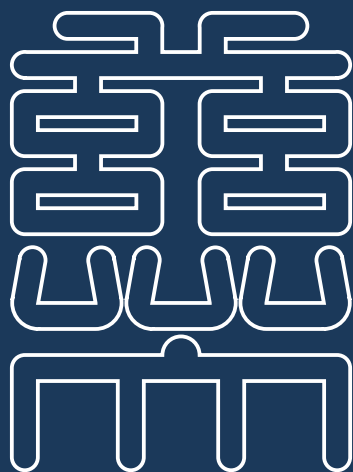


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2007

# 東京慈恵会医科大学

## 教育・研究年報

第 27 号

平成 19 年 4 月～平成 20 年 3 月  
(2007 年 4 月～2008 年 3 月)

**2 0 0 7**

# 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 田 嶋 尚 子	1
看護学科	教学委員長 奥 山 則 子	5
カリキュラムの変遷と現状		6
医学科西新橋校	教学委員長 田 嶋 尚 子	6
国領校	副教学委員長 寺 坂 治	9
平成19年度カリキュラムの概要		11
看護学科	教学委員長 奥 山 則 子	20
大学院	大学院医学研究科長 栗原 敏	23
学術情報センター	センター長 兼 平 千 裕	29
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	33
教育センター	センター長 福 島 統	34
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	38
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長 松 藤 千 弥	39
講座, 研究部および研究室の主要研究業績		40
〈医 学 科〉		
講座(特設診療科を含む)		
基礎医学		40
解剖学講座(肉眼・神経)	教授 河 合 良 訓	40
解剖学講座(組織・発生)	教授 岡 部 正 隆	42
分子生理学講座	教授 馬 詰 良 樹	46
細胞生理学講座	教授 栗 原 敏	49
生化学講座	教授 大 川 清	53
分子生物学講座	教授 松 藤 千 弥	57
薬理学講座	教授 川 村 将 弘	59
病理学講座	教授 羽 野 寛	65
ウイルス学講座	教授 近 藤 一 博	72
細菌学講座	教授 水 之 江 義 充	74
環境保健医学講座	教授 柳 澤 裕 之	77
法医学講座	教授 岩 楯 公 晴	81
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		91
内科学講座(消化器・肝臓内科)	教授 田 尻 久 雄	91
内科学講座(神経内科)	教授 井 上 聖 啓	96
内科学講座(腎臓・高血圧内科)	教授 細 谷 龍 男	101
内科学講座(リウマチ・膠原病内科)	教授 山 田 昭 夫	107
内科学講座(循環器内科)	教授 吉 村 道 博	108
内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科)	教授 田 嶋 尚 子	115
内科学講座(腫瘍・血液内科)	教授 相 羽 惠 介	120
内科学講座(呼吸器内科)	教授 桑 野 和 善	124
内科学講座(総合診療部)	教授 法 橋 建	128
精神医学講座	教授 中 山 和 彦	132
小児科学講座	教授 衛 藤 義 勝	137

皮膚科学講座	教授	中川秀己	142
放射線医学講座	教授	福田国彦	148
外科学講座 (消化器外科)	教授	矢永勝彦	152
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	森川利昭	156
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	大木隆生	159
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	167
形成外科学講座	教授	栗原邦弘	172
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	175
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	183
泌尿器科学講座	教授	颯川晋	187
眼科学講座	教授	常岡寛	193
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	198
麻酔科学講座	教授	上園晶一	203
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	207
救急医学講座	教授	小川武希	211
内視鏡科	教授	田尻久雄	214
感染制御科	教授	小野寺昭一	221
歯科	教授	杉崎正志	224
輸血部	教授	星順隆	228
総合医科学研究センター			230
DNA 医学研究所	所長	衛藤義勝	
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	230
悪性腫瘍治療研究部	准教授	山田順子	234
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	236
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	239
分子細胞生物学研究部	教授	馬目佳信	240
プロジェクト研究部腎臓再生研究室	室長	横尾隆	244
神経科学研究部・神経病理学研究室	講師	福田隆浩	246
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	247
寄附講座部門ライソゾーム病研究講座	主任研究者	衛藤義勝	251
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	253
臨床医学研究所	教授	藤瀬清隆	256
医用エンジニアリング研究室	教授	古幡博	258
薬物治療学研究室	教授	景山茂	261
DDS 研究所	教授	檜垣恵	263
臨床研究開発室	准教授	浦島充佳	264
実験動物研究施設	施設長	大川清	266
アイソトープ実験研究施設	施設長	福田国彦	268
研究室			271
体力医学研究室	教授	安保雅博	271
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	273
スポーツ医学研究室	講師	白石稔	275
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	278
医学科国領校			280
<看護学科>			286
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	本田まりこ	295
学外共同研究			296
あとがき	編集委員長	兼平千裕	297
索引			299

# ま え が き

学長 栗原 敏

『東京慈恵会医科大学 教育・研究年報 2007 年版（平成 19 年度版）』を発行いたします。この年報には平成 19 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。

平成 19 年度、本学では、「特色ある教育・研究の推進」、「卒後教育の充実・改善」を目標として、教育・研究の諸活動を進めてまいりました。

教育面での取り組みとして、卒前教育カリキュラムおよび臨床研修プログラム、専門習得コースの改善が挙げられます。学事報告の部分に記載がありますが、医学科ではカリキュラムの点検・評価が行われ、平成 20 年度から臨床実習期間の延長が決定しました。看護学科では平成 21 年度のカリキュラム改訂に向けた検討が開始されました。また、本学が構想したプログラム「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」が文部科学省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（医療人 GP）に、「地域の教育力を活かす医療者教育」が文部科学省特色ある大学教育支援プログラム（特色 GP）の採択を受けましたが、これらの取り組みが、今後の教育活動に効果をもたらすものと期待しております。

研究面では、医療を支える基礎的・臨床的研究の振興に向けた諸活動が進められましたが、平成 19 年度の新しい動きとして、DNA 医学研究所内にプロジェクト研究部（腎臓再生研究室）と寄附講座（ライソゾーム病研究講座）を設置しました。これらは、若手の特色ある研究の支援体制、遺伝病に関する研究推進、寄附講座導入を、今後、広げていくための機会となると思われま

す。大学院関係では、長年に亘り検討を進めてきた大学院改革が実行に移され、新しい大学院制度（博士課程）がスタートしました。また、平成 21 年度から看護学専攻修士課程を開講するための設置準備が順調に進み、平成 20 年 5 月に文部科学省に申請手続きしました。

本学における教育・研究活動において、講座・研究施設という枠をこえた協力・連携がますます求められていることは明らかであります。本年報を参照していただき、講座・研究施設間、教員間の相互理解を深め、教育・研究活動の改善・充実に役立てていただければ幸いです。

最後になりますが、本年報を発行するにあたり、執筆、編集、構成にご尽力いただいた関係各位に、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、各研究施設の略名を以下のとおりとした。

解剖学 (肉眼・神経) ……………〔解・肉神〕	脳神経外科学……………〔脳 外 科〕
解剖学 (組織・発生) ……………〔解・組発〕	形成外科学……………〔形 成〕
分子生理学……………〔分 生 理〕	心臓外科学……………〔心 外〕
細胞生理学……………〔細 生〕	産婦人科学……………〔産 婦〕
生化学……………〔生 化〕	泌尿器科学……………〔泌 尿〕
分子生物学……………〔分 生 物〕	眼科学……………〔 眼 〕
薬理学……………〔薬 理〕	耳鼻咽喉科学……………〔耳 鼻〕
病理学……………〔病 理〕	麻酔科学……………〔麻 酔〕
ウイルス学……………〔ウイルス〕	リハビリテーション医学……………〔リ ハ〕
細菌学……………〔細 菌〕	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〕	DNA 医学研究所 ……〔D N A〕
内科学 (神経内科) ……〔神 内〕	神経病理学……………〔神経病理〕
内科学 (腎臓・高血圧内科) ……〔腎 内〕	神経生理学……………〔神経生理〕
内科学 (リウマチ・膠原病内科) ……〔リ 内〕	ライソゾーム病研究講座……………〔ラ 病〕
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〕
内科学 (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) ……〔呼乳内外〕	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〕
整形外科学……………〔整 形〕	総合健診・予防医学センター……………〔総予防セ〕
	学術情報センター……………〔学 情 セ〕
	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 田 嶼 尚 子

### 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ました。これが本学のはじまりです。

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りました。

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りました。

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りました。

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ました。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す。

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年一貫教育となりました。

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りました。

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ました。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ました。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ます。

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ます。

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ました。

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、「医療者育成のための学習評価システム」が選定されました。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、平成18年度には「現代的教育ニーズ支援プログラム」に「卒前教育教材から生涯継続学習教材へ」が、平成19年度には「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(医療人GP)」に「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」が、さらに「特色ある大学教育支援プログラム(特色GP)」に「地域の教育力を活かす医療者教育」が採択されました。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す。

平成19年度の医学科教学委員会は医学教育カリキュラムの点検をメインテーマとして取組み、平成20年度から一部、新しいカリキュラムがスタートすることになっています。また、学校教育法と大学設置基準の改正により、本学では平成19年4月から教員の職名を従来の教授・助教授・講師・助手から教授・准教授・講師・助教に変更しました。

### 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す。

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. 卒業者

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、「小松鉄平」以下100人、うち男子73人、女子27人です。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は12,562人となりました。

### 4. 教職員ならびに学生数

平成20年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,156人で、その内訳は次の通りです。

名誉教授	33人
教授	107人
客員教授	102人
准教授	181人
講師	293人
助教	1,248人
専攻生	10人
医員	182人

一般職員数は4,005名です。

平成20年2月1日現在の学生数は、大学院生98名、医学科学生616名です。

### 5. 教授・准教授任命

平成19年度における教授、准教授の任命は次のとおりです。

講座担当教授

岡部 正隆	解剖学	平成19年4月1日付
桑野 和善	内科学呼吸器内科	平成19年4月1日付
安保 雅博	リハビリテーション医学	平成19年4月1日付
常岡 寛	眼科学	平成19年4月1日付
吉村 道博	内科学循環器内科	平成19年4月1日付
松藤 千弥	分子生物学	平成19年5月1日付
水之江義充	細菌学	平成19年6月1日付
柳澤 裕之	環境保健医学	平成19年8月1日付
岩楯 公晴	法医学	平成19年9月1日付

教授

伊藤 洋	精神医学	平成19年4月1日付
------	------	------------

小林 直	内科学腫瘍・血液内科	平成19年5月1日付
佐々木 敬	内科学糖尿病・代謝・内分泌内科	平成19年7月1日付
大橋 十也	DNA研究所	平成19年8月1日付
吉田 和彦	外科学	平成19年11月1日付
馬目 佳信	DNA研究所	平成20年1月1日付
中村 敬	精神医学	平成20年2月1日付
高木 一郎	内科学消化器・肝臓内科	平成20年3月1日付

特任教授

関 啓子	細菌学	平成19年4月1日付
神谷 直樹	産婦人科学	平成19年6月1日付
佐藤 幸一	物理学研究室	平成20年1月1日付
溝呂木ふみ	内科学腫瘍・血液内科	平成20年2月1日付

客員教授

石川 友章	薬理学	平成19年4月1日付
落合 幸勝	小児科学	平成19年4月1日付
山下 直美	DDS研究所	平成19年5月1日付
Edward McCabe	総合母子健康医療センター	平成19年7月1日付
前田 俊彦	内科学	平成19年10月1日付
栗山 哲	内科学	平成19年12月1日付
大橋 正洋	リハビリテーション医学	平成20年1月1日付

准教授

黒坂大太郎	内科学リウマチ・膠原病内科	平成19年4月1日付
浅沼 和生	整形外科	平成19年4月1日付
角谷 宏	内視鏡科	平成19年4月1日付
田崎 哲典	輸血部	平成19年4月1日付



佐々木英樹	内科学循環器内科	平成19年12月1日付		
		平成19年4月1日付	小林 尚明	小児科学
高野 一夫	薬理学	平成19年5月1日付		平成20年1月1日付
		平成19年5月1日付	鈴木 英明	内科学総合診療部
勝沼 俊雄	小児科学	平成19年5月1日付		平成20年2月1日付
		平成19年5月1日付	玉置 尚司	小児科学
宮脇 剛司	形成外科学	平成19年5月1日付		平成20年3月1日付
		平成19年5月1日付	洲鎌 盛一	小児科学
小川 和彦	内科学循環器内科	平成19年5月1日付		平成20年3月1日付
		平成19年5月1日付	特任准教授	
和田 靖之	小児科学	平成19年7月1日付	白崎 嘉昭	独語研究室
		平成19年7月1日付		平成19年4月1日付
尾尻 博也	放射線医学	平成19年7月1日付	斉藤 和恵	大学直属
		平成19年7月1日付		平成19年11月1日付
大谷 卓也	整形外科	平成19年7月1日付	小林 信一	小児科学
		平成19年7月1日付		平成19年11月1日付
小林 一成	リハビリテーション医学	平成19年8月1日付	又井 一雄	外科学
		平成19年8月1日付		平成19年12月1日付
児島 章	内科学呼吸器内科	平成19年8月1日付	金本 光一	医用エンジニアリング研究室
		平成19年8月1日付		平成20年3月1日付
卯津羅雅彦	救急医学	平成19年8月1日付	なお、平成19年3月31日付で定年により退職された、高津光洋前教授、益田昭吾前教授、清水英佑前教授、石川博前教授、北原健二前教授に名誉教授の称号を、宮野佐年前教授、望月正武前教授には客員教授の称号を送りました。また、穴澤貞夫前教授を客員教授に任命しました。	
坂本 優	産婦人科学	平成19年8月1日付		
		平成19年8月1日付		
坪田 昭人	臨床医学研究所	平成19年10月1日付		
		平成19年10月1日付		
坂本 吉正	心臓外科学	平成19年10月1日付		
		平成19年10月1日付		
小川 潔	小児科学	平成19年10月1日付		
		平成19年10月1日付		
望月 弘	小児科学	平成19年10月1日付		
		平成19年10月1日付		
海老澤元宏	小児科学	平成19年10月1日付		
		平成19年10月1日付		
山下 恵一	産婦人科学	平成19年10月1日付		
		平成19年10月1日付		
竹森 重	分子生理学	平成19年11月1日付		
		平成19年11月1日付		
中島 尚登	内科学消化器・肝臓内科	平成19年11月1日付		
		平成19年11月1日付		
宮田 市郎	小児科学	平成19年11月1日付		
		平成19年11月1日付		
秋葉 直志	外科学	平成19年11月1日付		
		平成19年11月1日付		
鴻 信義	耳鼻咽喉科学	平成19年11月1日付		
		平成19年11月1日付		
根本 昌美	内科学糖尿病・代謝・内分泌内科			

## 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「小松鉄平」に授与されました。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「権藤美紀」に授与されました。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「春木孝一郎」に授与されました。

## 7. 大学院修了者

平成19年3月～平成20年2月までの大学院修了者は30人で、大学院設置以来現在までの修了者は825人です。

## 8. 学位受領者

平成19年3月～平成20年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め82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6,358人です。

## 9. 解剖体数

平成19年10月28日、第103回解剖諸霊位供養法会が増上寺において執り行われました。前回の供養法会から1年間の解剖体数は、病理解剖134体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医学解剖429体、学生教育の教材としての系統解剖50体、計613体です。現在までの本学取扱い解剖体数は31,457体です。

## 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

なりました。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ました。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ました。

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床です。

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す。

# 看護学科

教学委員長 奥山 則子

## 1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵における看護教育の流れの中、平成3年12月20日、当時の文部省より医学部看護学科として設置が認可された。平成4年4月に1期生が入学して以来、本年度は開設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。平成19年度にはさらに健康科学領域が開設された。

## 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. 卒業生

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33名、男子1名の計34名である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業生総数は、406名である。

## 4. 教員並びに学生数

平成20年3月31日現在の教員数は31名で、その内訳は次の通りである。

教授 9名  
准教授 5名  
講師 6名  
助教 11名

平成20年3月31日現在の看護学科学生数は、全学年で140名である。

## 5. 教授・准教授任命

平成19年度における教授の委嘱は次の通りである。

教授任命

伊藤 文之 健康科学  
穴沢 貞夫 健康科学

平成19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19年度は「組沢 身友希」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、「羽深 貴陽見」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 田 嶼 尚 子

### 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名の計17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：田嶼尚子(教学委員長)、渡辺直熙(副教学委員長)、寺坂 治(副教学委員長)、中川秀己(学生部長、学生担当委員長)、羽野 寛(副学生部長、学生担当副委員長)、福山隆夫(副学生部長、学生担当副委員長、1学年担当)、大川 清(教育施設委員長、教育予算担当、2学年担当)、木村直史(試験委員長)、福島 統、松藤千弥(カリキュラム委員長、カリキュラム自己点検・評価委員長)、柳澤裕之(3学年担当)、阿部俊昭(5学年担当)、小川武希(4学年担当)、川村哲也(臨床実習教育委員長)、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)、吉村道博(6学年担当)

### 2. 平成18年度医学科の進級、卒業者

1年：進級	98人	留年	1人	退学	1人
2年： "	102人			退学	1人
3年： "	99人	留年	3人	退学	1人
4年： "	102人	"	6人		
5年： "	100人			休学	2人
6年：卒業	116人				

以上の結果、平成19年度の学生数は1年—103人、2年—98人、3年—106人、4年—105人、5年—104人、6年—100人、合計616人。

### 3. カリキュラムの改訂と経過

1年次のコース臨床疫学Iをコース医療情報・EBMIに改称した。2年次コース基礎医科学IIにユニットヒトの発生を新設した。6年次コース医学総論VIにユニット公衆衛生・法医学およびユニット選択ゼミを新設した。平成17年度にカリキュラムを見直し、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年度までコース社会医

学IIを6年次にも配置していたがこれを廃止した。5年次の臨床医学総合試験IIの合格基準を配点の60%以上から62.5%以上に変更した。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、医療情報・EBMI、臨床疫学II-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19年7月9日(月)、12月3日(月)

### 5. Faculty Development

平成19年4月以降の開催および修了証を授与された参加者数は以下の通りである。

#### 第36回 Faculty Development

日時：平成19年10月6日(土)

場所：西新橋校

テーマ：臨床医学演習テュータトレーニング

修了証受領者(29名)

橋本浩一、中山敏勝、中西浩三、平野 純、小林克敏、二上敏樹、森脇宏人、玉城成雄、柴 浩明、後町武志、川瀬正昭、川口理恵、佐々木裕、長谷川雄一、市場 保、矢萩裕一、坂本昌也、中村陽介、伊藤保彦、大橋洋輝、浦島 崇、角 徳文、北川貴明、後藤杏里、石田勝大、近江禎子、秋月摂子、平沼浩一、坂本光男

#### 第37回 Faculty Development

日時：平成19年10月28日(日)

場所：西新橋校

テーマ：家庭医実習指導医・在宅ケア実習指導医FDワークショップ

修了証受領者(家庭医実習指導医、教員、学生、12名)

浅野次義, 斉藤康洋, 鈴木莊一, 阿部智子,  
下田裕美, 富田早苗, 深谷尚子, 宮近郁子,  
小澤博嗣, 佐々木正之, 井上大輔, 松藤千弥

#### 第38回 Faculty Development

日時: 平成19年12月8日(土)

場所: 西新橋校

テーマ: OSCE 評価者トレーニング

修了証受領者(36名)

小野和哉, 常岡 寛, 坂本吉正, 早川 洋,  
森 豊, 川井 真, 細谷 工, 平本 淳,  
相羽恵介, 宮田久嗣, 小井戸薫雄, 花岡一成,  
松脇由典, 井坂 剛, 森脇宏人, 佐々木敬,  
飯田 実, 坂本昌也, 中西浩三, 齋藤桂介,  
中山勝敏, 金月 勇, 広原鍾一, 松岡美佳,  
小池和彦, 衛藤 謙, 荒川廣志, 島田長人,  
持尾聰一郎, 伊藤保彦, 小澤律子, 小野内健司,  
篠田明彦, 車 英俊, 川瀬正昭, 大谷 圭

#### 第39回 Faculty Development

日時: 平成20年2月23日(土)

場所: 西新橋校

テーマ: 試験問題作成

修了証受領者(24名)

鈴木英明, 橋本 透, 池田恵一, 保科定頼,  
片岡宏子, 山口眞紀, 中村真理子, 河野 緑,  
渡辺美智子, 木村雅子, 鎌田美乃里, 柳澤裕之,  
藤ヶ崎純子, 福田紀男, 水之江義充, 小林 浩,  
岡部正隆, 大城戸真喜子, 進士ひとみ, 岩楯公晴,  
重谷安代, 西 晴久, 大西弘太郎, 福井謙二

#### 第40回 Faculty Development

日時: 平成20年3月15日(土)

場所: 西新橋校

テーマ: 症候学演習テュータトレーニング

修了証受領者(28名)

中村真理子, 大内 仁, 熊谷正広, 村井法之,  
鎌田美乃里, 須藤正道, 清川貴子, 大野哲生,  
岡部正隆, 豊島裕子, 千葉 諭, 木村雅子,  
橋本 透, 高田耕司, 小幡 徹, 堀 誠治,  
太城康良, 朝倉 正, 佐々木博之, 西 晴久,  
関 啓子, 青木勝彦, 渡辺美智子, 池田恵一,  
福田紀男, 石渡賢治, 竹森 重, 保科定頼

## 6. 医学教育セミナー

以下のとおり開催された。

#### 第39回医学教育セミナー

日時: 平成19年5月30日(水)

場所: 西新橋校

講演:

#### ①キングス大学におけるコミュニケーション教育

Dr. Elaine Elizabeth Gill (Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine)

#### ②英国での老年医学

Dr. Michael William Gill (Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine)

#### 第40回医学教育セミナー

日時: 平成19年7月10日(火)

場所: 西新橋校

講演:

#### ① FISH と IPE

大石杉乃准教授(看護学科)

#### ②臨床現場でのIPE—英国臨床研修制度から— 福島統教授(教育センター)

#### 第41回医学教育セミナー

日時: 平成19年9月10日(月)

場所: 西新橋校

講演:

#### ①地域基盤型医学教育の実践～家庭医療の現場から

藤沼康樹氏(日生協医療部会家庭医療学開発センター所長)

#### ②英国の卒前教育から何を学ぶのか

松島雅人准教授(総合診療部・臨床研究開発室)

#### 第42回医学教育セミナー

日時: 平成19年10月30日(火)

場所: 西新橋校

講演:

#### ①英国での primary care 教育

Dr. Anne Stephenson (MBChB, Dip. Obst., PhD (Medicine), FHEA Senior Lecturer in General Practice, Director of Community & Education, King's College London)

## 7. カリキュラム特別検討会

以下のとおり開催された。

#### 第30回カリキュラム特別検討会

日時: 平成19年10月22日(月)

場所: 西新橋校

テーマ: 平成20年度カリキュラムの概要

講演:

#### ①カリキュラム策定の基本方針

田嶋尚子教授(教学委員長, 内科学講座)

#### ②平成20年度カリキュラム改訂の概要

松藤千弥教授(カリキュラム委員長, 分子生

物学講座)

③臨床実習の拡充

川村哲也准教授 (臨床実習教育委員長, 内科学講座)

④新しいCPCが目指すもの

羽野寛教授 (CPC 委員長, 病理学講座)

第31回カリキュラム特別検討会

日時: 平成20年3月4日(火)

場所: 西新橋校

テーマ: どんな医学生をベッドサイドに送り出すのか—医学総論のプログラム・学内と学外における前臨床実習—

講演:

①医学総論演習の現状と将来像: コミュニケーション教育を中心に

野呂幾久子准教授 (日本語教育研究室)

②前臨床実習カリキュラムの現状と将来像

福島統教授 (医学教育センター)

## 8. 医師国家試験

第102回医師国家試験が平成20年2月16日(土)~18日(月)に実施され, 結果が3月28日(金)に発表された。

本学の受験者数は109人, 合格者103人, 合格率94.5%であった。全国平均合格率は90.6%, 本学の合格率は全国20位, 私立5位であった。新卒者は受験者100人中合格者96人, 合格率96.0%(全国平均94.4%), 既卒者は受験者9人中合格者7人, 合格率77.8%(全国平均62.2%)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20年1月31日(木)午後2時より大学1号館講堂において開催された。

川村将弘教授 (薬理学講座)

演題: 「副腎皮質研究の醍醐味—ステロイドホルモンからATPへ—」

栗原邦弘教授 (形成外科学講座)

演題: 「再建の夢を追って—再建医療の変遷と可能性—」

衛藤義勝教授 (小児医学講座)

演題: 「世界の子ども達の為に—難病児への先端

治療研究から小児医療改革に向けて—」

田嶋尚子医学科長から同じく定年退任される井上聖啓教授(内科学), 高橋知義教授(国領校化学)の略歴が紹介され, 栗原敏学長の挨拶があった。また記念品が大学, 学生会, 同窓会, 父兄会から贈られた。

退任記念講義終了後, 退任記念パーティーが「東京プリンスホテル サンフラワーホール」にて開催された。5教授を囲んで多くの教職員および同窓, 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20年度入学試験のための大学説明会が平成19年8月18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500名の参加があり盛況となった。またオープンキャンパスが9月8日(土), 9月29日(土)に開催された。

### 2) 学祖の墓参ならびに学長, 教学委員と学生の懇親会

学長, 教学委員, 学生代表が平成19年10月13日(土)に学祖高木兼寛先生の墓参をした。また学祖を偲んで千代田区一ツ橋の如水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3年目となった。OSCEは平成20年1月19日(土), CBTは平成20年2月6日(水)に実施した。いずれも受験者数101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19年度は特に学生のメンタル・ヘルスケアや試験問題の共有化, 大学連携の補助金申請等が話題となった。

第18回開催 平成19年5月11日(金)

当番校: 東京医科大学

第19回開催 平成19年11月16日(金)

当番校: 東邦大学

# 医学科国領校

副教学委員長 寺 坂 治

河原瞳・野呂幾久子・山本千津子・河村稔明・深沢博臣

## 1. 教学

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

国領校教員が主に担当するコースは、1年次；コース総合教育、生命基礎科学、外国語I、医学総論I、医療情報・EBM 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19年度入学式は4月5日(木)に挙行され、102名の新入生を迎え、1年生103名が国領校に在籍した。1年生オリエンテーションを4月6日(金)、7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実施した。

なお、1名の学生から退学願いが提出され、3月31日付けで退学となった。これにより、2年生への進級学生は102名であった。

## 3. 教学関係委員会

教学委員会；寺坂 治(副委員長)・福山隆夫(副学生部長)・木村直史、カリキュラム委員会；木村直史(副委員長)・寺坂 治・野呂幾久子、学生担当委員会；福山隆夫(副委員長)、学生相談室委員会；福山隆夫、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)・石井建夫・三枝裕和、試験委員会；木村直史(委員長)、図書館国領分館運営委員会；小沢隆一(委員長)・鈴木暁之・藤井哲郎・加園克己・平塚理恵、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会；橋元親夫・大

## 4. 教員の異動

教授委嘱；平成20年1月1日付(特任期間 平成20年1月1日～平成22年3月31日)

佐藤幸一准教授(自然科学教室物理学研究室)  
新任；堀口悦子(現代社会論)・金子和夫(社会保障学)・前田庸介(倫理学)・若尾政希(日本史)・中川 浩(比較文化学)

以上講師(非常勤)(平成19年4月1日付)

木下ちがや(経済学)講師(非常勤)(平成19年12月1日付)

龍岡 翔(物理)・加治健太郎(生物)

以上助手(非常勤)(平成19年4月1日付)

退任；高橋知義教授(化学)(定年：平成20年3月31日付)

木下ちがや(経済学)・D・B・スチュワート(英語)・マイケル・グレコ(英語)・下山幸成(英語)・ジョナサン R. マック(英語)・武藤陽子(ドイツ語)・藏方宏昌(医学史)

以上講師(非常勤)(平成20年3月31日付)

宇月原貴光(化学)・岡田伸之介(化学)・田中謙弥(物理)・星野晶夫(物理)

以上助手(非常勤)(平成20年3月31日付)

武居秀樹(経済学)講師(非常勤)(平成19年11月30日付)

## 5. その他

本年度の教授会議の出席者は、寺坂 治(自然科学教室)、福山隆夫(人間科学教室)、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103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(新入生を対象：受診率100%、陽性89名、陰性13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12名に、BCGワクチンを接種した。

小児感染症(麻疹、水痘)の発症者がでたため、集団感染に対する対応策として1年生全員に、小児感

染症（麻疹，水痘，ムンプス，風疹）の抗体検査を行い，陰性者（麻疹 17 名，水痘 18 名，ムンプス 21 名，風疹 44 名）に対してはワクチンを接種した。

行事として，父兄会春季総会（6 月 2 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。

なお，自然科学教室化学研究室高橋知義教授の最

終講義（演題：ステロイド化学の散歩道）を 1 月 19 日（土）に開催した。当日は国領校・看護学科ならびに西新橋の学生，教員が多数出席し最後の講義を拝聴した。講義終了後引き続き，ベラ食堂で退任記念パーティーが開催された。

その他，看護学科女子ロッカー室を国領校 1 階に移転した。



## 平成 19 年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論 I, II, III, IV, V, VI が組まれている。演習・実習では少人数グループ学習 (チュートリアル, PBL), プレゼンテーション, ロールプレイなど多様な学習方法を採用している。開講ユニットとユニット責任者を下記に示す。
2. コース責任者：田嶋尚子 (教学委員長)
3. コースの教育活動：医学総論は 6 学年 I~VI の 6 コースからなり、講義、演習、実習、学外実習

開講学年	ユニット名	ユニット責任者
1 年次 (医学総論 I)	新入生オリエンテーション	田 嶋 尚 子
	Early Clinical Exposure (救急蘇生実習を含む)	坂 井 春 男
	病院見学実習	
	医学総論 I 演習	木 村 直 史
	前臨床実習 I: 福祉体験実習	木 村 直 史
	医学総論 I—医学史	木 村 直 史
2 年次 (医学総論 II)	医学総論 II 演習	木 村 直 史
	前臨床実習 II: 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)	医学総論 III 演習	木 村 直 史
	前臨床実習 III: 在宅ケア実習	福 島 統
4 年次 (医学総論 IV)	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
	前臨床実習 IV: 病院業務実習	細 谷 龍 男 小 路 美喜子
6 年次 (医学総論 VI)	公衆衛生・法医学	柳 澤 裕 之
	選択ゼミ (選択)	木 村 直 史
4・5・6 年次 (医学総論 IV~VI)	プライマリケア・産業医実習 (選択)	橋 本 和 弘

医学総論 I~IV では、前臨床実習教育として Early Clinical Exposure (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, 病院業務実習を組み、プロフェッショナルリズム, コミュニケーション技能, およびチームワーキング能力の涵養, 態度教育を実施し, 演習では、医療面接, バイタルサインの診かた, 清潔操作などの基本的な技能教育と, 医療倫理, 自己評価, 安全管理, 薬害問題, 薬物乱用, ハラスメント, 医学史などをテーマとした医療・医学における倫理・モラル教育および教養教育を実施している。医学総論 IV~VI では、選択学外実習としてプライマリケア・産業医実習 (医学総論 IV~VI: IV は見学型) を設

けている。今年度、医学総論 VI に、公衆衛生・法医学の総括的講義, 医学・医療全般の総括的グループ学習 (選択ゼミ) を新設した。

4. コース教育の点検・評価: ECE および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.103 (2007 年 10 月), 福祉体験実習は同 No.108 (2008 年 1 月), 重度心身障害・難病医療体験実習および在宅ケア実習は同 No.107 (2008 年 1 月), 病院業務実習は No.104 (2008 年 2 月) に、教育内容, 学生レポート, 学生アンケートおよび配属先施設からの評価・アンケートの結果を掲載し公表している。各体験学習では毎年、アンケート, 評価の結果を分析し, 問題点の抽出とその改善を図っている。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。改訂後6年の経過を経て、現在、医学総論各コースの内容の見直し作業を進めつつあり、平成21年度までに、医療倫理教育、段階的コミュニケーション教育、問題解決能力学習の再編を計画している。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：福山隆夫

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、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

2. コース責任者：藤井哲郎

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅰの一般的意義は、将来の医療研究に使える言語運用能力の基礎固めと、自分と異なる文化背景を持つ人々を許容し、理解できる態度の育成にある。外国語Ⅰ

は、「一般英語Ⅰ」と「初修外国語」の2つのユニットにより構成されている。それぞれが4単位の必修科目である。「一般英語Ⅰ」は、英語習熟度別に1クラス13人前後のクラス編成により、日本人講師と英語を母語とする講師との演習を交互に受ける。英語を通してコミュニケーション技能及び自ら考える力を養うこと、そして自立した英語学習方略を身につけることを目標としている。「初修外国語」はドイツ語またはフランス語を選択させた上で週に2クラス、別の講師の演習を受ける。それぞれの言語の基礎構造、語彙、発音を習得させることに加えて、国際的文化的視野を獲得させ、知性を陶冶し、ヨーロッパの学問世界への通路を切り開くことも目標としている。

4. コースの教育活動の点検・評価：「一般英語Ⅰ」では、英語の読解力、聴解力、発話力、作文力という4技能全ての基礎となるべき語彙の絶対量の不足を補うため、語彙増強プログラムを実施した。また授業時間内で4技能を伸ばす従来通りの演習はもとより、授業時間外でも恒常的に英語でのインプットを増やすことを目指して、多読活動を実施した。この2つの課題を与えたことで、授業時間外でも自ら英語に触れることを実行した学生の数は大幅に増加した。一方で、与えられた課題を全うしない、もしくは自ら問題を発見し、解決策や知識を獲得するという自律学習の姿勢のない学生が散見されることもあり、今後もひき続き語学学習に対する動機付けについては工夫する余地がある。「初修外国語」は、それぞれの言語の運用能力に秀でた講師により、日本語とも英語とも異なる言語の演習を通じて、学生の複眼的思考力と人間的倫理的価値観の滋養に寄与した。どちらのユニットも、できるだけ学生1人1人の能力に合ったきめ細かい指導を行うよう努めているが、それは大多数を占める非常勤教員の誠意と、教員間の信頼で成り立っている。異なる考え方を持つ人間同士の相互理解について教えるには、まず教員ら自らが進んで互いに尊重できる関係を築けることが前提条件であると考えている。

1. コース名：外国語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Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ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Ⅱは、「一般英語Ⅱ」のユニットによって構成される4単位の必修科目である。一般英語Ⅰの目

標に加えて、医学という専門的な分野における様々な状況で英語を使用する際に基礎となる知識と技能を養うことを目指し、演習場所も、国領校から西新橋校へ移動する。

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

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

4. コースの教育活動の点検・評価：医学科コース外国語 II ユニット一般英語 II においては、英語の4技能(読む、書く、聞く、話す)のバランスのよい向上をめざした。英語による発信能力、特に1年次であまり指導が行われていないライティング指導に重点を置き、少人数クラスを生かして、プロセスライティングの手法による個別の添削指導を行った。同時に医学的な内容のトピックを教材として取り入れ、学生の興味や意欲がそこなわれないようにした。またこの演習では英語能力の格段に優れた学生を対象に、特別クラスによる医学英語演習も行った。

医学科コース外国語 III ユニット医学英語 I においては、医学実用英語 I という科目名のもとに、一般教員による必修選択制の半期の演習を実施した。内容は診療英会話、英語ニュース聞き取りから、将来の留学等の準備のための TOEFL 演習に及ぶ、バラエティに富んだ内容になるように工夫した。この科目の学生の評価は悪くなく、平成 19 年度より、2年の後期から実施するようにして、学生の教員選択の幅を増やしている。またこの演習では英語能力の格段に優れた学生を対象に特別クラスによる医学英語演習も行っている。

同じくユニット医学英語 I において、医学英語専門文献抄読演習という科目名のもとに、基礎、臨床の専門教員を講師に、半期の少人数制の読書会形式の演習を実施している。各教員あたりの学生数は2~4名で、密度の高い演習が行えるようになっている。最近では、臨床の教員もスタッフの一員として多く加わるようになり、学生の選択の幅も広がってきている。

最後に外国語 IV では、学術情報センターの岡崎准教授と共同で、半期の専門用語習得のためのクラスを実施している。専門用語を英語で説明できるよ

うにする、逆に英語の説明から専門用語を書いたり、言ったりすることができるようにするというそれまでの到達目標はそのまま、演習で使用するハンドアウトやパワーポイントの内容を、より学生が理解しやすくなるように改良を加えた。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：寺坂 治

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

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

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

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

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

生命の物理学では、昨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180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. **コースの教育活動の点検・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。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. **コースの教育活動の概要**：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（現在の生化学および分子生物学講座）、解剖の教員が担当することとなり以降その体制を継続している。学生は第1学年で自然科学の基礎を修得しているの、到達目標はそれをふまえた専門的なものに設定している。

各ユニットに関して講義、演習、実習が同時期に行われることを生かし、担当講座の工夫により相互に連携したカリキュラムを構成した。また、受験科目別の個別演習やチュートリアルの内容は、学生の意見や後に続く臨床医学の学習内容を考慮して、より効果的なものとなるよう改良した。

1. **コース名**：基礎医科学Ⅱ

2. **コース責任者**：川村将弘

3. **コースの教育活動の概要**：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19年9月10日から平成20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）、ヒトの発生（岡部正隆）形態系実習（河合良訓、サブユニット責任者；岡部正隆）、機能系実習（堀誠治、サブユニット責任者；須田憲男）。なお本年度から「ヒトの発生（岡部正隆）」が新たなユニットとして加えられた。これは、従来3年生コース臨床基礎医学Ⅰ、ユニット「ヒトの時間生物学」のなかで講義されていた内容のうち基礎医学に直接関係するものを基礎医科学Ⅱに移行したものである。

このコースでは基礎医学分野の中の解剖学、生理学、薬理学を統合して、臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。また、これらの講義と関係がある実習を行い、知識の伝授だけではなく実習を通して、知識がどのようにして得られたかという過程も学んだ。評価は総合試験、実習評価、および口頭試験により行われた。総合試験は形態系実習の認知領域に関係する試験を含む900点満点で

採点し、60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステーションに形態系および機能系教員各1名(計2名)を配置し、3ステーションの評価を形態系および機能系の知識を総合的に判定し、300点満点で60%以上の得点をもって合格とした。形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価し、各ユニットは40%以上、形態系、機能系実習の合計として60%以上の得点をもって合格とした。

4. **コースの教育活動の点検・評価**: 基礎医科学IIのシラバスを作成して、学生、教員に配布した。このシラバスは年毎に改良が加えられ、学生から好評を得ている。総合試験問題と解答を公開しているため、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. **コースの教育活動の概要**: コースの教育活動概要: 本年の臨床基礎医学Iは昨年と同様のカリキュラム構成で行われた。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19年2月の間に行われた。ユニットの内容は講義系が12、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) であり、実習系として 11. 病理学総論 12. 症候学演習である。このコースは解剖学、組織学、生理学、生化学などの人体の正常構造と機能を学ぶ基礎医学と患者、疾患を学ぶ臨床医学との間に位置しており、疾患に関連する基礎的事項を幅広く学習することを目的としている。それぞれのユニットに掲げられている一般目標、行動目標に大きな変化はなかった。具体的には病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾病の固体に与える影響など、疾患理解の基礎となることが講義された。またヒトの一生を時間軸でとらえ、授精、器官発生、出生、成長、老化の観点からアプローチを試みる「ヒトの時間生物学」、人間を心理的、精神的側面から捉える「行動科学」、職業や社会生活とのかかわりの深い「中毒学」なども講義された。

学生に対しては、このコースの概要については4月のオリエンテーションで解説し、併せて講義に出ることの重要性をいつもの様に強調した。また今年度も作成した「臨床基礎医学I学習ガイド」や「講義要綱」を載せたCD-ROMを配布し、その有効利用を呼びかけた。また講義で習った知識の整理や問題点を掘り下げるために、教科書を熟読することを薦めた。これは最近教科書を読まない学生が増えたという印象があるからである。評価は例年と同じで講義系に関しては総合試験、口頭試験が行われ、実習に関してはそれぞれのユニットで行われた。

4. **コースの教育活動の点検・評価**: 本コースは上述のごとく基礎医学と臨床医学をつなぐ架け橋の役目を担っており、基礎医学の応用という側面が少なくない。2年で解剖学、生理学、生化学などの基本的知識を習得し、この学年で初めて本格的に病気というものを学んだ、大方の学生についてはこの目的は凡そ達成されたものと思われる。しかし解剖学、生理学、生化学などの知識が不十分であったために理解の難しかった学生には、知識の積み重ねの重要性を認識させる工夫が必要である。「学習ガイド」の利用は例年と変わらず、利用されていると思われた。

1. **コース名**: 臨床基礎医学II

2. **コース責任者**: 堀 誠治

3. **コースの教育活動の概要**: 本コースは、平成16年度より新しく医学部医学科3年次後期に開講され、本年で4年目となる。本コースでは、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ことを目的としている。したがって、本コースの講義ユニットは、生体と微生物(微生物学総論)、感染と生体防御・免疫(基礎免疫学)、感染症総論、細菌・真菌と感染(細菌学・真菌学各論とそれによる感染症)、ウイルスと感染(ウイルス学各論およびウイルス感染症)、寄生虫と感染(寄生虫学ならびに寄生虫感染症)、さらに臨床免疫学・膠原病の7ユニットにより構成された。これらの講義を通じて、微生物学(寄生虫学を含む)から感染症まで、また、基礎免疫学から臨床免疫学(膠原病学)までの学習が可能となるように設定されている。

実習は、細菌学実習、ウイルス学実習、寄生虫学実習ならびに免疫学実習の4ユニットからなり、講義などで学習した内容をこれらの実習を通して実際に確認できるようにした。さらに、演習ユニットとして感染・免疫チュートリアルがあり、学生が主体的に感染・免疫に関連した症例をもとに、自分たちの考えをまとめるトレーニングを行った。

以上のように、本コースにより、臨床実習、さらには臨床現場で実際に役立つ感染・免疫に関する知識と技能を修得することを可能とした。

なお、評価は、臨床基礎医学総合試験ならびに口頭試験により行った。

**4. コースの教育活動の点検・評価:** 本コースは、上述のように感染症学および免疫学を、基礎から臨床まで一貫して学ぶことを目的としており、また特徴でもある。コース設立後4年を経て、問題点も見えてきている。感染と生体防御・免疫（基礎免疫学）は、生体における生理的反応を見ているので、本コースで良いか、臨床免疫学（膠原病学）はより臨床の講義に近い時点が良いのではないかと、生体と微生物（微生物学総論）のコース内での講義順はこのままで良いかなど問題が考えられている。これらの点を、討議・修正していく必要があると考えている。本領域の進歩は早く、また社会的にも注目される問題を多く含んでいる。学生の理解しやすい、かつ、社会的な変化に地帯のない教育をしていく必要があると考える。また、学生諸君には、この領域の重要性を理解し、学習することを望む。

1. コース名：社会医学 I

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動の概要：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、講義内容はシラバスおよびプリントを配布して補足した。出席は4月は比較的好かったが、以後徐々に減少し、その後は30～40%位であった。評価は夏休み明けに社会医学I

総合試験として行い、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し、合計でMCQ 100問(200点)と論述問題10問(200点)を出題し400点満点で評価した。平均点が60点未満の者には再試験を行った。演習は別に100点満点で評価した。これまで社会医学の中で行っていた感染症および中毒の講義は、他のコース・ユニットとの協力が図られた。すなわち、感染症については臨床基礎医学IIのユニット「感染症総論」の中で3コマ、中毒は3年生の臨床基礎医学I・ユニット「中毒」および4年生の臨床医学I・ユニット「中毒」の中で各々6コマ講義を行った。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22報 平成19年度)。

1. コース名：社会医学 II

2. コース責任者：岩楯公晴

3. コースの教育活動の概要：社会医学IIは、3年生で学習する社会医学Iから継続したコースであり、環境保健医学、法医学に関する領域のうち、ある程度の臨床的知識があった方が理解しやすい内容が中心となっている。具体的には、社会福祉・社会保障・医療経済、食品衛生、産業衛生、医療法規、医療事故・突然死・死体検案の各ユニットからなり、社会医学Iと合わせて社会医学全体の講義が完結する。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニットごとに講義を行い、講義のコマ数に応じて試験問題を作成し、社会医学II総合試験として評価した。本年度は、たまたま各ユニット責任者の着任初年度にあたり、フレッシュな講義をおこなえた反面、不慣れな点もあったかもしれない。今後、より成熟した内容にしていきたい。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：河合良訓

3. コースの教育活動の概要：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: 平成年19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。また昨年度より、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た。

平成19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、そのためには惰性に陥らないように、独自の発想で常に新しい構想を取り入れていくことが求められる。

##### 1. コース名: 臨床医学 I

##### 2. コース責任者: 田尻久雄

3. コースの教育活動の概要: 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、合計308コマで行われた。

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19年度は、平成20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、および札幌医科大学、帝京大学、横浜市立大学、東邦大学、慶應義塾大学、東京女子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。

##### 1. コース名: 臨床医学 II

##### 2. コース責任者: 細谷龍男

3. コースの教育活動の概要: 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築くことにある。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、小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。4月2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、伊坪5年次OSCE委員長より、OSCEが平成20年2月15日に行われるが、ステーション構成は検討中であるとの説明があった。その後以下の検討および説明があった。実習の評価についてであるが、基準は平成16年度から変更され、①総合試験IIの成績が62.5%以上、②5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、PHSの配布や病棟での学生用PCの設置の要望があった。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、学生が個人情報記録したUSBメモリースティックを紛失したとの報告があり、個人情報の取り扱いには十分な配慮が必要であ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. コースの教育活動の概要:** 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、講義としては薬物治療学、救急医学を最終学年学生が履修するのに相応しい重要項目を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、コーディネーターと担当学生の間で事前に十分に協議を行い、学生には与えられた臨床的課題の解決能力の醸成が図られている。

**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。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。

**1. コース名:** 選択実習

**2. コース責任者:** 福田国彦

**3. コースの教育活動の概要:** 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。その他、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月に選択志望料の申請を受け付け、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 31 名(25 施設)、海外での実習者は 10 名(6 施設)であった。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 敏子  
教学委員長 奥山 則子

## 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。

教学委員会：教学委員長 奥山 則子

教学委員：藤野 彰子

櫻井美代子

茅島 江子

平尾真智子

学生部長：学生委員長 茅島 江子

学生委員：佐藤 正子（就職・学生会担当）

伊藤 文之（学生保健指導委員）

菊池真由美（1年担当）

伊達久美子（2年担当）

長 佳代（3年担当）

佐藤 正子（4年担当）

図書委員会：委員長 濱中 喜代

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 濱中 喜代

広報委員会：委員長 奥山 則子

国際交流委員会：委員長 茅島 江子

研究委員会：委員長 濱中 喜代

教室費・実習室運営委員会

：委員長 藤野 彰子

## 2. 入学式およびオリエンテーション

平成19年度の入学式は、4月5日（木）西新橋校で、医学科と合同で行われ、16期生42名（うち男子1名）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、「慈恵をみる、知る、学ぶ」を全体テーマとして、新入生歓迎セレモニーの昼食会、学年間討議、学年別討議、レクリエーションなどが4月6日（金）から13日（金）にかけて国領キャンパスの中で学生と教員の協働で実施された。また、10日（火）には高

次元医用画像工学研究所の鈴木直樹所長の「近未来の医療技術で探る地球の過去—北極に眠るマンモスの研究」と題した講演と12日（木）には「慈恵をみる、知る、「技を極める」」をテーマに様々な趣味やスポーツなどを極めた杉原美季（2年）、久家愛美（3年）、岩崎愛乃（4年）、平尾真智子准教授、穴澤貞夫教授の5人の学生・教員によるシンポジウムが行われた。5人それぞれが大事にしている趣味とそのきっかけ、継続理由などを語り、仕事や学習以外の時間や仲間の大切さとその動機付けが行われた。一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医学科と合同で、新一年生を対象にしてこの間に行われた。

## 3. 平成18年度の看護学科の進級、卒業者

1年生：進級 37名（1名休学）

2年生：進級 37名（1名留年）

3年生：進級 34名（1名留年）

4年生：卒業 31名

本人および保証人連名で休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19年度の学生数は1年生42名、2年生37名、3年生37名、4年生34名の合計150名である。

## 4. 平成19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年生は新カリキュラムで4年間履修した二度目の学生である。

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5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42名、2年生37名、3年生37名、4年生34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科目開講され、1年生が5～8単位、を履修した。また、4年次の後期に「宗教学」と「文化人類学」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。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6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年後期から4年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年次後期の領域別実習開始前の10月に開講し、当該科目の単位取得が領域別実習の履修要件としている。

4年次後期には領域別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、地域の諸施設である。

生活援助の展開：1年から4年まで継続して行う「看護継続ゼミ」は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月のオリエンテーション期間中に講演会・シンポジウムを実施し、後期の10月31日（水）には全国盲ろう者協会 手話通訳者 光成沢美氏による「障害を持った人とともに生きるとは」の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、小児、地域、母性、在宅の6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」への看護学科4年生の参加を必修として位置付けると共に、本年度からは各学生の希望する医療職に一日付いて「他職種の機能と役割」を見学体験し、グループ単位で「チーム医療における看護の役割」について討議し、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「看護マネージメント」が3年次前期に各1単位、必修科目として開講された。また、4年次後期に「看護教育」1単位を必修科目として開講し、4年次に通年で「看護研究」3単位を必修として開講し、本年度は11月24日（土）と11月26日（月）の2日間にわたって、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。

今年度から医学科との共修科目は1年生のみの履修になると共に、社会福祉学を1年次の選択科目から外し、2年次の必修科目に変更した。また、今まで第三病院で実施されていた臨床実習の「小児期ヘルスケア実習」と「成人期ヘルスケア実習Ⅱ」を本院の母子総合健康医学センターやICUで実施するように変更した。新カリキュラムで4年間履修した学生は今年度で2度目の卒業となり、今後さらに、カリキュラムの評価と見直しをすすめていく予定である。

## 5. 看護への思いを新たにす式

実習場では既にキャップレスとなっており、学生も実習時にはキャップレスにしたことから、戴帽式のあり方について数年間の検討を経て、今年度から

今まで行っていた戴帽式を改め、「看護への思いを新たにする式」を二部形式で実施することにした。一部は7月12日(土)に中林由江氏(東京慈恵秋医科大学附属青と病院看護部主任…本学4期生)による講演会を実施し、二部は9月22日(土)に本学関係者、御父母をお招きして式典を催した。医学部看護学科2年生34名の学生は自分たちの思いを「誓いの言葉」として表明し、看護への思いを新たにしていた。

## 6. 看護師・保健師国家試験

第97回看護師国家試験は、平成20年2月24日(日)に、第94回保健師国家試験は平成20年2月22日(金)に実施され、その結果が3月26日(水)に発表された。看護学科の受験者数は13期生34名で、看護師国家試験は33名が合格し(97.1%)、保健師国家試験は31名が合格した(91.2%)。なお、全国の看護師国家試験合格率は90.3%、保健師国家試験合格率は91.1%であった。

## 7. その他

### 1) 教員の Faculty Development

平成19年9月8日(土)に法政大学教授の藤田哲也先生を講師に招き「初年次ゼミの教育目標とそれを達成するための方法論」を、平成20年2月27日(水)に玉川大学教授の山口榮一先生を講師に招いて

「講義のポイントをどう創るか」をテーマに教員のFD研修会を実施した。参加者は9月21名、2月27名であった。また、講師と助教が学生の指導方法や授業で工夫している事柄などについて昼食をとりながらフリーにディスカッションできる機会を10月と12月に2回昼食時に設けた。さらに、学外のFDフォーラムや教育セミナーなど5つの会を計11人の教員が受講した。

### 2) 臨床等実習機関とのミーティング

平成19年10月30日(火)に臨地実習委員会主催の「合同ミーティング」が開催され、「臨床側と教育側の連携」をテーマにグループディスカッションを行い、具体的な実習内容について率直な意見交換を実施することができた。また、20年2月28日(木)にはNPO法人朝日カウンセリング研究会認定カウンセラーの和田美智子氏による「社会背景からみる現大学生の持つ特徴」についての講演を実施し、講演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。当日は質疑応答も活発であった。

### 3) その他

平成19年度より学生便覧と実習要項がCD化された。また、過去3年間の保健師助産師看護師の国家試験問題と解答の入力がされ、いつでも学生は学内LANで国家試験問題を開いて自己学習できる環境が整備された。

# 大 学 院

大学院医学研究科長 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り組んでいる。

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。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19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18年8月21日から9月22日  
試験日:平成18年10月7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6名・受験者6名

合格者6名・入学者6名

#### 第2次募集:

出願期間:平成18年12月11日から1月20日  
試験日:平成19年1月27日に小論文および、外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者14名・受験者14名

合格者14名・入学者14名

### 2) 入学生および派遣料:

平成19年度の入学者は合計20名となった。

また、大学院生総数(1年~4年)は98名となった。

平成19年度大学院1年生の氏名および派遣料、選択カリキュラムの再派遣料は表1の通りである。

## 2. 平成19年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成19年度大学院1年生の入学式は、平成19年4月2日(月)に行われ、4月3日から5月31日まで、約2ヵ月にわたって総合医科学研究センターを中心とした共通カリキュラム(実験動物、アイソトープ実験、免疫学的研究法、遺伝子操作研究法、バイオインフォマティクス、形態学的研究法、疫学統計序論)が実施され、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。

また、医学の教育に求められる多様な指導力を養

うため平成19年度から従前の総合医科学研究センターを中心とした共通カリキュラムに「医の倫理」、「医学研究法概論」、「医学教育学」を加え、必須科目とし4月から9月にわたって実施した。

2) 選択カリキュラムは、6月1日より、平成20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19年度より選択カリキュラムの授業形態を講義、演習、実習に分け、各々単位認定できるようなカリキュラムを改組した。これにより学生は各自の研究課題に応じて在籍する授業細目以外の授業を履修することが可能となり、単位認定できるようになった。

3) 平成19年5月25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5回大学院生研究発表会が平成19年12月22日の10時20分から大学一号館講堂にて、開催された。大学院生9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19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) 学位論文審査について、平成19年度に制度を改め、学位規則、論文提出による学位審査内規および学位審査施行細則を改定した。

学位審査はThesisで行い、主論文のインパクトファクターが1.0以上であれば参考論文を添付しなくてもよいこととなり、審査は公開で行い、指導教授は審査員になることができなくなった。

また、学位審査権は大学院教授全員が持つことが

できるようになった。

平成19年度における審議件数は大学院26件、論文審査48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19年度に2回実施した。第1回(通算39回目)は5月26日に行われ受験者20人、合格者18人(90.0%)であった。第2回(通算40回目)は10月20日に行われ受験者13人、合格者12人(92.0%)であった。

3) 平成19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19年度の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9名に交付された。(表3)

5) 平成19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、18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、18年度大学院修了者から2名を選出し15万円ずつ授与した。(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2008を作成して活用した。

9) 社会人の大学院博士課程の受け入れについて文部科学省へ大学院学則改訂の手続きを行い、平成20年度より募集を行うことが承認された。また社会人用に昼夜開講制のカリキュラムを作成し次年度の受け入れ体制を整備した。

10) 大学院医学研究科での研究の充実と活性化を図る目的で大学院教員を対象とした研究科独自の研究助成制度が創設された。

名称を「東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費」とし、規程並びに関連書類を整備した。平成20年度より実施することが承認された。

表1 平成19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	庄野 孝範	器官・組織発生学		
2	古賀 実芳	臨床薬理学	悪性腫瘍治療学	
3	上出 泰山	産婦人科学		
4	進藤 大典	循環生理学		
5	阿南 郁子	循環器内科学	放射線医学	
6	田中 平	リハビリテーション医学		
7	寺尾 吉生	循環器内科学		
8	高橋 英吾	膠原病内科学		
9	小野 郁	細胞・統合神経科学		
10	堀口 浩史	眼科学		
11	小林 賛光	腎臓内科学	人体病理学・病理形態学	
12	松本 啓	腎臓内科学	遺伝子治療研究部	
13	宮村 紘平	リハビリテーション医学		
14	岩瀬 彩乃	細胞・統合神経科学		
15	三戸部慈実	消化器内科学	人体病理学・病理形態学	
16	高木 健	小児科学		
17	瀧 謙太郎	糖尿病・内分泌内科学		
18	中野 真範	消化器内科学	悪性腫瘍治療研究部	
19	根岸 義勝	神経解剖学		
20	島田 智恵	感染・化学療法学	臨床研究開発室	

表2 平成19年度 大学院共通カリキュラム特別講義

月 日	時 間	講 師	所 属
5月11日(金)	午前11時～	矢永 勝彦 教授	外科学
5月11日(金)	午後2時～	銭谷 幹男 教授	内科学
5月18日(金)	午前10時～	丸毛 啓史 教授	整形外科
5月18日(金)	午後2時～	井田 博幸 教授	小児科学

表3 平成19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	循環器内科	大学院4年	森本 智	イタリア	第19回国際心臓研究会世界大会 展示発表	マウス心筋サボニスキンド処理標本における筋小胞体のCa <sup>2+</sup> 取り込みの変化はCa <sup>2+</sup> コンテンツとCa <sup>2+</sup> リークに影響を与えない
2	眼科学	大学院4年	神野 英生	アメリカ	Association for Research in Vision and Ophthalmology 展示発表	実験的自己免疫性ぶどう膜炎におけるスーパー抗原の役割
3	産婦人科学	大学院4年	尾見 裕子	カナダ	国際胎盤学会 展示発表	E6/E7/hTERT 導入ヒト絨毛上皮不死化細胞株の樹立
4	ME 研究室	大学院3年	銭谷 平	ハンガリー	12th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics 展示発表	Intensity dependability of thrombolysis by continuous wave in low frequency ultrasound
5	解剖学	大学院3年	福井 亮	アメリカ	アメリカ腎臓学会 展示発表	ヒト間葉系幹細胞の尿管への誘導—ニワトリ胚を臓器工場として—
6	分子遺伝学 研究部	大学院3年	寺尾 陽子	アメリカ	AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and cancer Therapeutics 展示発表	G-quadruplex interacting agent TMPyP4の白血病細胞に対する抗腫瘍効果と作用機序
7	整形外科	大学院3年	牛久智加良	アメリカ	留学(コネチカット 州立大学)	組織再生工学的な手技を用いた広範囲骨欠損の再建
8	麻酔科学	大学院2年	照井 貴子	アメリカ	アメリカ麻酔学会 展示発表	エスモロールはラットの三叉神経侵害受容ネットワークの抑制性伝達を修飾する
9	神経生理学 研究室	大学院2年	高橋由香里	アメリカ	第37回北米神経科学学会 展示発表	ラット神経因性疼痛モデルにおける扁桃体中心核でのシナプス増強の早期成立



表4 平成19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	耳鼻咽喉科学	分子細胞生物学	3	鈴木 理恵	中耳真珠腫の成因の解明にむけて
2	内科学 (糖尿病)		3	森本 彩	若年1型糖尿病の長期予後改善のための疫学研究
3	心臓外科学		3	香川 洋	開心術における心肺同時保護システムの確立
4	生理学第2	ME研究室	3	銭谷 平	相変化バブルによる音響学的治療法の検討
5	外科学	生理学第1	3	谷島雄一郎	栄養剤のゲル化が胃食道逆流症に与える影響
6	整形外科	東京医科歯科大学	3	牛久智加良	骨形成に及ぼすビタミンDの作用
7	内科学 (リウマチ)		3	野田健太郎	プレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスにおけるエンドスタチンの抗線維化作用の検討
8	内科学 (リウマチ)		3	浮地 太郎	マウスコラーゲン誘導性関節炎における血管内皮前駆細胞の動向
9	内科学 (循環器)	千葉大学循環病態医学 科学	3	香山 洋介	①12-lipoxygenaseの心臓への役割 ②actin mutant mice (DCM model)の病態解明及び各種サイトカインの効果
10	耳鼻咽喉科	臨床研究開発室	2	濱 孝憲	舌癌予防因子の検討
11	内科学 (血液)	悪性腫瘍治療研究部	2	永崎栄次郎	樹状細胞を用いた悪性腫瘍免疫療法に化学療法を組み合わせることの有効性の検討
12	内科学 (糖尿病)	神経病理学研究室	2	金澤 康	糖尿病性神経障害の成立機転におけるRhoファミリーの意義の解明
13	リハビリテーション 医学		2	梗間 剛	NIRSを用いた前頭葉機能評価の有用性の検討
14	内科学 (消化器)	悪性腫瘍治療研究部	2	高原 映崇	膵臓癌細胞に対する塩酸ゲムシタピンによる免疫原性増加の検討
15	解剖学第1	神経生理学研究室	2	高橋由香里	痛み情報の脳内処理神経機構に関する分子生理学的研究
16	麻酔科学	解剖学第1	2	湯本 正寿	延髄孤束核における神経細胞ネットワーク機能分析を通じての循環・呼吸動態と各種全身麻酔効果の関係
17	内科学 (腎臓)	生化学第2	2	清水 昭博	アンチザイムの腎臓における生理作用について
18	内科学 (循環器)	Northwestern 大学	2	田中 寿一	アンチザイム1の心臓形成異常への関与

表5 平成18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	所属	入学年度	学位取得日	英・和別	主論文タイトル	発表雑誌名	インパクトファクター
1	大内 仁	生理学第2	15	18.7.26	英文	Alpha1-adrenoceptor stimulation potentiates L-type Ca <sup>2+</sup> current through Ca <sup>2+</sup> /calmodulin-dependent PK II (CaMK II) activation in rat ventricular myocytes.	Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America	10.231
2	坂本 昌也	内科学	12	19.3.14	英文	Upregulation of heat shock transcription factor 1 plays a critical role in adaptive cardiac hypertrophy	Circulation Research	9.408

# 学術情報センターの年間報告

センター長 兼 平 千 裕

## 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
57,327冊	36,132冊	55,469冊	95,592冊	244,520冊	756冊	339冊

カレント誌		オンラインジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
738種	375種	4種	3,700種

#### 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
15,201,771円	50,743,071円	65,944,842円	3,215,700円	1,943冊

#### 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	
12,021冊	8,321件	4,877件	9,146件	54,480枚	70,150件

\* セルフサービス件数を除く

### 2. 主な事項

#### 1) 医学部学生演習

医学科1年生と2年生を対象にした基礎的な情報検索演習(医学総論)と、医学科3年生と4年生の「臨床疫学コース」の演習を担当しているほか、看護学科1年生の図書館利用指導を担当した。

#### 2) ネットワークを介した情報提供

医学文献データベースであるMEDLINEと医学

中央雑誌の新規データについて電子メールによる定期配信サービスを行っているほか、新聞4紙から医療関係の記事の見出しを電子メールで配信するサービスも行った。

#### 3) 共同目録への協力

日本医学図書館協会が発行する共同目録に対する当館の所蔵情報の報告を、国立情報学研究所(NII)のデータを直接更新する方法に変更し、効率化を促進した。

- 4) 電子ジャーナルリモートアクセス  
電子ジャーナルへ学外からアクセス（リモートアクセス）するサービスを、一部のパッケージについて開始した。
- 5) 蔵書点検  
毎年夏に行っている蔵書点検で初めて図書館システムの機能を利用でき、例年よりも作業時間を短縮できた。
- 6) 東京慈恵会医科大学『教育・研究年報 2006 (第 26 号)』および『Research Activities 2006』の編集担当  
標記各年報の原稿を大学ネットワーク経由で収集

- し、編集・出版の作業を担当した。
- 7) 医学論文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、5月18日および5月21日に岡崎真雄准教授（学術情報センター）による英語で論文執筆や学会発表をする際の注意点を、また6月12日（火）岡崎春雄教授（Mayo Clinic 名誉教授）に「English Coaching for Frustrated Japanese: Demonstration and Practice」と題して自身の経験に基づく学習方法を講演いただいた。なお、この講習会の英語名を「JMJ Lectures on English Communication」と定めた。

## 図書館国領分館

分館長：小澤 隆一

### 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
63,365 冊	12,955 冊	8,047 冊	5,230 冊	89,597 冊	-3,395 冊	-807 冊
カレント誌						
和	洋					
334 種	60 種					

#### 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
5,277,320 円	7,342,680 円	12,620,000 円	920,950 円	475 冊

#### 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
7,120 冊	284 件	176 件

# 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
	パック標本	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

プラスチック標本	10点
アクリルプラスチック液浸標本	30点
修理標本	35点
合計	75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	1,680	6
ビデオディスク (LD)	11	—
ビデオディスク (DVD)	38	3
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	15	1
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	—
カセットテープ	194	—
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19年11月26日(水)～11月30日(金)に、  
大学1号館ロビーにて開催。

テーマ：メタボリックシンドロームをめぐる最新の  
話題—ここまで求められる診断と治療—  
学術展示にあたり

栗原 邦弘教授(生涯学習センター準備委員会)

#### 1. オーバービュー

景山 茂教授(薬物治療学研究室)

#### 2. 高血圧とメタボリックシンドローム

徳留 悟朗准教授(腎臓・高血圧内科)

#### 3. 糖代謝とメタボリックシンドローム

横田 太持講師(糖尿病・代謝・内分泌内科)

#### 4. 循環器からみたメタボリックシンドローム

池脇 克則准教授(循環器内科)

#### 5. 生活習慣病と肝機能障害

石川 智久講師(消化器・肝臓内科)

(第28回慈恵大学夏季セミナーより)

### 2) 見学者数

学内 233名 学外 1,937名 合計 2,170名

# 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	185	382	567
資料貸出	11	13	24
資料検索	13	15	28

# 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	行事撮影	計
	47	2	6	4	0	1	25	85
ネガ	0	0	0	0	0	0	0	0
スライド	0	0	0	0	0	0	0	0
ポジ	0	0	0	0	0	0	0	0
カラー スライド	65	0	0	0	0	0	0	65
CG スライド	864	0	0	0	0	0	0	864
デジタルデータ*2	0	6	48	25	0	5	0	84
行事撮影(Jpegデータ)*3	0	0	0	0	0	0	1,444	1,444
撮影のみ	0	0	0	0	0	0	0	0
合計 (枚数)	929	6	48	25	0	5	1,444	2,457

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

\*2 \*3: 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 47件, 929枚

3) X線写真複製サービス 303件, 2,960枚 (外部貸出用 135件, 1,238枚)

4) ビデオ編集機の利用 63件, 256時間

5) 35mmスライド画像入力サービス 49件, 5,354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な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：東條 克能（内科学准教授）  
鈴木 裕（外科学講師）  
大野 昭彦（同窓会）  
高木 敬三（専務理事）

## 1. 年間の利用者

1) 平成20年3月末現在登録者は253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6名である。

年間の利用者は180名、延利用者数6,245名である。

2) テレフォンサービスの利用は、124件、月平均は10.3件である。なお、発足以来の延べ利用件数は4,179件となっている。

## 2. 活動

1) 平成19年8月4日（土）午後4時より大学1号館講堂において第28回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「メタボリックシンドロームをめぐる最新の話題—ここまで求められる診断と治療—」であり、栗原邦弘教授（形成外科）の司会で行われ、参加者は101名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

### ① オーバービュー

景山 茂（薬物治療学研究室）

### ② 高血圧とメタボリックシンドローム

徳留悟朗（腎臓・高血圧内科）

### ③ 糖代謝とメタボリックシンドローム

横田太持（糖尿病・代謝・内分泌内科）

### ④ 循環器からみたメタボリックシンドローム

池脇克則（循環器内科）

### ⑤ 生活習慣と肝機能障害

石川智久（消化器・肝臓内科）

## ⑥ 総合討論

2) 月例セミナーは平成19年4・5・6・7・9・11月、平成20年2・3月の計8回、各月の第2土曜日の午後4時から次のように開催した。

(4月)

慈恵鏡視下手術トレーニングセンターの現状と発展

浦島充佳（臨床研究開発室）

(5月)

血管病（動脈瘤とASO）治療の最先端

大木隆生（小児・血管外科）

(6月)

舌癌・咽頭癌治療で社会復帰を

加藤孝邦（耳鼻咽喉科）

(7月)

「肥満症」最近の話題：内臓脂肪からメタボリックシンドローム

阪本要一（内科）

(9月)

乳癌術後の乳房再建はここまでできる

武石明精（形成外科）

(11月)

結核—見落とさない為の注意点と最近の診断法

田井久量（呼吸器内科）

(平成20年2月)

安心して受けられる全身麻酔

上園晶一（麻酔科）

(3月)

体にやさしい呼吸器の手術

森川利昭（呼吸器外科）

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用会員各位・月例セミナー出席者（非会員）に発送している。平成20年3月で216号となっている。

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。

# 教育センター

センター長 福島 統

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)
専任・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・准教授:	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・准教授:	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:	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・准教授:	柏木 秀幸 (外科学)	医学教育学 (教育開発室)
兼任・准教授:	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・准教授:	大石 杉乃 (看護学科)	看護教育学 (教育開発室)
兼任・室長・准教授:	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・准教授:	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・准教授:	平尾真智子 (看護学科)	看護教育学 (看護教育研究室)

## 教育・研究概要

平成11年4月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月には初年次教育の拡充を図るために、国領校に医学教育研究室国領分室が設置され、その活動の場が国領校にも広がった。医療者教育には、専門的支援が不可欠との判断で、平成17年10月に教育センターが設置され、その中に医学教育研究室(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)が置かれた。平成18年4月には教育センター事務局が設置され、教育センターとして、医学・看護学卒前教育、卒後臨床研修、そして地域医療者生涯学習をテーマに本格的な活動が開始された。平成19年4月に福島統が教育センター長に就任した。

1. 平成19年度特色ある大学教育支援プログラムに「地域の教育力を活かす医療者教育—地域の教育力を大学に、大学の智を地域に」が採択された。取組の概要は、「東京慈恵会医科大学は、医療者教育を大学(教育研究機関)と大学附属病院(特定機能病院)のみで行うことはできないと考える。医療者教育には、学生が多様な患者さんと出会い、患者さんから学ぶ環境を整備する必要がある。本学はそのため、医療者教育に「地域」を活用することを実践してきた(Community-based Medical Education)。本学は、昭和61年度にわが国で最初に地域開業医へ学生を派遣する家庭医実習を導入し、その後も地域の教育力を活用する取組を続けている(地域中核病院、訪問看護ステーションなど)。しかし、地域の教育力を活かすにはそれを利用するだけではなく、地域医療者へ大学が教育FDや生涯学習環境をも提供することも重要であると考え。大学の教育資源を積極的に地域医療者に還元することで地域医療実習での学生教育の質の向上が図られる。本取組は本学の地域・大学連携についての提案である。」これに対し、文部科学省からの採択理由は、「医療者の教育は大学だけで行えるものでなく、地域といたってなった連携教育が必要であるとの慈恵会医科大学の



ミッションのもと、約20年前から学生を地域の開業医に派遣して、実践医学教育を学ばせてきた実績があります。今回は大学の教育資源を解放して、地域医療者の能力の向上と生涯教育をめざし、初期の目的をさらに推進しようとするものです。現在の学生の思考トレンド、医学教育のあり方、わが国の医療制度のあり方などを考え合わせると、優れた取組と認められ、他大学の参考になる事例であるといえます。地域の実習指導者の教育能力開発プログラムをより有効とするための工夫や、キングス大との実質的な交流による日本版家庭医制度のあり方を追求されると、さらに充実した取組となるとことが期待されます。」であった。平成19年度は学生教育だけでなく、青戸病院での地域連携オープン講座（10月5日）や第1回地域医療者FD（聴診セミナー：11月18日）、家庭医実習指導医・在宅ケア実習指導者FD（10月28日）を開催した。1月28日～2月2日に英国キングス大学医学部とセント・ジョージ医科大学を視察し、両校のGP教育の視察を行った。

2. 平成19年度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に「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」が採択された。取組概要は、「医療全体におけるプライマリケア・地域医療の重要性がますます増大している。プライマリケアの医療現場では、大学病院とは質の異なった臨床上の問題が生ずる。例えば、common diseasesの診療、在宅医療、地域医療サービス、一次予防、行動科学などである。実際に生じているこれらの問題を臨床研究のテーマとして挙げていくことは、大学病院では困難である。一方、大学病院には臨床研究やその基礎理論となる疫学の知識や技術の蓄積がある。そこで、プライマリケアで直面している問題を解決していくためには、地域のプライマリケアを担う医療者、医療機関と大学病院がネットワークを組み、お互いを補完することによって、直面している問題を妥当で効率的に解決していくシステムの構築が必要である。本取組では大学病院に、プライマリケアを担う医療者を対象に臨床研究の知識や技術を養うコースを構築し、プライマリケア現場での臨床研究の促進を図る。」である。これに対し、文部科学書からの採択理由は、「わが国の医療においてプライマリケアは重要なテーマである。プライマリケアにおける、大学病院とは質の異なったエビデンス形成の重要性を前面に出し、地域における研究者の養成を目的とする本取組は独創的であり、また、過去の実績、経験にもとづいて実施するため、実現が期待

できる。プライマリケア医の養成のために創意工夫していることを評価し、期待したい。なお、今後の実施上の課題は、プライマリケアを担当する医療者が臨床研究のデザインから実施、解析、論文化までを習得するためには、講義内容やメンタリングに加えたさらなる工夫が必要であり、地域医療の立場からも医師会との協力関係について検討する必要がある。また、評価方法として、自己点検評価、受講者アンケート以外にも客観性を担保するための評価体制作りについて考慮する必要がある。」であった。本取組ではプログラム委員会を設置し、平成20年度からのプログラム受講生への教育コースの設計を行った。1月にプロジェクトリーダーの松島准教授は英国キングス大学での臨床研究マスターコースの見学を行った。

3. 平成18年度現代GP「卒前教育教材から生涯継続学習教材へ」では、技術職員の小松主査が英国キングス大学の電子教材責任者のDr. Byrneを訪問し、キングス大学でのe-Learning、電子シラバスの見学と討論を行った。本学の電子教材は、卒前教育にとどまらず、地域医療者のための生涯学習や大学附属病院の看護師のための教材にも発展し、一部の電子教材は慈恵医大e-Learningシステムに掲載されている。本学のIT教育環境については、和歌山県立医科大学、川崎医科大学、山口大学医学部などが見学に訪れた。

4. 平成17年度特色GP「多くの職種が参加する医療者教育—Inter-professional Education」では、7月7日に開催された「連携教育国際カンファレンス2007東京」を首都大学東京都共同開催した。

5. 平成19年度文部科学省「先導的大学改革推進事業」に参加し、わが国におけるメディカルスクール制度の導入検討のために、2月にオーストラリアの3医科大学、3月に英国の2医科大学の学士入学についての調査研究を行った。

6. 厚生労働科学研究「OSCE実施に関する研究」では、全国医学部附属病院および管理型研修病院の研修医に卒前教育での診療技能教育についてのアンケート調査を行い、卒前の診療技能教育の問題点を指摘した。

7. 医療の安全教育ワークショップを4月21日（附属病院）、5月19日（青戸病院）、6月16日（第

三病院), 7月21日(柏病院), 8月18日(附属病院), 9月15日(附属病院), 10月27日(青戸病院), 11月17日(第三病院), 12月15日(柏病院), 1月19日(附属病院)を開催した。

8. 臨床研修に関しては, 卒後教育支援室は研修管理委員会, 研修レジデント委員会委員として, 研修の管理・運営に参画した。CPC委員会副委員長(宇都宮)として, 新規CPCの立ち上げの参画した。第4回指導医講習会を開催した(2007年11月23, 24日)。平成21年度初期研修カリキュラム改定に関する学内ワーキンググループを主催し, 病院長宛に答申書を提出した(2008年3月)。病院医師のための鏡視下トレーニングコースもStep1とStep2を開催している。

9. 教育センターが主管している委員会は, ①教育センター運営委員会, ②教育補助金検討委員会, ③医療の安全ワークショップ委員会, ④公開講座推進委員会, ⑤eラーニング委員会, ⑥テレビ会議運営委員会, ⑦スキルス・ラボ運営委員会, ⑧CPC委員会そして⑨教員評価データベース開発委員会である。教員評価データベース委員会は平成17年度からの3年間でその開発を終えた。

10. 学外での教育関係講演 ①日総研セミナー「学生の自ら学ぶ力を引き出す学習評価」4月28日(福岡), ②鍼灸医療推進研究会。「医療者養成のブランドデザイン」6月21日(東京), ③第15回日本医科大学医学教育のためのワークショップ「SGL(PBL-チュートリアル)とは」6月23日, 24日(幕張), ④金沢医科大学医学教育に関するワークショップ「英国の卒業試験OSCE: 基本的臨床能力とは」, 「職場の中で学ぶ」, 「Workplaceでの評価」, 「地域医療臨床実習」。8月1日(金沢), ⑤埼玉医科大学医学教育ワークショップ「成人学習理論—医学生・研修医を生涯学習者に育てるために—」8月7日(川越), ⑥佐久市立国保浅間総合病院研修会「医療事故から学ぶ—異職種間コミュニケーション—」。8月22日(佐久市), ⑦山形大学医学教育ワークショップ「学習評価とは—評価が人を育てる」, 「客観試験の作り方と修正イーベル法」。8月25日, 26日(山形), ⑧関西医療大学FD講演会「客観試験問題の作り方」。9月1日(大阪), ⑨加古川市民病院看護局臨床指導者合同研修会「職場で学ぶ」。9月6日(加古川), ⑩第6回東京医科大学医学教育アドバンスワークショップ「慈恵医大における医学教育

施設とその活用」。10月20日(東京), ⑪東京医科大学西新宿SSJ委員会講演会「慈恵医大における医学教育施設とその活用」。11月21日(東京), ⑫第8回熊本大学医学部FDワークショップ「臨床推論チュートリアル」, 「臨床実習という学習の場」。1月5日(熊本), ⑬第27回医学教育セミナーとワークショップ「客観試験問題の作り方」, 「教育を通じて“大学力”をアップさせる」, 「学習評価」1月12日・13日(名古屋), ⑭平成19年度(第34回)理学療法士作業療法士養成施設等教員講習会(医療研修推進財団)「教育方法論II」1月16日, 18日, 28日, 30日(東京)

11. 医療系大学間共用試験実施評価機構モニターとして, ①徳島大学医学部CBTモニター(1月9日・10日), ②鳥取大学医学部CBTモニター(2月5日), ③新潟大学医学部CBTモニター(2月7日), ④山梨大学医学部CBTモニター(2月19日), ⑤山口大学医学部CBTモニター(2月21日), ⑥大阪大学医学部CBTモニター(2月27日・28日・29日), ⑦愛知医科大学OSCEモニター(3月8日)に参加した。

#### 「点検・評価」

平成19年度は文部科学省の競争的教育資金を2つ獲得した。これで本学は平成15年度特色GP, 平成17年度特色GP, 平成18年度現代GP, 平成19年度特色GP, そして平成19年度医療人GPと5本のGPの採択を受けたことになる。教育センターはこれらGP事業の遂行を行っている。また, 経常費補助金特別補助に関してもその獲得に力を入れている。これら補助金は当然のことながら, 適正支出が求められる, そのため膨大な事務量がかかってきている。教育センターは教職員の共同作業の場であり, 未だ, 多職種連携が十分とはいえない。今後はさらに他部署連携, 職種を超えての連携を図っていかねばならない。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 福島 統. 医療者教育が目指すもの. リハビリテーション教育研究 2007; 12: 1-2.
- 2) 福島 統. 医師養成におけるOSCEの導入と効果. リハビリテーション教育研究 2007; 12: 3-4.
- 3) 奈良信雄, 伊藤雅章, 後藤英司, 斎藤宣彦, 田中雄二郎, 田辺政裕, 福島 統, 堀内三郎, 全国医学部長病院長会議医学教育委員会・FD専門委員会, 全国医学部

における大学教員研修 (FD) の現状. 医教育 2007; 38 (4): 275-8.

- 4) 野呂幾久子, 阿部恵子, 松島雅人, 福島 統, 木村直史. 医学生 of ジェンダー差とコミュニケーション・スタイルの関係 RIAS による OSCE 医療面接のパイロット研究. 医教育 2008; 39(1): 13-8.

### III. 学会発表

- 1) 畝村泰樹, 古谷伸之, 鷹橋浩幸, 石橋由朗, 尾上尚志, 川村哲也, 伊坪真理子, 木村直史, 田嶋尚子, 森山寛. 5 年次臨床実習に関する患者の意識. 第 39 回日本医学教育学会大会. 盛岡, 7 月. [医教育 2007; 38(補冊): 105]
- 2) 福島 統. 専門職業職者教育には他職種 of 参加が必要である—Inter-professional Education on the workplace—. 日本高等教育学会第 10 回大会. 名古屋, 5 月.
- 3) 福島 統. インタープロフェッショナル教育 (IPE) について. 連携教育国際カンファレンス 2007 at Tokyo. 東京, 7 月.
- 4) 福島 統. 多専門職ワークショップ: 東京慈恵会医科大学 of 取組み. 連携教育国際カンファレンス 2007 at Tokyo. 東京, 7 月.
- 5) 福島 統. 東京慈恵会医科大学「在宅ケア実習」10 年の経験. 第 39 回日本医学教育学会大会. 盛岡, 7 月.
- 6) 佐々木英樹, 岡崎史子, 望月正武, 福島 統. 医学科 5 年生 of クラークシップ臨床実習評価 of 指導医によるばらつき. 第 39 回日本医学教育学会大会. 盛岡, 7 月.
- 7) 犬塚裕樹, 阿部好文, 大滝純司, 大野良三, 倉本 秋, 斎藤彦彦, 田辺政裕, 津田 司, 出口寛文, 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 of における評価データの解析 II: 評価者 of 区分二影響する主因子. 第 39 回日本医学教育学会大会. 盛岡, 7 月.
- 8) 畝村泰樹, 柏木秀幸, 石橋由朗, 尾上尚志, 清田 浩, 菅野みゆき, 美嶋路江, 小松一祐, 倉本武晴, 福島 統, 木村直史. 手術時手洗い・ガウンテクニック学習教材 of 作成とその初期評価. 第 39 回日本医学教育学会大会. 盛岡, 7 月.
- 9) 福島 統. 各大学 of における共用試験 CBT of 成績の利用について. 医学系 CBT (社) 医療系大学間共用試験実施評価機構 試験信頼性向上専門部会第 1 回講演会. 東京, 9 月.
- 10) 福島 統. 医学教育 of における改革 of 経緯と方向性. 第 48 回日本母性衛生学会総会. つくば, 10 月.
- 11) 福島 統. 医療 of 的安全教育ワークショップ—慈恵医

大 of 取組一. 医療安全推進セミナー. 横浜, 1 月.

- 12) 福島 統. 生理学モデル講義. 教育委員会シンポジウム. 東京, 3 月.

### IV. 著 書

- 1) 福島 統. 英国 of における OSCE. 大滝純司 (東京医大) 編. OSCE of 理論と実際. 東京: 篠原出版新社, 2007. p. 218-22.

### V. その他

- 1) 福島 統. (文献紹介) Anne E. Stephenson, Lesley E. Adshead, Gogger H. Higgs. The teaching of professional attitudes within UK medical schools: Reported difficulties and good practice. Medical Education 2006; 40: 1072-80. 医教育 2007; 38 (2): 94.
- 2) 福島 統. (文献紹介) Kirsty Forrest, Nicola Cooper, Peter Belfield. Introducing Foundation Programmes. The Clinical Teacher 2006; 3: 238-41. 医教育 2007; 38(2): 143.
- 3) 福島 統. (書評) 研修指導スキル of 学び方・教え方—病棟・外来 of 使える—. 医教育 2007; 38(2): 114.
- 4) 福島 統. (取材) 医師 to 求められている資質・能力と医学教育改革 of 現状. 特集「医学科 of 現状—医師 to 求められる能力と変化する医学教育—. Guideline (河合塾). 2007.
- 5) 福島 統. (文献紹介) Sue Kilminster, Julia Downes, Brendan Gough, Deborah Murdoch-Eaton, Trudie Roberts. Women in medicine— is there a problem? A literature review of the changing gender composition, structures and occupational cultures in medicine. Medical Education 2006; 41: 39-49. 医教育 2007; 38(4): 230.
- 6) 福島 統. (イラスト・コラム) 非参加 of アイデンティティ. 医教育 2007; 38(5): 342-3.
- 7) 福島 統. (文献紹介) Gray L Beck, Mihaela T Matache, Carrie Riha, Katherine Kerber, Fredrick A McCurdy. Clinical experience and examination performance: is there a correlation? Medical Education 2007; 41: 550-5. 医教育 2007; 38(5): 300.
- 8) 福島 統. (書評) 患者と医師 of コミュニケーション—より良い関係作り of 科学的根拠. Roter DL & Hall JA 著, 石川ひろの, 武田裕子監訳. 医教育 2008; 39(1): 28.
- 9) 福島 統. (表紙 of ことば) 近づきやすさ Accessibility. 医教育 2007; 38(6).

# 東京慈恵会医科大学雑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（薬理学講座教授）  
幹事：大川 清（生化学講座教授）  
細谷 龍男（内科学講座教授）  
委員：橋本 尚詞（解剖学講座准教授）  
木村 直史（薬理学講座教授）  
鈴木 勇司（環境保健医学講座准教授）  
相羽 恵介（内科学講座教授）  
多田 紀夫（内科学講座教授）  
大木 隆生（外科学講座教授）  
武田 信彬（内科学講座教授）  
安保 雅博（リハビリテーション  
医学講座教授）  
羽野 寛（病理学講座教授）  
(平成 20 年 3 月 31 日現在)

## 2. 編集および発行状況

第 122 巻 2 号から第 123 巻 1 号について編集作業を行った。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 37 編、内訳は下記のごとくであった。

原著 12 編、退任記念講義 3 編、特別企画(学外共同研究) 3 編、森田療法センター開設記念論文 1 編、成医会総会特別講演 2 編、成医会総会宿題報告 1 編、症例報告 3 編、支部例会抄録 6 編、第 124 回成医会総会学術講演要旨 1 編、愛宕臨床栄養研究会抄録 5 編であった。

分野別にみても、原著は、眼科学、小児科学、心臓外科学が各 2 編、分子生理学、内視鏡科、整形

外科学、リハビリテーション医学、形成外科学、看護学科が各 1 編であった。症例報告は心臓外科学 2 編、リハビリテーション医学 1 編であった。

## 4. 企画原稿の掲載

平成 18 年 12 月 9 日に開催された学外共同研究“筋生理の集い”研究集会 江橋節郎先生追悼記念講演会の内容を遠藤實先生(埼玉医科大学)、小川靖男先生(順天堂大学医学部薬理学教室)、大槻磐男先生(九州大学名誉教授、東京慈恵会医科大学客員教授)より寄稿いただき、第 122 巻 5 号に掲載した。

また、森田療法センター開設記念論文(平成 19 年 5 月 1 日開設)として、中山和彦教授(精神医学講座)より「ドイツ医学とイギリス医学の対立が生んだ森田療法」が寄稿され第 122 巻 6 号に掲載した。北西憲二先生にも森田療法センター開設記念論文の執筆依頼をした。

本学の記録として各種講演や研究会内容を今後も掲載していきたい。

## 5. 電子ジャーナル版のインターネット公開

国立情報学研究所で支援している学術機関リポジトリ構築支援事業に学術情報センターを通して応募し採択された。これにともない、学術情報センター図書館システムに登録・学内限定で公開していた、慈恵医大誌電子ジャーナル版 2002 年版以降を学術リポジトリへ登録した。

## 6. 医学論文書きかた講習会の開催

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

# Jikeikai Medical Journal 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 (分子生物学講座教授)  
副委員長：橋本 和弘 (心臓外科学講座教授)  
委員：河合 良訓 (解剖学講座教授)  
川村 将弘 (薬理学講座教授)  
近藤 一博 (ウイルス学講座教授)  
柳澤 裕之 (環境保健医学講座教授)  
吉村 道博 (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 20 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 2006) も編集・刊行し発行部数は 700 部であった。

## 3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は 13 編であった。原著が 8 編、症例報告 4 編、短報が 1 編という状況であった。原著を分野別にみると、病理学、内科学 (神経)、外科学、麻酔科学、脳神経外科学、埼玉医科大学放射線腫瘍科、独立行政法人国立病院機構宇都宮病院整形外科、共立薬科大学大学院臨床薬学であった。

## 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. 電子ジャーナル版のインターネット公開

国立情報学研究所で支援している学術機関リポジトリ構築支援事業に学術情報センターを通して応募し採択された。これにとまない、学術情報センター図書館システムに登録・学内限定で公開していた、

JMJ 電子ジャーナル版 2002 年版以降および英文研究年報 (Research Activities 2006) を学術リポジトリへ登録した。

## 6. MEDLINE への収載と Impact Factor 獲得に向けて

MEDLINE への収載と Impact Factor 獲得に向けて調査・検討を開始した。収載受諾は現状では厳しいと考えられ、JMJ を機関リポジトリへ登録・電子ジャーナルとして公開することによる可視性の向上をはかり、論文投稿の呼びかけなどの活動を通じ本誌の質の向上・充実をはかり、全学的な支持のもと、長期的な目標としていく必要性が明らかになった。

## 7. 医学論文書きかた講習会の開催

平成 19 年度も医学論文書きかた講習会を下記のごとく開催した。学内への案内文配布、メール配信など各種広報を行った。なお、この講習会は本年度から大学院医学研究科共通カリキュラムの必修科目の一部を兼ねることになった。

各回の内容と参加者数は以下の通り。

医学論文書きかた講習会：JMJ Lectures on English Communication

場所：高木 2 号館南講堂

時間：午後 5 時 30 分から 7 時

### I. 5 月 18 日 (金)

岡崎真雄准教授 (学術情報センター)

What's Wrong with My English Manuscript?

参加人数：50 名

### II. 5 月 21 日 (月)

岡崎真雄准教授 (学術情報センター)

What's Wrong with My English Presentation?

参加人数：44 名

### III. 6 月 12 日 (火)

岡崎春雄博士 (Mayo Clinic 名誉教授)

English Coaching for Frustrated Japanese: Demonstration and Practice

参加人数：47 名

# 講座， 研究部および研究室の主要研究業績

## 〈医学科〉

### 講座（特設診療科を含む）

## 基礎医学

### 解剖学講座 肉眼・神経

教授：河合 良訓 神経解剖学

#### 教育・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トイピング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性化

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。

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性プソンの出現、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。

#### ④ 局所回路シナプス結合様式、ニューロンの幾何学的 (geometric) 特徴、回路ダイナミクスの3者間の相関関係解析

局所回路シナプス結合様式は、回路を構成するニューロン間のシナプス連結によって形成される。シナプスは軸索と樹状突起の間に形成されるため、その結合様式は細胞体の位置や軸索・樹状突起の存在密度等のgeometricなパラメータによって規定される。これらgeometricな定量的パラメータと、電気生理学的に記述されるシナプス後電流、スパイク発生様式、閾値下膜電位等の回路ダイナミクスの定性定量的特徴との相関関係を解析している。局所

回路における情報処理の意味を考察する。

## 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、当教室が保有する各種作成標本や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、実験データを研究成果として公表して行く段階に入っている。研究者の育成を視野に入れながら、より質の高い研究を目指してアクティビティを維持していく必要がある。

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) Tashiro Y, Yanagawa Y, Obata K, Murakami F. Development and migration of GABAergic neurons in the mouse myelencephalon. *J Comp Neurol* 2007; 503(2): 260-9.
- 2) Tashiro Y, Kawai Y. Glial coverage of the small cell somata in the rat nucleus of tractus solitarius during postnatal development. *Glia* 2007; 55(16): 1619-29.
- 3) Yoshioka M, Kawai Y. Activity-dependent reorganization of local circuitry in the developing

visceral sensory system. *Neuroscience* 2007; 150 (4): 905-14.

### III. 学会発表

- 1) 岡田知明, 太城康良, 河合良訓. ラット延髄孤束核のシナプス発達と圧受容器反射の獲得. 第113回日本解剖学会全国学術集会. 大分, 3月.
- 2) 太城康良, 岡田知明, 河合良訓. ラット延髄孤束核における軸索細胞体型シナプスの発達. 第113回日本解剖学会全国学術集会. 大分, 3月.
- 3) Negishi Y, Kawai Y. Expression of neurocan in the rat nucleus of tractus solitarius during postnatal development. 第30回日本神経学会大会. 横浜, 9月. [*Neurosci Res* 2007; 58(Suppl. 1): s206]
- 4) Yasura T, Kawai Y. Activity-dependent glial coverage in the rat nucleus of tractus solitarius during postnatal development. 第30回日本神経学会大会. 横浜, 9月. [*Neurosci Res* 2007; 58(Suppl. 1): s80]

### V. その他

- 1) 河合良訓監修, 原島広至著. 骨単 map & 3D. 東京: エヌ・ティー・エス. 2007.
- 2) 岡田友明, 太城康良, 河合良訓. ラット延髄孤束核のシナプス発達と圧受容器反射の獲得. *慈恵医大誌* 2007; 122(6): 242.

## 解剖学講座 組織・発生

教授: 岡部 正隆 解剖学・発生学  
准教授: 橋本 尚詞 形態学・細胞生物学  
講師: 立花 利公 解剖学・微細形態学  
講師: 重谷 安代 神経発生学・進化発生学

### 教育・研究概要

#### I. 肺とウキブクロの進化発生学的研究

哺乳類の肺と魚類のウキブクロは空気を貯めるための器官で、両者とも消化管からの突起物として発生する。肺と魚類のウキブクロは古くから相同器官であると推測されてきたが、解剖学的な相違点も多い。例を挙げると、肺は消化管の腹側に位置するのに対し、ウキブクロは背側に位置する。肺は左右一対であるのに対し、ウキブクロは単一の袋である。内臓は化石に残らない組織であるため、この仮説は進化学的な証拠に乏しく、十分に検証されているとは言えない。本研究では分子進化発生学的手法を用いてこの仮説を検証した。*NKX2.1*, *FGF10*, *TBX4* および *TBX5* は哺乳類の肺発生に関わる重要な遺伝子である。それらの相同遺伝子は、ゼブラフィッシュのウキブクロにおいても特異的な発現が確認された。モルフォリノを用いて *FGF10*, *TBX4*, *TBX5* の遺伝子機能を阻害するとウキブクロが形成されなかった。この結果は肺とウキブクロの発生の分子メカニズムが進化的に保存されていることを示し、相同器官仮説を強く支持するものである。

#### II. 副甲状腺をモデルとした新奇器官獲得プロセスの解析

ヒトを含む脊椎動物は副甲状腺を含む様々なカルシウム調節器官を有するが、進化の過程でどのような発生プログラムの変化が新しいカルシウム調節器官を生み出したのかは明らかでない。我々は副甲状腺の発生に必要な *Gcm2* 遺伝子が、真骨魚であるゼブラフィッシュでは副甲状腺の起源である鰓以外に体表塩類細胞でも発現していることを明らかにした。また、組織特異的な *Gcm2* 誘導機構を明らかにするために、ゼブラフィッシュ *Gcm2* のエンハンサー解析を行い、*Gcm2* 遺伝子翻訳開始点上流 8kb 付近、下流 37kb 付近の二か所に体表塩類細胞特異的エンハンサーが存在することを見出した。同定した二か所のエンハンサー領域と四足動物の *Gcm2* 周辺配列について比較解析をしたが、四足動物で保



存された配列を見出すことができていない。これらの結果は、進化過程における二か所のエンハンサー領域の獲得が、真骨魚独自の新奇カルシウム調節器官である体表塩類細胞の出現に寄与した可能性を示唆する。

### III. ニワトリ胚を用いたヒト腎臓再生の基礎的研究

解剖学的に複雑な腎臓を、シャーレの中で幹細胞から分化誘導することは極めて困難である。そこで我々は、初期胚の操作が可能なニワトリ胚内で、ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) を尿管芽由来である尿管・集合管の細胞に分化させることを試みている。そのためにはまず、hMSCを初期胚の頸胸境界部に存在する尿管芽原基に移植した後に発生を継続させて、尿管芽に分化させる必要がある。これまで、尿管芽原基に発現する遺伝子である *Pax2* を導入した hMSC を尿管芽原基に移植すると、尾側に移動してウォルフ管に分化することを確認していたが、尿管芽原基に移植された hMSC が、尿管芽の形成部位であるウォルフ管の尾端まで移動することは極めて稀であった。そこで今年度は、*Pax2* を導入した hMSC における遺伝子の発現パターンを移植前に検討したところ、ウォルフ管や尿管芽の発生に関与する主要な遺伝子がすべて発現するも、*Lim1* の発現のみが見られなかった。今後は、*Lim1* (および *Pax2*) を導入した hMSC を移植することにより、尿管芽、さらには尿管・集合管の細胞にまで分化させることを目指す。

### IV. マウス胎仔結腸における陰窩と血管網の発達

蛍光標識ゼラチン法とラミニンの免疫蛍光染色を施したマウス胎仔結腸を共焦点レーザー顕微鏡で観察し、陰窩の形成と血管網の発達の関連性を検索した。また、組織学的観察には  $1\mu\text{m}$  の横断樹脂切片を用いた。妊娠 13 日目の胎仔結腸は単純な管で、間葉組織深部に疎らな血管叢が認められた。15 日目以降、結腸尾側端で、上皮が陥入を始めて陰窩の形成が始まり、次第に吻側でも形成が始まった。深部血管叢は上皮間葉間境界から離れたままであるが、重層化していた。伸長しつつある陰窩は浅部の血管叢内に入り込み、陰窩間の血管は垂直方向の新たな血管叢を形成する一方で、深部の血管叢は単層かつ疎らになっていった。陰窩間の血管叢は垂直方向の血管と横走る血管で構成されていたが、妊娠 18 日目でも成獣の結腸のような、陰窩開口部を取り囲んだ蜂の巣状の構造は完成していなかった。結腸にお

ける陰窩と血管網の完成には、さらに生後数週間を要するようである。

### V. 骨格筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスの研究

骨格筋に対する酸化ストレスを病理学的検討するために骨格筋特異的 Mn-SOD (manganese superoxide dismutase) 欠損マウスを作成した。この変異マウスは肉体的な活性は顕著に障害されていたが、筋肉の萎縮は生じていなかった。組織学的、組織化学的検索で、変異マウスは骨格筋線維に核が集中的に存在し、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体における酵素活性が選択的に失活していた。さらに酸化による DNA ダメージが増加し、骨格筋の ATP 量が減少していた。本研究は、東京都老人総合研究所・老化ゲノムバイオマーカー研究チームと共同で行っている。

### VI. 三叉神経発生の分子メカニズムの研究

三叉神経は、顔面の知覚と顎の咀嚼運動を司り、脊椎動物全般の頭部において最も重要な機能を果たす。三叉神経の発生は、ニワトリ胚で最も良く解析されており、感覚神経プラコードと神経堤細胞によって構成されることが知られているものの、分子の実体は明らかにされていない。そこで、FGF8 を始めとする既知分泌因子の役割の検証と、頭部外胚葉の EST 解析を行い未知関連遺伝子の同定と解析を試みた。予定三叉神経領域の頭部外胚葉直下に FGF8 タンパク質をしみ込ませたビーズを移植すると、三叉神経プラコード特異的のマーカー *Brn3a* の発現が抑制された。またこの結果は、FGF8 経路で抑制的に働く *Sprouty2* のドミナントネガティブ型コンストラクトをエレクトロポレーション法により強制発現させた実験によっても支持された。EST クロームには形態形成や遺伝病の原因遺伝子、その共働遺伝子などが単離されており、現在機能解析を進めている。

### VII. 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

(CUD) 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 CUD の普及啓発活動を行っている。

#### 「点検・評価」

今年度より解剖学講座第 1 と解剖学講座第 2 が統合され解剖学講座 (大講座制) となった。解剖学講座 (組織・発生) は解剖学講座第 2 の流れを汲む。4 月 1 日分子神経生物学研究部講師であった岡部正隆が講座担当教授として着任した。6 月 1 日東京大学海洋研究所より重谷安代講師が着任した。9 月 1 日分子神経生物学研究部の近藤周助手が転任し、同月末日をもって留学のため辞職した。今年度前半は教育活動を行いつつ、新体制での研究をスタートさせるために必要な講座内研究施設の改装を行った。特に分子生物学実験を行うための P1 レベル遺伝子組換え実験室の設置、水棲動物室 (P1A レベル) ならびに水棲動物研究室 (P1 レベル) の設置を行った。さらに、既存の動物室を遺伝子組換え動物の飼育が可能な P1A レベルの遺伝子組換え実験施設に、培養室を P1 レベル実験室として申請し承認を受けた。新体制では、解剖学講座第 2 時代から培われてきた、共焦点レーザー顕微鏡等の光学顕微鏡を用いた組織学研究法、透過型電子顕微鏡を用いた微細形態学研究法、ならびに組織細胞培養法を用いた研究・技術と、DNA 医学研究所分子神経生物学研究部 (器官発生研究室) で培われてきた分子生物学的手法を用いた発生生物学の研究・技術を融合させ、より発展性のある形態学研究を行う基盤が整った。また、解剖学講座 (組織・発生) における研究の活性化、ならびに学内外との共同研究を推進するためにホームページを開設した (<http://www.okabelab.jp>)。今年度は、新しい体制における教育研究活動のあり方を検討する一年であった。

故大井聡助教は 5 月 4 日に逝去された。ご冥福をお祈りする。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ohi S. Characterization, anticancer 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(2): 39-51.
- 2) Shigetani Y, Itasaki N (MRC Natl Inst Med Res). Expression of *Wise* in chick embryos. *Dev Dyn* 2007; 236(8): 2277-84.

- 3) Matsuno M<sup>1)</sup>, Kose H<sup>1)</sup>, Okabe M, Hiromi Y<sup>1)</sup> (Nath Inst Genet). TFIIH controls developmentally-regulated cell cycle progression as a holocomplex. *Genes Cells* 2007; 12(11): 1289-300.
- 4) Jin S. Novel method for the establishment of cardiomyocytes derived from rat embryonic stem cells *in vitro*. *Hum Cell* 2007; 20(4): 111-8.
- 5) Ito T, Ohi S, Tachibana T, Takahara M, Hirabayashi T, Ishikawa H (Nihon Dental Univ), Kusakabe M (Tokyo Univ), Hashimoto H. Development of the mucosal vascular system in the distal colon of the fetal mouse. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291(1): 65-73.
- 6) Hashimoto H, Kusakabe M (Tokyo Univ), Ishikawa H (Nihon Dental Univ). A novel method for three-dimensional observation of the vascular networks in the whole mouse brain. *Microsc Res Tech* 2008; 71(1): 51-9.
- 7) Ohi S, Takahashi N, Ninomiya K, Nakajima M, Hashimoto H, Tachibana T, Yanaga K, Ishikawa H (Nihon Dental Univ). Establishment and characterization of a cisplatin-resistant cell line (IGSK-1) from a poorly differentiated gastric adenocarcinoma. *Hum Cell* 2007; 20(1): 15-22.
- 8) Ohi S, Takahashi N, Hashimoto H, Tachibana T, Hirabayashi T, Sugiyama K, Yanaga K, Ishikawa H (Nihon Dental Univ). 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.
- 9) Ninomiya K, Ohi S, Tabei I, Jin S, Tachibana T, Yamashita S, Yanaga K, Hashimoto H. Establishment and characterization of a cell line (BTIC) including HER-2-positive cells derived from pleural effusion of recurrent breast invasive ductal carcinoma, scirrhous type. *Hum Cell* 2007; 20(3): 85-90.

### II. 総説

- 1) Shimizu H (Nath Inst Genet), Okabe M. Evolutionary origin of autonomic regulation of physiological activities in vertebrate phyla. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2007; 193(10): 1013-9.
- 2) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Okabe M. Stem cells and kidney organogenesis. *Front Biosci* 2008; 13: 2814-32.

### III. 学会発表

- 1) 岡部正隆. ポストゲノム時代の形態学. 第50回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 2) Fukui A, Yokoo T, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Identification of ureteric bud progenitors—using chicken embryos—. World Congress of Nephrology 2007. Rio de Janeiro, Apr.
- 3) Kondo S, Murata Y<sup>1)</sup>, Takahashi S<sup>2)</sup>, Asashima M<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Univ of Tokyo), Joss JM (Macquarie Univ), Tanaka M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Inst Tech), Okabe M. Molecular evidence that the lungs and the swimbladder are homologous organs. 日本発生生物学会第40回大会. 福岡, 5月.
- 4) 城所比奈子<sup>1)</sup>, 岡部正隆, 田村宏治<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東北大学). ニワトリ心臓形態形成における左右非相称性. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム. 仙台, 6月.
- 5) Kidokoro H<sup>1)</sup>, Okabe M, Ide H<sup>1)</sup>, Tamura K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tohoku Univ). Left-right asymmetry and cardiac looping for heart morphogenesis in the chick embryo. 日本発生生物学会第40回大会. 福岡, 5月.
- 6) Kurusu M<sup>1)</sup>, Maruyama Y<sup>2)</sup>, Okabe M, Suzuki E<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Nath Inst Genet), Furukubo-Tokunaga K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Univ of Tsukuba). Tailless maintains neural stem cell renewal by activating cell-cycle genes and repressing Prospero in the Drosophila brain. ショウジョウバエ研究会第8回研究集会. 淡路, 7月.
- 7) Kondo S, Murata Y<sup>1)</sup>, Takahashi S<sup>2)</sup>, Asashima M<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Univ. of Tokyo), Joss JM (Macquarie Univ), Tanaka M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Inst Tech), Okabe M. Molecular evidence that the lungs and the swimbladder are homologous organs. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July. [J Morphol 2007; 268(12): 1134]
- 8) Smith MM (KCL), Johanson Z (Nat Hist Mus London), Okabe M, Joss J (Macquarie Univ). Building the marginal dentition of lungfish in a stereotypic osteichthyan pattern. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July. [J Morphol 2007; 268(12): 1135]
- 9) Sakamoto K<sup>1)</sup>, Munakata K<sup>1)</sup>, Okabe M, Tanaka M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Inst Tech). Heterochronical shift of shh expression in fin buds of a cartilaginous fish implies sequential events in vertebrate limb evolution. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July. [J Morphol 2007; 268(12): 1094]
- 10) Shigetani Y. Embryonic analysis of wnt, a wnt modulation factor in trigeminal ganglion formation. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July.
- 11) 田部井功, 中原 貴<sup>1)</sup>, 大山晃弘<sup>1)</sup>, 橋本尚詞, 立花利公, 石渡 勇 (石渡産婦人科病院), 石田祐一, 矢永勝彦, 石川 博<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本歯科大学). ヒト羊膜幹(未分化)細胞の肝細胞への分化と肝不全ラットへの移植によるその機能評価. 第25回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8月.
- 12) 近藤 周, 村田有美枝<sup>1)</sup>, 高橋秀治<sup>2)</sup>, 佐藤矩行 (京大), Joss JM (マクワリー大), 浅島 誠<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>東大), 田中幹子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東工大), 岡部正隆. 脊椎動物の肺の獲得プロセスに関する進化発生学的研究. 日本進化学会第9回大会. 京都, 8月.
- 13) 田部井功, 中原 貴, 大山晃弘, 橋本尚詞, 立花利公, 石渡 勇, 石田祐一, 矢永勝彦, 石川 博. ヒト羊膜幹(未分化)細胞の肝細胞への分化と肝不全ラットへの移植によるその機能評価. 第25回日本ヒト細胞学会学術集会. 都市センターホテル, 8月.
- 14) 重谷安代, 板崎伸栄 (MRC Natl Inst Med Res, UK). Wnt 調節因子 WISE のニワトリ外胚葉組織における発現. 日本動物学会第78回大会. 弘前, 9月.
- 15) Kurusu M<sup>1)</sup>, Maruyama Y<sup>2)</sup>, Okabe M, Suzuki E<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Nath Inst Genet), Furukubo-Tokunaga K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Univ of Tsukuba). Tailless maintains neural stem cell renewal by activating cell-cycle genes and repressing Prospero in the Drosophila brain. 第30回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2007; 58(Suppl.1): S32]
- 16) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Developing embryos of heterogeneous animals as a human organ factory—Trial of generating the collecting ducts and the ureters—. 分子腎臓研究会第13回研究発表会. 東京, 9月.
- 17) Negishi Y, Kawai Y. Expression of neurocan in the rat nucleus of tractus solitarius during postnatal development. 第30回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2007; 58(Suppl. 1): 206]
- 18) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. To determine conditions for differentiation of human mesenchymal stem cells into the collecting ducts and the ureters in chicken embryos—Identification of the ureteric bud progenitors—. The American Society of Nephrology Renal Week 2007. San Francisco, Oct.
- 19) 岡部正隆. 脊椎動物上陸の進化発生学 ~肺の獲得に関する一考察~. 日本発生生物学会秋季シンポジウム. 岡崎, 11月.
- 20) 福井 亮, 横尾 隆, 松本 啓, 川村哲也, 細谷龍男, 岡部正隆. ヒト間葉系幹細胞を尿管に分化させる試

みーニワトリ胚を臓器工場として一、第8回腎不全病態治療研究会、東京、12月。

- 21) 重谷安代、三叉神経堤細胞を伴う形態形成について—Wnt経路の三叉神経節形成。第30回日本分子生物学会年会／第80回日本生化学学会大会合同大会、横浜、12月。
- 22) Ichihara YG (Kogakuin Univ), Okabe M, Iga K<sup>1)</sup>, Tanaka Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>CUDO), Musha K (Musha design), Ito K (Univ of Tokyo). Color universal design the selection of four easily distinguishable colors. 日本視覚学会 2008年冬季大会、東京、1月。
- 23) Ichihara YG (Kogakuin Univ), Okabe M, Iga K<sup>1)</sup>, Tanaka Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>CUDO), Musha K (Musha Design), Ito K (Univ of Tokyo). Color universal design—the selection of four easily distinguishable colors for all color vision types—. IS & T/SPIE Electronic Imaging 2007. San Jose, Jan.
- 24) 那須優則<sup>1)</sup>, 中原 貴<sup>1)</sup>, 岩永健裕<sup>1)</sup>, 井出吉昭<sup>1)</sup>, 橋本尚詞, 立花利公, 石川 博<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本歯科大学). ミニブタ胎児の歯胚由来血管内皮細胞の再生医療に向けた血管新生評価。第7回日本再生医療学会、名古屋、3月。[再生医療 2008; 7(2): 206]
- 25) 岡部正隆。脊椎動物上陸の進化発生学。第113回日本解剖学会総会・全国学術集会。大分、3月。[Acta Anat Nippon 2008; 83(Suppl.): 130]
- 26) 立花利公。電顕技術の基礎の基礎「どうしたらうまく固定・脱水・包埋ができるの?」。日本顕微鏡学会・関東支部講演会。東京、3月。

## 分子生理学講座

教授：馬詰 良樹 筋生理学・体力医学  
准教授：竹森 重 筋生理学・体力医学  
講師：山口 真紀 筋生理学・体力医学

### 教育・研究概要

#### I. 細胞内の水の状態を決める要因の検索

MR画像の素となる細胞内の水の状態の違いが何を反映しているのかを、筋節という小さな構造の単純な繰り返しと看做せる骨格筋の中の水に着目して調べている。名取のスキンドファイバーは細胞膜の拡散障壁がなく、細胞内液環境を人工制御するにはうってつけである。スキンドファイバーを異なるイオン組成を持つ人工細胞内液に浸し、そのときの細胞体積と収縮力を調べた。その結果高いコロイド塩析能力を示すI<sup>-</sup>が、Cl<sup>-</sup>やメタンスルホン酸よりもはるかに強いファイバー膨潤効果と収縮抑制効果を示すことを見出した。両効果は、Cl<sup>-</sup>イオンやメタンスルホン酸イオンにおいてイオン強度を上げたときにみられる効果と同じである。イオン強度による静電遮蔽効果から期待されるのとは逆のファイバー膨潤効果を示すことは、筋フィラメントの配列間隔が静電反発力とファンデルワールス引力のバランス点にあるという通説を否定する。強い塩析効果をもつイオンほどイオン強度効果が強いことは、筋フィラメントの配列間隔がその間の水の状態との相互作用で決まるというこれまでの我々の仮説を支持する。

#### II. MRI解析からみた細胞内水の分類と組織・細胞機能

Magnetic Resonance Imaging (MRI) は腫瘍と正常組織の水プロトン緩和時間の相違を基に発展しその有用性から医療現場に急速に広がってきた。しかし緩和時間が異なる理由はいまだ解明されていない。

NMR (核磁気共鳴法) を用いた我々の最近の研究では、カエル骨格筋組織水は4成分に分解される。この観点から、ヒト骨格筋、前立腺、脳梁、精巣のMRIを再検討した。

1.5テスラのMRIシステム (Philips, Achieva) を用いて single slice 32 echo pulse sequence で目的とする横断面を撮像し T<sub>2</sub> 緩和経過を得た。各組織の T<sub>2</sub> 緩和経過は、水道水ボトルの T<sub>2</sub> 緩和経過が単一指数関数になるような修正を加えた後に Matlab

(Mathworks, USA)を用いて解析した。関心領域の $T_2$ 緩和経過をnon-negative multiexponential functionでフィットし、その精度は $\chi^2$ 値にて評価した。

ヒト前腕骨格筋では、カエル骨格筋のNMR測定にて得られた水4成分のうち、時定数最長と最短成分は検出されず、MRIの時間分解能と撮像時間制限のためと考えられた。得られた2成分はNMR測定の結果とほぼ同様だった。精巣では水2成分、前立腺・脳梁で水3成分が検出でき、各水成分の時定数と成分量は、精巣と前立腺外腺、脳梁と前立腺癌に相似性を認めた。結果は今回の解析が病理組織像、とくに細胞密度を反映している可能性を示唆した。

### III. 運動競技中の身体各部の加速度測定による動作解析

運動競技における動作解析はビデオ画像解析が一般的であるが大掛かりな装置を必要とし、特別の環境でしか実施できないばかりか、画像の陰になる部分の解析は不可能である。これらの欠点を補うものとして、身体各部に装着した加速度センサからのデータを小さな記録装置に記憶させ、普段の自然な状態に近い運動動作をモニタできる装置を開発・検討している。本年度用いた加速度モニタでは長距離走における足の運びのリズムと手の振りとの関係を検討することができた。さらに剣道やバドミントンのような大きな加速度を伴う競技での測定を可能にするために、新たな加速度センサエレメントの導入を行い、高時間分解能での記録装置の改良を行っている。

### IV. ポリエチレングリコールを浸透させた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ている。

筋原線維懸濁液を遠心後に、上澄の比重を測定すると、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比重は大きくなる。逆に沈澱の比重は、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。

現在、10% PEG, 10% エチレングリコール (EG), 10% グリセリン, 10% トレハロース溶液で測定を行い、グリセリンとトレハロースは筋原線維内部にほぼ同じ濃度で浸透しているのに対して、PEG と EG は筋原線維内部では外部に比べて半分の濃度以下に

なっていることが示唆された。

### V. 心筋症を誘発する変異トロポニンの分子動力学解析

家族性心筋症の原因として様々な筋タンパク質の遺伝子異常が明らかにされつつあるが、中でもトロポニンのアミノ酸変異に伴う病態は重篤な症状を引き起こし、その原因解明に臨床・基礎両方面から強い関心が集まっている。機能的先行研究により、肥大型心筋症の原因となるトロポニン変異体を組み込んだ心筋細胞では張力発生のカルシウム感受性が増大しており、一方拡張型心筋症の原因となる変異体を組み込んだ心筋細胞ではカルシウム感受性が減弱していることが示された。しかしアミノ酸変異がカルシウム感受性を変えるメカニズムについては未だ何もわかっていない。

分子動力学解析は、X線回折により解かれたタンパク結晶構造をもとに、生理的塩溶液中でのタンパク質の動的構造を予測する方法であるが、この方法を用い、アミノ酸変異が心筋細胞のカルシウム感受性を変えるメカニズムを探った結果、1) 解析した全ての変異体について変異アミノ酸近傍の静電相互作用の異常が検出され、2) 肥大型を起こす変異体のあるもの (Lys247Arg) についてトロポニンのコア部分を形成するコイルドコイル構造の硬さに変化が見られた。

家族性心筋症の原因となるアミノ酸変異体のうち、少なくとも一部のものは、局所的な静電結合の異常の結果、コイルドコイル部の硬さに異常をきたし、カルシウム結合によるトロポミオシンの構造変化が増強または減弱することにより、収縮機能を変調していると考えられる。

### VI. リン酸アナログ解離速度に対する外来性アクチンの効果

筋収縮の自己増殖的活性化過程に対する筋張力の役割を、リン酸アナログであるフッ化アルミニウムを用いて解析した。

X線回折・NMR・力学測定により、外来性のアクチンによる筋活性化の大きさは線維を引き伸ばしても増大しないことがわかった。ミオシンのアナログ解離過程の活性化には、細いフィラメントにかかる張力が必須であることが明らかになった。

#### 「点検・評価」

細胞内機能水測定

骨格筋・脳・末梢神経ではNMR信号に複数の水

成分が検出されるという報告が過去にあるが、正常前立腺と前立腺癌に着目して解析をした報告はない。前立腺内外の癌の広がりが治療方針を決定するにもかかわらず従来の MRI ではその正診率は高くはなく、とくに内腺に発生する癌の検出は T<sub>2</sub> 強調画像では困難であり、新しい癌の検出手法が待たれている。今回の手法は医療現場の MRI 装置を用いて数分で得られる画像から、病理組織像を反映した定量的パラメータが得られる可能性を示唆し、前立腺内腺に発生した癌の検出に貢献すると考えられる。今後はフィットの精度を上昇させる撮像パラメータの模索と病理組織像との対応付けを柱に、精度よく正常組織と腫瘍を鑑別できる解析法を進めるつもりである。また前立腺に限らず多臓器の解析から正常組織を比較し、組織像と水成分の対応付けを行いたい。

NMR で見る水の状態は、その測定領域が広く、時間分解能が低いためにそれだけでメカニズムの特定は困難である。この困難の克服のためには空間分解能か、時間分解能の高い方法が必要である。NMR・MRI 測定に他の測定を同時に組み合わせるのも方法ではある一方、顕微ラマン分光法は、筋節レベルの小さな領域からの測定が原理的には可能であり、空間分解能が高い。ラマン分光装置の改良を急がねばならない。

筋原線維の比重測定から得られた結果は、タンパク溶液中の水とポリエチレングリコール中の水のポテンシャル差を表すものであると考えられる。来年度は、筋原線維懸濁液中の水プロトンの緩和経過との比較検討を行う予定である。

#### X 線回折

放射光回折実験の結果解析のための解析用のプログラムの改訂が必要であるがプログラム開発にはまとまった時間が必要になることがネックになっている。まとまった時間を作らねばならない。

#### 分子動力学

異なるトロポニン変異体の動的構造の中に共通性が見出され、筋収縮調節におけるトロポニン分子の働きが分子レベルで議論できる可能性がみえてきた。また同時に、心筋症発症の分子メカニズムの解明に向けての一步ともなった。現在も心筋症のアミノ酸異常が次々と見つかってきていることから、それらの変異体に関しても網羅的な解析を進めるとともに、トロポミオシン・アクチンとの相互作用を計算にどう盛り込むかを考えたい。

#### 体力科学

剣道やバドミントンのような素早い運動を伴う競

技では、民生機器用のセンサが想定する加速度をはるかに超えた加速度がかかることが本年度のためし測定の中で明らかになった。時間分解能の改良はセンサの機種変更で対応可能である見通しが立っているが、大きな加速度の検出には複数センサを加速度の小さい部分に装着して、加速度の大きな部分での動きを演繹するなどの工夫が必要である。

またスキンドファイバーを用いた骨格筋活性測定では、外来性アクチンを利用することで物理的な力を取り除いた状態での筋活性を評価できた。今後この解析を進め、張力がタンパク活性を変える仕組みを明らかにすることで、筋疲労の制御に関する新しい方策を探したい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takemori S, Yamaguchi M, Kimura M. Skin-ning effects on skeletal muscle myowater probed by T<sub>2</sub> relaxation of <sup>1</sup>H-NMR. *Biophys J* 2007; 92 (10): 3610-4.
- 2) Noguchi H<sup>1)</sup>, Takemori S, Kajiwara J<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Chiba Univ), Kimura M, Maruyama K, Kimura S. Chicken breast muscle connectin: passive tension and I-band region primary structure. *J Mol Biol* 2007; 370(2): 213-9.
- 3) Morimoto S (Yokohama Univ), Takamori S. Initial mechanomyographical signals from twitching fibres of human skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 191(4): 319-27.
- 4) 木村雅子, 竹森 重. 骨格筋スキンドファイバーを低分子量溶質が圧縮する: 多価アルコールの効果. *慈恵医大誌* 2007; 122(4): 155-64.
- 5) 渡邊由陽<sup>1)</sup>, 竹森 重, 田中陽子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>成城大学). 山のぼりでの生体変化: 運動鍛錬による暑熱馴化仮説を日常的な運動で検証する. *紀要 (成城大学経済学部)* 2007; 177・178: 99-119.

### II. 総説

- 1) Yamaguchi M. Structure and function of masticatory (superfast) myosin. *J Oral Biosci* 2007; 49(3): 216-8.

### III. 学会発表

- 1) 渡邊由陽 (成城大学), 竹森 重, 巽 申直 (茨城大学). 剣道競技中の動作: 身体各部の動きの時系列解析. 日本武道学会第 40 回大会. 東京, 8 月. [武道学研究 2007; 40]
- 2) 渡邊由陽<sup>1)</sup>, 田中陽子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>成城大学), 竹森 重. 長

距離走における四肢の動き. 第62回日本体力医学会. 秋田, 9月. [体力科学 2007; 56(6): 810]

- 3) Yamaguchi M, Otsuka Y. Structural change of mutant troponin related to cardiomyopathy. 日本生物物理学会第45回年会. 横浜, 12月. [生物物理 2007; 47(Suppl): S61]
- 4) Aoki H, Kimura M, Takemori S. Water retaining ability of skinned skeletal muscle as a gel: effects of ionic strength and ion species. 日本生物物理学会第45回年会. 横浜, 12月. [生物物理 2007; 47(Suppl): S60]
- 5) Kimura M, Aoki H, Takemori S. The effects of trehalose on the contractility of mechanically skinned fibers of frog skeletal muscle. 日本生物物理学会第45回年会. 横浜, 12月. [生物物理 2007; 47(Suppl): S61]
- 6) Ohno T. Measurement of the myofibril suspension. 第85回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S65]
- 7) Yamaguchi M, Otsuka Y. Molecular dynamics of troponin mutant related to cardiomyopathy. 第85回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S66]
- 8) Watanabe M (Tokyo Med Univ), Yagi N (2 SPring-8/JASRI), Takemori S, Yamaguchi M, Kimura M, Ishida Y (Bunkyo Gakuin Univ). An X-ray diffraction study on skinned smooth muscles from guinea pig teania caeci. 第85回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S65]
- 9) Takemori S, Kimura M, Tanaka H (Shin-Shibamata Clinic), Asai R<sup>1)</sup>, Yoneyama M<sup>1)</sup>, Inoue Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Ochanomizu Surugadai Clinic). Activity of water in skeletal muscle. 第85回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S65]
- 10) Kimura M, Takemori S, Tanaka H (Shin-Shibamata Clinic), Asai R<sup>1)</sup>, Yoneyama M<sup>1)</sup>, Inoue Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Ochanomizu Surugadai Clinic). Water classification by MRI analysis and histological and cellular physiological feature. 第85回日本生理学会大会. 東京, 3月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S213]

## 細胞生理学講座

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
講師:	草刈洋一郎 <small>(米国, ハーバード大学に留学中)</small>	心筋の興奮収縮連関
講師:	福田 紀男	心筋・骨格筋の収縮制御 の分子メカニズム

### 教育・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

$\alpha_1$  アドレナリン受容体は、 $\beta$  アドレナリン受容体と共に、生理学的条件下および病態時にアゴニストによって刺激され、心筋細胞機能を調節している。我々は、 $\alpha_1$  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大きく2つの経路に分かれることを初めて示した。生理学的、薬理的、および生化学的方法によって検討した結果、 $\alpha_{1A}$  と  $\alpha_{1B}$  受容体サブタイプはそれぞれ異なるGタンパク質、 $G_{q/11}$  と  $G_o$  に結合していることが明らかになった。 $\alpha_{1A}$  受容体刺激は、 $G_{q/11}$  を介してCa<sup>2+</sup>電流を増加させ、 $\alpha_{1B}$  受容体刺激は、百日咳毒素感受性Gタンパク質である $G_o$  を介して直接、L型Ca<sup>2+</sup>チャンネル活性を抑制する作用を示すことが明らかになった。我々が報告した $\alpha_1$  アドレナリン受容体刺激における、新規の百日咳毒素感受性シグナルは、 $\beta_2$  アドレナリン受容体シグナルと同様に、細胞のCa<sup>2+</sup>オーバーロードに対して心筋保護的に作用することが示唆された。

##### 2) マウス心室筋の筋小胞体(SR)によるCa<sup>2+</sup>ハンドリングのメカニズムに関する研究

筋小胞体は細胞内Ca<sup>2+</sup>調節の主役である。筋小胞体はCa<sup>2+</sup>取り込みとともにCa<sup>2+</sup>放出チャネルからCa<sup>2+</sup>を放出する。昨年までは、Ca<sup>2+</sup>ポンプ蛋白の機能とCa<sup>2+</sup>放出チャネルからのCa<sup>2+</sup>リークの関係調べ、筋小胞体のCa<sup>2+</sup>取り込み量、Ca<sup>2+</sup>取り込み速度は、Ca<sup>2+</sup>リークに大きな影響を与えないことが明らかになった。本年はCa<sup>2+</sup>放出チャネルを

PKA でリン酸化したときの  $\text{Ca}^{2+}$  リークの変化を検討した。 $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルを PKA でリン酸化すると、 $\text{Ca}^{2+}$  取り込み直後にはリークの著変は見られないが、2-3 分後にリークが増えた。しかし、定常状態における、筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  含有量に変化は見られなかった。今後、 $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルのリン酸化と  $\text{Ca}^{2+}$  リークの定量的関係を検討する。

### 3) Frank-Starling の心臓の法則の分子メカニズムに関する研究

Frank-Starling の心臓の法則は、摘出心筋レベルにおいて活性張力が筋長とともに増大するという“筋長効果”に置き換えて考えることができる。その分子メカニズムをトロポニンに焦点を当てて検討した。我々はスキンド標本を用いて、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ることによって、トロポニンに依存した細いフィラメントレベルにおける筋長効果のメカニズムを調べた。心筋トロポニンを骨格筋トロポニンと入れ替えると、筋長効果は心筋コントロール群に比べて減弱し、骨格筋における筋長効果とほぼ同様の効果が観察された。従って、筋長効果は細いフィラメントのレベルで調節されていることが示唆された。次に、クロスブリッジのうち力発生クロスブリッジを増やす  $\text{MgADP}$  濃度をあげると筋長効果は小さくなり、力発生クロスブリッジを抑制するリン酸濃度を上げると筋長効果は大きくなった。これらの結果より、 $\text{Ca}^{2+}$  感受性が高いと筋長効果は小さくなり、その逆も成り立つことが示唆された。

### 4) 心筋の自発的振動現象に関する研究

細胞膜を除去した心筋スキンドファイバーは、中間活性化条件において自発的振動現象 (SPOC) を示す。SPOC には二つのタイプがある。一つは低濃度の  $\text{Ca}^{2+}$  存在下で生じる  $\text{Ca}^{2+}$ -SPOC であり、他の一つは ADP と無機リン酸共存下で生じる ADP-SPOC である。我々は、SPOC 中のサルコメアの振動周期が、各種動物の静止時の心拍数と正の相関を示すことを報告した。本研究では、SPOC の生理的役割を明らかにするため、興奮収縮連関のユニットとなっている単一心筋細胞を用いて SPOC の波形解析を行った。すなわち、蛍光物質である量子ドットに  $\alpha$  アクチニン抗体を結合させ、単離心筋細胞の Z 線の動きを、単一サルコメア (sarcomere) のレベルでイメージングした。サルコメア長を変化させて振動周期と振幅の解析を行ったところ、 $\text{Ca}^{2+}$ -SPOC および ADP-SPOC について、スキンドファイバーで得られた結果とほぼ同じ結果を得た。これらの結果は、サルコメアの自励振動特性が心拍調節に関与

している可能性を示唆する。

### 5) 拡張型心筋症に関する研究

九州大学大学院との共同研究で、変異トロポニン をノックインした拡張型心筋症モデルマウスの研究を進めている。心室の拡張などをエコーで確認した。また、 $\text{Ca}^{2+}$  感受性の低下を認め、これが収縮不全の要因と考えている。

## II. ヒト副甲状腺の $\text{Ca}^{2+}$ シグナルに関する研究

本学の腎臓高血圧内科との共同研究として進行中のプロジェクトである。 $\text{Ca}^{2+}$  感受性蛍光色素を負荷したヒト培養副甲状腺細胞を共焦点レーザー顕微鏡下に  $150 \text{ mM K}^+$  溶液 ( $1.5 \text{ mM Ca}^{2+}$ ) で 30 秒以上脱分極した後では、 $150 \text{ mM K}^+$  または  $3.0 \text{ mM Ca}^{2+}$  溶液を投与しても蛍光強度の一過性の上昇 ( $\text{Ca}^{2+}$  流入) が観察されなかった。この結果は持続する脱分極で不活性化される  $\text{Ca}^{2+}$  流入経路の存在を示唆する (論文投稿中)。

昨年まで、標準の DMEM 液 ( $1.8 \text{ mM [Ca}^{2+}]$ ) を副甲状腺細胞の培養に用いてきたので、生理的な遊離  $\text{Ca}^{2+}$  濃度である  $1.2 \text{ mM [Ca}^{2+}]$  より低濃度で培養した場合の電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  流入活性について検討した。試験液  $1.5 \text{ mM [Ca}^{2+}]$ 。中で  $150 \text{ mM K}^+$  溶液の投与により誘起される蛍光強度の一過性増加 ( $\text{Ca}^{2+}$  流入) の程度は  $1.8 > 1.2 > 0.9 \text{ mM [Ca}^{2+}]$ 。となり、 $1.8 \text{ mM [Ca}^{2+}]$  と  $0.9 \text{ mM [Ca}^{2+}]$  との間で統計学的に有意差を認めた ( $p < 0.001$ )。この結果は、血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇により電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの発現量が増え、副甲状腺ホルモンの分泌が抑制されるという負のフィードバック機構の存在を示唆する。様々な脱分極パルスにより流入する  $\text{Ca}^{2+}$  の全電荷量と蛍光強度の相関についてさらに検討する予定である。

### 「点検・評価」

研究としては心筋の興奮収縮連関、筋長効果の分子メカニズム、自励振動現象のメカニズム、拡張型心筋症モデルマウス心筋の特性、ヒト培養副甲状腺細胞における  $\text{Ca}^{2+}$  流入機構のメカニズムの解明が行われている。心筋に関する研究は順調に進み、海外英文誌に論文が発表されつつある。毎週、金曜日の午前中に教室を開き、研究の進捗状況を発表することにしており、大学院の単位として認めている。

細胞生理学講座が担当している教育は、医学部の基礎医科学 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。また、英文論文抄読演習や情報科学の講義・演習もあり多忙を極めている。

生理学実習は宇宙航空医学研究室の須藤正道准教授、豊島裕子講師と、臨床検査医学講座の鈴木政登教授の協力を得て行われている。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いる。草刈講師が留学中であるが、教室員が一致協力して教育にあっている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yumoto F, Nagata K<sup>1)</sup>, Miyauchi Y<sup>1)</sup>, Ojima T<sup>2)</sup>, Tanaka H<sup>2)</sup>, Nishita K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Hokkaido University), Ohtsuki I, Tanokura M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo University). Crystallization and preliminary X-ray analysis of the Ca<sup>2+</sup>-bound C-terminal lobe of troponin C in complex with a troponin I-derived peptide fragment from Akazara scallop. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2007; 63(Pt 6) : 535-7.
- 2) Udaka J, Ohmori S<sup>1)</sup>, Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Disuse-induced preferential loss of the giant protein titin depresses muscle performance via abnormal sarcomeric organization. *J Gen Physiol* 2008; 131(1) : 33-41.
- 3) Terui T, Sodnomtseren M<sup>1)</sup>, Matsuba D, Udaka J, Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Waseda University), Ohtsuki I, Kurihara S, Fukuda N. Troponin and titin coordinately regulate length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. *J Gen Physiol* 2008; 131(3) : 275-83.
- 4) Mizuno J<sup>1)</sup>, Otsuji M<sup>1)</sup>, Arita H, Hanaoka K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo University), Morita S (Teikyo University), Akins R (Alfred I. duPont Hospital for Children), Hirano S, Kusakari Y, Kurihara S. Characterization of intracellular Ca<sup>2+</sup> transient by the hybrid logistic function in aequorin-injected rabbit and mouse papillary muscles. *J Physiol Sci* 2007; 57(6) : 349-59.

### II. 総説

- 1) Fukuda N, O-Uchi J, Kurihara S. Neuronal NO Synthase-Derived NO: A Novel Relaxing Factor in Myocardium? *Circ Res* 2008; 102(2) : 148-50.

### III. 学会発表

- 1) Morimoto S, Kawai M, Komukai K, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Modulation of Ca<sup>2+</sup> uptake rate in SR does not affect Ca<sup>2+</sup> content and Ca<sup>2+</sup> leakage in saponin-treated mouse myocardium. XIX World Congress of the ISHR (International Society for Heart Research). Bologna, June. [*J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(Suppl) : S40]
- 2) Morimoto S, Kawai M, Komukai K, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Modulation of Ca<sup>2+</sup> uptake rate in SR does not affect Ca<sup>2+</sup> content and Ca<sup>2+</sup> leakage in saponin-treated mouse myocardium. The 19th World Congress of the International Society for Heart Research. Bologna, June. [*J Mol Cell Cardiol* 2007; 42(Suppl) : S40]
- 3) Morimoto S, Kurihara S. Overexpression of sarcolipin does not affect Ca<sup>2+</sup> leakage at a steady state in saponin-treated mouse myocardium. 第30回心筋代謝研究会. 京都, 7月. [*Exp Clin Cardiol* 2007; 12(2) : 104]
- 4) Morimoto S, Kawai M, O-Uchi J, Komukai K, Hongo K, Takeda T<sup>1)</sup>, Otsu K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Osaka University School of Medicine), Kurihara S. Ca<sup>2+</sup> content and Ca<sup>2+</sup> leakage at a steady state are not influenced by genetic modulation of Ca<sup>2+</sup> uptake rate in SR. The 11th Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society (第11回日本心不全学会学術集会). Chiba, Sept. [*J Card Fail* 2007; 13(6 Suppl.1) : S29]
- 5) 宇高潤, 福田紀男, 大槻啓男, 丸毛啓史, 栗原敏. 長期不動化によるラットヒラメ筋の構造変化が収縮特性にもたらす影響. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会. 浜松, 10月. [*J Jpn Orthop Assoc* 2007; 81(8) : S975]
- 6) Udaka J, Kurihara S, Fukuda N. Disuse-induced changes in fatigability in rat soleus muscle. Biophysical Society 52nd Annual Meeting. Long Beach, Feb. [*Biophys J* 2008; 94 (Meeting Abstracts) : 132]
- 7) Terui T, Sodnomtseren M<sup>1)</sup>, Matsuba D, Udaka J, Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Waseda University), Ohtsuki I, Kurihara S, Fukuda N. Effects of Troponin exchange on length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. Biophysical Society 52nd Annual Meeting. Long Beach, Feb. [*Biophys J* 2008; 94 (Meeting Abstracts) : 289]
- 8) Matsuba D, Tanaka H<sup>1)</sup>, Terui T, Ojima T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Hokkaido University), Ohtsuki I, Ishiwata S (Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Protein kinase A decreases Ca<sup>2+</sup> sensitivity of force

- in skeletal muscle after reconstitution with cardiac troponin. Biophysical Society 52nd Annual Meeting. Long Beach, Feb. [Biophys J 2008 ; 94 (Meeting Abstracts) : 295]
- 9) O-Uchi J, Komukai K, Morimoto S, Kawai M, Sasaki H, Hongo K, Kurihara S. Inhibitory effect of  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation on cardiac L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current in the presence of  $\beta$ -adrenoceptor agonist in rat ventricular myocytes. Biophysical Society 52nd Annual Meeting. Long Beach, Feb.
  - 10) O-Uchi J, Komukai K, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Role of  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation on cardiac L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current in the presence of  $\beta$ -adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. Biophysical Society 52nd Annual Meeting. Long Beach, Feb. [Biophys J 2008 ; late abstract : 102a]
  - 11) O-Uchi J, Kurihara S. CaMKII: an important modulator of cardiac L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels in  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation. 第 85 回日本生理学会大会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S45]
  - 12) Terui T, Sodnomtseren M<sup>1)</sup>, Ishiwata S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>早大), Ohtsuki I, Fukuda N, Kurihara S. Troponin regulates length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. 第 85 回日本生理学会大会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S67]
  - 13) Udaka J, Fukuda N, Kurihara S. Changes in fatigability in rat soleus muscle after long-term immobilization. 第 85 回日本生理学会大会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S68]
  - 14) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Komukai K, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S.  $\beta$ -adrenoceptor stimulation accelerates  $\text{Ca}^{2+}$  turnover through PKA-dependent phosphorylation in saponin-treated mouse myocardium. 第 85 回日本生理学会大会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S179]
  - 15) O-Uchi J, Komukai K, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Cardiac  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation inhibits L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current in the presence of  $\beta$ -adrenoceptor stimulation. 第 85 回日本生理学会大会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S180]
  - 16) O-Uchi J, Kurihara S. CaMKII: an important modulator of cardiac L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels in  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation. 第 85 回日本生理学会大会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S45]
  - 17) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Komukai K, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S.  $\beta$ -adrenoceptor stimulation accelerates  $\text{Ca}^{2+}$  turnover through PKA-dependent phosphorylation in saponin-treated mouse myocardium. 第 85 回日本生理学会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S179]
  - 18) O-Uchi J, Komukai K, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Cardiac  $\alpha 1$ -adrenoceptor stimulation inhibits L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current in the presence of  $\beta$ -adrenoceptor stimulation. 第 85 回日本生理学会, 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008 ; 58 (Suppl.) : S180]

## 生 化 学 講 座

教授：大川 清 がんの生化学，病態生化学  
准教授：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

### 教育・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，治療学的研究がなされた。CD147 は EMM-PRIN とはいわれ早期より転移・浸潤を示す癌の表面マーカー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 metalloprotease (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を報告している。我々は 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。腫瘍モデルでのバブル超音波分子描出の検討，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) 確立と応用
- 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) 早期癌が疑われる婦人科，消化器早期癌，GIST 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モデルへの標識バブル投与で超音波造影剤 (MAb12C3 標識バブル) の特異的集積性，抽出が可能となった。

- 3) 分子標的性付与は独自に検討中で，SELEX 法とヒトリコンビナント CD147 を用いたスクリーニングで標的性向上のアプタマー作成をすすめている。
- 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 1 mm 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 1 回膜貫通型の糖蛋白質であり，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 の発現抑制 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の検討から細胞内物質移入に 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。また，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も検討された。抗 CD147 抗体 (MAb12C3) で標識した liposome によるターゲット療法の有効性を検討するため，抗がん剤として我々が開発した GSH-DXR を内封した MAb12C3 標識 liposome を用いた。CD147 の高発現しているヒト類表皮癌細胞 A431 およびヒト子宮癌細胞 Ishikawa に，MAb12C3 標識 liposome が CD147 を特異的にターゲットにして集積することが確認された。さらに，GSH-DXR を内封した MAb12C3 標識 liposome による特異的な抗腫瘍効果が示された。

(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 5 株のエポキシシミン耐性株を作成し，浸潤能などの性格・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。GST P1 活性を阻害することによりアポトーシスを誘導する GSH-DXR は，JNK 活性化を介してミトコンドリア経路 (ミトコンドリアから細胞質への cytochrome c 放出，caspase-9 活性化) のアポトーシスを誘導した。この JNK 活性調節に GST P1 の JNK への結合および GST P1 活性が深く関わっており，GSH-DXR は GST P1 の活性

中心の構造変化をもたらすことで JNK 活性化を強く誘導することを明らかにした。

## 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。本法で難溶性ユビキチン化タンパク質の増加・蓄積と細胞障害・細胞死の関係をニューマンピック病 C 型 (NPC) モデルマウス 9 週齢の脳 ( $n=15$ ) と 70  $\mu\text{M}$ , 15 時間カドミウム (Cd) 曝露ヒト近位尿管 HK-2 細胞を実験系として解析した。2% SDS で可溶化される難溶性ユビキチン化タンパク質を抗体アフィニティー精製し、変性タンパク質の再生を組み合わせる独自の手法で、アミノ酸配列解析から K48 型ポリユビキチン鎖の脳内での存在が実証された。一方、尿管細胞からは、転写因子 STAT6 が同定され、Cd 障害に伴う STAT6 の Cd 毒性との関連を解析中である。

## III. その他

(1) 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 は間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化に関与し、FGF-2 刺激による細胞内 TAZ タンパク質の減少により骨芽細胞様細胞の石灰化が抑制されること、また細胞の増殖が促進されることを明らかにした。この FGF-2 の作用は可逆的であり、FGF-2 を除くことで骨芽細胞の性質が回復した。さらに、TAZ タンパク質の減少が SAPK/JNK 経路の阻害により抑制されることを明らかにした。以上の結果は TAZ タンパク質の発現量が骨芽細胞の増殖と分化に関与していることを示唆している。また、TAZ は間葉系細胞の脂肪分化を調節している事実から臨床における FGF-2 の投与時期に大きな示唆を与える結果となった。現在は化骨の制御調節機構を中心に脂肪細胞の形成についても研究をすすめている。

(2) アルツハイマー病患者脳で観察される老人斑の主成分であるアミロイド  $\beta$  がもたらす新たな発症メカニズムとして、毒性アルデヒドのミトコンドリアも含む代謝障害を報告している。また、晩期発症型アルツハイマー病モデルマウスの開発を行った。

## 「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、ユビキチン化蛋白質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。従来の生化学講義 (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、分子生物学講座教員への多大な負担をかけたが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) 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(4): 731-5.
- 2) Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, Ohkawa K, Hano H, Fukunaga M, Matsushima M, Masui Y, Fushiya N, Onoda H, Searashi Y, Takagi I, Tagiri H. Useful detection of CD147 (EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21): 2913-7.

- 3) Asakura T, Sasagawa A, Takeuchi H, Shibata S, Marushima H, Mamori S, Ohkawa K. Conformational change in the active center region of GST P1-1, due to binding of a synthetic conjugate of DXR with GSH, enhanced JNK-mediated apoptosis. *Apoptosis* 2007; 12(7) : 1269-80.
- 4) Mamori S, Asakura T, Ohkawa K, Tajiri H. Survivin expression in early hepatocellular carcinoma and post-treatment with anti-cancer drug under hypoxic condition. *World J Gastroenterol* 2007; 13(40) : 5306-11.

### III. 学会発表

- 1) 射谷和徳, 伊藤貴司, 今野剛人, 大川 清, 松浦知和, 阿部正彦, 酒井秀樹, 土屋好司. 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. 第46回日本生体医工学学会大会. 仙台, 4月.
- 2) 今野剛人, 伊藤貴司, 射谷和徳, 大川 清, 松浦知和, 阿部正彦, 酒井秀樹, 土屋好司, 坪根和幸. 超音波分子イメージング用ナノプローブの開発—ナノバブルの生成. 第80回日本超音波医学会. 鹿児島, 5月.
- 3) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. Phodopus属ハムスターに発見された行動異常を伴う淡色突然変異. 第54回日本実験動物学会総会. 東京, 5月.
- 4) 間森 聡, 朝倉 正, 大川 清, 松平 浩, 伊藤周二, 瀬嵐康之, 上竹慎一郎, 松浦知和, 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暴露の有効性の検討. 第43回日本肝癌研究会. 東京, 6月.
- 5) 大川 清. 新しい三次元培養法の確立とその応用. 第42回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 東京, 6月.
- 6) 中田典生, 宮本幸夫, 西岡真樹子, 今野剛人, 射谷和徳, 伊藤貴司, 土屋好司, 酒井秀樹, 阿部正彦, 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. 第2回日本分子イメージング学会総会. 福井, 6月.
- 7) Tsuchiya K, Fujiwara K, Konno T, Itani K, Ito T, Matsuura T, Ohkawa K, Tsubone K, Sakai H, Abe M. Preparation of micro/nano bubbles for ultrasound contrast agents. *American Chemical Society 234th National Meeting & Exposition*. Boston, Aug.
- 8) 土屋好司, 藤原和慶, 今野剛人, 射谷和徳, 伊藤貴司, 松浦知和, 大川 清, 坪根和幸, 酒井秀樹, 阿部正彦. 超音波診断用造影剤として利用可能な微小気泡の開発 (Preparation of micro/nano bubbles for ultrasound contrast agents). 色材協会創立80周年記念会議. 東京, 9月.
- 9) Shimada Y, Takada K, Fukuda T, Ohkawa K. Characterization of ubiquitin and polyubiquitin conjugates in brains of Niemann-Pick C disease mouse (ニーマンピック病C型マウス脳におけるユビキチン及びユビキチン化タンパク質の性状解析). *The 30th Annual Meeting of Japan Neuroscience Society*. Yokohama, Sept. [*神経化学* 2007; 46(2) : 488]
- 10) 土屋好司, 藤原和慶, 今野剛人, 射谷和徳, 伊藤貴司, 松浦知和, 大川 清, 坪根和幸, 酒井秀樹, 阿部正彦. 超音波診断用造影剤の開発に向けたマイクロ/ナノバブルの調整. 第60回コロイドおよび界面化学討論. 松本, 9月.
- 11) Konno T, Itani K, Itoh T, Tsuchiya K, Abe M, Sakai H, Matsuura T, Ohkawa K. Approach for early cancer diagnosis using targeted ultrasound contrast agents. *The Academy of Molecular Imaging and the Society for Molecular Imaging: Molecular Imaging Joint Conference*. Rhode Island, Sept.
- 12) 間森 聡, 高木一郎, 大川 清. CD147は早期肝癌のターゲティングマーカーとなり得るか? 3次元腫瘍浸潤モデルと肝生検よりの検討. 第11回日本肝臓学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10月.
- 13) Ueda K, Yamada K, Aoki K, Takahashi H, Urashima M, Okamoto A, Yasuda M, Ohkawa K, Tanaka T. Study of CD147 expression in endometrial carcinoma and cervical carcinoma: Correlation with clinicopathogenesis (子宮悪性腫瘍におけるCD147発現と臨床病理学的検討). 第66回日本癌学会総会. 横浜, 10月. [*日癌学会総会記* 2007 : 66 : 568]
- 14) 朝倉 正, 間森 聡, 青木勝彦, 松平 浩, 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の見直し. 第66回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 15) 湯川豊一, 高田耕司, 嶋田洋太, 田尻久雄, 大川 清. 上皮細胞の酸化ストレス応答: 蛋白質の酸化修飾とユビキチン依存性分解系との関係. 第124回成医会総会. 東京, 10月. [*慈恵医大誌* 2007; 122(6) : 240-1]
- 16) 江田 誉, 青木勝彦, 大川 清, 丸毛啓史. Fibroblast growth factor (FGF)-2の骨芽細胞に対する影響の検討. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会. 浜松, 10月.
- 17) 大川 清, 松浦知和, 土屋好司, 射谷和徳, 伊藤貴司. 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. 総合科学技術会議 科学技術連携施策群 第2回ナノバイオテクノロジー連携群成果報告会 ナノバイオテクノロジーが拓くイノベーションの世界. 東京, 12月.
- 18) 朝倉 正, 間森 聡, 青木勝彦, 松平 浩, 大川 清.

- Target chemotherapy of anti-CD147 antibody-liposome encapsulated GSH-DXR conjugate on CD147-expressed carcinoma cells (CD-147 発現癌細胞に対する GSH-DXR 共役体を内包した抗 CD147 抗体-リポソームによる標的薬療法). 第 66 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月. 日癌会総会記 2007: 66: 530]
- 19) Yukawa T, Takada K, Shimada Y, Tajiri H, Ohkawa K. Cadmium-induced protein modifications: a putative link between thiol oxidation and ubiquitination. 第 80 回日本生化学会大会. 横浜, 12 月. [Abstracts 2007; 780]
  - 20) Shimada Y, Takada K, Aoki K, Ohkawa K. Purification of SDS-solubilized ubiquitin-conjugates accumulated in brains of Niemann-Pick C disease mouse. 第 80 回日本生化学会大会. 横浜, 12 月. [Abstracts 2007; 838]
  - 21) Takada K, Aoki T, Iwamuro S, Shibasaki T, Ohkawa K. Purification and identification of ubiquitin-protein conjugates formed by cadmium exposure to human kidney HK-2 cells. 第 80 回日本生化学会大会. 横浜, 12 月.
  - 22) Tsuji Y, Takada K, Aoki T, Shimada Y, Yukawa T, Aoki K, Iwamuro S (Toho Univ), Kato T (Waseda Univ), Ohkawa K. Cadmium stress affects the properties of STAT-6 in human kidney HK-2 cells. 第 80 回日本生化学会大会. 横浜, 12 月. [Abstracts 2007; 860]
  - 23) Itani K, Itoh T, Konno T, Abe M, Sakai H, Tsuchiya K, Ohkawa K, Miyamoto Y, Matsuura T, Kukizaki M. Preparation and detection of nanobubbles: Toward ultrasonic molecular imaging. The 9th International Symposium on Ultrasound Contrast Imaging. Osaka, Dec.
  - 24) Takada K, Aoki T, Iwamuro S (Toho Univ), Shibasaki T (Keio Univ), Ohkawa K. Purification and identification of ubiquitin-protein conjugates formed by cadmium exposure to human kidney HK-2 cells. BMB2007(第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会). Yokohama, Dec. [Abstracts 2007; 861]
  - 25) 江田 誉, 青木勝彦, 高田耕司, 大川 清. 骨芽細胞様細胞内 TAZ タンパク質の量的減少に関わる FGF シグナル経路の解明. 第 80 回日本生化学会大会. 横浜, 12 月. [講演要旨集 2007; 383]
  - 26) 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究 ナノメディシン研究成果発表会. 東京, 2 月.
  - 27) 鈴木隆晴, 園田よし子, 多胡めぐみ, 笠原 忠, 朝倉 正, 大川 清. ドキソルビシンおよびグルタチオン修飾ドキソルビシンによるアポトーシスのシグナル伝達メカニズム. 第 128 回日本薬学会年会. 横浜, 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 高田耕司. ExPASy Proteomics tools. 中村保一(かずさ DNA 研), 石川 淳(感染研), 磯合 敦(旭硝子), 平川美夏(京大), 坊農秀雅(理化研)編. バイオデータベースとウェブツールの手とり足とり活用法: 遺伝子の配列・機能解析, タンパク質解析, プロテオミクス, 文献検索, 検索エンジン…etc. 真に役立つサイトを使い倒す! 改訂第 2 版. 東京: 羊土社, 2007. p. 181-7.

## 分子生物学講座

教授：松藤 千弥 生化学・分子生物学

### 教育・研究概要

当講座ではアンチザイム (AZ) を介するポリアミン調節の生物学的意義と仕組みに焦点をあてて研究を進めている。ポリアミンとは、プトレッシン、スペルミジン、スペルミンを主体とする多価有機アミンであり、細胞増殖に必須であるとともに、種々の生体分子の機能を制御する。AZ はポリアミンによって誘導され、ポリアミン生合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の分解促進と細胞内へのポリアミンの取り込み抑制により、細胞内ポリアミン濃度をフィードバック調節する。ポリアミンによる AZ の誘導は、他に例のない調節性の翻訳フレームシフトによるものである。また、AZ は広範囲の真核細胞に進化的に保存されており、哺乳動物では AZ1, AZ2, AZ3 の 3 種のパラログが存在する。

### I. AZ1 の個体レベルでの生理機能

#### 1. AZ1 ノックアウトマウスにおける造血障害

AZ1 は全身に分布し、発現量も多い主要分子種である。AZ1 ノックアウトマウス (のホモ欠損個体) は部分胎生致死となる。解析の結果、死因は造血障害であり、胎仔肝の低形成と造血細胞の減少、各二次造血器官における初期の赤芽球系前駆細胞に相当する burst-forming unit-erythroid (BFU-e) の減少が観察される。本年度は、これら造血細胞分化異常とポリアミンとの関連を細胞レベルで検討した。ODC の特異的阻害剤ジフルオロメチルオルニチン (DFMO) を母体経路で二次造血が始まる Aorta-Gonad-Mesonephros (AGM) 期以降に投与した場合、AZ1 欠損マウスの胎仔肝と成体の骨髄由来細胞を用いたコロニーアッセイで、非投与群に見られた BFU-e の減少が回復した。また、野生体の AGM 由来細胞を、プトレッシン添加培地で 7 日間前培養してからコロニーアッセイを行うと BFU-e の減少が見られたが、コロニー形成中の軟寒天培地へのプトレッシン添加には AGM 由来細胞でも胎仔肝由来細胞でも効果がなかった。以上の結果は、AGM における BFU-e 以前の分化段階にある造血前駆細胞が高濃度プトレッシンに曝されることが AZ1 欠損マウスにおける造血障害の主因であることを示唆する。

#### 2. AZ1 ノックアウトマウスにおける低体重

胎生期の致死を回避して部分的に出生する AZ1 のホモ欠損マウスは、非欠損体と比較して低体重傾向となる。その成因を母体経路で DFMO を投与した C57BL6/J 系のノックアウトマウスを用いて解析した。AZ1 欠損体と非欠損体は出生時には体重差を認めないが、欠損体は生後 9~12 週より有意な低体重となった。いずれのタイミングでも貧血は認められなかった。動物用 X 線 CT を用いて測定した体脂肪率は、生後 12~14 週齢の欠損体では非欠損体に比較して有意に低く、加齢に伴い差が拡大した。組織 ODC と尿中ポリアミン排泄量は増加し、ポリアミン分解の指標となるスペルミジン/スペルミン  $N^1$  アセチルトランスフェラーゼ (SSAT) 活性が肝臓で 1.5 倍に上昇していた。SSAT 過剰発現マウスではアセチル CoA の消費が増え脂肪合成が抑制されることが報告されており、AZ1 欠損マウスでも同様の機序で低体重となっている可能性もあるが、SSAT 活性の上昇は SSAT 過剰発現マウスに比べて軽微であり、他の要因が存在する可能性が示唆された。

### II. AZ2 の特異機能の解析

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

AZ2 は AZ1 と同じく全身に分布するが、AZ1 よりも発現量が少ない。我々は AZ2 特異的な分子機能を探索するため、ツーハイブリッド法を用いてマウス脳および肝 cDNA ライブラリより AZ2 との相互作用分子を検索し、昨年度までに神経系に高発現して腫瘍随伴症候群に関与する CDR2 を見いだした。CDR2 の機能は不明であるが、ロイシンジッパーを介して c-Myc と相互作用することが知られている。そこでヒト由来 293-F 細胞にタグを付加した AZ2, CDR, c-Myc を発現させプルダウンアッセイによって 3 者の相互作用を解析したところ、c-Myc の発現増加により AZ2 に結合する CDR2 が減少し、AZ2 の発現増加により c-Myc に結合する CDR2 が減少したことから、AZ2 と c-Myc は競合的に CDR2 と相互作用することが示された。次に、CDR2 の安定性に対する効果を HEK293 細胞において解析した結果、AZ2 は CDR2 の分解を抑制することがわかった。AZ2 の既知の標的分子である ODC は AZ2 によって分解促進されるが、CDR2 に対しては逆の効果を持つことになる。さらに、神経由来 Nuro2a 細胞において、強化シアン蛍光タンパク質 (ECFP) や強化黄色蛍光タンパク質 (EYFP)

との融合タンパク質としてそれぞれ発現させた CDR2 と AZ2 の細胞内局在を検討した。単独では、主に AZ2 は核に、CDR2 は細胞質に局在したが、両者を共発現させると細胞質での共局在が観察され、細胞内で両者が相互作用することが示された。

## 2. 腎臓における AZ2 相互作用分子

昨年度は、ツーハイブリッド法を用いてマウス腎臓 cDNA ライブラリより AZ2 との相互作用分子候補 75 クローンを得たが、本年度はさらに厳密な選択条件を用いてこれを 8 種類に絞り込んだ。これらに FLAG-タグを付加し、HA-タグを付加した AZ2 と共に HEK293 細胞に発現させ、プルダウンアッセイを行った。その結果、AZ2 特異な結合を示したタンパク質を 3 種類、AZ1、2 両者に結合するタンパク質を 2 種類確認した。次に、これらと EYFP の融合タンパク質を、単独あるいは AZ2-ECFP 融合タンパク質と共発現させ、細胞内局在を解析した。その結果、少なくとも 2 種類のタンパク質をそれぞれ共発現した場合に AZ2 の局在パターンが著しく変化し、それぞれのタンパク質と AZ2 が共局在することを見いだした。

## III. AZ シュードノット RNA 結合タンパク質の探索

AZ 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とよばれる高次構造が存在するが、その促進機構は不明である。我々は、シュードノットに結合するタンパク質がフレームシフトに関与するという仮説を立て、UV クロスリンク法を用いて探索を行った。その結果、昨年度までに、ヒト由来 293F 細胞の抽出液中に AZ1 シュードノットの変異体のみ結合する約 34 kDa のタンパク質を検出し、さらにこれをアフィニティー精製することに成功した。本年度はペプチド・マス・フィンガープリント法を用いて本タンパク質の同定を試みた。精製したタンパク質を SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離し、トリプシンによってゲル内消化した断片を MALDI-TOF 質量分析計で解析した。その結果、既知の RNA 結合タンパク質である hnRNP A1 と、その関連タンパク質 hnRNP A1 様タンパク質 (hnRNP A1L) と同定された。これらの cDNA を培養細胞に導入し、指示遺伝子を用いた AZ1 翻訳フレームシフト測定系で評価したところ、hnRNP A1L が約 2 倍の翻訳フレームシフト効率促進を示した。しかし、この促進効果は AZ1 シュードノットの野生体と変異体いずれを有する指示遺伝子に対しても見られることがわ

かり、大腸菌発現系により組換えタンパク質を作製して、結合と翻訳フレームシフトへの効果を再検討している。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

主として 2 年生前期の基礎医学 I の分子から生命へ (講義, 演習, 実習) を生化学講座と共に担当した。演習・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。特に実習などで当講座の研究に興味を持ち、課外活動として自主的に研究に参加する学生が少しずつ増えていることは喜ばしい。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

各研究項目について、徐々にであるが興味深い知見が得られている。論文発表により研究費獲得に結びつけた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Isome M<sup>1)</sup>, Lortie MJ<sup>1)</sup>, Murakami Y (武蔵野大), Parisi E<sup>1)</sup>, Matsufuji S, Satriano J<sup>1)</sup> (カリフォルニア大サンディエゴ校). The antiproliferative effects of agmatine correlate with the rate of cellular proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293 (2): C705-11.

### III. 学会発表

- 1) Ohkido M, Matsufuji S. Hematopoietic cells are sensitive to high putrescine even before migrating into the fetal liver. *Gordon Research Conference on Polyamines*. Waterville Valley, June.
- 2) 堀谷 学, Howard MT<sup>1)</sup>, Atkins JF<sup>1)</sup> (ユタ大), 村井法之, 松藤千弥. 部分融解したアンチザイム・シュードノットを認識する RNA 結合タンパク質. 第 9 回日本 RNA 学会年会. 名古屋, 7 月. [第 9 回日本 RNA 学会年会抄録集 2007; 165]
- 3) 清水昭博, 村井法之, 松藤千弥. Two ハイブリッド法によるアンチザイム 2 相互作用分子の解析. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 4) 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 とアンチザイム 2 の相互作用. 第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会合同大会. 横浜, 12 月. [第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会合同大会講演要旨集



2007; 839]

- 5) 大城戸真喜子, 藤原邦雄 (崇城大), 松藤千弥. ポリアミン濃度変化に伴う組織中のトランスグルタミンナーゼ反応生成物の変動. 第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会合同大会. 横浜, 12 月. [第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会合同大会講演要旨集 2007; 121]
- 6) 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 22 回研究発表会. 熊本, 1 月. [日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会講演要旨集 2008; 24]
- 7) 清水昭博, 村井法之, 松藤千弥. マウス腎臓におけるアンチザイム 2 相互作用分子の検索. 日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会. 熊本, 1 月. [日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会講演要旨集 2008; 25]
- 8) 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 SSAT 活性. 日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会. 熊本, 1 月. [日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会講演要旨集 2008; 26]
- 9) 大城戸真喜子. アンチザイムによる細胞内ポリアミン濃度調節の機構とその意義. 日本農芸化学会 2008 年度大会. 名古屋, 3 月. [日本農芸化学会大会講演要旨集 2008; SHI68]

## 薬 理 学 講 座

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
教 授:	木村 直史	呼吸・循環調節の生理学・薬理学, 医学教育
准教授:	高野 一夫	呼吸の中枢性調節に関する生理学および薬理学
講 師:	中道 昇	内分泌薬理学, 臨床薬理学
講 師:	大野 裕治 (DNA 研究所)	内分泌薬理学
講 師:	西 晴久	内分泌薬理学, アレルギー学

### 教育・研究概要

#### I. 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 受容体と ATP 受容体 (プリン受容体) との相互作用に関する研究

1. 初代培養したウシ副腎皮質束状層細胞 (bovine adrenocortical fasciculate cell: BAFC) を用いた研究

各種細胞から神経刺激やストレスにより放出された ATP および UTP は, autocrine/paracrine 的に細胞膜に局在する P2 受容体に作用して, 主として非興奮性細胞の機能調節に重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。P2 受容体は, ion channel 内蔵型の P2X と G protein 共役型 (GPCR) の P2Y に大別される。P2Y については現在少なくとも 8 個の subtype が cloning されているが, 我々は BAFC に glucocorticoid (GC) 産生を促進する Gq protein と共役した P2Y<sub>2</sub> の存在を認め, その受容体の BAFC における GC 産生における生理的役割について検討している。そして, ATP が ACTH の GC 産生および cAMP 産生促進作用を相乗的に増強することを見出した。しかしながら, この研究を行っている過程で, BAFC において ATP は未知の P2Y にも結合し cAMP 産生を弱いながら促進することが判明した。この Gs protein と共役した P2Y の cloning を行っているが未だ成功していない。近年, heterodimer 受容体の存在が GPCR においても発見されつつあるが, おそらく BAFC の Gs と共役したこの P2Y は他の P2Y subtype との heteromer を形成している可能性がある。したがって, 今回の研究は ATP を用いると複雑になるので, Ca<sup>2+</sup> 流入のみを引き起こし, cAMP 産生は刺激しない P2Y<sub>2</sub>

のみに作用する ligand を検索したところ UTP を発見した。そこで、UTP と ACTH の cAMP 産生に対する相互作用を検討したところ、UTP は ATP と同様に、ACTH による cAMP 産生の強い増強作用を示した。このことは、ATP の作用は P2Y<sub>2</sub> を介していることを示している。BAFC に存在する、cAMP 産生を行う adenylyl cyclase の subtype を調べたところ、Ca<sup>2+</sup> により活性が増強される type I, III および G protein の  $\beta\gamma$  subunit により活性が増強される type II の発現を認めた。Ca<sup>2+</sup> に関しては細胞外 Ca<sup>2+</sup> 濃度が比較的低濃度において増強作用は最大となるので、Ca<sup>2+</sup> が関与していてもその影響は少なく、UTP, ATP が活性化した Gq protein の  $\beta\gamma$  subunit が、ACTH により Gs protein の  $\alpha$  subunit が結合し活性化された type II adenylyl cyclase と相互作用することによってその増強効果が発現したと考えている。

2. ヒト副腎皮質株化細胞(H295R)を用いた研究  
前述したように P2Y<sub>2</sub> と ACTH 受容体との間に、GC 産生および cAMP 産生に関して相互作用があることを我々は明らかにしたが、その作用機序について明確にすることが必要である。しかしながら、BSE 発生後に定められた法律により、新鮮なウシ副腎を入手することが不可能となり、その結果正常な細胞の収率が激減した。そこで、BSE 問題発生以前に調整し凍結保存していた細胞を用いて細々と研究を続けてきたが、研究が遅々として進まないで株化細胞を使わざるを得なくなってきた。いくつか販売されている株化副腎皮質細胞のうち、H295R はヒト副腎皮質腫瘍細胞を起源とする細胞で、いくつかの研究グループの報告により、H295R は ACTH 刺激により cAMP 産生を介し、生理的な GC である cortisol 産生が引き起こされることが確認されている。すなわち、本細胞は我々の研究テーマを遂行するために適した細胞モデルであるといえる。そこで、本年度我々は H295R を入手し、まず継代培養を行い研究材料として使用する系を構築した。ACTH と ATP との相互作用を知るためには、本細胞に P2Y<sub>2</sub> 受容体の存在が必要であるが、RT-PCR により P2Y<sub>2</sub> 受容体の発現が認められ、かつ細胞外に ATP を添加したところ cortisol 産生が認められた。したがって、本細胞株には P2Y<sub>2</sub> 受容体が機能的に発現していることが確認され、今後の研究に使用できることが確認された。

## II. 各種細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態に関する研究

Ca<sup>2+</sup> が細胞・臓器の機能調節に重要な細胞内情報

伝達物質であ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の Ca<sup>2+</sup> 動態に関与する因子およびその生理的意義について、主として蛍光性 Ca<sup>2+</sup> 指示薬を細胞内に導入し、蛍光分光光度計および calcium-imaging 装置を用いて研究を行っている。

### 1. BAFC における容量依存性 Ca<sup>2+</sup> 流入 (store-operated calcium entry: SOCE) 機構に関する研究

細胞内への Ca<sup>2+</sup> 流入機構の一つに電位依存性 Ca<sup>2+</sup> channel があることは有名であるが、近年、小胞体内の Ca<sup>2+</sup> が枯渇することにより活性化する SOCE 機構が、非興奮性細胞における主たる細胞内 Ca<sup>2+</sup> 流入経路であることが明らかになった。しかしながら、その詳細は未だ明らかにされていない。現在その model として、1) conformational coupling model, 2) ectocytotic model, 3) diffusible messenger model の3つが有力視されている。しかしながらいずれの model においても、Ca<sup>2+</sup> を透過する calcium channel の存在は必要であり、現在その本体について盛んに研究が行われている。BAFC には、GC と連関した P2Y<sub>2</sub> 受容体を介する SOCE 機構が存在し、その機序として conformational coupling model が考えられるが、SOCE channel の本体については不明である。幾つかの細胞種において SOCE channel として TRPC が報告されているが、少なくとも BAFC において TRPC は SOCE channel ではないことを報告した。

### 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調節機序の研究に良く用いられている。この細胞の脂肪細胞への分化に影響を与える因子の一つに Ca<sup>2+</sup> がある。Ca<sup>2+</sup> は初期には分化を抑制し、分化後期になると促進的に作用することが報告されている。したがって、我々は 3T3-L1 の細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態を検討することが、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。まず未分化 3T3-L1 について検討した。その結果 3T3-L1 の細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態は、電位依存性 Ca<sup>2+</sup> channel ではなく、PGF2 $\alpha$  により惹起される SOCE により調節されていることを明らかにした。その機序には conformational coupling model はあてはまらず、diffusible messenger model の可能性を示す結果を得ている。SOCE channel については、3T3-L1 には数種の TRPC subtype の発現が認められたが SOCE への TRPCs の関与は認められなかった。最も新しい SOCE に関与する protein として報告されているものとして、小胞体に局

在する  $\text{Ca}^{2+}$  sensor としての STIM1 および SOCE channel としての Orail があるが、現在のところ 3T3-L1 に STIM1 が発現していることを明らかにした。

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

腎尿管上皮細胞では  $\text{Ca}^{2+}$  は管腔側から基底膜側に輸送されると共に、細胞内情報伝達物質として重要な役割を果たしている。腎疾患の一つに難治性の膿胞腎がある。その発症機序は未だに明らかにされていないが、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態と関連がある可能性が報告されている。そこで、model 細胞として MDCK を用いて細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態に影響を与える因子について検討した。管腔側に局在している primary cilia は非運動性の繊毛であり、尿の流速刺激により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を上昇させる。しかしながら、我々は流速刺激がなくても MDCK において spontaneous calcium oscillation がみられ、この現象は細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  が存在しなくてもみられ、それに  $\text{IP}_3/\text{ryanodine}$  受容体を介する小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出機構が重要な役割を果たしていることを明らかにした。そして probenecid による spontaneous calcium oscillation が抑制の機序を検討した結果、細胞膜から何らかシグナル伝達を介して細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態に影響をあたえている可能性を示唆する結果を得た。また、細胞外 ATP は spontaneous calcium oscillation を増強させることから、細胞内から放出された ATP が autocrine/paracrine 的に MDCK の  $\text{Ca}^{2+}$  動態に影響をあたえている可能性がある。

### III. 海馬 astrocyte における、adenosine 受容体を介する spontaneous calcium oscillation の頻度増加に関する研究

中枢神経系の非興奮性細胞である astrocyte が spontaneous calcium oscillation を引き起こす事は glia 細胞において観察される数少ない自発活動の例として良く知られている。近年、glia 細胞が神経伝達物質 (ATP, glutamic acid 等) の放出を介して glia 細胞間および神経間伝達に積極的に関与しうる可能性が示されてから astrocyte の spontaneous calcium oscillation が注目されてきたが、その調節機序および機能的役割については未だ明らかにされていない。そこで、ラット海馬スライス標本を用いて  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変動について検討した。特に、calcium oscillation を引き起こす液性因子としての可能性が示されている細胞外 ATP に着目し、細胞外 ATP による spontaneous calcium oscillation 頻度

の変化について検討した。その結果、ラット海馬スライス標本においては、細胞外 ATP は astrocyte の spontaneous calcium oscillation の持続的頻度増加を引き起こした。薬理的検索によりこの ATP による spontaneous calcium oscillation 頻度増加は adenosine  $\text{A}_{2B}$  受容体を介しており、その持続は ATP の細胞外における adenosine への加水分解により引き起こされることが明らかとなった。

### IV. 薬剤による痙攣誘発作用と抗炎症作用に関する研究

#### 1. ニューキノロン薬の痙攣誘発作用に関する研究

ニューキノロン薬が痙攣誘発作用を有することはよく知られているが、幼弱動物における痙攣誘発作用が成熟動物と異なるか否かに関する報告はない。そこで、幼弱マウスを用い、ニューキノロン薬の痙攣誘発を検討し、成熟マウスにおける痙攣誘発作用と差のないことを明らかとした。さらに、非ステロイド薬との薬物相互作用にも、年齢 (週齢) による差のないことを明らかとした。

#### 2. テオフィリンの抗炎症作用

テオフィリンが抗炎症作用を有する可能性が考えられている。われわれは、ラットにおけるカラゲン浮腫モデルを用いて、テオフィリンおよびカフェインに抗炎症作用のあることを明らかとした。さらに、この抗炎症作用には、グルココルチコイド-グルココルチコイド受容体系が関与している可能性を明らかとした。

### 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、urocortin 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、臨床において有意な作用が認められる心血管作動物質の中には、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が存在している。それらの作用は心筋細胞および非心筋細胞間の相互関係から解明する必要がある。そのため厳密に両細胞を分離した状態の心筋細胞・非心筋細胞共培養系を構築し、その培養系の基礎的な性質を検討した。また、初代培養細胞では細胞の収率が悪いので、研究の速度を上げるため、株化細胞である HL-cardiomyocyte を用いて、未だ詳細が不明な urocortin および関連心血管作動物質の細胞内動態の検討を行っている。

## VI. 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

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

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、その基本的呼吸リズム形成機構は肺呼吸を行う脊椎動物に共通しており、相同であると考えられる。そこで、系統発生的に、哺乳類（単弓類）の第1外群に位置する両生類（カエル）の呼吸性ニューロンの分布と、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、カエル摘出脳幹の呼吸性ニューロン活動の視覚化を試みた。三叉神経根部から導出した肺呼吸性電気活動をトリガーとして、膜電位感受性色素で処理した延髄腹側表面からの膜電位変化に伴う放出光を検出した。肺呼吸に関連したニューロンの活動は延髄腹側表面付近、三叉神経根と舌下神経根部の間に両側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脱分極性の放射光が検出された。またX脳神経根と舌下神経根の中間やや吻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。今回、視覚化された呼吸性ニューロンの分布領域は、従来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結果、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。グリシン受容体拮抗薬 strychnine (1-5  $\mu$ M) を灌流液に適用したところ、三叉神経活動中のリズム活動は存続したが、発射パターンは漸減型に大きく変化した。これと同時に腹側表面から検出される脱分極性の細胞活動の分布は延髄腹側面全体に大きく広がり、時間的にも一斉に活動を開始するようになった。以上の結果から、肺呼吸のパターン形成機構は、脳幹内の左右の長軸方向に連続して分布しており、グリシン作動性機構を含むと考えられた。(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)

## VII. 呼吸の反射性調節に関する研究

迷走神経吸息促進反射と孤束核 P2X 受容体の機能的意義に関する研究

迷走神経吸息促進反射発現に、孤束核内の P2X 受容体系が関与する可能性を検討した。迷走神経求心

路興奮により発現する吸息促進反射が一側の尾側孤束核への P2X 受容体遮断薬 PPADS の微量注入により抑制され、吸息抑制反射がグルタミン酸受容体遮断薬キヌレン酸の微量注入により抑制された。さらに吸息促進反射の抑制効果を発現した標本において微量注入部位の同定を行った結果、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事実を見出した。このことより 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)。

## VIII. 臨床薬理学的研究

運動対応評価を目的とする血中乳酸測定の有用性に関して

Athlete において、激運動下の血中乳酸値を運動対応能の評価指標とした報告は多く、また、疲労の程度を示す指標としても検討がなされている。しかし non-athlete を対象とした報告や軽度な運動負荷の場合についてはほとんど検討されていない。したがって、血中乳酸値を運動閾値等の運動対応能や疲労の標準的な評価指標とするには、運動負荷方法や測定時期など検討すべき課題が残されている。今回、non-athlete を対象として、軽度の運動負荷(自転車こぎ 10 分間: 予想最大脈拍数の 50% までの段階的負荷)による血中乳酸値の経時的変化を観察した。その結果、non-athlete においては athlete に比して血中乳酸値はより高値を示し、かつ運動負荷により急激に上昇したが、負荷停止後 30 分で負荷前値にもどった。この結果は、non-athlete においても血中乳酸値は運動対応能の評価が可能であることを示唆している。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

講師以上および助手は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。川村は基礎医科学 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、内分泌系のユニット責任者をつとめた。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・機能系実習のユニット責任者、コース臨床基礎医学 II のユニット・細菌・真菌と感染および感染・免疫テュートリアルユニット責任者をつとめ、さらに、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。木村はカリキュラム委員，コース医学総論 I ユニット医学総論 I 演習，前臨床実習 I，医学史のユニット責任者を，コース医学総論 II においては，ユニット医学総論 II 演習のユニット責任者を，コース基礎医科学 I ではユニット生体調節のしくみのユニット責任者を，コース基礎医科学 II ではユニット呼吸器系および循環器系のユニット責任者をつとめた。薬理学実習については，長年の積み重ねにより *in vivo*, *in vitro* 共に充実した実習となっている。実習を担当する教員の育成が今後の課題となっている。

## 2. 研究

本講座では，主として副腎皮質細胞，中枢神経系を含む数種の細胞種における ATP 受容体の生理的役割と細胞内  $Ca^{2+}$  動態調節機構について研究している。特に，容量依存性  $Ca^{2+}$  流入機構が我々の用いた非興奮性細胞に存在することを見つけ，その機序の一部を明らかにした。また，BSE 問題により新鮮な副腎組織が手にはいらず，新鮮な副腎皮質細胞の採取が難しくなり研究が遅々として進まなかったが，今年度アメリカ留学から帰国した西により，新たにヒト副腎皮質細胞株を使用する条件が確立され今後の研究進行に光明が見えた。キノロン薬による痙攣は，幼弱マウスでも成熟マウスの場合と同じであることが明らかとなり，小児への応用の可能性を示した。テオフィリンが抗炎症作用を有することをしめし，抗炎症薬以外の薬物の抗炎症作用を明らかとする基盤を作ることができた。また，両生類摘出脳幹標本の腹側面から膜電位感受性色素を用いて呼吸性活動の時間的空間的分布を可視化することに成功するとともに，呼吸中枢におけるリズム形成機構および反射形成機構を明らかとしてきており，今後の呼吸調節メカニズムの解明に役立つ知見が得られたと考えている。

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，JMJ 編集委員を，堀は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，池田は動物実験委員，アイソトープ研究運営委員をつとめた。

堀は第 54 回日本化学療法学会東日本支部総会(2007 年 10 月)の会長を務めた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 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* 2007; 31(2): 148-51.

- 2) Okada Y (Keio Univ), Kuwana S (Teikyo Univ), Masumiya H<sup>1)</sup>, Kimura N, Chen Z (Glaxo-SmithKline), Oku Y<sup>1)</sup> (Hyogo Coll Med). Chemosensitive neuronal network organization in the ventral medulla analyzed by dynamic voltage-imaging. *Ad Exp Med Biol* 2008; 605: 353-7.
- 3) Oku Y<sup>1)</sup>, Kimura N, Masumiya H<sup>1)</sup> (Hyogo Coll Med), Okada Y (Keio Univ). Spatiotemporal organization of frog respiratory neurons visualized on the ventral medullary surface. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161(3): 281-90.
- 4) Kubota Y<sup>1)</sup>, Tsuchiya M<sup>1)</sup>, Yamakami J<sup>1)</sup>, Terajima T<sup>1)</sup>, Hori S, Kizu J<sup>1)</sup> (Kyoritsu Univ Pharm). Pharmaceutical and pharmacological evaluation of "Indomethacin M Ointment" as a pharmacy preparation (薬局調剤のインドメタシン M 軟膏の製剤学的，薬理的評価). *医療薬* 2008; 34(2): 174-80.
- 5) Kurihara Y<sup>1)</sup>, Kizu J<sup>1)</sup> (Kyoritsu Univ Pharm), Hori S. Simple and rapid determination of serum carbapenem concentrations by high-performance liquid chromatography. *J Infect Chemother* 2008; 14(1): 30-4.
- 6) Watanabe S<sup>1)</sup>, Terajima T<sup>1)</sup>, Kizu J<sup>1)</sup> (Kyoritsu Univ Pharm), Hori S. Inhibitory effect of theophylline and methylxanthines on carrageenan-induced edema in rats and their structure-activity relationship. *Jikeikai Med J* 2008; 55(1): 15-8.

### II. 総説

- 1) 堀 誠治. マクロライド系抗菌薬の基礎 体内動態と副作用. *治療学* 2007; 41(5): 453-8.
- 2) 堀 誠治. 抗 MRSA 薬適正使用の見直し. *感染症* 2007; 37(3): 89-93.
- 3) 堀 誠治. PK/PD 解析からみた効果のかつ安全な抗菌薬適正使用. *薬誌* 2007; 127(6): 931-7.
- 4) 堀 誠治. PK/PD 理論を用いた抗菌化学療法. *最新医学* 2007; 62(7): 1683-9.
- 5) 堀 誠治. ケトライド薬と PK/PD からみてケトライド系抗菌薬の臨床評価. *日病薬師会誌* 2007; 43(6): 771-5.
- 6) 木村直史. 比較呼吸生理学. *呼吸* 2007; 26(8): 719-25.

### III. 学会発表

- 1) Nishi H, Pelleg A<sup>1)</sup>, Schulman ES<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Drexel University College of Medicine). Extracellular adenosine 5'-Diphosphate-Induced Ca<sup>2+</sup>-Transients but not degranulation mediated by P2 receptors in human lung mast cells. The 103rd International Conference of American Thoracic Society. San Francisco, May.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Inada Y, Claycomb WC (LSU), Tajima N, Kawamura M. Urocortin II mRNA is up-regulated by tumor necrosis factor- $\alpha$  in HL-1 cardiomyocytes. The 89th Annual Meeting of the Endocrine Society. Tronto, June.
- 3) 堀 誠治, 栗原裕司<sup>1)</sup>, 松本雅弘<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬大), 川村将弘. キノロン薬の痙攣誘発作用は週齢により異なるか?—マウス脳室内投与法を用いた検討—. 第55回日本化学療法学会総会. 仙台, 6月. [日化療会誌 2007; 55(Suppl. A) : 156]
- 4) 栗原裕司<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬大), 堀 誠治, 川村将弘. HPLCによるカルバペネム系抗菌薬の簡便な測定法の確立. 第55回日本化学療法学会総会. 仙台, 6月. [日化療会誌 2007; 55(Suppl. A) : 170]
- 5) 池田惠一, 東條克能, 田嶋尚子, 川村将弘. 炎症性刺激によるUrocortin分泌について; HL-1心筋細胞を用いての検討. 第80回日本内分泌学会. 東京, 6月. [日内分泌会誌 2007; 83(1) : 157]
- 6) Kimura N. Phylogenetic aspects of respiratory rhythmogenesis in vertebrates. Symposium on Evolutionary Physiology of Respiration: From Amphibian to Human. Tokyo, July.
- 7) Oku Y<sup>1)</sup>, Kimura N, Masumiya H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Hyogo Coll med), Okada Y (Keio Univ). Respiratory neuronal activities in the frog brainstem visualized *in vitro*. Neuro2007・第30回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 8) Hori S, Tsuge H<sup>1)</sup>, Kobayashi H<sup>1)</sup>, Saito A<sup>1)</sup>, Kawada Y<sup>1)</sup>, Baba S<sup>1)</sup>, Sasaki J<sup>1)</sup>, Matsuda S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>DU-6859a Phase III Clinical Study Committee). Clinical trials of sitafloxacin (DU-6859s): Clinical safety profile. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Sept. [Abstracts 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007; L-489]
- 9) 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. Theophylline および xanthine 誘導体の抗炎症作用に関する研究. 第17回日本医療薬学会年会. 前橋, 9月.
- 10) Oku Y<sup>1)</sup>, Kimura N, Masumiya H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Hyogo Coll Med), Okada Y (Keio Univ). Homology of respiratory neuronal networks between frogs and rats: The brain adapts itself to the mode of ventilation. The 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2007). Kyoto, Oct. [Auton Neurosci 2007; 135(1-2) : 70-1]
- 11) Takano K, Kato F. Role of P2X receptors of NTS in central respiratory switching by vagal afferent inputs of the rabbit. 5th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2007). Kyoto, Oct. [Auton Neurosci 2007; 135(1-2) : 141]
- 12) 宇田川崇, 花岡一成, 大坪主税, 細谷龍男, 川村将弘. ProbenecidはMDCK細胞における自発的細胞内カルシウムオシレーションを抑制する. 第124回成医学会総会. 東京, 10月.
- 13) 栗原裕司<sup>1)</sup>, 高麗貴史<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬大), 堀 誠治, 川村将弘. カルバペネム系抗菌薬の血清中ならびに脳内動態に関する検討. 第54回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月.
- 14) 堀 誠治. (会長講演) 抗菌薬副作用とその発現メカニズム. 第54回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月. [第56回日本感染症学会東日本地方会総会・第54回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2007; 32]
- 15) 木村直史. 比較呼吸生理学と睡眠時無呼吸. 第33回 Sleep Apneaカンファレンス. 東京, 11月.
- 16) 堀 誠治. 抗菌薬臨床試験の今後の方向性 日本化学療法学会 PK/PD ガイドンスの概略. 第28回日本臨床薬理学会年会. 宇都宮, 11月. [臨薬理 2007; 38(Suppl) : S121]
- 17) 嘉村有希子<sup>1)</sup>, 遊佐太郎<sup>1)</sup>, 中山天理<sup>1)</sup>, 大村和伸 (獨協医大), 清水 哲<sup>1)</sup>, 中村ちの<sup>1)</sup>, 金 慧徳<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>新東会横浜みのるクリニック), 中道 昇. 健康男性被験者に運動負荷した時の血中乳酸値の推移に関する予備的検討. 第28回日本臨床薬理学会. 宇都宮, 11月. [臨薬理 2007; 38(Suppl) : S297]
- 18) 堀 誠治, 橋倉万由子<sup>1)</sup>, 武重彩子<sup>1)</sup>, 渡辺裕子<sup>1)</sup>, 寺島朝子<sup>1)</sup>, 木津純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬大). テオフィリン代謝に関する検討—マウスモデルを用いて—. 日本薬学会第128年会. 横浜, 3月.
- 19) Kimura N, Oku Y (Hyogo Coll Med), Okada Y (Keio Univ). Fictive intermittent lung breathing in the isolated brainstem preparation of the aquatic frog, *Xenopus laevis*. The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Tokyo, Mar. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl.) : S117]
- 20) Schulman ES<sup>1)</sup>, Mannam P<sup>1)</sup>, Nishi H, Bouchard M<sup>2)</sup>, Naik C<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Drexel University College of Medi-

cine), Saunders A<sup>2</sup>(<sup>2</sup>Drexel University). Lentiviral short hairpin RNA silencing of histidine decarboxylase in human mast cells. The 64th American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Philadelphia, Mar.

## V. その他

- 1) 木村直史. 薬物と看護. メヂカルフレンド社編集部編. 全国看護学校・短期大学〈進学コース〉入学試験問題・解答集. 2008年版. 東京: メヂカルフレンド社, 2007. p. 40-6, 329-32.
- 2) 木村直史. 薬物と看護. メヂカルフレンド社編集部編. 准看護師試験 問題・解答集. 2008年版. 東京: メヂカルフレンド社, 2007. p. 41-50, 387-8.

## 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
准教授: 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
准教授: 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
准教授: 鈴木 正章	人体病理学: 特に泌尿生殖器・腎細胞癌・乳癌の病理
准教授: 池上 雅博 (病院病理部に出向中)	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 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 特に骨軟部腫瘍・リンパ節の病理診断学
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

## 教育・研究概要

### I. 肝臓に関する研究

1. それまでの研究で, NASHの早期病変は, 中心静脈とその小葉内末梢枝を線維化の場として進行する結果, 隣接する小葉の中心静脈を結ぶ帯状の線維化がおき, 結果として温存された門脈域がその線維化によって困繞されることを明らかにした。今年には症例を追加し, 同様の結果を得た。

2. 慢性肝炎から肝硬変への形態学的移行について再検討した。慢性肝炎で, 小葉の骨格をなす門脈枝が, 炎症と線維化の進行により, 最初は部分的に崩壊し, 徐々に範囲が拡大する過程を明らかにした。さらに肝硬変の再生結節形成は, エネルギー的に非平衡状態にある組織において不安定状態が出現したための自己形成の過程と推測した。

3. 正常肝, 慢性肝炎, 肝硬変におけるリンパ管の

変化について 65 例を用いて D2-40, CD34 の免疫染色を行った。結果、正常肝では門脈域の動脈周囲に裂隙状のリンパ管を認め、慢性肝炎、肝硬変ではリンパ管の増加、拡張が見られ、分布も広がっていた。この変化は、被膜下の門脈域で目立ち、肝臓の線維化とある程度の相関性があった。

4. 慢性肝炎 (C 型)・肝硬変 (C 型) を対象に、酸化ストレスによる DNA 傷害および修復の分布と推移を、残留時間に差のある二つの DNA 酸化損傷マーカー、8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) と TG (thymidine glycol) の発現状況から検討した。結果、8-OHdG は肝細胞が主体であり、一方、TG は肝細胞のみならず胆管上皮・類洞細胞・血管内皮・リンパ球でもびまん性陽性であった。

5. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における肝嚢胞病変について、連続組織切片を作成し組織構造の形態解析を行った。その結果、ADPKD 症例では細胆管の増殖が著明となり von Meyenburg complex となると共に更に胆管上皮に内覆された肝内嚢胞となる。また、胆管腺上皮も増殖し胆管周囲嚢胞を形成する。von Meyenburg complex には、小葉間胆管と連続性のあるものとなないものがある。肝内嚢胞は動脈支配性であるが、von Meyenburg complex の段階ですでに動脈の結節内への伸展が認められる。

## II. 腎に関する研究

1. 嚢胞状腎癌；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の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。

2. 東京女子医科大学および関連病院の移植腎組織生検検体を用い、生体腎移植症例の斑状尿管上皮傷害 (patchy tubular injury: PTI) の病理組織学的意義を評価した。結果、PTI は移植腎局所の血流障害に関連し、特に未発見の血管型拒絶反応の存在を示唆する因子であることが示された。

3. ミトコンドリア腎症生検例の組織学的解析。顆粒状に腫大する尿管上皮細胞を Laser microdissection で取り出し、その細胞自身のミトコンドリア異常を検討した。個々の細胞の組織学的病変とミトコンドリア異常が対応すると思われた。

4. 骨髄移植剖検腎 15 例の組織学的解析を行った。血栓性微小血管症が 9 例に見られた。程度は軽度から高度で、カルシニューリンインヒビターとの関連は不明であった。

## 5. 移植腎に関する研究

1) 慢性拒絶反応例には慢性移植糸球体症が起こり、内皮に caveolae 増生が見られ、その重症度と相関し、内皮の phenotypic change が示唆された。

2) 慢性拒絶反応例には傍尿管細毛血管に中等度から高度の peritubular capillaritis と基底膜肥厚が見られ、caveolin-1 陽性内皮の増加が見られ、慢性拒絶反応の重症度と相関し、内皮の phenotypic change が示唆された。

## III. 消化管に関する研究

外科的に切除された大腸 SM 癌 136 病変を用いて、SM 癌におけるリンパ節転移の危険因子について検索した。リンパ管侵襲を D2-40 染色、静脈侵襲については弾性線維染色、CD31, CD34 染色を施行し、脈管侵襲を客観的に同定したことが特色である。他の因子と共に多変量解析を行った結果、リンパ節転移と最も関係の深かった因子は、リンパ管・静脈侵襲を合わせた脈管侵襲であった。

## IV. 産婦人科に関する研究

1. 子宮頸部腺癌の組織亜型別発癌因子について：子宮頸部腺癌の発癌にはヒトパピローマウィルス (HPV) 感染が関与している頻度が高いが、特殊な組織亜型では HPV 感染が無関係である可能性が示唆された。

2. 子宮頸部分葉状過形成の診断基準の確立：子宮頸部腺癌との鑑別が問題となる良性病変である子宮頸部分葉状過形成の肉眼的特徴について検索した。

3. 卵巣ミューラー管性境界悪性腫瘍の発生機序：卵巣では報告がない予備細胞類似細胞が、卵巣ミューラー管性境界悪性腫瘍および子宮内膜症でも認めることに注目し、予備細胞類似細胞と腫瘍発生の関係について検索した。

4. 生検材料として得られた病理組織標本を用いて、ミューラー管型卵巣境界悪性腫瘍における予備細胞類似細胞の有無の検討を行った。子宮頸部腺癌に合併する内頸部腺管過形成性病変の頻度を検討した。

## V. 泌尿生殖器に関する研究

1. 前立腺癌の研究を継続して行い、臨床病理学的研究ではこれまでの研究結果をまとめ、総説を主とする論文にまとめた。前立腺癌の治療による組織学的変化と治療効果判定に関する総説を執筆した。分子病理学的研究では、微小前立腺癌から臨床癌、さ



らには転移癌へと進展する過程での染色体 LOH 解析を行い、包括的な結論を発表予定である。

2. 前立腺に癌が多発する症例においてその個々の癌体積と遺伝子変異 LOH の頻度を比較し検討することにより、微小な潜在的前立腺癌の臨床的顕性化に関与する遺伝子変異を同定する。

## VI. 呼吸器の病理に関する研究

1. 787 例の肺癌剖検症例を用いて、原発性肺癌の臓器転移を解明するべく解析を行ってきた。2007 年度はこれを元に、リンパ節転移の機序を解明するため、リンパ節の基本構造の解析、立体構築を利用した研究を進めた。

## VII. その他

1. 胃癌・大腸癌および腎細胞癌において、ミトコンドリア DNA の全配列および Genomic instability 関連の遺伝子・sequence を PCR-SSCP 法を用いて検討し、上記の癌発生 Genomic instability の関与の低さが判明した。がん幹細胞の考え方の優位性を示すものと考えている。

2. 肝細胞がんの発生・進展に関する責任遺伝子を探索することを最終目的とし、原発性肝細胞がん 86 症例を対象とし、8 番染色体短腕領域にある 18 のマイクロサテライトマーカーにて網羅的に LOH 解析を行った。結果、8p22-23 領域の高頻度欠失は肝細胞がんの発生だけでなく、転移過程においても重要であることを明らかにした。肝細胞がんの発生または転移に関連する責任遺伝子は候補領域 8p22-23 にある *D8S503*, *D8S1130*, *D8S552*, *D8S1754*, *D8S1827*, *D8S254*, *D8S258*, *D8S262*, *D8S1819*, *D8S1109*, *D8S261* の近傍に存在している可能性が高いと推察した。

### 「点検・評価」

スタッフおよび基本的業務：業務は教育、研究、診断業務である。講座は主として教育、病院病理部は主として病理診断業務を担っているが、この役割分担もスタッフの減少で難しくなりつつある。平成 19 年 4 月時点で、講座に病理部に 2 人出向、病理部から 1 人が講座に復帰したため、平成 19 年度の病理学講座のスタッフは、教授 1 人、准教授 1 人、講師 3 人、助教 2 人、本院病理部は准教授 1 人、講師 2 人、助教 4 人でスタートした。分院病理部の陣容は昨年度と同様であった。その後 6 月末に病院病理部の助教 1 人が退職した。20 年 1 月には院病理部助教と青戸病院病院病理部講師の勤務交代があった。病院病理部におけ

る業務量は多くそれに見合うだけの人員を確保できず、病理部、講座ともに欠員を生じているのが実情である。そのため引き続き本院病理部には講座から講師、助教が週 1 回診断業務のバックアップに入り、土曜日も 3 週に 1 回講座が担当し応援している。昨年度の「点検・評価」にも記載されているとおりで、病理医不足が徐々に深刻さをましてきている。これは病理医を希望する新人医師が少ないためであり、全国的な傾向で私どもだけの特殊事情ではない。僅かだが入局希望者のいるのが救いであり、これらの新人を育成するためにも体制の見直しを慎重に進める必要がある。

教育：基本的に昨年度と変わらない。座講については、3 年生コース臨床基礎医学 I、4 年生コース臨床医学 I を中心に病理学関連科目の講義に参加している。前者では主に病態病理学を教え、疾病の基本的成り立ちについて理解してもらう様に努めた。臨床医学 I は臓器別疾患となるが、各ユニット内で、疾患の病理学的側面について講義している。多くのユニットに参加しており、病理に課せられた責務を果たしている。演習、実習関係では大きなものとして、3 年ユニット病理学総論実習、4 年ユニット病理学各論実習がある。それぞれ週 1 回、前者は 4 月-7 月、後者は 4 月-12 月までの期間は例年通りである。今年も学生をグループ分けして指導する方式をとり、スケッチを毎回回収しその都度評価するという新たな形を導入し、学生に対してさらに木目細かく指導出来るようにした。その他、3 年症候学演習、研究室配属、6 年 CPC、選択実習にも参加した。選択実習では 4 フェーズに亘って学生がきており、例年通りに Kursus を中心に行われた。CPC については、例年通り第 1 回目にモデル CPC を行い、学生に CPC とは何であるかを理解してもらい、以後 10 回の CPC が行われた。この時期の 6 年生は例年同じであるが、授業に集中できない人たちが目についた。座講、実習を通して教員の負担は少なくないが、教育の質を保つように努力してくれたと思っている。

病理診断業務および病理解剖：病院病理部では、病院から発生するこれらの業務を毎日行っているわけだが、冒頭のべた様に人員不足の中で皆が協力して、大過なく業務が進められてきたことは評価されて良い。講座でも教室員が分担して委託研究の病理診断業務を行っている。また院外から依頼される病理解剖にもできるだけ対応している。なお医療関連死に関するモデル事業関連の解剖が 1 例行われている。

研究：病理学講座・病院病理部は、本学の伝統で

ある人体病理を中心に研究活動を行っており、適宜分子病理も取り入れている。診断業務や教育などの日常業務に時間がとられその分研究時間が圧迫されるということが常態化しつつあり、時間をかけてじっくり取り組む基礎的研究をするのが容易でなくなってきた。それを反映して臨床病理学的な研究が増加してきており、また共同研究も増えている。今の状況の改善は容易ではないだろうが、基礎的研究と臨床病理学的研究の両方を如何に推進していくかが課題である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 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(4): 311-4.
- 2) Kitamura H, Shimizu K, Takeda H, Tai H, Ito Y, Fukunaga M. A case of henoch-schonlein purpura nephritis in pulmonary tuberculosis. *Am J Med Sci* 2007; 333(2): 117-21.
- 3) 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 General 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(6): 597-600.
- 4) 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: Acase report. *Pathol Res Pract* 2007; 203(3): 179-84.
- 5) Ushijima K (Kurume Univ), Yahata H (Kyusyu Univ), Yoshikawa H (Kyusyu National Cancer Center Hosp), Konishi I (Tsukuba Univ), Yasugi T (Shinshu Univ), Saito T (Tokyo Univ), Nakanishi T (Aichi Cancer Center Hosp), Sasaki H, Saji F (National Kure Med Center), Iwasaka T (Saga Univ), Hatae M (kagoshima City Hosp), Kodama S (Niigata Cancer Center), Saito T (Sapporo Med Univ), Terakawa N (Tottori Univ), Yaegashi N (Tohoku Univ), Hiura M (National Shikoku Cancer Center), Sakamoto A (Kyorin Univ), Tsuda H (National Defese Med Univ), Fukunaga M, Kamura T (Japan Gynecologic Cancer Study Group). Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2798-803.
- 6) Fukunaga M, Suzuki K (St Like's International Hosp), Saegusa N (Niiza Hosp), Folpe AL (Mayo Clinic). Composite hemangioendothelioma: Report of 5 cases including one with associated maffucci syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(10): 1567-72.
- 7) 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(6): 1333-9.
- 8) Hasegawa M, Furuya M, Kasuya Y, Nishiyama M, Sugiura T, Nikaido T, Momota Y, Ichinose M, Kimura S. CD151 dynamics in carcinoma-stroma interaction: integrin expression, adhesion strength and proteolytic activity. *Lab Invest* 2007; 87(9): 882-92.
- 9) Kanetsuna Y, Hisano M<sup>1)</sup>, Miura K<sup>1)</sup>, Tanaka E<sup>1)</sup>, Hattori M<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. A case of massive kidney graft calcification that developed early in a child recipient with hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2007; 21(Suppl 18): 40-5.
- 10) Ishida H<sup>1)</sup>, Miyamoto N<sup>1)</sup>, Shirakawa H<sup>1)</sup>, Shimizu T, Tokumoto T<sup>1)</sup>, Ishikawa N<sup>1)</sup>, Shimmura H<sup>1)</sup>, Setoguchi K<sup>1)</sup>, Toki D<sup>1)</sup>, Iida S<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup>, Takahashi K (Niigata Univ), Toma H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y, Tanabe K. Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation-single center analysis. *Am J Transplant* 2007; 7(4): 825-31.
- 11) Aita K<sup>1)</sup>, Yamaguchi Y, Horita M<sup>2)</sup>, Ohno M<sup>2)</sup>, Tanabe K<sup>2)</sup>, Fuchinoue S<sup>2)</sup>, Teraoka S<sup>2)</sup>, Toma H<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Tokyo Women's Med Univ), Nagata M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tsukuba Univ). Thocking of the peritubular caoillary basement membrane is a useful diagnostic marker of chronic rejection in renal allografts. *Am J Tansplant* 2007; 7(4): 923-9.
- 12) Yamamoto I, Horita S<sup>1)</sup>, Takahashi T (Vanderbilt Univ), Tanabe K<sup>1)</sup>, Fuchinoue S<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup>, Hattori M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Yama-

- guchi Y. Glomerular expression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2007; 7(8) : 1954-60.
- 13) Goya N<sup>1)</sup>, Koga S (Tokushukai Hosp), Tomizawa Y<sup>1)</sup>, Onitsuka S<sup>1)</sup>, Yamaguchi Y, Toma H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Coll). Effects of direct injection of dehydrated ethanol on PC3 human prostate cancer cells in nude mice: Preliminary study. *Int J Urol* 2007; 14(8) : 760-3.
- 14) Setoguchi K<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Shimmura H<sup>1)</sup>, Shimizu T<sup>1)</sup>, Shirakawa H<sup>1)</sup>, Omoto K<sup>1)</sup>, Toki D<sup>1)</sup>, Iida S<sup>1)</sup>, Setoguchi S<sup>1)</sup>, Tokumoto T<sup>1)</sup>, Horita S<sup>1)</sup>, Nakayama H<sup>1)</sup>, Yamaguchi Y, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ). Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(1) : 86-94.
- 15) Kabayashi A, Utsunomiya Y, Kono M, Ito Y, Yamamoto I, Osaka N<sup>1)</sup>, Hasegawa T<sup>1)</sup>, Hoshina S, Yamaguchi Y, Kawaguchi Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kanagawa Prefectural Hosp), Hosoya T. Kidney biopsy teaching case malakoplakia of the kidney. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2) : 326-30.
- 16) Wakui S, Akagi Y<sup>1)</sup>, Muto T<sup>1)</sup>, Yokoo K<sup>1)</sup>, Hirono S<sup>1)</sup>, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Kamei Y<sup>1)</sup>, Shirota K<sup>1)</sup>, Akahori F<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Hano H, Endou H<sup>1)</sup>, Kanai Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Azabu Univ). Testicular toxicology of pubescent and adult rats prenatally exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. *J Toxicol Pathol* 2007; 20(3) : 133-40.
- 17) Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, Ohkawa K, Hano H, Fukunaga M, Matsuura M, Masui Y, Fushiya N, Onoda H, Searashi Y, Takagi I, Tajiri H. Useful detection of CD147 (EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21) : 2913-7.
- 18) Kurosaka D, Yoshida K, Yasuda J, Noda K, Furuya K, Ukichi T, Kingetsu I, Joh K, Yamaguchi N (Akita Univ), Saito S, Yamada A. The effect of endostatin evaluated in an experimental animal model of collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(6) : 434-41.
- 19) Joh K. Pathology of glomerular deposition diseases. *Pathol Int* 2007; 57(9) : 551-65.
- 20) Joh K. Pathology of glomerular deposition diseases and fibrillary glomerulopathies associated with paraproteinemia and haematopoietic disorder. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(Suppl 3) : S21-4.
- 21) Miki J<sup>1)</sup>, Furusato B (AFIP), Li H<sup>1)</sup>, Gu Y<sup>1)</sup>, Takahashi H, Egawa S, Sesterhenn AI, McLeod GD (Walter Reed Army Med Cent), Srivastava S<sup>1)</sup>, Rhim SJ<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Uniformed Services Univ). Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in hTERT-immortalized primary non-malignant and malignant tumor-derived human prostate epithelial cell lines and in prostate cancer specimens. *Cancer Res* 2007; 67(7) : 3153-61.
- 22) 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(4) : 731-5.
- 23) Lu T, Hano H. Identification of minimal regions of deletion at 8p23.1-22 associated with metastasis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27(6) : 782-90.
- 24) 米田雅美<sup>1)</sup>, 山口 裕, 山本 泉, 小倉 誠<sup>1)</sup>, 宇都宮保典, 佐中 孜<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東京女子医科大学), 細谷龍男. MPO-ANCA 関連腎炎の重複腎生検による腎病理推移についての組織学的検討 (Histological investigation of renal pathological changes in MPO-ANCA-related nephritis using repeat renal biopsies). *日腎会誌* 2007; 49(4) : 438-45.
- 25) Wakui S, Takagi F<sup>1)</sup>, Muto T<sup>1)</sup>, Yokoo K<sup>1)</sup>, Hirono S<sup>1)</sup>, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Shirota K<sup>1)</sup>, Akahori F<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Hano H, Endou H<sup>1)</sup>, Kanai Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Azabu Univ). Spermatogenesis in aged rats after prenatal 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl exposure. *Toxicology* 2007; 238(2-3) : 186-91.
- 26) Mori M, Gu S, Watanabe M, Manome Y, Hano H. Ontogeny and phenotype of macrophage and T-lymphocytes in rat yolk sac and embryonic liver. *Jikeikai Med J* 2007; 54(3) : 159-68.
- 27) Joh K, Koike K<sup>1)</sup>, Kitamura H<sup>1)</sup>, Imasawa T<sup>1)</sup>, Nakazato T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Chiba-East Nat'l Hosp). Histological lesions as predictors for clinical prognosis and effectiveness of steroid therapy in IgA nephropathy: uni- and multivariate analysis on 275 adult patients (IgA 腎症における臨床的予後とステロイド療法の効果の予測因子としての組織学的病変: 275名の成人患者の単変量及び多変量解析). *Nephrol Fronti* 2007; 6(3) : 314-5.
- 28) 二村浩史, 高山澄夫<sup>1)</sup>, 堤 純<sup>1)</sup>, 青木照明<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>益子病

院), 池上雅博, 矢永勝彦. 内視鏡的に経過観察し得た胃小細胞癌の1例. *Gastroenterol Endosc* 2007; 49(8): 1827-31.

## II. 総 説

- 1) 二階堂孝, 中野雅貴, 小池裕人, 中山順今, 野村浩一, 池上雅博. 【消化器臨床医のための病理学 特殊染色を含めて】特殊染色の盲点. *臨消内科* 2007; 22(10): 1389-96.
- 2) 池上雅博, 三戸部慈美, 小池裕人, 二階堂孝, 斉藤彰一. 【下部消化管非上皮性腫瘍 リンパ系除く】非上皮性腫瘍の病理診断. *早期大腸癌* 2008; 12(1): 9-17.
- 3) 福永真治. 子宮内膜症の特殊病態を病理と臨床から考える 異型内膜症. *産婦の実際* 2007; 56(10): 1451-5.
- 4) 鷹橋浩幸. 前立腺癌の病理診断—新しい Gleason grading system. *Urology Today* 2007; 14(3): 98-104.
- 5) 清川貴子, 二階堂孝. シリーズで学ぶ最新知識 産婦人科領域の病理診断における免疫組織化学 免疫組織化学の基本. *産婦の実際* 2008; 57(3): 573-8.
- 6) 清川貴子. 卵巣粘液性腫瘍 分類と診断基準. *病理と臨* 2007; 25(12): 1280-1.
- 7) 濱田智美, 清川貴子. 【子宮の病理 子宮頸部】頸部腺癌をめぐる問題. *病理と臨* 2008; 26(3): 254-62.
- 8) 鷹橋浩幸. 前立腺癌の病理と新改定 Gleason 分類 (ISUP2005). *最新医* 2007; 別冊 (新しい診断と治療の ABC 49: 内分泌 4): 25-41.
- 9) 山口 裕. 【移植の病理 最近の話題】長期患者の移植腎病理. *病理と臨* 2008; 26(1): 61-7.
- 10) 福永真治. 【誤診しやすい腫瘍・類腫瘍】異型ポリープ状腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APA) 子宮体部癌との鑑別とその位置付け. *産と婦* 2007; 6(1): 641-5.

## III. 学会発表

- 1) Fukunaga M. Clinicopathology of placental site trophoblastic tumor. The 14th World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases. Fukuoka, Nov.
- 2) Fukunaga M. Ovarian atypical endometriosis: Its close association with malignant epithelial tumors. 97th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Denver, Mar. [Mod Pathol 2008; 21: 204A]
- 3) Fukunaga M, Ushijima K, Yahata T, Kamura H, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A. A multicentric prospective study of hormonal therapy

- for atypical endometrial hyperplasia and endometrioid carcinoma in young women: histologic changes and treatment outcome. 97th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Denver, Mar. [Mod Pathol 2008; 21: 204A]
- 4) 福村絢奈, 芦川智美, 三浦由記, 八木澤幸子, 梅沢敬, 本間隆志, 新崎勤子, 野村浩一, 二階堂孝, 池上雅博. 老年女性外陰部皮下に発生した小円形細胞腫瘍の1例. 第46回日本臨床細胞学会秋期大会. 仙台, 11月. [日臨細胞会誌 2007; 46(Suppl. 2): 429]
- 5) 酒田昭彦. C型慢性肝疾患における酸化ストレスによる DNA 傷害と p53 蛋白の発現. 日本適応医学会第11回学術集会. 札幌, 6月. [適応医 2007; 11(1): 29]
- 6) Kanetusun Y, Horita S<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup>, Hattori M<sup>1)</sup>, Toki D<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. Does patchy tubular injury reflect renal allograft dysfunction in acute rejection? The 9th Banff Conference of Allograft Pathology. La Coruna, June.
- 7) 金網友木子, 堀田 茂<sup>1)</sup>, 田辺一成<sup>1)</sup>, 土岐大介<sup>1)</sup>, 寺岡 慧<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東京女子医科大学), 服部元史, 山口 裕. Patchy tubular injury は急性拒絶反応時の移植腎機能障害の指標となりうるか? 移植腎病理研究会・第11回学術集会. 東京, 7月.
- 8) 山口 裕. 非特異的尿細管間質病変の見方, 考え方. 移植腎病理研究会・第11回学術集会. 東京, 7月.
- 9) 鷹橋浩幸. 改定されたグリソン分類 (ISUP2005) の概要と運用法. 第27回日本画像医学会. 東京, 2月. [日画像医誌 2007; 26(2): 111]
- 10) Takahashi H. Therapeutic applications of allelic imbalance and immunohistochemistry for prostate cancers. The Asia-Pacific Society for Molecular and Immunohistology. Singapore, May.
- 11) 鷹橋浩幸. 前立腺癌の組織学的診断と改定グリソン分類 (ISUP2005) の概要, 運用法. 癌研究会 有明病院 泌尿器病理カンファレンス. 東京, 5月.
- 12) 鷹橋浩幸. 前立腺癌の組織学的診断と改定グリソン分類 (ISUP2005) の実際. Expert Conference in Urology. 高松, 4月.
- 13) 清川貴子. 卵巣腫瘍の病理. 第197回日本産婦人科学会熊本地方部会学術集会. 熊本, 3月.
- 14) Park KJ<sup>1)</sup>, Lamb C<sup>1)</sup>, Oliva E (Massachusetts General Hosp), Soslow RA<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Cent), Kiyokawa T. Unusual endocervical adenocarcinomas: An immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. 97th Annual meeting United States and Canadian Academy of Pathology.

- Denver, Mar. [Mod Pathol 2008; 21 (Suppl 1) : 217A]
- 15) 清川貴子. 頻度の高い卵巣腫瘍の病理所見. 第42回特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会学術集会. 東京, 6月. [日婦人腫瘍会誌 2007; 25(3) : 182-3]
  - 16) 濱田智美, 二階堂孝, 清川貴子, 岡本三四郎, 山田恭輔, 田中忠夫. Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumor of the uterus の一例. 第42回特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会学術集会. 東京, 6月. [日婦人腫瘍会誌 2007; 25(3) : 274]
  - 17) 清川貴子, 濱田智美, 佐野慎一 (佐野産婦人科), 吉田幸洋 (順大). Intraplacental choriocarcinoma の一例. 第42回特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会学術集会. 東京, 6月. [日婦人腫瘍会誌 2007; 25(3) : 279]
  - 18) Lu T, Kikuchi Y, Sudo A, Ikegami M, Hano H. Identification of minimal region of deletion on 8p23.1-22 associated with metastasis of hepatocellular carcinoma. American Association for Cancer Research (AACR) 98th Annual Meeting. Los Angeles, Apr. [Proc Am Assoc Cancer Res 2007; 48 : 466-7]
  - 19) Lu T, Hano H. Deletion of 8p23-22 regions associated with carcinogenesis and subsequent progression of hepatocellular carcinoma (肝細胞癌の発癌と進行に関連する 8p23-22 欠失). 第66回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月. [日癌会総会記 2007; 66 : 477-8]
  - 20) 鹿 智恵, 羽野 寛. 肝細胞がんの発生・進展に関連する 8p23-22 の高頻度欠失と意義. 第124回東京慈恵会医科大学成医会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2007; 122(6) : 247]
- graft calcification that developed early in a child recipient with hyperparathyroidism. Clin Transplant 2007; 21(Suppl.18) : 40-5.
  - 2) 小林久仁子, 福永眞治, 根本 淳, 塩森由季子, 鷹橋浩幸. 子宮 perivascular epithelioid cell tumor の1例. 日臨細胞会誌 2007; 46(4) : 238-9.
  - 3) 城 謙輔. IgA 腎症病理組織診断の国際的標準化に基づく病理情報の蓄積法とその臨床応用への開発 (課題番号 17590323). 平成17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.
  - 4) 清川貴子. 女性腹膜中皮腫の鑑別診断: 卵巣癌の腹膜播種および腹膜原発腫瘍との病理学的鑑別. 平成19年度被認定者に関する医学的所見等の解析及びばく露状況調査業務報告書 (平成19年度環境省請負業務) 2008; 24-5.
  - 5) 羽野 寛. (教育講演) 日常遭遇する形成外科領域の線維増殖性病変 (非腫瘍, 腫瘍) の病理. 第50回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月. [第50回日本形成外科学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2007; 114]

#### IV. 著 書

- 1) 鷹橋浩幸. 第I部 小線源療法に必要な前立腺病理の基礎. Dicker PA, Merrick SG, Waterman MF, Valicenti KR, Gomella GL 編, 青木 学, 三木健太監訳. 前立腺小線源治療: エビデンスとテクニック. 東京: 南江堂, 2007. p. 3-38.
- 2) 清川貴子. 第4章 婦人科病理のトピックス. Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG 編, 田中忠夫, 山田恭輔監訳. 婦人科癌: MD アンダーソン癌センターに学ぶ癌診療. 東京: シュプリンガー・ジャパン, 2007. p. 25-37.

#### V. その他

- 1) Kanetsuna Y, Hisano M<sup>1)</sup>, Miura K<sup>1)</sup>, Tanaka E<sup>1)</sup>, Hattori M<sup>1)</sup>, Teraoka S<sup>1)</sup> (1Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. A case of massive kidney

## ウイルス学講座

教授：近藤 一博      ウイルス学，分子生物学  
講師：大橋 隆明      生化学

### 教育・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、ウイルス学の基礎とウイルスと関係する疾患の基礎的な理解のための講義を行なった。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、分子生物学的技術と主として用い、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すれば、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、健康人の仕事による疲労によって誘導される事を見出した。また、この再活性化を定量することによって、疲労の測定ができる可能性を示した。

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

$\beta$ -ヘルペスウイルスは、宿主特異性の高いヘルペスウイルスの中でも特にヒトに特異性が高く、マウスなどの小動物を用いた実験モデル動物を作成することは容易ではない。我々はこれまでに、HCMVやHHV-6の潜伏感染・再活性化がmyeloid系細胞で生じることを示して来たが、新たに $\beta$ -ヘルペスウイルスが潜伏感染・再活性化を生じるヒトのmyeloid系細胞を生着させたNOD-SCID-huマウスを用いて、HHV-6の潜伏感染・再活性化モデル動物を作成した。この系はmyeloid系細胞の全ての分化段階の細胞を保持しているため、細胞分化が関係するとき

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。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、HIV 遺伝子や宿主のターゲット分子 CD4 などに対する治療遺伝子 (干渉 RNA など) 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」

### 1. 教育

ウイルス実習に関しては、学生が自主的に考えて行なうことを重視する形をとっているが、実習を要領良くこなし良くこなし、内容も良く理解すること

ができた。ウイルス学実習では、血清検査に対する目的となるため、採血も行なっているが、この際、貧血で倒れる者がいるなど、100 人体制の実習の短所も明らかとなった。このため、来年度からは、健康診断時に実習用の採血も行なってもらう体制とすることとした。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。

### 2. 研究など

当教室では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構と、潜伏感染によって生じる疾患の同定、発症機構の解明を目的に研究を行っている。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、研究に意欲を持つ大学院生達が研究を熱心に推進し、社会的にも注目を集めつつある。このような研究は、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、新たな研究領域となるものと考えている。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 近藤一博.【ウイルス研究の現在と展望】ウイルスベクターの開発と利用 ヘルペスウイルスの特性とウイルスベクターへの応用. 蛋・核・酵 2007; 52(10): 1294-300.
- 2) 近藤一博. HHV-6 と慢性疲労症候群. 最新医 2007; (別冊 新しい診断と治療の ABC 46: 血液 5): 190-7.
- 3) 近藤一博.【疲労の診かた】慢性疲労とウイルス感染症. 治療 2008; 90(3): 458-63.

### 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) 前初期遺伝子産物 IE2 とスプライシング関連因子 SART3 の相互作用による *ie1/ie2* mRNA の選択的スプライシング調節. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10 月.
- 2) 小林伸行, 嶋田和也, 清水昭宏, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 潜伏感染特異的タンパクによるうつ症状の発症機序. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10 月.
- 3) 近藤一博, 清水昭宏, 小林伸行.  $\beta$ -ヘルペスウイルスのストレス応答による再活性化機構の解明. 第 55 回

日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.

- 4) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の細胞指向性に関するウイルス遺伝子の同定と解析. 第55回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.
- 5) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)前初期遺伝子IE2とスプライシング関連因子SART3の相互作用によるウイルス遺伝子の転写調節. 第22回ヘルペスウイルス研究会. 福岡, 6月.
- 6) 鎌田美乃里, 近藤一博. HHV-6感染SCID-huマウスを用いたHHV-6潜伏感染細胞の同定. 第55回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.
- 7) 清水昭宏, 小林伸行, 鎌田美乃里, 近藤一博. AIDS治療を目的とした, ヒトヘルペスウイルス6ベクターによる末梢血T細胞へのshort hairpin RNA(shRNA)の導入. 第55回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) Kondo K, Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: molecular basis of latency and reactivation. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K eds. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. p. 843-9.

## 細菌学講座

教授: 水之江義充 細菌学, 分子生物学  
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

### 教育・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 (*S. 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。そこで今回、この *S. aureus* の定着を阻害する *S. epidermidis* (阻害性 *S. epidermidis*) の阻害作用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27kDaの外分泌タンパク質Espによってもたらされることが明らかになった。Espはメチシリン感受性黄色ブドウ球菌だけではなく、メチシリン耐性・バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌の定着も阻害した。この定着阻害作用は、殺菌作用ではなく、バイオフィルム破壊作用によっていることを明らかにした。この阻害メカニズムの発見は、*in vivo* における *S. aureus* を制御する新たな薬剤開発に繋がる可能性がある。

#### II. 黄色ブドウ球菌が産生する $\beta$ -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。IL-8は、好中球のケモアトラクタントであり好中球を活性化する働きを持つ。

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、細胞傷害性は示さずに、IL-8 産生を mRNA/タンパクレベルで抑制し、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。また  $\beta$ -hemolysin は、NF- $\kappa$ B 活性化を阻害しなかったが、ERK 活性化を阻害した。

以上より、黄色ブドウ球菌の産生する  $\beta$ -hemolysin は、炎症反応を阻害し、菌が宿主の免疫応答から回避するのに寄与している可能性が考えられる。

### III. 増殖時期の異なる黄色ブドウ球菌が培養線維芽細胞に及ぼす影響

L929 培養線維芽細胞 (L 細胞) による黄色ブドウ球菌の取込みを、フィブロネクチン結合タンパク質 (FnBP) との関連性において検討した。

Brain heart infusion broth 中で 37°C 2 時間 (対数増殖期) および 18 時間 (定常期) 振盪培養した OK11 株を使用した。精製フィブロネクチン (FN) でそれぞれの菌を処理し、L 細胞が接着した培養皿に添加し、1 時間後の細胞内菌数を顕微鏡下で測定した。コントロールとして PBS 処理菌を用いた。対数増殖期 OK11 は菌体表面に FnBP を大量に発現し、定常期 OK11 の FnBP の発現は非常に少ないことを進士らが既に報告している。FnBP を発現している対数増殖期の菌は多く取込まれたが、FN 処理菌の取込み数は減少した。L 細胞がその表面に FN のネットワークを形成していることから、この結果は FN がアドヘジンとして作用していることを示唆する。また、FN 処理した定常期の菌の取込み数はコントロールより増加し、その値は FN 処理対数増殖期菌と同程度であったことから、FN とは別のアドヘジンの存在が考えられた。

静脈内接種した菌のマウス腎への定着およびその後の増殖を検討したところ、対数増殖期の菌がはるかに高値を示した。L 細胞による取込みにも腎定着にも FN が強く関与していると考えられた。

### IV. 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。

我々は以前、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。更に昨年度、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し、*fnbA* 欠損株は感染後の致死活性、臓器への定着性、および IL-6 誘導性において親株に比べ極めて低い事を報告した。従って、黄色ブドウ球菌感染において、FnBPA は非常に重要な定着因子であると考えられる。

一方、*in vitro*, *in vivo* において FnBPB の作用については報告も無く、判っていない。塩基配列から *fnbB* は、*fnbA* にある fibronectin binding domain の 1~2 個と fibrinogen binding domain の 1 個を欠いていると考えられるので、定着因子としての活性は FnBPA よりも弱い可能性はあるが、上記したように FnBPA の欠損により感染における FnBP の機能がほぼ失われてしまうのは意外である。

そこで、FnBPB の欠損株および A/B 双方の欠損株を作成し検討したいと考え、現在欠損株を作成中である。

### V. 腸管出血性大腸菌の培養不能状態への移行に関与する分子機構の解析

腸管出血性大腸菌の生きているが培養出来ない (VNC: viable but nonculturable) 状態へ誘導および VNC からの蘇生 (培養能回復) に関するメカニズムの解析を行った。

VNC 状態へ移行した菌は、通常の培地では増殖しないがカタラーゼ添加培地で蘇生された (増殖能を回復した)。VNC へ移行する株では *rpoS* の活性が低下していた。VNC に移行する株に *rpoS* 遺伝子を有するプラスミドを導入すると VNC に移行しなくなった。シグマ S 因子が VNC への移行に重要な役割を果たしていることが判明した。以上の結果より、VNC 細菌は酸化ストレスに感受性になっており、VNC への移行にはシグマ S 因子支配下のいくつかの遺伝子が関与していると考えられる。今後担

当遺伝子の特定のため、ダブル・トリプル遺伝子欠損株の作製を行いつつ、VNC細菌の病原性の検討を計画している。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育について

教育に関しては、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、カリキュラムをよく理解させることができた。

3年次医学生の研究室配属では計11名を受け入れ多岐にわたる研究指導を行った。学生にとっても好評であった。

スウェーデン王国・ウメオ大学より医学部学生10名、生命科学科学生2名を研究室配属として受け入れた。本学の国際交流に少しく貢献できたと思われる。

##### 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。また、VNC細菌の分子メカニズムの解明を行った。

*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。

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。

ファイ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。さらに、FnBPAが感染細胞のアポトーシスに関与している事を見いだした。

腸管出血性大腸菌の生きているが培養出来ない(VNC: viable but nonculturable)状態へ誘導およびVNCからの蘇生(培養能回復)に関するメカニズムの解析を行った。

VNC状態へ移行した菌は、通常の培地では増殖しないがカタラーゼ添加培地で蘇生された(増殖能を回復した)。VNCへ移行する株では*rhoS*の活性が低下していた。VNC細菌は酸化ストレスに感受性になっており、VNCへの移行にはシグマS因子支配下のいくつかの遺伝子が関与していると考えら

れる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Iwase T, Hoshina S, Seki K, Shinji H, Masuda S, Mizunoe Y. Rapid identification and specific quantification of *Staphylococcus epidermidis* by 5' nuclease real-time polymerase chain reaction with a minor groove binder probe. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60(2): 217-9.
- 2) Iwase T, Seki K, Shinji H, Mizunoe Y, Masuda S. Development of a real-time PCR assay for the detection and identification of *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus warneri*. *J Med Microbiol* 2007; 56 (Pt 10): 1346-9.

### III. 学会発表

- 1) 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 進士ひとみ, 関 啓子, 水之江義充. 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. 第90回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10月.
- 2) 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌取込みに伴う線維芽細胞の変化. 第52回日本ブドウ球菌研究会. 徳島, 9月.
- 3) Seki K, Sasaki H, Shinji H, Mizunoe Y. Staphylococcal adhesion and subsequent changes in fibroblasts. 47th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology. Washington, DC, Dec.
- 4) 関 啓子, 荒井久子, 菊地恵美, 佐々木博之. 黄色ブドウ球菌感染 L929 線維芽細胞に誘導されたアポトーシス. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第23回学術講演会および総会. 北九州, 5月. [医学生物学電子顕微鏡技術学会誌 2008; 22: 37]
- 5) 田嶋亜紀子, 水之江義充. 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. 第81回日本細菌学会総会. 京都, 3月.
- 6) Iwase T, Maeyama R, Egashira T, Kikuchi T, Matsuda T, Mizunoe Y. Pathogenicity of curli expressed in *Escherichia coli* biofilm. 42nd U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Meeting. Austin, Nov.
- 7) 関 啓子. (宿題報告)黄色ブドウ球菌と宿主細胞との関わり. 第123回成医会総会. 東京, 2006年10月. [慈恵医大誌 2007; 122(3): 123-35]
- 8) 関 啓子, 進士ひとみ, 水之江義充. 培養時間の異なる黄色ブドウ球菌のマウスに対する病原性. 第81回日本細菌学会総会. 京都, 3月. [日細菌誌 2008; 63

(1) : 90]

9) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 水之江義. 黄色ブドウ球菌の病原性発現における FnBP の関与について. 第 81 回日本細菌学会総会. 京都, 3 月. [日細菌誌 2008 ; 63(1) : 73]

#### IV. 著 書

1) 水之江義充. コレラ菌. 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信編. 戸田新細菌学. 改訂 33 版. 東京 : 南山堂, 2007. p. 563-72.

## 環境保健医学講座

教 授 : 柳澤 裕之	エージングと必須微量元素, 職業性および環境化学物質の発癌性, 変異原性, 磁場の生体影響
准教授 : 鈴木 勇司	環境化学物質の変異原性
准教授 : 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
講 師 : 小林 浩	高気圧障害の予防, 酸化ストレスの生体影響

### 教育・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」

活性酸素は発癌, 老化, 梗塞後の虚血再灌流傷害などに関与していることから, 安全で強力な抗酸化剤の開発が望まれている。昨年度に引き続き, 生体内で抗酸化活性を発現するビタミン E (VE) を規範として, より優れた抗酸化剤の創製を目的として本年度も研究を行った。本研究では, 合成した VE, Me<sub>3</sub>, H<sub>3</sub> および VE の chroman 環の  $\pi$  電子系を拡大したビタミン K (VK) の誘導体である VKH, およびそれらのアセチル化体について, CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験を行った結果, 変異原性陰性であった。これらの創薬の抗酸化活性は現在検討中である。

##### 2. インジウム化合物の変異原性

近年, インジウム化合物は液晶やプラズマのフラットパネルディスプレイ用透明導電膜製造用セラミックスや医学分野で骨髄造血機能診断に使用されるようになり, その毒性が注目されるようになった。今回は塩化インジウムの変異原性について検討した。BALB/c マウスを用いた *in vivo* 小核試験において, 小核誘発頻度が有意に高くなった。CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では陰性であったが, 小核試験では陽性となった。本研究において塩化インジウムに変異原性がある可能性を示唆する知見を得た。

##### 3. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム

我々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が小核を

誘発すること静磁場と化学物質の同時曝露により小核誘発頻度が亢進することを明らかにした。今年度は、抗酸化剤のアスコルビン酸前投与により小核誘発が抑制されることと静磁場曝露により 8-hydroxy-deoxyguanosine が誘導されることが明らかになった。この結果は、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。

#### 4. 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。新生仔ラットに抗がん剤の bleomycin と電磁場 (50 Hz・10 mT・6 時間) の複合曝露により、bleomycin による脳細胞の DNA 損傷の増加傾向が見られた。また radical scavenger の tempol を投与により、bleomycin による脳細胞の DNA 損傷が部分的に抑制された。

#### 5. 長期亜鉛欠乏による染色体異常誘発亢進

日本人の約 30% が必須微量元素である亜鉛欠乏であるといわれている。今年度は、亜鉛欠乏状態が発癌リスクを亢進するかどうかを検討した。その結果、亜鉛欠乏食投与後 4 週目より小核誘発亢進が認められた。また、骨髄細胞中に 8-OHdG が誘導された。この結果は、亜鉛欠乏により酸化的状態が亢進し小核を誘発することを示唆する。

#### 6. 高濃度酸素吸入と酸化ストレス

新生児の酸素吸入と発癌リスクに関する内外の疫学報告があるが、実験的検証は非常に少ない。新生仔ラットを用い、酸素吸入の DNA 損傷を指標とし、生体に及ぼす影響の検討を開始した。

#### 7. 合成麻薬の遺伝毒性について

昨今、合成麻薬 (MDMA) の乱用が叫ばれている。MDMA は経口摂取されるので、胃内酸性下で食品添加物等に含まれる亜硝酸と反応すると N-ニトロソ MDMA (N-MDMA) の生成が考えられる。ニトロソ化合物の多くに発がん性が報告されている。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。in vitro 小核試験、染色体異常試験を行い、N-MDMA に遺伝毒性があることを証明した。

## II. 疫学・EBM・調査・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. 減圧症罹患リスクの調査

高気圧作業者の健康障害を予防することを目的として、港湾潜水作業者および潜函作業者の減圧症罹患リスクの調査を行っている。手法は、超音波ドプラ法を用い、圧曝露後に体内に形成される気泡の検知により行い、空気呼吸と混合ガス呼吸の違いを安全性の面から検討している。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育について

教育に関しては、社会医学 I および II, 臨床基礎医学 I (3 年生中毒学), 臨床基礎医学 II (感染症), 臨床医学 I (4 年生中毒学), 臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで学生にとって理解しやすくなったと思われる。実習に関しては「平成 19 年度環境保健医学実習報告書第 22 号」を発行した。

#### 2. 研究について

今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、磁場と抗癌剤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ッ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。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。

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。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yoshioka H, Shimizu H, Toyama Y (Metropolitan Police Department), Miyakoshi Y, Suzuki Y, Takagi R. Genotoxicity study of illegal drug MDMA and its nitroso derivative N-MDMA by micronucleus and chromosomal aberration tests

- using chinese hamster lung fibroblast cell line (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞系を用いた小核及び染色体異常試験による違法ドラッグ MDMA 及びそのニトロソ誘導体 N-MDMA の遺伝毒性研究). *Environ Health Prevent Med* 2007; 12(3): 129-37.
- 2) Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice—Validity of zinc preparations—(金属で病気は治せるか? 亜鉛欠乏と臨床治療 亜鉛製剤の有効性). *薬誌* 2008; 128(3): 333-9.
- 3) Yanagisawa H, Nodera M (Saitama Med Univ). Zinc physiology and clinical practice (【臨床における亜鉛の有効性の探索】亜鉛の生理学及び臨床). *Biomed Res Trace Elements* 2007; 18(1): 3-9.
- 4) 縣 俊彦. 臨床調査個人票からみた神経線維腫症 2 型 (NF2) の疫学像. *医と生物* 2008; 152(1): 20-5.
- 5) 永木由佳<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>, 佐藤真紀子<sup>1)</sup>, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 富永信子<sup>1)</sup>(埼玉医大), 柳澤裕之. 亜鉛欠乏ラットに対する 2 ATA 酸素曝露の影響. *Trace Nutrient Research* 2007; 24: 133-8.
- 6) 福島洋介<sup>1)</sup>, 古株彰一郎<sup>1)</sup>, 金谷あゆみ<sup>1)</sup>, 堀 直子<sup>1)</sup>, 立山高秋<sup>1)</sup>, 佐藤 毅<sup>1)</sup>, 坂田康彰<sup>1)</sup>, 小林昭男<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 柳澤裕之, 依田哲也<sup>1)</sup>(埼玉医大). 口腔水分計の至適測定方法に関する実験的検討. *日口腔粘膜会誌* 2007; 13(1): 16-25.
- 4) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 宮下 弓, 森本 彩, 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子. NPH インスリンからグラルギンへの変更に関する検討. 第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2007; 50 (Suppl. 1): S-119]
- 5) 西川浩昭 (日赤大), 縣 俊彦, 稲葉 裕 (順大), 黒沢美智子. 神経線維腫症 1 公費患者の 10 年の変遷. 第 71 回日本民族衛生学会総会. 高岡, 11 月. [民族衛生 2007; 73(付録): 60-1]
- 6) 縣 俊彦, 西川浩昭 (日赤大), 稲葉 裕 (順大), 黒沢美智子. 神経線維腫症 2 公費患者の 10 年の変遷. 第 71 回日本民族衛生学会総会. 高岡, 11 月. [民族衛生 2007; 73(付録): 62-3]
- 7) Agata T, Nishikawa H (Red Cross Univ), Inaba Y (Juntendo Univ), Itaya M. A nation-wide epidemiological study of COPD and tobacco smoking rate in Japan. 6th Conference of International Society for the Prevention of Tobacco Induced Disease. Little Rock, Dec.
- 8) 縣 俊彦, 島田三恵子 (大阪大), 杉本充弘 (日赤). 快適な妊娠出産ケアと医療体制に関する研究. 第 27 回医療情報学連合大会 (第 8 回日本医療情報学会学術大会). 神戸, 11 月. [医療情報学連大会論集 2007; 27: 794-5]
- 9) Ikehata M<sup>1)</sup>, Yoshie S<sup>1)</sup>, Suzuki Y, Hayakawa T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Railway Technical Research Institute). Mutagenicity and co-mutagenicity of strong magnetic field in yeast cells. 1st Asian Conference on Environmental Mutagens and 36th Annual Meeting of Japanese Environmental Mutagen Society. Kitakyushu, Nov.
- 10) Suzuki Y, Ikehata M, Miyakoshi Y, Shimizu H, Yanagisawa H. A possible mechanism for the enhancement by co-exposure to static magnetic fields of micronucleus formation by mutagens. 1st Asian Conference on Environmental Mutagens and 36th Annual Meeting of Japanese Environmental Mutagen Society. Kitakyushu, Nov.
- 11) 柳澤裕之. “知られざる国民病—亜鉛欠乏症” 亜鉛欠乏は老化の促進要因である. 東京慈恵会医科大学同窓会大阪支部総会. 大阪, 3 月.
- 12) 柳澤裕之. 微量元素と酸化ストレス—亜鉛を中心として—. 酸化ストレスから身を守る—指標と予防—(相模女子大学アスベスト障害予防センター主催第 3 回講演会). 東京, 10 月.
- 13) 稲見圭子<sup>1)</sup>, 関 良子, 森田海根<sup>1)</sup>, 望月正隆<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬大), 清水英佑, 柳澤裕之. ビタミン E あるいはビタミン K 骨格をもつ新規抗酸化剤の合成と細胞への効果. 日本薬学会第 128 年会. 横浜, 3 月.

## II. 総 説

- 1) 鈴木勇司. 磁気の身体に及ぼす影響. *ドクターサロン* 2007; 51(11): 829-33.
- 2) 柳澤裕之, 永木由佳<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>(埼玉医大). 亜鉛の生理. *老年消病* 2007; 19(2): 61-6.
- 3) 柳澤裕之. 亜鉛の生理作用と薬理作用. *金属* 2007; 77(3): 25-8.
- 4) 柳澤裕之. 高山病. *Health & Life* 2007; 270(5): 21.

## III. 学会発表

- 1) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場の変異原性の検討 (第 6 報) DNA 損傷を指標としたコメットアッセイ法を用いて. 第 78 回日本衛生学会総会. 熊本, 3 月.
- 2) 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場曝露によるラットアストロサイトへの遺伝毒性の検討—免疫毒性への応用を目指して—. 第 14 回日本免疫毒性学会学術大会. 神戸, 9 月.
- 3) 吉岡早戸, 宮越雄一, 縣 俊彦, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 合成麻薬の遺伝毒性について. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2007; 122(6): 242-3]

- 14) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場の変異原性の検討 (第6報) DNA 損傷を指標としたコメットアッセイ法を用いて. 第78回日本衛生学会総会. 熊本, 3月. [日衛誌 2008; 63(2): 469(P1A-06)]
- 15) 鈴木勇司, 池畑正輝, 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. インジウム化合物の変異原性 (その1). 第78回日本衛生学会総会. 熊本, 3月. [日衛誌 2008; 63(2): 400(O-313)]
- 16) 柳澤裕之, 宮崎 孝 (埼玉医大), 亜鉛過剰摂取の血圧と腎血流量に及ぼす影響. 第78回日本衛生学会総会. 熊本, 3月. [日衛誌 2008; 63(2): 373(O-225)]
- 17) 松島雅人, 福島 統, 景山 茂, 柳澤裕之, 藤沼康樹, 名郷直樹, 三浦靖彦, 斉藤康広. 「プライマリ・ケア現場の臨床研究者の育成」プログラム. 第16回日本総合診療医学会学術集会. 名古屋, 3月.
- 18) 宮元礼生奈, 阿部 猛 (警視庁), 柳澤裕之. オンカラム誘導体化を用いたフェネチルアミン系薬物の分析. 日本法科学技術学第13回学術集会. 東京, 11月.
- 19) 吉岡早戸, 宮越雄一, 縣 俊彦, 鈴木勇司, 清水英佑, 柳澤裕之. 合成麻薬の遺伝毒性について. 第124回成医会総会. 東京, 10月. [第124回成医会総会抄録集 2007; 13]
- 20) 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. 電磁場曝露によるラットアストロサイトへの遺伝毒性の検討—免疫毒性への応用を目指して—. 第14回日本免疫毒性学会学術大会. 神戸, 9月. [第14回日本免疫毒性学会学術大会要旨集 2007; 72(P-10)]
- 21) 富永信子<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>, 佐藤真喜子<sup>1)</sup>, 永木由佳<sup>1)</sup>, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 鈴木政美<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>埼玉医大), 柳澤裕之. 亜鉛欠乏の肺に及ぼす影響. 第18回日本微量元素学会学術集会. 福井, 7月. [第18回日本微量元素学会学術集会抄録集 2007; 18(2): 169(O-30)]
- 22) 柳澤裕之, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 佐藤真喜子<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 富永信子<sup>1)</sup>, 鈴木政美<sup>1)</sup>, 永木由佳<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>埼玉医大). 高亜鉛食摂取の腎血管抵抗に及ぼす影響. 第18回日本微量元素学会学術集会. 福井, 7月. [第18回日本微量元素学会学術集会抄録集 2007; 18(2): 169(O-29)]
- 23) 永木由佳<sup>1)</sup>, 佐藤真喜子<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>, 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 荒木隆一郎<sup>1)</sup>, 富永信子<sup>1)</sup>, 鈴木政美<sup>1)</sup>, 佐藤純子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>埼玉医大), 柳澤裕之. 亜鉛欠乏ラットに対する0.2 MPa酸素曝露の影響. 第24回微量栄養素研究会シンポジウム. 京都, 6月. [第24回微量栄養素研究会講演要旨集 2007; P-8]
- 24) Nodera M<sup>1)</sup>, Araki R<sup>1)</sup>, Miyazaki T<sup>1)</sup>, Satoh M<sup>1)</sup>, Eiki Y<sup>1)</sup>, Tominaga N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Saitama Med Univ), Yanagisawa H. The effect of zinc deficiency on the biological defense system in rats. The 17th Symposium on Role of Metals in Biological Reactions, Biology and Medicine (SRM2007). Kyoto, June. [Abstracts: 2007; 7-3]
- 25) Miyazaki T<sup>1)</sup>, Hara M, Ichiki A<sup>1)</sup>, Yamamoto Y<sup>1)</sup>, Takada A<sup>1)</sup>, Kido A<sup>1)</sup>, Nodera M<sup>1)</sup>, Yanagisawa H, Saito K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Saitama Med Univ). A novel method for efficient analysis of STR loci from a single sperm captured by laser microdissection. 22nd Congress of the International Society for Forensic Genetics. Copenhagen, Aug.

#### 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) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子, 福本正勝編集協力. 国試看護シリーズ: イラストで見る診る看る: 公衆衛生と社会保障 2008: 社会保障制度と生活者の健康. 東京: 医学評論社, 2007.
- 3) 柳澤裕之訳. クロム. 木村修一, 小林修平翻訳監修. 最新栄養学: 専門領域の最新情報. 第9版. 東京: 建帛社, 2007. p.497-504.

## 法 医 学 講 座

教 授：岩 橋 公 晴 法 医 病 理 学  
講 師：福 井 謙 二 DNA 分 析  
講 師：重 田 聡 男 法 医 病 理 学  
(東京都監察医務院)

### 教育・研究概要

#### I. 法医学病理学

##### 1. 乳幼児のミルク吸引に関する研究

乳幼児突然死例において、ミルク吸引の有無と程度、それが生存時に生じたものか否かの判断が求められる場合がある。そこで、生存時と死後におけるミルク吸引の組織学的所見の差異や、吸引後の時間経過による組織所見の変化を調べるため、ラットを用いた動物実験を開始した。ミルク成分に対する抗体を用いた免疫染色において、生存時に吸引されたミルクは死後の吸引例よりも肺内により広範囲に分布する傾向を認めたが、その差は組織学的所見のみから明確に判断できる程度ではなかった。

##### 2. 水棲細菌の DNA 検出による溺死診断

法医学的な溺死診断において、生存中に溺水を吸引したことの証明として、肺以外の臓器からのプランクトン検出が重要とされている。しかし、プランクトンほどの大きさのものが肺胞毛細血管から吸収され諸臓器に分布するには限界があり、必ずしも感度の高い検査とはいえない。そこで、我々はプランクトンの代わりに水棲細菌に特異的な DNA を、PCR 法を用いて検出することによる溺死診断法の開発に着手した。法医解剖により溺死と診断された症例の保存血 30 例について調べたところ、半数の 15 例で淡水に偏在する細菌の代表である *Aeromonas sobria* に特異的な DNA の塩基配列が確認された。

#### 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 鑑定で行った。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。

##### 2. Ninhydrin 反応強度を指標とした DNA 分析限界の客観的評価法

脱落上皮細胞が付着した紙面を Ninhydrin で染色し、その陽性部位から DNA 分析を行った。その際

の Ninhydrin の発色強度や採取面積とミトコンドリア DNA 多型の検出限界との関係を検討し、分析対象部分を決定する客観的な評価法の確立を試みた。

##### 3. 死体材料における X 染色体の不活性化の偏りと年齢

X 染色体の不活性化のパターンには年齢に関係した偏りが存在するとされる。そこで、女性の剖検材料を用いた X 染色体不活性化の偏りをメチル化感受性制限酵素と HUMARA の PCR で検出した。X 染色体の不活性化のパターンと年齢の間には弱い相関がみられ、法医学的な年齢推定の可能性を検討した。

#### III. 法医中毒学

薬物中毒あるいは薬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、硫化水素、農薬などの薬物の定性・定量分析を GC, GC/MS および分光光度計などを利用して行った。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育について

社会医学 I, II の講義、演習、臨床基礎医学 I (創傷学、中毒学) の講義を担当し、3 年生の研究室配属、6 年生の選択実習で学生を受け入れた。

##### 2. 研究について

従来の研究を継続するとともに、本年度より新たなテーマにも着手したが、現在まだ研究の端緒にいたばかりであり、その内容を評価する段階には至っていない。

##### 3. 実務について

法医解剖は毎年増加の一途をたどっており、昨年度の解剖体数は 450 体余りとなった。その他、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や、警察庁の法医専門研究科研修（検視官育成のためのプログラム）への協力なども行い、社会貢献の一助となっている。

#### 研 究 業 績

##### I. 原著論文

- 1) Inoue K, Tanii H, Nishimura Y, Okazaki Y, Fukunaga T, Abe S, Yokoyama C, Kaiya H, Nata M. The correlation between rates of unemployment and the suicide rate in Mie Prefecture, Japan. *Am J Forensic Med Pathol* 2007; 28(4): 369-70.

- 2) Inoue K, Tanii H, Abe S, Kaiya H, Okazaki Y, Nata M, Fukunaga T. The tendency of suicide among the elderly in Mie Prefecture, Japan. *J Forensic Leg Med* 2008; 15(1) : 65.
- 3) Inoue K, Tanii H, Kaiya H, Abe S, Nishimura Y, Masaki M, Okazaki Y, Nata M, Fukunaga T. The correlation between unemployment and suicide rates in Japan between 1978 and 2004. *Legal Med* 2007; 9(3) : 139-42.
- 4) Takatsu A, Shigeta A, Sakai K, Abe S. Risk factors, diagnosis and prevention of sudden unexpected infant death. *Leg Med* 2007; 9(2) : 76-82.
- 5) Inoue K, Tanii H, Abe S, Kaiya H, Okazaki Y, Nata M, Fukunaga T. Suicidal tendencies among the elderly in Mie Prefecture, Japan, between 1996 and 2002. *Legal Med* 2007; 9(3) : 134-8.

## II. 総 説

- 1) 高津光洋, 酒井健太郎, 重田聡男, 阿部俊太郎. 法医剖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* 2007; 6(2) : 106-13.
- 2) 高津光洋, 酒井健太郎, 阿部俊太郎. 【子どもの睡眠】乳児の窒息死. *小児内科* 2008; 40(1) : 127-9.

## III. 学会発表

- 1) 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. 精神疾患患者の法医剖検例の検討 医療関連死の視点から. 第91次日本法医学会総会. 秋田, 5月. [日法医誌 2007; 61(1) : 101]
- 2) 井上 顕, 福永龍繁, 阿部俊太郎, 那谷雅之. 自殺と失業の相関 1985-2002年の日本における調査より. 第91回日本法医学会総会. 秋田, 5月.
- 3) 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. 精神疾患患者の法医剖検例の検討 医療関連死の視点から. 第91回日本法医学会総会. 秋田, 5月.

## V. その他

- 1) 酒井健太郎, 重田聡男, 阿部俊太郎, 高津光洋. 成人臍ヘルニア嵌頓の一部検例. *法医病理* 2007; 13: 79-82.
- 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(4) : 311-4.

## 熱 帯 医 学 講 座

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

### 教育・研究概要

#### I. マラリアとマスト細胞

マラリアは世界で最も注目される原虫感染症である。マラリア原虫は赤血球に寄生することから血管内での病態が重要となる。われわれは血管周囲に分布するマスト細胞がマラリアの病態発現の中核になるという独自の仮説のもとに、実験的証明を行ってきた。これまでマラリアにおいてマスト細胞は自然免疫と獲得免疫の両者に関与し多量のTNFを産生することで防御を発現することを明らかにした。最近、血管内皮の接着分子の発現増強やマクロファージ活性化などをもたらすサイトカインである血管内皮増強因子(VEGF)がマスト細胞からも分泌されることが報告された。そこでネズミマラリアで血中VEGF値を測定すると増加していることがわかった。また感染マウスの脾臓ではVEGFが増加していた。ネズミマラリア原虫感染マウスにVEGFを投与すると防御が亢進し、血中虫体数が減少した。このマウスでは感染による脾腫が亢進し、リンパ濾胞の過形成がみられた。一方感染マウスに抗VEGF抗体を投与すると防御は低下した。このことからマラリア原虫の感染防御にVEGFが関与することが判明した。次にマスト細胞欠損マウスにマラリア原虫を感染させると対照マウスに比しVEGF値は低く、防御能も低い。さらにマスト細胞欠損マウスに正常マウスの培養マスト細胞を移入して感染させると、細胞移入しないマスト細胞欠損感染マウスに比較して、防御が亢進し、VEGF値は増加した。感染マウスに抗IgEを投与しマスト細胞を刺激するとVEGFの放出がみられた。これらの結果から、マスト細胞由来VEGFが防御を発現することがわかり、マスト細胞は感染防御を担う細胞として位置づけられる。

#### II. 消化管寄生虫の排除機構の解析

消化管寄生線虫の排除にTh2細胞由来サイトカインであるIL-4およびIL-13が関与していることが示唆されている。興味深いことに、これらサイトカインのシグナルを受けて排除に関与する細胞は非



骨髄由来細胞であることがマウスを用いた実験で報告された。IL-4, IL-13 は粘膜上皮の水分／電解質分泌と腸管平滑筋の収縮に関与する。これら生理作用は自律神経系によっても調節される。選択的  $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬、ドミトールは腸管腔内のナトリウムと水の分泌抑制、平滑筋活性の低下を引き起こす。*Nippostrongylus brasiliensis* を排除する過程でマウスにドミトールを投与すると排除が抑制された。これは選択的  $\alpha 2$  アドレナリン受容体拮抗薬を投与することで解除された。ドミトール投与によって粘液分泌および腸蠕動が抑制される。一方、ドミトール投与下の *N. brasiliensis* は、腸絨毛から離れ、腸管腔に停滞していることが判った。すなわち、ドミトールによる排除抑制は、腸蠕動の抑制によることが示された。これらのことから、消化管寄生線虫の排除には、管腔内に存在する寄生虫を押し出すための蠕動も重要であり、免疫系のみならず、神経系による作用も関与していることが示唆された。

消化管寄生条虫である小形条虫の虫卵感染に対して短期間で成立するマウスでの再感染防御は、Th1/Th2 応答に因らず、再感染虫体の小腸粘膜組織への侵入が阻止されることで発現する。そこで、リンパ球の表面抗原に対する抗体を用いて、虫体の組織への侵入阻止に関与する細胞の同定を試みた。抗 CD3 抗体を初感染あるいは再感染の前日に投与した場合、ともに再感染防御は起こらず、再感染虫体の定着が認められた。一方、抗 CD4 抗体を初感染の前日に投与した場合は再感染防御が起こらなかったが、再感染の前日のみに投与すると再感染防御は起きた。抗 CD8 抗体を初感染あるいは再感染の前日に投与すると再感染防御はともに起きた。これらの結果から、初感染後短期間で起こる再感染防御、すなわち小腸粘膜組織への虫体侵入阻止は、その誘導に CD4 陽性リンパ球を必要とし、発現には CD4 と CD8 が陰性で CD3 陽性のリンパ球が関与することが示され、粘膜免疫の発現に特有なリンパ球の存在が示唆された。

### III. アメーバの脱嚢と発育の機序

赤痢アメーバの病原性・分化におけるシステインプロテアーゼの機能に関しては明らかになってきているが、セリンプロテアーゼ (SP) の機能に関しては不明な点が多い。今回、アメーバの脱嚢・発育への SP の関与を調べるため、まず、その阻害剤を用いて検討した。赤痢アメーバの脱嚢・発育のモデルとなる *E. invadens* を用いて、種々の濃度の SP 阻害剤存在下で脱嚢後アメーバ虫体数を比較した。用い

た 4 種阻害剤 PMSF, AEBSF, TPCK および DCI の存在下で濃度に依存した虫体数の減少が認められた。しかし、これらの阻害剤は嚢子の生存には影響しなかった。また、PMSF は発育も抑制した。嚢子抽出液中の SP 活性は PMSF により阻害され、ゼラチンゲル電気泳動により検出されたプロテアーゼのバンドは PMSF の存在下で対照に比し弱くなった。これらの結果から、脱嚢・発育への SP の関与が示唆された。そこで、赤痢アメーバおよび *E. invadens* ゲノムデータベースを検索したところ、*E. invadens* には SP ファミリーのうち S28 と S9 に属するそれぞれ 2 種類の酵素が存在することが判明した。リアルタイム RT-PCR により、これら SP の脱嚢誘導 5 時間後の mRNA 量を誘導前と比較したところ、すべての SP で mRNA 量の亢進が認められ、特に S9 の 1 種の発現量の亢進が顕著であった。さらに、この S9 は嚢子に比し栄養型で最も高い mRNA 量を示した。以上の結果から、SP の *Entamoeba* の脱嚢・発育への関与が判明し、脱嚢の誘導により嚢子中の SP mRNA 量の亢進が認められ、それは特に S9 の 1 種で顕著であることが明らかになった。

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

アメーバ分離株のタンパク質網羅的解析を LC-ESI-MS/MS システムを用いて行った。すなわち、培養した赤痢アメーバ 10 株 (国内分離 5 株を含む) および非病原性アメーバ *Entamoeba dispar* 2 株の CHAPS 可溶性試料を逆相高速液体クロマトグラフィ (LC) にかけてペプチドを分離し、電子スプレーイオン化 (ESI) MS/MS によりペプチド断片の質量分析・アミノ酸配列決定を行った。Mascot 検索により同定されたタンパク質の emPAI (exponentially modified protein abundance index) の値から推定タンパク量を比較した結果、分離株すべてで検出・同定されたタンパクにおいて、株間の emPAI 値に違いが認められ、株間のタンパク発現の様相の違いが明らかになった。また、alcohol dehydrogenase 3 および coactosin は赤痢アメーバ分離株すべてで検出・同定されたが、*E. dispar* 2 株には認められず、一方、40S ribosomal protein S18 および peroxiredoxin は *E. dispar* 2 株においてのみ検出・同定され、それぞれの種に特有に検出・同定される蛋白の存在が明らかになった。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の検出・同定およびその発現量の推定に有用であるとともに、分離株の同定にも役立つことが示唆され

た。

#### 「点検・評価」

研究では文部科学省 2 件, 厚生労働省 1 件と公的研究費補助金の採択が近年では最も少なかった。その分受託研究 1 件, 学内の研究奨励費 2 件で補い, 研究費は例年とほぼ同等となった。研究内容は従来の研究課題が継続して取り上げられている。研究は生命現象の基本原則を理論的あるいは実験的に明らかにすることが目的である。時流に流されることなく本質を見据える姿勢が常に求められる。とりわけ研究課題の設定ではこの点を重視したい。それゆえ深い思考と洞察力が問われることになる。実験的研究では単に仮説が証明できるか否かにとどまらず, 実験を通じて現れる新たな問題を見逃さないための注意深い観察力と慎重な解析力が欠かせない。また実験的研究では技術も大切である。これは新しい技術に翻弄されることなく, 研究手法の工夫をこらす地道な努力の積み重ねのことである。

教育では「寄生虫と感染」の講義がこれまでと同様に学生から高い評価を受けた。学生教育に関する講座内での継続的な取り組みが評価されたと判断したい。医学教育のあり方が変わりつつあり, 講義より実習, さらに自学自習の習慣づけに重点が置かれている。この方向にあって講義で何をいかに伝えるかは教える側の責任である。医学教育では知識に大きな比重を置くのは当然といえる。寄生虫症を通じて自学自習のための問題抽出力と解決法を伝える工夫を怠らないようにしたい。さらに重要なことは学生に社会人としての見識を培うための題材を提供することである。熱帯医学が扱う疾病の背景としての自然や生態系とヒトの関係, 社会構造と貧困, とりわけ開発途上国の現状などを踏まえて, 世界に向けて人類愛を実践するために何ができるかを問いたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ishiwata K, Watanabe N. *Nippostrongylus brasiliensis*: reversibility of reduced-energy status associated with the course of expulsion from the small intestine in rats. *Exp Parasitol* 2007; 117 (1): 80-6.
- 2) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S<sup>1)</sup>, Takeuchi T<sup>1)</sup> (Keio Univ). Differences in protein profiles of the isolates of *Entamoeba histolytica* and *E. dispar* by surface-enhanced laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-

TOF MS) ProteinChip assays. *Parasitol Res* 2007; 102(1): 103-10.

- 3) Obata K, Mukai K, Tsujimura Y, Ishiwata K, Kawano Y, Minegishi Y, Watanabe N, Karasuyama H. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. *Blood* 2007; 110(3): 913-20.

### II. 総説

- 1) 大友弘士, 熊谷正広. 【ヒト・動物共通皮膚感染症】人獣共通感染症としての熱帯皮膚病・輸入感染症. *Derma* 2007; 130: 48-57.

### III. 学会発表

- 1) 大西弘太郎, 浅野和仁 (昭和大), 渡邊直熙, 小形条虫虫卵に対する再感染防御機構. 第 76 回日本寄生虫学会大会. 大阪, 3 月.
- 2) Watanabe N, Tomimori Y<sup>1)</sup>, Terakawa M<sup>1)</sup>, Ishiwata K<sup>1)</sup>, 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). Effect of chymase inhibitor SUN13834 on animal models for atopic dermatitis; 2) effect on NC/Nga mice. 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology. Los Angeles, May.
- 3) Onishi K, Asano K (Showa Univ), Ishiwata K, Watanabe N. Role of costimulatory molecules and apoptosis regulatory molecules in host resistance to re-infection with *Hymenolepis nana*. 13th International Congress of Mucosal Immunology. Tokyo, July.
- 4) 石渡賢治. 消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* の排除における粘液の役割. 第 15 回分子寄生虫学ワークショップ. 草津, 7 月. [第 76 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2007; 60]
- 5) 渡辺直熙, 古田隆久 (東京大学). マラリアにおけるマスト細胞と血管内皮増殖因子. 第 18 回日本生体防御学会学術総会. 福岡, 7 月.
- 6) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤<sup>1)</sup> (慶応大). 人工胃液による *Entamoeba* の脱嚢促進. 第 48 回日本熱帯医学会大会. 別府, 10 月.
- 7) 加藤知行, 渡辺直熙, 石渡賢治. マウスの *Nippostrongylus brasiliensis* 排除における神経受容体の関与. 第 67 回日本寄生虫学会東日本支部大会. 東京, 10 月. [第 67 回日本寄生虫学会東日本支部大会プログラム・講演要旨 2007; 11]
- 8) 加藤知行, 渡辺直熙, 石渡賢治. マウス消化管寄生線虫の免疫による排除における神経受容体の関与. 第 124 回成医学会総会. 東京, 10 月. [第 124 回成医学会総会

- 抄録集 2007; 20]
- 9) 石渡賢治. マウス小腸からの *Nippostrongylus brasiliensis* 排除の解析. 「感染現象のマトリックス」横糸の会: 「蠕虫宿主応答の特殊性と普遍性」研究会. 神戸, 10月.
  - 10) 石渡賢治, 渡辺直熙. マウス小腸からの *Nippostrongylus brasiliensis* 排除機構;  $\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬を用いた解析. 第6回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム. 松山, 10月. [第6回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム プログラム・講演要旨 2007; 25]
  - 11) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規<sup>1)</sup>, 竹内 勤<sup>1)</sup>(慶応大). システインプロテアーゼは *Entamoeba* の脱嚢及び発育に関与する. 第40回日本原生動物学会大会. 富山, 11月.
  - 12) Watanabe N, Furuta T. Induction of vascular endothelial growth factor from mast cells stimulated with cross-linking of Fc $\epsilon$ RI by anti-IgE in murine malaria. 第37回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 11月. [日免疫学会学術記録 2007; 37: 273]
  - 13) Kikuchi T, Watanabe N, Furuta T. Analysis of the peptide sequence recognized by a monoclonal antibody to *Toxoplasma gondii* nucleotide triphosphate hydrolase. 第37回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 11月. [日免疫学会学術記録 2007; 37: 279]
  - 14) Furuta T, Miyake K, Akira S, Watanabe N. Novel functions of RP105/MD-1 in protection and pathogenesis in murine malaria. 第37回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 11月. [日免疫学会学術記録 2007; 37: 273]
  - 15) Onishi K, Asano K (Showa Univ), Watanabe N. Mechanism of host resistance to re-infection with *Hymenolepis nana* oncosphere. 第37回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 11月.
  - 16) Onuma N (東京医科歯科大学), Obata K, Ishiwata K, Watanabe N. Possible functions of basophils in the protection against external parasites. 第37回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 11月. [日免疫学会学術記録 2007; 37: 278]
  - 17) 石渡賢治, 渡辺直熙. マウスにおける *Nippostrongylus brasiliensis* の排除機構;  $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬を利用した解析. 第1回蠕虫研究会. 宮崎, 11月.
- case of cutaneous myiasis due to *Dermatobia hominis* in Japan. A case of cutaneous myiasis due to *Dermatobia hominis* in Japan. J Infect Chemother 2007; 13(4): 255-7.
- 2) 久保恭仁, 有廣誠二, 二上敏樹, 瀬嵐康之, 熊谷正広, 竿代丈夫, 田尻久雄. 急性腭炎を繰り返して発症した回虫症の1例. 急性腭炎を繰り返して発症した回虫症の1例. Gastroenterol Endosc 2007; 49(9): 2517-22.
  - 3) 牧岡朝夫, 竹内 勤 (慶応大). アメーバ等原虫の蛋白網羅的解析法開発と疫学研究等への応用. 平成18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 2007; 30-4.
  - 4) 増野匡彦, 中村成夫, 渡辺直熙. アレルギー性疾患の治療を目的とした新規抗酸化剤の開発. 「生体のストレス応答の分子機構の解明に基づいた難治性疾患に対する新しい治療法の開発」研究成果中間報告書 2008; 32-5.

#### IV. 著 書

- 1) 渡辺直熙. 寄生虫感染とアレルギー. 生体防御医学事典. 東京: 朝倉書店, 2007. p. 33-7.

#### V. その他

- 1) Nagamori K, Katayama T, Kumagai M. A

## 臨床検査医学講座

教授：鈴木 政登	臨床生理学
准教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
准教授：保科 定頼	臨床微生物学
准教授：海渡 健	臨床血液学
准教授：須江 洋成	精神神経医学
准教授：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
准教授：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

### 教育・研究概要

#### I. 臨床生理学に関する研究

乳酸性作業閾値 (LT) や換気性作業閾値 (VT) は低体力者や病態を有する者の有酸素性作業能指標として汎用されている。しかし、透析患者や糖尿病患者など酸-塩基平衡異常を伴う場合には細胞から血中への乳酸流出が抑制され、LT, VT 等にも影響する可能性がある。そこで、健康成人男性 9 名に塩化アンモニウム ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), 重層 ( $\text{NaHCO}_3$ ) および食塩 ( $\text{NaCl}$ ) をそれぞれ 1.87 mM/kg 経口投与し、酸-塩基平衡異常を惹起し自転車エルゴメータによる負荷漸増運動時の血中乳酸動態, LT および VT を調べた。その結果、アシドーシスでは高く、アルカローシス時には低くなることが示された。したがって、透析患者など血中 pH が変化し易い場合には注意を要する。

#### II. 臨床微生物学に関する研究

真菌染色体のユニバーサル領域を用いた DNA 塩基配列から菌種を同定する方式を確立し、従来の形態・生化学性状では困難な株の同定を行った。多剤耐性緑膿菌抗菌力測定を酸素電極装置で測定し、ホスミシンの併用効果を確認した。

ダイオキシシン分解酵素の酵素化学的性状を利用し化学療法薬母核を提案した。

#### III. 臨床化学に関する研究

1. 糖尿病など血糖コントロールの指標ヘモグロビン A1c (HbA1c) やグリコアルブミン (GA) において、特に GA の変動に関しては、慢性肝疾患でアルブミンの生物学的半減期が延長するとされる一方、網内系亢進により半減期が短縮する可能性も推

察されており、いまだ不明な点が多い。また脂肪肝では GA の動態は不明とされている。我々は ALT 異常例を対象に、GA/HbA1c (以下 GA/A1c) 比の解析を実施した。肝臓疾患患者 (ALT 異常群, 36 IU/L 以上) 255 名を対象とした。疾患別分類は肝硬変 (肝癌合併例含む) (LC+HCC) 69 名, 慢性肝炎 (CH) 66 名, 脂肪肝 (FL) 120 名となった。比較対照群として糖尿病 (DM) 患者 829 名を検討した。結果は DM の GA/A1c 比 3.05 と比較し、LC+HCC では 3.71 と有意に高値を示した。血清アルブミン (ALB) 値 ( $4.0 \leq, 3.5 \sim 4.0, < 3.5$ ) で GA/A1c 比について検討した結果、各々 3.35, 3.81, 5.01 と ALB の低下に伴い GA/A1c 比の有意な増加が認められ、血小板 (PLT) ( $15 \text{万} \leq, 10 \text{万} \sim 15 \text{万}, < 10 \text{万}$ ) での比は各々 3.34, 3.96, 4.57 と PLT の減少に伴い GA/A1c 比が有意に増加した。CH では比が 3.08 と DM の 3.05 とほぼ同様の値を示した。FL では GA/A1c 比が 2.74 と有意に低値を示した。これらの結果は ALT 異常を認める肝疾患の中で、ALB や PLT の減少を認める肝硬変群では GA/A1c 比は明らかに増加し、逆に脂肪肝群では低下することが観察された。この相違の原因は ALB の半減期の変動に起因すると考えられる。また GA/A1c 比は肝疾患の疾患分類の推定にも役立つのではないかと推察された。

2. 我々が開発した HPLC リポ蛋白定量法を応用して、LDL 直接測定法の問題点を明らかにした。運動療法の効果モニターとして、VLDL コレステロールの評価が有用であることを見出すとともに、運動によるアディポネクチンの改善には比較的長期間を要することを確認した。Jikei Heart Study のサブ解析 (性差) を行い、とくに 55 歳以上の女性においてアンジオテンシン受容体拮抗薬の治療による心血管イベントの抑制効果が確認され、第 72 回日本循環器学会のシンポジウムで発表した。

#### IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

多発性骨髄腫における染色体異常の解析：性・年齢差による相違

多発性骨髄腫の染色体異常を性・年齢別に解析した。Hypodiploid が半数以上を占め、以下 hyper, pseudo, tri/tetra で、Hypo は 59 歳以下, hyper は 60 歳以上, tri/tetra は女性に高率であった。数的増加の場合は +15 が最多で, +11, +19, +3 が続き, 減少の場合は -13 が最も多く, -Y が男性の 56%, -X が女性の 40% に見られ, 59 歳以下の症例で多く観察された。複雑異常を呈する 경우가多く, 女性ではその傾向が強かった。切断点では 14q32 が最多

で11q13, 1p22, 8q24の順で、1番染色体異常が最も多かった。11q13, 20q11, 2p11は男性のみに認められ、14q32に年齢差はなく、11q13, 8q24, 1p13は60歳以上。8p11, 11q21は59歳以下で頻度が高かった。モード数、数的異常、複雑さ、切断点などの点で、性・年齢別に明らかとなった特徴を把握して、基本となる分染法による染色体解析を行うことが望ましい。

## V. 循環器病学

我々は、カテーテルアブレーションによる心房細動の根治療法を主な研究テーマとしている。現在、心房細動をカテーテルアブレーションにより根治するためには、肺静脈を左房から隔離することが最も重要と考えられており、アブレーションによる肺静脈の隔離方法として、選択的な巣状隔離術と上下の肺静脈をまとめて隔離する広範隔離術とが施行されている。我々は、巣状隔離術による隔離を選択し、この方法の有効性、安全性、術式の改良を検討しており、平成19年度は、大きなサイズのlasso catheterを使用し広範に肺静脈を巣状隔離することにより治療成績や安全性を改善できること、ATPによる一過性の再伝導を指標にアブレーションを施行することにより再発率を低下できることなどを報告した。

## VI. 臨床細胞生物学

1. 伊東細胞と肝線維化との関連を明らかにするための肝臓におけるLecithin:retinol acyltransferase (LRAT)の免疫組織学的検討
2. 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
3. 埋め込み型バイオ人工肝臓の開発
4. <sup>13</sup>C-グルコース呼吸試験によるインスリン抵抗性診断試験の開発
5. 微小癌診断のための超音波分子イメージング技術の開発
6. TGF- $\beta$ 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

## VII. 臨床精神医学に関する研究

従来どおり古典的脳波の臨床的特徴についての再考を行っており、前年度に続き6 Hz棘徐波複合、いわゆるphantomについては興味深い結果が得られたので報告を行った。6 Hz棘徐波複合は抗ヒスタミン薬にて誘発されることが報告されているが、とくに近年導入された非定型抗精神病薬により誘発されたとみられる脳波異常・発作の発現例について検討を行ったところ、同じく6 Hz棘徐波複合がみられ

たことから、非定型抗精神病薬の有するH1受容体への親和性が6 Hz棘徐波複合の発現に関わっているであろうことを推察した。その他、終夜睡眠ポリグラフ検査を用いて発作を捕捉した睡眠時異常行動をみる診断苦慮例の報告や脳神経外科との共同で精神症状を伴った側頭葉てんかんの外科治療例の報告などがなされた。

## 「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2回、保科定頼1回)、②文献講読I(保科定頼後期10回、松浦知和 前期12回)、③細菌・真菌と感染実習(保科定頼4回)、④免疫学実習(保科定頼5回)、⑤医学総論III演習(保科定頼2回)、⑥研究室配属10名、(3) 4年次：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。(講座所属全教職員が担当)、(4) 5年次：①臨床実習(09:10~12:00, 13:00~17:00, 1日間)年18回。(臨床系教員、非常勤講師担当)、(5) 6年次：①病理示説(海渡健1回)、②選択実習phase I~IV合計16名受け入れ、臨床検査医学講座、スキルスラボおよび中央検査部において臨床検査実習を行った。

### 2. 研究

1) 臨床生理学的研究では、乳酸性作業閾値(LT)や換気性作業閾値(VT)はアシドーシスで高く、アルカローシス時には低くなり、透析患者など酸-塩基平衡異常に陥りやすい場合の利用には注意が必要であることを示唆した。2) 臨床微生物学的研究では、真菌染色体のユニバーサル領域を用いたDNA塩基配列から菌種を同定する方式を確立した。3) 臨床化学的研究では、ALT異常を認める肝疾患のうちALBやPLTが減少する肝硬変群ではGA/A1c比は明らかに増加し、逆に脂肪肝群では低下することを観察し、GA/A1c比が肝疾患の疾患分類の推定に有用であることを指摘した。また、吉田らが開発したHPLCリポ蛋白定量法を応用し、LDL直接測定法の問題点が明らかにされた。4) 臨床血液学・免疫学的研究では、多発性骨髄腫の染色体異常を性・年齢別に解析し、モード数、数的異常、複雑さ、切断点などの点で、性・年齢別に明らかとなった特徴を把握した上で、基本となる分染法による染色体解析を行うことが望ましいことを提案した。5) 循環器病学的研究では、大きなサイズのlasso catheterを使用し広範囲に肺静脈を巣状隔離する

ことにより治療成績や安全性が改善され、ATPによる一過性の再伝導を指標にアブレーションを施行することにより再発率が低下することを報告した。

6) 臨床細胞生物学的研究は、①肝臓における Lecithin : retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織学的検討、②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、③埋め込み型バイオ人工肝臓の開発、④<sup>13</sup>C-グルコース呼吸試験によるインスリン抵抗性診断試験の開発、⑤微小癌診断のための超音波分子イメージング技術の開発、⑥TGF- $\beta$ 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発、の成果を報告した。7) 臨床精神医学研究では、終夜睡眠ポリグラフ検査を用いて発作を捕捉した睡眠時異常行動をみる診断苦慮例の報告や脳神経外科との共同で精神症状を伴った側頭葉てんかんの外科治療例を報告した。

### 3. その他

社会的活動として、平成19年7~8月のうち5日間日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会(高木会館5階および大学1号館、鈴木政登)を開催した。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、当該研究領域の運営・管理に貢献した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kisugi R, Kouzuma T, Yamamoto T, Akizuki S, Miyamoto H, Someya Y, Yokoyama J, Abe I, Hirai N, Ohnishi A. Structural and glycation site changes of albumin in diabetic patient with very high glycated albumin. *Clin Chimica Acta* 2007; 382(1-2) : 59-64.
- 2) Iwase T, Hoshina S, Seki K, Shinji H, Masuda S, Mizunoe Y. Rapid identification and specific quantification of *Staphylococcus epidermidis* by 5' nuclease real-time polymerase chain reaction with a minor groove binder probe. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60(2) : 217-9.
- 3) Akizuki S, Ohnishi A. Nicotine metabolic capability following cigarette smoking in Japanese smokers with CYP2A6\*4/\*9 genotype. *Jikeikai Med J* 2007; 54(1) : 11-9.
- 4) 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.
- 5) Saito M, Matsuura T, Nagatsuma K, Tanaka K, Maehashi H, Shimizu K, Hataba Y, Kato F, Kashimori I, Tajiri H, Braet F. The functional inter-relationship between gap junctions and fenestrae in endothelial cells of the liver organoid. *J Membr Biol* 2007; 217(1-3) : 115-21.
- 6) Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, Ohkawa K, Hano H, Fukunaga M, Matsushima M, Masui Y, Fushiya N, Onoda H, Searashi Y, Takagi I, Tagiri H. Useful detection of CD147(EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21) : 2913-7.
- 7) 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.
- 8) Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, Suzuki T. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. *J Virol Methods* 2008; 148(1-2) : 174-81.
- 9) 横山雄介, 加藤庸介, 平井徳幸, 大西明弘, 島田 貴, 溝呂木ふみ, 山崎哲志. 骨髄異形成症候群の治療経過中に出現した後天性第V因子インヒビターについて. *日検血会誌* 2007; 8(3) : 312-7.
- 10) 宮本博康, 渡邊裕子, 木杉玲子, 平井徳幸, 大西明弘. 攪拌機能を持つ新型ヘモグロビンA1c測定装置の評価. *医療と検査機・試薬* 2007; 30(5) : 491-8.
- 11) 大西明弘. 高齢者における薬物動態の特徴. *臨床薬理* 2008; 39(1) : 2-5.
- 12) 坂本光男, 河野 緑, 保科定頼, 小泉信夫, 武藤麻紀, 渡辺治雄. これまでに経験したレプトスピラ症4例の検討. *IASR* 2008; 29(1) : 8-10.
- 13) 若林真理子, 富永健司, 坂本和美, 鶴川治美, 前田沙織, 田村 卓, 阿部郁朗, 海渡 健. メロベネム, イミペネムの緑膿菌に対する Percent Time Above MIC (%T>MIC) の比較検討 モンテカルロシミュレーション法を用いた解析. *日臨微生物誌* 2007; 17(1) : 8-13.
- 14) 阿部正樹, 俵木美幸, 黒沢秀夫, 阿部郁朗, 堂満憲一, 海渡 健. non-RIA法による4種の血中コルチゾール測定法の比較検討. *日臨検自動化会誌* 2007; 32(2) : 221-6.
- 15) 中田瞳美, 阿部美佐子, 黒沢秀夫, 小池 優, 平田龍三, 阿部郁朗, 吉田 博, 海渡 健. 新規測定試薬によるVLDL-TGとメタボリックシンドローム関連血清パラメーターとの関連性. *日臨検自動化会誌* 2007;

- 32(5) : 778-83.
- 16) 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(1) : 16-20.
- 17) 神田 俊, 湯本春野, 青山 香, 高橋千絵子, 丹野純子, 吉田美雪, 菱木光太郎, 荒木早紀子, 栗原悦子, 小池 優, 平田龍三, 阿部郁朗, 海渡 健. 当院で経験した多発性骨髄腫における染色体異常の解析: 性差, 年齢差による相違. 医学検査 2007; 56(11) : 1448-51.
- 18) 萩野剛史, 海渡 健, 浅井 治, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊. 杉山勝紀, 齋藤 健, 大川 豊, 相羽恵介, 薄井紀子. 腫瘍崩壊症候群に伴う白血球細胞断片化による白血球数, 血小板数の偽性高値. 臨血液 2007; 48(12) : 1559-62.
- ## II. 総 説
- 1) 鈴木政登, 柴崎敏昭. 腎疾患患者の運動管理. J Clin Rehabil 2007; 16(7) : 684-8.
- 2) 大西明弘. ジェネリック医薬品と臨床現場. 臨薬理 2007; 38(2) : 109-10.
- 3) 大西明弘. 【循環器症候群 その他の循環器疾患を含めて】心膜疾患 薬物による心膜炎. 日臨 2007; 別冊循環器症候群 II : 461-4.
- ## III. 学会発表
- 1) 鈴木政登, 石山育朗 (國學院栃木短大), 形本静夫 (順天堂大学), 澤田 亨 (東京ガス), 須藤美智子 (ソニー (株)), 小田切優子 (東京医大), 田中喜代次 (筑波大学). 日本人のための健康関連体力指標 VO<sub>2</sub>max の標準化および Minimum zone (MZ) の設定. 第 62 回日本体力医学会大会. 秋田, 9 月. [日本体力医学会大会予稿集 2007; 123]
- 2) Suzuki M, Imanishi A, Shindou D, Kimura M, Shibasaki T. Mechanism for exercise-induced diuresis observed following an exhaustive short duration run. American College of Sports Medicine 54rd Annual Meeting. New Orleans, May. [Med Sci Sports Exerc 2007; 39(5 Suppl) : S274]
- 3) 木杉玲子, 高妻卓司, 山本 保, 染谷泰寿, 横山潤一, 大西明弘. グリコアルブミンが著しく高値症例の治療経過におけるアルブミン構造変化と糖化部位に関する研究. 第 50 回日本糖尿病学会. 仙台, 5 月.
- 4) 松永貴子, 渡邊優子, 石井健二, 石井裕子, 神谷昌弓, 平井徳幸, 秋月摂子, 大西明弘. 全血インターフェロン γ 測定法と従来法との比較検討において不一致を示す患者背景について. 第 54 回日本臨床検査医学会. 大阪, 11 月.
- 5) 石井裕子, 渡邊優子, 松永貴子, 石井健二, 平井徳幸, 秋月摂子, 大西明弘, 河野 緑, 保科定頼. 髄液から *Corynebacterium striatum* を検出した 1 例について. 第 19 回日本臨床微生物学会. 東京, 1 月.
- 6) 中澤 靖, 加藤哲朗, 堀野哲也, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 斉藤義弘, 衛藤義勝, 富永健司, 河野緑, 保科定頼. TRC 法を用いたノロウイルス胃腸炎の診断. 第 56 回日本感染症学会東日本地方会総会. 東京, 10 月.
- 7) 川上健志, 鈴木悠造, 大山圭介, 鈴木奈穂, 片山義博 (東京農工大), 大塚祐一郎, 中村雅哉 (森林総合研究所), 保科定頼. 塩素化ダイオキシン分解微生物 *Beobacillus midousuji* SH2B-J2 株に関する研究 (1). 日本農芸化学会 2008 年度大会. 名古屋, 3 月.
- 8) 保科定頼, 河野 緑, 槌谷恵美. 白血球中細菌核酸検査「ハイブリゼップ」による表皮ブドウ球菌感染症の検討. 第 56 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; 82(2) : 115]
- 9) 保科定頼, 槌谷恵美, 西脇嘉一, 河野 緑. FOM 併用療法が奏効した MDRP の薬剤感受性と FIC index の酸素電極リアルタイム測定. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2007; 122(6) : 249-50]
- 10) 河合昭人, 小池 優, 阿部郁郎, 石山育郎, 鈴木政登, 海渡 健. 健康女性の腎機能に及ぼす加齢および運動負荷の影響. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) 鈴木水緒, 中村多麻美, 榎本由美, 町田規子, 森谷恵実, 池田勇一, 阿部郁朗, 海渡 健. 心房細動に対する肺静脈隔離術 (PV-ablation) 後の左房容積評価について. 第 56 回日本医学検査学会. 宮崎, 5 月.
- 12) 中田瞳美, 阿部美佐子, 黒澤秀夫, 阿部正樹, 小池優, 阿部郁朗, 海渡 健, 吉田 博. 総 TG と VLDL-TG との相違点. 第 39 回日本臨床検査自動化学会学術集会. 横浜, 9 月.
- 13) 黒沢秀夫, 阿部正樹, 阿部郁郎, 海渡 健, 阿部美佐子, 堂満憲一, 吉田 博, 廣渡祐史, 小倉 豊, 多田紀夫. HPLC による各リポ蛋白コレステロールと新規に開発された RLP-C, VLDL-TG の基準値設定と高脂血症型別比較. 第 47 回臨床化学会年次学術集会. 大阪, 11 月.
- 14) 河野 緑, 保科定頼, 高橋幸義, 阿部修三. HPLC を用いた細菌 16SrRNA の高次構造多型の解析-アフィニティーカラムによる高分子核酸の分離. 第 14 回日本遺伝子診療学会大会. 松山, 7 月.
- 15) 宮本博康, 鈴木晴美, 吉澤辰一, 横山雄介, 平井徳幸, 秋月摂子, 大西明弘. 慢性肝疾患および脂肪肝におけるグリコアルブミン/ヘモグロビン A1c 比の変動. 第 54 回日本臨床検査医学会学術集会. 大阪, 11 月.

#### 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<sup>1)</sup>, 林 達也<sup>1)</sup>(京都大学)編. 糖尿病カレントライブラリー 8: 糖尿病の食事・運動療法. 東京: 文光堂, 2007. p. 182-8.
- 2) 海渡 健. 凝固分子マーカー [(フィブリンモノマー, フィブリノペプチド A, トロンビン・アンチトロンビン III 複合体, プロトロンビンフラグメント F1+2 など) (ATIII を含む)]. Medical Practice 編集委員会編. 臨床検査ガイド 2007~2008: これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた. 東京: 文光堂, 2007. p. 616-20.



# 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)
教授 (外):	高木 一郎	消化器病学 (胆道・肝 臓・膵臓)
准教授:	相澤 良夫	消化器病学 (肝臓)
准教授 (外):	西野 博一	消化器病学 (消化管・ 膵臓)
准教授:	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:	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)
講師:	小池 和彦	消化器病学 (肝臓)
講師:	瀬嵐 康之	消化器病学 (肝臓)

### 教育・研究概要

#### I. 消化管に関する研究

クローン病における FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 制御性 T 細胞の分布と機能の研究: 腸間膜リンパ節ならびに粘膜固有層において、FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 制御性 T 細胞が多く発現していたが、活動性のあるクローン病の末梢血では逆に減少していた。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞と CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T 細胞との共培養にて、クローン病における CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞は正常の腸管と同様の制御能力を有していることを確認した。また、CD3 と CD28 の刺激にて、FOXP3 のタンパク発現ならびに転写を誘導でき、この効果は TGF- $\beta$  を加えることにより更に増強された。これらの結果は、FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 制御性 T 細胞は、クローン病において粘膜リンパ組織に多く発現し、granuloma を含め活動性のある炎症領域にも多く発現し、生体外ではその制御力は強力であることが判明した。

炎症性腸疾患 (IBD) における Visilizumab の作用についての研究: Visilizumab は、ヒト化された Fc 受容体に結合する CD3 に対する抗体である。そこで Visilizumab の作用について検討し、非 IBD 群、潰瘍性大腸炎 (UC)、クローン病のいずれにおいても、

濃度依存性に、時間依存性に粘膜固有層の T 細胞のアポトーシスを誘導することを示した。Visilizumab は、UC の末梢血ではなく粘膜固有層の T 細胞にのみアポトーシスを引き起こし、ミトコンドリア経路や Fas-Fas リガンド経路は関係なく Caspase 3 と 8 を経由している事が示された。

マウス大腸炎における樹状細胞の研究: 腸管の樹状細胞は、Conventional DCs (cDCs), Migratory (mDCs) そして Plasmacytoid DCs (pDCs) により構成され、腸管の監視システムを形成している。急性大腸炎粘膜では、cDCs と mDCs が重要な働きをしているのに対し、修復粘膜では pDCs が主要な樹状細胞のサブセットであることを示した。これらの pDCs は TLR 刺激に対し IL-10 を産生し、さらに制御 T 細胞からの IL-10 分泌も調節していた。これらのことより pDC が大腸炎の修復過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。

IBD における Azathioprine (AZA)/6-Mercaptopurine (6-MP) の副作用: 日本人における AZA/6-MP の副作用発現は inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) の遺伝子変異が強く関与していることが示唆された。

#### II. 消化管腫瘍免疫に関する研究

CMS4 移植腫瘍モデルに対して IL-12 を発現するアデノウイルスを樹状細胞に感染させ、腫瘍組織内に投与すると強力な抗腫瘍効果が認められた。CD8<sup>+</sup> T 細胞が認識する癌抗原として hemoglobin-beta を同定した。樹状細胞のツール様受容体を刺激し成熟誘導後、熱処理した癌細胞と細胞融合し改良型融合細胞ワクチンを作製した。この融合細胞は腫瘍抗原や共刺激分子が強発現しており、著しく高い細胞障害性 T 細胞を誘導できた。

#### 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を確認した。移入抗原ペプチドを変化させ、免疫応答の変化を観察して、慢性肝炎の病態進展との関連について検討している。

自己免疫性肝疾患における補助刺激分子の肝内動態: Programmed death-1 (PD-1) とリガンド PD-

L1 の原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、自己免疫性肝炎における肝内動態を解析した。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) のトランスジェニックマウス (TM) を用いての宿主初期免疫応答の解明: HCV は初感染時多くが慢性化に至るが詳細は不明である。TM を用いて免疫応答を解析し初期免疫反応として、NK 細胞による応答がもっとも早期に生じることを確認した。

C 型慢性肝炎難治例に対するペグインターフェロン  $\alpha 2b$ ・リバビリン併用療法: インターフェロン  $\beta 2$  分割投与を早期に導入することで、ウイルス学的不応例をより早期に鑑別できる可能性と難治例でのウイルス陰性化が早まり陰性期間を拡大することで著効率の向上に寄与する可能性が示された。

ラミブジン耐性株による breakthrough hepatitis を発症した B 型慢性肝炎の治療: アデフォビル (ADV) を併用投与後 6 ヶ月での B 型肝炎ウイルス (HBV)-DNA 陰性化に寄与する因子は HBV-DNA 量と HBeAg 量であった。また eAg 陰性例における ADV 併用投与の長期的治療効果が高いことを明らかにした。

自己免疫性肝炎 (AIH) の臨床病理学的検討: 長期加療している AIH に対する臨床背景と組織学的検討を継続している。AIH は肝内の病変局在の不均衡により組織学的評価と臨床所見と乖離が多く、腹腔鏡による肝表面観察が病勢病期の評価において相互補完することを確認した。

肝線維化と CTGF (connective tissue growth factor) の検討: 線維化維持や血管新生に関与する CTGF を慢性肝疾患症例で測定、組織学的な線維化進展と相関を確認し、新たな肝線維化マーカーとなる可能性が示唆された。

肝疾患における栄養評価と病態との関連性: 種々病因による肝硬変症と非アルコール性肝疾患 (NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease) における栄養介入前に食物摂取頻度調査を実施した。至適摂取状況と逸脱した症例が多く、病態背景に『栄養学的不均衡』を確認した。さらに間接カロリーメーターによる基礎代謝量を測定し、栄養学不均衡を加味した個々への有益な栄養介入手法を開発している。

肝細胞癌における survivin の発現率と臨床背景因子の検討: 抗アポトーシス分子である survivin は、癌化すると多くの臓器で発現が増強され、治療抵抗性の役割を果たす。腫瘍生検を行った 22 症例を

対象に survivin で免疫染色し、Labeling index にて survivin の核陽性率を測定した結果、腫瘍部の肝癌細胞の陽性率は 62% (中央値) であった。

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: ラジアルフロー型バイオリアクターにマウス不死化肝細胞、伊東細胞、内皮細胞を共培養し、ミニ肝臓を構築した。 $^{13}\text{C}$ -glucose を添加した培養液で還流すると、排気中に  $^{13}\text{CO}_2$  が検出され、その動態は細胞増殖や薬剤による効果を反映した。

埋め込み型バイオ人工肝臓の開発: ミニ肝臓をヌードマウスに移植し、生着を確認した。慢性肝不全における埋め込み型バイオ人工肝臓開発の端緒となる。

肝細胞癌 (HCC) に関する研究: HCV 陽性肝細胞癌の末梢血 %Treg と病態との関連について検討し、HCC 患者においては末梢血 Treg が上昇し、末梢で誘導される adaptive Treg が HCV 陽性肝細胞癌における発癌や初期の癌発育に関与する可能性が示された。HCC では根治的治療後でも 10 年以上無再発例は稀である。当科初診患者で根治後 10 年間無再発例の経過をみると、慢性肝疾患を背景とした症例では 10 年を超えても新たな発癌リスクが高いことを示した。一方、日本肝癌研究会にそった集計を行い、HCC に対する治療法を、後期高齢者、前期高齢者及びそれ以下の年代に分けて検討したところ、すべての年代において治療方針のアルゴリズムとの一致率は 80% 以上であり、後期高齢者でも積極的に治療が可能である事を報告した。

#### IV. 脾疾患に関する研究

最近 10 年間の重症急性脾炎症例を検討した。前半 5 年は 26 例中死亡例 3 例であったが、後半 5 年は 27 例で死亡例は認めていない。死亡例 3 例中 2 例は CRF にて透析中の患者であり後期合併症である敗血症にて不幸な転帰をとられた症例である。病態を踏まえた嚴重な感染対策の徹底が重要である。自己免疫性脾炎 (AIP) について、国際間での差異を明らかにする目的で日本での典型例のみならず非典型例の AIP 症例に注目した研究を継続している。

#### 「点検・評価」

平成 19 年度は、原著論文計 39 編、総説 38 編、著書 12 冊、その他 1 編、学会発表は 187 件であり、研究業績は着実に伸びている。原著論文についても Gastroenterology, J Immunol, J Hepatol, Oncogen など impact factor (IF) 2~3 以上の国際的評価の

高いジャーナルが目立つ。海外留学、国内留学ならびに学内の基礎医学講座にて研究している医局員を介した translational research の成果がでてきた証左と考えられる。

消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療がきわめて多忙ななか、今後、スタッフの診療と研究のバランスをとることが大学病院における重要な課題である。2年前より実施している内視鏡部との人事相互交流が円滑に推移しており、診療・教育・研究の一体化によりモチベーションが上がってきている。肝移植はすでに第4例が遂行され、肝胆膵外科との密接な連携も続いている。

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ることは言うまでもないが、当科では常に卒前・卒後教育の充実にとくに力を入れており、学生からの評価も良好である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Yoshikawa T, Nariai K, Mitsunaga M, Yumoto Y, Fukushima K, Hoshina S, Fujise K. Bovine lactoferrin potently inhibits liver mitochondrial 8-OHdG levels and retrieves hepatic OGG1 activities in Long-Evans Cinnamon rats. *J Hepatol* 2008; 48(3): 486-93.
- 2) Koido S, Hara E, Homma S, Mitsunaga M, Takahara A, Nagasaki E, Kawahara H, Watanabe M, Toyama Y, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K, Fujise K, Gong J, Tajiri H. Synergistic induction of antigen-specific CTL by fusions of TLR-stimulated dendritic cells and heat-stressed tumor cells. *J Immunol* 2007; 179(7): 4874-83.
- 3) Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Mitsunaga M, Yanaga K, Takahashi H. Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94(8): 996-1001.
- 4) Oikawa T, Takahashi H, Ishikawa T, Hokari A, Otsuki N<sup>1)</sup>, Azuma M<sup>1)</sup> (Tokyo Med and Dent Univ), 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(8): 485-92.
- 5) Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Yoshida Y, Tajiri H. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: A prospective comparative study. *Endoscopy* 2007; 39(11): 937-41.
- 6) Mamori S, Asakura T, Ohkawa K, Tajiri H. Survivin expression in early hepatocellular carcinoma and post-treatment with anti-cancer drug under hypoxic culture condition. *World J Gastroenterol* 2007; 13(40): 5306-11.
- 7) Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, Ooyanagi H, Endo H, Michida T, Hasuike N, Oda I, Fujii T, Saito D. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae—a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2007; 39(9): 779-83.
- 8) Saito M, Matsuura T, Nagatsuma K, Tanaka K, Maehashi H, Shimizu K, Hataba Y, Kato F, Kashimori I, Tajiri H, Braet F. The functional interrelationship between gap junctions and fenestrae in endothelial cells of the liver organoid. *J Membrane Biol* 2007; 217(1-3): 115-21.
- 9) Odagi I, Kato T, Imazu H, Kaise M, Omar S, Tajiri H. Examination of normal intestine using confocal endomicroscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(5): 658-62.
- 10) 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(8): 485-92.
- 11) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y, Shiraishi K, Okuda H, Onji M, Kanazawa H, Tsubouchi H, Kato S, Kaito M, Watanabe A, Habu D, Ito S, Ishikawa T, Kawamura N, Arakawa Y. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007; 23(2): 113-20.
- 12) Sakai A, Takikawa S, Thimme R, Meunier JC, Spangenberg HC, Govindarajan S, Farci P, Emerson SU, Chisari FV, Purcell RH, Bukh J. *In vivo* study of the HC-TN strain of hepatitis C virus recovered from a patient with fulminant hepatitis: RNA transcripts of a molecular clone (pHC-TN) are infectious in chimpanzees but not in Huh7.5 cells. *J Virol* 2007; 81(13): 7208-19.
- 13) Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, Ohkawa K, Hano H, Fukunaga M, Matsushima M, Masui Y, Fushiya N, Onoda H, Searashi Y, Takagi I, Tajiri H. Useful detection of CD147 (EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma.

- cinoma in needle biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21): 2913-7.
- 14) Koido S, Hara E, Homma S, Fujise K, Gong J, Tajiri H. Dendritic/tumor fusion cell-based vaccination against cancer. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55(5): 281-7.
  - 15) Kimura T, Amano K, Uehara H, Ariga H, Ishida T, Torii A, Tajiri H, Matsueda K, Yamato S. Urocortin I is present in the enteric nervous system and exerts an excitatory effect via cholinergic and serotonergic pathways in the rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(4): G903-10.
  - 16) Koido S, Hara E, Homma S, Mitsunaga M, Takahara A, Nagasaki E, Kawahara H, Watanabe M, Toyama Y, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K, Fujise K, Gong J, Tajiri H. Synergistic induction of antigen-specific CTL by fusions of TLR-stimulated dendritic cells and heat-stressed tumor cells. *J Immunol* 2007; 179(7): 4874-83.
  - 17) Kaise M, Yamasaki T, Yonezawa J, Miwa J, Ohta Y, Tajiri H. CpG island hypermethylation of tumor-suppressor genes in *H. pylori*-infected non-neoplastic gastric mucosa is linked with gastric cancer risk. *Helicobacter* 2008; 13(1): 35-41.
  - 18) 久保恭仁, 伊坪真理子, 小池和彦, 石川智久, 穂苺厚史, 田尻久雄, 小林 進, 矢永勝彦. 若年正常肝に発生し限局性結節性過形成を合併した非 B 非 C 肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2007; 48(5): 233-9.
  - 19) 松平 浩, 木下晃吉, 石黒晴哉, 小林 剛, 中野真範, 鳥巢勇一, 小池和彦, 穂刈厚史, 石川智久, 高橋宏樹, 渡辺文時, 田尻久雄, 銭谷幹男. 抗ミトコンドリア抗体陽性 (M2 抗体) を呈した特発性門脈圧亢進症の一例. *診療と新薬* 2007; 44(2): 155-7.
  - 20) 安部 宏, 吉澤 海, 北原拓也, 三戸部慈実, 廣濱浩司, 会澤亮一, 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スクリーニングの意義 F スケールを用いた検討. *消化器科* 2007; 44(4): 421-5.
  - 21) 安部 宏, 北原拓也, 吉澤 海, 松坂 憲, 会澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫. バルプロ酸ナトリウムにより重症肝障害と赤芽球癆を発症した 1 例. *肝臓* 2008; 49(3): 108-12.
  - 22) 宮川佳也, 三戸部慈実, 北原拓也, 吉澤 海, 安部宏, 会澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎患者における血清中フラクタルカイン濃度測定の意味. *消と免疫* 2007; 43: 85-9.
  - 23) 吉澤 海, 安部 宏, 北原拓也, 会澤亮一, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 慢性 C 型肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法における末梢血 Th1/Th2 比の意義: 抗ウイルス効果との関連について. *消と免疫* 2007; 43: 54-7.
- ## II. 総 説
- 1) Tajiri H. Autofluorescence endoscopy for the gastrointestinal tract. *Proc Jpn Acad Ser B* 2007; 83(8): 248-55.
  - 2) Tajiri H. What do we see in the endoscopy world in 10 years' time? *Dig Endosc* 2007; 19 (Suppl. 1): S174-9.
  - 3) 田尻久雄. *Helicobacter pylori* 除菌 3 剤併用: RAC 療法. *臨消内科* 2007; 22(8): 1146-50.
  - 4) 田尻久雄. 拡大内視鏡の歴史. *胃と腸* 2007; 42(5): 529-33.
  - 5) 小池和彦, 銭谷幹男. 自己免疫性肝疾患と性差. *医と薬学* 2007; 58(5): 653-9.
  - 6) 木下晃吉, 銭谷幹男. 肝臓がんの理解と看護ケアのポイント. *がんけあナビ* 2008; 1(4): 113-8.
  - 7) 穂苺厚史, 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.
  - 8) 齋藤勝也, 高木一郎, 松浦知和, 田尻久雄. 胆嚢炎・胆石症からの発癌. *臨消内科* 2007; 22(7): 977-82.
  - 9) 今津博雄, 田尻久雄. 日本の食道・胃静脈瘤治療一問題点と今後の展開. *臨消内科* 2007; 22(5): 577-84.
  - 10) 高木一郎, 田尻久雄. 胆石症. *綜合臨* 2007; 56(増刊): 1228-34.
- ## III. 学会発表
- 1) Mitsunaga M, Tsubota A, Nariai K, Tajiri H, Fujise K. ATX-S10Na (II)-mediated photodynamic therapy induced apoptosis in human colon cancer cells through the mitochondrial pathways and requirement of Bax. *Asian Pacific Digestive Week* 2007. Kobe, Dec.
  - 2) 木村貴純, 天野智文, 上原広嗣, 田尻久雄, 大和 滋. ラット結腸壁内神経系における神経ペプチド Urocortin の存在. 第 4 回日本消化管学会総会学術集会. 大阪, 2 月.
  - 3) 渡辺 亮<sup>1)</sup>, 鳥巢勇一, 野中 綾<sup>1)</sup>, 緑川 泰<sup>1)</sup>, 幕内雅敏, 新井田厚司<sup>1)</sup>, 秋山 徹<sup>1)</sup>, 柴原純二<sup>1)</sup>, 深山正久<sup>1)</sup>, 島村隆浩<sup>1)</sup>, 相村春彦<sup>1)</sup>, 銭谷幹男, 油谷浩幸<sup>1)</sup> (東京大学). 新規 Wnt ターゲット遺伝子 NOTUM の同定と肝臓癌における異常発現 (Notum, a novel wnt target gene overexpressed in hepatocellular carcinoma). 第 66 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月. [日癌学会総会記 2007; 66: 234-5]
  - 4) 伊藤恭子, 山岡吉生, 太田浩良, 田尻久雄, Graham

- DY. *Helicobacter pylori* の肝細胞への接着, 侵入, 持続感染. 第 13 回日本ヘリコバクター学会. 大津, 6 月.
- 5) 國安祐史, 高橋宏樹, Mehal W, 藤瀬清隆, 田尻久雄, 銭谷幹男. APL が肝臓における抗原特異的活性化リンパ球の捕捉/除去に及ぼす影響の解析. 第 43 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
  - 6) Matsuoka M, Aizawa Y, Hirohama K, Yoshizawa K, Kitahara T, Abe H, Aizawa R, Miyakawa Y, Sutoh S, Tajiri H. Expression of CD16<sup>+</sup> monocytes in inflammatory bowel disease. 13th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2007). Tokyo, July.
  - 7) 石川智久, 石黒晴哉, 銭谷幹男, 柴田聡子, 福土朝子, 平山麻美子, 柳井一男, 鳥巢勇一, 玉城成雄, 小池和彦, 穂苅厚史, 高橋宏樹, 田尻久雄. 肝硬変症例の栄養評価における安静時代謝量と肝予備力との関連性. 第 49 回日本消化器病学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
  - 8) 益井芳文, 小野田泰, 田中 賢, 小林裕彦, 二上敏樹, 天野克之, 伏谷 直, 木島洋征, 坂部俊一, 福田 実, 村上重人, 中島尚登, 田尻久雄. 肝腫瘤診断における MRI 拡散強調画像の有用性. 第 11 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
  - 9) 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 松岡美佳, 井家麻紀子, 島田紀朋, 相澤良夫. 慢性 HCV 感染における末梢血制御性 T 細胞 (Treg) の動態と臨床的意義. 第 11 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
  - 10) 相澤周, 藤瀬清隆, 坪田昭人, 島田紀朋, 佐藤憲一, 高松正視, 馬場 仁, 鈴木憲治, 春日葉子, 大谷 圭, 新谷 稔, 田尻久雄. B 型慢性肝炎に対するラミブジン・アデフォビル併用療法の長期治療効果と効果予測因子の検討. 第 11 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
  - 11) 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石川智久, 宮崎 修, 深町 勇, 黄 宝星, 遠藤幸喜, 竹原和彦, 中野真範, 玉城成雄, 國安祐史, 木下晃吉, 渡辺文時, 高橋宏樹, 田尻久雄. 肝疾患における血漿 CTGF 測定の有用性. 第 11 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
  - 12) 間森 聡, 高木一郎, 大川 清. CD147 は早期肝癌のターゲットマーカーとなり得るか?—3 次元腫瘍浸潤モデルと肝生検よりの検討—. 第 15 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
  - 13) 田尻久雄. 消化器癌に対する内視鏡治療の最前線. 第 27 回日本医学会総会. 大阪, 4 月.
  - 14) 小井戸薫雄, 本間 定, 光永真人, 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 は樹状細胞と大腸癌細胞の融合細胞の融合効率を増強し, 自己大腸癌に対する効果的 CTL を誘導する. 第 93 回日本消化器病学会総会. 青森, 4 月.
  - 15) 松岡美佳, 相澤良夫, 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 田尻久雄. 血球成分除去療法の治療効果と単球亜分画動態の関連性について—治療効果予測因子としての意義. 第 93 回日本消化器病学会総会. 青森, 4 月.
  - 16) 中野真範, 石川智久, 銭谷幹男, 石黒晴哉, 鳥巢勇一, 木下晃吉, 玉城成雄, 小池和彦, 穂苅厚史, 渡辺文時, 高橋宏樹, 田尻久雄. PEG-IFN $\alpha$ 2a における年齢別の血球減少率の検討. 第 93 回日本消化器病学会総会. 青森, 4 月.
  - 17) 會澤亮一, 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)・肝硬変 (LC-C) 血小板減少例に対する抗ウイルス療法実施の工夫—脾動脈塞栓術 (PSE) 後の抗ウイルス療法の安全性・有用性とその限界—. 第 43 回日本肝臓学会総会. 東京, 5 月.
  - 18) 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石川智久, 宮崎 修<sup>1)</sup>, 深町 勇<sup>1)</sup> (第一薬品), 黄 宝星<sup>2)</sup>, 遠藤幸喜<sup>2)</sup> (日本農産工業), 竹原和彦 (金沢大学), 中野真範, 玉城成雄, 國安祐史, 木下晃吉, 渡辺文時, 高橋宏樹, 田尻久雄. 肝疾患における血漿 CTGF 測定の有用性. 第 11 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月. [肝臓 2007; 48(Suppl. 2) : A472]
  - 19) 加藤智弘, 小田木勲, 貝瀬 満, 田尻久雄. 共焦点内視鏡による大腸腫瘍性病変の診断の実際. 第 4 回日本消化管学会総会学術集会. 大阪, 2 月.
  - 20) 小池和彦, 伊坪真理子, 石黒晴哉, 田尻久雄. MRI 拡散強調画像による肝細胞癌の拾い上げと血管造影所見との比較検討. 第 27 回日本画像医学会. 東京, 2 月.
  - 21) 石黒晴哉, 石川智久, 銭谷幹男, 柴田聡子, 福土朝子, 平山麻美子, 小沼宗大, 中野真範, 鳥巢勇一, 木下晃吉, 國安祐史, 小池和彦, 穂苅厚史, 渡辺文時, 田尻久雄. 肝硬変における食物摂取状況の把握と栄養介入における有用性の検討. 第 11 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月. [肝臓 2007; 48(Suppl. 2) : A435]

#### IV. 著 書

- 1) Kaise M, Nakayoshi T, Tajiri H. Magnifying endoscopy with NBI in the diagnosis of superficial gastric neoplasia and its application for ESD. In: Cohen J, editor. Comprehensive atlas of high resolution endoscopy and narrowband imaging. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2007. p.104-20.
- 2) 山根建樹, 石井隆幸, 田尻久雄. VII. 薬物療法 1. 食道疾患 (GERD, 逆流性食道炎). 田尻久雄, 齊藤大三, 北野正剛編. 胃の臨床: 食道・胃十二指腸病変の診

断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 320-4.

- 3) 山崎琢士，田尻久雄。VII. 薬物療法 2. 胃・十二指腸疾患。田尻久雄，斉藤大三，北野正剛編。胃の臨床：食道・胃十二指腸病変の診断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 325-32.
- 4) 山崎琢士，田尻久雄。コラム：好酸球性胃腸炎。田尻久雄，斉藤大三，北野正剛編。胃の臨床：食道・胃十二指腸病変の診断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 235-6.
- 5) 小田原俊一，田尻久雄。コラム：メネトリエ病。田尻久雄，斉藤大三，北野正剛編。胃の臨床：食道・胃十二指腸病変の診断と治療。東京：日本メディカルセンター，2007。p. 177-8.

## 神 経 内 科

教 授：井上 聖啓	脊髄
教 授：持尾聰一郎	自律神経
准教授：岡 尚省	自律神経
准教授：栗田 正	神経生理
講 師：松井 和隆	脳血管障害
講 師：佐藤 浩則	神経免疫
講 師：鈴木 正彦	神経核医学

### 教育・研究概要

#### I. 変性疾患

##### 1. 脊髄小脳変性症に対する taltirelin hydrate の有用性の検討

脊髄小脳変性症 (SCD) に対する taltirelin hydrate の有効性を検討した。対象は本剤投与中の SCD 20 例とした。圧センサーを内蔵した指 tapping 装置を用いて失調の定量的評価を約 4 年間に亘って行った。叩打振幅のばらつきと叩打間隔はほとんど不変であり，増悪がないことから本剤の有効性が示唆された。

##### 2. パーキンソン病の嗅覚障害に関する研究

パーキンソン病 (PD) では病初期から嗅覚障害が出現することが報告されている。同症状について障害の程度および部位を病理学的に検討した。他の変性疾患に比べ PD では嗅球より中枢側での変性が明らかであった。

PD の嗅覚障害のスクリーニングテストとして，線香を嗅がせて何の臭いか問う方法を開発した。健康人に比して PD 群では有意に異常を示し，線香を用いた簡便法の有用性が示された。

##### 3. 認知症を伴うパーキンソン病，レビー小体型認知症における幻視と視覚情報処理機能の関係に関する神経生理学的検討

相貌刺激による視覚性事象関連電位を用いて認知症を伴うパーキンソン病 (PDD)，レビー小体型認知症 (DLB) の視覚情報処理機能と幻視の関係を検討した。幻視を伴う PDD, DLB は知的機能が同程度のアルツハイマー病に比べ事象関連電位の潜時が延長しており，視覚情報処理機能の障害と幻視の関連が示唆された。この障害は側頭葉における顔の情報処理の最初の段階から始まることが示唆された。

##### 4. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討

脳神経核医学的手法を用いた神経変性疾患 (パーキンソン症候群・認知症) の早期鑑別診断，発症前診断の確立を検討している。学内研究としては脳血流

SPECT 検査データを画像解析ソフト (iNEUROSTAT+) にて検討し、MIBG 心筋シンチグラフィ所見とも対比させた。学外共同研究として東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設にて多系統萎縮症の線条体ドパミン神経の変性機構の解明を、また認知症に関して FDG-PET を用いて疾患特異的な画像所見の構築を目指した。筑波大学との共同研究では 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。

#### 5. パーキンソン病における自律神経障害の検討

PD ではしばしば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 Valsalva 試験、起立試験および脈拍と血圧周波数解析による血行力学的自律神経機能検査法により PD の心血管系自律神経機能障害の研究を行った。

PD では病期の進行に伴い発汗機能障害を呈する。発汗量を定量できる evaporimeter を用いて PD の発汗機能を測定し、発汗障害と他の自律神経障害との関連について検討した。

#### 6. 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) は、運動神経細胞 (MNs) が緩徐進行性かつ選択的に障害されるが、MNs のみが選択的に障害される分子機構は未解明である。運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構を検討した。ラットの舌下神経の MNs では、代謝ストレスにより、グリシン放出が誘導され、その結果 NMDA 受容体活性が高まることを証明した。

## II. 脳血管障害

### 1. 3DSRT を用いた脳血流の定量評価 (特に脳卒中患者に関して)

3DSRT は Brain SPECT 画像を標準脳に展開した後 ROI (region of interest) をかけて脳の局所の血流を細かくみることができする方法であり、患者間の脳血流を比較したり、治療法の違いによる血流の改善度を評価したりすることが可能である。脳梗塞後の脳血流を測定し、経時的変化を検討している。

2. 脳梗塞における神経超音波を用いた臨床研究  
脳梗塞の症例に頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を行い、頭蓋内血管の描出率、MRA 所見との対比について解析した。その結果、経頭蓋超音波による診断は、MRA とほぼ同等の診断能力を有していた。しかし、高齢女性での頭蓋内血管描出の低さが問題であった。

経頭蓋超音波による微小塞栓子の検出も行い、その為の長時間モニタリング用の固定具を作成した。モニタリング用の固定具を使用することで安定した微小塞栓子の検出が可能であった。

### 3. 頸動脈解離に於ける皮膚膠原線維の形態異常の研究

血管の膠原線維や弾性線維の異常は動脈解離の原因として推測されるが、頭頸部動脈解離は自然軽快が多く、剖検例での検討が少ない。頭頸部の血管への病理学的アプローチは難しいが、皮膚の膠原線維を検討することは容易である。皮膚膠原線維の形態異常の検討が解離の成因を解き明かす手がかりになると考え、頭頸部動脈解離と皮膚膠原線維の超微形態学的異常の関連について検討した。頭頸部動脈解離 3 例で上腕内側の皮膚膠原線維を電子顕微鏡的に評価し、全例に皮膚膠原線維の大小不動、花弁様の膠原線維の出現等の形態学的異常を認めた。

### 4. ワレンベルグ症候群における嚥下動態の解析

ワレンベルグ症候群 (WS) では球症状に左右差を認めることが多い。この左右差は嚥下障害の治療・リハビリテーション上重要である。WS の嚥下動態を嚥下内視鏡検査と嚥下造影検査で評価を行った。また、神経所見と嚥下動態との関連を検討した。過去の報告と同様に、病巣側より健側の食道入口部の通過が良い例が多かった。

## III. 末梢神経

### 1. 糖尿病神経障害の早期発見に関する研究

糖尿病性ポリニューロパチー (DPN) では末梢神経の最遠位部、人体では足部から障害が始まる。DPN の早期発見に役立つ指標を検討する目的で、糖尿病患者の足部の診察と神経伝導検査を実施し、従来から行われている診察、伝導検査と比較した。この結果、足趾の触覚、振動覚の診察と足底、足背の神経伝導検査がアキレス腱反射とともに DPN の早期発見に有用であることが判明した。

### 2. 表皮内神経の超微形態の研究

ヒトの表皮内神経 (IENF) へのアプローチは PGP9.5 抗体による免疫学的手法が主体であるが、超微形態的特徴はこれまで十分に知られていない。本研究では IENF を PGP9.5 抗体による免疫学的手法と超微形態の両面から検討していく。

### 「点検・評価」

PD の嗅覚障害に関して病理学的に嗅球より中枢側の障害を明らかにした。嗅球の病理学的検討をした報告は少なく、貴重な研究との評価を得た。今後

は嗅粘膜生検で一次ニューロンの障害を検討する予定である。

DLB, PDD における幻視と視覚情報処理機能障害の関係を神経生理学的に確認した研究は過去になくユニークである。

パーキンソン症候群における脳血流 SPECT データの統計学的解析は鑑別診断に有用なことが示され、日本神経学会を始めとする各方面から高い評価を受けた。多系統萎縮症(MSA)の研究では、MSAの黒質線条体ドパミン機能は病態進行に伴い、節前、節後機能が共に低下し、両者に強い相関関係を認めることが示された。認知症のFDG-PETの検討ではびまん性レビー小体病で後頭葉代謝低下が特徴であった。後頭葉の代謝低下は、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可能性が示された。

PDにおける自律神経障害の検討ではPDの初期から<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィで異常を示し、また自律神経機能検査においても心血管系の自律神経機能障害も認めた。今後は更に、<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィ評価とValsalva試験による心臓交感神経機能の関連についても検討をしていく。PDにおける発汗機能障害は心臓交感神経障害と明らかな関連性はなかった。発汗機能障害が顕著な例は交感神経の節後障害の合併を伴っている可能性があり、今後病理学的検討を予定している。

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では、ラットのMNsで代謝ストレスによるグリシン放出とNMDA受容体活性を証明した。今後はALSモデルマウスで病的な状況における運動神経細胞の分子機構を評価したい。

3DSRTを用いた脳血流の定量評価では、百数十例の脳梗塞例を検討しており、1年間のフォローがすすんでいる症例も数十例となっている。アンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の血流変化について学会や研究会で発表した。現在はシロスタゾールの脳血流への効果についての評価中である。脳梗塞のリスクファクターと脳血流の関連について発表した。症例数を増やして更なる検討をしたい。

脳梗塞の神経超音波による研究では、経頭蓋超音波の長時間モニタリング用の固定具を作成し、安定した微小塞栓子の検出が可能であった。同器具を用いて微小塞栓子の検討を進めていきたい。

ワレンベルグ症候群における嚥下動態の解析では、病巣側より健側の食道入口部の通過が良い例が多かった。今後は神経所見との関連を明確にしていく。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究の結果は日本糖尿病学会誌に原著論文として報告した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yoshioka M, Kawai Y. Activity-dependent reorganization of local circuitry in the developing visceral sensory system. *Neuroscience* 2007; 150(4): 905-14.
- 2) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishi K, Inoue K. Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008; 19(2): 145-50.
- 3) Shimada H (Research Fellowships of the Japan Society for the Promotion of Science), Kimura Y<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup>, Hirata T<sup>2)</sup>, Sugiura M<sup>1)</sup>, Endo Y<sup>2)</sup>, Yasuhara K<sup>2)</sup>, Shimada K<sup>2)</sup>, Kikuchi K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Honda R&D Co., Ltd.), Hashimoto M, Ishikawa M<sup>1)</sup>, Oda K<sup>1)</sup>, Ishii K<sup>1)</sup>, Ishiwata K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology). The use of positron emission tomography and [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose for functional imaging of muscular activity during exercise with a stride assistance system. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007; 15(3): 442-8.
- 4) 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(1): 110-4.
- 5) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Suzuki M, Mitani K, Kobayashi S, Ishiwata K, Katayama Y. Correlation between each task of Mini-Mental State Examination and regional glucose hypometabolism in at-rest Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int* 2007; 7(2): 124-30.
- 6) 持尾聡一郎, 豊田千純子, 磯部建夫, 村上善勇, 関根威, 岡尚省, 佐藤浩則, 栗田正. 脊髄小脳変性症に対する taltirelin hydrate の有用性: 指 tapping を用いた検討. *神経治療* 2008; 25(1): 47-50.
- 7) 谷口洋, 近藤きよ美. 食事療法 半固形化栄養剤の注入方法. *難病と在宅ケア* 2008; 13(11): 41-3.
- 8) Suzuki M, Urashima M, Hashimoto M, Inoue K. 神経変性障害の診断と治療: 心臓交感神経支配除去は Parkinson 病における動作緩慢に関連する (Diagno-



sis and therapy of neurodegenerative disorders: Cardiac sympathetic denervation correlates with bradykinesia in Parkinson's disease). Prog Med 2008; 28(3): 869.

## II. 総 説

- 1) 持尾聰一郎. 糖尿病の末梢神経障害. ドクターサロン 2007; 61: 495-9.
- 2) 坂本 剛, 井上聖啓. シェーグレン症候群. 脊椎脊髄ジャーナル 2007; 20(10): 1056-61.
- 3) 谷口 洋. 【すぐに役立つ摂食・嚥下障害治療のコツ】神経筋疾患患者の嚥下評価と訓練. Med Rehabil 2008; 88: 67-75.
- 4) 吉岡雅之, 岡 尚省. パーキンソン病の発汗異常. 神経内科 2007; 66(1): 23-9.
- 5) 大本周作, 井上聖啓. 内視鏡的胸腔内手術による慢性疼痛. 神経内科 2008; 68(1): 71-6.
- 6) 石橋敦子<sup>1)</sup>, 藤島一郎<sup>1)</sup>, 高橋博達<sup>1)</sup>, 大野 綾<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖隷三方原病院), 谷口 洋. 咽喉頭の感覚検査 摂食・嚥下障害の評価法として. J Clin Rehabil 2007; 16(8): 738-42.

## III. 学会発表

- 1) Suzuki M, Urashima M, Oka H, Hashimoto M, Taira K, Inoue K. Cardiac sympathetic denervation in bradykinesia dominant Parkinson's disease. The 3rd International Symposium on Dopaminergic and Nondopaminergic Mechanisms in Parkinson's Disease. Osaka, Nov. [CNS Drugs 2007; 21: 81-2]
- 2) Hashimoto M, Ishii K<sup>1)</sup>, Kimura Y<sup>1)</sup>, Oda K<sup>1)</sup>, Kawasaki K<sup>1)</sup>, Ishikawa M<sup>1)</sup>, Ishiwata K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Okamura N<sup>2)</sup>, Yanai K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Tohoku University School of Medicine). Direct comparison of *in vivo* accumulation of two amyloid imaging probes [11C] PIB and [11C] BF227 in Alzheimer's Disease. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting. San Diego, Nov.
- 3) Mitsumura H, Inoue K, Furuhashi H. Diagnostic accuracy of transcranial color flow imaging against magnetic resonance angiography in Japanese patients with ischemic stroke. International Stroke Conference 2008. New Orleans, Feb.
- 4) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 村上善勇, 磯部建夫, 関根 威, 岡 尚省, 佐藤浩則, 栗田 正. 脊髄小脳変性症に対する taltirelin hydrate の有用性: 指 tapping を用いた検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.

- 5) 栗田 正, 中村舞子, 鈴木正彦, 高木 聡, 河野 優, 伊藤保彦, 井上聖啓. 視覚情報処理機能からみた幻視を伴う Parkinson 病, Lewy 小体型痴呆, Alzheimer 病の比較. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 6) 栗田 正. Parkinson 病における幻覚. 第 10 回日本薬物脳波学会学術集会. 東京, 7 月.
- 7) 鈴木正彦, 岡 尚省, 栗田 正, 伊藤保彦, 橋本昌也, 井上聖啓. パーキンソン病の脳血流分布解析. 5th International Parkinson's Disease Symposium in Takamatsu. Takamatsu, Apr.
- 8) 鈴木正彦, 橋本昌也, 伊藤保彦, 栗田 正, 岡 尚省, 松井和隆, 浦島充佳, 荻 成行, 井上聖啓. パーキンソン病の脳血流 SPECT 統計学的解析. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 9) 伊藤保彦, 福田隆浩, 鈴木正彦, 秋山暢丈, 斉藤三郎, 坂本 剛, 大本周作, 平井利明, 河野 優, 森田昌代, 川口祥子, 関根 威, 井上聖啓. 3 椎体以上に及ぶ脊髄炎における抗 aquaporin 抗体と特徴的神経症状について. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 10) 坂本 剛, 佐藤浩則, 福田隆浩, 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 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 11) 谷口 洋, 大本周作, 三村秀毅, 坂本 剛, 松井和隆, 井上聖啓, 楠 進 (近畿大学). Fisher 症候群における velopharyngeal palsy の検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 12) 豊田千純子, 村上善勇, 磯部建夫, 持尾聰一郎. 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) の有用性の検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 13) 吉岡雅之, 岡田知明, 井上聖啓, 河合良訓. ラットの孤束核における神経回路の生後形成と機能的意義について. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1112]
- 14) 河野 優, 下山 隆, 中村舞子, 小野内健司, 栗田 正, 田中 一 (信楽園病院). 当院で Spinocerebellar ataxia, 16q22-Linked と確認された 6 症例に関する臨床的特長の検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1156]
- 15) 橋本昌也, 川崎敬一<sup>1)</sup>, 鈴木正彦, 井上聖啓, 三谷和子<sup>2)</sup>, 金丸和富<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>東京都老人医療センター), 村山繁雄<sup>1)</sup>, 織田圭一<sup>1)</sup>, 木村裕一<sup>1)</sup>, 石渡喜一<sup>1)</sup>, 石井賢二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京都老人総合研究所). Lewy 小体型認知症における後頭葉の機能低下に関連する遠隔部位の機能亢進. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋, 5 月.
- 16) 橋本昌也, 石井賢二<sup>1)</sup>, 木村裕一<sup>1)</sup>, 織田圭一<sup>1)</sup>, 川崎敬一<sup>1)</sup>, 石川雅智<sup>1)</sup>, 石渡喜一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京都老人総合研究所), 岡村信行<sup>2)</sup>, 谷内一彦<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>東北大学). アルツハイマー病におけるアミロイドブローベ [11C] PIB 及び

[11C]BF227 の比較検討, 第 47 回日本核医学会学術総会, 仙台, 11 月.

沢, 9 月.

- 17) 仙石鍊平, 齊藤祐子 (都老人医療センター), 初田裕幸<sup>1)</sup>, 崎山快夫<sup>1)</sup>, 望月秀樹 (順大), 井上聖啓, 村山繁雄<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>都老人研). Lewy 小体病 (LBD)初期における嗅球病理の位置づけ. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1150]
- 18) 仙石鍊平, 齊藤祐子, 池村雅子, 沢辺元司, 望月秀樹, 井上聖啓, 村山繁雄. 嗅球の Lewy 小体病理. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5 月. [Neuropathology 2007; 27(2): 167]
- 19) 余郷麻希子<sup>1)</sup>, 石浦浩之<sup>1)</sup>, 竹内壮介<sup>1)</sup>, 上坂義和<sup>1)</sup>, 國本雅也<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>国立国際医療センター). 脊髓梗塞の臨床的特徴. 第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 5 月. [臨神経 2007; 47(12): 1036]

#### IV. 著 書

- 1) Saiki S, Tamura Y. Muscular aspects of chorea-acanthocytosis. In: Walter RH, Saiki S, Danek A, editors. Neuroacanthocytosis Syndromes II. Berlin: Springer-Verlag, 2008. p. 225-38.
- 2) 持尾聰一郎. 心電図 R-R 間隔変動: CV を中心に. 日本自律神経学会編. 自律神経機能検査. 第 4 版. 東京: 文光堂, 2007. p. 159-64.
- 3) 栗田 正, 松葉育郎 (松葉医院). 足の感覚が鈍い, どうしよう? 寺内康夫. 現場の疑問に答える: 糖尿病診療 Q&A. 東京: 中外医学社, 2007. p. 210-1.
- 4) 余郷麻希子, 井上聖啓. 脊髓血管障害. 前田正信編, 松尾理監修. よくわかる病態生理 コアカリ対応 8: 神経疾患. 東京: 日本医事新報社, 2007. p. 37-42.

#### V. その他

- 1) Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Sakamoto T, Oka H, Kurita A, Inoue K. Pramipexole-induced antecolitis in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2008; 264 (1-2): 195-7.
- 2) 伊藤保彦, 福田隆浩. 脊髓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.
- 3) 高木 聡, 藤ヶ崎純子, 橋詰良夫 (愛知医大), 横地正之 (都立荏原病院). ステロイドが有効な脊髄炎を繰り返した 69 歳女性例の脊髄生検像. Brain Nerve 2007; 59(8): 893-906.
- 4) 大本周作, 坂本 剛, 井上聖啓. Foix-Alajouanine syndrome の 65 歳男性例. 脊椎脊髄ジャーナル. 2007; 20(9): 1031-7.
- 5) 小野内健司, 小澤律子, 谷口 洋, 松井和隆. 随意的眼球運動障害を伴った Foix-Chavany-Marie 症候群の 64 歳女性例. 第 31 回日本神経心理学会総会. 金

## 腎臓・高血圧内科

教授：細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学
准教授：川村 哲也	腎臓病学
准教授：大野 岩男	腎臓病学・リウマチ学
准教授：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：花岡 一成	腎臓病学
講師：池田 雅人	腎臓病学
講師：宮崎 陽一	腎臓病学

### 教育・研究概要

#### I. 腎臓病学に関する研究

##### 1. 慢性腎臓病(CKD)とメタボリックシンドローム(Mets)の関連性

近年、MetsはCKDの発症に関与していることが報告されている。さらに、Metsでは高インスリン血症およびレニン-アンジオテンシン(RA)系の亢進にとともに食塩感受性高血圧を呈することが報告されている。そこで、IgA腎症の腎予後に対するMetsの影響を検討した結果、Mets合併例では肥満と高インスリン血症のもとにRA系阻害薬に対し治療抵抗性をしめし、その腎予後はかならずしも良好でないことが示された。

##### 2. 糖尿病性腎症の進展における血管内皮細胞の形質変化の意義

Plasmalemmal vesicle associated protein-1(PV-1)は正常では糸球体内皮細胞には発現せず、傍尿細管毛細血管内皮細胞に発現するカベオラ関連蛋白の1つである。今回、我々は糖尿病性腎症の糸球体病期の進展とPV-1発現との関連を検討した。その結果、糖尿病性腎症では、polar vasculosis、メサンギウム基質内の毛細血管腔、糸球体係蹄にPV-1の発現が病初期より認められ、これらの血管内皮細胞では、カベオラ形成という形質変化が生じている可能性が示唆された。

##### 3. VEGFとBMP4による糸球体血管係蹄の発生調節機構

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。これまでの成績から、podocyteに発現するVEGFが血管係蹄の発生に必須であるが示唆されている。われ

われは同じくpodocyteに発現するBMP4に注目し、いくつかの遺伝子改変マウスの作成と解析を行ったところ、BMP4は主に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。詳細なphenotypeの検討から、VEGFの活性亢進マウスとBMP4活性抑制マウスは高い類似性を示し、その逆も同様な類似性を呈することがわかった。そこで培養糸球体内皮細胞において検討したところ、VEGFによって亢進した増殖活性がBMP4により有意に抑制されることが示唆された。以上の結果から、VEGFとBMP4はそれぞれ促進因子と抑制因子として前駆細胞に作用し、糸球体血管係蹄の調節に寄与する可能性が示唆された。

##### 4. 温度感受性人工ポリマーを用いたglial cell derived neurotrophic factor (GDNF)の除放による腎臓再生

我々はこれまで異種胎仔の発生プロセスを用いた特殊培養法によりヒト間葉系幹細胞より尿生成能を獲得した小腎臓を樹立することに成功した。この培養法はアデノウイルスを用いたGDNF遺伝子導入が必要であったが、今回温度感受性ポリマーを用いてGDNFを除放させることによりウイルスを用いるのと同等の効率で腎臓を再生させることに成功した。

##### 5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

骨ミネラル代謝に対する基礎研究で、Osteoprotegerin(OPG)ノックアウトマウスを用いて骨回転あるいはOPG自体がFGF23を介したリン利尿を調整していることを見出した。また、二次性副甲状腺機能亢進症患者のglycationと骨質の検討を行っている。副甲状腺の研究ではヒト副甲状腺の初代培養細胞を用い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の併用療法の臨床的評価では、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

急性拒絶反応の研究を行い、ABO不適合移植および夫婦間移植を試みた。また、移植腎病理標本で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(PKD)に関する研究

PKDノックアウトマウスの細胞を用い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. CKDの心血管疾患イベントにおけるT型カルシウムチャネルの役割についての検討

心不全ではT型カルシウムチャネル(TCC)が過剰発現しているとされているので、CKDにおける心血管疾患の進展においてTCCがどのような役割を演じているかを動物実験にて検討した。efonidipineとR(-)-efonidipineは血管周囲の線維化や心筋内の血管壁の肥大を抑制し、さらに血清アルドステロンを抑制した。これらの結果からTCCがCKDにおける心血管疾患予防において新しい治療手段となりえる可能性が示唆された。

### 2. IgA腎症妊娠患者における加重型妊娠高血圧腎症(SPE)の発症予測因子の検討

IgA腎症において、正常妊娠とSPEを比較し、SPEの発症に関与する因子や出産週数・胎児の成長に関与する因子について比較検討した。妊娠前においては収縮期・拡張期血圧は両群とも正常範囲であったが、SPEでは有意に高かった。また一日尿蛋白排泄量は正常妊娠に比較してSPEは有意に多かった。さらに妊娠前の腎病理組織学的検討ではSPEで全節性糸球体硬化率が有意に高かった。以上よりIgA腎症において妊娠前の一日尿蛋白排泄量、血清クレアチニン濃度や腎臓の全節性糸球体硬化率および間質障害度はSPEの高血圧の発症を予測する指標となり得る可能性が示唆された。

### 3. 本態性高血圧患者における血清尿酸値と心血管疾患危険因子との関連性についての検討

本態性高血圧患者において血清尿酸値は、収縮期血圧、総コレステロール、中性脂肪、大動脈脈波速度(cf-PWV)、尿中微量アルブミンと相関した。多変量解析による検討では血清尿酸値はcf-PWVや尿中微量アルブミン排泄量と独立した関連性を認めた。以上より血清尿酸値はcf-PWVや尿中微量アルブミン排泄量の独立したマーカーとなる可能性が示唆された。

## III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

### 1. 腎性低尿酸血症に関する研究

腎性低尿酸血症は、腎臓の尿細管における尿酸輸送が障害され、尿酸の尿中排泄が亢進し、その結果として低尿酸血症を呈する疾患である。URAT1遺伝子(SLC22A12)の欠損により発症し、日本人に多いことが知られている。日本人に多い理由として、ナンセンス変異となるG774Aが日本人に多いことが原因であることが明らかになっている。その変異が日本人に多い理由を明らかにするため、G774A変異

をホモ接合体として持つ腎性低尿酸血症症例を用いて、G774A近傍のSNPsを検討した。その結果、連鎖不平衡が存在し、単一の遺伝子変異が拡がったことが明らかになった。また、その起源は、6,820年前(95% CI 1,860-11,760年前、中央値2,460年前)であった。韓国の腎性低尿酸血症においてもG774Aが多いことが報告されたことと、同時期は大陸からヒトが移動してきた時期であることから、大陸において遺伝子変異が起き、創始者効果により日本人に広がったことが推定された。

### 2. 痛風・高尿酸血症患者における頸動脈内膜厚(IMT)の意義

痛風・高尿酸血症患者におけるIMT肥厚およびプラーク形成は、他の臨床パラメーターとの関連はみられずに、腎機能低下との関連がみられた。痛風・高尿酸血症患者でみられる動脈硬化の進行は腎機能低下に由来する可能性が示唆された。

### 3. 航空機乗員における高尿酸血症を中心とした生活習慣病の経年的変化

航空身体検査の連続受検者において高尿酸血症を中心とした生活習慣病の経年的変化を検討した。高尿酸血症持続群は高尿酸血症改善群に比しBMIが有意に高値であった。高尿酸血症持続群ではBMI変化率と尿酸変化率の間には相関はみられなかったが、高尿酸血症改善群ではBMI変化率と尿酸変化率の間には有意な相関がみられた。高尿酸血症改善群においてのみ、BMI変化率と尿酸変化率が有意に相関したことは、高尿酸血症の改善には肥満対策が重要であることが示唆された。

### 4. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改訂に関する腎臓領域の進歩

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改訂に向けて腎臓領域の進歩に関する論文の検討を行った。高尿酸血症・痛風と腎障害に関する論文は徐々に増加しているが、メタ分析がないこと、対象症例数が比較的少数の論文が多いことなど、ガイドラインに採用するにはまだ十分なエビデンスが不足している現状であった。

## 「点検・評価」

### I. 腎臓病学に関する研究

臨床研究の面では、われわれは、慢性腎臓病とメタボリックシンドロームとの関連性、および糖尿病性腎症の発症における血管内皮細胞の形質変化に関する新たな知見を見出した。さらに、腎の発生と再生に関わる分子機構を解明すべく多くの研究成果をえることができた。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。

二次性副甲状腺機能亢進症の研究は、我が国のこの領域をリードする研究であり、内外に高い評価を得ている。今後、新規薬剤であるCa感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は本学で初めて行われた治療で、その臨床的意義は高く、慈恵医大発の新しい治療法の世界への情報発信が可能であると料する。

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

新たなテーマとして、妊娠高血圧症候群の発症の予知因子について検討した。IgA腎症において妊娠前の一日尿蛋白排泄量・血清Cr濃度・妊娠前の腎生検所見が高血圧発症の予知因子となりえることを示した。しかし症例数が少なく今後数を増やして更なる検討が必要と思われる。また生活習慣病として高血圧患者の尿酸に注目して各種臓器障害関連性があることが明らかになった。今後尿酸に対する介入などを通してこれらのマーカーへの影響について検討する予定である。基礎実験では以前よりT型CaチャンネルblockerがRhokinaseを抑制することにより腎保護作用を発揮することを示した。最近慢性腎臓病と心血管疾患との関連性について注目されている。そこで慢性腎臓病モデルにおいてT型Caチャンネルblockerの心血管系への影響を検討した。腎臓同様に心臓においても、血管周囲の繊維化や壁の肥大を抑制することが明らかになった。今後臨床面も含めて検討する必要がある。

## III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

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。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。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Kobayashi A, Utsunomiya Y, Kono M, Ito Y,

Yamamoto I, Osaka N, Hasegawa T, Hoshina S, Yamaguchi Y, Kawaguchi Y, Hosoya T. Malakoplakia of the kidney. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2): 326-30.

2) Fujimoto K, Sasaki T, Hiki Y, Nemoto M, Utsunomiya Y, Yokoo T, Nakai N, Ohashi T, Hosoya T, Eto Y, Tajima N. *In vitro* and pathological investigations of MODY5 with the R276X-HNF1b (Tcf2) mutation. *Endocr J* 2007; 54(5): 757-64.

3) Ueda H, Miyazaki Y, Matsusaka T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T, Ichikawa I. Bmp in podocytes is essential for normal glomerular capillary formation. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(4): 685-94.

4) Babazono T (Tokyo Women's Medical Univ), Nakamoto H (Saitama Medical School), Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T (Mitsui Memorial Hosp), Nakayama M (Tohoku Univ), Hamada C (Juntendo Univ), Furuya R (Iwata City Hosp), Hasegawa H (Kinki Univ), Kasahara M (Kyoto Univ), Moriishi M (Akane Foundation Tsuchiya General Hosp), Tomo T (Oita Univ), Miyazaki M (Nagasaki Univ), Sato M (Baxter Ltd.), Yorioka N (Hiroshima Univ), Kawaguchi Y (Kanagawa Prefectural Hosp Affiliated with Nurses Training School); Japanese Extraneal Collaborated Study Group. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2007; 27(4): 409-15.

5) Hara S. Venous angioma in an airman. *Aviat Space Environ Med* 2007; 78(6): 627-8.

6) Maruyama Y, Nakayama M (Tohoku Univ), Yoshimura K, Nakano H, Yamamoto H, Yokoyama K, Lindholm B (Karolinska Institute). Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(5): 1407-12.

7) Maruyama Y, Numata M, Nakayama M (Tohoku Univ), Matsuo N, Nordfors L, Hosoya T, Lindholm B (Karolinska Institute). Relationship between the -374T/A receptor of advanced glycation end products gene polymorphism and peritoneal solute transport status at the initiation of peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2007; 11(4): 301-5.

8) Sherif AM, Yoshida H, Maruyama Y, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T, Kawakami

- M, Nakayama M (Tohoku Univ). Comparison between the pathology of encapsulating sclerosis and simple sclerosis of the peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2008; 12(1): 33-41.
- 9) Yamamoto I, Horita S, Takahashi T, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S, Hattori M, Yamaguchi Y. Glomerular expression of plasmalemmal vesicle associated protein-1 in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2007; 7(8): 1954-60.
- 10) Terawaki H, Nakayama K, Matsuyama Y<sup>1)</sup>, Nakayama M<sup>2)</sup>, 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(3): 274-9.
- 11) Terawaki H, Nakayama M (Tohoku Univ), Nakano H, Hasegawa T, Ogura M, Hosoya T, Karino T (JMS). Transluminal replacement of displaced peritoneal catheter using a special "alpha-replacer" guidewire: Effectiveness and limitations. *Perit Dial Int* 2007; 27(6): 702-6.
- 12) Tanno Y, Yamamoto H, Yamamoto I, Yaginuma T, Mitome J, Kawamura Y, Miyazaki Y, Yokoyama K, Utsunomiya Y, Yamaguchi Y, Hosoya T. Recurrence of Henoch-Schönlein purpura nephritis superimposed on severe pre-eclampsia in a kidney transplant patient. *Clin Transplant* 2007; 21(18): 36-9.
- 13) Yokoyama K, Yoshida H, Matsuo N, Maruyama Y, Kawamura Y, Yamamoto R, Hanaoka K, Ikeda M, Yamamoto H, Nakayama M (Tohoku Univ), Kawaguchi Y, Hosoya T. Serum beta2 microglobulin (beta2MG) level is a potential predictor for encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2008; 69(2): 121-6.
- 14) Sherif AM, Yoshida H, Maruyama Y, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T, Kawakami M, Nakayama M (Tohoku Univ). Comparison between the pathology of encapsulating sclerosis and simple sclerosis of the peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2008; 12(1): 33-41.
- 15) Sano M<sup>1)</sup>, Tokudome S, Shimizu N<sup>1)</sup>, Yoshikawa N<sup>1)</sup>, Ogawa C<sup>1)</sup>, Shirakawa K<sup>1)</sup>, Endo J<sup>1)</sup>, Katayama T<sup>1)</sup>, Yuasa S<sup>1)</sup>, Ieda M<sup>1)</sup>, Makino S<sup>1)</sup>, Hattori F<sup>1)</sup>, Tanaka H<sup>1)</sup>, Fukuda K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Keio Univ). Intramolecular control of protein stability, subnuclear compartmentalization, and coactivator function of PGC-1 $\alpha$ . *J Biol Chem* 2007; 282(35): 25970-80.
- 16) Yokoo T, Awai T<sup>1)</sup>, Yamazaki H<sup>1)</sup>, Fukuda Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyu Hosp), Hayashi F, Hosoya T. Emphysematous cystitis complication in a patient undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(3): 247-50.
- 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(1): 66-70.
- 18) 宮川浩之, 落合秀樹, 仁田坂謙一<sup>1)</sup>, 池田雅人, 中尾正嗣, 山口雄一郎, 川村仁美, 平野景太, 小此木英男, 早川 洋, 横山啓太郎, 山本裕康, 細谷龍男, 松岡美佳, 重松 隆<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>和歌山県立医科大学), 相澤良夫. 白血球系細胞吸着療法は活動性潰瘍性大腸炎で増加する未分化樹状細胞を臨床症状とともに正常化する. *日透析医学会誌* 2008; 41(2): 119-26.
- 19) 川本進也, 川村哲也, 宮崎陽一, 細谷龍男. 腎疾患患者の高脂血症に対するアトルバスタチン投与の効果. *日腎会誌* 2007; 49(1): 41-8.
- 20) 米田雅美<sup>1)</sup>, 山口 裕, 山本 泉, 小倉 誠, 宇都宮保典, 佐中 孜<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京女子医科大学), 細谷龍男. MPO-ANCA 関連腎炎の重複腎生検による腎病理推移についての組織学的検討. *日腎会誌* 2007; 49(4): 438-45.
- 21) 中山 大<sup>1)</sup>, 石井 敦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>かしま病院), 中野広文. 高血圧合併維持透析患者における透析液ナトリウム濃度低下に伴う降圧効果とその機序に関する検討. *日透析医学会誌* 2008; 41(2): 133-7.
- 22) 栗山 哲, 大塚泰史, 上竹大二郎, 白井 泉, 細谷龍男. 慢性腎臓病 (CKD) における腎性貧血管理の現況. *日腎会誌* 2007; 49(5): 505-10.
- 23) 塚田有紀子, 中村 眞, 中尾正嗣, 鈴木孝秀, 松尾七重, 山本 亮, 濱口明彦, 花岡一成, 若林良則, 小倉誠, 横山啓太郎, 細谷龍男. 顆粒球除去療法 (granulocytapheresis: GCAP) の併用によって妊娠継続が可能になった潰瘍性大腸炎の1例. *日透析医学会誌* 2007; 40(10): 871-5.
- 24) 塚田有紀子, 末次靖子, 若林良則, 濱口欣一 (SRL羽村研究所), 福井 亮, 細谷龍男. 末梢係蹄壁にC3が陽性となった壊死性半月体形成性腎炎の2例. *日腎会誌* 2008; 50(1): 51-8.
- 25) 寺脇博之, 岩瀨 將<sup>1)</sup>, 佐藤 博<sup>1)</sup>, 佐藤容子<sup>1)</sup>, 中山昌明<sup>1)</sup>, 佐藤寿伸<sup>1)</sup>, 竹内和久<sup>1)</sup>, 伊藤貞嘉<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東北大学). 【水・Na代謝】非定型的な電解質異常を呈した間質性腎炎の1症例. *臨体液* 2007; 34: 21-5.

## II. 総 説

- 1) 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.
- 2) Yokoo T, Fukui A, Okabe M, Kobayashi E. Stem cells and kidney organogenesis. *Front Biosci* 2008; 13: 2814-32.
- 3) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Kawamura T. Kidney regeneration by xeno-embryonic nephrogenesis. *Med Mol Morphol* 2008; 41(1): 5-13.
- 4) Kawamura T. Treatment of IgA nephropathy: corticosteroids, tonsillectomy and mycophenolate mofetil. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 37-43.
- 5) 宇都宮保典, 伊藤秀之. IgA 腎症における組織障害の進展機序. *腎臓* 2007; 29(3): 196-200.
- 6) 細谷龍男. 腎障害の進展因子としての尿酸. *腎臓* 2007; 30(2): 145-50.
- 7) 大野岩男, 細谷龍男. 【慢性腎臓病 診断と治療の進歩】慢性腎臓病と各種疾患 高尿酸血症. *日内会誌* 2007; 96(5): 62-7.
- 8) Kuriyama S. Peritoneal dialysis in patients with diabetes; are the benefits greater than the disadvantages? *Perit Dial Int* 2007; 27(Suppl 2): s190-5.
- 9) 徳留悟朗, 末次靖子. 【腎と妊娠】加重型妊娠高血圧腎症の管理 内科的立場より. *腎と透析* 2007; 63(5): 745-9.
- 10) 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.
- 11) 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.

## III. 学会発表

- 1) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto M, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. To determine conditions for differentiation of human mesenchymal stem cells into the collecting ducts and the ureters in chicken embryos—Identification of the ureteric bud progenitors—. *American Society of Nephrology Renal Week 2007, 40th Annual Meeting*. San Francisco, Oct.
- 2) Ichida K, Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Kamatani N<sup>2)</sup>, Kamitsujii S<sup>2)</sup> (Tokyo Women's Medical Univer-

- sity), Hisatome I (Tottori University), Shibasaki T<sup>1)</sup> (Kyoritsu University of Pharmacy), Hosoya T. Ancestral origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japan. *The 12th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man*. Chicago, June.
- 3) Yamamoto H, Kasai K, Hamada C, Hasegawa H, Higuchi C, Hiramatsu M, Hosoya T, Itami N, Kawanish H, Kubota M, Masakane I, Minakuchi J, Mitarai T, Nakao T, Suzuki H, Tomo T, Kawaguchi Y (Japan PD-MBD research group). Difference between standard and low calcium peritoneal dialysate in JAPAN—Analysis of more than 2000 CAPD patients using nationwide questionnaire survey—. *The 3rd Asian Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis*. Hiroshima, Nov.
- 4) Terawaki H, Nakayama K, Nakayama M, Sato T<sup>1)</sup>, Ito S<sup>1)</sup> (Tohoku Univ), Matsuyama Y<sup>2)</sup>, Era S<sup>2)</sup> (Gifu Univ). Dialyzable uremic solutes contribute to the enhanced oxidation of serum albumin in regular hemodialysis patients. *American Society of Nephrology Renal Week 2007, 40th Annual Meeting*. San Francisco, Nov.
- 5) Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H, Koike K, Ishii T, Hirano K, Miyazaki Y, Ogura M, Kitamura H, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Glomerular density predicts a long-term renal prognosis in the early stage of IgA nephropathy. *American Society of Nephrology Renal Week 2007, 40th Annual Meeting*. San Francisco, Nov.
- 6) 横尾 隆. (ワークショップ3) 腎の発生と再生～その分子機構と臨床応用に向けて～: 異種胎仔の発生プロセスを用いた腎臓再生法の開発. 第50回日本腎臓学会学術総会. 浜松, 5月.
- 7) 横尾 隆. (ワークショップ3) 臓器再生と医療: 異種胎仔の発生プロセスを用いた腎臓再生法. 第48回日本組織細胞化学会総会・第39回日本臨床分子形態学会総会合同学術集会. 甲府, 9月.
- 8) 横尾 隆. (教育講演 A-1) 糸球体の再生医療. 第37回日本腎臓学会東部学術大会. 大宮, 10月.
- 9) 川村哲也. (シンポジウム) IgA 腎症の治療: RA 系阻害薬の適応と限界. 第50回日本腎臓学会学術総会. 浜松, 5月.
- 10) 川村哲也. (公開シンポジウム) IgA 腎症における多施設共同研究. 第50回日本腎臓学会学術総会. 浜松, 5月.
- 11) 細谷龍男. (ワークショップ) 今後の日本痛風・核酸代謝学会の課題と方向性. 第41回日本痛風・核酸代謝

- 学会総会。福井，2月。
- 12) 大野岩男。(シンポジウム I) 超高齢者社会の未病としての生活習慣病：高尿酸血症。第 14 回日本未病システム学会学術総会。金沢，11月。
  - 13) 大野岩男。(シンポジウム) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改訂に向けて：腎臓領域の進歩。第 41 回日本痛風・核酸代謝学術総会。福井，2月。
  - 14) 栗山 哲。(シンポジウム) 腎性貧血治療がもたらすもの。第 23 回日本医工学治療学会総会。大阪，2月。
  - 15) 横山啓太郎。(シンポジウム) 腎性骨異栄養症：二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン。第 25 回日本骨代謝学会。大阪，7月。
  - 16) 横山啓太郎。(シンポジウム) 二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインの考え方と実際：血清 P, Ca 濃度の管理。第 95 回日本泌尿器科学会。神戸，4月。
  - 17) 宇都宮保典, 小此木英男, 川村哲也, 城 謙輔<sup>1)</sup>, 北村博司<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>千葉東病院)。(ワークショップ) IgA 腎症の基礎的・臨床的問題点の整理：腎組織所見と予後との関連—予後分類の改訂に向けて。第 37 回日本腎臓学会東部学術大会。大宮，10月。
  - 18) 市田公美。(教育講演) 尿酸輸送体と遺伝性低尿酸血症。第 37 回日本腎臓学会東部学術大会。大宮，10月。
  - 19) 徳留悟朗, 川村哲也, 細谷龍男。(ワークショップ) 妊娠高血圧症候群と腎臓・血圧の管理。第 37 回日本腎臓学会東部学術大会。大宮，10月。
  - 3) 中野広文。(シンポジウム) 高齢 PD 患者の食を考える～各職種からの提言～：高齢腎不全患者に対する包括的栄養管理—医師の立場から—。第 22 回福島県 CAPD 研究会。郡山，3月。
  - 4) 山本裕康。(特別講演) 包括的腎不全医療を目指して：一本学のあゆみと今後の展望—。東京慈恵会医科大学泌尿器科同門会総会。東京，6月。
  - 5) Nakayama M, Metoki H<sup>1)</sup>, Terawaki H, Ohkubo T<sup>1)</sup>, Totsune K<sup>1)</sup>, Ito S<sup>1)</sup>, Imai Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tohoku Univ). Kidney dysfunction as a risk for first symptomatic stroke event in Japanese general population: The Ohasama study. The 1st Research Forum on Chronic Kidney Disease, Nagoya, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 川村哲也。ネフローゼ症候群（ステロイド依存性，抵抗性，難治性を含む）。山口 徹，北原光夫，福井次夫総編集。今日の治療指針：私はこう治療している。2008 年版。東京：医学書院，2008。p. 451-3。
- 2) 細谷龍男。高尿酸性腎症（痛風腎）。杉本恒明，矢崎義男。内科学。第 9 版。東京：朝倉書店，2007。p. 1225-6。
- 3) 大野岩男，細谷龍男。尿酸と腎臓病。腎不全予防医学調査研究委員会編。腎不全治療マニュアル。東京：(社) 日本透析医会，2007。p. 214-20。
- 4) 横山啓太郎，川口良人。慢性透析療法。透析療法合同専門委員会企画，編集。血液浄化療法ハンドブック。改訂第 4 版。大阪：協同医学出版社，2007。p. 153-76。

#### V. その他

- 1) 横尾 隆。(シンポジウム) クロウン腎臓の開発と臨床応用：慈恵医大における先端医療の展望。第 124 回成医会総会。東京，10月。
- 2) 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 19 年度総括・分担研究報告書 2008；9-32。



## リウマチ・膠原病内科

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

### 教育・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ている。そこで我々は自己免疫性疾患患者においてテロメラーゼ活性を測定し，その動向に注目している。また同時にテロメア長も測定し，比較検討している。

#### II. 関節リウマチにおける滑膜血管新生に関する研究

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関節滑膜の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，関節リウマチにとっても新しい治療戦略となりうる。そこで我々は，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。

臨床研究としては，関節リウマチ患者の関節滑膜の血流を関節エコーで評価し，疾患活動性や VEGF など血管新生関連因子との相関を調べている。

#### III. 肺線維症における血管新生の関与

肺線維症は，様々な原因により発症するが，その一つに膠原病がある。近年肺線維症の発症機序に関

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

### 「点検・評価」

全身性エリテマトーデスなど膠原病患者の末梢血リンパ球におけるテロメラーゼ活性の研究，また関節リウマチ患者に対する関節エコーと血清データの相関に関する研究においては，多くの患者さんの協力を得て展開中である。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は，その有用性をすでに確認している。これら成果の一部は日本リウマチ学会総会および炎症・再生学会等に採択され，学会発表した。またさらにこのことを論文化し，マウス関節炎モデルに対するエンドスタチン投与の効果の報告は海外欧文誌に掲載された。現在，これらの系を進展させ更なる解析を進めている。

当内科はまだ歴史が浅く，スタッフも少ないがゆえの困難もあるが，臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり，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, Yoshida K, Yasuda J, Yasuda C, Noda K, Furuya K, Ukichi T, Kingetsu I, Joh K, Yamaguchi N, Saito S, Yamada A. The effect of endostatin evaluated in an experimental animal model of collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(6) : 434-41.
- 2) Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C, Yasuda J, Yoshida K, Kurosaka D, Yamada A. A case of pure red cell aplasia complicated by Evans syndrome. *Mod Rheumatol* 2007; 17(4) : 333-7.
- 3) Yoshida K, Yokoyama T, Toyokawa Y, Yasuda J, Kingetsu I, Kurosaka D, Yamada A. Cryofibrinogenemia associated with Sjögren's syndrome : a case of successful treatment with high-dose corticosteroid. *Intern Med* 2007; 46(13) : 1039-42.
- 4) Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C, Yasuda J, Yoshida K, Kurosaka D, Yamada A. Pancytopenia, including macrocytic anemia, associated with leflunomide in a rheumatoid arthritis patient. *Mod Rheumatol* 2007; 17(5) : 436-40.

- 5) Kurosaka D, Yasuda J, Ikeshima-Kataoka H, Ozawa Y, Yoshida K, Yasuda C, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Decreased numbers of signal-joint T cell receptor excision circle-containing CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol* 2007; 17(4): 296-300.
- 6) 高橋英吾, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 間質性膀胱炎を発症した SLE, シェーグレン症候群の一例. *関東リウマチ* 2008; 41: 34-40.

## II. 総 説

- 1) 山田昭夫. 【関節リウマチ 患者さんに信頼されるための最新知識とその活用】 関節リウマチ・セミナー 関節リウマチの診断 どのようにして関節リウマチと診断するのか? *Med Pract* 2007; 24(10): 1725-30.

## III. 学会発表

- 1) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田千穂, 野田健太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. 種々の投与法を用いたエンドスタチンの関節炎抑制効果の検討. 第 28 回日本炎症・再生学会. 東京, 8 月. [*Inflammation Regenerat* 2007; 27(4): 419]
- 2) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田千穂, 野田健太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. 種々の投与法を用いたエンドスタチンの関節炎抑制効果の検討. 第 51 回日本リウマチ学会. 横浜, 4 月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 51 回・16 回 2007: 262]
- 3) 安田千穂, 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 古谷和裕, 野田健太郎, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎における血管内皮前駆細胞の動向. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月. [*慈恵医大誌* 2007; 122(6): 241]
- 4) 安田千穂, 黒坂大太郎, 安田 淳, 吉田 健, 古谷和裕, 野田健太郎, 浮地太郎, 尾田麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎における血管内皮前駆細胞の動向. 第 51 回日本リウマチ学会. 横浜, 4 月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 51 回・16 回 2007: 383]
- 5) 平井健一郎, 金月 勇, 吉田 健, 黒坂大太郎, 山田昭夫. Ga シンチが診断に有用であった Cogan 症候群の一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4 月.
- 6) 吉田 健, 金月 勇, 平井健一郎, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 難治性縦隔気腫にシクロスポリン A が著効した皮膚筋炎の 1 例. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4 月.

## 循 環 器 内 科

教 授: 吉村 道博	循環器学
教 授: 清水 光行	循環器学
教 授: 谷口 郁夫	循環器学
准教授: 池脇 克則	循環器学
准教授: 谷口 正幸	循環器学
准教授: 関 晋吾	循環器学
准教授: 山根 禎一	循環器学
准教授: 本郷 賢一	循環器学
准教授: 佐々木英樹	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: 青山 尚文	循環器学
講 師: 妹尾 篤史	循環器学
講 師: 川井 真	循環器学
講 師: 小武海公明	循環器学
講 師: 蓮田 聡雄	循環器学

## 教育・研究概要

### I. 臨床研究

- 大規模臨床試験
  - JIKEI HEART Study (Japanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Event And Remodeling Treatment Study) 前任である望月正武教授が取りまとめた, 虚血性心疾患, または心不全を伴う高血圧患者における, バルサルタン追加内服の予後改善効果を調べる大規模臨床試験であり, 有意に心血管イベントの発生リスクが低下したことが証明され *Lancet* に掲載された (Mochizuki S. et al, *Lancet* 369: 1431-1439, 2007)。
  - J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation) 日本心電学会の主催で日本循環器学会の協賛のもと開始された, 心房細動の薬物療法に関する多施設共同無作為比較試験—洞調律維持治療と心拍数調節治療との比較試験—であり予定登録症例数は早期に達成され, 現在集計結果の解析中である。
  - その他 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る J-CHF, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の慢性心不全に対する改善効果を検討する多施設共同無作為割付試験である PEARL study, 心血管系疾患のリスクを有する高齢者高血圧患者に対する ARB 治療に関し

て、併用薬としてのカルシウム拮抗薬と少量利尿薬の比較試験である COLM study などに積極的に参加している。

## 2. 虚血性心疾患研究

カテーテル検査、治療の中で、リスクファクター、病変形態などの患者データをデータベース化し、虚血性心疾患、心筋症などの危険因子、予後などを比較検討している。心筋虚血の評価は冠動脈造影、負荷心筋シンチと中等度狭窄に対してはセンサー付き圧ワイヤーによる fractional flow reserve (FFR) の計測により機能的に行い、冠動脈 CT による解剖学的評価との両面から虚血の程度を診断している。薬物溶出性ステント (DES) による治療では、選択可能な二種類の DES の長期成績や各々の利点・欠点を検討して適切に選択し、全国規模の DES の臨床研究にも参加している。また、虚血性心疾患の成因に深く関わる冠攣縮に関して、臨床的見地から積極的な冠攣縮の誘発試験を施行して全国規模の臨床研究に参加している。冠動脈 CT は本年度 5 月から 2 管球 CT による撮影が始動し年間約 950 件撮影している。従来に比し時間分解能が高いため、不整脈症例や高心拍症例に対しても高い精度で診断が可能であり詳細な検討を行う。

## 3. 心不全研究

循環器の病態として非常に多い心不全に関して、その病態の指標となる血清 BNP 濃度に関するデータを検討して、実臨床で役に立つ基準値の検討を行っている。加えて入院前後の心不全の病態を詳細に検討し、新しい指標となる臨床データに関して検討中である。

## 4. 不整脈研究

カテーテルアブレーションによる心房細動の治療を積極的に施行した。本年度の総症例数は 232 件(内訳：心房細動 126 件、心房粗動 60 件、WPW 14 件、房室結節回帰性頻拍 16 件、心房頻拍 7 件、心室頻拍および期外収縮 9 件)であった。また臨床研究では 1. 電位指標による肺静脈前庭部隔離術の有用性の検討、および 2. ATP 再伝導の消滅による肺静脈隔離術後の伝導再開の抑制に関する論文を発表した。また、日本循環器学会等に多くの学会発表を行った。

## 5. 脂質代謝研究

安定同位体を使ったヒトリポ蛋白代謝研究では、世界的に極めて珍しい ARH (autosomal recessive hypercholesterolemia) 患者のトレーサー実験を金沢大学との共同研究で実施した。また、小腸でのコレステロール吸収阻害薬であるエゼチマイブのリポ蛋白代謝への影響を検討し現在解析中である。また

海外との共同研究の成果として、ペンシルバニア大学やインスブルク大学、ハーバード大学との共同研究結果を論文発表した。

## II. 基礎研究

以下の循環器領域の臨床研究および臨床にフィードバックする基礎研究を幅広い視野で展開している。

### 1. 不整脈に関する基礎研究

心房細動の発症、進展の機序に関する研究では、原因の一つとして炎症の役割が注目されており、炎症誘発性実験モデル (ラット) を用いて心房内の炎症性細胞、特にマクロファージの浸潤様式について検討し、心房内血管および内皮細胞におけるケモカインの発現が重要な役割を呈していることを見出した。また、心房細動を発症する基盤を改善させる治療 (アップストリーム治療) が注目されており、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の重要性を示唆するエビデンスが存在する。多くの大規模臨床試験で RAS の抑制が心房細動の発症、進展を有意に抑制するといった報告もあり、アンジオテンシン II により心房炎症が惹起されるのか、その炎症にはアルドステロン分泌はどの程度関与するのか、その炎症の詳細な分子生物学的機序を解明するために研究を計画中である。

### 2. 虚血再灌流時の 2 型糖尿病マウス心筋細胞内カルシウムイオン動態の研究

虚血再灌流時に 1. 2 型糖尿病心筋細胞内  $Ca^{2+}$  過負荷はより強く 2.  $Ca^{2+}$  過負荷には  $Na^+/H^+$  交換系を介した機序が重要である、という仮説のもとで研究を行っている。2 型糖尿病群として db/db、コントロール群として db/+ を用い Langendorff 灌流下にて、Fura-2 を負荷して  $Ca^{2+}$  シグナルを測定する。2 型糖尿病群において虚血再灌流時の心筋細胞内  $Ca^{2+}$  過負荷がコントロールマウスと比較しより強い事を報告したが、今後は  $Na^+/H^+$  交換系の役割を明らかにする。

### 3. 心筋細胞生理に関する研究

心筋収縮・弛緩の基本となる興奮収縮連関について、病態との関連より検討を行っている。生理学的手法に加えて、分子生物学的手法および形態学的手法をも用いて、細胞生理学講座との共同研究を中心に他大学との共同研究も遂行している。筋小胞体機能測定法としてサポニンスキンド標本を用いた方法を確立し、マウス心室筋において交感神経  $\beta$  受容体刺激による筋小胞体 Ca 放出チャネル (RyR) よりの Ca リークが、RyR の蛋白キナーゼ A 依存性リン酸

化に起因することを明らかにした。ラット心室筋細胞に穿孔パッチクランプ法を適用した L 型 Ca チャネルに関する検討では、交感神経  $\alpha 1$  受容体刺激による二相性の効果が、異なる受容体サブタイプと細胞内情報伝達系を介して調節されていることを見いだした。トロポニン T 遺伝子変異による拡張型心筋症モデルマウス (DCM マウス) における細胞内 Ca 動態に関する検討では、収縮蛋白系 Ca 感受性の低下が生筋でも明らかとなり、このマウスにおける突然死の一因となっていることが予想された。現在、DCM マウスの突然死に関して有効な薬剤につき検討を行っている。

### III. 教 育

#### 1. 講義

本年度医学科講義は、臨床医学 I (医学科 4 年) ユニット「循環器」、診断系実習 (大講義) を担当した。

#### 2. 実習

医学科学生実習では、Early clinical exposure (医学科 1 年)、循環器テュートリアル (医学科 4 年)、診断系実習 (医学科 4 年)、臨床実習 (医学科 5 年)、選択臨床実習 (医学科 6 年) を担当した。臨床実習と選択臨床実習では、医局員による小グループを対象とした各種クルズスが毎週行われるが、このほかにも実習期間中には、教授回診、心電図検討主体のチャートカンファレンス、心臓外科と合同の心臓カテーテルカンファレンス、病棟症例検討会、論文抄読会等が開催されカリキュラムの一環として参加させている。

#### 「点検・評価」

2007 年度は吉村道博教授が着任され、今までの循環器内科を引き継ぎながら新生チームとしての活動開始となった。今後さらに重要となると思われるネットワーク環境を重視して、グループソフトウェア (ファーストクラス) による医局員間の連絡手段を整備した。このネットワーク環境を基礎として、診療、研究、教育面での充実をはかる目的で循環器内科のホームページを作成し公開した。特に初期臨床研修や専門修得コース (レジデント) の募集に際しては、他大学の学生、研修医の応募時の参考になるように配慮して校正されている。また、医局員間の連絡ばかりではなく慈恵 OB をはじめとする病診連携に配慮しつつ一般向けにも情報を発信して、当科独自の特色を盛り込んだ内容となっている。

各々の研究成果としては、JIKEI HEART Study をはじめとして、幾つかの現在進行中の大規模臨床

試験に参加しており、これらの結果が今後の循環器疾患治療におけるガイドラインの改訂に影響を及ぼしてよりよい新たな治療が広く広まることと考えている。

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可能となっている。また、ネットワークシステムは、本院内において心臓カテーテル検査、治療の予定を管理する機能も持ち合わせており、実診療でもスケジュール調整に機能を発揮している。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非常に目立った年であった。また、年々大学院へ進学する医局員が増えておりこれらの指導医の育成も重要な課題となるが、2007 年度より今後ともますます基礎および臨床研究において多くの結果が得られるものと考えている。

### 研 究 業 績

#### I. 原著論文

- 1) Arantes L, Matsuo S, Lim KT, Knecht S, Jais P, Haissaguerre M. Left atrial appendage activity mimicking an epsilon wave on the surface electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18 (10): 1114-5.
- 2) Arantes LB, Klein GJ, Jais P, Matsuo S, Lim KT, Knecht S, Haissaguerre M. Atrial tachycardia transition during ablation of persistent atrial fibrillation: What is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(10): 1109-11.
- 3) Fukunaga T<sup>1)</sup>, Soejima H<sup>1)</sup>, Irie A<sup>1)</sup>, Sugamura K<sup>1)</sup>, Oe Y<sup>1)</sup>, Tanaka T<sup>1)</sup>, Nagayoshi Y<sup>1)</sup>, Kaikita K<sup>1)</sup>, Sugiyama S<sup>1)</sup>, Yoshimura M, Nishimura Y<sup>1)</sup>, Ogawa H<sup>1)</sup> (Kumamoto University). Relation between CD4+ T-cell activation and severity of chronic

- heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100 (3) : 483-8.
- 4) Fukunaga T<sup>1)</sup>, Soejima H<sup>1)</sup>, Irie A<sup>1)</sup>, Sugamura K<sup>1)</sup>, Oe Y<sup>1)</sup>, Tanaka T<sup>1)</sup>, Kojima S<sup>1)</sup>, Sakamoto T<sup>1)</sup>, Yoshimura M, Nishimura Y<sup>1)</sup>, Ogawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kumamoto University). Expression of interferon-gamma and interleukin-4 production in CD4<sup>+</sup> T cells in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels* 2007; 22 (3) : 345-52.
  - 5) Haïssaguerre M, Lim KT, Jacquemet V, Rotter M, Dang L, Hocini M, Matsuo S, Knecht S, Jaïs P, Virag N. Atrial fibrillatory cycle length: Computer simulation and potential clinical importance. *Europace* 2007; 9(Suppl 6) : vi64-70.
  - 6) Jaïs P, Hocini M, O'Neill MD, Klein GJ, Knecht S, Mastuo S, Arantes L, Kodali S, Clémenty J, Haïssaguerre M. How to perform linear lesions. *Heart Rhythm* 2007; 4(6) : 803-9.
  - 7) Knecht S, Matsuo S, O'Neill MD, Kodali S, Arantes L, Lim KT, Hocini M, Jaïs P, Klein G, Clémenty J, Haïssaguerre M. Atrial arrhythmia after a first atrial fibrillation ablation: What is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18 (7) : 780-2.
  - 8) Knecht S, Wright M, Sacher F, Lim KT, Matsuo S, O'Neill MD, Hocini M, Jaïs P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Relationship between perimitral and peritricuspid conduction times. *Heart Rhythm* 2008; 5(3) : 400-5.
  - 9) Matsukawa M<sup>1)</sup>, Kaikita K<sup>1)</sup>, Soejima K<sup>2)</sup>, Fuchigami S<sup>1)</sup>, Nakamura Y<sup>3)</sup>, Honda T<sup>1)</sup>, Tsujita K<sup>1)</sup>, Nagayoshi Y<sup>1)</sup>, Kojima S<sup>1)</sup>, Shimomura H<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Fukuoka Tokushukai Medical Center), Sugiyama S<sup>1)</sup>, Fujimoto K (National Hospital Organization Kumamoto Medical Center), Yoshimura M, Nakagaki T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute), Ogawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kumamoto University). Serial changes in von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) and prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100 (5) : 758-63.
  - 10) Matsuo S, Jaïs P, Hocini M, O'Neill MD, Kodali S, Arantes L, Knecht S, Lim KT, Klein GJ, Clémenty J, Haïssaguerre M. Left atrial "mitral isthmus" block after radiofrequency ablation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(6) : 676-7.
  - 11) Matsuo S, Lim KT, Haïssaguerre M. Ablation of chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4(11) : 1461-3.
  - 12) Matsuo S, Veenhuizen GD, Arantes L, Lim KT, Jaïs P, Haïssaguerre M. Conversion of atrial fibrillation during pulmonary vein isolation: time to stop and have a rest? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(8) : 889-91.
  - 13) Matsuo S, Yamane T, Date T, Inada K, Kanzaki Y, Tokuda M, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Mochizuki S. Reduction of AF recurrence after pulmonary vein isolation by eliminating ATP-induced transient venous re-conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(7) : 704-8.
  - 14) Mochizuki S, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Tajima N; Jikei Heart Study group. Valsartan in Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369(9571) : 1431-9.
  - 15) Nishijima T<sup>1)</sup>, Nakayama M<sup>1)</sup>, Yoshimura M, Abe K<sup>1)</sup>, Yamamuro M<sup>1)</sup>, Suzuki S<sup>1)</sup>, Shono M<sup>1)</sup>, Sugiyama S<sup>1)</sup>, Saito Y (Nara Medical University), Miyamoto Y<sup>2)</sup>, Nakao K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kyoto University), Yasue H (Kumamoto Aging Research Institute), Ogawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kumamoto University). The endothelial nitric oxide synthase gene -786T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17 (8) : 581-7.
  - 16) Nishiyama K<sup>1)</sup>, Takaji K<sup>2)</sup>, Uchijima Y<sup>1)</sup>, Kurihara Y<sup>1)</sup>, Asano T (Hiroshima University), Yoshimura M, Ogawa H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kumamoto University), Kurihara H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>University of Tokyo). Protein kinase A-regulated nucleocytoplasmic shuttling of Id1 during angiogenesis. *J Biol Chem* 2007; 282(23) : 17200-9.
  - 17) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K, Yamamuro M, Nagayoshi Y, Kojima S, Kaikita K, Sugiyama S, Yasue H (Kumamoto Aging Research Institute), Ogawa H. A novel genetic marker for coronary spasm in women from a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(11) : 919-30.
  - 18) Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Dubois R, Matsuo S, Knecht S, Mahapatra S, Lim KT, Jaïs P, Jonsson A, Sacher F, Sanders P, Rostock T, Borda-

- char P, Clémenty J, Klein GJ, Haïssaguerre M. Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(10) : 1003-10.
- 19) Zheng C<sup>1)</sup>, Khoo C<sup>1)</sup>, Ikewaki K, Sacks FM<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Harvard). Dietary mono-unsaturated fat activates metabolic pathways for triglyceride-rich lipoproteins that involve apolipoproteins E and C-III. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2) : 272-81.
- 20) Komukai K, Ogawa T, Yagi H, Date T, Suzuki K, Sakamoto H, Miyazaki H, Takatsuka H, Shibayama K, Ogawa K, Kanzaki Y, Kosuga T, Kawai M, Hongo K, Yoshida S, Taniguchi I, Mochizuki S. Renal insufficiency is related to painless myocardial infarction. *Circ J* 2007; 71(9) : 1366-9.
- 21) 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(8) : 477-80.
- 22) Mutoh M, Ishikawa T, Hasuda T, Okada H, Endo A, Miyanaga S, Higashitani M, Nakano Y, Kubota T, Nakata K, Nagoshi T, Hayashi M, Sakamoto H, Oota M, Imai K, Mochizuki S. Predictors of target lesion revascularization and documented stent thrombosis beyond 30 days after sirolimus-eluting stent implantation: retrospective analysis in consecutive 1,070 angiographic follow-up lesions. *Circ J* 2007; 71(8) : 1328-31.
- 23) Nakada Y, Kurosawa H, Tohyama J, Inoue Y, Ikewaki K. Increased remnant lipoprotein in patients with coronary artery disease—Evaluation utilizing a newly developed remnant assay, remnant lipoproteins cholesterol homogenous assay (RemL-C). *J Atheroscler Thromb* 2007; 14 : 56-64.
- 24) Ogawa K, Ikewaki K, Taniguchi I, Takatsuka H, Mori C, Sasaki H, Okazaki F, Shimizu M, Mochizuki S. Mitiglinide, a novel oral hypoglycemic agent, preserves the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in isolated perfused rat hearts. *Int Heart J* 2007; 48 : 337-45.
- 25) Sakamoto T<sup>1)</sup>, Shintomi Y<sup>1)</sup>, Yoshimura M, Ogawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kumamoto University Hospital). Successful treatment of refractory angina pectoris due to multivessel coronary spasm with valsartan. *Intern Med* 2007; 46(17) : 1425-9.
- 26) Sasaki H, Shimizu M, Ogawa K, Okazaki F, Mizokami T, Kusaka M, Uehara Y, Taniguchi I, Mochizuki S. Defect images in stress thallium-201 myocardial scintigraphy in patients with complete left bundle branch block: comparison of exercise stress and pharmacological stress. *J Cardiol* 2007; 49 : 179-85.
- 27) Sasaki H, Ogawa K, Shimizu M, Mori C, Takatsuka H, Okazaki F, Kawai M, Taniguchi I, Mochizuki S. The insulin sensitizer pioglitazone improves the deterioration of ischemic preconditioning in type 2 diabetes mellitus rats. *Int Heart J* 2007; 48 : 623-35.
- 28) Sasaki H, Shimizu M, Ogawa K, Okazaki F, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Brief ischemia-reperfusion performed after prolonged ischemia (ischemic postconditioning) can terminate reperfusion arrhythmias with no reduction of cardiac function in rats. *Int Heart J* 2007; 48 : 205-13.
- 29) Shono M<sup>1)</sup>, Yoshimura M, Nakayama M<sup>1)</sup>, Yamamuro M<sup>1)</sup>, Abe K<sup>1)</sup>, Suzuki S<sup>1)</sup>, Mizuno Y<sup>2)</sup>, Sugiyama S<sup>1)</sup>, Saito Y (Nara Medical University), Nakao K (Kyoto University), Yasue H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Kumamoto Aging Research Institute), Ogawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kumamoto University). Predominant effect of A-type natriuretic peptide on reduction of oxidative stress during the treatment of patients with heart failure. *Circ J* 2007; 71(7) : 1040-6.
- 30) Yamane T, Date T, Kanzaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Mochizuki S. Segmental pulmonary vein autrum isolation using the “Large-size” lasso catheter in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2007; 71 : 753-60.

## II. 総 説

- 1) Nakayama M<sup>1)</sup>, Kudoh T<sup>1)</sup>, Kaikita K<sup>1)</sup>, Yoshimura M, Oshima S (Kumamoto Central Hospital), Miyamoto Y (National Cardiovascular Center), Takeya M<sup>1)</sup>, Ogawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kumamoto Univ). Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2007; 198(2) : 426-33.
- 2) Lim KT, Matsuo S, O'Neill MD, Knecht S, Arantes L, Derval N, Jais P, Hocini M, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation of persistent and permanent atrial fibrillation: Bordeaux experience. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(4) :

- 655-62.
- 3) 本郷賢一, 吉村道博, 望月正武 (武蔵野大学). JIKEI HEART Study. *Cardiac Prac* 2007; 18(4): 94-6.
  - 4) 望月正武 (武蔵野大学), 清水光行, 吉村道博. 日本人におけるARBのエビデンス—JIKEI HEART Study—. *分子心血管病* 2008; 9(1): 18-22.
  - 5) 上原良樹, 清水光行. 【循環器症候群 その他の循環器疾患を含めて】心膜疾患 心膜水腫. *日臨* 2007; 別冊 (循環器症候群II): 425-7.
  - 6) 小川崇之, 吉村道博. 非ST上昇型急性冠症候群に対する早期侵襲的治療と選択的侵襲治療の比較検討. *血栓と循環* 2007; 15(4): 15-7.
  - 7) 山根禎一. 心房細動アブレーションのアプローチ法と治療成績. *Cardiac Prac* 2008; 19: 51-7.
  - 8) 吉村道博. ACE-I, ARB, 抗アルドステロン薬療法のコツ 血圧, 腎機能, KそしてBNPがポイント. *Med Pract* 2007; 24(5): 869-72.
  - 9) 安澤龍宏, 吉村道博, 望月正武. 運動はどの程度すればよいのか. *からだの科学* 2008; 257: 179-84.
  - 10) 石川哲也. 【ナースのためのICU・CCUで使うME機器パーフェクトブック 困ったときに大活躍! 全トラブル解決法付き!】補助循環に使うME機器を知ろう! 大動脈内バルーンパンピング (IABP) しくみと働き. *ハートナーシング* 2008; 春季増刊: 130-6.

### III. 学会発表

- 1) Ikewaki K, Nakada Y, Inoue Y, Mochizuki S. Delayed *in vivo* catabolism of small dense LDL: A stable isotope study. *European Atherosclerosis Society 76th Congress*. Helsinki, June.
- 2) Seki S, Mochizuki S. Olmesartan attenuates inflammation in essential hypertensive patients. *17th European Meeting on Hypertension*. Milan, June. [*J Hypertens Suppl* 2007; 25(2): S164]
- 3) Muto M. CTO from A to Z, management of balloon uncrossable lesion, A child in a mother. *TOPIC (Tokyo Percutaneous Cardiovascular Intervention Conference) 2007*. Tokyo, Jul.
- 4) Ishikawa T, Mutoh M, Nakano Y, Endoh A, Kubota T, Nakata K, Sakamoto H, Okada H, Hasuda S, Imai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Early (<=30 days) definite stent thrombosis after successful stenting with bare-metal, sirolimus- and paclitaxel-eluting stent—A retrospective investigation of single high volume center—Complex Coronary Intervention 2008. Kobe, Jan.
- 5) Kubota T, Ishikawa T, Mutoh M, Nakata K, Nakano Y, Suzuki T, Murakami A, Miyanaga S, Miyamoto T, Endo A, Miyazaki H, Tokuda M, Tominaga M, Matsuzaka T, Imai K. Predictors of target vessel revascularization after stenting to left main trunk artery including bifurcation lesions. *Complex Coronary Intervention 2008*. Kobe, Jan.
- 6) Miyazaki H, Abe K, Date T, Tokuda M, Kan-zaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yamane T, Sugimoto K. Adenosine-sensitive atrial tachycardia originating from atrial septum and atrioventricular annulus. *Heart Rhythm Society 2007*. Denver, May.
- 7) O-Uchi J, Komukai K, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Role of alpha1-adrenoceptor stimulation on cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> current in the presence of alpha-adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. *Joint Meeting of the Biophysical Society 52nd Annual Meeting & 16th International Biophysics*. Long Beach, Feb.
- 8) Morimoto S, Kawai M, Komukai K, Hongo K, Sasaki H, Kurihara S. Modulation of Ca<sup>2+</sup> uptake rate in SR does not affect Ca<sup>2+</sup> content and Ca<sup>2+</sup> leakage in saponin-treated mouse myocardium. *The 19th World Congress of the International Society for Heart Research*. Bologna, June. [*J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: S40]
- 9) Hongo K, Morimoto S, Kawai M, Komukai K, O-Uchi J, Morimoto S, Kurihara S. Changes in Ca<sup>2+</sup> transient and contraction of left ventricular papillary muscles in mouse model of dilated cardiomyopathy. *The 24th Annual Meeting of International Society for Heart Research Japanese Section*. Ferrara, June. [*J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 441]
- 10) Anan I, Kawai M, Yoshida S, Taniguchi I, Yoshimura M, Sakuma T, Fukuda K. Diagnostic accuracy of dual-source CT cardiac imaging in patients with coronary artery disease. *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*. Fukuoka, Mar.
- 11) Anzawa R, Seki S, Satoh S, Kasai T, Imamoto S, Matsuyama A, Tsurusaki T, Yamazaki K, Yoshimura M. Characteristics of very elderly patients with acute heart failure—comparison with early middle aged patients—. *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*. Fukuoka, Mar. [*Circ J* 2008; 72(Suppl I): 467]
- 12) Aramaki K, Kujiraoka K, Arase S, Mori C, Mikawa H, Yoshimura M. Exact stent-length is

- lead to less restenosis in ST-elevation myocardial infarction patients treated with bare-metal stent for small vessel. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.
- 13) Date T, Yamane T, Shibayama K, Inada K, Kanzaki Y, Yoshida H, Tokuda M, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Abe K, Yoshimura M. A “Point of no return” in atrial fibrillation-induced cardiomyopathy. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.
- 14) Kasai T, Kudo T, Fujii S, Tsurusaki T, Yamazaki K, Matsuyama A, Imamoto S, Anzawa R, Satoh C, Seki S, Yoshimura M. A novel quantification of post-stress diastolic stunning is advantageous in identifying severe coronary artery disease. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.
- 15) Komukai K, O-Uchi J, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Yoshimura M, Kurihara S. Endothelin-1 increases L-type Ca current via an activation of Ca/calmodulin-dependent protein kinase II in rat ventricular myocytes. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2008; 72(Suppl I) : 214]
- 16) Okazaki F, Yoshimura M. A new female doctor's working environment: Possibility of SOHO-izing of hospital works. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.
- 17) Seo A, Tsutsumi J, Fujii T, Takatsuka H, Kajiwara H, Koga J, Kurusu T, Shibata T, Taniguchi M, Yoshimura M. Initial and long-term outcomes of sirolimus-eluting stent for hemodialysis patients. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.
- 18) Shibayama K, Ymanae T, Tokuda M, Yoshida H, Kanzaki Y, Inada K, Miyanaga S, Miyazaki H, Date T, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. Reconnection after electrical isolation is more frequent in the superior vena cava than pulmonary vein. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.
- 19) Shimizu M, Yoshida H, Ikewaki K, Taniguchi I, Yoshimura M, Dahlöf B (Sahlgrenska University Hospital), Mochizuki S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Musashino Univ), for the Jikei Heart Study group. Effect of valsartan in Japanese population with hypertension alone and coronary heart disease: Results from the Jikei Heart Study. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar.
- 20) Yamane T, Date T, Tokuda M, Aramaki K, Yoshida H, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Miyazaki K, Sugimoto K, Yoshimura M. Impacts of atrial substrate modification in addition to pulmonary vein antrum isolation to conquer chronic atrial fibrillation. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2008; 72(Suppl I) : 482]

#### IV. 著 書

- 1) 清水光行. 慢性心不全の早期発見とマネージメント. 慈恵医大生涯学習シリーズ. 2007.
- 2) 中田佳延, 井上弥絵, 池脇克則. IV. 心筋梗塞の二次予防 糖尿病. 吉野秀朗編. 新目で見える循環器病シリーズ 10: 心筋梗塞症. 東京: メジカルビュー社, 2007. p. 275-81.
- 3) 岡崎史子, 吉村道博, 望月正武 (武蔵野大学). 第6章 EBM: 17. JIKEI HEART Study. 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一編. 高血圧ナビゲーター. 第2版. 大阪: メディカルビュー社, 2008. p. 208-9.

#### V. その他

- 1) 上原良樹. (からだづくり講座) 気になる! メタボリックシンドロームと心臓の病気. 流山市民講習会. 流山, 2月.
- 2) 中田佳延. メタボリック症候群患者の脂質代謝異常に対する介入・フィブレードの立場から. 討論会 (武田製薬協賛). 東京, 5月.



## 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
教授：佐々木 敬	糖尿病学，分子遺伝学
准教授：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
准教授：宇都宮一典	糖尿病学，血管生物学
准教授：東條 克能	内分泌学，心血管内分泌学，神経内分泌学
准教授：森 豊 (国立宇都宮病院)	糖尿病学
准教授：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

### 教育・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

内因性抗酸化酵素GPX-1における遺伝子多型(SNP)と活性の相違が、酸化ストレスの高まりやすい糖尿病における冠状動脈硬化症の進展因子であることを発見した。心臓MSCTによるcalcium scoreがこの遺伝子型ごとに相違し、分子医学的テーラード医療に有用であることを欧文誌に発表した。

#### III. 糖尿病の再生医学・遺伝子治療に関する研究

これまでにAAVベクターを用いて臍島への*in vivo* 遺伝子導入法を開発してきた。今回はさらに、糖尿病モデルマウスにおいて細胞周期調節遺伝子CDK4を臍島へ直接導入・発現させ、臍β細胞量の増大と糖尿病の改善に成功した。このβ細胞複製の調節系機構のもとにあり、低血糖や腫瘍化の危険の事も判明した。

#### IV. 糖尿病の食事療法に関する研究

血糖コントロールと同時に、進行する血管合併症の抑止が食事内容に求められる。食後高血糖の是正、インスリン分泌を過度に促進させない、血清脂質のプロファイルへの好影響をもたらす食事として地中海型食事(低Glycemic Index, 高一価不飽和脂肪食)について研究してきた。

#### V. 内分泌学に関する研究

① 心筋細胞において、炎症性刺激に対する内因性心筋保護ペプチドであるウロコルチン(Ucn)の分泌動態をマウス心房筋細胞由来の継代細胞株であるHL-1細胞を用いて検討した。

② 血管内皮細胞におけるUcnの局在とその役割についてヒト大動脈血管内皮細胞(HAEC)を用いて検討した。

③ クッシング病ならびにプレクリニカルクッシング病の下垂体腫瘍組織における11β-HSD type1およびtype2の発現パターンを免疫組織学的に検討し、両疾患におけるグルココルコイドによるネガティブフィードバック機構の相違、腫瘍形成・進展機序の相違について解析した。

④ 1型糖尿病を合併した後天的下垂体GH・PRL・TSH欠損症の剖検例において、その下垂体組織病理所見を解析した。

⑤ サブクリニカルクッシング病と考えられる5症例において、その臨床像を解析した。

#### 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、ブラン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

GPX-1 遺伝子多型に関する論文が欧文誌に掲載され遺伝学のなかでも臨床疫学的な研究を進展させる事ができた事は、臨床教室として重要であったと評価できる。

##### 3. 糖尿病の再生・遺伝子治療に関する研究

膵β細胞量の減少が糖尿病の成因として普遍的なものであることが注目されている。マウスではあるが *in vivo* で遺伝子導入によりβ細胞量が増大し血糖が改善したことは意義が極めて大きいと考えられ、トップジャーナルへの投稿を準備中である。

##### 4. 糖尿病の食事療法に関する研究

経腸流動食として高一価不飽和脂肪食(糖質31.5%, 蛋白質10.4%, 脂質49.3%(うち一価不飽和脂肪69.7%)), 高糖質食(糖質53.4%, 蛋白質13.7%, 脂質30.8%(うち一価不飽和脂肪26.5%))を摂取後、血糖値、インスリン分泌への影響を観察した。健常人、糖尿病患者いずれも、高一価不飽和脂肪食はインスリン分泌を過度に促進させることなく食後の血糖値を有意に抑えた。

##### 5. 内分泌学に関する研究

① HL-1細胞にはUcn I, Ucn IIおよびその受容体であるCRH2型受容体の発現を認めた。HL-1細胞においてはLPS, TNF $\alpha$ 等の炎症性刺激に対しUcnの分泌が促進され、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。

② HAECにはUcnファミリーならびにCRH-R1, R2 $\alpha$ ・ $\beta$ ・ $\gamma$ の発現を認め、炎症性サイトカインTNF- $\alpha$ の刺激によりUcn mRNAの発現の上昇を認めた。Ucn-CRG-Rシステムは血管内皮細胞障害機転に何らかの関与をしている可能性が示唆された。

③ クッシング病の下垂体腫瘍組織とサブクリニカルクッシング病の下垂体腫瘍組織においては11 $\beta$ -HSD type 1およびtype 2の発現様式に差異が認められ、両者間のグルココルチコイドによるネガ

ティブフィードバック機構の程度の差に関与している可能性が示唆された。

④ 本症例におけるきわめて特徴的な臨床所見は世界で最初の報告であり、今回の免疫組織学的検討でも下垂体組織においてGH・PRL・TSH陽性細胞は欠落していた。本症例では下垂体の転写因子であるPit-1の遺伝子異常は認められなかったが、患者血中に抗Pit-1抗体が同定され、本症例における特徴的な下垂体ホルモン分泌不全に何らかの自己免疫機転の関与が示唆された。

⑤ 対象とした5症例はいずれも明らかなクッシング徴候は欠如しており、ACTHとコルチゾールの血中濃度に解離を認め、日内変動は消失していた。さらにデキサメサゾン抑制試験での血中コルチゾールの抑制も不十分であった。

##### 6. 糖尿病性血管障害に関する研究

培養網膜上皮細胞を対象とした糖尿病状態におけるVEGFの発現機構に関する研究の論文を作成中である。また、血管平滑筋の細胞増殖機序に関わるRho-Rho kinase系の意義に関する研究、レジスチンに関する研究も英文誌に成果を発表した。麦飯食の食後高血糖は正効果を見出し学会報告した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Nemoto M, Nishimura R, Sasaki T, Hiki Y, Miyashita Y, Fujimoto K, Sakuma T, Ohashi T, Fukuda K, Eto Y, Tajima N. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 23.
- 2) Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T, Tajima N. Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 76(2): 245-50.
- 3) Miyashita Y, Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Sano H, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78(1): 51-5.
- 4) Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Miyashita Y, Sano H, Shirasawa T<sup>1)</sup>, Takahashi E<sup>1)</sup> (Showa Univ), Tajima N. Ratio of high-, medium-, and low-molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value in chil-

- dren. *J Pediatr* 2007; 151(5) : 545-7.
- 5) Morimoto A, Nishimura R, Matsudaira T, Sano H, Tajima N. Is pubertal onset a risk factor for blindness and renal replacement therapy in childhood-onset type 1 diabetes in Japan? *Diabetes Care* 2007; 30(9) : 2338-40.
  - 6) Morimoto A, Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Shirasawa T, Koide S, Takahashi E, Tajima N. Gender differences in the relationship between percent body fat (%BF) and the body mass index (BMI) in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78(1) : 123-5.
  - 7) Gojo A, Utsunomiya K, Taniguchi K, Yokota T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Kurata H, Tajima N. The Rho-kinase inhibitor, fasudil, attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 568(1-3) : 242-7.
  - 8) 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; 75(1) : 96-8.
  - 9) Saito T, Tojo K, Nishimura R, Kageyama S, Tajima N. Coefficient of variation of R-R intervals in electrocardiogram is a sensitive marker of anemia induced by autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78(1) : 60-4.
  - 10) Morimoto A, Nishimura R, Matsudaira T, Sano H, Tajima N. Is pubertal onset a risk factor for blindness and renal replacement therapy in childhood-onset type 1 diabetes in Japan? *Diabetes Care* 2007; 30(9) : 2338-40.
  - 11) Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Daimon M, Oizumi T, Yoshiike N, Tajima N. Combined use of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin A1c in a stepwise fashion to detect undiagnosed diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(1) : 25-32.
  - 12) Saito T, Tojo K, Miyashita Y, Tominaga M, Masai A, Tajima N. Acute liver damage and subsequent hypophosphatemia in malnourished patients: case reports and review of literature. *Int J Eat Disord* 2008; 41(2) : 188-92.
  - 13) Saito T, Tojo K, Nishimura R, Kageyama S, Tajima N. Coefficient of variation of R-R intervals in electrocardiogram is a sensitive marker of anemia induced by autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78(1) : 60-4.
  - 14) Fujimoto K, Sasaki T, Hiki Y, Nemoto M, Utsunomiya Y, Yokoo T, Nakai N, Ohashi T, Hosoya T, Eto Y, Tajima N. *In vitro* and pathological investigations of MODY5 with the R276X-HNF1beta (TCF2) mutation. *Endocr J* 2007; 54(5) : 757-64.
  - 15) Yokota T, Utsunomiya K, Taniguchi K, Gojo A, Kurata H, Tajima N. Involvement of the Rho/Rho kinase signaling pathway in platelet-derived growth factor BB-induced vascular endothelial growth factor expression in diabetic rat retina. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51(6) : 424-30.
  - 16) 大山知弘, 坂本敬子, 谷口幹太, 海老澤高憲, 井坂剛, 東條克能, 田嶋尚子. 【内分泌クリニカル・カンファランス 47】 副腎 副腎皮質シンチグラムにて強い集積を認め診断におけるピットホールと考えられた副腎 Ganglioneuroma の1例. *ホルモンと臨* 2007; 55(夏季増刊) : 148-53.
  - 17) 坂本敬子, 井坂 剛, 海老澤高憲, 斎藤隆俊, 佐々木敬, 東條克能, 田嶋尚子. 【内分泌クリニカル・カンファランス 47】 間脳・下垂体 下垂体の著明な腫大を呈し両耳側1/4半盲が認められた, 著しい甲状腺機能低下症の1例. *ホルモンと臨* 2007; 55(夏季増刊) : 69-76.
  - 18) 海老澤高憲, 井坂 剛, 坂本敬子, 西村理明, 沖隆(浜松医科大学第二内科), 東條克能, 田嶋尚子. 【内分泌クリニカル・カンファランス 47】 間脳・下垂体 メチラポン投与により血漿 ACTH 値の著明な改善を認めた原発巣不明の異所性 ACTH 症候群の1例 コルチゾールと ACTH のポジティブフィードバック機構. *ホルモンと臨* 2007; 55(夏季増刊) : 6-12.
  - 19) 西村理明, 森本 彩, 松平 透, 宮下 弓, 佐野浩斎, 白澤貴子, 高橋英孝, 田嶋尚子. わが国の小児メタボリックシンドロームの暫定的診断基準(案)による有病者の検討 地域住民の小学4年生ならびに中学1年生. *糖尿病* 2007; 50(Suppl. 1) : S-270.
  - 20) 坂本敬子, 吉原理恵, 東條克能, 田嶋尚子, 神尾正巳, 片上秀喜(帝京大学), 藤澤一朗(市立岸和田病院). 明らかな腫瘍を認めない Low GH acromegaly の1例. 第三回アクロメガリーフォーラム記録集 2007; III-6 : 8.
  - 21) 井坂 剛, 竹内瑞穂, 東條克能, 田嶋尚子, 本間桂子<sup>1)</sup>, 柴田洋孝<sup>2)</sup>(<sup>1</sup>慶應義塾大学). 先端巨大症における尿中ステロイド代謝産物の検討. 第三回アクロメガリーフォーラム記録集 2007; II-3 : 2.
  - 22) 坂本敬子, 金澤 康, 井坂 剛, 斎藤隆俊, 佐々木敬, 東條克能, 田嶋尚子, 沖 隆(浜松医科大学), White A(マンチェスター大学). カベルゴリン治療が

奏効し ACTH プロセッシングへの関与が示唆された原発巣不明 ACTH 依存性クッシング症候群の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2007; 18: 38-40.

## II. 総 説

- 1) 林 毅, 佐々木敬. インクレチン. 臨栄 2008; 112 (1): 10-1.
- 2) 西村理明. 【新しい糖尿病の臨床】糖尿病に関する基礎知識 糖尿病の頻度・疫学. 診断と治療 2007; 95 (Suppl.): 26-34.
- 3) 西村理明. 【糖尿病治療のエビデンスを日本の臨床に活かす】UKPDS. 実験治療 2007; 685: 11-1.
- 4) 加藤秀一, 田嶋尚子. 1型糖尿病の治療. 肥満と糖尿 2008; 7(1): 52-4.
- 5) 加藤秀一, 田嶋尚子. 展望 世界の介入試験から何を学んだか?—臨床での実際. 肥満と糖尿 2008; 7(1): 9-14.
- 6) 東條克能. 【GH 産生下垂体腺腫の update】先端巨大症の内科的治療 最近の進歩. 脳神外ジャーナル 2007; 16(9): 686-98.
- 7) 西村理明. 【メタボリックシンドローム どう診断し, どう対処するか】知っておくべき代謝疾患に関するエビデンス 耐糖能異常. 内科 2007; 99(1): 69-76.
- 8) 石澤 将, 西村理明, 田嶋尚子. 【食後高血糖/食後高脂血症 動脈硬化性疾患の源流を探る】食後高血糖の病態と臨床的意義. Mebio 2007; 24(6): 7-15.
- 9) 西村理明. Master Journal Club 海外文献紹介 吸入インスリンは安全か? 糖尿診療マスター 2007; 5(3): 315.
- 10) 吉原理恵, 西村理明, 田嶋尚子. 【女性外来診療マニュアル】女性によくみられる疾患 女性と糖尿病. 産婦治療 2007; 94(増刊): 529-32.
- 11) 辻野大助, 西村理明, 田嶋尚子. 【インスリン抵抗性】インスリン抵抗性改善薬 ビグアナイド薬. 細胞 2007; 39(4): 158-61.
- 12) 森本 彩, 西村理明. Master Journal Club 海外文献紹介 心筋梗塞後の新規糖尿病・空腹時血糖異常の発症率. 糖尿診療マスター 2007; 5(6): 680-1.

## III. 学会発表

- 1) 五條 淳, 林 毅, 佐野浩斎, 齋藤隆俊, 佐々木敬, 田嶋尚子. 意識消失発作にて来院したインスリン受容体異常症 B 型の一例. 第 45 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 川越, 1 月.
- 2) 中井 望, 根本昌実, 栗田 正, 高木 聡, 比企能人, 藤本 啓, 西村理明, 佐々木敬, 田嶋尚子. 足部神経伝導検査によって診断された早期神経障害合併患者における臨床検査値の検討. 第 50 回日本糖尿病学会学

術集会. 仙台, 5 月.

- 3) Hiki Y, Sasaki T, Nemoto M, Fujimoto K, Nakai N, Ohashi T, Hirai Y, Shimada T, Tajima N. *In vivo* gene delivery by pancreatic direct injection of rAAV8 vector is efficient exclusively to the injured islets. The 67th Scientific Sessions of American Diabetes Association. Chicago, June.
- 4) 的場圭一郎, 辻野大助, 山城秀樹, 加藤秀一, 藤井常弘, 山田治男, 伊藤洋太, 森 豊, 松浦靖彦, 西村理明, 田嶋尚子. 簡便な糖尿病スクリーニング検査である Finnish Diabetes Risk Score の日本への導入. 第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月. [糖尿 2007; 50(Suppl. 1): S-91]
- 5) 坂本昌也, 井坂 剛, 飛田摩耶, 佐野浩斎, 佐々木敬. 自然発症のコレステロール結晶塞栓症 (CCE) が疑われた 1 型糖尿病の 1 例. 第 44 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 東京, 1 月.
- 6) 坂本敬子, 金澤 康, 井坂 剛, 齊藤隆俊, 佐々木敬, 東條克能, 田嶋尚子, 沖 隆 (浜松医大), White A (マンチェスター大学). カベルゴリンが著効を示した原発巣不明の ACTH 依存性クッシング症候群の一例. 第 83 回日本内分泌学会. 東京, 6 月.
- 7) 井坂 剛, 飛田麻耶, 吉原理恵, 齊藤隆俊, 坂本敬子, 東條克能, 田嶋尚子, 笹野公伸 (東北大学). 電子顕微鏡での病理組織学的検討にて確定診断を得たインスリンノーマの一例. 第 83 回日本内分泌学会. 東京, 6 月. [日内分泌会誌 2007; 83(1): 177]
- 8) Morimoto A, Nishimura R, Matsudaira T, Sano H, Nishimura T, Tajima N, DERI Mortality Study Group. A long term prognosis of childhood onset type 1 diabetes mellitus in Japan: DERI 2000 RESULTS. 第 14 回日韓糖尿病シンポジウム. 京都, 10 月.
- 9) Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Miyashita Y, Sano H, Shirasawa T, Takahashi E, Tajima N. High- medium- and low-molecular weight adiponectin in children Findings from a population-based cohort. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Amsterdam, Sept. [Diabetologia 2007; 50(Suppl. 1): S34]
- 10) Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Miyashita Y, Sano H, Shirasawa T, Takahashi E, Tajima N. Metabolic syndrome and adipocytokines in Japanese children. 67th Scientific Sessions of American Diabetes Association. Chicago, June. [Diabetes 2007; 56(Suppl. 1): 1863-P]
- 11) 横田太持, 宇都宮一典, 五條 淳, 蔵田英明, 田嶋尚子. 網膜周皮細胞における接着因子関連分子の FAK

- 活性化と Pyk2 発現に対する Olmesartan と Rosuvastatin の影響. 第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月. [糖尿病 2007; 50(Suppl. 1): S-292]
- 12) 木下 淳, 的場圭一郎, 伊藤朝子, 坂本敬子, 西村理明, 横田太持, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 1 型糖尿病と Basedow 病を同時発症した多腺性自己免疫症候群 3 型の 1 例. 第 550 回日本内科学会関東地方会. 東京, 12 月.
- 13) 竹内瑞穂, 東條克能, 荻 成行, 吉原理恵, 飛田麻耶, 田嶋尚子. 圧痛やエコーにての所見を認めず, <sup>99m</sup>Tc 甲状腺シンチ・Ga シンチにより甲状腺局所の破壊性甲状腺炎と診断した 1 例. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 6 月. [日内分泌会誌 2007; 83(1): 193]
- 14) 海老澤高憲, 東條克能, 赤司俊彦, 田嶋尚子, 神尾正巳, 沖 隆 (浜松医科大学), Oliver R<sup>1)</sup>, White A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>マンチェスター大学), Bujalska I<sup>2)</sup>, Rabbit L<sup>2)</sup>, Stewart PM<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>パーミンガム大学). プレクリニカルクッシング病の下垂体マクロアデノーマ組織における 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type1 および type2 の発現パターンに関する検討. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 6 月. [日内分泌会誌 2007; 83(1): 175]
- 15) 海老澤高憲, 東條克能, 神尾正巳, 田嶋尚子. オクトレオチド LAR が著効を示した, 2 回の外科手術, 内科的治療, 放射線治療に抵抗性であった先端巨大症の 1 例. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 6 月. [日内分泌会誌 2007; 83(1): 175]
- 16) 赤司俊彦, 東條克能, 横山淳一, 田嶋尚子, 神尾正巳. Pre(sub)clinical Cushing 病と考えられた 5 症例の検討. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 6 月. [日内分泌会誌 2007; 83(1): 172]
- 17) 坂本昌也, 大山知弘, 稲田豊里, 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子. ウロコルチンの血管内皮細胞における局在とその役割の検討. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 6 月. [日内分泌会誌 2007; 83(1): 157]
- 18) 飛田麻耶, 齊藤隆俊, 坂本敬子, 東條克能, 田嶋尚子, 竹野亮子<sup>1)</sup>, 井口元三<sup>1)</sup>, 高橋 裕<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>神戸大学), 佐野壽昭 (徳島大学). 1 型糖尿病に後天的複合型下垂体前葉ホルモン分泌不全症を合併した症例. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 6 月. [日内分泌会誌 2007; 83(1): 105]
- 19) Ebisawa T, Tojo K, Akashi T, Kamio M, Oki Y (Hamamatsu Medical University), Tajima N. Failure of suppression of ACTH precursors and ACTH by high dose dexamethasone in three patients with preclinical Cushing's disease due to ACTH precursor-secreting macroadenoma. 89th Annual Meeting of the Endocrine Society. Toronto, June.
- 20) Ikeda K, Tojo K, Inada Y, Claycomb WC (Louisiana State University), Tajima N, Kawamura M. Urocortin II is up-regulated by tumor necrosis factor- $\alpha$  in HL-1 cardiomyocytes. 89th Annual Meeting of the Endocrine Society. Toronto, June.

#### IV. 著 書

- 1) 佐々木敬. F. 一般臨床家が知っておきたい糖尿病に関する知識 新しい治療法: GLP-1 アナログ, DPP-IV 阻害薬, 吸入インスリン. 寺内康夫編著. 現場の疑問に答える糖尿病診療 Q&A. 東京: 中外医学社, 2007. p. 368-71.
- 2) 佐々木敬. 19. 糖尿病と膵臓・膵島移植. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病治療ガイドライン. 改訂第 2 版. 東京: 南江堂, 2007. p. 237-40.
- 3) 西村理明. 疫学. 日本糖尿病学会編. 小児・思春期糖尿病管理の手びき. 改訂第 2 版. 東京: 南江堂, 2007. p. 19-24.
- 4) 西村理明. チアゾリジン薬が期待される理由 4) 糖尿病発症抑制. 門脇孝編. 期待されるチアゾリジン薬. 東京: フジメディカル出版, 2007. p. 82-7.

#### V. その他

- 1) 佐々木敬. 遺伝子アブレーションと分子介入により膵島傷害の抑制と再生の促進. 平成 17 年度~19 年度科学研究費補助金 研究基盤 (C) 研究成果報告書 2008; 1-25.
- 2) 清野 裕, 田嶋尚子, 佐々木敬他. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業・難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究・平成 17 年度~19 年度総合研究報告書. 2008.
- 3) 清野 裕, 田嶋尚子, 佐々木敬他. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業・難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究・平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008.
- 4) 佐々木敬. インスリン療法の課題とその実際. 糖尿病セミナー. 富山, 3 月.
- 5) 佐々木敬. 糖尿病における血管障害の新規知見. 第 1 回東葛糖尿病内分泌ミーティング. 柏, 1 月.

## 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  
教授：溝呂木ふみ 血液腫瘍学  
准教授：薄井 紀子 血液腫瘍学，癌の化学療法  
准教授：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：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  
講師：矢野 真吾 血液内科学，造血幹細胞移植学

### 教育・研究概要

#### I. 臨床研究

##### A. 血液疾患

積極的に臨床試験に参加することを努めてきた。当教室では、造血器悪性疾患においては、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG)，日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) の参加施設であり、それぞれの臨床試験に参加した。また、高齢者急性骨髄性白血病，骨髄異形性症候群，再発・難治性 B 細胞リンパ腫，多発性骨髄腫に対しては当科のオリジナル臨床試験で診療した。

2007 年度に当科を受診した初診未治療造血器悪性疾患は、急性骨髄性白血病：AML 16 例，急性前骨髄性白血病：APL 2 例，急性リンパ性白血病：ALL 7 例 (Ph+ 3 例)，骨髄異形性症候群：MDS 10 例，慢性骨髄性白血病：CML 5 例，非ホジキンリンパ腫：NHL 65 例，ホジキンリンパ腫：HL 5 例，多発性骨髄腫：MM 6 例，であった。

##### A-1. 臨床試験

施行された主な臨床試験は以下の通りであった。

##### JALSG

AML/MDS-HR CS-7 (新規 AML, RAEB-II 全例登録：コホート研究)，

AML-201 VLA4 研究 (新規 AML 予測因子としての研究)，

AML-206 DNR 群 (再発・難治 AML: phase I)

APL-204 (新規 APL: phase III)，  
APL-205R (再発・難治 APL: phase II)，  
ALL-202 (新規 ALL: phase III)

##### JCOG

JCOG0211-DI (新規鼻腔 NK/T リンパ腫: phase I/II)，

JCOG0203-MF (新規濾胞性リンパ腫: phase III)

##### JIKEI

Aged Double-7 (新規高齢者 AML: phase II)，  
VEGA (新規 MDS: phase II)，

Bi-weekly R-EPOCH (再発・難治 B 細胞リンパ腫: phase II)，

Thalidomide + Dexamethasone (難治 MM: pilot study)

##### Others

THP-COP (新規 T 細胞性リンパ腫: phase II)，

Nilotinib (難治 CML 治験: phase I/II)，

Dasatinib (難治 CML 治験: phase I/II)，

Enzastaurin (新規 NHL 治験: phase III double blind)

JALSG においては AML-206 プロトコールの事務局が当科に設置されており (委員長：薄井，オブザーバー：土橋)，順調に症例 (当科 3 例登録) が登録された。ALL202 の登録はこれまで 17 例登録しており，JALSG 全体でも上位 3 番となっていた。次期プロトコール委員として，AML208 (薄井)，ALL208 (矢萩)，Ph+ALL208 (土橋)，が選出され各自委員会に参加した。このうち，Ph+ALL208IMA は 2008 年度に開始される予定である。JCOG においては，JCOG0203-MF は登録が終了したが，リンパ腫症例の多くを占める diffuse large B-cell リンパ腫のプロトコールが完成し，2008 年度より開始予定となっている。慈恵オリジナル臨床試験では，Thalidomide+Dexamethasone は登録終了となり，また aged Double-7 の中間報告は 2007 年度日本血液学会総会にて報告された。PKC-b 阻害剤である Enzastaurin は米国，ヨーロッパを中心としたグローバル治験であり，国内で選ばれた 14 施設の一つとして参加した。

##### A-2. 実地臨床

上記臨床試験に登録されない症例に対しても実地臨床として多くの血液疾患を診療した。現在新規プロトコール作成中の AML に対しては，これまで当科で施行されてきたオリジナルプロトコール DCTP (III)，Double-7，および昨年度で登録終了さ

れた JALSG の AML201 を modified し, modified AML201 として施行した。また, 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腫剤 gemtuzumab ozogamicin (GO) も積極的に使用した。GO においてはその投与スケジュールの調整も行われた。B 細胞性リンパ腫に対しては, 標準的治療 CHOP 療法に抗 CD20 モノクローナル抗体である Rituximab を併用した R-CHOP 療法を, HL に対しては ABVd 療法を施行した。難治性 MM に対してはプロテアソーム阻害剤である新規薬剤 Bortezomib を早期に使用した。非腫瘍性血液疾患では重症再生不良性貧血に対しては抗胸腺リンパ球グロブリン (ATG)+cyclosporine を施行した。

## B. 造血幹細胞移植の臨床研究

### B-1. 臨床試験

最適で安全な造血幹細胞移植療法を確立するため, a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究, b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究, c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験, d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究, e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究を行ってきた。

a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究: 70 歳以下の難治性の骨髄性白血病, 悪性リンパ腫を対象に, フルグラビン, メルファラン, 少量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置後に臍帯血を移植する第 II 相臨床試験を行っている。これは当科オリジナルの臨床研究である。

b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究: 低用量の ATG による骨髄非破壊的前処置の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始した。これは平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による多施設共同臨床試験である。

c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験: 非血縁者間骨髄移植における最適な急性 GVHD 予防法を検討するため, シクロスボリン持続静注とタクロリムス持続静注の非盲検無作為割付比較試験 (関東造血細胞移植共同研究グループ) に参加し, 2 例登録した。

d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究: 臓器障害が移植成績に及ぼす影響を前向きコホートスタディーで検証する多施設共同研究 (関東造血細胞移植共同研究グループ) で, 8 例の登録を行った。

e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究: 造血幹細胞移植後に発症する GVHD のメカニ

ズムを解明するため, 移植後の患者から T 細胞を採取し, *in vitro* で増幅させて, T リンパ球の表面抗原, NFAT など T リンパ球の活性に関わる核蛋白の発現を調べる基礎的臨床研究を行った。

### B-2. 実地臨床

造血幹細胞移植療法の適応があるが上記臨床試験に登録されない患者に対して, 実地臨床として移植療法を行っている。対象は急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病, 骨髄異形成症候群, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫と多岐にわたる。当科で行った移植療法の結果はすべて, 日本造血細胞移植学会に報告した。

### C. 固形癌

関連各科と Tumor board を通し, 協同して研究を推進している。

#### 1) 乳癌

再発予防補助化学療法として, FEC100±TXT 療法を, また術前化学療法として FEC100 療法→TXT100 療法を, さらに再発進行癌には, 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。

#### 2) 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 時間投与とする独自の研究を展開した。サルベージ療法として TXT 単独毎週法を施行した。

#### 3) 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。サルベージ療法としてパクリタキセル (TXL) 単独療法を施行した。

#### 4) 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た。2007 年 6 月には VEGF 抗体である bevacizumab (アバスタチン®) が上市されたため, FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法との併用を行っている。

### D. 緩和医療

緩和ケアチームを主体に病棟回診, コンサルテーション, 薬物療法, 神経ブロック療法を行った。当院では在宅ケアに移行するための透視下神経ブロックや硬膜外カテーテルポート挿入など癌性疼痛に対して, 従来には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の作用機序の解明を分子レベルで検討している。

#### 「点検・評価」

##### 1. 臨床研究

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）の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 プロトコル小委員会委員に土橋が選出され、新規プロトコ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文化を積極的に進める必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Saito T, Usui N, Asai O, Dobashi N, Yano S, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Ogasawara Y, Otsubo H, Yamaguchi Y, Minami J, Hoshi Y, Kataoka M, Aiba K. Elevated serum levels of human matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) during the induction of peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *J Infect Chemother* 2007; 13(6): 426-8.
- 2) Mitsuhashi J, Tsukahara S, Suzuki R, Oh-hara Y, Nishi S, Hosoyama H, Katayama K, Noguchi K, Minowa S, Shibata H, Ito Y, Hatake K, Aiba K, Takahashi S, Sugimoto Y. Retroviral integration site analysis and the fate of transduced clones in an MDR1 gene therapy protocol targeting metastatic breast cancer. *Hum Gene Ther* 2007; 18(10): 895-906.
- 3) Takahashi N, Nimura H, Aoki H, Koyama T, Mitsumori N, Aiba K, Kashiwagi H, Yanaga K. Successful preoperative chemotherapy with S-1 plus low-dose cisplatin for advanced gastric cancer with synchronous liver metastases: report of 2 cases. *Chemotherapy* 2007; 53(5): 378-82.
- 4) Takahashi S, Aiba K, Ito Y, Hatake K, Nakane M, Kobayashi T, Minowa S, Shibata H, Mitsuhashi J, Tsukahara S, Ishikawa E, Suzuki R, Tsuruo T, Sugimoto Y. Pilot study of MDR1 gene transfer into hematopoietic stem cells and chemoprotection in metastatic breast cancer patients. *Cancer Sci* 2007; 98(10): 1609-16.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Suzuki H, Arakawa Y, Ito M, Saito S, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. MLF1-interacting protein is mainly localized in nucleolus through N-terminal bipartite nuclear localization signal. Anticancer Res 2007; 27(3B) : 1423-30.
- 8) 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. Leuk Res 2007; 31(11) : 1537-43.
- 9) Inoue D, Hayashi K, Kobayashi T, Yoshizawa A, Mouri J, Sakuyama T, Aiba K. Usefulness of oxycodone for pain control in patients with Ewing's sarcoma. European Journal of Pain Supplements 2007; 1(1) : 94-5.
- 10) Inoue D, Mori S, Arakawa Y, Sakuyama T, Kobayashi T, Aiba K. A case of recurrent breast cancer suggesting chemotherapy affected the pain control with oxycodone. European Journal of Pain Supplements 2007; 1(1) : 96-7.
- 11) 野邑浩一, 出村隆二, 中込幸一, 大井宏夫, 小川 裕, 若林芳久, 宮川政久, 薄井紀子. 著明な腫瘍を多数形成した急性骨髄性白血病. 川崎医師会医会誌 2007; 24 : 38-41.

## II. 総 説

- 1) 相羽恵介, 毛利順一, 安藤尚美, 菊野史豊. 【大腸癌化学療法の Key Drug】 Key Drug の使い方 代表的レジメンとその適応 次世代で期待されるレジメン IRIS, XELOX を中心に. 薬局 2007; 58(5) : 61-5.
- 2) 井上大輔, 相羽恵介, 小林 直, 市場 保, 柵山年和, 忽滑谷和孝, 毛利順一, 落合和徳. 【緩和ケア・ターミナルケア】緩和ケアとさまざまな緩和的治療 東京慈恵会医科大学緩和ケアチームの活動を通して. 臨看 2007; 33(5) : 673-84.
- 3) 薄井紀子. 【分子標的薬の現状と展望】慢性骨髄性白血病 Dasatinib. 血液フロンティア 2007; 17(7) : 1021-31.
- 4) 薄井紀子. 【がん診療の最前線】白血病 慢性骨髄性白血病とイマチニブ耐性克服. 最新医 2007; 62(6) : 1408-21.
- 5) 相羽恵介. 癌薬物療法の進歩 患者さんをどれだけ助けられるようになったか? 松仁会医誌 2007; 46(1) : 1-6.
- 6) 井上大輔, 相羽恵介, 北原雅樹, 谷藤泰正, 成田 年,

- 鈴木 勉. 【日常診療に役立つ痛みの知識】全身にみられる痛み 癌の痛み治療トピックス. 診断と治療 2007; 95(6) : 847-53.
- 7) 薄井紀子. 【分子標的療法時代の白血病治療 絨毯爆撃から狙い撃ちへ】標準治療法の変遷 分子標的療法は何を変えようとしているのか? 慢性骨髄性白血病. 内科 2007; 100(2) : 260-6.
- 8) 薄井紀子. 【癌外来化学療法コンセプトシート】各がんの外来化学療法 白血病. 医のあゆみ 2007; 222(13) : 1056-62.
- 9) 武井 豊, 薄井紀子. 【白血病治療を適切に進めるために】治療の実際 最適な治療のために 寛解導入療法(薬物治療)の進め方 分子標的治療を選択するとき, その進め方は. 臨腫瘍プラクティス 2007; 3(4) : 373-6.
- 10) 武井 豊, 薄井紀子. 【白血病・リンパ腫・骨髄腫 最新の臨床知見が拓く新たな実地診療の実際】白血病・リンパ腫・骨髄腫・セミナー 造血器腫瘍診断のための臨床検査 初診に必要な一般血液検査とその進めかた. Med Pract 2007; 24(11) : 1913-6.

## III. 学会発表

- 1) 市場 保, 小林 直, 井上大輔, 柵山年和, 毛利順一, 鈴木正章, 兼平千裕, 内田 賢, 相羽恵介. 乳癌に対する Neoadjuvant FEC100-Doecetaxel (TXT) 100 の治療成績. 第 15 回日本乳癌学会総会. 東京, 6 月.
- 2) 荒川泰弘, 齊藤 忍, 山田 尚, 鈴木英明, 相羽恵介. カンプトテシン, パルプロ酸併用による MCF-7 細胞におけるアポトーシス導入. 第 65 回日本癌学会総会. 京都, 10 月.
- 3) 柵山年和, 小林 直, 市場 保, 井上大輔, 平野明夫, 宇野真二, 荒川泰弘, 毛利順一, 相羽恵介. 大学付属病院における外来化学療法の現状と問題点. 第 45 回日本癌治療学会総会. 京都, 10 月.
- 4) 市場 保, 井上大輔, 相羽恵介. 癌患者の症状緩和に関する研究の主要臓器別医学雑誌掲載頻度. 第 45 回日本癌治療学会総会. 京都, 10 月.
- 5) 神山祐太郎, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 高原忍, 大坪寛子, 山口祐子, 大川 豊, 南 次郎, 小林達之助, 森川哲行, 土橋史朗, 浅井 治, 薄井紀子, 相羽恵介. 当科における慢性骨髄性白血病に対する同種造血細胞移植の治療成績. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10 月. [臨血 2007; 48(9) : 1105]
- 6) 山口祐子, 土橋史朗, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 高原 忍, 齋藤 健, 南 次郎, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 海渡 健, 薄井紀子, 相羽恵介. GO 単独療法で間質性肺炎を合併した AML の一例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学

会合同総会. 東京, 10月. [臨血 2007; 48(9): 1165]

- 7) 矢野真吾, 薄井紀子, 土橋史明, 武井 豊, 高原 忍, 山口祐子, 斎藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 南 次郎, 市場 保, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 竹内賢吾, 相羽恵介. 局所療法が奏効した食道原発 MALT リンパ腫の 1 例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10月. [臨血 2007; 48(9): 1120]
- 8) 武井 豊, 薄井紀子, 矢野真吾, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 大坪寛子, 山口祐子, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 小林 直, 浅井 治, 土橋史明, 相羽恵介. 同種造血幹細胞移植後の細胞遺伝学的再発に, イマチニブ単独療法が奏効した Ph+染色体陽性 AML. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10月. [臨血 2007; 48(9): 1115]
- 9) 小林達之助, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 大坪寛子, 高原 忍, 山口祐子, 南 次郎, 神山祐太郎, 森川哲行, 大澤 浩, 薄井紀子, 相羽恵介. 初発中枢神経原発リンパ腫 15 例に対する大量 MTX 療法を含む治療の検討. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10月. [臨血 2007; 48(9): 1057]
- 10) 市場 保, 井上大輔, 南 次郎, 矢野真吾, 薄井紀子, 相羽恵介. 持続硬膜外ブロックにより疼痛緩和が得られた成人 T 細胞性白血病/リンパ腫の 1 例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10月. [臨血 2007; 48(9): 1011]
- 11) 土橋史明, 薄井紀子, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 高原 忍, 山口祐子, 南 次郎, 荒川泰弘, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 大澤 浩, 丸山 大, 相羽恵介. 高齢者急性骨髄性白血病の寛解導入療法における daunorubicin の役割. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10月. [臨血 2007; 48(9): 949]
- 12) 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 山口祐子, 笠間絹代, 荒川泰弘, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 牧 信子, 小林 直, 浅井 治, 海渡 健, 相羽恵介. 慢性骨髄性白血病に対する Imatinib 療法 初期 30 日間投与量と有効性の検討. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10月. [臨血 2007; 48(9): 944]

## 呼 吸 器 内 科

教授: 桑野 和善	呼吸器病学
准教授: 田井 久量	呼吸器病学
准教授: 児島 章	呼吸器病学
講師: 矢野 平一	呼吸器病学
講師: 竹田 宏	呼吸器病学
講師: 中山 勝敏	呼吸器病学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

呼吸器疾患の急増にもかかわらず, 世界的にも国内でも呼吸器内科医は不足しており, 深刻な問題となっている。実力ある呼吸器内科医を育てるために, 教室では, カリキュラムの中で内科認定医の取得に始まり, 呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得まで責任を持った指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は腫瘍学, 感染症学, 免疫学, 生理学などその内容はバラエティに富み, 幅広く内科全体をカバーし, 直接生死に関わる領域であり, 気管支鏡, 胸腔ドレナージ, 人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。臨床と研究を通じて, 幅広く内科学を習得し, 呼吸器内科学を専門とすることで社会に貢献できる呼吸器内科医を育成することを目標としている。

#### II. 研究概要

1. 基礎研究: 呼吸器系の生理と病態を掘り下げ新たな概念を確立するためには, 基礎的研究は欠くことのできない重要な領域である。基礎研究の大きなテーマとしては, 呼吸器系における萌芽(幹細胞と分化), 終焉(老化とアポトーシス)と病態(細胞から生体レベルに至る炎症応答)にそれぞれアプローチするものである。

##### 1) 呼吸器系幹細胞の確立に関する研究

肺は外界から空気と同時に様々な毒性物質や感染性微生物を吸引するため, 常に細胞障害と再生治療とが繰り返される環境にある。つまり肺傷害とそれに対する再生治療機転のバランスが様々な病態進展を決定する因子となり, 種々の肺疾患において過剰な細胞死(アポトーシス)の関与が報告されている。我々は肺における再生のメカニズムを明らかにするとともに呼吸器系幹細胞の確立を目指す。この研究を通じて, 肺の分化や各種疾患病態を解明し, 新たな治療法の開発へと展開する。

## 2) 呼吸器系細胞の老化とアポトーシスに関する研究

肺の病気の多くは加齢に伴いその頻度は増大し、また喫煙などの活性酸素刺激が老化やアポトーシスを誘導する事が明らかになっている。呼吸器系細胞の生理的培養実験系を用いて、喫煙や活性酸素が気道における線維化・老化・アポトーシス等を惹起するメカニズムを解明する。

## 3) 急性肺障害と肺線維化の発症メカニズムに関する研究

急性肺傷害とそれに続く肺線維化は重度の呼吸不全に至る病態であるが、その発症機序は未だ解明に至っていない。動物を用いた薬剤性肺傷害モデルは、病態解明や治療効果に有力な道具立てとなる。各種薬剤を用いて急性肺障害、線維化の動物モデルを確立し、時系列的に詳細に検討することで、その病態の解明を目指す。

2. 臨床研究：臨床医学の重要な使命の一つは、病態の解明を通じて多くの人を病から解放することである。人口増加と高齢化の進行により、近い将来全世界において呼吸器領域の病である COPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の 3、4、5 位を占めることが予想されている。臨床研究としては、この COPD、呼吸器感染症、肺癌に対し新しい診断と治療の確立を目指すものである。

### 1) 全身疾患としての COPD に関する研究

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、喫煙を主因とし末梢気道炎症から気流制限を呈する病態である。近年 COPD は呼吸器のみの疾患ではなく、全身性炎症を示す疾患である事が明らかとなってきた。本研究では、COPD 患者様に関して呼吸器以外の病態や栄養状態・各種バイオマーカー等を評価し、COPD の重症度/予後との関連を明らかにする。これにより COPD が全身性炎症疾患となつてゆくメカニズムや臨床介入の可能性を検討する。

### 2) 呼吸器感染症における新たなバイオマーカーの確立に関する研究

市中肺炎は、抗菌剤の進歩によりその死亡率は低下してきているが、依然先進国での感染症による死亡原因として最も重要である。しかしながら症状や画像と既存の検査のみからは、細菌性肺炎の正確な診断が困難である事は少なくない。抗菌剤無効のウイルス性肺炎や肺癌に伴う閉塞性肺炎、また各種間質性肺炎は、重要な鑑別診断であり、これらは治療方針が全く異なる。診断確定のないまま抗菌剤を使用することは、病態の悪化や副作用・耐性菌の誘導、逆に不十分な抗菌剤使用による感染の遷延化を招く

ことがあり、医療経済的にも大きな問題である。そこで細菌性肺炎を正確に診断し、抗菌剤の効果判定及び中止の指標と成り、容易に測定可能な血清学的指標であるバイオマーカーが求められている。各種感染症バイオマーカー候補と肺炎重症度指標や予後と確定診断とを評価し、それらの臨床的な有用性を明らかにする。これにより簡便有効な呼吸器感染症のマーカーを確立し、それを用いて実効的な呼吸器感染症に関する診断と治療のフローチャート策定を目指す。

### 3) 肺癌化学療法における治療予測因子に関する研究

進行非小細胞肺癌は予後が極めて悪く、化学療法も奏効率が 30~40% と効果は不十分である。また治療薬も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。特に我々が治療効果予測の候補として注目しているものは、担癌状態での血管新生を評価する指標である。腫瘍血管新生は腫瘍増大に関与し、新しい抗癌剤のターゲットとしても重要である。これらの研究を通じて、肺癌化学療法患者における個別化化学療法のストラテジー確立を目指す。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

例年と同様に講義・実習・試験を行ったが、呼吸器ユニットにおける内容の重なりや不足している点に関する検討を定期的に行う必要がある。また、講義時間は内容と比較し絶対的に不足していると思われる。いかに内容を充実させ、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行うことはなかなか難しいが、今後検討する必要がある。

### 2. 研究

臨床研究、基礎研究ともに始まったばかりである。「呼吸器感染症診断と治療におけるバイオマーカーの有用性の検討」、「非小細胞肺癌患者におけるニトログリセリン併用試験」、糖尿病・内分泌内科との共同研究「糖尿病代謝内分泌内科外来における COPD の合併頻度の研究」などの臨床研究、「インテグリンによる TGF- $\beta$  活性化及びアポトーシスの肺病変における重要性」といった基礎研究もスタートした。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kaneta T, Takai Y, Iwata R, Hakamatsuka T,

- Yasuda H, Nakayama K, Ishikawa Y, Watanuki S, Furumoto S, Funaki Y, Nakata E, Jingu K, Tsujitani M, Ito M, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Initial evaluation of dynamic human imaging using 18F-FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. *Ann Nucl Med* 2007; 21(2) : 101-7.
- 2) Yamaya M, Sasaki T, Yasuda H, Inoue D, Suzuki T, Asada M, Yoshida M, Seki T, Iwasaki K, Nishimura H, Nakayama K. Hochu-ekki-to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Br J Pharmacol* 2007; 150(6) : 702-10.
- 3) Yamada M, Kuwano K, Maeyama T, Yoshimi M, Hamada N, Fukumoto J, Egashira K, Hiasa K, Takayama K, Nakanishi Y. Gene transfer of soluble transforming growth factor type II receptor by *in vivo* electroporation attenuates lung injury and fibrosis. *J Clin Pathol* 2007; 60(8) : 916-20.
- 4) Yasuda H, Kaneta T, Takai Y, Nakayama K, Iwata R, Ito M, Tsujitani M, Takahashi S, Yamada S, Sasaki T, Yanagihara K, Yamaya M. Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoronitroimidazole in non-small-cell lung cancer. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(7) : 1142-4.
- 5) Araya J, Kawabata Y, Tomochi N, Kaneko K, Hayashi K, Iwabuchi K, Terasaki Y, Kawashima T, Watanabe M. Allergic inflammatory reaction is involved in necrosis of human pulmonary dirofilariasis. *Histopathology* 2007; 51(4) : 484-90.
- 6) Araya J, Cambier S, Markovics JA, Wolters P, Jablons D, Hill A, Finkbeiner W, Jones K, Broaddus VC, Sheppard D, Barzack A, Xiao Y, Erle DJ, Nishimura SL. Squamous metaplasia amplifies pathologic epithelial-mesenchymal interactions in COPD. *J Clin Invest* 2007; 117(11) : 3551-62.
- 7) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Asada M, Motoki Yoshida M, Yanagihara K, Yamaya M. Partial response by nitroglycerin plus amrubicin regimen in patients with refractory and recurrent advanced non-small cell lung cancer who had received at least third-line chemotherapy: Case report. *Cancer Ther* 2007; 5 : 451-6.
- 8) Iwasaki K, Kato S, Manma Y, Niu K, Ohru T, Okitsu R, Higuchi S, Ozaki S, Kaneko N, Seki T, Nakayama K, Furukawa K, Fujii M, Arai H. A pilot study of banxia houpu tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumoni risk in older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(12) : 2035-40.
- 9) Ouchi H, Fujita M, Ikegame S, Ye Q, Inoshima I, Harada E, Kuwano K, Nakanishi Y. The role of collagenases in experimental pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(2) : 401-8.
- 10) 高木正道, 皆川俊介, 齋藤桂介, 矢野平一, 最上拓児, 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 第20回柏病院CPC. 慈恵医大柏病医報 2007; 14(1) : 28-32.
- 11) 金子有吾, 長山直弘, 川辺芳子, 島田昌裕, 鈴木純一, 久能木真喜子, 松井芳憲, 川島正裕, 鈴木純子, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 永井英明, 田村厚久, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅. 慢性肝炎合併結核患者の結核化学療法による肝障害の検討. *結核* 2008; 83(1) : 13-9.

## II. 総 説

- 1) Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell Mol Immunol* 2007; 4(6) : 419-29.
- 2) Kuwano K. Involvement of epithelial cell apoptosis in interstitial lung diseases. *Intern Med* 2008; 47(5) : 345-53.
- 3) 桑野和善. 間質性肺炎をめぐる最近の話題 レドックス制御. *LUNG* 2007; 15(4) : 414-8.

## III. 学会発表

- 1) 桑野和善. 肺損傷, 修復, 再生の分子機構. 第8回 芝糖尿病・代謝・内分泌カンファレンス. 東京, 7月.
- 2) 三上慈朗, 佐藤佳世, 木下 陽, 弓野陽子, 野尻さと子, 沼田尊功, 齊藤桂介, 桑野和善. 腫瘍性陰影を呈した肺 Mycobacterium intracellulare 感染症の1例. 第175回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7月.
- 3) 柳沢治彦, 齋藤桂介, 伊藤三郎, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 沼田尊功, 河石 真, 木下 陽, 荒屋潤, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. 抗寄生虫薬の再投与を要したウェステルマン肺吸虫症の1例. 第178回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 3月.
- 4) 関 好孝, 鶴重千加子, 望月英明, 館野 直, 児島章. 当院における肺癌に合併した上大静脈症候群の臨床的検討. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 5月. [日呼吸会誌 2007; 45(増刊) : 244]
- 5) 金子有吾, 長山直弘, 川辺芳子, 島田昌裕, 久能木真喜子, 松井芳憲, 川島正裕, 鈴木純子, 有賀晴之, 大島信治, 益田公彦, 松井弘稔, 永井英明, 田村厚久, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅. 慢性肝炎を伴う結核患者の化学療法による副作用の検討. 第82回日本結核病学会総会. 大阪, 6月. [結核 2007; 82(4) : 414]

- 6) 高木正道, 皆川俊介, 齋藤桂介, 矢野平一, 秋葉直志. 胸腔鏡下手術にて切除し得た胸腔内迷走神経鞘腫の1切除例. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 5月.
- 7) 高木正道. アレルギー性鼻炎合併気管支喘息患者におけるプラニルカストの臨床効果についてのProspective study. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 5月.
- 8) Araya J, Cambier SM, Jablons D, Wolters PJ, Hill A, Barbeau R, Barczak A, Xiao Y, Erle DJ, Broaddus VC, Finkbeiner W, Nishimura SL. The Role of squamous metaplasia in airway remodeling. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 9) Kuwano K. Lung injury, repair, and remodeling—Mechanisms of apoptosis in lung diseases—. 6th ERS (European Respiratory Society) Lung Science Conference 2008. Estoril, Mar.
- 10) 鮫島つぐみ, 三上慈郎, 和久井大, 吉井 悠, 木下陽, 弓野陽子, 野尻さと子, 沼田尊功, 齊藤桂介, 桑野和善. 器質化肺炎との鑑別に苦慮した肺血栓塞栓症の1例. 第176回日本呼吸器学会関東地方会. さいたま, 9月.
- 11) 沼田尊功, 坊野恵子, 藤田 雄, 三上慈郎, 和久井大, 吉井 悠, 鮫島つぐみ, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 木下 陽, 河石 真, 齋藤桂介, 桑野和善. 皮膚筋炎を契機に発見された小細胞肺癌の1例. 第73回慈大呼吸器疾患研究会. 東京, 10月. [慈大呼吸会誌 2008; 20(1): 5]
- 12) 桑野和善. 間質性肺炎をめぐる最近の知見. 第11回呼吸器疾患研究会. 名古屋, 8月.
- 13) 福島大起, 高久洋太郎, 石川威夫, 鈴木純一, 松井芳憲, 阪口真之, 小島 淳, 清水健一郎, 竹田 宏, 田井久量. 胸水・心嚢水および血小板減少を認め, 薬剤性が疑われた一例. 第543回日本内科学会関東地方会. 東京, 3月.
- 14) Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Nakayama K. A beta-2 agonist, procaterol inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 15) Yoshida M, Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Asada M, Yamanda S, Suzuki T, Yamaya M. Pleurodesis with carboplatin in elderly patients with malignant pleural effusion and lung adenocarcinoma. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 16) Yasuda H, Nakayama K, Watanabe M, Suzuki S, Asada M, Sasaki T, Yamaya M, Yanagihara K, Fukushima M. Nitroglycerin treatment may increase response to docetaxel and carboplatin regimen via inhibitions of hypoxia-inducible factor-1 pathway and p-glycoprotein in patients with lung adenocarcinoma. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 17) Nakayama K, Sasaki T, Yasuda H, Yoshida M, Asada M, Yamanda S, Suzuki T, Yamaya M. Hochu-ekki-to, a traditional Japanese herbal medicine, inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. ATS (American Thoracic Society) 2007. San Francisco, May.
- 18) 館野 直, 望月英明, 関 好孝, 鶴重千加子, 児島章. COPDの経過中に骨髄異形成症候群 (MDS)を発症した2症例. 第47回日本呼吸器学会学術集会. 東京, 5月. [日呼吸会誌 2007; 45(増刊): 288]
- 19) 望月英明, 関 好孝, 鶴重千加子, 館野 直, 本田力, 児島 章. 当院における肺癌に対する外来放射線療法についての検討. 第47回日本呼吸器学会学術集会. 東京, 5月. [日呼吸会誌 2007; 45(増刊): 310]
- 20) Kuwano K. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Alveolar cell injury and apoptosis. European Respiratory Society Annual Congress 2007. Stockholm, Sept.

## V. その他

- 1) 桑野和善. 巻頭言 専門医と学位. 気管支学 2007; 29: 135-36.
- 2) 桑野和善. 研究の周辺から 教育制度とライフサイエンス. 呼吸 2007; 26(8): 700.
- 3) 高木正道. (基調講演)呼吸器系の構造と機能. 平成19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」. 柏, 6月.
- 4) 高木正道. (講演)咳・気管支喘息について. 松戸疾患研究会(松戸医師会). 松戸, 7月.
- 5) 高木正道. (基調講演)呼吸器系の構造と機能. 平成19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」. 柏, 12月.
- 6) 高木正道. (講演)市中肺炎の治療戦略と院内感染対策. 中小病院委員会研修会(千葉県病院薬剤師会北部支部). 柏, 3月.

## 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：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
准教授：西山 晃弘	総合内科学，循環器病学，脂質代謝学
准教授：鈴木 英明	総合診療，循環器病学
准教授：松島 雅人	総合診療，家庭医療学，臨床疫学，医学教育，糖尿病学
准教授：吉田 満 (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：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：四方 千裕	総合内科学
講師：古谷 伸之	総合診療，医学教育
講師：平本 淳	総合診療，内科学，消化器病学

### 教育・研究概要

#### 【本院】

1. 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。2006 年度より，身体症状に影響する別の精神神経学的因子としての不安に着目し，次のような検討を行っている。患者のどの身体症状の存在が不安の程度を悪化させるかを検討する。不安の程度と健康関連 QOL の身体的指標との関連を，抑うつ程度の影響を考慮し検討する。本学附属病院総合診療部外来の初診患者のうち同意の得られた対象者に，状態・特性不安検査 STAI (State-Trait Anxiety Inventory)・BDI-II (Beck Depression Inventory)・SF-36 (Short Form-36) の各質問票と，25 の身体症状の調査を行った。STAI は不安を状態不安・特性不安に分けて測定するものである。BDI-II はうつ病性障害の評価

尺度である。SF-36 は健康関連 QOL を身体的・精神的サマリースコアとして算出するものである。これまでに検討した対象(男/女：38/26 名，年齢 41.2±12.8 歳)の結果を示す。Wilcoxon rank-sum test にて特性不安が有意に高かった症状は，全身倦怠感(有/無：46.5±1.3/40.3±2.2)，眩暈(50.7±3.8/43.0±1.2)，ふらつき(46.5±2.2/43.5±1.4)であった。状態不安でも，同様の症状において有意に高い結果を示した。SF-36 の身体的サマリースコアに対する関連を状態不安・特性不安・BDI-II スコア・年齢・性別を独立変数とした重回帰分析で検討したところ，BDI-II スコアは有意な関連を示したが特性不安・状態不安とも有意とはならなかった。以上から，特性不安・状態不安の双方とも，全身倦怠感・眩暈の症状の存在で有意に高く，両者において影響する身体症状には違いがみられないことが考えられた。また，身体的 QOL には，抑うつ程度の影響が不安よりも大きいことが示唆された。

2. 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】

1. 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も増加の一途を辿っており，また合併症の重篤さからみても普段のコントロールが大変重要な疾患である。高血圧が長期間続くと心筋梗塞や心不全の発症頻度が増し，また，糖尿病も心機能障害や心筋梗塞を引き起こす。高血圧と糖尿病の併発は心血管障害の合併がさらに多くなり，一方，降圧薬の選択も糖代謝面への影響を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) があり，さらに血管拡張作用もあるタイ

プが適しているが、心電図ですでに虚血性変化を認める場合はISAのないものの方が適している。このように病態に応じて降圧薬使い分け心機能への影響を検討した。

### 2. 心筋症における基礎的研究

心筋症のメカニズム解明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、組織の硬化を招くが、このラミニンの変化に対する分子生物学的検討も行った。

### 3. 森林浴の生体への影響

他大学との共同研究で、森林浴の生体への影響、すなわち、血圧、自律神経系、免疫機能などへの影響を検討した。

## 【第三病院】

### 1. 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、酸分泌抑制薬投与が感染症発症を促進し、粘膜保護薬が感染症発症を抑制していることが判明した。

### 2. 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】

### 1. 地域医療における総合診療部のあり方に関する研究

地区医療の中で大学総合診療部の役割を果たすには柏市医師会との連携を重要視し、柏市ならびに千葉県医師会主導の生涯教育、勤務医部会などを通じ地区医療を実践した。また、柏市地域栄養相談システムの運用を検討・実践し、その成果を学会に発表した。さらに平成20年度より始まる特定検診・保健指導の体制づくりに参画し、柏市行政と連携した。

### 2. 脂質代謝および動脈硬化の研究

1) 新規に開発したHPLCによるセロトニン測定系を用いて、酸化LDLが血小板を活性化しセロトニンの放出を増加することを証明した (Am J Haematol 2007)。

2) 食用油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 (J Clin Lipidol 2007)。

3) ジアシシルグリセロールが高カイロミクロン血症患者の食後高脂血症を緩和することを発見した (QJM 2007)。

4) 運動が血清脂質を是正し、血清アディポネクチン濃度を増加させることを報告し、我々が確立した新規HPLCリポ蛋白定量法であるanion-exchange HPLCを用いリポ蛋白レベルから詳細に検討し、運動療法の効果モニターとして、VLDL-C評価の有用性を明らかとした (J Clin Lipidol 2007)。

5) anion-exchange HPLCを用い、LDL-C直接測定法の問題点を明らかとした (Clin Biochem 2007)。

6) Jikei Heart Studyのサブ解析を性差の観点から行ない、55歳以上の女性にてACEI治療による心血管イベントの抑制が確認された (第72回日本循環器学会シンポジウムで発表)。

### 3. 医学教育手法の開拓

昨年にひきつづき、下記の項目を研鑽し、成果を学会発表した。

1) 卒後臨床教育法の検討

2) 職種間の医療協力を目指した臨床実習の試み

## 「点検・評価」

## 【本院】

EBMはプライマリケア領域で特に重要と思われるスキルであり、質の高いevidenceを必要とする。研究機関である大学では、evidenceを利用するのみならず、臨床研究により構築していく義務がある。これ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。さらに今年度からは、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」：医療人GPを開始している。さらに、本学の4年生に対して、チュートリアルの形式をとったEBM教育を継続している。来年度からは、5年生の臨床実習において、内科の外来実習が組み込まれることが決まっており、総合診療部が中心的な役割を担う予定である。

## 【青戸病院】

糖尿病と高血圧症の合併で心血管障害の頻度が上昇するが、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がなく十分なコントロールが得られるかを示すものである。

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。

生活習慣病などの予防や治療に森林浴という新しい方法が可能かどうかを検討しているが、まだ結果は出ていない。

### 【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、平成20年度からの第三病院NSTの立ち上げにもつながった。

不明熱に関する検討：発熱など症候からの検討は、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。研修医をはじめとした若手医師が身につけるべき、症候からの診療技術の指導にも大いに役立っている。

### 【柏病院】

柏病院総合診療部は新設以来7年目を迎えた。一昨年から検討してきた柏市行政、医師会、病院栄養士協議会との連携による地域栄養相談システムは実施に移り、当総合診療部への紹介患者増加に繋がっている。また、栄養相談を依頼された「かかりつけ医」からも好評を得ている。これを基盤に、将来にわたる疫学研究の礎としたい。研究面でも英文誌へ掲載が相変わらず増加し、診療・研究に他学医師の参加の申し入れが複数件あったことは、うれしいことである。こうしたことが当大学の若手医師、研究者の育成に繋がることを期待したい。教育面では、昨年度に続き、薬科大学、栄養学科大学からの学生を臨床実習も医学生と共に引き受け、職種間の医療協力を目指した臨床実習の試みを展開した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakai T, Matsushima M, Shikishima K, Kitahara K. Comparison of standard automated perimetry with matrix frequency-doubling technology in patients with resolved optic neuritis. *Ophthalmology* 2007; 114(5): 949-56.
- 2) Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, Ohkawa

- K, Hano H, Fukunaga M, Matsushima M, Masui Y, Fushiya N, Onoda H, Searashi Y, Takagi I, Tagiri H. Useful detection of CD147(EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy sample. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21): 2913-7.
- 3) Nakagawa K, Ishibashi T, Matsushima M, Tanifuji Y, Amaki Y, Furuhashi H. Does long-term continuous transcranial Doppler monitoring require a pause for safer use? *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(1): 27-34.
- 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(2): 288-92.
- 5) Noth U<sup>1,2)</sup>, Kotajima F, Deichmann R<sup>1)</sup>, Turner R<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>University College London), Corfield DR<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Imperial College London). Mapping of cerebral vascular response to hypoxia and hypercapnia using quantitative perfusion MRI at 3 Telsa. *NMR Biomed* 2008; 21(5): 464-72.
- 6) Yanai H, Tada N, Yoshida H, Tomono Y. Diacylglycerol oil for apolipoprotein C-II deficiency. *QJM* 2007; 100(4): 247-9.
- 7) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Hirowatari Y (To So Co), Ito K, Sato N, Tada N. The underlying mechanism for diacylglycerol-mediated amelioration in postprandial lipids and energy homeostasis. *J Clin Lipidol* 2007; 1(5): 322.
- 8) Yoshida H, Ito K, Ishikawa T (Sony), Kurosawa H, Yanai H, Sato N, Tada N, Hirowatari Y (To So Co). Ameliorating effect of exercise training on serum lipids and adiponectin: Clinical significance of monitoring VLDL cholesterol. *J Clin Lipidol* 2007; 1(5): 497.
- 9) Yanai H, Yoshida H, Hirowatari Y (To So Co), Tomono Y, Tada N. Oxidized low density lipoprotein elevates platelet serotonin release. *Am J Hematol* 2007; 82(7): 686-7.
- 10) Kurosawa H, Yoshida H, Yanai H, Ogura Y, Hirowatari Y (To So Co), Tada N. Comparative study between anion-exchange HPLC and homogeneous assay methods in regard to the accuracy of high- and low-density lipoprotein cholesterol measurement. *Clin Biochem* 2007; 40(16-17): 1291-6.
- 11) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Hirowatari Y (To So Co), Kurosawa H, Matsumoto A, Tada N. Effects of diacylglycerol on glucose, lipid metabo-



- lism, and plasma serotonin levels in lean Japanese. *Obesity* (Silver Spring) 2008; 16(1): 47-51.
- 12) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Tada N. Severe hypoglycemia in a patient with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2008; 13(1): e1-3.
  - 13) Suzuki H, Arakawa Y, Ito M, Saito S, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. MLF1-interacting protein is mainly localized in nucleolus through N-terminal bipartite nuclear localization signal. *Anticancer Res* 2007; 27(3B): 1423-30.
  - 14) 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. *Leuk Res* 2007; 31(11): 1537-43.
  - 15) Sanganalmath SK<sup>1)</sup>, Babick AP<sup>1)</sup>, Barta J<sup>1)</sup>, Kumamoto H<sup>1)</sup>, Takeda N, Dhalla NS<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>St. Boniface Gen Hosp Res Centre). Antiplatelet therapy attenuates subcellular remodeling in congestive heart failure. *J Cell Mol Med* 2007 Dec 14. [Epub]
  - 16) 福住曜子, 谷 諭, 磯島 晃, 長島弘泰, 阿部俊昭, 松島雅人. キアリ1型奇形に伴う脊髄空洞症 治療効果に關与する因子の検討. *脊髄外科* 2007; 21(2): 123-8.
  - 17) 多田紀夫, 吉田 博. 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. *臨病理* 2007; 55(5): 439-6.

## II. 総 説

- 1) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Tada N. Atherosclerosis imaging in statin intervention trials. *QJM* 2007; 100(5): 253-62.
- 2) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. Diacylglycerol oil for the metabolic syndrome. *Nutr J* 2007; 11(6): 43.
- 3) 多田紀夫. 【メタボリックシンドローム up to date】治療 食事療法の実際. *日医師会誌* 2007; 136(特別1): S200-4.
- 4) 多田紀夫. 【脂質代謝異常 高脂血症・低脂血症】脂質代謝異常その他の非薬物療法 (サプリメントの評価). *日臨* 2007; 65(増刊7 脂質代謝異常): 451-7.
- 5) 多田紀夫. 脂質管理と脳卒中: 一次予防のエビデンス. *脳と循環* 2007; 12(2): 35-40.
- 6) 多田紀夫. 【食後高脂血症の新しい捉え方】食後高脂血症の診断 食前値からの推測も含め. *Lipid* 2007; 18(4): 25-30.

## III. 学会発表

- 1) 松島雅人, 福島 統, 景山 茂, 柳澤裕之, 藤沼康樹 (日生協医療部会家庭医療学開発センター), 名郷直樹 (東京北社会保険病院), 三浦靖彦 (野村病院), 斉藤康広 (上田クリニック). 「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラム. 第16回日本総合診療医学会学術集会. 名古屋, 3月. [総合診療医 2008; 13(1): 65]
- 2) 細谷 工, 松島雅人, 法橋 建. 総合診療部外来患者における不安と身体症状・身体的QOLとの関連. 第16回日本総合診療医学会学術集会. 名古屋, 3月. [総合診療医 2008; 13(1): 59]
- 3) Kotajima F, Inoue Y<sup>1)</sup>, Mochizuki T<sup>1)</sup>, Sato T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>International Univ of Health & Welfare Mita Hosp). Cerebral blood flow changes during sleep onset under isocapnic conditions. 5th Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Society. Cairns, Sept.
- 4) Noeth U<sup>1)</sup>, Kotajima F, Josephs O<sup>1)</sup>, Deichmann R<sup>1)</sup>, Morrel MJ<sup>2)</sup>, Turner R<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>University College London), Corfield DR<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Imperial College London). Brain perfusion during sleep-determination with quantitative perfusion MRI and EEG with online artefact removal. 15th the International Society for Magnetic Resonance in Medicine Annual Meeting. Berlin, May.
- 5) 多田紀夫. エビデンスからみた高脂血症治療. 印西地区医師会学術講演会. 千葉, 4月.
- 6) 多田紀夫. 高コレステロール血症の治療法とその進歩. 松戸市薬剤師会平成19年度7月薬剤師研修会. 千葉, 7月.
- 7) 多田紀夫. 日常診療におけるメタボリックシンドロームの管理をいかに行うか? 第48回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 8月.
- 8) 多田紀夫. これからの生活習慣病対策. からだいきいきセミナー (東京都栄養士会). 東京, 9月.
- 9) 多田紀夫. 日常診療におけるメタボリックシンドロームの管理をいかに行うか? (食事療法・運動療法・薬物療法). 第3回 KANAZAWA LIPIDOLOGIST MEETING. 金沢, 10月.

## IV. 著 書

- 1) Tada N. Effects of diacylglycerol oil on postprandial increase in serum triglyceride and remnant lipoproteins in humans. In: Katsuragi Y, Yasukawa T, Matsuo N, Flickinger BD, Tokimitsu I, editors. *Diacylglycerol Oil*. 2nd Edition. Illinois: Amer Oil Chemists Society Press, 2008. p. 82-96.
- 2) 多田紀夫. 食後高脂血症. 中谷矩章編, 監修. 高脂

血症診療エキスパートへの手引き。東京：臨床医薬研究協会，2007。

- 3) 多田紀夫. HDL-コレステロールが低い，どうしよう？ 寺内康夫編著。現場の疑問に答える糖尿病診療Q&A。東京：中外医学社，2007。p.170-3.
- 4) 多田紀夫. 「CBT こあかり リ・コ」編集委員会編。CBT こあかり5リ・コ 2008 五肢択一形式篇。東京：医学評論社，2007。
- 5) 多田紀夫，吉田 博. 食後高脂血症に対するエビデンス。五十嵐脩，池本真二，板倉弘重，井上浩一，菅野道廣監修。DAG の機能と栄養。東京：幸書房，2007。p.158-73.

## 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
教授：伊藤 洋	精神生理学，睡眠学
教授：中村 敬	精神病理学，森田療法
准教授：宮田 久嗣	精神薬理学，薬物依存
准教授：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
講師：古賀聖名子	精神薬理学，精神医学

## 教育・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。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，職場のメンタルヘルスの観点から，職場において精神疾患のために休職せざるをえない患者の背景因子を検討し，その問題点を明らかにする研究を開始した。さらに，M. Linehann の弁証法的行動療法の翻訳を行った。

### 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。また，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

「社会不安障害に対する森田療法の有効性に関する研究」は終了し，その成果を報告した。また，日本森田療法学会の事業として「外来森田療法の標準化に関する検討」を進め，ガイドライン作成を準備中である。慢性抑うつ患者の性格学的研究，入院森田療法により改善した患者の主観的体験について質的研究，不安障害・気分障害の経過中に生じる「寝込み反応」についての精神病理学的研究，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は，本年度も継続して行っ

た。これに加えて、本年度から強迫性障害のサブタイプに関する研究を開始した。

#### IV. 薬理生化学研究会

基礎研究では、1) 脳内透析法およびラジオイムノアッセイ法による新規向精神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役割に関する研究を行った。臨床研究では、1) やめにくさの観点から依存性薬物の摂取欲求を検討した研究、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) ウイルス学講座との共同研究で精神疾患における遺伝薬理学的研究、4) 非定型抗精神病薬の合理的薬物療法に関する研究を行った。

薬理生化学研究会では、精神疾患の脳内神経学的機序解明を中心とした基礎研究と、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

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) を指標とした抑肝酸やクエチアピンによる睡眠内容に与える影響、難治性不眠に対する臨床研究、ストレスと休養に関する研究、機能的胃腸症における睡眠障害に関する研究などを行った。

#### VI. 老年精神医学研究会

1998 年より行っている新潟県糸魚川市での疫学調査を継続しており、現地での受給者台帳の調査を施行した。今後は介護保険の利用状況・費用調査、生命予後に関する調査を行う予定である。また、総合病院精神医学研究班および外科との共同研究として「癌患者における精神障害」を行い、乳癌患者を対象として精神障害の有無、精神症状の程度、背景因子との関連、身体疾患との関連等を調査する予定である。なお、本年度から、老年精神医学研究会を中心として本院において「認知症専門外来 (仮称)」を開設する準備を行っている。

#### VII. 総合病院精神医学研究会

まず、うつ病再発予防教育では、ビデオ教材をスライド化し、より柔軟に患者のニーズに対応することを目指した。効果判定の心理検査では、認知・行動・感情の3側面と総合的なパーソナリティの測定に加え、うつ病の寛解期における睡眠状態を把握する目的で、新たに睡眠評価尺度も取り入れた。また、最近増加している Personality の未成熟性や偏りが存在する症例にも対応しうるプログラムを検討している。次に、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。さらに、入院患者やスタッフから要請を受けて、臨床心理士を中心とした精神科スタッフがメンタルサポートを開始した。

#### VIII. 臨床脳波学研究会

古典的脳波の臨床的特徴についての再考を行っており、前年度に続き 6 Hz 棘徐波複合、いわゆる phantom について検討を行い、近年導入された非定型抗精神病薬により誘発されたとされる脳波異常・発作では、6 Hz 棘徐波複合がみられたことから非定型抗精神病薬の H1 受容体への親和性が関係していることを示した。その他、精神生理研究班や脳外科との共同によって、診断が困難な症例の検討を行っている。

#### IX. 臨床心理学研究会

2007 年度も心理療法の技法の向上を図るために、症例検討とディスカッションを継続して行った。また精神分析的な精神療法、森田療法、カウンセリングの技法についても学習を深めた。さらに、心理テストについては、発達障害・人格障害を中心に研究をすすめた。慈恵心理臨床の集い (研究会) では、糸井岳史先生を講師として招聘し、発達障害のアセスメントについて症例を通して検討した。このような臨床・研究活動のみならず、心理研修生を積極的に受け入れ、心理学的教育に積極的に取り組んだ。

#### 「点検・評価」

2007 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る。このことは、脳科学から精神療法まで幅広い知識が必要とされる精神科治療を実践するに際して望ましい研究体

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があると感じている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, Matsumoto T, Matsumoto N, Mori T, Ishikawa T, Fukuhara R, Komori K, Hokoishi K, Tanabe H. Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1) : 42-7.
- 2) Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, Yagi T, Ura-shima M, Honda Y, Itoh H. Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(5) : 558-63.
- 3) Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa T, Mori T, Toyota Y, Matsumoto T, Adachi H, Hirono N, Tanabe H. Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23(4) : 219-24.
- 4) Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, Matsumoto T, Matsumoto N, Hokoishi K, Fukuhara R, Ishikawa T, Mori T, Adachi H, Komori K, Tanabe H. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr* 2007; 22(9) : 896-901.
- 5) Nagata T, Harada D, Aoki K, Kada H, Miyata H, Kasahara H, Nakayama K. Effectiveness of carbamazepine for benzodiazepine-resistant impulsive aggression in a patient with frontal infarctions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(6) : 695-7.
- 6) 中山和彦. 女性の精神医学 非定型精神病と月経関

連症候群. *精神医* 2007; 49(12) : 1216-8.

- 7) 中山和彦. ドイツ医学とイギリス医学の対立が生んだ森田療法. *慈恵医大誌* 2007; 122(6) : 279-94.
- 8) 中山和彦. 【女性のライフサイクルとメンタルヘルス】月経周期と精神医学的問題. *精神* 2007; 10(5) : 400-8.
- 9) 中山和彦. 【精神科臨床における性機能の問題】性ホルモンと脳機能 主に臨床的事項について. *精神科治療* 2007; 22(11) : 1285-94.
- 10) 中村 敬, 久保田幹子. 【社会不安障害/社交恐怖】社会不安障害に対する森田療法とその有効性. *臨精医* 2007; 36(12) : 1513-9.
- 11) 小曾根基裕, 沖野慎治, 中田浩二, 中山和彦. Functional Dyspepsia における消化器機能異常と心理的側面の関連性についての研究. *Ther Res* 2008; 28(4) : 641-5.
- 12) 館野 歩, 矢野勝治, 鹿島直之, 樋之口潤一郎, 塩路理恵子, 久保田幹子, 浦島充佳, 中村 敬, 中山和彦. 強迫性障害の入院森田療法に併用された薬物療法の時代的変遷. *日森田療法誌* 2008; 18(2) : 83-92.
- 13) 品川俊一郎, 中山和彦. 認知症患者の早期受診・介入の障害となる要因に関する検討 一般市民・かかりつけ医・介護支援専門員のアンケート調査より. *老年精医誌* 2007; 18(11) : 1224-33.
- 14) 品川俊一郎, 池田 学, 豊田泰孝, 松本光央, 松本直美, 足立浩祥, 森 崇明, 石川智久, 福原竜治, 銚石和彦, 田辺敬貴. 地域在住高齢者における主観的もの忘れの背景因子の検討. *老年精医誌* 2007; 18(3) : 313-9.
- 15) 落合結介, 児玉 健, 中山和彦. Aripiprazole により良好な治療的介入が可能となった統合失調症の1例. *最新精神医* 2007; 12(4) : 363-7.
- 16) 岩崎 弘, 須江洋成, 宮本千佳子, 中山和彦. 健忘を主訴に来院し, 背景にてんかんの高齢発症をみた例. *社精医研紀* 2007; 36(1) : 21-4.

### II. 総 説

- 1) 中山和彦. 中高年のうつ病について知っておきたいこと. *暮らしと健康* 2007; 5 : 16-9.
- 2) 中山和彦. 【数字で知ることの問題 何人いるの? どのくらい治るの?】メンタルヘルスに関する問題 増加する更年期障害の意味すること. *こころの科学* 2008; 139 : 47-51.
- 3) 中山和彦. 【PMS・PMDD と鍼灸治療】PMS および PMDD のメカニズム その診断・鑑別・治療について. *医道の日* 2007; 66(7) : 24-30.
- 4) 中山和彦. 【受診しないうつ】うつ病と死. *こころのりん a・la・carte* 2007; 26(1) : 93-6.
- 5) 中村 敬. 【更年期女性に対する心理療法】更年期

- 障害への森田療法. 日更年医学会誌 2007; 15(1): 146-50.
- 6) 中村 敬, 館野 歩. 【強迫の診立てと治療】強迫性障害の森田療法 入院および外来治療の実践. 精神科治療 2007; 22(6): 685-91.
- 7) 中村 敬, 川上正憲. 【揺れ動く強迫性障害のゆくえ】強迫性障害 精神病理学の立場から. 精神 2007; 11(2): 133-9.
- 8) 宮田久嗣. 精神科外来における最新の薬物療法への期待と課題. 外来精神医療 2007; 7(1): 45-51.
- 9) 忽滑谷和孝, 中山和彦. 【コンサルテーション・リエゾン精神医療の実践】チーム医療によるコンサルテーション・リエゾン精神医療 臨床心理士の役割. 臨精医 2007; 36(7): 721-4.
- 10) 落合結介, 笠原洋勇. 【非定型抗精神病薬と老年期精神疾患】高齢者の気分障害と非定型抗精神病薬. 老年精医誌 2007; 18(7): 723-8.
- 11) 落合結介, 笠原洋勇. 【アルツハイマー病 基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム】基礎編 アルツハイマー病の病理・病態 危険因子としての非遺伝的要因 うつ病. 日臨 2008; 66(増刊1 アルツハイマー病): 190-3.
- ### III. 学会発表
- 1) 中山和彦. (特別講演) うつ病の薬物療法・再考. 第55回栃木県精神医学会. 宇都宮, 11月.
- 2) 中山和彦. (シンポジウムI: 森田療法の原点) 森田療法の源流を, その成立過程から探る—森田療法の成立に先立つ「祈禱性精神病」研究の意義. 第25回日本森田療法学会. 東京, 10月.
- 3) Nakamura K, Imamura Y. Morita Therapy: Its development and current situation of practice. JSTP+WPATPS+WACP Joint Meeting in Kamakura (Japanese Society of Transcultural Psychiatry, World Psychiatric Association Transcultural Psychiatry Section, World Association of Cultural Psychiatry Joint Meeting in Kamakura). Hayama, Apr.
- 4) Nakamura K. Current situation and the future of Morita Therapy in Japan. The 6th International Congress of Morita Therapy. Vancouver, Aug.
- 5) Nakamura K. Cognitive behavioral therapy, mindfulness, and Morita Therapy. The 6th International Congress of Morita Therapy. Vancouver, Aug.
- 6) 中村 敬. 精神療法における東洋的知—森田療法とマインドフルネス. 第15回多文化間精神医学会. 西東京, 3月.
- 7) Miyata H, Hironaka N (JST ERATO), Takada K (Teikyo Univ), Miyasato K (Fuchunomori Cli), Nakamura K (Int Univ Health Welfare), Yanagita T. Psychosocial withdrawal characteristic of nicotine compared with alcohol and caffeine. 1st Annual International Drug Abuse Research Society and International Society for Neurochemistry Satellite Meeting. Merida, Aug. [Ann N Y Acad Sci 2008; 1139: 458-65]
- 8) 宮田久嗣, 廣中直行 (JST ERATO), 高田孝二 (帝京大), 宮里勝政 (府中の森クリニック), 中村鉦一 (国際医療福祉大), 柳田知司. ニコチンと各種嗜好品の摂取欲求に関する臨床的研究: 「やめにくさ」の観点からの検討. 第42回日本アルコール・薬物医学会, 第19回日本アルコール精神医学会, 第10回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成19年度合同学術総会. 大津, 9月.
- 9) Itasaka M (Senshu Univ), Miyata H, Hironaka N (JST ERATO), Nakayama K. Nicotine-associated environmental stimuli increase brain reward function in rats. 69th Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence. Quebec, June.
- 10) 坂坂典郎 (専修大), 廣中直行 (JST ERATO), 中山和彦, 宮田久嗣. ニコチン探索行動における条件づけ機構の関与. 第42回日本アルコール・薬物医学会, 第19回日本アルコール精神医学会, 第10回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成19年度合同学術総会. 大津, 9月.
- 11) 須江洋成, 山寺 亘, 岩崎 弘, 佐藤 幹, 小曾根基裕, 大淵敬太, 中山和彦. てんかんとされた睡眠時異常行動をみる診断苦慮の一例. 第23回てんかんの精神症状と行動研究会. 東京, 4月.
- 12) Ozone M, Yagi T<sup>1)</sup>, Itoh H, Tamura Y (Asahikawa Medical College), Inoue Y (Yoyogi Sleep Clinic), Uchimura N (Kurume University), Sasaki M<sup>1)</sup>(Ohta General Hospital), Nakayama K, Terzano MG (Parma University), Shimizu T (Akita University). Microstructure of sleep in paradoxical insomnia. 21st Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies. Minneapolis, June. [Sleep 2007; 30(Abtract Supplement): A253]
- 13) 小曾根基裕. 睡眠奪取の生理機構と対応一時差症候群での睡眠奪取. 第37回日本臨床神経生理学学会・学術大会. 宇都宮, 11月. [臨精生 2007; 35(5): 297-8]
- 14) 小曾根基裕, 伊藤 洋, 高橋敏治. ハワイおよびサンフランシスコへの渡航による精神作業能力に与える影響. 日本睡眠学会第32回定期学術集会・第14回日本

時間生物学会学術大会合同大会. 東京, 11月. [日本睡眠学会第32回定期学術集会・第14回日本時間生物学会学術大会合同大会抄録集]

- 15) 小曾根基裕, 沖野慎治, 中田浩二, 中山和彦. Functional Dyspepsia の診断に関与する因子についての研究. 第6回神経消化管研究会. 大阪, 11月.
- 16) Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Komori K, Hokoishi K, Tanimukai S, Ikeda M, Nakayama K. Cognitive function and psychiatric symptom in early onset frontotemporal dementia and late onset frontotemporal dementia. 13th Congress of International Psychogeriatric Association. Osaka, Oct.
- 17) 品川俊一郎, 池田 学, 豊田泰孝, 松本光央, 松本直美, 足立浩祥, 森 崇明, 石川智久, 福原竜治, 銚石和彦, 田辺敬貴, 中山和彦. 地域在住高齢者における主観的もの忘れの背景因子の検討. 第103回日本精神神経学会総会. 高知, 5月.
- 18) 品川俊一郎, 池田 学, 繁信和恵, 福原竜治, Nestor PJ, Hodges JR, 田邊敬貴, 中山和彦. 前頭側頭葉変性症患者における食行動異常の特徴一日英の比較検討. 第14回多文化間精神医学会. 東京, 2月.
- 19) 岩崎 弘, 関根 威, 須江洋成, 高橋千佳子, 井上聖啓, 中山和彦. 非定型抗精神病薬によるとみられる脳波異常・発作発現例についての一考察～ヒスタミンH1受容体との関連から～. 第10回日本薬物脳波学会学術集会. 東京, 7月.
- 20) 岩崎 弘, 関根 威, 須江洋成, 宮本千佳子, 森田昌代, 井上聖啓, 中山和彦. 向精神薬による誘発とみられる脳波異常・発作発現例について—H1受容体拮抗との関連からの一考察—. 第41回日本てんかん学会. 福岡, 11月.

#### IV. 著 書

- 1) 中村 敬. 不安障害: 精神療法の視点から. 東京: 星和書店, 2007.
- 2) 中村 敬. 森田療法とはどのような治療か. 慈恵医大森田療法センター編. 新時代の森田療法: 入院療法最新ガイド. 東京: 白揚社, 2007. p. 19-57.
- 3) 中村 敬. 森田療法. 加藤進昌, 神庭重信編. TEXT精神医学. 改訂3版. 東京: 南山堂, 2007. p. 284.
- 4) 品川俊一郎, 繁田雅弘. 第II章 精神科診断学の基礎知識 (1 精神科診断の進め方, 2 理化学的検査, 3 心理検査, 4 神経心理学的検査). 上島国利, 上別府圭子, 平島奈津子編. 知っておきたい精神医学の基礎知識: サイコロジストとコ・メディカルのために. 東京: 誠信書房, 2007. p. 52-78.

#### V. その他

- 1) 品川俊一郎, 小野和哉, 中山和彦. 私のカルテから Risperidone と Fluvoxamine の併用によって著明な発動性の改善を認めた統合失調型パーソナリティ障害の1例. 精神医 2007; 49(7): 767-70.
- 2) 中村 敬. 社会不安障害に対する森田療法の効果研究 (総合)研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 精神療法の実施方法と有効性に関する研究 平成16～18年度総合研究報告書 2007; 131-1.
- 3) 宮田久嗣, 昼間洋平, 板坂典郎 (専修大学院). 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18年度喫煙科学研究財団研究年報. 東京: 財団法人喫煙科学研究財団, 2007. p. 610-5.
- 4) 宮田久嗣, 古賀聖名子. 薬物依存の形成・維持・再発の脳内神経学的機序と新規治療の開発に関する研究. 平成18年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C))研究実績報告書 2008; 1-27.
- 5) 宮田久嗣, 板坂典郎 (専修大学院). ニコチンおよび各種薬物依存の形成, 維持にかかわる脳内神経学的機序に関する研究—学習・記憶の観点から—. 日本たばこ産業株式会社委託研究報告書 2008; 1: 1-7.

## 小児科学講座

教授：衛藤 義勝	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：久保 政勝	小児感染免疫学
教授：伊藤 文之	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：星 順隆 (輸血部に出自)	小児血液腫瘍学，輸血学
教授：白井 信男	小児腎臓病学
教授：井田 博幸	先天代謝異常
教授：大橋 十也 (DNA 医学研究所に出自)	先天代謝異常
准教授：玉置 尚司	小児感染免疫学
准教授：勝沼 俊雄	小児アレルギー学
准教授：和田 靖之	小児感染免疫学
准教授：宮田 市郎	小児内分泌学
准教授：浦島 充佳 (臨床研究開発室に出自)	小児腫瘍学，臨床疫学
講師：若杉 宏明	小児感染免疫学
講師：藤原 優子	小児循環器病学
講師：加藤 陽子	小児血液腫瘍学
講師：斎藤 義弘	小児感染免疫学
講師：林 良寛	新生児学
講師：田知本 寛	小児アレルギー学
講師：小林 博司	先天代謝異常
講師：秋山 政晴	小児血液腫瘍学

### 教育・研究概要

#### I. 代謝研究班

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)内分泌疾患の診断・治療および病態解析，(4)消化器疾患の診断・治療という4つの分野で研究を行っている。本年度は，(1)に関しては日本人 Fabry 病の遺伝子変異と臨床歴の解析を行い，女性ヘテロ症例では86.1%が Fabry 病に特徴的な症状を有するとともに心肥大のような重篤な症状も高率に認められることから，酵素補充療法の必要性を明確にした。(2)に関しては Fabry 病の酵素補充療法を行っていく上で最大の問題点である免疫反応に注目し，酵素に対する抗体の影響を検討した。(3)に関しては両側精索捻転に基づく精巣壊死により一側の精巣が腫瘍化，対側が退縮した新生児例の内分泌学的・病理学的検討および常染色体優性遺伝を呈する副甲状腺機能低下症家族例の遺伝子解析を行った。また，胎児甲状腺腫

性甲状腺機能低下症の胎内治療についても検討した。(4)に関しては後視的な多施設共同研究にて日本人小児における萎縮性胃炎とヘリコバクターピロリ感染との関連を明らかにした。

#### II. アレルギー研究班

アレルギー研究班では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。6歳以下の喘息児における呼気中 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，英論文文化した。その他，上気道ウィ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。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 質問用紙 QPCAD (Quality of Life of Caregivers of Children with Atopic Dermatitis) を皮膚科との共同で開発し英文誌に投稿中である。

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

#### III. 神経研究班

本年度はヒトヘルペス・ウイルス6による急性脳症 (HHV-6 脳症) と West 症候群に焦点を当て報告した。まず私たちは，HHV-6 脳症の病態を類推するために MRI と SPECT 所見に基づき HHV-6 脳症を分類した。HHV-6 脳症は(1)前頭葉優位型，(2)びまん性型，(3)片側半球型，および(4)壊死性脳症型の4つに分類され得る。片側半球型は，脳血流が片側半球で低下し，病変は後頭優位の特徴がみられた。びまん性型は脳全体で血流が低下するが，前頭葉優位型と同様に病的所見は前頭葉優位の特徴が顕著であった。片側半球型のすべての患者が発熱初期と解熱期に片側けいれんが頻りに群発し，一過性の片麻痺をのこした。前頭葉優位型とびまん性型の患者は全般発作，二次全般発作の頻発，もしくは重積を認めた。HHV-6 脳症の画像所見に基づく分類は，それぞれ特有の臨床症状を呈していた。このことは，HHV6 の直接侵襲，血管炎，サイトカイン，および二次性免疫反応などの病態生理の相違点が HHV-6 脳症の各臨床病型の違いをもたらしている可能性を示唆している。

次に，我々は潜因性 West 症候群の発達予後に影

響する要素を研究するため、潜因性 West 症候群の 32 例に関して治療開始までの期間、脳波所見、および発作と発達予後を調査した。それらを正常発達群と遅滞群の 2 群間で比較した。治療開始までの期間は遅滞群で有意に長く、正常群では速やかに治療が開始されていた。また、遅滞群では前頭部における突発性異常波の再出現頻度が高かった。さらに遅滞群では、主発作の epileptic spasms 以外の他の発作型の出現が多くみられ、高頻度に焦点性てんかんに進展した。結論として、West 症候群の発達予後には治療開始までの期間の短縮が重要であると考えられた。さらに、突発性異常波が前頭部で再出現する頻度が高いことは、前頭部の機能的な異常が生じている可能性が高いことを反映しておりそれが発達予後に関連している可能性を示唆していた。

#### IV. 血液腫瘍研究班

基礎研究では、グアニンの豊富な DNA 配列における G-quadruplex 構造形成を介した抗腫瘍効果を白血病細胞株 K562 で確認し、そのメカニズムを明らかにした。さらに、EGFR 阻害剤の効果が EGFR 遺伝子変異により異なることを明らかにした。臨床研究では、上衣腫患者を長期に亘りフォローし、3 回の手術病理組織と剖検腫瘍組織における接着分子発現を検討し、N-cadherin の発現変化と髄液播種の関係を明らかにし、髄液播種のマーカーとなりうることを報告した。

#### V. 循環器研究班

小児科循環器研究班では、1) 先天性心疾患の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) 小児右心不全の基礎的研究、4) multidetector-row CT による先天性心疾患の画像診断の研究、5) 心疾患乳幼児に対する呼吸ガス分析を用いた呼吸循環動態の評価、6) 川崎病急性期治療法の研究、7) 先天性心疾患の呼吸機能評価、8) 学校心臓検診で発見される不整脈の管理・予後に関する研究、9) 川崎病の疫学、10) 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究、11) マグネシウムによる小児期不整脈治療の研究、12) 先天性心疾患における分子生物学、13) 小児期心疾患における一酸化窒素の動態、14) 小児期心疾患の ANP/BNP の分泌動態、15) 先天性心疾患に対するカテーテル治療、16) 先天性心疾患における甲状腺機能異常、17) Fontan 術後の心予備能の研究、18) 先天性代謝異常の心病変と治療などをテーマとし、研究・診療に従事した。日常診療に追

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。学会発表は積極的に取り組むことができているが、論文化が今後の課題である。

#### VI. 感染免疫研究班

感染免疫研究班では、免疫不全症、細菌・ウイルス感染症、膠原病を対象として臨床に役立つ研究を行っている。免疫不全症では、慢性肉芽腫症を中心に診断と遺伝子治療の研究を行っている。感染症の分野では、呼吸器感染症サーベイランス、感染症の遺伝子診断、ワクチンの効果や安全性に関する研究を行っている。膠原病の分野では、若年性特発性関節炎や全身性エリテマトーデスなどの疾患活動性や予後に関する研究ならびに難治例に対する生物学的製剤による治療効果についての研究などを行っている。

#### VII. 新生児研究班

新生児研究班では新生児の脳低温療法、呼吸管理、循環、哺乳運動および栄養に関する研究を行っている。本年度は慈恵医大母子センターで出生した 158 例の極低出生体重児を PDA 治療群 54 例と PDA 自然閉鎖群 104 例の 2 群に分け、PDA のリスク因子について検討した。その結果、在胎週数とサーファクタント投与がリスク因子として検出された。更に出生体重、Apgar score 1 分值、人工呼吸器管理、RDS、赤血球数に関して 2 群間で有意差が認められた。

#### 「点検・評価」

代謝研究班、アレルギー研究班、神経研究班、血液腫瘍研究班はいずれも本年度は 4~5 編以上の英語論文を発表しており、高いモチベーションを維持しつつ研究に取り組む姿勢は評価できる。今後は各研究班とも更なる研鑽を積み、インパクトファクターの高い英文誌 (5 点以上) への publication を増やしていきたい。循環器研究班は専門医療における臨床的貢献度は高く評価されるが、研究面での業績に関してはより一層の努力が望まれる。学会発表の内容を如何にして論文化まで展開していくかが今後の課題といえよう。感染免疫研究班では基礎的・臨床的研究に関する質の高い英語論文の発表が出てきており、更なる躍進が期待される。新生児研究班および腎臓研究班に関しては若い力のこれからの活躍に期待したい。



## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ohashi T, Sakuma M, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Eto Y. Influence of antibody formation on reduction of globotriaosyl-ceramide (GL-3) in urine from Fabry patients during agalsidase beta therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 92(3) : 271-3.
- 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(3) : 449-54.
- 3) Miyata I, Abe-Gotyo N, Tajima A, Yoshikawa H, Teramoto S, Seo M, Kanno K, Sugiura K, Tanaka T, Eto Y. Successful intrauterine therapy for fetal goitrous hypothyroidism during late gestation. *Endocr J* 2007; 54(5) : 813-7.
- 4) Miyata I, Yoshikawa H, Kurokawa N, Kanno K, Hayashi Y, Eto Y. A neonatal case of autosomal dominant hypoparathyroidism without mutation of the CASR gene. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008; 17(1) : 17-22.
- 5) Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, Ida H, Eto Y. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2008 Jan 21. [Epub]
- 6) 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(1) : 114-9.
- 7) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, Tanaka M, Minamitani M, Eto Y. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. *J Pediatr* 2007; 150(3) : 295-9.
- 8) Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, Tanaka M, Eto Y. Human herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2007; 36(1) : 13-6.
- 9) Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H. Rapid and strong induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 mAb-coated microspheres and phagocytosis by macrophages. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143(Suppl. 1) : S60-7.
- 10) Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentration to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(5) : 1272-4.
- 11) 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(Suppl.1) : 33-7.
- 12) Tachimoto H, Ebisawa M, Bochner BS. CCR3-active chemokines influence eosinophil adhesion to endothelial cells under static and flow conditions. *Clin Exper Allergy Rev* 2007; 7(1) : 1-4.
- 13) Akiyama M, Yamada O, Agawa M, Yuza Y, Yanagisawa T, Eto Y, Yamada H. Effects of prednisolone on specifically expressed genes in pediatric acute B-lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(4) : 313-6.
- 14) Akiyama M, Kobayashi N, Fujisawa K, Eto Y. Disseminated varicella-zoster virus infection in a girl with T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7) : 716.
- 15) Yuza Y, Glatt KA, Jiang J, Greulich H, Minami Y, WooMS, Shimamura T, Shapiro G, Lee JC, Ji H, Feng WW, Chen TH, Yanagisawa H, Wong KK, Meyerson M. Allele-dependent variation in the relative cellular potency of distinct EGFR inhibitors. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(5) : 661-7.
- 16) Yokoi K, Akiyama M, Yanagisawa T, Fujigasaki-Takahashi J, Yokokawa Y, Terao-Mikami 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.
- 17) Terao Y, Akiyama M, Yuza Y, Yanagisawa T, Yamada O, Yamada H. Antitumor activity of G-quadruplex-interactive agent TMPyP4 in K562 leukemic cells. *Cancer Lett* 2008; 261(2) : 226-234.
- 18) Kobayashi S, Murayama S, Tatsuzawa O, Koinuma G, Kawasaki K, Kiyotani C, Kumagai M. Successful treatment with micafangin to X-SCID having high level of serum immunoglobulins with aspergillus pneumonia. *Eur J Pediatr* 2007; 166(3) : 207-10.
- 19) 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.

- 20) Kawai T, Choi U, Cardwell L, DeRavin SS, Naumann N, Whiting-Theobald NL, Linton GF, Moon J, Murphy PM, Malech HL. Diprotin A Diprotin A infusion into nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency mice markedly enhances engraftment of human mobilized CD34<sup>+</sup> peripheral blood cells. *Stem Cells Dev* 2007; 16(3): 361-70.
- 21) Nagashima T, Kobayashi M, Teramoto S, Okano E, Yokoi T, Shimizu M. Analysis of very low birth weight infants born at the Jikei University School of Medicine Women's and Children's Medical Center: Focus on patent ductus arteriosus analysis. *Jikeikai Med J* 2007; 54(1): 1-9.
- 22) 栗原まな. 【発障障害領域における国際生活機能分類 ICF の活用】 発達障害領域における国際生活機能分類 ICF の活用 医療面への活用. *発達障害研* 2007; 29(4): 228-34.
- 23) 海老澤元宏. 食物アレルギーの疫学 (我が国と諸外国の比較). *アレルギー* 2007; 56(1): 10-7.
- 24) 阿部法子, 勝沼俊雄, 赤司賢一, 柴田 淳, 山田 節, 衛藤義勝. 乳幼児気管支喘息患者に対する fluticasone propionate 投与の成長への影響. *日小児アレルギー会誌* 2007; 21(3): 281-8.
- 25) 加藤陽子, 前田美穂, 島崎晴代, 新井 心, 有瀧健太郎, 菊池 陽, 後藤晶子, 小林美由紀, 杉田憲一, 恒松由記子, 徳山美香, 福永慶隆, 藤沢康司, 別所文雄, 星 順隆, 細谷亮太, 柳澤隆昭, 森本 克, 土田昌宏. 血液悪性腫瘍医の視点からみた本邦における小児血液悪性腫瘍患児に対する終末期緩和医療の現状と問題点. *小児がん* 2007; 44(2): 124-9.
- 26) 藤原優子, 大橋十也, 小林正久, 井田博幸, 衛藤義勝. Fabry 病の心臓変に対する酵素補充療法の効果: 男女間での臨床的経過の検討. *慈恵医大誌* 2007; 122(6): 295-304.
- 27) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆, 平田陽一郎, 斎藤亮太, 金澤貴保, 城 宏輔. 小児肺動脈性肺高血圧症に対する肺移植の問題点. *埼玉医会誌* 2007; 41(4): 286-91.
- (増刊): 215-8.
- 4) 井田博幸. 【小児中枢神経系疾患の画像診断 2008】 疾患別アトラス編 代謝, 変性, 脱髄疾患 Gaucher 病. *小児内科* 2007; 39(増刊): 497-8.
- 5) 大橋十也. 【予防接種 Q&A】 要注意患者への接種代謝異常 新生児マススクリーニングで発見された病気の子どもたちへの予防接種のなかで, 避けたほうがよいものがありますか. *小児内科* 2007; 39(10): 1549-50.
- 6) 吉成 聡, 浜野晋一郎. HHV-6 の中枢神経症状 脳炎・脳症を中心に. *日小児会誌* 2007; 111(8): 1013-26.
- 7) 栗原まな. Pediatric Rehabilitation 改め Developmental Neurorehabilitation. *Jpn J Rehabil Med* 2007; 44(4): 242.
- 8) Saito H. Allergy and hypersensitivity: airway inflammation and remodeling. *Curr Opin Immunol* 2007; 19(6): 674-5.
- 9) 斎藤博久. マスト細胞と呼吸器疾患. 医のあゆみ 2007; 別冊 (呼吸器疾患 state of arts Ver. 5): 52-4.
- 10) 勝沼俊雄, 大谷ゆう子. 【新生児・乳幼児健診で遭遇する問題点と対応】 問題点と対応 皮膚・皮膚アレルギー. *小児診療* 2007; 70(3): 453-5.
- 11) 海老澤元宏. 【アレルギーのすべて】 アレルギーにはどんなものがあるのか 食物アレルギー. *からだの科学* 2007; 252: 61-5.
- 12) 小川 潔. 【循環器症候群 その他の循環器疾患を含めて】 不整脈 小児の不整脈. *日臨* 2007; 別冊 (循環器症候群 I): 347-50.
- 13) 斎藤義弘. 【症候からみた小児の診断学】 皮膚・爪の異常 発熱を伴う皮疹. *小児診療* 2007; 70(増刊): 295-9.
- 14) 栗原まな. 【脳性麻痺のリハビリテーション】 脳性麻痺の診断と評価. *Med Rehabil* 2007; 87: 1-7.

### III. 学会発表

## II. 総 説

- 1) 豊田 茂. 【小児の胃炎, 消化性潰瘍, Helicobacter pylori 感染症】 胃炎・消化性潰瘍 小児の特徴と疫学. *小児内科* 2007; 39(3): 420-3.
- 2) 豊田 茂. 【肝・消化管疾患の新しい臨床】 消化管疾患 腸重積症の診断と整復法. *小児診療* 2007; 70(6): 975-9.
- 3) 井田博幸. 【症候からみた小児の診断学】 乳児特有の症候 フロッピーインファント. *小児診療* 2007; 70
- 1) Eto Y. Recent advances of the treatment for Genetic diseases. *Asian Congress of Pediatrics*. Colombo, Feb 2007.
- 2) Eto Y. New strategy for the treatment of Genetic disease. *The 24th International Congress of Pediatrics*. Athens, Sept.
- 3) 豊田 茂, 小林尚明, 布上孝志, 田邊行敏, 辻原佳人, 根本聡美. 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.
- 4) Ida H. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with Gaucher disease. *The 1st China-Japan LSD Meeting*. Shanghai, May.

- 5) Ohashi T, Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Sakuma M, Kobayashi M, Eto Y. Influence of antibody formation to enzyme replacement therapy for Fabry disease. The 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Hamburg, Sept.
- 6) 宮田市郎, 吉川秀樹, 竹内瑞穂, 東條克能, 田嶋尚子, 衛藤義勝, Thierry B. 新規 S179R Pit-1 変異における新たな機能解析. 第 80 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 6 月.
- 7) Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, Ida H, Eto Y. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. Annual Meeting of Pediatric Academic Societies. Toronto, May.
- 8) 浜野晋一郎, 日暮憲道, 小一原玲子, 吉成 聡, 田中 学, 南谷幹之, 菊池健二郎, 衛藤義勝. 潜因性 West 症候群の発達に関与する因子. 第 110 回日本小児科学会学術集会. 京都, 4 月.
- 9) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中 学, 吉成 聡, 日暮憲道, 衛藤義勝. eZIS による自閉症児の脳血流の検討. 第 110 回日本小児科学会学術集会. 京都, 4 月.
- 10) 吉成 聡, 浜野晋一郎, 南谷幹之, 田中 学, 日暮憲道, 安部信平, 衛藤義勝. Human Herpesvirus 6 脳症の頭部 MRI, 脳血流 SPECT 所見による臨床病型の分類. 第 49 回日本小児神経学会総会. 大阪, 7 月.
- 11) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 吉成 聡, 田中 学, 南谷幹之, 衛藤義勝. Epilepsia partialis continua によると思われる一過性片側大脳半球腫大を呈した Hunter 症候群の 1 男児例. 第 49 回日本小児神経学会総会. 大阪, 7 月.
- 12) Katsunuma T. Clinical usage of long acting  $\beta_2$  agonist and tulobuterol patch in pediatric asthma. Korea-Japan Joint Asthma Meeting. Seoul, Jun.
- 13) Ebisawa M, Soderstrom L, Ito K, Shibata R, Sato S, Tanaka A, Borres M, Morita E. Omega-5-gliadin allergen specific IgE antibodies are clinically useful in the diagnosis of food allergy. World Allergy Congress 2007. Bangkok, Dec.
- 14) Ohya Y, Katsunuma T, Shibata A, Fujisawa T, Chang-Keun K, Eto Y. Efficacy and safety of intravenous aminophylline infusion in children with acute exacerbation of asthma increased. ATS 2007. San Francisco, May.
- 15) 田知本寛, 佐藤さくら, 小俣貴嗣, 今井孝成, 富川盛光, 宿谷明紀, 海老澤元宏. iA net システムを用いた小児食物アレルギー患者の実態調査. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜, 11 月.
- 16) 秋山政晴, 湯坐有希, 横井健太郎, 横川裕一, 寺尾陽子, 藤沢康司, 柳澤隆昭. T-lymphoblastic lymphoma に対する維持療法中に発症した acute monoblastic leukemia (AML-M5a) の 1 例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜, 10 月.
- 17) 湯坐有希, 秋山政晴, 藤ヶ崎純子, 河野 緑, 千葉諭, 柳澤隆昭, 衛藤義勝. 急速に進行する全身糸状真菌感染を合併した Burkitt リンパ腫の 1 女児例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 横浜, 10 月.
- 18) Terao-Mikami Y, Akiyama M, Yuza Y, Yamada O, Yamada H. Antitumor-activity of G-quadruplex-interactive agent TMPyP4 in K562 leukemic cells. AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular targets and cancer therapeutics. San Francisco, Oct.
- 19) Fujiwara M, Ohashi T, Kobayashi M, Ida H, Eto Y. The cardiac effects of enzyme replacement therapy for Fabry Disease: Comparisson between female and male. International Symposium of Lysosomal Strage Disease. Chiba, Nov.
- 20) Urashima T, Zhao M, Wagner R, Fajardo G, Farahani S, Quertermous T, Bernstein D. Molecular and physiologic characterization of RV remodeling in a murine model of mild, moderate and severe pulmonary stenosis. American Heart Association Scientific Session 2007. Orlando, Nov.
- 21) 和田靖之, 高橋久美子, 南波広行, 久保政勝, 衛藤義勝. 過去 5 年間に分離された肺炎球菌, インフルエンザ菌の耐性遺伝子解析について. 第 110 回日本小児科学会学術集会. 京都, 4 月.
- 22) Kawai T, Choi U, Liu P, Whiting-Theobald NL, Linton GF, Malech HL. Transient expression of WHIM-type mutant CXCR4 human hematopoietic stem cells mediated by integration defective lentivirus vector enhances engraftment in the NOD/SCID mouse xenograft model. American Society of Gene Therapy 10th Annual Meeting. Seattle, May.
- 23) 清水正樹, 大野 勉, 鬼本博文, 宮林 寛, 長澤真由美, 藤澤ますみ, 川畑 建, 河野淳子. HIE に対する新生児脳低温療法の臨床的検討. 第 43 回日本周産期・新生児医学会総会. 東京, 7 月.

#### IV. 著 書

- 1) 斎藤博久. 喘息の遺伝に関する疫学. 工藤翔二監修, 大田 健, 一ノ瀬正和編. 気管支喘息のすべて: 呼吸器 common disease の診療. 東京: 文光堂, 2007. p. 80-3.

- 2) 衛藤義勝, E. 代謝性疾患: 3. Fabry 病の酵素療法はどのくらい有効か. 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. 279-83.
- 3) 浜野晋一郎. V. 神経・筋: 3. けいれん重積の治療プロトコール: ミダゾラムとフェニトインの位置づけは? 五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷 進, 渡辺とよ子編. EBM 小児疾患の治療 2007-2008. 東京: 中外医学社, 2007. p. 182-7.
- 4) 田知本寛, I. 食物アレルギーを理解する: 4. 食物アレルギーのメカニズム. 斎藤博久監修, 海老澤元宏編. 小児アレルギーシリーズ: 食物アレルギー. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 34-8.

## V. その他

- 1) 衛藤義勝. 小児救急のあり方に関する研究: 平成 18 年度総括研究報告書: 厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業. 2007.

## 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
准教授: 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

## 教育・研究概要

### I. 乾癬

乾癬治療の選択肢が増えてきている。ステロイド外用剤と活性型ビタミン D3 製剤を用いた外用療法は治療の基本となる。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 の向上に役立てている。また, 乾癬患者に多いとされるメタボリック症候群に対しても精査を行い, 高血圧, 高脂血症の治療も合わせて行っている。また, 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, IL-12/23p40 抗体の臨床試験を実施している。

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医学部一号館講堂で開催している。

### II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎にはフィラグリン遺伝子の多型などによるバリア機能異常, Th2 に偏りがちなアレルギーの問題, 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さまざまな問題が関与している。従ってアトピー性皮膚炎患者の生活の質 (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

外用・内服療法を中心とした標準的治療に加えて、悪化要因の同定とその除去を積極的に行っている。また、生活指導としてスキンケアレッスンも行っている。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。基礎研究としては痒みに関与する神経ペプチドであるサブスタンスPの測定、アレルギー炎症に関与するIL-31についての研究を行っている。また、新しい治療薬の開発としてNF- $\kappa$ B デコイ軟膏の臨床試験を行い、さらに痒みを抑制するオピオイド  $\kappa$  受容体作動薬の臨床試験が予定されている。

### III. 皮膚悪性腫瘍

当科では皮膚悪性腫瘍、軟部悪性腫瘍全般を扱っている。内訳は悪性黒色腫、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、基底細胞癌、皮膚悪性リンパ腫、隆起性皮膚線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍など多彩にわたっており、国内でも屈指の症例数がある。治療方針は皮膚悪性腫瘍ガイドライン、皮膚悪性腫瘍取り扱い規約に基づき、患者や家族に詳細なインフォームドコンセントを用いた説明を行ったのちに治療計画を立てている。皮膚悪性腫瘍の中には生命予後にかかわる疾患も含まれているため、通常の皮膚疾患よりじっくり時間をかけて患者や家族が納得するまで十分に説明するよう心がけているおり、患者と家族の当科での治療満足度は非常に高いものと自負している。

色素性病変の良性・悪性の鑑別にはダーモスコピーが有用で、色素性病変症例では全例でダーモスコピー検査を実施している。また、悪性黒色腫を中心にRI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検も積極的に行っており、ほぼ100%の同定率である。これにより不必要な拡大手術を省けるだけでなく、正しいリンパ流の把握につながり、肘や膝窩などinterval nodeの発見につながり、微小転移の早期発見にもつながっている。皮膚悪性腫瘍はリンパ腫を除き手術治療が原則であるため、積極的に手術治療を行っている。進行期症例に対しては化学療法・放射線療法などは患者と家族に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得したうえで施行している。また病状進行や転移などの告知に伴う、がん患者の精神的なケアについても十分に配慮し、そしてがん性疼痛に対しても積極的に鎮痛薬（麻薬を含めて）を使用し、疼痛をほぼ感じることなく日常生活が過ごせるよう緩和ケアに努めている。

当科は皮膚悪性腫瘍学会、皮膚外科学会の悪性黒色腫グループメンバーになっており、学会へ当科で経験した全症例を登録している。またインターフェロン・メラノーマ・カンファレンスにおいてStage I～III 悪性黒色腫症例におけるフェロン維持療法の共同研究も現在行っている。

### IV. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は本邦で最も患者が多い外来であり、全国より、患者が紹介されるため、診断のみでなく、長期のフォローアップに加え、患者のQOL向上を目指して積極的に皮膚腫瘍の切除を外来または入院で行っている。Lifetime riskが10%に達すると言われる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。

### V. ヘルペスウイルス感染症

ヘルペス外来：

性器ヘルペスおよび難治性口唇ヘルペス患者の治療を行っている。性器ヘルペスはペーチェット病との鑑別を必要とされ、我々の外来では単純性ヘルペスウイルスI型およびII型、水痘-帯状疱疹ウイルス特異的抗原を用いた蛍光抗体法で迅速診断を行っている。難治性口唇ヘルペスの患者においても同様の方法を用いて、ペーチェット病、接触性皮膚炎、固定薬疹などのとの鑑別の迅速診断を行っている。また、再発型性器ヘルペス患者や性器ヘルペス初感染の患者ではこの方法や単純性ヘルペスI型およびII型糖タンパクGの抗体価をELISA法で測定することでウイルスの型判定を行い、予後について患者の説明に役立っている。この様に他の施設では施行が困難な迅速検査や臨床診断を行い、確定診断後、再発型性器ヘルペスの患者にはバラシクロピルを用いた抑制療法を中心に行っている。抑制療法を行って

いる患者では患者の QOL を高めることを目標としている。

研究面では再発型性器ヘルペス患者の QOL 調査、抑制療法後の再発型性器ヘルペス患者から分離したヘルペスウイルスのアシクロビル感受性についての検討を行っている。

帯状疱疹, PHN 外来:

帯状疱疹の初期治療や帯状疱疹後神経痛の患者を中心に治療を行っている。初期の帯状疱疹で診断の困難な例では水痘-帯状疱疹ウイルス特異的抗体を用いて蛍光抗体法で迅速診断を行い確定診断後、速やかに抗ウイルス薬を用いた治療を開始している。帯状疱疹後神経痛の患者においては外来通院での薬物療法で疼痛コントロールを行うことを第一とし、必要に応じて MRI など画像診断を用いて脊椎性疾患の鑑別を行い適切な治療を行っている。研究面では selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) の帯状疱疹後神経痛に対する臨床効果、大気圧と帯状疱疹後神経痛との関係、帯状疱疹後神経痛患者の MRI による骨変化、5% リドカインパッチの臨床効果などの検討を行っている。

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。

## VI. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅専門外来にて、ヒト乳頭腫ウイルス感染症の治療を行った。主なものは尋常性疣贅であり、一般的な液体窒素凍結療法に加え、難治例(紹介が多い)

では活性化ビタミン D3 軟膏と 50% サリチル酸絆創膏の連携療法、SADBE による接触免疫療法とグルタルアルデヒド塗布療法も施行し、治療効果を挙げる事ができた。この 3 種に対しても難治なものに関して皮膚レーザー外来と連携し色素レーザーを施行し効果を挙げる事ができた。尖圭コンジローマに対しては、ヒト乳頭腫ウイルスの 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。尖圭コンジローマは欧米において 5% イミキモドクリームが使用されていたが、この度日本でも認可されこれによる治療も開始した。

## VII. 膠原病

膠原病および類縁疾患は初発や経過を通じて皮疹を生じることが多く、当科では全身性強皮症(SSc)、限局性強皮症、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、皮膚型結節性動脈周囲炎、蕁麻疹様血管炎などの治療を行った。特に SSc では皮膚硬化に伴う手指の屈曲拘縮や難治性の皮膚潰瘍といった QOL の低下につながる皮膚病変が認められる。これらの難治性皮膚潰瘍の症例に対し、PGE1 製剤の静注や bFGF 製剤を用いた外用を行い QOL 向上に努めた。

また当専門外来受診患者の治療期間は 9ヶ月から 12 年となっている。長期経過の中で様々な合併症を生じる疾患群であるため、今後も継続して治療を行うことが重要と考える。

## VIII. 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などの原因薬剤、物質のパッチテストを積極的に施行した。

## IX. レーザー治療

平成 19 年度の皮膚レーザー治療室での治療数はのべ 1,170 件であった。Q スイッチルビーレーザーによる治療では、太田母斑、老人性色素斑の治療成績が良かった。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が多く、治療成績は良くなかった。パルス色素レーザーによる治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。また、疣贅外来と連携して、難治の尋常性疣贅に対して色素レーザーを照射し、有効なものもあった。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、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。また、分節型尋常性白斑に対して、水疱蓋移植をウルトラパルス炭酸ガスレーザーによる表皮剝離部に行い、良好な結果を得ている。

## X. スキンケア外来

外用、内服だけでは難治な乾癬、白斑、アトピー性皮膚炎、痒疹等に対して Narrow-band UVB を併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。本治療に対する需要が高いため年度途中で外来枠を大幅に増やした。近年マスメディアでスキンケアの必要性を特集した記事も多く見られるが、それに伴って誤ったスキンケアを行う事による新たな疾患の発生、既存の疾患の悪化を起こすことある。「スキンケアレッスン」、「アクネケア」、「セラピーメーカーキャップ」は、このような問題点を見だし改善することによって治療の助けになっているとともにスキンケアの普及にも貢献している。

### 「点検・評価」

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、治療アドヒアランスの向上を目指している。また、全身照射型の Narrow-band UVB, 308 nm excimer lamp 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年 2 回開催したが、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。また、生物学的製剤の臨床試験も積極的に取り組み、その結果から治療ガイドライン作成も予定している。また、乾癬の合併症として注目を浴びているメタボリック症候群の検索ならびに治療も積極的にを行っている。

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紹介受診し、遺伝相談も積極的に行っている。臨床・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の早期診断に加え、遺伝子異常の検索を続けている。また、患者 QOL 向上を目指して積極的に神経線維腫の手術にも取り組んでいる。

ヘルペスウィルスの基礎研究では高感度の迅速診断法の有用性を証明しえた。ヘルペスウィルス感染症の早期診断、型分類も積極的に行っている。また、性器ヘルペスの抑制療法、帯状疱疹後神経痛の治療に関しても積極的に取り組んでいる。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は紹介難治例も多く、通常の治療法に加え、特殊療法も重症度に応じて、

行っている。尖圭コンジロームの治療も積極的に行っている。

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接触皮膚炎、薬疹などの原因物質の同定を積極的に行っている。

アトピー性皮膚炎の臨床面では EBM に基づく治療のみならず、患者の QOL の障害の程度を考慮した日常診療を行っている。中でもスキンケアの重要性を患者に自覚してもらうため、スキンケア外来でのスキンケアレッスンの普及に努めている。心身医学的配慮が必要な患者にはメンタルケア外来を設けて対応している。本学独自の患者の会を中心に息の長い活動も行っている。基礎研究では神経ペプチド、サイトカイン (IL-31 など) に焦点を絞った研究を進めている。

皮膚悪性腫瘍は、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。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。悪性黒色腫のフェロン維持療法の研究組織は当科が中心となって行っている。

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。

膠原病は長期経過の中で様々な合併症を生じる疾患群であるため、今後も他科との連携を保ちつつ、継続して治療を行うことが重要であると考えられる。

全体として、様々な難治性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) Nobeyama Y, Okochi-Tanaka E, Furuta J, Miyagi Y, Kikuchi K, Yamamoto A, Nakanishi Y, Nakagawa H, Ushijima T. Silencing of tissue factor pathway inhibitor-2 gene in malignant melanoma. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 301-7.
- 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) 尾上智彦, 柳沼恭子, 伊藤宗成, 長井泰樹, 堀 和彦, 幸田公人, 中川秀己. 【ウイルス感染症】複発性帯

- 状疱疹の1例. 皮膚科の臨床 2007; 49(7): 799-803.
- 4) 本田まりこ. STDの現状と今後の展望 性器ヘルペスの診断・治療 新しい展開は? 泌外 2007; 20(臨増): 471-2.
  - 5) 平部正樹, 長谷川友紀, 藤城有美子, 城川美佳, 福地 修, 中川秀己. 乾癬患者の重症度や患者属性がQOLに及ぼす影響—乾癬特異的QOL尺度および包括的健康関連QOL尺度を用いた検討—. 日公衛誌 2008; 55(2): 65-74.
  - 6) 伊東秀記, 松尾光馬, 中川秀己. Ashy dermatosisの小児例—本邦で報告された ashy dermatosis 34例および erythema dyschromicum perstans 39例のまとめ—. 臨皮 2007; 61(12): 948-51.
  - 7) 福地 修, 太田有史, 石地尚興, 本田まりこ, 上出良一, 中川秀己, 小宮根真弓 (東大), 長谷川友紀 (東邦大). 乾癬の臨床評価における Self-Administered PASI の有用性と QOL 指標との関連性. 日皮会誌 2007; 117(12): 1969-76.
  - 8) 中川秀己, 玉置邦彦 (東大). 尋常性乾癬に対するマキサカルシトールローションの有効性および安全性の検討. 臨皮 2007; 61(10): 771-9.
  - 9) 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.
  - 10) 中川秀己. 尖圭コンジローマ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(1): 134-44.
  - 11) 古江増隆 (九州大学), 川島 眞 (東京女子医科大学), 古川福美 (和歌山県立医科大学), 飯塚 一 (旭川医科大学), 伊藤雅章 (新潟大学), 中川秀己, 塩原哲夫 (杏林大学), 島田真路 (山梨大学), 瀧川雅浩 (浜松医科大学), 竹原和彦 (金沢大学), 宮地良樹 (京都大学), 片山一郎 (大阪大学), 岩月啓氏 (岡山大学), 橋本公二 (愛媛大学). アトピー性皮膚炎の経時的推移に関するアンケート調査研究. 臨皮 2007; 61(3): 286-95.
  - 12) 福地 修. 【皮膚科領域における抗ヒスタミン薬の役割と使い方】患者満足度. Prog Med 2007; 27(8): 1825-30.
  - 13) 馬場ひろみ, 築場広一, 伊藤宗成, 中川秀己. 抗BP180 C末端抗体が陽性であった広義の水疱性エリテマトーデスの1例. 臨皮 2008; 62(1): 48-51.
  - 14) 竹内常道, 伊藤宗成, 幸田公人, 石地尚興, 中川秀己, 銭谷幹男, 筋野 甫 (東急病院), ベグインターフェロン  $\alpha$ -2b による皮膚障害 潰瘍とびまん性紅斑. 臨皮 2008; 62(1): 35-8.
  - 15) 角大治朗, 米本広明, 太田真由美, 竹内常道, 中川秀己, 小井戸薫雄, 松本幸子 (なのはな皮膚科). クローン病に合併した肉芽腫性口唇炎. アレルギーの臨床 2007; 27(8): 644-7.
- ## II. 総 説
- 1) 谷戸克己. 【小児の症候群】色素異常を伴う症候群 von Recklinghausen 病. Visual Dermatol 2007; 6(9): 924-6.
  - 2) 石地尚興. 口腔粘膜のヘルペス. Derma 2007; 125: 12-6.
  - 3) 中川秀己. 【外来アレルギー診療 ABC】外来における皮膚アレルギー診療 小児アトピー性皮膚炎診療目で見える鑑別診断. 小児診療 2007; 70(8): 1293-6.
  - 4) 本田まりこ. ヘルペスウイルスについて. クリニシアン 2007; 54(8): 827-8.
  - 5) 本田まりこ. 皮膚のウイルス感染症 ヘルペスウイルス感染症. 日皮会誌 2007; 117(5): 767-76.
  - 6) 中川秀己. 【アトピー性皮膚炎と QOL】アトピー性皮膚炎の QOL と他の疾患の QOL. アレルギーの臨床 2007; 27(4): 18-22.
  - 7) 中川秀己. 図解アトピー アトピー性皮膚炎はなぜかゆいのか? Topic Atopy 2008; 7(2): 30-5.
  - 8) 本田まりこ. 最近の新薬について 抗ウイルス薬. 皮膚臨床 2007; 49(10): 1173-9.
  - 9) 福地 修, 中川秀己. 【尋常性乾癬 update】治療満足度調査. Derma 2007; 126: 67-73.
  - 10) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎の痒みのコントロール. 日小児皮会誌 2007; 26(1): 15-9.
  - 11) 中川秀己. 【アレルギーの病気で気になること】ステロイド軟膏とタクロリムス軟膏の使い分けは? アレルギー疾患 2007; 3(3): 279-281.
  - 12) 上出良一. 論文作法の ABC. 褥瘡会誌 2007; 9(3): 331.
  - 13) 上出良一. 【アトピー性皮膚炎と光】アトピー性皮膚炎患者の紫外線対策. 皮の科 2007; 6(Suppl. 9): 43.
- ## III. 学会発表
- 1) 川瀬正昭, 石地尚興, 伊部美葉, 中川秀己. 日本人の尋常性疣贅におけるヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 2/27/57 型遺伝子の変異の検討. 第 106 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4 月.
  - 2) 小林康隆, 太田有史, 中川秀己. 抗セントロメア抗体陽性の annular elastolytic giant cell granuloma の 1 例. 第 70 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2007 年 2 月.
  - 3) 谷戸克己, 樋口彩子, 角大治朗, 小林康隆, 谷野千鶴子, 上出良一. 血管ベーチェット病の 1 例. 第 71 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2 月.
  - 4) 谷戸克己, 塚原菜々子, 堀 和彦, 幸田公人, 松尾光馬, 太田有史, 中川秀己, 新村真人. 腰神経叢の nodu-



- lar plexiform neurofibroma が悪性転化した神経線維腫症 1 型の 1 例. 第 59 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 宮崎, 11 月.
- 5) 谷戸克己, 堀 和彦, 太田有史, 新村真人, 中川秀己. 神経線維腫症 1 型のモザイク 37 例の検討. 第 106 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4 月.
  - 6) 伊藤寿啓, 中川秀己. 308 nm エキシマライト (VTRAC) による尋常性白斑の治療経験について. 第 106 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4 月. [日皮会誌 2007; 117(4): 562]
  - 7) Honda M, Matsuo K, Niimura M. A case of congenital varicella syndrome. 21st World Congress of Dermatology. Buenos Aires, Oct.
  - 8) 本田まりこ. ウイルス感染症は今: -HIV/HSV: その臨床最前線一性感染症としての HSV. 第 50 回日本感染症学会中日本地方会学術集会. 神戸, 10 月.
  - 9) 本田まりこ. 性感染症予防・治療のパートナーシップ 患者間および行政・学校・診療科間において HSV 排泄の実際と対応 無症候性ウイルス排泄. 第 20 回日本性感染症学会学術大会. 東京, 12 月.
  - 10) 本田まりこ. 性感染症診断・治療ガイドライン策定のためのコンセンサス・ミーティング 性器ヘルペス. 第 20 回日本性感染症学会学術大会. 東京, 12 月.
  - 11) 伊藤宗成, 今井千恵<sup>1)</sup>, 栗原香子<sup>1)</sup>, 折戸秀光<sup>1)</sup>, 出月健夫<sup>1)</sup>, 五十嵐敦之<sup>1)</sup>(NTT 東日本関東病院). 治療に難渋した好酸球性筋膜炎の 1 例. 第 814 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 9 月.
  - 12) 福地 修. 乾癬特異的 QOL 指標 Psoriasis Disability Index (PDI) 日本語版の開発と信頼性・妥当性の検討. 第 106 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4 月.
  - 13) Fukuchi O, Ito T, Nakagawa H, Hasegawa T. The clinical useless of the Japanese version of the psoriasis disability index in patients with psoriasis. Psoriasis 2007 2nd International Congress on Psoriasis. Paris, June.
  - 14) 福地 修, 伊藤寿啓, 中川秀己. PDI (Psoriasis Disability Index) スコアと乾癬患者の特性. 第 22 回日本乾癬学会. 志摩, 9 月.
  - 15) 馬場ひろみ, 松本孝治, 米本広明, 太田真由美, 竹内常道, 中川秀己. 著明な肝腎機能障害を伴ったコレステロール結晶塞栓症の 1 例. 第 817 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 1 月.
  - 16) 馬場ひろみ, 永森克志, 佐々木一, 萩原正則, 本田まりこ, 中川秀己. 後天性表皮水疱症の 1 例. 第 813 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 7 月.
  - 17) 竹内常道, 角大治朗, 松本孝治, 米本広明, 太田真由美, 中川秀己, 高島典子. 抗 U1-RNP 抗体陽性の新生児エリテマトーデスの 1 例. 第 31 回日本小児皮膚科学会学術大会. 福岡, 7 月.
  - 18) 角大治朗, 小林康隆, 谷野千鶴子, 谷戸克己, 上出良一. 糖尿病性ケトアシドーシスを合併した巨大背部膿瘍の 1 例. 第 817 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 1 月.
  - 19) 角大治朗, 小林康隆, 谷野千鶴子, 谷戸克己, 上出良一. 家族性高コレステロール血症 (IIa 型) に伴う結節性黄色腫の 1 例. 第 815 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 11 月.
  - 20) 角大治朗, 大原夕佳, 太田真由美, 米本広明, 竹内常道, 中川秀己, 小井戸薫雄, 山口 裕, 松本幸子 (なのはな皮膚科). クロウン病を合併した肉芽腫性口唇炎の 1 例. 第 106 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 4 月.
- #### IV. 著 書
- 1) 本田まりこ. II. 臓器別感染症 H. 皮膚感染症. 岡部信彦編. 小児感染症学. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 104-9.
  - 2) 本田まりこ. 20. 皮膚科疾患: 単純疱疹. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針. 2008 年版. 東京: 医学書院, 2008. p. 892-3.
  - 3) 中川秀己. TNF- $\alpha$  を標的とした乾癬の新しい治療. 片山一郎, 古川福実編. 目で見えるアレルギー性皮膚疾患. 東京: 南山堂, 2007. p. 433-5.
  - 4) 中川秀己. 薬剤師のための臨床講座 アトピー性皮膚炎 Up-To-Date. Pharmavision 2006; 10(5): 2-7.
  - 5) 中川秀己. 皮膚バリア障害としてのアトピー性皮膚炎. 大矢幸弘編. アトピー性皮膚炎: 小児アレルギーシリーズ. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 146-51.
  - 6) 中川秀己. 学童期後半から思春期のアトピー性皮膚炎. 大矢幸弘編. アトピー性皮膚炎: 小児アレルギーシリーズ. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 87-91.
- #### V. その他
- 1) 馬場ひろみ, 築場広一, 伊藤宗成, 中川秀己. 抗 BP180C 末端抗体が陽性であった広義の水疱性エリテマトーデスの 1 例. 臨皮 2008; 62(1): 48-51.
  - 2) 安田万里子, 幸田紀子, 中川秀己. Bazin 硬結性紅斑. 皮膚診療 2007; 29(9): 1051-4.
  - 3) 伊東秀記, 松尾光馬, 井上奈津彦, 中川秀己. タクロリムス軟膏が奏功した難治性口唇扁平苔癬の 1 例. 臨皮 2007; 61(7): 481-4.
  - 4) 中井真理子, 佐々木一, 萩原正則, 松尾光馬, 本田まりこ, 中川秀己, 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.
  - 5) 萩原正則, 本田まりこ, 相澤良夫, 松尾光馬, 中川秀己. 尖圭コンジローマに対するインターフェロン筋注療法の試み. 臨皮 2007; 61(3): 201-4.

- 6) 伊藤寿啓, 乾癬治療—乾癬学会の話題ダイジェスト—, 東京乾癬友の会第12回乾癬学習懇談会, 東京, 11月.
- 7) 伊藤寿啓, 中川秀己, 308 nm エキシマランプ (VTRAC) の皮膚疾患治療への応用, 第1回大学・総合病院における光線治療セミナー, 東京, 4月.
- 8) 竹内常道, ラテックスアレルギー—天然ゴム製医療用具に対するアレルギー (Q&A)—, 慈恵医大柏病医報 2008; 15(1): 70-1.

## 放射線医学講座

教授: 福田 国彦	放射線診断学
教授: 兼平 千裕	放射線治療学
教授: 原田 潤太	放射線診断学
准教授: 関谷 透	放射線診断学
准教授: 貞岡 俊一	IVR インターベンショナルラジオロジー
准教授: 宮本 幸夫	超音波診断学
准教授: 内山 眞幸	核医学
准教授: 水沼 仁孝 (大田原赤十字病院)	IVR インターベンショナルラジオロジー
准教授: 尾尻 博也	放射線診断学
講師: 中田 典生	超音波診断学
講師: 青木 学	放射線治療学

### 教育・研究概要

#### I. 画像診断部門

1. 頰椎歯突起後方軟部組織の厚さに影響を及ぼす要因について: MRI による検討

軸椎歯突起後方に軟部組織が肥厚し, 脊髄圧迫症状を生じ得る歯突起後方偽腫瘍の存在が知られている。

今回我々は, 歯突起後方軟部組織の厚さに年齢, 性差および頰椎変性性変化の有無が影響を与えると考え, 頰椎歯突起後方の軟部組織の厚さを MRI 上で測定し, 患者の年齢, 性別, 変性性変化との相関を解析した。

2. 当院において頰椎 MRI 検査が施行された連続 503 例を対象として, 突起後方の軟部組織の厚さを MR 画像上で計測した。同時に, 画像上で頰椎の変性性変化の有無を調べた。その結果, 年齢および変性性変化に統計学的有意差が認められ, 加齢と頰椎変性に伴って歯突起後方軟部組織が肥厚する傾向がみられたが, 性別においては有意差は認められなかった。以上より, 歯突起後方偽腫瘍の発生機序として頰椎不安定性が関与しうることが MRI 検査から示唆された。

3. 2 管球 CT を用いた冠動脈 CT angiography (CTA) における冠動脈狭窄病変の検出能の検討

2 管球 CT による冠動脈 CTA と選択的冠動脈造影 (CAG) の両者が施行された冠動脈病変患者 27 例を対象とした。高心拍数症例 (HR > 70) においても  $\beta$ -ブロッカーを用いず, 撮影を行った。2 管球 CT を用いた冠動脈 CTA における冠動脈狭窄病変検出の

感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率は，それぞれ，91.7%，99.3%，95.7%，98.7%であり，冠動脈狭窄病変の評価において，2管球CTを用いた冠動脈CTAは，心拍数に影響を受けず，高い正診率を示した。

## II. 超音波診断部門

1. B flow法を用いた，腎動脈狭窄症の評価法を確立

B flow法は超音波パルスを符号化する coded excitation法と，tissueから生じるエコーを suppressする手法とのコンビネーションより生まれたものであり，造影剤やドブラ法を用いずに，空間分解能と時間分解能に優れた血流像を提示する方法であるが，今回は，その発展型である B flow color法を用いて，腎動脈狭窄症に基づく reno-vascular hypertensionの評価法を検討し，その評価法を確立した。

2. perflubutaneによる超音波造影法を用いて，倫理委員会の承認のもとに，乳癌の超音波造影検査の有用性につき検討

基本としてハーモニックイメージング法を用いて，低MI値による超音波照射を行い，高周波探触子による造影検査法を確立し，かつ time-intensity curveを用い客観的に dynamic studyの変化を評価することで，乳癌の新しい診断法の可能性を見いだした。

なお，本研究の実績に基づき，perflubutaneの保険適応拡大に向けた治験が開始されることとなった。

3. リウマチ・膠原病内科との共同研究に基づき，リウマチにおける関節炎の血行動態をドブラ法を用いて評価する方法を確立

同法によりリウマチの病勢把握がより客観的となるとともに，治療効果判定への可能性も示唆された。

## III. 核医学部門

1. 腎不全モデルラットにおける心筋交感神経機能評価

腎不全モデルラットをアデニン投与により作製した。アデニン投与4週群と6週群での，心筋交感神経機能の評価する実験を行っている。心筋交感神経機能はI-125 BMIPPを使用し，トレーサーの心筋への集積度をコントロールラットと比較し，有意に集積低下を示した。アデニン投与4週群と6週群との間では有意差がなかった。今後は画像評価の目的でオートラジオグラフィをも行っていく予定である。

2. 骨転移疼痛緩和薬 Sr-89 の全例調査参加

当院にて治験に参加した骨転移疼痛緩和薬 Sr-89 が保険収載され，薬価が掲載された。現段階では副作用調査を目的として全例調査が施行され，これに参加している。対象は固形癌で骨シンチグラフィにて陽性像を示す骨転移を有する症例である。Sr-89は $\beta$ 線のみを放出する核種であるため画像化は出来ないとされている。治験時には $\beta$ 線が近傍の原子番号が比較的高い元素に吸収された場合に放出する制動放射線を利用し画像化し，転移巣に良好な集積を示すことを世界初として証明している。今後は有効率，腫瘍制御力およびビスフォスフォネート製剤との併用の有用性を評価していく予定である。

## IV. Interventional Radiology 部門

1. 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過去2回行い，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。

## V. 放射線治療部門

1. T2N0声門癌の放射線治療成績に影響を及ぼす因子についての検討

1992年4月から2005年9月までにT2N0声門癌にて放射線治療を行った48例を対象とした。放射線治療は1回2Gyで1日1回の通常分割照射が大多数に行われた。投与された総線量は64-72Gy(中央値67.6Gy)であった。局所制御率および喉頭温存率に影響を及ぼす因子として，年齢，亜部位進展数，声帯可動制限，前交連浸潤，総線量，治療期間を含め，多変量解析にて検討した。観察期間は13-141カ月であった。5年全生存率，原病生存率，局所制御率，喉頭温存率は，それぞれ95.3%，97.9%，61.4%，76.4%であった。多変量解析の結果，局所制御率に影響を

及ぼす因子は治療期間であった。喉頭温存率に影響を及ぼす因子は声帯可動制限、治療期間であった。T2N0 声門癌に対し放射線治療を行う場合、通常分割照射であれば、可能な限り治療期間を短縮し、治療が週5回行えない週がある場合は、分割法の変更や化学療法の併用など何らかの治療法の変更が必要と考えられた。

## 2. Ir-192 を用いた高線量率前立腺小線源治療におけるホルモン療法の最適化に関する他施設共同研究

これまで高リスク前立腺癌に対する放射線治療はおもにホルモン併用高線量率小線源治療を施行してきた。現在では、ホルモン療法の併用期間は高線量率小線源治療後に2年間併用しているものの、その最適な併用期間については議論のあるところである。我々は今後 Ir-192 を用いた高線量率前立腺小線源治療におけるホルモン療法の最適な併用期間を確定するため、他施設共同研究による randomized trial を計画している。放射線治療前のホルモン療法の併用期間は6ヶ月とし、高線量率前立腺小線源治療後の期間を1年、2年の2群に分けて全生存期間を primary endpoint として検討を行う。処方線量は PTV (前立腺+TM) に対して、現在の9 Gy から11 Gy まで dose escalation を行い、さらに併用する外部照射は3次元原体照射を用いた hypofractionation とし、治療スケジュールは2.5 Gy×16回 (40 Gy) とする。

## 「点検・評価」

放射線医学講座はその専門領域により画像診断学、超音波診断学、核医学、Interventional Radiology、放射線治療学の5領域に別れ、多くの研究項目が認められる。

診断部門では、頸椎歯突起後方軟部組織の厚さに影響を及ぼす要因、2管球CTを用いた冠動脈CT angiography (CTA) における冠動脈狭窄病変の検出能について検討している。

超音波ではB flow法を用いた、腎動脈狭窄症の評価法の確立、perflubutaneによる超音波造影法を用いた、乳癌の超音波造影検査の有用性、そしてリウマチにおける関節炎の血行動態をドプラ法を用いて評価する方法の確立の検討など、他科との共同研究も活発である。

核医学では、腎不全モデルラットにおける心筋交感神経機能評価や骨転移疼痛緩和薬 Sr-89 の全例調査参加が行われ今後の臨床の場で検討され、今後の有用性について十分期待される。

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生かし、さらに最小径の2.2Fr以下のマイクロカテーテルの物性を検討している。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。

放射線治療部門では、T2N0 声門癌の放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討について引き続き研究され、Ir-192を用いた高線量率前立腺小線源治療におけるホルモン療法の最適化に関しては他施設との共同研究も行っている。

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関与するかの検討、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) 荻 成行, 内山真幸. 肺胞上皮透過性評価における<sup>99m</sup>Tc-DTPA エロソールシンチグラフィ. 臨核医 2008; 41(1): 5-7.
- 2) 清水勲一朗, 小山 勉, 原田潤太, 阿部俊昭. 【整形外科領域のIVR】CTガイド下経皮的レーザー椎間板ヘルニア減圧術. IVR 2008; 23(1): 41-6.
- 3) 長瀬雅則, 貞岡俊一, 福田国彦. 【救急のIVR】上腸間膜動脈・下腿動脈の急性血栓閉塞の緊急インターベンション. IVR 2008; 23(2): 171-5.
- 4) 福田一郎, 兼平千裕, 小林雅夫, 青木 学, 高木佐矢子, 白瀧 淳, 本田 力. T2N0 声門癌の放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討. 日放線腫瘍会誌 2007; 19(4): 303-9.
- 5) Naruo K, Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K. Enhancement of the liver on dynamic MDCT: investigation among three groups consisting of noncirrhotic patients and cirrhotic patients with and without a large portosystemic shunt. Radiat Med 2007; 25(3): 106-12.
- 6) Mogami T, Harada J, Kishimoto K, Sumida S. Percutaneous MR-guided cryoablation for malignancies, with a focus on renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol 2007; 12(2): 79-84.
- 7) 市場文功, 北川 久, 福田国彦, 高橋直人, 二階堂孝, 浦島充佳. 呼吸同期併用拡散強調画像による胃癌の検出能の検討. 日画像医誌 2007; 25(4): 194-201.

### II. 総 説

- 1) 西岡真樹子, 宮本幸夫. 技の解説 ソナゾイドを用いた超音波造影エコー. 臨消内科 2008; 23(4): 533-9.

- 2) 尾尻博也.【鼻副鼻腔手術を極める】内視鏡下鼻副鼻腔手術のための画像診断. JOHNS 2008; 24(2): 147-56.
  - 3) 宮本幸夫, 西岡真樹子, 成尾孝一郎, 三枝裕和, 佐久間亨, 白川崇子, 中田典生, 入江健夫, 福田国彦.【耳鼻咽喉科外来における超音波実践マニュアル】頸部リンパ節腫脹の超音波診断. ENTONI 2007; 83: 30-8.
  - 4) 貞岡俊一.【産婦人科 Interventional Radiology】動脈塞栓術(TAE)の実際. 産婦の実際 2007; 56(13): 2077-81.
  - 5) 宮本幸夫.【一般医のためのエコー活用法】IV. 腹部臓器からみた腹部エコー 腎臓. Medicina 2007; 44(12): 306-14.
  - 6) 内山真幸.【腺から見た頭頸部画像診断 甲状腺, 大唾液腺, 扁桃腺, 涙腺】頭頸部領域の核医学検査. 画像診断 2007; 27(12): 1483-93.
  - 7) 小林雅夫, 兼平千裕, 白濱 淳, 高木佐矢子, 福田一郎, 青木 学, 本田 力, 大脇和彦, 砂川好光, 中川昌之. Busulfan・Cyclophosphamide + TBI を前処置とした同種造血幹細胞移植の治療成績. 臨放 2007; 52(9): 1137-45.
  - 8) 清水勸一朗. 期待大きいMRIの医療貢献 タイプごとの有用性も含めた考察. 新医療 2007; 34(6): 68-71.
  - 9) 氏田万寿夫, 竹永晋介, 貞岡亜加里.【研修医が知らなくてはならない最低限の画像診断知識】腹部単純X線写真 撮影法 撮影法による画像の違い. 臨画像 2007; 23(4増刊): 6-15.
  - 10) 竹永晋介, 貞岡亜加里, 氏田万寿夫.【研修医が知らなくてはならない最低限の画像診断知識】胸部単純X線写真 目的別異常所見を探す. 臨画像 2007; 23(4増刊): 27-39.
- ### III. 学会発表
- 1) 氏田万寿夫. 肺真菌症の画像と免疫. 肺感染症における宿主反応性と画像の接点を求めて. 第27回日本画像医学会. 東京, 2月.
  - 2) 尾尻博也. 画像からみた悪性腫瘍の病期診断: 咽頭・喉頭・口腔. 日本医学放射線学会関東地方会セミナー. 東京, 2月.
  - 3) 松島理士, 柳下 章, 福田隆浩. Cerebral amyloid angiopathyに伴うleukoencephalopathyのMRI所見. 第37回日本神経放射線学会. 東京, 2月.
  - 4) 宗像浩司, 東條慎次郎, 福田国彦, 植田純子, 増井文昭, 二階堂孝. 慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)の1例. 第19回骨軟部放射線研究会. 京都, 1月.
  - 5) 清水勸一朗, 原田潤太, 小山 勉. 腰椎椎間板ヘルニアに対するCTガイド下PLDD—Mac-Nab criteria fairおよびpoor群の検討—. 第19回骨軟部放射線研究会. 京都, 1月.
  - 6) Takenaga S, Ichiba N, Narita K, Sadaoka S, Hayashi D, Fukuda K, Urashima M. Detection of hepatocellular carcinoma: Comparison of diffusion-weighted sensitivity-encoding imaging and tetra-phase multi-detector row CT. ECR 2008 (European Congress of Radiology). Wien, Mar.
  - 7) 小林雅夫. 当院における再生不良性貧血(RA)への全リンパ節照射(TLI)を前処置とした骨髄移植の治療経験. 第20回日本放射線腫瘍学会学術大会. 福岡, 12月.
  - 8) 青木 学. I-125前立腺小線源治療における直腸出血の検討. 第20回日本放射線腫瘍学会総会. 福岡, 12月.
  - 9) Mogami T, Harada J, Kishimoto K. Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma under horizontal open MRI guidance. SMIT 2007 (The 19th International Conference of Society for Medical Innovation and Technology). Sendai, 11月.
  - 10) Mogami T, Harada J. Cryoablation under MR-guidance. 第34回日本低温医学会総会. 札幌, 11月.
  - 11) 荻 成行, 後藤英介, 内山真幸, 福光延吉. 腎不全モデルラットにおける心筋脂肪酸代謝に関する研究. 第47回日本核医学会学術総会. 仙台, 11月.
  - 12) 内山真幸. 小児中枢神経核医学の実際. 第47回日本核医学学術総会. 仙台, 11月.
  - 13) Mogami T, Harada J, Kishimoto K. CT imaging of the kidneys after percutaneous MR-guided cryoablation. 14th World Congress of the International Society of Cryosurgery. Beijing, Nov.
  - 14) 北井里実, 長瀬雅則, 成田賢一, 福田国彦, 赤崎安晴, 河野 優. 小脳橋角部—内耳道悪性リンパ腫の一例. 第43回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋, 10月.
  - 15) 青木 学. (腫瘍別6シンポジウム: 増加する前立腺癌にどう対応するか) わが国の前立腺癌における現代放射線治療の果たす役割. 第66回日本癌学会総会. 横浜, 10月.

## 外科学講座 消化器外科

教授：矢永 勝彦	消化器外科
教授：小林 進	肝胆膵外科
教授：吉田 和彦	消化管外科
准教授：柏木 秀幸	消化管外科
准教授：羽生 信義	消化管外科
准教授：藤田 哲二	消化管外科
講師：又井 一雄	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：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：二村 浩史	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

### 教育・研究概要

#### I. 消化管外科

##### 1) 食道

最近わが国でも増加傾向にある逆流性食道炎やアカシアなどの食道良性疾患に対して、腹腔鏡下手術を行っており、全国でも有数の手術症例数を誇っている。これら食道良性疾患の診断は困難で難渋する症例も多く認められるが、当施設では、24時間pHモニタリング検査、食道内圧検査、インピーダンス測定など最新の食道機能検査を行い、正確な診断、適切な治療方法の選択を行っている。また胸部食道癌3領域郭清術に対して、独自の鏡視下低侵襲手術としてhand-assisted laparoscopic & thoracoscopic surgery (HALTS), clavicle lifting technique (CLT)を開発し、その治療成績を検討している。基礎研究としては、DNA chipsを用いたマイクロアレー解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。

##### 2) 胃

早期胃癌に対しては、早期退院、早期社会復帰を目指し、低侵襲手術として腹腔鏡下幽門側胃切除、腹

腔鏡下胃全摘術を積極的に行っている。またさらに早期胃癌に対し、色素と近赤外線内視鏡を利用したSentinel リンパ節 (SN) 描出法を開発し、従来の方法より簡便かつ有用な方法として、現在多施設共同での臨床研究を行っている。進行胃癌に対しては多施設共同研究により標準的補助化学療法法の確立を目指している。

##### 3) 周術期管理、術後評価

術後早期経腸栄養の有用性を検討する目的で、ビーグル犬を用いた消化管運動機能の評価を行っている。また<sup>13</sup>C法による胃切除後消化管機能評価を行い、残胃排出能と吸収能を比較し、その臨床的意義を検討している。

##### 4) 大腸

われわれの開発した下部消化管 Virtual reality surgical simulator を使用し、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CT画像より高次元医用画像工学研究所とのタイアップによりsimulatorを作成する。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、術者の意見より、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解析している。また、5年生存率のわかっている大腸癌切除例のパラフィン切片中で、癌部、腺腫と正常部に関してIgA, IgG, IgMの自己の抗体がどのように反応しているかを免疫染色で検討している。大腸癌術後の食事開始時期を検討するために、<sup>13</sup>Cを用いて術後腸管運動能を検討している。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因子として比較検討している。

#### II. 肝胆膵外科

##### 主たる研究領域の概要

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、4) 肝胆膵外科への腹腔鏡下手術の応用、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ー(カンナビノイド)およびHGBM-1の意義、である。

##### 個々の研究成果

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、平成20年7月25日には第4例目の生体肝移植を原発性胆汁うっ滞性肝硬変の患者に対して行った。4例の生体肝移植患者の術後経過はいずれも順調で、レシピエントは術後19-32日目に退院した。今後も症例を蓄積すべく、移植体制の維持に努めている。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、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の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、当院の倫理委員会の承認後開始し現在Phase II studyに至っている。

3)については転移性肝癌に対する肝切除の適応拡大を図っている。4)については腹腔鏡下肝切除術に関しては倫理委員会の承諾と先進医療申請のための臨床研究が認可され、既に2例の腹腔鏡補助下肝切除術に成功した。腹腔鏡補助下膵体尾部切除は20例近くを実施済みで、良好な成績を得ている。5)は2例を第三病院で、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解析は、感度79%、特異度95%であり、Diffusion-MRIの有用性を報告した。

肝胆膵外科では前述した先進的な治療あるいは低侵襲な治療に積極的に取り組んでおり、着実に成果が上がっている。

消化器外科全般としては附属4病院の各疾患のデータベースの統合とデータの蓄積を行っており、さらに毎月上部・下部・肝胆膵の三研究班の研究報告会を実施し、研究の進捗状況や今後の展望について検討している。論文や学会発表も徐々に増加し、着実に研究成果が実を結んでいる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fujita T, Yanaga K. Association between glutamine extraction and release of citrulline and glycine by the human intestine. *Life Sci* 2007; 80(20): 1846-50.
- 2) Nakayoshi T, Kawasaki N, Suzuki Y, Yasui Y, Nakada K, Ishibashi Y, Hanyu N, Urashima M, Yanaga K. Epidural administration of morphine facilitates time to appearance of first gastric interdigestive migrating complex in dogs with paralytic ileus after open abdominal surgery. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(5): 648-54.
- 3) Shibs H, Misawa T, Iida T, Okamoto T, Futagawa Y, Sakurai M, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus vector-mediated gene therapy using iodized oil esters for hepatocellular carcinoma in rats. *Anticancer Res* 2008; 28(1A): 51-4.
- 4) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, Suzuki Y, Matsumoto A, Mitsumori N, Urashima M, Yanaga K. Gastric ulcer after laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease: significance of the eradication of *Helicobacter pylori*. *Surg Laparosc Endosc Pct Tech* 2007; 17(3): 193-6.
- 5) Misawa T, Yoshida K, Shiba H, Kobayashi S, Yanaga K. Wandering spleen with chronic torsion. *Am J Surg* 2008; 195(4): 504-5.
- 6) Fujioka S, Misawa T, Okamoto T, Gocho T, Futagawa Y, Ishida Y, Yanaga K. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14(6): 539-44.
- 7) Kawasaki N, Nakada K, Nakayoshi T, Furukawa Y, Suzuki Y, Hanyu N, Yanaga K. Effect of Dai-kenchu-to on gastrointestinal motility based on differences in the site and timing of administration. *Dig Dis Sci* 2007; 52(10): 2684-94.
- 8) Kawahara H, Nimura H, Watanabe K, Kobayashi T, Kashiwagi H, Yanaga K. Where does the

- first lateral pelvic lymph node receive drainage from lower rectal cancer? *Dig Surg* 2007; 24(6) : 413-7.
- 9) Hoya Y, Yamashita M, Inagaki T, Yanaga K. Laparoscopic intragastric full-thickness excision (LIFE) of posterior gastric lesions under flexible endoscopic control: a feasibility study. *World J Surg* 2007; 31(8) : 1602-5.
  - 10) Nimura H, Kashimura H, Tsutsumi J, Mukai H, Nakada K, Mitsumori N, Takayama S, Fujita T, Yanaga K. Significance of preserving vagus nerve in ileocolon interposition after total gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(76) : 1134-6.
  - 11) Koyama T, Tsubota A, Nariyai K, Mitsunaga M, Yanaga K, Takahashi H. A novel biomedical imaging approach to detect sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94(8) : 996-1001.
  - 12) Shinohara T, Ohyama S, Muto T, Yanaga K, Yamaguchi T. The significance of the aberrant left hepatic artery arising from the left gastric artery at curative gastrectomy for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(8) : 967-71.
  - 13) Kawahara H, Hirai K, Suzuki T, Yoshimoto K, Kashiwagi H, Yanaga K. Mesorectum amputation technique for laparoscopic anterior resection. *Int Surg* 2007; 92(4) : 235-8.
  - 14) 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(2) : 111-5.
  - 15) Hoya Y, Matai K, Mitsumori N, Murai R, Nagayama A, Anazawa S, Yamazaki Y, Yanaga K. Palliative surgical treatment for enterostasis caused by recurrent gastric cancer. *Int Surg* 2007; 92(3) : 138-41.
  - 16) Misawa T, Shiba H, Usuba T, Nojiri T, Kitajima K, Uwagawa T, Toyama Y, Ishida Y, Ishii Y, Kobayashi S, Yanaga K. Systemic inflammatory response syndrome after hand-assisted laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2007; 21(8) : 1446-9.
  - 17) Nakamura Y, Tanaka F, Haraguchi N, Mimori K, Inoue H, Yanaga K, Mori M. Clinicopathological and biological significance of mitotic centromere-associated kinesin overexpression in human gastric cancer. *Br J Cancer* 2007; 97(4) : 543-9.
  - 18) Toyama Y, Usuba T, Son K, Yoshida S, Miyake R, Ito R, Tsuboi K, Kashiwagi H, Tajiri H, Yanaga K. Successful new method of extra-corporeal percutaneous endoscopic gastrostomy (E-PEG). *Surg Endosc* 2007; 21(11) : 2034-8.
  - 19) Misawa T, Shiba H, Usuba T, Nojiri T, Uwagawa T, Ishida Y, Ishii Y, Yanaga K. Safe and quick distal pancreatectomy using a staggered six-row stapler. *Am J Surg* 2008; 195(1) : 115-8.
  - 20) Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10(2) : 117-22.

## II. 総 説

- 1) Fujita T, Yanaga K. Appendectomy: negative appendectomy no longer ignored. *Arch Surg* 2007; 142(11) : 1023-5.
- 2) 柏木秀幸. ヘルニアの外科. *臨外* 2007; 62(7) : 937-43.
- 3) 篠原寿彦, 二村浩史, 渡部篤史, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 特集: QOLを考慮した胃癌手術—迷走神経温存幽門側胃切除術. *手術* 2007; 61(13) : 1847-51.
- 4) 小村伸朗, 柏木秀幸, 坪井一人, 矢野文章, 矢永勝彦. NERD治療の目標・ストラテジー (外科医の立場から). *G.I. Res* 2007; 15(3) : 216-21.
- 5) 宇和川匡, 三澤健之, 矢永勝彦. メシル酸ナファモスタット (フサン) と膵臓癌治療. *Surg Fronti* 2007; 14(2) : 229-35.
- 6) 柏木秀幸, 小村伸朗, 坪井一人, 川崎成郎, 矢野文章, 大平寛典, 石橋由朗, 矢永勝彦. アカシアに対する第一選択治療としての腹腔鏡下 Heller-Dor 法. *消内視鏡* 2007; 19(10) : 1491-9.
- 7) 石田祐一, 矢永勝彦. 婦人科がんに対する新しい治療法の導入 10. 肝転移巣に対する積極的治療. *産婦の実験* 2007; 56(4) : 601-5.
- 8) 三澤健之, 矢永勝彦. 片側 6 列ステイプラーを用いた腹腔鏡補助下膵尾側切除術. *手術* 2007; 61(5) : 568-71.
- 9) 二村浩史, 成宮徳親, 小山知己, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. センチネルリンパ節の同定 (3) 赤外光の応用. *臨消内科* 2007; 22(8) : 1065-70.
- 10) 北 嘉昭, 矢永勝彦, 角谷 宏, 齋藤勝也, 銭谷幹男. 中国で死体肝移植を受けた患者の移植後フォローを経験して: 特に胆道合併症に対する治療を中心に. *日中医学* 2007; 22(1) : 27-30.



### III. 学会発表

- 1) 藤田哲二, 石田祐一, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (パネルディスカッション: 外科領域の感染制御) 術後肺炎に対する de-escalating antimicrobial therapy の意義. 第 107 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
- 2) 川崎成郎, 鈴木 裕, 仲吉朋子, 坪井一人, 小林克敏, 小村伸朗, 中田浩二, 石橋由朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ: 創傷治癒の科学的検証と臨床応用) 創傷治癒: EEN vs. TPN. 第 107 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
- 3) Misawa T, Nojiri T, Uwagawa T, Sakamoto T, Ito R, Shiba H, Usuba T, Wakiyama S, Hirohara S, Kitajima K, Ishida Y, Ishii Y, Yanaga K. (国際ビデオシンポジウム: 腹腔鏡を用いた肝胆膵手術) Technique of hand-assisted laparoscopic distal pancreatectomy for benign or low malignant lesions. 第 107 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
- 4) 石井雄二, 石田祐一, 薄葉輝之, 柴 浩明, 脇山茂樹, 野尻卓也, 宇和川匡, 北島久視子, 三澤健之, 矢永勝彦. (パネルディスカッション: 肝細胞癌切除後再発因子の予測と対策) 自施設における肝細胞癌切除後の再発因子の検討および内因性カンナビノイドの意義と再発に対する治療方針. 第 107 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
- 5) 柴 浩明, 石田祐一, 薄葉輝之, 脇山茂樹, 野尻卓也, 宇和川匡, 広原鍾一, 北 嘉昭, 三澤健之, 北島久視子, 矢永勝彦. (パネルディスカッション: 外科領域の感染制御) 肝切除における術後感染症のリスク因子の検討. 第 107 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
- 6) 中田浩二, 鈴木 裕, 矢永勝彦. (パネルディスカッション: 進行食道癌に対する治療の選択—手術 vs 放射線化学療法) 周治療期 QOL と医療経済からみた進行食道癌の治療法選択における新しい視点. 第 93 回日本消化器病学会総会. 青森, 4 月.
- 7) 二村浩史, 三森教雄, 山下重雄, 矢野健太郎, 大平寛典, 高橋直人, 石橋由朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (シンポジウム: 消化器癌の発生機序から見た治療戦略—肝胆膵癌) 残胃癌の成因別特徴と赤外線観察 SNNS を応用したリンパ節郭清範囲の設定. 第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会. 東京, 7 月.
- 8) 大平寛典, 二村浩史, 山下重雄, 矢野健太郎, 高橋直人, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (パネルディスカッション: 上部胃癌の標準術式は?) 上部胃癌の標準術式: Sentinel node navigation surgery の結果を踏まえて. 第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会. 東京, 7 月.
- 9) 柏木秀幸, 小村伸朗, 坪井一人, 川崎成郎, 石橋由朗, 鈴木 裕, 矢永勝彦. (ビデオワークショップ: 鏡視下手術の普及のために—より易しくする手技上のコツ—消化管) 食道・胃噴門部機能性疾患に対する腹腔鏡下手術のコツ. 第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会. 東京, 7 月.
- 10) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (シンポジウム: NERD・GERD 診療の up-to-date) NERD, 合併症病変を有する GERD に対する外科治療の現況と問題点. 第 49 回日本消化器病学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
- 11) 河原秀次郎, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (シンポジウム: 消化器の機能と治療をめぐって) Neostigmine 負荷試験による大腸運動機能評価とその治療について. 第 49 回日本消化器病学会大会 (JDDW 2007). 神戸, 10 月.
- 12) 宇和川匡, 三澤健之, 後町武志, 広原鍾一, 貞岡俊一, 矢永勝彦. (ワークショップ: 癌治療における IVR (Interventional Radiology) の役割) 切除不能膵臓がんに対する塩酸ゲムシタピン・動注メシル酸ナファモスタット併用療法. 第 46 回日本癌治療学会総会学術集会. 京都, 10 月.
- 13) 渡部通章, 穴澤貞夫, 堀 友子, 五十嵐弘美, 山崎一也, 石山 哲, 小田晃弘, 小菅 誠, 横山正人, 衛藤謙, 小川匡市, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ: ストーマ合併症に対する手術治療) ストーマ合併症に対する手術. 第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会. 東京, 11 月.
- 14) 石田祐一, 柴 浩明, 坪井一人, 小田晃弘, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ: 外科系病棟における院内感染アウトブレイクへの対応) 外科系病棟における院内感染アウトブレイクへの対応. 第 20 回日本外科感染症学会総会. 東京, 11 月.
- 15) 三森教雄, 二村浩史, 高橋直人, 大平寛典, 篠原寿彦, 鈴木 裕, 石橋由朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (シンポジウム: 胃癌手術の標準化) 胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術後再手術症例の検討. 第 20 回日本内視鏡外科学会総会. 仙台, 11 月.
- 16) 衛藤 謙, 浦島充佳, 三澤健之, 鈴木 裕, 石橋由朗, 尾高 真, 新美茂樹, 古田 希, 柏木秀幸, 田中忠夫, 頼川 晋, 森川利昭, 矢永勝彦, 森山 寛. (シンポジウム: 内視鏡外科のリスクマネージメント) 東京慈恵会医科大学における鏡視下手術のリスクマネージメント. 第 20 回日本内視鏡外科学会総会. 仙台, 11 月.
- 17) Eto K, Suzuki S, Suzuki N, Kosuge M, Oda A, Yokoyama M, Watanabe M, Ogawa M, Kashiwagi H, Anazawa S, Yanaga K. Virtual reality surgery simulation system for laparoscopic assisted colorectal surgery with patient-specific anatomy. SAGES 2007. Las Vegas, Apr.
- 18) Matsumoto A, Ishibashi Y, Urashima M, Kobayashi K, Omura N, Tuboi K, Kawasaski N,

Suzuki Y, Nakada K, Kashiwagi H, Yanaga K. High Ubc 10 protein expression as a marker of poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. DDW 2007. Washington DC, May.

- 19) Ishibashi Y, Kashiwagi H, Suzuki Y, Omura N, Nakada K, Kobayashi K, Kawasaki N, Tuboi K, Matsumoto A, Urashima M, Yanaga K. Detection of significant prognostic factors using gene-expression profiling in patients with esophageal squamous cell carcinoma. DDW 2007. Washington DC, May.
- 20) Nishikawa K, Hanyuu N, Yuda T, Tanaka Y, Hayashi T, Kawano S, Suzuki H, Miyoshi I, Mizuno R, Iwabuchi S, Matsumoto A, Suzuki Y, Yanaga K. Intraoperative screening of anastomosis by endoscopy may lead to "Zero" perioperative anastomotic complication in digestive surgery. DDW 2007. Washington DC, May.

#### IV. 著 書

- 1) 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. 消化器疾患最新の治療 2007-2008. 東京: 南江堂, 2007. p. 81-4.
- 2) 柏木秀幸, 石橋由朗. 消化性潰瘍による出血・穿孔. 田尻久雄, 斎藤大三, 北野正剛編. 胃の臨床: 食道・胃十二指腸病変の診断と治療. 東京: 日本メディカルセンター, 2007. p. 363-71.
- 3) 矢永勝彦. 14. 生体ドナー. 日本肝臓学会, 日本肝移植研究会監修. 肝移植診療ガイドブック. 東京: アークメディア, 2007. p. 92-4.

#### V. その他

- 1) 小菅 誠, 小川匡市, 渡部通章, 衛藤 謙, 横山正人, 矢永勝彦. 両側卵巣・肝・子宮転移をきたした異時性消化管重複癌の1例. 日臨外会誌 2007; 68(3): 625-39.
- 2) 小菅 誠, 小川匡市, 渡部通章, 衛藤 謙, 横山正人, 矢永勝彦. 播種性骨髄癌による播種性血管内凝固症候群に対して MTX/5-FU 療法が奏功した横行結腸低分化型腺癌の1例. 日臨外会誌 2007; 68(4): 943-7.
- 3) 鈴木 裕, 浦島充佳, 大島伸一, 森岡恭彦. 【PEGの今とこれから】 PEG およびその維持・管理における第一線の現状 造設医, 担当医, 施設管理者, 患者・家族, 看護師・介護士へのアンケート調査から. 消化器内視鏡 2008; 20(1): 30-5.

## 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
准教授: 秋葉 直志	呼吸器外科
講師: 福島 久喜	乳腺・内分泌外科
講師: 黒田 徹	乳腺・内分泌外科
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
講師: 中西 浩三	呼吸器外科

### 教育・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, 3D-CT の外科手術への応用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。我々はより低肺機能などリスクの高い疾患や病態に対して完全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

3D-CT は胸腔内の立体的な解剖を直感的に捉えることができる。本法を胸腔鏡手術に応用することにより, 俯瞰が比較的困難な胸腔鏡手術において全体の解剖を予測することができ, 手術の安全に寄与するほか, 個別の解剖の変異に対応することができる。

このほかロボットの臨床応用についての知見を累積している。

## II. 乳腺・内分泌外科

### 1. 乳癌縮小手術における腋窩リンパ節郭清の省略

乳癌縮小手術において腋窩リンパ節郭清省略のため、センチネルリンパ節を放射性同位元素と色素法を用いた描出能の臨床的な検討を行っている。特に、術前化学療法を施行した症例にも適応があるかを研究している。

### 2. アナストロゾール使用患者における、アレンドロネート及びアルファカルシドールの有用性の検討

本研究は、閉経後乳癌患者に対するアジュバンド療法（アナストロゾール使用）の際に発生する骨粗鬆症の発生頻度を検討すると共に、発生した骨粗鬆症患者に対し、骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネート及び、アルファカルシドールによる治療を行い、各療法の臨床的有用性を、疼痛、骨量、骨折、骨代謝マーカー、腫瘍マーカーを指標として確認することを目的とする。

## 「点検・評価」

### 呼吸器外科

胸腔鏡手術を中心とした手術方針が確立し、手術症例数も安定している。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、更なる困難症例にフィードバックされている。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応用した新しい呼吸器外科学大系の構築を目指している。

### 乳腺・内分泌外科

1. 術前化学療法を施行した症例にも、これまでの症例と同様にセンチネルリンパ節の感度、特異度が確認できた。
2. アナストロゾール使用患者の疼痛の頻度は高いが、骨量、骨折の発生頻度は低い。また骨代謝マーカーは有用である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kadoya M, Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Takemoto N, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Surgical treatment of celiac-splenic

aneurysms without arterial reconstruction. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(76): 1259-61.

- 2) Uchida K, Yamashita A, Iwase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 15(2): 165-8.
- 3) 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.
- 4) Akiba T, Inagaki T, Takagi M, Kobayashi S, Morikawa T. Resection of intrathoracic chest wall fat necrosis with video-assisted thoracic surgery. *Jikeikai Med J* 2007; 54(3): 724-8.
- 5) 森川利昭. 【癌診療ガイドラインが臨床現場に与えた影響】 肺癌. *日外会誌* 2007; 108(5): 237-41.
- 6) 森川利昭. 【外科領域における各種メッシュ（人工繊維布）・フィルムの応用】 吸収性人工繊維布の応用  
a) 肺・気管支手術. *外科* 2007; 69(10): 1150-3.
- 7) 秋葉直志, 安江英晴, 滝沢信一郎, 清水光行, 森川利昭. 心不全を呈し緊急手術で救命しえた心嚢内気管支原性嚢腫の1例. *日呼外会誌* 2007; 21(4): 608-12.
- 8) 高木正道, 秋葉直志. 胸腔鏡下手術にて切除した胸腔内迷走神経より発生した神経鞘腫の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45(6): 499-502.
- 9) 秋葉直志, 安江英晴, 稲垣卓也, 森川利昭. 大血管手術後に気胸再手術を行った Marfan 症候群. *日呼外会誌* 2007; 21(5): 724-8.
- 10) 野木裕子, 田部井功, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 鈴木正章, 小林直, 内田賢. 【術前薬物療法のbreak through】 EGFR 陽性乳癌はトリプルネガティブ乳癌の予後をさらに低下させる. *乳癌の臨* 2007; 22(5): 376-80.
- 11) 大竹節之 (北海道大学), 森川利昭, 加賀基知三, 榎田泰浩, 木下桂一, 近藤哲. 広範囲胸壁切除を要した再発デスマイド腫瘍の1例. *日呼外会誌* 2008; 22(2): 198-201.
- 12) 川瀬寛 (北海道大学), 宮本正樹, 木下桂一, 榎田泰浩, 大竹節之, 加賀基知三, 平野聡, 森川利昭, 近藤哲. 人工肺管理下における気管支形成術により救命し得た小児外傷性気管支断裂の1例. *日呼外会誌* 2008; 22(2): 180-5.
- 13) 鹿野高明 (KKR 札幌医療センター), 高橋豊, 長谷龍之介, 森川利昭. 漏斗胸を合併した Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung (CCAM) の3歳女児例. *臨小児医* 2007; 55(1-2): 25-8.
- 14) 白日高歩 (福岡大学), 大松広伸, 楠本昌彦, 森川利

昭.「GGO病変(限局型)」の診断と治療.呼吸 2007; 26(7): 608-18.

## II. 総 説

- 1) 秋葉直志. 進歩した完全胸腔鏡下肺癌手術. 柏市医師会報 2007; 10(秋): 11-6.

## III. 学会発表

- 1) 森川利昭. 肺癌治療の最前線—PET の情報をいかに生かすか. PET サマナーセミナー2007. 大津, 8月.
- 2) 森川利昭. 胸腔鏡手術の安全対策. 第30回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会. 長崎, 8月.
- 3) 野木裕子, 田部井功, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢. 進行・再発肺癌に対する治療戦略 炎症性肺癌の治療戦略. 第69回日本臨床外科学会総会. 横浜, 11月. [日臨外誌 2007; 68(増刊): 365]
- 4) 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安全に省略できる患者は存在するか? 第107回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月. [日外会誌 2007; 108(臨増2): 513]
- 5) 尾高 真. 胸腺腫に対する胸腔鏡下胸腺摘出術. 第124回成医会. 東京, 11月.
- 6) 尾高 真. 肺癌に対する胸腔鏡手術の治療成績. 第73回呼吸器疾患研究会. 東京, 10月.
- 7) 尾高 真. 肺気腫を伴う肺癌症例に対する胸腔鏡手術の検討. 第107回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月. [日外会誌 2007; 108(臨増2): 326]
- 8) 尾高 真. 肺癌に対する胸腔鏡下肺切除術—手術手技と治療成績. 第48回日本肺癌学会総会. 京都, 11月.
- 9) 尾高 真. 胸腺摘出術の評価と更なる低侵襲化への試み. 第24回日本呼吸器外科学会総会. 横浜, 5月.
- 10) 尾高 真. 肺癌に対する胸腔鏡手術の役割—ハイリスク症例に対する低侵襲手術. 第24回日本呼吸器外科学会総会. 横浜, 5月.
- 11) 松平秀樹, 矢部三男, 稲垣卓也, 山下 誠, 朝倉潤, 平野 純, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志, 森川利昭. 当院における胸腺腫に対する胸腔鏡手術. 第24回日本呼吸器外科学会総会. 横浜, 5月.
- 12) 秋葉直志, 稲垣卓也, 森川利昭. 肺癌手術の術前における肺動静脈・気管支3D-CT作成の有用性. 第24回日本呼吸器外科学会総会. 横浜, 5月.
- 13) 松平秀樹, 稲垣卓也, 平松美也子, 平野 純, 尾高真, 中西浩三, 森川利昭. 術前に同定困難であった内胸動脈からの異常動脈を伴う右肺中葉のCPAM (Congenital pulmonary airway malformation) に対する胸腔鏡下手術の1例. 第20回日本内視鏡外科学会. 仙台, 11月.
- 14) 松平秀樹, 矢部三男, 金子健二郎, 前田剛志, 尾高

真, 佐藤修二, 森川利昭. 当院における胸腺腫に対する胸腔鏡手術. 第24回日本呼吸器外科学会. 横浜, 5月.

- 15) 松平秀樹, 金子健二郎, 前田剛志, 矢部三男, 尾高真, 森川利昭. 胸腔鏡下肺部分切除における触診法を用いた腫瘍同定法の有用性. 第107回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 16) Matsudaira H, Hiramatsu M, Inagaki T, Hirano J, Odaka M, Nakanishi K, Morikawa T. Vats lobectomy for T2 lung Cancer. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.
- 17) 野木裕子, 田部井功, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 小林直, 鈴木正章, 内田 賢. EGFR陽性乳癌はTriple Negative群の予後をさらに低下させる. 第15回日本乳癌学会学術総会. 横浜, 6月.
- 18) 田部井功, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 内田賢. Testicular Feminization Syndromeに発症した乳癌症例. 第15回日本乳癌学会学術総会. 横浜, 6月.
- 19) 田部井功, 中原 貴, 大山晃弘, 橋本尚詞, 立花利公, 石渡 勇, 石田祐一, 矢永勝彦, 石川 博. ヒト羊膜幹(未分化)細胞の肝細胞への分化と肝不全ラットへの移植によるその機能評価. 第25回日本ヒト細胞学会. 東京, 8月.
- 20) 鳥海弥寿雄. 医療におけるリスクマネージメントと乳癌診療最近の知見. 第19回東京臨床外科医会. 東京, 7月.

## V. その他

- 1) Morikawa T. Lectures in Australia by professor Morikawa. Advances in Video-Assisted Thoracic Surgery: Japan Experience. Brisbane, Sydney, Melbourne, Nov.
- 2) Morikawa T. Improved fibrin glue technique for general thoracic surgery. 10th Anniversary Scientific Meeting of the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS). Rome, June.
- 3) 森川利昭. (ハンズオンセミナー: 呼吸器外科A: 鏡視下肺葉切除)インストラクター. 第60回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台, 10月.
- 4) 森川利昭. 講師. 第11回呼吸器外科学会関東・東京地区胸腔鏡セミナー講習会. 大宮, 6月.
- 5) 森川利昭. 肺癌と低侵襲手術. 第5回釧路外科癌フォーラム. 釧路, 5月.

## 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：石田 厚 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 穰治 小児外科

### 教育・研究概要

#### [小児外科]

小児医療に対する患者家族の期待が、年々大きくなってきており、より完成度の高い手術が要求されるようになってきている。小児外科の特性として発症頻度の少ない、多種多様な疾患を対象としているため、統計処理を必要とする臨床研究は難しいという問題がある。その中でわれわれの臨床研究の主体は新たな低侵襲手術法の開発である。

#### I. 胃食道逆流症

小児の胃食道逆流症のほとんどは重症身心障害時に発症する。患児の多くは側彎症・癲癇などの合併症を有しているため、きめ細かな周術期の呼吸・全身管理が必要であり、臨床情報の集積・解析を行っている。また、小児消化管運動に対する漢方薬の効果についても検討している。

#### II. 漏斗胸

肋軟骨の形成異常である漏斗胸に対しては、低侵襲手術法である Nuss 法が 2000 年より行われてきたが、変形の強い患児では、その効果は十分とは言えない。そこで、手術法の改良を検討している。

#### III. 鼠径ヘルニア

腹腔鏡を用いた鼠径ヘルニア修復術は傷跡が残らず、反対側のヘルニアの存在の確認と治療が同時に可能であることから、手術法が従来の手術法に比べて容易であることから、ヘルニア手術例の約 8 割をこの方法で施行している。

#### IV. 小児悪性腫瘍

進行した小児固形腫瘍に対する治療成績はいまだ満足できるものではない。そこでマウス神経芽腫肝転移モデルを用いて、各種の分子標的物質の効果を検討している。

#### V. 小児泌尿器疾患

胎児診断症例の増加に伴い、先天性水腎症・腹腔

内精巣症例が増加している。腹腔内精巣症例では精巣を摘出せざるを得ない症例もあり、精巣温存を目的とした新たな治療法の開発に着手した。

#### [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、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終えない状況にある。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術は、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

ヘパリンは抗凝固剤として血管外科手術において一般的に使用されている。ヘパリンの使用により血小板減少 (HIT) が誘発され、重篤な血栓症を発症することがあることが知られている。ヘパリンの使用量が少量であっても、ヘパリン血小板因子第 4 因子 (PF4) 複合体に対する特異的な抗体が産生され、HIT を惹起することがある。ヘパリン投与による抗体の産生はこれまで過小評価されていると思われる。我々は、過去 2 年間、約 300 例以上の血管外科患者において、ヘパリン-PF4 複合体抗体と PF4 活性を測定し、発生頻度、相関性について調査した。陽性率は約 13% であり、予想より高頻度であった。ま

た、抗体陽性者の PF4 活性は、陰性者より高い傾向がみられた。今後、統計学的解析を加え、報告する予定である。

#### 「点検・評価」

##### [小児外科]

小児外科外来を大学附属 4 病院すべてで行い、本院にて入院加療・手術を施行する体制が整い、入院・手術数が増加した。また、大学関連病院である重症身心障害児施設においても小児外科専門外来を開始したことにより、身心障害児に特有の胃食道逆流症例が増加した。今後も胃食道逆流症例数が増加することが予想され、病態・治療法の研究が必要であり、その体制整備が必要である。漏斗胸手術は東日本で最も症例数が多く、今後も臨床・研究体制を充実させていきたい。また、近年、都心にマンションが増加して、小児救急患者数も増加してきているので、これに対しても体制を整えていきたい。

##### [血管外科]

1. 基礎的研究
- 1) 弓部大動脈瘤に対する分枝付きステントグラフトの開発 臨床応用
- 2) 3次元画像ワークステーションを用いた胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの研究
- 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血管内治療の開発
- 5) Simulator を用いた頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する研究
- 6) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療の効果の研究
- 7) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 8) 閉塞性動脈硬化症に対する薬剤溶出ステントを用いた再狭窄予防効果に関する研究
- 9) 重症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に関する研究
- 10) FGF (fibroblast growth factor) 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果に関する研究
- 11) 経皮的治療を可能にする Low Profile なステントグラフトの開発
- 12) 動脈瘤、心不全用 wireless 圧センサーの応用に関する研究
- 13) Wireless 圧センサーを用いた動脈瘤ステ

- トグラフト治療の治療効果に関する研究
- 14) 本邦における血管病変の特殊性に関する研究
  - 15) 腎動脈狭窄に対するステント術の治療効果に関する研究
  - 16) 静脈瘤に対する非手術的治療法に関する研究 および臨床応用
  - 17) 3次元画像ワークステーションを用いた大動脈瘤の経時的変化、治療効果の研究
  - 18) 3次元カラードプラーを用いた血管病変の診断、術式に関する研究
  - 19) 血管内超音波 (IVUS) を用いた血管内プラークの予後に関する研究
  - 20) レーザー血流計を用いた血行再建と枝切断レベルの決定に関する研究
  - 21) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究
  - 22) 血管内治療用シミュレーターの医師トレーニングにおける有用性
  - 23) 腎動脈狭窄症の治療適応を改善する研究
  - 24) より低侵襲な頸動脈内膜剝離術の開発
  - 25) 内腸骨動脈閉塞後の殿筋性跛行の予後決定因子を解明する研究
  - 26) Zenith vs Excluder (腹部大動脈瘤に対するステントグラフト): どちらが優れているかを検討する研究
  - 27) MDCT を用いた下肢バイパス用大伏在静脈の質評価に関する検討
  - 28) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
  - 29) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
  - 30) 内蔵動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関する研究
  - 31) 大動脈ステント術に際して大腿動脈を露出する際の外科的方法対経皮的方法の是非に関する研究
  - 32) 胸部大動脈瘤患者において鎖骨下・椎骨動脈の側副血行に関する研究
  - 33) 弓部大動脈瘤に対する hybrid surgery の開発

#### 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て使用している。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。

[血管外科で行われた日本初の手術]

- ① Fenestrated ステントグラフト
- ② Branched ステントグラフト
- ③ Eversion 頸動脈内膜剝離
- ④ 日本最小切開の頸動脈内膜剝離
- ⑤ AccUNET filter による CAS
- ⑥ Acculink stent による CAS
- ⑦ SFA 狭窄性病変に対するアテレクトミー
- ⑧ TAG による胸部大動脈瘤
- ⑨ Gore Excluder による AAA
- ⑩ OUTBACK による SFA
- ⑪ FrontRunner による SFA
- ⑫ 経皮的 AAA
- ⑬ 経皮的 TAA
- ⑭ ステントグラフトによる鎖骨下動脈瘤
- ⑮ 破裂性 TAAA に対するステント治療
- ⑯ Atrium stent graft による動脈瘤
- ⑰ Spider Filter による CAS

研究業績

[小児外科]

I. 原著論文

- 1) Hu M, Kurobe M, Jeong YJ, Fuerer C, Ghole S, Nusse R, Sylvester KG. Wnt/beta-catenin signaling in murine hepatic transit amplifying progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 133(5): 1579-91.

III. 学会発表

- 1) Kurobe M, Yoshida K, Yanaga K, Ohki T. Improvement of laparoscopic skills using simulators for medical students. SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgery). Las Vegas, Apr.
- 2) Yoshizawa J, Ohashi S, Tanaka K, Kurobe M, Kanai M, Kuwashima N, Ashizuka S, Yoshida K, Ohki T. 95.5% Practicing physicians recognize the significance of hands-on course for laparoscopic skill in pediatric surgery. SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgery). Las Vegas, Apr.
- 3) 吉澤稷治, 黒部 仁, 桑島成央, 芦塚修一, 坂本太郎, 坪井一人, 大平寛典, 脇山茂樹, 三澤健之, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 大木隆生. 地球温暖化におよぼす腹腔鏡手術の影響. 第 20 回日本内視鏡外科学会総会. 仙台, 11 月.

[血管外科]

I. 原著論文

- 1) Gargiulo NJ 3rd, Veith FJ, Lipsitz EC, Suggs WD, Ohki T, Goodman E, Vemulapalli P, Gibbs K, Teixeira J. The incidence of pulmonary embolism in open versus laparoscopic gastric bypass. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(5): 556-9.
- 2) Ohki T. Commentary on: Clark DJ, Lessio S, O'Donoghue M, Tsalamandris C, Schainfeld R, Rosenfield R. Mechanisms and predictors of carotid artery restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2390-2396. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007; 19(2): 199-201.
- 3) Timaran CH, Berdejo GL, Ohki T, Timaran DE, Veith FJ, Rosero EB, Modrall JG. Gender differences in blood flow velocities after carotid angioplasty and stenting. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(5): 576-9.
- 4) Toya N, Fujita T, Ohki T. Push-up exercise induced thrombosis of the subclavian vein in a young woman: report of a case. *Surg Today* 2007; 37(12): 1093-5.
- 5) Kohno H, Ishida A, Imamaki M, Shimura H, Miyazaki M. Efficacy and vasodilatory benefit of magnesium prophylaxis for protection against spinal cord ischemia. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(3): 352-9.
- 6) Nakajima N, Masuda M, Imamaki M, Ishida A, Tanabe N, Kuriyama T. A case of pulmonary artery bypass surgery for a patient with isolated takayasu pulmonary arteritis and a review of the literature. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13(4): 267-71.
- 7) Imamaki M, Sakurai M, Shimura H, Ishida A, Fujita H, Miyazaki M. Pitfalls of skeletonized internal thoracic artery: comparison of graft kinking between skeletonized and pedicled grafts based on postoperative angiography findings. *J Card Surg* 2007; 22(3): 195-8.
- 8) Koji Kuorsawa, Hiroki Ohta, Makoto Sumi, Takao Ohki. Physiologic monitoring data: will it change our follow-up paradigms? *Semin Vasc Surg* 2007; 20(2): 115-20.
- 9) 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. *Arter-*

- ioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(4) : 813-8.
- 10) Sumi M, Sata M, Hashimoto A, Imaizumi T, Yanaga K, Ohki T, Mori T, Nagai R. OPC-28326, a selective femoral arterial vasodilator, augments ischemia induced angiogenesis. *Biomed Pharmacother* 2007; 61(4) : 209-15.
  - 11) 大木隆生. 東京慈恵会医科大学附属病院一手術室に FPD 搭載 X 線装置を導入, 最先端の血管内治療を推進. *新医療* 2007; 34(9) : 10-3.
  - 12) 大木隆生. 【技術革新と競争激化 特定保険医療材料の今後】血管外科医から見た特定医療材料 ステンントグラフトと末梢ステントをめぐる諸問題. *病院* 2007; 66(8) : 664-70.
  - 13) 大木隆生. 腹部大動脈瘤の最新血管内治療. *月刊 JMS* 2007; 6月号 : 36-9.
  - 14) 前田剛志, 戸谷直樹, 金子健二郎, 黒澤弘二, 根岸由香, 金岡祐司, 大木隆生. 足趾潰瘍を合併した coral reef aorta の 1 例. *日本心臓外科学会誌* 2007; 36(4) : 202-5.
  - 15) 墨 誠, 大木隆生. 重症虚血肢に対する最新の診断と治療—治療法の実際—. *日外会誌* 2007; 108(4) : 194-8.
  - 16) 根岸由香, 黒澤弘二, 戸谷直樹, 金岡祐司, 矢永勝彦, 大木隆生. 皮下埋め込み型中心静脈カテーテル長期留置の血栓症: 小児と成人の比較. *静脈学* 2007; 18(4) : 195-9.
  - 17) 松原純一, 椎谷紀彦, 石田 厚, 宮田哲郎, 重松 宏, 小櫃由樹生, 進藤俊哉, 飛田研二, 太田 敬, 安藤太三, 西部俊哉, 川崎富夫, 八杉 巧, 小野原俊博. 日本における閉塞性動脈硬化症 (ASO) 薬物治療の現状調査 11 施設の血管外科で実施したアンケート調査の集計より. *脈管学* 2007; 47(2) : 153-62.
- ### III. 学会発表
- 1) Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology. Taipei, Sept.
  - 2) Kanaoka Y, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Yasue H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Ohki T. Experience of using TAG stent grafts for thoracic aortic aneurysm in Japan. Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology. Taipei, Sept.
  - 3) Toya N, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Yasue H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Kanaoka Y, Ohki T. The dawn of endovascular aneurysm repair in Japan. Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology. Taipei, Sept.
  - 4) Kurosawa K, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Yasue H, Sumi M, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Early outcome following renal artery stenting. Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology. Taipei, Sept.
  - 5) Ohta H, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Yasue H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Feasibility and safety of the mini incision CEA. Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology. Taipei, Sept.
  - 6) Hirayama S, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Yasue H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Safety and feasibility of the frontrunner and outback recanalization tool for the treatment of long chronic total occlusions of the lower extremity. Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology. Taipei, Sept.
  - 7) Sumi M, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Yasue H, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Pitfalls and techniques of percutaneous endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology. Taipei, Sept.
  - 8) 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. 大阪, 4 月.
  - 9) 石田 厚, 今牧瑞浦, 志村仁史, 藤田久徳, 新妻ゆり子, 松浦 馨, 田村 敦, 矢内桃子, 宮崎 勝. 腹部大動脈瘤血管壁の MDCT による質的診断の試み. 第 107 回日本外科学会. 大阪, 4 月.
  - 10) 志村仁史, 今牧瑞浦, 矢内桃子, 田村 敦, 松浦 馨, 新妻ゆり子, 藤田久徳, 石田 厚, 宮崎 勝. 右房悪性腫瘍に対する右房再建術の検討. 第 107 回日本外科学会. 大阪, 4 月.
  - 11) 大木隆生. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト術の適応と手技. 第 35 回日本血管外科学会. 名古屋, 5 月.
  - 12) 大木隆生. Techniques to Recanalize Chronic Total Occlusion (CTO) of the SFA. 第 35 回日本血管外科学会. 名古屋, 5 月.
  - 13) 金岡祐司, 大木隆生, 戸谷直樹, 立原啓正, 平山茂樹, 根岸由香, 黒澤弘二, 墨 誠, 安江英晴, 太田裕貴, 金子健二郎, 前田剛志, 萩原 慎. 本邦における胸部大動脈瘤に対する TAG ステントグラフトの使用経験. 第 35 回日本血管外科学会. 名古屋, 5 月.



- 14) 黒澤弘二, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨誠, 根岸由香, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 大木隆生. 遺残坐骨動脈瘤の一例. 第35回日本血管外科学会. 名古屋, 5月.
- 15) 石田 厚, 今牧瑞浦, 宮崎 勝. 左腎原発神経芽細胞腫術後19年目, 間歇性跛行に対し胸部下行大動脈-両側大腿動脈バイパス術を施行した1例. 第35回日本血管外科学会. 名古屋, 5月.
- 16) Ishida A, Imamaki M, Miyazaki M. Trial of qualitative evaluation for vascular wall of abdominal aortic aneurysms using MDCT. 第35回日本血管外科学会. 名古屋, 5月.
- 17) 墨 誠, 佐田政隆, 小野佳子, 立石法史, 大木隆生, 永井良三. ケルセチン配糖体による下肢虚血モデルに対する血管新生の検討. 第7回日本抗加齢医学会総会. 京都, 7月.
- 18) 墨 誠, 佐田政隆, 大木隆生, 朝倉哲郎, 永井良三. Silk 素材由来 fibroin による小口径人工血管の開発と応用. 第28回日本炎症・再生医学会. 東京, 8月.
- 19) 墨 誠, 佐田政隆, 三浦伸一郎, 朔啓二郎, 大木隆生, 永井良三. 合成 HDL による血管新生療法の検討. 第28回日本炎症・再生医学会. 東京, 8月.
- 20) 伊良部真一郎, 志村仁史, 石田 厚, 今牧瑞浦, 新妻ゆり子, 宮崎 勝. XPOSE を用いて非体外循環下に切除し得た giant pericardial lipoma の1症例. 第143回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 9月.
- 21) 今牧瑞浦, 松浦 馨, 櫻井 学, 志村仁史, 石田 厚, 宮崎 勝. 左主幹部病変を有する症例に対する人工心肺を使用しない冠動脈バイパス手術の早期・中期遠隔期成績の検討. 第60回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10月.
- 22) 石田 厚, 今牧瑞浦, 志村仁史, 新妻ゆり子, 宮崎勝. 2種類の precuffed PTFE graft (Distaflo・Dynaflo) の同一人物使用症例における血管造影・Doppler color flow mapping による解析. 第48回日本脈管学会. 松本, 10月.
- 23) 石田 厚. 血管外科の画像診断: 血管外科(四肢)領域の画像診断-初期診断から治療のための画像情報-. 千葉撮影技術研究会第13回定例勉強会. 千葉, 4月.
- 24) 石田 厚, 今牧瑞浦, 志村仁史, 宮崎 勝. 漢方薬治療が有効だと思われた動静脈瘻に合併した難治性両下肢皮膚潰瘍の一例. 第133回血管外科症例検討会. 東京, 4月.
- 25) 金岡祐司, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 大木隆生. 慢性解離性胸腹部動脈瘤に対して血管内治療が奏功した一例. 第135回血管外科症例検討会. 東京, 4月.

## 整形外科学講座

教授: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靭帯の生化学
准教授: 浅沼 和生 (第三病院)	骨・軟部腫瘍
准教授: 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	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 (第三病院)	肩関節外科
講師: 斎藤 充	骨代謝

### 教育・研究概要

#### I. 肩関節不安定症に対する鏡視下 Bankart 修復術のラーニングカーブ

同一術者による Bankart 修復術 50 例のラーニングカーブを解析した結果, 再発は 1 例で, 20-30 例を経験した頃より安定した手術手技, 手術時間が得られることが判明した。今回のラーニングカーブは, 指導者介助や合併症対策, さらに手術器械の進歩などによって初期値や勾配が変化すると思われるが, 本手技習得のための一つの重要な指標になりうるものと考えた。

#### II. スポーツ従事者の肩鎖関節完全脱臼に対する保存療法の成績

スポーツ従事者の肩鎖関節完全脱臼 20 例に対する 6 か月以上の保存的治療の成績を検討した。その結果, 肩鎖関節脱臼評価法では平均 85.6/90 点, 肩のスポーツ能力の評価法では平均 89.7 点であったが, 最終的に手術を選択したものは 2 例であった。保存療法により, 早期に競技復帰が可能で, 臨床成績も概ね良好で, 選手としての能力も比較的高いレベルに保持されていることが判明した。

#### III. 橈骨遠位端骨折

近年, 橈骨遠位端骨折は掌側ロッキングプレートにての良好な治療成績が多数報告されている。さらに我々は, 骨補填剤として教室で開発した  $\beta$ -TCP を, 骨折部の骨欠損部の大きいものに対して, 使用し良好な成績を得ている。また, 遠位橈尺関節部に対する治療戦略に対しても考察中である。

#### IV. NF1における骨代謝動態

NF1におけるneurofibrominの欠乏は骨代謝に影響をおよぼす可能性があるが、その詳細な検討はなされていない。今回、NF1患者34例におけるPTH、骨代謝マーカーについて調査した。その結果、閉経前女性では55.6%で血清NTxは低値を示し、本疾患では骨代謝回転が低下している可能性が高いことが示唆された。また、20.6%にPTHの高値を認めており、本疾患においてはsubclinicalなPTH高値が存在する頻度が高い可能性がある。

#### V. 変形性股関節症に対するモジュラー型人工股関節ステムの有用性

大腿骨変形が高度とされる本邦の変形性股関節症に対しモジュラー型ステムを用いた症例の設置回旋角を調査した。大腿骨形状に沿って設置される中枢スリーブ部分は前捻76°から後捻20°までさまざまな回旋角に設置された。末梢ステム/頸部部分を関節安定性の良い角度に設置するため、69%の症例ではモジュラー部での回旋調整を要した。調整角は50°減捻から45°増捻まで幅広く、本ステム特有の有用性が示された。

#### VI. セメントレス人工股関節ステム術前計画における股関節伏臥位内旋撮影の有用性

人工股関節置換術(THA)術前計画におけるX線撮影法を検討した。仰臥位両股正面像(両股AP像)と、伏臥位での患側正面像(PA像)は有意に異なるX線形状を呈し、とくに股関節に外旋拘縮のある症例では顕著な差を認めた。20°内旋位での伏臥位正面像(PA 20°像)では近位髓腔形状や骨頭offsetに関し、さらに有用な情報が得られることが判明した。PA 20°像は両股AP像よりも、セメントレスステムの術前計画に適している。

#### VII. CASを用いた人工膝関節置換術

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)の開発が進み、これを用いた様々な解析が可能となってきた。当講座では、CASを用い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ルンサーを用いて、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。また、MRIを用いた3次元画像データによりオーダーメイドで作成されたカッティングデバイスの開発中であり、従来の人工関節設置位置との整合性につきCASを用いて比較検討している。

#### VIII. 外反母趾手術のプレート開発

近年、外反母趾の成因として母趾列の過剰な可動性の関与が報告されているが、我々も、このことが外反母趾とそれに伴う扁平足、開張足などに強く影響していると考え、様々な検討を行ってきた。その結果、外反母趾では荷重時に母趾列が背内側へ偏位し、縦アーチと横アーチが平坦化することが明らかとなった。この変形を矯正するためには、第1中足骨の三次元的な楔状骨切り術が必要になるが、従来の方法では細工が難しく、十分な固定力が得られないため、専用の骨切り用プレートを開発中である。中足骨の形態を観察した上で、プレートの形態、サイズバリエーション、スクリュー刺入方向、刺入本数、骨切り角などを検討している。このプレートの開発により、骨切り術において術者の技量に依存するところが少なくなり、手術成績の向上が期待できる。

#### IX. 顆粒細胞腫に対する臨床的特徴の解析

顆粒細胞腫について検討を行った。MRIにて境界が不明瞭な症例は、病理組織学的に腫瘍細胞が周囲の筋肉組織に浸潤性に発育していた。MRIは腫瘍の浸潤性を鋭敏に描出していたことから術前の手術計画に有用と思われ、周囲に浸潤している症例は広範切除が望ましいと思われた。

#### X. 橈骨に発生した骨巨細胞腫の治療成績

対象はCampanacci分類grade3の症例で、拡大搔爬術、補助療法(99%無水エタノール)処置後、腸骨半層骨を移植し、プレート(創外固定)にて固定した。再発を1例に認め、再度、拡大搔爬術+エタノール処置+骨移植術+セメント充填術を施行し、再発は認めていない。Ennekingの術後患肢機能評価は平均94%であった。本術式は初回治療として有用と思われた。

#### XI. 新しい骨質マーカーの確立と骨質劣化動物モデルの確立

当研究班では、世界で初めて骨粗鬆症や糖尿病に伴う骨脆弱化には、骨の質(bone quality)の低下が関与していることを明らかにした。また、その原因が、骨コラーゲンの分子間架橋異常(ペントシジン架橋の増加)にあることを見出した(骨関連学会より6つの学会賞受賞)。コラーゲン架橋の異常を反映するマーカーとして尿中ペントシジン(悪玉架橋)の測定が有用であることを閉経後女性432名の前向き研究から明らかにした。こうした概念については、世界的に追試がなされているが、nature clinical prac-

tice に教室の一連の骨質研究と、骨質マーカーの確立について、今後の研究成果に期待を寄せるとのコメントが出された。さらに、ヒト骨粗鬆症と同様の架橋異常をもつ動物モデル（高ホモシステイン血症家兎モデル、ラットモデル）の確立に成功し、これらのモデルに関しては特許申請を行っている。

## XII. $\beta$ -TCP の吸収と骨形成に及ぼすアレンドロネートの影響

アレンドロネート (ALN) は破骨細胞による骨吸収を抑制する。 $\beta$ -TCP の吸収は、これまで破骨細胞による吸収が主な機序であることを報告してきた。そこで今回、 $\beta$ -TCP を ALN 処理することで  $\beta$ -TCP の吸収が抑制され、それに伴って骨形成も抑制されるか否かについて検討を行った。その結果、ALN 処理を行わなかった  $\beta$ -TCP ブロック内に骨髄細胞を移植すると、術後 6 週で著明な骨形成が認められたのに対し ALN 処理した  $\beta$ -TCP は、濃度依存性に骨形成が抑制され TRAP 陽性細胞数も減少していた。ウサギ大腿骨欠損部に ALN 処理した  $\beta$ -TCP ブロック移植後も同様な結果が得られた。このことから ALN 処理を加えることで破骨細胞による  $\beta$ -TCP の吸収が抑制され、その結果として骨形成も抑制されることがわかった。

### 「点検・評価」

#### 1. 基礎研究に関して

教室では、これまでに結合組織の主要な構成成分であるコラーゲンやプロテオグリカンなどの機能について解析を行い、それにより、臨床マーカーの確立を行ってきた。また、教室が世界で初めて明らかにしたコラーゲンの異常に伴う骨折リスクの増大という概念は、厚生省研究班ならびに大規模臨床研究で裏付けられてきた。さらに、Yale 大学教授から nature 関連雑誌に教室発信のコラーゲン異常の概念に関して「世界的な研究の広がり期待をよせる」とのコメントがだされるに至り、この分野に注目が集まっている。

また、再生医療に関しては、すでに市場に出ている成長因子と骨補填剤の組み合わせにより動物実験およびヒト臨床試験において、良好な成績を上げている。本研究についても、他大学で追試が行われており、将来的に実地臨床応用への道が開けてきている。このように、海外での研究成果に頼ることなく、教室の独自の研究成果が、世界的な追試を受け評価され、世界のスタンダードになりつつあることは、JIKEI ブランドの確立という点でも重要な役割を

担っていると評価できる。

#### 2. 臨床研究について

細胞・動物レベルの知見は、ヒトの臨床につながるなければ意味がないと考えられている。上記、基礎研究の項で記したように、教室発の仮説は、世界的な追試ならびに関連する臨床研究を生み出している。

また、各研究班においては、独自の金属プレートやデバイスの開発を行っており、着々と臨床応用へと進んできている。さらに、低侵襲の人工関節手術法の確立と新しい低侵襲人工関節の開発を念頭においたナビゲーション手術の臨床研究も年々症例数が増えている。こうした成果に関して、国際ジャーナルへの投稿を行うことが、今後の課題と言える。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) 曾雌 茂, 茶藪昌明, 井上 雄, 中村陽介, 牛久智加良, 篠原 光, 橋本蔵人, 丸毛啓史.  $\beta$ -TCP を用いた PLIF の長期経過例の検討. 第 36 回日本脊椎脊髄病学会. 金沢, 4 月.
- 2) 斎藤 充. 骨粗鬆症における骨質低下のメカニズム—コラーゲン架橋からみた骨血管相関—. 第 39 回日本結合組織学会. 東京, 5 月.
- 3) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Ushiku C, Shinohara A, Hashimoto K, Marumo K. Comparison of free-handed versus computer-assisted cervical pedicle screw insertion in a plastic cervical spine model. Annual Meeting of the 23th Cervical Spine Research Society. Belgium, May.
- 4) 斎藤 充, 伊藤昌子, 白石綾子, 三原昌彦. 骨折治癒過程の骨質 (材質・構造特性) に及ぼす活性型ビタミン D3 およびビスフォスフォネートの効果—ラット卵巣摘出モデルでの検討—. 第 27 回日本骨形態計測学会. 長崎, 6 月.
- 5) Marumo K. The “ligamentization” process in human ACL reconstructed with autogenous patellar and hamastring tendons: A biochemical study. 2007 Annual Meeting of Taiwan Shoulder and Elbow Society. Taipei, June.
- 6) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 江田 誉, 丸毛啓史. スポーツ従事者の肩鎖関節完全脱臼に対する保存療法の成績. 第 33 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 札幌, 6 月.
- 7) 斎藤 充. 骨コラーゲン代謝からみた生活習慣病と骨粗鬆症の接点. 第 25 回日本骨代謝学会. 大阪, 7 月.
- 8) 斎藤 充. (国際シンポジウム) Bone research in Pacific rim: Roles of collagen cross-links in bone.

- 第 25 回日本骨代謝学会. 大阪, 7 月.
- 9) Masui F, Kato S, Chazono M, Kawaguchi Y, Hazama H, Marumo K. Four cases of necrotizing fasciitis in lower extremities caused by group A hemolytic Streptococcus. 第 9 回日仏整形外科学会合同会議 Nice, Sept.
  - 10) Maeda K, Kobayashi Y, Mizoguchi Y, Nakamichi T, Yamashita S, Kinugawa N, Udagawa K, Marumo K, Takahashi N. Wnt5a enhances RANKL-induced osteoclastogenesis. 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR 2007). Honolulu, Sept.
  - 11) 鈴木秀彦, 北里精一郎, 大森俊行, 黒坂大三郎, 小谷野康彦, 田中孝昭, 丸毛啓史. 変形性膝関節症に対する鏡視下半月板切除術の除痛効果. 第 56 回東日本整形災害外科学会. 軽井沢, 9 月.
  - 12) 大谷卓也, 林 靖人, 上野 豊, 藤井英紀, 林 大, 石川義久, 丸毛啓史. 変形性股関節症に対する筋解離術一症例選択と手技の要点一. 第 34 回日本股関節学会. 金沢, 10 月.
  - 13) 菅 巖, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 江田 誉, 丸毛啓史. 肩関節前方不安定症に対する鏡視下 Bankart 修復術のラーニングカーブ. 第 34 回日本肩関節学会. 宇都宮, 10 月.
  - 14) 斎藤 充. ホモシステイン (葉酸, ビタミン B12, ビタミン B6) の骨折リスクへの影響. 第 9 回日本骨粗鬆症学会. 東京, 10 月.
  - 15) Ikeda R, Kato F, Marumo K. Enhanced adenosine-mediated inhibition of excitatory transmission in the central amygdala receiving neuropathic pain. 6th Combined Meeting Orthopaedic Research Societies. Honolulu, Oct.
  - 16) 斎藤 充, 伊東昌子, 丸毛啓史. 骨折治癒過程の骨質 (材質・構造特性) に及ぼす活性型ビタミン D3 およびアレンドロネートの効果—ラット卵巣摘出モデルの検討一. 第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会. 浜松, 10 月.
  - 17) 田中孝昭, 茶園昌明, 小牧宏和, 菊地隆宏, 北里精一郎, 丸毛啓史. 荷重肢に移植した気孔率 75%, 60%  $\beta$ -TCP の吸収と骨形成. 第 27 回整形外科セラミックインプラント研究会. 大阪, 12 月.
  - 18) 斎藤 充, 丸毛啓史. ヒト再建 ACL 由来細胞のコラーゲン架橋形成に対する LIPUS の効果. 第 11 回超音波骨折治療研究会. 大阪, 1 月.
  - 19) Udaka J, Kurihara S, Fukuda N. Disuse-induced changes in fatigability in rat soleus muscle. Joint Meeting of the Biophysical Society 52nd Annual Meeting & 16th International Biophysics Congress (IUPAB). Long Beach, Feb.
  - 20) Kikuchi T, Tanaka T, Chazono M, Komaki H, Kitasato S, Marumo K. Effects of porosity and microporous structure on bone formation and bioresorption of beta-tricalcium phosphate. 54th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. San Fransisco, Mar.
- #### IV. 著 書
- 1) 窪田 誠. MRI. 越智光夫, 高倉義典編. 整形外科学体系 18: 下腿, 足関節, 足部. 東京: 中山書店, 2007. p. 71-5.
  - 2) 窪田 誠. 足根洞症候群. 越智光夫, 高倉義典編. 整形外科学体系 18: 下腿, 足関節, 足部. 東京: 中山書店, 2007. p. 343-7.
  - 3) 窪田 誠. 有痛性外脛骨. 越智光夫編. 整形外科学体系 23: スポーツ障害. 東京: 中山書店, 2007. p. 409-13.
- #### V. その他
- 1) 斎藤 充. 骨粗鬆症における骨コラーゲンの異常と動脈硬化関連因子との関連. 厚生労働省長寿科学総合研究事業中村利孝班報告書 2007; 95-101.
  - 2) 斎藤 充. 骨粗鬆症に新治療—骨粗鬆症と骨質一. 読売新聞 2007; 10 月 12 日号
  - 3) 斎藤 充. 骨折リスクとしての骨コラーゲンの劣化と動脈硬化関連因子との接点—骨質評価と骨質治療への可能性一. 日経メディカル 2007; 12 月特別編集版 (12 月 10 日号): 58-9.
  - 4) 宇高 潤. 萎縮筋の超微細構造変化と生理機能との関係. 名取禮二記念筋肉シンポジウム: 筋肉の構造と機能のシンポジウム. 東京, 3 月.
  - 5) 窪田 誠. 「石灰沈着性アキレス腱炎」と診断されました. きょうの健康 2008; 3 月号: 120.

## 脳神経外科学講座

主任教授：阿部 俊昭	脊髄空洞症，脊椎脊髄疾患
教授：坂井 春男	頭蓋底外科
教授：大井 静雄	小児脳神経外科
教授：村山 雄一	血管内治療
准教授：谷 諭	脊椎脊髄疾患，スポーツ外傷
准教授：菊池 哲郎	脳腫瘍
准教授：尾上 尚志	脳血管障害
准教授：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	頭蓋底外科，脊椎脊髄疾患
講師：森 宏	小児脳神経外科
講師：中島 真人	脳血管障害，頭蓋底外科
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

### 教育・研究概要

#### I. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし、実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化や血管径を測定する薬理学的研究を継続している。近年、血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており、クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した。その結果、イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では、血管拡張薬（NO donor etc.）に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。文部科学省科学研究費の助成を受け、主幹脳動脈以外の微小血管系（穿通動脈など）におけるポタシウムチャネル機能の解析を行った。微小血管系では、主幹動脈と比較して、血管拡張機能におけるポタシウムチャネルの役割がより重要であることが示された。

また、総合医科学研究センターME研究室と共同実験で、以下の実験を施行した。経頭蓋的超音波照射を用いた血栓溶解療法の臨床応用に向けての基礎的実験を施行した。以前からの研究により、低周波数超音波は頭蓋骨透過性が良好なため、血栓溶解効果が大きいことが実証されている。ラット脳塞栓モ

デルを用いた実験から、虚血モデルに出現する神経学的脱落症状の軽減に経頭蓋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。生分解性ポリマーを用いた新世代の脳動脈瘤塞栓術用コイルマトリックスコイルはFDAの認可を得、現在本邦でも臨床使用が開始された。今後Matrix coilを中心とした新たな臨床研究を、慈恵医大を中心として全国規模で開始する予定である。

脳動脈瘤の血流動態解析による脳動脈瘤破裂因子に関する研究：早稲田大学理工学部との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因、脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが、Computational fluid dynamics simulation systemにより解析されている。また動脈瘤のサイズ、体積を速やかに正確に測定するソフトをKGT社と共同で開発した。

新しい手術室の概念 Endovascular OR：2003年以降慈恵医大から発信された新たな手術室の概念として血管撮影装置を備えた手術室がEndovascular ORである。2008年度より、世界で初めて工業用ロボットを応用した血管撮影装置Zeegoが導入され、Navigation systemと共に臨床使用されている。このシステムを活用する事により、今まで不可能であった血管内手術と開頭手術の複合的手術が可能になり、より合理的で低侵襲な手術が可能になった。

#### 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塞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、これまでも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緩衝能の指標となる pressure volume index (PVI), out flow resistance (Ro) を術前後、および術中に測定する事により、流通障害の存在を証明し、どの程度外科的に障害を解除すれば十分に効果が得られるかを解明することを目的とした研究を行っている。

##### 2) 電気生理学的評価と痛みについて

脊髄空洞症の病態には不明な部分は多いが、外科的治療法の効果については一定のコンセンサスが得られつつある。しかし、外科的治療により空洞の縮小が得られても、残存する感覚障害、特に難治性の痛みを苦しむ患者が多いのが現状である。この痛みは形態的に脊髄後角に伸展する空洞を有する場合に多く、後角の障害による deafferentation pain だと考えられている。痛みを有する脊髄空洞症患者の SEP を測定する事により、電気生理学的に脊髄後角を generator とする N13 を測定し痛みとの相関を検討している。

##### 3) 空洞内容液の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内容液の組成については、髄液と同じとされているが、由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが、結論に至っていない。我々は手術中、空洞内容液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内容液中の抗生剤濃度を比較検討している。同時にサイトカインを測定し痛みとの関連を調べている。

#### 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 12 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)。さらに頭蓋内嚢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 年学会賞および 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。また日本小児脳神経外科学会 (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、各種脊髄変性疾患、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。

## 「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) Arakawa H, Murayama Y, Davis CR, Howard DL, Baumgardner WL, Marks MP, Do HM. Endovascular embolization of the swine rete mirabile with Eudragit-E 100 polymer. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28(6): 1191-6.
- 2) Ohashi H, Nishikawa K, Ayukawa K, Hara Y, Nishimoto M, Kudo Y, Abe T, Aoki S, Wada K. Alpha 1-adrenoceptor agonists protect against stress-induced death of neural progenitor cells. Eur J Pharmacol 2007; 573(1-3): 20-8.
- 3) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inada Y, Yoshimoto T. Prevalence and clinico-epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Stroke 2008; 39(1): 42-7.
- 4) Nakazaki H, Reddy AC, Mania-Farnell BL, Shen YW, Ichi A, McCabe C, George D, McLone DG, Tomita T, Mayanil CS. Key basic helix-loop-

- helix transcription factor genes *Hes1* and *Ngn2* are regulated by *Pax3* during mouse embryonic development. *Dev Biol* 2008; 316(2) : 510-23.
- 5) Irie K, Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Ebara M, Takao H, Abe T. Dynact soft-tissue visualization using an angiographic C-arm system: initial clinical experience in the operating room. *Neurosurgery* 2008; 62(3 Suppl1) : 266-72.
- 6) Saguchi T, Onoue H, Urashima M, Ishibashi T, Abe T, Furuhashi H. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke: neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model. *Stroke* 2008; 39(3) : 1007-11.
- 7) Lee D, Yuki I, Murayama Y, Chiang A, Nishimura I, Vinters HV, Wang CJ, Nien YL, Ishii A, Wu BM. Thrombus organization and healing in the swine experimental aneurysm model. Part I. A histological and molecular analysis. *J Neurosurg* 2007; 107(1) : 94-108.
- 8) Yuki I, Lee D, Murayama Y, Chiang A, Vinters HV, Nishimura I, Wang CJ, Ishii A, Wu BM, Vinuela F. Thrombus organization and healing in an experimental aneurysm model. Part II. The effect of various types of bioactive bioabsorbable polymeric coils. *J Neurosurg* 2007; 107(1) : 109-20.
- 9) Mori H, Ohashi H, Nonaka Y, Oi S. Traumatic subacute subdural effusion in the posterior fossa associated with secondary acute hydrocephalus in a neonate. *J Neurosurg* 2007; 107(2 Suppl) : 159-62.
- 10) Shohji T, Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Abe T. Radiation exposure during cerebral artery aneurysm coil embolization: the current situation and measures to prevent radiation injury. *Interventional Neuroradiology* 2007; 13(Suppl1) : 73-83.
- 11) Oi S, Abdullah SH. New transparent peel-away sheath with neuroendoscopic orientation markers. Technical note. *J Neurosurg* 2007; 107(6) : 1244-7.
- 12) Terao T, Takahashi H, Taniguchi M, Ide K, Shinozaki M, Nakauchi J, Kubota M. Clinical characteristics and surgical management for juxtafacet cysts of the lumbar spine. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007; 47(6) : 250-7.
- 13) 加藤直樹, 沢内 聡, 村上前之, 田中俊英, 大塚俊宏, 梶原一輝, 菅 一成, 阿部俊昭. 脳梗塞における血清 S-100B 蛋白, NSE の検討. *脳外速報* 2008; 18(2) : 229-33.
- 14) 寺尾 亨, 谷口 真, 中内 淳, 辛 正廣, 井出勝久, 高橋 宏. 三角筋, 上腕二頭筋の dissociated motor loss を呈した C5/6 頸椎椎間板ヘルニアの一例. *脊椎脊髄ジャーナル* 2007; 20(10) : 1119-27.
- 15) 入江是明, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 村山雄一. 脳血管内治療における画像最前線. *脳外速報* 2007; 17(9) : 1064-73.
- 16) 入江是明, 村山雄一. 【脳神経血管内治療の現況】脳動脈瘤の血管内治療. *脳と神経* 2005; 57(9) : 727-36.
- 17) 赤崎安晴, 土橋久士, 田母神令, 宮崎芳彰, 坂田昭彦, 金網友木子, 望月英明, 高野晋吾, 阿部俊昭. 低容量 temozolomide および放射線併用療法後に pneumocystic carinii 肺炎を合併した神経膠芽腫の 1 剖検例. *脳外速報* 2007; 17(9) : 1090-5.
- 18) 森 良介, 坂井春男, 加藤正高, 飛田敏郎, 中島真人, 福田隆浩, 福永眞治, 阿部俊昭. 再手術後 7 年を経過して spinal metastasis を来した olfactory neuroblastoma の 1 例. *Neurol Surg* 2007; 35(5) : 503-8.
- 19) 森 良介, 坂井春男, 加藤正高, 飛田敏郎, 中島真人, 福永眞治, 阿部俊昭. 顔面神経麻痺を伴わない中頭蓋窩巨大顔面神経鞘腫の 1 例. *Neurol Surg* 2007; 35(6) : 591-8.
- 20) 沢内 聡, 村上前之, 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とびまん性脳損傷の受傷機転と病態の比較, 検討. *Neurol Surg* 2007; 35(7) : 665-71.
- 21) 大塚俊宏, 加藤直樹, 梶原一輝, 田中俊英, 沢内 聡, 沼本 R 知彦, 村上前之, 阿部俊昭. 感染性硬膜下血腫の 1 例. *Neurol Surg* 2007; 35(1) : 59-63.
- 22) 佐口隆之, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. シャトルシースを使用した一側大腿動脈穿刺下でのバルーン併用脳動脈瘤塞栓術. 第 22 回日本脳神経血管内治療学会講演集 2006; 59-63.
- 23) 寺尾 亨, 高橋 宏, 谷口 真, 辛 正廣, 川崎 隆, 横地房子, 沖山亮一, 志知隆雄, 伊澤奈々, 西川奈津子, 浜田生馬. 電気刺激療法メカニズム Gamma knife thalamotomy 手術後の視床内の微小電極記録および運動感覚細胞野の topography についての検証. *機能脳神外* 2007; 46(1) : 1-3.
- 24) 佐口隆之, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. 脳梗塞急性期の血栓溶解療法における超音波の応用. 第 22 回日本脳神経血管内治療学会講演集 2006; 3-6.
- 25) 荏原正幸, 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 小川武希, 池内 聡, 尾上尚志, 阿部俊昭. DPC 時代の脳動脈瘤治療—塞栓術と開



頭手術, DPC と出来高の比較一. 第 22 回日本脳神経血管内治療学会総会講演集 2006 ; 53-6.

## II. 総 説

- 1) 荒川秀樹, 村山雄一. 【脳卒中外科の最先端】脳動脈瘤塞栓術. 脳と循環 2008 ; 13 (1) : 37-40.
- 2) 佐口隆之, 村山雄一. これから登場する役者たち 脳動脈瘤の新しいコイル. 分子脳血管病 2008 ; 7 (1) : 87-93.
- 3) 日下康子. 【脳神経疾患 救急看護マニュアル】 特別なケース 小児. Brain Nurs 2007 ; 夏季増刊 : 183-97.
- 4) 磯島 晃, 阿部俊昭. 【Chiari I 型奇形に伴った脊髄空洞症 長期成績から考察する外科治療のスタンダード】 Gardner 手術. 脊椎脊髄ジャーナル 2007 ; 20 (8) : 921-5.
- 5) 磯島 晃, 阿部俊昭. 用語解説 診断基準編 脊髄空洞症の分類と治療法. 脊椎脊髄ジャーナル 2007 ; 20 (10) : 1128-9.
- 6) 谷 諭, MrCroy P, 川又達朗, 荻野雅宏, 森 照明. スポーツにおける脳振盪 国際会議の同意声明の要約. 神経外傷 2006 ; 29 (2) : 62-70.

## III. 学会発表

- 1) 荒川秀樹, Marks MP, Do HM, 村山雄一, Strobel N, Fahring R, DynaCT を用いた頭蓋内出血病変の検出能の検討. 第 66 回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10 月.
- 2) 石橋敏寛, 村山雄一, 池内 聡, 佐口隆之, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 尾上尚志, 小川武希, 阿部俊昭. 塞栓術第一選択による未破裂脳動脈瘤の治療成績. 第 66 回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10 月.
- 3) 佐口隆之, 尾上尚志, 浦島充佳, 石橋敏寛, 阿部俊昭, 古幡 博. ラット中大脳動脈血栓モデルを用いた経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の有効性と安全性の検討. 第 33 回日本脳卒中学会総会. 京都, 3 月.
- 4) Tamogami R, Oi S, Mori H, Nonaka Y. Specific Pathophysiological features and therapeutic aspects in management on various cerebrovascular diseases in children. 35th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Liverpool, Sept.
- 5) Oi S. The historical trends in hydrocephalus research—towards advanced analysis on CSF dynamics and specific treatment modalities in the stage IV. NEUROENDOSCOPY 2007 (4th World Conference of the International Study Group of Neuroendoscopy, 2nd World Congress for Endo-

scopic Surgery of the Brain, Skull Base and Spine, 9th Biannual Meeting of the Japanese Academy of Hydrocephalus (JAH) and Meeting of the Section of Neuroendoscopy of the Italian Society of Neurosurgery (SINch). Paris, May.

- 6) 村山雄一. (教育講演)脳血管内治療の現状と将来展望. 第 50 回日本形成外科学会総会. 東京, 4 月.
- 7) 村山雄一. 脳動脈瘤塞栓術の新しい素材と技術. 第 27 回日本脳神経外科コンgres総会. 仙台, 5 月.
- 8) 高尾洋之, 村山雄一, 福井弘一, 銭 逸, 石橋敏寛, 北谷優太郎, 八木隆伸, 岩崎清隆, 梅津光雄, 阿部俊昭. 中大脳動脈瘤の CFD を用いた血流比変化における動脈瘤内圧変化の検討. 第 23 回日本脳神経血管内治療学会. 神戸, 11 月.
- 9) 長島弘泰, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭, 荒川秀樹, 石橋敏寛, 村山雄一. 仙椎に発生した硬膜動静脈瘻の 1 例. 第 22 回日本脊髄外科学会. 大宮, 6 月.
- 10) 磯島 晃, 大橋洋輝, 栃木 悟, 長嶋弘泰, 谷 諭, 阿部俊昭. 痛覚定量分析装置を用いた痛みの定量的評価の試み. 第 22 回日本脊髄外科学会. 大宮, 6 月.
- 11) Tani S, Nagashima H, Isoshima A, Abe T. Clinical trial of disc space fitted distracton device (DFDD) for anterior fusion. World spine IV. Istanbul, July.
- 12) Tani S, Nagashima H, Isoshima A, Irie K, Murayama Y, Abe T. Usefulness of intraoperative 3D computed tomography in spinal surgery. World spine IV. Istanbul, July.
- 13) 海渡信義, 池内 聡, 阿部俊昭, 石井卓也, 有賀賢典. 小児難治性てんかんに対する脳梁離断術の検討. 第 14 回日本てんかん学会. 福岡, 11 月.
- 14) Abe T. Surgical management of syringomyelia personal experience with 413 cases. 1st St. Gallen Conference on Syringomyelia. St. Gallen, June.
- 15) Nonaka Y, Oi S, Mori H, Muroi A, Tamogami R. A possible mechanism of progressive hydrocephalus ion Apert's syndrome. 35th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Liverpool, Sept.
- 16) Arai T, Benny O, Machluf M, Joki T, Abe T, Carroll R, Black P. Novel drug delivery system using thermoreversible gelatinous polymer for malignant glioma. 2007 International Conference on Glioma Research and Therapy. Boston, Oct.
- 17) Arai T, Benny O, Machluf M, Joki T, Abe T, Carroll R, Black P. Novel drug delivery system using thermoreversible gelatinous polymer for malignant glioma. 75th AANS (American Association of Neurological Surgeons) Annual Meeting.

Washington, Apr.

- 18) Ebara M, Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Arakawa N, Irie K, Takao H, Klotz E, Abe T. Perfusion CT imaging utilizing intraarterial injection in balloon occlusion test. ASNR (American Society of Neuroradiology) 45th Annual Meeting. Chicago, June.
- 19) 入江是明, 村山雄一, 池内 聡, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 高尾洋之, 尾上尚志, 阿部俊昭. 術後 modified Rankin Scale からみた破裂脳動脈瘤の治療スタンダードの検討. 第 66 回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10 月.
- 20) Akiyama M, Ginsberg HJ, Ahn H. Ultrasound assisted hemilaminectomy and medial facetotomy pedicle-sparing approach to thoracic disc herniation. 2007 Congress of Neurological Surgeons Annual Scientific Meeting. San Diego, Sept.

#### IV. 著 書

- 1) 大井静雄. 水頭症. 松尾理監修, 前田正信編. よくわかる病態生理 8: 神経疾患: コアカリ対応. 東京: 日本医事新報社, 2007. p. 216-9.
- 2) 日下康子. 4 章 特別なケース: 2 小児. 小川彰監修. New 脳神経疾患救急看護マニュアル. メディカ出版. 東京: メディカ出版, 2007. p. 183-98.

#### V. その他

- 1) 石橋敏寛. 保存的加療を施行した未破裂脳動脈瘤. 第 14 回 JKW フォーラム. 東京, 4 月.
- 2) 村山雄一, 宮地 茂. 私の手術戦略 脳動脈瘤の塞栓術. 脳外速報 2007; 17(9): 998-1008.
- 3) 大井静雄. 医学英語検定試験制度準備委員会報告. 第 10 回日本医学英語教育学会. 東京, 7 月.
- 4) 阿部俊昭. 書評「これが私の手術法 脊椎脊髄手術 基本的手術手技からオリジナル手術まで」井須豊彦編著. Neurol Surg 2008; 36(1): 43.

## 形成外科学講座

主任教授:	栗原 邦弘	頭蓋顎顔面異常
教授:	内田 満	顔面・手足先天異常, 変形
准教授:	武石 明精	再建外科, マイクロサージャリー
准教授:	二ノ宮邦稔	顔面外傷, 口唇口蓋裂
准教授:	宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
講師:	野嶋 公博	再建外科, マイクロサージャリー
講師:	岸 陽子	手足先天異常

### 教育・研究概要

#### I. 基礎研究

##### 1. 頭蓋骨の骨伝導能に関する研究

頭蓋・顔面骨領域では, 膜性骨化により骨の新生吸収が行われる。四肢長管骨に臨床応用されている人工骨を, 頭蓋・顔面骨に応用し, 骨伝導能を検索して, 頭蓋骨の治癒過程・骨の新生吸収のメカニズムを解明する目的で研究を行った。人工骨は  $\beta$ -3 リン酸カルシウムを用いて, 日本白色家兔の頭蓋骨で骨伝導がどの部位から始まるかを観察した。頭蓋骨では, 骨膜, 硬膜および頭蓋骨の各縫合部が骨形成に重要な役割を果たしている。

実験の結果, 骨形成を促す傾向は骨膜側と硬膜側に観察され, 硬膜側優位が示唆されたが, 統計学的有意差は認めなかった。骨膜欠損群, 硬膜欠損群では, 骨伝導能に関する新しい知見が得られた。

##### 2. 遺伝子解析による四肢先天異常・頭蓋骨早期癒合症の解明

Apert 症候群は頭蓋骨早期癒合症, 合指症等を主徴とする常染色体優性遺伝の先天性疾患であり, 発生原因は FGFR2 の S252W と P253R の二つの部位の変異によるものと考えられている。

Apert 症候群の遺伝子変異のうち P253R のマウスの FGFR2 由来のペプチドに対して ELISA 陽性となり, 正常のペプチドには反応しない抗体の作製を行い, 4 種類のモノクローナル抗体の作製を行った。今後, 抗体を選別し, 動物実験を行い, 抗体を使用することによる治療効果の判定を行っていく。

##### 3. 粘膜培養細胞の筋肉内注入による人工膀胱作成に関する研究

粘膜裏打ちを有する複合組織による再建は, 鼻, 口腔, 食道, 泌尿生殖器領域において求められている。とくに膀胱癌切除後の膀胱再建においては, 粘膜面

を有する内膜をもつ組織が不可欠である。日本白色種家兎の舌下面から粘膜を採取し、培養を行い、培養粘膜を大腿筋膜上に移植した。その1週間後に細胞を注入した筋膜を筋実質と共に摘出し、H-E染色および免疫染色を行い、注入した筋膜上への粘膜の生着の有無を観察した。培養粘膜細胞を筋膜上に移植した結果、サイトケラチン陽性の粘膜細胞が増殖し、筋膜-粘膜の複合組織を作製することに成功した。これは、筋組織と粘膜とを架橋する scaffold として筋膜が利用可能であることを示し、今後、粘膜を有する中空性器官の再建への応用が示唆された。

#### 4. 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—

骨延長器を用いて行う骨延長術は、一日1mmのペースの延長が標準とされており、一日の延長量1mmを0.25mm×4回に分割して行うことにより、最も良好な仮骨形成が得られたとの報告がある。延長時の痛みをさらに軽減するため、小型創外固定器に装着が可能で、回転速度を調節できる機器を開発した。一日一回転で1mm延長するが、一分間に1/1,440mm延長する持続的な延長が可能である。この装置を用いて、延長ペースと仮骨形成および軟部組織への影響を評価する実験を、日本白色家兎の大腿骨を用いて行っている。

## II. 臨床研究

### 1. 唇裂・口蓋裂

唇裂・口蓋裂はその裂型だけでなく、組織欠損の程度により手術結果が異なる。したがって、必要に応じて術前顎矯正を行い、手術条件の改善を行っている。歯槽の collapse を防止し、矯正装置の装用期間を減少させ、良好な歯槽形態を獲得することを目的として、顎裂部骨移植を行い良好な結果を得ている。手術回数を減らし、顎発育を障害しない治療プログラムを構築することを目標としている。

### 2. 頭蓋顎顔面外科

下顎骨頭、関節内骨折の手術例は、骨頭吸収が高率に見られるため、保存療法を原則としている。眼窩底骨折では、眼窩内容の脱出量をCTデータから計測し、健側と比較して、眼窩容積の拡大と眼球陥凹の発生の関係を検討した。頭蓋骨縫合早期癒合症例については、頭蓋容積が成長あるいは手術に伴って変化する過程を、CT画像を用いて計測している。適応症例では積極的に頭蓋骨、顔面骨の骨切り、延長術を行っている。

### 3. 糖尿病患者の毛細血管血流速度の解析と糖尿病性壊疽危険因子の解明

糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病足病変が増加している。保存的療法と手術療法を組み合わせる行う患肢温存療法が主流であるが、足病変の発生を明確に予測できる検査方法はない。血流観察システムを使用 (Video Micro Scope SC-4) して、爪上皮部の毛細血管血流速度を測定し、糖尿病性足病変における細血管の血管抵抗を評価し、糖尿病足病変の発生時期の解明と、予防的投与薬の有効性について検討する。

### 4. 乳房再建の統計学的検索

腹直筋皮弁による乳房再建は広く行われている。1999年から2007年までの9年間にFreeMS-2/DIEPにて片側乳房再建を行った症例を対象として、術後の皮弁合併症と、再建時期、手術時間、出血量、皮弁長、吻合血管、BMI、年齢の關係に着目し、統計学的検討を行った。その結果、出血量、皮弁長で有意差を認め、BMIも危険因子となることが示唆されたが、その他の因子における有意差は認めなかった。

### 5. 表在性皮膚病変に対するレーザー照射治療

太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑などの乳幼児例に対するQスイッチルビーレーザー治療は、就学前に社会的適合性を満足するレベルに到達できることを目標としている。1歳前後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、海绵状血管腫に対する血管内照射の長期結果を検討している。

## 「点検・評価」

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会に発表すると同時に、学術雑誌への論文投稿を行う。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Miyawaki T, Billings B<sup>1)</sup>, Har-Shai Y (The Lady Davis Carmel Medical Center), Agbenorku P (University of Science & Technology, Ghana), Kokuba E<sup>2)</sup>, Moreira-Gonzalez A<sup>2)</sup> (Federal University of Sao Paulo), Tsukuno M, Kurihara K, Jackson IT<sup>1)</sup> (Institute for Craniofacial and Recon-

structive Surgery). Multicenter study of wound healing in neurofibromatosis and neurofibroma. J Craniofac Surg 2007; 18(5): 1008-11.

- 2) 佐野成一, 野嶋公博, 森 克哉, 内田 満, 栗原邦弘, 尿管遺残症の検討. 日形会誌 2008; 28(4): 225-30.
- 3) 武石明精, 酒井新介, 石田勝大, 栗原邦弘, 荘司 弘. 上肢に生じた皮膚・軟部組織悪性腫瘍. 整災外 2007; 50(10): 1133-40.
- 4) 篠田明彦. 家兎頭頂骨の骨欠損に対する吸収性人工骨 ( $\beta$ -TCP) の実験的研究. 日形会誌 2007; 27(7): 477-87.
- 5) 宮脇剛司, 増澤源造, 勝畑知之, 中島彰子, 栗原邦弘, 多発性内軟骨腫症の手術変の検討. 日手の外科会誌 2007; 24(2): 174-9.

## II. 総 説

- 1) 林 淳也, 栗原邦弘. 【眼の整容外科】眼瞼の臨床解剖. PEPARS 2008; 20: 7-12.

## III. 学会発表

- 1) 酒井新介, 栗原邦弘. 合短指症に対する骨延長術の治療経験. 第 22 回東日本手の外科研究会. 新潟, 1 月.
- 2) 野嶋公博, 佐野成一, 北村珠希, 森 克哉, 内田 満, 栗原邦弘. Skin-sparing Mastectomy と乳房再建. 第 50 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月. [第 50 回日本形成外科学会総会学術集会プログラム・抄録集 2007; 191]
- 3) 野嶋公博, 朴 寿恵, 森 克哉, 石田勝大, 内田 満, 栗原邦弘. 広範な顔面部組織欠損の再建. 第 50 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月. [第 50 回日本形成外科学会総会学術集会プログラム・抄録集 2007; 203]
- 4) 石田勝大, 牧野陽二郎, 武石明精, 栗原邦弘, 加藤考邦, 清野洋一, 岡野 晋, 須田稔士. マイクロサージャリー-適応症例の検討と非適応症例の検討. 第 50 回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4 月.
- 5) 石田勝大, 藤本雅史, 北村珠希, 牧野陽二郎, 武石明精, 加藤考邦, 清野洋一, 岡野 晋, 須田稔士. 外耳道がん再建症例の検討. 第 34 回日本マイクロサージャリー学会. 福島, 10 月.
- 6) 林 淳也, 栗原邦弘, 牧野陽二郎, 酒井新介, 小島正裕. 下肢静脈瘤に対する造影剤を用いない 3 次元 CT. 第 124 回成医学会. 東京, 10 月.
- 7) 武石明精, 牧野陽二郎, 藤本雅史, 酒井新介, 北村珠希, 石田勝大, 栗原邦弘. 遊離皮弁による乳房再建: ICG 蛍光造影法による下腹壁動脈穿通枝皮弁の生着領域の検討. 第 34 回日本マイクロサージャリー学会. 福島, 10 月.

- 8) 武石明精, 酒井新介, 栗原邦弘. 血管付遊離前鋸筋・広背筋筋膜弁. 第 50 回日本手の外科学会. 山形, 4 月.

## IV. 著 書

- 1) 宮脇剛司. 発達障害と頭蓋形成術. 平林慎一編著. 形成外科 ADVANCE シリーズ I-5: 頭蓋顎顔面外科: 最近の進歩. 改定第 2 版. 東京: 克誠堂出版, 2008. p. 67-77.

## V. その他

- 1) 佐野成一, 松浦慎太郎, 篠田明彦, 安部光文 (町田市市民病院). 肩に生じた有茎性 cutaneous myxoma の 1 例. 日形会誌 2007; 27(6): 452-5.
- 2) 宮脇剛司, 野中雄一郎, 森 克哉, 小林正大, 大井静雄, 栗原邦弘. 水頭症による舟状頭蓋変形に対して頭蓋縮小術を行った 1 例. 日頭顎顔会誌 2007; 23(3): 240-8.
- 3) 野嶋公博. 当科での形成外科手術一褥瘡の治療. 科研製薬株式会社説明会. 松戸. 12 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
准教授：益子 健男	大動脈外科・虚血性心疾患の外科
准教授：川人 宏次	大動脈外科・虚血性心疾患の外科
准教授：中村 讓 (出向)	先天性心疾患の外科
准教授：佐々木達海 (出向)	後天性心疾患の外科
准教授：坂本 吉正 (出向)	後天性心疾患の外科・弁膜症の研究
講師：長堀 隆一	後天性心疾患の外科・心疾患の基礎的研究
講師：宇野 吉雅	先天性心疾患の外科
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

### 教育・研究概要

#### I. 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

##### 1. 高濃度 PDE 阻害剤選択的再灌流時投与の有効性に関する前臨床的実験的研究

当教室では，術中心筋保護法の改良・臨床応用を目的として，ブタ *in vivo* 体外循環モデルを用いた一連の前臨床的実験的研究を遂行してきた。昨年度までに，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 投与の実験的検討を行いその有効性を認めた。その臨床導入を前提にさらなる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 10-15 kg のブタを対象に *in vivo* 体外循環モデルを用いた人工心肺下に大動脈遮断を行い心停止とした後に再灌流，人工心肺離脱を行い，各種心筋保護法 (CP) による心筋保護効果を心機能 (Sono micrometer を用いた LV PV loop から E-max, Tau, 計測)，生化学的心筋障害 (Troponin-T, CK, LPO, Lactate) を比較検討した。

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：臨床的にすでに心不全治療に使用されている phosphodiesterase (PDE) III 阻害剤 (Orpranon 3  $\mu\text{g/ml}$ ) を再灌流時 Warm blood CP に投与した。この結果心機能回復率 %E-max Tau は III 群で有意に改善した。Troponin-T, CK, LPO, Lactate はいずれも III 群でより低値を示した。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，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新たな心筋保護システムの確立が期待できる。

さらに臨床応用を目指して各種 phosphodiesterase (PDE) III 阻害剤の用量設定実験を継続中である。

##### 2. 再灌流時反復虚血刺激 Ischemic post conditioning による虚血再灌流障害予防効果に関する実験的研究

実験 1 同様の実験モデルを使用して，再灌流時の反復短時間虚血いわゆる post conditioning の効果に関する検討を行った。I (障害) 群は Crystalloid CP 単回投与後 90 分間の心虚血後に 60 分間再灌流，II 群 Ischemic post conditioning 群では再灌流時に (A) 6 cycles of 10 second-Ischemia/Reperfusion (PC-I) または (B) 3 cycles of 30 second I/R (PC-II) の 2 種類のモードで Ischemic post conditioning を施行した。LV function (systolic/diastolic) として Ees および Tau, また心筋障害の指標として LPO, TroponinT, CK を測定した。この結果 II 群では I 群に比して LV 収縮機能 (%Ees: II 群 A: 67+/-23%; B 130+/-43%\*, \*  $p < 0.01$  vs. I 群 54+/-14%), LV 拡張機能 (%Tau: II(A) 140+/-60%\*; (B) 123+/-43%\*,  $p < 0.01$  vs. I 群 240+/-38%) の有意に良好な改善を示すと同時に，心筋障害の軽減を認めた (myocardial lipid peroxide: II 群 (A) 123+/-21 \*; (B) 134+/-12%\*  $p < 0.05$  vs. I 群 180+/-34)。この結果，post conditioning は虚血再灌流に起因する心筋生化学的障害の軽減および心機能回復効果が期待されることが明らかとなった。

##### 3. 小児開心術中の肺障害予防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のリスクがより顕著で術中肺障害の機序の解明と肺保護法の開

発が必要である。我々は小児開心術を想定して生後1ヶ月体重10-15 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>/Lung Compliance, PVR）、生化学的肺障害（MPO, LPO, Lactate）の観点から検討した。この結果180分の人工心肺を用いた完全体外循環により術後肺機能障害（AaDO<sub>2</sub>増加 Lung Compliance 低下 Lung Water Content 増加）、Pulmonary Vascular Resistance 増加および肺組織内 Interleukin 6, MPO 増加が認められた。一方、肺血流を維持した部分体外循環においてはこれら肺機能障害、肺血管動態は有意に軽度であった。以上から体外循環を用いた開心術後に生じる肺機能障害、肺血管障害は人工心肺自体による炎症性変化 SIRS によるものより肺虚血、再還流による障害が主因であることが強く示唆された。

## II. 小児体外循環の病態 SIRS とその治療法に関する臨床研究

1. 小児体外循環中における生理的 PaO<sub>2</sub> 管理と hANP 持続投与の意義についての臨床的検討  
体外循環に起因する SIRS の病態には炎症性サイトカインおよび活性酸素障害の関与が指摘されており、ことに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において生理的 PaO<sub>2</sub> 管理下の hANP 持続投与併用の意義について、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 の観点から検討した。対象は乳幼児心室中隔欠損症 (VSD) の心内修復術症例 20 例。

hANP 持続投与により術後の呼吸機能（挿管時間、肺胞気-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は有意に軽度であり、小児開心術中の体外循環における SIRS 軽減効果が示唆された。

## III. 小児心臓外科手術に関する臨床研究

1. 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

(1) Glenn 循環における Pulmonary Flow Reserve Capacity 血流量依存性肺血管拡張能の術中評価と Fontan 術後急性期循環動態推定の可能性：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

【目的】 High-risk 例における Fontan 適応基準として従来の肺血管諸指標には限界があり、肺血管拡張予備能が重要である。今回 Glenn 後 Fontan 手術時において術中急速 volume load による肺血流量負荷試験を行い、Pulmonary Flow Reserve Capacity (血流量依存性肺血管拡張能) の評価と Fontan 確立後の急性期循環動態推定の可能性を検討した

【方法】 対象は Glenn 後 Fontan 予定の 9 例。PAindex 239±170 (90-503), Rp 2.35±0.5 (1.8-3.7), PAP 12.5±3.2 (10-18) で good candidaes (4), 高 Rp, 低 PAI (3), 開心姑息術の適応例 (2)。方法は術中 TransitTime Flow Meter により SVC Flow を直接測定。SVC 圧 (=PAP), IVC (=LAP), SVC Flow (=PA Flow), Rp (Wood Unit) を算出しつつ送血 cannula から急速 volume load (2 ml/kg/回) を反復し、Pulmonary Flow Reserve Capacity すなわち PA flow index 増加に伴う Rp 減少率および PA flow index vs. PAP (SVC 圧) 関係を評価。また Fontan 施行例では 最終 Fontan 循環における急性期 CVP と対比した。

【結果】 Max PA flow index は：2.02±0.7 (0.9-3.2 l/min/BSA) であったが、AVVR の 2 例を除き全例で Fontan 循環確立後に相当する 2.2-2.3 以上の PA Flow に到達した。肺血流負荷時 Rp 減少率は平均 24.3±23% (0-55%) で、術前諸量とは有意の関連なし。Rp 減少：20-50% の 4 例では PA flow index 2.2-2.3 l/min/BSA にて SVCP (=PAP) は 11-16 mmHg と低値であり全例 Fontan (fenestrat-

ed 1 例) に到達した。一方, Rp 減少の不良であった 2 例では同様の PAFlow にて SVCP=18 以上を示しうち 1 例で fenestrated Fontan 他の 1 例は当初の予定通り AVVR にとどめた。Fontan 後の急性期 CVP と負荷試験における推定 PAP とは  $r=0.86$  の有意の相関を示し, Fontan 確立後の循環動態 (CVP) 推定が可能と考えられた。また volume load による十分な PA flow 増加が得られなかった開心姑息術施行 2 例では肺血管予備能の評価は困難であった。

【結論】 Glenn 循環における術中血流量依存性肺血管拡張能の評価と Fontan 循環のシュミレーション試験は高 Rp, 低 PAI など high risk candidates における最終 Fontan 術式決定/急性期循環良否 (予後) 判定に有用である可能性が示唆された。

(2) 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>12y) 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。

(3) 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 $\mu$ g 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。

2. Ross 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

(1) 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 95.7-08.2 に Ross 手術を施行した 34 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 94+25mo (最長 14y) において手術死なく遠隔死 1 例: Actuarial survival 14y 95%。Autograft に関する再手術は 3 例: %Event free from autograft failure, 14y 86.7% であった。遠隔期 AR 非発生率は Dominant AS/Dominant AR 群で 12y 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 pureAR 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。

(2) 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 12y 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。

#### IV. 虚血性心疾患

冠動脈バイパス周術期における Amiodarone 投与一心房細動に対する予防, 発症遅延, 頻拍抑制効果—

冠動脈バイパス術 (CABG) 後における心房細動 (Af) の発生を予防する目的で, 2003 年 9 月より Amiodarone (ADN) を術前および術後に投与する方針としてきた。一方, 低左心機能, ACS 等の high risk 症例に対し, 2005 年からは安全を主眼に off pump から on pump beating CABG を選択した。今回, 無作為に抽出した ADN 投与群 60 例 (on pump CABG 30 例, off pump CABG 30 例), ADN 非投

与群 60 例 (on pump 30 例, off pump 30 例), on pump beating CABG 19 例 (全例) (ADN 投与群 12 例, 非投与群 7 例) について Af の発現率, 発現時の最高心拍数, 発現までの期間, 持続時間について比較検討した。尚, on pump CABG は 2003 年の症例。【方法】 ADN は術前に 400 mg/2× を 3 日間経口, 術後には胃管チューブより 400 mg/2× を 3 日間, その後 200 mg/2× を 4 日間, 計 3,200 mg を投与した。ADN 非投与症例での補助手段の相違による 3 群間, 投与群 72 例および非投与群 67 例の 2 群間における (1) Af の発現率, (2) 最高心拍数, (3) 発現までの期間 (4) 持続時間について比較検討した。【結果】 (1) AND 投与, 非投与症例に分けての検討では補助手段の相違による心房細動発生率, 上記検討項目に差異を認めなかった。(2) Af の発現頻度: 投与群では 72 例中 14 例 (19.4%), 非投与群では 67 例中 23 例 (34.3%) で ADN 投与は非投与群に比べ有意に Af の発現率を低下させた。また (3) Af 発現時の最高心拍数: 投与群で  $112 \pm 13$  bpm, 非投与群では  $136 \pm 11.8$  bpm であり, 投与群にて有意に低値であった ( $p < 0.01$ )。 (4) 術後 Af 発現までの期間: 投与群で  $3.2 \pm 1.0$  日, 非投与群で  $2.1 \pm 1.0$  日であり, 非投与群は投与群に比較して有意に短かった ( $p < 0.01$ )。 (5) Af の持続時間: ADN 投与群で  $10.7 \pm 6.1$  時間, 非投与群で  $31.2 \pm 19.7$  時間であり, 投与群が非投与群に比較して有意に短かった ( $p < 0.01$ )。【結語】 (1) CABG 周術期における Af の予防に ADN 投与は有効であると考えられた。(2) Af 発現の際も, 最高心拍数は ADN 投与によって有意に抑制され, かつ持続時間も短縮することで頻脈による心筋酸素消費量増大を防ぐ効果があった。(3) ADN 投与によって術直後の循環動態の不安定期での Af の発現を回避できることも周術期管理に有利であった。

## V. 弁膜症

### 1. 大動脈弁

#### 1) Patient-Prosthesis Mismatch

我々は PPM の発生は 65 歳未満の患者では重要と考え積極的な弁輪拡大術を, 65 歳以上の小柄, 低活動性の患者では影響しないと考え, 生体弁による単純弁置換を選択してきた。【対象】 1997 年以降の単独・他弁置換を伴う大動脈弁置換 520 例を検討。65 歳未満 (222 例, 年齢  $53.7 \pm 10.4$  歳, 体表面積  $1.67 \pm 0.18$  m<sup>2</sup>) には原則として機械弁 (SJM 弁 75 例, ATS 弁 88 例, 生体弁 59 例) を選択, 弁輪径が 21 mm 以下の症例 34 例のうち 20 例に弁輪拡大術

を行った。65 歳以上 (298 例, 年齢  $72.0 \pm 4.6$  歳, 体表面積  $1.51 \pm 0.14$  m<sup>2</sup>) の患者には弁口に応じた CEP 弁を選択 (3 例に弁輪拡大), 2004 年以降は 19 mm CEP の挿入困難例に 19 mm Mosaic 弁を選択, 極力弁輪拡大を避けた。【結果】 65 歳未満での 19 mm SJM の使用はなく 21 mm を 4 例に使用した。(IE 症例: 17 mm Regend 1 例を除く) 中等度 PPM (EOAI < 0.85) の発生は認めなかった。弁輪拡大群のドブタミン負荷時の弁圧較差に問題は生じなかった。65 歳以上での狭小弁輪症例では 19 mm CEP を 67 例, 19 mm Mosaic を 14 例に挿入。19 mm 生体弁患者の年齢は  $74.4 \pm 5.0$  歳, 体表面積  $1.40 \pm 0.14$  m<sup>2</sup> で高齢, 小柄であった。19 mm 生体弁使用例での PPM 発生は 10 例 (12.3%) で 21 mm 以上ではなかった。手術死亡を含む 10 年累積生存率は 65 歳未満では弁輪拡大群  $91.9 \pm 3.2\%$ , 単弁置換群  $87.5 \pm 6.8\%$  と有意差を認めず良好であった。血栓塞栓症, 人工弁感染, 再手術発生率にも両群に差を認めなかった。19 mm 生体弁 (65 歳以上) 8 年での累積生存率は PPM (-) 群  $88.5 \pm 5.5\%$ , PPM (+) 群 100% であり有意差はなく, 人工弁関連死回避率でも PPM (-) 群  $94.4 \pm 3.8\%$ , PPM (+) 群 100% で良好, 血栓塞栓症, 人工弁感染, 再手術発生率においても有意差を認めなかった。術後 EOAI は PPM (-) 群  $0.96 \pm 0.09$ , PPM (+) 群  $0.81 \pm 0.02$  ( $p < 0.001$ ) で有意差があったが, 術後心エコーでの左室駆出率, 拡張末期径, 圧較差, 心筋重量係数において有意差は生じなかった。但し, 19 mm Mosaic 弁での術後最高圧較差 ( $40 \pm 16$  mmHg) は明らかに 19 mm CEP ( $28 \pm 12$  mmHg) より高値であった ( $p < 0.01$ )。さらに, 残存最高圧較差 30 mmHg 以上, 未満に分けての検討においても上記心指標, 遠隔成績に差異を認めなかった。【結語】 (1) 活動的成人での至適サイズ弁の挿入は遠隔予後に貢献している可能性がある。(2) 非活動的老人における 19 mm 弁置換は患者が小柄であることもあり, PPM の発生頻度は低く, 存在しても中期遠隔成績には悪影響を及ぼさない。

#### 2) 大動脈弁置換術におけるガイドラインに準じた人工弁選択と患者動向

多くの機械弁, 生体弁が流通している現在, 人工弁選択は本来, 確固たるエビデンスをもとに決定されるべきであるが決して容易ではない。当科では大動脈弁置換術 (AVR) では患者の意思を尊重しつつガイドラインに準じた人工弁選択をおこなってきた。今回その結果と妥当性について検討した。【対象と方法】 対象は 1995 年から 2005 年に AVR を



施行した 157 例 (男性/女性; 108/49), 手術時平均年齢  $62.2 \pm 12.9$  歳, 生体弁 91 例 (49/42) で  $69.5 \pm 7.1$  歳, 機械弁 66 例 (59/7) で  $52.1 \pm 12.3$  歳。使用した人工弁は CEP 81 例, Mosaic 10 例, SJM 64 例, ATS 2 例であった。【結果】 術後平均観察期間は  $5.6 \pm 3.3$  年, 12.6 年での全体の実測生存率は  $89.8 \pm 2.5\%$  と良好であった。65 歳以上が 82 例 (52%), 65 歳未満が 75 例 (48%) であったが, 実際に生体弁を選択した症例は 91 例 (58%) と比率的に多かった。生体弁, 機械弁置換術後の実測生存率はそれぞれ  $89.8 \pm 3.2\%$ ,  $90.2 \pm 3.8\%$  とともに良好で有意差はなかった。再手術は生体弁置換術後の人工弁感染で 1 例に施行したのみであった。65 歳未満での生体弁選択は 13 例 (14%) に見られ, 平均年齢は  $58.9 \pm 8.4$  (33~64) 歳, 一方 65 歳以上での機械弁選択は 4 例 (6%) で平均年齢は  $70.1 \pm 4.2$  (68~77) 歳であった。65 歳未満での生体弁選択のおもな理由は, 1) 年齢が 60~64 歳 (62%) で, 予測平均寿命からの再手術の可能性 (80 歳までに約 15~20% 程度), 再手術のリスクを考慮し患者自身が希望, 2) 次いでワルファリン服用不要 (23%), 3) 妊娠希望 (8%) など。65 歳以上での機械弁選択の理由は, 再手術を極力避けたいという強い希望であった。【結語】 AVR で 65 歳以上, 未満の年齢分布はほぼ均等だが, 生体弁選択が約 6 割と増加傾向。背景に高齢化による生体弁使用の増加だけでなく, 第 3 世代生体弁の良好な長期遠隔成績を反映している可能性がある。とくに 60 歳代ではガイドラインの 65 歳で明確に割り切ることは困難で生体弁使用はやや若年化の傾向にあった。術後 12 年での機械弁, 生体弁による AVR は共に中期遠隔成績が良好であった。人工弁選択は当面, ガイドラインに準じた選択を行なっていくが, 医師の正確な情報供給に基づく患者自身の意思が尊重される時代となっている。

## 2. 僧帽弁

### 1) 僧帽弁置換術後の人工弁弁輪周囲逆流における手術方法の工夫

僧帽弁置換術後の合併症である人工弁弁輪周囲逆流 (PPL) に対する修復方法と手術成績について検討した。【対象と方法】 対象は 1991 年から 2006 年に僧帽弁置換術後の PPL に再手術を施行した 9 例 (M/F: 5/4), その診断, 逆流部位, 手術方法, 成績, 予後につき検討した。【結果】 手術時平均年齢:  $58.9 \pm 8.7$  歳, 先行手術回数:  $2.6 \pm 1.2$  回 (1 回: 2, 2 回: 3, 3 回: 1, 4 回: 3), 先行手術は CMC 1 回, OMC 1 回, MVR 17 回 (Ionescu-Shiley 弁: 6, Carbomedics 弁: 6, Duromedics 弁: 2, Bjork-

Shiley 弁: 2), MVP 1 回, 再固定術 4 回。前回手術から PPL に対する手術までの期間は  $4.7 \pm 5.5$  年 (34 日~16.3 年)。診断: 術前いずれの症例も溶血性貧血を認め血清 LDH は  $2,306 \pm 866$  IU/L と高値を示した。体表 (あるいは経食道) 心臓超音波検査で PPL の部位が確認できた症例は 7 例であった (但し残りの 2 例は TEE 導入以前の症例)。逆流部位: 後尖側 3 例, 前尖側 2 例, 前交連側 1 例, 後交連側 1 例。手術方法: 再弁置換術は逆流部位が確定できなかった 2 例, PVE 後の 1 例, 再固定術後の再発例 1 例の 4 例で施行。再固定術は 5 例に施行, 2 例で数針の U 字プレジレット付き 2-0 マットレス縫合にて左房壁と人工弁輪を縫合, 弁輪部石灰化が顕著な 3 症例中 2 例ではダクロンフェルトストリップで逆流部位を被ったうえで数針の U 字プレジレット付き 2-0 マットレス縫合にて左房壁と人工弁輪を縫合さらに GRFglue を塗布し牛心膜パッチで被覆した (2 例中 1 例で術後, 逆流が再発)。前尖側の逆流 1 例に対して数針の U 字プレジレット付き 2-0 マットレス縫合で左房壁と人工弁輪を縫合後, 右房側から 4 針の U 字プレジレット付き 2-0 エチポンドを心房中隔を貫き人工弁輪に縫合した。手術成績: 多臓器不全で 1 例が手術死亡。5 例が外来で経過観察中, そのうちの 1 例は 2 回の再固定術後にも LDH 高値が 1 例で持続し他院で保存的治療中である。遠隔死亡は 3 例で脳梗塞 1 例, くも膜下出血 1 例, 突然死 1 例。術後の血清 LDH は  $630 \pm 450$  IU/L であった。【結語】 石灰化弁輪による PPL は度重なる手術のため癒着剝離に難渋し十分な視野を確保することが困難な場合が多く, 更に再固定に様々な工夫を要し治療に難渋した。

### 2) 僧帽弁形成術におけるリングの種類が弁機能に及ぼす影響について

僧帽弁形成術においては rigid ring である Carpentier-Edwards classic ring (Cls), semi-rigid ring である Physio ring (Phy) を中心に, 最近では後尖逸脱に semicircle である Cosgrove ring (Cos) を使用してきた。今回, これらを比較検討した。【対象】 変性僧帽弁閉鎖不全症を対象とした。内訳は Cls 群 121 例, Phy 群 9 例, Cos 群 10 例。各群のデータを表に示す。手術術式は前・後尖の resection & suture, 人工腱索, Key 法のいずれか, もしくはその組み合わせ。【結果】 1) 成績; Cls 群 4 例 (3.3%) で再手術 (弁置換術), moderate の残存 MR を 5 例に認めた。Phy 群では残存 MR は全例 mild 以下であった。Cos 群では前尖広範逸脱に対し人工腱索を用いた 1 例で術後, 心筋症悪化による tether-

ingにて弁置換となった。その他は mild 以下であった。2) 術前後弁口面積 (cm<sup>2</sup>) ; Cls 群は 3.38±0.88 → 2.71±0.97 (19.8%reduction,  $p < 0.01$ ), Phy 群は 3.59±0.96 → 3.48±1.07 (3.0%reduction, NS), Cos 群は 3.32±0.72 → 3.17±0.76 (3.5%reduction)。3) 術前後左室駆出率 (%) ; Cls 群は 69.0±11.0 → 61.5±13.7 ( $p < 0.001$ ), Phy 群は 64.9±4.5 → 59.0±13.8), Cos 群は 71.0±5.9 → 59.0±13.8 ( $p < 0.01$ )。4) 術前後左室拡張末期容量 (ml) ; Cls 群は 122±46 → 70±31 ( $p < 0.01$ ), Phy 群は 156±95 → 61±14 ( $p < 0.05$ ), Cos 群は 126±47 → 84±39 ( $p < 0.05$ )。5) リングに起因する合併症はなし。【結語】 術後心機能の変化はリングの種類にかかわらず同様の傾向を示したが、Cls 群において術後弁口面積が有意に狭くなる傾向が見られた。また、semi-circle の Cosgrove ring の後尖病変での使用は満足な結果が得られた。

## VI. その他

- 1) 心臓術後患者における CoaguChek XS による PT-INR コントロール

従来法との比較検討と簡便性の評価

弁膜症(人工弁置換術後)、心房細動等でワルファリンによる抗凝固療法が行われている患者は月に一度、PT-INR の測定による抗凝固療法のモニタリングのため病院を訪れる必要がある。PT-INR 測定をアウトソーシングしている小規模診療施設では結果を知るために再来院が必要となるなど患者負担が生じる。患者本人が自宅で簡便に、毛細血管より 10  $\mu$ L の血液で、且つ約 1 分間で PT-INR データが得られる CoaguChek XS (ロッッシュ社製：月一回の保険請求が可能) の導入は敏速な病院での対応、将来、血糖管理と同様に自己管理を可能とする。今回、我々はその簡便性、精度を従来法と比較検討したので報告する。〔対象・方法〕 過去 1 ヶ月における術後急性期入院患者において従来の 3.2% のクエン酸ナトリウム 0.2 ml に血液 1.8 ml を混和して血漿分離後、散乱光度法による PT-INR 測定と CoaguChek XS による PT-INR 測定を同時に 63 回行った。今回の CoaguChek XS による PT-INR 測定は一般採血の血液一滴をテストストリップに滴下し、採決時に測定、残りを中央検査部での通常測定に利用した。術後急性期のワルファリン導入時期で双方の値の比較を行った。〔結果〕 計 63 回の 2 方法で回帰式  $Y = 0.992X + 0.034$   $p < 0.0001$ ,  $r^2 = 0.98$  と非常に高い相関係数を示した。〔結語〕 (1) CoaguChek XS による PT-INR 測定は簡便、敏速で精度も十分に信頼で

きる方法である。(2) 敏速性において外来患者へのサービス向上に有益である。(3) 将来、自宅での自己管理に向けての患者教育、測定器キット保険適応導入が望まれる。

## 「点検・評価」

教育：少数の医局員で診療を行っている当科においては臨床実習における固定した指導者を学生につけることは難しく、回診・手術中心の実習となっている。術野から出来るだけ説明を行っているが不十分である可能性が高い。しかし、学生の評価はそれなりに得られている。選択実習の学生には手術・術後管理と積極的な参加が評判を得ている。

研究：基礎実験は森田教授を中心に心筋保護、肺保護の研究が成果を挙げ、学位論文が提出された。臨床研究は小児、成人疾患ともに活発に行われ、学会発表、論文作成が行われ、本年は森田紀代造教授、井上天宏医員が学会優秀演題賞を授与した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Sasaki T, Takakura H, Onoguchi K. Patient-prosthesis mismatch may be irrelevant after aortic valve replacement with the 19-mm Perimount pericardial bioprosthesis in patients aged 65 years or older. J Artif Organs 2007; 10(4) : 206-11.
- 2) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Kawada N, Inoue T, Yamamoto K, Morita K. Mitral valve reconstruction: long-term results of triangular resection for degenerative prolapse. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2008; 56(2) : 63-7.
- 3) 橋本和弘. 年齢からみた人工弁の選択. 日外会誌 2007; 108(2) : 69-72.
- 4) 橋本和弘. 狭小弁論での大動脈弁置換術. 最新医 2007; 62(8) : 77-82.
- 5) 橋本和弘. 大動脈弁狭窄に対する弁置換術後の心機能 討論 1. 胸部外科 2007; 60(2) : 89-96.
- 6) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 井上天宏, 香川 洋, 山本和弘, 森田紀代造, 長堀隆一. 僧帽弁置換術後の人工弁周囲逆流に対する手術. 日心臓血管外会誌 2007; 37(1) : 13-6.
- 7) 武田義隆, 川人宏次, 田中正史, 長野博司. 左冠状動脈起始異常に合併した冠状動脈瘤. 胸部外科 2007; 60(3) : 194-7.
- 8) 堀大治郎, 川人宏次, 田中正史, 長野博司. 大動脈吻合部動脈瘤による人工血管の圧迫で血管内溶血をきたした 1 例. 胸部外科 2007; 60(12) : 1103-6.

- 9) 川人宏次, 安達秀雄, 井野隆史. 胸部外科の指針 左冠狀動脈主幹部血流障害を伴う急性大動脈基部解離に対する手術治療. 胸部外科 2007; 60(6): 437-9.
- 10) 宇野吉雅, 森田紀代造, 松村洋高, 黄 義浩, 木ノ内勝士. Staged-Fontan 経過中に circular shunt による low output syndrome を呈した純型肺動脈閉鎖症の一例. 日小児循環器会誌 2007; 23(5): 476-80.
- 11) 宇野吉雅, 鈴木孝明, 保土田健太郎, 石田 治, 福田豊紀. 右肺動脈移植と心房内血流転換を行った Scimitar 症候群の一例. 日心臓血管外会誌 2007; 36(5): 305-8.
- 12) 田口真吾, 黄 義浩, 堀越茂樹. 気管・食道間に進展し著明な気道狭窄を来した弓部囊状大動脈瘤の1例. 慈恵医大誌 2007; 122: 137-41.
- 13) 長沼宏邦. 逆行性脳灌流法を用いた弓部大動脈全置換術の検討 術式の変遷と治療成績. 慈恵医大誌 2007; 122(5): 195-200.
- 14) 松村洋高, 森田紀代造, 木ノ内勝士, 中村 賢, 香川 洋. 肺高血圧を合併した先天性心疾患に対する開心術後の Modified Ultrafiltration の有用性. 慈恵医大誌 2007; 122(5): 185-94.
- 15) 井上天宏, 蜂谷 貴. 腹部大動脈瘤を伴った非特異性浅大腿動脈瘤の1例. 日血管外会誌 2007; 16(5): 675-7.
- 16) 篠原 玄, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 花井 信, 井上天宏, 中村 賢. プロテイン C 欠乏症を合併した修正大血管転位症に対する三尖弁置換術. 日心臓血管外会誌 2007; 36(4): 193-7.
- 17) 中村 賢, 白鳥一明, 橋本和弘. Kissing vegetation により生じた穿通性 MR に対し経大動脈弁アプローチにて修復し得た一例. 日心臓血管外会誌 2008; 37(2): 124-7.
- 18) 中村 賢, 白鳥一明, 橋本和弘, 奥山 浩. 上行弓部置換術後に発症した大動脈食道瘻の1例. 慈恵医大誌 2007; 122(6): 319-23.
- 19) 香川 洋, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 田口真吾, 橋本和弘. 狭小大動脈弁位における 19 mm Mosaic 弁の短期成績について. 日心臓血管外会誌 2008; 37(1): 1-5.
- 20) 大動脈瘤手術の経験. 第 35 回日本血管外科学会総会. 名古屋, 5 月.
- 3) Kawahito K, Adachi H. Time limitation of percutaneous cardiopulmonary bypass (PCPS). ASAIO (American Society for Artificial Internal Organs) 53rd Annual Conference. Chicago, June.
- 4) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 黄 義浩, 橋本和弘. Ross 手術における右室流出路再建術式の中期遠隔期成績. 第 43 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京, 7 月.
- 5) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 黄 義浩, 橋本和弘. Hirisk Fontan Candidate に対する経口肺血管拡張薬, クエン酸シルデナフィル (バイアグラ), トラクリア (ボセンタン) の有用性の検討. 第 43 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京, 7 月.
- 6) 篠原 玄, 野村耕司, 松村洋高, 中村 讓, 森田紀代造. 修正大血管転位症の各病型における解剖学的右室機能の経年的変化に関する検討. 第 43 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京, 7 月.
- 7) 香川 洋, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 松村洋高, 木ノ内勝士, 橋本和弘. 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. 第 43 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 第 43 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 7 月.
- 8) Hashimoto K. Repair of anterior leaflet without artificial chorda—Long term results of triangular resection—. 平成 19 年度阪神心臓弁膜症シンポジウム. 岡山, 10 月.
- 9) 木ノ内勝士, 森田紀代造, 橋本和弘, 長堀隆一, 黄 義浩, 篠原 玄, 香川 洋. 高濃度 PDEIII 阻害剤の Hot shot 時選択的投与による開心術後心筋障害軽減効果に関する実験的研究. 第 60 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 10) Hashimoto K. Prevalence and Avoidance of patient prosthesis mismatch in aortic valve replacement. 18th Biennial Congress Association of Thoracic & Cardiovascular Surgeons of Asia. Bali, Nov.
- 11) Hanai M, Hashimoto K, Sasaki T, Mashiko K, Shiratori K, Sakamoto Y. Surgical strategy for aortic root abscess in active form. 18th Biennial Congress Association of Thoracic & Cardiovascular Surgeons of Asia. Bali, Nov.
- 12) Kinouchi K, Morita K, Hashimoto K, Nagahori R, Shinohara G, Kagawa H. The experimental study of myocardial protection effect of terminal warm blood cardioplegia with Phosphodiesterase (PDE) III inhibitors, Amrinone and Olprinone. 18th

### III. 学会発表

- 1) Okuyama H, Hashimoto K, Sakamoto Y, Ishii S. Comparison of inflammatory and coronary-graft responses, and quality of anastomoses after Off-pump and On-pump coronary bypass surgery. The 15th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular Surgery. Beijing, May.
- 2) 阿部貴行, 益子健男, 長沼宏邦, 花井 信, 川人宏次. 硬脊麻で行った低呼吸機能患者における意識下腹

Biennial Congress Association of Thoracic & Cardiovascular Surgeons of Asia. Bali, Nov.

心臓弁膜症の外科. 第3版. 東京: 医学書院, 2007. p. 152-66.

- 13) Hashimoto K. Surgical treatment for narrow aortic annulus. 九州心臓血管外科セミナー. 福岡, 1月.
- 14) 川人宏次, 田口真吾, 長沼宏邦, 花井 信, 阿部貴行, 橋本和弘, 山口敦司, 安達秀雄. 大動脈弁位感染性心内膜炎によって左室-大動脈の連続性が破壊された症例に対する手術. 第38回日本心臓血管外科学会学術総会. 福岡, 2月.
- 15) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 川田典靖, 井上天宏, 香川 洋, 山本和弘. 大動脈弁置換術におけるガイドラインに準じた人工弁選択について. 第38回日本心臓血管外科学会学術総会. 福岡, 2月.
- 16) 奥山 浩, 橋本和弘, 坂本吉正, 石井信一, 川田典靖, 井上天宏, 山本和弘. conventional CABG (cCABG) と off pump 冠動脈バイパス術 (OPCAB) の比較と on pump beating の役割. 第38回日本心臓血管外科学会学術総会. 福岡, 2月.
- 17) 石井信一, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 川田典靖, 井上天宏, 山本和弘. CABG 周術期における Amiodarone 投与-Af に対する予防, 発症遅延, 頻拍抑制効果. 第38回日本心臓血管外科学会学術総会. 福岡, 2月.
- 18) 花井 信, 橋本和弘, 川人宏次, 坂本吉正, 奥山 浩, 田口真吾, 阿部貴行. 大動脈弁輪膿瘍に対する外科治療戦略. 第38回日本心臓血管外科学会学術総会. 福岡, 2月.
- 19) 井上天宏, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 川田典靖, 山本和弘, 香川 洋. 僧帽弁尖逸脱病変(前尖, 後尖, 交連部)における三角形弁尖切除法. 第38回日本心臓血管外科学会学術総会. 福岡, 2月.
- 20) 山本和弘, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 川田典靖, 井上天宏, 香川 洋. 心臓術後患者の CoaguChek XS による PT-INR コントロール従来法との比較検討と簡便性. 第38回日本心臓血管外科学会学術総会. 福岡, 2月.

#### IV. 著 書

- 1) 望月正武, 橋本和弘 監修, 山根禎一著. Cardiology az Vol.1. 吹田: オフィステン, 2007.
- 2) 橋本和弘. 自己腱索と人工腱索による僧帽弁・弁輪形成術-弁尖切除を中心に. 新井達太編. 心臓弁膜症の外科. 第3版. 東京: 医学書院, 2007. p. 354-61.
- 3) 橋本和弘. 三尖弁弁膜症. 新井達太編. 心臓弁膜症の外科. 第3版. 東京: 医学書院, 2007. p. 429-40.
- 4) 森田紀代造, 黒澤博身. 循環器疾患の外科的治療. 小児科学. 第3版. 東京: 医学書院, 2008. p. 223-8.
- 5) 森田紀代造. 小児に対する Ross 手術. 新井達太編.

## 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
- 教授：神谷 直樹 生殖内分泌学（骨代謝）  
准教授：恩田 威一（健康医学センター） 産科における栄養と代謝・出生前診断学・周産期医学
- 准教授：磯西 成治 婦人科腫瘍学  
准教授：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：大浦 訓章 周産期学  
講師：山田 恭輔 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

### 教育・研究概要

#### I. 婦人科腫瘍学

##### ① Mapping 250K Array-GIST 解析法を用いた卵巣癌におけるコピー数異常領域の検討

Genomic Identification of Significant Targets in Cancer (GIST) は機能的に重要な遺伝子の変化 (DM) を検出する方法として注目されており，われわれは卵巣癌手術検体を用いて Mapping 250K Array-GIST 解析を行っている。IC を得た卵巣癌手術検体 78 例（漿液性 28 例，明細胞 23 例，類内膜 14 例，粘液性 5 例，混合型 6 例，LMP 2 例）を用い検討した結果，1. 22 の増幅ピークおよび 33 の欠失ピークからなる合計 58 の CNV が検出された。2. CNV 平均数は漿液性 19.0，混合型 12.8，明細胞 7.1，粘液性 5.6，類内膜 4.6，LMP 3.0 であり，漿液性が最も多かった。3. 漿液性における共通 CNV 領域は 8p23.3，6q24.3，11p15.5 など 10 領域であった。以上より卵巣癌における CGH/SNP および CGH 解析論文 18 報と比較し 30% 以上の論文で一致する領域

に存在する DM 候補遺伝子は 6 遺伝子に絞り込んだ。

② CD147 (EMMPRIN, Basigin) 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膜糖蛋白である。これまでに子宮悪性腫瘍の手術摘出標本を用いて免疫組織学的検討を行ったところ，子宮体癌 119 例中 116 例 (97.5%)，子宮頸部扁平上皮癌 59 例中 49 例 (83.1%) の症例で発現していることを確認した。特に子宮体癌においては，その発現と臨床進行期や組織分化度，無病生存期間との間に統計学的な相関を認めることを確認し報告した。今後，新たな予後分子マーカーとして期待される。

③ 米国 Correlogic 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 89.5%，特異性 86.7% 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。

##### ④ Mitochondria 微細形態の Scoring による卵巣癌の薬剤感受性診断

白金耐性細胞に特異的な Mitochondria (MT) 微細形態の変化を Scoring 化し卵巣癌の薬剤感受性診断を試みた。白金感受性が評価可能な臨床検体 24 例を対象とし MT の形態変化を電顕写真により臨床情報とは独立に Scoring し臨床的白金感受性と比較検討した。単変量，多変量解析から Electron density 値，MT 分布様式の 2 因子に臨床的薬剤感受性との強い相関を認めた。これらの Score 平均値は薬剤感受性 9 例で 1.44，耐性 19 例で 3.58 であり本 Scoring の感受性診断への有用性が示唆された。

⑤ 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。現在我々は，卵巣癌におけるパクリタキセル耐性獲得機構と miRNA 発現変化を検討することで，薬剤耐性の新たな分子生物学的機構を解明し，抗癌剤耐性卵巣癌に対する臨床応用可能となりうる分子標的治療の開発を目的として研究遂行中である。

##### ⑥ 卵巣癌罹患危険因子および予後因子の解析

初期卵巣癌の診断は困難であり，診断時には 70% がすでに III~IV 期の進行癌である。その 5 年生存率は 11~24% と報告され予後は不良である。予後改

善のためには治療法の改善とともに卵巣癌の高罹患危険因子を明らかにし、予防につなげることが重要である。今回の検討によりあらためて初回手術時の残存腫瘍径が最も強い予後因子であることが確認された。また PS、残存腫瘍径、組織型(粘液性癌および明細胞癌あるいはそれ以外)を用いた予後予測インデックス (PIEPOC) を作成した。

#### ⑦ 卵巣癌における血清 IDO バイオマーカーの検討

われわれ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。さらに抗サンドイッチ法による血清 IDO 値測定法を確立し、同意を得た種々の組織型の卵巣がん手術検体 26 症例および良性卵巣腫瘍手術検体 3 症例を用いて術前血清 IDO 値と免疫組織化学的検討により腫瘍組織における IDO 蛋白発現を評価した結果、漿液性腺癌においてがん組織 IDO 蛋白発現パターンと血清中 IDO 値が相関する傾向が認められた。以上より漿液性卵巣がんにおいて血清 IDO がバイオマーカーになりえる可能性があることが示唆された。

## 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もの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 B2GP1 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 妊娠維持に関与する IDO の発現に対するプロラクチンの影響

プロラクチンは、プロゲステロンの産生を促進することにより着床期には必須の内分泌であることが証

明されている。妊娠中にその濃度は急上昇し乳汁分泌に関与しているが、妊娠そのものへの関与はあまり報告されていない。我々は、妊娠後期におけるプロラクチンの役割の一つに、妊娠維持に有益な蛋白である IDO の発現を増強させていることを報告した。その働きには生理的濃度の INF- $\gamma$  が必須であり、腫瘍免疫、感染免疫においても重症な役割を担っている IDO の発現機序の解明への糸口としてシグナル伝達経路などの検討を行っている。

### ③ E6/E7/hTERT 導入ヒト絨毛上皮不死化細胞株の樹立

栄養膜細胞 (Tr) の機能の解析には不死化細胞株を用いた *in vitro* の実験系が有用であるが、絨毛外 Tr あるいは絨毛性 Tr の細胞での報告はあるものの、合胞体 Tr を用いた報告はない。そこで、インフォームドコンセントを得た人工妊娠中絶症例 (妊娠 7 週) の絨毛組織を培養液内でリンスし、遠心、洗浄を行った後、コラーゲンコートディッシュで培養、クローニングし、E6/E7/hTERT 遺伝子を導入して、不死化細胞株を樹立した。樹立した細胞株は、hCG $\beta$  陽性、サイトケラチン 8, 18 陽性、インヒビン  $\alpha$  陽性の合胞体 Tr 細胞の特徴を有し、現在 90 継代以上安定して増殖を続けている。また正常核型を示し、ヌードマウス皮下接種後 3 ヶ月以上腫瘍形成は認められていない。またこの細胞株を用いて低酸素状態 (1%) 1 時間培養し、その後正常酸素状態 (20%) に戻し、可逆的に発現変化する遺伝子を 47,000 トランスクリプトからスクリーニングした。低酸素状態で可逆的に発現変化する遺伝子は prostaglandin I<sub>2</sub> (prostacyclin) synthase を含む 32 遺伝子が抽出された。Tr の最終的な分化形態である合胞体 Tr のヒト不死化細胞株をはじめ樹立した。本細胞株は Tr の生理機能および病理変化の解析に有用であり、特に母児間の物質代謝と輸送の異常が原因となる IUGR などの病態解明、薬剤の標的分子の探索・毒性評価などへの応用が可能である。

## III. 生殖内分泌学

① 生殖補助医療の発展した現在では妊娠成立に関して多くのことが明らかになってきているが、着床現象だけはいまだ不明な点が多い。

CD147 は、MMP の発現を誘導し、癌の浸潤や転移、妊娠成立時の着床現象などに関与しているが、ヒトの着床現象に対する関与やその機序については明らかでない部分も多い。

今回、我々は排卵誘発時の着床期子宮内膜における子宮内膜局所因子の量的関係を検討した。

排卵誘発をすることによって着床期子宮内膜のCD147, MMP2の発現が減少することが示唆された。

#### 「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。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いが, このところ周産期医学に関する分野での研究の展開も目覚ましい。

すなわち, 第59回日本産科婦人科学会では「抗リン脂質抗体 (APS) による IUGR の病態解明」が優秀演題賞 (周産期医学部門) を受賞し, 国際胎盤学会 (IFPA 2008, Canada) では「Experimental intrauterine growth retardation in naïve mice with purified IgG B2-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibody」がホットトピック賞を受賞, また, 第113回日本産科婦人科学会関東連合地方部会学術集会において「胎盤の娩出困難症例の取扱い—癒着胎盤が疑われ, 産褥期に搬送された3症例からの検討—」が高得点演題として表彰された。

このように, 教室の伝統である婦人科腫瘍学の分野に加えて, 胎盤絨毛の不死化細胞株の樹立にみるように, 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。特に不育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) 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(6): 1333-9.
- 2) Ueda K, Yamada K, Urashima M, Ishibashi Y, Shirai M, Nikaido T, Takahashi H, Okamoto A, Saito M, Yasuda M, Ohkawa K, Tanaka T. Asso-

ciation of extracellular matrix metalloproteinase inducer in endometrial carcinoma with patient outcomes and clinicopathogenesis using monoclonal antibody 12C3. *Oncol Rep* 2007; 17(4): 731-5.

- 3) Seike M, Yanaiharu N, Bowman ED, Zanetti KA, Budhu A, Kumamoto K, Mechanic LE, Matsu-moto S, Yokota J, Shibata T, Sugimura H, Gemma A, Kudoh S, Wang XW, Harris CC. Use of a cytokine gene expression signature in lung adenocarcinoma and the surrounding tissue as a prognostic classifier. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16): 1257-69.
- 4) Saeki T, Sano M, Komoike Y, Sonoo H, Honjyo H, Ochiai K, Kobayashi T, Aogi K, Sato N, Sawai S, Miyoshi Y, Takeuchi M, Takashima S. No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy: overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(1): 8-11.
- 5) Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer—Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3302-6.
- 6) Takakura S, Saito M, Ueda K, Motegi M, Takao M, Yamada K, Okamoto A, Niimi S, Sasaki H, Tanaka T, Ochiai K. Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and cisplatin as first-line chemotherapy after initial surgery for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int Surg* 2007; 92(4): 202-8.
- 7) Itoh H, Iwasaki Mi, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. *Environ Health Prevent Med* 2007; 12(6): 258-64.
- 8) 遠藤尚江, 川嶋正成, 林 博, 江崎 敬, 新美茂樹, 田中忠夫. 卵管病変に対する子宮卵管造影検査と腹腔鏡検査所見の比較. *日産婦内視鏡会誌* 2008; 23(1): 248-51.
- 9) 高田 全, 杉本公平, 窪田尚弘, 林 博, 江崎 敬, 田中忠夫. 子宮内膜の骨化生 子宮鏡下に治療した続発性不妊の1例. *日産婦内視鏡会誌* 2008; 23(1): 261-3.
- 10) 高橋絵理, 林 博, 齊藤隆和, 遠藤尚江, 楠原淳子, 野澤幸代, 三沢昭彦, 大黒信依, 高田 全, 杉本公平, 江崎 敬, 新美茂樹, 田中忠夫. 子宮内膜症性不妊症に

における腹腔鏡下手術の治療予後：特に卵管癒着スコアと妊娠率の関連性。日産婦内視鏡会誌 2008；23(1)：252-6.

- 11) 野澤幸代, 林 博, 江崎 敬, 楠原淳子, 高橋絵理, 三沢昭彦, 大黒信依, 高田 全, 杉本公平, 遠藤尚江, 新美茂樹, 田中忠夫. Laparoscopic ovarian drilling の対象症例の選択について。日産婦内視鏡会誌 2008；23(1)：257-60.
- 12) 杉本公平, 西畑美希, 市川清子, 黒田 浩, 青木宏明, 吉村康恵, 高田 全, 小野美代子, 佐野みどり, 菊池幸子, 大芝孝次, 野田文子, 米山富美江, 窪田尚弘, 遠藤尚江, 江崎 敬, 長谷川美奈子, 村尾明美, 楠原淳子, 高橋絵理, 野澤幸代, 林 博, 矢内原臨, 齋藤隆和, 大浦訓章, 田中忠夫. 不妊患者に対する医療者の接し方についての検討 不妊患者の環境とアンケート結果からの考察。日受精着床会誌 2008；25(1)：223-31.
- 13) 飯田泰志, 磯西成治, 楠原淳子, 橋 絵里, 永田知映, 平間正規, 小林重光, 落合和彦. 既往帝王切開創に付着した穿通胎盤の1例。日産婦東京会誌 2007；56(1)：5-8.
- 14) 落合和徳, 新美茂樹. 【産婦人科に必要な乳腺疾患の知識 良性疾患と乳がんの鑑別診断を中心に】わが国におけるホルモン補充療法と乳癌発生リスク。産婦治療 2007；95(5)：462-7.
- 15) 佐伯俊昭, 竹内正弘, 本庄英雄, 落合和徳, 小林 直, 佐野宗明, 佐藤信昭, 園尾博司, 菰池佳史, 青儀健二郎, 高嶋成光. 乳癌とホルモン補充療法についてのケース・コントロール研究 (厚生労働省がん助成金『ホルモン補充療法が乳がんの診療に及ぼす影響とその対策に関する研究』研究班)。日更年期医会誌 2007；15(1)：110-2.

## II. 総 説

- 1) 杉浦健太郎, 竹中将貴, 内野麻美子, 上出泰山, 川口里恵, 梅原永能, 和田誠司, 大浦訓章, 田中忠夫. 【ハイリスク妊娠とその後のサポート 次回妊娠のケア】抗リン脂質抗体症候群合併妊娠既往。産婦の実際 2007；56(9)：1305-12.
- 2) 恩田威一, 竹中将貴, 内野麻美子, 上出泰山, 田中忠夫. 【産婦人科診療 Data Book】染色体検査のための羊水検査と絨毛検査。産婦の実際 2007；56(11)：1916-24.
- 3) 落合和徳. 婦人科 癌 総括. 癌と化療 2008；35(2)：206-7.
- 4) 落合和徳, 小田瑞恵, 木村峯夫. 【子宮の病理 子宮頸部】子宮頸部病変の診断と治療. 病理と臨 2008；26(3)：223-9.
- 5) 岡本愛光, 貞岡俊一, 落合和彦, 安田 允, 田中忠夫. 子宮筋腫に対する子宮温存療法。産婦治療 2007；

95(2)：211-23.

## III. 学会発表

- 1) 上田 和, 山田恭輔, 青木勝彦, 鷹橋浩幸, 浦島充佳, 岡本愛光, 安田 允, 大川 清, 田中忠夫. 子宮悪性腫瘍におけるCD147発現と臨床病理学的検討. 第66回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月. [日癌会総会誌 2007；66：568]
- 2) 高尾美穂, 岡本愛光, 二階堂孝, 浦島充佳, 齊藤美里, 矢内原臨, 高倉 聡, 落合和徳, 滝川 修, 田中忠夫. ELISA法による血清IDO値測定法の確立と卵巣癌症例における癌組織IDO発現量と血清IDO値の検討. 第60回日本産科婦人科学会. 横浜, 4月. [日産婦会誌 2007；60(2)：680]
- 3) 林 博, 齊藤隆和, 長谷川美奈子, 村尾明美, 楠原淳子, 三沢昭彦, 中島邦宣, 岡本三四郎, 齋藤元章, 高田 全, 杉本公平, 遠藤尚江, 窪田尚弘, 新美茂樹, 田中忠夫. Incipient Ovarian Failureの妊孕性についての検討. 第59回日本産科婦人科学会総会. 京都, 4月.
- 4) 杉本公平, 野澤幸代, 林 博, 江崎 敬, 楠原淳子, 高橋絵理, 高田 全, 遠藤尚江, 齊藤隆和, 田中忠夫. 不妊患者に対する医療者の接し方についての検討～不妊患者の環境とアンケート結果からの考察～. 第25回日本受精着床学会総会・学術講演会. 仙台, 8月.
- 5) Yanaihara N, Yamada K, Daikoku N, Ochiai K, Tanaka T. The experience of small cell carcinoma of uterine cervix. XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology. Tokyo, Sept.
- 6) 楠原淳子, 山田恭輔, 矢内原臨, 岡本三四郎, 三沢昭彦, 大黒信依, 田部 宏, 高倉 聡, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣腫瘍における術中病理診断の後方視的検討. 第113回日本産科婦人科学会関東連合地方部会. 東京, 6月.
- 7) 濱田智美, 二階堂孝, 清川貴子, 岡本三四郎, 山田恭輔, 田中忠夫. Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumor of the uterusの一例. 第42回日本婦人科腫瘍学会. 東京, 6月.
- 8) Ochiai K. Chemoradiation for locally-advanced cervical cancer. The 2007 General Assembly and third Annual Meeting of Asian Gynecologic. Seoul, Nov.
- 9) Ochiai K, Isonishi S. Systematic lymphadenectomy is of benefit in platinum resistant patients with advanced ovarian cancer. The Society of Pelvic Surgeons Annual Meeting. Cleveland, Nov.
- 10) Takano M, Sugiyama T, Tanaka T, Saito T, Aoki D, Inaba N, Hatae M, Kamura T, Ochiai K, Noda K. Comparison of irinotecan and cisplatin (CPT-P) versus paclitaxel and carboplatin (TC),



as first-line chemotherapy for clear cell carcinoma of the ovary (CCC): Japanese gynecologic oncology group study. 15th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). Berlin, Oct.

- 11) Ueda K, Yamada K, Aoki K, Takahashi H, Urashima M, Okamoto A, Yasuda M, Ohkawa K, Tanak T. Study of CD147 expression in endometrial carcinoma and cervical carcinoma: correlation with clinicopathogenesis. 第66回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG 編. 田中忠夫, 山田恭輔監訳. 婦人科癌: MD アンダーソン癌センターに学ぶ癌診療. 東京: シュプリンガー・ジャパン, 2007.

#### V. その他

- 1) 田中忠夫, 杉浦健太郎, 恩田威一, 大浦訓章, 池谷美樹, 和田誠司, 梅原永能, 林 博, 遠藤尚江, 斎藤隆和. 母体血清マーカー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-. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託 二分脊椎症の診断・治療及び予防システムに関する研究 平成18年度研究報告書 2007; 30-1.
- 2) 落合和徳, 小林 直, 新美茂樹. 乳がん患者とくにタモキシフェン服用中患者の血中ホルモンプロファイルと子宮内膜の変化について. 厚生労働省がん研究助成金による研究 ホルモン補充療法が乳がんの診療に及ぼす影響とその対策に関する研究 (課題番号: 15-19 主任研究者: 佐伯俊昭). 2007; 67-9.
- 3) 落合和徳. 妊娠とがん. 岳南産婦人科医学会学術講演会. 富士, 10月.
- 4) 落合和徳. 婦人科がん. 日本がん治療認定機構教育委員会編. がん治療認定医教育セミナーテキスト. 日本がん治療認定機構教育委員会: 東京, 2007. p.122-8.
- 5) 落合和徳. 解説: HRT を行う際に患者に伝えるべき情報 ホルモン補充療法を受けた女性は卵巣がん発症・死亡リスクが高い. MMJ 2007; 3(11): 891.

## 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
准教授: 浅野 晃司	尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学
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: 波多野孝史	腎細胞癌
講師: 三木 健太	前立腺癌

### 教育・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, 進展度に有意な相関があった。これらの結果は第96回日本泌尿器科学会, 第66回日本癌学会等で発表した。

##### 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14回日本遺伝子治療学会, 第66回日本癌学会で発表した。

##### 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, 第96回日本泌尿器科学会等で発表した。

## 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の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 (セフトラムあるいはオーグメンチン) 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ト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回学術集会で発表した。

## III. 排尿障害に関する研究

### 1. 排尿障害に関する研究

薬物療法が主の過活動膀胱の罹患頻度は加齢とともに上昇する。しかし、高齢者は薬物代謝機能低下で予想外の副作用を生じる可能性がある。そこで抗コリン薬と  $\alpha$  遮断薬を対象とし、少量での有用性を

検討した。前者の結果は第14回日本排尿機能学会(2007年)にて報告した。

また、客観的排尿状態評価に有用とされる Frequency-Volume chart の認知度を上げるため第95回日本泌尿器科学会総会(2007年)における報告を行い内容を投稿中 (ファーマナビテーターシリーズ in press) である。

また、植物製剤の前立腺肥大症治療における臨床効果を再検討し報告 (泌尿器外科, 20: 1215-1220, 2007) した。

### 2. 夜間頻尿の病態解明とその治療

夜間頻尿を惹起する因子である心不全に注目し、その指標となる脳ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 量と夜間尿量比等を検討しその重要性を第95回日本泌尿器科学会総会(2007年)にて報告した。また、治療の一環として前立腺肥大症を伴う夜間頻尿にて  $\alpha$  遮断薬が睡眠の質を上げることが報告 (臨床泌尿器科, 61: 997-1001, 2007) した。

## 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 99mTc-MAG3 腎動態シンチグラフィの有用性の検討

本研究は 99mTc-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 99mTc-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 99mTc-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学会で報告した。

### 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」

2007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するとともに、前立腺癌幹細胞についての研究も始まった。感染症・STDに関する研究は、引き続き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) Matsumoto K, Irie A, Satoh T, Ishii J, Iwabuchi K, Iwamura M, Egawa S, Baba S. Expression of S100A2 and S100A4 predicts for disease progression and patient survival in bladder cancer. *Urology* 2007; 70(3): 602-7.
- 2) Miyata H, Yoshikawa I, Ikemoto I, Eto, Y. Right testicular necrosis and left vanishing testis in a neonate. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 449-54.
- 3) Kimura T, Koya RC<sup>1)</sup>, Anselmi L<sup>1)</sup>, Sternini C<sup>1)</sup>, Wang HJ<sup>1)</sup>, Comin-Anduix B<sup>1)</sup>, Prins RM<sup>1)</sup>, Faure-Kumar E<sup>1)</sup>, Rozengurt N<sup>1)</sup>, Cui Y (Louisiana State University), Kasahara N<sup>1)</sup>, Stripecke R<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>UCLA). Lentiviral vectors with CMV or MHCII promoters administered *in vivo*: immune reactivity versus persistence of expression. *Mol Ther* 2007; 15(7): 1390-9.
- 4) Koya RC<sup>1)</sup>, Kimura T, Ribas A<sup>1)</sup>, Rozengurt N<sup>1)</sup>, Lawson GW<sup>1)</sup>, Faure-Kumar E<sup>1)</sup>, Wang HJ<sup>1)</sup>, Herschman H<sup>1)</sup>, Kasahara N<sup>1)</sup>, Stripecke R<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>UCLA). Lentiviral vector-mediated autonomous differentiation of mouse bone marrow cells into immunologically potent dendritic cell vaccines. *Mol Ther* 2007; 15(5): 971-80.
- 5) Hiraoka K<sup>1)</sup>, Kimura T, Logg CR<sup>1)</sup>, Tai CK<sup>1)</sup>, Haga K<sup>1)</sup>, Lawson GW<sup>1)</sup>, Kasahara N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>UCLA). Therapeutic efficacy of replication-competent retrovirus vector-mediated suicide gene therapy in a multifocal colorectal cancer metastasis model. *Cancer Res* 2007; 67(11): 5345-53.
- 6) Hayashi N, Urashima M, Ikemoto I, Kuruma H,

- Arai Y, Kuwao S, Baba S, Egawa S. Prostatic-specific antigen adjusted for total prostatic tumor volume as a predictor for outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10(1): 60-5.
- 7) Miki J, Furusato B, Li H, Gu Y, Takahashi H, Egawa S, Sesterhenn IA, McLeod DG, Srivastava S, Rhim JS. Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in hTERT-immortalized primary nonmalignant and malignant tumor-derived human prostate epithelial cell lines and in prostate cancer specimens. *Cancer Res* 2007; 67(7): 3153-61.
- 8) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, 古田 昭, 長谷川雄一, 小杉 繁, 伊藤 洋, 木戸雅人 (藤村病院泌尿器科), 額川 晋. 排尿障害と睡眠障害  $\alpha$  遮断剤は BPH の睡眠障害を改善するか. *臨泌* 2007; 61(12): 997-1001.
- 9) 鈴木英訓, 山本順啓, 後藤博一, 池本 庸, 富田雅之, 鈴木康之, 額川 晋, 中條 洋, 波多野孝史. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するエビプロスタットの効果. *泌外* 2007; 20(9): 1215-20.
- 10) 波多野孝史, 鈴木 鑑, 永島徳人, 山口泰広, 讃岐邦太郎, 岸本幸一, 額川 晋, 砂川好光, 原田潤太. 腎細胞癌骨転移例に対する放射線治療の局所効果に関する検討. *泌紀* 2007; 53(10): 687-90.
- 11) 長谷川雄一, 古田 希, 讃岐邦太郎, 額川 晋. 目でみるシリーズ リハ医が知っておきたい術式のポイント 泌尿器科 膀胱腫瘍に対する手術. *J Clin Rehabil* 2007; 16(9): 798-802.
- 12) 長谷川雄一, 額川 晋. 目で見るシリーズ リハ医が知っておきたい術式のポイント 泌尿器科 腎疾患に対する手術. *J Clin Rehabil* 2007; 16(10): 902-5.
- 13) 山田裕紀, 木村高弘, 三木健太, 岸本幸一, 大石幸彦, 森 豊, 額川 晋. 腎温存手術後の患側残存腎機能評価における術前 99mTc-MAG3 腎動態シンチグラフィの有用性. *泌紀* 2007; 54(2): 89-93.
- 14) 佐々木裕, 額川 晋. 前立腺癌の治療法 高リスク群に対する考え方. *泌外* 2007; 20(臨増): 2443-7.
- 15) 小杉 繁, 池本 庸, 古田 昭, 下村達也, 清田 浩, 鈴木康之, 岸本幸一, 額川 晋, 鳥居伸一郎, 白井 尚, 武内宏之, 阿部和弘. 過活動膀胱を伴った前立腺肥大症症例に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの治療効果の比較検討. *日泌会誌* 2007; 98(5): 691-9.
- therapy. *Rev Urol* 2007; 9(3): 106-12.
- 2) Furuta A, Jankowski RJ, Pruchnic R, Yoshimura N, Chancellor MB. The potential of muscle-derived stem cells for stress urinary incontinence. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(10): 1483-6.
- 3) Furuta A, Jankowski RJ, Pruchnic R, Yoshimura N, Chancellor MB. The promise of stem cell therapy to restore urethral sphincter function. *Curr Urol Rep* 2007; 8(5): 373-8.
- 4) Furuta A, Jankowski RJ, Honda M, Pruchnic R, Yoshimura N, Chancellor MB. State of the art of where we are at using stem cells for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(7): 966-71.
- 5) 寺地敏郎, 額川 晋, 川端 岳, 近藤幸尋, 中川 建, 田中正利. 【前立腺癌に対する Minimally Invasive Therapy のエビデンス】 腹腔鏡下根治的前立腺摘除術の位置付け ガイドライン作成の立場から. *Jpn J Endourol ESWL* 2007; 20(2): 150-5.
- 6) 斉藤誠<sup>1)</sup>, 額川 晋, 遠藤希之 (仙台厚生病院), 荒井陽一<sup>1)</sup> (東北大学). 【前立腺癌 基礎・臨床研究のアップデート】 基礎研究 バイオマーカー RM2 抗原. *日臨* 2007; 65(増刊 10 前立腺癌): 117-9.
- 7) 清田 浩. 下部尿路症状 (LUTS) 診療の最前線 慢性前立腺炎. *臨泌* 2007; 61(6): 417-23.
- 8) 清田 浩. 尿路感染症の現状と今後の展望 病院感染対策と UTI サーベイランス. *泌外* 2007; 20(臨増): 561-4.
- 9) 清田 浩, 古田 希, 三木健太, 木村高弘, 額川 晋. 【「エキスパートが示す内視鏡手術のコツ」(II) Endourology】 経皮的腎結石破砕術. *Jpn J Endourol ESWL* 2007; 2(2): 186-93.
- 10) 清田 浩, 額川 晋, 小野寺昭一. 尿路系内視鏡 (膀胱鏡・腎盂尿管鏡). *感染制御* 2007; 3(6): 561-6.
- 11) 鈴木康之. 【本当に理解できてる? 尿失禁タイプ別のケア完全マスター】 過活動膀胱 (OAB) ってどんな病気? *泌ケア* 2007; 12(12): 1164-6.
- 12) 下村達也, 額川 晋. 【JUA 前立腺癌診療ガイドライン: 初版の読みどころと改訂へ向けての課題】 放射線治療. *泌外* 2007; 20(6): 753-9.
- 13) 山田裕紀, 額川 晋. 前立腺癌 治療最前線. 成人病と生活習慣病 2007; 37(5): 557-63.
- 14) 佐々木裕, 額川 晋. 【前立腺癌 基礎・臨床研究のアップデート】 臨床研究 治療 QOL QOL を考慮した限局性前立腺癌の治療選択. *日臨* 2007; 65(増刊 10 前立腺癌): 593-7.
- 15) 面野 寛, 古田 希, 額川 晋. 【日常診療で遭遇する尿路トラブル】 水腎症. 腎と透析 2007; 63(2): 216-21.

## II. 総 説

- 1) Furuta A, Carr LK, Yoshimura N, Chancellor MB. Advances in the understanding of stress urinary incontinence and the promise of stem-cell

### III. 学会発表

- 1) 池本 庸, 長谷川雄一, 高坂 哲, 颯川 晋, 豊島裕子, 白井 尚. 下部尿路症状男性の排尿状態と性機能. 第95回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月. [日泌会誌 2007; 98(2): 332]
- 2) 清田 浩. (イブニングセミナー 2)難治性慢性排尿障害に対する治療戦略. 慢性前立腺炎. 第72回日本泌尿器科学会東部総会. 札幌, 8月.
- 3) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, 古田 昭, 長谷川雄一, 成岡健人, 面野 寛, 梅津清和, 小杉 繁, 本田真理子, 颯川 晋. 夜間多尿と心機能の関連 (夜間尿量比と脳性ナトリウム利尿ペプチド). 第95回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月. [日泌会誌 2007; 98(2): 379]
- 4) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, 長谷川雄一, 古田昭, 成岡健人, 小杉 繁, 颯川 晋. 高齢過活動膀胱に対する塩酸プロピペリン少量投与の有効性と副作用軽減に関する検討. 第14回日本排尿機能学会. 福島, 10月.
- 5) 古田 希, 佐々木裕, 小出晴久, 山田裕紀, 颯川 晋. 副腎褐色細胞に対する腹腔鏡下副腎摘除術の有用性の検討—開放性手術との比較—. 第19回日本内分分泌外科学会総会. 名古屋, 5月.
- 6) 遠藤勝久, 小野寺昭一. (シンポジウム)性感染症の動向—変貌する尿道炎—. 第95回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月. [日泌会誌 2007; 98(2): 142]
- 7) 波多野孝史, 鈴木 鑑, 永島徳人, 山口泰広, 讃岐邦太郎, 岸本幸一, 並木 珠, 最上拓児, 砂川好光, 原田潤太, 颯川 晋. 腎手術症例に対する術前血管評価における64列マルチスライスCTの有用性. 第95回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月. [日泌会誌 2007; 98(2): 360]
- 8) 波多野孝史, 鈴木 鑑, 大塚則臣, 山口泰広, 面野寛, 岸本幸一, 三木健太, 颯川 晋, 最上拓児, 原田潤太. 腎腫瘍に対するMRガイド下凍結療法の長期治療成績. 第72回日本泌尿器科学会東部総会. 札幌, 8月.
- 9) 波多野孝史, 鈴木 鑑, 大塚則臣, 山口泰広, 面野寛, 岸本幸一, 讃岐邦太郎, 颯川 晋, 砂川好光, 原田潤太. 腎細胞癌骨転移に対するbisphosphonateと放射線併用療法の臨床的検討. 第45回日本癌治療学会総会. 京都, 10月.
- 10) 三木健太. (教育セミナー)ヨウ素125永久挿入小線源治療ステップアップをめざして. 第95回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月.
- 11) Furuta A, Jankowski RJ, Pruchnic R, Honda M, Kim DK, Yoshimura N, Chancellor MB. Increased activity of  $\alpha$ 1-Adrenoceptors after human muscle-derived stem cells injection into the denervated. ICS 2007(37th Annual Meeting of the International Continence Society). Rotterdam, Aug. [Neurourol Urodyn 2007; 26(5): 695-6]
- 12) Furuta A, Honda M, Kim DK, Pruchnic R, Jankowski RJ, Chancellor MB, Yoshimura N. Bladder overactivity induced by chronic pudendal nerve ligation injury is associated with increased expression of nerve growth factor and activation of  $\alpha$ 1-adrenoceptors in the rat bladder. ICS 2007(37th Annual Meeting of the International Continence Society). Rotterdam, Aug. [Neurourol Urodyn 2007; 26(5): 698-9]
- 13) Kimura T, Haga K<sup>1)</sup>, Logg CR<sup>1)</sup>, Hiraoka K<sup>1)</sup>, Lawson GW<sup>1)</sup>, Matusik RJ (Vanderbilt University Medical Center), Bochner BH (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), Egawa S, Stripecke R<sup>1)</sup>, Kasahara N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>UCLA). Transcriptional targeting achieves effective control of systemic dissemination by replication-competent retrovirus. American Society of Gene Therapy 10th Annual Meeting. Seattle, June.
- 14) Kimura T, Koya RC<sup>1)</sup>, Wang H<sup>1)</sup>, Cui Y, Faure-Kumar E<sup>1)</sup>, Prins RM<sup>1)</sup>, Comin-Anduix B<sup>1)</sup>, Ohashi T, Eto Y, Egawa S, Kasahara N<sup>1)</sup>, Stripecke R<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>UCLA). Comparison of the effect of lentiviral vectors containing the CMV or MHCII promoter after intravenous administration for genetic vaccination. 第13回日本遺伝子治療学会. 名古屋, 6月.
- 15) 木村高弘. (シンポジウム)ハイリスク前立腺癌の治療戦略診断. 第72回日本泌尿器科学会東部総会. 札幌, 8月.
- 16) Shimomura T. Laparoscopic radical cystectomy. Our preliminary experience. 24th Korea-Japan Urological Congress. Korea, Oct.
- 17) 山田裕紀, 颯川 晋. 術後PSA再発および早期癌に対する間欠的内分泌療法. 第95回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4月.
- 18) 長谷川雄一, 吉良慎一郎, 讃岐邦太郎, 沼崎 進, 車英俊, 木村高弘, 池本 庸, 颯川 晋. 当院における精巣悪性疾患の臨床的検討. 第72回日本泌尿器科学会東部総会. 札幌, 8月.
- 19) Miki J. Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in prostate cancer. 1st World Congress on Controversies in Urology (CURy) in Barcelona. Barcelona, Feb.
- 20) 佐々木裕, 颯川 晋. 腹腔鏡下前立腺全摘除術における神経温存手段—intrafascial nerve-sparing—. 第21回日本Endourology & ESWL学会. 東京, 11月.

#### IV. 著 書

- 1) 颯川 晋, 加藤伸樹. 総論 第3章 検査 E X 線検査. NEW 泌尿器科学. 改訂第2版. 東京: 南江堂, 2007. p. 61-4.
- 2) 池本 庸. 2. 不妊の検査 D-2. 尿道分泌液・前立腺液の検査. 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドライン 2007. 東京; 金原出版, 2007. p. 153-4.
- 3) 鈴木康之. 行動療法・手術療法. 西沢 理編. 下部尿路障害: これだけは知っておきたい日常診療のポイント. 東京: 医薬ジャーナル社, 2007. p. 69-79.
- 4) 鈴木康之. 第1部 2-3 尿失禁の原因と分類. 田中秀子, 溝上祐子監修. 失禁ケアガイドランス. 東京: 日本看護協会出版会, 2007. p. 10-5.
- 5) 鈴木康之. 第1部 3-A 排尿機能のメカニズム. 田中秀子, 溝上祐子監修. 失禁ケアガイドランス. 東京: 日本看護協会出版会, 2007. p. 20-7.
- 6) 鈴木康之. 第2部 4-A 排尿機能検査. 田中秀子, 溝上祐子監修. 失禁ケアガイドランス. 東京: 日本看護協会出版会, 2007. p. 226-32.
- 7) 鈴木康之. 第3部 6-A 薬物療法. 田中秀子, 溝上祐子監修. 失禁ケアガイドランス. 東京: 日本看護協会出版会, 2007. p. 326-9.
- 8) 鈴木康之. 第3部 7-A 手術療法. 田中秀子, 溝上祐子監修. 失禁ケアガイドランス. 東京: 日本看護協会出版会, 2007. p. 332-7.
- 9) 鈴木康之. 第3部 8 電気磁気刺激法. 田中秀子, 溝上祐子監修. 失禁ケアガイドランス. 東京: 日本看護協会出版会, 2007. p. 343-4.

#### V. その他

- 1) Furuta A, Chancellor MB. Lower urinary tract symptoms and the placebo effect. Rev Urol 2007; 9(3): 161-2.
- 2) Furuta A, Chancellor MB. Health care usage, botulinum toxin for overactive bladder. Rev Urol 2007; 8(4): 234-5.
- 3) 山崎春城. ルポ 慈恵医大病院・国際医療福祉大三田病院・診療所 国内初の前立腺がん地域医療連携パス. Cancer Review 2007; 3: 19-23.
- 4) 近藤直弥, 塩野 裕, 吉野恭正, 菅谷真吾, 阿部光文, 腰高 豊 (町田市民病院). 対側腎無形成をともなった精嚢嚢胞に発生した乳頭状腺癌の1例. 泌紀 2007; 53(3): 175-8.
- 5) 秋葉直志, 丸島秀樹, 遠山洋一, 小林 進, 原田潤太, 波多野孝史, 岸本幸一. 呼吸困難を呈した若年者胸部病変の2例. 慈恵医大病院医報 2007; 15(1): 19-21.
- 6) 車 英俊, 佐々木裕, 三木健太, 颯川 晋. 【ここが聞きたい 泌尿器科処置・手術とトラブル対処法】 泌

尿器科手術 腹腔鏡下前立腺全摘除術 腹腔鏡下前立腺全摘除術を行う際の神経温存について悩んでいます. どう対処すればよいか, そのコツを教えてください. 臨泌 2007; 61(4): 185-7.

- 7) 鈴木康之. 排尿障害 (下部尿路症状) と睡眠障害の関係 Med Tribune 2007; 9月27日号: 64-5.
- 8) 古田 希. 前立腺肥大症～患者のQOLと治療方針～. Medicament News 2007; 1918(9月5日).

## 眼 科 学 講 座

教授：常岡 寛	白内障，緑内障，眼病理
教授：谷内 修	硝子体，網膜剝離，眼病理
准教授：敷島 敬悟	神経眼科，眼病理，眼腫瘍
准教授：郡司 久人	硝子体，網膜剝離，緑内障
准教授：高橋現一郎	緑内障，視野
准教授：仲泊 聡 (神奈川県リハビリテーション病院に出身)	神経眼科，視野，色覚
講 師：戸田 和重	白内障，硝子体，視覚電気生理
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，黄斑
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，生化学，眼病理
講 師：林 孝彰	色覚，遺伝子，黄斑
講 師：三戸岡克哉	角膜，白内障
講 師：柴 琢也	角膜，白内障，屈折矯正

### 教育・研究概要

#### I. 視覚・遺伝子研究部門

私たちの研究目標は，色覚異常と遺伝性網膜疾患の臨床的特徴と遺伝学的基盤を明らかにすることによって，臨床像と遺伝子型との関連性を見いだすことである。

Lanthon desaturated panel D-15 test (desaturated test) は，Farnsworth dichotomous test (panel D-15) に比べ，色相を変えずに明度を上げ彩度を落とした色覚検査器で，程度判定に用いられている。今回，異常3色覚における本検査器の有用性について検討した。対象は，等色法で異常3色覚と診断され panel D-15 を pass した中で，矯正視力 1.0 以上で眼疾患を認めない 162 例（男性 155 例，女性 7 例）である。desaturated test を実施し pass か fail に判定した。本検査を pass する割合が，1 型 3 色覚と 2 型 3 色覚で等しいかどうか  $\chi^2$  検定にて検討し，オッズ比を算出した。有意水準 5% 未満を有意差ありとした。また，11 歳未満と 11 歳以上で 2 分し，pass と fail の割合を比較した。1 型 3 色覚では 35.2% (19/54) が fail し，2 型 3 色覚では 17.5% (19/108) が fail した。両群間で有意差 ( $p=0.013$ ) を認め，2 型 3 色

覚に比べ，1 型 3 色覚で fail するリスクが 2.5 倍 (95% 信頼区間 1.1-5.7) 高かった。1 型・2 型 3 色覚ともに 11 歳未満の fail する割合が著しく高かった。desaturated Test で程度判定を試みる場合には，1 型 3 色覚者が 2 型 3 色覚者に比べ fail しやすい傾向があること，11 歳未満を対象者にした場合 fail する割合が高いことを念頭におく必要がある。

#### II. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 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で加療した 2 症例の報告と治療プロトコールを呈示した。角結膜上皮内癌と診断された 2 例を治療した。73 歳男性と 81 歳女性で，いずれも片眼性であった。病理学的診断は，それぞれ severe dysplasia, carcinoma in situ であった。5 フルオロウラシルによる治療は，0.5% 点眼で安全性を確認した後，1% に増量した。点眼は 1 日 4 回で 4 日間続けた後に 1 ヶ月休薬し，これを 1 クールとして 6 クールを予定した。2 症例とも，上記の方法による治療で顕著な改善が得られた。角膜障害はなかった。角結膜上皮内癌に対する 1% 5 フルオロウラシルのパルス点眼療法は，有効かつ安全であった。

2. 眼部悪性リンパ腫は眼付属器悪性リンパ腫と眼内悪性リンパ腫の 2 種があり，眼付属器悪性リンパ腫は近年増加傾向にある。眼部悪性リンパ腫の診断について概説した。

3. 眼窩腫瘍手術のうち前方アプローチの実際について，眼付属器における悪性リンパ腫の診断の進め方について，シンポジウムで講演した。

#### III. 生化学部門

##### 1. 網膜変性とナノ化神経保護因子

我々は前年度の研究において，視細胞変性モデルにおける塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor; bFGF) 徐放化システム (ナノスフェア) の保護効果につき発表した。今回，神経保護作用と血管新生抑制作用を併せ持ち，bFGF より副作用が少ない色素上皮由来因子 (PEDF) のナノスフェアを用いて，視細胞保護効果について検討した。その結果，徐放性 PEDF ナノスフェア群では，投与後 4 週目で，free PEDF 群と比較して ERG の a 波，b 波の振幅残存率は高く，視細胞 (錐体，桿体) の外節も維持された。徐放性 PEDF ナノスフェアは，ターゲティング効果と徐放効果により視細胞保護効果が得られる可能性がある。

##### 2. アレルギー性結膜炎とサイトカイン

最近の研究からアレルギー性結膜炎の病態形成に

細胞間生理活性物質であるサイトカインが重要な役割を担っていることがわかってきた。我々は実験的アレルギー性結膜炎モデルを用いて新規サイトカインであるインターロイキン 31 の役割について検証をすすめている。

#### 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。一次視覚中枢における信号上昇は、空間周波数、反転周波数の異なる 2 種類の視覚刺激において、いずれも両眼刺激において片眼刺激を上回る傾向をしめした。また、信号上昇率、両眼加重比は 2 つの視覚刺激により異なる結果を示した。以上より、この異なる 2 種類の視覚刺激は、一次視覚中枢で異なる両眼加重処理が行われていることが示唆された。

#### V. 神経眼科部門

1. Frequency doubling perimetry (FDP) は視神経炎の視野異常を検出できることが報告されている。今回、視神経炎の回復時における視野の変化を、近年新たに開発された FDP である Humphrey Matrix (Matrix) により評価し、従来汎用されている Humphrey 視野計 (HFA) と比較した。視野計測は HFA と Matrix を使い、プログラムはそれぞれ 30-2 threshold により行われた。その結果、Matrix は、HFA より鋭敏に視野障害を検出できた。Matrix は回復時視神経炎の視野障害を正確に評価し、経過観察にも有用であることが示された。

2. 近年の分子遺伝学の検討から、eNOS 遺伝子に幾つかの多型があることがわかり、そのうち、T (-786) C 変異が本態性高血圧症や心筋梗塞と関連があることが明らかにされた。一方、非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の本態に関して、近年、血管の攣縮がその主体を担っているとの見方が強まっている。今回われわれは NAION と eNOS 遺伝子多型との間に関連があるか検討した。その結果、eNOS 遺伝子の T (-786) C 変異が NAION の発症と有意に関連があることが示された。eNOS 遺伝子の T (-786) C 変異は NAION 発症の重要な危険因子である可能性がある。

3. 瞳孔異常ならびに瞳孔不同の鑑別について著書に記した。

4. 急性圧迫性視神経症によって発見された

McCune-Albright 症候群を報告した。

5. 拡散テンソル画像検査 (DTI) は、新しいテクニックで、白質内での軸索繊維の走行を可視化することができる。機能的 MRI (fMRI) と DTI が、側頭葉病変患者における同名半盲とで視放線と皮質の賦活を同時に評価するために施行された。左の後頭葉皮質が解剖学的に保たれていたにもかかわらず、fMRI は右側でより弱い左側の皮質の賦活を示した。DT tractography は、患側の視放線が後頭葉極に達しないことを示した。我々の技術は、この患者の半盲が視放線のワーラー変性に起因することを示唆することができた。fMRI と DTI は、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

治療に角膜手術が必要な疾患に対して、全層角膜移植だけでなく、個々の症例に適したパーツ移植を行っている。表層の混濁に対しては、エキシマレーザーを用いた治療的角膜切除術 (photorefractive keratectomy, PTK)、もう少し深い混濁に対しては、Automated lamellar therapeutic keratoplasty (ALTK) を含めた表層移植術を行う。内皮細胞機能不全の症例には、Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) を積極的に行っている。白内障部門と協力し、角膜内皮細胞減少症例の白内障手術には、白内障手術と DSAEK との計画的な手術を行うことで、良好な成績を得ている。

ドライアイ、角膜感染症、角膜外傷、遺伝性の角膜疾患、アレルギー性角膜疾患、円錐角膜など角膜すべての分野で最新の治療を取り入れるようにしている。

#### 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る、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)が生じるといわれている。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、フォール

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、ようやくフォー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、この新しいフォー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. 第二世代の FDT, Humphrey Matrix と、画像解析装置である GDx-VCC, 光干渉断層計 OCT3000 を比較し、早期緑内障の検出精度の評価を行った。その結果、FDT Matrix は早期緑内障に対して、他の画像診断ツールと同等の検出精度があり、パラメーターとしては pattern standard deviation (PSD) が最も有効であった。

2. 線維柱帯切除術後の濾過胞の評価をその大きさ、高さ、形状などから詳細に観察し、leaking bleb や overhanging bleb を引き起こす危険因子について術式、術後管理の両面から多角的に検討した。

3. 収差が視野特に周辺視野に及ぼす影響を検討した。その結果、LASIK 眼や眼内レンズ眼では、周辺視において非点収差とコマ収差がみられ、網膜に投影される点像自体が測定部位により異なることが確認された。しかし、Stiles-Crawford 効果などの網膜特性や瞳孔系などにより、網膜に投影された点像のぼやけは減弱されている可能性がある。今後、網膜特性も加味した、周辺視と収差の検討が必要であると思われる。

## IX. 電気生理部門

我々は、遺伝性網膜変性疾患症例に対し、網膜のどの細胞レベルでの機能障害かを評価するため、網膜電図 (ERG) を施行している。

ERG は、さまざまな網膜細胞からの反応が複合され、1つの波形として記録される。ERG 記録には、3種類の検査機器を用い、全視野型、局所型、カラー ERG である。全視野型においては国際基準に従い、錐体細胞および桿体細胞を分離して記録している。局所型においては、中心約 30 度の範囲、特に錐体細胞の機能を反映しており、61 個の領域に分割して各領域に反応を検査することが可能である。カラー ERG は、赤緑錐体細胞と青錐体細胞を分離し、それぞれの反応を記録している。

今後、全視野型 ERG において得られた波形は、コンピュータプログラムを用いてさらに分離され、1種類の網膜細胞からの波形を抽出することで、さらに詳細な網膜障害のレベルを発見することを検討し

ている。

## 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収めている。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. ぶどう膜部門

### 1. 難治性網膜ぶどう膜炎に対する抗 TNF $\alpha$ モクローナル抗体治療

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対して新しい治療薬である抗 TNF $\alpha$  モクローナル抗体製剤インフリキシマブの積極的な投与を行っている。

2. 眼内炎では、眼内液の直接検鏡や培養検査で病原体が検出不能な場合があり、迅速かつ高感度な病原体の検出法の開発が待ち望まれている。今回、既に敗血症の病原体検索に使用されている細菌同定 DNA チップを用いて、硝子体液中の細菌同定を試みた。敗血症用細菌同定 DNA チップは硝子体液中の病原体を迅速かつ高感度に検出できた。本検査は眼内炎の早期診断・治療に有用である可能性がある。

3. Cogan 症候群はぶどう膜炎、強膜炎、非梅毒性角膜実質炎、難聴など多彩な臨床症状を呈する疾患で、本邦では比較的稀である。今回、片眼の漿液性網膜剥離で発症し、その後の経過から Cogan 症候群と思われた 1 例を経験したので報告した。Cogan 症候群にステロイドパルス療法は有効であると考えられるが、漸減時の再発には注意を要する。

## XII. 視覚神経心理部門

### 1. fMRI により同定されたヒト V1 の 2 つの時間チャンネル

われわれは fMRI によりヒト視覚野の空間的に均一な（ガンツフェルト）輝度変化に対する反応を計測した。空間コントラストをもたない時間的に様々な刺激提示を試み、BOLD 信号が、過去の心理物理実験が報告される持続性チャンネルと一過性チャンネル

の応答から成り立っていることを見いだした。これらの独立した 2 つのチャンネルを線形解析で同定し、V1 での偏心度にとまなうこれらのチャンネル相対的寄与が変化することを明らかにした。

### 2. 機能的磁気共鳴画像法による他覚的視野検査の開発

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を開発し、この有用性を判断するために、半視野視覚刺激を用いて実験を行い、模擬半盲視野を描画することに成功した。

### 3. 一次視覚野の可塑性の研究

fMRI を用いて若年性黄斑変性（JMD）の第一次視覚野（V1）での網膜病変投射領域の有意な反応について評価した。これらの反応はこれまで皮質可塑性によるものであると解釈されてきた。被験者は視覚刺激を受動視条件もしくは、視覚刺激関連課題条件で固視した。受動視条件では、V1 に広い無反応領域を認め、これらの領域を病変投射領域（LPZ）と定義した。ところが課題条件では、JMD 被験者の LPZ は有意な反応を呈した。この課題依存性信号は可塑性とは異なる仮説で説明されることができた。この反応は、課題依存のフィードバック信号によって発生すると考えられた。われわれは、本来正常網膜からのフィードフォワード入力により抑制されていた課題依存性フィードバック信号が、網膜病変によるフィードフォワード信号欠如により顕正化されていると推察した。

## XIII. ロービジョン部門

脳外傷とロービジョンの患者の視力を二つの方法で測定し、その違いを検討した。われわれは、テラアキューティカード（TAC）とランドルト環で視力を測定し、さらに視野の程度を調べた。そして、脳外傷の患者と偏心視をしている患者においては、TAC で測定した視力がランドルト環で測定した視力に比べ有意に高いことがわかった。それからわれわれは、神奈川県ハビリテーション病院のロービジョンクリニックに受診した学童のうち、視覚障害者施設による支援を受けた症例について別に報告した。

### 「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) Sakai T, Matsushima M, Shikishima K, Kitahara K. Comparison of standard automated perimetry with matrix frequency-doubling technology in patients with resolved optic neuritis. *Ophthalmology* 2007; 114(5) : 949-56.
- 2) Sakai T, Kuno N<sup>1)</sup>, Takamatsu F<sup>1)</sup>, Kimura E<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Santen Pharmaceutical), Kohno H, Okano K, Kitahara K. Prolonged protective effect of basic fibroblast growth factor-impregnated nanoparticles in Royal College of Surgeon Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(7) : 3381-7.
- 3) Aoki Y, Takahashi G, Kitahara K. Comparison of Swedish interactive threshold algorithm and full threshold algorithm for glaucomatous visual field loss. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(2) : 196-202.
- 4) 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. *臨眼* 2007; 61(6) : 1001-5.
- 5) 秋山悟一, 増田洋一郎, 郡司久人, 敷島敬悟. 急性圧迫性視神経症によって発見されたMcCune-Albright症候群の1例. *神経眼科* 2007; 24(4) : 437-42.

### II. 総 説

- 1) 常岡 寛. 巻頭言 白内障手術の最近の話題 Current Topics in Cataract Surgery. *日眼会誌* 2007; 111(9) : 695-7.
- 2) 常岡 寛. Wound-assisted 法による眼内レンズ挿入. *あたらしい眼科* 2008; 25(3) : 329.
- 3) 敷島敬悟. 眼部悪性リンパ腫の診断. *日の眼科* 2007; 78(4) : 391-4.
- 4) 高橋現一郎. 【眼の収差を理解する】視野検査と眼球光学系の収差. *あたらしい眼科* 2007; 24(11) : 1479-87.
- 5) 敷島敬悟. 健診における眼科疾患のチェックポイント. *都臨技会誌* 2007; 35(3) : 153-4.

### III. 学会発表

- 1) 常岡 寛. 極小切開白内障手術. 第22回日本眼内レンズ屈折矯正手術学会総会. 松山, 6月.
- 2) 常岡 寛. 白内障手術教育. 第111回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 3) 常岡 寛. 極小切開白内障手術による同時手術. 第31回日本眼科手術学会総会. 横浜, 2月.
- 4) 常岡 寛. 白内障手術—リカバリーの基本. 第31回

日本眼科手術学会総会. 横浜, 2月.

- 5) 常岡 寛. 白内障術中合併症対策. 第61回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 6) Tsuneoka H. Bimanual Micro Phaco and HOYA-IOL implantation through a 1.7 mm incision. XXV Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Stockholm, Sept.
- 7) 敷島敬悟. 眼付属器における悪性リンパ腫の診断と治療 診断の進め方. 第111回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 8) 郡司久人. 緑内障手術療法. 第3回千葉緑内障カンファレンス. 柏, 11月.
- 9) Takahashi G. FDT and FDT Matrix and influence of the aberration to the visual field. Asian Oceanic Glaucoma Society 2007. Bangkok, Dec.
- 10) 高橋現一郎. 周辺視における眼球光学系の収差の影響. 第18回日本緑内障学会. 岐阜, 9月.
- 11) 酒井 勉, 神前賢一, 月 花環, 保坂大輔, 渡辺 朗, 島津光伸 (三菱化学). DNAチップによる硝子体液中の細菌同定. 第41回日本眼炎症学会総会. 東京, 7月.
- 12) Sakai T, Kohno H, Hayashi T, Watanabe A, Tsuneoka H. Polypoidal choroidal vasculopathy in patients with central serous chorioretinopathy. The 3rd International Symposium on Macular Diseases. Sydney, Sept.
- 13) 酒井 勉, 久保寛之, 浅川晋宏, 常岡 寛. 網膜中心静脈閉塞症における動脈硬化関連遺伝子多型の検索. 第61回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 14) 小笠原幹英, 伊藤正臣, 柴田朋宏, 田中 聡, 丹治麻子, 久米川浩一, 郡司久人. 網膜復位術の手術成績. 第31回日本眼科手術学会総会. 横浜, 2月.
- 15) Kohno H, Sakai T, Kitahara K, Saito S. Staphylococcal enterotoxin B enhances experimental autoimmune uveoretinitis. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting 2007. Fort Lauderdale, May.
- 16) 神野英生, 酒井 勉, 林 孝彰, 渡辺 朗, 常岡 寛. 中心性漿液性脈絡網膜症既往眼に発症したポリープ状脈絡膜血管症. 第61回日本臨床眼科学会. 京都, 10月.
- 17) 秋山悟一, 新井香太, 清水恵里香, 林 敏信. 硝子体手術を施行した結核性ぶどう膜炎の一例. 第492回慈眼会. 東京, 10月.
- 18) 柳沼厚仁, 酒井 勉, 神野英生, 並木美夏, 山崎佳代子, 吉利 尚, 鎌田芳夫, 北原健二. Cogan症候群と思われた一例. 第41回日本眼炎症学会総会. 東京, 7月.
- 19) 正井晶子, 林 孝彰, 月 花環, 竹内智一, 酒井 勉, 渡辺 朗, 常岡 寛. 網膜静脈分枝閉塞症に続発する黄

斑浮腫に対する Bevacizumab 硝子体注入の治療効果。第46回網膜硝子体学会総会。青森，11月。

- 20) 宮崎かづき，柏田てい子，林 孝彰，北川貴明，久保朗子，浦島充佳，北原健二，常岡 寛。1型3色覚および2型3色覚におけるLanthony desaturated panel D-15 testの意義。第48回日本視能矯正学会。東京，11月。[日視能矯正会プログラム抄集 2007；48：61]

#### IV. 著 書

- 1) 常岡 寛。処置一麻醉。眼科診療便利手帖。改訂2版。東京：診断と治療社，2007。p.322-3.
- 2) Tsuneoka H. Implantation of a New HOYA-IOL, Y-60H, through a 1.7 mm Corneal Incision. In: Garg A, et al. Mastering the Techniques of Advanced Phaco Surgery. New Delhi: Jaypee Brothers, 2008. p.209-13.
- 3) Tsuneoka H. Minimally Invasive “In-the-bag” Bimanual Phaco. In: Garg A, et al, editors. Mastering the Techniques of Advanced Phaco Surgery. New Delhi: Jaypee Brothers, 2008. p.203-8.
- 4) 敷島敬悟。13. 瞳孔疾患 視蓋瞳孔。田野保雄，榎田哲夫総編集。今日の眼疾患治療指針。第2版。東京：医学書院，2007。p.418.
- 5) 敷島敬悟。13. 瞳孔疾患 瞳孔不同（鑑別疾患）。田野保雄，榎田哲夫総編集。今日の眼疾患治療指針。第2版。東京：医学書院，2007。p.418-20.

#### V. その他

- 1) 常岡 寛。白内障を予防。サンケイスポーツ。2007.
- 2) 常岡 寛。新任教授からの一言－慈恵医大眼科をよろしく願ひ致します。東京都眼科医会報 2007；200：12-3.
- 3) 常岡 寛。白内障・緑内障 防ぐ，治す！－白内障の手術はここまで進歩した！切開創はわずか2mm，日帰り手術も可能。健康 2007；32(12)：78-9.
- 4) 常岡 寛。最近の白内障手術。港区医師会報 2008；115：91.
- 5) 酒井 勉。内眼炎の新しい診断と治療。田辺三菱製薬株式会社講演会。東京，12月。

## 耳鼻咽喉科学講座

- |           |  |
|-----------|--|
| 教授：森山 寛   | 中耳疾患の病態とその手術的治療，副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術の開発         |
| 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                             |
| 准教授：波多野 篤 | 頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法                                |
| 准教授：小島 博己 | 中耳疾患の病態とその手術的治療，頭頸部腫瘍の基礎的研究                    |
| 准教授：鴻 信義  | 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療                               |
| 講師：富谷 義徳  | 感染症の研究   |
| 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：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：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：飯田 実   | 音声障害の診断・治療，嚥下障害の診断・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                  |

### 教育・研究概要

#### I. 耳科領域

中耳粘膜再生の基礎的実験と臨床応用に向けての実験をはじめとして，真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の研究，安全な手術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ナビゲーションシステムの開発を行っている。また当院で行った真珠腫手術についてのデータはデータベースに記録され，手術例の病態分析，術式の検討，疫学調査，術後成績などの検討を行っている。難聴担

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おり、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病変に対しての頭蓋底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。

中耳炎および難聴外来では現在 8 人の参加のもと、毎週月曜日午後専門外来を設け、術後患者の診察、経過観察およびデーターの管理を主に行っている。患者数も最近では毎週 60 人を越えている。滲出性中耳炎外来は毎週火曜日午後に行われ、個々の乳突蜂巣の発育程度に応じて治療法の選択を行っている。また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抜去時期の決定を行っている。

神経耳科領域の研究面では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につき解析を行っている。臨床的には、メニエール病、急性低音障害型感音難聴に関して、その背景因子であるとされるストレスや心因的な要因について心理テスト等を用い引き続き解析中であり、治療の中で役立っている。また BPPV に対しては赤外線 CCD カメラによる眼振検査や ENG により、原因である患側の半規管の同定を行うとともに理学療法を施行している。

## II. 鼻科領域

鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術 (ESS: Endoscopic Sinus Surgery) の症例および術後経過に関する前向きな臨床研究を行った。また副鼻腔、髄膜瘤、髄液漏、下垂体疾患などの頭蓋底疾患に対する内視鏡下の鼻内的アプローチによる治療を重ね、低侵襲性手術の利点・欠点について検討を行っている。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し実際に手術を施行した。現在、機械の精度や性能を改造中である。

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。またブドウ球菌スーパー抗原の関与に関する研究も同時に進めている。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。

## III. 頭頸部腫瘍領域

現在の頭頸部癌治療の主体としては、①手術 ②RT (放射線治療) ③CRT (放射線科学療法併用療法) 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 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 TS-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 は、放射線治療施行と同時に chemotherapy として CDDP, 5-FU 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、比較的良好な奏功率を得ているが、治療成績については現在検討中である。また最近では、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

ん剤 TS-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、5-FU 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 超選択的動注科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。

更に頭頸部癌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

##### 1. 音声外科手術

声帯ポリープ・声帯結節・声帯嚢胞などに対して、適応を的確に判断し、フレキシブルファイバースコープ下の外来日帰り手術と全身麻酔下ラリಂಗマイクروسージャリー (LMS: Laryngomicrosurgery) を行っている。LMS においては最新のマイクロフラップ法を導入している。術前・術後の音響分析・空気力学的検査・アンケートなどの評価の比較を行うことにより、より厳密な手術適応の判断が出来るよう検討を行う。

片側性反回神経麻痺に対しては、長年アテロコラーゲン注入術による外来日帰り手術を行ってきたことにより、その限界が見えてきたため、必要と考えられる症例には喉頭枠組み手術を積極的にやっていく。

##### 2. 痙攣性発声障害の診断と治療

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。

##### 3. 嚥下障害の評価と治療

嚥下障害の評価と治療には神経内科やリハ科など他科との連携、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

睡眠障害はメタボリックシンドロームをはじめとする身体疾患との関連が注目されている。また、小児では「キレる子供」など感情をふくめた脳機能の発達に影響を与えることが注目されている。

現在、我々が注目し取り組んでいるのは

- 鼻呼吸と睡眠の安定性
- アレルギー性鼻炎 (花粉症) の睡眠障害
- 小児の OSAS における ADHD 様症状
- 小児の OSAS における身体発育
- アデノイド顔貌における顎顔面発育と睡眠呼吸障害
- 成人 OSAS に対する新しい外科治療

などである。CPAP 治療が一般的となり、一般の耳鼻咽喉科医は SAS の治療から一歩ひいている印象をもつが、正常な鼻呼吸と正常な睡眠の重要性を啓蒙できるのは耳鼻咽喉科医だけである。多くの先生の睡眠医療への参加を歓迎する。

##### 「点検・評価」

耳科領域においては慢性中耳炎、中耳真珠腫、耳小骨奇形や耳硬化症などの中耳疾患、側頭骨錐体尖部病変、頭蓋底病変、内耳道病変などに対する手術手技や成績の評価を行った。基礎面では中耳粘膜再生の研究 (動物実験)、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い、良好な成績をおさめた。国内外の学会におけるシンポやパネルへの参加要請も多く、また各種講演会の講演依頼も増えている。さらに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 17 例を経験した。また第 23 回耳手術研修会を開催し全国の大学や基幹病院から集まった 20 名の医師の研修を行った。

鼻科領域については当教室で開発した内視鏡下鼻内副鼻腔手術 (ESS: Endoscopic Sinus Surgery) の術式の適応拡大を行い、炎症以外の眼窩壁骨折、鼻・副鼻腔腫瘍、髄液漏や下垂体疾患など頭蓋底疾患も対象としている。今後の Skull base navigation surgery への展開が容易になった。基礎的研究では難治化 (好酸球形副鼻腔炎) の要因としてのブドウ球菌スーパー抗原や真菌に関して検討した。またアレルギー分野では鼻内線維芽細胞の包括的な遺伝子解析を行い遺伝子発現のパターンの違いが認識された。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) が多く寄せられて年々増加している。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 (2007 年で第 15 回を数

える)。また韓国の医師のための ESS 研修会も 2007 年で第 11 回目が開催され 15 名の参加があった。両研修会に於ける Live surgery が好評であった。

頭頸部腫瘍領域では機能温存を最大限に考慮した根治的な治療を行っている。一つは遊離皮弁を用いた再建手術であり、他方は化学療法同時併用放射線療法である。外来での治療が可能な経口抗がん剤の TS-1 内服と放射線療法併用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。咽頭癌の早期発見のため NBI 内視鏡を用い、表在性の中・下咽頭癌の早期発見を行っている。

喉頭・音声領域では日帰り手術としてフレキシブルファイバー下の喉頭疾患治療の確立を目指している。また痙攣性発声障害に対するボツリヌス toxin 注射例も症例が積み上げられも良好な症状改善が確認されている。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)が稼働している。とくに小児の睡眠障害の検討が進んだ。

文部省科研費も基盤研究、若手研究と計 8 題が交付を受けた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 小島博己, 田中康広, 宮崎日出海, 谷口雄一郎, 村上信五, 森山 寛. 錐体部真珠腫の臨床像について 当科における術式および治療成績の検討. 日耳鼻会報 2008; 111(2): 50-7.
- 2) 福家智仁 (山田日赤), 伊藤裕之 (神リハ), 加藤孝邦, 山田弘之 (山田日赤). 進行性神経疾患における誤嚥防止術と介護者の QOL. 日気食会報 2007; 58(4): 371-376.
- 3) 千葉伸太郎. 小児の睡眠呼吸障害の特徴に関する研究 睡眠呼吸障害からみたアデノイド顔貌. 耳鼻展望 2007; 50(3): 142-56.
- 4) 千葉伸太郎. Cyclic alternating pattern (CAP) による睡眠評価をおこなった小児閉塞性睡眠時無呼吸の 1 例. 不眠研究 2007; 33-5.
- 5) 千葉伸太郎, 遠藤 誠, 森脇宏人, 内田 亮, 森山 寛, 望月太一, 木下 陽. GERD 睡眠呼吸障害患者における胃食道逆流症 (GERD) と QOL に関する検討. 日気管食道会報 2007; 58(2): 189-90.
- 6) Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshikawa M, Moriyama H, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M. Functional

polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 2007; 36(4): 491-96.

- 7) 松脇由典, 浅香大也, 大櫛哲史, 吉田拓人, 鴻 信義, 森山 寛. 好酸球性副鼻腔炎の疫学, 病態, 治療. 日鼻科会誌 2007; 46(1): 42-3.
- 8) Yaguchi Y, Wada K, Uchimizu H, Tanaka Y, Kojima H, Moriyama H. Middle ear mucosa regeneration by grafting of artificial mucosa. Acta Otolaryngol 2007; 127(10): 1038-44.
- 9) Uchimizu H. Effects of inflammatory changes in the middle ear mucosa on middle ear total pressure. Acta Otolaryngol 2007; 127(10): 1031-7.
- 10) 高柳博久, 小森 学, 中山次久, 米本友明, 部坂弘彦, 森山 寛. 特発性縦隔気腫 6 症例の検討. 日気管食道会報 2007; 58(6): 574-81.
- 11) 高柳博久, 小森 学, 中山次久, 米本友明. 当院 (急性期病院) における嚥下障害の取り組み. 耳鼻展望 2008; 51(1): 62-5.
- 12) 飯村慈朗, 蒲 信泰, 平林秀樹, 春名眞一. 視器障害を伴う後部副鼻腔嚢胞の臨床的検討. 耳鼻展望 2007; 50(6): 410-5.
- 13) 吉村 剛, 野原 修, 大森剛哉, 宇井直也, 葉山貴司, 小島純也, 石井彩子, 永倉仁史, 小澤 仁, 今井透, 遠藤朝彦. 花粉飛散量による特異的 IgE 値の変動スギ特異的減感作療法施行症例における検討. 耳鼻展望 2007; 50(3): 157-63.
- 14) 吉村 剛, 吉川 衛, 鴻 信義, 春名眞一, 森山 寛. 喘息を合併する慢性副鼻腔炎におけるロイコトリエンの関与について. 耳鼻展望 2008; 51(1): 26-32.
- 15) 小林俊樹, 平澤良征, 宇田川友克, 歌橋弘哉, 飯田誠. 喉頭浮腫を合併したムンプス感染症の 1 症例. 耳鼻展望 2008; 58(1): 49-51.

### II. 総 説

- 1) 森山 寛. 診断の指針 治療の指針 中耳真珠腫症病態と治療. 総合臨 2007; 56(8): 2551-2.
- 2) 森山 寛. 副鼻腔炎の手術適応について. クリニシアン 2007; 54(7): 779-81.
- 3) 森山 寛, 小島博己. 先天性真珠腫の病態と手術的治療. 都医雑誌 2007; 60(4): 51-5.
- 4) 今井 透. 病診・診診連携 花粉症情報提供における病診連携. 鼻アレルギーフロンティア 2007; 7(2): 52-6.
- 5) 中島庸也 (東京歯科大学). 【口腔内病変をどう診るか】 口腔の診断に必要なこと 視触診のポイント. JOHNS 2007; 23(12): 1753-5.
- 6) 柳 清. 【鼻副鼻腔手術を極める】 内視鏡下鼻副鼻腔手術における留意点とコツ 眼窩壁骨折.

JOHNS 2008; 24(2) : 239-43.

- 7) 小島博己, 【私が診断・治療に苦慮した中耳炎】 癒着性中耳炎の手術と長期成績. ENTONI 2007; 76: 45-50.
- 8) 鴻 信義, 小児副鼻腔炎に対する手術療法の適応と問題点. 日鼻科会誌 2007; 46(1) : 73-4.
- 9) 鴻 信義, 【鼻副鼻腔手術を極める】 内視鏡下鼻副鼻腔手術における留意点とコツ 副鼻腔炎における前頭洞へのアプローチ. JOHNS 2008; 24(2) : 193-6.
- 10) 松脇由典, 内水浩貴, 森山 寛, 【好酸球増多性疾患】 好酸球性中耳炎・副鼻腔炎の病態と治療. アレルギーの臨 2007; 27(9) : 688-92.

### III. 学会発表

- 1) Moriyama H. Surgery for attic and stapes tympanosclerosis. 26th Politzer Society Meeting. Cleveland, Oct.
- 2) Moriyama H. Appropriate standard for surgery of pars flaccida cholesteatoma. 9th Japan-Taiwan conference in Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Sendai, Nov.
- 3) Moriyama H. Nasal endoscopy: Applications and limitations. How and when to use in office and emergency room? 12th International Rhinologic Society. Venecia, Dec.
- 4) 森山 寛. 耳鼻咽喉科医の育成を目指して. 第108回日本耳鼻咽喉科学会. 金沢, 5月. [日耳鼻会報 2007; 110(4) : 205]
- 5) 森山 寛. 医事紛争の現状と防止策 病院において. 第21回日耳鼻専門医講習会. 名古屋, 11月.
- 6) 加藤孝邦. 頭頸部癌の治療—下咽頭癌治療—. 第50回日本形成外科学会総会. 東京, 4月.
- 7) Ito H (Kanagawa Rehabilitation Hospital). Treatment of dysphagia due to medullary lesion Treatment of dysphagia. 4th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Seoul, June.
- 8) 伊藤裕之 (神奈川リハビリテーション病院), 加藤孝邦. 嚥下運動の pattern generator と嚥下障害の機能訓練. 第31回日本嚥下医学会. 横浜, 2月.
- 9) 波多野篤, 濱 孝憲, 飯野 孝, 清野洋一, 齋藤孝夫, 加藤孝邦, 森山 寛. 腫瘍の局在と頭蓋底との関係から見た鼻腔・篩骨洞悪性腫瘍に対する手術術式の検討. 第31回頭頸部癌学会. 横浜, 6月. [頭頸部癌 2007; 33(2) : 172]
- 10) 波多野篤, 中嶋真人, 鴻 信義, 加藤孝邦. 頭蓋底近傍の鼻副鼻腔悪性腫瘍切除における内視鏡使用の有用性. 第19回日本頭蓋底外科学会. 東京, 7月. [日本頭蓋底外科学会誌
- 11) Kojima H. (Panel discussion) Cochlear implantation in patients with chronic otitis media. Management of severe neurosensorial hearing loss. 3rd Consensus on Auditory Implants. Marseille, June.
- 12) 小島博己, 田中康広, 谷口雄一郎, 山本和久, 宮崎日出海, 村上信五, 森山 寛. 摘出困難部位に対する真珠腫手術. 第17回日本耳科学会. 博多, 10月.
- 13) Otori N. Endoscopic sinus surgery for inverted papilloma. Asia Pacific Rhinology Forum on Advanced FESS and Endoscopic Skull Base Surgery. Hong Kong, July.
- 14) 千葉伸太郎. (臨床セミナー 4) いびき, 無呼吸の手術治療—手術適応とそのコツ—. 第108回日本耳鼻咽喉科学会. 金沢, 5月.
- 15) 田中康広, 志和成紀, 山本和央, 谷口雄一郎, 小島博己, 森山 寛. 当科における鼓室形成術 IV 型の術後聴力成績. 第17回日本耳科学会. 福岡, 10月.
- 16) Yoshikawa M, Wada K, Yoshimura T, Okada N<sup>1)</sup>, Saito H<sup>1)</sup> (National Research Institute for Child Health and Development), Moriyama H. Identification of interferon-inducible gene expression in fibroblasts derived from allergic and nonallergic patients. World Allergy Congress 2007. Bangkok, Dec.
- 17) 宮崎日出海, 中富浩文 (虎ノ門病院), 森山 寛. 聴神経腫瘍に対する Minimally Invasive Retrosigmoid Approach—Tear drop Euro coin bur hole technique—. 第17回日本耳科学会総会. 福岡, 10月. [Otol Jpn 2007; 17(4) : 503]
- 18) Matsuwaki Y, Inoue Y, White TA, Ponikau JU, Moriyama H, Kita H. Alternaria stimulates activation of eosinophils through PAR2. Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Washington D.C, Sept. [Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 137; 201]
- 19) Iida M, Woo P<sup>1)</sup>, Ivey CM<sup>1)</sup> (Mount Sinai Hospital). Superior thyroid cornu syndrome: an unusual cause of cervical dysphagia. 87th ABEA (American Broncho-Esophagological Association) Annual Meeting. San Diego, Apr.
- 20) Yoshida T, Matsuwaki Y, Asaka D, Moriyama H. The role of protease-activated receptors (pars) in chronic rhinosinusitis (crs). American Academy of Allergy Asthma & Immunology 2008 Annual Meeting. Philadelphia, Mar. [J Allergy Clin Immunol 2008; 121(2) : 73]



#### IV. 著 書

- 1) 飯田 誠. 鼻の病気がわかる本. 東京: 法研, 2007.
- 2) 小島博己. 中耳炎. 病気と薬パーフェクト BOOK 2008(薬局 2008年3月増刊号). 東京: 南山堂, 2008. p. 1235-7.
- 3) 吉川 衛. DNA チップによる遺伝子発現解析. 森山 寛, 岸本誠司, 小林俊光, 川内秀之. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第3版. 東京: 医学書院, 2008. p. 609-10.

#### V. その他

- 1) 加藤孝邦. 鼻の画像診断解析. 九州大学院医学研究院耳鼻咽喉科学教室学術講演会. 博多, 7月.
- 2) 加藤孝邦. NBI内視鏡と耳鼻咽喉科疾患. 第16回中央ブロック ENTカンファランス東京. 東京, 10月.
- 3) 加藤孝邦. 喉頭機能保存を目指した下咽頭癌の診断と治療—NBI内視鏡と手術を中心に—. 第3回栃木頭頸部癌カンファランス. 宇都宮, 11月.
- 4) 齋藤孝夫. 耳下腺腫瘍の診断と治療. 東京都耳鼻咽喉科医会学術講演会. 東京, 1月.
- 5) 宮崎日出海. 中耳・内耳手術に対応した術中三次元ナビゲーションシステムの開発. 第453回慈大耳鼻科会総会. 東京, 4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(外):	根津 武彦	集中治療
准教授:	近江 禎子	局所麻酔
准教授:	瀧浪 將典	安全管理, 術中モニター
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:	三尾 寧	循環器, 麻酔薬の臓器保護作用
講師:	庄司 和広	術後疼痛管理
准教授(派):	上出 正之	臨床麻酔
准教授(派):	小山 直四	臨床麻酔

#### 教育・研究概要

##### I. 臨床麻酔領域の研究

###### (1) 小児麻酔アウトカム研究

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。小耳症患者(HFMの一種と考えられる)を対象に調査したところ、先天性心疾患の罹患率は5%程度であり、神経堤細胞由来の構造(例えばファロー四徴症など)に異常を持つ疾患だけであった。これらの患者の遺伝子研究は、神経堤細胞の発生・分化に関する情報を提供できる可能性がある。

###### (2) 新たな輸液指標に関する研究

パルスオキシメータのプレチスモグラフ波形振幅の呼吸性変動を測定する脈波変動指標(PVI: Radical 7™. Masimo)は、輸液管理の非侵襲的な指標として有用である可能性があることが近年示唆されている。PVIと、輸液管理の指標として有用であるとされている一回拍出量変動(SVV: FloTrac CO monitor™. Edwards)および従来一般的に輸液管理の指標とされてきた中心静脈圧(CVP)を測定、比較して、より低侵襲に安全な術中輸液管理が行えるかを検討した。

### (3) ステントグラフト挿入術に対する麻酔法の検討

ステントグラフト挿入術に対して、区域麻酔と全身麻酔の2つの方法が考えられるが、その優劣については明らかではない。本研究では、麻酔方法によって術中・術後の合併症の頻度・種類に差があるかどうかを検討した。

### (4) 術後鎮痛法に関する研究

婦人科良性疾患に対し、硬膜外PCA (patient controlled analgesia) を適用し、患者満足度・合併症などについて、従来の鎮痛法を比較検討した。

## II. 集中治療領域の研究

### 1. エンドトキシン散乱測光法の開発

血小板凝集測定装置を応用して、エンドトキシンの新しい測定法を開発中である。測定原理はリムルス活性を利用しているので、従来の測定法と同じであるが、より早期に微量なエンドトキシンの測定を可能とした。現在は、臨床検体を測定することでエンドトキシン測定 of 臨床的有用性を検討中である。

### 2. PMX (エンドトキシン吸着療法) の有用性についての研究

敗血症患者に対するPMXの効果、作用機序は、いまだ未解決である。当施設では、多施設共同研究に参加し、PMXの臨床効果の検討を行っている。

### 3. 急性期DIC診断基準の妥当性についての研究

DICを早期に診断するために急性期DIC診断基準が発表されたが、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いない。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いない。そこで当施設における急性期DIC診断基準に照らしたDICの発生頻度、予後との関係、治療内容とDICマーカーの推移の関係を前向きに調査した。現在、データ解析中である。

### 4. ICU専属医師体制 (semi-closed ICU) の効果と診療評価

ICUでは、2006年4月より4名のICU専従医を配置し平日当直を開始し、2007年7月より専従医を6名とし土日当直も開始した。これによる院内重症患者予後に対する効果を評価するため、多方面の調査を行っている。

2005年度に一般病棟にて人工呼吸器が使用された症例を対象とし、カルテより人工呼吸管理、栄養

管理、血糖管理、鎮静鎮痛方法に関する情報を収集した。47例を対象に検討を行った (死亡率57%)。76%の症例で鎮静薬が投与されたが、約半数において鎮痛薬の併用は行われていなかった。鎮静スコアの記載は28%にのみ行われ、ほとんどはRamsay scoreであり (12例)、多くは4点以上であった (94%)。人工呼吸器施行中に栄養が投与された症例は68%で、ほとんどが経静脈栄養であった (91%)。インスリンの投与方法は1例を除き皮下投与で、血糖の測定間隔はほとんどが8時間毎であった。300mg/dl以上の高血糖が13.5%認められた。病棟での人工呼吸器装着患者はスタンダードな集中治療とは乖離した管理を受けていた。

2006年度、2007年度の2群に分け、ICUおよび病棟にて人工呼吸管理を行った件数、宿直帯の臨床工学技士コール、トラブル対応件数の比較を行った。2006年度、2007年度におけるICUの人工呼吸管理件数は416件、469件と増加し、病棟の呼吸管理件数は90件、47件、CEコール件数は136件、87件、トラブル対応件数は103件、56件と減少を認めた。ICU運用形態の変化に伴い病棟で行われていた人工呼吸管理がICUにて行われるようになったことが呼吸器安全使用対策の一要因であると考えられた。

重症患者管理において重要な処置の一つである気管切開を例にとり、2005年度と2006年度とに群分けし比較検討した。2005年度に比し2006年度においてICU入室症例数の増加を認めたにもかかわらず、気管切開施行症例の有意な減少を認めた (前期群7.9%、後期群4.8%、 $p=0.0043$ )。ICU専従医の配置により適切な気管切開の適応を見極めたことで、気管切開症例の減少にいたったものと考えられた。

## III. ペインクリニック領域の研究

### 1. 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。嗜癮性が極めて少なく、呼吸抑制も起こしにくい、ヨーロッパを中心に使用されている。日本では1977年に注射剤が導入されたが、現在までほとんど使用されていなかった。しかし、近年ようやくその有効性が再確認され、ここ数年中に経口剤が導入される予定である。当部ではトラマドールの有用性にいち早く注目し、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。その結果を日本臨床麻酔学会，日本ペインクリニック学会で発表するとともに，日本臨床麻酔学会誌，日本麻酔学会誌に投稿，現在査読中である。

## 2. 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。

## 3. 乳癌術後慢性痛の治療

乳癌は年間4万人の人が罹患する女性では最も多い癌である。早期に発見されれば10年生存率は90%以上と予後が良いことから癌生存者は多く，術後のQOLは重要である。乳癌の場合，ほとんどの患者が手術を受け術後には特有の慢性痛が残存することが欧米では報告されているが日本ではほとんど報告されていない。さらに日本では術後の慢性痛は軽視されてきたため治療も遅れている。

これまで術後慢性痛の発生率については調査を行い，今まで考えられていたよりも高率に痛みが残存していることが明らかとなった。2007年度は厚生労働省癌対策助成金班研究の一環として乳腺科医に対し術後慢性痛である乳房切除後疼痛症候群の現状と治療に関するアンケート調査を行った。調査には224人の乳癌学会専門医の協力を得られた。アンケート調査の結果として乳癌治療に関わる多くの医師が術後慢性痛の存在を認識していることが明らかになった。しかし，術後の慢性痛の中で最も多い乳房切除後疼痛症候群に対する対応として経過観察されている割合が高く治療していない割合が高いこと，また治療を行っていても適切な治療が行われていないことが明らかとなった。治療効果についても不十分との解答が多くを占め現状では治療が奏効していないことが明らかとなった。今後はこれらの結果を踏まえ医師に対する啓蒙活動や適切な治療を普及するための研究を行っていく予定である。

## IV. 基礎研究領域の研究

### (1) 脊髄レベルにおける疼痛機序に関する研究

集中治療の鎮静薬として用いられている選択的 $\alpha 2$ アゴニスト，デキサメドミジン(以下DEX)であるが，動物実験において髄腔内投与では強力な鎮

痛作用を発揮し，脊髄保護作用も報告されている。これまでに急性疼痛モデルを用いて髄腔内投与したDEXが神経伝達物質放出を抑制することを示してきた。一方，モルヒネの長期髄腔内投与では耐性や肉芽腫による神経障害を引き起こすことがわかっており，臨床でも問題になっている現状である。現在までの研究でDEXの長期髄腔内投与を行っても脊髄レベルでの神経障害などの副作用は少ないことが分かった。オピオイドとDEX併用にて肉芽腫形成抑制や耐性抑制作用があるかどうかを現段階で研究している。

### (2) 実験的肺高血圧の治療に関する研究

肺高血圧は未だ治療法が確立しない難治疾患であるが，肺血管の三次元構造の改変(リモデリング)が肺高血圧の進展に重要であることが，明らかになってきている。このリモデリングを抑制する転写因子に注目した治療薬として，血管平滑筋細胞の活性化の関連する転写因子の転写活性を特異的に変化させるタミバロテンを検討した。

## 「点検・評価」

臨床のdutyが多く，研究に割けられる人的余裕がないのが最も問題であるが，そのなかでも質的に高い臨床研究・基礎研究を目指していく必要がある。継続して，研究を可能にする基盤を講座内に確立できるようにしていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yasui Y, Masaki E (Tohoku University), Kato F. Sevoflurane directly excites locus coeruleus neurons of rats. *Anesthesiology* 2007; 107(6): 992-1002.
- 2) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E. S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33(9): 1563-70.
- 3) Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-Van Straaten HM, Ronco C. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007; 30(4): 281-9.

- 4) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 431-9.
- 5) Haase M, Silvester W, Uchino S, Goldsmith D, Davenport P, Tipping P, Boyce N, Bellomo R. A pilot study of high-adsorption hemofiltration in human septic shock. *Int J Artif Organs* 2007; 30(2): 108-17.
- 6) 鹿瀬陽一, 小幡 徹, 野村真弓, 岡本靖久, 岩井健一, 斉藤敬太, 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. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2007; 11(1): 209-14.
- 7) 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と有効性に関する検討. 日集中治療医学会誌 2007; 14(4): 611-2.
- 8) 北脇丈博, 内野滋彦, 上岡栄司, 上原 淳, 間藤 卓. 持続腎臓代替療法中の抗凝固薬としてのメシル酸ナファモスタットと低用量ヘパリンの比較. 日集中治療医学会誌 2007; 14(4): 563-9.
- 9) 栗山陽子<sup>1)</sup>, 北原雅樹, 小島圭子, 津田佳代子<sup>1)</sup>, 宮内佳代子<sup>1)</sup>, 大村昭人<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>帝京大学). 慢性および亜急性疼痛の3症例 環境・経済要因の際立った例. 日ペインクリニック会誌 2007; 14(2): 123-7.
- 10) 河野昌史<sup>1)</sup>, 安齋明雅<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>三思会東本厚木病院), 北原雅樹, 大村昭人 (帝京大学). 術後の硬膜外鎮痛中に対麻痺が緩徐に発現した潜在性転移性硬膜外腫瘍の1症例. 日ペインクリニック会誌 2007; 14(4): 418-20.
- 11) 内野滋彦. そもそも急性腎不全って何? 定義の変遷と重症度分類. *EMERGENCY CARE* 2007; 20(9): 918-21.

## II. 総 説

- 1) Uchino S. Choice of therapy and renal recovery. *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl): S238-42.
- 2) 北原雅樹. 慢性疼痛の管理体制に必要な知識 米国における Multidisciplinary Pain Clinic の現状と問題点. *ペインクリニック* 2007; 28(別冊春): S286-92.
- 3) 井上大輔, 相羽恵介, 北原雅樹, 谷藤泰正, 成田年<sup>1)</sup>, 鈴木 勉<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>星薬科大学). 【日常診療に役立つ痛み知識】全身にみられる痛み 癌の痛み治療トピックス. *診断と治療* 2007; 95(6): 847-53.

## III. 学会発表

- 1) Mio Y, Bienengraeber M<sup>1)</sup>, Kwok C<sup>1)</sup>, Stadnicka A<sup>1)</sup>, Bosnjak JZ<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Medical College of Wisconsin). Isoflurane protects mitochondrial bioenergetics in human heart. 2008 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Francisco, Oct. [*Anesthesiology* 2007; 107: A859]
- 2) Mio Y, Shim HY<sup>1)</sup>, Schwabe AD<sup>1)</sup>, Bienengraeber M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Medical College of Wisconsin). Xenon attenuates ischemic/reperfusion injury by protecting mitochondrial bioenergetics in rats. 2008 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Francisco, Oct. [*Anesthesiology* 2007; 107: A849]
- 3) Mio Y, Camara A<sup>1)</sup>, Bosnjak JZ<sup>1)</sup>, Bienengraeber M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Medical College of Wisconsin). Isoflurane produces reactive oxygen species, trigger of anesthetic-induced preconditioning, by inhibition of complex I in rat cardiac mitochondria. 52th Annual Meeting of the Biophysical Society. Long Beach, Feb. [*Biophysical Journal* 2008; 94: 1557]
- 4) Hidano G, Utsumi I, Uezono S. Prevalence of congenital heart disease and difficult intubation in children with microtia. American Society of Anesthesiologists 2007 Annual Meeting. San Francisco, Oct.
- 5) Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S. A comparison of RIFLE criteria and AKIN criteria for acute kidney injury in hospitalized patients. The Society of Critical Care Medicine's 37th Critical Care Congress. Hawaii, Feb.
- 6) Uchino S. What is the incidence and outcome of renal failure in ICU patients who develop renal failure? 9th International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Montreal, June.
- 7) Shibasaki Y, Hattanmaru Y, Kondo I. Anatomic view of subaracnoid space in lumbar disc herniation and spinal canal stenosis by myelographic computed tomography~second report. The 14th World Congress of Anesthesia. Cape Town, Mar.
- 8) Endo A, Kase Y, Obata T. Dexmedetomidin for endovascular neurosurgery. 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Management (ISICM). Brussels, Mar.
- 9) 岩井健一, 内野滋彦, 鹿瀬陽一, 甫母章太郎, 吉田啓, 瀧浪将典. 妊娠・出産を契機に後天性血友病を発症した1例. 第35回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2月. [*日集中治療医学会誌* 2007; 15(Suppl.): 226]

- 10) 遠藤新大, 松田苑生, 大谷法理, 庄司和広. 術後回診データベースの作成および解析結果. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 札幌, 6 月.
- 11) 佐藤 優, 佐島威行, 小林秀嗣, 柴崎敬乃, 近藤一郎, 橘 真郎 (シンガポール大学). ヒト脳脊髄液含有アミノ酸に関する研究: 妊産婦と非妊産婦の比較. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 札幌, 6 月.
- 12) 瀧浪将典. (シンポジウム) よく使う薬の副作用: 吸入麻酔薬の副作用. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 13) 瀧浪将典. (ランチョンセミナー) 周術期患者管理における低侵襲血行動態モニタリングの意義と将来展望. 日本麻酔科学会北海道地区学術集会. 札幌, 9 月.
- 14) 木村昌平, 近江禎子, 肥田野求実, 岡本靖久, 松田祐典. 脊髄空洞症 47 症例における麻酔管理, 周術期管理の検討. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 札幌, 6 月.
- 15) 山本 祐, 肥田野求実, 宇佐美夕子, 舩田吉伸, 近江禎子. アペルト症候群における気道の評価. 日本麻酔科学会第 54 回学術集会. 札幌, 5 月.
- 16) 小島圭子, 北原雅樹, 内田 賢, 福岡英祐 (亀田総合病院), 工藤一大 (帝京大学), 上園晶一. がん生存者のための緩和治療 乳癌患者に対する早期介入. 第 47 回日本癌治療学会総会学術集会. 横浜, 10 月.
- 17) 井上大輔, 市場 保, 相羽恵介, 北原雅樹, 吉澤明孝, 木口貴夫, 谷藤泰正. 緩和ケアチームで神経ブロックを生かすために「木(痛み)を見て森(病人)を見ない」ことのないように. 日本ペインクリニック学会第 41 回大会. 横浜, 7 月.
- 18) 北原雅樹, 花田真紀<sup>1)</sup>, 小島圭子, 岸田謙一, 河野博充<sup>2)</sup>, 大村昭人<sup>3)</sup> (帝京大学). 慢性疼痛に対する経口トラマドールの有効性について 6 症例の報告. 日本ペインクリニック学会第 41 回大会. 横浜, 7 月.
- 19) 北原雅樹. 臨床方針決定のための痛みの評価 (Pain assessment for clinical decision-making) ペインクリニックのための痛みの評価. 第 27 回日本臨床麻酔学会大会. 東京, 10 月.
- 20) 齋藤敬太, 内野滋彦, 岩井健一, 吉田 啓, 鹿瀬陽一, 瀧浪将典. ICU 専属医の配置による呼吸管理の変化 気管切開症例の検討. 第 35 回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2 月. [日集中治療医学会誌 2007; 15 (Suppl.): 216]

## リハビリテーション医学講座

- 教授: 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
- 准教授: 小林 一成 リハビリテーション医学全般・脳卒中・神経筋疾患・歩行分析
- 講師: 鄭 健錫 (出向) 脳血管障害, 脊髄損傷, 義肢・装具, 動作解析, 脳外傷, 高次脳機能障害の包括的リハビリ
- 講師: 菅原 英和 (出向) 脳血管障害・脊髄損傷のリハビリテーション, 嚥下障害のリハビリテーション
- 講師: 武原 格 (出向) リハビリテーション医学一般, 脳卒中リハ, 嚥下障害
- 講師: 船越 政範 (出向) リハビリテーション全般, 脳卒中リハビリテーション, 小児のリハビリテーション

## 教育・研究概要

### I. びまん性軸索損傷における脳血流検査—easy Z-score imaging system (eZIS) の有用性についての検討—

びまん性軸索損傷 diffuse axonal injury (以下 DAI) は, 慢性期の後遺症として高次脳機能障害や失調症が知られているが, 通常の画像検査で異常が認められない場合がある。今回我々は, 慢性期の DAI 患者において, 血流低下の程度を健常人と比較し算出できる画像統計解析法 Easy Z-score imaging system (以下 eZIS) の有用性を, 従来の MRI 検査と比較検討した。

対象は, MRI T2 \* および eZIS を施行した 35 歳以下の DAI 27 例 (男性 20 例, 女性 7 例, 平均年齢 26.6 歳, 受傷時平均 GCS 7.2, 発症～検査平均 754 日) である。

まず全例に神経心理学的検査を行い, 高次脳機能障害の存在を確認した。次に MRI・eZIS 画像所見の検討を行った。さらに脳室拡大の程度を bifrontal CVI にて評価し, 対象を拡大有り (CVI  $\geq$  35%, 12 例) と無し (CVI < 35%, 15 例) の 2 群に分けて検討を行った。

MRI T1・T2 および FLAIR 像では 15/27 例, MRI T2 \* は 22/27 例, eZIS は 24/27 例で異常所見

を認めた。異常所見の部位は、T2 \* で前頭葉深部白質 (15 例)・脳梁 (13 例)・脳幹 (7 例) の順に多かったが、eZIS では 22 例 (81.5%) で前頭葉血流低下、12 例 (44.4%) で帯状回血流低下を認めた。拡大有群では、FIM 運動・認知・合計、MMSE、VIQ・FIQ、TMT-B、三宅式無関係が有意に低かった。脳室拡大が無く、T1・T2 および FLAIR で異常の認められなかった 12 例のうち、T2 \* では 7 例、eZIS では 10 例で異常所見が検出可能であった。

MRI 検査に eZIS 検査を追加することにより、MRI 検査のみでは把握が困難であった DAI における前頭葉機能低下を客観的画像検査として捉えることが可能であったと推測された。

## II. 急性期脳卒中患者の早期転帰先予測に影響する因子の検討

DPC の導入により急性期脳卒中患者の早期に転帰先を決定していくことが求められている。今回我々はリハビリテーション (以下リハ) 診療で行う評価項目の中で直接自宅退院の決定に影響が大きい因子の抽出を試みた。

対象は平成 19 年 9 月から平成 20 年 3 月までに都立大塚病院に入院されたくも膜下出血を除く急性期脳卒中患者のうちリハ依頼された 83 例である。対象を転帰先で「直接自宅に退院した群」43 例と「回復期リハ病棟もしくは療養型施設へ転院された群」40 例に分けた。

評価項目はリハ依頼された初診時、発症から 2 週間後と 4 週間後の JSS、ABMS、BI を調査した。

2 群間で有意差を認めた項目から、ロジスティック解析にて選択された変数は「初診時の BI 歩行 (OR 2.78, 95% 信頼区間 1.36~5.68)」、 「初診時の JSS 運動下肢 (OR 3.41, 95% 信頼区間 1.43~8.13)」「発症 2 週間後の BI 歩行 (OR 5.13, 95% 信頼区間 2.52~10.42)」であった。麻痺が軽く、歩行が可能であれば外来通院の選択肢も検討できるため、直接自宅退院が可能であったと考えられる。

はずれ値の症例は、歩行可能だが認知症で見守りの必要性があるものの介護力が乏しく、療養型施設へ転院された。また、再発の軽度両片麻痺では歩行ゴールの達成に時間が必要で回復期病棟へ移行した。他に改善の見込みが低い ADL 全介助の状態でも介護できる体制が整ったので直接自宅退院する症例も認めた。

前向き研究により急性期脳卒中患者における直接自宅退院の決定は発症から 2 週間以内の下肢麻痺重症度と歩行能力で判断できる可能性が示唆された。

ただし、介護力や介護サービスの調整についても検討しなければならない。

## III. 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

入院患者の実生活の場である病棟をリハビリテーション実施場面とする病棟訓練は、急性期患者のリスク管理と並行した早期離床目的で行われるだけでなく、多くの回復期リハビリテーション病棟において導入が推奨されている。しかし、その効果に関するエビデンスはない。そこで、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検討した。回復期リハビリテーション病棟に入院したテント上一側性病変を有する初発脳卒中片麻痺患者のうち、2003 年 9 月~2004 年 12 月に入院した 102 例と、2005 年 3 月~2006 年 3 月に入院し病棟訓練を受けた 81 例を対象に、診療録より後方視的に年齢、性別、診断名、麻痺側、発症後期間、入院期間、転帰先、訓練時間、FIM を抽出し、両群のリハビリテーション効果、対費用効果を比較した。その結果、両群間で年齢、性別、診断名、麻痺側、発症後期間、転帰先、入院時 FIM について有意差はなかった。病棟訓練導入後、入院期間は平均 100.3 日から 75.2 日へ有意に短縮し、FIM 改善効率、運動項目、認知項目共に有意に大きくなった。また、入院費用では平均 23% の削減、FIM 一得点あたりにかかる費用では平均 10% の削減を有意に認めた。以上より、回復期リハビリテーション病棟における病棟訓練は、病棟での訓練内容・量・環境等の様々な側面より脳卒中片麻痺患者の ADL 改善効率の向上、経費削減の上で有用なシステムであると考えられた。

## IV. 左半側空間無視の責任病巣：新しい統計画像解析ソフト eZIS・vbSEE を用いた検討

従来の SPECT による局所脳血流評価は、徒手的な関心領域 (ROI) の設定や脳形態の個人差等の問題から、その精度が問われていた。これに対し、近年開発された画像解析ソフトは、より高い精度での評価を可能にすると期待されるため、これら新技術を用い左半側空間無視 (以下、左 USN) の責任病巣を明らかにすることを試みた。右大脳半球のみに病巣をもつ慢性期脳卒中患者 14 人 (評価時年齢:  $62 \pm 16$  歳、発症後経過期間:  $90 \pm 76$  日) を対象に、これらを臨床的な左 USN の有無で 2 群 (左 USN 有り群: 7 人、無し群: 7 人) に分類した。全対象に、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT を施行、得られた結果を eZIS (Easy Z-score Imaging System) および vbSEE (voxel

based Sterotactic Extraction Estimation) を用いて解析し、右大脳半球に小葉レベルの ROI を設定した。各 ROI 内の局所脳血流低下の重症度指標として、Z-score の平均点 (severity index: SI) を算出した。各領域での SI を両群間で比較、いずれの領域で有意な差異があるか Mann-Whitney 検定で検討した。加えて、SI のカット・オフ値を 3.5 以上と設定し、いずれの領域の局所脳血流低下が左 USN 発現と有意な関連性を示すか Fisher 直接確率検定法で検討した。SI は、右縁上回、角回、など 16 領域で 2 群間で有意差を認めた。SI 3.5 以上と左 USN 発現との間で有意な関連性を示したのは、縁上回のみであった ( $p=0.04$ , 感度 57.1%, 特異度 100%)。新たな画像解析ソフトにより、右大脳半球内のいずれの部位の局所脳血流低下が左 USN の発現に大きく関わっているか、より正確かつ詳細に検討できた。

#### 「点検・評価」

I. 今回の対照群は、重症度や発症後期間に幅があった。重症度別、発症後期間別の検討が必要である。また画像検査で異常を認めなかった例もあり、今後はさらに、MRI 拡散テンソル画像等の DAI の本体である軸索損傷による評価を追加していく必要があると思われる。

II. 転院群を回復期リハ群と療養型施設群に分けた 2 群間でも分析を進めたい。

III. 病棟訓練について、ADL と経費の側面から有用性を示すことができたが、その要因となる背景因子の特定には、さらなる評価を進めていく必要がある。

IV. 今回の研究には今後に解決されるべき課題もいくつか存在している。第一は年齢によって局所脳血流の正常範囲が異なることで、cut off 値も、本来は年齢ごとに設定されるべきと考えられる。大脳局所によって SD が異なることも、特に cut off 値の設定に際して検討する必要がある。同時に、アーチファクトの出現を阻止するためには、ある程度 cut off 値の設定を高くせざるを得ないわけであるが、その反面、深部白質などにおいて評価不能となる部位が出現する可能性も考慮するべきであろう。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Uruma G, Hashimoto K, Onouchi K, Nishio Y, Kurita A, Inoue K. A new procedure for communication with a patient with minimal motor function and fatigability. *J Rehabil Med* 2007; 39(2): 185-

- 8.
- 2) Hashimoto K, Higuchi K, Nakayama Y, Abo M. Ability for basic movement as an early predictor of functioning related to activities of daily living in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21(4): 353-7.
- 3) Horiuchi H, Hashimoto K, Uruma G, Fujita G, Soga T, Iizuka H, Miyano S, Abo M. Successful rehabilitation after hip fracture to a patient with previous above-elbow amputation. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86(10): 861-4.
- 4) Hashimoto K, Uruma G, Abo M. Activation of the prefrontal cortex during the wisconsin card sorting test (Keio Version) as measured by two-channel near-infrared spectroscopy in patients with traumatic brain injury. *Eur Neurol* 2008; 59(1-2): 24-30.
- 5) Okamoto T, Hashimoto K, Aoki S, Ohashi M. Cerebral blood flow in patients with diffuse axonal injury—examination of the easy Z-score imaging system utility. *Eur J Neurol* 2007; 14(5): 540-7.
- 6) Hashimoto K<sup>1)</sup>, Okumura A<sup>2)</sup>, Shinoda J<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Chubu Medical Center for Prolonged Traumatic Brain Dysfunction of Neurosurgery), Abo M, Nakamura T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Medical and Dental University). Tensor magnetic resonance imaging in a case of mild traumatic brain injury with lowered verbal intelligence quotient. *J Rehabil Med* 2007; 39(5): 418-20.
- 7) 田中 平, 橋本圭司, 丸毛啓史, 安保雅博. 人工膝関節全置換術後リハビリテーションの検討. *J Clin Rehabil* 2007; 16(12): 1199-202.
- 8) 百瀬由佳 (東京女子医科大学), 小林一成. 脳腫瘍入院患者に対する早期リハビリテーションの効果. *Jpn J Rehabil Med* 2007; 44(12): 745-50.
- 9) 吉澤いづみ, 日下真里, 榎間 剛, 角田 亘, 安保雅博. 終末期乳癌によるリンパ浮腫に対して緩和的作業療法を施行した 1 症例. *慈恵医大誌* 2007; 122(6): 313-7.
- 10) 田中 平, 橋本圭司, 安保雅博, 榎間 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 (第 2 報). *J Clin Rehabil* 2007; 16(7): 652-6.
- 11) 中山恭秀, 安保雅博. 肘関節屈筋群における modified Ashworth scale の検者 5 名による信頼性の検討. *慈恵医大誌* 2008; 123(1): 1-5.
- 12) 菅原英和, 佐々木信幸, 安保雅博. 重度嚥下障害を残した Foix-Chavany-Marie 症候群の一リハビリテーション経験. *J Clin Rehabil* 2008; 17(3): 310-4.

- 13) 小林健太郎, 横山美加 (農協共済中伊豆リハビリテーションセンター), 武原 格, 西 将則, 稲田晴生, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 慢性期脳卒中患者における嚥下障害の帰結に影響する因子の検討 (第1報). J Clin Rehabil 2007; 16(7): 657-61.
- 14) 後藤杏里, 菅原英和, 佐々木信幸, 宮野佐年. 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. 総合リハ 2007; 35(12): 1469-74.
- 15) 百崎 良, 菅原英和, 佐々木信幸, 鈴木 禎, 巷野昌子, 安保雅博, 馬場 恵. n-ヘキサシアン中毒性多発神経炎患者のリハビリテーション経験. J Clin Rehabil 2008; 17(1): 102-6.

## II. 総 説

- 1) 橋本圭司. 高次脳機能障害の診断と認定. 実践成年後見 2008; 24: 27-30.
- 2) 大橋正洋. 総合リハビリテーションセンターを中心とした活動. 総合リハ 2007; 35(12): 1500-1.
- 3) 武原 格. 嚥下障害の評価. MED REHABIL 2008; 88: 1-7.
- 4) 後藤杏里, 西 将則, 猪飼哲夫. 廃用症候群について. MED REHABIL 2007; 82: 72-8.
- 5) 角田 亘, 橋本圭司. 障害の特徴. 総合リハ 2007; 35(9): 859-64.
- 6) 武原 格, 安保雅博. 嚥下造影検査と嚥下内視鏡検査. 総合リハ 2007; 35(12): 1498-9.
- 7) 小林一成. フィットネス. 総合リハ 2007; 35(10): 1205-8.

## III. 学会発表

- 1) 鄭 健錫, 大橋正洋, 青木重陽, 宮野佐年. 非ヘルペス性辺緑系脳炎の高次脳機能障害. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月.
- 2) 武原 格, 宮野佐年, 猪飼哲夫, 安保雅博, 西 将則, 岡本隆嗣, 高岸敏見, 後藤杏里. クエン酸ネブライザーによる咽頭喉頭感覚および反射的咳嗽力の検討 第3報. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S569]
- 3) 青木重陽, 鄭 健錫, 大橋正洋. 脳外傷患者における知覚過敏. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S263]
- 4) 植松海雲, 小山照幸, 高坂 哲 (東京都リハビリテーション病院), 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因子. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S247]
- 5) 後藤杏里, 星野寛倫 (森山リハビリテーション病

- 院), 安保雅博, 宮野佐年. 脳卒中による運動麻痺の回復一発症から5ヶ月以上経過をみて一. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S369]
- 6) 角田 亘, 橋本圭司, 梶間 剛, 安保雅博. 脳梗塞症例の良好予後を的確に評価する臨床的指標とはいかなるものか? 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S369]
- 7) 上久保毅, 安保雅博, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 長期に亘り変形視症を呈した多発性脳梗塞の1例一変形視の病巣は後頭葉で良いのか?一. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S353]
- 8) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年. 非荷重期間における抵抗運動の介入は骨格筋低分子量熱ショックタンパク質の発現低下を軽減する. 第62回日本体力医学会大会. 秋田, 12月. [体力科学 2007; 56(6): 618]
- 9) 梶間 剛, 橋本圭司, 宮村紘平, 荒川わかな, 植松海雲, 小林一成, 角田 亘, 安保雅博. NIRSを用いた前頭葉課題中の脳活動パターンの分類 健康人における検討. 第37回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 9月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(2): 127]
- 10) 山内秀樹, 安保雅博, 木村真規<sup>1)</sup>, 柴崎敏昭<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>共立薬科大学). 筋萎縮に伴う低分子量熱ショックタンパク質の発現変化. 第124回成医会. 東京, 10月.
- 11) 殷 祥洙, 稲田晴生, 音 琴勝<sup>1)</sup>, 峰田自章<sup>1)</sup>, 中澤征人, 小林雅子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>農協共済中伊豆リハビリテーションセンター), 宮野佐年. 静岡県における市町村別要介護認定の差異およびその妥当性の検証. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S342]
- 12) 片桐伯真, 藤島一郎<sup>1)</sup>, 黒田百合<sup>1)</sup>, 西村 立<sup>1)</sup>, 石橋敦子<sup>1)</sup>, 橋本育子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>聖隷三方原病院). 外国人に対する高次脳機能評価の問題点. 第20回日本リハビリテーション医学会中部・東海地方会. 名古屋, 9月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(2): 120-1]
- 13) 船越政範, 宮野佐年, 川田英樹<sup>1)</sup>, 神前智一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>とちぎリハビリテーションセンター), 安保雅博. 当センターにおける二分脊椎症例の現況. 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S400]
- 14) 佐々木信幸. 脳卒中患者における30%酸素吸入による記憶力増強作用. 第33回日本脳卒中学会総会. 京都, 6月. [脳卒中 2008; 30(2): 362]
- 15) 菅原英和, 佐々木信幸, 百崎 良, 宮野佐年. 当院回復期リハビリテーション病棟における片麻痺患者に対する下肢装具処方の現状 (金属支柱付とプラスチック



ク製の比較)。第44回日本リハビリテーション医学会学術集会。神戸、6月。

- 16) 鈴木 禎, 巷野昌子, 宮野佐年, 安保雅博。当院にて急性期治療が行われた脳卒中患者の経過および転帰。第44回日本リハビリテーション医学会学術集会。神戸、6月。[Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S271]
- 17) 巷野昌子, 鈴木 禎, 宮野佐年, 安保雅博。脳卒中(くも膜下出血を除く)発症10日目の端座位保持能力と歩行の転帰。第44回日本リハビリテーション医学会学術集会。神戸、6月。[Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S256]
- 18) 高岸敏晃, 宮野佐年, 猪飼哲夫, 安保雅博, 武原 格, 西 将規, 岡本隆嗣, 後藤杏里。上咽頭癌に対する放射線治療後6年経過し嚥下障害を発症した1例。第44回日本リハビリテーション医学会学術集会。神戸、6月。[Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S451]
- 19) 角田 亘, 橋本圭司, 榎間 剛, 安保雅博。Microbleedの存在は、組織プラスノーゲンアクチベーター投与後の脳出血発生の危険因子になりうるか? 第44回日本リハビリテーション医学会学術集会。神戸、6月。[Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S277]

#### IV. 著 書

- 1) 橋本圭司。高次脳機能障害どのように対応するか。東京: PHP 研究所, 2007。
- 2) 橋本圭司。高次脳機能障害がわかる本: 対応とリハビリテーション。東京: 法研, 2007。
- 3) 辰濃 尚, 安保雅博。急性期のリハビリテーションの課題と展望。京都: 金芳堂, 2007。

## 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
教 授: 小山 勉	救急初期診療, 外傷・脊椎
准教授: 大槻 穰治	救急初期診療, 外傷外科, スポーツ救急
講 師: 武田 聡	救急初期診療, 循環器疾患

### 教育・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19年には新たにレジデント3名を迎え、教授2名、准教授1名、講師1名、助教4名、非常勤2名、計10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)」及び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わらない。救急部研修は全診療科の全面的なバックアップの元に専属医と研修医のOJT (on the job training)

と屋根瓦方式によるマンツーマン方式で行われている。臨床実習では、医療情報の伝達能力、トリアージ、心肺蘇生法、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、教職員を対照に定期的に慈恵 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。

#### 〈医師への啓蒙活動〉

「JATEC コース(\*)」開催担当施設として、コースディレクター・コーディネーターを担当し、コース運営に携わっている (\*外傷診療に必要な知識と救急処置を、模擬診療を介して学習するトレーニングコース)。

### III. 研究

#### 〈臨床例に基づく研究発表〉

全国規模の頭部外傷データベース検討委員会(日本神経外傷学会)の主管幹事を担当しており、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、この検証作業を進めている。さらに、「低髄液圧作業部会」での検討を進め、低髄液圧症候群の病態について、より一層の理解を深めることにより、診断方法の確立を目指している。

厚労科研費研究事業である「脳血管障害の診断解析治療統合システムの開発」分担研究者を担当。班会議への出席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。

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。

また、日本ボクシングコミッション(JBC)より委託され、後方支援病院として脳神経外科医師とともにコミッションドクターを担当しており、プロボクサーの試合に関わる健康管理を行っている。

#### 〈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) 沢内 聡<sup>1)</sup>, 村上成之<sup>1)</sup>, 小川武希<sup>1)</sup>, 阿部俊昭<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本頭部外傷データベース検討委員会). 頭部外傷データベースにおける急性硬膜下血腫とびまん性脳損傷の受傷機転と病態の比較, 検討. *Neurol Surg* 2007; 35(7): 665-71.
- 2) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 交通事故による急性硬膜下血腫: 頭部外傷データベース 1002 例の検討. *日交通科協会誌* 2008; 7(1): 24-8.

#### II. 総説

- 1) 吉岡雅之, 筒井信浩, 大熊誠尚, 三宅 亮, 伊藤吉賢, 大橋一善, 小山 勉. 当院における過去 1 年間の救急受診患者の傾向と解析. *慈恵医大誌* 2008; 122(2): 89.
- 2) 小山照幸(聖マリアンナ医科大学東横病院), 笠井督雄, 吉田和彦, 武田 聡, 小川武希. 病院職員に対する心肺蘇生法教育(第 3 報). *蘇生* 2008; 27(1): 50-4.
- 3) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 急性硬膜下血腫とびまん性脳損傷の受傷機転, 病態 頭部外傷データベースの検討. *慈恵医大誌* 2007; 122(4): 174-5.
- 4) 大谷 圭, 小山照幸, 武田 聡, 笠井督雄, 太田 眞,

吉田和彦, 小川武希. 当院の院内救急システムの検討. 蘇生 2007; 26(2): 123-8.

- 5) 武田 聡, 松本孝嗣, 小川武希. 【救急医療・災害医療におけるシミュレーション学習】救急医療におけるシミュレーション学習の実際 蘇生とシミュレーション学習 ACLS. 救急医学 2007; 31(11): 1461-6.

### III. 学会発表

- 1) 大槻穰治, 奥野憲司, 武田 聡, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 小山 勉, 小川武希, 沼田美和子<sup>1)</sup>, 大越裕文<sup>1)</sup>, 加地正伸<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本航空インターナショナル). 当院の航空会社と連携した航空機事故の支援態勢. 第10回日本臨床救急医学会総会. 神戸, 5月.
- 2) 小川武希, 徳富孝志<sup>1)</sup>, 川又達朗 (日本大学), 重森稔<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>久留米大学). 改訂された重症頭部外傷治療・管理のガイドラインについて. 第27回日本脳神経外科コンGRESS総会. 仙台, 5月.
- 3) 明石 卓, 伊藤吉賢, 大橋一善, 大谷 圭, 小山 勉, 松尾七重, 小倉 誠, 加藤社紀, 増井文昭. B 群溶連菌による壊死性筋膜炎に対し CHD および外科的処置により救命しえた1例. 第8回千葉急性血液浄化研究会. 千葉, 5月.
- 4) 大槻穰治, 奥野憲司, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 小山 勉, 小川武希, 佐藤 順 (日本大学), 不動寺純明<sup>1)</sup>, 葛西 猛<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>亀田総合病院). 外傷性肝損傷における Resectional debridement. 第21回日本外傷学会. 千葉, 5月.
- 5) 佐藤 順<sup>1)</sup>, 齋藤 豪<sup>1)</sup>, 櫛 英彦<sup>1)</sup>, 丹正勝久<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本大学), 大槻穰治, 不動寺純明<sup>2)</sup>, 葛西 猛<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>亀田総合病院). 重症型肝損傷 (IIIb 型+傍肝静脈損傷) に対する手術手技. 第21回日本外傷学会. 千葉, 5月.
- 6) 吉田昌弘, 倉重真大, 石山 守, 小山友己, 三宅 亮, 伊藤吉賢, 小沢律子, 大橋一善, 大谷 圭, 小山 勉. インフルエンザ感染症に合併した横紋筋融解症の1例. 第3回千葉重症感染症研究会. 千葉, 6月.
- 7) 卯津羅雅彦, 武田 聡, 奥野憲司, 大瀧佑平, 大谷 圭, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 臨床実習期間中における心肺蘇生法教育. 日本蘇生学会第26回大会. 岡山, 10月.
- 8) 大瀧佑平, 大槻穰治, 卯津羅雅彦, 武田 聡, 奥野憲司, 大谷 圭, 小山 勉, 小川武希. MRI DWI で広範な蘇生後脳症像を呈するも良好な経過が得られた一例. 日本蘇生学会第26回大会. 岡山, 10月.
- 9) 小川武希. 頭部外傷データベースプロジェクト 2004 の概要. 第66回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10月.
- 10) 松本孝嗣, 武田 聡, 奥野憲司, 大橋一善, 大谷 圭, 片山 晃, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 大槻穰治, 小山 勉, 笠井督雄, 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124回成医会総会. 東京, 10月.
- 11) 平田雅文<sup>1)</sup>, 坂本哲也<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>帝京大学救急医学), 有賀徹 (昭和大学), 重森 稔 (久留米大学), 卯津羅雅彦, 小川武希. 日本神経外傷学会頭部外傷データベース 2004 報告【第一報】. 第35回日本救急医学会総会. 大阪, 10月.
- 12) 大貫隆広<sup>1)</sup>, 坂本哲也<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>帝京大学救急医学), 有賀徹 (昭和大学), 奥寺 敬 (富山大学), 太田富雄 (福岡教育大学), 小川武希, 中村紀夫. 重症頭部外傷における Emergency Coma Scale の有用性について—日本神経外傷学会頭部外傷データベース 1002 例の検討—. 第35回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 13) 卯津羅雅彦, 小川武希. 重症頭部外傷急性期における ICP 管理による治療手段の選択. 第35回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 14) 武田 聡, 奥野憲司, 吉田裕志, 滝沢信一郎, 笠井督雄, 卯津羅雅彦, 大槻穰治, 小川武希. 慈恵医大における院内救急コールに対する AED を使用した救急対応プログラム. 第35回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 15) 武田 聡, 松本隆嗣, 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35回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 16) 大槻穰治, 佐藤 順<sup>1)</sup>, 奥野憲司, 武田 聡, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 小山 勉, 小川武希, 櫛 英彦<sup>1)</sup>, 長尾 建<sup>1)</sup>, 丹正勝久<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>日本大学). Necrotizing Soft Tissue Infections の治療経験. 第35回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 17) 徳富孝志<sup>1)2)</sup>, 小川武希<sup>1)</sup>, 重森 稔<sup>1)2)</sup>(<sup>1</sup>頭部外傷データベース検討委員会 (日本神経外傷学会, 日本交通科学協議会), <sup>2</sup>久留米大学). The impact of age on traumatic brain injury. 韓国応急医学会. ソウル, 11月.
- 18) Shimizu K, Takenaga S, Mogami T, Namiki T, Koyama T, Harada J. CT-guided percutaneous laser disk decompression (PLDD) for lumbar disk hernia—results and efficacy in 297 cases—. 第19回先端医療技術学会国際会議 (SMIT 2007). 仙台, 11月.
- 19) 奥野憲司, 遠藤慎一<sup>1)</sup>, 卯津羅雅彦, 平沼浩一, 武田 聡, 大槻穰治, 小林博雄<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>石岡脳神経外科), 小川武希. 刃物により気管断裂, 甲状腺断裂, 外傷性頸動脈内膜損傷を来した一症例. 第58回日本救急医学会関東地方会. さいたま, 2月.

### IV. 著 書

- 1) 大槻穰治. 5. 胸腹部外傷. 公認アスレティックト

レーナー専門科目テキスト 第3巻：スポーツ外傷・障害の基礎知識。東京：日本体育協会，2007. p.170-6.

- 2) 小川武希. I. 救急医学総論, VI. 急性中枢神経障害. 井上大輔, 小川武希編著. STEP 救命救急. 東京：海馬書房, 2007. p.3-34, 140-54.
- 3) 大槻穰治. VII. 外傷. 井上大輔, 小川武希編著. STEP 救命救急. 東京：海馬書房, 2007. p.157-91.
- 4) 奥野憲司, 小川武希. 3章 緊急治療 II 外傷 1. 頭部外傷 1)骨折：陥没骨折（閉鎖性，開放性），視神経管骨折. 日本脳神経外科救急学会編，神野哲夫，河本圭司監修. すぐに役立つ脳神経外科救急ハンドブック. 大阪：メディカ出版，2008. p.204-8.

## V. その他

- 1) 伊藤朝子, 武田 聡, 片山 晃, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 大槻穰治, 小川武希. 防水スプレー吸入とその後の喫煙により発症したと考えられた急性肺障害の一例. 日臨救急医学会誌 2007; 10(5) : 534-8.

## 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
准教授：貝瀬 満	消化器内視鏡診断・治療，H.pylori・消化管発癌の基礎的臨床的研究
准教授：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
講師：今津 博雄	胆・膵内視鏡，超音波内視鏡，門脈圧亢進症，消化器病学

## 教育・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，画像強調技術を用いたより精度の高い内視鏡診断を行い，またその意義を科学的に明らかにするために前向き試験を行ってきた。また，近年患者にやさしい内視鏡として開発された極細径内視鏡を経鼻的に挿入する経鼻内視鏡が実地医家に普及してきたが，大学病院としての意義についても検討している。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。また，NBI 拡大内視鏡による癌診

断 criteria の作成およびその診断能について前向き試験を行っている。

2) 自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence Imagign: AFI) 励起光の照射によって消化管粘膜から発生する自家蛍光を内視鏡画像化する AFI を用いて、表在性消化管腫瘍の早期拾い上げ診断の意義を検討している。偽陽性が多いという欠点があり、未だ発展途上の modality であるが、通常光観察・AFI・NBI の 3 modality の組み合わせによる Trimodal endoscopy として臨床的意義が存在するものと思われる。AFI については前向き試験について国内外の学会・論文として既に発表しており、Trimodal endoscopy についても前向き試験を行い、臨床的意義を検討している。

3) 極細径内視鏡(経鼻内視鏡)：通常内視鏡の約半分の内視鏡径である極細径内視鏡は患者負担が少ない長所の反面、画質が劣るという短所を有する。表在性胃腫瘍診断能に対する極細径内視鏡とハイビジョン内視鏡の前向き比較試験を行い、極細径内視鏡は診断能が劣ることが明らかになった。従って、大学病院としては通常観察としてこの内視鏡を導入せず、従来どおり鎮静剤の適正な使用による楽な内視鏡を精度の高いスコープを用いて実施すべきと考える。一方、鎮静剤を用いず検査中に会話も可能という極細径内視鏡のメリットを生かし、消化管機能内視鏡という新しい分野に応用可能である。現在後述する、極細径内視鏡を用いた食道運動能・食道知覚診断法の開発について検討を行っている。

4) 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。

## 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) 内視鏡的治療の適応拡大と粘膜下層隔離術 (ESD): 早期胃癌については EMR の絶対適応に加え, 潰瘍非合併の低分化型腺癌, 20 mm 以上の粘膜内の高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例の適応拡大について, 病理学的背景をもとに検討を行っている。適応拡大病変を確実に治療切除するためには粘膜下層隔離術 (ESD) が不可欠である。切除処置具・局注剤を工夫することで, より確実に安全な

ESD が可能となってきた。ESD の合併症の実態とその予防法を明らかにするために, 胃内 pH モニターリングを行って, 酸分泌抑制剤の効果を明らかにするため, 前向き臨床試験を行い, その成果を国内外で報告してきた。また, ESD に併発する可能性がある菌血症の実態を明らかにするため, 高感度エンドトキシン測定系も併用した臨床的検討を行っている。

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) まだが 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: 2カ所で内視鏡を屈曲できる機能を有する multi-bending scope (M-scope) や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) を用いて, その意義について各内外で学会・論文として報告してきた。更に, 消化管粘膜全層切除術や NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) などの先進的内視鏡治療を目指し, 臨床研究を推進している。

## 3. *Helicobacter pylori* による胃発癌に関する研究

*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, 除菌後 5 年間の胃粘膜メチル化の変動について明らかにしており, 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・異時性に重複する中・下咽頭癌が食道癌患者の予後や生活の質 (Quality of life: QOL) の低下に大きく関わってくるようになった。中・下咽頭癌においても食道癌や胃癌と同様に早期診断・早期治療が何よりも重要なのであるが, 食道癌と異なり, ヨード染色の実施が著しく制約されるため, 早期の発見が

極めて困難とされてきた。しかし、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（下部消化管）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検査が昨年、本邦でも保険診療が認可され、それまで当院を含めた全国12施設の検討課題が厚労省を中心に評価された。現在、当科では原因不明の消化管出血をきたした症例を対象としてカプセル内視鏡検査を施行している。出血源の原因疾患の早期解明と合わせ、従来のプッシュ式シングルバルーン小腸内視鏡を駆使し、併用した新しい小腸疾患の治療・診断法の確立に取り組んでいる最中である。

また近年、大腸癌の急激な増加に伴い、早期発見・早期治療が望まれるところである。そこで最新型内視鏡を用いた腫瘍性病変の術前診断は治療方針決定に大きく寄与するところである。その術前診断に

よって、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（AFI）および狭小帯フィルターを搭載した特殊内視鏡（NBI）を使用し、診断精度の向上に取り組んでいる。またこれらの画像診断と病理組織診断において、臨床病理学的検討を行い、今後の的確な治療方針決定に向けて、全国レベルで情報を発信しているところである。

### 2. 手技・治療に関する研究

内視鏡機器の発達に伴って、検査・治療ともより安全に遂行させるのが必須と考えられる。また近年、縮小手術が望まれ、腫瘍径の大きい病変でも粘膜内に限局した病変では内視鏡的粘膜切除術の選択がされる傾向にある。しかしながら、上部消化管粘膜と異なり、腸管壁が薄く、出血・穿孔といった偶発症の発生頻度が各施設の検討からも著しく高く、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、症例に応じて内視鏡的粘膜切開術を含めた的確な治療法の選択を行い、その成績の検討に取り組んでいる。

またこれらの特殊機器の発達や技術の紹介をマスメディアを通じて紹介し、報告も行った。

## 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。さらに、第二世代超音波造影剤を用いてEUSの診断能の向上を目指している。

ERCPは確立された診断、治療手技であるが、ERCP後膵炎などの偶発症や、手技困難例の存在など、解決すべき点も少なくない。これらの問題を解決すべく、新しい造影カニューレの開発を行っている。

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。

さらに、ブタ膵を用いて Interventional EUS の手技を応用した新しい膵癌治療の開発を行っている。

## 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 病院の内視鏡部のほかに晴海トリートメントクリニック、健康医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容のより充実と効率化を図っている。本院では診療内容の改善と安全管理の観点から部門別に責任者をおいて日常的問題に対して迅速な対応を行っている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として定着してきた内視鏡教育システムを継続している。すなわち、各々の内視鏡領域における研修取得目標を立て、ステップごとの研修内容と各段階での指導医による評価を実践している。コンピュータによって virtual

endoscopy を可能とした computer based simulator を有効に活用している。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、更に本年より新たに大腸内視鏡認定試験を導入した。

臨床研究面では、内視鏡科の専門領域学会である日本消化器内視鏡学会における演題とくにシンポジウムなど主題への採択数は名実ともにわが国のトップに位置し、また米国消化器病学会採択演題数もわが国のトップレベルに達した。研究の成果を問うためには、学会で発表する形式と論文発表を行う二通りの方法がある。われわれが学会発表している独創的な研究成果の質・量から考えてみても impact factor の高い英文誌に投稿することが課題と強調しており、英文原著に採用される論文数が増加傾向にある。

附属 4 病院および関連クリニックでの内視鏡検査件数は、年間 35,000~40,000 件に及び、その検査数は国内外でも有数である。これらを臨床研究に応用していくためにはデータベース化の構築が必要である。本院を中心にデータベースを作成しているが、全体の統一したデータベース化を実現させていきたいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup> (Mayo Clinic College of Medicine). Transesophageal mediastinoscopy by submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve technique. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(4): 679-83.
- 2) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>, Marler RJ<sup>1)</sup> (Mayo Clinic College of Medicine). Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(4): 688-94.
- 3) Odagi I, Kato T, Imazu H, Kaise M, Omar S (Univ of Malaya), Tajiri H. Examination of normal intestine using confocal endomicroscopy. *J Gastroen Hepatol* 2007; 22(5): 658-62.
- 4) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>, Chung S<sup>1)</sup>, Cotton PB<sup>1)</sup>, Hawes RH<sup>1)</sup>, Kallou AN<sup>1)</sup>, Kantsevov SV<sup>1)</sup>, Pasricha PJ<sup>1)</sup> (Mayo Clinic College of Medicine). Transgastric cholecystectomy: transgastric accessibility

- to the gallbladder improved with the SEMF method and a novel multibending therapeutic endoscope. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(7) : 1028-34.
- 5) Sumiyama K, Gostout CJ (Mayo Clinic College of Medicine). Novel techniques and instrumentation for EMR, ESD, and full-thickness endoscopic luminal resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17(3) : 471-85.
  - 6) Fujishiro M (Univ of Tokyo), Takubo K (Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital), Sato Y (Showa Univ Northn Yokohama Hospital), Kaise M, Niwa Y (Nogoya Univ School of Medicine), Kato M (Hokkaido University Graduate School of Medicine), Muto M (National Cancer Center Hospital East). Potential and present limitation of endocytoscopy in the diagnosis of esophageal squamous-cell carcinoma: a multicenter ex vivo pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3) : 551-5.
  - 7) Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Yoshida Y, Tajiri H. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: A prospective comparative study. *Endoscopy* 2007; 39(11) : 937-41.
  - 8) Kaise M, Yamasaki T, Yonezawa J, Miwa J<sup>1)</sup>, Ohta Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Toshiba General Hospital), Tajiri H. CpG island hypermethylation of tumor-suppressor genes in *H. pylori*-infected non-neoplastic gastric mucosa is linked with gastric cancer risk. *Helicobacter* 2008; 13(1) : 35-41.
  - 9) Rajan E<sup>1)</sup>, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Lurken MS<sup>1)</sup>, Talley NJ<sup>1)</sup>, Locke GR<sup>1)</sup>, Szarka LA<sup>1)</sup>, Levy MJ<sup>1)</sup>, Sumiyama K, de la Mora-Levy JG<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Stoltz GJ<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>, Farrugia G<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mayo Clinic College of Medicine). Evaluation of endoscopic approaches for deep gastric-muscle-wall biopsies: what works? *Gastrointest Endosc* 2008; 67(2) : 297-303.
  - 10) Rajan E<sup>1)</sup>, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Lurken MS<sup>1)</sup>, Talley NJ<sup>1)</sup>, Locke GR<sup>1)</sup>, Szarka LA<sup>1)</sup>, Sumiyama K, Bakken TA<sup>1)</sup>, Stoltz GJ<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>, Farrugia G<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mayo Clinic College of Medicine). Endoscopic "no hole" full-thickness biopsy of the stomach to detect myenteric ganglia. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(2) : 301-7.
  - 11) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>, Chung S<sup>1)</sup>, Cotton PB<sup>1)</sup>, Hawes RH<sup>1)</sup>, Kalloo AN<sup>1)</sup>, Kantsevov SV<sup>1)</sup>, Pasricha PJ<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mayo Clinic College of Medicine). Pilot study of transesophageal endoscopic epicardial coagulation by submucosal endoscopy with the mucosal flap safety valve technique (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3) : 497-501.
  - 12) Sumiyama K, Gostout CJ<sup>1)</sup>, Rajan E<sup>1)</sup>, Bakken TA<sup>1)</sup>, Knipschild MA<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Mayo Clinic College of Medicine). Chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection by using mesna. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3) : 534-8.
- ## II. 総 説
- 1) 吉田幸永, 貝瀬 満, 米澤 仁, 加藤正之, 仲吉 隆, 豊泉博史, 郷田憲一, 山崎琢士, 田尻久雄. 拡大内視鏡による分類 胃 血管パターン分類. 胃と腸 2007; 42(5) : 604-12.
  - 2) 郷田憲一, 田尻久雄, 池上雅博, 伊藤恭子, 米澤 仁, 吉田幸永, 加藤正之, 益子貴博, 吉村 昇, 仲吉 隆, 貝瀬 満. Barrett 粘膜・食道の拡大内視鏡診断 NBI 拡大内視鏡による微細粘膜・毛細血管 pattern の解析. 胃と腸 2007; 42(5) : 683-90.
  - 3) 斎藤彰一, 池上雅博, 益子貴博, 月永真太郎, 加藤正之, 吉田幸永, 米澤 仁, 倉持 章, 郷田憲一, 今津博雄, 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄. 大腸腫瘍の異型度診断. 胃と腸 2007; 42(5) : 787-94.
  - 4) 今津博雄, 田尻久雄. 日本の食道・胃静脈瘤治療一問題点と今後の展開. 臨消内科 2007; 22(5) : 577-84.
  - 5) 加藤正之, 貝瀬 満, 荒川廣志, 吉田幸永, 米澤 仁, 吉村 昇, 豊泉博史, 郷田憲一, 田尻久雄. 胃 ESD の基本手技 患者と術者にやさしいセデーション. 消内視鏡 2007; 19(5) : 753-9.
  - 6) 貝瀬 満. 光学技術を応用した内視鏡診断. カレントセラピー 2007; 25(6) : 494-5.
  - 7) 豊泉博史, 貝瀬 満, 田尻久雄. ESD の適応症例一選択基準は何か. 消臨 2007; 10(4) : 409-13.
  - 8) 角谷 宏, 日野昌力, 池田圭一, 内山勇二郎, 炭山和毅, 倉持 章, 川村統勇, 田尻久雄, 岡本友好. 大口径コンベックス型超音波内視鏡による膵嚢胞ドレナージ術. *Gastroenterol Endosc* 2007; 49(10) : 2740-3.
  - 9) 相原弘之, 斎藤彰一, 加藤正之, 仲吉 隆, 田尻久雄. カプセル内視鏡の実際と工夫. 消化器科 2007; 45(5) : 475-80.
  - 10) 池田圭一, 田尻久雄. 消化器内科学 NOTES おなかに傷がつかない夢の手術となりうるか!? 医のあゆみ 2008; 224(10) : 799-800.
- ## III. 学会発表
- 1) 加藤正之, 貝瀬 満, 田尻久雄. 当院における Endoscopic submucosal dissection (ESD) の現状と展望. 第 73 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.



- 2) 内山勇二郎, 角谷 宏, 田尻久雄. 十二指腸乳頭部腫瘍の術前診断におけるNBI併用拡大内視鏡(MENBI)観察の有用性. 第73回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 3) 郷田憲一, 田尻久雄, 池上雅博. 表在性中・下咽頭病変および食道超微小腫瘍性病変に対するNBI(拡大)内視鏡の有用性. 第73回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 4) 米澤 仁, 貝瀬 満, 田尻久雄. 胃癌に対するESD後の再発の実態とその対処法〜より根治度の高いESDをめざして〜. 第73回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 5) Yamasaki T, Kaise M, Tajiri H. H. pylori eradication reverses CpG island hypermethylation of tumor-related genes in gastric ulcer patient, but not in gastric carcinoma patient. Digestive Disease Week 2007. Washington, DC., May.
- 6) Kato T, Odagi I, Kaise M, Tajiri H. Correlation of confocal endomicroscopy imaging with immunohistochemical localization patterns of fluorescein in biopsies of colon polyps and cancers. Digestive Disease Week 2007. Washington, DC., May.
- 7) Saito S, Mashiko T, Imazu H, Arakawa H, Kaise M, Tajiri H, Ikegami M, Tsuruta O. Novel autofluorescence imaging system is useful for detection of neoplastic lesion in colon tumor. Digestive Disease Week 2007. Washington, DC., May.
- 8) Nakayoshi T, Tamai N, Matsuda K, Nakamura Y, Isshi K, Narimiya N, Tajiri H. The infrared ray imaging (IRI) system may predict delayed-type bleeding from the mucosal defect after EMR or ESD for the gastric tumors. Digestive Disease Week 2007. Washington, DC., May.
- 9) Kaise M, Kato M, Yonezawa J, Yoshida Y, Sumiyama K, Yoshimura N, Toyozumi H, Goda K, Ikeda K, Tajiri H. Current status and future prospect in endoscopic treatment for superficial gastric neoplasia. Asian Pacific Digestive Week 2007 (APDW 2007). Kobe, Oct.
- 10) Tamai N, Matsuda K, Isshi K, Kawamura M, Nakayoshi T, Nakamura Y, Narumiya N, Tajiri H. IRI (infra red imaging) system has a potential to prevent post-therapeutic bleeding after endoscopic therapy for the colon polyps. Asian Pacific Digestive Week 2007 (APDW 2007). Kobe, Oct.
- 11) Ikeda K, Tajiri H, Swain P (St Mary's Hospital). Endoscopic full thickness resection (EFTR): Circumferential method using a dual-bending sphincterotome. Asian Pacific Digestive Week 2007 (APDW 2007). Kobe, Oct.
- 12) 斎藤彰一, 池上雅博, 田尻久雄. 特殊光観察を用いた大腸腫瘍の内視鏡診断の検討. 第15回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2007). 神戸, 10月.
- 13) 倉持 章, 貝瀬 満, 田尻久雄. 当院の内視鏡研修カリキュラムについて. 第15回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2007). 神戸, 10月.
- 14) Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Kuramochi A, Kato M, Tsukinaga S, Kanazawa K, Kawahara Y, Koyama S, Tajiri H. A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge aspiration needle. 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007). Paris, Oct.
- 15) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Yoshida Y, Yonezawa M, Kato M, Nakayoshi T, Uchiyama Y, Yamasaki T, Imazu H, Kaise M. Clinical impact of magnifying endoscopy with narrow-band imaging on duodenal adenocarcinoma in situ and adenoma. 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007). Paris, Oct.
- 16) Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Yoshida Y, Tajiri H. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: A prospective comparative study. 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007). Paris, Oct.
- 17) Saito S, Ikegami M, Aihara H, Arakawa H, Kaise M, Tajiri H. Diagnosis of vascular pattern in colon tumors by using magnifying endoscopy are useful method or not? 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007). Paris, Oct.
- 18) Ikeda K, Swain P<sup>1)</sup>, Mosse S<sup>1)</sup>, Park P<sup>1)</sup>, Bergstrom M<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>St Mary's Hospital), Tajiri H. Endoscopic full thickness resection (EFTR) using a dual-bending sphincterotome and threaded T-Tags. 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007). Paris, Oct.
- 19) Goda K, Kaise M, Tajiri H, Ikegami M, Urashima M, Yoshida Y, Yonezawa J, Kato M, Yoshimura N, Uchiyama Y, Imazu H. Ultra-minute intraepithelial squamous neoplasia in the oesophagus: Clinicopathological features and utility of a narrow-band imaging endoscopy system. 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007). Paris, Oct.
- 20) Yoshida Y, Goda K, Yoshimura N, Yonezawa J, Kato M, Saito S, Imazu H, Kaise M, Tajiri H. Objective evaluation of new imaging techniques for superficial oesophageal squamous cell carcinoma:

Autofluorescence imaging and narrow-band imaging. 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007). Paris, Oct.

#### IV. 著 書

- 1) Kaise M, Nakayoshi T, Tajiri H. Magnifying endoscopy with NBI in the diagnosis of superficial gastric neoplasia and its application for ESD. In: Cohen J, editor. *Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. Malden: Blackwell Publishing Limited, 2007. p. 104-20.
- 2) 郷田憲一, 貝瀬 満, 田尻久雄. 食道病変の典型例 Barrett 食道 (Barrett 食道腺癌も含めて). 田尻久雄, 斉藤大三 (国立がんセンター中央病院), 北野正剛 (大分大学) 編. *胃の臨床—食道・胃十二指腸病変の診断と治療—*. 東京: 日本メディカルセンター, 2007. p. 131-5.
- 3) 倉持 章, 鈴木 裕, 田尻久雄. 胃・十二指腸の内視鏡的治療 内視鏡的胃瘻造設術 (PEG). 田尻久雄, 斉藤大三 (国立がんセンター中央病院), 北野正剛 (大分大学) 編. *胃の臨床—食道・胃十二指腸病変の診断と治療—*. 東京: 日本メディカルセンター, 2007. p. 308-13.
- 4) 今津博雄, 田尻久雄. 食道静脈瘤の治療内視鏡 EVL 法—予防, 待機例. 片山 修 (埼玉県済生会栗橋病院), 中村真一 (東京女子医科大学) 編. DVD-Video で見る 1: 食道・胃の治療内視鏡. 東京: メジカルビュー社, 2007. p. 86-91.
- 5) 松田浩二. 胆膵内視鏡検査・治療. 片山 修 (埼玉済生会栗橋病院) 監修. 田村君英 (平塚胃腸病院), 並木薫 (埼玉県済生会栗橋病院) 編. *手にとるようにわかる内視鏡室運営マニュアル*. 東京: ベクトル・コア, 2007. p. 231-43.

#### V. その他

- 1) 小田木勲, 加藤智弘, 藤崎宗春, 森 直樹, 松永和大, 河原秀次郎, 小林 進, 貝瀬 満, 田尻久雄. 十二指腸憩室出血に, 透明フードを併用した内視鏡的止血法が有効であった 1 例. *Prog Dig Endosc* 2007; 70 (2): 96-7.
- 2) Tsukinaga S, Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Kuramochi A, Kato M, Kanazawa K, Kobayashi G, Searashi Y, Tajiri H. Diagnostic approach using endosonography guided fine needle aspiration for lymphadenopathy in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(27): 3758-9.
- 3) Kaise M, Goda K, Yoshida Y, Yonezawa J, Kato

M, Tajiri H. Contact ultra-high magnifying endoscopy can differentiate squamous cell carcinoma from non-cancerous squamous cells in the esophagus: Two cases of superficial esophageal carcinoma. *Prog Dig Endosc* 2007; 19(Suppl.1): S160-5.

- 4) 荒井吉則, 斎藤彰一, 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄, 池上雅博. Narrow Band Imaging (NBI) が深達度診断に有用であった陥凹型早期大腸癌の 1 例. *早期大腸癌* 2007; 11(6): 553-8.

## 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

### 教育・研究概要

#### I. 性感染症の疫学研究

平成 18 年度から，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」班を小野寺が主任研究者となって引き続き運営している。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，性感染症の発生及び蔓延の防止や，性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。

現在，わが国において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 4 疾患が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。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。18 年度は，モデル県として，千葉，石川，岐阜，兵庫の 4 県，19 年度は岩手，茨城，徳島の 3 県を加え計 7 モデル県に協力を依頼し，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。定点調査と今回の全数調査を比較した場合，とくに若年層における性感染症患者の報告数が両調査で乖離していることが現時点で明らかになっている。これらの結果を踏まえ，定点に関しては，今後見直しを行う必要性和，定点の設計方法に関する一定の基準を定めることの必要性について研究班として提言を行う予定である。

#### II. 多剤耐性緑膿菌に対する銀系無機抗菌剤の抗菌力

多剤耐性緑膿菌 (MDRP) に対する銀系無機抗菌

剤の抗菌効果を検討した。2006 年 5 月 1 日～2007 年 3 月 31 日の期間に東京慈恵会医科大学附属病院にて検出された緑膿菌は 1,359 株，472 症例であった。その中で，IPM，AMK，CPFY の 3 薬剤のうち 2 薬剤に耐性を示した緑膿菌は 137 株 (10.1%)，36 例 (7.6%) であった。さらに同一患者，同一検体から検出された菌を除いた 50 株について検討を行った。銀イオン・銀ナノコロイドの MIC 測定：各濃度 (0.5～64 ppm (mg/L)) の銀イオンまたは銀ナノコロイド含有ミュラーヒントン液体培地を作成し， $5 \times 10^4$  個の菌 (緑膿菌 50 株) を接種し，24 時間後に発育の有無を判定し MIC を測定した。IPM，AMK，CPFY の 3 薬剤のうち 2 薬剤に耐性を示した緑膿菌は 137 株 (10.1%) を認め，その中の 50 株の緑膿菌に対する銀イオンの MIC は 1～8 ppm，銀ナノコロイドの MIC は 1～4 ppm であった。さらに，Ag を塗布したフィルターでは菌の発育を抑制し，抗菌効果を有していた。銀系無機抗菌剤は，多剤耐性緑膿菌に抗菌力を有し，乾燥後もその効果は残存する。多剤耐性緑膿菌による院内感染の対策に有用性が期待できる。

#### III. 緑膿菌血症の臨床的検討

2003 年 4 月～2007 年 12 月までに当院で血液より緑膿菌が分離された 89 症例を対象とし，症例の年齢・性別・基礎疾患，侵入門戸などについて調査し，緑膿菌による菌血症における予後不良因子について検討した。緑膿菌血症を発症した症例の基礎疾患としては白血病が 28 症例 (31.5%) と最も多く，侵入門戸で最も多いのは尿路感染症で 20 症例 (22.5%) であった。緑膿菌血症発症後 30 日以内に死亡した症例は 89 症例中 22 症例で死亡率は 24.7% であった。死亡群と生存群では年齢や基礎疾患，侵入門戸などに有意な差を認めなかったが，死亡群では生存群と比較して血小板数および血清アルブミン値が有意に低く，また血液培養から緑膿菌以外の細菌が分離されている複数菌感染症症例が有意に多かった。一方，緑膿菌血症発症後早期の適切な抗菌薬投与の有効性について検討したが，適切な抗菌薬投与が生存率を改善するという結果は得られなかった。

#### IV. Linezolid 使用例の臨床的検討

当院における linezolid (LZD) 使用例の臨床的背景とその臨床効果について検討した。年齢は 0～80 歳 (平均 66 歳) で，LZD を使用した理由 (重複) は前治療無効が 10 例，腎機能障害が 5 例，前治療の副作用により薬剤の変更を必要としたものが 4 例で

あった。LZDの臨床的効果は有効13例、無効1例、判定不能1例であった。LZDにより軽度の貧血を4例に、血小板減少症を3例に、そして肝機能障害を1例に認めたが、保存的治療にて改善した。

LZDは薬剤耐性グラム陽性菌感染症において既存薬剤が無効あるいは不耐の状況でも有効であり、副作用も忍容できるものであった。しかし安易な使用により耐性菌の増加が懸念されることから、その使用にあたっては症例ごとに厳密な検討を行い適正に使用されるべきである。

## V. ノロウイルス胃腸炎による医療施設での集団発生抑止

院内発症のノロウイルス新しい遺伝子増幅/検出法であるTRC法を導入しその結果を解析した。院内アウトブレイクでの検討ではTRC法は迅速かつRT-PCR法に匹敵する感度を有することが示唆された。また小児例では長期にウイルス排泄する症例が認められた。小児病棟においては症状消失しても感染対策に細心の注意を払う必要があることが判明した。

次に当院に胃腸炎症状を主訴とし受診した医療従事者の便中ノロウイルス遺伝子の有無を検討した。胃腸炎症状を主訴として受診した医療従事者123症例のうち54症例(43.9%)がTRC NORO2 testで陽性となり、ノロウイルス胃腸炎と診断された。同時期の入院患者324症例のうちこの検査で陽性となった症例は90症例(27.8%)であり、医療従事者の方がノロウイルス陽性となる頻度が有意に高かった。医療従事者の健康管理が重要であることを示す結果となった。

### 「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、外来及び入院で感染症診療を行い、また他科の感染症疾患の診断、適正治療のアドバイスをを行っている。外来、入院患者数は共に増加傾向にあり、他科からの感染症診療の依頼も増えている。さらに、附属病院における感染制御チームと連携し、院内感染対策、抗菌薬適正使用の指導を行っている。

研究面においては、平成18年度から厚生労働科学研究：「性感染症に関する特定感染症予防指針に関する研究」班を立ち上げ、本年度も継続して研究が行われている。地域を限定した性感染症の定点調査と全数調査において、若年層における報告数の乖離が明らかとなった。これらの結果は、性感染症の動向調査における定点の設計方法の基準作りに重要な

研究と評価できる。

院内感染に関連する研究では、緑膿菌血症での背景因子等について検討され、さらに多剤耐性緑膿菌への対応に関する研究が行われた。MRSAの治療薬として認可されたLinezolidの使用状況を調査し今後の適正使用に向けた研究がなされた。ノロウイルス胃腸炎による院内集団感染防止の研究が行われた。感染症診療や院内感染対策に関連したこれらの研究は、一層の体制の充実に必要な研究と評価できる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Osaka K, Takakura T, Narukawa K, Takahata M, Endo K, Kiyota H, Onodera S. Analysis of amino acid sequences of penicillin-binding protein 2 in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone. *J Infect Chemother* 2008; 14(3): 195-203.
- 2) 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲哉, 中澤 靖, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 清田 浩. Linezolid 使用例の臨床的背景とその臨床効果. *日化療会誌* 2008; 56(2): 202-5.
- 3) 加藤哲朗, 家城隆次, 齊藤恵理香, 太田智裕, 湯浅和美, 井口万里, 岡村 樹, 渋谷昌彦, 味澤 篤. HIV 感染症患者に発症した原発性肺癌の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2007; 45(9): 661-6.

### II. 総 説

- 1) 吉田正樹, 堀野哲也, 佐藤文哉, 加藤哲朗. HAART 時代の HIV 感染症. *臨と微生物* 2007; 34(5): 389-94.
- 2) 吉川晃司. 【MRSA 感染症の治療戦略 抗MRSA薬の使い方】 抗MRSA薬の臨床的特徴と適応 アルベカシン. *感染と抗菌薬* 2007; 10(3): 243-7.
- 3) 吉川晃司. 【腸管感染症のすべて】 下痢・血便患者の診断・治療 原因不明で治りにくい下痢の診療. *化療の領域* 2007; 23(増刊): 33-8.
- 4) 中澤 靖, 柴 孝也. 【発熱の診かた】 見逃したくない発熱の原因 見落としやすい感染症 腎尿路・性感染症. *診断と治療* 2007; 95(7): 1051-4.
- 5) 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): 344-6.
- 6) 堀野哲也, 小野寺昭一. 【外科的処置を要する泌尿器科領域の重症感染症】 気腫性腎盂腎炎, 黄色肉芽腫性腎盂腎炎. *泌外* 2008; 21(3): 447-51.
- 7) 堀野哲也, 小野寺昭一. 【救急医療領域における感染

症】敗血症 Urosepsis. 救急医 2007; 31(10): 1309-13.

### III. 学会発表

- 1) 小野寺昭一. わが国における性感染症の現状と問題点—厚生労働科学研究を通じて見えてきたもの—. 日本性感染症学会第20回学術大会. 東京, 12月.
- 2) 小野寺昭一. パイロット4県のSTD実態調査. 第27回日本性科学学会学術集会. 千葉, 11月.
- 3) 小野寺昭一. 若者における性感染症とその予防. 第26回日本思春期学会総会. 東京, 8月.
- 4) 吉田正樹, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 坂本光男, 中澤 靖, 小野寺昭一. 薬剤耐性緑膿菌に対するAgイオンの抗菌力. 第55回日本化学療法学会総会. 仙台, 6月.
- 5) 吉川晃司, 高根紘希<sup>1)</sup>, 加藤順一郎<sup>1)</sup>, 岡田秀雄<sup>1)</sup>, 小坂直之<sup>1)</sup>, 長谷川俊男<sup>1)</sup>, 宇都宮正範<sup>1)</sup>, 島田敏樹<sup>1)</sup>, 川口良人<sup>1)</sup>, 松本文夫<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>神奈川県立汐見台病院). Urosepsis症例に関する検討. 第104回日本内科学会総会. 大阪, 4月. [日内会誌 2007; 96(臨時増刊): 170]
- 6) 中澤 靖. スタンダードプリコーションの限界と追加すべき対策. 第56回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 東京, 10月.
- 7) 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, 小野寺昭一. 当院感染制御部における便培養分離菌の検討. 第81回日本感染症学会総会. 京都, 4月. [感染症誌 2007; 81(5): 658]
- 8) 堀野哲也, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 清田 浩. 当院で尿路より分離された緑膿菌の抗菌薬感受性および患者背景について. 第18回尿路感染症研究会. 東京, 10月. [第18回尿路感染症研究会プログラム]
- 9) 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. 当院におけるLinezolid使用症例についての臨床的検討. 第55回日本化学療法学会総会. 仙台, 6月.
- 10) 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. 当院で経験した回盲部原発AIDS関連リンパ腫の2例. 第21回日本エイズ学会学術集会・総会. 広島, 11月.

### 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 性感染症に関する特定感染症予防指針の推進に関する研究. 平成19年度総括研究報告書. 東京: 厚生労働省, 2008.
- 2) 小野寺昭一. 人の行動と感染症 1) 性感染症. 杉本恒明, 矢崎義雄総編集. 内科学. 第9版. 東京: 朝倉書店, 2007. p. 254-8.

- 3) 小野寺昭一. 細菌感染症 21) 淋菌. 岡部信彦編. 小児感染症学. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 333-8.
- 4) 小野寺昭一. 性感染症. 飯野靖彦, 榎野博史, 秋澤忠男編. 腎疾患・透析最新の治療 2008-2010. 東京: 南江堂, 2008. p. 250-6.
- 5) 堀野哲也, 小野寺昭一. 救急を要する疾患 1 急性腎盂腎炎 (慢性複雑性尿路感染症の急性憎悪も含む). 村井 勝, 塚本泰司, 小川 修編. 最新泌尿器科診療指針. 大阪: 永井書店, 2008. p. 3-7.

## 歯 科

教授：杉崎 正志 口腔外科学 顎関節疾患  
准教授：伊介 昭弘 歯科学 口腔解剖  
准教授：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  
(大宮総合病院へ出向)  
講師：林 勝彦 口腔外科 口腔病理

### 教育・研究概要

#### I. 顎関節症の臨床研究

顎関節症に関してそのスクリーニング法や QOL 評価法について研究を継続している。

##### 1. 顎関節症スクリーニングに用いる質問項目の選択とその妥当性検定

顎関節症疫学調査に用いる顎関節症スクリーニングテスト項目で、その交差妥当性を検証した報告はない。【目的】顎関節症スクリーニングに用いる質問項目の選定、選定された項目の交叉妥当性およびカットオフ値の推定である。【方法】2005年10月以降の1年間に4施設のいずれかを受診した2,360名の一般歯科受診患者(顎関節症有病率11.7%)を用いた。質問票にはあらかじめ作成した質問20項目を用いた。統計学的検定には因子分析、ROC曲線、相関係数、ノンパラメトリック多値項目反応理論を用いた。【結果】あらかじめ作成した質問20項目から4項目(5値評価)が選択され、それらの構成概念妥当性、交差妥当性、基準関連妥当性、ノンパラメトリック多値項目反応理論による検定および内的整合性が認められた。この4質問の合計値による顎関節症スクリーニングのカットオフ値は8.5で、その感度は0.746、特異度0.811であった。

##### 2. 顎関節症スクリーニング用質問1項目の選択と妥当性検定

一般集団を対象とする顎関節症スクリーニング用一項目で、妥当性が検証されたものはない。【目的】顎関節症のスクリーニングのための項目一つを既存の4項目から選定し、その交差妥当性の検証および診断精度を算出すること。【対象と方法】一般歯科初診患者1,245名(顎関節症有病率12.4%)に対し、あらかじめ妥当性や正診率が検討されたアンケート4項目に5値評価回答と「はい」、「いいえ」の2値評価回答を依頼した。この集団を無作為に2群に分類(A,B群)し、A群でROC曲線下部面積とノンパラメトリック二値項目反応理論を用いて1項目を選定した。またベイズ推計と診断精度の計算を实

施した。【結果】「口を大きく開け閉めした時、あごの痛みがありますか?」が選択され、B群でも同様の結果が得られ、交差妥当性が検証された。この質問の診断精度は、感度0.701、特異度0.871、偽陽性率0.130、正診率0.850であった。本質問での偽陽性者には智歯周囲炎やう蝕症、歯周病などが含まれており、本スクリーニングで陽性となった患者は全て精査が必要であった。

##### 3. 有痛顎関節症患者における日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)の信頼性

我々は顎関節症患者の日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)を作成し、その各種妥当性等について報告したが、信頼性検定は行っていなかった。

【目的】再テスト法(test-retest method)でLDF-TMDQの信頼性を検討する。【方法】対象は2006年1月より1年間に当科外来を受診し、初診時に待合室で記入を依頼したLDF-TMDQ(1)と、その中で同日に本研究参加同意取得を得た有痛顎関節症患者のLDF-TMDQ(2)データベースを合わせて用いた(87名)。なお、LDF-TMDQ(2)は患者が帰宅後、当日中の記載を依頼した。本質問票は日常生活制限、開口制限、睡眠制限の3つの群の構成概念に分類されており、質問の回答は5段階法による多値評価となっている。それぞれの群で統計学的検討に、スピアマンの相関係数、級内相関、Cronbach  $\alpha$ にて再テスト法による信頼分析を行った。【結果】日常生活制限、開口制限、睡眠制限のそれぞれの群において、相関係数はそれぞれ0.71、0.69、0.77、有意確率は $p < 0.001$ 、級内相関係数の平均測定値はそれぞれの群で0.83、0.84、0.89、有意確立は $p < 0.001$ 、Cronbachの $\alpha$ 係数は0.89、0.83、0.83であった。【結論】LDF-TMDQの同一日以内での信頼性が認められた。

##### 4. 顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患患者における顎関節症日常生活障害度質問票での比較

【目的】我々は、顎関節症患者の日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)を作成し、顎関節症患者と他歯科疾患患者の比較を行ってきた。しかし顎関節症患者と他歯科疾患患者では開口距離で有意差がみられたため、顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患患者との比較検討を行った。【方法】当科外来を2006年1月より1年間に受診した初診患者に対し、本質問票記入を依頼した。総患者数1,575名の中から開口距離の記載があった314名(顎関節症患者129名、他歯科疾患患者185名)を抽出した。次いで、顎関節症患者の開口距離の分布よ

り開口距離を4群に分類し、両群で同人数になるように無作為抽出した。合計188名(顎関節症患者94名,他歯科疾患患者94名)のマッチング標本が抽出され,それぞれの開口距離中央値は44.00mm(四分位偏差40;50),45.00mm(四分位偏差40;50)で有意差を認めなかった。そこで,本質問票を構成する日常活動制限,大開口制限,睡眠制限,これら3つの構成概念合計値を比較検討した。【結果】顎関節症患者における日常活動制限,大開口制限,睡眠制限の各合計点数の中央値は,9,000,6,000,4,000,18,000他歯科疾患患者では6,000,3,000,2,000,13,000であり,ノンパラメトリック検定では顎関節症患者は他歯科疾患患者に比べ,日常活動制限,大開口制限,3つの構成概念合計値(いずれも $p=0.000$ ),に対し有意に高値を示し,睡眠制限( $p=0.081$ )は危険率10%で有意差を認めた。【結論】顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患患者において,日常活動制限,大開口制限,睡眠制限に顎関節症患者で臨床的に重要な制限が観察された。

## II. 口腔粘膜ケラチノサイトに関する基礎的研究

口腔粘膜ケラチノサイトにおける各種成長因子の発現と機能に関する *in vitro*, *in vivo* 研究を施行している。また,正常口腔粘膜上皮および口腔扁平苔癬上皮における抗アポトーシス・シグナリングに関し免疫組織化学的に検討している。

1. ヒト口腔粘膜ケラチノサイトにおける神経成長因子,神経成長因子前駆体とその受容体の発現と機能

【目的】神経成長因子(NGF)とその前駆体は,神経細胞や皮膚ケラチノサイトの分化やサバイバルにとって重要であることが報告されている。本研究の目的は,ヒト口腔粘膜ケラチノサイト(OMK)におけるNGFの発現と機能を明らかにすることである。【結果】RT-PCR法より,培養OMKはNGF/NGF前駆体(proNGF)とその高親和性受容体TrkAおよび低親和性受容体p75のmRNAを発現していた。ウェスタンブロットリング法より,培養OMKより抽出された蛋白質は14kDaの成熟型NGFを含まず,32~114kDaのNGF前駆体を含んでいた。また,OMK培養上澄み液は75kDaのNGF前駆体を含んでおり,このOMKより放出されたNGF前駆体は生物学的に活性型であった。さらに,外因性NGFは,培養下OMKの細胞増殖と細胞移動の両者を有為に促進した。口腔粘膜の免疫組織化学的染色より,NGF,proNGF,TrkA,p75は

上皮組織にそれぞれ特異的パターンで局在し,主に上皮中間層~表層の染色性より細胞分化への関与が示唆された。【結論】NGFはOMKの細胞増殖,細胞移動を促進し,さらに細胞分化に関与しつつ,口腔粘膜の創傷治療過程において重要な役割を担うことが示唆された。

### 2. 紅班型口腔扁平苔癬ケラチノサイトにおけるサバイバル・シグナリングに関する免疫組織化学的研究

【目的】口腔扁平苔癬(OL)の上皮ケラチノサイトは,浸潤リンパ球やケラチノサイト自身により産生されたtumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )やFasLなどの細胞死誘発因子の影響下にあることが報告されている。しかし,OLの臨床所見として,ケラチノサイト細胞死の結果として観察される潰瘍形成はほとんど認めない。そこで,我々は「紅班型OL(ERY OL)のケラチノサイトにおいて抗アポトーシス・シグナリングが活性化している」との仮説をたて,その妥当性を免疫組織化学的に検討した。【方法】ERY OL 10例より得られた生検組織に対して各種アポトーシス促進分子,抗アポトーシス関連分子の免疫組織化学的検討を施行し,ボランティア10例より採取された非炎症性口腔粘膜の結果と比較検討した。【結果】非炎症性口腔粘膜ケラチノサイトに比し,ERY OLケラチノサイトにおいて,抗アポトーシス分子であるp-IKK,NF- $\kappa$ B/p50,FLIPL,cIAP-1,cIAP-2が極めて強い染色性を示した。【結論】ERY OL上皮において,活性化した抗アポトーシス分子により,ケラチノサイトの細胞死や上皮の潰瘍形成が回避されていることが示唆された。

### 「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。これまでに本邦の顎関節症疫学調査において,妥当性検証が行われた質問項目による本症スクリーニングは行われていない。本研究結果より交差妥当性が検証された4項目,あるいは1項目「口を大きく開け閉めた時,あごの痛みがありますか?」という質問は,顎関節症スクリーニングに有用であることが示された。今後,一般集団を対象に本質問票を用いたスクリーニングテストを行う必要があらう。

顎関節症のQOL評価法にはいくつか報告があるが,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,顎関節症患者のQOL性差の検討,他歯科疾患患

者との比較検討などを報告した。今回、これらの結果に加えて、LDF-TMDQの同一日内における信頼性が認められた。これらは今後の顎関節研究の基礎となるものであり、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。過去の動物実験によりNGF(神経成長因子)の局所塗布が創傷治癒を促進することは報告されているが、その詳細な機序、特にケラチノサイトの関与はこれまで不明であった。われわれは、口腔ケラチノサイトにおいてNGFがパラクライン機構により細胞増殖や移動を促進し、さらにケラチノサイト自身が生物学的活性を有するNGF前駆体を産生していることを明らかにした。これは、NGFオートクライン機構の存在を示唆する結果であり、さらなる研究の発展が望まれる。我々は、既にヒト唾液内に存在するNGF前駆体の分子量と濃度を同定しており、それら前駆体がケラチノサイトの動態に及ぼす作用の解明は、口腔粘膜創傷治癒における唾液の役割を知る上で重要であると考えられる。我々は、口腔扁平苔癬上皮におけるサバイバル・シグナリングの活性化を*in situ*において明らかにしたが、同シグナリングにおけるNGFの関与が示唆される結果をも得ている。以上のように、NGFは口腔粘膜ケラチノサイトにおいて、様々な役割を果たすと考えられ、さらなる研究の発展が望まれる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hayashi K, Storesund T<sup>1)</sup>, Schreurs O<sup>1)</sup>, Khuu C<sup>1)</sup>, Husvik C<sup>1)</sup>, Karatsaidis A<sup>1)</sup>, Helgeland K<sup>1)</sup>, Martin-Zanca D (University of Salamanca), Schenck K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>University of Oslo). Nerve growth factor beta/pro-nerve growth factor and their receptors in normal human oral mucosa. *Eur J Oral Sci* 2007; 115(5): 344-54.
- 2) Karatsaidis A<sup>1)</sup>, Hayashi K, Schreurs O<sup>1)</sup>, Helgeland K<sup>1)</sup>, Schenck K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>University of Oslo). Survival signalling in keratinocytes of erythematous oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(4): 215-22.
- 3) 玉井和樹, 伊介昭弘, 杉崎正志, 田辺晴康. 当科における抗血小板薬内服患者の抜歯における口腔内管理方法について. *有病者歯医療* 2007; 16(1): 17-22.
- 4) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司(東医歯大), 澁谷智明(日立戸塚総合病院), 塚原宏泰(塚原デンタルクリ

ニック), 島田 淳(グリーンデンタルクリニック), 玉井和樹, 齋藤 高. 顎関節症スクリーニング用質問1項目の選定とその妥当性検討. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 233-9.

- 5) 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 高岡美智子<sup>1)</sup>, 太田武信<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 儀武啓幸<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大), 田辺晴康, 吉田奈穂子, 来間恵里, 成田紀之(日大松戸). 顎関節症に対する保存治療の変化による症状改善効果. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 210-7.
- 6) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司(東医歯大), 澁谷智明(日立戸塚総合病院), 塚原宏泰(塚原デンタルクリニック), 島田 淳(グリーンデンタルクリニック), 玉井和樹, 齋藤 高. 顎関節症スクリーニングに用いる質問項目の選択とその妥当性検定. *日顎関節会誌* 2007; 19(2): 177-84.
- 7) 覚道健治<sup>1)</sup>, 石橋克禮(鶴見大), 大浦 清<sup>1)</sup>, 岡部貞夫(埼玉がんセンター), 木野孔司(東医歯大), 栗田賢一(愛知学院大), 柴田考典(北海道医療大), 杉崎正志, 村上賢一郎(赤穂市民病院), 窪 寛仁<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>大歯大). 顎関節の痛みに対する消炎鎮痛薬の効果判定基準. *歯薬物療* 2007; 26(2): 44-54.
- 8) 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 高岡美智子<sup>1)</sup>, 太田武信<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大), 田辺晴康, 吉田奈穂子, 来間恵里, 成田紀之(日大松戸). 多元的調査結果にみられる有痛顎関節症患者の年代別寄与因子に関する探索的調査. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 218-26.
- 9) 湯浅秀道(東海産業医療団中央病院), 木野孔司(東医歯大), 星 佳芳(国立保健医療科学院研究情報センター), 杉崎正志, 覚道健治(大歯大). 顎関節症診療ガイドラインにおける“Patient Question”の把握にインターネットを利用するための予備調査. *日顎関節会誌* 2007; 19(3): 227-32.

### III. 学会発表

- 1) 玉井和樹, 杉崎正志, 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, 入江 功, 海野博俊, 田辺晴康. 消炎手術中に生じた一過性の臨床症状を伴った菌血症の1例. 第61回NPO法人日本口腔科学会学術集会. 神戸, 4月. [日口科会誌 2008; 57(1): 145]
- 2) 来間恵里, 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大), 玉井和樹, 齋藤 高, 林 勝彦. 有痛顎関節症における日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)の信頼性. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 3) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司(東医歯大), 澁谷智明(日立戸塚総合病院), 塚原宏泰(塚原デンタルクリニック), 島田 淳(グリーンデンタルクリニック), 玉



- 井和樹, 齋藤 高, 吉田奈穂子. 顎関節症疫学調査に用いる質問項目の選択とその妥当性検定. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 4) Hayashi K, Karatsaidis A<sup>1)</sup>, Schreurs O<sup>1)</sup>, Sugisaki M, Schenck K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>The University of Oslo). NGF and its receptor TrkA and p75NTR in oral lichen. 55th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research. Yokohama, Nov.
- 5) Hayashi K, Storesund T<sup>1)</sup>, Schreurs O<sup>1)</sup>, Khuu C<sup>1)</sup>, Husvik C<sup>1)</sup>, Karatsaidis K<sup>1)</sup>, Sugisaki M, Schenck K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>The University of Oslo). NGF-beta/proNGF and their receptors in normal human oral mucosa. 21st European Congress of Pathology. Istanbul, Sept. [Virchows Arch 2007; 451(2): 545-6]
- 6) Karatsaidis A<sup>1)</sup>, Hayashi K, Schreurs O<sup>1)</sup>, Helgeland K<sup>1)</sup>, Schenck K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>University of Oslo). Protection against apoptosis in keratinocytes of erythematous oral lichen planus lesions. The 2007 World Immune Regulation Meeting. Davos, Apr.
- 7) Kuruma E, Sugisaki M, Hayashi K, Tamai K, Yoshida N. Infratemporal fossa abscesses following surgical treatment of mandibular osteomyelitis: report of two cases. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 89th Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition. Honolulu, Oct.
- 8) 藤瀬和隆, 前田佐知子, 吉田奈穂子, 入江 功, 権宅 成, 伊介昭弘. 化膿性顎関節炎の1例. 第102回成医会第三支部例会. 狛江, 12月. [慈恵医大誌 2008; 123(3): 192]
- 9) 入江 功, 伊介昭弘, 前田佐知子, 吉田奈穂子, 権宅 成. 頬粘膜に発生した脂肪腫の1例. 第101回成医会第三支部例会. 狛江, 7月. [慈恵医大誌 2008; 123(3): 178]
- 10) 玉井一樹, 戸田佳苗, 藤瀬和隆, 齋藤 高, 来間恵里, 吉田菜穂子, 鈴木 茂, 杉崎正志, 田辺晴康. 消炎手術中に生じた一過性の臨床症状を伴った菌血症の一例. 第61回日本口腔科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 11) 来間恵里, 杉崎正志, 玉井和樹, 吉田奈穂子, 田辺晴康. 下顎骨骨髓炎管理中に側頭窩下腫瘍を併発した2例. 第52回(社)日本口腔外科学会総会. 名古屋, 9月.
- 12) 玉井和樹, 杉崎正志, 来間恵里, 海野博俊, 藤瀬和隆. 顎関節症患者と開口距離をマッチングさせた他歯科疾患一患者における顎関節症日常生活障害度質問票の比較. 第21回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 枚方, 9月.
- 13) 太田武信<sup>1)</sup>, 羽毛田匡<sup>1)</sup>, 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 成田紀之(日大松戸), 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 佐藤文明<sup>1)</sup>, 高岡美智子<sup>1)</sup>, 石川高行<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東医歯大), 吉田奈穂子. 顎関節症患者における上下歯列接触癖(Teeth Contacting Habit (TCH))の関連因子の検討. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 14) 渋谷智明(日立戸塚総合病院), 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大). 大手企業での顎関節症スクリーニング質問票調査における擬陽性者の背景について. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.
- 15) 西山 暁<sup>1)</sup>, 木野孔司<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 成田紀之(日大松戸), 高岡美智子<sup>1)</sup>, 太田武信<sup>1)</sup>, 渋谷寿久<sup>1)</sup>, 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). 顎関節症患者における年代別来院動向と寄与因子の影響について. 第20回日本顎関節学会総会・学術大会. 仙台, 7月.

## 輸 血 部

教授：星 順隆 輸血管理学，小児血液腫瘍学，造血細胞移植  
准教授：田崎 哲典 外科輸血学，輸血管理学

### 教育・研究概要

#### 研究

- 1) 輸血の安全管理（特に細菌感染対策）：血小板製剤の細菌混入確認試験の実施。さらに、ヘモビジランス体制構築のための副作用全数調査を企画
- 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立案し、試行した。
- 3) 輸血検査機器の開発：全自動輸血検査機器の有用性の評価を実施。

#### 教育

- 1) 輸血免疫学：臨床免疫で講義（90分）3年生
- 2) 輸血学基礎：医学演習講義（90分×3）3年生
- 3) 輸血学：外科学総論講義（90分×2）4年生
- 4) 血液センター見学：実習（90分×10）4年生
- 5) 救急と輸血：救急医学（45分）6年生
- 6) 輸血研修：初期研修（14時間×8）初期研修医

#### 「点検・評価」

2006年度に田崎哲典准教授がスタッフとして参加し、研究体制の構築と管理体制の強化を図る事ができると思われた。第55回輸血細胞治療学会総会では5題、米国血液銀行協会（AABB）2006年次総会で3題を発表することができた。しかし、大坪寛子助教が10月より国立感染症研究所に出向し、再びマンパワー不足となってしまった。

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。さらに副作用の適正評価体制の確立のために、国家プロジェクトとしてヘモビジランスシステムの立ち上げに、大坪助教が乞われて参加することになったのは、本学の対応が認められたものとして評価できると考える。

教育に関しては19年度に講義枠が拡大され、学会推奨の輸血教育カリキュラムに近づけることができた。また、20年度は講義2枠が減少したが、実習（3時間）が追加された事により、さらに効率的な輸血教育を実施できそうである。

星は、日本輸血細胞治療学会の法人担当理事として、法人事業の運営を軌道にのせる事で、社会的貢献をめざした。

従って、自己評価では前年に引き続き80点と考えているが、前年度に引き続き本年度も、大学院規定の論文数の作成目標を達成できなかった事が残念である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) 大坪寛子, 山口一成, 星 順隆. 溶存酸素消費量測定による血小板製剤内細菌検出感度についての検討. 日輸血細胞治療会誌 2008; 54(3): 372-7.
- 3) Tasaki T, Ohto H. Nineteen years of experience with autotransfusion for elective surgery in children: more troublesome than we expected. Transfusion 2007; 47(8): 1503-9.
- 4) Tasaki T, Gotoh K, Fujii K, Sasaki S, Satoh S, Takadate J, Otsubo H, Hoshi Y. Accumulated cytokines in stored autologous blood do not cause febrile nonhemolytic transfusion reactions. Transfus Apher Sci 2008; 39(1): 15-9.

#### II. 総 説

- 1) 星 順隆. 【造血幹細胞移植のすべて】ドナーの安全性確保 適格性. 血腫瘍 2007; 55(Suppl. 5): 285-8.
- 2) 星 順隆. 輸血安全確保のための inspection & Accreditation (I&A). 臨検 2008; 52(2): 163-8.
- 3) 星 順隆. 【輸血医療・医学の新展開】輸血の現状と課題 小児の輸血 現状と問題点. 医のあゆみ 2006; 218(6): 593-8.

#### III. 学会発表

- 1) 大坪寛子, 山口一成 (国立感染症研究所), 星 順隆. 溶存酸素濃度測定法を用いた血小板製剤内細菌検出法の確立. 第55回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5月.
- 2) 市井直美, 島 誠子, 堀井節子, 近藤恵子, 鶴間久美子, 伊藤幸子, 堀 淑恵, 山本公子, 長谷川望, 山崎恵美, 永井高史, 大坪弘子, 星 順隆. 輸血副作用管理

への対応. 第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5 月.

- 3) 星 順隆, 大坪寛子, 長谷川望, 長田広司. 本大学における輸血医学教育の現況と問題点 第 3 報. 第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5 月.
- 4) 田崎哲典, 諏訪部章, 猪狩次雄, 菅野隆浩, 大戸 斉. 自己血の保存前白血球除去を無作為化比較試験で評価する. 第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5 月.
- 5) Tasaki T, Otsubo H, Osada K, Hoshi Y. Autologous blood units accumulate cytokines following five weeks of liquid storage but do not provoke fibrile non-hemolytic transfusion reactions. AABB Annual Meeting and TXPO 2007. Anaheim, Oct.
- 6) Otsubo H, Sasaki Y, Yamaguti K, Hoshi Y. Consecutive monitoring of dissolved oxygen consumption by DOXTM to evaluate SaCon in platelet concentrates. AABB Annual Meeting and TXPO 2007. Anaheim, Oct.
- 7) Fujii Y, Asai T, Shimodaira S, Miyata S, Takano H, Inaba S, Hoshi Y, Takamatsu J, Takahashi K, Sagawa K. National survey of status of ABO-Incompatible blood transfusion in Japan. AABB Annual Meeting and TXPO 2007. Anaheim, Oct.

#### IV. 著 書

- 1) 田崎哲典. VII 章: 輸血副作用とリスクマネジメント. 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. 東京: 医歯薬出版, 2007. p. 265-89.

#### V. その他

- 1) 藤井康彦, 松崎道男, 宮田茂樹, 東谷孝徳, 稲葉頌一, 浅井隆善, 星 順隆, 稲田英一, 河原和夫, 高松純樹, 高橋考喜, 佐川公矯. 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.

# 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
教授：大橋 十也	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療
講師：鈴木 英明	小児科学, 発生, 先天異常
助教：沈 勁松	先天代謝異常症
助教：孟 興麗	先天代謝異常症
教授：佐々木 敬	糖尿病の遺伝子治療
教授：井田 博幸	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子解析
講師：小林 博司	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療
講師：岡本 愛光	産婦人科学, 卵巣癌の分子細胞生物学

### 教育・研究概要

#### 始めに

我々の研究部の目的は難治性疾患の治療法の開発を行うことである。本年度も様々な難治性疾患に対する治療法の開発を行った。以下にそれぞれのプロジェクトにおける平成 19 年の進捗状況を概説する。

#### I. 遺伝病の新規治療法の開発および病態の解明

##### 1. レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療法の検討

ポンペ病, クラッペ病, ムコ多糖症 VII 型で欠損する酵素を発現するレンチウイルスベクターを作成し, それぞれ新生児期に当該モデルマウスに投与した。新生児期に投与するメリットとしてはウイルスベクターおよび発現酵素に対する免疫寛容が導入され, より長期の遺伝子発現が期待されることである。ポンペ病における検討では投与 4ヶ月にわたり欠損酵素の発現, およびグリコーゲン蓄積の減少が本症の主な罹患臓器である心臓において観察された。ま

た, 他のウイルスベクターで観察される ALT の上昇, 発現酵素に対する抗体の産生なども認められず, 非常に有用な治療法であることが判明した。

##### 2. ポンペ病のスクリーニング

ポンペ病は現在, 酵素補充療法が開発されて治療可能な疾患となっている。今年度は筋ジストロフィー症と診断された患者の中に本症が含まれている可能性があるとの仮説のもと濾紙血を用いたスクリーニングを行った。厚生労働省筋ジストロフィー班との共同で肢帯型筋ジストロフィーと診断されている 130 例を対象にスクリーニングを行った。現在までポンペ病と診断された症例はないが, 今後もスクリーニングを続ける予定である。

##### 3. iPS 細胞を用いたライソゾーム病の病態解析ならびに治療法の開発

iPS 細胞は京都大学の山中らが開発した皮膚などより樹立可能な多機能細胞である。今年度我々はライソゾーム病の病態の解析, 治療法の開発を行う目的でファブリー病, ムコ多糖症 VII 型, クラッペ病のモデルマウスの皮膚細胞より iPS 細胞の樹立を行った。今後, それらの細胞を用いてライソゾーム病の病態解析, 治療法の開発を行う予定である。

##### 4. ファブリー病の血管内皮細胞の樹立

ファブリー病は血管の障害が主な病態である。そこで今年度はファブリー病患者の血管内皮細胞の樹立を行った。今後, 本細胞を用いてファブリー病の病態解析を行う予定である。

#### II. 糖尿病の遺伝子治療・再生医学研究

糖尿病における膵島傷害および再生の分子メカニズムの解明, またそれら機序に基づく再生医療の可能性など, 主に分子生物学を基盤とした成因而らびに先端治療技術に関するプロジェクトを遂行した。私たちは昨年までに細胞周期調節因子 CDK4 の活性型変異体遺伝子 (CDKR24C) を AAV ベクターによりマウス膵島へ直接導入する方法を確立したが, 今年度はこれを用いて  $\beta$  細胞の複製促進,  $\beta$  細胞量の増大, 血糖の改善に成功した。今後ヒトでの臨床応用も視野に入れている。

### III. 肝臓悪性腫瘍に対する遺伝子免疫治療

我々は肝細胞癌と消化器悪性腫瘍の予後因子である転移性肝臓癌に対して臨床応用可能な遺伝子治療の開発を行ってきた。今までの検討で効果的な遺伝子導入法を確立できており、今回は導入遺伝子の検討を行った。免疫反応の trigger である CD40 ligand をアデノウィルスベクターに導入し、ラット肝細胞癌細胞株皮下モデルとラット大腸癌肝肺転移細胞株の皮下モデルに対して Prevention model と Treatment model (intratumoral injection) の実験系でその抗腫瘍効果を証明した。そのメカニズムにおいて、細胞性免疫・液性免疫の観点からも示すことができた。今後は orthotropic model において経動脈的にアデノウィルスベクターを導入することで臨床応用可能なことを示していく予定である。

### IV. 婦人科腫瘍学

1. Mapping 250K Array-GIST 解析法を用いた卵巣癌におけるコピー数異常領域の検討

Genomic Identification of Significant Targets in Cancer (GIST) は機能的に重要な遺伝子の変化 (DM) を検出する方法として注目されており、卵巣癌における CGH/SNP および CGH 解析論文 18 報と比較し 30% 以上の論文で一致する領域に存在する DM 候補遺伝子は 6 遺伝子に絞り込んだ。

2. 卵巣癌における血清 IDO バイオマーカーの検討

われわれ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 耐性獲得能に関与するとされ漿液性卵巣癌において血清 IDO がバイオマーカーになりえる可能性があることが示唆された。

### V. 周産期母子医学

1. E6/E7/hTERT 導入ヒト絨毛上皮不死化細胞株の樹立

栄養膜細胞 (Tr) の機能の解析目的で、インフォームドコンセントを得た人工妊娠中絶症例 (妊娠 7 週) の絨毛組織を培養、クローニングし、E6/E7/hTERT 遺伝子を導入して、不死化細胞株を樹立した。この細胞株を用いて低酸素状態で可逆的に発現変化する遺伝子として prostaglandin I<sub>2</sub> (prostacyclin) synthase を含む 32 遺伝子が抽出された。本細胞株は Tr の生理機能および病理変化の解析に有用であり、特に母児間の物質代謝と輸送の異常が原因とな

る IUGR などの病態解明、薬剤の標的分子の探索・毒性評価などへの応用が可能である。

### 「点検・評価」

それぞれの分野において、まだまだ基礎的な検討だが、今後ヒトへの応用可能な研究成果がでた。論文の発表、学会での発表も期待どおり出来たと思う。しかしながら実際にヒトへ臨床応用されたものではなく、臨床応用を強く進める必要があると思われた。ただポンベ病のスクリーニングはすでにヒトを対象として行っており、その結果は治療可能な疾患へと診断されることであり、その意味では臨床的意義は大きい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, Ida H, Eto Y. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2008 Jan 21 [Epub]
- 2) Fujimoto K, Sasaki T, Hiki Y, Nemoto M, Utsunomiya Y, Yokoo T, Nakai N, Ohashi T, Hosoya T, Eto Y, Tajima N. *In vitro* and pathological investigations of MODY5 with the R276X-HNF1beta (TCF2) mutation. *Endocrine J* 2007; 54(5): 757-64.
- 3) Nemoto M, Nishimura R, Sasaki T, Hiki Y, Miyashita Y, Nishioka M, Fujimoto K, Sakuma T, Ohashi T, Fukuda K, Eto Y, Tajima N. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6(1): 23.
- 4) Ohashi T, Sakuma M, Kitagawa T<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>, Ishige N<sup>1)</sup> (1)Tokyo Healyh Service Association), Eto Y. Influence of antibody formation on reduction of globotriaosylceramide (GL-3) in urine from Fabry patients during agalsidase beta therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 92(3): 271-3.
- 5) Shiba H, Misawa T, Iida T, Okamoto T, Futagawa Y, Sakurai M, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus vector-mediated gene therapy using iodized oil esters for hepatocellular carcinoma in rats. *Anticancer Res* 2008; 28(1a): 51-3.
- 6) Kobayashi H, Carbonaro D, Pepper K, Petersen D, Ge S, Jackson H, Shimada H, Moats R, Kohn DB. Neonatal gene therapy of MPS I mice by intravenous injection of a lentiviral vector. *Mol*

Ther 2005; 11(5): 776-89.

- 7) Nemoto M, Nishimura R, Sasaki T, Hiki Y, Miyashita Y, Fujimoto K, Sakuma T, Ohashi T, Fukuda K, Eto Y, Tajima N. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 23.

## II. 総 説

- 1) 林 毅, 佐々木敬. インクレチン. *臨栄* 2008; 112(1): 10-1.
- 2) 衛藤義勝. ムコ多糖症の概要と治療 (Q&A). *日医新報* 2008; 4371: 95-6.
- 3) 大橋十也. 【予防接種 Q&A】 要注意患者への接種代謝異常 新生児マススクリーニングで発見された病気の子どもたちへの予防接種のなかで, 避けたほうがよいものがありますか (Q&A/特集). *小児内科* 2007; 39(10): 1549-50.
- 4) 大橋十也. 【症例に学ぶ 診断に苦慮する長引く発熱疾患】 ファブリー病 (解説/症例報告/特集). *小児内科* 2007; 39(11): 2072-4.
- 5) 藤原優子, 大橋十也, 小林正久, 井田博幸, 衛藤義勝. Fabry 病の心病変に対する酵素補充療法の効果男女間での臨床経過の比較. *慈恵医大誌* 2007; 122(6): 295-304.
- 6) 大橋十也. 【大きく変わりつつある治療法】 Fabry 病の酵素補充療法 (解説/特集). *小児内科* 2007; 39(6): 880-4.
- 7) 藤原優子, 大橋十也, 小林正久, 井田博幸, 衛藤義勝. Fabry 病の心病変に対する酵素補充療法の効果男女間での臨床経過の比較. *慈恵医大誌* 2007; 122(6): 295-304.

## III. 学会発表

- 1) Kobayashi H, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Experience of enzyme replacement therapy in late onset pompe disease. *International Symposium of Lysosomal Storage Diseases*. Chiba, Nov.
- 2) 小林博司, 浦島 崇, 河合利尚, 飯島正紀, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝, 船塚 真<sup>1)</sup>, 穴倉啓子<sup>1)</sup>, 大澤真木子<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>東京女子医科大学). 慢性呼吸不全を呈した遅発型 Pompe 病患者に対する酵素補充療法. 第 49 回日本先天代謝異常学会. 山形, 11 月.
- 3) 小林博司, 森田麻子, 大橋十也, 衛藤義勝, 福田隆浩. レンチウイルスシステムを用いた Krabbe 病の遺伝子治療. 第 13 回日本遺伝子治療学会. 名古屋, 6 月.
- 4) 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. ライソゾーム蓄積症に対する酵素補充療法: ムコ多糖症, ポ

ンペ病を中心に. 第 110 回日本小児科学会学術集会. 京都, 4 月.

- 5) Eto Y. Current status of enzyme replacement therapy of LSD in Japan. *International Symposium of Lysosomal Storage Diseases*. Chiba, Nov.
- 6) 衛藤義勝. ファブリー病の酵素補充療法—最近の進歩. 住友ファブリー病フォーラム. 東京, 9 月.
- 7) 衛藤義勝. ファブリー病の最近の進歩. 東日本皮膚科学会. 札幌, 9 月.
- 8) Eto Y. New strategy for the treatment of genetic disease. *The 24th International Congress of Pediatrics*. Athens, July.
- 9) 衛藤義勝. 遺伝性神経疾患の治療は可能か? 南東北講演会. 郡山, 6 月.
- 10) 佐々木敬. 糖尿病領域における投与時の注意点. 東京慈恵会医科大学付属柏病院・医薬品安全管理セミナー. 柏, 2 月.
- 11) 大橋十也. 単一遺伝子疾患における遺伝子治療の現状. 日本薬学会第 128 年会. 横浜, 3 月.
- 12) 大橋十也, 飯塚佐代子, 小林博司, 作間未織, 石毛信之<sup>1)</sup>, 鈴木 健<sup>1)</sup>, 北川照男<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>東京都予防医学協会), 井田博幸, 齊藤三郎, 衛藤義勝. ファブリー病酵素補充療法の効果に対する抗体の影響. 第 49 回日本先天代謝異常学会. 山形, 11 月.
- 13) 大橋十也. 遺伝子治療の現状. 第 49 回日本先天代謝異常学会. 山形, 11 月.
- 14) Ohashi T. Influence of antibody formation to enzyme replacement therapy for Fabry disease. *International Symposium of Lysosomal Storage Diseases*. Chiba, Nov.
- 15) Ohashi T. Influence of antibody formation to enzyme replacement therapy for Fabry disease. *10th Annual Asia LSD Symposium*. Kuala Lumpur, Nov.
- 16) 大橋十也, 作間未織, 北川照男<sup>1)</sup>, 鈴木 健<sup>1)</sup>, 石毛信之<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>東京都予防医学協会), 衛藤義勝. ファブリー病酵素補充療法における抗 aglSidase beta 抗体の尿中 GL-3 減少への影響. 第 52 回日本人類遺伝学会. 東京, 9 月.
- 17) Ohashi T, Kitagawa T<sup>1)</sup>, Ishige N<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>Tokyo Healyh Service Association), Sakuma M, Kobayashi M, Eto Y. Influence of antibody formation to enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. Hamburg, Sept.
- 18) 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). 第 3 回日本ファブ

- リー病フォーラム。東京，7月。
- 19) 比企能人，佐々木敬，中井 望，藤本 啓，根本昌実，大橋十也，平井幸彦，島田 隆，田嶋尚子。アデノ随伴ウイルスを用いた膵島細胞に対する新規遺伝子導入法の検討。第50回日本糖尿病学会学術集会。仙台，5月。
- 20) Hiki Y, Sasaki T, Nemoto M, Fujimoto K, Nakai N, Ohashi T, Hirai Y, Shimada T, Tajima N. *In vivo* gene delivery by pancreatic direct injection of rAAV8 vector is efficient exclusively to the injured islets. The 67th Scientific Sessions of American Diabetes Association. Chicago, June.

—国内初ARB/利尿薬合剤の展望—。東葛Round Table Meeting。柏，4月。

#### IV. 著 書

- 1) 佐々木敬，F. 一般臨床家が知っておきたい糖尿病に関する知識 新しい治療法：GLP-1アナログ，DPP-IV阻害薬，吸入インスリン。寺内康夫編著。現場の疑問に答える糖尿病診療Q&A。東京：中外医学社，2007。p. 368-71。
- 2) 佐々木敬，19. 糖尿病と膵臓・膵島移植。日本糖尿病学会編。科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン。改訂第2版。東京：南江堂，2007。p. 237-40。
- 3) 佐々木敬（執筆者）。今堀和友，山川民夫監修，大島泰郎，鈴木紘一，脊山洋右，新井洋由，石浦章一，大隅良典，岸本健雄，正木春彦，山本一夫編。生化学辞典。第4版。東京：東京化学同人，2007。

#### V. その他

- 1) 佐々木敬，遺伝子アブレーションと分子介入により膵島傷害の抑制と再生の促進。平成17年度～19年度科学研究費補助金 研究基盤（C）研究成果報告書2008。p. 1-45。
- 2) 佐々木敬，厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業・難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究・平成17年度～19年度総合研究報告書。2008。p. 13-8, p. 86-90。
- 3) 佐々木敬，厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業・難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究・平成19年度総括・分担研究報告書。2008。p. 86-90。
- 4) 佐々木敬。インスリン療法の課題とその実際。甲府ランタスセミナー。甲府，2月。
- 5) 佐々木敬。インスリン療法の課題とその実際。糖尿病セミナー。富山，2008年3月。
- 6) 佐々木敬。糖尿病における血管障害の新規知見。第1回東葛糖尿病内分泌ミーティング。柏，2008年1月。
- 7) 佐々木敬。インスリン療法の課題とその実際。ランタス東葛セミナー。千葉，11月。
- 8) 佐々木敬。高血圧診療の糖尿病における Strategy

## 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
准教授：本間 定	腫瘍免疫学・消化器肝臓病学
准教授：山田 順子	血液学・分子腫瘍学
准教授：菊池 哲郎	脳腫瘍の治療・分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 抗腫瘍免疫反応誘導についての研究

##### 1. 癌免疫療法と化学療法の併用による新たな癌治療の概念とその治療効果の検討

癌化学療法は薬剤の細胞毒性による殺細胞効果を基盤とした治療法であり、生体の免疫能を低下させるため癌免疫療法とは相いれない手法であると考えられてきた。しかし、われわれは日常診療で用いられる代表的な癌化学療法剤を用いて、細胞毒性を発揮しない位の低濃度処理を行うことにより腫瘍細胞表面に MHC 分子や co-stimulatory molecule, および T 細胞の標的となる腫瘍抗原の発現が著しく増加し、その結果、腫瘍細胞は抗原特異的細胞障害性 T 細胞に強く障害されるようになることを見出した。このことは適切な条件で使用された化学療法剤は腫瘍細胞の抗腫瘍免疫に対する感受性を向上させ、癌免疫療法の併用で活性化された抗腫瘍免疫機構の作用により強い抗腫瘍効果が得られる可能性を示している。このような概念に則り、進行膵臓癌を対象として代表的な癌ワクチンである WT1 ペプチドワクチンと膵臓癌の標準治療薬である塩酸ゲムシタピンの併用療法の第 1 相臨床試験を施行中であり、その安全性と臨床効果を検討中である。

##### 2. 脳腫瘍に対する免疫療法の臨床研究

「悪性神経膠腫に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫療法」を継続して遂行している。手術時に摘出した腫瘍組織の一部を研究部内ヒト患者培養室にて処理し、GMP 対応細胞治療用細胞産生施設内で GMP に準拠した作業で樹状細胞との融合を行っている。対象症例数は少ないが細胞投与による有害事象はなく順調に進行している。

#### II. 白血病細胞の接着と分化についての研究

固形腫瘍と異なり白血病培養細胞は浮遊細胞であることが多いが、急性巨核球性白血病患者より樹立された JAS-R 細胞の一部は付着し形態変化を起こ

す。接着細胞 JAS-RAD と非接着細胞 JAS-REN を比較すると、それぞれ巨核球と赤芽球の特徴を有しており、JAS-RAD 細胞は共通前駆細胞から巨核球へ分化したと考えられる。この変化は JAS-REN 細胞にフィブロネクチン由来ペプチド RGDS を投与して誘導されることから、フィブロネクチンへの接着が契機となり引き起こされることを明らかにした。JAS-RAD への変化は転写因子 FLI-1, GATA2 の発現増加と比例する一方、EKLf は減少した。FLI-1 は ets-family の一つであり、巨核球分化のみならず血管内皮細胞にも重要な役割を果たしている転写因子である。このように JAS-RAD 細胞では接着によるインテグリンシグナルから転写因子の発現変化を介して巨核球分化が誘導されている。そこで、接着により活性化される FLI-1 遺伝子プロモーター領域について検討を進めている。また、臨床上半白血病細胞が接着性を有していること治療抵抗性であることが多いが、JAS-RAD 細胞と REN 細胞を比較しても薬剤感受性に差異がみられた。原因として P-gp などの薬剤排出ポンプの関与を調べたところ MRP4 に相異が観察された。

#### III. 自己免疫性肝炎の病態形成における制御性 T 細胞の意義

正常肝細胞に類似した肝臓の高分化形質を発現する肝癌細胞と樹状細胞を融合させてマウスに免疫すると、免疫的クロストークにより正常肝細胞に対する細胞障害性 T 細胞が誘導され、この免疫マウスにさらに IL-12 を投与すると臓器特異的な自己免疫性肝炎が誘導されることを報告した (Tamaki et al. Clin Immunol. 2005)。このような特性から、このマウスモデルは肝臓特異的な自己免疫現象の病態解析に有用なモデルである。制御性 T 細胞 (Treg) は免疫機構に対する抑制効果を示すことにより生体の免疫反応の調節機能を担っているが、自己免疫性肝炎の病態形成において Treg がどのような役割を示すのかは明確にされていない。上記モデルマウスを用いた解析の結果、肝炎の炎症極期においてすでに多数の Treg が肝臓の炎症局所に集積していることが明らかとなった。一方、肝炎極期においては脾臓中の Treg はむしろ低下し、経門脈的な Treg の脾から肝へのリクルートが示唆された。肝臓における Treg の集積は肝内における TGF- $\beta$  や特定の接着分子の高発現が関与している可能性が示された。



## 「点検・評価」

### 1. 研究について

腫瘍免疫を臨床レベルでも有効な治療手段とするよう検討を重ねている。従来、化学療法と免疫療法は相容れないものと考えられていたが、細胞死の機構を調べてみるとむしろ協調的に作用していることが分かってきた。両者を上手に併用すれば固形腫瘍に対しても治療効果が期待でき、臨床への応用を目指して検討している。一方、これまでの基礎・臨床研究で安全性が確認された脳腫瘍に対しトランスレーショナル研究としてGMP対応施設を使用しGMPに準拠した手順で臨床治療研究を遂行している。実施してみて明らかになった問題点に対して最善策をとりながら行っている。白血病を用いた接着と分化についての検討はFLI-1という転写因子を対象として分子メカニズムの一端を解明しているが、生物学的あるいは医学的意義を意識しながら時間とマンパワーの面から効率的に研究を進める必要がある。

### 2. 教育について

学生教育として選択実習、研究室配属を、大学院教育として共通カリキュラムの一部を担当したが、実質的には大学院生の研究の実際を指導していることが最大の任務である。医師研究者の衰退が懸念されるなか、臨床を下支えする研究や研究成果を臨床へ還元する医学研究を体験し継続していく医師の育成を目標としているが、いくつかの面でさらに工夫が必要と感じている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamada H, Sekikawa T, Agawa M, Iwase S, Suzuki H, Horiguchi-Yamada J. Adhesion to fibronectin induces megakaryocytic differentiation of JAS-REN cells. *Anticancer Res* 2008; 28(1A): 261-6.
- 2) Suzuki H, Arakawa Y, Ito M, Saito S, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. MLF1-interacting protein is mainly localized in nucleolus through N-terminal bipartite nuclear localization signal. *Anticancer Res* 2007; 27(3B): 1423-30.
- 3) 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.

- 4) Koido S, Hara E (Saitama Cancer Center), Homma S, Mitsunaga M, Takahara A, Nagasaki E, Kawahara H, Watanabe N, Toyama Y, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K, Fujise K, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Synergistic induction of antigen-specific CTL by fusions of TRL-stimulated dendritic cells and heat-stressed tumor cells. *J Immunol* 2007; 179(7): 4874-83.
- 5) Leng Y, Cao C, Ren J, Huang L, Chen D, Ito M, Kufe D. Nuclear import of the MUC1-C oncoprotein is mediated by nucleoporin Nup62. *J Biol Chem* 2007; 282(27): 19321-30.
- 6) Shibata H, Takano H, Ito M, Shioya H, Hirota M, Matsumoto H, Kakudo Y, Ishioka C, Akiyama T, Kanegae Y, Saito I, Noda T. Alpha-catenin is essential in intestinal adenoma formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(46): 18199-204.
- 7) Kawano T, Ito M, Raina D, Wu Z, Rosenblatt J, Avigan D, Stone R, Kufe D. MUC1 oncoprotein regulates Bcr-Abl stability and pathogenesis in chronic myelogenous leukemia cells. *Cancer Res* 2007; 67(24): 11576-84.
- 8) 山田 尚, 河野 毅, 山田順子. 遺伝子診断によるがん罹患ハイリスク群の設定. 成人病と生活習慣病 2007; 37(11): 1213-7.

## II. 総説

- 1) Koido S, Hara E, Homma S, Fujise K, Gong J, Tajiri H. Dendritic/tumor fusion cell-based vaccination against cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55(5): 281-7.

## III. 学会発表

- 1) Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Adhesion to the substratum of culture dishes induces the lineage switching of megakaryo-erythroid JAS-R cells. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2007. Los Angeles, Apr.
- 2) Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Cell adhesion induces megakaryocytic differentiation in megakaryo-erythroid leukemia JAS-R cells. 第66回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 3) 山田順子, 関川哲明, 岩瀬さつき, 山田 尚. インテグリン刺激は巨核芽球系・赤芽球系の分化シフトに影響する. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会(合同総会). 横浜, 10月.
- 4) 小井戸薫雄, 本間 定, 光永 真, 鳥居 明, 柳沢 暁, 遠山洋一, 河原秀次郎, 渡辺通章, 吉田清哉, 小林 進, 矢永勝彦, 藤瀬清隆, 田尻久雄. OK-432は樹状細胞

胞と大腸癌細胞の融合細胞の融合効率を増強し、自己大腸癌に対する効果的 CTL を誘導する。第 93 回日本消化器病学会総会。青森，4 月。

- 5) 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) を用いた肝癌の T 細胞認識抗原の探索。第 43 回日本肝臓学会総会。東京，5 月。
- 6) Koido S, Homma S, Takahara A, Nagasaki E, Mitsunaga M, Tanaka Y, Fujise K, Tajiri H. Generation of antigen-specific T cells stimulated by fusions of dendritic cells and allogeneic cancer and allogeneic cancer cell line. 66th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Yokohama, Oct.
- 7) Homma S, Sagawa Y, Koido S, Nagasaki E, Takahara A. Characterization of hepatoma antigen identified from denritic/hepatoma fusion cells by mass spectrometric analysis. 66th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Yokohama, Oct.

## 分子遺伝学研究部

教授：山田 尚 分子腫瘍学  
講師：河野 毅 分子腫瘍学  
講師：秋山 政晴 小児腫瘍学  
(兼任)

### 教育・研究概要

#### I. 分子腫瘍学的研究

##### 1. 巨核芽球性白血病の分化系統転換と血小板への分化誘導

巨核芽球性白血病は小児ダウン症では比較的頻度が高く予後良好な疾患である。しかし、成人巨核芽球性白血病の発症頻度はきわめて低く、化学療法に抵抗性であり予後不良である。我々は、巨核芽球性白血病細胞株 JAS-R を樹立したが、この細胞株を用いて巨核芽球性白血病の成因および巨核球・血小板への分化を研究している。

巨核球と赤芽球はその前駆細胞を共有している。JAS-R においても巨核球と赤芽球の両性格が認められ、細胞接着がこの形質転換に関与していた。すなわち、接着性細胞 JAS-RAD は巨核球系であり、浮遊性細胞 JAS-REN は赤芽球系であった。さらに興味あることには、JAS-RAD はエリスロポエチンを産生するが JAS-REN ではその産生が認められず、エリスロポエチンに部分的に依存して増殖していた。接着がどのような機構によるかを検討した結果、接着には二価の陽イオンが必要であり、RGDS テトラペプチドが接着を抑制した。また、JAS-RAD はコラーゲンに比べてフィブロネクチンに強く接着した。これらの結果から、JAS-RAD の接着はインテグリンを介したものであることが推定された。分化系統の決定は転写因子の組み合わせで調節されている。JAS-RAD においては FLI1, GF11, RUNX1 の発現が亢進していたが GATA1, FOG1, NFE2 の発現には両者の相違が認められなかった。このことは、後者の遺伝子群は巨核芽球および赤芽球の増殖に共に必要なものであり、前者の遺伝子群が巨核芽球の性質を規定していると推定された。

JAS-RAD は TPA をはじめとする分化誘導化合物によって proplatelet 様の形態を呈する。この巨核球・血小板への分化がどのような情報伝達系を介しているかは不明である。現在、MAPK 系をはじめとする情報伝達系と JAS-RAD の最終分化の関連を検討している。

## II. 分子薬理学的研究

### 1. テロメラーズ阻害薬

テロメアは染色体末端に存在する DNA-蛋白質複合体であり、二重鎖 DNA の末端を DNA の融合から保護している。テロメア長は末端 DNA 複製問題から、細胞分裂に伴い徐々に短縮する。テロメラーズは RNA を鋳型とする RNA 依存性 DNA 合成酵素でありテロメア長の短縮を抑制するが、通常ヒト体細胞ではその発現が認められない。しかし、多くの悪性腫瘍ではその発現が亢進しておりテロメラーズを標的とする悪性腫瘍の治療は魅力的な戦略の一つである。

陽イオン性ポルフィリン TMPyP4 はグアニンに富んだ DNA 領域の四重鎖構造に結合しその構造を安定化させる。テロメアはこの構造を作りやすいため TMPyP4 はテロメアとの親和性が強い。そこで、白血病細胞株 K562 を用いて TMPyP4 の抗腫瘍活性を検討した。K562 細胞を TMPyP4 で短時間処理をするとその増殖は濃度依存性に抑制された。これは K562 細胞にテロメラーズの触媒遺伝子 hTERT を導入した K562/hTERT でも同様に観察された。K562/hTERT ではテロメラーズ活性の増強に加えて、テロメア長が伸長していることから TMPyP4 による増殖抑制効果はテロメアの短縮に依存した現象ではなかった。テロメア様配列や GC に富んだ領域はゲノム上に広く分布している。そこで TMPyP4 が遺伝子発現に影響を与えているか microarray を用いて検討した。TMPyP4 処理により c-Myc が顕著に抑制されることが判明した。これらの事実は TMPyP4 がテロメア長とは無関係に抗腫瘍効果を示し、その機序の一つが遺伝子発現に対する修飾であることが示唆された。現在、他の腫瘍細胞に対しても TMPyP4 が抗腫瘍効果を示すかどうか検討している。

### 2. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

ヒストンのアセチル化はクロマチンリモデリングを惹起する重要な機構の一つであり、遺伝子発現制御に重要な機能を果たしている。ヒストンの脱アセチル化はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) で行われ、これを抑制することは腫瘍細胞の分化や細胞死を誘導できるものとして期待がもたれている。HDAC は触媒中心の立体構造が明らかとなり、これに伴い特異的阻害薬 (HDACi) の開発が進んでいる。バルプロン酸は古くから使用されている抗てんかん薬であるが、HDACi 作用があることが判明した。

網膜芽細胞腫は網膜神経細胞由来の小児腫瘍であり、予後良好な腫瘍である。しかし、視機能を温存

して治療を進めるためには新たな治療法の開発が必要である。そこで、安全性の高いバルプロン酸を中心として、HDACi が網膜芽細胞腫の治療に応用できないかを検討している。HDACi は網膜芽細胞腫由来の細胞株の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することが判明した。この増殖抑制機構は網膜芽細胞腫という極めて特異的な遺伝子異常を伴う腫瘍の生物学的な特徴に関連している可能性があり、現在、その作用機序を詳細に検討している。

## III. 分子神経学的研究

### 1. 脊髄性筋萎縮症に関する研究

脊髄性筋萎縮症 (Spinal muscular atrophy: SMA) は進行性の筋力低下・筋萎縮を呈する常染色体劣性遺伝の疾患である。原因遺伝子 (SMN1) と関連遺伝子 (SMN2) が同定されており、エキソン 7 のスプライシングの分子調節機構が病因上の問題となっている。詳細な研究の結果、SMN2 ではほとんどの mRNA がエキソン 7 を欠落し、これは 1 塩基の変換に伴う hnRNP A1 依存性スプライシング・サイレンサーの創作に起因していることが示された (T. Kashima et al. Nature Genetics (2003), PNAS (2007), HMG (2007))。現在、hnRNP A1 による SMN1/2 の mRNA の安定化と SMN 蛋白質の発現の調節についての研究を、新しい治療法の開発や新たな研究システムの構築を目指して取り組んでいる。

## 「点検・評価」

### I. 点検

#### 1. 研究

がんに関する研究では、我々が樹立した巨核芽細胞性白血病細胞株 JAS-R を用いて、興味ある結果を明らかにすることができた。白血病は分離・浮遊した細胞として増殖するため増殖環境に対する研究発展が立ち遅れていたが、我々の研究で、白血病細胞においても増殖環境との相互作用が増殖や分化に大きく関与することを示せた。このことは今後の白血病研究に大きなインパクトを与えることができたものと考えている。

抗腫瘍薬の研究においてもテロメラーズ阻害薬およびヒストン脱アセチル化酵素阻害薬において新たな可能性を示すことができた。今後はこれらの結果を臨床応用に向け、さらに研究を進めたいと考えている。

平成 19 年度より、新たに神経学に関する研究分野を開くことができた。これからの発展に期待してい

ただきたい。

## 2. 学内への貢献

DNA シーケンシングの受託は順調に増加している。学内における分子生物学的な研究の基礎となるものであり、教員・研究者への、尚一層の便宜を図りたいと考えている。

## 3. 教育

今年度も、学部・大学院への教育に参加できた。教員が増えたこともあり、より重い責任を果たしたいと考えている。

## II. 評価

今年度も研究の分野ではある程度の成果を挙げることができた。これからは、基礎的な研究成果を如何に臨床医学の分野に還元するかが問われる。研究成果の臨床応用に向け、更なる努力を行う必要があると決意している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki H, Arakawa Y, Ito M, Saito S, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. MLF1-interacting protein is mainly localized in nucleolus through N-terminal bipartite nuclear localization signal. *Anticancer Res* 2007; 27(3B) 1423-30.
- 2) Ramasamy S, Duraisamy S, Barbashov S, Kawano T, Kharbanda S, Kufe D. The MUC1 and galectin-3 oncoproteins function in a microRNA-dependent regulatory loop. *Mol Cell* 2007; 27(6) : 992-1004.
- 3) 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.
- 4) Kawano T, Ito M, Raina D, Wu Z, Rosenblatt J, Avigan D, Stone R, Kufe D. MUC1 oncoprotein regulates Bcr-Abl stability and pathogenesis in chronic myelogenous leukemia cells. *Cancer Res* 2007; 67(24) : 11576-84.
- 5) Kashima T, Rao N, David CJ, Manley JL (Columbia University). hnRNP A1 functions with specificity in repression of SMN2 exon 7 splicing. *Hum Mol Genet* 2007; 16(24) : 3149-59.
- 6) Kobayashi K, Shiba A, Yamada H, Ishibashi Y, Nakayama R, Toriumi Y, Mitsumori N, Kashiwagi H, Yanaga K. Frequent splicing aberration of the base excision repair gene hMYH in human gastric

cancer. *Anticancer Res* 2008; 28(1A) : 215-22.

- 7) Yamada H, Sekikawa T, Agawa M, Iwase S, Suzuki H, Horiguchi-Yamada J. Adhesion to fibronectin induces megakaryocytic differentiation of JAS-REN cells. *Anticancer Res* 2008; 28(1A) : 261-6.
- 8) Mikami-Terao Y, Akiyama M, Yuza Y, Yanagisawa T, Yamada O, Yamada H. Antitumor activity of G-quadruplex-interacting agent TMPyP4 in K562 leukemic cells. *Cancer Lett* 2008; 261(2) : 226-34.

### II. 総説

- 1) 山田 尚, 河野 毅, 山田順子. 遺伝子診断によるがん罹患ハイリスク群の設定. 成人病と生活習慣病 2007; 37(11) : 1213-7.

### III. 学会発表

- 1) Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Adhesion to the substratum of culture dishes induces the lineage switching of megakaryo-erythroid JAS-R cells. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2007. Los Angeles, Apr.
- 2) 山田順子, 山田 尚. Cell adhesion induces megakaryocytic differentiation in megakaryo-erythroid leukemia JAS-R cells. 第66回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 3) 荒川泰弘, 斉藤 忍, 山田 尚, 鈴木英明, 相羽恵介. Induction of apoptosis in MCF-7 cells by concurrent treatment of camptothecin and valproic acid. 第66回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 4) 寺尾陽子, 秋山政晴, 湯坐有希, 柳澤隆昭, 山田 修 (東京女子医大), 山田 尚. G-quadruplex interacting agent TMPyP4 の K562 細胞に対する抗腫瘍効果と作用機序. 第69回日本血液学会総会. 横浜, 10月.
- 5) 山田順子, 関川哲明, 岩瀬さつき, 山田 尚. インテグリン刺激は巨核芽球系・赤芽球系の分化分岐シフトに影響する. 第69回日本血液学会総会. 横浜, 10月.

## 分子免疫学研究部

准教授：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)  
准教授：黒坂大太郎 臨床免疫学  
(兼任)

### 教育・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、主に Th2 細胞から分泌され、かゆみや脱毛に関与するサイトカインとして報告されている。我々の作成した IL-31 過剰発現 (IL-31Tg) マウスでは、脱毛、掻痒行動のほかに血清 IgE レベルの上昇が認められた。そこで、IL-31Tg マウスで観察された phenotype が、リコンビナント IL-31 (rIL-31) を正常マウスに投与することで再現できるか検討した。C57BL/6, BALB/c および IL-4 レセプター  $\alpha$  ノックアウト (IL-4R $\alpha$ KO) マウスに rIL-31 (10  $\mu$ g/マウス/day) あるいは対照として PBS を 2 週間皮下投与した。血清 IgE レベルおよび培養脾細胞からのサイトカイン産生能はサンドウィッチ ELISA 法で測定した。rIL-31 投与群 (C57BL/6 および BALB/c マウス) では、PBS 投与群に比べて血清 IgE レベルの増強が有意に認められた。これに対して、IL-4R $\alpha$ KO マウスでは、血清 IgE レベルの増強は認められなかった。なお、rIL-31 投与 5~7 日後には腹部の脱毛が観察された。rIL-31 投与群の脾細胞からのサイトカイン産生能は、IL-13 および IL-5 産生能において有意な増強が認められたが、IFN- $\gamma$  産生能においては差が認められなかった。以上から、IL-31 投与によるマウス血清 IgE レベルの上昇は、Th2 サイトカインの産生増強を介して誘導されると考えられた。現在、IL-31 が IL-13 を分泌促進する機構について解明を進めている。

#### II. 免疫療法におけるヒノキ花粉アレルゲンの必要性の検討

スギ花粉アレルゲンエキスをを用いた減感作療法は、スギ花粉症に対する有効な免疫療法であるが、ヒノキ花粉飛散時期にはその効果が減弱することが知られている。このことは、ヒノキ花粉アレルゲン特異的 T 細胞のエピトープの存在を示唆する。そこで、スギ花粉アレルゲンとは異なったヒノキ花粉アレルゲン特異的 T 細胞エピトープが存在するのか解析を試みた。スギ花粉症患者末梢血単核球の Cry j 1 の主要な T 細胞エピトープとそれに相当する

Cha o 1 のペプチド部分に対する増殖反応性から、Cry j 1 あるいは Cha o 1 特異的 T 細胞エピトープが存在するのか検討した。その結果、ヒノキ花粉アレルゲン Cha o 1 には、Cry j 1 とは異なった Cha o 1 特異的 T 細胞エピトープのペプチド配列が存在することが明らかになった。さらに、モデルマウスを用いた解析においても特異的 T 細胞エピトープの存在を Cry j 1 および Cha o 1 で明らかにすることができた。今後、飛散時期には減感作療法の効果が減弱する症例について、T 細胞の反応に使用されている Cha o 1 特異的 T 細胞エピトープ部位を明らかにすることが、免疫療法におけるヒノキ花粉アレルゲンの必要性を検討する上で重要と思われる。

#### 「点検・評価」

免疫の基礎研究から応用研究まで、様々な手法を用いて研究を進めている。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、IL-31 過剰発現マウスの作成、サンドイッチ ELISA 法やリコンビナント IL-31 の作成を当研究部で確立した。その過程で、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充分に果たされたと思う。

研究室としては、いくつかのテーマに集約して研究を進めることができたが、獲得した研究費や研究量に比べ本年度も形として残すことができなかつたことは猛省しなければならない。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ikeshima-Kataoka H, Saito S, Yuasa S. Tenascin-C is required for proliferation of astrocytes in primary culture. *In Vivo* 2007; 21 (4): 629-33.
- 2) Kurosaka D, Yoshida K, Yasuda J, Yasuda C, Noda K, Furuya K, Ukichi T, Kingetsu I, Joh K, Yamaguchi N, Saito S, Yamada A. The effect of endostatin evaluated in an experimental animal model of collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(6): 434-41.
- 3) 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.

- 4) Kurosaka D, Yasuda J, Ikeshima-Kataoka H, Ozawa Y, Yoshida K, Yasuda C, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Decreased numbers of signal-joint t cell receptor excision circle-containing CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol* 2007; 17(4): 296-300.

### III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈. IL-31 過剰発現マウスの皮膚症状と血清 IgE レベル. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜, 11 月. [アレルギー 2007; 56(8-9): 1051]
- 2) Saitoh S, Nobutake A, Ikeshima-Kataoka H, Ohno Y. Enhanced serum IgE levels in IL-31 transgenic mice. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会. 東京, 11 月. [日免疫学会学術記録 2007; 37: 99]
- 3) Saito S, Akiyama N, Ohno Y, Ikeshima-Kataoka H. IgE responses triggered by IL-31. The XXVI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Goteborg, June. [Allergy 2007; 62(s83): 457]

## 分子細胞生物学研究部

教授: 馬目 佳信	分子細胞生物学, 微細形態学, 生化学
准教授: 小幡 徹	生化学, 内分泌学, 機器分析
准教授: 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

### 教育・研究概要

#### I. 脳腫瘍への音響化学療法の適用

ローズベンガル誘導体などの音響化学物質に超音波が作用すると強い活性化酸素などが発生しこれを取り込んだ細胞や組織などは破壊される。また超音波増感剤として臨床で用いられているマイクロバブルは通常診断で用いられるパワーより強いインテンシティーの超音波が作用すると振動・破壊が起こり、その際に強いエネルギーを放出する。この時の機械的な力を用いて脳実質に発生する脳腫瘍を破壊する新規治療の開発を行っている。脳腫瘍にマイクロバブルを作用させ、どれくらいの割合の細胞に殺細胞効果が及ぶのかについて検討した。また同時に超音波の照射条件についての最適化を行った。

#### II. 三次元細胞培養による脳腫瘍細胞の微細構造の観察

上記実験を進めるに当たり、*in vitro* で超音波照射条件を検討したが、通常の培養では音響エネルギーの組織に与える効果についての測定が困難であった。生体内の環境を近似する系として三次元培養が行われているが、市販の方法ではまだまだ不十分である。そこで組織吸収性ゼラチンを使用して独自の培養法を提唱し脳腫瘍細胞の微細形態変化について観測した。三次元培養を行うと通常の 2 次元の培養では認められないようなグリア線維のネットワークや細胞外基質の放出などが認められ、この方法で得られた照射条件は動物実験へ適用が可能であった。

#### III. 高感度エンドトキシン測定法の開発

従来臨床検査などで測定されていたエンドトキシン (ETX) 測定は、その結果と臨床症状または血液培養などその他の検査結果と一致しないことが多く、その乖離から臨床の現場で臨床指標として使われないことが多かった。そこで臨床検査の ETX 測定法として主要なリムルス試薬を用いた比濁時間法

を検討し、レーザー散乱測光法を用いた新しい測定法 (ESP 法) を開発した。この測定法は、従来法では及びもつかなかった高感度かつ迅速な測定法で、健常人の血中 ETX レベルが約 1 時間で測れるものであった。この方法を用いて、敗血症患者の血液浄化治療時の導入判定や血中 ETX 変化などを測定する一方、高感度であることを生かして、透析施設の透析液や透析患者の治療前後の変化などについて検討を行い、臨床での有用性を確認した。現在、それらの測定を大規模に行い臨床指標としての ETX 再評価を行っている。一方、新たな測定として易感染性の疾患・動脈硬化症・鼻炎・歯周病・腸管免疫などとの関連で資料を集め、測定を試みている。

#### IV. 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) は上皮細胞や内皮細胞において、水や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、ヒト三次元培養皮膚を用いて 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。ヒト三次元培養皮膚は角化層、顆粒層、および有棘層に分化し、生体における皮膚と同様の形態を示しており、クロロゲン-1、オクルージン、ZO-1 が顆粒層細胞膜に局在している事が確認された。この三次元培養皮膚に対してカプリン酸処理を行うと、transepithelial electrical resistance が上昇し、細胞間バリア機能の破綻が伺われた。また、この処理により TJ 関連分子クロロゲン-1 およびオクルージンの細胞膜への局在が阻害された。以上のことより、ヒト三次元培養皮膚においても、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。

#### V. 遺伝子変異と超微細構造との関連他

加熱コラーゲン型 (gelatin) デバイスでヒト脳腫瘍細胞株 A172, KNS42, T98G および U118MG の 3 次元 (3D) 培養を行い、遺伝子の発現変化が細胞形態に及ぼす変化について調べた。これら 4 種の細胞株が 3D 培養後に著しい形態変化を起こすことは既に報告してあるが、新たに RNA を精製し行った Real Time PCR とタンパクイムノプロット解析を行った。その結果、通常の単層 2 次元培養に比べ 3D 培養後の細胞では TGF- $\beta$ , VEGF を含め、4 種のセルシグナリングに関与する遺伝子の著しい発現減少

を認めた。TGF- $\beta$ , VEGF は血管新生や増殖・抑制に関与している遺伝子で、脳腫瘍の増殖・浸潤にも重要な意味を持つ。また、3D 培養後の走査型電子顕微鏡 (SEM) 像が異なる細胞間では変化を起こす遺伝子の種類も異なっており、遺伝子変化が超微細構造に関与している事が示唆された。この研究と同時に、本学で確立された甲状腺がんに対する特異的モノクローナル抗体の抗原認識部位の解析と抗体の臨床診断・治療のための検討を行った。抗体の臨床診断・治療への応用には高感度アッセイ系の確立が必須とされている。このため Quantum Dots (半導体ナノ粒子) など高い輝度と安定性を有するナノ粒子標識および抗体の構造修飾を試み、応用に向けた検討を行った。

#### 「点検・評価」

##### 研究の現状

脳腫瘍への音響化学療法の実用および三次元細胞培養による脳腫瘍細胞の微細構造の観察

音響化学物質については様々なものが知られているが、超音波造影剤として用いられているマイクロバブル製剤の利用により脳腫瘍の治療のみならず診断も合わせて可能になる。治療と診断の両者を行うことができるというコンセプトは「セラグノーシス」として音響医学の 1 つの領域を形成しつつあり、この技術に強い本学が優位に立って研究を進めることが可能な分野である。脳腫瘍、特にグリオーマはセラグノーシスの対象として最も実用化が期待できる悪性腫瘍であり装置の開発とともに今後も研究を進めていく予定である。脳腫瘍の三次元培養法の確立は音響化学療法の条件を決定する必要があり開発が進められた。この方法は細胞培養実験と臨床実験の橋を渡す技術として重要であり、一旦培養方法が確立すると様々な組織への応用が可能である。再生医学研究が発展している現在、本学から新たな技術を発信して行きたい。

次に、臨床検査学的には確立した測定法でありながら、臨床現場で役に立っていない測定法としてエンドトキシン測定があげられる。その再評価を行い、新しい測定法を開発した。その測定法は、近い将来従来の測定法に置き換わりうるものと評価されている。さらに、その測定感度から、従来法では知り得なかった新しい感染の形態が明らかになりつつあり、健常人も含めた環境からのエンドトキシン摂取と自然免疫獲得の関係が明らかになると評価されている。

また、細胞の基本機能・構造の決定に関与する遺

伝子に欠落、増幅等の変異が起こると、細胞はその形態まで変化することが多い。しかし、通常の2次元単層培養では高頻度に遺伝子変異が予測されるがん細胞でも、微細形態上大きな変化は示されず遺伝子変異が起こった事を予測する事は困難である。3次元培養は、より臨床に近い形での腫瘍形成が可能であり、さらに走査型電子顕微鏡 (SEM) による超微細形態を基とした遺伝子変異との関連解析を行う事は、臨床脳腫瘍に対する治療方法・薬剤の開発を検討するためにも今後必要な研究と思われる。一方、独自に開発した甲状腺抗腫瘍抗体の応用解析は本学のみが優位に立ち研究を行える特異な研究である。Quantum Dots など現在、応用可能なナノテクノロジーを使用し特異抗体の臨床分野への応用を積極的に試みることはより独自の特異抗体を生かす道を探ることであり本学にとっても重要な課題である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Obata T, Nomura M, Kase Y, Shirasawa Y. Early detection of the *Limulus* amoebocyte lysate reaction evoked by endotoxins. *Analy Biochem* 2008; 373(2) : 281-6.
- 2) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Yamamoto Y. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock. *ASAIO J* 2008; 54(1) : 129-32.
- 3) Takeyama H, Hosoya T, Shinozaki N, Watanabe M, Manome Y, Shioya H, Kinoshita S, Uchida K, Anazawa S, Morikawa T. Cytological and histological diagnoses of recurrent thyroid carcinoma with monoclonal antibody JT-95 which can detect modified fibronectin. *Pathol Res Pract* 2007; 203(7) : 507-15.
- 4) Mori M, Gu S, Watanabe M, Manome Y, Hano H. Ontogeny and phenotype of macrophage and T-lymphocytes in rat yolk sac and embryonic liver. *Jikeika Med J* 2007; 54(3) : 159-68.
- 5) 鹿瀬陽一, 小幡 徹, 野村真弓, 岡本靖久, 岩井健一, 斉藤敬太, 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. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2007; 11 : 209-14.
- 6) Kase Y, Obata T. Removing endocannabinoids and reducing oxidative stress with polymyxin-B-immobilized fibers in patients with septic shock.

*Crit Care* 2007; 11(Suppl 2) : P119.

- 7) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Yamamoto Y. 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. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2) : P117.
- 8) 岩井健一, 小幡 徹, 鹿瀬陽一, 岡本靖久, 斉藤敬太, 瀧浪将典, 根津武彦. Cagulin 産生を用いたエンドトキシン測定法の有用性について. *ICU と CCU* 2007; 31(6) : 437-44.
- 9) 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.
- 10) Mimori-Kiyosue Y, Matsui C (KAN Research Institute), Sasaki H, Tsukita S (Kyoto University). Adenomatous polyposis coli (APC) protein regulates epithelial cell migration and morphogenesis via PDZ domain-based interactions with plasma membranes. *Genes Cells* 2007; 12(2) : 219-33.
- 11) Sano K, Sasaki H, Shiba K (Japanese Foundation for Cancer Research). Conversion of a monodispersed globular protein into an amyloid-like filament by appending an artificial peptide at the N-terminal. *Protein Eng Des Sel* 2007 20 : 109-16.

### III. 学会発表

- 1) 藪崎克己, 光本浩太郎, 小林幸治 (興和), 野村真弓, 小幡 徹. (パネルディスカッション) レーザー光散乱粒子計測法によるエンドトキシン測定—比濁法との比較基礎検討—. 第12回エンドトキシン血症救命治療研究会. 福岡, 2月.
- 2) 鹿瀬陽一, 岩井健一, 斉藤敬太, 内野滋彦, 瀧浪将典, 小幡 徹. (パネルディスカッション) エンドトキシン散乱測光法 (Endotoxin scattering photometry : ESP 法) による SEPSIS 患者の ICU 入室時のエンドトキシン値. 第12回エンドトキシン血症救命治療研究会. 福岡, 2月.
- 3) 湯本正寿, 鹿瀬陽一, 岩井健一, 斉藤敬太, 内野滋彦, 瀧浪将典, 小幡 徹. (パネルディスカッション) エンドトキシン散乱測光法 (Endotoxin scattering photometry : ESP 法) によりエンドトキシンの推移を追った症例報告. 第12回エンドトキシン血症救命治療研究会. 福岡, 2月.



- 4) 小幡 徹, 阪本雄一郎<sup>1)</sup>, 野村真弓, 岩井健一, 鹿瀬陽一, 益子邦洋<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本医大). (パネルディスカッション) エンドトキシン測定の問題点—なぜ従来法で測れないのか?—. 第12回エンドトキシン血症救命治療研究会. 福岡, 2月.
- 5) Kase Y, Endo A, Obata T. Measuring endotoxin with newly developed endotoxin scattering photometry (P191). 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 6) Endo A, Kase Y, Obata T. Dexmedetomidine for endovascular neurosurgery. 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 7) Mashiko K, Sakamoto S, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Yamamoto Y (Nippon Med Sch). Relationship between the use of polymyxin B-immobilized fibre for hemofiltration and some laboratory parameters (endocannabinoids, high mobility group box-1 protein and oxidative stress) in severe pneumonia patients (P456). 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 8) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Yamamoto Y (Nippon Med Sch). Effectiveness of continuous venovenous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter in septic shock patients (P457). 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 9) Funamizu N, Suzuki R, Watanabe M, Manome Y. A difference of sensitivities of pancreatic cancer cells to gemcitabine after transduction of deoxycytidine kinase (dCK) gene by retroviral vector. The 13th Annual Meeting 2007 Japan Society of Gene Therapy. Nagoya, June.
- 10) 塚田有紀子, 丸山之雄, 横山啓太郎, 吉田 啓, 川村仁美, 花岡一成, 山本裕康, 小倉 誠, 細谷龍男, 小幡 徹. 高感度エンドトキシン測定法による血液透析におけるエンドトキシンの挙動の解析. 第52回日本透析学会学術集会・総会. 神戸, 6月.
- 11) 小幡 徹, 小沼純貴, 草井明彦 (日本電子). ソフトイオン化法における同位体希釈法の問題点. 第32回日本医用マススペクトル学会. 京都, 9月.
- 12) 鹿瀬陽一, 岩井健一, 斉藤敬太, 岡本靖久, 内野滋彦, 瀧浪将典, 小幡 徹. エンドトキシン散乱測光法 (Endotoxin scattering photometry: ESP法) による臨床検体測定値. 第18回日本急性血液浄化学会. 大分, 10月.
- 13) 小幡 徹. (教育講演)新しい高感度エンドトキシン測定法の開発—それで何が分かるのか?—. 第13回日本エンドトキシン研究会. 鹿児島, 10月.
- 14) 馬目佳信. 分子操作. 第46回日本生体医工学会大会専門別研究会16: ナノメディシン研究会. 仙台, 4月.
- 15) Kurasawa M, Kuroda S, Yamamoto T (Pola Chemical Industries), Sasaki H. Phenotype analysis of human epidermal keratinocytes lacking tight junction-related molecules. The American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting. Washington DC, Dec.
- 16) Seki K, Shinji H, Masuda S, Sasaki H. Actin filaments (F-actin) of cultured fibroblast is concerned with the ingestion of *Staphylococcus aureus*. The American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting. Washington DC, Dec.
- 17) 佐々木博之, 村田実千代. (ワークショップ)凍結技法を用いて細胞膜構成分子を見る. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第23回学術講演会. 小倉, 5月.
- 18) 菊地恵美, 荒井久子, 斉藤英希, 佐々木博之. 酢酸ウラン代替染色法の検討 (V). 医学生物学電子顕微鏡技術学会第23回学術講演会. 小倉, 5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 (IV). 医学生物学電子顕微鏡技術学会第23回学術講演会. 小倉, 5月.
- 20) 関 啓子, 荒井久子, 菊地恵美, 佐々木博之. 黄色ブドウ球菌感染L929線維芽細胞に誘導されたアポトーシス. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第23回学術講演会. 小倉, 5月.

## プロジェクト研究部 腎臓再生研究室

室長：横尾 隆 腎臓再生医療

### 研究概要

#### I. ヒト骨髄細胞から機能腎臓再生へ

近年の幹細胞研究の進歩により、我々の骨髄の中には造血幹細胞以外にも間葉系幹細胞などの多分化能を持った幹細胞が存在することが明らかとなってきた。これらは患者自身の骨髄から採取可能であり、ここから作られる組織臓器は、拒絶反応のリスクのないクローンとなりうるため再生医療実現に向けた細胞ソースとして最も期待されている。我々はこのヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いた腎臓再生が可能か検討している。

動物は元々ひとつの受精卵であったものが胎内ですべての臓器をもつ個体へと変貌(分化)するため、この変貌のプログラムを異種の胎児から拝借し“臓器工場”として用いることで自己の骨髄幹細胞からクローン腎臓作成を試みている。これまでヒト骨髄由来間葉系幹細胞から尿生成能やエリスロポエチン産生能を獲得した小腎臓をラット体内に再生することに成功している。

#### II. ヒト間葉系幹細胞から尿管・集合管再生へ

集合管系(尿管・集合管)の発生は、ネフロン(糸球体や尿管など)の発生よりもさらに初期の段階から開始する。そのような時期に、胚発生が子宮内で起こる哺乳類の胚内にヒト間葉系肝細胞を移植し、さらに子宮外で発生を継続させて集合管系に分化させるのは非常に困難である。そこでまず、胎生ではなく胚発生が卵内で起こるニワトリ胚をまず用いた基礎実験を行っている。

我々は、マウスの腎臓発生における主要な遺伝子が、ニワトリの腎臓発生中にも同様のパターンで発現することを確認しているため、間葉系幹細胞が哺乳類胚内でネフロンに分化できたと同様に、ニワトリ胚内でも腎臓の細胞に分化できると示唆される。そこでニワトリ胚を用いて、集合管系の親組織である尿管芽の原基を同定し、現在は、ニワトリ胚内の同部位に間葉系幹細胞を移植することにより、集合管系の細胞に分化させることを試みている。

#### 「点検・評価」

DNA 医学研究所プロジェクト研究部は、学内で遂行されている研究課題の中より、公募により選定

されたプロジェクトに対し、大学が研究の場を提供し支援する目的で、DNA 医学研究所内に設置された。腎臓再生研究室は最初に選定されたプロジェクトチームであり、平成 19 年 10 月に期限付きで設立された。ラボの立ち上げは急速に進み、なんとか研究が出来るようになってきている。今後多方面の共同研究者と力を合わせて、大きなプロジェクトを動かしていく予定である。その基礎作りとして、初年度に立ち上げが終了したことは評価に値すると思われる。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Ohashi T, Sado Y, Suzuki H, Kawamura T, Okabe M, Hosoya T, Kobayashi E. Generation of a Transplantable erythropoietin-producer derived from human mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2008; 85(11): 1654-8.
- 2) Fujimoto K, Sasaki T, Hiki Y, Nemoto M, Utsunomiya Y, Yokoo T, Nakai N, Ohashi T, Hosoya T, Eto Y, Tajima N. *In vitro* and pathological investigations of MODY5 with the R276X-HIFbeta (TCF2) mutation. *Endocr J* 2007; 54(5): 757-64.
- 3) Yokoo T, Awai T, Yamazaki H, Fukuda Y, Hayashi F, Hosoya T. Emphysematous cystitis complication in a patient undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(3): 247-50.

#### II. 総説

- 1) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Okabe M. Stem cells and kidney organogenesis. *Frontier in Bioscience* 2008; 13: 2814-32.
- 2) Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney organogenesis and regeneration: a new era in the treatment of chronic renal failure? *Clin Exp Nephrol* 2008; Epub.
- 3) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Kawamura T. Kidney regeneration by xeno-embryonic nephrogenesis. *Med Mol Morphol* 2008; 41(1): 5-13.
- 4) 横尾 隆.【急性腎不全】腎の再生医療. *Nephrol Fronti* 2007; 6(4): 406-9.
- 5) 横尾 隆.【バイオ臓器移植】透析離脱を目的とした自己骨髄細胞由来バイオ腎臓移植. *移植* 2007; 42(2): 99-103.
- 6) 横尾 隆.腎臓再生の新たな可能性. *日臨* 2007; 65

(8) : 1529-37.

- 7) 横尾 隆. 【腎の再生医学】腎再生における幹細胞の探索 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(6) : 481-4.
- 8) 横尾 隆. 【急性腎不全の基礎と新たな治療法への期待】腎臓再生研究の現状と期待. ICU と CCU 2007; 31(別冊) S18-9.

### III. 学会発表

- 1) Yokoo T. Kidney regeneration using organogenesis of xeno-wmbryo. Satellite Symposium in Toronto University. Toronto, June. (2008 年度)
- 2) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Hosoya T, Kobayashi E. Application of non-viral GDNF diffusion for development of chimeric rat kidney with human components. The American Transplant Congress. Toronto, June. (2008 年度)
- 3) 横尾 隆. 腎臓再生医療の現状と未来—透析回避は可能か?—. 第 13 回阿蘇腎フォーラム. 福岡, 5 月. (2008 年度)
- 4) 横尾 隆. 異種胎仔の Nephrogenesis を用いた腎臓再生技術の開発. 第 74 回関東小児腎臓研究会. 東京, 1 月.
- 5) 横尾 隆. 腎臓再生医療の最前線. 第 592 回日本泌尿器科学会関東地方会. 東京, 12 月.
- 6) 横尾 隆. Kidney regeneration using organogenesis of Xeno-embryo. 第 9 回グローバル COE リエゾンラボ研究会. 熊本, 11 月.
- 7) 横尾 隆. (移植遺伝子工学研究会・移植遺伝子工学シンポジウム) 異種胎仔の Nephrogenesis を利用した腎臓再生技術. 第 43 回日本移植学会総会. 仙台, 11 月.
- 8) Yokoo T, Akira F, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T. Kidney regeneration using an artificial thermoreversible bio-diffuser of GDNF. American Society of Nephrology 40th Annual Renal Week Meeting. San Francisco, Nov.
- 9) 横尾 隆. 高齢者 CKD に対する降圧療法. 第 2 回港区高齢者糖尿病勉強会. 東京, 10 月.
- 10) 横尾 隆. (シンポジウム「慈恵医大における先端医療の展望」) クローン腎臓の開発と臨床応用. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) 横尾 隆. 糸球体の再生医療. 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会. 大宮, 10 月.
- 12) 横尾 隆. 異種胎仔の発生プロセスを用いた臓器再生法. 第 39 回日本臨床分子形態学会総会. 甲府, 9 月.
- 13) 横尾 隆, 福井 亮, 松本 啓, 細谷龍男. 異種胎仔の nephrogenesis を用いた腎臓再生法の開発. 第 25 回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8 月.

- 14) 横尾 隆. Organogenesis を利用した臓器再生技術. 移植医療のための次世代テクノロジー交流会. 東京, 6 月.
- 15) 横尾 隆. 再生医療による臓器移植. 第 35 回群馬県腎臓病患者連絡協議会総会. 高崎, 6 月.
- 16) 横尾 隆. 透析回避のための腎臓再生法の開発—自己骨髄幹細胞由来クローン腎臓の作製—. 慶應義塾大学再生学研究室セミナー. 東京, 5 月.
- 17) 横尾 隆. (ワークショップ 3 腎の発生と再生—その分子機構と臨床応用に向けて—) 異種胎仔の発生プロセスを用いた腎臓再生法の開発. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 浜松, 5 月.
- 18) Yokoo T. Mesenchymal stem cells and their renal potential. 4th World Congress of Nephrology. Rio de Janeiro, Apr.

### IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Kawamura T. Renal stem cells and kidney regeneration. Rajasekhar VK, Vemuri MC eds. In: Regulatory Networks in Stem Cells. New Jersey: Humana Press, 2008.

## 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

### 教育・研究概要

#### I. 脳卒中易発性高血圧自然発症モデルラット脳における音響学的安全性の神経病理学的検討

急性虚血性脳血管障害の治療の最終目標は閉塞血管の再開通である。rtPAは有用だが、効果は緩やかで再開通は不完全で、副作用として出血がある。また、使用できる症例は、発症3時間以内という制限がある。それ故、rtPAの使用制限を改善させ、副作用の発症を押さえる補助的付加治療が必要とされている。超音波療法は、全身性の出血危険度が低く、照射部位に効果特異的であることから、補助的付加治療法として近年注目されているが、高周波超音波(2 Mhz)では血栓融解効果は不十分であり、低周波数超音波(1 Mhz未満)の経頭蓋照射では、頭蓋内出血や局所温度上昇、直接的組織障害などの問題がある。今回、高血圧に伴う脳血管障害疾患のよい病態モデルである脳卒中易発性高血圧ラット(SHRSP)における低周波数超音波照射の安全限界を明らかにした。対象のSHRSPおよびWistar rat(WR)に種々の条件の低周波数超音波を照射し組織学的に検索。皮質壊死がSHRSPの周波数500 kHz、強度1.5 W/cm<sup>2</sup>群と周波数268 kHz、強度34-42 W/cm<sup>2</sup>群の超音波照射部位直下の大脳皮質に存在。一方、WRには組織学的変化を認めず、低周波数超音波照射により、高血圧による血管障害性中枢神経病変が存在するSHRSPラットの易傷害性が明らかとなった。hsp70陽性細胞が、SHRSPの周波数500 kHz、強度0.72 W/cm<sup>2</sup>群4.5%、周波数500 kHz、強度1.0 W/cm<sup>2</sup>群8.3%、周波数500 kHz、強度1.5 W/cm<sup>2</sup>群14.3%、周波数297 kHz、強度0.7 W/cm<sup>2</sup>群18.5%、周波数268 kHz、強度34-42 W/cm<sup>2</sup>群68.8%の症例に存在。hsp70免疫組織化学的検索が、照射24時間後の超音波障害の指標として有用であり、低周波数超音波において、強度が低ければ、中枢神経系への障害は低いことを明らかとした。

#### II. プロテアソーム阻害により神経系細胞に形成される Ubiquitin-SUMO 陽性構造物と核内ドメインとの関連

様々な神経変性疾患に関連してユビキチン(UBQ)陽性の凝集体が神経細胞内に出現することは、細胞内におけるプロテアソーム依存性蛋白分解系への負荷に関連している。神経細胞ではプロテアソーム依存性蛋白分解が阻害されると、細胞質内と核内にUBQ陽性の凝集体が出現するが、核内凝集体のみがユビキチンモチーフ蛋白であるSUMO-1を構成成分とする。これらの核内凝集体は核内ドメインであるNuclear bodies(NBs)と関連しており、ポリグルタミン病や核内封入体病で出現する核内封入体と類似性がある。この本年度の研究において、NBsと関連をもつと同時に、転写とスプライシングの調節に関わる機能ドメインであるsnRNA gene locus、核小体のdense fibrillar componentに関連して形成されることを新たに見だし、ポリグルタミン病における転写、スプライシングの異常とUBQ化とSUMO化が連動して制御している核内での蛋白分解系の異常が関連していることを示唆する所見を得た。

#### 「点検・評価」

1. 急性虚血性脳血管障害の治療の最終目標は閉塞血管の再開通である。急性虚血性脳血管障害の治療でのrtPAの使用制限を改善させ、副作用の発症を押さえる補助的付加治療としての超音波療法における使用安全域を本年度明らかにした。今後、急性虚血性脳血管障害の超音波療法における閉塞血管の再開通に最適な条件を検索する。

2. 今後はSUMO化、特にSUMO-2によるpolySUMO化による異常蛋白の分解の制御がポリグルタミン病の病態にどのように関与しているかを検討する。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Shimada Y, Fukuda T, Aoki K, Yukawa T, Iwamuro S, Ohkawa K, Takada K. A protocol for immunoaffinity separation of the accumulated ubiquitin-protein conjugates solubilized with sodium dodecyl sulfate. *Anal Biochem* 2008; 377(1): 77-82.
- 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* 2007; 31(2): 148-51.

### III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 秋山暢丈, 斉藤三郎. 中枢神経系における MLC1 蛋白質の局在と動態. 第 48 回日本神経病理学会. 東京, 5 月. [*Neuropathology* 2007; 27(2): 173]
- 2) 福田隆浩, 水野聡子 (東京女子医科大学), 古幡博. 病的血管に対する超音波の影響—SHR/SP による評価. 厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業身体機能解析・補助・代替機器開発研究推進事業「脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発」に関する研究成果発表会. 京都, 3 月.
- 3) 藤ヶ崎純子, 藤ヶ崎浩人, Lebre AS<sup>1)</sup>, Breidert T<sup>1)</sup>, Brice A<sup>1)</sup> (INSERM U679), Camonis JH (INSERM U528), Duyckaerts C (Hopital de la Pitie-Salpetriere). 脊髄小脳失調症 7 型におけるアミロイド前駆体ファミリー蛋白の細胞内分布. 第 48 回日本神経病理学会. 東京, 5 月. [*Neuropathology* 2007; 27(2): 165]

### V. その他

- 1) 伊藤保彦, 福田隆浩. 脊髄性痺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.
- 2) 森 良介, 坂井春男, 加藤正高, 飛田敏郎, 中島真人, 福田隆浩, 福永眞治, 阿部俊昭. 再手術後 7 年を経過して spinal metastasis を来した olfactory neuroblastoma の 1 例. *Neurol Surg* 2007; 35(5): 503-8.
- 3) 高木 聡, 藤ヶ崎純子, 橋詰良夫 (愛知医科大学), 横地正之 (東京都立荏原病院). ステロイドが有効な脊髄炎を繰り返した 69 歳女性例の脊髄生検像. *Brain Nerve* 2007; 59(8): 893-906.

## 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

### 教育・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確立した *in vivo* 頸部節状神経節ニューロン RNA 干渉法を応用し, 脳内シナプス前アデノシン A1 受容体ならびに P2X 受容体 P2X3 サブユニットをノックダウンした結果, 標的分子 mRNA 量の低下 (<15%), 脳切片における標的タンパク発現の減少, および, 一次求心ニューロンと孤束核 2 次ニューロン間シナプス伝達に及ぼすこれらの受容体の活性化の影響の量的ならびに質的変化の誘発に成功した (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. アストロサイトーニューロン機能連関の解明

延髄孤束核シナプス伝達制御におけるグリオトランスミッター ATP の意義を検証するため, 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 投与方法を用い, シナプス前に発現する P2X 受容体のサブタイプが遅感脱作型 P2X2/3 型であり, しかも一次求心線維終末に発現している事実を確認した。孤束核においてアストロサイトが特異的突起伸長パターンを示し, それらの薬理的な活性化がおそらくは ATP 放出を介したシナプス前 P2X 受容体の活性化とグルタミン酸放出促進によるシナプス伝達亢進を誘発する事実を世界で初めて証明した (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。一部は解剖学講座との共同研究)。

#### III. 慢性痛における情動障害の脳機能の解明

痛みによって誘発される負情動の生成および増強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結合腕傍核經由入力線維と扁桃体中心核ニューロン間シナプス伝達を評価した。1 活動電位に対するシナプス前からの放出総小胞数の増加がシナプス増強の分子機構である可能性を確認した (日本学術振興会

科学研究費補助金・基盤 C, プレインサイエンス振興財団およびノバルティス科学振興財団の補助を受けた)。

#### 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  $Ca^{2+}$  依存性の異なる短期可塑性機構が存在し、それが発火頻度依存的情報選別機構の中核をなしている事実を見出した(文部科学省科学研究費補助金・特定領域「統合脳」の補助を受けた)。

#### V. 虚血・低酸素時におけるニューロン間シナプス伝達維持におけるグリア細胞の意義の解明

グリア細胞からニューロンに供給される乳酸のエネルギー源としての意義を解明する目的で、延髄孤束核シナプス伝達に及ぼすモノカルボン酸トランスポーター阻害薬の影響を観察した。アストロサイトからの乳酸供給は膜電位の維持にはほとんど寄与せず、シナプス後性の機構を介して興奮性シナプス伝達の維持に寄与する事実を見出した(厚生労働省科学研究費政策創薬総合研究事業の補助を受けた)。

#### VI. 麻酔作用の分子機構解明

吸入麻酔薬 sevoflurane が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青斑核ニューロンを興奮させる事実を国際的一流誌に報告した。

##### 「点検・評価」

当神経生理学研究室は本年度も高水準の国際的活動を続け国際的な評価を受けた。昨年度に続き教員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」領域班員としてわが国の神経研究推進の重要拠点としての活動を展開した。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十分な成果を上げた。名実ともに本学の神経科学研究および教育の中

心として高水準の活動が続いている。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを5回開催した(演者: 韓国 KIST Changjoon Justin Lee 博士(9月8日); サンパウロ大学 Benedito Machado 博士(10月1日); ロンドン・ロイヤル・フリー大学 Geoffrey Burnstock 博士(10月19日); 九州大学大学院 古江秀昌博士(2月25日); テキサス大学 Volker Neugebauer 博士(3月18日)。

室長・加藤は、本学動物実験委員会初代委員長およびホームページ委員会副委員長を務めた。日本生理学会学術研究委員, 同将来計画委員, 日本神経化学会出版広報委員, 国際生理科学会議 UPS2007 トラベル委員長, 同財務委員, 第85回日本生理学会プログラム委員, 第81回日本薬理学会プログラム委員, 生理学研究所研究会「シナプス伝達ダイナミクス解明の新戦略」(11月21日~22日自然科学研究機構生理学研究所) 代表者, 自律神経生理研究会世話人幹事ならびに日本プリクラブ(ATP アデノシン研究会) 幹事を務めた。Human Frontier Science Project の fellow を受け入れ共同研究を行った(Daniela Accorsi Mendonça 博士; 8月25日-10月10日)。本年度も Journal of Neuroscience, Journal of Physiology (London), European Journal of Neuroscience, Neuroscience 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) Ohi Y, Kato F, Haji A. Codeine presynaptically inhibits the glutamatergic synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius of the guinea pig. *Neuroscience* 2007; 146(3): 1425-33.
- 2) Yasui Y, Masaki E, Kato F. Sevoflurane directly excites locus coeruleus neurons in the rat. *Anesthesiology* 2007; 107(6): 992-1002.
- 3) Okada T, Tashiro Y, Kato F, Yanagawa Y, Obata K, Kawai Y. Quantitative and immunohistochemical analysis of neuronal types in the mouse caudal nucleus tractus solitarius: Focus on GABAergic neurons. *J Chem Neuroanat* 2008; 35(3): 275-84.

### II. 総説

- 1) 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. 日神精薬理誌 2007; 27 (3): 117-26.

- 2) 加藤総夫. 慢性痛における扁桃体シナプス伝達の可塑的变化. 医のあゆみ 2007; 223(9): 706-16.
- 3) 加藤総夫, 高橋由香里, 池田 亮. 【扁桃体 情動脳と社会脳】扁桃体の基礎 痛みの記憶と扁桃体シナプス可塑性. Clin Neurosci 2008; 26(4): 398-401.

### III. 学会発表

- 1) 加藤総夫. 慢性痛に伴う情動変化の神経機構. 第28回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム. 札幌, 8月.
- 2) 加藤総夫, 井村泰子, 繁富英治, 安井 豊, 山本清文, 山田千晶, 武田健太郎, 山本希美子, 安藤譲二. 孤束核シナプス前 P2X 受容体の意義—その再検討. 平成19年度生理学研究所研究会: 生体システム間境界領域における ATP・アデノシン情報伝達の役割. 岡崎, 9月.
- 3) 井村泰子, 長谷川奈海, 和光未加, 加藤総夫. アストロサイトによる孤束核シナプス伝達物質放出の調節. Neuro2007: 第30回日本神経科学大会, 第50回日本神経化学学会, 第17回日本神経回路学会大会合同大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2007; 58(Suppl 1): S198]
- 4) 加藤総夫, 池田 亮, 高橋由香里. 痛みの情動の記憶は扁桃体中心核シナプスに書き込まれる. Neuro2007: 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2007; 58(Suppl 1): S16]
- 5) 山本清文, 井村泰子, 野口 淳, 加藤総夫. ラット孤束複合体ニューロンの入力周波数依存的興奮パターンを決定するシナプス短期可塑性. Neuro2007: 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2007; 58(Suppl 1): S133]
- 6) 高橋由香里, 池田 亮, 井村泰子, 加藤総夫. 神経因性疼痛ラット扁桃体中心核におけるシナプス可塑的变化形成過程. Neuro2007: 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会. 横浜, 9月. [Bull Jap Soc Neurochem 2007; 46: 576]
- 7) Kato F. *In vivo* gene silencing of mammalian presynaptic adenosine receptors. Second Joint Italian-German Purine Club Meeting. Leipzig, Germany, Sept.
- 8) Takano K, Kato F. Role of P2X receptors of NTS in central respiratory switching by vagal afferent inputs of the rabbit. 5th Congress of the

International Society for Autonomic Neurosciences. Kyoto, Oct. [Autonom Neurosci 2007; 135: 141]

- 9) Kato F. Autonomic hypersensitivity and pain-related synaptic plasticity in the central nucleus of amygdala. 5th Congress of the International Society for Autonomic Neurosciences. Kyoto, Oct. [Autonom Neurosci 2007; 135: 29]
- 10) 長谷川奈海, 井村泰子, 加藤総夫. ATP 受容体を介したアストロサイト-ニューロン関連機構の薬理的解明. 第1回先端分子薬理学研究会. 東京, 10月.
- 11) 和光未加, 井村泰子, 鈴木岳之, 加藤総夫. GFAP-GFP マウスを用いたアストロサイトネットワークの形態学及び電気生理学的解析. 第1回先端分子薬理学研究会. 東京, 10月.
- 12) 田村友穂, 山田千晶, 鈴木岳之, 加藤総夫. *In vivo* 神経節ノックダウン法を用いたシナプス前分子の機能解析. 第1回先端分子薬理学研究会. 東京, 10月.
- 13) 池田 亮, 加藤総夫, 丸毛啓史. 扁桃体における疼痛情報処理機構—神経因性慢性疼痛モデルを用いた電気生理学的検討. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会. 浜松, 10月.
- 14) Imura T, Hasegawa N, Wako M, Kato F. ATP derived from astrocytes facilitates glutamate release in the NTS. 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, Nov.
- 15) Yamamoto K, Imura T, Noguchi J, Kato F. Distinct target-dependent release properties underlie distinct frequency filtering at visceral afferent to second-order neuron synapses of the rat. 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, Nov.
- 16) Takahashi Y, Ikeda R, Kato F. Early establishment of synaptic potentiation in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, Nov.
- 17) 加藤総夫. 慢性痛と情動を結ぶシナプス機構. 第23回日本ストレス学会学術総会. 東京, 11月.
- 18) 井村泰子, 長谷川奈海, 和光未加, 加藤総夫. 孤束核における細胞外 ATP の時間空間限局的濃度上昇によって誘発されるグルタミン酸放出. 第12回グリア研究会. 名古屋, 11月.
- 19) 加藤総夫, 高橋由香里, 池田 亮, 岩瀬彩乃, 井村泰子. 慢性神経因性疼痛モデルにおける扁桃体中心核シナプス増強とその固定化. 2007年度生理学研究所研究会: シナプス伝達ダイナミクス解明の新戦略—シナプス伝達の細胞分子調節機構—. 岡崎, 11月.
- 20) 山本清文, 野口 淳, 加藤総夫. 孤束複合体シナプ

- ス伝達短期可塑性の多様性. 第 35 回自律神経生理研究会. 東京, 12 月.
- 21) 加藤総夫. Gene silencing and transfer of presynaptic proteins at the rat primary afferent ganglion *in vivo*. 基礎生物学研究所研究会: 遺伝子導入法の神経研究への応用. 岡崎, 2 月.
- 22) 加藤総夫, 高橋由香里, 池田 亮. 痛みの情動の記憶は扁桃体シナプスに刻まれる. 第 81 回日本薬理学会総会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2008; 106(Suppl I): S24]
- 23) 加藤総夫, 長谷川奈海, 和光未加, 井村泰子. アストロサイト放出ヌクレオチドによるダイナミックなシナプス伝達制御. 第 81 回日本薬理学会総会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2008; 106(Suppl I): 15P]
- 24) Imura T, Kato F. Presynaptic P2X receptors as an interface between glia and neurons. USA-Japan Joint Meeting for Glial Research. Philadelphia, Mar.
- 25) 高橋由香里, 岩瀬彩乃, 池田 亮, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデル扁桃体中心核シナプス伝達増強に及ぼす NMDA 受容体遮断の影響. 第 81 回日本薬理学会総会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2008; 106(Suppl I): 131P]
- 26) 長谷川奈海, 井村泰子, 加藤総夫. ラット孤束核 P2Y1 受容体活性化グルタミン酸放出促進におけるアストロサイト ATP 放出の関与. 第 81 回日本薬理学会総会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2008; 106(Suppl I): 131P]
- 27) 和光未加, 井村泰子, 鈴木岳之, 加藤総夫. 延髄孤束核アストロサイトの形態学および電気生理学的特徴. 第 81 回日本薬理学会総会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2008; 106(Suppl I): 238P]
- 28) Kato F. Another role of ATP in the other side: extracellular ATP as synaptic modulator and gliotransmitter. ISTC-RIKEN BSI workshop (44th Japan Workshop). Wako, Mar.
- 29) 加藤総夫. 中枢シナプス伝達におけるグリオトランスミッター機能研究の現状. 第 85 回日本生理学会大会. 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S12]
- 30) 加藤総夫, 高野一夫, 山本清文, 繁富英治, 山田千晶, 野口 淳. 孤束複合体シナプス伝達周波数特性の細胞外プリンによる修飾: 分子から生理機能まで. 第 85 回日本生理学会大会. 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S29]
- 31) 井村泰子, 繁富英治, 安井 豊, 山本清文, 山田千晶, 武田健太郎, 山本希美子, 安藤譲二, 加藤総夫. 孤束核シナプス前 P2X2/3 受容体を介した細胞外 ATP 誘発グルタミン酸即時放出. 第 85 回日本生理学会大会. 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S49]
- 32) 山本清文, 野口 淳, 加藤総夫. ラット孤束複合体における標的ニューロン依存的短期可塑性の特異性. 第 85 回日本生理学会大会. 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S98]
- 33) 高橋由香里, 岩瀬彩乃, 池田 亮, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデル扁桃体中心核シナプス伝達増強の二相性成立過程. 第 85 回日本生理学会大会. 東京, 3 月. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl): S134]



## 寄附講座部門 ライソゾーム病研究講座

主任研究者：衛藤 義勝  
兼任研究者：井田 博幸  
(小児科学講座から出向)  
兼任研究者：大橋 十也  
(DNA 医学研究所遺伝子治療部から出向)  
兼任研究者：小林 博史  
(DNA 医学研究所遺伝子治療部から出向)  
兼任研究者：沈 勁松  
(DNA 医学研究所遺伝子治療部から出向)  
兼任研究者：孟 興麗  
(DNA 医学研究所遺伝子治療部から出向)  
訪問研究員：遠藤 泰史  
研究補助員：清水 寛美  
研究補助員：古谷 朝子  
研究補助員：河越 しほ

### 教育・研究概要

遺伝病(ライソゾーム病)研究講座は平成19年4月1日日本学初の寄附講座として開設された。主任研究者1名、兼任研究員5名、訪問研究員1名研究補助員3名で現在研究を行っている。研究のテーマとしては

1) iPS多機能分化幹細胞をマウス皮膚より作成に成功し、ヒト遺伝病、特にファブリ病、ゴーシェ病での作成に取り組む予定である。

2) 幹細胞・遺伝子治療法の開発：レンチウイルス、AAVウイルスベクターを用いたポンペ病、ムコ多糖症、クラベ病マウスモデルでの治療の開発に取り組んでいる。

3) 筋ジストロフィー施設、身体障害者施設、腎不全・透析施設でのポンペ病、先天性ムコ多糖症、ファブリ病のハイリスクスクリーニングを血液乾燥濾紙血で行い、患者の診断更には治療に向けて研究。全国障害者施設100名近くの患者より数名のポンペ病の酵素活性低下者を見出している。今後症例を重ね検討を進める。

4) 患者支援として、ライソゾーム病患者への電話相談、診断、治療のコンサルティングなどから臨床研究への応用を行う。

### 「点検・評価」

発足一年目で研究体制の整備に力を入れた。新しい人材確保・研究テーマの選択策に重点を置いた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 藤原優子, 大橋十也, 小林正久, 衛藤義勝. Fabry病の心病変に対する酵素補充療法の効果. 男女間での臨床経過の比較. 慈恵医大誌 2007; 122(6): 295-304.
- 2) Ohashi T, Sakuma M, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Eto Y. Influence of antibody formation on reduction of globotriaosylceramide (GL-3) in urine from Fabry patients during agalsidase beta therapy. Mol Genet Metab 2007; 92(3): 271-3.
- 3) Miyata I, Yoshikawa H, Ikemoto M, Eto Y. Right testicular necrosis and left vanishing testis in a neonate. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20(3): 449-54.
- 4) Shiba H, Misawa T, Iida T, Okamoto T, Futagawa Y, Sakurai M, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus vector-mediated gene therapy using iodized oil esters for hepatocellular carcinoma in rats. Anticancer Res 2008; 28(1A): 51-3.
- 5) 衛藤義勝. 質疑応答 ムコ多糖症の概要と治療. 日医新報 2008; 4371: 95-6.
- 6) 衛藤義勝. 脳治療は可能か? 遺伝性脳変性疾患の治療の最近の進歩. 脳と発達 2007; 39(2): 87-92.
- 7) Miyata I, Abe-Gotyo N, Tjima A, Yoshikawa H, Teramoto S, Seo M, Kannno K, Sugiura K, Tanaka T, Eto Y. Successful intrauterine therapy for fetal goitrous hypothyroidism during late gestation. Endocr J 2007; 54(5): 813-7.
- 8) Lei K, Ninomiya H, Suzuki M, Inoue T, Sawa M, Iida M, Ida H, Eto Y, Ogawa S, Ohno K, Suzuki Y. Enzyme enhancement activity of N-octyl-beta-valienamine on beta-glucosidase mutants associated with Gaucher disease. Biochim Biophys Acta 2007; 1772(5): 587-96.

### II. 総説

- 1) 衛藤義勝. 【新しい神経疾患治療薬の動き】その他ライソゾーム病. Clin Neurosci 2007; 25(11): 1280-2.

### III. 学会発表

- 1) 小林博司, 森田麻子, 大橋十也, 衛藤義勝, 福田隆浩. Lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease. 第13回日本遺伝子治療学会総会・学術集会. 名古屋, 6月.
- 2) 有賀賢典, 小林博司, 大橋十也, 小林麻子, 飯塚佐代子, 衛藤義勝. レンチウイルスベクターを用いたムコ多糖症VII型(MPSVII)の遺伝子治療. 第49回日本先天代謝異常学会. 山形, 11月.

- 3) 横井貴之, 清水寛美, 飯塚佐代子, 小林博司, 大橋十也, 福田隆浩, 衛藤義勝. 新生児 Twitcher Mouse への BMT の効果の検討. 第 49 回日本先天代謝異常学会. 山形, 11 月.
- 4) 衛藤義勝. (シンポジウム)我が国の小児医療の危機と小児科医の QOL. 第 27 回日本医学会総会. 大阪, 4 月.
- 5) 衛藤義勝. 遺伝性神経疾患の治療は可能か? 南東北講演会. 郡山, 6 月.
- 6) Eto Y. New strategy for the treatment of genetic disease. The 24th International Congress of Pediatrics. Athens, Sept.
- 7) 衛藤義勝. (講演)ファブリ病の酵素治療の進歩. 第 52 回日本人類遺伝学会. 東京, 9 月.
- 8) 衛藤義勝. (講演)ポンペ病の最近の進歩. 厚生労働省難病克服事業筋ジストロフィー班会議. さいたま, 9 月.
- 9) 衛藤義勝. ファブリ病の最近の進歩. 東日本皮膚科学会. 札幌, 9 月.
- 10) 衛藤義勝. ファブリ病の酵素補充療法—最近の進歩. 住友ファブリ病フォーラム. 東京, 9 月.
- 11) 衛藤義勝. (シンポジウム)東京慈恵会医科大学における先端医療の展開. 第 124 回成医会総会. 10 月.
- 12) 衛藤義勝. 21 世紀の我が国の小児医療の展望. 神奈川小児医学セミナー. 横浜, 2007. 11 月.
- 13) Eto Y. Current status of enzyme replacement therapy of LSD in Japan. International Symposium of LSD. Maihama, Dec.
- 14) 衛藤義勝. ファブリ病の酵素補充療法—最近の進歩. 第 28 回日本小児脂質研究会. 12 月.
- 15) Eto Y. Enzyme replacement therapy in Fabry disease, UCLA Children Hospital Seminar, Los Angels, 2007. Feb.
- 16) 衛藤義勝. 我が国の小児医療政策. 第 1 回日本小児医療政策研究会. 東京, 2 月.
- 17) 衛藤義勝. 21 世紀の我が国の小児医療の展望. 第 100 回葛飾小児科医会. 東京, 2007. 3 月.
- 18) Eto Y. Recent advances of the treatment for Genetic diseases. Asian Congress of Pediatrics, Colombo, 2007. Mar.
- 19) 衛藤義勝: Treatment for lysosomal storage disease. Chinese Society Meeting of Lysosomal Storage Disease. Shanghai, 2007. Mar.
- 2) 衛藤義勝. 蛋白尿, 頭痛, 四肢の激痛で来院した 26 歳男性. 榎野博史編. New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 5: 腎臓疾患. 東京: 日本医事新報社, 2007. 3 月. p.106-13.
- 3) Ohashi T, Eto Y. Cell therapy for peripheral diseases and reconstructive applications: Transplantation for lysosomal storage disease. In: Halberstadt C, Emerich D, editors. Cellular transplantation: from laboratory to clinic. Amsterdam: Academic Press, 2006. Nov. p.205-14.

#### IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝. Fabry 病の酵素療法はどのくらい有効か. 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水沢英洋編. EBM 神経疾患の治療 2007-2008. 東京: 中外医学社, 2007. 1 月. p. 279-83.

## 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

### 教育・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応用

X線CTやMRIといった画像診断装置から無侵襲に得られる，生体の機能的，形態的データを用いた医用高次元画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では，四次元X線CTデータセットの可視化などの研究を行い，臨床に即した三次元・四次元画像処理およびその表示法の開発を行っている。いずれも本学各講座ほか，九州大学，大阪大学，鶴見大学，北米メイヨークリニックなどとの共同研究として進められている。

#### II. 術中ナビゲーションシステムの開発

皮膚や臓器の下の術中に肉眼では見ることができない血管や腫瘍等の内部構造を三次元像として術野に重畳表示(Data Fusion)する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ナビゲーション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，開発したナビゲーションシステムを用い，本学耳鼻咽喉科学講座との共同研究で，本学倫理委員会の承諾を得て，手術顕微鏡下手術および立体硬性鏡下手術におけるナビゲーション手術を各1例行った。

#### III. 内視鏡型手術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Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (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マニピュレータにより自由な外科的処置が消化管内で可能な内視鏡型手術ロボットの設計，製作を行ってきた。本年度は，この内視鏡型手術ロボットを用い，遠隔地からネットワークを介し

てロボットをコントロールして手術手技を実施する，遠隔手術ロボットシステムの開発を行った。本システムを用いた予備実験を行った後，日本・タイ間において高速ネットワーク回線を介し，Soft Cadaverを用いた遠隔ロボット手術(teleNOTES)の実験を行った。実験ではタイ側のSoft Cadaverの腹腔内に挿入したロボットを日本側からコントロールして消化管癌を想定したリンパ節切除を行うことができた。

本研究は九州大学医学部との共同研究として行っている。

#### IV. ロボット手術のための手術シミュレーションシステムの開発

前項の手術ロボットを用いた手術は，通常の手術手技とは操作方法が大きく異なるため，事前のトレーニングが必須となる。そこで手術ロボットにおける手術手技トレーニングを目的に，患者自身のX線CTやMRIデータセットから再構築した臓器モデルに対して，現実の手術ロボットシステムと同様の手術作業を仮想空間内で可能とする手術シミュレーションシステムの開発を行っている。本年度はトレーニングに用いるヒトの胃までの経路の軟組織モデルを構築し，操作者が力覚呈示装置を用いることで仮想空間内の鉗子型マニピュレータを操作し，胃壁をリアルタイムで変形させることができた。

#### V. 顎関節動作の可視化とその解析システムの開発

顎関節に障害を持つ患者の上顎および下顎の骨のX線CTデータより骨格モデルを再構築し，患者の顎運動データをその骨格モデルに与えて駆動することで，動作時の顎関節周辺の状況をリアルタイムかつ定量的に解析する四次元顎運動解析システムの開発を行っている。本年度は仮想空間内での解析だけでなく，骨格モデルから石膏モデルを作製し，多関節ロボットにより駆動することで，実空間上での顎運動の解析も可能となった。この仮想空間と実空間における解析システムにより，双方の利点を応用することでより効果的な診断および治療計画が可能となった。

本研究は鶴見大学歯学部との共同研究として行っている。

#### 「点検・評価」

本年度は，現在助成を受けている文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(S))「触覚提示・画像誘導

機能を持つ内視鏡型手術ロボットの開発」が3年目となり、これまで開発してきた要素技術を統合し、ロボットシステムとしての性能評価および個々の機能の向上を目指した。その結果、術野の状況をリアルタイムでナビゲーションに反映させながら手術手技を行うことができるようになったと同時に、より小型のシステムとすることができた。今後、システムの安定性、体内での内視鏡型手術ロボット全体の安全性を検討してから臨床試験に進みたいと考えている。

また今年度から経済産業省の戦略的技術開発委託費による「インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト<主要部位対象機器研究開発>」への参加が決定した。本プロジェクトは、低侵襲の治療が特に有効ながんおよび心疾患の主要な対象部位である脳神経外科、胸部外科および消化器外科の領域において、医療従事者が扱いやすい診断・治療一体型の内視鏡手術支援機器であるインテリジェント手術機器の開発を目的としている。本研究所は九州大学医学部とともに消化器外科領域のサブプロジェクトに属し、腹腔内で様々な手術手技を可能とするマニピュレータや術中ナビゲーションシステム、および本手術システムのトレーニングを目的とした手術シミュレーションシステムの開発を行うこととなった。これまでに培ってきた様々な開発技術を発展させてプロジェクトを推進していきたいと考える。

本研究所における研究成果の社会への貢献を目指した開発を行い、昨年度より市販を開始した、4次元人体図鑑ソフトウェア「Virtual Anatomia」については、より詳細な人体の内部構造をデータベース化するための開発を継続して行っている。

また本研究所は、バーチャルリアリティ (VR) 技術を要素技術ごとに効率良く開発し、これらを迅速に臨床各科の幅広い要求に総合的に対応できる新しい研究開発機構として、本年度の(財)日本産業デザイン振興会グッドデザイン賞を前述のVirtual Anatomiaとともにダブル受賞することができた。

また本研究所で開発された技術を応用した江戸時代のミイラの内部構造解析画像が、国立科学博物館内の常設展示として公開されるとともに、永久凍土より発見された子供のマンモスの解析画像も丸の内丸ビル内で公開展示されるなど、本研究所の高次元画像技術やVR技術に関する一般への啓蒙を図ることができた。なお前者は国立科学博物館からの、後者はロシア科学アカデミーからの調査・研究依頼により開始されたものである。

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) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Miki H (Osaka National Hosp), Yamamura M (Kyowa-kai Hosp), Yonenobu K (Osaka Minami National Hosp), Ochi T (Sagamihara National Hosp), Sugano N (Osaka Univ). Hip motion analysis using multi phase (virtual and physical) simulation of the patient-specific hip joint dynamics. *Medicine Meets Virtual Reality 2008*; 16: 339-44.
- 2) Ikawa T<sup>1)</sup>, Ogawa T<sup>1)</sup>, Shigeta Y<sup>1)</sup>, Hirabayashi R<sup>1)</sup>, Fukushima S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tsurumi Univ), Otake Y, Hattori A, Suzuki N. Evaluation of the simulation robot for mandibular movements with the patient-specific 3-dimensional plaster model and mandibular movement data—Clinical application of the physical simulation robot—. *Medicine Meets Virtual Reality 2008*; 16: 183-8.
- 3) 花房昭彦<sup>1)</sup>, 菅原基棋<sup>1)</sup>, 不破輝彦<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 大竹義人. 筋を定義した人体モデルによる車いす駆動動作解析 着座位置の違いによる評価. *日コンピュータ外会誌* 2007; 9(1): 23-35.

### II. 総説

- 1) 服部麻木, 鈴木直樹, 鈴木薫之, 大竹義人. NOTESへ向けた内視鏡型手術ロボットの開発. *日コンピュータ外会誌* 2007; 9(2): 79-84.

### III. 学会発表

- 1) 鈴木直樹. リアルタイムイメージングを用いた手術シミュレーションと手術ナビゲーションに関する研究の現状. 第50回日本形成外科学会総会. 東京, 4月.
- 2) Suzuki N. Surgical application of Virtual Reality (VR) techniques. *Mayo Symposium on Medical Image Computing and Image Guided Intervention*. Rochester, June.
- 3) Suzuki N. Surgical simulation with haptic sensation and navigation surgery using real-time imaging. *Joint JSPS-SNSF Seminar on Computer-Aided Surgery*. Osaka, Sept.
- 4) Suzuki N. Surgical application of real-time imaging techniques using patient data. *The 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association*. Yokohama, Oct.

- 5) Suzuki N. Tele-surgery simulation and telecontrolled of robotic surgery. AsiaBB Telemedicine Joint Experiment 2007 International Symposium. Bangkok, Mar.
- 6) 服部麻木, 鈴木直樹, 鈴木薫之, 大竹義人, 小林 進. 血管内手術を目的としたロボットシステムの開発. 第46回日本生体医工学会大会. 仙台, 4月. [生体医工学 2007; 45(特別号): 205]
- 7) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 衛藤 謙, 矢永勝彦. 患者臓器モデルを用いた腹腔鏡下大腸切除術シミュレーション. 第46回日本生体医工学会大会. 仙台, 4月. [生体医工学 2007; 45(特別号): 195]
- 8) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 三木秀宣(国立大阪医療センター), 菅野伸彦(阪大), 山村在慶(協和会病院), 米延策雄(国立大阪南病院), 越智隆弘(国立相模原病院). 術中の股関節圧計測を用いた人工股関節全置換術における術後脱臼予測システム. 第46回日本生体医工学会大会. 仙台, 4月. [生体医工学 2007; 45(特別号): 211]
- 9) 服部麻木, 鈴木直樹, 鈴木薫之, 大竹義人, 鴻 信義, 飯村慈朗, 森山 寛. 内視鏡下鼻内手術のためのステレオ画像によるナビゲーションシステムの開発. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 292-3]
- 10) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 大竹義人. 遠隔コントロール機能を備えた内視鏡型手術ロボットによる遠隔手術システム. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 218-9]
- 11) 鈴木薫之, 衛藤 謙, 鈴木直樹, 矢永勝彦. 患者臓器モデルを用いた腹腔鏡および鉗子操作シミュレータの構築. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 246-7]
- 12) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 三木秀宣(国立大阪医療センター), 山村在慶(協和会病院), 菅野伸彦(阪大), 米延策雄(国立大阪南病院), 越智隆弘(国立相模原病院). Multi Phase Simulation(仮想空間と実空間での動作シミュレーション)による人工股関節設置後の股関節動態の四次元的観察と把握. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 254-5]
- 13) 中田典生, 三澤健之, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 鈴木薫之, 大竹義人, 服部麻木, 福田国彦. クーゲル法による腹壁癒痕ヘルニア修復術におけるマルチスライスCTを用いた三次元ボリュームレンダリング画像の有用性について. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 260-1]
- 14) 三木秀宣(国立大阪医療センター), 菅野伸彦<sup>1)</sup>, 大竹義人, 山村在慶(協和会病院), 鈴木直樹, 米延策雄(国立大阪南病院), 吉川秀樹<sup>1)</sup>(阪大). 四次元動作解析システムによる人工股関節全置換術後脱臼患者の脱臼原因判定への応用. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 272-3]
- 15) 川上秀夫(大阪警察病院), 菅野伸彦(阪大), 三木秀宣(国立大阪医療センター), 米延策雄(国立大阪南病院), 服部麻木, 鈴木直樹. 内反型変形性股関節症に対する外側楔状足底板と高位脛骨骨切り術の効果を歩行解析で比較した1症例. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 334-5]
- 16) 中村祐敬<sup>1)</sup>, 杉山 肇<sup>1)</sup>, 浜田良機<sup>1)</sup>(山梨大), 大竹義人, 服部麻木, 鈴木直樹. 前腕外制限が肩・肘関節の可動域に及ぼす影響の検討. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 374-5]
- 17) 重田優子<sup>1)</sup>, 小川 匠<sup>1)</sup>, 井川知子<sup>1)</sup>(鶴見大), 大竹義人, 鈴木直樹. CT データを用いた三次元・四次元咀嚼筋モデルの構築. 第16回日本コンピュータ外科学会大会. 広島, 11月. [日コンピュータ外会誌 2007; 9(3): 368-9]

## 臨床医学研究所

教授：藤瀬 清隆 (兼任)	肝臓病学・消化器病学
准教授：保科 定頼 (兼任)	臨床検査医学・臨床微生物学
准教授：坪田 昭人	肝臓病学・消化器病学
講師：成相 孝一 (実験動物研究施設より出向)	生殖生理学・実験外科学
講師：並木 禎尚	消化器病学・臨床腫瘍学

### 教育・研究概要

#### I. 肝疾患と酸化ストレス

1) 酸化ストレスによる肝発癌に関する網羅的遺伝子発現解析：持続的な酸化ストレス状態にある動物モデルにおいて、慢性肝炎状態から肝発癌に至るまでの発現遺伝子の動向を解析した。

2) 新規抗酸化剤の開発：ラクトフェリンを酸化ストレス状態にある動物モデルに投与し、その効果と機序を解明した。腸溶型やペグ化のドラッグデリバリーシステムの開発に成功し、特許出願した。

3) C型慢性肝疾患に対する病態解析と治験：治療抵抗性の病態機序の解明や上記ラクトフェリンの無作為化二重盲検臨床比較試験も含めた種々の治験を附属柏病院 消化器・肝臓内科と共同で行い、治療効果の向上を目指した。

#### II. 分子間相互作用のモデリングと応用計算

分子間相互作用に関する研究を代表的スーパーコンピュータである地球シミュレーターに應用しようとしている。独立行政法人海洋研究開発機構と当研究所が中心になり、超高速計算機の医療分野への本格的活用を模索した。

#### III. *ATP7B* の細胞内局在に関する研究

細胞内銅輸送蛋白である *ATP7B* の細胞内局在についての研究をスペインの研究所と共同で行っている。当研究所の分担は *ATP7B* が病的状態である Wilson 病についての検討である。

#### IV. 肝硬変の分子標的治療の基礎的研究

多糖被覆リポソームを用いた肝硬変に対する新たな分子標的治療法の開発に着手した。

#### V. 末梢血中の食細胞除去が作用する排卵抑制についての研究

排卵には活性酸素種 ROS が関わるとされ、われ

われは排卵卵巣においてスーパーオキシドが遊離していることを活性酸素センサーによって確認するとともに排卵卵胞における酸化ストレスマーカーの局在を証明した。当該年度においては、排卵時の酸化ストレスに関わる ROS の産生源を知るために、その候補と考えられる好中球および単球（マクロファージ）を特異的吸着能を有する酢酸セルロースビーズを用いて末梢血中より除去すると排卵が抑えられるかについて検討した。

#### VI. 光線力学療法 (PDT) を応用した卵胞退行の誘導に関する基礎的研究

多嚢胞性卵巣 (PCO) は、排卵に至らない卵胞が異常に蓄積する卵巣疾患で、卵巣性の不妊因子としても重要である。一方、PDT は、標的細胞に選択的に取り込まれる光感受性物質を投与し、患部にレーザー光線を照射することで光感受性物質を励起させ、細胞死を導く物理学的療法である。PDT は主として腫瘍の治療に應用されるが、我々は光感受性物質が卵胞に集積する性質を利用して PDT による卵胞退行の誘導について検討しており、将来的には上述のような卵巣疾患の治療に應用させたいと考えている。

#### VII. 革新的な癌治療法・予防法の開発を目指した基礎的研究

1) ガン治療用磁性ドラッグデリバリーシステムの開発：従来の癌治療用ドラッグデリバリーシステム (DDS) では、所期の性能は達成されていない。本研究では、異分野融合により、癌治療薬を含有するサブミクロンサイズの粒子内部に、無害な磁性体を配置したこれまでにない高性能な磁気誘導型 DDS を目指している。さらに、体内深部の癌病変局所に有効な磁場を低侵襲に照射できる特殊装置の開発をあわせて行うことにより、統合的なシステムの構築を目指している。尚、本研究は平成 20～23 年度産業技術研究助成事業 (NEDO) プロジェクトとして、現在遂行中である。

2) 大腸癌転移の分子標的予防を目指したナノ粒子の開発：肝細胞増殖因子のアナログである NK-4 は、血管新生および腫瘍転移を抑制する作用をもつことに着目し、NK-4 遺伝子を含有する糖鎖被覆ナノ粒子（大腸癌が転移しやすい肝臓に特異的に集積する）を用いた大腸癌の肝転移予防法の開発を行っている。

## VIII. 新しい真菌同定の方式

真菌染色体のユニバーサル領域を用いた DNA 塩基配列から菌種を同定する方式を確立し、従来の形態・生化学性状では困難な株の同定を行った。多剤耐性緑膿菌抗菌力測定を酸素電極装置で測定し、ホスミシンの併用効果を確認した。

## IX. ダイオキシン分解酵素の酵素化学的性状を利用し化学療法薬母核を提案した Persistent organic pollutant reductase の単離と実用

至適発育温度が 65°C の好熱菌で、通称パチルス御堂筋と言うグラム陽性の桿菌を新規に分離した。この細菌は 1995 年に米国コロンビア大学と慈恵医大で冷凍保存を始めて、SH2A, SH2B と名付けたが、非常に変異を起こしやすく、安定した性状を維持するのが一つ問題であり、随時保存をしている。16S リボソーム RNA の塩基配列で近縁関係を作ると基準株 J1, J2 は *Geobacillus thermodenitrificans* に 97% 相同で、J3 は *Geobacillus thermoglucosidance* に 95% 相同であった。そこでこれら 2 菌種、3 株を使用している。前者を *Geobacillus midousuji* とし、後者は目下検討中である。好気性の微生物で至適発育に 65°C で溶存酸素をどう供給するかが問題となる。増殖曲線モデルの計算式と実測値とから計算すると、二分裂時間が 6.9~7.6 分となった。4 時間程度でコロニー形成をする。培地としては無機塩にイースト・エキストラクト（酵母抽出物）のみを加えた貧栄養の最少発育培地が見ついている。この培地で炭素原利用を調べると、多環芳香属化合物としてはナフタレンを使わないが、ビフェニル、ダイオキシン、フラン、アンスロン、フェナンスレンなどを利用している。無塩素化ダイオキシンの分解産物のガス・マス分析を見ると確かに分解して代謝産物が認められた。超音波破碎して超遠心で膜画分だけを取り出して 2, 3, 7, 8 位の 4 塩素化ダイオキシンの分解を見ると 100 mL 中に初発 1,100 pg のダイオキシンが 200 pg まで減少した。これは還元反応であって、白色腐朽菌などのような今までに見られていた酸化反応ではない。代謝経路はグルタチオン-S-トランスフェラーゼがグルタチオンを利用して S をつけながら親水化し、グリシンをはずして、N-アセチラーゼでピロリンが出てくるという予想となった。<sup>14</sup>C を使ってダイオキシンの分解物が得られた。さらに lipase, lipase-esterase などの脂質代謝酵素活性も有望視されている。

## 「点検・評価」

平成 19 年度は臨床医学研究所の常勤 3 名、兼任 2 名のほか、消化器・肝臓内科、総合診療部、循環器内科、腎臓・高血圧内科、麻酔科、形成外科、脳神経外科、産婦人科、救急部など柏病院診療部に所属する教員が一般研究員（総数 20 名）として参加登録し、臨床医学研究所を中心した研究ならびに他大学・企業との共同研究が行われました。

当研究所は平成 19 年度で 8 年目となりました。開所以来、当研究所に置く研究は臨床応用を念頭におくものであり、研究テーマごとに研究班が構成されはじめてきたことで、臨床、基礎共に確実な結果を出し始めています。

この研究体制を一般研究員にも拡大していきたいと考えています。6 年生選択実習で Phase 1, 2, 3, 4 ごとに学生の希望があり、専任教員を中心に実習を行いました。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Mitsunaga M, Yanaga K, Takahashi H. Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94(8): 996-1001.
- 2) Tsubota A, Yoshikawa T, Nariai K, Mitsunaga M, Yumoto Y, Fukushima K, Hoshina S, Fujise K. Bovine lactoferrin potently inhibits liver mitochondrial 8-OHdG levels and retrieves hepatic OGG1 activities in Long-Evans Cinnamon rats. *J Hepatol* 2008; 48(3): 486-93.
- 3) Yanai H, Tada N, Yoshida H, Tomono Y. Diacylglycerol oil for apolipoprotein C-II deficiency. *QJM* 2007; 100(4): 247-8.
- 4) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Hirowatari Y, Kurosawa, Matsumoto A, Tada N. Effects of diacylglycerol on glucose, lipid metabolism, and plasma serotonin levels in lean Japanese. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(1): 47-51.
- 5) Yanai H, Yoshida H, Tomono Y, Tada N. Severe hypoglycemia in a patient with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2008; 13(1): e1-e3.
- 6) Kurosawa H, Yoshida H, Yanai H, Ogura Y, Hirowatari Y, Tada N. Comparative study between anion-exchange HPLC and homogeneous assay methods in regard to the accuracy of high- and low-density lipoprotein cholesterol measurement. *Clin Biochem* 2007; 40(16-17): 1291-6.

7) 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.

8) 多田紀夫, 吉田 博. 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. 臨病理 2007; 55(5): 43-6.

#### IV. 著 書

1) 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. 第2回ラクトフェリンフォーラム実行委員会編. ラクトフェリン 2007: ラクトフェリン研究の新たな展望と応用へのメッセージ. 東京: 日本医学館, 2007. p. 94-9.

## 医用エンジニアリング研究室

教 授: 古幡 博 分子医工学, 超音波医学

特任准教授: 金本 光一 医工学

### 教育・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前臨床

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。その実用化に向け、一部は治験の準備を開始した。[神内, 救医, 神病, 日立メディコ, 日立中研, 東北大学, 国立循環器病センター, 新潟大学との共同研究]

##### 1) Brain Virtual Sonography (BVS) の精度向上

BVS の初期位置合わせ精度を向上させるための CT, MRI マーカとアタッチメントを開発した。磁場の乱れによる検出誤差の小さいフラット型の磁場発生器を用いた BVS システムは高精度で、臨床適用上問題のないことを確認した。

##### 2) Transcranial color flow imaging (TC-CFI) 検出率の臨床研究

脳梗塞患者に経頭蓋超音波検査を行い、頭蓋内血管の描出率, MRA 所見との対比を行った。TC-CFI による診断は, MRA とほぼ同等の診断能力を有していた。しかし、高齢女性での頭蓋内血管描出の低さが問題であった。

##### 3) 病的脳血管に対する低周波超音波照射の安全性

SHR/SP における rt-PA 投与下の超音波照射による、頭蓋内出血状態を病理組織学的に評価した。rt-PA 非投与超音波単独照射時より、出血閾値が低くなり、大出血を来す確立がやや高まる傾向が認められた。

##### 4) 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、追加的改良を加えた。

##### 5) 霊長類脳梗塞モデルによる安全性評価

カニクイザル中大脳動脈自家血血栓塞栓モデル 10 頭を用い rt-PA 投与単独群と経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 (TCT-LoFUT) 併用群における副作用, すなわち、出血状態を MRI 画像解析および病理組織学的 (塞栓 24 時間後) に評価した。出血率, 出血状態に 2 群間の差異を認めず, TCT-LoFUT の安



全性が確認された。

#### 6) 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。(アルブミン透過率は超音波によって増高し、かつ BBB の組織学的異常は認められなかった。

バブルリポソーム (Bubble Liposomes: BLs) と低周波超音波 (連続波, 500 kHz) の併用による血栓溶解効果加速化を *in vitro* 実験によって検証, BLsrt-PA・超音波活用は治療開始後を 60 秒で有意増加を示し、他のどの組み合わせ併用法よりも加速作用のあることを示した。[帝京大・薬学部との共同研究]

## II. 超音波 Drug Delivery System (US-DDS) の安全性検証

深部癌治療を目標とし、超音波併用により相変化するナノ液滴を用いた US-DDS の生体組織に対する安全性の病理組織学的評価項目を検討した。更に、安全性評価のための実験系を確立した。[病理・日立中研・東北大・神奈川科学技術アカデミー・京都市大・東京農工大との共同研究]

## III. 超音波組織 nitric oxide (NO) 産生の検討

超音波刺激による細胞あるいは組織からの NO 産生動態の実時間的計測を行い、この NO 産生が分子医工学的に及ぼす作用を検討中である。

#### 1) 血管内皮由来 NO 産生動態の計測系の確立

各種薬物刺激を与えた際のヒト正常大動脈血管内皮細胞からの NO 産生量を計測し、取得データより NO 動態の抽出・解析手法を確立した。

#### 2) 筋組織からの NO 産生

ウサギ大腿内転筋において、超音波強度依存的に NO 産生量が増高することを報告した。

#### 3) 腫瘍内 NO 産生

ラット大腿皮下腫瘍において、超音波曝露により NO 産生が促進されることを確認した。産生された NO 濃度が腫瘍組織に及ぼす影響を検討中である。

## IV. 低侵襲医療機器データベースの開発

従来のナノメディシンの DB を含む広汎な低侵襲医療機器に関する分野横断的 DB 構築に参画した。シーズ、ニーズ、リスク、フォーラムに関する最新情報を公開中(厚労科研)。[(財)医療機器センター、東京女子医大、三菱 UFJ R&C との共同研究]

## 「点検・評価」

研究主体の 13 人体制(訪問研究員,見学生を含む)に加え年度末からは准教授(特任)が着任し、充実した陣容となった。また、学内外からの共同研究者を含めると約 50 人程度の方々と研究が展開した。研究資金は厚労科研補助金を中心に、本年度も総研究経費約 1.1 億円強で運営した。本年度の主要論文数 6 編とあまり多くないことが課題である。但し、殆どの論文は impact factor 2.0 以上の国際学会機関誌に掲載されており、研究の質はある程度維持された。また、19 年度は極めて有用な各種実験成果が出ており、順次論文文化の見通しが得られている。それらの多くは低侵襲超音波治療技術に関するもので、超音波血栓溶解, 超音波 DDS に関するものが多かった。

特筆すべきこととして、従来から行ってきた経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実用化開発が、日本科学技術振興機構(JST)の行う事業によって日立メディコ(株)で行われることとなった。7 年計画でゴールは保険収載, 約 7 億円強の規模としており、大学の基礎的研究から臨床現場で使用可能な開発プロセスがスタートした。

外国研究グループとの共同研究も着実に進み、また、研究者交流も広がり、現在、経頭蓋超音波治療に関する世界的拠点の一つになりつつある。

教育面では研究室配属などへの学生の希望者もなく低調であった。門戸は開いているが、医学と工学の中間領域に関する興味は無いかもしれないので、多少積極的な宣伝的活動が学生に対して必要であったかもしれないと反省される。但し、大学院認定セミナーとしても認められている「臨床医学の基礎研究会」を隔月で開催し、臨床現場や、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行ってきた。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、若手研究者として医師 1 名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「急性脳卒中治療における超音波の役割」を第 33 回日本脳卒中学会の時期に合わせ、開催都市京都で企画開催し、多数の参加者を得た。主に厚労科研の研究成果を一般国民向けに広く分かり易く報告し成功裏に終了した。

尚、「低侵襲医療機器 DB」に関しフォーラムを大学 3 階講堂で開催し、多数の参加者を得た。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Nakagawa K, Ishibashi T, Matsushima M, Tanifuji Y, Amaki Y, Furuhashi H. Does long-term continuous transcranial Doppler monitoring require a pause for safer use? *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(1) : 27-34.
- 2) Saguchi T, Onoue H, Urashima M, Ishibashi T, Abe T, Furuhashi H. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke: neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model. *Stroke* 2008; 39(3) : 1007-11.
- 3) Sugita Y, Mizuno S, Nakayama N, Iwaki T, Murakami E (Eikoukagaku), Wang Z, Endoh R, Furuhashi H. Nitric oxide generation directly responds to ultrasound exposure. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(3) : 487-93.
- 4) Wang Z, Moehring MA<sup>1)</sup>, Voie AH<sup>1)</sup> (Spencer Technologies), Furuhashi H. *In vitro* evaluation of dual mode ultrasonic thrombolysis method for transcranial application with an occlusive thrombosis model. *Ultrasound Med Biol* 2007; 34(1) : 96-102.

### III. 学会発表

- 1) 古幡 博. 超音波血栓溶解療法の近未来的展望—経頭蓋超音波療法を中心に—. 第10回日本栓子検出と治療学会 (エンボラス学会). 東京, 11月.
- 2) 荒井あゆみ, 三村秀毅, 井上聖啓, 古幡 博. エコートラッキング法による健常・脳梗塞例の $\beta$ 値比較. 第32回日本超音波検査学会. 東京, 5月.
- 3) Mizuno S (Tokyo Women's Medical University), Fukuda T, Furuhashi H. Effects of transcranial ultrasonication on the brain of spontaneous hypertensive rats—stroke prone. 13th Meeting of the European Society of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Budapest, May.
- 4) 清水 純 (大森赤十字病院), 東 隆 (日立中央研究所), 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup>, 佐々木明<sup>1)</sup> (日立メディコ), 阿部俊昭, 梅村晋一郎 (東北大), 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の音響工学的検討—霊長類頭蓋骨における超音波減衰測定による安全性—. 第10回日本栓子検出と治療学会 (エンボラス学会). 東京, 11月.
- 5) Mitsumura H, Inoue K, Furuhashi H. Diagnostic accuracy of transcranial color flow imaging against magnetic resonance angiography in

Japanese patients with ischemic stroke. International Stroke Conference 2008. Louisiana, Feb.

- 6) 水野聡子<sup>1)</sup>, 古幡 博, 内山真一郎<sup>1)</sup>, 岩田 誠<sup>1)</sup> (東京女子医科大学). 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的超音波照射の影響. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 7) 錢谷 平, 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup> (日立メディコ), 寺本 昇<sup>2)</sup>, 林 卓也<sup>2)</sup>, 飯田秀博<sup>2)</sup> (国立循環器病センター), 古幡 博. 霊長類全血血栓を用いた超音波血栓溶解効果増強評価. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 8) 錢谷 平, 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup> (日立メディコ), 古幡 博. 低周波超音波血栓溶解法における有効最小音響強度. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 9) 三村秀毅, 井上聖啓, 荻原 誠<sup>1)</sup>, 荒井 修<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup> (日立メディコ), 古幡 博. 超音波併用脳血栓溶解療法におけるBrain Virtual Sonographyの有効性. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 10) 古幡 博, 安藤和美, 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup> (日立メディコ), 錢谷 平, 三村秀毅, 清水 純, 谷藤泰正, 小川武希, 井上聖啓. 標的型経頭蓋中周波超音波脳血栓溶解装置の開発—基本性能と有効性 (*in vitro*)—. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 11) 佐口隆之, 尾上尚志, 浦島充佳, 石橋敏寛, 阿部俊昭, 古幡 博. ラット中大脳動脈脳血栓モデルを用いた経頭蓋超音波血栓溶解療法の有効性と安全性の検討. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 12) 清水 純, 東 隆 (日立中央研究所), 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup>, 佐々木明<sup>1)</sup> (日立メディコ), 阿部俊昭, 梅村晋一郎 (東北大), 古幡 博. 経頭蓋超音波血栓溶解療法の音響工学的検討. 第33回日本脳卒中学会. 京都, 3月.
- 13) 錢谷 平, 鈴木 亮<sup>1)</sup>, 丸山一雄<sup>1)</sup> (帝京大学), 古幡 博. リピッドバブル誘導超音波キャビテーションによる血栓溶解短時間化に関する研究. 第26回日本脳神経超音波医学会. 横浜, 7月.
- 14) 錢谷 平, 荻原 誠<sup>1)</sup>, 窪田 純<sup>1)</sup> (日立メディコ), 古幡 博. Intensity dependability of thrombolysis by continuous wave in low frequency ultrasound. Neurosonology Conference 2007, 13th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Budapest, May.
- 15) Ogihara M<sup>1)</sup>, Arai O<sup>1)</sup>, Kubota J<sup>1)</sup>, Sasaki A<sup>1)</sup> (Hitachi Medical), Mitsumura H, Furuhashi H. Accuracy improvement of brain virtual sonography system for a clinical use. 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, June.

## 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

### 教育・研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。研究室の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。

### I. 糖尿病を伴った高血圧における降圧薬の使用実態調査

糖尿病を伴った高血圧は心血管イベントリスクのハイリスク群として，降圧レベルが低く設定されている。また，降圧薬の選択もガイドラインの改定と共に変化しており，2000年および2004年の日本高血圧学会ガイドラインと2002年の米国糖尿病学会ガイドラインとの間には第一選択薬に大きな違いがある。そこで，これらのガイドライン前後における我が国における降圧薬の使用実態を3つの大学病院の1999年，2002年，2005年の処方データに基づいて調査した。成績は日本高血圧学会，日本薬剤疫学会，国際薬剤疫学会等において報告し，論文を作成した。

### II. スタチン類の有害事象を検討するケース・コホート研究

スタチン類（HMG-CoA還元酵素阻害薬）は高脂血症治療薬として広く使用されているが，横紋筋融解症等の筋障害や肝障害，腎障害などの副作用を有する。そこで，各種スタチンの日本人における筋・肝・腎に関する有害事象の発生割合と血清脂質への効果を明らかにし，これらを異なるスタチン間で比較する大規模なケース・コホート研究のパイロットスタディを3つの大学病院等の基幹病院において開始した。本研究では，対象患者集団（コホート）のうち，有害事象の有無については対象患者全員について情報を得るが，これ以外の詳細な情報についてはイベントのあったケースとランダムに抽出された一部の非ケース（対象集団の約5%からなるサブコ

ホート）から得るケース・コホート研究のデザインを採用した。

将来的には2～3万例のスタチン使用者を対象におよそ100施設の参加のもとに大規模な調査を実施する予定である。

なお，本研究は日本薬剤疫学会，日本病院薬剤師学会，東京大学薬剤疫学講座等との共同研究である。

### III. 降圧薬に関する大規模臨床試験

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，論文を作成している。

### IV. 治験に関する活動

本学では1999年2月に治験管理室が開設された。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。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年以後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。

厚生労働省は2007年度に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し，治験環境の整備・充実を図り，国際競争力のある研究開発環境を整備することを目的として，治験拠点病院活性化事業を行った。本学附属病院は治験拠点病院に応募し採択された。このプログラムにより，CRCを増員強化し，従来設けていなかった職種であるデータマネージャーを新たに雇用した。

### 「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臨床試験へと変更した。その後，研究対象に薬剤疫学研究を加えた。

薬剤疫学研究である「糖尿病を伴った高血圧にお

ける降圧薬の使用実態」に関する研究は終了し論文化した。現在、スタチン類に関する研究を開始した。

臨床試験、薬剤疫学研究いずれも多くの施設の参加と長い期間を要する研究である。

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ている。

## 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。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

2007 年度は治験コーディネーター 8 名（専任 7 名、兼任 1 名）、治験管理室専属の事務局長 3 名に加えてデータマネジャー 1 名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。また、支援対象を治験に限らず、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

### II. 総説

- 1) 景山 茂. 疫学研究の源流を訪ねて. 薬剤疫 2007; 12(2): 29-32.
- 2) 栗原千絵子 ((独)放射線医学総合研究所), 景山 茂. 治験審査委員会委員の研修. 臨床薬理 2008; 39(2): 51-4.
- 3) 景山 茂. レニン・アンジオテンシン系阻害薬: 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. 日薬理誌 2008; 131(3): 180-1.

### III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (ひと-P15: EBM 実践のための臨床試験—一般臨床医家によるエビデンスの作成—: 基調講

演) EBM 実践のためのエビデンスの構築. 第 27 回日本医学会総会. 大阪, 4 月.

### IV. 著書

- 1) 吉田 博, 景山 茂. カンナビノイド受容体拮抗薬の作用と効果. 金澤康徳, 武谷雄二, 関原久彦, 山田信博. Annual Review 2008 糖尿病・代謝・内分泌. 東京: 中外医学社, 2008. p. 104-11.
- 2) 景山 茂.  $\alpha$  遮断薬. 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一. 高血圧ナビゲーター. 第 2 版. 東京: メディカルレビュー社, 2008. p. 248-9.

### V. その他

- 1) 栗原千絵子 (放射線医学総合研究所), めで島次郎 (自治医大), 景山 茂, 小林真一 (聖マリアンナ医大), 平井俊樹 (行政書士). 治験審査委員会ハンドブック. 臨評価 2007; 35(1): 7-60.
- 2) 杉山雄一 (東京大学), 馬屋原宏 ((株)国際医薬品臨床開発研究所), 池田敏彦 (有限責任中間法人医薬品開発支援機構), 矢野恒夫<sup>1)</sup>, 伊藤勝彦 ((財)先端医療振興財団), 須原哲也<sup>2)</sup>, 栗原千絵子 (コントローラー委員会, (独), 放射線医学総合研究所), 海野 隆 (元日本オルガノン (株)), 佐神文郎 (エーザイ (株), 日本製薬工業協会医薬品評価委員会), 大塚峯三 (日本薬物動態学会, 東京大学), 加藤基浩 (中外製薬 (株)), 辻彰 (金沢大学, 有限責任中間法人医薬品開発支援機構), 三浦慎一 (第一三共 (株), 日本製薬工業協会医薬品評価委員会), 井上登美夫 (横浜市立大学医学部), 川上浩司 (京都大学), 残華淳彦 (武田薬品工業 (株)), 檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所), 鈴木和年<sup>2)</sup> ((独)放射線医学総合研究所), 谷内一彦 (東北大学), 戸塚善三郎 (JCL バイオアッセイ), 西村伸太郎 (アステラス製薬 (株)), 渡辺恭良<sup>1)</sup> ((独)理化学研究所), 景山 茂, 熊谷雄治 (北里大学, 藤原博明 (富士クリニカルサポート, 有限責任中間法人医薬品開発支援機構), 渡邊裕司 (浜松医科大学, 有限責任中間法人医薬品開発支援機構). マイクロドーズ臨床試験の基盤 (第 3 報) 早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス (案). 臨評価 2007; 34(3): 571-94.

## DDS 研 究 所

所長・教授：	檜垣 恵	リウマチ・膠原病
客員教授：	水島 裕	ドラッグデリバリーシステム
客員教授：	山下 直美	気管支喘息
講 師：	石原 務	高分子工学

### 教育・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) 温度感受性ポリマーを用いた粒子作製、(3) 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、生体分解性 PLA (ポリ乳酸) ホモポリマーおよび PLA-PEG (ポリエチレングリコール) ブロックポリマーからなるステルス型高分子ナノ粒子(直径 70-120 nm)を作製して、水溶性ステロイドの燐酸ベタメタゾン (BM) または免疫抑制剤 (FK506, シクロスポリン, ミコフェノール酸) を封入して検討を行った。ナノ製剤は静脈内および皮下投与によるマウス・ラット関節炎モデル, 自己免疫性ぶどう膜炎ラットモデルおよび音響内耳障害ラットモデルを用いた動物実験により、炎症巣への標的指向化, 並びに徐放性による抗炎症効果の増強を観察・報告した。この製剤投与ではコンプライアンスの向上とともに、炎症部位への集積性により総投与量を軽減して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 (6K)-PLA (9K) : PLA (6K) = 1 : 4 の 100 nm 粒径のナノ粒子を用いて、血中動態、臓器分布 (生体内イメージングシステム) を観察して英文誌に報告するとともに、気管支喘息、潰瘍性大腸炎の動物モデルでの薬効も確認している。FK505 封入粒子の場合は 70 nm ナノ粒子の静脈内投与および皮下注射での薬効増強を確認している。

(2) 温度感受性ポリマーに関しては綾野助教が科研費を獲得して NIPAAm (イソプロピルアクリルアミド) を用いた温度感受性の PLA : PLA-NIPAAm ナノ粒子を作製した。温度変化によりマクロファージなどの細胞内取り込みが制御可能であることを明らかにした。

(3) 乾癬皮膚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て、英文論文にまとめた。

### 「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。

ナノメディシン研究の拠点として、種々の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 化により、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・免疫抑制剤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た。この成果をまとめた英文誌 5 編の発表は次年度に行われる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, Takenaga M, Mizushima T, Mizushima Y. Prolonging the *in vivo* residence time of prostaglandin E1 with biodegradable nanoparticles. *Pharm Res* 2008; 25 (7) : 1686-95.
- 2) 檜垣 恵, 小峰啓彰, 稲垣哲也, 水島 裕. 新規外用テストステロンゲル製剤の開発. *アンチ・エイジ医* 2007; 3(3) : 357-60.

### II. 総 説

- 1) 檜垣 恵. 先端医療を切り拓くナノメディシン. *炎症と免疫* 2008; 16(1) : 1-3.
- 2) 吉田智彦, 檜垣 恵. 自己免疫疾患 (膠原病). *炎症と免疫* 2008; 16(3) : 279-81.

### III. 学会発表

- 1) Ishihara T, Ayano E, Higaki M, Mizushima Y. Development of stealth nanoparticles with high anti-inflammatory activity. 34th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. Long Beach, July.
- 2) 高橋 幸, 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕. リン酸ベタメタゾン封入ステルス型ナノ粒子 (ナノステロイド) の開発と性状. 第 23 回日本 DDS 学会. 熊本, 6 月.
- 3) 金澤秀子, 坂本千賀子, 鈴木祐輔, 岡野光夫, 綾野 絵理, 檜垣 恵. 環境応答性高分子を用いた機能性リポゾーム及び遺伝子導入法に関する基礎的研究. 第 23 回日本 DDS 学会. 熊本, 6 月.
- 4) 藤森史江, 石原 務, 矢崎リサ, 綾野絵理, 水島 裕, 檜垣 恵. ステルス型ナノステロイドの潰瘍性大腸炎モデル動物における薬効. 第 23 回日本 DDS 学会. 熊

本, 6月.

5) Higaki M, Ishihara T, Ayano E, Kubota T, Mizushima Y. Treatment of experimental arthritis with PEG-PLA/PLA nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. 71st Annual Meeting American College of Rheumatology. Washington, DC., Nov.

6) 久保田哲史, 石原 務, 綾野絵理, 藤森史江, 崔 泰樹, 金澤秀子, 檜垣 恵. 免疫抑制剤 (FK506) のナノ粒子化 DDS 製剤の開発. 日本薬学会第 128 年会. 横浜, 3月.

7) 綾野絵理, 石原 務, 久保田哲史, 檜垣 恵. PLA/PLA-PEG ナノ粒子による臓器分布および細胞内取り込み機構の解明. 日本薬学会第 128 年会. 横浜, 3月.

## 臨床研究開発室

教授: 栗原 敏  
(兼任)

准教授: 浦島 充佳 癌分子分類, 臍帯血研究, 疾病素因

准教授: 松島 雅人 糖尿病合併症の診断精度

### 教育・研究概要

#### I. 臨床研究開発室

我々のミッションは独自に, あるいは各臨床部門および各基礎医学講座と協力して慈恵から臨床エビデンスを世界に発信し, 医療の進歩に貢献することにある。ミッションを遂行するためのストラテジーとして, プロジェクトベースの個別相談(直接支援)と, 疫学・生物統計学コースを行うことによる教育(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 3 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利用したリスク・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。

(7) 頭頸部腫瘍における EGFR の遺伝子変異ならびにリン酸化に関する臨床研究。

### 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、解析業務を行っている。

#### (1) 学内

1) 肝臓内科: TGF $\beta$  断片の臨床的意義

2) 内視鏡部との共同研究: ① 拡大内視鏡と腸上皮化生。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) 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

4) 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

5) 眼科: 網膜症患者の遺伝子解析

6) リハビリテーション科: 病院内転倒のリスク因子検討

7) 産婦人科: ① 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

8) 耳鼻咽喉科: 頭頸部腫瘍 EGF-R 発現と予後との関連

9) 外科: 大腸がん患者血清中の抗 CEA 抗体定量と臨床的意義

#### (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 19 年度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 21 回 (1 回 2 時間) にわたり夜間セミナーを行った。

(2) バイオセキュリティ 2008 開催

### 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 19 年度は臨床研究開発室が発足して実質 6 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 20 年度の目標は、

① 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) Nakayoshi T, Kawasaki N, Suzuki Y, Yasui Y, Nakada K, Ishibashi Y, Hanyu N, Urashima M, Yanaga K. Epidural administration of morphine facilitates time to appearance of first gastric interdigestive migrating complex in dogs with paralytic ileus after open abdominal surgery. J Gastrointest Surg 2007; 11(5): 648-54.

2) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, Suzuki Y, Matsumoto A, Mitsumori N, Urashima M, Yanaga K. Gastric ulcer after laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease: significance of the eradication of Helicobacter pylori. Surg Laparosc Endosc Pct Tech 2007; 17(3): 193-6.

3) Saguchi T, Onoue H, Urashima M, Ishibashi T, Abe T, Furuhashi H. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke: Neurological and histological evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model. Stroke 2008; 39(3): 1007-11.

#### III. 学会発表

1) 宮崎かづき, 柏田てい子, 林 孝彰, 北川貴明, 久保朗子, 浦島充佳, 北原健二, 常岡 寛. 1 型 3 色覚および 2 型 3 色覚における Lanthony desaturated panel D-15 test の意義. 第 48 回日本視能矯正学会. 東京, 11 月. [日視能矯正会プログラム抄集 2007; 48: 61]

2) 佐口隆之, 尾上尚志, 浦島充佳, 石橋敏寛, 荏原正

幸, 荒川秀樹, 入江是明, 村山雄一, 阿部俊昭, 古幡 博. 経頭蓋超音波血栓溶解療法の有効性と安全性の検討. 第23回日本脳神経血管内治療学会総会. 神戸, 11月. [Journal of Neuroendovascular Therapy 2007; 1(2): 225]

3) 佐口隆之, 尾上尚志, 浦島充佳, 石橋敏寛, 阿部俊昭, 古幡 博. ラット中大脳動脈脳血栓モデルを用いた経頭蓋超音波血栓溶解療法の有効性と安全性の検討. Stroke 2008. 京都, 3月. [脳卒中 2008; 30(22): 356]

## V. その他

1) 鈴木 裕, 浦島充佳, 大島伸一, 森岡恭彦. 【PEGの今とこれから】PEGおよびその維持・管理における第一線の現状 造設医, 担当医, 施設管理者, 患者・家族, 看護師・介護士へのアンケート調査から. 消内視鏡 2008; 20(1): 30-5.

## 実験動物研究施設

教授: 大川 清 がんの生化学, 病態生化学  
(兼任)

准教授: 岩城 隆昌 実験動物学

講師: 成相 孝一 生殖生理学, 実験外科学  
(臨床医学研究所に外向)

## 教育・研究概要

### I. 実験動物の解剖アトラス (国際版) の作成

実験動物の解剖学的情報は動物実験を行う上で不可欠である。これまでにウサギ (1993年), ラット (1997年), マウス (2001年) の断面解剖アトラスを解剖学講座第1と共同で作成し出版したが, さらにこれらの情報を世界に発信するために国際版を作成し出版準備を行っている。

### II. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus* ハムスターを用いた実験用系統の開発と有用性探索

日本産野生マウスは, 一般に用いられる実験用マウスゲノム大部分の起源である亜種とは別亜種に分類され, 従来の実験用マウスと異なる特性を多く持つ。当研究施設では, 独自に野生個体から育成された近交系を維持しつつ, これを起源とした新たなコンジェニック系統あるいはコンソミック系統の作出を試みている。一方, *Phodopus* ハムスターは, 新しい実験動物として好適な種である事が判明している小型種である。我々はすでに, この種のハムスターでは世界初となる近交系を確立した。現在さらに新たな近交系の育成, 確立近交系を基礎にした改良系統の育成, モデル動物開発, 生物学的基礎データの蓄積, 新規突然変異の収集, 突然変異原因遺伝子の探索, マイクロサテライトマーカーの開発等を行っている。

### III. モデルマウス; NC/Nga 系統を用いた, アトピー性皮膚炎治療薬の探索

熱帯医学講座との共同研究で, 当研究施設にて経代維持しているアトピー様皮膚炎好発系統であるNC/Nga 系統を用いた, 新規アトピー性皮膚炎治療薬の探索を行っている。

### IV. 小型げっ歯類における簡便な気管挿管法の開発

適切な麻酔や呼吸管理は動物実験の3Rsにおける“Refinement”のみならず“Reduction”にも関わ



る大切な基礎技術である。小型げっ歯類の持続的な吸入麻酔および呼吸管理については古くから気管切開法が行われているが、動物体に与える侵襲は大きい。近年では切開をとまわらない気管挿管として、耳鏡を喉頭鏡として用いたり、ファイバーを用いた光ガイド下挿管などの工夫もされているが、特殊な器材確保が必要であり、安全性や再現性についても問題が残る。我々は内科学（循環器）と共同で特殊な器材が不要でありながら極めて簡便で、かつ安全性や再現性にも優れた小型げっ歯類の気管挿管法を開発した。

#### V. 末梢血中の食細胞除去による排卵抑制作用

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卵巣においてスーパーオキシドが遊離していることを活性酸素センサーによって確認するとともに排卵卵胞における酸化ストレスマーカーの局在を証明した。当該年度においては、排卵時の酸化ストレスに関わる ROS の産生源を知るために、その候補と考えられる好中球および単球（マクロファージ）を、特異的吸着能を有する酢酸セルロースビーズを用いて末梢血中より除去すると排卵が抑えられるかについて検討を開始し、現在進行中である。

#### 「点検・評価」

##### 1. 施設

実験動物研究施設では、*in vivo* 研究に不可欠な実験動物の飼育管理のみならず、研究者に対する動物実験環境の整備・提供および動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じている。平成 19 年度の実験動物研究施設利用登録者は 186 名であった。

##### 2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および実習を担当したほか、大学院生の要望に応じて、各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。また、本学動物実験規程に基づいて行われた動物実験教育訓練を担当した。

##### 3. 研究

研究概要で示したように、施設教職員が解剖学、生理学、育種学および動物実験手技といった各々の専門領域の下で研究活動を展開したほか、施設利用登録者との共同研究も積極的に行い、学会発表や論文公表を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Watanabe N, Tomimori Y, Terakawa M, Ishiwata K, Wada A, Muto T, Tanaka T, Maruoka H, Nagahira K, Nakatsuka T, Fukuda Y. Oral administration of chymase inhibitor improves dermatitis in NC/Nga mice. *J Invest Dermatol* 2007; 127(4): 971-3.
- 2) Koyama T, Tsubota A, Nariai K, Mitsunaga M, Yanaga K, Takahashi H. Novel biomedical imaging approach for detection of sentinel nodes in an experimental model of gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94(8): 996-1001.
- 3) Tsubota A, Yoshikawa T, Nariai K, Mitsunaga M, Yumoto Y, Fukushima K, Hoshina S, Fujise K. Bovine lactoferrin potently inhibits liver mitochondrial 8-OHdG levels and retrieves hepatic OGG1 activities in Long-Evans Cinnamon rats. *J Hepatol* 2008; 48(3): 486-93.

### III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 和田あづみ, 青木正隆, 木村靖男, 南井孝介, 清水光行, 大川 清. 小型げっ歯類における簡便な気管挿管法. 第 54 回日本実験動物学会総会. 東京, 5 月.
- 2) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大学). *Phodopus* 属ハムスターに発見された行動異常を伴う淡色突然変異. 第 54 回日本実験動物学会総会. 東京, 5 月.
- 3) 中村元彦, 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 松尾七重, 小倉 誠, 小柳津研一, 湯浅 真. 活性酸素センサーを用いた血液透析回路におけるスーパーオキシドの動態について. 第 52 回日本透析医学会. 大阪, 6 月.
- 4) 成相孝一, 坪田昭人, 保科定頼, 藤瀬清隆, 金山喜一, 石川満寿英, 江口勝哉, 豊田裕次郎, 設楽正樹, 小柳津研一, 湯浅 真. 排卵卵胞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 36 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 5) 成相孝一. (教育講演) 活性酸素と卵巣. 2007 年生殖科学懇話会. 東京, 7 月.
- 6) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大学). *Phodopus* 属ハムスター色素欠損突然変異の tyrosinase 遺伝子構造解析. 第 24 回日本疾患モデル学会総会. つくば, 9 月.
- 7) 成相孝一, 並木禎尚, 小林佳永子 (エムテック株式会社), 坪田昭人, 藤瀬清隆. ナノ粉碎プロゲステロン製剤の作製とその静脈内投与による効果. 第 37 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.

## V. その他

- 1) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大学).  
*Phodopus campbelli* に発見された黒色被毛突然変異の attractin 遺伝子塩基配列には欠失領域が存在した. 第 96 回関西実験動物研究会, 京都, 12 月.

## アイソトープ実験研究施設

教授 (兼任): 福田 国彦 放射線診断学  
講師: 吉沢 幸夫 分子遺伝学, 放射線測定法

### 教育・研究概要

#### I. 黄色ブドウ球菌の病原因子の解析

黄色ブドウ球菌の菌体表面に存在する様々な接着因子は, ヒト細胞への定着に重要な役割を果たす病原因子であると考えられる。黄色ブドウ球菌は, 接着因子のひとつであるファイブロネクチン結合タンパク (FnBP) を A・B の 2 種類保有している。これらはアミノ酸配列と DNA 塩基配列が異なるものの連続して存在し, 遺伝子重複の後に変異を起こして現在の状態になったと推測される。A・B 2 つのうち, FnBPA はマクロファージによる貪食に大きく関与しているとされている。我々は, *fnbA* 遺伝子を欠損した 3d 株を作成し, マウス非貪食細胞内への侵入が親株 SH1000 と比べ著しく低下することを明らかとした。さらに FnBPB の感染における役割を明らかにするために *fnbB* 遺伝子を欠損した株, および *fnbA*・*fnbB* 両遺伝子の欠損株の作成を試みている。

バンコマイシンやタイコプラニンなどのグリコペプチド系抗菌薬の治療効果を増強する方法のひとつとして,  $\beta$ -ラクタム薬との併用療法がある。細胞壁合成の素材に結合するグリコペプチド系抗菌薬と細胞壁合成酵素に結合する  $\beta$ -ラクタム薬の併用は相乗効果が期待されるが, 実際には相乗効果, MIC に変化無し, 拮抗現象の 3 通りの結果が得られる。MRSA は  $\beta$ -ラクタム薬と親和性の低いペニシリン結合タンパク PBP2' を保有するが, それ以外に 4 種類の PBP (PBP1~PBP4) が存在する。バンコマイシンとの併用により拮抗現象が見られるセフピロムやセフチゾキシムは PBP3 あるいは PBP4 への親和性が低く, 相乗効果が見られるイミペネムやパニペネムでは PBP1~PBP4 すべてに親和性が高いことから, グリコペプチド系抗菌薬と  $\beta$ -ラクタム薬の併用で相乗効果が得られるには 4 種類の PBP すべての活性を阻害することが必要であると考えられる。

#### II. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

クマムシは放射線に高度耐性であることが知られているが, その耐性機構は不明である。そこで, 慈

恵大学周辺に生息していたクマムシを採取し、形態からチョウメイムシ属およびオニクマムシと判定されたクマムシを用いて、乾燥、熱、放射線に対する耐性を調べた。その結果、乾燥状態から水を加えることで再び動き始め、数週間にわたり生存することを確認できた。しかし、乾燥状態で120度に加熱することで死滅してしまい、熱耐性は確認できなかった。X線300 Gyに耐性であったが、DNAを抽出して調べたところ、照射直後ではDNA切断が起きていることが確認された。切断されたDNAは3時間ほどの間に修復されていることを確認した。

### III. 日常生活用品に含まれる放射能の測定と評価

マイナスイオン効果を謳った市販の脱臭材7種類から放出されるガンマ線を測定した。その結果、これらの製品は、ThおよびU系列の娘核種と<sup>40</sup>Kを含んでいることが明らかになった。その内、少なくとも3種類の脱臭材は故意に放射性同位元素が添加された放射性コンシューマプロダクトであると考えられた。下駄箱用脱臭材の1製品は、1mの距離における全身被ばく線量が $0.17 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ と比較的高かった。

マイナスイオン効果壁紙からの $\gamma$ 線とラドン濃度を測定し、 $\gamma$ 線による外部被ばく線量とラドンによる内部被ばく線量を評価した。室内ラドンは肺がんの主要なリスク因子であるとされている。これらの製品の一部は、Th系列、U系列の放射性同位元素を含んでいた。これらの放射性同位元素に由来する最大ラドン濃度は $34 \text{ Bq}/\text{m}^3$ で、日本における屋内ラドン濃度の平均値 $15.6 \text{ Bq}/\text{m}^3$ の2倍であった。放射性同位元素を含むマイナスイオン効果壁紙の使用は、不要に室内ラドン濃度を上昇させる一因になると考えられた。

### IV. 海洋微生物の生態学・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。2007年6月、海洋研究開発機構(JAMSTEC)の研究調査船「淡青丸」による第KT-07-16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3,000m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」

#### 1. 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。2007年度の使用実績は、15講座・研究室の45名、3カリキュラムの21名の合計66名(うち女子18名)が29課題のもとに実験を行い、RI受入63件、使用量合計約2.3 TBqであった。

3月6,7日に原子力安全技術センターによる「定期検査・定期確認」を受け、3月19日付で定期検査合格証と定期確認合格証を受領した。これにより、施設・設備が法令に適合し、放射線管理が適切に行われていることが確認された。

#### 2. 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、プレート式液体シンチレーションカウンタや排水中の $\beta$ 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とこれらの製品から発生するラドンガスによる内部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、室内ラドン濃度の上昇を引き起こす可能性があることを消費者に知らせていきたい。

分子遺伝学は黄色ブドウ球菌を材料に変異株を作成し病原因子の解析を行っている。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の細胞内侵入への関与を調べた。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。

#### 3. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年7回実施し117名が受講した。講座・研究室・カリキュラムの計66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。学部選択実習3名、研究室配属3名が実習を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Minowa H, Takeda M<sup>1)</sup>, Ebihara M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Univ). Sequential determination of ultra-trace highly siderophile elements and rare earth elements by radiochemical neutron activation analysis: Application to pallasite meteorites. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2007; 272(2) : 321-5.
- 2) 古田悦子, 横田繁昭, 油井多丸, 吉沢幸夫. 放射性コンシューマープロダクトである靴用脱臭剤の線量評価. *Radioisotopes* 2007; 56(8) : 443-53.
- 3) 古田悦子, 森田裕子, 吉沢幸夫. 内装材による内部・外部被ばく線量評価. *保健物理* 2007; 42(4) : 341-8.

### III. 学会発表

- 1) Minowa H, Takeuchi M, Takeda M, Ebihara M. Rare earth element abundances in San Carlos olivine determined by radiochemical neutron activation analysis. 12th International Conference on Modern Trends in Activation Analysis. Hachioji, Sept.

# 研 究 室

## 体力医学研究室

教 授：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  
講 師：山内 秀樹 応用生理・生化学

### 教育・研究概要

#### I. ストレスタンパク質に関する研究

骨格筋の萎縮や肥大などの筋量変化に伴い，熱ショックタンパク質 (Heat shock protein: HSP) の発現量が変化する。この結果は筋タンパク質代謝における HSP の重要性を示唆している。そこで，尾部懸垂によって萎縮した筋ならびに抵抗運動の介入によって萎縮が軽減された筋において HSP の発現量を調べ，筋量変化と関連性の深い HSP を検索した。

17 週齢の F344 系雌ラット 21 匹を対照群，尾部懸垂群，尾部懸垂＋抵抗運動群の 3 群に分けた。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。被検筋はヒラメ筋 (SOL) と内側腓腹筋 (MG) とした。ウェスタンブロッティング法により 90, 73, 72, 60, 40, 25 KD の HSP と  $\alpha$ B-crystallin の発現レベルを定量した。

尾部懸垂により SOL の絶対重量は 47% 低下した。抵抗運動はこの重量低下を 37% 軽減した。尾部懸垂により MG の絶対重量は 31% 低下した。抵抗運動はこの重量低下を 54% 軽減した。SOL の HSP 発現量変化に関して，尾部懸垂＋抵抗運動群の HSP73 は他の 2 群に比べて高値を示した。尾部懸垂群と尾部懸垂＋抵抗運動群の HSP72 は対照群に比べて高値を示した。HSP25 は 3 群間で差が認められ，尾部懸垂群は他の 2 群に比べて低値を，尾部懸垂＋抵抗運動群は他の 2 群に比べて高値を示した。尾部懸垂群の  $\alpha$ B-crystallin は他の 2 群に比べて低値を示し，尾部懸垂＋抵抗運動群の発現量は対照群と同レベルであった。HSP90, HSP60, HSP40 の発現量に変化は認められなかった。MG の HSP 発現量に関して，尾部懸垂＋抵抗運動群の HSP72 は対照群に比べて高値を示したが，尾部懸垂群と対照群間に差はみられなかった。尾部懸垂＋抵抗運動群の HSP25 と  $\alpha$ B-crystallin は尾部懸垂群に比べて高値を示した。HSP90, HSP73, HSP60, HSP40 の

発現量に変化は認められなかった。萎縮の顕著な SOL に比べて MG の HSP 発現量変化は少なかった。

以上の結果から，HSP25 と  $\alpha$ B-crystallin は荷重負荷の変化に対する応答性が高く，筋量変化時のタンパク質代謝を調節する上で重要な役割を演じていることが示唆された。

#### II. 食事療法および運動療法による体重減少速度の違いが血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響

インスリン抵抗性を改善するアディポネクチンは小型の脂肪細胞から分泌されることから，メタボリックシンドロームの早期予防手段として肥満の改善が重要視されている。しかし，運動療法による体重減少では，血中のアディポネクチンが上昇しないとする報告が多くみられる。本研究では，食事療法および運動療法による体重減少速度の違いが血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響について検討を行った。

過食性肥満モデルの OLETF ラットを対象に，回転ケージを用いた自発走運動を 2 週間に渡って毎日行う群 (E-2w)，4 週間に渡って 2 日に 1 回程度の運動を行う群 (E-4w)，摂餌量を調節して E-2w 群および E-4w 群と同様の体重経過を呈する群 (それぞれ D-2w 群および D-4w 群) および自由摂餌飼育を行う対照群 (Cont) で，血中アディポネクチン濃度の比較を行った。その結果，食事療法群の血中アディポネクチン濃度は D-2w 群より D-4w 群で高値となり，Cont 群と比較して D-4w 群で有意な増加がみられた。また運動療法は Cont 群と比較して血中のアディポネクチン濃度を有意に減少させたが，E-4w 群の血中アディポネクチン濃度は E-2w と比較して高値であった。

以上のことから，血中アディポネクチン濃度を高値に保つという観点からは，より緩徐な体重減少速度の食事療法および運動療法が好ましいと考えられた。

#### III. LPS に対する高強度運動後の tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 低応答性とカテコールアミンの関係

高強度運動は，大腸菌外膜構成成分 (lipopolysaccharide; LPS) による炎症性サイトカインの TNF

- $\alpha$  の応答性を低下させる。この現象にはカテコールアミンが関与している可能性が報告されている。そこで、アドレナリン受容体阻害剤 ( $\beta$  ブロッカー) を用いて、この現象に対するカテコールアミンの作用を検討した。

9 週齢の F344 雌ラット ( $n=30$ ) は走行学習を行った 1 週間後、生理食塩水 (S) + 安静 (R) 群, S + 運動 (E) 群,  $\beta$  ブロッカー (propranolol: P) + R 群, P + E 群の 4 群に分けた。運動あるいは安静 30 分前に生理食塩水および  $\beta$  ブロッカー (30 mg/kg) を 500  $\mu$ l ずつ腹腔投与した。E 群には傾斜 15%, 速度 21 m/分のトレッドミル走を 30 分間負荷した。R 群は、個別ケージ内で 30 分間安静を保持させた。その後 LPS (1 mg/kg) を静注し、運動終了直後と 1 時間後に採血を行った。

血漿コルチコステロン濃度には S + R 群と S + E 群との間に有意な差はみられなかった。一方、S + E 群の血漿アドレナリンおよびドーパミン濃度は S + R 群よりも有意に高かった。血漿ノルアドレナリン濃度には有意な差はみられなかった。すなわち本実験の運動条件は、アドレナリンやドーパミンの分泌を誘導するが、コルチコステロンの分泌は誘導しなかった。LPS 投与 1 時間後の TNF- $\alpha$  応答について、R 群の血漿 TNF- $\alpha$  濃度は E 群と比較すると、S + R 群よりも S + E 群が有意に低くかった。一方、P + E 群の血漿 TNF- $\alpha$  濃度は、P + R 群よりも有意に高かった。すなわち、高強度運動により低下した LPS に対する TNF- $\alpha$  応答性は、 $\beta$  ブロッカーの前投与により回復することが確認された。

以上の結果から、高強度運動に伴う免疫応答は、カテコールアミンにより調節され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 1 年生の体育実技と講義、2 年生の地域成人・高齢者保健活動の講義、体力測定の実際を担当した。また、第三看護専門学校体育実技、教育キャンプ、医学科 3 年生研究室配属を担当した。医学科 1 年生の学生アドバイザーを担当し、学生指導・教育に成果を得た。本年度の研究業績では、学会発表 10 題 (国際学会 3 題を含む) のみで原著論文が 0 編と残念な結果となった。今後、研究成果の論文発表を義務化することが必要である。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 骨格筋の機能変化をタンパク質発現から

探る. 第 44 回日本リハビリテーション医学会. 神戸, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S162]

- 2) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年. 筋萎縮に伴う熱ショックタンパク質の発現変化と抵抗運動の介入効果. 第 44 回日本リハビリテーション医学会. 神戸, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2007; 44(Suppl.): S390]

- 3) Yamauchi H, Abo M, Kimura M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (Kyoritsu Univ of Pharmacy). Running training increases heat shock proteins in white region of lateral gastrocnemius muscles of rats. 12th Annual Congress of the European College of Sports Science. Jyväskylä, July.

- 4) 山内秀樹, 安保雅博, 宮野佐年. 非荷重期間における抵抗運動の介入は骨格筋低分子量熱ショックタンパク質の発現低下を軽減する. 第 62 回日本体力医学会. 秋田, 9 月. [体力科学 2007; 56(6): 618]

- 5) 山内秀樹, 安保雅博, 木村真規, 柴崎敏昭. 筋萎縮に伴う低分子量熱ショックタンパク質の発現変化. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2007; 122(6): 250]

- 6) Kimura M<sup>1)</sup> Shinozaki T<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Shibasaki T<sup>1)</sup> (Kyoritsu Univ of Pharmacy). Relationship between eating and hoarding behavior and neuropeptide Y mRNA in the arcuate nucleus of hypothalamus of exercising golden syrian hamster. 12th Annual Congress of the European College of sports Science. Jyväskylä, July.

- 7) 木村真規<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> (共立薬科大学). 運動による体重減少速度の違いが血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響. 第 62 回日本体力医学会. 秋田, 9 月. [体力科学 2007; 56(6): 671]

- 8) 木村真規<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> (共立薬科大学). 食事療法および運動療法による体重減少速度の違いが血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響. 第 28 回肥満学会. 東京, 10 月.

- 9) 北村裕美<sup>1)</sup>, 湊久美子<sup>1)</sup> (和洋女子大学), 木村真規 (共立薬科大学), 山内秀樹, 矢野博巳 (川崎医療福祉大学).  $\beta$  ブロッカー投与は LPS に対する高強度運動後の TNF- $\alpha$  低応答性を抑制する. 第 62 回日本体力医学会. 秋田, 9 月. [体力科学 2007; 56(6): 661]

- 10) Kitamura H<sup>1)</sup>, Minato K<sup>1)</sup> (Wayo Women's Univ), Kimura M (Kyoritsu Univ of Pharmacy), Yamauchi H, Yano H (Kawasaki Univ of Medical Welfare). Exercise intensity influences plasma TNF-alpha concentration in response to lipopolysaccharide in rats. 8th International Society of Exercise and Immunology Symposium.

## 宇宙航空医学研究室

教授：栗原 敏	筋生理学，環境生理学・体力医学
准教授：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

### 教育・研究概要

#### I. 7日間ベッドレスト実験における視運動性眼振および後眼振の適応動態に関する研究

JAXA（宇宙航空研究開発機構），日本大学医学部・耳鼻咽喉・頭頸部外科学系との共同研究として，7日間の6度ヘッドダウン・ベッドレスト実験を行った。そのとき得られた視運動性眼振（OKN），および視運動性後眼振（OKAN）のデータを元に，長時間身体への重力入力方向の変換にともなう経時的变化を解析した。健常成人男性6名を被験者としたベッドレスト実験において，ベッドレスト前日の座位，ベッドレスト1, 3, 5日目の仰臥位および7日目終了直後の座位，翌日の座位の合計6時点の水平左右両方向のOKNおよびOKANを解析した。

OKN 緩徐相速度はベッドレスト1日目で減少したがその後5日目まで徐々に増加し，最終的にベッドレスト前の値以上にまで回復した。OKN 緩徐相速度は実験期間中を通じて緩徐相右向きの方が左向きを上回っていた。OKAN の出現率に関しては，I相はベッドレスト期間に入ると減少したもののベッドレストが終了するとベッドレスト前の値に回復した。一方，II相はベッドレスト1日目からの増加を保ちOKANのI相とII相では異なる generator の存在も示唆された。OKAN の緩徐相速度に関してはベッドレスト1日目で有意に減少し，回復しないままに不定な経過を示した。OKAN の持続時間に関しては経時的な傾向は特になかった。

視運動性動眼反射系におけるこのような経時的变化は主に耳石器に対する重力情報の入力変化によって引き起こされ，ベッドレストの手法は微小重力環境に対する前庭系の長期適応研究に有用と考えられた。

#### II. 空間認識機能に関する研究

当研究室が開発した空間認識機能測定装置はOSがMS-DOS版のもので，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環境下で動作する装置に改良を加えた。

新しい装置で動作確認を行なった結果、MS-DOS版で行なった測定と同様の測定結果が得られた。

### III. 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な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。

### IV. 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。

### V. 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、ベッドレスト実験で得られたデータの解析と、空間認識測定装置開発、ストレス科学に関する研究を行ない、成果をあげている。

##### 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・EBMI(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、慈恵柏看護専門学校の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・演習を行なった。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なった。

また、今年度は国領校および西新橋校の学生用コンピュータの入れ替え時期にあたり、シンクライア

ントシステムの構築に協力した。

##### 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、事務局長を須藤が務め、学会運営、事務、会計などの作業を行ない、学会に対する貢献をした。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 野村泰之<sup>1)</sup>, 五十嵐眞<sup>1)</sup>, 須藤正道, 肥田和恵<sup>1)</sup>, 関口千春, 石井正則, 松島雅人, 兼板佳孝<sup>1)</sup>, 池田 稔<sup>1)</sup> (日本大学). 7日間ベッドレスト実験における視運動性眼振および後眼振の適応動態. 宇宙航空環境医 2008; 45(1): 3-9.

### II. 総説

- 1) 豊島裕子. 【生活リズムとストレス】出向と肥満の関係は? 本社勤務と出向が肥満に及ぼす影響について教えてください. 肥満と糖尿 2007; 6(5): 801-3.

### III. 学会発表

- 1) Sudoh M, Miura Y, Kurihara S. Elastic socks markedly prevented lower leg edema exacerbation during 6 hours seating. Aerospace Medical Association 78th Annual Scientific Meeting. New Orleans, May. [Aviat Space Environ Med 2007; 78(3): 280]
- 2) 須藤正道. 宇宙航空医学—その特殊な研究方法—. 第124回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) 野村泰之<sup>1)</sup>, 肥田和恵<sup>1)</sup>, 増田 毅<sup>1)</sup>, 須藤正道, 関口千春, 石井正則, 五十嵐眞<sup>1)</sup> (日本大学), Bloomberg J (NASA). 前庭反射と視運動性眼振の左右差について. 第53回日本宇宙航空環境医学会大会. 名古屋, 11月. [宇宙航空環境医 2007; 44(4): 101]
- 4) 豊島裕子, 木村直史. 暗算負荷による血小板凝集能亢進—軽度血栓傾向診断のための *in vivo* 惹起—. 第104回日本内科学会総会・講演会. 大阪, 4月. [日内会誌 2007; 96(Supplement): 223]
- 5) 豊島裕子, 栗原 敏. 聴性脳幹反応記録中の近赤外線トポグラフィで記録した脳血流の変化. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 5月. [臨神経 2007; 47(12): 1136]
- 6) Toshima H. Stress of a surgeon—Adverse effect of conducting surgeries on the surgeon's health. The 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience. Kyoto, Oct. [Auton Neurosci 2007; 135: 155]
- 7) 豊島裕子, 郡司匡弘, 石井海平. かるた競技者の近赤外線トポグラフィーによる脳血流と事象関連電位. 第37回日本臨床神経生理学学会学術大会. 宇都宮, 11



月. [臨神生 2007; 35(5) : 401]

8) Toshima H, Ishida K, Ishii J, Takano K, Kurihara S. Evaluation of stress response in each individual using the heart rate power spectrum. The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Tokyo, Mar. [J Physiol Sci 2008; 58 (Suppl) : S153]

## 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 教 : 牛島 史雄      スポーツ外傷・障害, リハビリテーション

### 教育・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) ハイパーサーミアに関する一連の研究を行った。筋・腱のスポーツ傷害に対するハイパーサーミア療法の総括的研究の成果を報告した。マイクロ波温熱負荷によるヒト骨格筋 HSP72 の応答を検討した。434 MHz と 2,450 MHz の 2 種類のマイクロ波治療における筋温の違いについて検討した。

2) 自転車ロード競技に関する一連の研究を行った。国内外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。年間を通じたメディカルサポートについての報告も行った。ドーピングコントロールの実際と問題点について検討した。

3) サッカーに関する一連の研究を行った。プロを目指すサッカークラブにおける医療環境やメディカルサポートの要点について報告した。治療成績不良例の検討を行い, 早期復帰のための要点を検討した。

4) ダンススポーツの第1肋骨疲労骨折の症例を報告し, ダンスによるスポーツ傷害の特徴について報告した。

5) 肩こりの治療法について包括的報告を行った。

### 「点検・評価」

競技選手に対しては, サッカー, 自転車, ダンスなどの選手の外傷・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。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>(<sup>1</sup>Juntendo Univ). Effects of microwave hyperthermia at two different frequencies (434 and 2,450 MHz) on human muscle temperature. *Journal of Sports Science and Medicine* 2008 ; 7 : 191-3.
- 2) 関根紀子<sup>1)</sup>, 内藤久士<sup>1)</sup>, 小倉裕司<sup>1)</sup>, 白石 稔, 杉浦崇夫 (山口大学), 形本静夫<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>順天堂大学). 434 MHz マイクロ波温熱負荷に対するヒト骨格筋 HSP72 応答. *体力科学* 2007 ; 56(6) : 602.
- 3) 白石 稔, 牛島史雄. プロを目指すサッカークラブのメディカルサポートの要点. *体力科学* 2007 ; 56(6) : 840.
- 4) 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海外ステージレースの帯同経験. *体力科学* 2007 ; 56(6) : 849.

### II. 総説

- 1) Giombini A (Institute of Sport Medicine and Science), Giovannini V<sup>1)</sup>, Di Cesare A<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Rome Univ), Pacetti P (Tor Vergata Univ), Ichinoseki-Sekine N<sup>2)</sup>, Shiraishi M, Naito H<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Juntendo Univ), Maffulli N (Keele Univ). Hyperthermia induced by microwave diathermy in the management of muscle and tendon injuries. *Br Med Bull* 2007 ; 83 : 379-96.
- 2) 井手淳二<sup>1)</sup>, 牛島史雄, 水田博志<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>熊本大). 肩こりの病態と治療 肩こりの治療. *臨整外* 2007 ; 42(5) : 419-23.
- 3) 井手淳二<sup>1)</sup>, 牛島史雄, 水田博志<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>熊本大). 【運動器の痛みとその治療】疾患別痛みの治療の実践 肩凝り 熊本大学病院整形外科での実践. *ペインクリニック* 2007 ; 28(別冊秋) : S573-8.

### III. 学会発表

- 1) Ichinoseki-Sekine N<sup>1)</sup>, Naito H<sup>1)</sup>, Saga N<sup>1)</sup>, Ogura Y<sup>1)</sup>, Katamoto S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Juntendo Univ), Shiraishi M, Giombini A (Italian National Olympic Committee), Giovannini V (Restek Medical Device). Muscle temperature responses to 434- and 2450-MHz microwave hyperthermia. 54th Annual Meeting of American College of Sports Medicine. New Orleans, May.

- 2) Ichinoseki-Sekine N<sup>1)</sup>, Naito H<sup>1)</sup>, Ogura Y<sup>1)</sup>, Kakigi R<sup>1)</sup>, Saga N<sup>1)</sup>, Kurosaka M<sup>1)</sup>, Shiraishi M, Giombini A (Italian National Olympic Committee), Giovannini V (Restek Medical Device), Sugiura T<sup>1)</sup>, Katamoto S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Juntendo Univ). 434-MHz microwave hyperthermia treatment increases HSP72 in human skeletal muscle. 12th Annual Congress of the European College of Sport Science. Jyväskylä, July.
- 3) 牛島史雄, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊. プロサイクリングチームにおけるシーズンを通じたメディカルサポート. 第33回日本整形外科学会スポーツ医学学会学術集会. 札幌, 6月. [日整外スポーツ医学会誌 2007 ; 27(1) : 81]
- 4) 牛島史雄, 三好敢太 (曾我病院), 池本則之 (コンディショニングセンターマックス), 榎野正裕 (高野病院), 木村淳一 (自衛隊熊本病院), 木田幸子 (帝京大学福岡医療福祉技術専門学校), 倉野久美 (松原リウマチ科整形外科), 小川 矛 (熊本健康・体力づくりセンター), 白石 稔. Jリーグを目指すサッカークラブの医療環境とメディカルサポート. 第33回日本整形外科学会スポーツ医学学会学術集会. 札幌, 6月. [日整外スポーツ医学会誌 2007 ; 27(1) : 84]
- 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海外ステージレースの帯同経験. 第62回日本体力医学会大会. 秋田, 9月. [第62回日本体力医学会大会予稿集 2007 : 207]
- 6) 白石 稔, 牛島史雄. プロを目指すサッカークラブのメディカルサポートの要点. 第62回日本体力医学会大会. 秋田, 9月. [第62回日本体力医学会大会予稿集 2007 : 207]
- 7) 関根紀子<sup>1)</sup>, 内藤久士<sup>1)</sup>, 小倉裕司<sup>1)</sup>, 白石 稔, 杉浦崇夫 (山口大学), 形本静夫<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>順天堂大学). 434 MHz マイクロ波温熱負荷に対するヒト骨格筋 HSP72 応答. 第62回日本体力医学会大会. 秋田, 9月. [第62回日本体力医学会大会予稿集 2007 : 237]
- 8) 牛島史雄, 白石 稔, 佐藤美弥子. ダンススポーツによる両側第1肋骨疲労骨折の1例. 第124回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2007 ; 122(6) : 265]
- 9) 白石 稔, 高松浩一 (トヨタ記念病院). スポーツ傷害からの早期復帰を目指して—プロサッカーにおける治療成績不良例の検討—. 第18回日本臨床スポーツ医学会. 別府, 11月. [日臨スポーツ医学会誌 2007 ; 15(4) : s143]
- 10) 牛島史雄, 白石 稔, 佐藤美弥子. ダンススポーツによる両側第1肋骨疲労骨折の1例. 第18回日本臨床スポーツ医学会. 別府, 11月. [日臨スポーツ医学会誌 2007 ; 15(4) : s163]
- 11) 牛島史雄, 白石 稔. 自転車ロード競技における

ドーピングコントロールの検討. 第 20 回九州・山口スポーツ医・科学研究会. 福岡, 12 月. [第 20 回九州・山口スポーツ医・科学研究会抄録集 2007: 27]

- 12) 牛島史雄, 白石 稔. 海外で活動するプロサイクリングチームに対する年間メディカルサポートの経験. 第 71 回熊本整形外科医会. 熊本, 12 月. [第 71 回熊本整形外科医会抄録集 2007: 3]

# 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  
准教授：和田 高士 予防医学  
准教授：恩田 威一 周産期医学  
(産婦人科より出向)  
講師：高橋 宏樹 肝臓病学  
(消化器・肝臓内科より出向)

総合健診・予防医学センターには新橋健診センターと晴海健診センターがある。主たる業務は人間ドック、健康診断、予防接種である。これらを通じて、予防医学に関する研究を行なっている。

## 教育・研究概要

教育として、3年生を対象に、成人における加齢変化を担当し予防医学の理解を深めている。加齢変化を知りデータを、健診データの評価にあたっては、加齢変化の適切な考慮が重要であることを強調した。

## 新橋健診センター

正常眼圧緑内障

通常の間ドックの眼科検査は、視力、眼底写真、眼圧である。近年、正常眼圧緑内障が日本人には多く、従来の眼圧検査では発見しえないことが明らかにされてきた。そこで眼科学教室緑内障研究グループ指導のもとで、2001年より日本では最初に人間ドックに視野検査を導入し、共同研究を続けてきた。今年度は日本総合健診医学会でその成果を発表した。

心疾患のハイリスク患者のスクリーニング

厚生労働科学研究循環器疾患総合研究事業の一環として、心疾患のハイリスク患者のスクリーニングしうるコンピュータシステムを構築した。本システムは株式会社日立メディコより「メタボジャッジ」という商品化される予定である。

特定健康診査

平成20年度より、医療改革制度の一環として、メタボリックシンドロームに注目した特定健康診査が開始される。本制度は40歳以上74歳以下の国民を対象に実施される。その健診の意義を国民に広く知らせ理解してもらう必要がある。そこで「専門医が教える特定健診・メタボ対策」(アスキー新書)を

上梓した。

特定保健指導

平成20年度より、医療改革制度の一環として、メタボリックシンドロームを改善させる特定保健指導が開始される。この指導には医師、保健師、管理栄養士などが携る。厚生労働科学特別研究「特定保健指導の実践者育成プログラムの開発」の班員として、メタボリックシンドローム対策としての有効性の高い食生活と運動指導の保健指導プログラムを作製した。

健康習慣「一無・二少・三多」

健康スローガン「一無・二少・三多」の健康習慣に関する、EBM検証が引き続き行なわれた。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。これらの健康習慣の実践状況とメタボリックシンドローム有病率の関係を論文化した。

## 晴海健診センター

タニタ体重科学研究所とトリトンの中央検査部との共同研究で、デジタル尿糖計に関する基礎・臨床的研究を行ない、日本糖尿病学会に発表するとともに原著論文として投稿中である。腹部インピーダンス法による内臓脂肪計測に関して海外の研究会で発表し、活発な討論がもたれその有用性に対する評価が示された。ネットワークサービスによる非対面指導型の減量支援プログラムを開発し、日本肥満学会で発表するとともに、板橋区医師会の特定保健指導の一環として、その有用性が検討されている。

「点検・評価」

新橋健診センター

本年度は厚生労働科学研究を2件、日立製作所との共同研究1件、公益信託タニタ健康体重基金研究1件の計4件(過去最高数)の助成研究を行なった。

とくに、厚生労働科学研究の「特定保健指導の実践者育成プログラムの開発」は厚生労働省発行の教科書的存在になるものである。和田高士がその一員に選出されたことは、東京慈恵会医科大学の予防医学研究の実績が高く評価されたことを意味するものと考えられる。

予防医学の範囲は内科のみならず、泌尿器科、眼科など広く提携され、東京慈恵会医科大学内においても、当センターの存在意義は価値あるものと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Torisu Y, Watanabe A, Nonaka A, Midorikawa Y, Makuuchi M, Shimamura T, Sugimura H, Niida A, Akiyama T, Iwanari H, Kodama T, Zeniya M, Aburatani H. Human homolog of NOTUM, over-expressed in hepatocellular carcinoma, is regulated transcriptionally by beta-catenin/TCF. *Cancer Sci* 2008 ; 99(6) : 1139-46.
- 2) Hennes EM<sup>1)</sup>, Zeniya M, Czaja AJ (Mayo Clinic), Parés A (Ciberhed), Dalekos GN (Univ of Thessaly), Krawitt EL (Univ of Vermont College of Med), Bittencourt PL (University of São Paulo), Porta G (University of Sao Paulo School of Medicine), Boberg KM (Rikshospitalet), Hofer H (Med Univ of Vienna), Bianchi FB (Univ of Bologna), Shibata M (Kanto Med Cent NTT EC), Schramm C<sup>1)</sup>, Eisenmann de Torres B<sup>2)</sup>, Galle PR<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Johannes-Gutenberg-Univ), McFarlane I (King's College Hosp), Dienes HP (Institute for Patho Univ Med Cent), Lohse AW<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Med Centre Hamburg Eppendorf), International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 ; 48(1) : 169-76.
- 3) Oikawa T, Takahashi H, Ishikawa T, Hokari A, Otsuki N<sup>1)</sup>, Azuma M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Med and Dent Univ), 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(8) : 485-92.
- 4) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008 ; 38

(6) : 557-64.

### II. 総説

- 1) 小池和彦, 銭谷幹男. 自己免疫性肝疾患と性差. *医と薬学* 2007 ; 58(5) : 653-9.
- 2) 木下晃吉, 銭谷幹男. 肝臓がんの理解と看護ケアのポイント. *がんけあナビ* 2008 ; 1(4) : 113-8.

### III. 学会発表

- 1) 渡辺 亮<sup>1)</sup>, 鳥巢勇一, 野中 綾<sup>1)</sup>, 緑川 泰<sup>1)</sup>, 幕内雅敏, 新井田厚司<sup>1)</sup>, 秋山 徹<sup>1)</sup>, 柴原純二<sup>1)</sup>, 深山正久<sup>1)</sup>, 島村隆浩<sup>1)</sup>, 梶村春彦<sup>1)</sup>, 銭谷幹男, 油谷浩幸<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東京大学先端科学技術研究センター). 新規 Wnt ターゲット遺伝子 NOTUM の同定と肝臓癌における異常発現 (Notum, a novel Wnt target gene overexpressed in hepatocellular carcinoma). 第 66 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月. [日癌会総会記 2007 ; 66 : 234-5]
- 2) 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石川智久, 宮崎 修<sup>1)</sup>, 深町勇<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>第一薬品 (株)), 黄 宝星<sup>2)</sup>, 遠藤幸喜<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>日本農産工業 (株)), 竹原和彦 (金沢大学), 中野真範, 玉城成雄, 國安祐史, 木下晃吉, 渡辺文時, 高橋宏樹, 田尻久雄. 肝疾患における血漿 CTGF 測定の有用性. 第 11 回日本肝臓学会大会. 神戸, 10 月. [肝臓 2007 ; 48 (Suppl. 2) : A472]
- 3) 石黒晴哉, 石川智久, 銭谷幹男, 柴田聡子, 福土朝子, 平山麻美子, 小沼宗大, 中野真範, 鳥巢勇一, 木下晃吉, 國安祐史, 小池和彦, 穂苅厚史, 渡辺文時, 田尻久雄. 肝硬変における食物摂取状況の把握と栄養介入における有用性の検討. 第 11 回日本肝臓学会大会. 神戸, 10 月. [肝臓 2007 ; 48 (Suppl. 2) : A435]

# 医 学 科 国 領 校

7月（石川ひろのと共訳）

## 人文・社会科学

### 日本語教育

准教授：野呂幾久子 医療コミュニケーション

#### 教育・研究概要

#### I. インフォームド・コンセントのための説明文書（IC 説明文書）に関する研究

1) IC 説明文書に関する研究が今後重要であることの背景について研究した。

2) 実際に医療機関で使われている IC 説明文書に対する一般市民の理解度や評価（わかりやすさ・安心感・情報提供量など）を調べた。

#### II. 医療会話分析法の研究

1) 医療会話を数量的に分析する方法 RIAS (The Roter Interaction Analysis Method) のマニュアルを出版した。

2) 医療コミュニケーションに関する研究成果を網羅した英書を共訳した。

#### 「点検・評価」

##### I. IC 説明文書に関する研究

平成 19 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))。1) 論文「日本語で書かれた患者向け文書のわかりやすさに関する研究の必要性」*Ars Linguistica* (Linguistic Studies of Shizuoka) 中部言語学会, vol. 14, 平成 19 年 11 月, 73-82 ページ。(中里有二と共著) 2) 口頭発表「インフォームド・コンセント説明文書に対する一般市民の理解と評価」医療の質・安全学会学際的医療研究 WG 入門講座(テルモ(株)プラネックス)平成 19 年 8 月

##### II. 医療会話分析法の研究

1) 『医療コミュニケーション分析の方法—The Roter Method of Interaction Process Analysis System (RIAS)』, 三恵社, 平成 19 年 5 月(阿部恵子, 石川ひろのと共著)

2) 『患者と医師のコミュニケーション—より良い関係作りの科学的根拠』, 篠原出版新社, 平成 19 年

## 社会科学

教授：小澤 隆一 憲法学

#### 教育・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、表現の自由、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 position

社会変動が進む中、専門職層(プロフェッション)の社会的 position、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。

##### III. 不平等・格差社会とセーフティ・ネットに関する憲法論的検討

日本学術会議の第 20 期連携会員として法学委員会の「不平等・格差社会とセーフティ・ネット分科会」に所属し、幹事として活動してきた。同分科会において「不平等・格差社会と憲法学の課題」と題して報告を行った。

#### 「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) Ozawa R. Démocratie représentative et gouvernement d'opinion. VII<sup>ème</sup> Séminaire Franco-Japonais de droit public 2007; 91-5.
- 2) 小沢隆一. 日本国憲法をめぐる状況と課題. 被爆者問題研究 2007; 12: 1-15.
- 3) 小沢隆一. 憲法 9 条改悪論議の歴史と現状. 日本の科学者 2007; 42(6): 36-41.

##### IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 戦後史のなかの集団的自衛権. 歴史教育

者協議会編, 歴史教育・社会科教育年報: 世界に問われる日本の歴史教育, 2007年版, 東京: 三省堂, 2007. p. 56-66.

## 人文科学

教授: 福山 隆夫 哲学・倫理学

### 教育・研究概要

#### I. ユルゲン・ハーバーマス研究

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あるユルゲン・ハーバーマスの研究・翻訳を行った。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倫理の基礎付けを行い, 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ぎつつ, 近年問題になっている宗教と文明の問題を扱った論文集『自然主義と宗教のあいだ』(2005)から, 「宗教的寛容, 文化的諸権利生成のペースメーカーとして」を邦訳し, ポスト形而上学以後の時代における宗教と民主主義的法治国家との関連を研究した。

#### II. スピリチュアリティと哲学

終末期医療におけるスピリチュアル・ケアにおいて宗教的ではない精神的ケアはいかにして可能かを検討した。縮小する生活世界のエゴイズムの危機は, 他者を受け入れることにより回避される。

#### III. 医療者の職業倫理

医療現場には内発的な患者への応答責任の倫理意識が存在する。ニーチェ, ホッブズ, カント的な欲望の倫理ではない, 他者との関係性から生まれる内発的で純粋な利他性の感覚が基礎にある。医療者の職業倫理として理論化する必要がある。

#### 「点検・評価」

1については『自然主義と宗教のあいだ』というタイトルで法政大学出版会から刊行の予定。2については日本医学哲学・倫理学会で報告を行った。3については学会報告を予定。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 福山隆夫, スピリチュアリティに哲学はどうかかわるのか, 日本医学哲学・倫理学会関東支部第164回総合部会例会, 東京, 1月。

## 外国語系

### 英語

教授: 小原 平 英語視聴覚教育, 英語史  
准教授: 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

### 教育・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家書簡集に関する書記素と, 社会言語学的見地からの語彙に関する研究を行った。英国のリーズ大学で開催されたInternational Medieval Congress 2007と, 合衆国のメリーランド大学において開催されたThe 20th Anniversary Text Encoding Initiative Consortium Members' Meetingにおいて, それぞれその研究の成果を発表した。さらに2006年に英文学会のシンポジウムで発表したRechar Iのdraftに関する書記素分析を論文にまとめ, 中世英語関係の論文集に発表した。

#### 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

語彙研究によれば, 英語でのコミュニケーションには生起頻度2,000語程度を実際に使いこなせる能力が不可欠とされる。語彙集と定期的なアセスメントを援用した大学向け語彙増強プログラムの設計方法について学会で発表した。

##### B. 英語学習教材の分析と開発

大学生の教室外での英語学習時間または英語インプットの量を増やすために, 学習者個人個人で取り組める自律学習の進め方を調査すると, 多読教材(平易な英語で書かれた本を多量に読ませるシリーズ書籍)の有用性が明らかになった。多読プログラムの指導方法について学会で発表した。

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

#### III. 学会発表

- 1) Osamu O. Is it OK for a machine-readable text to become more complex than the original edition? TEI@20. Washington D.C., Nov.

- 2) Osamu O. What Made Each Writer Write Differently in the Cely Letters. International Medieval Congress 2007. Leeds, July.
- 3) 藤井哲郎. 多読と語彙増強の指導プログラム設計. 第46回 JACET (The Japan Association of College English Teachers) 全国大会. 広島, 9月.

#### IV. 著 書

- 1) 小原 平. Richard Cely I の書簡の書記素分析—Hanham 版の no. 16 に関して—. 中尾佳行, 小野祥子, 白井菜穂子, 野地 薫, 菅野正彦編. テクストの言語と読み: 池上恵子教授記念論文集. 東京: 英宝社, 2007. p. 381-91.

### ドイツ語

准教授: 白崎 嘉昭      ドイツ語教育, 19世紀スイス文学, シラー研究, 能とドイツ文学

#### 教育・研究概要

##### ドイツ語教育

医学科一年 初級ドイツ語 年間 120 時間

看護学科二年 初級ドイツ語 年間 60 時間

いずれにおいても, 初級ドイツ語の教材を用い, 発音から初等文法のあらましにいたるドイツ語の概要を教授した。さらにその延長上において, 異文化コミュニケーションの一助として, 言語ならびに非言語コミュニケーションの基本的実践を目指している。さらには日本語, 英語と異なった言語の習得を通して, 言語能力の相対化を目指すと共に, より倫理的哲学的なレベルにおける言語意識の確立を目指している。

##### 文学研究

###### 1. 19世紀スイス文学

従来のこの研究領域は, 『ゴットフリート・ケラー作品集』第3巻(1988年松籟社), 『現代スイス文学三人集』(1998年行路社), 『現代スイス短編集』(2003年鳥影社)において結節点を見出しているが, 今後は更なる深化をめざしつつ, 小説のみにとどまらず他の表現領域, 即ち散文的エッセイ, 戯曲, 思想論文なども視野に入れ, 総合的把握を心がける。

###### 2. シラー研究

ドイツにおける最も多産的な文学者であるフリードリヒ・シラーは, その旺盛な戯曲創作の傍ら, 抒情詩, 論文, 小説などにおいても, 目覚ましい成果を

あげている。本年はさらなる深化総合化を目指し, 主として歴史における広範な活動を対象とする研究を継続中。

###### 3. 能とドイツ文学

わが国において最も問題的な演劇領域である能は, ことにその詞章における古典的装飾性と, 演能に際しての一回的瞬間性との相克において, 厳しい課題をわれわれに突きつけている。ことに複式夢幻能におけるその類まれな両面性を, ことに観能体験の深化を通じて追求している。

###### 「点検・評価」

言語教育における教授者の側からの評価にどれほどの実践性があるか, おおいに疑問であるが, 36年に及ぶドイツ語教育体験に照らし, 可能か限りその平易化ならびに効率化を目指している。

文学研究については, 本年度はそのいわば過渡期にあたり, 確たる成果には乏しかったが, 来年度以降の成果を念頭におきつついっそうの努力を傾注している。

### 自然科学系

#### 数 学

教 授: 鈴木 暁之      代数学, 統計学, 数学教育

#### 教育・研究概要

##### 数学教育

数学教育学会の例会において, 数学教育の方法に関するいくつかの改良を提案してきた。

その内容はつぎのようである。

(1) ここ数年間に発表してきた微分積分学の教育方法についての整理とまとめ。

(2) 微分積分学以外の分野におけるいくつかの提案: 一般線形群において, 逆演算の連続性は, 簡単な不等式によって, 暗にではなく明瞭に導入される。さらに, 初等整数論に現れる中国の剰余定理において, 連立合同方程式の解は機械的に困難なく得ることができる。

(1) について。2001年にテイラーの定理の新しい証明をすでに与えた。この証明を用いて, 微分学を積分学から切り離して展開することができる。

(2) について。たとえば, 連立合同方程式  $X \equiv 2 \pmod{3}$ ,  $X \equiv 3 \pmod{5}$ ,  $X \equiv 2 \pmod{7}$  を解く場合, 解  $X \equiv 23 \pmod{105}$  を導く機械的なアルゴリズムを示した。その結果, 学生は一次合同式の理



論全体を容易に学ぶことができる。

#### 「点検・評価」

特になし。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 鈴木暁之, 中国の剰余定理: アルゴリズムを算術化して指導する. 数学教育学会誌 2007; 秋季臨時増刊: 96-8.
- 2) 鈴木暁之, 簡明な不等式: 逆行列の連続性に関連して. 数学教育学会誌 2008; 春季臨時増刊: 35-7.

#### III. 学会発表

- 1) 鈴木暁之, 微分積分学における指導方法の改良 I. 数学教育学会夏季研究会, 東京, 7月.

## 物理学

教授: 佐藤 幸一 生物物理学  
講師: 加園 克己 統計物理学

### 教育・研究概要

#### I. リン脂質膜の性質

DPPC というリン脂質のリポソームは結晶 ( $L_{\beta}$ ) 相と液晶 ( $L_{\alpha}$ ) 相の間にリップル ( $P_{\beta}$ ) 相がある。我々は、電気泳動の実験結果に基づいて、 $L_{\beta}$  相内に約 20% の  $L_{\alpha}$  相が形成されることにより、リップル相の波うち構造が形成されるというモデルを以前に提出した。最近 (2007 年) 発表されたリポソーム溶液に対する誘電率の温度変化のデータを解析したところ、約 20% の分子が  $L_{\alpha}$  相であると解釈できることが分かった。

#### II. ポッツ模型の相転移のシミュレーション

Swendsen-Wang クラスタを用いたモンテカルロシミュレーションを行い、一次相転移をもつポッツ模型の相転移温度、エネルギー、秩序変数を調べた。結果は理論的な厳密解とよく一致した。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

前期の前半は物理受験者と非受験者のクラスに分けて講義した。今年は教科書を物理非受験者が読みやすいものに変えた。物理受験者には、医療との接点領域を講義することにより新鮮さを感じてもらおう工夫をした。少ない時間の中で物理受験者を伸ばす

工夫が必要である。

##### 2. 研究

- 1) 電気泳動法の結果に基づいて提出したリップル相のモデルが、他の測定法によるデータと整合する事例を整理し、確信を深めたい。
- 2) 厳密解との一致だけではなく、実験で得られる数値と比較できる方法を完成させなくてはならない。

### 研究業績

#### III. 学会発表

- 1) 加園克己, Swendsen-Wang クラスタを用いた 1 次相転移の解析. 日本物理学会第 62 回年次大会, 札幌, 9月.

## 化学

教授: 高橋 知義 有機化学  
准教授: 橋元 親夫 有機化学

### 教育・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、薬理学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  $\alpha$ -ハロシクロアルカノン、 $\alpha$ -ハロアルカノンを基質とし、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。本反応はステロイドのみならず、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. アミノ酸のアルカリ土類金属塩を利用した *N*-保護ペプチド酸の合成

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、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。また、カルボキシル基のアルカリ土類金属イオンでの保護はアルカリ金属イオンでの保護に比べて有機溶媒中でのカップリングが進行しやすいのではないかと推測される。そこで、種々の有機溶媒中、アミノ酸のアルカリ土類金属塩類と Boc-アミノ酸の活性エステルとのカップリングによる *N*-保護ペプチド酸の合成について調べた。その結果、アルカリ土類金属イオンとしてはカルシウムイオンが、有機溶媒としては DMF や DNSO が有効であることが判った。今後、これらの条件のもとで、種々のアミノ酸のカルシウム塩を用いた *N*-保護ペプチド酸の合成を行う。

#### 「点検・評価」

上記の研究では、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。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Matsushita M<sup>1)</sup>, Takahashi T, Utsukihara T<sup>1)</sup>, Shimizu Y<sup>1)</sup>, Jansen RJ<sup>1)</sup>, Horiuchi CA<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Rikkyo Univ). Reaction of  $\alpha$ -halo-ketone with 2-aminothiols: a new synthesis of thiazolidines with the oxo group migrated to the original position occupied halogen atom. *Tetrahedron* 2007; 63: 8932-8.
- 2) Itoh K<sup>1)</sup>, Utsukihara T<sup>2)</sup>, Funayama K<sup>2)</sup>, Sakamaki H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Nihon Univ), Kanamori M<sup>2)</sup>, Takahashi T, Saitoh Y<sup>2)</sup>, Matsushita M<sup>2)</sup>, He L<sup>2)</sup>, Hashimoto C, Sugiyama T (Kyoto Univ), Horiuchi CA<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Rikkyo Univ). Reaction of  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketones using cerium (IV) sulfate tetrahydrate in acetic acid. *Applied Organometallic Chemistry* 2007; 21: 1029-32.
- 3) Hashimoto C, Takeguchi K<sup>1)</sup>, Kodomari M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Shibaura Inst Technol). Synthesis of *N*-protected peptide acids using alkaline and alkaline earth metals-carboxylate salts of amino acids. *Peptide Science* 2007; 179-82.

#### III. 学会発表

- 1) 橋元親夫, 竹口和伸<sup>1)</sup>, 小泊満生<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>芝浦工大). アミノ酸の Ca 塩を用いた有機溶媒中での *N*-保護ペプチド酸の合成. 日本化学会第 87 春季年会. 吹田, 3 月.

- 2) 橋元親夫, 竹口和伸<sup>1)</sup>, 小泊満生<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>芝浦工大). アミノ酸のアルカリおよびアルカリ土類金属塩を用いる *N*-保護ペプチド酸の合成. 第 44 回ペプチド討論会. 富山, 11 月.

### IV. 著書

- 1) 高橋知義, 城座映明 (日大), 田中幹夫 (日本医科大学), 山倉文幸 (順天堂大) 編. 生命科学のための化学実験. 東京: 東京教学社, 2007.

## 生物学

教授: 寺坂 治 細胞生物学

講師: 平塚 理恵 細胞生物学

#### 教育・研究概要

#### 被子植物の花粉管伸長に関与する物質群の裸子植物珠心組織における分布

被子植物の花粉管が花柱内を胚嚢に向かって伸長する時、花柱を構成する細胞からペクチンやアラビノガラクトタンパク質 (AGP) などの炭水化物や糖タンパク質が供給され、花粉管伸長の栄養源、接着物質および誘導物質として重要な働きをすることが知られている。今回、裸子植物の花粉管伸長におけるこれらの物質の関わり方を明らかにするため、デンプン、ペクチン、AGP の珠心組織における分布を解析した。材料はイチョウ、スギ、サワラ、コノテガシワ、アカマツ、マオウを用いた。① デンプン粒: コノテガシワ、マオウでは常に珠心組織全域に分布し、アカマツでは花粉管の伸長域に出現し、消費される。スギでは常に珠心組織の中央部にのみ存在し、サワラとイチョウではほとんど存在しない。② ペクチン: すべての材料の珠心細胞壁および細胞間隙にエステル化ペクチンが分布する。アカマツでは花粉管伸長に伴うプログラム細胞死過程でペクチンは急激に増加する。③ AGP: イチョウ、マオウ以外の種の珠心細胞壁や細胞間隙に分布し、アカマツとサワラでは花粉管周辺珠心細胞壁や細胞間隙で特に多く分布する。

以上の結果から、被子植物の花粉管伸長に関与する物質は裸子植物の珠心組織においても検出されたが、それらの分布・消長は種間において多様であることが明らかとなった。

#### 「点検・評価」

今回、被子植物の花粉管伸長において重要な役割を果たす 3 種類の物質が、5 種類の裸子植物の珠心

組織においても、花粉管伸長に伴って種固有の分布・消長をすることが明らかとなった。このことは、裸子植物生殖機構の多様性の一端を明らかにしたと同時に、珠心組織が花粉管伸長に果たす役割を解明する上で、我々にとって1つの手がかりを得たことになる。しかし、今回の研究成果は3種類の物質の分布・消長の事実のみであり、物質の果たす役割についてはほとんど推測の域を出ない。今後、これらの物質の役割を生理的・生化学的に解明するための有効な手法の開発が急務である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Imaichi R (Japan Women's Univ), Hiratsuka R. Evolution of shoot apical meristem structures in vascular plants with respect to plasmodesmatal network. *American Journal of Botany* 2007; 94 (12): 1911-21.

### III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 中村紀雄(横浜市大), 寺坂 治. 被子植物花粉管伸長に関わる物質群の裸子植物珠心組織における分布. 日本植物学会 71 回大会. 野田, 9 月.
- 2) 秋山泰律<sup>1)</sup>, 山東智紀<sup>1)</sup>, 奥山 暁<sup>1)</sup>, 渡辺訓江<sup>1)</sup>, 秋山節夫<sup>1)</sup>, 林 泰行<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>プリジストン中央研究所), Nadirman H (BPPT), 平塚理恵, 福崎英一郎<sup>2)</sup>, 小林昭雄<sup>2)</sup>(<sup>2)</sup>大阪大). パラゴムノキ *Hevea brasiliensis* におけるゴム生合成関連タンパク質の局在解析. 第 49 回日本植物生理学会. 札幌, 3 月.

# 〈看護学科〉

## 基礎看護学 1

教授：芳賀佐和子 基礎看護学 1  
准教授：平尾真智子 基礎看護学 1  
講師：菊池麻由美 基礎看護学 1

### 教育・研究概要

#### I. 教育方法・評価に関する研究

##### 1) フィジカルアセスメントの教授法

1 年次後期に 30 時間で教授する全身の系統的アセスメントの講義や演習の教授法について、特に呼吸器系のアセスメントの授業展開を研究した。また、フィジカルアセスメントを用いた看護介入による老年者の身体情報と心理的反応について研究した。

看護者がフィジカルアセスメントの技術を学ぶための標準的なテキストの改定第 3 版を発刊した。

##### 2) 症状マネージメントの教授法

ナイチンゲールの著作から、看護学生が講義や実習を通して症状をどのようにとらえ、どのように学ぶのかを明らかにし、現代に活用できる内容を明らかにした。

#### 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った。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監査に関する質的な分析も行った。

#### 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高等・大学教育に関する発言内容から明らかにした。また高木兼寛の女子健康観について、明治・大正期の婦人雑誌・新聞の記事から分析した。

##### ② 慈恵の看護の歴史

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』のなかから保良がナイチンゲールについて書かれた記事の内容を分析した。

##### ③ 日本の占領期に長野県の保健婦によって発刊

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ゲ文庫に所蔵されている資料から明らかにした。

④ 江戸時代後期の町医者で看護に関する著作を著わした平野重誠の看護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』にみられる自然治癒力の概念について明らかにした。

##### 2) ナイチンゲールに関する研究

ナイチンゲールの著作から、看護学生の症状の学び方を明らかにした。

### 「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」に関しては領域としての研究を継続している。また、症状マネージメント教育のための教授法の研究を行った。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

### II. 総説

- 1) 芳賀佐和子, 羽入千悦子, 菊池麻由美, 平尾真智子, 青木紀子. 【基礎教育編 フィジカルアセスメント教育の進め方, 教材の選び方】 フィジカルアセスメント授業展開の実際. 看人材教 2007; 4(4): 107-19.

### III. 学会発表

- 1) 芳賀佐和子, 平尾真智子, 蝦名総子. 高木兼寛の健康教育観に関する研究 (第 2 報) - 臨時教育会議での高等・大学教育に関する発言内容から. 第 108 回日本医史学会. 大阪, 4 月. [日医史誌 2007; 53(1): 70-1]
- 2) 平尾真智子, 芳賀佐和子. 雑誌『看護婦』にみる保良せきのナイチンゲール観. 第 27 回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12 月. [日看科学会講集 2007; 27: 192]
- 3) 平尾真智子, 大道寺慶子 (ロンドン大学). 平野重誠. 『病家須知』(1832) にみる自然治癒力の概念. 西洋

医学教育発祥 150 年記念国際医学史科学史会議. 長崎, 11 月. [西洋医学教育発祥 150 年記念国際医学史科学史会議プログラム抄録集 2007; 27]

- 4) 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 (3) - 長野県における保健婦の活動. 第 108 回日本医史学会. 大阪, 4 月. [日医史誌 2007; 53(1): 100-1]
- 5) 蝦名総子, 平尾真智子, 芳賀佐和子. 明治から大正期の婦人雑誌・新聞にみる高木兼寛の女子健康観. 第 21 回日本看護歴史学会学術集会. 京都, 9 月. [第 21 回日本看護歴史学会学術集会講演集]
- 6) 中藤三千代 (東京ハートセンター), 黒田裕子 (北里大学), 棚橋恭之, 高原静子, 柳谷博幸<sup>1)</sup> (東京臨海病院), 津田泰伸 (亀田総合病院), 斎藤紋子 (静岡赤十字病院), 原田竜三 (神奈川県立保健福祉大学), 菊池麻由美, 小泉純子 (新座志木中央総合病院). NANDA-NIC-NOC が電子化されている施設における看護記録の監査に関する質的分析. 第 13 回日本看護診断学会. 大阪, 6 月. [看診断 2007; 12(2): 177-8]
- 7) 羽入千悦子. フィジカルアセスメントを用いた看護介入による老年者の身体情報と心理的反応. 第 6 回日本看護技術学会学術集会. 前橋, 10 月.

#### IV. 著 書

- 1) 加藤文三, 平尾真智子編, 石井 勉絵. 日本人のちと健康の歴史 3: 西洋医学がやってきた (近世). 東京: 農山漁村文化協会, 2008.
- 2) 小野田千枝子 (イリノイ大学) 監修, 高橋照子 (西武文理大学), 芳賀佐和子, 佐藤富美子 (山形大学) 編. 実践! フィジカルアセスメント: 看護師としての基礎技術. 改訂第 3 版. 東京: 金原出版, 2008.

#### V. その他

- 1) 斎藤紋子 (静岡赤十字病院), 黒田裕子, 棚橋泰之, 柳谷博幸, 菊池麻由美, 津田泰伸, 五藤陽子, 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究 看護記録からの事例分析. 看診断 2007; 12(1): 14-26.

## 基礎看護学 2

准教授: 大石 杉乃 看護情報管理学 看護管理学 看護歴史学

### 教育・研究概要

#### I. 看護情報管理学に関する研究

1988 年から 2007 年の時点で最新の値が得られる 2004 年までを対象にし, 看護師と准看護師の数と比率の変動, 就業場所や地域による差, およびこれら

に影響を及ぼす要因との関係を検討した。47 都道府県を対象に公的データを用い, 定量的分析を行った。その結果, 全国的にすべての就業場所において看護師化 (看護師・准看護師総数に占める看護師の割合が高いこと) が進んでいるが, 人口構成の変化や医療制度の変更などに伴って, 就業場所による看護構造の分化が進んでいることが明らかになった。また, 看護構造の地域差が固定する傾向が示され, 老年人口割合や地域の経済力が地域差を生じる要因と考えられた。

本学の教育においては, 「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とその検閲記録が所蔵されている。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・看護関係物物の発刊状況を明らかにすることである。プランゲ文庫の史料を分析した結果, 以下のことが明らかになった。1) 公衆衛生福祉局 (PH & W) は, 看護系雑誌の発行において独自の検閲を行っていた。2) GHQ の関心は占領の段階 (時期) により変化していた。3) 日本側には記録が残されていない看護系雑誌の発行数および発行頻度の実態。4) 占領期には日本看護協会の支部機関誌が発行されたが単発で終わっていた。

#### 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。

本学の教育においては、「看護マネジメント」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、最新の情報を更新し、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、看護政策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. 1998年から2004年における看護構造の経年変化と地域格差. 慈恵医大誌 2008; 123(1): 15-25.

#### III. 学会発表

- 1) 大石杉乃, 喜多加奈子, 平尾真智子, 芳賀佐和子. 占領期の医療・看護に関する出版物の検閲 (3)一長野県における保健婦の活動一. 第108回日本医学学会. 大阪, 4月. [日医史誌 2007; 53(1): 100-1]
- 2) 大石杉乃, 平尾真智子, 芳賀佐和子. 1947年以降のGHQの検閲—プランク文庫『愛のひかり』史料の分析一. 第27回日本看護科学学会. 東京, 12月.

#### V. その他

- 1) 大石杉乃, 平尾真智子, 芳賀佐和子, 喜多加奈子. ゴードン・W・プランク文庫所蔵検閲史料によるGHQ医療・看護制度の評価. 平成16・17・18・19年度科学研究費補助金(基盤研究(C))報告書 2008; 1-93.
- 2) 大石杉乃. 在宅介護は楽しい—一期限付き介護体験からの学び—. 訪問看護と介護 2007; 12(5): 388-94.

## 成人看護学

教授: 藤野 彰子      がん看護学, 緩和ケア  
講師: 渡邊 知映      がん看護学, 化学療法とQOL

#### 教育・研究概要

本学卒業生における医療安全の観点からみた看護技術に関する困難度と成人看護学実習に求められるリスクマネジメント教育のあり方の検討を行った。本学科の過去3年間の卒業生のうち本院に勤務しているもの35名から回答を得た。大学教育の中で学んだ看護技術が医療安全の観点から十分なもの

だったかとの問いには多くの卒業生が「あまり十分ではなかった」と解答し、卒業生の多くが入職後、点滴・内服に関する技術に不安を感じていることが明らかになった。これらの結果は、学内演習項目の検討や臨地実習の方法等を考える基礎データとなった。

藤野は緩和ケア病棟に勤務する看護師のインタビューを通し、ケアリングタッチの重要性について明らかにした。

渡邊は、がん化学療法後の性腺機能障害に関する情報提供のあり方について全国調査を行い、その結果をもとに化学療法を受ける患者とその家族の支援のための小冊子を発行した。

#### 「点検・評価」

成人看護学実習に求められるリスクマネジメント教育のあり方の検討から、看護技術の内容を検討し、点滴の管理、救急蘇生、心電図等を学内演習に取り入れ、また、手術室、ICU、血液浄化部等の臨地実習をも導入することで、学生の看護技術の見学や体験が増加した。これは学生にとって意義があり継続したい。

一方、准教授が欠員であり、各教員の研究が、遅滞してしまったことが反省点である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Ennishi D<sup>1)</sup>, Yokoyama M<sup>2)</sup>, Mishima Y<sup>2)</sup>, Watanabe C, Terui Y<sup>2)</sup>, Takahashi S<sup>2)</sup>, Takeuchi K<sup>2)</sup>, Ikeda K<sup>2)</sup>, Tanimoto M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Okayama Univ), Hatake K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>Cancer Institute Hospital). Rituximab plus CHOP as an initial chemotherapy for patients with disseminated MALT lymphoma. Leuk Lymphoma 2007; 48(11): 2241-3.
- 2) 渡邊知映, 高橋 都<sup>1)</sup>, 甲斐一郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>東京大学). 化学療法に伴う性腺機能障害への血液内科医の意識と情報提供の実態調査. 癌と化療 2007; 34(6): 891-6.
- 3) 松田正典<sup>1)</sup>, 松阪 諭<sup>1)</sup>, 久保木恭利<sup>1)</sup>, 市村 崇<sup>1)</sup>, 小倉真理子<sup>1)</sup>, 末永光邦<sup>1)</sup>, 庄司大吾<sup>1)</sup>, 渡邊知映, 陳 勁松<sup>1)</sup>, 水沼信之<sup>1)</sup>, 畠 清彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>癌研有明病院). 進行大腸癌に対するFOLFOX4療法による末梢神経障害の回復の解析. 癌と化療 2008; 35(3): 461-6.

#### III. 学会発表

- 1) 渡邊知映, 伊藤良則<sup>1)</sup>, 岡南裕子<sup>1)</sup>, 飯島耕太郎<sup>1)</sup>, 岩瀬拓士<sup>1)</sup>, 徳留なほみ<sup>1)</sup>, 高橋俊二<sup>1)</sup>, 畠 清彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>癌研有明病院). 早期乳癌患者における化学療法誘発無月経に関する実態調査. 第15回日本乳癌学会. 横浜, 6月.

- 2) Fujino S. Caring touch by nurses on palliative care in Japan. ICN (International Council of Nurses) 2007 International Conference. Yokohama, May.
- 3) 竹下圭介<sup>1)</sup>, 松本由美<sup>1)</sup>, 藤代志保<sup>1)</sup>, 李 祐賢<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>りんくう総合医療センター), 渡邊知映. 造血幹細胞移植を受けた患者のセクシュアリティに関する調査—退院パンフレットの検討. 第30回日本造血細胞移植学会総会. 大阪, 2月.
- 4) 渡邊知映, 伊藤良則 (癌研有明病院). 乳がん患者における化学療法誘発無月経の実態と治療後の挙児に関する心理的変化. 第22回日本がん看護学会学術集会. 名古屋, 2月. [日がん看会誌 2008; 22: 170]

#### IV. 著 書

- 1) 渡邊知映. 第2章: III 排泄: ストーマケア. 藤野彰子, 長谷部佳子 (日本赤十字北海道看護大学), 安達祐子 (日本赤十字看護大学) 監修. 看護技術ベーシックス. 改訂版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 182-7.
- 2) 藤野彰子. リラクゼーション, マッサージ. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 310-7.
- 3) 藤野彰子. スワングアンツカテーテル. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 556-61.
- 4) 藤野彰子. 救急救命. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 578-605.
- 5) 藤野彰子. 褥そう予防. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 634-43.
- 6) 藤野彰子. がん患者の看護. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 644-59.
- 7) 藤野彰子. 患者教育の実践. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 660-73.
- 8) 藤野彰子. 危篤・終末期の看護. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 684-90.
- 9) 林 咲子. 心臓カテーテル検査. 藤野彰子, 長谷部佳子, 安達祐子監修. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: 医学芸術社, 2007. p. 382-91.

## 老 年 看 護 学

教授: 櫻井美代子 老年看護学  
准教授: 伊達久美子 老年看護学

### 教育・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. 褥瘡予防の効果的な教育方法の開発とその評価に関する研究

老年看護学領域として, 看護学生が高齢者の褥瘡予防に向けた看護を考える能力を養うための教育方法を構築し, その評価を行うことを目的とした研究を開始した。本年度は臥床した際の全身にかかる体圧を視覚的にとらえることができる体表面接触圧測定器を用いた演習と対照群に対する調査を実施した。

#### II. 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。

#### III. 高齢者の生活習慣と健康に関する研究

伊達は, 高齢者の生活習慣と健康との関連や身体活動量の変動要因に関する研究を継続している。現在は運動行動促進を目的としたテレビゲーム等の家庭用運動ソフト・器具を用いた健康づくりプログラムを高齢者が利用した場合の影響を調査している。

#### 「点検・評価」

教育面では, 1学年の定員数が増加しても, 体験型の学習や学内演習の質を低下させず, より高いものにするために十分な検討と準備を行って実施に至った。今後さらに力をいれていきたい。

研究面では, 本年度より老年看護学領域として, 褥瘡予防の効果的な教育方法の開発に関する研究を開始した。次年度に評価を行って, 看護基礎教育課程における新たな褥瘡予防の教育方法を提案していきたい。

### 研 究 業 績

#### III. 学会発表

- 1) 田代和子, 櫻井美代子. 高齢者のライフヒストリーインタビューを通じた学習効果—5年間の経年的変化—. 第12回日本老年看護学会, 神戸, 11月. [日本老年看護学会第12回学術集会抄録集 2007; 11: 81]

#### IV. 著 書

- 堀内ふき, 櫻井美代子, 中村摩紀, 六角僚子, 鷹野和美, 関千代子, 浅野 均, 上原朋子, 佐藤圭子, 安川揚子. 2章1節: 加齢に伴う生活の変化, 2節: 高齢者の健康的な生活. 堀内ふき, 大淵律子, 金子昌子編. 第2版. 高齢者の健康と障害. 大阪: メディカ出版, 2008. p. 19-39.

### 精 神 看 護 学

講 師: 林 世津子

#### 教育・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, メンタルヘルス上の問題をもつ看護学生と教員との関わりについて検討してきた。

今回は, 近年増加傾向にある精神科個室病棟の看護実践に対する看護師の認識について, 面接調査をもとに検討した。看護師は, 患者一人につき1つ生活空間が提供されることにより, 患者の精神安定のしやすさや個別の関わりの持ちやすさなどに気づき, 一方でプライバシーの保ちにくさ, 心理的距離の保ちにくさ, 看護実践の見えにくさなどを感じ, 戸惑っていることが明らかとなった。

さらに, 看護実践におけるインフォームド・コンセントとして, 精神疾患患者への看護計画の説明と同意のプロセスに焦点を当て, 看護師を対象にした面接調査を行っている。

また, 慈恵医大第三病院森田療法室での看護経験者である助教を迎え, 入院森田療法における看護実践活動に関して検討を開始した。

#### 「点検・評価」

2007年度は, 精神看護学領域の教授の不在, かつ新任の助教を迎えたために, 講義や実習などの教育活動に多くの時間が費やされ研究活動が十分でできなかった。今後は, あまり知られていない森田療法における臨床看護の知恵を明らかにすると共に, その知恵を活用し, 教育・研究活動の向上にも取り組んでいきたい。

#### 研 究 業 績

##### I. 原著論文

- 林世津子, 寺岡貴子(慶應義塾大学), 池邊敏子(横浜市立大学). 精神科個室病棟の看護実践における看護師の戸惑いと気づき. 日精保健看会誌 2007; 16(1):

67-74.

### 小 児 看 護 学

教 授: 濱中 喜代 小児看護学  
講 師: 長 佳代 小児看護学

#### 教育・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

昨年度の調査結果をまとめ, 日本小児看護学会において, 示説で発表した。今後のカリキュラムに活かしていきたい。

##### II. 小児看護領域における卒後教育の現状と課題

一昨年行った2つの研究を小児看護領域における卒後教育・指導に関連した新人看護師およびプリセプターの現状と課題として学会誌に報告した。

##### III. 小児看護の現場で生き生き働き続けるための教育支援プログラムの開発とその検証

臨床での小児看護の実践力や看護師の成長を助けるために, 教育と臨床とで連携・協働して小児看護の現場で生き生きと働き続けるための卒前・卒後に行う教育支援プログラムを開発とその検証のための研究に着手し, 教育支援プログラム卒前用試案をもとに研修会を実施した。

##### IV. 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

科研の分担研究者として, 昨年行った研究の成果を2つの学会に発表するとともに, 日本外来小児科学会でテーマセッションを開き, 研究内容を外来の看護師と共有した。また昨年に引き続き, 基礎教育における外来看護実習のあり方についてフォーカスグループインタビューを2回実施し, 構築に向けた資料を得た。その一方でヘルスプロモーション促進に向けてプログラムの作成の検討を進めた。

##### V. 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, 患児ならば



に家族へのインタビュー調査を行った。

### 「点検・評価」

I・IIの研究を進展させて、今年度はアクションリサーチとしてIIIの実践的な研究に取り組むことができた。IVにおいては、多施設の協力を得て、研究の基礎資料を整えることができた。今後はこれらの研究を継続・発展させて成果を得ていきたい。Vの研究は、当初の計画どおりデータ収集を終えることができた。次年度、分析と考察を深めるとともに、研究結果の一部を関連学術集会において発表した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 濱中喜代, 花澤雪子 (元東京慈恵会医科大学). 小児看護領域における卒後教育・指導に関連した新人看護師およびプリセプターの現状と課題—総合病院における調査から—. 日小児看護学会誌 2008; 17(1): 31-7.

### II. 総説

- 1) 濱中喜代. 【病気の子どもの学校教育と学校生活の支援】病気の子どもの学校教育にかかわる臨床看護臨床看護と学校教育 入院中の支援. 小児看護 2007; 30(11): 1512-7.
- 2) 長佳代. 【病気の子どもの学校教育と学校生活の支援】病気の子どもの学校教育にかかわる臨床看護社会的自立の支援と看護. 小児看護 2007; 30(11): 1529-35.

### III. 学会発表

- 1) 濱中喜代, 及川郁子 (聖路加看護大学), 川口千鶴 (自治医科大学), 長谷川桂子 (岐阜県立看護大学). 小児看護学における外来実習受け入れ病院・診療所の教育支援の現状と課題. 第54回日本小児保健学会. 前橋, 9月.
- 2) 長谷川桂子 (岐阜県立看護大学), 濱中喜代, 及川郁子 (聖路加看護大学), 川口千鶴 (自治医科大学). 小児看護学における外来実習受け入れ病院・診療所の外来看護の現状と課題. 第54回日本小児保健学会. 前橋, 9月.
- 3) 川口千鶴 (自治医科大学), 及川郁子 (聖路加看護大学), 濱中喜代, 長谷川桂子 (岐阜県立看護大学). 小児看護学における外来看護に関する基礎教育の現状と課題. 日本小児看護学会第17回学術集会. 松本, 7月.
- 4) 濱中喜代, 花澤雪子 (元東京慈恵会医科大学). 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—その2—. 日本小児看護学会第17回学術集

会. 松本, 7月.

- 5) 村松久江, 奥野順子 (東京女子医科大), 宗村弥生, 田久保由美子, 日沼千尋. 先天性心疾患の子どもの家族への説明に関する医師の意識. 第43回日本小児循環器学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 6) 村松久江, 宗村弥生 (東京女子医科大学), 田久保由美子, 奥野順子. 先天性心疾患の子どもをもつ母親の医師の説明に対する思い 第一報—医師に質問することへの母親の思い—. 日本家族看護学会第14回学術集会. 青森, 9月.
- 7) 宗村弥生<sup>1)</sup>, 田久保由美子<sup>1)</sup>, 奥野順子<sup>1)</sup> (東京女子医科大学), 村松久江. 先天性心疾患の子どもをもつ母親の医師の説明に対する思い 第二報—医師への信頼に関連する母親の思い—. 日本家族看護学会第14回学術集会. 青森, 9月.
- 8) 奥野順子<sup>1)</sup>, 田久保由美子<sup>1)</sup>, 宗村弥生<sup>1)</sup>, 村松久江, 日沼千尋<sup>1)</sup> (東京女子医科大学). 先天性心疾患の子どもをもつ保護者に対する医師の説明 第一報—保護者に伝えたいこと, 期待すること—. 第54回日本小児保健学会. 前橋, 9月.
- 9) 田久保由美子<sup>1)</sup>, 宗村弥生<sup>1)</sup>, 村松久江, 奥野順子<sup>1)</sup>, 日沼千尋<sup>1)</sup> (東京女子医科大学). 先天性心疾患の子どもをもつ保護者に対する医師の説明 第二報—うまく伝わったかの判断と困難なこと—. 第54回日本小児保健学会. 前橋, 9月.

## 母性看護学

教授: 茅島 江子 女性の健康と看護ケア  
講師: 細坂 泰子 周産期ケア, 月経研究

### 教育・研究概要

女性のライフスタイル各時期における様々な健康問題について研究し, 母性看護における看護援助のあり方について考察した。

### I. 月経症状と女性の持つ健康観, 女性性および自身の体型への認識との関連について

本研究では女子学生394名を対象に, 月経症状と健康観, ジェンダー観および自身の体型への認識との関連についてデータを収集した。対象者は『自分自身』をもっとも健康に影響を与える因子として認識していることが分かった。対象者のうち, BMIが25以下であるものは93.5%にも関わらず, 40.1%の対象者が自身を「やや太っている」もしくは「太っている」と認識していた。各因子と月経症状との関連については分析途中であるため, 今後詳細に分析し, 学会等で発表する予定である。

## II. 思春期における健康問題と看護援助について

思春期の健康問題として、望まない妊娠・性感染症、自傷行為、悪性腫瘍を取り上げ、研究を行った。望まない妊娠・性感染症の予防意識に関する国際比較では、諸外国に比べてわが国では、性感染症の予防意識が低く、性交経験率が高いのに男性主体の避妊意識が強かった。自傷行為の研究の動向を調査し、1996年以降に精神科領域からの報告件数が増加し、患者への対応に苦慮した症例研究が増えていた。青年期の卵巣癌患者1ケースにインタビューを行い、自立心と親への依存心の葛藤の中で、親に支えられて療養生活を送っていたことを認めた。

## III. 院内感染における分子疫学的、薬剤感受性を用いた細菌学的調査

院内感染菌として、特に問題となることの多い *mecA* positive *S. aureus*、vancomycin 耐性および Linezolid 耐性 MRSA について分子疫学的、薬剤感受性の手法を用いて詳細に分析した。現在、抗 MRSA 薬として使用される各種抗菌薬には既に耐性を持つものも多く、今後も耐性菌の動向を追っていく必要がある。

## IV. 産科領域におけるスタンダードプリコーションに関する研究

病院に勤務する助産師を対象に、ケア時の手袋着用状況について質問紙を用いて行った調査に関して、学会発表し、今後さらに分析を進め、学会誌に投稿予定である。

### 「点検・評価」

日本女性はおよそ8-9割が月経随伴症状を抱えている。月経に対する肯定観を強めることはその女性の健康を守ることであり、重要な課題である。今回の調査から月経関連因子は月経症状だけでなく、その対象をとりまく様々な事柄を考慮して健康問題を解決しなければならないことが示唆された。今後も女性の健康問題をより向上させるために、研究を続けていく必要がある。

思春期の健康問題については、諸外国に比べて避妊や性感染症に関する認識が低い。さらに予防行動を促進していくための研究、自傷行為については、精神科領域の症例が増えているため、その予備軍についての研究、卵巣癌患者については、思春期であることの特徴を踏まえ、親やスタッフとの関係等、さらに研究を続けていく必要がある。

産科領域を含む院内環境は、現在も多くの感染問

題を抱えており、今回それらの基礎的データを収集したことでさらなる研究の発展に寄与できた。今後も引き続き、産科領域における感染に関する研究を進めていく予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hososaka Y, Hanaki H<sup>1)</sup>, Endo H<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Nagasawa Z (Saga University Faculty of Medicine), Otsuka Y (Social Insurance Central General Hospital), Nakae T<sup>1)</sup>, Sunakawa K<sup>1,2)</sup> (<sup>1</sup>Kitasato Research Center for Anti-infection Drugs, <sup>2</sup>Kitasato University). Characterization of the oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*: A new type of MRSA. *J Infect Chemother* 2007; 13(2): 79-86.
- 2) Hanaki H<sup>1,2)</sup>, Hososaka Y, Yanagisawa C<sup>1)</sup>, Yanagisawa C<sup>1)</sup>, Otsuka Y (Social Insurance Central General Hospital), Nagasawa Z (Saga University Faculty of Medicine), Nakae T<sup>1)</sup>, Sunakawa K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Kitasato Research Center for Anti-infection Drugs, <sup>2</sup>Kitasato University). Occurrence of vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Infect Chemother* 2007; 13(2): 118-21.

### III. 学会発表

- 1) 花木秀明<sup>1)</sup>, 柳沢千恵<sup>1)</sup>, 細坂泰子, 石橋和重<sup>2)</sup>, 山本茂子<sup>2)</sup>, 今村 豊<sup>2)</sup>, 谷脇 智<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>聖マリア病院), 砂川慶介<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>北里研究所). Linezolid 耐性 MRSA の細菌学的評価について. 第81回日本感染症学会総会. 京都, 4月.
- 2) 茅島江子. (会長講演)性の健康と月経. 第26回日本思春期学会. 東京, 8月. [思春期学 2008; 26(1): 7-12]
- 3) 佐藤 梓, 茅島江子. 若者の避妊・性感染症予防の意識に関する国際比較. 第26回日本思春期学会. 東京, 8月. [思春期学 2008; 26(1): 89]
- 4) 前田麻子, 茅島江子. 青年期にある卵巣癌患者のストレスとその対応. 第26回日本思春期学会. 東京, 8月. [思春期学 2008; 26(1): 100]
- 5) 依田 香, 茅島江子. 思春期の自傷行為に関する研究の動向～過去30年間の推移と背景～. 第26回日本思春期学会. 東京, 8月. [思春期学 2008; 26(1): 108]
- 6) 越田博子, 谷口千絵 (日本赤十字看護大学), 恵美須文枝 (首都大学東京). 周産期ケアにおける助産師の手袋着用状況と個人的属性との関連. 第22回日本助産学会学術集会. 神戸, 3月. [日助産会誌 2008; 21(3): 99]

#### IV. 著 書

- 1) 遠藤由美子 (山形大学), 茅島江子, 島田真理恵 (聖母大学), 寺口顯子 (名古屋市立大学), 仲村美津江 (琉球大学), 藤原聡子 (長野県立看護大学). 母性看護の概念. 川野雅資監, 茅島江子編. 看護学実践—Science of Nursing—: 母性看護学. 東京: 日本放射線技師会出版会, 2007. p. 8-34.

#### V. その他

- 1) 茅島江子, 熊澤美奈好 (亀田医療技術専門学校), 森脇智秋 (徳島県立看護専門学校). 助産師学校閉校に関する調査. 全国助産師教育協議会平成 18 年度事業活動報告書 2007; 21-7.
- 2) 熊澤美奈好 (亀田医療技術専門学校), 茅島江子, 森脇智秋 (徳島県立看護専門学校), 恵美須文枝 (首都大学東京). 助産師学校運営財務モデル案. 全国助産師教育協議会平成 18 年度事業活動報告書 2007; 28-31.

### 地 域 看 護 学

教授: 奥山 則子 地域看護学

准教授: 島田 美喜 地域看護学

#### 教育・研究概要

教育に関しては, 学生が学習しやすいテキストや教材など作成した。また, 基礎教育の到達目標や実習や履修時期などについて, 研究から得られた成果を教育実践に反映している。

研究に関しては, 上記の教育に関する研究の他, 地域終末期ケアに関するソーシャルキャピタル研究を行った。

#### 「点検・評価」

地域看護教育に関する研究では, 学生に理解しやすい適切な地域看護学の履修開始時期について調査を実施し, 3 年次開始にやや有意な結果が得られたが, 大学の教育理念や教育方法, 教員の指導方法などの要因も影響していることが考えられ, さらにこれらの要因を探る必要性が明らかとなった。このことから, 今後さらに要因分析の調査を継続する必要がある。

地域終末期ケアに関するソーシャルキャピタル研究では, ソーシャルキャピタルの構築が在宅死の希望と相関することが明らかになり, ソーシャルキャピタル構築には保健師が大きな役割を果たしていることも明らかになった。今後はさらにソーシャルキャピタルと地域の健康づくりなどの関係についての

研究を継続し, 保健師の役割を明らかにする予定である。

### 研 究 業 績

#### II. 総 説

- 1) 奥山則子. 保健師の保健指導は変化してきているのか. 保健師ジャーナル 2007; 63(6): 481-6.
- 2) 荒賀直子 (順天堂大), 後閑容子 (岐阜大), 鈴木るり子 (岩手看護短大), 奥山則子, 宮内清子 (愛媛県立大), 今井睦子 (千葉医療技術大学校). 保健師教育の技術項目と卒業時の到達度 (案) の提案. 保健師ジャーナル 2007; 63(11): 1000-5.

#### III. 学会発表

- 1) 後閑容子 (岐阜大), 荒賀直子 (順天大), 奥山則子, 宮内清子 (愛媛県立大), 鈴木るり子 (岩手看護短大), 今井睦子 (千葉県立医療技術大学校). 保健師のライセンスに必要な保健師教育の技術項目と卒業時の到達度 (案) の提案. 第 66 回日本公衆衛生学会総会. 松山, 10 月. [日公衛会抄集 2007; 343]
- 2) 島田美喜, 遠藤三恵 (宮城県気仙沼保健福祉事務所). 地域における終末期ケアのあり方に関する研究. 第 66 回日本公衆衛生学会総会. 松山, 10 月. [日公衛会抄集 2007; 386]

### 在 宅 看 護 学

准教授: 佐藤 正子

講 師: 春日 広美

#### 教育・研究概要

#### I. 在宅看護学における e-learning システム活用に関する研究

在宅看護学の授業・演習・実習において, 2005 年より自己学習支援ツールとして e-learning システムを活用してきた。活用状況とその効果について, 限られた時間数の中で, 効果的に演習型授業を行うことが可能であること, 教員の同席が制限される在宅ケアの実習において, 遠隔的な学習状況であっても, 学生の学習ニーズに応じた教育が提供できることについて成果を得てきた。その成果は, 2008 年 1 月に開催された, 日本私立看護系大学協会の「看護および看護学教育に関する事業」で, 協会加盟校教員を対象に, 双方向型授業を紹介する基調講演およびパネルディスカッションの中で紹介した。今後は更に活用の範囲や方法を拡大する可能性について, 研究していきたい。

## II. 在宅がんターミナル期の療養者および家族に関する研究

### 1) 在宅がんターミナル期の療養にかかる費用と遺族の意識に関する研究

在宅で最期をむかえる患者（在宅においては「療養者」）の増加が見込まれる中で、療養者の経済的な側面にも配慮して訪問看護を行うことが重要であると着目した。そこで、在宅で最期をむかえたがんターミナル療養者の遺族に、最期の在宅療養期間にかかった療養費用と、その費用に対する遺族の意識を調査した。この研究は看護学科研究費によって実施した。

また、病院で最期をむかえたがんターミナル患者の療養費用とそれに対する遺族の意識に関して、笹川財団研究助成を受け、遺族に対する調査やホスピス病棟の看護師へのヒアリングを行った。得られた結果は、在宅での療養費用および遺族の意識と比較した。

### 2) がんターミナル患者を在宅で看取る家族への支援の現状と課題に関する研究

在宅がんターミナル患者の家族に対して、訪問看護がどのような支援を行っているか、療養中から看取り後までの看護師の関わりについて、訪問看護ステーションにおいて調査し、その結果を発表した。

## III. 進行性神経難病患者の日記分析による心的体験の構造に関する研究

進行性神経難病を患い、在宅で生活する患者についての研究として、筋萎縮性側索硬化症で在宅人工呼吸器を装着し、長期間の在宅生活を経て亡くなった患者の日記を分析する質的研究を行った。

## IV. 地域医療再生を目指す地方自治体の地域住民の医療に対する意識の変化に関する研究

市が財政再建団体となり、市営の病院が民間病院へと変わった地域において、病院民営化にともなう住民の医療に対する意識の変化、特に入院医療から在宅医療への移行に対する意識について、ヒアリングおよび調査を行った。また、民営化した病院の職員に対して、職員からみた、地域住民の医療に対する考え方の特徴や、民営化後の住民の変化などをヒアリングした。

### 「点検・評価」

在宅ケアの教育方法、訪問看護の対象の理解に関する研究を主に継続して実施してきた。今後はさらに、医療依存度の高い在宅療養者、がんターミナル、

重症神経難病療養者が増えてきている訪問看護の現状の中で生じる様々な看護の課題を調査し、必要な看護援助について研究をすすめていきたい。

教育活動について、基礎教育における在宅看護の教育は年々重視されてきている。その背景には、在宅移行が推進される一方で、訪問看護師数が不足しているという在宅看護の現状がある。将来訪問看護師として地域に貢献し、療養者の充実した在宅療養生活をサポートできる看護師を育てる教育が望まれている。そのため、今後はより在宅の臨床を意識した、特に訪問看護の技術的な面を強化した授業・演習を計画していきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 佐藤正子, 春日広美. 進行性神経難病患者の日記分析による心的体験の構造. ヘルスサイエンス研究 2007; 11(1): 51-6.

## 倫理委員会の年間報告

倫理委員長 本 田 まりこ

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。

2007年度の新規件数は235件，うち承認178件，修正を要する32件，審査不可22件，申請を要しない3件であった。前年度と比較して申請件数が28件減少し，一時期の増加傾向より落ち着きを見せている。倫理委員会では1ヵ月平均約21件の新規研究を

審査しており，この他に再申請や内容変更申請を加えると毎月40件前後の申請を処理している。このように多大の申請を可及的早急にかつ適切に審査するために，事前審査制度を採用しているが，このためには各倫理委員の献身的な協力に依っていることを強調したい。

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。

2007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	10	3	3	0	16
移植人工臓器	2	1	0	0	3
人為的受精操作	0	0	0	0	0
その他の臨床研究	116	25	12	0	153
遺伝子操作	0	1	0	0	1
RI基礎研究	0	0	0	0	0
病原微生物	2	0	0	0	2
人細胞融合	0	0	0	0	0
人癌細胞	3	0	2	0	5
発癌研究	0	0	0	0	0
その他	35	1	5	3	44
遺伝子解析	10	1	0	0	11
総計	178	32	22	3	235

# 学 外 共 同 研 究

## 平成 19 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 課 題	補助額
1	生理学第 1	馬詰 良樹 教授	筋収縮における分子構造・機能関連に関する生理学研究	40 万円
2	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	40 万円
3	生化学第 2	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化 (第 6 回)	40 万円
4	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	40 万円
5	薬理学第 2	木村 直史 教授	呼吸中枢の進化プロセス—脊椎動物呼吸リズム形成機構の解析	40 万円

合 計 200 万円

## 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 2007 年版(第 27 号)』が発行されました。執筆にご尽力いただいた皆様に厚くお礼申し上げます。

本号には平成 19 年度の各講座・研究施設における教育・研究の諸活動とそれに対する点検評価が報告されており、卒前卒後教育の改善、大学院改革、研究活動の活性化への取り組みなどが把握できる内容となっております。

本年報に掲載されている研究業績一覧は、前号までは各講座・研究施設で取りまとめた一覧を利用して作成しておりました。平成 19 年度から教員評価システムの運用が開始されたことに伴い、本号では各教員が教員評価システムに登録した業績データから該当する部分を抽出して作成するという方法をとりました。

教員評価システムに登録されているデータは、大学自己点検・評価委員会においても参照され、各教員の業績データの管理を一元化する点で一步前進したと思われます。現在登録されているデータには入力ミスも散見されますので、今後は、既登録データの内容確認とともに、誤入力を少なくするためのシステムの対応も求められます。

本学における教育・研究活動においても、講座・研究施設という枠をこえた協力連携が推進されております。講座・研究施設間、教員間の相互理解を深め、教育・研究活動の改善・充実のために本年報を活用していただければ幸いです。

平成 21 年 3 月 2 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	[糖 内]	115
2-アミノチオール	[医 国 領]	280
24 時間持続血糖モニタリング法	[糖 内]	115
3D-CT	[呼乳内外]	156
3DSRT	[神 内]	96
3T3-L1	[薬 理]	59
6-Mercaptopurine (6-MP)	[消 内]	91
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine	[病 理]	65
8p22-23 領域	[病 理]	65
99mTc-MAG3 腎動態シンチグラフィ	[泌 ]	187
フィ		

## 記号

$\alpha$ 1 アドレナリン受容体	[細 生]	49
$\alpha$ 2 アドレナリン受容体作動薬	[熱 医]	82
$\alpha$ -プロモステロドケトン	[医 国 領]	280
$\alpha$ 受容体	[循 内]	108
$\alpha$ 遮断薬	[泌 ]	187
$\beta$ -hemolysin	[細 菌]	74
$\beta$ -ヘルペスウイルス亜科	[ウイルス]	72
$\beta$ 遮断薬	[循 内]	108
$\beta$ -TCP	[整 形]	163
	[形 成]	172

## A

A 型 GABA 受容体	[解・肉神]	40
ABMS	[リ ハ]	207
ABO 不適合移植	[腎 内]	101
ACE 阻害薬	[循 内]	108
ACTH	[薬 理]	59
	[糖 内]	115
ADL 改善効率	[リ ハ]	207
Alternaria	[耳 鼻]	198
Amiodarone	[心 外]	175
Aorta-Gonad-Mesonephros (AGM)	[分 生 物]	57
ARB	[神 内]	96
	[糖 内]	115
AZ1	[分 生 物]	57
AZ2	[分 生 物]	57
Azathioprine (AZA)	[消 内]	91
アブレーション	[臨 検 医]	86
アダフォビル (ADV)	[消 内]	91
アデノシン受容体	[薬 理]	59
アディポネクチン	[臨 検 医]	86
	[臨床研究]	264
	[体 力]	271
アディポサイトカイン	[総 診]	128
亜鉛欠乏	[環 保 医]	77
アフィニティー精製	[分 生 物]	57
アカラシア	[消 外]	152

アクチン	[分 生 理]	46
アクチン細胞骨格	[薬 理]	59
悪性黒色腫	[皮 ]	142
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮 ]	142
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	120
アミノ酸	[分 生 理]	46
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[医 国 領]	280
アナストロゾール	[呼乳内外]	156
アンチザイム	[分 生 物]	57
アンジオテンシン II	[循 内]	108
安心感	[医 国 領]	280
安定同位体	[臨 検 医]	86
アポトーシス	[細 菌]	74
	[消 内]	91
	[歯 ]	224
	[生 化]	53
アプタマー	[医 国 領]	280
アラビノガラクトタンタンパク質	[整 形]	163
アレンドロネート	[耳 鼻]	198
アレルギー性鼻炎	[精 神]	132
アルツハイマー型痴呆	[精 神]	132
アスペルガー障害	[解・肉神]	40
アストロ細胞	[神 經 生 理]	247
アストロサイト	[耳 鼻]	198
アテロコラーゲン注入術	[小 児]	137
アトピー性皮膚炎	[皮 ]	142
	[解・肉神]	40
圧受容反射		

## B

b-flow 法	[放 ]	148
B 型肝炎	[消 内]	91
Bankart 修復術	[整 形]	163
Barrett 食道	[内 視]	214
BDI-II	[総 診]	128
bFGF	[形 成]	172
BI	[リ ハ]	207
blood brain barrier	[M E]	258
BLS	[救 急]	211
BMP4	[腎 内]	101
BNP	[小 児]	137
brain virtual sonography	[M E]	258
bubble liposomes	[M E]	258
burst-forming unit-erythroid (BFU-e)	[分 生 物]	57
バーチャルリアリティ	[高 医 研]	253
バイオフィルム	[細 菌]	74
バイオ人工肝臓	[臨 検 医]	86
	[消 内]	91
麦飯食	[糖 内]	115
バンコマイシン	[R I]	268
バルブロン酸	[D N A]	230
バトミントン	[分 生 理]	46



ベッドレスト	[宇 宙]	273	チェレンコフ測定	[R I]	268
ベンゾジアゼピン系薬物	[精 神]	132	チアゾリジン	[医 国 領]	280
尾部懸垂	[体 力]	271	地域栄養相談システム	[総 診]	128
びまん性軸索損傷	[リ ハ]	207	地域医療者	[教 育 セ]	34
びまん性レビー小体病	[神 内]	96	治験	[薬 治]	261
微量アルブミン	[腎 内]	101	治験管理室	[薬 治]	261
微量アルブミン尿	[糖 内]	115	治験コーディネーター	[薬 治]	261
微小重力環境	[宇 宙]	273	地理情報	[臨床研究]	264
ビタミン B12	[精 神]	132	致死	[分 生 物]	57
ビタミン E	[環 保 医]	77	超音波治療	[D N A]	230
母性看護	[看 護 学]	286	超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック	[内 視]	214
傍腫瘍性小脳変性疾患 (CDR2)	[分 生 物]	57	(EUS-CPB)		
ボツリヌス治療	[耳 鼻]	198	超音波内視鏡下穿刺	[内 視]	214
ブドウ球菌スーパー抗原	[耳 鼻]	198	超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS	[内 視]	214
ぶどう膜炎	[眼]	193	-FNA)		
分化誘導	[D N A]	230	超音波療法	[神経病理]	246
分子動力学	[分 生 理]	46	超音波診断	[放]	148
分子遺伝学	[R I]	268		[D N A]	230
分子イメージング	[臨 検 医]	86	超音波造影剤	[放]	148
分子メカニズム	[解・肉神]	40	超選択的動注化学療法	[耳 鼻]	198
分層植皮	[形 成]	172	聴神経腫瘍	[耳 鼻]	198
ブトン	[解・肉神]	40	腸蠕動	[熱 医]	82
病原因子	[R I]	268	注意欠陥多動性障害	[精 神]	132
病棟訓練	[リ ハ]	207	中耳粘膜再生	[耳 鼻]	198

C

C 型肝炎	[消 内]	91	中・下咽頭悪性疾患	[内 視]	214
Ca <sup>2+</sup>	[薬 理]	59	中・下咽頭癌	[内 視]	214
Ca <sup>2+</sup> 放出チャネル	[細 生]	49	中性子放射化分析法	[R I]	268
Ca <sup>2+</sup> リーク	[細 生]	49	中心窩投射領域	[眼]	193
calcium score	[糖 内]	115	中枢神経	[解・肉神]	40
cAMP	[薬 理]	59			
CAP	[精 神]	132			
Caspase	[消 内]	91	D2-40	[病 理]	65
caveolae 増生	[病 理]	65	Data Fusion	[高 医 研]	253
caveolin-1	[病 理]	65	DDS	[D D S]	263
CD3	[熱 医]	82	DIC	[麻 酔]	203
CD4	[熱 医]	82	DNA chip	[眼]	193
CD4 陽性 T 細胞	[ウイルス]	72	DNA チップ	[消 外]	152
CD4+CD25+ T 細胞	[消 内]	91	DNA 酸化損傷マーカー	[病 理]	65
CD8	[熱 医]	82	DNA 診断	[臨 検 医]	86
CD8+ T 細胞	[消 内]	91		[臨床医研]	256
CD40 リガンド	[D N A]	230	DNA 多型	[法 医]	81
CD147	[生 化]	53	DPC	[リ ハ]	207
	[産 婦]	183	唾液	[ウイルス]	72
CFS	[ウイルス]	72	大腸癌	[腫 血 内]	120
CGH	[産 婦]	183		[内 視]	214
c-Myc	[分 生 物]	57	大動脈弁	[臨床研究]	264
c-Myc	[D N A]	230	大動脈脈派速度	[心 外]	175
co-stimulatory molecule	[D N A]	230	大規模臨床試験	[腎 内]	101
Cogan 症候群	[眼]	193		[循 内]	108
computer based simulator	[内 視]	214	ダイナミクス	[薬 治]	261
CRH2 型受容体	[糖 内]	115	大脳損傷	[解・肉神]	40
Crohn 病	[消 内]	91	ダイオキシシン	[眼]	193
CTGF (connective tissue growth factor)	[消 内]	91	大腸 SM 癌	[臨床医研]	256
			妥当性	[病 理]	65
			脱糞	[歯]	224
				[熱 医]	82

D

デキサメデトミジン	[麻 酔]	203	延髄	[解・肉神]	40
溺死	[法 医]	81	エポキシミシン耐性株	[薬 理]	59
デンブン	[医 国 領]	280	エラスターゼ	[生 化]	53
電位依存性Ca <sup>2+</sup> 流入	[細 生]	49	エリスロポエチン	[心 外]	175
電位依存性カルシウムチャンネル	[神経生理]	247	エストロゲン受容体	[D N A]	230
電磁場	[環 保 医]	77		[糖 内]	115
電子顕微鏡	[解・肉神]	40	<b>F</b>		
電子教材	[教 育 セ]	34	Fabry 病	[小 児]	137
データバンク	[救 急]	211	FGF-2	[生 化]	53
動物モデル	[整 形]	163	FGF23	[腎 内]	101
	[臨床医研]	256	fibrinogen binding domain	[細 菌]	74
洞調律維持治療	[循 内]	108	fibronectin binding domain	[細 菌]	74
洞機能不全	[循 内]	108	FLI-1	[D N A]	230
動脈硬化	[総 診]	128	<i>fnbA</i>	[細 菌]	74
動脈硬化性ブラーク	[糖 内]	115	<i>fnbA</i> 欠損株	[細 菌]	74
ドブラ法	[放 射]	148	<i>fnbB</i>	[細 菌]	74
動的解析装置	[耳 鼻]	198	FnBP	[細 菌]	74
動揺視	[眼 科]	193	FnBPA	[細 菌]	74
			FnBPB	[細 菌]	74
<b>E</b>			Fontan	[小 児]	137
e-Learning	[教 育 セ]	34	Fontan 手術	[心 外]	175
E6/E7/hTERT 遺伝子	[D N A]	230	Frank-Starling の心臓の法則	[細 生]	49
Easy Z-score imaging system	[リ ハ]	207	Frequency Doubling Technology	[眼 科]	193
efonidipine	[腎 内]	101	functional Magnetic resonance	[眼 科]	193
EGF-R	[臨床研究]	264	imaging		
EGFR 遺伝子	[小 児]	137	ファブリー病	[D N A]	230
EGFR 阻害剤	[小 児]	137	ファンデルワールス引力	[分 生 理]	46
epidermal growth factor	[小 児]	137	フィブリン糊	[小 血 外]	159
ERCP	[内 視]	214	フィブロネクチン結合タンパク質	[細 菌]	74
EST 解析	[解・組発]	42	フィードバック調節	[分 生 物]	57
ESWL	[泌 尿]	187	フィジカルアセスメント	[看 護 学]	286
ESWT	[泌 尿]	187	不安	[総 診]	128
evaporimeter	[神 内]	96	夫婦間移植	[腎 内]	101
extra cardiac conduit	[心 外]	175	フッ化アルミニウム	[分 生 理]	46
エチレングリコール	[分 生 理]	46	腹外側延髄	[解・肉神]	40
栄養状態	[総 診]	128	副腎腫瘍	[泌 尿]	187
疫学	[環 保 医]	77	副甲状腺	[解・組発]	42
	[臨床研究]	264	副甲状腺機能低下症	[小 児]	137
疫学調査	[環 保 医]	77	腹腔鏡下 Heller-Dor 噴門形成術	[消 外]	152
	[歯 科]	224	腹腔鏡下肝切除術	[消 外]	152
疫学的研究	[糖 内]	115	腹腔鏡手術	[泌 尿]	187
エンドセリン-1	[眼 科]	193	腹膜透析	[腎 内]	101
エンドスタチン	[リ ハ]	107	不明熱	[総 診]	128
エンドトキシン	[麻 酔]	203	不整脈	[循 内]	108
エンドトキシン吸着療法	[麻 酔]	203	不死化細胞株	[産 婦]	183
エンドトキシン測定法	[D N A]	230	フットボール	[スポ医研]	275
エンドウロロジー	[泌 尿]	187			
嚥下障害	[神 内]	96	<b>G</b>		
	[耳 鼻]	198	G-quadruplex	[小 児]	137
エンハンサー	[解・組発]	42	G タンパク質	[細 生]	49
塩化インジウム	[環 保 医]	77	GABA	[解・肉神]	40
遠隔手術	[高 医 研]	253	Gcm2	[解・組発]	42
塩類細胞	[解・組発]	42	GCP	[薬 治]	261
塩酸ゲムシタピン	[D N A]	230	GERD	[消 外]	152
塩析	[分 生 理]	46	GIST	[D N A]	230

Glenn 手術	[心 外]	175	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	[循 内]	108
glial cell derived neurotrophic factor	[腎 内]	101	hnRNP A1	[分 生 物]	57
GMP 対応細胞療法施設	[D N A]	230	HPLC リポ蛋白定量法	[D N A]	230
GPX-1	[糖 内]	115	HPLC リポ蛋白定量法	[臨 検 医]	86
GSH-DXR	[生 化]	53	hTERT	[D N A]	230
ガイドワイヤー	[放]	148	ハーバーマス	[医 国 領]	280
外反母趾	[整 形]	163	肺	[解・組 発]	42
外来日帰り手術	[耳 鼻]	198	肺動脈隔離術	[循 内]	108
外来看護	[看 護 学]	286	肺癌	[呼 内]	124
外照射併用高線量率組織内照射療法	[泌]	187	肺癌リンパ節転移	[呼 乳 内 外]	156
学校心臓検診	[小 児]	137	肺保護	[臨 床 研 究]	264
顎顔面発育	[耳 鼻]	198	肺結核	[病 理]	65
顎発育	[形 成]	172	敗血症	[心 外]	175
顎関節症	[歯]	224	肺呼吸	[呼 内]	124
癌	[分 生 理]	46	排尿障害	[D N A]	230
眼悪性リンパ腫	[眼]	193	ハイパーサーミア	[薬 理]	59
癌治療	[臨 床 医 研]	256	排卵	[泌]	187
がん看護	[看 護 学]	286	ハイリスク	[ス ポ 医 研]	275
癌幹細胞	[泌]	187	肺線維症	[臨 床 医 研]	256
眼窩転移性腫瘍	[眼]	193	ハイテクナビゲーション手術室	[実 動]	266
画像強調技術	[内 視]	214	発汗機能障害	[呼 乳 内 外]	156
画像診断	[放]	148	ハーモニックイメージング法	[呼 内]	124
月経	[看 護 学]	286	ハムスター	[高 医 研]	253
原発性胆汁性肝硬変(PBC)	[消 内]	91	斑状尿管上皮傷害	[神 内]	96
減圧症	[環 保 医]	77	半盲	[放]	148
原虫感染症	[熱 医]	82	反応性酸化種	[実 動]	266
減感作療法	[D N A]	230	半側空間無視	[病 理]	65
ゲノムデータベース	[熱 医]	82	発生物学	[眼]	193
ゲノム薬理学	[薬 治]	261	発癌リスク	[臨 床 医 研]	256
減量	[体 力]	271	発現	[眼]	193
幻視	[神 内]	96	併用療法	[D N A]	230
極細径内視鏡(経鼻内視鏡)	[内 視]	214	ヘモグロビン A1C	[臨 検 医]	86
極低出生体重児	[小 児]	137	扁平母斑	[形 成]	172
グリア	[解・肉 神]	40	変異	[解・肉 神]	40
グリコアルブミン	[神 經 生 理]	247	変形視	[眼]	193
グリコペプチド系薬	[臨 検 医]	86	変性	[解・肉 神]	40
グリセリン	[糖 内]	115	扁桃体	[神 經 生 理]	247
グリセリン	[R I]	268	ヘパリン-PF4 複合体	[小 血 外]	159
グリシン	[分 生 理]	46	ヘルペス	[皮]	142
グリシン	[神 内]	96	ヘルペスウイルス	[ウ イ ル ス]	72
グルタミン酸	[解・肉 神]	40	ヘルスプロモーション促進	[看 護 学]	286
グルタミン酸放出	[神 經 生 理]	247	非アルコール性肝疾患	[消 内]	91
			非病原性アメーバ	[熱 医]	82
			左半側空間無視	[リ ハ]	207
			非動脈炎性前部虚血性視神経症	[眼]	193
			比重	[分 生 理]	46
			肥満	[腎 内]	101
			ヒノキ花粉アレルギー	[D N A]	230
			疲労	[ウ イ ル ス]	72
			疲労のメカニズム	[ウ イ ル ス]	72
			疲労の測定	[ウ イ ル ス]	72
			被子植物	[医 国 領]	280
			脾腫	[熱 医]	82

## H

HAEC	[糖 内]	115			
HCMV	[ウ イ ル ス]	72			
<i>Helicobacter pylori</i>	[小 児]	137			
<i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> )	[内 視]	214			
Hemifacial Microsomia	[麻 酔]	203			
Hering-Breuer 反射	[薬 理]	59			
HHV-6	[ウ イ ル ス]	72			
HHV-6 脳症	[小 児]	137			
HHV-7	[ウ イ ル ス]	72			
HL-1	[薬 理]	59			
HL-1 細胞	[糖 内]	115			

ヒストン脱アセチル化酵素	[D N A]	230	イメージング	[薬 理]	59
非定型抗精神病薬	[精 神]	132	インフォームド・コンセント	[医 国 領]	280
ヒト副甲状腺	[細 生]	49	陰窩	[解・組 発]	42
ヒトヘルペスウイルス 6	[ウイルス]	72	インスリン抵抗性	[糖 内]	115
ヒト間葉系幹細胞	[解・組 発]	42	インターフェロン	[消 内]	91
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮 ]	142	インターロイキン 6	[心 外]	175
ヒトサイトメガロウイルス	[ウイルス]	72	インターロイキン 8	[心 外]	175
ヒト三次元培養皮膚	[D N A]	230	インターロイキン 12	[脳 外 科]	167
法中毒	[法 医]	81	インターロイキン-31	[D N A]	230
法医病理	[法 医]	81	インテグリン	[D N A]	230
保健師	[看 護 学]	286	移入抗原ペプチド	[消 内]	91
訪問看護	[看 護 学]	286	イオン強度	[分 生 理]	46
本態性高血圧	[腎 内]	101	医療安全	[教 育 セ]	34
翻訳フレームシフト	[分 生 物]	57	医療情報	[環 保 医]	77
放射線治療	[放 ]	148	医療面接	[医 国 領]	280
放射線化学療法併用療法	[耳 鼻]	198	医療倫理	[医 国 領]	280
放射線耐性	[R I]	268	胃食道逆流症	[内 視]	214
発作性心房細動	[循 内]	108	萎縮性胃炎	[小 児]	137
表皮内神経	[神 内]	96	遺体	[解・肉 神]	40
標的指向性	[D D S]	263	伊東細胞	[消 内]	91

## I

ICLS	[救 急]	211
ICU 専属医師	[麻 酔]	203
IDO	[産 婦]	183
IgA 腎症	[腎 内]	101
IgE	[D N A]	230
IL-8 産生の抑制	[細 菌]	74
IL-10	[消 内]	91
IL-13	[熱 医]	82
	[D N A]	230
iNEUROSTAT+	[神 内]	96
inosine triphosphate pyrophospho- hydrolase (ITPA)	[消 内]	91
integrated blood cardioplegia	[心 外]	175
Interventional radiology	[放 ]	148
ischemic post conditioning	[心 外]	175
IUGR	[産 婦]	183
遺伝毒性	[環 保 医]	77
遺伝子	[分 生 理]	46
	[眼 ]	193
遺伝子治療	[ウイルス]	72
	[泌 ]	187
	[耳 鼻]	198
	[D N A]	230
	[ウイルス]	72
遺伝子発現	[耳 鼻]	198
遺伝子解析	[内 視]	214
遺伝子メチル化	[総 診]	128
医学教育	[教 育 セ]	34
胃癌	[内 視]	214
	[臨床研究]	264
胃癌化学療法	[消 外]	152
一回拍出量変動	[麻 酔]	203
移行上皮癌	[眼 ]	193
イメージガイド手術	[高 医 研]	253

## J

JAS-R	[D N A]	230
JATEC	[救 急]	211
JIA	[小 児]	137
JSS	[リ ハ]	207
ジアシルグリセロール	[総 診]	128
磁場	[臨床医研]	256
児童精神医学	[精 神]	132
ジフルオロメチルオルニチン (DFMO)	[分 生 物]	57
自発的振動現象	[細 生]	49
自家蛍光内視鏡システム (Autofluor- escence Imaging: AFI)	[内 視]	214
時間分解能	[放 ]	148
実験動物	[実 動]	266
実験的肺高血圧	[麻 酔]	203
自己免疫性肝炎	[消 内]	91
	[D N A]	230
自己免疫性膵炎	[消 内]	91
軸索	[解・肉 神]	40
腎動脈狭窄症	[放 ]	148
腎癌	[泌 ]	187
腎移植	[腎 内]	101
人工弁	[心 外]	175
人工眼研究	[眼 ]	193
人工膝関節置換術	[整 形]	163
人工血管	[小 血 外]	159
人工腱索	[心 外]	175
人工股関節置換術	[整 形]	163
人工内耳	[耳 鼻]	198
腎性低尿酸血症	[腎 内]	101
腎臓	[分 生 物]	57
腎臓再生	[解・組 発]	42
自律神経	[解・肉 神]	40
自律神経障害	[神 内]	96

耳石器	[宇 宙]	273	看護制度	[看護学]	286
事象関連電位	[宇 宙]	273	看護診断	[看護学]	286
自転車競技	[スポ医研]	275	肝発癌	[臨床医研]	256
情動	[神経生理]	247	緩徐相速度	[宇 宙]	273
情報伝達系	[D N A]	230	感覚神経ブラコード	[解・組発]	42
情報科学	[看護学]	286	換気性作業閾値(VT)	[臨 検 医]	86
徐放性	[D D S]	263	肝硬変	[病 理]	65
上衣腫	[小 児]	137	肝嚢胞	[病 理]	65
褥瘡教育	[看護学]	286	肝細胞癌	[消 内]	91
助産師	[看護学]	286	肝細胞がんの発生	[病 理]	65
常染色体優性多発性嚢胞腎	[病 理]	65	乾癬	[皮 ]]	142
樹状細胞	[消 内]	91		[D D S]	263
	[D D S]	263	感染防御	[熱 医]	82
縦隔腫瘍	[呼乳内外]	156	肝線維化	[病 理]	65
重金属	[臨床研究]	264		[消 内]	91
絨毛上皮	[産 婦]	183	感染症	[総 診]	128
重力	[宇 宙]	273	感染症サーベイランス	[小 児]	137
重心動揺計	[眼 ]]	193	関節エコー	[リ 内]	107
重症筋無力症	[眼 ]]	193	関節リウマチ	[リ 内]	107
重症急性膵炎	[消 内]	91		[D D S]	263
術中ナビゲーションシステム	[消 外]	152	緩和	[総 診]	128
術前化学療法	[呼乳内外]	156	緩和医療	[腫 血 内]	120
				[内 視]	214

K

Kupffer 細胞	[消 内]	91	緩和時間	[分 生 理]	46
花粉	[医 国 領]	280	緩和ケア	[腎 神]	132
花粉症	[耳 鼻]	198	間葉系幹細胞	[腎 内]	101
化学安定性	[D D S]	263		[D N A]	230
化学受容反射	[解・肉神]	40	完全胸腔鏡手術	[呼乳内外]	156
化学療法	[臨 検 医]	86	カプセル内視鏡	[内 視]	214
	[臨床医研]	256	カラードプラー超音波内視鏡	[内 視]	214
	[看護学]	286	カラーユニバーサルデザイン	[解・組発]	42
可逆性後部白質脳症症候群	[眼 ]]	193	加齢変化	[総予防セ]	278
海馬	[神経生理]	247	カルシウム	[分 生 理]	46
海馬アストロサイト	[薬 理]	59	カルシウムイメージング	[薬 理]	59
解剖アトラス	[実 動]	266	カルシウムオシレーション	[薬 理]	59
回復期リハビリテーション病棟	[リ ハ]	207	かるた	[宇 宙]	273
開胸手術	[呼乳内外]	156	顆粒細胞腫	[整 形]	163
海綿状血管腫	[形 成]	172	加速度	[分 生 理]	46
改良型融合細胞ワクチン	[消 内]	91	活性化リンパ球	[消 内]	91
海洋微生物	[R I]	268	活性酸素	[環 保 医]	77
潰瘍性大腸炎(UC)	[消 内]	91		[臨床医研]	256
加重型妊娠高血圧腎症	[腎 内]	101	肩こり	[スポ医研]	275
過活動性膀胱	[泌 ]]	187	カタラーゼ添加培地	[細 菌]	74
拡張型心筋症	[細 生]	49	家庭医実習	[教 育 セ]	34
核医学	[循 内]	108	カテコールアミン	[体 力]	271
	[放 ]]	148	カテーテルアブレーション治療	[循 内]	108
核内封入体	[神経病理]	246	川崎病	[小 児]	137
核内機能ドメイン	[神経病理]	246	家族介護者の疲労	[看護学]	286
拡散テンソル画像検査	[眼 ]]	193	家族性高コレステロール血症	[消 内]	108
肝悪性腫瘍	[D N A]	230	血中動態	[D D S]	263
冠動脈 CTA	[放 ]]	148	経鼻内視鏡	[内 視]	214
冠動脈バイパス術	[心 外]	175	経鼻的持続陽圧呼吸	[精 神]	132
看護管理	[看護学]	286	頸動脈エコー	[神 内]	96
看護教育	[教 育 セ]	34	頸動脈解離	[神 内]	96
看護歴史	[看護学]	286	頸動脈内膜中膜厚	[腎 内]	101
			軽度認知障害	[精 神]	132

経費	[リ ハ]	207	口蓋裂	[形 成]	172
蛍光タンパク質	[分 生 物]	57	小形糸虫	[熱 医]	82
経尿道の前立腺焼灼術 (HoLAP)	[泌 尿]	187	膠原病	[皮 膚]	142
痙攣	[薬 理]	59	膠原線維	[神 内]	96
痙攣性発声障害	[耳 鼻]	198	抗原特異的 IgE 値	[小 児]	137
計測	[解・肉神]	40	広汎性発達障害	[精 神]	132
経頭蓋超音波検査	[神 内]	96	高頻度ペーシング	[循 内]	108
血管型拒絶反応	[病 理]	65	高インスリン血症	[腎 内]	101
血管網	[解・組発]	42	高次脳機能障害	[リ ハ]	207
血管内治療	[小 血 外]	159	個人識別	[法 医]	81
血管内皮前駆細胞	[リ 内]	107	孤児性	[解・肉神]	40
	[小 血 外]	159	公開講座	[教 育セ]	34
血管内皮増強因子	[熱 医]	82	股関節伏臥位	[整 形]	163
	[リ 内]	107	固形癌	[腫 血 内]	120
血管性痴呆	[精 神]	132	高血圧	[腎 内]	101
血管新生	[消 内]	91		[総 診]	128
	[リ 内]	107		[薬 治]	261
	[小 血 外]	159	高血圧症	[循 内]	108
血管腫	[皮 膚]	142	骨格筋	[解・組発]	42
剣道	[分 生 理]	46		[分 生 理]	46
健康関連 QOL	[総 診]	128	抗甲状腺がん特異抗体	[D N A]	230
健康行動	[看 護 学]	286	抗コリン薬	[泌 尿]	187
健康習慣	[総予防セ]	278	口腔扁平苔癬	[歯 科]	224
肩鎖関節完全脱臼	[整 形]	163	高強度運動	[体 力]	271
ケラチノサイト	[歯 科]	224	呼吸反射	[薬 理]	59
血栓性微小血管症	[病 理]	65	呼吸器外科	[呼乳内外]	156
血栓溶解療法	[脳 外 科]	167	呼吸困難	[呼 内]	124
血小板凝集能	[宇 宙]	273	呼吸リズム形成機構	[薬 理]	59
血液粘度	[薬 理]	59	呼吸性ニューロン	[薬 理]	59
血液透析	[腎 内]	101	コメットアッセイ	[環 保 医]	77
機械弁	[心 外]	175	コミュニケーション	[医 国 領]	280
器官獲得プロセス	[解・組発]	42	コネキシン	[循 内]	108
気管挿管	[実 動]	266	好熱菌	[臨床医研]	256
気胸	[呼 内]	124	コンサルティング	[臨床研究]	264
筋長効果	[細 生]	49	高尿酸血症	[腎 内]	101
禁煙	[呼 内]	124	コラーゲン誘導性関節炎	[リ 内]	107
筋原線維	[分 生 理]	46	高齢者	[総 診]	128
筋疲労	[分 生 理]	46	高レムナント蛋白血症	[総 診]	128
筋萎縮	[体 力]	271	抗リン脂質抗体	[産 婦]	183
筋萎縮性側索硬化症	[神 内]	96	コロイド	[分 生 理]	46
筋温	[スポ医研]	275	コロニーアッセイ	[分 生 物]	57
機能温存	[耳 鼻]	198	好酸球性副鼻腔炎	[耳 鼻]	198
キノロン薬	[薬 理]	59	光線過敏症	[皮 膚]	142
近赤外線トポグラフィ	[宇 宙]	273	口唇裂	[形 成]	172
筋線維芽細胞	[形 成]	172	酵素補充療法 (ERT)	[小 児]	137
筋節	[分 生 理]	46	孤束核	[解・肉神]	40
筋小胞体	[細 生]	49		[薬 理]	59
	[循 内]	108		[神経生理]	247
抗 Pit-1 抗体	[糖 内]	115	喉頭枠組み手術	[耳 鼻]	198
抗アポトーシス分子	[消 内]	91	後頭葉	[眼 科]	193
降圧薬	[総 診]	128	骨切り用プレート	[整 形]	163
	[薬 治]	261	骨巨細胞腫	[整 形]	163
高分子	[D D S]	263	骨シンチグラフィ	[放 射]	148
好中球浸潤阻害	[細 菌]	74	骨質マーカー	[整 形]	163
抗炎症作用	[薬 理]	59	骨粗鬆症	[呼乳内外]	156
興奮性シナプス	[解・肉神]	40		[整 形]	163

骨代謝マーカー	[整 形]	163	MRI	[分 生 理]	46
骨転移疼痛緩和薬	[放 射]	148		[放 射]	148
骨髄移植剖検腎	[病 理]	65	MRSA	[R I]	268
抗うつ薬	[精 神]	132		[看 護 学]	286
絞扼輪症候群	[形 成]	172	MSCT	[糖 内]	115
空間分解能	[放 射]	148	myeloid 系細	[ウ イ ル ス]	72
空間認識機能	[字 宙]	273	マッチドペアー研究	[歯]	224
クマムシ	[R I]	268	マイクロ RNA	[産 婦]	183
クラッペ病	[D N A]	230	マイクロフラップ法	[耳 鼻]	198
クローディン	[D N A]	230	マイクロ波	[ス ポ 医 研]	275
クロスブリッジ	[細 生]	49	マイクロカテーテル	[放 射]	148
強迫性障害	[精 神]	132	マイクロ・ナノバブル	[生 化]	53
教育方法	[看 護 学]	286	膜電位	[薬 理]	59
教育補助金	[教 育 セ]	34	マクロファージ	[ウ イ ル ス]	72
教育支援プログラムの開発	[看 護 学]	286		[D D S]	263
教員評価	[教 育 セ]	34	慢性疲労症候群	[ウ イ ル ス]	72
境界性人格障害	[精 神]	132	慢性移植糸球体症	[病 理]	65
巨核芽球性白血病	[D N A]	230	慢性腎不全	[D N A]	230
巨核球分化	[D N A]	230		[看 護 学]	286
虚血プレコンディショニング	[循 内]	108	慢性腎臓病	[腎 内]	101
虚血再灌流障害	[循 内]	108	慢性肝炎	[病 理]	65
虚血性疾患	[循 内]	108		[臨 床 医 研]	256
局所回路	[解・肉 神]	40	慢性期脳卒中	[リ ハ]	207
局所神経	[解・肉 神]	40	慢性骨髄性白血病	[腫 血 内]	120
共局在	[分 生 物]	57	慢性拒絶反応	[病 理]	65
狭窄解除	[内 視]	214	慢性肉芽腫症	[小 児]	137
胸腺腫	[呼 乳 内 外]	156	慢性心房細動	[循 内]	108
巨趾症	[形 成]	172	慢性心不全	[循 内]	108
狭帯域 フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI)	[内 視]	214	慢性疼痛	[麻 酔]	203
拒絶反応	[腎 内]	101	満足度	[医 国 領]	280
嗅覚障害	[神 内]	96	マラリア	[熱 医]	82
吸入麻酔薬	[神 生 理]	247	マスト細胞	[熱 医]	82
急性骨髄性白血病	[腫 血 内]	120	マウス胎仔結腸	[解・組 発]	42
急性虚血性脳血管障害	[神 經 病 理]	246	メディカルサポート	[ス ポ 医 研]	275
急性リンパ性白血病	[腫 血 内]	120	迷走神経求心路	[薬 理]	59
嗅神経	[神 内]	96	免疫療法	[脳 外 科]	167
吸息促進反射	[薬 理]	59	免疫抑制	[眼]	193
			免疫抑制剤	[D D S]	263
			メタボリックシンドローム	[腎 内]	101
				[体 力]	271
				[総 予 防 セ]	278
L-form	[R I]	268	メタリックステント	[内 視]	214
L 型 Ca チャネル	[循 内]	108	ミオシン	[分 生 理]	46
L 型 Ca <sup>2+</sup> 電流	[細 生]	49	ミトコンドリア	[産 婦]	183
liposome	[生 化]	53	ミトコンドリア DNA	[病 理]	65
			ミトコンドリア腎症	[病 理]	65
			水	[分 生 理]	46
			モデュラー型人工股関節ステム	[整 形]	163
			網膜芽細胞腫	[D N A]	230
			モンテカルロシミュレーション	[医 国 領]	280
			森田療法	[精 神]	132
			無機リン酸	[細 生]	49
			ムコ多糖症	[D N A]	230
			脈管侵襲	[病 理]	65
M 細胞	[眼]	193			
MALDI-TOF 質量分析計	[分 生 物]	57			
MDCK	[薬 理]	59			
MDMA	[環 保 医]	77			
MgADP	[細 生]	49			
MHC 分子	[D N A]	230			
MIBG 心筋シンチグラフィー	[神 内]	96			
MMP-9	[糖 内]	115			
MDCT	[心 外]	175			
Mn-SOD	[解・組 発]	42			

N			
N-cadherin	[小 児]	137	認知症 [精 神] 132
N-保護ペプチド酸	[医 国 領]	280	認知症高齢者 [看 護 学] 286
NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease	[消 内]	91	ニワトリ胚 [解・組発] 42
nanomedicine	[M E]	258	脳動脈瘤 [臨床研究] 264
NASH	[病 理]	65	脳波 [精 神] 132
NBI 内視鏡	[耳 鼻]	198	嚢胞状腎癌 [病 理] 65
neovascularization	[形 成]	172	脳血流 [神 内] 96
Neurofibromatosis type 1	[整 形]	163	ノックアウトマウス [総 診] 128
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	[熱 医]	82	脳梗塞 [分 生 物] 57
nitric oxide	[小 児]	137	脳内受容体 [神 内] 96
	[M E]	258	脳内透析法 [精 神] 132
NK 細胞	[消 内]	91	脳ナトリウム利尿ペプチド [ 泌 ] 187
NMDA 受容体	[神 内]	96	脳梁 [分 生 理] 46
NMDA 受容体	[神 經 生 理]	247	嚢子 [熱 医] 82
NMR	[分 生 理]	46	脳室拡大 [リ ハ] 207
NOTES	[高 医 研]	253	脳腫瘍 [D N A] 230
NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery)	[内 視]	214	脳卒中 [リ ハ] 207
NSE	[脳 外 科]	167	脳卒中易発性高血圧ラット [神 經 病 理] 246
Nuro2a 細胞	[分 生 物]	57	脳卒中片麻痺患者 [リ ハ] 207
ナビゲーションシステム	[整 形]	163	脳スライス [神 經 生 理] 247
	[耳 鼻]	198	尿中ペントシジン [整 形] 163
ナチュラルキラー細胞	[ウイルス]	72	尿管芽 [解・組発] 42
ナイチンゲール	[看 護 学]	286	尿路上皮癌 [ 泌 ] 187
内皮の phenotypic change	[病 理]	65	尿路感染症 [ 泌 ] 187
内皮細胞	[消 内]	91	尿路結石 [ 泌 ] 187
内頸部腺管過形成病変	[病 理]	65	尿酸 [腎 内] 101
内視鏡	[臨床研究]	264	乳癌 [腫 血 内] 120
内視鏡治療	[内 視]	214	[ 放 ] 148
内視鏡下鼻内手術	[耳 鼻]	198	[麻 酔] 203
内視鏡教育システム	[内 視]	214	[総 診] 128
内視鏡認定試験	[内 視]	214	[解・肉神] 40
内視鏡ロボット	[高 医 研]	253	[臨 検 医] 86
内視鏡診断	[内 視]	214	入院 [法 医] 81
内視鏡的減黄法	[内 視]	214	ニューロン [解・肉神] 40
内臓知覚	[解・肉神]	40	乳酸性作業閾値(LT) [臨 検 医] 86
難分解性化学汚染物質	[臨 検 医]	86	乳幼児突然死 [法 医] 81
	[臨床医研]	256	
ナノ粒子	[D N A]	230	
	[臨床医研]	256	
	[D D S]	263	
ナノテクノロジー	[D D S]	263	
軟組織モデル	[高 医 研]	253	
難溶性ユビキチン化タンパク質	[生 化]	53	
粘膜下層隔離術 (ESD)	[内 視]	214	
粘膜培養	[形 成]	172	
粘膜免疫	[熱 医]	82	
粘液分泌	[熱 医]	82	
二分脊椎	[脳 外 科]	167	
日常生活障害度	[ 歯 ]	224	
二次性副甲状腺機能亢進症	[腎 内]	101	
二次造血	[分 生 物]	57	
認知行動療法	[精 神]	132	

O			
Off-pump バイパス術			[心 外] 175
OSAS			[耳 鼻] 198
osteoprotegerin			[腎 内] 101
オクルーディン			[D N A] 230
温度可逆性ポリマー			[脳 外 科] 167
オビオイド			[麻 酔] 203
オルニチン脱炭酸酵素 (ODC)			[分 生 物] 57
黄色ブドウ球菌			[細 菌] 74
			[R I] 268
太田母斑			[形 成] 172

P			
P2X 受容体			[薬 理] 59
			[神 經 生 理] 247
P2X 受容体遮断薬			[薬 理] 59
P75 受容体			[ 歯 ] 224
Pakinson syndrome			[神 内] 96
Parathyroid hormone			[整 形] 163
Parkinson disease			[神 内] 96
Patient-Prosthesis Mismatch			[心 外] 175





SPECT	[小 児]	137	精巣壊死	[小 児]	137
	[リ ハ]	207	生体弁	[心 外]	175
STAI	[総 診]	128	生体腎移植	[病 理]	65
Standard precautions	[看 護 学]	286	生体肝移植	[消 外]	152
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	[細 菌]	74	赤外線 CCD カメラ	[耳 鼻]	198
STAT6	[生 化]	53	赤痢アメーバ	[熱 医]	82
survivin	[消 内]	91	脊髄空洞症	[脳 外 科]	167
systemic inflammatory response	[心 外]	175	脊髄性筋萎縮症	[D N A]	230
サブユニット	[解・肉神]	40	脊髄小脳変性症	[神 内]	96
細胞培養	[D N A]	230	潜伏感染	[ウイルス]	72
細胞治療	[ウイルス]	72	センチネルリンパ節	[消 外]	152
細胞膜	[分 生 理]	46	センチネルリンパ節生検	[呼乳内外]	156
細胞内局在	[分 生 物]	57	腺癌	[呼乳内外]	156
細胞接着	[D N A]	230	線維芽細胞	[形 成]	172
細胞障害性 T 細胞	[D N A]	230	センサス	[臨床研究]	264
細胞周期調節因子	[D N A]	230	染色体異常	[臨 検 医]	86
細胞取り込み	[D D S]	263	選択的冠動脈造影	[放 射]	148
再感染防御	[熱 医]	82	先端医療	[D D S]	263
再活性化	[ウイルス]	72	先天性心疾患	[小 児]	137
最高読書速度	[眼]	193	先天赤緑色覚異常	[解・組発]	42
再生医療	[D N A]	230	潜在的前立腺癌	[病 理]	65
臍帯血	[臨床研究]	264	セロトニン	[総 診]	128
再テスト法	[歯]	224	節状神経節	[神経生理]	247
サイトカイン	[D N A]	230	説明文書	[医 国 領]	280
酢酸セルロースビーズ	[臨床医研]	256	社会不安障害	[精 神]	132
酸-塩基平衡異常	[臨 検 医]	86	社会的成長過程	[看 護 学]	286
三次元	[D N A]	230	視物質	[眼]	193
酸化ストレス	[解・組発]	42	視放線	[眼]	193
	[細 菌]	74	指示遺伝子	[分 生 物]	57
	[臨床医研]	256	視覚性事象関連電位	[神 内]	96
	[実 動]	266	視覚短期記憶	[眼]	193
三叉神経	[解・組発]	42	止血デバイス	[小 血 外]	159
酸素	[環 保 医]	77	色覚	[解・組発]	42
サルコメア	[細 生]	49	色覚異常	[眼]	193
接着	[D N A]	230	子宮頸部分葉状過形成	[病 理]	65
接着分子	[D N A]	230	子宮頸部腺癌	[病 理]	65
生分解性	[D D S]	263	子宮内膜	[産 婦]	183
生物統計学	[臨床研究]	264	心拍数調節治療	[循 内]	108
静電反発力	[分 生 理]	46	シナプス伝達	[神経生理]	247
生後発達	[解・肉神]	40	シナプス除去	[解・肉神]	40
制御性 T 細胞	[D N A]	230	シナプス後電流	[解・肉神]	40
青斑核	[神経生理]	247	シナプス後膜	[解・肉神]	40
静磁場	[環 保 医]	77	シナプス強化	[解・肉神]	40
成人看護学	[看 護 学]	286	心房細動	[臨 検 医]	86
正常眼圧緑内障	[総予防セ]	278		[循 内]	108
性感染症	[泌]	187	心房性ナトリウム利尿ペプチド	[心 外]	175
生活習慣病	[看 護 学]	286	心不全	[薬 理]	59
性器ヘルペス	[皮]	142	心不全	[循 内]	108
声門癌	[放]	148	シングルバルーン小腸内視鏡	[内 視]	214
精索捻転	[小 児]	137	真珠腫	[耳 鼻]	198
精神分析的精神療法	[精 神]	132	進化発生学	[解・組発]	42
精神療法	[精 神]	132	進化	[解・組発]	42
精神生理性不眠症	[精 神]	132	神経伝導速度検査	[神 内]	96
精神疾患	[ウイルス]	72	神経変性疾患	[神経病理]	246
精神腫瘍学	[精 神]	132	神経因性疼痛	[神経生理]	247
精巣	[分 生 理]	46	神経回路	[解・肉神]	40

神経内視鏡	[脳外科]	167	小線源永久挿入療法	[泌]	187
神経成長因子	[歯]	224	シュードノット	[分生物]	57
神経線維腫症	[皮]	142	手術ナビゲーション	[高医研]	253
神経症	[精神]	132	手術シミュレーション	[高医研]	253
神経鞘腫	[眼]	193	習慣流産	[産婦]	183
神経堤細胞	[麻酔]	203	縮小手術	[内視]	214
心血管作動物質	[薬理]	59	集積化	[解・肉神]	40
心血管疾患	[腎内]	101	珠心	[医国領]	280
真菌	[臨床医研]	256	収縮	[分生理]	46
心筋保護	[心外]	175	出土標本	[解・肉神]	40
心筋保護液	[心外]	175	腫瘍	[分生理]	46
心筋交感神経	[放]	148	腫瘍抗原	[DNA]	230
心筋ミトコンドリア	[循内]	108	腫瘍マーカー	[泌]	187
心筋内カルシウム動態	[循内]	108	腫瘍免疫	[DNA]	230
心筋細胞	[薬理]	59		[臨床研究]	264
	[循内]	108	神経堤細胞	[解・組発]	42
心筋細胞生理	[循内]	108	僧帽弁	[心外]	175
心筋症	[分生理]	46	僧帽弁形成術	[心外]	175
	[総診]	128	阻害性 <i>S. epidermidis</i>	[細菌]	74
心筋代謝	[循内]	108	総合病院精神医学	[精神]	132
信頼性	[歯]	224	総合診療	[総診]	128
心理教育	[精神]	132	相関解析	[解・肉神]	40
森林浴	[総診]	128	ソマトスタチンアナログ	[脳外科]	167
心理的介入	[精神]	132	走査型電子顕微鏡	[DNA]	230
心理テスト	[精神]	132	蘇生	[細菌]	74
診療技能教育	[教育セ]	34	創傷治癒	[歯]	224
滲出性中耳炎	[耳鼻]	198	双胎	[臨床研究]	264
心臓カテーテル	[循内]	108	卒後教育	[看護学]	286
シロスタゾール	[神内]	96	卒後臨床教育法	[総診]	128
脂質代謝	[循内]	108	数学教育	[医国領]	280
視床下部	[解・肉神]	40	スギ花粉アレルギー	[DNA]	230
思春期	[看護学]	286	スギ花粉症	[DNA]	230
質問票	[歯]	224	痔瘻化学療法	[消外]	152
視運動性眼振	[宇宙]	273	睡眠	[総診]	128
視運動性後眼振	[宇宙]	273	睡眠医療	[耳鼻]	198
視野	[眼]	193	睡眠時無呼吸低呼吸症候群	[精神]	132
視野検査	[総予防セ]	278	睡眠障害	[耳鼻]	198
自然気胸	[呼乳内外]	156	臍島β細胞	[糖内]	115
生涯学習	[教育セ]	34	臍臓癌	[DNA]	230
消化管寄生	[熱医]	82	スキンドファイバー	[分生理]	46
消化管粘膜全層切除術	[内視]	214	スキンド標本	[細生]	49
小核	[環保医]	77	スキンケア外来	[皮]	142
食道癌	[内視]	214	スキルスラボ	[教育セ]	34
	[臨床研究]	264	スクリーニング	[歯]	224
食道静脈瘤	[内視]	214	スパイク	[解・肉神]	40
食道過敏性試験	[内視]	214	スベルミジン	[分生物]	57
食道運動能	[内視]	214	スベルミジン/スベルミン N1 アセチ	[分生物]	57
食塩感受性	[腎内]	101	ルトランスフェラーゼ (SSAT)		
食後高血糖	[糖内]	115	スベルミン	[分生物]	57
食事療法	[糖内]	115	スピリチュアリティ	[医国領]	280
	[体力]	271	スプラインシング	[DNA]	230
食物アレルギー	[小児]	137	スタチン	[循内]	108
小児肥満	[糖内]	115	ステインプロテアーゼ	[薬治]	261
小児看護学	[看護学]	286	ステント	[熱医]	82
小児麻酔	[麻酔]	203	ステレオナビゲーション	[小血外]	159
損傷	[解・肉神]	40		[耳鼻]	198



VEGF	[腎 内]	101	予後予測インデックス	[産 婦]	183
	[糖 内]	115	四次元動作解析	[高 医 研]	253
VF 検査	[耳 鼻]	198	抑制性シナプス	[解・肉神]	40
VFQ-25	[眼]	193	容量依存性 Ca <sup>2+</sup> 流入	[薬 理]	59
viable but nonculturable	[細 菌]	74	ユビキチン	[神経病理]	246
Virtual Anatomy	[高 医 研]	253	ユビキチンモチーフ蛋白	[神経病理]	246
Visilizumab	[消 内]	91	遊離皮弁再建	[耳 鼻]	198
VNC	[細 菌]	74			
von Meyenburg complex	[病 理]	65			
voxel based Stereotactic Extraction Estimation	[リ ハ]	207			
				<b>Z</b>	
			在宅看護	[看 護 学]	286
			在宅ケア	[看 護 学]	286
			在宅サービス	[看 護 学]	286
			在宅酸素療法	[呼 内]	124
			ゼブラフィッシュ	[解・組発]	42
West 症候群	[小 児]	137	全般性不安障害	[精 神]	132
WT1 ペプチド	[D N A]	230	前立腺	[分 生 理]	46
わかりやすさ	[医 国 領]	280	前立腺癌	[病 理]	65
ワレンベルグ症候群	[神 内]	96		[泌]	187
				[泌]	187
			前立腺肥大症	[放]	148
			前立腺小線源	[リ 内]	107
X 線 CT	[分 生 物]	57	全身性エリテマトーデス	[小 児]	137
X 線回折	[分 生 理]	46	喘息	[宇 宙]	273
			前庭系	[精 神]	132
			前頭側頭型痴呆	[リ ハ]	207
夜間頻尿	[泌]	187	前頭葉血流低下	[腫 血 内]	120
薬物	[総 診]	128	造血幹細胞移植	[分 生 物]	57
薬物治療学	[薬 治]	261	造血障害	[分 生 物]	57
薬物依存	[精 神]	132	造血前駆細胞	[D D S]	263
薬物療法	[精 神]	132	臓器分布	[ウ イ ル ス]	72
薬物輸送システム	[臨床医研]	256	増殖感染	[脳 外 科]	167
薬剤疫学	[薬 治]	261	頭蓋顔面外科	[耳 鼻]	198
薬剤感受性	[D N A]	230	頭蓋底疾患	[耳 鼻]	198
薬剤耐性淋菌	[泌]	187	頭蓋底手術	[麻 酔]	203
予備細胞類似細胞	[病 理]	65	髄腔内投与		
予防医学	[総予防セ]	278			

---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 27 号 (平成 19 年 4 月～平成 20 年 3 月)  
(2007 年 4 月～2008 年 3 月)

〔非売品〕

平成 21 年 3 月 2 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)

---

