kitahara K, Abe T, Kan S, Misaki M, Miyauchi S. Functional distribution of retinal ganglion cell projections demonstrated by functional magnetic resonance imaging. The 16th Meeting of the International Neuro-ophthalmology Society. Tokyo, Nov.
- 70) 小川俊平, 中野 匡, 青木容子, 久米川浩一, 滝澤寛重, 高橋現一郎, 森脇宏人, 千葉伸太郎, 立道昌幸, 北原健二. 睡眠時無呼吸症候群患者における視野異常. 第17回日本緑内障学会. 神戸, 9月.
- 71) 安西欣也, 酒井 勉, 神野英生, 佐藤文哉, 堀野哲也, 加藤哲郎, 中澤 靖. HAART療法中に発症したサイトメガロウイルス網膜炎の1例. 第40回日本眼炎症学会. 米子, 7月.
- 72) 伊藤義徳, 神前賢一, 菊池信介, 月花 環, 保坂大輔, 田島 寛, 渡辺 朗. 25ゲージシステムを使用し経毛様体水晶体切除術を施行した先天白内障の1例. 第60回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 73) 松田弘道, 丹治麻子, 保坂大輔, 酒井 勉, 吉田正樹, 敷島敬悟. SLEに合併した視神経症の1例. 第489回慈眼会. 東京, 2月.
- 74) 高橋洋子, 谷原理香, 山田瑞環子, 井垣通人, 鈴木敦, 高橋現一郎, 坪田一男. 眼周囲湿熱による近見反応の変化. 第110回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 75) Takahashi Y, Igaki M, Suzuki A, Takahashi G, Dogru M, Tsubota K. The effect of periocular warming on near reflex. Association of Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, Apr.
- 76) 山田瑞環子, 谷原理香, 染谷元子, 塚脇智映, 高橋洋子, 米井嘉一, 高橋現一郎. QOL共通問診表を用いた近視矯正手術前後における生活の質の検討. 第60回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 77) 高橋洋子, 山田瑞環子, 谷原理香, 柴 琢也, 高橋現一郎. LASIK術後の再近視化に対する眼圧下降薬の効果. 第60回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 78) Furuta A, Nakadomari S, Miyauchi S, Misaki M, Maeda S, Maeda K, Wandell BA, Kitahara K. Efficient and objective fMRI visual field mapping in patients with visual field loss of cortical origin. 12th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Florence, June.
- 79) 古田 歩, 仲泊 聡, 三崎将也, 宮内 哲, 前田耕志, 前田修司, 北原健二. 機能的磁気共鳴画像法による他角的視野検査—視野異常患者への適用. 第110回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.

#### IV. 著 書

- 1) Tsuneoka H. Unique fluidics of bimanual phaco for actualizing minimally invasive surgery. In: Garg A, Fine H, Aliò J, Chang D, Mehta K, Bovet J, Tsuneoka H, Mehta C, eds. Mastering the Phacodynamics. New Delhi: Jaypee Brothers, 2007. p. 338-43.

- 2) Tsuneoka H. Minimally invasive bimanual phaco surgery and foldable IOL implantation through the smallest incision. In: Garg A, Fine H, Aliò J, Chang D, Mehta K, Bovet J, Tsuneoka H, Mehta C, eds. *Mastering the Phacodynamics*. New Delhi: Jaypee Brothers, 2007, p. 385-94.
- 3) Tsuneoka H. MICS and foldable lenses. In: Garg A, Fine H, Aliò J, Chang D, Mehta K, Bovet J, Tsuneoka H, Mehta C, eds. *Mastering the Phacodynamics*. New Delhi: Jaypee Brothers, 2007. p. 185-95.
- 4) 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: メディカルビュー社, 2006. p. 16-9.
- 1) 北原健二. 色覚遺伝子とは? 若倉雅登, 三村 治編. *視覚と眼球運動のすべて: 神経眼科をやさしく理解するための*. 東京: メディカルビュー社, 2007. p. 42-6.
- 5) 北原健二. 目にやさしい色と光. 暮らしと健康. 東京: 保健同人社, 2006. p. 42-6
- 6) 谷内 修, 仲泊 聡. 眼科学的検査法. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 1-34.
- 7) 河合一重. 神経眼科学. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 635-70.
- 8) 常岡 寛. 白内障手術と屈折矯正一総論. 坪田一男, 樋田哲夫, 大鹿哲郎, 田野保雄, 根木 昭編. *眼科プラクティス 9: 屈折矯正完全版*. 東京: 文光堂, 2006. p. 158-63.
- 9) 常岡 寛. Bimanual 法での極小切開白内障手術とは. 黒坂大次郎担当編集. *眼科インストラクションコース 9: 白内障手術 極小切開完全マスター*. 東京: メディカルビュー社, 2006. p. 46-9.
- 10) 常岡 寛. 極小切開創からの IOL 挿入 (Acrysof SA60AT, ClariFlex). *眼科インストラクションコース 9: 白内障手術 極小切開完全マスター*. 東京: メディカルビュー社, 2006. p. 88-93.
- 11) 常岡 寛. 極小切開の将来性—bimanual micro phaco は夢を実現する. *眼科インストラクションコース 9: 白内障手術 極小切開完全マスター*. 東京: メディカルビュー社, 2006. p. 25.
- 12) 常岡 寛. coaxial micro phaco で気をつけていること. *眼科インストラクションコース 9: 白内障手術 極小切開完全マスター*. 東京: メディカルビュー社, 2006. p. 42-3.
- 13) 常岡 寛. 水晶体. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 333-62.
- 14) 常岡 寛. 小瞳孔・浅前房・瞼裂狭小・奥眼・眼内レンズ交換. 永本敏之, 黒坂大次郎, 常岡 寛, 徳田芳浩, 宮田和典編著. *白内障手術*. 東京: 銀海舎, 2007. p. 131-44.
- 15) 鎌田芳夫. 視神経乳頭. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 561-602.
- 16) 敷島敬悟. 眼窩・涙器. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 671-706.
- 17) 郡司久人. 硝子体と網膜硝子体疾患. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 363-96.
- 18) 戸田和重. 正常網膜, 網膜の画像化と病理学的変化の解釈. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 397-436.
- 19) 小山信之. 眼瞼. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 35-60.
- 20) 高橋寧子. 結膜: 疾患と腫瘍. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 61-86.
- 21) 高橋現一郎. 続発緑内障. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編, 北原健二監訳. *スパルトン臨床眼科学カラーアトラス*. 第3版. 東京: エルゼビア・ジャパン, 2006. p. 221-56.
- 22) 高橋現一郎. NTG 疑い, NFLD を認めるも, 視野障害なし, 治療は? 吉川啓司, 松元 俊編. *緑内障 3 分診療を科学する!* 東京: 中山書店, 2006. p. 90-3.
- 23) 高橋現一郎. 乳頭障害と視野障害が一致しないとき. 吉川啓司, 松元 俊編. *緑内障 3 分診療を科学する!* 東京: 中山書店, 2006. p. 179.
- 24) 高橋現一郎, 北原健二. 白内障, 緑内障. 橋本隆男, 豊島 聡, 佐藤隆司編. *疾病と病態生理*. 改定第2版. 東京: 南光堂, 2006. p. 319-26.
- 25) 高橋現一郎. SWAP の有用性. 根木 昭編. *眼科診療プラクティス 11: 緑内障診療の進めかた*. 東京: 文光堂, 2006. p. 237.
- 26) 高橋現一郎. 緑内障とコントラスト感度. 根木 昭編. *眼科診療プラクティス 11: 緑内障診療の進めか*

- た。東京：文光堂，2006。p. 245.
- 27) 高橋現一郎。緑内障と色覚。根木 昭編。眼科診療プラクティス 11：緑内障診療の進めかた。東京：文光堂，2006。p. 246.
  - 28) 中野 匡。原発緑内障。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 187-220.
  - 29) 中野 匡。視神経乳頭。吉川啓司，松元 俊編。緑内障3分診療を科学する！ 東京：中山書店，2006。p. 30-1.
  - 30) 吉田正樹，井田正博，Nguyen TH, Stievenart JL。脳機能画像は，なにをどこまで解明するか。若倉雅登，三村 治編。神経眼科をやさしく理解するための視覚と眼球運動のすべて。東京：メディカルビュー社，2007。p. 246-51.
  - 31) 吉田正樹。斜視。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 603-34.
  - 32) 吉田正樹。黄斑回避の成因と意義。根木昭編眼科診療プラクティス 15：視野。東京：文光堂，2007。p. 219-24.
  - 33) 久保朗子。網膜：血管疾患 I。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 437-470.
  - 34) 渡辺 朗。網膜：血管疾患 II。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 471-510.
  - 35) 酒井 勉。内膜炎。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 289-332.
  - 36) 酒井 勉。【視路疾患の診かた 検査法からみた視路疾患】画像検査による視路の診かた 超音波カラードップラー法。眼科 (48 巻 10 号)。東京：金原出版，2006。p. 1407-10.
  - 37) 酒井 勉，高橋現一郎。【視路疾患の診かた 検査法からみた視路疾患】機能検査による視路の診かた 視野検査 FDT と視路。眼科 (48 巻 10 号)。東京：金原出版，2006。p. 1453-7.
  - 38) 神前賢一。ぶどう膜。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 257-88.
  - 39) 林 孝彰。網膜変性疾患と網膜ジストロフィ。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 511-59.
  - 40) 大野建治。外眼部感染症。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 87-116.
  - 41) 林 敏信。アレルギー性眼疾患，上強膜炎，強膜炎。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 117-46.
  - 42) 三戸岡克哉。角膜。Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA 編，北原健二監訳。スパルトン臨床眼科学カラーアトラス。第3版。東京：エルゼビア・ジャパン，2006。p. 147-86.
  - 43) 柴 琢也，北原健二。【高齢者の眼疾患と Quality of Vision】高齢者に多い眼疾患 診断と治療，予防 老視。Geriatric Medicine (44 巻 9 号)。東京：ライフサイエンス，2006。p. 1225-9.
  - 44) 浅川晋宏，仲泊 聡。Zeki 理論とは。若倉雅登，三村 治編。神経眼科をやさしく理解するための視覚と眼球運動のすべて。東京：メディカルビュー社，2006。p. 58-63.

## V. その他

- 1) 常岡 寛。白内障の日帰り手術 名医の最新治療。週刊朝日 2006；増刊号：218-22.
- 2) 常岡 寛。ウエットラボ。第1回白内障手術セミナー。東京，10月。
- 3) 敷島敬悟。神経眼科疾患の簡便な診かたと緊急疾患。眼科の診断と治療シリーズ 90(日本眼科医会ビデオ)。2006.
- 4) 敷島敬悟。海外文献 Neurology。神経眼科 2006；23：262-4.
- 5) 敷島敬悟。海外文献 Neurology。神経眼科 2006；23：397-8.
- 6) 敷島敬悟。海外文献 Neurology。神経眼科 2006；23：511-2.
- 7) 中野 匡。緑内障診療における視野の見方。慈恵医大第三病院眼科病診連携の会。東京，4月。
- 8) 中野 匡。視野計測における緑内障診断の実際。Yamanote Ophthalmic Conference。東京，6月。
- 9) 中野 匡。視野検査に関する最近の話題。第3回 Sunday Glaucoma Meeting。埼玉，6月。
- 10) 中野 匡。視野計測における緑内障診断の実際。多摩眼科アップデートセミナー。東京，10月。
- 11) 中野 匡。緑内障診断による視野検査の重要性。福井県眼科医学会学術講演会。福井，10月。
- 12) 中野 匡。緑内障性視野変化の鑑別法。江戸川区眼科医会学術講演会。東京，11月。

- 13) 酒井 勉. 神経眼科. 東京都基礎眼科講習会. 東京, 6月.
- 14) Nguyen TH, Yoshida M. IRM et amblyopie fonctionnelle. Enseignement Inter-universitaire de Neuro science de la Vision (L' ambliopie) Centre Hospitalier National d'ophtalmologie des Quinze-Vingts. Paris, Mar.

## 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: 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
講師: 吉川 衛	鼻アレルギーおよび副鼻腔炎の病態における遺伝子発現制御機構の解析, 鼻副鼻腔疾患の手術的治療
講師: 松脇 由典	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療, 好酸球性炎症の基礎的研究

## 研究概要

### I. 耳科領域

中耳手術術後の改善に重要な役割をはたす中耳粘膜再生の基礎的実験ならびに臨床応用に向けての study を行っている。また真珠腫遺残上皮の自然消滅を目標とした遺伝子治療の研究を行っている。安全な中耳・錐体炎手術を行うことを目的としたバーチャルリアリティ技術を用いた独自のナビゲーションシステムの開発を行っている。当院で行った真珠腫手術についてのデータをデータベースに記録し、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。聴覚領域担当では代謝異常疾患の内耳生理について実験動物を用いた

研究を行っている。また臨床的には難聴患者の遺伝子解析を信州大との共同研究で行っている。

中耳手術は年間およそ 200 例が行われている。人工内耳植え込み手術も年間数例行われ、良好な成績をおさめている。さらに錐体部真珠腫などの頭蓋底深部の病変に対しての手術も脳神経外科との協力のもとに行っており、聴力および顔面神経機能を保存できる症例が増加している。くわえて本年度より聴神経腫瘍手術も開始し、経後頭蓋窩法、経中頭蓋窩法、経迷路法のアプローチを症例に応じて使い分けて行っている。

滲出性中耳炎領域ではチューブ留置期間に関しては経粘膜的なガス交換に伴う中耳腔全圧の変化を測定し、個々の症例に応じたチューブ除去時期の決定を行っている。

平衡領域では精神神経科との共同研究である超短時間型、短時間型睡眠導入剤の内服後のふらつきの解析を行っている。ふらつきを 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 を使って定量化し、薬剤の血中濃度との関連や睡眠導入剤による眠気との関連の検証を継続している。さらに、フォースプレートを応用した動的解析装置と解析ソフトを用いた指先の接触圧と姿勢制御の関係を検証する実験結果を解析中でもある。

耳管開放症の成因については不明である症例も多いが、滲出性中耳炎などの中耳炎が開放症の誘因となる症例が散見されたためこれらの症例について検討を行った。治療法としてサリチル酸による咽頭口への処置、ゼルフォーム、メロセルの咽頭口への挿入、鼓膜へのテープ貼付、漢方薬治療、生理食塩水点鼻などを行っている。長期間治療効果の持続する方法の開発が期待される。

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引き続き検討を行っている。近年鼻すすりや中耳疾患との関与が指摘されるが、中耳真珠腫症例において鼻すすり癖の有無、耳管開放症様の症状の有無についてアンケート調査、鼓膜所見より検討を行っている。

n-CPAP 施行時に耳閉感や耳痛が生じる症例が時折認められる。これは耳管閉鎖不全が関与していると考えられる。そこでこのような症例の n-CPAP 施行中の耳管音響法を施行し、圧設定を変化させた際の耳管開閉能の検討を行っている。また、正常人においても n-CPAP 施行中の耳管音響法を行い、耳管開放症例との比較検討を行っている。

## II. 鼻科領域

ESS の拡大適応と安全性の向上を目指し、立体内視鏡画像とステレオナビゲーションとを重畳表示させるハイテクシステムを開発中である。また難治性である好酸球性副鼻腔炎病態に対する真菌の関与を検討している。*Alternaria* は副鼻腔炎患者の分離末梢血単核球に対し有意に IL-5, IL-13, IFN $\gamma$  の産生を誘導するが、正常者に対してはこれらの反応は認められなかった。*Alternaria* はまたヒト分離好酸球に対しても活性化および脱顆粒を直接誘導することを証明した。さらに *Alternaria* が分泌する Aspartate protease が好酸球、気道上皮細胞表面に発現する Protease-Activated Receptor-2 を介して種々の免疫反応が惹起されていることを明らかにした。

鼻アレルギーの病態形成因子の解明を目的として、通年性アレルギー性鼻炎症例と正常例の下鼻甲介から培養した線維芽細胞を包括的に遺伝子発現解析することによって、細胞の表現型と臨床病型の関連を比較検討したところ、多くの遺伝子発現のパターンがアレルギーの有無によって異なっていた。

花粉症については患者の QOL と抗アレルギー内服方法との関係について検討を行っている。

## III. 頭頸部腫瘍領域

現在の頭頸部がん治療の主体としては、①手術②RT(放射線治療)③CRT(放射線化学療法併用療法)④超選択的動注化学療法による放射線併用療法がある。当院における治療の基本方針として、各々の症例のがんの局在部位、病期、根治切除の可否、合併症の有無、PS(Performance status)、年齢、社会的・家族的背景等、これらの要因を考慮した上で治療を選択し実践している。

①手術においては、機能温存を最大限に考慮し根治切除術を行うために、進行がん症例に対して遊離皮弁(腹直筋皮弁、遊離空腸皮弁、前腕皮弁、前外側大腿皮弁等)を用いた再建手術を施行している。(年間約 50~60 例)再建手術以外では、喉頭がん症例に対しては、RT 後の再発症例・T2~T3 症例等に対し喉頭部分切除を行い可能な限りの喉頭温存に努めている。②RT 治療は主に早期がん症例に対して外来通院で行っている。場合により、経口抗がん剤 S-1 内服による CRT 治療も行っている。また進行がん症例術後には、術後の補助療法として RT 治療を行っている。③CRT 治療は、放射線治療施行と同時に chemotherapy として CDDP, 5FU の投与を行い、その後 Adjuvant chemotherapy を行っている。その対象としては中、下咽頭がん、頸部食道



がんにおける喉頭温存不可症例および根治切除が不可能な症例に対し行っている。現在のところ、比較的良好な奏効率を得ているが、治療成績については現在検討中である。また最近、進行がん症例の術後の補助療法としても行っており、生存率上昇への寄与の有無については検討中である。今後の課題として、経口抗がん剤 S-1 と CDDP の組み合わせによる CRT 治療や、現在海外での治験が行われている CDDP, 5FU に TXT を加えた 3 剤併用の CRT 治療の導入について検討していく予定である。また新たな CRT 治療として分子標的薬の導入も将来的には検討課題である。④ 超選択的動注化学療法による放射線併用療法は、根治切除不能症例の中で特に極度の進行がん症例に対し有効となりうる治療手段の一つであるが、今後当院においても導入を検討中である。

更に頭頸部がんの生存率向上に寄与する要因の一つとして、がんの早期診断が重要である。現在、NBI 内視鏡 (narrow band imaging: 狭帯域フィルター内視鏡) を用い、表在性中・下咽頭がんの早期発見に努めている。

#### IV. 音声・嚥下機能に関する研究

声帯ポリープ・声帯結節・声帯嚢胞などに対して、以前よりフレキシブルファイバースコープ下の外来日帰り手術を積極的に行っている。全身麻酔下ラリンゴマイクロサージャリーが必要となる症例を的確に判断し外来手術の適応基準の検討を行っている。

片側性反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術も外来日帰り手術であり好評であるが、これにも限界があり、喉頭枠組み手術の適応をしっかりと踏まえ行っていく必要があると考えている。

痙攣性発声障害に対する第 1 選択の治療であるボツリヌス治療を 2004 年 12 月から大学倫理委員会の承認のもと行っている。症例は増加傾向にあり、診断・治療に関する臨床的検討をすすめるとともに、ボツリヌス治療無効例に対する外科的治療も今後の課題である。

嚥下障害の評価と治療には神経内科やリハなど他科との連携、および看護師をはじめとする co medical とのチームワークが重要である。VE および VF 検査などをもとに症例の評価を行い、治療方針を検討し嚥下訓練をすすめている。

#### V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

鼻呼吸障害が睡眠呼吸障害に及ぼす影響についての検討を Acoustic Rhinometry, Rhinomanometry

を用いて行った。AHI を目的変数として、BMI・年齢などの背景因子、鼻腔断面積・容積各パラメーターを説明変数として多変量解析を行った結果、重症度予測式の有意な要因となったのは、BMI・年齢・鼻腔容積であり、鼻腔容積が小さいほど AHI が高い、すなわち睡眠呼吸障害が重症化しやすいということを示唆した。手術的加療を施行した小児睡眠呼吸障害患者における額顔面形態について経過観察したところ、治療後 2 年以上経過して正常小児の額顔面形態の標準値まで改善した例を多く認め、睡眠呼吸障害が額顔面形態に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また、従来の睡眠脳波解析法 (R&K 法) と異なる新しい解析法である Cyclic Alternating Pattern を用いて UPPP を施行した患者の術前後で評価を行ったところ、皮質下レベルでの覚醒反応を捉えることができる鋭敏な評価法であることが示唆された。

#### 「点検・評価」

耳科領域に関しては中耳疾患のみでなく側頭骨垂体尖端部病変、頭蓋底病変、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、遺残真珠腫上皮の自然消滅を目指した遺伝子治療など基礎的実験を行った。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、現在まで再手術例を含めて十数例を経験した。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。基礎的研究では Gene Chip を用いた鼻茸の網羅的遺伝子解析を行い、難治化 (好酸性副鼻腔炎) の要因の検討を行うと同時に真菌の関与についても検討した。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 (2006 年で第 14 回を数える)。また韓国の医師のための ESS 研修会

も2006年で第10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) を中心とした複合的な外来ベースの化学療法を試み、患者のQOLを上げる努力をしている。

喉頭・音声領域では日帰り手術としての喉頭疾患への手術の確立を目指している。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 toxin 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) Kojima H, Iida M, Yaguchi Y, Hayashi N, Moriyama H, Manome Y. Enhancement of cisplatin sensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck transfected with a survivin antisense gene. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 682-5.
- 2) Kojima H, Tanaka Y, Mori E, Uchimizu H, Moriyama H. Penetrating vestibular injury due to a twig entering via the external auditory meatus. Am J Otolaryngol 2006; 27: 418-21.
- 3) Wada K, Tanaka Y, Kojima H, Inamatsu M, Yoshizato K, Moriyama H. *In vitro* reconstruction of a 3-dimensional middle ear mucosal organ and its *in vivo* transplantation. Acta Otolaryngol 2006; 126: 801-10.
- 4) Yoshikawa M, Kojima H, Wada K, Tsukidate T, Okada N, Saito H. Identification of specific gene expression profiles in fibroblasts derived from middle ear cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 734-42.
- 5) Koido S, Tanaka Y, Tajiri H, Gong J. Generation and functional assessment of antigen-specific T cells stimulated by fusions of dendritic cells and

allogeneic breast cancer cells. Vaccine 2007; 25: 2610-9.

- 6) Yoshikawa M, Kojima H, Wada K, Tsukidate T, Okada N, Saito H, Moriyama H. Identification of specific gene expression profiles in fibroblasts derived from middle ear cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 732-42.
- 7) 鴻 信義. 前頭洞の炎症性疾患および嚢胞性疾患に対する拡大手術と縮小手術の進歩. 頭頸部外科 2006; 16: 27-31.
- 8) 鴻 信義, 和田弘太, 吉川 衛, 春名眞一, 森山 寛. 術後性上顎嚢胞に対するナビゲーション手術. 耳鼻展望 2006; 49: 318-21.
- 9) 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(1): 56-60.
- 10) 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(2): 97-9.
- 11) 加藤孝邦, 齋藤孝夫, 飯野 孝. DP 皮弁. ENTONI 2006; 67: 13-7.
- 12) 野原 修, 重田泰史, 丹羽洋二. スギ花粉症患者の鼻汁 pH と臨床症状に関する検討. 同愛医誌 2006; 24: 29-33.
- 13) 富谷義徳, 飯田 誠, 浅香大也, 落合 文, 近藤悠子, 渡邊統星. 翼口蓋窩に進展した Allergic Fungal Sinusitis の1症例. 耳鼻展望 2006; 49: 179-85.
- 14) 富谷義徳, 渡邊統星, 澤田弘毅, 添田一弘. 難聴および耳漏を初発症状とした顕微鏡的多発血管炎の1症例. 耳鼻展望 2007; 50: 24-9.
- 15) 添田一弘, 石井正則, 福田敬三, 近澤仁志, 山崎もこ, 吉田 茂, 中村将裕. 指先接触による姿勢制御への関与の研究. 耳鼻展望 2006; 49: 118-23.
- 16) 富谷義徳, 渡邊統星, 澤田弘毅, 添田一弘. 難聴および耳漏を初発症状とした顕微鏡的多発血管炎の1症例. 耳鼻展望 2007; 50: 24-9.
- 17) 落合 文, 飯野 孝, 太田史一, 加藤孝邦. 乳児における口腔底頬皮嚢胞の1症例. 耳鼻展望 2006; 49: 131-6.

### II. 総 説

- 1) 森山 寛. 鼓室形成術の分類と術後聴力の評価について専門医通信 2006; 88: 4-5.
- 2) 小島博己. 画像診断マニュアルー先天性真珠腫. ENTONI 2006; 61: 20-6.
- 3) 小島博己. 中耳真珠腫の治療ー私はこうしているー Only hearing ear の真珠腫. ENTONI 2006; 66: 46-9.
- 4) 小島博己. 鼓室病変と鼓室粘膜の処理. Otol Jpn

2007; 17: 55-8.

- 5) 鴻 信義. 3次元画像の実際, ナビゲーションシステム, 鼻科領域. JOHNS 2006; 22: 1343-8.
- 6) 鴻 信義. 副鼻腔真菌症. 日耳鼻会報 2007; 110: 36-9.
- 7) 鴻 信義. アレルギー性副鼻腔真菌症 (AFRS). Allergia Trends 2007; 9: 14-7.
- 8) 田中康広. 鼓室硬化症. ENTONI 2006; 61: 46-53.
- 9) 吉川 衛. 鼻科領域 アレルギー性鼻炎. JOHNS 2006; 22: 1735-9.
- 10) 松脇由典. DPCに対応したクリニカルパスの実際—内視鏡下鼻副鼻腔手術—. 耳鼻・頭頸外科 2007; 79(3): 255-65.

### III. 学会発表

- 1) Moriyama H. Postoperative Care of ESS. The 11th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. Pusan, Apr.
- 2) Moriyama H. Frontal Sinusitis-Endoscopic approach versus open approach. 21st ERS & 25th ISIAN (21st Congress of the European Rhinologic Society & 25th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose). Tampere, June.
- 3) 森山 寛. (特別講演) 副鼻腔炎再手術例への対応. 第14回手術手技研究会. 高槻, 7月.
- 4) Moriyama H. (Instruction Course) Pearls and pitfalls in treating chronic sinusitis. AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery) Annual Meeting. Tronto, Sept.
- 5) Moriyama H. Endoscopic frontal sinusitis. 26th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose. Kuala Lumpur, Feb.
- 6) 小島博己, 田中康広, 谷口雄一郎, 宇田川寛子, 村上信五, 森山 寛. 硬性内視鏡を併用した中頭蓋窩法による錐体部真珠腫の手術症例. 第107回日本耳鼻咽喉科学会総会. 東京, 5月. [日耳鼻会報 2006; 109: 374]
- 7) 小島博己. (パネルディスカッション) 鼓室病変と鼓室粘膜の処理. 第16回日本耳科学会. 青森, 10月. [Otol Jpn 2006; 16(4): 550]
- 8) Otori N. (Seminar) Postoperative care requires for smooth mucosal healing process. 21st ERS & 25th ISIAN (21st Congress of the European Rhinologic Society & 25th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose). Tampere, June.
- 9) Otori N. (Panel discussion) Current bacteriology of chronic rhinosinusitis. 21st ERS & 25th ISIAN (21st Congress of the European Rhinologic Society & 25th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose). Tampere, June.
- 10) Otori N. (Special lecture) Powered endoscopic sinus surgery. 2006 Minimum Invasive Surgery Symposium in Endoscopic Sinus Surgery. Taipei, Oct.
- 11) Otori N. (Special lecture) Frontal surgery. 2006 Minimum Invasive Surgery Symposium in Endoscopic Sinus Surgery. Taipei, Oct.
- 12) Otori N. (Symposium) Latest development of endoscopic sinus surgery. International Symposium in Cerebration of 50 Years Anniversary. Pusan, Nov.
- 13) 加藤孝邦. (ランチョンセミナー) 喉頭疾患とNBI内視鏡. 第19回日本喉頭科学会総会. 神戸, 3月.
- 14) 吉川 衛, 吉村 剛, 鴻 信義, 春名眞一, 斎藤博久, 森山 寛. アレルギー性鼻炎患者由来線維芽細胞における遺伝子発現についての検討. 第45回日本鼻科学会. 四日市, 9月. [日鼻科会誌 2006; 45(3): 286]
- 15) 吉川 衛, 小島博己, 田中康広, 和田弘太, 森山 寛. 中耳真珠腫由来線維芽細胞におけるEpiregulinの発現についての検討. 第16回日本耳科学会. 青森, 10月. [Otol Jpn 2006; 16(4): 294]
- 16) Yoshikawa M, Yoshimura T, Okada N, Saito H, Moriyama H. Nasal fibroblasts derived from allergic patients retain their typical gene expression profile In culture. 63rd Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. San Diego, Mar.
- 17) Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, Haruna S, Moriyama H. (Poster) Expression of the cysteinyl leukotriene in aspirin-intolerant and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. 11th Asian Research Symposium in Rhinology. Seoul, Nov.
- 18) Matsuwaki Y, White T, Hotta K, Lawrence CB, Kita H. Aspartate protease from alternaria induced GM-CSF, IL-6, and IL-8 production, and calcium signaling in human airway epithelial cells through a protease activated receptor-2 (PAR-2). 63rd Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. San Diego, Mar.
- 19) Matsuwaki Y, White TA, Inoue Y, Kita H, Yanagi K, Yoshida T, Ootori N, Moriyama H. Aspartate protease from environmental fungus, stimulate activation and degranulation of human eosinophils through a protease activated receptor-2 (PAR-2). The 11th Asian Research Symposium in Rhinology. Seoul, Nov. [The 11th Asian Research Symposium in Rhinology 2006; Suppl: 40]

- 20) 松脇由典, White TA, 吉田拓人, 森山 寛, Kita H. 真菌 *Alternaria* によるヒト気道上皮細胞のサイトカイン・ケモカイン産生および細胞内カルシウムシグナルのメカニズムについて. 第107回日本耳鼻咽喉科学会総会, 東京, 5月. [日耳鼻会報 2006; 109: 394]

#### IV. 著 書

- 1) 小島博己, 森山 寛. 乳突腔充填術の適応と充填資材取り扱いの工夫. 神崎 仁編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科診療のコツと落とし穴 1: 耳疾患. 東京: 中山書店, 2006. p. 146-7.
- 2) 鴻 信義. 内視鏡下副鼻腔手術. 森山 寛編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科: 外来手術の基本テクニック. 東京: 中山書店, 2006. p. 42-50.
- 3) 田中康広, 森山 寛. 耳小骨形成 III 型の特徴と手技の注意点. 神崎 仁編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科診療のコツと落とし穴 1: 耳疾患. 東京: 中山書店, 2006. p. 144-5.
- 4) 吉川 衛. アレルギー性鼻炎の DNA チップ診断解析. 斎藤博久監修・編集. 花粉症と周辺アレルギー疾患: 小児アレルギーシリーズ. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 148-50.
- 5) 野原 修. 花粉症によるアレルギー性鼻結膜炎 通年性アレルギー性鼻炎との違い. 斎藤博久監修・編集. 花粉症と周辺アレルギー疾患: 小児アレルギーシリーズ. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 93-6.

#### V. その他

- 1) 森山 寛. 滲出性中耳炎. ドクターサロン 2006; 50: 593-7.
- 2) 鴻 信義. 小児副鼻腔炎の特徴, 診療指針を紹介. Med Tribune 2006; 39: 16-7.
- 3) 鴻 信義. 先進医療 画像ナビゲーションを用いた内視鏡下鼻内手術. Japan Medicine 2007.
- 4) 野原 修. 鼻アレルギー 最近のトピックス. 川口医師会耳鼻科部会勉強会, 川口, 9月.
- 5) 野原 修. スギ花粉抗原からみた花粉症治療の展開. 2006 足立区耳鼻咽喉科医会学術講演会. 東京, 10月.

## 麻 醉 科 学 講 座

教授: 上園 晶一	小児麻酔, 心臓血管外科麻酔, 肺高血圧の診断と治療
教授: 根津 武彦	集中治療, 心臓麻酔
助教授: 近江 禎子	局所麻酔
助教授: 瀧浪 将典	安全管理, 集中治療
講師: 北原 雅樹	疼痛管理
講師: 藤原千江子	呼吸モニター
講師: 近藤 一郎	脊髄における疼痛機序
講師: 庄司 和広	術後疼痛管理
講師: 三尾 寧	循環器, 麻酔薬の臓器保護作用

### 研 究 概 要

#### I. 臨床麻酔領域

##### 1. 小児麻酔のアウトカム研究

(1) 小児患者に対して麻酔中の脳波解析を行うて, 適切な麻酔深度を探るモニターを検討中である. 最初の段階として, 成人に対して用いられる BIS モニターに関して, それを小児に用いる際の問題点を検討した. (2) 小顎症の代表的疾患である Hemifacial Microsomia (HFM) は挿管困難症を伴うことが多い. HFM の一部は, 神経堤細胞の異常が原因と考えられており, 実際, HFM の患者で先天性心疾患を伴う場合, その先天性心疾患は神経堤細胞欠損が原因でおこる心疾患に限られている. これらの特徴を持つ HFM の患者の遺伝子レベルにおける異常を解明する方法を検討中である.

##### 2. 非侵襲的心拍出量モニターに関する研究

動脈圧波形分析から心拍出量を推定できる, 非侵襲的モニターが開発された. 臨床での有用性が確認されれば, 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. この新しいモニターをさまざまな臨床の現場で検証することがこの研究の目的である.

##### 3. デクスメドトミジンの全身麻酔薬としての可能性に関する研究

これまでに術後鎮痛法に関するいろいろな臨床研究の中で, 新しい  $\alpha 2$  アゴニストであるデクスメドトミジンが術後鎮痛薬として非常に有用であることがわかってきている. その延長として, デクスメドトミジンを全身麻酔薬の一部として使えるのではないかという仮説を検証している.

## II. 集中治療領域

### 1. エンドトキシン高感度測定法の開発

エンドトキシンはリムルス活性を利用して測定するが、従来から行われている比濁時間分析法よりも検出力の優れた高感度測定法を開発した。この高感度測定法では、健常人のレベルでも微量のエンドトキシンが検出される。また、集中治療下での重症患者のエンドトキシンは、明らかにグラム陰性桿菌の関与が確認されている場合でも検出されることが少なかったが、高感度測定法ではエンドトキシンの測定が必ず確認される。しかし、臨床的な意義についてはまだ未解明であり、エンドトキシンの測定の意義を現在検討中である。

### 2. PMX (エンドトキシン吸着療法) の有効性に関する研究

敗血症患者に対するPMXの効果、作用機序は現在まだ未解明のままである。そこで、当施設では、多施設共同研究に参加し、臨床効果の検討を行っている。

### 3. ICUにおける鎮静薬デクスメドミジンの有用性に関する研究

デクスメドミジンが本邦で臨床使用開始され、3年が経過する。しかし、現実には小児への使用、長期間の投与に関してはその安全性が確認されていない。そこで、当施設ではデクスメドミジンの小児および長期投与の安全性を確認する多施設共同研究に参加し、臨床効果の検討を行う予定である。

### 4. DICの治療内容とDICマーカーの推移の関係

2005年、日本救急医学会と日本血栓止血学会が合同委員会を組織し、急性期DIC診断基準を発表した。この診断基準は厚生省および国際血栓止血学会の診断基準に比べDICが早期に診断可能であり、また臓器不全発症と転機判別に優れているとされている。しかし、この診断基準の外部施設における妥当性の検討はまだ行われておらず、この診断基準が一般的に使用可能であるかどうかは不明である。また、本邦ではDICに対して蛋白分解酵素阻害剤やAT-III製剤の投与が行われるが、国際的にはこのような治療法はほとんど行われておらず、近年のEvidence Based Medicineの普及により、本邦のDICの治療法に関しても疑問が投げかけられている。そこで、急性期DIC診断基準に照らした当施設におけるDICの発生頻度、および予後との関係を評価し、DICと診断された症例において、治療内容とDICマーカーの推移の関係を前向きに調べている。

5. 持続血液浄化療法(CRRT)施行中の抗凝固剤  
本邦ではCRRT施行中の抗凝固剤にはナファモスタットが使用される事が多いが、国際的にはヘパリンやクエン酸が主流であり、ナファモスタットに関する情報は国際雑誌にはほとんど存在しない。そこで当施設で過去にナファモスタットを使用した症例の情報を後ろ向きに検討した。その結果、ナファモスタットはクエン酸を除く他の抗凝固剤よりも長いフィルター寿命を認め、かつAPTTが延長しているにもかかわらず出血の合併症はほとんど認められなかった。

## III. 疼痛管理・ペインクリニック領域

1. 乳癌の術後には様々な原因から痛みが起こる可能性がある。中でも乳房切除後疼痛症候群の発生率は20-49%と高率であるが、治療が普及しておらず対策は不十分である。乳房切除後疼痛症候群は難治性といわれる神経障害性疼痛であり、治療には抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不整脈薬、漢方薬、オピオイドなどが用いられるが日本での治療データはほとんどない。そこで、これまでに薬物治療を行った再発や転移のない乳房切除後疼痛症候群患者を対象に治療内容、投与薬剤の種類、投与量、投与期間、効果、副作用、忍容性などについての調査を行った。治療は国際疼痛学会で推奨されている神経障害性疼痛治療の治療指針に従って行い、三環系抗うつ薬を第一選択薬として使用し良好な治療結果を得た。わが国において三環系抗うつ薬は口渇や便秘などの副作用の出現率も高いが、忍容性も高く第一選択薬として十分使用可能であることがわかった。

### 2. 塩酸トラマドールの慢性疼痛への効果

塩酸トラマドールは、 $\mu$ オピオイド受容体作動薬であるとともに、ノルアドレナリン・セロトニン再吸収阻害作用も持つユニークな鎮痛薬である。嗜癖性が極めて少なく、呼吸抑制も起こしにくいと、ヨーロッパを中心に使用されている。日本では1977年に導入されたが、現在までほとんど使用されていない。塩酸トラマドールの慢性疼痛患者に対する有効性を調べるため臨床研究を行い、神経障害性疼痛を含む難治性疼痛への有効性を確認した。

### 3. 慢性疼痛に対するオピオイド使用ガイドラインの作成

欧米先進国では慢性疼痛に対してオピオイドが頻用されているが、本邦ではほとんど使用されていない。一方、オピオイドの不適切な使用は嗜癖性をもたらすため、欧米ではオピオイド使用のためのガイドラインを国レベルで作成している場合が多い。オ

ピオイド使用ガイドラインを作成するための研究会を立ち上げ、その中心施設として研究・調査活動を開始している。

#### IV. 基礎研究領域

##### 1. 実験的肺高血圧の遺伝子治療の開発

肺高血圧(pulmonary hypertension, PH)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。PH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、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。

##### 2. 疼痛刺激による脊髄レベルでの神経伝達物質放出に対する鎮静、鎮痛剤および吸入麻酔薬の作用について

疼痛侵害刺激が加えられると脊髄後角において一次ニューロンより放出されるサブスタンス P (SP)はNK1レセプターに結合後、Internalization (INT)を引き起こす。それゆえ、そのINTの定量化は内因性SP放出の測定法となる。この方法を用いて、疼痛刺激後の脊髄レベルでのSP放出に対する鎮痛、鎮静剤(プロポフォール、ペントバルビタール、オピオイド、デキサメドミジン)、吸入麻酔薬(イソフルレン、セボフルレン)、笑気的作用について調べた。オピオイド、デキサメドミジン、笑気は全身投与、髄腔内投与でINTを抑制がみられた。これらの薬剤は脊髄レベルにおいて一次ニューロンからのSPの放出を抑制するため、術後の痛覚過敏やアロデニアを抑制する可能性がある。

#### 「点検・評価」

質の高い研究を行うには、人・時間・資金・スペースが必要である。その中でも、特に人材の育成・確保が最重要項目である。このような考えのもと、今年度は、麻酔科のなかの主たる研究領域において、研究を施行できる能力とバックグラウンドを備えた人材を新たにリクルートできた。また、これまで行ってきた研究をさらに発展するべく、アメリカに留学する者もいた。今後、こうしたPhysician-Scientistを目指す医局員を軸に、麻酔科学講座の研究を展開していきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 岩井健一, 近江禎子. (解説)【周術期のマイナーな、しかし、もしかしたら重大なトラブル】術後のSpO<sub>2</sub>低下 周術期低酸素血症の考え方. *Lisa* 2007; 14(1): 88-92.
- 2) 志賀麻記子, 近江禎子. (解説)【区域麻酔で困ったとき】股関節全置換術 乱暴な反復穿刺は避け、手術時間を考慮して麻酔法を選択. *Lisa* 2006; 13(5): 470-1.
- 3) 小島圭子 [山内] (亀田総合病院), 北原雅樹, 坂本尚美, 比嘉国基, 福岡英祐, 大村昭人. 乳房切除後疼痛症候群の薬物治療—治療薬, 効果と副作用についての検討. *乳癌の臨* 2006; 21(5): 500-1.
- 4) 岡本靖久, 上園晶一. 術前検査で困った症例(その1)高カリウム血症: 小児特有の問題を理解し、最悪のシナリオを避ける準備を. *Lisa* 2006; 13(13): 1050-2.

### II. 総説

- 1) 谷藤泰正, 瀧浪将典. 特集 麻酔科医療の現状と課題 麻酔関連薬剤の院内管理. *日医師会誌* 2006; 135(4): 817-9.
- 2) 内野滋彦. 急性腎不全に対するIRRTかCRRTに関する考察. *ICUとCCU* 2006; 30(8): 533-9.
- 3) 内野滋彦, 間藤 卓, 笠井博人, 竹之内信. 救命救急センターにおける集中治療専従医の勤務形態と外傷患者の予後との関係. *日集中治療医会誌* 2007; 14: 47-51.
- 4) 平林万紀彦, 大谷法理, 香川草平, 上出正之. 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. *麻酔* 2006; 55(8): 1018-22.
- 5) 香川草平. 【続・パルスオキシメータのすべて】CO<sub>2</sub> モニタとパルスオキシメトリー. *医科器械学* 2007; 77(2): 77-82.
- 6) 鹿瀬陽一, 小幡 徹. Sepsisに対するPMX-DHPの治療効果検討研究会報告—40症例の検討—. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2006; 10(1): 102-4.
- 7) 三尾 寧. 麻酔科関連の新しい薬物とその効果—ランジオロールとエスモーロル[1]心臓に対する作用—. *麻酔* 2006; 55(7): 841-8.

### III. 学会発表

- 1) Shibazaki Y, Tachibana S, Omi S. Physiological amino acids in cerebrospinal fluid in pregnant women: comparison with non-pregnant patients. XXV Annual European Society Regional Anaesthesia Congress. Monaco, Sept.
- 2) Hidano G, Kamata A, Nomura M, Ozaki M,

- Uezono S. Adverse cardiac and neonatal outcomes in pregnant women with congenital heart disease. ASA 2006 Annual Meeting. Chicago, Oct.
- 3) Kida K, Ohtani N, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Dexmedetomidine enhances post-operative analgesic effect of epidural neostigmine. ASA 2006 Annual Meeting. Chicago, Oct.
  - 4) Kondo I, Hobo S, Yasui Y. Ketamine and alpha 2 agonist inhibit noxious stimulation-induced spinal substance P release in rats. ASA 2006 Annual Meeting. Chicago, Oct.
  - 5) Otani N, Kida K, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Emergence time from sevoflurane and propofol anesthesia co-administered with dexmedetomidine. ASA 2006 Annual Meeting. Chicago, Oct.
  - 6) Kase Y, Obata T. Removing endocannabinoids and reducing oxidative stress with polymyxin-B-immobilized fibers in patients with septic shock. 27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
  - 7) 三尾 寧, 福田紀男. 心筋の収縮機能に及ぼす麻酔薬の影響. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 8) 筒井健次, 湯本正寿, 藤原千江子, 香川草平. 経皮的二酸化炭素分圧測定を用いた脳死判定における無呼吸テスト. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 9) 松田苑生, 根津武彦, 尾崎雅美, 齋藤敬太, 岩井健一. セルジンガー法における中心静脈カテーテル挿入時における偶発症. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 10) 山口 聡, 近江禎子, 益子健男, 長沼宏邦, 島井信子, 川田亜紀子. 硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔で管理した重症肺合併症のある腹部大動脈瘤修復術の 3 症例. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 11) 柴崎敬乃, 橘 真郎, 近江禎子, 福島浩司, 山川健太郎. ヒト脳脊髄液含有アミノ酸に関する研究. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 12) 田中正史, 廖 英和, 加賀谷慎. 術後硬膜外鎮痛に使用した携帯型ディスプレイ注入ポンプの実測注入量. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 13) 河村優子, 木田康太郎, 大谷法理, 倉田 豊, 庄司和広, 谷藤泰正. ベンタゾシンによる静脈内 PCA の術後鎮痛効果の評価. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 14) 湯本正寿, 赤井良太, 須永 宏, 小野澤裕史, 加賀谷慎, 三尾 寧. 透析患者に対する人工心肺使用開心術の麻酔管理. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 15) 山本 祐, 長沼恵子, 近藤一郎, 木村昌平, 長沼宏邦, 益子健男. 逆流性脳灌流法を用いた全弓部置換手術症例の検討. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 16) 安井 豊, 正木英二, 加藤総夫. 青斑核ニューロンにおけるセボフルレンの作用の特異性. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 17) 宇佐美夕子, 三田えり, 長坂安子, 上園晶一, 尾崎真. 幼若ラットにおいて Egr-1 デコイはモノクロタリンによって引き起こされる肺高血圧と血管内腫の増殖を抑制する. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 18) 甫母章太郎, 近藤一郎, 太田修司, 小崎佑吾. 侵害刺激によるラット脊髄でのサブスタンス P に対する麻酔薬とオピオイドの抑制作用. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 19) 辻 和馬, 大友博之, 上園晶一. Arndt 気管支ブロッカーを用いた特殊状況下での小児分離肺換気の 2 症例. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 20) 木田康太郎, 大谷法理, 齋藤洋一, 庄司和広, 正木英二. デクスメドミジン術中使用と術後鎮痛の検討. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 21) 平林万紀彦, 香川草平, 上出正之. 内頸静脈からの中心静脈カテーテル挿入による脳組織酸素化指数への影響について. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 22) 北村俊平, 生田目英樹, 瀧浪将典. ポータブル血管用超音波装置による短軸ガイド下内頸・ソケイ静脈穿刺法と専用穿刺針ガイドチップを用いた穿刺法との比較検討. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 23) 上園晶一. 医師の薬剤依存症未然防止と社会的責任. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 24) 瀧浪将典, 三島 仁. 持続腕神経叢ブロックが有効だった上肢反射性交感神経性ジストロフィーの 2 症例. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 25) 吉澤明孝, 石黒俊彦, 井上大輔, 行田泰明, 谷藤泰正, 上園晶一. 医学生に対する緩和ケア教育の検討. 日本麻酔科学会第 53 回学術集会. 神戸, 6 月.
  - 26) 小島圭子, 北原雅樹, 坂本尚美, 比嘉国基, 福岡英祐, 大村昭人. 乳房切除後疼痛症候群の薬物治療 - 治療薬, 効果と副作用についての検討. 第 14 回日本乳癌学会モーニングセミナー. 金沢, 7 月.
  - 27) 小島圭子. 気づいてほしい術後の痛み, 見つけてほしい再発の痛み. 第 14 回日本乳癌学会モーニングセミナー. 金沢, 7 月.
  - 28) 北原雅樹. 鎮痛補助薬の DDS. 第 22 回 DDS 学会総会. 東京, 7 月.
  - 29) 大関圭一, 河野博充, 神崎やすし, 花田真紀, 北原雅樹, 日口恭治. リドカイン-テトラカインクリーム

- 有用性の検討—第2報—。第16回日本医療薬学会年会。金沢，9月。
- 30) 小島圭子，栗山陽子，北原雅樹，福岡英祐，上園晶一，大村昭人。乳癌治療における緩和医療の必要。癌生存者のQOL向上を目指して。第44回癌治療学会総会。東京，10月。
- 31) 茅野孝明，宇佐美夕子，佐藤啓子，尾崎 眞。当院における肺血栓塞栓症予防ガイドラインの特徴とその効果について。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 32) 佐島威行，遠藤新大，小崎佑吾，甬母章太郎，赤井良太，柴崎敬乃，長沼恵子，近藤一郎。呼吸器症状が中心となったラテックスアナフィラキシーの1症例。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 33) 小林秀嗣，八反丸善康，柴崎敬乃，近藤一郎。腸閉塞を発症したモルキオ症候群の麻酔経験。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 34) 福島浩司，岩井健一，藤原千江子，近江禎子。術前検査にて予想しなかった術中心室頻拍の一症例。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 35) 内海 功，木口貴夫，堀口 徹。挿入性喉頭肉芽腫を発症しNLA下に摘出した一症例。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 36) 河野千恵，齋藤敬太，北村俊平，尾崎雅美，根津武彦。気管挿管後気管膜様部の損傷をきたした1例。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 37) 山川健太郎，近江禎子，甬母章太郎，柴崎敬乃，山本 祐，木村昌平。心房圧迫により急性心不全を伴った後縦隔腫瘍の一症例。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 38) 遠藤新大，小崎佑吾，佐藤 優，赤井良太，近藤一郎。急性増悪した住宅酸素療法中の慢性呼吸不全患者の二度にわたる麻酔経験。第26回臨床麻酔学会。旭川，10月。
- 39) 鹿瀬陽一。エラスフォルによる酸化ストレスの制御。東京エラスターゼフォーラム。東京，12月。
- 40) 佐島威行，近藤一郎。小児の急性呼吸不全におけるエラスポールの使用経験。東葛地区SIRS/ALIフォーラム2007。千葉，2月。
- 41) 鹿瀬陽一，小幡 徹，野村真弓，齋藤敬太，岩井健一，岡本靖久，瀧浪将典。新しいエンドトキシン高感度測定法を用いた臨床試料の測定。第11回エンドトキシン血症救命治療研究会。神戸，3月。
- 42) 内野滋彦。Intensive insulin therapyに関する現在のエビデンス。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 43) 江木盛時<sup>1)</sup>，内野滋彦(埼玉医科大学)，Sue B<sup>2)</sup>，Helen O<sup>2)</sup>，Rinaldo B<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Austin Hospital)，森田潔<sup>1)</sup>(岡山大学)。頸椎前方固定術後患者の気管切開は何時行うべきか？—早期気管切開症例の創部感染率の検討—。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 44) 鹿瀬陽一，小幡 徹，生田目英樹，照井貴子，首藤義幸。内因性カンナビノイド・2-AGによる敗血症ショックは抑止できるか。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 45) 瀧浪将典，鹿瀬陽一，岩井健一，岡本靖久，染谷典子，小松由佳。2005年度のICU再入室症例の検討。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 46) 内野滋彦，森松博史，上原 淳，間藤 卓。RIFLE criteriaにおける尿量の基準の妥当性に関する検討。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 47) 齋藤敬太，鹿瀬陽一，根津武彦。術後急性肝不全を呈した一例。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 48) 岡本靖久，岩井健一，鹿瀬陽一，瀧浪将典。術中心室停止を起こすも救命に成功した超高齢者の腹部大動脈瘤の一症例。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 49) 岩井健一，鹿瀬陽一，岡本靖久，齋藤敬太，瀧浪将典，小幡 徹，根津武彦。エンドトキシンの変化から見た敗血症治療に於ける高感度エンドトキシン測定法の意義。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。
- 50) 森脇龍太郎，中田一之，山口 充，内野滋彦，上原淳，間藤 卓，澤野 誠，上岡栄司，北脇丈博，堤 晴彦。当科における内因性CPAOAに対するPCPS施行症例の検討。第34回日本集中治療医学会学術集会。神戸，3月。

#### IV. 著 書

- 1) 瀧浪将典。麻酔。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. 43-80

#### V. その他

- 1) 近藤一郎。手術室におけるタイムアウトの導入。4病院合同リスクマネジメント・シンポジウムについて。千葉，3月。



## 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，中枢神経疾患，高次脳機能，運動生理
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
講師：武原 格	リハビリテーション医学一般，脳卒中リハ，嚥下障害

### 研究概要

#### I. 回復期病棟における転倒事故の調査および分析

回復期病棟入院患者の転倒予防を目的に，回復期病棟の転倒事故の調査および分析を行った。

対象は2005年11月～2006年3月の5ヶ月間に回復期病棟で発生した転倒事故で，総数は34件であった。方法は回復期病棟で使用している事故報告書およびカルテにより後方視的に行った。

転倒事故の内，患者評価により事前に転倒ハイリスク群として転倒予防策が取られていたケースは全体の88%で，それ以外のケースを大きく上回った。この結果から患者評価による転倒ハイリスク群の予測と対策のみでは十分な転倒予防の効果は得られなかったと考えられた。

転倒ハイリスク群による転倒の内，43%については医療スタッフの患者への対応に何らかの過失あるいは問題を認めたが，残りについては考えうる最良の転倒防止策を行っていたにもかかわらず転倒を防ぐことができなかった。

これらの“予想されているが防げない”転倒については，転倒自体を予防するのみならず，骨折などの重大事故防止の観点から対策を行うことが必要であると考えられた。

また，転倒予防センサーを使用していたにもかかわらず転倒したケースが全体の38%を占めていることから，3次元加速度計などを用いた新しい転倒予防センサーの開発が必要であることが示唆された。

#### II. fMRI を用いた言語療法の検討

重度失語症から完全に回復した患者において復唱課題を用いて fMRI を施行し脳の賦活部位を調べた

先行研究では，右大脳半球が代償していたと報告されている。今回，健常者6名を対象に聴覚課題を声を出して復唱する場合と声を出さずに復唱する2つの場合において，fMRI における賦活部位の結果を比較検討し，右大脳半球を賦活する言語訓練の有効性について考察した。聴覚課題を声を出して復唱した場合，右大脳半球においては上側頭回，中側頭回，上前頭回，中前頭回，下前頭回と前中心回にて fMRI にて賦活が認められた。また，聴覚課題を声を出さずに復唱した場合には，右大脳半球においては上側頭回，中側頭回と前中心回のみにて fMRI にて賦活が認められた。脳卒中後の失語症の回復は，① 損傷された左大脳半球言語領域の回復。② 左大脳半球の残存領域における機能の再構成。③ 右大脳半球による代償機能の3つが報告されている。脳卒中後の失語症患者において右大脳半球の代償機能が重要であるならば，右大脳半球を賦活するような訓練を施行することが必要であり，さらには，このような訓練を発症早期から開始すべきと考える。今回の結果からは聴覚課題を声を出さずに復唱する場合よりも声を出して復唱する場合により広範囲に右大脳半球を賦活することができ，有効な言語訓練と示唆された。

#### III. 脳卒中患者における高濃度酸素吸入が記銘力に与える影響

近年，高濃度酸素吸入により健常若年者の記銘力向上を認める報告が散見される。その機序として学習関連 DNA による蛋白合成に必要な酸素供給の上昇が考えられている。過去に脳卒中患者対象の同様の報告はなく，今回脳卒中患者における有効性検証のため，初発の回復期～慢性期片側脳出血・脳梗塞患者24名(60.8±12.9歳)を対象に30%酸素(以下SO<sub>2</sub>)吸入時の記銘力変化を調査した。

対象にダブルブラインドでO<sub>2</sub>と室内気(以下RA)吸入時の三宅式記銘力検査有関係対語を1週間ずつ空けて各々2回ずつ計4回(対語に重複なし)施行した。O<sub>2</sub>吸入時2回，RA吸入時2回の検査得点はそれぞれr値で0.97，0.96と高い再現性を認めた。O<sub>2</sub>吸入2回分合計点がRA吸入2回分合計点より2点以上高かった例は9例あった。4回とも最高得点であった3例を除外し，O<sub>2</sub>吸入時の得点増加率(以下O<sub>2</sub>/RA)は全体で1.25であった。O<sub>2</sub>/RAと，年齢・Hb・気体吸入時Sat O<sub>2</sub>・罹患期間には相関を認めなかった。RA吸入時得点とO<sub>2</sub>/RAの間にはr値-0.59の負の相関を認めた。左大脳病巣7例では右大脳病巣12例に比し有意差をもってO<sub>2</sub>/RAが高かった。

三宅式記銘検査は再現性が高く、言語性記憶のタスクとして有効と考えられた。RA 吸入時得点が低いほど O<sub>2</sub>/RA が高かったが、酸素吸入効果なのか三宅式記銘検査の天井効果なのかは今後検討が必要と考えられた。左大脳病巣では右大脳病巣に比し O<sub>2</sub>/RA が高いのは、言語性記憶活動が左海馬～傍海馬領域優位であるため酸素濃度上昇による生理的需要補助効果が強く出現した可能性が考えられた。

今回の研究で、脳卒中患者でも高濃度酸素吸入による記銘力向上を認める可能性が示唆されたが、症例の bias, 検査方法の妥当性等含めさらなる検証が必要である。

#### IV. 脳外傷者への包括的リハビリテーションの実践

2004年7月に実施された、東京医科歯科大学による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1,707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±13.5歳、男女比は4:1、介護者の平均年齢は55.6±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。

結果として、介護者である家族にも不眠(40.3%)、抑うつ(49.9%)、不安・焦り(56.7%)などの精神症状が出現していた。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してのWTPは、平均8,694,502円にも達した。WTPと相関を認めたFIM/FAM下位項目は就労能力であり、当事者の生産能力の喪失が家族に与える負担感は相当である。また、WTPと実際に受け取った損害賠償金額とは有意な相関を認め、社会保障の整備と就労支援システムの構築が望まれる。

後遺症を抱えた脳外傷者への包括的リハビリテーション(以下リハ)の実践は、当事者のみならず家族、更には地域・社会をも巻き込んだものが期待される。2004年10月から、東京医科歯科大学難治疾患研究所では、後天性脳損傷の後遺症として、高次脳機能障害を抱えた当事者とその家族を対象とした通

所リハプログラムを開始し、2006年5月からは東京慈恵会医科大学付属病院にて実践されている。New York大学Rusk研究所のThe Brain Injury Day Treatment Programの手法を取り入れ、日本の文化・風土に合わせた、リハ医、精神科医、心理士による認知行動療法をベースとしたプログラムである。1クルールの参加者は当事者及び家族5~7組、毎週金曜日午後1時から4時の3時間、プログラムの内訳は、オリエンテーション、集団訓練、認知訓練、個別カウンセリングからなる。このプログラムは、ボランティア支援グループとして、医療の枠外での支援と位置づけている。

#### 「点検・評価」

I. 今後、症例を増やしながら、転倒事故に至る過程を詳細に分析することにより、3次元加速度計などを用いた新しい転倒予防センサーの開発を行いたい。

II. 今回、健常者が対象であったため、脳卒中患者において検討していきたい。

III. 脳卒中の程度や部位別の検証には症例数が不足しており今後症例数を増やしていく。言語性記銘のみでなく視覚記銘や効果持続性の検証も必要であり、三宅式記銘検査以外での同様の研究を追加していく。吸入酸素濃度による危険性を踏まえた上で、酸素濃度による効果の差についても検証していく。

IV. 本プログラムは、第6期が現在継続中である。更に症例を積み重ね、効果判定を行い、同様のプログラムを全国的に普及させたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Seta H, Hashimoto K, Inada H, Sugimoto A, Abo M. Laterality of swallowing in healthy subjects by AP projection using videofluoroscopy. *Dysphagia* 2006; 21: 191-7.
- 2) Hada Y<sup>1)</sup>, Abo M, Kaminaga T<sup>1)</sup>, Mikami M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Teikyo Univ School of Medicine). Detection of cerebral blood flow changes during repetitive transcranial magnetic stimulation by recording hemoglobin in the brain cortex, just beneath the stimulation coil, with near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2006; 32: 1226-30.
- 3) Takata K, Yamauchi H, Tatsuno H, Hashimoto K, Abo M. Is the ipsilateral cortex surrounding the lesion or the non-injured contralateral cortex important for motor recovery in rats with photo-

chemically induced cortical lesions? Eur Neurol 2006; 56: 106-12.

- 4) Abo M, Yamauchi H, Suzuki M, Sakuma M, Urashima M. Facilitated beam-walking recovery during acute phase by kynurenic acid treatment in a rat model of photochemically induced thrombosis causing focal cerebral ischemia. Neurosignals 2006; 7(15): 102-10.
- 5) Ikai T, Otake Y, Suzuki N, Takata K, Miyano S. Motion analysis of the elderly when stepping over obstacles while walking downhill. Adv Exercise Sports Physiol 2006; 12(2): 51-8.
- 6) Hashimoto K, Higuchi K, Nakayama Y, Abo M. Ability for basic movement as an early predictor of functioning relate to activities of daily living in stroke patients. Am Soc Neurorehabil 2007; 1-5.
- 7) Tatsuno H, Senoo A (Tokyo Metropolitan Univ), Abo M. Rational speech therapy on the basis of differences in functional magnetic resonance activation. Jikeikai Med J 2006; 53(2): 81-6.
- 8) 西 将則, 武原 格, 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—嚥下回数, 食塊残留・逆流への影響—. リハ医学 2006; 43(4): 243-8.
- 9) 中澤征人, 西 将則, 武原 格, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 多発性骨髄腫のリハビリテーションに関する検討. J Clin Rehabil 2006; 15(6): 561-3.
- 10) 角田篤人, 橋本圭司, 西野智香子, 塩田美智子, 安保雅博, 巷野昌子, 大谷卓也, 宮野佐年. 人工関節全置換術後リハビリテーションについての検討. J Clin Rehabil 2006; 15(7): 694-9.
- 11) 木下一雄, 中村香織, 中村高良, 安保雅博, 橋本圭司. 膝立ち位における筋活動に関する基礎的研究. 総合リハ 2006; 34(9): 894-6.
- 12) 橋本圭司, 野路井未穂<sup>1)</sup>, 間嶋富久子<sup>1)</sup>, 石松一真<sup>1)</sup>, 中村俊規<sup>1)</sup> (1東京医科歯科大), 安保雅博. 脳外傷者に対する包括的リハビリテーションの実践. リハ医学 2006; 43(9): 602-8.
- 13) 船越政範, 宮野佐年. 回復期リハビリテーション病棟から急性期病院に転院した患者に関する検討. J Clin Rehabil 2006; 15(10): 972-6.
- 14) 猪飼哲夫, 辰濃 尚, 宮野佐年. 歩行能力とバランス機能の関係. リハ医学 2006; 43(12): 828-33.

## II. 総 説

- 1) 青木重陽, 鄭健錫, 大橋正洋, 坂本久恵 (神奈川リハビリテーション病院). リハビリテーションチームおよび社会との接点. 総合リハ 2006; 34(6): 569-74.
- 2) 小山照幸. 健康スポーツ医と心臓リハビリテーション.

心臓リハ 2006; 11(2): 256-60.

- 3) 渡邊 修, 武原 格. 頭部外傷. J Clin Rehabil 2006; 15(7): 634-40.
- 4) 岡本隆嗣, 橋本圭司. 脳外傷—若年～中年者を中心に. J Clin Rehabil 2006; 15(9): 831-9.
- 5) 片桐伯真. 疾患別高次脳機能障害のみかた—評価方法とその解釈—くも膜下出血. Med Rehabil 2006; 70: 21-7.
- 6) 橋本圭司. 疾患別高次脳機能障害のみかた—評価方法とその解釈—脳外傷. Med Rehabil 2006; 70: 29-37.
- 7) 渡邊 修. 疾患別高次脳機能障害のみかた—評価方法とその解釈—低酸素脳症. Med Rehabil 2006; 70: 38-47.
- 8) 佐々木信幸. リハビリテーション手技の工夫: 脳梁離断症候群を呈した脳梁梗塞の1例. Med Rehabil 2006; 70: 141-7.
- 9) 安保雅博. 最新の研究: 失語症の回復. Med Rehabil 2006; 70: 189-95.
- 10) 猪飼哲夫. 脳卒中患者と廃用症候群. 臨スポーツ医 2006; 23(10): 1153-7.

## III. 学会発表

- 1) 橋本圭司. (シンポジウム)脳外傷者への包括的リハビリテーションの実践. 第43回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医学 2006; 43(Suppl): s95]
- 2) 山内秀樹. (シンポジウム)廃用性筋萎縮とリハビリテーション. 第43回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医学 2006; 43(Suppl): s104]
- 3) 植松海雲, 上久保毅, 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帰結予測. 第43回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医学 2006; 43(Suppl): s143]
- 4) 上久保毅, 宮野佐年, 植松海雲. 成人もやもや病についての検討. 第43回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医学 2006; 43(Suppl): s144]
- 5) 鄭 健錫, 青木重陽, 大橋正洋, 宮野佐年. 間欠型一酸化炭素中毒を含むCO中毒4症例の高次脳機能障害. 第43回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医学 2006; 43(Suppl): s187]
- 6) 菅原英和, 佐々木信幸, 後藤杏里, 高岸敏晃, 宮野佐年. 回復期リハビリテーション病棟におけるデータベースでの昼夜・ADL項目別安静度指示の試み. 第43回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医学 2006; 43(Suppl): s242]
- 7) 船越政範, 川田英樹(とちぎリハセンター), 宮野佐

- 年。回復期リハビリテーション病棟から急性期病床へ転院が必要となった患者の検討。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s245]
- 8) 小山照幸，宮野佐年。当院における院内転倒の実状。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s253]
- 9) 猪飼哲夫，宮野佐年，武原 格，辰濃 尚，西 将則，岡本隆嗣，小林健太郎。高齢者における重心動揺検査と各種バランス機能検査との関係—若年者との比較検討—。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s255]
- 10) 佐々木信幸，後藤杏里，菅原英和，宮野佐年。脳卒中における病巣左右別の脳血流と認知機能の関係—99mTc-ECD SPECT，Acetazolamide 負荷 SPECT を用いて—。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s259]
- 11) 安保雅博，渡邊 修，佐々木信幸，高田耕太郎，米本恭三，宮野佐年。意味の通じる文章と意味の通じない文章を複合した場合における FMRI を用いた脳賦活部位の差異検討。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s260]
- 12) 武原 格，宮野佐年，猪飼哲夫，辰濃 尚，西 将則，岡本隆嗣，小林健太郎。クエン酸ネプライザーによる咽頭感覚および反射的咳嗽力の検討 第2報。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s271]
- 13) 後藤杏里，菅原英和，佐々木信幸，宮野佐年。当院回復期リハビリテーション病棟における病棟訓練導入効果について。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s326]
- 14) 山内秀樹，安保雅博，宮野佐年。閉経後骨粗鬆症に対する運動効果の強度依存性。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s342]
- 15) 殷 祥洙，宮野佐年，Park C<sup>1)</sup>，Kim WY<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Yonsei Univ College of Medicine)。脳卒中片麻痺患者の ADL に関する日韓比較。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s355]
- 16) 巷野昌子，安保雅博，橋本圭司，宮野佐年。脳卒中急性期における機能予後予測に役立つ基本動作項目とその推移。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s357]
- 17) 猪飼哲夫。(教育講演)高齢者・片麻痺患者の転倒とバランス機能。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s127]
- 18) 青木重陽。(シンポジウム)脳外傷の障害像。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s92]
- 19) 宮野佐年。(会長講演)リハビリテーション医学の進歩と実践—温故知新—。第43回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，6月。[リハ医学 2006；43(Suppl)：s67]
- 20) 安保雅博，高尾洋之，橋本圭司，阿部俊昭，海渡信義，宮野佐年。右大脳半球内での言語機能の再構築について。第123回成医会総会。東京，10月。[慈恵医大誌 2006；121(6)：283]

## V. その他

- 1) 岡本隆嗣，林 恵子<sup>1)</sup>，松元 健<sup>1)</sup>，殿村希世子<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>神奈川リハビリテーション病院)，滝澤 学<sup>2)</sup>，田中康生<sup>2)</sup>，大西正晃<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>七沢学園)，大橋正洋。知的障害者更生施設利用が長期間に渡る脳外傷後不適応行動改善に有効であった1例。リハ医学 2006；43(7)：460-5.
- 2) 青木重陽，岡本隆嗣，鄭 健錫，大橋正洋，坂本久恵(神奈川リハビリテーション病院)，片桐伯真，宮野佐年。外傷後高次脳機能障害の1例への就労支援—環境との相互作用の分析と情報提供。リハ医学 2006；34(8)：787-91.
- 3) 鈴木 禎，李 虎奎<sup>1)</sup>，高岸敏見，巷野昌子，井上薫<sup>2)</sup>，池田由美<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>首都大学)，寺田尚史(三菱プレシジョン)，米田隆志<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>芝浦工業大学)。脳卒中片麻痺患者に対するハプティックデバイスシステムの試用経験。J Clin Rehabil 2006；16(1)：84-8.

## 救急医学講座

教授：小川 武希	救急初期診療，脳代謝・頭部外傷
助教授：小山 勉	救急初期診療，外傷・脊椎
助教授：大槻 穰治	救急初期診療，外傷外科，スポーツ救急
講師：卯津羅雅彦	救急初期診療，頭部外傷，集中治療
講師：武田 聡	救急初期診療，循環器疾患

### 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、本格的な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。平成18年には新たな医局員を迎え、教授1名、助教授2名、講師2名、助手2名、非常勤2名の編成となった。

本院は初期治療室7床と14床のオーバーナイトベッド、一般病棟3床、ICU2床を有している。初期救急から神経、循環器を中心とする3次救急の一部までを担っている。また、柏病院では15床の病室を持ち、地域中核病院として初期救急から3次救急までを担っている。本院、柏病院ともに、重症例を含むプライマリケアを中心とする地域のニーズに答える幅広い救急医療を展開している。

#### 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、外傷外科学、神経、中毒のユニットの一部を担っている。4学年ユニット「救急医学（中毒の治療）」および3学年ユニット「創傷学」の講義も担当している。

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。前半を本院、後半を柏病院で実施している。日勤、夜勤をマンツーマン方式で教育を行っている。

③ 選択実習。6年生の選択実習は1カ月である。本院、柏病院でそれぞれ3名ずつ受入れている。

<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、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。臨床実習では、医療情報の伝達能力、トリアージ、心肺脳蘇生法、チーム医療の教授に重点を置いている。また、定期的に症例検討会を開催し、各研修医がより深い理解を得られるよう、専属医が指導を行っている。

<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、教職員を対照し定期的に慈恵ICLSコース、慈恵BLSコースを主導開催している。また、公的機関へ向けての講義・講習の依頼も増え、これに対応している。

#### 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バンク検討委員会（日本神経外傷学会）の主管幹事を担当しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。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）改定版を平成19年3月に上梓し、この検証作業の準備を開始している。

厚労科研究費研究事業である「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。班会議への出席や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。

また、実践的な手術手技を若き外科医に伝えることを目的とした、外傷外科手術手技研究会（会長：亀田総合病院救命センター長 葛西 猛先生）の事務局を担当している。

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) 中村紀夫, 山浦 晶, 重森 稔, 小川武希, 徳富孝志, 小野純一, 川又達朗, 坂本哲也, 日本頭部外傷データベース検討委員会. 1998-2001年の日本神経外傷データベースプロジェクトの最終報告 外傷性脳損傷1002症例 (Final Report of the Japan Neurotrauma Data Bank Project 1998-2001: 1,002 Cases of Traumatic Brain Injury). *Neurol med-chir* 2006; 46(12): 567-74.
- 2) 安心院康彦 (静岡赤十字病院), 坂本哲也 (帝京大学), 卯津羅雅彦, 杉田 学 (順天堂大学練馬病院). 脳卒中初期診療トレーニング. *内科* 2006; 97(5): 865-71.
- 3) 松本孝嗣, 小川武希. リハビリテーション医が知っておくべき救急医療の動向. *J Clin Rehabil* 2006; 15(6): 546-51.
- 4) 片山 晃, 小川武希, 平沼浩一, 萩原栄一郎, 松本孝嗣. 反射性失神による外傷例の臨床的特徴. *日神救急会誌* 2006; 19: 21-4.
- 5) 卯津羅雅彦. 瘻竇. *プレホスピタル・ケア* 2006; 19(3): 68-9.
- 6) 小川武希, 徳富孝志 (久留米大学). 頭部外傷ガイドラインの検証. *脳神経ジャーナル* 2006; 15(7): 498-504.
- 7) 沢内 聡, 田屋圭介, 石井卓也, 大塚俊宏, 奥野憲司, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 急性硬膜下血腫治療のゴールデンタイム. *Neurosurg Emerg* 2006; 11(1): 59-63.
- 8) 卯津羅雅彦, 小川武希. 頭部外傷の疫学: データバンク. *救急医* 2006; 30(13): 1727-9.
- 9) 小野純一 (千葉県循環器病センター), 小川武希, 坂本哲也, 川又達朗, 徳富孝志, 片山容一, 重森 稔, 山浦 晶, 中村紀夫, 日本頭部外傷データベース検討委員会. 重症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. *Neurosurg Emerg* 2006; 11(2): 133-40.
- 10) 卯津羅雅彦, 千川芳弘<sup>1)</sup>, 星 晶子<sup>1)</sup>, 橋本卓雄<sup>1)</sup>, 箕輪良行<sup>1)</sup>, 明石勝也<sup>1)</sup> (聖マリアンナ医大). 出血性脳梗

塞で発症した急性白血病の1例. *Neurosurg Emerg* 2006; 11(2): 206-9.

- 11) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 頭部外傷データベースにおける急性硬膜下血腫526例の検討—局所性およびびまん性脳損傷としての病態生理—. *Neurol Surg* 2007; 35(1): 43-51.
- 12) 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. *日救急医学会誌* 2006; 27: 218-9.
- 13) 徳富孝志<sup>1)</sup>, 小川武希, 重森 稔<sup>1)</sup> (久留米大学). 重症頭部外傷治療・管理のガイドラインに関する調査—現ガイドラインに準拠した治療は頭部外傷患者の予後に影響を与えたか?—. *脳神経ジャーナル* 2007; 16(1): 13-7.

#### III. 学会発表

- 1) 小川武希. 重症頭部外傷の治療・管理のガイドライン改訂版. 第26回日本脳神経外科コンgres総会. 東京, 5月.
- 2) 徳富孝志 (久留米大学), 小川武希. 現ガイドラインに準拠した治療は頭部外傷患者の予後に影響を与えたか? 第26回日本脳神経外科コンgres総会. 東京, 5月.
- 3) 卯津羅雅彦, 小川武希. 歩行者, 自転車の立場からみた重症頭部外傷の分析—頭部外傷データベースからの報告. 第42回日本交通科学協議会総会. 東京, 6月.
- 4) 平川公義 (東京医科歯科大), 山浦 晶 (千葉大), 中村 弘 (千葉県救急医療センター), 片山容一 (日大), 小川武希, 富田博樹 (武蔵野赤十字病院), 有賀 徹 (昭和), 河野守正<sup>1)</sup>, 岡 信男<sup>1)</sup> (千葉医療センター). 中村紀夫交通事故による高次脳機能障害の実態について. 第42回日本交通科学協議会総会. 東京, 6月.
- 5) 大塚敏宏, 菅 一成, 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42回日本交通科学協議会総会. 東京, 6月.
- 6) 小川武希. 改訂「重症頭部外傷の管理治療のガイドライン」について. 第19回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会. 富山, 6月.
- 7) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 頭部外傷データベース1002例における急性硬膜下血腫の検討: 局所性損傷, びまん性脳損傷としての病態生理. 第65回日本脳神経外科学会総会. 京都, 10月.
- 8) 卯津羅雅彦, 小川武希. 重症頭部外傷における急性硬膜外血腫例の検討: 頭部外傷データベースから. 第65回日本脳神経外科学会総会. 京都, 10月.
- 9) 武田 聡, 吉田裕志, 片山 晃, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 大槻稜治, 小川武希. カーディオモビ EV-50を

使用した発作性心房細動の診断と管理. 第34回日本救急医学会総会. 福岡, 10月.

- 10) 卯津羅雅彦, 小川武希. 重症頭部外傷におけるICPモニタリングの役割: 頭部外傷データバンクからの報告. 第34回日本救急医学会総会. 福岡, 10月.
- 11) 武田 聡, 笠井督雄, 片山 晃, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 大槻穰治, 小川武希. 院内救急におけるAEDを使用した早期除細動体制の検討. 第34回日本救急医学会総会. 福岡, 10月.
- 12) 大槻穰治, 武田 聡, 片山 晃, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 大橋一善, 小山 勉, 小川武希. 二次病院におけるER型救急医療への試み. 第34回日本救急医学会総会. 福岡, 10月.
- 13) 武田 聡, 松本孝嗣, 奥野憲司, 大橋一善, 鹿瀬陽一, 笠井督雄, 片山 晃, 卯津羅雅彦, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 慈恵医大におけるICLSコース開催の現状と問題点. 第34回日本救急医学会総会. 福岡, 10月.
- 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. 脳動脈瘤塞栓術後の長期成績と再治療率. 第22回日本脳神経血管内治療学会. 徳島, 11月.
- 15) 大瀧佑平, 大槻穰治, 卯津羅雅彦, 平沼浩一, 武田 聡, 大橋一善, 奥野憲司, 高木 聡, 吉田裕志, 大谷 圭, 小山 勉, 小川武希. 経眼窩的穿通性脳損傷の1例. 第11回日本頭部顔面外傷研究会. 東京, 11月.
- 16) 卯津羅雅彦. (ワークショップ)脳卒中初期診療における全身管理—シュミレーターを用いた実地訓練. 第25回日本蘇生学会. 浜松, 12月.
- 17) 大谷 圭, 三宅 亮, 大橋一善, 小山 勉. 当院における一年間の救急患者の実態. 第35回成医学会柏支部例会. 千葉, 12月.
- 18) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 急性硬膜下血腫におけるPreventable Trauma Death: 頭部外傷データバンクの検討. 第12回日本脳神経外科救急学会. 東京, 1月.
- 19) 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57回日本救急医学会関東地方会. 横浜, 2月.
- 20) 小川武希. 改定された頭部外傷ガイドラインについて. 第2回東葛地区救急カンファレンス. 千葉, 2月.
- 21) 大谷 圭, 三宅 亮, 大橋一善, 小山 勉. 当院で経験した重症多発外傷の一例. 第2回東葛地区救急カンファレンス. 千葉, 2月.
- 22) 奥野憲司, Marmarou A (Virginia Commonwealth Univ), 小川武希, 阿部俊昭. PKC activator および選択的V1a拮抗薬によるAquaporin-4チャンネルを介した抗細胞性浮腫効果. 第30回日本神経外傷学会. 仙台, 3月.
- 23) 卯津羅雅彦, 小川武希. 頭部外傷データバンクにお

ける重症頭部外傷小児例の検討. 第30回日本神経外傷学会. 仙台, 3月.

- 24) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 交通事故におけるアルコールおよび安全装置: 頭部外傷データバンク(プロジェクト2004)の検討. 第30回日本神経外傷学会. 仙台, 3月.
- 25) 村上成之, 大塚俊宏, 沢内 聡, 菅 一成, 梶原一輝, 田中俊英, 大橋一善, 小山 勉, 阿部俊昭. 高齢者自転車事故の危険性について. 第30回日本神経外傷学会. 仙台, 3月.
- 26) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 頭部外傷データバンクにおける急性硬膜下血腫とびまん性脳損傷の受傷機転の比較. 検討. 第30回日本神経外傷学会. 仙台, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 小川武希. どのような症例でtalk and deteriorateに気をつけるべきか? 片山容一, 川又達朗. 脳神経外科. 東京: 中外医学社, 2006. p. 250-1.
- 2) 卯津羅雅彦. 突然の意識障害—応急処置と緊急検査. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 東京: 医学書院, 2007. p. 5-6.
- 3) 大槻穰治. ボクシング ドクター編. 林光俊編集主幹. ナショナルチームドクター・トレーナーが書いた種目別スポーツ障害の診療. 東京: 南江堂, 2007. p. 164-72.
- 4) 小川武希. 第1章 外科看護の基礎 E. 外傷. 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. 38-42.
- 5) 小川武希. 第4章 救急看護の実践 A. 救急処置法の実践. 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. 196-217.
- 6) 日本神経外傷学会編. 重症頭部外傷 治療・管理のガイドライン. 第2版. 東京: 医学書院, 2007.

#### V. その他

- 1) 小川武希. 神経外傷. 第23回脳神経外科専門医教育研修会プログラム. 東京, 6月.
- 2) 小川武希. 頭部外傷データバンクにおける高次脳機能の評価. 「交通事故による高次脳機能障害の実態調査」研究報告書. 京都, 6月.
- 3) 小川武希. (座長)頭部外傷. 第42回日本交通科学協議会総会. 東京, 6月.
- 4) 小川武希, 武田 聡. 職場におけるAEDによる救急法. 慈恵医師会産業医研修会. 東京, 7月.
- 5) 小川武希. ACS 救急部の立場から(追加発言). 慈恵医大生涯学習センター夏季セミナー. 東京, 8月.

- 6) 小川武希. 保健室における外科的・内科的な応急処置と対応について. 渋谷区中学校養護教諭研修会. 東京, 11月.
- 7) 小川武希. (公開サテライトシンポジウム司会)脳卒中治療における超音波の役割～経頭蓋超音波脳梗塞治療法を中心に～. 第9回日本栓子検出と治療学会. 京都, 11月.

## 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, 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母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つの診断法の特性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、20mm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、英文論文として報告した。

## 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、狭帯域フィルター内視鏡(narrow band imaging: 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. 上部消化管機能に関する研究

胃食道逆流症(非びらん性胃食道逆流症=NERDも含む)や機能性胃腸症では、消化管運動能、消化管神経過敏性などの消化管機能の障害がその病態の基本となる。従ってこれらの病態について、内視鏡画像診断を用いた研究だけでなく消化管機能に対する研究が不可欠である。

最近開発された極細径内視鏡を使用して食道機能の評価システムを構築する研究を行っている。生理的条件下で内視鏡観察を行うと同時に、食道過敏性試験・食道運動能評価を行うための基礎的な研究を開始し、臨床応用へと発展されることを目指している。

## III. 胃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。

## IV. 小腸・大腸内視鏡に関する研究

### 1. 内視鏡診断学に関する研究

小腸カプセル内視鏡は今まで診断不可能とされてきた小腸病変を見つける検査法で、新しいモダリティである。欧米ではすでに保険適応の認可を受け、現在までに約30万件施行され、小腸病変の検索では第一選択手技として推奨されている。本邦でも近日中に保険診療が実施される予定である。当科ではすでに全国12施設と共同で小腸カプセル内視鏡

検査の有用性について検討し、報告してきた。今後は食道カプセル内視鏡と併せて、その有用性について詳細な検討を行う予定である。

また大腸腫瘍性病変の術前診断は治療方針決定に大きな要素である。その診断で不要な内視鏡治療および外科治療が省けるからである。当科ではオリンパス社製の自家蛍光内視鏡および狭小帯フィルターを搭載した特殊内視鏡を駆使して、その診断精度の向上に取り組んでいる。

## 2. 手技・治療に関する研究

腫瘍径の大きい病変では粘膜内に局限した病変でも、一般的には外科切除が第一選択で行われてきた。しかしながら、上部消化管腫瘍と同様、内視鏡観察下で一括切除を施行する施設がみられる。しかしながら大腸腫瘍の場合、出血・穿孔といった偶発症の発生頻度が著しく高く、標準化された術式というには程遠いのが現状である。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。

また切除後の潰瘍部からの術後出血の予測として赤外線内視鏡を駆使し、再出血の予測につとめ、現在その有用性について検討している。

## V. 胆膵内視鏡に関する研究

### 1. 診断に関する研究

DPC 導入に伴い、胆膵悪性腫瘍の診断にはより合理的な診断体系が求められつつある。胆膵悪性腫瘍の合理的かつ確実な診断体系の確立を目指して、超音波内視鏡(EUS)、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)、MDCT、MRCP、ERCP の診断能の比較検討を行っている。また EUS-FNA で採取した組織に免疫組織学染色を行い、染色度と臨床経過の関連を検討し、EUS-FNA による予後診断を目指している。また、EUS-FNA による組織採取、正診率の向上を目指し、22G および 25G 穿刺針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、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

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、最近、新たに開発、市販された形状記憶型のメタリックステントを悪性胆道狭窄に用い、その有用性を明らかにするために、従来型のステントと historical control study による比較検討を行っている。

また従来、慢性膵炎の疼痛コントロールのために超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック(EUS-CPB)が行われてきたが、その効果の持続期間が短いという問題点があった。この問題点を解決するために少量のエタノールを用いて EUS-CPN を行い、その有用性を検討している。

## VI. 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。また慢性膵炎や手術不能膵癌患者の疼痛コントロール目的で経胃的に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 病院の内視鏡部の内視鏡検査を統括しており、診療内容の一層の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 simu-

lator を有効に活用している。また、内視鏡診療技能について東京慈恵会医科大学内部での認定試験を行い、研修医・レジデントの技量を客観的に評価して内視鏡教育および医療安全に生かしている。現在上部消化管内視鏡認定試験が運用されており、新たに大腸内視鏡認定試験を導入する予定である。

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) Tamai N, Kaise M, Nakayoshi T, Katoh M, Sumiyama K, Goda K, Yamasaki T, Arakawa H, Tajiri H. Clinical and endoscopic characterization of depressed gastric adenoma. *Endoscopy* 2006; 38(4): 391-4.
- 2) Uchiyama Y, Imazu H, Kakutani H, Hino S, Sumiyama K, Kuramochi A, Tsukinaga S, Matunaga K, Nakayoshi T, Goda K, Saito S, Kaise M, Kawamura M, Omar S, Tajiri H. New approach to diagnosing ampullary tumors by magnifying endoscopy combined with a narrow-band imaging system. *J Gastroenterol* 2006; 41(5): 483-90.
- 3) Ikeda K, Mosse CA<sup>1)</sup>, Park PO<sup>1)</sup>, Fritscher-Ravens A<sup>1)</sup>, Bergström M<sup>1)</sup>, Mills T<sup>1)</sup>, Tajiri H, Swain CP<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>St Mary's Hospital). Endoscopic full-thickness resection: Circumferential cutting method. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1): 82-9.
- 4) Sumiyama K, Kaise M, Kato M, Saito S, Goda K, Odagi I, Tamai N, Tsukinaga S, Matsunaga K, Tajiri H. New generation argon plasma coagula-

tion in flexible endoscopy: Ex vivo study and clinical experience. *J Gastroent Hepatol* 2006; 21(7): 1122-8.

- 5) Yonezawa J, Kaise M, Sumiyama K, Goda K, Arakawa H, Tajiri H. A novel double-channel therapeutic endoscope ("R-scope") facilitates endoscopic submucosal dissection of superficial gastric neoplasms. *Endoscopy* 2006; 38(10): 1011-5.
- 6) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E, Bakken TA<sup>1)</sup>, Deters JL<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>, Hawes RH<sup>1)</sup>, Kalloo AN<sup>1)</sup>, Pasricha PJ<sup>1)</sup>, Chung S<sup>1)</sup>, Kantsevov SV<sup>1)</sup>, Cotton PB<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mayo Clinic). Pilot study of the porcine uterine horn as an *in vivo* appendicitis model for development of endoscopic transgastric appendectomy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(5): 808-12.
- 7) Nakagawa S<sup>1)</sup>, Asaka M<sup>1)</sup>, Kato M<sup>1)</sup>, Nakamura T<sup>1)</sup>, Kato C<sup>1)</sup>, Fujioka T<sup>1)</sup>, Tatsuta M<sup>1)</sup>, Keida K<sup>1)</sup>, Terao S<sup>1)</sup>, Takahashi S<sup>1)</sup>, Uemura N<sup>1)</sup>, Kato T<sup>1)</sup>, Aoyama N<sup>1)</sup>, Saito D<sup>1)</sup>, Suzuki M<sup>1)</sup>, Imamura A<sup>1)</sup>, Sato K<sup>1)</sup>, Miwa H<sup>1)</sup>, Nomura H<sup>1)</sup>, Kaise M, Oohara S<sup>1)</sup>, Kawai T<sup>1)</sup>, Urabe K<sup>1)</sup>, Sakaki N<sup>1)</sup>, Ito S<sup>1)</sup>, Noda Y<sup>1)</sup>, Yanaka A<sup>1)</sup>, Kusugami K<sup>1)</sup>, Goto H<sup>1)</sup>, Furuta T<sup>1)</sup>, Fujino M<sup>1)</sup>, Kinjyou F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hokkaido University Hospital), Ookusa T. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 4): 214-8.
- 8) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Urashima M, Nakayoshi T, Kaise M. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(1): 36-46.
- 9) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Deters JL<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mayo Clinic). Endoscopic full-thickness closure of large gastric perforations by use of tissue anchors. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(1): 134-9.
- 10) Kaise M, Miwa J<sup>1)</sup>, Suzuki N<sup>1)</sup>, Mishiro S<sup>1)</sup>, Ohta Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Toshiba General Hospital), Yamasaki T, Tajiri H. Inducible nitric oxide synthase gene promoter polymorphism is associated with increased gastric mRNA expression of inducible nitric oxide synthase and increased risk of gastric carcinoma. *Eur J Gastroent Hepat* 2007; 19(2): 139-45.
- 11) Kuramochi A, Imazu H, Kakutani H, Uchiyama Y, Hino S, Urashima M. Color Doppler endoscopic

ultrasonography in identifying groups at a high-risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment. *J Gastroenterol* 2007; 42(3): 219-24.

## II. 総 説

- 1) Matsuda K, Hawes RH<sup>1)</sup>, Sahai AV<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Medical University of South Carolina), Tajiri H. The role of simulators, models, phantoms. Where's the evidence? *Endoscopy* 2006; 38(Suppl1): S61-4.
- 2) Tajiri H. How shall we effectively train gastrointestinal fellows in the near future? *Dig Endosc* 2006; 18(Suppl. 1): S143-9.
- 3) 仲吉 隆, 貝瀬 満, 田尻久雄, 斎藤彰一, 加藤正之, 吉田幸永, 米澤 仁, 山崎琢士, 郷田憲一, 今津博雄, 望月恵子. 胃腺腫の内視鏡的悪性度診断は可能か—NBIを併用した拡大内視鏡観察にて—. *消内視鏡* 2006; 18(4): 475-81.
- 4) 角谷 宏, 内山勇二郎, 池田圭一, 今津博雄, 炭山和毅, 倉持 章, 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. *肝胆膵* 2006; 52(5): 737-46.
- 5) 松田浩二, 加藤智弘, 鈴木武志, 貝瀬 満, 田尻久雄. シミュレーションシステムを活用した内視鏡トレーニングシステム. *消内視鏡* 2006; 18(5): 605-9.
- 6) 貝瀬 満. CpG islandメチル化の臨床的意義とその検出法. *Helicobacter Res* 2006; 10(3): 196-201.
- 7) 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄. 内視鏡治療時の抗凝固薬・抗血小板薬. *medicina* 2006; 43(8): 1258-62.
- 8) 鈴木武志, 田尻久雄. 大腸ポリペクトミーの適応と実際. *medicina* 2006; 43(8): 1314-6.
- 9) 今津博雄, 内山勇二郎, 角谷 宏, 倉持 章, 月永真太郎, 斎藤彰一, 田尻久雄. 内視鏡的治療—内視鏡硬化療法(EIS) Aethoxysclerol (AS)を用いた治療. *消臨* 2006; 9(4): 377-81.
- 10) 郷田憲一, 田尻久雄, 加藤正之, 吉田幸永, 貝瀬 満, 池上雅博, 清野洋一, 斉藤孝夫, 加藤孝邦, 森山 寛. NBI拡大内視鏡を用いた表在性中・下咽頭病変の診断—dysplasia・扁平上皮癌の特徴的内視鏡像に迫る—. *消内視鏡* 2006; 18(9): 1427-35.
- 11) 斎藤彰一, 池上雅博, 吉田幸永, 加藤正之, 米澤 仁, 益子貴博, 荒川廣志, 田尻久雄. 肉眼型別にみた大腸腫瘍の発育進展. *消化器科* 2007; 44(2): 147-53.

## III. 学会発表

- 1) 山崎琢士, 貝瀬 満, 田尻久雄. (ワークショップ) 胃発癌と *H. pylori* : 遺伝子メチル化発現と除菌による可逆性. 第92回日本消化器病学会総会. 北九州, 4月.

- 2) 加藤正之, 郷田憲一, 田尻久雄. (シンポジウム) 食道表在癌の深達度診断における狭帯域フィルター内視鏡(Narrow Band Imaging: NBI)システム併用拡大観察の意義. 第71回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 3) 内山勇二郎, 角谷 宏, 田尻久雄. (シンポジウム) ERCPならびに関連治療手技を行うためのトレーニングシステムの確立. 第71回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 4) Goda K, Yoshida Y, Kato M, Nakayoshi T, Sumiyama K, Yamasaki T, Saito S, Kaise M, Tajiri H, Ikegami M. Clinical significance of magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for neoplastic lesions at oropharyngeal and hypopharyngeal sites. *Digestive Disease Week* 2006. Los Angeles, May.
- 5) Ikeda K, Mosse CA<sup>1)</sup>, Park P-O<sup>1)</sup>, Bergstrom M<sup>1)</sup>, Mills T<sup>1)</sup>, Fritscher-Ravens A<sup>1)</sup>, Tajiri H, Swain P<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>St Mary's Hospital). Endoscopic full thickness resection (EFTR): Circumferential method using a new bi-directional cutter. *Digestive Disease Week* 2006. Los Angeles, May.
- 6) Saito S, Ikegami M, Arakawa H, Tajiri H, Tsuruta O. Narrow band imaging: Is the observation of vascular pattern in neoplastic colonic lesions by using magnifying colonoscopy useful method of not? *Digestive Disease Week* 2006. Los Angeles, May.
- 7) Odagi I, Kato T, Tajiri H. A study of normal intestine using confocal endomicroscopy. *Digestive Disease Week* 2006. Los Angeles, May.
- 8) Yonezawa J, Kaise M, Yamasaki T, Yoshida Y, Mori N, Kato M, Goda K, Tajiri H. Long-term gastric pH monitoring with Bravo Wireless System: Effect of Omeprazole on acidic environment in patients with endoscopically resected gastric cancer. *Digestive Disease Week* 2006. Los Angeles, May.
- 9) Kaise M, Yonezawa J, Yamasaki T, Miwa J, Tashiro JN, Tomita T, Matsubara Y, Tajiri H. What is a crucial factor related to CPG islands hypermethylation of tumor-related genes in *H. pylori*-infected gastric mucosa? *Digestive Disease Week* 2006. Los Angeles, May.
- 10) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E, Bakken TA<sup>1)</sup>, Deters JL<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mayo Clinic). Closure of gastric perforation with a novel tissue anchoring device. *Digestive Disease Week* 2006. Los Angeles, May.

- 11) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Deters JL<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>, Hawes, Kalloo AN<sup>1)</sup>, Pasricha PJ<sup>1)</sup>, Chung S<sup>1)</sup>, Kantsevey SV<sup>1)</sup>, Cotton PB<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Mayo Clinic). *In vivo* appendicitis model using the pig uterine horn for development of transgastric appendectomy. Digestive Disease Week 2006. Los Angeles, May.
- 12) Saito S, Nakayoshi T, Ikeda K, Kato M, Imazu H, Arakawa H, Kaise M, Tajiri H. An unknown findings of small intestine by capsule endoscopy. ICCE・2006・EUROPE. Paris, June.
- 13) Matsuda K, Hawes RH<sup>1)</sup>, Sahai AV<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Medical University of South Carolina), Tajiri H. The role of simulators, models, phantoms: Where's the evidence? 15th International Symposium on Endoscopic Ultrasound—Learning live and looking forward (EUS2006). Amsterdam, June.
- 14) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Imazu H, Kato M, Nakayoshi T, Uchiyama Y, Sumiyama K, Saito S, Kaise M, Omar S. Accuracy of tumour depth in superficial oesophageal squamous cell carcinoma using high resolution conventional endoscopy, magnifying endoscopy with narrow band imaging and high frequency endoscopic ultrasonography. 15th International Symposium on Endoscopic Ultrasound—Learning live and looking forward (EUS2006). Amsterdam, June.
- 15) Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Goda K, Omar S, Kawamura M, Tajiri H. Can proximal biliary disorders be accurately assessed with curvilinear EUS? 15th International Symposium on Endoscopic Ultrasound—Learning live and looking forward (EUS2006). Amsterdam, June.
- 16) 月永真太郎, 角谷 宏, 今津博雄, 内山勇二郎, 倉持 章, 松永和大, 加藤正之, 佐藤泰弘, 金澤慶典, 鈴木はるか, 荒井吉則, 益子貴博, 米澤 仁, 郷田憲一, 斎藤彰一, 荒川廣志, 貝瀬 満, 川村統勇, 瀬嵐康之, 小林 剛, 田尻久雄. 胆管周囲に著明なリンパ節腫大を認めた原発性硬化性胆管炎 (PSC) の1例. 第290回日本消化器病学会関東支部例会. 東京, 7月.
- 17) Kaise M. (Invitation Lecture) Recent advances in endoscopic diagnosis of early gastric cancer—detection of flat or depressed lesions—. 9th Annual Meeting of Korian Society of Digestive Endoscopy. Soal, Sept.
- 18) 吉田幸永, 貝瀬 満, 田尻久雄. (シンポジウム) NBI併用拡大内視鏡は早期胃癌の optical pathology を実現できるか? 新たな微小血管類型と組織対比について. 第14回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2006). 札幌, 10月.
- 19) 加藤智弘, 小田木勲, 貝瀬 満, 田尻久雄. (シンポジウム) 共焦点内視鏡の virtual biopsy への可能性. 第27回日本レーザー医学会総会. 千葉, 11月.
- 20) Tajiri H. (招聘講演) Endoscopic diagnosis of GI cancer with NBI. 8th Asian Pacific Endoscopy Masters' Forum. Cairns, Mar.
- 21) Kaise M. (Special Invitation Lecture) Recent advances in endoscopic diagnosis and treatment of early gastric cancer. Taiwan DDW. Taiwan, Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 貝瀬 満, 仲吉 隆, 田尻久雄. NBI併用拡大内視鏡による早期胃癌診断およびESDへの応用. 田尻久雄編. 特殊光による内視鏡アトラス—NBI・AFI・IRI診断の最前線. 東京: 日本メディカルセンター, 2006. p. 96-107.
- 2) 今津博雄, 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2006: 最新主要文献と解説. 東京: 総合医学社, 2006. p. 170-5.
- 3) 郷田憲一, 貝瀬 満, 田尻久雄. Barrett食道の定義. 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]. 改訂版東京: 日本メディカルセンター, 2007. p. 274-6.
- 4) 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄. 抗凝固薬・抗血小板薬について. 斉藤大三, 田尻久雄編. ESDの周術期管理. 東京: 日本メディカルセンター, 2007. p. 64-71.
- 5) 斎藤彰一, 田尻久雄. 消化管拡大内視鏡の進歩. 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編. 消化器疾患最新の治療2007-2008. 東京: 南江堂, 2007. p. 24-7.

#### V. その他

- 1) 小田木勲, 加藤智弘, 安達 世, 河原秀次郎, 大村光浩, 貝瀬 満, 田尻久雄. 直腸異所性子宮内膜症の1例. *Prog Dig Endosc* 2006; 68(2): 158-9.
- 2) Goda K, Tajiri H, Kaise M, Kato M, Takubo K. Flat and small squamous cell carcinoma of the esophagus detected and diagnosed by endoscopy with narrow-band imaging system. *Dig Endosc* 2006; 18(Suppl. 1): S9-S12.
- 3) Kakutani H, Imazu H, Uchiyama Y, Okamoto T, Tajiri H. Unusual migration of pancreatic stent used for transpapillary drainage of pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(2): 275-6.
- 4) 鈴木はるか, 内山勇二郎, 角谷 宏, 今津博雄, 倉持 章, 加藤正之, 佐藤泰弘, 米澤 仁, 吉田幸永, 郷

田憲一, 斎藤彰一, 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄, 北嘉昭, 矢永勝彦. 死体肝移植後のグラフト内狭窄に対しランデブー法による胆管ドレナージが有効であった1例. Prog Dig Endosc 2006; 69(2): 110-1.

5) 斎藤彰一, 池上雅博, 田尻久雄. 上行結腸にみられた陥凹型早期大腸癌の1例. 早期大腸癌 2007; 11(2): 154-5.

## 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, 抗菌化学療法学

### 研究概要

#### I. 性感染症の疫学研究

平成15年度から17年度まで, 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」を小野寺が主任研究者となって研究班を運営したが, 平成18年度からは, その研究の一部を継続する形で, 新たに厚生労働科学研究:「性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究」をやはり小野寺が班長となって開始した。これは平成18年に改正された「性感染症に関する特定感染症予防指針」の内容に沿った形で, 性感染症の発生および蔓延の防止や, 感染症対策を推進するための研究開発を行うことを目的とする研究班である。その主な検討項目は, 1, 性感染症の発生動向に関する疫学調査。2, 若年者の性感染症を早期に発見し, 治療に結びつけるための試行的研究。3, 性器ヘルペス, 尖圭コンジローマにおける迅速かつ精度の高い検査法の開発。4, 薬剤耐性淋菌のサーベイランスと咽頭の淋菌感染に対する診断法・治療法の開発などである。このうち, 2から4までの項目については前研究班から引き続いて行っている研究であるが, 性感染症に関する疫学調査は今年度から新たに開始した研究テーマである。現在, わが国においてその動向が調査されている性感染症は, 梅毒, HIV/AIDS, 性器クラミジア感染症, 淋菌感染症, 性器ヘルペスウイルス感染症, 尖圭コンジローマの6疾患であるが, このうち前2者は全数届出, その他の4疾患は定点調査によってその発生動向が調査されている。この定点調査における指定届出機関の選定は各自治体に任されているが, その選定の在り方に関して問題があることが以前より指摘されているだけでなく, この調査を検証するためのサーベイランスも最近は行われていないのが実情である。本研究班では, この定点調査を検証する方法として, 地域を限定した性感染症の全数調査を行い, 定点調査の妥当性について検討した。今年度は, モデル県として, 千葉, 石川, 岐阜, 兵庫の4県を選び, 日本医師会や県医師会, 各地域の臨床医会などの協力を得て, 地域ごとに性感染症の全数調査を行って定点調査の妥当性について検証した。

## II. 抗菌薬耐性菌による院内感染とその対策

2003年4月1日～2006年3月31日の3年間の期間について、附属病院入院中の患者から分離された緑膿菌および緑膿菌検出患者を対象とし、緑膿菌の検出状況、薬剤感受性および注射用抗菌薬の使用量について調査した。また、診療科別に注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌の薬剤耐性について調査し相関を検討した。MDRPの検出状況、MDRP検出患者とIPM, AMK, LVFXのいずれか1つまたは2つに耐性を示した患者について、注射用抗菌薬の使用量を調査し比較した。抗菌薬の使用量の増加に伴い、耐性菌も増加する。MDRP検出例よりIPM耐性菌検出例の方が抗菌薬の使用量は多かった。MDRP検出例でも保菌であれば、抗菌薬中止により消失する可能性がある。診療科により抗菌薬の使用法は著しく異なり、検出菌や抗菌薬使用量を把握し、指導が必要である。当院では抗菌薬の使用制限は行っていないが、抗菌薬のガイドラインを作成し指導を行うことが望まれる。

## III. ノロウイルスのアウトブレイク対策

ノロウイルスの医療施設でのアウトブレイクが近年問題になっている。われわれの施設で発生したケースを分析したところ、吐物の不適切な処置によってウイルスが飛沫した可能性も否定できず、飛沫感染予防策の追加が必要と考えられた。またアウトブレイク時にPPEに要する費用は、入院制限などによって病院が被る損失に比べればわずかであることが明らかになった。症例の分子生物学的な検討では2005, 2006年冬季のアウトブレイクはGII4型のウイルスが主であった。また成人例に比し小児においては長期にウイルスが排泄される症例も認められ、院内でのウイルスのリザーバーとなりうることが確認された。更にノロウイルスの診断方法としてTRC法を導入したがGII4型ウイルスにおいては感度においてRT-PCR法とほぼ同等であることが示唆され、検査が簡便である点から院内感染対策に有用であると考えられた。

## IV. チフス性疾患に対する抗菌薬療法に関する検討

現在のわが国ではチフス性疾患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NQが奏功しない症例が増加している。当院で経験したチフス性疾患について、各種抗菌薬の有用性および薬剤感受性検査について検討した。これらの症例から検出されたチフス菌・パラチフスA

菌の多くはナリジクス酸に耐性であり、NQ低感受性と判定された。NQ低感受性菌感染症では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。チフス性疾患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. 入院患者より分離された緑膿菌についての検討

多剤耐性緑膿菌の出現とともに、これによる感染症の発症、院内伝播など様々な問題が挙げられており、緑膿菌検出の動向や薬剤感受性の傾向などを把握することは重要である。2005年の当院入院中の患者からの緑膿菌の分離状況・薬剤感受性について調査した。調査期間中に緑膿菌が分離された検体は1,229検体(412症例)で、呼吸器系由来が684検体(216症例)と最も多かった。また、血液培養より検出されたのは23検体(13症例)で、侵入門戸は尿路感染症が4症例で最も多かった。IPM, LVFX, AMKのうち、いずれか2剤以上に耐性を示す薬剤耐性菌が検出されたのは10症例であり、このうちメタロβラクタマーゼ陽性となった緑膿菌は1検体で、colistinの感受性は良好であった。ただし、これらの薬剤耐性緑膿菌が検出された症例で感染症を発症したのは1症例のみであり、抗菌薬を投与すべき症例の選択が重要であると考えられた。

## VI. 緑膿菌のアミノグリコシド系薬への耐性化機構に関する研究

国内で分離される緑膿菌のうちアミカシン(AMK)のMICが64μg/ml以上の耐性株は現在数%であるが、施設により差がみられる。慈恵医大では2003年4月より2005年9月までに成人患者より得られた血液培養由来緑膿菌38株のうちAMK感受性菌は94.7%であった。

アミノグリコシド系薬はβラクタム薬との併用が多く、とくに多剤耐性緑膿菌(MDRP)に対しAMKとの併用においてアズトレオナム(AZT)では相加および相乗、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)、シプロフロキサシン(CPFX)では相加効果を示し拮抗はないことが*in vitro*で示されている。臨床分離されたMDRPに対してAMK+

AZT+TAZ/PIPC, AMK+AZT+セフェピム (CFPM), AMK+AZT+CPFX などの併用が相乗および、相加効果に優れていることを検討する。

## VII. 看護ネットワークを活用した HIV/AIDS ケアの可能性—外来診療において看護師に期待する役割—

HIV/AIDS は近年の治療薬の進歩に伴い長期的なコントロールが可能な慢性疾患となっている。その結果主たる診療の場が入院から外来へと移り、治療も日常生活に深く関わっている。HIV/AIDS 患者ケアにはチーム医療が重要であるが、なかでも看護師は患者の最も身近な存在であり、看護師ならではの役割をいかに果たすかが求められる。HIV/AIDS 患者に関わる看護師を対象にアンケートを行い、その役割について考えるとともに、ネットワークが寄与できる可能性も検討した。対象は当院の HIV/AIDS に関わる看護師計 48 名。HIV/AIDS 看護経験は 0.2 年～5 年 (平均 1.8 年) で不安な点・学びたい点としてキャリア不足、疾患の基礎知識、生活指導・社会保障などが挙げられた。また全員、研修があれば受けたいという希望をもっており、困った際の頼れる存在の要望もあった。看護師も自ら知識・経験習得の場を希望しており、その機会や頼ることのできる存在を得る手段としてネットワークの可能性が示唆された。

### 「点検・評価」

感染制御部は、附属病院における中央診療部門の 1 つとして、外来患者における感染症診療および入院患者を対象とした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、附属病院における感染制御チームと連携した総合的な院内感染対策を行っている。さらに、分院にもスタッフを派遣し、感染症診療や感染制御チームをサポートしている。院内感染の防止対策は、平成 19 年に改正された医療法のなかでも、医療の安全に関する事項の 1 つとして、重点的に取り上げられている項目であり、院内感染対策のための体制の確保の重要性が強調されているが、感染制御部として、改めてその業務の重要性を認識し今後の体制の充実を目指す必要がある。

研究面においては、平成 15 年から 17 年まで行われた厚生労働科学研究に引き続いて、今年度から新たに「性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究」班を立ち上げ、性感染症に関する疫学研究を開始した。この研究班の大きな課題は、地

域を限定した性感染症の全数調査であるが、今年度は 4 モデル県における実態調査を行い、興味ある結果が得られている。

院内感染に関連した臨床研究としては、最近社会的にも大きく取り上げられた、ノロウイルスや多剤耐性緑膿菌をテーマとして取り上げ、その予防のための対策や薬剤耐性菌出現の背景に関する研究を行っている。さらに多剤耐性緑膿菌に関する基礎的、臨床的研究を踏まえて、抗菌薬使用のガイドラインの作成を行っている。その他、チフス性疾患に対する抗菌薬療法に関する検討や、HIV/AIDS 診療における看護ネットワークの構築も目指しており、総合的な感染症診療部門として、一層の体制の充実を図っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Onodera S, Kiyota H. Enhancement of antimicrobial activities of ceftazidime or clavulanic acid/amoxicillin against cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the presence of clarithromycin or azithromycin. *J infect Chemother* 2006; 12: 207-9.
- 2) 白井千香, 小野寺昭一. 若年者における無症候性器クラミジア感染症の実態把握と蔓延防止システムについて. *日性感染症会誌* 2006; 17(1): 28-34.
- 3) 白井千香, 中瀬克巳, 小野寺昭一. 性感染症に関する「特定感染症予防指針」に基づく取り組みの状況の検討—全国の自治体, 保健所を対象としたアンケート調査—. *日性感染症会誌* 2006; 17(1): 58-64.
- 4) 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. *緑膿菌感染学会 40 回講演記録* 2006; 40: 118-21.

### II. 総 説

- 1) 小野寺昭一. わが国の性感染症の動向. *Mebio* 2007; 24(1): 28-35.
- 5) 小野寺昭一. 性器クラミジア感染症の現状. *小児科* 2006; 47(9): 1301-6.
- 6) 中澤 靖, 加藤哲朗, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 菅野みゆき, 美島路恵. 【院内感染への対応】感染対策チーム (ICT) の活動. *小児診療* 2006; 69(12): 1827.
- 7) 中澤 靖, 加藤哲朗, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 菅野みゆき, 美島路恵. 病院における感染制御関東地方・東京都 東京慈恵会医科大学病院における感染制御の活動. *感染制御* 2006; 2(3): 221.



- 8) 中澤 靖, 小野寺昭一. 感染症と消毒薬 細菌感染症の診断・治療・予防 MRSA 感染症を中心に. 日病薬師会誌 2007; 43(3): 344.
- 9) 坂本光男, 小野寺昭一. 海外旅行に伴う性感染症の実態. 成人病と生活習慣病 2006; 36(8): 881-5.
- 10) 堀野哲也. 重症尿路感染症 糖尿病を基準疾患とした尿路感染症 (気腫性腎盂腎炎・膀胱炎). 尿路感染症研究会記録 2007; 15: 10-3.
- 11) 堀野哲也, 小野寺昭一. 【尿路感染症の診断】尿路感染症の診断 最近の進歩. 臨検 2007; 51(2): 131-5.
- 12) 堀野哲也, 清田 浩, 小野寺昭一. 【腎・尿路疾患の診療指針 '06】尿路性器感染症 腎盂腎炎と腎盂腎炎関連疾患 (腎膿瘍・巣状細菌性腎炎・黄色肉芽腫性腎盂腎炎・気腫性腎盂腎炎). 腎と透析 2006; 61(増刊): 399-402.
- 13) 堀野哲也, 吉田正樹. 【抗菌薬を使いこなそう! 実地臨床での正しい選択と投与方法】各種抗菌薬 使いこなすための重要ポイント モノバクタム系. Medicina 2006; 43(4): 598-9.
- 14) 中嶋 均<sup>1)</sup>, 吉池雅美, 加藤哲朗, 小泉浩一<sup>1)</sup>, 渡辺佐和子, 桑田 剛, 陳 鵬, 神澤輝美, 江川直人, 根本哲夫<sup>(<sup>1</sup>東京都立駒込病院)</sup>. Cytomegalovirus 感染を合併した潰瘍性大腸炎の内視鏡像の特徴. 消内視鏡 2006; 18(8): 1276-82.
- 15) 吉田正樹. 治療のための抗菌薬の選び方について知りたい—内科—. INFECTION CONTROL 2006; 秋季増刊: 184-7.
- 16) 吉田正樹, 小野寺昭一. 各種薬剤の副作用とその予防対策—抗菌薬—. 臨と研 2006; 83(9): 1281-8.
- 17) 佐藤文哉. 【緑膿菌感染症の治療戦略】緑膿菌と抗菌薬 アミノグリコシド系感染と抗菌薬. 感染と抗菌薬 2006; 9(2): 139-43.
- 現状と対策]) 薬剤耐性淋菌感染症の現状. 第 94 回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4 月.
- 5) 遠藤勝久, 小野寺昭一. (シンポジウム「STD の現状と今後の展望」) 尿道炎の治療: 治療の落とし穴は何か? 第 71 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 10 月.
- 6) 遠藤勝久, 小野寺昭一, 清田 浩. Enhancement of antimicrobial activities of ceftam or clavulanic acid/amoxicillin against cefixime-resistant Neisseria gonorrhoeae in the presence of clarithromycin or azithromycin. 10th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases. Fukuoka, Dec.
- 7) 遠藤勝久, 小野寺昭一, 清田 浩. 男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性 (2006 年次報告). 日本性感染症学会第 19 回学術大会. 金沢, 12 月.
- 8) 小野寺昭一, 吉尾 弘 (吉尾産婦人科), 赤枝恒雄 (赤枝六本木診療所), 家坂清子 (いえさか産婦人科), 尾関全彦 (尾関皮膚泌尿器科), 尾上泰彦 (宮本町中央診療所), 佐々木寛 (佐々木医院), 澤村正之 (新宿さくらクリニック), 大國 剛 (大國診療所), 今井光信 (神奈川衛生研究所). STD 患者の HIV/STD 感染率に関する疫学的研究—平成 15 年度から 3 年間のまとめ—. 日本性感染症学会第 19 回学術大会. 金沢, 12 月.
- 9) 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菌血症の検討. 第 80 回日本感染症学会. 東京, 4 月. [感染症誌 2006; 80(6): 778]
- 10) 坂本光男, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 小野寺昭一, 高橋英之<sup>1)</sup>, 渡辺治雄<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>国立感染症研究所). 髄膜炎による急性気管支炎を発症した HIV 感染症の 1 例. 第 55 回日本感染症学会東日本地方会総会. 東京, 10 月. [感染症誌 2007; 81(1): 90]
- 11) 堀野哲也, 松本哲哉 (東京医大), 浦松雅史, 田邊雅章, 館田一博, 宮崎修一, 山口恵三 (東邦大学), 新禎幸彦 (東京薬科大), 岩倉洋一郎 (東京大学). The role of Interleukin-1 during Pseudomonas aeruginosa bacteremia in compromised host. 25th International Congress of Chemotherapy. Munich, Mar.
- 12) 堀野哲也, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 坂本光男, 中澤 靖, 吉田正樹, 小野寺昭一. ネフローゼ症候群の発症により判明した HIV/HBV 重複感染症の 1 例. 第 20 回日本エイズ学会 学術集会・総会. 東京, 12 月. [日エイズ会誌 2006; 8(4): 347]
- 13) 堀野哲也, 富永健司, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 坂本光男, 中澤 靖, 吉田正樹, 柴 孝也, 小野寺昭一. 入院患者より分離された緑膿菌についての検討. 第 54 回日本化学療法学会総会. 京都, 5 月. [日化療会誌 2006; 54(Suppl. A): 116]
- 14) 佐藤文哉, 加藤哲朗, 堀野哲也, 中澤 靖, 坂本光

### III. 学会発表

- 1) 吉田正樹, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 坂本光男, 中澤 靖, 柴 孝也, 小野寺昭一. テトラゾリウム塩を用いた生菌数定量による PAE の測定の試み. 第 54 回日本化学療法学会総会. 京都, 5 月. [日化療会誌 2006; 54: S-A]
- 2) 吉田正樹. シンポジウム: 抗菌薬耐性菌による院内感染とその対策—抗菌薬使用量と薬剤感受性—. 第 55 回日本感染症学会東日本地方会総会・第 53 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月.
- 3) 吉田正樹. Q&A レクチャー: MRSA と TDM—抗 MRSA 薬の特徴とその使用—. 第 22 回日本環境感染学会総会. 横浜, 2 月. [環境感染 2006; 22(Suppl): 186]
- 4) 遠藤勝久, 小野寺昭一. (シンポジウム「性感染症の

男, 吉田正樹, 柴 孝也, 小野寺昭一, 吉川晃司 (神奈川県衛生看護専門学校付属病院). 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]

15) 佐藤文哉, 加藤哲朗, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 柴 孝也, 小野寺昭一. 当院の入院患者の尿から分離された緑膿菌に関する検討. 第 41 回緑膿菌感染症研究会. 岡山, 2 月. [第 41 回緑膿菌感染症研究会プログラム・抄録集 2007: 45]

16) 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, 清田 浩. 肝移植後に発生した腎アスペルギルス症の 1 例. 第 80 回日本感染症学会総会. 東京, 4 月. [感染症誌 2006; 80(5): 592]

17) 加藤哲朗. 看護ネットワークを活用した HIV/AIDS ケアの可能性 外来診療において看護師に期待する役割. 第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 12 月. [日エイズ会誌 2006; 8(4): 275]

#### 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 17 年度 総括研究報告書 主任研究者 小野寺昭一. 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 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. 2006.
- 3) 吉田正樹. アニサキス. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2007 年度版. 東京: 医学書院, 2007. p. 187-8.
- 4) 吉田正樹. ノロウイルス感染症. 後藤 元監修. 最新・感染症治療指針. 2006 年改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2006. p. 247-9.
- 5) 小野寺昭一, 赤枝恒雄(赤枝六本木診療所), 家坂清子(いえさか産婦人科), 佐々木寛(佐々木医院), 南 邦弘<sup>1)</sup>, 前田信彦<sup>1)</sup>(札幌東豊病院), 澤村正之(新宿さくらクリニック), 保科眞二(保科医院), 尾上泰彦(宮本町中央診療所), 山口真澄(山の手クリニック), 吉尾弘(吉尾産婦人科), 澤畑一樹<sup>2)</sup>, 白石 陽<sup>2)</sup>(三菱化学ピーシーエル). 分担研究報告 性感染症患者の HIV 感染と行動のモニタリングに関する研究. 木原正博. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染の動向と影響及び政策のモニタリングに関する研究. 京都: 厚生労働省, 2007. p. 153-62.
- 6) 細谷龍男, 吉田正樹. 感染症と腎障害. 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男編. 内科学. 東京: 医学書院, 2006. p. 1797-9.

## 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. 顎関節症の臨床研究

顎関節症に関してその QOL 評価法, スクリーニング法や患者背景からみた新しい治療法の開発について研究を継続している。

##### 1. 日常生活障害度による顎関節症患者の検討: 母集団の性差について

われわれは有痛顎関節症患者に対し日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) を作成し, 2000 年 (2000 年標本) と 2004 年 (2004 年標本) にデータを収集し, 各種妥当性を報告した。今回そのデータを用いての母集団の性差を調査することとした。【目的】LDF-TMDQ の 2000 年標本と 2004 年標本を用い, 2 母集団間の等質性を検討し, 等質性が認められた条件下で 2 母集団を統合し, LDF-TMDQ における性差を検討する。【方法】用いたデータは, 2000 年標本 421 名 (男性 88 名, 女性 333 名) と 2004 年標本 445 名 (男性 139 名, 女性 306 名) の計 866 名 (抽出率 81%) の有痛顎関節症患者で, データに欠損のない標本を用いた。等質性の統計学的検討には, 構造方程式モデリングによる多母集団の同時分析を, 性差の比較は, 等質性を得たモデルに女性の潜在変数を '0' に固定した場合の男性の相対的平均値を検討する平均構造モデルを用い, 潜在変数の平均スコアの性差を比較検討した。【結果】多母集団の同時分析において 2 グループ間の母集団の等質性が示された。この結果を用いた平均構造モデルによる分析では, 潜在変数の全てにおいて男性のほうが有意に弱い関係を示した。【結論】日常生活障害度を規準にした場合, 2 グループの母集団は等質であった。女性のほうが日常活動制限, 開口制限, 睡眠制限の全てにおいて有意に制限を感じていることが示唆された。

##### 2. 顎関節症日常生活障害度質問票からみた顎関節症患者と他歯科疾患患者との比較

【目的】顎関節症日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) を用いて, 顎関節症患者と他歯科疾患患者

との比較検討すること。【方法】当院歯科外来を2006年1月16日から1年間に受診した歯科初診患者1575人に対し、本質問票10項目への記入を依頼した。有効回答者1,535人（顎関節症有病率13%）であった。本質問票は日常活動制限、開口制限、睡眠制限の3群に分類可能であり、それぞれの項目での比較検討を行った。【結果】顎関節症患者は他歯科疾患患者に比べ、日常活動制限、開口制限、睡眠制限に対して有意に高値を示した。しかし、睡眠制限は、臨床的な違いは少ないと考えられた。【結論】睡眠制限に関しては顎関節症患者と他歯科疾患患者との間には、臨床的な差は少なかったが、日常活動制限と開口制限については顎関節症患者で臨床的に重要な制限が観察された。

### 3. Grading Severity Chronic Painの妥当性研究

近年、多くの研究者がResearch Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD)を評価している。このRDC/TMDは英語以外に18言語訳があり、慢性疼痛評価にはGrading of Severity of Chronic Pain (GSCP)を用いている。しかし、文化や言語の違いが疼痛評価に影響を及ぼす危険がある。【目的】RDC/TMDに含まれているGSCPの妥当性を日本人顎関節症患者で評価する。【方法】バックトランスレーションが終了したGSCPに対し448名(542名中)の顎関節症初診患者が回答したデータを用いた。交叉妥当性には対象群を2群に分けてMokken分析を用いた。構成概念妥当性には全対象群を用いて構造方程式モデリング(SEM)で評価した。外的基準関連妥当性には日常生活障害度質問表と現在疼痛VASを用いた。【結果】Mokken分析ではスケラビリティはA群(item H: 0.64~0.72, scal H=0.70), B群(item H: 0.43~0.62, scal H=0.57)ともに良好であった。SEMは良好な適合度指標を示した。GSCPの外的基準関連妥当性は検証できた。【結論】日本人顎関節症患者でGSCPの妥当性が示された。

### 4. 顎関節症患者における歯牙接触癖について

顎関節症症候の原因あるいは永続因子には多くの因子が考えられているが、パラファンクション因子については明確にされていない。このパラファンクションについて、私たちは臨床で、閉口時に上下の歯を軽く接触させる癖があることに気づき、それらをTCHと命名した。【目的】以下の仮説を検定することである。1) 顎関節症患者の慢性疼痛持続にTCHが関与している。2) TCHは他の行動学的因子と関連がある。【方法】慢性疼痛を有する229名の

顎関節症患者から得られたデータを用いてロジスティック回帰分析を行った。【結果】TCHは全患者の52.4%にみられ、TCHを有し、かつ4か月以上の疼痛を持続している患者は初診時診査で、過去に疼痛改善を経験していることが有意に少なかった(オッズ比1.944,  $p=0.043$ )、またTCHは片側咀嚼癖(オッズ比2.802)や精密な仕事(オッズ比2.195)に影響を受けていた。【結論】TCHは顎関節症の疼痛を持続し、また他の行動学的因子との関連性が示された。

### 5. 顎関節症スクリーニングのための質問項目選択法について

【目的】疫学調査における顎関節症スクリーニング質問項目の選択法を検討する。【対象および方法】質問票として身体評価5項目と心理評価4項目(5値評価)および除外診断11項目(2値評価)を作成した。この質問票を一般病院歯科および慈恵医大歯科を受診した初診患者225名に記入を依頼し、222名から回答を得た(顎関節症患者数10.2%)。統計学的分析には因子分析とノンパラメトリック項目反応理論(Mokken分析, MSP5)を用い、ROC曲線で診断パフォーマンスを調べた。Mokken分析で観測項目の一元性、局所独立性および非交差性を調べること、質問項目は被検者の影響を受けずに、被検者は質問項目の影響を受けずに評価可能となる。除外診断項目はスケラビリティの影響を受けないので検討から除外した。【結果】因子分析では第1因子として心理評価が、第2因子として身体評価が抽出された。身体評価項目のMokken分析では4項目が選択され(Scale H=0.53, Rho=0.79)、そのROC曲線下部面積は0.903であった。心理評価項目では3項目が選択され(Scale H=0.72, Rho=0.86)、ROC曲線下部面積は0.595であった。【結論】顎関節症スクリーニング質問項目の選択法には、因子分析、Mokken分析およびROC曲線が有益であろう。

## II. 口腔粘膜ケラチノサイトに関する基礎的研究

各種成長因子、増殖因子が口腔粘膜ケラチノサイトの増殖や細胞移動に及ぼす影響を*in vitro*研究にて施行している。

### 1. Salivary Trefoil Factor 3 (TFF3)はヒト口腔粘膜ケラチノサイトの細胞移動を促進する

【目的】Trefoil Factor Family (TFF)のひとつであるTFF3は、顎下腺より分泌される7kDaのペプチドであり、胃腸粘膜上皮の防御機構や細胞移動に重要な役割を果たすことが知られている。本研究

の目的は TFF3 が口腔粘膜ケラチノサイトの創傷治癒に及ぼす作用の一端を明らかにすることである。【方法】同意の得られたボランティア 3 名のヒト口腔粘膜より分離培養された 2~4 継代のケラチノサイトを用いて、スクラッチアッセイ法を施行した。すなわち、単層の培養細胞シート上に 200  $\mu$ l 用プラスチックピペットを用いて幅 1 mm の連続した細胞除去部を作製し、TFF3 刺激下における 12 時間後の細胞移動による細胞除去部面積の変化を定量化しコントロール群と比較検討した。【結果】TFF3 刺激下において、細胞移動による細胞除去部面積はコントロール群と比較し有意に狭小化した ( $P=0.005$ , paired t-test)。その作用は細胞分裂を抑制するマイトマイシン C 存在下に影響を受けず、アクチンフィラメントの働きを抑制するサイトカラシン B の存在下に抑制された。【結論】TFF3 が口腔粘膜創傷治癒において重要な要素のひとつである可能性が示唆された。

#### 「点検・評価」

顎関節に関する基礎的臨床的研究は教室の主たる研究として継続している。中でも妥当性検証が行われた顎関節症の疫学調査等に用いるスクリーニング法は本邦には存在しなかったことから、今後の応用が期待される。

顎関節症の QOL 評価法にはいくつか報告があり、Grading Severity Chronic Pain は国際的な評価法として用いられるが、その日本語訳の妥当性が示されたことから、本邦での使用が拡大すると考えられる。また当教室から報告した顎関節症日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) を用いた研究は継続して行われ、その信頼性や顎関節症患者の QOL 性差の検討が報告されている。これらは今後の顎関節研究の基礎となるものであり、より発展させる必要がある。

昨今、パソコンの使用時間が増加しており、使用時の上下歯牙接触癖は臨床経験としては症状の増悪、持続因子として考えられてきた。今回の研究はこの臨床経験を数値として示した初めての研究であり、今後の継続研究が望まれる。

口腔粘膜ケラチノサイトに関する生物学的研究は、2004 年よりオスロ大学口腔生物学講座との国際共同研究として継続施行されている。ヒト唾液中に存在する TFF3, EGF (上皮成長因子), NGF (神経成長因子) などの各種成長因子が、口腔粘膜ケラチノサイトの動態に及ぼす作用の解明は、口腔粘膜創傷治癒機構を知る上で重要であると考えられる。わ

れわれは、TFF3 のみならず NGF も口腔粘膜ケラチノサイトの細胞移動や細胞増殖に関与することを明らかにしている。これらの知見は、今後の口腔粘膜創傷治癒研究の基礎となり、*in vivo* 研究も含めたさらなる発展が必要となろう。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sato F<sup>1)</sup>, 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>, Aamagasa T<sup>1)</sup>, Shibuya T (Kyusyu Dent College), Tanabe H, Yoda T (Saitama Med Sch), Sakamoto I<sup>1)</sup>, Omura K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Med & Dent Univ), Miyaoka H (Kitasato Univ). Teeth contacting habit as a contributing factor to chronic pain in patients with temporomandibular disorders. J Med Dent Sci 2006; 53: 103-9.
- 2) 杉崎正志, 木野孔司<sup>1)</sup>, 来間恵里, 吉田奈穂子, 玉井和樹, 羽田匡<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>, 高岡美智子<sup>1)</sup>, 太田武信<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯), 成田紀之(日大松戸). 日本人顎関節症患者における Grading of Severity of Chronic Pain の妥当性. 日顎関節会誌 2006; 18(3): 187-93.

### III. 学会発表

- 1) 宮川育子, 鈴木 茂, 海野博俊, 前田佐知子, 前田貢, 杉崎正志, 田辺晴康. 遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤使用下に抜歯を行った血友病 A の 2 例. 第 60 回日本口腔科学会. 名古屋, 5 月.
- 2) Haketa T<sup>1)</sup>, Kino K<sup>1)</sup>, Sugisaki M, Sato F<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Med & Dent Univ), Kuruma E. Food intake difficulty in patients with temporomandibular disorders. 84th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research. Brisbane, July.
- 3) Kino K<sup>1)</sup>, Sugisaki M, Haketa T<sup>1)</sup>, Sato F<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Med & Dent Univ), Kuruma E. Factor analysis for characteristics of pain in TMD patients. 84th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research. Brisbane, June.
- 4) Sugisaki M, Kino K<sup>1)</sup>, Kuruma E, Tamai K, Haketa T<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>1)</sup>, Sato F<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Med & Dent Univ). Validation of the grading severity of chronic pain. 84th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research. Brisbane, July.
- 5) Kuruma E, Sugisaki M, Kino K<sup>1)</sup>, Haketa T<sup>1)</sup>, Ishikawa T, Sato F<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Med & Dent Univ),

Tamai K. Sex-related differences of daily functions in patients with TMD. 84th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research. Brisbane, July.

- 6) 杉崎正志, 木野孔司<sup>1)</sup>, 渋谷智明(日立戸塚総合病院), 来間恵里, 吉田奈穂子, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大), 島田 淳<sup>2)</sup>, 塚原宏泰<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>開業医). 顎関節症スクリーニングのための質問項目選択法について. 第1回国際顎関節学会・第19回日本顎関節学会総会・学術大会. 名古屋, 7月.
- 7) 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 成田紀之(日大松戸), 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>, 高岡美智子<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大), 吉田奈穂子, 来間恵里. 顎関節症患者に対する食品摂取支障度質問票の検討. 第1回国際顎関節学会・第19回日本顎関節学会総会・学術大会. 名古屋, 7月.
- 8) Storesund T<sup>1)</sup>, Hayashi K, Khuu C<sup>1)</sup>, Helgeland K<sup>1)</sup>, Schench K<sup>1)</sup>, Bryne M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Univ of Oslo). Salivary trefoil factor 3 (TFF3) enhances migration of normal oral keratinocytes. The Pan European Federation (PEF) of the International Association for Dental Research. Dublin, Sept.
- 9) 杉崎正志. (シンポジウム)咬筋組織血流から見た顎関節症患者の筋痛評価. 第48回歯科基礎医学会学術大会. 横浜, 9月.
- 10) 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大), 来間恵里, 渋谷智明(日立戸塚総合病院), 塚原宏泰<sup>1)</sup>, 島田 淳<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>開業), 吉田奈穂子. 顎関節症スクリーニング質問票の交差妥当性について. 第51回日本口腔外科学会総会・学術大会. 小倉, 10月. [日口外会誌 2006; 52(Suppl): 48]
- 11) 齋藤 高, 佐藤 徹<sup>1)</sup>, 平下光輝<sup>1)</sup>, 白井弘幸<sup>1)</sup>, 浅田洸一<sup>1)</sup>, 石橋克禮<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>鶴見大). 鰓原性癌の1例. 第51回日本口腔外科学会総会・学術大会. 小倉, 10月. [日口外会誌 2006; 52(Suppl): 201]
- 12) 島袋のぞみ<sup>1)</sup>, 真喜屋睦子<sup>1)</sup>, 砂川英樹<sup>1)</sup>, 湖城秀久<sup>1)</sup>, 杉岡雅樹<sup>1)</sup>, 上地智博<sup>1)</sup>, 高嶺明彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>沖縄県歯科医師会立口腔衛生センター), 川邊裕美<sup>2)</sup>, 宮城 敦<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>神歯大), 田辺晴康. 全身麻酔下歯科治療を複数回経験した患者の口腔内環境の実態について. 第23回日本障害者歯科学会総会・学術大会. 仙台, 10月.
- 13) Sugisaki M. (Symposium) Pain in patients with TMD. The 45th Congress of Korean Assoc of Maxillofac Plastic and Reconst Surgeons. Seoul, Dec.
- 14) 戸田佳苗, 鈴木 茂, 来間恵里, 藤瀬和隆, 杉崎正志, 田辺晴康. 下顎骨片側に生じた比較的大きな骨腫の1例. 第40回日本口腔科学会関東地方部会. 東京, 11月.
- 15) 玉井和樹, 来間恵里, 吉田奈穂子, 齋藤 高, 林 勝

彦, 鈴木 茂, 小泉桃子, 戸田佳苗, 藤瀬和隆, 田辺晴康. 顎関節症日常生活障害度質問票からみた顎関節症患者と他歯科患者との比較. 第22回日本歯科心身医学会総会・学術大会. 東京, 3月.

- 16) 藤瀬和隆, 太田修司, 丹野万理子(東歯大), 玉井和樹, 鈴木 茂, 伊介昭弘, 田辺晴康. 舌痛症治療についての検討. 第22回日本歯科心身医学会総会・学術大会. 東京, 3月.

## V. その他

- 1) 杉崎正志, 玉井和樹. (翻訳) TMD 症候を含む頭痛のリスクファクターとそれらの QOL への影響 ポメラニア人の健康調査 (SHIP) の結果. Quintessence 2006; 25(9): 2064-73.
- 2) 杉崎正志. 顎関節症を知る. 耳鼻展望 2006; 49(5): 246-54.
- 3) 吉田奈穂子. 歯科からみた歯性上顎洞炎. 耳鼻展望 2006; 49(6): 372-80.

## 輸 血 部

教授：星 順隆

### 研究概要

1) 輸血の安全管理（特に自己血輸血の安全管理）：自己血に混入する細菌の同定方法の開発。

2) 適正輸血の推進に関する検討：院内の血液製剤の使用状況の解析を行い、適正輸血の推進に有用な方策を選定する。

3) 輸血検査機器の開発

### 「点検・評価」

2005年度に第53回日本輸血学会学術総会を主催した影響で、体力気力ともにやや減退した。しかし、前年に発表しなかった分も加えて、第54回学術総会では5題の発表を行った。今日、輸血副作用の主たるものは細菌感染症と TRALI(急性肺障害)であり、原因究明と予防法の開発が求められているために、研究の主体も細菌混入の同定法の開発に力をいれた。大坪は、日本輸血学会総会および自己血輸血学会学術総会にその結果を発表し、評価を受けたことを考えると、研究では満足できる結果であった。

教育は例年通りの対応であり、進展はなかったが、次年度(平成19年度)には講義枠も拡大され、学会推奨の輸血教育カリキュラムに近づけられそうである。

星は、日本輸血学会法人化担当幹事として、学会をまとめ、18年4月に法人申請に至った。その後、法人事業のと運営を軌道にのせるために引き続き法人担当理事として活動している。

従って、自己評価では80点のできと考えているが、前年示した、大学院規定の論文数の作成目標は大きく後退したことが残念である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 藤井康彦(山口大学), 松崎道男(虎ノ門病院), 宮田茂樹(国立循環器センター), 東谷孝徳(北海道赤十字血液センター), 稲葉頌一(神奈川県赤十字血液センター), 浅井隆善(静岡県血液センター), 星 順隆, 稲田英一(順天堂大学), 河原和夫(東京医科歯科大学), 高松純樹(名古屋大学), 高橋考喜(東京大学), 佐川公矯(久留米大学). ABO型不適合輸血の発生原因による解析. 日輸血細胞治療会誌 2007; 53(3): 374-82.

#### III. 学会発表

- 1) 藤井康彦(山口大学), 下平滋隆(信州大学), 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<sup>1)</sup>, 日野 学<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本赤十字社中央血液研究所), 星順隆. 非溶血性輸血副作用の原因検索の進め方. 第54回日本輸血学会総会. 大阪, 6月. [日輸血会誌 2006; 52(2): 194]
- 2) 星 順隆, 長谷川望, 大坪寛子, 長田広司. 適正輸血の推進と問題点. 第54回日本輸血学会総会. 大阪, 6月. [日輸血会誌 2006; 52(2): 247]
- 3) 大坪寛子, 長谷川望, 星 順隆. 酸素電極による酸素消費量測定を応用した血液製剤内細菌混入の同定. 第54回日本輸血学会総会. 大阪, 6月. [日輸血会誌 2006; 52(2): 253]
- 4) 近藤恵子, 永井高史, 山崎恵美, 堀 淑恵, 山本公子, 伊藤幸子, 鶴間久美子, 市井直美, 島 誠子, 畠山節子, 長谷川望, 大坪弘子, 長田広司, 星 順隆. I & A を受審して. 第54回日本輸血学会総会. 大阪, 6月. [日輸血会誌 2006; 52(2): 296]
- 5) 大坪寛子, 星 順隆. 溶存酸素濃度測定法(DOXTM)による貯血式自己血全血製剤内の細菌検出感度. 第20回日本自己血輸血学会学術総会. 新潟, 3月. [自己輸血 2007; 20(学術総会): 69]

#### IV. 著 書

- 1) 星 順隆. 輸血医療. 青木照明, 小路美貴子編. 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.
- 2) 星 順隆. 自己血輸血. 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会編. スタンダード輸血検査テキスト. 第2版. 東京: 医歯薬出版, 2007. p. 195-8.

#### V. その他

- 1) 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), 藤井康彦(山口大学), 岡崎仁<sup>1)</sup>, 日野 学<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本赤十字社), 下平滋隆(信州大学), 星順隆. 重篤な急性輸血副作用の臨床的対応に関する施設共同研究—細菌感染症(TRALIを含む)等の前方視的調査—. 厚生労働科学研究補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業, 「輸血用血液及び細胞治療の安全性に関する研究」平成18年度報告書. 2007.

## 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：特に腎臓病理学，移植病理学
助教授：福永 眞治 (病理学講座より出向)	人体病理学：診断病理，軟部腫瘍，産婦人科領域
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：鷹橋 浩幸 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に泌尿生殖器，分子病理学，診断病理学
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
講 師：金網友木子 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に腎臓病理

## 研 究 概 要

### <本院>

従来の講座出向制 personal loan system のため，二重登録の弊害は依然として改善されていない。11月に部長の河上が退職したが，本報告は唯一人，講座に属さない河上の研究が中心となる。

1) 心筋細胞の筋原線維の加齢動態に関する研究：120症例の剖検心の6部位(SA, AV, RA, LA, RV, LV)より採取した心筋細胞の筋原線維を電子顕微鏡にて撮影し，その横断面の筋原線維の数，サイズ，分布を計測した。筋原線維量の加齢的増加は筋原線維の縦分裂による絶対数の増加と融解消失とバランス差によって決定され，負の傾向は65歳過ぎから始動する。

2) 透析腹膜の基本的形態動向に関する研究：156例の透析腹膜の観察から，従来の単純線維性肥厚の考えを正して active collagen の新生説を提示した。しかも血路荒廃の進行につれ，逆に collagen 量の減少があるという実態を明らかにした。

3) 卵巣の加齢推移に関する研究：山田は剖検材料を使い，卵巣皮質における排卵後の濾胞移動，髄質の angiothecous matrix の変貌など諸種の病態発現のカテゴリー研究を行った。

4) 心肥大と筋原線維の相関に関する研究：岩淵は肥大と原線維の相関は心重量 450g までは正相関を示すが，それ以上では体質により筋原線維の細分

化，絶対量の増加，逆に粗大減数など modality の変化により事態に対応する事を指摘した。目下は心筋不全の臨界条件を検討している。

以下は病理学講座との二重記録となるので，此处では概要を記す。

鈴木は1)腎細胞癌：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。腎細胞癌の気管支内転移例では表層上皮が扁平上皮化生を示すことが有り，これが生検されると診断が難しくなる。嚢胞状腎癌では腫瘍全体が嚢胞状であるものから，一部が嚢胞状であるものまで，スペクトラムがある。嚢胞状の部が50%以上である場合，転移例はなく，予後は極めて良好であることを示した。2)乳腺良悪境界病変：乳腺良悪境界病変を約130例集め，電算化した。3)乳癌のハーセプテスト：ハーセプテストの結果と FISH 法の結果の比較を行った。4)各種腫瘍の病理組織報告フォーマットの作成：病理組織報告フォーマットのバージョンアップを行った。5)病理部におけるリスクマネージメント：エラーの登録，分析システムの確立を行い，病院病理部は学内の医療安全賞を受賞した。

中山は正常肝，慢性肝炎，肝硬変の症例60例について 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。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，線維化との相関性が見られた。

中野は前立腺癌が発育，転移にかかわる遺伝子異常の同定を行っている。

小池は剖検例の椎骨のマクロ写真を撮影し，画像解析ソフトを用いて椎骨の高さ，椎間板の厚さを測定し，解析している。

### 「点検・評価」

創発的研究部門を蔵する大学では各個人の発意が尊重されなくてはならない。この意味で出向制を撤廃するなど，top down 的な現行の体制を抜本的に改革する必要がある。因循姑息とした Nepotism 体制から脱して，本学での研究で国際的オリジナリティーを顕彰するための精神的環境上からも旧弊改善は焦眉の急である。

### <青戸>

酒田は肝硬変における酸化ストレスと細胞増殖関連抗原の発現から，酸化ストレスによる DNA 傷害とその修復状況について検討した。DNA 酸化損傷マーカー，8-OHdG は，肝細胞において予想以上に

広範にしかも高頻度で発生していた。細胞増殖関連抗原、PCNA も、肝細胞においてかなりの頻度で発現していた。PCNA の発現の主体は、DNA 修復肝細胞と考えられ、肝硬変において酸化ストレス下で DNA 傷害と修復が盛んに行われていることが示唆された。

金綱は移植腎の腎生検組織を対象とし、続発性腎尿細管障害の発生への拒絶反応の関与について解析を試みている。

#### 「点検・評価」

酒田は DNA 酸化損傷マーカー、8-OHdG と細胞増殖関連抗原、PCNA がともに肝細胞で発現していたことは、肝硬変の成り立ちとその変容を考える上で、重要と思われた。金綱は 2004～5 年の留学時にまとめた研究論文の査読に対する追実験が主体となった。研究は他大学の試料を対象とし、日常業務と切り離れた場で行われる傾向がある。

#### <第三>

福永は 1) 班会議の全国的な子宮内膜癌の保存的ホルモン療法 (medroxyprogesterone acetate, MPA) の pathological central review を担当し、病理診断の再現性、ホルモン療法の効果判定について検討した。2) 卵管発生の hepatoid carcinoma について詳細の検討を行った。3) 胎状奇胎の病理学的診断の再現性とその問題点について検討した。4) 子宮と軟部組織の perivascular epithelioid cell tumor について臨床病理学的検討を行った。

鷹橋は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 2005 年に改定されたグリソン分類 (ISUP2005) に従って前立腺針生検の separate scoring と global scoring について、比較検討し、中間グレードと高グレードの判定には separate scoring が有効であることを示した。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。

#### 「点検・評価」

一施設での検索では症例数、方法論に限られ他施設との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た。今後病理部での診断補助として分子生物学的技法の導入、ルーチン化が望まれる。

#### <柏>

山口は 1) 悪性高血圧性腎症：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、尿細管間質病変と血管病変の相関を求め、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関連し、予後に関係した。2) MPO-ANCA 関連腎炎：血管炎は高齢者に多く、CRP 値と関連し、その他の因子との相関は無かった。血鉄症が尿細管上皮と間質に際立って見られ、糸球体や尿細管間質の活動性病変と関連し、血尿の程度に関連した。生検後 2 年後の腎機能とは糸球体と間質の慢性病変が関連した。3) 移植腎の慢性拒絶反応例の組織学的解析で中等度から高度の peritubular capillaritis と基底膜肥厚とが慢性拒絶反応に関連した。慢性移植糸球体症では、血管内皮の phenotype がその程度と共に変化し caveolae 増生を示す内皮に置換され、蛋白尿と関連した。

大村は消化管悪性腫瘍の発生と進展についての解析し、主として脈管侵襲を来す環境条件について検討している。また消化管における循環障害についての組織学的な解析を行っている。

#### 「点検・評価」

山口は悪性腎硬化症と MPO-ANCA 関連腎炎例を観察し、尿細管間質病変に注目し、血管病変の捉え方が重要と思われた。移植腎生検で慢性拒絶反応の性格や内容について検討し、抗体関連拒絶反応では peritubular capillary が鍵になると思われた。

大村は早期に脈管侵襲を見る症例を対象として解析したが、多分にその発生部位による影響が強く、腫瘍固有の性格による差ではない可能性がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ali M. Sherif, Nakayama M (Tohoku Univ), Maruyama Y, Yoshida H, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawakami M. Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (6) : 1675-81.
- 2) Yamamoto I, Yamamoto H, Tanno Y, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Yamaguchi Y, Hosoya T. Secondary focal segmental glomerulosclerosis following kidney transplantation in a patient with type I diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2006; 20 (Suppl. 15) : 7-10.



- 3) Yamamoto I, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hosoya T, Horita S<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup>, Fuchinoue S<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Col). A pathological analysis of lymphatic vessels in early renal allograft. *Transplant Proc* 2006; 38(10): 3300-3.
- 4) Fukunaga M. Atypical ovarian endometriosis. *Pathol Case Rev* 2006; 11(1): 38-42.
- 5) Fukunaga M. Histologic diagnosis of hydatidiform mole and its problems. *Placenta* 2006; 27: A9.
- 6) Fukunaga M, Fujiwara Y<sup>1)</sup>, Naito Z<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Med School). Hepatoid carcinoma with serous component of the fallopian tube: A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(3): 233-7.
- 7) Tozaki M, Fukuda K, Suzuki M. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of invasive ductal carcinoma: Influence of histological scirrhous component on MR descriptors. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5(3): 137-46.
- 8) Lu W, 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) Lu W, Takahashi H, Furusato B (Armed Forces Institute), Maekawa S (Ogawa Red Cross Hosp), Ikegami M, Sudo A, Egawa S, Hano H. Allelotyping analysis at chromosome arm 8p of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and incidental, latent, and clinical prostate cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 509-15.
- 10) Kanetsuna Y, Hirano K<sup>1)</sup>, Nagata M (Tsukuba Univ), Gannon AM<sup>1)</sup>, Takahashi K<sup>1)</sup>, Harris CR<sup>1)</sup>, Breyer DM<sup>1)</sup>, Takahashi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Vanderbilt Univ). Characterization of diabetic nephropathy in a transgenic model of hypoinsulinemic diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291(2): 1315-22.
- 11) Shikishima K, Miyake A, Ikemoto I, Kawakami M. Metastasis to the orbit from transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50(5): 469-73.
- 12) 原田 徹, 河上牧夫, 氏田万寿夫, 斎藤祐二, 尾高真, 佐藤修二, 秋葉直志. 原発性肺癌の臓器転移に関する解析 (第二報). *慈恵医大誌* 2006; 121(5): 223-40.
- 13) 河上牧夫, アリ・モハマド・シェリフ, 岩渕 馨, 川口良人(神奈川衛生看護専門学校附属病院). 【腹膜透析2006】 腹膜の素性と変容 腹膜透析合併症の理解のために. *腎と透析* 2006; 61(別冊 腹膜透析2006): 69-74.
- 14) 原田 徹, 河上牧夫, 羽野 寛, 氏田万寿夫, 斎藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志. 原発性肺癌のリンパ節転移に関する解析 (第三報). *慈恵医大誌* 2007; 122(1): 1-10.
- 15) 福永眞治. Recurrent cutaneous lesion with chondroosseous formation. *病理と臨* 2006; 24(6): 658-9.
- 16) 小峯多雅, 河野 優. 【補遺】 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* 2006; 121(4): 177-8.

## II. 総 説

- 1) 山口 裕, 堀田 茂(東女医大). 【診断に役立つ免疫組織化学】 各臓器, 疾患で用いられる抗体とその応用 腎糸球体腎炎と移植腎. *病理と臨* 2007; 25(臨増): 99-106.
- 2) 山口 裕. 【腎炎 検査と治療の進歩】 腎移植後再発性腎症. *腎と透析* 2007; 62(1): 93-6.
- 3) 山口 裕. 【腎病理診断標準化—その現状と将来への展望—】 腎尿細管間質病変と血管病変の標準化への提案—バンフ分類の応用と革新—. *医のあゆみ* 2006; 219(8): 587-91.
- 4) 山口 裕. 【腎生検病理 ABC 臨床に役立つ腎病理診断法の手引き】 尿細管間質性疾患. *病理と臨* 2006; 24(10): 1079-89.
- 5) 山本 泉, 山口 裕. 【腎移植 質の時代へ】 Banff 分類. *腎と透析* 2006; 61(4): 504-8.
- 6) 山口 裕. 【腎生検所見の鑑別と臨床へのフィードバック】 尿細管間質の線維化の鑑別. *腎と透析* 2006; 61(3): 422-7.
- 7) 山口 裕. 【臓器移植】 臓器移植の病理学. *総合臨* 2006; 55(8): 2012-7.
- 8) 福永眞治. 外陰と陰—悪性と誤りやすい良性病変, 良性と誤りやすい悪性腫瘍—. *病理と臨* 2006; 24(臨増): 217-23.
- 9) 福永眞治. 周産期の病理 胎盤病理から臨床へ: ④ 流産病理の見方, 全胎状奇胎, 部分胎状奇胎. *病理と臨* 2007; 25(1): 38-42.
- 10) 鷹橋浩幸. 前立腺針生検における PINATYP の意義. Clinicopathological significance of PINATYP (Prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands) on prostatic needle biopsy. *病理と臨* 2006; 24(10): 1118-9.

### III. 学会発表

- 1) 原田 徹, 小池裕人, 野村浩一, 鈴木正章, 河上牧夫, 羽野 寛. 良悪性の判断に苦慮した胆管上皮性肝腫瘍の一例. 第96回日本病理学会総会. 大阪, 3月. [日病理会誌 2007; 96(1): 272]
- 2) 小池裕人, 鈴木正章, 佐々木学, 野村浩一, 中山順今, 中野雅貴, 河上牧夫. 胃の多発性 polyposis が進行胃癌となり肝に転移した剖検例の一例. 第96回日本病理学会総会. 大阪, 3月. [日病理会誌 2007; 96(1): 246]
- 3) 川口真裕子, 新崎勤子, 本間隆志, 鈴木正章, 河上牧夫. 尿中に異型細胞を認めた乳腺浸潤性小葉癌の一例. 第45回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京, 11月. [日臨細胞会誌 2006; 45(Suppl. 1): 464]
- 4) 河上牧夫, アリ・ハッサン, 山田律子, 岩渕 馨, 小池裕人, 中山順今, 野村浩一, 鷹橋浩幸, 佐々木学, 原田 徹, 鈴木正章. 心筋線維の縦分裂の動態について. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 320]
- 5) 山田律子, 鈴木正章, 佐々木学, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 中山順今, 小池裕人, 原田 徹, 河上牧夫. 卵巣の自然歴と疾患. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 291]
- 6) 小池裕人, 中山順今, 山田律子, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 佐々木学, 原田 徹, 鈴木正章, 河上牧夫. 脊椎骨の自然歴. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2007; 95(1): 268]
- 7) 原田 徹, 小池裕人, 野村浩一, 河上牧夫, 羽野 寛. 剖検例を用いた原発性肺癌の腎転移様式についての解析. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 260]
- 8) 鈴木正章, 河上牧夫, 佐々木学, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 中山順今, 小池裕人, 加藤弘之, 菊地 泰. 両側性の腎細胞癌. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 251]
- 9) 鈴木正章, 河上牧夫, 佐々木学, 鷹橋浩幸, 野村浩一, 中山順今, 小池裕人, 二階堂孝, 濱田智美, 内田 賢, 小林直. 乳癌の HER2 の免疫染色と FISH 法の比較. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 235]
- 10) 河上牧夫, アリ・ハッサン, 原田 徹, 鈴木正章. 心筋筋線維の natural history と部位特性. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 229]
- 11) 河上牧夫, 小池裕人, 中山順今, 野村浩一, 鷹橋浩幸, 佐々木学, 岩渕 馨, 山田律子, 濱田智美, 二階堂孝, 鈴木正章. 冠動脈硬化症での血栓の関与. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 228]
- 12) 鷹橋浩幸, 古里征國, 中野雅貴, 鹿 颯, 羽野 寛, 河上牧夫. 針生検からみた日本人前立腺癌の動向〜天皇陛下の癌罹患ニュースとの関連〜. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 220]
- 13) 山口 裕. パラプロテイン血症関連腎症の病理. 第36回日本腎臓学会西部学術大会. 横浜, 9月. [日腎会誌 2006; 48(6): 582]
- 14) 山本 泉, 山口 裕, 山本裕康, 三留 淳, 丹野有道, 横山啓太郎, 細谷龍男. 移植腎における傍尿管毛細血管炎とリンパ管内の炎症細胞集積の差別化についての検討. 第49回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6月. [日腎会誌 2006; 48(3): 184]
- 15) 山本 泉, 小峯多雅, 大村光浩, 山口 裕. 腎疾患における尿管間質病変の定量化, 標準化の試み. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 255]
- 16) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor (PECOMA) of the uterus and abdominal wall: a clinicopathologic study of six cases. XXVI International congress of the International Academy of Pathology. Montreal, Sept. [Mod Pathol 2006; 49(Suppl 3): 95]
- 17) Fukunaga M. A clinicopathologic study of perivascular epithelioid cell tumor of the uterus and abdominal wall. 第96回日本病理学会総会. 大阪, 3月. [日病理会誌 2007; 96(1): 163]
- 18) 小林久仁子, 根本 淳, 塩森由季子, 鷹橋浩幸, 福永眞治, 安田 允. 卵管原発 hepatoid carcinoma の1例. 第45回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京, 11月. [日臨細胞会誌 2006; 45(Suppl. 2): 446]
- 19) 酒田昭彦, 金網友木子. 肝硬変における酸化ストレスと細胞増殖関連抗原の発現. 第95回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2006; 95(1): 371]
- 20) 酒田昭彦, 金網友木子. 慢性肝疾患における酸化ストレスと p53 蛋白の発現. 第96回日本病理学会総会. 大阪, 3月. [日病理会誌 2007; 96(1): 274]
- 21) 三浦由記, 芦川智美, 川口真裕子, 八木澤幸子, 本間隆志, 戸田敏久, 新崎勤子, 濱田智美, 鷹橋浩幸, 鈴木正章. 乳癌の転移との鑑別に苦慮した胸壁悪性中皮腫の一例. 第47回日本臨床細胞学会春季大会. 横浜, 6月. [日臨細胞会誌 2006; 45(Suppl. 1): 251]
- 22) 鷹橋浩幸, 車 英俊, 都築豊徳(名古屋第二赤十字病院). 本邦における前立腺針生検の最近の動向. 第94回日本泌尿器科学会総会. 福岡, 4月. [日泌会誌 2006; 97(2): 389]
- 23) 鷹橋浩幸, 古里征國, 中野雅貴, 羽野 寛. 前立腺針生検 Gleason score (GS) 評価における separate highest scoring の優位性. 第96回日本病理学会総会. 大阪, 3月. [日病理会誌 2006; 96(1): 194]

- 24) 山口 裕, 山本 泉, 小峯多雅, 大村光浩, 金網友木子. MPO-ANCA 関連腎炎の重複腎生検による病理学的検討. 第 96 回日本病理学会総会. 大阪, 3 月. [日病理会誌 2006; 96(1): 301]
- 25) 小峯多雅, 山口 裕, 大村光浩, 高崎さとし, 山本泉. 連続切片を用いた三次元組織再構成像の動画的観察の試み. 第 95 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2006; 95(1): 239]
- 26) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: A case report. 第 40 回特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会学術集会. 岐阜, 7 月. [日婦腫瘍会誌 2006; 24: 364]

#### IV. 著 書

- 1) 福永眞治. 腫瘍総論, 内分泌. 南山堂医学大辞典. 第 19 版. 東京: 南山堂, 2006.
- 2) 福永眞治. 第 10 章 運動器(筋骨格)系の疾患. 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 2: 臓器別の病気. 東京: 東京化学同人, 2007. p. 143-8.
- 3) 鈴木正章. 第 5 章 腎・尿路系の疾患. 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 2: 臓器別の病気. 東京: 東京化学同人, 2007. p. 95-103.
- 4) 鷹橋浩幸. 組織診. 石塚文平, 兼山尚裕, 鈴木秋悦, 安田 允編. New consensus 新選 産婦人科診療. 大阪: 永井書店, 2006. p. 525-30.
- 5) 鷹橋浩幸, 都築豊徳(名古屋第二赤十字病院), 古里征国. [前立腺癌の病理] 改訂された新 Gleason 分類 (ISUP2004) の考え方と運用方法. 青木 学, 秋元哲夫編. 臨床放射線別冊 Vol. 51: 前立腺癌放射線治療のすべて 局所限局前立腺癌を中心に. 東京: 金原出版, 2006. p. 23-38.

#### V. その他

- 1) 鷹橋浩幸. (招請講演)前立腺癌の組織学的診断と改訂グリソン分類 (ISUP2005) の実際. 第 10 回広島泌尿器 UP TO DATE SEMINAR. 広島, 2 月.
- 2) 金網友木子. (トピックス, 講演)糖尿病モデルマウスの腎変化. 第 5 回日本腎病理協会研究会. 東京, 1 月.
- 3) 篠原寿彦, 柳澤 暁, 梁井真一郎, 柏木秀幸, 大村光浩, 矢永勝彦. 腹腔鏡下に摘出術を行った無症候性尿管管嚢胞の 1 例. 日内視鏡外会誌 2006; 11(2): 177-80.
- 4) 福永眞治. Ovarian atypical endometriosis: Clinicopathology. 第 5 回湘南セミナー. 三浦, 5 月.
- 5) 野村浩一. 卵巣粘液性腫瘍の診断. 第 25 回婦人科病理研究会. 東京, 12 月.

# 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

ファブリー病は  $\alpha$  ガラクトシダーゼの欠損によりグロボトリアオシルセラミドと呼ばれる糖脂質が主に血管内皮細胞に蓄積し腎不全、心筋肥大、脳血管障害などを発症するライソゾーム蓄積症のひとつである。今年度はファブリー病の酵素補充療法中に発生する抗体につき検討を加えた。結果として抗体は中和活性をもち、酵素と結合し酵素の細胞内への取り込みを抑制することが *in vivo*, *in vitro* の実験で明らかとなった。ヒトにおいては抗体が発生することにより酵素補充療法による尿中グロボトリアオシルセラミドの正常化が阻害されることも明らかになった。しかしながら腎機能障害への酵素補充療法の予防効果は今回の検討では抗体陽性群、陰性群で有意差はなく、抗体の発生は腎機能の悪化に影響はしないという結論であった。最後に酵素製剤に対する免疫寛容を誘導する方法を検討した。新生児期に酵素製剤投与を行うと酵素製剤に対する免疫寛容が誘導されることが明らかとなった。

#### II. Aurora B による Shugoshin (Sgo) リン酸化

Sgo は M 期中期まで姉妹セントロメアの対合を維持するのに必須のタンパクとして同定された。前年度までの研究において新たに Sgo には動原体での微小管形成促進作用があることを明らかにし、この機能が動原体—紡錘系の両極性接着に必要であることを示した。

今年度は動原体—紡錘系の両極性接着に Sgo が

どのような機序で関わっているかを検討した。これまでの報告では Aurora B という M 期特異的リン酸化酵素が動原体に局在し、動原体—紡錘系の両極性接着を制御していることが分かっている。そこで Aurora B が Sgo をリン酸化しているかを検討した。その結果 Aurora B は Sgo の 2 つのセリン残基をリン酸化することが明らかとなった。この 2 つのセリン残基をグルタミン酸(擬似リン酸化型)、とアラニン(非リン酸化型)に置換した Sgo を、Tet 誘導化に安定発現する細胞を作製し解析を進めている。

#### III. 膵島再生を目的とした遺伝子治療法の開発

膵内分泌の再生に関する検討では、細胞周期調節能を有する CDK4 遺伝子を糖尿病マウス膵島に対し AAV ベクターによる *in vivo* 導入法を開発した。これにより膵島の増殖誘導と代謝の改善に成功した。現在ヒトでの臨床応用を目指して検証中である。一方、2 型糖尿病における冠動脈硬化症の成因に関する重要な発見を為した。マルチスイス CT で検出した冠動脈石灰化スコアを指標としたところ酸化酵素である Glutathione Peroxydase-1 (GPx-1) 遺伝子の多型が 2 型糖尿病における他の因子から独立して遺伝的関連性を認めた。この事は糖尿病における動脈硬化の発症進展に酸化ストレスが関与する事を証明すると同時にテーラーメイド医療の可能性も示唆した。

#### IV. 異種胎仔 organogenesis を用いたエリスロポエチン産生 organoid の作製

我々はこれまで異種胎仔の発生プログラムを用いた全く新しいアプローチによってヒト骨髄由来間葉系幹細胞からネフロンへの分化誘導に成功し、さらにこのヒト由来腎臓原器を宿主動物の大網内で腎臓への分化を誘導し尿生成能も持たせることを報告した。そこで本年度は尿以外の腎機能も獲得していることを証明するためにエリスロポエチンに着目して研究をすすめた。我々の培養法を用いてヒト間葉系幹細胞由来新生腎臓を大網内に作製し、ヒトエリスロポエチンの産生能を持つことを RIA 法、RT

-PCR法で確認した。さらにその発現量は貧血の程度と相関することを証明した。この成功は末期腎不全患者の腎性貧血の改善のみならず、エリスロポエチンの持つ腎障害進行抑制作用により透析導入患者数の減少につながるものと考えられた。

## V. 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, Cytokertin) 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 IOSEC 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、IOSEC 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。

### 「点検・評価」

それぞれのプロジェクトで、一定の成果が上がった。まだ動物実験の段階でヒトへの臨床応用までいたるものはなかったが、それぞれ臨床応用を視野に入れた研究がなされた点は評価できる。

当研究部の目標は難治性疾患の現行の治療法の改善および新規治療法の開発であり、これは基礎医学と臨床医学の狭間を埋めるものである。確かに現在まで本邦で開発された新規治療法は数えるほどしかなく、その道は困難を極めると予測されるが、難治性疾患で悩む患者様のためにも目標に向かい、慈恵発の治療法を開発するため今後も一層の努力が必要

であると思われた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Misawa T, Yanaga K, Ohashi T, Eto Y. Adenovirus vector-mediated gene transfer using degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma in rats. *J Surg Res* 2006; 133(2): 193-6.
- 2) Suzuki H, Akiyama N, Tsuji M, Ohashi T, Saito S, Eto Y. Human Shugoshin mediates kinetochore-driven formation of kinetochore microtubules. *Cell Cycle* 2006; 5(10): 1094-101.
- 3) Fujiwara T, Tanaka N, Kanazawa S, Ohtani S, Saijo 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. *J Clin Oncol* 2006; 24(11): 1689-99.
- 4) 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(4) Epub: 1026-34.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Yanaihara N, Caplen N<sup>1)</sup>, Bowman E<sup>1)</sup>, Seike M<sup>1)</sup>, Kumamoto K<sup>1)</sup>, Yi M<sup>1)</sup>, Stephens RM<sup>1)</sup>, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T, Calin GA<sup>1)</sup>, Liu CG<sup>1)</sup>, Croce CM<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>National Institutes of Health), Harris CC. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006; 9: 189-98.
- 8) Ueda K, Yamada K, Urashima M, Ishibashi Y, Shirai M, Nikaido T, Takahashi H, Okamoto A, Saito M, Yasuda M, Ohkawa K, Tanaka T. Association of extracellular matrix metalloproteinase inducer in endometrial carcinoma with patient outcomes and clinicopathogenesis using mono-

- clonal antibody 12C3. *Oncol Rep* 2007; 17: 731-5.
- 9) Takao M, Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Takakura S, Saito M, Saito M, Okamoto S, Takikawa O, Sasaki H, Yasuda M, Ochiai K, Tanaka T. Increased synthesis of indoleamine-2,3-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 1333-9.
- 10) Kobayashi H, Watabe K, Izuka S, Tani H, Matsuura Y, Barsoum J, Kaynor C, Ohashi T, Eto Y. Successful transduction of mammalian astrocytes and oligodendrocytes by 'Pseudotyped' baculovirus vector *in vitro* and *in vivo*. *Jikeikai Med J* 2006; 53(2): 55-62.

## II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. リソゾーム病に伴う内分泌異常 (Lysosomal disease with endocrine abnormality). *日臨* 2006; 別冊 (内分泌症候群 III): 579-81.
- 2) 衛藤義勝. Fabry 病. *小児診療* 2006; 69(11): 1724-34.
- 3) 衛藤義勝. Fabry 病に対する  $\alpha$ -galactosidase. 腎と透析 2006; 61(2): 247-51.
- 4) 大橋十也. 先天性代謝異常症の遺伝子治療—リソゾーム病を中心に. *医のあゆみ* 2006; 216(10): 737-42.
- 5) 大橋十也. 【小児の治療指針】代謝 Fabry 病. *小児診療* 2006; 69(増刊): 544-5.
- 6) 大橋十也. シスチン尿症. *小児慢性疾患診療マニュアル* 2006; 392-3.
- 7) 佐々木敬. DPP-IV 阻害剤の糖尿病臨床. *BIO Clinica* 2006; 21(14): 1275-8.
- 8) 高尾美穂, 岡本愛光, 二階堂孝, 浦島充佳, 清川貴子, 高倉 聡, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌の新しい予後因子とバイオマーカー】マイクロアレイを用いた新しい予後因子やバイオマーカー探索 漿液性腺癌. *産婦の実際* 2006; 55(13): 2155-66.
- 9) 横尾 隆. 糸球体の再生は可能か? *腎臓* 2006; 28: 167-70.
- 4) 衛藤義勝. Gene therapy and cell therapy in lysosomal storage disease. 第 12 回日本遺伝子治療学会. 東京, 8 月.
- 5) Eto Y. Female Fabry disease. The 9th Annual Asia LSD Symposium. Chiba, Dec.
- 6) Eto Y. Novel treatment of neurogenetic disorders. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Chiba, Sept.
- 7) Eto Y. Treatment of Lysosomal Storage Disease: Cell Therapy and Gene Therapy. The 12th German Neurogenetic Meeting. Rostock, Oct.
- 8) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症の最近の治療の進歩. 第 1 回香川先天代謝異常研究会. 高松, 11 月.
- 9) 衛藤義勝. ポンペ病の治療の進歩. 第 1 回日本ポンペ病研究会. 東京, 11 月.
- 10) 大橋十也. ファブリー病と遺伝. 第 2 回関東甲信越ファブリー病セミナー. 新潟, 5 月.
- 11) 大橋十也. ライソゾーム病の診断と治療. 第 48 回日本小児神経学会総会. 東京, 6 月.
- 12) 大橋十也. 1) ファブリー病が疑われる典型的な臨床症状, 所見について 2) 酵素補充療法の治療対象と治療開始時期について—小児科領域の立場から—. 第 2 回ファブリー病フォーラム. 東京, 7 月.
- 13) 大橋十也. 遺伝子治療の展望. 第 9 回ゴーシェ病セミナー. 東京, 8 月.
- 14) Ohashi T. The level of globotriaosylceramide in urine for long term monitoring of Fabry disease patients on enzyme replacement therapy. Biomarkers for the LSD with an Emphasis on Use in Screening. Hakone, Sept.
- 15) Ohashi T. Measurement of globotriaosylceramide in urine for long term monitoring of Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Chiba, Sept.
- 16) Yokoo T, Fukui A, Utsunomiya Y, Kawamura T, Okabe M, Hosoya T. Generation of erythropoietin-producing self organs using human mesenchymal stem cells. American Society of Nephrology 39th Annual Renal Week Meeting. San Diego, Nov.

## III. 学会発表

- 1) 衛藤義勝. ファブリー病治療の最近の進歩. 第 2 回ファブリー病研究会. 新潟, 5 月.
- 2) 衛藤義勝. (会長講演)脳治療は可能か? 遺伝性脳変性疾患の治療法の進歩. 第 48 回小児神経学会総会. 舞浜, 6 月.
- 3) 衛藤義勝. ファブリー病に関する最近の治験. 第 1 回日本ファブリー病研究会. 東京, 7 月.
- 17) Kobayashi H, Morita A, Ohashi, Eto Y. Lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease. The 12th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Aug.
- 18) Sakura K, Kaneshiro E, Iizuka S, Mori T, Umezawa A, Suzuki N, Ohashi T, Eto Y. Stem cell gene therapy for the central nervous system of mucopolysaccharidosis type VII. The 14th Annual

Meeting of the European Society of Gene Therapy.  
Athens, Nov.

#### IV. 著 書

- 1) 佐々木敬, 田嶋尚子. 1型糖尿病. 日本臨床: 別冊: 新領域別症候群シリーズ: 内分泌症候群 III. 第2版. 東京: 日本臨床社, 2007. p.26-30.

#### V. その他

- 1) 佐々木敬. 期待される新たな治療法. 第11回かしわ会総会. 柏, 4月.

## 悪性腫瘍治療研究部

教授: 衛藤 義勝 遺伝子治療  
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

樹状細胞を利用した抗腫瘍免疫反応誘導についての研究

#### I. プロテオーム解析技術 (LC/MS/MS) を用いた新規腫瘍抗原の探索と生体の抗腫瘍免疫反応

腫瘍細胞は特異的 T 細胞受容体に認識される腫瘍関連抗原 (tumor associated antigen: TAA) を発現するが, TAA に対してどのような免疫反応が誘導されているか不明な点が多い。われわれはプロテオーム解析技術 (LC/MS/MS) を活用してマウス肝癌細胞に発現される TAA を同定し, 宿主の抗腫瘍免疫を検討した。骨髄由来樹状細胞に C3H/HeN マウス自然発生肝癌から樹立した MIH-2 細胞を取り込ませ可溶化し, I-A<sup>k</sup> affinity column で MHC class II 分子・抗原ペプチド複合体を精製した。酸処理後ペプチドを遊離し解析したところ, EMTK という oligopeptide が同定された。このペプチドは MIH-2 細胞に発現する Cytochrome P-450 2j subfamily (CYP2js) 分子に由来する。CYP2js の EMTK の N 末側には I-A<sup>k</sup> (MHC class II) 結合モチーフ構造が認められ, このペプチド (DFIDAFL-KEMTKYPE) がヘルパーエпитープとして提示されていることが示唆された。ペプチドを合成しマウスに 2 回免疫すると脾細胞は IFN- $\gamma$  を大量に産生し, CYP2js ペプチドが抗原性を有し抗腫瘍効果を誘導する事が示された。しかし, 8 回免疫すると脾細胞からの IFN- $\gamma$  の産生は完全に抑制され, 脾細胞には免疫抑制機能を示す CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> の抑制性 T 細胞 (Treg) と CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> の未熟ミエロイド細胞 (IMC) が増加していた。腫瘍は発生初期において TAA に対する宿主の抗腫瘍免疫反応により排除される可能性があるが, 抗原刺激過剰状態になると逆に抗腫瘍免疫が抑制され腫瘍発育が促進されると考えられる。

## II. 造血管腫瘍に対する腫瘍/樹状細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫の誘導に関する研究

造血管腫瘍は免疫反応を担当するリンパ球や樹状細胞の基となる骨髄系細胞の腫瘍化であり、抗腫瘍免疫の成立が固形腫瘍と異なることが予想される。そこでリンパ腫を対象として融合細胞ワクチンによる抗腫瘍効果成立について検討した。マウス T リンパ腫 L5178R 細胞は腹腔内移植後 14 日で腫瘍死に至る経過の早いリンパ腫であるが、移植前に 2 回融合細胞ワクチンを投与すると約 1/3 のマウスは発症せず生存した。この生存マウスに L5178R 細胞を再投与しても腫瘍は生じず免疫を獲得していた。このマウスより細胞障害性リンパ球を検出することはできず、腫瘍細胞を認識する抗体が産生されていた。

## III. 脳腫瘍に対する免疫療法の基礎的・臨床的研究

我々は再発悪性神経膠腫に対し樹状細胞と腫瘍細胞の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という結果を得た。しかし、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、現在は本学倫理委員会の承諾を得、再発予防(維持療法)として融合細胞治療を行っている。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問題はない。免疫療法の課題として、腫瘍細胞による免疫抑制効果がある。腫瘍細胞が放出する多くの免疫抑制物質が原因と考えられている。Stat-3 はサイトカインのシグナル伝達に関与する物質であり、大半の腫瘍細胞で発現され腫瘍細胞の増殖促進や樹状細胞の成熟抑制に作用している。そこで、腫瘍細胞の Stat-3 を siRNA で抑制し、融合細胞による免疫反応への影響を検討している。

## IV. 白血病細胞の接着と分化についての研究

白血病細胞株 JAS-R は急性白血病 AML M7 患者末梢血より樹立された巨核球/赤芽球前駆細胞レベルの培養細胞である。巨核球系の培養細胞は数少なく巨核球分化メカニズムの研究に貴重である。JAS-R 細胞の一部は 2 価イオン依存性にコラーゲン・フィブロネクチンに接着し複数の細胞突起を形成する。そこで、接着細胞と非接着細胞を分離して調べたところ、接着細胞ではトロンボスポンジンや PF4 といった血小板成分を多く発現しており、 $\beta$ -グロビンが低下するなど、巨核球へ分化していること

が判明した。付着細胞では巨核球分化に重要な転写因子 ets ファミリーの一つ FLI-1 がより強く発現しており、インテグリン刺激から FLI-1 発現調節に至るシグナルを想定しその解明を進めている。

### 「点検・評価」

#### ① 研究について

樹状細胞による抗腫瘍効果については実験動物を用いた一つの系について免疫反応機序から殺細胞機構まで詳しく解析し報告した。肝癌で IFN-gamma によりアポトーシスに至る細胞はこれまで報告がなく、抗腫瘍免疫の多様性の一端を窺わせる結果だった。また、抗腫瘍免疫反応を臨床効果に結びつける工夫をいくつかの系を利用して試みている。特に、脳腫瘍については治療時期をずらし臨床研究として予防効果を検討しており、これは学内で施行されている唯一の細胞療法である。白血病分化の研究は対象が具体化でき今後の発展に結びつけられる。

#### ② 教育について

研究室配属・選択実習を通じて学生に直接指導する機会を維持している。大学院教育は日常の実験とともに行うことで指導している。良いコミュニケーションを心がけ院生にとって充実した時期となるよう配慮している。

#### 評価

研究所が目標としている Bench to Bed, Bedside to Bench の双方向を活性化するために、各研究者は seeds を育み臨床への還元を目指してそれぞれの段階で尽力している。結果として毎年相当の研究業績を出すことができている。また、大型研究機器の管理を通じ部として学内研究者に貢献していると自負している。

医学研究の困難な時期に各自の理念を貫くのみならず、研究を目指す医師のハードルを少しでも低くする必要がある。加えて、大学全体が活性化するようにさらなる臨床研究の遂行が望まれる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Homma S, Sagawa Y, Komita H, Koido S, Nagasaki E, Ryoma T, Okamoto M. Mechanism of antitumor effect on mouse hepatocellular carcinoma by intratumoral injection of OK-432, a streptococcal preparation. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(8): 1265-74.
- 2) Homma S, Sagawa Y, Ito M, Ohno T, Toda G. Cancer immunotherapy using dendritic/tumor-



fusion vaccine induces elevation of serum anti-nuclear antibody with better clinical responses. Clin Exp Immunol 2006; 144(1): 41-7.

- 3) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Center), Homma S, Torii A, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Toyama Y, Kawahara H, Watanabe M, Yoshida S, Kobayashi S, Yanaga K, Fujise K, Tajiri H. Streptococcal preparation OK-432 promotes fusion efficiency and enhances induction of antigen-specific CTL by fusions of dendritic cells and colorectal cancer cells. J Immunol 2007; 178(1): 613-22.
- 4) Komita H, Homma S, Saotome H (Wyeth Research), Zeniya M, Ohno T, Toda G. Interferin-gamma produced by interleukin-12-activated tumor infiltrating CD8+T cells directly induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2006; 45(5): 662-72.
- 5) Sekikawa T, Takahara S, Suzuki H, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. Diffuse large B-cell lymphoma arising independently to lymphoplasmacytic lymphoma: a case of two lymphomas. Eur J Haematol 2007; 78(3): 264-9.
- 6) 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(2A): 843-50.
- 7) Yamada H, Arakawa Y, Saito S, Agawa M, Kano Y, Horiguchi-Yamada J. Depsipeptide-resistant KU812 cells show reversible P-glycoprotein expression, hyper-acetylated histones, and modulated gene expression profile. Leuk Res 2006; 30(6): 723-34.
- 8) 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): 59-64.

## II. 総 説

- 1) Homma S. Dendritic/tumor-fusion vaccine. Mod Asp Immunobiol 2006; 19: 37.
- 2) 山田 尚, 鈴木英明, 荒川泰弘, 山田順子. ここまでわかった造血器腫瘍発症のメカニズム: 急性骨髄性白血病. 成人病と生活習慣病 2007; 37(2): 220-3.

## III. 学会発表

- 1) 小井戸薫雄, 本間 定, 鳥居 明, 遠山洋一, 河原秀次郎, 小川匡市, 渡部通章, 矢永勝彦, 戸田剛太郎, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 自己樹状細胞と転移性大腸癌との融合細胞により誘導された CD4 CD8 T cell の解析. 第

92 回日本消化器病学会総会. 北九州, 4 月. [日消誌 2006; 103(臨時増刊号 第 92 回日本消化器病学会総会抄録集): A210]

- 2) 菊池哲郎. Stat-3 siRNA の樹状・腫瘍融合細胞に対する影響. 厚生労働省がん研究助成. 指定研究「難治がんの総合的な対策に関する研究」班会議. 東京, 5 月.
- 3) 本間 定. 癌免疫療法の実施状況と新規臨床試験紹介. 第 19 回東日本癌免疫療法研究会. 東京, 5 月.
- 4) 小井戸薫雄, 本間 定, 藤瀬清隆, 田尻久雄, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 自己肝細胞癌細胞と樹状細胞の融合細胞ワクチン療法を施行した肝細胞癌患者の抗腫瘍免疫誘導. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47 (Suppl. 1): A56]
- 5) 本間 定, 込田英夫, 小井戸薫雄, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 樹状細胞ワクチンによる肝癌に対する新たな抗腫瘍免疫エフェクター機構. 第 42 回日本肝臓学会総会. 京都, 5 月. [肝臓 2006; 47(Suppl. 1): A55]
- 6) 本間 定. 癌免疫療法に必要な施設・管理基準とは. 第 19 回東日本癌免疫療法研究会. 東京, 5 月.
- 7) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Center), Homma S, Fujise K, Toda G, Tajiri H. Dendritic cells fused with allogeneic colorectal cancer cell line present colorectal cancer-specific antigens and induce antitumor immunity against autologous tumor cells. International Symposium of Molecular Cell Biology of Macrophages and Dendritic Cells 2006. Tokyo, June.
- 8) 小松誠和<sup>1)</sup>, 七条茂樹<sup>1)</sup>, 本間 定, 飯沼久恵, 野口正典<sup>1)</sup>, 前田好章<sup>1)</sup>, 正村裕紀<sup>1)</sup>, 本間重紀<sup>1)</sup>, 唐 宇飛<sup>1)</sup>, 峯 孝志<sup>1)</sup>, 伊東恭悟<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>久留米大). 非特異免疫療法における抗ペプチド抗体を指標とした治療効果の評価と予測可能性. 第 10 回基盤的癌免疫研究会総会. 札幌, 7 月.
- 9) 山田順子, 関川哲明, 山田 尚. 2 つの悪性リンパ腫を合併した症例. 第 43 回日本臨床分子医学会学術総会. 札幌, 7 月.
- 10) 小井戸薫雄, 原 栄一 (埼玉がんセンター), 本間 定, 鳥居 明, 柳沢 暁, 遠山洋一, 河原秀次郎, 渡部通章, 吉田清哉, 小林 進, 矢永勝彦, 藤瀬清隆, 田尻久雄. OK-432 で刺激された樹状細胞と自己大腸癌細胞との融合細胞は自己大腸癌に対する腫瘍抗原特異的 polyclonal CTL の誘導を増強する. 第 65 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月. [日癌会 65 回総会記 2006; 315]
- 11) 本間 定, 込田英夫, 小井戸薫雄, 山田順子, 小幡徹. 質量分析システム (LC/MS/MS) を用いた樹状細胞の MHC class II 分子上に提示される腫瘍抗原ペプチドの同定. 第 65 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月. [日癌会 65 回総会記 2006; 59]

- 12) 小松誠和<sup>1)</sup>, 七条茂樹<sup>1)</sup>, 本間 定, 飯沼久恵 (帝京大), 野口正典<sup>1)</sup>, 唐 宇飛<sup>1)</sup>, 峯 孝志<sup>1)</sup>, 伊東恭悟<sup>1)</sup> (久留米大). 非特異免疫療法における抗ペプチド抗体を指標とした治療効果の評価と予後. 第 65 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月. [日癌会 65 回総会記 2006; 77]
- 13) 佐川由紀子, 伊藤正紀, 本間 定. 樹状細胞ワクチン療法における抗体核抗体陽性化症例の臨床的特徴. 第 65 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月. [日癌会 65 回総会記 2006; 16]
- 14) 山田順子, 山田 尚. 巨核芽球性白血病株細胞 JAS-R の樹立と血液分化からみた特徴. 第 65 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月. [日癌会 65 回総会記 2006; 206-7]
- 15) 山田順子, 荒川泰弘, 斉藤 忍, 阿川美幸, 山田 尚, 関川哲明. 巨核芽球性白血病株細胞の接着刺激に伴う遺伝子発現変化. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会. 福岡, 10 月.
- 16) 小井戸薫雄, 本間 定, 鳥居 明, 遠山洋一, 河原秀次郎, 渡部通章, 矢永勝彦, 藤瀬清隆, 戸田剛太郎, 田尻久雄. 大腸癌における樹状細胞とアロ癌細胞株の融合細胞をもちいた癌免疫ワクチンの開発. 第 48 回日本消化器病学会大会・第 14 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan2006). 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103 (臨時増刊号 第 48 回日本消化器病学会大会抄録集): A886]
- 17) 本間 定, 小井戸薫雄, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 進行消化器癌に対する樹状細胞ワクチン療法のトランスレーショナルリサーチと今後の課題. 第 48 回日本消化器病学会大会・第 14 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan2006). 札幌, 10 月. [日消誌 2006; 103 (臨時増刊号 第 48 回日本消化器病学会大会抄録集): A636]
- 18) 本間 定, 佐川由紀子, 永崎栄次郎, 小井戸薫雄, 小幡 徹. プロテオーム解析技術 (LC/MS/MS) を用いた腫瘍ワクチン標的分子の探索. 第 19 回日本バイオセラピー学会総会学術集会. 福岡, 11 月.
- 19) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Center), Homma S, Torii A, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Toyama Y, Kawahara H, Watanabe M, Yoshida S, Kobayashi S, Yanaga K, Fujise K, Tajiri H. Streptococcal preparation OK-432 promotes fusion efficiency and enhances induction of antigen-specific CTL by fusions of dendritic cells and colorectal cancer cells. 第 7 回日米癌合同会議 (Seventh AACR/JCA Joint International Conference). Hawaii, Jan.
- 20) 菊池哲郎. 悪性神経膠腫に対する樹状・腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫療法の改良. 厚生労働省がん研  
究助成金 指定研究「難治がんの総合的な対策に関する研究」班会議. 東京, 1 月.
- 21) 本間 定. (シンポジウム) 当施設における樹状細胞ワクチン療法の基礎的, 臨床的研究. 第 4 回日本免疫治療学研究会学術集会. 横浜, 2 月.

## 分子遺伝学研究部

部長・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病態解明と治療法の開発

細胞の分化・増殖および細胞死の制御機構を解明することは様々な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. 白血病細胞の系統転換

様々な悪性腫瘍において腫瘍幹細胞の存在が示されている。白血病治療においても白血病幹細胞の根絶が重要な目標である。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。そもそも、白血病細胞の形質がどこまで安定であるかは疑問である。白血病細胞はレチノイン酸やその他の低分子化合物によって分化誘導が可能な場合がある。しかし、一部の場合を除いて、*in vivo*における白血病細胞の血球分化系統転換を示すことは難しい。急性巨核芽球性白血病株細胞 JAS-R はこの疑問に対して答えをくれそうである。我々は JAS-R 細胞が増殖環境マトリックス蛋白質とインテグリンを介した接着によりその性質を変化させることを見出した。すなわち、この細胞は接着刺激によって血球分化系統に転換を誘導することが出来る。このことは、通常の診断に用いられる末梢血白血病細胞とは生物学的に異なった性質を有する細胞が生体内に存在する可能性を示唆している。重要なことは、接着細胞の性質が分化形質のみではなく薬剤耐性にも関与しているらしく、再発の重要な鍵を握っていることである。現在、これらの分子基盤の解明に取り組んでいる。

##### 2. 白血病治療法の開発

白血病化の特徴の一つは転写調節機構の破綻である。転写調節は主として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、その耐性化機構を研究している。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。耐性株細胞では多剤耐性に関与する MDR1 遺伝子の

過剰発現が誘導されていた。しかし、耐性細胞では高度にヒストンのアセチル化が起こっており、MDR1 遺伝子のみでは耐性の説明がつかない。マイクログレイによる検討の結果、耐性に関与する可能性が高い遺伝子が複数個同定され、現在それらの遺伝子と耐性の関連を検討している。

#### II. 抗腫瘍薬の作用機序とその増強

##### 1. DNA Topoisomerase I (Top1) 阻害薬

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。我々は大腸がん由来の 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、新たな変異を獲得していることが判明した。この耐性細胞では他のアレルには欠失があるため Top1 活性は著しく低下している。現在、この新たな変異と他の Top1 阻害薬との関連を検討している。

##### 2. テロメラーゼ阻害薬

テロメアは染色体末端に存在する核酸・蛋白質の複合体で、染色体断端の DNA を保護する重要な働きを有している。また、テロメア長の短縮は細胞の老化や細胞死とも関連することから悪性腫瘍治療に於ける分子標的となる可能性が示されている。テロメアはテロメラーゼによって維持されるが一般に腫瘍細胞ではテロメラーゼ活性が強い。TMPyP4 はテロメア DNA と安定な構造を作り、テロメラーゼ活性を抑制することから、抗腫瘍薬としての可能性が期待される。そこで、本薬剤の抗腫瘍効果について更なる検討を加えるために、テロメラーゼの触媒遺伝子を導入した細胞とその親株を用いて作用機序を検討している。現在までの研究で本薬剤による殺細胞効果にテロメア長、テロメラーゼ活性は影響していないことが判明している。このため新たな作用基盤について検討している。

#### 「点検・評価」

##### I. 点検

##### 1. 研究の現状

白血病細胞の生物学的な特徴とその分子基盤を解明し、治療方法を開発することを目指して研究を進め、増殖環境と白血病細胞の系統転換に関して成果を得た。また、分子標的治療薬とその耐性機構の解明、およびその克服に関しても成果を挙げることが出来た。

## 2. 学内への貢献

DNA シーケンシング, DNA による個体識別検査, および遺伝子発現に関する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。解析依頼は1万件を超える現状となった。今後は精度を保ちながら効率をさらに引き上げたいと考えている。

## 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, 講義および少人数に対するものが中心であった。

## 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。今後はより直接的に社会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) Akiyama M, Yamada O, Yanagisawa T, Fujisawa K, Eto Y, Yamada H. Analysis of telomerase activity and RNA expression in a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(4): 506-11.
- 2) Yamada H, Arakawa Y, Saito S, Agawa M, Kano Y, Horiguchi-Yamada J. Depsipeptide-resistant KU812 cells show reversible P-glycoprotein expression, hyper-acetylated histones, and modulated gene expression profile. *Leukemia Res* 2006; 30(6): 723-34.
- 3) Yokoi K, Akiyama M, Yanagisawa T, Takahashi-Fujigasaki J, Yokokawa Y, Mikami-Terao Y, Fukuoka K, Fujisawa K, Nakazaki H, Oi S, Eto Y, Yamada H. Sequential analysis of cadherin expression in a 4-year-old girl with intracranial ependymoma. *Child Nerv Syst* 2007; 23(2): 237-42.
- 4) Sekikawa T, Takahara S, Suzuki H, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. Diffuse large B-cell lymphoma arising independently to lymphoplasmacytic lymphoma: a case of two lymphomas. *Eur J Haematol* 2007; 78(3): 264-9.

### II. 総説

- 1) 山田 尚. 分子標的薬の作用メカニズムと腫瘍細胞の個性. *慈恵医大誌* 2006; 121(3): 105-18.

- 2) 山田 尚, 鈴木英明, 荒川泰弘, 山田順子. 急性骨髄性白血病発症のメカニズム. *成人病と生活習慣病* 2007; 37(2): 220-3.

### III. 学会発表

- 1) 山田順子, 山田 尚. 巨核芽球性白血病株細胞 JAS-R の樹立と血球の分化からみた特徴. 第65回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 2) 荒川泰弘, 齊藤 忍, 鈴木英明, 山田 尚. MLL1-IP の発現と細胞内局在について. 第65回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 3) 山田順子, 荒川泰弘, 齊藤 忍, 阿川美幸, 山田 尚, 関川哲明. 巨核芽球性白血病株細胞の接着刺激に伴う遺伝子発現変化. 第68回日本血液学会総会. 福岡, 10月. [臨血 2006; 47(9): 1159]
- 4) 秋山政晴, 寺尾陽子, 柳澤隆昭, 藤沢康司, 阿川美幸, 齊藤 忍, 山田 修 (東京女子医大), 山田 尚. 小児急性リンパ性白血病におけるステロイドの作用機序の解析. 第68回日本血液学会総会. 福岡, 10月. [臨血 2006; 47(9): 1225]
- 5) 中武真由香<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>, 山田 修<sup>1)</sup> (東京女子医大). K562細胞の巨核球計分化誘導に伴うテロメラーズの調節メカニズム. 第68回日本血液学会総会. 福岡, 10月. [臨血 2006; 47(9): 1157]
- 6) 高原 忍, 山田順子, 関川哲明, 山崎泰範, 山田 尚, 薄井紀子. Lymphoplasmacytic Lymphoma と異なる細胞由来の Diffuse Large B-cell Lymphoma を併発した症例. 第48回日本臨床血液学会総会. 福岡, 10月. [臨血 2006; 47(9): 1127]
- 7) 齊藤 忍, 荒川泰弘, 山田 尚. カンプトテシンとヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (depsipeptide) の相乗効果. 第123回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) 阿川美幸, 山田 尚. STR 多型を利用したヒト培養株細胞の管理. 第123回成医会総会. 東京, 10月.

## 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サイトカインとして報告されている。IL-31 の機能を解析するために IL-31 過剰発現 (IL-31 Tg マウス) を作成した。IL-31Tg マウスは 6 週齢ですでに剛毛、脱毛、搔痒行動に伴う引っ掻き傷などの皮膚症状が観察された。血清中の IL-31 濃度は約 2  $\mu\text{g/ml}$  であった。週齢が経つと、激しい搔痒行動に伴う擦過傷や皮膚障害が多く認められた。これに対して non Tg littermates の皮膚は正常であり、血中 IL-31 も認められなかった。IL-31Tg マウス血清中の IgE レベルは、13 週齢において non Tg マウスと優位な相関が認められた。しかし、7 週齢では認められなかった。興味あることに、IL-31Tg マウスの精子を用いて体外受精した胚を移植したマウスは、妊娠後半になると腹側の広範囲な脱毛がいずれのマウスにおいても観察された。妊娠マウスの血中 IL-31 濃度が約 20 ng/ml と上昇していることから、胎児から分泌される IL-31 によって脱毛が引き起こされたと考えられた。我々の作成した IL-31Tg マウスにおいて皮膚症状、搔痒行動さらには IgE 抗体価の上昇が観察された。これはアトピー性皮膚炎を解析する上で有用なモデルマウスになると思われる。

#### II. スギ花粉症緩和米を用いた食べるワクチンの開発

スギ花粉症緩和米はスギ花粉症を緩和する目的のために作成された遺伝子組換え米である。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実証した。さらに、スギ花粉症緩和米の長期経口摂取による毒性・安全性試験はカニクイサルおよびマウスを用いて実施した。その結果、コントロール米摂取群と比較して変化のある所見は認められなかった。さらに、長期経口摂取によりアナフィラキシーを誘導するような IgE 抗体産生も誘導されないことを確認した。この

ことは、スギ花粉症緩和米は、安全で有望な標品となることが期待される。

#### 「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っ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) Kohno H, Sakai T, Saito S, Okano K, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. *Exp Eye Res* 2007; 84(3): 569-76.
- 2) Kurosaka D, Yasueda J, Yoshida K, Yoneda A, Yasuda C, Kingetsu I, Toyokawa Y, Saito S, Yamada T. Abnormal telomerase activity and telomere length in T and B cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33(6): 1102-7.
- 3) 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.
- 4) Suzuki I, Akiyama N, Tsuji M, Ohashi T, Saito S, Eto Y. Human shugoshin mediates kinetochore-driven formation of kinetochore microtubules. *Cell Cycle* 2006; 5: 1094-101.

#### III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, (シンポジウム)スギ花粉症の食べるワクチン, 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京,

9月. [アレルギー 2006; 55(8-9): S5-3]

2) 三好康介<sup>1)</sup>, 田中宏幸<sup>1)</sup>, 高橋 剛<sup>1)</sup>, 若原恵子<sup>1)</sup>, 広瀬 泉<sup>1)</sup>, 出原賢治 (佐賀大学), 斎藤三郎, McKenzie Andrew NJ (MRC Lab), 稲垣直樹<sup>1)</sup>, 永井博式<sup>1)</sup> (岐阜薬科大). グニ抗原誘発マウス気道炎症におけるTh2サイトカインの意義(2). 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 9月. [アレルギー 2006; 55(8-9): 386]

3) 佐藤哲夫, 勝沼俊雄, 長井俊樹, 上出良一, 中川秀巳, 秋山暢丈, 斎藤三郎, 永田欽也(BML). 喘息およびアトピー性皮膚炎患者j末梢血単核球のIL-31産生能と血清IgE値. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 9月. [アレルギー 2006; 55(8-9): 401]

## 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, ウイルス学, 脳神経科学
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
講師:	渡辺美智子	細胞生物学

## 研究概要

### I. 脳腫瘍への音響化学療法の適用

超音波を利用して細胞膜に穿孔することにより遺伝子などを投与する音響ベクター法の開発をこれまでに行ってきたがマイクロバブルなど音響化学物質と組み合わせることによりキャビテーションの発生効率を上げることが可能である。本年度、細胞や動物を利用して音響化学療法の最適化を行った。音響化学療法は音響ベクター法と異なり組換え遺伝子の作製などが不要なく手軽に実施することができるという利点を有する。脳では音響化学物質を直接腫瘍内に投与することができるため音響化学療法が特に有効な組織と思われた。

### II. 脳腫瘍に対する局所療法用薬剤含有シートの開発

脳腫瘍局所療法のためのアドリアマイシン含有ポリマーシートを作製し動物モデルで効果を確認した。シートは徐放性で組織適合・分解作用があった。電子顕微鏡を用いてシートの構造を明らかにし報告した。

### III. ソフトイオン化法質量分析を用いた定量法の問題点

近年の質量分析システムの発達は、田中・Fenn等のノーベル賞受賞で示されるソフトイオン化法に依るところが多い。その結果GCMSでは出来なかった巨大蛋白や糖、核酸などの難揮発性物質の質量分析が簡単に行えるようになり、プロテオームやメタボロームといった分野への応用が盛んになった。それにつれて、それら物質の定量もソフトイオン化法で行われるようになってきた。しかし、定量に用いるソフトイオン化法には落とし穴があることを指摘し、その検証と問題点を明らかにした。

それは質量分析での定量法の基本である同位体希

積法で、ソフトイオン化法においては重水素標識が不安定であることを示した。

#### IV. エンドトキシン高感度定量法の開発と臨床測定

臨床検査医学的にはエンドトキシン測定は、確立された方法として普通に行われているが、実際には臨床と結びつくような結果が出ず、臨床診断上余り役に立っていないというのが実情である。

その原理を検討する内、新しい画期的な測定方法を発見し、臨床測定法として開発を行った。その結果、高感度かつ迅速なエンドトキシン測定法が確立された。それを用いて様々な臨床試料の測定を行い、エンドトキシン値を指標とした新たな臨床像が明らかにされつつある。例えば健康人ボランティアの血中エンドトキシンレベル ( $0.073 \pm 0.038$  pg/mL,  $N=7$ ) を、明らかにしたことである。この値は従来法で測ることは不可能であった。またこのことは敗血症などの発症に至る境界が存在することを意味し、臨床像の新たな見方を提案することとなった。

#### V. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

タイトジャンクション (TJ) は単純上皮において水、イオンの細胞間透過性をコントロールする接着装置である。皮膚においてもその存在については知られているが機能については十分に解明されていない。そこで今年度は、ヒトケラチノサイト (NHEK) を用いて TJ 関連分子の局在性と細胞間バリアの関連性について検討を行った。NHEK を高カルシウム (1.3 mM) 培地で培養し分化誘導すると、クローディン-1、オクルーディン、ZO-1 が細胞膜に局在し、それに伴い transepithelial electrical resistance (TER) が上昇した。このとき TJ ストランドが強固に形成されていることをフリーズフラクチャーにより確認した。TJ 関連分子クローディン-1 およびオクルーディンそれぞれについて siRNA を行ったところ TER の低下が認められ、特にクローディン-1 の siRNA によりオクルーディンの細胞膜への局在が阻害された。以上より細胞間バリアの構築に TJ 関連因子の発現および局在性が影響することが明らかとなった。

#### VI. 三次元培養システムによる脳腫瘍細胞の特性評価

グリオーマは日本における原発性脳腫瘍の約 1/4 を占めるが、その治療法・薬剤の開発にはヒトグリ

オーマ細胞株が用いられ、単層 2 次元 (2-D) 培養下での評価実験が行われている。しかし、脳腫瘍細胞が持つ悪性度・薬剤抵抗性等の変化を検討するには 3 次元 (3-D) 培養システムが重要と考え、4 種類のヒトグリオーマ細胞株を用いて 3-D 培養を行い、培養後の変化を走査型・透過型電子顕微鏡により検討した。その結果ヒトグリオーマ細胞は通常の 2-D 培養では各細胞株間の変化は確認できないが、3-D 培養を行うと著しい形態変化が確認できた。さらにそれらは 1) 個々の細胞体が判別困難なアグリゲート型集塊、2) 細胞個々が独立したスフェロイド型集塊、および 3) 播種のような独立増殖型集塊の 3 種に大別できる事が明らかとなった。

#### 「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脳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)。セラグノーシスは超音波照射・診断装置を用いることによって実現が可能であり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照射野を制御する技術開発も必要であることが明らかになった。

薬剤含有シートは当初超音波照射により薬剤が放出されるシステムを目指していたが達成が困難であった。しかし開発過程で薬剤とポリマーの比を工夫することにより徐放作用が得られることが判明し直接脳腫瘍への局所投与へ応用可能であることが判明した。

またソフトイオン化法の問題点に関する検討は、現在世界的にルーチンに行われているソフトイオン化法の定量測定に警鐘を鳴らすものと思われる。

さらにエンドトキシン測定法の開発は、その及ぼす影響は大きく、評価はこれからであろうが、近い将来に従来の測定法と置き換わるものになると思われる。また健康人から敗血症ショックの状態まで連続してつながる血中エンドトキシン値が、今後「健康人という定義」を問い直し、新たな敗血症の臨床指標として重要な位置を占めるものと思われる。

その他、走査型・透過型電子顕微鏡を用いた 3 次元システム培養法の開発は、今後脳腫瘍細胞に対する治療法・薬剤の開発を目的とした基礎実験に大きく貢献する可能性を示した。研究対象とするグリオーマ (神経膠腫) は生命中枢である脳幹部に発生する腫瘍であるため、腫瘍の増大は直接生命に危険

を及ぼす。しかし有効な治療法が無いため、5年生存率もきわめて低く現在最も治療法の開発が必要とされる疾患の一つである。立体3次元培養を行うことで従来の2次元単層培養では知ることの出来なかった個々の細胞株が持つ特性を明らかにし、各細胞間の差異を分類することが出来た。今後、がん関連遺伝子の発現解析およびシグナル伝達系の解析等を予定しており、脳腫瘍の制御機構解明のための重要な基礎データとなる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Manome Y, Kobayashi T, Mori M, Suzuki R, Funamizu N, Akiyama N, Inoue S, Tabata Y, Watanabe M. Local delivery of doxorubicin for malignant glioma by a biodegradable PLGA polymer sheet. *Anticancer Res* 2006; 26: 3317-26.
- 2) Watanabe M, Akiyama N, Sekine H, Mori M, Manome M. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase as a protective effect of nicaraven in ionizing radiation- and ara-c-induced cell death. *Anticancer Res* 2006; 26: 3421-28.
- 3) Kojima H, Iida M, Yaguchi Y, Suzuki R, Hayashi N, Moriyama H, Manome Y. Enhancement of cisplatin sensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck transfected with a survivin antisense gene. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 682-5.
- 4) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Yamamoto Y. Clinical responses and improvement of some laboratory parameters following polymyxin B-immobilized fiber treatment in septic shock. *ASAIO J* 2007; 53 (5): 646-50.
- 5) Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, Furuse K, Sasaki H, Nakayama M, Matsui T, Sachiko Tsukita, Mikio Furuse, Tsukita S. ZO-1 and/or ZO-2 determine whether and where claudins are polymerized into tight junction strands. *Cell* 2006; 126: 741-54.
- 6) Mimori-Kiyosue Y, Grigoriev I, Sasaki H, Matsui C, Akhmanova A, Tsukita S, Vorobiev I. Mammalian CLASPs are required for mitotic spindle organization and kinetochore alignment. *Genes Cells* 2006; 11: 845-57.
- 7) Sano K, Sasaki H, Shiba K. Utilization of the pleiotropy of a peptidic aptamer to fabricate heterogeneous nanodot-containing multilayer nanostructures. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 1717-22.

### III. 学会発表

- 1) Watanabe M, Manome Y. (Invited speaker) Aberrant glycosylation of fibronectin in human species and possible application to orangutan. Joint Seminar of Collaborative Research on Orangutan in Thailand. Salaya, Feb.
- 2) Manome Y, Watanabe M. (Invited speaker) Establishment of ELISA kits for zoonotic infections of Orangutan—A proposal: survey of the antibody titers to pathogenic agents to Orangutan—. Joint Seminar of Collaborative Research on Orangutan in Thailand. Salaya, Feb.
- 3) 馬目佳信. (指定講演)中枢神経系に対する超音波遺伝子治療の現状と展望. 栓子研究会サテライト公開シンポジウム. 京都, 11月.
- 4) 鈴木理恵, 渡辺美智子, 小島博己, 森山 寛, 馬目佳信. 中耳真珠種の成因の解明に向けて—上皮細胞および上皮細胞のストレス応答について—. 第123回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2006; 121(6): 285-6]
- 5) Watanabe M, Hataba Y, Manome Y. Morphology of human brain tumor in three-dimensional cell culture. The 16th International Microscopy Congress. Sapporo, Sept.
- 6) Manome Y, Takeyama H, Abe Y, Koga T, Watanabe M. Diagnostic and therapeutic application of monoclonal antibody recognizing glycosylated fibronectin. Cell Biology Summer Meeting 2006. Hakone, July.
- 7) 鈴木理恵, 渡辺美智子, 小島博己, 森山 寛, 馬目佳信. 中耳真珠腫の成因の解明に向けて—中耳粘膜のストレス応答について—. Cell Biology Summer Meeting 2006. 箱根, 7月.
- 8) 石澤 将, 馬目佳信, 渡辺美智子, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 糖尿病性腎症発症機転における Rho/Rho キナーゼ系シグナルの機構. Cell Biology Summer Meeting 2006. 箱根, 7月.
- 9) 船水尚武, 渡辺美智子, 馬目佳信. 膀胱癌細胞への遺伝子導入による抗癌剤感受性変化の検討. Cell Biology Summer Meeting 2006. 箱根, 7月.
- 10) 渡辺美智子, 武山 浩, 丸山一雄, 馬目佳信. 抗体をキャリアとしたバブルリポソームによる腫瘍ターゲティング. Cell Biology Summer Meeting 2006. 箱根, 7月.
- 11) Obata T, Nomura M, Tomaru K, Kase Y. Stable and convenient assay for lipid mediator assay by LC/MS/MS. 17th International Mass Spectrometry Conference. Prague, Aug.
- 12) 阪本雄一郎, 益子邦洋, 松本 尚, 原義 明, 朽方



規喜, 武井謙吉, 富田祥輝, 小幡 徹, 山本保博 (日本医大). (シンポジウム) 各種メディエーター (anandamide, 2-AG, HMGB-1, PAI-1 等) 値の変動から見た敗血症性ショック症例における PMX-DHP の効果判定についての検討. 第 11 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2 月.

- 13) 小幡 徹, 野村真弓, 斉藤敬太, 岩井健一, 岡本靖久, 鹿瀬陽一, 瀧浪将典. エンドトキシンの新しい高感度測定法開発. 第 11 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2 月.
- 14) 斉藤敬太, 小幡 徹, 野村真弓, 都丸慶子, 岩井健一, 岡本靖久, 鹿瀬陽一, 瀧浪将典. 実験的敗血症モデルにおける COX-2 の意味について. 第 11 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2 月.
- 15) 鹿瀬陽一, 小幡 徹, 野村真弓, 斉藤敬太, 岩井健一, 岡本靖久, 瀧浪将典. 新しいエンドトキシン高感度測定法を用いた臨床試料の測定. 第 11 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2 月.
- 16) Kase Y, Obata T. Removing endocannabinoids and reducing oxidative stress with polymyxin-immobilized fibers in patients with specific shock. 27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar. [Crit Care 2007; 11(Suppl 2) : 119]
- 17) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Yamamoto Y (Nihon Medical Univ). Mechanism and effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber columns for removing mediators (HMBG-1, 2-arachidonoyl glycerol, anandamide, PAI-1, protein C and IL-6) in septic shock patients. 27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar. [Crit Care 2007; 11(Suppl 2) : 117]
- 18) 佐々木博之. (招待講演) 酢酸ウラン代替染色法. 第 103 回電子顕微鏡技術研究会. 東京, 4 月.
- 19) 荒井久子, 菊地恵美, 斉藤英希, 佐々木博之. 酢酸ウラン代替染色法の検討 (III). 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 22 回学術講演会. 浜松, 5 月.
- 20) Ito Y, Kurosawa M, Kuroda K, Yamamoto T, Sasaki H. Occludin and claudin-1 participate the formation of epidermal tight junction and the barrier function in human keratinocytes. American Society for Cell Biology, 46th Annual Meeting. San Diego, Dec.

## 分子神経生物学研究部・器官発生研究室

講師: 岡部 正隆 解剖学・発生学

### 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た。本年 4 月より木村巧研究技術員が配属された。今年度は以下の研究活動を行った。

#### I. 脊椎動物の肺の起源に関する研究

陸上脊椎動物と魚類には内部が空気で満たされた器官, 肺とウキブクロが存在する。肺もウキブクロも消化管の一部が突出したものであり, 二つはこれまで相同器官であると考えられてきた。他方で, 肺は対になった構造であるのに対し, ウキブクロは単一の袋である。肺は消化管の腹側から突出するのに対し, ウキブクロは背側から突出する, などの重要な相違点も存在する。内臓器官は化石として残らないため, 古典的な古生物学ではこれらの器官の相同性を十分に明らかにすることはできていない。我々は比較分子発生学の手法を用いてこの問題にアプローチしている。我々はまずアフリカツメガエル, オーストラリアハイギョ, ポリプテルス, ゼブラフィッシュの肺・ウキブクロにおける遺伝子発現を比較した。その結果, 陸上脊椎動物の肺の発生に中心的役割を果たすことが知られている 3 つの遺伝子, TBX4, FGF10, NKX2.1 がゼブラフィッシュのウキブクロの発生においても発現していることがわかった。また, アンチセンスオリゴを用いた FGF10 の機能阻害は, ゼブラフィッシュのウキブクロ発生を阻害することもわかった。これらのことから, 肺とウキブクロの発生には共通した分子が使われていることがわかった。このことは, 二つの器官の原型となる器官が, 陸上脊椎動物と魚類の共通祖先においてすでに存在し, 肺とウキブクロが実際に相同器官であることを強く示唆している。

#### 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や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立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。我々は遺伝学的手法を用いて代償性細胞増殖にかかわる分子カスケードを明らかにした。細胞にアポトーシス・シグナルが入ると、開始カスパーゼ DRONC が活性化、その下流で JNK シグナル伝達系が活性化される。JNK シグナルは細胞増殖因子の転写を活性化し、アポトーシス細胞は増殖因子を分泌する。これを受け取った周辺細胞が増殖することによって、代償性細胞増殖が引き起こされるということがわかった。

### III. ニワトリ胚を用いたヒト腎臓再生の基礎的研究

我々の最終目標は、末期腎不全に対する究極の治療として、自己のヒト間葉系幹細胞 (hMSC) を異種動物胚内で腎臓全体に分化させることである。しかし、腎臓は後腎間葉と尿管芽という二つの異なる組織が相互作用して形成される臓器であり、その過程は複雑である。本学腎臓・高血圧内科の横尾らは、ラット胚内の後腎間葉部位に hMSC を移植し、hMSC を後腎間葉由来であるネフロンに分化させることに既に成功している。しかしこの方法では hMSC は尿管芽由来である尿管・集合管には分化しない。それは尿管芽になる細胞の運命は、後腎間葉が形成される時期よりも早い段階で既に決定しているからである。昨年度の研究では、初期胚の操作が可能でニワトリ胚を用いて、hMSC を尿管および集合管に分化させるために移植すべき部位である尿管芽原基を同定した。今年度は、尿管芽原基に移植した hMSC がニワトリ胚内で尿管や集合管に分化できるかどうかを検討した。hMSC をそのまま移植しても、細胞の移動はみられず、腎臓の細胞への分化は起こらなかった。そこで hMSC を人為的に分化させるために、尿管芽原基に強く発現している遺伝子である *Pax2* を導入してから移植した。すると、hMSC は尾側に移動し、尿管芽の親組織であるウォルフ管に分化することが確認できた。今後はさらに発生を継続させることにより、hMSCs を尿管芽、さらには尿管、集合管へと分化させることを試みる。

### 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たが、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 2 年目であり、すべての研究課題において一定の進展がみられた。引き続き、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課題である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) Williams DW, Kondo S, Krzyzanowska A, Hiromi Y, Truman JW. Local caspase activity directs engulfment of dendrites during pruning. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1234-6.
- 3) Kondo S, Senoo-Matsuda N, Hiromi Y, Miura M. DRONC coordinates cell death and compensatory proliferation. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 7258-68.

### II. 総説

- 1) 清水 裕, 岡部正隆. 消化管の進化的起源—刺胞動物ヒドラにおける基本構造と機能—. *蛋白質核酸酵素* 2007; 52: 112-8.
- 2) 岡部正隆. 副甲状腺の起源. *Medical Science Digest* 2007; 33: 648-9.

### III. 学会発表

- 1) 近藤 周, 岡部正隆, 広海 健, 三浦正幸. アポトーシスが誘導する代償性細胞増殖はカスパーゼと JNK シグナルによって制御される. 日本発生生物学会第 39 回大会. 広島, 6 月.
- 2) 福井 亮, 横尾 隆, 岡部正隆. 尿管芽原基の同定—ニワトリ胚を用いて—. 日本発生生物学会第 39 回大会. 広島, 6 月.
- 3) Okabe M. Transition from aquatic to terrestrial life and evolution of the vertebrate pharynx.

日本分子生物学会 2006 フォーラム, 名古屋, 12 月,

- 4) Fukui A, Yokoo T, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Identification of ureteric bud progenitors using chicken embryos. 39th American Society of Nephrology. San Diego, Nov.
- 5) Yokoo T, Fukui A, Utsunomiya Y, Kawamura T, Okabe M, Hosoya T. Generation of erythropoietin-producing self organs using human mesenchymal stem cells. 39th American Society of Nephrology. San Diego, Nov.

## 神経科学研究部・神経病理学研究室

教授: 栗原 敏  
(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. 中枢神経系における MLC1 蛋白質の局在と動態

目的: Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) では, MLC1 遺伝子変異を認める症例がある。今回, 抗 MLC1 抗体を作成し, MLC1 蛋白質の中枢神経系における局在を明らかにし, その機能を考察した。

対象および方法: ヒト MLC1 cDNA 蛋白質転写領域の PCR 産物を vector に組み込み, 大腸菌にて His-Tag 融合 MLC1 蛋白質を合成後, Tag のアフィニティ精製を行った。His-Tag 融合 MLC1 蛋白質とアジュバントを Balb/c マウスに投与し, 抗 MLC1 抗体を作製後 Western blot 法にて確認。明らかな神経疾患のないヒト 3 剖検例, MLC の 1 剖検例, 脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (SHR/SP) 200 頭の脳脊髄を対象に一般組織学的検索を行い, 抗 MLC1 抗体, GFAP, aquaporin 1 (AQP1), aquaporin 4 (AQP4) 等に対する抗体を用い, 免疫組織化学的に検索した。

結果および考察: 明らかな病変のない脳脊髄では, 血管周囲および軟膜化, 上衣下の星状膠細胞突起末端に MLC1 および AQP4 が局在し, AQP1 は軟膜下の星状膠細胞突起末端と脈絡叢細胞に認められた。SHR/SP の浮腫を伴う急性期梗塞巣では, MLC1 および AQP1, AQP4 の免疫染色性は低下し, 反応性星状膠細胞の増生する梗塞巣では, 星状膠細胞胞体に MLC1 は強く発現していた。膜蛋白質 MLC1 は, 水チャネルである膜蛋白質 AQP4 と同じ分布であった。梗塞の浮腫発現時も両蛋白質の動態は同じで, 機能の共通性が示唆される。中枢神経系では, MLC 症例は MLC1 mRNA の変異を認めていないにもかかわらず, MLC1 蛋白質の発現低下を認め, 蛋白質発現を抑制する因子の存在を示唆させた。

#### II. 脊髄小脳失調症 7 型におけるアミロイド前駆体タンパク質の動態

脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) は網膜色素変性, 小

脳失調を特徴とする遺伝性神経変性疾患である。SCA7はポリグルタミン病の一つで、核内に蓄積した変異 ataxin-7が凝集し、核内封入体が形成される。Ataxin-7は転写調節因子として機能することが報告され、病態との関連が注目されている。Ataxin-7と結合するタンパクは複数知られている。我々は ataxin-7と結合するタンパクとして、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) のファミリー蛋白である amyloid precursor like proteins 2 (APLP2) を同定した。アミロイド前駆体タンパク質ファミリー蛋白の SCA7 疾患脳および細胞モデルにおける細胞内分布について調べた結果、SCA7 では APLP2 は正常とは異なり、神経細胞の核内に蓄積する傾向がみられた。これらの APP 関連蛋白は種々の酵素によって切断され、切断された C 末端フラグメントが核内に移行し、蛋白の翻訳を調整することが判っている。我々は SCA7 の剖検脳、細胞モデルで caspase-3 が活性化されていること、更に caspase-3 によって切断された APP 関連蛋白が変異 ataxin-7 を含む核内封入体に取り込まれることを見いだした。

#### 「点検・評価」

I. 中枢神経系における MLC1 蛋白質の局在を明らかにした。MLC1 蛋白質の機能は未だ不明で、MLC1 遺伝子点変異は Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts を発症することが知られている。中枢神経系に於ける髄鞘の形成障害などに関与している可能性があり、今後、MLC1 蛋白質の機能の解明を進めていく。

II. APP 関連蛋白のプロセッシングが SCA7 の病態に関連する可能性を新たに見いだした。APP はアルツハイマー病の発症に関与する重要な蛋白である。今後は APP のプロセッシングが神経変性に関与する機序を、アルツハイマー病とは異なる、ポリグルタミン病との関連という視点から解明していく。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Fukumitsu N (Univ Tsukuba), Suzuki M, Fukuda T, Kiyono Y<sup>1)</sup>, Kajiyama S<sup>1)</sup>, Saji H<sup>1)</sup> (Kyoto Univ). Reduced 125I-meta-iodobenzylguanidine uptake and norepinephrine transporter density in the hearts of mice with MPTP-induced parkinsonism. *Nucl Med Biol* 2006; 33: 37-42.
- 2) Sato S<sup>1)</sup>, Chiba T<sup>2)</sup>, Nishiyama S<sup>3)</sup>, Kakiuchi T<sup>3)</sup>, Tsukada H<sup>3)</sup> (Central Res. Lab, Mamamatsu

Photonics), Hatano T<sup>1)</sup>, Fukuda T, Yasoshima Y<sup>4)</sup>, Kai N<sup>4)</sup>, Kobayashi K<sup>4)</sup> (Fukushima Med Univ), Mizuno Y<sup>1)</sup>, Tanaka K<sup>2)</sup> (Tokyo Metro Inst of Med Sci), Hattori N<sup>1)</sup> (Juntendo Univ). Decline of striatal dopamine release in parkin-deficient mice revealed by *in vivo* autoradiography. *J Neurosci Res* 2006; 84(6): 1350-7.

- 3) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Hatata Y, Fukuda T, Nakamura M, Totsuka N, Ishikawa S, Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artif Organs* 2007; 2: 148-51.
- 4) Takahashi-Fujigasaki J, Fujigasaki H (Mushino Red Cross Hospital). Histone deacetylase (HDAC) 4 involvement in both Lewy and Marinesco bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32(5): 562-6.

#### II. 総説

- 1) Fukuda T, Arai T, Nikaido T, Joki T, Ikeuchi S, Kato M, Kawakami M, Abe T. A case of chordoid meningioma with allelic loss of 1p36. *Jikeikai Med J* 2006; 53(1): 37-44.
- 2) 伊藤保彦, 福田隆浩. 脊髄性痒みを呈した抗アクアポリン4抗体陽性横断性脊髄炎の25歳女性例. *脊椎脊髄ジャーナル* 2007; 20(7): 865-8.

#### III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 伊東 建, 加藤弘之. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の1剖検例. 第47回日本神経病理学会. 岡山, 5月. [*Neuropathology* 2006; 26(Suppl): 102]
- 2) 福田隆浩, 清水 純, 古幡 博. 老齡ザルの淡蒼球黒質スフェロイドにおける熱ショック蛋白質過剰発現. 第47回日本神経病理学会. 岡山, 5月. [*Neuropathology* 2006; 26(Suppl): 107]
- 3) 藤ヶ崎純子, 高木 聡, 井上聖啓. シェーグレン症候群が疑われたステロイド反応性ミエロパチーの脊髄生検所見. 第47回日本神経病理学会. 岡山, 5月. [*Neuropathology* 2006; 26(Suppl): A20]
- 4) 藤ヶ崎純子, 柳下三郎 (神奈川リハビリテーションセンター), 岩淵 潔 (山手訪問診療所), 藤ヶ崎浩人 (武蔵野赤十字病院), 高田耕司. 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. 第47回日本神経病理学会. 岡

山, 5月. [Neuropathology 2006; 26(2): A40]

- 5) 藤ヶ崎純子, 藤ヶ崎浩人 (武蔵野日赤病院), Brice A (INSERM U679), Duyckaerts C (Hopital de la Pitie-Salpetriere). 脊髄小脳変性症 7 型の核内封入体と SUMO, PML との関係. 第 53 回日本病理学会秋季総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2006; 95(1): 310]

## V. その他

- 1) Yokoi K, Akiyama M, Yanagisawa T, Takahashi-Fujigasaki J, Yokokawa Y, Mikami-Terao Y, Fukuoka K, Fujisawa K, Nakazaki H, Oi S, Eto Y, Yamada H. Sequential analysis of cadherin expression in a 4-year-old girl with intracranial ependymoma. Childs Nerv Syst 2007; 23(2): 237-42.
- 2) Arai T, Tani S, Isoshima A, Nagashima H, Joki T, Takahashi-Fujigasaki J, Abe T. Intraoperative photodynamic diagnosis for spinal ependymoma using 5-aminolevulinic acid: technical note. 脳神経外科 2006; 34(8): 811-7.
- 3) Mikami-Terao Y, Akiyama M, Yanagisawa T, Takahashi-Fujigasaki J, Yokoi K, Fukuoka K, Sakuma M, Miyata I, Fujisawa K, Oi S, Eto Y. Lymphocytic hypophysitis with central diabetes insipidus and subsequent hypopituitarism masking a suprasellar germinoma in a 13-year-old girl. Childs Nerv Syst 2006; 22(10): 1338-43.

## 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

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 次ニューロンの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. アストロサイト-ニューロン機能関連の解明

延髄孤束核シナプス伝達制御におけるグリオトランスミッター 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 および文部科学省科学研究費補助金・特定領域「グリア-ニューロン回路網」の補助を受けた)。

#### III. 慢性痛における情動障害の脳機能の解明

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の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)。

#### IV. 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的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Ca<sup>2+</sup>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)。

#### 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Ca<sup>2+</sup>チャネルからのCa<sup>2+</sup>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。

#### 「点検・評価」

開室5年目を迎え、本年度も高い国際的水準の成果が上がった。教員1名で4種目の科学研究費補助金を取得して研究を進めた。特に、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」および「グリア-ニューロン回路網」領域班員に選定され、本研究室は神経研究推進の重要な拠点となった。一方、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、選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育、および、臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生の学位論文指導においても期待通りの成果が上がっている。名実ともに本学の神

経科学研究および教育の中心となった。

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: 崇城大学桂林秀太郎博士5月2日; ポルドー大学 Stephane Oliet 博士11月8日; 横浜市総合リハビリテーションセンター本田秀夫博士2月21日)。

室長・加藤は、日本生理学会学術研究委員、同将来計画委員、国際生理科学会議UPS2009トラベル委員長、同財務委員、生理学研究所研究会「Neuro-glio-vascular interaction におけるプリン作動性シグナリングの病態生理的機能」(9月7日~8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7回慈恵上智ジョイント・カンファレンス(11月)幹事、第34回自律神経生理研究会世話人幹事、ならびに日本プリンクラブ(ATPアデノシン研究会)幹事を務めた。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。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Kono Y, Shigetomi E, Inoue K, Kato F. Facilitation of spontaneous glycine release by anoxia potentiates NMDA receptor current in the hypoglossal motor neurons of the rat. *Eur J Neurosci* 2007; 25(6): 1748-56.
- 2) Ikeda R, Takahashi, Y, Inoue K, Kato F. NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 161-72.
- 3) Yamazaki K, Shigetomi E, Ikeda R, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kato F. Blocker-resistant presynaptic voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels underlying glutamate release in mice nucleus tractus solitarii. *Brain Res* 2006; 1104: 103-13.

##### III. 学会発表

- 1) 加藤総夫. 脳内シナプス伝達を光で刺激し計測する. 第114回日本薬理学会関東部会シンポジウム, 船橋, 6月. [日薬理誌 2006; 128: 61]
- 2) Kato F, Ikeda R. NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central nucleus of the amygdala in the chronic neuropathic pain model of rats. 5th Forum of European Neuroscience. Vienna, July.

- 3) 加藤総夫. グリオトランスミッターATPによる脳内ネットワーク・シナプス伝達制御の時空ダイナミクス. 平成18年度特定領域研究「グリア-ニューロン回路網」班会議. 熱海, 7月.
- 4) 井村泰子, 加藤総夫. Laser photolysis法を用いた孤東核小型ニューロン樹状突起近傍のP2X受容体活性化. 第29回日本神経科学学会. 京都, 7月. [Neurosci Res 2006; 55(Suppl 1): S79]
- 5) 河野 優, 繁富英治, 井上聖啓, 加藤総夫. 代謝障害誘発グリシン放出による舌下運動神経NMDA受容体電流の増大. 第29回日本神経科学学会. 京都, 7月. [Neurosci Res 2006; 55(Suppl 1): S72]
- 6) 山本清文, 繁富英治, 山田千晶, 井村泰子, 加藤総夫. 孤東複合体シナプス伝達短期可塑性の細胞外Ca<sup>2+</sup>依存性. 第29回日本神経科学学会. 京都, 7月. [Neurosci Res 2006; 55(Suppl 1): S175]
- 7) 山田千晶, 繁富英治, 加藤総夫. 1次求心性感覚ニューロンへの*in-vivo* 遺伝子導入. 第29回日本神経科学学会. 京都, 7月. [Neurosci Res 2006; 55(Suppl1): S175]
- 8) 繁富英治, 山田千晶, 加藤総夫. 迷走神経1次求心性ニューロンにおける遺伝子ノックダウン. 第29回日本神経科学学会. 京都, 7月. [Neurosci Res 2006; 55(Suppl 1): S67]
- 9) 加藤総夫. 脳幹内環境知覚神経回路における周波数依存性情報生成機構. 平成18年度特定領域研究「統合脳」班会議. 札幌, 8月.
- 10) 加藤総夫. シナプス前プリン受容体の発現機能連関解析-シナプス前分子の*in vivo* gene silencing-. 生理学研究所研究会. 岡崎, 9月.
- 11) 井村泰子, 和光未加, 加藤総夫. 孤東核シナプス前P2X受容体によるシナプス伝達制御~laser photolysis法を用いた時間空間限局的ATP投与~. 生理学研究所研究会. 岡崎, 9月.
- 12) 繁富英治, 山田千晶, 加藤総夫. 中枢シナプス前A<sub>1</sub>受容体の*in-vivo* 遺伝子ノックダウン. 生理学研究所研究会. 岡崎, 9月.
- 13) 加藤総夫. 神経因性疼痛と扁桃体シナプス伝達の可塑的变化. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会大会シンポジウム. 名古屋, 9月. [神経化学 2006; 452: 237]
- 14) 井村泰子, 和光未加, 加藤総夫. Laser photolysis法を用いたATP受容体によるシナプス伝達制御機構の解析. 第123回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2006; 121(6): 266-7]
- 15) Imura T, Wako M, Kato F. Immediate glutamate release triggered by time- and space-limited perisynaptic application of ATP with photolysis of caged ATP in brainstem slice. Society for Neuroscience 2006 Annual Meeting. Atlanta, Oct.
- 16) 池田 亮, 加藤総夫, 蔡詩 岳, 丸毛啓史. 慢性疼痛における情動変化のシナプス機構の解明-神経因性疼痛モデルを用いた電気生理学的検討-. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 長崎, 10月.
- 17) Kato F. Initiation of synaptic transmission by gliotransmitter ATP in the brain synapses. Riken BSI mini-symposium. Wako, Nov.
- 18) 加藤総夫. 脳内シナプス前カルシウム透過性イオンチャンネルによるシナプス伝達の制御. 第7回東京慈恵会医科大学・上智大学 ジョイント・シンポジウム第1回生命医科学ジョイント・シンポジウム. 東京, 11月.
- 19) 井村泰子, 和光未加, 加藤総夫. 孤東核における細胞外ATPの時間空間的限局濃度上昇によって誘発されるグルタミン酸放出. 第11回グリア研究会. 東京, 11月.
- 20) 加藤総夫. 慢性疼痛モデル動物扁桃体中心核におけるシナプス可塑性. 平成18年度生理学研究所研究会「痛み分子機構と治療戦略」教育講演. 岡崎, 11月.
- 21) 繁富英治. 延髄孤東核シナプス伝達短期可塑性のメタ可塑性と恒常性維持. 平成18年度生理学研究所研究会. 岡崎, 11月.
- 22) 井村泰子, 和光未加, 加藤総夫. 孤東核シナプスにおけるlaser photolysis法を用いた時間空間限局的ATP局所投与. 第34回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 23) 山本清文, 繁富英治, 井村泰子, 加藤総夫. 孤東複合体シナプス伝達短期可塑性の多様性. 第34回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 24) 加藤総夫, 池田 亮, 高橋由香里. 慢性疼痛と扁桃体シナプス伝達可塑性. 第34回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 25) 加藤総夫, 繁富英治, 山田千晶. シナプス前機能分子の*in vivo* ノックダウン. 平成18年度生理学研究所研究会「シナプス伝達の細胞分子調節機構」. 岡崎, 12月.
- 26) 加藤総夫. 脳幹内環境知覚神経回路における周波数依存性情報生成機構. 平成18年度特定領域研究「統合脳」班会議. 東京, 12月.
- 27) 加藤総夫. グリオトランスミッターATPによって誘発される脳内ネットワーク・シナプス伝達. 平成18年度特定領域研究「グリア-ニューロン回路網」成果報告会. 東京, 1月.
- 28) 加藤総夫, 井村泰子, 繁富英治. 細胞外プリン・シグナル系と脳内シナプス伝達. 第42回脳の医学生物学研究会招待講演. 名古屋, 2月.
- 29) Kato F, Imura T, Shigetomi E. Initiation of synaptic transmission by gliotransmitter ATP in

brain synapses. Glial biology: Functional interactions among glia & neurons. Gordon Research Conference 2006. Ventura, Mar.

- 30) 山田千晶, 繁富英治, 鈴木岳之(共立薬大), 加藤総夫. *In vivo* 神経節 gene-silencing によるシナプス伝達の機能的変化. 第 80 回日本薬理学会年会. 名古屋, 3 月. [J Pharmacol Sci 2007; 103(Suppl 1): 103]
- 31) 加藤総夫, 井村泰子. グリア伝達物質による神経興奮非依存性シナプス伝達誘発. 第 84 回日本生理学会大会シンポジウム. 大阪, 3 月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S10]
- 32) 山田千晶, 繁富英治, 鈴木岳之(共立薬大), 加藤総夫. アデノシン受容体の *in vivo* 神経節ノックダウンによるシナプス前抑制の減弱. 第 84 回日本生理学会大会. 大阪, 3 月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S149]
- 33) 山本清文, 井村泰子, 繁富英治, 野口 淳, 加藤総夫. 孤束複合体シナプス前性短期可塑性のシナプス後ニューロン依存的差異. 第 84 回日本生理学会大会. 大阪, 3 月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S149]
- 34) 高野一夫, 加藤総夫. 迷走神経吸息促進反射に対する孤束核 P2X 受容体遮断効果は求心性発火頻度依存的である. 第 84 回日本生理学会大会. 大阪, 3 月. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl): S213]

## 高次元医用画像工学研究所

教授: 鈴木 直樹 医用生体工学, 医用画像工学, 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, 医用画像工学, 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高次元医用画像の臨床への応用

CT や MRI などの画像診断装置から, 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およびその臨床応用に関する研究を行っている。特に, 各臨床の現場に即した三次元・四次元画像の応用法, そのための高速処理表示法などの開発を行っている。いずれも本学各講座ほか, 九州大学, 大阪大学, 北米メイヨークリニックなどとの共同研究として進めている。

#### II. 術中支援用 Data fusion 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する術中ナビゲーションシステムの開発を行っている。これまでにロボット手術用 Data fusion システムや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けるナビゲーションシステムの開発を行ってきた。本年度では, ハイテクナビゲーション手術室にて, ビデオスルー方式のナビゲーション画像表示装置を用いて, 本学外科学講座との共同研究で, 本学倫理委員会の承諾を得て, 肝臓手術 2 例および血管外科手術 1 例におけるナビゲーション手術を行った。

#### 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

全身動作を無拘束な状況で定量的に計測するために, 外径 4 m のリング上に 60 台, リングの上部に 5 台のデジタルビデオカメラがリング中央を向くように配置され, 全カメラが同期して撮影を行うことが可能な装置, DSVC(Dynamic Spatial Video Camera)の開発を行っている。本研究は, DSVC と全身 MRI 画像から構築した骨格モデルを用いて, 無拘束状況下で人体の全身動作に伴う骨格構造動態変化の



解析を可能とすることを目的としている。本年度では、DSVCで獲得した被験者の体表面形状と標準体型の骨格モデルを最適変形化（サイジング）し、体表面上の各部の動きを関節角度の変化に換算し、無拘束状況下で被験者の全身の骨格構造動態の推定と、その可視化を実現した。

#### IV. 内視鏡型ロボットシステムの開発

経口的に腹腔内に到達し、腹腔内臓器に対して手術手技を実施すること（いわゆる NOTES）が可能な内視鏡型手術ロボットシステム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、製作を行ってきた。この一連の過程で、本ロボットのコンセプトを拡張し、血管内での手技が可能なロボットシステムの開発を行った。本ロボットは、その先端に小型のステレオ CCD カメラと2つの鉗子型マニピュレータ、および鉗子孔を持ち、血管内での作業が可能なサイズとしたロボットである。また血管内でクリアな術野を確保するための機構を設けるとともに、リアルタイム四次元超音波断層法を用い、術中ナビゲーションを行うことも可能とした。

#### V. 手術シミュレーションシステムの腹腔鏡手術への応用

腹腔鏡下大腸切除術において、術前に患者の血管走向や他臓器との位置関係を正確に把握し、手術手順などの検討やトレーニングを行う手術シミュレーションシステムの開発を行っている。本システムでは、患者ごとの臓器データを軟組織モデルとして扱うことができ、リアルタイムかつインタラクティブにシミュレーションを実行することが可能となった。本年度では、本学倫理委員会の承諾を得て、腹腔鏡補助下大腸切除術（Laparoscopic Assisted Colorectal Surgery, LACS）5症例に対して術前シミュレーションを適用した。その結果、術前に郭清範囲および処理する血管を決定することができるようになり、手術自体の安全性の向上を目指した。

本研究は本学外科学講座との共同研究で行っている。

#### 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

人工股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をその骨格モデルに与え駆動することで、動作時の人工股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。また、術中にリアルタイムに人工骨頭上での圧力を計測可能なセンサを作製し、術前に構築した患者の骨格・骨格筋モデルと術中計測結果に基づき、患者ごとに最適なインプラント設置を支援するシステムを開発した。本システムを用いることで、人工股関節全置換術後患者の股関節可動範囲と、股関節に加わる圧力とを同時に可視化、解析することが可能となった。これにより、患者ごとに脱臼のリスクのある肢位を予測し、術後の日常生活動作における脱臼を最小限に抑えるインプラントの形状を選択する指標を得ることができたと考える。

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。

#### VII. 四次元人体モデル「Virtual Anatomia」の開発

「生きているヒト」の詳細な解剖学的形状を持ち、かつ心臓の内部や全身骨格の動態も四次元データとして併せ持つ人体モデル、「Virtual Anatomia」の開発をソフトウェア企業との共同研究で行っている。このデジタル人体モデルは、正常ボランティアの全身 MRI データから構築し、骨格系、内臓系、血管系をあわせ、421 パーツから構成されている。また、全身の構造をインタラクティブに任意の視点で観察、解析することを可能とした。さらに、心臓が拍動する際の内部の動態変化もリアルタイムに観察することができる。また、複数の日常動作に対する骨格動態の四次元データを搭載することで、時空間的に自由な環境で全身骨格の動きを観察、解析することも可能とした。

##### 「点検・評価」

本年度の方針としては、昨年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」で培った開発技術を発展させ、これらをさらに臨床応用へ向かわせるための努力を行った。同整備事業により第三病院内に設置されたハイテクナビゲーション手術室を利用した、学内臨床各科との共同で行ったナビゲーション手術の臨床試験もこの活動の範疇に入る。また内視鏡手術ロボットの技術開発に関しては文部科学省科学研究費補助金（基盤研究（S））によるプロジェクトに継承することができ、これも九州大学医学部などの応援を得て、現在順調に進めることができていると考える。

学会関連では、平成18年10月に本研究所が主催して第15回日本コンピュータ外科学会大会(大会長、鈴木直樹)を、本学U1棟を会場として開催することができた。同学会は平成6年に当時の本学放射線医学教室故川上憲司教授が同学会第3回大会を主催して以来12年ぶりの本学での開催となった。

また鈴木直樹は平成19年1月に北米カルフォルニアに本部を持つ国際学会であるMedicine Meets Virtual Realty (MMVR)からThe Satava Award(サタバ賞)を授与された。MMVRは、バーチャルリアリティを医学に応用することを推進することを目的とし、同賞はこの分野に貢献し、かつこれからの医学に新しいビジョンを持つ一個人もしくは一団体に与えられる年次賞であった。同賞は今年で13回目となり、はじめての日本人受賞となった。

また、本研究所の研究成果をできるだけ広い分野に貢献することを考え、4次元人体図鑑ソフトウェア「Virtual Anatomia」を開発し、ソフトウェア企業の協力を得て市販を開始した。同ソフトウェアはデジタル化された人体の3次元的な構造を、心拍動などの4次元的变化を含めてリアルタイムに扱える機能を持たせた、新しい形式の定量的人体データベースとなった。

なお、本研究所としてはこれからも学内、学外との緊密な共同研究体勢を維持するとともに、国外の同じ領域の研究機関との良い意味での競争力の強化、国際共同研究活動の強化を目指し、今後も努力を続ける所存である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Otake Y. Development of a surgical robot system for endovascular surgery with augmented reality function. Stud Health Technol Inform 2007; 125: 460-3.
- 2) Takatsu A, Suzuki N, Hattori A, Shigeta A, Abe S. High-dimensional medical imaging and virtual reality techniques. Rechtsmedizin 2007; 17(1): 13-8.
- 3) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A, Eto K, Yanaga K. Surgery simulation using patient-specific models for laparoscopic colectomy. Stud Health Technol Inform 2007; 125: 464-6.
- 4) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Miki H (Osaka National Hospital), Yamamura M (Kyowa-kai Hospital), Yonenobu K (Osaka Minami National

Hospital), Ochi T (Sagamihara National Hospital), Sugano N (Osaka Univ). System for intraoperative evaluation of soft-tissue-generated forces during total hip arthroplasty by measurement of the pressure distribution in artificial joints. Comput Aided Surg 2007; 12(1): 53-9.

- 5) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Shigeta Y<sup>1)</sup>, Ogawa T<sup>1)</sup>, Fukushima S<sup>1)</sup>, Kobayashi K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tsurumi Univ), Uchiyama A (Waseda Univ). Real-time mandibular movement analysis system using 4-dimensional cranial bone model. Systems and Computers in Japan 2006; 37(8): 1-12.
- 6) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 小西晃造<sup>1)</sup>, 家入里志<sup>1)</sup>, 橋爪 誠<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>九大). 手術計画・訓練・教育のための遠隔手術シミュレーション. MED IMAG TEC 2007; 25(1): 25-30.

### II. 総説

- 1) 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> (<sup>1</sup>鶴見大). リアルタイムイメージングを用いた人体の動作解析システム. 画像ラボ 2006; 17(4): 16-8.
- 2) 鈴木薫之, 鈴木直樹. 患者臓器モデルを用いた手術シミュレーション. 日コンピュータ外会誌 2006; 8(2): 77-80.
- 3) 鈴木薫之, 鈴木直樹. 医用VR技術を活用した手術シミュレーションシステム. 3D映像 2006; 20(2): 16-21.

### III. 学会発表

- 1) Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y, Fukuyo T (Shinko Optical), Kobayashi S. Design of a surgical robotic system for cardiac and endovascular surgery. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June.
- 2) Suzuki N. (Invited lecture) The 3D medical image and surgical simulation. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June.
- 3) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Miki H<sup>1)</sup>, Yamamura M (Kyowa-kai Hospital), Sugano N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Osaka Univ), Yonenobu K (Osaka Minami National Hospital), Ochi T (Sagamihara National Hospital). Evaluation of hip dislocation in a patient after total hip arthroplasty by intraoperative measurements of soft-tissue-generated forces and with a 4D muscle model. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June.

- [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
- 4) Saito T (Waseda Univ), Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y. Marker-less whole body skeletal motion analysis based on a body surface model constructed from multi-camera images. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June. [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
  - 5) Hattori A, Suzuki N, Suzuki S, Hayashibe M, Otake Y, Kobayashi S. General development plan of surgical robotic systems. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June. [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
  - 6) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A, Konishi K<sup>1)</sup>, Ieiri S<sup>1)</sup>, Hashizume M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyushu Univ Hospital). Tele-surgery simulation experiment of da Vinci surgery training between Japan and Thailand. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June. [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
  - 7) Suzuki S, Suzuki N, Eto K, Hattori A, Yanaga K. Laparoscopic colorectal surgery simulation using real-time deformable model with anisotropic tissue properties. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June. [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
  - 8) Nakata N, Oowaki K, Fukuda K, Suzuki N. RadXOOPS: interactive radiology education using open source e-learning content management server and low cost portable client devices. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June. [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
  - 9) Hayashibe M, Suzuki N, Hattori A, Otake Y, Suzuki S. 3D organ shape acquisition for laparoscopic surgery navigation using infrared camera. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June. [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
  - 10) Murakami EA, Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y. Contact force estimation from the driving wire tension of master-slave endoscopic surgery robot. Computer Assisted Radiology and Surgery 20th International Congress and Exhibition. Osaka, June. [International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery]
  - 11) 鈴木直樹. リアルタイムイメージングのリハビリテーションへの応用. 第43回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月.
  - 12) 鈴木直樹. リアルタイムイメージングが拓く新しい医療と地球の過去. 第10回岐阜シンポジウム. 岐阜, 7月.
  - 13) 鈴木直樹. VR技術を用いた手術シミュレーションとナビゲーション. 第6回日本VR医学会学術大会. 大阪, 9月.
  - 14) 鈴木直樹. 生体の四次元的計測と解析. 第48回歯科基礎医学会総会. 横浜, 9月.
  - 15) 鈴木直樹. 可視化技術で見る人間の未来と地球の過去. 可視化情報学会二十五周年記念特別セミナー. 東京, 10月.
  - 16) 服部麻木. 医用VR技術のロボット外科への応用. 第10回日本適応医学会学術集会. 東京, 6月. [日本適応医学会第10回学術集会抄録集]
  - 17) 斎藤俊邦(早稲田大), 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 大竹義人. DSVCを用いたマーカーレス動作解析システム～全身動作を対象とした骨格構造の動態推定と定量的解析～. 第15回コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [第15回コンピュータ外科学会大会・第16回コンピュータ支援画像診断学会大会合同論文集]
  - 18) 中田典生, 鈴木直樹, 鈴木薫之, 大竹義人, 服部麻木, 福田国彦. 分散型CTデータ保存についての検討: コンピュータ手術シミュレーション時代の画像保存の実用的提案. 第15回コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [第15回コンピュータ外科学会大会・第16回コンピュータ支援画像診断学会大会合同論文集]
  - 19) 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 大竹義人, 小林進. 血管内治療のための手術ロボットシステムの開発. 第15回コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [第15回コンピュータ外科学会大会・第16回コンピュータ支援画像診断学会大会合同論文集]
  - 20) 衛藤謙, 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 小菅誠, 横山正人, 渡部通章, 小川匡市, 穴澤貞夫, 矢永勝彦. 腹腔鏡補助下大腸切除術における手術シミュレーションシステムの臨床応用. 第15回コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [第15回コンピュータ外科学会大会・第16回コンピュータ支援画像診断学会大会合同論文集]

## 臨床医学研究所

教授：藤瀬 清隆 肝臓病学・消化器病学  
(兼任)  
助教授：保科 定頼 臨床検査医学  
(兼任)  
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  
(実験動物研究施設より出向)

### 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、病態を研究 중이다。

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。

#### II. 排卵における活性酸素の役割

排卵卵巣における酸化ストレスマーカーの免疫組織化学的検出：排卵には活性酸素種 ROS が関わりとされている。我々もこれまでに排卵期の卵巣において ROS の一つであるスーパーオキシドが遊離していることを活性酸素センシングシステムによって確認した。本年度においては排卵卵巣で ROS が発生することの意義を検討するため、酸化ストレスマーカー (8-OHdG, 4-HNE, HEL) の局在を免疫組織化学的に調査したところ、stigma 付近の内莖膜・外莖膜細胞に特に強い酸化ストレスを観察し、排卵時の卵の放出口である stigma の形成に ROS が関わっていると結論づけた。

#### III. 癌治療開発のための基礎的研究

1) 胃癌に対する光選択的 DPD-siRNA 導入 5-FU 化学療法の開発：消化器癌化学療法に対するキードラッグである 5-フルオロウラシル (FU) に対する抵抗性の克服を目指し、5-FU 分解酵素を阻害する siRNA を、光エネルギーを用いて胃癌組織に効率良く導入可能な新たなベクターの開発を行っている。

2) 大腸癌肝転移の分子標的予防を目指した非ウイルス性遺伝子搬送システムにおけるナノパーティ

クル (NP: 微小粒子) の開発：肝細胞増殖因子 (HGF) のアナログである NK-4 は、血管新生および腫瘍転移を抑制する効果をもつが、大腸癌が最も転移しやすい臓器の肝臓内に特異的に集積し、同部で NK-4 を高発現可能なリピッド NP (LNP) の開発を行っている。

3) 磁性 NP による新規癌治療法の開発—固形癌に対する次世代型薬物および遺伝子搬送システム—：磁場による悪性腫瘍への抗癌剤および治療遺伝子の強制送達を目指し、安全性の高い新たな磁性 NP の開発を行っている。

#### IV. 薬物の微小粒子化の試み

強制超薄膜粉碎法による難水溶性薬物のナノ粉砕の開発とその評価：強制超薄膜粉碎装置を用いて、有機溶媒を一切使用しないため、環境安全性が高く、LNP の迅速な作製法を考案した。強制超薄膜粉碎法は、通常法に比べ LNP のサイズを厳密に制御することが可能であった。

#### V. 肝疾患における肝炎ウイルスの解析

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、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。

#### 「点検・評価」

平成 18 年度は臨床医学研究所の常勤の教員 3 名、本年度より新たに加わった兼任の教員 1 名のほか、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教員 21 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。)

当研究所は平成 18 年度で 7 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 18 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

が行われました。また、胃癌に対する光選択的 RNA 導入化学療法の開発、大腸癌肝転移の分子標的予防を目指した遺伝子搬送システムの開発、磁性微小粒子による新規癌治療法の開発、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、などがん治療開発のための基礎的研究も行われました。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、難水溶性薬物の微小粒子化の試み、ウイルス疾患の病態解明、などの研究も行われました。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ren F<sup>1)</sup>, Tsubota A, Hirokawa T<sup>1)</sup>, Kumada H (Toranomon Hosp), Yang Z (University College London), Tanaka H<sup>1)</sup> (Tokyo Med and Dental Univ). A unique amino acid substitution, T126I, in human genotype C of hepatitis B virus S gene and its possible influence on antigenic structural change. *Gene* 2006; 383: 43-51.
- 2) Tsubota A. How do naturally occurring YMDD-motif mutants influence the clinical course of lamivudine-naïve patients with chronic hepatitis B virus infection? *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1769-71.
- 3) Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Yoshikawa T, Mitsunaga M, Sumi M, Nimura H, Yanaga K, Yumoto Y, Mabashi Y, Takahashi H. Detection of sentinel nodes by a novel red-fluorescent dye, ATX-S10Na (II), in an orthotopic xenograft rat model of human gastric carcinoma. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 76-82.
- 4) Mitsunaga M, Tsubota A, Nariai K, Namiki Y, Sumi M, Yoshikawa T, Fujise K. Early apoptosis and cell death induced by ATX-S10Na (II)-mediated photodynamic therapy are Bax- and p53-dependent in human colon cancer cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 692-8.
- 5) Nariai K, Uchiyama H<sup>1)</sup>, Sato K<sup>1)</sup>, Tsumagari S<sup>1)</sup>, Kanayama K<sup>1)</sup> (Nihon Univ). The TUNEL observation of murine follicular oocyte cleaving with repeated superovulation. *Reprod Immunol Biol* 2006; 21: 1-5.
- 6) Nariai K, Uchiyama H<sup>1)</sup>, Sato K<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>, Asano R<sup>1)</sup>, Yukawa M<sup>1)</sup>, Tsumagari S<sup>1)</sup>, Kanayama K<sup>1)</sup> (Nihon Univ). Experimental induction of immunotolerance to gonadotropin in mice. *Reprod Immunol Biol* 2006; 21: 53-7.

### III. 学会発表

- 1) 坪田昭人, 成相孝一, 松本健治<sup>1)</sup>, 藤瀬清隆, 斉藤博久<sup>1)</sup> (成育医療センター), 保科定頼. 肝腫瘍原性に影響を及ぼす酸化ストレスの解析: 網羅的遺伝子発現解析からの検討. 第13回遺伝子診療学会大会. 東京, 7月.
- 2) 成相孝一. 医学・生物学領域における活性酸素センサーの応用. 第10回多目的酸素電極装置研究会. 東京, 9月.
- 3) 並木禎尚, 並木 珠, 吉田 博, 八代正和 (大阪市立大), 松本邦夫<sup>1)</sup>, 中村敏一<sup>1)</sup> (大阪大), 柳原五吉 (がんセンター), 多田紀夫, 藤瀬清隆. Preclinical study of a "tailor-made" combination of NK4-expressing gene therapy and gefitinib for disseminated peritoneal scirrhous gastric cancer. 第65回日本癌学会総会. 横浜, 9月. [日癌会65回総会記2006: 509]
- 4) 成相孝一, 坪田昭人, 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 豊田裕次郎<sup>1)</sup>, 設楽正樹<sup>1)</sup>, 小柳津研一<sup>1)</sup>, 湯浅 真<sup>1)</sup> (東京理大), 藤瀬清隆. 排卵期の卵胞におけるスーパーオキシドの役割. 第123回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌2006; 121(6): 267-8]
- 5) 並木禎尚, 大腸癌肝転移の分子標的予防を目指した非ウイルス性遺伝子デリバリーシステムにおけるリピッドナノパーティクルの開発. 2006年度土屋文化振興財団研究助成金贈呈式. 千葉, 10月.
- 6) 坪田昭人, 成相孝一, 保科定頼, 藤瀬清隆. Wilson病ラットモデルにおけるラクトフェリンの効果と作用機序の検討. 第2回ラクトフェリンフォーラム. 東京, 11月.
- 7) 並木禎尚, 並木 珠, 吉田 博, 保科定頼, 多田紀夫, 藤瀬清隆. 固形がんを標的とした次世代ナノパーティクルの開発. 第35回成医会柏支部例会. 柏, 12月. [慈恵医大誌2007; 122(2): 80]
- 8) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 金山喜一 (日大), 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 豊田裕次郎<sup>1)</sup>, 設楽正樹<sup>1)</sup>, 小柳津研一<sup>1)</sup>, 湯浅 真<sup>1)</sup> (東京理大). 排卵期の家兎卵巣における酸化ストレスマーカーの免疫組織化学的検出. 第21回日本生殖免疫学会. 東京, 12月.

## 医用エンジニアリング研究室

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，医療電磁環境工学

### 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

脳血管障害治療法として XCT・MRI 画像誘導型の経頭蓋超音波治療法を開発中である。[神内，救医，神病，日立メディコ，日立中研，京大，国立循環器病センターとの共同研究]

##### 1) Brain Virtual Sonography (BVS) の精度向上

ボランティアにて BVS の初期位置合わせ精度を向上させるために独自に位置あわせマーカとアタッチメントを開発した。

##### 2) Transcranial color flow imaging (TC-CFI) の検出率の臨床研究

脳梗塞約 80 例の頭蓋内血管検出率は高齢女性は低かったが，検出良好例では MRA と同等の診断能力であった。

##### 3) 病的脳血管に対する低周波超音波照射の安全性

SHR/SP 脳血管への経頭蓋超音波照射の影響を病理組織学的に評価した。Hsp70 を用いた検討を加え，治療適応域超音波照射の安全性を確認した。

##### 4) 統合化システム実験設備の整備

脳卒中診断・解析・治療統合化システム実験場所として，BVS データ処理室および BVS 実験室を整備した。

##### 5) 超音波プローブ頭部固定具の開発

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ってその操作性，固定性を検証し改良を加えた。

#### II. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究

急性脳梗塞の血栓溶解療法に新たな経頭蓋超音波照射法（二周波数法，新マイクロバブル活用法）を開発中。血液脳関門に対する安全性も検討中。

##### 1) Dual Mode 脳血栓溶解法

経頭蓋超音波ドプラ (TCD) 法 (2 MHz) と治療用バースト波 (500 kHz) を交互に発射し，治療と監視を行う新治療技術の有効性を，牛血漿を用いた *in*

*vitro* 実験で示した。[西安軍医大，Spencer Tech. Inc. との共同研究]

##### 2) 血液脳関門 (BBB) への超音波作用

ラット脳梗塞/再灌流モデル脳へのアルブミン取り込みを生化学的および病理組織学的に評価し，BBB への超音波照射の影響を検討した。

##### 3) リピッドバブルによるフィブリン塊超音波溶解

リポソームとパーフルオロプロパン (PFP) の混入によるリピッドバブル (Lipid Bubble: LB) と低周波超音波 500 kHz の併用により，血栓溶解効果は短時間で促進された。[帝京大・薬学部との共同研究]

#### III. 超音波 DDS (US-DDS) の研究

薬物投与を標的部位に短時間で行う新たな物理作用を併用する DDS (超音波のビーム集束化法とマイクロバブル誘発キャビテーション法) を開発中。

##### 1) 相変化型ナノ粒子による US-DDS

腫瘍成長能の異なる 2 種類のラット腫瘍モデルを作成し，相変化型ナノ粒子による US-DDS の安全性を評価する系を検討した。[日立中研・東北大・神奈川科学技術アカデミー・京都大・農工大との共同研究]

##### 2) 超音波遺伝子導入

ラット脳に対し，マイクロバブルとプラスミドを注入し，経頭蓋的超音波照射で，その中枢神経系への遺伝子の導入と発現の可能性を示した。[DNA 研分細生部との共同研究]

#### IV. 超音波組織 nitric oxide (NO) 産生の検討

超音波が細胞膜透過性を制御したり，細胞刺激作用を惹起することに着目した研究を実施中。超音波刺激による NO 産生という新たな分子工学的発見をした。

##### 1) 血管内皮刺激薬による NO 産生測定

薬効によるヒト血管内皮培養細胞からの NO 産生量を電極法を用いて実時間に測定する系を確立した。

##### 2) 筋組織からの NO 産生

ウサギの大腿筋に超音波を照射し，筋組織からの NO の産生を NO メータでリアルタイムに測定する事に成功した。現在その産生メカニズムを検討中である。

#### 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

脳梗塞領域を超音波造影剤注入による高調波画像

や組織ドブラ法で評価する新治療法を臨床的に研究  
中。[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

金属ステントをコラーゲンコーティング後, He<sup>+</sup>  
イオン照射する事により, 抗凝固剤を殆ど必要とし  
ない新しいステントを開発中である。

## VII. 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促進のためのインフラ整  
備として, ナノ技術関連のシーズとニーズに関する  
データベースを開発した。[(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]

## VIII. 医療電磁環境の安全確保の研究

電波の医療機器に及ぼす影響に関し, RFID 機器  
類と植え込み型心臓ペースメーカの実験結果に基づ  
き, 指針の策定を行った。[総務省, 電波産業会, 等々  
との共同研究]

### 「点検・評価」

研究主体の 16 人体制(訪問研究員, 見学者を含む)  
で, 学内外との共同研究を多く展開した。厚労科研  
補助金を中心に, 本年度は総研究経費約 1 億円強で  
運営した。本年度の主要論文数の少ない事が課題で  
ある。しかし, 多数の実験成果が出ており, 次年度  
は論文数も多い年になる見込である。

なお, 外国からの研究者の訪問もあり, 国外(ド  
イツ, スペイン)との共同研究も着実に進み, テー  
マとしては特に経頭蓋超音波脳血栓溶解法に関する  
ものが多かった。現在, この経頭蓋超音波治療に関  
する世界的拠点の一つになっている。

教育面では臨床実習で学生 3 名を引き受け, 脳神  
経超音波領域の研究について, 神経内科の協力の下  
に臨床的研究も行うことが出来た。彼等が医療技術  
開発と臨床的成果の連携に開眼してくれることを願  
う。

なお, 「臨床医学の基礎研究会」を隔月で開催し, 臨  
床や, その研究に資する最新医療技術を, 該当分野  
の第一人者を招いて講演していただき, 臨床現場へ  
の展開や発展に関する意見交換の場を提供する努力  
をした。その時々テーマによるが, 幅広い人的関  
係が生まれている。

また, 厚労科研推進事業によって, 若手研究者と  
して三村秀毅医師をスペインバルセロナの Molina  
教授の Stroke Care Unit へ研究研修に派遣した。更  
に公開シンポジウム「脳卒中治療における超音波の

役割: 経頭蓋超音波脳梗塞治療法を中心に」を第 9  
回栓子検出と治療学会(京都)のサテライトシンポ  
ジウムとして京都で開催運営した。我々の行ってい  
る研究に対する一般的理解を得るための普及活動と  
いう推進事業の目的に合致するものとなった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ogihara M<sup>1)</sup>, Kubota J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Hitachi Medical), Azuma T (Hitachi), Ando K, Tanihujii Y, Umemura S (Tohoku Univ), Furuhashi H. Verification of ultrasonic thrombolysis effect by *in vitro* experiments. Jpn J Appl Phys 2006; 45(5B): 4736-9.
- 2) 中川清隆, 谷藤泰正, 天木嘉清, 松山寛子, 古幡 博, 原田 元<sup>1)</sup>, 二神成一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本光電工). 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. 医科機械学 2006; 76(3): 83-9.
- 3) 塩沢友規<sup>1)</sup>, 五味慎太郎<sup>2)</sup>, 古幡 博, 高田宗樹<sup>1)</sup>, 岩瀬 敏(愛知医科大学), 神谷庄範(国立循環器病センター), 川崎仁志<sup>2)</sup>(青山学院大学), 平柳 要<sup>1)</sup>, 岩崎賢一<sup>1)</sup>, 山口喜久<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本大学), 谷島一嘉(佐野短期大学). 段階的受動起立時の動的脳血流自動調節作用の変容. Neurosonol 2006; 19(1): 17-24.

### II. 総 説

- 1) 窪田 純(日立メディコ), 古幡 博. 経頭蓋超音波による脳血栓溶解技術. Med Technol 2006; 34(5): 441-2.
- 2) 古幡 博, 銭谷 平. 血管領域における循環力学的考え方第 3 回 動脈硬化の血行力学的測定(その 1) Vascular Lab 2006; 3(4): 124-7.

### III. 学会発表

- 1) 塩貝敏之<sup>1)</sup>, 池田香織<sup>1)</sup>, 森坂亜希<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>京都武田病院), 高安奈津子<sup>2)</sup>, 永金義成<sup>2)</sup>, 水野敏樹<sup>2)</sup>, 中川正法<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>京都府立医大), 古幡 博. 脳主幹動脈閉塞性病変の経頭蓋 Power Harmonic Imaging と Doppler Sonography による脳血管反応性解析. 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.
- 2) 塩貝敏之<sup>1)</sup>, 池田香織<sup>1)</sup>, 森坂亜希<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>京都武田病院), 高安奈津子<sup>2)</sup>, 永金義成<sup>2)</sup>, 水野敏樹<sup>2)</sup>, 中川正法<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>京都府立医大), 古幡 博. Power Modulation 法を用いた経頭蓋脳組織灌流画像: Second Harmonic Imaging との比較. 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.
- 3) 荻原 誠<sup>1)</sup>, 荒井 修<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup>, 佐々木明<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日立メディコ), 三村秀毅, 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Brain Virtual Sonography の可能性. 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.

- 4) 王作軍, 古幡 博, Moehring M<sup>1)</sup>, Spencer M<sup>1)</sup> ('Spencer Technologies). 2 周波数 (2 MHz と 550 kHz) 超音波照射による血栓溶解促進作用 (*in vitro* 血栓モデルでの実験検討). 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.
- 5) 三村秀毅, 井上聖啓, 古幡 博. 脳梗塞における頭蓋外内頸動脈と中大脳動脈の超音波による循環動態評価 - Pulsatility Index の比較を中心に -. 第 25 回日本脳神経超音波学会. 盛岡, 4 月.
- 6) 銭谷 平, 鈴木 亮, 丸山一雄, 古幡 博. リボソームによるリビッドバブルを用いた超音波血栓溶解の研究. 第 79 回日本超音波医学会. 大阪, 5 月.
- 7) Furuhashi H. Development of transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis system. The 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Dusseldorf, May.
- 8) Wang Z, Furuhashi H. Evaluation of dual-frequency ultrasonic thrombolysis *in vitro*: A combination method with TCD and low-intensity low-frequency ultrasonication. The 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Dusseldorf, May.
- 9) 古幡 博. (公開サテライトシンポジウム) 超音波脳血管障害治療の現状と将来. 第 9 回日本栓子検出と治療学会. 京都, 11 月.
- 10) 水野聡子. (公開サテライトシンポジウム) 脳卒中易発症高血圧自然発症モデルラット脳への経頭蓋超音波照射の影響. 第 9 回日本栓子検出と治療学会. 京都, 11 月.
- 11) 荻原 誠<sup>1)</sup>, 荒井 修<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup>, 佐々木明<sup>1)</sup> (日立メディコ), 三村秀毅, 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Brain Virtual Sonography の誤差表. 第 9 回日本栓子検出と治療学会. 京都, 11 月.

## V. その他

- 1) 古幡 博. 電波の医療機器等への影響に関する調査研究報告書. 2006.

## 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と新薬開発のための臨床試験, すなわち治験を中心に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, 治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。

#### 1) 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。

#### 2) 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, 論文化を検討している。

#### 3) 新 GCP と治験に関する活動

新 GCP の施行に伴いわが国の治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 名の治験コーディネーターが, 活動している。治験コーディネーターに対して治験, GCP, 臨床試験, 等の教育活動を行ってきた。これらは治験



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下においては治験コーディネーターなしに治験を行うことは多くの場合困難であり、仮に行ったとしても質の高い治験を行うことはできないであろう。

本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い、治験コーディネーターを導入した本学の治験は順調に進行している。2003年以來の新規依頼の治験のすべてに治験コーディネーターを導入することができた。

また、景山は厚労省班研究「GCPの運用と治験の倫理的・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治験制度の改善に努めた。

#### 「点検・評価」

##### 1) 研究

F3病棟にclinical laboratoryがあり、ここで患者あるいは健常者を対象に高血圧の治療薬に関する人体薬理学的研究を行っていた。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ゲノム薬理学的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、2006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

2006年度は治験コーディネーター7名(専任6名、兼任1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。今後単に治験の支援に留まることなく、臨床研究全般を推進する施設に発展すべく、自主研究の支援も行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 景山 茂, 平尾紘一(サイエンスクリニック), 清水あかね<sup>1)</sup>, 松村順子<sup>1)</sup> (1)ノボノルディスクファーマ), Zdravkovic M<sup>2)</sup>, Rasmussen MF<sup>2)</sup> (2)Novo Nordisk), 入江 伸(九州臨床薬理クリニック). ヒトGLP-1アナログであるリラグルチドの忍容性, 薬物動態および薬力学的作用の検討—日本人健常成人および2型糖尿病被験者における第1相臨床試験成績—. 内分泌糖尿病 2007; 24(1): 95-104.

### II. 総説

- 1) 景山 茂. 適応外使用はどこまで認められるべきか. EBMジャーナル 2006; 7(3): 30-4.
- 2) 景山 茂. 選択的アルドステロン受容体拮抗薬: エプレレノン. 治療学 2006; 40(8): 84-5.
- 3) 景山 茂. わが国における治験の現状と問題点. 日医師会誌 2006; 135(臨時増刊号): 29-33.
- 4) 吉田 博, 景山 茂. 高齢者介入試験の老年医学における意味—Evidence-Based Medicineの見地から降圧薬とスタチンを用いた介入試験を探る—. Geriatr Med 2006; 44(12): 1619-26.
- 5) 田邊智子<sup>1)</sup>, 大野雅子<sup>1)</sup>, 福田剛史<sup>1)</sup>, 景山 茂, 東純一<sup>1)</sup> (1)大阪大学). 遺伝子多型情報に基づく投与指針作成に向けて—CYP2C19—. 臨薬理 2006; 37(6): 359-66.
- 6) 相原一夫, 景山 茂. メタボリックシンドローム, 糖尿病における高血圧治療の考え方と実際. クリニカ 2007; 34(2): 55-9.

### III. 学会発表

- 1) 山本純子, 櫻井達也, 石橋健一, 三村 明, 横田邦信, 景山 茂. 本態性高血圧患者のインスリン抵抗性の評価—グルコースクランプ法を用いて. 第49回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月. [糖尿病 2006; 49

(suppl 1) : S195]

- 2) 横田邦信, 加藤光敏 (加藤内科クリニック), 景山茂, 田嶋尚子. 慢性的食事性マグネシウム (Mg) 摂取不足が日本人 2 型糖尿病の発症に強く関与する. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(suppl 1) : S283]
- 3) 高草木エミ, 川田温子, 渡邊 律, 大石奈津子, 市藺恵美, 田辺節子, 近藤和典, 中西真有美, 廣瀬俊昭, 川久保孝, 松木祥子, 澤村 正, 景山 茂. 悪性疾患および関節リウマチと闘う患者とともに—抗がん剤, 生物学的製剤治験に参加する被験者とどう向き合うか—. 第 123 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 4) 景山 茂. (会長講演)疫学研究の源流を訪ねて. 第 12 回日本薬剤疫学会学術総会. 横浜, 11 月. [薬剤疫学 2006; 11(Suppl) : S20-1]
- 5) 上島有加里<sup>1)</sup>, 大場延浩<sup>1)</sup>, 久保田潔<sup>1)</sup>(東大), 三溝和男 (望星薬局), 谷亀光則 (東海大), 下堂菌権洋 (鹿児島大), 景山 茂, 楠 正 (日本薬剤疫学会). 糖尿病合併高血圧患者における降圧剤使用実態調査: 1999 年から 2005 年までのまとめ. 第 12 回日本薬剤疫学会学術総会. 横浜, 11 月. [薬剤疫学 2006; 11(Suppl) : S78-9]
- 6) 景山 茂. (シンポジウム) 大学院の治験審査委員会の役割. 第 27 回日本臨床薬理学会年会. 東京, 11-12 月.
- 7) 景山 茂. (シンポジウム) レニン・アンジオテンシン系阻害薬: From Bench to Bedside: 本邦における ACE 阻害薬と ARB の高血圧, 心不全, 糖尿病性腎症に関する治験: 用量設定と副作用を中心に. 第 80 回日本薬理学会年会. 名古屋, 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 景山 茂, 栗原千絵子(コントローラー委員会). マイクロドーズ臨床試験と GCP 法制的課題—ICH-M3, E8, 治験薬 GMP, IRB についての考察—. 杉山雄一 (東京大学), 栗原千絵子 (コントローラー委員会) 編. マイクロドーズ臨床試験: 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて—. 東京: じほう, 2007. p. 225-35.

#### V. その他

- 1) 景山 茂. Editorial: 適応外使用のエビデンス. EBM ジャーナル 2006; 7(3) : 5-6.
- 2) 景山 茂. DIA 総合ワークショップ: 医薬品開発戦略 医薬品の国際共同開発と日本の臨床試験. 臨医薬 2006; 22(7) : 591-5.
- 3) 景山 茂. (基調講演)臨床研究との歴史と展望. 第 12 回シンポジウム「治験の活性化と医療の質の向上を求めて—医療機関・行政・産業の果たすべき役割—」記

録集. 東京, (財)医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構編. 2006. p. 27-67.

- 4) 景山 茂, 大橋京一(大分大), 渡邊裕司(浜松医大), 小林真一(聖マリアンナ医大), 堀内龍也(群馬大), 藤原康弘 (国立がんセンター中央病院), 上田慶二 (多摩北部医療センター), 栗原千絵子 (科学技術文明研究所), 小林史明(日本医師会治験促進センター), 斉藤和幸 (北陸大), 小野俊介 (東京大学), 中島和彦<sup>1)</sup>, 作広卓哉<sup>1)</sup>(製薬協). 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成 18 年度総括研究報告書: GCP の運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究. 平成 18 年度総括研究報告書 2007; 1-11.
- 5) 景山 茂, 大橋京一(大分大), 渡邊裕司(浜松医大), 小林真一(聖マリアンナ医大), 堀内龍也(群馬大), 藤原康弘 (国立がんセンター中央病院), 上田慶二 (多摩北部医療センター), 栗原千絵子 (科学技術文明研究所), 小林史明(日本医師会治験促進センター), 斉藤和幸 (北陸大), 小野俊介 (東京大学), 中島和彦<sup>1)</sup>, 作広卓哉<sup>1)</sup>(製薬協). 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成 17 年度~18 年度総合研究報告書: GCP の運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究. 2007; 1-10.

## DDS 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： 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）の開発へ向けて研究を推進した。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高分子ポリマーを利用したナノ粒子の開発、(2) 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、(3) ダイオキシシンに対する単クローン抗体および ScFv の作製および水晶振動子式免疫測定法 (QCM) の開発、(4) 温度感受性ポリマーを用いた粒子作製、(5) 乾癬における樹状細胞の局在の解析を行った。また、これらの研究内容の一部は文部科学省科学研究費によった。

(1) の製剤については、燐酸ベタメタゾン (BM) 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。また、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。BM 封入率 10% の PEG (5K)-PLA (3K) : PLA (3K) = 1 : 4 の 100 nm 粒径のナノ粒子を用いて、血中動態、臓器分布 Optix などを用いて観察し、関節リウマチ、気管支喘息、潰瘍性大腸炎での薬効を確認している。(2) の炭酸カルシウムナノ粒子 (直径約 100 nm) の製剤については、インスリンを封入して、経皮投与により動物における血糖降下作用を確認して、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。(3) のダイオキシシンの免疫測定法も開発に成功して英文原著にて報告した。今後は土壌サンプルを用いたフィールドでの

測定を実施する。(4) の温度感受性ポリマーに関しては NIPAAm を用いた基礎検討を終わり、3 報の英文原著にまとめた。今後 抗原・抗体反応により薬物放出の可能なナノ粒子の作製を行う。

(5) 乾癬皮疹部の表皮細胞における CD208 の発現を見出し、異常角化および抗原提示における役割を示唆した。

その他に肝炎治療における PEG 化インターフェロンおよび SOD に関する研究も他施設と共同で行い、英文原著とした。

### 「点検・評価」

研究内容については、当初の計画どおりに進捗したと考える。ステルスナノステロイドについてはインド・シプラ社へ GMP 対応製剤の作製を依頼して前臨床試験を行う。

ナノメディスンの拠点として、ナノ粒子作製により、ステロイドおよび免疫抑制剤などの DDS 化を目指して、種々の疾患への応用が可能であると考えられた。さらにナノ粒子の細胞内取り込み機構、およびステロイドの作用機序の解析に関しても分子生物学的手法を駆使して解析を試みている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) 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: 369-74.
- 3) Jong-Won Park, Kurosawa S, Aizawa H, Hamano H, Harada Y, Asano S, Mizushima Y, Higaki M. Dioxin immunosensor using anti-2,3,7,8-TCDD antibody which was produced with mono 6-(2,3,6,7-tetrachloroxanthene-9-ylidene)hexylsuccinate as a hapten. *Biosens Bioelectron* 2006; 22: 409-14.
- 4) Asahina Y, Izumi N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Doi F, Tsuchiya K, Nakanishi H, Matsunaga K, Kitamura T, Kurosaki M, Uchihara M, Higaki M, Miyake S. Pharmacokinetics and enhanced PKR response in patients with chronic hepa-

- titis C treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Viral Hepatitis* 2006; 14: 396-403.
- 5) 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 Controlled Release* 2006; 110: 260-5.
  - 6) Imamura Y, Noda S, Hashizume K, Shinoda K, Yamaguchi N, Utiyama S, Shimizu T, Mizushima Y, Shirasawa T, Tsubota K. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: A model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(30): 11282-7.
  - 7) Ayano E, Okada Y, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Study of temperature-responsibility on the surfaces of a thermo-responsive polymer modified stationary phase. *J Chromatogr A* 2006; 1119(1-2): 51-7.
  - 8) Ayano E, Nambu K, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Aqueous chromatography system using pH- and temperature-responsive stationary phase with ion-exchange groups. *J Chromatogr A* 2006; 1119(1-2): 58-65.
  - 9) Ayano E, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Separation of nucleotides with an aqueous mobile phase using pH- and temperature-responsive polymer modified packing materials. *Analytical Science* 2006; 22: 539-43.
  - 10) 綾野絵理, 金澤秀子. 環境応答性ポリマーを用いた水系クロマトグラフィー. *化学工業* 2006; 57(5): 341-7.

## II. 総 説

- 1) Ayano E, Kanazawa H. Aqueous chromatography system using temperature-responsive polymer modified stationary phase. *J Sep Sci* 2006; 29: 738-49.
- 2) 檜垣 恵. シェーグレン症候群と栄養. *臨榮* 2006; 108(4): 414-7.
- 3) 檜垣 恵. 炎症性サイトカイン. *リウマチ科* 2006; 35(6): 551-4.
- 4) 泉 並木, 朝比奈靖浩, 檜垣 恵. 治療抵抗性の問題点と対策. *医と薬学* 2006; 56(2): 145-51.
- 5) 出雲信夫, 石原 務, 水島 裕. ステロイド封入ナノ微粒子. *日臨* 2006; 64(2): 329-34.
- 6) 石原 務. DDSを用いた膠原病の治療—関節リウマチとナノステロイド. *炎症と免疫* 2007; 15(2): 209-13.

- 7) 水島 裕, 檜垣 恵, 石原 務. 副作用が著しく減少すると考えられる徐放性ステロイド注射剤. *炎症と免疫* 2007; 15(2): 113-6.
- 8) 檜垣 恵. HLA-B27とその関連疾患. 主要病態・主要疾患の論文集 2007; 1083-92.

## III. 学会発表

- 1) 矢崎リサ, 浅野聡子, 坪井声示, 水島 裕, 檜垣恵. 関節リウマチにおけるI型インターフェロンの役割. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 2) 浅野聡子, 矢崎リサ, 坪井声示, 水島 裕, 檜垣 恵. 関節リウマチ滑膜組織におけるケモカインの発現. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 3) 檜垣 恵, 石原 務, 水島 裕. 標的指向性・徐放性ステルス型ナノステロイド製剤の開発. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 4) 水島 裕. 抗加齢医療と日本抗加齢医学会の取り組みについて. 日本アンチエイジング歯科学会第1回学術大会. 名古屋, 4月.
- 5) 檜垣 恵, 浅野聡子, 佐藤和子, 遠藤泰久, 水島 裕. ベーターグルカンによる免疫増強作用の検討. 第6回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 6) 小峰啓彰, 稲垣哲也, 檜垣 恵, 水島 裕. 新規外用テストステロン製剤の開発. 第6回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 7) Ayano E, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Aqueous chromatography system using pH- and temperature-responsive stationary phase with ion-exchange groups. 30th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2006). San Francisco, June.
- 8) Ayano E, Nambu K, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Study of temperature-responsibility on the surfaces of a thermo-responsive polymer modified stationary phase. 30th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2006). San Francisco, June.
- 9) 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕. 徐放性ステルス型ナノステロイド微粒子の開発. 第22回日本DDS学会. 東京, 7月. [*Drug Delivery Syst* 2006; 21(3): 336]
- 10) 水島 裕. (特別講演)今後の日本と抗加齢医療. 第22回日本DDS学会. 東京, 7月. [*Drug Delivery Syst* 2006; 21(3): 231]
- 11) 水島 裕. 日本の将来と抗加齢医療. 第7回国際統合医学会. 東京, 7月.
- 12) 綾野絵理, 鈴木祐輔, 南部杏子, 金澤秀子, 菊池明

彦, 岡野光夫. (ポスターセッション) 環境応答性水系クロマトグラフィーによる生理活性物質の分析. 第19回バイオメディカル分析化学シンポジウム, 福岡, 8月.

#### IV. 著 書

- 1) 檜垣 恵. 血液疾患 (再生不良性貧血・突発性血小板減少性紫斑病・骨髄線維症). 星 恵子, 下條貞友編. 在宅看護・介護のための難病ガイド. 改訂第2版. 東京: 日本医学出版, 2007. p. 213-6.

## 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戦略として, 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18年度はアンケート調査では2歳時までのアンケートがほぼ終了するに至った。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 (130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かくせいの効果，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

内科

⑤ 狭心症におけるシンチの研究 循環器研究

2) 日本小児アレルギー学会

⑥ 喘息発症に対するオノンランダム化比較臨床試験

### IV. 教育活動

(1) 平成 18 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 13 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充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、内閣官房危機管理官アドバイザーと安全保障・危機管理室の講師をしている。

#### 「点検・評価」

平成 18 年度は臨床研究開発室が充足して実質 5 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 19 年度の目標は、

① 各科と強力して慈恵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) Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H, Urashima M. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(6) : 792-6.
- 2) Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, Urashima M. Physical and socioeconomic predictors of birth-weight in Japan. *Pediatr Int* 2006; 48(3) : 274-7.
- 3) Eto K, Ohyama S, Yamaguchi T, Wada T, Suzuki Y, Anazawa S, Yanaga K, Urashima M. Familial clustering in subgroups of gastric cancer stratified by histology, age group and location. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7) : 743-8.
- 4) Suzuki Y, Urashima M, Ishibashi Y, Abo M, Mashiko H, Eda Y, Kusakabe T, Kawasaki N, Yanaga K. Covering the Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) tube prevents peristomal infection. *World J Surg* 2006; 30(8) : 1450-8.
- 5) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Urashima M, Nakayoshi T, Kaise M. Usefulness of magnifying endoscopy with the narrow band imaging system for detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(1) : 36-46.
- 6) Abo M, Yamauchi H, Suzuki M, Sakuma M, Urashima M. Facilitated beam-walking recovery during acute phase by kynurenic acid treatment in a rat model of photochemically induced thrombosis causing focal cerebral ischemia. *Neurosignals* 2007; 15(2) : 102-10.
- 7) Tsuboi K, Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Ishibashi Y, Suzuki Y, Kawasaki N, Mitsumori N, Urashima M, Yanaga K. Laparoscopic collis gastroplasty and Nissen fundoplication for reflux esophagitis with shortened esophagus in Japanese patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16(6) : 401-5.
- 8) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, Suzuki Y, Mitsumori N, Urashima M, Yanaga K. Prediction of recurrence after laparoscopic fundoplication for erosive reflux esophagitis based on AFP classification. *Surg Endosc* 2007; 21(3) : 427-30.

- 9) Mizuno Y, Kano S, Urashima M, Genka I, Kanagawa S, Kudo K. Simultaneous vaccination in Japanese travelers. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5(2) : 85-9.
- 10) Kuramochi A, Imazu H, Kakutani H, Uchiyama Y, Hino S, Urashima M. Color Doppler endoscopic ultrasonography in identifying groups at a high-risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment. *J Gastroenterol* 2007; 42(3) : 219-24.
- 11) Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, Urashima M. Physical and socioeconomic predictors of birth-weight in Japan. *Pediatr Int* 2006; 48(3) : 274-77.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Suzuki Y, Kawasaki N, Ishibashi Y, Takahashi N, Kashiwagi H, Koba K, Urashima M, Yanaga K. A case of stage IV gastric cancer: Long-term remission achieved with S-1 mono-chemotherapy. *JMAJ* 2006; 49 : 219-23.
- 15) Suzuki Y, Kawasaki N, Ishibashi Y, Takahashi N, Kashiwagi H, Koba K, Urashima M, Yanaga K. A case of stage IV gastric cancer: Long-term remission achieved with S-1 mono-chemotherapy. *JMAJ* 2006; 49(5-6) : 219-23.
- 16) Eto K, Ogawa M, Watanabe M, Fujioka S, Ushigome T, Kosuge M, Mitsumori N, Kashiwagi Hi, 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(4) : 146-52.

### V. その他

- 1) 浦島充佳. 実践フィールド・エビデミオロジー 疫学エレメント (2). *小児内科* 2007; 39(3) : 521-6.
- 2) 浦島充佳. 実践フィールド・エビデミオロジー 序論 パブリックヘルスの重要性. *小児内科* 2006; 38(12) : 2157-62.

- 3) 浦島充佳. 【臨床試験の ABC】 医療統計学と臨床試験成績の読み方 医療統計学の基本. 日医師会誌 2006; 135(Suppl): 106-10.

## 実験動物研究施設

教授: 大川 清 (兼任)	腫瘍生化学, 病態生化学
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, 実験用ビーグルの繁殖生理学)
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. ラットおよびマウスの解剖アトラス国際版の作成

我々は文科省科学研究費の補助を得て 1993 年にウサギの断面解剖アトラス, 1997 年にラットの断面解剖アトラス, そして 2001 年にマウスの断面解剖アトラスを作成・出版したが, これらが海外でも評判となり, 英語圏向け国際改訂版の出版を望む声が高まった。そこで現在, ラットおよびマウスの解剖アトラス国際版の出版準備を進め, ラット編が先行して近く完成予定となっている。

#### II. 二酸化塩素ガス消毒に関する研究

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内外の学会で報告した。

#### III. 雄冷凍マウス体から取り出した精子と精子細胞に関する研究

遺伝子改変マウスの数が指数的に増加し, 雄性細胞の低温保存は, 貴重な動物の品種と動物種を保存する生物医学研究にとって重要な戦略となり, そのためのマウス精液凍結保存方法の研究が進行している。凍結防止剤としてラフィノースと脱脂乳を用いたマウス精液低温保存は好結果が得られているが, 遺伝子工学に好んで用いられる C57BL/6 (B6) マウスでは解凍精子での受精卵獲得が低率と問題になっている。

その解決法として, マウス雄性細胞をマウスの体と共に凍結保護なしに低温保存 (-20~-80°C) し,



この凍結体から採取した精巣細胞を使って受精卵獲得が可能であるかどうか理研バイオリソースセンターの小倉博士らと共同で調べた。その結果、我々はマウスの精子または精子細胞（冷凍生殖器官または冷凍体から取り出した）は顕微受精によって仔マウスを発生することが可能であることを確認し、海外誌にその成果を報告した。

#### IV. 排卵卵巣における酸化ストレスマーカーの免疫組織化学的検出

排卵には活性酸素種 ROS が関わるとされている。我々もこれまでに排卵期の卵巣において ROS の一つであるスーパーオキシドが遊離していることを活性酸素センシングシステムによって確認した。当該年度においては排卵卵胞で ROS が発生することの意義を検討するため、酸化ストレスマーカー(8-OHdG, 4-HNE, HEL)の局在を免疫組織化学的に調査したところ、stigma 付近の内莖膜・外莖膜細胞に特に強い酸化ストレスを観察し、排卵時の卵の放出口である stigma の形成に ROS が関わっていることを結論づけた。

#### V. *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、新規突然変異の収集、突然変異原因遺伝子のクローニング、ならびにマイクロサテライトマーカーの開発を行っている。また、生化学講座第2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 AZI）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、

AZI 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 AZI 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 AZI 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。

#### VI. 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、内科学（消化器・肝臓）・臨床検査医学、病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) ラジアルフロー型バイオリ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, 病理学)。

#### 「点検・評価」

実験動物関係参考書の多くは海外で作成され、我が国へは翻訳本として紹介されている。しかし著者らのマウスやラットの断面解剖アトラスは、我が国発の出版物（日本語・英語併記）として現在、海外17国で販売され、利用されている。現在、海外読者の希望に即した上記英語版を作成中で、これら出版物は内外の実験動物関係者や動物実験を行う初学者等に貢献できると考えている。一方、ホルマリンに代わるガス消毒剤としての二酸化塩素ガス発生の研究は、実験動物施設汚染防止の関係から注目され、その成果の一部は北京で開催された実験動物の国際学会で招待講演として評価された。

本学の実験動物供試動物数は大きく変わっていないが、教室供試動物数が減少、その分、当施設での供試動物数が増えている。このことから当施設の充実を一層図る必要が増している。他方、SPF 飼育マウスにおいて MHV (mouse hepatitis virus) 抗体陽性個体が見つかり、一部のマウスを処分・再検査する事態が発生したが、外部2カ所の検査でどれも陰性と判定され、問題は現在収束している。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Koyama T, Tsubota A, Nariyai K, Yoshikawa T, Mitsunaga M, Sumi M, Nimura H, Yanaga K, Yumoto Y, Mabashi Y, Takahashi H. Detection of sentinel nodes by a novel red-fluorescent dye,

- ATX-S10Na (II), in an orthotopic xenograft rat model of human gastric carcinoma. *Lasers Surg Med* 2006; Epub ahead of print
- 2) Ogonuki N<sup>1)</sup>, Mochida K<sup>1)</sup>, Mik Hi<sup>1)</sup>, Inoue K<sup>1)</sup>, Martin FM (Medical Research Council), Iwaki T, Moriwaki K<sup>1)</sup>, Obata Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>RIKEN), Morozumi K<sup>2)</sup>, Yanagimachi R<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Univ Hawaii Med), Ogura A. Spermatozoa and spermatids retrieved from frozen reproductive organs or frozen whole bodies of male mice can produce normal offspring. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 29(103): 13098-103.
  - 3) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Yoshiaki Hataba Y, Fukuda T, Nakamura M<sup>1)</sup>, Totsuka N<sup>1)</sup>, Ishikawa S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Biott Co), Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artifl Organs* 2007; 31(2): 148-70.
  - 4) Nariai K, Uchiyama H<sup>1)</sup>, Sato K<sup>1)</sup>, Tsumagari S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Nihon Univ), Kanayama K. The TUNEL observation of murine follicular oocyte cleaving with repeated superovulation. *Reprod Immunol Biol* 2006; 21: 1-5.
  - 5) Nariai K, Uchiyama H<sup>1)</sup>, Sato K<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>, Asano R<sup>1)</sup>, Yukawa M<sup>1)</sup>, Tsumagari S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Nihon Univ), Kanayama K. Experimental induction of immunotolerance to gonadotropin in mice. *Reprod Immunol Biol* 2006; 21: 53-7.
  - 6) Iwaki T, Minekawa T<sup>1)</sup>, Minekawa M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokiwa Kagaku), Hano H. Study of chlorine dioxide disinfection in place of formaldehyde gas. *Exp Anim* 2006; 53(3), 298: 152.
  - 7) 岩城隆昌, 内田豪気, 上田 薫, 羽野 寛, 小暮一俊(日立空調サービス), 北林厚生. 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.
  - 8) 岩城隆昌, 飯田総一郎<sup>1)</sup>, 漆谷昌巳<sup>1)</sup>, 上村 泰<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>高砂熱学工業). オゾンを利用した危険な脱臭法と活性酸素を利用した安全な脱臭法について. *実験動物と環境* 2007; 15(1): 44-50.
  - 9) Watanabe N, Tomimori Y<sup>1)</sup>, Terakawa M<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Wada A, Muto T<sup>1)</sup>, Tanaka T<sup>1)</sup>, Maruoka H<sup>1)</sup>, Nagahira K<sup>1)</sup>, Nakatsuka T<sup>1)</sup>, Fukuda Y(<sup>1</sup>Daiichi Asubio Pharma Co., Limited). Oral administration of chymase inhibitor improves dermatitis in NC/Nga mice. *J Invest Dermatol* 2007; 127(4): 971-3.
  - 10) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Univ Hiroshima). A long haired mutant of the Phodopus hamster found in the process of inbreeding. *Exp. Anim* 2006; 55(3): 255.
- ## II. 総 説
- 1) 岩城隆昌, 飯田総一郎<sup>1)</sup>, 漆谷昌巳<sup>1)</sup>, 上村 泰<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>高砂熱学工業). オゾン脱臭に伴う危険性について. *日獣医師会誌* 2007; 60(3): 168-70.
- ## III. 学会発表
- 1) 坪田昭人, 成相孝一, 松本健治, 藤瀬清隆, 斉藤博久(成育医療センター), 保科定頼. 肝腫瘍原性に影響を及ぼす酸化ストレスの解析: 網羅的遺伝子発現解析からの検討. 第13回遺伝子診療学会. 東京, 7月.
  - 2) 成相孝一. 医学・生物学領域における活性酸素センサーの応用. 第10回多目的酸素電極装置研究会. 東京, 9月.
  - 3) 成相孝一, 坪田昭人, 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 豊田裕次郎<sup>1)</sup>, 設楽正樹<sup>1)</sup>, 小柳津研一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京理大), 湯浅 真, 藤瀬清隆. 排卵期の卵胞におけるスーパーオキシドの役割. 第123回成医会総会. 東京, 10月.
  - 4) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 金山喜一, 石川満寿英<sup>1)</sup>, 江口勝哉<sup>1)</sup>, 豊田裕次郎<sup>1)</sup>, 設楽正樹<sup>1)</sup>, 小柳津研一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京理大), 湯浅 真. 排卵期の家兎卵巣における酸化ストレスマーカーの免疫組織化学的検出. 第21回日本生殖免疫学会. 東京, 12月.
  - 5) 岩城隆昌, 峯川 武(トキワ科学器械), 羽野 寛. 肝ホルマリンに代わる二酸化塩素消毒の検討. 第53回日本実験動物学会総会. 神戸, 5月.
  - 6) 鈴木さつき<sup>1)</sup>, 田中寿彦<sup>1)</sup>, 室井和善<sup>1)</sup>, 岩城隆昌, 鈴木雄士<sup>1)</sup>, 桐村和子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本歯科大). マイクロアイソレーションシステムでラットを飼育する場合の床敷の検討. 第53回日本実験動物学会総会. 神戸, 5月.
  - 7) 岩城隆昌, 峯川 武(トキワ科学器械). 二酸化塩素燻煙消毒法の検討. 第40回日本実験動物技術者協会総会. 京都, 10月.
  - 8) 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.
  - 9) 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黒色被毛形質の原因遺伝子探索. 第23回日本疾患モデル学会. 伊香保, 11月.
  - 10) 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優性白色被毛突然変異. 第92回関西実験動物研究会. 京都, 12月.

## V. その他

- 1) 岩城隆昌, 林 一彦<sup>1)</sup>, 安田正秀(大阪薬科大), 鈴木さつき<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本歯科大). 公私立大学実験動物施設協議会記録 2006; 13: 1-307.

## 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, 放射線測定法

### 研究概要

#### I. 黄色ブドウ球菌の病原因子の解析

黄色ブドウ球菌はその菌体表面にヒト細胞に対する様々な接着因子をもつ。ファイブロネクチン結合タンパク (FnBP) もそのひとつで、アミノ酸配列および DNA 塩基配列の似通った A・B がある。マクロファージによる貪食には FnBPA の関与が大きいとされているため、FnBPA 遺伝子を欠損した株を作成した。親株 SH1000 とこの欠損株 3d を用いて、マウス非貪食細胞へ感染させたところ、3d 株では細胞内への感染が著しく低下することが明らかとなった。

テイコプラニンとバンコマイシンは同じグリコペプチド系薬でありながら、 $\beta$ -ラクタム系薬との併用効果において、前者が良好な相乗効果を示すのに対し、後者は弱い相乗効果あるいは菌株によっては拮抗作用を示す。そこでテイコプラニンが細胞壁以外に膜へ作用する可能性を検討するために、細胞壁を欠損した L-form を作成し、薬剤感受性を調べた。L-form は  $\beta$ -ラクタム薬への感受性を失ったが、細胞壁合成阻害剤とされているテイコプラニンへの感受性は増加した。これに対し、バンコマイシンの MIC は L-form と親株で差がなかった。

黄色ブドウ球菌 RN4220 株がオパールサブレッサーを保有することを確認した。スタフィロキナーゼ (SAK) 遺伝子にオパール変異を導入し、RN4220 株での遺伝子発現を調べたところ、SAK が産生されていた。

#### II. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

放射線に高度耐性である生物の一つとして、クマムシが知られている。しかし、放射線に対する LD<sub>50</sub> を調べた例はなく、耐性機構も不明のままである。これらを明らかにするためにクマムシの実験室での飼育を始めた。

#### III. 日常生活用品に含まれる放射能の測定と評価

日常生活用品の中には、天然鉱石に含まれる放射性同位元素を用いた様々な効能を謳った製品が存在する。これら「放射性コンシューマプロダクト」によ

る被ばく線量の評価を試みた。イメージングプレートを用いて、「マイナスイオン」効果を謳った壁紙から放射される放射線を測定したところ、全8種類の壁紙のうち7種類から有意な量の放射線が検出された。これらの壁紙に含まれる核種は、ガンマ線スペクトロメトリーにより、トリウム系列・ウラン系列と同定された。含まれる放射能から娘核種として放出されるラドン ( $^{222}\text{Rn}$ ) を活性炭(ピコラド)に吸着し、液体シンチレーションカウンタにより定量した。壁紙に含まれる核種は外部被ばくの原因となり、 $^{222}\text{Rn}$  は呼気として肺に入って内部被ばくの原因となる。検出された放射能は少量で、健康への影響を考慮する必要はなかったが、「放射能が人為的に加えられている」ことを表示することが望ましいと思われる。

#### IV. 海洋微生物の生態学的・分子生物学的研究

外洋域・深海など特殊環境における微生物を対象として、これら金属元素欠乏条件における微生物の代謝機能の研究および有用遺伝子の探求を行っている。2006年12月、海洋研究開発機構(JAMSTEC)の研究調査船「淡青丸」による第KT-06-31次研究航海により、東京湾・相模湾・伊豆沖において海洋微生物の調査を行った。海水および水深3,600mの海底堆積物より細菌を採取し、DNAの抽出と解析および微量元素欠乏・過剰条件での培養を試みている。また、微生物中の微量金属元素を放射化学的手法により定量するための基礎的検討を行っている。

#### 「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。2006年度の使用実績は、12講座において29課題のもとに実験が行われ、RI受入63件、使用量合計約1.2TBqであった。

新たに $^{109}\text{Cd}$ を使用許可核種に加えるために、「許可使用に係わる変更許可申請書」を文部科学省に提出し、許可がおりた。これにより当施設において21核種が使用できることとなった。

##### II. 研究

放射線と分子遺伝学の二つのテーマで研究を行っている。

放射線測定法として、高屈折率セラミックを用いたチェレンコフ測定を開発し、排水中の $\beta$ 核種モニタへの応用を検討している。また、市販の脱臭剤、壁紙、タイル等を対象に製品に含まれる放射能による

被ばく線量の評価を行った。「マイナスイオン効果」を謳った日用品には放射能が含まれることを消費者に知らせることを目標に、引き続き調査していきたい。

分子遺伝学は主に黄色ブドウ球菌を材料に変異株を作成している。ファイブロネクチン結合タンパク(FnBP)遺伝子を欠損した株を作成することにより、FnBPの細胞内感染への関与を解析した。また、細胞壁を欠損したL-formを作成し、グリコペプチド系薬と $\beta$ -ラクタム系薬の相乗効果の原因について検討している。

極限状態に生息する生物として海洋微生物やクマムシを材料に環境適応遺伝子を検索している。

#### III. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年10回実施し131名が受講した。12講座1カリキュラムの計62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3日間の実習を行い、2コース12名が受講した。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Minowa H, Takeda M<sup>1)</sup>, Ebihara M<sup>1)</sup> (1Tokyo Metropolitan Univ). Sequential determination of ultra-trace highly siderophile elements and rare earth elements by radiochemical neutron activation analysis: Application to pallasite meteorite. J Radioanal Nuclear Chem 2007; 272: 321-5.

##### III. 学会発表

- 1) 吉沢幸夫, 箕輪はるか, 森田裕子(共立薬科大学), 古田悦子(お茶の水女子大学). マイナスイオン効果を謳った壁紙から放出されるラドンの線量評価. 日本放射化学会年会・第50回放射化学討論会記念大会. 水戸, 10月.
- 2) 箕輪はるか, 吉沢幸夫. 内装建材に由来するラドンガスによる放射線被曝. 第123回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染における近交系マウスの応答性の相違とFnBPの関与について. 第80回日本細菌学会総会. 大阪, 3月. [日細菌誌 2006; 62(1): 156]
- 4) 吉沢幸夫, 松本佳巳(アステラス製薬). MRSAに対するテイコプラニンと $\beta$ -lactams系薬の相乗効果のメカニズム-バンコマイシンとの違い-. 第54回日本化学療法学会総会. 京都, 5月. [日化療誌 2006; 54 (Suppl A): 94]

- 5) Yoshizawa Y, Matsumoto Y (Astellas Pharma). Teicoplanin acts to the membrane. 12th ISSI (International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections). Maastricht, Sept.
- 6) Yoshizawa Y, Matsumoto Y (Astellas Pharma). Teicoplanin (TEIC) acts dynergistically with Beta-lactams (BLs) through a dual mode of action against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 46th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). San Francisco, Sept.

# 研 究 室

## 体 力 医 学 研 究 室

教 授：宮野 佐年      リハ医学全般  
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

筋量変化時には筋線維内の Akt-mTOR 経路の活性化の程度や筋核数に変化することが知られている。このような背景から、非荷重期間における抵抗運動の介入による筋萎縮軽減効果の機序を Akt-mTOR の活性化と筋核数の変化から検討した。

F344 系雌ラットを対照群、尾部懸垂群、尾部懸垂 + 抵抗運動群に群分けした。尾部懸垂は 3 週間とした。抵抗運動は 1 回 10 分間で 4 時間ごとに 1 日 3 回負荷した。運動時には体重の 50~70% 相当の錘をラットの尾部に装着した。被検筋は腓腹筋とし、筋湿重量、タイプ別筋線維横断面積、Akt とその下流に位置する p70<sup>s6k</sup> の発現パターンを観察した。さらに、ジストロフィン陽性細胞膜の内部に存在する筋核数をタイプ別に測定した。また、筋横断面積と筋核数の比率（筋核 1 個の細胞質支配領域）を算出した。

抵抗運動は非荷重による筋重量の低下を 49%、筋線維サイズの低下を 33~86% 軽減した。筋線維の萎縮軽減効果をタイプ別に比較すると、深層部における type IIa 線維 (86%) と type IIx 線維 (74%) で顕著であり、表層部の type IIb 線維 (33%) で最も効果が低かった。Akt と p70<sup>s6k</sup> のリン酸化タンパク質発現量を検討したところ、抵抗運動群は他の 2 群に比べ発現量が高かった。リン酸化 Akt の発現パターンを免疫組織化学的に観察したところ、細胞質だけでなく筋核内においてもリン酸化 Akt の陽性反応が観察された。抵抗運動群のリン酸化 Akt の発現はタイプにより異なり、他のタイプに比べ萎縮軽減効果の低い type IIb 線維で発現が弱かった。

筋線維 1 本あたりの筋核数や筋核の支配領域は尾部懸垂によりすべてのタイプで減少したが、抵抗運動により軽減された。筋線維サイズは筋核数や筋核の支配領域と正相関した。

結論として、抵抗運動は Akt の活性化を介して、その下流の筋タンパク質合成経路を活性化すること、また、筋核数の低下を軽減することにより筋萎

縮を軽減していると考えられた。

#### II. アディポネクチンに対するホルモン作用

アディポネクチンは、脂肪細胞から特異的に分泌されるアディポサイトカインの一種で、インスリン抵抗性や動脈硬化を改善する作用が報告されている。運動療法や過度な食事療法による体重減少ではアディポネクチンの血中濃度は増加しなかったとする報告がみられ、アディポネクチンの分泌調節機序には不明な点が多く残されている。我々の先行研究では、血中のアディポネクチン濃度および脂肪組織中のアディポネクチン遺伝子発現は、食事制限が厳しいほど低値を示し、その要因のひとつとして内因性のコルチコステロン作用の可能性が示唆されている。

そこで、両側の副腎摘出およびグルココルチコイド受容体拮抗薬 (RU486) の投与時に急激な食事制限を実施し、体内のアディポネクチン動態に及ぼす内因性コルチコステロンの影響について検討を行った。その結果、両側の副腎摘出および RU486 の投与とも、食事制限時の血中のアディポネクチン濃度および脂肪組織中のアディポネクチン遺伝子発現を増加させる作用を示さなかった。以上の結果から、急激な食事制限時のアディポネクチン動態に対して内因性のコルチコステロンが影響を及ぼす可能性を明らかにすることは出来なかった。

次に、運動療法時の血中アディポネクチン濃度と他の内因性液性因子の関係について検討するために、ラットに対して回転ケージを用いた自発的走運動を実施し、同じ体重までの食事療法と比較した。その結果、血中アディポネクチン濃度は食事療法によって上昇したが、運動療法ではその傾向はみられなかった。このとき、血中のアディポネクチン濃度とテストステロン濃度に有意な負の相関が認められたことから、運動療法時には内因性のテストステロン作用によって脂肪組織からのアディポネクチン分泌が抑制される可能性が示唆された。

#### III. 運動療法による減量機序

肥満改善を目的として種々の介入が試みられているが、体重減少後には過度の摂食亢進と体重の回復 (リバウンド) 現象が観察され、長期間に渡って肥満を克服できる者は少ない。我々の過食性肥満モデル OLETF ラットを用いた先行研究において、摂食行

動を惹起する視床下部弓状核 (ARC) のニューロペプチド Y (NPY) 遺伝子発現が食事療法で増加し、運動療法では減少する傾向を観察した。そこで、運動量が多く、餌蓄え行動によって摂食欲が評価可能な Golden Syrian Hamster を用いた検討を行った。

その結果、Hamster の摂餌量および餌蓄え行動は運動開始と共に減少し、それに伴う体重および内臓脂肪重量の有意な減少が観察された。血中レプチン濃度は運動によって著減したが、ARC のレプチン受容体 (Ob-Rb) 遺伝子発現に変化は認められなかった。レプチンが負に制御する ARC の NPY 遺伝子発現は有意に減少したことから、運動時における摂食行動の抑制機序は ARC の Ob-Rb と NPY 遺伝子発現との間に存在する可能性が示唆された。

#### IV. 運動後の LPS 投与による TNF- $\alpha$ 低応答性と運動強度との関係

運動強度の違いが運動後の免疫機能におよぼす影響について、運動後の lipopolysaccharide (LPS) 投与に対する血漿 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  とストレスホルモンの動態から検討した。低強度 (10 m/分) と高強度 (26 m/分) の 2 条件で 15% 傾斜、30 分間のトレッドミル走を負荷した。運動終了直後に LPS (1 mg/kg) を静注した。安静、運動終了直後および LPS 投与 1 時間後に採血し、血中乳酸、血漿 TNF- $\alpha$ 、カテコールアミンおよびコルチコステロン濃度を測定した。高強度運動では、コルチコステロン濃度は安静および低強度運動と比較して有意な変化はみられなかったが、ノルアドレナリンとドーパミン濃度は有意に高く、LPS 投与 1 時間後の TNF- $\alpha$  濃度は有意に低かった。以上のことから、高強度運動によるカテコールアミンの増加が運動後の LPS 投与による TNF- $\alpha$  応答に関与している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、第三看護専門学校での体育実技、教育キャンプ、医学科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。本年度の研究業績は論文発表 4 編、国内学会発表 10 題 (シンポジウムを含む)、国際学会発表 3 題であった。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) Abo M, Yamauchi H, Suzuki M, Sakuma M, Urashima M. Facilitated beam-walking recovery during acute phase by kynurenic acid treatment in a rat model of photochemically induced thrombosis causing focal cerebral ischemia. *Neurosignals* 2007; 15: 102-10.
- 2) Takata K, Yamauchi H, Tatsuno H, Hashimoto K, Abo M. Is the ipsilateral cortex surrounding the lesion or the non-injured contralateral cortex important for motor recovery in rats with photochemically induced cortical lesions? *Eur Neurol* 2006; 56: 106-12.
- 3) Kimura M<sup>1)</sup>, Shinozaki T<sup>1)</sup>, Tateishi N<sup>1)</sup>, Yoda E<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Suzuki M, Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy). Adiponectin is regulated differently by chronic exercise than by weight-matched food restriction in hyperphagic and obese OLETF rats. *Life Sci* 2006; 79: 2105-11.
- 4) 山内秀樹. 廃用性筋萎縮とリハビリテーション. *リハ医* 2007; 44: 158-63.

### III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年. 閉経後骨粗鬆症に対する運動効果の強度依存性. 第 43 回日本リハビリテーション医学会. 東京, 6 月. [*リハ医* 2006; 43: S342]
- 2) 山内秀樹. (シンポジウム) 廃用性筋萎縮とリハビリテーション. 第 43 回日本リハビリテーション医学会. 東京, 6 月. [*リハ医* 2006; 43: S104]
- 3) Yamauchi H, Miyano S, Kimura M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy). Effect of resistance exercise on changes in myonuclear number and fiber size in rat gastrocnemius muscle following hindlimb-unloading. 11th Annual Congress of the European College of sports Science. Lausanne, July.
- 4) 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). 筋萎縮に対する抵抗運動の抑制効果と Akt の活性化. 第 61 回日本体力医学会. 神戸, 9 月. [*体力科学* 2006; 55: 612]
- 5) 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). 筋線維の大きさに対する筋核数と筋核支配領域の関わり. 第 123 回成医会総会. 東京, 10 月. [*慈恵医大誌* 2006; 121: 280]
- 6) 山内秀樹, 辻本尚弥 (久留米大), 益子詔次 (宇都宮

大), 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). 抵抗運動は後肢懸垂ラットの筋骨格系機能の低下を軽減する. 第 84 回日本生理学会. 大阪, 3 月. [J Physiol Sci 2007; 57: S188]

7) Kimura M<sup>1)</sup>, Yoda E<sup>1)</sup>, Shinozaki T<sup>1)</sup>, Kadoriku H<sup>1)</sup>, Shibasaki Y<sup>1)</sup>, Tateishi N<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Suzuki M, Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyoritsu Univ of Pharmacy). (JSPFSM exchange symposium) Adipose tissue as an endocrine organ: effects of exercise and dietary therapy. 11th Annual Congress of the European College of sports Science. Lausanne, July.

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). Golden Syrian Hamster の摂食行動および餌蓄え行動に及ぼす運動の影響と視床下部弓状核におけるニューロペプチド Y 遺伝子発現の変化. 第 61 回日本体力医学会. 神戸, 9 月. [体力科学 2006; 55: 591]

9) 木村真規<sup>1)</sup>, 依田絵美<sup>1)</sup>, 加藤 悠<sup>1)</sup>, 篠崎智一<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). 食事療法時のアディポネクチン動態に及ぼす副腎摘出および RU486 投与の影響. 第 27 回日本肥満学. 神戸, 10 月.

10) 木村真規<sup>1)</sup>, 加藤 悠<sup>1)</sup>, 篠崎智一<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). 脂肪組織からのアディポネクチン分泌に及ぼす内因性コルチコステロンおよびテストステロンの影響に関する検討. 第 123 回成医会総会. 東京, 10 月.

11) 木村真規<sup>1)</sup>, 篠崎智一<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<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). Golden Syrian Hamster の摂食行動および餌蓄え行動に及ぼす運動の影響と視床下部弓状核におけるニューロペプチド Y 遺伝子発現の変化. 第 84 回日本生理学会. 大阪, 3 月. [J Physiol Sci 2007; 57: S186]

12) Mikami T<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Ohta S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Medical School). Heat exposure elevates muscular heat shock protein 70 and suppresses exercise-induced skeletal muscle damage in mice. 11th Annual Congress of the European College of sports Science. Lausanne, July.

13) 北村裕美<sup>1)</sup>, 湊久美子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>和洋女子大学), 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). 運動強度の違いが LPS 投与による TNF- $\alpha$  応答におよぼす影響. 第 61 回日本体力医学会. 神戸, 9 月. [体力科学 2006; 55: 672]

## 宇宙航空医学研究室

教授: 栗原 敏 筋生理学, 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. 重力変化が体液分布に与える影響に関する研究

航空機を利用し, パラボリックフライトによる微小重力環境での研究が行われているが, 微小重力環境を作るためのパラボリックフライトは急上昇による高重力, その後の微小重力, 機首を立て直すための高重力と数分の間に重力が激しく変化する。このような重力が変化する環境で体液分布はどのように変化するか, また 20 秒ほどの微小重力時には垂直方向の重力が 0 G 近くになるため, 通常では感じられない前後方向, 左右方向の重力の変動も大きく影響するようになる。

体液分布の測定は, インピーダンスプレチスモを用い, 胸部, 腹部, 大腿部, 下腿部の 4 部位のインピーダンス値と重力値をパラボリックフライト中連続して記録した。被験者の体位は日を変えて, 座位, 立位, 臥位で測定した。立位に関しては, 直立した状態で足背を固定した状態と, 微小重力時に自由に浮遊した状態で測定した。座位に関しては膝を曲げて足を下ろした状態の通常の椅子に座った状態と, 膝を伸ばして座った状態で測定した。また臥位では仰臥位と腹臥位で測定し, さらに機首に対し頭を前にした場合と足を前にした場合を測定し, 微小重力での頭足方向(機体の前後方向)にかかる重力の影響も検討した。

その結果, 重力変化による体液の移動は立位での変化が一番大きく, 1.8 G の加重力時の体液は胸部では減少し, 腹部, 大腿部では増加した。また, 微小重力では胸部では増加し, 腹部, 大腿部, 下腿部では減少した。従って, 加重力下では上半身から下半身へ, 微小重力下では下半身から上半身へ体液は移動し, 頭足方向へかかる重力に対応した体液の移動が観察された。

足を下ろしての座位では, 立位ほど顕著な変化ではなかったがほぼ同様の変化が観察された。足を伸ばした状態では体液の移動はほとんど観察されなかった。

臥位では, 微小重力で胸部の減少, 腹部の増加と立位, 座位と反対の変化を観察した。これは臥位の



状態では1Gの状態でも頭足方向にかかる重力は0Gと考えれば微小重力での変化は垂直姿勢(立位,座位)とは異なるものと考えられる。

そこで,1例ではあるが臥位の状態で頭足方向(機体の前後方向)にかかる重力との相関を調べたところ,機体の前後方向の重力に体液の移動が影響していることが示唆された。引き続きさらに詳しい解析を行う予定である。

## II. 空間認識機能に関する研究

耳鼻咽喉科との共同で耳石器へ刺激を与えたときの空間認識機能の変化を研究している。現在,当研究室が開発したコンピュータソフトを用いて空間認識機能を測定しているがOSがMS-DOSのもので,現在使用できるコンピュータはほとんどなくなってきている。そこでWindowsで動作するソフトウェアを開発し,動作確認を行った。その結果,MS-DOS版で行った測定と同様の測定結果が得られた。今後,このWindows版装置により研究を継続する。

## III. ストレス科学に関する研究

### (1) ヒト脳内ストレス処理過程とストレス関連疾患発症に関する研究

健常人に対し人為的にストレス負荷を行った際の脳内情報処理過程を,近赤外線トポグラフィーによる脳血流マッピングと事象関連電位所見の変化から考察した。

### (2) かるた競技者の脳内情報処理過程に関する研究

競技かるた選手の情報処理過程を,かるた競技に類似した聴覚oddball課題負荷に対する,近赤外線トポグラフィーによる脳血流マッピングと事象関連電位所見の変化を,非かるた競技者と比較して検討した。

### (3) ストレス負荷に対する血小板凝集能の変化に関する研究

健常人に対しストレス負荷することで,*in vivo*で血中noradrenaline濃度を上昇させ,血小板膜 $\alpha 2A$ -adrenergic受容体を刺激した際の血小板凝集能の変化を,レーザー散乱光粒子測定法による血小板凝集能測定で検討した。

## 「点検・評価」

### 1. 研究について

研究面では航空機実験で得られたデータの解析と,空間認識測定装置開発,ストレス科学に関した研

究を行い,成果をあげている。ベッドレスト研究に関しては,論文として発表ができたが,いずれの研究もデータ採取,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。

### 2. 教育について

教育面では,医学科6年生の選択実習,3年生の医学統計学II演習,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年生の医療情報・EBM I(コンピュータ演習),医学総論I演習,教養ゼミなどの講義および演習を担当した。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,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。

### 3. その他

社会的活動としては,日本宇宙航空環境医学会の理事長を栗原が,事務局長を須藤が勤め,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) Ohira Y<sup>1)</sup>, Kawano F<sup>1)</sup>, Wang XD<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Osaka Univ), Sudoh M, Iwashita Y<sup>2)</sup>, Majima HJ<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kagosima Univ), Nonaka I (National Center for Neurology and Psychiatry). Irreversible morphological changes in leg bone following chronic gravitational unloading of growing rats. *Life Sci* 2006; 79: 686-94.
- 2) Watanabe S<sup>1)</sup>, Hitomi Y (Kanazawa Univ), Kawano F<sup>1)</sup>, Ohira Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Osaka Univ), Kizaki T<sup>1)</sup>, Nalano N<sup>1)</sup>, Salurai T<sup>1)</sup>, Izawa T (Tokyo Metropol Univ), Suzuki K (Ritsumeikan Univ), Sudoh M, Roy RR (Univ California), Ohno H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kyorin Univ). Transcription regulation of gene expression in rat brown adipose tissue in response to unloading or 2G loading during growing period. *Acta Astronaut* 2007; 60: 889-98.
- 3) 須藤正道, 関口千春, 渡辺友紀子(スペースゲート). 90日間の6度ヘッドダウンベッドレストによる身体組成の変化. *宇宙航空環境医* 2006; 43(2): 75-88.

### III. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 上里雅史 (あゆみクリニック). 関節リウマチ患者の心理・性格の分析. 第103回日本内科学会講演会. 横浜, 4月. [日内会誌 2006; 95(Suppl) : 165]
- 2) 豊島裕子, 遠藤陽一. 全身振動負荷に対する血管運動神経の2峰性反応. 第47回日本神経学会総会. 東京, 5月. [臨神経 2006; 46(12) : 1167]
- 3) 豊島裕子, 小幡 徹. 暗算負荷による血小板凝集能亢. 第7回日本検査血液学会学術集会. 東京, 7月. [日検血会誌 2006; 7(Suppl) : 102]
- 4) 豊島裕子, 木村直史. ストレス負荷による血小板 $\alpha$ 2A-adrenergic receptorの活性化. 第59回日本自律神経学会総会. 東京, 11月. [自律神経 2007; 44(2) : 119]
- 5) Toshima H, Gunji T, Obata A, Maki A, Kurihara S. Brain imaging in Karuta players by near-infrared optical topography and event-related potential. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Osaka, Mar. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl) : S167]
- 6) 須藤正道, 大平充宣<sup>1)</sup>, 河野史倫<sup>1)</sup>, 王 曉東<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>大阪大学), 栗原 敏. パラボリックフライトによる体液分布の変化. 第52回日本宇宙航空環境医学会大会. 米子, 11月. [宇宙航空環境医 2006; 43(4) : 181]
- 7) 須藤正道, 三浦靖彦, 栗原 敏. 弾性ストッキングによる旅行者血栓症予防効果. 第123回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) Sudoh M, Ohira Y<sup>1)</sup>, Kawano F<sup>1)</sup>, Wang XD<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Osaka univ), Kurihara S. Gravity-dependent changes in body fluid distribution during parabolic flight. The 84th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Osaka, Mar. [J Physiol Sci 2007; 57(Suppl) : S191]
- 9) Ohira Y<sup>1)</sup>, Watanabe S<sup>2)</sup>, Hitomi Y (Kanazawa Univ), Kawano F<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Osaka Univ), Kizaki T<sup>2)</sup>, Nakano N<sup>2)</sup>, Sakurai T<sup>2)</sup>, Izawa T (Tokyo Metropol Univ), Suzuki K (Ritumeikan Univ), Sudoh M, Roy RR (Univ Calif), Ohno H<sup>2)</sup>(<sup>2)</sup>Kyorin Univ). Role(s) of gravitational loading on the transcription regulation of gene expression in rat brown adipose tissue during growing period. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting. Osaka, Apr. [J Gravit Physiol 2006; 13(1) : 151-2]

### V. その他

- 1) 須藤正道, 関口千春, 渡辺友紀子 (エイ・イー・エス). 第7章: 身体組成モニタリング法としての生体インピーダンス法の有用性の検証. 宇宙基幹システム本

部有人宇宙技術部宇宙医学グループ. 国際共同ベッドレスト実験成果報告書. 調布: 宇宙航空研究開発機構, 2006. p. 99-112.

- 2) Ohira Y<sup>1)</sup>, Watanabe S<sup>2)</sup>, Hitomi Y (Kanazawa Univ), Kawano F<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Osaka Univ), Kizaki T<sup>2)</sup>, Nakano N<sup>2)</sup>, Sakurai T<sup>2)</sup>, Izawa T (Tokyo Metropol Univ), Suzuki K (Ritumeikan Univ), Sudoh M, Roy RR (Univ Calif), Ohno H<sup>2)</sup>(<sup>2)</sup>Kyorin Univ). Role(s) of gravitational loading on the transcription regulation of gene expression in rat brown adipose tissue during growing period. J Gravit Physiol 2006; 13(1) : 151-2.

## スポーツ医学研究室

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研究を継続し，一連の報告を行った。大学陸上長距離選手の通常の練習の一環として行われる25km走前後の酸化ストレスおよび抗酸化力の変化について血中ヒドロペルオキシド濃度や尿中8-OHdgを測定し検討を行った。次に，末梢疲労に及ぼす影響についてCKやテストステロン，コルチゾールなどを測定し検討を行った。また，25km前後の心理的变化についてPOMS調査や血液検査などによって検討した。

2) 自転車ロード競技のステージレースに帯同し，事前準備やレース期間中の対応，救急対応などについて報告した。

3) 聴覚障害者の運動能力に関して体力テストおよび等速性筋力テスト，平衡機能テストを行い検討した。

4) ウルトラマラソン中毒の現状についてアンケート調査を行い，報告を行った。

5) プロサッカー選手の下顎骨折に対して行った早期スポーツ復帰のための工夫について報告を行った。

6) サッカー日本代表チームに対する医学サポートについての特集の分担執筆を行った。代表チーム海外遠征時の健康管理について報告した。

7) ハイパーサーミアに関する一連の研究を行った。マイクロ波温熱負荷による筋温の変化，血中CK活性に及ぼす影響を検討した。運動前のマイクロ波温熱負荷が長時間運動後の筋機能に与える影響を検討した。ハイパーサーミアによるスポーツ障害の治療経験について報告した。

### 「点検・評価」

競技選手に対しては，サッカー，自転車，陸上競技などの選手の外傷・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。また障害者スポーツについての報告も行い，幅広い報告が行えた。基礎研究に関してもハイパーサーミアに関する研究を実施できた。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) Ichinoseki-Sekine N<sup>1)</sup>, Naito H<sup>1)</sup>, Saga N<sup>1)</sup>, Ogura Y<sup>1)</sup>, Shiraishi M, Giombini A (Italian National Olympic Committee), Giovannini V (Restek Medical Device), Katamoto S<sup>1)</sup> (Juntendo Univ). Changes in muscle temperature induced by 434 MHz microwave hyperthermia. *Br J Sports Med* 2007; 41: 425-9.
- 2) Endoh T<sup>1)</sup>, Saga N<sup>1)</sup>, Ichinoseki-Sekine N<sup>1)</sup>, Shiraishi M, Naito H<sup>1)</sup>, Yoneda T<sup>1)</sup> (Juntendo Univ). Effect of hyperthermia on muscle damage after long-distance running. *Adv Exer Sport Physiol* 2006; 12(3): 99.
- 3) Saga N<sup>1)</sup>, Ichinoseki-Sekine N<sup>1)</sup>, Endoh T<sup>1)</sup>, Shiraishi M, Naito H<sup>1)</sup>, Katamoto S<sup>1)</sup> (Juntendo Univ). Effect of hyperthermia on blood creatine kinase activity. *Adv Exer Sport Physiol* 2006; 12(3): 106.
- 4) Ichinoseki-Sekine N<sup>1)</sup>, Saga N<sup>1)</sup>, Endoh T<sup>1)</sup>, Shiraishi M, Naito H<sup>1)</sup>, Katamoto S<sup>1)</sup> (Juntendo Univ). Changes in muscle temperature during microwave hyperthermia. *Adv Exer Sport Physiol* 2006; 12(3): 106.
- 5) 牛島史雄，白石 稔，佐藤美弥子，中島幸則，中村豊. 自転車ロード競技におけるステージレースの帯同経験. *慈恵医大誌* 2006; 121(6): 278.
- 6) 中島幸則，白石 稔，牛島史雄，佐藤美弥子，中村豊. 成人聴覚障害者の運動能力特性. *体力科学* 2006; 55(6): 724.
- 7) 河野照茂<sup>1)</sup>，藤谷博人<sup>1)</sup>，加藤晴康<sup>1)</sup>，関 久子<sup>1)</sup>，谷田部かなか<sup>1)</sup>，寺脇史子<sup>1)</sup> (聖マリアンナ医大)，中島幸則，川崎勇二 (中央学院大)，太田 真 (大東文化大). 陸上長距離選手の25km走前後の酸化ストレスの変化. *体力科学* 2006; 55(6): 769.
- 8) 牛島史雄，白石 稔，佐藤美弥子，中島幸則，中村

豊. 自転車ロード競技におけるステージレースの帯同経験. 体力科学 2006; 55(6) : 860.

- 9) 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 河野照茂<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 寺脇史子<sup>1)</sup> (聖マリアンナ医大), 中島幸則, 川崎勇二 (中央学院大). 長距離陸上選手ランニング前後における心理的变化の検討. 体力科学 2006; 55(6) : 911.

## II. 総 説

- 1) 清水邦明<sup>1)</sup>, 青木治人<sup>1)</sup>, 森川嗣夫 (川鉄千葉病院), 白石 稔, 河野照茂, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 別府諸兄<sup>1)</sup> (聖マリアンナ医大). サッカー日本代表における医事活動. 日整外スポーツ医会誌 2006; 25(3) : 350-4.
- 2) 白石 稔. 【サッカー日本代表チームに対する医学サポートの実例】 代表チーム海外遠征時の健康管理の実際. 臨スポーツ医 2006; 23(5) : 513-20.

## III. 学会発表

- 1) 裊福 泰<sup>1)</sup>, 牛島史雄, 白石 稔, 伊藤隆利<sup>1)</sup> (伊東歯科医院). 下顎骨折に対する早期スポーツ復帰への試み. 第 8 回日本口腔顎顔面外傷学会. 鹿児島, 7月.
- 2) 遠藤隆志<sup>1)</sup>, 佐賀典生<sup>1)</sup>, 関根紀子<sup>1)</sup>, 白石 稔, 内藤久士<sup>1)</sup>, 米田継武<sup>1)</sup> (順天堂大). 運動前のマイクロ波温熱負荷が長時間運動後の筋機能に与える影響. 第 14 回日本運動生理学会. 広島, 7月. [Adv Exer Sport Physiol 2006; 12(3) : 99]
- 3) 佐賀典生<sup>1)</sup>, 関根紀子<sup>1)</sup>, 遠藤隆志<sup>1)</sup>, 白石 稔, 内藤久士<sup>1)</sup>, 形本静夫<sup>1)</sup> (順天堂大). マイクロ波温熱負荷が血中 CK 活性に及ぼす影響. 第 14 回日本運動生理学会. 広島, 7月. [Adv Exer Sport Physiol 2006; 12(3) : 106]
- 4) 関根紀子<sup>1)</sup>, 佐賀典生<sup>1)</sup>, 遠藤隆志<sup>1)</sup>, 白石 稔, 内藤久士<sup>1)</sup>, 形本静夫<sup>1)</sup> (順天堂大). ALBA ハイパーサーミア・システムを用いたマイクロ波温熱負荷における筋温の変化. 第 14 回日本運動生理学会. 広島, 7月. [Adv Exer Sport Physiol 2006; 12(3) : 106]
- 5) 中島幸則, 白石 稔, 牛島史雄, 佐藤美弥子, 中村豊. 成人聴覚障害者の運動能力特性. 第 61 回日本体力医学会大会. 神戸, 9月. [体力科学 2006; 55(6) : 24]
- 6) 河野照茂<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 寺脇史子<sup>1)</sup> (聖マリアンナ医大), 中島幸則, 川崎勇二 (中央学院大), 太田 眞 (大東文化大). 陸上長距離選手の 25 km 走前後の酸化ストレスの変化. 第 61 回日本体力医学会大会. 神戸, 9月. [体力科学 2006; 55(6) : 769]
- 7) 牛島史雄, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊. 自転車ロード競技におけるステージレースの帯同経験. 第 61 回日本体力医学会大会. 神戸, 9月. [体力科学 2006; 55(6) : 860]

- 8) 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 河野照茂<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 寺脇史子<sup>1)</sup> (聖マリアンナ医大), 中島幸則, 川崎勇二 (中央学院大). 長距離陸上選手ランニング前後における心理的变化の検討. 第 61 回日本体力医学会大会. 神戸, 9月. [体力科学 2006; 55(6) : 769]
- 9) 牛島史雄, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊. 自転車ロード競技におけるステージレースの帯同経験. 第 123 回成医会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2006; 121(6) : 278]
- 10) 白石 稔, 牛島史雄, 関根紀子<sup>1)</sup>, 内藤久士<sup>1)</sup> (順天堂大), Giombini A (Italian National Olympic Committee). Hyperthermia によるスポーツ傷害の治療経験. 第 17 回日本臨床スポーツ医学会. 新潟, 11月. [日臨スポーツ医会誌 2006; 14(4) : 150]
- 11) 牛島史雄, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊. ダンススポーツによる第 1 肋骨疲労骨折の 1 例. 第 17 回日本臨床スポーツ医学会. 新潟, 11月. [日臨スポーツ医会誌 2006; 14(4) : 123]
- 12) 河野照茂<sup>1)</sup>, 藤谷博人<sup>1)</sup>, 加藤晴康<sup>1)</sup>, 関 久子<sup>1)</sup>, 谷田部かなか<sup>1)</sup>, 寺脇史子<sup>1)</sup> (聖マリアンナ医大), 中島幸則, 川崎勇二 (中央学院大), 太田 眞 (大東文化大). 大学陸上長距離選手の 25 km 走における末梢疲労. 第 17 回日本臨床スポーツ医学会. 新潟, 11月. [日臨スポーツ医会誌 2006; 14(4) : 154]
- 13) 太田 眞 (大東文化大), 渡辺雅之 (東京学芸大), 中島幸則, 井上明宏 (東京医科歯科大), 小笠原定雅 (おがさわら内科循環器科), 小堀悦孝 (藤沢市保健医療センター), 河野照茂 (聖マリアンナ医大), 小原 誠 (愛宕フォレストタワー健康相談クリニック). ウルトラマラソン中毒の現状 (アンケート調査による). 第 17 回日本臨床スポーツ医学会. 新潟, 11月. [日臨スポーツ医会誌 2006; 14(4) : 155]

# 総合健診・予防医学センター

センター長 銭谷 幹 男

教授：銭谷 幹男 肝臓病学  
教授：阪本 要一 糖尿病学  
助教授：和田 高士 予防医学  
助教授：恩田 威一 周産期医学  
(産婦人科より出向)

## 研究概要

2006年7月に健康医学センターの機構が改められ、総合健診・予防医学センターとなり、その中に新橋健診センター(旧健康医学センター)と晴海健診センター(旧晴海トリトンクリニック健康医学科)が設けられた。

## 新橋健診センター

新橋健診センターの健康スローガン「一無・二少・三多」の健康習慣に関する、EBM 検証が引き続き行われた。一無とは煙が無い「無煙」の習慣、二少とは「少食」「少酒」であり、食事量と飲酒量は少なめにする事である。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。一無・二少・三多の実践数に比例して高中性脂肪血症の有病率、低 HDL コレステロール有病率の増加が正比例的であった(日本脈管学会シンポジウム発表、原著論文)。慶應健康相談センター医学研究助成金により、メタボリックシンドロームの予防においては1965年に発表されたプレスローの7つの健康習慣より、「一無・二少・三多」の健康習慣の実践のほうがより有効であることを明らかにした。

当施設は日本で最初(1999年より)に人間ドックの検査として腹囲測定を導入し、これまで7年間にわたってメタボリックシンドローム診断を行ってきた。厚生労働省の厚生科学研究班員として、このメタボリックシンドロームの疫学研究を行った。有病率の経年変化、腹囲のカットオフ値の妥当性、20歳時からの体重増加の意義を検証した。

日立製作所中央研究所との共同研究により、メタボリックシンドローム発症要因を解明した。メタボ

リックシンドロームおよびその構成疾患に関する発病リスクシミュレーション機能の開発し、コンピュータ操作により個人別に発病予測率を表示できる装置の開発に着手した。

## 内臓脂肪型肥満の治療

内臓脂肪が100平方センチ以上を対象に九味半夏湯加減方の8週間内服治療を行った。内臓脂肪面積 $154 \pm 38 \text{ cm}^2$ は、 $145 \pm 39 \text{ cm}^2$ へと有意な減少を認めた。皮下脂肪面積は $173 \pm 62 \text{ cm}^2$ から $172 \pm 58 \text{ cm}^2$ と有意な変化を認めなかった。九味半夏湯加減方は皮下脂肪を減らさずに内臓脂肪を有意に減少させる効果があることを明らかにした。また、メタボリックシンドロームの肝臓での表現系であり、近年注目されている非アルコール性脂肪性肝炎の線維化進展に対するアンギオテンシン受容体拮抗薬の臨床的効果を消化器・肝臓内科との共同研究により開始している。

## 晴海トリトンセンター

タニタ体重科学研究所、コロンビア大学およびケンブリッジ大学との共同研究で、人種により体格と内臓脂肪蓄積が異なること、小児の成長において日英で体組成変化が異なることなど興味ある成績を得た。また、腹部インピーダンス法による内臓脂肪計測に関して基礎的検討を行った。

また、トリトンの中央検査部との共同研究としてデジタル尿糖計に関する基礎的研究を行っている。

## 「点検・評価」

新橋健診センターは、2006年6月より一時期の間、スタッフの一部非常勤化、産休等により従来の半分以下の人数となった。そのため、学術研究は従来に比べ、きわめて不良な状況と陥った。しかしながら、日本で最初にメタボリックシンドローム健診を開始し、これまでの研究実績により、外部での評価がされた。厚生労働科学研究費、日立製作所中央研究所研究費、慶應義塾大学研究助成などの研究費により新たな研究が開始できた。とくにメタボリックシンドロームデータが7年分蓄積されているのは日本では唯一の施設であるので、そのデータ解析を

発表していく予定である。

晴海トリトン健診センターでは、体組成に関する成績を日本肥満学会で報告するとともに、デジタル尿糖計に関する基礎的研究を日本糖尿病学会で報告し、論文として発表する予定である

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Oikawa T, Kamimura Y, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Takahashi, H, Zeniya M, Tajiri H, Azuma M. Preferential involvement of Tim-3 in the regulation of hepatic CD8+ T cells in murine acute graft-versus-host disease. *J Immunol* 2006; 177: 4281-7.
- 2) Takahashi H, Zeniya M. Do DCs influence the antiviral effect of interferon/ribavirin by changing their profile during the therapy. *J Gastroentero* 2006; 41: 816-7.
- 3) Oikawa T, Takahashi H, Ishikawa T, Hokari A, Otsuki N, Azuma M, Zeniya M, Tajiri H. Intrahepatic expression of the co-stimulatory molecules programmed death-1, and its ligands in autoimmune liver disease. *Pathol Int* 2007; 57: 485-92.
- 4) Komita H, Homma S, Saotome H, Zeniya M, Ohno T, Toda G. Interferon-gamma produced by interleukin-12-activated tumor infiltrating CD8+ T cells directly induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 662-72.
- 5) 和田高士, 藤代健太郎(東邦大学). メタボリックシンドロームの第1次予防—無・二少・三多の健康習慣一. *脈管学* 2006; 46: 341-4.
- 6) Sakauchi F, Mori M, 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 Epidemio* 2006; 16: 30-4.
- 7) 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. *日外科学系連会誌* 2006; 31(2): 130-2.
- 8) 野木裕子, 小林 直, 川瀬和美, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 宮本繁方, 鈴木正章, 河上牧夫, 森川利昭, 内田賢. 3歳女性に発症した横紋筋肉腫の1例. *乳癌の臨* 2006; 21: 56-9.

### II. 総 説

- 1) 和田高士. 健診事後指導の効果をいかに高めるか? *Med Pract* 2007; 24: 279-83.
- 2) 和田高士, 福元 耕. 健康診断・人間ドックと耐糖

能異常のスクリーニング. *Prog Med* 2006; 26: 2097-100.

- 3) 和田高士. 6つの健康習慣によるメタボリックシンドロームの予防. *循環 plus* 2007; 7: 7-9.
- 4) 恩田威一, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 田中忠夫. 産科胎児異常のスクリーニング トリプルマーカーとクアトロテスト. *産婦の実際* 2006; 55(11): 1665-73.
- 5) 坂本昌也, 佐々木敬. 糖尿病の治療の展開 (インスリン分泌の維持・増加など) DPP-IV インヒビター関連物質. *ホルモンと臨* 2006; 54: 1093-6.
- 6) 銭谷幹男. C型肝炎の診断と治療. *透析フロンテ* 2006; 16: 12-6.
- 7) 鳥巢勇一, 銭谷幹男. 診断法をめぐる最近の進歩 Overview 肝機能検査の総合的評価. *医のあゆみ* 2006; 別冊 (消化器疾患 Ver. 3): 252-6.
- 8) 山口いずみ, 神谷直樹. 更年期障害におけるホルモン療法. *総合臨* 2006; 55: 2335-7.

### III. 学会発表

- 1) 大崎高伸<sup>1)</sup>, 長谷川泰隆<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. 運動習慣に関する問診とメタボリックシンドローム発症の後ろ向き検証. 第47回日本人間ドック学術大会. 那覇, 9月. [人間ドック 2006; 21(2): 501]
- 2) 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歳からの体重変化とメタボリックシンドローム発症の後ろ向き検証. 第47回日本人間ドック学術大会. 那覇, 9月. [人間ドック 2006; 21(2): 500]
- 3) 和田高士. 内臓脂肪過多における九味半夏湯加減方の尿酸代謝への有効性. 第13回日本未病システム学会. 東京, 12月.
- 4) 和田高士. 九味半夏湯加減方は皮下脂肪を減らすのか? 内臓脂肪を減らすのか? 第13回日本未病システム学会. 東京, 12月.
- 5) 和田高士. 高コレステロール血症に対する九味半夏湯加減方の有効性. 第13回日本未病システム学会. 東京, 12月.
- 6) 和田高士. 糖代謝異常に対する九味半夏湯加減方の有効性. 第13回日本未病システム学会. 東京, 12月.
- 7) 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<sup>2)</sup>, 赤津順一<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>日立メディコ), 和田高士. 複数の生活習慣病に対応した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35回大会. 岡山, 1月. [総合健診 2007; 34(1): 249]
- 8) 高橋宏樹, 石黒晴哉, 中野真範, 木下晃吉, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 國安祐史, 小池和彦, 穂刈厚史, 石川智久, 渡辺文時, 田尻久雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の

- T細胞におけるP糖蛋白質の発現および機能とステロイド治療抵抗性の関連. 第43回日本肝臓学会総会. 東京, 5月. [肝臓2007; 48(Suppl 1): A36]
- 9) 鳥巢勇一(東京大学), 渡辺 亮, 野中 綾, 緑川 泰, 幕内雅敏, 島村隆浩, 柴原純二, 深山正久, 銭谷幹男, 油谷浩幸. 肝臓癌で発現の亢進するNotumの細胞増殖に対する効果. 第65回日本癌学会総会. 東京, 10月. [日本癌学会65回総会記事2006: 341]
- 10) 石川智久, 銭谷幹男, 石黒晴哉, 松平 浩, 木下晃吉, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 穂苅厚史, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 田尻久雄. 企業健診における高ALT血症者の臨床的背景と指導管理におけるFood Frequency Questionnaire Based on Food Groups (FFQg)の有用性. 第49回日本消化器病学会大会. 札幌, 10月. [日消誌2006; 103(臨増): A934]
- 11) 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石川智久, 中野真範, 石黒晴哉, 松平 浩, 木下晃吉, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 田尻久雄. 肝疾患におけるFスケール問診票(FSSG)使用の意義. 第49回日本消化器病学会大会. 札幌, 10月. [日消誌2006; 103(臨増): A757]
- 12) 高橋宏樹, 天野克之, 銭谷幹男. 難治性自己免疫性肝疾患の病態と新しい治療 原発性胆汁性肝硬変症におけるウルソデオキシコール酸治療反応性および肝硬変への進展に関する遺伝的要因の包括的検討. 第49回日本消化器病学会大会. 札幌, 10月. [日消誌2006; 103(臨増): A587]
- 13) 会田雄太, 鳥巢勇一, 佐伯千里, 中野真範, 石黒晴哉, 玉城成雄, 石川智久, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 田尻久雄. 高CA19-9血症を呈した感染性肝嚢胞の1例. 第538回日本内科学会関東地方会. 東京, 9月. [日本内科学会関東地方会第538回演題要旨2006: 32]
- 14) 高橋宏樹, 天野克之, 玉城成雄, 佐藤憲一, 馬場 仁, 安部 宏, 小野田泰, 国安祐史, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 渡辺文時, 田尻久雄, 銭谷幹男. 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. 第64回日本肝臓学会総会. 京都, 6月. [肝臓2006; 47(Suppl 1): A106]
- 15) 山口いずみ, 阪本要一, 笠原靖弘, 佐藤 等, 池田義雄. 腹部インピーダンス法による内臓脂肪計測に関する研究. 第27回日本肥満学会. 神戸, 12月.
- 16) 阪本要一. 病態と作用機序から見た2型糖尿病の経口血糖降下薬療法. 日本プライマリー・ケア学会第2回プライマリー・ケア秋期実践セミナー. 東京, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) 銭谷幹男. 肝臓病の最新治療. 東京: 先端医療技術研究社, 2006.
- 2) 和田高士. 動脈の生理機能検査. 日本未病システム

学会. 未病医学入門. 京都: 金芳堂, 2006. p.78-82.

#### V. その他

- 3) 和田高士. 図解でよくわかるメタボリックシンドローム: 内臓脂肪症候群. 東京: 保健同人社, 2006.
- 4) 和田高士総監修. 病気と症状がわかる事典: ホームドクター Book: 病名から引ける! 症状から引ける! 東京: 日本文芸社, 2006.

# 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 コミュニケーション

#### 研究概要

##### I. 患者向け文書の適切性に関する研究

実際に医療機関で使われているインフォームド・コンセント文書を対象として、「患者から見た適切性」および「医療者と患者の意識の差異」に関するアンケート調査を行った。

その結果、患者の文書理解度は平均 6 割程度であること、患者は「わかりやすさ」だけでなく「安心感」も評価していること、医療者は患者の理解度や評価を実際より低く見積もっていることなどが明らかになった。

##### II. 医療会話分析法の研究

2005 年度に続き、米国で開発された医療会話分析法 RIAS (The Roter Interaction Analysis Method) の日本語会話への応用可能性について検討し、その普及を目的にワークショップを行った。

#### 「点検・評価」

I については、平成 18 年度科学研究費の助成を受けて行った（基盤研究 (C) 「日本語で書かれた患者向け文書の適切性に関する研究」(研究代表者)）。また、一部を論文 “Applying SAM’s readability component to the Japanese language” として『比治山大学現代文化学部紀要』に発表した。II については、平成 18 年 12 月に名古屋大学医学部においてワークショップを開催した。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) 野呂幾久子. Applying SAM’s readability component to the Japanese language. 比治山大学現代文化学部紀要 2006; 13: 79-83.

## 社会科学

教授：小澤 隆一 憲法学

#### 研究概要

##### I. 現代日本の憲法状況

現代日本の憲法状況全般を視野に入れつつ、特に平和主義、議会制民主主義、福祉国家、司法制度をめぐる問題について研究をすすめてきた。

##### II. 専門職層の今日的位置

社会変動が進む中、専門職層(プロフェッション)の社会的位置、機能に変化が生じていることの意味を法律家を中心に検討してきた。

#### 「点検・評価」

上記テーマについて、研究業績欄記載の通りの研究成果を公表してきた。さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) 小沢隆一. 司法改革と日本国憲法. 法の科学 2006; 36: 14-20.
- 2) 小沢隆一. 財界の憲法「改正」論. 自治と分権 2006; 25: 78-86.
- 3) 小沢隆一. プロフェッションの危機の時代と法律家. 憲法理論叢書 2006; 14: 151-63.
- 4) 小沢隆一. 葛飾ビラ配布事件. 法律時報 2006; 増刊: 279-83.

##### III. 学会発表

- 1) Ozawa R. Démocratie représentative et gouvernement d’opinion. VIIème séminaire franco-japonais de droit public. Montpellier, Sept.
- 2) 小沢隆一. 不平等・格差社会と憲法学の課題. 日本学術会議法学委員会「不平等・格差社会とセーフティネット」分科会. 東京, 2月.
- 3) 小沢隆一. 不平等・格差社会とセーフティネットをめぐる憲法論. 民主主義科学者協会法律部会 2007 年合宿研究会. 犬山, 3月.



## 人文学

教授：福山 隆夫 哲学・倫理学

### 研究概要

#### I. ハーバース研究

ドイツ・フランクフルト学派のリーダーであり、現代ドイツを代表する哲学者の一人でもあるハーバースの翻訳・研究を行った。彼は1992年に『事実性と妥当性』という著書を出版、民主主義的法治国家における討議理論の基礎付けを行い、民主主義における社会的連帯の重要性を強調した。今年度はこのテーマを引き継いで論じた論文集、『自然主義と宗教のあいだ』(2005)から「公共空間と政治的公共性」、「民主主義的法治国家における政治以前の基礎」の二論文を邦訳。様々な社会意識と哲学の関連を探った。

#### II. スピリチュアリティと哲学

最近我が国でも話題になっているスピリチュアリティだが、特に終末期医療におけるスピリチュアル・ケアに焦点を当て、哲学的な超越に至るプロセスの解明を行った。

#### 「点検・評価」

ハーバースについては上記論文の邦訳を出版の予定。スピリチュアリティに関しては2月に本学で行われた多文化間精神医学会のシンポジウムで報告を行った。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 福山隆夫。(シンポジウム II: 多文化間からスピリチュアリティを考える シンポジウム報告) スピリチュアリティと哲学の関係について。第14回多文化間精神医学会。東京、2月。

## 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graphologyの研究を行った。第78回日本英文学会において、「中世文献の電子ファイル化とその利用」というシンポジウムを主催し、デジタル画像を用いたマニュスクリプト分析を中心とした研究発表を行った。その成果は、英文学会のProceedingsに掲載され、さらに詳しい内容は、翌年度に発行される予定である。Huygens InstituutのDr. Karina van Dalen-Oskamとのデジタル画像を用いたマニュスクリプト分析、およびテキストのXML化の2点に関する意見、情報交換は引き続き行った。

#### 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

英語での国際コミュニケーション能力の評価テスト、すなわちTOEIC TEST (Test of English for International Communication)の使用語彙の用例と難易度について研究した成果を、2冊の語彙集にして出版した。

##### B. 英語学習教材の分析と開発

英語辞書は自律学習において最も頻繁に活用されるべき教材であるが、昨今は辞書を十分に使いきれない学習者が増えている。その原因として辞書記述の難解さが指摘されている。そこで既存の英和と英英辞書に含まれる具体的な例文の難易度を調査し、第二言語学習者にわかりやすい、望ましい例文の特徴を明らかにし、その作成法を含めて学会で発表した。

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. Re-examination of the amanuenses of Margaret Paston. 英語コーパス研究 2006; 13: 131-5.

#### III. 学会発表

- 1) Fujii T. The characteristics of sample sentences that best illustrate target lexemes. The 45th National Convention of JACET (The Japan Association of College English Teachers). Osaka, Sept.

- 2) Fujii T. Comprehensible example sentences from learner perspectives. The 3rd Conference on Researching, Learning & Teaching Second Language Vocabulary. Tokyo, Dec.
- 3) Fujii T. A stairway to your dreams—English learning strategies. 立教女学院短期大学招待講演 (The Assembly Hour in St. Margaret's Junior College). 東京, 1月.
- 4) Ohara O. The *Cely Letters* における各書き手の書記素分析—The National Archives のデジタル画像を利用して. 日本英文学会第 78 回全国研究大会. 名古屋, 5月. [日本英文学会第 78 回全国研究大会 Proceedings 2006: 164-6]

#### IV. 著 書

- 1) 藤井哲郎, 宮野智靖 (関西外大). TOEIC TEST 究極単語: Basic 2200. 東京: 語研, 2006.
- 2) 藤井哲郎, 宮野智靖 (関西外大). TOEIC TEST 究極単語: Advanced 2700. 東京: 語研, 2006.

## ドイツ語

准教授: 白崎 嘉昭 詩的リアリスムの文学, シラー研究, 能とドイツ文学

### 研究概要

#### I. 詩的リアリスムの文学

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、汎ヨーロッパの概念としての〈リアリスム〉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 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・イデアリス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・イデアリスムの不幸な継承という問題に直接関わっている。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、従来とかく軽視され勝ちであった領域に焦点をあて考察することを目指している。当年度は、彼の歴史哲学的著作と歴史劇との関連に考察を進めた。

#### III. 能とドイツ文学

わ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をも内在させている。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・クローデルおよび 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に基づく成果と並んで、たとえばブレヒトの教育劇、またホーフマンスタール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連が見て取られる。ここでわたしは、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」

研究状況に関しては、I, II について既に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刊行せられている。III については、なお基礎研究 (資料収集、テキストの翻読、演劇実践の体験化) の蓄積に時間を費やしている。ドイツ語教育に関しては、従来通り英語教育との差異化を念頭におきつつ、言語習得の根幹に立ち返った実践を目指している。

#### 研究業績

##### III. 学会発表

- 1) 白崎嘉昭. シラーとヨーロッパ (P.M. Luetzterer, Schiller und Europa についての研究報告). 十九世紀ドイツ文学研究会. 東京, 6月.

## 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. 数理論理: 「もし-ならば命題  $P(x) \rightarrow Q(x)$ 」はどう定義されるべきか、その方法を考察してきた

が高等数学教育の最初の段階では数理論理学での定義は導入すべきではないという結論に至った。主張の内容は次のようである。

命題  $P(x) \rightarrow Q(x)$  は数理論理学では、「 $\forall x, (P(x) \rightarrow Q(x))$ 」を意味するが、我々の主張は「 $A = \{x \mid P(x)\}$  とするとき、 $\forall x \in A, P(x)$ 」である。

2. 微分積分：二重積分には変数変換のペアがあり、一つは極座標への変換、もう一つは変換  $x=uv, y=u(1-v)$  である。これらの二つの題材は対比して教えられるべきである。

角の大きさと線分比は初等幾何の二つの基本的な素材である。角  $\theta$  を用いて極座標への変換を得る。同様に、変換  $x=uv, y=u(1-v)$  は図形的に線分比を用いて与えられる。省略されるべきではない。

#### 「点検・評価」

特になし。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 鈴木暁之, 福田賢一(首都大学東京), 江藤和文(日本工業大学). 「任意」と「存在」について—記号論理とは異なる指導法の提案—. 数学教育学会誌 2006; 秋季臨時増刊: 143-5.
- 2) 鈴木暁之, 福田賢一(首都大学東京), 江藤和文(日本工業大学). 重積分における変数変換の二つの典型—極座標と‘単体座標’(仮称)—. 数学教育学会誌 2007; 春季臨時増刊: 40-2.

### 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

リン脂質を塩化カルシウム水溶液に分散させると形成されるリポソームの表面電位は、温度により変化する。この原因は分子の構造変化と膜構造変化による Ca イオンの結合定数の変化が主原因と思われる。その他の要素からの寄与の程度を見積もっている。

##### 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。短冊形の分子の液晶相転移を、剛体相互作用を仮定した。圧力値を変えてシミュレーション

を行い、密度 50% 未満となる場合の相を調べた。スメクティック相、結晶相は存在するが、ネマティック相は存在しない可能性が強いことを確認した。

#### 「点検・評価」

教育:

講義のテキストは昨年と変わらないが、前期の前半のみ物理受験者と非受験者のクラスを分けて講義した。この試みは有用であり、今後も続けたい。合同クラスでは不満が避けられないが、学生が互いに教えあい、全体のレベルが上がるという大きなメリットがある。今後とも学生の様子を見ながら講義内容のレベルと量を調節する努力を続けたい。

研究:

I. 電気泳動法による表面電位に影響を与える要素が複雑である。なかなか進まないが、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系である。今後長期的に取り組む必要がある。

### 研究業績

#### IV. 著書

- 1) 佐藤幸一, 藤城敏幸. 医療系のための物理. 東京: 東京学社, 2007.

### 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. $\alpha$ -ハロケトンと 2-アミノチオールとの反応: ケトン基の $\alpha$ 位への転移を伴うチアゾリジンの新合成

チアゾリジン環を有する化合物の化学的、薬理的な研究は近年広く行われている。いくつかのチアゾリジン誘導体は放射線防護作用や抗高血圧作用があることが報告されている。我々は窒素原子や硫黄原子を持つ生理活性ステロイドの新規合成法の開発を長年行ってきた。1990 年に  $\alpha$ -プロモステロイドケトンと 2-アミノチオールとの反応より  $\alpha$ -ケトスピロチアゾリジンが生成することを発見した。以後、各種スピロ [ステロイド-3,2'-チアゾリジン] を対象として、その反応や合成を研究している。特にこの新奇反応の応用性を検討するため  $\alpha$ -ハロシクロアルカンオン、 $\alpha$ -ハロアルカンオンを基質とし、2-アミノ

エタンチオールとの反応を試みた。その結果いずれの場合も、ケト基の転移を伴ったチアゾリジンが生成することが判った。本反応はステイロドのみならず、アルカン、シクロアルカン誘導体に対しても応用できることが判明した。

## II. アミノ酸の金属塩を利用した *N*-保護ジペプチド酸の合成

カルボキシル基を金属イオンで保護したアミノ酸 ( $H_2N-AA-COOM$ ,  $M$ : metal ion) を用いる *N*-保護ジペプチド酸の合成について検討している。カルボキシル基の保護基として金属イオンの利用は、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、また、エステルで保護した場合に起こる副反応も抑制できると考えられる。そこで、種々のアミノ酸のアルカリ金属塩と Boc-アミノ酸の活性エステルとのカップリングについて調べた。その結果、反応溶媒として DMF-水系中、Boc-Ala-ONp と  $H_2N-AA-COONa$  とのカップリングは高収率で目的の *N*-保護ジペプチド酸、Boc-Ala-AA-OH、与えることが判った。

### 「点検・評価」

上記 I の研究では、反応時間が長く、また反応収率に問題がある。今後はこれらを解決するため、反応条件の検討をしなければならない。現在、反応エネルギー源として、超音波照射、反応溶媒としてより温和で環境に優しい水系溶媒の使用を考えている。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) Horiuchi CA<sup>1)</sup>, Saitoh Y<sup>1)</sup>, Utukihara T<sup>1)</sup>, Takahashi S<sup>1)</sup>, Matsushita M<sup>1)</sup>, He L<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Rikkyo Univ), Takahashi T, Hashimoto C, Sugiyama T (Kyoto Univ), Nozaki S (Jyosai Univ). Reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with cerium (IV) salts in alcohol. Appl Organometal Chem 2006; 20: 663-8.
- 2) Hashimoto C, Takeguchi K<sup>1)</sup>, Kodomari M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Shibaura Inst Technol). An efficient synthesis of *N*-protected peptide acids using the Ca-carbox-

ylate salts of amino acids and peptides. Peptide Science 2006; 40-1.

### III. 学会発表

- 1) Hashimoto C, Takeguchi K<sup>1)</sup>, Kodomari M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Shibaura Inst Technol). An efficient synthesis of *N*-protected peptide acids using the Ca-carboxylate salts of amino acids and peptides. International Conference 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting. Yokohama, Nov.

## 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

裸子植物の花粉管伸長における珠心内細胞死の関与の仕方—アカマツとスギの比較—

裸子植物における花粉管と珠心組織の細胞間コミュニケーション解析の一環として、伸長期間が14ヶ月のアカマツと3ヶ月のスギについて花粉管伸長における珠心内細胞死の関与についての比較を行い、次の結果を得た。① 両者共、花粉管細胞壁にアラビノガラクトタンパク質を含み、ペクチンは含まない。② 伸長中の花粉管は両者共に分岐するが、珠心細胞に侵入する花粉管小突起はアカマツのみに形成される。③ 両者共、珠心細胞から放出された小胞はエンドサイトーシスによって花粉管に取り込まれる。④ 花粉管伸長に伴う珠心細胞の細胞死の範囲はアカマツでは花粉管から数層で TUNEL 陽性を示し、スギでは1層で TUNEL 陰性である。⑤ アカマツでは細胞死に伴い核の凝縮、オートファジー、二次壁の形成、デンプン粒の蓄積と消失、アラビノガラクトタンパク質およびペクチンの細胞壁中への蓄積などダイナミックな変化が起こるが、スギではそのような変化は見られない。以上より、アカマツ、スギともに花粉管伸長に伴い珠心細胞が細胞死をすることにより花粉管伸長のための通路を作り、栄養を花粉管に供給するが、アカマツにおける死はアポトーシス様、スギでは非アポトーシス様であり、アカマツ珠心細胞では、より積極的に花粉管に対する物質の供給を行っていることが示唆された。両者の違いは、受精までの期間の違いと関連すると考えられる。

#### 「点検・評価」

裸子植物の花粉管伸長機構を明らかにするため、これまでアカマツを中心とした研究を行ってきたが、今年度は、新たにスギについてのデータを得ることができた。しかしながら、両者の特徴は多くの点で異なり、裸子植物内の多様性が示唆された。そのため今後は、イチヨウやマオウなど裸子植物の系統を考慮した多くの種を研究対象とする必要がある。

#### 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. 裸子植物の花粉管伸長における胚珠内細胞死の関与の仕方—アカマツとスギの比較—. 第 70 回日本植物学会. 熊本, 9月.

##### V. その他

- 1) 平塚理恵. 夢をかなえる最先端の顕微鏡テクノロジー—植物組織の免疫電顕—. 第 31 回日本顕微鏡学会関東支部講演会. 東京, 3月. [第 31 回日本顕微鏡学会関東支部講演会予稿集 2007: 73-4]

# 〈看護学科〉

## 基礎看護学 1

教授：芳賀佐和子 基礎看護学 1  
助教授：平尾真智子 基礎看護学 1  
講師：菊池麻由美 基礎看護学 1

### 研究概要

#### I. 教育方法・評価に関する研究

##### 1) 看護技術教育

基礎看護技術の教育に関して、デスポーザブルグリセリン浣腸液の内部温度の測定について、①放射温度計を用いて測定した場合、②中心温度と表面温度の差、の2点について研究を行った。

##### 2) 医療事故防止教育の方法

実習前学生の「医療事故」に対する認識を授業前後の比較を通して明らかにした。

#### II. 看護診断に関する研究

看護診断のひとつの診断名である「急性疼痛」に関して、「急性疼痛」と診断された患者状況に対する看護師の臨床判断の適切性について看護記録からの事例分析を行い、また電子カルテシステムにNNNを導入している施設の看護記録の分析も行った。さらにNANDA看護診断「急性疼痛」に対して電子カルテシステムにNNNを導入している施設の看護記録の分析から抽出された看護成果と看護介入の適切性に関して研究を行った。

#### III. 看護歴史に関する研究

##### 1) 日本看護歴史研究

① 高木兼寛の健康教育観について、大正期の臨時教育会議における小学校教育に関する発言内容から明らかにした。

##### ② 慈恵の看護の歴史

- ・セント・トマス病院関係文書から日本で最初の看護婦留学生である慈恵の看護婦の実情について明らかにした。
- ・慈恵の看護を拓いたナースたちの活動内容を歴史的に明らかにした。
- ・教育所卒業生保良せきが発刊した戦前の看護専門雑誌『看護婦』の内容と発刊の意義を明らかにした。

③ 日本の占領期に発刊された看護系雑誌『保健婦事業』や九州で発刊された保健婦の雑誌の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グ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養生観について明らかにした。また彼の代表的著作である江戸時代の看護書『病家須知』を共同で現代語に訳し出版した。

##### 2) ナイチンゲールに関する研究

19世紀のナイチンゲールの生涯をエッセンスで示し、今日において看護学生が簡便に学べるようにした。また慈恵の看護とナイチンゲールの関係を探究した。

### 「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が今年度は発表にはいたらなかった。また昨年度に継続し「医療事故防止」教育のための研究を行った。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

#### I. 原著論文

- 1) 大石杉乃, 喜多加奈子, 平尾真智子, 芳賀佐和子. プラング文庫の分析より明らかになった日本看護協会機関誌『看護』の発刊事情. 日看歴史会誌 2006; (19): 18-23.
- 2) 斎藤紋子, 黒田裕子, 棚橋康之, 柳谷博幸, 菊池麻由美, 津田泰伸, 後藤陽子, 下舞紀美代, 原田竜三. “急性疼痛”と診断された患者状況に対する看護師の臨床判断の適切性に関する質的追及—看護記録からの事例分析. 看診断 2007; 12(1): 14-26.

#### III. 学会発表

- 1) 蝦名総子, 平尾真智子, 芳賀佐和子. 高木兼寛の健康教育観に関する研究—臨時教育会議での小学校教育

## 基礎看護学 2

助教授：大石 杉乃

### 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. ゴードン・W・プ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・プランゲ文庫（以下、プランゲ文庫）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。プランゲ文庫の史料を分析した結果、日本看護協会機関誌「看護」については、GHQ公衆衛生福祉局看護課は、GHQ参謀第2部民間検閲支隊に先だって検閲を行っていたことが明らかになった。

#### III. 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

- に関する発言内容から、第107回日本医史学会、中津、4月。[日医史誌 2006；52(1)：62-3]
- 2) 中村節子，平尾真智子，平野重誠『養生訣』（1835）にみる実践的医療者の養生観。第107回日本医史学会、中津、4月。[日医史誌 2006；52(1)：120-1]
  - 3) 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（2）九州で発刊された保健婦の雑誌。第107回日本医史学会、中津、4月。[日医史誌 2006；52(1)：54-5]
  - 4) 津田泰伸，黒田裕子，棚橋康之，斎藤紋子，柳谷博幸，杉田里絵，潮田孝子，原田竜三，菊池麻由美，香取輝美，依田安代，中野由美子，後藤陽子，高橋美穂。NANDA看護診断“急性疼痛”に対して抽出された看護成果と看護介入の適切性に関する研究—電子カルテシステムにNNNを導入している施設の看護記録の分析。第12回看護診断学会。名古屋，6月。[看護診断 2006；11(2)：182-3]
  - 5) 斎藤紋子，黒田裕子，棚橋博幸，津田泰伸，杉田里絵，潮田孝子，原田竜三，菊池麻由美，香取輝美，依田安代，中野由美子，後藤陽子，高橋美穂。NANDA看護診断“急性疼痛”の適切性に関する研究—電子カルテシステムにNNNを導入している施設の看護記録の分析。第12回看護診断学会。名古屋，6月。[看護診断 2006；11(2)：180-1]
  - 6) 菊池麻由美，羽入千悦子，喜多加奈子，平尾真智子，芳賀佐和子。実習前学生の「医療事故」に対する認識—授業前後の比較を通して。第16回日本看護学教育学会。名古屋，8月。[日看教会 16回講集 2006：154]
  - 7) 藤野彰子，櫻井美代子，羽入千悦子，深谷智恵子。授業改善に向けた学生による全科目の評価。第16回日本看護学教育学会学術集会。名古屋，8月。[日看教会 16回講集 2006：88]
  - 8) 喜多加奈子，菊池麻由美，羽入千悦子，平尾真智子，芳賀佐和子。デスポーザブルグリセリン浣腸液の温度測定（1）放射温度計を用いて。第5回日本看護技術学会。岡山，11月。[日看技会 5回講録集 2006：101]
  - 9) 菊池麻由美，羽入千悦子，喜多加奈子，平尾真智子，芳賀佐和子。デスポーザブルグリセリン浣腸液の温度測定（その2）中心温度と表面温度の差。第5回日本看護技術学会。岡山，11月。[日看技会 5回講録集 2006：102]
  - 10) 平尾真智子，芳賀佐和子。保良せきが戦前期に刊行した看護専門雑誌『看護婦』の内容とその意義。第26回日本看護科学学会学術集会。神戸，12月。[第26回日看科学会講集 2006；128]
  - 11) 大石杉乃，平尾真智子，芳賀佐和子。雑誌『保健婦事業』の実態（2）—メリーランド大学プランゲ文庫調査から。第26回日本看護科学学会学術集会講演集。神戸，12月。[第26回日看科学会講集 2006：128]

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。本校の教育においては、「看護管理」の講義の中で、研究方法と成果を紹介した。

#### 「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、看護管理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

#### I. 原著論文

- 1) 大石杉乃, 喜多加奈子, 平尾真智子, 芳賀佐和子, プランゲ文庫の分析より明らかになった日本看護協会機関誌『看護』の発刊事情. 日看歴史会誌 2006; 19: 18-23.
- 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 (2): 九州で発行された保健婦の雑誌. 日医史誌 2006; 52: 54-5.

#### III. 学会発表

- 1) 大石杉乃, 喜多加奈子, 芳賀佐和子. 雑誌『保健婦事業』の実態 (2): メリーランド大学プランゲ文庫調査から. 第 26 回日本看護科学学会学術集会. 神戸, 12 月. [日看科学会講集 2006; 26: 129]

#### V. その他

- 1) 大石杉乃. アメリカで看護を実践してきた住吉蝶子が伝えたい看護. 看教 2006; 47(11): 1012-9.

## 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状況について研究している。看護技術の習得程度は高く他大学と比較しても高得点となっている。これは、少人数の学生数であること、看護の実践者を育成することを目的としたスクールミッション

ンを具体化しようとした教員の努力の結果である。この成果は日本看護学教育学会第 17 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の準備をしている。

#### III. ケアリングタッチの研究

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ンデッドセオリーの技法を使い結果の整理をした。その結果、患者の苦痛に共感し、こころ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

#### III. 学会発表

- 1) 横井咲子, 井上智子. 高齢冠動脈バイパス術患者の手術決断と看護支援に関する研究. 第 3 回日本クリティカルケア看護学会. 東京, 6 月. [日クリティカルケア看会誌 2006; 2(1): 72]
- 2) 藤野彰子, 櫻井美代子, 羽入千悦子, 深谷智恵子. 授業改善に向けた学生による全科目の授業評価. 第 16 回



日本看護学教育学会. 名古屋, 8月. [日看教会誌 2006; 16: 88]

- 3) 原武麻里, 藤野彰子, 深谷智恵子. 臨地実習における看護技術到達度の検討. 第16回日本看護学教育学会. 名古屋, 8月. [日看教会誌 2006; 16: 173]

## V. その他

- 1) 藤野彰子. 終末期がん看護に携わる看護師の用いる「タッチ」について. 保健の科学 2006; 48(7): 509-14.
- 2) 藤野彰子. ケアに活かすタッチー看護実践におけるケアリングとタッチ①. 臨看 2006; 32(8): 1350-5.
- 3) 藤野彰子. ケアに活かすタッチー看護実践におけるケアリングとタッチ②. 臨看 2006; 32(9): 1505-10.
- 4) 藤野彰子. ケアに活かすタッチータッチの方法と熟練の技. 臨看 2006; 32(10): 1641-7.
- 5) 藤野彰子. ケアに活かすタッチー患者側から見たタッチの効果. 臨看 2006; 32(11): 2011-7.
- 6) 藤野彰子. ケアに活かすタッチー男性看護師のタッチの特徴から学ぶ効果的なタッチ. 臨看 2006; 32(12): 2147-52.

## 老年看護学

教授: 櫻井 美代子 老年看護学

助教授: 伊達 久美子 老年看護学

### 研究概要

老年看護学領域では、あらゆる健康レベルにある高齢者とその家族のニーズに応じた看護を提供するための研究を行っている。

#### I. 認知症高齢者家族の介護疲労に関する研究

櫻井は、認知症高齢者を自宅で介護している家族の心身の疲労について研究を継続している。本年度は親を施設へ入所させるに至った家族が、どのような心理的葛藤を抱えているのかに着目して聞き取り調査をしている。

#### II. 地域高齢者の生活習慣と健康に関する研究

伊達は、高齢者の日常生活習慣と健康との関連、健康行動の変容および看護介入に関する研究を継続しており、本年度は高齢者の健康維持増進を目的として、主に運動を中心としたプログラム提供システムを、ITを活用して試作した。さらにこのシステムの有用性を判定するために、健康づくりプログラムに参加した高齢者を対象に検証中である。

### 「点検・評価」

教育面では教員の補充によって老年看護学の学内実習および臨地実習の内容検討を行うことが出来た。

研究面では、昨年度の高齢者の口腔衛生状態と生活満足度に関するデータをまとめたが論文発表に至らなかった。現在投稿に向けて論文作成中である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 志田かおり<sup>1)</sup>, 依田有美子<sup>1)</sup>, 高橋博子<sup>1)</sup>, 斉藤 幸<sup>1)</sup>, 石川みゆき<sup>1)</sup> (山梨大学病院), 伊達久美子. 周手術期看護における肺理学療法に対する看護師の実践状況と認識. 山梨大看会誌 2007; 5(2): 25-9.
- 2) 名取佐知子<sup>1)</sup>, 宮澤一恵<sup>1)</sup>, 辻加永子<sup>1)</sup>, 長崎ひとみ<sup>1)</sup>, 望月恵美<sup>1)</sup>, 伏見ます美<sup>1)</sup> (山梨大学病院), 伊達久美子. 喉頭摘出術を受けた患者の日常生活上の困難さと対処方法: 患者と家族の比較. 山梨大看会誌 2006; 5(1): 49-55.
- 3) 宮本知子 (甲府市保健センター), 伊達久美子, 飯島純夫 (山梨大学), 市町村保健師の乳幼児健康診査における養育問題把握方法と内容. 小児保健研 2006; 65(2): 322-30.

### III. 学会発表

- 1) 藤野彰子, 櫻井美代子, 羽入千悦子, 深谷知恵子. 授業改善に向けた学生による全科目授業評価. 第16回日本看護学教育学会. 名古屋, 8月.
- 2) 宮本知子, 伊達久美子, 武藤志真子, 飯島純夫. BMIの変化と動脈硬化危険因子の関係: 10年間の健診結果の分析から. 第64回日本公衆衛生学会. 札幌, 8月.

### IV. 著書

- 1) 伊達久美子. 看護におけるコミュニケーションの意義: 看護の対象. 福沢周亮, 桜井俊子編著. 看護コミュニケーション: 基礎知識と実際. 東京: 教育出版, 2006. p. 97-9.
- 2) 伊達久美子. 看護コミュニケーションの主要素: 傍らに居ること. 福沢周亮, 桜井俊子編著. 看護コミュニケーション: 基礎知識と実際. 東京: 教育出版, 2006. p. 146-7.
- 3) 伊達久美子. 看護コミュニケーションの展開: 入院時の対応. 福沢周亮, 桜井俊子編著. 看護コミュニケーション: 基礎知識と実際. 東京: 教育出版, 2006. p. 148-51.

## 精神看護学

教授：池邊 敏子  
講師：林 世津子

### 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、グループホーム入居者の一人暮らしの困難さ、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。また、メンタルヘルス上の問題をもつ看護学生に関わる教員の葛藤の様相を明らかにし、葛藤解決の示唆を得た。

さらに、精神科個室病棟における看護や看護行為のインフォームド・コンセントに焦点を当て、面接調査を行っている。

#### 「点検・評価」

教員の異動に伴い、精神看護学領域の研究課題の範囲が、地域から病院・教育へと拡大した。その内容充実と共に、精神看護学教育方法の検討にも取り組んでいきたい。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 林世津子, 柴田真紀(北里大学). メンタルヘルス上の問題をもつ看護学生に関わる教員の葛藤—看護専門学校教員の面接調査から—. 日看研会誌 2006; 29(5): 49-57.

#### III. 学会発表

- 1) 池邊敏子, 林世津子, 寺岡貴子, 内田恵美子<sup>1)</sup>(社会福祉法人恵友会), 荒木幸子. グループホーム入居者が認知する一人暮らしの困難さの検討. 第14回日本精神障害者リハビリテーション学会. 富山, 11月.
- 2) 吉野久美子<sup>1)</sup>, 山内美代子<sup>1)</sup>, 有馬まり<sup>1)</sup>, 外部里美<sup>1)</sup>, 古川八重子<sup>1)</sup>(緑峰会養南病院), 寺岡 貴, 池邊敏子. 精神科看護支援室の2年間の利用実態からみた役割の検討. 第49回日本病院・地域精神医学会総会. 東京, 10月.
- 3) 吉野久美子<sup>1)</sup>, 山内美代子<sup>1)</sup>, 有馬まり<sup>1)</sup>, 外部里美<sup>1)</sup>, 古川八重子<sup>1)</sup>(緑峰会養南病院), 林世津子, 池邊敏子. 看護支援室の経時的利用目的からみた役割の検討. 第34回日本精神科病院協会精神医学会. 津, 11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

昨年度の『子どもの死』の教育に対する質問紙調査を受けて、今年度は教育を丁寧に行っている3年課程看護師養成校5校に協力を得て、インタビューによる踏査研究を行った。その結果、看護教育への具体的な示唆を得たので、今後学会等で発表し共有を図りたい。

#### II. 小児看護領域における卒後教育の現状と課題

昨年度行った師長に対する半構成的な面接調査を分析した結果、実習時間の減少による影響や小児看護の特殊性が新人教育の困難さの一要因になっていることが明らかになったことを学会に報告した。

#### III. 子どものヘルスプロモーション促進への基礎教育における外来看護実習と外来看護の構築に関する研究

今年度は文部科学省の科学研究費による多施設での共同研究に着手した。外来看護における基礎教育の現状と課題について明らかにする目的で看護基礎教育期間（全国の看護系大学）への調査および医療機関（全国の診療所、総合病院、小児専門病院）への調査を行った。また海外視察として、英国の大学2箇所および子ども病院等4箇所の見学・意見交換を通して、子どものヘルスプロモーション支援のための基礎教育と実践の連携について検討した。

#### IV. 小児慢性腎不全患者の社会的成長過程の実際と情報提供による支援策の構築

長は、小児慢性腎不全患者が社会的成長の過程で直面する問題と対処のありようをあきらかにし、患児・家族へのよりよい支援体制構築のための基礎的知識とするとともに、学校生活や進学就職に関する患児・家族の体験と情報をまとめた患児・家族向け小冊子の作成を行うことを目的として、患児へのインタビュー調査を行った。

#### 「点検・評価」

I・IIにおいて基礎教育・卒後教育のあり方について、その連動も含めて継続的に研究をすすめており、

一定の成果が得られてきている。今後、本学も含め小児看護領域の教育にかかしていきたい。また新たに着手した III の研究は 4 年計画であり、外来看護実習の位置付けの明確化や外来看護のモデル構築に向けて、継続的に取り組んでいきたい。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) 濱中喜代, 花澤雪子. 小児看護領域における『子どもの死』に関する基礎教育の現状と課題. 日本小児看護学会第 16 回学術集会. 横浜, 7 月.
- 2) 濱中喜代. 小児看護学領域における新人教育の現状と課題—東京近郊の私立大学病院の師長へのインタビュー調査から—. 日本小児看護学会第 16 回学術集会. 横浜, 7 月.

### IV. 著書

- 1) 長 佳代. 慢性腎疾患の概説. 伊藤龍子, 及川郁子編. 新しい小児慢性特定疾患治療研究事業に基づく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. 78-86.

## 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. 産後乳房相談の利用と産後 1ヶ月時の母乳栄養率への効果

産後 1ヶ月までの女性 138 名を対象に、産後乳房相談室の利用と母乳栄養率を調査した。その結果、産後乳房相談室の利用率は 52.2% で、経産婦よりも初産婦の利用率が高く、初産婦では、産後乳房相談室を利用しなかった人は利用した人よりも母乳栄養率が低いことを認めた。また、Light-for-dates 児では、母乳栄養から混合栄養にする者が多かった。

#### II. 母乳育児に関する研究の動向—過去 5 年間の国内文献の分析

厚労省の「健やか親子 21」の国民運動計画の中で、母乳育児推進が挙げられているが、母乳栄養率を上昇させるまでには至っていない。そこで、日本の過

去 5 年間の母乳育児に関する研究 53 文献について文献検討を行い、今後の研究・実践の指針および課題を探った。

その結果、臨床実践に基づいた実態調査研究が行われており、特に分娩後から 1ヶ月健診までに行う継続フォローに関する研究が行われていた。研究内容としては、「母乳育児を継続するためのケア要因」と「母乳育児確立阻害要因」に大別できた。

### 「点検・評価」

1. 母乳栄養確立に向けて、特に初産婦の場合、産後乳房相談室の役割は大きく、児の特徴を踏まえた援助が必要であることがわかった。今後は、継続的、個別的な特性を踏まえた母乳栄養確立に向けての援助について、検討していく必要がある。

2. 母乳育児に関する研究は、分娩後から退院後 1 か月以内に焦点が絞られており、今後は、母乳不足感などの育児不安を含め、妊娠中からの継続したフォローや、評価研究、母乳栄養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。

## 研究業績

### 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と産後 1ヶ月時の母乳栄養率への効果. 第 47 回日本母性衛生学会. 名古屋, 11 月. [母性衛生 2006; 47(3): 218]
- 2) 島田真理恵, 伊藤有紀, 茅島江子. 慈恵大学における助産師教育に関するニーズの検討—学生への質問紙調査, 看護部へのヒアリングから—. 第 3 回慈恵看護研究会. 東京, 3 月. [第 3 回慈恵看護研究会講演集 2007; 39]
- 3) 池田千賀子, 喜多加奈子, 原武麻里, 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と今後の課題 (その 2) 第 3 回慈恵看護研究会. 東京, 3 月. [第 3 回慈恵看護研究会講演集 2007; 44]
- 4) 伊藤有紀, 島田真理恵, 茅島江子. 母乳育児に関する研究の動向—過去 5 年間の国内文献の分析—. 第 21 回日本助産学会. 宮崎, 3 月.

### V. その他

- 1) 島田真理恵, 伊藤有紀, 茅島江子. 慈恵大学における助産師教育に関するニーズの検討. 平成 18 年度看護学科研究報告書 2007; 44-53.
- 2) 茅島江子. 今, 思春期を問い直す「社会化を支援する対策を」. 思春期学 2007; 25(1): 191.

## 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」

学生の履修時期と教育効果について29大学を対象に共同研究調査を実施し、その結果を12月の看護科学学会で報告した。地域看護学は履修時期が遅い学生の方が理解度は高いことや、地域看護学は他の科目に比べて「曖昧」、「難しい」、「応用領域」と考えていることが明らかになった。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。

地域保健の実践的な研究として健康推進委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) 宮崎美砂子, 柴田則子, 海法澄子, 浅野純子, 川又協子, 荒賀直子, 奥山則子, 佐伯和子, 平山朝子, 村田昌子, 平沢敏子. 保健師学生に対する臨地実習指導の現状報告と大学・実習施設の協働に向けた課題. 保健師ジャーナル 2006; 62(5): 394-401.
- 2) 荒賀直子, 後閑容子, 標美奈子, 鈴木るり子, 吾郷美奈恵, 稲垣絹代, 奥山則子, 柴田真理子, 名原寿子, 安原裕子. 保健師教育機関協議会が作成した保健師教育課程試案. 保健師ジャーナル 2006; 62(7): 558-63.

#### III. 学会発表

- 1) 木下由美子, 吉岡洋治, 清水由美子, 奥山則子. 大学における地域看護学履修時期に関する調査研究. 第26回日本看護科学学会. 神戸, 12月.

#### IV. 著書

- 1) 奥山則子. II. 在宅看護実践論: 2. 在宅看護の方法論: 1. 理論. 木下由美子編. Essentials 在宅看護学. 東京: 医歯薬出版, 2007. p. 51-65.

#### V. その他

- 1) 平野かよ子<sup>1)</sup>, 井下 理 (慶應義塾大学), 渡戸一郎 (明星大学), 守山正樹 (福岡大学), 末永カツ子 (東北大学), 山田和子 (和歌山県立医科大学), 島田美喜, 鳩野洋子<sup>2)</sup>, 奥田博子<sup>3)</sup>, 福島富士子<sup>4)</sup>, 中板育美<sup>5)</sup>, 米澤洋美<sup>6)</sup> (国立保健医療科学院). 市町村合併に伴う住民参加型の日常生活圏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16年度~18年度総合研究報告書: 厚生労働科学研究費補助金政策科学推進研究事業. 2007.

## 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・疫学・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（倫理委員の構成：基礎医学系教員3名，臨床医学系教員8名，看護学系教員1名，専務理事および外部委員4名）を設置し定例で審査を行っている。また，一昨年度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もより慎重に審議している。

2006年度の新規申請件数は263件，うち承認214件，修正を要する18件，審査不可29件であった。前年度と比較して申請件数が21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ヵ月平均

約24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を依っていることを強調したい。

また，ヒトゲノム・遺伝子解析に関する研究は，倫理委員会の下部組織であるヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会で重点的に審査している。

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を安全かつ適正に実施している。

2006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	申請を要しない	計
新しい診療手技	17	2	0	0	19
移植人工臓器	5	1	0	0	6
人為的受精操作	0	0	0	0	0
その他の臨床研究	140	8	23	0	171
遺伝子操作	0	0	0	0	0
RI基礎研究	0	0	0	0	0
病原微生物	2	0	0	2	4
人細胞融合	0	0	0	0	0
人癌細胞	0	0	0	0	0
発癌研究	1	0	0	0	1
その他	38	4	5	0	47
遺伝子解析	11	3	1	0	15
総計	214	18	29	2	263

# 学外共同研究

## 平成 18 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
生理学第 2	栗原 敏教授	Ca <sup>2+</sup> を中心とした筋収縮制御機構と病態の解明に関する研究	50 万円
生化学第 1	大川 清教授	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	50 万円
生化学第 2	松藤千弥教授	ポリアミンと核酸の共進化 (第 5 回)	50 万円
微生物学第 1	近藤一博教授	慢性疲労症候群に対する標準的な検査法の確立	50 万円

合 計 200 万円

## 平成 18 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 3 件）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	18年度申請額	19年度申請額	総額	科学研究費応募結果
1	岩波 昌輝	解剖学第1	助手	33	延髄孤束核におけるCCK-A受容体機能を介する循環-圧受容反射の機構解析	18.7.1～20.6.30	2,000	2,000	4,000	若手研究 (B) B
2	柳内 秀勝	総合診療部(柏)	助手	37	酸化LDLの血小板セロトニン分泌への影響の検討	18.4.1～20.3.31	1,000	1,000	2,000	若手研究 (B) B
合計							3,000	3,000	6,000	

### 基礎的研究（継続分）

	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
1	渡邊ユキノ	生化学第2	助手	35	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
2	田嶋亜希子	微生物第2	助手	32	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
3	下村 達也	泌尿器科	助手	34	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
合計							4,850	4,850	9,700	

### 臨床応用を目指す研究（新規分）（応募件数 4 件）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	18年度申請額	19年度申請額	総額	科学研究費応募結果
1	荏原 正幸	脳神経外科	助手	35	新しい液体塞栓物質～温度変異性ゼラチンポリマーの臨床応用に向けて	18.4.1～20.3.31	720	1,120	1,840	若手研究 (B) A
2	並木 禎尚	臨床医学研究所	助手	37	胃癌に対する光選択的DPD-siRNA導入5-FU化学療法の開発	18.4.1～20.3.31	2,000	2,000	4,000	若手研究 (B) B
合計							2,720	3,120	5,840	

### 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	17年度申請額	18年度申請額	総額	科学研究費応募結果
1	山岸 弘子	腎臓内科	助手	36	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
2	吉岡 雅之	神経内科	専攻生	34	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
3	柴 浩明	外科	助手	34	転移性肝癌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
合計							5,000	4,500	9,500	

臨床疫学的研究（新規分）応募者なし

臨床疫学的研究（継続分）該当者なし

合計 9,850 15,070 6,120 31,040  
15,070 6,120 21,190 (18・19年度分)

## あ と が き

編集委員長 兼 平 千 裕

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2006 年版(第 26 号)』が発行されました。執筆にご尽力された皆様にお礼申し上げます。

本号は、平成 18 年度の本学での研究活動の推進、卒前・卒後教育の充実・改善、大学院改革、特色ある教育・研究への取り組みなどの動きが把握できる内容となっています。

本年報は、各講座・研究施設における教育の現状と研究概要を記録することにより、相互理解を図り、今後の教育・研究の改善や向上、また共同研究の開始につながることを目的として毎年発行されてきま

した。本学では教員評価データベースが導入され、各教員による教育・研究・診療に関するデータの入力が進められていますが、この教員評価データベースに入力された内容を本年報の内容に反映させることも、今後の課題として挙げられております。

本年報が、本学における教育・研究の発展のために活用されれば幸いに存じます。

平成 20 年 3 月 1 日

編集委員長：兼平千裕

編 集 委 員：高木敬三、高橋実貴雄、北川正路



# 索 引

## 0~9

1 型糖尿病	[環 保 医]	76
1 型糖尿病	[糖 内]	115
<sup>123</sup> I-MIBG シンチグラフィ	[ 放 ]	144
2-アミノチオール	[医 国 領]	294
2 型糖尿病	[環 保 医]	76
24 時間持続血糖測定器	[糖 内]	115
3 次元加速度計	[リ ハ]	215
3T3-L1	[薬 1]	57
3 剤併用	[耳 鼻]	205
5-FU	[臨床医研]	266
8-OHdG	[病院病理]	237
99mTc-MAG3 腎動態シンチグラフィ	[ 泌 ]	190

## 記号

$\alpha$ 1 アドレナリン受容体	[生 2]	47
$\alpha$ 5 $\beta$ 1-integrin	[微 2]	72
$\alpha$ -プロモステロイドケトン	[医 国 領]	294
$\alpha$ -FP	[解 2]	41
$\alpha$ -hemolysin	[微 2]	72
$\alpha$ 受容体	[循 内]	109
$\alpha$ 遮断薬	[ 泌 ]	190
$\alpha$ シヌクレイン	[神 内]	98
$\beta$ -Catenin	[消 内]	92
$\beta$ -hemolysin	[微 2]	72
$\beta$ -ヘルペスウイルス亜科	[微 1]	70
$\beta$ 遮断薬	[循 内]	109
$\beta$ 遮断薬	[総 診]	125
$\beta$ -TCP	[整 形]	163
$\beta$ -TCP	[形 成]	174

## A

A 型 GABA 受容体	[解 1]	39
ACE 阻害薬	[循 内]	109
ACTH	[薬 1]	57
aerosol scintigraphy	[糖 内]	115
AGM	[ 放 ]	144
Akt	[生 化 2]	54
albumin	[体 力]	284
albumin	[解 2]	41
Alternaria	[耳 鼻]	205
Aorta-Gonad-Mesonephros	[生 化 2]	54
apoptosis	[消 内]	92
ARB	[糖 内]	115
Aspartate protease	[耳 鼻]	205
ATP	[生 1]	44
	[薬 1]	57
	[薬 2]	62
	[熱 医]	82
アデノシン受容体	[薬 1]	57

アデノ随伴性ウィルスベクター	[D N A]	242
アディポネクチン	[臨床研究]	275
	[体 力]	284
アディポサイトカイン	[総 診]	125
アフィニティー精製	[生 化 2]	54
アフリカツメガエル	[薬 2]	62
アヘン	[環 保 医]	76
アカマツ	[医 国 領]	294
アキレス腱断裂	[整 形]	163
アクチン	[生 1]	44
アクチン細胞骨格	[薬 1]	57
悪性高血圧性腎症	[病院病理]	237
	[病 理]	64
悪性黒色腫	[ 皮 ]	140
悪性末梢神経鞘腫瘍	[ 皮 ]	140
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	119
悪性神経膠腫	[D N A]	242
アメーバ	[熱 医]	82
アミノ酸の金属塩	[医 国 領]	294
アミロイド前駆体タンパク質	[神経病理]	257
アンチザイム	[生 化 2]	54
アンチザイムインヒビター	[生 化 2]	54
アンジオテンシン II	[腎 内]	102
	[循 内]	109
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	[総 診]	125
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[腎 内]	102
安心感	[医 国 領]	294
安全性試験	[D N A]	242
アポトーシス	[微 2]	72
	[腎 内]	102
	[D N A]	242
	[医 国 領]	294
アラビノガラクトタンタンパク質	[医 国 領]	294
アレルギー性鼻炎	[耳 鼻]	205
アロデニア	[麻 酔]	210
アロマターゼ阻害薬	[呼 乳 外]	154
アロプリノール	[腎 内]	102
アルツハイマー病	[神 内]	98
アルツハイマー型痴呆	[精 神]	131
アルツハイマー型認知症 (AD)	[臨 検 医]	86
アスコルビン酸	[環 保 医]	76
アストロ細胞	[解 1]	39
アストロサイト	[環 保 医]	76
	[神経生理]	259
アテロコラーゲン注入	[耳 鼻]	205
アトピー性皮膚炎	[ 皮 ]	140
	[D N A]	242
圧受容反射	[解 1]	39
	[神 内]	98
アウトブレイク	[感 染]	228

		Ca <sup>2+</sup>	[薬]	1]	57
		Ca <sup>2+</sup> 感受性	[生]	2]	47
		Ca <sup>2+</sup> リーク	[生]	2]	47
		Ca <sup>2+</sup> トランジェント	[生]	2]	47
		Calcium Score	[糖]	内]	115
		CaMKII	[生]	2]	47
		cAMP	[薬]	1]	57
		CAP	[精]	神]	131
		CAP 療法	[消]	内]	92
		caspase 3	[微]	2]	72
		Ccr	[臨]	検]	86
		CD147	[生]	化]	51
			[消]	内]	92
			[産]	婦]	185
		CD34	[病]	院]	237
		CD4 陽性細胞	[消]	内]	92
		CD4 陽性 T 細胞	[微]	1]	70
		CD8 陽性 T 細胞	[消]	内]	92
		CD4+CD25+ T 細胞	[消]	内]	92
		CDR2	[生]	化]	54
		Cellular Retinol Binding Protein 1 (CRBP1)	[消]	内]	92
		CFS	[微]	1]	70
		CHL 細胞	[環]	保]	76
		Crohn 病	[消]	内]	92
		CRRT	[麻]	酔]	210
		CRT 治療	[耳]	鼻]	205
		curli	[微]	2]	72
		CYP2js	[D]	N]	242
		チェレンコフ測定	[R]	I]	281
		チアゾリジン	[医]	国]	294
		痴呆	[総]	診]	125
			[精]	神]	131
			[総]	診]	125
		地域栄養相談・指導システム	[教]	育]	32
		地域医療者	[薬]	治]	270
		治験	[薬]	治]	270
		治験管理室	[薬]	治]	270
		治験コーディネーター	[薬]	治]	270
		地理情報	[臨]	床]	275
		致死	[生]	化]	54
		腸チフス	[感]	染]	228
		腸液	[熱]	医]	82
		聴覚障害者	[ス]	ポ]	289
		超音波	[M]	E]	268
		超音波 DDS	[M]	E]	268
		超音波遺伝子導入	[M]	E]	268
		超音波内視鏡 (EUS)	[内]	視]	222
		超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック (EUS-CPB)	[内]	視]	222
		超音波内視鏡下穿刺, 吸引法	[内]	視]	222
		超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA)	[内]	視]	222
		超音波診断	[放]		144
		超音波造影剤	[放]		144
		張力	[生]	1]	44
		聴神経腫瘍手術	[耳]	鼻]	205
<b>B</b>					
b-flow 法	[放]	144			
Barrett 食道	[内]	視]	222		
BBB	[M]	E]	268		
BCG 注入療法	[整]	形]	163		
BDI-II	[総]	診]	125		
bFGF	[形]	成]	174		
BFUe	[生]	化]	54		
BIS モニター	[麻]	酔]	210		
BMP4	[腎]	内]	102		
BNP	[腎]	内]	102		
	[総]	診]	125		
BVS の精度	[M]	E]	268		
パーチャルリアリティ	[耳]	鼻]	205		
バイオフィルム	[微]	2]	72		
バイオ人工肝臓	[臨]	検]	86		
	[消]	内]	92		
培養	[熱]	医]	82		
培養血管平滑筋細胞	[糖]	内]	115		
培養網膜上皮細胞	[糖]	内]	115		
麦飯食	[糖]	内]	115		
バンコマイシン	[R]	I]	281		
バリアフリー	[D]	N]	242		
ベンゾジアゼピン系薬物	[精]	神]	131		
尾部懸垂	[体]	力]	284		
鼻腔	[微]	2]	72		
ピンクリスチン	[環]	保]	76		
微量アルブミン尿	[腎]	内]	102		
	[糖]	内]	115		
微小粒子	[臨]	床]	266		
ビタミン B12	[精]	神]	131		
ビタミン E	[環]	保]	76		
防御	[熱]	医]	82		
母乳不足	[看]	護]	300		
母乳栄養	[看]	護]	300		
傍腫瘍性小脳変性疾患	[生]	化]	54		
ポツリヌス治療	[耳]	鼻]	205		
ぶどう膜炎	[眼]		195		
分化	[D]	N]	242		
分化誘導	[解]	A]	41		
	[D]	N]	242		
分裂酵母	[生]	化]	54		
分子動力学	[生]	1]	44		
分子遺伝学	[R]	I]	281		
分子イメージング	[放]		144		
分子イメージング法	[消]	内]	92		
分子メカニズム	[解]	1]	39		
分層植皮	[形]	成]	174		
ブトン	[解]	1]	39		
病原因子	[R]	I]	281		
病理組織報告フォーマット	[病]	院]	237		
<b>C</b>					
C 型肝炎	[消]	内]	92		
C 型慢性肝炎	[総]	診]	125		





ヘルペスウイルス	[微 1]	70	遺伝子増幅法	[臨 検 医]	86
ヘルスプロモーション	[看 護 学]	300	胃液	[熱 医]	82
非定型抗精神病薬	[精 神]	131	インフォームド・コンセント	[医 国 領]	294
非アルコール性脂肪性肝炎	[消 内]	92	医学教育	[教 育 セ]	32
非アルコール性脂肪性肝疾患	[消 内]	92		[総 診]	125
非動脈炎性前部虚血性視神経症	[眼]	195	胃癌	[臨床医研]	266
腓腹筋	[体 力]	284		[臨床研究]	275
日帰り手術	[耳 鼻]	205	異常呼吸	[薬 2]	62
非標準遺伝子暗号解読	[生 化 2]	54	移行上皮癌	[眼]	195
比重	[生 1]	44	育児不安	[看 護 学]	300
疲労	[微 1]	70	イメージガイド手術	[高 医 研]	262
疲労のメカニズム	[微 1]	70	インスリン	[環 保 医]	76
疲労の測定	[微 1]	70		[D D S]	273
ヒストン脱アセチル化酵素	[D N A]	242	インスリン抵抗性	[腎 内]	102
ヒト副甲状腺細胞	[生 2]	47		[糖 内]	115
ヒトヘルペスウイルス 6	[微 1]	70	インターフェロン	[体 力]	284
ヒト免疫不全ウイルス	[感 染]	228		[消 内]	92
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	140	インターロイキン 6	[総 診]	125
ヒトサイトメガロウイルス	[微 1]	70	インターロイキン 8	[心 外]	178
法医病理学	[法 医]	80	インターロイキン 12	[心 外]	178
法医中毒学	[法 医]	80	インターロイキン 31	[脳 外 科]	168
胞状奇胎	[病院病理]	237	インテグリン	[D N A]	242
包括的リハビリテーション	[リ ハ]	215		[D N A]	242
保健師	[看 護 学]	300	咽頭	[D N A]	242
ホモジニアスアッセイ法	[臨 検 医]	86	咽喉頭感覚検査	[神 内]	98
翻訳フレームシフト	[生 化 2]	54	医療安全	[教 育 セ]	32
放射光	[生 1]	44	医療情報	[環 保 医]	76
発作性心房細動	[循 内]	109	医療関連死	[法 医]	80
標的指向性	[D D S]	273	医療面接	[医 国 領]	294
表面電位	[医 国 領]	294	胃食道悪性腫瘍	[内 視]	222
			胃食道逆流症（非びらん性胃食道逆流症）	[内 視]	222
			胃食道静脈瘤	[内 視]	222
			移植腎	[病 理]	64
				[病院病理]	237
			萎縮筋	[生 2]	47
			遺体	[解 1]	39

## I

ICAM-1	[消 内]	92	JNK	[D N A]	242
ido	[産 婦]	185	ジアシルグリセロール	[総 診]	125
IFN-gamma	[D N A]	242	児童精神医学	[精 神]	131
IgA 腎症	[病 理]	64	ジフルオロメチルオルニチン	[生 化 2]	54
	[腎 内]	102	自発的振動現象	[生 2]	47
IgE	[D N A]	242	自発運動	[体 力]	284
IgE 受容体	[熱 医]	82	自家蛍光内視鏡 Auto fluorescence Imaging (AFI)	[内 視]	222
IL-8	[微 2]	72	耳管開放症	[耳 鼻]	205
integrated blood cardioplegia	[心 外]	178	耳管音響法	[耳 鼻]	205
Interventional radiology	[放]	144	実験的肺高血圧	[麻 酔]	210
遺伝毒性	[環 保 医]	76	自己大腸癌細胞	[消 内]	92
遺伝子	[眼]	195	自己血輸血	[輸 血]	236
遺伝子治療	[耳 鼻]	205	自己骨格筋グラフト	[心 外]	178
	[微 1]	70	自己免疫性肝炎	[消 内]	92
	[泌]	190	軸索	[解 1]	39
遺伝子導入ベクター	[糖 内]	115	腎不全	[D N A]	242
遺伝子搬送システム	[臨床医研]	266			
遺伝子発現	[微 1]	70			
	[臨床医研]	266			
遺伝子発現	[体 力]	284			
遺伝子解析	[耳 鼻]	205			
遺伝子組換え米	[D N A]	242			
遺伝子メチル化	[内 視]	222			
遺伝子多型	[薬 治]	270			

## J



軽度認知障害	[精神]	131	筋線維横断面積	[体力]	284
経皮的選択的エタノール注入治療	[腎内]	102	筋線維タイプ	[体力]	284
経口抗がん剤	[耳鼻]	205	筋小胞体	[生2]	47
経口摂取	[DNA]	242	寄生部位	[循内]	109
経後頭蓋窩法	[耳鼻]	205	基礎教育	[熱医]	82
経尿道の前立腺焼灼術(HoLAP)	[泌]	190	抗MLC1抗体	[看護学]	300
痙攣	[薬1]	57	抗TSH受容体抗体	[神経病理]	257
痙攣性発声障害	[耳鼻]	205	高悪性軟部腫瘍	[糖内]	115
経産婦	[看護学]	300	降圧薬	[整形]	163
計測	[解1]	39	酵母ツーハイブリッドシステム	[総診]	125
系統転換	[DNA]	242	高分子ポリマー	[薬治]	270
頸椎椎骨モデル	[整形]	163	子どもの死	[生化2]	54
頸椎椎弓根スクリュー(CPS)	[整形]	163	抗動脈硬化	[DDS]	273
経頭蓋超音波検査	[神内]	98	抗炎症作用	[看護学]	300
血管内治療	[小血外]	158	口蓋裂	[体力]	284
血管内皮細胞	[微2]	72	抗がん剤感受性判定	[薬1]	57
血管内皮前駆細胞	[小血外]	158	小形条虫	[形成]	174
血管内皮増殖因子	[リ内]	107	広背筋ポンプ	[呼乳外]	154
血管内皮前駆細胞	[リ内]	107	高頻度ペーシング	[熱医]	82
血管性痴呆	[精神]	131	コイルドコイル	[心外]	178
血管新生	[リ内]	107	高次脳機能障害	[循内]	109
	[小血外]	158	孤児性	[生1]	44
血管腫	[皮]	140	公開講座	[リハ]	215
血球成分除去療法	[消内]	92	固形癌	[解1]	39
腱板断裂	[整形]	163	高血圧	[教育セ]	32
健康影響	[環保医]	76	咬筋	[腫血内]	119
健康関連QOL	[総診]	125	骨格筋	[総診]	125
健康行動	[看護学]	300	抗コリン薬	[薬治]	270
健康習慣	[総予セ]	291	航空機乗員	[循内]	109
肩峰	[整形]	163	口腔呼吸	[生1]	44
ケラチノサイト	[歯]	232	呼吸	[生1]	44
血栓溶解療法	[脳外科]	168	呼吸困難	[泌]	190
血小板由来マイクロパーティクル	[神内]	98	呼吸リズム	[腎内]	102
血小板製剤	[臨検医]	86	呼吸リズム形成機構	[薬2]	62
ケタミン	[環保医]	76	呼吸性ニューロン	[薬2]	62
血液粘度	[薬1]	57	コメットアッセイ	[環保医]	76
血液透析	[腎内]	102	コミュニケーション	[医国領]	294
結合領域	[生化2]	54	コネキシン	[循内]	109
血糖測定	[臨検医]	86	コネクチン	[生1]	44
機械弁	[心外]	178	高濃度酸素	[リハ]	215
気管支内転移	[病院病理]	237	コンサルティング	[臨床研究]	275
気胸	[呼内]	124	高尿酸血症	[腎内]	102
記銘力	[リハ]	215	コラーゲン架橋	[整形]	163
キメラタンパク質	[生化2]	54	コラーゲン誘導性関節炎	[リ内]	107
筋長効果	[生2]	47	高齢化社会	[呼乳外]	154
禁煙	[呼内]	124	高レムナント蛋白血症	[総診]	125
筋原線維	[病院病理]	237	抗リン脂質抗体	[産婦]	185
筋萎縮	[体力]	284	抗リン脂質抗体症候群(APS)	[病理]	64
筋萎縮性硬化症	[神内]	98	コロニーアッセイ	[生化2]	54
筋核	[体力]	284	コルチコステロン	[体力]	284
筋核支配領域	[体力]	284	抗酸化活性	[環保医]	76
筋温	[スポ医研]	289	抗酸化剤	[臨床医研]	266
機能温存	[耳鼻]	205			
キノロン薬	[薬1]	57			
機能性胃腸症	[内視]	222			
筋線維芽細胞	[形成]	174			





慢性疼痛評価	[ 歯 ]	232	ナファモスタット	[麻 酔]	210
慢性ウイルス性肝炎	[病 理]	64	内分泌治療	[呼 乳 外]	154
マラカイトグリーン	[生 1]	44	ナイチンゲール	[看 護 学]	300
マラリア	[熱 医]	82	内視鏡	[臨床研究]	275
末梢肺腺癌	[呼 乳 外]	154	内視鏡ロボット	[高 医 研]	262
マスト細胞	[熱 医]	82	内視鏡診断	[内 視]	222
マトリックス蛋白質	[D N A]	242	内視鏡手術	[小 血 外]	158
マウス T リンパ腫	[D N A]	242	内視鏡的経鼻胆道ドレナージ	[内 視]	222
メディカルサポート	[スポ医研]	289	(ENBD)		
迷走神経	[薬 2]	62	内視鏡の粘膜切除術(EMR)	[内 視]	222
迷走神経背側核	[神経生理]	259	内視鏡の乳頭切除術	[内 視]	222
免疫寛容	[D N A]	242	内視鏡の胆道ドレナージ (EBD)	[内 視]	222
免疫応答	[熱 医]	82	内臓知覚	[解 1]	39
免疫療法	[脳 外 科]	168	内臓脂肪	[総 予 セ]	291
免疫抑制	[ 眼 ]	195	内臓脂肪重量	[体 力]	284
メサンギウム細胞	[糖 内]	115	難聴	[耳 鼻]	205
メタボリックシンドローム	[総 予 セ]	291	ナノメディシン	[M E]	268
メタリックスステント	[内 視]	222	ナノ粒子	[D D S]	273
未熟ミエロイド細胞	[D N A]	242	ナノテクノロジー	[D D S]	273
ミオシン	[生 1]	44	難水溶性薬物	[臨床医研]	266
ミトコンドリア DNA	[法 医]	80	粘膜	[熱 医]	82
三宅式記銘力検査	[リ ハ]	215	粘膜培養	[形 成]	174
水	[生 1]	44	粘度	[生 1]	44
嚢胞状腎癌	[病院病理]	237	粘膜再生	[耳 鼻]	205
門脈血行動態	[内 視]	222	二分子椎	[脳 外 科]	168
門脈枝障害	[病 理]	64	日常生活障害度質問票	[ 歯 ]	232
モンテカルロシミュレーション	[医 国 領]	294	二次性副甲状腺機能亢進症	[腎 内]	102
森田療法	[精 神]	131	認知行動療法	[精 神]	131
脈波速度	[腎 内]	102		[リ ハ]	215
脈絡叢細胞	[神経病理]	257	認知症高齢者	[看 護 学]	300
			妊娠性高血圧症	[産 婦]	185
			二周波数法	[M E]	268
			ニトロソ化合物	[環 保 医]	76
			脳動脈瘤	[臨床研究]	275
			脳外傷後遺症	[リ ハ]	215
			脳波	[臨 検 医]	86
			脳波解析	[精 神]	131
			脳循環	[麻 酔]	210
			脳血管障害	[総 診]	125
			脳血栓溶解法	[神 内]	98
			脳機能画像評価	[M E]	268
			ノックアウトマウス	[リ ハ]	215
				[生 化 2]	54
			ノンパラメトリック項目反応理論	[腎 内]	102
				[ 歯 ]	232
			脳内受容体	[精 神]	131
			脳内透析法	[精 神]	131
			脳ナトリウム利尿ペプチド	[ 泌 ]	190
			ノロウイルス	[感 染]	228
			ノルアドレナリン	[体 力]	284
			嚢子	[熱 医]	82
			脳腫瘍	[D N A]	242
			脳卒中	[リ ハ]	215
			脳スライス	[神経生理]	259
			膿瘍	[微 2]	72
			尿管芽	[D N A]	242
N					
n-CPAP	[耳 鼻]	205			
N-保護ペプチド酸	[医 国 領]	294			
N-MDMA	[環 保 医]	76			
NADFLD	[消 内]	92			
NASH	[消 内]	92			
NBI 内視鏡	[耳 鼻]	205			
neovascularization	[形 成]	174			
nephrin	[腎 内]	102			
Nestin	[解 2]	41			
neuron specific enolase	[解 2]	41			
Nippostrongylus brasiliensis	[熱 医]	82			
Nitric Oxide	[M E]	268			
NK-4	[臨床医研]	266			
NK 細胞	[消 内]	92			
NMD	[生 化 2]	54			
NMDA 受容体	[神経生理]	259			
NMR	[生 1]	44			
noggin	[腎 内]	102			
Nonsense-mediated mRNA decay	[生 化 2]	54			
NOTES	[高 医 研]	262			
NPC マウス	[生 化 1]	51			
NSE	[脳 外 科]	168			
ナビゲーションシステム	[耳 鼻]	205			
ナチュラルキラー細胞	[微 1]	70			



ラドン	[R I]	281	SNP	[臨床研究]	275
卵巣	[病院病理]	237	SNPs	[法 医]	80
卵巣癌	[産 婦]	185		[糖 内]	115
	[D N A]	242	SPring8	[生 1]	44
乱用薬物	[環 保 医]	76	Staphylococcus aureus	[微 2]	72
裸子植物	[医 国 領]	294	Staphylococcus epidermidis	[微 2]	72
ラット	[熱 医]	82	Stat-3	[D N A]	242
レチノイン酸	[解 2]	41	stem cell	[解 2]	41
レニン・アンギオテンシン	[消 内]	92	systemic inflammatory response	[心 外]	178
レプチン	[体 力]	284	サブスタンス P	[麻 酔]	210
レプチン受容体	[体 力]	284	サブユニット	[解 1]	39
レートコントロール	[循 内]	109	細胞治療	[微 1]	70
レーザー	[皮 ]	140	細胞移動	[ 歯 ]	232
リアルタイムイメージング	[高 医 研]	262	細胞内小器官	[解 2]	41
リボソーム	[生 化 2]	54	細胞死	[D N A]	242
リボソームホッピング	[生 化 2]	54		[医 国 領]	294
リコーディング	[生 化 2]	54	細胞増殖	[D N A]	242
陸上長距離選手	[スポ医研]	289	細胞脈病変	[病 理]	64
リモデリング	[麻 酔]	210	再感染防御	[熱 医]	82
リンパ浮腫	[形 成]	174	再活性化	[微 1]	70
リンパ管	[病 理]	64	再建手術	[耳 鼻]	205
リンパ管静脈吻合	[形 成]	174	細菌感染	[輸 血]	236
リンパ管マーカー	[病院病理]	237	鰓孔	[D N A]	242
臨界期	[解 1]	39	最高読書速度	[ 眼 ]	195
淋菌性尿道炎	[ 泌 ]	190	再生	[D N A]	242
リン酸	[生 1]	44	再生医療	[解 2]	41
燐酸ベタメタゾン	[D D S]	273		[D N A]	242
リン脂質	[医 国 領]	294	臍帯血	[臨床研究]	275
臨床研修	[教 育 セ]	32	細胆管	[病 理]	64
臨床試験	[薬 治]	270	サイトカイン	[微 2]	72
臨床心理学	[精 神]	131		[熱 医]	82
臨床薬理学	[薬 治]	270	サッカー日本代表	[スポ医研]	289
リピッドナノパーティクル	[臨床医研]	266	産後1か月	[看 護 学]	300
リポ蛋白	[総 診]	125	産後乳房相談	[看 護 学]	300
リポ蛋白分画法	[総 診]	125	三次元培養	[D N A]	242
リスクファクター	[環 保 医]	76	三環系抗うつ薬	[麻 酔]	210
リスクマネジメント	[病院病理]	237	酸化ストレス	[病 理]	64
リズム形成	[薬 2]	62		[病院病理]	237
リズムコントロール	[循 内]	109		[臨床医研]	266
ロボット手術	[高 医 研]	262	酸化ストレスマーカー	[臨床医研]	266
老人性色素斑	[ 皮 ]	140	酸化的 DNA 損傷	[環 保 医]	76
ロジスティック回帰分析	[ 歯 ]	232	三叉神経	[薬 2]	62
老年看護	[看 護 学]	300	酸性尿	[腎 内]	102
緑内障	[ 眼 ]	195	酵素補充療法	[D N A]	242
両生類	[薬 2]	62	左室重量係数	[腎 内]	102
			左室駆出率	[腎 内]	102
			接着	[D N A]	242
			生分解性	[D D S]	273
S100 protein	[解 2]	41	生物統計学	[臨床研究]	275
S-100 蛋白	[脳 外 科]	168	生後発達	[解 1]	39
sarcosine	[生 2]	47	青斑核	[神 經 生 理]	259
SCID-hu マウス	[微 1]	70	静磁場	[環 保 医]	76
SERCA2a	[生 2]	47	正常肝	[病院病理]	237
SF-36	[総 診]	125	星状膠細胞	[神 經 病 理]	257
SHR/SP	[M E]	268	性感感染症	[ 泌 ]	190
SIDS	[法 医]	80	生活習慣病	[看 護 学]	300
siRNA	[D N A]	242			

S

性器ヘルペス	[皮]	140	シナプス伝達	[神経生理]	259
性行為感染症	[感染]	228	シナプス除去	[解]	1] 39
声門癌	[放]	144	シナプス後電流	[解]	1] 39
性差	[歯]	232	シナプス後膜	[解]	1] 39
静止張力	[生]	1] 44	シナプス強化	[解]	1] 39
静止期	[微]	2] 72	心房細動	[臨検医]	86
精神分析の精神療法	[精神]	131		[循内]	109
精神療法	[精神]	131	心房性ナトリウム利尿ペプチド	[薬]	1] 57
精神生理性不眠症	[精神]	131	心不全	[循内]	109
精神疾患	[微]	1] 70	心肥大	[病院病理]	237
精神腫瘍学	[精神]	131	進化	[薬]	2] 62
生体弁	[心外]	178		[D N A]	242
生体工学的研究	[法医]	80	神経変性疾患	[神経病理]	257
製剤	[D D S]	273	神経因性疼痛	[神経生理]	259
赤外線内視鏡	[内視]	222	神経回路	[解]	1] 39
赤筋	[生]	1] 44	神経核医学	[神内]	98
脊椎動物	[薬]	2] 62	神経内視鏡	[脳外科]	168
脊椎動物	[D N A]	242	神経ペプチド	[消内]	92
脊髄空洞症	[脳外科]	168	神経細胞	[解]	2] 41
脊髄小脳変性症	[神内]	98	神経線維腫症	[皮]	140
脊髄小脳失調症	[神経病理]	257	神経症	[精神]	131
潜伏感染	[微]	1] 70	神経鞘腫	[眼]	195
センチネルリンパ	[呼乳外]	154	神経堤細胞	[麻酔]	210
線維芽細胞	[微]	2] 72	心血管作動物質	[薬]	1] 57
	[形成]	174	心筋	[生]	1] 44
センサス	[臨床研究]	275		[生]	2] 47
センシングシステム	[臨床医研]	266	心筋保護	[心外]	178
染色体異常試験	[環保医]	76	心筋保護液	[心外]	178
潜水反射	[薬]	2] 62	心筋ミトコンドリア	[循内]	109
選択スプライシング	[生化]	2] 54	心筋内カルシウム動態	[循内]	109
先天性心疾患	[放]	144	心筋細胞	[薬]	1] 57
セラグノーシス	[D N A]	242		[循内]	109
セロトニン	[総診]	125		[病院病理]	237
節状神経節	[神経生理]	259	心筋細胞生理	[循内]	109
社会不安障害	[精神]	131	心筋症	[生]	1] 44
社会的成長過程	[看護学]	300		[総診]	125
シェーグレン症候群	[神内]	98	心筋代謝	[循内]	109
脂肪細胞	[体力]	284	心理的介入	[精神]	131
視物質	[眼]	195	心理テスト	[精神]	131
支払い意志額	[リハ]	215	診療技能教育	[教育セ]	32
視放線	[眼]	195	新生児	[小血外]	158
視覚情報処理機能	[神内]	98	滲出性中耳炎	[耳鼻]	205
視覚化	[薬]	2] 62	心臓カテーテル	[循内]	109
視覚性事象関連電位	[神内]	98	心臓交感神経機能	[神内]	98
視覚短期記憶	[眼]	195	心理教育	[精神]	131
弛緩	[生]	1] 44	脂質代謝	[循内]	109
止血デバイス	[小血外]	158	視床下部	[解]	1] 39
色覚異常	[眼]	195	思春期	[看護学]	300
	[D N A]	242	至適治療法	[呼乳外]	154
視空間認知機能	[臨検医]	86	失語症	[リハ]	215
子宮内膜癌	[産婦]	185	質量分析	[生化]	2] 54
	[病院病理]	237	質量分析法	[D N A]	242
子宮内膜間質肉腫	[病理]	64	視野	[眼]	195
糸球体硬化	[病院病理]	237	自然免疫	[熱医]	82
糸球体密度	[腎内]	102	小腸・大腸内視鏡	[内視]	222
心拍数調節治療	[循内]	109	小腸カプセル内視鏡	[内視]	222



多剤耐性緑膿菌	[感 染]	228	痛覚過敏	[麻 酔]	210
低分子量 G 蛋白 Rho	[糖 内]	115			
定着	[微 2]	72			
テイクコブラニン	[R I]	281	UPF3	[生 化 2]	54
抵抗運動	[体 力]	284	URAT1	[腎 内]	102
低温	[生 1]	44	Urocortin I	[消 内]	92
低酸素	[神経生理]	259	UTP	[薬 1]	57
低侵襲手術	[呼 乳 外]	154	UV クロスリンク法	[生 化 2]	54
低周波超音波	[脳 外 科]	168	ウイルスベクター	[微 1]	70
低蛋白食	[糖 内]	115	運動療法	[体 力]	284
適正輸血	[輸 血]	236	運動強度	[体 力]	284
摘出脳幹標本	[薬 2]	62	運動能力	[スポ医研]	289
転移の危険因子	[病 理]	64	運動性利尿	[臨 検 医]	86
転移性卵巣腫瘍	[病 理]	64	運動失調	[神 内]	98
てんかん	[臨 検 医]	86	運動神経細胞	[神 内]	98
	[精 神]	131	運動神経細胞死	[神経生理]	259
転写調節	[D N A]	242	ウォルフ管	[D N A]	242
転倒ハイリスク群	[リ ハ]	215	ウロコルチン	[薬 1]	57
扁桃体	[神経生理]	259	ウロコルチン II	[糖 内]	115
転倒予防	[リ ハ]	215	ウサギ	[薬 2]	62
転倒予防センサー	[リ ハ]	215	うつ伏せ寝	[法 医]	80
テオフィリン	[薬 1]	57	うつ病	[微 1]	70
テレビ会議	[教 育 セ]	32		[総 診]	125
テロメア	[D N A]	242			
テロメラーゼ活性	[リ 内]	107			
テロメレーズ	[D N A]	242	Valsalva 試験	[神 内]	98
テストステロン	[体 力]	284	VCAM-1	[微 2]	72
頭部外傷	[法 医]	80	VEGF	[糖 内]	115
	[救 急]	219	VFQ-25	[眼 ]	195
頭部外傷データバンク	[脳 外 科]	168	Virtual Anatomy	[高 医 研]	262
頭部固定具	[M E]	268	von Hippel-Lindau 病	[眼 ]	195
糖化	[臨 検 医]	86			
頭頸部がん	[耳 鼻]	205			
頭頸部腫瘍	[臨床研究]	275	わかりやすさ	[医 国 領]	294
橈骨遠位端骨折	[整 形]	163			
糖尿病	[糖 内]	115			
	[総 診]	125			
	[D N A]	242	X 線回折	[生 1]	44
	[臨床研究]	275			
糖尿病ラット	[循 内]	109	夜間頻尿	[泌 ]	190
糖尿病性腎症	[腎 内]	102	薬物治療学	[薬 治]	270
	[糖 内]	115	薬物伝送システム	[D D S]	273
糖尿病神経障害	[神 内]	98	薬物反応性遺伝子	[薬 治]	270
トラマドール	[麻 酔]	210	薬物搬送システム	[臨床医研]	266
トランスジェニックマウス	[消 内]	92	薬物依存	[精 神]	131
	[腎 内]	102	薬物療法	[精 神]	131
	[D N A]	242	薬物代謝酵素	[薬 治]	270
トレッドミル走運動	[体 力]	284	薬剤耐性	[D N A]	242
トレハロース	[生 1]	44	薬剤耐性菌	[感 染]	228
トリプルトレーサースタディー	[循 内]	109	薬剤耐性淋菌	[泌 ]	190
トロポニン	[生 1]	44	コード造影剤	[放 ]	144
	[生 2]	47	予後因子	[産 婦]	185
透析	[病院病理]	237	抑制性 T 細胞	[D N A]	242
疼痛コントロール	[内 視]	222	抑制性シナプス	[解 1]	39
痛風	[腎 内]	102	羊膜	[解 2]	41
椎骨	[病院病理]	237	羊膜類	[薬 2]	62



---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第26号 (平成18年4月～平成19年3月)  
(2006年4月～2007年3月)

[非売品]

平成20年3月1日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 兼平 千裕

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)

---



