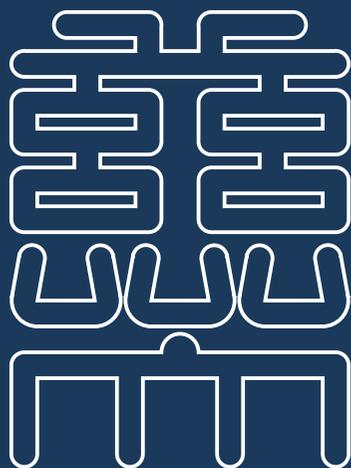


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2008

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 28 号

平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月
(2008 年 4 月～2009 年 3 月)

2 0 0 8

まえがき

学長 栗原 敏

『東京慈恵会医科大学 教育・研究年報 2008 年版（平成 20 年度版）』を発行いたします。本年報には、平成 20 年度の本学の各講座・研究施設における教育・研究の活動が報告されています。

平成 20 年度、本学では、「医学・看護学の教育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉に貢献すること」を理念として掲げ、卒前・卒後教育および大学院教育の改善と、本学の特色ある研究の発展、臨床を支える医学・看護学研究の推進に取り組んでまいりました。

教育面では、卒前教育の新しい動きとして、医学科・看護学科における共修科目の選択幅の拡大、国家試験を視野に入れた医学卒業総括試験の開始、医学科における臨床実習時間の延長が挙げられます。また、本学が主管となり昭和大学、東京医科大学、東邦大学と申請した「東京都内 4 医療系大学連携によるカリキュラム開発と地域医療者生涯学習コース提供」が、平成 20 年度「戦略的大学連携支援事業」（文部科学省）の取組に選定されました。この活動を通して、卒前教育がさらに充実することが期待されます。

研究面では、特色ある研究の支援や先進的研究の推進に向けた体制整備を進めました。本年報を参照することにより、各講座・研究施設で実施されている臨床を支える医学・看護学研究の内容を把握することができます。なお、臨床研究支援体制をさらに強化するため、総合医科学研究センターの組織再編が検討されていますが、この結果については、次年度以降の報告に反映されることと思います。

大学院教育では、共通カリキュラムの充実を図ったほか、社会人入学を促進するために、夜間や土曜日に受講できるカリキュラムを導入しました。また、看護学専攻修士課程を平成 21 年度から開講するための準備と手続きが進められ、設置が認可されました。

本年報には、これら平成 20 年度における教育・研究活動が報告されています。本年報が、講座・研究施設間、教員間の相互理解や、教育・研究活動の改善・充実のために活用されることを願っております。

最後になりますが、この教育・研究年報の刊行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。

学事報告……………〔学 事〕	外科学講座 (小児外科, 血管外科)
カリキュラムの変遷と現状……………〔カリキュ〕	……………〔小 血 外〕
学術情報センター……………〔学 情 セ〕	整形外科学講座……………〔整 形〕
生涯学習センター……………〔生 涯 セ〕	脳神経外科学講座……………〔脳 外 科〕
教育センター……………〔教 育 セ〕	形成外科学講座……………〔形 成〕
東京慈恵会医科大学雑誌……………〔慈 医 誌〕	心臓外科学講座……………〔心 外〕
Jikeikai Medical Journal ……〔J M J〕	産婦人科学講座……………〔産 婦〕
解剖学講座 (肉眼・神経) ……〔解・肉神〕	泌尿器科学講座……………〔 泌 〕
解剖学講座 (組織・発生) ……〔解・組発〕	眼科学講座……………〔 眼 〕
分子生理学講座……………〔分 生 理〕	耳鼻咽喉科学講座……………〔耳 鼻〕
細胞生理学講座……………〔細 生〕	麻酔科学講座……………〔麻 酔〕
生化学講座……………〔生 化〕	リハビリテーション医学講座……………〔リ ハ〕
分子生物学講座……………〔分 生 物〕	救急医学講座……………〔救 急〕
薬理学講座……………〔薬 理〕	内視鏡科……………〔内 視〕
病理学講座……………〔病 理〕	感染制御科……………〔感 染〕
ウイルス学講座……………〔ウイルス〕	歯科……………〔 歯 〕
細菌学講座……………〔細 菌〕	輸血部……………〔輸 血〕
環境保健医学講座……………〔環 保 医〕	DNA 医学研究所……………〔D N A〕
法医学講座……………〔法 医〕	神経病理学研究室……………〔神経病理〕
熱帯医学講座……………〔熱 医〕	神経生理学研究室……………〔神経生理〕
臨床検査医学講座……………〔臨 検 医〕	ライソゾーム病研究講座……………〔ラ 病〕
内科学講座 (消化器・肝臓内科)	高次元医用画像工学研究所……………〔高 医 研〕
……………〔消 内〕	臨床医学研究所……………〔臨床医研〕
内科学講座 (神経内科) ……〔神 内〕	医用エンジニアリング研究室……………〔M E〕
内科学講座 (腎臓・高血圧内科) ……〔腎 内〕	薬物治療学研究室……………〔薬 治〕
内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)	DDS 研究所……………〔D D S〕
……………〔リ 内〕	臨床研究開発室……………〔臨床研究〕
内科学講座 (循環器内科) ……〔循 内〕	実験動物研究施設……………〔実 動〕
内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)	アイソトープ実験研究施設……………〔R I〕
……………〔糖 内〕	体力医学研究室……………〔体 力〕
内科学講座 (腫瘍・血液内科) ……〔腫 血 内〕	宇宙航空医学研究室……………〔宇 宙〕
内科学講座 (呼吸器内科) ……〔呼 内〕	スポーツ医学研究室……………〔スポ医研〕
内科学講座 (総合診療部) ……〔総 診〕	総合健診・予防医学センター……………〔総予防セ〕
精神医学講座……………〔精 神〕	医学科国領校……………〔医 国 領〕
小児科学講座……………〔小 児〕	看護学科……………〔看 護 学〕
皮膚科学講座……………〔 皮 〕	倫理委員会の年間報告……………〔倫 理 委〕
放射線医学講座……………〔 放 〕	学外共同研究……………〔学外共研〕
外科学講座 (消化器外科) ……〔消 外〕	
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	
……………〔呼乳内外〕	

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	4
カリキュラムの変遷と現状		5
医学科西新橋校	教学委員長 田 嶋 尚 子	5
国領校	副教学委員長 寺 坂 治	8
平成20年度カリキュラムの概要		10
看護学科	教学委員長 奥 山 則 子	19
大学院	大学院医学研究科長 栗原 敏	22
学術情報センター	センター長 兼 平 千 裕	28
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 阿 部 俊 昭	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 木 村 直 史	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	45
細胞生理学講座	教授 栗 原 敏	48
生化学講座	教授 大 川 清	51
分子生物学講座	教授 松 藤 千 弥	56
薬理学講座	教授 靱 山 俊 彦	59
病理学講座	教授 羽 野 寛	63
ウイルス学講座	教授 近 藤 一 博	69
細菌学講座	教授 水 之 江 義 充	72
環境保健医学講座	教授 柳 澤 裕 之	75
法医学講座	教授 岩 楯 公 晴	78
熱帯医学講座	教授 渡 辺 直 熙	80
臨床検査医学講座	教授 栗 原 敏	84
臨床医学		89
内科学講座（消化器・肝臓内科）	教授 田 尻 久 雄	89
内科学講座（神経内科）	教授 持 尾 聰 一 郎	94
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授 細 谷 龍 男	98
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授 山 田 昭 夫	104
内科学講座（循環器内科）	教授 吉 村 道 博	106
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授 田 嶋 尚 子	113
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授 相 羽 恵 介	117
内科学講座（呼吸器内科）	教授 桑 野 和 善	121
内科学講座（総合診療部）	教授 法 橋 建	124
精神医学講座	教授 中 山 和 彦	128
小児科学講座	教授 井 田 博 幸	132

皮膚科学講座	教授	中川秀己	137
放射線医学講座	教授	福田国彦	142
外科学講座 (消化器外科)	教授	矢永勝彦	146
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	森川利昭	151
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	大木隆生	155
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	161
脳神経外科学講座	教授	阿部俊昭	167
形成外科学講座	教授	内田満	172
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	174
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	182
泌尿器科学講座	教授	顎川晋	188
眼科学講座	教授	常岡寛	193
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	199
麻酔科学講座	教授	上園晶一	205
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	211
救急医学講座	教授	小川武希	215
内視鏡科	教授	田尻久雄	218
感染制御科	教授	小野寺昭一	223
歯科	教授	杉崎正志	226
輸血部	教授	星順隆	230
総合医科学研究センター			232
DNA 医学研究所	所長	山田尚	
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	232
悪性腫瘍治療研究部	准教授	山田順子	236
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	240
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	242
分子細胞生物学研究部	教授	馬目佳信	244
プロジェクト研究部腎臓再生研究室	室長	横尾隆	249
神経科学研究部・神経病理学研究室	講師	福田隆浩	250
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	251
寄附講座部門ライソゾーム病研究講座	教授	衛藤義勝	254
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	257
臨床医学研究所	教授	多田紀夫	260
医用エンジニアリング研究室	教授	古幡博	263
薬物治療学研究室	教授	景山茂	266
DDS 研究所	教授	檜垣恵	268
臨床研究開発室	准教授	浦島充佳	269
実験動物研究施設	施設長	大川清	272
アイソトープ実験研究施設	施設長	福田国彦	274
研究室			276
体力医学研究室	教授	安保雅博	276
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	278
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	280
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	282
医学科国領校			286
<看護学科>			293
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	本田まりこ	302
学外共同研究			303
あとがき	編集委員長	兼平千裕	304
索引			305

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館屋町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月より新製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、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」と「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。さらに、平成20年度には、「戦略的大学連携支援事業」に「東京都内4医療系大学連携によるカリキュラム開発と地域医療者生涯学習コース提供」が採択され、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年度から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年度には一部、新しいカリキュラムがスタートしました。

また、文部科学省は、地域や診療科の医師確保を早期に実現することを重視し、各大学が幅広い観点から医師確保に係る実効ある取組を前提に定員増を認めることとなり、本学では平成21年度から入学定員を100名から105名に増員することとし、平成20年12月24日付けで認可されました。

2. 歴代校長ならびに学長

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	

第八代学長 阿部 正和
 第九代学長 岡村 哲夫
 第十代学長 栗原 敏 平成13年1月就任

福永 眞治 病理学 平成21年3月1日付
 東條 克能 内科学 平成21年3月1日付
 宇都宮一典 内科学 平成21年3月1日付

3. 卒業生

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、「大和 梓」以下102名、うち男子66名、女子36名です。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は12,664名となりました。

特任教授
 橋本 尚詞 解剖学 平成20年6月1日付
 衛藤 義勝 寄付講座 平成20年11月1日付

4. 教職員ならびに学生数

平成21年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,003名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授 33名
 教授 111名
 客員教授 110名
 准教授 182名
 講師 284名
 助教 1,272名
 専攻生 11名

一般職員数は3,926名です。

平成21年2月1日現在の学生数は、大学院生94名、医学科学生617名です。

客員教授
 豊永 義清 社保診療報酬支払基金特別審査会 平成20年6月1日付
 佐藤 譲二 精神医学 平成20年6月1日付
 徳留 悟朗 内科学 平成20年12月1日付
 川村 統勇 内視鏡科 平成21年1月1日付

5. 教授・准教授任命

平成20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
 内田 満 形成外科学 平成20年8月1日付
 榎山 俊彦 薬理学 平成20年9月1日付
 教授
 谷 諭 脳神経外科学 平成20年6月1日付
 山田 尚 DNA医学研究所 平成20年7月1日付
 柏木 秀幸 外科学 平成20年8月1日付
 大草 敏史 内科学 平成20年10月1日付
 和田 高士 総合健診・予防医学センター 平成20年12月1日付
 大野 岩男 内科学 平成21年2月1日付
 近江 禎子 麻酔科学 平成21年2月1日付

准教授
 大橋 隆明 ウイルス学 平成20年5月1日付
 朝倉 正 生化学 平成20年6月1日付
 中山 勝敏 内科学 平成20年10月1日付
 石渡 賢治 熱帯医学 平成20年11月1日付
 武山 浩 外科学 平成20年12月1日付
 岡本 友好 外科学 平成20年12月1日付
 三森 教雄 外科学 平成21年2月1日付
 池内 聡 脳神経外科学 平成21年2月1日付
 岡本 愛光 産婦人科学 平成21年2月1日付
 近藤 一郎 麻酔科学 平成21年2月1日付
 三尾 寧 麻酔科学 平成21年2月1日付
 宇都宮保典 内科学 平成21年3月1日付
 福島 久喜 外科学 平成21年3月1日付

なお、平成20年3月31日付で定年により退職された、川村将弘前教授に名誉教授の称号を、衛藤義勝前教授、栗原邦弘前教授には客員教授の称号を送りました。

6. 慈大賞・同窓会賞・父兄会賞

慈大賞は6年間の成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに64名に授与され、本年度は「大和 梓」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「片木宏昭」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「土屋壮登」に授与されました。

7. 大学院修了者

平成20年3月～平成21年2月までの大学院修了者は17人で、大学院設置以来現在までの修了者は842人です。

8. 学位受領者

平成20年3月～平成21年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め44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6,402人です。

9. 解剖体数

平成20年10月28日、第104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126体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖499体、学生教育の教材としての系統解剖26体、計651体です。現在までの本学取扱い解剖体数は32,108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：630床、柏病院：640床、合計2,735床です。

大学附属病院の初代院長は高木喜寛教授で、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17年目となり、14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
第4代学科長	藤村 龍子	平成20年4月就任

3. 卒業者

卒業に必要な単位を修得し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子38名、男子0名の計38名である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業者総数は、444名である。

4. 教員並びに学生数

平成21年3月31日現在の教員数は29名で、その内訳は次の通りである。

教授	11名
准教授	4名
講師	5名
助教	9名

平成21年3月31日現在の看護学科学生数は、全学年で157名である。

5. 教授・准教授任命

平成20年度における教授の委嘱は次の通りである。

教授任命

藤村 龍子	成人看護学
大石 杉乃	基礎看護学2

平成20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20年度は「柿沼 唯」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、「柴田絵美」に授与された。

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 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名で構成し、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19年度医学科の進級、卒業者

1年：進級	102人	退学	1人
2年：〃	97人	留年	1人
3年：〃	103人	留年	2人
4年：〃	104人	休学	1人
5年：〃	102人	留年	1人
6年：卒業	100人	休学	1人

以上の結果、平成20年度の学生数は1年-103人、2年-103人、3年-99人、4年-104人、5年-106人、6年-102人、合計617人。

3. カリキュラムの改訂と経過

1年次のコース医学総論Iにユニット「医療総論演習」、[Early Clinical Exposure II]を新設した。2年次のコース臨床疫学IIをコース医療情報・EBM IIに改称した。3年次コース臨床基礎医学Iにユニット「病態と薬物」、[和漢薬概論]を新設し、ユニット「感染と生体防御・免疫」をコース臨床基礎医学IIから移設した。4年次のコース臨床医学I

でユニット「放射線医学」を「画像診断学」に改称した。また、ユニット「臨床腫瘍学」、[臨床検査医学]を新設した。さらに、ユニット「診断系実習」、[治療系実習]、[検査系実習]を統合し「診断系・治療系・検査系実習」とした。コース臨床疫学IVのユニット「Evidence-based medicine」は「Evidence-based clinical practice」とした。5年次のコース臨床医学IIにユニット「外来実習」を新設、また、ユニット「臨床実習小児科」、[臨床実習整形外科]、[家庭医実習]、[臨床実習救急医学]の実習期間を延長し、コース全体として従来の36週を40週に拡張した。6年次コース臨床医学IIIは見直し中の経過措置としてユニット「救急医学」のみの開講となった。評価方法では5年次の臨床医学総合試験IIを医学総括試験、6年次の臨床医学総合試験IIIを医学卒業総括試験と呼称を変更し、試験方法・出題範囲も抜本的に改めた。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

例年同様に年2回開催され、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20年7月7日（月）、12月9日（火）

5. Faculty Development

平成20年4月以降の開催および修了証受領者は以下のとおりである。

第41回 Faculty Development

日時：平成20年5月31日（土）

場所：西新橋校

テーマ：試験問題作成

修了証受領者（27名）

石川智久、吉岡雅之、金月 勇、坂本昌也、井上大輔、川井 真、荒屋 潤、秋山政晴、黒部 仁、尾高 真、小菅 誠、斎藤 充、長谷川譲、林 淳也、太田有史、杉浦健太郎、柴 琢也、内水浩貴、川田典靖、青木 学、潮 真也、内野滋彦、橋本圭司、細谷 工、

中澤 靖, 田崎哲典, 荒川廣志

第 42 回 Faculty Development

日時: 平成 20 年 10 月 26 日 (日)

場所: 西新橋校

テーマ: 家庭医実習

修了証受領者 (家庭医実習指導医 6 名)

鈴木荘一, 浅井宏友, 横井茂夫, 渡辺幸康,
武石昌則, 武田光史

第 43 回 Faculty Development

日時: 平成 20 年 11 月 1 日 (土)

場所: 西新橋校

テーマ: 在宅ケア実習

修了証受領者 (学外指導者 16 名)

倉持雅代, 時任俊子, 川島浩子, 高島裕美,
前田昌紀, 国分加寿美, 田見明美, 西富士子,
岩本智子, 玉置淑子, 阿部智子, 鈴木葉子,
小山恵子, 渡邊真由美, 平野和代, 鈴木尚子

第 44 回 Faculty Development

日時: 平成 20 年 12 月 13 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 (41 名)

森 豊, 高橋 創, 早川 洋, 高橋宏樹,
根本昌実, 吉村道博, 持尾聰一郎, 長堀隆一,
松浦知和, 秋山政晴, 小井戸薫雄, 宮川佳也,
小野和哉, 山寺 亘, 荏原 太, 佐野浩斎,
坂本昌也, 内水浩貴, 市場 保, 中山勝敏,
河石 真, 川田典晴, 金月 勇, 東 吉志,
芝田貴裕, 瀬嵐康之, 有廣誠二, 飯沼敏朗,
豊泉博史, 石田祐一, 鈴木正彦, 吉岡雅之,
田村洋平, 西沢哲郎, 林 淳也, 三木 淳,
延山嘉真, 行木太郎, 尾上尚志, 笠井督雄,
藤原千江子

6. 医学教育セミナー

以下のとおり開催された。

第 43 回医学教育セミナー

日時: 平成 20 年 8 月 20 日 (水)

場所: 西新橋校

講演:

①共用試験正式実施後の臨床実習教育
斎藤宣彦教授 (日本医学教育学会会長)

第 44 回医学教育セミナー

日時: 平成 20 年 10 月 30 日 (木)

場所: 西新橋校

講演:

①医療コミュニケーションと患者アウトカム

Debra Roter 教授 (Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health)

②医療コミュニケーションの分析方法

Susan Larson 氏 (Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health
RIAS 専任コーダー)

第 45 回医学教育セミナー

日時: 平成 20 年 11 月 11 日 (火)

場所: 西新橋校

講演:

①東京慈恵会医科大学 e-Learning の事例紹介
小松一祐氏 (教育センター)

②鏡視下手術機器セッティング教材の作成
村上香織氏 (看護部)

③在宅緩和ケア e-Learning の実施について
柵山年和講師 (腫瘍・血液内科)

④IT を活用した医療者教育が拓く未来
Dr. David Byrne BSc PhD (Manager,
Electronic Learning Resources & IT Services Unit
Division of Medical Education, GKT School of Medicine
KING's College London)

第 46 回医学教育セミナー

日時: 平成 21 年 1 月 26 日 (月)

場所: 西新橋校

講演:

①外来教育—診断推論の教え方とその課題
生坂政臣教授 (千葉大学医学部附属病院総合
診療部)

7. 医師国家試験

第 103 回医師国家試験が平成 21 年 2 月 14 日 (土) ~16 日 (月) に実施され、結果が 3 月 27 日 (金) に発表された。

本学の受験者数は 108 人, 合格者 106 人, 合格率 98.1%であった。全国平均合格率は 91.0%, 本学の合格率は全国 3 位, 私立 2 位であった。新卒者は受験者 102 人中合格者 101 人, 合格率 99.0% (全国平均 94.8%), 既卒者は受験者 6 人中合格者 5 人, 合格率 83.3% (全国平均 54.3%) であった。

8. 退任記念パーティー

定年で退任する以下の教授の退任記念パーティーが平成 21 年 1 月 31 日 (土) 午後 6 時より高木 2 号館地下 1 階カフェテリア・リーベで開催された。4 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。

梅澤祐二教授 (耳鼻咽喉科学)
安田 允教授 (産婦人科学)
笠原洋勇教授 (精神医学)
鈴木皖之教授 (数学研究室)

9. その他の報告事項

1) 医学科大学説明会

医学科入学試験のための大学説明会は平成20年7月26日(土)午後1時から中央講堂で開催され、受験生、父兄、進学指導担当教員等約300名の参加があった。なお、当日は大学1号館の講堂および実習室等の教育施設を対象に見学会を開催した。

また、医学科オープンキャンパスは8月30日(土)と9月27日(土)に開催され、両日合わせて約800名の参加があった。

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20年10月11日(土)に青山墓地に眠る学祖高木兼寛先生の墓参を行なった。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) 臨床実習開始前の「共用試験」

「共用試験」が例年どおり実施された。OSCEは平成21年1月17日(土)に西新橋校大学1号館8階演習室を主会場として、またCBTは平成21年2月6日(金)に西新橋校4階講堂で実施された。受験者数104名、欠席者なしであった。またCBTは2名の再試験を2月27日(金)に医療系大学間共用試験実施評価機構の試験会場で実施した。

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校持ち回りで年2回の開催を続けている。カリキュラム全般および臨床実習、卒業試験、医師国家試験、共用試験等に関する話題を中心に継続的な交流が図られている。平成20年度は戦略的大学連携支援事業に応募して採択され、事業を展開している。平成20年度の開催日および当番校は以下であった。

第20回開催 平成20年5月23日(金)

当番校: 昭和大学

第21回開催 平成20年11月21日(金)

当番校: 東京慈恵会医科大学

医学科国領校

副教学委員長 寺 坂 治

平塚理恵・野呂幾久子・大河原瞳・細矢敬子・深沢博臣・興村慎也

1. 教学

6年一貫教育に基づいて、国領校教育を1年間とした新カリキュラムが開始され7年目を迎えた。

国領校教員が担当する主なコースは、1年次；コース総合教育，生命基礎科学，外国語Ⅰ，医学総論Ⅰ，医療情報EBMⅠ，2年次；コース外国語Ⅱ，医療情報EBMⅡ，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。

首都大学東京との教育・研究協定書に従い特別科目等履修生8名（前期2名，後期6名）を1年次医療総論演習に受入て単位を認定した。

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20年度入学式は4月4日（金）に挙行され，103名の新入生を迎え1年生103名が在籍し，102名の学生が進級した（1名は3月に退学）。1年生オリエンテーションを4月5日（土），12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（渉外室横内室長）の講演会を，今年度も開催した。

3. 教学関係委員会

教学委員会；寺坂 治（副委員長）・福山隆夫（副学生部長），カリキュラム委員会；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；竹田 宏（副委員長）・石井健夫・中村 敬・三枝裕和，図書館国領分館運営委員会；小澤隆一（委員長）・鈴木皖之・平塚理恵・藤井哲郎・加園克巳，教育研究助成委員会；寺坂 治，国領キャンパス防火防災委員；橋元親夫・

4. 教員の異動

新任；岡野孝（化学）教授（平成20年4月1日付）
佐藤哲也（経済学），フィリップ・シゲオ・ブラウン，テレンス・イアリー，リチェズ・デニス，コーネリア・クルツ，田中江扶（英語），猪飼弘美（独語）

以上講師（非常勤）（平成20年4月1日付）

池山和子（英語）講師（非常勤）（平成20年9月1日付）

木下ちがや（現代社会論）講師（非常勤）（平成20年12月1日付）

甲斐拓哉，小川祥二郎，須田慎太郎，赤松弘規（生命基礎科学実習）

以上助手（非常勤）（平成20年4月1日付）

退任；鈴木皖之 教授（数学研究室）（定年：平成21年3月31日付）

ロン・レイン，田中江扶（英語）

以上講師（非常勤）（平成20年8月31日付）

堀口悦子（現代社会論）

以上講師（非常勤）（平成20年11月30日付）

松尾精文（社会学），木下ちがや（経済学），佐伯晴子，柴田 実（日本語表現法），武井博美（英語）

以上講師（非常勤）（平成21年3月31日付）

加地健太郎，小川祥二郎，龍岡 翔，大橋隼人（生命基礎科学実習）

以上助手（非常勤）（平成21年3月31日付）

5. その他

①本年度の教授会議出席者は，小澤隆一（人間科学教室），寺坂 治（自然科学教室），小原 平（外国語教室）各教授である。

②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103名を対象：受診率100%，陽性102名，陰性1名にはBCGワクチン接種），小児感染症ならびにB型肝炎予防対策として1年生全員

に抗体検査を実施し、低抗体価者に対してワクチン接種を実施した。

③行事として、父兄会春季総会（6月7日）、慈恵祭（11月1日～3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。

④国領校舎1階に看護学科男子学生ロッカー室の移転を実施し、全学生のロッカー室が国領校舎1階に設置された。

平成 20 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
2. **コース責任者**：木村直史（医学総論Ⅰ・Ⅱ）、
福島 統（医学総論Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ・Ⅵ）
3. **コースの教育活動の概要**：医学総論は1年～6年次まで各々Ⅰ～Ⅵの6コースからなり、講義、演習、学内外の実習を通じて、医療・生命倫理感とモラル、ヒューマニズム、プロフェッショナリズム、批判的判断能力、安全管理能力、コミュニケーション

技能、多職種連携のチームワーキング能力の涵養を目的としている。学習方法として、講義、少人数グループ演習（チュートリアル、PBL）、マンツーマン（ECE）、ロールプレイ、プレゼンテーション、マンツーマン、学外体験実習など多様な方法を採用している。開講学年とユニット名・ユニット責任者を下記に示す。

学年（コース名）	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 Ⅰ (ECE-Ⅰ)	坂 井 春 男
	病院見学実習	
	医学総論Ⅰ演習（情報検索演習・救急蘇生実習・医学史・医用生体工学を含む）	木 村 直 史
	医療総論演習（看護学科と共修）	福 島 統
	前臨床実習Ⅰ：福祉体験実習	福 島 統
	Early Clinical Exposure Ⅱ (ECE-Ⅱ)	福 島 統
2年次 (医学総論Ⅱ)	医学総論Ⅱ演習（2・3年合同演習を含む）	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（含3年，3・4年合同演習）	福 島 統
	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（3・4年合同演習を含む）	伊 坪 真 理 子 川 村 哲 也
	前臨床実習Ⅳ：病院業務実習	伊 坪 真 理 子 附属病院看護部長
3・4・5・6年次 (医学総論Ⅲ～Ⅵ)	プライマリケア・選択学外臨床実習	福 島 統
	産業医実習（選択）	柳 澤 裕 之
	CPC (Clinicopathologic conference)	羽 野 寛
6年次 (医学総論Ⅵ)	選択ゼミ（選択）	木 村 直 史

医学総論Ⅰ演習は、情報検索、バイタルサインの診かた、手洗い法、ロービジョン体験、医学史、医用生体工学を題材とした。医療総論演習は医療倫理、生命倫理、コミュニケーション、チーム医療、医療と社会を主なテーマとして看護学科との共修で実施し、首都大学東京の学生（単位互換）を受け入れた。

医学総論Ⅱ演習は、自己評価、パーソナリティと行動、薬害問題、薬物乱用、ハラスメントを、医学総論Ⅲ演習は、バッド・ニュースの伝達、コミュニケーション技法、難病、輸血を題材として実施し、医学総論Ⅳ演習は、医療面接技法を中心として実施した。動機付け・態度教育としてECEを、多職種連携の

チームワーキングの体験実習として、病院見学実習、病院業務実習、医療の安全管理・倫理のワークショップを実施している。学外体験実習として、福祉体験実習、重度心身障害・難病医療体験実習、在宅ケア実習を実施している。

今年度、新たにECE-IIを新設し、4～6年次で実施していたプライマリケア・産業医実習をプライマリケア・選択学外臨床実習と産業医実習に再編し、開講年次を3～6年次に拡大した。さらに6年次に実施していたCPCを3～6年次に組み入れた。これまで選択であった重度心身障害・難病医療体験実習を次年度必修化する予定である。

4. コースの教育活動の点検・評価：ECE-I、病院見学実習は、医学科教学・カリキュラムニュースNo.112(2008年11月)、福祉体験実習は同No.116(2009年2月)、在宅ケア実習および重度心身障害・難病医療体験実習は同No.115(2009年1月)、病院業務実習は同No.117(2009年2月)に教育内容、学生のレポート、および学生からのアンケートと教育施設からのアンケートの結果を載せ公表している。各体験学習では毎年、アンケートの結果を分析し、問題点を抽出とその改善を図っている。カリキュラム改訂後7年の経過を経て、医学総論各コースの内容の見直しを行い、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、現在進行中である。

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の価値に基づく判断・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、ヨーロッパ文化、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

タで何ができるか?、健康・スポーツ演習、「医療と法」入門、アイデンティティ

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、将来の医療と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・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行った。英語を媒体として、コミュニケーション技能及び自ら考える力を養うこと、そして自律した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、異なる講師の演習を実施した。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道筋をつけることも目標にしている。

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、ほぼ毎月統一単語テストを行った。また授業時間内で4技能を伸ばす演習はもとより、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眼目として、週に1冊、習熟度にあった英語の本を読むという多読活動も実施した。この2つの課題により、授業時間外でも自ら英語を学んだ学生が大幅に増えた。一方で、与えられた課題に真剣に取り組まない、もしくは語学への意欲のない学生が課題を行わずに批判したこともあり、今後は語学学習に対する動機付けの方法について工夫する余地があろう。「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。総じて、どちらのユニットでも、努めて学生個人の能力に合ったきめ細かな指導を行っているが、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者は、まず教員自らが誠実、柔和、自制をもって互いに尊重する関係を築くことが必須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 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 3 単位の必修科目である。一般英語 I の目標に加えて、医学という専門的な分野における様々な状況で英語を使用する際に基礎となる知識と技能を養うことを目指し、演習場所も、国領校から西新橋校へ移動する。

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

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

4. **コースの教育活動の点検・評価**：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 年次で十分な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。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人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く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の役割を果たす。生命の物理学、生体分子の化学、細胞の生物学では独自の専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医科学との連携をはかる。また、生命基礎科学実習では、自然科学的研究態度、技法の体得を目的とし、大きな単位数を設定している。

4. **コースの教育活動の点検・評価**：本コースは、自然科学教室 3 研究室の全教員および非常勤助手が

担当している。本年もまた毎月1回、非常勤助手を除く全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、一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(コース名)は、1年生：医療情報・EBM I、2年生：医療情報・EBM II、3年生：臨床疫学III、4年生：臨床疫学IV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90分×12回、3年生は180分×8回である。

4年生は、一般目標(GIO)を、1.EBM(Evidence-based Medicine)の考え方とプロセスを理解する。2.EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する。3.将来科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解する、の3項目とした。その行動目標(SBO)は、3主題に関連するバイアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とし、90分×14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)、細胞から個体へ(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)。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学、化学、生物学と専門課程の生理学、生化学、解剖学の教員が第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、平成15年度からは第2学年前期に生理学、生化学(現在の生化学および分子生物学講座)、解剖学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で、到達目標はそれをふまえた専門的なものに設定し、後に続く臨床医学の学習内容との十分な連携がとれるように工夫した。

各ユニット内では、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。加えて、コース内の他のユニットのカリキュラムの進行も考慮し、実習内容や報告書の提出期限等について、ユニット間での調整にも配慮した。

1. コース名：基礎医科学 II

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20年9月8日から平成21年1月9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

ーション(河合良訓),生体と薬物(靱山俊彦),血液・造血系(橋本尚詞),呼吸器系(木村直史),消化器系(橋本尚詞),生殖系(岡部正隆),感覚器系(馬詰良樹),泌尿器系(河合良訓),神経系(河合良訓),循環器系(木村直史),内分泌系(橋本尚詞),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(靱山俊彦,サブユニット責任者;須田憲男)。

このコースでは基礎医学分野の中の解剖学,生理学,薬理学を統合して,臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。また,これらの講義と関係がある実習を行い,知識の伝授だけではなく実習を通して,知識がどのようにして得られたかという過程も学んだ。評価は総合試験,実習評価,および口頭試験により行われた。総合試験は形態系実習の認知領域に関係する試験を含む900点満点で採点し,60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステーションに形態系および機能系教員各1名(計2名)を配置し,3ステーションの評価を形態系および機能系の知識を総合的に判定し,300点満点で60%以上の得点をもって合格とした。形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価し,各ユニットは40%以上,形態系,機能系実習の合計として60%以上の得点をもって合格とした。

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

1. コース名:臨床基礎医学I

2. コース責任者:羽野 寛

3. コースの教育活動の概要:本年は,昨年度臨床基礎医学Iと同IIに改組となって4年目となるが,カリキュラムの構成および内容に変更があった。その一つは新たに3つのユニット「病態と薬物」「和漢薬概論」「感染と生体防御・免疫」が加わったことである。さらにユニットの内容に関しては「腫瘍学」は「腫瘍学I」に変更になり,腫瘍の基礎的事項を中心に教えることになった。因みに臨床的事項は「腫瘍II」として4年生の講義で話される。また「ヒトの時間生物学」のうちの器官発生の領域は2

年生に移行し,コマ数が半減した。以上の変更から本年度の臨床基礎医学Iは15のユニットから構成されることになり,平成20年4月から平成20年7月の間に行われた。ユニットの内容は講義系が13,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(12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)11.病態と薬物(10コマ)12.和漢薬概論(6コマ)13.感染と生体防御・免疫(16コマ)であり,実習系として14.病理学総論15.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。これに沿って新たに加わったユニットではそれぞれ一般目標,行動目標が設定された。既存のユニットでは従来と基本的に同様で,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,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。新たに加わったユニットでは薬物治療の基礎,和漢薬の基礎,免疫の基礎と疾患の講義が行われた。

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「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,その有効利用を求めた。また講義で習った知識の整理や問題点を掘り下げのために,参考書を熟読することを薦めた。評価は例年と同じで講義系に関しては総合試験,口頭試験が行われ,実習に関してはそれぞれのユニットで行われた。

4. コースの教育活動の点検・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。このコースで,初めて本格的に病気というものを学んだわけだが,試験の結果からみて大方の学生はこの目的を凡そ達したものと思われる。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。臨床の技術的側面が進歩すればするほど、それが砂上の楼閣とならないためにも、基礎医学は重要であることを改めて認識すべきである。

1. コース名：臨床基礎医学II

2. コース責任者：堀 誠治

3. コースの教育活動の概要：コース臨床基礎医学IIは、医学部医学科3年後期に開講しており、本年度で5年目（平成16年度より開講）となる。本年度より、コースの講義ユニットは、細菌・真菌と感染（ユニット責任者：水之江義充教授）、ウィルスと感染（近藤一博教授）、寄生虫と感染（渡辺直熙教授）、感染症総論（堀 誠治）となり、微生物とそれに関する感染症に特化したコースとなった。したがって、本コースでは、病原微生物のもつ性質・特徴を理解するとともに、それらによる感染症の概略、感染症治療法、感染制御に関しても学ぶコースである。これらを理解し、将来の応用力を身につけることが本コースの目標となっている。なお、従来本コースで講義されていた“ユニット生体防御・免疫”は、生体反応のひとつであるとの観点から“臨床基礎医学I”へ移動した。また、“ユニット臨床免疫学・膠原病”は、臨床医学の講義コースである“臨床医学I”へ移動した。

実習は、本年度は、細菌学実習（ユニット責任者：水之江義充教授）、ウィルス学実習（ユニット責任者：近藤一博教授）、寄生虫学実習（渡辺直熙教授）および免疫学実習（ユニット責任者：渡辺直熙教授）である。ここでは、講義で学習した内容を、実習を通して実際に確認できるように配慮した。また、将来、臨床での応用可能な基本的概念・手技の習得も可能とした。

演習ユニットとしては、感染・免疫チュートリアルがあり、講義の進行をにらみ、学生が主体的に感染・免疫に関連した事項を学習できるように、症例を提示した。症例を通して、感染・免疫に関する考えをまとめ、発表する能力を養えるようにした。

このコースにより、臨床医学の講義・実習、さらには、医師として役立つ感染に関する知識・技能を身につけることができる。

なお、本コースの評価は、臨床基礎医学II総合試験・口頭試験により行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：本年度より、免疫学・臨床免疫学に関連した2講義ユニットが本コースからはずれ、本ユニットは、感染関連に特化

したコースとなった。基礎免疫学に関する講義が“臨床基礎医学I”に移動し、学生にとっては、免疫反応システムを学習した後に感染関連の講義を受けることになり、より理解しやすくなったと考えられる。感染症をめぐる領域は日々変化しているといっても過言ではなく、また、我々医療従事者の知識・行動が社会と直結している領域である。3年生の時点で、社会における感染関連事項の重要性を認識させることには困難があるが、将来の礎となるものと考えている。

感染関連の知識・技能を集中的に教育することは、おおむね成果を挙げていると考える。しかし、演習ユニットである“感染・免疫チュートリアル”が、チュータレス・チュートリアルとなっている。チューターの養成が急務である。

免疫学実習は、2009年度より“コース臨床基礎I”に移動予定である。

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、法医中毒学実習、法医病理学実習を行った。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実習を行った。さらに、学生2名でグループを作らせ、各グループ毎に社会医学的に自由なテーマで自主研究させ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月は比較的よかったが、以後徐々に減少し、その後は30～40%位であった。評価は冬休み明けに社会医学I総合試験として行い、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し、合計でMCQ100問（200点）と論述問題10問（200点）を出題し400点満点で評価した。

平均点が60点未満の者には再試験を行った。演習は別に100点満点で評価した。

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るため、学生各自にその自覚を強く要求した。

環境保健医学と法医学自由研究は9月～11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(社会医学Ⅰ実習報告書第23号平成20年度)。

1. **コース名:** 社会医学Ⅱ(4年生)

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。4年生はある程度の臨床的知識を有しているため、社会医学Ⅰと比較し学習効率はいいかもしい。特に環境保健医学に関する領域は、社会医学Ⅰに含まれる部分についても、できれば臨床医学に関する講義を受けた上で学習することが望ましく、本コースがさらに充実することが望まれる。

1. **コース名:** 研究室配属

2. **コース責任者:** 河合良訓

3. **コースの教育活動の概要:** 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・主体的に研究教育を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20年度も医学科3年生研究室配属のために多数の施設・講座および研究員の参加・協力を得た。平成20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」、「リウマチ・膠原病」、「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」、「画像診断学」、「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」、「臨床腫瘍学」、「臨床検査医学」の24ユニット、合計327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・治療系・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20年度は、平成21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、および横浜市立大学、東邦大学、慶應義塾大学、東京女子医科大学、東京医科歯科大学、北

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

実際には、学生を2～3人毎の36グループに分け、各グループは、本院、分院各診療科で1週あるいは2週間の実習を行った。なお、保健所実習、リハビリテーションセンター見学実習および救急車体験同乗実習も含まれている。実習開始に先だって3月30日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与が行われた。また、各診療科における実習を効率よく、また適切に進めるために、各診療科の臨床実習責任者による臨床実習の心構えなど臨床実習オリエンテーションを行った。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6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。

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、基準は本年度から変更され、①総合試験IIの成績が60%以上、②5年生時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%以上の全ての項目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、伊坪5年次OSCE委員長より、OSCEが平成20年2月20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。

川村臨床実習教育委員長からは、臨床実習ガイドブックの学生による臨床実習教育評価アンケート回答欄に今年度より教員評価欄（好ましいと感じた教員名とその理由）を設けたので記入願いたいとの説明があった。

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、講義としては臨床各科から最終学年学生が履修するのに相応しい重要項目（薬物治療学を含む）を取り上げている。つまり6年間の最後のまとめとして開講している。症例演習（Case Study）は内科、外科、小児科などの各科目の枠を越え、それぞれの各論を統合する講義形態がとられ、問題解決能力の醸成が図られている。なお、全人的医療観点から救急医学もまとめて講義を行っている。

4. コースの教育活動の点検・評価：4年生における臨床系統講義を通し、臓器・機能別の知識を得て、5年生、6年生前期で臨床実習を行った段階で、全人的医療としての救急医学を受講することは意味

があると考え。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，卒業試験が目の前に迫っているためか，症例を基盤にした問題解決型学習の意義が十分には理解されていないと思われる。同様のことは，講義系でも問題にされている。6年生の段階では，学生一人ひとりの能力や要求に大きな相違があり，講堂における一斉授業の利点が活かされていない可能性がある。担当教員に対しても講義の目的が周知徹底されていない。結果として講義とくに臨床総合講義への出席率は芳しくなく，本年度から基本的に臨床総合講義を自主学習時間（講義担当者は一定時間一定場所に待機して，当該講義内容の質問を随時受ける）として，講義者がとくに望む場合のみ講義（麻酔蘇生医学，薬物治療学，運動器，眼）を実施することとした。

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：福田国彦

3. コースの教育活動の概要：学生の自主性を伸長させるとともに，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 phase3-4週とする「選択実習」を4月-7月間に4 phase (1-3 phaseが4週，最後の4 phaseのみ3週，合計15週)実施するコースとして実施された。選択の対象となる科目は本学附属4病院の臨床・基礎各科ならびに研究部門であり，定員は原則として1 phaseあたり上限3名と規定している。この他，国内においては厚生労働省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院，国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次12月に選択志望科の申請を受け付け，希望者が定員を

上回る場合には抽選により配属を決定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり，当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請，審査，許可等の実務は「選択実習運営委員会」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23名(14施設)，海外での実習者は11名(7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 藤村 龍子
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：濱中 喜代（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）
濱中 喜代（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20年度の入学式は、4月4日(金)西新橋校で、医学科と合同で行われ、17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、「生活者としての人をみる」を全体テーマとして、新入生歓迎セレモニー、学年間討議、学年別討議、レクリエーションなどが4月5日(金)から12日(土)にかけて埼玉県嵐山にある国立女性教育

会館に全学生・全教員が1日宿泊して学生と教員の協働で実施された。また、11日(金)には神奈川県立保健福祉大学名誉教授の阿部志郎先生の「人生—愛し愛されて」をテーマにした講演があり、10日(木)には「生活者としての人をみる」をテーマに小澤隆一先生(本学医学科 法学教授)、川野雅資先生(本学看護学科 精神看護学教授)、黒川京子先生(日本社会事業大学実習講師)の3人の先生のシンポジウムが行われ、人権や対人関係、路上生活者などの様々な視点や対象の人の捉えかたについて考える機会となった。また、全学年縦割りのグループ討議では、それぞれの学生の生活体験を披瀝し合い学生としての日々の生活について振り返る機会となった。

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なわれた。

3. 平成19年度の看護学科の進級、卒業者

1年生：進級 42名
2年生：進級 35名 (1名復学)
3年生：進級 37名 (1名復学)
4年生：卒業 34名

本人および保証人連名で2年生、3年生に各1名ずつ復学願いが提出され受理された。

以上の結果、平成20年度の学生数は1年生42名、2年生43名、3年生35名、4年生38名の合計158名である。

4. 平成20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3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41名、3年生35名、4年生38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を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14日～10月25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9日(木)には「病気を通して考える私たちの生き方」のテーマで講演会を開催し、日本バイオリッジ協会会長の長濱直氏と事務局長の長濱晴子氏のお二人から自分たちの病気と砂漠化防治活動の地球環境に対する活動についてお話をうかがった。

「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Ⅰ、成人、小児、地域、母性の5領域で開講され、10月29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、12月に医師、ソーシャルワーカー、理学療法士の方達のシンポジウムと共に全体発表を実施した。

その他、生活援助の展開の科目として「看護研究方法」と「看護マネジメント」が3年次前期に各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29日(土)に、4年生全員の看護研究発表会が行なわれ、翌年の1月には卒業研究論文集として発刊した。

昨年度から医学科との共修科目は1年生のみの履修になり、社会福祉学を1年次の選択科目から2年次の必修科目に変更している。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ている。実習場が離れているための移動の大変さはあるが、本院のスタッフの協力の下に、充実した実習を実施できている。

新カリキュラムで4年間履修した学生は今年度で3度目の卒業となる。来年度からは新指定規則の下に、また、さらに新しいカリキュラム内容の教育がスタートすることになる。

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、昨年度から戴帽式を改め、「看護への思いを新たにす式」を二部形式で実施することにした。一部は7月19日(土)に大和谷真奈美氏(東京慈恵会医科大学附属病院精神科主任…本学3期生)による講演会を実施し、二部は9月20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41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98回看護師国家試験は、平成21年2月22日(日)に、第95回保健師国家試験は平成21年2月20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14期生38名で、看護師国家試験も保健師国家試験も全員が合格した(100%)。なお、全国の看護師国家試験合格率は89.9%、保健師国家試験合格率は97.7%であった。

7. その他

1) 教員の Faculty Development

平成20年6月7日(土)に本学医学教育センターの福島 統教授を講師に招き「医療者教育・学習目標」をテーマに講演を聞いた後に、「臨地実習での願いとねらい」、「臨地実習の学習目標」をグループに分かれて話し合った。平成20年12月24日(水)には状況的学習論を学ぶために青山学院大学情報学

部教授の佐伯 胖先生を講師に招いて「学ぶこと・わかること」をテーマに教員のFD研修会を実施した。また、平成21年3月24日(水)には、学問構造とカリキュラムの枠組みを理解するために、本学科、学科長の藤村龍子先生に「学士力を育てるカリキュラム—大学の勝負を分けるもの—」をテーマに講演いただき、皆で、グループに分かれて「大学教育における教養科目の意義について考えてみよう!」と話し合った。それぞれの参加者は6月19名、12月25名、平成21年3月22名であった。

2) 臨床等実習機関とのミーティング

平成20年10月28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、平成21年2月21日(土)には本院看護部長の大水美名子氏に「臨床実習で活用できるFISH哲学—臨地実習への応用—」をテーマに講演を実施してもらい、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ない、学生の臨地実習に応用できることが確認された。実習施設と教員と合わせて78人の参加があった。

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がイントラネット上で公開され、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ている。

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。本学の大学院医学研究科は、平成19年4月より大学院の目的と理念を改め、臨床医学を中心に基礎医学および社会医学をも含めて優れた研究者養成を主眼とし、自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究活動とそれに加えて医学の教育に求められる多様な指導力を養い、その基礎となる豊かな学識を深めることを目的とし、「最適の医療を提供するための臨床医学を支える研究者の育成と将来を担う医師の育成に携わる優れた指導者の養成」を理念とした。

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20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19年8月6日から9月7日

試験日:平成19年9月15日に小論文および、外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者13名・受験者13名

合格者12名・入学者12名

第2次募集:

出願期間:平成19年12月25日から平成20年1月25日

試験日:平成20年2月2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20名・受験者20名

合格者15名・入学者15名

2) 入学生および派遣科:

平成20年度の入学者は合計27名となった。

また、大学院生総数(1年~4年)は94名となった。

平成20年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

2. 平成20年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成20年度大学院1年生の入学式は、平成20年4月1日(火)に行われ、4月2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20年5月30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6回大学院生研究発表会が平成20年12月20日の14時からC棟6階セミナーBにて,開催された。大学院生15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20年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成20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20年度における審議件数は大学院16件,論文審査23件であった。また,学位審査料の見直しを行い,改定を行った。平成21年4月から実施するよう準備した。

2) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成20年度に2回実施した。第1回(通算41回目)は

5月24日に行われ受験者20人,合格者17人(85.0%)であった。第2回(通算42回目)は10月20日に行われ受験者14人,合格者10人(71.4%)であった。

3) 平成20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欄)

4) 平成20年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は,同窓会より総額100万円以内での推薦枠が与えられ,推薦した13名に交付された。(表3)

5) 平成20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,19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,19年度大学院修了者から3名を選出し10万円ずつ授与した。(表5)

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

8) 大学院受験希望者並びに各講座に大学院をより正しく理解してもらうことを目的に,大学院ガイド2009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平成20年度二次募集から行い,4名の学生が入学した。また社会人の勤務体制を考慮し,大学院の一部の授業を夜間の時間帯と土曜日に行った。

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「東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費」が創設され,平成20年度から実施した。本研究費は1研究あたり年間100万円以上500万円未満とし,3年間を限度として総額1000万円を上限とする研究に助成される。平成20年度は15件の応募があり,3件採択された。(表6)

表1 平成20年度 大学院生名簿再派遣科一覧

番号	氏 名	派 遣 科	再 派 遣 科	コース
1	嶋田 耕育	器官・組織発生学		
2	宇田川友克	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	器官・組織発生学	
3	稲垣 卓也	呼吸器外科学	人体病理学・病理形態学	
4	伊藤公美恵	代謝・栄養内科学		
5	長嶋 優佳	循環生理学	臨床検査医学	
6	横井 貴之	小児科学	遺伝子治療研究部	
7	古川 賢英	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
8	の場圭一郎	糖尿病・内分泌内科学	生化学・分子機能学	
9	下村 達也	泌尿・生殖器科学		
10	小高 文聡	精神医学		
11	山下 省吾	循環器内科学		
12	加藤 壮紀	整形外科		
13	尾上 薫	放射線医学		
14	伊藤 敬一	循環器内科学		
15	黒澤 聡子	環境保健医学	臨床疫学研究室	社会人
16	内山 威人	腎臓内科学	器官・組織発生学	
17	弓野 陽子	呼吸器内科		
18	中根登喜子	循環器内科学		
19	梶原千絵子	環境保健医学		社会人
20	野尻さと子	呼吸器内科学		
21	辻野 大助	糖尿病・内分泌内科学		
22	田中 賢	消化器内科学	臨床検査医学	
23	飛田 麻耶	糖尿病・内分泌内科学	東海大学	
24	大本 周作	神経内科学		
25	草村 弘子	人体病理学・病理形態学	分子細胞生物学研究部	社会人
26	中原 貴	器官・組織発生学		社会人

表2 平成20年度 大学院共通カリキュラム特別講義

科 目	月 日	講 師	所 属	時 間
特別講義Ⅰ	5月16日(金)	岩楯 公晴 教授	外科学	午前10時～
特別講義Ⅱ	5月16日(金)	常岡 寛 教授	眼科学	午後1時～
特別講義Ⅲ	5月16日(金)	吉村 道博 教授	循環器内科	午後3時～
特別講義Ⅳ	5月23日(金)	水之江義充 教授	細菌学	午前10時～
特別講義Ⅴ	5月23日(金)	柳澤 裕之 教授	環境保健医学	午後1時～
特別講義Ⅵ	5月23日(金)	井田 博幸 教授	小児科学	午後3時～

場 所: 附属病院 B棟 6階 セミナー B

表3 平成20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	学年	氏名	国名	派遣先	研究(発表) 課題等
1	腎臓・高血圧内科	大学院4年	山本 泉	ドイツ	フンボルト大学シャリテ病院	腎膀胱細管毛細血管内皮細胞におけるカベオラ形成について
2	小児科学	大学院2年	高木 健	米国	ベイラー医科大学	小児の特異性心筋症及びlongQT症候群の遺伝子解析
3	病理学	大学院4年	永妻 啓介	ノルウェー	第14回国際肝類洞壁細胞シンポジウム	1. ヒト正常肝、障害肝におけるビタミンAエステル化酵素(LRAT)と細胞内レチナール結合蛋白(CRBP-1)の病理組織学的検討 2. 北極グマ肝におけるLRATとCRBP-1の共発現に関する病理組織学的検討
4	解剖学	大学院4年	福井 亮	米国	アメリカ腎臓学会	ニワトリ胚を用いた、ヒト間葉系幹細胞のウォルフ管細胞への分化誘導
5	細胞生理学	大学院3年	照井 貴子	米国	アメリカ生物物理学会	1. 細いフィラメントの協同性変化が筋長効果に及ぼす影響 2. プタ除膜心筋を用いたトロポニンの再構成によるFrank-Starling機構の分子メカニズムの解明
6	遺伝子治療研究部	大学院3年	飯田 智恵	米国	第11回アメリカ遺伝子治療学会	原発性肝細胞癌に対する遺伝子免疫治療の検討
7	悪性腫瘍治療部	大学院4年	佐伯 千里	米国	米国肝臓学会	Increased intrahepatic Foxp3 positive Treg may participate in the natural occurring recovery of experimental autoimmune hepatitis
8	外科学	大学院4年	谷島雄一郎	イタリア	ヨーロッパ静脈経腸学会	栄養剤の半固形化が胃食道逆流症に与える影響
9	遺伝子治療研究部	大学院2年	松本 啓	イギリス	Kidstem International Conference 2008	ラット後腎移植による腎発生およびレニン発現の検討
10	分子遺伝学研究部	大学院4年	寺尾 陽子	スイス	20th EORTC-NCI-AACR Symposium on "Molecular Targets and Cancer Therapeutics"	G-quadruplex 作用物質 TMP y P4 の網膜芽細胞腫細胞株に対する抗腫瘍効果についての分子生物学的検討
11	臨床研究開発室	大学院3年	濱 孝憲	米国	アメリカ癌研究学会 2008 年度総会	頭頸部扁平上皮癌における上皮成長因子受容体遺伝子変異の解析
12	解剖学	大学院2年	庄野 孝範	フランス	フランス発生学会・日本発生生物学会	Acquisition of a novel calcium regulating organ during vertebrate evolution
13	産婦人科	大学院2年	上出 泰山	オーストリア	国際胎盤学会	妊娠合併症における抗リン脂質抗体の関与

表4 平成20年度 大学院研究助成採択者一覧表

	派遣科	再派遣科	学年	氏名	研究課題
1	内科学 (循環器)		3	小笹 秀樹	低 HDL 血症を伴う冠動脈疾患患者における薬物療法の HDL 増加機序の解明
2	生化学		3	嶋田 洋太	神経変性過程におけるタンパク質凝集の機構と意義に関する研究
3	内科学 (糖尿病)	東京医科歯科大学	3	山城 健二	メタボリックシンドロームの炎症シグナル伝達経路におけるイオン/イオンチャンネルの役割とその分子機構の解明についての研究
4	内科学 (糖尿病)	DNA 医学研究所分子細胞生物学研究部	3	石澤 将	糖尿病性腎症発症機転における Rho/Rho キナーゼ系シグナルの意義の解明
5	内科学 (リウマチ)		3	古谷 和裕	コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスに対する血管新生阻害物質エンドスタチンの効果
6	小児科		3	飯倉 克人	マウス喘息モデルにおける IL-31 と炎症発現の関連性
7	内科学 (リウマチ)		3	柳町麻衣美	sjogren 患者の末梢血リンパ球におけるテロメア・テロメラーゼ活性の臨床的意義
8	内科学 (リウマチ)		3	平井健一郎	膠原病患者における血管新生の評価
9	麻酔科学	細胞生理学	3	照井 貴子	心筋収縮蛋白系の再構築による筋長効果の分子メカニズムの解明
10	麻酔科学	東京医科大学	3	湯本 正寿	臓器平滑筋の病的異常収縮における収縮タンパク質リモデリングの意義
11	法医学		3	青柳美輪子	河川内水中死体からの淡水偏在水棲細菌 DNA 検出の試み
12	器官・組織発生学		2	庄野 孝範	血中カルシウム濃度調節機構に関わる新奇器官の獲得プロセスの研究
13	産婦人科学	器官・組織発生学	2	上出 泰山	胎盤における GCM 遺伝子発現と機能, カルシウム調節機構について
14	リハビリテーション医学	都立大塚病院	2	田中 平	メタボリック・シンドローム患者に対する最適な運動処方
15	循環器内科学		2	寺尾 吉生	HDL の抗動脈硬化作用の研究
16	腎臓内科学	DNA 医学研究所遺伝子治療研究部	2	松本 啓	腎の発生に関する様々な分子機構, 特にレニンの発現とその調節についての検討
17	リハビリテーション医学		2	宮村 紘平	脳損傷ラットモデルの回復に関わるたんぱく質発現に関する研究
18	消化器・肝臓内科学	DNA 医学研究所悪性腫瘍治療研究部	2	中野 真範	自己免疫性肝炎の発症・進展に関わる免疫寛容破綻機構の解析
19	神経解剖学		2	根岸 義勝	孤束核局所神経ネットワークにおける自発性シナプス活動の機能的ダイナミクス解析

表5 平成19年度 東京慈恵会医科大学 大学院優秀修了者

	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	木村 雅子	分子生理学	13	19.7.11	英	Differential osmotic behavior of water components in living skeletal muscle resolved by 1H-NMR	Biophysical Journal	4.76
2	池田 亮	整形外科科学	14	19.4.11	英	NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain	Pain	4.84
3	西野 多聞	小児科学	12	19.10.10	英	Effects of human γ -globin in murine β -thalassemia	British Journal of Haematology	4.50

表6 平成20年度 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費

申請者	細目名	研究課題	年次計画	20年度申請額 /千円
松藤 千弥	生化学・分子機能学	ポリアミン過剰摂取に対する安全装置としてのアンチザイムの役割	3年	4,000
水之江義充	細菌学	黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成機構の解明とその阻害法の開発	3年	5,000
額川 晋	泌尿・生殖器科学	尿路上皮癌の浸潤転移機構における periplakin と envoplakin の機能解析	3年	4,000

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
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
59,027	35,366	56,320	96,734	247,447	2,717	210

カレント誌		オンラインジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
種	種	種	種
744	309	4	3,700

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製 本 費	
			金 額	冊 数
円	円	円	円	冊
13,599,887	50,191,567	63,791,454	3,540,450	2,001

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	相互利用件数		複写サービス		文献検索サービス
	貸	借	件数*	枚数	
冊	件	件	件	枚	件
12,420	7,020	4,878	11,635	47,441	66,589

* セルフサービス件数を除く

2. 主な事項

1) 医学部学生演習の担当

医学部の医学総論（医学科1，2年生），臨床疫学（医学科3，4年生）の各コースでの情報検索演習，看護学科のオリエンテーション（1年生），看護研究（3年生）での図書館の利用案内および情報検索実習を担当した。

2) 電子メールを利用した最新情報の提供

医学文献情報データベースであるMEDLINEと医学中央雑誌の新規データ案内および全国紙4紙に掲載された医療・教育関連記事の見出しを電子メールで連絡するサービスを平成19年度に引き続いて実施した。

3) 電子ジャーナルおよびデータベースの利用の普及への対応

電子ジャーナルの普及に伴い，電子ジャーナルと

プリント版の両方が発行されている雑誌は、プリント版を中止して、電子ジャーナルのみの購読への切り替えを進めた。

利用の便宜を図るために、文献情報データベースで検索された論文の入手をネットワーク経由で処理するためのリンク・システムを導入した。また、電子ジャーナル、データベースには新機能が追加されるため、利用説明会を、図書館内および医局・研究室を会場として随時開催した。

4) 図書館管理システムの管理

図書・雑誌、視聴覚資料の所蔵情報データの管理、貸出のために図書館システム(リコー社リメディオ)の維持管理を担当した。所蔵情報の検索の簡便化のために、各資料をテーマ別で検索するための機能を付加した。

5) 他大学との相互利用協力

日本医学図書館協会発行の目録や国立情報学研究所の運用するデータベースに本学の図書・雑誌の所蔵データを公開し、他大学との相互利用環境を整えている。

6) 医学論文の書きかた講習会の開催

Jikeikai Medical Journal 編集委員会と東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の共催で、平成 20 年 5 月 9 日(金)および 5 月 20 日(火)に岡崎真雄准教授(学術情報センター)による「Basic Problems

in Medical Writing Part 1 & Part 2」, 5 月 26 日(月)に大井静雄教授(脳神経外科学講座)による「医学英語論文執筆のすすめとその書きかた」, また 6 月 3 日(火)に諏訪邦夫氏(元帝京大学麻酔科教授)による「論文を書くコツ: とにかく手をつけて, コンポーネントごとに仕上げる」が開かれ, 延べ 169 名の参加があった。

7) 「教育・研究年報(2007)」「英文研究年報(Research Activities 2007)」の編集作業

標記年報の編集作業を担当して, 両年報とも平成 21 年 3 月に発行された。「教育・研究年報」に掲載する業績一覧は, 本学の教員評価システムに各教員により登録されたデータを抽出する方法で作成した。

8) 独立行政法人科学技術振興機構(JST) 研究開発支援総合ディレクトリ(ReaD)の機関管理者業務

平成 20 年 2 月に標記機関管理者業務を研究支援課から引き継いだ, 平成 20 年度も継続して本学教員のデータ登録に関して JST との仲介を担当した。

9) 看護専門学校 4 校の図書整理

看護専門学校 4 校の図書の分類と整備を担当した(計 892 冊)(平成 20 年度)。

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
冊 60,563	冊 12,373	冊 7,853	冊 5,333	冊 86,122	冊 -2,996	冊 -479

カレント誌	
和	洋
種 338	種 58

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円 5,271,108	円 7,348,892	円 12,620,000	円 898,000	冊 452

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写サービス	
	学内	他大学
冊 7,523	件 388	件 116

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	291
	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		1,948

2) 新規標本作成数

プラスチック標本	17点
液浸標本	28点
修理標本	36点
合計	81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	1,682	2
ビデオディスク (LD)	11	—
ビデオディスク (DVD)	44	6
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	35	20
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
ビデオデッキ	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
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20年11月10日～11月14日の5日間にかたり大学1号館ロビーにて開催。

テーマ:「卵巣癌の診断と治療-最近の動向」

安田 允教授 (産婦人科学講座)

2) 教育用標本整備

教育用標本の整備については、プラスチック標本の作製 (17本)、アクリルプラスチック板による解剖・病理学の新規標本作製 (28点)、補修 (36点) を行った。また、標本解説用のパネルを作成した。

3) 視聴覚資料の管理

学内各層に視聴覚資料購入アンケート調査を行い、新橋健診センター、外科学講座 (消化器外科)、環境保健医学講座、解剖学講座からの要望により資料を購入した。

4) ホームページによる情報提供

ホームページの更新を行い、より良い情報提供を図っている。大学ホームページの構成に合わせてトップページの改定を行った。

5) 学会用備品 [成医会]

成医会へ備品購入の申請を行い機器の充実を図り、利用者により良いサービスの提供を行った。

史料室

1. 年間実績

1) 利用状況

	利用者数 (人)		合計 (人)
	学内	学外	
見資料閲覧	学内	160	587
	学外	427	
貸出・デジタルデータ提供	学内	26	56
	学外	30	
資料調査	学内	24	44
	学外	20	

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*	行事撮影	計
9	0	0	7	3	0	2	35	56
ネガ	0	0	0	0	0	0	0	0
スライド	0	0	0	0	0	0	0	0
ボジ	0	0	0	0	0	0	0	0
カラーズライド	95	0	0	59	0	0	0	154
CGスライド	240	0	0	0	0	0	0	240
デジタルデータ*	0	0	76	0	0	24	0	100
行事撮影(Jpegデータ)*3	0	0	0	0	0	0	1,702	1,702
撮影のみ	0	0	0	0	0	0	0	0
合計 (枚数)	335	0	76	59	0	24	1,702	2,196

*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 9件, 335枚
- 3) X線写真複製サービス 278件, 2,091枚
- 4) ビデオ編集機の利用 70件, 262.5時間
- 5) 35mmスライド画像入力サービス 50件, 4,997枚

3) 大学・病院広報の支援

大学ガイド, 大学院ガイド, 病院パンフレット, ポスター, カレンダー, ホームページ等, 大学・病院の広報活動に使用する写真の撮影・編集・管理を行った。史料室からの依頼により撮影, データ取り込み等の支援も行っている。

2. 主な事項

1) 教育・研究のための情報技術支援

コンピュータ, ビデオ編集システムなどの操作方法について利用者指導・支援を行っている。利用者向けのスキャナマニュアルを改訂した。コンピュータのウイルス被害が多発し対応した。

2) デジタルビデオ編集技術の向上

複雑化したニーズに対応するため研究を重ねノウハウを蓄積した。各種トラブル対策の情報を収集し対応している。

生涯学習センター

センター長 阿部 俊昭

委員長：阿部 俊昭（センター長・脳神経外科学教授）

委員：東條 克能（内科学教授）

鳥海弥寿雄（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21年3月末現在登録者は245名、（うち港区医師会31名、中央区医師会6名）である。この1年の新規登録者数はなし、物故者は8名である。

年間の利用者は169名、延利用者数6,414名である。

2) テレフォンサービスの利用は、117件、月平均は9.75件である。なお、発足以来の延べ利用件数は4,296件となっている。

2. 活動

1) 平成20年8月2日（土）午後4時より大学1号館講堂において第29回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「保険診療の葛藤」であり、鳥海弥寿雄先生（乳腺・内分泌外科）の司会で行われ、参加者は74名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

①ここが変だよこの査定、ここが変だよこの算定
吉田 哲（循環器内科）

②保険診療は聖者（正邪）の行進か？

羽尻裕美（麻酔科）

③保険診療の今日明日

横田邦信（医療保険指導室）

④調剤審査の傾向と対策

法橋 建（総合診療部）

⑤日常における保険診療のポイント

5-1: 内科の立場から

高木一郎（消化器・肝臓内科）

5-2: 外科の立場から

石田祐一（消化器外科）

⑥パネルディスカッション

「保険診療のピットフォール」

2) 月例セミナーは平成20年4・5・6・7・9・11月、平成21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)

高齢者の呼吸器疾患

桑野和善（呼吸器内科）

(5月)

白内障はどう見つけどう治療するか

常岡 寛（眼科）

(6月)

変わりゆく乳癌治療

内田 賢（乳腺・内分泌外科）

(7月)

狭心症を見分ける方法

吉村道博（循環器内科）

(9月)

身体に優しい肺疾患の外科的治療

森川利昭（呼吸器外科）

(11月)

こわい？肝臓疾患

伊坪真理子（消化器・肝臓内科）

(平成21年2月)

なぜもの忘れをするのか

笠原洋勇（精神神経科）

(3月)

健康を考えた食べ物

横山淳一（糖尿病・代謝・内分泌内科）

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21年3月で225号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞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)	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・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（卒業教育支援室）
兼任・副室長・准教授：	佐々木英樹 (内科学(循環器))	医学教育学（卒業教育支援室）
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のために、国領校に医学教育研究室国領分室が設置された。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）、卒業教育支援室（宇都宮一典室長、佐々木英樹副室長）、教育開発室（福島 統室長、柏木秀幸副室長）が置かれ、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 20 年度戦略的大学連携支援事業に「東京都内 4 医療系大学連携によるカリキュラム開発と地域医療者生涯学習コース提供」が採択された。取組の概要は、「東京慈恵会医科大学、東京医科大学、東邦大学、昭和大学の 4 大学は、都内伝統医科大学として「国民のための医師」を養成し、地域医療をになう医師を全国に輩出してきた。現在、4 大学は医学だけでなく幅広く医療者を育成し、「国民のための医療者」を育成することを共通のスクール・ミッションとしている。本取組では、4 大学の 9 医療系学部の力を合わせ、医療系学生の教育改善だけでなく、大学職員の能力開発（SD）や社会的ニーズである地域医療のためのカリキュラムを共同開発する。この学部教育改善の中で共有化された電子教材を地域医療者のための生涯学習教材に作り直し、e-ラーニングを用い、各大学から地域医療者にも提供し地域医療者の質の向上に寄与するシステムを確立する。医療系大学は学生だけでなく、その教育資源を活用して地域医療者に生涯学習環境を提供することで、社会的責任を果たしていく。」これに対し、文部科学省からの採択理由は、「本取組は、医療系大学が連携することによる単位互換の推進、FD・SD の共同実施、教材開発、学部教育カリキュラムの共同開発など多様な機能を持つ総合的な連携取組となっています。医療人養成の高度化につながる効果的な連携が期待され、各連携取組の内容や大学等

の役割が明確であり評価できます。なお、連携取組の確実な実施の観点から、大学間が連携した実施体制の確実な整備に努めてください。また、面接審査における指摘等を踏まえ、貴学において本取組の確実かつ積極的な実施が図られることを期待しています。」であった。この事業で、教育センターは、① 4大学間で共有する電子教材の作成、管理、② 電子教材の卒前、卒後、生涯学習への利用、③ IT関係職員のためのスタッフ・デベロップメントを担当している。

2. 平成19年度特色ある大学教育支援プログラム「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」の補助対象事業として、医学科5年生「家庭医実習」、3年生から6年生対象の「プライマリケア・選択学外臨床実習」を実施した。また、地域医療者へのFD活動として、「家庭医実習指導医FDワークショップ」(10月26日)と「在宅ケア指導者FDワークショップ」(11月1日)を実施した。このFDワークショップは学外実習指導者を対象としたもので、わが国では初めての試みである。さらに、地域医療者(訪問看護師)を対象に東京都医師会と共催して「聴診セミナー」を7回実施した。本年度は福島が3月15日から21日に渡英し、キングス大学医学部およびセント・ジョージ医科大学に本学の地域医療教育を紹介し討論を行なった。

3. 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「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」では、プログラム受講生(1期生)に対して3回の合宿形式のセミナーとe-Learningを用いた講義配信を行い、受講者の研究テーマの設定、生物統計学、質的研究法などについてコースの提供を行なった。

4. 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」は、本年度が補助最終年度である。英国キングス大学のe-Learning責任者のDr. Byrneを招聘し国際的視点からこの取組の外部評価を受けた。さらに、山口大学医学部の川崎 勝准教授からも外部評価を受けた。今までの取組成果、自己点検および外部評価をまとめ、報告書を作成した。

5. 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」も本

年度が補助最終年度である。この取り組みとして、医学科1年生「福祉体験実習」、2年生「重度心身障害・難病医療体験実習」、3年次「在宅ケア実習」、5年次「医療の安全教育ワークショップ」を実施した。2年次の学外実習は従来選択科目として設けられていたが、カリキュラム委員会・教学委員会の決定で平成21年度より「重症心身障害児療育体験実習」と「地域子育て体験実習」の2単位必修ユニットが新設されることとなった。今年度はこの新設ユニットの準備を行なった。「医療の安全教育ワークショップ」は今年度までに55回開催し、参加者4,607名、タスクフォース支援者350名となり、その役目を終える事となった。また、10月にJohns Hopkins大学医学部のRoter教授とLarson先生を招聘し、医療コミュニケーションの講演会を開催した。本取組の最終年度であるために、成果報告書をまとめ全国の医療系学部へ本学の多職種連携教育を紹介した。

6. 平成20年度厚生労働化学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「試験問題プール制の推進等国家試験の改善に係る研究」分担研究「OSCEの実施に関する研究」では、医師国家試験OSCE実施要綱案をまとめた。

7. コース「医学総論」において、医学総論IV演習(伊坪,川村),医学総論III演習・医療総論演習(福島),医学総論II演習・医学総論I演習(木村)を実施した。伊坪は医学教育振興財団主催の第28回国内医科大学視察と討論の会(9月11日,12日:滋賀医科大学)に参加した。

8. 臨床研修,CPCに関しては,10月の臨床研修センター発足までの半年間教育センターが担当し,研修医オリエンテーションの実施とCPCの授業準備を行なった。

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(9月まで)である。

10. 学外での教育関係講演 ①厚生労働省看護研修センター同窓会近畿支部学習会「医療分野における専門職教育」5月18日(神戸),②東京都医

師会訪問看護ステーション研修会「呼吸器の解剖生理学基礎知識」6月28日(東京), ③ 文部科学省がんプロフェッショナル養成プラン「南関東圏における先進的がん専門教育」平成20年度ワークショップ8月2日～5日(東京), ④ 福井県立看護学校「臨床実習での学習支援とコミュニケーション教育」8月12日(福井), ⑤ 平成20年度厚生労働大臣指定柔道整復師専科教員認定講習会「教育方法論」8月23日, 24日(東京), ⑥ 京都第一赤十字看護専門学校「職場の中で学び, 職場の中で教える」8月27日(京都), ⑦ 山形大学医学教育ワークショップ「学習評価」, 「客観試験の作り方と修正イーベル法」9月6日, 7日(山形), ⑧ 金沢医科大学「共用試験CBTの現状と将来」11月7日(金沢), ⑨ 杏林大学医学部「客観問題作成にあたっての基礎知識の解説」, 「医学教育における学習評価のあり方」11月8日, 1月24日(東京), ⑩ 徳島大学医学部「東京慈恵会医科大学の多職種連携教育」11月27日(徳島), ⑪ 東京都医師会訪問看護ステーション研修会「看護の役立つ医療者コミュニケーション」11月29日(東京), ⑫ 平成20年度厚生労働科学研究費補助金地域基盤開発推進研究事業「試験問題のプール制の推進等国家試験の改善に係る研究」分担研究「OSCE実施に係る研究」公開シンポジウム「医師国家試験OSCE実施に向けて」12月5日(東京), ⑬ 兵庫県看護教務主任協議会「職場の中で学ぶには」12月12日(神戸), ⑭ 熊本大学医学部FDワークショップ「基礎医学と臨床医学—カリキュラム的側面」, 「卒前地域医療教育」12月27日(熊本), ⑮ 徳島大学医学部教授会「IPEについて」1月8日(徳島), ⑯ 医療研修推進財団理学療法士作業療法士養成施設教員講習会「教育方法論II」1月19日, 23日, 27日(東京), ⑰ 神戸大学医学部大学連携FD講演会「グループ学習と多職種連携学習」3月24日(三宮)

11. 医療系大学間共用試験実施評価機構による派遣 ① 岩手医科大学(8月6日), ② 昭和大学医学部・歯学部(8月18日), ③ 広島大学医学部・歯学部(8月19日), ④ 山口大学医学部(9月1日), ⑤ 昭和大学医学部(1月6日), ⑥ 横浜市立大学医学部(1月22日), ⑦ 金沢医科大学(1月31日),

「点検・評価」

平成20年度は文部科学省の競争的教育資金である平成17年度特色GP, 平成18年度現代GP, 平成19年度特色GP, 平成19年度医療人GPと平成

20年度戦略的大学連携支援事業の合計5取組を実施した。業務量として教育センターの限界を越え, 補助金の1部を返還することとなった。GPは公的資金の導入であり, 文部科学省, 会計検査院はその支出に対し監査を行なっている。GP支出には根拠資料等会計にかかわる膨大な事務作業が生じている。GPは本来, 全学的取組であるので, 学内教員組織, 事務組織の支援が必要であるが, 現段階では実施主体である教育センターと学内組織の連携が不十分である。

学内卒前教育として, 学外実習(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, 家庭医実習)の全てと医療総論演習, 医学総論III演習, ECE-IIの演習科目も教育センターで行なうこととなったため, 人員的に無理が生じている。本来, 講座横断的教育活動は学事課が支援することになっていたがその支援が得られず必ずしも十分な教育活動が行なえなかった。学外実習や医学総論系の教育活動については教育事務をどの組織が責任を持って行なうのかの学内検討が急務である。それに伴い今後, 教育センターの業務内容の見直しが必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 錦織 宏, 福島 統, 仁田善雄, 神津忠彦, 鈴木利哉, 奈良信雄. 【学士入学制度調査を中心とした海外諸国における医学教育事情視察調査(第一報)】英国における医学部学士入学制度の動向. 医教育 2008; 39(6): 370-2.
- 2) 東田修二, 仁田善雄, 福島 統, 奈良信雄. 【学士入学制度調査を中心とした海外諸国における医学教育事情視察調査(第一報)】オーストラリアの医学教育と学士入学制度. 医教育 2008; 39(6): 367-9.
- 3) 福島 統. 連携と協働に向けての人材育成 医学教育における改革の経緯と方向性. 母性衛生 2008; 49(1): 5-7.

III. 学会発表

- 1) 福島 統. E-Learning を用いた医療系学部の地域貢献. 第3回医療系大学e-ラーニング全国交流会. 福岡, 1月.
- 2) 福島 統. 柔道整復の教育. 第17回日本柔道整復接骨医学会学術大会. 東京, 11月.
- 3) 福島 統. 仕事の中で学び, 教える. 第19回東北作業療法学会. 盛岡, 9月.
- 4) 福島 統. 多職種連携教育(IPE)を基盤とした教育改革プロジェクト—東京慈恵会医科大学の試み. 第18

回日本保健科学学会学術集会. 東京, 9月.

V. その他

1) 福島 統. 地域の教育力を大学に, 大学の智を地

域に: Community-based Medical Education を実践.
Guideline(河合塾) 2008; 7・8: 10-11.

2) 福島 統. 医学教育の場としての地域. Soigner(そ
わにえ) 2008; 13: 2-3.

東京慈恵会医科大学雑誌に関する年間報告

編集委員長 木村直史

1. 編集委員

委員長：木村 直史（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（解剖学講座教授）
松藤 千弥（分子生物学講座教授）
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21年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第123巻2号から124巻1号（隔月号）について編集作業を行った。各号発行部数は800部。

3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は32編、内訳は原著7編、特別企画（学外共同研究）4編、症例報告3編、資料3編、退任記念講義1編、総説1編、森田療法センター開設記念論文1編、支部例会抄録8編、第125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3編であった。

分野別では、原著は病理学およびリハビリテーション医学が各2編、内科学、脳神経外科学、形成外科学より各1編、症例報告は心臓外科学より3編であった。

4. 企画原稿の掲載

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、北西憲二先生（日本女子大学社

会福祉学科／森田療法研究所）より「森田療法の過去・現在・未来—森田療法の源流から考える」が寄稿され、第123巻2号に掲載した。また、平成19年12月15日に開催された学外共同研究“筋生理の集い”研究集会 名取禮二先生追悼記念講演会の発表者である、遠藤實先生（埼玉医科大学）、馬詰良樹教授（分子生理学講座）、栗原敏教授（細胞生理学講座）、竹森重先生（分子生理学講座）より寄稿され、第123巻5号に掲載した。

5. 編集委員の交代

長年、編集委員長を務められた川村将弘教授（薬理学講座）の定年退任に伴い、木村直史教授（薬理学講座）が新編集委員長に就任、また、松藤千弥教授（分子生物学講座・JMJ編集委員長）を新しく委員に迎えた。

6. 投稿規程の改訂

投稿規程を改訂した。おもな改訂点は、倫理的配慮に関する事項、原稿の字数および行数の規程、文献記載方法の変更、原稿提出時に原稿すべての電子ファイルを電子メディアに保存し印刷原稿とともに提出することなどである。

7. 慈恵医大誌発行部数の変更

慈恵医大誌は、成医会より同窓関係・学内へ、図書館より国内外の大学図書館、関連病院等へ配付を行っているが、配付部数の減少があったため、当該年度より従来の1,100部より800部に発行部数を変更した。

8. 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)
木村 直史 (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)
井田 博幸 (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 21 年 3 月 31 日現在)

2. 編集および発行状況

第 55 巻 2 号, 3 号および第 56 巻 1 号を編集・刊行した。第 55 巻 4 号は休刊とした。各号発行部数は 1,000 部。また, 英文研究年報 (Research Activities 2007) 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 7 編, うち原著が 5 編, 症例報告および短報が各 1 編であった。分野別では, 原著が内科学および外科学 2 編, 薬理学 1 編, 症例報告は外科学, 短報は同窓生 (開業医) よりの投稿であった。

4. 国内・外への送付状況

海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は 472 通, そのうち送付先の機関から交換誌として送付された雑誌は 198 誌であった。

5. 編集委員の交代

川村将弘教授 (薬理学講座) および衛藤義勝教授 (小児科学講座) の定年退任に伴い, 後任に, 木村直史教授 (薬理学講座・慈恵医大誌編集委員長) と井田博幸教授 (小児科学講座) を迎えた。

6. 投稿規程の改訂

投稿規程を改訂した。おもな改訂点は, 倫理的配慮に関する事項, 文献記載方法の変更, 原稿提出時に原稿すべての電子ファイルを電子メディアに保存し印刷原稿とともに提出することなどである。

7. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会を以下のように開催した。医学科拡大教授会議にて報告, 電子メールによる通知, 学術情報センターホームページにおける広報, 学内へのポスター掲示を行い, 図書館, 標本館にチラシを設置した。

岡崎真雄准教授 (学術情報センター) を講師として 5 月 9 日 (金) 「Basic problems in medical writing part 1 (参加人数: 65 名)」と 5 月 20 日 (火) 「Basic problems in medical writing part 2 (参加人数: 46 名)」を, 大井静雄教授 (脳神経外科学講座) を講師に 5 月 26 日 (月) 「医学英語論文執筆のすすめとその書きかた (参加人数: 58 名)」, 諏訪邦夫先生 (元帝京大学麻酔科教授) を講師に 6 月 3 日 (火) 「論文を書くコツ: とにかく手をつけて, コンポーネントごとに仕上げる (参加人数: 57 名)」を開催, いずれも開催時間は 17:30-19:00, 会場は高木 2 号館南講堂であった。

なお昨年度同様, 講習会は大学院共通カリキュラムを兼ねて開催した。

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
講師：前田 光代 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タイプ解析を行い機能との関連を解析している。これまでに以下のことを明らかにしてきた。

1. 回路形成ニューロンの形態学的化学的特徴の定量定性化

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、軸索側枝の広がりやの違いも反映していた。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性ブトンの出現、アストロ細胞突起によるニューロン細胞体の被覆等の所見を得た。(3) 活動依存的シナプス再編成。今後、(3)の可能性に関して解析を進める予定である。

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」「生殖器系」講義および「形態系実習」、症候学演習の医学科カリキュラムを分担した。また、看護学科、看護専門学校における「解剖生理学」の講義も担当している。解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討し、その成果が得られつつある。

2. 講座の研究活動を活性化するために、実験室・実験機器等の大幅な整備拡張を行ってきており、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ー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) Negishi Y, Kawai Y. Spontaneous synaptic input patterns in the rat caudal nucleus tractus solitarius. *Neurosci Res* 2008; 61(Suppl.): S216.
- 2) Tashiro Y, Okada T, Kawai Y. Postnatal development of axosomatic synapses in the rat caudal nucleus tractus solitarius. *Neurosci Res* 2008; 61(Suppl.): S160.
- 3) Tashiro Y, Okada T, Kawai Y. Postnatal development of axosomatic synapses in the rat

nucleus tractus solitarius: Dorsal and ventral subnuclei differences. Neurosci Lett 2009; 450(2): 217-20.

- 4) 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): 275-284.
- 5) 河合良訓. 微小回路ダイナミクスの幾何学的・機能的構成解析. 慈恵医大誌 2009; 124(2): 63-70.

III. 学会発表

- 1) 根岸義勝, 河合良訓. ラット延髄孤束核における局所神経回路の空間的差異. 第125回成医学会. 東京, 10月.
- 2) 太城康良, 河合良訓. 孤束核のシナプス発達と圧受容器反射の成熟. 第10回 ORIGIN 神経科学研究会. 宮崎, 9月.
- 3) 根岸義勝, 河合良訓. 孤束核局所神経ネットワークの機能的ダイナミクス. 第10回 ORIGIN 神経科学研究会. 宮崎, 9月.
- 4) 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄, 河合良訓. 経鼻内視鏡挿入が咽頭・舌根部に及ぼす影響についての解剖学的検討—経口内視鏡との比較検討. 第12回臨床解剖研究会. 東京, 7月.
- 5) 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生後発達. 第31回日本神経科学大会. 東京, 7月.
- 6) 根岸義勝, 河合良訓. ラット孤束核における自発性シナプス入力パターン. 第31回日本神経科学大会. 東京, 7月.
- 7) 河合良訓. 微小回路ダイナミクスの幾何学的・機能的構成解析. 第125回成医学会総会. 東京, 10月.

V. その他

- 1) 河合良訓監修. 骨単: 語源から覚える解剖学単語集: 骨編. 韓国語版. 東京: エヌ・ティー・エス, 2008.

解剖学講座 組織・発生

教授: 岡部 正隆 解剖学・発生学
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: 鈴木 英明 先天異常
講師: 重谷 安代 神経発生学・進化発生学

教育・研究概要

I. ポリプテルスのゲノム基盤情報の構築

水棲脊椎動物から陸棲の四足動物への進化は約3億7千万年前のデボン紀後期に生じた。このような大進化や新奇器官の獲得が、どのようなゲノム機能の変化によってもたらされたのかは明らかでない。我々は原始的な条鰭類であるポリプテルスを用いた比較解剖学, 比較発生学, 比較ゲノムの各解析を通じて四肢動物体制の進化について調べている。ポリプテルスの大規模なゲノム情報解析は行われていないため, 基盤情報を作製するための準備を開始した。まず, ポリプテルスのゲノム BAC ライブラリーの作成を開始した。雄の成体の血液を採取し, 有核赤血球からゲノム DNA を調整した。ゲノムサイズを測定し, 2.8GB であることが明らかとなった。この実験は国立遺伝学研究所の藤山秋佐夫教授との共同研究である。さらに, 理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの相澤慎一教授との共同研究として原腸陥入期までのポリプテルス胚の EST 解析を開始した。原腸胚期から神経胚期のポリプテルス胚の RNA を抽出し cDNA を作成後, 約 10000 クロンの塩基配列を決定した。1 クローンしか得られない遺伝子が 80.1% を占めており, さらに 10000 クローン塩基配列を決定する予定である。神経胚期以降の EST 解析に関しては国立遺伝学研究所にて行う計画で, 現在 cDNA ライブラリーを作成している。

II. 血管内移植された骨髄由来間葉系幹細胞の動態解析

BALB/cA^{CSA} 系マウスは, BALB/cA 系と遺伝的背景が同じで, ミトコンドリアタンパク質である Hspa9 をアミノ酸配列が 2 残基異なった C3H/He 系マウス由来の Hspa9 variant (C3H Specific Antigen, CSA) との交配によって置換した系である。この CSA に対する抗体は, BALB/cA^{-CSA} 系由来の細胞は陽性を示すが, BALB/cA 系由来の

細胞は染まらない。

そこで、BALB/cA^{CSA}系マウスの大腿骨髄より間葉系幹細胞を分離・培養し、BALB/cA系マウスの大腿静脈内に移植して、経時的に屠殺し、各臓器内のCSA陽性細胞を免疫染色によって観察した。

その結果、移植直後の肺では血管内に多数のCSA陽性細胞が認められたが、それ以外の臓器では検出されなかった。移植後4日目まで、CSA陽性細胞が肺にのみ認められたが、それ以降は検出されなかった。

血管内に投与した間葉系幹細胞は、臓器内に入り込んで生着することができなかつたと思われる。本実験系を用いることで、GFP遺伝子導入等の遺伝子操作を加えることなく、移植された間葉系幹細胞やiPS細胞、あるいはそれらの誘導細胞の動態を追跡することが可能であることが示された。

III. 脊椎動物の鰓孔形成過程をモデルとした上皮組織の融合・分離メカニズムの研究

本研究は咽頭嚢の内胚葉上皮と外胚葉上皮の融合と、閉鎖板の解離に見られる上皮細胞の分離のメカニズムを微細形態学的に検討することを目的とする。ステージ8から21 (Hamburger-Hamiltonによる)のニワトリ胚子 (White Leghorn) を4%ホルムアルデヒドで固定し、20%シュクロース水溶液に浸漬後、OCTコンパウンドに包埋、クリオスタットで約10 μ mの凍結切片を作製して、基底膜関連蛋白質であるfibronectin, lamininに対する抗体を用いて免疫染色を行ったところ、ステージ14で基底膜の一部崩壊を光顕レベルで確認できた。今後さらに細胞間接着因子であるE-cadherinや、細胞骨格系の蛋白質であるintegrin α 6, tubulinに対する抗体などを用いて免疫染色を行い、細胞間接着因子や細胞内小器官の状態を光顕レベル及び電顕レベルで観察することによって、咽頭嚢の内胚葉上皮と外胚葉上皮の融合、及び上皮細胞の分離のメカニズムを微細形態学的に検討する。

IV. 細胞種特異的エピジェネティック記憶の新規網羅的解析法

ヒト細胞が持つゲノムDNAはすべての細胞で共通であると考えられているが、個々の細胞はその細胞を取り巻く環境にあった遺伝子発現がおこなわれるように、エピジェネティック機構を用いて遺伝プログラムを書き換える。このことは、細胞種特異的にエピゲノム解析を行うことにより、遺伝一環境相

互作用の結果生じた細胞レベルの適応状態が解析可能であることを示唆している。そこで、慢性疾患の病態をより深く理解することを目的として、慢性疾患モデルマウスを用いて細胞種特異的にエピゲノムを網羅的に解析する方法を考案した。遺伝子発現活性化領域に特異的に局在するヒストンH3バリエーションとして、H3.3が知られている。本法ではこのH3.3に細胞種特異的にタグをノックイン可能な疾患モデルマウスを作製する。その後タグに対する特異的抗体を用いChip-on-chip法やChip-seq法により細胞種特異的に転写活性化領域を網羅的に解析する。

本年度はH3.3-タグノックイン用ベクターを作製し、Creリコンビナーゼ発現ベクターとともに細胞に共感染させ、タグ化H3.3が期待通り機能するかを確認した。来年度にはH3.3-タグノックインマウスを作製する予定である。

V. 脊椎動物の三叉神経プラコードと神経節形成の分子機構

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、既知FGF8シグナルの役割の検証と、頭部外胚葉ESTを用いた未知関連遺伝子の同定と解析を試みた。ニワトリ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マーカーBrn3aの発現がビーズ周囲において抑制され、またFGF8経路で抑制的に働くSprouty2の優性阻害型をエレクトロポレーション法により強制発現させてもBrn3a発現が抑制された。さらにFGF8の産生源である中脳峽部の除去実験を行うとBrn3aとPax3発現が促進されたことから、FGF8シグナルが三叉神経プラコード形成に負の方向に働くことが考えられた。ESTクローン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、現在発現解析や機能解析を進めている。

VI. 横隔膜の獲得機構の解明を目指して

横隔膜は哺乳類が特異的に獲得した胸腔と腹腔を隔てる筋肉性の膜組織であるが、鳥類では胸腔と腹腔は肺横隔膜と斜隔膜 (胸腹横隔膜) の2つの膜組織によって隔てられておりこれらは哺乳類の横隔膜

と相同組織だと考えられている。今回我々は、横隔膜の発生、形成機構を明らかにするために横隔膜ヘルニアの原因遺伝子と考えられている4種類の遺伝子 (*Wt1*, *Gata4*, *Slit3*, *Raldh2*) を用いてマウス胚、ニワトリ胚の様々なステージにおけるこれらの遺伝子発現を *in situ* hybridization で観察を行った。その結果、マウス胚においてこれらの遺伝子はいずれも原始横隔膜原基に発現していることが明らかとなった。さらにニワトリ胚でもマウス胚に相同な組織でこれらの遺伝子が発現することが明らかとなった。このことから、胸腔と腹腔を隔てる膜組織は哺乳類と鳥類が分かれる前の太古の両生類の時代に獲得した可能性が考えられた。今後は原始横隔膜に移動する筋芽細胞に着目し、*Pax3* 遺伝子が発現する細胞 (体節) が標識されたマウスを用いた解析と、ニワトリ胚の体節を *Dil* で標識する研究を進めていく。

「点検・評価」

4月1日よりDNA医学研究所遺伝子治療研究部から鈴木英明講師と熊本大学発生医学研究センターから辰巳徳史助教が着任した。鈴木講師は小児科学講座で多くの未熟児の医療の経験を有している。先天異常や人類遺伝学的視点から本講座の教育ならびに研究に貢献してくれることを期待している。辰巳助教は肝臓の発生研究を発生生物学的方法、発生遺伝学的方法で研究を進めてきた経験があり、本講座における発生学研究の発展に寄与してくれることを期待している。

今年は、基礎医科学Ⅱの形態系実習の肉眼解剖学実習と組織学実習の進行具合の歩調を合わせるようにカリキュラムを組んだ。これまで肉眼解剖学実習と組織学実習は完全に独立したものとして行われてきたが、今年は肉眼解剖学実習で各臓器を観察した後、その微細構造を組織学実習で学ぶことができるようにした。今後も、顕微鏡実習室において、プラスチック標本を観察しながら組織学実習が行えるようにするなど、学生の頭脳の中で肉眼解剖学と組織学が分離したものにならないように様々な工夫をしていきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka, K, Hashimoto H, Tachibana T, Ishikawa H, Ohki T. Apoptosis in the small intestine of neonatal rat using blue light-emitting diode devices and conventional halogen-quartz devices in

phototherapy. *Pediatr Surg Int* 2008; 24(7): 837-42.

- 2) Takeuchi M, Takahashi M, Kuratani S, Okabe M, Aizawa, S. Germ layer patterning in bichir and lamprey; An insight into its evolution in vertebrates. *Dev Biol* 2009; 332(1): 90-102.
- 3) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Ohashi T, Sado Y (Shigei Med Res Inst), Suzuki H, Kawamura T, Okabe M, Hosoya T. Generation of a transplantable erythropoietin-producer derived from human mesenchymal stem cells. *Transplantation*. 2008; 85(11): 1654-58.

II. 総説

- 1) 橋本尚詞, 石川 博(日本歯科大), 日下部守昭(東大). 脳血管系の三次元的観察技法. *顕微鏡* 2008; 43(3): 229-33.

III. 学会発表

- 1) Kusakabe M^{1),2),3)} (Matrix Cell Res Inst), Koshihara K⁴⁾, Sasaki Y⁴⁾, Noda Y⁴⁾, Ryuzaki F⁴⁾, Kawabe T⁴⁾, Zavaleta-Ahane J⁴⁾ (Tokyo Coll Medico-Pharmaco Tech), Tsubone H¹⁾ (Univ Tokyo), Hokao R²⁾ (Inst Anim Reprod), Fukuda T, Hashimoto H. A novel animal model for spinocerebellar degeneration. 第31回日本神経科学大会. 東京, 7月.
- 2) Okabe M. Transition from aquatic to terrestrial life and evolution of the vertebrate pharynx. The 8th NIBB-EMBL Joint Meeting. Okazaki, Nov.
- 3) 多田剛志, 岡部正隆. 発生中の副甲状腺に発現する受容体型チロシンキナーゼの探索. 第125回成医学会総会. 東京, 10月.
- 4) Shono T, Ogura Noda A, Okabe M. Acquisition of a novel organ involved in regulation of calcium concentration in the blood during vertebrate evolution. *Frontiers in Developmental Biology*. Giens, Sept.
- 5) 重谷安代, 板崎伸栄, 岡部正隆. 三叉神経節形成に関わる分子機構—頭部外胚葉に発現する *Wnt6* と WISE のプラコードと神経堤細胞に対する集合機能. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会. 岡山, 3月.
- 6) 岡部正隆. 生息環境中のカルシウム濃度と脊椎動物の形態進化. 2009 NIG Zebrafish Meeting 遺伝子改変ゼブラフィッシュを用いた生体内イメージングと脊椎動物高次生命現象の遺伝学的研究. 三島, 3月.
- 7) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura K, Hosoya T, Okabe M. Differentiation of human mesenchymal stem cells into the Wolffian duct cells

using chicken embryos. American Society of Nephrology, Renal Week 2008. Philadelphia, Nov.

- 8) Shono T, Ogura Noda A, Okabe M. Acquisition of a novel organ involved in regulation of calcium concentration in the blood during vertebrate evolution. CDB Symposium "Cis Sequence Regulation And Its Evolution". Kobe, Sept.
- 9) 岡部正隆. 温故知新, 可以為師矣? 第6回先端医学へのアプローチ研究会. 水上, 9月.
- 10) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Inducing differentiation of human mesenchymal stem cells into the Wolffian duct cells using chicken embryos. KIDSTEM Conference 2008. Liverpool, Sept.

分子生理学講座

教授: 馬詰 良樹 骨格筋生理学, 体力科学
准教授: 竹森 重 骨格筋生理学, 心筋生理学,
体力科学
講師: 山口 真紀 骨格筋生理学, 心筋生理学

教育・研究概要

I. 細胞内の水の状態が持つ水活量測定

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という疑問を出発点に、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。MR画像法の原理となる核磁気共鳴法で観測される水プロトン信号の横緩和時定数 T_2 によって筋細胞内の水は明確に成分分けできる。この各成分に対する組織、細胞構造からの束縛エネルギーを、直接測定により明らかにした。具体的には、NMR試料管内の湿度を調節して、気相中の水の活量との平衡を保ちながらスキンドファイバー内の水の活量を徐々に下げ、外気の水の自由エネルギーをどれだけ下げれば、各成分の水が外気に奪い取られるかを調べた。最も強く束縛されている水成分は kT オーダーのエネルギーを蓄え得ることが分かった。より束縛エネルギーの小さい水成分でも、水分子の数の多さを考えると大きなエネルギーになる。筋タンパクの収縮性相互作用における ATP 加水分解の自由エネルギーを一時預かる「熱だめ」として、筋肉内の水が大きな役割を担うという我々の仮説が裏付けられた。

II. 横紋筋伸展に伴うミオシン頭部の振る舞い

骨格筋・心筋は細いアクチンフィラメントの格子と太いミオシンフィラメントの格子が周期的に交互嵌合する筋節構造を持ち、低カルシウム条件のような低い活性化レベルでは、筋節の受動伸展は活性化レベルを増強して能動張力を増大させる作用 (stretch activation) がある。この作用は心筋の短い筋節長で顕著であり、Starling 自己調節能の基礎をなすものとされる。stretch activation のメカニズムとして、筋節伸展に伴う細いフィラメントと太いフィラメントの間隔 (格子間隔) の狭まりが一義的という仮説が有力視されているが、我々の測定では、心筋において収縮活性が大きく修飾される短いサルコメア長範囲では太いフィラメントと細いフィラメント間距離がさほど変化しない結果となる。そこで長さ方向のひずみがミオシン頭部の突出度合い

を変化させ収縮活性の修飾を誘起するという仮説を立て、サルコメア長変化に伴う骨格筋・心筋の X 線回折像を取得し仮説を検証した。骨格筋にはウサギ腸腰筋のグリセリン処理筋を用い、心筋にはラット心室筋から筋束を剥離し 0.5% トリトン X100 で一時間以上処理した除膜標本を用いた。長さ方向のひずみに対するミオシン頭部の内因的振る舞いを検出するために、一部の標本ではゲルゾリン処理で細いフィラメントを除去した。取得した X 線回折像を 4 象限加算平均化した後、Matlab software を用いてミオシン頭部の突出度合いを反映する第一層線の解析を行った。アクチン除去標本ではアクチン由来の反射が消失・減少しているにもかかわらず第一層線の解析が可能な美しい標本を作製することに成功した。解析の結果、アクチン除去骨格筋標本では 1.9~3.0 ミクロンの範囲のサルコメア長変化に対してミオシン頭部の突出度合いはほとんど変化しなかった。しかし骨格筋に比してコネクチン/チチンの長さがずっと短い心筋では、サルコメア伸展に伴い、アクチン除去していない標本ではサルコメアの伸展に伴いミオシン頭部の突出度合いはほとんど変化しなかったが、アクチン除去標本では 2~2.55 ミクロンの範囲のサルコメア伸展に伴いミオシン頭部が突出する傾向が得られた。この結果は我々の仮説を支持するものであり引き続き解析を継続する予定である。

III. 家族性心筋症の原因となる変異トロポニンの構造回折

家族性心筋症の原因として注目されているトロポニンのアミノ酸変異のうち、トロポニンコア部分にあり肥大型心筋症の原因となる二種のトロポニン変異体 (Glu244Asp・Lys247Arg) は、心筋細胞の張力発生をカルシウム濃度によらず増大するという特徴をもつ。そこでこれらの変異トロポニンによる張力増大メカニズムを知るために分子動力学解析を行った結果、両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、更に Lys247Arg では、トロポニン I からトロポニン T への力の伝達が抑制されていることがわかった。これより、Lys247Arg では、変異部位周辺の局所的な静電結合の異常の結果、トロポニン I からトロポニン T への信号伝達が阻害され、トロポミオシンの平衡位置に異常がおこることが、収縮増強の一因であると予測された。これを踏まえて、今年度は遺伝子工学的に作成した変異トロポニン T を導入した心筋細胞の X 線回折像を取得し、分子動力学から導かれ

た予測を検証した。実験は高エネルギー研究所の放射光実験施設 (BL15A) にて行った。変異型を導入した心筋では野生型を導入した心筋よりも、① トロポニンの周期と構造を示すトロポニン反射には大きな違いはなく、② ミオシンの周期性を示すミオシン層線の強度が変異型では増大していた。ミオシン層線の強度は間接的にトロポミオシンの位置を反映することから、変異型ではトロポミオシンの平衡位置が異なることが示唆され、分子動力学の結果を支持した。

IV. 心筋症を惹き起こすミオシン変異体の分子動力学解析

家族性心筋症を惹き起こす原因として報告されているミオシン変異体の分子動力学解析を行い、疾患発症の分子メカニズムを探った。初期構造の異なる 4 例の計算の結果、ATP 加水分解部位に変異があるアミノ酸変異体では、ここから数 10 残基離れてミオシン構造を大きく変える「スイッチ領域」とよばれる部位の静電結合の様子に異常をきたしていることが示された。これより、この変異体では加水分解のキネティクスの変調ならびに構造・化学相関の乖離が起きていることが示唆された。

V. 筋原線維懸濁液の比重測定

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

筋原線維懸濁液を遠心分離した後に上澄の比重を測定すると、筋原線維内部に高比重の PEG が浸透しない場合は浸透する場合より上澄みの PEG 濃度が高くなり比重は大きくなる。逆に沈殿の比重は、筋節内に PEG が浸透しない分小さくなる。

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の測定により、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以下の濃度になっていることが示唆された。また、両親媒性の性質を持つ DMSO 存在下では PEG と EG も筋原線維内部に良く拡散していることが示された。これらの結果は筋原線維近傍の水のポテンシャルが、大量に存在する溶液中の水のポテンシャルと異なる可能性を示唆するものであった。

VI. 運動競技中の身体各部の加速度測定による動作解析

運動競技における簡易で影の生じない動作解析を、身体各部に装着した加速度センサで行う手法を開発し、この手法を剣道とバドミントンで実用した。剣道の理想的な動きを力に直結する加速度測定が、ビデオ測定を超えた利点を発揮することが確認された。バドミントンでのジャンプスマッシュのタイミングを調べたところ、上級者は四肢の相反神経支配や頸反射の神経回路系を利用しながら、インパクトの瞬間までラケットにブレーキをかけない動きを見ることが分かった。剣道の稽古やバドミントンの練習において競技者自身の力の入れ具合を直接反映する加速度測定結果をすぐに本人にフィードバックすることが可能となった。(本研究は成城大学の渡辺由陽、田中陽子、茨城大学の巽 申直の各教授との共同研究である。)

「点検・評価」

細胞内機能水測定

MR 画像法や NMR 測定は空間分解能が低いのでそれだけで生体内の水状態の実体を特定するのは困難である。この困難の克服のために空間分解能の高い顕微ラマン分光法の筋標本への応用を進めている。原理的には筋節レベル以下の小さな領域からの測定が可能であるが、レーザ光によるアーティファクトが強く出るために、標本をスキャンしながらデータを筋節周期に同期させて取得する必要があることがわかった。このためのラマン分光装置の改良を、ラマン光のロスを減らすための光学系の改良とともに進めなければならない。また、細胞内の水の状態を再現する非生物モデル物質を検索することも、生体内の水状態の実体解明を推進するはずである。

筋伸展に伴うミオシン頭部の構造解析

心臓が血液充填によって拡張された度合いに応じた拍出力を発生する Starling 自己調節能として知られる stretch activation のメカニズムとして、筋節伸展に伴う細いフィラメントと太いフィラメントの間隔 (格子間隔) の狭まりが一義的という仮説が有力視されている。我々は、心筋において stretch activation が顕著な短い筋節長範囲では格子間隔の狭まりがさほど変化しないという結果を基に、筋節伸展がミオシン頭部の突出度合いを変化させて収縮活性を修飾するという仮説をたて、X 線解析にて検証し、仮説を支持する結果が得られた。この成果は、改良を重ねた末、子午反射の解析が可能な美し

い心筋標本 (アクチン除去標本を含め) を得られたことによる。stretch activation のメカニズムの解明は正常・異常心機能の基礎的理解を深めるという生理・医学的意義を持つ。この技術と解析方法の改良をもとに今後は心筋を含めた筋収縮メカニズムの解明に努める。

(全ての X 線回折実験は高輝度光科学研究センターの八木直人主任研究員との共同研究である。)

変異筋タンパクの構造解析

心筋症の原因となる変異筋タンパクが次々と報告されている。昨年度まではトロポニンの変異体に焦点を絞り分子動力学による解析をすすめてきたが、今年度は分子動力学の結果を実験的に検証するため、実際に変異タンパクを作成して (分子免疫学講座との共同研究) X 線回折実験を実行した。現段階では分子動力学の結果を間接的に支持する結果が得られている。来年度はより例数を増やし、分子動力学から予測された「トロポミオシンの平衡位置の異常」を直接検出することを目標とする。また、ミオシンの変異体についても分子動力学解析を開始し (研究室配属・中西智博君との共同研究)、興味深い結果が得られた。

筋原線維の比重測定

過去に報告した「筋原線維の硬直から弛緩に伴う水構造を起源とする吸熱反応」の実態に迫るため、筋原線維近傍の水構造の解明を行っている。今後は DMSO の濃度を変化させ、筋節内部への EG 分布の DMSO 濃度依存性を明確にすることに加え、この測定を弛緩液中で行うことにより硬直状態と弛緩状態での筋原線維近傍の水構造の相違を検索し、筋原線維近傍の水構造を模索していく予定である。加えて、過去に測定した筋原線維懸濁液中の水プロトン緩和経過と比重測定結果の比較検討もあわせ行う。

体力科学

加速度測定が、身体運動の微妙なタイミングをよく捉えることが確認され、その有用性が強く期待される。開発した加速度測定を現実の剣道稽古やバドミントンの練習に応用する予定であったが、本年度は実現しなかった。有用性を急ぎ確認したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kimura M, Takemori S. CH₂-units on (poly-)ethylene glycol radially dehydrate cytoplasm of resting skinned skeletal muscle. J Biochem 2008; 143(6): 841-7.

- 2) 渡邊由陽(成城大学), 竹森 重, 巽 甲直(茨城大学). 剣道動作に影響しない携帯型体温モニタ装置の開発: 体温測定の効果. 武道学研究 2008; 41(1): 17-23.

III. 学会発表

- 1) 渡邊由陽(成城大学), 巽 申直(茨城大学), 竹森 重. 加速度計を用いた剣道の対人的技能の動作解析. 日本武道学会第41回大会. 横浜, 8月. [武道学研究 2008; 41(別冊)]
- 2) 田中陽子(成城大学), 渡邊由陽(成城大学), 竹森 重. バドミントンシャトルコックの軌道予測に基づく身体運動能力: 加速度モニタを用いた軌道と速度別運動動作解析. 第63回日本体力医学会大会. 別府, 9月. [体力科学 2008; 57(6): 902]
- 3) 竹森 重, 川邊万佑子, 吉田志帆, 木村雅子. 脱水に伴う骨格筋と神経束組織内の水状態変化. 第125回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 竹森 重. MRIが拓いた医療と医学の世界. 2008 バリアンテクノロジーズジャパンリミテッド NMR ユーザーズミーティング. 東京, 10月.
- 5) Takemori S, Kimura M, Yamaguchi M, Ohno T. Contribution of water molecules in sarcomere structure of muscle. 日本生物物理学会第46回年会. 福岡, 12月. [生物物理 2008; 48(Suppl. 1): S17]
- 6) Kimura M, Takemori S, Yamaguchi M, Ohno T. Mechanism that links longitudinal strain in sarcomere of striated muscle to the submaximal activation level of actin-myosin interaction. 日本生物物理学会第46回年会. 福岡, 12月. [生物物理 2008; 48(Suppl. 1): S97]
- 7) Yamaguchi M, Otsuka Y, Ohto Y. Structural change of mutant troponin related to cardiomyopathy. 日本生物物理学会第46回年会. 福岡, 12月. [生物物理 2008; 48(Suppl. 1): S97]
- 8) 山口真紀, 木村雅子, 竹森 重, 大野哲生, 渡辺賢¹⁾, 湯本正寿¹⁾(東京医大), 八木直人(SPring-8/JASRI). トロポニン変異による家族性心筋症発症機序のシンクロトロン放射光回折による解明. 第26回PFシンポジウム. つくば, 3月.

V. その他

- 1) 馬詰良樹. 名取のスキンドファイバーと名取先生の思い出. 慈恵医大誌 2008; 123(5): 249-56.
- 2) 竹森 重. 名取禮二の挑戦: 名取がスキンドファイバー創製で乗り越えたもの. 慈恵医大誌 2008; 123(5): 271-88.

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 馨男	トロポニンによる心筋の収縮制御
客員教授:	小西 真人	Mg ²⁺ 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. β アドレナリン受容体刺激下で α_1 アドレナリン受容体を刺激した時の心筋L型Ca²⁺電流の細胞内調節機構に関する研究

α_1 アドレナリン受容体は, β アドレナリン受容体と共に, 生理的条件下および病態時にノルエピネフリンによって同時に刺激され, 心筋細胞機能を調節している。我々は, α_{1A} アドレナリン受容体刺激によって活性化されるPKCやCaMKIIがL型Ca²⁺チャネルを活性化し, Ca²⁺流入量(Ca²⁺電流)を上昇させるメカニズムを報告してきた。しかし, 心筋細胞における β 受容体刺激時のシグナルと α_1 受容体刺激時のシグナルのクロストークに関しては明らかにされていない。今年度は, β 受容体が刺激されている時に α_1 受容体を刺激した時のL型Ca²⁺電流の変化を誘起する細胞内調節機構の研究を行った。 β 受容体刺激下で, α_{1A} 受容体を刺激すると, Ca²⁺電流が抑制され, α_{1A} 受容体単独刺激効果とは正反対であることが分かった。また, α_{1A} 受容体刺激によって直接活性化されるチロシキナーゼが, β 受容体シグナルを受容体(あるいはG蛋白質)レベルで抑制し, Ca²⁺電流を減少することも明らかにになった。

2. エンドセリン刺激による心筋L型Ca²⁺電流の細胞内調節機構に関する研究

エンドセリンは, 21のアミノ酸から構成される強力な血管収縮作用を有する生理活性物質(ペプチド)である。近年, このペプチドは心筋細胞に対する直接効果を有することも明らかにされた。エンドセリンは細胞内一過性Ca²⁺濃度の上昇を介した陽性変力作用を示すことが報告されているが, その効

果発現の細胞内メカニズムは明らかでない。今回、我々はパッチクランプ法と生化学的手法を用いて、エンドセリンは、ET_A受容体を介してGq, PKC, CaMKIIを活性化し、L型Ca²⁺電流を上昇させることを明らかにした。この結果より、エンドセリンは、L型Ca²⁺チャネルを介した細胞内へのCa²⁺流入量を上昇させ、細胞内一過性Ca²⁺濃度の上昇を惹起し、陽性変力作用を示すことが示唆された。

3. βアドレナリン受容体刺激による筋小胞体(SR)からのCa²⁺リーク量増加の細胞内調節機構に関する研究

心不全時の慢性的なカテコールアミン濃度上昇は、筋小胞体に存在するCa²⁺放出チャネル、リアノジン受容体(RyR)からのCa²⁺リーク量を増加させ、心筋収縮力の低下と不整脈を誘発することが示唆されている。βアドレナリン受容体刺激によるRyRからのCa²⁺リーク量増加のメカニズムは、PKAとCaMKIIの活性化を介することが考えられているが、その詳細は明らかでない。今回我々は、サポニンでスキンド処理した多細胞標本を用いて、どちらの酵素活性がCa²⁺リーク量増加に関与しているのかを検討した。βアドレナリン受容体刺激によるRyRのリン酸化量は、RyRに存在するPKAあるいはCaMKII特異的なリン酸化部位に対する抗体を用いて検出した。βアドレナリン受容体刺激によりPKAが活性化されるとRyRのPKA特異的リン酸化部位のリン酸化量が増大し、Ca²⁺リークも増加することが分かった。一方、CaMKIIによるRyRのリン酸化は、Ca²⁺リーク量に影響しないこともわかった。この結果により、βアドレナリン受容体刺激下における筋小胞体からのCa²⁺リーク量増加には、少なくともPKAの活性化が関与していることが明らかになった。

4. 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C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。スキンド標本を用いて、pCa-張力関係を測定した結果Ca²⁺感受性が低下していることが明らかになった。これが収縮不全の要因と考えられる。

5. 筋の単一サルコメアのイメージング

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Ca²⁺存在下で生じるCa²⁺-SPOCであり、他は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ている。本研究では、SPOCの生理的役割を明らかにするため、ラットの単一細胞を用いてSPOCの波形解析を行った。蛍光物質である量子ドットにα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、Ca²⁺-SPOCおよびADP-SPOCに関して、スキンドファイバーで得られた結果とほぼ同様な結果を得た。さらに、無傷細胞を使って波形解析を試みたところ、刺激頻度が低い場合(例えば、1 Hz)、収縮時のサルコメア長のshorteningとrelengtheningは単純に細胞内Ca²⁺濃度の変化に対応していた。しかし、刺激頻度を生理的なレベル(3-5Hz)に上げると、relengthening速度の上昇とともにshortening/relengtheningの位相が変化し、波形がスキンド細胞において見られるSPOCに類似していた。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。

II. 骨格筋の生理学に関する研究

1. 不動化にともなう骨格筋の易疲労性の変化

我々は、ラットの後肢を長期間(6週間)不動化することによって、ヒラメ筋で巨大弾性タンパク質タイチンの発現が低下し、サルコメア構造が乱れ、発生張力が低下することを報告した。今年度は不動化によって易疲労性がどのように変化するかを、Triton X-100処理した単一筋線維を用いて調べた。激しい運動後、骨格筋細胞内pHが低下するとともに無機リン酸(Pi)濃度が上昇し、発生張力が低下することはよく知られている。そこで、対照筋と不動化筋で、最大発生張力に対するpHやPiの影響を比較検討した。その結果、pHを7.0から6.2に低下させると、いずれの筋においても最大発生張力は低下したが、その程度は不動化筋で有意に大きかった。同様に、Piの張力低下作用も不動化筋でより大きくなっていった。即ち、不動化によって易疲労性が促進されることが示された。これらの結果は、不動化によるサルコメア構造の乱れによってクロスブリッジの数が減少し、PiやH⁺の張力低下作用が見かけ上大きくなることによると解釈することができる。

「点検・評価」

アドレナリン受容体刺激による心筋Ca²⁺チャネルの修飾メカニズム、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, 骨格筋の筋萎縮のメカニズムなどが研究主題として行われている。これらの研究は順調に進み, 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会を開き, 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, 医学科の基礎医科学 II, 症候学演習, 臨床疫学 I, 生理学実習, 看護学科の講義, 看護専門学校 (慈恵看護専門学校, 青戸看護専門学校, 第三看護専門学校) の講義などである。また, 英文論文抄読演習や情報科学の講義・演習も担当してお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ら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。昨年引き続き草刈講師が米国留学中であるが, 教室員が一致協力して教育にあたっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuda N, Granzier HL (Univ. of Arizona), Ishiwata S (Waseda Univ.), Kurihara S. Physiological functions of the giant elastic protein titin in mammalian striated muscle. *J Physiol Sci* 2008; 58(3): 151-9.
- 2) Tanaka H¹⁾, Suzuki H¹⁾, Ohtsuki I, Ojima T¹⁾ (Hokkaido Univ.). Structure-function relationships of molluscan troponin T revealed by limited proteolysis. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1784(7-8): 1037-42.
- 3) O-Uchi J, Sasaki H, Morimoto S, Kusakari Y, Shinji H, Obata T, Hongo K, Komukai K, Kurihara S. Interaction of alpha₁-adrenoceptor subtypes with different G proteins induces opposite effects on cardiac L-type Ca²⁺ channel. *Circ Res* 2008; 102(11): 1378-88.

II. 総説

- 1) 水野 樹¹⁾, 森田茂穂¹⁾(帝京大), 荒木淳一(岡山大), 大辻幹哉(東大), 花岡一雄(JR 東京総合病院), 栗原 敏. 心筋細胞内カルシウムトランジェントに対するハイブリッドロジスティック関数を用いたカーブフィット. *麻酔* 2009; 58(1): 67-76.
- 2) 福田紀男. 心臓の拍動メカニズム. *パリティ* 2008; 23(6): 44.
- 3) 水野 樹(帝京大), 有田英子¹⁾, 花岡一雄¹⁾(JR 東京

総合病院), 草刈洋一郎, 栗原 敏. 心筋細胞内カルシウムトランジェント下降相に対するハイブリッドロジスティック関数による適合を用いた新評価法. *麻酔* 2008; 57(4): 408-19.

- 4) 水野 樹¹⁾, 森田茂穂¹⁾(帝京大), 荒木淳一(岡山大), 大辻幹哉(東大), 花岡一雄(JR 東京総合病院), 栗原 敏. 等容性左室圧曲線および等尺性心筋張力曲線に対するハイブリッドロジスティック関数を用いたカーブフィット. *麻酔* 2008; 57(12): 1472-84.

III. 学会発表

- 1) O-Uchi J, Matavel A¹⁾, Lopes CMB¹⁾(Univ. of Rochester School of Medicine and Dentistry). IKs is activated by both Ca²⁺ dependent and independent isoforms of PKC. *Biophysical Society 53rd Annual Meeting*. Boston, Feb. [Biophys J 2009; 96 (Meeting Abstracts): 171a]
- 2) O-Uchi J, Komukai K, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Cardiac Alpha_{1a}-adrenoceptor stimulation inhibits L-type Ca²⁺ current in the presence of beta-adrenoceptor stimulation through tyrosine kinase. *Biophysical Society 53rd Annual Meeting*. Boston, Feb. [Biophys J 2009; 96 (Meeting abstracts): 222a]
- 3) Fukuda N, Matsuba D, Terui T, O-Uchi J, Tanaka H¹⁾, Ojima T¹⁾(Hokkaido Univ.), Ohtsuki I, Ishiwata S (Waseda Univ.), Kurihara S. Protein kinase A-based modulation of Ca²⁺ sensitivity in skinned skeletal muscle fibers reconstituted with cardiac troponin. *Biophysical Society 53rd Annual Meeting*. Boston, Feb.
- 4) Terui T, Shimamoto Y¹⁾, Sodnomtseren M¹⁾, Yamane M¹⁾, Ohtsuki I, Ishiwata S¹⁾(Waseda Univ.), Kurihara S, Fukuda N. Role of thin filament cooperative activation in length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. *Biophysical Society 53rd Annual Meeting*. Boston, Feb. [Biophys J 2009; 96 (Meeting Abstracts): 223a]
- 5) Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S (Waseda Univ.), Fukuda N, Kurihara S. Thin filament-based regulation of the Frank-Starling mechanism of the heart. 第25回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会. 横浜, 12月.
- 6) Serizawa T¹⁾, O-Uchi J, Fukuda N, Kurihara S, Ishiwata S¹⁾(Waseda Univ.). Microscopic analysis of sarcomeric oscillations by quantum dots in skinned rat ventricular myocytes. 日本生物物理学会 第46回年会. 福岡, 12月. [生物物理 2008; 48

(Suppl. 1): S97]

- 7) O-Uchi J (Univ. of Rochester), Kurihara S. α_{1A} -adrenoceptor stimulation inhibits L-type Ca^{2+} current in the presence of β -adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. Upstate New York Cardiac Electrophysiology Society 18th Annual Meeting. New York, Oct.
- 8) Kurihara S, Fukuda N, Ohtsuki I, Terui T, Hongo K, Komukai K, Ishikawa T. Molecular basis for the Frank-Starling mechanism of the heart. 心臓循環器系調節機構の病態生理学に関する国際シンポジウム. 山形, 5月.
- 9) O-Uchi J, Hongo K, Morimoto S, Komukai K, Kawai M, Ohtsuki I, Morimoto S (Kyusyu Univ.), Kurihara S. Decreased Ca^{2+} affinity of thin filament is an important factor for the development of cardiac dysfunction in mouse model of dilated cardiomyopathy. Thick and Thin Filament Regulation in Striated Muscle. Madison, May.
- 10) Terui T, Sodnomsersen M¹⁾, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda Univ.), Ohtsuki I, Fukuda N, Kurihara S. Thin filament-based regulation of length dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. 第31回心筋代謝研究会. 東京, 7月. [Exp Clin Cardiol 2008; 13(2): 101]

V. その他

- 1) 大内 仁. 心筋 α_1 アドレナリン受容体刺激による Ca^{2+} チャネルの制御メカニズムを解明. 日生理誌 2009; 71(3): 76.
- 2) 照井貴子. 心筋収縮系の再構築によるFrank-Starling機構の解明. 日生理誌 2009; 71(3): 75.
- 3) Ohtsuki I, Morimoto S (Kyushu Univ.). Troponin: Regulatory function and disorders. Biochem Biophys Res Commun 2008; 369(1): 62-73.
- 4) 福田紀男. 心筋収縮構造の再構築によるスターリングの心臓法則の分子メカニズムの解明. 財団法人循環器病研究振興財団研究助成業績報告集 2007(平成19)年度 2008; 77-84.

生 化 学 講 座

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

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EMMPRINともいわれ早期より転移・浸潤を示す癌の表面マーカー糖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単クローン抗体 (MAb12C3) 産生 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診断し, 同時に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も開発中である。

その結果

- 1) 早期癌でも高悪性度癌では CD147 は高発現し診断に有用だった。
- 2) 三次元ヒト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) バブル振動と組織非線形効果解析各シミュレーターの開発で従来比 2 倍以上の高い検出感度と, 空間分解能 1mm 以下の高解像度が得られた。

同時に進められた分子の性格付けの研究から CD147 分子は 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多種類の細胞に少量発現するが, 癌細胞表面に特に高発現していることが判明した。昨年度は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 CD147 を標的とした癌化学療法の有効性を検討したが, 今年度は CD147 の発現抑制 [CD147 ノックダウン (KD)] 細

胞を用いた抗癌活性物質効果のスクリーニングから細胞内物質移入へのCD147の役割が示唆されその分子機構を解析した。抗癌性物質として注目されてきた3-ブロモピルビン酸(3-BrPA)は嫌氣的代謝が亢進した癌細胞に対して選択的殺細胞効果を発揮するが、その細胞内への取り込み機構は明らかになっていない。そこで乳酸トランスポーター群(monocarboxylate transporters, MCTS)の発現と3-BrPA感受性を検討し、3-BrPA感受性の変動がMCT1阻害剤の添加やMCT1と複合体を形成するCD147のKDでも観察されることから、3-BrPAの細胞内への取り込みにMCT1-CD147複合体が関与していることが示唆された。

2. 一方2008年度から開始されたNEDOプロジェクト研究-in vivoイメージングのための癌組織内の標的分子を認識する物質(標的認識ユニット)の開発-を行っているが我々が提案し選択した標的分子は細胞の移動に深くかかわるヒト癌胎児性間質蛋白質tenascin-C(TN-C)で転移を示す高悪性度癌細胞に高発現する。転移能が強い癌の非侵襲的な早期診断を見据え今年度はTN-C分子の標的認識ユニット要素としての有用性について検討した。まず、研究に使用するTN-C発現ヒト癌細胞株の検索と分子発現環境の検討を独自開発したヒトTN-C認識ラット単クローン抗体(TRCB1, DEAR1)を用いた各樹立化細胞株抽出液のwestern-blotで検討し、ヒトTN-C発現は検索した5癌細胞株の内MCF7を除き程度の差はあるものの認め、その量は同時に行ったmRNA発現と相関していた。以後汎用性の高いA431細胞で検討をすすめた。TN-C分子の細胞局在を直接蛍光抗体法で観察するとTN-C発現は単層培養(2D)環境でもA431細胞が重層化-pilling-up-した部分の細胞質ならびに細胞間隙に単状に認められた。TN-C発現の局在と培養細胞の重層化(すなわち立体構築指向性)との関連について2Dより立体構築性に富んだspheroid培養でA431細胞を培養すると2Dと比較して極めて強いTN-C発現誘導が認められた。TN-Cの増加に加え2Dと比較してspheroid培養ではCDH1/E-cadherinの減少、VIM/vimentinの増加が認められ、癌の転移機能獲得期に認められる上皮-間葉変換(epithelial-mesenchymal transition, EMT)の一端が認められた。Spheroid培養でA431細胞が示したEMTをより詳細に再現し、確認するため生体構築に近い高密度細胞数の(1×10^8 cells/ml以上)培養環境が得られるラジアルフローバイオリアクター(RFB)による3次元(3D)高

密度還流培養を行った。その結果A431細胞は基質のハイドロキシアパタイトを足場に3~6層(重層扁平)に増殖し、RFB培養のA431細胞は培養上清中に2D培養上清中の約2.23倍の高いTGF-beta1を分泌していた(300~600 ng/ml)。細胞表面のE-cadherinは減少し、興味あることに逆に培養液中ではE-cadherinの細胞外可溶性断片(80kDa)の増加が認められ、裏うち蛋白であるbeta-カテニンのシグナル分子としての機能を十分推測できた。またRFB培養A431細胞はTGFbeta1/TGFbeta1R1, TGFbeta2/TGFbeta2R2の高発現が認められ、R-Smad群のSmad3蛋白の磷酸化が亢進していた。RFB培養A431細胞ではTNCはもちろんVIM, FN1, CDH1, SERPIN1, CD44, ITG family, LAMA3, -B3, -C2, MMP -2, -9, Notch ligand JAG1, WNT7A, NFKB1 VEGFAそしてE-cadherin transcriptional repressorのHMGA2/SNAI2/SLUG, GSC, や下流分子が関与するNotch/HEY1, beta-カテニン/LEF1の各pathwayのup-regulationが認められEMTでみられる典型的な分子変動を示した。しかしながらこれら分子の発現変動の中で2Dと比較し3Dでの増減変動がより生体近似の構築を形成すると従来から考えられているヌードマウス移植と同様に再現できるとは必ずしも限らないことが明らかになった。この事は動物実験結果の解析においては不可避である宿主動物の影響の加算を充分検索分子の挙動解析に考慮することの必要性が強く示唆されている。この様な動物実験の不利を改善できるのはRFBの利点の一つである。このRFB利用の3D培養装置は今回標的認識ユニット要素としての抗TN-C単クローン抗体の大量培養にも利用するsystemであり、本実験からも充分利用可能と判断できた。このRFB systemで大量産生する抗ヒトTN-C抗体(Rat IgG)を選別するためA431細胞を固相化し抗原に見立てたcell-target ELISAを行い抗体IgGへの蛍光標識過程による抗体力価の変化をみると2種の抗体へのAlexa488の標識は標識前に比較し10-30%の抗体力価の低下を示し、標識操作過程が抗体の標的分子認識能に影響することが認められた。

3. プロテアソーム阻害剤PS341は抗癌剤として利用期待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その阻害剤に対して耐性細胞を容易に誘導する。我々は5株のエポキシシミン耐性株を作成し、MMP分子群を介する浸潤能などの性格・プロテアソーム活性と耐性獲得の機序、克服につい

て興味ある知見を得て報告している。

4. GSH 結合アドリアマイシンの研究は着実に進み独自に開発した GSH 結合アドリアマイシン (GSH-DXR) の強力な抗癌効果は、GSH-DXR による標的分子 GSTP1-1 活性が阻害される結果、GSTP1-1 と JNK の分子相互作用の消失、そして JNK 活性化を介するミトコンドリア経路 (ミトコンドリアからのシトクロム c 放出、caspase-9 活性化) のアポトーシスを誘導する結果であることが判明している。今年度は JNK 活性化を介する GSH-DXR による抗腫瘍効果増強のもう一つの可能な機構解明を行った。その結果、細胞への GSH-DXR 処理で JNK 活性化を介した Bcl-xL 分子を標的とした 52, 66 番 Asn の脱アミド化による BH3-only との結合阻害によるアポトーシス抑制機能の消失と Bax の細胞質からミトコンドリア膜への移行が認められた。その結果は Bcl-xL の脱アミド化変異体の組み換え体 (N52,66A ならびに N52,66D) 強制発現細胞でも Bax のミトコンドリアへの移行促進が認められ確認された。このことから、GSH-DXR は JNK 活性化を介し Bcl-xL の脱アミド化を亢進し、その結果 Bax のミトコンドリアへの移行の促進、シトクロム c の放出というアポトーシス誘導経路が明らかになった。

II. 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

神経変性疾患、脳虚血・再還流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考えられる。そこで、生体内ユビキチン化蛋白質の精製・同定法を確立した。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 週令の脳 (n=15) と 70 μ M, 15 時間カドミウム (Cd) 曝露ヒト近位尿管 HK-2 培養細胞を実験系として解析した。2% SDS 可溶化難溶性ユビキチン化タンパク質の抗体アフィニティー精製と変性タンパク質再生アミノ酸配列解析手法で、K48 型ポリユビキチン鎖の脳内存在が実証された。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 毒性との特異的関連を解析中である。

III. その他

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 γ 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。FGF-2 を介した TAZ タンパク質の発現量調節が骨芽細胞の増殖と分化に深く関与していることを明らかにしてきた。近年、FGF-2 と脂肪細胞分化の関連も明らかになり、脂肪細胞分化に対する転写調節因子として TAZ の関与も報告されている。前脂肪細胞様細胞を FGF-2 存在下で培養したところ、PPAR γ によって転写される aP2mRNA の発現が増加した。さらに FGF-2 の添加は PPAR γ のコリプレッサーとして機能する TAZ 蛋白質の減少をもたらした。これらの結果は FGF-2 を介する脂肪細胞分化が TAZ 蛋白質の減少によるものであることを示唆している。

「点検・評価」

本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアーできる臨床利用可能な薬剤の性質を確立するための作用機序の検討が重点的に行われ、臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。また、臨床利用が始まった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な改善が見られた。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どのような役割をもって化骨にかかわるか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 に加え TN-C の解析は、厚生労働省科研と NEDO からの支援を受けた研究を中心に、早期癌の診断治療への新たな手段を提供可能となる。また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従来創業の立場からも臨床応用へ導く過程 (細胞培養、動物実験、臨床治験各相) で期待される薬剤効果の予想と現実のギャップが大きく問題視されている分野へ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それに見合う教育効果が得られたことを期待したい。両講座とも新しい教育手法の試み、実習を含め多くの時間をこれに傾注した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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) Asakura T, Maeda K, Omi H, Matsudaira H, Ohkawa K. The association of deamidation of Bcl-xL and translocation of Bax to the mitochondria through activation of JNK in the induction of apoptosis by treatment with GSH-conjugated DXR. *Int J Oncol* 2008; 33(5): 389-95.
- 3) Shibata S, Marushima H, Asakura T, Matsuura T, Eda H, Aoki K, Matsudaira H, Ueda K, Ohkawa K. Three-dimensional culture using a radial flow bioreactor induces matrix metalloproteinase 7-mediated EMT-like process in tumor cells via TGF β 1/Smad pathway. *Int J Oncol* 2009; 34(5): 1433-48.
- 4) 菅 巖, 舟橋裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 諸橋正行, 江田 誉, 羽山哲生, 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. *関節鏡* 2008; 33(2): 185-9.
- 5) 吉松俊紀¹⁾, 吉松俊一¹⁾(¹千曲中央病院), 江田 誉, 斉藤明義²⁾, 龍順之助²⁾(²日本大学). 筋力・筋持久力から見た投球動作における肩動的安定化機構の特性. *肩関節* 2008; 32(3): 695-8.

III. 学会発表

- 1) 中田典生, 宮本幸夫, 西岡真樹子, 伊藤貴司, 射谷和徳, 今野剛人, 土屋好司, 酒井秀樹, 阿部正彦, 石橋由朗, 山田恭輔, 相澤 守, 日下部守昭, 松浦知和, 田尻久雄, 松藤千弥, 大川 清. ラベル化ナノバブルを用いた超音波によるがん超早期診断システムの研究開発. 第3回日本分子イメージング学会総会. 大宮, 5月.
- 2) 江田 誉, 青木勝彦, 大友博之, 大川 清. FGF2は細胞内 TAZ タンパク質量を調節し脂肪細胞分化を刺激する. 第8回日本抗加齢医学会総会. 東京, 6月. [日抗加齢医学会プログラム・抄集 2008; 8回: 143]
- 3) 松浦知和, 土屋好司, 酒井秀樹, 阿部正彦, 今野剛人, 射谷和徳, 伊藤貴司, 宮本幸男, 前橋はるか, 大川清, 相澤 守, 永妻啓介, 斉藤勝也, 田中 賢, 田尻久雄. 超音波分子イメージングのための新規集積超音波造影剤の開発と3次元肝癌還流モデルを用いた評価. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月.
- 4) 吉松俊紀¹⁾, 吉松俊一¹⁾, 望月一成¹⁾, 江田 誉, 前田

和洋, 服部英和, 角田篤人, 大矢昌宏¹⁾(¹千曲中央病院). 発育期の子供のスポーツによる腰部障害へのリスク管理と遺伝的素因の検討. 第34回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 東京, 7月. [日整外スポーツ医学会誌 2008; 28(1): 115]

- 5) 江田 誉, 吉松俊一, 吉松俊紀¹⁾, 望月一成¹⁾(¹千曲中央病院), 角田篤人, 前田和洋. 少年野球選手におけるメディカルチェックの有効性 筋力変化および障害発生率の観点から. 第34回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 東京, 7月. [日整外スポーツ医学会誌 2008; 28(1): 108]
- 6) 嶋田洋太, 高田耕司, 福田隆浩, 大川 清. A novel method for immunoaffinity separation of SDS-solubilized ubiquitin-conjugates. 第31回日本神経科学大会. 東京, 7月.
- 7) 江田 誉. 骨芽細胞・脂肪前駆細胞の分化調節—細胞内情報伝達分子と骨融解性病変—. 第3回骨疾患研究会. 東京, 8月.
- 8) 丸島秀樹, 松浦知和, 朝倉 正, 江田 誉, 青木勝彦, 松平 浩, 秋葉直志, 石井雄二, 大川 清. 3-D culture of a squamous cell carcinoma cell line promotes hypoxic microenvironment and inducible genes expression. 第67回日本癌学会学術集会. 名古屋, 10月. [日癌会総会記 2008; 67: 433]
- 9) 大川 清, 朝倉 正, 松浦知和, 丸島秀樹, 江田 誉, 青木勝彦, 松平 浩, 上田 和. 3-D culture using a Radial Flow Bioreactor induces EMT like process in tumor cells via TGF β 1/Smad and Wnt/LEF1. 第67回日本癌学会学術集会. 名古屋, 10月. [日癌会総会記 2008; 67回: 296]
- 10) 江田 誉, 青木勝彦, 丸毛啓史, 大川 清. FGF2は骨芽細胞・脂肪前駆細胞内 transcriptional coactivator with PDZ binding motif (TAZ)減少を通じ分化調節を行う. 第26回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 10月.
- 11) 江田 誉, 青木勝彦, 吉松俊紀¹⁾, 吉松俊一¹⁾(¹千曲中央病院), 大川 清, 丸毛啓史. Fibroblast growth factor 2(FGF2)は細胞内 TAZ を介し骨芽細胞・脂肪細胞分化を調節する. 第23回日本整形外科学会基礎学術集会. 京都, 10月. [日整会誌 2008; 82(8): S1161]
- 12) 大川 清, 朝倉 正, 松浦知和, 丸島秀樹, 江田 誉, 青木勝彦, 松平 浩, 上田 和. ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた三次元培養下で細胞が示す EMT は TGF β 1/Smad, Wnt/LEF1 が関与する(3-D culture using a Radial Flow Bioreactor induces EMT like process in tumor cells via TGF β 1/Smad and Wnt/LEF1 pathways). 第67回日本癌学会学術集会. 名古屋, 10月.

- 13) 上田 和, 山田恭輔, 青木勝彦, 矢内原臨, 高倉 聡, 鷹橋浩幸, 岡本愛光, 落合和徳, 安田 允, 大川 清, 田中忠夫. 子宮頸部扁平上皮病変における CD147 発現解析 (Study of CD 147 expression in cervical squamous cell carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia). 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月.
- 14) 丸島秀樹, 松浦知和, 朝倉 正, 江田 誉, 青木勝彦, 松平 浩, 大川 清. ラジアルフロー型バイオリアクタを用いた三次元培養下で細胞が示す EMT は TGF β 1/Smad, Wnt/LEF1 が関与する (3-D culture using a Radial Flow Bioreactor induces EMT like process in tumor cells via TGF β 1/Smad and Wnt/LEF1 pathways). 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 433]
- 15) 朝倉 正, 松平 浩, 大川 清. グルタチオン修飾ドキシソルビシンによるアポトーシス誘導におけるプロヒビチンの関与 (Regulation of GSH-DXR conjugate-induced apoptosis by prohibitin in carcinoma cells). 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 360]
- 16) 朝倉 正, 松平 浩, 笠原 忠, 大川 清. グルタチオンドキシソルビシン複合体によるアポトーシス誘導におけるプロヒビチンの関与. 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月.
- 17) 嶋田洋太, 高田耕司, 福田隆浩, 大川 清. ニーマンピック病 C 型マウス脳に蓄積する抗ユビキチン抗体陽性凝集体の生化学解析. 第 125 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 18) 江田 誉, 青木勝彦, 加藤壮紀, 大川 清. FGF2 は細胞内 TAZ タンパク質を調節し PPAR γ 機能を通じて脂肪細胞分化を刺激する. 第 19 回日本レチノイド研究会学術集会. 東京, 11 月.
- 19) 青木勝彦, 上田 和, 江田 誉, 朝倉 正, 大川 清. 3-プロモピルビン酸の抗癌作用に対する CD147-MCT 複合体の役割. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12 月.
- 20) Shimada Y, Takada K, Fukuda T, Aoki K, Ohkawa K. Accumulation mechanism of ubiquitin-protein conjugates in brains of Niemann-Pick C disease mouse. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12 月.
- 21) Takada K, Tsuji Y, Hiraoka M, Shimada Y, Yukawa T, Aoki K, Iwamuro S, Kawata T, Kato T, Ohkawa K. Oxidative changes in STAT6 in proximal tubular HK-2 cells exposed to cadmium. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12 月.
- 22) Itani K¹⁾, Konno T¹⁾ (ALOKA), Abe M²⁾, Sakai H²⁾, Tutiya K²⁾ (Tokyo Univ. of Science), Ohkawa K, Asakura T, Matsuura T. Approach to imaging nanobubbles at high sensitivity (ナノバブル高感度イメージングの試み). 10th International Symposium on Ultrasound Contrast Imaging (第 10 回国際造影超音波シンポジウム). 東京, 12 月.
- 23) Yukawa T, Takada K, Shimada Y, Tajiri H, Ohkawa K. Accumulation of ubiquitinated oxidized proteins in HK-2 cells during sublethal exposure to cadmium: a comparison between carbonylation and S-thiolation. 第 81 回日本生化学会大会. 神戸, 12 月.
- 24) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. Phodopus 属ハムスターの実験動物化—モデル動物候補としての突然変異収集—. 関西実験動物研究会第 100 回記念大会. 京都, 12 月.
- 25) 鈴木隆晴¹⁾, 園田よし子¹⁾, 多胡めぐみ¹⁾, 笠原 忠¹⁾ (共立薬大), 朝倉 正, 大川 清. ドキシソルビシンおよびグルタチオン修飾ドキシソルビシンによるアポトーシス誘導の解析. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 3 月.

分子生物学講座

教授：松藤 千弥 生化学・分子生物学
講師：小黒 明広 分子生物学

教育・研究概要

ポリアミン（プトレッシン，スペルミジン，スペルミン）はあらゆる細胞に含まれる生理活性分子であり，細胞増殖に必須である。増殖刺激により細胞内ポリアミン濃度が顕著に上昇する一方，ポリアミンの過剰蓄積を防ぐフィードバック調節機構が存在する。アンチザイム（AZ）はこのフィードバック機構の中核を成すタンパク質で，ポリアミンによって誘導され，ポリアミン合成の律速段階を触媒するオルニチン脱炭酸酵素（ODC）の分解促進と，ポリアミン輸送体の阻害によって，細胞へのポリアミン供給を遮断する。AZは広く真核細胞に保存され，哺乳動物には3種のパラログ（AZ1~3）が存在する。さらに，これらのAZは2種類のアンチザイム・インヒビター（AZIN1,2）とよばれる調節タンパク質によって負に制御される。当講座の研究目標は，このような多数のタンパク質を介する複雑な調節システムの存在意義と，各調節タンパク質の機能分担の解明，およびそれらに資する研究手法の開発である。

I. AZ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ポリアミン・アセチル化の臓器特異性

AZ1欠損マウスでは組織ポリアミン含量が著増する。尿中ポリアミンを解析した結果，アセチル化ポリアミンの排泄が増加することから，アセチル体を経由するスペルミジン，スペルミンの分解が組織中で亢進していることが示唆された。実際にスペルミジン/スペルミン N^1 -アセチルトランスフェラーゼ（SSAT）活性を測定したところ，肝臓や脾臓では高値を示したが，脳や心臓ではあまり変化がなかった。また，AZ1ノックアウトマウス各臓器におけるSSAT活性の増加と，残存するAZ2活性との間に有意な逆相関関係を見いだした。AZ2活性の低い臓器ではポリアミンの取込みが増えSSAT活性が誘導されたと考えられた。

2. ポリアミンの強制投与と実験

ポリアミン過剰摂取に対するAZ1の防御機能を明らかにするため，AZ1欠損マウスとその対照動物に通常の摂取量の10倍のスペルミジンを1週間経口投与する実験を行った。投与中，AZ1欠損マ

ウスに対照よりも顕著な体重減少を認め，投与終了後AZ1欠損マウスは対照に比較して，全血中のポリアミンが約3倍，肝組織中のポリアミンが1.5倍高値であった。一方脳組織中のポリアミン濃度は差がなかった。以上より，特にAZ1欠損体では，過剰なスペルミジン経口摂取により体内ポリアミン動態が大きな影響を受けることが示唆された。

3. AZIN1ノックアウトマウスの解析

AZINの個体レベルでの機能を明らかにするために，AZIN1ノックアウトマウスを取得し解析を進めた。戻し交配によりC57BL/6およびBALB/c系統の遺伝背景としたAZIN1ホモ欠損マウスは部分胎生致死であることを確認した。AZIN1欠損マウスの生化学的解析では，肝組織中のプトレッシン，スペルミジンの低下，尿中ポリアミン排泄量の低下を認めた。

II. AZ2の特異機能の解析

1. AZ2とc-Mycの分子間相互作用の解析

これまでにAZ2と相互作用する傍腫瘍性小脳変性疾患関連タンパク質（CDR2）の解析を行ってきたが，その過程で既知のCDR2結合分子であるc-Mycが，AZ2とも相互作用することが示唆された。そこで，ヒト由来293-F細胞にHAまたはFLAGタグを付加したAZ2とc-Mycを発現させプルダウンアッセイを行ったところ，両分子の相互作用が確認された。さらに，COS-7細胞にAZ2とc-Mycを蛍光タンパク質との融合タンパク質として発現させ，細胞内局在を検討したところ，単独では核と細胞質に分布するAZ2が，c-Mycと共発現させるとほとんどが核内でc-Mycと共局在するようになったことから，両分子の細胞内における相互作用が示された。さらにAZ2は細胞内でODCのタンパク質分解を促進する機能を持っているので，c-Mycの分解への影響を検討した。タグを付加したc-Mycを単独またはAZ2と293-F細胞に共発現させ，タンパク質合成阻害薬シクロヘキシミドを添加してc-Mycの半減期を測定すると，AZ2の存在下ではc-Mycの分解が明らかに促進された。

2. 腎臓におけるAZ2相互作用分子

これまでに，酵母ツーハイブリッド法，動物細胞を用いたプルダウンアッセイ，および蛍光タンパク質タグによる細胞内局在の解析により，マウス腎臓cDNAライブラリーより2つのAZ2相互作用分子を同定した。このうちZinc finger HIT domain-containing protein 1（Znhit1）は腫瘍抑制タンパク質p53と結合することが知られているので，タグ

を付加した3種のタンパク質 FLAG-Znhit1, myc-AZ2 および myc-p53 を HEK293 細胞内に発現させ、ブルダウンアッセイを行ったところ、p53 の発現を増加させると Znhit1 と結合する AZ2 が減少した。これは、AZ2 および p53 が Znhit1 に対して競合的に結合することを示唆している。

III. AZ シュードノットを標的とする RNA 結合ペプチド選択系の改良

ポリアミンによる AZ の発現誘導は、高等動物では他に例のない翻訳フレームシフトの促進による。AZ の mRNA には、翻訳フレームシフトの信号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、その作用機構は不明である。以前の研究で、AZ シュードノットの作用機構解析を目的として、AZ1 シュードノットに結合する人工 RNA 結合ペプチドを、大腸菌を利用するランダムペプチドライブラリーからのスクリーニング系を用いて選別したが、同定には至らなかった。この系は、バクテリオファージλの N タンパク質とその結合標的 boxB RNA を中心とした複合体による抗転写終結作用を利用したものであり、boxB を標的 RNA、N タンパク質をライブラリーとの融合タンパク質にそれぞれ置換することが可能である。AZ1 シュードノット結合ペプチドの取得に至らなかった理由として、boxB 部位に導入可能な RNA のサイズに限界があると仮定し、boxB のステムを伸長した変異体を解析したところ、結合活性が大幅に低下した。一方、この活性低下は boxB の上流に位置する boxA と間のスペーサーの伸長により部分的に回復した。この知見は、新規の AZ シュードノット結合ペプチド取得のための系の改良のために有用である。

IV. ポリアミン結合 RNA アプタマーの取得と解析

がん患者では尿中ポリアミン排泄量が増加しており、その免疫学的測定が悪性腫瘍の診断に応用されている。しかし、現存する抗ポリアミン抗体は親和性、特異性とも不十分であり、ポリアミン分子間の微細な構造の差をうまく区別できない。RNA アプタマーは、ランダム RNA プールより結合活性を指標に単離する SELEX 法によって得られる機能性 RNA であり、抗体よりも微細な構造の差異を識別する能力に優れ、生体分子の新規検出・解析ツールとして注目されている。そこで RNA アプタマーを利用して生体試料から各種ポリアミンを特異的に検

出する系を開発することを目的に、まずスベルミンを標的に RNA アプタマーの取得を行なった。その結果、スベルミンに対して高い結合活性を持つ RNA アプタマーを2種類取得した。これらの RNA アプタマーはプロテッシンには結合せず、スベルミジンには弱いながらも結合活性を持っていた。2種類のアプタマーには保存された構造モチーフが存在し、結合に重要であることが推測された。現在、他のポリアミンに対しても RNA アプタマーの取得を試みている。

「点検・評価」

1. 教育

教育活動の中心は2年生前期の基礎医科学 I の分子から生命へ（講義、演習、実習）である。特に生化学講座とともに全教員が取り組んだ演習・実習では、演習・実習相互および講義との間の連携をとり、討論を重視して思考を促し、学生の興味を引き出すことに努めた。その他、所属教員は医学総論 I 演習、基礎医科学 II、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

RNA アプタマーの応用が新たに講座の研究テーマに加わった。その他 AZIN ノックアウトマウスの解析や、海外との共同研究が実を結んでいる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Namy O¹, Galopier A¹, Martini C¹, Matsufuji S, Fabret C¹, Rousset JP¹ (IGM, CNRS and Univ. Paris-Sud). Epigenetic control of polyamines by the prion [PSI+]. *Nat Cell Biol* 2008; 10(9): 1069-75.
- 2) Horiya S, Koh CS¹, Matsufuji S, Harada K¹ (¹Tokyo Gakugei Univ.). Analysis of the interaction between selected RNA-binding peptides and a target RNA containing a bulge and a GNRA-type tetraloop. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 2008; 52: 209-10.
- 3) Tang H^{1,2}, Ariki K², Ohkido M, Murakami Y, Matsufuji S, Li Z², Yamamura K² (¹Chongqing Medical Univ., ²Kumamoto Univ.). Role of ornithine decarboxylase antizyme inhibitor in vivo. *Genes Cells* 2009; 14(1): 79-87.
- 4) Liao CP¹, Lasbury ME¹, Wang SH¹, Zhang C¹, Durant PJ¹, Murakami Y, Matsufuji S, Lee CH¹

(¹Indiana Univ.). Pneumocystis mediates overexpression of antizyme inhibitor resulting in increased polyamine levels and apoptosis in alveolar macrophages. *J Biol Chem* 2009 ; 284(12) : 8174-84.

III. 学会発表

- 1) Matsufuji S, Ohkido M. On the low body weight of antizyme 1 knockout mice. POLYAMINES: Forty Years of Mammalian Ornithine Decarboxylase. The First Saastamoinen Foundation International Symposium on Frontiers of Contemporary Science. Kuopio, June.
- 2) Ohkido M, Matsufuji S. Spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SSAT) activity in antizyme 1 knockout mice. POLYAMINES: Forty Years of Mammalian Ornithine Decarboxylase. The First Saastamoinen Foundation International Symposium on Frontiers of Contemporary Science. Kuopio, June.
- 3) 松藤千弥. ポリアミン調節タンパク質アンチザイム1ノックアウトマウスにおける造血細胞分化異常. 第18回日本サイトメトリー学会学術集会. 東京, 6月.
- 4) 小黒明広, 中村義一(東大). RNA アプタマーを利用した細胞破碎液中の標的タンパク質検出系法の確立. 第10回日本RNA学会年会. 札幌, 7月.
- 5) 堀谷 学, 村井法之, 松藤千弥. hnRNP A1様タンパク質によるアンチザイム翻訳フレームシフト促進機構. 第10回日本RNA学会年会. 札幌, 7月.
- 6) Horiya S, Koh C-S¹⁾, Matsufuji S, Harada K¹⁾ (¹Tokyo Gakugei Univ.). Analysis of the interaction between selected RNA-binding peptides and a target RNA containing a bulge and a GNRA-type tetraloop. Joint Symposium of 18th International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids and 35th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. Kyoto, Sept.
- 7) 佐藤 理, 大城戸真喜子, 松藤千弥. アンチザイム2は単なるアンチザイム1のバックアップか・アンチザイム2ノックアウトマウスを用いた解析. 東京慈恵会医科大学学外共同研究「ポリアミンと核酸の共進化」第7回合同シンポジウム. 東京, 9月.
- 8) 鈴木啓子, 大城戸真喜子, 松藤千弥. ポリアミン調節タンパク質アンチザイムのノックアウトマウスにおける低体重のメカニズム. 第125回成医学会総会. 東京, 10月.
- 9) Yamamura Y¹⁾, Oguro A, Ito K¹⁾, Nakamura Y¹⁾ (¹Univ. Tokyo). Negative regulation of cap-dependent and HCV IRES-dependent translation by Smad3. 第67回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 10) 大城戸真喜子, 鈴木啓子, 松藤千弥. アンチザイム1ノックアウトマウスにおける体脂肪率低下. 第81回日本生化学会大会・第31回日本分子生物学会年会合同大会. 神戸, 12月.
- 11) 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相互作用分子の探索. 第81回日本生化学会大会・第31回日本分子生物学会年会合同大会. 神戸, 12月.
- 12) 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活性変化の臓器特異性. 日本ポリアミン研究会第23回研究発表会. 茨木, 1月.
- 13) 佐藤 理, 大城戸真喜子, 松藤千弥. アンチザイム2ノックアウトマウスのポリアミンとODC活性. 日本ポリアミン研究会第23回研究発表会. 茨木, 1月.

薬理学講座

教授： 靱山 俊彦	中枢シナプスの生理学および薬理学
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
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. 中枢シナプス伝達に関する研究

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり，記憶，学習，注意等の生理的機能と密接に関係するとともに，その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。アセチルコリン性ニューロンへの興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構の生後発達変化につき，ニューロン同定の新たな手法を導入しつつ，電気生理学的解析および形態学的解析を行ない，アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離制御におけるドーパミンD1型受容体とP/Q型カルシウムチャネルが，生後発達過程で常に共役していることを明らかにした。

大脳基底核シナプスおよび神経回路の再生機構の詳細は不明である。実験的に脳虚血状態を起こしたラットおよびパーキンソン病モデルラットを用いて，傷害された線条体神経細胞，シナプス再生経過および再生機構を明らかにする目的で，形態学的および電気生理学的解析を行なった。本プロジェクトによる基礎的データが，脳梗塞等の疾患に対する新たな治療法開発につながることを期待したい。

II. ニューキノロン系薬物に関する研究

1. ニューキノロン薬の痙攣誘発作用と薬物相互作用に関する研究

ニューキノロン薬が潜在的に痙攣誘発作用を有し，その痙攣誘発作用は非ステロイド薬の併用（同時投与）により増強されることを示してきた。今回，新しく開発されたニューキノロン薬の痙攣誘発作用と非ステロイド薬との薬物相互作用を検討した。ガレノキサシン，モキシフロキサシン，シタフロキサシンは，脳室内に投与することにより，投与量依存的に痙攣を誘発した。その作用の強さは，薬物により違いがあった。しかし，フェニル酢酸系およびプロピオンサン系抗炎症薬との薬物相互作用は認められなかった。構造と痙攣誘発作用から，キノロン薬の7位に遊離ピペラジニル基を有する薬物の痙攣誘発作用が強いことが確認された。

的に痙攣を誘発した。その作用の強さは，薬物により違いがあった。しかし，フェニル酢酸系およびプロピオンサン系抗炎症薬との薬物相互作用は認められなかった。構造と痙攣誘発作用から，キノロン薬の7位に遊離ピペラジニル基を有する薬物の痙攣誘発作用が強いことが確認された。

2. ニューキノロン薬の炎症反応に及ぼす影響（慶應義塾大学薬学部実務薬学講座との共同研究）

ニューキノロン薬の炎症反応に対する影響を，カラゲニン誘発浮腫およびリポポリサッカライド誘発炎症性サイトカイン産生を指標として検討した。シプロフロキサシン，ノルフロキサシン，ガチフロキサシン，エノキサシン，スパルフロキサシンはカラゲニン誘発浮腫を抑制したが，レボフロキサシン，トスフロキサシン，パズフロキサシンは抑制しなかった。一方，シプロフロキサシン，ガチフロキサシン，ノルフロキサシンは，マウスにおけるリポポリサッカライド誘発TNF- α 産生を抑制した。これらの薬物は，マウス腹腔内マクロファージを用いた*in vitro*の検討においても，リポポリサッカライド誘発TNF- α 産生を抑制した。これらの成績より，キノロン薬が炎症反応を調整する作用を有する可能性が示唆された。

3. ニューキノロン薬の体温に及ぼす影響（慶應義塾大学薬学部実務薬学講座との共同研究）

キノロン薬のマウス体温に及ぼす影響を検討した。ガチフロキサシンはマウス直腸体温を有意に低下させたが，レボフロキサシンではそのような作用は認められなかった。より詳細な構造活性相関・発現機序などを検討中である。

III. 水生動物の神経性呼吸調節に関する研究

他の無尾目と異なり，水棲のピパ科カエルは単独の口腔呼吸サイクルを示すことはなく，空気を口腔内に吸入する前に肺から呼出する。さらにピパ科カエルは哺乳類の横隔膜と相同と考えられている固有の筋群を有する。ピパ科のカエルが口腔呼吸サイクルを欠く仕組みについて調べるために，*Xenopus Laevis*の摘出脳幹脊髄標本から呼吸性運動性活動を導出した。*Xenopus*の摘出脳幹標本は*in vivo*の肺換気サイクルに類似した間歇的なバースト群（肺呼吸バースト）を発現した。肺呼吸性バーストは脳神経V，IX，X，および舌下神経と第3脊髄神経に自発的に発現した。アカガエル科カエルに見られるような口腔呼吸に類似した規則的な周期の小さいバーストが脳神経VおよびXに観察されたが，舌

下神経と第3脊髄神経には見られなかった。これらの結果は、*Xenopus*が脳幹内に口腔呼吸リズムを形成する能力を保持していることを示唆する。

IV. プリン受容体に関する研究

1. ヒト副腎皮質細胞の細胞外プリン受容体に関する研究

ヒト副腎皮質研究のモデル実験として、ヒト副腎皮質株化細胞のH295Rを用いてステロイド産生に関連する細胞外プリン受容体(P2R)の発現とその薬理的検討を行った。その結果H295Rには複数種のGタンパク共型プリン受容体(P2YR)が発現していることが明らかとなり、ヒトの副腎皮質細胞のステロイド産生に対するP2YRの関与が示唆された。(追加実験を行い2009年薬理学会関東部会で発表予定)

2. ヒト唾液からのコルチゾール定量方法に関する研究

ヒト唾液中のコルチゾールの簡便な定量方法に関する検討を行った。自身の唾液をサンプルとして検討を重ねたところ、唾液中から抽出したコルチゾールと硫酸試薬(硫酸とエタノールの混合液)による蛍光活性の検出が可能であることがわかった。この方法は、RIを使わないより簡便なコルチゾール分泌活性測定に繋がるものと期待できた。(未発表)

3. ヒト肥満細胞のヒスタミン放出に関する研究

米国ドレクセル大学のSchulman教授らと共同で、ヒト肺由来初代培養肥満細胞(HLMC)のヒスタミン放出(HR)に対する影響に関する研究を行った。レンチウイルスを利用してのショートヘアピンRNA(shRNA)によるヒスチジン脱炭酸酵素あるいはP2YRのサブタイプであるP2Y₂受容体の特定遺伝子のノックダウンから、HLMCのIgE受容体刺激を介したHRの調整にP2Y₂受容体が関与することが示唆された。

V. 心血管作動物質に関する研究

2008年度においては、HL-cardiomyocytesを用いて、過去の実験結果から推測されたcytokineによるurcortin(Ucn)Iおよび関連peptideの心筋細胞での発現の研究を進め、angiotensin II, lipopolysaccharide(LPS)およびtumor necrosis factor(TNF)- α といった心疾患におけるstress物質により、Ucn IおよびUcn IIが、LPSとTNF- α により発現調節を受けることを*in vitro*の実験系で証明し、論文報告を行った(Ikeda K, et al. J Mol Endocrinol, 2009)。

「点検・評価」

1. 教育

講師以上および助教は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。初山は基礎医科学IIコースのユニット生体と薬物のユニット責任者をつとめた。堀はカリキュラム委員、臨床基礎医科学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。堀はさらに、臨床基礎医科学IIのコース責任者、ユニット病態と薬物等のユニット責任者、コース基礎医科学II・機能系実習のユニット責任者をつとめた。木村は教学委員、試験委員会委員長、カリキュラム委員会副委員長、基礎医科学II口頭試験委員、医師国家試験対策実行委員、コース医学総論IおよびIIのコース責任者、医学総論I演習等のユニット責任者をつとめた。高野は基礎医科学II総合試験委員をつとめた。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が、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、中枢シナプス伝達に関する研究、抗生物質の副作用に関する研究、呼吸の神経性調節に関する研究、プリン受容体に関する研究、さらに心血管作動物質に関する研究が、各々独立したグループによって行なわれている。

研究に関係した委員会関係では、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、木村は動物実験委員、東京慈恵会医科大学雑誌編集委員長、JMJ編集委員をつとめた。池田はアイソトープ研究運営委員をつとめた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Inada Y, Ikeda K, Tojo K, Sakamoto M, Takada Y, Tajima N. Possible involvement of corticotropin-releasing factor receptor signaling on vascular inflammation. *Peptides* 2009; 30(2): 365-72.
- 2) Isaka T, Ikeda K, Takada Y, Inada Y, Tojo K, Tajima N. Azelnidipine inhibits aldosterone synthesis and secretion in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2009; 605(1-3): 49-52.
- 3) Ikeda K, Tojo K, Udagawa T, Otsubo C, Ishikawa M, Tokudome G, Hosoya T, Tajima N, Nakao K (Kyoto Univ Grad Sch Med), Kawamura

- M. Cellular physiology of rat cardiac myocytes in cardiac fibrosis: in vitro simulation using the cardiac myocyte/cardiac non-myocyte co-culture system. *Hypertens Res* 2008; 31(4): 693-706.
- 4) Watanabe S¹⁾, Yamakami J¹⁾, Tsuchiya M¹⁾, Terajima T¹⁾, Kizu J¹⁾(¹Kyoritsu Univ of Pharmacy), Hori S. Anti-inflammatory effect of theophylline in rats and its involvement of the glucocorticoid-glucocorticoid receptor system. *J Pharmacol Sci* 2008; 106(4): 566-70.
 - 5) Kagata M, Udagawa T, Otsubo C, Ikeda K, Kawamura M. TRPC4 does not participate in the store-operated Ca²⁺ entry in bovine adrenocortical fasciculate cells. *Jikeikai Med J* 2008; 55(2): 25-31.
 - 6) 齋藤 厚(日赤諫早病院), 渡辺 彰¹⁾, 青木信樹(信楽園病院), 二木芳人(昭和大), 河野 茂(長崎大), 賀来満夫¹⁾(¹東北大), 堀 誠治. 市中肺炎に対する sitafloxacin と tosufloxacin の第 III 相二重盲検比較試験. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 49-62.
 - 7) 齋藤 厚(日赤諫早病院), 谷川原祐介(慶大), 渡辺彰¹⁾, 青木信樹(信楽園病院), 二木芳人(昭和大), 河野茂(長崎大), 賀来満夫¹⁾(¹東北大), 堀 誠治, 戸塚恭一(東京女子医大). 呼吸器感染症に対する sitafloxacin の一般臨床試験. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 63-80.
 - 8) 河田幸道¹⁾, 安田 満¹⁾(岐阜大), 田中一志(神戸大), 門田晃一(岡山大), 赤坂聡一郎(産業医大), 江頭稔久(九州大), 賀来満夫(東北大), 堀 誠治. 複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin の用量比較試験. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 92-102.
 - 9) 馬場駿吉(名古屋市立大), 鈴木賢二(坂文種報徳會病院), 山中 昇(和歌山県立医大), 山下裕司(山口大), 黒野祐一(鹿児島大), 堀 誠治. 耳鼻咽喉科感染症に対する sitafloxacin の有効性・安全性および組織移行性. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 110-20.
 - 10) 佐々木次郎(東海大), 堀 誠治. 歯科・口腔外科領域感染症に対する sitafloxacin の有効性, 安全性および口腔組織移行性. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 121-9.
 - 11) 河田幸道(岐阜大), 松本哲朗(産業医大), 小野寺昭一, 賀来満夫(東北大), 堀 誠治. 男子非淋菌性尿道炎を対象とした sitafloxacin の一般臨床試験. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 130-8.
 - 12) 松田静治(性の健康医学財団), 野口昌良(愛知医大), 保田仁介(松下記念病院), 堀 誠治. Chlamydia trachomatis による子宮頸管炎を対象とした sitafloxacin の一般臨床試験. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 139-45.
 - 13) 小野寺昭一, 堀 誠治. 男子淋菌性尿道炎を対象とした sitafloxacin の一般臨床試験. *日化療会誌* 2008; 56(S-1): 146-53.
 - 14) 荻野弘美¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 堀 誠治, 木津純子¹⁾(慶大). キノロン系抗菌薬と金属含有製剤の相互作用情報に関する検討. *医薬品情報* 2008; 10(1): 19-28.
 - 15) 神田裕子¹⁾, 千葉めぐみ¹⁾, 井上和恵¹⁾, 星野一樹¹⁾, 田中真由美¹⁾, 大谷 剛¹⁾(第一三共), 堀 誠治, 戸塚恭一(東京女子医大). In vitro 血中濃度シミュレーションモデルを用いた streptococcus pneumoniae および Escherichia coli 耐性化防止のための levofloxacin の至適投与法の検討. *日化療会誌* 2009; 57(1): 1-14.
 - 16) Hashikura M¹⁾, Watanabe Y¹⁾, Terajima T¹⁾, Maezawa K¹⁾, Hori S, Kizu J¹⁾(¹Keio Univ). Review of theophylline-induced seizures and serum theophylline concentrations. *医薬品情報* 2009; 10(3): 189-95.
 - 17) 砂川慶介¹⁾, 山中 昇(和歌山県立医大), 岩田 敏(東京医療センター), 戸塚恭一(東京女子医大), 相澤良夫, 堀 誠治, 岩井直一(元名鉄病院), 生方公子¹⁾(¹北里大). Tebipenem pivoxil 細粒の小児における急性中耳炎および上気道感染症を対象とした非盲検非対照臨床試験(第 II 相試験). *日化療会誌* 2009; 57(S-1): 115-24.
 - 18) 山中 昇(和歌山県立医大), 岩田 敏(東京医療センター), 戸塚恭一(東京女子医大), 相澤良夫, 堀 誠治, 岩井直一(元名鉄病院), 生方公子¹⁾, 砂川慶介¹⁾(¹北里大). Tebipenem pivoxil 細粒の小児耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした非盲検非対照臨床試験(第 II 相試験). *日化療会誌* 2009; 57(S-1): 125-36.
 - 19) 岩田 敏(東京医療センター), 尾内一信(川崎医大), 岩井直一(元名鉄病院), 渡辺 彰(東北大), 戸塚恭一(東京女子医大), 堀 誠治, 相澤良夫, 生方公子¹⁾, 砂川慶介¹⁾(¹北里大). Tebipenem pivoxil 細粒の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験(第 II/第 III 相試験). *日化療会誌* 2009; 57(S-1): 137-50.
 - 20) 馬場駿吉(名古屋市立大), 鈴木賢二(坂文種報徳會病院), 戸塚恭一(東京女子医大), 堀 誠治, 生方公子¹⁾, 砂川慶介¹⁾(¹北里大). Tebipenem pivoxil 細粒の小児急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎を対象とした非盲検非対照臨床試験(第 III 相試験). *日化療会誌* 2009; 57(S-1): 151-66.
 - 21) 鈴木賢二(藤田保健衛生大), 馬場駿吉(名古屋市立大), 戸塚恭一(東京女子医大), 堀 誠治, 生方公子(北里大), 中島光好(シーピーティール研究所), 砂川慶介(北里大). Tebipenem Pivoxil 細粒の小児急性中耳炎に対する cefditoren pivoxil 高用量対照ランダム化二重盲検比較臨床試験(第 III 相試験). *日化療会誌* 2009; 57(S-1): 167-85.

- 22) 戸塚恭一(東京女子医大), 相澤一雅¹⁾, 森田 順¹⁾ (明治製菓), 堀 誠治, 岩田 敏(東京医療センター), 砂川慶介(北里大). 小児患者における tebipenem pivoxil 細粒の PK-PD 解析. 日化療会誌 2009; 57 (S-1): 186-91.
- 23) 堀 誠治, 砂川慶介(北里大). Tebipenem pivoxil 細粒の小児臨床試験における安全性の検討. 日化療会誌 2009; 57(S-1): 192-204.

II. 総 説

- 1) 堀 誠治. 【抗菌薬選択のポイント】抗菌薬の特性から考えること アミノグリコシド系抗菌薬. 化療の領域 2008; 24(増刊): 190-5.

III. 学会発表

- 1) 荻野弘美¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 木津純子¹⁾(慶大), 堀 誠治. ニューキノロン系抗菌薬のカラゲニン誘発浮腫に及ぼす影響. 第 56 回日本化学療法学会総会. 岡山, 6 月. [日化療会誌 2008; 56(Suppl. A): 185]
- 2) 堀 誠治, 高麗貴史¹⁾, 荻野弘美¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 木津純子¹⁾(慶大). レスピラトリーキノロン薬の痙攣誘発作用と薬物相互作用. 第 56 回日本化学療法学会総会. 岡山, 6 月. [日化療会誌 2008; 56(Suppl. A): 186]
- 3) 高麗貴史¹⁾, 栗原裕司¹⁾, 松本雅弘¹⁾, 荻野弘美¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 木津純子¹⁾(慶大), 堀 誠治. キノロン薬の腸管吸収における pH の影響および薬物輸送系の検討. 第 56 回日本化学療法学会総会. 岡山, 6 月. [日化療会誌 2008; 56(Suppl. A): 187]
- 4) 堀 誠治. sitafloxacin - 耐性菌時代における既存キノロンとの使い分け 4. 安全性. 第 56 回日本化学療法学会総会. 岡山, 6 月. [日化療会誌 2008; 56(Suppl. A): 92]
- 5) Ikeda K, Tojo K, Inada Y, Takada Y, Sakamoto M, Tajima N. Regulation of urocortin I by angiotensin II in HL-1 cardiomyocytes. The Endocrine Society's 90th Annual Meeting. San Francisco, June.
- 6) Sakamoto M, Inada Y, Takada Y, Ikeda K, Tojo K, Tajima N. The role of 12-lipoxygenase on diabetic cardiomyopathy. The Endocrine Society's 90th Annual Meeting. San Francisco, June.
- 7) Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, Kamio M, Ikeda K, Oki Y (Hamamatsu Univ Sch Med), Ono K¹⁾, Sasano H¹⁾(Tohoku Univ Sch Med). Immunohistochemical analysis of 11-hydroxysteroid dehydrogenase type2 and glucocorticoid receptor in subclinical cushings disease due to pituitary macroadenoma. The Endocrine Society's 90th Annual Meeting. San Francisco, June.

- 8) 西 晴久, Pelleg A¹⁾, Thile M (Ludwig-Maximilians-Universität), Schulman E S¹⁾ (Drexel Univ Col of Med). ヒト肺由来肥満細胞の IgE 受容体を介した脱顆粒に対する細胞外プリンの影響. ATP プリン研究会: 病態と細胞外プリン-治療標的としての可能性を探る. 岡崎, 9 月.
- 9) 西 晴久, Pelleg A¹⁾, Thile M (Ludwig-Maximilians-Universität), Schulman E S¹⁾ (Drexel Univ Col of Med). ヒト肺由来肥満細胞の FcεRI 刺激を介した脱顆粒に対する細胞外プリンの作用. 第 119 回日本薬理学会関東部会. 東京, 10 月. [日薬理誌 2009; 133 (1): 16P]
- 10) 堀 誠治. キノロン薬の痙攣誘発作用と非ステロイド薬との薬物相互作用 - Sitafloxacin と Levofloxacin の比較検討 - . 第 55 回日本化学療法学会東日本支部総会. さいたま, 10 月.
- 11) 藤井美帆¹⁾, 荻野弘美¹⁾, 木津純子¹⁾(慶大), 堀 誠治. ニューキノロン系抗菌薬のマウス体温に及ぼす影響. 第 55 回日本化学療法学会東日本支部総会. さいたま, 10 月.
- 12) 荻野弘美¹⁾, 藤井美帆¹⁾, 木津純子¹⁾(慶大), 堀 誠治. ニューキノロン系抗菌薬の炎症性サイトカインに及ぼす影響. 第 55 回日本化学療法学会東日本支部総会. さいたま, 10 月.
- 13) Suzuki K, Baba S, Ubukata K, Totsuka K, Hori S, Nakashima M, Sunakawa K (ME-1211 Pediatric Study Committee). A double-blind comparative study of a novel oral carbapenem tebipenem pivoxil (ME1211) vs cefditoren pivoxil in pediatric patients with acute otitis media. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, Oct.
- 14) 堀 誠治. (シンポジウム 8) 有害事象と副作用情報の解釈と取り扱い: 安全性情報の学問的評価を行う立場から. 第 29 回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12 月.
- 15) 堀 誠治. (シンポジウム 10) 治験からわかること, 製造販売後から知りたいこと: 安全性評価の立場から. 第 29 回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12 月.
- 16) 堀 誠治, 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 木津純子¹⁾(慶大). 看護学生の日常生活における手洗い, マスクに関する実態調査. 第 24 回日本環境感染学会総会. 横浜, 2 月. [日環境感染会誌 2009; 24(Suppl.): 524]
- 17) Momiyama T. Developmental changes in the calcium channel and D1-like receptors involved in the glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. 9th International Conference on AD/PD. Prague, Mar.
- 18) 籾山俊彦, 笹岡俊邦¹⁾, 佐藤朝子¹⁾, 勝木元也¹⁾(基生研). ドーパミン受容体ノックアウトマウス線条体の

抑制性シナプス伝達解析. 第 82 回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. [J Pharmacol Sci 2009; 109(Suppl. 1): 117P]

19) 西 晴久, Pelleg A¹⁾, Thile M (Ludwig-Maximilians-Universität), Schulman ES¹⁾ (Drexel Univ Col of Med). ヒト肺由来肥満細胞の FcεRI 刺激を介したヒスタミン放出に対する細胞外プリンの作用. 第 82 回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. [J Pharmacol Sci 2009; 109(Suppl. 1): 204P]

20) 池田恵一. 心臓の酸化ストレスおよび炎症ストレスと Urocortin 分泌. 第 82 回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. [J Pharmacol Sci 2009; 109(Suppl. 1): 169P]

IV. 著 書

- 1) 堀 誠治. PK/PD パラメータ. 山口恵三, 戸塚恭一編. Key Word 感染症. 第 2 版. 東京: 先端医学社, 2008. p.238-40.
- 2) 木村直史. 第 1 章 13) 主な臓器(脳, 心, 肺)の循環調節の概説, 14) 血圧調節の機序, 15) 血流の局所調節の機序の概説. 後藤英司, 木村一雄, 小西真人編. 循環器系: コア・カリキュラム テキスト. 東京: 文光堂, 2008. p.48-62.
- 3) 堀 誠治. 科学的な抗菌薬の使用法. 社団法人日本化学療法学会抗菌薬化学療法認定医認定制度審議委員会編. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト. 東京: 社団法人日本化学療法学会, 2008. p.30-41.
- 4) 堀 誠治. 抗菌薬の用法・用量の設定. 木津純子編. これからの薬剤師: からだの科学増刊. 東京: 日本評論社, 2009. p.105.
- 5) 堀 誠治. 薬の安全性と薬剤師. 木津純子編. これからの薬剤師: からだの科学増刊. 東京: 日本評論社, 2009. p.176-9.

V. その他

- 1) 木村直史. 薬物と看護. 看護学入門: 2 巻: 食生活と栄養・薬物と看護. 2009 年版. 木村直史, 阿部好文. 東京. メヂカルフレンド社, 2008. p.81-226.

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 outward) | 人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理, 移植臓器の病理 |
| 教授: 福永 眞治
(病院病理部に outward) | 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 outward) | 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 outward) | 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 outward) | 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 | 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 outward) | 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 outward) | 人体病理学: 特に腎組織病理 |
| 講師: 原田 徹
(病院病理部に outward) | 人体病理学: 特に肺腫瘍, 臓器の基本構築 |

教育・研究概要

I. 肝臓に関する研究

1. これまでの研究結果から, 慢性肝炎から肝硬変に至る肝小葉の改築過程は, 正常の安定構造から, 傷害により構造の不安定化が生じ, そこより安定化を求め再生結節形成に行き着いたと考えられる。生物という熱力学的非平衡系における, 「自己形成」から捉えられる事がわかった。

2. ヒト肝の光顕ブロックから連続切片を作成し, その再構築の観察から, アルコール性肝炎から肝硬変に至る形態変容を理解するには, 機軸として正常肝の正確な認識を要する。動脈系の検索を終え, 現在は肝リンパ管を追求している。

3. 解剖例を用いた肝臓組織の胆管の経年変化の

消長についてポイントカウンティングを用いて検討した。

II. 腎に関する研究

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

2. 腎尿管進行性病変：過形成・異形成・腺腫例が教室に約 150 病変ファイルされている。これらの臨床病理学的・組織学的検討を行った。

3. 腎臓の炎症性偽腫瘍症例を経験した。形質細胞浸潤を伴う肉芽，巨細胞性肉芽腫からなり，真菌，抗酸菌を検出した。また，IgG4 陽性細胞の増加がみられた。

4. 我が国での後向き多施設共同研究：全国大学病院，腎専門施設を中心とした厚生労働科学研究費進行性腎障害に関する調査研究班を母体とし，内科・小児科 287 症例を対象に解析した。臨床と病情報の相関性ならびに各病変の臨床予後への影響を後向きに統計解析し，IgA 腎症を構成する病理パラメータの予後予測因子としての役割に関する実証的なデータを出すことにより，エヴィデンスに基づく組織学的重症度分類を完成させた。

5. IgA 腎症国際組織分類委員会の成果：世界各国から収集された総計 265 症例を，18 人の腎病理医が診断しその臨床病情報を解析した結果が 2008 年の第 2 回国際組織分類委員会で検討された。このエヴィデンスに基づいた IgA 腎症の組織学的分類が誌上発表される。

6. 政策医療ネットワーク共同研究：腎疾患治療指針に役立つ病理診断基準作成とその腎ネットワーク内での標準化についての研究。政策医療腎ネットワークにより，過去 4 年間にわたり 1,600 件の腎生検ガラス標本と臨床情報が送付され，腎病理専門医による確認のもとに臨床・病情報が共通の基準で蓄積された。これを基盤に，腎生検からみた各種腎疾患の全国縦断的頻度分布，年代別分布，臨床診断と病因・病型病理診断との対応，慢性腎臓病 (CKD) 病期の頻度，層別化蛋白尿頻度について，我が国の腎生検病理診断統計に関する具体的な数値を得ることができた。

7. 妊娠高血圧性腎症：19 例の組織学的解析で血栓性微小血管症や巣状糸球体硬化症がみられ，髓放線部障害を伴い，腎血管性高血圧症との関連が示唆された。

8. 腎臓に発生する希な軟部腫瘍 (腎の angio-

sarcoma, 腎の pigmented perivascular epithelioid cell tumor) について詳細に検討した。

III. 消化管に関する研究

食道：外科的に切除された食道表在癌を用いて，食道表在癌におけるリンパ節転移の危険因子について検索した。特に脈管侵襲を特殊染色により，正確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，大腸癌と同様脈管侵襲であった。

IV. 産婦人科に関する研究

1. 卵巣の経年性変化：組織計測的手法を用いて卵巣の経年性変化について検討した。卵巣は 30 歳以後から萎縮を始め，閉経期以後高度の萎縮を示し，萎縮の本体は髓質であることを明らかにした。

2. Ovarian atypical endometriosis と malignant ovarian tumor との関係について，また子宮の cotyledonoid dissecting leiomyoma について臨床病理学的検討を行った。

V. 泌尿生殖器に関する研究

前立腺癌に関する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。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，包括的な結論を得た。

VI. 呼吸器に関する研究

1956～2005 年に蓄積された 787 例の肺癌剖検症例を用い，原発性肺癌の臓器転移の実態を解明するべく解析を行った。現在，肺癌においては化学療法適応評価が，診断業務上日常化しつつある。アジア・女性・非喫煙者・腺癌に対して，イレッサ (ゲフニチブ) の効果が証明されつつあり，その際 EGFR 遺伝子の検索が重要となっている。これに対する準備を検討中である。

VII. その他

1. 「相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム」の NEDO 研究班において安全性，治療効果に使用された実験動物の (ネズミ，ウサギ) の組織学的評価を行った。ナノ滴を投与し，治療用超音波を照射した肝臓には，軽度から高度までの 4 段階の傷害がみられることを明らかにした。

2. 癌の発生・進展に関連する責任遺伝子の検索：癌の発生・進展に関連する責任癌抑制遺伝子を検索

する目的で、実際に人体内に発生した肝癌や肝癌組織を対象とし、顕微鏡下で癌部、非癌部組織細胞との違いを形態学的に観察する。そして、分子生物学的手法により、癌細胞と正常細胞の間に染色体上或いは遺伝子上の違いを比較検討することで、関連遺伝子を見出すことが可能と考え検索解析を行っている。

「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、この基本的役割分担は変わらない。平成20年4月時点で、講座から本院病理部に助教1人、分院病理部から講座に講師1人、助教1人、本院病理部から分院病理部に助教1人、出張病院から分院病理部に講師1人が、それぞれ異動した。この結果平成20年度の病理学講座は、教授1人、准教授1人、講師4人、助教2人、本院病理部は准教授1人、講師2人、助教2人のスタッフでスタートした。分院病理部の陣容は昨年度と同様であった。その後平成20年1月に講座の講師1人が、および3月に病院病理部の講師1人が退職した。病理部、講座ともに欠員を生じている状態であるが、そのため昨年度から引き続き講座のスタッフが本院病理部に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。昨年度のからの病理医不足が解決されないままに推移しているという状態である。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ことは昨年度も記した。幸いなことに2年目の初期研修医一人が入局を希望して、病院病理部で研修を行ったことは大きな希望である。

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が行われた。前者では主に病因病態、炎症、代謝、腫瘍などのユニットで病理学を教え、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た。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。3年生については週1回、4月―7月と昨年度と変わらなかったが、後者についてはコマ数が23回から19回に大幅に減少、5月にスタートし11

月に終了した。このコマ数の減少に対しては実習対象疾患を代表的なものに絞りこむことで対応したが、皮膚病理などは割愛せざるを得なかった。実習形式に関しては従来の形式を踏襲、本年も学生をグループ分けして指導する方式を採った。昨年度から導入したスケッチを毎回回収しその都度評価するという形式によって、ややもすると雰囲気は緩みがちとなる実習に、適度な緊張感を持たらすという良い効果が得られた。その他、3年症候学演習、研究室配属、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、本年度より研修医を対象とするCPCに学生が参加するという形式に変わったっており、3年生から6年生までが参加している。

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、年々回答に対する要求度が増大する臨床のニーズに応えている。前述のように人員不足の中で病理部、講座の皆が協力して、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。病理解剖の数は100体を下回って大分経つが、回復の傾向は見られない。病理解剖の重要性を鑑みるに臨床医、特に指導者の奮起を促したい。なお医療関連死に関するモデル事業関連の解剖も行われた。

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ることに本年も変わりがなかった。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いる。日常業務と研究のバランスがうまく取れるようにするためには、如何に優れた病理医を育成するかに掛っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nagastuma K, Hayashi Y (Kochi Univ), Hano H, Sagara H (Tokyo Univ), Murakami K (Tohoku Welfare Pension Hosp), Saito M (National Institute of Infectious Diseases), Masaki T, Lu T, Tanaka M, Enzan H (Chikamori Hosp), Aizawa Y, Tajiri H, Matsuura T. Lecithin: retinol acyltransferase protein is distributed in both hepatic stellate cell and endothelial cells of normal rodent and human

- liver. *Liver Int* 2009; 29(1): 47-54.
- 2) Wakui S¹⁾, Muto T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Ishida K¹⁾, Nakano M, Takahashi H, Suzuki Y¹⁾(¹Azabu Univ) Furusato M, Hano H. Sertoli-Leydig cell tumor of the testis in a sprague-dawley rat. *J Am Assoc Lab Anim* 2008; 47(6): 67-70.
 - 3) Omi H Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Kawaguchi R, Umehara N, Sugiura K, Saito M, Kiyono T, Tanaka T. Establishment of an immortalized human extravillous trophoblast cell line by retroviral infection of E6/E7/hTERT and its transcriptional profile during hypoxia and reoxygenation. *Int J Mol Med* 2009; 23(2): 229-36.
 - 4) Kanetsuna Y, Horita S¹⁾, Tanabe K¹⁾, Teraoka S¹⁾, Hattori M¹⁾, Toki D¹⁾(¹Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. Is patchy tubular injury a histopathological marker of acute rejection? *Clin Transplant* 2008; 22(Suppl. 19): 13-8.
 - 5) Kushima M¹⁾, Akita H¹⁾, Ota H¹⁾, Masuda S¹⁾(¹Showa Univ), Fukunaga M. Benign transitional epithelial(urothelial) cyst of the ovary: proposal of a new entity in the sub-classification of ovarian transitional cell tumor. *Showa Univ J Med Sci* 2008; 20(3): 179-85.
 - 6) Li X¹⁾, Ishida H¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾(¹Tokyo Women's Med Univ). Poorgraft outcome in recipients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies after living related kidney transplantation. *Transpl Int* 2008; 21(12): 1145-52.
 - 7) Saitou M, Isonishi S, Hamada T, Kiyokawa T, Tachibana T, Ishikawa H, Yasuda M. Mitochondrial ultrastructure-associated chemotherapy response in ovarian cancer. *Oncol Rep* 2009; 21(1): 199-204.
 - 8) Shimizu T¹⁾, Ishida H¹⁾, Shirakawa H¹⁾, Omoto K¹⁾, Tanabe K¹⁾(¹Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. Clinical and histological analysis of chronic tacrolimus nephrotoxicity in renal allografts. *Transpl Proc* 2008; 40(7): 2370-2.
 - 9) Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Numerical analysis of the autofluorescence intensity of neoplastic and non-neoplastic colorectal lesions by using a novel videoendoscopy system. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(3): 726-33.
 - 10) Nakano M, Takahashi H, Shiraishi T(Mie Univ), Lu T, Furusato M, Wakui S, Hano H. Prediction of clinically insignificant prostate cancer by detection of allelic imbalance at 6q, 8p and 13q. *Pathol Int* 2008; 58(7): 415-20.
 - 11) Sasajima Y¹⁾, Mikami Y(Kyoto Univ), Kaku T²⁾, Kiyokawa T, Ohishi Y²⁾(²Kyushu Univ), Hamada T, Sasaki T³⁾, Fujita H³⁾(³Hokkaido Cancer Society), Moriya T(Kawasaki Med Univ), Kasamatsu T¹⁾(¹National Cancer Centre Hosp), Tsuda H(National Med Coll). Gross features of lobular endocervical glandular hyperplasia in comparison with minimal-deviation adenocarcinoma and stage Ib endocervical-type mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 2008; 53(4): 487-90.
 - 12) Mikami Y(Kyoto Univ), Kiyokawa T, Sasajima Y(National Cancer Centre Hosp), Teramoto N(Shikoku Cancer Centre), Wakasa T(Osaka Red Cross Hosp), Wakasa K(Osaka City Univ), Hata S(Kawasaki Univ). Reappraisal of synchronous and multifocal mucinous lesions of the female genital tract: a close association with gastric metaplasia. *Histopathology* 2009; 54(2): 184-91.
 - 13) Lu T, Hano H. Deletion at chromosome arms 6q16-22 and 10q22.3-23.1 associated with initiation of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11(4): 357-61.
 - 14) Nogi H, Kobayashi T, Tabei I, Kawase K, Toriumi Y, Suzuki M, Morikawa T, Uchida K. The predictive value of PgR and HER-2 for response to primary systemic chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(4): 340-4.
 - 15) Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, Tabei I, Kawase K, Toriumi Y, Fukushima H, Uchida K. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer. *Oncol Rep* 2009; 21(2): 413-7.
 - 16) Kinoshita S, Hirano A, Komine K, Kobayashi S, Takeyama H, Uchida K, Morikawa T, Nagase J(Nagase Surg), Sakamoto G(Sakamoto Clin). Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the breast: report of a case. *Surg Today* 2008; 38(8): 734-8.
 - 17) Hayashi T, Kawahara H, Yoshimoto K, Kashiwagi H, Yanaga K, Komine K. Early cystoadenocarcinoma of vermiform appendix simulating submucosal tumor of the cecum. *Int J Surg* 2008; 6(6): e15-7.
 - 18) Toki D¹⁾, Ishida H¹⁾, Setoguchi K¹⁾, Shimizu T¹⁾, Omoto K¹⁾, Shirakawa H¹⁾, Iida S¹⁾, Horita S¹⁾, Furusawa M¹⁾, Ishizuka T¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾(¹Tokyo Women's Med Univ). Acute antibody-

mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: Long-term impact and risk factors. *Am J Transplant* 2009; 9(3): 567-77.

- 19) Taneda S¹⁾, Honda K¹⁾, Horita S¹⁾, Koyama I¹⁾, Teraoka S¹⁾, Oda H¹⁾(¹Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. Light chain deposition disease after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 621-5.
- 20) Yamamoto I, Horita S¹⁾, Takahashi T(Vanderbilt Univ), Kobayashi A, Toki D¹⁾, Tanabe K¹⁾, Hattori M¹⁾, Teraoka S¹⁾(¹Tokyo Women's Med Univ), Aita K²⁾, Nagata M²⁾(²Tsukuba Univ), Yamaguchi Y. Caveolin-1 expression is a distinct feature of chronic rejection-induced transplant capillaropathy. *Am J Transplant* 2008; 8(12): 2627-35.
- 21) Ishida H¹⁾, Omoto K¹⁾, Shimizu T¹⁾, Shirakawa H¹⁾, Nishida H¹⁾, Li X¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾(¹Tokyo Women's Med Univ). Usefulness of splenectomy for chronic active antibody-mediated rejection after renal transplantation. *Transpl Int* 2008; 21(6): 602-4.
- 22) Isonishi S, Nishii H, Saitou M, Yasuda M, Kiyokawa T, Fukunaga M, Ishikawa H, Tanaka T. Small cell carcinoma of the ovary: clinical and biological study. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(2): 161-5.
- 23) Kamoi S¹⁾, Ohaki Y¹⁾, Mori O¹⁾, Kurose K¹⁾, Fukunaga M, Takeshita T¹⁾(¹Nihon Med Univ). Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progestin until complete disappearance of carcinomatous foci-review of more than 25 biopsies from five patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(6): 1305-14.
- 24) Hamada T, Kiyokawa T, Nomura K, Hano H. Immunohistochemical analysis of reserve cell-link cells of ovarian mullerian mucinous/mixed epithelial borderline tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(2): 199-206.
- 25) 山本順啓, 佐々木裕, 下村達也, 車 英俊, 三木健太, 池本 庸, 山崎春城, 中野雅貴, 鷹橋浩幸, 颯川 晋. ホルモン抵抗性前立腺癌の予後予測ノモグラムの有用性の検討. *泌外* 2008; 21(8): 1139-40.
- 26) 城 謙輔. IgA 腎症の病理学的分類(国際分類の基本的考え方も含めて). *日腎会誌* 2008; 50(4): 448-55.
- 27) 梅澤 敬, 池上雅博, 二階堂孝. 慈恵医大病院病理部における環境改善. *診断病理* 2009; 26(1): 1-2.
- 28) 二上敏樹, 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. Narrow Band Imaging (NBI) 拡大観察を用いた大腸腫瘍性病変の異型度・深達度診断能の検討. *日消内視鏡会*

誌 2009; 51(1): 10-9.

- 29) 山本 泉, 山口 裕. 【腎移植】 腎移植の検査 腎移植病理. *臨検* 2008; 52(7): 803-7.
- 30) 土岐大介¹⁾, 石田英樹¹⁾, 堀田 茂¹⁾, 清水朋一¹⁾, 尾本和也¹⁾, 白川浩希¹⁾, 瀬戸口誠¹⁾, 飯田祥一¹⁾, 西田隼人¹⁾, 山口 裕, 田邊一成¹⁾(¹東女医大). 腎移植レシピエントにおける低用量リツキシマブの末梢血および脾臓内 B 細胞に対する影響. *今日の移植* 2008; 21(6): 643-8.

II. 総 説

- 1) Fukunaga M, Takahashi H, Yasuda M. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Pathol Res Pract* 2008; 204(9): 671-6.
- 2) 金網友木子, 山口 裕. 【知っておきたい最新の腎移植知識】移植腎病理 Banff 分類を中心に. *腎と透析* 2008; 65(3): 382-88.
- 3) 鈴木正章, 河上牧夫(東女医大八千代医療センター), 佐々木学, 鷹橋浩幸, 原田 徹. 【外科病理マニュアル】私のこだわり・工夫 前立腺全摘出術材料の切り出しおよび報告時の工夫. *病理と臨* 2008; 26(臨増): 398-401.
- 4) 城 謙輔. デンスデポジット病と膜性増殖性糸球体腎炎 II 型. *Nephrol Fronti* 2008; 7(2): 158-61.
- 5) 清川貴子. 卵巣癌の組織学的分化度(grading)と問題点. *病理と臨* 2008; 26(5): 520-1.
- 6) 池上雅博, 三戸部慈実, 小池裕人, 斎藤彰一, 為我井芳郎(国立国際医療センター). 【大腸癌の発生・発育進展】大腸癌の発生・発育進展に関する病理学的解析 組織形態から. *胃と腸* 2008; 43(13): 1947-55.
- 7) 鷹橋浩幸. 【癌の治療効果と病理組織診断】前立腺癌の各種治療法と病理学的変化. *病理と臨* 2008; 26(5): 473-81.
- 8) 福永真治. 【軟部腫瘍診断 2009】血管性腫瘍の概念とその多様性. *臨画像* 2009; 25(1): 62-71.
- 9) 羽野 寛. 肝臓の病理形態学: 「小葉の改築」を中心に. *慈恵医大誌* 2009; 124(2): 49-62.
- 10) 清川貴子, 濱田智美. 【外科病理マニュアル】各論 子宮付属器. *病理と臨* 2008; 26(臨増): 310-4.

III. 学会発表

- 1) Hano H, Lu T, Chiba S, Nagatsuma K, Inagaki T. Tree-dimensional observation on the evolution of fibrosis in the relatively early-to-mid stage of nonalcoholic steatohepatitis. XXVII International Congress of the International Academy of Pathology. Athens, Oct. [Histopathology 2008; 53(Suppl.

- 1) : 258]
- 2) 千葉 諭, 永妻啓介, 鹿 智恵, 遠藤泰彦, 鈴木正章, 羽野 寛. 腎臓の炎症性偽腫瘍の1例. 第97回日本病理学会総会. 金沢, 5月. [日病理会誌 2008; 97(1) : 344]
- 3) 鹿 智恵, 羽野 寛. 肝細胞がんの発生と転移に関連する8p22-23の高頻度欠失と意義. 第97回日本病理学会総会. 金沢, 5月. [日病理会誌 2008; 97(1) : 253]
- 4) Lu T, Hano H, Ikegami M. Lack of association between DLC-1 genetis alteration and hepatocarcinogenesis. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Nagoya, Oct. [日癌会総会記 2008; 67回 : 141]
- 5) 山口 裕. 腎尿管間質病変の見方, 考え方. 第51回日本腎臓学会総会. 福岡, 5月. [日腎会誌 2008; 50(3) : 249]
- 6) 山口 裕, 金網友木子, 本田一穂(東女医大), 藤井晶子(三井記念病院), 北村博司(国立病院機構千葉東病院), 長田道夫(筑波大), 山中宣昭(東京腎臓研究所). IgG4関連腎症の病理組織学的検討. 第97回日本病理学会総会. 金沢, 5月. [日病理会誌 2008; 97(1) : 224]
- 7) 福永眞治. Borderline endometrioid tumor of the ovary. 第29回婦人科病理研究会. 川越, 6月.
- 8) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor(PECOMA) of soft tissue. XXVII International Congress of the International Academy of Pathology. Athena, Oct. [Mod Pathol 2008; 19(Suppl. 3) : 95]
- 9) Fukunaga M. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar Club: 3rd Symposium in Anatomic Pathology. Mexico City, June.
- 10) Fukunaga M. Agniomyofibroblastoma of the vulva. Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar Club: 3rd Symposium in Anatomic Pathology. Mexico City, June.
- 11) 福永眞治. A clinicopathologic study of ovarian atypical endometriosis(AEM). 第97回日本病理学会総会. 金沢, 5月. [日病理会誌 2008; 97(1) : 218]
- 12) 福永眞治. 軟部腫瘍診断における問題点. 第49回日本臨床細胞学会総会(春期大会). 東京, 6月. [日臨細胞会誌 2008; 47(Suppl. 1) : 120]
- 13) 原田 徹, 小池裕人, 野村浩一, 鈴木正章, 羽野 寛. Warthin 腫瘍に扁平上皮癌が合併した耳下腺腫瘍の一例. 第97回日本病理学会総会. 金沢, 5月. [日病理会誌 2008; 97(1) : 324]
- 14) 池上雅博. 大腸癌の発育進展と大腸 sm 癌の治療. 第116回消化器がん治療研究会. 東京, 11月.
- 15) 山口 裕. 加令と腎病理. 第51回日本腎臓学会総会. 福岡, 5月. [日腎会誌 2008; 50(3) : 233]
- 16) 鷹橋浩幸. 前立腺癌診断と新改定グリソン分類(ISUP2005). 第96回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月.
- 17) 鷹橋浩幸, 鹿 智恵, 中野雅貴, 古里征国, 羽野 寛. Allelic imbalance(AI)解析による前立腺微小癌と臨床癌の判別. 第97回日本病理学会総会. 金沢, 5月. [日病理会誌 2008; 97(1) : 143]
- 18) 酒田昭彦, 中山順今. 自然経過を辿り, 右心不全で急死した原発性肺高血圧症の一例. 第54回日本病理学会秋期特別総会. 松山, 11月. [日病理会誌 2008; 97(2) : 30]
- 19) 鷹橋浩幸. 前立腺病理診断とグリソン分類(ISUP2005)の運用方法. 第14回鹿児島前立腺研究会. 鹿児島, 9月.
- 20) Takahashi H, Nakano M, Furusato M, Hano H. Chromosomal deletions at 6q, 8p, and13q in the early development of prostate cancer. 98th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. Boston, Mar. [Mod Pathol 2009; 22(Suppl. 1) : 195A]

IV. 著 書

- 1) 清水朋一(東女医大), 山口 裕. VIII. 移植 腎生検からみた拒絶反応の時代的変遷—Banff 分類の経緯と変遷および Banff07 分類について—. 御手洗哲也(埼玉医大総合医療センター), 東原英二(杏林大), 秋澤忠男(昭和大), 五十嵐隆(東京大), 金井好克(大阪大)編. Annual Review 腎臓. 東京: 中外医学社, 2009. p.183-200.

V. その他

- 1) 河本輝敬¹⁾, 宮田あかね¹⁾, 岡村恵子¹⁾, 青木陽子¹⁾, 小野寺潤子¹⁾, 今川信行¹⁾, 大和竜夫¹⁾, 木村英三¹⁾, 山田隆之¹⁾(佼成病院), 原田 徹. 子宮頸部より発生した嚢胞性子宮腺筋症の1例. 日産婦東京会誌 2008; 57(4) : 519-25.
- 2) Fujita A¹⁾, Horita S¹⁾, Sannomiya A¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Teraoka S¹⁾(Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. An ABO-incompatible renal transplant patient who developed severe antibody-mediated vascular rejection 36 days after transplantation. Clin Transplant 2008; 22(Suppl. 19) : 47-9.
- 3) Isonishi S, Ogura A, Kiyokawa T, Suzuki M, Kunito S, Hirama M, Tachibana T, Ochiai K, Tanaka T. Alpha-fetoprotein(AFP)-producing

ovarian-tumor in an elderly woman. Int J Clin Oncol 2009; 14(1): 70-3.

- 4) 中村龍太, 小田原俊一, 内山 幹, 石井宏則, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼俊朗, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 小峯多雅, 藤瀬清隆, 田尻久雄. PPI 抵抗性胃噴門部潰瘍の1例. PPI 抵抗性胃噴門部潰瘍の1例. Prog Dig Endosc 2008; 72(2): 66-7.
- 5) Mori R, Nakajima M, Sakai H, Fukunaga M, Abe T. Pineal germinoma with a prominent epithelioid cell granuloma component. Neurol Med-Chir 2008; 48(12): 573-5.

ウイルス学講座

教授: 近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学
助教: 鎌田美乃里 ウイルス学, 血液学
助教: 嶋田 和也 ウイルス学, 分子生物学

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. 看護学校講義

慈恵看護専門学校においてウイルス学の講義を16コマ担当した。

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) 感染と疲労との関係に関する研究

疲労の蓄積は様々な疾患の引き金になるだけでなく, 過労死を引き起こすこともまれではない。この様な障害を生じないためには, 「疲れたら休む」ことが最も良い解決法であり, 疲労を感じる感覚である「疲労感」は, 痛み, 発熱, 眠気と同様に生体を守る大切なシグナルである。ところが, 「疲労感」は比較的曖昧な感覚で, 報酬や達成感といった要素によって減殺されてしまう他, 人によって疲労を感じる度合いには大きな差がある。この様な問題を解決するためには, 疲労のメカニズムを解明して, 疲労を客観的に定量, 評価することが必要である。しかし, 現在のところ「疲労」が生じる機序や, 人が「疲労」を感じる機序など, 疲労のメカニズムに関しては, ほとんど判っていない。最近, 疲労の原因

物質として有名であった乳酸が、実は疲労を和らげるために増加する物質であることが明らかになり、「疲労」のメカニズムに関する研究は、ますます混沌としてきている。

我々は、このような状況を解決するために、疲労とウイルスとの関係を検討している。「疲れるとカゼを引き易い」、「疲れるとヘルペスが出る」など、疲労とウイルスを結びつける現象は日常良く見られが、このような現象のメカニズムはほとんど解析されないまま、「疲労によって免疫が低下するからだろう」と思われている。「疲れるとヘルペスが出る」は、疲労時に単純ヘルペスウイルス1型 (herpes simplex virus type 1: HSV-1) の再活性化が生じることを示している。この現象は一般に、疲労によって免疫力が低下するために、ヘルペスウイルスが再活性化するために生じると説明されることが多い。ヘルペスウイルスの再活性化に関しては、免疫抑制状態の患者から再活性化ウイルスが高頻度で検出されることから、「免疫抑制が再活性化を誘導する」という誤解がなされてきた。実はこの現象は、再活性化したウイルスが免疫抑制状態では増殖し易いため起こることであり、ヘルペスウイルスの再活性化はむしろサイトカインの過剰産生によって誘導される傾向がある。このため、疲労とヘルペスウイルス再活性化の関係は、決着の着いた問題とは言えず、その裏側には新しい現象が隠れている可能性がある。

複雑な現象を、ウイルスの動態を探ることによって解析するという手法は、昔から用いられ、遺伝子発現や癌研究など多くの分野で利用されてきた。「疲れるとヘルペスが再活性化する」という現象は、「疲労」そのものを研究するのに重要なヒントを与えてくれると考えられる。HHV-6は、i) すべての人の体内で潜伏感染している、ii) 再活性化し易く、通常の仕事の疲労の刺激で再活性化を生じる、iii) 再活性化が唾液腺で生じるので、再活性化の程度をウイルス量で定量的に測定できる、iv) 唾液腺で再活性化するウイルスには宿主の免疫機構が作用しにくいので宿主の免疫機構に関係なく、再活性化の度合いを測定できる、などの長所を持つ。このため、HHV-6を利用した疲労の測定法は、非常に汎用性と客観性の高い測定法となり得る。

2. 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

慢性疲労症候群 (CFS) は、ウイルス感染症とよく似た症状を呈し、緩解と増悪を繰り返す慢性疾患である。原因ウイルスとしては、このような疾患の経

過がヘルペスウイルスの潜伏感染と再活性化と良く似ているため、ヘルペスウイルスとの関連が強く疑われている。なかでも、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) は、歴史的にCFSとの関連が最も疑われるウイルスであり、その潜伏感染そのものがCFSの病態と深く関わっている可能性がある。

HHV-6とCFSとの関係は、通常のウイルス検査では、その証拠を得ることが出来ない。しかし、EBVの様に潜伏感染・再活性化に関する研究が進み、様々なタイプの潜伏感染・持続感染の形式に対応するEBV核抗原 (Epstein-Barr virus nuclear antigen: EBNA) などの潜伏感染特異的な遺伝子産物が同定されれば、疾患と潜伏感染との関係を明らかにすることも可能となる。

EBVにおいては、4種類の潜伏感染状態が知られ、それぞれの潜伏感染状態に特徴的な疾患が知られている。また、それぞれの状態を特徴づける潜伏感染遺伝子産物も同定されている。我々は、HHV-6においても、EBNAの様な潜伏感染遺伝子産物を同定できれば、CFSなどの慢性疾患とウイルスとの関係を確定できるのではないかと考え、HHV-6の潜伏感染遺伝子を同定した。また、これらの潜伏感染遺伝子を用いて、HHV-6の潜伏感染状態を詳細に検討し、HHV-6がEBVと同様に、複数の潜伏感染状態を持つことを見出した。HHV-6の新たな潜伏感染状態は、潜伏感染状態のHHV-6が再活性化の誘導を受けた時に出現し、数日から2週間程度安定して存在できる。この状態では、ウイルス産生は見られず、増殖感染に関するウイルス遺伝子の発現も見られないが、潜伏感染遺伝子の発現亢進と、潜伏感染遺伝子にコードされる潜伏感染遺伝子蛋白の翻訳の開始が見られる。我々は、この新しい潜伏感染状態を中間状態 (intermediate phase) と名付けた。

中間状態では、HHV-6の潜伏感染蛋白の発現亢進が見られるため、潜伏感染蛋白の発現している細胞を抗原として、血中に潜伏感染蛋白に対する抗体を保有する者がいるかどうかを検討した。その結果、CFSの診断基準を満たす患者の約4割が、HHV-6潜伏感染蛋白に対する抗体を保有し、健康人はこの蛋白に対する抗体を保有しないことが判明した。これに対し、通常のHHV-6の抗体検査で使用されている、HHV-6の増殖感染で発現する構造蛋白に対する抗体価は、健康人では健康人とCFS患者で有意な差が見られなかった。

これらの結果は、HHV-6の潜伏感染状態の一つである中間状態を呈する細胞が、CFS患者におい

て異常に増加し、これに対する免疫反応が抗体として観察されたものであると考えられる。HHV-6は、マクロファージや脳内に潜伏感染を生じるため、活性の高い潜伏感染状態を呈する細胞がサイトカインの異常産生や中枢神経系に対する影響を与えることが示唆される。

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。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、上記のような問題を解決できる良いベクターとなると期待される。我々は、さらにHHV-6やHHV-7の特定の遺伝子領域を破壊することにより通常の細胞で増殖不能な非増殖性ウイルスを作成し、安全性をさらに向上させる研究を行っている。

HHV-6及びHHV-7は、CD4陽性T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージに効率良く遺伝子導入ができ、細胞毒性も低い。またHHV-6は、ナチュラルキラー(NK)細胞に高率で遺伝子導入が可能である。HHV-7は、マクロファージに高率で遺伝子導入できる。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、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ため、今年度からは、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なっている。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、最近、ようやく研究が可能となり、研究成果も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. 【疲労の科学と疲労克服】疲労とウイルス再活性化. *Med Bio* 2008; 5(4): 49-53.
- 2) 近藤一博. 【ウイルス感染とアレルギー】HHV-6の潜伏感染および再活性化の機構と関連疾患. *臨床免疫・アレルギー科* 2008; 50(3): 307-13.

III. 学会発表

- 1) 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56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 2) 嶋田和也, 近藤一博. スプライシング関連因子SART3のアンチセンスによるヒトヘルペスウイルス6(HHV-6) iel1/iel2 mRNAの選択的スプライシングに対する影響. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 3) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. 遺伝子治療を目的としたヒトヘルペスウイルス6ベクターの性状解析. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 4) 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潜伏感染中間状態特異的タンパクによる気分障害の発症機序. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 5) Kondo K, Kobayashi N, Shimada K, Kuratsune H, Matsunaga H. Identification of novel HHV-6 latent protein associated with mood disorders in CFS, depressive disorder, bipolar disorder and HHV-6 encephalopathy. *International Symposium on Viruses in Chronic Fatigue Syndrome*. Baltimore, June.

IV. 著 書

- 1) Kondo K. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus infection. In: Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H eds. Fatigue Science for Human Health. Tokyo: Springer Japan, 2008. p.137-52.

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，細菌感染学

教育・研究概要

I. *Staphylococcus epidermidis* の分泌するバイオフィーム破壊因子の解析

黄色ブドウ球菌は健常人の鼻腔から約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。一般的に、常在性細菌の存在により病原細菌の定着が阻止されていると考えられているが、その詳細は不明である。我々はこの常在性細菌による黄色ブドウ球菌に対する定着阻害を明らかにするため、以下の検討を行った。88名の健康成人男女の鼻腔の常在細菌を、遺伝学的手法を用いて調べた。その結果、我々は被験者の98%に常在性のブドウ球菌 *Staphylococcus epidermidis* が存在することを明らかにした。また *in vitro* 試験により、これらの単離された *S. epidermidis* の性質を解析した。その結果、我々は単離された *S. epidermidis* の50%が黄色ブドウ球菌の定着を阻害することを見出した。これらの結果から、*S. epidermidis* には黄色ブドウ球菌の定着を阻害する株（阻害性 *S. epidermidis*）と阻害しない株の2つのタイプがあることが明らかになった。また、阻害性 *S. epidermidis* が鼻腔に存在するヒトでは、黄色ブドウ球菌の検出率は有意に低いことを疫学調査によって明らかにした。さらに、阻害性 *S. epidermidis* から黄色ブドウ球菌の定着阻害を引き起こす因子を単離したところ、本因子はセリンプロテアーゼファミリーに属する27 kDaのタンパク質であることが判明した。本因子は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害するだけでなく、既に形成された強固なバイオフィームをも破壊する作用を有していた。

II. 臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成

ブドウ球菌によるバイオフィーム感染症は、血管内留置カテーテルや人工関節などの医療用デバイスに関連して生じることが多い。治療に難渋し、デバイスの温存は困難となる。臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成に関する詳細な検討は、バイオフィーム感染症の予防と治療法の確立に役立つと考えられる。慈恵医大附属病院の患者から分離されたブドウ球菌について、*in vitro* におけるバイオフィル

ム形成能、および構成成分の解析を行った。バイオフィーム形成株は MSSA の 29.2% (7/24 株)、MRSA の 29.2% (7/24 株)、表皮ブドウ球菌の 25.0% (7/28 株) に認められた。各菌種とも 7 株の形成株のうち 2 株は NaCl で、5 株がグルコースでバイオフィーム形成が誘導された。形成させたバイオフィームに多糖体分解酵素 (dispersin B) を作用させると表皮ブドウ球菌の 7 株中 4 株のバイオフィームが破壊されたが、黄色ブドウ球菌では 14 株中、1 株 (MRSA) のみだった。一方、タンパク質分解酵素 (proteinase K) では MSSA の 4 株、MRSA の 4 株でバイオフィームが破壊されたが、表皮ブドウ球菌では 2 株だった。これら 10 株の proteinase K に感受性のあるバイオフィームを形成する株のうち、7 株は DNA 分解酵素 (DNase I) でもバイオフィームの破壊が観察された。以上の結果より、臨床分離ブドウ球菌の *in vitro* におけるバイオフィームの形成頻度には菌種間で明らかな差はなかったが、バイオフィームの構成成分については表皮ブドウ球菌では多糖体性、黄色ブドウ球菌ではタンパク性が多いことが判った。またタンパク性のバイオフィームの構成成分には細胞外 DNA も多く含まれることが示唆された。

III. 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」への誘導および 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。

IV. 黄色ブドウ球菌の β -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

た宿主の防御反応が重要な役割を果たしている。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、黄色ブドウ球菌が血管内皮細胞の IL-8 産生を抑制する因子を分泌す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 β -hemolysin であることを同定した。

β -hemolysin は、血管内皮細胞に対して、細胞傷害性は示さずに、IL-8 産生を抑制した。 β -hemolysin は、TNF- α 誘導の IL-8 産生を mRNA、タンパクレベルで抑制し、好中球の血管内皮下への浸潤を阻害した。接着因子 ICAM-1 発現には影響しなかった。

これらのことから、黄色ブドウ球菌の産生する β -hemolysin は、血管内皮細胞における炎症シグナリングを阻害し、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。

V. *fnb* 欠損株を用いた黄色ブドウ球菌接着因子 FnBP の機能解析

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、次の結果を得た。① 各種細胞内への取り込み菌数が顕著に減少した。② マクロファージに対する炎症誘導が顕著に減少した。③ マウスに感染させた致死率、臓器への定着能、血清 IL-6 濃度が親株に比べ極めて低くなった。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。本年度は FnBPB および FnBPA/B 双方の欠損株を作成した。これらの欠損株を用いて、現在、細胞への感染実験および *in vivo* 感染実験を行っている。

更に上記の欠損株を用い、バイオフィーム形成における FnBPA,B の機能についても検討中である。現在までの結果から、バイオフィーム形成における FnBPB の重要性が示唆されている。

VI. 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。対数増殖期および定常期振盪培養した黄色ブドウ球菌臨床株 OK11 を使用した。フィブロネクチン (FN) 処理した菌を L 細胞培養系に添加し, 1 時間後の細胞内菌数を顕微鏡下で測定した。定常期に比べて対数増殖期の菌は多く取込まれたが, これは FnBP の発現量の違いによると考えられる。菌を取り込む際, L 細胞辺縁部には微小線維の著しい発達が認められ, 近隣に存在する菌を迅速に取り込む様子が GFP 標識 actin を発現させた細胞を用いた実験から明らかになった。

「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 (細菌・真菌と感染, 感染症総論) の講義を担当した。細菌学実習は, 100 名を数班に分け, 学生に密着して指導を行い, カリキュラムをよく理解させることができた。

3 年次医学生の実験室配属では計 7 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 15 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およびバイオフィーム形成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, β -hemolysin (β -toxin, sphingomyelinase C) であることを同定した。 β -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。 β -hemolysin は, NF- κ 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 FnBP が細胞への菌の定着・細胞内感染, およびマウスへの病原性に関与する事を明らかにした。また, FnBP はブ

ドウ球菌のバイオフィーム形成に重要な役割を果たしていることを示した。

臨床分離ブドウ球菌の約 30% がバイオフィームを形成することを見出した。

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 *rpoS* 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関与していると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) O-Uchi J, Sasaki H, Morimoto S, Kusakari Y, Shinji H, Obata T, Hongo K, Komukai K, Kurihara S. Interaction of alpha1-adrenoceptor subtypes with different G proteins induces opposite effects on cardiac L-type Ca²⁺ channel. *Circ Res* 2008; 102(11): 1378-88.
- 2) Tajima A, Iwase T, Shinji H, Seki K, Mizunoe Y. I Inhibition of endothelial interleukin-8 production and neutrophil transmigration by *Staphylococcus aureus* beta-hemolysin. *Infect Immun* 2009; 77(1): 327-34.

III. 学会発表

- 1) Mizunoe Y. Role of curli on biofilm formation and pathogenicity of *Escherichia coli*. Umea and Jikei University Joint Workshop. Umea, June.
- 2) Shinji H, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y. Role of Fibronectin-Binding Protein (FnBP) on the pathogenicity of *Staphylococcus aureus*. Umea and Jikei University Joint Workshop. Umea, June.
- 3) Tajima A, Iwase T, Shinji H, Mizunoe Y. Inhibition of endothelial IL-8 production and neutrophil transmigration. by *Staphylococcus aureus* β -hemolysin. Umea and Jikei University Joint Workshop. Umea, June.
- 4) Iwase T, Tajima T, Shinji H, Mizunoe Y. Inhibition of *Staphylococcus aureus* nasal colonization via commensalism. Umea and Jikei University Joint Workshop. Umea, June.
- 5) Seki K, Shinji H, Tajima A, Iwase T, Mizunoe Y. Virulence in mouse kidney shown by *Staphylo-*

coccus aureus of different growth stage. 13th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. Cairns, Sept.

- 6) 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 進士ひとみ, 関 啓子, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌による血管内皮細胞のIL-8抑制と好中球浸潤阻害. 第53回ブドウ球菌研究会. 東京, 9月.
- 7) 岩瀬忠行, 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 水之江義充. 常在細菌による病原細菌の定着阻害機構の解析. 第91回日本細菌学会関東支部総会. 長生郡, 10月.
- 8) 岩瀬忠行, 上原良雄(高知大学), 田嶋亜紀子, 進士ひとみ, 関 啓子, 縣 俊彦, 高田耕司, 益田昭吾, 佐藤文哉, 水之江義充. 常在細菌の分泌するバイオフィルム破壊因子による黄色ブドウ球菌の定着阻害. 第82回日本細菌学会総会. 名古屋, 3月.
- 9) 佐藤文哉, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 進士ひとみ, 関啓子, 水之江義充. 臨床分離ブドウ球菌のバイオフィルム形成能. 第82回日本細菌学会総会. 名古屋, 3月.

環境保健医学講座

- | | |
|------------|--|
| 教授: 柳澤 裕之 | 生体における必須微量元素の役割, 職業性および環境化学物質の毒性 (特に中毒性腎症) / 変異原性 / 発癌性, 磁場の生体影響, 職場のメンタルヘルス |
| 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, 必須微量元素の生態影響 |
| 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. 磁場の抗腫瘍効果に及ぼす影響

我々はこれまでに, 抗がん剤の染色体異常誘発性を静磁場が増強することを明らかにした。本研究では, これまでの知見を応用し, 静磁場が抗がん剤の抗がん効果を増強できるかを検討した。

マウス (Jcl: BDF1) にL1210細胞を移植し, 直ちに5テスラ (T) の超電導磁石内で全マウスが死亡するまで均一磁場中で連続曝露を行った。その結果, 磁場単独で, 16.5%, 静磁場とプレオマイシン (5mg/kg) の複合曝露で27.9%の延命率が認められた。勾配磁場とプレオマイシンの複合曝露では34.6%の延命効果が認められた。

2. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム

本研究において, X線と強静磁場複合曝露により観察される小核誘発と8-OHdG産生をアスコルビン酸により低減できるかを検討した。

BALB/cマウスに1GyのX線を照射し, 直ちに5Tの静磁場を24時間曝露したところ, X線単独照射時よりも有意に小核誘発頻度と8-OHdG産生が亢進した。アスコルビン酸を前投与してからX線と静磁場を複合曝露すると, 小核誘発頻度と8-OHdG産生が抑制された。以上の結果から, 1) X線照射により誘発される小核誘発とフリーラジカル産生が強静磁場曝露により亢進し, 2) 抗酸化剤により, それらが抑制されたと考えられる。

3. 亜鉛欠乏と酸化ストレス

亜鉛欠乏ラットでの食道粘膜病変と酸化ストレスの関与について検討した。亜鉛欠乏ラットの食道粘膜に錯角化 (parakeratosis) が認められたが、ラジカルスカベンジャーの tempol を投与することにより、食道粘膜の錯角化が減少する所見が見られた。亜鉛欠乏による食道粘膜の変化である錯角化のメカニズムの一つとして、活性酸素による酸化ストレスの関与が示唆された。

4. GCMS 分析による 8-ヒドロキシデオキシグアノシンの測定

生体に酸化ストレスが加わると、DNA が酸化損傷を受ける。DNA 中のグアニン塩基は、活性酸素の作用により酸化損傷を受け、8 位の炭素が酸化されることにより、8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) が生成される。この 8-OHdG は、DNA の酸化損傷を示す最もよい指標と考えられている。そこで、GCMS を用いた 8-OHdG の測定について検討を行った。

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. 高濃度酸素吸入と酸化ストレス

新生児期の酸素吸入と発癌リスクに関する実験的検証を行った。新生仔ラットへ高濃度酸素曝露を行い、8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) を DNA 損傷の指標として肝組織の影響を調べた。時間依存性で一時的に 8-OHdG は亢進したが、DNA 修復機構による抗酸化活性が示唆された。

3. 長期通院歴を有する糖尿病患者を対象とし、糖尿病網膜症発症に及ぼす血糖変動と年齢の影響を検討した。網膜症発症リスクは、HbA1C や FPG の平均値だけでなく、それらの変動 (SD) が大きくなるほど上昇し、高齢になるほど低下した。また、初診年齢 42 歳以上群では 42 歳未満群と比べ網膜症

発症が有意に抑制された。その要因として、FPG の変動が小さいこと、網膜症の好発年齢を過ぎた症例が多く含まれることなどが示唆された。

「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 (中毒学、腫瘍学)、臨床基礎医学 II (感染症)、臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで学生にとって理解しやすくなったと思われる。実習に関しては「平成 20 年度社会医学 I 実習報告書第 23 号」を発行した。

2. 研究について

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

実験的研究としては、必須微量元素の生体への影響—特に老化促進要因としての亜鉛欠乏症、磁場および高濃度酸素の発癌リスクアセスメントなどが行われた。これらは、学会発表や論文として公表され研究成果は上がっているものの、来年度も引き続き検討を要する。

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、糖尿病患者の疫学的研究、褥瘡に対する亜鉛補充療法の効果、職場のメンタルヘルスに関する研究など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) Suzuki Y, Takagi R, Kawasaki I, Matsudaira T, Yanagisawa H, Shimizu H. The micronucleus test and erythropoiesis: effects of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) on micronucleus formation. *Mutat Res* 2008; 655(1-2): 47-51.
- 2) Miyazaki T, Hara M, Ichiki A, Yamamoto Y, Takada A, Kido A, Nodera M, Yanagisawa H, Suzuki H, Saito K. An efficient novel method for analyzing STR loci from a single sperm captured by laser microdissection. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series* 2008; 1(1): 437-8.
- 3) Ichiki A, Miyazaki T, Nodera M, Suzuki H, Yanagisawa H. Ascorbate inhibits apoptosis of Kupffer cells during warm ischemia/reperfusion injury. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(82-3): 338-44.

4) 鈴木勇司, 池畑政輝(鉄道総合技術研究所). 磁場の抗腫瘍効果に及ぼす影響. 磁気健康科学研究振興財団助成研究成果報告書 2009; 3-5.

II. 総 説

1) 柳澤裕之. 亜鉛欠乏症の症状と治療. 日医新報 2008; 4414: 95-6.

III. 学会発表

1) Suzuki Y, Ikehata M, Kobayashi K, Yanagisawa H. A possible mechanism for the enhancement by co-exposure to static magnetic fields (SMF) of micronucleus formation by mutagens (Part 2). 日本環境変異原学会第 37 回大会. 宜野湾, 12 月.

2) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 強静磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすフリーラジカルの役割(3). 第 79 回日本衛生学会学術総会. 東京, 3 月. [日衛誌 2009; 64(2): 478]

3) 柳澤裕之. (サテライトセミナー: 亜鉛と疾患の密接な関係ー基礎から臨床までー) 知られざる国民病ー亜鉛欠乏症. 第 22 回日本臨床内科医学会. 長崎, 9 月.

4) 柳澤裕之. (市民公開講座: 微量元素と健康) アンチエイジングと微量元素. 第 19 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.

5) 柳澤裕之. 職場における重金属中毒とその予防対策. 日本医師会認定慈恵医師会産業医研修会. 東京, 7 月.

6) 柳澤裕之. これからの健診・新しい健診ー健康診断における微量金属測定の意義ー. 日本総合健診医学会第 37 回大会. 静岡, 1 月.

7) 柳澤裕之. 老化促進要因としての微量元素欠乏症ー微量元素の補充はアンチエイジング効果をもたらすかーオーバービュー&亜鉛欠乏と酸化ストレス. 第 19 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.

8) 小林 浩, 宮越雄一, 池田智純, 柳澤裕之. 新生仔ラットの酸素曝露による酸化的 DNA 損傷の解析(その 1). 第 79 回日本衛生学会学術総会. 東京, 3 月.

9) 宮越雄一, 千葉 輸, 鈴木勇司, 小林 浩, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏と酸化ストレス(第 1 報). 第 79 回日本衛生学会学術総会. 東京, 3 月.

10) Seki Y, Suzuki Y, Ikehata M, Yanagisawa H. Effect of indium chloride on micronucleus induction. 日本環境変異原学会第 37 回大会. 宜野湾, 12 月.

11) Suzuki Y, Ikehata M, Miyakoshi Y, Kobayashi K, Yanagisawa H. Effect of static magnetic fields on production of 8-OHdG in mice bone marrow cells. 日本環境変異原学会第 37 回大会. 宜野湾, 12 月.

12) 小林 浩, 宮越雄一, 柳澤裕之. 高濃度酸素曝露後の新生仔ラットにおける酸化的 DNA 損傷の解析ーコメットアッセイ法を中心としてー. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府, 9 月.

13) 宮越雄一, 鈴木勇司, 柳澤裕之. 塩化インジウムの発癌ー染色体異常誘発性を指標としてー. 第 19 回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7 月.

14) 小林 浩, 望月 徹, 池田智純, 宮越雄一, 柳澤裕之. 窒素酸素混合ガス使用による港湾潜水作業者の減圧症リスクの実態調査. 第 81 回日本産業衛生学会. 札幌, 6 月.

15) T. Agata, H. Yanagisawa, A. Tamakoshi, K. Saiki, Y. Inaba, M. Kurosawa, H. Ishihara, K. Kimura and K. Kubo. A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of HMV in Japan. 54th Respiratory Congress International. Anaheim, Oct.

16) Yanagisawa H. Zn-excess intake may cause an increase in systemic blood pressure and the deterioration of renal function through superoxide-induced oxidative stress. American Society of Nephrology 41st Annual Meeting & Scientific Exposition. Philadelphia, Oct. [J Am Soc Nephrol 2008; 19 (Abstracts Issue): 376A]

17) Mochizuki T, Ikeda T, Kobayashi K, Yanagisawa H. Decompression stress following multi-day diving. 3rd Conference U.S.-Japan Panel on Aerospace-Diving Physiology & Technology, and Hyperbaric Medicine. Nakatsu, Nov.

18) Ikeda T, Mochizuki T, Kobayashi K, Yanagisawa H. Japanese development of diving technology before WW II. 3rd Conference U.S.-Japan Panel on Aerospace-Diving Physiology & Technology, and Hyperbaric Medicine. Nakatsu, Nov.

19) Agata T, Yanagisawa H, Nishikawa H (Toyota Redcross University), Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo University), Nagai M (Saitama Medical University). A Longitudinal epidemiological study of respiratory disease about death rate, prevalence, tobacco smoking and cure systems in Japan and western countries. 5th Forum on Respiratory Tract Infections Doubts and Certainties in an Environment of Changing Patients and Pathogens. Balce-rona, Feb.

20) Agata T, Yanagisawa H, Tamakoshi A, Saiki K, Inaba Y, Kurosawa M, Ishihara H, Kimura K, Kubo K (Shinsyu University). A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of

法 医 学 講 座

IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦編著. 基本医学統計学:EBM・医学研究・SASへの応用. 5版. 東京: 中外医学社, 2009.

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、吸引が生じた時期についての判断が求められる場合がある。そこで、ミルク吸引後の諸臓器の組織所見の経時変化を調べるため、ラットを用いた動物実験を行った。吸引されたミルクは、時間経過とともに肺以外にも腎、脾において免疫組織学的に証明され、ミルク吸引の生活反応となりうる事がわかった。

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のには限界があり、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。溺死症例の保存血から nested-PCRを用いて高頻度に *Aeromonas sobria* に特異的なDNAが検出された。

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

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

2. 硫化水素中毒例において、硫化水素とその代謝物であるチオ硫酸塩のGC/MS分析を試みた。その結果、致死量の硫化物が全例で検出された。また、血液や尿だけでなく脳脊髄液も分析試料として有用であることが確認された。

III. その他

年齢推定法の確立

エナメル質形成時に取り込まれた放射性炭素量から正確な生年を推定し、法医学領域における年齢推定法への応用について検討した。

「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

法医学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500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、警察庁の法医学専門研究科研修（検視官育成のためのプログラム）への協力なども行い、社会貢献の一助を担っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwadate K, Aoyagi M, Sakai K, Ochiai E, Abe S, Maebashi K, Nakamura M, Fukui K. Feasibility of immunohistochemical examination of lungs to distinguish intravital milk aspiration from postmortem "Aspiration": an experimental study using a murine model. 法医の実際と研 2008; 51: 233-7.
- 2) 落合恵理子, 奈良明奈, 上村公一, 福井謙二, 青柳美輪子, 岩楯公晴. Ninhydrin 反応強度を指標としたDNA分析限界の客観的評価法(第2報) - 紙面に付着した脱落上皮細胞試料のDNA分析 -. DNA多型 2009; 17: 180-3.

III. 学会発表

- 1) Sakai K, Iwadate K, Abe S, Takatsu A. An analysis of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. 15th Summer Seminar of the Japanese Association of Forensic Pathology. Osaka, Sept. [Abstract Book 2008; 6]
- 2) 福井謙二, 岩楯公晴, 前橋恭子, 阿部俊太郎, 酒井健太郎, 青柳美輪子, 落合恵理子, 高津光洋. 死体材料におけるX染色体不活性化の偏りと年齢. 第92次日本法医学会総会. 長崎, 4月. [日法医誌 2008; 62(1): 62]
- 3) 青柳美輪子, 岩楯公晴, 福井謙二, 前橋恭子, 阿部俊太郎, 酒井健太郎, 落合恵理子. PCR法を用いた水棲細菌検出による溺死診断. 第92次日本法医学会総会. 長崎, 4月. [日法医誌 2008; 62(1): 89]
- 4) 落合恵理子, 福井謙二, 岩楯公晴, 前橋恭子, 阿部俊太郎, 酒井健太郎, 青柳美輪子, 内田恭子¹⁾, 奈良明奈¹⁾, 上村公一¹⁾(¹東京医歯大). Ninhydrin 反応強度を指標としたDNA分析限界の客観的評価法 紙面に付着した脱落上皮細胞試料のDNA分析. 第92次日本法医学会総会. 長崎, 4月. [日法医誌 2008; 62(1): 60]
- 5) 前橋恭子, 岩楯公晴, 阿部俊太郎, 酒井健太郎, 高津光洋, 福井謙二, 青柳美輪子, 落合理恵子, 中村美穂子. 硫化水素中毒剖検例における硫化物および代謝物のGC/MS分析事例. 第33回日本医用マスペクトル学会年会. 東京, 9月. [JSBMS Letters 2008: 33 (Supplement): 67]
- 6) 榎本瑠奈(東京医科歯科大学), 岩楯公晴, 落合恵理子, 青柳美輪子, 中村美穂子, 酒井健太郎, 阿部俊太郎, 前橋恭子, 福井謙二. 凍死(低体温症)所見に関する実験的研究. 第77回日本法医学会関東地方会. 東京, 11

月.

- 7) 松本紗里(東京医科歯科大学), 岩楯公晴, 落合恵理子, 青柳美輪子, 酒井健太郎, 阿部俊太郎, 前橋恭子, 福井謙二. 索溝の性状に関する実験的研究. 第92次日本法医学会総会. 長崎, 4月. [日法医誌 2008; 62(1): 81]
- 8) 鹿 智恵, 福井謙二, 千葉 諭, 永妻啓介, 羽野 寛. 肝細胞がんの発生における DLC1 の関連性について. 第97回日本病理学会総会. 金沢, 5月. [日病理会誌 2008; 9(1): 270]

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
准教授: 石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫
講師: 熊谷 正広 寄生虫症の臨床

教育・研究概要

I. マラリアとマスト細胞

マラリアは原虫感染症のうちで最も対策の急がれる熱帯病である。われわれは赤血球内のマラリア原虫への防御や病態発現は、自然免疫と獲得免疫を介して血管周囲に分布するマスト細胞が担うとする独自の仮説のもとに研究を進めてきた。これまでに、マスト細胞欠損動物では感染防御能が低下し、マスト細胞から分泌されるサイトカインである TNF や血管内皮増殖因子 (VEGF) が防御に関与することをネズミマラリアで明らかにしている。そこで、VEGF の作用を明らかにするため、ネズミマラリアにおける VEGF の受容体 (VEGFR) の同定を試みた。その結果、血管内皮細胞上の VEGFR2 を介する防御発現が明らかになった。一方、マクロファージ上に多く発現する VEGFR1 の関与は否定的であった。これらのマウスにおける実験結果をヒトで検証することを試みた。血清中の VEGF 値は熱帯熱マラリアおよび三日熱マラリアの患者で健康人に比して有意に増加していた。次にヒトのマスト細胞株からの VEGF 産生を検討した。培養したヒトのマスト細胞株を熱帯熱マラリア原虫または三日熱マラリア原虫の抽出物で刺激すると VEGF の分泌が認められた。マラリア患者の血清について可溶性 VEGFR を測定すると、健康人に較べて可溶性 VEGFR2 の有意な上昇がみられたが、可溶性 VEGFR1 の値には有意差がみられなかった。以上の知見から、ヒトとマウスのマラリア原虫感染において、マスト細胞に由来する VEGF が血管内皮細胞上の VEGFR2 を介して防御や病態に関与することが示唆され、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. 消化管寄生線虫の宿主腸管粘液に対する化学走性

消化管腔に存在する寄生虫は粘膜上の粘液の影響を最も強く受けている。また、その排除は虫体の殺滅を伴わず、虫体の定着を阻害することに依ると考えられている。つまり、消化管寄生虫の排除は T

細胞によって誘導されるものの、そのエフェクター分子は粘膜組織から粘液中に放出されて虫体に作用していると考えられる。そこで、エフェクターを含む粘液が消化管寄生虫にストレスなど何らかの影響を与えていることを想定し、マウスの小腸粘液に対するネズミの消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* の化学走性を調べた。マウスにおける *N. brasiliensis* の定着期（感染後5～6日）と排除期（同9～10日）の小腸粘液を用い、*N. brasiliensis* をシャーレ内の寒天の中央においた後に粘液を載せて37°C、5% CO₂ で培養した。排除期の粘液をシャーレの中心においた場合、*N. brasiliensis* は対照としておいたリン酸緩衝生理食塩水に比してより多く周辺へ移動した。粘液をシャーレの辺縁においた場合、周辺へ広がる *N. brasiliensis* の数が減少した。*N. brasiliensis* は排除期の粘液に対して負の化学走性を示したが、定着期の粘液に対しても同様の走性を示した。一方、小腸粘液の成分である胆汁に対しては、中心と辺縁の間に同心円状に分布する傾向にあった。これは、小腸が *N. brasiliensis* にとって必ずしもよい環境ではないが、胆汁を含めた他の因子がその定着に関与している可能性を示唆している。

III. アメーバの脱嚢と発育の機序

赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*: Eh) の嚢子内虫体は脱嚢誘導により運動性を回復し、嚢子壁に開けた小穴から運動性を介して脱嚢することから、脱嚢時にアクチン細胞骨格の再編成による運動性およびその調節は必須であると考えられる。そこで、アクチン細胞骨格再編成の最重要分子の一つであるアクチン脱重合分子コフィリン (cofilin: Cf) に注目して解析した。赤痢アメーバの脱嚢・発育のモデルとなる *E. invadens* (Ei) を用い、栄養型を嚢子形成液に移し3日間培養することにより嚢子を得て、この嚢子を栄養型培養液に戻すことにより脱嚢を誘導した。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、赤痢アメーバでは1種 (EhCf)、*E. invadens* では3種 (EiCf-1, Cf-2, Cf-3) のコフィリンの存在が判明した。リアルタイム RT-PCR により、EiCf の脱嚢誘導5時間後の mRNA 量を誘導前と比較したところ、すべてのコフィリンで mRNA 量の亢進が認められた。また、ウサギ抗 EiCf-2 抗体ならびにマウスモノクローナル抗アクチン抗体を用いた免疫蛍光染色によりコフィリンおよびアクチンの局在を調べた結果、栄養型においては細胞膜直下の領域が両者ともに染

色され、同じ局在を示した。とくに、仮足の部分は両者ともに強く染色され、アメーバの運動への関与が強く示唆された。嚢子においても両者とも細胞膜直下の周辺部に局在がみられた。以上の結果から、脱嚢誘導によるコフィリンの発現亢進、アクチンとの共局在、運動性との密接な関連が明らかになった。

IV. 完全長 cDNA を用いた *Entamoeba* のトランスクリプトーム解析

cDNA ライブラリーの構築はトランスクリプトーム解析に必須であるが、従来の方法では5'末端の欠損した不完全な cDNA しか得られない場合がほとんどであった。5'末端のキャップ構造に着目し、この問題点を克服したのがオリゴキャップ (oligo-cap) 法であり、これにより mRNA の5'末端を含む完全長 cDNA ライブラリーの構築が可能となった。今回、この方法を用いて赤痢アメーバと *E. invadens* 栄養型の完全長 cDNA ライブラリーを構築するとともに、データベース化し、Full-*Entamoeba* として公開した。これには赤痢アメーバと *E. invadens* のそれぞれ1,150、1,238個の遺伝子情報が含まれている。赤痢アメーバおよび *E. invadens* の cDNA の網羅的解析から、5'非翻訳領域 (5' UTR) がそれぞれ平均12、10 base pair であり、他の生物に比し著しく短いことが明らかになった。今回構築した完全長 cDNA データベースはゲノムデータベースの補完に役立つばかりでなく、アメーバ遺伝子の転写・翻訳調節機構の解析に極めて有用であると考えられた。

「点検・評価」

研究では、公的研究費の採択は文部科学省科学研究費2件のみと近年で最も少なかった。学内の研究奨励費1件と企業からの受託研究も1件で、講座の研究費の総額も少ない。研究内容は大きな変更はなく継続して進められている。研究では寄生現象を通して生命現象を理解する新たな概念の導入とその証明が求められる。現象をつまびらかに解析する過程での思考力や洞察力が新たな概念を導くのである。各自の研究の意義と方向を常に省みて、より優れたものへと発展させる努力が必要である。安易な方向に流れることなく、重要な問題を精選して取り組む姿勢を忘れてはならない。

教育では、「寄生虫学実習」が学生から高い評価を得ていない。これまで寄生虫症の診断のための基本事項、とりわけ検査法の選択と虫体鑑別による診断を中心に実習が行なわれてきた。とくに実物にふ

れることで感性を通して学ぶことの重要性を強調してきた。また講義が虫体別であるのに対比して、実習では臓器別の寄生虫症の理解を試みている。しかしながら、実習は時間の制約もあり、問題解決型になっていない。実習の内容と方法を問い直す時期にきているのかもしれない。講義「寄生虫と感染」は従来と同様に学生から高い評価を受けた。この講義はすべて熱帯医学講座の教員によって行なわれているので教育内容に統一がとれていることがその理由の1つと考えられる。寄生虫症の要点をわかり易く伝え、理解を深めることにとどまらず、広い視野からの教育へと発展することが望まれる。世界の感染症への対応を題材に、医学の果たす役割や自然環境および社会構造などを理解し、すべての人が平和で健康に生活できる社会の達成を考える機会を提供したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ikeshima H, Wada A, Ishiwata K, Watanabe N, Saito S. Cloning and expression of cDNA for interleukin 4 from the MSKR inbred strain of *Mus musculus molossinus*. In Vivo 2009; 23(2): 277-80.
- 2) Furuta T¹⁾, Imajo-Ohmi S¹⁾, Fukuda H¹⁾, Kano S (Int. Med. Cent. of Japan), Miyake K¹⁾ (Tokyo Univ.), Watanabe N. Mast cell-mediated immune responses through IgE antibody and Toll-like receptor 4 by malarial peroxiredoxin. Eur J Immunol 2008; 38(5): 1341-50.
- 3) Bruschi F (Univ. Pisa), Korenaga M (Kochi Univ.), Watanabe N. Eosinophils and trichinella infection: toxic for the parasite and the host? Trends Parasitol 2008; 24(10): 426-7.
- 4) Tetsutani K¹⁾, Ishiwata K, Torii M (Ehime Univ.), Hamano S¹⁾, Hisaeda H¹⁾, Himeno K¹⁾ (Kyushu Univ.). Concurrent infection with *Heligmosomoides polygyrus* modulates murine host response against *plasmodium berghei* ANKA infection. Am J Trop Med Hyg 2008; 79(6): 819-22.

II. 総説

- 1) 渡辺直熙. 【小児疾患診療のための病態生理】感染症 寄生虫症. 小児内科 2008; 40(増刊): 1236-9.

III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 古田隆久¹⁾, 三宅健介¹⁾ (東大). マラリア原虫感染における RP105/MD-1 を介する免疫調節. 第77回日本寄生虫学会大会. 長崎, 4月. [第77回

本寄生虫学会大会抄録集 2008; 63]

- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba* の脱囊および脱囊後アメーバの発育へのセリンプロテアーゼの関与. 第77回日本寄生虫学会大会. 長崎, 4月. [第77回日本寄生虫学会大会抄録集 2008; 88]
- 3) 石渡賢治, 渡辺直熙. $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬を用いたマウス小腸からの *Nippostrongylus brasiliensis* 排除の動態解析. 第77回日本寄生虫学会大会. 長崎, 4月. [第77回日本寄生虫学会大会抄録集 2008; 81]
- 4) 古田隆久¹⁾, 高村(赤司)祥子¹⁾, 三宅健介¹⁾ (東大), 渡辺直熙. Toll-like receptor 4 の agonist によるマラリアの感染制御. 第77回日本寄生虫学会大会. 長崎, 4月. [第77回日本寄生虫学会大会抄録集 2008; 64]
- 5) 石渡賢治. 消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* が小腸上部に寄生する理由. 特定領域研究「感染現象のマトリックス」横糸研究会テーマ3: 病原体のトロピズム決定機構. 鎌倉, 4月.
- 6) 渡辺直熙, 古田隆久¹⁾, 三宅健介¹⁾ (東大). MD-1 によるマラリアの防御免疫制御. 第19回日本生体防御学会学術総会. 札幌, 7月. [補体シンポ講集 2008; 45: 147]
- 7) 古田隆久¹⁾, 高村(赤司)祥子¹⁾, 三宅健介¹⁾ (東大), 渡辺直熙. Toll-like receptor 4 の agonistic antibody によるマラリアの制御. 第19回日本生体防御学会学術総会. 札幌, 7月. [補体シンポ講集 2008; 45: 151-2]
- 8) 石渡賢治, 渡辺直熙. *Nippostrongylus brasiliensis* の宿主腸管粘液に対する走性. 第68回日本寄生虫学会東日本支部大会. 浜松, 10月. [第68回日本寄生虫学会東日本支部大会プログラム・講演要旨集 2008; 20]
- 9) 熊谷正広, 稲葉孝志(弘前大), 牧岡朝夫, 石渡賢治, 大西弘太郎, 渡辺直熙. ホールグラスを用いた蠕虫卵の液浸標本の作製法. 第68回日本寄生虫学会東日本支部大会. 浜松, 10月. [第68回日本寄生虫学会東日本支部大会プログラム抄録集・講演要旨集]
- 10) 石渡賢治, 近藤遥子, 高橋 梓, 猪爪知奈, 松岡 諒, 渡辺直熙. *In vitro* 系を用いた消化管寄生線虫に対する宿主消化管粘液の作用解析. 第125回成医会総会. 東京, 10月. [第125回成医会総会抄録集 2008; 17]
- 11) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba* の脱囊及び発育へのセリンプロテアーゼの関与とその発現解析. 第49回日本熱帯医学学会大会・第23回日本国際保健医療学会学術大会合同大会. 東京, 10月.

- 12) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾(慶応大). セリンプロテアーゼは *Entamoeba* の脱囊及び発育に関与する. 第 41 回日本原生動物学会大会. 筑波, 11 月. [原生動物学雑誌 2009; 42(1): 84]
- 13) 石渡賢治, 渡辺直熙. *Nippostrongylus brasiliensis* の宿主腸管粘液成分に対する走性. 第 2 回蠕虫研究会. 宮崎, 11 月. [第 2 回蠕虫研究会プログラム・講演要旨 2008; 20]
- 14) Watanabe N, Akashi-Takamura S¹⁾, Miyake K¹⁾, Furuta T¹⁾(東大). Protective and therapeutic effects of agonistic antibody to TLR4/MD-2 on malaria. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12 月. [日免疫学会学術記録 2008; 38: 86]
- 15) Furuta T¹⁾, Imanishi K²⁾, Ueshiba H²⁾, Ezaki T²⁾, Iwakura Y¹⁾(東大), Watanabe N, Uchiyama T²⁾(東女医大). Active involvement of mast cells and mast cell-derived TNF in pathogenic mechanisms of superantigen-mediated diseases. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12 月. [日免疫学会学術記録 2008; 38: 159]
- 16) Wada T¹⁾, Obata K¹⁾, Ishiwata K, Minegishi Y¹⁾, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾(東医歯大). The role for basophils in the protection against external parasites. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12 月. [日免疫学会学術記録 2008; 38: 85]
- 17) Obata K¹⁾, Ishiwata K, Wada T¹⁾, Kawano Y¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾(東医歯大). Basophils play a protective role against *Nippostrongylus brasiliensis*. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12 月. [日免疫学会学術記録 2008; 38: 85]
- 18) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾(慶応大). *Entamoeba* の脱囊・発育に関与するセリンプロテアーゼの解析. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月. [講演要旨集]
- 19) Hiranuka K¹⁾, Katayama T²⁾, Kumagai M, Makioka A, Watanabe J²⁾(Tokyo Univ.), Kanehisa M¹⁾(Kyoto Univ.). Extremely short 5'untranslated region in *Entamoeba* genes. 2008 年日本バイオインフォマティクス学会年会. 大阪, 12 月.
- Watanabe J¹⁾, Wakaguri H¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Sugano S¹⁾(Tokyo Univ.), Toyoda A(National Institute of Genetics of Japan), Makioka A. Full-*Entamoeba*: *Entamoeba histolytica* and *E. invadens* full-length cDNA database. <http://fullent.hgc.jp/>. 2008.

V. その他

- 1) 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への応用. 平成 19 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 2008; 25-9.
- 2) Kumagai M, Hiranuka K¹⁾, Katayama K¹⁾,

臨床検査医学講座

教授：栗原 敏 (兼任)	
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 (兼任)	臨床微生物学
准教授：海渡 健	臨床血液学
准教授：須江 洋成 (兼任)	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 (兼任)	精神神経医学

教育・研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用い、ヒトの乳幼児相当期（5～20 週齢）に自発運動を行わせ、其の後 25 週間安静維持させた 46 週齢時（ヒト壮年期相当）に体重、内臓周囲脂肪重量、血清脂質、レプチン濃度を測定し、安静維持群および青～壮年期相当期（20～35 週齢）運動群と比較した。幼若齢期運動群の 46 週齢時の諸測定値は安静維持および青～壮年期運動群と比較し有意な低値であった。幼若齢期の運動効果が 26 週間も持続した機序は明らかではないが、レプチン濃度が正常ラットと同レベルに維持されていたことが重要と思われる。本研究により、ヒトの乳幼児期相当期の身体活動不足が其の後のメタボリック症候群発症に関与していることが示唆された。

II. 臨床微生物学に関する研究

真菌症の遺伝子検出と塩基配列、形態から菌種同定を行い、中央検査部細菌検査室の同定補助と耳鼻科副鼻腔炎起炎真菌の検出を行った。病院内感染の疫学調査を行うため迅速、簡便、安価な PCR 法を開発した。動物施設における感染性廃棄物処理と施設での考えかたをアンケートと実地見聞し、まとめた。廃棄物処理における新型インフルエンザ対策ガイドラインを環境省委員会でもとめた。ダイオキシン類汚染土壌・低質の分解酵素を用いた浄化システムを開発した。

III. 臨床化学に関する研究

1. 肝癌合併慢性肝疾患（HCC）における ABC 薬物トランスポーター（TP）の遺伝子多型：慢性ウイルス性肝疾患の癌化の一要因として、肝細胞に蓄積された酸化的代謝物等が癌化に影響すると考えられている。この蓄積を制御するのが TP で、この遺伝子発現量や活性には個人差があり、TP 遺伝子の SNPs 等による遺伝子多型（SNPs）に一部起因していると考えられる。肝細胞に発現する TP の主体、ABC 排出 TP（胆管側膜：MDR1, MRP2, BCPR, BSEP 血管側膜：MRP1, MRP3）の SNPs を HCC 患者と健常人（HS）で調査し、その頻度を比較した。さらに上記 TP-SNPs の組み合わせ比較とハプロタイプ解析を実施し、癌化に関連する TP の遺伝的要因につき調査した。方法は、HCC 患者 58 名と対照として HS 61 名から genotype を決定した。目的の SNP は計 34 SNPs で、要因に対するリスク分析には Odds Ratio (OR) (95%信頼区間)、 χ^2 検定を用い評価した。結果 6 種類の TP における SNPs 解析では、いずれの変異も単独では HCC との関連性は示されなかったが、異なった遺伝子の組み合わせについては、3 SNPs (MDR1 3435C>T, MRP1 825T>C, BSEP -15281~-15278 CTCT>deletion) について関与が認められ、それらの癌化に対するリスク分析では、(MDR1+MRP1), (MDR1+BSEP), (MRP1+BSEP) の組み合わせにおいて、OR は 3.8~4.5 (信頼区間内) と高値で有意な差が認められ、ハプロタイプ解析では、MRP1 (リンクの 5 SNPs) と BSEP (リンクの 5 SNPs) で有意な差が認められた (いずれも χ^2 検定で $P<0.05$)。肝細胞の ABC-TP の遺伝子変異が重なることで癌化に結びつく要因となりうる事が示唆された。

2. 我々が開発した HPLC リポ蛋白定量法を応用して、保険医療における現行測定法のレムナントリポ蛋白定量の問題を明らかにし、欧文誌 (Lipids Health Dis) に論文発表した。また、同法を用いて、共同研究の中で血液透析患者のリポ蛋白プロファイルの詳細 (中間比重リポ蛋白 IDL の意義) を明らかにし、欧文誌 (Ann Clin Biochem) に発表した。保険医療上、新規酸化 LDL 測定法である MDA-LDL の臨床的特徴を評価し、その成績を第 55 回日本臨床検査医学会にて一般口演で発表し、また第 73 回日本循環器学会および第 48 回日本臨床化学会においてセミナー講演を行った。アスタキサンチンによるトリグリセリド、HDL およびアディポネクチン改善作用を明らかにし、第 30 回日本臨床栄養

学会で発表した。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

結核菌検出における Transcription-Reverse Transcription Concerted Reaction System (TRC 法) の有用性に関する検討

転写逆転写協奏反応 (TRC 反応) を利用し 16SrRNA 遺伝子を標的とし、発蛍光プローブと TRC 反応を組み合わせるにより検出可能な RNA 増幅法である TRC 法による結核菌検出方法の検討を行った。84 検体を解析した結果、TRC 法と PCR 法の一致率は 97.6%、培養法の一致率は 96.4%であった。一部検体に認められた測定結果の乖離は、検体を凍結処理することで消失したため、凍結処理により影響が消失する阻害物質が TRC 反応系に影響していたものと考えられた。この乖離惹起物質の同定は困難であったが、反応時間に注意することでデータ解析上の問題点は回避された。以上より、簡便かつ短時間で結果の得られる TRC 法は結核菌の迅速検出に有用であると考えられた。

V. 循環器病学

現在、3テーマで研究を行っている。1) 多施設共同研究として、学芸大学 24 時間走参加者を対象にして、長時間運動の生態に対する影響を主として酸化ストレスの面から解析を行い、日本医学検査学会等で発表した、2) 非心臓手術における術前生理検査に関する研究として、術前検査における心電図検査の意義につき解析した、3) 心房細動に対するカテーテルアブレーションに関する研究では、本年度は過去の 600 例の心房細動アブレーション例のデータベースを構築し、循環器内科不整脈グループから 3 題の英文論文を発表した。現在、カテーテルアブレーションが自律神経系に与える影響につき検討中である。

VI. 臨床細胞生物学

1. 肝臓における Lecithin : retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織学的検討

ヒト病理組織標本で LRAT と CRBP (Cellular retinol binding protein) の発現を免疫組織化学的に検討した。両蛋白が共陽性の細胞は、主に肝臓類洞の Disse 腔に存在し、静止期伊東細胞と考えられた。障害肝において共陽性細胞は線維化領域にも観察され、線維産生細胞の一部は伊東細胞であることが示唆された。

2. ^{13}C -glucose 呼気試験によるインスリン抵抗

性診断試験の開発

ヒトの糖代謝を ^{13}C -glucose 呼気試験で評価するため、健常人に ^{13}C -glucose を投与し、呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ の動態を検討した。

3. 致命的肝性脳症改善のためのバイオ人工肝臓の開発

急性肝不全ブタのバイオ人工肝臓体外循環前と体外循環後の血漿プロテオーム解析を行い、バイオ人工肝臓で除去される肝性脳症物質の同定を行った。

4. 超音波分子イメージング

CD147 を分子ターゲットとした微小癌の超音波分子イメージング技術の開発を継続した。

5. TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

TGF- β のアンカー蛋白は組織のプロテアーゼで切断される。その切断面を特異的に認識する抗体を用いて、血液中のアンカー蛋白断片量を計測することで TGF- β 活性化反応を定量的に測定する ELISA を開発し、さらに改善を加えた。慢性ウイルス性肝炎患者の一部の血漿、急性肝炎患者血漿で高値を示した。

VII. 臨床精神医学に関する研究

6Hz 棘徐波複合の脳波における誘発と薬物、とくに非定型抗精神病薬との関連を前年度に続き検討し興味深い結果を得た。この結果については近日、報告する予定である。その他、てんかんにみられる前駆症状についての研究がなされた。また、精神生理研究班や脳外科との共同で、診断や治療困難例についての検討を行ってきたが、そのなかで本年度はてんかんにおいてはほとんど注目されることがなかった引きこもりに焦点を当てその臨床の特徴を抽出した。さらに昨年度よりてんかんに合併した精神症状に対する治療の標準化に関する研究を進めている。

「点検・評価」

1. 教育

(1) 2 年次対象：機能系実習 (呼吸生理学実習、鈴木政登) 4 回、(2) 3 年次対象：①症候学演習 (鈴木政登 1 回、保科定頼 2 回、河野 緑 1 回)、②医学英語文献抄読 (鈴木政登 前期 10 回、保科定頼 後期 10 回)、③講義 (細菌・真菌と感染、保科定頼、2 コマ)、④免疫学実習 (保科定頼 5 回)、⑤研究室配属 (鈴木政登 2 名、保科定頼、河野 緑 2 名)、(3) 4 年次：①臨床検査医学講義 (5 コマ、鈴木政登、大西明弘、保科定頼、海渡 健、須江洋成、吉田 博、

杉本健一, 松浦知和, 河野 緑, 秋月摂子, 野尻明由美, 各半コマづつ講義), ②講義 (海渡 健, 血液・造血器 (2 コマ), 大西明弘, 薬物治療学 (2 コマ), 杉本健一, 循環器 (1 コマ), 吉田 博, 栄養科学 (1 コマ)), ③臨床医学演習 (海渡 健 1 回), ④テュートリアル (橋爪敏彦 1 回), ⑤診断系・検査系・治療系実習 (合計 40 回, 講座所属教職員および非常勤講師が分担), (4) 5 年次: 臨床実習 (09:10~17:00 の 2 日間, 年間 18 回, 臨床系教員及び非常勤講師担当) (5) 6 年次: (1) 選択実習 phase I ~ IV で合計 16 名受け入れ, 臨床検査医学講座, スキルラボおよび中央検査部において, 臨床検査に関する実習, 講義, 修了試験 (臨床検査領域出題の国試問題) を行った。

2. 研究

(1) 臨床生理学的研究では, 肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用い, ヒト乳幼児期相当期の身体活動不足がその後のメタボリック症候群発症に関与することを明らかにした。(2) 臨床微生物学研究では, 真菌症の遺伝子検出と塩基配列, 形態から菌種を同定し, 中央検査部細菌検査室の同定補助や耳鼻科副鼻腔炎起炎真菌検出などを主として行った。(3) 臨床化学的研究では, 肝の異物排出に寄与する ABC-TP における遺伝子変異はいずれも単独では癌化要因にならないが, 変異の重なりによって肝細胞内に容易に酸化ストレスが蓄積し, 癌化要因となり得る事を明らかにした。さらに, HPLC リポ蛋白定量法を開発し, 血液透析患者の リポ蛋白プロファイル (中間比重リポ蛋白 IDL) の意義を明らかにし, 新規酸化 LDL 測定法である MDA-LDL の臨床的特徴を評価した。(4) 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究では, TRC 法による結核菌検出を検討し, 結核菌の迅速検出に有用であることを明らかにした。(5) 循環器病学に関する研究では, 術前検査における心電図検査の意義や心房細動に対するカテーテルアブレーションについて検討された。(6) 臨床微生物学研究領域では, ^{13}C -glucose 呼吸試験によるインスリン抵抗性診断試験の開発, 致死性肝性脳症改善のためのバイオ人工肝臓の開発および TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発結果などが報告された。(7) 臨床精神医学に関する研究では, 引きこもりに焦点を当てその臨床的特徴を明らかにした。さらに昨年度よりてんかんに合併した精神症状に対する治療の標準化に関する研究を進めている。

3. その他

社会的活動として, 鈴木政登: 平成 20 年 7 月 4,

5 日~8 月 22, 23, 24 日の 5 日間日本体力医学会スポーツ医学研修会 (高木会館 5 階および大学 1 号館 6 階実習室) を開催した。保科定頼: 多目的酸素電極装置研究会事務局を当講座内に設置し, (事務局長保科定頼) 当該研究領域の運営・管理に貢献した。松浦知和: 平成 20 年 11 月 21 日, 22 日の 2 日間日本レチノイド研究会第 19 回学術集会研究会 (会長及び学術集会世話人, 大学 1 号館 3 階講堂) を開催した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsuo S, Yamane T, Tokuda M, Kanzaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyazaki S, Date T, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. The dormant epicardial reconnection of pulmonary vein: an unusual cause of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31(7): 920-4.
- 2) Yamane T, Date T, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyazaki S, Miyazaki H, Sugimoto K, Sakuma T, Fukuda K, Mochizuki S, Yoshimura M. Prevalence, morphological and electrophysiological characteristics of confluent inferior pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 2008; 72(8): 1285-90.
- 3) Hirowatari Y, Yoshida H, Fueki Y, Ito M, Ogura Y, Sakurai N, Miida T. Measurement of cholesterol concentrations of major serum lipoprotein classes in haemodialysis patients by anion-exchange chromatography. *Ann Clin Biochem* 2008; 45(Pt6): 571-4.
- 4) Yoshida H, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ogura Y, Ikewaki K, Abe I, Saikawa S, Domitsu K, Ito K, Yanai H, Tada N. Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay (RemL-C) and a conventional immunoseparation method (RLP-C). *Lipids Health Dis* 2008; 7: 18.
- 5) Sue H, Miyamoto C, Iwasaki H, Nakayama K. Subjective and objective premonitory symptoms as epileptic prodromes. *Epilepsy Seizure* 2009; 2(1): 17-21.
- 6) Kimura K, Nagaki M, Matsuura T, Moriwaki H, Kakimi K. Pathological role of CD44 on NKT cells in carbon tetrachloride-mediated liver injury. *Hepato Res* 2009; 39(1): 93-105.
- 7) 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. ホモジニアス法を用いた新規 VLDL-TG 測定方法の基礎的検討. 検と技 2008; 37(3): 290-3.

- 8) 菱木光太郎, 岩瀬貴衣, 丹野純子, 堂満憲一, 吉田博, 石井幸子, 河野 緑, 海渡 健. 核断片と思われる封入体様構造物を伴った CD13, CD56 陽性 AML-cuplike. 日検血会誌 2009; 10(1): 16-21.
- 9) 岩瀬貴衣, 菱木光太郎, 丹野純子, 堂満憲一, 吉田博, 海渡 健. 造血幹細胞移植後に CD10, CD19 陽性の Hematogones が出現した 2 症例. 日検血会誌 2009; 10(1): 10-5.
- 10) 須江洋成, 山寺 亘, 岩崎 弘, 小曾根基裕, 大淵敬太, 佐藤 幹, 宮本千佳子, 中山和彦. てんかんが疑われる睡眠時異常行動例について. 臨脳波 2008; 50(5): 315-8.
- 11) 須江洋成, 宮本千佳子, 海渡信義, 岩崎 弘, 中山和彦. 引きこもりを余儀なくされるてんかん例について. 臨精医 2008; 37(6): 819-23.
- 12) 松浦知和, 岩城隆昌, 木村直史. 急性肝不全と再生医療, 致死性の肝性脳症改善のための体外循環型バイオ人工肝臓の開発. 臨消内科 2008; 23(13): 1821-7.
- 13) 吉田 博. TG とメタボリックシンドローム. 日臨検自動化会誌 2008; 33(2): 157-61.

II. 総 説

- 1) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. Nutr J 2008; 7: 10.
- 2) 鈴木政登. 【臓器からみた運動適応】腎臓と血圧・カルシウム代謝. 体育の科学 2008; 58(10): 681-6.
- 3) 須江洋成, 中山和彦. 【透析患者診療のための診断基準・重症度スコア 適切な病態評価のために】臓器別のアプローチ 中枢神経系 てんかん. 臨透析 2008; 24(7): 850-1.
- 4) 須江洋成. 【てんかんの最新情報】てんかんの精神医学的側面. Pharm Med 2008; 26(10): 23-6.
- 5) 吉田 博. 【動脈硬化と機能性食品】コレステロールと機能性食品. Functional Food 2008; 2(2): 145-52.
- 6) 吉田 博. 【脂肪細胞が分泌する生理活性物質】糖・エネルギー代謝の制御および中枢性摂食調節におけるレプチンの役割. 臨化 2008; 37(3): 252-7.
- 7) 吉田 博. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】背景因子別脂質異常症 食後高脂血症. 臨栄 2008; 113(4): 514-9.
- 8) 吉田 博. 【特集号総括】脂質異常症の予防・治療に貢献する栄養管理. 臨栄 2008; 113(4): 583.
- 9) 吉田 博. 臨床検査医学 酸化 LDL 測定の臨床的

有用性. 医のあゆみ 2008; 227(12-13): 1087-9.

- 10) 昆 美香, 廣渡祐史, 吉田 博, 三井田孝. 【脂質検査アップデート】脂質検査項目 陰イオン交換カラムを用いた HPLC によるリポ蛋白分析法. Med Technol 2009; 37(2): 139-44.

III. 学会発表

- 1) Suzuki M, Shindou D, Imanishi A. Effects of experimental disturbance of acid-base on LT and VT during exercise in healthy men. American College of Sports Medicine 55th Annual Meeting. Indianapolis, May.
- 2) 鈴木政登. 日本人の健康関連体力指標最大酸素摂取量の基準域および望ましいレベル. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府, 9 月.
- 3) 坂本光男, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 小野寺昭一, 河野 緑, 保科定頼, 小泉信夫¹⁾, 渡邊治雄²⁾(感染症研). 当院で経験したレプトスピラ症の 3 例. 第 82 回日本感染症学会総会学術集会. 松江, 4 月.
- 4) 並木禎尚, 中川 勝¹⁾, 北本仁孝²⁾(東京工大), 坪田昭人, 成相孝一, 保科定頼, 藤瀬清隆, 多田紀夫. 磁性ナノ結晶による癌治療法の開発. 第 38 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 5) 坂本和美, 若林真理子, 田村 卓, 阿部郁朗, 海渡健, 河野 緑, 保科定頼. 耳鼻咽喉科手術検体における一般細菌ならびに真菌検出状況. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 6) 若林真理子, 坂本和美, 田村 卓, 阿部郁朗, 海渡健, 河野 緑, 保科定頼. Schizophyllum commune による副鼻腔炎の 2 症例. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 7) 河野 緑, 保科定頼, 中澤 靖, 富永健司, 田村 卓, 兼本園美. 緑膿菌の菌株型別方法の検討 -PCR 法による菌体型別方法と PFGE 法との比較. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 8) 河野 緑, 保科定頼, 藤ヶ崎純子, 坂本和美. 遺伝子増幅法と塩基配列決定法によるパラフィン包埋組織標本からの接合菌種の推定同定. 第 20 回日本臨床微生物学会総会. 仙台, 1 月.
- 9) Ito K, Nakamura M, Toda G, Ohno T, Matsuura T, Tajiri H. Impact of Helicobacter infection in mice liver. DDW-US 2008. Washington D.C., May.
- 10) 松浦知和. (ワークショップ 5: 肝画像診断の進歩) 超音波分子イメージングのための新規集積超音波造影剤の開発と 3 次元肝癌還流モデルを用いた評価(会長奨励賞受賞). 第 44 回日本肝臓学会総会. 松山, 6 月.
- 11) 斉藤勝也, 永妻啓介, 田中 賢, 前橋はるか, 松浦

知和, Filip Braet. GJIC(Gap Junctional Intracellular Communication)変化に伴う再構築肝組織の類洞内皮細胞形態変化と肝細胞機能変化. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月.

- 12) Matsuura T, Ikewaki K, Nagatsuma K, Maehashi H. Does lecithin: retinol acyltransferase in the liver regulate concentration of plasma retinol? Metabolic simulation using bioreactor circulation model. FASEB Summer Research Conferences 2008, Retinoids. New Haven, June.
- 13) 松浦知和, 大川 清. (シンポジウム: 呼吸試験をめぐるコンセンサスと将来の展望) 13C-glucose呼吸試験を利用した3次元還流培養系の活性測定法とその応用. 第50回日本消化器病学会大会(DDWJ2008). 東京, 10月.
- 14) 田中 賢, 松浦知和, 永妻啓介, 瀧川真吾, 前橋はるか, 田尻久雄, 中田浩二, 池脇克則(防衛医科大学), 斉藤勝也(東京海上日動火災), 松林恒夫(クロレラ工業), 相澤 守(明治大学). ミニバイオ人工肝臓を用いた13C-glucose呼吸試験の基礎的検討. 第11回日本呼吸病態生化学研究会合同学術大会. 東京, 10月.
- 15) 田中 賢, 松浦知和, 永妻啓介, 前橋はるか, 田尻久雄, 中田浩二, 池脇克則(防衛医科大学), 斉藤勝也(東京海上日動火災), 松林恒夫(クロレラ工業), 相澤 守(明治大学). 13C-glucose呼吸試験を用いたミニバイオ人工肝臓における糖代謝の検討. 第22回肝臓洞壁細胞研究会学術集会. 久留米, 11月.
- 16) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahlöf B, Mochizuki S, the Jikei Heart Study group. Effect of valsartan administration in Japanese women with hypertension and cardiovascular diseases: Subanalysis results by gender from the Jikei Heart Study. 第72回日本循環器学会総会・学術集会. 福岡, 3月. [Circ J 2008; 72(Suppl. I): 126]
- 17) 吉田 博. メタボリックシンドロームと特定健診一脂質異常症の評価を中心に. 第26回日本臨床化学会甲信越支部総会. 妙高, 6月.
- 18) Yoshida H, Yanai H, Kurosawa H, Tada N. Clinical significance of RLP measurement. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. つくば, 7月.
- 19) 吉田 博. 動脈硬化症の成因とリスク評価における酸化LDLの役割. 第48回日本臨床化学会年次学術集会. 浜松, 8月. [臨化 2008; 37(Suppl. 1): 155]

IV. 著 書

- 1) 杉本健一. チアノーゼ. 市田公美, 細山田真編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 東京: 廣川書店, 2009. p.8-9.

- 2) 須江洋成. てんかんの薬物治療. 松浦雅人. てんかんのクリニカルクエスション194. 東京: 診断と治療社, 2009. p.164-8.

V. その他

- 1) 廃棄物処理における新型インフルエンザ対策検討会. 廃棄物処理における新型インフルエンザ対策ガイドライン. 環境省大臣官房廃棄物・リサイクル対策部. 2009.

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・胆道・膵臓)
教授 (外):	伊坪真理子	消化器病学 (肝臓)
教授 (外):	大草 敏史	消化器病学 (消化管)
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:	加藤 智弘	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:	松岡 美佳	消化器病学 (消化管)
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

難治性潰瘍性大腸炎に対する抗菌薬多剤併用療法 (AFM 療法): AFM 療法を導入した結果, 約 70% で寛解導入が得られ, 重篤な副作用もなく有効な新治療法であることを実証した。また inosine triphosphate pyrophosphohydrolase 遺伝子異常は日本人の炎症性腸疾患における AZA/6-MP 治療の副作用と正相関していた。

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, 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, Conventional DCs (cDCs) と Migratory (mDCs) が重要な働きをしているのに対し, 修復粘膜では Plasmacytoid DCs (pDCs) が主要な樹状細胞のサブセットであることを示した。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。

炎症性腸疾患における Toll-like receptor 8 (TLR8) ハプロタイプの検討: TLR8 は, 危険ハ

プロタイプと防御ハプロタイプの両者を有する X 染色体関連 IBD 遺伝子と判明した。これらの関連性は, クロウン病だけでなく潰瘍性大腸炎においても, 先天免疫の遺伝的多様性の重要性を強調するものである。

炎症性腸疾患における Visilizumab の作用についての研究: Visilizumab は, CD4⁺ T 細胞に対して優先的にアポトーシスを起こし, CD8⁺ T 細胞は比較的抵抗性を示した。Visilizumab は, 潰瘍性大腸炎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, その作用は Caspase 3 と 8 を経由していることが示された。

Frequency Scale for the Symptoms of GERD (以下 FFSG とする) 問診票を用いた GERD の予後因子の検討: FFSG 問診票を用いた解析では若年者, 飲酒過多, 肝機能障害が GERD の予知因子と考えられ, Rabeprazole 20mg を 4 週間投与で十分な治療効果が認められた。FSSG は治療効果判定に有用であると考えられた。

C3H/He マウスモデルを用いた *Helicobacter* 感染の肝臓への影響についての研究: *Helicobacter* 感染は C3H/He マウス肝臓のアポトーシスを増加させ, 細胞回転亢進を通じて発癌にかかわる可能性を示唆した。

II. 腫瘍免疫に関する研究

肝癌と樹状細胞との融合細胞ワクチンは肝癌患者の樹状細胞機能を改善し腫瘍抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導した。新規腫瘍抗原として, 腫瘍血管の周細胞上に発現する hemoglobin-beta (HBB1) を同定した。この HBB1 を標的としたワクチンにて, 癌種に関係なく抗腫瘍効果が得られた。

III. 肝臓に関する研究

C 型慢性肝疾患患者における免疫応答を制御する CD4⁺ 制御性 T 細胞 (Treg) の解析: 肝疾患の進行度と Treg の変化, 抗ウイルス療法による % Treg とウイルス学的変化の関連を明らかにした。また HCV 陽性 HCC 患者においては末梢で誘導される adaptive Treg と発癌や初期の癌発育との関連を明らかにした。非 B 非 C 型 HCC の発ガン様式をウイルス性 HCC と比較し, 飲酒歴, 非アルコール性脂肪性肝疾患, 糖尿病の関与を明らかにした。

肝幹細胞の分化における分子機構の検討: マウス

胎児由来の培養幹細胞を用いて、sall 4 による肝/胆管細胞への分化制御機構の検討を行った。今後、肝幹細胞移植への治療布石となることが期待されている。

自己免疫性肝炎 (AIH) の臨床病理学的検討: AIH は治療導入で血液生化学検査値は正常化するが、薬剤減量や中止に際して、病勢の再燃を来することも多い。複数回生検し得た症例を中心に、治療抵抗性や再燃予測について継続して検討している。

肝細胞癌 (HCC) の検討: 拡散強調画像に加え、種々の造影剤使用により撮像特異性について予後を含めた臨床的解析を実施し、MRI 拡散強調画像の HCC 画像診断における位置づけを提案した。初診肝細胞癌患者の 10 年以上無再発症例を検討した結果、治療法によらず根治後も新病変発生の高いリスクを示した。HCC に対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 後の特異な様式で急速に肝細胞癌が進展する症例について検討した。術前腫瘍マーカーの上昇、腫瘍の局在が門脈や肝静脈と隣接、RFA 後のマージン不足や腫瘍の悪性度の変化等が要因として考えられることを報告した。

経門脈リンパ球移行による肝内細胞性免疫応答の検討: 経門脈的に移行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た。

自己免疫性肝障害のモデルマウスにおける Treg の免疫応答に関する検討: Treg の自己免疫性肝炎における病態との関係について評価した。

肝疾患における栄養評価と治療応用の可能性: 肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患における栄養状態を、食物摂取頻度調査と間接カロリメーターを用いて評価した。栄養学的不均衡と病態との関係を検討し、新たな栄養介入の可能性を模索している。

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、線維化進展と相関を検討した。他の肝線維化マーカーとの関連性について、ウイルス性肝疾患、アルコール性肝疾患、AIH に分けて解析した。

CD147 を高発現する癌細胞における GSH-DXR 複合体を内包した抗 CD147 抗体-リポソームによるターゲット療法: グルタチオンドキシソルピシン (GSH-DXR) 複合体を内包した抗 CD147 抗体-リポソームによる CD147 を発現するヒト癌細胞に対する特異的集積や細胞毒性に関して研究した。GSH-DXR 複合体を内包した抗 CD147 抗体-リポソームはこれらの癌細胞に対して特異的な細胞毒性

を認め、GSH-DXR 複合体を内包した抗 CD147 抗体-リポソームによるターゲット療法は CD147 を高発現する癌細胞に対して効果的であることが示唆された。

肝臓における Lecithin: retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織学的検討: ヒト病理組織標本で LRAT と CRBP (Cellular retinol binding protein) の発現を免疫組織化学的に検討した。両蛋白が強陽性の細胞は、主に肝臓類洞の Disse 腔に存在し、静止期伊東細胞と考えられた。障害肝において強陽性細胞は線維化領域にも観察され、線維産生細胞の一部は伊東細胞であることが示唆された。

致死性肝性脳症改善のためのバイオ人工肝臓の開発: 急性肝不全ブタのバイオ人工肝臓体外循環前と体外循環後の血漿プロテオーム解析を行い、バイオ人工肝臓で除去される肝性脳症物質の同定を行った。

超音波分子イメージング: CD147 を分子ターゲットとした微小癌の超音波分子イメージング技術の開発を継続した。

TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発: TGF- β のアンカー蛋白は組織のプロテアーゼで切断される。その切断面を特異的に認識する抗体を用いて、血液中のアンカー蛋白断片量を計測することで TGF- β 活性化反応を定量的に測定する ELISA を開発し、改善を加えた。慢性ウイルス性肝炎患者の一部の血漿、急性肝炎患者血漿で高値を示した。

IV. 膵疾患に関する研究

成分栄養剤による栄養療法の意義について急性膵炎患者の回復期や慢性膵炎患者に対して臨床研究を行っている。膵嚢胞性疾患である MCN と IPMN (主膵管型、分枝膵管型) の手術適応は重要な課題であり、その予後も未だ不明であるため予後調査を行っている。膵癌早期診断への努力と全学的な治療体系の確立を目指した臨床研究を継続している。

「点検・評価」

平成 20 年度は、原著論文計 41 編、総説 24 編、著書 10 冊、その他 35 編、学会発表は 128 件である。原著論文について、impact factor (IF) 2~3 以上の国際的評価の高いジャーナルが多く、とくに若い先生の活躍が目立つ。国内外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 の成果もある。さらに今年度は日常診療で経験した貴重な症例を「症例報告」として

まとめた論文が著しく増えてきており、臨床講座として高く評価されるべきである。

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、救急患者の対応を含めて日常診療がきわめて多忙ななか、スタッフの診療と研究のバランスをとるよう努力工夫しており、今後も重要な課題である。内視鏡部との人事相互交流と診療・教育・研究の一体化によりチームとしての総合力の増強と厚味を増している。大学病院の重要な使命のひとつは次世代を担う若者の教育であり、当科では常に卒前・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) 伊坪真理子, 小池和彦, 中野真範, 石黒晴哉, 馬場仁, 田尻久雄. 根治的治療後10年間無再発であった肝細胞癌症例の予後についての検討. *Liver Cancer* 2008; 14(1): 54-7.
- 2) Tatsukawa H, Fukaya Y, Frampton G, Martinez-Fuentes A, Suzuki K, Kuo TF, Nagatsuma K, Shimokado K, Okuno M, Wu J, Iismaa S, Matsuura T, Tsukamoto H, Zern MA, Graham RM, Kojima S. Role of transglutaminase 2 in liver injury via cross-linking and silencing of transcription factor Sp1. *Gastroenterology* 2009; 136(5): 1783-95. (Epub 2009 Jan 14.)
- 3) Nagatsuma K, Hayashi Y, Hano H, Sagara H, Murakami K, Saito M, Masaki T, Lu T, Tanaka M, Enzan H, Aizawa Y, Tajiri H, Matsuura T. Lecithin: retinol acyltransferase protein is distributed in both hepatic stellate cells and endothelial cells of normal rodent and human liver. *Liv Int* 2009; 29(1): 47-54.
- 4) Mamori S, Searashi Y, Matsushima M, Hashimoto K, Uetake S, Matsudaira H, Ito S, Nakajima H, Tajiri H. Serum type IV collagen level is predictive for esophageal varices in patients with severe alcoholic disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(13): 2044-8.
- 5) Kizaki T, Izawa T, Sakurai T, Haga S, Taniguchi N, Tajiri H, Watanabe K, Day NK, Toba K, Ohno H. β 2-adrenergic receptor regulates Toll-like receptor-4-induced nuclear factor- κ B activation through β -arrestin 2. *Immunology* 2008; 124(3): 348-56.
- 6) Tsubota A, Satoh K, Aizawa M, Takamatsu S, Namiki Y, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. Four-week pegylated interferon α -2a monotherapy for chronic hepatitis C with genotype 2 and low viral load: A pilot, randomized study. *World J Gastroenterol* 2008; 14(47): 7220-4.
- 7) Abe H, Yoshizawa K, Kitahara T, Aizawa R, Matsuoka M, Aizawa Y. Etiology of non-B non-C hepatocellular carcinoma in the eastern district of Tokyo. *J Gastroenterol* 2008; 43(12): 967-74.
- 8) Mamori S, Searashi Y, Matsushima M, Hashimoto K, Uetake S, Matsudaira H, Ito S, Nakajima H, Tajiri H. Serum type IV collagen level is predictive for esophageal varices in patients with severe alcoholic disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(13): 2044-8.
- 9) 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.
- 10) Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Totsune K, Saruta M, Suzuki T, Sasano H, Ito S, Takahashi K. Expression of peptide YY in human brain and pituitary tissues. *Nutrition* 2008; 24(9): 878-84.
- 11) Yu QT, Saruta M, Papadakis KA. Visilizumab induces apoptosis of mucosal T lymphocytes in ulcerative colitis through activation of caspase 3 and 8 dependent pathways. *Clin Immunol* 2008; 127(3): 322-9.
- 12) Saruta M, Targan SR, Mei L, Ippoliti AF, Taylor KD, Rotter JI. High-frequency haplotypes in the X chromosome locus TLR8 are associated with both CD and UC in females. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(3): 321-7.
- 13) Ito K, Yamaoka Y, Ota H, El-Zimaity H, Graham DY. Adherence, internalization, and persistence of *Helicobacter pylori* in hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2008; 53(9): 2541-9.
- 14) Ito K, Yamaoka Y, Yoffe B, Graham DY. Disturbance of apoptosis and DNA synthesis by *Helicobacter pylori* infection of hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2008; 53(9): 2532-40.
- 15) Mamori S, Tajiri H. Ets-1 is increased in anti-cancer drug-containing media and hypoxic cultures, similar to TACE. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(4): 507-8.
- 16) 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.
- 17) Sakamoto N, Tanabe Y, Yokota T, Satoh K, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Sakurai Y, Cheng-Hsin C, Yano M, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Maekawa S, Enomoto N, Kohara M, Watanabe M. Inhibition of hepatitis C virus infection and expression in vitro and in vivo by recombinant adenovirus expressing short hairpin RNA. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(9): 1437-47.
- 18) Uchiyama K, Nakamura M, Kubota T, Yamane T, Fujise K, Tajiri H. Thiopurine S-methyltransferase and inosine triphosphate pyrophosphohydrolase genes in Japanese patients with inflammatory bowel disease in whom adverse drug reactions were induced by azathioprine/6-mercaptopurine treatment. *J Gastroenterol* 2009; 44(3): 197-203.
- 19) Komita H, Zhao X, Taylor JL, Sparvero LJ, Amoscato AA, Alber S, Watkins SC, Pardee AD, Wesa AK, Storkus WJ. CD8+ T-cell responses against hemoglobin-beta prevent solid tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68(19): 8076-84.
- 20) Gong J, Koido S, Calderwood SK. Cell fusion: from hybridoma to dendritic cell-based vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(7): 1055-68.
- 21) Homma S, Koido S, Sagawa Y, Suzuki H, Komita H, Nagasaki E, Takahara A, Horiguchi-Yamada J, Tajiri H, Zeldin DC, Obata T. Antigenic stimulation with cytochrome P450 2J expressed in mouse hepatocellular carcinoma cells regulates host anti-tumour immunity. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(2): 344-52. (Epub 2009 Mar 2.)
- 22) Okamoto T, Gocho T, Futagawa Y, Fujioka S, Yanaga K, Ikeda K, Kakutani H, Tajiri H. Usefulness of pancreatic duct stenting prior to surgery as a guide to decide the feasibility of limited pancreatic resection. *Dig Surg* 2008; 25(3): 175-8.
- 23) Oikawa T, Kamiya A, Kakinuma S, Zeniya M, Nishinakamura R, Tajiri H, Nakauchi H. Sall4 regulates cell fate decision in fetal hepatic stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2008; 136(3): 1000-11.
- 24) Koido S, Homma S, Eiichi H, Makoto M, Namiki Y, Takahara A, Komita H, Fujise K, Tajiri H. In vitro generation of cytotoxic and regulatory T cells by fusions of human dendritic cells and hepatocellular carcinoma cells. *J Transl Med* 2008; 6: 51.
- 25) 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.
- 26) 藤田善幸¹⁾, 富松昌彦(女子医大), 長谷川由美¹⁾(聖路加病院), 相澤良夫, 安部 宏, 忠願寺義通(墨東病院), 太田一樹²⁾, 黒田博之²⁾(江東病院). 肝硬変患者の睡眠障害についての実態調査. *Fronti Gastroenterol* 2009; 14(1): 77-82.

II. 総 説

- 1) Tajiri H, Niwa H. Recent advances in electronic endoscopes: image-enhanced endoscopy. *JMAJ* 2008; 51(3): 199-203.
- 2) Mamori S, Amano K, Kijima H, Takagi I, Tajiri H. Thrombocytopenic purpura after the administration of an influenza vaccine in a patient with autoimmune liver disease. *Digestion* 2008; 77(3-4): 159-60.
- 3) Koido S, Hara E, Homma S, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Cancer immunotherapy by fusions of dendritic cells and tumor cells. *Immunotherapy* 2009; 1(1): 49-62.
- 4) 猿田雅之, 田尻久雄. 【IBDの癌化サーベイランスはどのようにおこなわれるべきか】IBDの長期経過に伴う予後・合併症と発癌の実態. *IBD Res* 2008; 2(2): 114-9.
- 5) 北野正剛, 田尻久雄, 池田圭一, 炭山和毅, 斉田芳久, 中島清一, 安田一弘, 北川雄光, 田中淳一, 峯 徹哉. NOTESに関する二学会合同委員会特別報告・NOTES白書: 本邦におけるNOTES研究の指針. *Gastroenterol Endosc* 2008; 50(5): 1365-70.
- 6) 玉城成雄, 高木一郎, 田尻久雄. 【脂質異常症治療の進歩】各疾患における脂質異常症のとり扱い 肝疾患. *臨と研* 2008; 85(8): 1134-8.
- 7) 今津博雄, 田尻久雄. 【EUS下穿刺術 これが標準】欧州におけるEUS-FNA. *消内視鏡* 2008; 20(5): 676-81.
- 8) 田尻久雄. 消化器内視鏡50年の歩み(項目別) 電子スコープの進歩とそれに伴う新たな発展. *Gastroenterol Endosc* 2008; 50(Suppl. 3): 3429-35.
- 9) 大谷友彦, 炭山和毅, 田尻久雄. 7. その他 3. 内視鏡治療. *消化器外科学レビュー* 2009; 179-84.
- 10) 池田圭一, 田尻久雄. 【先端医療機器と内視鏡外科手術】最新の内視鏡治療機器 NOTESへの応用. *日内視鏡外会誌* 2008; 13(6): 687-92.
- 11) 山崎琢士, 貝瀬 満, 三輪 純, 田代 淳, 富田高重, 松原康朗, 三代俊治, 田尻久雄. 【H.pylori感染と上部消化器疾患】除菌を巡る諸問題 H.pylori感染消

化性潰瘍・胃癌におけるメチル化発現と除菌によるその可逆性についての検討. 消化器医 2008; 6: 89-97.

- 12) 池田圭一, 田尻久雄. NOTES up date-DDW2008におけるNOTES関連研究報告. 臨消内科 2008; 23(10): 1477-80.
- 13) 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【内視鏡イメージングの進化】Confocal Endomicroscopy 下部消化管. 消内視鏡 2009; 21(2): 281-7.

III. 学会発表

- 1) 松岡美佳, 久保恭仁, 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 相澤良夫, 田尻久雄. 潰瘍性大腸炎の血球成分除去療法における単球, 樹状細胞亜分画と好中球接着分子の動態. 第105回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 2) 安部 宏, 吉澤 海, 北原拓也, 久保恭仁, 會澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 高齢者肝細胞癌の実態と治療. 第105回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 3) 山崎琢士, 貝瀬 満, 田尻久雄. H.pylori除菌によるCpG island高メチル化の長期的経時変化および疾患間での相違についての検討. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡, 5月.
- 4) 久保恭仁, 松岡美佳, 北原拓也, 吉澤 海, 會澤亮一, 安部 宏, 相澤良夫, 田尻久雄. 慢性肝疾患における酸化ストレスおよび抗酸化力測定の意義. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡, 5月.
- 5) 間森 聡, 瀬嵐康之, 松島雅人, 橋本健一, 上竹慎一郎, 松平 浩, 伊藤周二, 中島尚登, 田尻久雄. IV型コラーゲンはアルコール性肝障害における食道静脈瘤の予測因子となる. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡, 5月.
- 6) 小井戸薫雄, 本間 定, 高原映崇, 光永真人, 藤瀬清隆, 田尻久雄. アロ癌細胞株と自己樹状細胞との融合細胞にて誘導されたMUC1特異的細胞障害性T細胞の特徴. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡, 5月.
- 7) 木下晃吉, 石川智久, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石黒晴哉, 中野真範, 玉城成雄, 國安祐史, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎における肝表面性状と臨床病態との比較検討. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡, 5月.
- 8) 松浦智和, 土屋好司, 酒井秀樹, 阿部正彦, 今野剛人, 射谷和徳, 伊藤貴司, 宮本幸夫, 前橋はるか, 大川清, 相澤 守, 永妻啓介, 齋藤勝也, 田中 賢, 田尻久雄. 超音波分子イメージングのための新規集積超音波造影剤の開発と3次元肝癌還流モデルを用いた評価. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月.
- 9) 國安祐史, 高橋宏樹, Mehal WZ, 穂苅厚史, 石川智久, 田尻久雄, 銭谷幹男. 肝臓における活性化CD8⁺T細胞の抗原特異的 Stunning の誘導. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月.
- 10) 高橋宏樹, 中野真範, 佐伯千里, 石黒晴哉, 木下晃吉, 玉城成雄, 國安祐史, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 渡辺文時, 田尻久雄, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬症におけるIL-10産生性Tr1およびTh17の動態の解析. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月.
- 11) 齋藤勝也, 永妻啓介, 田中 賢, 松浦智和, 前橋はるか, 政本隆博, フィリップ・ブレット, 田尻久雄. GJIC(Gap Junctional Intracellular Communication)変化に伴う再構築肝組織の類洞内皮細胞形態変化と肝細胞機能変化. 第44回日本肝臓学会総会. 愛媛, 6月.
- 12) 小池和彦, 石黒晴哉, 伊坪真理子. 肝細胞癌サーベイランスにおけるMRI拡散強調画像の位置づけ. 第50回日本消化器病学会大会(JDDW2008). 東京, 10月. [日消誌 2008; 105(臨増大会): A835]
- 13) 安部 宏, 吉澤 海, 北原拓也, 久保恭仁, 會澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 高齢者肝細胞癌の実態と治療. 第105回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 14) 石川智久, 石黒晴哉, 銭谷幹男. 肝硬変における栄養介入前の栄養評価の必要性. 第12回日本肝臓学会大会. 東京, 10月. [肝臓 2008; 49(Suppl. 2): A472]
- 15) 石黒晴哉, 石川智久, 銭谷幹男, 穂苅厚史, 青木孝彦, 木下晃吉, 玉城茂雄, 小池和彦, 渡辺文時, 高橋宏樹, 田尻久雄. 企業健診における高感度CRP測定意義と肝機能検査の比較検討. 第50回日本消化器病学会大会. 東京, 10月. [日消誌 2008; 105(臨増大会): A847]
- 16) 木下晃吉, 石川智久, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石黒晴哉, 中野真範, 玉城茂雄, 國安祐史, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎における肝表面性状と臨床病態の比較検討. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡, 5月. [日消誌 2008; 105(臨増総会): A413]
- 17) 國安祐史, 高橋宏樹, Mehal WZ(Yale University School of Medicine), 穂苅厚史, 石川智久, 田尻久雄, 銭谷幹男. 肝臓における活性化CD8⁺T細胞の抗原特異的 Stunning の誘導. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月. [肝臓 2008; 49(Suppl. 1): A152]
- 18) 石川智久, 石黒晴哉, 銭谷幹男. 肝疾患における食物摂取頻度調査による栄養評価の有効性. 第37回日本肝臓学会東部会. 東京, 12月.
- 19) 松本喜弘, 木下晃吉, 会田雄太, 小林 剛, 石黒晴哉, 猿田雅之, 玉城成雄, 瀬嵐康之, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 銭谷幹男, 田尻久雄. entecavir初回投与で無効例と思われた慢性B型肝炎の1例. 第37回日本肝臓学会東部会. 東京, 12月. [肝臓 2008; 49(Suppl. 3): A750]

20) 小井戸薫雄, 原 栄一, 本間 定, 光永真人, 高原映崇, 永崎栄次郎, 河原秀次郎, 遠山洋一, 込田英夫, 小林 進, 矢永勝彦, 大草敏史, 田尻久雄. トール様受容体を刺激した樹状細胞と熱処理した癌細胞との融合細胞による細胞障害性 T 細胞の誘導 (Synergistic induction of antigen-specific CTL by fusions of TLR-stimulated dendritic cells and heat-stressed tumor cells). 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 448]

V. その他

- 1) 中村龍太, 小田原俊一, 内山 幹, 石井宏則, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 小峯多雅, 藤瀬清隆, 田尻久雄. PPI 抵抗性胃噴門部潰瘍の 1 例. Prog Dig Endosc 2008; 72(2): 66-7.
- 2) 小田原俊一, 内山 幹, 中村龍太, 石井宏則, 相澤摩周, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 小峯和雅, 藤瀬清隆, 大草敏史, 田尻久雄. 胃前庭部巨大潰瘍の 1 例. Prog Dig Endosc 2008; 72(2): 68-9.
- 3) 相澤摩周, 内山 幹, 小田原俊一, 石井宏則, 佐藤憲一, 飯沼敏朗, 馬場仁, 高松正視, 小井戸薫雄, 山根建樹, 石井隆幸, 松永和大, 安達 世, 大村光浩, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 臨床症状発症期の消化管造影画像が得られた Cronkhite-Canada 症候群の 1 例. 日消誌 2008; 105(9): 1344-52.
- 4) 木下晃吉, 小田木勲, 青木孝彦, 広浜広司, 石黒晴哉, 二上敏樹, 玉城成雄, 瀬嵐康之, 須藤 訓, 穂刈厚史, 石川智久, 根岸道子, 西野博一, 田尻久雄, 池上雅博. 蛋白漏出性胃腸症を呈し, リンパ脈管筋腫症が疑われた 1 例. 日消誌. 2008. 105(12): 1775-80.
- 5) Yamane T, Uchiyama K, Ishii T, Omura M, Fujise K, Tajiri H. Refractory gastric antral ulcer of unknown etiology. Dig Endosc 2008; 20(4): 203-6.

神 経 内 科

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: 鈴木 正彦	神経核医学

教育・研究概要

I. 変性疾患

1. パーキンソン病の嗅覚障害に関する研究
近年, パーキンソン病 (PD) の非運動性症候の一つとして嗅覚障害が注目されている。

PD 患者の剖検脳より得られた嗅球をリン酸化 α -シヌクレイン抗体染色を初めとする免疫染色で評価し, 嗅球のいずれの部位から障害が生じるかを検討した。

線香を用いた簡便法は短時間に簡便に嗅覚障害の有無をスクリーニング出来ることを過去に報告したが, PD 患者とアルツハイマー病 (AD) 患者の嗅覚障害を同法で評価した。

2. 認知症を伴うパーキンソン病および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

前年度に引き続き, 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) および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 患者では知的機能が同程度の AD 患者に比べ有意に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。また, 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。

3. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討

これまで空間分解能の低い脳 SPECT 画像の topographical な変化は同定が困難であったが MRI と fusion させることでこの問題を解決可能となった。現在パーキンソン症候群や認知症疾患において, 脳 MRI と IMP-SPECT 合成画像の有用性について検討している。

MIBG 心筋シンチグラフィは PD の鑑別診断法として確立しているが, スティック型嗅覚同定能力検査法 (OSIT-J) との相関関係を検討した。

AD の診断にアミロイド PET の有用性が注目されている。2 種のアミロイドプローベ, [^{11}C] PIB および [^{11}C] BF227 を用いて AD 脳における集積の

特徴を比較検討した。

4. ビタミンDサプリメントによるパーキンソン病臨床症状の検討

近年の研究により、黒質にはビタミンD活性化酵素とその反応性タンパクが豊富に存在することが確認された。このことはビタミンDが黒質において重要な役割を演じている可能性を示唆する。ビタミンDの投与によりPDの臨床症状が変化するか、2重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験を行う。

5. 神経変性疾患の病初期における起立性低血圧の検討

神経変性疾患患者は経過中に自律神経障害を呈することが少なくないが、なかでも起立性低血圧は日常生活の質に関与する。PDや多系統萎縮症における病初期の起立性低血圧について、head up tilt検査(HUT)と血中の各種ホルモン動態を測定し、その相違を検討した。

II. 脳血管障害

1. 脳梗塞における神経超音波を用いた臨床研究

脳梗塞患者に頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を行い、椎骨動脈形成の循環動態評価を行った。更に、経頭蓋超音波の指標であるTIBIとMRA所見を比較し、その妥当性を検証した。

2. 脳梗塞後の血小板由来マイクロパーティクルの推移に関する研究

血小板由来マイクロパーティクル(PMDP)は既存の血液凝固マーカーである β -TG、PF-4に比べ、血小板活性化状態をモニターする検査として適している。脳梗塞の4症例でPMDPを追跡したところ、高値が持続した例で経過中に脳出血を発症した。PMDPが予後予測因子として活用できる可能性が示唆された。

III. 末梢神経障害

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である足部から障害が始まる。本年度はこれまでに蓄積された糖尿病患者の足部の診察と神経伝導検査の所見を総括した。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再確認された。

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、超微形態の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する。

3. 重症筋無力症における嚥下動態の解析

重症筋無力症(MG)では少なからず嚥下障害を認めることがある。MG患者の嚥下機能を嚥下造影検査で評価した。特にエドロホニウムテストの前後で嚥下機能の変化を比較検討した。

IV. 基礎研究

1. 運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の解明

筋萎縮性側索硬化症(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。MNsの選択的脆弱性に関する分子細胞機構について検討した。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が証明できた。更に動眼神経核、顔面神経核、舌下神経核における代謝ストレスに対する反応を比較検討した。

2. PirB欠損マウスにおける大脳皮質損傷後の中枢神経の可塑的变化と運動機能回復に関する検討

中枢神経損傷後に運動機能が回復しにくい原因の一つとしてミエリン由来の軸索再生障害蛋白の存在がある。そのレセプターの一つであるPirBの欠損マウスを用いて、大脳損傷後の運動機能回復、軸索の可塑性について評価した。

「点検・評価」

PDの嗅球における病理所見を学会発表して高い評価を得た。PDでは病期が進行すると肉眼的にも嗅球が萎縮することが判明した。今後は嗅球の萎縮を画像検査で評価し、PDの鑑別診断に有用か否か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。

AD脳における $[^{11}C]$ PIB、 $[^{11}C]$ BF227の集積は、感度だけではなく質的にも異なった。両剤の集積の意義は同一ではないと考えられる。これらのアミロイドプローベを如何に使い分けるか、更に検討していきたい。

ビタミンDサプリメントによるPD臨床症状の検討は2重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験であり、結果が注目される。

脳梗塞の神経超音波による研究では、椎骨動脈形成の程度により反対側の血流量が有意に増加する

事が確認された。今後は低形成と血管障害との病的意義についても検証して行く予定である。また、両側病変や末梢側の軽度の血管病変を除けば、TIBI判定とMRA所見は概ね一致していた。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究の結果は日本臨床神経生理学会で発表し、また糖尿病学の進歩に総説として報告した。DPNの早期発見に関する検討は過去に多くあるが、足部の診察と神経伝導検査を組み合わせ検討したものは極めて少なく貴重な報告である。

MGに嚥下造影検査を施行し、口腔期、咽頭期の多彩な障害を認めた。エドロホニウムテストで多くの例は嚥下機能の改善を認め、同テストはMGの診断や食事の条件設定に有用であった。今後は同テストの特異度、感度を検討していきたい。

運動神経細胞の選択的脆弱性に関する研究では、動眼神経核、顔面神経核、舌下神経核における代謝ストレスに対する反応に明らかな差を見出した。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。

PirB欠損マウスでは野生型に比し大脳損傷後の運動機能回復が良好であり、軸索再生阻害蛋白が中枢神経損傷後の回復に影響していることが示唆された。今後は組織学的評価も行っていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sengoku R, Saito Y¹⁾, Ikemura M(Univ. of Tokyo), Hatsuta H²⁾, Sakiyama Y²⁾, Kanemaru K¹⁾, Arai T¹⁾, Sawabe M¹⁾(¹Tokyo Metro. Geriat. Hosp.), Tanaka N(Harvard School of Public Health), Mochizuki H(Juntendo Univ.), Inoue K, Murayama S²⁾(²Tokyo Metro. Inst. Gerontol.). Incidence and extent of Lewy body-related α -synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67(11): 36.
- 2) Ikemura M¹⁾²⁾, Saito Y¹⁾³⁾, Sengoku R¹⁾, Sakiyama Y¹⁾, Hatsuta H¹⁾, Kanemaru K³⁾, Sawabe M³⁾, Arai T³⁾(³Tokyo Metro. Geriat. Hosp.), Ito G²⁾, Iwatsubo T²⁾(²Univ. of Tokyo), Fukayama M²⁾, Murayama S¹⁾(¹Tokyo Metro. Inst. Gerontol.). Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67(10): 987-99.
- 3) Fukumitsu M, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Hashimoto M, Suzuki M, Ishiwata K. Adenosine A (1) receptors using 8-dicyclopropylmethyl-1-[¹¹C]methyl-3-propylxanthine PET in Alzheimer's

disease. *Ann Nucl Med* 2008; 22(10): 841-7.

- 4) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 磯部建夫, 岡 尚省, 佐藤浩則. Parkinson 病の嗅覚障害に関する検討 線香を用いた簡便法. *神経内科* 2008; 68(4): 389-92.

II. 総説

- 1) 持尾聰一郎, 的場圭一郎. 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病に起因する合併症 慢性合併症 細小血管症 糖尿病性神経障害 糖尿病性神経障害の予防・治療・管理. *日臨* 2008; 66(増刊9 新時代の糖尿病学(4)): 221-4.
- 2) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 磯部建夫. 【高齢者神経疾患のトータルマネージメント】個々の症状対策と行政サービス利用 入浴介護の活用と注意点. *Mod Physician* 2008; 28(5): 749-51.
- 3) 栗田 正. 糖尿病神経障害の克服をめざして 糖尿病神経障害の早期発見とマネージメント. *糖尿病の進歩* 2008; 42: 217-220.
- 4) 三村秀毅. 【Neurosonology】超音波併用脳血管栓溶解療法. *神経内科* 2008; 69(5): 465-71.
- 5) 河野 優, 加藤総夫. 神経難病の進行の鍵を握るグリア細胞. *実験医* 2008; 26(11): 1730-1.

III. 学会発表

- 1) Mitsumura H, Yogo M, Inoue K, Furuhashi H. Hemodynamic evaluation of vertebral artery hypoplasia by magnetic resonance angiography and ultrasonography. 13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Genova, May.
- 2) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Naganawa M, Hashimoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Variations in adenosine A2A receptors following anti-parkinsonian therapy in drug naive Parkinson's disease using ¹¹C-TMSX PET. 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Chicago, June.
- 3) Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. American Association of Neuropathologists 2008 Annual Meeting at Experimental Biology. San Diego, Apr.
- 4) Mitsumura H, Inoue K, Ogihara M¹⁾, Aari O¹⁾, Kubota J¹⁾(¹HITACHI), Furuhashi H. Usefulness of brain virtual sonography for transcranial sono-

thrombolysis in patients with insufficient echo window. 6th World Stroke Congress. Vienna, Sept.

- 5) 持尾聰一郎, 豊田千純子, 磯部建夫, 余郷麻希子, 岡 尚省, 佐藤浩則. パーキンソン病の嗅覚障害; 線香を用いた簡便法. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.
- 6) 栗田 正. (ランチョンセミナー)糖尿病神経障害の早期発見と治療. 第38回日本臨床神経生理学会学術集会. 神戸, 11月.
- 7) 松井和隆, 河野 優, 栗田 正. 脳梗塞患者に対するCandesartanのATIIレセプター局在部位別脳血流変化について. 第34回日本脳卒中学会総会. 松江, 3月.
- 8) 鈴木正彦, 浦島充佳, 橋本昌也, 荻 成行, 村上義勇, 伊藤保彦, 栗田 正, 松井和隆, 岡 尚省, 井上聖啓. パーキンソン病の心交感神経障害は寡動, 発症年齢, 罹病期間と相関する. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.
- 9) 三村秀毅, 井上聖啓, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾(日立メディコ), 古幡 博. 頭部固定具を使用したTC-CFIによるHITS/MES及び右左シャントの検索—アーム型と多関節型固定具の比較—. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.
- 10) 谷口 洋, 村上善男, 仙石鍊平. 人工呼吸器管理中に認めた吞気症への対応について. 第14回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会総会. 千葉, 9月.
- 11) 谷口 洋, 持尾聰一郎, 露無松里, 飯田 実. 重症筋無力症における嚥下造影検査の検討: エドロホニウムテストに注目して. 第32回日本嚥下医学会総会. 大阪, 2月.
- 12) 豊田千純子, 磯部建夫, 持尾聰一郎. 脳梗塞後に血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)の推移を追跡した4例. 第26回日本神経治療学会. 横浜, 6月.
- 13) 橋本昌也, 石井賢二¹⁾, 木村裕一¹⁾, 織田圭一¹⁾, 川崎敬一¹⁾, 石川雅智¹⁾, 石渡喜一¹⁾(東京都老人総合研究所), 岡村信行²⁾, 谷内一彦²⁾(東北大学). アルツハイマー病脳におけるアミロイドプロローベ[11C] PIB及び[11C] BF227の比較検討. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.
- 14) 橋本昌也, 石井賢二¹⁾, 木村裕一¹⁾, 織田圭一¹⁾, 川崎敬一¹⁾, 石川雅智¹⁾, 石渡喜一¹⁾(東京都老人総合研究所), 岡村信行²⁾, 谷内一彦²⁾(東北大学). アルツハイマー病脳におけるアミロイドプロローベ[11C] PIB及び[11C] BF227の比較検討. 第32回日本脳神経CI学会総会. 京都, 3月.
- 15) 三村秀毅. 頸動脈のStiffness Parameter β ・Pulsatility Indexと脳梗塞リスク. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.
- 16) 仙石鍊平, 齊藤祐子¹⁾, 沢辺元司¹⁾(都老医セン

ター), 望月秀樹(順天堂大学), 井上聖啓, 村山繁雄(都老研). 嗅球はLewy小体が最初に出現する部位の一つである. 第49回日本神経病理学会. 東京, 5月. [Neuropathology 2008; 28(Suppl.): 109]

- 17) 仙石鍊平, 齊藤祐子(都老医センター), 初田裕幸¹⁾, 崎山快夫¹⁾, 井上聖啓, 村山繁雄¹⁾(都老研). 嗅球Lewy小体(LB)関連病理(LBAS)の老化における意義. 第49回日本神経学会総会. 横浜, 5月.

IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎, 豊田千純子. III. 疾患別各論[脊髄・脊髄疾患] 4. 若年性一側上肢筋萎縮症(平山病). 小林祥泰, 水澤英洋編. 神経疾患最新の治療 2009-2011. 東京: 南江堂, 2009. p.225-6.
- 2) 持尾聰一郎. 進行性腓骨部筋萎縮症. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨編. 医学大辞典. 第2版. 東京: 医学書院, 2009. p.1413.
- 3) 松井和隆. 第I編 症候とその治療 21. 痛み. 市田公美, 細山田真編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 東京: 廣川書店, 2009. p.52-5.
- 4) 松井和隆. III. 疾患別各論[末梢神経疾患] 6. 中毒性ニューロパシー. 小林祥泰, 水澤英洋編. 神経疾患最新の治療 2009-2011. 東京: 南江堂, 2009. p.271-4.

V. その他

- 1) 谷口 洋, 下山 隆, 井上聖啓, 落合 文. 突発性難聴の治療後に嚥下障害が出現し, 急激な進行からギラン・バレー症候群が疑われたサルコイドーシスの37歳男性例. 耳鼻と臨 2008; 54(補2): S157-61.
- 2) 吉岡雅之, 仲田由紀, 谷口 洋, 鈴木正彦, 岡 尚省, 井上聖啓. 二重膜濾過血漿交換が有効であった抗アクアポリン4抗体陽性neuromyelitis opticaの62歳女性例. 神経内科 2008; 69(1): 82-8.
- 3) 田村洋平, 鱸居百合子, 平井利明, 栗田 正. 75歳より視力低下を繰り返し84歳時に脊髄症を呈した抗AQP4抗体陽性NMOの女性例. 第187回日本神経学会関東地方会. 東京, 11月.
- 4) 吉岡雅之, 谷口 洋, 鈴木正彦, 森脇宏人, 千葉伸太郎. sleep-induced laryngomalaciaに対しCPAPが有効であったShy-Drager症候群の56歳男性例. 第185回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 5) 河野 優, 銭谷怜史, 谷口 洋, 持尾聰一郎. Sjogren症候群によるmyelopathyとtrigeminal neuropathyの合併が疑われた40歳男性例. 第186回日本神経学会関東地方会. 東京, 9月.

腎臓・高血圧内科

教授：細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学
教授：大野 岩男	腎臓病学・リウマチ学
准教授：川村 哲也	腎臓病学
准教授：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
講師：早川 洋	腎臓病学

教育・研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1. 肥満関連腎症の病態と治療の解明

最近の臨床研究により肥満症はメタボリックシンドロームの中心的病態にあり、慢性腎臓病 (CKD) 発症においても重要な危険因子であることが示された。そこで、肥満関連腎症 (ORG) 38 例と対照群 27 例を対象に臨床病理学的検討を行った。その結果、ORG の腎病変として糸球体肥大が特徴であり、その発症には糸球体数の減少と過体重が重要な規定因子であることが示された。さらに、その治療にはレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬に加え厳格な減塩指導が必須であることが明らかになった。

2. ネフロン発生過程からみた慢性腎臓病の新規進行機序について

ネフロンは、子宮内胎児発育不全児ではその数が少なく、その後の成人期での高血圧、腎機能低下の原因につながる可能性が報告されている。そこで、IgA 腎症における生検時の糸球体数 (密度) および糸球体面積とその後の腎予後について、後ろ向きに検討した。その結果、生検時の糸球体密度の低下が腎機能の悪化を予測する独立因子であり、IgA 腎症の腎障害の発症と進展を考える上で個体の糸球体ネフロン数が重要である可能性を世界で初めて報告した。

3. 糸球体血管係蹄の発生における VEGF と BMP4 の拮抗作用

これまでの研究から、糸球体上皮細胞から産生される Bone morphogenetic protein (BMP) と Vascular endothelial growth factor (VEGF) はお互いに拮抗的に作用しながら、糸球体血管係蹄の正常

発生に寄与することの可能性が示唆された。そこで両者の拮抗作用を明らかにする目的で、BMP の糸球体上皮細胞特異的過剰発現マウス (Tg) と VEGF のそれを交配する事により作成される double Tg において、single Tg でみられるそれぞれの形質が rescue されるか否かを現在検討中である。今年度は Tet-on system により誘導可能な VEGF Tg の作成が完了した。顕著な糸球体の異常形質がみられており、今後 BMP4 Tg と交配予定である。また胎児大動脈の三次元器官培養の系も確立し、VEGF 投与による angiogenesis の活性化が認められた。現在 BMP4 の阻害効果を検討中である。今後 BMP の VEGF に対する拮抗作用が示唆されれば、糖尿病性腎症などの糸球体障害に対する BMP の保護効果も検討する予定である。

4. ニワトリ胚内におけるヒト間葉系幹細胞のウォルフ管への分化

我々は既に、ヒト間葉系幹細胞をラット胚内の後腎間葉領域に移植し、後腎間葉由来のネフロンの細胞に分化させることに成功している。本研究では、ヒト間葉系幹細胞を尿管芽原基領域に移植し、尿管や集合管に分化するかどうかを検討した。幹細胞分化の場として、胎生でなく移植実験が容易なニワトリ胚を用いた。Pax2 を発現させたヒト間葉系幹細胞を、ニワトリ胚の頸胸境界部に存在する尿管芽原基領域に移植して発生を継続させると、尾側に移動してウォルフ管上皮に取り込まれ、その発生に必須な LIM1 を発現し始めることを RT-PCR で確認した。つまり、ニワトリ胚内のシグナルにより、ウォルフ管細胞に分化したことが強く示唆された。

5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

我々は、骨ミネラル代謝に対する研究を行っている。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 Fibroblast growth factor (FGF) 23 を介したリン利尿を調整していることを見出した。Klotho に関する骨血管相関について研究を進めている。

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 in vitro 研究ではヒト副甲状腺の初代培養細胞を用い L 型 Ca^{2+} チャネルの同定と機能解析を行い、細胞外 Ca^{2+} 濃度依存的にこの Ca^{2+} チャネルが機能することを明らかにした。

また、剖検透析患者の血管石灰化の研究を行っている。

6. 腹膜透析に関する研究

血液透析と腹膜透析を併用する併用療法の臨床的

評価を行っている。その結果、併用療法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。腹膜の病理組織的研究を手掛けている。

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 plasmalemmal vesicle-associated protein-1 (PV-1) の発現が糸球体障害と関連することを明らかにした。

8. 多発性嚢胞腎に関する研究

多発性嚢胞腎 (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。また、多発性嚢胞腎治療薬の国内治験の中心的な役割を演じている。

II. 高血圧に関する研究

1. インスリン抵抗性は高血圧を伴う慢性腎臓病の増悪危険因子である

インスリン抵抗性は高血圧の成因や慢性腎臓病 (CKD) の進展に関与している可能性が考えられているが、CKD 患者においてインスリン抵抗性が腎機能の予測因子になりうるかどうかの検討はほとんど行われていない。そこで糖尿病を合併していない高血圧をもち stage3 の CKD 患者を対象に、インスリン抵抗性群 (IR) とインスリン感受性群 (IS) の 2 群に分けて 3 年間経過観察し、腎機能や種々の代謝指標を比較し腎機能の悪化に寄与する因子について検討した。その結果、Ccr (糸球体濾過率) の低下は IR で大きかった。また腎機能の悪化 (1/Cr) は研究開始時の HOMA- 指数 (HOMA-R)、空腹時インスリン濃度 (IRI)、BMI と有意な相関を示し、さらに HOMA-R と IR は独立した危険因子であった。これらの結果よりインスリン抵抗性は非糖尿病性で高血圧を伴う CKD 患者における腎機能悪化の危険因子であることが示唆された。

2. 本態性高血圧患者における、尿酸と各種心血管疾患危険因子との関連性について

高血圧、高脂血症、糖尿病などと同様に高尿酸血症も動脈硬化、心血管疾患の独立した危険因子と言われている。高血圧患者において、血清尿酸値と血圧、血清脂質、インスリン抵抗性など他の心血管疾患危険因子や、頸動脈—大腿動脈脈波速度 (cfPWV)、血漿 BNP 値、尿中アルブミン排泄量 (UAE) などの心血管障害マーカーとの関連性を検討した。

未治療の本態高血圧男性患者において、血清尿酸

値は血清クレアチニン値、収縮期血圧、総コレステロール、中性脂肪、cfPWV、UAE と正の相関を示したが、拡張期血圧、HDL コレステロール、血漿 brain natriuretic peptide (BNP) 値、BMI とは相関関係は認めなかった。血清クレアチニン値と収縮期血圧で補正後においても、cfPWV、UAE は血清尿酸値と正の相関関係が認められた。未治療の本態高血圧男性患者において、高尿酸血症は大血管の動脈硬化、ならびに微小血管障害の危険因子となり得る可能性が示唆された。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1. 妊娠中毒症、妊娠高血圧症候群における血清尿酸の意義

妊娠中毒症、妊娠高血圧症候群における血清尿酸の意義について検討した。両疾患において、血清尿酸と血清 LDH は相互に関連を示し、共に出生時体重と負の相関関係を示した。妊娠中毒症、妊娠高血圧症候群において、Soluble fms-related tyrosine kinase 1 (sFlt-1) などの液性因子が内皮細胞障害を介して血清尿酸と血清 LDH 上昇を引き起こしていることが想定された。

2. 生体腎移植前後における尿酸動態の変化

生体腎移植前後における尿酸動態の変化について検討した。血清尿酸値は移植腎機能の改善と共に腎移植後に低下し、その後には再上昇を示すが、これは尿酸トランスポーターを含めた尿細管機能の回復により、腎移植後 1ヶ月以降に尿酸の再吸収、排泄が定常状態となったものと考えられた。

3. 二次性副甲状腺亢進症に対する副甲状腺摘出術後に合併した偽痛風

二次性副甲状腺亢進症に対する副甲状腺摘出術後に合併した偽痛風について検討した。副甲状腺摘出術後に偽痛風の合併が考えられた症例は 23 例中 3 例と比較的高率に認められた。二次性副甲状腺亢進症に対する副甲状腺摘出術後の発熱、関節痛では、偽痛風の合併を念頭に置くことが重要と思われた。

「点検・評価」

I. 腎臓病学に関する研究

1. 腎病理班

臨床研究の面では、慢性腎臓病の発症と進展に関する新規機序を提唱し、さらに、基礎研究では、糸球体血管係蹄の発生および間葉系幹細胞のウォルフ管への分化に関する分子機構に関する多くの研究成果を得ることができた。これらの研究結果は国内をはじめ国際学会で発表し、学会誌にも論文として投

稿している。今後、さらなる研究成果を期待し研究を継続している。

2. 代謝班

我々は二次性副甲状腺機能亢進症の研究において、Ca感受性機構に関する新しい機構を明らかにした。これ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、Ca感受性受容体アゴニストの挙動を明らかにすることが必要である。血液透析と腹膜透析を併用する療法は本学で初めて行われた治療であり、その臨床的意義は高く、慈恵医大発の新しい治療法として世界への情報発信が可能であると思料する。

移植腎の病理組織学的検討は、慢性拒絶反応の病態に迫るものである。また、多発性嚢胞腎の嚢胞形成のメカニズムを解明することが、本疾患の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

本研究班はメタボリック症候群と腎障害や高血圧と各種心血管疾患の危険因子の関連をテーマに臨床データを長年にわたり蓄積してきた。本年度はインスリン抵抗性が慢性腎臓病の増悪因子となりうるかどうかや、高血圧患者において高尿酸血症が他の動脈危険因子とどのように関連性があるのかについてまとめた。その結果、1.慢性腎臓病においてメタボリック症候群の基礎病態と考えられるインスリン抵抗性が腎障害進展の危険因子であることを示し、また2.高血圧患者において合併する頻度が高い高尿酸血症が心血管系疾患における大血管障害や細小血管障害の指標となりうることを臨床的に示した。これらの成果を国際高血圧学会や日本で開催された多く学会で発表し、高い評価を得ている。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

高尿酸血症は、痛風関節炎のみならず、メタボリック症候群、高血圧、腎障害などと密接に関連していることがわかってきており、その機序としては高尿酸血症による血管内皮細胞障害が重要であると考えられてきている。我々の臨床研究から、妊娠高血圧症候群と高尿酸血症の密接な関連も、この機序に由来する可能性が出てきたことは興味深い。

当教室でよく行っている二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺摘出術において、これに関連する炎症性関節炎発症に偽痛風が重要であることが明らかとなったことは、偽痛風の発症機序を解明する点においても重要である。また移植腎機能の回復に尿酸動態がどのように推移するかに関してはこれまで

での報告がなく、今後さらに研究を進めていきたい。

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) Terawaki H, Nakano H, Takeguchi F (Kashima Hospital), Hasegawa T, Nakayama M, Okazaki M, Hosoya T. Regression of parathyroid gland swelling by treatment with cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 690-1.
- 3) Yokoyama K, Matsuo N, Yoshida H, Sherif AM, Yaginuma T, Yamamoto H, Kawakami M, Hosoya T. Middle molecular uremic substances retention itself might influence the bioincompatibility of PD solution. *Kidney Int* 2008; 74(6): 822.
- 4) Kagami S, Ohkido I, Yokoyama K, Shigematsu T, Hosoya T. Osteoprotegerin affects the responsiveness of FGF-23 to high oral phosphate intake. *Clin Nephrol* 2008; 70(4): 306-11.
- 5) Kobayashi A, Yamamoto H, Ito H, Yamamoto I, Kawamura Y, Tanno Y, Mitome J, Yaginuma T, Hayakawa H, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. Effects of anti-hypertensive treatment on graft function and proteinuria in a kidney transplant from an elderly hypertensive donor. *Clin Transplant* 2008; 22(19): 68-71.
- 6) Maruyama Y, Mizuguchi M (Kanagawa Rehabilitation Hospital), Yaginuma T, Kusaka M, Yoshida H, Yokoyama K, Kasahara Y (TANITA Body Weight Scientific Institute), Hosoya T. Serum leptin, abdominal obesity and the metabolic syndrome in individuals with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008; 46(7): 494-9.
- 7) Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Stem cells for kidney repair: Useful tool for acute renal failure? *Kidney Int* 2008; 74(7): 847-9.
- 8) Sugano N, Wakino S, Kanda T, Tatematsu S, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, Hara Y, Suetsugu Y, Yoshizawa T, Hara Y, Utsunomiya Y, Tokudome G, Hosoya T, Saruta T, Hayashi K. T-type calcium channel blockade as a therapeutic strategy against renal injury in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 2008; 73(7): 826-34.

- 9) Maruyama Y, Nakayama M (Tohoku University Graduate School of Medicine). Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan. *Perit Dial Int* 2008; 28(Suppl. 3) : S201-4.
- 10) Yokoyama K, Shigematsu T, Miyaki K, Hara S, Ohkido I, Hosoya T, Kono T, Yoshida T, Muramatsu M. Low blood osteoprotegerin levels are a predictor to poor prognosis in Japanese patients on hemodialysis due to diabetic nephropathy. *Ther Apher Dial* 2008; 12(3) : 259-60.
- 11) Yamamoto H, Kasai K, Hamada C, Hasegawa H, Higuchi C, Hiramatsu M, Hosoya T, Itami N, Kawanishi H, Kubota M, Masakane I, Minakuchi J, Mitarai T, Nakao T, Suzuki H, Tomo T, Kawaguchi Y; Japan Peritoneal Dialysis-Mineral Bone Disorders (PD-MBD) Research Group. Differences in corrective mode for divalent ions and parathyroid hormone between standard- and low-calcium dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis--result of a nationwide survey in Japan. *Perit Dial Int* 2008; 28(3) : S128-30.
- 12) Tsuboi N, Kawamura T, Ishii T, Utsunomiya Y, Hosoya T. Changes in the glomerular density and size in serial renal biopsies during the progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3) : 892-9.
- 13) Ohno I, Yamaguchi Y, Saikawa H, Uetake D, Hikita M, Okabe H, Ichida K, Hosoya T. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Intern Med* 2009; 48(6) : 415-20.
- 14) Tsuboi N, Kawamura T, Ishii T, Hosoya T. Obesity-related nephropathy associated with a history of IgA nephropathy. *Intern Med* 2008; 47(19) : 1713-8.
- 15) Endo S, Mori T, Yoneki Y, Nakamichi T, Hosoya T, Ogawa S, Tokudome G, Hosoya T, Miyata T, Ito S. Blockade of angiotensin II type-1 receptor increases salt sensitivity in Sprague-Dawley rats. *Hypertens Res* 2009; 32(6) : 513-9. (Epub 2009 May 1.)
- 16) 小倉 誠, 山田有紀子, 高根紘希, 中尾正嗣, 寺脇博之, 濱口明彦. 症例による透析患者の画像診断: 腎炎治療の経過中, 肺炎・多発性脳梗塞・急性腎不全を発症した1剖検例. *臨透析* 2009; 25(4) : 521-6.
- 17) Koike K, Utsunomiya Y, Ito Y, Tokudome S, Miyazaki Y, Suzuki T, Okonogi H, Kawamura T, Yamada A, Hosoya T, Joh K (Chiba-East National Hospital). A case of glomerulopathy showing podocytic infolding in association with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(6) : 489-93.
- 18) Terawaki H, Metoki H¹⁾, Nakayama M, Ohkubo T¹⁾, Kikuya M¹⁾, Asayama K¹⁾, Inoue R¹⁾, Hoshi H¹⁾, Ito S¹⁾, Imai Y¹⁾ (Tohoku University). Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in Japanese general population: The Ohasama study. *Hypertens Res* 2008; 31(12) : 2129-35.
- 19) Yoshimura K, Joh K, Kitamura H, Takahashi Y, Yokote S, Kasai K, Hosoya T. A case report of glomerulopathy-associated podocyte infolding in a patient with tumor lysis syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(6) : 522-6.
- 20) 大野岩男, 岡部英明, 山口雄一郎, 西川 元, 上竹大二郎, 疋田美穂, 五味秀穂, 市田公美, 細谷龍男. 腎機能障害を合併する痛風・高尿酸血症症例におけるアロプリノール・ベンズプロマロン併用療法の有用性-オキシプリノール動態の検討から-. *日腎会誌* 2008; 50(4) : 506-12.
- 21) 大野岩男, 山口雄一郎, 西川 元, 上竹大二郎, 疋田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 細谷龍男. 妊娠中毒症, 妊娠高血圧症候群における血清尿酸の意義. *痛風と核酸代謝* 2008; 32(2) : 147-54.
- 22) 寺脇博之, 小林政司, 加藤順一郎, 山下正久, 山田有紀子, 中尾正嗣, 高根紘希, 山本 亮, 濱口明彦, 最上拓児, 加藤智弘, 小倉 誠, 細谷龍男, 高尾昌孝(東葉クリニック). 肝硬変を背景とした繰り返す胃前庭部血管拡張(GAVE)からの出血に対し左右胃動脈塞栓術が有効であった血液透析患者の一例. *日透析医学会誌* 2008; 41(11) : 803-8.
- 23) 寺脇博之, 佐藤壽伸¹⁾, 三浦伸義¹⁾, 斎藤恵子¹⁾, 三船奈緒子¹⁾, 東海林渉¹⁾, 佐藤啓直¹⁾, 横田綾乃¹⁾, 杉浦 章¹⁾, 岩渕 将¹⁾, 宮田正弘¹⁾, 村田弥栄子¹⁾, 中山恵輔¹⁾, 鈴木淳平¹⁾, 中村真樹, 伊藤貞嘉¹⁾, 中山昌明, 上埜高志¹⁾ (東北大学). 慢性腎臓病(CKD)ステージ5患者の治療同意能力に関する予備的検討. *日腎会誌* 2008; 50(7) : 915-26.
- 24) 松尾七重, 丸山之雄, 寺脇博之, 池田雅人, 山本裕康, 横山啓太郎, 小倉 誠, 木村靖夫, 中山昌明, 細谷龍男. PDファースト例における予後関連因子の検討. *日腎会誌* 2009; 51(1) : 38-43.
- 25) 三留 淳, 早川 洋, 高橋 創, 西川 元, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. 【カリウム代謝】Prednisolone中止によりST合剤開始後早期に高K血症を呈した1症例. *臨体液* 2008; 35 : 25-8.
- 26) 横山啓太郎. 日本透析医学会ガイドライン発表後

の Ca, P, PTH 管理状況. 日本透析医会雑誌 2008; 23(1): 95-100.

- 27) 高根絃希, 小坂直之, 川口良人, 加藤順一郎, 岡田秀雄, 長谷川俊男, 吉川晃司, 及川茂樹, 横溝雄一, 辻原佳人, 丸山之雄, 細谷龍男. 【水・Na 代謝】重篤な低 Na 血症を呈した患者の背景と生命予後. 臨体液 2007; 34: 79-82.
- 28) 水口正人, 細谷龍男, 笠原靖弘(タニタ体重科学研究所). 腹部インピーダンス法による脊損者の体脂肪計測に関する検討. 日脊髄障害医会誌 2008; 21(1): 128-9.
- 29) 石井健夫, 坪井伸夫, 大城戸一郎, 伊藤順子, 国枝武彦, 高橋 創, 川村哲也, 細谷龍男. CAPD 導入期に発症した好酸球性腹膜炎の 1 例. 腎と透析 2008; 65(別冊 腹膜透析 2008): 375.
- 30) 栗山 哲, 大塚泰史, 田中 舞, 菅野直希, 上田裕之, 細谷龍男. 血液透析における無酢酸透析液の有用性 - セントラルサプライ方式による使用経験 -. 腎と透析 2008; 65(11): 781-6.

II. 総 説

- 1) Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney organogenesis and regeneration: a new era in the treatment of chronic renal failure? Clin Exp Nephrol. 2008; 12(5): 326-31. (Epub 2008 Jun 27.)
- 2) 大野岩男. 【痛風・高尿酸血症のすべて】腎不全時の高尿酸血症治療. 腎と透析 2008; 64(4): 521-5.
- 3) 細谷龍男. 腎臓内科学 腎性全身性線維症. 医のあゆみ 2009; 226(11): 1126.
- 4) 花岡一成, 川口良人, 加藤尚彦, 山本亮, 小坂直之, 藤田せつ子, 長谷川俊男, 上竹大二郎, 山本裕康, 横山啓太郎, 岡田秀雄, 細谷龍男. 【腹膜透析 2006】大学病院と基幹病院における高齢在宅腹膜透析患者を対象とした地域ネットワークの現状と今後の課題. 腎と透析 2006; 61(別冊 腹膜透析 2006): 282-3.
- 5) 山本裕康. 【透析医療における臨床研究の現状と課題】透析療法 透析処方 腹膜透析. 臨透析 2008; 24(4): 437-443.
- 6) 横山啓太郎. 【シナカルセット塩酸塩は二次性副甲状腺機能亢進症治療をどう変えたか】CKD-MBD とシナカルセット塩酸塩. Nephrol Fronti 2008; 7(3): 230-4.
- 7) 横尾 隆. 【各臓器・組織における細胞・幹細胞移植の現状と可能性】腎臓幹細胞を用いた臓器再生技術. 移植 2008; 43(2): 119-24.
- 8) 宮崎陽一. 【腎の発生と再生】腎の発生と BMP. Nephrol Fronti 2008; 7(2): 136-40.
- 9) 宇都宮保典. 慢性腎臓病 (CKD) における免疫抑制薬の新展開. Nephrol Fronti 2009; 8(1): 71-8.
- 10) 細谷龍男. 高尿酸血症・痛風と心・血管障害. 心臓リハ 2008; 13(2): 287-90.

III. 学会発表

- 1) 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. American Transplant Congress 2008. Toronto, June.
- 2) Maruyama Y, Yokoyama K, Tukada Y, Yamamoto H, Kawaguchi Y, Hosoya T. Change in free F2-Isoprostanes levels during a single hemodialysis session and extent of membrane absorption. The 40th Annual Meeting of the Americal Society of Nephrology. San Francisco, Nov.
- 3) Yokoyama K, Ohkido I, Kagami S, Takahashi H, Hayakawa H, Ustumomiya Y, Murayama A, Yanagisawa J, Hosoya T. Rosiglitazone ameliorates renal fibrotic lesions by inhibiting TGF- β expression in UUO mice. The 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Philadelphia, Nov.
- 4) 栗山 哲, 大塚泰史, 上田裕之, 田中 舞, 細谷龍男. 糖尿病性網膜症に対する腎性貧血改善の進展抑制作用. 第 105 回日本内科学会総会. 東京, 4 月.
- 5) 小倉 誠, 山田有紀子, 中尾正嗣, 山本 亮, 寺脇博之, 濱口明彦, 細谷龍男, 木村靖夫 (新柏クリニック). 骨髄異形成症候群(MDS)を合併した血液透析症例の治療に関する検討 - ダルベポエチンアルファの効果 -. 第 53 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
- 6) Hara Y, Suetsugu Y, Yoshizawa T, Sugano N, Endou S, Kondou M, Hayashi F, Ishikawa M, Horiguchi M, Tokudome G, Kuriyama S, Hosoya T. Relationship between serum uric acid level and various risk factors of cardiovascular diseases in untreated essential hypertensive patients. The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Berlin, June.
- 7) 宮崎陽一. 糸球体血管係蹄発生と再生. 第 51 回日本腎臓学会学術総会. 福岡, 5 月.
- 8) Ohkido I, Yokoyama K, Nabeshima Y, Imura H, Kagami S, Yamamoto H, Utsunomiya Y, Hosoya T. alpha-KI expressions remained in the parathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism. The 41st Annual Meeting of American Society of Nephrology. Philadelphia, Nov.
- 9) 宇都宮保典, 小此木英男, 小池健太郎, 川村哲也,

- 城 謙輔¹⁾, 北村博司¹⁾(千葉東病院). コンセンサスカンファレンス: IgA 腎症の予後分類における病理と臨床の接点; 予後判定基準の問題点と新予後分類(案)について. 第 51 回日本腎臓学会学術総会. 福岡, 5月.
- 10) 水口正人, 岡本日出数, 細谷龍男. 脊髄損傷患者におけるメタボリックシンドロームの診断について. 第 43 回日本脊髄障害医学会. 札幌, 11月.
- 11) 宇都宮保典, 坪井伸夫, 岡本日出数, 細谷龍男. (シンポジウム: メタボリックシンドロームによる腎障害の機序と対策)メタボリックシンドロームによる糸球体障害と対策. 第 51 回日本腎臓学会学術総会. 福岡, 5月.
- 12) Tsuboi N, Kawamura T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. The impact of glomerular density in the initial biopsy on the progression of idiopathic membranous nephropathy. The 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Philadelphia, Nov.
- 13) Sugano N, Hayashi K¹⁾, Wakino S¹⁾, Suetsugu Y, oshizawa T, Hara Y, Tokudome G, Itoh H¹⁾ (Keio Univ.), Kuriyama S, Hosoya T. Possible role of T-type Ca channels in cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD). The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Berlin, July.
- 14) 大野岩男. (報告会: 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第二版)合併症・併発症に対する治療「腎障害」. 第 42 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 15) 山本裕康, 伊丹義人, 笠井健司, 川西秀樹, 窪田 実, 鈴木洋通, 友 雅司, 中尾俊之, 長谷川廣文, 濱田千江子, 樋口千恵子, 平松 信, 細谷龍男, 政金生人, 御手洗哲也, 水口 潤, 川口良人(腹膜透析カルシウム濃度調査検討会). 腹膜透析液カルシウム濃度が骨ミネラル代謝異常に与える影響: 全国アンケート調査による 2384 症例の解析. 第 51 回日本腎臓学会総会. 福岡, 5月.
- 16) 山本裕康. (シンポジウム 1. CKD~特に末期腎不全の治療法の選択~: 包括的腎不全医療における腹膜透析の役割)腎移植につなぐ透析療法としての可能性. 第 53 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6月.
- 17) Mitome J, Yamamoto H, Maruyama Y, Matsuo N, Yaginuma T, Yamamoto I, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Yokoyama K, Hosoya T. Evaluation of allograft hemodynamics using ^{99m}Tc-mercaptoacetyl triglycine in living kidney transplantation. The 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Philadelphia, Nov.
- 18) 横尾 隆. 透析回避に向けた腎臓再生医療の最前線. 第 38 回近畿小児腎臓病研究会. 大阪, 11月.
- 19) Tanno Y, Yamamoto H, Hayakawa H, Ikeda M, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Hosoya T. Could we predict the bowel perforation in encapsulating peritoneal sclerosis? Characteristics of non-occlusive mesenteric infraction in a Japanese single-center experience. The 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Philadelphia, Nov.

IV. 著 書

- 1) 大野岩男, 細谷龍男. 慢性腎不全患者における高尿酸血症の治療は, どのように行うのでしょうか? 富野康日己監修, 柏原直樹, 南学正臣編. EBM 腎臓病の治療 2008-2009. 東京: 中外医学社, 2008. p.313-7.
- 2) 細谷龍男. 9. 腎疾患 高カルシウム血症. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢責任編集. 今日の治療指針. 2009 年版 (Vol.51). 東京: 医学書院, 2009. p.469-70.
- 3) 早川 洋. I . 症候とその治療 27. 血尿. 市田公美, 細山田真編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 東京: 廣川書店, 2009. p.66-7.
- 4) 横山啓太郎. V 章 . 末期腎不全患者治療 2. 腎不全機能正常者と腎不全患者の内部環境 4) カルシウム (Ca) の代謝, 5) リン (P) の代謝, マグネシウム (Mg) の代謝. 斎藤明監修・編, 角田隆俊編. 腎不全ハンドブック: CKD から先端透析療法: up to date. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2009. p.130-7.
- 5) 吉田 啓, 横山啓太郎. IX . 透析患者の血管石灰化 3. 血管石灰化とミネラル代謝異常. 西沢良記編. 最新透析医学. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2008. p.276-82.

V. その他

- 1) 宇都宮保典. メタボリックシンドロームと慢性腎臓病の治療ネットワークの構築. 平成 20 年度東京都特殊疾病(難病)に関する専門研究報告会. 東京, 3月.
- 2) 栗山 哲, 菅野直希, 上田裕之, 大塚泰史, 細谷龍男. PD 患者における末梢動脈疾患(PAD). 第 14 回日本腹膜透析研究会. 札幌, 9月.
- 3) 細谷龍男, 岡田浩一, 堀尾 勝, 大野岩男, 田村正三, 杉本英治, 対馬義人, 林宏光, 福田国彦. 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン. 日腎会誌 2008 ; 50 (7) : 858-60.
- 4) 山本 泉, 宇都宮保典, 徳留さと, 高橋孝宗, 山本裕康, 堀田 茂, 新田孝作, 山口 裕, 細谷龍男. 糖尿病性腎症における血管内皮細胞の形質変化とカベオラ関連蛋白の発現に関する検討. 第 38 回東京糖尿病性腎症セミナー. 東京,
- 5) 大野岩男, 山口雄一郎, 細谷龍男, 大浦訓章, 田中

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
講師: 金月 勇 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SLEや成人発症 still 病などの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, 内因性血管新生抑制物質の一つ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系細胞の関与が明らかとなりつつある。そこで我々は雄雌間骨髄移植モデルマウスに実験的関節炎を発症させ, 炎症性滑膜の新生血管における骨髄由来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) をはじめとした血管新生に関与する物質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外文誌に掲載された。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

II. 総説

- 1) Yoshida K, Kurosaka D, Kingetsu I, Hirai K, Yamada A. Pneumomediastinum in dermatomyositis itself is not a poor prognostic factor: report of a case and review of the literature. *Rheumatol Int* 2008; 28(9): 913-7.

III. 学会発表

- 1) Hirai K, Miyamoto Y, Yoshida K, Kurosaka D, Yamada A, Nishioka M. Correlation between synovial blood flow signals and serum vascular endothelial growth. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology. Yoshida, Sept. [Int J Rheum Dis 2008; 11(Suppl. 1): A387]
- 2) Yoshida K, Kurosaka D, Yasuda J, Yasuda C, Noda K, Furuya K, Ukichi T, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Arthritis-inhibiting effect of endostatin

in mice with type II collagen-induced arthritis. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology. Yokohama, Sept. [Int J Rheum Dis 2008; 11(Suppl. 1): A115]

- 3) 山田昭夫. 関節リウマチの予後改善のために 関節リウマチの生命予後について. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2008; 52回・17回: 200]
- 4) 吉田 健, 高橋英吾, 柳町麻衣美, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 皮膚筋炎における筋膜下血管炎による虚血性ミオパチーの2症例. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2008; 52回・17回: 275]
- 5) 古谷和裕, 黒坂大太郎, 安田千穂, 安田 淳, 吉田 健, 野田健太郎, 浮地太郎, 柳町麻衣美, 平井健一郎, 金月 勇, 山田昭夫. コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスにおける骨髄由来血管内皮前駆細胞の動向. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2008; 52回・17回: 266]
- 6) 柳町麻衣美, 高橋英吾, 吉田 健, 金月 勇, 安田千穂, 野田健太郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 平井健一郎, 黒坂大太郎, 山田昭夫. P-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎を伴った Wegener 肉芽腫症の一例. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2008; 52回・17回: 372]
- 7) 平井健一郎, 西岡真樹子, 吉田 健, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 関節エコー所見と血管新生関連因子について. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2008; 52回・17回: 350]
- 8) 高橋英吾, 吉田 健, 柳町麻衣美, 古谷和裕, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 外眼筋炎, 椎体炎を合併した再発性多発軟骨炎の1例. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンポジウム抄集 2008; 52回・17回: 417]
- 9) 浮地太郎, 安田千穂, 古谷和裕, 吉田 健, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 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. 第29回日本炎症・再生学会. 東京, 7月. [Inflammation Regenerat 2008; 28(4): 343]
- 10) 平井健一郎, 西岡真樹子, 吉田 健, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 関節エコー所見と血管新生関連因子について. 第29回日本炎症・再生学会. 東京, 7月. [Inflammation Regenerat 2008; 28(4): 342]
- 11) 柳町麻衣美, 吉田 健, 高橋英吾, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. Gorham 病の一例. 第19回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 高崎, 12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：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
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

1. 大規模臨床試験

- 1) JIKEI HEART Study (Japanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Event And Remodeling Treatment Study) のサブ解析

Lancetに掲載された (Mochizuki S. et al, Lancet 369 : 1431-1439, 2007) 当研究のサブ解析を行った。患者背景 (性別, 年齢, 虚血性心疾患, 糖尿病, 高脂血症) および LVMI に関して解析した。その結果を, 日本循環器学会, 老年病学会, 日本高血圧学会, ヨーロッパ心臓病学会, アメリカ心臓病学会で発表した。

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

高血圧合併心房細動に対するアップストリーム薬物療法の効果に関する多施設共同無作為化比較試験—カルシウム拮抗薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬との比較試験—であり研究は完了し結果解析中である。

- 3) その他

慢性心不全における β 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 還元酵素阻害薬の慢性心不全に対する改善効果を検討する多施設共同試験である PEAL 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, 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究である NADESICO

study (厚生労働省科学研究費補助金研究) 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, 危険因子や予後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 (Cypher と TAXUS ステント) 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 (J-DESsERT: Japan-Drug Eluting Stents Evaluation; Randomized Trial) に参加している。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 (CSA: Coronary Spasm Association 冠攣縮研究会) に参加している。

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, WPW14 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, 金沢大学との共同研究で世界的に極めて珍しい脂質異常症患者のトレーサー実験を実施し, 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トリポ蛋白代謝への影響を検討している。海外との共同研究の成果として, ペンシルバニア大学等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ほ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in vivoでの実験を施行、解析中である。

2. 虚血再灌流時の2型糖尿病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型糖尿病病心筋細胞内Ca²⁺過負荷はより強く2) Ca²⁺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Ca²⁺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Ca²⁺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、分子生物学的手法及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β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α1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」

2008年度は吉村道博教授着任後2年目となり、各分野での新たな試みも含め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活用している。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構成されている。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、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、昨年に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臓病学会、心不全学会、AHA、ISHR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、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) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquie JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clementy J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 2016-23.
- 2) Knecht S, Jais P, Lim KT, Matsuo S, Nault I, Wright M, Lellouche N, Sacher F, Hocini M, Haïssaguerre M. Unusual activation of the left atrium after ablation of a perimitral flutter: what is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(7): 756-8.
- 3) Knecht S, Nault I, Wright M, Matsuo S, Lellouche N, Somasundaram PE, O'Neill MD, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Bordachar P, Hocini M, Clementy J, Haïssaguerre M, Jais P. Imaging in catheter ablation for atrial fibrillation: enhancing the clinician's view. *Europace* 2008; 10(Suppl. 3): iii2-7.
- 4) Knecht S, Skali H, O'Neill MD, Wright M, Matsuo S, Chaudhry GM, Haffajee CI, Nault I, Gijbbers GH, Sacher F, Laurent F, Montaudon M, Corneloup O, Hocini M, Haïssaguerre M, Orlov MV, Jais P. Computed tomography-fluoroscopy overlay evaluation during catheter ablation of left atrial arrhythmia. *Europace* 2008; 10(8): 931-8.
- 5) Knecht S, Wright M, Lellouche N, Nault I, Matsuo S, O'Neill MD, Lomas O, Deplagne A, Bordachar P, Sacher F, Derval N, Hocini M, Jais P, Clementy J, Haïssaguerre M. Impact of a patent foramen ovale on paroxysmal atrial fibrillation ablation *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(12): 1236-41.
- 6) Knecht S, Wright M, Sacher F, Lim KT, Matsuo S, O'Neill MD, Hocini M, Jais P, Clementy J, Haïssaguerre M. Relationship between perimitral and peritricuspid conduction times. *Heart Rhythm* 2008; 5(3): 400-5.
- 7) Koyama T, Nakaoka Y, Fujio Y, Hirota H, Nishida K, Sugiyama S, Okamoto K, Yamaguchi-Takahara K, Yoshimura M, Mochizuki S, Hori M, Hirano T, Mochizuki N. Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via the ERK1/2 signaling pathway. *J Biol Chem* 2008; 283(35): 24234-44.
- 8) Lellouche N, Jais P, Nault I, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Matsuo S, Lim, KT, Sacher F, Deplagne A, Bordachar P, Hocini M, Haïssaguerre M. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(6): 599-605.
- 9) Lellouche N, Wright M, Nault I, Knecht S, Matsuo S, Lim KT, Hocini M, Jais P, Haïssaguerre M. A typical atrioventricular accessory pathway? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(9): 993-4.
- 10) Matsuo S, Jais P, Knecht S, Lim KT, Hocini M, Derval N, Wright M, Sacher F, Haïssaguerre M. Images in cardiovascular medicine. Novel technique to prevent left phrenic nerve injury during epicardial catheter ablation. *Circulation* 2008; 117(22): e471.
- 11) Matsuo S, Lim KT, Knecht S, Arantes L, Haïssaguerre M, Clementy J, Haïssaguerre M, Jais P. Imaging in catheter ablation for atrial fibrillation: enhancing the clinician's view. *Europace* 2008; 10(Suppl. 3): iii2-7.

- saguerre M. Dual independent atrial tachycardias after ablation of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 ; 19(9) : 979-81.
- 12) Matsuo S, Yamane T, Tokuda M, Kanzaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. The dormant epicardial reconnection of pulmonary vein: an unusual cause of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008 ; 31(7) : 920-4.
- 13) Nault I, Sacher F, Knecht S, Wright M, Lellouche N, Matsuo S, Makati KJ, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M. Wide complex tachycardia in a healthy young man *Europace* 2008 ; 10(11) : 1340-2.
- 14) Ogawa T, Komukai K, Ogawa K, Kosuga T, Nagoshi T, Minai K, Sakamoto H, Hashimoto K, Yoshida S, Taniguchi I, Mochizuki S, Yoshimura M. High incidence of repeat anginal attacks despite treatment with calcium-channel blockers in patients with coronary spastic angina. *Circ J* 2009 ; 73(3) : 512-5.
- 15) O-Uchi J, Sasaki H, Morimoto S, Kusakari Y, Shinji H, Obata T, Hongo K, Komukai K, Kurihara S. Interaction of α 1-adrenoceptor subtypes with different G proteins induces opposite effects on cardiac L-type Ca^{2+} channel. *Circ Res* 2008 ; 102(11) : 1378-88.
- 16) Sakamoto H, Ishikawa T, Mutoh M, Imai K, Mochizuki S. Angiographic and clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation to de novo ostial lesion of the right coronary artery: a retrospective study. *Circ J* 2008 ; 72(6) : 880-5.
- 17) Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Dubois R, Matsuo S, Knecht S, Mahapatra S, Lim KT, Jais P, Jonsson A, Sacher F, Sanders P, Rostock T, Bordachar P, Clementy J, Klein GJ, Haissaguerre M. Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51(10) : 1003-10.
- 18) Weerasooriya R, Jais P, Nault I, Sacher F, Knecht S, Wright M, Matsuo S, Miyazaki S, Hocini M, Haissaguerre M. Cycle length slowing during mitral isthmus ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 ; 20(2) : 227-9.
- 19) Wright M, Haissaguerre M, Knecht S, Matsuo S, O'Neill MD, Nault I, Lellouche N, Hocini M, Sacher F, Jais P. State of the art: catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 ; 19(6) : 583-92.
- 20) Wright M, Knecht S, Matsuo S, Lim KT, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M. Three pauses and three P waves: what is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 ; 19(5) : 562-4.
- 21) Yamane T, Date T, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Sakuma T, Fukuda K, Mochizuki S, Yoshimura M. Prevalence, morphological and electrophysiological characteristics of confluent inferior pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2008 ; 72(8) : 1285-90.
- 22) Yamane T, Date T, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Yoshimura M. Hypoxemia in inferior pulmonary veins in supine position is dependent on obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178(3) : 295-9.
- 23) Komukai K, Ogawa T, Yagi H, Date T, Sakamoto H, Kanzaki Y, Shibayama K, Hashimoto K, Inada K, Minai K, Ogawa K, Kosuga T, Kawai M, Hongo K, Taniguchi I, Yoshimura M. Decreased renal function as an independent predictor of re-hospitalization for congestive heart failure. *Circ J* 2008 ; 72(7) : 1152-7.
- 24) Komukai K, Yagi H, Ogawa T, Date T, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Taniguchi I, Yoshimura M. Inhibition of renin-angiotension system prevents re-hospitalization in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Circ J* 2008 ; 72(12) : 2004-8.
- 25) Seki S, Tsurusaki S, Kasai T, Taniguchi I, Mochizuki S, Yoshimura M. Clinical significance of B-type natriuretic peptide in the assessment of untreated hypertension. *Circ J* 2008 ; 72(5) : 770-7.
- 26) 小川久雄(熊本大学), 赤阪隆史, 奥村 謙, 川嶋成乃亮, 川筋道雄, 木村一雄, 斎藤 穎, 下川宏明, 末田章三, 嶽山陽一, 田辺恭彦, 土橋和文, 野出孝一, 服部隆一, 水野杏一, 三羽邦久, 室原豊明, 毛利正博, 山岸正和, 吉村道博, 井上晃男, 雪吹周生, 大下 晃, 海北幸一, 河野宏明, 小島 淳, 小菅雅美, 副島弘文, 財田滋穂, 中山雅文, 安田 聡, 岸田 浩, 友池仁暢, 土師一夫, 横山光宏, 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン. *Circ J* 2008 ; 72(Suppl. IV) : 1195-252.
- 27) 松尾征一郎, 山根禎一. 【不整脈 最新の不整脈治療を実地医家の立場から捉える】不整脈・トピックス Robotic Magnetic Navigation(遠隔操作アブレーション)

ション). Med Pract 2008 ; 25 (6) : 1019-20.

- 28) 山根禎一. 【心房細動 最新情報とトータルマネージメント】肺静脈の電気生理学的特徴. 循環器科 2008 ; 63 (3) : 252-9.
- 29) 阿南郁子, 佐久間亨, 福田国彦. 【胸部の最新画像情報 2009】診療 冠動脈疾患患者における2管球心臓CTの診断能に関する検討. 臨放 2009 ; 54 (1) : 170-5.

II. 総 説

- 1) Nakayama M¹⁾, Kudoh T¹⁾, Kaikita K¹⁾, Yoshimura M, Oshima S²⁾, Miyamoto Y (National Cardiovascular Center), Takeya M³⁾, Ogawa H¹⁾ (¹Kumamoto University). Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2008 ; 198 (2) : 426-33.
- 1) Sadanaga T (Yatsushiro General Hospital), Yoshimura M, Sakamoto T (Saiseikai Kumamoto Hospital Cardiovascular Center), Sumida H¹⁾, Ogawa H¹⁾ (¹Kumamoto University, Kumamoto). Enalapril-induced cough is associated with non-severe heart failure. *Int J Cardiol* 2008 ; Epub ahead of print.
- 2) Ueno H¹⁾, Nakayama M¹⁾, Kojima S¹⁾, Kusuhara K¹⁾, Nagayoshi Y¹⁾, Yamamuro M¹⁾, Nishijima T¹⁾, Usuku H¹⁾, Kaikita K¹⁾, Sumida H¹⁾, Yamabe H¹⁾, Sugiyama S¹⁾, Yoshimura M, Ogawa H¹⁾ (¹Kumamoto University). The synergistic combined effect of anemia with high plasma levels of B-type natriuretic peptide significantly predicts an enhanced risk for major adverse cardiac events. *Heart Vessels* 2008 ; 23 (4) : 243-8.
- 3) Ueno H¹⁾, Yoshimura M, Nakayama M¹⁾, Yamamuro M¹⁾, Nishijima T¹⁾, Kusuhara K¹⁾, Nagayoshi Y¹⁾, Kojima S¹⁾, Kaikita K¹⁾, Sumida H¹⁾, Sugiyama S¹⁾, Ogawa H¹⁾ (¹Kumamoto University). Clinical factors affecting serum potassium concentration in cardio-renal decompensation syndrome. *Int J Cardiol* 2008 ; Epub ahead of print.
- 4) Yamamuro M¹⁾, Yoshimura M, Nakayama M¹⁾, Abe K¹⁾, Sumida H¹⁾, Sugiyama S¹⁾, Saito Y (Nara Medical University), Nakao K (Kyoto University Graduate School of Medicine), Yasue H (Kumamoto Aging Reseach Institute), Ogawa H¹⁾ (¹Kumamoto University). Aldosterone, but not angiotensin II, reduces angiotensin converting enzyme 2 gene expression levels in cultured neonatal rat cardio-

myococytes. *Circ J* 2008 ; 72 (8) : 1346-50.

- 5) Yasue H¹⁾, Mizuno Y¹⁾, Harada E¹⁾, Itoh T¹⁾, Nakagawa H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hospital), Nakayama M²⁾, Ogawa H²⁾ (²Kumamoto University), Tayama S³⁾, Honda T³⁾ (³Saiseikai Kumamoto Hospital), Hokimoto S⁴⁾, Ohshima S⁴⁾ (⁴Kumamoto Central Hospital), Hokamura Y (Kumamoto City Hospital), Kugiyama K (Yamanashi University School of Medicine), Horie M (Shiga University of Medical Science), Yoshimura M, Harada M (Kyoto University Graduate School of Medicine), Uemura S⁵⁾, Saito Y⁵⁾ (⁵Nara Medical University) ; SCAST (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 (18) : 1742-8.
- 6) Yoshimura M. Role of statins on the prevention of coronary spasm. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem* 2008 ; 8 (2) : 156-61.
- 7) Yoshimura M, Anzawa R, Mochizuki S. Cardiac metabolism in diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2008 ; 14 (25) : 2521-6.
- 8) 望月正武, 清水光行, 吉村道博. 【ARBによる最近の臨床エビデンスの解釈 わが国初の大規模臨床試験のデータを含めて】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.
- 9) 山根禎一. カテーテルアブレーションによる不整脈治療の現状 細動の治療を中心に. *日医新報* 2008 ; 4400 : 53-9.

III. 学会発表

- 1) Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Komuro I. Arachidonic 12-lipoxygenase promotes the development of cardiac fibrosis and heart failure via induction of monocyte chemoattractant protein-1. *American Heart Association Scientific Sessions* 2008. New Orleans, Nov.
- 2) Seki S, Yoshimura M. Gender and generation differences in clinical profiles in untreated hypertensive patients. *Hypertension Berlin* 2008. Berlin, June. [J Hypertens 2008 ; 26 (Suppl. 1) : S94]
- 3) Tohyama J. Niacin increases HDL through reduced CETP mRNA stability and phospholipase A1 activity in human apoA-I transgenic mice expressing CETP. *American Heart Association Scientific Sessions* 2008. New Orleans, Nov.

- 4) Anzawa R, Seki S, Kasai T, Yamazaki K, Fujii T, Tsutsui K, Iwabuchi H, Tanigawa S, Yoshino T, Yoshimura M. Association of QTc prolongation with low blood pH in diabetic patients with acute heart failure status. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 674]
- 5) Date T, Yamashita T, Sekiguchi A, Yamashita S, Iwasaki Y, Aizawa T, Yamane T, Yoshimura M. Promotion of macrophage infiltration and interstitial fibrosis in diabetic rat atria. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 655]
- 6) Fujii T, Ishikawa T, Mutoh M. One-year angiographic outcome after balloon dilation of in-stent restenosis inside sirolimus-eluting stent. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Osaka, Mar.
- 7) Hongo K, Morimoto S, O-Uchi J, Komukai K, Kawai K, Yoshimura M, Kurihara S. Angiotensin II type 1 receptor blockade rescued the mouse model of dilated cardiomyopathy from sudden cardiac death. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 373]
- 8) Ishikawa T, Nakano Y, Endoh A, Kubota T, Suzuki T, Nakata K, Imai K, Mochizuki S, Yoshimura M, Mutoh M. Impact of paclitaxel-eluting stent on predictors of target lesion revascularization of sirolimus-eluting stent : Retrospective estimation in 2678 angiographic followed-up lesions. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 433]
- 9) Kanzaki Y, Yamane T, Yamashita S, Tokuda M, Yoshida H, Inada T, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Fibrillatory cycle length prolongation on surface electrocardiogram by pulmonary vein isolation : Role of pulmonary vein in persistent atrial fibrillation patients. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 620]
- 10) Miyanaga S, Tsutsumi J, Urabe A, Kajiwara H, Mori C, Kurisu T, Seo A, Shibata T, Taniguchi M, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyazaki H, Date T, Abe K, Yamane T, Sugimoto K, Yoshimura M. Holter parameters for optimal ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 298]
- 11) Miyazaki H, Fuhii S, Yumino K, Murakami A, Nata K, Suzuki T, Kubota T, Nakano Y, Shibayama K, Miyamoto T, Endoh A, Ishikawa T, Mutoh M, Imai K, Yamane T, Yoshimura M. Abnormal heart rate variability predicts future cardiovascular events in patients with normal heart and structural heart disease. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 402]
- 12) Mutoh M, Ishikawa T, Endoh A, Nakano Y, Kubota T, Imai K, Yoshimura M. Differential impact of RCA vs. LAD on target lesion revascularization after sirolimus-eluting stents implantation. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar.
- 13) Nojiri A, Hongo H, Kawai M, Yoshimura M, Taniguchi I. Relationship between delayed enhancement of cardiac MRI and clinical features in hypertrophic cardiomyopathy. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 566]
- 14) Ogawa T, Komukai K, Sekiyama H, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Hashimoto K, Yoshida S, Taniguchi I, Yoshimura M. Additional evaluation for ischemia is required to perform CAG after MSCT. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 666]
- 15) Okazaki F, Yoshimura M. How to avoid women cardiologists from quitting their job to prevent female doctors' retirement : the specific attempts of the Jikei University. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 60]
- 16) Tokuda M, Yamane T, Yamashita S, Aramaki Y, Yoshida H, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Lower prevalence of dissociated activity in isolated pulmonary veins according to the progression of atrial fibrillation. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009 ; 73(Suppl. I) : 584]
- 17) Tsutsui K, Kasai T, Kaneko T, Iwabuchi H, Tanigawa S, Yoshino T, Fujii T, Yamazaki K,

Imamoto S, Anzawa R, Seki S, Higuchi S, Yoshimura M. Efficacy of averaged early diastolic filling rate in assessing diastolic dysfunction in patients with non-ischemic heart failure. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society Osaka, Mar. [Circ J 2009; 73(Suppl. I): 254]

18) Uehara Y, Sato N, Matsuzaka T, Tominaga M, Inoue Y, Miyata S, Nakae S, Azuma Y, Hasuda T, Shimizu M, Yoshimura M. 0.010-inch-Guidewire system is useful for treatment of chronic total occlusion. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009; 73(Suppl. I): 614]

19) Yagi H, Komukai K, Kawai M, Ogawa T, Anzawa R, Minai K, Nagoshi T, Ogawa K, Morimoto S, Taniguchi I, Yoshimura M. Current smoking is the most important risk factor with first diagnosed acute coronary syndrome. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009; 73(Suppl. I): 735]

20) Yamashita S, Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki Y, Date T, Yamane T, Aizawa, Yamane T, Yoshimura M. Aging-related regional inhomogeneities in macrophage infiltration and interstitial fibrosis in rat atria. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Jpapanese Circulation Society. Osaka, Mar. [Circ J 2009; 73(Suppl. I): 688]

IV. 著 書

- 1) 安澤龍宏, 吉村道博. VERITAS. 小川聡監修, 倉林正彦, 小室一成, 薬木宏実編, Data Update Cardiovascular. 第4版. 東京: 先端医学社, 2008. p.40-1.
- 2) 伊達太郎, 吉村道博. アルドステロン拮抗薬. 山口徹監修, 苅尾七臣, 筒井裕之編. 心血管病薬物治療マニュアル. 東京: 中山書店, 2008. p.213-5.
- 3) 吉村道博. 慢性うっ血性心不全. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集. 今日の治療指針. 2009年度版. 東京: 医学書院, 2008. p.288-92.
- 4) 橋本浩一, 吉村道博. 心筋障害の進行とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系. 伊藤浩, 吉川純一編. 新・心臓病診療プラクティス12: 冠動脈疾患の病態に迫る. 東京: 文光堂, 2008 p.266-71.
- 5) 清水光行, 井上康憲. ARB. 田嶋尚子, 及川眞一編. 糖尿病カレントライブラリー9: 糖尿病治療のエビデンス: 薬物療法の光と影. 東京: 文光堂, 2008. p.112-4.

V. その他

- 1) 笠井督雄. 金森論文に対する Editorial Comment. 心臓 2009; 39(3): 287-8.
- 2) 笠井督雄. 【最新核医学事情 その可能性と課題】進展への具体的動向を探る 冠動脈疾患での心筋SPECTの役割 予後を見据えた検査と治療法の適正化. 新医療 2009; 36(3): 69-72.
- 3) 笠井督雄. 【循環器画像診断 2009】循環器画像診断 Up to Date 心筋虚血とバイアビリティ診断 心筋虚血とバイアビリティ診断 心筋SPECTのエビデンス. Rad Fan 2009; 7(3): 66-9.
- 4) 藤井真也. 責任病変を左冠動脈主幹部とする心原性ショックを呈した急性心筋梗塞に対して Kissing Stent を行った一例. 秩父病診連携会. 熊谷, 6月.
- 5) 武藤 誠. (ランチョンセミナー19) A Piece of Evidence of CTO 日米の日常臨床の中での CTO 戦略と成功因子. 第8回日本カテーテル治療学会学術集会. 京都, 11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：宇都宮一典	糖尿病学，血管生物学
教授：佐々木 敬	糖尿病学，分子遺伝学
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：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
准教授：森 豊	糖尿病学
准教授：蔵田 英明	糖尿病学，代謝学
准教授：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，臨床疫学

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、約 1,000 名を対象とした生活習慣病と関連遺伝子に関する地域研究を継続している。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な血糖コントロールの研究を開始した。

II. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学研究

膵 β 細胞の複製促進を介した膵再生医学的研究として、 β 細胞の細胞周期調節遺伝子をマウス膵島細胞へ導入し成功した。欧米のトップジャーナルへ投稿中である。さらに増殖因子との関連性、膵 β 細胞の傷害機序についても遺伝子アプレーション法による研究を開始したところである。

酸化ストレスの亢進する糖尿病患者での大血管合併症が、内因性抗酸化酵素 GPX-1 の SNPs と酵素活性の相違に基づく遺伝的な疾患感受性のあることは、横断的研究にてこれまで欧文誌へ発表してきた。今年度は、日本人のゲノムワイド遺伝子スクリーニングにより明らかとなった 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子の SNPs に対する前向き研究の開始を計画した。これは当教室の疫学研究グループとのジョイントも含まれる。

III. 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。

IV. 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、腎糸球体メサンギウム細胞、ならびに網膜周皮細胞を対象とし、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。

特に今年度は糖尿病性神経障害の発症機転において低分子量 G 蛋白の Rho が関与することを腎症、網膜症に引き続き新たに確認した。

動脈硬化に関しては血管内皮細胞の KLF2 が低酸素環境下で HIF1 α の発現を制御する研究が進められ、ノックアウトマウスの検討に及んでいる。

網膜症では PPAR α 作動薬が網膜症の発症機転を阻害するメカニズムを分子生物学的に明らかにし、動物実験に応用を試みている。

臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

V. 内分泌学に関する研究

1. ヒト副腎皮質癌由来の継代細胞株である H295R 細胞を用い、各種カルシウムチャンネルの局在を確認したうえで、アンジオテンシン II ならびにカリウム刺激によるアルドステロン分泌に対する各種カルシウムチャンネル阻害薬の効果を検討した。

2. ヒト大動脈血管内皮細胞株である HAEC を用い、内因性心血管作動性ペプチドであるウロコルチン (Urocortin; UCN) ならびにその受容体である CRH1 型および 2 型受容体の局在とその役割について検討した。

3. マウス心房筋由来継代細胞株 HL-1 細胞を用い、炎症性刺激に対する内因性心血管作動性ペプチドであるウロコルチン (Urocortin; UCN) の分泌応答およびその細胞内シグナルを検討した。

4. クッシング病ならびにサブクリニカルクッシング病患者から摘出した下垂体腫瘍組織における 11 β -HSD type1 および type2, ならびにグルココ

ルチコイド受容体 (GR) の局在を免疫組織学的に検討し、両疾患におけるグルコルチコイドによるネガティブフィードバック機構、腫瘍形成・進展機序の相違について解析した。

5. バセドウ病に引き続き1型糖尿病を発症した親子例について、その遺伝的背景を検討した。

「点検・評価」

1. 疫学とEBMに関する研究

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型糖尿病生命予後および下肢切断の国内成績がまとまった。

2. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学

膵再生医学的研究の成果は第44回欧州糖尿病学会にて発表することができた。学術雑誌への掲載を目指している。

3. 糖尿病の食事療法に関する研究

経腸流動食を用いて高一価不飽和脂肪食の有用性を検討した。高一価不飽和脂肪流動食は高糖質流動食と比較して2型糖尿病患者でのインスリン分泌に負担増となることなく摂取後の高血糖を抑えた。持続血糖測定装置を使った血糖日内変動を観察したが高一価不飽和流動食は高等室流動食に比べて明らかに2型糖尿病患者の食後高血糖を抑え、血糖値の変動を安定化させた。

4. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性神経障害の発症メカニズムに低分子量G蛋白のRhoが関与する研究は一定の成果が得られ、現在英文誌に投稿中である。KLF2の研究に関しては、その成果を英文誌に発表した。PPAR α 作動薬の網膜症に対する研究成果は日本糖尿病学会において優秀演題に選出された。

5. 内分泌学に関する研究

1) 新規カルシウムチャンネル阻害薬アゼルニジピンはアンジオテンシンIIおよびカリウム刺激によるアルドステロンの分泌を強力に抑制することが明らかになった。

2) CRH1型受容体シグナルはTNF- α による血管の炎症性機転に対し保護的に機能すること、またピタバスタチンによりCRH1型受容体mRNAがup-regulationを受けることより、ピタバスタチンによる血管保護作用の少なくとも一部にCRH1型受容体を介する機序が関与していることが示唆された。

3) HL-1細胞にはUCN-CRH受容体システムが存在し、本システムは酸化ストレスと炎症性スト

レスという二つの異なったストレスにより調節を受け、心疾患におけるストレス応答において重要な役割を担っていることが示唆された。

4) クッシング病ならびにサブクリニカルクッシング病におけるグルコルチコイドによるネガティブフィードバック機構の障害には11 β -HSD type2以外の機序の存在が想定され、またグルコルチコイドの作用不全が両疾患における腫瘍形成に少なくとも一部関与している可能性が示唆された。

5) バセドウ病に1型糖尿病を合併した親子のDNA typingはDRB1*0405, DQB1*0401, DQB1*0303であった。自己免疫異常を基盤とする両疾患の家系内集積には共通の遺伝的背景が存在することが示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Barengo NC, Katoh S, Moltchanov V, Tajima N, Tuomilehto J. The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study. *Eur Heart J* 2008; 29(15): 1889-95.
- 2) Yokoyama J, Someya Y, Yoshihara R, Ishii H. Effects of high-monounsaturated fatty acid enteral formula versus high-carbohydrate enteral formula on plasma glucose concentration and insulin secretion in healthy individuals and diabetic patients. *J Int Med Res* 2008; 36(1): 137-46.
- 3) Nemoto M, Sasaki T, Fujimoto K, Hiki Y, Nakai N, Ohashi T, Eto Y, Tajima N. Epistatic interaction of LPL and PPAR γ genes in adipocytes by exposure to dioxin. *Jikeikai Med J* 2008; 55(1): 19-24.
- 4) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N. Does HbA1c represent a valid index for tight control of glucose in type 1 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(1): e23-4.
- 5) Sakamoto N, Tojo K, Saito T, Fujimoto K, Isaka T, Tajima N, Ikeda K, Yamada H, Furuta N, Sasano H. Coexistence of aldosterone-producing adrenocortical adenoma and pheochromocytoma in an ipsilateral adrenal gland. *Endocr J* 2009; 56(2): 213-9.
- 6) Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, Kamio M, Oki Y, Ono K, Sasano H. Immunohistochemical analysis of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and glucocorticoid receptor in subclinical Cushing's disease due to pituitary macroadenoma. *Endocr*

Pathol 2008 ; 19 (4) : 252-60.

- 7) Isaka T, Ikeda K, Takada Y, Inada Y, Tojo K, Tajima N. Azelnidipine inhibits aldosterone synthesis and secretion in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2009 ; 605(1) : 49-52.
- 8) Morimoto A, Nishimura R, Suzuki N, Matsudaira T, Taki K, Tsujino D, Miyashita Y, Ebara F, Ishikawa S, Tajima N. Low prevalence of metabolic syndrome and its components in rural Japan. *Tohoku J Exp Med* 2008 ; 216(1) : 69-75.
- 9) Miyashita Y, Nishimura R, Nemoto M, Matsudaira T, Kurata H, Yokota T, Yokota K, Tojo K, Utsunomiya K, Tajima N. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure. *Cardiovasc Diabetol* 2008 ; 29 : 7-16.
- 10) 伊藤藤子, 蔵田英明, 田嶋尚子. 【性差を考慮した生活習慣病対策をめざして】生活習慣の予防・診断・治療における性差 糖尿病と性差. *EBM ジャーナル* 2008 ; 9(5) : 560-5.
- 11) 坂本敬子, 東條克能, 田嶋尚子, 山田裕紀, 古田 希, 笹野公伸. 【内分泌クリニカル・カンファランス第49集】副腎(皮質・髄質) 同一副腎にアルドステロン産生副腎皮質腺腫と褐色細胞腫の重複病変を認めた一例. *ホルモンと臨* 2008 ; 56(臨時増刊) : 130-7.
- 12) 森 豊, 田嶋尚子. 【糖尿病の新しい治療 完全なる目標達成を目指したこれからの治療・管理のあり方】糖尿病の新しい治療 経口糖尿病薬治療の現状と将来速効型インスリン分泌促進薬. *Mod Physician* 2008 ; 28(2) : 148-53.
- 13) 海老澤高憲, 稲田豊里, 東條克能, 田嶋尚子. 副腎腫瘍における異所性ホルモン受容体の発現に対するMidkineの影響. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2009 ; 19 : 35-8.
- 14) 海老澤高憲, 東條克能, 赤司俊彦, 田嶋尚子, 神尾正巳, 沖 隆, White A. 【内分泌クリニカル・カンファランス第49集】間脳・下垂体 高用量デキサメサゾン投与によりACTH precursorの抑制が不完全であったプレクリニカルクッシング病の一例 Two-Site Immunoassayを用いたACTH precursorの定量的検討. *ホルモンと臨* 2008 ; 56(臨時増刊) : 49-55.
- 15) 中井 望, 根本昌実, 佐々木敬, 田嶋尚子. Tissue engineering により作製したインスリン産生細胞におけるインスリン分泌調節性に関する研究. *慈恵医大誌* 2008 ; 123(3) : 151-61.

II. 総 説

- 1) 横山淳一. 地中海型食事法のすすめ. 肥満と糖尿

2008 ; 7(別冊7) : 105-11.

- 2) 宇都宮一典. 【糖尿病マネージメント up-to-date】合併症の診断と治療 糖尿病性腎症. *内科* 2008 ; 101(1) : 43-6.
- 3) 佐々木敬. 【医師として知っておきたい Travel Medicine】安全な海外旅行のために 糖尿病を有する人. *臨と研* 2008 ; 85(9) : 1281-4.
- 4) 佐々木敬. 【インクレチンの基礎と臨床】DPP-IVの基礎. *Prog Med* 2008 ; 28(8) : 1879-81.
- 5) 森 豊, 伊藤洋太, 栗山源慎, 石井博尚, 横山淳一, 田嶋尚子. 持続血糖モニターを用いて評価した持効型溶解インスリン製剤の比較と α -グルコシダーゼ阻害薬の併用効果. *Prog Med* 2009 ; 29(2) : 459-64.
- 6) 蔵田英明. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】脂質異常症の病因 二次性脂質異常症 糖尿病性脂質異常症. *臨栄* 2008 ; 113(4) : 456-9.
- 7) 根本昌実, 佐々木敬. 【糖尿病治療の Up-to-Date】インクレチン関連薬 インクレチンミメティクスとインクレチンエンハンサーの臨床成績. *最新医* 2009 ; 64(2) : 176-84.
- 8) 西村理明. 【糖尿病 診断と治療の進歩】最近の話題 持続血糖モニター. *日内会誌* 2009 ; 98(4) : 802-7.
- 9) 坂本敬子, 田嶋尚子. 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 糖尿病検査学の進歩 糖尿病関連諸検査 測定法, 臨床的意義, 評価法 画像検査 サーモグラフィ. *日臨* 2008 ; 66(増刊4 新時代の糖尿病学(2)) : 578-82.
- 10) 佐野浩斎, 田嶋尚子. 糖尿病早期治療のエビデンス. *日臨* 2008 ; 66(10) : 2027-32.

III. 学会発表

- 1) Ishizawa S, Utsunomiya K, Yokota T, Taniguchi K, Gojo A, Kurata H, Watanabe M, Manome Y, Tajima N. The role of Rho kinase isoform in the expression of TGF- β and the control of cell formation in glomerular mesangial cell. *American Diabetes Association 68th Scientific Sessions*. San Francisco, California, June.
- 2) Miyashita Y, Nishimura R, Nemoto M, Matsudaira T, Kurata H, Yokota T, Yokota K, Tojo K, Utsunomiya K, Tajima N. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary sulfonylurea failure. *American Diabetes Association 68th Scientific Sessions*. San Francisco, California, June.
- 3) Mori Y, Tajima N. Usefulness of aggressive

- lipid-lowering therapy with rosuvastatin in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions. San Francisco, California, June. [Diabetes 2008; 57(Suppl. 1): A652]
- 4) Itoh Y, Mori Y, Tajima N. Atherosclerosis-related findings in patients with the metabolic syndrome: An analysis of population-based health checkup data. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions. San Francisco, California, June. [Diabetes 2008; 57(Suppl. 1): A652]
- 5) Matsuura K, Mori Y, Tajima N. Determination of an optimal 1,5AG value for detecting postprandial hyperglycemia by using ROC analysis. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions. San Francisco, California, June. [Diabetes 2008; 57(Suppl. 1): A548]
- 6) Hiki Y, Sasaki T, Nemoto M, Hirai Y, Ohashi T, Tajima N. Reversal in beta cell mass and glucose tolerance of diabetic mice by reactivation of Cyclin-dependent kinases with in vivo gene transfer. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Rome, Sept.
- 7) Kurata H, Tajima N. Cardiovascular risk increases sharply in hypercholesterolemic patients with fasting plasma glucose of 95-110mg/dL, but not in patients treated by low-dose pravastatin. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Rome, Sept.
- 8) Ebisawa T, Inada Y, Tojo K, Tajima N. Effects of midkine on the ectopic hormone receptors mRNA expression in human adrenocortical tumor cell line H295R; Role of midkine in growth and development of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 9) Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, Kamio M, Ikeda K, Oki Y, Ono K, Sasano H. Immunohistochemical analysis of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and glucocorticoid receptor in subclinical Cushing's disease due to pituitary macroadenoma. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 10) Isaka T, Sakamoto M, Ikeda K, Tojo T, Tajima N, Azelnidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, potently inhibits synthesis and secretion by human adrenal carcinoma (H295R) cells. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 11) Sakamoto M, Inada Y, Takada Y, Ikeda K, Tojo K, Tajima N. The role of 12-lipoxygenase on diabetic cardiomyopathy. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 12) Sasaki T. Recent advance in molecular and cellular therapy. 8th Japan-China Friendship Symposium on Diabetes Mellitus. Wakayama, Apr.
- 13) 宇都宮一典(シンポジウム: 糖尿病血管合併症の発症機序に対する基礎的アプローチ)糖尿病性血管障害発症機における Rho/Rho キナーゼの意義. 第23回日本糖尿病合併症学会. 東京, 10月.
- 14) 横田太持, 宇都宮一典, 五條 淳, 蔵田英明, 田嶋尚子. 糖尿病性網膜症の発症進展におけるペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α の役割. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 15) 西村理明, 森本 彩, 宮下 弓, 松平 透, 佐野浩斎, 白澤貴子, 子風 暁, 田嶋尚子. 地域住民の中学1年生における, 日本と IDF の小児メタボリックシンドローム診断基準による有病者の比較. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 16) 加藤秀一, Barengo N, Moltchanov V, 田嶋尚子, Tuomilehto J. Diabetes-Cardiovascular Risk Paradox: フィンランドにおける大規模 Population-Based Study の結果より. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 17) 坂本敬子, 稲田豊里, 東條克能, 田嶋尚子, 石川智久, 石井恭子, 汐田剛史. テルミサルタンは Hepatic stellate cells (HSC) の活性化を抑制する - LX2 細胞における検討 -. 第81回日本内分泌学会学術総会. 青森, 5月.
- 18) 佐野浩斎, 西村理明, 森本 彩, 松平 透, 宮下 弓, 田嶋尚子. 日本の小児期発症1型糖尿病における合併症に関する疫学研究 - 網膜光凝固療法施行症例の予後についての検討. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 19) 瀧謙太郎, 西村理明, 辻野大助, 宮下 弓, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖モニター (CGM) を用いた1型糖尿病患者の血糖変動の解析. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 20) 辻野大助, 西村理明, 瀧謙太郎, 宮下 弓, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖測定モニタリング (CGM) 法を用いた耐糖能正常者における24時間血糖変動の検討. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典. 糖尿病. 森山 寛, 岸本誠司, 小林俊光, 川内秀之編. 今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針. 東京: 医学書院, 2008. p.568-9.

- 2) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症. 日本病態栄養学会編, 病態栄養専門医テキスト. 東京: 南江堂, 2008. p.139-44.
- 3) 東條克能. 内分泌障害. 望月正武監修. 術前患者評価・管理の手引き: 臨床的なりリスク評価と質の向上に向けて. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2008. p.133-6.

V. その他

- 1) 阪本要一, 糖尿病治療の新しい見方～メタボリックメモリーを中心に～. 医療スタッフのための糖尿病情報BOX & Net 2009; 19: 1.
- 2) 阪本要一, インスリン療法でHbA1c6.5%を目指すコツ, 経口糖尿病薬との併用のコツ. DITN 2009; 370: 5.
- 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20年度総括・分担研究報告書. 2009.
- 4) 佐々木敬. 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業・2型糖尿病患者のQOL, 血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究 (Japan Diabetes Complications Study; JDCS) 平成20年度総括研究報告書. 2009.
- 5) 東條克能. 今日から始める一生ものの“骨美人”計画. 食とキレイの健康マガジン La Healthy (ラヘルシー) 2008; 2月号: 20-1.

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: 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: 土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
講師: 増岡 秀一	血液内科学
講師: 西脇 嘉一	血液内科学, 造血幹細胞移植
講師: 矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 血液疾患

当教室では多施設共同臨床試験に積極的に参加する方針で臨んでおり, 造血器悪性疾患では, 日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し, リンパ腫では日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) に参加している。そして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独自の臨床試験を策定実施した。

2008年に附属病院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 11例, 急性前骨髄性白血病: APL 1例, 急性リンパ性白血病: ALL 8例 (Ph+ 3例), 骨髄異形性症候群: MDS 9例, 慢性骨髄性白血病: CML 9例, 非ホジキンリンパ腫: NHL 61例, ホジキンリンパ腫: HL 4例, 多発性骨髄腫: MM 6例, であった。

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), 2007年7月～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), 2004年4月～2008年3月

APL-205R (再発・難治APL: phase II),

2006年1月～2009年6月

ALL-202 (新規 ALL: phase III) ～2009年10月

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、順調に症例が登録された。ALL202の登録も順調であった。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、委員会活動に参加した。Ph+ALL208IMAは2008年度に開始された。JCOGにおいては、JCOG0203-MFは登録が終了し、diffuse large B-cellリンパ腫に対する次期プロトコールが完成し、2008年度より開始された。慈恵独自の臨床試験では、aged Double-7が2007年日本血液学会総会の中間報告を経てその後も症例登録が進んでいる。PKC-β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研究であり、リンパ腫の寛解維持を目的とした治験であるが、国内で選ばれた14施設の中の一つとして参加し、症例を2例登録中である。

2) 実地臨床

上記のような多施設共同試験以外に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し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を修正し、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瘍薬gemtuzumab ozogamicin (GO)も積極的に研究した。GOの分割投与方法など投与スケジュールの検討も行った。B細胞性リンパ腫に対しては、標準的治療CHOP療法にキメラ型抗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ゾーム阻害剤である新規抗がん薬であるbortezomibをupfrontで試みた。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。

2. 造血幹細胞移植の臨床研究

1) 臨床試験

安全で至適である造血幹細胞移植療法確立を目指し、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、フルダラビン、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。これは当科独自の臨床研究である。

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、シクロスポ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。

2) 実地臨床

造血幹細胞移植療法の適応があるが登録条件から上記臨床試験に参加できない患者に対して、実地臨床として移植療法を行なっている。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。

3. 固形癌

関連各科と Tumor board を通し、協同して積極的に臨床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てきた。2008 年度は消化管外科と共同して、DCF 療法 (DOC + CDDP + 5FU) と RT による化学放射線療法の臨床研究を開始した。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た。サルベージ療法としてパクリタキセル (PAC) 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 (Bev, アバスタチン®) が上市されたため、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法と Bev の併用を行っている。

4. 緩和治療

緩和医療チームの主体として井上が中心となり、毎週水曜日に全体カンファレンスを開催し、病棟回診、コンサルテーションを行った。兼科要望は極めて多岐にわたり、文字通り病院横断的な活動を展開している。疼痛管理ではクモ膜下腔への持続的疼痛緩和薬の投与など当院では従来にない試みを行い、効果を上げている。

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。検体は採取され、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

1) 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 JALSOG の AML206 治療研究では薄井が責任者となり、プロトコルの立案・作成に関わり、第三病院に事務局が移設された。

② JALSOG 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た。

③ リンパ腫グループ (JCOG) では、附属病院と第三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。

2) 当教室独自の臨床研究は精力的に施行され、附属病院リンパ腫の治療成績について、その成果が peer journal に掲載された。症例研究も多くの学会発表を行ってきた。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。

3) 固形腫瘍では関連各科と共同して臨床研究が推進されている。乳癌、食道癌を中心に有機的展開が図られているものの人員的要因から全病院的要求には応えられていない。主たる国内外での学会発表、論文発表はなされているが、さらに相互交流を進めるとともに、DNA 研究所など基礎分野との協同の

活性化が必要である。

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慶応大学薬学部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を積極的に行う必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kitajima K, Kobayashi S, Shiba H, Uwagawa T, Ishida Y, Aiba K, Kawakami M, Yanaga K. Successful treatment of advanced gallbladder cancer with an anticancer drug S-1: assessment based on intratumoral gene. *Int J Clin Oncol* 2008; 13 (6): 545-51.
- 2) 小西敏郎(NTT 東日本関東病院), 佐々木常雄, 相羽恵介, 福富隆志, 掛川紀美子, 大久保憲アンケート調査からみた再発・進行がん患者の疼痛管理における主治医の役割の重要性. *癌と治療* 2009; 36(3): 453-60.
- 3) 神山祐太郎, 森川哲行, 小林達之助, 南 次郎, 山口祐子, 杉山勝紀, 高原 忍, 武井 豊, 矢萩裕一, 矢野真吾, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. Imatinib mesylate を含む寛解導入療法中に腸管気腫症を発症した Ph 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病の 1 例. *臨血* 2008; 49(2): 125.
- 4) 横山洋紀, 斎藤 健, 矢野真吾, 小林達之助, 南 次郎, 笠間絹代, 高原 忍, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 矢萩裕一, 土橋史明, 浅井 治, 薄井紀子, 相羽恵介. 骨髄非破壊の前処置を用いた同種造血幹細胞移植で長期生存した転移性腎癌. *臨血* 2008; 49(7): 530.

II. 総 説

- 1) 荒川泰弘, 斎藤 忍, 山田 尚, 相羽恵介. カンプトテシン, バルプロ酸併用は MCF-7 細胞株で Bcl-XL 誘導を抑制しアポトーシスを引き起こす (Combination of camptothecin and valproic acid suppresses the induction of Bcl-XL and induces apoptosis in MCF-7 cells). *日癌会総会記* 2008; 67 回: 53.
- 2) 細山寛代(慶應義塾大学), 三橋純子, 塚原里美, 野口耕司, 片山和浩, 伊藤良則, 畠 清彦, 相羽恵介, 高橋俊二, 杉本芳一. MDR1 遺伝子治療の患者末梢白血球におけるレトロウィルス挿入部位の同定 (Identification of EVI1 and PRDM16 as retroviral integration sites in a clinical study of MDR1 gene therapy).

日癌会総会記 2008; 67 回: 240.

- 3) 市場 保, 宇野真二, 吉澤いづみ, 城戸秀倫, 荒川泰弘, 井上大輔, 安保雅弘, 小林 直, 内田 賢, 相羽恵介. 複合理学療法が奏功した進行癌下腿浮腫(リンパ浮腫)症例. *日癌治療会誌* 2008; 43(2): 724.
- 4) 荒川泰弘, 城戸秀倫, 市場 保, 柵山年和, 高橋直人, 石橋由朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 小林雅夫, 兼平千裕, 相羽恵介. 進行・再発食道癌に対する毎週ドセタキセル療法. *日癌治療会誌* 2008; 43(2): 696.
- 5) 柵山年和, 荒川泰弘, 市場 保, 井上大輔, 小林 直, 相羽恵介, 石山 哲, 衛藤謙, 渡部通章, 小川匡市, 矢永勝彦. 進行・再発大腸癌 FOLFOX 療法の検討. *日癌治療会誌* 2008; 43(2): 597.
- 6) 南 次郎, 市場 保, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 神山祐太郎, 土橋史明, 相羽恵介. 造血器悪性腫瘍の治療中に発症した接合菌症の 4 例. *日化療会誌* 2008; 56 (Suppl. A): 174.
- 7) 井上大輔, 吉田和史, 市場 保, 柵山年和, 毛利順一, 小林 直, 相羽恵介. オピオイドの疼痛管理に対する化学療法の有効性 化学療法中に緩和ケアチームに依頼された症例から. *日化療会誌* 2008; 56(2): 251-2.
- 8) 神山祐太郎, 土橋史明, 矢萩裕一, 薄井紀子, 相羽恵介. Imatinib mesylate を含む寛解導入療法中に腸管気腫症を発症した Ph 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病の 1 例. *日化療会誌* 2008; 56(2): 251.
- 9) 矢萩裕一, 薄井紀子, 神山祐太郎, 土橋史明, 相羽恵介. ゲムツズマブオゾガマイシンの分割投与が有効だった治療抵抗性急性骨髄性白血病の 2 例. *日化療会誌* 2008; 56(2): 251.
- 10) 毛利順一(共立薬科大学), 吉山友二, 松山賢治, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 兼平千裕, 荒川泰弘, 市場 保, 柵山年和, 井上大輔, 小林 直, 相羽恵介, 名取一彦, 倉石安庸. 肝動注療法による肝転移病巣制御にて長期生存の得られた原発進行乳癌の 1 例. *日化療会誌* 2008; 56(2): 250-1.
- 11) 荒川泰弘, 小林 直, 井上大輔, 柵山年和, 市場 保, 柏木秀幸, 小川匡市, 倉石安庸, 名取一彦, 相羽恵介. メソトレキセート/5-フルオロウラシル時間差療法が奏効した大腸低分化型腺癌症例の検討. *日化療会誌* 2008; 56(Suppl. A): 175.
- 12) 土橋映仁, 矢萩裕一, 土橋史明, 相羽恵介. Streptococcus mitis による劇症型連鎖球菌感染症から横紋筋融解症にいたった急性骨髄性白血病の 1 例. *日化療会誌* 2009; 57(2): 149.
- 13) 小林 直, 柵山年和, 市場 保, 荒川泰弘, 井上大輔, 相羽恵介, 倉石安庸, 内田 賢, 兼平千裕. 限局性再発進行乳癌 (Oligometastatic breast cancer: OMBC) に対する化学療法基軸集学的治療の長期成績.

日乳癌会プログラム抄集 2008 ; 16 回 : 254.

- 14) 杉山勝紀, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 高原 忍, 山口祐子, 斎藤健, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 小林達之助, 相羽恵介. 臨床病期 III/IV の Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) における R-CHOP 療法の成績. 臨血 2008 ; 49(9) : 1174.
- 15) 小林達之助, 海渡 健, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 高原 忍, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 大坪寛子, 山口祐子, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 神山祐太郎, 森川哲行, 薄井紀子, 相羽恵介. 当院における後天性血友病 3 例の検討. 臨血 2008 ; 49(9) : 1155.
- 16) 山口祐子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 高原 忍, 南 次郎, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 溝呂木ふみ, 薄井紀子, 相羽恵介. 臍帯血移植後の再発に対し GO 単独療法で寛解を維持している AML 症例. 臨血 2008 ; 49(9) : 1004.

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
准教授: 中山 勝敏	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: 野元 吉二	呼吸器病学
講師: 荒屋 潤	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育概要

高齢化社会の到来に伴い, 呼吸器疾患は人類が取り組むべきもっとも重要な課題になると予測されている。外界と直接接する肺は, 感染症, 肺癌, 気管支喘息, COPD, 間質性肺炎といった, 全く性格の異なる病気が増加し続けている。しかもいずれも加齢と深く関連するために, WHO の報告では, 2030 年には, これらの疾患のうち, COPD, 肺炎, 肺癌が, 全世界における死亡原因の 3, 4, 5 位になることが予想されている。

しかし, 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, 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内科医を育成することを目標としている。

具体的には, 学生, 研修医, レジデント, スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスと, 回診, 呼吸器内視鏡カンファレンス, 放射線科, 呼吸器外科合同のカンファレンス, 著名な講演者を迎えての講演会, Up to Date の抄読会, リサーチカンファレンスなど定期的に行うことにより呼吸器疾患についての教育と, 理解を深めている。

II. 研究概要

研究室における基礎研究, 臨床研究だけでなく,

臨床試験や多施設研究に積極的に参加している。対象とする疾患は、肺癌、間質性肺炎、気管支喘息・COPD、呼吸器感染症である。臨床の中で感じた疑問の解決、あるいは、難治性疾患の治療法の確立に情熱を持って取り組み、臨床にその成果を還元することこそ、臨床教室としての研究と考える。こうした研究に大学院進学や留学によって取り組むことは、臨床医として新たな飛躍となると考える。

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。

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 iPS 細胞を用いた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、幹細胞、アポトーシス、老化、オートファジーといった基本的な細胞現象と病態との関連性を解明することによって、病態の解明と治療法の開発を目指す。

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ている。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っ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、化学療法も奏功率が 30~40% と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、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

卒前教育については、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、講義時間内に卒業や国家試験に必要な知識を提示することは不可能である。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を目標に工夫をかさねたい。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスと、回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンス、著名な講演者を迎える講義会、Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスなどによって若手医師の教育を行っている。それぞれさらなる充実を目指して、新たな試みを考えている。第三病院呼吸器内科は、結核病棟を持ち、本院とは異なる多彩な呼吸器疾患を診ることができ、呼吸器疾患の研修にとって重要である。

2. 研究

臨床研究：「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・代謝・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」循環器内科との共同研究「循環器内科外来におけるCOPDの合併頻度の研究」はいずれも進行中である。来年にはデータをまとめ学会や誌上発表を目指している。

第三病院呼吸器内科は、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を行っている。柏病院、青戸病院もそれぞれの地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を計画中である。

基礎研究：「TGF- β 活性化による老化及びアポトーシスの肺病変における重要性」「老化と肺線維症」「気道上皮細胞の喫煙による老化」「COPD気道病変における老化の役割」「肺癌における血管内皮前駆細胞」「iPS細胞を用いた呼吸器疾患の治療戦略」「オートファジーと呼吸器疾患」といったプロジェクトが進行中である。すでに国際学会や国内の総会にて発表ないしその予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshimi M¹⁾, Maeyama T¹⁾, Yamada M¹⁾, Hamada N¹⁾, Fukumoto J¹⁾, Kawaguchi T¹⁾, Kuwano K, Nakanishi Y¹⁾(¹Kyushu University). Recombinant human erythropoietin reduces epithelial cell apoptosis and attenuates bleomycin-induced pneumonitis in mice. *Respirology* 2008; 13(5): 639-45.
- 2) Hamada N¹⁾, Maeyama T¹⁾, Kawaguchi T¹⁾, Yoshimi M¹⁾, Fukumoto J¹⁾, Yamada M¹⁾, Yamada S(Shino-Test), Kuwano K, Nakanishi Y¹⁾(¹Kyushu University). The role of high mobility group box1 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39(4): 440-7.

II. 総説

- 1) Kuwano K, Araya J, Nakayama K. Epithelial cell fate following lung injury. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2(5): 573-82.
- 2) 中山勝敏. COPDの診断と治療. 港区医師会報 2008; 117: 27-8.
- 3) 桑野和善, 皆川俊介, 荒屋 潤. 【呼吸器疾患治療の進歩 薬物療法と非薬物療法】特発性肺線維症の薬物療法. 呼吸と循環 2009; 57(6): 575-80.
- 4) 山谷睦雄, 吉田元樹, 浅村孝昭, 中山勝敏, 久保裕司. 【COPDの増悪に対する管理】増悪時の薬物療法 抗菌薬・去痰薬・鎮咳薬など. 日胸臨 2008; 67(1): 21-30.
- 5) 山谷睦雄, 安田浩康, 吉田元樹, 西村秀一, 中山勝敏. 【治療可能な病態COPD 診療の実際と展望】COPD増悪への対応. 内科 2008; 101(2): 208-14.
- 6) 桑野和善, 河石 真, 荒屋 潤. 【ステロイド療法の実際】ステロイドの使い方 間質性肺炎に対するステロイドの使い方. *Mod Physician* 2009; 29(5): 603-7.
- 7) 桑野和善, 河口知允(九州大学), 荒屋 潤. 酸化ストレスと間質性肺疾患. *呼吸器科* 2008; 14(2): 154-60.

III. 学会発表

- 1) 皆川俊介, 荒屋 潤, 北村英也, 沼田尊功, 原 弘道, 斎藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター・ミニシンポジウム: 間質性肺炎 肺線維症3)mechanic's handを呈した間質性肺炎の検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 6月.
- 2) 沼田尊功, 弓野陽子, 皆川俊介, 野尻さと子, 北村英也, 木下 陽, 河石 真, 斎藤桂介, 荒屋 潤, 中山

勝敏, 野元吉二, 桑野和善. (ポスター・ミニシンポジウム: 結核・非結核性好酸菌症1) 当院における QuantiFERON[®] TB-2G の使用経験. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 6 月.

- 3) 桑野和善. 間質性肺炎と COPD. 福岡鶴陵会. 福岡, 12 月.
- 4) 河石 真, 小島 淳, 野尻さと子, 沼田尊功, 鮫島 つぐみ, 皆川俊介, 弓野陽子, 荒屋 潤, 野元吉二, 桑野和善. ゲフィチニブ投与歴のある非小細胞肺癌患者に対するエルロチニブ治療の検討. 第 49 回日本肺癌学会総会. 福岡, 11 月.
- 5) 鮫島つぐみ, 藤田 雄, 坊野恵子, 戸根一哉, 小田島丘人, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 小島 淳, 濱田直樹, 沼田尊功, 木下 陽, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. Erlotinib による間質性肺炎を発症した症例の臨床病理学的検討. 第 181 回日本呼吸器学会関東地方会. 高崎, 9 月.
- 6) 戸根一哉, 鮫島つぐみ, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 小島 淳, 濱田直樹, 沼田尊功, 木下 陽, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. Gefitinib 投与中止後 Erlotinib が有効であった肺腺癌の一例. 第 180 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7 月.

IV. 著 書

- 1) 中山勝敏, 斉藤桂介, 桑野和善. I. 感染症呼吸器疾患 I. 感染症関連病態 6. 高齢者肺炎. 日本臨床: 新領域別症候群シリーズ No.8: 呼吸器症候群 I: その他の呼吸器疾患を含めて. 第 2 版. 大阪: 日本臨床社, 2008. p.298-301.
- 2) 桑野和善. IV. 類縁疾患症例から学ぶ鑑別診断のポイント: 3. 間質性肺炎. 工藤翔二(日本医科大学)監修, 永井厚志(東京女子医科大学), 一ノ瀬正和(和歌山県立医科大学)編. COPD のすべて: 呼吸器 common disease の診療. 東京: 文光堂, 2008. p.287-91.

V. その他

- 1) 中山勝敏. 呼吸器抄読会 東京慈恵会医科大学呼吸器内科. 呼吸 2008; 27(10): 1015.

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 博 <small>(臨床検査医学より出向)</small>	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: 柳内 秀勝	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
講 師: 平本 淳	内科学, 総合診療, 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 年度より今年度まで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た。

○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, 抑うつの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:64/45名,年齢41.8±13.8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:46.1±1.2/38.7±1.4)、眩暈(49.3±3.4/41.7±1.0)、ふらつき(46.0±2.0/42.0±1.1)であった。状態不安でも、同様の症状および胸やけ(56.5±5.4/43.6±1.0)で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】

森林浴の血圧、交感神経、生物活性物質などに対する影響を学外との共同研究として調査した。また、抗血小板薬の心不全に対する効果を、実験的心不全モデルを用いて検討した。その他にも共同研究として、心筋症モデルである心筋症ハムスターJ2N-kの分子生物学的研究、尿中バイオピリン測定による人の酸化ストレスの評価などを行った。

【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

が発症しやすかったほか、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。全身状態、疾患の重症度など他の要素を含めて引き続き検討してゆく。

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、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、プロカルシトニンなど)との比較検討を行っている。プロカルシトニンはグラム陰性桿菌の敗血症の診断には有効だが、グラム陽性球菌敗血症ではあまり有効ではないことが判明した。

【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

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の生涯教育、勤務医部会などを通じ地区医療を実践した。住民ケアの一環として、柏市地域栄養相談システムの運用を実践した。この地域栄養相談システム運用に対して「平成20年度第6回花王健康科学研究助成」が授与された。また、平成20年度より始まった特定検診・保健指導(J Life Style Med 2008)の問題点の把握と実行のための方策作りに委員として柏市行政に参画した。

2. 脂質代謝および動脈硬化の研究

1) ジアシルグリセロールのセロトニン血中濃度増加作用と抗肥満作用の関連性について、in vitroでの実験に取り掛かった。

2) HDLの抗ウイルス作用を検討するため、ファージを用いたin vitroでの実験を開始した(臨床医学研究所との共同研究)。

3) 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、LDL-C直接測定法の問題点を明らかとした(Clin Biochem 2007, Lipids Health Dis 2008)。

4) 同法を用いて、共同研究の中で血液透析患者のリポ蛋白プロファイルの詳細(中間比重リポ蛋白IDLの意義)を明らかにした。また、新規酸化LDL測定法であるMDA-LDLの臨床的特徴を評価した。

5) LDL-C直接測定と異なり、より安定した脂質パラメーターとしてのnon HDLコレステロールを利用した薬剤治験(他施設共同試験)に参画し、成果を発表した(Atherosclerosis 2008)。

6) アスタキサンチンによるトリグリセリド、

HDL およびアディポネクチン改善作用を明らかにし、学会発表した。

3. 教育関連

柏病院における学生の臨床実習、選択実習に積極的に参画した。多田紀夫教授は柏病院学生実習委員会委員長を務め、古谷伸之准教授は学内カリキュラム委員会委員、臨床実習教育委員会委員として新橋校と柏病院の架け橋となり活躍している。柳内秀勝講師は医学部学生の臨床実習、選択実習への参与とともに、柏病院看護学科講義も受け持っている。医学教育手法の開拓については卒業臨床教育法の検討、職種間の医療協力を目指した臨床実習の試みを研鑽し、成果を学会発表した。

「点検・評価」

【本院】

EBCP 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。昨年度からは、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EBCP教育を継続している。また今年度から、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た。毎週2~3人ずつの小グループを受け容れ、外来診療の現場における医療面接の実際、診断学・症候学的な見地からの診療の実際を教育している。

【青戸病院】

森林浴の高血圧症に対する血圧降下作用を見出した。また、抗血小板薬サルボグレラートの心不全改善作用を心筋細胞微小器官のレベルで実験的に示した。これらはこれまでほとんど検討されていなかったことである。

【第三病院】

高齢入院患者の感染症発症の検討：栄養状態の悪さが入院中の感染症発症につながる事が判明し、早期から経管栄養など栄養管理を実施につながった。その結果、中心静脈栄養が減少し、入院日数も減少した。

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9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。このシステム開発と運用に対して健康科学財団から研究助成金も授与された。これを基盤に、将来にわたる疫学研究の礎としたい。本年度から柏病院総合診療部のスタッフが併任する大学院代謝・栄養内科学にも院生が入学し、研究活動も厚みができた。英文誌へ掲載が相変わらず増加したことも喜ばしく、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) Mamori S, Searashi Y, Matsushima M, Hashimoto K, Uetake S, Matsudaira H, Ito S, Nakajima H, Tajiri H. Serum type IV collagen level is predictive for esophageal varices in patients with severe alcoholic disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(13): 2044-8.
- 2) Yoshida H, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ogura Y, Ikewaki K, Abe I, Saikawa S, Domitsu K, Ito K, Yanai H, Tada N. Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay (RemL-C) and a conventional immunoseparation method (RLP-C). *Lipids Health Dis* 2008; 7: 18.
- 3) Yanai H, Tada N. A simple hepatic cyst with elevated serum and cyst fluid CA19-9 levels: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 329.

II. 総説

- 1) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J* 2008; 7: 10.
- 2) 松島雅人. 平成19年度文部科学省「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)の紹介 東京慈恵会医科大学/「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラム. *臨床薬理* 2008; 39(5): 191-3.

- 3) 吉田 博. 【動脈硬化と機能性食品】 コレステロールと機能性食品. *Functional Food* 2008; 2(2): 145-52.
- 4) 多田紀夫. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】 高脂血症から脂質異常症へ. *臨床栄養* 2008; 113(4): 388-92.
- 5) 多田紀夫. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】 脂質異常症の治療 食事療法. *臨床栄養* 2008; 113(4): 521-6.
- 6) 多田紀夫. 【食後高血糖と食後高脂血症】 食後高脂血症に及ぼす因子は? 食後高脂血症に及ぼす因子について教えてください. *肥満と糖尿* 2008; 7(6): 887-90.
- 7) 多田紀夫. 【脂質異常症の病態と治療 レジデントのための】 高トリグリセライド血症の治療とそのエビデンス. *月刊レジデント* 2009; 2(1): 49-55.
- 8) 多田紀夫. 【メタボリックシンドロームのその後を考察する】 保険診療では高脂血症(脂質異常症)にどのようにアプローチするか? *Vascular Med* 2009; 5(1): 22-9.

III. 学会発表

- 1) Yoshida H, Yanai H, Kurosawa H, Tada N. Clinical significance of RLP measurement. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. つくば, 7月.
- 2) 柳内秀勝. 抗酸化, 炎症を結ぶアスタキサンチンの役割—アスタキサンチンのメタボリックシンドロームへの応用の可能性—. 第30回日本臨床栄養学会総会, 第29回日本臨床栄養協会総会, 第6回大連合大会. 東京, 10月.
- 3) 多田紀夫. (市民公開講座)長寿のための栄養学. 第30回日本臨床栄養学会総会, 第29回日本臨床栄養協会総会, 第6回大連合大会. 東京, 10月.
- 4) 吉田 博, 柳内秀勝, 伊藤公美恵, 友野義晴, 塚原寛樹, 多田紀夫. アスタキサンチン含有ソフトカプセル接種の血清トリグリセライド値に及ぼす影響. 第30回日本臨床栄養学会総会, 第29回日本臨床栄養協会総会, 第6回大連合大会. 東京, 10月.
- 5) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの食事・運動の管理について. 平成20年度第2回米沢地区CDE研修会. 米沢, 11月.
- 6) 多田紀夫. スタチンの大規模臨床試験と安全性. 第29回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12月.
- 7) 多田紀夫. 職域における動脈硬化性疾患の一次予防対策—地域医療資源との連携を踏まえて. 実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 鹿児島, 2月.
- 8) 多田紀夫. 働く世代の動脈硬化性疾患予防の一次

予防. 実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 鹿児島, 2月.

- 9) 松島雅人, 藤沼康樹(日生協医療部会医療学開発センター), 名郷直樹(東京北社会保険病院臨床研修センター), 三浦靖彦(野村病院), 斉藤康広(上田クリニック), 柳澤裕之, 景山 茂. 医療人GP「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラム第2報. 第17回日本総合診療医学会学術集会. 福岡, 2月. [総合診療医 2009; 14(1): 68]
- 10) 細谷 工, 松島雅人, 法橋 建. 総合診療部初診患者における保健医療情報利用の実態調査. 第17回日本総合診療医学会学術集会. 福岡, 3月. [総合診療医 2009; 14(1): 77]
- 11) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの食事療法—特定保健指導を目指して—. 第8回生活習慣病カンファレンス. 館林, 3月.

IV. 著 書

- 1) 多田紀夫. CBT こあかりり・オリエンテーション. 第3版. 東京: 医学評論社, 2009.
- 2) 多田紀夫. 第4章脂質異常症の管理・治療 治療薬剤(2)フィブレート系薬剤. 山下静也編. 最新医学別冊: 新しい診断と治療のABC13: 代謝1: 脂質異常症(高脂血症). 改訂第2版. 大阪: 最新医学社, 2008. p.245-54.
- 3) 多田紀夫. 現代の養生訓. 東京: 中央法規, 2008.
- 4) Tada N. Diacylglycerol Oil. 2nd Ed. Illinois: AOCs PRESS, 2008.

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，総合病院精神医学
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

精神病理学分野では，自閉性の障害と大うつ病が併存した場合の病理構造の解明を進めた。自傷行為の病理構造について，非適応的防衛機制という観点から研究を行い，この障害が他者に向けられた自己表現と，自己の衝動コントロールの2つの極性があることを明らかにした。現代うつ病の病理構造の整理を行った。職場の退職者の背景因子についてアンケート調査による研究を行った。AIDS患者の心理的問題について基礎調査を開始した。

II. 児童精神医学研究会

発達障害の治療法開発の研究を行っている。特に独自に開発したアスペルガー障害のDiary Trainingについては症例を蓄積して効果の判定を行っている。発達障害の精神科外来での治療のあり方について，都内の診療施設100箇所を対象にアンケート調査を施行し，現状の解明を行い厚生労働省に研究報告した。

III. 森田療法研究会

日本森田療法学会の事業として「外来森田療法のガイドライン」を策定し，森田療法学会雑誌20巻1号に掲載した。慢性抑うつ患者の性格学的研究，パニック障害と全般性不安障害に関する性格学および共存障害の研究，強迫性障害のサブタイプに関す

る研究，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を継続した。また今年度から強迫性障害女性例のライフストーリーに関する質的研究，入院森田療法におけるうつ病の回復要因についての研究を開始した。

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，および，学習・記憶の観点からみた薬物依存の新規治療薬開発に関する研究を行った。臨床研究では，1) 向精神薬の臨床的有用性および有害事象に関する研究，2) Positron computed tomography (PET) を用いた精神疾患の脳内受容体に関する研究，3) 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) アカシジアの関連遺伝子に関する研究を行った。

V. 精神生理学研究会

本年度は，1) Cyclic Alternating pattern (CAP) を指標とした抑肝酸やクエチアピンの睡眠内容に与える影響に関する研究，2) 経鼻的持続陽圧呼吸管理下の閉塞型睡眠時無呼吸症候群における残遺眠気に関する研究，3) 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，4) 中枢性過眠症に対するモダフィニルの処方実態と有効性に関する研究，5) 勤労者における休養と睡眠のあり方に関する研究，6) 機能的胃腸症における睡眠障害に関する研究，などを継続あるいは新規着手した。

VI. 老年精神医学研究会

1998年より継続している新潟県糸魚川市での疫学調査において，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った。また，総合病院精神医学研究班および脳神経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した。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」を開設した。

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、国立がん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

6Hz 棘徐波複合の脳波における誘発と薬物、とくに非定型抗精神病薬との関連を前年度に続き検討した。その他、てんかんにみられる前駆症状についての研究を行った。また、精神生理研究班や脳神経外科との共同研究として、診断や治療困難例についての検討を行い、これまでほとんど注目されなかったひきこもりに焦点を当てて、その臨床的特徴を抽出した。さらに昨年度よりてんかんに合併した精神症状に対する治療の標準化に関する研究を継続して行った。

IX. 臨床心理学研究会

本年度も心理療法の技法の向上を図るために、症例検討を継続して行った。また、認知行動療法、森田療法などのさらなる学習を行った。心理テストについては、発達障害、高次脳機能障害を中心に研究を進めた。慈恵心理臨床の集い（研究会）では、宮森孝史先生を講師として招聘し、高次脳機能障害について学習を深めた。このような臨床・研究活動のみならず、心理研修生を受け入れ、心理学的教育に積極的に取り組んだ。

「点検・評価」

2008 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、基礎的研究から臨床研究まで幅広い方法論で研究活動を行った。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を開設したり、異なった研究班が共同して研究活動や治療体制を設けるようになった。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を感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakayama K, Katsu H, Kitazumi K. Effect of distigmine bromide on the central cholinergic system. *J Psychopharmacology* 2008; 23(2): 190-3.
- 2) Miyata H, Hironaka N (Erato), Takada K (Teikyo Univ), Miyasato K (Funomori Cli), Nakamura K (Int Univ of Health and Welfare), Yanagita T. Psychosocial withdrawal characteristics of nicotine compared with alcohol and caffeine. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1139: 458-65.
- 3) Ozone M, Yagi T, Itoh H, Tamura Y, Inoue Y, Uchimura N, Sasaki M, Shimizu T, Terzano MG, Parrino L. Effects of zolpidem on cyclic alternating pattern, an objective marker of sleep instability, in Japanese patients with psychophysiological insomnia: a randomized crossover comparative study with placebo. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41(3): 106-14.
- 4) Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Hokoishi K, Komori K, Tanimukai S, Ikeda M. Cognitive function and psychiatric symptoms in early-onset frontotemporal dementia and late-onset frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(5): 439-44.
- 5) 中山和彦. 森田療法の成立に先立つ「祈禱性精神症(病)」研究の意義. *日森田療法誌* 2008; 19(2): 157-68.
- 6) 宮田久嗣. 薬理作用からみた第二世代抗精神病薬の臨床特性と使い分け. *東京精神病院誌* 2008; 23: 30-7.
- 7) 山寺 亘, 伊藤 洋, 井上雄一, 神林 崇, 田ヶ谷 浩邦, 亀井雄一. 【睡眠障害の診断・治療ガイドライン】不眠症の診断・治療・連携ガイドライン. *睡眠医療* 2008; 2(3): 285-9.
- 8) 小曾根基裕, 沖野慎治, 中山和彦, 中田浩二. *Func-*

tional Dyspepsia にみられる睡眠障害に関与する因子についての研究. Ther Res 2008; 29(4) : 538-40.

- 9) 小曾根基裕, 沖野慎治, 中山和彦, 中田浩二. Functional dyspepsia の診断に関与する因子についての研究. 消化管運動-目にみえない消化器疾患を追う 2008; 10(1) : 9-11.
- 10) 王 淑娟, 品川俊一郎, 中村紫織, 鄭 洪新, 繁田雅弘. 日中両国の認知症高齢者の BPSD に関する比較検討. 日保健科会誌 2008; 11(1) : 12-9.
- 11) 落合結介, 中山和彦. 勝胱がん術後の適応障害に sulpiride が奏功した 1 例. 精神 2008; 12(4) : 324-7.

II. 総 説

- 1) 中山和彦. メンタルヘルスに関係する問題 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.
- 2) 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-森田理論をその源流から探る. 精神誌 2008; 110(8) : 698-705.
- 3) 宮田久嗣. 喫煙およびニコチンと精神神経疾患 ニコチン性アセチルコリン受容体の役割について. 日神精薬理誌 2008; 28(4) : 149-58.
- 4) 宮田久嗣. 第二世代抗精神病薬の薬理 ドパミン D2 受容体遮断の最適化の意味を考える. 医のあゆみ 2008; 227(7) : 497-501.
- 5) 山寺 亘, 伊藤 洋. 不眠症. 最新医 2008; 別冊 (新しい診断と治療の ABC 56: 睡眠・覚醒障害) : 69-81.
- 6) 小曾根基裕, 伊藤 洋. 【睡眠奪取】時差症候群での睡眠奪取. 臨脳波 2008; 50(12) : 710-7.
- 7) 中村晃士, 中山和彦. 【パーソナリティ障害の現在】パーソナリティ障害の評価スケール. 精神科 2008; 12(2) : 86-91.
- 8) 品川俊一郎, 繁田雅弘. 【認知症予防 認知症予防はどこまで可能か, エビデンスから展望する】研究成果から予防を考える 薬物療法による予防. Mod Physician 2008; 28(10) : 1485-9.
- 9) 沖野慎治, 瀬戸 光, 樋口英二郎, 中村晃士, 小野和哉, 中山和彦. HIV 感染患者をとりまく環境と心理的ストレスに関する予備研究. 社精医研紀 2008; 37(1) : 30-6.
- 10) 落合結介, 笠原洋勇. 【アルツハイマー病の診断と治療】アルツハイマー病の診断と治療 アルツハイマー病にみる特徴的な症状と経過(初期症状, 早期発見のために). 診断と治療 2008; 96(11) : 2301-6.
- 2) 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-森田理論をその源流から探る. 第 104 回日本精神神経学会総会. 東京, 5 月.
- 3) Miyata H. (Symposium: Use of Legal Recreational Substances: Tobacco, Coffee, and Betel Nut) Psychosocial withdrawal characteristics of nicotine compared with alcohol and caffeine. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting. Tokyo, Nov.
- 4) 宮田久嗣. (シンポジウム)ニコチン嗜好性の基礎と臨床. 第 43 回日本アルコール・薬物医学会・第 20 回日本アルコール精神医学会・第 11 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム・第 28 回アルコール医学生物学研究会平成 20 年度合同学術総会. 横浜, 9 月.
- 5) 宮田久嗣. (特別講演)薬理作用からみた新規抗精神病薬の臨床特性と使い分け. 第 14 回東京精神神経科診療所協会学術研究会. 東京, 10 月.
- 6) 宮田久嗣. (特別講演)薬理作用からみた第 2 世代抗精神病薬の臨床特性と使い分け. 第 23 回東京精神科病院協会学会. 東京, 10 月.
- 7) 宮田久嗣. Aripiprazole の不安障害に対する有効性の予備的検討. 第 1 回日本不安障害学会. 東京, 3 月.
- 8) Yamadera W, Aoki R, Ochiai Y, Harada D, Obata K, Aoki K, Sato M, Obuchi K, Ozone M, Itoh H, Nakayama K. The clinical investigations of team treatment for breathing-related sleep disorders in Jikei University Hospital. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting. Tokyo, Nov.
- 9) 山寺 亘, 青木 亮, 原田大輔, 小幡こず恵, 青木公義, 佐藤 幹, 大淵敬太, 小曾根基裕, 伊藤 洋, 中山和彦, 森脇宏人, 千葉伸太郎. (シンポジウム: 睡眠時無呼吸の合併症)呼吸関連睡眠障害と睡眠不足症候群・不適切な睡眠衛生. 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会. 福島, 6 月.
- 10) 山寺 亘, 伊藤 洋, 佐藤 幹, 青木 亮, 原田大輔, 大淵敬太, 小曾根基裕, 中山和彦. 慢性不眠症に対する集団認知行動療法の有効性に関する実証的研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「睡眠医療における医療機関連携のガイドラインの有効性検証に関する研究」平成 20 年度研究報告会. 東京, 12 月.
- 11) Ozone M, Okino S, Aoki K, Nakayama K, Nakata K. Gender difference in Functional Dyspepsia -by means of psychological and functional tests-. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting. Tokyo, Oct.
- 12) 小曾根基裕, 大淵敬太, 佐藤 幹, 青木公義, 小幡こず恵, 原田大輔, 青木 亮, 林田健一, 山寺 亘, 石

III. 学会発表

- 1) 中山和彦. (招請講演)女性の不安と森田療法. 第 37 回日本女性心身医学会学術集会. 東京, 7 月.

- 井正則, 伊藤 洋, 中山和彦. 睡眠薬による平衡機能への影響—最も有効な転倒防止策は何か?—. 第11回日本薬物脳波学会学術集会. 東京, 6月.
- 13) 小曾根基裕, 八木朝子(太田睡眠科学センター), 伊藤 洋. 新しい睡眠脳波解析・CAP(Cyclic Alternating Pattern)法の睡眠研究および医療における有用性. 第38回日本臨床神経生理学会学術大会. 神戸, 11月.
- 14) 小曾根基裕, 小幡こず恵, 伊藤 洋. Quality of Lifeと睡眠. 第24回不眠研究会. 東京, 12月.
- 15) 中村晃士, 森 美加, 大淵敬太, 山寺 亘, 中山和彦. 現代の就労者と同一性危機. 第15回日本産業精神保健学会大会. 大阪, 6月.
- 16) 中村晃士, 瀬戸 光, 沖野慎治, 森 美加, 小野和哉, 中山和彦. 女性就労者が休職に至る背景—精神科外来通院患者の調査・男女の比較検討から—. 第28回日本社会精神医学会. 宇都宮, 2月.
- 17) 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潜伏感染中間状態特異的タンパクによる気分障害の発症機序. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 10月.
- 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19年度科学研究費補助金報告書(基盤研究C). 2009.
- 3) 宮田久嗣, 昼間洋平, 板坂典郎(専修大). 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検討—学習・記憶の脳内機構の観点から—. 平成19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. 2008. p.617-22.
- 4) 中山和彦. 「生活の質」を高めるために QOL: クオリティ・オブ・ライフ その41: 抗てんかん薬は気分を調整する. ともしび2008; 4: 14-5.

IV. 著 書

- 1) 中山和彦. 思春期と非定型精神病. 中根 晃, 牛島定信, 村瀬喜代子編. 子ども思春期の精神医学: 詳解. 東京: 金剛出版, 2008. p.429-34.
- 2) 山寺 亘. 第2章 欠かせない関連領域の非常識—脳神経外科の赤っ恥 4. 精神科, 第4章 欠かせない関連領域の常識—SOSを出す前に 5. 精神科. 谷論編著. 知ってるつもりの脳神経外科の常識非常識. 第2版. 東京: 三輪出版, 2008. p.96, 402-8.
- 3) 小曾根基裕, 青木公義. II. 睡眠のトピックス 8. うつ病の睡眠障害の特徴. 内山真責任編集. 専門医のための精神科臨床リュミエール8: 精神疾患における睡眠障害の対応と治療. 東京: 中山書店, 2009. p.157-63.
- 4) 中村紫織. 認知症の基礎知識 認知症とは. 本間昭. 介護福祉士養成テキストブック11: 認知症の理解. 京都: ミネルヴァ書房, 2009. p.12-6.
- 5) 小幡こず恵, 小曾根基裕. 第1部 総論 C. 睡眠障害の検査, 評価法. 山寺 亘編. 初学者のための睡眠医療ハンドブック: ライフステージ別症例から学ぶ. 東京: 診断と治療社, 2009. p.74-80.

V. その他

- 1) 品川俊一郎, 角 徳文, 中山和彦. 性嗜好異常を主訴とし, その後の経過で進行性核上性麻痺と診断された一例. 老年精医誌 2008; 19(9): 1009-15.
- 2) 宮田久嗣, 古賀聖名子. 薬物依存の形成・維持・再

小児科学講座

教授：井田 博幸	先天代謝異常
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：白井 信男	小児腎臓病学
教授：中澤 誠	小児循環器病学
教授：星 順隆 (輸血部に出自)	小児血液腫瘍学，輸血学
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)	臨床疫学
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：田知本 寛	小児アレルギー学
講師：小林 博司 (DNA 医学研究所に出自)	先天代謝異常
講師：秋山 政晴	小児血液腫瘍学
講師：湯坐 有希	小児血液腫瘍学
講師：布山 裕一	小児循環器病学，新生児学
講師：小林 正久	先天代謝異常，新生児学
准教授：金子 隆 (都立清瀬小児病院)	小児血液腫瘍学
准教授：奥山眞紀子 (国立成育医療センター)	小児精神学
准教授：小川 潔 (埼玉県立小児医療センター)	小児循環器病学
准教授：浜野 晋一郎 (埼玉県立小児医療センター)	小児神経学
講師：宿谷 明紀 (国立病院機構相模原病院)	小児腎臓病学
講師：清水 正樹 (埼玉県立小児医療センター)	新生児学

教育・研究概要

I. 代謝研究班

代謝班は (1) 先天代謝異常症 (2) 難治性疾患の遺伝子治療法の開発 (3) 小児内分泌疾患，(4) 小児消化器疾患，(5) 遺伝性疾患 (6) マラリア感染症に関して研究を行った。以下にその研究概要を述べる。

- (1) ライソゾーム病の酵素補充療法において発生する酵素製剤に対する免疫寛容導入法を開発した。
- (2) ポンペ病，クラッペ病，ムコ多糖症 VII 型の

レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の有用性をマウスの系で明らかにした。(3) 外科的左心不全および右心不全ラットを作成し，それらラットの脳内でのストレス関連ホルモンやその受容体の発現動態を解析している。(4) ノロウイルス感染症の新しい診断キットの有用性と本症の合併症の検討を行った。また小児クローン病に対する抗 TNF- α 薬使用法検討ワーキンググループに参画し，学会としての見解をまとめた。(5) 人魚体奇形の胎児例を報告し，その病因を，均衡型相互転座例を手がかりとして解析している。(6) マラリア感染モデルマウスの作成を試みた。

II. アレルギー研究班

小児アレルギー疾患の病態を解明し，新たな治療戦略に役立てる，という基本理念を持って日々研究を進めている。

喘息に関しては，病態面の臨床研究を推進してきた。喘息児における呼気中 nitric oxide の病態意義および臨床応用に関しては，我が国の先頭を走っていると自負する。この他，上気道ウイルス感染と喘息との関連に関する研究，喘息児呼気凝集液中の epidermal growth factor の解析等についても進めている。また厚労科学研究助成金を頂いて『小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテロール持続吸入療法の検討：サルブタモール持続吸入療法を対照とした多施設共同盲検ランダム化比較試験』を進めている。

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た。

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。また牛乳による経口免疫療法についても研究を進めている。

III. 神経研究班

今回は小児後天性脳損傷の高次脳機能障害へのリハビリテーションに関する研究について述べる。小児後天性脳損傷のリハビリテーションにおいて高次脳機能障害へのアプローチは重要な課題の 1 つである。近年，高次脳機能障害へのリハビリテーションに力が入られるようになってきたが，それは成人に対するものであり，小児においてはほとんど行われていないのが現状である。小児では脳の可塑性が

あるため、小児の高次脳機能障害は成人のものより機能回復がよいといわれている。小児における高次脳機能障害の原因は、脳外傷、急性脳炎/脳症などである。特徴的な症状は、脳外傷では記憶障害と注意障害であり、脳炎/脳症では視覚認知障害である。小児の高次脳機能障害に対しては、まず正しい評価を行い、それに基づいて適切なプログラムを作成し、リハビリテーションセンター・学校・家庭が連携をもって支援を続けていくことである。

IV. 循環器研究班

小児科循環器研究班では主として慈恵医大本院と埼玉県立小児医療センター循環器科で研究と臨床を行っている。基礎研究としてはマウスを用いて肺動脈絞扼術によって右心不全モデルを作成し、右室リモデリングにおける遺伝子発現や生理学的変化を解析している。右心不全における各臓器に及ぼす変化については不明なことが多く、循環器内科や小児科内分泌研究班などと共同研究を行っている。また、マウスを用いて肺動脈狭窄を作成することで肺動脈の発育に関する研究も行っている。臨床研究としては、1) 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究、2) マグネシウムによる小児期の不整脈に対する治療の研究、3) 小児期心疾患における一酸化窒素の動態、4) 小児期心疾患における ANP、BNP 分泌動態、5) Fabry 病の心病変に関する研究、6) Fontan 手術後の血行動態に関する研究、7) 先天性心疾患術後における抗血栓療法に関する研究、8) 学校心臓検診で発見される不整脈の管理、予後についての研究などを行っている。

V. 感染免疫研究班

感染免疫研究班は、日々刻々と変化している感染免疫学に対応すべく、各出張病院で経験した臨床症例を注意深く検討することによって、臨床の場で現在何が必要かを各自の研究に生かそうと努力している。研究の大きな柱は3本に分かれる。その内容は、(1) 小児膠原病の研究、(2) 免疫ならびに免疫不全症の研究、(3) 細菌・ウイルスなどの感染症の研究である。小児膠原病学の診断学ならびに治療学は近年、著しく進歩した分野である。さまざまな疾患活動性のマーカーを組み合わせることによって、より詳細な経過観察が可能となり、良好な疾患活動性のコントロール下で患児達は正常な成長発育状態を維持できるようになった。免疫不全症の研究では、数々の骨髄移植などの豊富な臨床経験を生かし、遺伝子治療などの最先端の治療の開発を目標に掲げている。

。感染症の研究では、当科で経験した細菌性髄膜炎や敗血症などの豊富なデータを臨床研究に役立てており、近年では16SリボソームRNAの塩基配列が細菌の各菌種によって多様であることに着目し、原因不明の疾患に対して血液中の細菌のRNAを用いて菌種同定を行い、各種疾患の病因の究明にいかしていきたいと考えている。また小児の特殊性に対応した抗生剤の体内動態についても検討している。しかし本研究班の班員は専門分野を持ちつつ、大きく感染免疫学の分野の知識を広く会得するように努力を行うことを目標にしている。

VI. 腎臓研究班

難治性ネフローゼ症候群の新たな治療、乳児尿路感染症の管理法、各種疾患に対する急性血液浄化療法など臨床に役立つテーマをもち研究を進めている。若い班員が多く、研究期間も短くまだ大きな成果をあげていない。しかし埼玉県立小児医療センターを中心に、ネフローゼ症候群に対する先進的な治療がおこなわれ、近年問題となっているCyA腎症についての基礎的な検討もおこなわれている。また内科領域で盛んに行われている急性血液浄化療法についても、乳児敗血症に対するエンドトキシン吸着療法などが積極的におこなわれている。現在のところ臨床研究は学会発表のみであるが、本年度は尿路感染症について本邦で行われているCCLの予防投薬についてまとめ、gradeの高い膀胱尿管逆流症(VUR)に対する予防投薬の有用性を明らかにし、近年諸外国であいついで報告されているVURに対する予防投薬の不要論に警告を発した。

「点検・評価」

当講座の大きな特色は小児科学の全ての領域を網羅する専門研究班を兼ね備えている点である。新しい教授による体制のもとで各研究班は臨床研究および基礎研究を日々進めている。中でも代謝研究班、血液腫瘍研究班は本年度も昨年と同様4~5編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。神経研究班、アレルギー研究班も英語論文および日本語論文を常に発表している。今後は更なる研鑽を積み英語論文・日本語論文数を増やすだけでなく、インパクトファクターの高い英文誌へのpublicationも目指していきたい。一方、本年度は臨床的貢献度の高い循環器研究班からも英語論文の発表が出ており、研究分野での発展が注目される。感染免疫研究班では感染・免疫・膠原病に関する質の高い基礎的・臨床

的研究が進行中である。新生児研究班, 腎臓研究班および精神研究班に関しては若い力の参入もあり, 研究面で今後更なる躍進が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, Ida H. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2009; 97(4) : 272-7. (Epub 2009 May 10.)
- 2) Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3) : 313-8.
- 3) Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009; Epub ahead of print
- 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) Kurihara M. A personal account of the rehabilitation system in Japan. *Dev Neurorehabil* 2009; 12(1) : 1-2.
- 6) Medina M, Suzuki T, Alonso M, Duron RM, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, Bai D, Inoue Y, Yoshimura I, Kaneko S, Montoya MC, Ochoa A, Prado AJ, Tanaka M, Machado-Salas J, Fujimoto S, Ito M, Hamano S, Sugita K, Ueda Y, Osawa M, Oguni H, Rubio-Donnadieu F, Yamakawa K, Delgado-Escueta AV. Novel mutations in *Myoclonin1 / EFHC1* in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70(22 Pt 2) : 2137-44.
- 7) Urashima T, Zhao M, Wagner R, Fajardo G, Farahani S, Quertermous T, Bernstein D. Molecular and physiological characterization of RV remodeling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(3) : H1351-68.
- 8) Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, Takahashi K, Miyatsuka S, Fujita T, Ichinohe S, Koike Y, Kohagizawa T, Mori H, Deguchi Y, Higuchi K, Wakasugi H, Sato T, Wada Y, Nagata M, Okabe N, Tatsuzawa O. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* 2008; 167(12) : 1389-94.
- 9) Imada Y, Fujimoto M, Hirata K, Hirota T, Suzuki Y, Saito H, Matsumoto K, Akazawa A, Katsunuma T, Yoshihara S, Ebisawa M, Shibasaki M, Arinami T, Tamari M, Noguchi E. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. *BMC Res Notes* 2009; 2 : 54.
- 10) Akiyama M, Yuza Y, Yokokawa Y, Yokoi K, Ariga M, Eto Y. Differences in CTG triplet repeat expansion in leukemic cells and normal lymphocytes from a 14-year-old female with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(4) : 563-5.
- 11) Yamada O, Kawauchi K, Akiyama M, Ozaki K, Motoji T, Adachi, Aiwaka E. Leukemic cells with increased telomerase activity exhibit resistance to imatinib. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(6) : 1168-77.
- 12) Ozaki K, Nakatake M, Akiyama M, Kawauchi K, Matsuoka R. Multistep regulation of telomerase during differentiation of HL60 cells. *J Leuk Biol* 2008; 83(5) : 1240-8.
- 13) 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) : 226-34.
- 14) 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 Oncology* 2008; 30(4) : 313-6.
- 15) 栗原まな, 久保田英幹, 松崎洋夫, 馬場啓至, 平田幸一, 井上有史, 日本てんかん学会法的问题検討委員会. てんかんをもつ人の生命保険の現況 加入資格と支払い条件に関する調査結果. てんかん研 2008; 26(1) : 119-24.
- 16) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆, 菅本健司, 河内貞貴, 城 宏輔. WPW 症候群に対するアミサリン負荷試験. 埼玉医会誌 2008; 43(1) : 179-85.
- 17) 寺野和宏, 河内貞貴, 安藤達也, 藤原優子, 衛藤義勝, 森田紀代造. 完全大血管転換術後の肺動脈分岐部狭窄に対するバルーン拡張術後 20 日後に発症した大動脈肺動脈窓の 3 か月乳児例. 日小児循環器会誌 2008; 24(2) : 140-4.
- 18) 平野大志, 原 聡, 海野大輔, 大友義之, 藤永周一郎. 続発性偽性低アルドステロン症に伴う急性腎不全で発症した両側高度膀胱尿管逆流症の 1 男児例. 日小児腎不全会誌 2008; 28 : 89-91.

- 19) 平野大志, 原 聡, 西崎直人, 村上仁彦, 藤永周一郎. 腎機能障害が遷延した溶連菌感染後急性糸球体腎炎の兄弟例. 日小児腎臓病会誌 2008; 21(2): 98-104.
- 20) 平野大志, 宿谷明紀, 津田 隆, 白井信男, 衛藤義勝. 育児過誤によって血清 Na 206mEq/l を呈した2ヶ月男児例. 日小児会誌 2008; 112(9): 1409-13.
- 21) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 衛藤義勝, 尾尻博也. 小児慢性副鼻腔炎におけるマクロライド少量長期療法の検討. 日小児会誌 2009; 113(3): 498-502.

II. 総 説

- 1) 井田博幸. 実地診療で見逃しがちなリソソーム病の診断と治療. 日医新報 2008; 4411: 57-62.
- 2) 豊田 茂. 【薬に関する素朴な疑問】薬によって便の色が変わる場合がありますが, 問題ないのですか. 小児内科 2008; 40(2): 259-60.
- 3) 栗原まな. 小児のリハビリテーション 最近の動向. 日小児会誌 2009; 113(3): 475-87.
- 4) 栗原まな. 【最近の小児リハビリテーション】小児頭部外傷のリハビリテーション. 小児外科 2008; 40(5): 521-6.
- 5) 小川 潔. 【けいれん・意識障害 119 番 まず考えるべきことと対応】重要な疾患の具体例 診断と治療 循環器疾患によるけいれん・意識障害. 小児診療 2008; 71(3): 523-8.
- 6) 星野健司. 【新生児外科と周術期管理-Up-to-date】右-左短絡心奇形を合併した新生児の手術と周術期管理. 小児外科. 2008; 40(7): 763-7.
- 7) 和田靖之. 学校伝染病と対策(学校保険法). 今日の治療指針 2009; 51: 993-4.
- 8) 齋藤義弘. 【2012年 麻疹排除に向けて】麻疹の実験室診断の実際. 臨と微生物 2008; 35(1): 23-9.
- 9) 勝沼俊雄. 【研修医のための家族への対応マニュアル】アレルギー性疾患における説明と相談 薬剤使用も含めて. 小児診療 2008; 71(5): 67-71.
- 10) 勝沼俊雄. 【アレルギー診療の落とし穴(pitfall)】要注意の pitfall じんま疹・アレルギー性鼻炎. 小児診療 2008; 71(7): 129-35.
- 11) 勝沼俊雄. 【小児科とサイトカイン プライマリケアから高次医療まで】サイトカインと小児疾患 気管支喘息. 小児診療 2008; 71(12): 2161-7.
- 12) 秋山政晴. 【小児科とサイトカイン プライマリケアから高次医療まで】サイトカインに関する検査と治療薬 免疫抑制薬. 小児診療 2008; 71(12): 2227-32.

III. 学会発表

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Eto Y, Ida H. The Clinical, genetic and pathological studies of

5 Japanese patients with perinatal lethal Gaucher disease. SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) 2008 Annual Symposium. Lisbon, Sep.

- 2) Nishino T, Arakaki N, Ohashi T, Matsumoto Y, Eto Y. Human fetal hemoglobin protects against malaria in Thalassemia model mouse. Pediatric Academic Society (PAS) and Asian Society for Pediatric Research (ASPR) Joint Meeting. Hawaii, May.
- 3) 宮田市郎, 吉川秀樹, 田嶋朝子, 齊藤和恵, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. 成長ホルモン分泌不全性低身長症における外来クリニカルバスを用いたチーム医療の試み. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 4) 栗原まな. (総合シンポジウム4: 小児救急医療の現状とその後の早期リハビリテーションの重要性)小児救急疾患に対する早期リハビリテーションの重要性: 後天性障害のリハビリテーションを専門とする病院から. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 5) 栗原まな. (パネルディスカッション)小児の高次脳機能障害. 後天性脳損傷の子どもを支援するシンポジウム「集まろう, 仲間たち」-小児高次脳機能障害の社会環境を考える-. 横浜, 11月.
- 6) 吉成 聡. (シンポジウム)初感染時の HHV-6 脳炎・脳症: 画像所見に基づいた臨床病型の分類. 第15回ヘルペス感染症フォーラム. 札幌, 8月.
- 7) Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. The cardiac effects of enzyme replacement therapy for Japanese Fabry Disease: Comparison between female and male patients. SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) 2008 Annual Symposium. Lisbon. Sep.
- 8) Urashima T, Fujiwara M, Eto Y, Bernstein D. Molecular and physiologic characterization of RV remodeling in a murine model of mild, moderate and severe pulmonary stenosis. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Korea. May.
- 9) Ando T, Takagi K, Saito R, Fujiwara M, Morita K, Nakazawa M, Eto Y. Evaluation of rest and reserve cardiac function after Fontan procedure, with pulse contour cardiac output monitoring. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Korea, May.
- 10) Kawai T, Choi U, Changprirona C, Berg K, Lantz LM, Malech HL. Human hematopoiesis stem cells infected with integration defective lentivirus

vector encoding C-terminus truncated hyper functional CXCR4 demonstrate enhanced engraftment in NOD/SCID mice. 11th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy. Boston, May.

- 11) 河合利尚, Choi U, 衛藤義勝, Malech HL. NOD/SCID マウスを用いたヒト造血幹細胞移植モデルにおける SDF1-CXCR4 作用の生着率増強効果. 第 30 回日本造血幹細胞移植学会. 大阪, 8 月.
- 12) 和田靖之, 南波広行, 久保政勝, 衛藤義勝. 当科の腺外病変を有した原発性シェーグレン症候群症例について. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京都, 4 月.
- 13) 平野大志, 原 聡, 藤永周一郎. 過去 3 年間の腎臓科における尿路感染症の検討. 第 131 回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま. 5 月.
- 14) 平野大志, 原 聡, 大友義之, 外山大輔, 小幡 徹, 藤永周一郎. PMX-DHP と High flow CHDF の併用により救命し得た神経芽細胞腫治療経過中におきた敗血症性ショックの 1 男児例. 第 12 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 福岡, 2 月.
- 15) 平野大志, 原 聡, 大友義之, 西崎直人, 高田 大, 海野大輔, 藤永周一郎. 国際法に従い初期治療を行った特発性ネフローゼ症候群の臨床的検討. 第 43 回日本小児腎臓病学会学術集会. 福岡, 6 月.
- 16) Iikura K. Epidermal Growth Factor (EGF) levels in the Exhaled Breath Condensate (EBC) correlate clinical severity in children/ adolescents with asthma. 2008 American Thoracic Society International Conference. Toronto, May.
- 17) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 田知本寛, 井田博幸, 大矢幸弘, 中川秀巳. アトピー性皮膚炎養育者の QOL 調査票短縮版作成に関する研究. 第 45 回日本小児アレルギー学会. 横浜, 12 月.
- 18) 飯倉克人. 喘息児の長期管理における呼気中一酸化窒素 (FENO) の有用性. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京, 4 月.
- 19) 山岡正慶, 秋山政晴, 湯坐有希, 藤ヶ崎純子, 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バーキットリンパ腫の 1 女児例. TCCSG 真菌感染症セミナー. 東京, 3 月.
- 20) 秋山政晴, 湯坐有希, 横川裕一, 横井健太郎, 衛藤義勝, 有賀賢典. 急性リンパ性白血病を発症した先天性筋緊張性ジストロフィーの 14 歳女児. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京, 4 月.
- 21) 寺尾陽子, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 山田 尚. G-quadruplex interacting agent TMPyP4 の抗腫瘍効果と作用機序. 厚生労働省網膜芽細胞腫研究班. 東京, 7 月.
- 22) Yoko M, Terao Y, Akiyama M, Yuza Y,

Yamada O, Yamada H. Antitumor-activity of G-quadruplex-interactive agent TMPyP4 in retinoblastoma cells. AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and Cancer Therapeutics. Geneve, Oct.

- 23) 大橋伸介, 芦塚修一, 桑島成央, 吉澤譲治, 横川裕一, 横井健太郎, 湯坐有希, 秋山政晴, 大木隆生. Broviac Catheter 挿入後, 胸水貯留を認めた 2 症例. 第 24 回日本小児がん学会, 千葉. 11 月.

IV. 著 書

- 1) 井田博幸. ガングリオシドーシス. 小児科学. 第 3 版. 東京: 医学書院, 2008. p.498-500.
- 2) 栗原まな. 小児の高次脳機能障害. 診断と治療社. 東京: 2008.
- 3) 小川 潔. 心臓の発生と胎児・新生児循環. 小児科学. 第 3 版. 医学書院, 2008. p.1055-7.

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
講師：松尾 光馬	ヘルペスウイルス感染症

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光線療法機器（全身照射型並びにターゲット型 Narrow-band UVB 照射装置，PUVA 照射装置）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- α 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1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，痒みと掻破の“itch scratch

cycle”，精神的ストレスなどの心理社会的側面といろいろな問題が関与している。従ってアトピー性皮膚炎患者の生活の質（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- κ 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 κ 受容体作動薬の臨床試験を行った。

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Paget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岐にわたっており，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。

当科は日本皮膚悪性腫瘍学会、日本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、MRI のひとつの撮像法である拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging: DWI) が臨床応用され、悪性腫瘍とくに乳癌、前立腺癌、肝・骨転移腫瘍にて診断のための重要な基準となりつつある。我々は 10 例の NF1 患者に生じた腫瘍の DWI による評価と病理組織の関連性について検討をおこなった。High b DWI で腫瘍の一部でも高信号を示した 6 例は MPNST と病理学的に診断され、一方 high b DWI で低信号あるいは信号の減弱をみた 4 例は neurofibroma と病理学的に診断された。今後の慎重な経過観察、症例の蓄積を要するが、DWI は MPNST に対して感度、特異度ともに高いことが予想される。

V. ヘルペスウイルス感染症

帯状疱疹・PHN・ヘルペス外来

単純ヘルペスに関しては、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。性器ヘルペスはバーシェット病、その他の潰瘍、水疱を形成する病変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に対する蛍光抗体法で、その部位でのウイルスの存在を確認、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、接触性皮膚炎、固定薬疹な

どのとの鑑別を行っている。さらに、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同法や単純性ヘルペス I 型および II 型糖タンパク G に対する抗体価を ELISA 法で測定することでウイルスの型判定を行い、今後の再発頻度などの説明に役立てている。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、再発を繰り返す再発型性器ヘルペス患者にはバラシクロビルを用いた再発抑制療法を中心に行っている。他にも patient initiated therapy (患者が開始する治療) や、episodic therapy (発症時治療) など、患者のニーズにあわせた治療を行い、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、再発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。

帯状疱疹に関しては、初期治療や帯状疱疹後神経痛 (post herpetic neuralgia: PHN) の患者を中心に治療を行っている。初期の帯状疱疹で、診断が困難な例では水痘-帯状疱疹ウイルス特異的抗体を用いて蛍光抗体法での迅速診断を行い、速やかに抗ウイルス薬を用いた治療を開始している。

PHN 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 など画像検査を行い、脊椎、脊髄の変性、腫瘍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 PHN 患者の MRI による骨変化の評価、5% リドカインパッチの臨床効果、PHN 関連蛋白の同定、抗体価との関連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) 法による病原体検出を試みた。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 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、

外来における迅速診断の一つとして用いられるようになった。

帯状疱疹に関しては、ファムシクロビルの適応も通り、治療における新たな選択肢が得られた。同剤における腎機能への影響など、今後、検討を行っていく。PHNにおいては、抗癲癇薬、抗うつ薬、H2ブロッカーなどを用いた新たな治療法を試みている。

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積極的に行った。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）では活性型ビタミン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、治療効果を上げることができた。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上げることができた。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、5%イミキモドクリーム、重症例にはCO₂レーザー照射を行った。

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、他科との連携を緊密にしながら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20年度の皮膚レーザー治療室での治療数は391人であった。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、単純性血管腫や蕁状血管腫、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剥離部に行い、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、皮膚T細胞リンパ腫等に対して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がある。「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、308nm 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を行っている。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、型分類も積極的にを行っている。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難治紹介例も多く、通常の治療に加え、特殊療法も重症度に応じて、を行っている。尖圭コンジローマの治療も積極的にを行っている。

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きている。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) 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.
- 2) 石地尚興. 【皮膚病変からみる内臓・血液疾患】皮膚病変からみる HIV 感染症. *Derma*. 2009; 150: 46-53.
- 3) 石地尚興. 【皮膚疾患薬物療法 update】尖圭コンジローマ治療薬. *Derma*. 2008; 140: 141-5.
- 4) 萩原正則, 佐々木一, 本田まりこ, 松尾光馬, 中川秀己, 松浦 弘. acral pseudolymphomatous angio-keratoma of children (APACHE) の 1 例. 日小児皮膚誌 2008; 27(2): 184-5.
- 5) 吉田寿斗志, 福地 修, 松尾光馬, 中川秀己. 上腕部に interval node 転移を認めた右母指悪性黒色腫の 1 例. *Skin Cancer* 2009; 24(1): 85-90.
- 6) 福地 修, 中川秀己. 皮膚科医に必要な尋常性乾癬の知識 患者 QOL. 日皮会誌 2008; 118(13): 2538-41.
- 7) 山田英明, 石地尚興, 中川秀己. 紅斑角皮症が疑われた 18p モノソミーの 1 例. 角化症研究会記録 2009; 23: 78-81.
- 8) 関 智子, 堀田健人, 佐々木一, 萩原正則, 本田まりこ, 中川秀己. Congenital nevus 上に生じた proliferative nodule の 1 例. *Skin Cancer* 2009; 23(3): 359-63.
- 9) 中川秀己, ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会. 成人の重症アトピー性皮膚炎患者に対するシクロスポリン MEPC 間歇投与法の安全性および有効性評価 多施設共同, オープン, 長期間観察試験. 臨床皮 2009; 63(2): 163-71.
- 10) 馬場ひろみ, 上出良一, 中川秀己. 【人名症候群】Rothmund Thomson 症候群. 皮膚診療 2008; 30(11): 1249-52.
- 11) 加藤則人, 岸本三郎, 福地 修, 太田真由美, 本田まりこ, 中川秀己. 尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏による平日・週末療法の検討. 西日皮 2008; 70(5): 527-34.
- 12) 金田眞理, 吉田雄一, 久保田由美子, 土田哲也, 永佳代子, 中川秀己, 新村真人, 大塚藤男, 中山樹一郎, 結節性硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会. 日本皮膚科学会ガイドライン 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌 2008; 118(9): 1667-76.

- 13) 吉田雄一, 久保田由美子, 金田眞理, 土田哲也, 松永佳代子, 中川秀己, 新村眞人, 大塚藤男, 中山樹一郎, 神経線維腫症1型の診断基準・治療ガイドライン作成委員会. 日本皮膚科学会ガイドライン 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌 2008; 118(9): 1657-66.
- 14) 片山宏賢, 太田有史, 中川秀己. 陰茎に生じた汗孔角化症の1例. 臨皮 2008; 62(12): 917-9.
- 15) 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. Wegener 肉芽腫症との鑑別を要した PR3-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の1例. 臨皮 2008; 62(8): 533-6.

II. 総 説

- 1) 本田まりこ. 【処方計画法】感染症 帯状疱疹. 総合臨 2008; 57(増刊): 1156-58.
- 2) 石地尚興. アレルギー相談室 Q&A 皮膚科 発汗はアトピー性皮膚炎にはよくないのでしょうか? アレルギーの臨 2008; 28(7): 586.
- 3) 松尾光馬. 内科医に役立つ皮膚科の知識 日常ありふれたウイルス性皮膚感染症. 内科 2009; 109(4): 747-54.
- 4) 松尾光馬, 伊東秀紀, 尾上智彦, 本田まりこ, 中川秀己. 【皮膚感染症の診断・治療】単純疱疹. 医と薬学 2008; 60(5): 704-9.
- 5) 伊東秀記, 松尾光馬, 尾上智彦, 本田まりこ, 中川秀己. 【ヘルペス感染症 その診断と治療】帯状疱疹後神経痛(post herpetic neuralgia; PHN)の薬物療法. Derma. 2008; 147: 37-47.

III. 学会発表

- 1) 本田まりこ. 新規抗ヘルペスウイルス薬ファミシクロピルの臨床. 第59回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 名古屋, 10月.
- 2) 本田まりこ. 妊娠中のウイルス感染症と児への影響. 第49回日本臨床ウイルス学会. 東京, 6月.
- 3) 本田まりこ. 最新の α ヘルペスウイルス感染症治療とその課題. 第56回日本化学療法学会総会. 岡山, 6月.
- 4) 石地尚興. 皮膚科領域における性感染症—診断と治療—. 第96回郡山皮膚科勉強会. 郡山, 2月.
- 5) 石地尚興. ヘルペスウイルス感染症の診断と治療. 第87回いわき皮膚科懇話会. いわき, 9月.
- 6) 石地尚興, 石氏陽三, 谷野千鶴子, 伊藤寿啓, 中川秀己. アトピー性皮膚炎患者に対するスキンケア指導について. 第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 秋田, 9月.
- 7) 石地尚興, 嶋田菜々子, 伊東秀記, 幸田公人, 松尾光馬, 太田有史, 中川秀己. 選択的動脈塞栓術後に巨大なびまん性神経線維腫を切除した神経線維腫症1の1例. 第23回日本皮膚外科学会総会・学術集会. 京都, 10月.
- 8) 石地尚興. (シンポジウム: 乳幼児から小児アトピー性皮膚炎スキンケアの実際—患者に対する指導法)入浴, 洗髪の実際. 第32回日本小児皮膚科学会学術大会. 東京, 6月.
- 9) 小林康隆, 山田英枝, 山田英明, 嶋田菜々子, 谷戸克己, 上出良一. スックル鼻炎ロング®による急性汎発性発疹性膿疱症型薬疹の1例. 第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 大阪, 11月.
- 10) 小林康隆, 角大治郎, 谷野千鶴子, 谷戸克己, 上出良一. “金の糸”によるサルコイド反応と考えた1例. 第60回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 福岡, 10月.
- 11) 伊藤寿啓, 本田まりこ, 新村眞人. 尋常性乾癬患者と帯状疱疹・カポジ水痘様発疹症について—アトピー性皮膚炎患者と比較して—. 第17回日本乾癬学会学術大会. 屋久島町, 10月.
- 12) 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回日本乾癬学会学術大会. 志摩, 9月.
- 13) 片山宏賢, 小林康隆, 谷戸克己, 上出良一, 福地 修, 伊藤寿啓, 中川秀己. 著名な付着部炎を伴った関節症性乾癬の1例. 第23回日本乾癬学会学術大会. 旭川, 9月.
- 14) 高木奈緒, 堀 和彦, 福地 修, 伊藤寿啓, 中川秀己, 上出良一. 光線療法を主体に維持療法中の尋常性乾癬と水疱性類天疱瘡合併例. 第23回日本乾癬学会学術大会. 旭川, 9月.
- 15) 福地 修, 高木奈緒, 片山宏賢, 伊藤寿啓, 上出良一, 中川秀己. PDI(Psoriasis Disability Index), PASIスコアと乾癬患者の特性(第二報). 第23回日本乾癬学会学術大会. 旭川, 9月.
- 16) Ito T, Fukuchi O, Katayama H, Nakagawa H, Umezawa Y(Tokai University). Evaluation of the usefulness of self-check sheet for the improvement of topical treatments in psoriasis patients. 17th EADV(European Academy of Dermatology Venereology) Congress. Paris, Sept.
- 17) 伊藤寿啓. 乾癬患者の外用治療意欲を変える方法. 第23回日本乾癬学会学術大会. 旭川, 9月.
- 18) 伊藤寿啓, 福地 修, 高木奈緒, 中川秀己, 片山宏賢, 吉原理恵. 乾癬患者におけるメタボリックシンドロームと皮膚症状および治療反応性の検討(第1報). 第23回日本乾癬学会学術大会. 旭川, 9月.
- 19) 谷野千鶴子, 上出良一, 石井裕子, 河野 緑, 相澤浩(相澤皮膚科クリニック), 望月 隆(金沢医大). Trichophyton tonsuransによるケルプス禿瘡の小児

例. 第 32 回日本小児皮膚科学会学術大会. 東京, 6 月.
[日小皮会誌 2008; 27(2): 183]

- 20) 川瀬正昭, 幸田公人, 堀 和彦, 中川秀己. パルス色素レーザーが著効した難治性尋常性疣贅の 4 例. 第 107 回日本皮膚科学会総会. 京都, 4 月.

IV. 著 書

- 1) 川瀬正昭. 51. 難治の尖圭コンジローマの治療法について教えてください. 渡辺晋一編著. 皮膚科診療: こんなときどうする Q&A. 東京: 中外医学社, 2008. p.126-7.
- 2) 本田まりこ, 新村真人. 総論 II. 皮膚科. 田中正利(福岡大学)編. 性感染症 STD. 第 2 版. 東京: 南山堂, 2008. p.19-25.
- 3) 本田まりこ. ヒトパピローマウイルス感染症. 山口恵三, 戸塚恭一編. KEY WORD 感染症. 第 2 版. 東京: 先端医学社, 2008. p.120-3.
- 4) 石地尚興. 20. 皮膚科疾患 皮膚凍結療法. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2009 年版. 東京: 医学書院, 2009. p.864-5.
- 5) 松尾光馬, 本田まりこ. 重症ウイルス感染症. 宮地良樹, 古川福実編. 皮膚疾患診療実践ガイド: 診察室ですぐに役立つ卓上リファレンス. 第 2 版. 東京: 文光堂, 2009. p.268-72.

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:	山田 哲久 (日本赤十字社医療センター)	IVR (インターベンシヨナルラジオロジー)
准教授:	貞岡 俊一	IVR (インターベンシヨナルラジオロジー)
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 (インターベンシヨナルラジオロジー)
准教授:	尾尻 博也	放射線診断学
講師:	入江 健夫	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. 頸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, 脊髓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, 性差および頸椎変性性変化の有無が影響を与えうると考え, 頸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, 変性性変化との関係を解析した。

当院において頸椎 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, 画像上で頸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, 加齢と頸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頸椎不安定性が関与しうることが MRI 検査から示唆された。

2. 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β-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. 消化器内科との共同研究として、肝腫瘍性疾患を中心に、第2世代の超音波造影剤 sonazoid を用いて、臨床的有用性に関して検討した。

低MI値下においては、注入直後の動脈相で、Sonazoidは従来の第一世代造影剤であるレボピストに比して、血管の構造の描出能に劣る場合があるが、この問題は高MI値下において観察することでレボピストとほぼ同程度の感度で、描出することが可能となった。

一方、低MI値下における、造影剤注入後10分程度の所謂 Kupffer imaging では、HCCや血管腫では造影欠損として腫瘍が描出されるのに対し、FNHやadenomaでは、周囲の肝実質と同程度にenhanceされており、超音波造影剤による Kupffer imagingの有効が示唆された。

2. リウマチ膠原病内科との共同研究において、カラードブラ法を用いた関節のvascularityの変化を捉え、リウマチの病態との相関や、治療効果の判定に有効であることが示唆された。

3. B flow法を用いた腎動脈狭窄症の診断能につき、他のモダリティと比較し、その臨床的意義を検討した。

III. 核医学部門

1. 腎不全モデルラットにおける心筋脂肪酸代謝能評価

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、心筋脂肪酸代謝能を評価する実験を行っている。心筋脂肪酸代謝能は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。ラット摘出心筋電子顕微鏡所見とI-125 BMIPP集積とを比較している。

2. 転移疼痛緩和薬 Sr-89 の治療効果判定多施設共同研究参加

当院が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、さらに多施設共同研究にて治療効果判定を試みている。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β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、当院にてSr-89集積を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。今後は有効率と集積との関係、腫瘍制御力およびビスフォスフォネート製剤、化学療法薬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、耐キック性、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. 再発あるいは転移病変に対する再照射に関する検討

照射歴のある再発あるいは転移病変に対し、緩和目的あるいは集学的治療の一環としての累積照射線量が耐容線量を超える再照射の有効性を検討した。再照射は予後不良で症状緩和を目的とした症例では半数に奏功し、生存中の障害発生はQOLを下げなかった。

2. 乳房温存療法後に発症するBOOPとホルモン療法に関する研究

乳房温存後放射線治療施行された症例を追跡調査し、亜急性期有害事象の1つであるBOOP症候群発症について、合併症や他治療との因果関係を検討した。当院における発症率は2.3%であり、発症リスクを上げる因子では年齢、ホルモン療法開始時期

が有意ではないものの関連性が示唆される。

3. 高リスク前立腺癌に対する Trimodality の RCT

高リスク前立腺癌に対する放射線治療においてはホルモン療法の併用が一般的になりつつある。高リスク前立腺癌に対する高線量率前立腺小線源治療+外部照射の無再発率生存率は(5年)は60-70%とされており、ホルモン療法の併用によって8-10%の底上げが見込まれている。現在まで併用ホルモン療法の最適期間に関するコンセンサスは得られていない。我々はこれを解決するために2010年より最適なホルモン療法に関するRCTを計画している。

4. 眼窩付属器 MALT リンパ腫に対する放射線治療の有用性の検討。

当院で放射線治療を行った眼窩付属器 MALT リンパ腫を検討した。男性8例、女性5例。年齢27~77歳(中央値53歳)、全例放射線単独治療。X線7例、電子線6例。総線量30~38Gy(中央値:31.6Gy)。完全消失11例、一部残存2例(再増大なし)。観察期間16~88カ月。局所再発・遠隔再発なし。治療後4例で白内障手術施行、他の選発性有害事象なし。眼窩付属器 MALT リンパ腫に対して放射線治療は有効で安全な治療法であった。

「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、引き続き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。

超音波診断部門では造影剤の臨床的有用性、カラードプラ法、B flow法など臨床的意義の検討など盛んに他科との共同研究が行われている。

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 の治療効果判定多施設共同研究参加が引き続き行われており、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ている。

IVRにおいては、以前から行ってきたより高度な機能を持つ医療機器への改善を生かし、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、再発あるいは転移病変に対

する再照射に関する検討が行われ 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、治療法の臨床の進歩にいかにかに寄与するかの検討、研究を行い続けていきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ogi S, Gotoh E, Uchiyama M, Fukuda K, Ura-shima T, Fukumitsu N. Influence of hilar deposition in the evaluation of the alveolar epithelial permeability on 99mTc-DTPA aerosol inhaled scintigraphy. Jpn J Radiol 2009; 27(1): 20-4.
- 2) 内山真幸, 野澤久美子, 小熊栄二. 【神経芽腫の画像診断と治療効果判定】¹²³I-MIBG で神経芽腫を追う. 日小児放線会誌 2009; 25(1): 12-9.

II. 総説

- 1) 米永健徳, 福田国彦. 【症例の比較で学ぶ画像診断 骨軟部50選】6. 上肢疾患. 画像診断 2009; 29(4): s140-67.
- 2) 尾尻博也. 悪性リンパ腫リンパ節病変の画像所見と臨床. 耳鼻展望 2009; 52(1): 48-50.
- 3) 狩野麻実, 瀧口紗世, 氏田万寿夫. 【免疫能低下患者の肺病変】結核症. 画像診断 2009; 29(3): 293-305.
- 4) 阿南郁子, 佐久間亨, 福田国彦. 【胸部の最新画像情報2009】診療 冠動脈疾患患者における2管球心臓CTの診断能に関する検討. 臨放 2009; 54(1): 170-5.
- 5) 入江健夫, 西村 浩, 中島美智子, 荻野展広, 貞岡亜加里, 成尾孝一郎, 三枝裕和, 佐久間亨, 宮本幸夫, 福田国彦. 【軟部腫瘍診断2009】軟部腫瘍画像診断の最近の進歩. 臨画像 2009; 25(1): 32-43.
- 6) 尾尻博也. 【耳鼻咽喉科医が知っておくべき眼窩病変】眼窩の構造 眼窩の画像評価. JHONS 2009; 25(8): 1074-82.
- 7) 内山真幸, 荻 成行, 福田国彦. 【笑顔の見られる核医学 アイソトープ治療】甲状腺癌のRI内用療法. 臨放 2008; 53(13): 1791-800.
- 8) 尾尻博也. 悪性リンパ腫節外病変(咀嚼筋間隙病変)の画像所見と臨床. 耳鼻展望 2008; 51(6): 462-4.
- 9) 尾尻博也. 【多彩な所見を呈する Common Disease

の画像所見】頭頸部. 臨画像 2008; 24(10): 1194-203.

- 10) 福田国彦, 谷 諭. 【MRI エッセンシャル おさえておきたいポイント】脊椎・脊髄病変. 日医師会誌 2008; 137(5): 997-1002.

III. 学会発表

- 1) 内山真幸. 依頼医と放射線診断医に聞いて頂きたい RI 内照射療法. 第 28 回日本画像医学学会. 東京, 2 月.
- 2) Fukuda K, Yonenaga T, Onoue K, Nikaido T. Imagings of three cases with unusual variants of haemangiomas. 11th AMS (Asian Musculoskeletal Society) Annual Scientific Meeting 2009. Chiang-mai, Feb.
- 3) 宮本幸夫. 造影超音波の現況と展望 乳腺. 日本超音波医学会第 20 回関東甲信越地方会学術集会. 東京, 10 月.
- 4) 荻 成行, 内山真幸, 福田国彦. 腎不全ラットにおける血漿 BNP と核医学的手法による心機能評価. 第 48 回日本核医学会学術総会. 千葉, 10 月.
- 5) 氏田万寿夫. 知っておくと便利な画像サイン: CT. 第 44 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 福島, 10 月.
- 6) 内山真幸. 神経芽腫の画像診断と治療効果判定 ^{123}I -MIBG で神経芽腫を追う. 第 44 回日本小児放射線学会. 東京, 6 月.
- 7) 小林雅夫. 当院における食道癌に対する 5-Fu 隔日投与/低容量 CDDP 併用化学放射線療法の治療成績. 第 21 回日本放射線腫瘍学会学術大会. 札幌, 10 月.
- 8) 青木 学. 前立腺. 第 21 回日本放射線腫瘍学会学術大会. 札幌, 10 月.
- 9) Ujita M. Differential diagnosis of the diffuse fibrosing lung disease on HRCT. 4th Joint Meeting of Japanese-Korea Societies of Thoracic Radiology. Seoul, June.
- 10) 尾尻博也. 頭頸部の主な先天性疾患. 第 67 回日本医学放射線学会. 横浜, 4 月.

IV. 著 書

- 1) 福田国彦, 青木 学, 氏田万寿夫, 内山真幸, 尾尻博也, 兼平千裕, 貞岡俊一, 関谷 透, 原田潤太, 宮本幸夫. 系統看護学講座: 別巻: 臨床放射線医学. 第 8 版. 東京: 医学書院, 2009.
- 2) 福田国彦, 丸毛啓史編. 骨折の画像診断: 救急・当直で必ず役立つ!: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 東京: 羊土社, 2009.
- 3) 北井里実, 福田国彦. 5 章. 画像診断 MRI. 越智隆弘総編集. 最新整形外科学大系: 第 2 巻: 運動器の診断学. 東京: 中山書店, 2008. p.151-66.

V. その他

- 1) 中田典生. 【放射線科医に必要な IT 知識】レポート関連システム 構造化読影報告書と RadLex. 臨画像 2009; 25(3): 275-7.
- 2) 福田国彦. 医療係争事例から学ぶ MRI 装置への磁性体吸着事故. 日医師会誌 2009; 137(11): 2342-3.
- 3) 福田国彦, 杉浦和朗, 興梶征典, 角谷真澄, 佐久間肇. 【MRI エッセンシャル おさえておきたいポイント】MRI でおさえておきたい基礎的事項. 日医師会誌 2008; 137(5): 929-44.
- 4) 氏田万寿夫. 日経メディクイーズ-胸部 X 線. 日経メディカル 2008; 12: 83-4.

外科学講座 消化器外科

教授：矢永 勝彦	消化器外科
教授：柏木 秀幸	消化管外科
教授：吉田 和彦	消化管外科
教授：小林 進	肝胆膵外科
准教授：羽生 信義	消化管外科
准教授：藤田 哲二	消化管外科
准教授：三森 教雄	消化管外科
准教授：岡本 友好	肝胆膵外科
准教授：又井 一雄	消化管外科
講師：柳澤 暁	肝胆膵外科
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：遠山 洋一	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：北 嘉昭	肝胆膵外科
講師：小村 伸朗	消化管外科
講師：河原秀次郎	消化管外科
講師：保谷 芳行	消化管外科
講師：高橋 直人	消化管外科

教育・研究概要

I. 消化管外科

1. 食道

当施設での食道良性疾患に対する腹腔鏡下手術は、全国でも有数の手術症例数を誇っている。アカラシアに対しては、腹腔鏡下 Heller-Dor 噴門形成術を行い良好な治療成績を得ている。逆流性食道炎 (GERD) については、食道運動機能の新しい評価法として期待されている食道インピーダンス法を導入し、内視鏡的所見が陰性の GERD も含めより詳細な手術適応について検討をすすめている。またサーモメーターを用いて食道癌手術中の血流分布を考慮した個別の胃管作成を行い縫合不全の発生を低減させている。基礎研究としては、アカラシアの術中に採取した筋層標本を用いた病態解明の研究を行っている。また DNA chips を用いたマイクロアレイ解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。

2. 胃

早期胃癌に対し、色素と近赤外線内視鏡を利用した Sentinel リンパ節 (SN) 描出法を開発し、従来の方法より簡便かつ有用な方法として、臨床研究を行っている。またこの方法を用いて、早期バレット食道癌に対しても検討を開始している。進行胃癌に対しては多施設共同研究により標準的補助化学療法の実現を目指している。

3. 周術期管理、術後評価

^{13}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。胃切除術式と胃術後障害について、現在本学を代表とする多施設共同研究が進行中である。

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、 ^{13}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

1. 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・再生医学および人工肝臓、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) 手術による肝胆膵手術の低侵襲化と適応拡大、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 21 年 1 月 16 日には第 6 例目の生体肝移植を原発性胆汁うっ滞性肝硬変の患

者に対して行なった。6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19-33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、科学研究基盤Bのヌードマウスでの埋め込み型人工肝作成の基礎研究、科学研究基盤Cのヒト分離培養胆道上皮細胞を用いた人工胆道の再生などの研究を行っている。

2) 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- κ 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- κ 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 と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) 主に大腸癌を原発とする転移性肝癌への肝切除の適応拡大を図っている。

4) 腹腔鏡下肝切除術は、倫理委員会へ申請するための症例確保の段階で現在5例目が終了している。腹腔鏡膵体尾部切除術は、平成20年7月に先進医療に認可された。症例数は累積で21例となった。門脈圧亢進症を伴う脾腫症例に対する腹腔鏡下摘脾を開始し、良好な初期成績を得ており、今後の臨床研究を消化器・肝臓内科と共同で推進する予定である。

2. 教育の概要

大学院4年生1名が3年間で研究を終了し、4年目は research resident として肝胆膵外科の臨床教育を受けている。4月より大学院生が1名、DNA医学研究所で癌治療に関する基礎研究を開始した。

「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病態についての検討が進んでおり、現在まで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。¹³C 法による胃切除後消化管機能評価法は機能検査としてその有効性を学会でも評価されている。胃切除術式と胃術後障害についての検討は、いままでにない大規模な他施設共同研究であり、今後の結果が待たれる。

大腸癌における術前リンパ節転移診断—Diffu-

sion-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。

切除不能膵臓癌に対する化学療法では、治験半ばではあるが明らかな overall survival の延長が認められ、極めて予後不良と言われる進行膵臓癌に対する新しい化学療法として期待される。生体肝移植術や肝胆膵脾領域の腹腔鏡下手術に積極的に取り組んでおり、症例の蓄積が待たれる。今後も基礎教室との連携を広げ、若手外科医に深みのある研究を行なう機会を創出すべくシステム整備を進める。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujita T, Ishida Y, Yanaga K. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on outcome of postoperative pneumonia. *Langenbecks Arch Chir* 2008; 393(4): 487-91.
- 2) Ogawa M, Watanabe M, Eto K, Kosuge M, Yamagata T, Kobayashi T, Yamazaki K, Anazawa S, Yanaga K. Poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum: clinical characteristics. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(84): 907-11.
- 3) Kawahara H, Yoshimoto K, Watanabe K, Kobayashi S, Kashiwagi H, Yanaga K. Intraoperative drainage of intestinal contents in emergency surgical treatment of left-sided Colonic obstruction. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(84): 940-2.
- 4) Okamoto T, Gocho T, Futagawa Y, Fujioka S, Yanaga K, Ikeda K, Kakutani H, Tajiri H. Usefulness of pancreatic duct stenting prior to surgery as a guide to decide the feasibility of limited pancreatic resection. *Dig Surg* 2008; 25(3): 175-8.
- 5) Nakamura Y, Tanaka F, Yoshikawa Y, Mimori K, Inoue H, Yanaga K, Mori M. PDGF-BB is a novel prognostic factor in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(8): 2129-36.
- 6) Ishii Y, Saito R, Marushima H, Ito R, Sakamoto T, Yanaga K. Hepatic reconstruction from fetal porcine liver cells using a radial flow bioreactor. *World J Gastroenterol* 2008; 14(17): 2740-7.
- 7) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus mediated CD40L gene therapy induced both humoral and cellular immunity against rat model of HCC. *Cancer Sci* 2008; 99(10): 2097-13.
- 8) Hanyu K, Iida T, Shiba H, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy by adenovirus

- vector expressing CD40 ligand for metastatic liver cancer in rats. *Anticancer Res* 2008 ; 28(5A) : 2785-90.
- 9) Sakurai M, Misawa T, Shiba H, Iida T, Ohashi T, Yanaga K. A novel approach for gene transduction with Adenovirus vector and the fibrin glue system. *Anticancer Res* 2008 ; 28(6A) : 3809-14.
- 10) Kobayashi T, Kawahara H, Koido S, Kobayashi S, Kashiwagi H, Yanaga K. Significance of thymidine phosphorylase expression in stromal cells around invasive front of rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2008 ; 55(88) : 2045-8.
- 11) Shinohara T, Kashiwagi H, Yanagisawa S, Yanaga K. A simple and novel technique for the placement of antiadhesive membrane in laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008 ; 18(2) : 88-94.
- 12) Hoya Y, Takahashi T, Saitoh R, Anan T, Sasaki T, Inagaki T, Yamazaki S, Yamashita M, Yanaga K. Blood transfusion requirement for gastric cancer surgery: reasonable preparation for transfusion in the comprehensive health insurance system. *Int J Surg* 2008 ; 6(3) : 234-7.
- 13) Yamashita S, Takahashi N, Hashimoto H, Tachibana T, Nakahara T, Ohyama A, Yanaga K. Establishment and characterization of a cell line (IGSK-3) secreting human chorionic gonadotropin, adrenocorticotrophic hormone and parathyroid hormone-related protein derived from primary poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Hum Cell* 2008 ; 21(3) : 88-94.
- 14) Hoya Y, Matsumura I, Fujita T, Yanaga K. The use of nonpharmacological interventions to reduce anxiety in patients undergoing gastroscopy in a setting with an optimal soothing environment. *Gastroenterol Nurs* 2008 ; 31(6) : 395-9.
- 15) Ishii Y, Sakamoto T, Ito R, Yanaga K. Anti-angiogenic therapy on hepatocellular carcinoma development and progression. *J Surg Res* 2008 Oct 24. [Epub ahead of print]
- 16) Shinohara T, Fujita T, Suzuki Y, Sano Y, Kashiwagi H, Yanaga K. Interim results of nutritional support through a button-type jejunostomy after total gastrectomy. *Am Surg* 2009 ; 75(2) : 148-51.
- 17) Shinohara T, Fujita T, Misawa T, Sakamoto T, Yoshida K, Kashiwagi H, Yanaga K. Impact of laboratory training in subsequent performance of laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009 ; 394(3) : 557-62. (Epub 2008 Aug 28.)
- 18) Yano F¹⁾, Stadlhuber RJ¹⁾, Tsuboi K¹⁾, Omura N, Kashiwagi H, Yanaga K, Mittal SK¹⁾(¹Creighton University Medical Center). American and Japanese rats of the same species: Are they same? *J Surg Res* 2009 ; 154(1) : 56-9. (Epub 2008 Jun 2.)
- 19) Shinohara T, Fujita T, Suzuki Y, Sano Y, Kashiwagi H, Yanaga K. Interim results of nutritional support through a button-type jejunostomy after total gastrectomy. *Am Surg* 2009 ; 75(2) : 148-51.
- 20) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Kashiwagi H, Yanaga K. Relationship of the frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease with endoscopic findings of cardiac sphincter morphology. *J Gastroenterol* 2008 ; 43(10) : 798-802.
- 21) Uwagawa T, Misawa T, Sakamoto T, Ito R, Gocho T, Shiba H, Wakiyama S, Hirohara S, Sadaoka S, Yanaga K. A phase I study of full-dose gemcitabine and regional arterial infusion of nafamostat mesilate for advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2009 ; 20(2) : 239-43.
- 22) Kawahara H, Kobayashi T, Watanabe K, Shinoda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Colorectal stapling anastomosis without transanal procedure for anterior resection. *Hepatogastroenterology* 2009 ; 56(90) : 352-4.
- 23) Shiba H, Ishii Y, Ishida Y, Wakiyama S, Sakamoto T, Ito R, Gocho T, Uwagawa T, Hirohara S, Kita Y, Misawa T, Yanaga K. Assessment of blood-products use as predictor of pulmonary complications and surgical-site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009 ; 16(1) : 69-74.
- 24) Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, Watanabe A, Sasaki T, Kashiwagi H, Yanaga K. Sentinel node navigation surgery for early malignant tumor of the duodenum. *Jikeikai Med J* 2009 ; 56(1) : 11-7.

II. 総 説

- 1) Kashiwagi H. Ulcer and gastritis. *Endoscopy* 2009 ; 41(1) : 51-4.
- 2) 坂本太郎, 三澤健之, 矢永勝彦. 【腹部救急疾患の標準的治療】ヘルニア救急患者の治療. *消外* 2008 ; 31(4) : 459-66.
- 3) 二村浩史, 矢永勝彦. 【センチネルノードナビゲーション手術(SNNS)の進歩と展望】消化器癌 胃癌 SNNS 導入による胃癌治療の変化. *外科* 2008 ; 70

(4) : 405-9.

- 4) 中田浩二, 川崎成郎, 仲吉朋子, 鈴木 裕, 石橋由朗, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. Wagner-Nelson法解析を13C-酢酸呼吸試験に導入した定量的残胃排出能評価の試み. 13C医学 2008; 18: 16-7.
- 5) 中田浩二, 鈴木 裕, 西川勝則, 石橋由朗, 小村伸朗, 山本 尚, 川崎成郎, 仲吉朋子, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【進行食道癌に対する治療法の選択】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. 消化器科 2008; 46(5) : 534-41.
- 6) 柏木秀幸, 小村伸朗, 坪井一人, 矢永勝彦. GRED診療の up-to-date 合併病変を有する GERD 症例に対する腹腔鏡下噴門形成術の進歩と問題点. 日食管食道会報 2008; 59(2) : 133-4.
- 7) 柏木秀幸, 小村伸朗, 坪井一人, 松本 晶, 石橋由朗, 矢永勝彦. 【鏡視下手術時代の消化器手術適応】消化管 GERD. 臨消内科 2008; 23(4) : 433-41.
- 8) 星野真人, 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 松本 晶, 柏木秀幸, 矢永勝彦. A型胃炎に伴う胃カルチノイドに対する幽門洞切除の有用性. Prog Med 2009; 29(3) : 50-2.
- 9) 石田祐一, 矢永勝彦. 【Surgical site infection (SSI) と創傷治療】Surgeical site infection (SSI) 手術野の消毒と汚染防止. 外科 2008; 70(3) : 266-9.
- 10) 脇山茂樹, 石田祐一, 矢永勝彦. 【オープンサージェリーにおける手術手技の常識】術野展開と剝離時のオリエンテーション・メルクマーク 肝胆膵領域の手術. 手術 2008; 57(11) : 1781-5.

III. 学会発表

- 1) Yanaga K. (Symposium 9C: Treatment of HCC recurrence and metastasis) Intrahepatic recurrence: repeated resection. 6th International Meeting of Hepatocellular Carcinoma: Eastern and Western Experiences. Seoul, Dec.
- 2) 柏木秀幸. (消化器病学会特別企画3: 消化器病学会ガイドライン最終報告- GERD(胃食道逆流症)-) 術後食道炎. 第50回日本消化器病学会大会. 東京, 10月.
- 3) 中田浩二, 二村浩史, 高山澄夫, 羽生信義, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ: 消化器術後不定愁訴への対応: 理論と対応) 胃切除後の腹部症状の出現率とその術式差に関する検討. 第63回日本消化器外科学会総会. 札幌, 7月.
- 4) 石田祐一, 矢永勝彦, 柴 浩明, 脇山茂樹, 三澤健之, 大木隆生. (サージカルフォーラム: 肝(移植・人工肝)) 初代ヒト分離肝細胞を用いたパイオ人工肝臓補助装置実現の可能性について. 第108回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 5) 石田祐一, 坂本太郎, 小田晃弘, 田中雄二郎, 柴 浩明, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (シンポジウム4: Infection Control Team 機能向上への提言) Infection Control Team 機能向上を目指して. 第21回日本外科感染症学会総会. 札幌, 11月. [日外感染症誌 2008; 5(5) : 487]
- 6) 遠山洋一, 伊藤隆介, 三宅 亮, 吉田清哉, 薄葉輝之, 野尻卓也, 田辺義明, 柳澤 暁, 小林 進, 矢永勝彦. (要望演題: 消化器がん補助化学療法 肝・胆・膵) 膵癌術後 Gemcitabine adjuvant chemotherapy の有効性の検討. 第63回日本消化器外科学会総会. 札幌, 7月.
- 7) 三澤健之, 坂本太郎, 伊藤隆介, 後町武志, 柴 浩明, 脇山茂樹, 広原鐘一, 石田祐一, 吉田和彦, 矢永勝彦. (要望演題: 自動縫合器の使用法 肝・胆・膵) 自動縫合器を用いた瘻断端閉鎖法の経験. 第63回日本消化器外科学会総会. 札幌, 7月.
- 8) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Yanaga K. Experience with perioperative complications during laparoscopic fundoplication for benign esophageal diseases. Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia 2008. Yokohama, Sept.
- 9) 河原秀次郎, 矢永勝彦, 小林徹也, 渡辺一裕, 篠田知太郎, 小林 進, 柏木秀幸, 大木隆生. (ビデオディスカッション: 大腸(鏡視下手術) 腹腔鏡下直腸癌手術を行う上での問題点とその対策. 第108回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 10) 保谷芳行, 矢永勝彦, 志田敦男, 河野修三, 岡本友好, 大木隆生. (ビデオディスカッション: 胃(手術手技)) 幽門側胃切除術後の Billroth I 変法の残胃炎とダンピング症状に対する有用性. 第108回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 11) Tabei I, Nakahara T, Ishiwata O, Ishida Y, Ohyama A, Yanaga K, Ishikawa H. Evaluation of an hepatocyte cell line derived from human amnion stem cell: 924. 22nd International Congress of the Transplant Society. Sydney, Aug.
- 12) 渡部通章, 穴澤貞夫, 山崎一也, 石山 哲, 小田晃弘, 小菅 誠, 衛藤謙, 小川匡市, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (要望演題: 人工肛門, 腸瘻管理の工夫) 双孔式回腸ストーマ造設における高さと起立性の工夫. 第63回日本消化器外科学会総会. 札幌, 7月.
- 13) Wakiyama S, Ishida Y, Matsumoto M, Iida T, Sakamoto T, Gocho T, Hirohara S, Kita Y, Misawa T, Yanaga K. Analysis of surgical stress in different types of hepatectomy: implications for the indication of hepatic resection. 6th International Meeting of Hepatocellular Carcinoma: East-

ern and Western Experiences. Seoul, Dec.

- 14) 宇和川匡, 矢永勝彦, 後町武志, 広原鐘一, 三澤健之, 大木隆生. (サージカルフォーラム: 臍(集学的治療))臍臓癌に対する NFκB を標的とした nafamostat mesilate と gemcitabine 併用療法. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5 月.
- 15) 衛藤 謙, 鈴木薫之, 鈴木直樹, 小川匡市, 渡部通章, 小田晃弘, 小菅 誠, 石山 哲, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (シンポジウム: バーチャル画像支援手術の現状と将来展望) Virtual reality surgery simulation system based on patient-specific anatomy for laparoscopy-assisted colorectal surgery. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5 月.
- 16) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Matsumoto A, Hoshino M, Kashiwagi H, Yanaga K. Characteristics and surgical outcomes of achalasia in relation to the duration of dysphagia. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.
- 17) 志田敦男, 矢永勝彦, 藤岡秀一, 小林克敏, 石橋由朗, 二村浩史, 三森教雄, 岡本友好, 大木隆生. (サージカルフォーラム: 胃) 胃癌組織における VEGF-D mRNA 発現の予後規定因子としての有用性. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5 月.
- 18) 石山 哲, 山崎一也, 林 武徳, 小菅 誠, 小田晃弘, 衛藤 謙, 渡部通章, 小川匡市, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (パネルディスカッション: こうする, こうしてほしい) 消化器外科領域の教育体制—大腸・肛門—こうして欲しい鏡視下大腸手術の教育体制—若手からの視点—. 第 63 回日本消化器外科学会総会. 札幌, 7 月.
- 19) 斉藤良太, 矢永勝彦, 石井雄二, 坂本太郎, 伊藤隆介, 永妻啓介, 斉藤勝也, 前橋はるか, 真野 博, 相澤守, 羽野 博, 松浦知和, 大木隆生. (サージカルフォーラム: 肝(移植・人工肝))ラジアルフロー型バイオリアクターで構築した肝臓オルガノイドの移植に関する検討. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5 月.
- 20) 坂本太郎, 矢永勝彦, 石井雄二, 石田祐一, 脇山茂樹, 柴 浩明, 大木隆生. (サージカルフォーラム: 肝(肝細胞癌))多血性腫瘍としての特性を考慮したラット実験肝癌モデルに対する抗リウマチ薬・T-614 の効果. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 5 月.
- 21) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi Y, Eto Y, Yanaga K. Immuno gene therapy for liver metastasis by subcutaneous injection of adenovirus vector expressing CD40 ligand in rats. 4th Annual Academic Surgical Congress. Fort Myers, Feb.

IV. 著 書

- 1) 柏木秀幸. 消化器内視鏡下手術シリーズ～標準的

手技を学ぶ 6: 腹腔鏡下アカラシア手術, GERD・食道裂孔ヘルニア手術. 東京: へるす出版, 2009.

- 2) 河野修三, 鈴木 裕, 矢永勝彦. II .NST 活動の実践 [臨床編] 6. 食道癌周期期の栄養管理. 東口高士編. 疾患・病態別の栄養管理: 理論と実践: NST ハンドブック. 東京: 医薬ジャーナル社, 2008. p.334-44.
- 3) 柏木秀幸. 横隔膜ヘルニア. 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編. 消化器疾患最新の治療 2009-2010. 東京: 南江堂, 2009. p.268-70.
- 4) 柏木秀幸. 胃カルチノイド. 上西紀夫, 中尾昭公編. 消化器癌の外科治療 1. 消化管: こんなときどうする Q&A. 東京: 中外医学社, 2008. p.114-7.

V. その他

- 1) Misawa T, Yoshida K, Shiba H, Kobayashi S, Yanaga K. Wandering spleen with chronic torsion. Am J Surg 2008; 195(4): 504-5.
- 2) Kawamura M, Nakabayashi Y, Otsuka M, Sakata H, Yanaga K. Gingival metastasis from rectal cancer. J Gastrointest Surg 2008; 12(6): 1121-2.
- 3) Iida T, Akita H, Sasaki M, Hanyu N, Yanaga K. Images of the month: gastrocolic fistula. Arch Surg 2008; 143(6): 609.
- 4) Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, Sakamoto T, Misawa T, Yanaga K. Acute tumor lysis syndrome after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer Sci 2008; 99(10): 2104-5.

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

従来に引き続き、胸腔鏡手術を中心とした呼吸器外科手術の研究を進めている。より安全な胸腔鏡手術の開発と適応拡大の基本方針に基づき、病態に合わせた適切な手術と手術器械の改良を通じた手術法の改良がその中心である。

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最も手術侵襲の少ない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た臨床研究を進めている。

3. 縦隔疾患に対する手術法の改良

縦隔は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症例を重ねている。

4. 新しい技術の臨床応用

胸腔内の立体的な解剖を直感的に捉えることができる3D-CT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集

積している。

さらに教育・研究の面からインターネットを通じた動画閲覧システムの開発を進めている。

II. 乳腺・内分泌外科

1. Triple negative (TN) 乳癌の生物学的特性および化学療法の効果について

Triple negative乳癌(ER陰性, PgR陰性, HER2陰性)は乳癌の20%を占め予後不良乳癌であるが、その生物学的な性状を明らかにするため、非浸潤性乳癌と浸潤癌の組織免疫染色を用いて比較検討を行っている。また術前化学療法例を対象にTN乳癌の化学療法の効果予測因子について同様な方法を用いて臨床研究を行っている。

2. 新しい超音波造影剤を用いた乳癌の診断

本研究は、放射線科との臨床的共同研究である。乳腺腫瘍の診断、乳癌の進展範囲の診断の可能性について新しい超音波造影剤を用いて臨床研究を行っている。

3. 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

昨年に引き続き、閉経後乳癌患者に対する補助内分泌療法(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、手術症例数も増加している。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、胸腔鏡手術を応用し、適応拡大による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. TN乳癌は非浸潤性乳癌の発生の初期からTN乳癌であり、浸潤癌に至る発育速度は急速であることが明らかになった。また、TN乳癌の術前化

学療法の効果にはEGFRの発現が関与していることが明らかになった。

2. 新しい超音波造影剤を用いた乳癌の診断に関する研究は、症例集積中である。来年度に解析予定である。

3. 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) Nakanishi K. Video-assisted thoracic surgery lobectomy with bronchoplasty for lung cancer: initial experience and techniques. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(1): 191-5.
- 2) Takeyama H, Tabei I, Ogi S, Yokoyama K, Yamamoto H, Okido I, Kinoshita S, Kurihara H, Yoshida K, Uchida K, Morikawa T. Usefulness of intraoperative 99m Tc-MIBI-guided detection for recurrent sites in secondary hyperparathyroidism: a case-controlled study. *Int J Surg* 2008; 6(3): 184-8.
- 3) Kawano T, Ahmad R, Nogi H, Agata N, Anderson K, Kufe D. MUC1 oncoprotein promotes growth and survival of human multiple myeloma cells. *Int J Oncol* 2008; 33(1): 153-9.
- 4) Kinoshita S, Hirano A, Komine K, Kobayashi S, Kyoda S, Takeyama H, Uchida K, Morikawa T, Nagase J, Sakamoto G. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the breast: report of a case. *Surg Today* 2008; 38(8): 734-8.
- 5) Akiba T, Marushima H, Harada J, Kobayashi S, Morikawa T. Anomalous pulmonary vein detected using three-dimensional computed tomography in a patient with lung cancer undergoing thoracoscopic lobectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56(8): 413-6.
- 6) Nogi H, Kobayashi T, Tabei I, Kawase K, Toriumi Y, Suzuki M, Morikawa T, Uchida K. The predictive value of PgR and HER-2 for response to primary systemic chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(4): 340-4.
- 7) Akiba T, Marushima H, Takagi M, Odaka M, Harada J, Kobayashi S, Morikawa T. Preoperative evaluation of a tracheal bronchus by three-dimensional 64-row multidetector-row computed tomography (MDCT) bronchography and angiography: report of a case. *Surg Today* 2008; 38(9): 841-3.
- 8) Kyoda S, Kinoshita S, Takeyama H, Uchida K, Morikawa T. HER-2 protein overexpression in metastatic breast carcinoma found at autopsy. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(11): 743-7.
- 9) Tabei I, Nishiyama S, Yamashita S, Hashimoto H, Tachibana T, Uchida K, Ishikawa H. Establishment and characterization of HER2-positive cell line derived from pleural effusion of human breast scirrhous carcinoma. *Hum Cell* 2008; 21(4): 105-12.
- 10) Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, Matsui Y, Satoh Y, Okumura S, Ishikawa Y, Miyaoka E, Nakagawa K. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions - large size and a history of lung cancer are risk factors for growth. *J Thorac Oncol* 2008; 3(11): 1245-50.
- 11) Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 15(2): 165-8.
- 12) Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, Tabei I, Kawase K, Toriumi Y, Fukushima H, Uchida K. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer. *Oncol Rep* 2009; 21(2): 413-7.
- 13) Kinoshita S, Hirano A, Kobayashi S, Komine K, Kyoda S, Takeyama H, Uchida K, Morikawa T, Nagase J, Sakamoto G. Metachronous secondary primary occult breast cancer initially presenting with metastases to the contralateral axillary lymph nodes: report of a case. *Breast Cancer* 2009 Mar 4. (Epub ahead of print)
- 14) 森崎善久, 近藤伸彦, 小池啓司, 武井英博, 森川利昭, 鳥越俊彦. 胸腺 Lymphoepithelioma-like carcinoma の1例. *日胸臨* 2008; 67(5): 437-41.
- 15) 大竹節之(北海道大学), 森川利昭, 加賀基知三, 樋田泰浩, 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.
- 16) 川瀬 寛(北海道大学), 宮本正樹, 木下桂一, 樋田泰浩, 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.
- 17) 森川利昭. 社会における内視鏡外科の役割 内視鏡外科技術認定を受けるための心得と手技 社会と外科医をつなぐ内視鏡外科認定. *日内視鏡外会誌*

2008; 13(7): 139.

- 18) 永田康浩, 川瀬和美, 寺本龍生. 女性外科医にとって働きやすい環境づくりのために「女性外科医にとって働きやすい環境づくりのために」の報告. 日外会誌 2008; 109(臨増 3): 53-8.
- 19) 武山 浩. 【センチネルリンパ節生検 どこまで進んだか】甲状腺癌におけるセンチネルリンパ節同定法. 手術 2008; 62(4): 407-11.
- 20) 秋葉直志, 丸島秀樹, 遠山洋一, 小林 進, 原田潤太, 小峯多雅, 大村光裕, 山口 裕, 波多野孝史, 岸本幸一, 滝沢信一郎, 清水光行. 呼吸困難を呈した若年者胸部病変の2例. 慈恵医大柏病医報 2008; 15(1): 19-21.
- 21) 中西浩三, 平松美也子, 松平秀樹, 平野 純, 尾高真, 森川利昭. 縦隔の筋膜構造からみた縦隔リンパ節区分. 肺癌 2008; 48(5): 543.
- 22) 丸島秀樹, 秋葉直志, 小林 進, 小峯多雅, 大村光裕, 山口 裕, 森川利昭. 経過観察され完全鏡視下肺葉切除を行った慢性腎不全合併肺癌の1例. 肺癌 2008; 48(3): 236-37.
- 23) 稲垣卓也, 矢部三男, 平松美也子, 松平秀樹, 平野純, 尾高 真, 中西浩三, 森川利昭. 気腫肺を背景とした両側肺癌に対する低侵襲手術, 胸腔鏡下右上葉切除術後, 胸腔鏡下左肺舌区切除術を施行した1例. 肺癌 2008; 48(1): 77.
- 24) 稲垣卓也, 中西浩三, 松平秀樹, 森川利昭. 後天性免疫不全症候群に併発した自然気胸に対する胸腔鏡手術の1例. 日臨外会誌 2008; 69(10): 2514-17.
- 25) 岩下正幸, 平松美也子, 稲垣卓也, 松平秀樹, 平野純, 尾高 真, 中西浩三, 森川利昭. 左肺底区のほか舌区にも異常血管が分布していたいわゆる肺底動脈大動脈起始症の一例. 日臨外会誌 2008; 69(7): 1851.

II. 総 説

- 1) Uchida K, Fukushima H, Toriumi Y, Kawase K, Tabei I, Yamashita A, Nogi H. Mammary ductoscopy: current issues and perspectives. Breast Cancer 2009; 16(2): 93-6. (Epub 2008 Nov 19.)

III. 学会発表

- 1) Morikawa T. Advanced VATS lobectomy skills for lung cancer in high risk patients. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.
- 2) Akiba T, Marushima H, Kobayashi S, Morikawa T. Indication of the video-assisted thoracic surgery for the patients with thymic diseases. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.

- 3) Odaka M, Inagaki T, Hiramatsu M, Matsudaira H, Hirano J, Nakanishi K, Morikawa T. Thoracoscopic subtotal thymectomy for the non-invasive thymoma. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.
- 4) Matsudaira H, Hiramatsu M, Inagaki T, Yabe M, Hirano J, Odaka M, Nakanishi K, Morikawa T. VATS lobectomy for T2 lung cancer. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.
- 5) Hiramatsu M, Inagaki T, Yabe M, Matsudaira H, Hirano J, Odaka M, Nakanishi K, Morikawa T. VATS for High Risk Secondary Pneumothorax. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.
- 6) 内田 賢. (特別講演)乳癌検診における mammographically occult breast cancer. 第17回日本乳癌画像診断研究会. 東京, 2月.
- 7) 尾高 真, 稲垣卓也, 平松美也子, 松平秀樹, 平野純, 中西浩三, 森川利昭. (シンポジウム)胸腺腫に対する胸腔鏡下胸腺摘出術. 第27回胸腺研究会. 川越, 2月.
- 8) 野木裕子. (シンポジウム)抗 HER2/neu 抗体 Trastuzumab による乳癌の治療. 第81回日本薬理学会. 横浜, 3月.
- 9) 秋葉直志, 丸島秀樹, 小林 進, 森川利昭. 安全な鏡視下手術と教育を目的とした3D-MDCT オーダーメイド・バーチャル肺作成. 第108回日本外科学会総会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 10) 武山 浩, 京田茂也, 山下晃徳, 島田 貴, 内田 賢, 森川利昭, 大木隆生. Stage II, III 乳癌における抗癌剤治療, ホルモン剤治療前後での末梢血中, 骨髓液中微小転移細胞(CTC)の測定と, CTC細胞数の変化による治療の効果判定. 第108回日本外科学会総会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 11) 川瀬和美, 内田 賢, 野木裕子, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 小林 直, 市場 保, 福島久喜, 森川利昭, 大木隆生. 術前化学療法(NAC)後臨床的CRを示した症例に対する手術法に関する検討. 第108回日本外科学会総会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 12) 川瀬和美. 日本外科学会女性外科医支援委員会アンケート報告. 第108回日本外科学会総会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 13) 野木裕子, 内田 賢, 川瀬和美, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 森川利昭, 大木隆生. どのような症例に術前化学療法を適用していくか? 第108回日本外科学会総会定期学術集会. 長崎, 5月.
- 14) 三本 麗, 川瀬和美, 内田 賢, 野木裕子, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 大木隆生. 学生から見た外

科の問題点と提言. 第 108 回日本外科学会総会定期学術集会. 長崎, 5 月.

- 15) 中野聡子, 坂元晴子, 大塚正彦, 壬生明美, 坂田一美, 山本雅博. 乳癌患者の対側乳房に対する MDCT の意義. 第 16 回日本乳癌学会学術総会. 大阪, 9 月.
- 16) 神尾麻紀子, 野木裕子, 田部井功, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢. 乳癌手術時の骨髄微小転移. 第 16 回日本乳癌学会学術総会. 大阪, 9 月.
- 17) 丸島秀樹, 松浦知和, 朝倉 正, 江田 誉, 青木勝彦, 松平 浩, 秋葉直志, 石井雄二, 大川 清. 3 次元培養系では扁平上皮癌細胞株は低酸素状態となり遺伝子発現に多様な変化を生じる. 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月.
- 18) 武山 浩, 森川利昭, 田部井功, 岡本友好, 京田茂也, 山下晃徳, 内田 賢, 大木隆生. (Panel Discussion) センチネルリンパ節(Sentinel Nodes: SN)生検を使用した甲状腺濾胞性腫瘍の良, 悪性の鑑別と至適手術への試み. 第 70 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
- 19) 野木裕子, 田部井功, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢. (シンポジウム 3: 転移性乳癌に対する治療戦略) 再発乳癌の治療 Care か Cure か? Cure の予測は可能か? 第 70 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
- 20) 秋葉直志, 丸島秀樹, 河原秀次郎, 小村伸朗, 木下智樹, 遠山洋一, 柳澤 暁, 小林 進, 森川利昭, 大木隆生. (パネルディスカッション 6: 間質性肺炎合併肺癌の外科治療) 間質性肺炎合併肺癌に対する鏡視下手術の成績. 第 70 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 尾高 真, 森川利昭. E. その他腫瘍性病変 17. 神経原性腫瘍. 日本臨床: 新領域別症候群シリーズ No.10: 呼吸器症候群 III: その他の呼吸器疾患を含めて. 第 2 版. 大阪: 日本臨床社, 2009. p.253-6.
- 2) 福島久喜. 第 102 回医師国家試験問題解説書. 東京, 医学評論社, 2008.

V. その他

- 1) 森川利昭. (特別講演) ヒトに対する胸腔鏡手術の適応と実際. 日本獣医内視鏡外科研究会第 4 回学術総会. 大阪, 1 月.
- 2) 森川利昭. (講演) 体にやさしい呼吸器の手術. 日本医師会生涯教育講座月例セミナー. 東京, 3 月.
- 3) 中野聡子. 乳がんはどう向き合うか. 第 7 回乳がん市民フォーラム in 大宮. 大宮, 4 月.
- 4) 武山 浩. 放送大学講座: バイオテクノロジーと社会: 第 10 回: 遺伝子診断 甲状腺髄様癌. 2008 年

7 月収録.

- 5) 森川利昭. (特別講演) 胸腔鏡手術の現状と目指すもの. 第 123 回神奈川県臨床外科医学会集談会. 横浜, 12 月.

小児外科, 血管外科

[小児外科]

講師: 吉澤 穰治

[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: 戸谷 直樹 血管外科・血管内治療

教育・研究概要

[小児外科]

【教育】(学生教育) 小児外科疾患は発生過程での異常によるものであり, 医学科4年生に対する系統講義では, 正常な発生との違いを明確にして, さらに, 国家試験でのkey wordsを考慮した授業をおこなっている。(研修医教育) 小児外科に配属になった研修医の履修目標としては, ① 小児の採血になれること, ② 小児の輸液管理の概念をつかむこと, ③ 埋没縫合ができるようになることであり, 指導医とともに行動し, 手術にも全例参加することを目標にしている。(レジデント教育) 小児外科専門医・指導医資格を得るために, 学年に応じた手術の術者・助手を経験できる様な体制を整えている。

[臨床研究]

I. 膀胱鏡下ヒアルロン酸 (Deflux) 注入療法

膀胱尿管逆流症に対する低侵襲手術を倫理委員会の承認のもとおこなっている。これまでに3症例に対して施行し, 2症例で治癒, 1症例で経過観察中である。本手術の対象は逆流の程度が2度以上で1歳以上の小児であるが, 1歳以下で本手術を希望する小児が多いことから, 手術基準の見直しをする予定である。

II. 小児内視鏡手術時の輸液の選択

小児鼠径ヘルニアに対して, 腹腔鏡による治療をおこなっている。手術時の輸液の種類によって, 気腹による二酸化炭素が体液におよぼす変化に差が生じるかを検討した。

III. 重症心身障害児に対する噴門形成術

重症心身障害児では, 脊椎の変形によって挿入するポートの位置や手術手技に工夫を要することが多く, さまざまな手術器具を駆使して最善の手術方法を検討している。

IV. 漏斗胸に対する Nuss 手術

Nuss 手術件数が全国3位となった。さらに, 変

形の高度な症例に対する術式の工夫をおこなっている。

【基礎研究】

I. 腹腔鏡で使用される二酸化炭素が地球環境に及ぼす影響について

腹腔鏡手術に使用する二酸化炭素を測定して, 地球温暖化に及ぼす影響について検討した。

II. 悪性腫瘍に対する分子標的療法

神経芽腫瘍転移モデルを用いて, 新たな転移抑制療法のプロトコールを検討した。

III. 血液浄化による敗血症治療

ラット敗血症モデルを用いて, 血液浄化のタイミングと炎症性サイトカイン発現量の検討をおこなった。

[血管外科]

I. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈瘤は破裂してしまうと極めて救命が困難であり, また待機手術においても未だ高い死亡率と対麻痺を始めとした悲惨な合併症を引き起こす厳しい疾患である。われわれは, 開胸開腹手術が困難な症例に対しては個人輸入ベースで使用医療器具を入手し, 枝付きステントグラフト手術を行っている。単径部の小切開のみで腹腔動脈・上腸間膜動脈・腎動脈に送血用の枝をつけてから動脈瘤を空置する治療を行い得るため局所麻酔下での手術も可能である。2009年9月現在43例に対して枝付きステントグラフト手術を行い technical success は100%, 在院死亡率は2.3% (1例) と良好な成績を取っている。

II. 薬剤溶出ステントの基礎的研究と臨床応用

浅大腿動脈の狭窄・閉塞病変 (SFA 病変) に対するステント治療は, 未だ再狭窄率が高く問題点も多い。われわれは, SFA 病変に対して内膜肥厚の抑制を目的とした薬剤溶出ステントの開発と基礎的研究, さらに本邦初の日米独同時臨床治験も行った。

臨床治験の結果は満足できるものであり, 現在保険収載に向けて準備中である。

III. 血管内治療用シミュレーターを用いたトレーニングシステムの導入

血管内治療は特有の技能を必要とする分野であり, ある一定の learning curve が存在する。われわれは血管内治療用のシミュレーターを導入したトレーニングシステムを構築している。これは, パイ

ロットのフライトシミュレーターの様、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤやカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さらに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

IV. 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、間葉系細胞や新規薬剤を使用した血管新生療法の検討を行っている。

V. スtentグラフト挿入時の局所止血剤と止血デバイスの検討

腹部大動脈瘤に対するstentグラフト内挿術は、総大腿動脈よりstentグラフトを穿刺挿入する。そのために、挿入部の血管には7から9mm程度の動脈切開をし、stentグラフト内挿術終了時には同部位を縫合閉鎖する必要がある。縫合部の出血量減少と手術時間の短縮のために、局所止血剤と止血デバイスの検討を行っている。

VI. 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例以上の血管外科手術患者において、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。ヘパリン-PF4 複合体抗体陽性率は約13%であった。また、PF4 抗体陽性者のPF4 活性は、陰性者より有意に高値であった。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]

【教育】(学生教育) 医学科4年生での系統講義での印象を5年生でのsmall group teachingにおいて確認したところ、指導側の予想以上に断片的ではあるが、記憶に残っていると実感でき、系統講義の効果がでているものと考えられる。しかし、5, 6年生での再確認は、本院での臨床実習を行っている学生ではsmall group teachingにおいて行うことができるが、分院で外科臨床研修をおこなっている学生に対しては、行うことができないので、何らかの改善が必要と考えられる。(研修医教育) 1か月間の小児外科研修で30~50例の手術に参加して、目標の3点については、全員が達成できているものとする。(レジデント教育) 年々手術件数が増加しており、レジデントが手術経験を積むうえで十分な手術症例を確保することができている。一方、疾患に対する基礎的知識の習得は、各自に委ねているのが現状であり、改善の必要があるものとする。

【臨床研究】世間の小児医療の充実を求める声を追い風に、各地で周産期センターの開設や増床が行われている。派遣病院の川口医療センター・町田市立病院においても小児外科医の増員が求められ、各施設に小児外科2名ずつの体制を整えることができた。また、分院において小児外科外来を行うことによって、分院と本院との連携の強化が得られ、本院における手術件数が年々増加して、2008年度には約400例の手術をおこなった。特に漏斗胸に対する胸腔鏡補助下Nuss手術件数は全国3位の手術件数となった。鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡手術も年々増加して80例をおこなった。鼠径ヘルニア手術例においては、術中輸液の違いによる酸塩基バランスや電解質の相違についての臨床研究を行うことができた。このように鏡視下手術例数が多いことから、国内学会では小児内視鏡外科関連の演題をシンポジウムで発表し、指導的立場を築きつつあると考えている。

【基礎研究】

着実に結果をあげることができ、学術雑誌へ投稿予定である。それぞれの研究課題をさらに発展させていきたいと考えている。

[血管外科]

現在、以下の研究が進行中である。さらに、日本随一の腹部および胸部大動脈瘤stentグラフト手術件数をほこり、日本で唯一米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入し使用している。現在この

臨床データを解析し、その成績を主要学会で報告している。

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. bFGF (basic 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ン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. 下肢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变化、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肢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. 内腸骨動脈コイル塞栓術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的評価に関する検討
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. 内臓動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関する研究
31. 大動脈ステントグラフト内挿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

研究業績

[小児外科]

I. 原著論文

- 1) Tanaka K, Hashimoto H, Tachibana T, Ishikawa H, Ohki T. Apoptosis in the small intestine of neonatal rat using blue light-emitting diode devices and conventional halogen-quartz devices in phototherapy. *Pediatr Surg Int* 2008; 24(7): 837-42.
- 2) 黒部 仁, 吉田和彦, 大木隆生, 矢永勝彦. 内視鏡的胃瘻造設部に転移した下咽頭癌の1例. *日臨外会誌* 2008; 69(2): 298-301.
- 3) 黒部 仁, 吉澤穰治, 桑島成央, 芦塚修一, 大木隆生, 荒川廣志. 鉗鉗子を用いて内視鏡的に摘出できた誤飲性経鼻栄養チューブの1例. *小児外科* 2008; 40(2): 242-4.
- 4) 黒部 仁, 吉澤穰治. 【小児内視鏡外科における術中・術後合併症とその対策】小児腹腔鏡下脾臓摘出術における術中・術後合併症とその対策. *小児外科* 2008; 40(4): 442-6.
- 5) 北爪 勉, 小野正恵, 鎌田和明, 鈴木淳子, 吉澤穰治, 桑島成央. 再発性イレウス症状により発見された腸間膜脂肪腫の1例. *小児臨* 2008; 61(5): 1015-9.

III. 学会発表

- 1) Kurobe M, Ashizuka S, Yoshizawa J, Yoshida

- K, Ohki T. Concomitant laparoscopic splenectomy and cholecystectomy in children: outcomes and lessons learned from our cases. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sep.
- 2) Kurobe M, Ohashi S, Ashizuka S, Yoshizawa J, Yoshida K, Yanaga K. Laparoscopic nissen fundoplication in neurologically impaired patients. American College of Surgeons 94th Annual Clinical Congress. San Francisco, Oct.
 - 3) Yamagata T, Yoshizawa J, Ohashi S, Yanaga K, Ohki T. Expression patterns of MicroRNAs are altered in hypoxic human neuroblastoma cells. American Academy of Pediatrics 2008, National Conference & Exhibition, Boston, Oct.
 - 4) 黒部 仁, 金井正樹, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生. Nuss 法における術後ベクタスバーのずれとバー固定法の工夫に関する検討. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 4 月.
 - 5) 芦塚修一, 金井正樹, 吉澤穰治, 桑島成央, 黒部 仁, 大橋伸介, 大木隆生. 低位鎖肛に対する Anterior sagittal anorectoplasty 新生児期手術の有用性と術後成績について. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎, 4 月.
 - 6) 黒部 仁, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大橋伸介, 大木隆生. 脳室腹腔内シャント留置例に対する腹腔鏡下噴門形成術. 第 45 回日本小児外科学会学術集会. つくば, 5 月.
 - 7) 大橋伸介, 芦塚修一, 桑島成央, 黒部 仁, 吉澤穰治, 大木隆生. 当科における腹腔鏡下噴門形成術の複式の変遷と中期成績. 第 45 回日本小児外科学会学術集会. つくば, 5 月.
 - 8) 大橋伸介, 大橋映介, 吉澤穰治, 芦塚修一, 桑島成央, 黒部 仁, 鈴木正章, 大木隆生. リチウム電池誤飲の基礎実験 より安全な電池の可能性. 第 22 回日本小児救急医学会. 奈良, 6 月.
 - 9) 黒部 仁, 芦塚修一, 吉澤穰治, 吉田和彦, 大木隆生. 当科における小児腹腔鏡下脾臓摘出術の標準術式. 第 7 回愛宕ヘルニア研究会. 東京, 6 月.
 - 10) 黒部 仁, 芦塚修一, 坪井一人, 柏木秀幸, 吉田和彦, 矢永勝彦, 大木隆生. 重症心身障害児に合併する胃食道逆流症に対する噴門形成術の経験. 第 63 回日本消化器外科学会総会. 札幌, 7 月.
 - 11) 三澤健之, 石橋由朗, 渡部篤史, 小田晃弘, 後町武志, 衛藤 謙, 高橋直人, 尾高 真, 吉澤穰治, 柏木秀幸, 吉田和彦, 矢永勝彦, 大木隆生. 鏡視下手術手技の習得・継承を目的とした学内認定制度の導入. 第 70 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
 - 12) 黒部 仁, 芦塚修一, 吉澤穰治, 吉田和彦, 大木隆生. 当科における小児腹腔鏡下脾臓摘出術の標準術式. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 9 月.
 - 13) 黒部 仁, 大橋伸介, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生. 鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡下手術. 第 24 回日本小児外科学会秋季シンポジウム. 国頭郡恩納村, 11 月.
 - 14) 芦塚修一, 吉澤穰治, 桑島成央, 黒部 仁, 大橋伸介, 大木隆生. 緊急肺葉切除を施行した新生児肺疾患の 2 例. 第 45 回日本小児外科学会学術集会. つくば, 5 月.
 - 15) 芦塚修一, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆夫. 小児および重症身体障害児に対する安全で確実な噴門形成術を目指して. 第 24 回日本小児外科学会秋季シンポジウム. 国頭郡恩納村, 11 月.
 - 16) 吉澤穰治, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 芦塚修一, 大木隆生. 小児腹腔鏡手術が地球温暖化におよぼす影響. 第 45 回日本小児外科学会学術集会. つくば, 5 月.
 - 17) 平松友雅, 芦塚修一, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. 腹腔鏡にて診断された Spigelian ヘルニアの 1 例. 第 42 回日本小児外科学会関東甲信越地方会. 東京, 10 月.
 - 18) 伊藤敬一, 芦塚修一, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. 出生体重 471g の超低出生体重児に C 型食道閉鎖を合併した 1 例. 第 42 回日本小児外科学会関東甲信越地方会. 東京, 10 月.
 - 19) 吉澤穰治, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 芦塚修一, 生田目英樹, 大木隆生. 小児鼠径ヘルニア手術における重炭酸リソルゲル液の安全性. 日本臨床麻酔学会 第 28 回大会. 京都, 11 月.
 - 20) 大橋伸介, 芦塚修一, 桑島成央, 吉澤穰治, 横川裕一, 横井健太郎, 湯坐有希, 秋山政晴, 大木隆生. Broviac Catheter 挿入後, 胸水貯留を認めた 2 症例. 第 24 回日本小児がん学会. 千葉, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 黒部 仁, 吉田和彦. 症例Ⅳ 私が行っている腹腔鏡下虫垂切除術～小児の appendectomy～. 松田 年監修・執筆. 腹腔鏡下虫垂切除術: フルカラービジュアル内視鏡外科シリーズ. 東京: 篠原出版新社, 2008. p.92-6.

[血管外科]

I. 原著論文

- 1) Ohki T. Regarding endoleaks after endovascular aneurysm repair lead to nonuniform intra-aneurysm sac pressure. J Vasc Surg 2008; 47(4): 899.
- 2) Ohki T. (Chief Medical Editorial's Page) Popliteal interventions. Endovascular Today 2008; May: 4.

- 3) Ohki T. (Chief Medical Editorial's Page). Evaluating thoracic aortic therapy. *Endovascular Today* 2008; September: 4.
- 4) Toya N, Fujita T, Kanaoka Y, Ohki T. Endotension following endovascular aneurysm repair. *Vasc Med* 2008; 13(4): 305-11.
- 5) Kanaoka Y, Kubo H. The six-year results of a combined surgical and endovascular repair for thoracoabdominal aortic aneurysm involving the visceral arteries. *Minerva Chir* 2008; 63(3): 229-35.
- 6) 大木隆生. 【大動脈・末梢血管 インターベンションの現状】 治す 腹部大動脈瘤ステントグラフト治療の実力と今後の展望. *Heart View* 2008; 12(1): 76-83.
- 7) 大木隆生. 閉塞性動脈硬化症に対する治療戦略 血管内治療の現状と将来を探る 膝下動脈 重症虚血肢 外科の観点から. *Prog Med* 2008; 28(6): 1628-9.
- 8) 大木隆生. 【大動脈瘤 基礎と臨床】 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト治療. *医のあゆみ* 2008; 226(10): 933-7.
- 9) 大木隆生. 【大動脈瘤 成因から治療まで】 治す 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト内挿術. *Heart View* 2008; 12(11): 1380-6.
- 10) 大木隆生. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト術の現状と展望. *日血管内治療会誌* 2008; 9(1): 42-7.
- 11) 石田 厚, 宮崎 勝. 外科手術における新しいテクニック new art in surgery 末梢血単核球細胞移植と動脈再建のハイブリッド治療. *臨外* 2008; 63(5): 585-93.
- 12) 石田 厚, 大木隆生. 【透析患者における循環器合併症ガイドラインを考える】 透析患者のおもな循環器合併症 末梢血管異常. *臨透析* 2008; 24(12): 67-72.
- 13) 西部俊哉, 近藤ゆか, 安藤太三, 椎谷紀彦, 石田 厚, 宮田哲郎, 小櫃由樹生, 重松 宏, 進藤俊哉, 飛田研二, 松原純一, 太田 敬, 川崎富夫, 八杉 巧, 小野原俊博. 脈管疾患における抗血小板薬の有用性 わが国におけるASOに対する抗血小板療法のエビデンスと現状. *脈管学* 2008; 48(1): 67-73.
- 14) 林田直樹, 中島伸之, 増田政久, 石田 厚, 芝入正雄, 上村重明, 安野憲一, 高原善治, 中谷 充, 渡辺裕之, 浮田英生. PADに対するLipo PGE1の臨床効果の検討 短期静注療法における諸因子の解析. *脈管学* 2008; 48(2): 213-20.
- 15) 戸谷直樹, 大木隆生. 重症虚血肢に対するカテーテル治療およびバイパス術 *Endovascular Therapy* のノウハウについて. *Coronary Intervent* 2008; 4(4): 128-32.
- 16) 太田裕貴, 大木隆生. 手術のtips and pitfalls 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術. *日外会誌* 2008; 109(3): 169-72.
- 17) 前田剛志, 立原啓正. 血行再建術後のベッド上安静期間について. *血管外科* 2008; 27(1): 186-8.
- 18) 前田剛志, 戸谷直樹, 大木隆生. 【血管外科に関するターミノロジー】 原著に戻って現実を知る, 文献と自験例を繙いて真実に迫る Coral reef aorta. *血管外科* 2008; 27(1): 51-3.
- 19) 福島宗一郎, 金岡祐司, 大木隆生. 老年医学の展望 高齢者における頸動脈狭窄症の治療. *日老医誌* 2008; 45(4): 372-6.

II. 総 説

- 1) 大木隆生. 血管外科手術における周術期管理と日米医療事情の比較. *LiSA* 2008; 15(別冊): 2-11.
- 2) 大木隆生. 本邦における頸動脈狭窄症治療の新たな展開. *Endovascular Today (Japanese Issue)* 2008; July: 5.
- 3) 大木隆生. 日本における頸動脈ステント術の夜明け. *Endovascular Today (Japanese Issue)* 2008; May: 5.
- 4) 黒澤弘二. (外国文献紹介) Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *血管外科* 2008; 27(1): 232-33.

III. 学会発表

- 1) Ishida A, Miyazaki M. Short-term oral administration of beraprost sodium has effect on markedly increasing the number of circulating CD34-positive cells in mice. 23rd World Congress of the International Union of Angiology. Athens, June.
- 2) Ohki T. Endovascular therapy in Japan. The beginning of the beginning. International College of Angiology 50th Golden Anniversary Congress. Tokyo, July.
- 3) Ohki T. PAD update. International College of Angiology 50th Golden Anniversary Congress. Tokyo, July.
- 4) Kanaoka Y, Fukushima S, Hara M, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Ishida A, Ohki T. Experience of using TAG stent grafts for thoracic aortic aneurysm in Japan. International College of Angiology 50th Golden Anniversary Congress. Tokyo, July.
- 5) Toya N, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Yasue H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Kanaoka Y, Ishida A,

- Ohki T. Short-term outcome after endovascular abdominal aortic aneurysm repair using the Zenith stent -The dawn of endovascular aneurysm repair in Japan-. International College of Angiology 50th Golden Anniversary Congress. Tokyo, July.
- 6) Kurosawa K, Hagiwara S, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Sumi M, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Early outcome following renal artery stenting. International College of Angiology 50th Golden Anniversary Congress. Tokyo, July.
- 7) Sumi M, Kaneko K, Ohta H, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ohki T. Pitfalls and techniques of percutaneous endovascular abdominal aortic aneurysm repair. International College of Angiology 50th Golden Anniversary Congress. Tokyo, July.
- 8) Ohki T. (Luncheon Seminar) Education of vascular surgeon and current of vascular surgery in Japan and America. 5th Meeting of Japanese German Society for Vascular Surgery. Toba, July.
- 9) Ohki T. (VIVA International: Advanced Endovascular CTO Tutorial) Hybrid techniques for aorto-iliac disease: thinking out of the box! VIVA2008: Vascular Interventional Advances. Las Vegas, Sept.
- 10) Ohki T. (General Session) Live case. VIVA2008: Vascular Interventional Advances. Las Vegas, Sept.
- 11) Ohki T. (General Session) When do I choose CEA or CAS: Opinions from an endovascular surgeon. VIVA2008: Vascular Interventional Advances. Las Vegas, Sept.
- 12) Ohki T. Branched and fenestrated EVAR for TAAAs. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 13) Ohki T. (CAS: Tips & Tricks) Management of carotid arterial disease. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 14) Ohki T. (Chairman) Carotid disease, management of carotid artery stenosis: CEA v/s CAS. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 15) Ohki T. Debate management of ruptured AAA open repair v/s EVAR. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 16) Kanaoka Y, Fukushima S, Hara M, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Ishida A, Ohki T. Experience of using TAG stent grafts for aortic arch aneurysm. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 17) Toya N, Masayuki H, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Yasue H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Mid-term results after endovascular AAA repair with the Zenith and Excluder stent-graft. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 18) Kaneko K, M Koji, Ohta H, Yasue H, Sumi M, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Treatment strategy for concomitant renal artery stenosis and abdominal aortic areurysm. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 19) Kurosawa K, Toya N, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Hirayama S, Tachihara H, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Endovascular repair of a huge arterio-venous fistula secondary to rupture of a large aorto-iliac aneurysm -case report-. 9th International Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Bangkok, Oct.
- 20) 大木隆生. (Educational Course 1: AAA Renal Iliac: ショートレクチャー) 胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト術: the last frontier. 第1回 Japan Endovascular Treatment Conference. 東京, 4月.

IV. 著 書

- 1) 大木隆生. 動脈疾患. 岡庭 豊, 荒瀬康司, 三角和雄編. Year Note: 内科・外科学等編. 第18版. 東京: メディックメディア, 2008. p.C-149-59
- 2) 石田 厚. F. 大動脈疾患, 末梢血管疾患 5. 末梢静脈炎, 静脈瘤. 小室一成, 北風政史編. 専門医のための薬物療法 Q & A: 循環器. 東京: 中外医学社, 2008. p.416-22.
- 3) 石田 厚. X. 末梢動脈・静脈疾患 30. 動静脈瘻. 日本臨床: 2008 年別冊: 新領域別症候群シリーズ: 循環器症候群(III): その他の循環器疾患を含めて. 第2版. 大阪: 日本臨床社, 2008. p.521-5.
- 4) 戸谷直樹, 大木隆生. Express™ Vascular LD: One year follow-up. Clinical Today Vol.9. 東京: ポストン・サイエンティフィックジャパン, 2008. p.1-4.
- 5) 墨 誠, 大木隆生. 末梢血管に対する血管内治療. 第38回心臓血管外科学会卒後教育セミナーテキスト. 東京: 日本心臓血管外科学会, 2008. p.45-51.

V. その他

- 1) 大木隆生. 松沢 実. カリスマ医師 50 人の神ワザ. 東京: 小学館, 2008.
- 2) 大木隆生. ドクターの肖像. DOCTOR'S MAGAZINE 2008; 11 月号
- 3) 大木隆生. 血管病治療の最前線. スーパーJ チャンネル.
- 4) 大木隆生. 胸部大動脈瘤に対するステントグラフト術. とくだね.
- 5) 大木隆生. 頸動脈狭窄症治療のすべて. Human Science スペシャル. TV 朝日. 2008 年 10 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
講師: 舟崎 裕記	肩関節外科, スポーツ傷害
講師: 曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
講師: 窪田 誠	足の外科
講師: 増井 文昭 (柏病院)	骨・軟部腫瘍
講師: 吉田 衛	肩関節外科, リウマチ
講師: 斎藤 充	骨代謝
講師: 上野 豊	股関節外科

教育・研究概要

I. 上腕骨近位端骨折に対する新しいプレートシステムの考案

上腕骨近位部骨折に対する新しいプレートシステム (Multiaxial Fixator Plate) を考案し, 計 7 例に本手術を行った。その結果, 全例に骨癒合が得られたが, 1 例に内反変形をきたし, 他の症例では転位や骨頭壊死も生じなかった。本システムは, 特に大結節部の骨折を伴う 3part 骨折や若年者の解剖頸骨折に対する従来法の問題点を解決しうる可能性が示唆された。

II. 骨粗鬆症に対する新しい pedicle screw の開発

骨粗鬆症を有する症例に対し pedicle screw を用いて治療する機会は増加しているが, screw の固定力が低下するという問題が生じている。我々は, この問題点を解決するために, セメントによる augmentation を目的とした新しいデザインの screw を考案した。骨粗鬆症を有する新鮮屍体から摘出した腰椎 6 椎体を用いて行った引き抜き試験では, セメント使用群 screw では非使用群の 1.44~3.9 倍の引き抜き強度を示したことから, 我々のデザインした screw によるセメントを用いた augmentation の有用性が実証された。

III. 成人変形性股関節症に対する大腿骨減捻骨切り術の成績

骨成長の終了した変形性股関節症に対し, 大腿骨に減捻を加味した骨切り術を施行したところ, 良好

な経過が得られている。そこで今回は、これらの短期成績を報告する。すなわち、大腿骨減捻による形態的および生体力学的利点としては、頸体角の減少、骨頭オフセットの増加、骨頭の下内方化、さらに大転子の外方化などが明らかになったことから、骨頭求心性ならびに関節安定性の向上が期待できる。

IV. Patient-specific templating technique を用いた人工膝関節置換術

人工膝関節置換術 (Total Knee Arthroplasty, 以下TKA) において、教室ではナビゲーションシステム (Computer Assisted Surgery) を用いた様々な解析を行ってきたが、現在は、さらに先進的な技術である Patient-specific templating technique によるTKAに取り組んでおり、この技術を用いたTKAにおけるインプラント設置の正確性について検討している。ナビゲーションシステムによるTKAは、インプラントの正確な設置が行える一方、器械が高価である、手術時間が延長する、トラッカー設置による侵襲や障害の発生などの問題点が指摘されているが、我々が施行している技術は、これらの問題点を解決したうえで、極めて高い精度でインプラントを設置することが可能であった。

V. 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であり、昨年より引き続き、専用の骨切り用プレートを開発中である。中足骨の形態を検討した上で、プレートの形状、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、画一的な手技により十分な矯正が行える可能性があり、手術成績の向上が期待できる。

VI. 骨密度・骨質同時評価に基づくテーラーメイド治療の確立

骨は鉄筋コンクリートの建造物によく似た構造をもっており、鉄筋に相当するのがコラーゲンで、コンクリートに相当するのがカルシウムからなるハイドロキシアパタイトである。そして、隣あうコラーゲン同志をつなぎ止める架橋構造が骨質・骨強度に

影響を規定することを、世界で初めて明らかにした (平成16年以降21年までに8つの学会賞を受賞)。コラーゲン架橋の善し悪しが、骨密度とは独立した骨強度を規定する重要な因子であることを明白にし、骨質マーカーとして尿中悪玉架橋ペントシジン測定が将来の骨折を予測することを見出した。さらに、閉経後女性502名の検討から、骨粗鬆症は、骨密度測定と骨質マーカー値を用いることで以下の3タイプ、すなわち、低骨密度型 (骨折リスク3.6倍)、骨質劣化型 (1.5倍)、低骨密度+骨質劣化型 (7.2倍) に分けられることが判明した。また、骨質劣化型の症例の中には、ビスフォスフォネートで骨密度を高めても、新規骨折を生じるリスクが1.6倍高いことが確認された。さらに、骨質劣化型には、葉酸、ビタミンB群、SERMs (ラロキシフェン) が有効であることを明らかにした。

VII. 橈骨に発生した骨巨細胞腫の治療成績

橈骨発生のCampanacci grade III, GCTに対して拡大搔爬術、エタノール処置後、創外固定を併用した腸骨移植術にて再建を行った。その結果、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。変形性関節症を1例に認めたが、軽度可動域制限を認めるものの疼痛は認めず、Ennekingの術後患肢機能評価は60%~90% (平均80%) と良好であった。今回、骨折合併例や骨皮質菲薄化が著しい症例に対して橈骨下端粉碎骨折の治療に用いられる創外固定を併用し良好な成績を得られ、本術式は簡便で機能予後も良好で再発率も低いことから有用な方法であった。今後はlocking plateやnon-bridge型創外固定を併用することで、さらに良好な成績が期待できると思われる。

VIII. β -TCPとBMP-2を用いた移植用自家骨の作製

手術部位近傍に多量の骨を形成させ蓄えることが可能になれば、骨欠損の対処と患者侵襲の軽減に寄与することが可能である。今回、我々は、骨形成因子 (rhBMP-2) と β -リン酸3カルシウム (β -TCP) を低侵襲で移植し、手術部位近傍に骨を蓄える (貯骨) 方法を試みた。その結果、 β -TCPをrhBMP-2の担体として用い、さらに骨膜上に移植することで多量の骨を形成させることが可能であった。また、異所性に形成された骨は移植骨として生着することが確認された。本法は低侵襲で多量の自家骨を形成することができ、新たな自家骨移植の可能性を示唆

するものと考える。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

教室がこれまで行ってきた結合組織の細胞から臨床までの研究は、学際的に国内外から高い評価を得るようになった。また、数多くの英文原著論文を報告していることもあり、競合的研究費獲得は、順調に継続されている。また、学会賞は、この1年間でさらに増加し、過去5年間に於いて8つの受賞という実績を得るに至った。

2. 臨床研究に関して

基礎研究をもとにした臨床的事実の裏付けは、多施設共同研究も行いながら、その妥当性を今日まで立証してきた。これにより、基礎から臨床に至る一連の研究は、nature 関連雑誌にコメントが掲載されるほどの評価を得ている。この結果、教室の研究に関して、諸外国から多くの追試がなされ、その妥当性が証明されつつある。これらのことから、整形外科という臨床の現場において、実際に骨や軟骨、血管、靭帯、腱、皮膚に触れている医師が、日頃疑問に思うことを基礎研究で解明していくという教室の方針に間違いがなかったことが証明された。これからのこのようなスタンスで、JIKEI 整形外科発の世界初、そして、世界標準へを合い言葉に一致団結して研究に邁進する所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saito M, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Marumo K. Collagen maturity, glycation induced pentosidine, and mineralization are increased following 3-years treatment of incadronate in dogs. *Osteoporos Int* 2008; 19(9): 1343-54.
- 2) Udaka J, Ohmori S, Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S, 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) Eda H, Aoki K, Marumo K, Fujii K, Ohkawa K. FGF-2 signaling induces down-regulation of TAZ protein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366(2): 471-5.
- 4) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Ushiku C, Shinohara A, Hashimoto K, Marumo K. Is it possible to insert cervical pedicle screw with free-handed technique? An experimental study on the accuracy of free-handed and computer-assisted screw insertion in synthetic cervical spine models. *World Spine Journal* 2008; 3(2): 91-8.
- 5) Tanaka T, Kumagai Y, Saito M, Chazono M, Komaki H, Kikuchi T, Kitazato S, Marumo K. Bone formation and resorption in patients after implantation of beta-tricalcium phosphate blocks with 60% and 75% porosity in opening wedge high tibial osteotomy. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008; 86B(2): 453-9.
- 6) Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Saito M, Fukunaga M, Nakamura T. Nonenzymatic collagen cross-links induced by glycoxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(1): 93-100.
- 7) Shimazaki M, Nakamura K, Kii I, Kashima T, Amizuka N, Li M, Saito M, Fukuda K, Nishiyama T, Kitajima S, Saga Y, Fukayama M, Sata M, Kudo A. Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction. *J Exp Med* 2008; 205(2): 295-303.
- 8) Terui T, Sodnomtseren M, Matsuba D, Udaka J, Ishiwata S, 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.
- 9) Asakura T, Maeda K, Omi H, Matsudaira H, Ohkawa K. The association of deamidation of Bcl-xL and translocation of Bax to the mitochondria through activation of JNK in the induction of apoptosis by treatment with GSH-conjugated DXR. *Int J Oncol* 2008; 33(2): 389-95.
- 10) Shiraki M, Urano T, Kuroda T, Saito M, Tanaka S, Miyao M, Inoue S. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(6): 595-602.
- 11) Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Saga N, Ogura Y, Shiraishi M, Giombini A, Giovannini V, Katamoto S. Effects of microwave hyperthermia at two different frequencies (434 and 2450MHz) on human muscle temperature. *Journal of Sports Science and Medicine* 2008; 7(1): 191-3.
- 12) Chazono M, Tanaka T, Kikuchi T, Kitazato S, Marumo K. Electron microscopic study on bone formation and bioresorption after implantation of beta-tricalcium phosphate in rabbit models. *J Orthop Sci* 2008; 13(6): 550-5.

- 13) 加藤壯紀, 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 諸橋正行, 丸毛啓史. スポーツ選手における肩関節前方不安定症の手術成績—鏡視下法と Modified Inferior Capsular Shift 法との比較検討. 日整外スポーツ医学会誌 2008; 27(3): 298-302.
- 14) 鈴木秀彦, 田中孝昭, 小谷野康彦, 黒坂大三郎, 大森俊行, 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. 東日整災外会誌 2008; 20(4): 551-5.
- 15) 斎藤 充, 丸毛啓史. 新たな骨粗鬆症モデルの確立—高ホモシテインに合併する骨質低下メカニズムの解明—. Osteopor Jpn 2008; 16(4): 636-9.
- 16) 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 林 大, 川口泰彦, 加藤 努, 丸毛啓史. 変形性股関節症に対する THA においてステム前捻角をカップ前方開角で補正した症例の検討. Hip Joint 2008; 34: 50-3.
- 17) 藤井英紀, 大谷卓也, 上野 豊, 林 大, 為貝秀明, 丸毛啓史. THA 術前計画における X 線撮影法の検討. Hip Joint 2008; 34: 326-9.
- 18) 上野 豊, 大谷卓也, 藤井英紀, 林 大, 為貝秀明, 青柳 充, 丸毛啓史. Articulating cement spacer を用いた人工股関節感染治療の小経験. Hip Joint 2008; 34: 729-33.
- 19) 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 川口泰彦, 加藤 努, 丸毛啓史. S-ROM モデュラステムを標準的に使用した初回人工股関節置換術 インプラント設置回旋角度の検討. 日人工関節会誌 2008; 38: 120-1.
- 20) 藤井英紀, 大谷卓也, 上野 豊, 加藤 努, 為貝秀明, 石川義久, 丸毛啓史. 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. 日人工関節会誌 2008; 38: 596-7.
- 21) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 菊地隆宏, 黒坂大三郎, 大森俊行, 丸毛啓史. 【変形性関節症 最近の知識】変形性関節症の臨床 変形性関節症の手術的治療 β -リン酸三カルシウムと Puudu プレートを用いた opening-wedge 高位脛骨骨切り術. 別冊整形外 2008; 53: 116-20.
- 22) 舟崎裕記, 丸毛啓史, 吉田 衛, 菅 巖, 笠間憲太郎. 【上肢の外科 最近の進歩】肩関節疾患の治療上腕骨近位部骨折に対する新しい内固定材とその成績上腕骨近位部端骨折に対する新しいプレートシステムの考案. 別冊整形外 2008; 54: 40-5.
- 23) 舟崎裕記, 丸毛啓史, 吉田 衛, 菅 巖, 笠間憲太郎. 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. 日整外スポーツ医学会誌 2008; 28(4): 290-4.
- 24) 曾雌 茂, 茶藪昌明, 井上 雄, 中村陽介, 篠原 光, 橋本蔵人, 丸毛啓史. Neurofibromatosis 患者における骨代謝関連マーカーおよび PTH の検討. 日本側彎症学会誌 2008; 23: 9-13.
- 25) 菅 巖, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壯紀, 諸橋正行, 江田 誉, 羽山哲生, 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. 関節鏡 2008; 33(2): 185-9.
- 26) 茶藪昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 中村陽介, 篠原 光, 橋本蔵人, 丸毛啓史. フリーハンドによる頸椎椎弓根スクリュー刺入は可能か? 頸椎椎骨モデルを用いたコンピューター支援手術とのスクリュー刺入精度に関する比較検討. 日本脊椎インストゥルメンテーション学会誌 2008; 7(1): 29-35.
- 27) 茶藪昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 中村陽介, 篠原 光, 橋本蔵人, 丸毛啓史. 手術手技 私のくふう フリーハンドによる頸椎椎弓根スクリュー刺入のための条件解剖学的検討. 臨整外 2009; 44(3): 257-62.
- 28) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 丸毛啓史. 94° の高度安定型大腿骨頭すべり症に対し屈曲骨切り術で治療した症例の初期経過. 日小児整外会誌 2009; 18(1): 27-31.
- 29) 為貝秀明, 大谷卓也, 藤井英紀, 林 大, 加藤 努, 青柳 充, 丸毛啓史. 受傷後5ヵ月で観血的整復術を行った陳旧性股関節脱臼骨折の1例. 日関節病会誌 2008; 27(2): 177-181.
- 30) 山岸恒雄. 【予防としてのスポーツ医学 スポーツ外傷・障害とその予防・再発予防】障害を防ぐための道具やシューズの選び方 スキー板・スノーボードとその選び方. 臨スポーツ医 2008; 25(臨増): 332-42.

II. 総 説

- 1) 曾雌 茂, 舟崎裕記, 丸毛啓史. 【側彎症の治療】神経線維腫症(NF-1)に合併した脊柱変形. 関節外科 2008; 27(5): 614-9.
- 2) 曾雌 茂. 骨盤・仙骨腫瘍に対する instrumented reconstruction. OS Now Instruction 2008; 6(Spinal Instrumentation): 156-63.
- 3) 窪田 誠, 田口哲也. 【アキレス腱損傷の治療 最新情報とスタンダード】アキレス腱損傷の原因と診断. Orthopaedic 2009; 22(1): 1-5.
- 4) 斎藤 充. 【骨質の評価】骨粗鬆症治療薬の骨材質特性への効果. Clin Calcium 2008; 18(3): 364-72.
- 5) 斎藤 充. 【骨粗鬆症】骨折の危険因子と骨 骨折危険性に及ぼすミネラルとコラーゲンの役割. 治療学 2008; 42(8): 847-52.
- 6) 大森俊行, 丸毛啓史. 【変形性関節症の病態と治療 最近の進歩】変形性膝関節症の鑑別診断. リウマチ科 2008; 39(6): 468-75.
- 7) 斎藤 充. 骨質に影響を与えるビタミン B・ホモシテイン代謝. 内分泌糖尿病 2008; 27(2): 198-208.

- 8) 齋藤 充. 【骨粗鬆症治療の新しい展開 高齢者を中心に】ペントシジンおよびホモシステイン測定 of 臨床的意義. *Geriatr Med* 2008; 46(8) : 875-9.
- 9) 齋藤 充. 【骨粗鬆症診療における骨折危険性の評価と問題点】骨の材質を反映するマーカーの骨折危険性評価への応用と課題. *腎と骨代謝* 2008; 21(4) : 325-34.
- 10) 前田和洋, 齋藤 充, 丸毛啓史. 巻頭連載: 目で見える Bone Biology コラーゲン架橋と骨質. *骨粗鬆症治療* 2008; 7(1) : 1-5.

III. 学会発表

- 1) 齋藤 充, 丸毛啓史. 骨折リスクとしての骨質劣化と動脈硬化関連因子の接点. 第 81 回日本整形外科学会学術総会. 札幌, 5 月.
- 2) 齋藤 充, 丸毛啓史. 骨粗鬆症 up date 新たな潮流 骨質向上のための栄養摂取—特に葉酸・ビタミン B について—. 第 8 回日本抗加齢医学会総会. 東京, 6 月.
- 3) 齋藤 充, 丸毛啓史. 骨質因子の相互作用—アパタイト vs. 基質蛋白—石灰化過程におけるコラーゲンの架橋変化とマイクロダメージの相互作用—. 第 28 回日本骨形態計測学会. 東京, 7 月.
- 4) 齋藤 充, 丸毛啓史. 骨のマイクロバイオメカニクス—骨強度を規定する骨質因子の相互作用: コラーゲン・石灰化度・マイクロダメージ—. 第 35 回日本臨床バイオメカニクス学会. 東京, 11 月.
- 5) Saito M. Bone architecture and mechanical stress: Roles of collagen cross-links in bone. International Symposium for Fracture Repair Symposium. Kyoto, Nov.
- 6) 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 川口泰彦, 加藤 努, 為貝秀明, 丸毛啓史. モデュラステムを用いた回旋設置角調整による後方進入 THA 後の脱臼予防. 第 39 回日本人工関節学会. 東京, 2 月.
- 7) Otani T, Fujii H, Ueno Y, Kawaguchi Y, Marumo K. Femoral reconstructions using prostheses with multiplanar interlocking fixations. 第 81 回日本整形外科学会学術総会. 札幌, 5 月.
- 8) 曾雌 茂, 茶藪昌明, 井上 雄, 中村陽介, 篠原光, 丸毛啓史. Neurofibromatosis type 1 (NF1) における骨代謝と脊柱変形. 第 37 回日本脊椎脊髄病学会. 東京, 4 月.
- 9) Maeda K, Kobayashi Y, Ishihara A, Udagawa N, Takada I, Kato S, Nishita M, Marumo K, Takahashi N. Wnt5a secreted by osteoblasts regulates osteoclast differentiation. 2nd International Conference on Osteoimmunology. Rhodes, June.
- 10) 菅 巖, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 吉村良介, 丸毛啓史. 全身関節弛緩を有する外傷性肩関節前方不安定症の鏡視所見とその術後成績. 第 34 回日本関節鏡学会. 東京, 6 月.
- 11) 舟崎裕記, 油井直子, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 岩間 徹, 丸毛啓史. ボクサーに生じた肩甲骨関節窩の骨軟骨損傷に対する関節鏡視下手術. 第 34 回日本整形外科学会スポーツ医学会. 東京, 7 月.
- 12) Soshi S, Marumo K, Spengler DM, Furmanski T. Pedicle screw with side holes for PMMA augmentation in treatment of osteoporosis: A preliminary study of pull-out test. 15th International Meeting on Advanced Spine Techniques. Hong Kong, July.
- 13) Saito M, Marumo K, Soshi S, Kida Y, Ushiku C, Shinohara A. Raloxifene ameliorates detrimental collagen cross-link formation in bone from an ovariectomized rabbits with or without hyperhomocysteinemia. American Society for Bone and Mineral Research 30th Annual Meeting. Montreal, Sept.
- 14) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Nakamura Y, Shinohara A, Hashimoto K, Marumo K. Anatomical consideration for manual cervical pedicle screw placement accuracy using the synthetic cervical spine models. 15th International Meeting on Advanced Spine Techniques. Hong Kong, July.
- 15) 齋藤 充, 丸毛啓史. 低骨密度とは独立した骨折危険因子である血中ホモシステイン高値が骨脆弱化をきたす機序—ラット・家兎を用いた検討—. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会. 京都, 10 月.
- 16) 池田 亮, 高橋由香里, 加藤總夫, 丸毛啓史. 慢性痛の形成に関与する経時的扁桃体内シナプス伝達可塑性の変化. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会. 京都, 10 月.
- 17) 前田和洋, 小林泰浩, 石原章弘, 宇田川信之, 高田伊知郎, 加藤茂明, 西田 満, 南 康博, 丸毛啓史, 高橋直之. Wnt5a は生理的および病的破骨細胞形成に必要である. 第 26 回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 10 月.
- 18) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 石塚玲王, 丸毛啓史. 腱板全層断裂の非手術例に対する保存療法の有効性. 第 35 回日本肩関節学会. 大阪, 11 月.
- 19) Maeda K, Kobayashi Y, Ishihara A, Uehara S, Takada I, Kato S, Nishita M, Minami Y, Marumo K, Udagawa N, Takahashi N. Ror2 signaling enhances osteoclast formation in physiological and pathological conditions. 2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society.

Sydney, Mar.

- 20) Tanaka T, Kitasato S, Kikuchi T, Chazono M, Kumagai Y, Iida T, Marumo K. Use of an injectable complex of beta-tricalcium phosphate granules, hyaluronate, and FGF-2 for repair of unstable intertrochanteric fractures. 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Las Vegas, Feb.

ラーゼは PPAR- γ の転写活性を抑制する. BONE 2008; 22(1): 96-7.

IV. 著 書

- 1) 斎藤 充, 丸毛啓史. 骨折治癒促進効果の機序—骨芽細胞のコラーゲン架橋への影響—. 神宮寺誠也, 松下 隆編. 骨折に対する低出力超音波パルス治療の基礎と臨床. 東京: メディカルレビュー社, 2008. p.57-64.
- 2) 舟崎裕記. 第3章: 肩関節・上腕. 福田国彦, 丸毛啓史編. 骨折の画像診断: 救急・当直で必ず役立つ!: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 東京: 羊土社, 2008. p.50-64.
- 3) 曾雌 茂. 第7章: 頸椎 2.回旋位固定. 福田国彦, 丸毛啓史編. 骨折の画像診断: 救急・当直で必ず役立つ!: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 東京: 羊土社, 2009. p.134-5.
- 4) 大谷卓也. 第9章: 骨盤骨 2.骨盤骨骨折. 福田国彦, 丸毛啓史編. 骨折の画像診断: 救急・当直で必ず役立つ!: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 東京: 羊土社, 2009. p.155-7.
- 5) 窪田 誠. 第12章: 下腿・足関節 3.足関節脱臼骨折・果部骨折. 福田国彦, 丸毛啓史編. 骨折の画像診断: 救急・当直で必ず役立つ!: 全身の骨折分類のシェーマと症例写真でわかる読影のポイント. 東京: 羊土社, 2009. p.218-23.

V. その他

- 1) 斎藤 充. 高齢者の腰痛に及ぼす脊椎変形, 生活習慣要因および生活習慣病の影響と相互作用の解明—骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネート製剤が骨質に及ぼす影響—. 平成19年度厚生労働省長寿科学総合研究事業中村利孝班報告書 2008: 99-108.
- 2) 丸毛啓史. 変形性関節症とサプリメント. ラジオNIKKEI: マルホ整形外科セミナー(2008年10月15日).
- 3) 曾雌 茂. 【BONE Journal Club】経口ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死: 危険因子, 血清CTX によるリスク予測, 予防, および治療. 骨粗鬆症治療 2009; 8(1): 82.
- 4) 斎藤 充. 骨粗鬆症における骨質—コラーゲンの重要性—. 月刊みすみ 2008; 5月号
- 5) 前田和洋. 【海外文献紹介】Wnt 非古典経路によって活性化されるヒストンリジンメチルトランスフェ

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
教授：谷 諭	脊椎脊髄疾患，スポーツ外傷
准教授：池内 聡	頭蓋底外科，脊髄脊椎疾患
准教授：尾上 尚志	脳血管障害
講師：中島 真人	脳血管障害，頭蓋底外科
講師：長谷川 謙	末梢神経障害
講師：宮崎 芳彰	脳血管障害
講師：常喜 達裕	脳腫瘍
講師：日下 康子	脳血管障害

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

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鎖の影響で使用することが出来なかった薬剤、さらに、近年、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められる事が報告されているプロテオソームインヒターを包埋し徐放させることにより局所療法として使用出来ないかを検討している。現在、アドリアマイシンのほかを温度可変性ポリマーに包埋し *in-vitro*, *in-vivo* 実験を行っている。*in-vitro* では、ポリマーから薬剤が早期に排出されてしまうため、現在、各種薬剤をリポソームで包みさらにポリマーに包埋し薬剤の排出時間の延長をはかれないか検討中である。また、これまで行ってきた患者自身の樹状細胞を用いた免疫療法を再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに行っている。これまでに、約20%の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めた。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

IV. 神経外傷

わが国の頭部外傷データバンク 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、局所性損傷単独例と比較し、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

ることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、また、どの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。頭蓋を含む硬膜内腔の圧緩衝能の指標となる pressure volume index (PVI), out flow resistance (Ro) を術前後、および術中に測定する事により、流通障害の存在を証明し、どの程度外科的に障害を解除すれば十分に効果が得られるかを解明することを目的とした研究を行っている。

2. 電気生理学的評価と痛みについて

脊髄空洞症の病態には不明な部分が多いが、外科的治療法の効果については一定のコンセンサスが得られつつある。しかし、外科的治療により空洞の縮小が得られても、残存する感覚障害、特に難治性の痛みを苦しむ患者が多いのが現状である。この痛みは形態的に脊髄後角に伸展する空洞を有する場合に多く、後角の障害による deafferentation pain だと考えられている。痛みを有する脊髄空洞症患者の SEP を測定する事により、電気生理学的に脊髄後角を generator とする N13 を測定し痛みとの相関を検討している。

3. 空洞内容物の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内溶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、空洞内溶液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内溶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、診療部データバンクに登録した。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

床上にも新たな手術手技を開発するに至った (J. Neurosurg 102: 2005)。さらに頭蓋内嚢胞の手術も新たなアプローチを提唱した (J. Neurosurg 103: 2005)。二分脊椎研究では年間全国トップの症例数をもとに国立精神・神経センター委託の班研究を主宰し私どもの提唱してきた二分脊椎・外科解剖学的分類法 (EPSAC-SB) に基づいて、国内での前方視的共同調査を開始し、現在、国際共同調査も進行させている。頭蓋顔面外科では、これもまた、全国一の症例数から年齢に対応した手術手技の開発をテーマにチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会 (ISPN) の 2004 年学会賞及び 2005 年の国内学会賞 (JSPN) を受賞するに至っている。さらにドイツ・国際神経科学研究所 (INI) との共同臨床活動・研究でも私どものスタッフをハノーバーに配置し、成果が上がっている。医学界での他の活動としては、国際小児脳神経外科学会 (ISPN) の学会理事長に続き、世界神経内視鏡会議 (ISGNE) の会長さらには国際神経内視鏡連盟 (IFNE) の理事長を務め、また、国内においても日本医学英語教育学会 (JASMEE) の理事長の立場から本邦における医学英語検定試験の企画を立ち上げた。また日本小児神経外科学会 (JSPN) の学会誌編集を主宰している。

VII. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、脊髄腫瘍、血管内治療とリンクした脊髄血管障害など、多岐にわたり国内でも有数の症例を扱っている。また、整形外科脊椎班との症例検討会を毎週開催し、診療科を超え協力して治療を行うシステムの構築を開始している。

臨床研究としては、頸椎前方固定術や頸椎椎弓形成術に用いる固定装置を開発し、それらの有用性や安全性について検討している。また、手術支援システムとして、工業用ロボットアームに C-arm を接続した透視装置 (Artis Zeego) が本院中央棟手術室に新たに設置され、ナビゲーションシステムとの併用が可能となった。これは、世界的に見ても類を見ないシステムである。

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) Terao T, Yokochi F, Kawasaki T, Okiyama R, Hamada T, Nishikawa N, Izawa N, Shin M, Kumada S, Takahashi H. Microelectrode findings and topographic reorganisation of kinaesthetic cells after gamma knife thalamotomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(8): 823-7.
- 2) Takao H, Murayama Y, Ebara M, Ishibashi T, Saguchi T, Irie K, Yoshioka H, Mori Y, Vinuela F, Abe T. New thermoreversible liquid embolic agent for embolotherapy: technical report. *Neuroradiology* 2009; 51(2): 95-8.
- 3) Arai T, Takahashi-Fujisaki J, Joki T, Nagashima H, Ichiba N, Kawakami M, Abe T. Volumetric analysis of a rhabdoid meningioma during preoperative follow-up. A case report. *Acta Neurol Belg* 2008; 108(3): 112-5.
- 4) Akiyama M, Tateshima S, Hasegawa Y, Kawachi, Abe T. Cortical laminar necrosis caused by critically increased intracranial pressure in an infant: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*

2008; 48(7): 326-9.

- 5) Shimizu J, Matsumoto M, Yamazaki E, Yasue M. Spontaneous regression of an asymptomatic meningioma associated with discontinuation of progesterone agonist administration. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48(5): 227-30.
- 6) Kajiwara I, Tanaka T, Kan I, Ohtsuka T, Sawautchi S, Murakami S, Abe T. Intracystic hematoma of middle fossa arachnoid cyst caused by ruptured of internal carotid-posterior communicating artery aneurysm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48(5): 220-2.
- 7) Tanaka A, Abe T. Therapeutic efficacy of STI-571, c-kit tyrosine kinase inhibitor, used in combination with TNP-470, an angiogenesis inhibitor, in the treatment of glioma. *Jikeikai Med J* 2008; 55(1): 1-6.
- 8) 谷 諭, 長島弘泰, 磯島 晃, 大橋洋輝, 栃木 悟, 阿部俊昭. 新しい頸椎前方固定用ケージ DFDD の使用経験. *脊椎脊髓神経手術手技*. 2008; 10(1): 23-6.
- 9) 谷 諭. 【予防としてのスポーツ医学 スポーツ外傷・障害とその予防・再発予防】 スポーツ外傷とその予防・再発予防 頭部外傷・脳震盪 発症メカニズムとその予防. *臨スポーツ医* 2008; 25(臨増): 38-42.
- 10) 谷 諭. 【頸椎症 その考え方と治療の現在】 今日の頸椎症の手術適応についての指針. *医のあゆみ* 2008; 226(13): 1107-9.
- 11) 寺尾 亨, 井出勝久, 谷口 真, 中内 淳, 磯尾綾子, 高橋 宏, 山崎 史. 胸郭出口症候群の診断と治療方針 頸椎疾患との鑑別のための補助診断についての検討. *Neurol Surg* 2008; 36(7): 615-23.
- 12) 郭 樟吾, 石井卓也, 長谷川譲, 阿部俊昭. 手術手技・周術期管理 術中 Indocyanine Green 蛍光血管造影の有用性とピットフォール 工学的見地と臨床医学的見地からの考察. *脳神外ジャーナル* 2008; 17(11): 865-9.
- 13) 郭 樟吾, 石井卓也, 長谷川譲, 福田隆浩, 阿部俊昭. 時間的・空間的に多発した硬膜動静脈瘻の1例 病理組織学的見地と臨床医学的見地からの考察. *脳卒中* 2009; 31(2): 111-5.
- 14) 郭 樟吾, 岩本哲明, 本間秀樹, 自見康孝, 郭 水泳, 阿部俊昭. 潰瘍性大腸炎を合併し転帰不良であった上矢状静脈洞血栓症の1例. *脳卒中* 2009; 31(2): 117-21.
- 15) 加藤直樹, 森 良介, 関厚二郎, 野田靖人, 諸岡 暁, 森田昌代, 田中俊英, 阿部俊昭. 脳内出血を繰り返した進行性脳静脈血栓症の1例. *Neurol Surg* 2009; 37(1): 51-5.
- 16) 田中俊英, 荒井隆雄, 加藤直樹, 長谷川譲, 阿部俊

昭. 難治性悪性神経広膠腫に対する teozolomide 治療. *慈恵医大誌* 2009; 124(1): 1-9.

III. 学会発表

- 1) 村山雄一, 梶原一輝, 石橋敏寛, 荏原正幸, 佐口隆之, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 尾崎雅宏, 池内 聡, 阿部俊昭. コイル塞栓術を第一選択とした大型脳動脈瘤に対する治療戦略. *Stroke2009*. 松江, 3月.
- 2) Murayama Y. Auto-measurement system software of aneurysm size and volume. Univorm format aneurysm morphology for multicenter study. *ABC-WIN 2009 Scientific Sessions*. Val d'Isere, Jan.
- 3) Murayama Y. Natural history of unruptured aneurysms. Is our treatment result better than natural history? *ABC-WIN 2009 Scientific Sessions*. Val d'Isere, Jan.
- 4) Arakawa H. Hydrocephalus following embolization of aneurysms with bare platinum coils. *ABC-WIN 2009 Scientific Sessions*. Val d'Isere, Jan.
- 5) 野中雄一郎, 田母神令, 大井静雄. MRI 画像所見では分類不能な複合型二分脊椎における最小径高画質硬性神経内視鏡による形態分析. 第15回日本神経内視鏡学会. 東京, 11月.
- 6) 村山雄一, 入江是明, 谷 諭, 常喜達裕, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 高尾洋之, 長島弘泰, 磯島 晃, 大橋洋輝, 阿部俊昭, 池内 聡. 脳神経外科における新しい画像支援手術室の構築. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 7) 秋山雅彦, 中原成浩, 森 良介, 野田靖人, 諸岡 暁, 長島弘泰, 谷 諭, 阿部俊昭. 頸椎骨折病変診断の pitfalls. 第23回日本脊髄外科学会. 松島町, 6月.
- 8) 谷 諭, 長島弘泰, 磯島 晃, 秋山雅彦, 大橋洋輝, 栃木 悟, 阿部俊昭. 頸椎前方固定用ケージを DFDD の短期成績. 第23回日本脊髄外科学会. 松島町, 6月.
- 9) 高尾洋之, 村山雄一, 銭 逸, 石橋敏寛, 福井弘一, 北谷優太郎, 梅津光生, 阿部俊昭. CFD を用いた脳動脈瘤破裂要因の検討 - Energy loss について -. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 10) 佐口隆之, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. 新しいコンセプトの脳梗塞治療用経頭蓋超音波プローブの開発. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 11) 日下康子, 入江是明, 石橋敏寛, 阿部俊昭. 片側性もやもや病疑診例の提案. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 12) 管 一成, 結城一郎, Vinuela FA, Kim R, Vinters H, Vinuela F. A new swine stroke model for evalu-

ation of mechanical-thrombectomy devices. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.

- 13) 結城一郎, 菅一成, Kim R, Vinuela FA, 村山雄一, Vinuela F. Histologic evaluation of coil materials with novel bioactive design. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 14) 荏原正幸, 村山雄一, 石橋敏寛, 佐口隆之, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. Bare platinum coilによるlarge/giant未破裂脳動脈瘤の治療成績—surface modified coil時代を迎えて. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 15) 入江是明, 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 高尾洋之, 阿部俊昭. ロボットアーム型X線診断装置Artis Zeegoの使用経験. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 16) 石橋敏寛, 高尾洋之, 國金直也, 荒川秀樹, 荏原正幸, 入江是明, 佐口隆之, 村山雄一. シロスタジールは頭蓋内動脈狭窄を改善するか?—3DCTAでの評価. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 17) 栃木 悟, 秋山雅彦, Ginsberg H, 谷 諭, 阿部俊昭. 胸椎椎間板ヘルニアに対する外科治療. 第23回日本脊髄外科学会. 仙台, 6月.
- 18) 大橋洋輝, 磯島 晃, 長島弘泰, 村山雄一, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊椎・脊髄外科における術中C-armを用いた新規手術システムの開発. Authentic Spinal Surgeon Summit 2009. 東京, 3月.
- 19) 常喜達裕, 藤ヶ崎純子, 赤崎安晴, 田中俊英, 荒井隆雄, 山本洋平, 阿部俊昭. プロテオソームインヒビター包埋温度可逆性ポリマーを用いた新たな局所療法の開発. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 20) 赤崎安晴, 菊地哲郎, 常喜達裕, 田中俊英, 荒井隆雄, 阿部俊昭. 活性型グリオーマワクチンの開発(免疫賦活性型ワクチン誘導法の検討). 第26回日本脳腫瘍学会. 松山, 11月.

V. その他

- 1) 田屋圭介, 奥野憲司, 阿部俊昭, クリスティーナ・マーマロウ, アンソニー・マーマロウ. パゾプレッシン-1aレセプターアンタゴニスト(SR409095)によるアクアポリン-4の調節がラットモデルにおいて外傷性脳浮腫を改善する. 第125回成医学会. 東京, 10月.
- 2) 阿部俊昭. 脊髄空洞症の発生機序と外科的治療—450例の経験より—. 第109回山口県脳神経外科談話会. 宇部, 6月.
- 3) 阿部俊昭. アルツハイマー病の予防と治療. 第24回足立医学会. 東京, 2月.

4) 阿部俊昭. (ランチョンセミナー3: 脊髄外科 Update) 脊髄AVM. 第11回日本病院脳神経外科学会. 札幌, 7月.

5) 阿部俊昭. 運動と外傷—頭部の外傷. 日本医師会平成20年度健康スポーツ医学講習会. 東京, 11月.

形成外科学講座

主任教授：内田 満	顔面・手足の先天異常・変形
准教授：宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
准教授：二ノ宮邦稔	顔面外傷，口唇口蓋裂
准教授：武石 明精	乳房再建，マイクロサージャリー
講師：松浦慎太郎	手の外科，手足先天異常
講師：野嶋 公博	乳房再建，マイクロサージャリー
講師：岸 陽子	レーザー治療，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 β -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。日本白色家兔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生し，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，日本白色家兔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. 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、年齢の関係に着目し、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。

4. 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、海綿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) 宮脇剛司, 西岡弘記, 増沢源造, 勝畑知之. 頸部神経鞘腫の検討. 日形会誌 2009; 29(3): 135-9.
- 2) 小島正裕, 寺尾保信, 坂東正士(東京都立駒込病院), 栗原邦弘. 転移性皮膚癌の外科治療の検討と統計分析. 日形会誌 2008; 28(9): 554-60.
- 3) 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; (4): 225-30.

III. 学会発表

- 1) 宮脇剛司, 荘司 弘, 勝畑知之, 森 克哉, 朴 寿恵, 松浦慎太郎, 内田 満. 自家骨移植による鼻形成術でのセルフドリリングスクリューの使用経験. 第26回日本頭蓋顎顔面外科学会. 盛岡, 10月.
- 2) 松浦慎太郎, 朴 寿恵, 石橋嘉津雄(世田谷下田総合病院). 基節骨骨折に対するIlizarov mini fixatorの使用経験. 第51回日本手の外科学会学術集會. つくば, 4月.

- 3) 松浦慎太郎, 朴 寿恵, 石橋嘉津雄(世田谷下田総合病院), 篠田明彦, 内田 満. 創外固定器を用いた末節骨治療. 第23回東日本手の外科研究会. 水戸, 2月.
- 4) 野嶋公博, 岸 陽子, 森 克哉, 曾我まゆ子, 内田 満. 当科における乳房再建術式の変遷. 第38回成医学会柏支部例会. 柏, 7月.
- 5) 野嶋公博. 当院における乳房再建術式の変遷-整容的再建術をめざして-. 第15回お茶の水乳腺研究会. 東京, 10月.
- 6) 曾我まゆ子, 野嶋公博, 岸 陽子, 西村礼司. Caudal Appendage Typeを示したHuman Tailの1例. 第39回成医学会柏支部例会. 柏, 12月.
- 7) 石田勝大, 牧野陽二郎, 渡辺 翔, 武石明精, 加藤邦孝, 清野洋一, 青木謙裕, 平澤良征. 慢性腎機能障害・透析患者の頭頸部再建例の検討. 第35回日本マイクロサージャリー学会学術集會. 新潟, 11月.
- 8) 石田勝大, 牧野陽二郎, 吉田麻理子, 武石明精, 加藤邦孝, 清野洋一, 青木謙裕, 平澤良征. 頭頸部再建症例における術中動脈再吻合症例の検討と対応. 第35回日本マイクロサージャリー学会学術集會. 新潟, 11月.
- 9) 石田勝大, 川村尚子, 渡辺 翔, 田中誠児, 牧野陽二郎, 酒井新介, 武石明精, 内田 満. 開心術後縦隔炎, 胸骨骨髓炎に対する持続吸引療法(NPWT療法)の無効例. 第1回日本創傷外科学会総会・学術集會. 東京, 1月.
- 10) 寺尾保信, 藤本雅史, 坂東正士(都立駒込病院). 都立駒込病院における乳房再建の状況-同時再建の増加と術式選択の重要性について-. 第51回日本形成外科学会総会・学術集會. 名古屋, 4月.
- 11) 藤本雅史, 寺尾保信, 坂東正士¹⁾, 赤穂理絵¹⁾(都立駒込病院). 精神科疾患を有する乳房再建患者の検討. 第51回日本形成外科学会総会・学術集會. 名古屋, 4月.
- 12) 寺尾保信, 藤本雅史, 内田育弘¹⁾, 大山定男¹⁾, 田中理沙¹⁾, 三橋敏夫¹⁾(都立駒込病院). 腓骨皮弁による下顎再建. 第32回日本頭頸部癌学会. 東京, 6月.
- 13) 藤本雅史, 寺尾保信, 坂東正士(都立駒込病院). 治療に難渋している, 舌咽頭に及ぶ顔面巨大血管奇形の一例. 第26回日本頭蓋顎顔面外科学会. 盛岡, 10月.
- 14) 岸 慶太, 西岡弘記, 北村珠希, 二ノ宮邦稔. 耳下腺炎症性疾患の検討. 第103回成医学会第三支部例会. 東京, 7月.
- 15) 篠田明彦, 松浦慎太郎, 二ノ宮邦稔, 内田 満. 直達外力による尺側手根伸筋腱脱臼症例の経験. 第23回東日本手の外科研究会. 水戸, 2月.
- 16) 田中誠児, 岡安寛明, 石田勝大, 武石明精. クロアナゴ咬創による神経損傷の一例. 第253回日本形成外科学会関東支部東京地方会. 東京, 7月.

- 17) 武石明精, 石田勝大, 酒井新介, 牧野陽二郎, 岡安寛明. 遊離皮弁による乳房再建—ICG 蛍光造影法による皮弁生着領域の検討—. 第 51 回日本形成外科学会総会・学術集会. 名古屋, 4 月.
- 18) 酒井新介, 内田 満. 硬組織再建—超小型骨延長器の開発とその最適な延長環境の検証—. 第 17 回日本形成外科学会基礎学術集会. 東京, 10 月.
- 19) 牧野陽二郎, 石田勝大, 武石明精, 加藤邦孝, 清野洋一, 青木謙裕, 平澤良征. 遊離腹直筋皮弁再建時に鬱血をきたし上腹壁静脈の Vascular augmentation した症例. 第 35 回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 新潟, 11 月.
- 20) 牧野陽二郎, 石田勝大, 武石明精, 内田 満. 血管付き遊離前鋸筋・広背筋筋膜弁による軟部組織再建. 第 1 回日本創傷外科学会総会・学術集会. 東京, 1 月.

V. その他

- 1) 内田 満. 形成外科と内科の関連. 慈恵医大同窓会千代田支部会. 東京, 3 月.
- 2) 宮脇剛司. 眼瞼下垂症の治療. 第 9 回厚木脳外科カンファレンス. 厚木, 4 月.
- 3) 宮脇剛司. 創傷の治療. 厚木市立病院新人看護師研修. 厚木, 4 月.
- 4) 野嶋公博. 慈恵医大柏病院における形成外科診療について. 我孫子医師会. 千葉, 7 月.
- 5) 野嶋公博. 褥瘡の治療. 厚木市立病院職員セミナー. 厚木, 11 月.

心臓外科学講座

教授: 橋本 和弘	後天性心疾患の外科・虚血心疾患, 弁膜症の研究
教授: 森田紀代造	先天性心疾患の外科・心筋保護・骨格筋の心筋への応用
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	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, プタ 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 阻害剤の選択的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臨床適用可能な Orprinone の投与容量を設定し, 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 10~15kg のプタを対象に in vivo 体外循環モデルを用いた人工心肺下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5min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(Orprinon3μg/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の新たな心筋保護システムの確立が期待できると考えられた。今後臨床研究への移行を検討中である。

2. 再灌流時虚血刺激いわゆる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

1) 心筋保護下停止後大動脈遮断時のIschemic post conditioning法によるmyocardial stunning改善効果.

Zhi-Qing Zhao, J. Vinten-Johansenらによって提唱されたischemic postconditioningが人工心肺を用いた開心術後の虚血再灌流障害にもたらす効果に関する報告は少ない。対象, 方法: 人工心肺による体外循環, 大動脈遮断を用いたブタ90分虚血モデルにおいて, 再灌流後30分で体外循環を離脱し, 心機能, 生化学データを測定した。心機能指標はPV loopから収縮能E_{max}, 能動的拡張能Tau, flow meterからLVSWIを用いた。対象群(n=4): 通常の大動脈遮断解除。遮断鉗子操作にてPostcon1 (n=4): 再灌流/虚血10/10秒×6サイクル, postcon2 (n=4): 同30/30秒×3サイクルのpostconditioning刺激により再灌流様式の修飾を行った。結果: CK: 再灌流10分値の虚血90分値に対する変化率で, control 138±20%に対し, Postcon1 114±12%, postcon2 105±15% (p<0.05)とpostcon1, 2ともに改善傾向を認めた。心機能: Tau: 再灌流30分値の人工心肺前値に対する変化率で, control 240±46%に対し, postcon1 137±85%, postcon2 120±29% (p<0.05)とpostcon2で有意な改善を認めた。LVSWI-LAPの心機能曲線下面積: 再灌流30分値の人工心肺前値に対する変化率で, control 29±4%に対し, postcon1 41±20%, postcon2 73±30% (p<0.05)とpostcon2で有意な改善を認めた。E_{max}: 再灌流30分値の人工心肺前値に対する変化率で, control 48±5%に対し, postcon1 168±141%, postcon2 119±23%とpostcon2で改善傾向を認めた。以上から人

工心肺, 大動脈遮断による虚血再灌流障害においてpostconditioningの心筋保護の効果が確認された。これまで認識されてこなかった心筋stunningに対する効果も認められ, 開心術における有用な心筋保護戦略の1つとなる可能性が示唆された。

2) Terminal Warm BCPを併用したIschemic post conditioning法の有効性の検討

現在さらに今後の臨床導入を目指して臨床的安全性, 効率の観点からpost conditioningの方式を検討している。方法は同様の実験モデルを使用して, I(障害)群は大動脈遮断解除前5分間のTerminal Warm BCPを行い再灌流。一方II群Ischemic post conditioning群ではTerminal Warm BCP中の短時間虚血を行った。(A) 5 cycles of 30 second-Ischemia/Reperfusion(PC-I)または(B) 5 cycles of 60 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E_{es}およびTau, また心筋障害の指標としてLPO, TroponinT, CKを測定した。

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。

1) 肺障害の病態における肺虚血再還流の意義に関する実験的研究

我々は小児開心術を想定して生後1ヶ月体重10~15kgのブタを対象に無輸血充填による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(AaDo2/LCompliance, 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(AaDO2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。

- 2) 無輸血完全体外循環後の肺虚血再灌流障害；
選択的白血球除去肺再灌流法 Terminal Leukocytes-depleted Lung Reperfusion の有用性

人工心肺による肺虚血再灌流障害に対する選択的白血球除去肺再灌流法の有用性について検討した。方法は1) 同様のモデルにおいて180minの完全体外循環（肺虚血）後、10分の部分体外循環を経て、体外循環から離脱した（I群：完全体外循環群）。一方、II群：白血球除去動脈血による選択的肺再灌流療法施行群およびIII群：白血球除去静脈血による選択的肺再灌流療法施行群では、白血球除去フィルターを通した動脈血あるいは静脈血を主肺動脈に選択的灌流後に体外循環から離脱した。IV群（対照群）では、主肺動脈を遮断せずに、肺灌流を継続したまま体外循環を維持した。結果：I群では体外循環後AaDO₂増加、コンプライアンス低下、肺組織% edema増加、肺血管抵抗増加など高度の肺障害を呈したが、IV群部分体外循環群でこれらの変化は有意に軽度であることから肺虚血再灌流が主因と考えられた。一方白血球除去血による選択的肺再灌流（Terminal Lung Reperfusion）は白血球除去動脈血を用いたII群では有意の肺障害改善効果は認めなかったが、白血球除去静脈血肺再灌流群III群では肺組織MPO activityを軽減するとともに肺障害（AaDo₂, Lung Compliance, 肺組織%edema）を有意に改善し肺血管抵抗上昇を軽減した。以上から白血球除去静脈血を用いた選択的肺再灌流法は長時間（3時間）の無輸血完全体外循環における肺虚血再灌流障害に起因する肺機能障害、肺血管収縮の軽減に有効であったが、肺再灌流時の酸素分圧が非生理的に高い「動脈血による選択的肺再灌流」ではその効果は明らかでなく、むしろ障害を助長する危険があることが示唆された。

II. 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、成績に関する研究

- 1) 自己組織Fontan手術の長期遠隔成績についての検討

異物を用いない自己組織Fontan手術は、抗血栓性や拍動流の維持、さらに発育の可能性において有用とされているが、その反面、圧負荷による心房性不整脈や心房拡大が問題となる。1992～2008年までに自己組織Fontan手術を施行された症例のうち、外来での長期フォローが可能であった30例（手

術時年齢1歳～27歳 中央値4歳）を対象に長期遠隔成績を検討とした。評価項目は生存率、再手術や遠隔期合併症の有無、心房性不整脈、心臓カテーテル検査により測定したCVP値及びドブタミン負荷前後の心拍出係数（C.I）とした。

手術は全例自己組織（心房ロール、心房中隔組織、自己心膜、eustachian valve）のみで行い、術式は自己心膜ロールによるLateral tunnel法25例、RA-PA吻合型oblique lateral tunnel法5例。術後観察期間は1.9～17.2年（平均10.8±3.4年）。遠隔期死亡は1例のみでasplenia症例の敗血症による死亡（術後2年）、Fontan術後の生存率は5年、10年ともに29/30例（96.7%）。再手術は心筋障害による心移植1例（術後2年）、MRに対するMVPが1例（術後16年）の2例、再手術回避率は28/30例（93.3%）。合併症では1例にPLEが認められた。心房性不整脈を認めたものは30例中7例で、発作性心房細動2例、Holter心電図にて0.1%以上の心房性期外収縮4例、洞不全症候群2例で、そのうち投薬治療を必要としたものは4例であった。心カテーテル結果ではCVP術後5年：11.5±1.3mmHg、術後10年以降：9.5±3.8mmHgと良好な値で、両者に有意な差は認められなかった（P=0.243）。ドブタミン負荷によるC.Iは負荷前：2.8±0.5l/min、負荷後：3.3±0.6l/minで、上昇傾向を認めたが両者に有意な差はなかった（P=0.057）。

結語；自己組織Fontan手術の遠隔期成績はほぼ満足のいくものであったが、不整脈については6例に心房性不整脈、2例に洞不全症候群を認め、投薬治療を必要としているものは4例であった。心房性不整脈については今後もさらなる経過観察が必要と考えられる。

- 2) ECC-Fontan術後の凝固・線溶系機能の経時的変化と抗凝固療法緩和についての検討

Fontan循環確立後遠隔期の抗凝固療法の緩和については、未だその指標となる明確な基準が確立しておらず議論の多いところではあるが、当施設ではFontan術後の凝固・線溶系機能を遠隔期にわたり評価し、それを一つの指標として抗凝固療法の緩和を行ってきた。今回Extracardiac conduit型Fontan（ECC-Fontan）術後遠隔期の凝固・線溶系機能の経時的変化を評価するとともに、その経過による抗凝固療法緩和の妥当性について検討を行った。2000年7月～2006年12月に当施設にてECC-Fontan手術施行後、定期的に外来フォローを行っている症例のうち中等度以上の合併症を有さない20例（Fontan到達年齢：平均4.2才）を対象に、

Thrombin Antithrombin-3 Complex (TAT) および α 2-Plasmin Inhibitor-plasmin Complex (PIC) を経時的に測定し、その値により抗凝固療法の緩和 (Warfarin から抗血小板薬内服に変更) を行った。術後観察期間は6~60ヶ月。対象症例に遠隔期死亡あるいは血栓塞栓症発症例なし。測定結果において TAT, PIC 値は術後3ヶ月以内では全例高値を示したが、6ヶ月以降は低下傾向を示し12ヶ月以降はほぼ正常化した。この結果より術後1年を目安に Warfarin を中止し抗血小板薬へ移行しているが、それ以降も両項目の測定値は正常範囲内で推移し、また血栓塞栓症の発生も認められていない。以上から Fontan 術後1年は凝固・線溶系機能ともに亢進状態にあると考えられ Warfarin による抗凝固が適切と考えられたが、両機能が正常化してくる1年目以降はその結果により抗凝固療法を緩和するという治療方針は妥当であると思われた。しかしながら遺残血管狭窄病変や房室弁逆流、低心機能など種々の合併症を有する症例も含め今後のさらなる追跡、検討が重要であると考えられた。

3) 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

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、肺血管拡張予備能の良否が良好な Fontan 循環成立の規定要因として重要である。われわれは 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その臨床的有用性を検討した。対象は Glenn 後 Fontan 予定の12例。PAindex 239 ± 170 (90-503), Rp 2.35 ± 0.5 (1.8-3.7), PAP 12.5 ± 3.2 (10-18) で good candidates (6), 高 Rp, 低 PAI (4), 開心姑息術の適応例 (2)。方法は術中 Transit Time Flowmeter により SVC Flow を直接測定。SVC 圧 (= PAP), IVC (=LAP), SVC Flow (=PA Flow), Rp (WoodUnit) および肺動脈コンプライアンス $PC = 1/Rp$ を算出しつつ送血 canula から急速 volume load (2ml/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 $PC (1/Rp)$ 増加率を算出するとともに PA flow index vs PAP (SVC 圧) 関

係を評価した。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: 2.42 ± 0.7 (0.9-3.8l/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 減少率は術前諸量とは有意の関連がないが、Rp 減少1/Rp 増加率と Post Fontan CVP とは有意の相関を示した。さらに 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。以上から 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. ロス手術 Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) の術式適応に関する臨床研究

1) MDCT による Ross 手術後の Autograft 形態と弁機能の検討

Ross 術後中期遠隔期成績と Autograft 機能を術前要因 (年齢, 体表面積, 大動脈弁病変タイプ, 弁輪形サイズミスマッチ程度) および手術要因 (Autograft 縫着術式, 弁輪補強), 術後 Autograft 形態変化の観点から検討し、本法の適応・術式を検討した。対象は1995年7月から2008年9月までに当院で Ross 手術を施行した35例。病型は Dominant AS18例, Dominant AR9例, Pure AR8例うち IE2例。術式は全例自己肺動脈グラフトによる大動脈基部置換, AR の4例に Annular reduction を施行。また Dominant AS4例に Ross-Konno 術を施行した。合併手術は TAP1例, VSD1例, 上行大動脈置換2例。これらの症例に対して、術後全例に心 echo, 13例に MDCT を施行し、Autograft の弁輪径, Valsalva 径, ST junction 径を測定し、形態的な評価を行い、機能的な評価と比較した。結果: 経過観察期間 90.3 カ月 (10-155 カ月)。手術死亡0例, 遠隔死亡1例, 生存率は Dominant AS/AR 群 (D群) 100% (12年), Pure AR 群 (P群) 81.8% (12年) ($p=0.27$)。生存率は全例 NYHA I 度で経過。再手術回避率 (Kaplan-Myer 法) は D群では 90% (12年), P群では 71.4% (12年) であり、両群間に有意差はなかった ($p=0.34$)。P群とD群では Autograft の各部位のサイズに有意差は認めず, Annulus/Valsalva, STJ / Valsalva, AAO/ Valsalva の proportion の比較

でも両群間に有意差は認めなかったが、AR \geq moderate群とAR \leq mild群の比較ではSTJ/Valsalva 0.99 ± 0.11 (AR \geq moderate) vs 0.84 ± 0.11 (AR \leq mild) ($p=0.04$) と proportion に有意差を認め、STJの拡大がAutograftの機能低下に関与していることが示唆された。また、MDCTでは、Annulus, Valsalva, STJの計測値はエコーとほぼ相関していたが、エコーでの計測が困難な冠動脈や上行大動脈の形態や大きさの評価が容易となり、エコーで確認出来なかった上行大動脈の嚢状拡大を確認出来た。以上からRoss手術の12年までの中期遠隔期成績はほぼ満足すべきもので、Dominant AS/AR群では、良好なautograft durabilityを示した。しかし、STJの拡大する症例ではARが進行する傾向があり、STJの形態を維持することがAutograftの良好な機能維持に重要と考えられた。特に、術前より大きな上行大動脈を認める症例では上行置換を行うなど、積極的な介入が必要と思われる。

IV. 成人心臓外科手術に関する研究

1. 大動脈弁位CEP牛心嚢膜弁における長期遠隔成績：有効弁口面積と残存圧較差からみたPPMの検討

当科では、原則としてガイドラインに準じて、65歳以上にCEP弁を第一選択としてきたが、その長期遠隔成績を検討し、PPMの臨床的意義について考察した。(方法)1996年6月より2008年3月までにCEP弁を用いて大動脈弁置換術を施行した連続244例について検討した。手術時平均年齢は平均 69.8 ± 6.4 歳(48~85歳)、体表面積は平均 $1.53\pm 0.17\text{m}^2$ ($1.07\sim 1.94\text{m}^2$)、男女比は、男性157例、女性87例であった。原因疾患AR129例、AS63例、ASR52例、使用人工弁サイズはCEP19mm53例、CEP21mm87例、CEP23mm80例、CEP25mm24例であった。合併手術はCABG26例、MAZE手術21例、MVP15例、上行大動脈置換術14例、MVR7例、弁輪拡大術4例、OMC4例、TAP3例、弓部大動脈置換術、左房内血栓除去術、左房内腫瘍摘出術、心室中隔欠損閉鎖術、Bentall手術、各1例であった。経過観察期間平均 $1,212\pm 880$ 日(10~3,794日)における遠隔成績をKaplan-Meier法にて検討した。また、心臓超音波検査における有効弁口面積(EOA)と、平均圧較差(mPG)によるPPMについて検討した。(結果)病院死亡を4例に認め、それぞれ腎盂炎、誤嚥、出血、不整脈死であった。また、遠隔死亡を12例に認め、癌死4例、

PVE3例、突然死3例、大動脈解離1例、腎不全1例であった。全患者における遠隔生存率5年91.8%、10年87.2%であった。内、人工弁関連死を3例に認め、すべてPVEに起因していた。人工弁関連死回避率は1年98.7%、10年98.2%であった。PVE発生は5例に認め、3例は遠隔死亡(内、1例は再手術)、2例は生存(内、1例はhomograftによる弁基部置換術を施行)していた。PVE発生回避率は10年97.8%であり、全て、術後1年以内の発生であった。弁関連再手術は2例について施行、全てPVEに起因し、術後1年以内に施行、再手術回避率は10年99.1%であった。脳梗塞発生を5例に認め、脳梗塞回避率は5年98.7%、10年94.3%であった。脳出血発生は3例に認め、脳出血回避率は5年99.2%、10年97.3%であった。有効弁口面積指数値(projected EOAI) $0.85<$ 、 $0.85>$ で分けた2群における、Kaplan-Meier法による遠隔生存率、人工弁関連死回避率、PVE発生回避率、再手術回避率、脳梗塞回避率、脳出血回避率に有意差を認めなかった。また、術後平均観察期間 909 ± 792 日に施行した心臓超音波検査におけるprojected EOAI、 0.85 以上、以下の2群におけるmPGには、有意差を認めた($p<0.03$)。しかし、 $0.85<$ 、 $0.85>$ の2群の平均mPGはそれぞれ、 14.8 ± 5.6 、 18.8 ± 9.8 であり、いずれもmPG10mmHgを超えている症例がほとんどである。遠隔生存率には有意差を認められず、projected EOAIのHazard point(PPM設定値)には、日本人の使用人工弁サイズ選択については、 0.85 より低値でよい可能性が示唆された。(結語)当科における大動脈弁位CEP牛心嚢膜弁における長期遠隔成績は、良好であった。日本人における有効弁口面積と残存圧較差からみたPPMには、再検討が必要とされる。

2. Electron beam cine CTを用いた僧帽弁疾患、MAZE術後の左心房機能の検討

MAZE手術後の心房機能評価はこれまで心ドブラー法によるものが中心で、解析法・精度の問題から形態的評価による報告は少ない。今回、その欠点を克服したElectron beam CT, cine mode法を用いて心電図同期下に左心房機能の評価を行った。対象はコントロール群、僧帽弁閉鎖不全症(MR)と狭窄症(MS)で、MAZE術後洞調律に復帰した例における心房のリザーブ機能、ブースターポンプ機能を比較、検討した。

【方法】Electron beam CTを用い、1心拍に10mmスライスで2画像を撮影、これを4-5回行い、画像をシンプソン法で計測することで、左房の経時

的容量変化を求めた。内訳は control 群 (C 群: n = 11, 弁疾患を伴わず心機能は正常), MS 群 (n = 5, 術前心房細動, MAZE 手術後洞調律。術後 1, 6ヶ月の検査), MR 群 (n = 7, 術前心房細動, MAZE 手術で洞調律。術後 1, 6ヶ月), 自然 RSR 群 (n = 4, 術前は心房細動, MAZE 手術は行わなかったが, 術後洞調律を維持できた症例, 遠隔期のみ検査)。心房機能の評価として最大容積係数 (最大容積/体表面積 = LAVImax), リザーブ容積係数 ((最大容積 - 最小容積)/体表面積 = LARVI), 左房能動的駆出率・量係数 (能動的収縮における駆出率 = LAEFa と容量/体表面積 = LASVa) を得た。

【結果】 3群とも LAVImax, LARVI は, 洞調律に復帰しているにもかかわらず正常レベルまでの回復はみられず, 術後 6 か月を経てもそれ以上の回復はみられなかった。三群間で有意差なし。しかし, 自然 RSR 群の LAEFa は, MAZE 後の MS, MR 群に比べて, 有意に良好な値に保たれ, LASVa においても同様の傾向がみられた。

【結語】 心房細動を伴った僧帽弁疾患においては, 容量・圧負荷軽減による最大容積の減少を早期に認めるものの, 術後洞調律に復帰した場合でも半年の経過で心房のリザーブ, プースターポンプ機能は十分でなかった。一方, MAZE 手術を行わずに洞調律に復帰した群では LAEFa, LASVa ともに良好に保たれていたことより, 術前の心房負荷の程度が術後機能に重要と考えられた。しかし, MAZE 手術による侵襲の影響が機能回復に影響を及ぼす可能性も示唆された。

3. 狭小大動脈弁輪での CEP 19mm と Mosaic 19mm 弁の術後評価の比較

高齢者 (65 歳以上) における大動脈弁置換術 (AVR) には, 従来より積極的に生体弁を使用してきた。今回, 弁輪狭小例に用いた Perimount 19mm 弁 (C) と Mosaic 19mm 弁 (M) による AVR 術後の短期成績について検討した。弁選択は C を第一選択とし, M は C が挿入困難と思われた症例とした。

【対象と方法】 1996 年 8 月から 2008 年 4 月までに 19mm の C 弁と M 弁を用いて AVR を施行した 61 人 (C/M = 51/10 人) を対象とした。C 群と M 群において年齢, 体表面積に有意差は認めなかった。術後平均観察期間は C 群/M 群 $28.8 \pm 21.6/12.0 \pm 7.7$ ヶ月であり, 術後の心エコー検査で, 大動脈弁圧較差 (PG), 左室拡張末期径 (LVd), 左室心筋重量係数 (LVMI), 左室駆出率 (EF), 大動脈弁口面積 (AVA) を計測, 比較した。2 群間の検

定には Student t-test を用いて, $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。【結果】 Peak/Mean PG は C 群では術前 $93 \pm 35/58 \pm 19$ mmHg, 術後 $28 \pm 12/17 \pm 7$ mmHg, M 群は術前 $81.3 \pm 32.7/48.8 \pm 11.6$ mmHg, 術後 $40.3 \pm 16.3/23.9 \pm 9.3$ mmHg であり, 両群とも有意に ($p < 0.01$) 低下したが, 術後の Peak/ Mean PG は M 群が C 群より有意に高値であった。術後計測した EOA は C 群/M 群 $1.25 \pm 0.05/1.25 \pm 0.11$ cm², EOAI は C 群/M 群 $0.93 \pm 0.10/0.90 \pm 0.11$ cm²/m² と両群間に有意差は認めず, M 弁は EOAI の少しの減少で圧差が増大する傾向があった。術後 LVd は C 群/M 群 $44.4 \pm 0.8/45.1 \pm 7.53$ mm, 術後 LVMI は C 群/M 群 $142 \pm 46/160 \pm 54.9$ g/m², 術後 EF は C 群/M 群 $71 \pm 7/67.6 \pm 6.37\%$ であり, 3 項目とも両群間に有意差を認めなかった。【結論】 心拍出量 (CO) 依存性の PG が, C 群で M 群より有意に低値であった事は, C 弁が M 弁より循環動態的に優れている事が考えられた。ただし, 狭小弁輪での挿入は M 弁の方が明らかに容易であり, 相殺する結果となった。また, M 弁は少しの EOAI の変化で, 圧差が増加する傾向にあり, 弁種によって Patient-Prosthesis Mismatch の判断とする EOAI の許容基準を変える必要性が示唆された。

4. 大動脈弁置換術後早期の血漿 BNP 濃度からみた手術の妥当性についての検討

大動脈弁狭窄症 (AS) および閉鎖不全症 (AR) に対する大動脈弁置換術前後で心臓超音波検査を施行また血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度を測定し弁置換手術の妥当性について検討した。【方法】 対象は生体弁 (Carpentier-Edwards pericardial valve) によって大動脈弁置換術を施行した 13 例 (19mm: 5 例, 21mm: 4 例, 23mm: 3 例, 27mm: 1 例), AS が主病変であるもの (AS 群) が 8 例, AR が主病変であるもの (AR 群) が 5 例で手術時の平均年齢は 74.2 歳。術前及び術後約 1ヶ月に BNP 濃度 (正常値: 20pg/ml 以下) を測定, また心臓超音波検査で心機能を評価した。【結果】 (1) 術前の BNP 値は平均 365pg/ml と高値を示し, 術後早期には 202pg/ml と改善傾向を示したが正常値まで改善した症例はみられなかった。(2) AS 群 8 例では, 術前の平均 BNP 値は 402pg/ml で術後早期は 181pg/ml と改善傾向を示したが, AR 群 5 例では術前の平均 BNP 値は 182pg/ml と AS 群に比べ低値であったにもかかわらず術後は 236pg/ml とむしろ上昇傾向を示した。(3) 心臓超音波検査で, PPG (peak pressure gradient) は AS 群では術前の平均は 87.5mmHg, 術後は 25.1mmHg であった。

術後 AS 群で BNP 値の改善を示したものの平均は 21.2mmHg で BNP 値の %reduction も 69% と良好であった。改善を示さなかったものでは圧較差は 30.3mmHg とやや高値を示し BNP 値も術前に比べ 53%, 13%, 557%, 10% 増加した。(4) VSI (Valve size index: 弁サイズ (mm) / 体表面積 (m²)) は AR 群では平均 14.5, AS 群では 14.3。AS 群で BNP 値の改善を示した 4 例の平均は 14.9, 改善を示さなかったものでは 13.7 とやや小さめであった。**【結語】** (1) BNP 値から判断すると AR を主病変とする場合は AS を主病変とする場合に比べ、心不全状態が遷延する傾向にあると考えられた。(2) AS を主病変とするものでは、patient-prosthesis mismatch の少ないサイズの弁が挿入できた場合、術直後より BNP 値が著明に改善するものがあり左室圧負荷の十分な軽減が重要である。(3) 術前に BNP 値が高値であるものは圧負荷の大きな AS 群に多いが術後早期は BNP 値の %reduction が良好であっても正常値に回復するものはなく慎重な経過観察が必要である。

「点検・評価」

教育: チームが新しく若返り、診療チームのモチベーションが手術症例数増加、多忙診療につながった分、少人数医局であることが欠点となり、5 年学生には不十分な臨床実習となった可能性が高い。ただし、密着した同一行動が可能であった選択実習生には十分な教育が出来たと考える。学生によるアンケート回答ではまずまずの評価が得られたことには幾分ほっとしている。

研究: 多忙な診療体制化に行えるのはやはり臨床研究しかないと感じている。学会での活動は上々であったが、原著論文数の減少が気になる一年であった。その中、森田教授、長堀講師が指導する動物実験が継続的に行われ、学位論文テーマ課題として継続している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Taguchi S, Naganuma H, Kagawa H, Morita K, Kanazawa T. Impact of preoperative left ventricular fibrosis on the mid-term outcome and brain natriuretic peptide after aortic valve replacement. *Chirurgia (Bucur)* 2008; 21: 189-93.
- 2) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Taguchi S, Kawada N, Inoue T. Validity of

identifying patient-prosthesis mismatch from the indexed effective orifice area. *J Artif Organs* 2008; 11(3): 163-4.

- 3) Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Sanui M, Yamaguchi A, Ino T, Adachi H. Risk factors for prolonged ventilation following surgery for acute type A aortic dissection. *Circ J* 2008; 72(11): 1751-7.
- 4) Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Yamaguchi A, Ino T, Adachi H. Influence of patent false lumen on long-term outcome after surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(5): 1160-6.
- 5) Hanai M, Hashimoto K, Mashiko K, Sasaki T, Sakamoto Y, Shiratori K, Tanaka K, Yoshitake M, Naganuma H, Shinohara G. Active infective endocarditis -Management and risk analysis of hospital death from 24 years' experience-. *Circ J* 2008; 72(12): 2062-8.
- 6) Kimura N, Kawahito K, Ito S. Rupture of an abdominal aortic aneurysm in a patient with a situs inversus totalis: Report of a case. *Surg Today* 2008; 38(3): 249-52.
- 7) Nomura K, Matsumura Y, Shinohara G, Nakamura Y. A 4-year-old girl with giant left atrial diverticulum resulting in severe mitral regurgitation. *Cardiovasc Pathol* 2008; 17(4): 254-5.
- 8) 坂本吉正. 【生体弁の現況】大動脈弁位における生体弁の遠隔成績と選択基準の現況. *心臓* 2008; 40(9): 749-53.
- 9) 篠原 玄, 野村耕司, 松村洋高, 中村 譲. 膜性部心室中隔欠損症に対する自己心膜パッチ閉鎖の検討. *心臓* 2008; 40(5): 450-6.
- 10) 山本和弘, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山 浩, 川田典靖, 井上天宏. 臨床と研究 新しい簡易プロトロンビン時間測定装置による warfarin コントロール 従来法との比較. *胸部外科* 2008; 61(7): 530-2.
- 11) 宇野吉雅, 森田紀代造, 山城理仁, 篠原 玄, 香川洋, 橋本和弘. 自己組織にて再建を行った先天性孤立性右肺動脈欠損の 1 例. *日心臓血管外会誌* 2009; 38(2): 156-9.
- 12) 長堀隆一, 橋本和弘, 黒澤博身, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 阿部貴行, 配島功成. 大動脈弁位 Bjork-Shiley 弁の機能不全に対し Manouguian 法の応用により弁輪拡大後に再弁置換術を施行した一例. *慈恵医大誌* 2009; 124(1): 11-5.
- 13) 長堀隆一, 橋本和弘, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 篠原 玄, 阿部貴行, 配島功成. 人工心肺使用下に感染ペースメーカーシステム全摘出を施行した 1 例. 慈

恵医大誌 2009; 124(1): 17-20.

- 14) 長堀隆一, 森田紀代造, 宇野吉雅, 山城理仁, 木ノ内勝士, 篠原 玄, 橋本和弘. Original Taussig Bing Anomaly に対して川島法による心室内 rerouting を施行した1例. 慈恵医大誌 2009; 124(2): 77-81.
- 15) 長堀隆一, 森田紀代造, 黄 義浩, 宇野吉雅, 山城理仁, 木ノ内勝士, 篠原 玄, 橋本和弘. 右大動脈弓, 右肺動脈離断を伴う総動脈幹症 (Type 3e) の1手術例. 慈恵医大誌 2009; 124(2): 83-7.
- 16) 野村耕司, 中村 譲, 松村洋高, 篠原 玄. 両大血管右室起始症術後左室流出路再狭窄に対する extended septoplasty. 胸部外科 2009; 62(3): 194-7.
- 17) 阿部貴行, 川人宏次, 田口真吾, 花井 信, 橋本和弘. 右室流出路狭窄を呈した非破裂 Valsalva 洞動脈瘤の1例. 胸部外科 2008; 61(6): 491-4.
- 18) 阿部貴行, 川人宏次, 長沼宏邦, 花井 信, 益子健男, 橋本和弘. ステントレス生体弁機能不全に対する再弁置換術. 胸部外科 2008; 61(7): 545-8.
- 19) 配島功成, 川人宏次, 阿部貴行, 花井 信, 田口真吾, 橋本和弘. 慢性播種性血管内凝固症候群を合併した上行弓部大動脈瘤の1手術例. 慈恵医大誌 2008; 123(4): 211-5.
- 20) 配島功成, 川人宏次, 阿部貴行, 花井 信, 長沼宏邦, 田口真吾, 橋本和弘. 気管炎症性肉芽からの大量出血に対する経皮的心肺補助下止血術. 胸部外科 2008; 61(13): 1092-5.

II. 総 説

- 1) 橋本和弘. 生体弁の現況. 心臓 2008; 40(9): 743.
- 2) 橋本和弘. 良好な遠隔成績をめざして一弁尖三角形切除と弁輪ストレス軽減法一. 第20回関東心臓外科手術手技研究会抄録 2008; 19-23.
- 3) 森田紀代造. 【小児の症候群】感染・免疫・アレルギー-post-perfusion 症候群. 小児診療 2009; 72(増刊): 415.
- 4) 奥山 浩, 橋本和弘. 【胸部外科領域における周術期管理と合併症】心臓血管領域 周術期における抗凝固療法および抗血小板薬の管理. 胸部外科 2008; 61(8): 667-73.
- 5) 長堀隆一, 橋本和弘, 森田紀代造, 宇野吉雅, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 山城理仁, 木ノ内勝士, 篠原 玄, 阿部貴行, 配島功成. 心臓外科診療上の診療報酬請求(DPC)におけるミスマッチ. 慈恵医大誌 2009; 124(2): 71-6.

III. 学会発表

- 1) 中村 賢, 白鳥一明, 橋本和弘. 術中PDEが役立った coronary AV fistula に生じた巨大冠動脈瘤の1例. 第146回日本胸部外科学会関東甲信越地方会.

横浜, 6月.

- 2) 田中 圭, 大村高之, 望月好彦, 堀口 徹, 諸岡暁. 富士消防における病院前救護標準化教育の現状と展望. 第11回日本臨床救急医学会総会・学術総会. 東京, 6月.
- 3) 森田紀代造, 宇野吉雅, 山城理仁, 木ノ内勝士, 香川 洋. Glenn 循環における血流量依存性肺血管拡張予備能 (Pulmonary Flow Reserve Capacity) の術中評価と Fontan 術後急性期循環動態推定の可能性. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 郡山, 7月.
- 4) 宇野吉雅, 森田紀代造, 橋本和弘, 川田典靖, 山城理仁, 香川 洋. ECC Fontan 術後の凝固・線溶系機能の経時的变化と抗凝固療法緩和についての検討. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 郡山, 7月.
- 5) 宇野吉雅, 森田紀代造, 橋本和弘, 川田典靖, 山城理仁, 香川 洋. 小児体外循環症例における carperitide (HANP) のサイトカインに対する効果の検討. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 郡山, 7月.
- 6) 山城理仁, 森田紀代造, 宇野吉雅, 香川 洋, 橋本和弘. Autograft 形態と弁機能からみた小児 Ross 手術の中期成績の検討. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 郡山, 7月.
- 7) 篠原 玄, 森田紀代造, 長堀隆一, 木ノ内勝士, 香川 洋, 橋本和弘. 開心術における ischemic postconditioning を用いた心筋保護法. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 郡山, 7月.
- 8) 香川 洋, 森田紀代造, 長堀隆一, 宇野吉雅, 山城理仁. 小児無輸血体外循環後の肺障害の病態に及ぼす肺虚血再還流障害の意義に関する実験的研究. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 郡山, 7月.
- 9) 阿部貴行, 橋本和弘, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 配島功成. 胸骨癒着上行大動脈瘤, 低心機能を伴う再手術症例. 第147回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 9月.
- 10) 田口真吾, 川人宏次, 花井 信, 松村洋高. 慢性期で発見された外傷性胸部大動脈瘤の1例. 第147回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 9月.
- 11) 木ノ内勝士, 高倉宏充, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 坂本吉正, 山崎真敬, 佐々木達海, 川田典靖, 橋本和弘. 大動脈弁位 CEP 牛心嚢膜弁における長期遠隔成績: 有効弁口面積と残存圧較差からみた PPM の検討. 第61回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10月.
- 12) 坂本吉正, 高倉宏充, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 木ノ内勝士, 山崎真敬, 佐々木達海. 弁膜症における Cryoablation のみを用いたシンプルメイズ手術の中期成績. 第61回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10月.
- 13) 川人宏次, 安達秀雄. 外傷性胸部大動脈破裂に対する低体温循環停止法. 第61回日本胸部外科学会定期

学術集会. 福岡, 10月.

- 14) 儀武路雄, 高倉宏充, 佐々木達海, 小野口勝久, 橋本和弘. Electron beam cine CTを用いた僧帽弁疾患, MAZE術後の左心房機能の検討. 第61回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10月.
- 15) 長沼宏邦, 川田典靖, 儀武路雄, 阿部貴行, 配島功成, 長堀隆一, 坂本吉正, 橋本和弘. 僧帽弁形成用各種リングが弁機能, 遠隔成績に及ぼす影響について. 第61回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 10月.
- 16) 橋本和弘. 良好な遠隔成績をめざして—弁尖三角形切除と弁軸ストレス軽減法—. 第20回関東心臓外科手術手技研究会. 東京, 11月.
- 17) Morita K, Shinohara G, Kinouchi K, Nagahori R. Reversal of myocardial injury after cardioplegic arrest by the post-conditioning at the early phase of reperfusion. American Heart Association Scientific Session 2008. New Orleans, Nov.
- 18) 配島功成, 川人宏次, 田口真吾, 花井 信, 松村洋高, 橋本和弘. 慢性DICによる出血傾向を呈した胸部大動脈瘤症例の検討. 第16回日本血管外科学会関東甲信越地方会. さいたま, 11月.
- 19) Yoshitake M, Takakura H, Sasaki T, Hashimoto K. Electron beam cine CT-based evaluation of left atrial function after the maze procedure for mitral valve regurgitation. The 17th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. Taipei, Mar.
- 20) 村松宏一, 野村耕司, 木ノ内勝士, 中村 賢, 中村讓. 先天性僧帽弁閉鎖不全及び狭窄症に対する再弁置換術2例の経験. 第149回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 森田紀代造. Ross手術と体外循環法. 許俊鋭編. 心臓手術の実際: 外科医が語る術式, 臨床工学技士が語る体外循環法 (Clinical Engineering 別冊). 東京: 秀潤社, 2008. p.257-61.
- 2) 川人宏次. 第1章: 大血管疾患の病態と治療戦略 1. 大動脈外傷 1) 胸部大動脈外傷, 2) 腹部大動脈外傷. 四津良平総監修, 上田裕一監修. 心臓血管外科テクニクII: 大血管疾患編. 大阪: メディカ出版, 2009. p.2-11.
- 3) 奥山 浩, 橋本和弘. 第2章: 弁膜症の手術 2. 僧帽弁置換術. 四津良平総監修. 心臓血管外科テクニクI: 弁膜症編. 大阪: メディカ出版, 2009. p.92-6.

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: 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)
教授: 恩田 威一 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
准教授: 岡本 愛光 婦人科腫瘍学・分子産婦人科学
- 講師: 小林 重光 婦人科腫瘍学
講師: 大浦 訓章 周産期医学
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
講師: 篠崎 英雄 婦人科腫瘍学
講師: 杉浦健太郎 周産期医学

教育・研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 日本人・白人卵巣漿液性腺がん臨床検体を用いた包括的アレイCGH/GISTIC/cDNAマイクロアレイ併用解析による化学療法耐性関連遺伝子の検討

われわれは卵巣癌78例に対し包括的アレイCGHを行い, 機能的に重要な遺伝子を選別するGISTIC (Genomic Identification of Significant Targets in Cancer) 解析を用いコピー数変化(CNV)を検討し, *CCNE1* 遺伝子を含む6領域に絞り込んだ。さらに日本人・白人卵巣漿液性腺がん臨床検体を用いた包括的アレイCGH/GISTIC/cDNAマイクロアレイ発現解析により化学療法耐性関連遺伝子を選別・検討した。国際的なICを得てプラチナムをベースとした化学療法に臨床的に耐性を示した33例および感受性を示した52例の日本人・白人臨床進行期III/IV期漿液性腺がん計85例を用い包括的アレイCGH解析を行った。GISTIC解析によりCNVを検索し, さらにcDNAマイク

ロアレイも同時に行い、耐性群と感受性群で発現が異なりかつ CNV の結果と相関する遺伝子を選別した。選別された遺伝子の発現を Real time RT-PCR により検索し、無病再発期間および全生存期間との相関を統計解析した。包括的アレイ CGH 解析の結果、耐性群に *CCNE1* および *NCOA3* 遺伝子増幅が認められた。cDNA マイクロアレイ解析の結果と共通する遺伝子は *CCNE1* であり、Real time RT-PCR でも再現性が得られた。さらに *CCNE1* 発現は病再発期間および全生存期間と負の相関が認められた。日本人・白人に共通して *CCNE1* 遺伝子の増幅・発現の増強は化学療法の抵抗性の指標になり、新規分子標的治療薬のターゲットになる可能性が示唆された。

2. 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。

3. 卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索

卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索のために正常卵巣上皮 (OSE), 封入嚢胞 (IC), 樹立した正常卵巣上皮不死化細胞株 (IOSEC) を用いて Mesenchymal to Epithelial Transition (MET) の関与を検討した。さらに IOSEC とその primary culture (PC) 細胞間で発現が異なる遺伝子を包括的ヒトゲノム発現解析によりスクリーニングし、卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索を試みた。インフォームド・コンセントの下に採取した子宮体癌手術症例 9 例の OSE (n=10), 正常卵管上皮 (n=4), IC (n=92), および SV40 TAg で不死化した IOSEC (n=3) の形質を検索するために抗原マーカー (Calretinin, HBME-1, vimentin, EMA, Cytokeratin) の発現を免疫染色法で検討した。さらに SV40 TAg で不死化する前の PC と IOSEC から total RNA を抽出し、約 33,000 遺伝子の発現プロファイリングを行った。その結果、1) 種々の抗原発現より OSE は中皮細胞の性格を示し、IC は中皮細胞の性格を失いつつ、単層円柱上皮細胞の性格を獲得しつつある結果となった。2) 同様に IOSEC においても IC に類似した染色結果が得られた。3) PC と IOSEC 間で有意水準 5% で発現差が認められた遺伝子は 104 種類であった。以上より IC は

MET 過程にあることが示唆され、IOSE は IC と類似した MET 過程にあるモデルとなることが示唆された。このモデルを用いてスクリーニングされた 104 遺伝子の中に卵巣癌幹細胞マーカー候補がある可能性が示唆された。

4. プロテオミクス卵巣癌血清診断の精度評価

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癌診断を日本人血清に適用し、日本人の上皮性卵巣癌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。

5. 子宮頸癌・体癌のリンパ節郭清例において、術後後腹膜閉鎖か開放かの無作為化試験で 150 例の予定症例の登録が開始され、現在 64 例に達した。

II. 周産期母子医学

1. 抗リン脂質抗体 (APA) による IUGR の病態解明

APA は習慣流産の原因となりうることが良く知られているが、妊娠初期への影響のみならず、周産期合併症として、胎盤機能不全を本態とする妊娠性高血圧症 (PIH) や重症胎児発育遅延 (severe-IUGR) をも引き起こすことが知られている。我々は、妊娠初期に投与すると流産が誘発されることが証明されている抗マウス B2GPI 依存性カルジオリピン抗体を入手し、投与量や投与時期を検討することにより IUGR モデルマウスの作成に成功した。また、抗体投与量の増量や早期投与を行うことにより、母胎血圧の上昇や早産も誘導し得た。このマウスの病理学的検索により、APA による胎盤機能不全や腎障害は免疫複合体の沈着よりも血管内皮障害が本態であることが判明した。今後さらに、この病態の形成機序について、補体の関与を中心に研究を進めている所である。

2. 産科合併症における抗リン脂質抗体および凝固因子異常の関与

不育症例が不妊症に、あるいは不妊治療後に不育症に移行する症例を少なからず経験するが、不妊症あるいは不育症は、いずれも言わば生殖の機能不全であり、そこには共通の要因が存在している可能性も指摘されているが、今まで注目されていなかった。

そこで、それら症例に対する管理方針の資とするため、不育症単独ならびに不妊症単独症例と、それ

らの移行症例との間の病態の違いを検討したところ、不育原因では、不妊から不育への移行症例において、抗リン脂質抗体の陽性頻度が35歳以上の症例で高い傾向にあり、不育から不妊への移行症例で内分泌異常が多い傾向がみられた。そこで、特に高齢の不妊から不育への移行症例では抗リン脂質抗体の存在が生殖機能を損なっている可能性があり、現在研究費を用いて不妊患者を対象に抗リン脂質抗体の測定を行っている。

また、不妊から不育への移行症例では、35歳以上の割合が高く、ARTによって妊娠成立する症例が多く、妊娠までの期間も短かった。移行症例では、単独症例と比べて妊娠率は変わらないが、不妊から不育あるいは不育から不妊を問わず、またARTあるいは抗凝固療法を施行しているにもかかわらず、流産率は高く、また生児獲得率が有意に低かった。不妊・不育の移行症例では、不育あるいは不妊の単独症例より生殖機能が損なわれており、今後原因究明にあたりたい。

3. 分娩ストレスマーカーとしての尿中バイオピリン値の検討

尿中ビリルビンの酸化代謝生成物質バイオピリン(BPn)値の分娩に伴うストレスマーカーとしての有用性を検討した。自然分娩例、誘発、帝王切開例の陣痛前尿中BPn値には有意差を認めなかった。しかし、産後尿中BPn値は 4.01 ± 1.11 , 8.01 ± 1.38 , 3.00 ± 0.96 (U/gCre)と誘発症例に有意高値を認め、誘発処置は強い精神的ストレスが加わることが示唆された。

4. 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 β 陽性、サイトケラチン8、18陽性、インヒビン α 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4,7000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 I2 (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. 着床期子宮内膜におけるCD147の発現の検討

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。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主な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、周産期医学、生殖医学に関する分野での研究も順調に進展してきている。

個々の内容を見ると、婦人科腫瘍学の分野では、包括的アレイCGH/GIST/cDNA併用解析あるいはmicroRNA発現解析による化学療法耐性遺伝子の検討、癌幹細胞マーカーの探索、プロテオミクス卵巣癌診断など、新しい領域に積極的に取り組んでいる。生殖医学では、CD147をキーワードに着床期内膜での発現解析などの基礎的研究に取り組み始めた。周産期医学では、抗リン脂質抗体が関わる病態を幅広く解析しており、この分野では本邦のトップレベルにある。

第60回日本産科婦人科学会(2008年)においては、グッドプレゼンテーション賞を2演題が受賞した:「産科合併症における抗リン脂質抗体および凝固因子異常の関与」(周産期医学部門)、「Discovery

of new biomarkers for screening of endometrial cancer of the uterus」(婦人科腫瘍学部門)である。このように、教室の研究はここ数年毎年学会表彰を受けており、高く評価されている。

多忙な臨床の中、国内外で評価される研究を遂行している教室員の努力には敬意を表すが、さらに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) Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299(4): 425-36.
- 2) Okamoto S, Okamoto A, Nikaido T, Saito M, Takao M, Yanaihara N, Takakura S, Ochiai K, Tanaka T. Mesenchymal to epithelial transition in the human ovarian surface epithelium focusing on inclusion cysts. *Oncol Rep* 2009; 21(5): 1209-14.
- 3) Etemadmoghadam D, deFazio A, Beroukhi R, Mermel C, George J, Getz G, Tothill R, Okamoto A, Raeder MB, Harnett P, Lade S, Akslen LA, Tinker AV, Locandro B, Alsop K, Chiew YE, Traficante N, Fereday S, Johnson D, Fox S, Sellers W, Urashima M, Salvesen HB, Meyerson M, Bowtell D; AOCs Study Group. Integrated genome-wide DNA copy number and expression analysis identifies distinct mechanisms of primary chemoresistance in ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15(4): 1417-27.
- 4) Isonoshi S, Ogura A, Kiyokawa T, Suzuki M, Kunito S, Hirama M, Tachibana T, Ochiai K, Tanaka T. Alpha-fetoprotein (AFP)-producing ovarian tumor in an elderly woman. *Int J Clin Oncol* 2009; 14(1): 70-3.
- 5) Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 47.
- 6) Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, Nakanishi T, Hatae M, Aoki D, Tanaka K, Tsuda H, Kamiura S, Takehara K, Sugiyama T, Kigawa J, Fujiwara K, Ochiai K, Ishida R, Inagaki M, Noda K. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(11): 777-85.
- 7) Omi H, Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Kawaguchi R, Umehara N, Sugiyama Y, Saito M, Kiyono T, Tanaka T. Establishment of an immortalized human extravillous trophoblast cell line by retroviral infection of E6/E7/hTERT and its transcriptional profile during hypoxia and reoxygenation. *Int J Mol Med* 2009; 23(2): 229-36.
- 8) Kawaguchi R, Tanaka T, et al. Priming of peripheral monocytes with prolactin (PRL) sensitizes IFN-gamma-mediated indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression without affecting IFN-gamma signaling. *J Reprod Immunol* 2008; 77(2): 117-25.
- 9) Itoh H, Iwasaki M, Nakajima Y, Endo Y, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Yang B, Tsugane S. A case-control study of the association between urinary cadmium concentration and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci Total Environ* 2008; 402(2-3): 171-5.
- 10) 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.
- 11) 沢 昭彦, 林 博, 加藤淳子, 齋藤幸代, 高橋絵理, 杉山信依, 矢内原臨, 新美茂樹, 田中忠夫. 当院における子宮鏡下粘膜炎下筋腫核出術後の不妊治療成績および妊娠・分娩予後. *産婦の実際* 2009; 58(2): 257-61.
- 12) 林 博, 齋藤隆和, 楠原淳子, 高橋絵里, 野澤幸代, 高田 全, 杉本公平, 田中忠夫. 当院における ART 治療後の妊娠予後. *日生殖医学会誌* 2007; 52(4): 334.
- 13) 比留間理枝子, 上出泰山, 安西範晃, 松本隆万, 小竹 讓, 和知敏樹, 篠 英雄, 多田聖明, 神谷直樹, 佐々木寛. 子宮頸癌における Irinotecan Hydrochloride と Nedaplatin 併用化学療法. *癌と化療* 2008; 35(4): 607-10.
- 14) 林 博, 杉本公平, 添田明美, 加藤淳子, 齋藤幸代, 高橋絵理, 川口里恵, 和田誠司, 大浦邦章, 田中忠夫. 当院における ART 治療後の周産期予後. *日受精着床会誌* 2009; 26(1): 273-6.

- 15) 三沢昭彦, 林 博, 加藤淳子, 齋藤幸代, 高橋絵理, 杉山信依, 矢内原臨, 新美茂樹, 田中忠夫. 当院における子宮鏡下粘膜下筋腫核出術後の不妊治療成績および妊娠・分娩予後. 産婦の実際 2009; 58(2): 257-61.
- 16) 田中忠夫, 杉浦健太郎, 和田誠司, 梅原永能, 川口里恵, 高橋絵里, 齋藤幸代, 林 博, 杉本公平, 大浦訓章, 恩田威一. 【発達期における骨格系と脳脊髄液循環動態の発生学的特性に基づく高次脳脊髄機能障害の治療および総合医療に関する研究】妊娠早期での診断を目指した二分脊椎症胎児のスクリーニング 1. 生殖補助医療による妊娠が母体血清マーカー値に及ぼす影響の検討 2. 妊娠早期における二分脊椎症胎児検出のアルゴリズムの検討 母体血清マーカーテストと超音波検査の組み合わせ 妊娠早期での診断を目指した二分脊椎症胎児のスクリーニング. 小児の脳神 2009; 34(1): 3-4.
- 17) 高橋絵理, 杉本公平, 林 博, 渡辺裕子, 長谷川美奈子, 村尾明美, 加藤淳子, 野澤幸代, 黒田 浩, 拜野貴之, 川口里恵, 矢内原臨, 和田誠司, 大浦訓章, 田中忠夫. 分割期胚2個移植にて三絨毛膜性品胎が成立した1例. 日産婦東京会誌 2008; 57(3): 366-71.

II. 総 説

- 1) 小林重光. 【子宮がんの治療指針】子宮がんの手術療法 適応と方法. 臨腫瘍プラクティス 2008; 4(4): 332-5.
- 2) 福田貴則, 佐々木寛. 【婦人科がん診療のリスクマネージメント】手術療法の問題点 卵巣癌の腹腔鏡下手術. 産婦の実際 2008; 57(11): 1768-71.
- 3) 落合和彦, 磯西成治, 鈴木美智子. 【周産期診療プラクティス】妊娠 合併症妊婦 婦人科腫瘍合併妊娠. 産婦治療 2008; 96(増刊): 611-6.
- 4) 佐々木寛. 産婦人科診療 私のコツ 婦人科がん手術後の下肢リンパ浮腫の予防. 産と婦 2009; 76(1): 94-6.
- 5) 落合和徳. 卵巣(悪性卵巣腫瘍)悪性卵巣腫瘍の診断と治療は? 日本更年期医学会編. 更年期医療ガイドブック. 東京: 金原出版, 2008. p.153-6.
- 6) 田中忠夫, 柳田 聡, 矢内原臨. 【妊孕能温存の婦人科がん治療】絨毛性疾患の妊孕能温存治療. 産婦の実際 2009; 58(3): 409-17.
- 7) 柳田 聡, 田中忠夫. 【妊婦と胎児の画像診断 Up-to-date】妊娠初期の異常と画像診断 胞状奇胎. 産婦の実際 2008; 57(3): 399-406.
- 8) 落合和徳. 実践手術学 病変部位別手術対応方法 ダグラス窩の病変(子宮内膜症を含む)の取り扱い. 産婦手術 2008; 19: 81-6.
- 9) 岡本三四郎, 中野 真, 坂本 優, 甲斐田信嗣, 田中忠夫. シリーズで学ぶ最新知識 HPV と子宮頸癌

子宮頸がん検診における HPV-DNA 検査とその意義. 産婦の実際 2008; 57(12): 1999-2006.

III. 学会発表

- 1) 上田 和, 山田恭輔, 青木勝彦, 矢内原臨, 高倉 聡, 鷹橋浩幸, 岡本愛光, 落合和徳, 安田 允, 大川 清, 田中忠夫. 子宮頸部扁平上皮病変における CD147 発現解析(Study of CD 147 expression in cervical squamous cell carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia). 第 67 回日本癌学会総会. 名古屋, 10 月.
- 2) 矢内原臨, 岡本愛光, 齊藤美里, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮癌肉腫 16 例の臨床病理学的検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4 月.
- 3) 岡本愛光, 矢内原臨, 高倉 聡, 高尾美徳, 尾見裕子, 柳田 聡, 田部宏, 山田恭輔, 新美茂樹, 佐々木寛, 安田 允, 落合和徳, 田中忠夫. Mapping 25K Array-GISTIC 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. 第 7 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会. 名古屋, 7 月.
- 4) 岡本愛光, 浦島充佳, 二階堂孝, 高尾美徳, 齊藤美里, 高倉 聡, 矢内原臨, 山田恭輔, 磯西成治, 安田 允, 落合和徳, 田中忠夫. アレイ解析 臨床応用を目指して 漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析による Paclitaxel (PTX) 耐性関連遺伝子のスクリーニングとその臨床応用. 第 18 回日本サイトメトリー学会学術集会. 東京, 6 月.
- 5) 上田 和, 山田恭輔, 岡本愛光, 齊藤美里, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. 子宮頸部扁平上皮癌および高度扁平上皮内病変における CD147 発現解析. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4 月.
- 6) Suzuki M, Isonishi S, Ogura A, Takao M, Hirama M, Matsumoto R, Ochiai K, Tanaka T. Use of taxotere without desensitization after paclitaxel hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and endometrial cancer. 12th International Gynecologic Cancer Society. Bangkok, Oct.
- 7) 鈴木美智子, 楠原淳子, 磯西成治, 小倉麻子, 松本隆万, 国東志郎, 平間正規, 落合和彦, 田中忠夫. 分娩ストレスマーカーとしての尿中バイオピリン値の検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4 月.
- 8) 川口里恵, 梅原永能, 二階堂孝, 上出泰山, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 抗リン脂質抗体による FGR (IUGR) の病態解明〜モデルマウスからの解析〜. 第 27 回日本周産期・新生児医学会周産期学シンポジウム. 郡山, 1 月.
- 9) 川口里恵, 梅原永能, 竹中将貴, 上出泰山, 内野麻

- 美子, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. Prolactin(PRL)はブライミング作用によりIFN- γ による単球IDO(indoleamine-2,3-dioxygenase)の発現を増強し妊娠維持に関与する. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4月.
- 10) 三沢昭彦, 林 博, 楠原淳子, 野沢幸代, 高橋絵理, 大黒信依, 矢内原臨, 杉本公平, 新美茂樹, 田中忠夫. 当院における子宮鏡下粘膜下筋腫核出術後の不妊治療成績および周産期予後. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4月.
- 11) 林 博, 矢内原臨, 渡辺裕子, 添田明美, 加藤淳子, 高橋絵理, 齊藤幸代, 黒田浩, 拝野貴之, 川口里恵, 杉本公平, 窪田尚弘, 田中忠夫. 着床期子宮内膜におけるCD147発現の検討. 第53回日本生殖医学会総会・学術講演会. 神戸, 10月.
- 12) 川口里恵. (シンポジウム2: 粘膜免疫と生殖)着床から妊娠維持におけるプロラクチンの役割- IDOの発現増強を介して-. 第53回日本生殖医学会総会・学術講演会. 神戸, 10月.
- 13) 佐々木寛. (シンポジウム)リンパ浮腫の予防と治療. 第35回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 新潟, 11月. [第35回日本マイクロサージャリー学会学術集会プログラム・抄録集 2008; 71]
- 14) 岡本愛光, 矢内原臨, 高倉 聡, 高尾美穂, 尾見裕子, 柳田 聡, 田部 宏, 山田恭輔, 新美茂樹, 佐々木寛, 安田 允, 落合和徳, 田中忠夫. 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. 第44回日本婦人科腫瘍学会学術集会・第7回日本婦人科がん分子標的研究会. 名古屋, 7月.
- 15) 上田 和, 山田恭輔, 岡本愛光, 齊藤美里, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. 子宮頸部扁平上皮癌および高度扁平上皮内病変におけるCD147発現解析. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会. 横浜, 4月.
- 16) 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学術講演会. 横浜, 4月.
- 17) Kamiura S, Katumata N, Hirai Y, Sugiyama T, Kokawa K, Hatae M, Nishimura R, Ochiai K. Phase II study of S-1, an oral fluoropyrimidine, in patients with advanced or recurrent cervical cancer. ESMO (European Society for Medical Oncology) 2008. Stockholm, Sept.
- 18) Hirai Y, Katsumata N, Kamiura S, Sugiyama T, Kokawa K, Hatae M, Nishimura R, Ochiai K. Phase II study of S-1 patients with advanced or recurrent cervical cancer. ASCO(American Society of Clinical Oncology) 44th Annual Meeting. Chicago, May.
- 19) Ochiai K. (General Comments)Strategie future della federazione internazionale di ginecologia e osterica(FIGO). SIGO 2008: 84th Italian Congress of Obstetrics & Gynaecology, Torino, Oct.
- 20) Ochiai K. HRT and breast cancer in Japan. Japanese-German Obstetrics and Gynecology Symposium. Bayreuth, Aug.

泌尿器科学講座

教授： 穎川 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： 岸本 幸一	尿路感染, 老人泌尿器科学
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SND1を発見した。前立腺摘出検体を用いた検討ではSND1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。本研究の内容は, Am J Pathol 2009; 174(6): 2044-50 で発表した。

2) 日本人由来新規前立腺癌細胞株の樹立

日本人前立腺癌患者の手術検体から新規前立腺癌細胞株を樹立した。これまでアジア人由来の前立腺癌細胞株は極めてまれで, 今後アジア人前立腺癌の研究に有用と考えている。この結果は第17回日本泌尿器科学会, 2009年ヨーロッパ泌尿器科学会, 米国泌尿器科学会およびThe Prostate誌に発表した。

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。第2回ヤングリサーチグラントを受賞, 第97回日本泌尿器科学会総会で発表。今後, 前立腺癌と尿路上皮癌を中心に初代培養を用いて,

癌幹細胞の研究を継続していく予定である。

4) 神経泌尿器科, 女性泌尿器科に関する基礎的研究

(1) 過活動膀胱と腹圧性尿失禁との関連に関する基礎的研究

妊娠や出産に伴う陰部神経の損傷により, 腹圧性尿失禁を生じることはよく知られているが, 陰部神経の部分損傷が過活動膀胱を同時に誘発することを実験的に証明した。これは, 女性の尿失禁のなかで, 混合性尿失禁(腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁の両方を併発)が臨床的に最も多いことと一致する。以上の内容を2007年国際禁制学会(Rotterdam)ならびにAm J Physiol 2008; 294(5): 1510-16で発表した。

(2) 腹圧性尿失禁に対する自家骨格筋芽細胞移植療法の有用性に関する基礎的研究

尿失禁を呈するラットの尿道に人の大腿部から採取した骨格筋芽細胞を移植したところ, 尿失禁は改善した。その神経生理学的機序を2007年国際禁制学会(Rotterdam)ならびにInt Urogynecol J 2008; 19(9): 1229-34で発表した。

(3) 腹圧時の尿禁制における $\alpha 2$ アドレナリン受容体の役割に関する基礎的研究

尿禁制において $\alpha 1$ アドレナリン受容体が重要な役割を果たしていることがすでに証明されている。今回, 中枢における $\alpha 2$ アドレナリン受容体とグルタミン酸との関連について, 2008年米国泌尿器科学会(Orlando), 2008年アジア国際禁制学会(Kaohsiung)で発表した。

(4) 陰部神経損傷後の尿禁制代償機序に関する基礎的研究

出産後, 約3割の女性に腹圧性尿失禁が認められるが, およそ半年以内に消失する。一方, 妊娠や出産に伴う陰部神経の損傷は加齢とともにむしろ増悪する。このことは, 陰部神経損傷による尿道(閉鎖)機能障害を代償する機序が働いているものと推測される。この陰部神経損傷後の尿禁制代償機序について, 2008年日本泌尿器科学会(横浜)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I²⁵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被である。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 β -ラクタム系抗菌薬 (セフテ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テラムの併用療法について臨床研究をおこなっている。現在のところこの併用療法では下疳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 α 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 (ファーマナビゲーターシリーズ 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 2007; 20: 1215-20) 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の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 α 遮断薬が睡眠の質を上げることが報告 (臨床泌尿器科 2007; 61: 997-1001) した。

IV. 腎・内分泌・副腎腫瘍に関する研究 (古田希)

1. Preclinical Cushing 症候群 (PCS) 術後のステロイド補充に関する検討

PCS で手術を施行された 17 例を対象に、術後のステロイド補充に関する retrospective な検討を行った。ステロイド補充は 13 例に施行されており、1 例の長期補充例を除くと平均 33 週間で離脱していた。PCS はコルチゾールの自律性分泌があるため、健側副腎機能が抑制されていると、術後の副腎不全をきたす可能性がある。しかし、術前 ACTH が正常かつ副腎皮質シンチで健側の抑制所見がないものは術後のステロイド補充なしでも、副腎不全症状はなかった。また、低侵襲な腹腔鏡開放性手術では、術当日ハイドロコチゾンを減量しても問題は生じていない。PCS のステロイド補充は、術後の副腎不全を回避するという点で有用な方法であるが、症例と治療に応じた適正な補充療法の確立が必要と考えられた。

2. 原発性アルドステロン症 (PA) に対する ACTH 負荷副腎静脈サンプリング (AVS) の現状についての検討

PA の診断で手術を施行した症例を retrospective に検討し、局在診断における AVS の現状を検討した。対象は本症の 21 例で、CT, アドステロールシンチ, AVS が初診時すべてが施行されていた症例が 16 例で、うち 13 例は局在が一致していた。残りの 3 例中 2 例はシンチで局在がつかず、うち 1 例は CT でも描出されない径 8mm の腺腫で、AVS でのみ診断が可能であった。CT による局在と、シンチもしくは AVS の所見のどちらか一方が一致した 5 例に対しては、そのまま手術が施行された。内分泌学的に本症と診断され、CT による形態診断とシンチによる質的診断が一致した場合、その侵襲性を考慮すれば AVS は必ずしも必須な検査ではない。しかし、1cm 以下の小腫瘍では CT とシンチ

の診断率が著しく低下するため、微小腺腫に対する早期治療を考えれば、積極的に行うべき局在診断法と考えられた。

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おこなうこととなった。現在までに 12 例に本治療をおこなった。11 症例では陰茎海绵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」

2008 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。腫瘍研究では引き続きプロテオミクス、癌幹細胞を中心とした基礎研究や他施設共同での臨床研究で多くのプロジェクトが進行した。また、新しい前立腺癌細胞株の樹立に成功し、今後の研究が期待される。また、神経泌尿器科、女性泌尿器科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、副腎疾患の研究に取り組み、新しい知見を得ることが出来た。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) Saito S¹⁾, Murayama Y¹⁾, Pan Y¹⁾, Taima T¹⁾, Fujimura T^{2),3),4)} (Juntendo University), Murayama K^{2),3)} (Pacific Northwest Research Institute), Sadilek M³⁾ (University of Washington), Egawa S, Ueno S, Ito A¹⁾, Ishidoya S¹⁾, Nakagawa H¹⁾, Kato M¹⁾, Satoh M (Sen-dai Hospital), Endoh M¹⁾, Arai Y¹⁾ (Tohoku University). Haptoglobin- β chain defined by monoclonal antibody RM2 as a novel Serum marker for prostate cancer. *Int J Cancer* 2008; 123 (3): 633-40.
- 2) Furuta A, Kita M, Suzuki Y, Egawa S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Association of overactive bladder and stress urinary incontinence in rats with pudendal nerve ligation injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294 (5): 1510-6.
- 3) Furuta A, Jankowski RJ, Pruchnic R, Egawa S, Yoshimura N, Chancellor MB. Physiological effects of human muscle-derived stem cell implantation on urethral smooth muscle function. *Int Urogynecol J* 2008; 19(9): 1229-34.
- 4) Kyung Kim D, Jankowski RJ, Pruchnic R, de Miguel F, Yoshimura N, Honda M, Furuta A, Chancellor MB. In vitro and in vivo effect of lidocaine on rat muscle-derived cells for treatment of stress urinary incontinence. *Urology* 2008; 73 (2); 437-41.
- 5) Haga K¹⁾, Tomioka A¹⁾, Liao CP²⁾, Kimura T, Matsumoto H¹⁾, Ohno I¹⁾, Hermann K¹⁾, Logg CR¹⁾, Jiao J¹⁾, Tanaka M¹⁾, Hirao Y¹⁾, Wu H¹⁾, Kruse CA¹⁾, Roy-Burman P²⁾ (USC), Kasahara N¹⁾ (UCLA). PTEN knockout prostate cancer as a model for

- experimental immunotherapy. J Urol 2008; 181(1): 354-62.
- 6) Hayashi N, Urashima M, Kuruma H, Arai Y, Kuwao S, Iwamura M, Egawa S. The maximum tumour length in biopsy cores as a predictor of outcome after radical prostatectomy. BJU Int 2008; 101(2): 175-80.
- 7) 鈴木康之, 古田昭, 長谷川雄一. 過活動膀胱患者におけるデトルシトールの処方経験 新薬と臨 2008; 57(4): 490-7.
- 8) 車 英俊, 額川 晋, 馬場志郎, 前田忠計. 特集 新しいライフサイエンス 前立腺癌を認識する新規マーカータンパク質 化学工業 2008; 59(12): 955-60.
- 9) 成岡健人, 鈴木康之, 古田 昭, 遠藤勝久, 菅谷真吾, 額川 晋. $\alpha 1$ 受容体遮断薬(ナフトビジル)に抵抗性症状を有する前立腺肥大症患者に対するエビプロスタットの追加投与の臨床的検討. 泌紀 2008; 54(5): 341-4.
- 10) 山田裕紀, 木村高弘, 三木健太, 岸本幸一, 大石幸彦, 額川 晋, 森 豊. 腎温存手術後の患側残存腎機能評価における術前 99m Tc -MAG3 腎動態シンチグラフィの有用性. 泌紀 2008; 54(2): 89-93.
- 11) 佐々木裕, 額川 晋. 【外来がん化学療法の実践】外来化学療法の実践 泌尿器癌. 臨と研 2008; 85(3): 371-3.
- 12) 佐々木裕, 額川 晋. 【前立腺癌 診断と治療の新展開】限局癌治療の新展開 腹腔鏡下神経温存根治的前立腺摘除術. Pharma Med 2008; 26(8): 27-30.
- 13) 佐々木裕, 額川 晋. 【EAU/AUA/ASCO における泌尿器腫瘍のトピックス・進歩 2008】限局性前立腺癌の治療. 泌外 2008; 21(10): 1351-5.
- 14) 長谷川雄一, 鈴木康之, 額川 晋. 【二分脊椎の発生病態と予防および総合医療】当院における二分脊椎症患児の尿路管理の現状. 小児の脳神 2008; 33(1): 40.
- 15) 山本順啓, 額川 晋. 【限局性前立腺癌の grading と staging の update】限局性前立腺癌における grading と staging 上の問題点. 泌外 2008; 21(1): 3-5.

II. 総 説

- 1) 山崎春城. 【地域医療連携実践ガイドブック 医療連携の地域モデルを疾患別に厳選して収載!】がん前立腺がんの地域連携とクリティカルパス. 治療 2008; 90(3月増刊): 777 - 82.
- 2) 山崎春城. 病診連携促進講座 逆紹介/返送の実際 前立腺癌術後の長期管理. 日医新報 2008: 4410; 44-7.
- 3) 清田 浩, 木村高弘, 額川 晋. 【前立腺癌治療後の PSA 再発をいかにとらえるか】前立腺全摘除術後

- の PSA 再発の自然史. Urol View 2008: 6(2): 10-4.
- 4) 鈴木康之. 尿失禁に関連した手術 女性尿失禁の手術 TVT手術と TOT手術. 臨泌 2008; 62(6): 391-8.
- 5) 鈴木康之, 小杉 繁. 排尿障害教室 排尿直後の尿の観察が早期発見につながる 薬剤投与によって起こる排尿障害. 難病と在宅ケア 2008; 13(11): 59-62.
- 6) 鈴木康之. 各科領域からみた薬物による排尿障害. 排尿障害 2008; 16(1): 7.
- 7) 鈴木康之, 古田 昭, 長谷川雄一. 過活動膀胱患者におけるデトルシトールの処方経験. 新薬と臨 2008; 57(4): 490-7.
- 8) 鈴木康之. 【12Lesson で完全マスター 尿失禁 & 女性泌尿器科疾患のケア】尿失禁タイプ別症状のつかみ方と治療・ケア 切迫性尿失禁 男女で加齢とともに増える過活動膀胱. 泌ケア 2008; 冬季増刊: 99-118.
- 9) 古田 昭, 長谷川雄一, 鈴木康之. 【プライマリケアにおける下部尿路機能障害へのアプローチ】残尿測定と排尿機能の評価. Prog Med 2008; 28(6): 1407-11.
- 10) 長谷川雄一, 鈴木康之, 額川 晋. 二分脊椎の発生病態と予防および総合医療】当院における二分脊椎症患児の尿路管理の現状. 小児の脳神 2008; 33(1): 41-2.

III. 学会発表

- 1) 山崎春城, 佐々木裕, 木村高弘, 下村達也, 山田裕紀, 車 英俊, 三木健太, 額川 晋. 前立腺がん地域連携ネットワーク CaPMnet の構築 東京慈恵会医科大学附属病院における前立腺がん診療圏の検討. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月. [日泌会誌 2008; 99(2): 344]
- 2) 池本 庸, 山本順啓, 面野 寛, 梅津清和, 都筑俊介, 中條 洋. LUTS/BPH 男性における尿漏れの臨床的検討. 第 73 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9月.
- 3) 池本 庸. 長期(25年)経過観察した Kallmann 症候群の 1 例. 第 27 回日本アンドロロジー学会. 京都, 7月.
- 4) 鈴木正泰, 田代和也, 伊藤博之, 宇都宮拓治, 田中克幸, 渡辺 聡. 厚木市前立腺癌検診 4 年間の成績. 第 73 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9月.
- 5) 鈴木康之. (セミナー)高齢者の夜間頻尿対策. 第 58 回日本泌尿器科学会中部総会. 大津, 11月.
- 6) 古田 希, 小出晴久, 佐々木裕, 山田裕紀, 長谷川雄一, 木村高弘, 車 英俊, 額川 晋. Preclinical Cushing 症候群術後のステロイド補充に関する臨床的検討. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4月. [日

泌会誌 2008 ; 99(2) : 281]

- 7) 遠藤勝久, 清田 浩, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 成岡健人, 細部高英(細部医院), 讃岐邦太郎. 男子淋菌性尿道炎由来淋菌に対する各種抗菌薬の感受性 - 1999 ~ 2008 年分離株の比較 -. 第 21 回日本性感染症学会学術大会. 東京, 12 月.
- 8) 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, 吉元ちえ子, 鎌田裕子, 車英俊, 額川 晋, 大西哲郎. 免疫組織化学的手法による両側腎細胞癌の染色性に関する検討. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月. [日泌会誌 2008 ; 99(2) : 339]
- 9) 富田雅之, 赤阪雄一郎, 古田 希, 岸本幸一, 山本裕康, 波多野孝史, 山田裕紀, 下村達也, 小池祐介, 額川 晋. 慈恵医大附属病院における 35 年間の腎移植症例の検討. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月. [日泌会誌 2008 ; 99(2) : 477]
- 10) 車 英俊, 木村高弘, 鎌田裕子, 鷹橋浩幸, 下村達也, 三木 淳, 佐々木裕, 三木健太, 額川 晋. (シンポジウム)新規前立腺癌マーカー-SND1 の抗体は免疫染色において臨床的意義のある癌を染め分けることができるか. 第 24 回前立腺シンポジウム. 東京, 12 月.
- 11) 三木健太. (パネルディスカッション: 症例より学ぶ—前立腺がん)3. 小線源療法(ブラキセラピー)の特徴と役割. 第 73 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9 月.
- 12) Furuta A, Kaiho Y, Kita M, Suzuki Y, Egawa S, Chancellor MB, Yoshimura N. Noradrenergic mechanisms in the urethral continence reflex controlling urethral smooth muscle and striated muscle function in rats. 103rd Annual Scientific Meeting of the American Urological Association. Orland, May.
- 13) Furuta A, Ichyanagi N, Matsumoto Y, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N, Chancellor MB. Role of $\alpha 2$ -adrenoceptors and glutamate receptors in the control of external urethral sphincter activity during urethral continence. 103rd Annual Scientific Meeting of the American Urological Association. Orland, May.
- 14) 木村高弘, 車 英俊, 鎌田裕子, 鷹橋浩幸, 下村達也, 山田裕紀, 佐々木裕, 三木健太, 清田 浩, 山崎春城, 額川 晋. 新規前立腺癌関連連蛋白質 TT902 の前立腺癌における発現および機能の解析. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月. [日泌会誌 2008 ; 99(2) : 231]
- 15) 木村高弘, 平岡 圭¹⁾, 芳賀和徳¹⁾, 清田 浩, 大橋十也, 衛藤義勝, 額川 晋, 笠原典之¹⁾(UCLA). Improvement of transduction efficiency of rcr vec-

tor by complexation of polybrene and chondroitin sulfate C. 第 14 回日本遺伝子治療学会. 札幌, 6 月.

- 16) 長谷川雄一, 上岡克彦. 二期の口腔粘膜利用尿道形成術(Bracka's 手術)の臨床的検討. 第 17 回小児泌尿器科学会総会. 高松, 7 月. [日小児泌会誌 2008 ; 17(1) : 89]
- 17) 三木 淳, 古里文吾, 木村高弘, 車 英俊, Rhim JS, 額川 晋. 前立腺由来テロメラーゼ導入不死化細胞株, および前立腺癌手術後検体における幹細胞マーカー, CD133, CXCR4 の同定. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月. [日泌会誌 2008 ; 99(2) : 379]
- 18) 佐々木裕, 三木 淳, 讃岐邦太郎, 木村高弘, 額川 晋. 腹腔鏡下前立腺全摘除術における尖部処理の工夫. 第 21 回日本内視鏡学会総会. 横浜, 5 月.
- 19) 吉良慎一郎, 佐々木裕, 木村高弘, 三木健太, 古田希, 清田 浩, 額川 晋. 当科における HoLEP・HoLAP の治療経験. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月. [日泌会誌 2008 ; 99(2) : 361]
- 20) 讃岐邦太郎, 波多野孝史, 岸本幸一, 並木 珠, 原田潤太, 山崎春城, 額川 晋. 前立腺癌局所診断における MRI 拡散強調画像の有用性に関する検討. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月. [日泌会誌 2008 ; 99(2) : 389]

IV. 著 書

- 1) 鈴木康之. 排尿日誌の活用法. ファーマナビゲーター10: 下部尿路機能障害編. 柿崎秀宏, 吉田正貴編. 大阪: メディカルレビュー社, 2008. p.282-7.
- 2) 鈴木康之. 各種質問票の有用性と課題 6. 症状・困窮度の評価—質問票の有用性と課題—. 山口 脩, 西沢理編. New concepts of BPH/LUTS 2008. 東京: リッチヒルメディカル, 2008. p.57-60.
- 3) 鈴木康之. 排尿障害: 尿失禁 過活動膀胱, 神経因性膀胱. 福井次矢監修. 新赤本: 家庭の医学. 第 6 版. 東京: 保健同人社, 2008. p.1126-31.
- 4) 鈴木康之. 夜尿症. 福井次矢監修. 新赤本: 家庭の医学. 第 6 版. 東京: 保健同人社, 2008. p.1267.
- 5) 遠藤勝久, 小野寺昭一. 性感染症(淋菌). 山口恵三, 戸塚恭一編. KEY WORD 感染症. 第 2 版. 東京: 先端医学社, 2008. p.84-5.

V. その他

- 1) 遠藤勝久. 【泌尿器科外来ベストナビゲーション】尿路・性器の炎症性疾患【尿路性器結核】無菌性膿尿の患者です. 尿培養で結核菌が検出されました. 対処と処方について教えてください. 臨泌 2008 ; 62(4) : 75-7.
- 2) 遠藤勝久. 【泌尿器科外来ベストナビゲーション】尿路・性器の炎症性疾患【カンジダ感染】寝たきりの高

齢者が発熱しました。全身検索を行ったところ、尿培養によりカンジダを検出しました。対処と処方について教えてください。臨泌 2008; 62(4): 78-9.

3) 遠藤勝久. 【泌尿器科外来ベストナビゲーション】尿路・性器の炎症性疾患【淋菌性尿道炎】淋菌とクラミジアの混合感染が疑われる患者です。対処と処方について教えてください。臨泌 2008; 62(4): 90-4.

4) 築田周一, 伊藤博之, 富田雅之, 和田鉄郎, 波多野孝史, 岸本幸一, 額川 晋. TIP(バクリタキセル, イフォマイド, シスプラチン)療法が奏功した脳転移を有する再発性精巣腫瘍の1例. 泌紀 2008; 54(1): 43-6.

5) 小池祐介, 小杉 繁, 山本順啓, 下村達也, 池本 庸, 鷹橋浩幸. 初診時に陰茎転移が認められた前立腺癌. 臨泌 2008: 62(3); 2513.

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, 網膜剥離, 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, 網膜剥離, 分子生物学
准教授: 高橋現一郎	緑内障, 視野
准教授: 仲泊 聡 <small>(国立身体障害者リハビリテーションセンターに出身)</small>	神経眼科, 視野, 色覚
准教授: 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, 網膜剥離, 視覚電気生理
講 師: 神前 賢一	硝子体, 網膜剥離, 視覚電気生理
講 師: 酒井 勉	黄斑変性, ぶどう膜, 神経眼科
講 師: 林 孝彰	色覚, 遺伝性網脈絡膜・視神経疾患, 黄斑変性
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
講 師: 久米川浩一	黄斑変性

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。

Lanthony 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 χ^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. 全身の悪性腫瘍に伴う眼症状について概説し、眼窩ならびに脈絡膜への転移性腫瘍、外眼部、眼内悪性リンパ腫、傍腫瘍性症候群の臨床像について詳細に述べた。眼窩腫瘍摘出術における術前のプランニング、手術法、術中合併症の対策について著書に記述した。

2. 稀な眼窩原発の悪性孤立性線維性腫瘍を報告した。

III. 生化学部門

1. 網膜変性とナノ化神経保護因子

我々は第112回日本眼科学会総会において、RCSラットにおける色素上皮由来因子 (pigment epithel derived factor; PEDF) 徐放化システム (ナノスフェア) の視細胞保護効果につき発表した。今回、ロドプシン遺伝子変異により視細胞変性をきたすP23Hラットに対する色素上皮由来因子 (PEDF) ナノスフェアの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2, 4, 週目で、対照群と比較して視細胞数、視細胞外節の形態、ミュラー細胞の活性化に相違はみられなかった。徐放性 PEDF ナノスフェアは、P23Hラットに対し、視細胞保護効果を示さないと考えられた。

2. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎に対する徐放性ステルス型ナノステロイド製剤の効果

我々は第108回日本眼科学会において、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) におけるリン酸ベタメタゾン (BP) を封入した PLGA (ポリ乳酸グリコール酸) /PLA (ポリ乳酸) ナノスフェア (ナノステロイド: NS) の治療効果を報告した。今回、炎症局所への集積性をさらに高める目的で、PEG-PLA ブロックポリマーを用いたステルス型ナノステロイド (ステルス NS) を作製し、EAU にお

ける炎症局所への集積効果と治療効果を検討した。その結果、ステルス NS は NS に比して EAU の炎症部位へより効果的に集積し、有意な治療効果を示した。ステルス NS は新規ステロイド DDS 製剤として有用であることが示唆された。

IV. 眼球運動部門

視覚皮質における両眼加重について検討するため、片眼と両眼で視覚刺激をおこな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示した。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おこなわれていることが示唆された。

V. 神経眼科部門

1. エンドセリンは強力な血管収縮作用を有する生理活性物質として知られており、肺高血圧、心不全、腎不全との関連が指摘されている。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 とエンドセリンとの間に関連があるか検討した。その結果、血漿中のエンドセリンの上昇が NAION の発症と有意に関連があることが示された。血漿中のエンドセリンの上昇は NAION 発症の重要な危険因子である可能性がある。

2. 糖尿病における瞳孔反応の評価、眼性斜頸の診断について概説し、視神経網膜炎の治療、瞳孔不同の鑑別診断、眼瞼下垂の手術について解説した。神経眼科的診断法について耳鼻咽喉科ならびに脳神経外科領域の著書に記載し、医学生、薬学生向けの教科書で神経眼科、一般眼科について概略を記述した。

3. 全身性エリテマトーデス患者における重篤な視神経炎を報告した。早期のステロイドパルス療法は全身性エリテマトーデスに合併する重篤な視神経炎に有効であった。神経眼科的疾患における網膜病変の光干渉断層計の特徴について、抗アクアポリン抗体陽性視神経炎の臨床像について報告した。

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) を積極的にやっている。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ない、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 3mm の創口からの超音波乳化吸引術が主流である。しかし、我々は灌流系と吸引系を別々に分けることにより、1.5mm 以下の創口 (サイドポート) から、水晶体を乳化吸引する極小切開白内障手術を考案した。本術式は、単に小さい創口から白内障手術が可能というばかりでなく、従来の超音波乳化吸引装置を使用して行なえることが可能で、新たに高価で特別な器具を購入する必要がないというメリットがある。残念ながら、現在は 1.5mm 以下の創口から水晶体摘出が可能であっても、眼内レンズを挿入するには、2.2~3.0mm 程度に創口を拡大する必要がある。今後、極小切開白内障手術用に、1.5mm 以下から眼内レンズを挿入可能になれば、本術式が中心となることが予想される。しかし、未だに完成された術式ではなく、今後も使用器具、お

よび器械の改良をすすめ、より安全で、効率の良い極小切開白内障手術を目指す。

3. 眼内レンズと術後視機能

1) 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。

(1) グリスニング

アクリルレンズには、術後レンズ内にグリスニング (小さな輝点) が生じるというが知られている。以前われわれは、アクリルレンズに熱を加えることにより、実験的にグリスニングを生じさせることが可能であることを報告した。そこで、各種アクリルレンズに様々な条件の熱を加え、グリスニング発生の比較検討を行なっている。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。

(2) 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。

2) 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なう。

3) 多焦点眼内レンズ

以前から屈折型の多焦点眼内レンズが存在していたが、コントラスト感度の低下やグレア・ハローといった術後視機能の低下が指摘されあまり普及しなかった。しかしながら、新世代の多焦点眼内レンズが開発され、屈折型と回折型の 2 つに大別される。以前の多焦点眼内レンズに比べ、コントラスト感度

が改善され、またグレア・ハローも軽減し、良好な手術成績が報告されている。現在、数種類の多焦点眼内レンズが販売され、各レンズにおいて利点・欠点がある。当院でもそれら数種の多焦点眼内レンズを使用することが可能であり、それぞれのレンズの長所を最大限に引き出し、より良好な術後視機能を得られる使用法を検討する。

4) 乱視矯正眼内レンズ

2009年に日本においても乱視矯正眼内レンズの認可を得た。このレンズは日頃より使用しているアクリルシングルピースレンズに柱面度数を追加したレンズである。近年の極小切開白内障手術の広がりにより、惹起乱視がほとんど発生しない精度の高い白内障手術が可能になってきたことで、術後視機能の向上に乱視矯正が大きな意味を持つことになった。このレンズ特性をきちんと把握した上で適切に使用し、最大限に術後視機能を向上させるべく、乱視矯正眼内レンズの有用性を検討する。

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泡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、コンピューター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。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が7mmの眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。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 α モクローナル抗体治療による視機能の改善

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 α 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。病早期や手術時に導入することにより、視力予後の改善が得られる可能性がある。

2. 視神経網膜炎を呈した眼トキソカラ症

眼トキソカラ症の代表的な臨床病型として、眼内炎型、後極部肉芽腫型、周辺部腫瘤型が知られているが、非定型型である視神経網膜炎の報告は比較的稀である。今回、視神経網膜炎で発症し、血清中の抗体検索で眼トキソカラ症と診断できた1例を報告した。

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ない、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、テラアキュイティカード(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、神奈川リ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, Shikishima K, Matsushima M, Tsunooka H. Endothelin-1 in ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2008; 115(7): 1262.
- 2) 松田弘道, 丹治麻子, 酒井 勉, 吉田正樹, 敷島敬悟. ステロイドパルス療法が奏効した全身性エリテマトーデスに伴う重篤な視神経炎の1例. *神経眼科* 2008; 25(3): 365-9.
- 3) 松田英樹, 敷島敬悟, 常岡 寛. 眼窩内木片異物の1例. 第50回日本産業・労働・交通眼科学会予稿集 2008; 50: 11.

II. 総説

- 1) 常岡 寛. 教育講演I: これからの白内障手術. *日視能訓練士協誌* 2008; 37: 11-8.
- 2) 常岡 寛. 眼内レンズセミナー: Bimanual フェイコ. *あたらしい眼科* 2008; 25(4): 501-2.
- 3) 敷島敬悟. 眼窩腫瘍・炎症性疾患の診断と治療 最近の話題. *神経眼科* 2008; 25(4): 449-50.
- 4) 敷島敬悟. 【“くび”の姿勢異常】眼性斜頸. *脊椎脊髄ジャーナル* 2008; 21(12): 1207-12.
- 5) 敷島敬悟. 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 糖尿病検査学の進歩 糖尿病関連諸検査 測定法, 臨床的意義, 評価法 機能検査 瞳孔反応. *日臨* 2008; 66(増刊4新時代の糖尿病学(2)): 516-9.

III. 学会発表

- 1) 渡辺友之, 酒井 勉, 神野英生, 林 孝彰, 渡辺 朗, 常岡 寛. 加齢黄斑変性に対するベバシズマブ併用光線力学療法の効果. 第47回日本網膜硝子体学会総会. 京都, 11月.
- 2) 白井 浩, 酒井 勉, 神野英生, 林 孝彰, 渡辺 朗, 常岡 寛. 視力良好なポリプ状脈絡膜血管症に対する光線力学療法の治療成績. 第62回日本臨床眼科学会. 東京, 10月.
- 3) 岡本俊記, 酒井 勉, 神野英生, 常岡 寛. 視神経

- 網膜炎を呈した眼トキソカラ症の一例. 第42回日本眼炎症学会. 福岡, 7月.
- 4) 酒井 勉, 神野英生, 常岡 寛. インフリキシマブ投与後に視力が改善したパーチェット病の3例. 第42回日本眼炎症学会. 福岡, 7月.
 - 5) 神野英生, 酒井 勉, 常岡 寛, 斎藤三郎. 実験的アレルギー性結膜炎モデルにおけるIL-31の影響. 第112回日本眼科学会総会. 横浜, 4月.
 - 6) 岡野喜一郎, 酒井 勉, 神野英生, 秋山悟一, 常岡寛. 徐放性色素上皮由来因子ナノスフェアの視細胞変性モデルにおける保護効果. 第112回日本眼科学会総会. 横浜, 4月.
 - 7) 酒井 勉, 神野英生, 岡野喜一郎, 秋山悟一, 常岡寛, 斎藤三郎, 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕. 実験的ぶどう膜炎に対する徐放性ステルス型ナノステロイド製剤の効果. 第112回日本眼科学会総会. 横浜, 4月.
 - 8) Okano K, Sakai T, Akiyama G, Kohno H, Tsuneoka H. Prolonged protective effect of pigment epithelium-derived factor-loaded nanoparticles (PEDF-NPs) in Royal College of Surgeons (RCS) rats. 2008 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, Apr.
 - 9) Kohno H, Sakai T, Tsuneoka H, Saito S. Instillation of IL-31 aggravates allergic conjunctivitis in a murine model. 2008 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, Apr.
 - 10) Sakai T, Ishihara T, Higaki M, Mizushima Y, Tsuneoka H. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with stealth nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. International Symposium on Uveitis 2008. Konstanz, Sept.
 - 11) 常岡 寛. 超音波白内障手術入門コース: 核乳化吸引装置や水晶体核動態の特性を知ろう. 第62回日本臨床眼科学会. 東京, 10月.
 - 12) Tsuneoka H. How to start MICS, selection of cases and precaution. 30th International Seminar in Micro Incision Cataract Surgery. Riyadh, Oct.
 - 13) Tsuneoka H. How to implant an acrysof IOL® Through a 2.2mm incision – wound assisted implantation. 30th International Seminar in Micro Incision Cataract Surgery. Riyadh, Oct.
 - 14) Tsuneoka H. How to perform the safety micro co-axial phaco. 30th International Seminar in Micro Incision Cataract Surgery. Riyadh, Oct.
 - 15) Tsuneoka H. How to perform the minimally invasive bimanual micro phaco – in the bag phaco. 30th International Seminar in Micro Incision Cata-

ract Surgery. Riyadh, Oct.

- 16) Tsuneoka H. How to prevent the thermal burn in bimanual micro phaco surgery. 30th International Seminar in Micro Incision Cataract Surgery. Riyadh, Oct.
- 17) Tsuneoka H. Bimanual micro phaco surgery and IOL implantation through 1.7 mm incision. Taiwanese Society of Cataract and Refractive Surgeons (TSCRS). Taipei, June.
- 18) 常岡 寛. 小切開同時手術のQuality Management. 第47回日本白内障学会・第23回日本眼内レンズ屈折矯正手術学会総会. 東京, 6月.
- 19) 常岡 寛. 眼内レンズ. 第112回日本眼科学会総会. 横浜, 4月.
- 20) 小笠原幹英, 酒井 勉, 敷島敬悟, 佐藤浩則, 高峰夫(新潟大), 田中恵子(金沢医大). 視神経炎発症25年後に脊髄炎を呈した抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎の1例. 第46回日本神経眼科学会総会. 新潟, 10月.

IV. 著 書

- 1) Tsuneoka H. Implantation of new hoya-IOL, Y-60H, through a 1.7 mm corneal incision. In: Garg A, Rosen E eds. Instant Clinical Diagnosis in Ophthalmology: Lens Diseases. New Delhi: Jaypee Brothers, 2009. p.291-300.
- 2) 常岡 寛. 水晶体疾患: 白内障, 点眼薬一覧: 白内障点眼薬一覧. 根本昭編. 眼科プラクティス23: 眼科薬物治療 A to Z. 東京: 文光堂, 2008. p.103-4, 637.
- 3) 常岡 寛. 白内障: 安全で低侵襲なバイマニユアル・フェイコ, 極小切開創からの確実なIOL挿入法. 樋田哲夫, 江口秀一郎編. 眼科診療のコツと落とし穴1: 手術-前眼部. 東京: 中山書店, 2008. p.96-7, 112-3.
- 4) 敷島敬悟. 第10章 神経眼科, 第12章 視野. 松橋正和編. よくわかる病態生理13: 眼疾患. 東京: 日本医事新報社, 2009. p.158-71, 184-7.
- 5) 敷島敬悟. 眼窩腫瘍摘出術のコツ. 樋田哲夫, 江口秀一郎編. 眼科手術のコツと落とし穴2: 手術-後眼部, 眼窩, 付属器. 東京: 中山書店, 2008. p.168-70.

V. その他

- 1) 常岡 寛. 良好な眼底視認の世界を演出する“新素材アクリルIOL”(第31回日本眼科手術学会総会ランチョンセミナー). Leader's Voice 2008; 14
- 2) 常岡 寛. 学会トピックス: 第31回日本眼科手術学会総会-シンポジウム「極小切開白内障手術による同時手術」. 日眼会誌 2008; 112(5): 489.
- 3) 常岡 寛. からだの質問箱: 左目が「後囊白内障」.

読売新聞 2009.

4) 常岡 寛. 北原健二先生追悼記. 眼科 2009; 51 (3): 347.

5) 常岡 寛. 会員追悼: 北原健二先生を悼む. 東京都眼科医会報 2009; 206: 2.

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: 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ー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はデータベースに記録され, 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 例が行われておる。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。くわえて本年度より聴神経腫瘍手術も開始し、経後頭蓋窩法、経中頭蓋窩法、経迷路法のアプローチを症例に応じて使い分けて行っている。

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。

神経耳科領域では、前庭誘発筋電位 (VEMP) を取り入れ、球形嚢の機能評価を前庭神経炎、メニエール病、原因不明の浮動性めまい症例等に行い、詳細な診断や治療に役立てている。また疾患別の VEMP による球形嚢異常の割合やまたメニエール病の発作期と非発作期、病期に応じての VEMP 異常の出現率なども検証している。内リンパ水腫推定検査として、遅発性内リンパ水腫疑い症例にはフロセミド負荷 VEMP 等も積極的に行っている。

内耳性めまいの中で多く見受けられる 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、半規管結石症に対しては理学療法を施行している。また中枢性疾患におけるふらつきや偏倚傾向、めまい症状のある症例に対し、神経耳科的精査を行い責任病巣について神経内科医とディスカッションし診断を行っている。現在は神経内科とともに SPECT による脳血流の解析により前庭皮質の局在や前庭系からの大脳皮質への投射の研究をすすめている。

さらに、JAXA の宇宙飛行士の選抜にあたっては、神経耳科班で第三次試験を筑波宇宙センターでおこなった。回転椅子を用いた「コロオリ刺激」による動揺病の誘発検査により、宇宙飛行士の適性試験をおこなった。

II. 鼻科領域

鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術 (ESS) の

症例および術後経過に関する前向き研究を行い、難治性因子に関するデータを中心に解析している。副鼻腔腫瘍のみでなく、髄液漏、頭蓋底腫瘍や下垂体腫瘍に対する手術など、頭蓋底手術を含めた 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ナビゲーション手術を施行し、問題点・改良点を抽出した。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特に *Alternaria* 由来の Aspartate protease の関与、また黄色ブドウ球菌スーパー抗原の関与を検討した。慢性副鼻腔炎の難治化因子の解明を目的として、鼻腔ポリープ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、ウイルス感染に関連する遺伝子の発現が異なることを明らかにした。現在そのメカニズムの解明を目的として遺伝子発現制御機構の検討を行っている。

III. 頭頸部腫瘍領域

現在の当院における頭頸部癌治療の主体としては、①手術②RT (放射線治療) ③CRT (放射線化学療法併用療法) である。治療の選択としては、それぞれ各癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Status 等のこれらの要因を考慮した上、また頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。

手術における特徴としては、通常の進行癌に対する根治手術 (例えば下咽頭癌に対する咽頭喉頭全摘・遊離空腸再建術や喉頭癌に対する喉頭全摘術等) を施行しているが、機能温存治療として、可能な症例に対しては特に発声機能温存目的にて、積極的に喉頭温存手術 (下咽頭部分切除術・遊離皮弁再建術や喉頭部分切除術) を行い、喉頭温存率、生存率の両面において良好な成績を得ている。保存的療法や進行癌に対する後治療として、RT 治療や CDDP・5FU 併用による CRT 治療を行い良好な成績を得ている。

診断においては、NBI 内視鏡を日常診療に用いて、中下咽頭表在癌の診断・治療を行い、早期癌の診断・治療に役立てている。

研究面においては、手術の際に摘出した標本から DNA を抽出し、分子標的薬のターゲットとなる EGFR の発現性を見て、それらを今後の研究面や臨床面に応用できるような基礎となる研究を行っている。また今後は、中咽頭癌、口腔癌等の発現に関与していると言われているヒト乳頭腫ウイルス (HPV) の発現を調査する臨床研究や癌ワクチン療

法の治験等の臨床面，研究面の様々な分野での癌治療に関わる取り組みを行っていく予定である。

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，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にマイクロフラップ法を用いたラリンゴマイクロサージャリー（LMS）をおこなっている。平成20年11月の第60回日本気管食道科学会において声帯嚢胞に対する外来日帰り手術治療法の報告を行った。喉頭ファイバーおよびストロボスコープ所見のみでなく，手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index（VHI）を用いた評価による比較を行うことにより，手術適応および術式決定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の声帯内注入術による外来日帰り手術を行ってきた。その結果，アテロコラーゲンの声帯内注入術の適応・限界が見えてきた。アテロコラーゲンの声帯内注入術の限界と考えられる症例に対しては，喉頭枠組み手術を積極的に行っている。

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。ボツリヌス治療症例の統計を平成21年5月の第110回日本耳鼻咽喉科学会にて発表予定である。

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。

また平成21年2月16日には，慈恵医大附属病院のリスクマネージメント教育・研修「嚥下障害の勉強会」にて講習を行った。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

遠隔医療は，医療資源不足が大きく関わる医療崩壊の対策の一つとして注目されている。

一方，我が国の睡眠医療は北米に比較し10-15年の遅れがあるとされている。その原因として，専門医師，技師の不足，十分ではない診療報酬とコスト

のアンバランス，夜間業務の人手不足，さらに睡眠障害患者は多様な訴え，合併症があり，性と対応できる様々な診療科の知識などがあげられる。

太田睡眠科学センターでは従来，耳鼻咽喉科だけではなく精神科，呼吸器内科，循環器内科，小児科，歯科など非常勤医師も含め，多様な対応が可能な体制を目指してきたが，患者の受診は増加を続け，新しい対応が求められている。そこで，今年度より日本睡眠学会で取り上げられる「Telesomnology：遠隔睡眠医学」の応用版として，ITを使った遠隔睡眠診療，遠隔睡眠検査をおこなう。臨床研究項目としては，

- 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に加え多くの診療科の知識を統合をめざし
- 遠隔睡眠医療：Telesomnologyの発展をテーマに取り上げる。

睡眠はアレルギー性鼻炎やGERD等，耳鼻咽喉科の領域の疾患でも病態に大きな関わりをもつことが明らかになりつつある。多くの先生の睡眠医療への参加を歓迎している。

「点検・評価」

耳科領域手術に関しては中耳疾患のみでなく側頭骨錐体尖部病変，頭蓋底病変，内耳道病変に対する手術手技の工夫・開発や成績の評価を行った。また中耳真珠腫，癒着性中耳炎，滲出性中耳炎の成因ならびに治療に関して，中耳粘膜機能や耳管機能などの観点からの研究が計画どおりに行われ，中耳粘膜再生の研究，表皮細胞の三次元培養法の確立，遺残真珠腫上皮の自然消滅を目指した遺伝子治療など基礎的実験を行われ，国内外の関連学会よりシンポやパネルへの参加要請も多い。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20例を越える経験をした。第24回耳手術研修会を開催し全国から集まった20名の医師の研修を行った。

鼻科領域については当教室で開発した内視鏡下鼻内手術（ESS：Endoscopic Sinus Surgery）の術式の適応拡大を行い，眼窩壁骨折，下垂体手術，鼻・副鼻腔腫瘍や頭蓋底病変なども対象疾患とした。またNavigation surgeryも多数経験できた。基礎

研究では難治疾患である好酸球性副鼻腔炎の病態解明において、T-cellの関与ならびに真菌の関与などについても継続して検討した。アレルギー分野では学内や国内のアレルギー研究施設との連携でスギ花粉症の治療や好酸球の研究も行えた。またアレルギー性鼻炎患者のQOLの向上を目的とした治験計画も進めた。当教室で開発されたESSの研修のため、全国から医師32名の参加のもと手術研修会を開催した(2008年で第16回を数える)。また韓国の医師のためのESS研修会も2008年で第12回目が開催され15名の参加があった。

頭頸部腫瘍領域では血管内治療(interventional radiology: IVR)の頭頸部癌への応用を行うと同時に化学療法同時併用放射線療法を行い機能温存を図る工夫も行っている。また外来での治療が可能な内服薬(TS-1)を中心とした複合的な外来ベースの化学療法を試み、患者のQOLを上げる努力をしている。

喉頭・音声領域では日帰り手術としての喉頭疾患への手術の確立を目指している。反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術の症例数も増え成績も安定している。また痙攣性発声障害に対するボツリヌス toxin 注射も良好な症状改善が認められている。

睡眠時無呼吸においては精神神経科、呼吸器外科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来とPSGのための専用ベッド(2床)が稼働している。現在はとくに顎顔面形態について画像処理を行い、軟組織と骨組織の点から分析や、鼻閉が睡眠時の無呼吸に及ぼす影響の検討が行えた。また文部省科研費も基盤研究、若手研究と計10題が交付を受けた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kojima H, Tanaka Y, Yaguchi Y, Miyazaki H, Murakami S, Moriyama H. Endoscope-assisted surgery via the middle cranial fossa approach for a petrous cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx* 2008; 35(4): 469-74.
- 2) Kojima H, Yaguchi Y, Moriyama H. Middle ear hemangioma: A case report. *Auris Nasus Larynx* 2008; 35(2): 255-9.
- 3) Haruna S(Dokkyo Univ), Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology* 2009; 47(1): 66-71.
- 4) Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D, Mori E, Nakajima T, Yoshida T, Kojima J, Chiba S, Ootori N, Moriyama H. Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 146(Suppl. 1): 77-81.
- 5) Plager DA, Henke SA, Matsuwaki Y, Madaan A, Squillace DL, Dierkhising RA, Kita H. Pimecrolimus reduces eosinophil activation associated with calcium mobilization. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149(2): 119-26.
- 6) Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009 Mar 2. [Epub ahead of print].
- 7) Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, Haruna S, Moriyama H. Correlation between the prostaglandin D(2)/E(2) ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma. *Allergol Int* 2008; 57(4): 429-36.
- 8) Mori E, Kojima H, Wada K, Moriyama H. Middle ear adenoma diagnosed by recurrent facial paralysis. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(1): 75-8.
- 9) Hatano A, Nakajima M, Kato T, Moriyama H. Craniofacial resection for malignant nasal and paranasal sinus tumors assisted with the endoscope. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36(1): 42-5.
- 10) Kawasaki N, Suzuki Y, Kato T, Tsuboi K, Matsumoto A, Kashiwagi H. Metastatic hypopharyngeal and esophageal cancer to a percutaneous endoscopic gastrostomy site. *Esophagus* 2008; 5(3): 155-6.
- 11) 小島博己, 山本和央, 力武正浩, 山口展正, 森山 寛. 最近の中耳結核症例の検討. *耳鼻咽喉科展望* 2008; 51(1): 108-15.
- 12) 波多野篤, 遠藤朝則, 力武正浩, 重田泰史, 宇井直也, 加藤孝邦. 翼口蓋窩近傍腫瘍に対する手術アプローチ法の検討. *耳鼻展望* 2008; 51(5): 286-93.
- 13) 波多野篤, 宇井直也, 重田泰史, 飯村慈朗, 力武正浩, 遠藤朝則, 木村晁弘. 深頸部膿瘍の臨床的検討—膿瘍の進展様式とその切開法に関して—. *耳鼻展望* 2009; 52(1): 23-33.
- 14) 鴻 信義. 画像ナビゲーションシステムを用いた内視鏡下鼻副鼻腔手術—先進医療としての現状と問題点. *耳鼻展望* 2008; 51(5): 374-378.
- 15) 鴻 信義. 頭蓋底疾患に対する内視鏡下鼻内手術.

耳鼻展望 2009; 52(1): 43-7.

- 16) 千葉伸太郎. 通年性アレルギー性鼻炎患者における睡眠の質に関する検討. 睡眠医療 2008; 2(3): 337-42.
- 17) 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. Otol Jpn 2008; 18(5): 648-53.
- 18) 田中康広, 小島博己, 吉田隆一, 内水浩貴, 山本和央, 森山 寛. 鼓膜緊張部癒着に対する cartilage tympanoplasty の有用性. 耳鼻展望 2009; 52(1): 16-22.
- 19) 宮崎日出海, 中富浩文, 森山 寛. 聴神経腫瘍に対する Minimally Invasive Retrosigmoid Approach: Tear drop Euro coin hole technique の経験と紹介. Otol Jpn 2008; 18(5): 675-81.
- 20) 内水浩貴, 歌橋弘哉, 森山 寛. 学童期の滲出性中耳炎患者に対するアデノイド切除術の有用性. Otol Jpn 2008; 18(3): 176-81.
- 21) 飯村慈朗, 平林秀樹, 春名眞一. 当科におけるナビゲーションシステムを用いた内視鏡下鼻内副鼻腔手術. 耳鼻展望 2008; 51(5): 326-9.
- 22) 飯村慈朗, 今野 涉, 小泉さおり, 安村佐都紀, 浅井正嗣, 平林秀樹, 春名眞一. 診断に苦慮した喉頭サルコイドーシスの 1 症例. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2008; 111(11): 701-4.
- 23) 青木謙祐, 別府 武, 川端一嘉, 山本智理子. 進行癌初回治療としての化学(放射線)療法の役割と限界手術標本病理像から見た化学(放射線)療法の効果術前化学療法と化学放射線治療(同時・異時)を施行した症例の摘出標本の検討. 耳鼻と臨 2008; 54(Suppl. 1): S40-8.
- 24) 中山次久, 小森 学, 高柳博久, 米本友明, 松脇由典. アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 (AFRS) の検討. 耳鼻展望 2008; 51(2): 82-91.
- 25) 小森 学, 中山次久, 高柳博久, 米本友明. 好酸球性副鼻腔炎の治療中に発症した Churg-Strauss 症候群の 1 例. 耳鼻展望 2008; 51(2): 99-103.
- 26) 山本耕司, 富谷義徳, 添田一弘, 月館利治, 飯野 孝, 小森敦史, 澤田弘毅. めまいを主訴とした Arnold-Chiari 奇形の 1 症例. 耳鼻展望 2008; 51(2): 104-9.
- 27) 山本耕司, 加藤孝邦, 鴻 信義, 吉村 剛. 上顎に発生した歯原性粘液腫の 1 症例. 耳鼻展望 2008; 51(3): 140-4.
- 28) 高宮優子, 飯村慈朗, 今野 涉, 月館利治, 深美 悟, 平林秀樹, 春名眞一. 眼窩尖端部へ進展した副鼻腔真菌症の 1 症例. 耳鼻展望 2008; 51(5): 308-13.
- 29) 塚本裕介, 佐野知恵美, 大西雄英, 森下仁史, 有坂岳大, 佐藤一道, 外木守雄, 山根源之, 山本耕司, 小林小百合, 吉田隆一, 中島庸也. 無歯顎高齢者の閉塞型

睡眠時無呼吸症候群に対し口腔内装置を用いた治療の 1 例. 老年歯医 2008; 23(2): 187-8.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 看護部への導入と実践 慈恵医大病院の事例から 看護師を尊重することがフィッシュを持続させるためにいちばん重要. 看護 2008; 60(7): 29-34.
- 2) 小島博己. 中耳炎・【中耳炎・いつ手術にふみきるか 私の決断】癒着性中耳炎. ENTONI 2009; 101: 30-4.
- 3) 小島博己. 難聴を主訴とする疾患—先天性真珠腫(難聴と顔面神経麻痺). 耳鼻・頭頸外科 2008; 80(12): 865-9.
- 4) 伊藤裕之. 【“くび”の姿勢異常】嚥下障害と姿勢. 脊椎脊髄ジャーナル 2008; 21(12): 1223-7.
- 5) 石井正則. 【耳鼻咽喉科・頭頸部外科 症候群辞典】Foville syndrome, fragile X syndrome (脆弱 X syndrome), Francois-Haustrate syndrome, Fraser syndrome. 耳鼻・頭頸外科 2006; 78(5): 112-5.
- 6) 鴻 信義. 鼻副鼻腔のナビゲーション手術. 日医新報 2008; 4407: 53-6.
- 7) 千葉伸太郎. 【臨床睡眠学 睡眠障害の基礎と臨床】臨床各論 睡眠関連呼吸障害群(Sleep Related Breathing Disorders) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群小児の閉塞性睡眠時無呼吸症候群. 日臨 2008; 66(増刊 2 臨床睡眠学): 261-70.
- 8) 田中康広, 森山 寛. 真珠腫とは(Q&A). 日医新報 2008; 4391: 94-5.
- 9) 松脇由典. 好酸球性副鼻腔炎 真菌の関与について. 日鼻科会誌 2009; 48(1): 37-9.
- 10) 内水浩貴, 森山 寛. 【短期滞在手術と耳鼻咽喉科】耳疾患と短期滞在手術 小児の滲出性中耳炎. JOHNS 2008; 24(8): 1141-4.

III. 学会発表

- 1) 森山 寛. 鼓室形成術の経験から. 福島地方部会. 福島, 4 月.
- 2) Moriyama H. Athelectasis and tubal function. 8th International Chelesteatoma Conference. Antalya, June.
- 3) Moriyama H. Revision sinus surgery. 9th Kuyung Hee International Symposium. Seoul, Nov.
- 4) Yuza Y, Yamada H, Kato T, Moriyama H, Urashima M. EGFR mutations discovered in head and neck squamous cell carcinomas by full length sequencing. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2008. San Diego, Apr.

- 5) Ito H, Asanuma M, Kunimi Y, Yukawa K. Physical therapy for equilibrium dysfunction. 25th Barany Society Meeting. Kyoto, Apr.
- 6) Kojima H. (Workshop) Early retraction pockets; How to manage. 8th International Conference of Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Antalya, June.
- 7) Kojima H, Yaguchi Y, Yamamoto K. (Japanese session) Middle ear regeneration using transplantation of tissue-engineered cell sheet. 8th International Conference of Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Antalya, June.
- 8) Otori N. Mucosal preservation surgery for the frontal lesions -concept and technique of Takahashi-Moriyama method-. IV Rhinology 2008 & III World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skullbase and Spine. Sao Paulo, May.
- 9) Otori N. Endoscopic repair of the orbital floor fracture. IV Rhinology 2008 & III World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skullbase and Spine. Sao Paulo, May.
- 10) Otori N. Development of hi-tech navigation system in endoscopic sinus surgery -stereo navigation and intraoperative renewal of the CT image-. IV Rhinology 2008 & III World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skullbase and Spine. Sao Paulo, May.
- 11) Otori N. Endoscopic endonasal surgery for maxillary lesions. 2nd Asia Pacific Rhinology Innovative Leaders Forum on Advanced FESS and Endoscopic Skull Base Surgery. Singapore, Aug.
- 12) Miyazaki H, Kojima H, Shiwa M, Tanka Y, Moriyama H. A new three-dimensional navigation system for ear surgery. 8th International Conference of Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Antalya, June.
- 13) Miyazaki H, Nakatomi H. The real time facial and cochlear nerve monitoring -Current surgical techniques to preserve the facial and cochlear nerve function-. The Superior Course of Otologic and Rhinologic Skull Base Anatomy and Surgery. Marseille, Feb.
- 14) Matsuwaki Y, Kita K. Xylanase from exogenous organisms induce degranulation of human Eosinophils possibly through a Protease Activated Receptor-2 (PAR-2). American Academy of Allergy Asthma & Immunology 2009 Annual Meeting. Washington, D.C., Mar.
- 15) Uchimizu H, Matsuwaki Y, Kato M, Moriyama H. Evaluation of cytokine profiles in the secretion from eosinophilic otitis media. American Academy of Allergy Asthma & Immunology 2009 Annual Meeting. Washington, D.C., Mar.
- 16) Asaka D, Nakajima T, Ohno T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Saito H. Reciprocal regulation of chitinase 3-like1 production from human macrophages by Th1 and Th2 cytokines. American Academy of Allergy Asthma & Immunology 2009 Annual Meeting. Washington, D.C., Feb. [J Allergy Clin Immunol 2009; 123(2 Supplement): S255]
- 17) Okushi T, Chiba S^o, Matsuwaki Y, Mori E^o, Oota F^o (Ohta General Hospital), Otori N, Moriyama H. Relationship between residual ethmoid cells and recurrence of chronic rhinosinusitis (CRS) after endoscopic sinus surgery (ESS). ERS-ISIAN CONGRESS 2008. Athens, June.
- 18) 遠藤 誠(国保旭中央病院), 千葉伸太郎, 森脇宏人, 内田 亮, 澤田弘毅, 森 恵莉, 太田史一, 太田正治(太田総合病院). Maxillofacial growth in children with sleep-disordered breathing (SDB) before and after adenotonsillectomy. 第9回世界睡眠時無呼吸学会. Seoul, Mar.
- 19) Suzuki R, Watanabe M, Kojima H, Moriyama H, Manome Y. Utilization of caspase-14 promoter for selective transgene expression in squamous layers of cholesteatoma in the middle ear. 第14回日本遺伝子治療学会総会. 札幌, 6月.
- 20) Yamamoto K, Yaguchi Y, Wada K, Uchimizu H, Tanaka Y, Kojima H, Moriyama H. Middle ear mucosa regeneration by grafting of three-dimensional middle ear mucosal organ. 8th International Conference on Cholesteatoma & Ear Surgery. Antalya, June.

IV. 著 書

- 1) 中島庸也. 5. 鼻・副鼻腔疾患 129. 術後性上顎嚢胞. 森山 寛, 小林俊光, 川内秀之, 岸本誠司編. 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.262-4.
- 2) 柳 清. I. 耳鼻咽喉科疾患患者とのインフォームドコンセントー患者・その家族指導の仕方ー 鼻科手術. 肥塚泉編. すぐに役立つ外来耳鼻咽喉科疾患診療のコツ. 東京: 全日本病院出版会, 2008. p.327-32.
- 3) 小島博己. 2. 救急・プライマリケア 36. 中耳外傷. 森山 寛, 小林俊光, 川内秀之, 岸本誠司編. 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.85.

- 4) 鴻 信義. 5. 鼻・副鼻腔疾患 144. 眼窩底骨折. 森山 寛, 小林俊光, 川内秀之, 岸本誠司編. 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.294-5.
- 5) 千葉伸太郎. 第1部. 総論 B. 睡眠障害の診断分類 4. 睡眠関連呼吸障害. 山寺亘. 睡眠医療ハンドブック: ライフステージ別症例から学ぶ: 初学者のための. 東京: 診断と治療社, 2009. p.24-33.

V. その他

- 1) 石井正則, 石井彩子, 須田稔士, 歌橋弘哉, 福田佳三. 航空機搭乗員におけるアレルギー性鼻炎についての調査・研究. 航空医学問題に関する研究報告書 2008; 67-75.
- 2) 石井正則. 乗り物酔い克服訓練あれこれ. 日経 PLUS1 2008.
- 3) 石井正則. メニエール病. 齋藤 康監修. わかりやすい疾患と処方薬の解説 2009. 大改訂版. 東京: アークメディア, 2009. p.384-9.
- 4) 齊藤孝夫. アレルギー性鼻炎とのつきあい方. 同愛記念病院第5回市民講座. 東京, 1月.
- 5) 宮崎日出海, 中富浩文. 聴神経腫瘍手術をアシストする新たな聴覚モニタリング法の開発—鍵穴手術での聴力温存率の飛躍的な向上を目指して—. 沖中記念成人病研究所研究助成報告会. 東京, 3月.

麻 醉 科 学 講 座

教 授: 上園 晶一	小児麻酔, 心臓血管外科麻酔, 肺高血圧の診断と治療
教 授: 根津 武彦	集中治療
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
准教授: 近藤 一郎	脊髄における疼痛機序
准教授: 三尾 寧	麻酔薬の臓器保護作用
講 師: 北原 雅樹	疼痛管理
講 師: 谷口 由枝	周術期における体温管理, アウトカムスタディ
講 師: 藤原千江子	呼吸, モニター
講 師: 内野 滋彦	集中治療, 急性腎傷害, 血液浄化
講 師: 庄司 和広	術後疼痛管理

教育・研究概要

I. 臨床麻酔領域の研究

1. 小児患者における挿管困難予測因子の研究
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。挿管困難因子を予測しうる因子について現在解析中である。
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: Radial 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, PVI がよい指標になることを観察した。
3. 硬膜外麻酔法におけるテストドースの有用性の検討
硬膜外麻酔におけるテストドースとして2%リドカイン3mlの有用性を研究した。側臥位にて18ゲージ多孔式硬膜外カテーテル挿入後, 2%リドカイン3mlを注入し, 5分後に cold sensation, Bromage scale を確認した。これらの判定に難渋することはなかったが, cold sensation の消失範囲は2~6椎間分とばらつきがあった。全症例を通じて著明な血圧低下, 心拍数上昇, 意識低下, 呼吸抑制な

どの有害事象は認められなかった。以上より、1) 硬膜外麻酔における2%リドカイン3mlのテストドースは顕著な有害事象もなく安全である、2) 効果の範囲にばらつきがあった事より、盲目的に初回高用量の局所麻酔を使用するのは危険であり、より安全で確実な dose, volume を決定する要素からも有用である、と結論した。

4. 麻酔前投薬としての抑肝散の効果の検討

漢方薬である抑肝散を用いて、手術前の不安からくる不眠症を軽減できるかどうかを現在検討中である。

5. 術後鎮痛法に関する研究

$\alpha 2$ アゴニストであるデクスメトミディン静脈投与と局所麻酔薬による硬膜外鎮痛を組み合わせた、術後鎮痛法に関する multimodal therapy を検討している。

6. 周術期アウトカム研究

頭頸部ガンに対する手術における皮弁生着に、術中のボリューム管理や体温管理が影響を与えると考えられる。皮弁生着の成否とこれらの因子を多変量解析をもちいて因果関係を検討した。

II. 集中治療領域の研究

1. 気管切開施行症例のICU退室後の管理に関する後ろ向き研究

諸外国においては、気管切開を施行された患者に対する管理に関して、専門知識を有したチームが一般病棟においても管理することにより予後が改善することが報告されている。しかし我が国からはそのような報告はなく、ICU退室後にどのように管理されているかについても不明である。そこで、当院ICUにて気管切開を施行された患者が一般病棟に帰室した後の管理方法、期間、合併症、および予後について検討している。

2. ICUにおける急性腎障害についての国際観察研究

急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) は重症患者に多く発生する合併症であるにも関わらず、最近までコンセンサスの得られた診断基準が存在せず、他の臓器障害や症候群に比べ研究・治療が遅れていた。2000年にRIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) が作成され、さらに最近RIFLE criteriaを改良したAKIN criteriaが作成された。この2つのcriteriaにより、研究者ごとにさまざまな分類が存在していたことが統一され、AKIの疫学および管理についての国際研究が実施可能となった。

現在、ICUにおけるAKIの疫学および初期管理の国際比較、およびRIFLE criteriaとAKIN criteriaの妥当性の比較を目的とした国際研究が行われている。当施設はこの研究に参加している。

3. 手術中に大量出血を起こした症例の術後急性腎障害の発生に関する後ろ向き研究

急性腎障害 (AKI) は術後患者にも頻繁に認められる合併症であるが、術後に発生するAKIに対する新しい診断基準の有用性に関する研究はほとんど行われていない。また、術後AKIの危険因子として膠質液の使用が報告されているが、日本と海外では使用している膠質液の種類に大きな違いがあり、日本で使用されている膠質液によるAKIに関する検討は十分になされていない。そこで、術中大量出血のため大量膠質液輸液を施行した症例を対象として、新しい診断基準の有用性を検討している。

4. 持続血液透析施行中のクエン酸による抗凝固療法

ICUでは術後など出血のリスクのある症例が多く、持続血液浄化療法施行中の抗凝固剤には出血が少ないとされているメシル酸ナファモスタットが選択されることが本邦ではほとんどであるが、国際的には以前はヘパリンが主流であったが、20年ほど前からクエン酸による抗凝固療法の有用性が報告されるようになった。本邦においても2004年より4%クエン酸ナトリウム製剤が販売されており、血液浄化療法中の抗凝固剤として保険収載されている。しかし、これを抗凝固剤として使用している施設はほとんど存在していない。そこで、持続血液浄化療法中のクエン酸による抗凝固療法が、当施設においても安全に施行可能であることを確認する。

5. 臨床工学技士による人工呼吸器の操作：初期設定プロトコルの有用性

臨床工学技士は「医師の指示のもとに生命維持管理装置の操作及び保守点検を業とする者」とされている。すでに生命維持管理装置の血液浄化装置、体外循環装置に関しては臨床工学技士が操作、設定を行っているが、人工呼吸器に関しては保守点検が主業務となっている。そこでICUにおいて臨床工学技士が人工呼吸器の操作を行うにあたり、人工呼吸器の初期設定のプロトコルを作成した。臨床工学技士による人工呼吸器の操作と初期設定プロトコルの有用性・安全性について評価を行っている。

6. 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。この測定法により早期に微量なエンドトキシンの測定が可能となり、

セブシスの診断や病勢評価への応用が期待される。現在、グラム陰性菌の菌種により遊離するエンドトキシンの種類が違ってくるのか、病態によりエンドトキシンが異なるのかなどを研究中である。また、多施設共同研究でこの測定法の妥当性も解析中である。

7. 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の効果や作用機序は、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。第一次の解析では、早期にPMXを施行する事で、敗血症性ショックからの離脱が早くえられ、人工呼吸期間の短縮が認められた。現在、更なるデータ解析中である。

III. ペインクリニック領域の研究

1. 乳房術後疼痛症候群の治療について (治療ガイドラインの作成)

主として乳癌による乳房切除後に起こる慢性疼痛として乳房切除後疼痛症候群がある。発生率は20~50%程度とかなり高率であり、日本以外の先進国では比較的良く知られている。しかし、日本での認知度は低く、未だに多くの患者が痛みに苦しんでいる。当科の小島医師が厚生労働省癌研究班のメンバーの一人として活動しており、本年度は全国の乳腺専門医に対するアンケート調査を実施し、乳房切除後疼痛症候群の認知度、現在の治療状況などについて調査した。その結果は2008年8月にGlasgowで開催された第12回国際疼痛学会総会 (the 12th World Congress on Pain) で発表し注目を集めた。またその結果に基づき、現在日本での乳房切除後疼痛症候群の治療ガイドラインの作成に参加している。

2. 痛みの評価法の検証

適切な診断、治療を行ううえで、痛みの評価は極めて重要であるが、現代においてもゴールドスタンダードは確立していない。痛みは、患者のさまざまな面に影響する多因子性のものであるため、痛みの強さ、頻度、持続時間などの評価に加え身体的機能、心理的機能、患者の全般的な満足度などについても考慮しなくてはならない。生物心理社会的モデルに基づいたアプローチの介入が、SF-36、簡易疼痛調査票 (BPI)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) の3種質問票の各尺度に与える影響を検討するため臨床研究を行った。複数尺度の比較から、患者QOL向上のため必要な評価項目の抽出を行った。

3. 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、 μ 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、呼吸抑制も起こりにくいいため、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 (当時、本学が治験の中心施設であった) 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。さらに、神経障害性疼痛の中でも最も難治性が高い中枢神経障害性疼痛への有効性を現在研究中である。

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、デキサメデトミジン (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。

3. 麻酔薬ポストコンディショニングにおける心筋ミトコンドリア保護効果に関する研究

長時間の心筋虚血後の再灌流早期に麻酔薬を投与することにより、引き続いて発生する虚血・再灌流障害が軽減されることはanesthetic postconditioningとして広く知られている。Anesthetic postcon-

conditioning のメカニズムとしては、再灌流初期の麻酔薬投与によって細胞死を防ぐ方向性を持った細胞内シグナリングが活性化される等いくつかの機序が提唱されている。しかしながら postconditioning の効果は再灌流後速やかに発現するものであり、細胞内シグナリングの変化のみでは postconditioning のメカニズムとしては不十分であり、その速やかな効果発現は何によって担われているかは明らかにされていない。

近年 postconditioning に於けるミトコンドリアの関与が重要視されている。長時間の虚血とそれに続く再還流によってミトコンドリアは障害を受け、それにより心筋細胞のエネルギー代謝が阻害され永続的な心筋障害が引き起こされる。ミトコンドリアは conditioning に於いて重要な役割を演じ、さまざまな pre そして postconditioning の作用機序も最終的にはミトコンドリアの崩壊につながるミトコンドリア透過性孔の開口を防ぐ事に帰結している。

我々は、コンディショニング効果に重要な役割を果たしているこのミトコンドリアの呼吸能と ATP 産性能に着目し、麻酔薬の細胞内シグナリングには依存しない直接的な保護作用についてラット単離心筋ミトコンドリアにポストコンディショニングを適応させる研究遂行の計画をした。実施は来年度の予定である。

「点検・評価」

麻酔科学講座を構成する 3 部門（麻酔部、集中治療部、ペインクリニック）において、臨床の体制が確立され、各部署において、研究を行なう気運が少しずつ高まってきている。研究成果の面では、まだ充分とはいえないが、今後を期待したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kida K, Ohtani N¹⁾, Shoji K, Yasui Y, Masaki E¹⁾ (Tohoku University Hospital). Postoperative pain status after intraoperative systemic dexmedetomidine and epidural neostigmine in patients undergoing lower abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(11): 869-75.
- 2) Mio Y, Bienengraeber MW, Marinovic J, Gutterman DD, Rakic M, Bosnjak ZJ, Stadnicka A. Age-related attenuation of isoflurane preconditioning in human atrial cardiomyocytes: roles for mitochondrial respiration and sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activity. *Anesthesiology* 2008; 108(4): 616-20.
- 3) Mio Y, Shim YH, Richards E, Bosnjak ZJ, Pagel PS, Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of pro-survival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg* 2009; 108(3): 858-66.
- 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. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009; 24(1): 129-40.
- 5) Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, Bagga A, Levin A. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 881-6.
- 6) Kase Y, Obata T, Okamoto Y, Iwai K, Saito K, Yokoyama K, Takinami M, Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther Apher Dial* 2008; 12(5): 372-8.
- 7) Kuruma Y, Hirasaki Y, Taniguchi Y, Ozaki K, Kotani T, Nomura M, Ozaki M. Airway pressure release ventilation for respiratory management in a pediatric case after adult-size kidney transplantation. *Pediatr Anesth* 2008; 18(12): 1271-2.
- 8) Taniguchi Y, Bracht H, Porta F, Krejci V, Ali SZ, Beck M, Takala J, Jakob SM. Thermodilution and esophageal Doppler ultrasound in the assessment of blood flow changes induced by endotoxin and dobutamine. *J Trauma* 2008; 65(1): 175-82.
- 9) Ohtani N, Kida K, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2008; 107(6): 1871-4.
- 10) 山口 充¹⁾, 間藤 卓¹⁾, 福島憲治¹⁾, 中田一之¹⁾, 上原 淳¹⁾, 内野滋彦, 大河原健人¹⁾ (埼玉医科大学). 窒息による心肺停止で搬入された再発性多発性軟骨炎の 1 例. *日救急医学会誌* 2008; 19(10): 972-8.
- 11) 谷口由枝. 【周産期医療をとりまく環境とメンタルヘルス】新生児の疼痛のメカニズム. *周産期医* 2008; 38(5): 557-62.
- 12) 遠藤新大, 上園晶一. 耳鼻科手術の麻酔 扁桃摘出術 睡眠時無呼吸症候群患者の麻酔のポイントは術前の重症度評価にあり. *LiSA* 2008; 15(8): 784-9.
- 13) 安井 豊. セボフルランによるラット青斑核

ニューロンの直接的興奮. Anet : anesthesia network 2008 ; 12 (3) : 44-9.

- 14) 谷口由枝, 堀田有香子, 上園晶一. 【小児内視鏡外科における術中・術後合併症とその対策】小児内視鏡手術時の全身麻酔中に生じる合併症とその対策. 小児外科 2008 ; 40 (4) : 406-9.

II. 総 説

- 1) Uchino S. Choice of therapy and renal recovery. Crit Care Med 2008 ; 36 (4 Suppl.) : 238-42.
- 2) Lien CA¹⁾, Savard P¹⁾, Belmont M¹⁾, Sunaga H¹⁾, Savarese JJ¹⁾(¹Weill Cornell Medical College). Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. J Crit Care 2009 ; 24 (1) : 50-7.
- 3) Uchino S. Outcome prediction for patients with acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2008 ; 109 (4) : c217-23.
- 4) 北原雅樹, 花田真紀(帝京大学). 【鎮痛補助薬の現状と今後の展望】トラマドール 忘れられた良薬. 緩和医療学 2008 ; 10 (2) : 153-8.
- 5) 内野滋彦. 【コードブルーか? RRS か? 医療安全対策としての院内急変時対応システム】院内急変対応のシステム用語がわかる Q&A 「RRS」って何? 医療安全 2009 ; 6 (1) : 32-3.
- 6) 内野滋彦. Rapid Response System(RRS)とは? 医療の質・安全会誌 2008 ; 3 (1) : 33-7.
- 7) 北原雅樹. ペインクリニックのための痛みの評価. 日臨麻会誌 2009 ; 29 (2) : 152-9.
- 8) 江木盛時¹⁾, 内野滋彦, 森松博史¹⁾(岡山大学), 後藤幸子(大阪大学), 中 敏夫(和歌山県立医科大学). Randomized controlled trial が異なる結果を出すのはなぜか? 知っておくべき三要素. 日集中医誌 2009 ; 16 (1) : 21-6.

III. 学会発表

- 1) Kida K, Yasui Y, Ohtani N, Kuratani N (Saitama Medical University), Masaki E (Tohoku University). Intraoperative infusion of dexmedetomidine decreases postoperative pain scores: A meta-analysis. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 2) Mio Y, Pratt P, Warltier DC, Bosnjak ZJ, Bienengraeber M. Comparison of mitochondrial protective effects in anesthetic-induced pre- and postconditioning. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 3) Hattanmaru Y, Takinami M. Regional anesthesia and the risks of endovascular stent surgery.

ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.

- 4) Otani N, Kida K, Yasui Y, Shoji K, Masaki E. Recovery profile of sevoflurane and propofol anesthesia co-administered with dexmedetomidine. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 5) Kojima K, Kitahara M, Ohtomo H, Hirabayashi M, Matoba M (National Cancer Center), Uezono S. Survey of the postmastectomy pain syndrome in Japan: recognition of the breast specialists and the present situation of treatment. 12th World Congress on Pain. Glasgow, Aug.
- 6) Kondo I, Naganuma K, Hobo S. Spinal cord morphology of chronic intrathecal infusion of dexmedetomidine and morphine in rats. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 7) Ohtani N, Kida K, Yasui Y, Shoji K, Masaki E. Perioperative infusion of dexmedetomidine at high dose reduces postoperative analgesic requirement. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 8) Yasui Y, Okamoto Y, Shoji K, Kato F, Masaki E. Dexmedetomidine counteracts the excitatory effect of sevoflurane on LC neurons of the rat. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 9) Heerd PM, Sunaga H, Wagner C, Savarese JJ (Weill Cornell Medical College). The variant contribution of histamine to the hemodynamic effects of CW002, a cysteine-reversible neuromuscular blocking drug. 2009 IARS (International Anesthesia Research Society) Annual Meeting. San Diego, Mar. [Anesth Analg 2009 ; 108 : S-291]
- 10) Savarese JJ, Belmont MR, Savard PR, Sunaga H, Ornum SV (Weill Cornell Medical College). The dose-response for immediate reversal of AV 002 by cysteine in the rhesus monkey. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct. [Anesthesiology 2008 ; 109 : A1403]
- 11) Sunaga H, Malhotra JK, Savarese JJ, Heerd PM (Weill Cornell Medical College). Cardiovascular effects of cysteine used for reversal of novel neuromuscular blocking drugs in dogs. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct. [Anesthesiology 2008 ; 109 : A367]
- 12) Sunaga H, Malhotra JK, Savarese JJ, Heerd

PM(Weill Cornell Medical College). Dose response relationship for cysteine reversal of the novel muscle relaxant AV002 in dogs. ASA(American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct. [Anesthesiology 2008 ; 109 : A364]

- 13) Taniguchi Y, Podranski T¹⁾, Lenhardt R(Louisville University), Kurz A¹⁾(¹University of Bern). The efficacy of large dose nefopam on the threshold and gain of shivering in healthy volunteers. ASA (American Society of Anesthesiologists) 2008 Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 14) Kase Y, Sakamoto Y, Obata T. Lipid mediator adsorption with dialyser membrane in patients with septic shock. 29th ISICEM(International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine). Brussels, Mar. [Crit Care 2009 ; 13(Suppl. 1) : s120]
- 15) Takeyama N, Noguchi H, Ishikura H, Kase Y, Kobayashi M, Morino K, Obata T, Sakamoto T, Takahashi Y, Tamai F, Japan Sepsis Study Group. Beneficial effects of early hemoperfusion with polymyxin B fibre column on septic shock. 29th ISICEM(International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine). Brussels, Mar.
- 16) Kase Y, Obata T, Takahashi Y. An observational study for PMX-DHP in patients with septic shock in Japan, PMX-DHP study group. 29th ISICEM(International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine). Brussels, Mar. [Crit Care 2009 ; 13(Suppl. 1) : s119]
- 17) Kitahara M, Hanada M¹⁾, Nishimura Y¹⁾, Kojima K, Kuriyama Y¹⁾, Kohno H¹⁾, Ohmura A¹⁾ (¹Teikyo University Mizonokuchi Hospital). Reliability of pain score : Is the numerical rating scale suitable for Japanese pain patients? 12th World Congress on Pain. Glasgow, Aug.

ogy. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2009. p.1332-5.

IV. 著 書

- 1) 井上恒佳, 上園晶一. 14. 小児領域における TIVA. 木山秀哉(北里研究所病院)編著. 今日から実践できる TIVA 【2】. 東京 : 真興交易医書出版部, 2008. p.203-12.
- 2) Uchino S. Kidney-specific severity scores. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J eds. Critical Care Nephrology. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2009. p.60-5.
- 3) Uchino S. Beginning and ending continuous therapies in the intensive care unit. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J eds. Critical Care Nephrol-

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一般・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
講師：上久保 毅	リハビリテーション医学一般、脳血管障害、外傷性脳損傷リハビリテーション、高次脳機能障害
講師：橋本 圭司 (出向)	リハビリテーション医学一般、高次脳機能、神経外傷、脳認知科学、医療経済学

教育・研究概要

I. 注入補助具 (PG 加圧バッグ) を用いた経鼻胃管への半固形経腸栄養剤注入の試み：注入試験による実用性の検討

半固形経腸栄養剤の経鼻胃管への注入は胃瘻より内径が細いために注入抵抗が大きく、用手的注入は実用的に困難とされている。今回、市販の半固形経腸栄養剤の中で最も粘度が低いとされているエフツーショット(テルモ)を注入補助具のPG加圧バッグ使用下に経鼻胃管に注入する方法で、注入時間を実験的に測定した。

8・10・12Frの経鼻胃管に半固形経腸栄養剤のエフツーショット300kcalをPG加圧バッグの加圧(300mmHg)により注入し、注入量を経時的に測定した。注入量は、注入開始後30秒毎に、経鼻胃管先端から滴下した栄養剤の重量をデジタルキッチンスケールにて最大30分まで測定した。製剤温度

は25度で統一した。2回測定し、平均値を測定値とした。

エフツーショット300kcalの75%量が注入されるまでの時間は、12Frで10分50秒、10Frで20分15秒だった。8Frでは制限時間の30分で75%量に到達しなかった。

II. 脳外傷による高次脳機能障害者への包括的リハビリテーションの実践

当事者・家族・ボランティア支援プログラム「オレンジクラブ」は、2004年から2008年の期間、毎週金曜日午後1時から4時に、東京慈恵会医科大学附属病院において、社団法人日本損害保険協会からの支援によって実践されてきた。参加者は、脳損傷による高次脳機能障害者とその家族5~7組の計10~14名と、医療スタッフと見学者で、スタッフの構成は、医師2名(精神科医、リハビリテーション医)、臨床心理士2名、認知心理学者1名、作業療法士1名、看護師1名である。

これまでに、累計50組の高次脳機能障害者とその家族が参加し、多数の患者、家族、そして医療福祉関係者が見学に訪れており、その数は累計560名を超えている。プログラムの特徴として、①当事者だけではなく、家族のみに焦点を当てたセッションも用意されている、②医療の枠の外で行うボランティアグループである、③集団で訓練することで、「人の振り見て我が振り直せ」が実現しやすい、④見学者もセッションに参加することで、訓練生および家族の緊張感が維持される、などが挙げられる。本年度は、同プログラムの成果と展望について、医学雑誌の総説や書籍において発表した。

III. 脳卒中後遺症に対する低頻度経頭蓋磁気刺激の臨床的有用性についての検討

2ヘルツ以下の低頻度経頭蓋磁気刺激(以下TMS)は、刺激された大脳局所の神経活動を抑制する性質をもつと報告されている。そこで、低頻度TMSを機能代償部位と対側の大脳に適用することで、機能代償部位にかかる大脳半球間抑制を小さくし、結果的に機能代償部位の神経活動を促進することで障害された機能回復をもたらそうとする治療方針が注目されている。我々は、脳卒中後の失語症および上肢麻痺患者に対して、新たな治療strategyで低頻度TMSを適用し、その効果を検討した。

対象は、脳卒中後にあり、すでに障害された機能回復がプラトーに達していると判断された失語症患者4名、上肢麻痺患者5名である。失語症患者につ

いては、機能的 MRI で機能代償部位を診断してから、上肢麻痺患者については、集中的作業療法と併用して低頻度 TMS を適用することとした。また、TMS の 1 治療セッションは 20 分間とし、毎日 1～2 セッションを 6 日間行った。

結果として、いずれの患者も副作用を呈することなく 6 日間の治療を完遂し、SLTA などで評価された言語機能、Fugl-Meyer Assessment などで評価された上肢運動機能の改善を示した。

IV. 脳卒中発症から 3ヶ月以後の運動麻痺の回復について

脳卒中発症後の機能回復についての研究では、運動麻痺は 3-4ヶ月を目安にプラトーに達すると言われているが、長期的な回復を示す例が少なくない。今回我々は、運動麻痺の推移を急性期から 5ヶ月以上観察し、発症早期における運動麻痺の回復予測について検討した。対象は、テント上一側性病変を有する初発脳卒中片麻痺患者 165 例（男性 97 例、女性 68 例、平均年齢 66 歳、脳梗塞 74 例、脳出血 91 例）で、それぞれの上肢・手指・下肢運動麻痺の回復について Brunnstrom Stage (BRS) を用いて、発症時から 7 日以内に初回評価し、以後 3ヵ月、5ヶ月後に再評価を行った。その結果、発症時 BRS1-2 から 5ヶ月後 BRS5-6 に達した者はわずか（上肢 15%、手指 18%、下肢 33%）で、発症時 BRS3-4 の患者はほとんどが 5ヶ月後 BRS5-6 に達した。3ヶ月以後も BRS の回復を認めた患者の割合は、上肢 18%、手指 12%、下肢 18%で、性別・病因・病巣側・発症時 BRS での有意差はなく、65 歳未満の患者の方が有意に回復変化を認めた。以上より、多くの脳卒中患者の運動麻痺は 3ヶ月でプラトーに達するものの、10%以上で 3ヶ月以後も回復を認め、特に若年発症例の長期的なりハビリ介入の必要性が示唆された。

V. 新たな SPECT 解析法による左半側空間無視症例の局所脳血流評価～症状発現につながる血流低下閾値決定の試み

近年開発された easy Z-score imaging system (eZIS) および voxel based stereotactic extraction estimation (vbSEE) などの統計画像解析ソフトウェアによる SPECT 解析方法は、詳細な局所脳血流 (rCBF) 評価を可能にした。今回我々は、これら解析を用い左半側空間無視 (左 USN) を呈する慢性期脳卒中患者の rCBF を評価し、左 USN をきたす rCBF 低下閾値決定を試みた。

右大脳半球のみに病巣をもつ脳卒中 18 人（評価時年齢：64±15 歳、発症後期間：80±73 日）を臨床的な左 USN の有無で 2 群（左 USN 有り群：10 人、無し群：8 人）に分類した。全対象に ^{99m}Tc-ECD SPECT を施行、eZIS における解析結果を得た。解析結果に対し vbSEE を用い右大脳半球に小葉レベルの ROI を 55ヶ所設定、各 ROI での「Z-score≥3.5 を示す座標の占有率 (extent)」を算出し、Student の t 検定で両群間で比較した。次いで、両群間で extent の有意差が示された各 ROI に対し Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行い、いずれの ROI で Area Under the Curve (AUC) が最大か検討した。

両群間で extent に有意差を認めた領域は、縁上回、角回など 14 領域であった。これら 14 領域で ROC 解析での AUC が最大となったのは縁上回 (0.91) で、「縁上回における extent が 22.7%」を弁別閾値とした場合、左 USN 発現を診断する感度は 80.0%、特異度は 87.5%となった

「点検・評価」

I. 10Fr・12Fr で実用的な時間内での注入が可能であることが判明した。今後、この結果を加味し、症例を積み重ねて検討していく。

II. これまで実践してきた集団治療プログラムは、NPO 法人による集団支援に留まっている。しかしながら、その集団治療プログラムは全国に広まり、評価を受けている。今後は、医療モデルを構築し、診療報酬制度の枠の中で、その効果を検証し検討する必要がある。

III. 今回の検討の結果は、TMS を用いた我々の治療 strategy の安全性と有用性を示唆するものとなった。今後は、さらに症例数を増やし、治療期間を 2 週間に延長するなどして、その有益効果をより確固たるものにしていければと期待している。また、SPECT などの脳循環代謝検査、筋電図などの電気生理学的検査を治療の前後で行うことで、TMS 治療の効果をさらに深く検討していきたい。

IV. 若年発症の脳卒中患者では、発症早期での慎重な回復予測と長期的介入の必要性が示唆されたが、BRS 以外の評価法や ADL との関連についても評価・研究を継続していきたい。

V. 新たな SPECT 解析は「右大脳のいずれの部位にどの程度 rCBF 低下が生じた際に左 USN が発現するか」を明らかにし、左 USN 発現における右縁上回障害の重要性が示された。本研究の今後解

決されるべき第一の課題は、年齢によってrCBFの正常範囲が異なることで、cut off 値も、本来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、cut off 値設定に際し検討する必要がある

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kakuda W, Hamilton S, Thijs VN, Lansberg MG, Kemp S, Skalabrin E, Albers GW. DEFUSE Investigators. Optimal outcome measures for detecting clinical benefits of early reperfusion: insights from the DEFUSE Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(4): 235-40.
- 2) Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, Kemp SM, Bammer R, Wechsler LR, Moseley ME, Parks MP, Albers GW. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *Eur Neurol* 2008; 28(5): 887-91.
- 3) 百崎 良, 菅原英和, 佐々木信幸, 安保雅博, 木村知行. リハビリテーション医学会研修施設における胃瘻カテーテル交換に対する実態調査. *Jpn J Rehabil Med* 2008; 45(5): 291-5.
- 4) 渡邊 修, 山口武兼(都立豊島病院), 橋本圭司, 猪口雄二(寿康会病院), 菅原 誠(東京都立中部総合精神保健福祉センター). 東京都における高次脳機能障害者総数の推計. *Jpn J Rehabil Med* 2009; 46(2): 118-25.
- 5) 大橋正洋, 鄭 健錫, 青木重陽, 日比洋子¹⁾, 高山昌美²⁾(神奈川リハ病院), 伊藤藤一(長野大学). 27年経過した「閉じこめ症候群」の1例-1. コミュニケーション障害. *総合リハ* 2008; 36(11): 1091-5.
- 6) 石川明菜, 樋口謙次, 安保雅博. 合併症により入院した血液透析患者の貧血と低蛋白血症が移動能力に及ぼす影響. *慈恵医大誌* 2008; 123(5): 231-5.
- 7) 中山恭秀, 安保雅博, 飯島 節(筑波大学). 斜面板上における立位姿勢保持がその後の平地上における重心動揺に及ぼす影響 健常成人及び片麻痺患者による比較. *理療科* 2008; 23(5): 585-8.
- 8) 片木宏昭, 梶間 剛, 植松海雲, 小林一成, 角田 亘, 安保雅博. 左半側空間無視の責任病巣: Easy Z-score Imaging System および voxel based Stereotactic Extraction Estimation を用いた 99mTc-ECD SPECT 解析による検討. *慈恵医大誌* 2008; 123(5): 237-47.
- 9) 後藤森里, 佐々木信幸, 菅原英和, 角田 亘, 安保雅博. 復職に至った純粋語聾の1例に対するリハビリテーションの経験. *Jpn J Rehabil Med* 2008; 45(4): 242-7.
- 10) 上久保毅, 安保雅博, 八塚 如. 長期に及ぶ変形視をきたした多発性脳梗塞の1例. *Brain Nerve* 2008; 60(6): 671-5.
- 11) 角田 亘, 安保雅博. 発症後3時間以上経過した脳梗塞に対する組織プラスミノゲンアクチベーター投与-MRI-based decision making. *Brain Nerve* 2008; 60(10): 1173-80.
- 12) 高岸敏晃, 岡本隆嗣, 西 将則, 武原 格, 角田 亘, 猪飼哲夫, 宮野佐年, 安保雅博. リハビリテーションの積極的介入が有効であった, 潰瘍性大腸炎の治療中に脳静脈血栓症を合併した一例. *J Clin Rehabil* 2008; 17(10): 1021-5.
- 13) 角田 亘, 安保雅博. 先進的医療技術を駆使した治療戦略. *総合リハ* 2009; 37(1): 11-6.
- 14) 鄭 健錫. 骨形成不全症の長期フォロー例. *総合リハ* 2008; 36(10): 1012-4.

II. 総 説

- 1) 安保雅博. リハビリテーション科の認知度. *The JIKEI* 2008; 13: 14.
- 2) 小林健太郎, 安保雅博. 【摂食・嚥下障害と在宅医療】呼吸機能のメカニズム. *日在宅医会誌* 2009; 10(2): 194-5.
- 3) 橋本圭司. 脳外傷による高次脳機能障害者への包括的リハビリテーションの実践. *J Clin Rehabil* 2009; 18(1): 52-7.
- 4) 橋本圭司. 【脳外傷による高次脳機能障害の包括的リハビリテーション】脳外傷による高次脳機能障害の理解. *看技* 2008; 54(6): 10-3.
- 5) 岡本隆嗣, 沖田啓子, 橋本圭司. ためになるとっておきのゼミ 生活を支える高次脳機能障害へのリハビリテーション リハビリテーション病院における回復期の対応法. *地域リハ* 2008; 3(4): 346-8.
- 6) 辰濃 尚, 西田有滋, 安保雅博. 【見てわかる術後の早期離床に向けた病棟でできる術前訓練】術前訓練 見てわかる呼吸訓練. *整外看* 2008; 13(6): 38-43.
- 7) 角田 亘, 安保雅博. 転倒をなくすために-転倒の現状と予防対策-. *慈恵医大誌* 2008; 123(6): 347-71.
- 8) 梶間 剛. 【脳外傷による高次脳機能障害の包括的リハビリテーション】高次脳機能障害の症状とその対応. *看技* 2008; 54(6): 14-20.
- 9) 宮村紘平, 植松海雲, 梶間 剛, 荒川わかな, 小林一成. 院内連携強化に伴うリハビリ科入院患者の変化について. *慈恵医大誌* 2008; 123(3): 184.
- 10) 角田 亘, 安保雅博. 【後期高齢者をどう診ていくか】後期高齢者診療の実際とコツ リハビリテーションの実際. *総合臨* 2008; 57(10): 2537-44.

III. 学会発表

- 1) 青木重陽, 日比洋子(神奈川県リハ病院), 鄭 健錫, 大橋正洋, 安保雅博. 高次脳機能障害の就労の実態—通院グループ訓練利用者において—. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S374]
- 2) 菅原英和, 百崎 良, 小林健太郎, 安保雅博. 半固形栄養剤(メディアエブッシュケア)導入により胃食道逆流が著明に改善したワレンベルグ症候群の一例. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S302]
- 3) 菅原英和. 注入補助具(PG加圧バッグ)を用いた経鼻胃管への半固形経腸栄養剤注入の試み: 注入試験による実用性の検討. 第14回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会. 千葉, 9月.
- 4) 武原 格, 安保雅博. クエン酸ネブライザーによる咽喉頭感覚および反射的咳激力の検討(第4報). 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S362]
- 5) Goto A, Kakuda W, Abo M. Motor recovery after 3 months of onset in hemiplegic stroke patients: Clinical follow-up study for more than 5 months. The 69th American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation Annual Assembly. San Diego, Nov.
- 6) 安保雅博. 脳卒中リハビリテーションと首都圏における地域連携バス. 第34回日本脳卒中学会総会. 松江, 3月.
- 7) 角田 亘, 安保雅博, 海渡信義, 妹尾淳史(首都大学東京), 渡邊 基. 脳卒中後失語症に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激の外來通院下における長期的導入. 第34回日本脳卒中学会総会. 松江, 3月.
- 8) 梶間 剛, 宮村紘平, 百崎 良, 高橋珠緒, 小林一成, 角田 亘, 安保雅博. 失語症を呈する慢性期脳卒中患者における代償性局所脳血流増加: 新たなSPECT統計画像解析ソフトを用いた検討. 第42回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 3月.
- 9) 宮村紘平, 梶間 剛, 高橋珠緒, 百崎 良, 植松海雲, 小林一成, 安保雅博. NBMに基づきリハビリアプローチを行った高位頸損の一例. 第41回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 12月.
- 10) 百崎 良, 菅原英和, 小林健太郎, 安保雅博. 脳卒中患者の家屋評価に関する検討. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S172]
- 11) 船越政範, 鈴木 尚¹⁾, 川田英樹¹⁾とちぎりリハビリテーションセンター), 安保雅博. 栃木県における電動車椅子交付の現状(第2報). 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S439]
- 12) 後藤杏里, 橋本圭司, 角田 亘, 安保雅博. 急性期から維持期にいたるまでの脳卒中患者に対する当院の取り組み—脳卒中地域連携クリニカルパスの運用拠点として—. 第125回成医会. 東京, 10月.
- 13) 橋本圭司. (専門医会企画 専門医としていかにこの患者に対応するか2)脳外傷者に対する復職支援. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(11): 740-1]
- 14) 鈴木 禎, 伊藤正一(東京通信病院), 巷野昌子, 安保雅博. 特徴的な音読亢進現象の経過を追跡した脳梗塞の1例. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S251]
- 15) 小林健太郎, 百崎 良, 菅原英和, 安保雅博. 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. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S319]
- 16) 佐々木信幸, 安保雅博. 脳卒中患者における高濃度酸素吸入が記憶力に与える影響(第2報). 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S252]
- 17) 殷 祥洙, 稲田晴生, 安保雅博. 歩行分析を用いた切断後早期における大腿義足適合判定. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S281]
- 18) 巷野昌子, 鈴木 禎, 安保雅博. リハビリテーション入院中の患者のメタボリックシンドローム治療としての体重管理. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S234]
- 19) 後藤杏里, 安保雅博. 難渋した遷延性意識障害患者の治療効果判定にWAB評価尺度が有効であった一例. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会. 横浜, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S251]
- 20) 角田 亘, 渡邊 基, 青木昌子, 安保雅博. 機能的MRI所見にもとづいた治療的TMSの試み: 失語症患者を対象として. 第32回日本高次脳機能障害学会学術総会. 松山, 11月.

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
講師：大谷 圭	救急初期診療，消化器疾患
講師：行木 太郎	救急初期診療，外傷外科

教育・研究概要

I. 救急医学講座の概略

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3名、助教7名、非常勤3名、計16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応える幅広い救急医療を展開している。

また、平成23年度竣工予定の新青戸病院の開設へ向け、7月から、青戸病院救急部へ救急医学講座医師（救急専門医）の1名の派遣を行なっている。

II. 教育

〈学生教育〉

1. 講義。救急医学講座では4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2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カ月を基本としている。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なわれている。臨床実習では、医療情報の伝達能力、トリアージ、心肺脳蘇生法、チーム医療の教授に重点を置いている。また、定期的に症例検討会を開催し、各研修医がより深い理解を得られるよう、専属医が指導を行っている。

〈教職員教育〉

心肺蘇生教育の一環として、CPR教育委員会を設立し、教職員を対照に定期的に慈恵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バンク検討委員会（日本神経外傷学会）の主管幹事を担当しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。また、全国の治療標準となる「重症頭部外傷治療・管理のガイドライン」（日本神経外傷学会）改定版を平成19年3月に上梓し、この検証作業を進めている。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なっている。

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) の整備を随時行なっている。

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) 卯津羅雅彦 (順天堂大学), 奥野憲司, 小川武希. 交通事故と非交通事故の比較からみた重症頭部外傷の分析 頭部外傷データバンクプロジェクト2004から (Analysis of severe head injured patients from comparison with traffic and non-traffic accidents in Japan Neurotrauma Data Bank Project2004). 日交通科協会誌 2008; 8(1): 46-51.
- 2) 間遠一成¹⁾, 潮 真也, 万本 潤¹⁾, 間崎武郎¹⁾, 石井敬基¹⁾, 増田英樹¹⁾, 高山忠利¹⁾ (日本大学). 直腸異物 (PET ボトル) に対する経肛門的摘出術の工夫. 日本大腸肛門病会誌 2008; 61(6): 339-41.
- 3) 潮 真也, 増田英樹 (日本大学). MRI 拡散強調画像を用いた新しい直腸癌リンパ節転移の診断法. 日消がん検診誌 2008; 46(5): 575-80.
- 4) 万本 潤¹⁾, 増田英樹¹⁾, 石井敬基¹⁾, 間崎武郎¹⁾, 大亀浩久¹⁾, 榎本あき矢¹⁾, 間遠一成¹⁾, 潮 真也, 蛭澤記代子¹⁾, 高山忠利¹⁾ (日本大学). Urinoma を合併したクローン病の1例. 日本大腸肛門病会誌 2008; 61(7): 426-30.

- 5) 富田博樹, 平川公義, 有賀 徹, 大賀 優, 小川武希, 片山容一, 中村紀夫, 中村 弘, 山浦 晶. 高齢者頭部外傷における高次脳機能障害. 高齢者頭部外傷における高次脳機能障害研究報告書 2008; 1-21.

II. 総説

- 1) 武田 聡, 松本孝嗣, 小川武希. 【医療シミュレーション教育 21世紀の医学教育の潮流】シミュレーション教育のためのガイドライン 心肺蘇生のシミュレーション教育 AHA のプログラムについて. JIM 2009; 19(2): 114-6.
- 2) 大槻稔治. 日本における女子ボクシングの発足と健康管理. 臨スポーツ医 2008; 25(10): 1208-11.
- 3) 武田 聡, 名越智古, 遠山潤一郎, 大槻稔治, 小川武希. 【ER で使う薬剤 ちょっとした疑問とピットフォール】ピットフォールに気をつける 抗不整脈薬のピットフォール. 救急医 2008; 32(7): 831-6.

III. 学会発表

- 1) 小川武希, 頭部外傷データバンク検討委員会. 頭部外傷に関する多施設共同研究. 第34回日本診療録管理学会学術大会. 東京, 8月. [診療録管理 2008; 20(2): 75]
- 2) 高林 健, 根木 快, 山本世恰, 高野勇人, 三宅 亮, 大橋一善, 大谷 圭, 小山 勉. 柏地区および当科における精神科疾患救急患者の解析 (第1報). 成医会柏支部総会. 柏, 9月.
- 3) 武田 聡, 鹿瀬陽一, 奥野憲司, 大槻稔治, 小川武希. 院内心停止例の実態と対策 慈恵医大における院内心停止例に対する救急対応システムとその現状. 日本蘇生学会第27回大会. 長崎, 10月. [蘇生 2008; 27(3): 181]
- 4) 小山照幸 (聖マリアンナ医科大学), 笠井督雄, 吉田和彦, 武田 聡, 小川武希. 中学生に対する心肺蘇生教育法. 日本蘇生学会第27回大会. 長崎, 10月. [蘇生 2008; 27(3): 231]
- 5) 武田 聡, 大瀧佑平, 潮 真也, 行木太郎, 奥野憲司, 平沼浩一, 大槻稔治, 小山 勉, 小川武希. 地方における心肺停止症例への対応の現状と課題. 第36回日本救急医学会総会・学術集会. 札幌, 10月.
- 6) 大谷 圭, 金 紀鍾, 明石 卓, 三宅 亮, 大橋一善, 小山 勉, 小川武希. 当院における過去3年間の救急受診患者の実態とその推移. 第36回日本救急医学会総会・学術集会. 札幌, 10月.
- 7) 奥野憲司, 卯津羅雅彦 (順天堂大学), 小川武希. 本邦における重症頭部外傷患者の検討: 東部外傷データバンク2004より交通事故例と非交通事故例について. 第36回日本救急医学会総会・学術集会. 札幌, 10月.
- 8) 卯津羅雅彦 (順天堂大学), 奥野憲司, 小川武希. 転

帰からみた重症頭部外傷の現状：頭部外傷データベースから。第 67 回脳神経外科学会学術総会。盛岡，10 月。

- 9) 奥野憲司，小川武希。頭部外傷データベースプロジェクト 2004 の経緯と概要。第 67 回脳神経外科学会学術総会。盛岡，10 月。
- 10) Takeda S, Yoshida H, Ogawa T. Alteration in Ca^{2+} transients and intracellular pH during cardiac arrest in intact rat hearts. May.
- 11) 大越裕文(JALUX)，小川武希(座長)。飛行中の AED 初成功事例～客室乗務員と看護師との連携による心肺蘇生～。第 11 回日本臨床救急学会総会・学術集会。東京，6 月。
- 12) 卯津羅雅彦(順天堂大学)，奥野憲司，大槻穰治，大橋一善，小山 勉，小川武希。CT 所見から見た重症頭部外傷の現状：頭部外傷データベースから。第 22 回日本外傷学会。宜野湾，5 月。
- 13) 大貫隆広(帝京大学)，坂本哲也，有賀 徹，奥寺 敬，小川武希，中村紀夫。Emergency Coma Scale による頭部外傷の重症度判定について。第 22 回日本外傷学会。宜野湾，5 月。
- 14) 大槻穰治，平沼浩一，行木太郎，武田 聡，奥野憲司，潮 真也，大瀧佑平，金 紀鍾，明石 卓，小山 勉，小川武希。当院における問題患者とその対応。第 36 回日本救急医学会総会・学術集会。札幌，10 月。
- 15) 潮 真也，武田 聡，大槻穰治，平沼浩一，奥野憲司，行木太郎，大瀧佑平，明石 卓，金 紀鍾，小山 勉，小川武希。over night 入院となった患者から見た党員の北米型 ER 型救急体制についての検討。第 36 回日本救急医学会総会・学術集会。札幌，10 月。
- 16) 武田 聡，奥野憲司，大橋一善，鹿瀬陽一，笠井督雄，大谷 圭，金 紀鍾，松本孝嗣，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 2010 年に向けた問題点。第 36 回日本救急医学会総会・学術集会。札幌，10 月。
- 17) 潮 真也，大槻穰治，武田 聡，平沼浩一，奥野憲司，行木太郎，大瀧佑平，小川武希。当院における北米型 ER システム導入後の現状と課題。第 125 回成医会総会。東京，10 月。
- 18) 大槻穰治，奥野憲司，平沼浩一，卯津羅雅彦，小山 勉，小川武希，野中雄一郎，佐口隆之，谷論。プロボクシングにおける頭部外傷の現状と対策。第 22 回日本外傷学会。宜野湾，5 月。
- 19) Shimizu K, Koyama T, Harada J, Abe T. CT-guided percutaneous laser disk decompression for lumbar disk hernia -Analysis of fair or poor cases on Mac-Nab criteria-. ISIR & JSIR 2008(Joint Meeting of the 10th International Symposium on Interventional Radiology & New Vascular Imaging

and the 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Interventional Radiology). Karuizawa, May.

IV. 著 書

- 1) 大槻穰治。第 2 章：欠かせない関連領域の非常識—脳神経外科の赤っ恥 2. 救急部での診断・初期治療。谷論編著。知ってるつむりの脳神経外科の常識・非常識。第 2 版。東京：三輪書店，2008。p.337-50。
- 2) 武田 聡，滝沢信一郎，吉田裕志，小川武希。緊急検査法：適応と読影：緊急心電図。Medical Practice 編集委員会編。新・図解救急・応急処置ガイド：救急・応急時に必ず役立つ基本手技と処置のすべて(Medical Practice 2008 年 25 巻臨時増刊号)。東京：文光堂，2008。p.418-26。
- 3) 大槻穰治。II. 各論(1)各科合併症の治療・管理 13. 外傷性疾患合併症。野村総一郎監修，本田 章編。精神科身体合併症マニュアル：精神疾患と身体疾患を併せ持つ患者の診療と管理。東京：医学書院，2008。p.229-35。

V. その他

- 1) 卯津羅雅彦，大槻穰治。硬式野球ボールによる死球で頭蓋骨骨折および脳挫傷を生じた 1 例。日臨スポーツ医会誌 2008；16(3)：439-42。
- 2) 大谷 圭。当院における新型インフルエンザの話題。柏市医師会報 2009；16：4-5。
- 3) 大槻穰治。第 37 回私と医療：医師としての本来の技術を学ぶ。新医療 2008；35(5)：33。

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、 <i>H.pylori</i> ・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、適切な治療を選択し、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。その診断能について前向き試験とともに食道の運動能・知覚診断への応用に関する臨床試験を行っている。

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 (NBI 拡大内視鏡)：90 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。生検することなく、胃癌の組織型・深達度診断、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、成果はすでに国内外の学会、論文により報告してきた。さらに、NBI

拡大内視鏡による癌診断 criteria の作成およびその範囲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 Imaging: AFI)：励起光の照射により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 3modality の組み合わせによる Tri-modal endoscopy として臨床的意義があると予測している。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、Tri-modal endoscopy についても前向き試験を行い、臨床的意義を検討中である。

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、画質が劣るといふ短所を有する。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を明らかにした。従って、基幹病院としての当院において、通常観察では当内視鏡を導入せず、従来どおり適正な鎮静剤使用による、いわゆる conscious sedation 下で精度の高いスコープを用いて実施すべきと考える。一方で、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應用を検討している。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、現在、検討中である。

4) 超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography: EUS) 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、通常内視鏡では直視下に観察が不可能な病変が対象である。EUS で病変を確認しながら針を穿刺し細胞を直接採取 (超音波内視鏡下穿刺, 吸引法: EUS-FNA), 病変の組織診断を行い、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、食道癌の対象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なっている。

1) 内視鏡的治療の適応拡大と粘膜下層剥離術 (ESD)：早期胃癌について、内視鏡治療の絶対適応の他に、潰瘍非合併の低分化型腺癌、20mm 以上の粘膜内の高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例の適応拡大について、病理学的背景をもとに検討を

行なっている。適応拡大病変を確実に治癒切除するためには粘膜下層剝離術 (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。また ESD の合併症の現状とその予防法を明らかにする目的で、胃内 pH monitoring を行い、酸分泌抑制剤の効果の評価のため前向き臨床試験を行い、その成績を国内外で報告してきた。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 endotoxin 測定系も併用した臨床検討も行っている。

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/ESD 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. 胃癌と *Helicobacter pylori* の関与に関する研究

Helicobacter pylori (*H. pylori*) と胃癌の密接な関連は、疫学的・実験的・臨床的にも明らかとなっており、胃癌を取り扱う科として重要な研究テーマである。東芝病院研究部との共同研究により、胃癌と *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年間での胃粘膜メチル化の変動について明らかにし、国内外の学会で報告してきた。また、iNOS 遺伝子多型が *H. pylori* 感染による胃癌に関与する可能性を検討し報告を行った。

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可能となり、その予後は著しく改善した。食道癌の治療成績の向上に伴い、高頻度に同時・異時に重複する中・下咽頭癌が食道癌患者の予後や生活の質 (Quality of life: QOL) の低下に大きく関わってくるようになった。中・下咽頭癌においても早期診断・早期治療が非常に重要であるが、食道癌とは違い、ヨード染色の実施が極めて制約されるた

めに早期発見が極めて困難であった。しかし、NBI システムと拡大内視鏡との併用の観察により、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 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) に参加し検討を行っている。

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 (Functional dyspepsia: FD) 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される。従って、これらの病態については従来の内視鏡画像診断だけでなく、消化管機能に対する臨床研究が不可欠である。

当科では、極細径内視鏡 (経鼻内視鏡) を利用し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

原因不明の消化管出血に対して、精査目的で小腸カプセル内視鏡検査を当院では本年3月までに約100件以上施行し、今まで明らかにされてなかった小腸疾患の病態が徐々に解明されつつある (後述)。一方、バルーン式小腸内視鏡の検査件数も年100件を超えており、小腸疾患に対して診断だけでなく、治療件数も昨年と比較して増加傾向にある。

通常の大腸内視鏡検査では、NBI 併用拡大内視鏡・AFI などの画像強調観察を併せて行うことにより、より診断精度の高い内視鏡検査に取り組んでおり、これらの有用性について国内外の学会・研究会で順次報告している。特に NBI 併用拡大内視鏡観察像は慈恵医大分類として注目を浴びている。

2. カプセル内視鏡 (capsule endoscope : CE)

CEは2007年4月に保険診療が認可された。上部・下部消化管内視鏡検査で原因不明の消化管出血 (Obscure Gastrointestinal Bleeding ; OGIB) を対象に、積極的にカプセル内視鏡検査を施行している。2004年4月までの症例を含めた検討では、出血のエピソードから可及的早期にカプセル内視鏡を施行することがOGIBの出血原因判明率を向上させることが明らかとなり、この結果を学会や雑誌に報告した。今後、CEがOGIBの診断の中心となることは明らかであり、さらに診断率の向上に関する検討を行っていく予定である。

3. 手技・治療に関する研究

近年の縮小手術傾向から、比較的大きな腫瘍径をもつ病変でも、粘膜内に限局する病変であれば、第一に内視鏡治療 (ESD (大腸)) を選択する施設が増えている。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極めて高く、標準術式とは言い難い。当科では、より安全で確実なESDを遂行するために、手技の問題だけでなく、病変を一度に全括するESDの有用性と問題点についても検討中である。

V. 胆膵内視鏡に関する研究

1. 診断に関する研究

DPC導入に伴い、胆膵悪性腫瘍の診断にはより合理的な診断体系が求められつつある。胆膵悪性腫瘍の合理的かつ確実な診断体系の確立を目指して、EUS, EUS-FNA, MDCT, MRCP, ERCPの診断能の比較検討を行っている。さらに、第二世代の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。

十二指腸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による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

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や胆嚢腫瘍の診断法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。

消化管癌や胆管癌による狭窄病変に対しては、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、総合健診・予防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位別に責任者をおき臨床の臨床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、今

年度、新たに大腸内視鏡認定試験が導入された。

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 (Mayo Clinic Rochester). Techniques for transgastric access to the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18(2): 235-44.
- 2) Okamoto T, Gocho T, Futagawa Y, Fujioka S, Yanaga K, Ikeda K, Kakutani H, Tajiri H. Usefulness of pancreatic duct stenting prior to surgery as a guide to decide the feasibility of limited pancreatic resection. *Dig Surg* 2008; 25(3): 175-8.
- 3) Rajan E¹⁾, Gostout CJ¹⁾, Lurken MS¹⁾, Talley NJ¹⁾, Locke GR¹⁾, Szarka LA¹⁾, Sumiyama K, Bakken TA¹⁾, Stoltz GJ¹⁾, Knipschild MA¹⁾, Farrugia G¹⁾ (Mayo Clinic Rochester). Endoscopic "no hole" full-thickness biopsy of the stomach to detect myenteric ganglia. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(2): 301-7.
- 4) Sumiyama K, Tajiri H, Gostout CJ (Mayo Clinic Rochester). Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve (SEMF) technique: a safe access method into the peritoneal cavity and mediastinum. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2008; 17(6): 365-9.
- 5) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Yoshida Y, Yoshimura N, Kato M, Sumiyama K, Imazu H, Matsuda K, Kaise M, Kato T, Omar S (Orebro University). Magnifying endoscopy with narrow band

imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; 22(5): 453-60.

- 6) Yoshida Y, Goda K, Tajiri H, Urashima M, Yoshimura N, Kato T. Assessment of novel endoscopic techniques for visualizing superficial esophageal squamous cell carcinoma: autofluorescence and narrow-band imaging. *Dis Esophagus* 2009; 22(5): 439-46.
- 7) Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Numerical analysis of the autofluorescence intensity of neoplastic and non-neoplastic colorectal lesions by using a novel videoendoscopy system. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(3 Pt2): 726-33.
- 8) 二上敏樹, 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. Narrow Band Imaging (NBI) 拡大観察を用いた大腸腫瘍性病変の異型度・深達度診断能の検討. *Gastroenterol Endosc* 2009; 51(1): 10-9.

II. 総説

- 1) 加藤正之, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【胃癌のすべて】胃癌の診断 診断法 特殊内視鏡(色素, NBI 併用拡大). *消外* 2008; 31(5): 651-7.
- 2) 松田浩二, 田尻久雄, Hawes RH. 【EUS 下穿刺術 これが標準】EUS-FNA トレーニングシステムと穿刺モデル. *消内視鏡* 2008; 20(5): 663-9.
- 3) 今津博雄, 田尻久雄. 【EUS 下穿刺術 これが標準】欧州における EUS-FNA. *消内視鏡* 2008; 20(5): 676-81.
- 4) 荒川廣志, 貝瀬 満, 豊泉博史, 米澤 仁, 吉田幸永, 相原弘之, 加藤正之, 斎藤彰一, 今津博雄, 角谷 宏, 小林 剛, 加藤智弘, 田尻久雄, 河合良訓. 内視鏡挿入が鼻腔・咽頭・舌根部に及ぼす物理的影響についての解剖学的検討と透明プラスチック胃モデルを用いた診断能についての検討. *新薬と臨* 2008; 57(8): 1309-10.
- 5) 山崎琢士, 貝瀬 満, 三輪 純¹⁾, 田代 淳¹⁾, 冨田高重¹⁾, 松原康朗¹⁾, 三代俊治¹⁾ (東芝病院), 田尻久雄. *H.Pylori* 感染消化性潰瘍・胃癌におけるメチル化発現と除菌による可逆性についての検討. *消化器医* 2008; 6: 89-97.
- 6) 田尻久雄. 電子スコープの進歩とそれに伴う新たな発展. *Gastroenterol Endosc* 2008; 50(Suppl. 3): 3429-35.
- 7) 池田圭一, 田尻久雄. 【先端医療機器と内視鏡外科手術】最新の内視鏡治療機器 NOTES への応用. *日内視鏡外会誌* 2008; 13(6): 687-92.
- 8) 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【内視鏡イメージ

ングの進化】Confocal Endomicroscopy 下部消化管. 消内視鏡 2009 ; 21(2) : 281-7.

- 9) 斎藤彰一, 二上敏樹, 相原弘之, 荒川廣志, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸癌画像診断の最先端】大腸癌の質的・量的診断 NBI 拡大観察 慈恵分類 血管模様分類と深達度診断の関係性. Intestine 2009 ; 13(2) : 209-13.

III. 学会発表

- 1) Kaise M, Kato M, Ikeda K, Tajiri H. Current status and future perspective in endoscopic treatment for gastric neoplasia. The 8th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Seoul, Mar.

IV. 著 書

- 1) 郷田憲一, 貝瀬 満, 田尻久雄. 第4章: 拡大内視鏡・色素内視鏡のポイント(NBIを含む) 1. 咽頭・食道. 貝瀬 満, 河合 隆(東京医大)編. 上部消化管内視鏡挿入・観察のポイント: 経口内視鏡・経鼻内視鏡: 初心者からベテランまで. 東京: 日本メディカルセンター, 2008. p.143-52.
- 2) Tajiri H. Advances in endoscopic imaging and diagnosis: Toward molecular imaging. In: Niwa H, Tajiri H, Nakajima M, Yasuda K, editors. New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy. Tokyo: Springer, 2008. p.29-39.
- 3) Kaise M. Diagnosis of gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging; Impact and clinical feasibility of narrow-band imaging for accomplishing endoscopic pathology. In: Niwa H, Tajiri H, Nakajima M, Yasuda K, editors. New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy. Tokyo: Springer, 2008. p.177-90.
- 4) 相原弘之, 斎藤彰一, 田尻久雄. 第三章: 小腸を探る達人—その技と極意—カプセル内視鏡. 北野正剛(大分大学)編. 消化器内視鏡の最前線: カラーアトラスでみる達人の技. 東京: 日本メディカルセンター, 2008. p.68-71.
- 5) 大谷友彦, 炭山和毅, 田尻久雄. I章7. その他 3. 内視鏡治療. 炭山嘉伸(東邦大学), 門田守人(大阪大学), 跡見 裕(杏林大学)監修. 消化器外科学レビュー 2009: 最新主要文献と解説. 東京: 総合医学社, 2009. p.179-84.

V. その他

- 1) 堀内洋志, 米澤 仁, 貝瀬 満, 古川賢英, 猪又寛子, 小山誠太, 川原洋輔, 鈴木はるか, 荒井吉則, 吉田幸永, 加藤正之, 吉村 昇, 豊泉博史, 郷田憲一, 荒川

廣志, 田尻久雄. NBI 併用拡大観察にて癌併存部位を指摘できた胃過形成性ポリープの1例. Prog Dig Endosc 2008 ; 72(2) : 54-5.

- 2) 安達 世, 加藤智弘, 森 直樹, 松永和大, 角谷 宏, 貝瀬 満, 田尻久雄, 大村光浩, 河原秀次郎, 小林 進, 小野敏孝. 直腸原発 mucosa-associated lymphoid tissue(MALT)lymphoma の1例. Prog Dig Endosc 2008 ; 72(2) : 112-3.

感 染 制 御 科

教 授：小野寺昭一 性感染症，尿路感染症
講 師：吉田 正樹 HIV 感染症，細菌感染症，
輸入感染症

教育・研究概要

I. 性感染症の疫学研究

平成 18 年度から 20 年度まで，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運営した。これは平成 18 年に改正された「性感染症に関する特定感染症予防指針」の内容に沿った形で，性感染症の発生及び蔓延の防止や，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。その主な結果について述べる。

性感染症の発生動向調査によれば，わが国において性器クラミジア感染症，淋菌感染症は男女とも 2003 年以降減少傾向が認められ，性器ヘルペス，尖圭コンジローマは男女ともほぼ横ばい状態が続いている。この定点調査を検証するための疫学調査としてモデル県における性感染症全数調査を行った。モデル県として千葉県，石川県，岐阜県，兵庫県は 2006 年から 3 年間，岩手県，茨城県，徳島県は 2007 年からの 2 年間において調査協力を依頼した。この結果，性感染症動向調査と本研究による全数調査の一致の傾向は，各県，及び疾患によって異なっていたが，最も一致していたのは性器クラミジア感染症，次いで性器ヘルペス，尖圭コンジローマと続き，淋菌感染症は最も一致率が低かった。

また，若者向けイベントを活用し郵送によるクラミジア自己検査（PCR 法）を 3 年間に渡って行い，3 年間で 6,121 人に性器クラミジア自己検査キットを配布した。無症状の若年者におけるクラミジア検査は 3 年間で 1,585 人の協力を得たが，陽性率は男性 5%，女性 6% であった。性行動アンケート調査では，陽性者は陰性者と比べてコンドームの使用目的が感染予防ではなく避妊に優位であり，コンドーム使用なしでのセックスが常時行われていることが示唆された。

これらの結果を踏まえ，定点調査に関しては，今後定点の設計方法に関して一定の基準を定めることが必要であり，若者に対する性感染症対策としては予防啓発や情報提供のみならず，検査から受診まで，行政が NGO や医療機関と円滑に連携する必要があると思われた。

II. 臨床的研究

1. Urosepsis 症例の臨床的検討

2000～2007 年に神奈川県立汐見台病院で診療した成人 urosepsis 症例 55 例を対象に患者背景と治療成績を検討した。患者背景では男女ともに高齢者が 9 割を占め，93% が慢性腎不全，糖尿病，脳血管障害などの基礎疾患を有していた。原因菌は大腸菌が最も多く，緑膿菌，MRSA 検出例は全て尿道カテーテル留置例であった。死亡例は 3 例で，全例敗血症性ショックを併発していた。初期治療には第 1～3 世代セフェム，カルバペネム，βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン等の抗菌薬が使用されたが，有効率は 54.5% であった。初期治療無効例を解析したところ，病態の把握不足による原因菌推定・抗菌薬選択の誤りが半数以上に，抗菌薬使用量・使用回数が少ない症例が 44% に認められた。以上から，urosepsis の治療では症例の臨床背景・重症度を把握してそれに応じた抗菌薬を選択し，十分な用量を投与することが必要であると考えられた。

2. 緑膿菌菌血症における予後不良因子の臨床的検討

緑膿菌による菌血症の死亡率は現在でも非常に高く，その予後予測因子を検討することは有効な治療を構築していく上で非常に重要である。東京慈恵会医科大学附属病院に 2003 年 4 月から 2007 年 12 月までの期間に血液培養で緑膿菌が分離された成人 89 症例を対象とし，年齢や基礎疾患，投与された抗菌薬，侵入門戸などについて検討した。緑膿菌による菌血症の死亡率は 24.7% で，基礎疾患として最も多いのは白血病であり，侵入門戸で最も多いのは尿路感染症であった。89 症例中 65.2% が初期治療として有効な抗菌薬が投与されていたが，その死亡率は有効な抗菌薬が投与されていなかった症例と同等であった。一方，予後不良予測因子は血小板減少，複数菌感染症，低アルブミン血症であった。我々の検討では他の研究結果とは異なり，適切な抗菌薬投与が予後を改善させる結果とはならなかった。

3. AIDS 関連リンパ腫に対する臨床的検討

回盲部原発 AIDS 関連リンパ腫の治療：AIDS 関連リンパ腫は非 AIDS 患者のそれと比較して進行

性の経過をたどり、予後不良とされている。また現時点では標準治療と呼べるものが確立されていない。また HAART との併用の意義についても明確にはなっていない。我々は回盲部原発 AIDS 関連リンパ腫に対し HAART 併用化学療法を行い、重篤な副作用なく HIV 感染症と悪性リンパ腫の双方ともに良好な治療効果を示し、長期的な寛解を得ることができた。今後症例のさらなる蓄積が必要であるが、AIDS 関連リンパ腫の治療として HAART 併用化学療法の有用性が示唆された。

食道原発 AIDS 関連リンパ腫の治療：AIDS 関連リンパ腫は進行性であり、しばしば難治性である。我々はサルベージ療法も無効であった難治性食道原発 AIDS 関連リンパ腫を経験した。d4T+3TC+FPV 併用 R-CHOP 療法が無効であり、R-ESHAP 療法に変更したがこれも無効であった。このような症例には今後自己末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法が必要であろう。

III. 基礎的研究

1. テトラゾリウム塩を用いた各種抗菌薬の MIC 測定法

細菌の薬剤感受性検査 (MIC 測定) は、抗菌薬含有培地内での細菌の発育の有無で判定となる。その結果には、18-24 時間の培養時間を要する。そこで、標準法とテトラゾリウム塩と電子キャリアーが一緒になった tetracolor one 試薬を用いて 6 時間で判定した方法 (短時間法) との MIC の一致率を検討した。マイクロプレートを用いた MIC 測定において、一部の薬剤 (CEZ, CCL, MINO) を除き、標準法と短時間法では一致率が高かった。短時間法による MIC 測定法は 6 時間で結果がでるために、耐性菌などの迅速な検出に有用であると思われる。

2. 臨床分離緑膿菌の PCR 法による型別分析

緑膿菌やアシネトバクター属などの耐性菌の院内伝播を調査するには分子生物学的な手法による菌体の型別分析が必須である。PCR 法による型別分析が院内でのグラム陰性菌の臨床分離株の分析に利用できるか検討した。2008 年に当院で分離された臨床分離緑膿菌 17 株から核酸を抽出し、PCR 法とパルスフィールド電気泳動法 (PFGE 法) による型別分析を比較した。すなわち PCR 法は BOXA1R と ERIC2 の 2 種類のプライマーにて行い、PCR 産物をアガロースゲル電気泳動して、その泳動パターンを解析した。PFGE 法は GenePath 試薬キット (Bio Rad) にて制限酵素 *Spe I* 処理後の DNA 断片の電気泳動を CHEF DR2 (Bio Rad) にて解析

した。臨床分離緑膿菌の BOXA1R と ERIC2 の 2 種類のプライマーを用いた型別分析は PFGE 法の結果とほぼ一致した。PCR 法による型別分析は核酸の抽出から電気泳動法までほぼ 1 日で完了する迅速な検査で、一株あたりの費用が安価である。識別能は PFGE 法に若干劣ると言われているが、今回の結果は緑膿菌のアウトブレイク時の迅速で簡便な分析の手法として有用であると考えられた。

「点検・評価」

厚生労働省科学研究補助金による性感染症の疫学研究は 2003 年度から 6 年間継続して行っており、今回は 2006 年から 3 年間の研究のまとめの年になった。本研究班の大きな目的の 1 つは、7 モデル県を対象とした性感染症の全数調査と無症候感染者の実態調査であり、わが国における性感染症の数的、質的な実態について把握しつつある。その他の臨床研究としては、附属病院における緑膿菌菌血症例を対象に、症例の背景因子や治療法などについて検討し、予後不良因子や適切な抗菌薬の使用法などについて新たな知見が得られている。さらに、最近増加の一途をたどっているエイズ患者の日和見疾患のなかで、とくに予後不良なエイズ関連リンパ腫に注目し、新たな HAART 併用化学療法の実施を試み優れた成績が得られている一方で、サルベージ療法も無効であった症例も経験しており、今後治療法についてはさらなる検討の必要性を感じている。

基礎的研究として、テトラゾリウム塩を用いた各種抗菌薬の MIC 測定法や臨床分離緑膿菌の PCR 法による型別分析を行っているが、これらの方法は迅速に結果が得られることが最大のメリットであり、とくに院内感染と関連する薬剤耐性菌の早期検出とその由来についての解析に有用であることが明らかになった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 小野寺昭一. HAART 併用化学療法を行った回盲部原発 AIDS 関連悪性リンパ腫の 2 例. 日エイズ会誌 2009; 11(1): 34-9.
- 2) 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 清田 浩. 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¹⁾, 下川恒生¹⁾, 斉藤恵理香¹⁾, 太田智裕¹⁾, 湯浅和美¹⁾, 井口万里¹⁾, 岡村 樹¹⁾, 渋谷昌彦¹⁾,

比島恒和¹⁾(東京都立駒込病院). 両側副腎転移による副腎不全を初発症状とした原発性肺癌の1例 文献報告例の検討を加えて. 癌の臨 2008; 54(4): 293-6.

2) 小野寺昭一. 第1部 総論篇 総論1. STDとは?
3. STDの現状(疫学). 安本慎一郎編. STD 性感染症アトラス. 東京: 秀潤社, 2008. p.20-7.

II. 総 説

- 1) 小野寺昭一. 【性感染症】若年者の性の現状 性感染症の実態調査結果. 小児診療 2008; 71(8): 1265-70.
- 2) 小野寺昭一, 多田有希. 【若者を性感染症から守る】性感染症の発生動向と最近のトピックス. 公衆衛生 2008; 72(6): 451-5.
- 3) 吉田正樹. 【特徴ある感染症対策 Post-exposure Prophylaxis: PEP を中心に】曝露後発症予防(Post-exposure Prophylaxis: PEP) ヒト免疫不全ウイルス(化学療法). 臨と微生物 2008; 35(6): 15-20.
- 4) 吉田正樹. 【カルバペネム系抗菌薬を使う・使わないの臨床決断】カルバペネム系抗菌薬使用の考え方 カルバペネム系抗菌薬の用法・用量の問題点. 感染と抗菌薬 2008; 11(2): 134-40.
- 5) 吉川晃司. 細菌感染症の新しいマーカープロカリスチニン. 臨透析 2008; 24(12): 1678-80.

III. 学会発表

- 1) 小野寺昭一. 若者における無症候性の性感染症の実態. 日本エイズ学会第22回学術集会. 大阪, 11月. [日エイズ会誌 2008; 10(4): 360]
- 2) 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. 慈恵医大病院におけるエイズ・性感染症の匿名・無料検査. 第82回日本感染症学会総会・学術講演会. 松江, 4月. [感染症誌 2008; 82(臨増): 450]
- 3) 吉田正樹, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 小野寺昭一. テトラゾリウム塩を用いた各種抗菌薬のMIC測定法. 第56回日本化学療法学会総会. 岡山, 6月. [日化療会誌 2008; 56(Suppl.A): 203]
- 4) 吉田正樹, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 田村 卓, 北村正樹, 小野寺昭一. 抗MRSA薬の使用と薬剤感受性の変化の関連性. 第24回日本環境感染学会総会. 横浜, 2月. [日環境感染会誌 2009; 24(Suppl.): 571]
- 5) 吉川晃司, 櫻井 馨¹⁾, 松本文夫¹⁾, 辻原佳人¹⁾(神奈川県立汐見台病院). 当院で診療したUrosepsis症例の治療成績. 第56回日本化学療法学会総会. 岡山, 6月. [日化療会誌 2008; 56(Suppl.A): 169]

IV. 著 書

- 1) 小野寺昭一. V. 若者にみられるSTD A.STDの最近の動向. 田中正利編. 性感染症STD. 改訂2版. 東京: 南山堂, 2008. p.75-86.

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 口腔解剖学
准教授：五百歳一男 口腔外科学 口腔腫瘍学
(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 口腔外科学 口腔病理学

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。また近年、ガイドライン作成においてはクリニカルクエスチョンが必須であることより、その研究を実施した。

1. 東京都内就労者における質問票による顎関節症有病者率調査

当科では顎関節症スクリーニングのための質問票を開発し、抽出された4質問が感度0.746、特異度0.811で最も高値であることを報告した。【目的】この4質問票を用い、東京都内就労者に対し2005年と2006年に顎関節症に関するスクリーニングを実施し、就労者の顎関節症有病率とその寄与因子を検討することである。【方法および対象】東京都歯科医師会による2005年(412名、有効解析対象者396名(96.1%))と、2006年(795名、有効解析対象者679名(85.4%))の2次資料を用いて解析した。【結果】東京都内就労者では男性の顎関節症は20歳代19.5%、30歳代35.1%、40歳代27.3%、50歳代14.3%、60歳代3.9%と30、40歳代に多く、女性の顎関節症は20歳代32.2%、30歳代38.3%、40歳代23.5%、50歳代6.1%と20、30歳代に多くみられた。顎関節症者と非顎関節症者でのロジスティック回帰分析の結果、顎関節症男性では疲労持続感がオッズ比1.55で選択され、女性では抑うつ感(オッズ比1.37)と疲労持続感(オッズ比1.30)が選択された。【結論】この結果は2次データの結果であり、直接的な関係を示唆するとはいえないが、今後、勤務内容、就労時間および睡眠と顎関節症発症との関連性を調査する必要性が示された。

2. 同一質問を用いた顎関節症疫学調査研究の比較

顎関節症の疫学調査はその研究者によって用いる質問票が異なり、かつその質問票の妥当性検討を行った研究は少なく、その比較は困難である。【目的】妥当性検討が得られた顎関節症スクリーニン

グ質問票と同じ質問を用いた本症の疫学調査研究を比較し、その結果の検討を行う。【方法】質問に「口を大きく開け閉めしたとき、顎の痛みがありますか？」を用いた研究結果を二次資料として用いた。【結果】平成17年度歯科疾患実態調査では3,969名の15歳から85歳において、本質問に「はい」と回答したものは139名3.5%であった。東京都内就労者を対象とした結果では649名の18歳から70歳において、本質問に「はい」と回答したものは130名20.0%であった。秋田県横手市郊外の住民501名の40歳から55歳において、本質問に「はい」と回答したものは29名5.8%であった。東京都内及び近郊の一般歯科診療所受診患者1,261名の12歳から93歳において、本質問に「はい」と回答したものは258名20.5%であった。【結論】同一質問による本症の疫学調査結果には地域差、対象差がみられ、特に東京都内就労者において高頻度に観察されたことから、就労者の就労状況を調査する必要性が示された。

3. 歯科医療従事者から収集した顎関節症治療に対する“Clinical Question”のアンケート解析—第20回日本顎関節学会学術大会参加者に対する予備調査—

日本顎関節学会の「顎関節症に対する初期治療ガイドライン」作成委員会は歯科医療者からの臨床における疑問(Clinical Question(CQ))収集を目指す方策の検討を目的として、2007年7月14、15日に開催された、第20回日本顎関節学会総会学術大会において、大会参加者を対象として質問紙に回答する形での無記名アンケートを実施した。質問内容は所属、認定医資格の有無、顎関節症治療経験年数、回答方法例を例示した形でのCQ、ガイドラインに関連する自由記載意見である。集計結果では、回答者は61名にとどまり、今後の調査実施での広報活動の必要性が考えられた。回答者のうち学会員は54名(89%)で、日本顎関節学会認定医は24名(39%)であった。顎関節症治療経験年数は、11年以上が31名(51%)であった。CQにおいて記載された症状は、疼痛、雑音、開口障害が最も多く、治療ではスプリント療法、開口練習、薬物療法の順であった。これらの回答には疑問の定式化がよく理解されていない例がみられ、今後のCQ収集における考慮が必要と考えられた。

4. 顎関節症診療ガイドラインにおける“Clinical Question”の系統的把握のための一般開業歯科医師へのアンケート調査

現在の診療ガイドライン作成では「ある疾患の患

者に、ある治療を行った場合、行わない場合に比べて、どうなるのか」(PE (I) CO: Patient, Exposure (Intervention), Comparison, Outcome) という一般臨床におけるクリニカルクエスチョン (clinical question; CQ) を用いることが求められている。【目的】 一般開業歯科医師等に顎関節症治療に対するアンケートを実施し、顎関節症のどの症状に対して、どのような治療方法が有効かというCQに関して収集し、解析すること。【対象及び方法】 アンケート収集は日本歯科医師会が実施し、我々は個人情報と排した二次データを解析した。対象者は日本歯科医師会一般会員とその施設に勤務する会員および非会員とし、原則的に系統抽出で一般会員数の1/10を、年齢群ごとに抽出した。用語の統一は筆者らの一人がSPSS社製統計ソフトのテキストマイニングを用いて類似用語をまとめた。【結果】 送付者は5,999名で、回収率は23.8%、1,412名であった。CQは合計4,423問で、不適切CQ(353問)は解析から除外した。その結果、治療法別有効解析CQ数は4,070問であった。主たる症状(3%以上)に対して選択されていた主たる治療法(5%以上)は32種であった。ガイドライン作成ではこれらの組合せが必要になるであろう。

II. 顎関節の基礎的研究

顎関節の組織学的、解剖学的研究を継続している。

1. タスマニアデビル顎関節には関節円板が存在しない

【目的】 哺乳類のほとんどは顎関節に関節円板を有している。Parson(1900)によれば哺乳類のなかでタスマニアデビル、アルマジロ、カモノハシなど4種の動物には関節円板が欠落していると報告されたが詳細は不明であった。本研究の目的は、タスマニアデビル顎関節を解剖学および組織学的に検討することである。【方法】 タスマニア大学獣医学部より供与を受けた8頭のタスマニアデビルの解剖を行い、顎関節部を通常通りの処理にて矢状断パラフィン切片としH-E染色を施し組織学的に観察した。【結果】 全ての症例において肉眼解剖学的に関節円板は認めなかった。組織学的に関節突起と下顎窩表面は他の哺乳類と比べて極めて厚い線維性組織により構成され、関節突起前、後方部表層の線維組織最表層には滑膜様組織を認めた。【結論】 タスマニアデビルの顎関節における関節円板の欠落を確認した。

2. タスマニアデビル下顎頭の内部構造—ビーグル犬との相違—

【目的】 本研究の目的は関節円板が欠落するタスマニアデビルの下顎頭内部構造を頭蓋骨構造が類似するビーグル犬のそれと比較することである。【方法】 タスマニア大学獣医学部より供与を受けたタスマニアデビル(性別不明、年齢不明)とビーグル犬(雄、21か月)の乾燥下顎骨を各々1症例ずつ用いた。これらの左側下顎頭をマイクロCT(TEESCO HMX-225 Actis4: 感電圧140kv, 管電流120 μ A, 倍率3倍, スライス50 μ m)で撮影した。得られた画像データをポリウムレンダリング法による三次元立体構築ソフト(VG-studio)を用いて三次元構築した。【結果】 緻密骨層の厚さはビーグル犬が厚いが、内部構造はビーグル犬の方が密であった。【結論】 関節円板の欠落は下顎頭内部構造の違いとして現れる可能性が示された。

III. 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. Trefoil factor 3はヒト口腔粘膜ケラチノサイトの細胞移動を増強する

【目的】 Trefoil factor (TFF) 3はTFFファミリーのひとつであり、顎下腺より分泌され唾液に含まれるが、その機能は不明である。本研究は、TFF3の培養ヒト口腔粘膜ケラチノサイト(OMK)や口腔癌細胞株における作用を検討することである。【結果】 2次元スクラッチアッセイより、培養ヒトOMKと培養ヒト口腔扁平上皮癌D12の両細胞株において、TFF3は細胞移動を有為に増加させた。また、リン酸化細胞外シグナル制御キナーゼ(Erk1/2)の半定量的ウェスタンブロット法により、TFF3により促進された細胞移動はErk1/2経路により伝達されることが示唆された。【結論】 唾液内TFF3はOMKの細胞移動を促進することにより口腔内の創傷治癒に関与することが示唆された。

2. 紅班型口腔扁平苔癬ケラチノサイトにおける神経成長因子とその受容体の発現

【目的】 神経成長因子(NGF)は、その受容体TrkAとp75NTRを介して細胞のサバイバルや細胞分化などに関与することが指摘されている。本研究の目的は、NGFの紅班型口腔扁平苔癬(EOL)の病態における役割を検討することである。【方法】 EOL10例より得られた生検組織に対してNGF、NGF前駆体、TrkA、リン酸化Trk、

p75NTR, リン酸化 Akt 抗体を用いた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 (OM) の染色結果と比較検討した。さらに, 委託合成 NGF プローブを用いた *in situ* hybridization 法により, NGF および NGF 前駆体 mRNA の発現, 分布を検討した。【結果】 EOL 上皮と OM 上皮の両者において, NGF タンパク質は棘細胞層上層ケラチノサイト (KC) 細胞質に局在し, NGF 前駆体は上皮全層の KC 細胞質に分布した。NGF 前駆体は *in situ* hybridization 法でも同様の発現様式を認めた。EOL 上皮全層の KC 細胞質において TrkA とリン酸化 Trk 両者の強陽性染色所見を認めたが, OM 上皮において TrkA は基底細胞層にのみに局在し, リン酸化 Trk は陰性であった。P75NTR は EOL 上皮において陰性であったが, OM 上皮基底細胞層 KC の細胞膜に強陽性所見を認めた。【結論】 EOL 上皮における TrkA シグナリングの活性化が KC のアポトーシスを抑制する可能性が示唆された。

「点検・評価」

顎関節に関する基礎的臨床的研究は教室の主たる研究として継続している。今年度は疫学研究における質問票 4 項目から, さらに 1 項目を抽出し, その妥当性と診断精度を明確にした。この質問項目は厚労省歯科疾患実態調査で用いられている項目と同じであり, 今後も本邦での顎関節症疫学調査の基本となるであろう。

またガイドライン作成にはクリニカルクエストンは必須のものであることより, 学会参加歯科医師ならびに日本歯科医師会の協力の下, クリニカルクエストンを収集分析し報告した。これは顎関節症診療ガイドラインの一部をなすものである。

基礎的研究では, 有袋類タスマニアデビルにおいて, 哺乳類の特徴である顎関節関節円板の存在がみられないことを解剖学的, 組織学的に明らかにした。また, その骨格標本を類似の骨格を示すビーグル犬と比較し, 関節円板の機能推測の基礎を作った。

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。過去の単層上皮細胞を用いた *in vitro* 研究より, Trefoil factor (TFF) ファミリーが創傷治癒に関与することが示されているが, その詳細な機序, 特に重層上皮由来ケラチノサイトへ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 TFF3 が Erk1/2 経路を介して細胞移動を促進する

ものの, エネルギー代謝や細胞増殖は促進しないとの結果を得た。われわれは, 既に神経成長因子 (NGF) が口腔ケラチノサイトの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ているが, TFF3 のケラチノサイトに対する機能はこれと異なっており, さらに詳細な研究の継続が望まれる。われわれは, 口腔扁平苔癬上皮における各種サブバイラル・シグナリングの活性化を *in situ* において明らかにしているが, 今回, 同シグナリングにおける NGF とその受容体の関与が強く示唆される結果を得た。以上のように, これら唾液中に含まれる成長因子がケラチノサイト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, 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, Karatsaidis A¹, Schreurs O¹, Bjornland T¹, Sugisaki M, Schenck K¹(¹Univ of Oslo). NGF and its receptors TrkA and p75NTR in the epithelium of oral lichen. J Oral Pathol Med 2008; 37(4): 241-8.
- 2) Storesund T¹, Hayashi K, Kolltveit KM¹, Bryne M¹, Schenck K¹(¹Univ of Oslo). Salivary trefoil factor 3 enhances migration of oral keratinocytes. Eur J Oral Sci 2008; 116(2): 135-40.
- 3) 杉崎正志, 五十嵐千浪¹, 小林 馨¹(¹鶴見大学). 【CT・MRI 時代における非血管特殊造影検査の意義マスターすべき読影ポイント】頭頸部 顎関節腔造影. 日獨医報 2008; 53(1): 13-27.
- 4) 杉崎正志, 高野直久(東京都歯科医師会), 木野孔司¹, 林 勝彦, 齋藤 高, 西山 暁¹(¹東京医科歯科大学), 鈴木 茂. 東京都内就労者における質問表による顎関節症有病率調査. 日顎関節誌 2008; 20(2): 127-33.
- 5) 杉崎正志, 覚道健治(大阪歯科大), 木野孔司(東医歯大), 湯浅秀道(東海産業医療団中央病院), 江里口彰(日本歯科医師会), 平田創一郎(東歯大). 顎関節症診療ガイドラインにおける”Clinical Question”の系統的把握のための一般開業歯科医師へのアンケート解析. 日顎関節誌 2008; 20(2): 157-65.
- 6) Saito T, Sato T¹, Usui H¹, Hirashita K¹, Asada K¹, Ishibashi K¹(¹Tsurumi Univ). A case of squamous cell carcinoma arising from branchial cleft cyst. Oral Sci Int 2008; 5(2): 135-40.
- 7) 福本 裕¹, 鈴木康之¹, 重松司朗¹(¹府中病院), 吉

田奈穂子, 来間恵里, 薬師寺孝(東歯大). ワルファリン服用患者の抜歯後における抗凝固状態回復期間に影響する因子について. 日口腔外会誌 2008; 54 (9): 517-21.

III. 学会発表

- 1) 覚道健治¹⁾, 石橋克禮(鶴見大), 大浦 清¹⁾, 岡部貞夫(埼玉県がんセンター), 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¹⁾(大阪歯科大). 顎関節症の痛みに対する消炎鎮痛薬の効果判定基準と臨床試用. 第62回日本口腔科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 2) 羽毛田匡, 木野孔司, 杉崎正志, 西山 暁, 高岡美智子, 太田武信. (ミニシンポジウム: 顎関節症の治療科学: 疼痛に対する Evidence Based Treatment) 非復位性関節円板転位における関節可動化訓練の有効性のランダム化比較試験による検討. 第62回日本口腔科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 3) 杉崎正志. (シンポジスト)シンポジウム: 顎関節症初期治療のガイドライン CQの収集状況と分析結果. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 4) 齋藤 高. (特別発言)シンポジウム: 顎関節症初期治療のガイドライン. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 5) 塚越 香, 羽毛田匡, 木野孔司, 杉崎正志, 成田紀之, 西山 暁, 高岡美智子, 太田武信, 渋谷寿久, 佐藤文明, 石川高行, 吉田奈穂子, 来間恵里. 顎関節症症型間の生活困難度, 疼痛, 関連症状および寄与因子の比較. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 6) 金沢 香, 柴田考典, 杉崎正志, 久保田英朗. (任意団体)日本顎関節学会雑誌の書誌情報. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 7) 西山 暁, 木野孔司, 杉崎正志, 成田紀之, 高岡美智子, 太田武信, 塚越 香, 渋谷寿久, 羽毛田匡, 石川高行, 佐藤文明, 吉田奈穂子, 来間恵里. 有痛性顎関節症患者における起床時症状の保有に影響する因子の検討. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 8) 杉崎正規, 杉崎正志, 井出吉信, 木野孔司, 石川高行, 林 勝彦. タスマニアデビル下顎頭の内部構造ービーグル犬との相違ー. 第21回日本顎関節学会総会・学術大会. 大阪, 7月.
- 9) Hayashi K, Sugisaki M, Kino K¹⁾, Ishikawa T¹⁾ (Tokyo Medical and Dental University). Absence of the articular disk in the Tasmanian Devil temporomandibular joint. 20th International Congress

of Zoology. Paris, Aug.

- 10) 前田佐知子, 吉田菜穂子, 入江 功, 戸田佳苗, 林勝彦, 佐藤 優, 伊介昭弘, 杉崎正志. 発音障害がみられた口蓋部に生じた多形性腺腫の1例. 第21回日本口腔診断学会総会. 東京, 9月. [日口腔診断会誌 2009; 22(1): 143]
- 11) 海野博俊, 杉崎正志, 来間恵里, 玉井和樹, 伊介昭弘, 入江 功, 高倉育子, 藤瀬和隆, 佐藤 優. ビスフォスフォネートに関連した下顎骨壊死の2例. 第22回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 神戸, 9月. [日顎頭蓋誌 2008; 21: 68]
- 12) 来間恵里, 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大), 齋藤 高, 林 勝彦, 玉井和樹, 渋谷智明(日立横浜病院横浜診療所), 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), 高野直久(東京都歯科医師会). 同一質問を用いた顎関節症疫学調査研究の比較. 第53回日本口腔外科学会総会. 徳島, 10月.
- 13) Tamai K, Sugisaki M, Hayashi K, Kuruma E. A case of synovial chondromatosis in the temporomandibular joint with significant resorption of the mandibular fossa. 8th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Bangkok, Nov.
- 14) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司, 渋谷智明, 塚原宏泰, 島田 淳, 玉井和樹, 齋藤 高, 西山 暁. 妥当性検証が終了したアンケートによる顎関節症患者の疫学調査. 第21回日本歯科医学会総会. 横浜, 11月.

IV. 著 書

- 1) 杉崎正志, 小林 馨(鶴見大学)編著. プライマリ・ケア歯科医のための医療面接, 診断, 治療. 東京: ヒューロン・パブリッシャーズ, 2008.
- 2) 杉崎正志. 6. 口腔・咽頭疾患 177. 顎関節症. 森山寛, 岸本誠司(東京医科歯科大学), 小林俊光(東北大学), 川内秀之(島根大学)編. 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.346.
- 3) 杉崎正志. 睡眠関連顎関節症. 日本睡眠学会編. 睡眠学. 東京: 朝倉書店, 2009. p.620-2.
- 4) 杉崎正志. 顎関節症について. 砂川慶介, 森島恒雄, 堤裕 幸, 津村直幹編. こどもの感染症の診かた. 東京: 臨床医療研究会, 2009. p.265-7.

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
教授:	溝呂木ふみ (第三病院)	血液腫瘍学, 内科学, 輸血管理学
准教授:	田崎 哲典	輸血医学, 外科学
講師:	増岡 秀一 (柏病院)	血液腫瘍学, 内科学, 輸血管理学

教育・研究概要

- 1) 医学演習講義 輸血と倫理 (90分×1回)
3年生
- 2) 外科学総論講義 輸血学 (90分×3回)
4年生
- 3) 臨床系実習 血液センター見学 (180分×10回) 4年生
実技実習 (180分×10回) 4年生
- 4) 救急医学講義 救急と輸血 (45分×1回)
4年生
- 5) 初期研修 輸血手技と輸血準備 (14時間×7回) 初期研修医

輸血部で受け持つ教育は, 上記以外に, 検査技師実習生, 認定試験受験者の指導等多岐におよび, 担当医師のみならず検査技師の負担は大きい。さらに, 第三病院および青戸病院の初期研修医に対する講義もあり, 大坪医師が感染研究所に外向して欠員状態のため, 第三病院(溝呂木教授) 柏病院(増岡講師), と非常勤講師(長田医師)の助力で, 教育を実施している。

輸血部での研究は

- 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に参画。
- 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試行するとともに, 解析をして輸血細胞治療学会総会で報告。
- 3) 自己血輸血の安全性の確立: 自己血輸血を安全に実施するために, 採取方法, 処理方法, 保存方法等の検討を継続。
- 4) 安全な輸血システムの開発: 厚生労働省「レギュラトリーサイエンス研究事業」藤井班に分担研究者とし田崎准教授が, 研究協力者として星が参加し, わが国の輸血医療の安全性確立のための調査研

究を実施。

5) 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するとともに, 用手検査の重要性を検討。

「点検・評価」

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た。前年に引き続き第56回輸血細胞治療学会総会では3題, 米国血液銀行協会(AABB) 2008年次総会で2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外向し, 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。さらに国家プロジェクトとしてヘモビジランスシステムが, 大坪助教の働きにより立ち上がり, われわれも検討チームに加わったことは, 本学の日ごろからの対応が認められたものとして評価できると考える。

教育に関しては医学部学生への講義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た。初期研修医教育は, 例年通り1グループ14時間を7グループに対して実施した

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。さらに, 東京都の献血推進委員会委員, 厚生労働省医薬品局: 生物製剤による感染等副作用救済制度の判定部会員として, 社会貢献をしている。

従って, 少人数のマンパワー不足を考慮して, 自己評価では前年に引き続き80点と考えたい。しかし, 前年度に引き続き本年度も, マンパワーとともに研究費不足で, 十分な研究業績を上げることができず, 大学院規定の論文数の作成目標を達成できなかった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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.

- 2) Yura H, Kanatani Y, Ishihara M, Takase B, Nambu M, Kishimoto S, Kitagawa M, Tatsuzawa O, Hoshi Y, Suzuki S, Kawakami M, Matsui T. Selection of hematopoietic stem cells with a combination of galactose-bound vinyl polymer and soybean agglutinin, a galactose-specific lectin. *Transfusion* 2008; 48(3) : 561-6.
- 3) 藤井康彦, 浅井隆善, 下平滋隆, 岡崎 仁, 佐竹正博, 加藤栄史, 藤井寿一, 羽藤高明, 中田浩一, 星 順隆. 重篤な急性輸血副作用に関する多施設共同研究. *日輸血細胞治療学会誌* 2008; 54(3) : 406-10.

ジャーナル社, 2008. p.76-85.

- 2) 星 順隆. 造血幹細胞移植患者に対する輸血. 神田善伸編. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床: 上巻. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2008. p.214-9.

III. 学会発表

- 1) 田崎哲典, 星 順隆, 猪狩次雄, 菅原亜紀子, 菅野隆浩, 大戸 斉. 関節リウマチ患者の自己血貯血における保存前白血球除去の意義. 第56回日本輸血細胞治療学会総会. 福岡, 4月. [*日輸血細胞治療学会誌* 2008; 54(2) : 266]
- 2) 藤井康彦, 面川 進, 長村登紀子, 甲斐俊朗, 下平滋隆, 田崎哲典, 浅井隆善, 佐竹正博, 星 順隆. (ワークショップ2: 非溶血性輸血副作用)輸血細胞治療学会認定施設を中心として定点観測システムの構築. 第56回日本輸血細胞治療学会総会. 福岡, 4月. [*日輸血細胞治療学会誌* 2008; 54(2) : 166]
- 3) 田崎哲典, 星 順隆. 血液製剤使用の適正化に向けてのヒント. 第93回日本輸血細胞治療学会東北支部例会. 秋田, 9月. [*日輸血細胞治療学誌* 2008; 54(6) : 649]
- 4) Tasaki T, Hoshi Y. Is X-ray examination using dye advisable prior to autologous blood donation? AABB Annual Meeting and TXPO 2008. Montreal, Oct. [*Transfusion* 2008; 48(2S) : 65A]
- 5) Fujii Y, Asai T, Shimodaira S, Hoshi Y, Takamoto S. A nationwide network of university hospital transfusion services to investigate transfusion reaction in Japan. AABB Annual Meeting and TXPO 2008. Montreal, Oct. [*Transfusion* 2008; 48(2S) : 201A]
- 6) Fujii Y, Shimodaira S, Asai T, Hoshi Y, Takamatu J, Takamoto S. Establishment of a nationwide network of university hospital transfusion services to investigate the transfusion reaction in Japan. XXXth International Congress of the International Society of Blood Transfusion Meeting. Macao, Nov. [*Vox Sang* 2008; 95(Suppl.1) : 159]

IV. 著 書

- 1) 星 順隆. 採取の実際. 小寺良尚編. やさしい造血幹細胞移植へのアプローチ. 改訂版. 大阪: 医薬

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 山田 尚

遺伝子治療研究部

教授：大橋 十也	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療
講師：小林 博司	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療
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
准教授：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

はじめに

我々の研究部の目的は難治性疾患の治療法開発にあり、本年度も様々な難治性疾患に対する治療法開発研究を行なった。以下、各プロジェクトにおける平成 20 年度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. レンチウイルスシステムを用いた遺伝子治療の基礎的研究

ライソゾーム蓄積症のポンペ病、クラッペ病、ムコ多糖症 VII 型（スライ病）で欠損する酵素を発現する遺伝子を組込んだレンチウイルスベクターを作製し、それぞれ新生児期の当該モデルマウスに投与し効果を調べた。新生児に投与するメリットはベクターおよび発現酵素に対する免疫寛容が誘導され、より長期の遺伝子発現が期待されることである。ポンペ病の検討では投与後 4ヶ月に渡り欠損酵素の発現、グリコーゲン蓄積の減少が主に心臓において観察された。また肝機能障害、抗体産生などは認められなかった。クラッペ病では一時的な体重増加はみられたものの症状発現や寿命において明らかな改善はみられていない。ムコ多糖症 VII 型では体重増加、症候発現、寿命において効果が見られつつある。

2. ポンペ病スクリーニング

ポンペ病は酵素補充療法も保険承認され治療可能な疾患である。昨年度に引き続き、筋ジストロフィーと診断された患者の中に含まれ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なった。厚生労働省筋ジストロフィー研究班との共同で肢帯型筋ジストロフィーと診断された例を対象にスクリーニングを行い、現在のところ pseudo-deficiency とされる中等度酵素活性低下例が 2 名、ポンペ病 1 名が診断され、後者は酵素補充療法が開始されている。

3. 遺伝子治療に関連した免疫システムに関する研究

ファブリー病などにおける酵素補充療法や遺伝子治療実験において抗体産生によりその酵素活性の発現が抑制され臨床効果が低下することが問題になるが、この抗体による抑制効果が抗体価および酵素投与量によって影響されることが、患者由来の線維芽細胞およびマウスの実験で明らかになった。更に抗体陽性患者の酵素補充において何が治療効果に悪影響を与えるのか、検討中である。

4. iPS 細胞を用いたライソゾーム病の病態解析・治療法開発

iPS 細胞は京大の山中らが開発した皮膚細胞などにより樹立可能な多機能細胞である。昨年度我々はライソゾーム病の病態解析、治療を行な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より iPS 細胞の樹立を行なった。今年度は更にこれらを分化誘導させ、心筋細胞への誘導に成功し、今後、神経系幹細胞、更には造血幹細胞への分化誘導を目指して実験中である。

5. ライソゾーム病の病態・機能解析

ファブリー病は血管障害が病態の主体を呈する。昨年我々は血管内皮細胞の樹立を行ったが今年度はこれらを用いて病態解析を施行した。またケモカインの一種で炎症形成要因のひとつとなる MCP1 遺伝子を欠損したマウスとクラッペ病マウスを交配させることで、クラッペ病における MCP1 発現の役割を検討した。

II. 糖尿病

昨年度に引き続き、マウス膵島細胞、特に β 細胞への遺伝子移入による糖尿病の分子介入療法に関する実験的研究を進めた。今年度はまずセロタイプ8型アデノ随伴ウイルス (rAAV vector) において transgene を発現させるための遺伝子プロモーターについて、従来のCMVプロモーターからヒトインスリンプロモーターの一部へと変換した。これにより、発現細胞は β 細胞だけに特異的になり、他の臓器、細胞への発現がないので格段に安全性が高まった。また遺伝子発現効率も β 細胞内での特異的なプロモーターのため強力であることが分かった。今後は β 細胞の増殖に必要な遺伝子の導入だけでなく、 β 細胞の脱落の細胞レベルでの傷害機序である apoptosis や autophagy からの保護に役立つ遺伝子の分子介入を計画している。

III. 肝・胆・膵悪性腫瘍学

1. 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。今までの検討で免疫反応の trigger である CD40 ligand 遺伝子をアデノウイルスベクターに導入し、ラット肝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て抗腫瘍効果を証明した。今後は臨床応用を考慮して naked plasmid による CD40 ligand の遺伝子導入を示していく予定である。

2. 膵臓癌に対するプロテアーゼインヒビターの抗腫瘍効果の検討

我々は、多くの悪性腫瘍の増殖、転移、抗癌剤耐性に関与する NF- κ B に着目して、プロテアーゼインヒビターであるメシル酸ナファモスタットの抗腫瘍効果について検討を行ってきた。今までの検討で、ヒト膵臓癌細胞株皮下モデルに対してメシル酸ナファモスタット単独、抗癌剤であるジェムシタビン併用による抗腫瘍効果を証明した。今後は、ヒト膵臓癌細胞株腹膜播種モデルにてパクリタキセル併用による抗腫瘍効果を検討していく予定である。

IV. 婦人科腫瘍学

1. 日本人・白人卵巣漿液性腺がん臨床検体を用いた包括的アレイ CGH/GISTIC/cDNA マイクロアレイ併用解析による化学療法耐性関連遺伝子の検討

われわれは卵巣癌 78 例に対し包括的アレイ CGH を行い、機能的に重要な遺伝子を選別する

GISTIC (Genomic Identification of Significant Targets in Cancer) 解析を用いコピー数変化 (CNV) を検討し、CCNE1 遺伝子を含む 6 領域に絞り込んだ。今回日本人・白人卵巣漿液性腺がん臨床検体を用いた包括的アレイ CGH/GISTIC/cDNA マイクロアレイ発現解析により化学療法耐性関連遺伝子を選別・検討した。国際的な IC を得てプラチナムをベースとした化学療法に臨床的に耐性を示した 33 例および感受性を示した 52 例の日本人・白人臨床進行期 III/IV 期漿液性腺がん計 85 例を用い包括的アレイ CGH 解析を行った。GISTIC 解析により CNV を検索し、さらに cDNA マイクロアレイも同時に行い、耐性群と感受性群で発現が異なりかつ CNV の結果と相関する遺伝子を選別した。選別された遺伝子の発現を Real time RT-PCR により検索し、無病再発期間および全生存期間との相関を統計解析した。包括的アレイ CGH 解析の結果、耐性群に CCNE1 および NCOA3 遺伝子増幅が認められた。cDNA マイクロアレイ解析の結果と共通する遺伝子は CCNE1 であり、Real time RT-PCR でも再現性が得られた。さらに CCNE1 発現は病再発期間および全生存期間と負の相関が認められた。日本人・白人に共通して CCNE1 遺伝子の増幅・発現の増強は化学療法の抵抗性の指標になり、新規分子標的治療薬のターゲットになる可能性が示唆された。

2. 卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索

卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索のために正常卵巣上皮 (OSE), 封入嚢胞 (IC), 樹立した正常卵巣上皮不死化細胞株 (IOSEC) を用いて Mesenchymal to Epithelial Transition (MET) の関与を検討した。さらに IOSEC とその primary culture (PC) 細胞間で発現が異なる遺伝子を包括的ヒトゲノム発現解析によりスクリーニングし、卵巣癌における癌幹細胞マーカーの検索を試みた。インフォームド・コンセントの下に採取した子宮体癌手術症例 9 例の OSE (n=10), 正常卵管上皮 (n=4), IC (n=92), および SV40 TAg で不死化した IOSEC (n=3) の形質を検索するために抗原マーカー (Calretinin, HBME-1, vimentin, EMA, Cytokertin) の発現を免疫染色法で検討した。さらに SV40 TAg で不死化する前の PC と IOSEC から total RNA を抽出し、約 33,000 遺伝子の発現プロファイリングを行った。その結果、1) 種々の抗原発現より OSE は中皮細胞の性格を示し、IC は中皮細胞の性格を失いつつ、単層円柱上皮細胞の性格を獲得しつつある結果となった。2) 同様に IOSEC

においても IC に類似した染色結果が得られた。3) PC と IOSE 間で有意水準 5% で発現差が認められた遺伝子は 104 種類であった。以上より IC は MET 過程にあることが示唆され、IOSE は IC と類似した MET 過程にあるモデルとなることが示唆された。このモデルを用いてスクリーニングされた 104 遺伝子の中に卵巣癌幹細胞マーカー候補がある可能性が示唆された。

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の絨毛組織を培養液内でリンスし、遠心、洗浄 (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 陽性、サイトケラチン 8, 18 陽性、インヒビン α 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 4,7000 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 I₂ (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初めて樹立した。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。

「点検・評価」

それぞれの分野で基礎的な検討が中心であるが、将来的にヒトへの臨床応用可能な研究も含まれる。各研究とも論文執筆、学会発表を通して検討を加え、近い将来の臨床応用に向けて更なる発展が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakurai M, Misawa T, Shiba H, Iida T, Ohashi T, Yanaga K. A novel approach for gene transduction with adenovirus vector and the fibrin glue system. *Anticancer Res* 2008; 28(6A): 3809-13.
- 2) Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009 Mar 2. [Epub ahead of print]
- 3) Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Odaka H, Owada M. Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygotes and heterozygotes. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(9): 1461-71.
- 4) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus-mediated CD40L gene therapy induced both humoral and cellular immunity against rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99(10): 2097-103.
- 5) Hanyu K, Iida T, Shiba H, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy by adenovirus vector expressing CD40 ligand for metastatic liver cancer in rats. *Anticancer Res* 2008; 28(5A): 2785-9.
- 6) Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3): 313-8.
- 7) Nemoto M, Sasaki T, Fujimoto K, Hiki Y, Nakai N, Ohashi T, Eto Y, Tajima N. Epistatic interaction of LPL and PPAR γ genes in adipocytes by exposure to dioxin. *Jikeikai Med J* 2008; 55(2): 19-24.
- 8) 中井 望, 根本昌実, 佐々木敬, 田嶋尚子. Tissue engineering により作製したインスリン産生細胞におけるインスリン分泌調節性に関する研究. *慈恵医大誌* 2008; 123(3): 151-61.

II. 総 説

- 1) 池脇克則(防衛医科大学校), 佐々木敬, 山田 尚. 【生活習慣病は遺伝するか? 家族性生活習慣病?】遺伝学の知見を日常診療に生かすために. 成人病と生活習慣病. 2008; 38(10): 1109-17.
- 2) 大橋十也. 先天代謝異常症における治療の進歩 遺伝子治療の現状. *日先代謝異常会誌* 2008; 24(1): 31-8.

- 3) 曾根博仁(お茶の水女子大学), 山田信博. 【糖尿病に伴う血管病に迫る 各種病因と主要血管の病像まで】 病因から迫る メタボリックシンドロームと血管病はどのようにかわるか? *Vascular Med* 2008; 4(1): 8-15.
- 4) 曾根博仁(お茶の水女子大学), 山田信博, JDCSグループ. 【大規模臨床試験 循環・代謝系を中心に】 糖尿病 大規模臨床試験 二次予防 JDCS. *日臨* 2008; 66(増刊8大規模臨床試験): 642-51.
- 5) 佐々木敬. 【インクレチンの基礎と臨床】 DPP-IVの基礎. *Prog Med* 2008; 28(8): 1879-81.
- 6) 佐々木敬. 総論: 糖尿病の予防と治療における新たな展開. *遙か* 2008; 4D: 3-5.
- 7) 佐々木敬. 【医師として知っておきたい Travel Medicine】 安全な海外旅行のために 糖尿病を有する人. *臨と研* 2008; 85(9): 1281-4.
- 8) 根本昌実, 佐々木敬. 【糖尿病治療の Up-to-Date】 インクレチン関連薬 インクレチンミメティクスとインクレチンエンハンサーの臨床成績. *最新医* 2009; 64(2): 176-84.
- 9) 佐野浩斎, 佐々木敬. 【チアゾリジンとフィブラート 生活習慣病の PPAR 分子標的薬】 チアゾリジンが臨床で期待される作用とそのエビデンス 糖尿病発症抑制作用. *薬局* 2009; 60(2): 221-4.
- 6) 横井貴之, 小野英利奈, 飯島正紀, 菊池健二郎, 湯坐有希, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第50回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11月.
- 7) Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. The cardiac effects of enzyme replacement therapy for Japanese Fabry disease: Comparison between female and male patients. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sept.
- 8) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Eto Y, Ida H. The clinical, genetic and pathological studies of 5 Japanese patients with perinatal lethal Gaucher disease. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sept.
- 9) Kimura T, Hiraoka K, Haga K, Kiyota H, Ohashi T, Eto Y, Egawa S, Kasahara N. Improvement of transduction efficiency of PCR vector by complexation of polybrene and chondroitin sulfatec. Japan Society of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.
- 10) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy for hepatocellular carcinoma by adenovirus vector expressing CD40 ligand. American Society of Gene Therapy 11th Annual Meeting. Boston, May.

III. 学会発表

- 1) Matsumoto K, Yokoo T, Fukui A, Kawamura T, Ohashi T, Hosoya T. Physiological renin production from xeno-metanephri transplanted in the paraaortic area. American Society of Nephrology Renal Week 2009. Philadelphia, Nov.
- 2) Matsumoto K, Yokoo T, Fukui A, Ohashi T, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E(Jichi Medical School). Paraaortic area is better location for express renin to transplantation of rat metanephroi. KIDSTEM Annual Conference. Liverpool, Sept.
- 3) 孟 興麗, 沈 勁松, 河越しほ, 衛藤義勝, 大橋十也. 人工多能性幹細胞を用いたライソゾーム病の細胞療法の開発(Induced pluripoten stem (iPS)cells-mediated cell therapy for lysosomal storage disorders). 第13回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 11月.
- 4) 小林正久, 大橋十也, 福田隆浩, 衛藤義勝, 井田博幸. 日本人新生児致死性 Gaucher 病 6 例についての臨床的, 分子生物学的, 病理学的検討. 第50回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11月.
- 5) 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. ムコリピドーシス III 型の病理学的検討. 第50回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11月.
- 11) Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lentivirus mediated gene therapy for murine model of Pompe disease. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sept.
- 12) 比企能人, 佐々木敬, 根本昌実, 大橋十也, 平井幸彦, 田嶋尚子. Cyclin 依存性キナーゼ(CDK4)遺伝子の導入による膵β細胞の in vivo 再生促進と耐糖能の改善. 第8回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 13) Hiki Y, Sasaki T, Nemoto M, Hirai Y, Ohashi T, Tajima N. Reversal in beta cell mass and glucose tolerance of diabetic mice by reactivation of Cyclin-dependent kinases with in vivo gene transfer. The 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Rome, Sept.
- 14) Sasaki T. Recent advance in molecular and cellular therapy. The 8th Japan-China Friendship Symposium on Diabetes Mellitus. Wakayama, Apr.
- 15) Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Lentivirus mediated gene therapy for Pompe disease. Japan Soci-

ety of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.

- 16) Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Lentivirus mediated gene therapy for murine Pompe disease. The 50th Annual Meeting of the Japan Society of Inborn Errors of Metabolism. Yonago, Nov.
- 17) 大橋十也. ライソゾーム病の新規遺伝子・細胞治療法の開発. 第7回遺伝子治療シンポジウム. 大阪, 1月.
- 18) Ohashi T. Clinical and molecular aspects of Fabry disease and Pompe disease. The 7th Korean MPS Symposium. Korea, May.

IV. 著 書

- 1) 佐々木敬. 混合型インスリン. 田嶋尚子, 及川真一, 春日雅人, 岡 芳知 編. 糖尿病カレントライブラリー 9: 糖尿病治療のエビデンス: 薬物療法の光と影. 東京: 文光堂, 2008. p.20-2.

悪性腫瘍治療研究部

教 授: 銭谷 幹男 (兼任)	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
講 師: 小井戸薫雄 (兼任)	消化器病学

教育・研究概要

I. 抗腫瘍免疫療法についての基礎および臨床研究

1. 抗腫瘍免疫療法と化学療法の併用モデルでの殺細胞メカニズム

樹状細胞 (DC) ワクチンと 5-fluorouracil (5-FU) の併用療法の抗腫瘍効果の機序をマウス大腸癌細胞 MC38 で検討した。DC 接種マウス脾細胞は 5-FU 処理後 MC38 細胞に強い殺細胞効果を発揮するが、この効果は NK 細胞除去や抗 TNF- α 抗体処理で消失した。DC 接種は脾臓 NK 細胞数を増加させ、NK 細胞上の TNF- α の発現を増強させた。一方、5-FU 処理 MC-38 細胞は procaspase-8 発現が増強し TNF- α 処理により caspase-8 経路でアポトーシスに陥った。このように DC ワクチンと 5-FU の併用により強い殺細胞効果を得られることが分かった。

2. 膵臓癌での塩酸ゲムシタピンと WT1 ペプチドワクチン抗腫瘍免疫効果の検討

臨床試験と平行して WT1 (Wilms' tumor gene 産物) ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンの相乗的抗腫瘍効果機序について検討した。ヒト膵臓癌細胞株 PaCa2 はゲムシタピン処理で WT1 mRNA を強く発現する。HLA-A24 陽性健常人末梢血単核球を WT1 ペプチドパルス樹状細胞で刺激し特異的 CD8 + 細胞傷害性 T 細胞を誘導して細胞障害試験を行うと、ゲムシタピン処理後 PaCa2 がより強く傷害された。これらの結果はゲムシタピン処理で膵臓癌細胞の WT1 発現が増強し、より効率的に傷害される可能性を示唆している。

3. 家族性大腸腺腫症モデルマウスを用いた新規癌関連抗原の同定

家族性大腸腺腫症 (FAP) モデルマウスから樹立した腫瘍細胞と DC を融合し免疫すると腫瘍内のパネート様細胞と正常パネート細胞に反応する抗体が出現する。この抗体はウエスタンブロット解析で正常腸管および腫瘍組織の 270kD 蛋白を認識し、

電子顕微鏡解析でパネート細胞分泌顆粒に反応する。cDNA 発現クローニング法で抗原は Melanoma Inhibitory Activity 3 にホモロジーを持つ新規蛋白と判明した。この抗原分子は腸内細菌モジュレーターとなる可能性を持つ。

4. 活性型グリオーマワクチンの開発

脳腫瘍に対する免疫療法は有望であるが、免疫反応を増強させる手段が必要とされる。グリオーマ/DC の融合細胞の活性化を目指して抑制性サイトカインのノックダウンを検討した。融合細胞に対し IL-10-siRNA を導入しても IL-12 分泌増強や co-stimulatory molecules は増強されないが、double-stranded RNA を導入すると IL-12 と IL-10 分泌が増加した。両者を導入したところ低 IL-10・高 IL-12 分泌型融合細胞が得られ IL-12 分泌時間も延長し、活性化融合細胞が誘導できた。

5. 進行膵臓癌を対象とした WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンの併用療法の第 1 相臨床試験

WT1 は悪性形質の発現を促進するがん遺伝子と考えられるが、その遺伝子産物は HLA 拘束性に免疫原性を示す。変型 WT1 ペプチドワクチン (235-243AA) は HLA-A*2402 癌患者に癌ワクチンとして使用され有効症例が報告されている。大阪大学との共同研究として進行膵臓癌症例を対象に WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンの併用療法第 1 相臨床試験を施行した。Primary endpoint は安全性の評価、secondary endpoint は WT1 特異的抗腫瘍免疫活性誘導の確認と抗腫瘍効果の評価である。今年度は 2 名の患者が本試験に登録され重篤な治療関連有害事象を認めることなく治療が遂行できた。1 症例では早期から腫瘍縮小効果 (最終縮小率 82%) と腫瘍マーカー値の正常化、自覚症状の消失を認めた。

6. 悪性神経膠腫に対する免疫療法臨床研究

悪性神経膠腫に対して融合細胞を用いた免疫療法の臨床研究を継続している。投与する融合細胞は GMP 対応細胞治療用細胞生産室において GMP 準拠作業で生産している。これまで有害事象はなく、化学療法剤テモゾロミドとの併用で長期生存例もみられ順調に進行している。

II. 巨核球分化に作用する接着刺激の分子機構

血小板を産生する巨核球は巨核球赤芽球前駆細胞 (MEP) から分岐するが、この分岐機構について JAS-R 白血病細胞を用いて検討した。JAS-R 細胞は細胞外マトリックスへの接着で巨核球へ分化し、

その際 ets-family 転写因子 FLI-1 が大きな役割を果たしていることをノックダウン法により証明した。また、インテグリンを介した接着と FLI-1 タンパク自身が FLI-1 遺伝子の転写活性を亢進させることを確認した。これらの結果は、MEP 白血病細胞にインテグリン刺激シグナルが伝達されると FLI-1 の自己増強が成立し巨核球分化に傾くことを示している。

III. 自己免疫性肝炎モデルマウスでの制御性 T 細胞の検討

樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルマウスで制御性 T 細胞 (Treg) の関与を検討した。肝炎極期に一致して Treg が増加し、Treg での CXCR3 と肝組織での CXCL9 発現も有意に増強した。また、Treg 誘導に必須である TGF- β と IL-2 の mRNA 発現も亢進していた。採取した Treg は CD4 + CD25-T 細胞の増殖を抑制し Treg としての機能を保持していた。プレドニソロン投与により肝臓内 Treg 集積は抑制された。以上より、肝炎極期においてはケモカインを介して Treg が肝臓に集積すること、TGF- β や IL-2 を介して局所で Treg が増殖すること、Treg として抑制的機能を有していることが観察できた。このような Treg の動態は自己免疫反応を抑制する生体防御機構であり、この Treg 機能の欠落が自己免疫性肝炎の活動性や持続性に関係する要因の一つと考えられる。

「点検・評価」

1. 研究について

今年度は、研究部設立以来の研究テーマである腫瘍免疫療法について複数の研究課題が進行した。また、2 つの臨床治療研究を実施していることは研究所として意義あることと自負している。その一つは以前より継続している脳腫瘍に対する免疫療法で、担当者の変更にも拘らずスムーズに実施できていることは特筆すべきである。この臨床治験は大学で唯一 GMP に準拠して行われている細胞療法で、GMP 対応細胞生産施設を利用し SOP に基づいて進行している。WT1 ペプチド併用の膵臓癌への治療は柏病院との共同研究で臨床は柏病院消化器肝臓病内科で実施されている。このようなトランスレーショナルリサーチは医科大学として重要な意味を持つものであり、大学として評価するのみならず病院組織として支持することも必要ではないだろうか？逆に言えば、職員にも研究内容を広く理解してもらえるよう働きかける姿勢が研究者側に充分でないの

かもしれない。機会を見つけコミュニケーションを図るように心がけたい。基礎研究としてはこれらの臨床研究を下支えする基礎データの集積と平行して、以前取り組んでいた自然発癌モデル FAP マウスで産生される抗体の抗原同定が進んだ。また、白血病を利用した巨核球分化機序についての研究も前進した。様々な問題もあるが、医学部研究所として機能しつづけるよう奮起したい。

2. 教育について

学部教育としては教員それぞれができる範囲で、研究室配属・医学英語・チューターなどを担当した。研究所としての主な任務は大学院教育であり、研究の実際を指導することが中心である。医療と研究が乖離しないよう継続して努力していく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Homma S, Koido S, Sagawa Y, Suzuki H, Komita H, Nagasaki E, Takahara A, Horiguchi-Yamada J, Tajiri H, Zeldin DC (Nat. Inst. Env. Hlt.), Obata T. Antigenic stimulation with cytochrome P450 2J expressed in mouse hepatocellular carcinoma cells regulates host anti-tumour immunity. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(2): 344-52. (Epub 2009 Mar 2.)
- 2) Koido S, Homma S, Hara E (Saitama Cancer Center), Mitsunaga M, Namiki Y, Takahara A, Nagasaki E, Komita H, Sagawa Y, Ohkusa T, Fujise K, Gong J (Boston Univ.), Tajiri H. In vitro generation of cytotoxic and regulatory T cells by fusions of human dendritic cells and hepatocellular carcinoma cells. *J Trans Med* 2008; 6: 51-70.

II. 総説

- 1) Horiguchi-Yamada J, Suzuki H, Takeda N, Yamada H. Sequential alterations in cell cycle and survival after X-ray irradiation in p53-deficient leukemia cells. *Cytometry Res* 2009; 19(1): 53-60.
- 2) 本間 定, 小井戸薫雄, 小幡 徹. 【癌ワクチン療法 現状と展開】プロテオーム解析技術を用いた腫瘍ワクチン標的分子の探索. *Biotherapy* 2008; 22(6): 385-8.

III. 学会発表

- 1) Ito M, Sagawa Y, Suzuki H, Homma S. Identification and functional analyses of a novel MIA (melanoma inhibitory activity) homolog. 第31回日本分子生物学会. 神戸, 12月.

- 2) 込田英夫, 本間 定, 小井戸薫雄, 田尻久雄, Amoscato AA, Alber SM, Storkus WJ. 固形腫瘍拒絶抗原としての Hemoglobin- β の効果. 第21回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 東京, 11月.
- 3) 永崎栄次郎, 高原映崇, 小井戸薫雄, 相羽恵介, 本間 定. C ワクチンと 5-FU 併用の NK 細胞を介する抗腫瘍増強効果. 第21回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 東京, 11月.
- 4) Ito M, Sagawa Y, Suzuki H, Homma S. Identification and functional analyses of a novel MIA (melanoma inhibitory activity) homolog. 第67回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月.
- 5) 小井戸薫雄, 原 栄一, 本間 定, 光永真人, 高原映崇, 永崎栄次郎, 河原秀次郎, 遠山洋一, 込田英夫, 小林 進, 矢永勝彦, 大草敏史, 田尻久雄. トール様受容体を刺激した樹状細胞と熱処理した癌細胞との融合細胞による細胞障害性 T 細胞の誘導 (Synergistic induction of antigen-specific CTL by fusions of TLR-stimulated dendritic cells and heat-stressed tumor cells). 第67回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月. [日癌会総会記 2008; 67回: 448]
- 6) 原 栄一, 坂本裕彦, 小川匡市, 渡辺通章, 田中俊英, 本間 定, 小井戸薫雄. 初代がん細胞株の樹立: 大腸癌, 膵臓癌, メラノーマ, 脳転移性腫瘍 (Establishment of many types of primary cancer cell lines: Colon, pancreas, melanoma, and metastatic brain tumors). 第67回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月. [日癌会総会記 2008; 67回: 435]
- 7) 小井戸薫雄, 本間 定, 光永真人, 高原映崇, 藤瀬清隆, 田尻久雄. 樹状細胞と肝細胞癌との融合細胞ワクチンによる免疫応答の誘導. 第50回日本消化器病学会大会 (JDDW 2008). 東京, 10月.
- 8) 込田英夫, 小井戸薫雄, 田尻久雄, 本間 定, Amoscato AA, Alber SL, Storkus WJ. IL-12 遺伝子導入樹状細胞の腫瘍内投与は腫瘍血管を標的とした抗腫瘍効果を示す (Intratumoral DC:IL12 therapy elicits protective immunity against the tumor-associated vasculature). 第67回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月. [日癌会総会記 2008; 67回: 437]
- 9) 鎌田裕子, 車 英俊, 木村高弘, 曾川一幸¹⁾, 佐藤守¹⁾, 下村達也, 佐々木裕, 三木 淳, 朝長 毅¹⁾, 野村文夫¹⁾ (千葉大学), 颯川 晋, 山田順子. SELDI-TOF MS を用いた新規前立腺癌血清マーカーの探索 (Search for the novel serum markers for prostate cancer diagnosis). 第67回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月. [日癌会総会記 2008; 67回: 110]
- 10) 山田順子, 河野 毅, 山田 尚. 接着による赤芽球・巨核球系統分岐の分子機構の解明 (Adherence to ECM influences on lineage switching through induc-

- tion of FLI-1 in human leukemia JAS-R cells) 第 67 回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 267]
- 11) 山田順子, 岩瀬さつき, 河野 毅, 山田 尚. 接着刺激に伴う赤芽球/巨核球-系統分岐制御機構の解明. 第 70 回日本血液学会総会. 京都, 10 月. [臨血液 2008; 49(9): 988]
- 12) 木村高弘, 車 英俊, 鎌田裕子, 鷹橋浩幸, 下村達也, 佐々木裕, 三木 淳, 清田 浩, 颯川 晋. 新規前立腺癌バイオマーカー-Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 (SND1) (Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 (SND1) as a novel biomarker for prostate cancer). 第 67 回日本癌学会総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 323]
- 13) 森實芳仁¹⁾, 鎌田裕子, 車 英俊, 三木 淳, 川名敬, 颯川 晋, 芝崎 太¹⁾(東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所). 超高感度同時多項目測定法 (MUSTag 法) を用いた蛋白バイオマーカーの臨床プロファイリング (MAP) 診断 (Clinical profiling diagnosis for protein biomarkers with supersensitive MUSTag technology). 第 67 回日本癌学会総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 337]
- 14) 鎌田裕子, 車 英俊, 佐々木裕, 木村高弘, 下村達也, 三木 淳, 鷹橋浩幸, 松本和将 (北里大学), 西森孝典¹⁾, 朝長 毅¹⁾, 野村文夫¹⁾(千葉大学), 山田順子, 颯川 晋. 上部尿路癌におけるプラキンファミリータンパク質発現の解析. 第 73 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9 月.
- 15) 込田英夫, 小井戸薫雄, 田尻久雄, 本間 定, Amoscato AA, Storkus WJ. Dendritic cells engineered to secrete interleukin-12 delivered into sarcoma results in the cross-priming of CD8+T cell response against hemoglobin-bata. 第 12 回基盤的癌免疫研究会総会. 大宮, 7 月.
- 16) 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, 吉本ちえ子, 鎌田裕子, 車英俊, 颯川 晋, 大西哲郎 (聖隷佐倉市民病院). 免疫組織化学的手法による両側腎細胞癌の染色性に関する検討. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月.
- 17) 長谷川雄一, 車 英俊, 鎌田裕子, 木村高弘, 鷹橋浩幸, 古田 希, 池本 庸, 三木健太, 颯川 晋. Tissue Microarray を用いた新規癌マーカータンパクの臨床的有用性の検討. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月.
- 18) 木村高弘, 車 英俊, 鎌田裕子, 鷹橋浩幸, 下村達也, 山田裕紀, 佐々木裕, 三木健太, 清田 浩, 山崎春城, 颯川 晋. 新規前立腺癌関連蛋白質 TT902 の前立腺癌における発現および機能の解析. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月.
- 19) 車 英俊, 鎌田裕子, 木村高弘, 大石正道¹⁾, 小寺義男¹⁾, 三木健太, 長谷川雄一, 佐々木裕, 前田忠計¹⁾(北里大学), 颯川 晋. Two Dimensional Differential Gel Electrophoresis (2D-DIGE) 法を用いた前立腺癌血清マーカー蛋白質の探索. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月.
- 20) 鎌田裕子, 車 英俊, 木村高弘, 曾川一幸¹⁾, 下村達也, 山田裕紀, 佐々木裕, 朝長 毅¹⁾, 野村文夫¹⁾(千葉大学), 颯川 晋. SELDI-TOF MS を用いた新規前立腺癌血清マーカーの探索. 第 96 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 4 月.

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

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

我々は、巨核芽球性白血病由来の細胞株 JAS-R を樹立した。JAS-R には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。JAS-REN と JAS-RAD を転写因子の面から検討すると、JAS-RAD においては FLI1, GFI1, 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通して必要なものであり、前者の遺伝子群が巨核芽球性質を規定していると推定された。現在、FLI1 の発現調節に注目してそのプロモーター領域の機能を解析している。

血球産生の恒常性の維持には造血幹細胞とその増殖の場としてのニッチの関係が重要である。白血病においても白血病幹細胞の存在とその増殖の場における細胞間接着が白血病幹細胞性の維持や治療抵抗性に関連していることが示唆されている。そこで、JAS-REN および JAS-RAD の抗腫瘍薬に対する感受性および SCID マウスを用いた白血病幹細胞性について検討を加えている。巨核芽球は他の血球と異なりそれ自体にニッチを形成する可能性も考えられ *in vivo* におけるホーミングに関しても検討している。

II. 分子薬理学的研究

1. テロメラーズ阻害薬

陽イオン性ポルフィリン TMPyP4 はグアニンに富んだ DNA 領域に結合して DNA との間で安定した四重鎖構造を作る。染色体末端のテロメア部位にはグアニンが多いため TMPyP4 との親和性が強い。我々は白血病細胞を用いて TMPyP4 の抗腫瘍活性を検討した。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いこと。TMPyP4 処理で c-Myc が顕著に抑制されること。このような TMPyP4 による遺伝子発現修飾が抗腫瘍活性に関連することを示した。今回、TMPyP4 の網膜芽細胞腫における抗腫瘍効果を検討した。TMPyP4 は直接的にアポトーシスを誘導し、その処理によって、ヒストン H2AX がリン酸化を受けることが判明した。また、TMPyP4 は膜芽細胞腫の放射線感受性を増強した。現在、これらの分子薬理機構に関して詳細な検討を加えている。

2. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

網膜芽細胞腫は小児の比較的良好な腫瘍である。放射線や多剤併用の化学療法を用いて進行期のがんにおいても視機能を温存した治療が可能となりつつある。しかし、小児に対するこれらの治療法では二次癌の発生が危惧される。バルプロン酸は古くから使用されている抗痙攣薬であるが、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を阻害することが判明し、抗腫瘍薬としての期待が高まっている。そこで、我々は放射線の線量を下げる目的にバルプロン酸との併用療法を検討している。*in vitro* の実験では併用には相乗効果があり、線量を大幅に下げることができた。この作用機序にはバルプロン酸による p53 のアセチル化とそれに伴う蛋白質の安定化が関与している。現在、その詳細を検討している。

ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は DNA 傷害性の抗腫瘍薬との併用でも有効なことを示してきた。DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬の塩酸イリノテカン (CPT-11) は消化器がんをはじめ多くの固形腫瘍の治療に有効な薬剤である。そこでバルプロン酸との併用を検討した。両薬剤の併用投与は相乗効果を示した。CPT-11 の単独投与は抗アポトーシス作用を有する BCL2L1 を誘導するが併用でこの誘導は抑制されていることが判明した。

3. グルココルチコイド

糖質コルチコイドは急性リンパ性白血病の治療に不可欠な薬であるがその抗腫瘍作用には不明な点が多い。そこで、2 例の小児白血病の患者より治療前、治療後の白血病細胞を分離し、寛解後に得られた B 細胞との間で、マイクロアレイを用いて発現解析を行った。その結果、白血病細胞で増加していた 26 遺伝子を同定し、さらに、このうち 5 遺伝子が糖質コルチコイドによって抑制されていることが判明した。これらの遺伝子は B 細胞の分化や増殖に関連したもので糖質コルチコイドによる発現抑制が細胞死につながった可能性が示された。

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。現在, hnRNP A1/A2 による SMN2 の mRNA の安定化と SMN 蛋白質への翻訳調節についての研究を通して, 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球性白血病細胞株 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。白血病細胞は浮遊細胞として増殖する。このため増殖環境に対する研究の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していることを示せた。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。

抗腫瘍薬の研究では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を中心に新たな臨床応用への可能性を示すことができた。今後は併用療法にともない増強した抗腫瘍効果の作用機序をさらに詳細に研究し新たな治療法へとつながる道筋を明らかにしたいと考えている。

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。遺伝学的立場からこれらの病因および治療法の開発に向けた研究の活性化を図りたいと考えている。

2. 学内への貢献

学内での分子生物学・遺伝学的研究の活発化に伴い DNA シーケンシングの依頼が急激に増加している。本年度もこれらの要望に質を落とすことなく対応することができた。学内における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・実習に参加で

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

本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) Akiyama M, Yamada O (Tokyo Women's Medical Univ.), Agawa M, Yuza Y, Yanagisawa T, Eto Y, Yamada H. Effects of prednisolone on specifically expressed genes in pediatric acute B-lymphoblastic leukemia. *J Pediatric Hematol Oncol* 2008; 30(4): 313-6.
- 2) Kawano T, Ahmad R, Nogi H, Agata N, Anderson K, Kufe D. MUC1 oncoprotein promotes growth and survival of human multiple myeloma cells. *Int J Oncol* 2008; 33(1): 153-9.
- 3) Agata N, Ahmad R, Kawano T, Raina D, Kharbanda S, Kufe D. MUC1 oncoprotein blocks death receptor-mediated apoptosis by inhibiting recruitment of caspase-8. *Cancer Res* 2008; 68(15): 6136-44.

II. 総説

- 1) 山田 尚. Imatinib の成功に学ぶ分子標的治療薬の現状と将来. *日薬理誌* 2008; 132(6): 339-42.

III. 学会発表

- 2) 尾崎幸次¹⁾, 山田 修²⁾, 川内喜代隆³⁾, 秋山政晴, 山田 尚, 松岡留美子¹⁾(¹女子医大). HL60 の分化に伴うテロメラーズ活性は Akt と PKC により調節される. 第70回日本血液学会学術集会. 京都, 10月. [臨血 2008; 49(9): 995]
- 3) 河野 毅, Kufe D (ハーバード大医), 山田 尚. MUC1 は Bcr-Abl の安定性制御により CML の病因に寄与する. 第70回日本血液学会学術集会. 京都, 10月. [臨血 2008; 49(9): 1143]
- 4) 山田順子, 岩瀬さつき, 河野 毅, 山田 尚. 接着刺激に伴う赤芽球・巨核球-系統分岐制御機構の解析. 第70回日本血液学会学術集会. 京都, 10月. [臨血 2008; 49(9): 988]
- 5) Horiguchi-Yamada J, Kawano T, Yamada H. Adherence to ECM influences on lineage switching

through induction of FLI-1 in human leukemia JAS-R cells. 第 67 回日本癌学会総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 267]

- 6) Arakawa Y, Saito S, Yamada H, Aiba K. Combination of camptothecin and valproic acid suppresses the induction of Bcl-XL and induces apoptosis in MCF-7 cells. 第 67 回日本癌学会総会. 名古屋, 10 月. [日癌会総会記 2008; 67 回: 53]

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

IL-31 がアトピー性皮膚炎や脱毛の発症にどのように関与しているか解析を進めている。最初に IL-31 過剰発現 (IL-31Tg) マウスを作成して IL-31 の機能を調べた。IL-31Tg マウスは剛毛, 薄毛あるいは脱毛などの毛髪所見や激しい搔痒行動, さらには血 IgE レベルも上昇することが観察された。次に, これらの所見は rIL-31 を投与した正常マウスにおいても再現されることを確認した。

この研究において, IL-31 の機能は IL-31 レセプターを発現している細胞によって規定されることが推測された。しかしながら, IL-31R の発現動態はメッセージレベルでの推測であり, 蛋白レベルでの確に解析できる抗体は今のところない。そこで, IL-31 の機能を実証するために IL-31 に対して中和活性をもつ抗体のスクリーニングをも試みた。その結果, IL-31 に対して結合活性をもったポリクローナルおよびモノクローナル抗体を作成し ELISA のシステムを確立できたが, IL-31 に対して中和活性をもつ抗体は, 残念ながら今のところ得られていない。

現在は, リガンドではなくレセプターに着目し, レセプターに対する抗体を作成することで IL-31 の機能を解明する, あるいは IL-31 の機能を制御する研究を進めている。

II. 蛋白質分泌ベクターの作成

蛋白質作成法には様々あるが, どの方法を用いて作成するかは実験の目的, 方法により選択する必要がある。特に免疫応答を解析する上で, 目的とした蛋白質を作成する方法の選択は頭の痛い問題である。それは, 目的とした蛋白質の正しい高次構造の維持および免疫応答を引き起こす微量狭雑物の混在など考慮する必要性から生じる。

当研究部で解析しているサイトカインの Interleukin 31 (IL-31) は, 優れた生産蛋白質の細胞外への放出特性を持つ。そこでこの特徴を生かした細胞外蛋白質放出ベクターの作成に着手した。最初に

蛍光蛋白質と融合させた、様々なサイトカインの蛋白質放出効率を比較検討したが、それらの中で、IL-31 誘導体は際立った蛋白質放出効率をもつことが判明した。

次に、IL-31 の細胞外への蛋白質分泌に影響を及ぼす領域を決定する為、変異体を作成し解析を行なった。IL-31 の非調節性蛋白質放出活性は、糖鎖修飾配列と IL-31 のシグナル配列の協奏的效果により生じている事が判明した。そこで、これらの知見をもとに IL-31 をベースとした非調節性蛋白質発現ベクターの作成を試みた。

ヒト癌抑制遺伝子 p 53 蛋白質を浮遊性細胞である FreeStyle 293-T 細胞で発現させた所、発現した p53 蛋白質の約 30% が培地中に放出されること、放出された蛋白質は 1 ステップカラムで簡便に純化されること、さらには精製した蛋白質は DNA 配列特異的結合活性があることなどが明らかになった。また、EGFP 蛍光蛋白質、ヒト Myc 蛋白質、ヒトアポトーシス誘導蛋白質 (Taip-3) が培地中に高効率で放出され、簡便に精製されることも確認できた。これらの非調節的細胞外蛋白質放出は接着細胞である Cos-1, HEK-293 細胞においても認められた。

本ベクターを用いることにより、目的とした蛋白質を哺乳細胞に無血清培地で産生分泌させ、活性を保持したまま精製できることが可能となった。

III. ヒノキ科花粉アレルゲンに対する交差反応性

これまで日本人スギ花粉症患者の外国産ヒノキ科花粉アレルゲンに対する交差反応性を、スギ花粉症患者末梢血単核球を用いて T 細胞レベルで検討してきた。抗体レベルでの交差反応性を、患者血清を用いてウェスタンブロット法にて解析したが、非特異的反応が強くこれまでに納得する結果が得られていない。この原因として、抗体価が低い、IgG の抗体量は IgE に比較して 1000 倍以上あるため、あるいは技術的未熟さ等によることが考えられる。

最近、患者末梢血を用いた好塩基球活性化テスト (BAT) がアレルギーの発症に関与するアレルゲンの同定に有効な検査法であることが報告された。BAT の原理は、好塩基球に結合した IgE をアレルゲンで架橋すると好塩基球表面の活性化マーカーである CD203c の発現増強が認められる。この CD203c の発現増強をフローサイトメトリーによって測定する検査法である。

解析した結果、日本人のスギ花粉症患者のほとんどが外国産ヒノキ科花粉アレルゲンに交差反応を示すことが明らかになった。さらに、BAT は intact

な状態でアレルゲンと IgE 抗体の反応を解析できる、ウェスタンブロット法や皮内反応試験に代わる有用な検査法となることが示唆された。

「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いるが、アレルギーの発症に IL-31 がどのくらい関与するのか未だに明らかにできなかった。それは、IL-31 の機能を阻害する特異的抗体あるいは拮抗薬がないためである。しかしながら、その過程において新たな興味ある展開も生まれた。IL-31 の優れた生産蛋白質の細胞外への放出特性を持つ特徴を生かした細胞外蛋白質放出ベクターの作成であり特許を申請している。さらに、基礎研究として自然免疫が獲得免疫にどのような影響を及ぼすのかを PGD2 のレセプターの観点から追及しており、炎症初期の非特異的反応が抗原特異的ヘルパー T 細胞の特徴に影響する事を見出している。応用研究においては、耳鼻科、眼科、皮膚科、小児科および内科等との共同研究により、アレルギーや自己免疫疾患に対する病態および発症機構の解明などの研究を進展させることができた。特に、臨床系大学院生や他の教員が数多く当研究部を利用するようになり、開かれた研究室として機能は十分に果たされたと思う。

当研究室は少人数ではあるが、研究室配属、選択実習、免疫学実習など実習に費やす時間は多く、教育に十分貢献できたと思う。研究は、夢のあるいくつかのテーマに集約して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少ししか形として残すことができなかったことは猛省しなければならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamada K, Akiyama N, Yamada S, Tanaka H, Saito S, Hiraoka M, Kizaka-Kondoh S. Taip2 is a novel cell death-related gene expressed in the brain during development. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 369(2): 426-31.
- 2) Ikeshima-Kataoka H, Shen JS, Eto Y, Saito S, Yuasa S. Alternation of inflammatory cytokine production in the injured central nervous system of tenascin-deficient mice. *In Vivo* 2008; 22(4): 409-13.
- 3) Wakahara K, Tanaka H, Takahashi G, Tamari

M, Nasul R, Toyohara T, Takano H, Saito S, Inagak N, Shimokata K, Nagai H. Repeated instillations of *Dermatophagoides farinae* into the airways can induce Th2-dependent airway hyperresponsiveness, eosinophilia and remodeling in mice—Effect of intratracheal treatment of fluticasone propionate-. Eur J Pharmacol 2008; 578(1) : 87-96.

- 4) Manome Y, Furuhashi H, Hashimoto A, Funamizu N, Suzuki R, Ishizawa S, Akiyama N, Kobayashi T, Watanabe M. Application of therapeutic insonation to malignant glioma cells and facilitation by echo-contrast microbubbles of levovist. Anticancer Res 2009; 29(1) : 235-42.

II. 総 説

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈. 【アレルギー反応の誘導要因】IL-31の多面的機能. 臨免疫・アレルギー科 2008; 50(6) : 640-3.

III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 神野英生, 大野裕治. IL-31は血清IgEレベルを増強する. 第38回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12月.
- 2) 秋山暢丈, 大野裕治, 斎藤三郎. インターロイキン-31のシグナル配列を利用した蛋白質分泌ベクターの作成. 第125回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) 飯倉克人, 谷野千鶴子, 佐藤哲夫, 勝沼俊雄, 中川秀巳, 永田欣也, 秋山暢丈, 斎藤三郎. 喘息患者末梢血単核球のIL-31産生能. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 4) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 大野裕治, 神野英生, 谷野千鶴子, 飯倉克人. IL-31投与によるマウス血清IgEレベルの上昇. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 5) 小澤 仁, 永田欣也, 平井博之, 小島慈之, 熊谷智彰, 遠藤朝彦, 今井 透, 野原 修, 浅香大也, 吉村 剛, 森山 寛, 斎藤三郎. 好塩基球活性化テストを用いたスギ花粉特異的免疫療法の効果判定. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 6) Saito S, Akiyama N, Kohno H, Ohno Y. IL-31 increases IgE levels in mice. XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI 2008). Barcelona, June.

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
講師: 渡邊美智子 細胞生物学
ポストドク: 藤岡 宏樹 ナノサイエンス

教育・研究概要

I. 超音波による脳腫瘍のセラグノスティックシステムの開発

超音波は外部から体内深部に物理的エネルギーを安全に与えることができる優れた道具である。このエネルギーにマイクロバブルなど音響化学物質と組み合わせることによりキャビテーションの発生を効率良く上げられることが判明している。この性質を利用し、マイクロバブルと超音波の組み合わせによって脳腫瘍、特にグリオーマに対して治療（セラピー）と診断（ディアグノーシス）とを同時に行なうことができる新規セラグノスティックシステムの開発を進めている。マイクロバブルは超音波造影剤として用いられているが、強い強度で超音波を作用させると振動が起こり、最終的にバブルは破壊される。その際に強いエネルギーを放出するため、腫瘍細胞に直接外力を加えて、細胞膜を穿孔、細胞を死に至らしめることができる。この治療過程も超音波自身で観察することができるため、超音波による観察と治療を同時に行うことができる装置の製作を開始した。

II. 3次元培養による脳腫瘍細胞株の比較

腫瘍細胞を生体内に近い条件で培養するため3次元培養を開発し実験への適用を進めている。3次元で培養することにより超音波などが脳腫瘍組織に与える影響などを詳細に把握することが可能である。これまでに生体適合性が高く組織に吸収される性質を持つゼラチンの3次元担体を利用した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てきた。3次元培養を行うと通常の二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ることなどが観察されている。今回、よく実験で用いられる4種のグリオーマ株をこの方法で培養・比較してみると腫瘍細胞株間の形態学の差を明らかにすることができ

た。細胞同士が接着してあまり遠部に移動しない性質をもつものや、分裂するとすぐに細胞は離れて他の部分に生着するものなど、通常の培養では動向を知ることができない差を知ることが可能であった。これらは脳腫瘍の浸潤等に関連していると思われる、引き続き遺伝子の発現差の検索を行っている。

III. 質量分析を用いた高感度測定法の開発

質量分析法は現代分析化学の方法としては、最も分析力・検出力のある測定方法といえる。蛋白の配列解析や構造決定にはいまや amole (10⁻¹⁸ 乗モル)で行うことは可能であるし、GCMS の検出力を用いれば、zmole (10⁻²¹ 乗モル) の低分子化合物を同時定性定量することができる。その同時定性定量法が、質量分析法独特の同位体希釈法である。高速液クロなどは、“内部標準”すなわち、“変化しない物質”を目印として入れ最後に紫外線検出器などで定量を行う。この過程で問題となるのは、目的物質と内部標準物質の物理的分子構造的違いによる効率の違いが、集積して内部標準物質足り得なくなっていることにある。その解決法として、放射性同位元素標識を行った目的物質を極微量加え、最終試料の放射活性から、回収率を試料毎に計算し、計測結果に乗じて値を推定する方法がある。しかし、これとして目的物質の標識化合物が入手可能か、またその標識が外れたり等、放射性化合物を使うという煩わしさ以上の問題がある。質量分析法の同位体希釈法は、安定同位体（主として重水素、または重酸素が多い）で標識した化合物を用いる。その利点は、廃棄などの煩わしさや測定の手間は省くことが可能であるだけでなく、重水素で重くなった分子は、同じ分子構造でも質量分析的には別物質として観測されるからである。かくしてここに試料に安定同位体標識化合物を一定量添加した後、抽出・精製・誘導体化・測定を行うという同位体希釈法が成立する。あとは無標識と標識化合物のシグナル比を試料毎に測定し、その比を計算すればよいことになる。同じ物質の標識の有無による比較であるので、シグナルがどんなに弱くなっても観測が出来れば回収率などは理論上計算しなくても済むことになるからである。この方法を用いて医学応用に向けて問題となる幾つかの点を解決するべく p-Cresol と Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) の高感度測定法を開発した。

IV. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

昨年度に引き続き、皮膚重層扁平上皮組織におけ

るタイトジャンクション (TJ) の機能について検討した。今年度は、ヒト三次元培養皮膚を用いて、TJ と細胞間バリアおよび TJ と細胞極性形成の関連性について検討を行った。ヒト三次元培養皮膚は、生体における皮膚と同様に角化層、顆粒層、および有棘層に分化した形態を示した。その中で、クロロゲン-1、オクルーゲンおよび ZO-1 は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 (C10) 処理を行うと、transepithelial electrical resistance が上昇し、細胞間バリア機能が破綻することを見いだした。これは、C10 処理が TJ 関連分子クロロゲン-1 およびオクルーゲンの細胞膜への局在を阻害し、TJ 構造の崩壊に起因する事が確認された。また、C10 処理により TJ が崩壊した顆粒層細胞は、頂部における脂質分泌が抑制され、細胞極性が失われている事が確認された。以上のことより、ヒト三次元培養皮膚においても、細胞間バリア能および細胞極性形成に TJ 関連分子の発現、局在および TJ 構築が重要であることが明らかとなった。

V. ナノ粒子の医療応用研究

主に、蛍光シリコンナノ粒子の生化学応用・安全性評価を行なった。本研究の中で、新規に開発されたシリコン素材のナノ粒子（東京電機大学開発）を細胞標識に用いる検討を行ない、HeLa 細胞が共培養によって標識されることを見出している。また、これまで生産量が少ないために評価できなかった、シリコンナノ粒子の安全性試験を行ない、IC₅₀ (50% 阻害濃度) を初めて報告した。これによって、細胞レベルでの安全性が、現行の蛍光ナノ粒子よりも高いことを示すことができた。また、多量に使用した場合の毒性発現機構に、ラジカルが関与することを同時に報告することができた。本研究成果は、新たな素材で生化学応用を成功させており、ナノ粒子の医療応用への新たな道を切り開いた。

「点検・評価」

脳腫瘍への音響化学療法の開発について、画像装置のうち超音波診断装置はリアルタイム性に優れるため、音響化学物質にマイクロバブルなど超音波造影剤を用いることができれば、治療を行いながら結果を診断するすなわち「セラグノーシス」というあたらしいコンセプトを確立することができる。このコンセプトは音響診断・治療学の1つの領域を形成しつつあり、本学は超音波技術に強いため世界の研究の牽引役を担っている。脳腫瘍、特にグリオーマ

はセラグノー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技術開発や研究もさらに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を決定する必要があり開発が進められた。一旦培養方法が確立すると、今回のように新たな知見が加わり様々な組織への応用が可能である。

細胞間接着は、炎症反応抑制、がんの転移抑制あるいは皮膚生体防御機構においても一定の重要な役割を果たしている。タイトジャンクションを含めた細胞間接着の制御機構の理解は、炎症やがんの予防、診断、治療方法の開発や創薬、あるいは皮膚を対象とした機能的化粧品素材探索にもつながると考えている。これらの応用的な研究は、産学協同のプロジェクトとして幾つかの企業との共同で遂行しつつあり、今後も継続していきたいと考える。

ナノ粒子の医療応用研究では、現行粒子の問題点を克服すべく、新規素材を使った研究を行っており、生化学応用、医療応用への早期発展が期待できる。このため、製薬・検査の分野から評価が高い。今後、検討すべき課題としては、生体内安定化のための表面修飾技術の開発、ADMEの検討などが挙げられ、医学・工学の強みを生かした連携で、より良い粒子を創っていく必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Manome Y, Furuhashi H, Hashimoto A, Funamizu N, Suzuki R, Ishizawa S, Akiyama N, Kobayashi T, Watanabe M. Application of therapeutic insonation to malignant glioma cells and facilitation by echo-contrast microbubbles of levovist. *Anticancer Res* 2009; 29(1): 235-42.
- 2) O-Uchi J, Sasaki H, Morimoto S, Kusakari Y, Shinji H, Obata T, Hongo K, Komukai K, Kurihara S. Interaction of $\alpha 1$ -adrenoreceptor subtypes with different G proteins induces opposite effects on cardiac L-type Ca²⁺ channel. *Circ Res* 2008; 102(11): 1378-88.
- 3) Kase Y, Obata T, Okamoto Y, Iwai K, Saito K, Yokoyama K, Takinami M, Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther Apher Dial* 2008; 12(5): 374-80.
- 4) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Yamamoto Y. Relation-

ship between treatment resistance cases using polymyxin B-immobilized fiber and oxidative stress. *ASAIO J* 2008; 54(4): 412-5.

- 5) Obata T, Sakamoto Y, Nomura M, Kase Y, Mashiko K. The study of endotoxin assay -Turbidimetric assay or ESP assay-(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?). *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2008; 12(1): 97-101.
- 6) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Takei K, Kanemaru K, Tomita Y, Yamamoto Y. Effectiveness of Endotoxin Scattering Photometry (ESP) for determining criteria for introducing polymyxin B-immobilized fiber treatment for septic shock(Endotoxin Scattering Photometry (ESP)法と従来法(比濁時間法)のエンドトキシン値からみた敗血症性ショック症例における PMX-DHP の施行基準についての検討). *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2008; 12(1): 92-6.
- 7) Yabusaki K, Mitsumoto K, Kobayashi K, Nonura M, Obata T. Examination of basal abilities of Endotoxin Scattering Photometry (ESP) comparing with conventional kinetic turbidimetry(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). *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2008; 12(1): 76-83.
- 8) Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, Matsuzawa Y, Izumiya Y, Miyata K, Nakayama M, Kaitaka K, Obata T, Takeya M, Ogawa H. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. *Circulation* 2009; 119(1): 28-36.
- 9) Homma, S, Koido S, Sagawa Y, Suzuki H, Komita H, Nagasaki E, Takahara A, Horiguchi-Yamada J, Tajiri H, Zeldin D, Obata T. Antigenic stimulation with cytochrome P450 2J expressed in mouse hepatocellular carcinoma cells regulates host anti-tumour immunity. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(2): 344-52. (Epub 2009 Mar 2.)
- 10) Mitsumoto K, Yabusaki K, Kobayashi K, Shirasawa Y, Obata T. Novel endotoxin assay by laser light-scattering particle-counting method. *J Clin Lab Anal* 2009; 23(2): 117-24.
- 11) Ikenouchi J¹⁾, Sasaki H, Tsukita S¹⁾, Furuse M¹⁾, Tsukita S¹⁾(¹⁾Kyoto Univ.). Loss of occludin affects tricellular localization of tricellulin. *Mol Biol Cell* 2008; 19(11): 4687-93.
- 12) Yamamoto T¹⁾, Saeki Y¹⁾, Kurasawa M¹⁾, Kuroda S¹⁾(¹⁾ Pola Chem. Ind.), Arase S(Tokushima

Univ.), Sasaki H. Effect of RNA interference of tight junction-related molecules on intercellular barrier function in cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2008 ; 300(9) ; 517-24.

- 13) Yamamoto T¹⁾, Kurasawa M¹⁾, Hattori T¹⁾, Maeda T¹⁾, Nakano H¹⁾(¹Pola Chem. Ind.), Sasaki H. Relationship between expression of tight junction-related molecules and perturbed epidermal barrier function in UVB-irradiated hairless mice. *Arch Dermatol Res* 2008 ; 300(2) : 61-8.
- 14) Tamura A¹⁾, Kitano Y¹⁾, Hata M¹⁾, Katsuno T¹⁾, Moriwaki K¹⁾, Sasaki H, Hayashi H¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Noda T¹⁾, Furuse M¹⁾, Tsukita S¹⁾, Tsukita S¹⁾ (¹Kyoto Univ.). Megaintestine in claudin-15-deficient mice. *Gastroenterology* 2008 ; 134(2) ; 523-34.
- 15) Obata T, Nomura M, Kase Y, Sasaki H, Shirasawa Y. Early detection of the *Limulus* amoebocyte lysate reaction evoked by endotoxins. *Anat Biochem* 2008 ; 373(2) : 281-6.
- 16) Fujioka K, Hiruoka M¹⁾, Sato K(National Institute for Materials Science), Manabe N²⁾, Miyasaka R(Sangi), Hanada S²⁾, Hoshino A²⁾, Tilley RD(Victoria University of Wellington), Manome Y, Hirakuri K¹⁾(¹Tokyo Denki University), Yamamoto K²⁾ (²International Medical Center of Japan). Luminescent passive-oxidized silicon quantum dots as biological staining labels and their cytotoxicity effects at high concentration. *Nanotechnology* 2008 ; 19(41) : 415102.
- 17) Hoshino A¹⁾, Manabe N¹⁾, Fujioka K, Hanada S¹⁾, Yasuhara M(Tokyo Medical and Dental University Graduate School), Kondo A(Kobe University), Yamamoto K¹⁾(¹International Medical Center of Japan). GFP expression by intracellular gene delivery of GFP-coding fragments using nanocrystal quantum dots. *Nanotechnology* 2008 ; 19(49) : 495102.
- 18) Futamura Y¹⁾, Fujioka K, Yamamoto K¹⁾(¹International Medical Center of Japan). Hydrothermal treatment of glycine and adiabatic expansion cooling : implications for prebiotic synthesis of biopolymers. *Journal of Materials Science* 2008 ; 43(7) : 2442-6.
- 19) Yamamoto M¹⁾, Futamura Y¹⁾, Fujioka K, Yamamoto K¹⁾(¹International Medical Center of Japan). Novel production method for plant polyphenol from livestock excrement using subcritical water reaction. *International Journal of Chemical Engineering* 2008 ; 603957.

20) 渡辺美智子, 馬目佳信. 遺伝子変異が引き起こす難聴発症機構の解明. *耳鼻展望* 2008 ; 51(4) : 237-42.

II. 総 説

- 1) 丸山之雄, 横山啓太郎, 塚田有紀子, 山本裕康, 細川龍男, 小幡 徹. 血液透析中のF2 イソプロスタノール濃度変動と透析膜への吸着の検討(The changes in plasma F2-isoprostane levels and membrane absorption in patients on hemodialysis). *腎とフリースラジカル* 2008 ; 9 : 136-9.
- 2) 本間 定, 小井戸薫雄, 小幡 徹. 【癌ワクチン療法 現状と展開】プロテオーム解析技術を用いた腫瘍ワクチン標的分子の探索(Proteomics-based exploration of T-cell epitopes from tumor associated antigens for generation of new cancer vaccine). *Biotherapy* 2008 ; 22(6) : 385-8.
- 3) 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. 吸着・小児等 エンドトキシン散乱測光法(Endotoxin Scattering Photometry : ESP)による臨床検体測定値. *ICU と CCU* 2008 32(別冊) : S214-6.
- 4) 小幡 徹. 臨床試料における新しい高感度エンドトキシン測定法. *日血栓止血会誌* 2009 ; 20(1) : 66-71.

III. 学会発表

- 1) Manome Y, Kobayashi T, Watanabe M. Morphologic characterization of human glioma cells in three-dimensional cell culture. 9th Asia-Pacific Microscopy Conference (APMC9). Jeju, Nov.
- 2) Manome Y, Watanabe M. (Invited) Three-dimensional cell culture of human glioma cells and morphological differences. 8th International Conference of Anticancer Research. Kos, Oct.
- 3) Obata T, Nomura M, Saito H, Sasaki H. Clotting enzyme products in *Limulus* amoebocyte lysate reagent by endotoxin. 9th Asia-Pacific Microscopy Conference (APMC9). Jeju, Nov.
- 4) Obata T, Nomura M, Kase Y. Oxidative stress enhances lipid mediator generation in platelet activation without aggregation. 13rd International Congress of Endocrinology. Rio de Janeiro, Nov.
- 5) 阪本雄一郎, 益子邦洋, 小幡 徹, 松本 尚, 横田裕行. 内因性カンナビノイド(AEA,2-AG)および酸化ストレスマーカー(F2-イソプロスタノール値)に対するPMX カラムの吸着能に関する検討. 第29回日本アフェレシス学会学術大会. 広島, 11月.
- 6) 鹿瀬陽一, 遠藤智久, 小幡 徹. 高感度エンドトキシン測定法 エンドトキシン散乱測光法. 第29回日本アフェレシス学会学術大会. 広島, 11月.

- 7) 中澤一, 本橋和子, 東 仲宣, 野村真弓, 小幡 徹. 高感度測定法(ESP法)による透析液及び血漿エンドトキシン濃度の測定. 第46回日本人工臓器学会大会. 東京, 11月.
- 8) 寺脇博之, 横山啓太郎, 山田有紀子, 丸山之雄, 小幡 徹, 細谷龍男. 維持血液透析患者において血漿エンドトキシンは慢性炎症に関与している. 第46回日本人工臓器学会大会. 東京, 11月.
- 9) 鹿瀬陽一, 阪本雄一郎, 野村真弓, 小幡 徹, 斉藤敬太, 岡本靖久, 岩井健一, 内野滋彦, 瀧浪将典. PMXカラムの活性脂質メディアエーター吸着含量からみたPMX-DHPの使われ方. 第13回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2月.
- 10) 阪本雄一郎, 益子邦洋, 小幡 徹, 松本 尚, 原 義明, 朽方規喜, 横田裕行. PMX-DHPによる敗血症関連因子の変化および収縮期血圧上昇との関連性についての検討. 第13回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2月.
- 11) 小幡 徹, 野村真弓, 鹿瀬陽一, 斉藤敬太, 岡本靖久, 岩井健一, 内野滋彦, 瀧浪将典. 高感度エンドトキシン測定法(ESP法)はなにを測っているのか? 第13回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2月.
- 12) 加藤正之, 貝瀬 満, 小幡 徹, 田尻久雄. 内視鏡的粘膜下層剝離術(ESD)に伴うエンドトキシン値測定の有用性. 第13回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2月.
- 13) 宮庄 拓, 山下和人, 川迫一史, 岡本 実, 小幡 徹, 谷山弘行, 横田 博. 動物(ウマおよびブタ)におけるPMXの検討. 第13回エンドトキシン血症救命治療研究会. 東京, 2月.
- 14) Kase Y, Obata T, Takahashi Y. An observational study for PMX-DHP in patients with septic shock in Japan, PMX-DHP study group. 29th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 15) Kase Y, Sakamoto Y, Obata T. Lipid mediator adsorption with dialyser membrane in patients with septic shock. 29th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Mar.
- 16) 荒井久子, 菊地恵美, 村田実千代, 関 啓子, 佐々木博之. 極微量浮遊細胞包埋法の一考. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第24回学術講演会および総会. 横須賀, 5月.
- 17) Kuroda S¹⁾, Kurasawa M¹⁾, Mizukoshi K¹⁾, Maeda T¹⁾, Yamamoto T¹⁾, Oba A¹⁾(¹Pola Chem. Ind.), Sasaki H. Epidermal tight junction: a master skin barrier regulator. 25th International Federation of Societies of Cosmetics Chemists Congress. Barcelona, Oct.
- 18) Kurasawa M¹⁾, Kuroda S¹⁾, Yamamoto T¹⁾(¹Pola Chem. Ind.), Sasaki H. Structural and functional alteration of human epidermal keratinocytes lacking tight junction-related protein, claudin-1 or occludin. 9th Asia-Pacific Microscopy Conference (APMC9). Jeju, Nov.
- 19) Watanabe M, Takeyama H, Manome Y. (Invited) Development and application of a thyroid specific monoclonal antibody. 8th International Conference of Anticancer Research. Kos, Oct.

V. その他

- 1) 米国NCBI遺伝子バンク(GenBank)登録核酸配列: LOCUS: FJ640067. Somura H, Hori H, Manome Y, Watanabe M. *Nycticebus pygmaeus* 16S ribosomal RNA gene, complete sequence; mitochondrial. PRI 16-FEB-2009.
- 2) 米国NCBI遺伝子バンク(GenBank)登録核酸配列: LOCUS: FJ640066. Somura H, Hori H, Manome Y, Watanabe M. *Nycticebus bengalensis* 16S ribosomal RNA gene, complete sequence; mitochondrial. PRI 16-FEB-2009.
- 3) 米国NCBI遺伝子バンク(GenBank)登録核酸配列: LOCUS: EU680969. Somura H, Hori H, Inaba N, Ishizawa S, Manome Y, Watanabe M. *Nycticebus pygmaeus* 12S ribosomal RNA gene, complete sequence; mitochondrial. PRI 20-MAY-2008.
- 4) 米国NCBI遺伝子バンク(GenBank)登録核酸配列: LOCUS: EU680968. Somura H, Hori H, Inaba N, Ishizawa S, Manome Y, Watanabe M. *Nycticebus bengalensis* 12S ribosomal RNA gene, complete sequence; mitochondrial. PRI 20-MAY-2008.

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

教育・研究概要

I. ヒト骨髄細胞から機能腎臓再生へ

これまでの透析技術の飛躍的な進歩により、透析時間の短縮や透析合併症の軽減によるADLの向上が可能となってきたが、それでも透析患者は透析による時間的制約のため、仕事に就くことが難しく社会還元をしたくても出来ない状態となることが多い。また常に食事、水分、活動範囲などの制約が付きまとう。さらに透析に関わる医療費や一級身体障害者として支給される各種福祉、介護費用が国庫を圧迫し、今後制度の見直しとともに患者負担の増大は不可避と考えられる。その中で我々は国内唯一といえる機能を持った腎臓を作り直すという腎臓再生医療に取り組んでいる。

II. ヒトを目指した大型化腎臓再生

現在我々は、ヒト腎機能代替を目指しより大きな新規腎臓を作る目的で大型動物を用いる系を開発中である。これまでの他の研究者により、腎臓発生において“どこまで大きくなったら成長を止めるか”についても発生の初期段階でプログラミングされることが証明されている。つまりラット胎仔の発生プログラムを借用すればラット腎臓の大きさになったら成長をとめてしまう。そこで成人とほぼ同じ大きさの腎臓を持つブタに着目している。ブタは食用として用いられるため倫理的ハードルも低くなり、また異種免疫の基礎データも豊富でまた遺伝子改変ブタの作製も可能であることも大きな理由である。現在ブタ胎仔を臓器工場とした新規腎臓作製法の開発を急いでいる。

「点検・評価」

すでに我々の業績はひろく国内外で評価されており、共同研究や留学生の受け入れ要請が多くなってきている。系統立てて研究者育成するのは時間的経済的制約があり難しい面もあるが、その中で本年度はイランより国費留学生としてYousof Gheisari氏を受け入れ6ヶ月ではあるが指導を行い、Artificial Organ誌にアクセプトされる研究を完成させた。動物の大型化や研究コンソーシアムの大規模化に伴い益々我々の役割も多様化してくるが、その中でこのような地道な活動をこなしていけていることは評

価に値すると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Stem cells for kidney repair: Useful tool for acute renal failure? *Kidney Int* 2008; 74(7): 847-9.
- 2) 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.

II. 総説

- 1) Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney organogenesis and regeneration: a new era in the treatment of chronic renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(5): 326-31. (Epub 2008 Jun 27.)
- 2) 横尾 隆. 【各臓器・組織における細胞・幹細胞移植の現状と可能性】腎臓幹細胞を用いた臓器再生技術. *移植* 2008; 43(2): 119-24.

III. 学会発表

- 1) 横尾 隆. 透析回避に向けた腎臓再生医療の最前線. 第38回近畿小児腎臓病研究会. 大阪, 11月.
- 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. *American Transplant Congress*. Toronto, June.
- 3) Yokoo T. Kidney regeneration using organogenesis of xeno-embryo. *Satellite Symposium in Toronto University*. Toronto, June.

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. 松果体実質細胞腫瘍の腫瘍マーカー

松果体実質腫瘍 (PPT) では, synaptophysin や NSE, NFP, class III β -tubulin, tau protein, PGP9.5, chromogranin, serotonin, retinal S-antigen, rhodopsin などが免疫組織化学法で検出されるが, その感度および特異性は様々である。松果体実質細胞がメラトニンを合成することから, その律速酵素である hydroxyindole O-methyltransferase (HIOMT) に対する抗体を作成し, PPT および PNET, 髄芽腫 (MB) における発現を検索した。ヒト網膜 RNA より得られた HIOMT の cDNA を用い HIOMT 蛋白質を合成精製。マウス (Ms) およびウサギ (Rb) に免疫し, 抗体を精製し, ELISA 法, Western blot 法, 免疫細胞化学法にて評価。ヒト組織内での HIOMT 分布を明らかにするため, 剖検および生検で得られ病理学的に異常のない組織において, 免疫組織化学的に検索した。また, PPTs 6 症例, PNETs 3 症例, MBs 8 症例において作成した抗 HIOMT 抗体および retinal S-antigen, SYP, NFP, MIB1 の抗体による免疫組織化学法と HE 染色標本を組織病理学的に評価した。抗 HIOMT 抗体は, HIOMT トランスフォーム FreeStyle293 細胞において, 免疫細胞化学法にて細胞を特異的に染色し, Western blot 法にて 38kDa の band を確認した。ヒト組織では, 網膜細胞, 松果体実質細胞, Edinger-Westphal 核神経細胞, 脈絡叢細胞, ミクログリア, マクロファージ, 甲状腺濾胞上皮細胞, 副甲状腺実質細胞, 副腎皮質細胞, 肝細胞, 腎尿細管細胞, 上部消化管の腸管内分泌細胞に認められた。PPTs において, pineocytoma 1 例, PPTID 4 例, pineoblastoma 1 例の全例に HIOMT 陽性細胞を認め, pineocytoma, PPTID の pineocytomatous 領域, PPTID の pineoblastomatous 領域, pineoblastoma の順にその発現細胞数は減少した。PNETs 3 例中 1 例, MBs 8 例中 4 例に HIOMT 陽性細胞を認めるもその発現細胞数は少なかった。HIOMT 免疫組織化学は, PPTs の診断及び組織学的評価を行う上で有用と考

えられた。

II. 脊髄小脳失調症 7 型細胞モデルを用いた発現アレイ解析

脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) は網膜変性, 小脳失調を特徴とする遺伝性神経変性疾患で, ポリグルタミン病に属する。異常に伸長したポリグルタミン鎖を含む原因遺伝子産物 ataxin-7 の発現により病態が惹起される。変異 ataxin-7 の発現によって神経細胞での遺伝子発現が変動し, SCA7 の病態に関与する可能性が指摘されている。そこで変異 ataxin-7 の発現誘導に伴っておこる遺伝子発現の変化を網羅的に検索するために発現アレイ解析を行った。テトラサイクリン制御システムを利用した変異 ataxin-7 を発現する細胞モデルを用い, DNA マイクロアレイを用いて遺伝子の発現変動を比較した。検索した約 40,000 の遺伝子において, 変異 ataxin-7 の発現誘導に伴い約 600 の遺伝子の発現が亢進し, 約 300 の遺伝子の発現が抑制された。発現が抑制された遺伝子の中には, 網膜視細胞に特異的に発現, 視細胞の機能に関与する遺伝子が含まれており, SCA7 の網膜変性の病態に関連している可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. high grade な松果体実質細胞腫瘍は, 他の中樞神経系の未分化な腫瘍との鑑別が困難で, hydroxyindole O-methyltransferase (HIOMT) の存在を証明することにより, 診断可能となったことは, 画期的である。また, 正常脳組織において中脳の Edinger-Westphal 核神経細胞に HIOMT が存在し, ストレスや痛みに対する反応さらに体内時計など生理的機序に関与していることが示唆される。今後, 種々の疾患における HIOMT や他の生理活性物質との関連を検索する。

2. 今後, SCA7 の網膜変性に関与しうる遺伝子の発現変動について, SCA7 細胞モデル, 動物モデルを用いて検討する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama N, Ohno Y, Fukuda T, Manome Y, Saito S. Enhancing activity of N-glycosylation for constitutive proteins secretions in non-polarized cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381 (4): 612-8. (Epub 2009 Feb 25)
- 2) Kobayashi A, Arima K, Ogawa M, Murata M,

Fukuda T, Kitamoto T. Plaque-type deposition of prion protein in the damaged white matter of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 patients. *Acta Neuropathol* 2008; 116(5): 561-6.

III. 学会発表

- 1) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 糖尿病性末梢神経障害に対する Rho kinase 阻害薬の効果. 第 125 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 2) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 糖尿病性末梢神経障害に対する Rho kinase 阻害薬の効果. 第 19 回日本末梢神経学会学術集会. 名古屋, 9 月. [末梢神経 2008; 19(2): 247-9]
- 3) 藤ヶ崎純子, 高田耕司. プロテアソーム阻害により神経系細胞に形成される Ubiquitin-SUMO 陽性構造物と核内機能ドメインとの関係. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 5 月. [NEURO-PATHOLOGY 2008; 28(2): 186]
- 4) 福田隆浩, 水野聡子(東京女子医科大学), 古幡 博. 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. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 5 月. [NEURO-PATHOLOGY 2008; 28(2): 217]

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

当研究室の独自の研究テーマである ① 情動形成神経ネットワークにおけるシナプス可塑性, および, ② グリア-ニューロン連関の細胞機構に関する研究, を進めるとともに, 他講座などとの共同研究を進め以下の成果を挙げた。

I. 慢性痛における情動障害の脳機構の解明

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。単一求心線維に発生する 1 活動電位によって生じ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事実を証明し, これを裏付けるシナプス形態の変化(シナプス後肥厚面積の増大と形状の複雑化)が生じている事実を突き止めた(科学研究費補助金・特定領域総合脳, 基盤 C, ならびにノバルティス科学振興財団の補助を受けた。生理学研究所重本隆一教授らおよび整形外科学講座と共同研究を進めた)。

II. 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, 今年度は脳内シナプス前 P2X 受容体 P2X3 サブユニットをノックダウンした。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シナプス前 P2X 受容体活性化の影響の質的变化の誘発に成功した(科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究の補助を受けた)。

III. 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

アストロサイトはニューロンに対するエネルギー供給源であると考えられているがその分子実体は十分解明されていない。近年, アストロサイトで生成

された乳酸がモノカルボン酸トランスポーターを介してニューロンに輸送されエネルギー基質として用いられるとする仮説が提唱されているが、この乳酸由来のエネルギーがどのような神経活動に用いられているのか明らかではなかった。そこで、低酸素脆弱性の低い延髄孤束核から膜電位およびシナプス電流を記録し、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明らかにした（厚生労働省科学研究費政策創業総合研究事業の補助を受けた）。

IV. グリアーニューロン連関に関する研究

延髄孤束核のアストロサイトネットワークの特性を解析するため、脳スライスを作成し、GFAP陽性細胞に蛍光色素を注入することによって、ネットワークの空間的広がりを解析した。孤束核アストロサイトが水平方向に突起を伸張する特異的パターンを示す事実、および、これらの突起がP2Y1受容体作用薬によって細胞内カルシウム上昇を示す事実を見出した。

V. 運動ニューロン選択的脆弱性に関する研究

化学的低酸素が舌下神経ニューロンに対するグリシン放出を増強する事実をすでに報告したが、この現象が他の運動ニューロン、特に、運動ニューロン疾患において固有のさまざまな脆弱性を示す顔面神経および動眼神経ニューロンにおいて観察されるか、パッチクランプ法で膜電流を記録して解析した。動眼神経ニューロンが他の運動ニューロン群と異なる応答を示す事実を見出した（科学研究費補助金・若手Cの補助を受け、神経内科との共同研究として進めた）。

VI. 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

迷走神経求心線維と延髄スライス中の孤束核および迷走神経背側運動核の2次ニューロンとの間のシナプス伝達においてそれぞれCa²⁺依存性の異なる短期可塑性機構が存在し、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）。

VII. 消化管 TRPV1チャネル活性化による熱産生反応亢進神経回路の証明

消化管で速やかに代謝分解される特異的作動薬capsiateを用いて、消化管 TRPV1チャネルの選択的活性化が迷走神経求心路を介して褐色脂肪細胞支配交感神経を活性化する事実を証明した（株式会社味の素との共同研究）。

VIII. 抗認知症薬の作用機序に関する研究

疾患モデル動物において強い抗認知症作用を示すZSET-1446が海馬シナプス伝達に及ぼす影響を検討し、ニコチン受容体作用薬によるIPSC頻度増加効果を増強する事実を見出した（全薬工業株式会社との共同研究）。

「点検・評価」

当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。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」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2回開催した（演者：ロンドン大学 Giorgio Gabella 博士（10月28日）；筑波大学西丸広史博士（12月9日））。テヘラン大学医学部生理学講座より大学院生 Hassan Azdarhi 氏の海外研修を受け入れ神経の電気生理学を指導した（8月4日～2月10日）。

室長・加藤は、本学動物実験委員会初代委員長、ホームページ委員会副委員長、およびITあり方検討委員会委員を務めた。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 UPS2009 トラベル委員長、同財務委員、生理研究会「病態と細胞外プリン治療標的としての可能性を探る」（9月4-5日）自律神経生理研究会世話人幹事ならびに日本プリンクラブ（ATP アデノシン研究会）幹事を務めた。プリン2008（コペンハーゲン）、第10回国際消化管運動学会、ならびに、第3回アジア疼痛学会の招待シンポジストとして、および、第242回日本生理学会東京

談話会, 山梨神経科学研究会に特別講演者として招かれた。第23回ブラジル実験生物学学会に招待基調講演者として招かれ, ブラジル国内各地で5回講演した。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) Sumiyama K, Tajiri H, Kato F, Imura T, Ono K, Ikeda K, Imazu H, Gostout CJ. Pilot study for in vivo cellular imaging of the muscularis propria and ex vivo molecular imaging of myenteric neurons. *Gastrointest Endosc* 2009 69: 1129-34.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. 慢性痛と情動を結ぶシナプス機構. *ストレス科学* 2008; 23(1): 23-35.

III. 学会発表

- 1) Takeda K, Yamaguchi Y, Hino M, Kato F. Potentiation of acetylcholine-mediated facilitation of synaptic transmission by an azaindolizone derivative, ZSET1446(ST101), in the rat hippocampus. 9th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. Prague, Mar.
- 2) Ono K, Hara Y, Yasui M, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Suzuki K, Kato F. Specific activation of sympathetic nervous system regulating brown adipose tissue by capsinoids, TRPV1 activating natural compounds. 2008 Obesity Society Annual Scientific Meeting. Phoenix, Oct.
- 3) Takeda K, Yamaguchi Y, Hino M, Kato F. Potentiation of acetylcholine-mediated facilitation of synaptic transmission by an azaindolizone derivative, ZSEt1146 (ST101), in the rat hippocampus. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Washington, D.C., Oct.
- 4) Takahashi Y, Ikeda R, Kato F. Biphasic potentiation of central amygdala synapse in the rat neuropathic pain model. 6th Forum of European Neurosciences. Geneva, June.
- 5) Kato F, Takahashi Y, Nakao-Iwase A, Ikeda R. (Invited Symposist) **Amygdala synaptic plasticity** in neuropathic pain. 3rd Asian Pain Symposium.

Fukuoka, July.

- 6) Kato F. (Invited Symposist) **Purinergic modulation** of consolidated synaptic potentiation in the central amygdala of the neuropathic pain models. Purines 2008 Meeting. Copenhagen, June.
- 7) Kato F. (Invited Symposist) **Target cell-dependent** various forms of short-term plasticity at the first central synapse of the primary visceral afferents. 10th Annual Meeting of Japan-International Society for Gastrointestinal Motility. Fukuoka, May.
- 8) Kato F. (Invited Plenary Lecturer) **Presynaptic** extracellular purine receptors as an interface between glia and neuron networks. 23rd Annual Meeting of the Federation of Societies of Experimental Biology. Sao Paulo, Aug.
- 9) Kato F. (Invited Symposist) **Glia-neuron interaction** via ATP at brain synapses. 23rd Annual Meeting of the Federation of Societies of Experimental Biology. Sao Paulo, Aug.
- 10) 永瀬将志, 鈴木岳之, 加藤総夫. 孤束核シナプス活動の維持におけるモノカルボン酸トランスポーターの役割. 第82回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 11) 田村友穂, 鈴木岳之, 加藤総夫. 脳内シナプス前受容体分子構成の in vivo gene silencing による修飾と作動薬感受性の人工的変換. 第82回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 12) 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の機能形態学的特徴の解析. 第82回日本薬理学会年会. 横浜, 3月.
- 13) Yamamoto K, Noguchi J, Kato F. Short-term plasticity defines frequency-dependent postsynaptic excitation of the solitary complex neurons. 第242回日本生理学会東京談話会. 東京, 10月.
- 14) 中尾(岩瀬)彩乃, 高橋由香里, 池田 亮, 加藤総夫. 痛みの情動成分を担う脚傍核-扁桃体中心核シナプス伝達増強の分子基盤. 第30回日本疼痛学会. 福岡, 7月.
- 15) 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデルにおける扁桃体中心核シナプス伝達の可塑的变化. 第30回日本疼痛学会. 福岡, 7月.
- 16) 加藤総夫. (招待シンポジスト)脳内シナプス前 P2X 受容体の意義. 日本薬学会第129回年会. 京都, 3月.
- 17) 加藤総夫. 慢性痛と扁桃体シナプス可塑性. 生理学研究所研究会感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻. 岡崎, 11月.
- 18) 加藤総夫. 慢性痛による扁桃体中心核シナプス伝

達の増強機構. 生理学研究所研究会新たなコンセプトでシナプス伝達機構を考える. 岡崎, 9月.

19) 加藤総夫, 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮. (シンポジスト)慢性痛における痛みと負情動を結ぶ神経連絡の亢進とその固定化. 第31回日本神経科学大会. 東京, 7月.

20) Kato F. (Invited Speaker) Specificity of astrocyte-neuron interaction in the nucleus of the solitary tract. 第242回日本生理学会東京談話会. 東京, 10月.

IV. 著 書

1) 加藤総夫. 慢性疼痛による扁桃体シナプス伝達の可塑性. 東京: クバプロ, 2008.

寄附講座部門 遺伝病(ライソゾーム病)講座

主任研究者: 衛藤 義勝
(教授)

専任研究者: 樋口 孝

兼任研究者: 井田 博幸
(小児科学講座教授)

兼任研究者: 大橋 十也
(DNA医学研究所教授)

兼任研究者: 小林 博司
(DNA医学研究所講師)

兼任研究者: 小林 正之
(小児科学講座講師)

兼任研究者: 沈 頸松
(DNA医学研究所助教)

兼任研究者: 孟 興麗
(DNA医学研究所助教)

教育・研究概要

I. ライソゾーム病のスクリーニング

1. 筋ジストロフィー症施設でのポンペ病のハイリスクスクリーニング: 全国筋ジストロフィー施設より肢体型筋ジストロフィー患者150名をスクリーニングした。

2. 透析センターの腎不全患者約1,000名よりファブリ病患者の陽性者を見出している。

3. 全国からのライソゾーム病患者の診断センターの機能をしておりファブリ病, ポンペ病, ムコ多糖症などを診断した。

4. 東北地区のファブリ病, ポンペ病, ムコ多糖症患者スクリーニングを約2,500か所病院, 重症心身障害者施設などを調査した。

II. ライソゾーム病の患者の病態の検討

特にゴーシェ病, ファブリ病, ポンペ病, ムコ多糖症II型患者での酵素補充療法での臨床効果, 臨床症状の特徴を検討した。特にポンペ病では酵素治療2年後に剖検例した患者での病理組織検討をし, 早期の酵素治療の必要性を報告した。

ファブリ病では酵素投与による副作用, 尿中GL-3, 血清抗体価の推移と治療効果との関係などを臨床的に検討した。特に血清抗体価の高いファブリ病患者では, 尿中GL-3が高値であることを明らかにした。

III. ライソゾーム病の治療に関する研究

1. 中枢神経系に関する効果: レンチウイルスベクターを用いて, クラベ病マウスへの投与による治療効果を検討した。

2. ライソゾーム病の治療効果と酵素抗体との関

係を明らかにした。ファブリ病，ポンペ病患者の血清抗体価の高値の患者での尿中 GL-3 の関係を検討した。

3. 遺伝子・細胞治療法の開発：ポンペ病，ファブリ病，MPSVII 型などのモデルマウスを用いてレンチウイルスベクター，AAV ベクターでの基礎研究を行い，治療成果をポンペ病マウスなどで明らかにしている。

IV. ライソゾーム病 iPS 細胞 (Induced Pluripotent stem cell) の作成と病態解析

今年度クラブ病，ポンペ病，Sly 病マウスを持ちて iPS 細胞を作成するのに成功した。現在ポンペ病，ファブリ病マウス iPS 細胞から心筋に分化し，細胞機能の障害，形態などを検討している。

V. ライソゾーム病の患者への啓蒙活動

現在ファブリ病を中心に患者への教育セミナーを過去 3 回開催した。又ポンペ病ではポンペ患者に対しての教育セミナーを開催した。

VI. 医学生への遺伝病 (ライソゾーム病を含め) の啓蒙セミナー

セミナーを 6 回開催し，東京地区の医学生に対して公開セミナーを開催した。

VII. 国際シンポジウム，研究会の開催

国際ライソゾーム病シンポジウムを開催した。国際的な評価を頂いている。

VIII. ライソゾーム病の啓蒙活動

広く医師，医学生，一般にライソゾーム病を認知してもらう為の，啓蒙活動をパンフ作成，患者セミナー，研究会開催，ホームページ作成などで行った。

「点検・評価」

寄付講座として次第に体制が整い業績も出てきた。特にライソゾーム病のスクリーニング法の濾紙血での開発は簡易に郵送可能であり，早期診断，ハイリスク診断に有用である。又細胞治療・遺伝子治療の分野では DNA 医学研究所遺伝子治療部と共同で，レンチウイルスベクターなどを用いた遺伝子治療法の開発，ライソゾーム病モデルマウスでの iPS 細胞の作成に成功したことは評価できる。本学での iPS 細胞治療，病態解析の拠点施設なることが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3): 313-8.
- 2) Hanyu K, Iida T, Shiba H, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy by adenovirus vector expressing CD40 ligand for metastatic liver cancer in rats. *Anticancer Res* 2008; 28(5A): 2785-9.
- 3) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus-mediated CD40L gene therapy induced both humoral and cellular immunity against rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99(10): 2097-103.
- 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) 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 ahead of print]
- 6) Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Odaka H, Owada M. Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygotes and heterozygotes. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(9): 1461-71.
- 7) Akiyama M, Yuza Y, Yokokawa Y, Yokoi K, Ariga M, Eto Y. Differences in CTG triplet repeat expansion in leukemic cells and normal lymphocytes from a 14-year-old female with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(4): 563-5.
- 8) Scarpa M, Eto Y. Lysosomal storage diseases: new challenges. *Acta Paediatr Suppl* 2008; 97(457): 5-6.
- 9) 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.

II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 【小児科医に役立つ臨床遺伝学】臨床遺伝・分子遺伝学の最近の進歩. 小児診療 2009; 72(1): 13-6.
- 2) 衛藤義勝. 【21世紀の小児科グランドデザインと進歩する小児医療】21世紀の小児科グランドデザイン これからの小児医療に何を求めるか. 小児診療 2008; 71(11): 17-8.
- 3) 衛藤義勝. 各種難病の最新治療情報 ポンペ病の診断・治療のガイドラインと患者・家族の抱える問題点. 難病と在宅ケア 2008; 14(11): 48-50.
- 4) 衛藤義勝. 【呼吸器症候群(第2版) その他の呼吸器疾患を含めて】各種疾患にみられる呼吸器病変 先天性(遺伝性)代謝疾患 先天性脂質代謝異常症. 日臨 2008; 別冊呼吸器症候群 II: 663-79.
- 5) 衛藤義勝. 最近の遺伝病治療法の進歩. 特殊ミルク情報 2008; 44: 1-2.
- 6) 衛藤義勝. 腎疾患の病態生理 腎腫大のメカニズム編 先天性代謝異常症の腎腫大. 腎と透析 2009; 66(2): 161-4.

III. 学会発表

- 1) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy for hepatocellular carcinoma by adenovirus vector expressing CD40 ligand. American Society of Gene Therapy 11th Annual Meeting. Boston, May.
- 2) Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Lentivirus mediated gene therapy for Pompe disease. Japan Society of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.
- 3) Kawai T, Choi U, Lantz ML, Ohashi T, Eto Y, Malech HL. Enhanced engraftment of human hematopoietic stem cells infected with integration defective lentivirus vector encoding WHIM-type mutant CXCR4 in nod/scid mouse xenograft model. Japan Society of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.
- 4) Kimura T, Hiraoka K, Haga K, Kiyota H, Ohashi T, Eto Y, Egawa S, Kasahara N. Improvement of transduction efficiency of PCR vector by complexation of polybrene and chondroitin sulfate. Japan Society of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.
- 5) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Eto Y, Ida H: The clinical, genetic and pathological studies of 5 Japanese patients with perinatal lethal Gaucher disease. Annual Symposium of the Society for the

- Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
- 6) Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lentivirus mediated gene therapy for murine model of Pompe disease. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
 - 7) Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. The cardiac effects of enzyme replacement therapy for Japanese Fabry disease: Comparison between female and male patients. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
 - 8) Tanaka T, Furujo M, Kubota T, Ohashi T, Tanaka A, Suzuki Y, Eto Y, Orii T, Okuyama T. ERT using galsulfase for Martoeaux-Lamy syndrome in Japan. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
 - 9) Nishino T, Arakaki N, Ohashi T, Matsumoto Y, Eto Y. Human fetal hemoglobin protects against malaria in Thalassemia model mouse. PAS(Pediatric Academic Society) and ASPR(Asian Society for Pediatric Research) Joint Meeting. Hawaii, May.
 - 10) 藤原優子, 小林正久, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. Fabry 病の酵素補充療法に対する心イベントの男女の検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
 - 11) 沈 勁松, 孟 興麗, Quirk J, Kaneshi C, Schiffmann R, Shayman J, 衛藤義勝, 大橋十也. 血管内皮細胞を用いたファブリー病の病因に関する研究. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
 - 12) 鈴木 健, 石毛信之, 大和田操, 小林正久, 大橋十也, 衛藤義勝, 北川照男. ファブリー病ハイリスク・スクリーニングの研究. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
 - 13) 清水寛美, 飯塚佐代子, 大橋十也, 小林博司, 井田博幸, 衛藤義勝, 川井 充. 乾燥濾紙血による Pompe 病ハイリスクスクリーニング法の検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
 - 14) 横井貴之, 小野英利奈, 飯島正紀, 菊池健二郎, 湯坐有希, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
 - 15) 田中藤樹, 古城真秀子, 小倉和郎, 久保田哲夫, 大橋十也, 田中あけみ, 鈴木康之, 奥山虎之, 衛藤義勝, 折居忠夫. Maroteaux-Lamy 症候群に対する酵素補充療法～国内 3 症例の治療例. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
 - 16) 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. ムコリ

ピドーシス III 型の病理学的検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.

- 17) 小林正久, 大橋十也, 福田隆浩, 衛藤義勝, 井田博幸. 日本人新生児致死性 Gaucher 病 6 例についての臨床的, 分子生物学的, 病理学的検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 18) 横井貴之, 小林博司, 大橋十也, 衛藤義勝, 井田博幸. Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 11 月.
- 19) 清水寛美, 飯塚佐代子, 金城栄子, 小林博司, 沈 勁松, 孟 興麗, 川井 充, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. ポンペ病ハイスクリーニング法の検討. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 11 月.
- 20) 孟 興麗, 沈 勁松, 河越しほ, 衛藤義勝, 大橋十也. Induced Pluripoten Stem (iPS) cells-mediated cell therapy for lysosomal storage disorders. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 11 月.
- 21) 宮田市郎, 吉川秀樹, 田嶋朝子, 斉藤和恵, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. 成長ホルモン分泌不全性低身長症における外来クリニカルパスを用いたチーム医療の試み. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京, 4 月.
- 22) 神野聡子, 浦島 崇, 飯島正紀, 小林博司, 宮田市郎, 井田博幸, 衛藤義勝. 拡張性心不全の合併により尿量・電解質コントロールに難渋した中枢性尿崩症の一例. 第 42 回日本小児内分泌学会. 米子, 10 月.
- 23) 神野聡子, 浦島 崇, 飯島正紀, 小林博司, 宮田市郎, 井田博幸, 衛藤義勝. 拡張性心不全の合併により尿量・電解質コントロールに難渋した中枢性尿崩症の一例. 第 57 回臨床内分泌カンファレンス. 東京, 11 月.
- 24) Eto Y. New treatment of lysosomal storage diseases. Human Union Genome Congress. Sebu, Apr.
- 25) 衛藤義勝. 酵素補充療法の最近の進歩. 先端医学セミナー. 東京, 4 月.
- 26) Eto Y. Recent advances of treatment of LSD. Asian Society of IEM. Kumamoto, June.
- 27) Eto Y. Recent advances of LSD research. Shanghai Children Memorial International Symposium. Shanghai, Oct.

V. その他

- 1) 衛藤義勝. ファブリー病診療ハンドブック. ファブリー病ガイドライン作成委員会監修.

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 等の画像診断装置から得られる, 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, X 線 CT データセットから再構築した骨格および骨格筋モデルをモーションキャプチャによって得られた動作データにより駆動する, ヒトの運動時の四次元動作解析システムの開発等を行なっている。本研究は本学各講座ほか, 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. 内視鏡型経口式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。本年度は手術の内容によってロボットアームの数を 2 機から 4 機まで自由に変更して搭載できるようにし, これらのロボットアームが連携して手術手技を実施できるようにするとともに, ロボットアームを駆動するワイヤの牽引力を計測することにより, ロボットアームが把持した対象物の柔らかさを術者に呈示する機能の試作を行なった。

本研究は九州大学医学部との共同研究として行なっている。

III. 内視鏡型経口式手術システム・シミュレータの開発

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システムと同様の機能を持ったシミュレータを構築し, 実機での動物実験と同等のシミュレーションが行え

るシステムの開発を行なっている。本年度は胃内の組織把持に関する変形アルゴリズムの改良を行ない、特に胃内壁の特性を忠実に再現し、鉗子による胃内壁組織の把持、持ち上げが実機のロボットアームにより実施した際と同様の軟組織の反応を得られるようにするための軟組織モデルの改良を行なった。

本研究は九州大学医学部との共同研究として行なっている。

IV. 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神経、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。本年度は、昨年度から開始した本学耳鼻咽喉科学講座との共同研究において、手術顕微鏡下手術1例、および立体硬性鏡下手術3例のナビゲーション手術を第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室にて行った。

また九州大学と共同で行なっている「インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト」においては、開発中の内視鏡型経口式手術システム先端部の三次元的な位置、方向を検出して、内視鏡画像上に患者モデルを重畳する、消化器外科用リアルタイム情報統合、呈示システムの試作を行なった。

V. 法医学における高次元医用画像解析技術の応用

これまでに開発を行なってきた高次元医用画像解析技術を応用し、将来の新しい犯罪捜査手法、新しい裁判資料の作成手法の確立を目的とした、事件被害者のX線CTデータセットの解析を行なっている。本年度は、東京地方検察庁の依頼により殺人未遂事件の被害者のX線CTデータセットを用いて被害者の受傷部位の位置、深さ、角度等の三次元的な解析を行ない、その結果が裁判において初めて証拠として採用された。

本研究は、本学法医学講座、東京地方検察庁、および警視庁との共同研究として行なわれている。

「点検・評価」

本年度は、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」が最終年度となり、昨年度実施したタイでのSoft cadaverを用いたシステムの機能評価試験結果を踏まえ、最終

システムの完成を目指した。その結果、内視鏡ロボットシステムによる手術作業に適したナビゲーション機能(主観画像である内視鏡画像上での重畳表示と内視鏡ロボット先端部の絶対的位置を示す客観画像の両方の表示機能を含む)を搭載するとともに、本システムに将来必須となるであろう、内視鏡型手術ロボットシステムの遠隔手術機能を決定し、これに基づく外科的治療内容を策定することができた。そしてTele-NOTESともいべき新しい外科的アプローチを確立した。最終的に本研究は、日本学術振興会による事後評価において、Aの評価を得ることができた。

また昨年度から開始した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>」については、本研究所とともに消化器外科領域サブプロジェクトに属する九州大学医学部との研究開発により、上記研究概要に述べた成果を得ることができた。今後も腹腔内で様々な手術手技を可能とするロボットアーム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推進していきたいと考える。

また研究概要でも述べたように本年度より、本学法医学講座、東京地方検察庁、および警視庁との共同研究として、法医学における高次元医用画像解析技術の応用の研究開発を開始した。本研究開発では、新しい犯罪捜査手法の確立だけでなく、裁判においても証拠として高い能力を有する高精度の画像解析技術の開発を目指している。また平成21年度より開始される裁判員制度における裁判員への新しい証拠提示手法としても、その有用性が期待されており、本学の社会貢献の一端を担える研究であると考え

る。なお、本研究所はこれからも学内、学外との緊密な共同研究体勢を維持するとともに、国外の同じ領域の研究機関との良い意味での競争力の強化、国際共同研究活動の強化を目指し、今後も努力を続ける所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki N, Hattori A, Ieiri S¹⁾, Konishi K¹⁾, Maeda T¹⁾, Fujino Y(NTT), Ueda Y(NTT Communications), Navicharern P(Chulalongkorn Univ.), Tanoue K¹⁾, Hashizume M¹⁾(¹⁾Kyushu Univ.).
Tele-control of an endoscopic surgical robot system

between Japan and Thailand for Tele-NOTES. Stud Health Technol Inform (Medicine Meets Virtual Reality 17) 2009; 142: 374-9.

- 2) Hattori A, Suzuki N, Otori N, Iimura J, Moriyama H. Development of a real-time image-guided surgery system for stereo-endoscopic sinus surgery. Stud Health Technol Inform (Medicine Meets Virtual Reality 17) 2009; 142: 112-6.
- 3) Ogawa T¹⁾, Ikawa T¹⁾, Shigeta Y¹⁾, Hamada Y¹⁾ (Tsurumi Univ.), Hattori A, Suzuki N. Designing artificial jaw joints (AJJs) in VR space for patients with rheumatoid arthritis. Stud Health Technol Inform (Medicine Meets Virtual Reality 17) 2009; 142: 230-2.
- 4) Ikawa T¹⁾, Ogawa T¹⁾, Shigeta Y¹⁾, Fukushima S¹⁾ (Tsurumi Univ.), Hattori A, Suzuki N. The reproduction of high precision 3D maxillofacial reconstruction models. Stud Health Technol Inform (Medicine Meets Virtual Reality 17) 2009; 142: 125-7.
- 5) Suzuki N, Hattori A, Hashizume M (Kyushu Univ.). Benefits of augmented reality function for laparoscopic and endoscopic surgical robot systems. Proceedings of AMI-ARCS 2009 2008; 53-60.

III. 学会発表

- 1) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠¹⁾, 田上和夫¹⁾, 家入里志¹⁾, 小西晃造¹⁾(九大), 藤野雄一(NTT), 上田幸宏²⁾, 松岡裕人³⁾, 峯野 豊³⁾(NTT アドバンステクノロジー), 平木理化²⁾(NTT コミュニケーションズ). 内視鏡ロボットを用いた遠隔手術(Tele-Notes)の試み. 第33回日本外科系連合学会学術集会. 浦安, 6月.
- 2) Suzuki N, Hattori A, Hashizume M (Kyushu Univ.). Augmented reality function as a new eye for NOTES and Tele-NOTES. 11th World Congress of Endoscopic Surgery. Yokohama, Sept.
- 3) 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. 立体硬性内視鏡による鼻内手術のためのナビゲーションシステム. 第47回日本生体医工学会大会. 神戸, 5月. [日本生体医工学会誌 2008; 46(1): 196]
- 4) 小川 匠¹⁾, 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 重田優子¹⁾, 福島俊士¹⁾, 井川知子¹⁾(鶴見大). 第一, 二鰓弓形成不全症に対する Physical Simulation Robot の臨床応用. 第47回日本生体医工学会大会. 神戸, 5月. [日本生体医工学会誌 2008; 46(1): 137]
- 5) 鈴木直樹, 服部麻木, 田上和夫¹⁾, 家入里志¹⁾, 小西晃造¹⁾, 剣持 一¹⁾, 橋爪 誠¹⁾(九大). 4本のロボット鉗子を駆動可能な NOTES用高度内視鏡ロボットシステムの開発. 第17回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [日コンピュータ外会誌 2008; 10(3): 347-8]
- 6) 服部麻木, 鈴木直樹, 田上和夫¹⁾, 家入里志¹⁾, 小西晃造¹⁾, 藤野雄一(NTT), 上田幸宏²⁾, 平木理化²⁾(NTT コミュニケーションズ), 橋爪 誠¹⁾(九大). 日・タイ間における Tele-NOTES 実験. 第17回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [日コンピュータ外会誌 2008; 10(3): 349-50]
- 7) 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. 足底部を通過する足底接地点軌跡を評価する歩行解析システムの構築. 第17回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [日コンピュータ外会誌 2008; 10(3): 255-6]
- 8) 小川 匠¹⁾, 井川知子¹⁾, 重田優子¹⁾, 笠間慎太郎¹⁾, 福島俊士¹⁾, 濱田良樹¹⁾, 瀬戸皖一¹⁾(鶴見大), 服部麻木, 鈴木直樹. 顎口腔機能異常に対する四次元下顎運動解析システムの臨床応用の現状. 第17回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [日コンピュータ外会誌 2008; 10(3): 257-8]
- 9) 大森 賢¹⁾, 花房昭彦¹⁾, 不破輝彦¹⁾, 池田知純¹⁾(職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 服部麻木. 手部筋骨格モデルの構築と円柱把持時の姿勢と筋力評価. 第17回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [日コンピュータ外会誌 2008; 10(3): 377-8]
- 10) 津田晃佑¹⁾, 三木秀宣(国立大阪医療センター), 北田 誠²⁾, 西井 孝¹⁾, 坂井孝司¹⁾, 高尾正樹¹⁾, 中村宣雄²⁾(協和会病院), 服部麻木, 鈴木直樹, 米延策雄(国立大阪南医療センター), 菅野伸彦¹⁾(阪大). 人工股関節全置換術後の各種姿勢における骨盤後傾患者の骨盤傾斜角の変化について. 第17回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [日コンピュータ外会誌 2008; 10(3): 375-6]
- 11) 井川知子¹⁾, 小川 匠¹⁾, 重田優子¹⁾, 笠間慎太郎¹⁾, 福島俊士¹⁾(鶴見大), 服部麻木, 鈴木直樹. CT3D像に歯列モデル形状を統合した高精度な3次元頭蓋モデルにおける咬合接触の再現性の検証. 第17回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [日コンピュータ外会誌 2008; 10(3): 379-80]
- 12) 鈴木直樹, 服部麻木, 菅野伸彦¹⁾, 川上秀夫(大阪警察病院), 三木秀宣(国立大阪医療センター), 津田晃佑¹⁾(阪大), 米延策雄(国立大阪南病院). 骨格並びに骨格筋の四次元の可視化手法の開発とその臨床応用. 第35回日本臨床バイオメカニクス学会. 大阪, 11月.
- 13) 中村祐敬¹⁾, 杉山 肇¹⁾, 藤巻圭太¹⁾(山梨大), 服部麻木, 鈴木直樹. 肩関節鏡視下手術ナビゲーションシステムの開発(第1報). 第35回日本臨床バイオメカニクス学会. 大阪, 11月.

臨床医学研究所

教授：多田 紀夫 (兼任)	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：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：並木 禎尚	消化器病学・臨床腫瘍学
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

教育・研究概要

医学部学生の選択実習を積極的に受け入れている。医学部講義は副所長の保科定頼准教授は臨床微生物学を分担しており，大学院生対象の講義も行っている。坪田昭人准教授は柏病院看護学科の講義も行っている。

I. 臨床微生物学

真菌症の遺伝子検出と塩基配列，形態から菌種同定を行い，中央検査部細菌検査室の同定補助と耳鼻科副鼻腔炎起炎真菌の検出を行った。病院内感染の疫学調査を行うため迅速，簡便，安価な PCR 法を開発した。動物施設における感染性廃棄物処理と施設での考えかたをアンケートと実地見聞しまとめた。廃棄物処理における新型インフルエンザ対策ガイドラインを環境省委員会でもとめた。ダイオキシン類汚染土壌・低質の分解酵素を用いた浄化システムを開発した。

II. 酸化ストレスによる肝発癌遺伝子の検討

慢性肝障害からの肝発癌の過程において酸化ストレスと関連性が強い遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにする：持続的な酸化ストレス状態で自然発症する肝腫瘍原性動物モデルを用いて，膨大な遺伝子数と情報の中から，有意な関連遺伝子を明らかにしている (Microarray データは NCBI GEO に登録)。

III. 新規抗酸化剤の開発

ラクトフェリンの抗酸化活性と新たな作用機序を証明している。そのラクトフェリンの新規剤型としてのペグラクトフェリンを開発しており，臨床応用へ向けて研究中である。

IV. C型慢性肝炎における治療法の向上

現代の国民病とも言われる C 型慢性肝炎に対する治療効果の向上とより合理的な治療法を確立することで，患者の経済的負担や精神的・身体的負担を軽減する。これは医療経済への貢献にもつながり社会へ還元でき得る。附属柏病院の消化器・肝臓内科と共同でウイルス動態等の解析や新規プロトコールの治験を行っている。

V. 磁性ナノ粒子による革新的な癌治療ドラッグデリバリーシステムの開発

磁気エネルギーを利用し，病巣に薬剤・遺伝子を効率良く送達する技術を開発している。特に，自己会合型磁性脂質ナノ粒子を世界で初めて発明し，当該ナノ粒子が遺伝子の送達に非常に有利であることを発表した (Nature Nanotechnology)。また，同過程で発明した新技術について特許出願 (2 件) を行っている。尚，研究費については，産業技術研究助成事業 (研究代表者：並木禎尚，平成 20～24 年：NEDO)，双葉電子財団 (研究代表者：並木禎尚，平成 20 年度) による助成金を受けている。

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応用されるが，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応用させたいと考えている。

VII. その他

一般研究員の研究も進歩をみせ，「樹状細胞を利用した新規癌ワクチンの開発」として純化脾臓癌幹細胞様細胞と樹状細胞との融合細胞を利用した脾臓癌に対する細胞ワクチンと化学療法との併用療法が試みられ，臨床成果が積み上げられている。また，進行脾臓癌に対する塩酸ゲムシタピンと WT1 の併用療法の開発も同時進行されてきた。また，抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜フローラの変化と治療効果の検索に関する研究も開始され，脂質グループはこれまで確立してきた血清抗菌活性と HDL と

の関連をさらに発展させ、抗ウイルス活性を HDL に想定し、川崎病治療の可能性を証明するとともに、同疾患に合併する動脈硬化性病変との関わりを探る研究も開始された。

このうち、「がん診断や治療を目指した磁性ナノパーティクルの開発」が平成 20 年度の新エネルギー・産業技術総合開発機能 (NEDO) の大型プロジェクト課題として、また「迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発」が先端医療開発特区の選択課題として決定された。

「点検・評価」

当臨床医学研究所は「患者さん中心の最高・最善の医療を研究面から支援し、かつ推進する」という理念のもと、研鑽を積んできた。平成 20 年度においては、専任教員 (専任研究員) として常勤 2 名、兼任 3 名、事務、技術職員 (計 4 名) のほか、消化器・肝臓内科、総合診療部、循環器内科、腫瘍・血液内科、麻酔科、脳神経外科、産婦人科など柏病院診療部に所属する教員が一般研究員として登録され、それぞれの研究テーマに取り組み成果を上げている。論文発表、特許出願などの成果も少しずつ多くなり内容も充実してきた。特に、産業技術研究助成事業については、提案時に想定した進捗度を大幅に上回り、前倒し研究助成金が交付された。

こうした活動の一部は平成 21 年 3 月 3 日に開催された「DNA 医学研究所・臨床医学研究所合同研究発表会」にて報告された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Satoh K, Aizawa M, Takamatsu S, Namiki Y, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. Four-week pegylated interferon alpha-2a monotherapy for chronic hepatitis C with genotype 2 and low viral load: a pilot, randomized study. *World J Gastroenterol* 2008; 14(47): 7220-4.
- 2) Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Murashima N, Saitoh S, Someya T, Tsubota A, Kumada H. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2008; 43(1): 63-70.
- 3) Koido S, Homma S, Hara E, Mitsunaga M, Namiki Y, Takahara A, Nagasaki E, Komita H, Sagawa Y, Ohkusa T, Fujise K, Gong J, Tajiri H. In vitro generation of cytotoxic and regulatory T cells by fusions of human dendritic cells and hepatocellular carcinoma cells. *J Transl Med* 2008; 6: 51.
- 4) Yoshida H, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ogura Y, Ikewaki K, Abe I, Saikawa S, Domitsu K, Ito K, Yanai H, Tada N. Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay (RemL-C) and a conventional immunoseparation method (RLP-C). *Lipids Health Dis* 2008; 17: 7-18.
- 5) Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis* 2008; 201(2): 345-52.
- 6) Yanai H, Tada N. A simple hepatic cyst with elevated serum and cyst fluid CA19-9 levels: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 14; 2: 329.

II. 総説

- 1) 多田紀夫. 【全身病としての動脈硬化症をふまえた血管内治療の現況と展望】全身病としての動脈硬化症と予後. *循環器* 2008; 64(1): 3-8.
- 2) 多田紀夫. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】高脂血症から脂質異常症へ. *臨床* 2008; 113(4): 388-92.
- 3) 多田紀夫. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】脂質異常症の治療 食事療法. *臨床* 2008; 113(4): 521-6.
- 4) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの予防を目指して 地域医療と産業衛生の立場から 特定健診・特定保健指導を考慮したメタボリックシンドロームの食事療法. *京都医会誌* 2008; 55(2): 35-47.
- 5) 多田紀夫. 【食後高血糖と食後高脂血症】食後高脂血症に及ぼす因子は? 食後高脂血症に及ぼす因子について教えてください. *肥満と糖尿* 2008; 7(6): 887-90.
- 6) 多田紀夫. 【メタボリックシンドロームのその後を考察する】保険診療では高脂血症 (脂質異常症) にどのようにアプローチするか? *Vascular Med* 2009; 5(1): 22-9.
- 7) 多田紀夫. 【脂質異常症の病態と治療 レジデントのための】高トリグリセライド血症の治療とそのエビデンス. *月刊レジデント* 2009; 2(1): 49-55.

- 8) 多田紀夫. 【脂質異常症 基本を踏まえた実践】正確な診断へいたるための道筋 保険診療で測定可能な脂質検査項目をどう診断に生かすか? 内科 2009; 103(1): 35-40.
- 9) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J* 2008; 7: 10.
- 10) 吉田 博. 【動脈硬化と機能性食品】コレステロールと機能性食品. *Functional Food* 2008; 2(2): 145-52.
- 11) 吉田 博. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】背景因子別脂質異常症 食後高脂血症. *臨栄* 2008; 113(4): 514-9.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 村田英則¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 湯浅 真¹⁾(¹⁾東京理大). 活性酸素種の排卵への関与について. 第49回日本哺乳動物卵子学会. 名古屋, 5月.
- 2) 多田紀夫.(生活習慣病対策フォーラム)メタボリックシンドローム対策における食生活指導の実際. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. つくば, 7月.
- 3) Yoshida H, Yanai H, Kurosawa H, Tada N. Clinical significance of RLP measurement. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. つくば, 7月.
- 4) Hoshina S, Yoshida H. Dioxin like compounds for anti-infective agents of know as its degrading enzyme from its resistant *Geobacillus midousuji* thermophile. 2nd World conference on Magic Bullets(Ehrlich II). Nurnberg, Oct.
- 5) 多田紀夫. (市民公開講座)長寿のための栄養科学. 第30回日本臨床栄養学会総会・第29回日本臨床栄養協会総会・第6回大連合大会. 東京, 10月.
- 6) 吉田 博, 柳内秀勝, 伊藤公美恵, 友野義晴, 塚原寛樹(富士化学), 多田紀夫. アスタキサンチン含有ソフトカプセル摂取の血清トリグリセライドに及ぼす影響. 第30回日本臨床栄養学会. 東京, 10月. [日臨栄会誌 2008; 30(1): 197]
- 7) 吉田 博, 正田 暢, 黒澤秀夫, 佐藤 亮, 阿部美佐子, 石井聡子, 歳川伸一, 鈴木恒夫, 堂満憲一, 柳内秀勝, 多田紀夫. 血中酸化 LDL 濃度測定の試薬間比較と小型 LDL との関連性. 第55回日本臨床検査医学会. 名古屋, 11月. [臨病理 2008; 56(補冊): 232]
- 8) 多田紀夫. (モーニングセミナー)スタチンの大規模臨床試験と安全性. 第29回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12月.
- 9) 保科定頼, 吉田 博, 坪田昭人, 並木禎尚, 多田紀夫. ダイオキシン分解酵素の化学的性状を利用した化学療法薬母核の提案. 第39回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 10) 成相孝一, 中村元彦, 富山僚子¹⁾, 竹下俊行¹⁾(¹⁾日医大), 湯浅 真(東京理大), 坪田昭人, 並木禎尚, 保科定頼, 藤瀬清隆, 金山喜一(日大), 川口里恵, 田中忠夫, 大川 清. 末梢循環血中の食細胞の除去は排卵を抑制する. 第27回日本生殖免疫学会. 富山, 12月.
- 11) 成相孝一. 内分泌・神経・免疫系からみる排卵の機序. 第6回月経関連医学研究会. 東京, 3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, Matlock MG, eds. *Diacylglycerol Oil*. 2nd Edition. Illinois: AOCS Press, 2008. p.82-96.
- 2) 多田紀夫. 脂肪食と高血圧症. 橋本信也編. 現代の養生訓: 未病を治す. 東京: 中央法規出版, 2008. p.34-44.
- 3) 多田紀夫. 第4章 管理・治療 治療薬剤(2)フィブラート系薬剤. 山下静也編. 最新医学別冊: 新しい診断と治療のABC13: 代謝1: 脂質異常症(高脂血症). 改訂第2版. 大阪: 最新医学社, 2008. p.245-54.
- 4) 多田紀夫. 脂質異常症(高血圧症)の薬. 別冊NHK きょうの健康: 生活習慣病の薬: 気になる知りたい 効果と副作用. 東京: 日本放送出版協会, 2009. p.24-35.
- 5) 多田紀夫分担執筆. 庄司進一, 松田重三編. CBTこあかり1: オリエンテーション. 第3版. 東京: 医学評論社, 2009.

V. その他

- 1) 並木禎尚, 成相孝一, 坪田昭人, 保科定頼, 藤瀬清隆, 多田紀夫. 磁性体ナノ結晶による癌治療法の開発. 第38回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 2) 保科定頼, 吉田 博, 坪田昭人, 並木禎尚, 多田紀夫. ダイオキシン分解酵素の酸素化学的性状を利用した化学療法薬母核の提案. 第39回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 3) 並木禎尚. 次世代磁性ナノ粒子による革新的な超早期癌診断法の開発. 双葉電子記念財団研究助成金贈呈式. 茂原, 7月.
- 4) 廃棄物処理における新型インフルエンザ対策検討会. 廃棄物処理における新型インフルエンザ対策ガイドライン. 環境省大臣官房廃棄物・リサイクル対策部. 2009.
- 5) 多田紀夫. 相談室: 代謝 脂質異常症. 暮らしと健康 2008; 9月号: 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
准教授：金本 光一 医工学
准教授：横山 昌幸 DDS，バイオマテリアル

教育・研究概要

I. 急性脳梗塞系統的治療のための分野横断的診断・治療統合化低侵襲システムの開発【先端医療開発特区（スーパー特区）】

治療過程を三期に分け（病院前期，超急性期，急性期），低侵襲的治療技術開発を行い，5年後にはPMDA相談に到達することを目標とする。[救医，神内，神病，分細生研，国循，川崎医大，広南病院，女子医大，帝京大，香川医大，阪大，埼玉医大，KAST，JAAME，日立メディコ，本多電子(株)，田辺三菱(株)，協和発酵キリン(株)，日本シーメンス，アサヒメディカル(株)，(株)モレキュラーイメージングラボとの共同研究]

II. 経頭蓋超音波脳血栓溶解法の安全性に関する研究

1. 正常霊長類と超音波との関係：開発中の経頭蓋標的型低周波超音波脳血栓溶解装置（TCT-LoFUT）を正常カニクイザル及びアカゲザルに用いたところ，最大照射出力条件下でも病理組織学的・免疫化学的に安全であることを確認した。

2. 自家血栓の脳梗塞モデルと超音波との関係：自家血栓を用いた急性脳梗塞カニクイザルモデルにおいても，MRI画像診断学的評価および病理組織学的・免疫化学的評価によってTCT-LoFUTの安全性を確認した。

3. 高血圧自然発症脳卒中易発症モデルと超音波との関係：脳血管系の病的モデルである高血圧自然発症脳卒中易発症ラット（SHR/SP）においても，TCT-LoFUTと同様の超音波条件での病理組織学的安全性を確認した。

4. バブルリポソームによる血栓溶解加速：超音波，バブルリポソーム，rt-PAの三者全てを併用する低周波超音波血栓溶解法は，ウシフィブリン塊を用いた溶解実験において溶解効率が高くと高く，60秒で有意な加速傾向を示した。[神病，神内，救医，京大，新潟大，帝京大，国循，国循・研，日立メディコ，日立中研，三菱安科研との共同研究]

III. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の実用化研究【JST：独創的シーズ展開事業】

前年より開始したTCT-LoFUTの実用化計画は臨床用1号機の設計・製造を開始し，完成に向け，(株)日立メディコにおいて着実に実行されつつある。治験のためのプロトコル検討委員会も活動を開始し，概ねその内容をまとめつつある。同時に前臨床試験としての基礎的研究を当研究室中心に実施している。

1. 病的脳血管動物モデルによるTCT-LoFUT法の安全性評価：急性脳梗塞患者は脳動脈硬化亢進状態にあることが多いため，高週齢のSHR/SPにrt-PA投与と経頭蓋超音波照射とを併用し，その出血率を中心に検討した。高出血率を示す陳旧性脳梗塞領域においても，TCT-LoFUTと同様の超音波条件がその増悪傾向を示すような有意な結果は認められなかった。

2. 急性脳梗塞病的脳血管モデルによるTCT-LoFUTの安全性評価：超音波照射に対し，脳梗塞状態の神経組織の脆弱化が報告されているので，急性脳梗塞SHR/SPモデルを作成し，臨床治療条件下での安全性を評価している。

3. 頭部固定具の患者適合性の検討：TCT-LoFUT法は，rt-PA静注法適用時間60分の間，超音波を照射し続けるため，超音波プローブを長時間安定に持続固定するための，専用持具が必要である。エアークンプレッサー式のポイントセット持具を開発し，その安定性，操作性，患者負担等々の適合性評価を行った。

4. 超音波脳梗塞診断法の検討：血流停止下の中大脳動脈（MCA）を捕捉するための超音波画像診断基準を検討し，蝶形骨辺縁及び中脳のエコーガイドマーカになることを提案した。

5. 中大脳動脈再開通評価法：MCA血流再開通状態の評価法として，ドプラソノグラムによるThrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) 指標が提唱されている。この指標の有効性をTCT-LoFUTの診断機能部分である経頭蓋超音波ドプラ断層法（TC-CFI）を用いて臨床的に評価した。[神病，神内，救医，国循，川崎医大，広南病院，日立メディコとの共同研究]

IV. 相変化型ナノ液滴併用超音波 Drug Delivery System【NEDO：次世代DDS開発事業】

深部癌治療のための相変化型ナノ液滴（PCND）を主体とした超音波DDS治療法を開発中であり，

特にその医学生物学的安全性を検討している。原理は、PCND内に液化PFCを封入し、腫瘍内新生血管から漏出させたところを、超音波で気相化（マイクロバブル化）した後、再び他の種類の超音波で振動・圧壊して治療を行う新イメージング治療法である。その安全性に関し、ラット肝臓を対象に、4段階の病理組織学的カテゴリー化を行った。

V. 脳神経超音波学的臨床研究

1. 椎骨動脈低形成の診断：頸動脈エコーと経頭蓋超音波検査を用い、脳梗塞患者における椎骨動脈低形成の循環動態評価を行った。その結果、血管径より反対側の血流量の方が低形成の程度との関係を鋭敏に反映していた。[神内との共同研究]

2. 超音波造影剤灌流法による脳虚血状態評価：超音波造影剤を静注し、その灌流速度から脳組織内の微小循環状態を評価する研究を行っている。特に脳梗塞患者における動態解析の評価を試みている。[京都武田病院、京都府立医大との共同研究]

VI. 超音波による分子医工学研究

低周波超音波を曝露することにより、筋組織内でのNO産生を見出した。さらに腫瘍においても同様の低周波超音波を曝露することで、NO産生を招来し得ることを電極法にて確認した。そのNO産生メカニズムについて実験的検討を行っている。[DNA研・分細生研との共同研究]

VII. 低周波医療機器DB開発【厚労科研】

低侵襲医療機器の開発・実用化に資するシーズ・ニーズ・リスクに関する国内外の最新情報をDB化している。これをもとに関連のフォーラムを開催し、医工業及び産官学の連携を図っている。[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、学内外からの共同研究者50人程度の方々と研究を展開してきた。研究資金は、NEDO及び企業受託研究費を中心に、総研究費約6,500万円で開催した。前年度に引き続き主要論文数はわずかであったが、有用な各種実験成果とともに順次、論文化される見通しは得られている。

前年度より行ってきた経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実用化開発は、日本科学技術振興機構（JST）で展開される事業のもと、日立メディコ㈱を中心に本

格始動しつつある。前臨床試験と並行して、臨床用1号機的设计・製造、治験プロトコル委員会の設置等、大学の基礎的研究に始まり、ゴールとする臨床現場での実用化まで大規模な開発プロセスが進行中である。また外国研究グループとの共同研究や研究者交流も着実に進み、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といえる。

さらに2008年11月には、先端医療開発特区（スーパー特区）の課題として、当研究室が中心となる「急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システム（略称：急性脳梗塞治療特区）」が採択され、多くの研究機関との連携のもとに一大プロジェクトがスタートした。12月には第1回連絡調整会議を開催し、特区の全体像や各研究グループの研究計画等の話し合いが行われた他、2009年には「急性脳梗塞特区通信」発行による特区関係者との情報の共有や、「慈恵大学スーパー特区共同利用実験施設」の開設など、5年計画のプロジェクト推進に向けた取り組み、環境調整がなされている。

教育面では研究室配属として1名の学生を受け入れ、超音波DDSに関する実験を行った。また、本学1号館3階講堂で開催した「第2回低侵襲医療機器実現化フォーラム」では、「超音波DDSの現状と展望」というテーマのもと、多数の参加者とともに有意義な討論の場をもつことができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Manome Y, Furuhashi H, Hashimoto A, Funamizu N, Suzuki R, Ishizawa S, Akiyama N, Kobayashi T, Watanabe M. Application of therapeutic insonation to malignant glioma cells and facilitation by echo-contrast microbubbles of levovist. *Anticancer Res* 2009; 29(1): 235-242.

III. 学会発表

- 1) Mitsumura H, Yogo M, Inoue K, Furuhashi H. Hemodynamic evaluation of vertebral artery hypoplasia by magnetic resonance angiography and ultrasonography. 13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Genova, May.
- 2) Shimizu J, Fukuda T, Abe T, Ogihara M, Kubota J, Sasaki A, Azuma T, Sasaki K, Shimizu K, Ohishi T, Umemura S, Furuhashi H. Safety evaluation of newly developed transcranial targeting low-frequency ultrasonic thrombolysis system

(TCT-LoFUT) at 490kHz for macaca monkey's brain. 13th meeting of the European society of neurosonology and cerebral hemodynamics. Genova, June. [Cerebrovasc Dis]

3) Zenitani T, Yogo M, Suzuki R, Maruyama K, Furuhashi H. Sonothrombolysis acceleration by bubble liposomes in vitro. 13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Genova, May.

4) Furuhashi H. Dual frequency device for ischemic stroke. 1st International Sonothrombolysis Conference. Mannheim/Heidelberg, July.

5) Zenitani T, Ogihara M¹⁾, Kubota J¹⁾(Hitachi), Furuhashi H. Effective threshold of acoustic intensity of ultrasonothrombolysis with middle frequency and continuous waveform. 1st International Sonothrombolysis Conference. Mannheim/Heidelberg, July.

6) Mitsumura H, Inoue K, Ogihara M¹⁾, Kubota J¹⁾(Hitachi), Furuhashi H. MRI navigated transcranial sonothrombolysis method using brain virtual sonography system. 1st International Sonothrombolysis Conference. Mannheim/Heidelberg, July.

7) Mitsumura H, Inoue K, Ogihara M¹⁾, Aari O¹⁾, Kubota J¹⁾(Hitachi), Furuhashi H. Usefulness of brain virtual sonography for transcranial sonothrombolysis in patients with insufficient echo window. 6th World Stroke Congress. Vienna, Sept.

8) Mizuno S, Fukuda T, Furuhashi H, Uchiyama S. Effects of transcranial ultrasonication on the brain of spontaneous hypertensive rats-stroke prone. 6th World Stroke Congress. Vienna, Sept.

9) 佐口隆之, 尾上尚志, 浦島充佳, 石橋敏寛, 阿部俊昭, 古幡 博. 低周波経頭蓋超音波を併用した脳血栓溶解療法の有効性と安全性—ラット中大脳動脈梗塞モデルを用いた検討—. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.

10) 三村秀毅, 井上聖啓, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾(日立メディコ), 古幡博. 頭部固定具を使用した TC-CFI による HITS/MES 及び右左シャントの検索—アーム型と多関節型固定具の比較—. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.

11) 銭谷 平, 荻原 誠¹⁾, 窪田 純¹⁾(日立メディコ), 古幡 博. 低周波超音波血栓溶解の最少有効音響強度. 第27回日本脳神経超音波学会. 東京, 4月.

12) 遠藤怜子, 馬目佳信, 古幡 博. 超音波照射による腫瘍内 NO 産生. 第47回日本生体医工学学会大会. 神戸, 5月.

13) 清水 純¹⁾, 安藤和美, 谷藤泰正, 荻原 誠²⁾, 窪

田 純²⁾(日立メディコ), 東 隆¹⁾(日立中研), 荒井あゆみ, 三村秀毅, 井上聖啓, 小川武希, 古幡 博. 標的型経頭蓋中周波超音波血栓溶解装置の開発—血流監視と溶解効果—. 第14回日本脳代謝モニタリング研究会. 東京, 7月.

14) 清水 純¹⁾, 福田隆浩, 東 隆¹⁾(日立中研), 佐々木一昭(東京農工大), 荻原 誠²⁾, 窪田 純²⁾, 佐々木明²⁾(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における超音波条件の検討—バースト波による神経病理学的変化—. 第11回日本栓子検出と治療学会. 倉敷, 10月.

15) 牧田未央, 日向真子, 福田隆浩, 古幡 博. 経頭蓋超音波血栓溶解療法の病的血管に対する安全性評価—高齢 SHR/SP への rt-PA 投与併用中周波超音波照射に伴う出血率—. 第11回日本栓子検出と治療学会. 倉敷, 10月.

16) 荒井あゆみ, 梅原 淳, 三村秀毅, 河野 優, 持尾聡一郎, 古幡 博. 脳梗塞患者の中大脳動脈残存血流に関する超音波指標の検討—主幹部の TIBI 指標と MRA 評価の比較—. 第11回日本栓子検出と治療学会. 倉敷, 10月.

17) 古幡 博. 急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発. 日本学術会議 生体医工学フォーラム: スーパー特区で加速する最先端医療技術. 東京, 3月.

18) 古幡 博, 銭谷平, 三村秀毅, 井上聖啓, 小川武希, 福田隆浩, 窪田 純, 東 隆, 飯田秀博, 峰松一夫. 超音波血栓溶解療法の臨床可能性—TRUMBI 治験の失敗原因を越えて—. Stroke 2009. 松江, 3月.

19) 古幡 博, 牧田未央, 日向真子, 福田隆浩. 背景因子脳動脈硬化充進状態に対する rt-PA 併用経頭蓋超音波血栓溶解療法の出血率評価. Stroke 2009. 松江, 3月.

V. その他

1) 渡辺 敏¹⁾, 櫻井靖久(東京女子医大), 古幡 博, 小泉和夫¹⁾(医療機器センター). 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業(ナノメディシン研究) 低侵襲医療機器の実現化を目指した領域横断的な知的基盤の創出と運用に関する研究報告書. 2009.

2) 高倉公朋(東京女子医大), 古幡 博, 谷川廣治(ISO/TC210 国内委員会), 加納 隆(埼玉医大), 笠貫宏(早大), 豊島 健(日本メドトロニック), 野島俊雄(北大). 電波の医療機器等への影響に関する調査研究報告書. 東京: 社団法人電波産業会, 2009.

3) 古幡 博. 【脳梗塞急性期治療 t-PA 静注療法】超音波による血栓溶解. 最新医 2008; 63(7): 1476-88.

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和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，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，Pharmacoeconomics and Drug Safety 誌に発表した。

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行い終了した。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。

現在は2万例のスタチン使用者を対象におよそ100施設の参加を目標に大規模な調査を開始している。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名の臨床研究コーディネーターが活動している。臨床研究コーディネーターは当初治験コーディネーターといわれていたが，現在は治験に留まらず臨床研究全般を扱うように努めている。また，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，2003年以来，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。また，治験の手続きのIT化を行っている。

「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病棟から外来棟（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を発表した。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。

2008 年度からは研究室配属に替えて選択実習の学生を受け入れて臨床試験および EBM の教育を行っている。

3. 臨床試験支援センターの運営

2008 年 3 月に治験管理室は B 棟 2 階から C 棟地下 1 階へ移転し、名称は臨床試験支援センターと改称された。

2008 年度は治験コーディネーター 7 名(専任 6 名, 兼任 1 名), 臨床試験支援センター専属の事務局長 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

I. 原著論文

- 1) Irie S (Kyushu Clinical Pharmacology Research Clinic), Matsumura Y (Novo Nordisk Pharma), Zdravkovic M¹⁾, Jacobsen LV¹⁾(¹Novo Nordisk A/S), Kageyama S. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the once-daily human GLP-1 analog liraglutide in Japanese healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46(6): 273-9.
- 2) Kamijima Y¹⁾, Ooba N¹⁾, Yagame M(Tokai Univ), Samizo K(Bosei Pharmacy), Shimodozono Y(Kagoshima Univ), Kageyama S, Horiguchi S¹⁾, Nagai R¹⁾, Kusunoki T(Japanese Soc Pharmacoevidiol), Kubota K¹⁾(¹Tokyo Univ). Hypertension

management in diabetic patients: prescribing trends from 1999 to 2005 in three Japanese university hospitals. *Pharmacoevidiol Drug Saf* 2008; 17(9): 904-11.

II. 総説

- 1) 景山 茂. 市販後に分かる薬の安全性と最近の撤退薬: チアゾリジンジオン誘導体. *臨床薬理* 2009; 40(1): 35-9.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (会長講演)臨床試験の動向と課題. 第 29 回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12 月.
- 2) 横田邦信, 加藤光敏, 加藤則子, 景山 茂, 田嶋尚子. マグネシウム(Mg)摂取不足はメタボリックシンドローム(MS)の発症に密接に関与する. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2008; 51(Suppl. 1): S369]

IV. 著書

- 1) 景山 茂. 臨床試験における科学的考え方. 中野重行監修・編, 小林真一, 山田 浩, 井部俊子編. 創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック. 東京: メディカル・パブリケーションズ, 2009. p.29-34.

V. その他

- 1) 景山 茂, 栗原千絵子(臨床評価刊行会). GCP 信頼性調査の実態把握. 厚生科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 信頼性調査のあるべき方向性に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 2008; 15-25.
- 2) 渡邊裕司(浜松医科大学), 景山 茂, 栗原千絵子(放射線医学総合研究所). GCP 調査の実情と今後の課題「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて 日米欧制度比較を中心に. *臨床評価* 2008; 35(3): 667-81.

DDS 研 究 所

所長・教授： 檜垣 恵 リウマチ・膠原病
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（ポリエーテルグリコール）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 70-120nm）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、ラット喘息モデル、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 100nm 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した。FK506 封入粒子の場合は 70nm ナノ粒子の静脈内投与および皮下注射でのコラーゲン関節炎モデルマウス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発表して薬学会ではポスター賞を獲得した。

(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 10 編の発表を行った。

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) Higaki M, Higaki Y, Kawashima M. Increased expression of CD208 (DC-LAMP) in epidermal keratinocytes of psoriatic lesions. *J Dermatol* 2009; 36(3) : 136-41.
- 3) Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, Mizushima Y. Efficient encapsulation of a water-soluble corticosteroid in biodegradable nanoparticles. *Int J Pharm* 2009; 365(1-2) : 200-5.
- 4) Higaki M. Recent development of nanomedicine for the treatment of inflammatory diseases. *Inflammation Regeneration* 2009; 29(2) : 112-7.

II. 総 説

- 1) 檜垣 恵. 関節リウマチにおける Toll-like receptor の発現と意義. *リウマチ科* 2009; 41(1) : 134-9.

III. 学会発表

- 1) 松尾由紀子, 川上真樹, 藤森史江, 石原 努, 石崎純子, 宮本謙一, 檜垣 恵, 山下直美. マウス喘息モデルを用いたナノステロイドの気道炎症に対する効果. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 3 月.
- 2) 石川 真, 坂本千賀子, 綾野絵理, 金澤秀子, 檜垣 恵, 岡野光夫. 機能性高分子修飾リポソームによる薬物放出制御. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 3 月.
- 3) 綾野絵理, 坂本千賀子, 金澤秀子, 檜垣 恵, 岡野光夫. 温度応答性高分子を用いたナノ微粒子キャリアの開発. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 3 月.

- 4) 久保田哲史, 藤森史江, 樽木千穂, 金澤秀子, 檜垣 恵. 免疫抑制剤 FK506 封入高分子ナノ粒子製剤の開発. ライフサポート学会. 東京, 2月.
- 5) 石川 真, 坂本千賀子, 金澤秀子, 檜垣 恵, 岡野光夫. 温度応答性高分子修飾リボソームによる薬物放出制御. 第52回日本薬学会関東支部大会. 東京, 10月.
- 6) 金澤秀子, 石川 真, 坂本千賀子, 岡野光夫, 綾野絵理, 檜垣 恵. がん温熱療法への応用を目的としたドラッグデリバリーシステムの開発. 第24回ライフサポート学会大会. 山口, 9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, 統計学
- 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. 研究内容

人は同じように見えても、ある人は病気になり、ある人は病気にならない。また同じ病名でも、病理組織像が同じでも、ある患者は治癒し、ある患者は不幸な転帰をたどる。これは、実験研究だけでは解明されないし、かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ、新しい臨床研究の分野を切り開くことにより、この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え、分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で、仮説設定, 研究デザイン, 研究計画書, データモニター, 統計ソフト (STATA) を用いての解析, 英語論文作成を体験する。並行して、週に1回のラボミーティングにより疫学, 生物統計学の基礎, プレゼンテーション能力, コミュニケーション能力, 英語能力を養わせる。

II. 研究課題

1. 介入研究
 - 1) ビタミンDを用いた二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験
 - 2) 小中学生を対象としたインフルエンザ発症予防試験
 - 3) 肺癌患者を対象とした術後再発予防試験 (ビタミンD受容体遺伝子解析含)
 - 4) 消化器癌患者を対象とした術後再発予防試験 (ビタミンD受容体遺伝子解析含)
 - 5) パーキンソン病神経症状改善試験 (ビタミンD受容体遺伝子解析含)
 - 6) アトピー性疾患発症抑制試験
2. 観察研究
 - 1) ビタミンD受容体遺伝子多型が腎不全患者の生命予後に及ぼす影響

- 2) ビタミンD受容体遺伝子多型が糖尿病患者の腎合併症に及ぼす影響
- 3) 頭頸部癌 EGFR 遺伝子変異と予後
- 4) 頭頸部癌ビタミンD受容体遺伝子多型と予後
- 5) 卵巣癌ビタミンD受容体遺伝子多型と予後
- 6) 臍帯血中ビタミンD濃度と出生時体重の関係
- 7) 双胎児研究
- 8) 癌の遺伝子チップ研究
3. 数理モデル
- 1) 新興感染症 (新型インフルエンザなど)

III. 教育活動

1. 平成20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

IV. 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20年度は臨床研究開発室が発足して実質7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21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) Etemadmoghadam D, deFazio A, Beroukhi R, Mermel C, George J, Getz G, Tothill R, Okamoto A, Raeder MB, Harnett P, Lade S, Akslen LA, Tinker AV, Locandro B, Alsop K, Chiew YE, Trafficante N, Fereday S, Johnson D, Fox S, Sellers W, Urashima M, Salvesen HB, Meyerson M, Bowtell

D; AOCs Study Group. Integrated genome-wide DNA copy number and expression analysis identifies distinct mechanisms of primary chemoresistance in ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15(4): 1417-27.

- 2) Omi H, Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Kawaguchi R, Umehara N, Sugiura K, Saito M, Kiyono T, Tanaka T. Establishment of an immortalized human extravillous trophoblast cell line by retroviral infection of E6/E7/hTERT and its transcriptional profile during hypoxia and reoxygenation. *Int J Mol Med* 2009; 23(2): 229-36.
- 3) Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Abe T. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke* 2009; 40(1): 313-6.
- 4) Yoshida Y, Goda K, Tajiri H, Urashima M, Yoshimura N, Kato T. Assessment of novel endoscopic techniques for visualizing superficial esophageal squamous cell carcinoma: autofluorescence and narrow-band imaging. *Dis Esophagus* 2009; 22(5): 439-46.
- 5) Kawasaki N, Suzuki Y, Urashima M, Nakayoshi T, Tsuboi K, Tanishima Y, Hanyu N, Kashiwagi H. Effect of gelatinization on gastric emptying and absorption. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(86-7): 1843-5.
- 6) Ogi S, Gotoh E, Uchiyama M, Fukuda K, Urashima M, Fukumitsu N. Influence of hilar deposition in the evaluation of the alveolar epithelial permeability on 99mTc-DTPA aerosol inhaled scintigraphy. *Jpn J Radiol* 2009; 27(1): 20-4.
- 7) 檜垣健二, 大谷彰一郎, 金 隆史, 増村京子, 原野雅生, 浦島正喜, 影本正之, 高田晋一, 松浦博夫. 進行乳癌に対するWeekly Paclitaxel Followed by FEC100療法開始時の治療効果の予測に関する検討. *癌と化療* 2008; 35(9): 1513-7.
- 8) 鈴木正彦, 浦島充佳, 橋本昌也, 荻 成行, 村上善勇, 伊藤保彦, 栗田 正, 松井和隆, 岡 尚省, 井上聖啓. パーキンソン病の心交感神経障害は寡動, 発症年齢, 罹病期間と相関する. *臨神経* 2008; 48(12): 1135.
- 9) 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. 異常3色覚と診断された先天赤緑色覚異常者におけるLanthony desaturated panel D-15 testの意義. *日視能訓練士協誌* 2008; 37: 109-14.
- 10) 岡本愛光, 浦島充佳, 二階堂孝, 高尾美穂, 斉藤美里, 高倉 聡, 矢内原臨, 山田恭輔, 磯西成治, 安田 允,

落合和徳, 田中忠夫. アレイ解析 臨床応用を目指して 漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析による Paclitaxel (PTX) 耐性関連遺伝子のスクリーニングとその臨床応用. *Cytometry Res* 2008; 18 (Suppl.): 48.

重症急性呼吸器症候群(SARS). *小児内科* 2008; 40 (7): 1206-22.

4) 浦島充佳. 実践フィールド・エビデミオロジー 演習 脳炎. *小児内科* 2008; 40(6): 1064-70.

II. 総 説

- 1) Nakayoshi T, Kawasaki N, Suzuki Y, Ura-shima M, Hanyu N, Yanaga K. Epidural analgesia and gastrointestinal motility after open abdominal surgery—a review. *J Smooth Muscle Res* 2008; 44 (2): 57-64.
- 2) 笠貫 宏(早稲田大学), 萩原誠久, 小川洋司, 志賀剛, 浦島充佳. 【大規模臨床試験 循環・代謝系を中心に】総論 医師主導型大規模臨床試験の現状と展望. *日臨* 2008; 66(増刊8 大規模臨床試験): 43-9.

III. 学会発表

- 1) 濱 孝憲, 浦島充佳, 湯坐有希, 須田稔士, 平澤良征, 岡野 晋, 清野洋一, 加藤孝邦. 頭頸部癌における上皮成長因子受容体(EGFR) 遺伝子変異の全長解析. 第32回日本頭頸部癌学会. 東京, 6月. [頭頸部癌 2008; 34(2): 177]
- 2) 渡部通章, 矢永勝彦, 浦島充佳, 忽滑谷和孝, 井上大輔, 共田光裕, 山崎一也, 石山 哲, 小田晃弘, 小菅誠, 衛藤 謙, 小川匡市, 柏木秀幸, 大木隆生. HADSによる大腸癌手術患者の精神的負担の分析とその時間的推移の検討. 第108回日本外科学会. 長崎, 5月. [日外会誌 2008; 109巻(臨増2): 377]
- 3) 作間未織, 浦島充佳. 胎児のアディポネクチン 妊婦の喫煙と出生体重との関連についての検討. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月. [日小児会誌 2009; 113(2): 302]
- 4) 濱 孝憲, 浦島充佳, 湯坐有希, 平澤良征, 須田稔士, 青木謙祐, 清野洋一, 加藤孝邦. 頭頸部扁平上皮癌における上皮成長因子受容体(EGFR) 遺伝子変異の解析と BAF3細胞を用いた薬剤感受性の検討. 第46回日本癌治療学会総会. 名古屋, 10月. [日癌治療会誌 2008; 43(2): 577]

V. その他

- 1) 浦島充佳. Clinical question 解決の方策 RCT と観察研究の役割 RCT vs. Population-based cohort study 大規模な医療データの蓄積システムが必要. *臨薬理* 2008; 39(Suppl.): S145.
- 2) 浦島充佳. 【小児疾患診療のための病態生理】EBM 基本的なことや注意すべきこと. *小児内科* 2008; 40(増刊): 36-8.
- 3) 浦島充佳. 実践フィールド・エビデミオロジー

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)
講師：成相 孝一 生殖生理学，実験外科学，
実験動物学一般

教育・研究概要

I. *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

近年の多岐にわたる医科学研究領域からの需要に対応するためには，未開発の遺伝的資源から実験動物を育成する必要があると着想し，従来の実験用マウスと遺伝的な隔たりが大きい日本産野生マウス (*Mus musculus molossinus*) から独自に育成した近交系の維持と改良，ならびに多様な実験動物確保のために非ネズミ亜科の *Phodopus* ハムスターからの実験用系統開発と，それらの有用性探索を行っている。日本産野生マウスは，一般に用いられる実験用マウスとは異なる亜種に分類され，従来の実験用マウスと異なる特性を多くもつ。当研究施設では，大阪府にて捕獲された野生個体から育成された近交系を維持しつつ，これを起源として，既存近交系をドナーあるいはレシピエントとしたコンジェニック系統あるいはコンソミック系統育成を試みている。育成されたコンソミック系統において，骨格あるいは代謝の異常が疑われる系統が得られており，現在解析中である。*Phodopus* ハムスターは，従来実験動物として用いられてきたシリアンハムスターとは別属の小型のハムスターであり，実験動物として好適な種である事が判明している。我々はすでに，この属のハムスターでは世界初となる近交系を確立した。現在さらに新たな近交系の育成，すでに確立した近交系を基礎にした改良系統の育成，遺伝的モデル動物の開発，生物学的基礎特性データの蓄積，新規突然変異の収集，突然変異原因遺伝子の探索，ならびにマイクロサテライトマーカーの開発を継続中である。また，生化学第二講座との共同研究として，独自に育成した日本産野生マウス由来近交系の一つ；MSKR をドナー系統に用い，ポリアミンの負の調節因子；アンチザイム 1 遺伝子 (以下 AZI) をノックアウトしたアレルをもつコンジェニック系統と，AZI ノックアウトアレルをもつ C57BL/6J 系統由来第 10 番染色体をもつコンソミック系統を完成した。これら遺伝的背景を変更した系統を用い

て AZI ノックアウトアレルのヘテロ接合体同志から産子を得ると，それぞれ異なった AZI ホモ接合体死亡率が観察される。現在この現象を生じさせる要因を探索中である。

II. 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等を行っている。

III. 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。

IV. 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応用されるが，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応用させたいと考えている。

「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 20 年度の実験動物研究施設利用登録者は 173 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。一方、医学科においては、2年生の機能系実習において動物の取り扱いに関するオリエンテーションを担当した。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) Ikeshima H, Wada A, Ishiwata K, Watanabe N, Saito S. Cloning and expression of cDNA for interleukin 4 from the MSKR inbred strain of *Mus musculus molossinus*. In Vivo 2009; 23(2): 277-80.
- 2) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M(Hiroshima University). A candidate gene approach for a black coat color mutation in the *Phodopus* Hamster. Exp Anim 2008; 57(3): S118.
- 3) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M(Hiroshima University). Sequencing of the tyrosinase gene in the albinotic *Phodopus campbelli*. Genes Genet Syst 2008; 83(6): 484.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 村田英則¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 湯浅 真¹⁾(¹⁾東京理大). 活性酸素種の排卵への関与について. 第49回日本哺乳動物卵子学会. 名古屋, 5月.
- 2) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). 黒色被毛突然変異 *Phodopus* ハムスターの原因遺伝子探索. 第55回日本実験動物学会総会. 仙台, 5月.
- 3) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli* の赤目白色被毛突然変異体における tyrosinase 遺伝子塩基配列. 日本遺伝学会第80回大会. 名古屋, 9月.
- 4) 成相孝一, 中村元彦, 富山僚子¹⁾, 竹下俊行¹⁾(¹⁾日医大), 湯浅 真(東京理大), 坪田昭人, 並木禎尚, 保科定頼, 藤瀬清隆, 金山喜一(日大), 川口里恵, 田中忠夫, 大川 清. 末梢循環血中の食細胞の除去は排卵を抑制する. 第27回日本生殖免疫学会. 富山, 12月.

- 5) 成相孝一. 内分泌・神経・免疫系からみる排卵の機序. 第6回月経関連医学研究会. 東京, 3月.

V. その他

- 1) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus* 属ハムスターの実験動物化—モデル動物候補としての突然変異収集—. 第100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：福田 国彦 放射線診断学
(兼任)

講師：吉沢 幸夫 放射線測定法，分子遺伝学

教育・研究概要

I. 黄色ブドウ球菌の病原因子の解析

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は代表的な院内感染菌であったが，90年代初めより医療行為と無関係な人に感染を起こす市中感染型 MRSA (CA-MRSA) が蔓延し始めた。CA-MRSA は，健康な人に感染症を引き起こす強い病原性を保有する他に，一部の β -ラクタム薬に感受性であること，パントン・バレンタイン・ロイコシジン (PVL) 毒素を産生する等の特徴をもっている。これらの株の由来を明らかにするため，CA-MRSA67株に溶原化している PVL 変換ファージを解析したところ，形態の異なる2種の PVL ファージが見いだされた。これら2種のファージと SCCmec 型の相関は見いだされず，PVL ファージが黄色ブドウ球菌に溶原化した後に，PVL 産生菌が SCCmec を獲得して MRSA になったと考えられた。

グリコペプチド系抗菌薬のひとつであるタイコプラニン[®]は， β -ラクタム薬との併用療法において良好な結果を示す。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 β -ラクタム薬の併用は相乗効果が期待される。しかし，バンコマイシンを用いた場合には，セフピロムやセフチゾキシムとの併用により拮抗現象が見られる。一方，これら PBP3 あるいは PBP4 への親和性が低い β -ラクタム薬との併用においてもタイコプラニンは拮抗現象を示さない。この原因として，タイコプラニンが第2の作用機序として細胞膜への作用を有する可能性が考えられる。我々は細胞膜に存在する ABCA トランスポーターをタイコプラニンの標的と想定し，ABCA 産生量変異株の作成を試みた。abcA 遺伝子は pbp4 遺伝子とプロモーター領域を共有しているために，abcA 遺伝子欠損株を作成すると PBP4 産生量に影響を与えてしまう。そこで，アンチセンス RNA 法により ABCA 産生量を減少させ，薬剤への感受性の変化を調べた。発現調節が可能なプロモーターとして xyl/tet プロモーターを用いて，その下流に PCR 法で作成した abcA 遺伝子のアンチセンス DNA を結合した。ア

ンヒドロテトラサイクリンによりアンチセンス RNA を発現誘導したところ，黄色ブドウ球菌 SH1000 株において，タイコプラニンへの感受性が1管分増加することが分かった。

II. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

クマムシは緩歩動物門に属する体長 0.5~0.8mm の微小動物で，放射線に高度耐性であることが知られている。慈恵大学・西新橋校舎周辺のコケより採取したチョウメイムシ科のクマムシ (Macrobotus) を X 線照射装置 (MBR-1520R，日立メディコテクノロジー) を用いて 10 匹ずつ 300Gy の X 線を照射した。照射前・照射終了5分後・2時間後にそれぞれの試料から DNA を抽出し，GenomiPhi V2 DNA Amplification kit (GE Healthcare) を用いて増幅した。増幅した DNA をアガロースゲル電気泳動法を用いて調べたところ，照射終了5分後のクマムシでは 500bp 前後の低分子量 DNA 断片が未照射クマムシの約 180% に増加していることが観察された。一方，照射終了2時間後に抽出した試料では，低分子量 DNA 断片は未照射クマムシの約 160% であった。照射後の時間経過により低分子量 DNA 断片の割合が減少し，それに伴い高分子量 DNA 断片が増加していることが観察され，クマムシは X 線により損傷を受けた DNA を短時間で修復していると考えられた。

III. 高屈折率セラミックを用いたチェレンコフ光測定

高屈折率透光性セラミック「ルミセラ」(村田製作所) を媒体として，¹⁴C から放射される軟 β 線をチェレンコフ計測により測定した。測定機としてマイクロプレート用液体シンチレーションカウンタ MicroBeta TriLux (Wallac-PerkinElmer) を用いて，フィルタカセットにセラミックと放射性試料を装着することにより，簡便に ¹⁴C の β 線を測定できた。この時，透光度の改善されたタイプ Z の計数効率率は 5% であった。

IV. 日常生活用品の放射化分析

金・銀・白金を添加したと称する基礎化粧品について，金属元素の含有量を中性子放射化分析法により定量した。化粧品 13 種を日本原子力研究機構の研究用原子炉 JRR-3 を用いて，熱中性子束 5.2×10^{13} (n/cm²・sec) で 10 分間照射した。照射後 2 日間冷却した後，Ge 半導体検出器で 300~30000 秒測定した。標準試料として，原子吸光用標準溶液と

岩石標準試料 (GSJ) JA-2, JR-2 を用いた。その結果 4 種類の試料から銀が, 7 種類の試料から白金が, 2 種類の試料から金が検出された。また, 明らかに亜鉛が含まれている試料が 1 試料あった。砒素濃度は全 13 試料で 2ppm 以下であることが確認された。

「点検・評価」

1. 施設

アイソトープ実験研究施設は, 本学における放射線同位元素 (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。2008 年度の使用実績は, 12 講座・研究室の 42 名, 2 カリキュラムの 17 名の合計 59 名 (うち女子 16 名) が 33 課題のもとに実験を行い, RI 受入 40 件, 譲渡 1 件, 使用量合計約 2.0GBq であった。

昨年度の定期検査・定期確認での口頭指導事項への対応として 1. 有機溶媒焼却装置を燃焼温度が測定できるよう改良および点検記録の整備 2. ガンマ線照射装置の点検記録・放射線の量の測定記録・使用記録の整備 3. 汚染検査記録の表題を「汚染の状況の測定記録」へ変更および測定の方法, 排気口, 排水口の汚染状況の欄を追加 4. 3 月毎の排気中放射能濃度限度を計算により確認等を行った。

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 β 核種モニタへの応用を検討している。測定可能な核種として ^{14}C の他に ^{63}Ni 等が考えられる。放射化学分析法を用いて, 金・銀・白金を添加したと称する基礎化粧品に含まれる金属元素を定性・定量し, 人体に影響を与える量は含まれていないことを明らかにした。

黄色ブドウ球菌を材料に病原因子の解析を行っている。黄色ブドウ球菌において, アンチセンス RNA 法を用いることにより遺伝子の発現を抑制できることを明らかにした。また, フェージを分離・精製する技術を用いて, 市中感染型 MRSA の保有する PVL 変換フェージを解析することにより, これらの菌株は複数の起源をもつことを明らかにした。ブドウ球菌の SCC $_{mec}$ 獲得機構を解明することが重要である。

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。X 線照射したクマムシから DNA を抽出し, アガロー

スゲル電気泳動法を用いて調べることにより, X 線により断片化した DNA が短時間の内に修復されていることが明らかになった。2008 年 6 月, 海洋研究開発機構の研究調査船「淡青丸」による第 KT-08-13 次研究航海に参加し, 東京湾・相模湾・太平洋黒潮流域において海水および水深 4,000m 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。

3. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年 10 回実施し 114 名が受講した。講座・研究室・カリキュラムの計 59 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 コース計 7 名が受講した。研究室配属 10 名が 2 週間実習を行った。一時立入者への教育訓練を 3 回行い, 17 名が受講した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ma XX¹⁾, Ito T¹⁾, Kondo Y¹⁾, Cho M¹⁾, Yoshizawa Y, Kaneko J²⁾, Katai A (Kinan General Hospital), Higashiide M (Kotobiken Medical Laboratories), Li S³⁾ (²Tohoku University), Hiramatsu K¹⁾ (¹Juntendo University). Two different Pantone-Valentine leukocidine phage lineages predominate in Japan. J Clin Microbiol 2008; 46(10): 3246-58.

III. 学会発表

- 1) Minowa H, Yoshizawa Y, Takiue M. Cherenkov counting of Carbon-14 using a translucent ceramic with high refractive index. Advances in Liquid Scintillation Spectrometry International Conference, 2008. Davos, May.
- 2) 古田悦子(お茶大), 箕輪はるか, 岡田往子(武蔵工大), 中原弘道(都立大). 化粧品の放射化分析. 2008 日本放射化学会年会・第 52 回放射化学討論会. 広島, 9 月.

過食性肥満モデルの OLETF ラット（♂, サンプリング時に 19 週齢, 12 匹）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 (EX2w), 4 週間に渡って 2 日に 1 回程度の運動を行う群 (EX4w) および対照群 (Cont) を設け, 全ての群において摂餌・飲水は自由摂取とした。脂肪組織の形態学的変化は, 摘出した組織をパラフィン包埋した後, ミクロトームを用いて薄切標本を作製し, HE 染色して脂肪細胞サイズの計測を行った。血中のアディポネクチン濃度は, 市販の ELISA キットを用いて測定した。

その結果, CON 群と比較して両運動群の体重は有意に減少し (CON: 530 ± 39 , EX-2w: 453 ± 12 , EX-4w: 449 ± 26 g, mean \pm SD, 両群とも CON と比較して $p < 0.01$), 腹部の総脂肪重量 (副睾丸周囲脂肪 + 後腹膜脂肪 + 腸管膜脂肪 + 大網周囲脂肪 + 腹部皮下脂肪) も有意に減少した (CON: 73.9 ± 11.6 , EX-2w: 42.7 ± 1.7 , EX-4w: 40.7 ± 15.2 g, 両群間とも $p < 0.01$)。また, 両運動療法は Cont 群と比較して脂肪細胞を小型化させたが, その程度は EX2w 群よりも EX4w 群で強い傾向が観察された。血中のアディポネクチン濃度は両運動療法によって有意に減少したが, EX4w 群の血中アディポネクチン濃度は EX2w と比較して高値に維持された。

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, 短い期間で急速に体重を減少させる運動プログラムよりも, 長い期間でゆっくりと体重を減少させる運動プログラムの方が好ましい可能性が示唆された。

「点検・評価」

教育活動として, 看護学科 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。本年度の研究業績は, 学会発表 4 題のみで原著論文が 0 編と残念な結果となった。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博. 抵抗運動の介入は筋萎縮に伴う myostatin の発現増大を抑制する. 第 45 回日本リハビリテーション医学会. 横浜, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2008; 45(Suppl.): S222]
- 2) 山内秀樹, 刈谷文彦(国際武道大学), 安保雅博. 非

荷重に伴う骨格筋 myostatin と PGC1 蛋白質の発現変化に対する抵抗運動の影響. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府, 9 月. [体力科学 2008; 57(6): 685]

- 3) 山内秀樹, 安保雅博, 木村真規¹⁾, 柴崎敏昭¹⁾(慶応大学). 閉経モデルラットにおける習慣的な運動は RANKL 発現を抑制し, 骨量低下を軽減する. 第 125 回成医学会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2008; 123(6): 321]
- 4) 木村真規¹⁾, 篠崎智一¹⁾, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭¹⁾(慶応大学). 運動療法時の体重減少速度の違いが脂肪組織と血中アディポネクチンに及ぼす影響. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府, 9 月. [体力科学 2008; 57(6): 744]

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. 重力強度にともなう体液分布の変化に関するデータ解析

微小重力環境の実験として航空機を利用したパラボリックフライトが用いられている。しかし，微小重力環境を作るには急上昇による高重力，その後の微小重力，機首を立て直すための高重力と数分間に重力が激しく変化する。このような重力が変化する環境で体液はどのような分布をとるのか，また20秒ほどの微小重力時には垂直方向の重力が0G近くになるため，通常では感じられない前後方向，左右方向の重力の変動も大きく影響する。

インピーダンスプレチスモを用い，胸部，腹部，大腿部，下腿部の4部位の体液量の指標となるインピーダンス値と，上下，左右，前後の重力値を115回のパラボリックフライトで記録したデータについて解析を行った。解析は1回のパラボリックフライトで微小重力フェーズとその前後合わせて3分間のデータを用いた。この3分間には水平飛行の1G，高重力，微小重力，高重力，1Gのデータが含まれる。被験者の体位は日を変えて，座位と臥位で測定した。臥位では機首方向に頭を向けた場合と足を向けた場合の測定をし，微小重力での頭から足（または足から頭）方向（機体の前後方向）にかかる重力の影響も検討した。

微小重力から2Gの重力強度の変化に対する体液移動は，座位では，重力が頭から足方向へ変化するため，重力と体液量は胸部では負の相関，腹部・下腿部では正の相関が見られ，大腿部では変化が見られなかった。大腿部で変化が見られなかった原因は，座位では大腿部は床面と水平になっているため，重力が垂直方向へ変化しても体液が移動しないためと考えられる。臥位の状態では，頭から足へかかる重力変化は少なく，胸から背中への重力変化があっても頭から足への体液移動は少なく，重力強度と体液量の相関は見られなかった。

これらのことより，座位では頭から足方向への重力が変化するため，体液は重力強度に比例し上半身

から下半身に移動することが示唆された。臥位では頭から足方向への重力変化が少なく体液は移動しなかったことが示唆された。つまり頭から足方向への重力変化が体液を移動させる要因となっていることが示唆された。

II. ヒトのストレスに関する研究

ヒトのストレスと Adrenergic receptor (neuron) をキーワードに，以下の研究を行った。

1. 血小板膜 α_{2A} -adrenergic receptor: ストレス関連疾患の，心筋梗塞，脳梗塞は血管内血栓形成が発症の引き金となる。そこで，ヒトにストレスを負荷した際の血小板凝集能変化から，疾患発症を予測する手法を構築した。

2. 視床下部—交感神経—副腎髄質系: 心拍数は延髄循環中枢で調節されるが，ストレス負荷時には青斑核—延髄の adrenergic neuron を介してそのリズム (heart rate variability) が変わる。そこで，ヒト心拍数の周波数解析から，循環系のストレス反応を評価した。

III. 慈恵大学医学部医学科新入生のコンピュータ習熟度に関するアンケート調査

医学科1年生（新入生）のコンピュータ操作に対する習熟度はまちまちである。これは高校までのコンピュータ（情報）教育が学校によりその内容が異なっているからと思われる。そこで，入学時にどの程度コンピュータに対して習熟しているかをコース：「医療情報・EBM I」（2006年までは臨床疫学 I）ユニット：「コンピュータ演習（情報科学）」の講義中にアンケート調査を実施し解析した。

2002年から2008年の7年間，1年生のコンピュータ演習の講義初日にアンケート調査を行なった。2004年からは講義最終日も同様のアンケート調査を行なった。

アンケート内容は，コンピュータの使用経験，ワープロ，表計算，インターネットなどの利用経験，キーボードが打てるかなどの技術的な項目と，コンピュータや統計用語に関する項目，電子メールアドレスを取得しているかについて紙面による調査を行なった。また，2008年にはネットワークを利用した e-learning システムによる同様のアンケート調査を行った。

2006年まではコンピュータをまったく利用したことがない学生が5%ほどいたが，2007年以降は全員が高校までにコンピュータを利用している。インターネットの利用に関しては2002年から80%以上

の学生が利用している。しかし、ワープロや表計算に関しては2005年までは半数以下の学生しか利用していないが、2008年には60%以上の学生が入学前に利用している。講義後のアンケートではすべての学生に教育効果があり、Word, Excel, PowerPoint, メールを送受信, ファイルの添付ができるようになっている。

新入生のコンピュータに対する習熟度は個人差があり、いまだに新入生全員が大学生活に必要なレベルに達していない。1年生前期のリテラシー教育により全員を必要最低限のレベルに引き上げることができる。

IV. 教育に関して

1. 医学科1年 医療情報・EBM I: コンピュータ, インターネットの仕組みを理解させ, 学生が必要なレポート, 発表原稿の作成, メールを送受信など最低限必要なレベルの技術を習得させた。

2. 医学科1年 医学総論演習: ヒトの生体反応・調節機能に関して, 実習を行った。人体の反応を直に観察することで, 医学に対する興味を喚起すべく工夫した。

3. 医学科3年 医学統計演習: 実際の医学データを用いて演習した。データ形式と使用する統計手法, グラフ表現など, 実践的な内容に焦点を絞って指導した。

「点検・評価」

1. 研究について

宇宙航空医学研究では航空機, ベッドレスト実験で得られたデータの解析と, 空間識測定装置開発などの研究を行ない, 成果をあげている。

ストレス研究では我々が用いた新しい血小板凝集能測定法について, 正常値, 正常値に影響する因子などについて論文報告し, 今後の研究の基本を築いた。また, ストレス反応の客観的評価手法を確立し, 複数の学会で報告し評価を得た。

2. 教育について

教育面では, 医学科6年生の選択実習, 3年生の医学統計学演習, 症候学演習, 研究室配属, 2年生の機能系実習, 臨床疫学II, 基礎医科学II, 1年生の医療情報・EBM I (コンピュータ演習), 医学総論I演習, 教養ゼミなどの講義および演習を担当した。また, 看護学科, 慈恵看護専門学校, 慈恵第三看護専門学校, 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・演習を行った。

コンピュータリテラシー教育においては, すべての学生がコンピュータの使用方法を理解し, レポート, 発表用原稿, メールやり取りなど学生生活に必要な最低レベルの技術を習得し得た。また, 生体調節機能を知ると同時に, それが失われた病的状態の不都合さを感じ, 2年次以降の医学学習につながる教育や, 統計手法の必要性, 簡便性に関して楽しく学習し, 今後の診療・研究に役立てたいという意欲を喚起した。

このように教育面に関しては教育成果をあげている。

このほかに, 医学科1, 2年生の学生生活アドバイザーとして学生と会食し, 学校生活, 学業などについて話し合いを行った。

3. その他

社会的活動としては, 日本宇宙航空環境医学会の理事長を栗原, 事務局長を須藤が務め, 学会運営, 事務, 会計などの作業を通して, 学会に対する貢献をした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hida K¹⁾, Nomura Y¹⁾, Igarashi M¹⁾, Sudoh M, Tada A (Japan Aerospace Exploration Agency), Sugiyama Y (Kido Hospital), Shigihara S¹⁾, Ikeda M¹⁾ (¹⁾Nihon University). Optokinetic nystagmus and after-nystagmus during a 6 hour bedrest study. *Acta Otolaryngol* 2008; 128(7): 761-7.
- 2) 佐藤金夫, 清水美衣, 小原さおり, 後藤秀之, 佐野将也, 山崎昌子, 豊島裕子, 山本正博. アンケートに見る血小板凝集能検査測定法の現状—血小板凝集能検査の標準化に向けて—. *日検血会誌* 2008; 9(2): 167-77.

III. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 石田航太, 石井洵平, 高野光司. 心拍変動によるストレス反応評価. 第105回日本内科学会講演会. 東京, 4月. [日内会誌 2008; 97(Supplement): 231]
- 2) 須藤正道, 小松一祐, 松島雅人, 福島 統, 田嶋尚子, 栗原 敏. 慈恵大学医学部医学科新入生のコンピュータ習熟度に関するアンケート調査結果. 第125回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) 豊島裕子, 木村直史. 心拍変動によるストレス反応評価—情動表出と主観的体験の測定—. 第61回日本自律神経学会総会. 横浜, 11月. [自律神経 2009; 46(2): 124]
- 4) 須藤正道, 大平充宣¹⁾, 河野史倫¹⁾ (¹⁾大阪大学), 多田

章(宇宙航空研究開発機構 SST プロジェクト), 杉山由樹(木戸病院), 野村泰之²⁾, 肥田和江^{(2)日本大学}, 栗原 敏. 重力強度にともなう体液分布の変化. 第54回日本宇宙航空環境医学会大会. 東京, 11月. [宇宙航空環境医 2008; 45(4): 116]

5) 池田 稔¹⁾, 野村泰之¹⁾, 戸井輝夫¹⁾, 増田 毅¹⁾, 平井良治¹⁾, 肥田和恵¹⁾, 嶋原俊太郎¹⁾, 池田 稔¹⁾, 岩崎賢一¹⁾ (^{1)日本大学}), 須藤正道. 前庭脊髄歩行反射と適応動態について; ヴァーチャル刺激による変化. 第54回日本宇宙航空環境医学会大会. 東京, 11月. [宇宙航空環境医 2008; 45(4): 151]

6) 野村泰之¹⁾, 池田篤生¹⁾, 戸井輝夫¹⁾, 増田 毅¹⁾, 平井良治¹⁾, 肥田和江¹⁾, 嶋原俊太郎¹⁾, 池田 稔¹⁾, 岩崎賢一¹⁾ (^{1)日本大学}), 須藤正道, Bloomberg J(NASA). 前庭脊髄歩行反射と適応動態について; 視覚刺激による変化. 第54回日本宇宙航空環境医学会大会. 東京, 11月. [宇宙航空環境医 2008; 45(4): 150]

スポーツ医学研究室

教授: 丸毛 啓史 膝関節外科
(整形外科兼任)
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
非常勤講師: 舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ
(整形外科兼任) 傷害

教育・研究概要

プロフェッショナルを含む競技選手, 日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家, さらに学校の部活動やスポーツクラブに従事する成長期の選手を中心に研究を継続している。

1. スポーツ従事者における肩鎖関節完全脱臼に対して保存療法を行い, その有用性について検討した。

2. プロフットサルチームと提携し, 年間を通じてメディカルサポートを行い, その結果から, 競技特異性を有する傷害やその対応について検討を行った。

3. 自転車ロード競技に関して, レース期間中の救急対応, 年間を通じたメディカルサポート, さらにドーピングコントロールの実際とその問題点などについて検討した。

4. フィギアスケートにおける傷害の特徴について検討した。

「点検・評価」

なし

研究業績

I. 原著論文

- 1) 舟崎裕記, 丸毛啓史, 吉田 衛, 菅 巖, 笠間憲太郎. 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. 日整外スポーツ医会誌 2008; 28(4): 290-4.
- 2) 牛島史雄, 白石 稔, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 岩城久雄, 石井美紀, 丸毛啓史. フットサルにおけるスポーツ傷害の特徴-Fリーグ所属チームにおける傷害の検討から-. 体力科学 2008; 57(6): 949.
- 3) 白石 稔, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 牛島史雄, 岩城久雄, 石井美紀, 丸毛啓史. 勝利を目指したフットサルのクラブ組織作り-医療サポートの観点から-. 体力科学 2008; 57(6): 950.

III. 学会発表

- 1) 舟崎裕記, 油井直子, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 岩間 徹, 丸毛啓史. ボクサーに生じた肩甲骨関節窩の骨軟骨損傷に対する関節鏡視下手術. 第34回日本整形外科スポーツ医学会. 東京, 7月.
- 2) 白石 稔, 牛島史雄, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 岩城久雄, 丸毛啓史. 日本フットサルリーグ(Fリーグ)の医療事情. 第34回日本整形外科スポーツ医学会. 東京, 7月.
- 3) 牛島史雄, 白石 稔, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 岩城久雄, 丸毛啓史. Fリーグに所属するフットサルチームにおける1シーズンの傷害の検討. 第34回日本整形外科スポーツ医学会. 東京, 7月.
- 4) 白石 稔, 牛島史雄, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 岩城久雄, 石井美紀, 丸毛啓史. 勝利を目指したフットサルのクラブ組織作り-医療サポートの観点から-. 第63回日本体力医学会大会. 大分, 9月.
- 5) 牛島史雄, 白石 稔, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 岩城久雄, 石井美紀, 丸毛啓史. フットサルにおけるスポーツ傷害の特徴-Fリーグ所属チームにおける傷害の検討から-. 第63回日本体力医学会大会. 大分, 9月.
- 6) 牛島史雄, 白石 稔, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 岩城久雄, 丸毛啓史. フットサルクラブにおけるシーズンを通じたメディカルサポート. 第125回成医学会総会. 東京, 10月.
- 7) 舟崎裕記, 岩間 徹, 小田治男, 油井直子, 林 大輝, 石井美紀, 佐藤美弥子, 丸毛啓史. サッカーのキック動作における骨盤の3次元動作解析-第1報-. 第19回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 8) 白石 稔, 立石智彦, 油井直子, 森本祐介, 牛島史雄, 岩城久雄, 石井美紀, 丸毛啓史. フットサルにおける足関節・足部のスポーツ傷害の特徴. 第19回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 9) 牛島史雄, 小川 矛, 池本則之, 槌野正裕, 木村淳一, 佐藤朋之, 木田幸子, 倉野久美, 三好敢太, 白石 稔. サッカークラブのメディカルチェックにおける血液検査の検討. 第19回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 10) 油井直子, 窪田 誠, 舟崎裕記, 丸毛啓史, 白石 稔, 牛島史雄, 石井美紀, 佐藤美弥子. フィギュアスケート選手の外傷・障害発生の特徴について. 第19回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 11) 牛島史雄, 白石 稔, 丸毛啓史. 複数競技におけるドーピングコントロールの経験. 第21回九州・山口スポーツ医・科学研究会. 福岡, 12月.

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
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)
講師：川瀬 和美 乳腺外科学
(外科学より出向)

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っている。

教育・研究概要

I. 特定保健指導

平成20年度から、特定健康診査・特定保健指導が実施された。特定健康診査は、メタボリックシンドロームに着目した健康診査である。特定保健指導では、このメタボリックシンドロームを改善することを最大目標としている。そこで、どれだけの体重減量が、メタボリックシンドロームの構成因子である、高血圧、脂質異常、糖代謝異常にどの程度の改善効果があるのかを検証した。

II. 減量による高血圧の改善

減量前血圧のレベルにより130～140mmHg群、140～149mmHg群、150～159mmHg、160mmHg以上群に分類し、1年間の体重減少量を(1)0kg以下、(2)0超～3kg未満、(3)3kg以上の3群に分け、改善する割合を算出した。体重減量の大きさに比例して、130mmHg未満になる率が高率であった。しかしその効果は、減量前血圧が高値であるほど効果が弱まり、150mmHg以上では、130mmHg未満になる率は20%以下であった。受診勧奨判定値(140mmHg以上)を軽度を超えていても、3kg以上の減量により、十分に保健指導判定値(130mmHg)未満へ脱却し、メタボリックシンドロームのレベルも軽い段階に以降し得るが、150mmHg以上では薬物治療が必要である可能性が

高くなる。同様に、拡張期血圧については、85～94mmHgでは、3kg以上の減量で、85mmHg未満を達成の期待が高いが、95mmHg以上では1年間で達成することは難しいことがわかった。

III. 減量による脂質改善

中性脂肪は、150mg/dL未満が管理目標値である。150～399mg/dLでは、3kg以上の減量により、69%が1年後150mg/dL未満となるが、400mg/dL以上ではその達成率は著しく低かった。HDLコレステロールは、40mg/dL以上が目標となる。30～39mg/dLの者は、約50%が3kg以上の減量により目標を達成しえた。しかし、29mg/dL以下ではその達成率は著しく低かった。

IV. 減量による血糖改善

空腹時血糖は110mg/dL未満が目標となる。110～126mg/dLの者は、3kg以上の減量により50%が1年後目標値を達成しようが、140mg/dL以上では困難であった。

「点検・評価」

平成20年度から、特定健康診査、特定保健指導が開始された。新橋健診センター所長和田高士は、厚生労働省発行の食生活改善指導担当者研修者のための指導テキスト作成委員に選出され、テキスト作成という重要な任務を遂行しえた。また国立保健科学院の生活習慣病対策・保健指導に関する企画・運営・技術研修を修了し、特定保健指導の指導者教育にかかわる資格者にも認定された。

予防医学の観点から、メタボリックシンドロームの改善は重要な課題となる。そこで、体重減量による効果を中心に研究を進めた。

2008年より医師不足により、十分な研究業績があげられていない。しかしながら、センターに勤務する保健師教育には、特定保健指導実施にむけて、十分な教育をしえた。また、日本人間ドック学会の研修会にも参加して、5名の人間ドック健診情報管理指導士が誕生した。

新橋健診センターは、日本で最初(1999年)に

人間ドックに腹囲測定を導入した機関である。これまで10年にわたり膨大なデータが蓄積された。しかしながらこれらのデータをまだ十分な解析していないため、今後の課題としたい。また、ドック受診者のデータについてもデータの蓄積がなされているので、これらデータのデータベース化とその解析を順次開始する予定である。

晴海トリートメントクリニックの検診センターでは、メタボリックシンドローム特に糖尿病、インスリン抵抗性に関わる臨床指標を検討することを目的として、血中インスリン、微量CRPについての試験研究を臨床疫学研究として開始し、今後この解析を行う予定である。

研究実績

I. 原著論文

- 1) Oikawa T, Kamiya A, Kakinuma S, Zeniya M, Nishinakamura R, Tajiri H, Nakauchi H. Sall4 regulates cell fate decision in fetal hepatic stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2009; 136(3): 1000-11.
- 2) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1): 169-76.
- 3) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G; Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatology Res* 2008; 38(6): 557-64.
- 4) 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, overexpressed in hepatocellular carcinoma, is regulated transcriptionally by β -catenin/TCF. *Cancer Sci* 2008; 99(6): 1139-46.
- 5) Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, Tabei I, Kawase K, Toriumi Y, Fukushima H, Uchida K. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer. *Oncol Rep* 2009; 21(2): 413-7.
- 6) Nogi H, Kobayashi T, Tabei I, Kawase K, Toriumi Y, Suzuki M, Morikawa T, Uchida K. The predictive value of PgR and HER-2 for response to primary systemic chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(4): 340-4.
- 7) Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer* 2008; 15(2): 165-8.
- 8) Uchida K, Fukushima H, Toriumi Y, Kawase K, Tabei I, Yamashita A, Nogi H. Mammary ductoscopy: current issues and perspectives. *Breast Cancer* 2009; 16(2): 93-6.
- 9) 田中 篤(帝京大), 高橋宏樹, 根津佐江子, 上野義之, 菊池健太郎, 渋谷明隆, 大平弘正, 銭谷幹男, Montali L, Invernizzi P, 滝川一. 日本人 PBC 患者における Fisk Fatigue Severity Score (FFSS) 日本語版の妥当性の検証. *肝臓* 2009; 50(2): 51-9.
- 10) 銭谷幹男, 和田高士. 脂肪性肝障害の現況. *松仁会医学誌* 2008; 47(1): 1-8.
- 11) 高橋宏樹, 銭谷幹男. 小児の自己免疫性肝炎 疫学, 診断, 治療. *肝臓* 2008; 49(5): 179-82.
- 12) 庄司進一, 安達 勇, 赤林 朗, 安部睦美, 井田栄一, 石井千賀子, 石原辰彦, 家田秀明, 井手 宏, 太田恵一朗, 大田人可, 長田京子, 倉持雅代, 黒井克昌, 小松万喜子, 近藤 仁, 小泉俊三, 後藤英司, 佐藤 健, 斎藤龍生, 佐藤禮子, 白土辰子, 銭谷幹男, 冨田英津子, 中木高夫, 奈良信雄, 西山玲子, 西立野研二, 西村幸祐, 長谷川朝子, 長谷方人, 原 敬, 比嘉勇人, 二見喜太郎, 松原貴子, 松崎圭祐, 宮本祐一, 山形謙二, 安井 猛, 若村智子, 渡辺孝子, 渡辺 敏, 卒前・卒後緩和ケア・カリキュラム提言プロジェクト. 緩和ケア・カリキュラム提言. *医教育* 2008; 39(5): 333-3.
- 13) 青木孝彦, 板垣宗徳, 玉城成雄, 相良憲彦, 石川智久, 銭谷幹男, 田尻久雄. 診断に苦慮した高齢男性の自己免疫性肝炎の1例. *医と薬学* 2008; 60(1): 46-51.
- 14) 田中忠夫, 杉浦健太郎, 和田誠司, 梅原永能, 川口里恵, 高橋絵里, 野澤幸代, 林 博, 杉本公平, 大浦訓章, 恩田威一. 【発達期における骨格系と脳脊髄液循環動態の発生的特性に基づく高次脳脊髄機能障害の治療および総合医療に関する研究】 妊娠早期での診断を目指した二分脊椎症胎児のスクリーニング 1. 生殖補助医療による妊娠が母体血清マーカー値に及ぼす影響の検討 2. 妊娠早期における二分脊椎症胎児検出のア

ルゴリズムの検討 母体血清マーカーテストと超音波検査の組み合わせ. 小児の脳神 2009; 34(1): 30-4.

- 15) 和田高士. 特集: 特定保健指導のスタートにあたって 栄養管理士・栄養士への期待と課題 2. 日本人間ドック学会の立場から. 日本栄養士会雑誌 2008; 51(4): 8-10.
- 16) 和田高士. 生活習慣病の全治・完治の定義. 日医新報 2008; 4416: 94-5.
- 17) 山本瑠伊, 川口里恵, 斉藤幸代, 石渡 巖, 梅原永能, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 妊娠により急激に増大した外陰部血管腫合併妊娠の1例. 日産婦東京会誌 2008; 57(4): 491-4.

II. 総 説

- 1) 銭谷幹男. 【肝臓病のすべて】肝臓病の治療 自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変の治療. からだの科学 2008; 258: 124-7.
- 2) 高橋宏樹, 銭谷幹男. 【自己免疫性肝臓病疾患 最新知見】自己免疫性肝炎の診断と治療 現況と問題点. 医のあゆみ 2009; 228(9): 879-83.
- 3) 高橋宏樹, 佐伯千里, 中野真範, 銭谷幹男. 【肝臓領域の樹状細胞研究を究めるために】肝疾患領域の臨床と樹状細胞 病態を究めるために 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変症の発症・進展への樹状細胞の関与. 肝・胆・膵 2009; 58(2): 233-40.
- 4) 山口いづみ, 近藤敏江, 斎木良明, 阪本要一. 小型デジタル尿糖計の性能評価 同時再現性と共存物質の影響および臨床用尿糖検査機との相関性. 臨検 2009; 53(2): 237-42.
- 5) 阪本要一. 【糖尿病療養指導に役立つ 糖尿病と患者ケア Q&A】合併症の予防と対策 糖尿病性昏睡(高血糖・低血糖) 低血糖昏睡について教えてください. ナーシングケア Q&A 2008; 26: 144-5.
- 6) 山口いづみ, 西村理明, 阪本要一. 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病治療学の進歩 糖尿病治療概論 1型糖尿病治療の基本理念 1型糖尿病における薬物療法の意義とその実際. 日臨 2008; 66(増刊7: 新時代の糖尿病学 3): 126-31.
- 7) 和田高士. 【高血圧診療ガイド 押さえておきたい JSH2009のポイントと実践のコツ!】特定健診・指導では血圧に対してどうアドバイスすべきか. 治療 2009; 91(3): 507-13.
- 8) 和田高士. 【肥満へのアプローチ】特定健診・特定保健指導 自治体による特定健診・特定保健指導. 治療 2008; 90(5): 1801-5.
- 9) 和田高士, 池田義雄. 【メタボリックシンドロームと生理検査】身体測定の正しい方法 身長, 体重, 腹囲, 体脂肪, 血圧などの測定法とその意義. Med Technol 2009; 37(1): 18-22.

- 10) 大浦訓章, 芳岡瑠伊, 永田知映, 川口里恵, 和田誠司, 杉浦健太郎, 恩田威一, 田中忠夫. 【周産期臨床検査のポイント】産科編 母体血清マーカー検査. 周産期医 2008; 38(増刊): 22-6.

III. 学会発表

- 1) Oikawa T, Kamiya A, Kakinuma S, Zeniya M, Nishinakamura R, Nakauchi, Tajiri H. Sall4 regulates cell fate decision in fetal hepatoblasts. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, Nov. [Hepatology 2008; 48(4 Suppl): 617A-8A]
- 2) Saeki C, Nakano M, Takahashi H, Oikawa T, Kuniyasu Y, Honma S, Zeniya M. Increased intrahepatic FOXP3 positive TREG may participate in the natural occurring recovery of experimental autoimmune hepatitis. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, Nov. [Hepatology 2008; 48(4 Suppl): 997A]
- 3) Takahashi H, Nakano M, Saeki C, Oikawa T, Kuniyasu Y, Zeniya M. Reciprocal changes of TR1 and TH17 are involved in the pathogenesis of autoimmune liver diseases. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, Nov. [Hepatology 2008; 48(4 Suppl): 1091A]
- 4) 林真由理, 和田高士, 銭谷幹男, 浦島充佳. 脂肪肝症例の生活習慣解析 形成因子, 抑制因子について. 第105回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月. [日内会誌 2008; 97(臨増): 130]
- 5) 國安祐史, 高橋宏樹, Mehal W, 穂刈厚史, 石川智久, 田尻久雄, 銭谷幹男. 肝臓における活性化 CD8⁺ T細胞の抗原特異的 Stunning の誘導. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月. [肝臓 2008; 49(Suppl. 1): A152]
- 6) 高橋宏樹, 玉城成雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝疾患研究に創流を求めて 自己免疫性肝炎の発症機構と病態. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月. [肝臓 2008; 49(Suppl. 1): A18]
- 7) 高橋宏樹, 中野真範, 佐伯千里, 石黒晴哉, 木下晃吉, 玉城成雄, 國安祐史, 小池和彦, 穂刈厚史, 石川智久, 渡辺文時, 田尻久雄, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変症における IL-10 産生性 Tr1 および Th17 の動態の解析. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月. [肝臓 2008; 49(Suppl. 1): A185]
- 8) 和田高士. メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)と特定健診・特定保健指導. 第36回リハビリテーション特別研修会. 松山, 7月.

- 9) 和田高士. 実際の特定保健指導実施数は予測の3割. 第49回日本人間ドック学会学術大会. 徳島, 9月. [人間ドック 2008; 23(2): 369]
- 10) 和田高士, 長谷川泰隆, 大崎高伸, 伴 秀行, 横井浩文, 蓮田真由理. 体重減少による脂質の改善効果. 第49回日本人間ドック学会学術大会. 徳島, 9月. [人間ドック 2008; 23(2): 362]
- 11) 蓮田真由理, 長谷川泰隆, 大崎高伸, 伴 秀行, 横井浩文, 和田高士. 体重減少による血圧の改善効果. 第49回日本人間ドック学会学術大会. 徳島, 9月. [人間ドック 2008; 23(2): 361]
- 12) 石黒晴哉, 石川智久, 銭谷幹男, 穂苅厚史, 青木孝彦, 木下晃吉, 玉城成雄, 小池和彦, 渡辺文時, 高橋宏樹, 田尻久雄. 企業健診における高感度CRP測定意義と肝機能検査との比較検討. 第50回日本消化器病学会大会. 東京, 10月. [日消誌 2008; 105(臨増): A847]
- 13) 伊藤恭子, 和田高士, 田尻久雄, 銭谷幹男. FSSG問診票を用いた潜在性GERDのスクリーニングと予知因子の同定. 第50回日本消化器病学会大会. 東京, 10月. [日消誌 2008; 105(臨増): A742]
- 14) 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸²⁾, 伴 秀行³⁾(日立製作所), 和田高士. 腹囲変化と体重変化の関係. 第29回日本肥満学会. 大分, 10月. [肥満研 2008; 14(Suppl.): 245]
- 15) 恩田威一, 横田邦信, 田中忠夫. 悪阻の発症機序とその軽減方法の検討. 第24回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 高崎, 11月. [糖尿病と妊娠 2008; 8(2): S-70]
- 16) 和田高士. いわゆるメタボ健診の実際と問題点 肥満指導. 第43回日本成人病(生活習慣病)学会. 東京, 1月. [日成人病(生活習慣病)会誌 2009; 35: 43]

IV. 著 書

- 1) 銭谷幹男. 腎不全(透析中). 銭谷幹男, 八橋 弘, 柴田実編. そこが知りたいC型肝炎のベスト治療: インターフェロンを中心に. 東京: 医学書院, 2008. p.100-1.
- 2) 銭谷幹男. 7. 自己免疫性肝疾患 E. 肝疾患各論. 柴田 実, 八橋 弘, 石川哲也編. 肝疾患レジデントマニュアル. 第2版. 東京: 医学書院, 2008. p.314-27.
- 3) 穂苅厚史, 銭谷幹男. 4. 免疫学的検査 A. 自己抗体 抗平滑筋抗体, 抗LKM-1抗体, 抗胃抗体. 和田攻大, 久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義編. 臨床検査ガイド 2009~2010: 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, 2009. p.697-8, 699-700.
- 4) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎他. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨総編集. 医学書院医学大辞典. 第2版. 東

京: 医学書院, 2009.

- 5) 和田高士. 問診票. 富野康日己, 久代登志男編. 特定健診・メタボリックシンドロームの基準値. 東京: 南江堂, 2009. p.12-7.

V. その他

- 1) 和田高士. 健康診断のすすめ. 橋本信也編. 現代の養生訓. 東京: 中央法規出版, 2008. p.236-44.

医 学 科 国 領 校

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

教育：初年次医学生および看護学生を対象とした通年・共修科目「日本語表現法」を担当した。日本語を用いて他者とコミュニケーションをとる上で必要な基礎的力（スピーチ、レポート作成、敬語、傾聴法など）に焦点を当てた教育を行った。

研究：以下の分野の研究を行った。

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. 日本の患者がIC説明文書をどの程度理解しているのか、わかりやすさや安心感についてどのような評価をしているのかを明らかにするために、実際に日本の医療機関で使われているIC説明文書を対象として、一般市民の理解度や評価（わかりやすさ・安心感など）を調べ分析した。

2. IC説明文書に対する患者の認識と医療従事者の認識の間のずれについて検討した。このために、IC説明文書に対する患者の理解度や評価（わかりやすさ・安心感など）と、それに対する医療従事者の推測を調べ、両者を比較した。

II. 医療コミュニケーションとジェンダーに関する研究

1. 医療コミュニケーションに医師のジェンダーが与える影響を明らかにする目的で、OSCE医療面接ステーションにおける両者の医療面接を録画したビデオを、医療コミュニケーションを量的に解析する方法である“The Roter Interaction Analysis Method (RIAS)”を用いて分析した。

「点検・評価」

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. 平成20年度科学研究費（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）の助成を受けた。

2. 原著論文「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度とわかりやすさ・安心感の評価」医療の質・安全学会誌，医療の質・安全学会，vol.2（4），平成20年，365-77ページ。（邑本俊亮と共著）

3. 原著論文「インフォームド・コンセント説明文書についての患者の理解度・評価と医療者の推測」日本保健医療行動科学会年報，日本保健医療行動科学会 vol.23，平成20年，120-32ページ。（邑本俊亮と共著）

4. 口頭発表「インフォームド・コンセントのための説明文書のわかりやすさ，安心感と患者の文書理解，評価同意行動の関係」医療の質・安全学会第3回大会（東京ビッグサイト），平成20年11月

II. 医療コミュニケーションとジェンダーに関する研究

1. 口頭発表「ジェンダーによるコミュニケーションの違い-RIASによる医学部4年OSCEの分析」第40回日本医学教育学会（東京医科大学），平成20年7月

2. 「Gender Effects on Students' Communication Style in OSCE Medical Interviews」European Association for Communication in Health (Oslo)，平成20年9月

III. その他

1. 著書「暴言・暴力を予防する患者とのコミュニケーション」和田耕治（編）『ストップ！病医院の暴言・暴力対策ハンドブック』，メジカルビュー社，東京，平成20年7月，83-7ページ。（和田耕治ほかと共著）

2. 話題提供者「医療現場のコミュニケーション-患者と医師のコミュニケーションを中心に-」第61回東北心理学会 シンポジウム「コミュニケーションの現場」（東北大学）。平成20年7月

研究業績

I. 原著論文

1) 野呂幾久子，邑本俊亮. インフォームド・コンセント説明文書についての患者の理解度・評価と医療者の推測. 日保健医療行動会報 2008；23：119-32.

2) 野呂幾久子，邑本俊亮. 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度とわかりやす

さ・安心感の評価。医療の質・安全会誌 2007; 2(4): 365-77.

III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子, 邑本俊亮. インフォームド・コンセントのための説明文書のわかりやすさ, 安心感と患者の文書理解, 評価同意行動の関係. 医療の質・安全学会第3回大会. 東京, 11月.
- 2) Noro I, Abe K(Gifu University). Gender effects on students' communication style in OSCE medical interviews. International Conference on Communication in Healthcare 2008. Oslo, Sept.
- 3) 野呂幾久子. 医療現場のコミュニケーション-患者と医師のコミュニケーションを中心に-. 東北心理学会第61回大会. 仙台, 7月.
- 4) 野呂幾久子, 阿部恵子. ジェンダーによるコミュニケーションの違い-RIASによる医学部4年OSCEの分析. 第40回日本医学教育学会大会. 東京, 7月.

IV. 著書

- 1) 野呂幾久子. 暴言・暴力を予防する患者とのコミュニケーション. 相澤好治監修, 和田耕治編. ストップ! 病医院の暴言・暴力対策ハンドブック: 医療機関における安全で安心な医療環境づくりのために. 東京: メジカルビュー社, 2008. p.83-7.

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, 財政議会主義, 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. 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21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。

III. 公の構造変化

日本学術会議の第21期連携会員として法学委員会の「公の構造変化分科会」に所属して活動してきた。

「点検・評価」

上記テーマについて, 研究業績欄記載の通りの研究成果を公表してきた。さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小沢隆一. シリーズ憲法2: 政治活動の自由と民主主義の現在. 日本の科学者 2008; 43(7): 42-7.
- 2) 小沢隆一. 「武力なき平和」の法戦略. 法律時報増刊: 改憲・改革と法 2008; 257-62.

II. 総説

- 1) 小沢隆一. 予算の不成立と予算の不足. ジュリスト増刊: 新・法律学の争点シリーズ3: 憲法の争点 2008; 300-1.
- 2) 小沢隆一. 予算に関する議決形式. ジュリスト増刊: 新・法律学の争点シリーズ3: 憲法の争点 2008; 294-5.

IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 序章: 憲法とは何か, 第2章: 平和主義, 第16章: 司法, 第18章: 憲法改正と改憲問題. 小沢隆一編. クローズアップ憲法. 京都: 法律文化社, 2008. p.1-13, 27-42, 213-25, 239-48.
- 2) 小沢隆一. 平和的生存権をめぐる. 戒能通厚, 原田純孝, 広渡清吾編. 日本社会と法律学: 歴史・現状・展望: 渡辺洋三先生追悼論集. 東京: 日本評論社, 2009. p.67-83.
- 3) 小沢隆一. 政治的ビラ配布の自由と「安心・安全」の相剋. 森 英樹編. 現代憲法における安全: 比較憲法学的研究をふまえて. 東京: 日本評論社, 2009. p.628-47.
- 4) 小沢隆一. 予算の法的意義をめぐる. 浦田一郎, 只野雅人編. 議会の役割と憲法原理. 東京: 信山社, 2008. p.163-76.
- 5) 小沢隆一. 言論の自由の危機と日本国憲法. 歴史教育者協議会編. 歴史教育・社会科教育年報. 2008年版. 東京: 三省堂, 2008. p.61-72.
- 6) 小沢隆一. 主権論のエクスプリカチオとクリティーク. 戒能通厚, 榊澤能生編. 早稲田大学21世紀COE叢書 企業社会の変容と法創造1: 企業・市場・市民社会の基礎法学的考察. 東京: 日本評論社, 2008. p.248-63.

人文科学

教授：福山 隆夫 哲学・倫理学

教育・研究概要

I. 行動変容の哲学的基礎

哲学では古来、たとえばアリストテレスのエートス論以来、生活習慣形成（今日風に言えばライフスタイル形成）について論じてきた。今日この分野を扱う理論は、エドモンド・フッサールの哲学的現象学が提起した「生活世界」論であろう。それによると、人間は一人一人、物理的世界に重ねるようにして、個人の直接知覚できる範囲内において、自らのパースペクティブに基づく、しかも価値観に斑に染め上げられた独自の意味世界を展開している。この世界は、安定した日常生活を維持するために、よい・悪いなどについても一定程度構造化され、バランスを保っている。ところで、医療における患者の場合には、病気というのはこの安定した「生活世界」に裂け目を作り出し、生活世界を破壊する要因となる。患者の生活世界は、逆にこの病気を中心として回転しだす。この危機に際して医療者が介入するわけであるが、その目的は2つある。第1は、病気そのものの治療である。第2は、患者の生活世界における主体性を回復し、「世界は安心して生活するに足る」という世界に対する基本的信頼感を患者が取り戻す援助をすることである。今日、特に生活習慣病に対するコンサルテーションの意義が重視されるのは、この第2の目的が重要性を獲得したことを意味しているのである。また「パターンリズムではなく参加型の医療へ」といわれる場合の患者の「参加」とは、生活世界修復のための医療者と共同した第2目的達成のための活動に他ならない。またこの「参加」は、医療者の側にも自らの生活世界、世界観を変化させるという過程を伴う。以上の、患者と医療者との相互行為の過程は、特に医療者の立場から見ると、「応答責任の倫理」と呼ぶことができる。

II. 医療者の職業倫理の理論枠組み

「自分は人間として如何に生きるべきか？」という問いに対して、これまでの倫理学は「個人主義の幸福論」を以て答えとしてきた。しかし、「自分は医療者として如何に生きるべきか？」という問いに対しては以上の答えは不十分である。また実際の医療現場の行動ともずれている。現場の行動を説明するには、上のIで述べた「応答責任の倫理」がむしろ有効である。すなわち医療者にとっても患者の訴

えというのは、個人の生活世界の外側からやってきてその安定した世界を攪乱する要因となる。医療者がその訴えに応答するためには、自らも「成長するためには痛みが伴う」ことを覚悟した上で、患者の訴えに真剣に対処せねばならないのである。

III. 教養教育の枠組設定をめぐる

わが国において通常認識されている「教養」概念の内容は、欧米における「リベラル・アーツ」概念と比較すると、その内容、外延においてかなりの違いがある。その原因は、日本における「教養」教育の歴史の中で、大正の初めころを境にその内容がいわゆる欧米の「文明」から、ドイツに元を発する「文化」へと変化したことに求められる。したがって「リベラル・アーツ」の内容を正確に把握するためには、①「文化」概念と「文明」概念の異同を改めて確定し、②ルネッサンス期にほぼ確立されたと思われるリベラル・アーツの内容と①の両者とを比較する必要がある。たとえば福沢や漱石は文明という語を使うが、「大正教養主義」は文化という語を使う。またたとえば医者を文化人と呼ぼうとすると何となくすわりが悪いのは、文化はあくまでも「精神文化」を指し、技術と技術者を排除しているからである。これは医学教育にもかかわる問題ではないだろうか。

「点検・評価」

I, IIに関しては、以下にあげた学会報告を行った。IIIに関しては①についてほぼ整理がついた段階である。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 福山隆夫. 慈恵医大における初年時教育の特徴について. 第40回日本医学教育学会大会. 東京, 7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 2008において、研究の成果を発表し、日本英文学会の関東支部の学術誌にその成果を発表した。大学より研究資金をいただき、それを利用して、英国の公文書館からStonor家書簡集のデジタル画像を購入して、その研究に着手した。この成果は翌年のリーズ大学の学会で発表する予定である。

II. 英語コミュニケーション教育, 英語学習教材の分析と開発 (藤井)

1. 英語コミュニケーション教育

英語の読解にはある程度の語彙力が不可欠だと言われている。英語の読解技能の類型分析を行い、それぞれの読解技能と語彙知識量の相関関係を調べ、研究成果を学会で発表し、論文にまとめた。

2. 英語学習教材の分析と開発

辞書は、自律した学習者になるために必須の学習支援ツールであるが、辞書記述が難解なため、辞書を使えない学習者も多い。そこで、どんな辞書例文が第二言語学習に望ましいか、その特徴と作成法を研究し、成果をドイツのエッセン大学で開催された世界応用言語学会で発表した。

大学入試の英語力測定に使われる、外国語としての英語テストTOEFL (Test of English as a Foreign Language) の問題を分析し、その成果を模範解説書として出版した。

両者ともに、ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohara O. What made each writer write differently in the *Cely Letters*? Studies in English: Regional Branches Combined Issue 2009; 71-83.
- 2) Aizawa K (Tokyo Denki University), Yamazaki A (Musashi Institute of Technology), Fujii T, Iino A (Seisen Jogakuin College). The relationship between vocabulary knowledge and reading comprehension skills used on reading tests. ARELE 2009; 20: 111-20.

III. 学会発表

- 1) Fujii T. What constitutes good example sentences for dictionary users and language learners? AILA 2008: The 15th World Congress of Applied Linguistics. Essen, Aug. [The 15th World Congress of Applied Linguistics Multilingualism: Challenges and Opportunities 2008; 2: 108]
- 2) 相澤一美(東京電機大学), 山崎朝子(武蔵工業大学), 藤井哲郎, 飯野 厚(清泉女学院短期大学). 英語の語彙知識と読解スキル使用との関係. 第34回全国英語教育学会東京研究大会. 東京, 8月.

IV. 著 書

- 1) ロバート・ヒルキ(Hilke Communications, LCC), ポール・ワーデン(国際基督教大学), 藤井哲郎. はじめてのTOEFL ITP模試4回分. 東京: アルク, 2008.

ドイツ語

准教授: 白崎 嘉昭 ドイツ語教育, 19世紀ドイツ文学, シラー研究, 能とドイツ文学, ヨーロッパ文化史

教育・研究概要

I. ドイツ語教育

医学科1年, 初級ドイツ語 年間120時間

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至るドイツ語の概要を教授した。さらにその延長線上において、異文化コミュニケーションの一助として、言語並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。また日本語、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ともに、より倫理的哲学的レベルにおける言語意識の確立を目指す。

II. 文学研究

1. 19世紀ドイツ文学

これまで私の研究活動の中核を形成してきた「19世紀スイス文学」に関する研究成果を踏まえつつ、より包括的な領域であり、そのテーマ自体その一部をなす「19世紀ドイツ文学」に立ち戻り、古典主義、ロマン派に続く、いわゆる市民的リアリズム期の文学現象について、ことにハイネと並ぶもっとも傑出した詩人と考えられるエドゥアルト・メーリケの作品を、ほぼ同時代のスイス詩人ゴットフリート・ケラート対比しつつ考察した。

2. シラー研究

ドイツ古典主義を代表する詩人・劇作家フリードリヒ・シラーに関する研究は、本年度残念ながら大きな成果を収めるに至らなかった。しかし、4. にあげる講義テーマにおいて、ことに歴史家としてのシラーの大きな功績について言及したことをはじめ、汎ヨーロッパ的知識人としてのシラー像の解明を次年度以降継続するつもりである。

3. 能とドイツ文学

わが国においてもっと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相克において、厳しい課題と問題をわれわれに突きつけている。本年はことにその成立過程における、いわゆる東山文化との接点、南北朝という歴史的激動期の文化的思想的激動の様相を背景に、独自の演劇空間の構築について考察を進めた。

4. ヨーロッパ文化

本年度からわたしも再び担当することとなった人文科目の「ヨーロッパ文化」の講義ノート作成を当初の契機として始まったこのテーマは、以前の「欧米文学 II」の延長線上に考えられるものであるが、1年次生に対する通年科目として、より広汎かつ平易な叙述を行わざるを得なかった。今後、本質的な問題を拾いつつ、どのように平明な語りを実現できるかが課題となろう。

「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、長期におよぶ実践体験に照らし可能な限りその平明化と効率化を目指している。また、人文における「ヨーロッパ文化」についても、この講義に通常の「発信型」と一線を画し、学生全員に対するノート筆記、並びに読書レポートの提出を義務付け、より根本的な認識能力の形成を目指した。

研究業績

II. 総説

- 1) 白崎嘉昭. 公正無私の感覚. 日本ブラームス協会会誌『赤いはりねずみ』2008; 36: 87-8.

III. 学会発表

- 1) 白崎嘉昭, 19世紀小説としての「画家ノルテン」. 十九世紀ドイツ文学研究会例会. 大阪, 12月.

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

I. 数学教育

微積分学の教育方法を研究し改良してきた。数学教育学会の例会において、前年の提案に引き続いて、定数係数線形微分方程式の理論の、ひとつの指導方法を提案した。

工系や医系の大学における低学年の学生にとって、幾つかの関数の一次独立やロンスキアン概念は理解し易いとはいえない。

これらの概念に代って、「互いに素な多項式 $f_1(t), \dots, f_n(t)$ に対して、 $\sum_{i=1}^n g_i(t) f_i(t) = 1$ (恒等式) となるような多項式 $g_1(t), \dots, g_n(t)$ が存在する」を用いる。

この性質を用いると、論理の飛躍なしに定数係数線形微分方程式の一般論を展開することができる。

「点検・評価」

特になし。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 鈴木暁之. 定数係数線形微分方程式—ロンスキアンを使わない指導法—. 数学教育学会誌 2008; 秋季臨時増刊: 86-8.

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には結晶 (L_β) 相と液晶 (L_α) 相の間にリップル (P_β) 相がある。リップル相のモデルにはいくつかあるが、我々は L_β 相内に約 20% の L_α 相が形成されることが主因であると考えている。これは親水基のダイボールの役割が大きいと考えられる。表面電荷に対する解析は一層膜リポソームに対する誘電率のデータと整合性がある。多重層になることの影響を考察中である。

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潜熱を計算した。結果は理論的な厳密解と3桁の精度で一致した。

「点検・評価」

1. 教育

前期の前半を物理受験者と非受験者のクラスに分け、物理受験者を伸ばす工夫として、個別レポート指導を行った。来年は生物受験者への日常的な個別指導を始める予定である。物理受験者と非受験者の差を小さくするには、日常的なサポートが必要であろう。

2. 研究

1) リポソームのリプル相での構造が、光学測定、電気泳動測定、誘電率測定、などと整合するよう整理し、確信を深めたい。

2) 得られる数値の精度をさらに増やさねばならない。

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 II. 日本物理学会 2008 年秋季大会. 岩手, 9月.

化 学

教授: 岡野 孝 有機化学
准教授: 橋元 親夫 有機化学

教育・研究概要

I. 高活性 MRI 造影剤のためのガドリニウム・シュガーボール錯体の分子設計

希土類元素であるガドリニウムの3価陽イオンは、高いスピン多重度のため、その水溶性ポリアミン錯体が MRI 造影剤として使われているが、その毒性からできるだけ少量の投与量で高いコントラストが得られる造影剤が望まれている。錯体配位子分子に複数のグルコン酸誘導体を結合した錯体では、 T_1 緩和速度向上により、ガドリニウム投与量を減らすことができる。本研究では、グルコン酸結合部位の最適な分子構造を探るため、有機合成化学研究グループとの共同で、計算機実験として密度汎関数法、半経験的分子軌道法、分子力学法を用いて、その緩和機構、緩和速度の評価、中心ガドリニウム錯

体への最適な糖誘導体の修飾構造の探索を行った。

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短縮できるだけでなく、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 DMSO 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」

教育について、生命基礎科学実習・化学分野の実験において、消防・防災上の問題点があり施設・使用実験器具の改善を行うことで危険性を除くこととした。

研究については、計算機実験では、ガドリニウム(III)錯体あるいは同様に MRI 造影効果を示すマンガニン(III)錯体では、配位数の変化により水分子が速やかに配位-脱配位を繰り返すことが示され、高スピン多重度の錯体中心金属イオンとの相互作用が効率的に起こることを示した。しかし、計算機実験では、計算時間が計算環境に大きく左右されるため、限られた計算環境を有効に使い効率的な分子設計を進める。

ペプチド合成法の開発では、反応時間・収率に不満が残るので、さらに高選択的な反応条件の開発を進める。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 岡野 孝, 野畑直樹¹⁾, 高井 治²⁾(¹⁾名大エコトピア研) 含フッ素自己組織化膜による生体適合性材料の開発. 第32回フッ素化学討論会. 名古屋, 11月
- 2) 甲斐拓也¹⁾, 橋元親夫, 小泊満生²⁾(¹⁾芝浦工大). マイクロ波を用いた N-ベンゾイルチオ尿素および 1,4-ジアシルチオセミカルバジドからチアゾールとチアゾリ

ン類の無溶媒合成. 第 38 回複素環化学討論会. 福山, 11 月.

その他

- 1) 岡野 孝, 竹内久人(豊田中研). 特許出願 蓄熱材料 (2009-148034).

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

I. フラグモプラストの新奇な発達様式がもたらすマオウ属植物花粉における不等分裂

裸子植物に属するマオウ属植物の花粉は減数分裂ののち, 小孢子, 胚的細胞, 造精器細胞, 生殖細胞, 中央細胞による 5 回の不等分裂を経て雄性配偶体として完成する。前 4 細胞の不等分裂には, 楕円形をなす細胞の長軸の一端への核および分裂装置の偏在が伴っている。さらに今回, 胚的細胞, 造精器細胞, 生殖細胞において, 分裂の不均等性をより増幅させるフラグモプラストの新奇な発達様式が明らかとなり, その特異性は, 造精器細胞分裂において特に顕著である。発達の初期, フラグモプラストを構成する 2 群の微小管からなるリングの発達は, 分裂面に対し対称的に配列し, 分裂軸に対し垂直に 2 娘核間を遠心的に発達するという一般的な機構である。しかし, 新しい細胞板が母細胞の側膜に達する前に, 2 個の微小管リングは同心円状へと配列を転換し, 発達方向を分裂軸に対し平行に 2 娘核のうちの生殖細胞核を包み囲む方向へと転じる。分裂終期の終わりごろには, 2 リングは, 再び対称的配列にもどりつつ, その径を減じながら細胞長軸の一端の細胞膜に達し, 不等分裂を完了する。また, 中央細胞分裂では, フラグモプラストは 2 娘核間に初期的な発達をするが, 細胞板を形成することなくやがて退化し, 大小の 2 核を含む 1 個の精子細胞を形成する。

「点検・評価」

今回, フラグモプラストの新奇な発達様式を明らかにしたことは, 植物細胞における分裂装置の可塑性・多様性を示すものであり, 本研究室が目指す「花粉細胞の分裂と分化」解明にとって大きな前進である。今後は, この新奇な様式の系統進化上の広がり解明, 新奇性をもたらす要因の分子生物学的解析

をめざす。

研 究 業 績

III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. 裸子植物の花粉管伸長における周辺組織の役割—サワラの場合—. 日本植物学会第 72 回大会. 高知, 9 月.
- 2) 寺坂 治, 平塚理恵. フラグモプラストの特異な動きがもたらす不等分裂. 日本植物形態学会第 20 回大会. 高知, 9 月. [Plant Morphology 2009; 21(1): 98]

〈看護学科〉

基礎看護学 1

教授：芳賀佐和子	基礎看護学
准教授：平尾真智子	基礎看護学
講師：菊池麻由美	基礎看護学
講師：羽入千悦子	基礎看護学
助教：青木 紀子	基礎看護学

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、また、実習でのフィジカルアセスメント教育について、研究を継続している。

2. 排尿への援助に関する研究
トイレとベッド上での排尿時の自律神経活動と、ベッド上で排尿があった場合となかった場合の自律神経活動の違いを、心拍変動を用いて明らかにした。

3. ストーマ患者への援助に関する研究
ストーマ増設患者のストーマ部の局所条件とストーマ管理の困難度との関連を明らかにした。

II. 看護診断に関する研究

1. NANDAI 看護診断への新しい診断名の提案をめざし、「腹部膨満感」という患者現象の同定を行った。

2. 看護診断プロセスへの、中範囲理論“症状マネージメント”の活用可能性を検討した。

III. 看護歴史に関する研究

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師範・実業教育に関する発言内容から明らかにした。

2. 日本の看護歴史 120 年の歩みのうち「看護の学術団体」「外国看護の移入」について明らかにした。

3. 明治 28 年に翻訳出版されたビルロートの看護書について明らかにした。

「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検討を継続した。今後も教育方法については、さらにテーマを広げ継続し協力しながら研究を進めていきたい。

また、看護学の発展や方向性に関する示唆を得るための看護歴史研究や本学のスクールミッションにも関係する慈恵の看護歴史研究も継続していきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 棚橋康之¹⁾、黒田裕子¹⁾、山田紋子¹⁾、津田泰伸¹⁾(北里大学)、下舞紀美代(長崎大学)、菊池麻由美、小泉純子(新座志木中央病院)、中藤三千代(東京臨海病院)、杉田里絵(東京衛生学園専門学校)。看護師が知覚する患者現象「腹部膨満感」の特徴の明確化に関する質的研究 NANDA-I 看護診断名として“腹部膨満感”を提案するための初期段階調査を通して。看護 2009; 14(1): 15-26.

III. 学会発表

- 1) 平尾真智子、芳賀佐和子、蝦名総子、高木兼寛の健康教育観に関する研究(第 3 報) - 臨時教育会議での師範教育・実業教育に関する発言内容から。第 109 回日本医史学会。佐倉, 6 月。[日医史雑 2008; 54(2): 119]
- 2) 江川安紀子、羽入千悦子、中島紳太郎、諏訪勝仁、穴澤貞夫。局所条件から見たストーマ管理度の検討。第 26 回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会。青森, 2 月。
- 3) 小泉純子(新座志木中央病院)、菊池麻由美、棚橋泰幸¹⁾、高原静子¹⁾、中藤三千代¹⁾(東京臨海病院)、黒田裕子²⁾、津田泰伸²⁾(北里大学)、斉藤紋子(静岡赤十字病院)、杉田里絵(東京衛生学園専門学校)、下舞紀美代(長崎県立大学)。「腹部膨満感」に関する看護診断の同定についての研究(第一報)。日本看護診断学会第 14 回学術大会。横浜, 7 月。[看護 2008; 13(2): 161-2]
- 4) 菊池麻由美、棚橋泰之¹⁾、高原静子¹⁾、中藤三千代¹⁾(東京臨海病院)、小泉純子(新座志木中央病院)、津田泰伸、斉藤紋子(静岡赤十字病院)、杉田里絵(東京衛生学園専門学校)、下舞紀美代(長崎大学)。「腹部膨満感」に関する看護診断の同定についての研究(第二報)。日

本看護診断学会. 横浜, 7月. [看護診断 2008; 13(2): 163-4]

IV. 著 書

- 1) 平尾真智子. 第7章 看護の学術団体. 日本看護歴史学会編, 川島みどり, 草刈淳子, 氏家幸子, 高橋みや子監修. 日本の看護 120年: 歴史をつくるあなたへ. 東京: 日本看護協会出版会, 2008. p.133-44.
- 2) 大石杉乃, 羽入千悦子. 第6章 外国看護の移入. 日本看護歴史学会編, 川島みどり, 草刈淳子, 氏家幸子, 高橋みや子監修. 日本の看護 120年: 歴史をつくるあなたへ. 東京: 日本看護協会出版会, 2008. p.121-132.

基礎看護学 2

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

1974年から2006年までを対象にし、都道府県における看護師学校卒業生と准看護師学校卒業生の総数における看護師学校卒業生数の比率（以下、教育の看護師化率）の変動、およびこれらに影響を及ぼす要因、指標としての教育の看護師化率の意義を検討した。また、医療や看護の実態と看護師養成の状況を分析することにより、看護師教育の地域差の持つ意義について検討した。

2008年度は分析を行った。

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・看護関係書物の発刊状況を明らかにすることである。

2008年度は、パンフレットに焦点をあてて現地調査を行った。

III. 第二次世界大戦後の看護改革に関する研究

現在の看護の法律や教育制度の基礎は、連合国軍最高司令官総司令部（GHQ）看護課により、占領下に築かれた。しかし、わが国の実情などに応じて様々な改変が行われている。GHQが行った看護の変革が現在までどのように変遷してきたかを、社会的な要因、アメリカの国立公文書館や日本の国会図書館などで収集した史料、GHQ関係者からのインタビューや書簡などの情報にもとづいて分析している。研究の目的は、GHQが理想とした看護の理想像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管理学および情報管理学分野の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

II. 総 説

- 1) 大石杉乃. 特集 60周年記念号 特別記事 写真と特集で振り返る病院の60年. 病院 2009; 68(1): 65-8.
- 2) 川島みどり, 田中幸子, 大石杉乃. 看護のクロニクル 未来創造の道標. 看護 2008; 60(10): 68-77.

III. 学会発表

- 1) 大石杉乃. 都道府県における看護課の設置: メリーランド大学プランゲ文庫所蔵『都政通信』調査から. 第28回日本看護科学学会学術集会. 福岡, 12月.
- 2) 大石杉乃. 厚生省看護課設置にみる第二次世界大戦後の看護改革の評価. 第109回日本医史学会. 佐倉, 6月. [日医史誌 2008; 54(2): 124]

IV. 著 書

- 1) 大石杉乃, 羽入千悦子, 第6章 外国看護の移入. 日本看護歴史学会編, 川島みどり, 草刈淳子, 氏家幸子, 高橋みや子監修. 日本の看護 120年: 歴史をつくるあなたへ. 東京: 日本看護協会出版会, 2008. p.115-

32.

- 2) 吉川龍子, 大石杉乃. 第9章 戦争と看護. 日本看護歴史学会編, 川島みどり, 草刈淳子, 氏家幸子, 高橋みや子監修. 日本の看護120年: 歴史をつくるあなたへ. 東京: 日本看護協会出版会, 2008. p.165-82.
- 3) 大石杉乃. サムス. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 総編集. 医学書院医学大辞典. 第2版. 東京: 医学書院, 2009. p.1077.

V. その他

- 1) 大石杉乃. 写真で振り返る病院の60年. 病院. 2009. 68(1): 1-7.
- 2) 大石杉乃. 雑誌『病院』の写真と特集で振り返る病院の60年. 医界新聞 2008; 2811: 2-3.
- 3) 大石杉乃. 【看護学生の論文 入選エッセイ・論文の発表】論文部門 講評 “看護に優れる”をめざしてほしい. 看教 2008; 49(8): 702-3.

成人看護学

教授: 藤野 彰子	がん看護学, 緩和ケア
教授: 藤村 龍子	クリティカルケア, 周手術期看護
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ー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であったか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。これらの結果から、学内演習項目に点滴注入ポンプを使用した点滴の管理、気管内吸引等を加えた。

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を明らかにしようとしているが、本年度はすべてのデータの分析が終了し、論文を作成している過程である。

渡邊は、外来化学療法の適応拡大を受け、外来化学療法看護の質向上のため、外来化学療法看護ガイドラインを試作し、有効性の検証のための介入研究を実施した。また、がん治療に続発するリンパ浮腫

に対するケアの実態について全国調査を行い、術後リンパ浮腫に関するセルフケア教育の重要性について明らかにした。

「点検・評価」

成人看護学実習に求められるリスクマネー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た。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ている。看護学実習において、学生に看護技術をできるだけ多く体験させるよう、教員は努力し、徐々に成果は上がっている。

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) 庄司大悟¹⁾, 松阪 諭²⁾, 渡邊知映, 末永光邦³⁾, 篠崎英司⁴⁾, 松田正典⁵⁾, 久保木恭利⁶⁾, 小倉真理子⁷⁾, 市村 崇⁸⁾, 陳 勁松⁹⁾, 水沼信之¹⁰⁾, 畠 清彦¹¹⁾(癌研有明病院). FOLFOX4療法におけるRDI(Relative Dose Intensity)の検討. 癌と化療 2008; 35(11): 1895-900.

III. 学会発表

- 1) 石垣靖子(東札幌病院), 小迫富美恵(横浜市立市民病院), 濱口恵子¹⁾, 花出正美²⁾(癌研有明病院), 庄村雅子(東海大学). 渡邊知映. 外来がん化学療法をうける患者・家族へのケアの標準化へ向けたガイドラインの試作. 第23回日本がん看護学会学術集会. 那覇, 2月.

IV. 著 書

- 1) 藤野彰子. 継続看護と健康教育. 大西和子, 岡部聡子編. 成人看護学概論. 第2版. 東京: ヌーベルヒロカワ, 2009. p.309-21.
- 2) 渡邊知映. 4. 造血幹細胞移植後の性生活. 室井一男編. やさしい造血幹細胞移植後のQOLの向上. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2009. p.40-8.
- 3) 渡邊知映. 第IV章10-A: 女性にとってのがん, 第IV章10-B: 子宮頸がんとケア, 第IV章10-C: 子宮体がんとケア, 第IV章10-D: 乳がんとケア. 吉沢豊予子, 鈴木幸子編著. 女性看護学. 東京: メヂカルフレンド社, 2008. p.244-58.
- 4) 渡邊知映. II. 臨床編 a 総論21: セクシュアリティに関するカウンセリング. 神田善伸編. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床: 上巻. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2008. p.315-9.

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

I. 老年看護学における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

老年看護学では、昨年度から高齢者の褥瘡予防の効果的な教育方法を開発するために、体圧分布測定器を用いて臥床時と車椅子座位時の体圧分布を視覚的にとらえながら、褥瘡予防に向けた安全で安楽な体位の工夫を試みる体験学習を行っている。今年は、本学習方法の体験学生と従来の学習体験の学生にアンケートを実施し、教育方法の評価を行った。

本学習方法の効果として、体験した学生は褥瘡予防への意識が高まったことと予防に適した援助方法の理解が深まったことが示唆された。

II. 認知症高齢者の家族心理に関する研究

櫻井は、認知症高齢者を自宅で介護している家族が、親を施設に入所させよう決心するまでの心の変化、さらには入所させた後の親に対する思いについて明らかにするためにインタビューを実施している。今年は特に老親扶養・介護意識や世間体意識が高いと思われる農村部を中心に家族介護者への聞き取り調査を行った。

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。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や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際の影響について、安全性と有用性の側面に焦点をあてた調査を本年度から開始した。

「点検・評価」

教育面では、介護保険制度の改正に伴い2年次の老年期ヘルスケア実習Ⅰに「地域支援事業」を加えたため、居宅高齢者支援に対する学生の興味関心は高まった。しかし地域包括支援センターの機能や役割を理解するためには、学生のレディネスを考慮し3年前期に実施時期を変更する必要がある。また研究面では、老年看護学領域として取り組んだⅠの褥瘡予防の効果的な教育方法に関する研究結果を看護学科の報告書にまとめた。今後は、「褥瘡発生時のケア」

を含めた高齢者の褥瘡予防に関する教育の開発に向けてさらに研鑽していきたい。Ⅱについては本年度までのデータを分析し、研究成果の一部を関連する学会等で発表していく予定である。Ⅲについては、今まで蓄積してきたデータを分析し、その成果を公表していくとともに、新たに開始した調査も進めていきたい。

精 神 看 護 学

教 授：川野 雅資 精神看護学
講 師：林 世津子 精神看護学

教育・研究概要

本年度に精神看護学の教授が就任し、講師、助教と3名の教員が揃った。

川野は、特に児童・思春期のメンタルヘルスを支援するネットワークが必要と考え、神奈川県下における児童・思春期と家族を支える資源の実態について調査している。なお、これまでの研究成果を学会に発表し、書物に表すなどの社会的貢献を行い、その成果を教育内容に取り入れている。

林は、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、看護師を対象に面接調査を行い、看護計画の説明と同意のプロセスにおける看護師の認識や葛藤、実際に同意を得るための実践活動を明らかにした。看護師は、精神疾患患者との認識の相違を埋めるために尽力していた。また、慈恵大学附属第三病院・森田療法センターでの看護経験者を対象にした面接から、入院森田療法における看護をどのように認識しているか検討した。入院生活の中で、患者がとらわれない生活を取り戻すために、看護師自らが看護の役割にとらわれない必要が明らかになった。

また、メンタルヘルスケア実習の実習病院を新たに開拓する必要が生じ、地理的な点も考慮して吉祥寺病院に依頼した。川野と吉祥寺病院とが共同でDVDによる教材づくりに取り組んでいる。

「点検・評価」

21年度カリキュラム改正に伴い教育内容の見直しが必要であり、最新の内容を教授する教育内容の精選と教授方法の工夫および教材開発が必要である。そのためにも、学会参加や研究活動を継続していくことが求められる。来年度、大学院が開設されるので、時間の活用を工夫する必要が出てくるであろう。

このような視点で、実習病院と共同で教材の開発に取り組んでいることは評価できる。実習病院との良好な関係を形成することは継続的に重要である。今年度発足した地域連携精神看護学研究会を進展させていくことが望まれる。

なお、教育方法の向上のために、学内演習における学生の学習内容、メンタルヘルスケア実習での学生の学習内容の分析を開始した。また、森田療法における臨床看護の知恵が教育活動に生かされ、手ごたえとなっていることから、このことを教育効果として実証していきたいと考えている。

研究業績

II. 総説

- 1) 川野雅資, 町田正信, 森田哲至. 【看護におけるコミュニケーション 落とし穴とその解決法】知っておきたい理論とスキル プロセスレコードとロールプレイング. 臨看 2008; 34(12): 1767-82.
- 2) 池田優子, 益子育代, 川野雅資, 野中麻衣子. 座談会・看護におけるコミュニケーション 落とし穴とその解決法(前編). 臨看 2008; 34(14): 2159-67.
- 3) 池田優子, 益子育代, 川野雅資, 野中麻衣子. 座談会・看護におけるコミュニケーション 落とし穴とその解決法(後編). 2009; 35(1): 133-42.
- 4) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その①「期待しない」. 臨看 2009; 35(1): 126.
- 5) 深谷房江, 大工原千春, 川野雅資, 井出 馨, 酒井弘子. 精神臨床看護検討レポート ピック病患者的の看護についての一考察 24時間隔離から外泊までの看護. 臨看 2009; 35(1): 127-31.
- 6) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その②「同じ気持ちになれない」. 臨看 2009; 35(2): 250.
- 7) 本間和美, 堀田徹子, 小林いづみ. 川野雅資. 精神臨床看護検討レポート 療養病棟における生活支援 外出支援を試みて. 臨看 2009; 35(2): 261-4.
- 8) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その③「良い点も良くない点も受け入れる」. 臨看 2009; 35(3): 400.
- 9) 一ノ山隆司, 明神一浩, 川野雅資, 舟崎起代子, 上野栄一. 精神臨床看護検討レポート 関節拘縮がある統合失調症患者のケアに治療的契約を取り入れた事例. 臨看 2009; 35(3): 410-6.
- 10) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その④「少し前に相談すること」. 臨看 2009; 35(5): 802.
- 11) 舟崎起代子, 一ノ山隆司, 川野雅資, 高野悦子, 上平悦子, 上野栄一. 精神臨床看護検討レポート 「患者の安寧は看護師の言葉だけではない」ことの経験知 自己の癒し体験をケアに生かすケアリング. 臨

看 2009; 35(5) 811-5.

III. 学会発表

- 1) 明神一浩, 一ノ山隆司, 上野栄一, 川野雅資. 幻聴の自己対処に関する文献検討. 第39回日本看護学会—看護総合—学術集会. 金沢, 7月.
- 2) 一ノ山隆司, 舟崎起代子, 明神一浩, 上野栄一, 石川幸代, 福山なおみ, 川野雅資. 感性から対人関係の学習効果を狙いとした絵本の教材化に関する研究. 第20回日本看護学校協議会学会. 成田, 8月.
- 3) 川野雅資. (シンポジウム: 笑と癒し)座長. 第20回日本看護学校協議会学会. 成田, 8月.
- 4) 明神一浩, 一ノ山隆司, 上野栄一, 川野雅資. 実習指導者がロールモデルを示す効果の検討. 第34回日本看護研究学会学術集会. 神戸, 8月.
- 5) 京谷和哉, 一ノ山隆司, 明神一浩, 舟崎起代子, 上野栄一, 川野雅資. 精神看護学実習前後の不安・イメージに関する変化要因の分析. 第39回日本看護学会—看護教育—学術集会. 岐阜, 8月.
- 6) 一ノ山隆司, 舟崎起代子, 明神一浩, 上野栄一, 川野雅資. データマイニングによる精神科病院の理念・方針の分析. 第39回日本看護学会—看護管理—学術集会. 熊本, 10月.
- 7) Kawano M, Matsuo S. Case study of treatment of Japanese patient with depression. APNA 22nd Annual Conference. Minneapolis, Oct.
- 8) 一ノ山隆司, 明神一浩, 上野栄一, 川野雅資. 就労継続支援事業所の実習を終えた学生の地域連携精神看護の視点. 第28回日本看護科学学会学術集会. 福岡, 12月.
- 9) 明神一浩, 一ノ山隆司, 上野栄一, 川野雅資. 精神看護における癒しとケアリング効果の有効性に関する研究. 第28回日本看護科学学会学術集会. 福岡, 12月.
- 10) 川野雅資, 本江朝美, 石川純子. (ラウンドテーブル)ワトソン看護論を教室内学習, 演習, 臨地実習に応用する試み. 第28回日本看護科学学会学術集会. 福岡, 12月.
- 11) 川野雅資. 会長講演. 第1回日本地域連携精神看護学研究会. 東京, 12月.

IV. 著書

- 1) 川野雅資編著. エビデンスに基づく精神科看護ケア関連図. 東京: 中央法規出版, 2008.
- 2) 川野雅資監修, 伊藤千代子編. 看護学実践: Science of Nursing: 在宅看護論. 東京: 日本放射線技師会出版会, 2008.
- 3) 川野雅資監修, 伊藤まゆみ編. 看護学実践: Science of Nursing: 慢性期看護 緩和・ターミナルケ

ア. 東京：日本放射線技師会出版会，2008.

- 4) 川野雅資監修，平井さよ子編. 看護学実践：Science of Nursing：看護管理学，東京：日本放射線技師会出版会，2008.

小児看護学

教授：濱中 喜代 小児看護学
准教授：長 佳代 小児看護学

教育・研究概要

I. 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いきい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の開発とその検証のための研究を進め，研修会の参加者に対して調査を行い，教育効果と課題を明らかにした。

II. 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学会に発表するとともに，日本外来小児科学会でワークショップを開き，外来での看護学生の実習に関するカリキュラム内容を検討した。昨年検討したプログラム（「診察ってなに」「吸入ってなに」「点滴ってなに」等）について，看護学生にも参加を呼びかけ，外来で実践し，4～6歳の子どもと親を対象にデータを収集した。

III. 小児慢性腎不全患者の社会的成長過程の実態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，患児ならびに家族へのインタビュー調査を行い，結果を質的に分析しまとめた。

「点検・評価」

Iの研究については継続し，教育支援プログラムの実践の評価を行うことができた。IIにおいては，実践的なデータ収集を行っており，今後さらに外来

看護への応用を検討していきたい。IIIの研究は，研究結果の一部を関連学術集会において発表した。次年度，分析と考察を深め，臨床への還元を検討したいと考えている。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 日沼千尋(東京女子医科大学)，中村由美子(青森県立保健大学)，大矢智子(千葉県こども病院)，濱中喜代，大木伸子(東邦大学)，児玉千代子(東海大学). 小児看護の現場で働き続けるための教育支援プログラムの開発－卒業前研修会の教育効果と課題－. 日本小児看護学会第18回学術集会. 名古屋，7月.
- 2) 濱中喜代，大木伸子(東邦大学)，児玉千代子(東海大学)，日沼千尋(東京女子医科大学)，中村由美子(青森県立保健大学)，大矢智子(千葉県こども病院). 小児看護の現場で働き続けるための教育支援プログラムの開発－卒業前研修会のプログラム試案の作成と実践－. 日本小児看護学会第18回学術集会. 名古屋，7月.
- 3) 長 佳代. 小児腎移植後患者の学校生活に関する母親の思いと働きかけ. 第30回日本小児腎不全学会. 那須塩原，10月. [第30回日本小児腎不全学会総会・学術集会プログラム抄録集 2008；110]

IV. 著書

- 1) 濱中喜代. II. 子どもの発達理解 成長・発達を促すケア. 浅倉次男(山形県立保健医療大学)監修. 子どもを理解する：「こころ」「からだ」「行動」へのアプローチ. 東京：へるす出版，2008. p.39-44.

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. 青年期における月経随伴症状と心身の特性との関連

月経が開始し，性機能が成熟しつつある青年期の女性323名を対象に，月経随伴症状に関連する心身の因子を明らかにすることを目的に，体型，生活習慣，健康観や性役割の認識等との関連について分析した。対象の約8割が普通体型であったが，半数は太っていると認識していた。月経随伴症状（MDQ

尺度)との関連を分析した結果、月経前では大学生で、BMI ($p<0.05$)、否定的月経観 ($p<0.01$)、セルフケア ($p<0.05$)、性役割パーソナリティ (BSRI 尺度)のアンドロジニー ($p<0.01$)が、高校生では主観的健康統制感 (HLC 尺度)の家族因子 ($p<0.05$)、偶然的因子 ($p<0.05$)が有意に関連していた。月経中の関連因子は大学生で、否定的月経観 ($p<0.05$)、セルフケア ($p<0.01$)、BSRI 尺度のアンドロジニー ($p<0.05$)が、高校生では HLC 尺度の偶然的因子 ($p<0.05$)が関連していた。

II. 性の問題と看護援助

1. 看護と性—人工妊娠中絶事例の看護

看護場面で出会う性の問題として、人工妊娠中絶事例を取り上げ、人工妊娠中絶による生物学的・精神的、性的後遺症を踏まえて、看護師の判断とケアのポイント、家族への支援について概説した。

2. 異性間のカウンセリングにおけるタッチングの考察

看護師がカウンセリングをする際に、異性の患者にタッチングをすることの是非について症例を通して検討した。看護師と患者が異性である場合、タッチングは性的感情を喚起する危険があり、禁忌あるいは慎重でなくてはならないことを踏まえ、今後、さらに検討していく必要がある。

III. 大学における助産師教育の今後の方向性に関する調査

助産師教育は 2004 年の天使大学専門職大学院の誕生を機に、大学院および大学専攻科・特別別科という形で学部終了後に教育する傾向に移行している。大学院および大学専攻科・特別別科の開設を困難にしている理由としては、助産師教育に必要な経済上の問題、助産師教育に対する意見の不統一、教員確保の困難である。今後、行政上の支援として、助産師教育に対する経済支援が期待される。

IV. 大学教員の満足度と関連する要因の調査

母性看護学実習における大学教員の満足度とそれに関する要因について、全国の 4 年制大学の母性看護学教員を対象に、看護系大学教師の実習教育に対する教師効力尺度、職業性ストレス簡易調査票を用いた調査を行うべく、準備を進めている。

「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。

患者の性の問題に関する看護援助については、看護教育の中で十分な教育が行われておらず、臨床現場で戸惑うことも多い。また、カウンセリングが必要な場合、看護師としての役割とカウンセラーとしての役割をどのように両立させるのか、難しい問題がある。

今後は、セクシュアリティと看護に関する国内外の文献検討を行い、患者の性の問題と看護に関する研究の動向を探り、性の問題に対する看護援助のあり方について検討していく。

助産師教育については、近年、大学の中での選択制の助産師教育が推進されてきたが、それらの教育の弊害が教育現場・臨床現場で明らかになってきた。今後も、助産師教育の現状を踏まえ、質の高い助産師教育のあり方について検討していく。

研究業績

II. 総説

- 1) 川野雅資, 茅島江子, 大谷真千子(千葉県立衛生短期大学). 看護と性(その 1)人工妊娠中絶事例の看護. 日性科会誌 2008; 26(1): 73-7.

III. 学会発表

- 1) 春日広美, 渡邊知映, 平尾真智子, 茅島江子. 臨床実習における形成評価と今後の課題(その 3). 第 5 回慈恵看護研究会. 東京, 3 月.
- 2) 川野雅資, 茅島江子, 藤野彰子. 異性間のカウンセリングにおけるタッチングの考察. 第 28 回日本性科学会学会学術集会. 京都, 10 月.

V. その他

- 1) 茅島江子. 助産師教育の現状と今後の方向性. お産サポート JAPAN ニュースレター 2009; 18

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
助教: 笹井 靖子 地域看護学

教育・研究概要

地域看護学領域では、現在大きく2つの研究テーマに取り組んでいる。その一つは、地域看護学教育に関するもので、今年度は、保健師教育の卒業時の到達度や教育カリキュラムについて他大学の教員や現場の人たちと共に調査研究を実施した。二つめは、地域終末期ケアに関するソーシャルキャピタルの研究で、今年度はその調査研究結果をまとめた。

「点検・評価」

1. 保健師基礎教育機関卒業時における技術項目と到達度について、実践の保健師と教育機関の教育者双方の合意に基づいて作成する研究会のメンバーとして参画した。その結果を第67回日本公衆衛生学会で報告した。今回の研究により、保健師基礎教育機関卒業時における技術項目と到達度が明らかとなり、保健師基礎教育並びに現任教育に適用できる可能性が考えられた。しかし、設定された到達度を満たす学生を育成するための、教育体制並びにカリキュラム検討の必要性が明らかとなった。今後もさらにそれらの技術の到達のための具体的な教育の方法について検討していく予定である。

2. 地域終末期ケアに関するソーシャルキャピタル研究は、調査研究結果をまとめ、第11回日本地域看護学会学術集会で報告をした。今後も研究を継続して保健師の役割を明らかにする予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 吉岡洋治¹⁾, 木下由美子¹⁾(筑波大学), 清水由美子, 奥山則子. 学士課程における地域看護学の履修開始時期に関する調査研究. 日地域看護会誌 2008; 10(2): 94-100.

III. 学会発表

- 1) 島田美喜, 奥山則子. 地域終末期ケアシステムの構造とシステム構築のプロセス. 第11回日本地域看護学会学術集会. 西原町, 7月. [日地域看護会誌]
- 2) 嶋津多恵子, 池田玲子(さいたま市), 島田美喜, 嶋野洋子, 八幡裕一郎(国立保健医療科学院). 「5つの『食べる』で育てる, 育つ」さいたま市食育推進計画(第一報)計画策定プロセス. 第67回日本公衆衛生学会総会. 福岡, 11月. [日公衛会抄集 2008; 67回: 298]
- 3) 池田玲子, 嶋津多恵子(さいたま市), 嶋野洋子, 八幡裕一郎(国立保健医療科学院), 島田美喜. 「5つの『食べる』で育てる, 育つ」さいたま市食育推進計画(第

二報)野菜摂取との関連. 第67回日本公衆衛生学会総会. 福岡, 11月. [日公衛会抄集 2008; 67回: 298]

- 4) 麻原きよみ¹⁾, 荒木田美香子(国際医療福祉大学), 大木幸子(杏林大学), 岡本玲子²⁾, 奥山則子, 海原拍逸子(横浜市), 宮崎美砂子(千葉大学), 村嶋幸代(東京大学), 長江弘子³⁾(岡山大学), 大森純子¹⁾, 小林真朝¹⁾, 平野優子¹⁾(聖路加看護大学), 鈴木良美(東邦大学). 保健師基礎教育における技術項目と卒業時の到達度に関する研究. 第67回日本公衆衛生学会総会. 福岡, 11月. [日公衛会抄集 2008; 67回: 329]

V. その他

- 1) 奥山則子, 内田美保(東京大学), 坂本史衣(聖路加病院), 河西あかね(東京都多摩府中保健所), 小林典子(結核研究所). シンポジウムIV 感染症とリスクマネジメント. 日看科会誌 2008; 28(1): 95-101.

在宅看護学

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。

特に在宅ケア実習における活用の状況については、2009年3月に当大学で行われた e-learning システムを活用した4大学合同のシンポジウムで紹介した。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ことに着目した。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

て実施した。

III. 訪問入浴サービスに同行する看護職員に求められる専門的な技術に関する研究

訪問入浴サービスに同行する看護職員は、身体状態の変化しやすい入浴という場面で、利用者宅における唯一の医療職として、入浴の間、身体状態を管理する役割を担っている。利用者によっては複雑な医療処置があったり、入浴中に急変するなど、高度な医療ニーズに対応する必要があることがうかがわれる。実際にどのような緊急事態、また医療ニーズがあるのか、訪問入浴サービスの看護師に調査を行った。

IV. 移行期の看護に関する研究

病院から在宅へ、療養の場のシフト化が進められる社会状況において、在宅療養移行期にはどのような看護援助が求められるのかを研究する。今年度はまず、医療依存度の高い高齢患者への在宅療養指導に関して、担当する看護師はどのような困難を感じているのかを調査した。

「点検・評価」

看護学生に対する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。中でも、医療依存度の高い在宅療養者、がんターミナル患者への看護といった、今後の在宅領域において、問題となることが予測される現象に対して研究をすすめる、人々が安心して在宅で療養することを可能とする社会へ貢献できる提言をしていきたい。

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を背景に、在宅看護学の教育は年々重視されてきている。看護の教育機関には、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期待されている。これまで同様に、在宅の臨床で必要とされる人材を育成することをめざした基礎教育を計画していきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 春日広美, 佐藤正子, 遠山寛子. 在宅ターミナル期の療養にかかる費用の実際と遺族の意識. ヘルスサイエンス研究 2008; 12(1): 51-7.

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。

平成20年度は厚生労働省における臨床研究に関する倫理指針が全面的に改訂され，新たな臨床研究に関する倫理指針が平成21年度から適用される。倫理委員会ではその対応に向けた倫理委員会ワーキンググループを設置し，以下の項目について検討を行い，承認された。

- ① 倫理委員会申請書の改訂
- ② 研究者を対象とした講習会の実施
- ③ 倫理審査の透明性を図るための倫理委員会業務手順書の作成
- ④ 倫理委員会イントラネットのコンテンツ充実
また，平成20年度に倫理委員会に申請された件

数は，新規審査件数263件，うち承認225件，修正を要する28件，審査不可9件，認めない1件であった。

前年度と比較して申請件数が3件増加し，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24件の新規研究を審査しており，この他に再申請や内容変更申請を加えると毎月45件前後の申請を処理している。このように多数の申請を可及的早急にかつ適切に審査するために，事前審査制度を採用しているが，このためには各倫理委員の献身的な協力を依っていることを強調したい。

なお，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。

今後，臨床研究を安全かつ適切に実施するため，各附属病院に設置された臨床研究審査委員会と連携していく。

平成20年度倫理委員会新規申請審査結果

審査区分	承認	修正を要する	審査不可	認めない	総計
新しい診療手技	8	3	1	0	12
移植人工臓器	2	0	0	0	2
人為的受精操作	0	0	0	0	0
その他の臨床研究	154	17	7	1	179
遺伝子操作	0	0	0	0	0
RI基礎研究	0	0	0	0	0
病原微生物	3	0	0	0	3
人細胞融合	0	0	0	0	0
人癌細胞	2	0	0	0	2
発癌研究	0	0	0	0	0
その他	45	5	1	0	51
遺伝子解析	11	3	0	0	14
総計	225	28	9	1	263

学外共同研究

平成 20 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	分子生理学	馬詰 良樹 教授	筋収縮における分子構造・機能連関に関する生理学研究	40 万円
2	生化学	大川 清 教授	「集積性ナノバブルを利用した超音波分子イメージングによる超早期癌の非侵襲診断・治療法の実用化研究」の研究グループ会議	40 万円
3	分子生物学	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化 (第 7 回)	40 万円
4	ウイルス学	近藤 一博 教授	慢性疲労症候群に対する感染・免疫検査法の確立	40 万円
5	泌尿器科	颯川 晋 教授	再燃前立腺癌に対するペプチドワクチン・デキサメサゾン併用療法の早期第Ⅱ相ランダム化比較臨床試験	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 2008 年版 (平成 20 年度版)』が発行されました。原稿執筆ならびに業績データ作成にご尽力いただいた皆様にお礼申し上げます。

本年報には平成 20 年度における各講座と研究施設の教育・研究活動が報告されており、本学における卒前・卒後教育および大学院教育の改善、特色ある研究の発展、臨床を支える医学・看護学研究の推進の動きを把握することが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 2007 年版に引き続き、教員評価データベースに登録されている業績データを抽出して作成いたしました。紙

面の制約があるため業績の詳細は教員評価システムでご覧になってください。

本年報の内容は、本学の学術リポジトリを通してインターネット上にも公開されます。

本学において講座間の共同研究、基礎研究と臨床研究の連携が進んでおります。講座・研究施設の枠をこえた教育・研究活動の充実に本年報が活用されることを編集委員一同、願っております。

平成 22 年 2 月 20 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

2型糖尿病マウス	[循 内]	106
11βHSD	[糖 内]	113
3-プロモピルビン酸	[生 化]	51
3次元培養	[D N A]	232
3D-CT	[呼乳内外]	151
3T3-L1	[薬 理]	59
24時間持続血糖モニタリング法	[糖 内]	113
8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (8-OHdG)	[環 保 医]	75
99mTc-MAG3 腎動態シンチグラフィ	[泌]	188

記号

α1 アドレナリン受容体	[細 生]	48
α遮断薬	[泌]	188
βアドレナリン受容体	[細 生]	48
β-ヘルペスウイルス亜科	[ウイルス]	69
β-ラクタム	[R I]	274
β遮断薬	[循 内]	106
β-TCP	[整 形]	161
	[形 成]	172

A

A型 GABA 受容体	[解・肉神]	40
ABC 薬物トランスポーター	[臨 検 医]	84
ABCA トランスポーター	[R I]	274
Adrenergic neuron	[宇 宙]	278
Adrenergic receptor	[宇 宙]	278
AIDS 関連リンパ腫	[感 染]	223
Alternaria	[耳 鼻]	199
aP2	[生 化]	51
Apert 症候群	[形 成]	172
Asymmetric Dimethylarginine (ADMA)	[D N A]	232
ATP	[分 生 理]	45
AZ1	[分 生 物]	56
AZ2	[分 生 物]	56
アデノシン受容体	[薬 理]	59
アデノ随伴ウイルス(AAV)	[D N A]	232
アディポネクチン	[臨床研究]	269
	[体 力]	276
亜鉛欠乏	[環 保 医]	75
アカラシア	[消 外]	146
アクチン	[分 生 理]	45
	[熱 医]	80
悪性黒色腫	[皮]	137
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	137
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	117
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[医 国 領]	286
アミロイド PET	[神 内]	94
アミロイドプローベ	[神 内]	94

アナストロゾール	[呼乳内外]	151
アンチセンス RNA	[R I]	274
アンチセンスオリゴ糖	[ラ 病]	254
アンチザイム(AZ)	[分 生 物]	56
アンチザイム・インヒビター(AZIN)	[分 生 物]	56
アンジオテンシン II	[糖 内]	113
アンジオテンシン II	[循 内]	106
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[循 内]	106
アンケート	[宇 宙]	278
安定同位体	[臨 検 医]	84
	[循 内]	106
安全性	[D N A]	232
アポトーシス	[消 内]	89
	[歯]	226
アップストリーム薬物療法	[循 内]	106
アレルギー性鼻炎	[耳 鼻]	199
アルドステロン	[循 内]	106
	[糖 内]	113
アルコール性肝炎	[病 理]	63
アルツハイマー病	[神 内]	94
アルツハイマー型痴呆	[精 神]	128
アスペルガー障害	[精 神]	128
アスタキサンチン	[総 診]	124
アストロ細胞	[解・肉神]	40
アストロサイト	[神経生理]	251
アテロコラーゲン	[耳 鼻]	199
アトピー性皮膚炎	[皮]	137
	[D N A]	232
圧受容反射	[解・肉神]	40

B

B-flow 法	[放]	142
Barrett 食道	[内 視]	218
Bax	[生 化]	51
Bcl-xL	[生 化]	51
BCL2L1	[D N A]	232
BDI-II	[総 診]	124
BH3-only	[生 化]	51
BLS	[救 急]	215
BNP	[循 内]	106
Bone morphogenic protein	[腎 内]	98
brain natriuretic peptide	[腎 内]	98
Brn3a	[解・組発]	42
Brunnstrom Stage	[リ ハ]	211
バブルリポソーム	[M E]	263
バーチャルリアリティ	[高 医 研]	257
バドミントン	[分 生 理]	45
バイオ人工肝臓	[臨 検 医]	84
	[消 内]	89
バイオピリン	[産 婦]	182
バクテリオファージλ	[分 生 物]	56
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	218

動物実験	[実 動]	272	fms-related tyrosine kinase 1	[腎 内]	98
動物モデル	[臨床医研]	260	Fontan手術	[心 外]	174
同位体希釈法	[D N A]	232	Frequency Doubling Technology	[眼]	193
動脈硬化	[総 診]	124	Fugl-Meyer Assessment	[リ ハ]	211
ドーパミン	[薬 理]	59	Full-Entamoeba	[熱 医]	80
動揺視	[眼]	193	functional Magnetic resonance imaging	[眼]	193
E					
E. invadens	[熱 医]	80	Fura-2	[循 内]	106
e-Learning	[教育セ]	34	ファブリー病	[D N A]	232
e-learning システム	[看護学]	293	ファブリー病	[ラ 病]	254
easy Z-score imaging system (eZIS)	[リ ハ]	211	ファージ	[R I]	274
EGF-R	[臨床研究]	269	フィードバック調節	[分 生 物]	56
EGFR 遺伝子	[病 理]	63	フィギアスケート	[スポ医研]	280
ESD(大腸)	[内 視]	218	フィジカルアセスメント	[看護学]	293
EST	[解・組発]	42	不安	[総 診]	124
ESWL	[泌]	188	不安感	[医 国 領]	286
ESWT	[泌]	188	不規則抗体	[輸 血]	230
extra cardiac conduit	[心 外]	174	腹外側延髄	[解・肉神]	40
エチレングリコール	[分 生 理]	45	副腎腫瘍	[泌]	188
枝付きステントグラフト	[小 血 外]	155	腹腔鏡下噴門形成術	[消 外]	146
エディンガーウエストファール核	[神経病理]	250	腹腔鏡手術	[泌]	188
栄養型	[熱 医]	80	腹膜透析	[腎 内]	98
栄養評価	[消 内]	89	副作用報告	[輸 血]	230
栄養状態	[総 診]	124	不明熱	[総 診]	124
疫学	[環 保 医]	75	フラグモプラスト	[医 国 領]	286
	[糖 内]	113	不死化細胞株	[産 婦]	182
	[臨床研究]	269	不等分裂	[医 国 領]	286
疫学調査	[環 保 医]	75	フットサル	[スポ医研]	280
	[歯]	226			
G					
液体シンチレーションカウンタ	[R I]	274	G タンパク質	[細 生]	48
エンドセリン-1	[眼]	193	GABA	[解・肉神]	40
エンドスタチン	[リ 内]	104	GCMS	[環 保 医]	75
エンドトキシン	[麻 酔]	205	GCP	[薬 治]	266
エンドウロロジ-	[泌]	188	GERD	[消 内]	89
エネルギー	[分 生 理]	45	Glenn手術	[心 外]	174
嚥下障害	[神 内]	94	Glycemic Index	[糖 内]	113
	[耳 鼻]	199	GMP 対応細胞治療用細胞産生室	[D N A]	232
縁上回	[リ ハ]	211	GPX-1	[糖 内]	113
遠隔学習	[看護学]	293	GSH 結合アドリアマイシン	[生 化]	51
遠隔手術	[高 医 研]	257	GSTP1-1	[生 化]	51
遠隔睡眠医学	[耳 鼻]	199	GVHD	[輸 血]	230
塩酸ゲムシタピン	[D N A]	232	ガドリニウム錯体	[医 国 領]	286
炎症誘発性実験モデル	[循 内]	106	外部照射	[放]	142
演習型授業	[看護学]	293	ガイドワイヤー	[放]	142
延髄	[解・肉神]	40	外反母趾	[整 形]	161
	[薬 理]	59	外来日帰り手術	[耳 鼻]	199
エピジェネティックス	[解・組発]	42	外来看護	[看護学]	293
エポキシミシン耐性株	[生 化]	51	外照射併用高線量率組織内照射療法	[泌]	188
エゼチマイブ	[循 内]	106	顎顔面発育	[耳 鼻]	199
			顎発育	[形 成]	172
			顎関節症	[歯]	226
F					
FGF-2	[生 化]	51	がん	[分 生 物]	56
FGF8	[解・組発]	42	眼悪性リンパ腫	[眼]	193
Fibroblast growth factor	[腎 内]	98	癌治療	[臨床医研]	260
FLI1	[D N A]	232	がん看護	[看護学]	293

癌幹細胞	[産 婦]	182	排尿障害	[泌]	188
	[泌]	188	排卵	[実 動]	272
眼窩転移性腫瘍	[眼]	193	排卵抑制	[実 動]	272
眼窩容積	[形 成]	172	ハイリスク	[呼乳内外]	151
癌の発生・進展に関する責任癌抑制遺伝子	[病 理]	63	肺線維症	[呼 内]	121
			肺真菌症	[呼 内]	121
癌ワクチン療法	[耳 鼻]	199	ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	257
画像診断	[放]	142	白血球除去フィルター	[心 外]	174
月経	[看 護 学]	293	白血病幹細胞	[D N A]	232
原発性肺癌	[病 理]	63	破骨細胞	[体 力]	276
ゲノム薬理学	[薬 治]	266	半盲	[眼]	193
減量	[体 力]	276	ハムスター	[実 動]	272
幻視	[神 内]	94	半規管結石症	[耳 鼻]	199
偽痛風	[腎 内]	98	半固形経腸栄養剤	[リ ハ]	211
極細径内視鏡	[内 視]	218	反応性酸化種	[臨床医研]	260
グリア	[解・肉神]	40	半側空間無視	[眼]	193
	[神経生理]	251	発生	[解・組発]	42
グリコペプチド	[R I]	274	発生生物学	[D N A]	232
グリオーマ	[D N A]	232	発ガン様式	[消 内]	89
グリオーマワクチン	[D N A]	232	発現	[解・肉神]	40
グリセリン	[分 生 理]	45	閉経後骨粗鬆症	[体 力]	276
グリシン	[神 内]	94	併用療法	[R I]	274
グルココルチコイド	[糖 内]	113	へモビジランス	[輸 血]	230
	[D N A]	232	変異	[解・肉神]	40
グルタチオンドキシソルビシン	[消 内]	89	変形視	[眼]	193
(GSH-DXR)複合体			扁平母斑	[形 成]	172
グルタミン酸	[解・肉神]	40	変性	[解・肉神]	40
グルタミン酸放出	[神経生理]	251	扁桃体	[神経生理]	251
凝固異常	[産 婦]	182	へパリン-PF4 複合体	[小 血 外]	155
			ヘルペス	[皮]	137
			ヘルペスウイルス	[ウイルス]	69
			ヘルスプロモーション促進	[看 護 学]	293
			非アルコール性脂肪性肝疾患	[消 内]	89
			非びらん性胃食道逆流症=NERD	[内 視]	218
			左半側空間無視	[リ ハ]	211
			非動脈炎性前部虚血性視神経症	[眼]	193
			比重	[分 生 理]	45
			肥満	[糖 内]	113
			肥満関連腎症	[腎 内]	98
			ヒノキ科花粉アレルゲン	[D N A]	232
			疲労	[ウイルス]	69
			疲労のメカニズム	[ウイルス]	69
			疲労の測定	[ウイルス]	69
			ヒストン	[解・組発]	42
			ヒストン脱アセチル化酵素	[D N A]	232
			非定型抗精神病薬	[臨 検 医]	84
				[精 神]	128
			ヒト	[宇 宙]	278
			ヒト大動脈血管内皮細胞	[糖 内]	113
			ヒトヘルペスウイルス 6	[ウイルス]	69
			ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	137
				[耳 鼻]	199
			ヒトサイトメガロウイルス	[ウイルス]	69
			法中毒	[法 医]	78
			法医病理	[法 医]	78
			保健師	[看 護 学]	293

H

H.pylori と遺伝子メチル化	[内 視]	218			
HCMV	[ウイルス]	69			
heart rate variability	[宇 宙]	278			
Helicobacter	[消 内]	89			
Helicobacter pylori	[内 視]	218			
Hering-Breuer 反射	[薬 理]	59			
HHV-6	[ウイルス]	69			
HHV-7	[ウイルス]	69			
HL-1	[薬 理]	59			
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	[循 内]	106			
HOMA- 指数	[腎 内]	98			
HPCL リポ蛋白定量法	[臨 検 医]	84			
Hspa9	[解・組発]	42			
ハイドロキシオメチルトランスフェラーゼ	[神経病理]	250			
肺炎	[呼 内]	121			
肺癌	[呼 内]	121			
	[呼乳内外]	151			
	[臨床研究]	269			
肺非結核性抗酸菌症	[呼 内]	121			
肺保護	[心 外]	174			
肺静脈前庭部隔離術	[循 内]	106			
肺結核	[呼 内]	121			
敗血症	[麻 醉]	205			
肺呼吸	[薬 理]	59			

訪問入浴サービスの看護	[看護学]	293	インターロイキン-31	[D N A]	232
翻訳フレームシフト	[分生物]	56	医療安全	[教育セ]	34
放射化分析	[R I]	274	医療情報	[環 保 医]	75
放射線治療	[放]	142	医療機器 DB	[M E]	263
放射線肺炎	[呼 内]	121	医療コミュニケーション	[医 国 領]	286
放射線化学療法併用療法	[耳 鼻]	199	医療面接	[医 国 領]	286
放射線照射	[輸 血]	230	意思決定	[医 国 領]	286
放射線耐性	[R I]	274	胃食道逆流症	[小 血 外]	155
ヒト3次元培養皮膚	[D N A]	232	遺体	[解・肉神]	40
表皮内神経	[神 内]	94	伊東細胞	[消 内]	89
標的指向性	[D D S]	268			

I

I&A	[輸 血]	230
ICLS	[救 急]	215
IDO	[産 婦]	182
IgA 腎症	[病 理]	63
	[腎 内]	98
IgE	[D N A]	232
IL-10	[D N A]	232
IL-12	[D N A]	232
iNOS 遺伝子	[内 視]	218
inosine triphosphate pyrophospho- hydrolase	[消 内]	89
integrated blood cardioplegia	[心 外]	174
Interventional EUS	[内 視]	218
Interventional radiology	[放]	142
iPS 細胞	[D N A]	232
	[ラ 病]	254
ischemic post conditioning	[心 外]	174
IUGR	[産 婦]	182
遺伝病	[ラ 病]	254
遺伝子	[眼]	193
遺伝子アブレーション法	[糖 内]	113
遺伝子治療	[ウイルス]	69
	[泌]	188
	[耳 鼻]	199
	[D N A]	232
	[ラ 病]	254
遺伝子発現	[ウイルス]	69
遺伝子解析	[耳 鼻]	199
遺伝子検出	[臨 検 医]	84
医学教育	[総 診]	124
	[教 育 セ]	34
胃癌	[臨床研究]	269
胃静脈瘤	[内 視]	218
一回拍出量変動	[麻 酔]	205
移行上皮癌	[眼]	193
移行期看護	[看護学]	293
イメージガイド手術	[高 医 研]	257
イメージング	[薬 理]	59
胃内 pH monitoring	[内 視]	218
インフォームド・コンセント	[医 国 領]	286
インピーダンス	[宇 宙]	278
インスリン抵抗性	[腎 内]	98
インターロイキン 12	[脳 外 科]	167

J

JAS-R	[D N A]	232
JATEC	[救 急]	215
JNK	[生 化]	51
若年発症例	[リ ハ]	211
ジェンダー	[医 国 領]	286
ジアシルグリセロール	[総 診]	124
磁場	[臨床医研]	260
児童精神医学	[精 神]	128
自発的振動現象	[細 生]	48
自発運動	[体 力]	276
自家蛍光内視鏡システム (Autoflu- orescence Imagign: AFI)	[内 視]	218
慈恵医大分類	[内 視]	218
実験動物	[実 動]	272
実験的肺高血圧	[麻 酔]	205
自己血輸血	[輸 血]	230
自己免疫異常	[糖 内]	113
自己免疫性肝炎	[消 内]	89
	[D N A]	232
軸索	[解・肉神]	40
軸索再生阻害蛋白	[神 内]	94
腎癌	[泌]	188
人工弁	[心 外]	174
人工眼研究	[眼]	193
人工膝関節置換術	[整 形]	161
人工肝臓	[消 外]	146
人工腱索	[心 外]	174
人工内耳	[耳 鼻]	199
腎の angiosarcoma	[病 理]	63
腎の pigmented perivascular epithe- lioid cell tumor	[病 理]	63
腎尿細管進行性病変	[病 理]	63
腎細胞癌	[病 理]	63
腎生検病理診断統計	[病 理]	63
腎臓	[分 生 物]	56
腎臓の炎症性偽腫瘍	[病 理]	63
自律神経	[解・肉神]	40
自律神経障害	[神 内]	94
実習教育	[看護学]	293
自転車ロード競技	[スポ医研]	280
持続血液透析	[麻 酔]	205
情動	[神経生理]	251
情報科学	[看護学]	293
徐放性	[D D S]	268

褥瘡予防	[看護学]	293	肝硬変	[病理]	63
助産師	[看護学]	293		[消内]	89
助産師教育	[看護学]	293	環境	[解・組発]	42
上肢麻痺	[リハ]	211	冠攣縮	[循内]	106
上腕骨近位端骨折	[整形]	161	肝リンパ管	[病理]	63
樹状細胞	[消内]	89	肝細胞癌	[D N A]	232
	[D N A]	232	肝細胞癌(HCC)	[消内]	89
縦隔腫瘍	[呼内]	121	乾癬	[皮]	137
	[呼乳内外]	151		[D D S]	268
重金属	[臨床研究]	269	感染防御	[熱医]	80
絨毛上皮	[産婦]	182	肝線維化マーカー	[消内]	89
十二指腸乳頭部腫瘍	[内視]	218	感染症	[総診]	124
重心動揺計	[眼]	193	感染等副作用救済制度	[輸血]	230
重症筋無力症	[神内]	94	関節エコー	[リ内]	104
	[眼]	193	肝切除	[消外]	146
術後腸管運動能	[消外]	146	関節リウマチ	[リ内]	104
術後疼痛管理	[麻酔]	205		[D D S]	268
術前化学療法	[呼乳内外]	151	間質性肺炎	[呼内]	121
上皮-間葉変換	[生化]	51	肝小葉の改築	[病理]	63
			緩和医療	[腫血内]	117
				[内視]	218
				[精神]	128
				[腎内]	98
				[D N A]	232
				[熱医]	80
				[呼乳内外]	151
				[内視]	218
				[内視]	218
				[放]	142
				[分生理]	45
				[薬理]	59
				[糖内]	113
				[循内]	106
				[循内]	106
				[分生理]	45
				[臨床医研]	260
				[糖内]	113
				[感染]	223
				[リハ]	211
				[教育セ]	34
				[循内]	106
				[リハ]	211
				[D N A]	232
				[D D S]	268
				[リハ]	211
				[内視]	218
				[精神]	128
				[糖内]	113
				[神内]	94
				[精神]	128
				[分生理]	45
				[D N A]	232
				[D N A]	232

K

KLF2	[糖内]	113	緩和ケア	[腎内]	98
Klotho	[腎内]	98	間葉系幹細胞	[リハ]	211
加圧バッグ	[リハ]	211		[医国領]	286
花粉	[医国領]	286	完全長 cDNA	[耳鼻]	199
花粉症	[耳鼻]	199	完全胸腔鏡手術	[解・肉神]	40
化学受容反射	[解・肉神]	40	カプセル内視鏡(capsule endoscope: CE)	[臨床医研]	260
化学療法	[臨床医研]	260		[看護学]	293
				[熱医]	80
化学走性	[熱医]	80	カラードプラー超音波内視鏡(CD-EUS)	[眼]	193
可逆性後部白質脳症症候群	[眼]	193	カラードブラ法	[神経生理]	251
海馬	[神経生理]	251	カルシウム	[呼乳内外]	151
開胸手術	[呼乳内外]	151	カルシウムチャンネル	[R I]	274
海洋微生物	[R I]	274	カルシウムチャンネル阻害薬	[消内]	89
潰瘍性大腸炎	[消内]	89	カルシウムイオン動態	[泌]	188
過活動性膀胱	[泌]	188	カルシウム拮抗薬	[糖内]	113
家系内集積	[糖内]	113	加速度	[形成]	172
仮骨延長	[形成]	172	活性酸素	[細生]	48
拡張型心筋症	[細生]	48	下垂体腫瘍	[循内]	106
拡張型心筋症モデル	[循内]	106	型別分析	[放]	142
核医学	[放]	142	片麻痺	[分生理]	45
核磁気共鳴法	[分生理]	45	家庭医実習	[眼]	193
拡散テンソル画像検査	[眼]	193	カテーテルアブレーション	[放]	142
冠動脈 CTA	[放]	142	家族	[心外]	174
冠動脈バイパス術	[心外]	174	家族性大腸腺腫症(FAP)モデルマウス	[病理]	63
肝癌	[病理]	63		[看護学]	293
看護管理	[看護学]	293	血中動態	[教育セ]	34
看護教育	[教育セ]	34	経鼻胃管	[看護学]	293
看護教員	[看護学]	293	経鼻内視鏡	[看護学]	293
看護歴史	[看護学]	293	経鼻的持続陽圧呼吸	[看護学]	293
看護制度	[看護学]	293	経腸流動食	[看護学]	293
看護診断	[看護学]	293	頸動脈エコー	[臨床医研]	260
肝発癌	[臨床医研]	260	軽度認知障害	[医国領]	286
患者向け文書	[医国領]	286	頸反射	[消内]	89
肝幹細胞	[消内]	89	蛍光ナノ粒子		
			蛍光シリコンナノ粒子		

蛍光タンパク質	[分 生 物]	56	筋小胞体	[細 生]	48
経門脈リンパ球移入	[消 内]	89	起立性低血圧	[循 内]	106
経尿道の前立腺焼灼術 (HoLAP)	[泌]	188	降圧薬	[神 内]	94
痙攣	[薬 理]	59	高分子	[薬 治]	266
痙攣性発声障害	[耳 鼻]	199	好塩基球活性化テスト	[D D S]	268
計算機実験	[医 国 領]	286	炎症作用	[D N A]	232
計測	[解・肉神]	40	コフィリン	[薬 理]	59
経頭蓋超音波ドプラ断層法	[M E]	263	膠原病	[熱 医]	80
経頭蓋超音波脳血栓溶解療法	[M E]	263	広汎性発達障害	[皮]	137
経頭蓋超音波検査	[神 内]	94	高次脳機能障害	[精 神]	128
経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	211	個人識別	[リ ハ]	211
結核菌	[臨 検 医]	84	孤児性	[法 医]	78
血管内治療	[小 血 外]	155	公開講座	[解・肉神]	40
血管内皮細胞	[熱 医]	80	高感度 endotoxin 測定	[教 育 セ]	34
血管内皮前駆細胞	[リ 内]	104	交感神経 α 1 受容体	[内 視]	218
血管内皮増殖因子	[小 血 外]	155	固形癌	[循 内]	106
血管性痴呆	[熱 医]	80	抗血小板薬	[腫 血 内]	117
血管石灰化	[リ 内]	104	高血圧	[総 診]	124
血管新生	[精 神]	128		[腎 内]	98
	[腎 内]	98		[総 診]	124
	[消 内]	89		[薬 治]	266
	[リ 内]	104		[総予防セ]	282
	[小 血 外]	155		[循 内]	106
血管腫	[皮]	137	抗菌薬多剤併用療法	[消 内]	89
剣道	[分 生 理]	45	骨格筋	[分 生 理]	45
健康関連 QOL	[総 診]	124	抗コリン薬	[泌]	188
健康行動	[看 護 学]	293	口腔扁平苔癬	[歯]	226
肩鎖関節 完全脱臼	[スボ医研]	280	黒質	[神 内]	94
ケラチノサイト	[歯]	226	高屈折率セラミック	[R I]	274
血栓溶解療法	[脳 外 科]	167	呼吸反射	[薬 理]	59
血小板	[宇 宙]	278	呼吸器外科	[呼乳内外]	151
血小板由来マイクロパーティクル	[神 内]	94	呼吸リズム形成機構	[薬 理]	59
血液型検査	[輸 血]	230	呼吸性ニューロン	[薬 理]	59
血液法	[輸 血]	230	硬膜外麻酔試験量	[麻 酔]	205
血液透析	[腎 内]	98	コミュニティヘルス	[看 護 学]	293
血糖変動	[環 保 医]	75	コネクチン	[分 生 理]	45
機械弁	[心 外]	174	好熱菌	[臨床医研]	260
気管切開	[麻 酔]	205	コンピュータ	[宇 宙]	278
気管支炎	[呼 内]	121	コンサルティング	[臨床研究]	269
気管支喘息	[呼 内]	121	高尿酸血症	[腎 内]	98
	[D D S]	268	コラーゲン誘導性関節炎	[リ 内]	104
気胸	[呼 内]	121	高齢者	[総 診]	124
筋長効果	[細 生]	48	高レムナント蛋白血症	[総 診]	124
筋原線維	[分 生 理]	45	抗リン脂質抗体	[産 婦]	182
筋萎縮	[細 生]	48	交差反応	[D N A]	232
	[体 力]	276	好酸球性副鼻腔炎	[耳 鼻]	199
筋萎縮性側索硬化症	[神 内]	94	好酸球性肺炎	[呼 内]	121
機能回復	[リ ハ]	211	交差適合試験	[輸 血]	230
機能温存	[耳 鼻]	199	光線過敏症	[皮]	137
キノロン薬	[薬 理]	59	光線力学療法	[実 動]	272
機能性 RNA	[分 生 物]	56	格子間隔	[分 生 理]	45
機能性胃腸症 (Functional dyspepsia: FD)	[内 視]	218	公衆衛生看護	[看 護 学]	293
機能的 MRI	[リ ハ]	211	抗腫瘍免疫療法	[D N A]	232
筋節	[分 生 理]	45	酵素補充療法	[ラ 病]	254

リポ蛋白	[総 診]	124	静磁場	[環 保 医]	75
リポ蛋白分画法	[臨床医研]	260	成人看護学	[看護学]	293
リポ蛋白プロファイル	[総 診]	124	性感染症	[泌]	188
リスクファクター	[臨 検 医]	84	生活世界	[感 染]	223
リスクマネジメント	[環 保 医]	75	生活習慣	[医 国 領]	286
ロボット	[看護学]	293	生活習慣病	[看護学]	293
ロボット手術	[呼乳内外]	151	性器ヘルペス	[糖 内]	113
老人性色素斑	[高 医 研]	257	性器クラミジア感染症	[皮]	137
漏斗胸	[皮]	137	性に対する看護ケア	[感 染]	223
緑内障	[小 血 外]	155	精神分析的精神療法	[感 染]	223
緑膿菌菌血症	[眼]	193	精神療法	[看護学]	293
両生類	[感 染]	223	精神生理性不眠症	[精 神]	128
量子ドット	[薬 理]	59	精神腫瘍学	[精 神]	128
	[細 生]	48	精神疾患	[ウイルス]	69
			生体弁	[心 外]	174
S			生体調節	[宇 宙]	278
S-100 蛋白	[脳 外 科]	167	生体肝移植	[消 外]	146
SCID-hu マウス	[ウイルス]	69	声帯内注手術	[耳 鼻]	199
SELEX 法	[分 生 物]	56	赤外線 CCD カメラ	[耳 鼻]	199
SF-36	[総 診]	124	赤痢アメーバ	[熱 医 科]	80
SLTA	[リ ハ]	211	脊髓空洞症	[脳 外 科]	167
SNP	[産 婦]	182	脊髄性筋萎縮症	[D N A]	232
	[臨床研究]	269	脊髄小脳変性症	[神経病理]	250
SNP s	[糖 内]	113	潜伏感染	[ウイルス]	69
SPECT	[リ ハ]	211	センチネルリンパ節	[消 外]	146
Spheroid	[生 化]	51	センチネルリンパ節生検	[呼乳内外]	151
STAI	[総 診]	124	腺癌	[呼乳内外]	151
STAT6	[生 化]	51	線条体	[薬 理]	59
stretch-activation	[分 生 理]	45	尖圭コンジローマ	[感 染]	223
サブユニット	[解・肉神]	40	センサス	[臨床研究]	269
細胞治療	[ウイルス]	69	染色体 LOH 解析	[病 理]	63
細胞内局在	[分 生 物]	56	選択的冠動脈造影	[放]	142
細胞接着	[D N A]	232	先端医療	[D D S]	268
細胞性免疫応答	[消 内]	89	セラグノーシス	[D N A]	232
細胞傷害性 T 細胞	[消 内]	89	セロトニン	[総 診]	124
細胞取り込み	[D D S]	268	節状神経節	[神経生理]	251
細胞増殖	[分 生 物]	56	社会不安障害	[精 神]	128
再灌流傷害	[心 外]	174	社会的成長過程	[看護学]	293
再活性化	[ウイルス]	69	脂肪細胞	[体 力]	276
細菌感染症	[輸 血]	230	視物質	[眼]	193
最高読書速度	[眼]	193	市中感染型 MRSA	[R I]	274
再生医学	[薬 理]	59	シグナル配列	[D N A]	232
	[糖 内]	113	視放線	[眼]	193
再生医療	[D N A]	232	視覚性事象関連電位	[神 内]	94
臍帯血	[臨床研究]	269	視覚短期記憶	[眼]	193
酢酸セルローススปีズ	[臨床医研]	260	止血デバイス	[小 血 外]	155
酸化 LDL	[臨 検 医]	84	止血剤	[小 血 外]	155
酸化ストレス	[環 保 医]	75	色覚異常	[眼]	193
	[臨床医研]	260	疾患感受性遺伝子	[糖 内]	113
三叉神経	[解・組発]	42	シクロヘキシミド	[分 生 物]	56
サルコメア	[細 生]	48	子宮内膜	[産 婦]	182
殺細胞メカニズム	[D N A]	232	糸球体肥大	[腎 内]	98
生分解性	[D D S]	268	糸球体密度	[腎 内]	98
生物統計学	[臨床研究]	269			
生後発達	[解・肉神]	40			
制御性 T 細胞	[D N A]	232			

心房細動	[臨 検 医]	84	小核	[環 保 医]	75
	[循 内]	106	松果体実質細胞腫瘍	[神経病理]	250
	[心 外]	174	食道癌	[内 視]	218
シミュレーター	[小 血 外]	155		[臨床研究]	269
シナプス伝達	[薬 理]	59	食道表在癌	[病 理]	63
	[神経生理]	251	食細胞	[実 動]	272
シナプス除去	[解・肉神]	40	小児看護学	[看 護 学]	293
シナプス可塑性	[神経生理]	251	小線源永久挿入療法	[泌]	188
シナプス後電流	[解・肉神]	40	集中的作業療法	[リ ハ]	211
シナプス後膜	[解・肉神]	40	手術ナビゲーション	[高 医 研]	257
シナプス強化	[解・肉神]	40	手術シミュレーション	[高 医 研]	257
心房性ナトリウム利尿ペプチド	[薬 理]	59	手術シミュレータ	[消 外]	146
心不全	[循 内]	106	習慣流産	[産 婦]	182
	[総 診]	124	出血率	[M E]	263
新型インフルエンザ	[臨 検 医]	84	集積化	[解・肉神]	40
真珠腫	[耳 鼻]	199	収縮	[分 生 理]	45
進化	[解・組発]	42	出土標本	[解・肉神]	40
神経伝導速度検査	[神 内]	94	腫瘍血管	[消 内]	89
神経芽腫	[小 血 外]	155	腫瘍マーカー	[泌]	188
神経変性疾患	[神経病理]	250	腫瘍免疫	[臨床研究]	269
神経因性疼痛	[神経生理]	251	心筋保護液	[心 外]	174
神経上皮型幹細胞	[薬 理]	59	層別化蛋白尿頻度	[病 理]	63
神経回路	[解・肉神]	40	僧帽弁	[心 外]	174
神経内視鏡	[脳 外 科]	167	僧帽弁形成術	[心 外]	174
神経成長因子	[歯]	226	創外固定器	[形 成]	172
神経線維腫症	[皮]	137	総合病院精神医学	[精 神]	128
神経症	[精 神]	128	総合診療	[総 診]	124
神経鞘腫	[眼]	193	相反神経支配	[分 生 理]	45
心筋	[分 生 理]	45	相変化型ナノ液滴	[M E]	263
心筋保護	[心 外]	174	相変化ナノ液滴	[病 理]	63
心筋虚血	[循 内]	106	相関解析	[解・肉神]	40
心筋症	[分 生 理]	45	挿管困難症	[麻 酔]	205
心筋脂肪酸代謝能	[放]	142	早期胃癌	[内 視]	218
唇裂口蓋裂	[形 成]	172	ソマトスタチンアナログ	[脳 外 科]	167
心理教育	[精 神]	128	損傷	[解・肉神]	40
森林浴	[総 診]	124	ソーシャルキャピタル	[看 護 学]	293
心理的介入	[精 神]	128	組織学的重症度分類	[病 理]	63
心理テスト	[精 神]	128	創傷治癒	[歯]	226
診療技能教育	[教 育 セ]	34	双胎	[臨床研究]	269
滲出性中耳炎	[耳 鼻]	199	卒後臨床教育法	[総 診]	124
伸展	[分 生 理]	45	卒前・卒後	[看 護 学]	293
脂質異常	[総 予 防 セ]	282	搔痒	[D N A]	232
視床下部	[解・肉神]	40	数学教育	[医 国 領]	286
思春期	[看 護 学]	293	膵β細胞	[糖 内]	113
シトクロム c	[生 化]	51	膵癌化学療法	[消 外]	146
湿度	[分 生 理]	45	睡眠	[総 診]	124
失語症	[リ ハ]	211	睡眠医療	[耳 鼻]	199
質量分析	[D N A]	232	睡眠時無呼吸低呼吸症候群	[精 神]	128
視野	[眼]	193	睡眠障害	[耳 鼻]	199
使用指針	[輸 血]	230	膵嚢胞性疾患	[消 内]	89
自然気胸	[呼乳内外]	151	膵臓癌	[臨床医研]	260
小腸粘液	[熱 医]	80	スキンドファイバー	[分 生 理]	45
生涯学習	[教 育 セ]	34	スキンド標本	[細 生]	48
消化管機能内視鏡	[内 視]	218	スキンケア外来	[皮]	137
消化管寄生虫	[熱 医]	80	スキルスラボ	[教 育 セ]	34
消化管粘膜全層切除術	[内 視]	218	スクリーニング	[ラ 病]	254

	U		薬物輸送システム	[臨床医研]	260
			薬物療法	[精神]	128
ウイルスベクター	[ウイルス]	69	薬剤疫学	[薬治]	266
運動ニューロン	[神経生理]	251	薬剤感受性検査	[感染]	223
運動療法	[体力]	276	薬剤性肺炎	[呼吸内]	121
運動神経細胞死	[神経生理]	251	薬剤耐性淋菌	[泌]	188
ウォルフ管	[腎内]	98	薬剤溶出	[小血外]	155
ウロコルチン	[薬理]	59	ヨード色素内視鏡	[内視]	218
	[糖内]	113	予後予測インデックス	[産婦]	182
ウサギ	[分生理]	45	四次元動作解析	[高医研]	257
うつ病	[ウイルス]	69	幼若齢期運動群	[臨検医]	84
	[総診]	124	横緩和	[分生理]	45
			抑肝散	[麻酔]	205
	V		抑制性シナプス	[解・肉神]	40
Vascular endothelial growth factor	[腎内]	98	容量依存性Ca ²⁺ 流入	[薬理]	59
vasospasm	[眼]	193	ユビキチン化蛋白質	[生化]	51
VATS (Video-assisted Thoracic Surgery)	[呼乳内外]	151	融合細胞ワクチン	[消内]	89
VE 検査	[耳鼻]	199	融合タンパク質	[分生物]	56
VF 検査	[耳鼻]	199			
VFQ-25	[眼]	193	Z		
VIM/vimentin	[生化]	51	Zeego	[脳外科]	167
Virtual Anomia	[高医研]	257	在宅がんターミナル期の療養費	[看護学]	293
Visilizumab	[消内]	89	在宅療養指導	[看護学]	293
voxel based stereotactic extraction estimation (vbSEE)	[リハ]	211	在宅酸素療法	[呼吸内]	121
			全般性不安障害	[精神]	128
	W		前脳基底核	[薬理]	59
WT1 ペプチド	[DNA]	232	前立腺癌	[病理]	63
わかりやすさ	[医国領]	286	前立腺肥大症	[放]	142
			前立腺小線源	[泌]	188
	X		全身性エリテマトーデス	[放]	142
X 線回折	[分生理]	45	前庭誘発筋電位	[リ内]	104
X 線照射	[RI]	274	前庭側頭型痴呆	[耳鼻]	199
			造血幹細胞移植	[精神]	128
	Y		臓器分布	[腫血内]	117
夜間頻尿	[泌]	188	臓器特異性	[DDS]	268
薬物	[総診]	124	増殖感染	[分生物]	56
薬物治療学	[薬治]	266	頭蓋顔面外科	[ウイルス]	69
薬物依存	[精神]	128	頭蓋底手術	[脳外科]	167
薬物溶出性ステント	[循内]	106		[耳鼻]	199

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第28号 (平成20年4月～平成21年3月)
(2008年4月～2009年3月)

〔非売品〕

平成22年3月1日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 兼 平 千 裕

印刷所 株式会社 廣 濟 堂

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)

