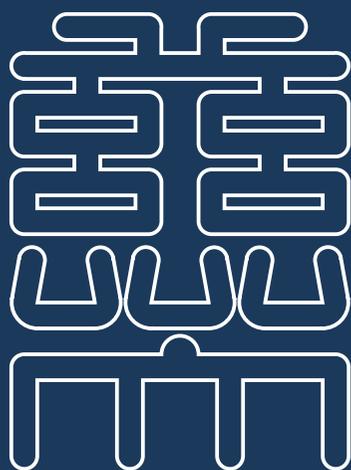


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2009

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 29 号

平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月
(2009 年 4 月～2010 年 3 月)

2 0 0 9

ま え が き

学長 栗原 敏

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報2009年版（平成21年度版）』を発行いたします。この年報には平成21年度の本学の各講座・研究施設における教育・研究の活動とそれに対する点検・評価が報告されています。

平成21年度、本学の理念である「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」を実現するために、「質の高い医学・看護学教育」、「本学の特色ある研究と臨床に還元できる研究の推進」を目指して、教育・研究を推進してまいりました。

教育面での取り組みとして、医学科では、教学委員会での点検・評価に基づいて、平成20年度に引き続きカリキュラムの改定を進め、また看護学科では、保健師助産師看護師養成所指定規則の一部改正を機に、平成21年度の入学生から新しいカリキュラムでの教育を開始しました。また、平成20年度「戦略的大学連携支援事業」（文部科学省）の取組として選定された「東京都内4大学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」の活動は2年目を迎え、平成21年度は、とくに電子教材の作成と卒前教育での活用を促進しております。

研究面では、医療を支える基礎的・臨床的研究の振興に向けた諸活動を進めましたが、平成21年度の新しい動きとして、総合医科学研究センター内に共用研究施設を新設し、教員による各種機器の利用支援を行うとともに、従来から行われてきた試料の生化学的分析や電子顕微鏡写真の撮影などのサービスを継続しています。また、臨床研究と疫学研究の推進を目的として、従来の臨床研究開発室を分子疫学研究室と臨床疫学研究室の2研究室として改組しました。

大学院関係では、平成19年度に改組した大学院博士課程は順調に機能していますが、学生・教員の意見を取りまとめながら改善を図っております。また、かねてから準備を進めていた看護学専攻修士課程を平成21年度に開設しました。

本学における教育・研究活動をより活性化するためには、講座・研究施設などの枠をこえた協力・連携がますます求められていることは明らかであります。本年報を参照していただき、講座・研究施設間、教員間の相互理解を深め、教育・研究活動の改善・充実に役立てていただければ幸いです。

最後になりますが、本年報を発行するにあたり、執筆、編集、構成にご尽力いただいた関係各位に、お礼申し上げます。

凡 例

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

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〕	高次元医用画像工学研究所……………〔高 医 研〕
内科学講座（消化器・肝臓内科）	臨床医学研究所……………〔臨床医研〕
……………〔消 内〕	医用エンジニアリング研究室……………〔M E〕
内科学講座（神経内科）……………〔神 内〕	薬物治療学研究室……………〔薬 治〕
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	分子疫学研究室……………〔分 疫〕
……………〔腎 内〕	臨床疫学研究室……………〔臨 疫〕
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	実験動物研究施設……………〔実 動〕
……………〔リ 内〕	アイソトープ実験研究施設……………〔R I〕
内科学講座（循環器内科）……………〔循 内〕	共用研究施設……………〔共 用 研〕
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	遺伝病（ライソゾーム病）研究講座
……………〔糖 内〕	……………〔ラ 病〕
内科学講座（腫瘍・血液内科）……………〔腫 血 内〕	体力医学研究室……………〔体 力〕
内科学講座（呼吸器内科）……………〔呼 内〕	宇宙航空医学研究室……………〔宇 宙〕
内科学講座（総合診療部）……………〔総 診〕	スポーツ医学研究室……………〔スポ医研〕
精神医学講座……………〔精 神〕	総合健診・予防医学センター……………〔総予防セ〕
小児科学講座……………〔小 児〕	医学科国領校……………〔医 国 領〕
皮膚科学講座……………〔 皮 〕	看護学科……………〔看 護 学〕
放射線医学講座……………〔 放 〕	倫理委員会の年間報告……………〔倫 理 委〕
外科学講座（消化器外科）……………〔消 外〕	学外共同研究……………〔学外共研〕
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	1
凡 例		
学事報告		
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 21 年度カリキュラムの概要		10
看護学科	学科長 藤 村 龍 子	19
大学院医学研究科	研究科長 栗 原 敏	24
看護学専攻修士課程	専攻長 菊 地 登喜子	29
学術情報センター	センター長 兼 平 千 裕	31
生涯学習センター	センター長 阿 部 俊 昭	34
教育センター	センター長 福 島 統 統	35
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長 木 村 直 史	38
Jikeikai Medical Journal	編集委員長 松 藤 千 弥	39
講座, 研究および研究室の主要研究業績		40
〈医 学 科〉		
講座 (特設診療科を含む)		
基礎医学		40
解剖学講座 (肉眼・神経)	教授 河 合 良 訓	40
解剖学講座 (組織・発生)	教授 岡 部 正 隆	42
分子生理学講座	教授 馬 詰 良 樹	46
細胞生理学講座	教授 栗 原 敏	50
生化学講座	教授 大 川 清	53
分子生物学講座	教授 松 藤 千 弥	57
薬理学講座	教授 初 山 俊 彦	60
病理学講座	教授 羽 野 寛	65
ウイルス学講座	教授 近 藤 一 博	71
細菌学講座	教授 水 之 江 義 充	74
環境保健医学講座	教授 柳 澤 裕 之	77
法医学講座	教授 岩 楯 公 晴	80
熱帯医学講座	教授 渡 辺 直 熙	82
臨床検査医学講座	教授 栗 原 敏	86
臨床医学		91
内科学講座 (消化器・肝臓内科)	教授 田 尻 久 雄	91
内科学講座 (神経内科)	教授 持 尾 聰 一 郎	96
内科学講座 (腎臓・高血圧内科)	教授 細 谷 龍 男	101
内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)	教授 山 田 昭 夫	106
内科学講座 (循環器内科)	教授 吉 村 道 博	108
内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)	教授 田 嶋 尚 子	114
内科学講座 (腫瘍・血液内科)	教授 相 羽 恵 介	119
内科学講座 (呼吸器内科)	教授 桑 野 和 善	122
内科学講座 (総合診療部)	教授 法 橋 建	126
精神医学講座	教授 中 山 和 彦	130
小児科学講座	教授 井 田 博 幸	135
皮膚科学講座	教授 中 川 秀 己	139
放射線医学講座	教授 福 田 国 彦	144
外科学講座 (消化器外科)	教授 矢 永 勝 彦	148
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授 森 川 利 昭	154

外科学講座（小児外科，血管外科）	教授	大木隆生	157
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	162
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	175
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	179
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	184
眼科学講座	教授	常岡寛	190
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	198
麻酔科学講座	教授	上園晶一	203
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	207
救急医学講座	教授	小川武希	212
内視鏡科	教授	田尻久雄	215
感染制御科	教授	小野寺昭一	222
歯科	教授	杉崎正志	224
輸血部	教授	星順隆	228
総合医科学研究センター			231
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	231
悪性腫瘍治療研究部	准教授	山田順子	234
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	237
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	240
分子細胞生物学研究部	教授	馬目佳信	242
プロジェクト研究部 腎臓再生研究室	室長	横尾隆	245
神経科学研究部・神経病理学研究室	講師	福田隆浩	247
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	249
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	252
臨床医学研究所	教授	多田紀夫	255
医用エンジニアリング研究室	教授	古幡博	259
薬物治療学研究室	教授	景山茂	262
分子疫学研究室	准教授	浦島充佳	264
臨床疫学研究室	准教授	松島雅人	267
実験動物研究施設	施設長	大川清	270
アイソトープ実験研究施設	施設長	福田国彦	272
共用研究施設	施設長	馬目佳信	273
寄付講座部門			
遺伝病（ライソゾーム病）研究講座	教授	衛藤義勝	276
研究室			279
体力医学研究室	教授	安保雅博	279
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	281
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	283
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	285
医学科国領校			289
〈看護学科〉			296
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	本田まりこ	306
学外共同研究			307
あとがき	編集委員長	兼平千裕	308
索引			309

学 事 報 告

医 学 科

教学委員長 田 嶋 尚 子

1. 本学の沿革

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

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

昭和26年3月、私立学校法が施行され、法人名を学校法人慈恵大学に改め、昭和27年4月より新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。

文部科学省が選定する補助事業として、平成15年度、「医療者育成のための学習評価システム」、平成17年度、「多くの職種が参加する医療者教育 Inter-professional Education」、平成18年度、「卒前教育教材から生涯継続学習教材へ」、平成19年度、「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」と、「地域の教育力を活かす医療者教育」、さらに平成20年度、「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」が採択され合計6件となりました。これらは、本学の教育が我が国の医学教育をリードするものとして高く評価されたものです。

また、文部科学省は、昨今の医師不足が深刻な状況を鑑み、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名に増員することが認可されました。

平成21年度は、3年次、4年次のカリキュラムを中心に見直しを行い、平成22年度から医学研究者と研究マインドを持った医師の育成を目的として、3年次の研究室配属期間を3週間から6週間に延長します。また、4年次のカリキュラムが過密となり、夏季・冬季休業が短縮されている状況を改善するため、4年次の講義・演習時間を90分から70分に短縮することを決定しました。

2. 歴代校長ならびに学長は次のとおりです。

初代校長	高木 兼寛	明治14年5月就任
二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉英五郎	
二代学長	高木 喜寛	
三代学長	永山 武美	
四代学長	寺田 正中	
五代学長	矢崎 義夫	
六代学長	樋口 一成	
七代学長	名取 禮二	
八代学長	阿部 正和	
九代学長	岡村 哲夫	

第十代学長 栗原 敏 平成 13 年 1 月就任

羽生 信義 町田市民病院
平成 21 年 11 月 1 日付

3. 卒業者

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、「三石雄大」以下 104 名、うち男子 70 名、女子 34 名です。明治 14 年、本学創立以来の卒業生総数は 12,768 名となりました。

准教授

小井戸薫雄 内科学
平成 21 年 4 月 1 日付

北原 雅樹 麻酔科学
平成 21 年 4 月 1 日付

木山 秀哉 麻酔科学
平成 21 年 4 月 1 日付

岩本 武夫 総合医科学研究センター
平成 21 年 5 月 1 日付

古谷 伸之 内科学
平成 21 年 5 月 1 日付

三澤 健之 外科学
平成 21 年 8 月 1 日付

千葉 諭 病理学
平成 21 年 10 月 1 日付

鷹橋 浩幸 病理学
平成 21 年 11 月 1 日付

忽滑谷和孝 精神医学
平成 21 年 11 月 1 日付

古田 希 泌尿器科学
平成 22 年 1 月 1 日付

服部 麻木 高次元医用画像工学研究所
平成 22 年 3 月 1 日付

青木 学 放射線医学
平成 22 年 3 月 1 日付

なお、平成 21 年 3 月 31 日付で定年により退職された、笠原洋勇前教授、安田允前教授を客員教授に任命しました。

4. 教職員ならびに学生数

平成 22 年 2 月 1 日現在、医学科の教員・研究者数は 2,063 名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授 29 名

教授 115 名

客員教授 115 名

准教授 180 名

講師 282 名

助教 1,332 名

専攻生 10 名

一般職員数は 3,933 名です。

平成 22 年 2 月 1 日現在の学生数は、大学院生 99 名、医学科学生 617 名です。

5. 教授・准教授任命

平成 21 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

該当者なし

教授

横井 勝弥 国領校 数学研究室
平成 21 年 4 月 1 日付

関谷 透 放射線医学
平成 21 年 4 月 1 日付

敷島 敬悟 眼科学
平成 21 年 8 月 1 日付

西野 博一 内科学
平成 22 年 3 月 1 日付

特任教授

相澤 良夫 内科学
平成 21 年 11 月 1 日付

客員教授

島田 孝夫 社会保険桜ヶ丘総合病院
平成 21 年 4 月 1 日付

立花 正一 宇宙航空研究開発機構
平成 21 年 4 月 1 日付

城 謙輔 国立病院機構千葉東病院
平成 21 年 4 月 1 日付

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 65 名に授与され、本年度は「三石雄大」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「三島沙織」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「秋久桃子」に授与されました。

7. 大学院修了者

平成 21 年 3 月～平成 22 年 2 月までの大学院修了者は 21 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 863 人です。

8. 学位受領者

平成 21 年 3 月～平成 22 年 2 月までの学位受領者は大学院修了者を含め 36 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6,438人です。

9. 解剖体数

平成21年10月28日，第105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119体，司法解剖と行政解剖を合わせた法理解剖536体，学生教育の教材としての系統解剖49体，計704体です。現在までの本学取扱い解剖体数は32,812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：585床，柏病院：624床，合計2,674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18年目となり、15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年度に在宅看護学領域を増設し、平成19年度にはさらに健康科学領域が開設された。平成21年度からは指定規則の改定があり、再びカリキュラム改訂を実施し、統合科目の位置づけや保健師教育の内容が増加した。

2. 学科長

初代学科長	吉武香代子	平成4年1月就任
第2代学科長	斎藤 禮子	平成9年4月就任
第3代学科長	栗原 敏	平成13年4月就任
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35名、男子0名の計35名である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業者総数は、478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32名で、その内訳は次の通りである。

教授	12名
准教授	4名
講師	5名
助教	11名

平成21年3月31日現在の看護学科学生数は、全学年で161名である。

5. 教授・准教授任命

平成21年度における教授の委嘱は次の通りである。

教授任命

高島 尚美 成人看護学

平成21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21年度は「山崎有里子」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、「中之森朝子」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 嶋 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：田嶋尚子（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20年度医学科の進級、卒業者

1年：進級	102人	退学	1人		
2年：〃	91人	留年	12人		
3年：〃	96人	留年	3人		
4年：〃	96人	留年	8人		
5年：〃	104人	留年	1人	退学	1人
6年：卒業	102人				

以上の結果、平成21年度の学生数は1年-105人、2年-114人、3年-94人、4年-104人、5年-97人、6年-104人、合計618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のユニット「病院見学実習」を「病院見学・救急蘇生実習」に改組した。またコース医療情報・EBMⅠのユニット「コンピュータ演習」を「情報リテラシー」に改称した。2年次のコース医学総論Ⅱのユニット「前臨床実習Ⅱ（重度心身障害・難病医療体験実習）」を発展的に解消し「前臨床実習Ⅱ（重症心身障害児療育体験実習）」と「前臨床実習Ⅱ（地域子育て支援体験実習）」

を新設した。3年次コース臨床基礎医学Ⅰではユニット「感染と生体防御・免疫」を「免疫と生体防御」に改称した。またユニット「免疫学実習」をコース臨床基礎医学Ⅱから移設した。コース臨床疫学Ⅲは「医療情報・EBMⅢ」に改称した。4年次のコース臨床医学Ⅰでユニット「臨床腫瘍学」を「腫瘍学Ⅱ」とし、3年次の「腫瘍学Ⅰ」との関係を図った。またユニット「リウマチ・膠原病」を新設した。5年次のコース臨床医学Ⅱにユニット「チーム医療構築ワークショップ」を新設した。6年次のコース選択実習にユニット「選択実習Ⅴ」を選択で新設し、学習機会を拡大した。

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授業、施設改善等についての意見交換があった。開催日：平成21年7月13日（月）、12月7日（月）

5. Faculty Development

平成21年4月以降の開催および終了証受領者は以下のとおりである。

第45回 Faculty Development

日時：平成21年5月30日（土）

場所：西新橋校

テーマ：試験問題作成

修了証受領者（25名）

大野哲生、小林伸行、岩瀬忠行、小岩井利一、酒井健太郎、牧岡朝夫、松浦知和、小井戸薫雄、谷口 洋、花岡一成、青山尚文、数寄泰介、西脇嘉一、藤原優子、佐久間亨、小林徹也、藤岡秀一、木下智樹、上野 豊、岸 陽子、長堀隆一、篠崎英雄、久米川浩一、吉川 衛、三澤健之

第46回 Faculty Development

日時：平成21年9月12日（土）

場所：西新橋校

テーマ：基礎医学チュータ・トレーニング

修了証受領者 (35名)

立花利公, 大野哲生, 豊島裕子, 高田耕司,
青木勝彦, 福井謙二, 西 晴久, 池田恵一,
石川太郎, 近藤一博, 鎌田美乃里, 小林伸行,
嶋田和也, 清水昭宏, 進士ひとみ, 岩瀬忠行,
田嶋亜紀子, 宮越雄一, 小林 浩, 牧岡朝夫,
石渡賢治, 熊谷正広, 西野多聞, 鈴木政登,
保科定頼, 河野 緑, 山田順子, 本間 定,
鎌田裕子, 小林博司, 嶋田洋太, 河野 毅,
斎藤三郎, 秋山暢丈, 福田隆浩

第47回 Faculty Development

日時:平成21年10月24日(土)

場所:西新橋校

テーマ:クリニカル・クラークシップ指導医養成

修了証受領者 (23名)

小池和彦, 河野 優, 横尾 隆, 井坂 剛,
川井 真, 石川威夫, 鈴木正彦, 関 正康,
中江佐八郎, 大淵敬太, 樋之口潤一郎,
忽滑谷和孝, 小林正久, 山田哲史, 布山裕一,
北 嘉昭, 仲田健男, 金子健二郎, 田中知行,
保谷芳行, 矢島 浩, 和田誠司, 大橋一善

第48回 Faculty Development

日時:平成21年10月25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5名)

第49回 Faculty Development

日時:平成21年10月31日(土)

場所:西新橋校

テーマ:在宅ケア実習

修了証受領者(学外指導者等8名)

第50回 Faculty Development

日時:平成21年12月12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 (34名)

坪井伸夫, 大城戸一郎, 森本 彩, 多田紀夫,
黄 義浩, 小林雅夫, 加藤秀一, 関 正康,
細谷 工, 吉川哲矢, 安藤精貴, 五條 淳,
清野洋一, 大櫛哲史, 小林 直, 矢萩裕一,
芝田貴裕, 山崎弘二, 河石 真, 小島 淳,
井上天宏, 瀧川真吾, 上竹慎一郎, 加藤智弘,
阿南 匡, 北 嘉昭, 三村秀毅, 橋本昌也,
林 淳也, 延山嘉真, 久米川浩一, 田部 宏,
久保田健之, 尾上尚志

6. 医学教育セミナー

以下のとおり開催された。

第47回医学教育セミナー

日時:平成21年7月16日(木)

場所:西新橋校

講演:

①教育病院での臨床実習の改善

Dr. Diana Kelly (英国キングス大学医学部)

第48回医学教育セミナー

日時:平成21年11月9日(月)

場所:西新橋校

講演:

①英国キングス大学の医学教育カリキュラム

Prof. John Rees (King's College, Division of
Medical Education Sherman Education Cen-
tre)

7. カリキュラム特別検討会

以下のとおり開催された。

第32回カリキュラム特別検討会

日時:平成21年8月6日(木)

場所:西新橋校

テーマ:学内試験の改革 - 試験によって学生の
学び方はどのように変わるか-

講演:

①学内試験の改革:試験を変えて判ったこと

木村直史教授(試験委員長, 医学教育研究室,
薬理学講座)

②学内試験に関する今後の展望

吉村道博教授(医学卒業総括試験委員長, 内
科学講座)

第33回カリキュラム特別検討会

日時:平成21年11月16日(月)

場所:西新橋校

テーマ:4年次の講義で何を伝えるか-1コマ
70分間の新しい講義に向けて-

講演:

①講義の役割

薄井紀子准教授(内科学講座(腫瘍・血液))

②講義時間短縮の利点と欠点

中川秀己教授(皮膚科学講座)

③講義の工夫と改善

宇都宮一典教授(内科学講座(糖尿病・代謝・
内分泌))

④受けたい講義とは

浅野健吾君(学生委員長・医学科4年)

第34回カリキュラム特別検討会

日時：第1回 平成22年1月18日（月）

第2回 平成22年1月20日（水）

場所：西新橋校

テーマ：4年次の講義時間短縮と講義担当者の心構え

講演：

- ① 4年次の講義時間短縮と講義担当者の心構え
松藤千弥教授（カリキュラム委員長）

8. 医師国家試験

第104回医師国家試験が平成22年2月13日（土）～15日（月）に実施され、結果が3月29日（月）に発表された。

本学の受験者数は105人、合格者97人、合格率92.4%であった。全国平均合格率は89.2%、本学の合格率は全国26位、私立7位であった。新卒者は受験者103人中合格者96人、合格率93.2%（全国平均92.8%）、既卒者は受験者2人中合格者1人、合格率50.0%（全国平均52.4%）であった。

9. 退任記念講義・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講義が平成22年1月30日（土）午後3時から大学1号館講堂において開催された。

馬詰良樹教授（分子生理学講座）

演題：「気ままな生理学」

田嶋尚子教授（内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌））

演題：「糖尿病の臨床疫学－私の歩いてきた道－」

退任記念講義終了後、午後6時から両教授および同じく退任される久保政勝教授（小児科学講座）、古幡博教授（医用エンジニアリング研究室）の退任記念パーティーが東京プリンスホテルで開催された。200名を超える教職員および同窓、学生が4教授を囲んで盛大であった。

10. その他の報告事項

1) 医学科オープン・キャンパス

医学科入学試験のためのオープン・キャンパスが平成21年8月22日（土）、9月26日（土）、10月24日（土）に西新橋校で開催され、受験生、父兄、進学指導担当教員等3日間で約1,200名の参加があった。なお、当日は栗原敏学長の挨拶、カリキュラムの説明、入試手続き案内等があり、また、大学1号館内教育施設の見学会を開催した。

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21年10月10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22年1月16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22年2月5日（金）に西新橋校4階講堂で実施された。受験者数97名、欠席者なしであった。またCBTは1名の再試験を2月27日（土）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21年度は平成20年に採択された戦略的学連携支援事業を継続して展開している。平成21年度の開催日および当番校は以下であった。

第22回開催 平成21年5月22日（金）、東京医科大学

第23回開催 平成21年11月20日（金）、東邦大学

医学科国領校

副教学委員長 寺坂 治

1. 教学

6年一貫教育に基づいて、国領校教育を1年間とした新カリキュラムが開始され8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3名（前期3名、後期0名）を1年次医療総論演習に受け入れて単位を認定した。

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21年度入学式は4月9日（金）に挙行され、105名の新生を迎え1年生105名が在籍した。これらのうち、99名の学生が進級した（3名は留年、2名は3月に退学、1名は8月に死亡除籍）。1年生オリエンテーションを4月10日（金）、11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）・小此木英男・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）・横井勝弥・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・平塚理恵・野呂幾久子・大河原瞳・深沢博臣・興村慎也

4. 教員の異動

新任：横井勝弥（数学研究室）教授（平成21年4月1日付）、

白石 博（数学研究室）講師（平成21年4月1日付）、

猪飼周平（社会学）、氏川恵次（現代社会論）、太田昌宏、大場理恵子（日本語表現法）、木下未果子、和気一成、ジョナサン・R・マック（英語）、

以上講師（非常勤）（平成21年4月1日付）

岡本崇伸、恩田希志子、石川久美、宮崎亮一（生命基礎科学実習）

以上助手（非常勤）（平成21年4月1日付）

退任：前田庸介（倫理学）、渡辺章子、M・E・カミンズ、デニス・リチェズ、和気一成、清水友子（英語）、

以上講師（非常勤）（平成22年3月31日付）

岡本崇伸、甲斐拓哉、須田慎太郎、赤松弘規、石川久美（生命基礎科学実習）、

以上助手（非常勤）（平成22年3月31日付）

5. その他

①本年度の教授会議出席者は、福山隆夫（人間科学教室）、岡野 孝（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105名を対象に、学生健康診断（受診率98%）・ツベルクリン反応検査（新生105名を対象：受診率100%、陽性102名、陰性3名にはBCGワクチン接種）、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。小児感染症予防対策として入学時に抗体価証明書を提出させ、低抗体価者に対してワクチン接種を実施した。また、希望者に対しインフルエンザ（季節性・新型）予防接種を実施した。

③行事として、父兄会春季総会（6月6日）、慈恵祭（11月6日～8日）が国領キャンパスにおい

て開催された。慈恵祭と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。

④620 講義室の改修工事（教育機器の充実ならびに座席数の増設）を実施し、固定座席で 185 席となった。

⑤緊急時対応用に本館 1 階ロビーとプール館に AED を設置した。また、卒業生からの記念品として、グラウンド・プール館・体育館にレスキューベンチ等を設置した。

平成 21 年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論Ⅰ・Ⅱ
2. コース責任者：木村直史（医学総論Ⅰ・Ⅱ）
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の一貫した6コースからなるが、医学総論ⅠおよびⅡでは、基本的マナーと態度、倫理感とモラル、プロフェッショナリズム、批判的判断能力、安全管理の基礎、コミュニケーション技

能、チームワーキング能力の涵養を目的としている。医学総論では、講義、少人数グループ演習、マンツーマン（ECE）、ロールプレイ、プレゼンテーション、学外体験実習など多様な学習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
	救急蘇生・情報検索・病院見学実習	
	医学総論Ⅰ演習（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
2年次 （医学総論Ⅱ）	Early Clinical Exposure II (ECE-II)	福 島 統
	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：重症心身障害児療育体験実習 地域子育て支援体験実習	福 島 統

コース医学総論Ⅰでは、動機付けと基本的マナー・態度の涵養のため、入学後早期に、新入生オリエンテーション、Early Clinical Exposure I (ECE-I)、救急蘇生・情報検索・病院見学実習のユニットを設けてある。医学総論Ⅰ演習では、体験的演習を通じて基本的技能の修得と同時にプロフェッショナリズムを涵養するために、衛生教育（手洗いや消毒薬）、バイタルサインの診かた、視覚障害・高齢者体験実習を実施し、医学教養として医学史および医用生体工学の講義を行った。医療総論演習は、医療倫理・生命倫理、コミュニケーション、他職種間のチーム医療、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、さらに首都大学東京の学生（単位互換）を受け入れた。最初の学外体験実習として福祉体験実習を実施し、多職種間の連携の重要性を体験的に認識させ、併せてコミュニケーション能力を養った。学年末にECE-IIを実施し、コースの1年間の総括とした。

コース医学総論Ⅱは、医学総論Ⅱ演習と前臨床実習Ⅱから構成されている。医学総論Ⅱ演習では、演

習「自己評価の心理学」において、パーソナリティと行動パターンに関する認識を深め、コミュニケーションとチーム医療の基礎となる自己評価能力を涵養した。他に薬害問題、薬物乱用・ハラスメントなど社会的問題を題材として実施した。前臨床実習Ⅱでは、昨年度まで選択であった「重度心身障害・難病医療体験実習を今年度から必修化し、「重症心身障害児療育体験実習」として実施し、さらに「地域子育て支援体験実習」を新設した。2・3年合同演習では、国際医療協力について最前線で活動したOBの講演を開催した。

4. コースの教育活動の点検・評価：平成21年度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.119（2010年1月）、福祉体験実習は同No.124（2010年1月）に、教育内容、学生のレポート、学生からのアンケートと実習部署・学外実習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、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。

1. コース名：医学総論Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ・Ⅵ

2. コース責任者：福島 統

3. コースの教育活動の概要：コース医学総論Ⅲでは、医学総論Ⅲ演習、在宅ケア実習、医学総論Ⅳでは、医学総論Ⅳ演習、病院業務実習、医学総論Ⅴでは、チーム医療構築ワークショップの必修ユニット、Ⅲ～Ⅵを通じてプライマリケア・選択学外臨床実習、産業医実習の選択ユニットの教育が行われた。医学総論演習は1年次から4年次にわたって行われるもので、Ⅲ、Ⅳでは地域医療、多職種連携、難治性疾患、プロフェッショナルイズム、医療面接などのテーマを取り上げた。昨年度との違いは、医学総論Ⅴでの「チーム医療構築ワークショップ」が「医療の安全教育ワークショップ」と変わったことである。平成21年度から変更されたチーム医療構築ワークショップでは、コミュニケーションゲーム、ワールドカフェによるグループ討論が行われ、学生が臨床実習で学んでいる附属病院のスタッフと多職種連携についての討論の場を持った。選択ユニットである「プライマリケア・選択学外臨床実習」は選択実習フェーズⅣとの間での単位互換の制度があるため、年々、受講者が増えている。

4. コースの教育活動の点検・評価：医学総論は1年次から6年次にかけて設定されているために、学生一人ひとりの成長を見ていくことのできるコースである。3年次の在宅ケア実習では、学生の実習態度をオンサイト・インタビューで聞き取り調査を行い、全学生にその結果をフィードバックしている。1年次、2年次の学外実習では実習施設から学生の態度についてネガティブなアンケートが出てくるが、3年次の聞き取り調査結果では批判的内容がほとんどなくなる。これは継続して行っている学外実習が学生の態度教育に関し好ましい学習環境になっていることを示していると考えられる。

改善点としては医学総論演習での1年次から4年次までの教育内容の順次性の再検討、学生の医師になる者としてのFitness to Practiceの評価方法の検討が挙げられる。また、希望者が多くなってきている5年次、6年次のプライマリケア・選択学外実習での学習内容の質の点検も今後行っていかなければならない点である。

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的価値に基づく

判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育は「数学」、「日本語教育」、「人文科学」、「社会科学」、「教養ゼミ」の5ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

総合教育 「数学」2単位必修：線形代数、微分積分
「日本語教育」2単位必修

「人文科学」2単位選択必修：哲学、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、将来の医療及び研究に必要な言語運用能力の向上と、自分と異なる文化背景を持つ人々を理解し、許容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」は学習者の英語力に応じて習熟度別クラス編成となり、日本人講師と英語を母語とする講師の両方で演習を行う。英語を通してコミュニケーション技能及び自ら発信する力を養うこと、そして自立した英語学習方略を身につけることを目標としている。「初修外国語」はドイツ語、フランス語、中国語のいずれかを選択させた上で週に2クラス演習を行う。それぞれの言語の基礎構造、語彙、発音を習得させることはもとより、国際的文化的視野を獲得させ、知性を陶冶し、学問世界への道筋を切り開く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技能全ての向上を図った。その上で英語特有のパラグラフ構成の習得に対して、より一層の力を入れた。また4技能の基礎となるべき語彙の不足を補うため、書いて覚える語彙タスクを実施した。また授業時間外でも恒常的に英語でのインプットを増やすことを目指して、学生の英語習熟度に応じて多読のアクティビティも実施した。このような課題により、授業時間外でも自ら英語学習に取り組む意欲ある学生が現れてきた。一方で、授業に積極的に参加せずに受け身で、授業で与えられた課題を全うしない、自ら学び取る動機に欠ける学生が散見されることもあり、今後もひき続き、医療及び研究における語学の必要性を認識させる必要がある。「初修外国語」は、それぞれの言語の運用能力に秀でた講師により、日本語とも英語とも異なる言語の演習を通じて、学生の複眼的思考力と人間的倫理的価値観の滋養に寄与した。総じて両ユニットは、学生各自の能力に合ったきめ細かい指導を行うよう努めているが、それは大多数を占める非常勤教員の誠意と、教員間の信頼で成り立っている。人間同士の相互理解について指導する立場にある者は、自らが寛容で、柔和、自制をもって互いに尊重できる関係を築くことが必須である。

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。医学英語の専門用語を半期で習得することを目指す。

4. コースの教育活動の点検・評価：医学科コース外国語Ⅱユニット一般英語Ⅱにおいては、英語の4技能（読む、書く、聞く、話す）のバランスのよい向上をめざした。英語による発信能力、特に1年次で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こなわれないようにした。またこの演習では、英語能力の格段に優れた学生を対象に、特別クラスによる医学英語演習も行った。

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

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

最後に外国語Ⅳでは、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演習問題の内容を、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5単位）の5ユニット、12単位から成り立ち、本年度よりコースの12単位を一括認定することとした。

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

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースは、自然科学教室3研究室の全教員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：医療情報・EBM（臨床疫学Ⅳを含む）

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・EBMⅠ、2年生：医療情報・EBMⅡ、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×12回×2クラス、90分×12回、2年生は90分×11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. コース教育活動の点検・評価：1年生のコンピュータ演習では、Windowsの基本操作と、Word、Excel、PowerPointの使い方、メールの送受信を全ての学生がマスターした。EBMの実践には統計学の基本的知識が不可欠である。学生は年々インターネット上のスーパーコースの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：本コースは第2学年前期に実施され、構成ユニットは以下の通りである。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）、生体調節のしくみ（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、分子から生命へ実習、細胞から個体へ実習（実習を合わせて3単位）。総括的評価は前期試験期間に実施した。

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平成8年度に開始され、平成15年度からは第2学年前期に生理学（現在の分子生理学）、生化学（現在の生化学および分子生物学）、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習得しているので、それをふまえた専門的な学習目標を設定し、後に続く基礎系臓器別

および臨床医学の学習内容に円滑に接続できるよう工夫した。

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活かし、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、実習内容やレポートの提出期限等についてユニット間の調整を行った。

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21年9月9日から平成22年1月8日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている(括弧内はユニット責任者)。カリキュラムオリエンテーション(河合良訓)、生体と薬物(杵山俊彦)、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)、生殖器系(岡部正隆)、感覚器系(竹森 重)、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)、機能系実習(杵山俊彦)。

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

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

であると思われる。今後も継続的に出題する予定である。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅰ

2. コース責任者：羽野 寛

3. コースの教育活動の概要：昨年度は、カリキュラムの構成および内容が変更され、臨床基礎医学Ⅰ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。また内容の変更としては、「腫瘍学」は「腫瘍学Ⅰ」として腫瘍の基礎的事項を中心に教えることになり、また「ヒトの時間生物学」のうちの器官発生の領域は2年生に移行した。今年は昨年ほどの大幅な変更はないが、上述の「感染と生体防御・免疫」(本年度より「免疫と生体防御」に名称変更)の講義が臨床基礎医学Ⅱから移動してきた事に伴って、演習・実習に「免疫学実習」が臨床基礎医学Ⅰで行なわれるようになった。従って本年度の臨床基礎医学Ⅰは16のユニットから構成されることになり、平成21年4月から平成21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3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(9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. 免疫と生体防御(16コマ)であり、実習系として14. 病理学総論実習 15. 免疫学実習 16. 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学習することを目的としている。このため学ぶべき領域が多岐に亘っているのが特徴でもある。本年度も目的を達成するために、ユニットの一般目標、行動目標が設定されたが、各ユニットとも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、免疫の基礎など、疾患理解の基礎となることが講義された。またヒトに対する理解を深めるため、授精、出生、成長、老化の時間的観点からヒトへの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」が講義された。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。また治療と関連して薬物

治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。

学生に対しては、このコースの概要については4月のオリエンテーションで解説し、併せて講義に出ることの重要性をいつもの様に強調した。また今年度も「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るために、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：本コースの特色は基礎医学を基盤として、多面的に疾患を理解するという点にある。初めて本格的に病気というもの学ぶという事に鑑みても、講義に出て更に自学にて知識を深める事が重要である。しかし残念ながら、学生の講義への出席率は芳しくない。何らかの対策が必要である。試験の結果だけ見れば、大方の学生が合格点に達している事になるが、それに満足することなく、本当に実力が養われているかどうかを常に反省して、学習を重ねていく事が必要である。特に基礎医学の知識が不十分であった学生には、将来プロフェSSIONALになるという一層の自覚と奮起を望みたい。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅱ

2. コース責任者：水之江義充

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、本年で6年目（平成16年度より開講）となる。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）、ウイルスと感染（近藤一博教授）、寄生虫と感染（渡辺直熙教授）、感染症総論（堀 誠治教授）となり、微生物とそれに関する感染症に特化している。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ことができる。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。

実習は、細菌学実習（ユニット責任者：水之江義充）、ウイルス学実習（ユニット責任者：近藤一博教授）、および寄生虫学実習（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・免疫テ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：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は、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。本年度より、演習ユニットである“感染・免疫テュートリアル”は、テューターの養成を行い、充実した演習となるよう努めた。

免疫学実習は2009年度より“コース臨床基礎医学Ⅰ”に移動した。

1. コース名：社会医学Ⅰ（3年生）

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（7）、③環境衛生（4）、④地域保健（2）、⑤保健統計（4）、⑥法医学（11）、⑦法医学演習（6h）、⑧環境保健医学演習（13h）である。疫学は7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11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、法医学中毒学実習、法医学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。出席は開講当初は比較的よかったが、以後徐々に減少し、その後は20～40%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200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。

環境保健医学の自由研究は10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(環境保健医学実習報告書第24報平成21年度)。

1. コース名：社会医学Ⅱ(4年生)

2. コース責任者：岩橋公晴

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：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と比較して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、臨床医学の講義を受けた上で学習することが望ましいため、次々年度からその部分を4年生に繰り上げて新たに開講される予定である。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：河合良訓

3. コースの教育活動の概要：コース研究室配属は小人数を原則として、学生が自主的・主体的に学習態度と研究態度を培うことを目的としている。医学研究や教育が行われている現場に直接参加して指導教員の指導のもとに自体的・主体的に研究教育の

体験することにより、創造性を培うことがこのコースの教育研究目的である。

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

4. コースの教育活動の点検・評価：

評価：学生の評価はコース責任者が統括して可否判定で評価した。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21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21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「オリエンテーション」、「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」、「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」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」、「薬物治療学」、「腫瘍学Ⅱ」、「臨床検査医学」の26ユニット、合計338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21年度は、平成22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、および昭和大学、日本医科大学、東京医科大学、順天堂大学、東京大学、帝京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充実してきているが、その担当が未だに一部の教員に偏っている傾向がある。将来に向けて、今後の担い手の更なる育成が重要である。

1. コース名：臨床医学Ⅱ

2. コース責任者：細谷龍男

3. コースの教育活動の概要：本コースの目標は学部1年から4年までに習得した基礎医学の知識、基本的な技能の上に立って、外来あるいは病棟において実際に患者に接することにより、将来、医師として働く基盤を作ることにある。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33グループに分け、各グループは、本院、分院各診療科で4週あるいは1～2週間の実習を行った。なお、家庭医実習、リハビリテーションセンター見学実習およびも外来実習含まれている。実習開始に先だって3月27日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与が行われた。また、各診療科における実習を効率よく、また適切に進めるために、各診療科の臨床実習責任者による臨床実習の心構えなど臨床実習オリエンテーションを行った。3月30日より学生は各診療科に配属され臨床実習を開始した。

4. コースの教育活動の点検・評価：各科実習の点検・評価について9月5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かと思われる。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、5年次OSCEは前年度とほぼ同じ形式で平成22年2月19日(金)に行われるとの説明があった。

伊坪臨床実習教育副委員長より、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ある「回診」や「カルテ記載」など、実習配属先には該当しない場合は、未記入とするようにとの要望があった。

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(phase 1-3が4週、phase 4のみ3週、合計15週)実施するコースとして実施された。また、今年度より将来欧米で医学トレーニングを受けることを希望する学生を支援するため、自分の意志で自由に実習科目を選択できる phase 5 を新設し、2名の選択者があった。

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26名（19施設）、海外での実習者は7名（6施設）であった。国内他施設は大学附属病院、国公立病院、各種法人病院と多岐に渡るものの、診療科別にみると内科、外科、救命救急、総合診療科を希望する者が多かった。海外での選択実習は国際性の向上とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待しているので、より多くの学生が選択することを希望する。

看護学科

学科長 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）

長 佳代（2年担当）

伊達久美子（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 川野 雅資

国際交流委員会：委員長 大石 杉乃

研究委員会：委員長 芳賀佐和子

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21年度の入学式は、4月9日（木）西新橋校で、医学科と合同で行われ、18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、「私のキャリアデザイン」を全体テーマとして、1年生は「看護総合演習Ⅰ」、他学年は「看護継続ゼミ」の科目の一環として、新入生歓迎セレモニー、学年間討議、レクリエーションなどが4月10日（金）から16日（木）にかけて国領キャンパスで学生と教員の協働で実施された。

また、13日（月）の午前中には聖母大学大学院国際共生看護学教授の徳永瑞子氏の「看護職としてこれまで、今、そしてこれから」と題した講演と、午後には「私のキャリアデザイン」をテーマに、現在現場で働いている坂木孝輔（13期生 本院）、児玉久仁子（4期生 東海大学大学院）、前田康代師長（本院）の3人の先輩達による進路の選択や現在の仕事への取り組み姿勢についてのシンポジウムが行われた。3人のそれぞれのキャリアデザインについての話を聞き、学生達には自分の進路選択やそのための準備について考える動機付けが行なわれた。一昨年から実施している、安全な学生生活のための防災や防犯についての講習会も医学科と合同に、新一年生を対象にしてこの間に実施された。

3. 平成20年度の看護学科の進級、卒業者

1年生：進級 41名（1名退学）

2年生：進級 43名（1名復学）

3年生：進級 35名

4年生：卒業 38名

以上の結果、平成21年度の学生数は1年生42名、2年生41名、3年生43名、4年生35名の合計161名である。

4. 現行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43名、4年生35名

が履修した。卒業までに8単位以上の

履修が必要な選択科目は、1年次に18科目開講され、1年生が5～8単位を履修した。また、4年次の後期に「宗教学」と「文化人類学」の選択科目を開講した。

健康と環境：必修科目が1年次に2科目3単位、2年次に1科目1単位が開講された。また、4年次の後期に「医療経済学」の選択科目を開講した。

人間と健康：必修科目は、1年次3科目4単位、2年次10科目15単位、3年次1科目1単位が開講され、選択科目は1年次3科目、3年次1科目が開講された。

(看護専門科学)

生活援助の基礎：必修科目が1年次4科目6単位、2年次4科目5単位が開講された。

生活援助の方法：必修科目が1年次6科目12単位、2年次8科目8単位、3年次9科目11単位が開講された。4年生後期に選択科目として「リハビリテーションケア」「クリティカルケア」「ターミナルケア」「感染看護」「災害看護」「国際看護」の6科目を開講し、そのうちの2科目を選択必修とした。

生活援助の実践：1年次に「生活過程援助実習Ⅰ」「コミュニティヘルスケア実習Ⅰ」が各1単位、2年次に「生活過程援助実習Ⅱ」2単位、「老年期ヘルスケア実習Ⅰ」1単位が開講された。3年次後期には領域別実習が6科目（「メンタルヘルスケア実習」「リプロヘルスケア実習」「小児期ヘルスケア実習」「成人期ヘルスケア実習Ⅰ」「老年期ヘルスケア実習Ⅱ」「在宅ケア実習」）開講され、4年次前期には前述の6科目に加えて「コミュニティヘルスケア実習Ⅱ」と、「成人期ヘルスケア実習Ⅱ」が開講され、3年後期から4年の前期にかけて学生は全7領域の8種類の実習を体験した。

なお、実習開始に際して、主に基本的な看護技術の再確認と看護倫理の教授を目的とした「生活過程援助演習」1単位を3年次後期の領域別実習開始前の10月に開講し、当該科目の単位取得が領域別実習の履修要件としている。

4年次後期には領域別実習よりも一段上の目標を設定した選択実習である「総合実習」を10月13日

～10月24日までの2週間の期間に実施した。主な実習場所は本院、第三病院、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」は新カリキュラムの1年生を除いた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（金）には薬害被害者で参議院議員でもある川田龍平氏による「生きるって楽しい、と思える日本になるために」のテーマで講演会を開催した。「看護継続ゼミⅡ」は従来通り開講され、「看護の対象を見る」をテーマにした「看護継続ゼミⅢ」は基礎1、成人、老年、小児、母性、地域、在宅の7領域で開講され、10月29日（木）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、昨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」について討議した。今年度はさらに、チーム医療について担当教員から講義を受け、糖尿病の事例をもとにグループワークをするなど、多方面からチーム医療における看護の役割を学び、11月6日に臨床の方の参加の中で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年次後期には「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28日（土）に4年生35名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。

平成15年の新カリキュラムで4年間履修した学生は今年度で3度目の卒業生であった。卒業した時

点で自己点検・評価を行った結果、看護専門科目の1年次開講や選択科目は学生のモチベーションを高め、看護継続ゼミはコミュニケーション能力の向上に効果的であるという評価が得られた。しかし一方で、卒業時に修得すべき看護技術の到達度や保健師国家試験合格率等の課題が明らかになった。

5. 平成21年度入学生からの改訂カリキュラムの概要

平成15年からの新カリキュラムの課題から、看護学の発展に貢献できる資質の高い看護実践者を育てるためにも、大学教育における統合カリキュラム全体について見直しを行う必要性が生じていた。丁度、平成21年に保健師助産師看護師養成所指定規則の改正を受けたことを契機に、教育内容の充実化を目的としてカリキュラムの改正を行い、本年度入学の1年生から以下のカリキュラムでの教育を開始した。

主な変更事項は以下の5項目である。

- 1) 医療基礎科目の新設
- 2) 教養教育科目の新設
- 3) 看護専門科目の科目名の変更
- 4) 指定規則改正に伴う科目および単位数の変更
- 5) 「看護の統合と実践」の新設に伴う内容構成の変更

その内容は以下の通りである。

1) 医療基礎科目の新設

本学の教育理念を反映させる科目群として新たに「医療基礎科目」を設置した。医学科との必須必修科目である医療総論演習と日本語表現法を通して、医療における倫理やコミュニケーション能力、さらにはコラボレーションの意味を理解できるように基礎分野に位置づけた。

2) 教養教育科目の新設

一般教養科目を看護専門科目の基礎という位置づ

けよりも「人間の尊厳に基づいた心豊かな人間性を育てる」ために必要なリベラル・アーツと考え、分類を「教養教育科目」とした。

3) 看護専門科目の科目名の変更

「生活援助の基礎」の科目名については、看護過程、フィジカルアセスメント、症状マネージメントなど教授内容が分かるような科目名に変更し、「生活援助の方法」と「生活援助の実践」の科目名についても、教授内容が分かるような表現に変更した。さらに「生活援助の方法」の各看護方法論等の科目を1単位30時間とし、学内演習を多く取り入れた授業内容であることを明確化した。

4) 指定規則改正に伴う科目および単位数の変更

今回の改正で新設された「統合分野」の「在宅看護論」については、在宅における終末期看護の基礎的技術を含む学内演習を強化するために、現行カリキュラムの在宅看護学概論2単位に加えて「在宅看護援助論」2単位を増やし計4単位とした。

地域保健医療福祉の急激な変化に伴い、保健師教育に関する改正で強調されている保健福祉行政論や地域看護管理論については科目を新たに設置し時間数を確保した。また、実習時間は、今までより1単位増加し、基本的な技術実習が体験できるように考えた。

5) 「看護の統合と実践」の新設に伴う内容構成の変更

「看護の統合と実践」の科目については、看護総合演習Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ、看護情報管理論、看護マネージメント、研究方法論、看護研究、家族看護論、国際看護論、災害看護論、感染看護論、リハビリテーションケア論、クリティカルケア論、緩和ケア論、看護教育論等を位置づけた。また、本学の特徴として開講している「看護総合演習」の各科目は、基本的な考えを変えることなく内容を精選し、1年次、3年次、4年次を通して学習する継続的演習とした。看護総合演習Ⅰは、自分や他者を理解しながら人間関

〈改正カリキュラムと現行カリキュラムの単位数と時間数の比較表〉

分 類	改正カリキュラム		現行カリキュラム		
	単位数 (%)	時間数 (%)	単位数 (%)	時間数 (%)	
看護基礎科目	(医療基礎科目)	4 (3.1)	120 (3.3)	50 (38.8)	1,215 (33.3)
	(教養教育科目)	17 (13.2)	480 (13.0)		
	(看護専門基礎科目)	25 (19.4)	570 (15.4)		
看護専門科目	看護専門科目	83 (64.3)	2,520 (68.3)	79 (61.2)	2,430 (66.7)
	〈臨地実習の割合〉	27 (32.5)	1,225 (48.6)	25 (31.6)	1,125 (46.3)
計	129	3,690	129	3,645	

係や大学生活を送るための基礎づくりとし、看護総合演習Ⅱは、看護の対象を理解することをテーマとし、各対象の状態に応じた基礎的看護技術の演習を含み、看護総合演習Ⅲでは、チーム医療における看護の役割を理解することをテーマとして、臨地実習で体験した看護倫理的課題とヒヤリハットの事例分析によって、看護の役割と責任を理解し統合させることとした。「総合実習」については、現行カリキュラムと同様に4年次の後期に位置づけ、これまでに学習した専門知識や技術を統合する実習内容とした。

各分類の概要について

1) 「医療基礎科目」

『医師と看護師は車の両輪の如し』という学祖の言葉を特化させるために、チーム医療、医療の安全教育、人間関係論、コミュニケーションに関連する科目を含む。

2) 「人間と生活」「社会と生活」「自然・情報科学」

生活者としての人を理解するためには、まず自分自身を客観的にとらえる能力が必要である。「人間と生活」の分類は、心理的、情緒的、異文化的側面から人間形成をする上で不可欠な科目を含む。「社会と生活」の分類は、社会の規範や対人関係、コミュニケーションを通して人間形成をする上で不可欠な科目を含む。また「自然・情報科学」の分類は、世の中の事象を科学的根拠に基づいて考えられる自然科学と情報科学を含む。

3) 「保健医療」

人々の心身の健康を保持・増進するために不可欠な自然・社会環境との相互作用および保健医療システムに関連する科目を含む。さらに国民保健に関する情報を統計的に処理・活用するための基礎知識に関連する科目を含む。

4) 「人間と健康」

人々の心身における健康破綻のプロセス、疾病や障害の予防と治療、リハビリテーションに関連する科目を含む。また地域で生活する人々の健康の保持・増進に向けた公衆衛生看護の基礎的知識に関連する科目を含む。

5) 「生活援助の基礎」

人々の健康上の課題に対応するために必要な看護ケア論、生活過程援助論、また看護実践に基づく判断力を育成するために不可欠なフィジカルアセスメント、症状マネジメントの科目を含む。

6) 「生活援助の方法」

年齢や生活環境の異なる人々に向けて健康の保持・増進、疾病や障害の程度に応じて看護を実践す

るために必要な各看護学に関連する科目を含む。また地域に顕在する様々な健康問題を予測し、住民を交えて組織的に解決するための健康教育に関連する科目を含む。

7) 「生活援助の実践」

地域や保健・医療・福祉の各施設で生活する人々に対して、健康問題を解決するために必要な医療チームとの連携と科学的根拠に基づく看護実践の科目を含む。

8) 「看護の統合と実践」

1年次の医療総論演習をさらに発展させた科目群であり、4年間を通して大学のフィロソフィーを反映させ、安全で質の高い看護を提供するために全教員が関わる看護総合演習Ⅰ、看護総合演習Ⅱ、看護総合演習Ⅲ、研究方法論、看護研究、看護情報管理論、看護マネジメントを含む。また生涯学習者としての基礎を育てるために災害看護論や感染看護論、緩和ケア論、クリティカルケア論、リハビリテーションケア論、家族看護論、看護教育論の選択科目を含む。

6. 看護への思いを新たにする式

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る式」を二部形式で実施することにした。一部は7月25日(土)に三村明美氏(東京慈恵会医科大学附属病院看護部・本学3期生)による講演会を実施し、二部は9月5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た。

7. 看護師・保健師国家試験

第99回看護師国家試験は、平成22年2月21日(日)に、第96回保健師国家試験は平成22年2月19日(金)に実施され、その結果が3月26日(金)に発表された。看護学科の受験者数は14期生35名で、看護師国家試験も保健師国家試験も共に全員(100%)が合格した。(全国の看護師国家試験合格率は93.9%、保健師国家試験合格率は87.8%)

8. その他

1) 教員の方法 Faculty Development

本年度は第1回を5月9日(土)に「看護教育のためのワークショップ」について(講師 聖マリア

ンナ医科大学 名誉教授 齋藤延彦)「ワークショップとは」「カリキュラムとは」「評価について」のテーマで講演後、「臨地実習場面における学生の態度・習慣の評価について」をテーマにワークショップした。2回目は12月24日(木)に「ケースメソッドによる看護教育の可能性」について(講師 慶應義塾大学大学院経営管理研究科 講師 竹内伸一)「KBSでの授業の実際」「養護教員教育現場での活用」(映像視聴)のテーマで講演後、「看護教育への活用可能性を考える」をテーマにグループワークをした。第3回目は3月24日(水)に「学生の主体性を引き出す実習指導を考える」について(講師 日本赤十字看護大学 准教授 佐々木幾美)「学生の主体性を引き出す実習指導を考える」のテーマで講演後、「学生の主体性を引き出す実習指導とは」をテーマにグループワークをした。各回とも講演とワーク

ショップやグループワークによって、教師集団としての課題意識を喚起する積極的な討議が展開された。継続的なワーキングとしては、「学生による授業評価」と「臨地実習の自己評価」等が行われ、教員自身の評価に合わせて学生の実習における形成評価を行っている。また、それらの評価のIT化ができないか等の検討も現在行っている。

2) その他

平成19年度より学生便覧と実習要項がCD化された。また、過去3年間の保健師助産師看護師の国家試験問題と解答の入力がされ、いつでも学生は学内ランで国家試験問題を開いて自己学習できる環境が整備された。しかし、活用実態が把握できていないことと、新しい問題の更新や解説ができていない等の課題がある。

大 学 院

大学院医学研究科 科長 栗 原 敏

大学院医学研究科博士課程

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。

以下、本学大学院の現状について述べる。

1. 平成21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20年8月25日から9月26日

試験日：平成20年10月4日に小論文および、
外国語（英語）、午後に面接が行われた。

応募者名13名・受験者名13名

合格者名11名・入学者名11名

第2次募集：

出願期間：平成20年12月24日から平成21年
1月24日

試験日：平成21年1月31日に小論文および、
外国語（英語）、午後に面接が行われた。

応募者12名・受験者12名

合格者10名・入学者10名

2) 入学生および派遣科：

平成21年度の入学者は合計21名となった。

また、大学院生総数（1年～4年）は87名となった。

平成21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21年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成21年度大学院1年生の入学式は、平成21年4月1日（水）に行われ、4月3日から5月31日まで、約2ヵ月にわたって総合医科学研究センターを中心とした共通カリキュラム（実験動物、アイソトープ実験、免疫学的研究法、遺伝子操作研究法、バイオインフォマティクス、形態学的研究法、疫学統計序論）が実施され、この期間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

また、医学の教育に求められる多様な指導力を養うため平成19年度から従前の総合医科学研究センターを中心とした共通カリキュラムに「医の倫理」、「医学研究法概論」、「医学教育学」を加え、必須科目とし4月から9月にわたって実施した。

2) 選択カリキュラムは、6月1日より、平成22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21年5月29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7回大学院生研究発表会が平成21年12月12日の13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、活発な質疑応答が行われた。

3. 平成21年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成21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21年度における審議件数は大学院23件、論文審査14件であった。また、従前より学位審査料の改定を行い、平成21年度より実施した。

2)論文提出資格取得のための外国語試験を平成21年度に2回実施した。第1回(通算43回目)は5月23日に行われ受験者24人、合格者21人(87.5%)であった。第2回(通算44回目)は10月31日に行われ受験者9人、合格者4人(44.4%)であった。

3)平成21年度の学外共同研究費補助について審議した。

4)若手研究者の研究活性化を主目的とした研究振興費について審議した。

また、研究振興費のあり方について検討を行い、平成22年度から研究振興費は研究奨励費に統合す

ることになった。

5)平成21年度の同窓会振興基金による海外派遣助成は、同窓会より総額100万円以内での推薦枠が与えられ、推薦した6名に交付された。(表3)

6)平成21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、14人に交付した。(表4)

7)「昭和28年卒クラス会による大学院優秀論文賞」について、20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)

8)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。

9)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2010を作成して活用した。

10)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、平成21年度は6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ている。

社会人学生が多く在籍している臨床疫学研究室ではe-learningシステムを導入し、平成22年度より運用を行う。

11)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」が平成20年度に創設された。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1,000万円を上限とする研究に助成される。平成21年度は15件の応募があり、6件採択された。(継続分含む)(表6)

12)大学院教員のためのFDを倫理委員会と大学院委員会が共催し、実施した。

1回目

開催日:平成21年6月22日

講師:薄井紀子准教授 腫瘍・血液内科

テーマ:臨床研究に関する倫理指針

2回目

開催日:平成21年6月29日

講師:藤原康弘部長 国立がんセンター

テーマ:臨床研究の倫理について

表1 平成21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	野田 真継	器官・組織発生学		
2	藤原 佑樹	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
3	藤崎 雅実	循環器内科学		
4	永田 智行	精神医学	分子遺伝学研究部	
5	渡邊 隆将	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
6	富永 智一	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
7	三本 麗	呼吸器外科学	器官・組織発生学	
8	落合恵理子	法医学		
9	目澤 秀俊	小児科学		
10	鴨井 幹夫	細胞・統合神経科学		
11	池畑 政輝	環境保健医学		社会人
12	佐々木善浩	消化器内科学	内視鏡科	社会人
13	関山 裕士	循環器内科学		
14	堤 祐介	臨床薬理学	分子疫学研究室	社会人
15	林 毅	糖尿病・内分泌内科学	慶應義塾大学医学部	
16	西條 広起	消化器内科学	器官・組織発生学	
17	松本 喜弘	消化器内科学		
18	横手 伸也	腎臓内科学		
19	友野 義晴	代謝・栄養内科学		社会人
20	西山由梨佳	小児科学	遺伝子治療研究部	
21	奥津 裕也	整形外科	細胞・統合神経科学	

表2 平成21年度 共通カリキュラム特別講義

科目	月日	時間	講師	所属
特別講義Ⅰ	5日15日(金)	午前10時～	岡部 正隆 教授	解剖学
特別講義Ⅱ	5日15日(金)	午後1時～	安保 雅博 教授	リハビリテーション医学
特別講義Ⅲ	5日22日(金)	午前10時～	大橋 十也 教授	遺伝子治療研究部
特別講義Ⅳ	5日22日(金)	午後1時～	森川 利昭 教授	呼吸器外科学

場 所：附属病院 B棟 6階セミナーA

表3 平成21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 (研究機関, 学会名)	研究 (発表) 課題等
1	神経生理学 研究室	大学院4年	高橋由香里	米国	第39回北米神経科学学会	神経因性疼痛における侵害受容性扁桃体での可塑的シナプス増強の機能形態学的証拠
2	遺伝子治療 部	大学院3年	松本 啓	イタリア	国際腎臓学会	傍大動脈領域に移植した後腎からの生理的レニン発現
3	リウマチ・ 膠原病内科	大学院4年	平井健一郎	米国	アメリカリウマチ学会	関節リウマチ患者における血清中血管新生関連因子とパワードプラエコーによる滑膜血流シグナルの関連について
4	循環器内科	大学院3年	寺尾 吉生	米国	Internal Symposium on Atherosclerosis	グリメピリドはABCA1, ABCG1, SRB1の発現増強を介しTHP-1マクロファージのコレステロール引き抜き能(HDL, apoAIへの)を増加させる Young investigator Awardを受賞しました。
5	柏病院病理	大学院3年	小林 賛光	米国	アメリカ腎臓学会	移植腎におけるtranscriptional factor c-Junの関与
6	解剖学講座	大学院2年	内山 威人	デンマーク	Rigashospitalet	胎生期のCa環境が副甲状腺の機能に与える影響の検討

表4 平成21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	器官・組織発生学		2	嶋田 耕育	隣臓ランゲルハンス島に付随するPeri-islet schwann細胞の発生機構、および機能解析の検討
2	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	器官・組織発生学	2	宇田川友克	哺乳類胎生期における中耳・外耳原基の網羅的遺伝子発現パターンの解析
3	小児科学	遺伝子治療研究部	2	横井 貴之	Krabbe病に対するレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の検討
4	消化器外科学	遺伝子治療研究部	2	古川 賢英	切除不能かつ抗癌剤効果不十分な膀胱癌に対するフサン動注による腫瘍抑制効果の検討
5	糖尿病・内分泌内科学	生化学・分子機能学	2	的場圭一郎	RNA アプタマーを用いたポリアミンの機能解析
6	精神医学	放射線医学研究所	2	小高 文聰	PETを用いた脳内ドパミンと意思決定システムの関連性に関する研究
7	環境保健医学	臨床研究開発室	2	黒澤 聡子	PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討
8	腎臓内科学	器官・組織発生学	2	内山 威人	胎生期におけるカルシウム濃度が副甲状腺の機能に与える影響の検討
9	呼吸器内科学		2	野尻さと子	肺損傷と修復における細胞老化の役割とその分子機構の解明
10	消化器内科学	臨床検査医学講座	2	田中 賢	13C グルコース呼気試験を用いたインスリン感受性の評価の検討
11	循環生理学	臨床検査医学講座	3	進藤 大典	体重のセットポイントに及ぼす幼若齢期肥満モデルラットの運動と食事制限の比較
12	膠原病内科学		3	高橋 英吾	膠原病患者組織における血管新生因子の発現の評価
13	細胞・統合神経科学		3	岩瀬 彩乃	慢性神経因性疼痛の情動性成分に関与する神経機構の解明
14	消化器内科学	人体病理学・病理形態学	3	三戸部慈実	食道表在癌における組織学的予後因子の検討

表5 平成20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	安井 豊	麻酔科学	15	20.5.28	英	Sevoflurane directly excites locus coeruleus neuron in the rat (セボフルレンによるラット青斑核ニューロンの直接的興奮)	Anesthesiology	4.60
2	菅野 直希	内科学	15	20.5.28	英	T-type calcium channel blockade as a therapeutic strategy against renal injury in rats with subtotal nephrectomy (T型カルシウムチャンネル抑制の腎障害に対する治療戦略 (ラット部分腎摘モデルによる))	Kidney International	4.92
3	上田 裕之	内科学	14	20.10.8	英	Bmp in podocytes is essential for normal glomerular capillary formation (podocyte由来のBmpは正常な糸球体血管係蹄の形成に必須である)	Journal of the American Society of Nephrology	7.11

表6 平成21年度 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費採択一覧

(新規採択)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	21年度支給額 /千円
1	桑野 和善	呼吸器内科学	呼吸器病態学における iPS 細胞研究の診断治療への応用	1年目/3年	4,000
2	上園 晶一	麻酔科学・侵襲防御医学	癌性疼痛モデルにおける鎮痛薬長期髄腔内投与の有用性	1年目/3年	1,900
3	初山 俊彦	薬理学	大脳基底核神経回路再生機構の解析	1年目/1年	3,000

(継続採択)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	21年度支給額 /千円
1	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	2年目/3年	3,000
2	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	2年目/3年	3,000
3	颯川 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	2年目/3年	3,400

大学院医学研究科看護学専攻修士課程

専攻長 菊地 登喜子

看護学専攻修士課程設置趣旨における教育研究の目的は、大学院設置基準第3条に基づき、広い視野に立って精深な学識を授け、専攻分野における研究能力又はこれに加えて高度の専門性が求められる職業を担うための卓越した能力を培うことにより、高度に専門化した知識と技術を備えた看護の高度職業専門職を養成することである。

本看護学修士課程で、実務経験（キャリア）がある看護職者が看護の仕事継続しながら学修する教育環境を保証し、大学院生の看護キャリア発達に貢献することも併せて目的とし、看護における専門分野を深く考究し、看護の実務経験（キャリア）がある働く看護職者を対象に、良き医療人のひとりとして看護学および看護実践における質の向上に貢献できる人材を育成することを理念として、平成21年4月1日に開講した。

アドミッションポリシーは、下記の通りである。

1) 看護の実務経験が3年以上ある看護職者であり、かつ専攻分野における基礎知識を有してい

る者

- 2) 看護実践から生じた問題意識を大学院で学修・研究する明確な意志がある者
- 3) 入学後も看護実践が継続できる者
- 4) 将来、看護実践の場あるいは教育や研究の場で貢献する意志がある者

育成しようとする人材は、高度看護実践指導者、医療・看護の連携とマネジメント能力の高い看護実践指導者の育成

教育課程は、看護実践の知識と技術を大学院教育に活かすことを前提とした教育課程を編成している。

これらのことを推進するために、研究科委員会、大学院委員会、教学委員会、FD委員会、自己点検・評価委員会、入学試験委員会を発足し、活動を開始した。以下、本学大学院看護学専攻修士課程について、述べる。

修業年限は「大学院設置基準」第15条（大学設置基準第30条の2を準用）を用いて、2年（最長

4年)とし、半期ごとに単位認定を行うこととしている。学びのスケジュールは、1年次前半は共通科目と専門科目で、共通科目重点で学修し、後半より共通・専門・研究が概ね3等分で研究が開始される。

2年次は、共通・専門・研究で、専門・研究重視で学修が進められるスケジュールを取っている。

1. 平成21年度入学選抜および入学者

1) 入学試験

出願期間：平成20年11月10日から11月20日

出願資格認定試験：平成20年11月24日に、
口頭試問、課題レポートおよび書類
審査

一般入学試験：平成20年12月6日に、専門科目および外国語（英語）、午後に面接が行われた。

応募者21名・受験者数21名

合格者12名・入学者12名

2) 分野別入学者は下記の通りである。

成人看護学（急性・重症患者看護学）4名

がん看護学 3名

看護管理学 2名

母子健康看護学 2名

地域連携保健学 1名

以上の通りの12名が本課程の第1期生となった。

2. 平成21年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成21年度の大学院1年生の入学式は、平成21年4月1日（水）に行われた。4月4日（土）

に、オリエンテーションを開催し、教学カリキュラム説明、分野別説明会を開催し今後の講義の進め方、必須科目・専門科目の選択・履修届け方法等について説明がなされた。

2) 看護学専攻修士課程FDを平成21年12月26日（土）に開催した。趣旨としては、本看護学修士課程は、全員が職業をもつ社会人（看護職者）であるという特徴に鑑みて、職業をもつ社会人を対象とする学習理論（成人学習理論）に基づいた指導法を学ぶことで、教員の教育能力の向上を図る目的で開催した。

講演テーマ：職業をもつ社会人を対象とする学習理論（成人学習理論）に基づいた指導法を学ぶ

講師：三輪建二教授（お茶の水女子大学 人間文化創成科学研究科教授）

3) 第1回研究計画書発表会が平成22年2月25日（木）の9時から1号館5階講堂にて、開催された。大学院生12名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。

3. 平成21年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) 研究科委員会、大学院委員会、教学委員会、FD委員会、入学試験委員会の運営の基準となる委員会規程を定めた。

2) 看護学専攻修士課程学生に優れた研究活動を支援することを目的に、「東京慈恵会医科大学（看護学専攻修士課程）研究助成」を制定し、応募者について審議し、11名に交付した。（表1）

表1 平成21年度 東京慈恵会医科大学（看護学専攻修士課程）研究助成採択者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ	採択額
久保 沙織	成人看護学	集中治療室における看護ケアに伴う看護師の説明行為の意味	50,000
小松 由佳	成人看護学	心臓血管術後患者の術後早期回復支援看護プログラムに関する研究	50,000
佐藤 睦	成人看護学	クリティカルケア領域で働く看護師の心肺蘇生技術の維持とその影響要因	50,000
田實 紘子	成人看護学	心臓外科手術を受けた高齢患者の早期離床についての気持ちの研究	50,000
角田真由美	がん看護学	化学療法を受けているがん患者の心配ごと	50,000
千田 操	がん看護学	一般病棟におけるがん患者の生きがいについての研究	50,000
務臺理恵子	がん看護学	がん患者が在宅での療養を決定するまでの思い	50,000
前田 康代	看護管理学	看護組織におけるフィッシュ哲学導入の成果	40,000
西 佳子	母子健康看護学	医療者による保健指導が妊婦の行動意思と健康行動へ及ぼす影響	50,000
林田 聖子	母子健康看護学	若者の清潔志向性と性意識・性行動との関連	49,000
片山 典子	地域連携保健学	思春期青年期精神障害者の退院支援における看護師の判断－地域連携の視点から－	50,000

学術情報センター

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
61,707	35,440	57,195	97,399	251,741	3,555	739

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
732	291	4	4,800

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
13,938,500	35,822,119	49,760,619	2,792,175	1,540

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
10,978	5,817	4,391	9,867	43,555	79,407

*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

医学科1年、2年の「医学総論」の情報検索演習、医学科3年、4年の「臨床疫学コース」の情報検索演習、看護学科1年生の図書館利用指導を担当した。

平成21年度は、カリキュラム委員会において講義を補完する図書の選定が開始されたため、図書購入については、カリキュラム委員会の動きにも注意した。

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20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。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、利用説明会を随時開催した。

4) 「リモートアクセスサービス（電子ジャーナル・データベース）」の開始

学外から大学ネットワークに接続するためのシステムを導入し、大学ネットワーク上で提供されている電子ジャーナルやデータベースに派遣病院や自宅からアクセスすることを可能とする「リモートアクセスサービス」を開始した（平成21年5月）。

5) 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（リコー社リメディアオ）の維持管理を担当した。

6) 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。

7) 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21年5月25日（月）および6月5日（金）に岡崎真雄准教授（学術情報センター）による「Common Mistakes by Japanese Authors Part 1 & Part 2」、6月2日（火）に諏訪邦夫先生（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173名の参加があった（3回とも開催時間は17時30分～19時、会場は高木2号館南講堂）。

8)「教育・研究年報(2008)」 「英文研究年報(Research Activities 2008)」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22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。

9) Jikeikai Medical Journal の早期公開

学術情報センターホームページにて Jikeikai Medical Journal の査読終了後の論文の早期公開(冊子体発行前公開)を開始した(平成21年5月)。

10) 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ター(ReaD)の機関管理者業務

本学教員のデータ登録に関して JST との仲介を担当した。また本学教員評価システムに入力されている各教員の業績データの ReaD への転送を実施した。

11) 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589冊)(平成21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	冊	冊	冊	冊	冊	冊
57,461	11,944	8,149	4,333	81,887	- 2,806	- 1,429

カレント誌	
和	洋
種	種
335	51

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
6,883,000	7,377,000	14,260,000	936,500	467

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	件	件
7,866	476	104

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) 新規標本作製数

プラスチックネーション標本	15点
アクリルプラスチック液浸標本	23点
修理標本	22点
合計	60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	1,687	5
ビデオディスク(LD)	11	-
ビデオディスク(DVD)	55	11
スライド・テープ	103	-
スライド	498	-
16mm フィルム	37	-
学習ソフトウェア		
CD-ROM 版	35	-
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 21 年度は中止)

例年、退任教授に展示物の作成を依頼し、1～2週間、学内のロビーで開催している。平成 21 年度は古幡博教授 (医用エンジニアリング研究室) に作成を依頼していたが、古幡教授の体調の事情で中止となった。

2) 教育用標本整備

プラスチック液浸標本 (15 点) とアクリルプラスチック液浸標本 (23 点) の作製、標本修理 (22 点)、標本解説パネル作成を実施した。

3) 視聴覚資料の管理

学内教職員を対象としたアンケート調査の結果に基づき、標本館委員会にて購入資料を選定した。

4) 学会用備品 [成医会]

学会用備品の管理、貸出を担当した。

史 料 室

1. 年間実績

1) 利用状況

	利用者数 (人)	合計 (人)
展示室 資料閲覧	学内	160
	学外	273
資料貸出	学内	17
	学外	18
資料検索	学内	32
	学外	23

2. 主な事項

1) 創立 130 年記念誌編集のための活動

標記編集に伴い、所蔵資料のデジタル化、デジタル資料の加工、必要となる資料の収集などの作業を担当した。

写 真 室

1. 年間実績

1) 写真撮影件数

患者病変部 68 枚 行事・特殊撮影 1,204 枚

2) コンピュータによるスライド作成 0 件, 0 枚

3) X 線写真複製サービス 289 件, 2,583 枚

4) ビデオ編集機の利用 55 件, 149 時間

5) 35mmスライド画像入力サービス 31件, 1,537枚

2. 主な事項

1) 教育・研究のための写真・ビデオ撮影、画像入出力のサービス

マクロ標本、顕微鏡標本、患者病変部の写真撮影や、授業風景、臨床実技トレーニングなどのビデオ撮影、画像入出力サービスとして、スキャナからの画像入力やスライド、カラー写真への画像出力のサービスを実施した。また、診療情報提供のためのレントゲンフィルム複製も担当した。

2) デジタルビデオ編集技術の向上

学内からの各種問い合わせに対応するために、ビデオ編集技術の向上に努めた。

3) 大学・病院の広報活動の支援

大学、病院関連の写真の撮影・編集・管理により、標記広報活動を支援した。

生涯学習センター

センター長 阿部 俊昭

センター長・委員長：

阿部 俊昭	脳神経外科学教授
委員 東條 克能	内科学教授
委員 鳥海弥寿雄	外科学講師
委員 大野 昭彦	同窓会
委員 高木 敬三	専務理事

1. 年間の利用者

1) 平成22年3月末現在登録者は237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147名、延利用者数6,561名である。

2) テレフォンサービスの利用は、80件、月平均は6.7件である。なお、発足以来の延べ利用件数は4,376件となっている。

2. 活動

1) 平成21年8月8日（土）午後4時より大学1号館講堂において第30回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「血管内治療最前線」であり、福田国彦先生（画像診断部）の司会で行われ、参加者は88名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

- ①高齢化社会到来に対する備え：血管病治療の最前線
大木隆生（血管外科）
- ②脳血管内治療－今後の可能性－
石橋敏寛（脳血管内治療部）
- ③冠動脈インターベンション治療の最前線
小川崇之（循環器内科）
- ④腹部のIVR
貞岡俊一（画像診断部）

2) 月例セミナーは平成21年4・5・6・7・9・11月、平成22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)
インフルエンザの現状と対策
井田博幸（小児科）
- (5月)
脳卒中のリハビリテーション－最新のリハビリテーションを中心に－
安保雅博（リハビリテーション科）
- (6月)
アルツハイマー病の予防と治療の最前線
阿部俊昭（脳神経外科）
- (7月)
胆石症の診断と胆嚢温存療法
高木一郎（消化器・肝臓内科）
- (9月)
降圧薬の選び方と使い方
高血圧治療ガイドライン2009
景山 茂（薬物治療学）
- (11月)
尿路感染症・性感染症の標準治療と新戦略
小野寺昭一（感染制御部）
- (平成22年2月)
救急医療の現状
小川武希（救急部）
- (3月)
実地医家のための画像診断再入門
福田国彦（画像診断部）
- 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22年3月で234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）
兼任・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・教授	柏木 秀幸 (外科学)	医学教育学（教育開発室）
専任・准教授	中村真理子	医学教育学（教育開発室）
兼任・准教授	松島 雅人 (内科学(総合診療部))	医学教育学（教育開発室）
兼任・講師	柵山 年和 (臨床腫瘍部)	医学教育学（教育開発室）
兼任・准教授	大石 杉乃 (看護学科)	看護教育学（教育開発室）
兼任・室長・准教授	宇都宮一典 (内科学(糖尿病・代謝・内分泌))	医学教育学（卒後教育支援室）
兼任・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

医学教育を教職協働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)、卒後教育支援室(宇都宮一典室長、佐々木英樹副室長)、教育開発室(福島 統室長、柏木秀幸副室長)が置かれ、平成18年4月には教育センター事務室が設置された。平成19年4月に福島 統が教育センター長に就任した。センター長以外の専任教員は、伊坪真理子教授(2007年から)と中村真理子准教授(2010年2月から)である。

1. 平成20年度戦略的大学連携支援事業「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」の2年目を迎えた。この取り組みでは本学は、電子教材の開発とその共有化と大学IT関係職員の能力開発(Staff Development: SD)を担当している。電子教材開発では、基本的臨床技能教育教材、テュートリアル教材、CPC教材などの作成を行った。SDに関しては、「教材共有化のための著作権処理および教材開発・蓄積」(5月23日)、「教職員のマネージメント能力と実践力を兼ね備えた人材育成」(6月27日)、「機関りボジトリ」(10月10日)、「電子教材ライブラリの管理・運用」(12月21日)、「高等教育における情報リテラシー教育とe-ラーニング」(2月19日)の計5回を開催した。

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」、2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。これらの地域医療実習での学生の学習内容をレポートから抽出した結果、学生は、心理社会的側面、患者-医師関係、患者支援、生活支援、慢性期疾患マネージメント、多職種連携などを学んでいることが明らかとなった。また本取組の地域医療者へのFD活動として、「家庭医実習指導医FDワークショップ」(10月25日)と「在宅ケア指導

者FDワークショップ」(10月31日)を実施した。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4回、「緩和ケアe-Learning」、および「実践!!フィジカルアセスメント」7回を実施した。本年度はこの取組の補助最終年度であるため、英国キングス大学医学部のJohn Rees教授(医学教育学)と東京医科大学大滝純司教授(総合診療部)とによる取組についての外部評価が行われた。本取組3年間の成果と外部評価内容は報告書のまとめ、全国の医療系大学に送付した。本学の地域医療実習について、6月に開催された韓国医学教育学会で発表した。

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」は、臨床疫学研究室が主体で活動し、教育センターはその支援を行った。

4. 多職種連携教育については、本学での実践を「Advanced Initiatives in Interprofessional Education in Japan」(Springer, 2010年)で紹介した。本学医学科での多職種連携実習は、1年次「福祉体験実習」、2年次「重症心身障害児療育体験実習」、「地域子育て支援体験実習」、3年次「在宅ケア実習」、4年次「病院業務実習」、5年次「チーム医療構築ワークショップ」と各学年に体験実習として体系的にカリキュラムに取り入れられている。なお、2年次の2つの実習は平成21年度から必修ユニットとして実施された。「チーム医療構築ワークショップ」は前年度までの「医療の安全教育ワークショップ」を引き継ぐもので、本年度は8回開催し、468名の参加があった。

5. 教育センターが担当している教育ユニットは、「医学総論I～IV演習」、「医療総論演習」、「ECE-II」、「家庭医実習」、「プライマリケア・選択学外臨床実習」、「福祉体験実習」、「重症心身障害児療育体験実習」、「地域子育て支援体験実習」、「在宅ケア実習」、「病院業務実習」、「チーム医療構築ワークショップ」である。

6. 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公開講座推進委員会、④e-ラーニング委員会、⑤テレビ会議運営委員会、⑥スキルス・ラボ運営委員会である。

7. 他大学との文部科学省科学研究費による研究は、「専門職連携協働」(基盤研究B:首都大学東京)と「日本の近代医学教育の独自性について歴史的視点からの研究」(基盤研究C:順天堂大学)である。

8. 学外での教育関係講演①杏林大学医学部客観試験問題作成技術習得ワークショップ「客観問題作成に当たっての基礎知識の解説」、「医学教育における評価のあり方」5月30日、②北里大学医学部教授会医学教育に関する特別講演「臨床実習教育の改善」6月23日、③平成21年度柔道整復師専科教員認定講習会「教育方法」7月19日、8月1日、8月2日(東京)、④東海大学医学部卒前医学教育ワークショップ「Advanced OSCEの動向」9月20日、⑤兵庫医科大学4年生講義「医療者コミュニケーション」、「医療事故」9月2日、24日、⑥全国柔道整復学校協会国家試験検討作業「客観試験問題の事後評価」10月12日・13日(大宮市)、⑦東京都医師会訪問看護ステーション連絡会平成21年度第2回研修会「循環器系の基礎知識」10月17日、⑧横浜市立大学医学部3年生医療コミュニケーション論II「医療者コミュニケーション入門」10月19日、⑨徳島大学教育GPシンポジウム「慈恵医大での多職種連携教育」10月23日、⑩杏林大学医学部客観試験問題作成技術習得ワークショップ「客観問題作成に当たっての基礎知識の解説」、「医学教育における評価のあり方」10月24日、⑪第10回熊本大学医学部医学科医学教育ワークショップ「わが国の医学教育の現状」、「基礎医学と臨床医学の統合:カリキュラム的側面」12月26日、⑫平成21年度第2回江戸川区介護職のメンタルサポート研修「人格傾向と集団力学について」1月15日、⑬第36回理学療法士・作業療法士養成施設等教員講習会「教育方法論II」1月5日、14日、20日(東京)、⑭公開シンポジウム:地域の教育力を活かす医療者教育「医学科地域医療実習について」、「地域医療者FDプログラム」、「家庭医実習指導医FDワークショップ」、「在宅ケア実習指導者FDワークショップ」1月23日(東京)、⑮平成20年度戦略的の大学連携支援事業:地域医療教育フォーラム「当事業の概要の説明」、「地域医療実習:東京慈恵会医科大学」1月24日(東京)、⑯平成20年度戦略的の大学連携支援事業:多職種連携教育シンポジウム「慈恵医大の多職種連携教育」3月13日(東京)

「点検・評価」

平成21年度は、文部科学省の競争的教育資金である平成19年度特色GPと平成20年度戦略的の大学連携支援事業の2取組を実施した。昨年度が5取組であったことを考える、GP事業の負担は軽減された。教育への外部資金獲得は重要なことであるので、今後は外資金獲得に向けた努力が必要である。学内

教育に関して本年度は、学外実習を2つ（「重症心身障害児療育体験実習」,「地域子育て支援体験実習」）新設した。これにより、1年次から6年次にかけての体系的学外実習が完成した。今後はこの学外実習の教育の質の保証と運用の改善について検討していく必要がある。またe-ラーニング, スキルス・ラボ管理, テレビ会議などでは他部署連携の促進を図っていかなければならない。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) Fukushima O. Hospital-based and community-based clinical education in Japan-What do medical students acquire in the place of learning? 25th Conference of Korean Society for Medical Education. Gyeongju-City, June.
- 2) 柵山年和, 小松一祐, 井上大輔, 福島 統. 緩和ケアのためのe-Learning. 第41回日本医学教育学会大会. 大阪, 7月.
- 3) 犬塚裕樹, 畑尾正彦, 伴信太郎, 安部好文, 大滝純司, 大野良三, 倉本 秋, 齋藤宣彦, 津田 司, 出口寛文, 中島宏昭, 福島 統, 藤崎和彦, 吉田素文. Advanced OSCE トライアル評価データ解析Ⅳ: 評価の信頼性. 第41回日本医学教育学会大会. 大阪, 7月.
- 4) 福島 統, 畑尾正彦, 伴信太郎, 安部好文, 犬塚裕樹, 大滝純司, 大野良三, 倉本 秋, 齋藤宣彦, 津田司, 出口寛文, 中島宏昭, 藤崎和彦, 吉田素文. 医師国家試験 OSCE についての提言. 第41回日本医学教育学会大会. 大阪, 7月.
- 5) 石橋由朗, 柏木秀幸, 尾上尚志, 清田 浩, 小松一祐, 福島 統. 術時清潔操作学習用教材の導入. 第41回日本医学教育学会大会. 大阪, 7月.
- 6) 福島 統. (宿題報告) 医学教育の新しい流れ. 第126回成医会総会. 10月. 東京.

Ⅳ. 著書

- 1) Fukushima O. Jikei University School of Medicine: An interprofessional medical education program. In Watababe H, Koizumi M eds. Advanced Initiatives in Interprofessional Education in Japan: Japan Interprofessional Working and Education Network. Tokyo: Springer, 2010. p.49-56.

Ⅴ. その他

- 1) 福島 統. (文献紹介) Strategies and interventions for the involvement of real patients in medical education: a systemic review. 医教育 2009; 40(2): 146.
- 2) 福島 統. (文献紹介) Medical students: professional values and fitness to practice. 医教育 2009; 40(3): 179.
- 3) 福島 統. (文献紹介) Generational changes and their impact in the classroom: teaching Generation Me. 医教育 2009; 40(3): 189.
- 4) 福島 統. (文献紹介) Elizabeth Anderson, Lucy Thorpe, David Heney & Stuart Petersen. Medical students benefit from learning about patient safety in an interprofessional team. Med. Educ. 2009; 43: 542-52. 医教育 2009; 40(4): 284.
- 5) 福島 統. (文献紹介) Joseph M Garfield, Frances B Garfield, Nathanael D Hevelone, Neil Bhattacharyya, Daniel F Dedrick, Stanley W Ashley, Eric S Nadal, Joel T Katz, Christine Kim & Aya A Mitani. Dvctors in acute and longitudinal care specialties emphasise different professional attributes: implication for training programmes. 医教育 2009; 40(5): 346.

東京慈恵会医科大学雑誌

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）
羽野 寛（病理学講座教授）
鈴木 勇司（環境保健医学講座准教授）
相羽 恵介（内科学講座教授）
多田 紀夫（内科学講座教授）
大木 隆生（外科学講座教授）
武田 信彬（内科学講座教授）
安保 雅博（リハビリテーション医学講座教授）
芳賀佐和子（看護学科教授）
(平成 22 年 3 月 31 日現在)

2. 編集および発行状況

第 124 巻 2 号から 125 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 29 編、内訳は原著 6 編、成医会総会特別講演 3 編、成医会総会宿題報告 2 編、症例報告 4 編、資料 3 編、総説 2 編、CPC 2 編、支部例会抄録 3 編、愛宕臨床栄養研究会抄録 3 編、第 125 回成医会総会学術講演要旨 1 編であった。

分野別では、原著は外科学 3 編、病理学、内科学、看護学科より各 1 編、症例報告は心臓外科学 2 編、外科学および脳神経外科学より各 1 編であった。また総説は心臓外科学より 1 編と河上牧夫先生（元病院病理）より第 121 回成医会総会特別講演（平成 16 年度）での内容をもとにした原稿である。資料は脳神経外科学 1 編のほか、松田 誠名誉教授と中山和彦教授（精神医学）より、本学の歴史に関する内容の寄稿があった。

4. 編集委員の増加

看護学科より芳賀佐和子教授を編集委員として迎えた。

5. 印刷会社の変更

印刷業者 4 社の印刷費見積りや業務内容などを比較・検討し、第 124 巻 5 号より社会福祉法人東京コロニーに印刷業務および発送作業を依頼することとした。

6. 医学論文書きかた講習会の開催

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

Jikeikai Medical Journal

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 22 年 3 月 31 日現在)

2. 編集および発行状況

第 56 巻 2 号, 3 号, 4 号および第 57 巻 1 号を編集・刊行した。各号発行部数は 1,000 部。また, 英文研究年報 (Research Activities 2007) も編集・刊行, 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 15 編, うち原著が 9 編, 症例報告 6 編であった。分野別では, 原著が内科学, 外科学, リハビリテーション医学, 内視鏡科が各 2 編, 症例報告は外科学 4 編, 内科学および心臓外科学より各 1 編の投稿であった。

4. 国内・外への送付状況

国内および海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は 629 通であった。

5. 早期公開の開始

学術情報センターホームページ上の目次コーナーに早期公開の欄を設定し, 査読終了後, 著者校正済みの原稿を PDF ファイルとして, 学術リポジトリ収載までの期間公開し, 公開日を明記することとした。

6. 医学論文書きかた講習会の開催

本年度の開催は次の通りである。なお, この講習会は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究法概論」の授業を兼ねている。

	内容	講師	日時	場所	参加人数
第 1 回	Common Mistakes by Japanese Authors part 1	岡崎真雄准教授 (学術情報センター)	5月25日(月) 17:30-19:00	高木2号館南講堂	62名
第 2 回	論文を書くコツ:とにかく手をつけて, コンポネントごとに仕上げる	諏訪邦夫先生 (元帝京大学麻酔科教授)	6月2日(火) 17:30-19:00	高木2号館南講堂	79名
第 3 回	Common Mistakes by Japanese Authors part 2	岡崎真雄准教授 (学術情報センター)	6月5日(金) 17:30-19:00	高木2号館南講堂	32名

7. 投稿のよびかけの実施

10月14日教授会議において投稿のよびかけをおこない, 同文書を学内メールで2回配信した。

講座，研究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用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定量的特徴との相関関係を解析している。局所回路における情報処理の意味を考察する。

II. グリア系の研究

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

III. 実習遺体や出土標本を利用した研究

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

「点検・評価」

1. コース基礎医科学Ⅰのユニット「細胞から個体へ」の講義・実習、コース基礎医科学Ⅱのユニット「神経系」「生殖器系」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、看護専門学校における「解剖生理学」の講義も担当している。解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討し、その成果が得られつつある。

2. 講座の研究活動を活性化するために、実験室・実験機器等の大幅な整備拡張を行ってきており、実験データを研究成果として公表して行く段階に入っている。研究者の育成を視野に入れながら、より質の高い研究を目指してアクティビティを維持していく必要がある。

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) Negishi Y, Kawai Y. Cell-location specific developmental rewiring in visceral sensory nucleus. *Neurosci Res* 2009; 65 (Suppl. 1) : S213-4.
- 2) 荒川廣志, 郷田憲一, 吉村 昇, 倉持 章, 齊藤彰一, 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄, 加藤孝邦, 河合良訓, 鈴木大輔, 藤宮峯子. 下咽頭・頸部食道の解剖学的検討. *耳鼻展望* 2009; 52(4) : 252.
- 3) 吉田啓晃, 木下一雄, 平野和宏, 中山恭秀, 角田 亘,

安保雅博, 河合良訓. 股関節屈曲・外転・外旋肢位の制限因子の検討 遺体解剖による股関節深層外旋筋群の観察. 理学療法学 2009; 36 (Suppl. 2): 1224.

- 4) 荒川廣志, 郷田憲一, 吉村 昇, 炭山和毅, 貝瀬 満, 田尻久雄, 加藤孝邦, 河合良訓, 鈴木大輔, 藤宮峯子. 下咽頭下端の解剖学的検討 内視鏡像との対比. 耳鼻展望 2009; 52(2): 112-3.
- 5) 荒川廣志, 貝瀬 満, 郷田憲一, 吉村 昇, 炭山和毅, 倉持 章, 小林 剛, 田尻久雄, 河合良訓, 鈴木大輔, 藤宮峯子, 絹笠祐介. 食道胃摘出標本における Gastroesophageal flap valve (GEFV) の解剖学的検討. Gastroenterol Endosc 2009; 51 (Suppl. 1): 906.

III. 学会発表

- 1) 根岸義勝, 河合良訓. 内臓知覚核における亜核領域特異的微小回路生後再編成. 第32回日本神経科学大会. 名古屋, 9月.

V. その他

- 1) 河合良訓監修. 3D 踊る肉単. 東京: エヌ・ティー・エス, 2009.

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
助教:	辰巳 徳史	発生学・分子生物学

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脊椎動物が進化した際に、その形態の違い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を明らかにするため、原始的な条鰭類魚類であるポリプテルスを用いた形態学的、ゲノム科学的研究を行っている。本年度は、神経胚期から孵化直後の仔魚から抽出した mRNA を用いて EST 解析を行った。cDNA ライブラリーは兵庫県立大学の餅井 真博士との共同研究、シーケンシングは国立遺伝学研究所で行った。結果として、5'EST を 52,441 リード、3'EST を 47,232 リード完了し、約 10 万のシーケンスを得た。現在、そのデータの解析を行っている。

II. マウス GCM1 および GCM2 タンパク質に対する特異的抗体の作成

本年度より、各種脊椎動物の棲息環境中のカルシウムに着目し、進化の過程で環境が器官の発生機構や生理機能にどのような影響を与えたのかを遺伝子ネットワークの構造の違いとして明らかにする研究を開始した。血中カルシウム濃度調節を行う多様な器官の発生とその生理機能を司る転写制御因子 GCM を中心に、マウスにおける遺伝子ネットワークを明らかにするため、本年度はマウス GCM1 および GCM2 タンパク質にそれぞれ特異的にかつクロマチン免疫沈降反応に用いることが可能なウサギの抗体を作製した。また Gcm1 および Gcm2 遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスを作製するためのターゲティングベクターの構築を開始した。抗体の作製は本学 DNA 医学研究所分子免疫学研究部との共同で行った。

III. 後肢運動失調マウスにおける鉄代謝

我々の開発した常染色体劣性遺伝子による進行性

後肢運動失調マウスは、小脳髄質や脊髄における空胞変性を特徴としており、加齢に伴い症状が重篤化する。このマウスは脊髄小脳変性症の一種で、異常な Frataxin 遺伝子によるミトコンドリアの鉄代謝障害であるフリードライヒ失調症のモデルマウスではないかと疑い、検討を進めてきた。そこで、各種臓器の鉄沈着を病理組織学的に解析し、鉄代謝に関連する Frataxin と Ceruloplasmin のリアルタイム PCR 解析を行った。その結果、中枢神経系や心筋、骨格筋には鉄は沈着していなかったが、腎臓と肝臓に鉄が沈着しており、それらは加齢によって増加し、雄よりも雌の方が重度であった。腎臓の鉄沈着部位は近位尿管上皮細胞の管腔側に限局しており、ミトコンドリア内には認められなかった。肝臓と腎臓の Frataxin 発現量は、共に加齢に伴って減少したが、異常雌の肝臓では、週齢に関わらず、正常よりも有意に多かった。一方、Ceruloplasmin の発現量は腎臓は肝臓の 1/100 程度であったが、両臓器において異常雌で有意な増加が見られ、加齢に伴って腎臓では増加していた。これらのことから、本マウスは、フリードライヒ失調症のモデルではないが、新たな鉄代謝異常疾患ではないかと考えられる。

IV. 新しい慢性疾患の細胞腫特異的病態解析法の開発と Fabry 病モデルマウスへの応用

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-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。本研究ではこの H3.3 に細胞種特異的にタグをノックイン可能なマウスを作製し、疾患モデルマウスおよび細胞種特異的に loxP を発現するマウスと交配し、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。この方法を Fabry 病の緩徐に進行する病態を解析するのに応用したいと考えている。

本年度は細胞種特異的タグ交換マウス作製のために、組換えベクターを作製した。

V. 脊椎動物の三叉神経プラコードと神経節形成の分子的機構

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働きを果たす。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、分子の実体はあまり明らかにされていない。そこで私は、1) 既知 FGF8 シグナルの胚体内外における役割の検証と、2) 神経胚頭部外胚葉由来の cDNA ライブラリーを用いた未知関連遺伝子の同定と解析を試みた。三叉神経プラコードは頭部外胚葉上に形成されるが、それに先立つ前プラコード外胚葉 (PPE) の存在が最近報告された。この PPE を誘導する新規培養法を用いて、FGF シグナルの検討を行った。既に頭部外胚葉上で FGF8 経路を促進すると三叉神経プラコード分子マーカーの *Brn3a* や *Pax3* の発現が抑制され、また一方で FGF8 の産生源である中脳峡部の除去を行うと促進されることから、頭部外胚葉上では FGF8 シグナルが三叉神経プラコード形成に負に働くことが考えられた。しかし PPE 形成時には別の機構が存在すると考えられ、またプラコード特異性も決定されなければならない。cDNA クローンには形態形成や遺伝病の原因遺伝子、その共働遺伝子などが同定されており、現在発現解析とゼブラフィッシュ胚を用いた機能スクリーニングを実施している。

VI. 横隔膜形成機構の解明とその獲得機構の研究

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。発生途中の異常は先天性横隔膜ヘルニア [congenital diaphragmatic hernia (CDH)] を引き起こすとされているが、その機構はまだ明らかとなっていない。そこで、我々は筋肉に分化する体節細胞で発現する *Pax3* 遺伝子を GFP で蛍光標識し、発生期からどのように筋芽細胞が移動して横隔膜に達するかの詳細な観察を行った。その結果、GFP 標識された細胞は E10.5 のから横中隔の両側縁に認められ、E14.5 までに横隔膜全体に広がるのが明らかとなった。また、横隔膜神経の領域である 3-5 体節が上方より横隔膜領域に移動している様子が観察された。これらの結果から、横隔膜の形成に関与する筋芽細胞がいつ、どのような領域から移動してくるのかが明らかとなった。これらの機構は哺乳類が独自に進化して獲得した機構であることから、他の動物種における体節細胞の動向を調べることで、筋芽細胞の移動機構を知

る手がかりが得られると考えられる。

「点検・評価」

昨年に引き続き医学科では、コース基礎医科学Ⅰのユニット「細胞から個体へ」の講義および実習と、コース基礎医科学Ⅱの各ユニットの講義とユニット「形態系実習」、コース臨床基礎医科学Ⅰのユニット「症候学演習」、研究室配属の教育を担当した。今年度から、医学部看護学科の解剖生理学Ⅰ、慈恵看護専門学校（西新橋）の解剖生理学、それぞれの講義と見学解剖実習のすべてを当研究室の教員が担当することとなった。

本年は、解剖学講座の研究室ならびに実習室のホルマリン対策工事を行ったが、特に当研究室では、神経病理学研究室と共同利用する組織標本作製室の立ち上げに寄与した。解剖学講座研究室1（旧組織学研究室）を大幅改装し、ホルマリン対策ならびに有機溶媒対策を施し、部屋の名称を「大学本館共用標本作製室」とした。共用標本作製室は、ホルマリン液浸標本の保管、ホルマリン浸漬固定した標本の切出し、小動物の環流固定、自動組織包埋装置による組織の脱水包埋、組織切片の脱パラフィン、組織染色後の脱水・透徹など、ホルマリンや、キシレン・クロロホルムなどの有機溶媒への暴露の恐れがある作業を安全に行うための施設であると同時に、これに密接に関連する簡単な実験が行えるようになっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Amemiya CT, Powers TP, Prohaska SJ, Grimwood J, Schmutz J, Dickson M, Miyake T, Schoenborn MA, Myers RM, Ruddle FH, Stadler PF. Complete HOX cluster characterization of the coelacanth provides further evidence for slow evolution of its genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(8) : 3622-7.
- 2) Hiramatsu M, Iwashita M, Inagaki T, Matsudaira H, Hirano J, Odaka M, Nakanishi K, Okabe M, Morikawa T. Anomalous systemic arterial supply to separate lingular and basal segments of the lung: an anatomic consideration. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(4) : 1358-60.
- 3) Hama T, Yuza Y, Saito Y, O-uchi J, Kondo S, Okabe M, Yamada H, Kato T, Moriyama H, Kurihara S, Urashima M. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2009; 14(9) : 900-8.
- 4) Takeuchi M, Okabe M, Aizawa S. Whole-mount in situ hybridization of bichir (*Polypterus*) embryos. *Cold Spring Harb Protoc* 2009; 5: pdb. prot 5158.
- 5) Takeuchi M, Okabe M, Aizawa S. The genus *Polypterus* (bichirs): a fish group diverged at the stem of ray-finned fishes (*Actinopterygii*). *Cold Spring Harb Protoc* 2009; 5: pdb. emo 117.
- 6) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Integration of human mesenchymal stem cells into the Wolffian duct in chicken embryos. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385(3) : 330-5.
- 7) Takeuchi M, Okabe M, Aizawa S. Microinjection of bichir (*Polypterus*) embryos. *Cold Spring Harb Protoc* 2009; 5: pdb. prot 5157.

III. 学会発表

- 1) 岡部正隆. 肺の進化的起源について考えてみる～進化発生の学的アプローチ～. 第37回 Slee. Apneaカンファレンス. 東京, 12月.
- 2) Okabe M. Transition from aquatic to terrestrial life and evolution of the vertebrate pharynx. The 3rd International Symposium of the Biodiversity and Evolution Global COE Project "Adaptation to Land". Kyoto, July.
- 3) Okabe M. Transition from aquatic to terrestrial life and evolution of the vertebrate pharynx. The 11th Oxford Conference: On Modelling and Control of Breathing-New Frontiers in Respiratory Control. Nara, July.
- 4) Okabe M, Agata K (Kyoto Univ.). Evolution and development. 第36回国際生理学会世界大会. 京都, 7月.
- 5) 岡部正隆. 脊椎動物の上陸と咽頭の形態進化. 第50回日本組織細胞化学会総会・学術集会. 大津, 9月.
- 6) Tatsumi N, Okabe M. Comparative developmental anatomy of the diaphragm in mouse and chick embryo (マウス胚とニワトリ胚を用いた横隔膜発生の比較解析). 日本発生物学会第42回大会. 新潟, 5月.
- 7) Murata Y¹⁾, Tamura M¹⁾, Nakatani Y¹⁾, Aita Y¹⁾, Fujimura K^{1, 2)}, Murakami Y (Ehime Univ.), Okabe M, Okada N¹⁾, Tanaka M¹⁾ (¹Tokyo Inst. of Technol., ²Univ. of Maryland). Allometric growth of trunk-tail leads to the rostral shift of the pelvic fin in teleost fishes (硬骨魚類の多様化戦略-変化する腹鰭の位置設定機構). 日本発生物学会第42回大会. 新潟, 5月.
- 8) 庄野孝範, 岡部正隆. ゼブラフィッシュにおける体表塩類細胞の進化的獲得機構. 第115回日本解剖学会

- 総会・全国学術集会. 盛岡, 3月.
- 9) Shono T, Noda A, Miyake T, Okabe M. An acquisition of a novel calcium-regulating organ of chloride cells in the skin of zebrafish during evolution. 第32回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
 - 10) Shono T, Noda A, Miyake T, Okabe M. An acquisition of a novel calcium-regulating organ of chloride cells in the skin of higher teleosts during. 16th International Society of Developmental Biologists Congress. Edinburgh, Sept.
 - 11) Shono T, Noda A, Miyake T, Okabe M. Acquisition of novel calcium regulating organ during vertebrate evolution. 第36回国際生理学会世界大会. 京都, 7月.
 - 12) Shono T, Noda A, Miyake T, Okabe. An acquisition of a novel calcium-regulating organ of chloride cells in the skin of higher teleosts during. 日本発生生物学会第42回大会. 新潟, 5月.
 - 13) 嶋田耕育, 岡部正隆, 佐々木敬, 膝島近傍 Schwann細胞の発生起源の検討. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会. 盛岡, 3月.
 - 14) 重谷安代. ヘテロトピーと顎の進化発生学. 東京大学海洋研究所共同利用シンポジウム: 水棲生物の異時性に関する研究. 現状の把握と今後の展望. 東京, 11月.
 - 15) Tatsumi N, Okabe M. An approach for analysis of acquisition mechanism of diaphragm. 第32回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
 - 16) 辰巳徳史, 岡部正隆. 横隔膜発生に関連した組織群を特定するためのマーカー遺伝子解析. 第27回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8月.
 - 17) Tatsumi N, Okabe M. Comparison of diaphragm development between mouse and chicken embryo. 16th International Society of Developmental Biologists Congress. Edinburgh, Sept. [Mech Dev 2009; 126: S258]
 - 18) 橋本尚詞, 石川 博 (日歯大), 日下部守昭 (東大). 幹細胞移植実験のための細胞起源同定法. 第27回日本ヒト細胞学会総会. 東京, 8月.
 - 19) Kusakabe M (Univ. of Tokyo), Inoue J (Matrix Cell Res. Inst.), Ishikawa H (Nippon Dent. Univ.), Hashimoto H. The synergism of a combination therapy with anti-tenascin-C antibody and anti-cancer drugs on ovarian cancer. 第68回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
 - 20) Kusakabe M (Univ. of Tokyo), Tachibana T, Tanzawa M¹⁾, Wakana Y¹⁾, Kawabe T¹⁾, Jorge ZA¹⁾ (¹Tokyo Col. Med-Pharm. Tech.), Fukuda T, Hashimoto H. Novel ataxia mouse had heavy iron deposition in the liver and the kidney, but not in the

heart and the central nervous system. 第32回日本神経科学学会大会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S128]

分子生理学講座

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

教育・研究概要

I. 細胞内水モデルの検索

骨格筋細胞の筋節周期構造内にあり、サルコメアタンパク分子との相互関係性がよく分かっている水をモデルとし、MR画像が描出する細胞内の水の状態を検討している。骨格筋細胞の核磁気共鳴測定では、診断用MR画像の素となる水プロトン信号の横緩和時定数 T_2 を観測することで、筋細胞内の各水成分を識別することができる。昨年度はそれぞれの水成分の気相-液相平衡をもとに、水分子が組織・細胞構造から受ける束縛力を求めた。本年度はこの束縛力の起源を、無生物素材の細胞内水モデルで検索した。

検索した無生物素材の一つは、ナノポーラスシリカという微細な小孔のあるハニカム構造物で、酵素活性を高く維持する働きがあることが知られている。骨格筋の筋節構造とほぼ同等のスケールの階層構造構築を持つこの素材がどのようにして酵素活性を高く維持するのかわかっているが、生理的状态で酵素がその作用を発揮する細胞内の水環境をナノポーラスシリカが提供するのではないかという仮説が提唱されている。

核磁気共鳴測定の結果、ナノポーラスシリカの集積体を含む水は横緩和経過で見る限り、骨格筋組織が持つ水によく似ていることが分かった。骨格筋ではアクチンとミオシンが筋節内に共存することが水の状態に大きな影響を及ぼしていることが分かっているから、ナノポーラスシリカ内ではシリカ表面が内部の水に対してアクチン・ミオシン系と同様な作用を発揮したものと考えられた。

今一つの無生物系として逆ミセルを検討した。通常ミセルとは逆に、疎水性の有機溶媒の中に表面活性物質で安定化された水溶液のミセルが浮遊するもので、水と表面活性物質の比率によってミセル径を均一に任意調整できるものである。横緩和経過から評価した水の状態はミセル径が骨格筋筋節やナノポーラスシリカのサイズよりも一桁小さい10nm以下になったときに初めて急激に変化した。この結果から、水分子への束縛力は界面の性状に大きく依存することが示された。

II. 分子動力学・X線回折法による心筋症関連変異トロポニンの構造解析

家族性心筋症の原因となるトロポニンのアミノ酸変異に伴う病態を構造面から解明することを目指している。トロポニンコア部分にあり肥大型心筋症の原因となるトロポニンT変異体E244Dは、心筋細胞の収縮活性をカルシウム濃度によらず増大する(Nakaura et al., 1990, Matsumoto et al., 2009)。この収縮活性増大の分子機構を明らかにするために、野生型及びE244DトロポニンT変異体を導入した筋線維のX線回折像を取得し、収縮活性増大の原因となる構造変化を探った(分子免疫学講座・斎藤三郎准教授、秋山暢丈講師との共同研究)。

野生型及び変異型トロポニンはヒトmRNAからpET3DベクターとBL21を用いて作成・精製した。作成したトロポニンは除膜処理をしたラット心筋線維またはウサギ骨格筋線維にトロポニンT交換法を用いて導入した。トロポニンT導入率は電気泳動法により評価した。X線回折像は高エネルギー加速器研究機構のBL15Aにてイメージングプレートシステムにより取得し、自作解析プログラムにより反射の間隔と強度を測定した。

E244DトロポニンT導入筋では、トロポニンの細いフィラメント上での立体配置を示すトロポニン反射の間隔と強度は野生型と変わりなかったが、アクチン相互作用の強さを表す赤道反射強度比は収縮状態で増強していた。これより、E244DトロポニンT導入筋では収縮時にクロスブリッジの生成が亢進していることが示された。これより、E244DトロポニンT変異心筋での収縮活性増大の一因として、トロポニンTからトロポミオシンへの信号伝達の異常が示唆された。

III. MRI画像の組織水分画解析による筋トレーニング効果の評価

内・外閉鎖筋、大腰筋を代表とする深部筋は姿勢の安定や歩行に重要な筋肉であり、その効率的トレーニング法の開発の為に両筋の活動状態評価が必要となる。そこで、核磁気共鳴NMR装置(varian, Gemini2000-300BB)により得られた抽出骨格筋組織水の特徴的指数成分と組織内分画データとの比較により、診断用MR画像の横緩和経過から深部筋トレーニングに伴う組織水分画変化を抽出し、より効果的な筋トレーニング法開発に役立つ画像評価法を確立することを目指して実験を行った。解剖的観察から内・外閉鎖筋、大腰筋に効果的と期待される運動(外旋運動、屈曲運動)を右側のみに4秒に1

回、3分間反復し、直後に120ミリ秒までの12枚のマルチエコーMRI撮像を行い運動前安静時と比較した。撮像には診断用MRI装置(SIEMENS, 1.5T MAGNET OM SYMPHONY)を使用した。目的とする筋に関心領域を設定しピクセルごとに横緩和経過を追跡し、著しく経過の異なるピクセルを除外・平均化した後に、抽出骨格筋組織から得られた特徴的指数成分を前提として指数分解した。比較対照として、非運動側の筋も同様に解析した。

MRIで得られた深部筋の横緩和経過は、抽出骨格筋組織から得られた特徴的指数4成分のうちの、細胞膜近傍水及び筋節内水を反映する中間的時定数を持つ2成分で良好なフィットが得られ、安静時には主に細胞膜近傍水を反映する約150ミリ秒の時定数成分が全体の7%、筋節内水を反映する約50ミリ秒の時定数成分が残り占めた。運動後は約150ミリ秒の時定数を持つ成分の比率が数%増加した。抽出骨格筋組織では繰り返す収縮が水分子への束縛を弱める方向に変化させるが、生体筋でも抽出筋組織同様、運動後に骨格筋組織の水の束縛が減弱することが示唆された。

IV. 比重測定による筋原線維内の水状態評価

筋原線維懸濁液にポリエチレングリコール(PEG)等の小～中分子量物質を加えて遠心分離した後に上澄みの比重を測定すると、筋原線維内部に高比重のPEG等が浸透しない場合は浸透する場合より上澄みの比重が大きくなる。逆に沈殿の比重は、筋節内にPEG等が浸透しない分小さくなる。このことを利用し、筋原線維懸濁液の比重測定を行うことにより筋節内へのポリエチレングリコール(PEG)等の小～中分子量物質の浸透度合いを調べることで、筋原線維内の水状態を評価した。

PEG, エチレングリコール(EG), グリセリン, トレハロースについて硬直条件で測定を行った結果、グリセリンとトレハロースは筋原線維内部に外液と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液に対して半分以下の濃度になっていることが示された。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浸透していることが示された。これらの結果から、筋原線維近傍の水のポテンシャルは、筋原線維周囲のバルク水のポテンシャルと異なる可能性が示唆された。

V. 電気光学効果による太いフィラメントの堅さ測定

筋線維の長軸方向に電場をかけると内部の筋フィラメントが双極子モーメントを持つため、電場に応答して配向する。このときの応答の大きさおよび速度を測定することで、筋線維内でのフィラメントの堅さを見積もることができ、筋収縮時の筋節内力バランスを知るための基礎データを得ることができる。除ミオシン筋線維による細いフィラメントの堅さ測定は既に終了している為、本年度はカエル筋線維をゲルゾリンで処理して細いフィラメントを除いた除アクチン筋線維の電場応答を調べることで、太いフィラメントの堅さを見積もった。ゲルゾリンはウシ血清から黒川らの方法により精製した。

除アクチン筋線維の電場応答は、過去に測定した除ミオシン筋線維の応答に比べて10倍以下の強度であり、結晶構造から予測した双極性モーメントの大きさを考慮しても、太いフィラメントは細いフィラメントの数10倍以上の堅さを持つことが示された。

【点検・評価】

1. 細胞内水の状態の検討

骨格筋筋節内の水の状態を水素結合強度のレベルで検討するためのラマン分光測定が立ち遅れている。レーザ光による筋の傷害が原因であることはわかっており、サンプルの照射部位をスキャンするシステムを組み上げる段階にあるのだが、その開発のための時間を確保することができず、来年度への持越しとなった。

2. 体力科学

高価で大掛かりな画像解析法に対して、加速度測定は画像解析法で陰になる部分の制約なしに身体運動の微妙なタイミングをよく捉えることから、その有用性を現実の剣道稽古やバドミントンの練習に応用する技術開発を進めている。本年度は、被験者を配線とデータレコーダーの荷重から解放することを目指して、加速度センサと発信機を被験者の目的とする部位に装着するのみで測定が可能となる装置を安価に開発する予定であった。安価な無線通信モジュールを見い出しはしたものの、その実用化試験に着手することはできなかった。モジュールをコントロールするためのプログラム作成手法を学び取るための時間を十分にとらなかったことが最大の理由であり開発の為に時間を急ぎ作りたい。

3. X線回折実験

分子動力学で一端をとらえた変異トロポニンによる心筋症発症機構についての研究を拡張し、変異トロポニン導入心筋のX線構造解析に本格的に取り組んだ。変異トロポニンの発現・精製法に改良を加えながら構造解析に最適な標本の条件を模索しつつ、データを蓄積した。結果は昨年度までに行った分子動力学による予測と概ね合致するものであった。来年度は測定条件を整理して絞り込むことによってデータの質を向上し、変異体特有の微細な構造変化を捕らえることを目標とした。

4. 核磁気共鳴法による筋活動状態評価

骨格筋の活動評価法には超音波や針/表面筋電図の手法があるが、深部筋の活動状態評価には骨格筋組織水の核磁気共鳴信号の横緩和経過が良く利用される。しかし横緩和経過が水のどのような状態を反映しているのかについては一致した見解が得られていない。そこで我々が今まで蓄積したNMR測定による骨格筋組織水についての知見を基に、限られた測定時間範囲の診断用装置によるマルチエコー画像列から筋組織水の変化をより確実に推測できる手法の開発を試みた。ただし摘出骨格筋とは異なり生体では運動に伴う血流変化の影響を無視できないため、今後は血流変化の影響を解析に加える必要がある。

5. 比重測定による筋原線維水環境の評価

過去に行った筋原線維の熱測定で硬直から弛緩する際に観察された、水分子を起源とすると思われる吸熱反応の実態に迫るため、比重測定による筋原線維近傍の水構造の解析を推進した。来年度はこれらの測定を弛緩条件(ATP存在下)で行い、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ていく予定である。また、本年度に得られた比重測定の結果と、過去に測定した筋原線維懸濁液中の硬直条件での水プロトンのNMR横緩和経過との比較検討、および弛緩条件での筋原線維懸濁液の水プロトンNMR横緩和経過についても測定を実施する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamaguchi M, Takemori S, Kimura M, Tanishima Y, Nakayoshi T, Kimura S (Chiba Univ), Ohno T, Yagi N (SPring-8/JASRI), Hoh J (Sydney Univ), Umazume Y. Protruding masticatory (superfast) myosin heads from staggered thick filaments of dog jaw muscle revealed by X-ray diffraction. *J Biochem* 2010; 147(1) : 53-61.

- 2) 渡邊由陽¹⁾, 田中陽子¹⁾(¹成城大学), 竹森 重. 呼吸・心拍機能とは別の生体情報源としての長距離走・ジョギング中体温測定の有用性. *成城大学経済研* 2010; 188 : 77-94.

III. 学会発表

- 1) 木村雅子, 木下一雄, 平野和宏, 竹森 重. MR画像による深部筋トレーニング時の筋活動性評価. 第17回日本運動生理学会大会. 東京, 7月. [*Adv Exer Sport Physiol* 2009; 15(2) : 58]
- 2) Yamaguchi M, Kimura M, Takemori S, Ohno T, Otsuka Y (Teine Keijinkai Hospital), Akiyama N, Yagi N (SPring8/JASRI). The molecular mechanism of cardiomyopathy caused by mutant troponin: A molecular dynamics study tested by an X-ray diffraction experiment. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : S60]
- 3) Takemori S, Kimura M, Torigoe K (Tokyo Univ), Yamaguchi M, Abe M (Tokyo Univ). Understanding water states in organized structure of skeletal muscle with reference to non-bio materials and MD simulation. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 311]
- 4) Watanabe M (Tokyo Med Univ), Ishida Y (Bunkyo Gakuin Univ), Yumoto M, Yagi N (SPring8/JASRI), Kimura M, Yamaguchi M, Takemori S. An X-ray diffraction study during contraction-relaxation cycles of the skinned smooth muscle of the guinea pig taenia cecum. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 311]
- 5) Kawabe M, Takemori S. Energy Stored in the states of water molecules in skinned skeletal muscle. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 311]
- 6) Kimura M, Takemori S, Yamaguchi M, Ohno T, Yagi N (SPring8/JASRI). Protrusion of myosin heads with the increase of longitudinal strain in the sarcomere of striated muscle. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 312]
- 7) Yoshida S, Kimura M, Takemori S. The dehydrating effects of small organic molecules on the structural integrity of biological tissues; Skeletal muscle and nerve. The 36th Congress of the International

- Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 441]
- 8) Ohno T. The effects of polyethylene glycol to the myofibril lattice structure. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 312]
- 9) Watanabe Y (Seijo Univ), Tatsumi N (Ibaraki Univ), Takemori S. Accelerometric analysis of the limb movements of kendo players who win or lose the games. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 404]
- 10) Tanaka Y¹⁾, Watanabe Y¹⁾ (¹Seijo Univ), Takemori S. Accelerometric analysis of the movements of badminton players of varied skill acquirements. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 404]
- 11) 渡邊由陽 (成城大学), 巽 申直 (茨城大学), 竹森 重. 剣道打撃中における身体各部位の時系列解析: 習熟者と未習熟者の比較. 日本武道学会第42回大会. 大阪, 8月. [武道学研究 2009; 42 (別冊): 40]
- 12) 木村雅子, 木下一雄, 平野和宏, 竹森 重. 内・外閉鎖筋の活動のMRIによる評価. 第64回日本体力医学会大会. 新潟, 9月. [体力科学 2009; 58(6): 638]
- 13) 竹森 重, 木村雅子. 骨格筋組織の活動状態に必要なMR画像列. 第64回日本体力医学会大会. 新潟, 9月. [体力科学 2009; 58(6): 638]
- 14) 田中陽子¹⁾, 渡邊由陽¹⁾ (¹成城大学), 竹森 重. バドミントン動作の加速度計を用いた評価. 第64回日本体力医学会大会. 新潟, 9月. [体力科学 2009; 58(6): 937]
- 15) Yamaguchi M, Kimura M, Takemori S, Ohno T, Akiyama N, Watanabe M¹⁾, Yumoto M¹⁾ (¹Tokyo Med Univ), Otsuka Y (Teine Kenjinkai Hospital), Takamura T, Yagi N (SPRING8/JASRI). Molecular mechanism of hypertrophic cardiomyopathy caused by troponin mutation: molecular dynamics and X-ray diffraction study. 日本生物物理学会第47回年会. 徳島, 10月. [生物物理 2009; 49 (Suppl.): S27]
- 16) Kimura M, Takemori S, Yamaguchi M, Ohno T, Yagi N (SPRING8/JASRI). Protrusion of myosin heads from their backbone in actin removed striated muscle with sarcomere elongation. 日本生物物理学会第47回年会. 徳島, 10月. [生物物理 2009; 49 (Suppl.): S27]
- 17) Takemori S, Kimura M, Ohno T, Yamaguchi M. Water states in myofilament lattice of skeletal muscle: observation of molecular vibration with Raman spectroscopy. 日本生物物理学会第47回年会. 徳島, 10月. [生物物理 2009; 49 (Suppl.): S27]
- 18) Ohno T. Whether ethylene glycol diffuse into the sarcomere lattice or not. 日本生物物理学会第47回年会. 徳島, 10月. [生物物理 2009; 49 (Suppl.): S170]
- 19) 木村雅子, 木下一雄, 平野和宏, 竹森 重, 大木一剛¹⁾, 三井田和夫¹⁾, 辰野 聡¹⁾, 青柳 裕¹⁾ (¹東京歯科大). 核磁気共鳴法で得られた骨格筋組織水分画を前提としたMR画像列の再検討. 第436回日本医学放射線学会関東地方会. 東京, 12月.
- 20) 大木一剛¹⁾, 辰野 聡¹⁾, 木村雅子, 三井田和夫¹⁾, 青柳 裕¹⁾, 松本真由子¹⁾, 石川博通¹⁾, 丸茂 健¹⁾ (¹東京歯科大). 生前診断が困難であった膀胱腺癌の1例. 第436回日本医学放射線学会関東地方会. 東京, 12月.
- 21) 山口真紀, 木村雅子, 竹森 重, 大野哲生, 渡辺賢¹⁾, 湯本正寿¹⁾ (¹東京医大), 八木直人 (勸高輝度光科学研究センター). 肥大型心筋症の原因となる変異トロポニン導入筋のX線回折. 第27回PFシンポジウム. つくば, 3月.
- 22) 渡辺 賢¹⁾, 湯本正寿¹⁾ (¹東京医大), 石田行知 (文京学院大), 木村雅子, 田口美香, 竹森 重, 山口真紀, 八木直人 (SPRING8/JASRI). 小角散乱による平滑筋・筋フィラメント格子動態解析の試み. 第27回PFシンポジウム. つくば, 3月.
- 23) 竹森 重. 運動を創発する分子相互作用と名取の階段. 自発性発現の物質プロセス研究会主催シンポジウム. 東京, 10月.
- 24) 竹森 重. 神経・筋の運動生理とトレーニング効果. 第36回スポーツ医学研修会. 東京, 8月.

細胞生理学講座

教授：栗原 敏	心筋の興奮収縮連関・体力医学
客員教授：大槻 磐男	トロポニンによる心筋の収縮制御
客員教授：小西 真人	Mg ²⁺ の輸送
講師：草刈洋一郎	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. 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⁺チャン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。

2. 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、心筋小胞体に存在するCa²⁺放出チャンネル、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時における心筋小胞体からの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。

3. 拡張型心筋症に関する研究

九州大学との共同研究で、変異トロポニンをノックインした拡張型心筋症モデルマウスの研究を進めている。アンジオテンシンタイプ1受容体拮抗薬であるカンデサルタンの投与によって、拡張型心筋症マウスの予後が著明に改善された。我々は、このメカニズムとして、心筋組織内線維化の抑制と心電図異常の改善が重要であると考えている。

4. 心筋の筋長効果に関する研究

Frank-Starlingの心臓法則は、摘出心筋において活性張力が筋長とともに増大するという「筋長効果」に置き換えて考えることができる。その分子メカニズムとして、巨大弾性タンパク質タイチン（別名：コネクチン）が格子間隔（太いフィラメントと細いフィラメントの間隔）を調節することによりアクチンミオシン形成確率を調節している可能性が指摘されている。我々は、筋長効果がトロポニンのアイソフォームに依存して変化することを報告しているが（2008, 2009年）、今回、この概念を細いフィラメントのレベルに拡張して検討を行った。一般に、細いフィラメントの協同性は、ATPの分解産物であるADPや無機リン酸を加えることにより変化することが知られている。今回、ブタの心筋線維において、細いフィラメントの協同性を上昇させるADPにより筋長効果が減弱し、逆に、協同性を低下させる無機リン酸により増大することを見出した。一方、協同性を変化させることなくトロポニンCへのCa²⁺結合を上昇させるCa²⁺センシタイザー（ピモベンダン）では、筋長効果に変化は認められなかった。さらに、Ca²⁺依存性のon-off制御機構およびタイチン依存性の格子間隔調節機構を組み入れた数理モデルを独自に開発し、実験結果を定量的にシミュレートすることに成功した。以上、筋長効果は、タイチンを介したサルコメアの構造変化（格子間隔の変化）により惹起されるが、これにより形成されるクロスブリッジの数は細いフィラメントの協同性と逆相関していると考えられた。

5. 収縮蛋白系の自励振動現象 (SPOC) に関する研究

細胞膜を除去した心筋スキンド線維のサルコメアは、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 ($\sim 10^{-6}$ M) の Ca^{2+} 存在下で生じる Ca-SPOC であり、他の一つは ADP と無機リン酸共存下で生じる ADP-SPOC である。我々は、SPOC 中のサルコメアの振動周期が、各種動物の静止時の心拍数と正の相関を示すことを報告している (2005, 2006 年)。本研究では、ラットの幼弱心筋細胞の Z 線に GFP を発現させ、蛍光イメージングによって SPOC の振動特性を解析した。イオノマイシン (Ca^{2+} イオノフォア) 処理した幼弱心筋細胞に Ca-SPOC 溶液 (pCa 6.0; 10 mM EGTA) を加えると、周期約 3 Hz の自励振動が観察された。アダルト心筋細胞における観察結果と同様、SPOC 中のサルコメア振動は、ゆっくりとした shortening 相と素早い relengthening 相から成る鋸波であった。さらに、インタクトの幼弱心筋細胞に電気刺激を加え、サルコメアの波形解析を試みた。刺激頻度が低い場合 (例えば、1 Hz)、サルコメア長変化は SPOC と逆位相であり、素早い shortening 相とゆっくりとした relengthening 相が観察された。ところが、刺激頻度を生理的なレベル (3 ~ 5 Hz) に上げると、relengthening 速度の著しい上昇とともに shortening/relengthening の位相が変化し、イオノマイシン処理細胞における SPOC に類似した波形が観察された。これらの結果は、生理的な拍動条件下、自励振動の特性を利用して、サルコメアの収縮・弛緩が隣接するサルコメアに有効に伝達されていることを示唆している。

6. *In vivo* 心筋ナノイメージングの基盤技術の開発

心筋の収縮・弛緩のメカニズムを分子レベルで解明する目的で、現在、多くの研究が摘出した細胞や組織を用いて行われている。しかしながら、*in vitro* と *in vivo* では実験条件に多くの違いがあるため、*in vivo* における心筋サルコメアの動的挙動の仕組みは未だに明らかにされていない。この問題を克服するために我々は、小動物 *in vivo* で心筋局所のサルコメアの収縮動態を高い時間・空間分解能でライブイメージングできる技術を開発することを試みた。すなわち、心筋線維の最小ユニットであるサルコメアの Z 線に存在する α アクチニンの抗体と明るい蛍光を長時間発する量子ドット (Qdot) の複合体をトランスフェクション試薬と混合し、これ

を *in vivo* ラットの心臓に作用させた。その結果、生理的条件下、サルコメア長が約 $2\ \mu\text{m}$ で収縮、弛緩を繰り返していることを見出した。電子顕微鏡を用いた組織観察結果は、Qdot が心筋細胞の T 管ならびに Z 線に集積していることを示している。さらに、より確実に Z 線をイメージングするため、GFP に α アクチニンを融合させた遺伝子をウイルスベクターに組み込み、これを単離したラットのアダルト心筋細胞に投与することによって Z 線に GFP を発現させることに成功した。現在、Qdot と GFP を併用し、長時間・空間分解能で *in vivo* 心筋サルコメアイメージングを行っている。

「点検・評価」

細胞生理学講座では、心筋の興奮収縮連関に関する研究を中心に行っている。上述した 1 ~ 6 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。

草刈講師が米国より帰国し、教室員が一致協力して研究・教育にあたっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kusakari Y, Xiao CY¹⁾, Himes N¹⁾, Kinsella SD¹⁾, Takahashi M¹⁾, Rosenzweig A¹⁾, Matsui T¹⁾ (¹Harvard Medical School). Myocyte injury along myofibers in left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9(6): 951-5.
- 2) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Hoshina T, Kusakari Y, Komukai K, Sasaki H, Hongo K, Kurihara S. Protein kinase A-dependent phosphorylation of ryanodine receptors increases Ca^{2+} leak in mouse heart. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(1): 87-92.
- 3) Yokoyama K, Matsuba D, Adachi-Akahane S,

Takeyama H, Tabei I, Suzuki A¹⁾, Shibasaki T¹⁾ (¹ Keio University), Iida R, Ohkido I, Hosoya T, Suda N. Dihydropyridine- and voltage-sensitive Ca²⁺ entry in human parathyroid cells. *Exp Physiol* 2009; 94(7) : 847-55.

4) Matsuba D, Terui T, O-Uchi J, Tanaka H¹⁾, Ojima T¹⁾ (¹Hokkaido University), Ohtsuki I, Ishiwata S (Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Protein kinase A-dependent modulation of Ca²⁺ sensitivity in cardiac and fast skeletal muscles after reconstitution with cardiac troponin. *J Gen Physiol* 2009; 133(6) : 571-81.

5) Mizuno J¹⁾, Morita¹⁾ (¹Teikyo University School of Medicine), Otsuji M²⁾, Arita H²⁾, Hanaoka K²⁾ (²University of Tokyo), Robert E (Alfred I. duPont Hospital for Children), Hirano S, Kusakari Y, Kurihara S. Half-logistic time constants as inotropic and lusitropic indices for four sequential phases of isometric tension curves in isolated rabbit and mouse papillary muscles. *Int Heart J* 2009; 50(3) : 389-404.

6) Fukuda N, Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S (Waseda University), Kurihara S. Titin and troponin: central players in the Frank-Starling mechanism of the heart. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5(2) : 119-24.

II. 総 説

1) 水野 樹¹⁾, 森田茂穂¹⁾ (¹帝京大), 大辻幹哉 (東大), 花岡一雄 (JR 東京総合病院麻酔科), 栗原 敏, 左室圧, 張力, 筋細胞内カルシウムトランジェントのハイブリッド・ロジスティック関数を用いた波形解析による収縮弛緩過程の推定. *臨麻* 2009; 33(9) : 1479-88.

III. 学会発表

1) Terui T, Shintani S¹⁾, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Single sarcomere imaging by quantum dots (QDOTS) in the heart. *Biophysical Society 54th Annual Meeting*. San Francisco, Feb. [*Biophys J* 2010; 98 (3 Suppl. 1) : 555a]

2) Fukuda N, Serizawa T¹⁾, Shintani S¹⁾, Terui T, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda University), Kurihara S. Single sarcomere imaging in cardiomyocytes with quantum dots (QDOTS) : Physiological significance of spoc in cardiac beat. *Biophysical Society 54th Annual Meeting*. San Francisco, Feb. [*Biophys J* 2010; 98 (3 Suppl. 1) : 555a]

3) O-Uchi J, Christian J¹⁾, Arthur JM¹⁾, Ilan G¹⁾, Wojciech Z¹⁾, Arthur AW (University of Amsterdam), Shimizu W (National Cardiovascular Centre), Jorgen KK (Gentofte Hospital), Scott M¹⁾, Jennifer

LR¹⁾, Coeli ML¹⁾ (¹University of Rochester Medical Center). Slow rate of ion channel activation identifies high cardiac risk for type 1 long QT syndrome patients with moderate QTc prolongation. *American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2009*. Orlando, Nov. [*Circulation* 2009; 120 : s660-1]

4) Komukai K, O-Uchi J, Hongo K, Kawai M, Morimoto S, Yoshimura M, Kurihara S. Endothelin-1 increases L-type Ca current of rat ventricular myocytes via an activation of protein kinase C and Ca/calmodulin dependent protein kinase II. *American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2009*. Orlando, Nov. [*Circulation* 2009; 120 : s695]

5) 照井貴子, 福田紀男, 大槻馨男, 上園晶一, 栗原 敏. トロポニン再構成による Frank-Starling 機構の分子メカニズムの解明. *日本麻酔科学会第 56 回学術集会*. 神戸, 8月.

6) Udaka J, Fukuda N, Marumo K. Disuse-induced changes in fatigability in rat soleus muscle. *The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009)*. Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 440]

7) Terui T, Shimamoto Y¹⁾, Sodnomtseren M¹⁾, Ohtsuki I, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Thin filament-based regulation of length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. *The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009)*. Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 361]

8) Toshima H, Tokuji T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾ (¹All-Japan Karuta Association), Kurihara S. New event-related potential (ERP) induced by loading of auditory and visual stimuli. *The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009)*. Kyoto, June. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 193]

9) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Komukai K, Sasaki H, Yoshimura M, Hongo K, Kurihara S. β -Adrenoceptor stimulation increased Ca leak from sarcoplasmic reticulum without dissociation of FKBP12.6 under physiological condition. *The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009)*. Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009; 59 (Suppl. 1) : 129]

10) Tanaka E (Yokohama National University), Kurihara S. Na⁺, Mg²⁺, and adenine nucleotides modulate the Ca²⁺-, caffeine-, and rapid cooling-induced Ca²⁺ release in skinned ferret cardiac muscles. *The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009)*. Kyoto, July. [*J Physiol Sci* 2009;

59 (Suppl. 1) : 129]

- 11) Fukuda N. Nonlinear properties of cardiac sarcomeres: novel insights into the physiology of the heart. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 25]
- 12) Hongo K, Morimoto S, O-Uchi J, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Yoshimura M, Morimoto S (Kyusyu University), Ohtsuki I, Takeda N, Kurihara S. Renin-angiotensin system plays an important role in the pathogenesis of DCM in mouse. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 24]
- 13) Komukai K, O-Uchi J, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Yoshimura M, Kurihara S. Endothelin-1 potentiates L-type Ca current by activating CaMKII in rat ventricular myocytes. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 126]

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. 厚生労働科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 Phathol, 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の動物実験モデルを作製中である。本研究でのマイクロ・ナノバブルの生体内動態は NEDO 研究で開発した蛍光イメージングをモニターとして利用している。

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，これを利用した癌細胞膜表面高発現 CD147 分子を標的とした癌化学療法の有効性を検討し，CD147 イムノリポソーム封入 GSH-DXR が強い標的抗腫瘍効果を示すことが判明した。また 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，抗癌性物質として注目されている 3-プロモビルビン酸 (3-BrPA) が嫌氣的代謝の亢進した癌細胞に対してのみ選択的殺細胞効果を発揮する機構の解析へと発展し 3-BrPA が CD147-MCT1 モノカルボン酸トランスポーター複合体を介して前立腺癌細胞株

PC3に取り込まれ、殺細胞効果を発揮することを明らかにしてきた。さらに3-BrPAの殺細胞効果を低酸素環境下で検討したところ、その増強が観察された。また、CD147とMCT1のタンパク質発現量は上昇していた。一般的に低酸素環境下の癌細胞は抗癌剤に耐性であるが、3-BrPAはそのような癌細胞に対しても有効である可能性がある。

一方NEDOプロジェクト研究では「標的認識ユニットの開発、抗テネイシン抗体、抗TN-C誘導因子(TIF)各抗体の腫瘍標的認識能の評価と抗体の安定大量産生への試み」を分担テーマとして研究を遂行した。我々が標的分子として選択したヒト癌胎児性間質蛋白質TN-Cは細胞の移動や増殖にかかわる分子であり転移性格を示す高悪性度癌細胞と周囲の間質細胞には高発現する。そこで転移能が強い高悪性癌の非侵襲的な早期診断・治療を見据えTN-C分子の標的認識ユニット要素の標的分子としての有用性について検討した。まず、本研究の遂行上必須のTN-C発現ヒト癌細胞株の検索と分子発現環境の検討を行い、数種のヒト癌培養株で平板培養に比較して生体内組織を一部再現可能なスフェロイド培養と高密度大量培養に適したラジアルフロー型バイオリクター(RFB)を用いた三次元立体培養での高発現がヒト腫瘍ヌードマウス移植組織と同様に*in vitro*培養系でも確認できた。このことは*in vitro*培養系を用いても細胞環境に注意を払う事で生体内環境での分子挙動を再現可能で、この結果、生体内でのイメージングにむけた標的分子としてのTN-Cの有用性が十分裏付けられた。ついで、蛍光色素標識修飾操作の抗ヒトTN-C抗体への安定性の影響について検討し、抗体力価は数%~数10%低下する抗体も認めた。同時に予後調査の確立した臨床腫瘍標本での検討からTN-C発現と腫瘍悪性度の高い相関関係を再確認出来た。ついで標的認識ユニットとして選択された有望な抗体を用い市販の近赤外蛍光色素並びに研究組織内研究開発で得られた新規近赤外蛍光色素を用い近赤外蛍光標識抗体を作製し、ヒト腫瘍移植動物への生体内投与で経時集積性と特異性(インビボイメージング)をマトリックス細胞研究所、東京大学大学院薬学系研究科(長野哲雄教授)と共同で比較評価し標的認識ユニットとしての有効性を確認した。また有用抗体の大量産生に向け、精製に影響する培地添加牛胎児血清の影響を排除し、精製の簡略化、迅速化に必須の無血清培地馴化抗ヒトTN-C抗体産生ハイブリドーマ2系統を樹立した。1系統は免疫ラット脾細胞/マウスミエローマのハイブリドーマ、もう1系統は免疫

BDF1マウス脾細胞/マウスミエローマ由来のハイブリドーマである。この二株はともに融合パートナーの種の問題から常法のプリスタン注射BALB/cマウスには可移植性が無く、大量抗体産生には特別な飼育環境が必要な免疫不全マウスへの移植による抗体産生のみが可能で、しかもいずれも腹水化が極めて困難な系統であった。本樹立細胞株を用い、高密度大量培養に適したRFBを用いた培養とBDCELLLine CL-1000フラスコを用いた2種類の培養システムでハイブリドーマ大量培養法を確立できた。これらの培養システムを用いて1回の培養でハイブリドーマ移植マウスの腹水中抗体IgG量とほぼ同程度の10~20mgの機能の十分な抗体IgGを得ることが可能で、標的認識ユニットとしての抗ヒトTN-C抗体の大量供給に目処をつけた。

2. プロテアソーム阻害剤PS341は抗癌剤として利用されその効果が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耐性細胞を容易に誘導する。我々は5株のプロテアソーム阻害剤の一つのエポキシミシン耐性株を作成し、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。今年度は本細胞株の内、子宮内膜癌Ishikawaのプロテアソーム阻害剤耐性細胞の浸潤能を中心に解析した。本細胞はIshikawa株をプロテアソーム阻害剤エポキシミシン(EXM)で長期暴露して得られたものでEXM耐性細胞(Ish/EXM)の特徴は、EMTの指標となるE-Cadherin(遺伝子:CDH1)の発現が消失した。CDH1の転写抑制因子とされているSnail, Slug, Twist, ZEB1/2のうち、Ish/EXMではZEB1によることがsiRNAを用いた実験により判明した。

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を当講座で報告してきた。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もまた明らかにしてきた。上述してきたプロテアソーム阻害剤PS-341(ボルテゾミブ)は多発性骨髄腫の有望な治療薬だが、その制癌作用以外に、転写因子のRunx2を活性化して骨分化を誘導することが報告されている。このボルテゾミブによる骨分化誘導の分子機構の詳細については不明な点が多い。そこでこれまでに、Runx2のコアクチベーターとして機能するTAZが、FGF-2で刺激された骨芽細胞様細胞MC3T3-E1で減少することを報告しているの

FGF-2 処理による TAZ の減少に対するボルテゾミブの影響を解析したところ、ボルテゾミブはプロテアソーム阻害剤として働く濃度以下で TAZ の減少を抑制し、MC3T3-E1 の分化を誘導することが明らかになった。この結果は多発性骨髄腫の患者にボルテゾミブを投与した際に見られる骨量増加のメカニズムを説明できるとともに病的骨折の治療に役立つ可能性を示唆している。

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。今年度は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・細胞死の関係をカドミウム (Cd) 曝露ヒト近位尿細管 HK-2 培養細胞を用いて解析した。その結果ヒト近位尿細管由来 HK-2 細胞に対する半致死性のカドミウム曝露は、難溶性ユビキチン化タンパク質の増加及び転写因子 STAT6 の難溶化 (正常分子の減少) をもたらす。その機序と意義を探索したところ、STAT6 そのものがカドミウム毒性の軽減に関与すること及び同分子内の特定の Cys 残基 (Cys384 等) の酸化修飾が難溶化の原因となることが明らかとなった。この重金属の毒性発現には、細胞内タンパク質の構造変化とそれに伴う機能低下が関るものと推定される。

III. その他

厚生労働科研・政策創業総合研究事業ではラジアルフローバイオリアクターを用いた血漿蛋白・ウイルス粒子の産生系の確立を研究した。本プロジェクトではアルブミン、フィブリノーゲンなどの血漿蛋白製剤をヒト細胞で大量に生産する技術の開発は、ウイルス感染の回避、医療費軽減のために急務である。また、C 型肝炎や E 型肝炎ウイルスなどのウイルス粒子高産生細胞系はワクチン開発にとって有用性が高い。本研究では、高分化型ヒト肝臓由来細胞株の三次元培養系を用いて、ヒト血漿蛋白および肝炎ウイルス粒子の大量産生技術を確立するとともに、目的蛋白、抗原の精製法を確立する。本研究は、高分化型ヒト肝臓由来細胞株 FLC-4 (米国特許 # 5,804,441 保有) をラジアルフロー型バイオリアクター (RFB) 等の高密度大量細胞培養装置で培養することにより、ヒトアルブミン (HSA)、フィブリノーゲン (Fib) などの血漿蛋白、C 型肝炎ウ

イルス (HCV) と E 型肝炎ウイルス (HEV) 粒子の大量産生法を開発することである。HSA、Fib は広く臨床で利用されているが、原料を献血者の血漿としていることから、未知の感染物質等の混入の危険性がない遺伝子組み換え製剤の開発が必要である。日本で必要な HSA 量は年間約 100 トンと膨大である。HCV、HEV に対するワクチンは確立されていない。またウイルス粒子を調製できれば高い抗原性が期待でき、共同研究者の研究室では、精製ウイルス粒子をマウスに免疫することで、感染中和活性を持った特異的抗体の誘導を報告している。本年度は三次元培養系での培養条件の最適化と産生蛋白質ウイルスを同定した。

「点検・評価」

本年度は従来の projects に加え厚生科研政策創業総合研究事業での 3 次元ラジアルフローバイオリアクターを利用したヒトアルブミン、フィブリノーゲンの安全大量産生法を開発をスタートさせアルブミン、フィブリノーゲンの高産生系の確保ができた。また本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリア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、ユビキチン化蛋白の解析も新しいコンセプトのもと開始され成果が出てきた。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具体例が成果となり興味が尽きない。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ア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で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多大な教員の負担はあるものの、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) Janer A, Werner A, Takahashi-Fujigasaki J, Daret A, Fujigasaki H, Takada K, Duyckaerts C, Brice A, Dejean A, Sittler A. SUMOylation attenuates the aggregation propensity and cellular toxicity of the polyglutamine expanded ataxin-7. *Hum Mol Genet* 2010; 19(1): 181-95.
- 2) Eda H, Aoki K, Kato S, Okawa Y, Takada K, Tanaka T, Marumo K, Ohkawa K. The proteasome inhibitor bortezomib inhibits FGF-2-induced reduction of TAZ levels in osteoblast-like cells. *Eur J Haematol* 2010; 85(1): 68-75.
- 3) Matsudaira H, Asakura T, Aoki K, Searashi Y, Matsuura T, Nakajima H, Tajiri H, Ohkawa K. Target chemotherapy of anti-CD147 antibody-labeled liposome encapsulated GSH-DXR conjugate on CD147 highly expressed carcinoma cells. *Int J Oncol* 2010; 36(1): 77-83.
- 4) 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 metalloprotease 7-mediated EMT-like process in tumor cells via TGFbeta1/Smad pathway. *Int J Oncol* 2009; 34(5): 1433-48.
- 5) 射谷和徳¹⁾, 今野剛人¹⁾(¹アロカ), 土屋好司²⁾, 阿部正彦²⁾(²東京理科大学), 松浦知和, 大川 清. 超音波イメージング技術-ラベル化造影剤を用いた超音波によるがんの診断技術-. 超音波 TECHNO 2009; 21(5-6): 94-8.

III. 学会発表

- 1) 江田 誉, 青木勝彦, 加藤壮紀, 吉松俊一, 吉松俊一, 大川 清, 丸毛啓史. FGF-2 存在下でのプロテアソーム阻害剤 bortezomib による骨芽細胞分化促進機構. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 11 月. [日整会誌 2009; 83(8): S1262]
- 2) 大川 清, 青木勝彦. 解糖系阻害剤 3-プロモピルビン酸の細胞内取り込みにおける乳酸トランスポーターの役割. 第 418 回ビタミン B 研究協議会. 京都, 11 月.
- 3) 高田耕司, 青木勝彦, 加藤尚志, 砂原幸一, 岩室祥一, 大川 清. STAT6 のチオール酸化を介したカドミウムの腎細胞毒性の発現 (Cadmium-induced renal cytotoxicity by thiol oxidation of STAT6). 第 82 回

日本生化学会大会. 神戸, 10 月.

- 4) 大川 清, 松浦知和, 朝倉 正, 阿部正彦, 土屋好司, 江田 誉, 青木勝彦, 丸島秀樹, 射谷和徳. CD147 を分子標的としたマイクロバブル超音波造影剤の開発 (Preparation of an ultrasound contrast of CD147 target immunomicrobubble). 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 5) 青木勝彦, 上田 和, 朝倉 正, 江田 誉, 大川 清. 解糖系阻害剤 3-プロモピルビン酸の抗癌作用に対する MCT1-CD147 複合体の役割 (Role of MCT1-CD147 complex in the anti-tumor effect of glycolytic inhibitor, 3-bromopyruvate). 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 6) 江田 誉, 青木勝彦, 大友博之, 大川 清. プロテアソーム阻害剤 (エボキシミシン) は FGF-2 存在下で骨芽細胞分化を刺激する. 第 9 回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5 月.
- 7) 成相孝一, 和田あづみ, 青木正隆, 木村靖男, 杉村由紀子, 飯塚きよみ, 角田正紀, 石野田康広, 中谷武夫, 竹淵礼子, 大竹行夫, 住吉伸夫, 馬橋康雄, 松村明, 南井孝介, 清水光行, 大川 清. 小型げっ歯類における簡便な気管挿管法. 第 126 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 8) 中田典生, 宮本幸夫, 伊藤貴司, 射谷和徳, 今野剛人, 土屋好司, 酒井秀樹, 阿部正彦, 相澤 守, 松浦知和, 田尻久雄, 松藤千弥, 大川 清. がんイメージングの新たな展開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 (Advances in cancer imaging ultra-early cancer diagnosis using labeled nano-bubble contrast ultrasonography). 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 9) 朝倉 正, 丸島秀樹, 松平 浩, 青木勝彦, 江田 誉, 大川 清. Proteasome inhibitor, epoxomicin 耐性細胞における E-cadherin 発現消失を介した転移能の獲得 (Acquirement of motility via E-cadherin suppression in proteasome inhibitor, epoxomicin-resistant cells.). 第 68 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月. [日癌学会総会記 2009; 68 回: 430]
- 10) Shimada Y, Fukuda T, Ohashi T, Sunahara K, Ohkawa K, Takada K. Purification and identification of SDS-solubilized ubiquitin-conjugates accumulated in brains of Niemann-Pick C disease mouse. 第 32 回日本神経学会大会. 名古屋, 9 月.
- 11) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. Phodopus campbelli の黒眼黄色被毛突然変異体における tyrosinase-related protein1 遺伝子塩基配列. 日本遺伝学会第 81 回大会. 松本, 9 月.
- 12) 大川 清. (テーマ: 分子イメージング-がんイメージング・マイクロドージング・創薬-) 分子標的認識

性超音波造影剤の試作と応用にむけて. 第23回ゲノム創薬フォーラム談話会. 東京, 9月.

- 13) 成相孝一, 神谷直樹, 安田 允, 田中忠夫, 大川 清. 光線力学療法 (PDT) を応用した卵巣退行の誘導. 第27回日本ヒト細胞学会. 東京, 8月.
- 14) 江田 誉, 丸毛啓史, 大川 清. Bortezomib は FGF-2 による TAZ 減少を抑制し骨芽細胞分化を刺激する. 第27回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 7月.
- 15) 間森 聡, 丸島秀樹, 永妻啓介, 田中 賢, 滝川真吾, 瀬風康之, 田尻久雄, 松浦知和, 酒井はるか, 大川 清. 肝細胞におけるグルコーストランスポーター (GLUT) 発現の変容 - 3次元環流培養系を用いた検討 -. 第45回日本肝臓学会総会. 神戸, 6月.
- 16) 江田 誉, 青木勝彦, 大友博之, 大川 清. JNK 阻害剤は FGF-2 存在下で骨芽細胞分化を刺激する. 第9回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 17) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. Phodopus 属ハムスターに存在する2つの淡色被毛突然変異. 第56回日本実験動物学会総会. 大宮, 5月.

IV. 著 書

- 1) 高田耕司, 第I部: 分子細胞生物学 7. 蛋白質の成熟・分解・異常. 花岡炳雄, 永倉俊和編. 臨床分子細胞生物学. 東京: メディカルレビュー社, 2009. p.103-17.

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
講師: 村井 法之 生化学・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, 細胞増殖に必須の生理活性分子である. ポリアミンは RNA や DNA に結合し, それらの安定化や機能制御にはたらくとともに, アポトーシスや NMDA レセプターなどの制御にも関与している. 細胞内ポリアミン濃度の調節において中心的な役割を果たすのは, アンチザイム (AZ) と呼ばれるタンパク質である. AZ は翻訳フレームシフトによって発現誘導され, ポリアミン合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の分解促進と, 細胞外からのポリアミンの取込みを阻害することにより, ポリアミン濃度をフィードバック調節する. AZ は広く真核生物に保存され, 哺乳動物には3種のファミリー (AZ1, 2, 3) が存在する. 当講座では, ポリアミン調節システムの分子機構と存在意義を明らかにすることを目標として, 研究を進めている.

I. AZ1 の個体レベルでの生理機能

1. AZ1 欠損マウスにおける造血障害

我々は昨年度までに, AZ1 欠損マウスの部分胎生致死の原因の一つとして, 胎仔肝における高濃度のポリアミンが, コロニーアッセイで赤芽球系前駆細胞に相当する burst-forming unit-erythroid (BFU-e) を減少させ, 貧血を引き起こすことを見出した. BFU-e が減少する原因として, 大動脈生殖原基中腎 aorta-gonad-mesonephros (AGM) で発生した造血幹細胞の胎仔肝へ移行障害, または赤芽球系前駆細胞より早期の造血系細胞の分化障害の可能性が考えられたため, 本年度はこれらに着目して解析を行った. AZ1 欠損胎仔肝細胞の fluorescence-activated cell sorting (FACS) 解析において, 造血幹細胞および早期前駆細胞の表面マーカーを発現している細胞群は野生型に比べてやや増加しており, 造血幹細胞の胎仔肝への移行には問題ないことが示された. また胎仔肝由来造血細胞のコロニーアッセイでは, 赤血球系と骨髄球系の共通の前駆細胞に相当する mixed コロニーが減少し, さらに骨髄系のコロニーも減少していた. 以上の結果から,

赤血球系と骨髄球系の分岐点にあたる common myeloid progenitor (CMP), あるいはその上流の multi potent progenitor (MPP) への分化段階に障害があることが示唆された。

2. ポリアミン過剰摂取に対する安全装置としての AZ1 の役割

ポリアミン過剰摂取に対する AZ の防御的な役割を個体レベルで検証することを目的として、過剰量のポリアミンを含む食餌の影響を AZ1 欠損マウスと対照マウスの間で比較した。高ポリアミン食は合成飼料に通常の食餌の 25 倍量のポリアミンを添加して調製し、AZ1 欠損マウスと野生体マウスに高ポリアミン食と非添加食をそれぞれ 2 週間摂食させる実験を実施した。実験開始前には、すでに観察されていたように AZ1 欠損マウスは対照に比べて低体重の傾向があったが、摂取実験期間中の体重変化には群間で明らかな差はなかった。実験開始前の全血中プトレッシン、スベルミジン、スベルミンはいずれも AZ1 欠損マウスで対照に比べて有意に高値であったが、高ポリアミン食摂取 7 日目の AZ1 欠損マウスにおいてスベルミンが著減した。尿中ポリアミン排泄量は AZ1 欠損マウス群、対照群共に 7 日目までともに増加して差がなかったが、14 日目には AZ1 欠損マウス群で高値が維持されていた一方、対照マウス群では減少に転じた。尿中のアセチル化されたポリアミンの割合は高ポリアミン食群で増加し、特に AZ1 欠損マウス群では増加傾向がより長く続いた。以上より、ポリアミン添加飼料を摂食させると、野生体では AZ1 によってポリアミンの吸収が抑制されたが、AZ1 欠損マウスでは抑制がかからず、アセチル化によるポリアミン代謝の亢進と、スベルミン合成の抑制という代償機構が働いたことが示唆された。

II. AZ2 による c-Myc の分解機構の解析

これまでに、AZ2 と相互作用する分子として c-Myc 結合タンパク質である傍腫瘍性小脳変性疾患関連タンパク質 (CDR2) を同定した。また AZ2 と CDR2 の結合解析を行う過程において、AZ2 が c-Myc と相互作用し、その分解を促進することを見出した。今年度はその分解機構の解析を行った。ヒト由来 293-F 細胞に HA タグを付加した AZ2 または AZ1 と c-Myc を共発現させ、タンパク質合成阻害剤シクロヘキシミドを添加後 c-Myc の半減期を測定すると、AZ1 発現時にはほとんど分解が促進されないが、AZ2 発現時には明らかに分解が促進された。この分解促進は、プロテアソームインヒ

ビター MG132 により阻害された。また AZ2 を発現させた 293-F 細胞の内在性 c-Myc の分解は、AZ2 を発現させない細胞と比べて明らかに促進された。さらにアンチザイムを誘導するため、プトレッシンを培地に添加し 1 時間後の内在性 c-Myc の分解を測定したところ、明らかな分解促進を示した。以上の結果は、293-F 細胞において、ポリアミンで誘導された AZ2 がプロテアソームによる c-Myc の分解を促進していることを強く示唆する。

III. スベルミン結合アプタマーの機能解析

RNA アプタマーは、標的分子に特異的に結合する機能性 RNA であり、ランダム RNA プールより SELEX という方法で取得される。我々は、がんのバイオマーカーとしての利用をめざし、各種ポリアミンを高感度で識別・検出できる RNA アプタマーの単離を試み、昨年度スベルミン結合アプタマーを取得した。本年度は、変異アプタマーおよび表面プラズモン共鳴 (SPR) 解析装置を用い、スベルミン結合アプタマーの結合様式と結合カイネティクスを解析した。その結果、1 分子の RNA アプタマーに複数のスベルミンが結合している可能性が示唆された。またセンサーチップに固定化したスベルミンの結合カイネティクス解析では、非特異的な静電結合が強く検出され、アプタマーが持つ特異的な結合を検出することはできなかった。今後は他の方法で結合定数を求める予定である。また他のポリアミンに対する RNA アプタマーも引き続き取得を試みている。

IV. アンチザイム翻訳フレームシフト促進タンパク質

AZ の翻訳フレームシフト効率を変動させるタンパク質を探索し、heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) A1L と呼ばれる機能未知のタンパク質がフレームシフトを促進することを見いだした。hnRNP A1L は、核および細胞質の両方で様々な RNA または DNA に結合することが知られている hnRNP A1 と 97 % 相同なアミノ酸配列を有する。ルシフェラーゼを指示遺伝子とする細胞内 AZ1 翻訳フレームシフトアッセイ系では、hnRNP A1L の発現により AZ1 翻訳フレームシフト効率が約 2 倍増加した。この性質は hnRNP A1 には認められなかったため、hnRNP A1 と hnRNP A1L の効果の違いが起因する部位をキメラ解析により検討した。hnRNP A1 は、N 末端側から 2 つの RNA recognition motif (RRM)、RGG ボックス、M9 シグナ

ル配列を有し、2つのタンパク質間で異なる残基は各領域に散在する。両者のキメラタンパク質を作製し、AZ1翻訳フレームシフトに対する効果を解析したところ、RGGボックスとM9シグナル配列の領域の由来によらず、hnRNP A1Lの両方あるいは片方のRRMをもつキメラが全て野生型hnRNP A1Lと同程度の活性を示した。以上の結果から、hnRNP A1L特異的なAZ1翻訳フレームシフト促進効果は、RRM領域に起因していることが明らかになった。

「点検・評価」

1. 教育

主に医学科2年生前期の基礎医学Iの分子から生命へ（講義、演習、実習）を生化学講座、DNA医学研究所および生化学研究施設と共同で担当した。演習・実習および講義との間の連携をとり、学生の興味を引き出し、各自が思考し、討論しながら理解を深めるような教育に努めた。実習では、従来全体のまとめをレポート提出によって行ってきたが、他人のレポートを転記するなどのため教育効果が上がらなくなっていると判断し、実習最終日に口頭試問を行う形式に変更した。その結果、実習期間中にその内容を理解しようとする学生が増えるという効果が得られた。その他、分子生物学講座の所属教員は医学総論I演習、臨床基礎医学I（栄養科学、行動科学、症候学演習）、医学英語文献抄読、研究室配属の各カリキュラムを担当した。

2. 研究

当講座主導の論文発表を行うことができた。AZによるポリアミン調節の分子機構と存在意義の理解を深めたとともに、研究費獲得や、若い人へのアピールなどの点でも意義が大きい。しかし、昨年度からあまり進展のみられない研究テーマもあり、一層の努力が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Oguro A, Ohtsu T¹, Nakamura Y¹ (¹Univ. Tokyo). An aptamer-based biosensor for mammalian initiation factor eukaryotic initiation factor 4A. *Anal Biochem* 2009; 388(1) : 102-7.
- 2) Murakami Y, Suzuki J¹, Samejima K¹, Kikuchi K, Hascilowicz T, Murai N, Matsufuji S, Oka T¹ (¹Musashino Univ.). The change of antizyme inhibitor expression and its possible role during mammalian cell cycle. *Exp Cell Res* 2009; 315(13) : 2301-11.
- 3) Horiya S, Inaba M¹, Koh CS¹, Uehara H¹, Masui N¹, Mizuguchi M¹, Ishibashi M (Shinkasoyaku), Matsufuji S, Harada K¹ (¹Tokyo Gakugei Univ.). Replacement of the lambda boxB RNA-N peptide with heterologous RNA-peptide interactions relaxes the strict spatial requirements for the formation of a transcription anti-termination complex. *Mol Microbiol* 2009; 74(1) : 85-97.
- 4) Murai N, Shimizu A, Murakami Y, Matsufuji S. Subcellular localization and phosphorylation of antizyme 2. *J Cell Biochem* 2009; 108(4) : 1012-21.
- 5) Horiya S, Inaba M¹, Koh CS¹, Uehara H¹, Masui N¹, Ishibashi M (Shinkasoyaku), Matsufuji S, Harada K¹ (¹Tokyo Gakugei Univ.). Analysis of the spacial requirements for RNA-protein interactions within the N antitermination complex of bacteriophage lambda. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 2009; 53 : 91-2.

III. 学会発表

- 1) Ohkido M, Matsufuji S. Antizyme 2 activity in the tissues from antizyme 1 knockout mouse inversely correlates with spermidine/spermine N¹-acetyltransferase activity. Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 2) Murai N, Shimizu A, Murakami Y, Matsufuji S. Analysis of novel antizyme 2 interacting protein, cerebellar degeneration related protein 2. Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 3) 堀谷 学, 稲葉 満¹, 高 昌成¹, 上原宏章¹, 増井尚美¹, 石橋正也 (進化創薬), 松藤千弥, 原田和雄¹ (¹学芸大). バクテリオファージλ Nタンパク質による抗転写終結複合体におけるRNA-ペプチド相互作用の空間配置の厳密性とその人工的な緩和. 第11回日本RNA学会年会. 新潟, 7月.
- 4) 小黒明広, 松藤千弥. ポリアミン認識RNAアプタマーの取得と解析. 第11回日本RNA学会年会. 新潟, 7月.
- 5) 小黒明広, 松藤千弥. スペルミンを標的にしたRNAアプタマーの取得. 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8回合同シンポジウム. 東京, 9月.
- 6) Horiya S, Inaba M¹, Koh CS¹, Uehara H¹, Masui N¹, Ishibashi M (Shinkasoyaku), Matsufuji S, Harada K¹ (¹Tokyo Gakugei Univ.). Analysis of the spacial requirements for RNA-protein interactions within the N antitermination complex of bacteriophage lambda. The 6th International Symposium on Nucleic

Acids Chemistry (36th Symposium on Nucleic Acids Chemistry). Takayama, Sept.

- 7) 佐藤 理, 大城戸真喜子, 松藤千弥, ポリアミン調節におけるアンチザイム 2 の役割. 第 126 回成医学会. 東京, 10 月. [第 126 回成医学会総会抄録集 2009: 4]
- 8) 佐藤 理, 大城戸真喜子, 松藤千弥, アンチザイム 2 はアンチザイム 1 の代役か? 第 3 回トランスグルタミナーゼ研究会&ポリアミン研究会合同学術集会. 横浜, 10 月.
- 9) 大城戸真喜子, 松藤千弥, アンチザイム (AZ) 1 ノックアウトマウスにおける AZ2 活性はポリアミン異化反応活性と逆相関する. 第 3 回トランスグルタミナーゼ研究会&ポリアミン研究会合同学術集会. 横浜, 10 月.
- 10) 村井法之, 清水昭博, 村上安子, 松藤千弥, アンチザイム 2 の結合は傍腫瘍性小脳変性疾患関連タンパク質 CDR2 の分解を促進しない. 第 82 回日本生化学会大会. 神戸, 10 月.
- 11) 小黒明広, 松藤千弥, スベルミンに結合する RNA アプタマーの結合様式の解析. 第 32 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 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	内分泌薬理学
講 師: 西 晴久	内分泌薬理学, アレルギー学
講 師: 石川 太郎	中枢神経の生理学および薬理学

教育・研究概要

I. 大脳基底核・前脳基底核シナプス伝達に関する研究 (靱山俊彦)

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。また, 線条体は運動制御を司る中枢として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。これらの中枢部位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, 伝達物質遊離制御における特定のドーパミン受容体と特定のカルシウムチャネルの選択的共役, およびその生後発達変化を明らかにした。

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. ニューキノロン薬の体温・血圧に及ぼす影響 (慶応義塾大学薬学部実務薬学講座との共同研究) (堀 誠治)

ニューキノロン薬 (NQ 薬) が, 生体反応を修飾する可能性が考えられたので, NQ 薬の生体に及ぼす影響を検討した。

NQ 薬が体温を低下させる可能性のあることを, マウスを用いた *in vivo* の検討により明らかとした。

ニューキノロン薬の中でも、ガチフロキサシンは、体温を低下作用が強いことが、また、この体温低下作用はニューキノロン薬により異なることが明らかとなった。さらに、ニューキノロン薬が血圧を低下させることを、ラットを用いて、*in vivo*で明らかとした。この作用は、ガレノキサシンで強く、レボフロキサシンでは殆ど認められないことが明らかとなった。

現在、これらの作用の発現機序を検討している。

Ⅲ. 水生脊椎動物の神経性呼吸調節に関する研究(木村直史)

完全水棲のピパ科のカエルは比較呼吸生理学的に興味深い特徴を有しており、他の無尾目両生類と異なり、口腔呼吸サイクルを発現せず、口腔内に空気を吸入する前に肺から呼吸を排出し、哺乳類の横隔膜との相同性が推測されている固有の筋群（第3脊髄神経の枝の支配を受ける）を有する。ピパ科カエルが口腔呼吸サイクルを欠く仕組みを調べるために、*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。間歇的な肺換気運動に相当するバースト群は、*Xenopus*の第V、IX、X脳神経および舌下神経に発現した。一方、口腔呼吸サイクル様の規則的な活動は、第Vおよび第X脳神経に発現したが、舌下神経と第3脊髄脳神経には見られなかった。以上の結果から、*Xenopus*は口腔呼吸サイクルを形成する能力を脳幹内に保持しているが、呼吸性運動性出力の一部にこれを欠くと考えられた。

Ⅳ. 分泌型タンパク質の設計(大野裕治)

マウス IL-31 を HEK 細胞に発現させると、ほぼ 100% が細胞外に分泌された。そこでこの性質を利用し、緑色蛍光タンパク質 (EGFP) と融合タンパク質にしても分泌されることを確認した。さらに IL-31 の分泌シグナルを検討したところ、シグナルペプチドと最初の糖鎖結合部位までの 28 アミノ酸が重要であった。核移行シグナルを持つ p53 や膜タンパク質であるアクアポリンなどのタンパク質もこの 28 個のアミノ酸を N-末に結合させることにより、細胞外に分泌された。

Ⅴ. ヒト副腎皮質細胞の細胞外プリン受容体およびヒト肥満細胞のヒスタミン放出(西 晴久)

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である H295R を用い、同細胞のステロイド産生に連関する細胞外プリン受容体 (P2R)

について、その発現、および P2R 刺激によるステロイド産生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 の連関が強く示唆された。また、このステロイド産生には細胞外からの Ca^{2+} 流入が極めて重要であることが明らかとなった。

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。レンチウイルスを用い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 受容体のノックダウン実験から、HLMC の IgE 受容体刺激を介した HR の調整に複数の細胞外プリン受容体が連関することが示唆された。

Ⅵ. 大脳小脳連関に関する研究(石川太郎)

脳幹の橋核は大脳皮質からの信号を受け取り、これを小脳へ中継している。橋核における神経信号の変換の規則とその細胞メカニズムを明らかにするための研究に着手し、*in vivo* 実験系 (麻酔下動物) と *in vitro* 実験系 (脳スライス) の双方から検討を行っている。*in vitro* 実験系においては、橋核の主細胞 (興奮性の投射ニューロン) からパッチクランプ記録を行い、その自発発火頻度や電流電圧関係等の細胞特性を解析した。さらに、電位固定下に自発性および電気刺激誘発性の興奮性シナプス電流を記録し、その促進や抑圧の特性を解析した。*in vivo* 実験系は確立の途上にあるが、腹側からのアプローチにより橋核に電極刺入する手法により、麻酔下の動物において橋核からパッチクランプ記録を行うことを可能にした。

Ⅶ. 心血管内分泌の研究(池田恵一)

2009 年度においても、前年度に引き続き、心血管内分泌の研究を継続しており、本年度は主に HL-1 心筋細胞を用いた研究を行っている。研究内容は、過去に高血圧患者の心臓より ACTH の分泌が増加しているとの知見と、心筋細胞に ACTH 刺激に関与する CRH 2 型受容体が存在することから、生体の stress 応答に重要な役割を担っている視床下部-下垂体-副腎系と同様な機構が存在すると考え、心筋細胞と ACTH 産生・分泌に関する検討を行っている。

VIII. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明 (川村将仁)

ケトン食療法は高脂肪、低炭水化物食により血中ケトン体を増加させ、擬似絶食状態を引き起こす食事療法であり、近年、薬剤耐性の難治性てんかん患者にも効果があることが報告されてからその有用性が注目されつつある。しかしながら、ケトン食療法の抗けいれん作用の機序は未解明である。ケトン食療法は、(1)血中ケトン体増加を引き起こす。しかし、ケトン体自身は神経活動に直接影響を及ぼさない、(2)低血糖を引き起こし、その程度はケトン食療法の抗けいれん作用と相関する、(3)脳内ATPの増加を引き起こすことが報告されている。ケトン食療法における抗けいれん作用の機序を解明するために、ラット急性海馬スライス標本において、CA3錐体細胞より全細胞パッチクランプ記録を行った。海馬CA3錐体細胞において細胞内ATP濃度が十分もしくは高濃度存在する時は、細胞外グルコース濃度低下により pannexin-1 チャンネルが開口しATPが細胞外に放出され、アデノシンに加水分解された後アデノシン A₁ 受容体を活性化し、CA3錐体細胞に過分極を引き起こすことが示された。この細胞外グルコース濃度低下により引き起こされる海馬CA3錐体細胞のオートクリン調節はケトン食療法における抗けいれん作用の機序の一つと考えられた。

「点検・評価」

1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。初山は基礎医学Ⅱコースのユニット生体と薬物、機能系実習および臨床基礎医学Ⅰコースのユニット病態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、臨床基礎医学Ⅱ総合試験委員、臨床基礎医学Ⅱ口頭試験委員をつとめた。木村は教学委員、試験委員会委員長、カリキュラム委員会副委員長、医師国家試験対策実行委員、コース医学総論ⅠおよびⅡのコース責任者等をつとめた。大野は症候学演習運営委員、西は医学卒業総括試験委員をそれぞれつとめた。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をはじめとする上記Ⅰ-Ⅷの各研究が、各々独立した小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、初山は動物実験

委員、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。大野は遺伝子組換え実験安全対策委員会の安全主任者をつとめ、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) 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.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Inada Y, Takada Y, Sakamoto M, Lam M¹⁾, Claycomb WC¹⁾(¹Louisiana State Univ Health Sci Center), Tajima N. Regulation of urocortin I and its related peptide urocortin II by inflammatory and oxidative stresses in HL-1 cardiomyocytes. *J Mol Endocrinol* 2009; 42(6): 479-89.
- 3) Tanaka Y¹⁾, Furuyashiki T¹⁾, Momiyama T, Namba H²⁾, Mizoguchi A³⁾, Mitsumori T¹⁾, Kayahara T³⁾, Shichi H (Wayne State Univ), Kimura K³⁾(³Mie Univ Grad Sch Med), Matsuoka T¹⁾, Nawa H²⁾(²Niigata Univ), Narumiya S¹⁾(¹Kyoto Univ Grad Sch Med). Prostaglandin E receptor EP1 enhances GABA-mediated inhibition of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and regulates dopamine level in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 2009; 30(12): 2338-46.
- 4) Hoffman AF¹⁾, Laaris N¹⁾, Kawamura M, Masino SA (Trinity Coll), Lupica CR¹⁾(¹NIH). Control of cannabinoid CB1 receptor function on glutamate axon terminals by endogenous adenosine acting at A1 receptors. *J Neurosci* 2010; 30(2): 545-55.
- 5) Kimura N. Fictive lung ventilation in the isolated brainstem preparation of the aquatic frog, *Xenopus laevis*. *Adv Exp Med Biol* 2010; 669: 9-12.
- 6) Kawamura M Jr., Ruskin DN¹⁾, Masino SA¹⁾(¹Trinity Coll). Metabolic autocrine regulation of neurons involves cooperation among pannexin hemichannels, adenosine receptors, and KATP channels. *J Neurosci* 2010; 30(11): 3886-95.
- 7) Ogino H¹⁾, Yamada K¹⁾, Yuhara M¹⁾, Tsuchida S¹⁾, Maezawa K¹⁾, Kizu J¹⁾(¹Keio Univ), Hori S. Fluoroquinolones reduce carrageenan-induced edema in rats and the involvement of the glucocorticoid receptor system. *J Infect Chemother* 2009; 15(2): 113-7.
- 8) Ogino H¹⁾, Fujii M¹⁾, Ono M¹⁾, Maezawa K¹⁾, Hori

- S. Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ). In vivo and in vitro effects of fluoroquinolones on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production. *J Infect Chemother* 2009; 15(3) : 168-73.
- 9) Hori S. Convulsant activity of sitafloxacin and its interactions with anti-inflammatory drugs in mice. *J Infect Chemother* 2009; 15(4) : 266-8.
- 10) 池田恵一, 東條克能, 吉村道博, 中尾一和 (京大), 田嶋尚子. 心筋細胞における proopiomelanocortin の発現についての検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2009; 20 : 23-4.
- ## II. 総 説
- 1) Masino SA¹⁾, Kawamura M, Wasser CA¹⁾, Pomeroy LT¹⁾, Ruskin DN¹⁾ (¹Trinity Coll). Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7(3) : 257-68.
- ## III. 学会発表
- 1) 池田恵一, 東條克能, 稲田豊里, 高田裕子, 坂本昌也, 田嶋尚子, 吉村道博, 中尾一和 (京大). HL-1 cardiomyocytes における proopiomelanocortin の発現と心血管作動物質との関連に関する検討. 第 82 回日本内分泌学会. 前橋, 4 月. [日内分泌会誌 2009 : 85(1) : 367]
- 2) Schulman ES (Drexel Univ Col of Med), Nishi H. Overnight incubation in (S)-albuterol exerts desensitizing effects on human lung mast cell interleukin-8 but not histamine release. The 105th International Conference of American Thoracic Society 2009. San Diego, May. [Am J Respir Crit Care Med 2009; 179 (Meeting Abstracts) : A3709]
- 3) Nishi H, Pelleg A¹⁾, Thiel M (Univ Heidelberg, Univ Hosp Mannheim), Schulman ES¹⁾ (¹Drexel Univ Col Med). Human lung mast cells express multiple purinergic receptor subtypes linked to modification of allergic histamine release. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009) : Satellite symposium 11 : Fukuoka Purine 2009 : International Symposium on Purinergic Signaling in New Strategy of Drug Discovery. Fukuoka, July. [Supplement of Purinergic Signalling in New Strategy of Drug Discovery 2009]
- 4) 堀 誠治. (新薬シンポジウム 2) レボフロキサシン 500mg 1 日 1 回の新用法・用量 3. 臨床試験成績 4) 安全性および腎機能障害患者における用法・用量調節. 第 57 回日本化学療法学会総会. 東京, 6 月. [日化療会誌 2009; 57 (Suppl. A) : 138]
- 5) 堀 誠治. (新薬シンポジウム 1) テビペネム ピボキシル 5. 小児における安全性. 第 57 回日本化学療法学会総会. 東京, 6 月. [日化療会誌 2009; 57 (Suppl. A) : 130]
- 6) 犬飼陽子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 牧 展子¹⁾, 堀 誠治, 木津純子¹⁾ (¹慶大). ニューキノロン系抗菌薬の循環器系副作用発現は非臨床試験から予測可能か? 第 12 回日本医薬品情報学会総会・学術集会. 福岡, 7 月.
- 7) Momiyama T, Sasaoka T¹⁾, Sato A¹⁾, Katsuki M¹⁾ (¹Natl Inst Basu Biol). GABAergic synaptic transmission in the striatum of dopamine receptor knock-out mice. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 235]
- 8) Kimura N. Fictive lung ventilation in the isolated brainstem preparation of the aquatic frog, *Xenopus laevis*. The 11th Annual Oxford Conference on Modeling and Control of Breathing: New Frontiers in Respiratory Control. Nara, July.
- 9) Shimuta M, Ishikawa T, Hausser M (University College London). Multisensory interactions in single cerebellar granule cells in vivo. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1) : 146]
- 10) 初山俊彦. 前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの興奮性シナプス伝達に対するドーパミン D₁ 型受容体を介する抑制の細胞内情報伝達系. 第 32 回日本神経科学大会. 名古屋, 9 月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1) : S52]
- 11) Ishikawa T, Shimuta M, Hausser M (University College London). Multisensory signals in single cerebellar granule cells in vivo. The 32nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya, Sept. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1) : S20]
- 12) Kawamura M Jr., Ruskin DN¹⁾, Masino SA¹⁾ (¹Trinity College). ATP release from CA3 pyramidal neurons in the rat hippocampus. Society for Neuroscience's 39th Annual Meeting. Chicago, Oct.
- 13) 堀 誠治. トスフロキサシントシル酸水和物細粒小児用 15% 4) 小児に対する安全性. 第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10 月. [第 56 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2009; 61]
- 14) 吉田幹宣¹⁾, 歌野智之¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 木津純子¹⁾ (¹慶大), 堀 誠治. マウスにおける発熱時および非発熱時のカルバペネム系抗菌薬の体内動態.

第56回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月.
[第58回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第56回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2009; 130]

- 15) 犬飼陽子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 木津純子¹⁾ (¹⁾慶大), 堀 誠治. ニューキノロン系抗菌薬による血圧・心拍数低下におけるムスカリン受容体関与の可能性. 第56回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月. [第58回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第56回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2009; 132]
- 16) 堀 誠治. (シンポジウム S5: 薬物の有害事象・副作用の収集・評価方法などの問題点) S5-2 安全性評価を見る立場から～IRB 委員などの立場から～. 第30回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12月. [臨薬理 2009; 40 (Suppl.): S108]
- 17) 初山俊彦. ラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへのグルタミン酸遊離抑制に関与する細胞内情報伝達系. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 3月. [J Pharmacol Sci 2010; 112 (Suppl. 1): 109]
- 18) 西 晴久. ヒト副腎皮質由来株化細胞 H295R には Ca²⁺動員と関連した複数のプリン受容体が発現している. 第83回日本薬理学会年会. 大阪, 3月. [J Pharmacol Sci 2010; 112 (Suppl. 1): 118.]
- 19) 堀 誠治. 感染症治療を科学する 安全性からみた抗菌薬. 日本薬学会第130年会. 岡山, 3月.
- 20) Ikeda K, Tojo K, Sakamoto M, Takada Y, Inada Y, Oki Y (Hamamatsu Univ Sch Med), Claycomb WC (Louisiana State Univ Life Sci Center). Production of proopiomelanocortin by cardiomyocytes. The 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto, Mar. [Endocr J 2010; 57 (Suppl. 2): S575]

IV. 著 書

- 1) Momiyama T. Developmental changes in calcium channels and D₁-like receptors involved in the glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. In: Fisher A, Hanin I eds. New Trends in Alzheimer and Parkinson Related Disorders: ADPD 2009: Medimond International Proceedings. Prague: Medimond S.r.l., 2009. p.299-306.
- 2) 堀 誠治. I. 深在性真菌症の疫学・環境 Q17. 各抗真菌薬の効果の示し方 (PK-PD) は? 河野茂 (長崎大) 編. 深在性真菌症 Q & A. 改訂3版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2009. p.72-5.
- 3) 初山俊彦. 第三編: 中枢神経作用薬 10. 中枢神経興奮薬. 柳澤輝行, 丸山 敬監訳. イラストレイテッド薬理学: リッピンコットシリーズ. 第4版. 東京: 丸善, 2009. p.140-50.

- 4) 堀 誠治, 木津純子 (慶大). XV. 呼吸器疾患の患者指導 1. 妊娠時の呼吸器薬の取り扱い方. 貫和敏博 (東北大), 杉山幸比古 (自治医大), 門田淳一 (大分大) 編. 呼吸器疾患最新の治療 2010-2012. 東京: 南江堂, 2010. p.447-51.

V. その他

- 1) 木村直史. 薬物と看護. 阿部達夫, 阿部好文, 木村直史著. 看護学入門: 2巻: 食生活と栄養・薬物と看護. 2009年版. 東京: メヂカルフレンド社, 2009. 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 (病院病理部出向中) (12月1日付退職)	人体病理学：特に腎臓病理学、移植病理学
教授：福永 眞治 (病院病理部出向中)	人体病理学：診断病理、軟部腫瘍、産婦人科領域
准教授：酒田 昭彦 (病院病理部出向中)	人体病理学：特に肝とリンパ網内系の病理
准教授：鈴木 正章	人体病理学：特に泌尿生殖器・乳癌の病理
准教授：池上 雅博 (病院病理部出向中)	人体病理学：特に消化管の病理
准教授：千葉 諭	人体病理学：特に肝・骨髄・循環・膝・胎生形態学の病理
准教授：鷹橋 浩幸	人体病理学：特に泌尿生殖器、分子病理学、診断病理学
講師：菊地 泰 (6月30日付退職)	実験病理学および分子病理学：特に腫瘍学
講師：野村 浩一 (病院病理部出向中)	人体病理学：特に婦人科の病理
講師：金網友木子 (病院病理部出向中)	人体病理学：特に腎組織病理
講師：原田 徹 (病院病理部出向中)	人体病理学：特に肺腫瘍、臓器基本構築

教育・研究概要

I. 腎臓に関する研究

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

2. 移植腎では髄放線部障害が種々の原因でみられ、主に尿路異常と免疫抑制薬の慢性腎障害で認められた。

3. 慢性拒絶反応腎例には傍尿細管毛細血管に中等度から高度の Peritubular capillaritis と基底膜肥厚がみられ、caveolin-1 陽性内皮の増加がみられた。これらは、慢性拒絶反応の重症度と相関し、内皮の phenotypic change を認めた。

4. IgA 腎症組織分類の国際分類と日本分類は、

そのエビデンスを出すための統計的手法が異なるが、いずれも腎機能予後不良を予測する病理パラメータから成立している。我が国のコホート（厚生省 IgA 腎症分科後ろ向き 研究、政策医療ネットワーク）を用いて Oxford 研究の手法に従って、

1) Oxford 国際分類ならびに日本分類を構成する病理パラメータに関する追試研究を行った。

2) Oxford 国際分類ならびに日本分類の病理診断者間での再現性を高めるため、組織分類を構成している病理パラメータそれぞれの再現性を検証し、組織分類を修正した。

5. 腎細胞癌の症例を集積し、腎癌取扱い規約に沿って所見をとり、組織学的検討を行い、腎細胞癌と腎腺腫との比較を行った。

6. 腎臓の組織計測を行い、白血病では正常に比し、腎臓に有意な器質化を示すことがわかった。

7. 腎生検標本の組織所見と臨床病態の比較検討、移植腎組織における組織病態変化の検討、自己免疫性血管炎症候群の病理組織学的評価方法の検討を行った。

8. 腎組織の三次元的構造解析を行った。正常腎のリンパ管の分布について、連続組織切片を作成し、組織構造を再構築し、形態解析を行った。

II. 肝臓に関する研究

1. 閉塞性黄疸における細胆管増生について、CK7, CK19, hepatocyte の発現を観察して、その起源について追究してきた。CD56 の免疫染色および CK7 と hepatocyte の二重免疫染色を追加して検討した。黄疸の遷延した症例では、通常 hepatocyte しか発現していない肝細胞に CK7 と hepatocyte の共発現がみられることから、この細胞を経由して一部は CK7 のみを発現する細胆管に変化すると考えられた。つまり Progenitor cell を介する indirect transdifferentiation ではなく、肝細胞からの direct transdifferentiation であると結論付けられた。黄疸の改善した症例では、共発現する肝細胞は著しく減少しており、direct transdifferentiation はこの現象もよく説明すると考えられた。

2. ヒト正常肝における門脈路末梢域毛細リンパ管を、連続切片と D2-40 による免疫染色標本を用いて3次的に追究し、リンパ管系には役割の違う2つの系統があると考えられた。一つは門脈路内で動脈枝に沿うリンパ管系で、これは血圧を下げるために動脈から逸出した血漿成に由来する余剰間質液を導出する役割を持つものと考えられる。もう一つは更に門脈路において産出される種々の反応物質

や炎症細胞をリンパ節まで輸送する役割があるものと考えられた。

3. 昨年同様に脂肪性肝疾患の成立及び進展過程における酸化ストレスの関与について研究した。今年度は肝生検凍結検体を用いて、脱脂せずに、非アルコール性脂肪肝・脂肪性肝炎を対象に、酸化ストレスの分布・程度を、脂肪滴内も含めて、検討した。その結果、DNA 酸化ストレス (8-OHdG, TG) は広範に肝細胞核のみならず細胞質でも陽性であった。脂肪酸化ストレス (HEL) は目立たず、脂肪滴周囲、脂肪滴内いずれも陰性であった。

4. 肝に著変がない 48 例 (0~96 歳) の解剖例の右葉肝組織標本にて肝実質細胞域、門脈域、門脈、動脈、胆管の面積%, 胆管・動脈の外径の頻度/面積, 門脈域 1 個当実質域面積を計測, 検討した。その結果, 肝重量は幼少期に急増, 50 歳頃には減少に転ず。肝実質%は正常は 93.5%以上。門脈域 1 個当実質細胞域面積は平均 0.10cm² で, 年齢に対し比較的一定であった。

5. 肝病変の三次元的構造解析のため, 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における肝嚢胞病変について, 連続組織切片を作成し, 組織構造を再構築し形態解析を行った。

6. Nonalcohol steatohepatitis から発生した肝細胞癌の一症例を, 手術材料として経験し, 肝細胞癌および癌の発生母地としての非肝癌細胞 (Nonalcohol steatohepatitis) の組織学的特徴をまとめた。

Ⅲ. 消化管に関する研究

1. 外科的に切除された大腸 pSM 癌 203 病変を用いて, pSM 癌におけるリンパ節転移の危険因子について検索した。特に特殊染色を用いて評価した脈管侵襲と budding で, どちらが有効な危険因子であるかについて検討した。大腸 pSM 癌のリンパ節転移危険因子として, 多変量解析において有意な相関をみた因子は特殊染色を用いてリンパ管侵襲, 静脈侵襲の二因子で, Odds 比は, それぞれ 3.6, 7.5 であった。ロジスティック単変量解析にて, 簇出とリンパ節転移との関係は Odds 比 3.4 と相関を認めた。簇出と特殊染色にて検討したリンパ管侵襲, 静脈侵襲との関係は, Odds 比がそれぞれ 3.9, 2.6 と相関がみられ, 簇出はリンパ管侵襲および静脈侵襲との密接に関係していると考えられた。さらに, 脈管侵襲を特殊染色で検索したモデル (簇出を含むモデル) とそのモデルから簇出を省いたモデルを, Likelihood-ratio test にて検索したところ, 両者の間に優位さを認めなかった。したがって, 実際の診断時

に転移危険因子として簇出を含めたとしても, 診断精度の向上には寄与しないことが判明した。以上の結果により, 特殊染色を施行し, リンパ管侵襲, 静脈侵襲の所見を正確に評価すれば, リンパ節転移の危険因子として簇出を検討する必要がないと考えられた。

Ⅳ. 泌尿生殖器に関する研究

1. 前立腺癌に関する研究を継続して行った。細胞内シグナル伝達における主要タンパクの一つである AKT に注目し, 前癌病変である HGPIN, 微小前立腺癌および臨床癌症例で AKT およびリン酸化 AKT の発現を免疫染色にて検討したところ, リン酸化 AKT の発現は臨床病期, 精嚢浸潤, 臨床的な PSA 再発と関連している事が示された。以上の結果を米国カナダ病理学会にて発表した。

2. 精巣腫瘍の臨床病理学的, 免疫組織学的検討を行った。

Ⅴ. 産婦人科に関する研究

1. 妊娠 12 週未満の早期胎状奇胎の組織学的診断基準について詳細に検討した。

Ⅵ. 乳腺に関する研究

1. 乳腺良悪性境界病変の分析および乳癌のハーセプチンと FISH 法の比較検討を行った。

Ⅶ. その他に関する研究

1. 臓器の構築, 殊に臓側胸膜の基本構築に関する解析を模索中である。CD31, D2-40 といった抗体を用いて, 脈管のあり方を中心に検討していく予定である。

2. 剖検例の椎骨を用い, 椎骨の厚さ, 椎間板の厚さを計測, データベースを作成する。

3. 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, 肝癌と肺癌の人体材料を用いた遺伝子について解析中である。

「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本年も変わらない。平成 21 年 3 月に, 本院病理部講師が退職, 4 月に第三病院病院病理部から本院病理部に講師が異動したため, 平成 21 年 4 月時点でのスタッフの体制は, 病理学講座は, 教授 1 人, 准教授 1 人, 講師 3 人, 助教 2 人, 本院病

理部は准教授1人、講師2人、助教2人のスタッフでスタートした。分院病理部の陣容は、青戸病院病理部は准教授1人、助教1人、第三病院病理部は准教授1人、柏病院病理部は教授1人、講師1人、助教1人となった。これに加えて、4月より後期レジデント1人が本院病理に入り、また9月より1人が助教として採用され、講座から本院病理部に配属となった。一方平成20年6月に講座の講師1人、本院病院病理部助教1人、青戸病院病理部助教1人が退職、12月には柏病院病院病理部教授1人が職を退いたため、何れの施設も大幅な欠員を生ずることになった。そのため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。また第三病院病院病理部（4月～11月）には週1回、柏病院病院病理部（12月以降）には週2回、講座および病院病理部のスタッフが応援した。昨年度のからの病理医不足が解決されないまま、むしろそれが悪化している状況だが、診断業務に関しては幸いにも病院の理解を得て、青戸、第三病院の病院病理部には外部から臨時に病理医を雇うことが出来、この困難な状況を凌いでいる。本年も後期レジデントでの入局希望者や他施設の病理医からの入局の打診があり、将来に向けて明るい材料となっている。

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、ヒトの時間生物学、腫瘍などのユニットにおいて病理学関連の講義を受け持った。臨床医学Ⅰは臓器別疾患となるが、多くのユニットに参加して、疾患の病理学的側面について講義し、病理に課せられた責務を果たした。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、後者については週1回、5月にスタートし11月に終了した。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。一昨年度から導入したスケッチの評価方法を本年度も実施し、ほぼ期待した通りの効果を得ている。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。選択実習は選択方法が変更された関係もあり、病理学講座では3フェーズまで学生を取ることとし、例年通りにKursusを中心に行なった。CPCについては、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が、3年生から6年生まで参加し、順調に行なわれた。

病理診断業務および病理解剖：病院病理部では、確実性、迅速性をモットーに病理診断業務を毎日行っており、臨床の要求に応え、医療に一端を支えている。前述の如く本年も人員不足に悩まされたが、病院病理部、講座が協力して大過なく業務を進めてきたことは評価されてよい。特に分院の病院病理部の負担が大きくなったが、スタッフの努力で円滑な業務遂行を行なったことに大きく評価される。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のは本年度も同様である。患者さんに対してなされた医療を、総合的に評価できる唯一の機会は病理解剖のみであり、良医の育成を目指す本学にとってはなおさら重要な意味を持つと考えられる。本学にあった剖検から学ぶ姿勢を是非回復させることが必要である。

研究：病理学講座・病院病理部は、本学の伝統である人体病理を中心に研究活動を行っており、適宜分子病理も取り入れている。本年度も各スタッフに業務、研究に関する総括を提出してもらったが、診断業務や教育などの日常業務に時間がとられるという厳しい環境であることが異口同音に記載されている。今後研究時間を捻出するために、若手病理医の育成と共に、合理的な業務遂行のための見直しが必要である。しかしその厳しい環境にあっても、それぞれ研究上の解決すべき問題を明確にして、たとえ進歩が遅くとも地道に課題に取り組む事が大切である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujita H¹⁾, Fujishima H¹⁾, Chida S (Akita Univ), Takahashi K¹⁾, Qi Z¹⁾, Kanetsuna Y, Breyer MD¹⁾, Harris RC¹⁾, Yamada Y¹⁾, Takahashi T (¹Vanderbilt Univ). Reduction of renal superoxide dismutase in progressive diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1303-13.
- 2) Yamada H, Penney KL (Harvard Univ), Takahashi H, Katoh T (Kumamoto Univ), Yamano Y (Showa Univ), Yamakado M (Mitsui Memorial Hosp), Kimura T, Kuruma H, Kamata Y, Egawa S, Freedman ML (Dana-Farber Cancer Inst). Replication of prostate cancer risk loci in Japanese case-control association study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19): 1330-6.
- 3) Kuruma H, Kamata Y, Takahashi H, Igarashi K, Kimura T, Miki K, Miki J, Sasaki H, Hayashi N, Egawa S. Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 as a potential tissue marker for prostate

- cancer. *Am J Pathol* 2009; 174(6) : 2044-50.
- 4) Fukunaga M, Harada T. Pigmented perivascular epithelioid cell tumor of the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(12) : 1981-4.
 - 5) Toki D¹⁾, Ishida H¹⁾, Horita S¹⁾, Setoguchi K¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. *Transpl Int* 2009; 22(4) : 447-54.
 - 6) Kennoki T¹⁾, Ishida H¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Proteinuria-reducing effects of tonsillectomy alone in IgA nephropathy recurring after kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 88(7) : 935-41.
 - 7) Tsuchiya T¹⁾, Ito S¹⁾, Yamaguchi Y, Moriyama Y¹⁾, Ehara H¹⁾, Deguchi T¹⁾ (¹Gifu Univ). Tonsillectomy and steroid pulse therapy for recurrent IgA nephropathy in renal allograft. *Clin Nephrol* 2010; 73(1) : 68-71.
 - 8) Kobayashi A, Goto Y (National Center of Neurology and Psychiatry), Nagata M (Tsukuba Univ), Yamaguchi Y. Granular swollen epithelial cells: a histologic and diagnostic marker for mitochondrial nephropathy. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(2) : 262-70.
 - 9) Taneda S¹⁾, Honda K¹⁾, Horita S¹⁾, Tokumoto N¹⁾, Kawashima Y (Toda Chuo General Hosp), Tanabe K¹⁾, Yamaguchi Y, Oda H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Proximal tubule cytoplasmic fibrillary inclusions following kidney transplantation in a patient with a paraproteinemia. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(4) : 715-8.
 - 10) Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, Kawai T, Sakurai K, Urashima T, Iijima M, Fujiwara M, Kaneshiro E, Ohashi T, Eto Y, Ishigaki K¹⁾, Osawa M¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ), Kyosen SO (Universidade Federal de São Paulo), Ida H. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: from our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1) : 14-9. Epub 2010 Feb 4.
 - 11) Honda K¹⁾, Horita S¹⁾, Toki D¹⁾, Taneda S¹⁾, Nitta K¹⁾, Hattori M¹⁾, Tanabe K¹⁾, Teraoka S¹⁾, Oda H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ), Yamaguchi Y. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]
 - 12) Sato N¹⁾, Ohsawa I¹⁾, Takagi M¹⁾, Gohda T¹⁾, Horikoshi S¹⁾, Shirata I¹⁾, Yamaguchi Y, Tomino Y¹⁾ (¹Juntendo Univ). Type B insulin resistance syndrome with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2010; 73(2) : 157-62.
 - 13) Toki D¹⁾, Ishida H¹⁾, Horita S¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Blood group O recipients associated with early graft deterioration in living ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 88(10) : 1186-93.
 - 14) Nishida H¹⁾, Ishida H¹⁾, Tanaka T (Sapporo Univ), Amano H¹⁾, Omoto K¹⁾, Shirakawa H¹⁾, Shimizu T¹⁾, Iida S¹⁾, Toki D¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Cytomegalovirus infection following renal transplantation in patients administered low-dose rituximab induction therapy. *Transpl Int* 2009; 22(10) : 961-9.
 - 15) Sasaki H, Miki J, Kimura T, Sanuki K, Miki K, Takahashi H, Egawa S. Lateral view dissection of the prostatic-urethral junction to reduce positive apical margin in laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol* 2009; 16(8) : 664-9.
 - 16) Fukunaga M. Angiosarcoma of the kidney with minute clear cell carcinomas: a case report. *Pathol Res Pract* 2009; 205(5) : 347-51.
 - 17) Fukunaga M. Well-differentiated papillary mesothelioma of the tunica vaginalis: a case report with aspirate cytologic, immunohistochemical, and ultrastructural studies. *Pathol Res Pract* 2010; 206(2) : 105-9.
 - 18) Koyama T, Nimura H, Narimiya N, Mori Y, Ikegami M, Mitsumori N, Yanaga K. Validity of the infrared ray method for sentinel node biopsy in gastric cancer. *Jikeikai Med J* 2009; 56(4) : 57-62.
 - 19) 木村 正, 入江健夫, 荻野展広, 成尾孝一郎, 三枝裕和, 大脇和彦, 岡本友好, 原田 徹, 福田国彦. 肝原 solitary fibrous tumor の 1 例. *日画像医誌* 2009; 27(3) : 178-85.
 - 20) 田中信治 (広島大), 上野秀樹 (防衛大), 櫻田博史 (昭和大), 渡邊聡明 (帝京大), 八尾隆史 (順天堂大), 池上雅博, 斎藤裕輔 (市立旭川病院), 味岡洋一 (新潟大). 【大腸 SM 癌内視鏡治療の根治基準をめぐって 病理診断の問題点と予後】 内視鏡摘除大腸 SM 癌の取り扱いをめぐって. *胃と腸* 2009; 44(8) : 1295-312.
 - 21) 荒井吉則, 郷田憲一, 貝瀬 満, 池上雅博, 田尻久雄. 【十二指腸隆起性病変を見たら】 十二指腸隆起性病変アトラス *Muco-submucosal Elongated Polyp*. *消内視鏡* 2009; 21(10) : 1598-9.
 - 22) 小林裕彦, 池上雅博, 三戸部慈実, 浦島允佳. 大腸粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移危険因子の検討. *慈恵医大誌* 2009; 124(3) : 113-26.
 - 23) 島村隆浩¹⁾, 佐藤力弥¹⁾, 野口忠昭¹⁾, 佐々木邦明¹⁾,

河野洋一¹⁾, 川村 武¹⁾, 川村統勇 (川村病院), 池上雅博. 大腸内視鏡検査による後腹膜血腫を契機に発症した遅発性大腸穿孔の1例. Gastroenterol Endosc 2009; 51(12): 3092-7.

- 24) 重田聡男¹⁾, 高津光洋¹⁾, 池上雅博, 呂 彩子¹⁾, 景山則正¹⁾, 福永龍繁¹⁾ (東京都監察医務院). Angiodysplasia に起因した結腸穿孔の1剖検例. 法医の実際と研 2009; 52: 97-102.
- 25) 石井宏則, 池上雅博, 小林裕彦, 三戸部慈実, 鈴木麻子. 大腸粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移危険因子の検討 特に脈管侵襲と簇出 (budding) の比較検討. 慈恵医大誌 2010; 125(1): 19-32.
- 26) 秋岡祐子¹⁾, 久野正貴¹⁾, 松村英樹¹⁾, 近本裕子¹⁾, 堀田 茂¹⁾, 山口 裕, 服部元史¹⁾ (東女医大). 低形成, 異形成腎に併発した膜性腎症様病変に関する臨床病理検討. 発達腎研会誌 2009; 17(1): 16-20.
- 27) 車 英俊, 鎌田裕子, 鷹橋浩幸, 五十嵐浩二, 木村高弘, 下村達也, 三木健太, 三木 淳, 佐々木裕, 林典宏, 颯川 晋. 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. 泌外 2009; 22(8): 947-50.
- 28) 京田茂也, 武山 浩, 福永真治, 木下智樹, 内田 賢, 森川利昭. 乳腺間質肉腫の一例. 乳癌の臨 2009; 24(5): 651-5.
- 29) 剣木崇文¹⁾, 石田英樹¹⁾, 山口 裕, 田辺一成¹⁾ (東女医大). 腎移植後 IgA 腎症再発に対する扁桃腺摘出のタンパク尿抑制効果についての検討. 腎移植・血管外 2009; 21(1): 17-22.
- 30) 秋岡祐子¹⁾, 倉山亮太¹⁾, 梶保祐子¹⁾, 藤木拓磨¹⁾, 藤井 寛¹⁾, 近本裕子¹⁾, 堀田 茂¹⁾, 鈴木万里¹⁾, 家後理枝¹⁾, 田邊一成¹⁾, 山口 裕, 服部元史¹⁾ (東女医大). プロトコール移植腎生検で間質への Tamm Horsfall 蛋白逸脱を示す症例の検討. 日小児腎不全会誌 2009; 29: 140-2.

II. 総 説

- 1) 山口 裕. 【腎病理の進歩】腎尿細管間質性病変, 疾患の変遷. 日腎会誌 2009; 51(5): 539-43.
- 2) 鷹橋浩幸. 【前立腺癌の画像診断 診療に必要な共有知識】Gleason grading system (ISUP2005) について. 臨画像 2009; 25(5): 442-51.
- 3) 鷹橋浩幸. 【ノモグラム時代の前立腺病理】稀な癌導管型腺癌の診断上のポイント. 病理と臨 2009; 27(10): 945-52.
- 4) 鷹橋浩幸. 前立腺針生検診断と鑑別疾患. 診断病理 2009; 26(2): 71-83.
- 5) 斎藤彰一, 相原弘之, 二上敏樹, 荒川廣志, 田尻久雄, 池上雅博. 【特殊光観察による内視鏡診断の最前線に迫る!】大腸腫瘍性病変の診断における AFI,

NBI の有用性を検討する. G.I. Res 2009; 17(3): 241-8.

- 6) 斎藤彰一, 大谷友彦, 相原弘之, 荒川廣志, 田尻久雄, 池上雅博. 【どうする大腸腫瘍】ポリペクトミー/EMR の基本テクニック ホット・バイオプシーのコツと注意点. 消内視鏡 2009; 21(9): 1399-402.
- 7) 鈴木智貴¹⁾, 桑原義之 (名古屋市立大), 池上雅博, 深尾俊一¹⁾, 小川 了¹⁾, 舟曳純仁¹⁾, 溝口公士¹⁾, 前田祐三¹⁾, 山崎雅彦¹⁾, 横田広子¹⁾, 片岡 誠¹⁾ (中野胃腸病院). 医療の現場から 小腸アミロイドーシスの典型的画像所見について. 現代医 2009; 57(2): 287-93.
- 8) 山口 裕, 金網友木子. 【臓器移植と PTLD】腎移植における PTLD (移植後リンパ増殖症). 移植 2009; 44(4): 325-8.
- 9) 河上牧夫 (聖隷佐倉市民病院), 山田律子, 鈴木正章. 病理診断アトラス 女性生殖系器 2 卵巣・子宮. 東女医大誌 2009; 79(4): 149-64.
- 10) 河上牧夫, 豊田智里 (東女医大), 岩淵 馨, 原田 徹, 鈴木正章. 心筋線維の動的形態平衡と特発性心筋症の形態発生に関する研究. 慈恵医大誌 2009; 124(6): 279-303.

III. 学会発表

- 1) 酒田昭彦, 中山順今, 久保恭仁, 相澤良夫. 脂肪性肝疾患における脂質ならびに DNA 酸化ストレスと形態変化. 第 98 回日本病理学会総会. 京都, 5 月. [日病理会誌 2009; 98(1): 358]
- 2) 千葉 諭, 高須翔志郎, 武富弘敬, 稲垣卓也, 小峯多雅, 鹿 智恵, 遠藤泰彦, 鈴木正章, 羽野 寛. 解剖例を用いた肝の加齢変化に関する形態計測的研究. 成医会第 76 回例会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2009; 124(6): 268]
- 3) 鷹橋浩幸. 標的体積の標準化に向けて - 病理・画像対比を中心に -. 第 20 回日本高度放射線外部照射研究会. 仙台, 7 月.
- 4) 舍利弗都々子¹⁾, 長岡 豊¹⁾, 富真嗣睦¹⁾ (佼成病院), 野村浩一, 原田 徹. 乳腺 Microglandular adenosis の 1 例. 第 50 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 2009; 48 (Suppl. 1): 282]
- 5) 中山順今, 酒田昭彦, 羽野 寛. 正常肝, 慢性肝炎, 肝硬変におけるリンパ管の変化及びその意義について. 第 98 回日本病理学会総会. 京都, 5 月. [日病理会誌 2009; 98(1): 358]
- 6) 中野雅貴, 金網友木子, 山口 裕, 羽野 寛. 非アルコール性脂肪肝炎に発生した肝細胞癌の一例. 第 98 回日本病理学会総会. 京都, 5 月. [日病理会誌 2009; 98(1): 354]

- 7) 金網友木子, 中野雅貴, 山口 裕. 高度の溶血性貧血を来した非マルファン大動脈嚢状中膜壊死. 胸部大動脈瘤の1剖検例. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月. [日病理会誌 2009; 98(1): 290]
- 8) 三戸部慈実, 池上雅博, 田尻久雄. 食道表在癌における組織学的予後因子の検討 特に脈管侵襲を中心に. 第95回日本消化器病学会総会. 札幌, 5月. [日消誌 2009; 106 (臨増): A250]
- 9) 山口 裕, 長田道夫(筑波大), 本田一穂(東女医大), 北村博司(千葉東病院), 金網友木子, 山中宣昭(山中腎臓研究所). IgG4関連腎症の病理学的研究. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月. [日病理会誌 2009; 98(1): 206]
- 10) 山口 裕. 腎尿管間質病変の見方, 考え方. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月. [日腎会誌 2009; 51(3): 235]
- 11) 鈴木正章, 長沼 玲, 中山順今, 千葉 諭, 加藤弘之, 河上牧夫, 羽野 寛. 原発不明乳頭状腺癌の淡明細胞型腎細胞癌内転移. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月. [日病理会誌 2009; 98(1): 318]
- 12) 福永真治. A clinicopathologic analysis of partial hydatidiform mole. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月. [日病理会誌 2009; 98(1): 241]
- 13) 福永真治. 宿題報告(3) 胞状奇胎の臨床病理学的研究. 第126回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) Fukunaga M. Early complete hydatidiform mole: a clinicopathologic and flow cytometric study of 270 cases. 99th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington DC, Mar. [Mod Pathol 2010; 23 (Suppl.): 242-3A]
- 15) Fukunaga M. Retroperitoneal lymphangiomyomatosis arising from cystic endometriosis. 22nd European Congress of Pathology and National Congress. Florence, Sept.
- 16) 友利賢太¹⁾, 藤田明彦¹⁾, 吉田清哉¹⁾, 大町貴弘¹⁾, 良元和久¹⁾, 毛利 貴¹⁾, 小山友己¹⁾, 恩田真二¹⁾, 梶本徹也¹⁾(¹富士市立中央病院), 遠藤泰彦. 多発性脳転移を伴った直腸癌の一例. 第71回日本臨床外科学会総会. 京都, 11月. [日臨外会誌 2009; 70(10): 3199]
- 17) 小峯多雅, 稲垣卓也, 永妻啓介, 鹿 智恵, 千葉 諭, 羽野 寛. 炎症, 酸化ストレスから見た慢性肝炎における血管内皮傷害に関する免疫組織学的検討. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月. [日病理会誌 2009; 98(1): 359]
- 18) 鷹橋浩幸. 針生検にて良性腺管と誤診されやすい前立腺癌. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月. [日病理会誌 2009; 98(1): 191]
- 19) 原田 徹, 福永真治, 小池裕人, 池上雅博, 小峯多雅, 千葉 諭, 鈴木正章, 羽野 寛. IgG4関連が疑われた腫瘍形成性膵炎の臨床病理学的検討. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月. [日病理会誌 2009; 98(1): 384]
- 20) 金網友木子, 山口 裕, 小林賛光. 人工弁置換の影響が考えられた, 高度の腎へモジエロシスの2例. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月. [日腎会誌 2009; 51(3): 303]

IV. 著 書

- 1) Klatt EC 著, 鷹橋浩幸, 羽野 寛, 白石泰三(三重大), 福田国彦監訳, 池上雅博他翻訳. ロビンス&コトラン 病理学アトラス. 東京:エルゼビア・ジャパン, 2009.
- 2) 福永真治. 第3部:鑑別ポイント 2. CINのグレーディング. 坂本穆彦(杏林大), 安田政実(埼玉医科大)編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮頸癌. 東京:文光堂, 2009. p.126-32.
- 3) 福永真治. VIII. 腫瘍性疾患 B. 間葉系(原発性)腫瘍 16. 類上皮血管内皮腫. 日本臨床別冊:新領域別症候群シリーズ: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.151-4.
- 4) 鷹橋浩幸. 第2部:組織型と診断の実際 II. 稀な腺癌. 白石泰三(三重大), 森永正二郎(北里研究所病院)編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 前立腺癌. 東京:文光堂, 2009. p.40-9.

V. その他

- 1) 丸山之雄, 西川 元, 横山啓太郎, 宇都宮保典, 大野岩男, 細谷龍男, 佐久間亨, 尾尻博也, 小池裕人, 鈴木正章, 羽野 寛. 難治性MRSA菌血症に感染性心内膜炎を合併した1剖検例. 慈恵医大誌 2009; 124(3): 127-34.
- 2) 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⁾(¹佼成病院), 野村浩一. 卵巣原発移行上皮癌の1例. 卵巣原発移行上皮癌の1例. 日産婦東京地方会誌 2009; 58(2): 208-14.
- 3) 山根建樹, 内山 幹, 古谷 徹, 石井隆幸, 小村伸朗, 中野雅貴, 深町信介, 諏訪達志, 大草敏史. 十二指腸球部に脱出し同部の潰瘍形成をきたした胃脂肪腫の1例. 日消誌 2009; 106(11): 1643-9.
- 4) 伊藤敬一, 松尾征一郎, 徳田道史, 八木秀憲, 濱田智美, 春木孝一郎, 佐藤伸孝, 南井孝介, 日置美香, 青山尚文, 本郷賢一, 吉村道博. 急性心筋炎と無顆粒球症を合併し, 死後病理解剖にて胸線腫が見つかった1例. 心臓 2010; 42(2): 182-8.

5) 高橋英吾, 権田浩也, 西條広起, 島田淳一, 藤原佑樹, 高橋一彰, 田村久美, 平井健一郎, 野田健太郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 柳町麻衣美, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫, 羽野 寛, 中山順今. 難治性気胸を合併した皮膚筋炎の1例. 慈恵医大誌 2009; 124(4): 159-67.

ウイルス学講座

教授: 近藤 一博 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。本年度からは, 「感染免疫テュートリアル」も担当し, テュートリアル形式を通して学生の感染症学への理解を深めることに努めた。

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, ヘルペスウイルスの研究を通して疾患や生命機能への理解を深めることにある。特にヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) が関係すると思われる, 気分障害などの精神疾患の研究, HHV-6やHHV-7を利用したウイルスベクターの開発, ヘルペスウイルスの再活性化研究を通しての疲労の測定法やメカニズムの研究など, 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. HHV-6 潜伏感染研究を通じた, 疲労のメカニズムの研究

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。「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, これまで, 「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かった。また、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いた。

我々は、このような状況を解決するために、HHV-6 潜伏感染研究を通じた、疲労のメカニズムの研究を行っている。「疲れるとヘルペスが出る」など、疲労とヘルペスウイルスを結びつける現象は日常良く見られ。この現象は、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。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、などの特徴を持つ。

我々は、唾液中に再活性化する HHV-6 を利用して、疲労を客観的に測定する方法を開発した。さらに、疲労が HHV-6 の再活性化を誘導する際の分子機構を検討することで、疲労因子 (FF) を発見することができた。FF は、疲労負荷によって体内で増加し、FF をマウスに *in vivo* でトランスフェクションすることによって疲労を誘導できた。このことから、FF は疲労という現象を司る分子であることが判明した。

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

HHV-6 及び HHV-7 は、CD4 陽性 T 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、マクロファージに効率良く遺伝子導入ができ、細胞毒性も低い。また HHV-6 は、ナチュラルキラー (NK) 細胞に高率で遺伝子導入が可能である。HHV-7 は、マクロファージに高率で遺伝子導入できる。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くなしくなしく、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。本年度から多くの部門からチューターの応援を得て行う方式に改変された、感染免疫テュートリアルは、学生から、学習に身が入るなどの肯定的な評価を得ている。

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、ヘルペスウイルスのベクターへの応用を目的に研究を行なっている。上記の様に、本研究室の研究は、実際に治療に貢献することを第一の目標にしており、そのための「ものづくり」も視野に入れて研究を行っている。最近、知的財産の獲得も含めて具体的な成果を得ており、今後の発展が期待される。

研究業績

II. 総説

- 1) 近藤一博. 【最新・疲労の科学 日本発 抗疲労・抗過労への提言】疲労の計測 疲労のバイオマーカー 唾液中ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6). 医のあゆみ 2009; 228(6): 664-8.

III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 前初期遺伝子産物 IE2 とスプライシング関連因子 SART3 の相互作用による ie1/ie2 の選択的スプライシング調節. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10 月.
- 2) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. 組み換えヒトヘルペスウイルス 6 への bacterial artificial chromosome (BAC) システムの導入と、産生条件の検討. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10 月.
- 3) 鎌田美乃里, 近藤一博. HHV-6 感染 SCID-hu マウス末梢血中の HHV-6 genome 出現の検討. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 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 関連疾患における、多彩な精神症状の出現機構に関する検討. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10 月.
- 5) Shimada K, Kondo K. Alternative splicing regulation of human herpesvirus 6 (HHV-6) ie1/ie2 genes by immediate-early 2 and splicing factor SART3. 14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. Kobe, Oct.
- 6) Kobayashi N, Kondo K. Identification of novel HHV-6 latent protein associated with CFS and mood disorders. 14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. Kobe, Oct.
- 7) Kamada M, Kondo K. Establishment of SCID-hu mouse model for human herpesvirus 6 (HHV-6) la-

tent infection and identification of HHV-6 latent cells. 14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. Kobe, Oct.

- 8) Shimizu A, Kondo K. Application of human herpesvirus 6 (HHV-6) for the gene therapy vector. 14th International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. Kobe, Oct.
- 9) Kondo K. (Late-breaking Symposium) Identification of a novel molecular mechanism and a major cause of fatigue. 36th International Congress of Physiological Sciences. Kyoto, Aug.
- 10) 小林伸行, 中山和彦, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 潜伏感染特異的タンパク (SITH-1) と気分障害発症との関連. 第105回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 8月.
- 11) 鎌田美乃里, 近藤一博. SCID-hu マウスを用いたヒトヘルペスウイルス6感染モデル動物の作成と潜伏感染・再活性化細胞の検討. 第27回日本ヒト細胞学会. 東京, 8月.
- 12) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 前初期遺伝子産物 IE2 とスプライシング関連因子 SART3 の相互作用による ie1/ie2 領域の選択的スプライシング調節. 第24回ヘルペスウイルス研究会. 裾野, 7月.

細菌学講座

教授: 水之江義充 細菌学, 分子生物学
講師: 進士ひとみ 細菌学, 細菌感染学

教育・研究概要

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

黄色ブドウ球菌は複数の細胞壁結合型の接着因子を保有している。その一つである Fibronectin-Binding Protein (FnBP) には *fnbA*, *fnbB* にコードされた2つのホモログが存在し、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接着する他、上皮細胞・繊維芽細胞・血管内皮細胞など種々の細胞に侵入することが報告されている。我々は、野生型株 SH1000 を親株として *fnbA*, *fnbB*, *fnbA/fnbB* 変異株を作成し、*in vivo* および *in vitro* 感染におけるそれぞれの病原性、細胞侵入性の相違等について検討した。

5×10^7 CFU の菌をマウス (n=10) の尾静脈内に投与した場合、親株投与群では著しい体重減少が認められ6日以内に全頭が死亡した。一方変異株投与群では、いずれも体重減少は緩慢であり、*fnbB* 変異株で感染12日目に1頭が死亡した以外、死亡例は認められなかった。また、腎臓への菌の接着と接着後の増殖について検討したところ、親株で顕著な接着と増殖が認められたのに対して、変異株ではいずれも著しく減少した。更に感染後の血中 IL-6 濃度も親株感染群で有意に高値を示した。この事から、*in vivo* 血中感染における病原性の発現には FnBPA と FnBPB の両因子が必要であると考えられる。

次に、*in vitro* 培養系で各種細胞への菌の侵入を検討した。上皮細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞への侵入性、炎症性マクロファージによる食菌性はいずれも親株 \geq *fnbB* 変異株 \gg *fnbA* 変異株 \geq *fnbA/fnbB* 変異株の順に高く、細胞との相互作用においては *fnbA* が不可欠であることが示された。

以上より *in vivo*, *in vitro* いずれにおいても、感染には FnBP が重要であることが明らかになった。*fnbB* 機能における *in vivo* と *in vitro* の相違は、2つの実験系における剪断力(血流の有無)の差に由来する可能性が考えられる。

II. 常在細菌による病原細菌の定着阻害メカニズムの解明

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。

ヒト鼻腔における優先的な常在細菌である表皮ブドウ球菌に焦点を絞って、88名の健康成人男女の鼻腔から960株の表皮ブドウ球菌を単離した。単離した表皮ブドウ球菌の性質を*in vitro*で検討したところ、約50%の表皮ブドウ球菌が黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害することが明らかになった。これらの結果から、表皮ブドウ球菌には、黄色ブドウ球菌の定着を阻害する株（阻害性表皮ブドウ球菌）と阻害しない株の2つのタイプがあることが判明した。

また疫学調査によって、この阻害性表皮ブドウ球菌が鼻腔に存在する場合、黄色ブドウ球菌の検出率が有意に低いことが明らかになった。

阻害性表皮ブドウ球菌からその特性を与える因子の単離を試みた。その結果、本因子はセリンプロテアーゼファミリーに属する27kDaのタンパク質Espであることが判明した。EspはMRSAおよびVISA（バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌）を含む様々な黄色ブドウ球菌株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も破壊した。またEspは、バイオフィーム内の黄色ブドウ球菌のヒト抗菌ペプチドに対する感受性を高めた。さらにEspは鼻腔に定着している黄色ブドウ球菌を除去した。

これらの知見は、常在細菌による病原細菌の定着阻害メカニズムをより深く理解することに貢献すると思われる。また本因子の作用機序の解明は、黄色ブドウ球菌の定着ならびに感染症を防ぐ新規治療法の開発に繋がると考えられる。

III. ヒトおよびマウスからのATP分泌細菌の単離と同定

腸管内のATPがTh17細胞を分化し、大腸炎を起こす事が2008年に報告された。おそらく腸内の何らかの細菌がATPを分泌していると示唆されたが、これまでその単離・同定はなされていなかった。今回、我々はヒトとマウスからATPを分泌する株を単離した。同定の結果、腸球菌の一種であることが分かった。エネルギー通貨としてのATPを細菌が細胞外に分泌することは意外であった。細胞外にATPを分泌することは、その分泌細菌にとって何

らかの意味があるのかも知れない。現在、ATP分泌メカニズムの解析を行っている。

IV. 黄色ブドウ球菌由来のバイオフィーム破壊因子の解析

バイオフィームは、細菌が作る集合体であり、河川の岩や医療器具、家庭、工場の水道管など様々な物の表面で見られ、除去困難なぬめりや汚染の原因となっている。特に医療現場において、医療素材上に形成されるバイオフィームは、治療を困難にしている。バイオフィームを形成することで、細菌は薬剤に対し抵抗性をもつとともに、感染源となっており、そこから新たな部位に感染が広がると考えられている。そのため、バイオフィームを破壊する物質の探索・開発が求められている。

黄色ブドウ球菌は、院内感染の主要な原因菌であり、バイオフィームと関連して体内にある医療素材上での感染を引き起こす。我々は、黄色ブドウ球菌が自身のバイオフィームを破壊する因子を分泌することを見出した。菌の培養上清を用いてこの因子の生化学的特性を調べたところ、バイオフィームに対して、数分で破壊効果を示すこと、100℃で5分処理しても失活しない耐熱性をもつものであること、1kDa以下の水溶性の低分子であることが明らかになった。これまでに、このような短時間にバイオフィームを破壊する因子の報告はなく、新奇の分子であると考えられる。現在、因子の同定を進めている。

「点検・評価」

1. 教育について

教育に関しては、臨床基礎医学Ⅱ（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、90余名を数班に分け、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。また、演習として感染・免疫テュートリアルを担当した。

3年次医学生の研究室配属では7名、6年時選択実習では2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5名、リンショッピング大学より医学生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。

看護学科（国領校）2年次学生に微生物学、看護専門学校（西新橋校）1年次学生に感染と免疫の講義を行った。

2. 研究について

本年度は、従来から取り組んでいる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および破壊機構の解明が前進した。また、新たなテーマとして潰瘍性大腸炎発症のメカニズムの解明に取り組んだ。*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*）の同定および阻害因子の単離・同定に成功した。

黄色ブドウ球菌のファイブロネクチン結合タンパク FnBP には *fnbA*, *fnbB* にコードされた2つのホモログが存在し、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接着する他、上皮細胞・繊維芽細胞・血管内皮細胞など種々の細胞に侵入することが報告されている。我々は、野生型株 SH1000 を親株として *fnbA*, *fnbB*, *fnbA/fnbB* 変異株を作成し、*in vivo* および *in vitro* 感染におけるそれぞれの病原性、細胞侵入性の相違等について検討した。

腸管内の ATP が Th17 細胞を分化し、大腸炎を起こす事が 2008 年に報告され、おそらく腸内の何らかの細菌が ATP を分泌していると示唆されたが、これまでその単離・同定はなされていなかった。今回、我々はヒトとマウスから ATP を分泌する株を単離した。同定の結果、腸球菌の一種であることが判明した。

黄色ブドウ球菌が自身のバイオフィームを破壊する因子を分泌することを見出した。菌の培養上清を用いてこの因子の生化学的特性を調べたところ、バイオフィームに対して、数分で破壊効果を示すこと、100℃で5分処理しても失活しない耐熱性をもつものであること、1kDa 以下の水溶性の低分子であることが明らかになった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Piao H¹⁾, Minohara M¹⁾, Kawamura N¹⁾, Li W¹⁾, Mizunoe Y, Umehara F¹⁾, Goto Y¹⁾, Kusunoki S¹⁾, Matsushita T¹⁾, Ikenaka K¹⁾, Maejima T¹⁾, Nabekura J¹⁾, Yamasaki R1, Kira J¹⁾ (Kyushu University). Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss *in vivo* by *Campylobacter jejuni* DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci* 2010; 288 (1-2): 54-62.
- 2) Lindmark B¹⁾, Rompikuntal PK¹⁾, Vaitkevicius K¹⁾, Song T¹⁾, Mizunoe Y, Uhlin BE¹⁾, Guerry P¹⁾, Wai SN¹⁾ (Umea University). Outer membrane vesicle-

mediated release of cytolethal distending toxin (CDT) from *Campylobacter jejuni*. *BMC Microbiol* 2009; 9: 220.

III. 学会発表

- 1) 岩瀬忠行, 進士ひとみ, 田島亜紀子, 佐藤文哉, 田村 卓¹⁾, 米田 稔¹⁾ (東京大学), 水之江義充. マウスおよびヒトからの ATP 分泌細菌の単離と同定. 第 83 回日本細菌学会総会. 横浜, 3月.
- 2) 進士ひとみ, 田島亜紀子, 岩瀬忠行, 吉沢幸夫, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌の接着因子 FnBPA および FnBPB の宿主細胞侵入性および *in vivo* 感染の成立における役割. 第 83 回日本細菌学会総会. 横浜, 3月.
- 3) Iwase T, Shinji H, Tajima A, Sato F, Tamura T¹⁾, Yoneda M¹⁾ (Tokyo University), Mizunoe Y. Isolation and identification of ATP-secreting bacteria from mice and humans. 3rd International Conference on Environmental Industrial and Applied Microbiology. Lisbon, Dec.
- 4) Tajima A, Iwase T, Sato F, Shinji H, Mizunoe Y. Inhibition of endothelial interleukin-8 production and neutrophil transmigration by *Staphylococcus aureus* beta-Hemolysin. 3rd International Conference on Environmental Industrial and Applied Microbiology. Lisbon, Dec.
- 5) 佐藤文哉, 岩瀬忠行, 田島亜紀子, 進士ひとみ, 水之江義充. Biofilm formation of *Staphylococcus* species isolated from patients at the Jikei University Hospital. 第 126 回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 佐藤文哉, 岩瀬忠行, 田島亜紀子, 進士ひとみ, 水之江義充. 臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成能と構成成分の解析. 第 54 回日本ブドウ球菌研究会. 倉敷, 9月.
- 7) Tajima A, Iwase T, Shinji H, Sato F, Mizunoe Y. Inhibition of endothelial Interleukin-8 production and neutrophil transmigration by *Staphylococcus aureus* beta-hemolysin. 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Sept.
- 8) 進士ひとみ, 田島亜紀子, 岩瀬忠行, 吉沢幸夫, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌の病原性発現における Fibronectin-Binding Protein (FnBP) の役割. 第 27 回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8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，産業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，磁場の生体影響
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. 磁場の染色体異常誘発亢進メカニズム

静磁場が小核を誘発するメカニズムを解明してきたが，今回，ラジカルスカベンジャーが小核誘発に与える影響を検討した。マウスに TEMPOL を 86mg/kg の投与量で 1Gy の X 線を照射 30 分前と直後，及び 5 テスラの静磁場 2 時間後に投与し，24 時間後に小核誘発頻度を調べた。X 線と磁場複合曝露による小核誘発亢進作用が，TEMPOL により抑制された。静磁場の活性酸素誘導能を介した変異原性誘発が示唆される。

2. 電磁場の変異原性と活性酸素

電磁場と bleomycin の複合曝露による変異原性と活性酸素の関与について，新生仔ラットアストロサイト小核試験を用いて検討した。bleomycin による小核誘発が電磁場曝露により更に増加し，ラジカルスカベンジャーの tempol を投与することにより，その変異原性が抑制された。電磁場の変異原性のメカニズムの一つとして，活性酸素の関与が示唆された。

3. 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。酸素群とコントロール（空気）群を比較した結果，8-OHdG 量は同一レベルであり，出生まもない生体

の酸化ストレスに対する防御機構は未成熟ではない可能性が示唆された。

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，生体成分が酸化損傷を受ける。遺伝子 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. 糖尿病患者における網膜症発症への血糖変動と年齢の影響 30 年以上の長期通院患者での研究

30 年以上の通院歴を有する糖尿病患者 84 例を対象とし，糖尿病単純網膜症 (SDR) 発症に対する血糖変動と年齢の影響を検討した。SDR 発症リスクは HbA1C や FPG の平均値だけでなく，それらの変動が大きくなるほど上昇し，加齢とともに低下した。SDR 発症率は初診年齢 42 歳以上群で 42 歳未満群と比べ有意に低下した。42 歳以上群では FPG の平均値に加え，その変動が小さいこと，且つ SDR の好発年齢を過ぎた症例が多く含まれることによる影響が示唆された。

3. 職域におけるメンタルヘルス

近年自殺者数が 3 万人を超え，行政や職場の産業スタッフによるメンタルヘルス対策が実施されている。現在様々なメンタルヘルスの調査票が使用されているが，より具体的な項目を示すことでメンタルヘルス不調を早期に発見し改善することが必要であ

る。ある一般企業に勤務する労働者に対して、具体的な項目を示した調査票を使用して職場でのストレス要因を分析・検討した。

4. 褥瘡治療における亜鉛含有製剤ポラプレジンの効果

慢性期褥瘡を有する患者にポラプレジンを投与し、投与前後の褥瘡の治癒速度を評価スケール PUSH を用いて検討した。投与前と比較して投与後は褥瘡の治癒速度が有意に促進した。血清亜鉛濃度は投与後有意に上昇し、一方で亜鉛の吸収と拮抗関係にある銅、鉄の濃度が各基準値を下回ることにはなかった。これにより、ポラプレジンは褥瘡治療に安全でかつ有効であることが示唆された。

5. 高気圧障害の実態調査

港湾工事に従事する潜水作業者の労働衛生に焦点を絞り、作業管理と高気圧障害の安全対策についてアンケート調査を実施した。職業ダイバーらの抱えている問題点がいくつか明らかとなり、特に高気圧作業安全衛生規則に定められている救急再圧の対処方法に苦慮していることが知られた。

〔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21年度環境保健医学実習報告書第24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、磁場およびインジウム化合物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) Yanagisawa H, Miyakoshi Y, Kobayashi K, Sakae S, Kawasaki I, Suzuki Y, Tamura J. Long-term intake of a high zinc diet causes iron deficiency anemia accompanied by reticulocytosis and extra-medullary erythropoiesis. *Toxicol Lett* 2009; 191(1): 15-9.
- 2) 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.
- 3) 池田知純, 望月 徹, 小林 浩, 柳澤裕之. 産業構造から見た職業潜水の安全性に関する一考察. *日高気圧環境・潜水医学会誌* 2009; 44(2): 71-5.
- 4) 池田知純, 望月 徹, 小林 浩, 柳澤裕之. 職業潜水の安全性に関するアンケート調査. *日高気圧環境・潜水医学会誌* 2009; 44(2): 51-60.
- 5) 高尾淑子, 岡安みね子, 柳澤裕之, 菊池方利. 糖尿病患者における網膜症発症への血糖変動と年齢の影響—30年以上の長期通院患者での研究—. *日老医誌* 2009; 46(6): 528-36.

II. 総 説

- 1) 柳澤裕之. 生命と微量元素 亜鉛は生命になぜ必要なのか? プライマリ・ケア 2009; 32(4): 303-5.
- 2) 柳澤裕之. 知られざる国民病—亜鉛欠乏症 老化促進要因としての亜鉛欠乏症. *日臨内科医学会誌* 2009; 24(1): 91-5.
- 3) 柳澤裕之, 山内 博. 老化促進要因としての微量元素欠乏症 微量元素の補充はアンチエイジング効果をもたらすか. *Biomed Res Trace Elements* 2009; 20(1): 1-2.
- 4) 柳澤裕之. 老化促進要因としての亜鉛欠乏. 治療 2009; 91 (臨時増刊号: 亜鉛の有用性を探る): 30-3.
- 5) 柳澤裕之. 【ミネラル・必須微量元素と生活習慣病】クロムと糖・脂質代謝. 機能性食品と薬理栄養 2009; 5(6): 427-31.

III. 学会発表

- 1) Agata T, Yanagisawa Y, Niimura M, Nishikawa H (Toyota Redcross Univ.), Ohtsuka F (Tsukuba Univ.), Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M (Jichi Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.). Differences in the socio-epidemiologic status patients with Neurofibromatosis: Comparison of facilities with and without a member of NF research group. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan

- Epidemiological Association. Koshigaya, Jan.
- 2) Agata T, Yanagisawa Y, Niimura M, Nishikawa H (Toyota Redcross Univ.), Ohtsuka F (Tsukuba Univ.), Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M (Jichi Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.). Change of socio-epidemiologic status of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) patients during these 10 years in Japan. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association. Koshigaya, Jan.
 - 3) Agata T, Yanagisawa H, Nishikawa H (Toyota Redcross Univ.), Inaba Y, Kurosawa Y (Juntendo Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.), Ishihara H, Kimura K (Osaka Prefectural Habikino Hospital), Kubo K (Shinsyu Univ.). A Longitudinal epidemiological study of respiratory disease about death rate, prevalence, tobacco smoking and cure systems in Jpana and western countries. ERS (European Respiratory Society) 19th Annual Congress. Vienna, Sept.
 - 4) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M, Inaba Y, Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nishikawa H (Toyota Red Cross Nursing Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.), Ryou S (Tokyo Women's Medical Univ.), Nakayama J (Fukuoka Univ.), Ohtsuka K (Tsukuba Univ.). Epidemiological studies of facial nerve problems of NF2 (Neurofibromatosis type 2) in Japan. XI International Facial Nerve Symposium. Rome, Apr.
 - 5) 宮越雄一, 小林 浩, 千葉 諭, 羽野 寛, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏ラットの食道粘膜病変及び皮膚病変と活性酸素. 第20回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2009; 20(2): 176]
 - 6) 柳澤裕之. 生活習慣病/老化促進要因としての亜鉛欠乏症. 第6回多摩プライマリー医療研究会. 東京, 7月.
 - 7) 柳澤裕之. エイジングと潜在的国民病-亜鉛欠乏症. 第115回成医学会神奈川支部総会・同窓会神奈川県支部連合会. 横浜, 6月.
 - 8) 柳澤裕之. 産業職場における重金属中毒. 獨協医科大学産業医学講習会. 壬生町, 8月. [獨協医科大学産業医学講習会講師資料集・実習書 2009; 49-54]
 - 9) 柳澤裕之. 産業中毒の予防と対策-有毒ガス-. 慈恵医師会産業医研修会. 東京, 7月. [慈恵医師会産業医研修会テキスト 2009; 47-56]
 - 10) 柳澤裕之. (シンポジウム: SS-02) 生命と微量元素 亜鉛は生命になぜ必要なのか? 2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議. 京都, 8月. [2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議抄録集 2009; 7-9]
 - 11) 柳澤裕之. (シンポジウム: S2-1) メタボリックシンドロームと微量元素: オーバービュー&糖・脂質代謝とクロム. 第20回日本微量元素学会学術集会. 東京, 7月. [第20回日本微量元素学会プログラム・抄録集 2009; 135]
 - 12) 鈴木勇司, 関 良子, 宮越雄一, 清水英佑, 柳澤裕之. 塩化インジウムの変異原性誘導. 第126回成医学会総会. 東京, 10月.
 - 13) 小林 浩, 宮越雄一, 池田知純, 望月 徹, 柳澤裕之. 酸素曝露による新生仔ラットの酸化的DNA損傷の解析. 第44回日本高気圧環境・潜水医学会. 東京, 11月.
 - 14) 前川 洋, 兼久七瀬, 高橋周矢, 神岡 洋, 宮越雄一, 錫田純一, 柳澤裕之, 島田美喜, 荒木 均, 菊池善政. 東京慈恵医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み(第2報). 2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議. 京都, 8月. [2009年プライマリー・ケア関連学会連合学術会議抄録集 2009; 153 (PS26-5)]
 - 15) 池端正輝, 吉江幸子, 鈴木勇司, 柳澤裕之, 早川敏雄. マウスリンフォームアッセイによる静磁場と極低周波変動磁場の複合曝露の遺伝毒性評価. 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月.
 - 16) 小林 浩, 望月 徹, 池田知純, 宮越雄一, 柳澤裕之. 大深度潜函作業における高気圧障害防止に関する検討. 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月. [産業衛誌 2009; 51 (臨増): 480]
 - 17) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム(4). 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月. [産業衛誌 2009; 51 (臨増): 479]
 - 18) Suzuki Y, Ikehata M, Yanagisawa H. Effect of static magnetic fields on the induction of micronuclei in mice - A possible mechanism -. 10th International Conference on Environmental Mutagens. Firenze, Aug.
 - 19) 望月 徹, 池田知純, 小林 浩, 宮越雄一, 柳澤裕之. 寒冷水域での潜水作業におけるナイトロックスの有用性について. 第82回日本産業衛生学会. 福岡, 5月.
 - 20) 高尾淑子, 縣 俊彦, 井出健彦, 岡安みね子, 柳澤裕之, 菊池方利. 血糖およびHbA1c値の変動と糖尿病網膜症-30年以上経過観察し得た2型糖尿病患者における研究. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5月.

IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, 柳澤裕之, 佐藤富美子, 福本正勝編集協力, テコム編集委員会編, みるみる公衆衛生 2010. 東京: 医学評論社, 2009.
- 2) 柳澤裕之, 第6章: 産業保健 F. 夜勤労働者の健康管理, G. 化学物質による健康障害. 岡崎 勲, 豊嶋英明, 小林廉毅編. 標準公衆衛生・社会医学. 第2版. 東京: 医学書院, 2009. p.261-9.
- 3) 柳澤裕之, 第12章: 中毒・環境要因による疾患 9. 水銀中毒. 高久史麿, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄監修. 新臨床内科学. 第9版. 東京: 医学書院, 2009. p.1547-50.
- 4) 柳澤裕之他執筆, 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史麿編. 医学大辞典. 第2版. 東京: 医学書院, 2009.

法 医 学 講 座

教 授: 岩橋 公晴 法医学病理学
講 師: 福井 謙二 DNA 分析
講 師: 重田 聡男 法医学病理学
(東京都監察医務院)

教育・研究概要

I. 法医学病理学

1. 乳幼児のミルク吸引に関する研究

乳幼児突然死例において, ミルク吸引の有無と程度, 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ことがわかった。

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。

3. 医療関連死剖検例の分析

現在, 厚生労働省によるモデル事業の実施など医療関連死への関心が高まっている。そこで本講座剖検例における医療関連死の特徴を分析した。その結果, 医療処置が問題となる事例に加え, 疾患の見逃しなど診断が問題となる事例や患者管理が問題となる事例が少なくないことが判明した。

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。

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. 硫黄系入浴剤と酸性洗剤の混合により発生した硫化水素に暴露した剖検例について、硫化物濃度および硫化水素の代謝物であるチオ硫酸塩濃度を分析した。分析は、解剖時に採取した血液、尿、脳脊髄液について GC/MS を用いて行った。過去の報告例では血液中硫化物濃度はチオ硫酸塩濃度より低い傾向あると言われているが、血液中硫化物濃度が高いものが 14 例中 8 例で認められた。

3. CO オキシメーターの法医解剖症例への適用性を検討した。2 種類の CO オキシメーターと分光光度計を使用し、焼死例、焼死以外の CO 中毒、および、その他の死因について、COHb 飽和度を検討した。COHb 飽和度は、腐敗または加熱変性した検体を除いて、CO オキシメーターによってすべての検体で測定できた。CO オキシメーターで測定した COHb 飽和度は、分光光度法で測定したよりやや低い傾向があったものの、CO オキシメーターは、法医学分野でも、COHb 飽和度測定に利用可能であることが確認できた。

Ⅳ. その他

1. 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 年生の医学英語専門文献抄読と研究室配属、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、昨年度より新たなテーマにも着手し、少しずつ成果が現れてきている。

3. 実務について

法医解剖は毎年増加の一途をたどっており、昨年の解剖体数は約 550 体となった。その他、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や、警察庁の法医専門研究科研修（検視官育成のためのプログラム）への協力なども行い、社会貢献の一助を担っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Aoyagi M, Iwadate K, Fukui K, Abe S (Nagasaki University), Sakai K, Maebashi K, Ochiai E, Nakamura M. A novel method for the diagnosis of drowning by detection of *Aeromonas sobria* with PCR method. *Leg Med (Tokyo)* 2009; 11(6): 257-9.
- 2) Sakai K, Takatsu A, Shigeta A, Fukui K, Maebashi K, Abe S, Iwadate K. Potential medical adverse events associated with death: a forensic pathology perspective. *Int J Qual Health Care* 2010; 22(1): 9-15.
- 3) 酒井健太郎, 阿部俊太郎, 岩橋公晴, 高津光洋. 不整脈源性右室心筋症による突然死. *法医病理* 2009; 15: 45-54.
- 4) 永井智紀, 林 紀乃¹⁾, 岩本正男¹⁾, 水上 創 (東京医大), 森晋二郎¹⁾, 福永龍繁¹⁾(¹東監医), 岩橋公晴. 重複腫瘍が疑われた退形成性膵管癌の一例. *法医学の実際と研* 2009; 52: 115-9.
- 5) 落合恵理子, 奈良明奈¹⁾, 上村公一¹⁾(¹東京医科歯科大), 福井謙二, 青柳美輪子, 岩橋公晴. 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) 岩橋公晴, 青柳美輪子, 酒井健太郎, 阿部俊太郎, 前橋恭子, 福井謙二, 星野邦昭, 落合恵理子, 中村美穂子. 急死した男性仮性半陰陽の 1 剖検例. 第 93 次日本法医学会全国学術集会. 大阪, 5 月. [日法医誌 2009; 63(1): 81]
- 2) 前橋恭子, 岩橋公晴, 阿部俊太郎, 酒井健太郎, 高津光洋, 福井謙二, 星野邦昭, 青柳美輪子, 落合恵理子, 中村美穂子. 硫黄系入浴剤と酸性洗剤の混合ガスによる硫化水素中毒剖検例の分析. 第 93 次日本法医学会全国学術集会. 大阪, 5 月. [日法医誌 2009; 63(1): 70]

- 3) 酒井健太郎, 福井謙二, 前橋恭子, 永井智紀, 青柳美輪子, 落合恵理子, 高津光洋, 岩橋公晴. 女性化症候群を認めた一剖検例. 第78回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月.
- 4) 孫 燕 (日本大), 久山佳代, 福井謙二, 岩橋公晴, 山本浩嗣. Actinomycosis of the upper lip with tumor-like appearance. 第20回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会. 札幌, 7月.
- 5) Lu T, Hano H, Fukui K, Lu Y. Chromosomal allelic imbalance at 8p22-23 regions associated with both carcinogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma. The 21th IUBMB and the 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Shanghai, Aug.

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. 感染防御におけるマスト細胞と好塩基球

マスト細胞と好塩基球はいずれもIgE受容体を発現する細胞としてアレルギーでの役割が注目されてきた。われわれはこれらの細胞が生体に有利な機能を持つとする仮説のもとに、感染防御や免疫調節への関与を検討してきた。これまでにマラリア原虫の感染でマスト細胞由来のTNFやVEGFが防御を担うことを明らかにした。最近、自然免疫関連分子であるDectin-1がマスト細胞上に発現することが判明した。そこでネズミマラリアにおけるDectin-1の関与をみると、Dectin-1を欠くと防御能が低下した。さらにマスト細胞欠損マウスに正常マスト細胞を移入することで得られる防御はDectin-1欠損マウスのマスト細胞の移入の場合は低下した。すなわちマスト細胞上Dectin-1によるマラリア原虫への感染防御が示唆された。次に東南アジアでの感染者の急増が問題となっているデングウイルス感染とマスト細胞の関係を検討した。デングウイルス感染は軽症のデング熱と重症のデング出血熱およびデングショック症候群を起こす。重症では血管からの血漿漏出が病態発現の機序とされている。われわれはこの病態がマスト細胞によるものと考え、ベトナムの患者血清について検討した。重症患者ではVEGF値およびVEGF受容体-1の値が有意に高く、同時にマスト細胞特異酵素であるchymaseとtryptaseの値も高く示され、マスト細胞の活性化が重症の病態と関連することが示唆された。ダニの感染防御におけるマスト細胞および好塩基球についても検討した。マウスにフタトゲチマダニを感染させると、皮膚の感染局所に好塩基球の浸潤がみられた。またマスト細胞欠損マウスや抗体産生不全マウスでは再感染防御が抑制され、マスト細胞と抗体がダニの感染防御に関与することが明らかになった。

II. 腸管寄生虫感染におけるTh2免疫応答の抑制調節

T細胞応答の強さは、T細胞が抗原提示細胞上のMHC分子と抗原ペプチドをT細胞受容体を介して

認識する際に作用する補助刺激分子によって調節されている。抗原提示細胞に発現する補助刺激分子の B7 ファミリーに属する B7-DC は、同ファミリー内の B7-H1 と最も相同性が高く、共に T 細胞上の PD-1 という抑制性シグナルを誘導する分子と結合することが知られている。しかしながら、抑制作用を示す B7-H1 とは異なり、B7-DC は T 細胞増殖や細胞傷害性 T 細胞を誘導することが明らかにされている。そこで今回、強力に Th2 免疫応答を誘導する *Nippostrongylus brasiliensis* 感染における B7-DC の機能を検討した。抗 B7-DC 抗体投与あるいは B7-DC ノックアウトマウスにおける感染では末梢血好酸球増多、IgE および Th2 サイトカイン産生が対照に比して強く、逆に Th1 サイトカインである IFN- γ 産生が抑制された。これは B7-DC が Th2 応答を抑制していることを示唆する。また、この作用は PD-1 に依存しないことから、Th1 応答を増強するような未知の分子を介して行われていることが示唆された。一方、*N. brasiliensis* 感染において腸間膜リンパ節の抗原提示細胞は、一旦 MHC Class II 発現を上昇させるが、以降発現を低下させた。これは T 細胞に対する増殖能の低下として確認された。Class II 発現低下は抗原提示細胞上の IL-4 受容体発現の上昇およびリンパ節における Th2 応答発現 (IL-4 産生) 時期と重なることから、IL-4 による抗原提示能の低下誘導が考えられた。実際、抗原提示細胞は IL-4 との共培養によって Class II 発現を低下させた。以上より、腸管寄生虫感染によって誘導される Th2 応答は抗原提示細胞レベルにおいて B7-DC あるいは IL-4 を介して抑制されている可能性が示唆された。

III. アメーバの脱嚢と嚢子形成の機序

赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*: Eh) は栄養型から嚢子への変化に伴い嚢子壁を形成する。これは外界での嚢子の生存に必須であるとともに、宿主の小腸内で起こる脱嚢時にはその一部が破壊される必要がある。嚢子壁はタンパク質とキチンで構成されていることから、脱嚢時にキチン分解酵素キチナーゼ (Chit) の作用は重要である。一方、嚢子形成時にも Chit 活性が亢進することも報告されている。そこで、*Entamoeba* の Chit に注目し、脱嚢および嚢子形成誘導に伴う Chit の発現解析を行った。実験は Eh の脱嚢・嚢子形成のモデルとなる *E. invadens* (Ei) を用いた。Eh および Ei ゲノムデータベースのより、Eh には 1 種、Ei には 4 種 (EiChit1, Chit2, Chit3, Chit4) の Chit 遺伝子の存在が判明

した。系統樹を作成したところ、*Entamoeba* Chit は系統的に独自に進化したものと推測された。RT-PCR により、EiChit の mRNA 量を栄養型と嚢子で比較すると、嚢子では多量の Chit1 と微量の Chit4 の発現が認められ、両者とも栄養型では発現が著しく低かった。Chit2 と 3 の発現は両発育型とも低く、Chit1 と 4 と異なり栄養型の方が嚢子よりも若干高かった。mRNA 量を脱嚢誘導の前後で比較すると、Chit1 と 4 は減少し、Chit2 と 3 は増加した。一方、すべての Chit で嚢子形成の初期に著しい mRNA 量の増加が認められ、後期になると低下した。以上の結果から、*Entamoeba* Chit は脱嚢と嚢子形成の過程で分子種において、異なる発現調節を受けていることが明らかになった。

IV. 超高速シーケンサーを用いた *Entamoeba* 遺伝子の転写開始点と発現解析

先に oligo-cap 法より *Entamoeba* の完全長 cDNA ライブラリーを構築し、データベース Full-*Entamoeba* として公開した。これを用いた解析から、*Entamoeba* の 5' 非翻訳領域 (5'UTR) は他生物に比し、著しく短いことが判明した。一方、近年、oligo-cap 法と超高速シーケンサーを組み合わせた転写開始点 (TSS)-シーケンス (seq) 法が新たに開発され、これにより膨大な数の遺伝子の TSS 解析が可能になると同時に、そのタグ数により遺伝子発現の定量化も可能となった。今回、この TSS-seq 法を用いて *E. invadens* 栄養型の TSS 解析並びに嚢子形成誘導に伴う遺伝子の発現解析を行った。マップされた 3,534 個の遺伝子のうち、90% の遺伝子の 5'UTR が 30 塩基以下で、5'UTR が短いという先の結果が確認された。発現解析の結果、嚢子誘導時にのみ発現する遺伝子を発現値の順に並べたところ、高いものには hypothetical protein が多かったが、1 番多かったのは chitin binding lectin であった。また、chitinase の発現も高く、嚢子形成誘導によりキチン関連遺伝子の発現が亢進するという予測が確認された。このように TSS 解析のみならず遺伝子発現解析も同時に行うことができる TSS-seq 法は *Entamoeba* トランスクリプトーム解析に極めて有用と考えられた。

V. サラセミアのマラリア抵抗性機序

サラセミアは最も多い単一遺伝子疾患でマラリアに対して抵抗性をもつことが知られている。しかし、サラセミアのマラリア抵抗性の機序は明らかになっていない。過去の研究では予想に反してサラセミア

モデルマウスのほうが抵抗性の低いことが示された。我々はその原因をマウスとヒトの赤血球の差異と考えた。マウスは胎生期に胎児型ヘモグロビンから成人型ヘモグロビンに変換するが、ヒトは成人になっても胎児型ヘモグロビンの発現が持続する。そこでヒトとマウスの胎児ヘモグロビン環境条件を同一にするため、マウスにヒト胎児ヘモグロビン遺伝子を導入した。野生型 ($\gamma^{-}\beta^{+}$)、ヒト胎児ヘモグロビン発現マウス ($\gamma^{+}\beta^{+}$)、ヒト胎児ヘモグロビン発現サラセミアマウス ($\gamma^{+}\beta^{-}$) にネズミマラリア原虫を感染させた。ヒト胎児ヘモグロビン発現マウスは他の2群と比べて感染赤血球数が有意に少なく、生存期間が有意に長かった。この結果はサラセミアの形質が胎児ヘモグロビン発現量を増大させることが原因と思われる、ヒトのサラセミアのマラリア抵抗性はサラセミア自体によるのではなくサラセミアから誘導される高胎児ヘモグロビン血症によることが示唆された。

〔点検・評価〕

研究では本年度は文部科学省科学研究費3件、長崎大学研究費1件、企業1件、学内研究奨励費1件の助成を受け、資金面での環境は整った。国内外との共同研究も幅広く展開された。また「免疫ふしぎ未来」における寄生虫感染の紹介も好評で、研究成果の社会還元にも貢献した。各自の研究内容は大きな変更なしに継続された。研究においては、新たな知見が急速に蓄積されるなかで常に見直しが必要で、寄生現象を通してより重要で本質的な新たな概念を見出す弛みない努力が求められる。

寄生虫の感染では他の病原体の感染ではみられない多くの宿主反応がみられる。この特異な宿主反応の理解は、寄生虫の構造や発育の複雑さ、さらに *in vitro* の実験が難しいなどの理由であり進んでいない。寄生虫感染の研究にあえて取り組むことが新たな生命現象の発見につながると信じている。

教育では「寄生虫学実習」に課題が残った。これまでの実習時間の制約のなかで、実物にふれることで寄生虫症の診断と病態の理解を促すことを目指してきた。しかしながら熱心に取り組む学生ばかりではないのが実状である。実習の内容と方法の再検討が必要である。本講座が中心となって行われた「免疫」は学生から高い評価を受けた。講義では本学教員による基本的事項の概要に加えて、世界の第一線で活躍している外部の講師による先端的研究を踏まえた内容が学生に強い印象を与えた。「免疫学実習」は、免疫現象の基本事項を題材とした問題解決型の

内容で、学生の自ら学ぶ姿勢が強調され、少人数の討論による理解は充実感を持って受け入れられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S, Takeuchi T. Involvement of serine proteases in the excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. *Parasitol Res* 2009; 105(4) : 977-87.
- 2) Tetsutani K, Ishiwata K, Ishida H, Tu L, Torii M, Hamano S, Himeno K, Hisaeda H. Concurrent infection with *Heligmosomoides polygyalus* suppresses anti-*Plasmodium yoelii* protection partially by induction of CD4+CD25+Foxp3+ Treg in mice. *Eur J Immunol* 2009; 39(10) : 2822-30.
- 3) Ikeshima-Kataoka 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.

III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 石渡賢治, 三宅健介¹⁾, 古田隆久¹⁾(¹東大). 消化管寄生虫感染防御におけるMD-1の関与. 第78回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(¹慶応大). *Entamoeba* の脱嚢及び嚢子形成におけるセリンプロテアーゼの発現解析. 第78回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 3) 熊谷正広, 平糠和志(京大), 渡辺純一(東大), 牧岡朝夫. 赤痢アメーバおよび *Entamoeba invadens* の完全長 cDNA ライブラリー・データベース 'Full-*Entamoeba*' の構築. 第78回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 4) 小畑一茂¹⁾, 石渡賢治, 和田 剛¹⁾, 河野洋平¹⁾, 峯岸克行¹⁾鳥山 一¹⁾(¹東京医科歯科大), 渡辺直熙. 消化管寄生線虫感染防御における好塩基球の役割. 第78回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 5) 古田隆久¹⁾, 松岡裕之(自治医大), 高村-赤司祥子¹⁾, 三宅健介¹⁾(¹東大), 渡辺直熙. 抗TLR4/MD-2 agonistic 抗体によるマラリア原虫 sporozoite 感染の制御. 第78回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 6) 平糠和志(京大), 熊谷正広, 渡辺純一(東大), 牧岡朝夫. *Entamoeba* の完全長 cDNA ライブラリーを用いた5'非翻訳領域の解析. 第78回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 7) 渡辺直熙, 渋谷正史(東京医科歯科大), 古田隆久(東大). VEGF と血管内皮細胞上 VEGFR-2 によるマラ

- リア原虫の防御機構. 第74回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 京都, 6月.
- 8) 渡邊直熙, 石渡賢治, 三宅健介, 古田隆久. 消化管寄生虫感染防御におけるMD-1の関与. 第20回日本生体防御学会学術総会. 東京, 7月.
- 9) 石渡賢治, 渡邊直熙. 消化管寄生線虫感染における樹状細胞の解析: IL-4の影響. 第8回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム. 大阪, 10月. [第8回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム プログラム・講演要旨]
- 10) Nishino T, Matsumoto Y, Ida H, Watanabe N. Human fetal hemoglobin induction protects against malaria in thalassemia model mouse. 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics. Shanghai, Oct.
- 11) 渡邊直熙, Nguyen Thi Phuong Lan¹⁾, Vu Thi Que Huong¹⁾(¹ホーチミンバスタール研), Tran Thi Thuy²⁾, Vo Dinh Tham²⁾(²ホーチミン市第2小児病院), Vo Dinh Tham³⁾, Tran Van Dat³⁾(³ビンロン予防医学センター), 菊池三穂子⁴⁾, 安波道郎⁴⁾, 森田公一⁴⁾, 平山謙二⁴⁾(⁴長崎大), 古田隆久(東大). デング熱の病態形成におけるマスト細胞の関与. 第50回日本熱帯医学会大会. 宜野湾, 10月. [第50回熱帯医学会プログラム抄録集 2009; 72]
- 12) 牧岡朝夫, 平糠和志(京大), 熊谷正広, 渡辺純一(東大). 完全長cDNAライブラリーを用いたEntamoebaのトランスクリプトーム解析. 第50回日本熱帯医学会大会プログラム抄録集 2009; 91]
- 13) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 平糠和志(京大), 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾(¹慶応大). Entamoebaの脱嚢におけるコフィリンの発現解析. 第42回日本原生動物学会大会. 石巻, 10月.
- 14) 西野多聞, 石渡賢治, 熊谷正広, 牧岡朝夫, 松本芳嗣, 井田博幸, 渡辺直熙. モデルマウスを用いたサラセミアのマラリア抵抗性機序の解明 ヒト胎児ヘモグロビンとの関係. 第126回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2009; 124(6): 270]
- 15) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 平糠和志(京大), 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾(¹慶応大). Entamoebaのアクチン脱重合因子コフィリンの解析. 第32回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 16) Watanabe N, Ishiwata K, Miyake K¹⁾, Furuta T¹⁾(¹Univ. Tokyo). Suppressive effect of MD-1 on protection to parasitic infection (MD-1による寄生虫感染防御の抑制). 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12月. [日免疫学会学術記録 2009; 39: 214]
- 17) Fruta T (Univ. Tokyo), Watanabe N. Mast cell-derived VEGF activates p38MAPK pathway in vascular endothelial cells and participates in the protection for malarial infection (マスト細胞由来 VEGF による p38MAPK を介した血管内皮細胞の活性化とマラリアの防御). 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12月. [日免疫学会学術記録 2009; 39: 99]
- 18) Obata K¹⁾, Ishiwata K, Wada T, Kawano Y, Minegishi Y¹⁾, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾(¹Tokyo Medical and Dental Univ.). Basophils play an important role in the acquisition of resistance to infections with nematodes (好塩基球は線虫の感染防御における獲得免疫に重要な働きをする). 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12月. [日免疫学会学術記録 2009; 39: 100]
- 19) Wada T¹⁾, Obata K¹⁾, Ishiwata K, Yoshikawa S¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾(¹Tokyo Medical and Dental Univ.). The role for basophils in the development of resistance to external parasites (外部寄生虫に対する耐性獲得における好塩基球の役割). 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12月. [日免疫学会学術記録 2009; 39: 214]
- 20) Saito S, Akiyama N, Yano C, Ishiwata K, Watanabe N, Hirai H¹⁾, Nagata K¹⁾(¹BML), Nakamura M (Tokyo Medical and Dental Univ.). The role of CRTH2 in Th1 and Th2 inflammatory reactions (Th1 および Th2 炎症反応における CRTH2 の役割). [日免疫学会学術記録 2009; 39: 214]

V. その他

- 1) 高野裕太, 古谷伸之, 大西弘太郎, 柳内秀勝, 熊谷正広, 伊藤公美恵, 吉田 博, 渡辺直熙, 多田紀夫. 安静時胸部不快感から始まり, 息切れが増強してきた38歳の女性. 日未病システム会誌 2009; 14(2): 346-50.

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 臨床微生物学
(兼任)

准教授：海渡 健 臨床血液学

准教授：須江 洋成 精神神経医学
(兼任)

准教授：杉本 健一 循環器病学

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：松浦 知和 臨床細胞生物学

講師：橋爪 敏彦 精神神経医学
(兼任)

教育・研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

コーヒー含有カフェインは脂質代謝を亢進し内臓蓄積脂肪や肝トリグリセライド含量を減らすなどメタボリック症候群危険因子改善に有効であることが報告されている。本研究では健康男性8名を対象に、250mlのコーヒー（カフェイン：4mg/kg体重）飲用60分後に中等度強度のトレッドミル走を30分間負荷し、糖・脂質代謝およびエネルギー代謝指標の動態を観察し、糖代謝が抑制され優先的に脂質代謝が亢進するか否かを確認した。コーヒー飲用60分後には血漿カテコールアミン、血清FFA濃度およびエネルギー消費量（EE）が有意に上昇した。運動時のEEは対照実験（白湯250ml）と同じになるよう調整したので差異はなかったが、コーヒー摂取後の運動終了90分後までEEおよび脂質代謝の亢進が持続した。

II. 臨床微生物学に関する研究

血流感染症と呼吸器感染症の起因微生物をマルチプレックスPCR法とジルコニアビーズ、磁性ビーズDNA抽出を行い、DNAチップ電気泳動を行って60種を同定した。起因病原体の同時複数感染例が多く認められた。川崎病患者での原因菌の検索を行っている。真菌感染症の遺伝子検査方法を確立し、臨床検体に応用した。感染対策室と連携して遺伝子検査を行った。好熱菌酵素を用いたダイオキシニン・バイオレメディエーション方法を確立し、浄化率90%（W/W）以上を達成した。感染性廃棄物とケ

ミカルハザード物質の学内における適正処理方法を確立した。

III. 臨床化学に関する研究

1. 肝細胞癌患者における5-FU治療に影響を及ぼす遺伝子多型の検討

5-FUは従来より消化器癌で常用される抗癌剤で、肝細胞癌（HCC）では、IFNやCDDPとの併用で進行癌での効果が報告されている。しかし5-FUの効果は患者ごとに様々であり、投与前の効果・副作用予測が臨床的に望まれている。5-FU治療に影響を及ぼす遺伝子多型は現在までいくつか報告されているが、我々はHCC患者（58名）における5-FU代謝関連酵素の遺伝子多型（活性体5-FUへ変換する酵素CYP2A6、5-FUを肝で解毒する酵素Dihydropyrimidine脱水素酵素：DPD）と標的酵素であるThymidylate合成酵素（TS）の遺伝子多型の頻度を検討し、健常者群と比較した。結果、HCC患者におけるCYP2A6遺伝子欠損型の*4のアリル頻度は23.3%で遺伝子型では*4/*4のホモ接合体が8.6%であった。またDPD活性がなくなる遺伝子型DPYD*9のアリル頻度は健常者群で2.3%、HCC患者群で6.7%検出されたが、いずれもヘテロ接合体であり5-FUの効果・副作用への影響は少ないと考えられた。TS遺伝子に3G変異を持たない、TSの翻訳効率が低い表現型（治療効果が期待できると報告されているもの）は、健常者群で36.4%、HCC患者群で27.6%であった。HCC患者でCYP2A6の欠損型変異を持たずDPDの活性も正常で、TS蛋白の発現が低下し治療効果が期待できると推察される遺伝子型を有する患者は58例中13例（22.4%）にすぎなかった。

2. 我々が開発したHPLCリポ蛋白定量法を応用して、運動療法の脂質代謝改善のモニターとしてVLDLコレステロール測定の有用性を見出すとともに、アディポネクチンおよびインスリン抵抗性の改善にはVLDL代謝の改善よりも時間を要することが確認され、欧文誌（J Atheroscler Thromb）に原著論文として投稿し、一部は第17回日本運動生理学会にてシンポジウム講演の中で発表した。また、同法を改変し、Lp(a)を含めたHPLC法を共同研究にて発展させ、J Lipid Resへ原著論文として投稿した。また本HPLC法は臨床検査医学会から評価を受け、第56回日本臨床検査医学会にて学会賞「生命科学賞」を受賞した。新規酸化LDL測定法であるMDA-LDLの臨床的特徴と酸化リポ蛋白の重要性について、第56回日本臨床検査医学会にてシ

ンポジウム講演で発表した。また第41回日本臨床検査自動化学会にてシンポジウム講演（微量迅速系の新技術と臨床応用：レムナトリポ蛋白コレステロールと small dense LDL）および第49回日本臨床化学会においてセミナー講演（コレステロールと動脈硬化）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15回国際動脈硬化学会（ポストン）にてワークショップ講演で発表し、第7回日本機能性食品医学会にてシンポジウム講演で発表するとともに、欧文誌 *Atherosclerosis* へ原著論文として投稿した。Jikei Heart Study のサブ解析として、性差サブ解析を行い、その成績をヨーロッパ心臓学会（バルセロナ）で発表し、*J Hypertens* へ原著論文として投稿した。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

クオンティフェロン TB-2G (QFT) の検査状況と他検査方法との相関に関する検討

核菌感染症の迅速検査方法である QFT、小川培地培養、PCR 法、塗抹検査を行い、結果を比較するとともに問題点を検討した。その結果、QFT は他法と比較し簡便であるが、従来法の結果とは相違が認められた。特に、全検体を対象とした年齢別 QFT 陽性率は成人では 20% 前後であったが、QFT 陽性例における従来の細菌学的検査での TB 陽性率は、50 代までは高値であるものの、60 代以降は年代を経る毎に低下した。この事は高齢者の QFT 陽性例には実際の結核菌感染ではなく、過去の感染による免疫状態を反映しているものが多く含まれていることを示唆していると考えられ、結核症の診断には QFT 単独ではなく細菌学的検査も併せて行うことが重要であると思われた。

V. 循環器病学

今年度は、引き続き次の 3 課題の研究を行った。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、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した。また、長時間運動が精神状態に与える影響の検討を開始した。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、日本臨床検査医学会等で発表した。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、心房細動アブレーション例のデータベースが 800 例を超え、アブレーションの長期予後等を検討中である。

VI. 臨床細胞生物学

1. ^{13}C -glucose 呼気試験による肝臓糖代謝能評価法の開発

ヒトの肝機能を糖代謝の面から評価するため、空腹時 ^{13}C -glucose 呼気試験法を開発した。健康人に ^{13}C -glucose を投与し、呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ の動態を検討した。健康若年女性の肝臓糖代謝は健康男性より亢進していることが示唆された。(明治大学、防衛医科大学校、外科学講座との共同研究)

2. TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

潜在型 TGF- β は組織のプロテアーゼでアンカー蛋白から切断、遊離して、活性化される。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、肝障害患者血漿 500 サンプルを測定した。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で経時的に検討したところ、有意な低下が観察された。(医薬基盤研究所・医療保健分野における基盤研究推進事業)(理化学研究所との共同研究)

3. バイオ人工肝臓を利用したヒト血漿蛋白高産生系の開発

医療用血漿蛋白を生産するために、バイオ人工肝臓に血漿蛋白高産生細胞を高密度培養し、培養条件を検討した。(ヒューマンサイエンス財団・政策創薬総合研究)(感染症研究所、早稲田大学、生化学講座との共同研究)

4. 肝臓におけるレチノイド代謝に関する研究

慢性ウイルス性肝炎生検組織における、lecithin: retinol acyltransferase (LRAT) と cellular retinol binding protein I (CRBP-I) の細胞分布に関して検討した。線維化領域の myofibroblast の 10-20% で両蛋白が陽性で、星細胞としてのビタミン A 貯留能を維持していることが示唆された。(東京農工大学、病理学講座との共同研究)

5. 急性肝不全に伴う致死的脳症の診断と治療法の開発

TRECK (toxin receptor-mediated cell knock-out) 肝炎マウスを導入し、急性肝不全に伴う致死的脳症のマウスモデルを作製した。(文部科学省科研費・基盤研究(C))(奈良先端科学技術大学院大学との共同研究)

6. 超音波分子イメージング法の開発

超音波分子イメージング法の開発のため、造影剤として安定したナノバブルの開発、高次高調波を利用したバブルの高感度検出技術の応用に関して、研

究を推進した。(東京理科大学, 放射線科, ME 研究室, 生化学講座との共同研究)

Ⅶ. 臨床精神医学に関する研究

てんかんに合併する精神障害に対する治療コンセンサスを知る目的でてんかん診療に長年携わる精神科医を対象にアンケート調査を実施し, 回収結果の検討から精神障害に対する具体的薬物治療の提案を行った。その際, 薬物治療で最も問題となるてんかん発作閾値の低下に関し向精神薬のもつ H_1 受容体阻害作用との関連から考察を行ったが, これについてはまとめられ, 近日中に報告の予定である。その他, てんかんを患う女性が抱える問題についての生化学的側面からの検討やてんかん患者にみられた不安や引きこもりに関する精神病理学的考察を行いそれぞれ報告をした。

〔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) 6 回, (2) 3 年次対象: ①症候学演習 (鈴木政登 1 回, 保科定頼 1 回, 河野 緑 1 回), ②感染・免疫学チュートリアル (鈴木政登 1 回, 保科定頼 1 回, 河野 緑 1 回), ③医学英語文献抄読 (鈴木政登前期 10 回), ④講義 (細菌・真菌と感染, 保科定頼, 2 コマ, 栄養科学, 吉田 博, 1 コマ), ⑤免疫学実習 (保科定頼 5 回), ⑥研究室配属 (鈴木政登 1 名, 保科定頼, 河野 緑 4 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・造血管器 (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, 内分泌・代謝・栄養 (1 コマ), 須江洋成, 精神医学 (1 コマ), ③臨床医学演習 (海渡 健 1 回), ④チュートリアル (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 (9:10~17:00 の 2 日間, 年間 17 回, 臨床系教員及び非常勤講師が担当) (5) 6 年次: (1) 選択実習 phase I ~ IV で合計 15 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・健康男性 8 名を対象に, コーヒー摂取後の運動によってエネルギー消費量お

よび脂質代謝亢進が運動終了 90 分後まで持続することを示した。(2) 臨床微生物学的研究・血流感染症と呼吸器感染症の起因微生物をマルチプレックス PCR 法とジルコニアビーズ, 磁性ビーズ DNA 抽出を行い, DNA チップ電気泳動を行って 60 種を同定した。(3) 臨床化学的研究・肝細胞癌患者における 5-FU 治療に影響を及ぼす遺伝子多型の検討および HPLC リポ蛋白定量法を応用し, VLDL コレステロール測定の有用性を見出した。(4) 臨床血液学・臨床免疫学的研究・クオンティフェロン TB-2G (QFT) の検査状況と他検査方法との相関に関する検討を行い, 結核症の診断には QFT 単独ではなく細菌学的検査も併せて行うことの重要性を指摘した。(5) 循環器病学研究・長時間運動の酸化ストレスや精神状態に与える影響, 非心臓手術における術前生理検査, 術前心電図検査の意義および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などを行った。(6) 臨床細胞生物学・ ^{13}C -glucose 呼気試験による肝臓糖代謝能評価法の開発, TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発, バイオ人工肝臓を利用したヒト血漿蛋白高産生系の開発, 肝臓におけるレチノイド代謝に関する研究, 急性肝不全に伴う致死性の脳症の診断と治療法の開発, 超音波分子イメージング法の開発を行った。(7) 臨床精神医学的研究・てんかんに合併する精神障害に関するアンケート調査を行い, 精神障害に対する具体的薬物治療の提案を行った。

3. その他

社会的活動として, 鈴木政登: 2009 年 7 月~8 月のうち, 5 日間日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会を東京慈恵会医科大学西新橋キャンパス (高木会館 5 階および大学 1 号館 6 階実習室) で開催した。また, 2009 年 7 月 25 日 (土)~26 日 (日), 第 17 回日本運動生理学会大会を, 東京慈恵会医科大学西新橋キャンパスにおいて開催した。

保科定頼: 多目的酸素電極装置研究会事務局を当該研究領域の運営・管理に貢献した。

松浦知和: 2009 年 9 月 18 日 (金) に第 325 回脂溶性ビタミン総合研究委員会を東京慈恵会医科大学西新橋キャンパス (本館西講堂) で開催した。また, 2009 年 11 月 20 日 (金)~21 日 (土) に日本レチノイド研究会第 20 回学術集會を東京慈恵会医科大学西新橋キャンパス (大学 1 号館 3 階講堂) で開催した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* 2009; 31(3): 504-11.
- 2) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Ishii Y, Tsubota A, Koido S, Nariai K, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Mabashi Y, Yumoto Y, Hoshina S, Fujise K, Tada N. A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. *Nat Nanotechnol* 2009; 4(9): 598-606.
- 3) Yanai H, Yoshida H, Tada N. Clinical, radiological, and biochemical characteristics in patients with diseases mimicking polymyalgia rheumatica. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 391-5.
- 4) Mamori S, Matsushima M, Matsuura T, Tajiri H. Survivin is expressed in early hepatocellular carcinoma and surrounding hepatitis tissue. *Mol Med Report* 2009; 2(6): 911-5.
- 5) Matsudaira H, Asakura T, Aoki K, Searashi Y, Matsuura T, Nakajima H, Tajiri H, Ohkawa K. Target chemotherapy of anti-CD147 antibody-labeled liposome encapsulated GSH-DXR conjugate on CD147 highly expressed carcinoma cells. *Int J Oncol* 2010; 36(1): 77-83.
- 6) 山岡正慶, 秋山政晴, 湯坐有希, 横井健太郎, 横川裕一, 松島理士, 藤々崎純子, 千葉 諭, 河野 緑, 井田博幸. Disseminated *Absidia corymbifera* infection in a 14-year-old girl with Burkitt Lymphoma (stage IV) (パーキットリンパ腫 (stage IV) に合併した播種性 *Absidia corymbifera* 感染症の14歳女児例). *日小児血会誌* 2010; 24(1): 43-6.
- 7) 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値. *デサントスポーツ科* 2009; 30: 3-14.
- 8) 加藤雅彦¹⁾, 紺野克彦¹⁾(¹九州保健福祉大), 万年和明(大分大), 仁田由美²⁾, 高原成明²⁾(²環境調査技術研究所), 保科定頼. 動物由来医療廃棄物に関するリスクとマネジメントの研究(第1報). *有害・医療廃棄物研* 2009; 21(1-2): 19-22.
- 9) 堂満憲一, 黒澤秀夫, 阿部美佐子, 歳川伸一, 吉田博. 新規試薬による血清脂質(各リポ蛋白コレステロール, RLP-C, VLDL-TG)の参考基準値範囲設定. *医学検査* 2009; 58(4): 326-30.
- 10) 須江洋成, 岩崎 弘, 中山和彦. てんかんに合併する精神症状に対する薬物選択に関するアンケート調査. *Prog Med* 2009; 29(9): 2309-17.

- 11) 須江洋成, 宮本千佳子, 岩崎 弘, 中山和彦. ゴキサミドの少量投与が長期にわたり極めて有効な症候性全般てんかん例について. *診療と新薬* 2009; 46(9): 928-30.
- 12) 吉田 博. 高コレステロール血症のスタチン使用不可または無効例に対するコレステロール低下療法のジレンマ. *臨薬理* 2009; 30(3): 137S-8S.

II. 総 説

- 1) 鈴木政登. 【身体活動・運動と生活習慣病 運動生理学と最新の予防・治療】生活習慣病 慢性疾患と身体活動 慢性腎疾患. *日臨* 2009; 67(増刊号2 身体活動・運動と生活習慣病): 296-303.
- 2) 鈴木政登. 【スポーツ栄養・食事ガイド 競技力向上とコンディショニングのためのスポーツ栄養学】栄養・食事と運動 スポーツ医科学からみたその基礎的關係 運動・スポーツにおける電解質代謝. *臨スポーツ医* 2009; 26(臨増): 50-9.
- 3) 鈴木政登. 【スポーツ栄養・食事ガイド 競技力向上とコンディショニングのためのスポーツ栄養学】スポーツ栄養アセスメント 臨床検査. *臨スポーツ医* 2009; 26(臨増): 89-98.
- 4) 吉田 博, 正田 暢. 【身体活動・運動と生活習慣病 運動生理学と最新の予防・治療】特論 身体活動とアディポサイトカイン. *日臨* 2009; 67(増刊号2 身体活動・運動と生活習慣病): 525-31.
- 5) 昆 美香, 廣渡祐史, 吉田 博, 三井田孝. HPLCを用いたリポ蛋白分析法. *日臨検自動化会誌* 2009; 34(2): 135-44.
- 6) 伊藤公美恵, 吉田 博. 【アルコールと臨床検査】脂質・代謝異常 脂質代謝と尿酸代謝を中心に. *Med Technol* 2009; 37(10): 1048-55.
- 7) 柳内秀勝, 吉田 博. 【脂質異常症 明日からの実地診療に役立つ最新の知識】実地診療で必要となる治療のポイント 生活習慣指導の考えかたとコツ. *Med Pract* 2010; 27(3): 499-503.

III. 学会発表

- 1) Shindo D, Nagashima Y, Suzuki M. Regular exercise in childhood reduces the levels of metabolic syndrome risk factors in adolescent-stage obese-diabetic model OLETF rats. XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July.
- 2) 鈴木政登, 長嶋優佳, 進藤大典, 田中 賢, 阿部郁朗, 吉田 博, 松浦知和. コーヒー飲用後の中等度運動回復過程における糖・脂質代謝およびエネルギー代謝. 第56回日本臨床検査医学会学術集会. 札幌, 8月.
- 3) 中澤 靖, 奥津利晃, 田村 卓, 美島路恵, 菅野みゆき, 河野真二, 加藤哲郎, 佐藤文哉, 堀野哲也, 吉

- 川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一, 河野 緑, 保科定頼. PCR法によるグラム陰性桿菌菌体型別法の院内感染対策への応用. 第24回日本環境感染学会総会. 横浜, 2月.
- 4) 成相孝一, 大川 清, 中村元彦, 富山僚子¹⁾, 竹下俊行¹⁾(¹日本医大), 湯浅 真(東京理科大), 坪田昭人, 並木禎尚, 保科定頼, 藤瀬清隆, 金山喜一(日本大), 川口里恵, 田中忠夫. 哺乳動物の排卵プロセスにおける食細胞の関与について. 第56回日本実験動物学会総会. 大宮, 5月.
- 5) 坂本和美, 田村 卓, 石川智子, 永野裕子, 今井美保子, 鶴川治美, 清原 馨, 若林真理子, 佐々木十能, 河野 緑, 阿部郁郎, 保科定頼, 海渡 健. 副鼻腔検体の一般細菌ならびに真菌検出状況. 第126回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2009; 124(6): 267-8]
- 6) 保科定頼, 河野 緑. 16SリボソームRNA保存領域配列を用いたタンパク質合成調節. 第126回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) Yoshida H, Yanai H, Ito K, Sato N, Tada N. Astaxanthin administration ameliorates serum lipid and adiponectin levels in subjects within mild hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. XV International Symposium on Atherosclerosis 2009. Boston, June. [Atheroscler Suppl 2009; 10(2): e456]
- 8) 吉田 博, 水野杏一, 中村治雄. Management of dyslipidemia for old elderly population. 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 下関, 7月.
- 9) 吉田 博. 生活療法とアディポサイトカイン. 第17回日本運動生理学会大会. 東京, 7月.
- 10) 吉田 博. リポ蛋白HPLC定量分析法の臨床的有用性. 第56回日本臨床検査医学会学術集会. 札幌, 8月. [臨病理 2009; 57(補冊): 86]
- 11) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Darlof B. Effect of valsartan administration on cardiovascular disease risk in Japanese hypertensive women irrespective of baseline cardiovascular diseases: sub-analysis by gender from the Jikei heart study. ESC Congress 2009 (European Society of Cardiology). Barcelona, Sept.
- 12) 小嶋聡一, 松浦知和, 塚本秀和. (ワークショップ1: NASH-NAFLDの基礎) ASH・NASHにおけるトランスグルタミナーゼによる転写因子Sp1架橋・不活性化, c-Met発現抑制を介する肝細胞死. 第45回日本肝臓学会総会. 神戸, 6月.
- 13) 間森 聡, 丸島秀樹, 永妻啓介, 田中 賢, 瀧川真吾, 瀬嵐康之, 田尻久雄, 松浦知和, 前橋はるか, 大川 清. 肝細胞癌におけるグルコーストランスポーター (GLUT) 発現の変容 3次元還流培養系を用いた検討. 第45回日本肝臓学会総会. 神戸, 6月.
- 14) 松平 浩, 相澤良夫, 間森 聡, 伊藤周二, 上竹真一郎, 橋本健一, 瀬嵐康之, 松浦知和, 山内真義, 田尻久雄. アルコール性肝疾患 (ALD) における末梢血制御性T細胞 (Treg) の動態. 第45回日本肝臓学会総会. 神戸, 6月.
- 15) 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, 齋藤勝也, 松林恒夫, 相澤 守. ¹³C-glucose呼吸試験を用いた糖代謝の動態 ミニバイオ人工肝臓を用いた基礎的検討. 45回日本肝臓学会総会. 神戸, 6月.
- 16) 大川 清, 松浦知和, 朝倉 正, 阿部正彦, 土屋好司, 江田 誉, 青木勝彦, 丸島秀樹, 射谷和徳. CD147を分子標的としたマイクロバブル超音波造影剤の開発 (Preparation of an ultrasound contrast of CD147 target immunobubble). 第68回日本癌学会学術集会. 横浜, 10月.
- 17) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Wakita T, Suzuki T. Human hepatic stellate cells support replication of the HCV subgenomic replicon. 16th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Nice, Oct.

IV. 著 書

- 1) 松浦知和. 第3編: バイオリクターシステム 第9章: ラジアルフロー型バイオリクターを用いたバイオ人工肝臓システム. 紀ノ岡正博, 酒井康行監修. 細胞治療・再生医療のための培養システム: バイオテクノロジーシリーズ. 東京: シーエムシー出版, 2010. p.80-9.
- 2) 鈴木政登, 栗原 敏. Chapter25: 運動の生理学. Pocock G, Richards CD 著, 岡野栄之, 植村慶一監訳. オックスフォード生理学. 原書3版. 東京: 丸善, 2009. p.579-88.

臨床医学

内科学講座

消化器・肝臓内科

教授：田尻 久雄	消化器病学(消化管・膵臓)
教授：伊坪真理子	消化器病学(肝臓)
教授：銭谷 幹男	消化器病学(肝臓)
教授：大草 敏史	消化器病学(肝臓)
教授：高木 一郎	消化器病学(胆道・肝臓・膵臓)
教授：相澤 良夫	消化器病学(肝臓)
教授：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)
准教授：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)
講師：須藤 訓	消化器病学(消化管)
講師：宮川 佳也	消化器病学(消化管)
講師：國安 祐史	消化器病学(肝臓)

教育・研究概要

I. 消化管に関する研究

TL1Aの産生は、クローン病(CD)において1つの重要な調節因子と考えられている。免疫複合体により誘導されるTL1Aは、TLR8リガンドもしくはTLR7/8リガンドにより強力に抑制されることを示した。さらにTL1Aの産生を抑制し、その結果、CD4陽性T細胞により産生されるIFN- γ も完全に抑制することが判明した。TLR8の活性化はCDの標的治療の重要かつ新たな経路となる可能性が示唆された。また炎症性腸疾患患者の寛解維持にn-3系多価不飽和脂肪酸食品交換表による食事療法は有効であることを明らかにした。ある種の腸内細菌は樹状細胞のCRH分泌を促進することを明らかにした。

Frequency Scaleのアンケートを用いて、胃食道逆流症の症状改善とQOLとの相関関係を分析した結果、自覚症状がより悪いほどQOLはより低下していた。さらにより強い運動障害の症状を治療前に認めるものは、proton-pump inhibitor (PPI) 治療によるQOLの改善率が高かった。PPIの有効性は、治療前の自覚症状の強さと関係すると考えられた。

人間ドックを受診した1,335名を対象にFrequency Scale for Symptoms of GERD (FSSG)を用いてGERDの評価を行った。346名(25.9%)がGERDと診断され、FSSGの感受性は34.7%、特異度は72.7%であった。若年、アルコール過摂取、肝機能低下はGERDの予知因子となりうることが示唆された。Rabeprazole 20mg X 4週+10mg X 8週の治療でFSSGスコアは有意に低下した。FSSGはGERDの診断や治療効果の評価に有用であると考えられた。

食道表在癌の治療において外科的治療前に的確にリンパ節転移危険因子を検索する事は重要である。外科手術例110病変を対象として検討した結果、リンパ節転移を37例(33.6%)に認めた。特殊染色(D2-4, elastica-Van-Gieson, CD31, CD34)を用いて脈管侵襲評価を行い他のリンパ節転移危険因子と共に統計解析を行ったところ、特殊染色を用いた脈管侵襲評価が最も強いリンパ節転移危険因子であり、そのNPVは94.6%と高値であった。

II. 肝臓に関する研究

免疫応答を制御するCD4⁺制御性T細胞(Treg)を解析し、肝疾患の進行度とTregの変化、肝細胞癌患者の末梢で誘導されるadaptive Tregと発癌や初期の癌発育との関連を明らかにした。またC型肝炎ウイルスの動態と関連の深いリポ蛋白代謝を解析し、特に血中ApoBが抗ウイルス療法の治療反応性に大きく関与することを明らかにした。

自己免疫性肝炎(AIH)において病理学的病勢と病期、年齢、血液生化学検査値、自己抗体との関連について検討した。免疫抑制治療により血液生化学的に肝機能正常化症例においても、生検により病期病勢の把握が重要であることを明らかにした。

睡眠時無呼吸症候群(SAS)では、約20%症例で肝機能障害を認め、さらにその多くの症例が肥満、高脂血症に加え、耐糖能障害も合併している。低酸素環境での肝における代謝不均衡の特徴とSAS重症度との関連性について検討した結果、 γ -GTPとの高度相関を認めた。NAFLD(non alcoholic fatty liver disease)との類似した病態も示唆された。

自己免疫性肝炎の病態における、NKT細胞と樹状細胞の関与についてモデルマウスにおいて検討した。肝炎極期において、肝内IFN- γ 産生性の活性化NKT細胞の増加が見られた。AIH発症において、

NKT 細胞が病態形成において深く関与していることが示唆された。

マウス由来の培養幹細胞を用いて、幹細胞マーカーであるジングファインガー蛋白質 sall4 による肝/胆管細胞への分化制御機構の検討を行った。Sall4 が肝細胞への分化を抑制し胆管細胞への分化を促進し、肝幹・前駆細胞の二方向性分化決定に関与することが明らかになった。

栄養介入 (NS) に際して、栄養評価を食物摂取頻度調査 (food frequency questionnaire) と間接カロリーメーターを用いて評価した。また栄養学的不均衡と病態との関係を検討している。65%の肝硬変症例において、蛋白過剰摂取が明らかになった。NS において個々症例での栄養評価の必要性が確認された。

肝線維化進展や血管新生に関与する多機能ペプチドである CTGF (connective tissue growth factor) が肝線維化マーカーとして応用可能かどうかについて検討した。慢性肝炎症例に比し、肝硬変症例において有意に高値となり、組織学的線維化との相関が明らかになった。

ビタミン A エステル化酵素 LRAT とレチノール結合蛋白 CRBP-1 の共発現星細胞は障害肝における門脈域の線維化に寄与することを証明した。

健診における NASH (non alcoholic steatohepatitis) の早期抽出のために、肝障害の特徴の分析に加え、身体計測、インスリン耐性について検討を行った。空腹時血糖が正常症例においても、インスリン耐性を認める肥満症例では高率に肝脂肪化と肝障害を合併することが確認された。

肝細胞癌 (HCC) の画像診断における MRI 有効性について、Gd-EOB-DTPA 使用による造影 MRI 画像所見と予後を含めた臨床的解析を実施している。この造影の約 80% MRI 所見は、肝動脈造影所見と一致した。非侵襲的な EOB-MRI は有効な方法であることが確認された。

また多血性肝細胞癌の画像診断能について、CTHA・CTAP との比較より造影剤を用いず放射線被曝のない MRI 拡散強調画像の有用性を明らかにした。非 B 非 C 肝細胞癌の背景の特徴として、アルコール多飲と糖尿病合併が高率であることを示した。

ヒトの糖代謝を ^{13}C -glucose 呼吸試験で評価するため、健常人に ^{13}C -glucose を投与し、呼吸中の $^{13}\text{CO}_2$ の動態を検討した。健常若年女性の肝臓糖代謝は健常男性より亢進していることが示唆された。

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、肝障害患者血漿 500 サンプルを測定した。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で経時的に検討したところ、有意な低下が観察された。

Ⅲ. 脾疾患に関する研究

WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンの併用療法を進行脾臓癌に対して実施し、良好な成績を得ている。今後、新たな治療戦略となる可能性がある。

健常人での成分栄養剤投与は血中コレシストキニンやセクレチンの上昇を惹起しない結果より、特に重症急性脾炎回復期症例に対して検討を行った。自己免疫性脾炎 16 症例による各国診断基準の妥当性と国際診断基準作成に向けての研究を行った。

「点検・評価」

平成 21 年度は、原著論文計 67 編、総説 29 編、著書 9 冊、その他 40 編、学会発表は 94 件であり、研究業績は年々伸びてきている。国内外の研究施設ならびに学内の基礎医学講座との translational research の成果がでており、今後さらに進展させていく予定である。

消化器・肝臓内科の外來・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療がきわめて多忙ななか、スタッフの診療と研究のバランスをとることが大学病院に勤務する医師にとって重要な課題である。毎週火曜日に行う症例検討会、総回診のほかに、研究グループごとに研究発表会ならびに画像カンファランスを定期的実施している。また、3 年前より実施している内視鏡部との人事相互交流が円滑に推移している。大学病院のもっとも重要な使命のひとつは次世代を担う若者の教育であり、当科では常に卒前・卒後教育の充実にとくに力を入れており、学生ならびに研修医からの評価はきわめて高い。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takikawa S, Engle RE, Faulk KN, Emerson SU, Purcell RH, Bukh J. Molecular evolution of GB virus B hepatitis virus during acute resolving and persistent infections in experimentally infected tamarins. J Gen Virol 2010; 91 (Pt 3) : 727-33. Epub 2009 Nov 11.
- 2) Ohkusa T, Koto K, Terao S, Chiba T, Maba K, Murakami K, Mizokami Y, Sugiyama T, Yanaka A,

- Takeuchi Y, Yamato S, Yokoyama T, Okayasu I, Watanabe S, Tajiri H, Sato N. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(8) : 1820-9. Epub 2010 Mar 9.
- 3) Aihara H, Sumiyama K, Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Numerical analysis of the autofluorescence intensity of neoplastic AND non-neoplastic colorectal lesions using a novel. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(3 Pt 2) : 726-33.
 - 4) Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging : a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(9) : 1566-72.
 - 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. 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) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Kato T, Sakamoto M, Ohkusa T, Tajiri H. Highly active antiretroviral therapy improved persistent lamivudine-resistant viremia in acute hepatitis B virus genotype Ae infection with coinfection of human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 2010; 40(2) : 229-35.
 - 7) Saeki C, Nakano M, Takahashi H, Saito S, Homma S, Tajiri H, Zeniia M. Accumulation of functional regulatory T cell in actively inflamed liver in mouse dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clin Immunol* 2010; 135(1) : 156-66. Epub 2010 Jan 15.
 - 8) Matsudaira H, Asakura T, Aoki K, Searashi Y, Mtsuura T, Nakajima H, Tajiri H, Ohkawa K. Terget chemotherapy of anti-CD147 antibody-labeled liposome encapsulated GSH-DXR conjugate on CD147 highly expressed carcinoma cells. *Int J Oncol* 2010; 36(1) : 77-83.
 - 9) Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Kaise M, Omar S, Ang TL, Tajiri H. A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge needles. *Gastroenterol Res Pract* 2009; 2009 : 546390.
 - 10) Yoshizawa K, Abe H, Kubo Y, Kitahara T, Aizawa R, Matsuoka M, Aizawa Y. Expansion of CD4 (+) CD25 (+)FoxP3 (+) regulatory T cells in hepatitis C virus - related chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40(2) : 179-87.
 - 11) Toyoizumi H, Kaise M, Arakawa H, Yonezawa J, Yoshida Y, Kato M, Yoshimura N, Goda K, Tajiri H. Ultrathin endoscopy versus high-resolution endoscopy for diagnosing superficial gastric neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(2) : 240-5.
 - 12) Ohkusa T, Yoshida T, Sato N, Watanabe S, Tajiri H, Okayasu I. Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *J Med Microbiol* 2009; 58(Pt 5) : 535-45.
 - 13) 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.
 - 14) Imazu H, Sumiyama K, Ikeda K, Uchiyama Y, Kakutani H, Kaise M, Kaise M, Ang TL, Omal S, Tajiri H. A pilot study of EUS-guided hot saline injection for induction of pancreatic tissue necrosis. *Endoscopy* 2009; 41(7) : 598-602.
 - 15) Yamane T, Uchiyama K, Ishii T, Ishii H, Takizawa R, Omura M, Fujise K, Tajiri H. Refractory diverticular colitis with progressive ulcerative colitis-like changes extending to the rectum. *Dig Endosc* 2009; 21(3) : 188-91.
 - 16) Rey JF, Tanaka S, Lambert R, Tajiri H. Evaluation of the clinical outcomes associated with EXERA II and LUCERA endoscopy. *Dig Endosc* 2009; 21(Suppl 1) : S113-20.
 - 17) Aihara H, Saito S, Arakawa H, Imazau H, Omar S, Kaise M, Tajiri H. Comparison of two sodium phosphate tablet-based regimens and a polyethylene glycol regime for colon cleansing prior to colonoscopy : a randomized prospective pilot study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(9) : 1023-30.
 - 18) 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 prppria and ex vivo molecular imaging of myenteric neurons (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 69(6) : 1129-34.
 - 19) Kaise K, Kato M, Urasima M, Arai Y, Kaneyama H, Kanzazawa Y, Yonezawa J, Yoshida Y, Yoshimura N, Yamazaki T, Goda K, Imazu H, Arakawa H, Mochizuki K, Tajiri H. Magnifying endoscopy combined

with narrow-band imaginig for differential diagosis of superficial depressed gastric lesions. Endoscopy 2009; 41(4): 310-5.

- 20) 小林裕彦, 池上雅博, 三戸部慈実, 浦島充佳. 大腸粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移危険因子の検討. 慈恵医大誌 2009; 124(3): 113-26.
- 21) 石井宏則, 池上雅博, 小林裕彦, 三戸部慈実, 鈴木麻子, 浦島充佳. 大腸粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移危険因子の検討 とくに脈管侵襲と簇出 (budding) の比較検討. 慈恵医大誌 2010; 125(1): 19-32.
- 22) 木下晃吉, 石川智久, 錢谷幹夫, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎の病期病勢診断における腹腔鏡の有用性. Gastroenterol Endosc 2010; 52(1): 28-37.
- 23) 小池和彦, 田尻久雄, 伊坪真理子. 肝細胞癌画像診断における MRI 拡散強調画像の有用性. 肝臓 2009; 50(12): 703-10.
- 24) 島田紀朋¹⁾, 吉澤 海, 井家麻紀子¹⁾, 土橋 昭¹⁾, 外山靖展¹⁾, 野村直人¹⁾, 戸田剛太郎¹⁾(¹⁾新松戸中央総合病院), 坪田昭人, 安部 宏, 相澤良夫. Genotype 1b・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する response-guided therapy の検討. 肝臓 2009; 50(12): 687-702.

II. 総 説

- 1) Kato T, Odagi I, Tajiri H. Comparison of confocal endomicroscopy and immunohistochemical localization of fluorescein in biopsy specimens in patients with large intestinal neoplasms. Jikeikai Med J 2009; 56(3): 37-42.
- 2) 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. 【小腸・大腸疾患診断のめざましい進歩】大腸 大腸疾患診断のコツ 大腸炎症性腸疾患の診断. 臨と研 2009; 86(11): 1508-13.
- 3) 田尻久雄, 丹羽寛文. 内視鏡観察法の分類と定義. Gastroenterol Endosc 2009; 58(8): 1677-85.
- 4) 荒川廣志, 貝瀬 満, 齊藤彰一, 今津博雄, 加藤智弘, 田尻久雄. 【消化管出血 最近の話題】抗凝固薬・抗血小板薬使用者の内視鏡検査・治療. 臨消内科 2009; 24(8): 1101-12.
- 5) 斎藤彰一, 相原弘之, 二上敏樹, 荒川廣志, 田尻久雄, 池上雅博. 【特殊光観察による内視鏡診断の最前線に迫る!】大腸腫瘍性病変の診断における AFI, NBI の有用性を検討する. G.I. Res 2009; 17(3): 241-8.
- 6) 今津博雄, 田尻久雄. 【がん診療 update】がんの診断 内視鏡. 日医師会誌 2009; 138 (特別 1): S115-6.
- 7) 今津博雄, 松永和大, 池田圭一, 角谷 宏, 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【胆膵疾患における US/EUS 診断・治療の最前線】胆膵疾患における EUS-

FNA 診断 スコープ, 穿刺針の改良も含めて. 胆と膵 2009; 30(7): 731-7.

- 8) 北野正剛 (大分大学), 田尻久雄. 【NOTES (経管腔的内視鏡手術) 体表面に創を作らない新しい低侵襲手術】世界の現状とわが国の基礎・臨床研究への取り組み. 医のあゆみ 2009; 230(12): 1035-9.
- 9) 広浜浩司, 相原弘之, 猿田雅之, 有廣誠二, 荒川廣志, 斎藤彰一, 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄. 当院における小腸の内視鏡診断と治療の実際-カプセル内視鏡を含めて. 消化器医 2009; 7: 25-30.
- 10) 西野博一, 瀬嵐康之. 【膵臓病 最近の進歩】膵画像診断の進歩 CT, MRI, PET を中心に. 成人病と生活習慣病 2010; 40(1): 30-4.

III. 学会発表

- 1) 小林雅邦, 二上敏樹, 久保恭仁, 百瀬邦雄, 木村貴純, 石黒晴哉, 吉澤 海, 安部宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 田尻久雄. 多量の消化管出血により外科的治療を要した赤痢アメーバ症の1例. 第307回日本消化器病学会関東支部例会. 東京, 12月.
- 2) 石黒晴哉, 小林雅邦, 久保恭仁, 百瀬邦雄, 木村貴純, 吉澤 海, 二上敏樹, 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 田尻久雄. 男性型脱毛症用薬フィナステリド錠により重症肝障害と遷延性黄疸を来した薬剤性肝障害の1例. 第306回日本消化器病学会関東支部例会. 東京, 9月.
- 3) 久保恭仁, 北原拓也, 吉澤 海, 会澤亮一, 安部 宏, 相澤良夫. PegIFN+Rib 治療に低反応のG1b高ウイルス量症例に対するPegIFN増量療法の有用性. 第17回DDW-JAPAN (第13回日本肝臓学会大会). 京都, 10月.
- 4) 吉澤 海, 安部 宏, 相澤良夫. HCV陽性肝細胞癌における末梢血および肝癌組織内の制御性T細胞の増加と病態との関連. 第17回DDW-JAPAN (第13回日本肝臓学会大会). 京都, 10月.
- 5) 石黒晴哉, 久保恭仁, 北原拓也, 吉澤 海, 安部 宏, 相澤良夫. 肝細胞癌組織内および癌周辺肝組織におけるFoxP3陽性細胞の局在に関する検討. 第17回DDW-JAPAN (第13回日本肝臓学会大会). 京都, 10月.
- 6) 島田紀朋¹⁾, 井家麻紀子¹⁾, 野村直人¹⁾, 戸田剛太郎¹⁾(¹⁾新松戸中央総合病院), 吉澤 海, 安部 宏, 相澤良夫. Genotype 1bのC型慢性肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法の早期ウイルス学的反応から見た宿主とウイルスのinteraction. 第17回DDW-JAPAN (第13回日本肝臓学会大会). 京都, 10月.
- 7) 島田紀朋¹⁾, 吉澤 海, 井家麻紀子¹⁾, 安部 宏, 土橋 昭¹⁾, 外山靖展¹⁾, 野村直人¹⁾, 相澤良夫, 戸田剛太郎¹⁾(¹⁾新松戸中央総合病院). Peg-IFN/Ribavi-

- rin 併用療法の治療効果に及ぼす脂質代謝因子の検討 - 特に治療前血清アポ蛋白 B 値の効果予測因子としての有用性について. 第 17 回 DDW-JAPAN (第 13 回日本肝臓学会大会). 京都, 10 月.
- 8) 安部 宏, 吉澤 海, 土橋 昭¹⁾, 井家麻紀子¹⁾, 野村直人¹⁾, 島田紀朋¹⁾(¹新松戸中央総合病院), 相澤良夫. B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法の治療成績と有用性. 第 17 回 DDW-JAPAN (第 13 回日本肝臓学会大会). 京都, 10 月.
- 9) 石黒晴哉, 奥憲 彰, 吉澤 海, 久保恭仁, 木村貴純, 二上敏樹, 安部 宏, 須藤訓, 相澤良夫, 田尻久雄. 1 型糖尿病に自己免疫性肝炎を合併した 1 例. 第 306 回日本消化器病学会関東支部例会. 東京, 9 月.
- 10) 齊藤恵介, 久保恭仁, 奥憲 彰, 木村貴純, 石黒晴哉, 二上敏樹, 吉澤 海, 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 田尻久雄. 肝癌発症を契機に確定診断された AMA 陽性自己免疫性肝炎の 1 例. 第 305 回日本消化器病学会関東支部例会. 宇都宮, 7 月.
- 11) 吉澤 海, 安部 宏, 木村貴純, 久保恭仁, 相澤良夫. 外傷を契機に, 肝細胞癌 (HCC) の治療後に出現した肝動脈瘤が胆道内穿破し, 閉塞性黄疸を来した 1 例. 第 45 回日本肝癌研究会. 福岡, 7 月.
- 12) 笹沼宏年, 久保恭仁, 奥憲 彰, 木村貴純, 北原拓也, 吉澤 海, 会澤亮一, 安部 宏, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 肝細胞癌切除後に血中 HCV-RNA が持続陰転化した C 型肝炎の 1 例. 第 304 回日本消化器病学会関東支部例会. 東京, 5 月.
- 13) 井家麻紀子¹⁾, 島田紀朋¹⁾, 吉澤 海, 土橋 昭¹⁾, 外山靖展¹⁾(¹新松戸中央総合病院), 安部 宏, 相澤良夫. Genotype 1b の C 型肝炎に対する Peg-IFN α -2a/Ribavirin 併用療法と Peg-IFN α -2b/Ribavirin 併用療法の早期ウイルス学的反応の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 6 月.
- 14) 北原拓也, 久保恭仁, 吉澤 海, 会澤亮一, 安部 宏, 松岡美佳, 相澤良夫. 自己免疫性肝炎 (AIH) における肝組織内 IgG および IgG4 陽性形質細胞浸潤の意義. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 6 月.
- 15) 久保恭仁, 北原拓也, 吉澤 海, 会澤亮一, 安部 宏, 島田紀朋 (新松戸中央総合病院), 松岡美佳, 相澤良夫. 慢性 C 型肝炎 (CHC) に対する抗ウイルス療法施行時の CD4, CD8 陽性 T 細胞亜分画の変動. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 6 月.
- 16) 吉澤 海, 島田紀朋¹⁾, 外山靖展¹⁾, 井家麻紀子¹⁾, 久保恭仁, 安部 宏, 野村直人¹⁾(¹新松戸中央総合病院), 相澤良夫. HCV genotype 1b 感染と脂質代謝との interaction に関する検討. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 6 月.
- 17) 安部 宏, 吉澤 海, 北原拓也, 奥憲 彰, 木村貴純, 久保恭仁, 会澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫. 進行肝細胞癌 (HCC) に対する動注用 Cisplatin (商品名: アイエーコール) を用いた動注化学療法の効果および有害事象の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 6 月.
- 18) 北原拓也, 木村貴純, 久保恭仁, 吉澤 海, 安部 宏, 会澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. 肝実質内での CK7 および CK19 発現細胞の解析 - 慢性 C 型肝炎および原発性胆汁性肝硬変での異同に関する検討. 第 95 回日本消化器病学会総会. 札幌, 5 月.
- 19) 吉澤 海, 島田紀朋¹⁾, 土橋 昭¹⁾, 外山靖展¹⁾, 井家麻紀子¹⁾, 久保恭仁, 北原拓也, 安部 宏, 会澤亮一, 野村直人¹⁾(¹新松戸中央総合病院), 松岡美佳, 相澤良夫. PegIFN α 2b・リバビリン併用療法における脂質代謝因子と早期治療効果の関連性に関する prospective study 血中アポリポ蛋白 B 濃度は LDL コレステロールより早期治療効果に関連する. 第 95 回日本消化器病学会総会. 札幌, 5 月.
- 20) 伊坪真理子. 肝がんを治そう (内科の視点). 平成 21 年度日本肝臓学会 肝がん撲滅 伊東市民公開講座. 伊東, 6 月.

IV. 著 書

- 1) Kiesslich R, Tajiri H. 3. Advanced imaging in endoscopy. In: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Gastroenterological Endoscopy. 2nd ed. Stuttgart: Thieme, 2010. p.21-35.
- 2) Matsuda K, Tajiri H. 20. Tissue and Fluid Sampling. In: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Gastroenterological Endoscopy. 2nd ed. Stuttgart: Thieme, p.203-8
- 3) 炭山和毅, 田尻久雄. 第 3 章 ESD の実際と基本手技〜コツとピットフォール 4. スコープの種類・機能・選択. 小野裕之編. 症例で身につける消化器内視鏡シリーズ: 食道・胃 ESD: IT ナイフによる ESD の実際. 東京: 羊土社, 2009. p.67-9.
- 4) 豊泉博史, 田尻久雄. 第 5 章 Case Study (Q & A, 問題と解説) 3) 胃 3. 拡大内視鏡 - 呈示例. 田尻久雄, 小山恒男編. 症例で身につける消化器内視鏡シリーズ: 食道・胃・十二指腸診断. 東京: 羊土社, 2009. p.309-27.
- 5) 今津博雄, 田尻久雄. I. 総論 [総説] 胆膵内視鏡教育. 中島正継監修, 安田健治朗編. 胆膵内視鏡診療の実際: 標準的検査法と手技のコツ. 東京: 日本メディカルセンター, 2009. p.45-55.

V. その他

- 1) 須藤 訓, 岩久章, 板垣宗徳, 石黒晴哉, 瀬嵐康之, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 高木一郎, 伊坪真理子, 田尻久雄. CDDP 肝動注化学療法が著効した肝細

胞癌の1例. 肝臓 2010; 51(1): 21-7.

- 2) 木下晃吉, 板垣宗徳, 青木孝彦, 松平 浩, 石黒晴哉, 二上敏樹, 上竹慎一郎, 瀧川真吾, 瀬嵐康之, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 高橋宏樹, 銭谷幹男, 田尻久雄, 尾高真. 肝移植後, 再発性C型肝炎に対するinterferon, ribavirin加療中に, 肺, 縦隔リンパ節結核を発症した1例. 肝臓 2009; 50(9): 520-6.
- 3) 会澤亮一, 高倉一樹, 久保恭仁, 吉澤 海, 北原拓也, 安部 宏, 松岡美佳, 相澤良夫, 田尻久雄. carboplatin (CBDCA), etoposide (VP-16) による化学療法と放射線療法の併用が奏効した原発性食道小細胞癌の1例. 日消誌 2009; 106(9): 1334-42.
- 4) 板垣宗徳, 加藤智弘, 有廣誠二, 田尻久雄. 【消化器診療 示唆に富む症例】小腸病変を伴う潰瘍性大腸炎の1症例. 消臨 2009; 12(4): 397-8.
- 5) 二上敏樹, 貞岡俊一, 中尾 裕, 高木一郎, 田尻久雄. Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) が奏功したIV型 Budd-Chiari 症候群の1例. 日消誌 2009; 106(8): 1202-11.

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. Parkinson 病 (PD) における性機能低下に関する検討

PD ではしばしば性欲減退がみられ, うつ状態や自律神経障害と関連があるとされている。PD 患者 52 名で BDI-II (Beck Depression Inventory Second Edition) を用いて抑うつの程度を調べ, 性欲減退の項目との関係のみた。さらに心電図 R-R 間隔変動係数を用いて自律神経機能と性欲減退との関係のみた。

2. PD の嗅覚障害に関する検討

PD の非運動症状の一つとして嗅覚障害が注目されており, PD の早期診断に有用とされている。PD の剖検脳を用いたこれまでの研究で, 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を発表した。PD 患者の嗅球の体積を頭部 MRI で測定し, 各病期における嗅覚テストの結果と比較検討した。

3. PD の易疲労性に関する検討

PD 患者 81 名で Parkinson Fatigue Scale (PFS-16), Mini-Mental State Examination (MMSE), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39), Beck Depression Inventory (BDI-II), [¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィーを評価した。PD の易疲労性への影響因子を検討するため, PFS-16 とその他の因子の関連について重回帰分析を行った。

4. 神経変性疾患の自律神経機能障害の検討

心臓交感神経機能を反映する [¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィーと血行力学的自律神経機能検査法である Valsalva 試験により PD の心血管系自律神経機能障害の研究を行った。起立性低血圧のない未治療の初期から [¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィーで異常を示し, また心血管系の自律神経機能障害も認めることを明らかにした。また, PD の嗅覚障害について, 嗅覚検査法 (OSIT-J) を用いて評価し, 他の自律神経機能障害との関連について検討した。

さらに、病初期のPDや多系統萎縮症における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の測定により、その相違について検討した。

5. 認知症を伴う Parkinson 病 (PDD), Lewy 小体型認知症 (DLB) における幻視と視覚情報処理機能の関係に関する神経生理学的検討

相貌刺激による視覚性事象関連電位と聴覚性事象関連電位を用いて PDD, DLB の視覚情報処理機能と幻視の関係を検討した。

6. 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 と融合させることでこの問題を解決可能となった。Parkinson 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た。

[¹²³I] 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。

Alzheimer 病 (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 PET アミロイドプローブ [¹¹C] PIB, [¹¹C] BF227 の AD 脳における集積の特徴を比較検討した。

7. ビタミン D サプリメントによる PD 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否か、2 重盲検ランダム化プラセボ試験を行う。

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

組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 投与による早期血流再開通が神経予後の改善に繋がることは多くの臨床研究で証明されているが、t-PA 投与中や直後の時点での早期再開通を超音波で確認している研究は日本では少ない。t-PA 静注療法の適応を満たす発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞患者において、経頭蓋超音波で閉塞血管を特定し (ウインドウ不良例では頭蓋外の血管)、t-PA 投与後 15 分毎に残存血流をモニタリングし再開通の有無を評価した。

2. 頭蓋内外動脈解離患者の皮膚膠原線維超微形態異常に関する検討

頭頸部動脈解離は、欧米では頭蓋内内頸動脈に多く見られる一方、日本では頭蓋外椎骨動脈での発症が多いとされている。欧米人の頭蓋内動脈解離患者の皮膚膠原線維を電子顕微鏡で検索した結果、形態異常を示すことが知られている。皮膚生検を実施した例は、頭蓋外動脈解離患者 6 例、頭蓋内動脈解離患者 1 例であり、症例を蓄積している。

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。本年度は足部に感覚症状のない糖尿病患者において足部の診察と神経伝導検査を実施し、潜在性の神経障害を検討した。この結果、2 項目以上の異常を 34% の患者に認め、DPN は自覚症状の無い時期から出現することが確認された。

2. 表皮内神経 (IENF) 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 抗体を用いた免疫学的手法と超微形態的の両面から検討する。

3. Zoster sine herpete (ZSH) による迷走神経麻痺の検討

ZSH は皮疹を伴わない水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) による末梢神経障害だが、皮疹を欠くために診断がしばしば困難である。ZSH により迷走神経麻痺を呈した症例の臨床症状および診断法について検討した。

IV. 基礎研究

1. 舌下神経運動ニューロン活動におけるモノカルボン酸輸送の役割

現在までの実験にて、ラットの舌下神経運動ニューロンでは、代謝ストレスにより、グリシン放出が誘導され、その結果 NMDA 受容体活性が高まることを証明した。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロン選択的な疾患とされているが、徐々にグリア細胞が疾患の病因として重要な役割を演じている報告も増えてきている。アストロサイトの重要な役割の一つが、活動維持に多量の ATP を必要とするニューロンに対して、エネルギー源を供給することである。ニューロンはグルコースだけでなく、ラクテートも ATP 産生の器質として使用すること

が出来る。しかし、ラクテートの選択的トランスポーターであるモノカルボン酸トランスポーター (MCT) の運動ニューロンでの役割は未だ解明されていない。若年ラットの脳幹スライスのエネルギー遮断に弱い舌下神経ニューロンで膜電流を記録し、MCT の阻害薬である CHCA の効果を検証した。

2. Paired immunoglobulin-like receptor B (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阻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 患者における性欲、うつ状態、易疲労性、嗅覚障害などの非運動性症候に着目した。PD では性欲減退の程度が重症な程、抑うつや自律神経障害が強いことが明らかになった。また Quality of life の低下やうつ傾向は Parkinson 病の易疲労性に影響していた。

PD の嗅球における病理所見について学会発表し、高い評価を得た。他の Parkinson 病関連疾患においては病期が進んでも嗅球は萎縮しない傾向にあることが判明しており、画像検査や嗅覚テストなど簡便な手法による嗅覚障害の評価は、PD の鑑別診断に有用であることが示唆された。

神経変性疾患では HUT において起立性低血圧が明確でない病初期においても、ホルモン動態に異常を認めていた。また、PD と多系統萎縮症では、HUT でホルモン動態が異なっていた。生活の質を決定する起立性低血圧の有無を早期より予測することで、予後の把握に寄与するものと考えられた。

幻視を伴う PDD, DLB 患者では知的機能が同程度の Alzheimer 病 (AD) 患者に比べ有意に視覚性事象関連電位の潜時が延長している半面、聴覚性事象関連電位潜時はいずれの群も同等であった。このことから、視覚情報処理機能の選択的な障害と幻視には関連があり、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。

神経変性疾患脳 MRI と SPECT の fusion 画像の臨床応用ならば PD 神経症状に対するビタミン D 二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験は順調に登録患者数が増加し、今後さらに推進していく方針である。

AD 脳における [¹¹C] PIB, [¹¹C] 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た。

脳梗塞の神経超音波による研究では、t-PA 投与中に超音波検査を施行し得た 6 例中 3 例が経頭蓋超音波で頭蓋内血流が測定可能であった。1 例で中大脳動脈 (MCA) 水平部遠位部閉塞、1 例で右椎骨動脈遠位部閉塞と診断され、t-PA 投与により再開通所見が得られた。側頭骨での観察が不良な 3 例中 1 例でも、MCA 水平部近位部閉塞の再開通所見を同側の内頸動脈で捉えられた。経時的な経頭蓋・頸動脈超音波モニタリングは、ベッドサイドで t-PA 投与による再開通現象を捉えるのに有用と考えられた。

頭蓋内外頸部動脈解離患者における皮膚膠原線維超微形態の検討は、自然軽快することが多いために病理学的アプローチの機会に乏しい頭頸部動脈解離の発症成因を解明する糸口になりうると思われる。更なる症例の蓄積を試みたい。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究の成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る検討したものは極めて少なく貴重な報告である。

ZSH による迷走神経麻痺例では耳介擦過液での PCR 法による VZV DNA 検出が有用である可能性が示唆された。

舌下神経運動ニューロン活動におけるモノカルボン酸輸送の役割の検討において、CHCA は放出確率および保持電流の有意な変化を伴わずに、興奮性シナプス後電流の振幅を減少させた。抑制性シナプス後電流には影響を与えなかった。一方、グルコース除去及び、ミトコンドリアでの ATP 産生を阻害する NaCN の投与では、興奮性シナプス後電流の変化は同様に認めたが、それに加え、ニューロンの脱分極を示す、保持電流の著明な内向きのシフトを認めた。このことから、MCT を介するエネルギーは局所的にシナプスにおいてその活動を維持するために使用されている可能性が示唆された。今後も ALS モデルマウスを使用し、病的な状況における運動神経細胞の分子機構を究明していきたい。

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、および組織学的変化に有意な差はみられなかった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurita A, Murakami M, Takagi S, Matsushima M, Suzuki M. Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and Dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2010; 25(2) : 167-71.
- 2) Kono Y, Itoh Y. Diffusion-weighted imaging of encephalopathy related to idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(6) : 551-3.
- 3) Fukumitsu N, Suzuki M, Fukuda T, Kiyono Y. Multipoint analysis of reduced ¹²⁵I-meta-iodobenzylguanidine uptake and norepinephrine turnover in the hearts of mice with MPTP-induced parkinsonism. *Nucl Med Biol* 2009; 36(6) : 623-9.
- 4) Miyamoto T, Orimo S, Miyamoto M, Hirata K, Adachi T, Hattori R, Suzuki M, Ishii K. Follow-up PET studies in case of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2010; 11(1) : 100-1.
- 5) 大野 敦, 伊東克彦, 大島康男, 太田明雄, 小花光夫, 菊池泰介, 久保田章, 栗田 正, 沢 丞, 調進一郎, 鈴木竜司, 詫摩哲郎, 田中洋一, 津村和夫, 原真純, 半田みち子, 松葉育郎, 南 史朗, 李保敦子, 植木彬夫, 三川武彦, 田中 逸. 川崎市の眼科開業医における糖尿病網膜症の管理状況 1996年と2007年のアンケート結果の比較. *川崎医師会医会誌* 2009; 26 : 61-4.

II. 総 説

- 1) 持尾聡一郎, 仙石錬平, 河野 優, 岡 尚省. 【パーキンソン病 基礎・臨床研究のアップデート】治療上の問題点と対策 非運動症状 自律神経症状 性機能障害. *日臨* 2009; 67 (増刊号4パーキンソン病) : 532-5.
- 2) 岡 尚省. 【Emergency 実戦ガイド】 症候と対応失神. *内科* 2009; 103(6) : 1075-80.
- 3) 岡 尚省. 【パーキンソン病 基礎・臨床研究のアップデート】 検査・診断 自律神経障害とその機能検査法 心血管系. *日臨* 2009; 67 (増刊号4パーキンソン病) : 194-8.
- 4) 鈴木正彦. 神経内科領域 フィルムリーディング 錐体外路系疾患. 第2回関東脳核医学研究会記録集 2009; 23-5.
- 5) 鈴木正彦. パーキンソン病治療の最新の話題 ドパミンアゴニストの気分障害への効果を中心に. *Fronti Parkinson Dis* 2009; 2(3) : 125-131.
- 6) 仙石錬平. 【パーキンソン病 基礎・臨床研究のアップデート】治療上の問題点と対策 非運動症状 その

他 嗅覚障害. *日臨* 2009; 67 (増刊号4パーキンソン病) : 536-9.

III. 学会発表

- 1) 持尾聡一郎, 仙石錬平, 河野 優, 岡 尚省. パーキンソン病の性機能低下に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 2) 岡 尚省, 豊田千純子, 余郷麻希子, 持尾聡一郎. パーキンソン病の起立性低血圧と臨床的諸因子. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 3) 栗田 正, 村上舞子, 高木 聡, 中井 望, 根本昌美, 田嶋尚子. 足部に感覚症状を有さない糖尿病患者における末梢神経障害. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 4) 鈴木正彦, 吉岡雅之, 橋本昌也, 中村舞子, 仙石錬平, 高木 聡, 梅原 淳, 河野 優, 谷口 洋, 松井和隆, 持尾聡一郎. パーキンソン病と多系統萎縮症の嗅覚障害に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 5) Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, Naganawa M, Kimura Y, Sakata M, Oda K, Suzuki M, Kobayashi S, Katayama Y. Aging effect on adenosine A2A receptors in putamen -A 11C-TMSX PET study-. The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Paris, June.
- 6) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Naganawa M, Kimura Y, Hashimoto M, Suzuki M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kim K, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Comparison of putaminal adenosine A2A receptors in de novo Parkinson's disease with in normals -A TMSX PET study-. Society for Neuroscience's 39th Annual Meeting. Chicago, Oct.
- 7) 谷口 洋, 下山 隆, 高木 聡, 日置美香, 河野 優, 持尾聡一郎. 重症筋無力症におけるエドロホニウムを用いた嚥下造影検査の検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 8) Yaguchi H, Sengoku R, Kono Y, Mochio S, Fujishima I. Diagnosis of dysphagia in zoster sine herpette: PCR analysis of VZV DNA in auricular skin exudates. 18th Annual Meeting of Dysphagia Research Society. San Diego, Mar.
- 9) 谷口 洋. 病巣部位による嚥下障害の経過の検討. 第33回日本高次脳機能障害学会学術総会. 札幌, 10月.
- 10) 豊田千純子, 岡 尚省, 余郷麻希子, 持尾聡一郎. パーキンソン病 (PD) の易疲労性に関する研究. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.

- 11) 吉岡雅之, 橋本昌也, 中村舞子, 鈴木正彦, 岡 尚省. パーキンソン病の運動症状と発汗異常の左右差の関連性. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 12) 田村洋平, 植木美乃, Hallett. M. Focal hand dystoniaにおける感覚皮質可塑性の障害. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 13) 河野 優, 梅原 淳, 高木 聡, 仙石鍊平, 谷口 洋, 持尾聰一郎. 進行性核上性麻痺における自律神経障害に関する検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 14) Mitsumura H, Arai A, Ogihara M, Kubota J, Mochio S, Furuhashi H. New probe fixation system for transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis. 14th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Riga, May.
- 15) Mitsumura H, Ogihara M, Kubota J, Mochio S, Furuhashi H. Transcranial targeting sonothrombolysis method navigating by MRI for acute ischemic stroke. 18th European Stroke Conference. Stockholm, May.
- 16) 三村秀毅, 余郷麻希子, 古幡 博, 持尾聰一郎. 頸動脈超音波とMRAによる椎骨動脈低形成の循環動態評価. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 17) 仙石鍊平, 齊藤祐子, 村山繁雄, Vonsattel JP. Brain bankの日米比較. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 18) Takagi S, Kono Y, Kato F. Electrophysiological characterization of synaptic responses to chemical anoxia in different cranial motor nuclei in juvenile rat. Society for Neuroscience's 39th Annual Meeting. Chicago, Oct.
- 19) Omoto S, Ueno M, Yamashita T. Assessment of functional recovery and axonal plasticity in PirB- deficient mice after traumatic brain injury. 13th International Symposium on Neuromuscular Regeneration. Kyoto, Sept.
- 20) 梅原 淳, 徳竹賢一, 河野 優, 谷口 洋, 鈴木正彦, 持尾聰一郎. Boucher-Neuhauser 症候群診断における好中球過分薬の有用性 - 1家系3症例での検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.

IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎. 8. 神経症状と検査異常 A. 症状・所見 運動失調. 富野康日己編著. チャート内科診断学. 東京: 中外医学社, 2009. p.462-3.
- 2) 持尾聰一郎. 4. 進行期の治療. 水野美邦編. パーキンソン病診療 Q&A110. 東京: 中外医学社, 2009. p.234-5.
- 3) 栗田 正. 神経系疾患 認知症性疾患. 齋藤宣彦監修. 今日から実践! 内科確定診断完全マスター. 東京:

メジカルビュー社, 2009. p.44-50.

- 4) 鈴木正彦. 神経系疾患 変性疾患. 齋藤宣彦監修. 今日から実践! 内科確定診断完全マスター. 東京: メジカルビュー社, 2009. p.57-62.
- 5) 仙石鍊平 (翻訳). 第14章 末梢神経疾患 (前半). 村松繁雄監訳. エスクロール基本神経病理学. 東京: 西村書店, 2009. p.297-324.

V. その他

- 1) 豊田千純子, 久保田純一, 余郷麻希子, 岡 尚省. せん妄を呈した左海馬梗塞の61歳男性例. 第189回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 2) 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 鈴木正彦. 潜在性の自律神経障害を認めた家族性 parkinsonism の50歳女性例. 第189回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 3) 平井利明, 田村洋平, 栗田 正. 蝶形骨洞炎があり, 眼窩膿瘍, 脳膿瘍を併発した, 嫌気性菌による細菌性髄膜炎の56歳女性例. 第189回日本神経学会関東地方会. 東京, 6月.
- 4) 下山 隆, 井口保之, 坂井健一郎, 青木淳哉, 岩永健, 渡邊雅男, 高畠 望, 芝崎謙作, 木村和美. TCDでMESを検出した頭蓋内内頸動脈狭窄症の2例. 第28回日本脳神経超音波学会総会. 大阪, 7月.
- 5) 仙石鍊平, 坊野恵子, 三村秀毅, 河野 優, 谷口 洋, 持尾聰一郎, 松島理士, 海渡信義, 高橋幸利. 髄液抗GluRε2抗体陽性で慢性な経過を呈した難治性てんかんの23歳男性例. 第43回日本てんかん学会. 弘前, 10月.

腎臓・高血圧内科

主任教授： 細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学一般
教授： 栗山 哲 (東京都済生会中央病院)	高血圧
教授： 大野 岩男	尿酸代謝・腎臓病学一般・膠原病
教授： 徳留 悟朗 (東急病院)	高血圧
准教授： 川村 哲也	腎臓病学一般、特に、糸球体腎炎の治療
准教授： 宇都宮保典	腎臓病学・高血圧性腎障害
准教授： 山本 裕康	腎臓病学・腎不全・腎移植
講師： 横山啓太郎	腎臓病学・透析療法・副甲状腺疾患
講師： 小倉 誠	腎臓病学・透析療法
講師： 宮崎 陽一	腎臓病学一般・腎発生学
講師： 花岡 一成	腎臓病学・多発性嚢胞腎
講師： 池田 雅人	腎臓病学・透析療法
講師： 長谷川俊男 (神奈川県沙見台病院)	腎不全・透析療法
講師： 早川 洋	腎臓病学・腎不全・水電解質異常
講師： 石川 匡洋 (川口市立医療センター)	腎臓病一般・高血圧

教育・研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1. IgA 腎症における臨床的予後リスク分類の構築

IgA 腎症の腎予後と関連することが明らかである尿蛋白量と腎機能 (GFR) により臨床的重症度分類 (C-Grade) の作成を試みた。その結果、尿蛋白 <0.5g/日の C-Grade I、尿蛋白 ≥0.5g/日かつ GFR ≥60ml/分/1.73m² の C-Grade II、および尿蛋白 ≥0.5g/日かつ GFR <60ml/分/1.73m² の C-Grade III の 3 群に分類された。さらに、本臨床的重症度分類では経過中の末期腎不全に至る危険度 (Odds 比) が重症度の増加に従い有意に高いことが示された。

2. 慢性腎臓病の病態における糸球体(ネフロン)数の意義

個人の糸球体 (ネフロン) 数は生まれつき決定されるものであり、糸球体数が少ないことはこの後、高血圧や慢性腎臓病の発症にも関与していることが示されている。そこで、腎生検標本を用いて、糸球体密度と慢性腎臓病患者の臨床像を比較した。糸球

体密度が低い例では、糸球体は腫大傾向にあり、糸球体密度が高い例と比べ治療抵抗性を示し、長期的な腎予後も不良であった。

3. 誘導可能な糸球体特異的 *Bmp4* あるいは *Noggin* 過剰発現マウスの作成

われわれは、糸球体上皮細胞に発現する TGF- β superfamily の member である BMP4 に注目し、糸球体特異的に BMP4 を過剰発現 (*Nephrin-Bmp4*)、あるいは拮抗阻害する (*Nephrin-Noggin*) トランスジェニックマウスの作成・解析を行い、*Nephrin-Bmp4* では内皮細胞の欠如による糸球体血管係蹄の形成不全が生じ、また *Nephrin-Noggin* ではメサンジウム細胞の欠如により虚脱した血管係蹄が認められる事を明らかとした。現在、Tet-on system を利用した Doxycycline によって誘導可能な糸球体特異的 *Bmp4* あるいは *Noggin* 過剰発現マウスを作成中である。

4. 細胞死誘導マウスによる純粋ヒト由来再生腎臓の作成

我々はこれまで異種胎仔の発生プロセスを用いた特殊培養法によりヒト間葉系幹細胞より尿生成能を獲得した小腎臓を樹立することに施行した。この培養法はホスト細胞の混入が不可避であることが問題であった。そこで、ホスト細胞由来部分の排除を目的に細胞死誘導マウスを作成しこれをホストとして用いた。異種部分は薬物誘導によりアポトーシスを起こし排除されることが確認された。

5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

二次性副甲状腺機能亢進症の患者を対象とした関連因子の探索的検討を行った。L 型 Ca²⁺ チャネルの遺伝子多型を候補遺伝子として見出した。さらに、ヒト副甲状腺の初代培養細胞を用い L 型 Ca²⁺ チャネルの同定と機能解析を行い、細胞外 Ca²⁺ 濃度依存的にこの Ca²⁺ チャネルが機能することを明らかにした。

6. 腹膜透析に関する研究

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

治療抵抗性高血圧に対する ARB (Losartan) + サイアザイド利尿薬 (HCTZ) の併用療法の評価を目標にした大規模前向き介入試験である。2008 年から登録を開始して、2009 年に患者成績回収に入り、第一報と第二報を、内科学会および腎臓学会において発表した。

2. CKD 患者診療における家庭血圧測定に関する awareness (意識) 調査

家庭血圧測定に対する一般医あるいは腎臓専門医の認識について実態調査に焦点をあてた研究である。本研究から家庭血圧の重要性を認識している一般医家の awareness (意識) が明確になった。本研究から、今後多くの医家が家庭血圧を使用した診療に移行していくべき方向性が明らかとなった。

3. 透析患者における RA 系因子と体液量変化の関連性

本研究では、維持透析患者において PRA, PAC, PRC, 血清 K 濃度, 血中アルドステロン濃度, ACTH, などを透析による除水量, 血圧, などと関連付けて検討した。特に、アルドステロンとの関連を見直す良い研究になる。すでに preliminary な結果は得られており、ARB や ACE 阻害薬の RA に対する modulator 作用が示唆されており興味深い。

4. Guyton の圧・利尿曲線に対する各種降圧薬の効果

本態性高血圧の原因の一つに、Na 負荷に対する Guyton の圧・利尿曲線の resetting が指摘されている。ARB や利尿薬がこの resetting をいかに修飾しているかを検討したところ、ARB は食塩感受性に影響を与えて圧・利尿曲線を左方推移させ、利尿薬はさらに食塩感受性を改善しつつ左方推移を助長することが明らかとなった。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1. 塩酸セベラマーは尿酸吸着により維持透析患者の血清尿酸値を低下させる

非吸収性経口リン吸着剤である塩酸セベラマーは高尿酸血症を呈する血液透析患者において有意な血

清尿酸低下作用を示した。また、塩酸セベラマーの血清尿酸低下作用は、投与前血清尿酸値が高いもの程強くみられた。血清尿酸低下機序としては、塩酸セベラマー投与による血清尿酸変化率と血清リン変化率が相関していたこと、および *in vitro* における尿酸の吸着実験においてセベラマーによる尿酸吸着が有意に認められ、セベラマーによる消化管内における尿酸の吸着によることが示唆された。

2. フェノフィブラートの尿酸代謝と URAT1 に及ぼす影響

URAT1 cDNA を遺伝子導入したヒト胎児腎臓由来培養細胞を用いて、フェノフィブラートの URAT1 に対する作用を検討した。フェノフィブラートの代謝産物であるフェノフィブリン酸は *in vitro* において URAT1 による尿酸の細胞内取込を有意に抑制した。この結果、フェノフィブラートの尿酸排泄促進作用は、尿中に排泄されたフェノフィブリン酸が腎臓近位尿細管管腔側に存在する URAT1 を抑制することによることが示唆された。

3. 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と移植腎組織の近位尿細管における URAT1 の発現を免疫染色にて経時的に検討した。生体腎移植後の血清尿酸は腎移植後に低下しその後再上昇を示したが、これには血清尿酸の再上昇群とプラト一群の 2 群が見られた。この両群の差は URAT-1 発現が一因である可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. 腎臓病学に関する研究

1) 腎病理班

臨床研究の面では、われわれは、IgA 腎症における臨床重症度分類を提唱し、さらに、腎生検標本における個人の糸球体 (ネフロン) 数が慢性腎臓病の進行に深く関与していることを世界で初めて報告した。また、腎の発生と再生に関わる分子機構を解明すべく多くの研究成果をえることができた。これらの研究結果は国内をはじめ国際学会で発表し、学会誌にも論文として投稿している。今後、さらなる研究成果を期待し研究を継続している。

2) 代謝班

我々の二次性副甲状腺機能亢進症の研究において、Ca 感受機構に関する新しい機構を明らかに、多くの海外学術雑誌に掲載され、国内外に高い評価を得ている。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る。既に我が国の 20% の腹膜透析患者が血液透析と腹膜透析を併用す

る療法を行っている。その臨床的意義は高く、慈恵発の新しい治療法の世界への情報発信が可能であると料する。

2. 高血圧に関する研究

JOINT 研究は、本学における大規模・前向き・介入・観察研究であり、臨床的意義は大きい。家庭血圧の awareness に関する研究においては、家庭血圧の重要性を認識している一般医家の意識が明確になった。今後、多くの医家が家庭血圧に awareness を持って診療に組入れて行く方向性が明らかとなった。本研究成果はすでに関連学会で発表し、また、学会誌に掲載された。

3. 痛風・尿酸代謝に関する研究

今年度は臨床研究から得られた結果を、基礎的研究を通してその機序を明らかにすることができた。今後とも臨床研究と基礎的研究を組み合わせることでその機序を明らかにしていくことが重要であると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tokudome S, Sano M¹, Shinmura K¹, Matsushashi T¹, Morizane S¹, Moriyama H¹, Tamaki K¹, Hayashida K¹, Nakanishi H¹, Yoshikawa N², Shimizu N², Endo J¹, Katayama T¹, Murata M¹, Yuasa S¹, Kaneda R¹, Tomita K¹, Eguchi N³, Urade Y³ (³Osaka Bio Inst), Asano K¹, Utsunomiya Y, Suzuki T¹, Taguchi R¹, Tanaka H² (²Univ of Tokyo), Fukuda K (¹Keio Univ). Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1477-88.
- 2) Tsuboi N, Kawamura T, Koike K, Okonogi H, Hirano K, Hamaguchi A, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Glomerular density in renal biopsy specimens predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(1): 39-44.
- 3) Suzuki T, Miyazaki Y, Shimizu A, Ito Y, Okonogi H, Ogura M, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Sodium-sensitive variability of the antiproteinuric efficacy of RAS inhibitors in outpatients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2009; 72(4): 274-85.
- 4) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Integration of human mesenchymal stem cells into the Wolffian duct in chicken embryos. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385(3): 330-5.
- 5) Kobayashi H, Tokudome G, Hara Y, Sugano N, Endo S, Suetsugu Y, Kuriyama S, Hosoya T. Insulin resistance is a risk factor for the progression of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2009; 71(6): 643-51.
- 6) Kuriyama S, Sugano N, Ueda H, Otsuka Y, Kanzaki G, Hosoya T. Successful effect of triple blockade of renin angiotensin aldosterone system on massive proteinuria in a patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(6): 663-6.
- 7) Ohkido I, Yokoyama K, Kagami S, Hosoya T. The hypothesis that bone turnover influenced FGF23 secretion. *Kidney Int* 2010; 77(8): 743-5.
- 8) Ohkido I, Yokoyama K, Imura A¹, Utsunomiya Y, Hosoya T, Nabeshima Y¹ (¹Kyoto Univ). Persistent alpha-Klotho (a-Kl) expression in the papathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3): 1007-8.
- 9) Yokoayama K, Mitome J, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Hanaoka K, Yamamoto H, Hosoya T. Prescribing peritoneal dialysis in each patient with uremic toxins as the treatment marker. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12): 3900-1.
- 10) Yokoyama K, Matsuo N, Kimura Y, Maruyama Y, Ohkido I, Hanaoka K, Yamamoto H, Hosoya T. Anxiety for the influenza of the patient with dialysis: choice of the HD/PD combination therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(4): 1360-2.
- 11) Yokoyama K, Matsuba D, Adachi-Akahane S (Toho Univ), Takeyama H, Tabei I, Suzuki A¹, Shibasaki T¹ (¹Kyoritsu Univ), Iida R, Ohkido I, Hosoya T, Suda N. Dihydropyridine- and voltage-sensitive Ca²⁺ entry in human parathyroid cells. *Exp Physiol* 2009; 94(7): 847-55.
- 12) Matsuo N, Yamamoto H, Kobayashi A, Yamamoto I, Mitome J, Maruyama Y, Hayakawa H, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T, Yamaguchi Y. A case of accelerated acute rejection after ABO-compatible living unrelated kidney transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23 (Suppl. 20): 23-6.
- 13) Yokoyama K, Matsuo N, Hosoya T. Dialysis in pandemic influenza. *Arch Intern Med* 2009.11.30. (Comments: Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Arch Intern Med* 2009; 151(7): 437-46)
- 14) Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, Hosoya T. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med*

2010; 49(2) : 89-94.

- 15) 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.
- 16) Kuriyama S, Sugano N, Ueda H, Otsuka Y, Kanzaki G, Hosoya T. Successful effect of triple blockade of renin angiotensin aldosterone system on massive proteinuria in a patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(6) : 663-6.
- 17) 岡部匡裕, 横手伸也, 宇田川崇, 吉村和修, 笠井健司, 細谷龍男. 中性透析液移行前後の腹膜傷害性の検討 ダイアニール N を用いて. *腎と透析* 2009; 66 (別冊腹膜透析 2009) : 280-2.
- 18) 栗山 哲, 大塚泰史, 上田裕之, 神崎 剛, 細谷龍男. 腹膜透析患者の腎性貧血管理における高用量アルブミン- α の有用性. *日透析医学会誌* 2010; 43(3) : 303-8.
- 19) 長谷川俊男, 川口良人, 佐々木洋平, 白井 泉, 岡田秀雄, 小坂直之, 下條正子, 横尾 隆, 山本裕康, 細谷龍男. 【内分泌と腎】 Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) における parathyroid-related protein (PTHrP) による 1 α hydroxylase (1 α OHase) 刺激作用に関する考察. *臨体液* 2009; 36 : 15-8.
- 20) 水口正人, 岡本日出数, 細谷龍男. 脊髄障害者におけるメタボリックシンドロームの診断について. *日脊髄障害医学会誌* 2009; 22(1) : 100-1.
- 21) 岡本日出数, 水口正人, 細谷龍男. 血清シスタチン C は脊髄損傷患者における優れた腎機能マーカーである. *日脊髄障害医学会誌* 2009; 22(1) : 162-3.
- 22) 丸山之雄, 西川 元, 横山啓太郎, 宇都宮保典, 大野岩男, 細谷龍男, 佐久間亨, 尾尻博也, 小池裕人, 鈴木正章, 羽野 寛. 難治性 MRSA 菌血症に感染性心内膜炎を合併した 1 剖検例 (第 690 回 CPC 症例). *慈恵医大誌* 2009; 124(3) : 127-34.
- 23) 寺脇博之, 中尾正嗣, 小倉 誠, 最上拓児, 金網友木子, 山口 裕. 症例による透析患者の画像診断 透析患者に発症した収縮性心外膜炎の 1 剖検例. *臨透析* 2009; 25(10) : 1459-62.
- 24) 中田泰之, 高橋 創, 早川 洋, 大城戸一郎, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. 【内分泌と腎】低 K 血症を伴った特発性副甲状腺機能低下症の 1 症例. *臨体液* 2009; 36 : 9-13.
- 25) 栗山 哲, 上田裕之, 菅野直希, 大塚泰史, 田尻 進, 星野 優, 谷山大輔, 湯田さや子, 貞広威太郎, 加藤尚彦, 細谷龍男. 顆粒リンパ球増多症を合併した長期透析患者の一例. *日透析医学会誌* 2009; 42(7) : 521-8.

II. 総 説

- 1) Terawaki H. Home blood pressure monitoring, even by the elderly, may save a kidney. *Hypertens Res* 2009; 32(12) : 1055.
- 2) Yokoo T, Kawamura T. Xenobiotic kidney organogenesis: a new avenue for renal transplantation. *J Nephrol* 2009; 22(3) : 312-7.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. 【代謝性疾患の病態と治療】高尿酸血症. *医と薬学* 2010; 63(1) : 5-11.
- 4) 大野岩男, 細谷龍男. 【高血圧 (第 4 版) 日本における最新の研究動向】臨床編合併症を伴った高血圧の治療 高尿酸血症. *日臨* 2009; 67 (増刊号 7 高血圧 (下)) : 431-6.
- 5) 宇都宮保典, 細谷龍男. 【肥満と生活習慣病のかかわりを探る】肥満を基盤とした CKD の治療戦略を探る. *Life Style Med* 2009; 3(4) : 319-26.
- 6) 山本裕康, 細谷龍男. 【感染症 予防と治療の実際】透析患者の感染症対策とは? 透析患者に起こりやすい感染症とその対策について教えてください. *肥満と糖尿病* 2009; 8(4) : 524-5.

III. 学会発表

- 1) Yokoo T, Matsunari H, Nagashima H, Iwai S, Matsumoto K, Fukui A, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. Kidney regeneration from mesenchymal stem cells using xeno-metanephros as a biocompetent scaffold. *World Congress of Nephrology 2009*. Milan, May.
- 2) 寺脇博之, 松山幸枝, 恵良聖一, 細谷龍男. (シンポジウム 11: 透析の病態における酸化ストレスの意義) アルブミン酸化還元比を指標として評価した腎不全の病態. 第 54 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
- 3) 川村哲也, 石井健夫, 坪井伸夫, 平野景太, 小此木英男, 宮崎陽一, 宇都宮保典, 細谷龍男. Remission/Regression を呈した糖尿病性腎症の臨床病理学的特徴に関する検討. 第 52 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6 月.
- 4) 宇都宮保典, 細谷龍男. (ワークショップ) メタボリックシンドロームと RAAS: その病態から考える治療戦略. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 10 月.
- 5) 菅野直希, 林 晃一¹⁾, 脇野 修¹⁾(¹慶應義塾大学), 高根絃希, 末次靖子, 吉澤威勇, 原洋一郎, 徳留悟朗, 栗山 哲, 細谷龍男. T 型カルシウムチャンネル抑制薬の臓器保護作用と Rho-kinase 抑制. 第 31 回日本高血圧学会総会. 札幌, 10 月.
- 6) 松本 啓, 横尾 隆, 福井 亮, 川村哲也, 小林英司, 大橋十也, 細谷龍男. ラット後腎移植モデルによる至適移植部位の検討. 第 52 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6 月.

- 7) 寺脇博之, 中尾正嗣, 吉村和修, 長谷川俊男, 小倉誠, 細谷龍男. (特別企画: 疼痛緩和対策の試み) X線透視下腕神経叢ブロック. 第15回日本バスキュラーアクセスインターベンション治療研究会. 東京, 3月.
- 8) 菅野直希, 栗山 哲, 大塚泰史, 原洋一郎, 遠藤 聡, 吉澤威勇, 末次靖子, 高根紘希, 高橋康人, 近藤 誠, 林 文宏, 石川匡洋, 徳留悟朗, 細谷龍男. 慢性腎臓病 (CKD) 患者診療における家庭血圧測定に関する実態調査. 第32回日本高血圧学会総会. 大津, 10月.
- 9) 松尾七重, 丸山之雄, 柳沼樹宏, 飯田里菜子, 大城戸一郎, 寺脇博之, 高橋 創, 早川 洋, 花岡一成, 小倉 誠, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. HD⁺PD併用療法の予後の検討. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 東京, 6月.
- 10) 小池健太郎, 坪井伸夫, 宇都宮保典, 川村哲也, 細谷龍男. 微小変化型ネフローゼ/巣状分節状糸球体硬化症における糸球体サイズ・密度の意義に関する検討. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 11) 山口雄一郎, 西川 元, 上竹大二郎, 疋田美穂, 岡部英明, 市田公美, 大野岩男, 各務志野, 津久井一平, 細谷龍男. 航空機乗員での血清尿酸値と生活習慣病構成因子の経時的変化. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 12) 三留 淳, 山本裕康, 坪井伸夫, 柳沼樹宏, 松尾七重, 丹野有道, 早川 洋, 細谷龍男. 移植腎糸球体密度・容積と有効腎血漿流量との関連. 第43回日本臨床腎移植学会. 高知, 1月.
- 13) 高根紘希, 寺脇博之, 宮川 愛, 中尾正嗣, 濱口明彦, 小倉 誠, 細谷龍男. Cronkhite-Canada 症候群に合併した膜性腎症の1例. 第39回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 10月.
- 14) 吉澤威勇, 菅野直希, 高根紘希, 末次靖子, 遠藤 聡, 原洋一郎, 徳留悟朗, 栗山 哲, 細谷龍男. インスリン抵抗性は非糖尿病性CKDの腎機能低下のリスクファクターである. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 15) 丸山之雄, 横山啓太郎, 山本裕康, 中山昌明, 細谷龍男. 慢性腎臓病の鉄代謝におけるヘプシジンと酸化ストレスの関連性の検討. 第52回日本腎臓学会学術集会. 横浜, 6月.
- 16) 花岡一成, 丸山之雄, 倉重眞大, 小坂直之, 長谷川俊男, 白井 泉, 小池健太郎, 川口良人, 細谷龍男. 多発性嚢胞腎における「日本人のGFR推定式」と「シスタチンC」を用いたeGFRの相関についての検討. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 17) 末次靖子, 徳留悟朗, 菅野直希, 原洋一郎, 高根紘希, 吉澤威勇, 遠藤 聡, 近藤 誠, 石川匡洋, 栗山哲, 川村哲也, 細谷龍男. IgA腎症における加重型妊娠高血圧腎症の高血圧発症予測因子の検討. 第31回日本高血圧学会総会. 札幌, 10月.
- 18) Yamamoto H, Mitome J, Maruyama Y, Yaginuma T, Yamamoto I, Matsuo N, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Yokoyama K, Hosoya T. Standard kidney transplant operation promotes allograft hyper filtration. World Congress of Nephrology 2009. Milan, May.
- 19) Ichida K, Matsuo H, Shinomiya N, Hosoya T. Frequency of single nucleotide polymorphisms in ABCG2 gene in Japanese hyperuricemic patients. European Human Genetics Conference 2009. Vienna, May.
- 20) 平野景太, 宇都宮保典, 田中 舞, 坪井伸夫, 宮崎陽一, 小倉 誠, 川村哲也, 細谷龍男. IgA腎症におけるPozzi式ステロイドパルス療法 (Pozzi療法) と扁桃併用療法の有効性に関する後ろ向き研究. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 21) Yokoo T, Matsumoto K, Nagashima H¹⁾, Matsunari H¹⁾ (¹Meiji Univ), Iwai S (Kitasato Univ), Hosoya T, Kobayashi E (Jichi Medical Univ). Creation of EPO producing tissue using Xeno-metanephros as a bio-competent scaffold in a bigger animal model for the clinical application. American Society of Nephrology Renal Week 2009. San Diego, Oct.
- 22) 長谷川俊男, 川口良人, 小坂直之, 佐々木洋平, 白井 泉, 岡田秀雄, 細谷龍男. 血清シスタチンCによる腹膜透析患者の残腎機能評価. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 23) 丹野有道, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. 腹膜透析用皮下埋没型アクセスの開発. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 24) 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, 大野岩男, 細谷龍男. 生体腎移植前後における尿酸動態の変化 第2報. 第42回日本痛風・核酸代謝学会. 大阪, 2月.
- 25) 三留 淳, 山本裕康, 柳沼樹宏, 松尾七重, 丸山之雄, 丹野有道, 大城戸一郎, 早川 洋, 横山啓太郎, 細谷龍男. 移植腎における有効腎血漿流量と濾過率の経時的変化に関する検討. 第52回日本腎臓学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 26) Yokoyama K, Ohkido I, Ito I¹⁾, Murayama A¹⁾, Yanagisawa J¹⁾ (¹Tsukuba Univ), Hosoya T. Vitamin D analogues with TGF- β signal inhibition property ameliorates renal fibrotic lesions in UUO mice. The 42nd Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Oct.
- 27) Tanno Y, Yamamoto H, Yaginuma T, Mitome J, Matsuo N, Ohkido I, Hayakawa H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Hosoya T. PD patients are over hydrated state even if it seems euhydration status clinical

cally: Evidence from before and after kidney transplantation. The 4th Asian Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Beijing, Oct.

- 28) Takahashi H, Hayakawa H, Yoshimura K, I Ohkido, Utsunomiya Y, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T. Calcineurin inhibitor (FK506) reduces the enhanced expression of renal tubular Na^+/K^+ -ATPase in db/db mouse. The 42nd Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Oct.
- 29) Yokoo T, Nagashima H¹⁾, Matsunari H¹⁾ (Meiji Univ), Iwai S (Kitasato Univ), Hosoya T, Kobayashi E (Jichi Medical Univ). Xeno-metanephros as a biocompetent scaffold for kidney regeneration. IPITA-IXA 2009 (Annual congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association and the International Xenotransplantation Association). Venice, Oct.
- 30) Matsuo N, Maruyama Y, Iida R, Yoshida H, Terawaki H, Hanaoka K, Ogura M, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T. Combined therapy of peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD) improves renal anemia and is associated with good survival. The 4th Asian Chapter Meeting International Society for Peritoneal Dialysis. Beijing, Oct.

IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Fukui A, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney development and regeneration. In: Singh SR, Mishra PK, Hou SX eds. Stem Cell: Organogenesis and Cancer. India: Research Signpost Press, 2009. p.57-76.
- 2) 大野岩男, 細谷龍男. 4. 合併症を有する高血圧の特徴と治療 ②合併症を有する場合 4. 痛風・高尿酸血症を有する高血圧. 浦信行編. 高血圧治療薬ハンドブック. 東京: 羊土社, 2009. p.211-4.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. II. 各論 7. 全身性疾患による腎障害 E. 痛風腎. 富野康日己編著. エキスパートのための腎臓内科学. 東京: 中外医学社, 2009. p.244-7.
- 4) 大城戸一郎. II. 疾患と薬物 第11章: 腎臓・泌尿生殖器疾患 6. 尿管障害. 市田公美, 細山田真編. 薬学生のための新臨床医学. 東京: 廣川書店, 2009. p.579-81.
- 5) 細谷龍男. 水・電解質異常 6. 尿酸代謝異常. 小川聡総編集. 内科学書 Vol.3: 循環器疾患 腎・尿路疾患. 改訂第7版. 東京: 中山書店, 2009. p.390-1.
- 6) 細谷龍男. II. 疾患編 6. 腎疾患 紫斑病性腎炎 (小児, 成人). 金澤一郎, 永井良三総編集. 今日の診断指針. 第6版. 東京: 医学書院, 2010. p.1063-5.

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ーゼ活性の研究、また関節リウマチ患者に対する関節エコーと血清データの相関に関する研究においては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。関節リウマチ動物モデルにおける血管新生抑制療法については、その有用性をすでに確認している。これら成果の一部は日本リウマチ学会総会および炎症・再生学会等に採択され、学会発表した。またさらにこのことを論文化し、マウス関節炎モデルに対するエンドスタチン投与の効果の報告は海外欧文誌に掲載された。現在、これらの系を進展させ更なる解析を進めている。

当内科はまだ歴史が浅く、スタッフも少ないがゆえの困難もあるが、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurosaka D, Noda K, Yoshida K, Furuya K, Ukichi T, Takahashi E, Yanagimachi M, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Elevation of Bombina variegata peptide 8 in mice with collagen-induced arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 45.
- 2) Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Takahashi E, Ukichi T, Noda K, Yanagimachi M, Furuya K, Fukuda K, Yamada A. Correlation between synovial blood flow signals and serum vascular endothelial growth factor levels in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009; 19(2): 187-91.
- 3) 高橋英吾, 黒坂大太郎, 吉田 健, 柳町麻衣美, 金月 勇, 山田昭夫. エタネルセプト使用中に修飾麻疹を発症した関節リウマチの1例. *日臨免疫誌* 2010; 33(1): 37-41.
- 4) 安田千穂. コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスにおける関節局所での骨髄由来血管内皮細胞の検討. *慈恵医大誌* 2009; 124(5): 191-200.

II. 総 説

- 1) 黒坂大太郎. 【患者さんの背景・病態で考える 薬の選び方・使い方のエッセンス. 免疫 全身性エリテマトーデス. 治療 2009; 91 (4月増刊): 1171-4.

III. 学会発表

- 1) Hirai K, Kurosaka D, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Kingetsu I, Fukuda K, Yamada A. Relationship between synovial blood flow signal and angiogenesis factors in patients with rheumatoid arthritis by power doppler ultrasonography. The 73rd Annual Meeting of the American College of Rheumatology and the 44th Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals. Philadelphia, Oct.
- 2) Yoshida K, Yanagimachi M, Takahashi E, Hirai K, Noda K, Furuya K, Ukichi T, Kingetsu I, Kurosaka D, Yamada A. The microvasculature in the vicinity of the fascia as the primary target in myopathy of dermatomyositis: Detection of fasciitis and analysis of the progress style of inflammation by en bloc biopsy and magnetic resonance imaging. The 73rd Annual Meeting of the American College of Rheumatology and the 44th Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals. Philadelphia, Oct.
- 3) 高橋英吾, 柳町麻衣美, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. エタネルセプト使用中に修飾麻疹を発症した関節リウマチの1例. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 4) 野田健太郎, 黒坂大太郎, 吉田 健, 古谷和裕, 浮地太郎, 高橋英吾, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎におけるBv8の発現の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 5) 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2報). 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 6) 吉田 健, 柳町麻衣美, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 多発性筋炎・皮膚筋炎皮膚筋炎におけるen bloc biopsyによる筋膜下血管周囲炎の検出. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 7) 平井健一郎, 黒坂大太郎, 西岡真樹子, 吉田 健, 宮本幸夫, 福田国彦, 山田昭夫. 関節リウマチ患者における滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関係. 第126回成医会総会. 東京, 11月.

8) 柳町麻衣美, 吉田 健, 金月 勇, 野田健太郎, 古谷和裕, 平井健一郎, 高橋英吾, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 成人 Still 病におけるリンパ球テロメラーゼ活性の動向について. 第 37 回日本臨床免疫学会. 東京, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 山田昭夫. 14. 膠原病および類縁疾患 再発性多発軟骨炎. 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. 2010 年度版. 東京: 医学書院, 2010. p.696.
- 2) 山田昭夫. 9. アレルギー・膠原病系症状と検査異常 A. 症状・所見 10. おどろ膜炎. 富野康日己編著. チャート内科診断学. 東京: 中外医学社, 2009. p.530-1.

V. その他

- 1) 高橋英吾, 権田浩也, 西條広起, 島田淳一, 藤原佑樹, 高橋一彰, 田村久美, 平井健一郎, 浮地太郎, 野田健太郎, 古谷和裕, 柳町麻衣美, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫, 羽野 寛, 中山順今. 難治性気胸を合併した皮膚筋炎の 1 例 (第 694 回 CPC 症例). 慈恵医大誌 2009; 124(4): 159-67.
- 2) 山田昭夫, 竹内 勤, 日高雄二, 金 強中, 田村直人, 金月 勇, 西沢哲郎, 岡田正人, 乳原善文, 鏑木淳一. 明日から実践できる生物学的製剤治療最前線生物学的製剤の使い方. Pharma Med 2009; 27(7): 63-8.
- 3) 黒坂大太郎, 坂本光男, 山田 尚. 【不明熱の臨床】実地医家における不明熱の現状. 成人病と生活習慣病 2009; 39(11): 1155-62.

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
講 師: 小川 崇之	循環器学
講 師: 八木 秀憲	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 2007; 369: 1431-39) 当研究のサブ解析を行なった。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 - であり当施設も本試験に参加した。先日結果が本年の日本循環器学会総会で発表された。

- 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。また冠攣縮は, 特に日本人では虚血性心臓病の成因に重要であり, 臨床的見地から積極的な冠攣縮の誘発試験を施行し, さらに全国規模の臨床研究に参加し新たなエビデンス作成に寄与している。今後は多施設合同の臨床研究だけでなく, 糖尿病内科と合同で ACS 患者の 24 時間血糖測に関する臨床研究を開始する予定である。

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を行い日本循環器学会総会で発表を行った。

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。また臨床研究ではアブレーション後の心房細動再発例の特徴に関する研究や, 新しいマッピングシステムの有用性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。

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

2. 循環器内分泌学に関する研究

近年, 心血管病における薬物療法及びインターベンション技術の開発はエビデンスの蓄積を元に見出し進歩を遂げている。しかしながら, いかなる最先端薬物療法や血行再建術をもってしても改善しない難治性心不全は未だ存在し, 特に糖尿病含めた糖代謝異常の合併は高い死亡率の大きな原因の一つとなっている。一方で心不全の病態生理学的知見として, インスリン抵抗性がその根幹を成すことが最近指摘されつつある。

心不全が発症すると種々の神経体液性因子が活性化される。Renin-Angiotensin-Aldosterone 系 (RAAS) もその代表であり, 末梢血管抵抗を上昇させ, 体液中の Na を貯蓄させる。これは心拍出量低下による重要臓器への血流維持のための代償機転とも捉えられる。一方, 心筋細胞は危機的な状態に陥ると, エネルギー供給源を脂肪酸代謝から, より酸素利用率の高い糖代謝に変更することで自らを保護する。Insulin signal はその中心的役割を担っている。こうした RAAS や insulin signal の活性化はいわば, 危機的な状態にある生体の防御反応的機構とも捉えられる。我々は RAAS と insulin signal の懸け橋としての aldosterone の存在に注目している。糖代謝におけるアルドステロンの位置づけが最近注目されてきており, 我々もアルドステロンが糖代謝に深く影響を与えている可能性を見出した。現在, 心筋におけるアルドステロンのエネルギー代謝, 特に糖代謝に与える影響を insulin signal との関わりを中心に, 生理および病態生理学的に検討を進めている。一方で, 心臓組織 aldosterone の合成面に関しても,

心筋の糖代謝が深く関わっている可能性があることを見出しつつある。

以上のような概念を念頭に、二人の大学院生（藤崎雅美医師，吉野拓哉医師）を中心に主に培養心筋細胞を用いた *in vitro* 実験にて検討を行っている。また、これまで当科の主軸の一つとして数々の data を産出してきた Langendorff 摘出心灌流実験も最新式の装置にリニューアルし、心臓における aldosterone を含めた steroid hormone の直接的生理作用を whole heart にて function を含め、追究している。一部の data についてはすでに、アメリカ心臓病学会を含めた国内外の各種学会、研究会にて報告している。さらに、本学小児科や糖尿病・内分泌内科、横浜労災病院など学内外を問わず幅広い collaboration を行い、内分泌臓器としての心臓を包括的に捉えることで、心不全の病態生理の真髄に迫る研究を展開している。

3. 心筋細胞生理に関する研究

心筋興奮収縮連関と病態との関連につき引き続き検討を行っている。細胞生理及び小児科との学内共同研究に加えて、九州大学医学部等との学外共同研究も行っている。心室筋筋小胞体機能調節に関する研究では、交感神経 β 受容体刺激時の筋小胞体 Ca チャネル (RyR) からの Ca リーク調節につき更に検討を加え、論文発表した (Morimoto et al, BBRC 2009; 390: 87-92)。引き続き、Ca/カルモデュリンキナーゼ II (CaMK II) 依存性の RyR リン酸化による調節機序につき検討を行っている。心室筋 L 型 Ca チャネル調節系に関する研究では、エンドセリン-1 による Ca 電流増大効果について、更に詳細な細胞内情報伝達機構について明らかにし、こちらも論文発表した (Komukai et al, AJP 2010)。交感神経 β 受容体刺激と $\alpha 1$ 受容体刺激のクロストークによる L 型 Ca 電流の修飾についても検討中である。家族性拡張型心筋症のモデルマウスを用いた研究では、細胞内 Ca 動態機構が大きく修飾されており、これが拡張型心筋症の発症に重要な役割を果たしていることが明らかになった。一方で、アンジオテンシンタイプ 1 受容体拮抗薬であるカンデサルタン投与により、拡張型心筋症マウスの予後が著明に改善することも明らかとなったが、このメカニズムとして、細胞内 Ca 動態異常は改善しておらず、心筋組織の線維化抑制及び細胞膜電流系異常の改善が重要な役割を果たしていることが示された。

III. 教 育

1. 講義

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

2. 実習

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

「点検・評価」

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。臨床面では、冠動脈インターベンションは症例数も増加し、教育体制もさらに充実してきた。学会・研究会活動を通じてさらなる治療の向上を計っている。不整脈グループでは心房細動根治術 (肺静脈隔離アブレーション) 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。心臓 CT, MRI, 心エコーに関する研究班も、各々のデータを集積しその臨床研究の成果を各学会で報告した。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。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評価された年であった。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。さらに、2010 年度秋より 2 室の本院の心臓カテーテル室が稼働予定であり、すべてのカテーテル手技についての情報管理を行う新たなネットワークを構築し、さらなるデータ収集の効率化が可能となる予定である。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Usuku H¹⁾, Nakayama M¹⁾, Sumida H¹⁾, Yama-

- muro M¹, Izumiya Y¹, Suzuki S¹, Kusuhara K¹, Ueno H¹, Sugiyama S¹, Yoshimura M, Ogawa H¹ (¹Kumamoto University). Pump failure death and sudden cardiac death in patients with cardiac dysfunction: A search for prognostic predictive factors—A long-term follow-up study. *J Cardiol* 2010; 55(1) : 55-64.
- 2) 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* 2010; 138(2) : 174-81.
- 3) Tokyo CCU Network Scientific Committee. Latest management and outcomes of major pulmonary embolism in the cardiovascular disease early transport system: Tokyo CCU Network. *Circ J* 2010; 74(2) : 289-93.
- 4) Suzuki H, Geshi E, Nanjyo S, Nakano H, Yamazaki J, Sato N, Tanaka K, Takano T, Yagi H, Shibata T, Mochizuki S, Katagiri T. Inhibitory effect of valsartan against progression of left ventricular dysfunction after myocardial infarction: T-VENTURE study. *Circ J* 2009; 73(5) : 918-24.
- 5) Sadanaga T (Yatsushiro General Hospital), Yoshimura M, Sakamoto T (Saiseikai Kumamoto Hospital Cardiovascular Center), Sumida H¹, Ogawa H¹ (¹Kumamoto University). Enalapril-induced cough is associated with non-severe heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 135(2) : 275-6.
- 6) Noda K¹, Zhang J¹, Fukuhara S¹, Kunimoto S¹, Yoshimura M, Mochizuki N¹ (¹National Cardiovascular Center Research Institute). Vascular endothelial-cadherin stabilizes at cell-cell junctions by anchoring to circumferential actin bundles through alpha- and beta-catenins in cyclic AMP-Epac-Rap1 signal-activated endothelial cells. *Mol Biol Cell* 2010; 21(4) : 584-96.
- 7) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Hoshina T, Kusakari Y, Komukai K, Sasaki H, Hongo K, Kurihara S. Protein kinase A-dependent phosphorylation of ryanodine receptors increases Ca⁽²⁺⁾ leak in mouse heart. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(1) : 87-92.
- 8) Miyanaga S, Yamane T, Date T, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S, Yoshimura M. Impact of pulmonary vein isolation on the autonomic modulation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses. *Europace* 2009; 11(5) : 576-81.
- 9) Matsuo S, Yamane T, Yamashita S, Tokuda M, Yoshida H, Date T, Yoshimura M. Is the isolation of the pulmonary vein completed? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(11) : 1292-3.
- 10) Matsuo S, Yamane T, Tokuda M, Date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Hama Y, Nakane T, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Taniguchi I, Yoshimura M. Prospective randomized comparison of a steerable versus a non-steerable sheath for typical atrial flutter ablation. *Europace* 2010; 12(3) : 402-9.
- 11) Kubota T, Ishikawa T, Nakano Y, Endo A, Nakata K, Suzuki T, Murakami A, Sakamoto H, Hasuda T, Imai K, Mochizuki S, Yoshimura M, Mutoh M. Comparison of the efficacy of large (≥ 3.5 mm) sirolimus-eluting and bare-metal stents for de novo lesions without using the bifurcation 2-stent technique: A retrospective, lesion-based study. *Jikeikai Med J* 2009; 56(1) : 1-10.
- 12) Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Shimizu I, Yoshimura M, Aburatani H, Komuro I. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure. *J Exp Med* 2009; 206(7) : 1565-74.
- 13) Kawai M, Hongo K, Komukai K, Morimoto S, Nagai M, Seki S, Taniguchi I, Mochizuki S, Yoshimura M. Telmisartan predominantly suppresses cardiac fibrosis, rather than hypertrophy, in renovascular hypertensive rats. *Hypertens Res* 2009; 32(7) : 604-10.
- 14) Jais P, Matsuo S, Knecht S, Weerasooriya R, Hocini M, Sacher F, Wright M, Nault I, Lellouche N, Klein G, Clementy J, Haissaguerre M. A deductive mapping strategy for atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: importance of localized reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(5) : 480-91.
- 15) Ito K, Ogawa T, Yoshimura M. Severe coronary spasm occasionally detected by coronary computed tomography. *Eur Heart J* 2009; 30(22) : 2768.
- 16) Ishikawa T, Nakano Y, Endo A, Kubota T, Suzuki T, Nakata K, Miyamoto T, Murakami M, Sakamoto H, Imai K, Mochizuki S, Yoshimura M, Mutoh M. Significantly lower incidence of early definite stent thrombosis of drug-eluting stents after unrestricted use in Japan using ticlopidine compared to western countries using clopidogrel: A retrospective comparison with western mega-studies. *J Cardiol* 2009; 54(2) : 238-44.

- 17) Ikewaki K, Terao Y, Ozasa H, Nakada Y, Tohyama J, Inoue Y, Yoshimura M. Effects of atorvastatin on nuclear magnetic resonance-defined lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(1): 51-6.
- 18) Date T, Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki Y, Aizawa T, Yamane T, Aramaki Y, Komukai K, Taniguchi I, Yoshimura M. Infiltration of macrophages through the atrial endocardium of inflammation-induced rats: Contribution of fractalkine. *Circ J*; 2009; 73(5): 932-7.
- 19) Yamashita T¹⁾, Sekiguchi A¹⁾, Iwasaki YK¹⁾, Date T, Sagara K¹⁾, Tanabe H¹⁾, Suma H¹⁾, Sawada H¹⁾, Aizawa T¹⁾ (¹The Cardiovascular Institute). Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ J* 2010; 74(2): 262-70.
- 20) 上原良樹, 松坂 憲, 銭谷 大, 富永光敏, 井上康憲, 宮田秀一, 中江佐八郎, 東 吉志, 蓮田聡雄, 清水光行, 吉村道博. 卵巣癌に合併した深部静脈血栓症の治療に難渋した1例. *Ther Res* 2009; 30(5): 707-10.
- 21) 伊藤敬一, 松尾征一郎, 徳田道史, 八木秀憲, 濱田智子, 春木孝一郎, 佐藤信孝, 南井孝介, 日置美香, 青山尚文, 本郷賢一, 吉村道博. 急性心筋炎と無顆粒球症を合併し, 死後病理解剖にて胸腺腫が見つかった1例. *心臓* 2010; 42(2): 182-8.
- 22) 阿南郁子, 佐久間亨. 冠動脈疾患診断・治療の最前線【マルチモダリティ画像診断の最前線】(Part 4) 新世代 MDCT に期待できること Dual-source CT. *Rad Fan* 2009; 7(10): 20-2.
- 23) 山本 剛, 田辺康宏, 八木秀憲, 尾林 徹, 長尾 建, 佐藤直樹, 高山守正. 東京都における急性肺塞栓症の現況 東京都 CCU ネットワーク患者集積データよりの解析結果. *ICU と CCU* 2009; 33(11): 863-5.
- 24) 佐久間亨, 阿南郁子, 福田国彦, 小川和男, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 川井 真, 谷口郁夫, 吉村道博. 5年の経過で病変部に動脈硬化性狭窄を来した冠攣縮性狭心症の1例. *日独医報* 2009; 54 (3-4): 399.

II. 総 説

- 1) 名越智古, 吉村道博. 【アルドステロンの新しい考え方】心不全と選択的アルドステロン拮抗薬. 成人病と生活習慣病 2008; 38(12): 1379-85.
- 2) 本郷賢一, 吉村道博. 【カルシウム拮抗薬】カルシウム拮抗薬の心保護作用. *Clin Calcium* 2009; 20(1): 89-93.
- 3) 川井 真, 吉村道博. 【バイオマーカー, 遺伝子多

型の循環器疾患への応用】バイオマーカーを指標とした心不全治療. *分子心血管病* 2009; 10(6): 39-45.

- 4) 川井 真, 吉村道博. 【高血圧診療 新ガイドラインでどう変わる】各種降圧薬の現況 利尿薬. *総合臨* 2010; 59(1): 48-53.
- 5) 小武海公明, 吉村道博. 【循環器用薬の最新の考え方を知る】ACE阻害薬. *循環器* 2009; 66(1): 24-31.
- 6) 小武海公明, 吉村道博. 【高血圧(第4版) 日本における最新の研究動向】臨床編治療に関する最新知見 薬物療法 種類別にみた降圧薬の特性と使い方(有用性・安全性) 選択的抗アルドステロン薬. *日臨* 2009. 67(増刊号7 高血圧(下)): 359-62.
- 7) 吉村道博. 【高血圧(第4版) 日本における最新の研究動向】基礎編遺伝子研究 原因候補遺伝子 血管内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子. *日臨* 2009; 67(増刊号6 高血圧(上)): 414-8.
- 8) 吉村道博. 心不全の治療(薬物療法と非薬物療法) カルベリチド・ネシリチド. *心臓* 2010; 42(1): 123-4.
- 9) 安澤龍宏, 吉村道博. 【心不全2009】RAA系の役割. *総合臨*. 2009; 58(4): 569-73.

III. 学会発表

- 1) Komukai K, O-Uchi J, Hongo K, Kawai M, Morimoto S, Yoshimura M, Kurihara S. Endothelin-1 increases L-type Ca current of rat ventricular myocytes via an activation of protein kinase C and Ca/calmodulin dependent protein kinase II. American Heart Association Scientific Sessions 2009. Orlando, Nov. [Circulation 2009; 120 (18 Suppl.): S830]
- 2) Anzawa R, Seki S, Taniguchi I, Feuvray D, Yoshimura M. The causative role of Na⁺/H⁺ exchanger for impaired post-ischemic cardiac function and exacerbation of cytoplasmic Ca²⁺ overload during ischemia-reperfusion in hearts from diabetic db/db mice. American Heart Association Scientific Sessions 2009. Orlando, Nov. [Circulation 2009; 120 (18 Suppl.): S458-9]
- 3) Nagoshi T, Date T, Fujisaki M, Sekiyama H, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Non-genomic and protective effects of aldosterone on cardiomyocytes through a transient activation of insulin signaling. American Heart Association Scientific Sessions 2009. Orlando, Nov. [Circulation 2009; 120 (18 Suppl.): S695]
- 4) Yamane T, Date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Tokuda M, Aramaki Y, Matsuo S, Sugimoto K, Yoshimura M. Small airway closure causes hypoxemia in inferior pulmonary veins in obese subjects

- under physiological breathing. American Heart Association Scientific Sessions 2009. Orlando, Nov. [Circulation 2009 ; 120 (18 Suppl.) : S401]
- 5) Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. Dormant pulmonary vein conduction induced by adenosine in patients with atrial fibrillation underwent PV isolation. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 243-4]
 - 6) Ito K, Date T, Matsuo S, Nojiri A, Kawai M, Yamashita S, Tokuda M, Anan I, Hioki M, Narui R, Yamane T, Yoshimura M. What body size-related factor most influences the left atrial size? The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 247]
 - 7) Ito K, Kawai M, Sekiyama H, Anan I, Nakane T, Matsuo S, Date T, Yamane T, Yoshimura M. Clinical factors against amelioration of acute heart failure: Contribution of renal dysfunction and obesity. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 442]
 - 8) Komukai K, O-Uchi J, Hongo K, Kawai M, Morimoto S, Yoshimura M, Kurihara S. Factors modulating the effect of endothelin-1 on L-type Ca current. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 742]
 - 9) Kawai M, Nojiri A, Ito K, Nakane T, Morimoto S, Sakamoto H, Date T, Ogawa T, Komukai K, Yagi H, Yamane Y, Hongo K, Taniguchi I, Yoshimura M. A large area of fossa ovalis is the warning risk of the patency of foramen ovale. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 256]
 - 10) Miyazaki H, Miyanaga S, Shibayama K, Tokuda M, Sato N, Kudo T, Takizawa S, Onoda S, Yamane T, Yoshimura M. Efficacy of alternative site pacing from right ventricular mid-septum: Results of a cohort study. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 239]
 - 11) Ogawa T, Sekiyama H, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Komukai K, Yoshimura M. Hemodialysis and HbA1c have a powerful predictive relevance of restenosis after sirolimus-eluting stent (SES) implantation. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 672]
 - 12) Nagoshi T, Date T, Fujisaki M, Sekiyama H, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Aldosterone dynamically regulates insulin signaling and exerts cardioprotective effects via non-genomic manner. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 476]
 - 13) Nakane T, Kawai M, Komukai K, Ito K, Tokuda M, Yamashita S, Kayama Y, Matsuo S, Yoshida H, Minai K, Date T, Yagi H, Yoshimura M. Relationship between BNP and pulmonary congestion due to heart failure: Paradoxical contributions of clinical factors. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 779]
 - 14) Narui R, Matsuo S, Yamane T, Hioki M, Ito K, Yamashita S, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Date T, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. Power of multi-detector computed tomography to detect atrial thrombus in atrial fibrillation patients. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 588]
 - 15) Date T, Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki Y, Aizawa T, Yamashita S, Tanabe H, Suma H, Yamane T, Yoshimura M. Chronic inflammation in the fibrillated atria; A novel therapeutic target for the progression of atrial myocardial injury. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 30]
 - 16) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Narui R, Ito K, Hioki M, Yamashita S, Aramaki Y, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Termination of persistent atrial fibrillation during complex fragmented atrial electrogram ablation is associated with completion of pulmonary vein isolation. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010 ; 74 (Suppl. I) : 681]
 - 17) Yamashita S, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Hioki M, Narui R, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Clinical factors associated with the early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ

J 2010; 74 (Suppl. I) : 714]

- 18) Kubota T, Ishikawa T, Miyamoto T, Zenitani D, Nakata K, Murakami A, Nakano Y, Suzuki T, Morimoto T, Kasiwagi Y, Endo A, Imai K, Muoh M. Clinical and angiographic outcomes after T-stenting with sirolimus-eluting stent to de novo bifurcation of unprotected left main coronary artery. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010; 74 (Suppl. I) : 532]
- 19) Tohyama J, Tanigawa H, Briand F, Vanderverge L, Griffon N, Billheimer J, Millar J, Fuki I, Katz S, Rothblat G, Rader D, Tanigawa H. Niacin reduced cholesteryl ester plasma fractional catabolic rate, but did not alter protein uptake in HDL double labeled study. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010; 74 (Suppl. I) : 214]
- 20) Yamane T, Date T, Matsuo S, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Tokuda M, Yoshida H, Sugimoto K, Yoshimura M. Repeat provocations of time- & ATP-induced early pulmonary vein reconnection after pulmonary vein isolation. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar. [Circ J 2010; 74 (Suppl. I) : 512]

IV. 著 書

- 1) 山根禎一編. 心房細動アブレーションを究める. 東京: メジカルビュー社, 2009.

V. その他

- 1) 寒川賢治(国立循環器病センター研究所), 吉村道博. Meet the History ナトリウム利尿ペプチドファミリーの発見-寒川賢治先生に聞く. 心臓 2010; 42(1): 105-20.

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: 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。臨床研究は持続血糖モニターを用いた薬効の評価に関する研究、低血糖に関連する因子の研究を行っている。

II. 糖尿病の膵島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。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ブレーション法による研究を進行中である。

研究グループはさらに、傍膵島細胞 Peri-Islet Schwass(PIS)細胞による膵島細胞の保護作用につき、研究を開始した。特に膵内分泌細胞の酸化ストレス等による傷害機序からの保護と再生における働きについて明らかにする。まず本年度はPIS細胞が真に神経堤由来であることをマウス発生工学的手法により突き止めた。

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, 高一価不飽和脂肪酸)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. ヒト下垂体腺腫はその分化の違いにより GH-PRL-TSH, ACTH, FSH/LH の 3 系統に分類される。この 3 系統と stem cell との関連を stem cell marker を用いて免疫組織学的に検討した。

2. ヒト副腎皮質癌由来の継代細胞株である H295R 細胞を用い、アンジオテンシン II およびカリウム刺激下でのアルドステロン合成酵素 CYP11 β 1, CYP11 β 2mRNA の発現ならびにミトコンドリアへのコレステロール輸送蛋白である StARmRNA の発現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。

3. メタボリックシンドロームの構成因子の一つと考えられる NASH の進展には hepatic stellate cell (HSC) 局所における RA 系の活性化が関与している。今回、RA 系の下流に存在するアルドステロンの役割をヒト HSC の継代細胞株である LX2 細胞を用いて検討した。

4. ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH) 組織を用いた cDNA マクロアレイならびに real time RT-PCR 法を用いた検討で胎生期蛋白である midkine が特異的に高発現していることより、ヒト副腎腫瘍細胞株 (H295R) を用いコルチゾール産生能におよぼす影響を検討した。

5. アラキドン酸カスケードの一つである 12-lipoxygenase (12-LO) のノックアウトマウスで糖尿病の発症を抑えるとの報告がなされているがその詳細は不明である。今回、糖尿病性心筋症モデルを用い、糖尿病性心筋症における 12-LO の役割を検討した。

「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

膝再生医学的研究の成果は日本糖尿病学会学術集会等にて発表することができた。学術雑誌へ投稿中である。

3. 糖尿病の食事療法に関する研究

今年度も引き続き高一価不飽和脂肪食（地中海型食事）の有用性を経腸流動食を用いて検討した。高一価不飽和脂肪流動食は高血糖流動食と比較して 2 型糖尿病患者での摂食後の高血糖を抑え、血糖の日内変動を安定化させることを持続血糖測定装置を用いて明らかにした。更に、高糖質流動食の糖質を低 Glycemic Index のものに調整しても同様の結果であることを米国糖尿病学会に発表した。

4. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性腎症の発症メカニズムに関して、PDGF-BB と TGF- β の発現において低分子量 G 蛋白の Rho が関与するという基礎研究の成果と、糖尿病患者におけるエストロゲン受容体の遺伝子多型とアディポネクチンの関連を示す臨床研究の論文が英文誌に報告された。糖尿病性神経障害の発症メカニズムと Rho の関連の研究はアメリカ糖尿病学会に発表した。現在英文誌に投稿中である。

5. 内分泌学に関する研究

1) Stem cell marker の陽性率は各種ホルモン産生性下垂体腺腫間でばらつきが認められたが、nestin は ACTH 産生細胞と ACTH 産生腺腫に特異的に認められ、その他の stem cell marker も ACTH 産生腺腫で高頻度に認められたことより ACTH 産生細胞の一部が stem cell としての性質を保持している可能性が示唆された。

2) Ca チャンネル拮抗薬 azelnidipine と amlodipine はいずれもアンジオテンシン II および高カリウム刺激による CYP11 β 1 および CYP11 β 2mRNA の発現を抑制したが azelnidipine がより強い抑制効

果を示した。StARmRNA の発現についても同様に azelnidipine がより強い抑制効果を示した。azelnidipine の優れたアルドステロン分泌抑制作用の機序の一部に StAR への作用が関与することが示唆された。

3) LX-2 細胞においてミネラルコルチコイドおよびグルココルチコイド受容体, 11β HSD type 1・2, SGK-1, ENaCa, β , γ の全ての発現が確認された。また TGF- β ならびにアルドステロンの刺激により ENaCa, γ , SGK-1mRNA 発現の有意な上昇を認め、 α SMAmRNA の発現も TGF β に比し弱いものの、アルドステロン刺激にても増強を認めた。以上より、アルドステロンが HSC の活性化を促進することが示唆された。

4) midokine 単独下ではコルチゾール産生の増加は認められなかったが、AVP 同時添加ではコルチゾール産生の有意な増加を認めた。

5) ストレプトゾチン誘発性糖尿病性心筋症ラットを作成した。本ラットでは野生型に比較し、心臓超音波検査における心機能の低下ならびに組織学的に心筋の繊維化およびアポトーシス細胞の増加を認めた。また心臓より抽出した RNA を野生型と比較した結果、本ラットでは 12-LO およびその産物である 12-HETE の発現が亢進していた。In vitro で高血糖状態下での心筋細胞では 12-HETE の産生が認められ、さらに 12-HETE の心筋細胞への添加はアポトーシス細胞の増加を誘発した。以上の結果より、12-HETE は糖尿病性心筋症発症・進展における増悪因子の一つである可能性が示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Utsunomiya K, Takamatsu K, Fukuta I, Sakamoto H, Ishizawa S, Kanazawa Y, Gojo A, Taniguchi K, Yokota T, Kurata H, Nomura K, Tajima N. Association of urinary albumin excretion with insulin resistance in Japanese subjects: impact of gender difference on insulin resistance. Intern Med 2009; 48(18): 1621-7.
- 2) Tsujino D, Nishimura R, Taki K, Miyashita Y, Morimoto A, Tajima N. Daily glucose profiles in Japanese people with normal glucose tolerance as assessed by continuous glucose monitoring. Diabetes Technol Ther 2009; 11(7): 457-60.
- 3) Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, Ishizawa S, Kanazawa Y, Matoba K, Taniguchi K, Yokota T, Ku-

rata H, Yokoyama J, Urashima M, Tajima N. Association of polymorphism of estrogen receptor- α gene with circulating levels of adiponectin in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb 2009; 16(3): 250-5.

- 4) Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Morimoto A, Miyashita Y, Shirasawa T, Kokaze A, Tajima N. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. Cardiovasc Diabetol 2009; 8: 30.
- 5) Matoba K, Tojo K, Nemoto M, Tajima N. Familial Graves' disease associated with type 1 diabetes. Intern Med 2009; 48(9): 701-4.
- 6) Sano H, Nishimura R, Asao K, Matsudaira T, Morimoto A, Agata T, Shomizu H, Tajima N; Diabetes Epidemiology Research International Study Group. Blindness and laser photocoagulation in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Japan. Br J Ophthalmol 2009; 93(6): 726-30.
- 7) Saito T, Tojo K, Tajima N. Painless thyroiditis complicated by acromegaly. Intern Med 2010; 49(2): 167-70.
- 8) Sakamoto N, Ikeda K, Inada Y, Tojo K, Tajima N, Ishii K, Shiota G. Blockade of angiotensin II receptor by telmisartan suppressed activation of human hepatic stellate cells. Ther Res 2009; 30(7): 1245-51.
- 9) Sakamoto M, Isaka T, Ebisawa T, Saito T, Ikeda K, Sasaki T, Tojo K, Tajima N. Persistent pituitary hyperplasia in primary hypothyroidism despite levothyroxine therapy. Jikeikai Med J 2009; 56(4): 63-8.
- 10) Taniguchi K, Utsunomiya K, Matoba K, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Tajima N. Possible involvement of Rho/Rho Kinase pathway in Platelet-Derived Growth Factor BB-induced expression of TGF- β in the cultured mesangial cells. Jikeikai Med J 2009; 56(4): 47-55.
- 11) 海老澤高德, 東條克能, 赤司俊彦, 田嶋尚子, 神尾正己, 沖隆, 小野克彦, 笹野公伸. 【内分泌病理学最近の進歩 2008】下垂体 Preclinical Cushing 症候群プレクリニカルクッシング病の下垂体マクロアデノーマ組織における 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 の発現に関する検討. ホルモンと臨 2009; 57 (秋季増刊): 33-9.
- 12) 大橋謙之亮, 山口いずみ, 伊藤朝子, 中井望, 海老澤高德, 蔵田英明, 東條克能, 田嶋尚子, 笹野公伸. 著明な低カリウム血症を呈した巨大肝転移合併副腎皮質癌の一例. 日内分泌会誌 2009; 85 (Suppl.): 117-9.

II. 総 説

- 1) 坂本昌也, 田嶋尚子. 【糖尿病治療薬の新たな展開 インクレチン関連薬を中心に】 Metabolic Memory, Legacy Effect. 診断と治療 2010; 98(3): 387-91.
- 2) 森 豊, 田嶋尚子. 【すべてがわかる! 子どものメタボリックシンドローム最新情報】 日本におけるメタボリックシンドロームの疫学の最前線 欧米との比較も含めて. 小児診療 2010; 73(2): 193-204.
- 3) 金澤 康, 田嶋尚子. 【大規模臨床研究から糖尿病治療のあり方を考える】 DCCT/EDIC. ホルモンと臨 2009; 57(6): 505-12.
- 4) 辻野大助, 田嶋尚子. 【経口糖尿病治療薬のすべて】 持続血糖モニタリングシステム (CGMS) の臨床応用. 総合臨 2009; 58(12): 2419-23.
- 5) 田嶋尚子, 森本 彩. 【2型糖尿病治療薬 薬剤選択のパラダイムシフトはあるのか】 血糖管理の意義とエビデンス. Mebio 2009; 26(8): 20-6.
- 6) 田嶋尚子. 糖尿病の早期発見と特定健診. 都医雑誌 2009; 62(5): 582-7.
- 7) 田嶋尚子. 【ガイドライン up to date 新ガイドライン・改訂ガイドラインのポイント】 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (改訂第2版) 2007年. 成人病と生活習慣病 2009; 39(6): 619-23.
- 8) 荏原 太, 田嶋尚子. 【糖尿病のプライマリケア・マニュアル】 糖尿病患者の教育 糖尿病教育入院と外来糖尿病教室. Pharm Med 2009; 27(6): 41-3.
- 9) 坂本昌也, 東條克能, 田嶋尚子. 【糖尿病と高血圧】 糖尿病患者における高血圧の頻度. 内分泌糖尿病 2009; 28(4): 275-8.
- 10) 森本 彩, 西村理明, 田嶋尚子. 【糖尿病診療の最近の進歩】 わが国における糖尿病患者の動向. 日医師会誌 2009; 138(1): 19-22.
- 11) 宇都宮一典. 血糖管理と心血管疾患 血糖コントロールによって心血管疾患は予防できるか? 日病態栄会誌 2009; 12(3): 248-51.
- 12) 横田太持, 宇都宮一典. 【CKDとしての糖尿病性腎症】 CKD 5D期の糖尿病患者診療の注意点. 腎と透析 2009; 67(2): 219-22.
- 13) 飛田麻耶, 東條克能, 長村義之. 【先端巨大症の診療最前線】 病態生理 下垂体腫瘍の腫瘍形成と関連因子. ホルモンと臨 2009; 57(9): 759-63.
- 14) 東條克能. 私の処方 原発性アルドステロン症に対する薬物療法. Mod Physician 2009; 29(11): 1655.
- 15) 佐々木敬. インクレチンと DPP-4 (DPP-IV) との関係. 医事新報 2009; 4458: 77-8.
- 16) 森 豊. 肥満症 (第2版) 基礎・臨床研究の進歩 肥満症の予防・治療の進歩 薬物療法 マジンドール 作用機序, 用法, 用量, 有用性, 副作用など. 日臨 2010; 68 (増刊号2肥満症): 633-6.

- 17) 森 豊. 【糖尿病治療薬 病態生理から考える適切な薬剤選択】 経口糖尿病治療薬 作用機序とエビデンス α -グルコシダーゼ阻害薬. 治療学 2010; 44(1): 36-44.
- 18) 森 豊. よりきめ細かい糖尿病治療を目指して CGM の応用 経口薬処方の見直し. 糖尿病の最新治療 2009; 1(1): 31-7.
- 19) 森 豊. 【合併症や併発疾患を伴う糖尿病の薬物治療】 肝機能障害を伴う糖尿病の薬物治療. 内分泌糖尿病 2009; 29(4): 303-9.
- 20) 森 豊. 診療 controversy medical decision making のために 経口糖尿病薬の first choice インスリン分泌促進系薬剤. 内科 2009; 104(5): 913-9.

III. 学会発表

- 1) Mori Y, Kitahara Y, Miura K, Kajioka T, Itoh Y, Yokoyama J, Tajima N. Combination therapy with a DPP IV Inhibitor and Nateglinide improves hepatic insulin resistance and β cell function in spontaneously Obese-Diabetic OLETF rats. American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. New Orleans, June. [Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1): A127]
- 2) Itoh Y, Mori Y, Ojima K, Akahane K, Yamazaki Y, Kusama H, Yokoyama J, Tajima N. Effect of Miglitol combined with Mitiglinide on portal insulin secretion and peripheral plasma glucose elevation after oral sucrose loading in spontaneously Obese-Diabetic rats. American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. New Orleans, June. [Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1): A131]
- 3) Matsuura K, Mori Y, Itoh Y, Yokoyama J, Tajima N. Effect of Miglitol on 24-hour glucose fluctuation in type 2 diabetic patients treated with Long-acting insulin Glargine or Detemir as single agents as assessed by using continuous glucose monitoring. American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. New Orleans, June. [Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1): A131]
- 4) Sakamoto M, Tojo K, Tajima N. Role of 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) in diabetic cardiomyopathy. American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. New Orleans, June. [Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1): A207]
- 5) Kanazawa Y, Utsunomiya K, Ishizawa S, Matoba K, Gojo A, Yokota T, Kurata H, Tajima N, Fujigasaki J. Therapeutic effects of Rho Kinase Inhibitor on experimental diabetic neuropathy. American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. New Orleans, June. [Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1): A228]

- 6) Morohoshi Y, Mori Y, Ohta T, Itoh Y, Yokoyama J, Tajima N. Effect of a high-fat and low-carbohydrate concentrated fluid diet in type 2 diabetic patients on tube feeding as assessed by continuous glucose monitoring. American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. New Orleans, June. [Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1) : A430]
- 7) Nishimura R, Morimoto A, Tsujino D, Taki K, Miyashita Y, Sano H, Matsudaira T, Shirasawa T, Koka-ze A, Tajima N. Changes in the composition of Adiponectin Fractions over a 3-year period. A population based cohort study of children. American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. New Orleans, June. [Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1) : A453]
- 8) Sakamoto M, Suzuki H, Tojo K, Tajima N. 12-Hydroxyeicosatetraenoic Acid (12-HETE) play an important role in diabetic cardiomyopathy. The 91st Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.
- 9) Hayashi T, Shibata H, Kurihara I, Mitsuishi Y, Murai-Takeda A, Motosugi Y, Jo R, Itoh H. Enhancement of Aldosterone-induced Mineralcorticoid Receptor activation by the THP-1 macrophage secretory products. The 91st Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.
- 10) Tobita M, Inomoto C, Itoh J, Osamura RY, Tojo K, Yamada S. Differentiation of Sphere-Forming cells from human pituitary adenomas. The 91st Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.
- 11) 谷口幹太, 宇都宮一典, 田嶋尚子, Ling X, Fantus G. 非受容体チロシンキナーゼ Src は, EGF 受容体 (EGFR) の transactivation を介して糖尿病性腎症発症進展に関与する. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 12) 横田太持, 宇都宮一典, 金澤 康, 石澤 将, 的場圭一郎, 蔵田英明, 田嶋尚子. 糖尿病性網膜症発症進展に対する PPAR α 作動薬の抑制メカニズムの解明 (FIELD STUDY の基礎的検証). 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 13) 西村理明, 森本 彩, 辻野大助, 瀧 謙太郎, 宮下弓, 松平 透, 佐野浩斎, 白澤貴子, 小風 暁, 田嶋尚子. 地域の学童健診における 3 年間のアディポネクチン分画の推移に関する検討. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 14) 瀧 謙太郎, 西村理明, 辻野大助, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖モニター (CGM) を用いた混合インスリン製剤投与による血糖変動の検討. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 15) 辻野大助, 西村理明, 瀧 謙太郎, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖モニター (CGM) を用いた 1 型糖尿病における持続型溶解インスリン使用時の血糖変動の比較検討 J COLLECTION. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 16) 森本 彩, 西村理明, 辻野大助, 瀧 謙太郎, 田嶋尚子. 持続血糖モニター (CGM) を用いた α グルコシダーゼ阻害薬による食後高血糖抑制効果の比較検討 MAJOR STUDY. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 17) 加藤秀一, 高橋宏樹, 和田高士, 錢谷幹男, 阪本要一, 田嶋尚子. メタボリックシンドロームおよび脂肪肝の指標と, 初期の糖代謝異常および炎症の関係について 8,233 名の横断的研究. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 18) 畑 章一, 森 豊, 生島一真, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 赤羽研二, 山崎芳信, 草間寛, 横山淳一, 田嶋尚子. 肥満を伴った 2 型糖尿病 OLETF ラットの門脈血インスリン値及び末梢血血糖値に及ぼす mitiglinide, voglibose 単回投与の併用効果. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 19) 海老澤高憲, 稲田豊里, 東條克能, 田嶋尚子. 副腎腫瘍細胞株 H295R におけるコルチゾール産生能に対する Midkine の影響. 第 82 回日本内分泌学会学術総会. 前橋, 4 月.
- 20) 比企能人, 佐々木敬, 根本昌実, 大橋十也, 平井幸彦, 田嶋尚子. 8 型アデノ随伴ウイルスを用いた膵 β 細胞特異的遺伝子導入法の検討第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.

V. その他

- 1) 宇都宮一典. 糖尿病療養指導に必要な知識 シックデイ. 糖尿病の療養指導 : 糖尿病の進歩 2009 ; 43 回 : 74-5.
- 2) 横山淳一, 旗川陽子, 森 豊. 【季節変動と日内変動】補食のタイミングは? 夜間低血糖を予防する補食の摂り方とタイミングについて教えてください. 肥満と糖尿 2010 ; 9(2) : 256-8.
- 3) 田嶋尚子, 門脇 孝, Sjolie AK, Bilous R, 柴 輝男, 西村理明, 柏原直樹, 光山勝慶. DIRECT の成績を踏まえた糖尿病血管障害の予防戦略 細小血管障害から大血管障害へ. Diabetes Fronti 2009 ; 20(3) : 359-68.

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

教育・研究概要

I. 臨床研究

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（JCOGリンパ腫グループ（LSG））。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。

2009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 8例，急性リンパ性白血病：ALL 6例，骨髄異形性症候群：MDS 7例，慢性骨髄性白血病：CML 2例，非ホジキンリンパ腫：NHL 48例，ホジキンリンパ腫：HL 4例，多発性骨髄腫：MM 8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 VLA 4研究（新規AML予測因子としての研究），2008年12月終了

AML-206 DNR群（再発・難治AML：phase I）

APL-204（新規APL：phase III），2004年4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年以降
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-b阻害剤であるEnzastaurinは米国，ヨーロッパを中心としたグローバル研究であり，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に対するヒトモノクローナル抗体にcalicheamycinを結合させた新規抗癌薬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薬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線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) 骨髄非破壊の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の前処置の研究、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) 骨髄非破壊の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の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の前処置の研究：低用量の ATG による骨髄非破壊の前処置の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始した。これは平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による多施設共同臨床試験である。

c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験：非血縁者間骨髄移植における最適な急性 GVHD 予防法を検討するため、シクロス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) 造血幹細胞移植

臨床試験、実地臨床の双方を合計すると、造血幹細胞移植は総計 29 件、内訳は血縁者間 10 件、骨髄バンク 5 件、臍帯血 8 件、自家末梢血 6 件であった。骨髄採取では、骨髄バンク 15 件、血縁 1 件であった。

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。HER2 のキメラ抗体である Herceptin や EGFR の dual inhibitor であるラパチニブなどの適応病態が拡大し、regimen が多彩かつ強力となった。

2) 食道癌

2008 年度は消化管外科、放射線治療部と共同して、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。Poor risk 症例には、化学放射線療法として low dose FP 療法を施行した。

3) 胃癌

S-1+CDDP 療法を再発進行例に行った。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。昨年 2007 年 6 月には VEGF 抗体である bevacizumab (アバスタチン®; Bev) が上市されたため、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法と Bev と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。

兼科依頼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. 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。

2. 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 JALSG：AML206治療研究

② JALSG：新規Ph+ALLプロトコル小委員会参画

③ JCOG（リンパ腫）：附属病院と第三病院が治療研究に参加し、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

① 精力的に施行され、症例研究も多くの学会発表を行ってきた。これ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。

② 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化を積極的に行う必要がある。

研究業績

- 1) 矢萩裕一, 薄井紀子, 山口祐子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 杉山勝紀, 高原 忍, 小笠原洋治, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 横山洋紀, 小林達之助, 相羽恵介. Gemtuzumab ozogamicin 単剤投与における標準投与方法と分割投与方法. 臨血 2009; 50(9): 1259.
- 2) 小笠原洋治, 海渡 健, 高原 忍, 南 次郎, 小林達之助, 町島智人, 横山洋紀, 笠間絹代, 大川 豊, 齋藤健, 杉山勝紀, 矢萩裕一, 矢野真吾, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. 輸血後鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤 deferasirox 使用症例の解析. 臨血 2009; 50(9): 1253.
- 3) 高原 忍, 矢野真吾, 土橋史明, 矢萩裕一, 武井 豊, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 山口祐子, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 小林達之助, 神山祐太郎, 勝部敦史, 薄井紀子, 相羽恵介. 骨髄異形成症候群に対するVEGA療法の検討. 臨血 2009; 50(9): 1235.
- 4) 町島智人, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 荒川泰弘, 横山洋紀, 小林達之助, 森川哲行, 相羽恵介. 濾胞性リンパ腫に対し骨髄非破壊的臍帯血移植施行後発症した進行性多巣性白質脳症(PML)の一部検例. 臨血 2009; 50(9): 1078.
- 5) 島田 貴, 小笠原洋治, 永崎栄次郎, 大川 豊, 町島智人, 溝呂木ふみ, 薄井紀子, 相羽恵介. 再発・難治性低悪性度B細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ・クラドリビン療法. 臨血 2009; 50(9): 1057.
- 6) 矢野真吾, 南 次郎, 西脇嘉一, 土橋史明, 矢萩裕一, 高原 忍, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 横山洋紀, 薄井紀子, 相羽恵介. 造血器悪性腫瘍に発症した接合菌症8人の経験. 臨血 2009; 50(9): 959.
- 7) 合地美奈, 高原 忍, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 横山洋紀, 町島智人, 相羽恵介. 中枢性尿崩症を合併した骨髄異形成症候群の一例. 臨血 2009; 50(8): 678.
- 8) 横山洋紀, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 杉山勝紀, 山口祐子, 齋藤 健, 神山祐太郎, 相羽恵介. 当院で診療した乳腺原発の悪性リンパ腫8名の報告. 日リンパ網内系会誌 2009; 49: 97.
- 9) 岩下紗子, 杉山勝紀, 土橋史明, 矢萩裕一, 大川 豊, 相羽恵介. 急性骨髄性白血病に対する初回寛解導入療法後に発症したreversible posterior leukoencephalopathy syndrome(RPLS). 日化療会誌 2009; 57 (Suppl. A): 169.

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：兎島 章	呼吸器病学
准教授：中山 勝敏	呼吸器病学
講 師：竹田 宏	呼吸器病学
講 師：荒屋 潤	呼吸器病学
講 師：高木 正道	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教 育

肺は外界と直接接するために、かつて結核蔓延の時代は、呼吸器内科医イコール肺結核医であった。肺結核の減少とともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学の全盛となった。主要な呼吸器疾患が、肺生理学、肺機能によって疾患概念、病態、治療が理解あるいは解明されていたが、生化学、分子生物学の導入によって病態解明は飛躍的に進み、画期的な治療法が確立されてきた。しかしながら、感染症、肺癌、気管支喘息、COPD、間質性肺炎といった、呼吸器病学の主要な疾患さえもまだ十分な治療法が確立されたとは言えない。しかもいずれの疾患も加齢と深く関連するために、WHOの報告によれば、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。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。

呼吸器疾患は多彩であり、性格の全く異なった疾患が混在し、それぞれが急増しているために、その病態解明と治療を確立あるいは実行する呼吸器内科医は、世界的にも国内でも不足し、深刻な社会問題となっている。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ている。実力ある呼吸器内科医を育てることが当科の果たすべき役割である。当科のカリキュラムは、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できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、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の技術も多い。また、腫瘍学、免疫学、生理学、生化学、分子生物学など基礎知識の習得と、肺癌、アレルギー疾患、COPD、間質性肺炎、感染症などの専門各分野のエキスパートとなるために、大学院、留学などに

よる研究を奨励している。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。

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は、毎週2-3時間をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、容赦のない質問が指導医よりなされるがよい修練となっている。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は、実際の症例を経験する機会である。著名な講演者を迎える講演会は、本人以外の附属病院からも出席する年4回の定期的な講演会である。Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスは、最新の臨床及び研究を学ぶ場としている。

II. 研 究

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。特に、気道上皮細胞の再生と分化、特に障害から再生に至る過程における、幹細胞の分化について検討している。

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。まず、肺癌のために切除されたヒト肺組織より、気道上皮細胞を分離培養した。このprimary cultureを用いて、喫煙による細

胞老化の機序を検討し、COPDにおける肺細胞老化の意義を研究している。また、間質性肺炎の肺組織とCOPDの肺組織における肺上皮細胞の老化を検討したところ、間質性肺炎において過剰に老化が進行していた。画期的な結果と考え、国際学会に発表し、現在投稿中である。

3) 急性肺障害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。ヒト肺組織より得た気道上皮細胞を用いて、二本鎖RNAウイルス感染を想定したpolyICを暴露すると、インスリンのない培養液中では速やかにアポトーシスが誘導される。このアポトーシスは、caspase-8依存性であり、インスリンによる生存シグナルは、ERK、AKTを介するものであった。すでに国際学会に発表した。今後、耐糖能異常マウスなどを用いた肺損傷モデルにおいて検討する予定である。

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。

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、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症、など依存症と関連する全身性の炎症性疾患である事が明らかとなってきた。本研究では、COPD患者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。当院循環器内科、糖尿病代謝内科と共同研究によって、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患とCOPDの合併頻度を調査した。また、患者より得た血清、尿を用いて炎症性サイトカイン、酸化ストレスを測定し、肝

疾患及びその合併による影響を検討した。今後COPDあるいは併存症に対する治療介入によって、各疾患に及ぼす影響を検討する。

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。まず、当科入院した肺炎患者の血清中procalcitoninを測定した。このマーカーは細菌性肺炎に特異的なマーカーとされているが、その有用性を検討する。

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。肺癌、間質性肺炎、など各種呼吸器疾患患者の血清中VEGFなど血管ないしリンパ管の増殖因子を測定し、各病態と脈管新生との関連性を検討している。

「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外科、内科、病理の講義内容の重なりや不足している点に関する検討を行った。また、短縮され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。したがって、講義については各教官に一任するが、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように統一した。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、試験に十分な知識はシラバスに盛り込み、自主的学習を促す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では、患者のプレゼンテーションを若手医師が行い、指導医が足りない点、質問を重ねるなど、実際の症例を通じた教育を行った。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でも、実際の教育的症例を用いた検討を行っている。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によって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶように指導している。第三病院、柏病院、青戸病院においても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行い、特に若手医師の教育に役立っている。

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・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。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。日本内科学会、呼吸器学会、結核病学会、睡眠学会、などにおいて発表を行っている。

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し、執筆中ないし投稿中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohru T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(8) : 1453-7.
- 2) Asamura T, Ohru T, Nakayama K, He M, Yamasaki M, Ebihara T, Ebihara S, Furukawa K, Arai H. Low serum 1,25-dihydroxyvitamin D level and risk of respiratory infections in institutionalized older people. *Gerontology* 2010 Jan 12. [Epub ahead of print] .
- 3) Yoshida M, Nakayama K, Yasuda H, Kubo H, Kuwano K, Arai H, Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology* 2009; 14(7) : 1027-34.
- 4) Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Nakayama K, Nishimura H, Nagatomi R, Kubo H, Yamaya M. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res* 2009; 83(2) : 191-200.
- 5) 皆川俊介, 荒屋 潤, 弓野陽子, 野尻さと子, 小島淳, 原 弘道, 沼田尊功, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. 肺における細胞内輸送機能と病態生理 気道上皮細胞の老化における SIRT6 の役割 abnormal epithelial-mesenchymal interactions. *分子呼吸器病* 2010; 14(1) : 89-91.

II. 総 説

- 1) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Dual antibody plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Immunotherapy* 2009; 1(3) : 339-40.
- 2) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Fas signal and cancer progression. *Immunotherapy* 2009; 1(3) : 338.
- 3) Yasuda H, Nakayama K, Sasaki T, Yanagihara K. Nitric oxide and cancer immunity in solid tumor tissues. *Immunotherapy* 2009; 1(3) : 338.
- 4) 安田浩康, 佐々木陽彦, 中山勝敏, 吉田元樹, 旗智幸政, Deng X, 山谷睦雄. 【ライノウイルス感染と呼吸器疾患 最新の知見と治療への展望】 COPD・気管支喘息増悪の管理・治療 喀痰調整薬のライノウイルス感染・気道炎症抑制作用と臨床効果. *治療の領域* 2009; 25(12) : 2495-504.

- 5) 中山勝敏, 荒屋 潤, 河石 真. 【ライノウイルス感染と呼吸器疾患 最新の知見と治療への展望】 COPD・気管支喘息増悪の管理・治療 漢方薬のライノウイルス感染・気道炎症抑制作用と臨床効果. 化療の領域 2009; 25(12): 2478-85.
- 6) 山谷睦雄, 吉田元樹, 中山勝敏, 安田浩康, 久保裕司. 【呼吸器における薬剤の現状と開発】 気道疾患去痰薬. LUNG 2009; 17(3): 265-9.
- 7) 中山勝敏, 沼田尊功, 原 弘道. 【マクロライドの COPD・炎症性呼吸器疾患治療への展開】 呼吸器疾患治療への展開 COPD. 化療の領域 2010; 26(3): 408-15.

III. 学会発表

- 1) 野尻さと子, 弓野陽子, 中山勝敏, 皆川俊介, 小島淳, 沼田尊功, 濱田直樹, 河石 真, 木下 陽, 荒屋潤, 桑野和善. (ポスター: アレルギー・免疫・炎症病態生理 4) 気管支喘息患者の周術期管理～当院におけるプロトコールの変更点と現状～. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 314]
- 2) 木下 陽, 野尻さと子, 中山勝敏, 田中幹子, 鮫島つぐみ, 桑野和善, 千葉伸太郎. (ポスター: 睡眠呼吸障害 1) オーバーラップ症候群の実態. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 182]
- 3) 中山勝敏. (ミニレクチャー) COPDの新しいガイドライン. 東京内科医会第177回臨床研究会. 東京, 11月.
- 4) 中山勝敏. (ランチョンセミナー 2) 喘息と面性閉塞性肺疾患における病態と薬物療法の特徴. 第3回日本薬局学会学術総会. 横浜, 11月.
- 5) 中山勝敏, 吉田元樹, 大類 孝, 海老原孝枝, 荒井啓行. 高齢者におけるツベルクリン反応と感染症およびその予後との関連. 第51回日本老年医学会学術集会. 横浜, 6月.
- 6) 中山勝敏, 沼田尊功, 大類 孝, 海老原孝枝, 弓野陽子, 荒屋 潤, 荒井啓行, 桑野和善. (ポスターディスカッション: 高齢者肺炎の予防) 高齢者におけるツベルクリン反応と感染症およびその予後との関連. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 120]
- 7) 皆川俊介, 荒屋 潤, 弓野陽子, 野尻さと子, 小島淳, 濱田直樹, 沼田尊功, 木下 陽, 河石 真, 中山勝敏, 野元吉二, 桑野和善. (ポスターディスカッション: 免疫・炎症と肺細胞) 気道上皮細胞の老化におけるSIRT6の役割. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 113]
- 8) 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, 濱田直樹, 木下 陽, 荒屋 潤, 野元吉二, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター: 肺癌 EGFR 阻害薬 3) 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回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 266]
- 9) 荒屋 潤, 皆川俊介, 弓野陽子, 野尻さと子, 沼田尊功, 河石 真, 野元吉二, 中山勝敏, Nishimura S, 桑野和善. (ポスター: 免疫・炎症と肺細胞 気道上皮細胞・線維芽細胞) Transforming Growth Factor- β による気道上皮細胞老化の上皮-間葉系細胞間相互作用に及ぼす影響. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 307]
- 10) 佐々木陽彦, 中山勝敏, 安田浩康, 吉田元樹, 山谷睦雄. (ポスターディスカッション: 間質性肺炎) プロトンポンプ阻害薬ランソプラゾールによる, 慢性閉塞性肺疾患急性増悪の抑制. 第49回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 6月. [日呼吸会誌 2009; 47 (増刊): 118]
- 11) Minagawa S, Araya J, Yumino Y, Nojiri S, Kojima J, Hara H, Numata T, Kawaishi M, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of epithelial cell senescence in IPF pathogenesis. 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. Seoul, Nov.
- 12) Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Okinaga S, Suzuki T, Ohuchi Y, Shindo T, Ohru T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Nukiwa T, Yamaya M, Sasak H. The proton pump inhibitor, lansoprazole, reduces frequency of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS (European Respiratory Society) Annual Congress 2009. Vienna, Sept.
- 13) Nakayama K, Sasaki T, Yumino Y, Minagawa S, Nojiri S, Yoshida M, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Araya J, Yamaya M, Kuwano K. An inhibitor of HMG-CoA reductase, pitavastatin, inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. ERS (European Respiratory Society) Annual Congress 2009. Vienna, Sept.
- 14) Yumino Y, Nojiri S, Minagawa S, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Araya J, Nakayama K, Kuwano K. Effects of pro-inflammatory cytokines on the cellular senescence in the human bronchial epithelial cells cultured in air-liquid interface methods. ERS (European Respiratory Society) Annual Congress 2009. Vienna, Sept.
- 15) 山川英晃, 高坂直樹, 石川威夫, 数寄泰介, 皆川俊介, 小島 淳, 沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 荒屋潤, 中山勝敏, 桑野和善. インフルエンザ肺炎 (H1N1)

と診断した2例. 第188回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 2月.

- 16) 吉田正宏, 小島 淳, 数寄泰介, 高坂直樹, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 石川威夫, 沼田尊功, 原弘道, 荒屋 潤, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. 右下肺野に難治性浸潤影を呈し気管支閉鎖症が疑われた1例. 第187回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 11月.
- 17) 吉田和史, 数寄泰介, 市川晶博, 石川威夫, 原弘道, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. Paraneoplastic glomerular diseaseを合併したと思われる縦隔型肺癌の1例. 第187回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 11月.
- 18) 小島 淳, 町田雅美, 鮫島つぐみ, 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 沼田尊功, 濱田直樹, 木下 陽, 河石 真, 荒屋 潤, 野元吉二, 中山勝敏, 桑野和善. 治療薬剤選択に難渋した慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)の一症例. 第184回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 5月.

総 合 診 療 部

教 授：法橋 建	総合診療, 臨床神経学, 脳血管障害の病態生理, 頭痛
教 授：武田 信彬	総合内科学, 循環器病学, 糖尿病学
教 授：多田 紀夫	総合診療, 脂質代謝学, 高齢医学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
准教授：鈴木 英明	総合診療, 循環器病学
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：根本 昌実	総合内科学, 糖尿病学
准教授：吉田 博 (臨床検査医学より出向)	総合診療, 脂質代謝学, 高齢医学, 動脈硬化, 臨床栄養学, 臨床検査学
講 師：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. 当科初診患者における, 受診にあたっての保健医療情報利用の実態調査

さまざまな症候・症状を訴え, 多様な背景を有する当科の初診患者において, 受診の契機などについての保健医療情報の利用の実態を調査した。総合診療部外来を受診し調査に同意が得られた初診患者に対し, 独自の質問票を用いた断面調査を行った。

対象は63名(男/女=35/28)で, 平均年齢は 41.7 ± 14.8 歳であった。受診の契機となった医療情報があった対象者は約4割であった。情報源として多かったものがインターネット:12名, 知人・家族からの情報:13名で, 約半数であった。新聞・雑誌・テレビ番組などは少ない傾向であった。インターネットを利用した対象者のすべてが疾患や症状, 半数が医療機関や医師についての情報を, 知人からの情報を利用した対象者のうちのすべてが疾患や症状, 半数が検査や治療について, また, 医療機関や医師についての情報を得ていた。また, それぞれの情報源の利用の有無について, 性別および30歳代以下の若年層とそれ以外の年齢層とで差がみられる

かを検討したが、いずれも有意な差はみられなかった。これらのことは、都市部の大規模病院という特殊な医療環境によるものとも考えられ、さまざまな医療現場における検討が望まれる。一方で、テレビ番組の利用は、我々の予想と異なり少ない傾向であった。

2. 当科受診患者の受診状況のデータベース化

当科を受診するすべての患者について、受診理由(主訴となった症状・症候)、初診・再診の別、初期診断名、診療内容や転帰(他科への依頼や他院への紹介の状況など)についてデータベース化している。特定の症候における診断名の分布など、当科受診患者の特性などを分析・考察することを今後の課題としている。

【青戸病院】

前年度に引き続いて、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他施設との共同研究として調査した。ヒトの酸化ストレスの評価を尿中バイオピリンの測定によって行った。海外の施設との共同研究では、心不全のメカニズムに関する基礎的研究を行った。

【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、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IL-2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のもと県医師会主導の生涯教育委員会、勤務医部会などを通じ地域医療を実践した。住民ケアの一環として、柏市地域栄養相談システムを運用した。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、さらに「平成22年度千葉県民保健予防基金助成」が授与された。また「特定検診・特定保健指導」を円滑に運営するための実行委員として柏市行政に参画し、地域医療の中でのあり方を研究した。

2. 脂質代謝および動脈硬化の研究

1) アポ蛋白B48測定にて食後高脂血症に対する脂質負荷、糖負荷の意義を検討した。

2) HDLならびに血清の抗ウイルス作用を検討するため、ファージを用いて *in vitro* で実験した(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、Lp(a)測定法を確立し、J Lipid Res誌(2009, in press)に発表した。

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) 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報告した。

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。現在、学生臨床教育法の開発に取り組んでおり、学生のためのPOSTs(POS training for students)の開発と実践、EBMに基づいた問題解決型臨床実習の開発と実践、患者モデルを使用したチュートリアル教育法の開発、チェックリスト式Audit Reportシステムの開発などを手掛ける。

「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構築の礎としたい。また、本学の4年生に対するチュートリアルの形式をとったEBCP教育にも携わっている。

一方、08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、当診療科が中心となってカリキュラムを遂行している。毎週2～3人ずつの小グループを受け入れ、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】

森林浴の高血圧症患者に対する降圧効果を見出した。ヒトにおける酸化ストレスの評価を尿中バイオピリンの測定によって行ったが、これはまだ他ではほとんど行われていないことである。

【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着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10年目を迎えた。ここで開発された柏市地域栄養相談システムは健康科学財団からの評価をうけ研究助成金を授与され、さらに、ちば県民保健予防基金からも助成を受けた。臨床研究も進行しており、その成果は多くの英文誌に採択され発表する機会が得られた。確かに地域医療の中で多くの先生方から患者紹介を受け、院内他科医師からの一定した評価はあるものの、総合診療医を育てる展望はいまだ開けていないことが危惧される。学生教育においては、当科の教育面では、昨年度に続き、薬科大学、栄養学科大学からの学生の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) Yanai H, Furutani N, Ito K, Yoshida H, Tada N. Scientigraphic findings and serum matrix metalloproteinase 3 and vascular endothelial growth factor levels in patients with polymyalgia rheumatica. The Open General & Internal Medicine Journal 2009; 3: 53-7.
- 2) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Ishii Y, Tsubota A, Koido S, Nariai K, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Mabashi Y, Yumoto Y, Hoshina S, Fujise K, Tada N. A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. Nat Nanotechnol 2009; 4(9): 598-606.
- 3) Yanai H, Furutani N, Yoshida H, Tada N. Myositis, Vasculitis, Hepatic Dysfunction in Adult-Onset Still's Disease. Case Report Med 2009; 2009: 504897.
- 4) Yokote K, Saito Y; CHIBA study group (Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Shirai K, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Ban T, Endo K, Hashimoto N, Hayashi R, Hirai A, Honjo S, Itaya T, Ito K, Kitagawa H, Ko S, Kobayashi K, Kosuge K, Kuribayashi S, Masuda M, Mimura M, Mizuno K, Murano S, Nakamura M, Nakamura H, Nishide T, Nishimura M, O H, Oeda T, Oshima H, Saito J, Sasaki N, Sato S, Seki N, Shirai K, Sonezaki K, Soyama A, Suzuki S, Tadokoro N, Terano T, Tokinaga K, Tokuyama T, Tokuyama T, Uchida D, Uzawa Y, Yamaguchi T, Yamamoto K, Yamamoto K, Yamazaki K, Yokokura M, Yoshida H. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). J Atheroscler Thromb 2009; 16(3): 297-8.
- 5) Yanai H, Yoshida H, Tada N. Clinical, radiological, and biochemical characteristics in patients with diseases mimicking polymyalgia rheumatica. Clin Interv Aging 2009; 4: 391-5.
- 6) Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. Carcinogenesis 2010; 31(3): 504-11.
- 7) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, Shimura Y, Yanai H, Tada N. Analysis of cholesterol levels in Lipoprotein (a) with anion-exchange chromatography. J Lipid Res 2010; 51(5): 1237-43. Epub 2009 Oct 30.
- 8) Yoshida H, Yanai H, Ito K, Tomono Y, Koikeda T, Tsukahara H, Tada N. Administration of natural astaxanthin increases serum HDL-cholesterol and adiponectin in subjects with mild hyperlipidemia. Atherosclerosis 2010; 209(2): 520-3. Epub 2009 Oct 14.
- 9) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Hirowatari Y, Yoshida H, Tada N. A molecular mechanism for diacylglycerol-mediated promotion of negative caloric balance. Diabetes Metab Syndr Obes 2010; 3: 1-6.

- 10) 成広哲史, 柳内秀勝, 多田紀夫. 成人発症型 Still 病. 季刊柏市医師会報 2009; 15:
- 11) 友野義晴, 柳内秀勝, 吉田 博, 荒木達夫, 多田紀夫. 遺伝子異常による脂質異常症に対するジアシルグリセロールの効果. 機能食品と薬理栄養 2009; 5(4): 205-9.

II. 総 説

- 1) 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.
- 2) 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: 木になる 知りたい 効果と副作用. 東京: 日本放送出版協会. 2009, p.24-35.
- 3) 多田紀夫, 鶴飼智恵子, 山岡寛子. 【糖尿病における脂質管理】脂質異常症に対する食事療法のポイント. プラクティス 2009; 26(4): 404-12.
- 4) 多田紀夫. 【多価不飽和脂肪酸 病態栄養学的エビデンスの臨床応用】多価不飽和脂肪酸と疾患 脂質異常症. 治療学 2009; 43(8): 850-6.
- 5) 大谷 圭, 多田紀夫. 【内科エマージェンシー 病態生理の理解と診療の基本】内分泌・代謝系疾患 急性間欠性ポルフィリン症. 救急医 2009; 33(10): 1430-3.
- 6) 伊藤公美恵, 吉田 博. 【アルコールと臨床検査】脂質・代謝異常 脂質代謝と尿酸代謝を中心に. Med Technol 2009; 37(10): 1048-55.
- 7) 柳内秀勝, 友野義晴, 吉田 博, 多田紀夫. ジアシルグリセロール油のメタボリックシンドロームに対する応用の検討. 臨病理 2010; 58(1): 39-44.
- 8) 柳内秀勝, 多田紀夫. 【広義のアポリポ蛋白】粥状動脈硬化症の治療の最前線 (apo A-I-mimetic peptide など). 臨検 2010; 54(4): 353-8.
- 9) 柳内秀勝, 吉田 博. 【脂質異常症 明日からの実地診療に役立つ最新の知識】実地診療で必要となる治療のポイント 生活習慣指導の考えかたとコツ. Med Pract 2010; 27(3): 499-503.
- 3) 柳内秀勝, 伊藤公美恵, 吉田 博, 多田紀夫. ジアシルグリセロールの遺伝性薬剤抵抗性高トリグリセリド血症への治療的応用の検討. 第9回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 4) Yoshida H, Yanai H, Ito K, Sato N, Tsukahara H, Koikeda T, Tada N. Astaxanthin administration ameliorates serum lipid and adiponectin levels in subjects within mild hyperlipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. XV International Symposium on Atherosclerosis 2009. Boston, June. [Atheroscler Suppl 2009; 10(2): e456]
- 5) 伊藤公美恵・柳井秀勝・古谷伸之・吉田 博・多田紀夫. 男性健診受診者における腹囲, BMIと糖・脂質代謝および肝機能に及ぼす影響の検討. 抗加齢医学会. 東京, 6月.
- 6) Tada N, Koseki M, Suzuku M. Dietary intervention and outcomes extracted from literature. The 41st Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society. Shimonoseki, July.
- 7) 柳内秀勝, 吉田 博, 廣渡祐史, 多田紀夫. ジアシルグリセロール油のメタボリックシンドロームに対する応用の検討. 第56回日本臨床検査医学会学術集会. 札幌, 8月.
- 8) 多田紀夫. (シンポジウム)メタボリックシンドロームの病態と栄養指導へのアプローチ. 第56回日本臨床検査医学会学術集会. 札幌, 8月.
- 9) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Darlof B. Effect of valsartan administration on cardiovascular disease risk in Japanese hypertensive women irrespective of baseline cardiovascular diseases: sub-analysis by gender from the Jikei heart study. ESC(European Society of Cardiology) Congress 2009. Barcelona, Sept.
- 10) Tada N, Yoshida H, Yanai H, Ito K, Sato N, Tomono Y, Tsukahara H, Koikeda T. Effects of astaxanthin administration on serum lipids in hyperlipidemic man: a randomized, placebo-controlled study. 8th International Congress on Coronary Artery Disease: from Prevention to Intervention. Prague, Oct.
- 11) 多田紀夫. 保健診療の中で実効性を確保した「地域栄養相談システム」の実施と運用への研究. 花王健康科学研究会 2009 年度第6回研究助成成果報告会・第7回研究助成受賞者目録授与式. 東京, 11月.
- 12) 吉田 博. 機能性食品の生活習慣病における有用性 アスタキサンチンの脂質代謝改善作用. 第7回日本機能性食品医学会. 広島, 12月. [機能食品と薬理栄養 2009; 6(1): 32]
- 13) 多田紀夫. メタボリックシンドロームへの取り組みに関する話題. 第28回神奈川脂質研究会学術集会.

III. 学会発表

- 1) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田紀夫. 人間ドック受診男性例におけるメタボリックシンドローム診断基準の危険因子と腹囲, BMIとの関連性. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 2) 柳内秀勝, 伊藤公美恵, 吉田 博, 多田紀夫. ジアシルグリセロール摂取の脂質・糖代謝への影響および抗肥満作用の機序の解明. 第9回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.

横浜, 12月.

- 14) 吉田 博, 黒澤秀夫, 正田 暢, 木杉玲子, 小池 優, 伊藤公美恵, 多田紀夫. アディポネクチンは性別と体重の影響とともに加齢に従って増加する. 第51回日本老年医学会関東甲信越地方会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 多田紀夫. 7. 内分泌・代謝系と検査異常 B. 検査異常 6. 高脂血症, 7. 低脂血症. 付記. HDL コレステロール (HDL-C) の動向. チャート内科診断学. 富野康日己編. 東京: 中外医学社, 2009. p.402-12.
- 2) 多田紀夫. 5章: 脂質異常に対する薬剤治療とそのエビデンス フィブラート. 寺本民生編. コレステロール: 基礎から臨床へ. 東京: ライフサイエンス社, 2009. p.208-13.
- 3) 細谷 工, 松島雅人. 2章: 各論 足病変とフットケアのエビデンス. 坂根直樹 (京都医療センター) 編著. エビデンスを活かす糖尿病療養指導. 東京: 中外医学社, 2009. p.100-6.

V. その他

- 1) Tada N, Yoshida H, Yanai H, Ito K, Noriko S, Tomono Y, Koikeda T. Effects of astaxanthin administration on serum lipids in hyperlipidemic man: a randomized, placebo-controlled study. In: Lewis BS, Widimsky P, Flugelman MY, Halon D eds. New Approaches in Coronary Artery Disease: Proceedings of the 8th International Congress on Coronary Artery Disease. Bologna: Medimond. 2009, p.543-6.

精 神 医 学 講 座

教授: 中山 和彦	精神薬理学, てんかん学
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
准教授: 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: 石黒 大輔	精神病理学, 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: 大淵 敬太	精神生理学, 睡眠学
講師: 塩路理恵子	森田療法, 精神病理学
講師: 三宮 正久	精神薬理学, 精神医学
講師: 館野 歩	森田療法, 比較精神療法

教育・研究概要

I. 精神病理・精神療法・児童精神医学研究会

構造的な精神療法, 精神病理学的研究, 児童精神医学研究を行った。児童精神医学研究では, 外来における注意欠陥多動性障害や広汎性発達障害の対応のシステム構築の研究を行った。また, 発達障害に併存する急性精神病の病理学的研究を行い, 対象患者の WISC III などの知的機能の検査において経年的な変化を起こすグループを見出した。精神療法研究では, 自閉症患者における日記指導の治療効果の研究を行った。社会精神医学研究では, ホワイトカラーの就労者における「うつ」の要因についての研究を行い, うつと関連するのは職場のストレス自体より, 患者の性格, 自己評価, 会社外でのストレスなどであることを明らかにした。

II. 森田療法研究会

前年に策定した「外来森田療法のガイドライン」の英語版が出版され, 第7回国際森田療法学会において紹介された。慢性抑うつ患者の性格学的研究が完了し, Revised NEO Personality Inventory の「開放性」と「調和性」尺度の低値が慢性抑うつ患者に特徴的であることが示された。その他, 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、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継続した。

Ⅲ. 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) 科学技術振興機構 ERATO および専修大学大学院文学研究科心理学部門との共同研究により、薬物依存の形成、維持、再発における脳内神経回路の役割、および、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) 放射線医学総合研究所との共同研究で機能的脳MRIを用いた目的指向性行動における内側前頭前野の役割の研究、3) DNA 研との共同研究で神経変性疾患における神経栄養因子遺伝子多型の研究、4) アカシジアの関連遺伝子に関する研究を行った。

Ⅳ. 精神生理学研究会

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) 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、3) 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、4) うつ病再発予防教室施行患者における残遺不眠に対する集団認知行動療法の有効性に関する検討、5) 精神疾患を有する入院及び外来患者における上部消化器症状に関する調査、6) 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精神科的治療の必要性に関する研究などを継続あるいは新規着手した。

Ⅴ. 老年精神医学研究会

認知症が疑われる患者に対してVSRADとvbSEEによって解析を加えた頭部MRI、SPECT検査を行い、さらに、神経心理学的検査を施行して、認知症の重症度、疾患分類などと画像検査との関連を検討した。また、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、身体疾患との関連などを調査した。

Ⅵ. 総合病院精神医学研究会

うつ病の再発予防教育では、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めざした。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、最近増加しているパーソナリティの未成熟性や偏りが存在する症例や双極性うつ病にも対応しうるプログラムを検討した。次に、末期患者に対する終末期医療（緩和ケア）では、癌センター東病院との数年来の共同研究により、がん患者、その家族、および遺族の心理的課題に関する研究を行った。さらに、入院患者やスタッフから要請を受けて、臨床心理士を中心とした精神科スタッフがメンタルサポートを開始した。

Ⅶ. 臨床脳波学研究会

てんかんに合併する精神障害の治療コンセンサスを検討するため、てんかん診療に長年携わる精神科医を対象にしたアンケート調査を実施し、てんかんによる精神障害の薬物療法アルゴリズムの提案を行った。特に、薬物療法で最も問題となるてんかん発作閾値の低下に関して、向精神薬のH1受容体阻害作用との関連から検討を行った。そのほか、てんかん女性患者に関連する問題の生化学的側面からの検討や、てんかん患者にみられる不安や引きこもりに関する精神病理学的研究を行った。

Ⅷ. 臨床心理学研究会

心理療法の技法の向上を図るために症例検討を継続した。また、認知行動療法、森田療法、緩和ケア、サイコオンコロジーなどの学習を行った。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すすめた。慈恵心理臨床の集い（研究会）では、栗原幸江先生を講師として招聘し、緩和ケアについて学習を深めた。加えて、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」

2009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があると感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 中山和彦. 新規抗うつ薬の作用・検証 ドパミン神経伝達に注目して. 日神精薬理誌 2009; 29(3): 99-108.
- 2) 中山和彦. 【新規抗うつ薬 mirtazapine とは】 Mirtazapine のうつ病治療における期待. 臨精薬理 2009; 12(8): 1767-77.
- 3) 中山和彦. 【向精神薬のジェネリック 現状と薬価】抗うつ薬における後発医薬品の市場調査 特に満足度について. 精神科 2009; 15(3): 258-66.
- 4) 中山和彦. 【向精神薬のジェネリック 現状と薬価】抗うつ薬における後発医薬品の使用状況とその問題点. 精神科 2009; 15(3): 267-74.
- 5) 中山和彦. 精神科薬物療法の最適化 発症から自己治癒過程を踏まえて. 慈恵医大誌 2010; 125(1): 1-17.
- 6) 中山和彦, 中村晃士. 【治療が終わること, 治療を終わらせること】治療が終わるとき パニック障害を軸にして. 精神科治療 2009; 24(12): 1461-5.
- 7) 宮田久嗣. 【統合失調症治療の新しい可能性 新規抗精神病薬プロナセリンの臨床】薬理作用からみた新規抗精神病薬の臨床特性 特に意欲と動機づけの保護作用の観点から. 脳 21 2009; 12(2): 222-7.
- 8) 忽滑谷和孝, 中山和彦. 新規抗うつ薬の作用・検証. 心療内科 2009; 13(4): 306-13.
- 9) 忽滑谷和孝, 中山和彦. 【向精神薬のジェネリック 現状と薬価】抗不安薬における後発医薬品の使用状況とその問題点. 精神科 2009; 15(3): 287-93.
- 10) 忽滑谷和孝, 落合結介, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 三宮正久, 中山和彦. 【精神科と他科・他職種との連携】コンサルテーション・リエゾン精神医学 総合病院における精神科コンサルテーション・リエゾン活動の実態調査 高齢者に対する連携医療の問題点について. 臨精医 2009; 38(9): 1145-51.
- 11) 忽滑谷和孝, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 三宮正久, 中山和彦. 緩和ケア活動における向精神薬の使用状況とその効果に関する研究. 精神科 2009; 15(2): 199-208.
- 12) 山寺 亘. プロナセリンに置換することで, 過鎮

静を伴わない抗幻覚妄想作用が得られた慢性統合失調症の1例. 新薬と臨 2010; 59(2): 300-5.

- 13) 小野和哉, 中山和彦. 【人格障害と抑うつ】女性の境界パーソナリティ障害 BPD における性差の視点から. Depress Front 2009; 7(2): 14-8.
- 14) 三宮正久, 中山和彦. 困難な症例から学ぶ 手首自傷を繰り返す初発統合失調症の一症例. Schizophrenia Front 2009; 10(3): 221-5.
- 15) Tsuno N, Homma A. Ageing in Asia - The Japan experience. Ageing Int 2009; 34(1-2): 1-14.
- 16) Tsuno N, Homma A. What is the association between depression and Alzheimer's disease? Expert Rev Neurother 2009; 9(11): 1667-76.
- 17) 真鍋貴子, 忽滑谷和孝, 川室 優. プロナセリンの併用により強固な幻聴が軽減した慢性統合失調症の1例. 新薬と臨 2009; 58(7): 1292-4.
- 18) Sato M, Yamadera W, Matsushima M, Itoh H, Nakayama K. Clinical efficacy of individual cognitive behavior therapy for psychophysiological insomnia in 20 outpatients. Psychiat Clin. Neurosci 2010; 64(2): 187-95. Epub 2010 Feb 1.
- 19) 品川俊一郎, 中山和彦. 私のカルテから 塩酸ドネペジルによる精神症状・行動障害の悪化が疑われた前頭側頭型認知症の1例. 精神医 2009; 51(7): 689-91.
- 20) Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, Kada H, Kasahara H, Nukariya K, Nakayama k. Relationship of frontal lobe dysfunction and aberrant motor behaviors in patients with Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 2010; 22(3): 463-9. Epub 2009 Dec 15.
- 21) Nagata T, Ishii K, Ito T, Aoki K, Ehara Y, Kada H, Furukawa H, Tsumura M, Shinagawa S, Kasahara H, Nakayama K. Correlation between a reduction in Frontal Assessment Battery scores and delusional thoughts in patients with Alzheimer's disease. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63(4): 449-54.
- 22) 永田智行, 品川俊一郎, 笠原洋勇, 中山和彦. 精神医学のフロンティアアルツハイマー病患者における Frontal Assessment Battery (FAB) スコア低下と妄想的観念の関連性. 精神誌 2010; 112(3): 199-205.
- 23) Okamura M, Akizuki N, Nakano T, Shimizu K, Ito T, Akechi T, Uchitomi Y. Clinical experience of the use of a pharmacological treatment algorithm for major depressive disorder in patients with advanced cancer. Psychooncology 2008; 17(2): 154-60.

II. 総 説

- 1) 中山和彦. 激変する職場環境 普遍的課題は何か. 産業精保健 2009; 17(4): 215-21.
- 2) 中山和彦. 高木兼寛と森田正馬 (その2) イギリス

医学の源流を、東京慈恵会成立過程から探る 不治の病「脚気」が導き出した不安の時代。慈恵医大誌 2009；124(6)：305-14.

- 3) 中山和彦. 【ミルタザピン 基礎と臨床】ミルタザピンの臨床. 精神 2010；16(3)：213-22.
- 4) 宮田久嗣. 抗精神病薬と産業精神医学. 産業カウンセリング 2009；258(1)：28-9.
- 5) 宮田久嗣. 抗うつ薬と産業精神医学. 産業カウンセリング 2009；259(2)：22-3.
- 6) 忽滑谷和孝, 中山和彦. 【向精神薬のジェネリック現状と薬価】抗不安薬における後発医薬品の使用状況とその問題点. 精神 2009；15(3)：287-93.
- 7) 忽滑谷和孝, 笠原洋勇. 【老年期にみられる症候から診断への手順】老年期の妄想. 老年精医誌 2009；20(11)：1216-23.
- 8) 塩路理恵子. 【精神療法のエッセンスを診療に生かす】森田療法を診療に生かす. 臨精医 2009；39(1)：35-41.
- 9) 伊藤達彦, 内富庸介. 【肺癌 基礎・臨床研究のアップデート】臨床研究 治療 緩和医療 肺癌患者に対する精神腫瘍面のケア. 日臨 2008；66(増刊6 肺癌)：685-90.
- 10) 川上正憲, 中村 敬. 【入院の診立て・判断】入院の診立て・判断 強迫性障害の場合. 精神科治療 2009；24(4)：455-60.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 中山和彦. 精神科薬物療法の基礎知識と最近の知見. 第50回中国・四国精神神経学会. 松江, 11月.
- 2) 中山和彦. 接近する新規抗うつ薬と非定型抗精神病薬の臨床的意義. 第29回日本社会精神医学会. 松江, 2月.
- 3) Miyata H, Itasaka M(Erato), Kimura N, Nakayama K. Decreases in brain reward function reflect nicotine - and methamphetamine-withdrawal aversion in rats. 2nd Annual International Drug Abuse Research Society & International Society for Neurochemistry Satellite Meeting. Seoul, Aug.
- 4) 宮田久嗣. ニコチン依存とその他の物質依存の臨床面での共通点と相違点. 第44回日本アルコール・薬物医学会・第21回日本アルコール精神医学会・第12回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成21年度合同学術総会. 横浜, 9月.
- 5) 忽滑谷和孝, 渡邊友弥, 永田智行, 青木 亮, 落合結介, 原田大輔, 青木公義, 品川俊一郎, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 角 徳文, 穎原禎人, 中山和彦. 認知症専門外来に受診した認知症の服薬管理に影響を与える因子に関して. 第106回日本精神神経学会学術総会. 広島, 5月.
- 6) 忽滑谷和孝, 森田満子, 森 美加, 高橋由美子, 永田智行, 品川俊一郎, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 角徳文, 中山和彦. アルツハイマー型認知症の周辺症状に影響を与える因子について NPIを通して. 第22回日本総合病院精神医学会総会. 大阪, 11月.
- 7) 山寺 亘. 慢性不眠症に対する集団認知行動療法の試み. 第6回アジア睡眠学会・日本睡眠学会第34回定期学術集会・第16回日本時間生物学会学術大会合同大会. 大阪, 10月.
- 8) 山寺 亘. 睡眠障害の非薬物療法：睡眠の認知行動療法を中心に. 日本産業精神保健学会・日本ストレス学会共催シンポジウム. 東京, 3月.
- 9) 塩路理恵子, 増茂尚志, 中村 敬, 中山和彦. 中間的・移行的な状態としての「寝込み」について. 日本精神病理・精神療法学会第32回大会. 盛岡, 9月. [臨精病理 2010；31(1)：63-4]
- 10) 伊藤達彦, 秋月伸哉, 清水 研, 石橋有希, 真鍋貴子, 青木公義, 津村麻紀, 山寺 亘, 忽滑谷和孝, 中山和彦, 内富庸介. 外来化学療法を施行するがん患者に対する“適応障害・うつ病スクリーニングプログラム”. 第22回日本総合病院精神医学会総会. 大阪, 9月.
- 11) 真鍋貴子, 杉田ゆみ子, 津村麻紀, 古川はるこ, 森田満子, 伊藤達彦, 忽滑谷和孝. 双極性障害の抑うつ状態にLamotrigineが有効であった一例. 第7回日本うつ病学会総会. 金沢, 6月.
- 12) 青木公義, 穎原禎人, 原田大輔, 落合結介, 青木 亮, 渡邊友弥, 杉田ゆみ子, 山尾あゆみ, 古川はるこ, 津村麻紀, 森田満子, 真鍋貴子, 小曽根基裕, 忽滑谷和孝, 中山和彦. 寛解期うつ病に対する不眠治療の介入：うつ病再発予防プログラム参加者の睡眠障害を通して. 第7回日本うつ病学会総会. 金沢, 6月.
- 13) 川上正憲, 中村 敬, 中山和彦. 強迫性障害に対するAripiprazoleの有効性の検討：精神病理学的視点からの考察. 第105回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 8月.
- 14) 永田智行, 品川俊一郎, 落合結介, 穎原禎人, 加田博秀, 津村麻紀, 古川はるこ, 笠原洋勇, 忽滑谷和孝, 中山和彦. アルツハイマー病患者における前頭葉機能障害と行動障害の関連性. 第15回千葉総合病院精神科研究会. 千葉, 4月.
- 15) 古川はるこ, 津村麻紀, 森田満子, 杉田ゆみ子, 山尾あゆみ, 渡邊友弥, 青木 亮, 落合結介, 原田大輔, 青木公義, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 穎原禎人, 忽滑谷和孝, 中山和彦. うつ病再発予防プログラムの治療効果に関する研究：TCIを用いた性格傾向の検討. 第22回日本総合病院精神医学会総会. 大阪, 11月.
- 16) 山尾あゆみ, 杉田ゆみ子, 渡邊友弥, 小堀聡史, 青木 亮, 落合結介, 原田大輔, 青木公義, 穎原禎人,

津村麻紀, 古川はるこ, 忽滑谷和孝. 自殺企図の背景に発達障害が疑われた一例. 第41回成医会柏支部例会. 柏, 12月.

- 17) 杉田ゆみ子, 森田満子, 斉藤健一郎, 山尾あゆみ, 吉岡英里, 真鍋貴子, 伊藤達彦, 忽滑谷和孝, 笠原洋勇, 中山和彦. うつ病再発予防クラスを双極性障害に施行して効果のあった症例. 第105回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 8月.
- 18) 小林伸行, 中山和彦, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 潜伏感染特異的タンパク (SITH-1) と気分障害発症との関連. 第105回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 8月.
- 19) 三宮正久, 宮田久詞, 石井一裕, 昼間洋平, 森田道明, 中山和彦. Aripiprazole の不安・ストレス関連障害に対する有効性の検討: 予備的研究. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会. 京都, 11月.
- 20) 渡邊友弥, 古川はるこ, 津村麻紀, 山尾あゆみ, 杉田ゆみ子, 青木 亮, 落合結灰, 原田大輔, 青木公義, 頼原禎人, 忽滑谷和孝, 中山和彦. 無床総合病院精神科におけるうつ病治療の現状: CGI を用いた1年後の治療成績. 第7回日本うつ病学会総会. 金沢, 6月.

IV. 著 書

- 1) 中山和彦. 第3章 精神医学におけるスポーツの役割 9. 月経関連症候群とスポーツ. 日本スポーツ精神医学会編. スポーツ精神医学. 東京: 診断と治療社, 2009. p.98-100.
- 2) 忽滑谷和孝. 第4章 管理・治療(総論) うつ病の管理・治療. 上島国利編. 新しい診断と治療のABC9: 精神1: 気分障害: 躁うつ病(最新医学別冊). 改訂第2版. 大阪: 最新医学社, 2009. p.94-105.
- 3) 山寺 亘. 第4章 産業メンタルヘルス9. 産業衛生における睡眠医療-日中の問題眠気をもたらす社会的影響. 日本産業衛生学会関東産業医部会編. 産業医ガイド: 基本管理業務からメンタルヘルスまで. 東京: 日本医事新報社, 2010. p.309-17.
- 4) 落合結介, 笠原洋勇. A. 老年期うつ病総論-疾患理解のためのオリエンテーション 1. 疾患概念総論 I-疫学, 危険因子, 病因論 Topics1. 高齢者のストレス. 三村 将, 仲秋秀太郎, 古茶大樹編. 老年期うつ病ハンドブック. 東京: 診断と治療社, 2009. p.18-20.
- 5) ナンシー・マックウィリアムズ (ニュージャージー州立ラトガー大学) 著, 狩野力八郎¹⁾監訳, 妙木浩之¹⁾ (¹⁾東京国際大学), 津村麻紀他訳. 精神分析的心理療法: 実践家のための手引き. 東京: 金剛出版, 2009.

V. その他

- 1) 中山和彦. ACT に生きる EE 研究の本領. 最新精神医 2009; 13(6): 531-2.
- 2) 中山和彦. 森田療法がめざす自己治癒. 外来精神医療. 2009; 9(1): 4-5.
- 3) 真鍋貴子, 忽滑谷和孝. 【うつ病のサイコエデュケーション】うつ病再発予防のためのサイコエデュケーション. Bulletin of Depression and Anxiety Disorders 2009; 7(2): 6-8.
- 4) 真鍋貴子, 忽滑谷和孝, 川室 優. プロナセリンの併用により強固な幻聴が軽減した慢性統合失調症の1例. 新薬と臨 2009; 58(7): 1292-4.
- 5) 森 美加. 書評 ジェフリー・E・ヤング著「パーソナリティ障害の認知療法」. 精神療法 2010; 36(1): 131-2.

小児科学講座

教授：井田 博幸	先天代謝異常
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：星 順隆 (輸血部に外向)	小児血液腫瘍学，輸血学
教授：大橋 十也 (DNA医学研究所に外向)	先天代謝異常
准教授：宮田 市郎	小児内分泌学
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：浦島 充佳 (臨床研究開発室に外向)	臨床疫学
准教授：斉藤 和恵	小児臨床心理学
講師：藤原 優子	小児循環器病学
講師：加藤 陽子 (輸血部に外向)	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医学研究所に外向)	先天代謝異常
講師：秋山 政晴	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
講師：浦島 崇	小児循環器病学
准教授：金子 崇 (東京都立小児総合医療センター)	小児血液腫瘍学
准教授：奥山真紀子 (国立成育医療センター)	小児精神医学
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

主な研究対象は(1)先天性代謝異常症，(2)小児内分泌疾患，(3)小児消化器疾患，(4)奇形症候群である。(1)に関してはDNA医学研究所遺伝子治療研究部，遺伝病研究講座と協力して，ライソゾーム病を対象に，酵素補充療法における免疫応答抑性法の開発，遺伝子治療の開発，ER ストレスの検討，iPS細胞の樹立，濾紙血を用いたスクリーニングを行った。(2)に関しては外科的心不全ラットを作成し，脳内でのUrocortin 1, 2, 3およびCRF2型受容体

の発現解析，視床下部におけるUrocortinを介したストレス応答機構の解明を行った。(3)に関しては炎症性腸疾患につきメサラジンの全国主要施設における使用実態をまとめた。またノロウイルス迅速キットの有効性と，本症の合併症の集計を行った。(4)に関しては多発奇形・精神遅滞を呈する遺伝性疾患の診断・医療管理，遺伝カウンセリングを行うと共に，アレイCGHやMLPA法といった先進的技術の臨床応用を目指した。

II. アレルギー研究班

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

喘息・アレルギー性鼻炎に関して我々はここ数年，いくつかの大規模臨床研究を行っている。以下に列挙する。①PET study (Preventive effect of tulobuterol patch for the long-term management of infantile asthma study)，②PAMC study (Effect of tulobuterol patch for an exacerbation in the management of childhood asthma study)，③CIT study (A comparison of continuous inhalation of salbutamol and continuous inhalation of isoproterenol for severe pediatric bronchial asthma: A multicenter, double-blind, randomized study)，④OSCAR study (Optimal stepdown therapy for controlled pediatric asthma responded to SFC)，⑤PRAN study (Preventive effect of pranlukast on nasal membrane swelling in Japanese Cedar pollinosis study) 等である。この内，①についてはデータがまとまり，投稿中である。

アトピー性皮膚炎に関しては，アトピー性皮膚炎乳幼児を持つ家族(養育者)のQOL研究を皮膚科との共同研究で行い，調査用紙を完成させたが(Kondo-Endo K, Ohashi Y, Nakagawa H, Katsunuma T, Ohya Y, Kamibeppu K, Masuko I. Development and validation of a questionnaire measuring quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (QPCAD). Br J Dermatol 2009; Apr 29.)，現在はそのshort versionを開発中である。

III. 神経研究班

急性脳症を発症しリハビリテーションを行った小児の予後を検討した。対象を①群：代謝異常に起因する例，②群：サイトカインストームに起因する例，③群：けいれん重積型，④群：難治頻回部分発作重

積型, ⑤群: 意識障害が主体である例に分類し, 発症年齢, 既往歴, 発症に関連する因子, 後遺症の状況を検討した。発症年齢は平均3歳であったが, ④群は平均6歳と高かった。既往歴では熱性けいれん, 喘息, テオフィリン服用が目立った。インフルエンザ罹患, HHV-6罹患などの既往が目立った。後遺症は知的障害, 高次脳機能障害, てんかん, 運動障害の順に多かった。高次脳機能障害では注意障害, 視覚認知障害などがみられた。

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

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

VI. 血液研究班

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の研究では, 難治性重症 ITP 患者に関する多施設共同研究を

行っている。昨年度はリツキシマブ (rituximab) の ITP における有効性 (健保適外) を調査し, わが国においても高い有効性を確認することができた。進行期網膜芽細胞腫に対する眼球温存治療を国立がん研究センターと共同で行っている。さらに, 眼球温存率を改善させるための基礎研究として, DNA 配列上で G-quadruplex 構造を強固に形成する TMPyP4 が Y79 細胞と WERI-Rb1 細胞において抗腫瘍効果をもつこと, その機序としてヒストン H2AX リン酸化と p53 タンパク (Ser46) のリン酸化, MAPK 活性化が関与していることを明らかにした。さらに, TMPyP4 には放射線増感作用を認めたことから, 治療抵抗性網膜芽細胞腫の眼球温存率改善のためにさらに研究を進めている。一方で, 小児血液腫瘍患者に対する包括的, 全人的医療としての緩和医療にも取り組んでいる。本年度は, 国際的視点からみた小児緩和医療の基本的概念の普及のための執筆, 本邦での小児がん疼痛管理の現状並びに問題点の検討, 実際に勤務病院内での取り組みを通しての成果と問題点を抽出し, 本邦における小児緩和医療 (学) の普及, 学術分野としての確立をめざす。

「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。各研究班は通常の診療業務をこなすだけでなく, 日々臨床研究や基礎研究も行っている。本年度を評価すると, 全体的に学会発表は多いが, 原著論文は例年に比べ少なかった点が大きな反省材料と言える。そこでそれぞれの研究班に目を向けると, 代謝研究班に関しては先天代謝異常症・内分泌疾患・消化器疾患・先天奇形と多彩なサブグループで構成されており, それぞれの分野で特徴ある研究を進めている。また各グループの特性を生かした教育体制も整ってきた。本年度は発表論文数が少なかったが, 毎年若い医師の参画もあり, 来年度以降は確実な結果が求められよう。神経研究班は, 例年通り原著論文を発表している点が評価される。特に小児のリハビリテーションに関しては臨床的観点から広く検討し, 関連各学会で多数の発表を行い論文にできた。上記研究業績を着実に積み上げ実践しており, 全国レベルでの普及活動を行っている。アレルギー研究班に関しては, 複数の大規模臨床研究が進行中であり, 将来的に大きな成果が得られると考えられる。血液腫瘍研究班は昨年より英語論文発表は少なかったが, 高いモチベーションを維持しつつ日々の臨床に励みながら研究にも真摯に取り組んでいる。若い医師に

対する専門教育もしっかり行われている。一方、循環器研究班は発表論文こそ少ないが、臨床的貢献度が高く、専門教育も充実している。現在興味深い基礎研究も進められており、今後の進展が注目される。感染免疫研究班では先端研究として先天性免疫不全に対する遺伝子治療の研究が行われており、英語論文も出ている点が高く評価できる。また、感染症や膠原病に対する臨床研究などのように臨床現場に直接フィードバックできる研究も着実に進んでいる。新生児研究班、腎臓研究班に関しては近年若い力が増えてきており、研究面でも更なる躍進が期待される。総括すると、業績向上のためには来年度に向けてより一層の努力が必要である。今後は、講座活性化に向けて若い医局員に対する教育・研究体制をより充実させていくことが最重要課題になると考えられる。

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.
- 2) Ogawa K, Nakamura Y, Terano K, Ando T, Hishitani T, Hoshino K. Isolated non-compaction of the ventricular myocardium associated with long QT syndrome: A report of 2 cases. *Circ J* 2009; 73(11) : 2169-72.
- 3) Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Curr Opin Hematol* 2009; 16(1) : 20-6.
- 4) Kondo-Endo K, Ohashi Y, Nakagawa H, Katsunuma T, Ohya Y, Kamibeppu K, Masuko I. Development and validation of a questionnaire measuring quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (QPCAD). *Br J Dermatol* 2009; 161(3) : 617-25.
- 5) Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int* 2010; 52(2) : 319-26. Epub 2009 Nov 24.
- 6) Hishinuma-Igarashi I, Mizuta K, Saito Y, Ohuchi Y, Noda M, Akiyama M, Tsukagoshi H, Okabe N, Tashiro M, Kimura H. Phylogenetic analysis of human bocavirus (HBoV) detected from children with acute respiratory infection in Japan. *J Infect* 2009; 58(4) : 311-13.
- 7) Terao Y, Akiyama M, Yuza Y, Yanagisawa T, Yamada O, Kawano T, Agawa M, Ida H, Yamada H. Antitumor activity of TMPyP4 interacting G-quadruplex in retinoblastoma cell lines. *Exp Eye Res* 2009; 89(2) : 200-8.
- 8) Hama T, Yuza Y, Saito Y, O-uchi J, Kondo S, Okabe M, Yamada H, Kato T, Moriyama H, Kurihara S, Urashima M. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2009; 14(9) : 900-8.
- 9) 宮田市郎, 小野英利奈, 飯島正紀, 吉川秀樹, 井田博幸, 東條克能, 山田正三. 高プロラクチン血症を伴う ACTH 依存性 Cushing 症候群の 1 女児例 - multiple microadenoma の可能性 -. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2009; 20 : 63-6.
- 10) 豊田 茂, 河島尚志, 今野武津子, 香坂隆夫, 清水俊明, 米沢俊一, 鍵本聖一, 虻川大樹, 鎌形正一郎, 余田 篤, 井田 忍, 金子浩章, 望月貴博, 石丸由紀, 田尻 仁, 友政 剛. 小児炎症性腸疾患におけるメサラジン (5-ASA) の使用実態 全国多施設調査. *日小児栄消肝会誌* 2009; 23(1) : 16-23.
- 11) 栗原まな, 井田博幸. 外傷性脳梗塞後遺症の 10 歳男児に対するリハビリテーション 在宅生活に向けての支援. *小児の脳神経* 2009; 33(6) : 531-4.
- 12) 栗原まな, 高橋佳代子, 小萩沢利隆, 山内裕子, 井田博幸. 長期経過観察をした歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症 (DRPLA) の 28 歳女性 歩行分析の有用性. *脳と発達* 2009; 41(7) : 294-8.
- 13) 浜野晋一郎, 折津友隆, 南谷幹之, 田中 学, 吉成聡, 菊池健二郎, 松浦隆樹. 小児難治性てんかんにおけるトピラマートの部分発作と全般発作に対する有用性. *てんかん研* 2009; 27(1) : 3-11.
- 14) 和田靖之, 南波広行, 久保政勝, 井田博幸. Extended oligoarthritis の経過をたどったリウマチ因子陽性若年性特発性関節炎の一女児例. *臨リウマチ* 2010; 22(1) : 125-32.
- 15) 加藤陽子, 羽田絃子, 龍 彩香, 田嶋朝子, 矢野一郎, 玉置尚司, 伊藤文之, 秋山政晴, 星 順隆, 金子隆, 清水崇史, 矢部みはる, 矢部晋正. 軽症で 7 年間経過観察後最重症に進行し HLA1 座不一致血縁ドナーより骨髓移植を施行した後天性特発性再生不良性貧血の 1 例. *日小児血液会誌* 2010; 24(1) : 53-8.

16) 伊藤怜司, 布山裕一, 和田靖之, 久保政勝, 衛藤義勝. 腸血管異常形成の合併が疑われ鼻出血にて出血性ショックに至った von Willebrand 病 type 2B. 日小児会誌 2009; 113(4): 734-8.

II. 総 説

- 1) 井田博幸. 【小児腎疾患の診断・治療戦略】腎疾患に対する治療法 Fabry 病に対する酵素補充療法. 小児内科 2009; 41(2): 286-8.
- 2) 大橋十也. 【小児疾患診療のための病態生理】先天代謝異常症 Fabry 病. 小児内科 2009; 41(増刊): 449-53.
- 3) 栗原まな. 【後天性脳損傷児への支援 高次脳機能障害にポイントをおいて】小児の後天性脳損傷. 発達障害研 2009; 31(2): 61-9.
- 4) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. 【日常診療で苦慮する疾患の注意点】急性脳症・脳炎. 小児科 2009; 50(8): 1257-65.
- 5) 齋藤義弘. 【注意すべきウイルス感染症】重視されている感染症 麻疹, 風疹. 診断と治療 2009; 97(3): 440-8.
- 6) 和田靖之. 溶連菌感染症の最近の治療とその関連疾患. 東京小児医会報 2009; 27(3): 35-40.
- 7) 小川 潔. 【敗血症・敗血症性ショックと DIC 臨床で役立つ Q & A】特殊病態下での敗血症・敗血症性ショックと DIC について勉強してみよう 無脾症候群. 小児内科 2010; 42(2): 314-7.
- 8) 星野健司. 小児の失神発作と head-up tilt test. 小児科 2009; 50(2): 243-52.
- 9) 宮田市郎. 【小児の症候群】骨・関節・結合織 metaphyseal dysplasia. 小児診療 2009; 72(増刊): 468.
- 10) 勝沼俊雄. 【気管支喘息 よりよい実地治療管理を求めて】気管支喘息へのアプローチ 的確な治療 喘息ガイドラインとそれに基づいた治療 小児. Med Pract 2009; 26(3): 358-364.
- 11) 勝沼俊雄. 【アレルギー診療の新しい展開】新しい治療 新しい喘息治療薬・方法. 小児診療 2009; 72(7): 1305-10.

III. 学会発表

- 1) Ohashi T, Iizuka S, Eto Y, Ida H. Impact of antibody formation for enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases and immune tolerance induction for infused enzyme. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 2) Kurosawa K, Tanaka M, Osaka H, Ohashi H, Hamano S, Enomoto K, Ishikawa A, Furuya N. Complex

chromosomal rearrangements in a girl with Pelizaeus-Merzbacher disease. American Society of Human Genetics (ASHG) 59th Annual Meeting. Honolulu, Oct.

- 3) 宮田市郎, 吉川秀樹, 田嶋朝子, 井田博幸. GHD における外来クリニカルパスを用いた包括的チーム医療の有用性-在宅自己注射導入に関する検討-. 第 82 回日本内分泌学会学術総会. 前橋, 4 月.
- 4) Higurashi N, Hamano S, Tajima A, Ida H, Hirose S. Progressive myoclonus epilepsy due to Gaucher disease type 3 without hepatosplenomegaly, International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases (ISENMD), the 13th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Taipei, Mar.
- 5) 栗原まな, 小萩沢利孝, 山内裕子, 高橋佳代子, 井田博幸. 急性脳症後遺症に対するリハビリテーション-家族支援のあり方. 第 51 回日本小児神経学会総会. 米子, 5 月.
- 6) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 折津友隆, 田中 学, 南谷幹之, 日暮憲道, 吉成 聡, 井田博幸. 乳幼児難治性部分発作に対するフェノバルビタール大量療法の有効性の検討. 第 51 回日本小児神経学会総会. 米子, 5 月.
- 7) 和田靖之, 村山静子, 南波広行, 久保政勝, 井田博幸. 当科で経験した小児期発症難治性膠原病症例における tacrolimus の使用経験. 第 112 回日本小児科学会総会学術集会. 奈良, 4 月.
- 8) 河合利尚, 村山静子, 田村英一郎, 大宜見力, 田中理砂, 大石 勉, 小林信一. 広範囲の間質性肺炎を合併した若年性皮膚筋炎における生存例と致死経過をとった症例の比較検討. 第 19 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 10 月.
- 9) 和田靖之, 南波広行, 久保政勝, 井田博幸. Cyclosporine, Losartan で尿所見の著明な改善を得た小児期発症 heavy proteinuria 合併びまん性増殖型ループス腎炎. 第 24 回日本臨床リウマチ学会. 盛岡, 11 月.
- 10) Ando T, Takagi K, Saito R, Urashima T, Fujiwara M, Nakawaza M, Ida H, Morita K. Does the size of pulmonary artery (PA) still affect the Fontan circulation after completion of the procedure? The 5th World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Cairns, June.
- 11) 浦島 崇, 小川 潔, 齊藤亮太, 安藤達也, 藤原優子, 中澤 誠, 井田博幸. 外科的に作成した右心不全モデルラットに対する PV loop を用いた左右心機能. 第 112 回日本小児科学会総会学術集会. 奈良, 4 月.
- 12) 河内貞貴, 伊藤怜司, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔, 八巻重雄. Fontan candidate における肺生検の有用性. 第 45 回日本小児循環器学会総会.

神戸, 7月.

- 13) 加藤陽子, 多田羅竜平, 下山直人. 本邦における小児がん疼痛管理の現状に関する調査. 第112回日本小児科学会総会学術集会. 奈良, 4月.
- 14) 秋山政晴, 寺尾陽子, 山田 修, 河野 毅, 井田博幸, 山田 尚. Antitumor activity of TMPyP4 interacting G-quadruplex in retinoblastoma cell lines. 第68回日本癌学会学術集会. 横浜, 9月.
- 15) Yuza Y, Ohashi T, Yokokawa Y, Yokoi K, Akiyama M, Kaneko T, Hoshi Y, Takeda A, Eto Y, Ida H. A case of adrenomyeloneuropathy treated with allogenic bone marrow transplantation. The 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 16) 加藤陽子, 平田佑子, 林 至恩, 江間彩子, 山田哲史, 寺野和宏, 田知本寛, 玉置尚司, 伊藤文之, 湯坐有希, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 金子 隆, 星 順隆, 井田博幸. 当科小児血液腫瘍外来における緩和医療への取り組み. 第25回日本小児がん学会. 浦安, 11月.

IV. 著 書

- 1) 黒澤健司. 目で見える小児神経: 奇形症候群の診断. 日本小児神経学会教育委員会編. 小児神経学の進歩: 第38集. 東京: 診断と治療社, 2009. p.1-10.
- 2) 栗原まな編著. わかりやすい小児の高次脳機能障害対応マニュアル. 東京: 診断と治療社, 2009.
- 3) 藤原優子. 4. 診断 3. 心病変. 衛藤義勝編. ポンペ病(糖尿病II型). 東京: 診断と治療社, 2009. p.71-7.
- 4) 加藤陽子. 7章: 小児白血病患者家族支援 疼痛緩和医療. 五十嵐隆総編集. 小児科臨床ピクシス10: 小児白血病治療. 東京: 中山書店, 2009. p.212-7.

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全身照射型のNarrow-band UVB, 308nm excimer lampを設置し, 現在, 積極的に光線療法を行っている。また, 2010年1月から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 抗体のアダリムマブ, インフリキシマブが認可され, 難治性乾癬患者への使用が開始されている。

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抗IL-17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ついては近年フィラグリン遺

伝子の多型が明らかになって以来、バリア機能異常が注目を集めている。そこで、当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の外用法、バリアを破壊しない入浴法などを個別指導するスキンケアレッスンをやっている。また、バリア機能異常に起因する種々のアレルゲンの感作については、血液検査を中心にアレルゲンの同定を行っている。更にTh2に偏りがちなアレルギー炎症の状態を評価するためにTARCやIL-31などのケモカイン、サイトカインの測定を行い、病勢の把握につとめている。治療についてはEBMに則った外用・内服療法を中心とした標準的治療を行っている。重症患者には近年保険適用になったシクロスポリンMEPC内服療法や、入院による光線療法などもやっている。精神的ストレスなどの心理社会的側面が強い場合は個別に対応し、漢方療法を希望する患者には、漢方療法に精通した医師が対応している。痒みはアトピー性皮膚炎の重要な問題点のひとつであるが、中枢性の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予定している。

Ⅲ. 皮膚悪性腫瘍

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

色素性病変の良性・悪性の鑑別にはダーモスコピーが有用で、色素性病変症例では全例でダーモスコピー検査を実施している。また、悪性黒色腫を中心にRI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検も積極的に行っており、ほぼ100%の同定率である。これにより不必要な拡大手術を省けるだけでなく、正しいリンパ流の把握につながり、肘や膝窩などinterval nodeの発見につながり、微小転移の早期発見にもつながっている。皮膚悪性腫瘍はリンパ腫を除き手術治療が原則であるため、積極的に手術治療を行っている。進行期症例に対しては化学療

法・放射線療法などは患者と家族に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得したうえで施行している。また病状進行や転移などの告知に伴う、がん患者の精神的なケアについても十分に配慮し、そしてがん性疼痛に対しても積極的に鎮痛薬（麻薬を含めて）を使用し、疼痛をほぼ感じることなく日常生活が過ごせるよう緩和ケアに努めている。

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

Ⅳ. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は本邦で最も患者が多い外来であり、全国より患者が紹介されるため診断のみでなく長期の観察に加え、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、入院で行っている。レックリングハウゼン氏病に合併した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)はlifetime riskが10%に達すると言われ極めて予後不良であるが、そのepigeneticな異常に関する知見は限られている。MPNSTのがん精巣遺伝子と腫瘍抑制遺伝子のメチル化状態を明らかにする目的でヒトMPNST6細胞株(HS-PSS, sNF02.2, HS-sch-2, NMS-2, YST-1)においてがん精巣抗原遺伝子(MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB2, SSX4)および腫瘍抑制遺伝子(BRCA1, MLH1, p14 (ARF), p27 (KIP1))の5'領域CpGアイランドのメチル化状態をmethylation-specific PCRそれらの遺伝子発現をreal-time reverse transcription-PCRで解析した。その結果MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB2, SSX4の異常脱メチル化による異常発現とp16 (INK4a)の異常メチル化による不活化がみられた。MPNSTの発生にメチル化異常や脱メチル化異常が関与している可能性がある。

Ⅴ. ヘルペスウイルス感染症

1. 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、顔面ヘルペス患者などの治療を行っている。性器ヘルペスはバーチエット病、その他の潰瘍、水疱を形成する病変との鑑別を要し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、その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を測定し、耐性株の出現頻度について検討を行っている。

帯状疱疹に関しては、疼痛、皮疹を含めた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た蛍光抗体法での迅速診断を行い、速やかに抗ウイルス薬による治療を開始している。帯状疱疹においては、ファムシクロビルの適応も得られ、治療における新たな選択肢が増えた。同剤における腎機能への影響、従来の抗ウイルス薬との比較についても検討を行っている。また、初期の疼痛に関してもステロイド、三環系抗うつ薬、医療用麻薬、抗痙攣薬などを積極的に用い疼痛を図り、PHN への移行を抑える様にしている。

PHN 患者においては外来通院での薬物療法での疼痛コントロールを主に行っている。本年度には抗痙攣薬であるプレガバリンが PHN に対して保険適応となったため、従来の同系統の薬剤と比べた効果、副作用についても検討している。また、長期にわたる患者では、必要に応じて MRI など画像検査を行い脊椎、脊髄の変性、腫瘍性疾患を鑑別し、適切な治療を行っている。疼痛の評価に関しては従来用いられてきた VAS (visual analogue scale) のみでなく、痛みと伴わずに患者の痛みの強さを測定する方法として、知覚・痛覚定量分析装置 (Pain Vision PS-2100™) を用い、客観的な評価を行い、薬剤変更、投与の目安とすることを試みている。

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行った。主なものは尋常性疣贅であり、一般的な液体窒素凍結療法に加え、難治例 (紹介が多い) では活性化ビタミン D₃ 軟膏と 50% サリチル酸絆創膏の連携療法、SADBE による接触免疫療法とグルタールアルデヒド塗布療法も施行し、治療効果を挙げることができた。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挙げることができた。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. 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。

VIII. レーザー治療

平成 21 年度の皮膚レーザー治療室での治療数はのべ 1,426 件であった。Q スイッチルビーレーザーによる治療では、太田母斑、老人性色素斑の治療成績が良かった。老人性色素斑ではほとんど 1 回の照射で改善した。扁平母斑に対しては、再発する例や色調が改善されない例が多く、治療成績は良くなかった。パルス色素レーザーによる治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。また、疣贅外来と連携して、難治の尋常性疣贅に対して色素レーザーを照射し、有効なものもあった。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、脂漏性角化症、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。また、分節型尋常性白斑に対して、水疱蓋移植をウルトラパルス炭酸ガスレーザーによる表皮剥離部に行い、良好な結果を得ている。

IX. スキンケア外来

外用、内服だけでは難治な乾癬、白斑、アトピー性皮膚炎、痒疹等に対して Narrow-band UVB、308nm excimer lamp 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今年度も土曜を除く毎日、外来枠を設け治療を行っている。近年マスメディアでスキンケアの必要性を特集した記事も多く見られるが、それに伴って

誤ったスキンケアを行う事による新たな疾患の発生、既存の疾患の悪化を起こすことある。「スキンケアレッスン」、「アクネケア」、「セラピーメーカーキャップ」は、このような問題点を見い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、生物学的製剤の使用、臨床試験も積極的に取り組んでいる。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行っている。

神経線維腫症に関しては当科における専門外来の存在が広く知られているためか、これまで以上に多くの患者が紹介受診し、遺伝相談も積極的に行っている。臨床・基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる悪性末梢神経鞘腫瘍についての早期診断に加え、遺伝子異常の検索を続けている。また、患者 QOL 向上を目指して積極的に神経線維腫の手術にも取り組んでいる。

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

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は紹介難治例も多く、通常の治療法に加え、特殊療法も重症度に応じて、行っている。尖圭コンジロームの治療も積極的に行っている。

パッチテスト専門外来では生命の危険を伴う食物によるアナフィラキシーの原因追及及接触皮膚炎、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える。

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) Hama Y, Shiraki K, Yoshida Y, Maruyama A, Yasuda M, Tsuda M, Honda M, Takahashi M, Higuchi H, Takasaki I, Daikoku T, Tsumoto T. Antibody to varicella-zoster virus immediate-early protein 62 augments allodynia in zoster via brain-derived neurotrophic factor. *J Virol* 2010; 84(3): 1616-24.
- 2) Haugen TH¹⁾, Lace MJ¹⁾, Ishiji T, Sameshima A (Kagoshima University School of Medicine), Anson JR¹⁾, Turek LP¹⁾ (¹⁾University of Iowa). Cellular factors are required to activate bovine papillomavirus - 1 early gene transcription and to establish viral plasmid persistence but are not required for cellular transformation. *Virology* 2009; 389(1-2): 82-90.
- 3) 松尾光馬. 顔面にできた帯状疱疹の症例. *Herpes Manag* 2009; 13(1): 7.
- 4) 本田まりこ. 【梅毒血清反応の問題点】梅毒血清反応の何が問題点なのか. *日性感染症学誌* 2009; 20(1): 62-3.
- 5) 本田まりこ. 粘膜病変の見方 感染症による粘膜病変. *日皮会誌* 2009; 119(13): 2903-8.

II. 総説

- 1) 竹内常道. 【各科領域の感染制御】皮膚科領域の感染制御の実際 ウイルス性疾患. *感染制御* 2009; 5(2): 118-21.

- 2) 上出良一. 【生活習慣病と癌 リスクとその管理】紫外線と癌. 成人病と生活習慣病 2009 ; 39(5) : 479-85.
- 3) 本田まりこ. 【最近のトピックス 2009 Clinical Dermatology 2009】皮膚科医のための臨床トピックス带状疱疹ワクチン. 臨床 2009 ; 63(5) : 151-4.
- 4) 谷野千鶴子, 斎藤三郎. 先端医学講座 IL-31 とアレルギー疾患. アレルギーの臨 2010 ; 30(3) : 268-71.
- 5) 本田まりこ, 松尾光馬. 【新しい皮膚科検査法 実践マニュアル】感染症の検査法 ウイルスの検査法. Derma. 2009 ; 151 : 27-30.
- 6) 竹内常道. 【各科領域の感染制御】皮膚科領域の感染制御の実際 ウイルス性疾患. 感染制御 2009 ; 5(2) : 118-21.
- 7) 上出良一. 【日常診療に役立つ皮膚科最新情報 患者さんへの説明を含めて】光線過敏症. 皮膚臨床 2009 ; 51(11) : 1380-91.
- 8) 上出良一. 紫外線と皮膚(光老化と光線療法を含む)紫外線による皮膚障害. 日皮会誌 2009 ; 119(13) : 2603-5.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 川瀬正昭, 幸田公人, 中川秀己. 嚢腫様構造を呈した尖圭コンジローマの1例. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 2) 幸田公人, 川瀬正昭, 中川秀己. 皮膚に生じた尖圭コンジローマの3例. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 3) 竹内常道. 光老化. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 4) 大黒 徹, 鈴木美輝子, 武本真清, 松尾光馬, 吉田与志博, 森島恒雄, 川名 尚, 白木公康. 母子感染と性器ヘルペスの感染部位におけるHSV温度感受性特性と細胞種特異性の相関. 第57回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10月.
- 5) Honda M, Tamaki K (Tokyo University), Yamaniishi K (National Inst Bio Innv), Niimura M. Phase III study of Famciclovir tablet in patients with herpes zoster-ouble-blind comparative study with aciclovir. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Kobe, Oct.
- 6) 本田まりこ. (教育講演 31) 粘膜病変の見方 感染症による粘膜病変. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月. [日皮会誌 2009 ; 119(4) : 597]
- 7) 石地尚興. アトピー性皮膚炎のガイドライン. 第30回臨床アレルギー懇話会. 東京, 7月.
- 8) Ishiji T, Kawase M, Nakagawa H. Epidermodysplasia verruciformis treated using Q-switch ruby laser. The 25th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Malmö, May.
- 9) 石地尚興. イミキモドによる尖圭コンジローマの治療. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 10) 谷野千鶴子, 石地尚興, 中川秀己, 斎藤三郎, 檜垣恵. アトピー性皮膚炎とIL-31. 第31回臨床アレルギー懇話会. 東京, 11月.
- 11) 本田まりこ. (イブニングセミナー13) 腎機能低下患者における抗ヘルペスウイルス療法の課題. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月. [日皮会誌 2009 ; 119(4) : 637]
- 12) 松尾光馬, 伊東秀記, 中川秀己. 带状疱疹後神経痛様疼痛を契機に発見された脊椎病変の2例. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.

Ⅳ. 著 書

- 1) 本田まりこゲスト編集, 宮地良樹 (京都大学), 清水宏 (北海道大学) 常任編集. 1冊でわかる性感染症: 皮膚科サブスペシャリティシリーズ. 東京: 文光堂, 2009.

放射線医学講座

教授：福田 国彦	放射線診断学
教授：原田 潤太	放射線診断学
教授：兼平 千裕	放射線治療学
教授：関谷 透	放射線診断学
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：貞岡 俊一	IVR インターベンショナルラジオロジー
准教授：尾尻 博也	放射線診断学
准教授：山田 哲久 (日本赤十字社医療センター)	IVR インターベンショナルラジオロジー
准教授：水沼 仁孝 (大田原赤十字病院)	IVR インターベンショナルラジオロジー
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. 関節リウマチにおける拡散強調画像 (DWI) の有用性の検討

関節リウマチ患者 4 症例の手関節に 15 の関心領域を設定し、造影 MRI をゴールドスタンダードとして DWI の有用性を評価した。全 60 領域において 100 % の相関性が得られ、DWI による活動性滑膜炎が評価可能と考えられた。また、DWI には造影 MRI で増強される血管信号が排除される利点があった。さらに、造影剤が使用できない患者において DWI が造影 MRI を置換できると考えられる。

2. 足関節における 2 管球 CT と MRI 併用検査の有用性

2 管球 CT にて足関節の内・外側屈筋腱が骨組織とともに三次元表示が可能である。MRI と三次元表示 CT を比較することにより、腓骨筋腱の functional enthesis における骨髄浮腫と過剰骨形成や、後脛骨筋腱機能不全における腱組織と骨成分の異常の評価が容易に行なえるようになった。

3. 2 管球 CT を用いた冠動脈 CTA とフローワイヤーを用いた fractional flow reserve (FFR) との比較検討

2 管球 CT を用いた冠動脈 CTA は、高心拍数症例においても造影剤副作用発生を増加させる β -blocker を用いることなく、冠動脈造影検査によって得られる解剖学的狭窄病変に対し高い診断能を有

する。一方、冠動脈の機能的狭窄病変の評価においては、フローワイヤーを用いた fractional flow reserve (FFR) の測定が用いられている。

4. 前立腺癌における MRI 拡散強調画像相対的信号強度の有用性

DWI の相対的信号強度 (relative signal intensity: rSI と仮称) を測定し、T2WI と fusion させ、病理の断面と比較した。対象は前立腺全摘出術を施行して前立腺癌が証明された 17 症例。撮像された DWI ($b=1,500$) の信号強度を数値化し、骨盤底部の信号強度の標準偏差を計算。これをランドマークとして標準偏差から 3SD, 3.5SD, 4SD, 5SD 以上の高信号のみをそれぞれ画像として描出。それぞれを T2WI と fusion し、ADCmap・病理断面と比較した。

5. 頭頸部癌頸部リンパ節転移に対する CT scoring system による評価

頭頸部癌において頸部リンパ節転移は最も重要な予後因子とされ、その画像診断は予後推定、治療計画に不可欠である。代表的な画像診断基準としては、大きさ、形状、節外進展、局所欠損などが挙げられるが、これらを合わせた CT scoring system を設定し、前治療なしに頸部郭清術の施行された頭頸部癌において、各頸部レベルでの病理結果と対比し、その有用性を検討している。

6. 静脈血栓塞栓症に対する Dual energy CT の有用性について

2 つの異なるピーク管電圧の X 線を同時照射する Dual energy CT を用いることにより、様々な画像の作製および構造の分離同定が可能となる。今回我々は、Dual energy の取得半径が 26cm から 33cm に拡大した SOMATOM Definition Flash を用いて、特に静脈血栓塞栓症に対する有用性につき検討した。

II. 超音波診断部門

1. 乳腺腫瘍における造影超音波検査の有用性の検討

超音波検査で乳腺腫瘍を認めた患者を対象として、超音波造影剤 (ソナゾイド) を用いた造影超音波検査を施行して、その有用性を検討した。造影超音波像の血管パターン分類が乳腺腫瘍の良悪性判定に有用と考えられた。

2. CAD を用いた乳腺超音波検査における乳房腫瘍性病変診断の信頼性についての検討

乳腺超音波検査にて認められた乳腺腫瘍について CAD の信頼性を検討したところ、悪性病変に対す

る感度は高く、検診における病変検出に有用であると考えられた。

3. 関節リウマチ患者におけるカラードプラ検査の滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関連についての検討

リウマチ膠原病内科との共同研究である。合計10箇所の関節部位における血流シグナルの評価をスコア化したところ、スコア合計血清CRP、血清VEGFとの間に相関を認めた。この結果よりカラードプラ検査は関節リウマチの活動性の評価や滑膜増殖部の血管新生の程度を推定に有用であることが示唆された。

4. 超音波診断装置の人間工学的デザインについての研究

欧米を中心に超音波検査作業による超音波検査士や医師の Work-Related Musculoskeletal Disorders (作業関連運動器障害、以下 WRMSD) と呼ばれる、腰痛や頸肩腕障害、変形性関節症、腱鞘炎、手根管症候群などの疾病が問題となっている。そこで、主に米国で発表されている WRMSD 防止のためのガイドラインなどを検索し、日本における超音波検査に当てはめて日本独自のコンセプトの提案や検討を行った。

III. 核医学部門

1. 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および院内化学療法剤との併用有効性評価臨床研究

Sr-89 は Ca の同族体で、造骨活性の強い部位に集積し、低線量でも持続照射する。β線のみを放出する核種であるため画像化は困難であったが、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た。多施設共同研究として治療効果判定および対象症例適応基準決定のための研究に参加している。

2. 甲状腺癌での I-131 併用療法の研究

当院は長年甲状腺癌に対する I-131 内照射治療を施行している数少ない施設である。甲状腺癌骨転移に対する I-131 との併用療法のプロトコル決定を推進し、有効性を検討し、外照射を含めて、より有効で効率的な治療指針の確立を行っている。

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

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更に良い製品の開発、使用側の医師に対して使い勝手の良さの根拠を示してきたが、今回は更に最先端のより細径のマイクロカテーテルについて物性を検討した。使用したマイクロカテーテルの先端部外径は1.8Frから2.2Frで、先端硬度、表面滑性、内面滑性、フローレート、ガイドワイヤー追従性、リシェイプ形状保持性、耐キンク性、視認性、引張強度、開放封止耐圧について実験を行った。先端の柔軟性は優れているが、フローレートや視認性、耐圧に問題があった。

V. 放射線治療部門

1. 頭頸部領域、とくに咽頭癌症例の同時重複癌に関する検討

頭頸部領域の腫瘍の重複癌発症率は年々増加している。同時重複癌への治療方針は苦慮する。同時重複癌への治療戦略に各々の腫瘍の病期や予想される予後、前治療がどのような影響を与えるか検討する。

2. 乳房温存術後の短期放射線治療の検討

乳房温存術後の放射線治療は必須であるが治療期間が長期間を要する。最近みられた有効性が同等であるとされる一回線量を増加した短期間照射の治療経過、ならびに急性反応について検討する。

3. 高リスク前立腺癌に対する Trimodality の RCT

高リスク群限局性前立腺癌を対象にネオアジュバントホルモン治療にヨウ素125密封小線源治療+外部照射を施行後にLH-RHアナログによるアジュバントホルモン治療の併用補助療法の有無により、Trimodality療法におけるホルモン療法の有効性と安全性を評価する。

4. 頭頸部癌への IMRT 導入

従来の治療では脊髄、視交叉、耳下腺といったリスク臓器により線量制限をうけているような進行局所頭頸部癌に対しIMRT導入による治療効果向上の可能性が高い。リスク臓器への照射線量を低減させ、腫瘍への線量集中性を高めることが可能である。照射既往のある症例への再照射にも有効かもしれない。

「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領域に分かれ、多くの研究項目が認められる。

1. 画像診断部門

1) 関節リウマチにおける拡散強調画像の有用性について検討を行い、その有用性と限界について新しい知見を得た。今後は脊椎関節炎における全身MRIの有用性とMRIの生物製剤治療における早期治療効果判定の有用性を評価する予定である。

2) 2管球CTを用いた冠動脈CTAはこのFFRとの比較においても、高い相関性が得られることが示された。

3) 前立腺癌のMRIにおいて、どのrSI画像も病理の癌面積に類似していた。また従来のDWIやADCmapより明瞭に癌を描出することができた。特に3SDではすべての症例で病変を描出することができた。病理面積との相関係数も5%有意水準 α の0.482より高く(3SDの相関係数:0.5572), 3,4,5SDよりも相関性があることがわかった。

4) 急性肺動脈血栓塞栓症では、肺動脈内の塞栓子のみならず、塞栓を起こしている区域がLung PBV (Lung perfused blood volume imaging) を用いることで明瞭に描出された。また、慢性肺動脈血栓塞栓症の評価は従来のCTでは困難であったが、Lung PBV法を用いることによって両側肺に多発する血流欠損域が明瞭となり、同日に撮像された肺血流シンチグラフィの所見ともほぼ一致した。さらに下肢静脈血栓症に対しては、低管電圧の画像を用いることで血栓の診断能向上が望まれており、仮想管電圧画像および超音波検査などと比較検討を行っている。

2. 超音波診断部門

1) 造影超音波像の血管パターン分類が乳腺腫瘍の良悪性判定に有用と考えられた。

2) 乳腺超音波検査にて認められた乳腺腫瘍についてCADの信頼性を検討したところ、悪性病変に対する感度は高く、検診における病変検出に有用であると考えられた。

3) カラー Doppler 検査は関節リウマチの活動性の評価や滑膜増殖部の血管新生の程度を推定に有用であることが示唆された。

3. 核医学部門

1) 泌尿器科との連携により、化学療法薬との併用の有用性も評価していく予定である。科内では、有効率と集積との関係を検討する。

4. Interventional Radiology 部門

1) 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。

5. 放射線治療部門

1) 咽頭癌症例の同時重複癌に関する検討や進行頭頸部癌へのIMRT導入が行われた。

2) T2N0声門癌の放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討について引き続き研究している。

3) 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) Hayashi D, Yonenaga T, Soshi S, Fukuda K. Progressively worsening paraesthesia of the left leg, gait disturbances and constipation in a 63-year-old man. *Skeletal Radiol* 2009; 38(12): 1209-11.
- 2) 尾尻博也. 耳鼻咽喉科領域の画像診断. *日耳鼻会報* 2009; 112(6): 496-9.
- 3) 氏田万寿夫. 画像診断の進歩と呼吸器外科手術 (MDCTと外科治療の変化、手術適応決定に与えるPETの関与、3DCTとシミュレーション外科) MRIによる肺結節の画像診断. *日外科系連会誌* 2009; 34(3): 466.
- 4) 尾尻博也. 画像診断 悪性リンパ腫ワルダイエ輪病変の画像所見と臨床. *耳鼻展望* 2009; 52(2): 105-7.
- 5) 中田典生, 西岡真樹子, 宮本幸夫, 福田国彦. 乳腺造影超音波検査について 初期臨床経験と文献の考察. *超音波医* 2009; 36(Suppl.): S446.
- 6) Aoki M, Miki K, Sasaki H, Kido M, Shirahama J, Takagi S, Kobayashi M, Honda C, Kanehira C. Evaluation of rectal bleeding factors associated with prostate brachytherapy. *Jpn J Radiol* 2009; 27(10): 444-9.
- 7) 米永健徳, 福田国彦. 【膝の特発性骨壊死をめぐる諸問題】特発性膝骨壊死の自然経過. *整・災外* 2009; 52(12): 1489-95.
- 8) 荻 成行, 後藤英介, 内山真幸, 福田国彦. 腎不全モデルラットの心筋脂肪酸代謝に関する基礎的検討. *核医* 2009; 46(3): 304.
- 9) 中田典生, 竹永晋介, 福田国彦, 服部麻木, 鈴木直樹. IVRにおけるPC操作のための新しいポインティングデバイスの開発. *日コンピュータ外会誌* 2009; 11(3): 398-9.

II. 総 説

- 1) 尾尻博也. 【ER 必携 頭頸部の画像診断】救急での頭頸部画像診断 咽頭・喉頭病変. 画像診断 2009; 29(11):1264-71.
- 2) 内山眞幸. 【肺血流をみる 肺高血圧症の画像診断】核医学による肺血流評価. 臨画 2009; 25(10):1109-21.
- 3) 白濱 淳, 高木佐矢子, 福田一郎, 小林雅夫, 青木学, 兼平千裕, 関根 広, 池上雅博. 放射線治療が著効した G-CSF 産生肺癌の 1 例. 臨放 2009; 54(6):765-71.
- 4) 米永健徳, 崎元芳大, 福田国彦, 橋本 透. 【その他の靱帯】肘関節 側副靱帯と輪状靱帯. 画像診断 2009; 29(7):706-19.
- 5) 佐久間亨, 阿南郁子, 福田国彦. 【Cardiovascular Imaging 2010 新しい循環器画像診断と読影のための基礎知識】虚血性心疾患への MRI の応用. 画像診断 2009; 30(1):19-26.

III. 学会発表

- 1) 松島理士. (イブニングセミナー) フィルムリーディング. 第 39 回日本神経放射線学会. 東京, 2 月.
- 2) Fukuda K. Ligaments and tendons of the ankle and foot. 12th AMS (Asian Musculoskeletal Society) Annual Scientific Meeting. Muscat, Feb.
- 3) 宮本幸夫. (教育講演 40: 骨軟部 1) 超音波診断の基礎と最近の進歩. 第 68 回日本医学放射線学会総会・学術集会. 横浜, 4 月.
- 4) 尾尻博也. (教育講演: 頭頸部) 頸部リンパ節. 第 68 回日本医学放射線学会総会・学術集会. 横浜, 4 月.
- 5) 原田潤太. 先進医療を目指す腹部腫瘍の経皮的連結手術第 13 回日本適応医学学会学術集会, 利根郡川場村, 6 月.
- 6) 尾尻博也. (教育講演) 頭頸部癌の画像診断 - 臨床において重要な画像所見 -. 第 33 回日本頭頸部癌学会. 札幌, 6 月.
- 7) Ogi S, Gotoh E, Uchiyama M, Fukuda K. Impaired fatty acid metabolism in rat hearts associated with renal insufficiency The 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Toronto, June.
- 8) 尾上 薫, 宮本幸夫, 中田典生, 西岡真樹子, 内田賢, 福田国彦. CAD を用いた乳腺超音波検査における乳房腫瘍性病変診断の信頼性についての検討. 第 17 回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7 月.
- 9) Hayashi D, Kitagawa H, Yonenaga T, Fukuda K, Hirai K, Kurosaka D, et al. Potential role of diffusion weighted imaging in the assessment of active hand synovitis in rheumatoid arthritis: a preliminary study. The International Skeletal Society 2009 Meet-

ing. Washington, DC, Sept.

- 10) 小林雅夫. 当院における乳房温存術後照射に発症した BOOP 様症例の検討. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都, 9 月.
- 11) 白濱 淳. (ポスター展示) 眼窩付属器 MALT リンパ腫の放射線治療成績. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都, 9 月.
- 12) 青木 学. 前立腺小線源治療における CT/MRI fusion 画像の有効性に関する検討 - 土器屋班最終報告. 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会. 京都, 9 月.
- 13) Shimizu K, Harada J, Koyama T, Yamazoe S. CT-guided percutaneous laser disk decompression for lumbar disk hernia: experience of 347 cases in 11 years. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2009. Lisbon, Sept.
- 14) 内山眞幸. 小児核医学画像読影のポイント. 第 49 回日本核医学会学術総会. 旭川, 10 月.
- 15) 荻 成行, 内山眞幸, 福田国彦. 腎不全モデルラットの心筋脂脂肪酸代謝に関する基礎的検討. 第 49 回日本核医学会学術総会. 旭川, 10 月.
- 16) 内山眞幸. (合同緊急ワークショップ: Tc-99m 製剤を用いる核医学診療 - クライシスから学ぶ教訓と今後 -) 小児核医学の立場から. 第 49 回日本核医学会学術総会. 旭川, 10 月.
- 17) 松井 洋, 氏田万寿夫, 狩野麻実, 清水哲也, 福田国彦, 平松美也子, 平野 純, 森川利昭, 原田 徹. MRI が診断に寄与した MAC 肉芽腫の 2 例. 第 45 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 和歌山, 10 月.
- 18) 福田国彦. (教育講演 26: 骨軟部・小児の画像診断) 骨軟部 Case-based review 脊椎. 第 45 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 和歌山, 10 月.
- 19) 山添真治, 並木 珠, 高原太郎, 宗像浩司, 大平洋一, 最上拓児, 原田潤太. 前立腺癌における DWI の相対的信号と fusion 画像の有効性. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 横浜, 10 月.
- 20) 福田国彦, 丸毛啓史. (教育講演) 骨・軟部疾患の MRI 診断: 画像の成り立ちから臨床応用まで. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 福田国彦. 内科学総論 診断学 画像診断. 小川聡総編集. 内科学書: Vol. 1 内科学総論・臨床症状. 改訂第 7 版. 東京: 中山書店, 2009. p.133-47.
- 2) 尾尻博也. 第 4 章: 診断 3. 画像診断 3.3. 口腔・咽頭・唾液腺. 日本小児耳鼻咽喉科学会編. 小児耳鼻咽喉科診療指針. 東京: 金原出版, 2009. p.46-55.
- 3) 福田国彦, 青木 学, 氏田万寿夫, 内山眞幸, 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. 東

京：医学書院，2009.

- 4) 福田国彦，丸毛啓史編，救急・当直で必ず役立つ！骨折の画像診断：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.
- 5) 吉田祥二，平松慶博監修，画像検査診断用語辞典：サイン・画像所見・症候群・検査用語，京都：金芳堂，2010.

V. その他

- 1) 福田国彦，関谷 透監訳，救急放射線診断のABC，東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル，2009.
- 2) 鷹橋浩幸，羽野 寛，白石泰三，福田国彦監訳，ロビンズ&コトラン 病理学アトラス，東京：エルゼビア・ジャパン，2009.

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
客員教授：	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：	三澤 健之	肝胆膵外科
准教授：	又井 一雄	消化管外科
准教授：	柳澤 暁	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：	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：	小川 匡市	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. 上部消化管

食道良性疾患はアカラシア，逆流性食道炎を中心とした食道運動機能疾患の病態を食道内圧検査，食道内インピーダンス検査などにより評価し，多数の腹腔鏡下手術を施行している。食道悪性疾患の臨床では，食道癌手術における再建胃管の血流をサーモグラフィーを用いて術中に評価し，至適胃管作製の指標や術後の合併症（狭窄，縫合不全）との関連性を検討している。また食道切除術後早期の嚥下障害について，食道運動機能検査でその原因を明らかにしたい。一方，基礎研究としては，DNA chipsを用いたマイクロアレイ解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。現在食道癌におけるユビキチン類似蛋白質の意義（日本学術振興会科学研究費・基盤C：平成22-24年度）について検討を行っている。

胃悪性疾患の臨床では，早期胃癌に対する縮小手術の妥当性・適応について赤外線内視鏡を用いたセ

ンチネルリンパ節検索で検討を行っている。胃癌に対するセンチネルリンパ節検索は2009年6月より厚生労働省より先進医療として承認され、残胃癌と十二指腸疾患に対しても検討中である。進行胃癌に関しては、paclitaxelの腹腔内投与の有効性に関する研究、多施設共同研究で胃癌術後化学療法に対するSAMIT試験、TS-1+レンチナンの有効性に関する比較試験、胃全摘手術に対する術後感染予防薬の投与期間に関する比較試験などを継続中である。また、TS-1効果症例の病理検索、遺伝子発現を検討し有効例の個別治療に応用したい。胃術後障害は、患者のQOL低下を招くため、その軽減目的で種々の機能温存・再建、縮小手術を積極的に導入している。消化管機能検査を術後に行なうことで各胃切除・再建法を科学的に評価し、胃術後障害の病態診断と治療に応用している。

2. 下部消化管

独自に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、simulator 使用の有用性および安全性を検討している。また、術者にかかるストレスを通常の開腹手術と比較検討し、今後の鏡視下手術トレーニングに応用する。大腸癌術後の食事開始時期を検討するために、¹³C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。また、多角化する化学療法に関しては、多施設共同試験に参加し、エビデンスの創出に努めている。一方、本学の特色である個々の症例を詳細に検討したデータを重要視している。また本学の originality のある regimen を血液・腫瘍内科との共同のもと検討、開始している。診断においては、放射線科と共同で、大腸癌における術前リンパ節転移診断-Diffusion-MRI 陽性リンパ節の真偽率の解析を行った結果、感度79%、特異度95%であり、Diffusion-MRIの有用性を報告した。

癌の basic research はさまざまな抗体を用い随時検討しているが、break throughはない。①：癌免疫寛容を規定するIDOに若干の可能性を見だし報告した。②：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年生存率が判明している大腸癌切除例のパラフィン切片中で、癌部、腺腫と正常部に関してIgA, IgG, IgMの自己抗体の反応を免疫組織学的に検討している。③：泌尿器科との共同研究として、プロテオミクスを用いた消化器癌(大腸癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝臓癌)における新規癌関連タンパク質の同定に関して現在準備段階である。癌部及び粘膜における組織を採取し、タンパク質の発現を網羅的に解析することで腫瘍マーカーとなりうるタンパク質や治療標的となるタンパク質を同定することを目標としている。④：肝転移巣の外科的治療や抗癌剤治療の効果予測因子としての酵素、遺伝子関連因子を検討している。

日常頻繁に経験される肛門疾患に関して、ALTA注を用いた痔核治療をはじめとした各種治療をline upしている。今春からは本邦初であるStationary 3D-manometryを用いた肛門機能検査を開始し、肛門疾患に対する理論的治療ストラテジーの開発に取り組んでいる。

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、2) 膵臓・胆道癌に対する化学療法、3) 多発性肝腫瘍に対する積極的な肝切除、4) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大、5) 肝臓外科におけるナビゲーション手術である。

研究成果

1) 移植・再生医学

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10月2日には第8例目の生体肝移植を原発性硬化性胆管炎肝の患者に対して施行した。8例の生体肝移植患者の術後経過はいずれも順調で、ドナーは術後9-13日、レシピエントは術後15-33日で退院した。今後も症例を蓄積すべく移植体制の維持に努め、さらに急性肝不全や血液型不適合症例への適応拡大を目指している。再生医学分野では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まとめ、今後の研究の展開を検討している。

2) 膵臓・胆道癌に対する化学療法

膵臓癌の標準的治療薬である塩酸ゲムシタピン(Gem)の耐性機序に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がある。このデータ

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Phase II studyを2010年8月に終了した。今後、高度医療への申請、多施設共同第Ⅲ相試験を予定している。

また、胆道癌に対する術後補助化学療法についてのGemによる治療の有効性に関して検討している。

3) 多発性肝腫瘍に対する積極的な肝切除

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。大腸癌原発の転移性肝癌に対して、化学療法後の肝切除や門脈塞栓術後の肝切除、再々発に対する複数回切除により適応の拡大を目指し、下部消化管外科グループと肝転移を確認した時点から個々の症例への裁量の治療法を検討している。

4) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大

腹腔鏡下肝切除術は、2010年4月より10例以上の経験をした術者がいる施設に限って保険適応となった。現在5例目が終了し、症例蓄積中である。低悪性度腫瘍に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術は、平成20年7月に先進医療に認可され、症例数は累積で27例となった。また門脈圧亢進症を伴う脾腫症例やインターフェロンの治療目的に脾摘出が有効となる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、今後の臨床研究を推進する予定である。低侵襲性と整容的側面の有効性から、単孔式腹腔鏡下手術を導入し、脾、肝、膵、及び胆嚢手術を行っている。

5) 肝臓外科におけるナビゲーション手術

解剖学的及び機能的評価が難しい生体肝移植手術をはじめとする肝臓外科手術において、region growing法によるシミュレーションを行い、ナビゲーション手術を開始した。現在、2例を終了し、今後先進医療に申請予定である。

2. 教育の概要

チーム医療を目指した定期的な術前・術後症例検討会、他科とのカンファレンス・勉強会、上級医による手術指導などを通して、肝胆膵外科医として若手医師の教育に専心している。また、大学院生2名が引き続き癌研究を中心に研究を継続し、2010年4月より更に大学院生2名が癌治療に関する基礎研究を開始予定である。

「点検・評価」

インピーダンス法の導入によりNon-erosive gastroesophageal reflux diseaseの病態が明らかになりつつある。サーモグラフィによる再建胃管の評価によって、適切な吻合部位を同定することができ術後の縫合不全を低減できる可能性が示唆された。ユビキチン類似蛋白質であるSUMO-1は、悪性度の高い食道癌での発現が亢進しており、新しい癌分子マーカーとして有望である。赤外線内視鏡を用いた胃癌に対するセンチネルリンパ節検索は2009年6月より厚生労働省より先進医療として承認され、臨床応用している。paclitaxel腹腔内投与に関する研究は、腹膜播種を伴う症例について継続中である。SAMIT試験は登録が終了した。¹³C法による胃切除後の残胃運動能および消化吸収能評価は、機能検査としてその有用性が当該領域の学会・研究会で評価されている。胃切除術式と胃術後障害についての検討は、全国64施設が参加するかつてない大規模な多施設共同研究であり、今後の結果が待たれる。

Virtual reality surgical simulatorに関しては、第三病院高次元医用画像研究所とタイアップして継続施行中、ストレス解析も常時、新規スタッフをモニターとし検討している。化学療法に関しては、順調に症例数も蓄積されている。現在は、臨床腫瘍部との整合性のあるデータベースを作成中であり、随時外部に向けデータ解析結果を報告したい。Basic Researchは、未だに有用な予後予測因子抗体の報告はなされていない。継続し、地道に検討していく必要がある。肛門疾患に関しては、3D-manometryの検査システムが整い、火曜日の肛門機能検査外来も順調に症例蓄積がなされている。社会的なニーズも高く、今後特に力を入れている領域である。

生体肝移植では、これまでの成績を考慮し、急性肝不全や血液型不適合症例への適応拡大を附属病院で検討する予定である。切除不能膵臓癌に対する化学療法では、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、高度医療への申請と第Ⅲ相試験を準備中である。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。肝臓外科手術におけるナビゲーションも、システムが整い、常時可能となった。今後も大学院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臨床及び研究システムの整備を進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ogawa M, Watanabe M, Eto K, Omachi T, Kosuge M, Hanyu K, Noaki R, Fujita T, Yanaga K. Clinicopathological features of perforated colorectal cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(5) : 1681-4.
- 2) Ohdaira H, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Narimiya N, Yanaga K. Tailoring treatment of early gastric cancer after endoscopic resection using sentinel node navigation with inflated ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection. *Dig Surg* 2009; 26(4) : 276-81.
- 3) Son K, Fujioka S, Iida T, Furukawa K, Fujita T, Yamada H, Chiano PJ, Yanaga K. Doxycycline induces apoptosis in PANC-1 pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2009; 29(10) : 3995-4003.
- 4) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Kashiwagi H, Yanaga K. Results after laparoscopic Heller-Dor operation for esophageal achalasia in 100 consecutive patients. *Dis Esophagus* 2009; 22(2) : 169-76.
- 5) Ishii Y, Sakamoto T, Ito R, Yanaga K. Anti-angiogenic therapy on hepatocellular carcinoma development and progression. *J Surg Res* 2010; 158(1) : 69-76.
- 6) Hashikura Y, Ichida T, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation* 2009; 88(1) : 110-4.
- 7) Misawa T, Yoshida K, Iida T, Sakamoto T, Gocho T, Hirohara S, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Minimizing intraoperative bleeding using a vessel-sealing system and splenic hilum hanging maneuver in laparoscopic splenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16(6) : 786-91.
- 8) Misawa T, Sakamoto T, Kosuge M, Shiba H, Gocho T, Yanaga K. Comparison of anchoring capacity of mesh fixation devices in ventral hernia surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19(4) : 345-7.
- 9) Yano F, Stadlhuber RJ, Tsuboi K, Omura N, Kashiwagi H, Yanaga K, Mittal SK. American and Japanese rats of the same species: are they same? *J Surg Res* 2009; 154(1) : 56-9.
- 10) Yajima H, Fujita T, Yanaga K. Profile of signs and symptoms in mild and advanced acute appendicitis. *Int Surg* 2010; 95(1) : 63-6.
- 11) Funamizu N, Okamoto A, Misawa T, Uwagawa T, Gocho T, Yanaga K, Manome Y. Is the resistance of gemcitabine for pancreatic cancer settled only by overexpression of deoxycytidine kinase? *Oncol Rep* 2010; 23(2) : 471-5.
- 12) Shinohara T, Fujita T, Misawa T, Sakamoto T, Yoshida K, Kashiwagi H, Yanaga K. Impact on laboratory training in subsequent performance of laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394(3) : 557-62.
- 13) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Kashiwagi H, Kawasaki N, Suzuki Y, Yanaga K. Preoperative dilatation does not affect the surgical outcome of laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for esophageal achalasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19(2) : 98-100.
- 14) Uwagawa T, Chiao PJ, Gocho T, Hirohara S, Misawa T, Yanaga K. Combination chemotherapy of nafamostat mesilate with gemcitabine for pancreatic cancer targeting NF- κ B activation. *Anticancer Res* 2009; 29(8) : 3173-8.
- 15) Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, Iida T, Matsumoto M, Sakamoto T, Ito R, Gocho T, Furukawa K, Fujiwara Y, Hirohara S, Misawa T, Yanaga K. Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(9) : 1636-42.
- 16) Shinohara T, Kanaya S, Taniguchi K, Fujita T, Yanaga K, Uyama I. Laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *Arch Surg* 2009; 144(12) : 324-30.
- 17) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Kashiwagi H, Kawasaki N, Suzuki Y, Yanaga K. Body mass index has no effect on the results of laparoscopic fundoplication in Japanese patients with reflux esophagitis. *Esophagus* 2009; 6(4) : 237-41.
- 18) Ohdaira H, Nimura H, Takahashi N, Mitsumori N, Kashiwagi H, Narimiya N, Yanaga K. The possibility of performing a limited resection and a lymphadenectomy for proximal gastric carcinoma based on sentinel node navigation. *Surg Today* 2009; 39(12) : 1026-31.
- 19) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Yanaga K. Postoperative recurrence factors of GERD in the elderly after laparoscopic fundoplication. *Esophagus* 2010; 7(1) : 31-5.
- 20) Koyama T, Nimura H, Narimiya N, Mori Y, Ikegami M, Mitsumori N, Yanaga K. Validity of the infrared ray method for sentinel node biopsy in gastric cancer. *Jikeikai Med J* 2009; 56(4) : 57-62.
- 21) Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Matsumo-

to A, Yamamoto SR, Akimoto S, Kashiwagi H, Yanaga K. Usefulness of laparoscope-assisted antrectomy for gastric carcinoids with hypergastrinemia. *Hepato-gastroenterology* 2010; 57(98): 379-82.

- 22) Kawahara H, Kobayashi T, Watanabe K, Kobayashi S, Kashiwagi H, Yanaga K. Where is the best surgical incision for laparoscopic anterior resection? *Hepato-gastroenterology* 2009; 56(96): 1629-32.

II. 総 説

- 1) Fujita T. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374(9701): 1593-4.
- 2) Uwagawa T, Yanaga K. Significance of targeting NF- κ B activation in novel therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer. *Asia-Pacific Journal of Oncology & Hematology* 2009; 1(3): 1-6.
- 3) Fujita T. Use of statins and gallstone risk. *JAMA* 2010; 303(12): 1146-7.
- 4) Hoya Y, Mitsumori N, Yanaga K. The advantages and disadvantages of a Roux-en-Y reconstruction after a distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today* 2009; 39(8): 647-51.
- 5) 二村浩史, 高橋直人, 渡部篤史, 佐々木敏行, 小山友己, 矢野健太郎, 山下重雄, 志田敦男, 大平寛典, 篠原寿彦, 佐野芳史, 櫻村弘隆, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. センチネルリンパ節概念に基づくテラーモードがん治療赤外線腹腔鏡システムを用いたテラーメイド胃癌治療. *リンパ学* 2009; 32(2): 91-6.
- 6) 三澤健之, 坂本太郎, 小菅 誠, 後町武志, 笹屋一人, 青山賀茂, 矢永勝彦. 【最新の鼠径ヘルニアの手術法 再発・合併症を少なくするために】Direct Kugel法. *消外* 2009; 32(3): 331-41.
- 7) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【マスターしておきたい標準的内視鏡外科手術】標準的腹腔鏡下食道アカラシア・GERD手術. *外科治療* 2009; 100(増刊): 483-97.
- 8) 又井一雄, 矢永勝彦. 【消化器癌～診断・治療のすべて】臨床症状からの癌診断プロセス 吐血. *消外* 2009; 32(5): 651-5.
- 9) 石田祐一, 矢永勝彦. 【最新SSI制御 説得力ある周術期管理のために】SSI教育 SSIを減らすための院内教育のあり方 誰に何を啓発すべきか? 感染対策 ICT ジャーナル 2009; 4(4): 429-33.
- 10) 柏木秀幸. 胃食道逆流症(GERD)の診断と治療. *慈恵医大誌* 2009; 124(4): 135-45.
- 11) 高橋直人, 二村浩史, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【外科医にとっての緩和医療の位置づけ】大学病院における外科医を中心とした日本的緩和チーム医療がん難民を生まない医療. *癌の臨* 2009; 55(9): 653-6.

III. 学会発表

- 1) Yano F, Tsuboi K, Omura N, Hoshino M, Matsumoto A, Kashiwagi H, Yanaga K. The recurrence of reflux esophagitis after laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. The Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons(SAGES) 2009 Meeting, Phoenix, Apr.
- 2) 田辺義明, 齊藤良太, 遠山洋一, 柳澤 暁, 小林 進, 矢永勝彦. 地域がん診療連携拠点病院における緩和医療の現状と展望 消化器外科のかかわり. 第64回日本消化器外科学会総会. 大阪, 7月.
- 3) Yanaga K. Repeated resection for recurrent HCC. 19th IASGO (World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists). Beijing, Sept.
- 4) Yanaga K. Nowadays' approaches in cancer treatment: differential diagnosis of liver tumors. 1st Japan-Mongolian Symposium on Digestive Cancer Treatment. Ulaanbaatar, Apr.
- 5) 高橋直人, 矢永勝彦, 渡部篤史, 佐々木敏行, 小山友己, 青木寛明, 矢野健太郎, 志田敦男, 三森教雄, 柏木秀幸, 大木隆生. 大学病院における外科医を中心とした日本的緩和チーム医療-がん難民を生まない医療. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 6) 中田浩二, 原澤 茂, 矢永勝彦. 病型と性別からみた機能性胃腸症の病態とQOLの特徴について. 第95回日本消化器病学会総会. 札幌, 5月.
- 7) 谷島雄一郎, 古川良幸, 矢永勝彦. 腸閉塞モデル犬における大建中湯投与下での消化管運動の測定. 第95回日本消化器病学会総会. 札幌, 5月.
- 8) 石田祐一, 坂本太郎, 小田晃弘, 松本 晶, 大熊誠尚, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 外科領域におけるInfection Control Teamの効率的な活動方法. 第22回日本外科感染症学会総会学術集会. 宇部, 12月.
- 9) 柏木秀幸. (JSSES/SAGES JOINT Symposium: What's new in foregut) 2. GERD. 第22回日本内視鏡外科学会総会. 東京, 12月.
- 10) 河原秀次郎, 渡辺一裕, 牛込琢郎, 野秋朗多, 小林進, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下大腸全摘術とパウチ再建の工夫. 第64回日本大腸肛門病学会総会. 福岡, 11月.
- 11) 田中知行, 矢永勝彦, 孫 敬洙, 中村能人, 川村雅彦, 黒田 徹, 又井一雄, 吉田和彦, 大木隆生. 初心者睪頭十二指腸切除の検討. 第71回日本臨床外科学会総会. 京都, 11月.
- 12) 三澤健之, 矢永勝彦, 坂本太郎, 小菅 誠, 渡辺一裕, 諏訪勝仁, 岡本友好, 柏木秀幸, 大木隆生. 治療成績から見た腹腔内留置型コンポジットメッシュによる腹壁ヘルニア治療の利点と欠点. 第71回日本臨床

外科学会総会. 京都, 11月.

- 13) 諏訪勝仁, 矢永勝彦, 山形哲也, 中島紳太郎, 北川和男, 岡本友好, 大木隆生. 単径ヘルニア術後合併症ゼロをめざす我々の工夫. 第71回日本臨床外科学会総会. 京都, 11月.
- 14) 石橋由朗, 三澤健之, 衛藤 謙, 尾高 真, 新美茂美, 古田 希, 柏木秀幸, 吉田和彦, 森川利昭, 矢永勝彦, 大木隆生, 田中忠夫, 颯川 晋, 谷 諭, 森山寛. 領域別手術の質的向上を目指した鏡視下手術学内技術認定制度の役割. 第71回日本臨床外科学会総会. 京都, 11月.
- 15) 中田浩二, 原澤 茂, 本郷道夫. FDの薬物治療効果に症状重症度とレスポナー基準が及ぼす影響 - JMMSの知見から -. 第51回日本消化器病学会総会 (JDDW2009). 京都, 10月.
- 16) 三澤健之, 岡本友好, 矢永勝彦. 安全な腹腔鏡下胆嚢摘出術のための基本手技と教育. 第45回日本胆道学会学術集会. 千葉, 9月.
- 17) 三澤健之, 飯田智憲, 坂本太郎, 後町武志, 脇山茂樹, 広原鍾一, 石田祐一, 岡本友好, 矢永勝彦. 手術成績から見た腹腔鏡補助下膀胱切除術における脾温存の適応. 第64回日本消化器外科学会総会. 大阪, 7月.
- 18) 遠山洋一, 伊藤隆介, 三宅 亮, 斉藤良太, 孫 敬洙, 薄葉輝之, 野尻卓也, 田辺義明, 柳澤 暁, 小林進, 矢永勝彦. 当科における脾・空腸吻合法の検討と治療成績. 第21回日本肝胆膵外科学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 19) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 谷島雄一郎, 松本 晶, 星野真人, 山本世怜, 石橋由朗, 矢永勝彦. 高齢者GERD症例の病態と外科治療成績. 第63回日本食道学会学術集会. 横浜, 6月.
- 20) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 腹腔鏡補助下Finney型幽門形成術を応用した十二指腸前壁のカルチノイドの切除法. 第77回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5月.
- 21) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. GERDに対する腹腔鏡下噴門形成術の成績と役割 - 15年の成績から -. 第77回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5月.
- 22) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. GERD維持療法としての腹腔鏡下噴門形成術. 第95回日本消化器病学会総会. 札幌, 5月.
- 23) 衛藤 謙, 矢永勝彦, 小川匡市, 小林徹也, 小菅 誠, 小田晃弘, 石山 哲, 林 武徳, 三森教雄, 柏木秀幸, 大木隆生. 当院における腹腔鏡特有の合併症を防ぐ工夫. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 24) Kashiwagi H. Laparoscopic treatments for GERD and Achalasia. 19th IASGO (World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterolo-

gists and Oncologists). Beijing, Sept.

- 25) 矢永勝彦. 外科手術の手術材料費と保険診療. 第113回日本眼科学会総会. 東京, 4月.

IV. 著 書

- 1) 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章, 石橋由朗. 2章主として良性疾患に用いられる手術 逆流性食道炎に対する手術 (鏡視下). 笹子三津留, 杉原健一総編集, 宇田川晴司専門編集. 消化器外科手術ナビガイド: みる・わかる・自信がつく!: 食道. 東京: 中山書店, 2010. p.64-76.
- 2) 矢永勝彦. 血液型不適合心停止肝移植: 時代の徒花. 日本肝移植研究会, 同第25回研究会監修, 門田守人, 寺岡慧編. 肝移植四半世紀の歩み: 日本肝移植研究会25周年寄稿集. 東京: 日本医学館, 2009. p.111.
- 3) 矢永勝彦. 5. 症例の大きな偏りをどうするのか. 高度技能医への道. 東京: 医学図書出版, 2010. p.21-3.

V. その他

- 1) Shiba H, Mitsuyama Y, Hanyu K, Ikeuchi K, Hayashi H, Yanaga K. Preoperative diagnosis of adult intussusception caused by a small bowel lipoma: report of a case. Case Rep Gastroenterol 2009; 3(3): 377-81.
- 2) Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Matsumoto A, Kashiwagi H, Yanaga K. A laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication combined with laparoscopic diverticular introversion suturing for achalasia complicated by epiphrenic diverticulum: report of a case. Surg Today 2010; 40(2): 158-61.
- 3) Noaki R, Kawahara H, Watanabe K, Kobayashi S, Uchiyama M, Yanaga K. Appendiceal mucocele detected under treatment of ulcerative colitis. Case Rep Gastroenterol 2009; 3(3): 360-5.
- 4) Furukawa K, Iida T, Shiba H, Akita H, Sasaki M, Yanaga K. Nontraumatic intramural hematoma of the duodenum. Clin J Gastroenterol 2010; 3(1): 22-4.
- 5) Matsumoto A, Omura N, Tsuboi K, Kawasaki N, Yano F, Hoshino M, Watanabe A, Ishibashi Y, Kashiwagi H, Yanaga K. Misinsertion of an esophageal bougie between the mucosa and muscular layer of the lower esophagus during operation in a case of achalasia. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2009; 19(6): e230-2.

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
准教授: 武山 浩	乳腺・内分泌外科
准教授: 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: 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: 尾高 真	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。

さらに血液中腫瘍細胞 (CTC: Circulating Tumor Cells) を直接検出する研究を開始した。

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。

胸腔鏡手術の最適化を目指して、胸腔鏡手術に特化した鉗子類の開発・改良を行っている。

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。

5. 血液中腫瘍細胞 (CTC: Circulating Tumor Cells) を検出する研究は CellSearch System (Veridex 社) を用いて血液中から腫瘍細胞を直接検出する方法である。従来進行癌での抗癌剤の効果判定などに応用されてきたが、外科症例についてより効率よく腫瘍細胞を採取し、血液中の腫瘍細胞の遺伝子の検討を通して、血行性転移の本態に迫り、その制御を目指している。

II. 乳腺・内分泌外科

1. トリプルネガティブ (TN) 乳癌における治療戦略

トリプルネガティブ乳癌は悪性度の高い乳癌であり、化学療法に抵抗性の難治乳癌である。術前化学療法施行した症例を対象に、TN 乳癌の最適な治療方法に関して臨床研究を行っている。

2. 新しい超音波造影剤 (ソナゾイド) を用いた乳腺腫瘍の診断能の研究

本研究は、放射線科との共同研究である。超音波造影剤ソナゾイドを用いて、乳腺腫瘍の良性、悪性の診断、乳癌の進展範囲の診断能について研究を行っている。

3. CTC を用いた乳癌患者の骨髄中の微小転移の研究

これまでの研究で骨髄中の微小転移が乳癌の予後因子になることを明らかにした、今後は化学、内分泌療法の治療予測マーカーとしての意義について研究を継続する。

4. 非浸潤性乳管癌 (DCIS) の悪性度に関する研究

検診の普及により DCIS 乳癌が増加しつつある。微小浸潤 DCIS を用いた ER, PgR, HER2, HER1, その他の免疫染色から、DCIS が浸潤癌に進展する因子の解析を研究する。

「点検・評価」

1. 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。

これらにより、全呼吸器外科手術の90%以上が胸腔鏡手術により安全かつ低侵襲に行われるようになっており、これは世界的にも類を見ないものである。血液中腫瘍細胞の研究は始まったばかりであり、今後の展開が期待される。

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。

2. 乳腺・内分泌外科

1) 術前化学療法を施行した症例にも、これまでの症例と同様にセンチネルリンパ節の感度、特異度が確認でき、臨床応用を行っている。

2) CTCを用いた乳癌患者の骨髄中の微小転移の有用性について、学会等で発表を行っている。

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) Takeyama H, Shioya H, Ogi S, Yokoyama K, Yamamoto H, Odaka M, Sato S, Kinoshita S, Uchida K, Morikawa T. Intraoperative 99mTc-MIBI-guided detection of ectopic glands in secondary hyperparathyroidism. *Int Surg* 2009; 94(2) : 154-63.
- 2) Akiba T, Marushima H, Masubuchi M, Kobayashi S, Morikawa T. Small symptomatic pericardial diverticula treated by video-assisted thoracic surgical resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15(2) : 123-5.
- 3) Akiba T, Ishiyama M, Marushima H, Nojima K, Kobayashi S, Morikawa T. Temporary claviclectomy approach for plexiform neurofibroma of the first intercostal nerve. *Surg Today* 2009; 39(6) : 544-7.
- 4) Takeyama H, Tabei I, Uchida K, Morikawa T. Sentinel node biopsy for follicular tumours of the thyroid gland. *Br J Surg* 2009; 96(5) : 490-5.
- 5) Akiba T, Marushima H, Harada J, Kobayashi S, Morikawa T. Importance of preoperative imaging with 64-row three-dimensional multidetector computed tomography for safer video-assisted thoracic surgery in lung cancer. *Surg Today* 2009; 39(10) : 844-7.
- 6) Hiramatsu M, Iwashita M, Inagaki T, Matsudaira H, Hirano J, Odaka M, Nakanishi K, Okabe M, Morikawa T. Anomalous systemic arterial supply to separate lingular and basal segments of the lung: an anatomic consideration. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(4) : 1358-60.
- 7) Akiba T, Marushima H, Kobayashi S, Morikawa T.

Video-assisted thoracic surgery for recurrent primary spontaneous pneumothorax in reoperated chests. *Surg Today* 2009; 39(11) : 944-6.

- 8) Hiramatsu M, Ninomiya H, Inamura K, Nomura K, Takeuchi K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Yamori T, Matsuura M, Morikawa T, Ishikawa Y. Activation status of receptor tyrosine kinase downstream pathways in primary lung adenocarcinoma with reference of KRAS and EGFR mutations. *Lung Cancer* 2010; 70(1) : 94-102. Epub 2010 Feb 1.
- 9) 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* 2010; 17(1) : 71-4.
- 10) Takagi M, Kuwano K, Watanabe K, Akiba T. A case of recurrence and rapid growth of pleural solitary fibrous tumor 8 years after initial surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15(3) : 178-81.
- 11) 内田 賢, 山下晃徳. 【最新乳房腫瘍の手法・手術のすべて】生検 嚢胞内腫瘍に対する内視鏡ガイド下生検. *手術* 2009; 63(10) : 1417-1420.
- 12) 京田茂也, 武山 浩, 福永眞治, 木下智樹, 内田 賢, 森川利昭. 乳腺間質肉腫の1例. *乳癌の臨* 2009; 24(5) : 651-5.
- 13) 加藤久美子, 中野聡子, 大塚正彦. アロマトーゼ阻害剤投与による乳癌患者の骨塩量の経時的変化 ビスホスホネート製剤併用の影響. *埼玉医会誌* 2009; 44(1) : 8-12.
- 14) 川瀬和美, 萱間真美. 日本外科学会女性外科医支援委員会によるアンケート自由記載内容の質的分析 (その1) 女性外科医の抱える問題点は何か. *日外会誌* 2009; 110(6) : 362-5.
- 15) 森川利昭. 【内視鏡下手術 もう一步のステップアップのために】呼吸器胸腔鏡下手術の最適化. *臨外* 2009; 64(13) : 1717-22.

II. 総 説

- 1) Akiba T. Tailor-made virtual lung: prevailing clinical application. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57(7) : 335-7.
- 2) 内田 賢. 早期発見が乳房と命を救う. *松仁会医誌* 2009; 48(1) : 1-6.
- 3) 武山 浩. 【乳癌の遠隔転移診断】骨髄微小転移細胞の検出を基礎とした乳癌の遠隔転移診断と治療の選択. *乳癌の臨* 2009; 24(6) : 699-706.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 松平秀樹, 平松美也子, 平野 純, 尾高 真, 中西浩三, 森川利昭, 大木隆生. 術後合併症ゼロへの挑戦 胸部外科領域肺癌に対する胸腔鏡下手術での気嚢対策特に肺気腫合併症例について. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 2) 川瀬和美, 萱間真美. 日本外科学会女性外科医支援委員会によるアンケート自由記載内容の質的分析. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 3) 武山 浩, 田部井功, 内田 賢, 森川利昭. センチネルリンパ節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21回日本内分泌外科学会総会. 岡山, 5月.
- 4) 秋葉直志, 丸島秀樹, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. 画像診断の進歩と呼吸器外科手術 (MDCTと外科治療の変化, 手術適応決定に与えるPETの関与, 3DCTとシミュレーション外科) 3D-multidetector computed tomography (MDCT) による術前 tailor-made virtual lung 作成. 第34回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月. [日外科系連合誌 2009; 34(3): 465]
- 5) 尾高 真, 矢部三男, 平野 純, 森川利昭. 胸部悪性腫瘍に対する胸腔鏡手術の現状と問題点 完全鏡視下手術か小開胸併用か, 手術の特徴と実際肺癌に対する完全胸腔鏡下肺切除術. 第34回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月. [日外科系連合誌 2009; 34(3): 420]
- 6) 武山 浩, 京田茂也, 山下晃徳, 内田 賢, 森川利昭. (シンポジウム2: 癌の遠隔転移診断) 骨髓微小転移細胞の検出を基礎とした肺癌の遠隔転移診断と治療の選択. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 7) 井廻良美, 平野明夫, 木下智樹, 田部井功, 小林 進, 田村洋平, 内田 賢, 森川利昭. 乳癌術後経過観察中, 傍腫瘍症候群を呈した一症例. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月. [日乳癌会プログラム抄集 2009; 17回: 428]
- 8) 武山 浩, 京田茂也, 山下晃徳, 内田 賢, 森川利昭. 肺癌の遠隔転移診断骨髓微小転移細胞検出を基礎とした肺癌の遠隔転移診断と治療選択. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月. [日乳癌会プログラム抄集 2009; 17回: 194]
- 9) 小島圭子, 内田 賢, 下山直人, 的場元弘. 乳房切除後疼痛症候群に対する乳腺科医の認識と治療の現状に関する調査. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 10) 川瀬和美, 野木裕子, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 神尾麻紀子, 井廻良美, 内田 賢. センチネルリンパ節術中微小転移陽性症例に追加郭清は必要である. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 11) 井廻良美, 平野明夫, 木下智樹, 田部井功, 小林 進, 田村洋平, 内田 賢, 森川利昭. 乳癌術後経過観察中, 傍腫瘍症候群を呈した一症例. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 12) 田部井功, 井廻良美, 神尾麻衣子, 野木裕子, 川瀬かずみ, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 福島久喜, 内田 賢. 乳房温存療法後に発症したBOOP症例. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 13) 三本 麗, 井廻良美, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢. センチネルリンパ節生検を行った副乳癌の一例. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 14) 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 小林 直, 鈴木正章, 内田 賢. TN乳癌の subtype の解析. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 15) 川瀬和美, 野木裕子, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 神尾麻紀子, 井廻良美, 内田 賢. TOPO2 α 蛋白発現はトリプルネガティブ乳癌の化学療法効果予測因子となる. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 16) 川村雅彦, 古西英央, 中村能人, 中野聡子, 黒田 徹, 吉田和彦, 内田 賢. 遺伝性乳癌に関する意識調査. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月.
- 17) 京田茂也, 武山 浩, 寺谷亜紀子, 内田 賢, 森川利昭. 乳腺間質肉腫の1例. 第17回日本乳癌学会学術総会. 東京, 7月. [日乳癌会プログラム抄集 2009; 17回: 614]
- 18) Takeyama H, Tabei I, Uchida K, Morikawa T. Use of sentinel node biopsy for differentiating malignant follicular type tumors of thyroid gland from benign follicular type tumors and defining optimal surgery. 95th American College of Surgeons Annual Clinical Congress. Chicago, Oct.
- 19) 松井 洋, 氏田万寿夫, 狩野麻実, 清水哲也, 福田国彦, 平松美也子, 平野 純, 森川利昭, 原田 徹. 関節リウマチに対するTNF阻害剤の使用にM. aviumによる難治性の気胸と胸膜炎を発症した1例. 第45回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 和歌山, 10月. [日医放射線学会秋季臨床抄集 2009; 45回: S550]
- 20) 秋葉直志, 丸島秀樹, 小林 進, 森川利昭, 大木隆生. 外科におけるバーチャル画像の有用性と限界: Tailor-made virtual lungの有用性-3D-MDCT (three-dimensional multi-detector computed tomography) を用いて-. 第71回日本臨床外科学会総会. 京都, 11月.
- 21) 森 彰平, 秋葉直志, 丸島秀樹, 小林 進, 森川利昭. 原発不明 clear cell adenocarcinoma の肋骨転移に対する1手術例. 第50回日本肺癌学会総会. 東京,

11月. [肺癌 2010; 50(1): 85]

- 22) 秋葉直志. (座長) 一般演題 (ポスター) 51 転移性肺腫瘍 2. 第 50 回日本肺癌学会総会. 東京, 11 月.
- 23) 松平秀樹, 竹内恵理保, 井上雄太, 桑野秀規, 中島由槻. 結核性慢性膿胸を有する高齢者に対し右肺全摘術を施行した原発性肺癌と膿胸関連悪性リンパ腫合併の一切除例. 第 156 回肺癌学会関東部会. 東京, 12 月.
- 24) Nakano S, Sakamoto H, Ohtsuka M, Mibu A, Kari-komi M, Sakata H, Yamamoto M. Successful use of MDCT on detecting contralateral breast cancer. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Dec.
- 25) 井廻良美, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢, 森川利昭, 大木隆生. G-CSF 産生腫瘍が疑われた乳癌. 第 71 回日本臨床外科学会総会. 京都, 11 月.
- 26) 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢. 化学療法が著効した乳腺原発 metaplastic carcinoma の一例. 第 71 回日本臨床外科学会総会. 京都, 11 月.
- 27) 加藤久美子, 中田典生, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢, 大木隆生. ソナゾイドによる乳腺造影超音波検査の有用性. 第 71 回日本臨床外科学会総会. 京都, 11 月. [日臨外会誌 2009; 70 (増刊): 566]

小児外科, 血管外科

教授	大木 隆生	血管外科
講師	石田 厚	血管外科
講師	金岡 祐司	血管外科
講師	戸谷 直樹	血管外科
講師	吉澤 穰治	小児外科

教育・研究概要

I. 小児外科

1. 教育

学生・研修医・レジデントに対する小児外科教育には、症例の集積が不可欠である。当院における手術症例数は毎年増加傾向にあり、2009 年度は 418 例であり、全国の大学付属病院中の小児外科手術数としては上位の数となった。低侵襲手術を目指して、鏡視下手術の対象が増加した。小児外科手術件数が最も多かった疾患は、鼠径ヘルニアであり 101 例の手術を施行した。その内 85 例には腹腔鏡による修復術を施行した。次いで症例数が多かったのは漏斗胸であり、胸腔鏡を用いて 43 例のベクタスバー挿入手術を行った。消化器・呼吸器疾患の他、小児泌尿器疾患も行い、小児外科でおこなう多種類の術式のほとんどのものを施行した。

2. 研究

- 1) 乳幼児の便秘症患児の直腸内圧検査・直腸肛門反射に関する研究
- 2) 埋没陰茎に対するテストステロン投与と陰茎形成術との併用療法に関する研究
- 3) 膀胱尿管逆流症に対する膀胱鏡下 Deflux 注入療法の適応拡大に関する研究
- 4) 中心静脈カテーテルに関する研究：小児の輸液路を長期・中長期に確保する最良の方法や、カテーテルの選択法についての研究
- 5) 膀胱鏡下 Deflux 注入療法：膀胱尿管逆流症に対する低侵襲手術療法として、その適応と教育に関する研究
- 6) 漏斗胸に対する Nuss 手術：複数本のベクタスバー挿入法の適応と臨床効果に関する研究
- 7) 悪性腫瘍に対する分子標的療法：血管新生に関与する抑制因子を発現する遺伝子を多種類導入することによって、腫瘍の増殖・転移抑制効果に関する研究
- 8) 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に関する研究

9) 神経芽腫の悪性度と microRNA の発現に関する研究

II. 血管外科

1. 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。枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を収めている。

2. 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。

3. 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ように、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。

4. 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。

5. 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。

6. ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究

ステントグラフトを行う際に大腿動脈への留置に用いるシースは大口径であることが多く、この大口径のシースを動脈内に長く留置することによる末梢動脈の血流遮断で下肢虚血を引き起こす。下肢虚血が長時間に及ぶとシースを抜去した際に下肢虚血再灌流障害が起こり、下肢コンパートメント症候群、そして時に死に至る合併症を引き起こす。そのため我々は長時間に及ぶ手術を行う場合や大口径シースにより下肢虚血を引き起こす可能性がある場合には、大口径シースの末梢側の動脈に小口径のシースを留置し、シースのコネクターを連結することで末梢動脈へ血流を供給することが可能で、このシステムによる下肢虚血の予防効果を研究している。

7. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発 (Retrograde *in situ* branch surgery: IBS)

胸部大動脈瘤の内、頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し、新しい手術方法を検討する。従来、この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが、既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換、心臓手術が行われている症例や、心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては、弓部大動脈瘤に対する手術は困難である場合が少なくない。そのため、より低侵襲な術式として、(1) 頸動脈間バイパスを行い、(2) ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し、(3) 頸動脈から逆行性に弓部大動脈に挿入したステントグラフト内に針で穴を開け、(4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで

脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、臨床応用の承諾を得て、弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して、本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。

〔点検・評価〕

1. 小児外科

医学科 4 年生のコアカリキュラムにおける小児外科配分時間数が少なく、その一方で小児外科疾患の種類が多いため、医学生として知らなければならない疾患の学習には 5 年生のポリクリが重要となる。しかし、小児外科の手術が本院に限られているため、5 年生の外科実習を分院でおこなっている学生は、小児外科疾患の学習の機会が得られない状況である。本人においては学生教育に十分な数の小児外科症例数を確保することができているので、今後、これらの症例を教育につなげる改善が必要である。

研究の成果は、国内の主要学会において発表し、一部は主要雑誌に掲載された。

2. 血管外科

現在、以下の研究が進行中である。さらに、日本屈指の腹部および胸部大動脈瘤ステント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次元カラードプレ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剥離術の開発
- 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) 内蔵動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関する研究
- 31) 大動脈ステント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

- 34) スtentグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究
- 35) 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発 (Retrograde in situ branch surgery: RIBS)

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohki T. Chief medical editor's page: Current trends and future directions. *Endovascular Today* 2009; January: 4.
- 2) Ohki T. Chief medical editor's page: Progress continues, but challenges remain. *Endovascular Today* 2009; May: 4.
- 3) Ohki T. Chief medical editor's page: Meeting the thoracic challenge? *Endovascular Today* 2009; October: 4.
- 4) Kanaoka Y, Ohki T, Huang J, Shah A. A comparison between standard and high density Resilient Aneurysm Rx in reducing aneurysm sac pressure in a chronic canine model *J Vasc Surg* 2009; 49(4): 1021-8.
- 5) Ueno T, Tanaka K, Jurewicz M, Murayama T, Guleria I, Fiorina P, Paez JC, Augello A, Vergani A, Wong M, Smith RN, Abdi R. Divergent role of donor dendritic cells in rejection versus tolerance of allograft. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 535-44.
- 6) Iwata H, Nakamura K, Sumi M, Ninomiya M, Sakai Y, Hirata Y, Akaike M, Igarashi T, Takamoto S, Nagai R, Sata M. Local delivery of synthetic prostacycline agonist augments collateral growth and improves cardiac function in a swine chronic cardiac ischemia model. *Life Sci* 2009; 85(5-6): 255-61.
- 7) 金岡祐司, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 大木隆生. 慢性解離性胸腹部動脈瘤に対して血管内治療が奏功した一例. *血管外科* 2009; 28(1): 152-8.
- 8) 稲垣英一郎, 濱中荘平, 南 一司, 田淵 篤, 柚木靖弘, 久保裕司, 金岡祐司, 松本三明, 正木久男, 種本和雄. 高安静脈炎による異型大動脈縮窄症に対する上行大動脈-腹部大動脈バイパス術の3症例. *日心臓血管外科学会誌* 2009; 38(4): 239-43.
- 9) 太田裕貴, 大木隆生. International College of Angiology 2008 を主催して. *血管外科* 2009; 28(1): 230-1.
- 10) 前田剛志, 河野修三, 北川和男, 岡本友好, 矢永勝彦, 大木隆生. 小腸穿孔を生じたアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例. *日消外科学会誌* 2009; 42(5): 546-50.

- 11) 前田剛志, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. Bed-side Teaching 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療. *呼吸と循環* 2009; 57(9): 941-7.
- 12) 金子健二郎, 墨 誠, 大木隆生. 【頸動脈病変へのアプローチ Up-To-Date】頸動脈狭窄に対する外科的治療. *Angiol Front* 2009; 8(2): 179-84.
- 13) 福島宗一郎, 金岡祐司, 大木隆生. III. 老年医学の展望 高齢者における頸動脈狭窄症の治療. *老年医学 update* 2009-10; 157-61.
- 14) 芦塚修一, 吉澤穰治, 金井正樹, 桑島成央, 黒部 仁, 矢永勝彦, 大木隆生. 多期手術により両側腎機能を温存できた両側性 Wilms 腫瘍の1例. *日小外科学会誌* 2009; 45(5): 840-4.
- 15) 芦塚修一, 田中圭一郎, 桑島成央, 大橋伸介, 吉澤穰治, 大木隆生. 【小児内視鏡手術の適応拡大 安全な術式と従来法との比較検討】横隔膜挙上症に対する胸腔鏡手術. *小児外科* 2009; 41(9): 998-1002.
- 16) 黒部 仁, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 金井正樹, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生. Nuss 法における術後バーの変位とバー固定法の工夫に関する検討. *日小外科学会誌* 2009; 45(7): 1049-54.
- 17) 黒部 仁, 大塚正彦, 奥起久子, 箕面嵩至宏, 森丘千夏子, 滝島 茂, 石黒利佳, 金井正樹, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰治. NICU 入院中に手術を施行した小児外科症例の検討. *埼玉医会誌* 2009; 44(1): 52-4.
- 18) 黒部 仁, 大橋伸介, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生. 小児鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術 laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure (LPEC) の手術成績の検討. *慈恵医大誌* 2009; 124(3): 107-11.

II. 総 説

- 1) 石田 厚, 大木隆生. 【CKD のすべて】CKD を合併した疾患の治療 CKD を合併した慢性閉塞性動脈硬化症の治療. *腎と透析* 2009; 67(増刊): 498-504.
- 2) 金岡祐司, 大木隆生. 【診療科ごとの最新モダリティ活用】私が取り組む・臨床での有効利用 血管疾患手術増加に伴う X 線血管撮影装置の役割・有効性は大きい. *新医療* 2009; 36(9): 66-9.
- 3) 田中克典. 【産婦人科における治療範囲の広がり」と他科との連携 産婦人科の魅力と今後の展望】婦人科悪性腫瘍(卵巣癌・子宮体癌など)婦人科癌における傍大動脈領域の転移巣切除. *産婦の実際* 2009; 58(10): 1497-1500.
- 4) 墨 誠, 石田 厚, 大木隆生. データ解説: 動脈瘤血管内治療後のドキシサイクリン投与の無作為比較試験 (A randomized, placebo-controlled trial of doxycycline after endoluminal aneurysm repair). *Int Rev Thromb* 2009; 4(2): 108-9.

- 5) 墨 誠, 戸谷直樹, 大木隆生. ゴア社の Excluder ステントグラフトの特徴と実際. 日本血管外科学会第10回教育セミナーテキスト 2009:10-4.
- 6) 太田裕貴, 金岡祐司, 大木隆生. 動脈硬化治療の最前線 特集 大動脈瘤に対するステントグラフト治療. Medical View Point 2009:30(6).

III. 学会発表

- 1) Ohki T. Master of ceremony. 51st Annual World Congress · ICA 2009 (International College of Angiology). Beijing, Oct.
- 2) Kanaoka Y, Shukuzawa K, Baba T, Hara M, Maeda K, Kaneko K, Ohta H, Sumi M, Kurosawa K, Tanaka K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Ishida A, Ohki T. The retrograde stenting technique to rescue the mesenteric ischemia during fenestrated stentgraft deployment. 51st Annual World Congress · ICA 2009 (International College of Angiology). Beijing, Oct.
- 3) Kurosawa K, Hara M, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Sumi M, Tanaka K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. Therapeutic Strategies for visceral artery aneurysms. 51st Annual World Congress · ICA 2009 (International College of Angiology). Beijing, Oct.
- 4) Sumi M, Hara M, Kaneko K, Maeda K, Ohta H, Tanaka K, Kurosawa K, Hirayama S, Tachihara H, Toya N, Kanaoka Y, Ishida A, Ohki T. The efficacy of the TachoComb surgical collagen patch in reducing hemostasis time of the femoral arteriotomy site during EVAR: a randomized controlled study. 51st Annual World Congress · ICA 2009 (International College of Angiology). Beijing, Oct.
- 5) Ohki T. (Symposium 1) Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) in Asia. The 10th Annual Congress of Asian Society for Vascular Surgery. Busan, Oct.
- 6) Ohki T. Technical tips for TEVAR. TCT 2009 (Transcatheter cardiovascular therapeutics). San Francisco, Sept.
- 7) 大木隆生. (ミート・ザ・エキスパート) 腹部・胸部大動脈瘤に対するステント治療の現状と今後－Branched Stent Graft for Thoracoabdominal Aneurysms: the Final Frontier－. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. 大阪, 3月.
- 8) 大木隆生. (ランチョンセミナー) 血管内治療が切り開く血管外科医の将来. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 9) 石田 厚, 宮崎 勝, 大木隆生. 腹部大動脈瘤血管壁のMDCTによる質的診断の試み(第2報). 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 10) 戸谷直樹, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療－Zenith・Excluderの初期・中期成績と注意点－. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 11) 立原啓正, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 平山茂樹, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 慢性腎不全患者に対するステントグラフト内挿術の腎機能に及ぼす影響. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 12) 平山茂樹, 福島宗一郎, 原 正幸, 萩原 慎, 宿沢孝太, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 黒澤弘二, 立原啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 大木隆生. 感染性動脈瘤に対してステントグラフト治療を行った5例の検討. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 13) 芦塚修一, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 坪井一人, 矢野文章, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 大木隆生. 鏡視下手術 小児外科と一般外科小児および成人例を含む重症身体障害児(者)に対する腹腔鏡下噴門形成術 成人例と比較して. 第109回日本外科学会定期学術集会. 福岡, 4月.
- 14) 吉澤穰治, 大橋伸介, 桑島成央, 黒部 仁, 芦塚修一, 大木隆生. 研修医へのアンケート調査結果からみた医師臨床研修医が小児外科診療に参加する意義. 第46回日本小児外科学会学術集会. 大阪, 6月.
- 15) 大橋伸介, 芦塚修一, 桑原成央, 黒部 仁, 吉澤穰治, 松平秀樹, 森川利昭, 大木隆生. 肺囊胞性疾患を合併した漏斗胸患者の当院での治療方針. 第46回日本小児外科学会学術集会. 大阪, 6月.
- 16) 芦塚修一, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 坪井一人, 矢野文章, 柏木秀幸, 大木隆生: 当院で経験した重症身心障害児に合併した急性腹症の検討. 第46回日本小児外科学会学術集会. 大阪, 6月.
- 17) 芦塚修一, 大橋伸介, 黒部 仁, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. 小児の腹腔鏡下噴門形成術後再発例に対する腹腔鏡による再手術の工夫. 第21回日本内視鏡外科学会総会. 東京, 12月.
- 18) 青木寛明, 吉澤穰治, 栗原英明, 山岡正慶, 小林尚明, 豊田 茂. (要望演題2: 短腸症候群症例の栄養管理 TPN・経腸栄養, 他) 巨大膀胱結石で発見されたシスチン尿症の1男児例. 第39回日本小児外科代謝研究会. 鹿児島, 10月.
- 19) 大橋伸介, 芦塚修一, 黒部 仁, 桑島成央, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 大木隆生. 診断に難渋した重症心身障害児の急性腹症. 第23回日本小児救急医学会. 熊本, 6月.
- 20) 黒部 仁, 大橋伸介, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤穰

治, 大木隆生. 小児外科領域における腹腔鏡手術の最先端 小児鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡下手術 (LPEC). 第34回日本外科系連合学会学術集会, 東京, 6月.

IV. 著 書

- 1) 大木隆生編. 胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京: 医学書院, 2009.
- 2) 大木隆生. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの実際. 重松宏監修, 太田 敬, 小櫃由樹生編. 日本血管外科学会教育セミナーテキスト: 標準血管外科学Ⅱ. 東京: 日本血管外科学会, 2009: p.132-5.
- 3) 石田 厚. 2. TEVAR 過去と現状 (米国・本邦). 大木隆生編. 胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京: 医学書院, 2009. p.3-11.
- 4) 戸谷直樹, 金岡祐司, 大木隆生. 6. トラブルシューティング. 大木隆生編. 胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京: 医学書院, 2009. p.37-50.
- 5) 金岡祐司, 前田剛志, 大木隆生. 7. TEVAR の実際【応用編】. 大木隆生編. 胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京: 医学書院, 2009. p.51-73.

整形外科学講座

教授: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靱帯の生化学
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 (第三病院)	骨・軟部腫瘍
講師: 吉田 衛 (国立西埼玉中央病院)	肩関節外科, リウマチ
講師: 斎藤 充	骨代謝
講師: 上野 豊 (第三病院)	股関節外科
講師: 藤井 英紀 (柏病院)	股関節外科
講師: 菅 巖	肩関節外科

教育・研究概要

I. 40歳以上の反復性肩関節脱臼に対する鏡視下 Bankart 修復術

40歳以上の腱板完全断裂を伴わない反復性肩関節脱臼12例を検討した結果, 初回発症は20歳代が最も多く, 関節鏡所見で若年者と明らかな相違は見出せなかった。しかし, 手術に至った経緯, 関節鏡所見において男女間で特徴的な差が認められた。術前のJSS-SISは平均51点であったが, 術後は92点に改善し, また, 術後の可動域は, 40歳未満の群に比べ, 外旋可動域が術前, 術後6か月の時点で減少していたが, とともに両者間に有意差はなかった。

II. 成長期のテニスプレーヤーに生じた肩甲下筋付着部の裂離骨折の1例

17歳の男子に生じた稀な肩甲下筋付着部の裂離骨折を経験した。4年前よりテニスストローク中に疼痛を自覚し, とくに挙上, 内転で疼痛が誘発された。関節鏡視では, 小結節付着部より骨片が遊離し, 肩甲骨関節窩と小結節間で挟まる所見と肩甲下筋腱の関節面断裂が確認され, 骨片の摘出と腱修復術を行った。

III. 変形性関節症における腰椎変性すべり症の合併頻度について

下肢重度変形性関節症(OA)と腰椎変性すべりの合併頻度について調査した。膝OA:57%, 股

OA：20%に腰椎変性すべり症を認め、重度膝 OA に変性すべり症の合併が多いことが判明した。下肢関節痛（特に膝関節痛）の診断に際しては、画像所見で関節症変化を有する場合でも、腰椎病変による症状の可能性を念頭に置いて診察する必要がある。

IV. モデュラステム使用による初回人工股関節置換術後の脱臼予防

大腿骨形状にかかわらず回旋設置角を自由に調整できるモデュラステムを用いて行った人工股関節置換術（THA）317 股について、術中に行われた回旋調整の程度と術後脱臼率を調査した。その結果、全体の 74%の症例で 60°減捻から 60°増捻までの幅広い調整が行われており、術後脱臼は 1.5%と非常に低い発生率であった。大腿骨回旋変形の頻度が高い本邦の THA において本機種は有用と思われた。

V. Patient-specific templating technique を用いた人工膝関節置換術と従来法との比較および各種ガイド間の比較

Patient-specific templating 法はナビゲーションシステム（Computer Assisted Surgery, 以下 CAS）をさらに一歩進めた先進的な技術として位置づけられる。我々は Patient-specific cutting guide を用いた人工膝関節置換術を行い、インプラント設置精度について検討し、CAS と同等の正確性が得られることを確認した。従来法による手術との比較検討や、三次元的アライメントの再現性、術前計画ソフトの利便性、ガイドの形状・適合性等に関して各 Patient-specific cutting guide 間の前向きな比較検討を行っている。

VI. 外反母趾における母趾列回旋の検討

我々は、外反母趾における骨の 3 次元的位置関係の変化について、CT を用いて検証を進めており、今回は母趾列回旋について検討した。外反母趾群と対照群の CT 冠状断像を用いて、第 1、第 2 中足骨、母趾基節骨の回旋の程度を検討したところ、MTP 関節を取り巻く軟部組織の緊張が関与するものと考えられた。

VII. 骨質劣化型骨粗鬆症の定義の確立

骨粗鬆症における骨脆弱化に、骨質を規定する因子である骨コラーゲンの異常が関与していることを明らかにした。さらに骨コラーゲンの異常をもたらし原因として、糖化や酸化ストレスの増大の関与を見出した。このような病態を「骨質劣化型骨粗鬆症」

と命名し、骨密度と骨質により骨粗鬆症患者は 3 つのタイプに分けられること、さらには、病型に応じたテーラーメイド治療が可能であることを平均 5 年間の多施設前向き共同研究から明らかにした。種々の骨粗鬆症治療薬が骨密度や骨質に及ぼす影響を網羅的に明らかにした。

VIII. BMP-2 を用いた骨形成に及ぼすアレンドロネートの影響

アレンドロネート（ALN）は、破骨細胞による骨吸収を抑制するが、局所投与も骨吸収を抑制することが知られている。そこで、ALN の局所投与により破骨細胞機能を抑制することで、BMP-2 によって誘導される骨形成に及ぼす影響を及ぼすかについて吸収性骨補填材 β -TCP を用いて検討を行ったところ、破骨細胞による β -TCP の吸収が抑制され、結果として骨形成が抑制されることがわかった。

IX. Opening wedge HTO に用いた β -TCP の吸収と骨への置換

我々は 2003 年より比較的内反変形が軽度な内側型変形性膝関節症に対し、自家骨の代わりに β -TCP ブロックを用いた Opening wedge HTO を行ってきた。 β -TCP は高齢者においてもほぼ完全に吸収され骨に置換されていることがわかった。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

当講座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、競争的研究費獲得は、順調に継続している。また、学会賞は、この 1 年間でさらに増加し、過去 5 年間で 11 の受賞となった。当講座は臨床を支えるのは質の高い基礎研究であるというスタンスを重視し、研究面では常に臨床に還元することを念頭に置いた、いわゆる translational research 領域で長期的展望を見据えた独創性の高い課題に取り組んでいる。

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、その妥当性を立証してきた。整形外科という臨床の現場で実際に骨や軟骨、血管や靭帯、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講座の方針に間違いが無いことを世界に発信し続けてい

る。講座発の世界初の概念は、骨代謝関連のガイドライン2つの執筆担当委員を拝命し、エビデンスを盛り込むことになっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saito M, Marumo K, Soshi S, Kida Y, Ushiku C, Shinohara A. Raloxifene ameliorates detrimental collagen cross-link formation and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. *Osteoporos Int* 2010; 21(4): 655-66. Epub 2009 May 30.
- 2) Saito M, Shiraiishi A, Ito M, Sakai S, Hayakawa N, Mihara M, Marumo K. Comparison of effects of alfacalcidol and alendronate on mechanical properties and bone collagen cross-links of callus in the fracture repair rat model. *Bone* 2010; 46(4): 1170-9. Epub 2009 Dec 22.
- 3) Eda H, Aoki K, Kato S, Okawa Y, Takada K, Tanaka T, Marumo K, Ohkawa K. The proteasome inhibitor bortezomib inhibits FGF-2-induced reduction of TAZ levels in osteoblast-like cells. *Eur J Haematol* 2010; 85(1): 68-75. Epub 2010 Feb 23.
- 4) Murakami K, Inagaki J, Saito M, Ikeda Y, Tsuda C, Noda Y, Kawakami S, Shirasawa T, Shimizu T. Skin atrophy in cytoplasmic SOD-deficient mice and its complete recovery using a vitamin C derivative. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382(2): 457-61.
- 5) Kii I, Nishiyama T, Li M, Matsumoto K, Saito M, Amizuka N, Kudo A. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. *J Biol Chem* 2010; 285(3): 2028-39.
- 6) Maruhashi T, Kii I, Saito M, Kudo A. Interaction between periostin and BMP-1 promotes proteolytic activation of lysyl oxidase. *J Biol Chem* 2010; 285(17): 13294-303. Epub 2010 Feb 24.
- 7) Takahashi Y, Ikeda R, Kato F. Synaptic potentiation in the central amygdale involves different mechanisms depending on pain model (痛みモデル依存的扁桃体中心核シナプス増強機構の差異). *PAIN RES* 2009; 24(3): 137-46.
- 8) Narita N, Kobayashi Y, Nakamura H, Maeda K, Ishihara A, Mizoguchi T, Usui Y, Aoki K, Simizu M, Kato H, Ozawa H, Udagawa M, Endo M, Takahashi N, Saito N. Multiwalled carbon nanotubes specifically inhibit osteoclast differentiation and function. *Nano Lett* 2009; 9(4): 1406-13.
- 9) Koide M, Kinugawa S, Ninomiya T, Mizoguchi T, Yamashita T, Maeda K, Maeda K, Yasuda H, Kobayashi Y, Nakamura H, Takahashi N, Udagawa M. Diphenylhydantoin inhibits osteoclast differentiation and function through suppression of NFATc1 signaling. *J Bone Miner Res* 2009; 24(8): 1469-80.
- 10) Mori Y, Kuriyama G, Tanaka T, Tajima N. Usefulness of aggressive lipid-lowering therapy with rovas-tatin in hypercholesterolemic patients with concomitant type 2 diabetes. *Endocrine* 2009; 36(3): 412-8.
- 11) Chazono M, Masui F, Kawaguchi Y, Hazama H, Ueda J, Saito S, Ito Y, Kasama K, Liu K, Marumo K. Dumbbell-shaped osteochondroma of 5th rib causing spinal cord compression: A case report. *J Orthop Sci* 2009; 14(3): 336-8.
- 12) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 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. *肩関節* 2009; 33(3): 697-700.
- 13) 茶蘭昌明, 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.
- 14) 上野 豊, 大谷卓也, 藤井英紀, 加藤 努, 為貝秀明, 丸毛啓史. 股関節手術におけるコンピュータシミュレーションと実物大立体模型の有用性. *整形外科* 2009; 60(13): 1395-400.
- 15) 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 川口泰彦, 加藤 努, 丸毛啓史. 変形性股関節症に対する大腿骨減捻骨切り術 減捻の意義と短期術後成績. *整形外科* 2010; 61(1): 11-6.
- 16) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 為貝秀明, 石川義久, 丸毛啓史. 当科における大腿骨頭すべり症の治療成績. *Hip Joint* 2009; 35: 605-9.
- 17) 茶蘭昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 篠原 光, 丸毛啓史. 脊髄腫瘍に対する2種類のthreadwire-sawを用いた椎弓還納式脊椎後方再建術の臨床成績とその有用性. *日本脊椎インストゥルメンテーション学会誌* 2009; 8(1): 52-6.
- 18) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 茶蘭昌明, 菊地隆宏, 石川義久, 三橋 真. 膝関節および股関節に移植した気孔率60%, 75% β -TCPの吸収と骨形成. *Orthop Ceramic Implant* 2009; 28: 19-22.
- 19) 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 上野 豊, 加藤 努, 為貝秀明, 丸毛啓史. モデュラー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. *日人工関節会誌* 2009; 39: 16-7.
- 20) 上野 豊, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 加藤 努, 為貝秀明, 石川義久, 丸毛啓史. コンピューター手術シミュレーションと実物大立体模型を用いた高位脱臼

股に対する人工股関節置換術. 日人工関節会誌 2009; 39: 412-3.

- 21) 茶蘭昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 中村陽介, 篠原 光, 丸毛啓史. 日本人特発性側彎症患者に対する digital skeletal age (DSA) staging system を用いた骨成熟評価. 脊柱変形 2009; 24(1): 34-9.
- 22) 湯川充人, 千野博之, 奥津裕也, 前田和洋, 丸毛啓史. 橈骨遠位端変形治療骨折手術後に掌側ロッキングプレートが折損した1例. 関東整災外会誌 2009; 40(3): 137-42.
- 23) 角田篤人, 藤井英紀, 大谷卓也, 上野 豊, 舟崎裕記, 石塚怜王, 吉村良介, 丸毛啓史. フォンダパリヌクスにより出血性合併症を生じた1例における抗 Xa 活性の推移. 関東整災外会誌 2009; 40(6): 391-3.
- 24) 中村陽介, 曾雌 茂, 茶蘭昌明, 井上 雄, 篠原 光, 丸毛啓史. 脊椎術後感染症に対して高圧酸素療法, 有茎大網移植により治癒した1例. 東日整災外会誌 2009; 21(4): 563-7.
- 25) 茶蘭昌明, 齋藤 滋, 劉 啓正, 服部英和, 曾雌 茂, 丸毛啓史. Expandable tubular retractor を用いた腰椎椎間板ヘルニアの臨床成績と手術侵襲度の検討. 整・災外 2009; 52(10): 1211-5.
- 26) 丸毛啓史, 黒坂大三郎. Patient-specific templating 法を用いた人工股関節置換術. 整・災外 2010; 53(1): 49-52.
- 27) 菅 巖, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 腱板断裂症例における肩峰の形態学的ならびに免疫組織学的検討. 関東整災外会誌 2010; 41(1): 11-7.
- 28) 祭 友昭, 岩山賢一, 大津昌弘, 井上順雄, 笠井久隆. トリペプチドアルデヒド Z-Leu-Leu-Leu-H はマウス ES 細胞由来の神経幹細胞をニューロンへ分化誘導する. 日保健科会誌 2010; 12(4): 230-6.
- 29) 田中大輔, 勝又壮一, 加藤 努, 白 勝. 下肢切断後の同側外傷性変形性股関節症に対して人工股関節置換術を施行した1例. 神奈川整災外研会誌 2009; 21(4): 563-7.
- 30) 橋本蔵人, 鈴木秀彦, 北里精一郎, 丸毛啓史. 上位腰椎に発生し急激な下肢麻痺をきたした黄色靭帯内血腫の1例. 関東整災外会誌 2010; 41(1): 23-7.

II. 総 説

- 1) Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. Osteoporos Int 2010; 21(2): 195-214.
- 2) 齋藤 充. 【骨粗鬆症と運動 リハに生かす臨床知識】骨強度にかかわる骨質 運動負荷との関連. J Clin Rehabil 2009; 18(6): 509-15.

3) 齋藤 充. 【生活習慣病と骨折危険性】生活習慣病における骨質の変化. 腎と骨代謝 2010; 23(1): 15-26.

- 4) 鈴木秀彦, 丸毛啓史. 【膝前十字靭帯再建術】Augmentation 法による膝前十字靭帯再建術 ポリ乳酸製靭帯補強材を用いた再建術の成績とその限界. Orthopaedics 2009; 22(11): 22-35.
- 5) 齋藤 充. 【骨粗鬆症診療の進歩 骨折の予防と克服をめざして】骨質とは何か? 内科 2009; 104(3): 516-20.
- 6) 大森俊行, 丸毛啓史. 【膝前十字靭帯再建術】ACL 損傷の診断. Orthopaedics 2009; 22(11): 1-8.
- 7) 齋藤 充. 【骨代謝マーカーの新しい応用】骨コラーゲン代謝 コラーゲンの老化マーカーの骨粗鬆症への応用. Clin Calcium 2009; 19(8): 1110-7.
- 8) 篠原 光, 齋藤 充, 曾雌 茂, 丸毛啓史. 【実践高齢者透析 Q&A】骨関節障害とリハビリについて教えてください. 腎と透析 2009; 66(5): 825-30.
- 9) 大谷卓也. 整形外科手術・私のポイント モデュラーステムを用いた初回人工股関節置換術 その長所を活かす手術のコツ. 整・災外 2010; 53(1): 54-5.
- 10) 齋藤 充. 【骨粗鬆症と女性の QOL 向上策】骨粗鬆症の治療薬. 産婦治療 2009; 99(5): 461-8.

III. 学会発表

- 1) 齋藤 充, 丸毛啓史, 鈴木秀彦, 黒坂大三郎, 大森俊行, 西沢哲郎, 池田亮, 小澤美貴, 宮坂輝幸. 変形性関節症の病態 (骨代謝亢進・軟骨基質の老化) から考えるビスフォスフォネートの可能性. 第53回日本リウマチ学会学術総会. 東京, 4月.
- 2) 茶蘭昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 中村陽介, 篠原 光, 木田吉城, 丸毛啓史. 日本人特発性側彎症患者に対する digital skeletal age (DSA) staging system を用いた骨成熟度評価. 第82回日本整形外科学会学術総会. 福岡, 5月.
- 3) Otani T, Fujii H, Kawaguchi Y, Ueno Y, Kato T, Tamegai H, Marumo K. Femoral reconstruction using prosthesis with interlocking fixations in clinically difficult cases. 10th EFFORT Congress. Vienna, June.
- 4) 窪田 誠, 油井直子, 山口哲也, 田邊登崇, 齋藤 滋, 丸毛啓史. 踵骨骨折に伴う腓骨筋腱脱臼について. 第34回日本足の外科学会学術集会. 東京, 6月.
- 5) 大森俊行, 丸毛啓史, 齋藤 充, 黒坂大三郎, 小澤美貴, 宮坂輝幸. Parallel cut technique を用いた TKA における大腿骨回旋設置角度についての検討 - Navigation system を用いた定量的評価 -. 第1回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS). 札幌, 6月.
- 6) Soshi S, Chazono M, Inoue T, Kida Y, Shinohara A,

- Hashimoto K, Marumo K. Usefulness of beta-tricalcium phosphate as a bone substitute for posterior lumbar interbody fusion. 16th International Meeting on Advanced Spine Techniques. Vienna, July.
- 7) Kida Y, Soshi S, Shinohara A, Marumo K, Ohta H, Kida H. Long-term follow-up result of Graf artificial ligament stabilization. 16th International Meeting on Advanced Spine Techniques. Vienna, July.
- 8) 斎藤 充, 丸毛啓史. 骨質・構造と骨粗鬆症: 材質 Overview: コラーゲン・マイクロダメージ・石灰化度. 第 27 回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 7 月.
- 9) 舟崎裕記. 成長期スポーツ障害に対する多角的アプローチ - 成長期を取り巻く治療環境を含めて -. 第 17 回日本運動生理学会大会. 東京, 7 月.
- 10) Saito M, Marumo K, Soshi S, Kida Y, Ushiku C, Shinohara A. Weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases bone strength via the amelioration of microarchitecture, degree of mineralization, enzymatic and non-enzymatic cross-link formation in ovariectomized cynomolgus monkeys. 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Denver, Sept.
- 11) Ushiku C, Jiang X, Wang LW, Adams DJ, Rowe DW. Cellular events that precede the formation of the fracture callus. 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Denver, Sept.
- 12) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 40 歳以上の反復性肩関節脱臼に対する鏡視下 Bankart 修復術. 第 36 回日本肩関節学会. 山形, 10 月.
- 13) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Nakamura Y, Kida Y, Shinohara A, Tanaka T, Marumo K. Initial experience of free-handed pedicle screw placement as anchors in posterior reconstruction surgery in the cervical and upper thoracic spine. Australian Orthopaedic Association 69th Annual Scientific Meeting. Cairns, Oct.
- 14) Kurosaka D, Marumo K, Saito M, Ohmori T, Ozawa M, Miyasaka T. The accuracy of MRI-based patient-specific jigs in total knee arthroplasty. ISTA 2009 (22nd Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty). Hawaii, Oct.
- 15) 斎藤 充, 森 諭史, 真柴 賛, 真鍋健史, 木田吉城, 牛久智加良, 丸毛啓史. エルカトニンあるいはアレンドロネート投与が骨質に及ぼす影響 - 成熟サルに対する 6 ヶ月投与の検討 -. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 11 月.
- 16) 曾雌 茂, 茶藪昌明, 井上 雄, 中村陽介, 木田吉城, 篠原 光, 橋本蔵人, 丸毛啓史. 特発性側彎症手術例におけるアンケート調査 - 30 歳以上の症例の検討 -. 第 43 回日本側彎症学会. 東京, 11 月.
- 17) 藤井英紀, Bernasek TL, Lyons ST, 大谷卓也, 丸毛啓史. 多血小板血漿人工膝関節置換術後の出血を抑制する - 多血小板血漿とエピネフリン含有疼痛緩和剤の比較 -. 第 40 回日本人工関節学会. 宜野湾, 2 月.
- 18) Tanaka T, Kumagai Y, Chazono M, Kikuchi T, Kitasato S, Marumo K. Bone formation and resorption of beta-tricalcium phosphate wedges with two different porosities in opening wedge high tibial osteotomy. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. New Orleans, Mar.
- 19) Kitasato S, Tanaka T, Chazono M, Kikuchi T, Kakuta A, Marumo K. Local application of macrophage colony-stimulating factor on the repair of segmental bone defects in rabbit ulnae. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. New Orleans, Mar.
- 20) Ushiku C, Rowe DW, Adams DJ. Mice with dual GFP reporters of osteoblast lineage elucidate cellular events in fracture healing. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. New Orleans, Mar.

IV. 著 書

- 1) 舟崎裕記. 第 1 章: 疾患別リハビリテーションの常識非常識 4. 運動器疾患 ⑥ スポーツ疾患. 知ってるつものリハビリテーションの常識, 非常識. 安保雅博, 橋本圭司. 東京: 三輪書店, 2009. p.55-8.
- 2) 斎藤 充. 第 5 章: CKD-MBD 病態解明のトピックス 5. 骨質は何で決まるか. 深川雅史. CKD-MBD ハンドブック. 東京: 日本メディカルセンター, 2009. p.239-45.
- 3) 斎藤 充. 18. 整形外科疾患 骨軟化症. 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. 2010 年版. 東京: 医学書院, 2010. p.875-6.

V. その他

- 1) 丸毛啓史. 医療連載「治療&予防の第 1 選択肢」変形性膝関節症 (上) (中) (下). 日刊スポーツ新聞 2009; 7/25~7/27: 社会部面.
- 2) 舟崎裕記. 医療連載「治療&予防の第 1 選択肢」五十肩 (上) (中) (下). 日刊スポーツ新聞. 2009; 9/19~9/21: 社会部面.
- 3) 斎藤 充. 骨質を改善しよう・骨粗鬆症に新検査: 悪玉成分で折れやすく. 日本経済新聞 2009; 10/2

4) 斎藤 充. コラーゲンの質がカギ：骨の強さ. 朝日新聞 2010；1/23

5) 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の相互作用の解明－高ホモシステインに合併する骨質低下メカニズムの解明－. 厚生労働省長寿科学総合研究事業中村孝班報告書 2009；95-101.

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
准教授：長谷川 譲	末梢神経障害
講師：中島 真人	脳血管障害, 頭蓋底外科
講師：宮崎 芳彰	脳血管障害
講師：常喜 達裕	脳腫瘍
講師：日下 康子	脳血管障害
講師：田中 俊英	脳腫瘍, 血管新生

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

1. 血管内手術

我々は新しい脳血管内治療システムの開発、動脈瘤の臨床研究、動脈瘤動物実験モデルの研究を行っている。

2. 脳動脈瘤治療

過去6年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は1,600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。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している。

3. 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。同時にSiemens社との共同研究にて、脳動脈瘤の血流解析ソフトの開発を行っている。

4. iStroke と 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。本年より、これに加え、iStrokeというソフトを開発しEndovascular ORと連動して稼働している。これは、iPhoneのアプリケーションソフトで、外出先からも、救急患者の画像が確認可能であり、ORと連動することにより、的確なアドバイスと手術支援を行う事が可能になった。

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、各種薬剤をリボソームで包みさらにポリマーに包埋し薬剤の排出時間の延長をはかれないか検討中である。また、これまでも行ってきた患者自身の樹状細胞を用いた免疫療法を再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに行っている。これまでに、約20%の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めた。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

IV. 神経外傷

スポーツにおける頭部外傷は、個人レベルでの医師の参画はあるものの、組織的な取り組みが少ないのが現状で、本講座の特色の一つでもある。

本講座では、主に3つの事柄を行っており、継続されている。

1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。その結果からは、ウィンタースポーツでの重症頭部外傷の多さが浮き彫りにされた。

2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

脳振盪は直後には致死性の合併症を起し得ることの重要性と脳振盪の繰り返しにより、認知機能障害などの慢性脳損傷が多く見られることを、各種スポーツ関連事業、書籍などを通して啓発活動を続けている。

3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで、検討を加えることが出来た。これにより、メカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷の予防手段の

模索に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間50件以上の脊髄空洞症の手術を行っている。豊富な症例を基に以下のような臨床研究を中心に行っている。

1. 髄液流通障害の評価

キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、また、どの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。髄液流津障害を定量的に評価する事は困難であるが、キアリ奇形において髄液流津通路の狭窄を来しているのは下垂した小脳扁桃と歯突起などによる腹側よりの圧迫である。術前のMRIよりこれらの程度が、大孔減圧術による空洞縮小効果に影響があるかを検討している。

2. 空洞内溶液の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内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. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、脊髄腫瘍、血管内治療とリンクした脊髄血管障害など、多岐にわたり都内でも有数の症例を扱っている。また、整形外科との共同での手術も頻回に行われるようになり、脊椎脊髄外来を両科合同で発足した。

臨床研究としては、脊髄空洞症などの髄内病変による中枢性の疼痛などの問題を pain vision というハードウェアを用いながら掘り下げ始めている。また、本院中央棟手術室4室5室の soft tissue visualization system を用いた術中の Dyna CT による手術支援を利用することにより脊椎手術の精度の向上に努めている。現在ナビゲーションシステムとの併用が可能となり、世界的に見ても類を見ない手術支援システムが完成しつつある。

基礎的研究に遅れがあることは否めないが、学外

研究での脊髄損傷、脊髄再生医療などの経験者がグループ内で、同テーマの研究継続を計画している。

VII. 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。

「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) Takao H, Murayama Y, Yuki I, Ishibahi T, Ebara M, Irie K, Yoshioka H, Mori Y, Vinuela F, Abe T. Endovascular treatment of experimental aneurysms using a combination of thermoreversible gelation polymer and protection device: feasibility study. *Neurosurgery* 2009; 65(3): 601-9.
- 2) Ebara M, Yuki I, Murayama Y, Saguchi T, Nien YL, Vinters HV, Vinuela F, Abe T. A rabbit model for efficacy evaluation of endovascular coil materials. *Surg Neurol* 2009; 72(6): 620-7.
- 3) Tani S, Homma T, Uchikado H, Nagashima H, Isoshima A, Ohashi H, Tochigi S, Abe T. New surgical technique to secure the bone strut during anterior cervical corpectomy and fusion: kusabi fixation technique. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(1): 83-6.
- 4) Kato N, Tanaka T, Nagashima H, Arai T, Hasegawa Y, Tani S, Abe T. Syrinx disappearance following laminoplasty in cervical canal stenosis associated with Chiari malformation—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(2): 172-4.
- 5) 荏原正幸, 村山雄一. 脳血管内治療出血性疾患に対する脳血管内治療. *総合リハ* 2010; 38(2): 143-7.
- 6) 加藤直樹, 田中俊英, 山本洋平, 土橋久士, 荒井隆雄, 長谷川讓, 宮田秀一, 高野浩邦, 阿部俊昭. 卵巣癌を合併した“癌性”脳梗塞 Trousseau 症候群の1例. *慈恵医大誌* 2009; 124(4): 153-8.
- 7) 田中俊英, 荒井隆雄, 加藤直樹, 長谷川讓, 阿部俊昭. 難治性悪性神経膠腫に対する teozolomide 治療. *慈恵医大誌* 2009; 124(1): 1-9.
- 8) 佐口隆之, 古幡 博, 石橋敏寛, 村山雄一, 阿部俊昭. 【虚血性脳卒中 診断と治療の進歩】最近の話題 超音波による血栓溶解. *日内会誌* 2009; 98(6): 1319-24.
- 9) 寺尾 亨, 横地房子, 石井卓也, 谷口 真, 高橋 宏, 沖山亮一, 谷 諭, 阿部俊昭. 側彎を有する Parkinson 病患者の腰痛に対する後枝内側枝高周波凝固術の治療効果. *機能脳神外* 2009; 48(2): 106-12.

II. 総 説

- 1) 村山雄一. 新システムによる脳血管内治療の進展 ロボット制御血管撮影装置の手術支援装置としての役割と今後の展望. *新医療* 2009; 36(5): 116-8.
- 2) 阿部俊昭, 馬場久敏, 川又達朗, 篠永正道, 井田正博. 【低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)に関する最新動向】低髄液圧症候群の現状と問題点. *脊椎脊髄ジャーナル* 2009; 22(4): 385-97.
- 3) 谷 諭. 頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)の診断と治療. *Brain Nerve* 2009; 61(11): 1343-50.
- 4) 荒井隆雄, 田中俊英, 長谷川讓, 加藤直樹, 土橋久士, 山本洋平, 赤崎安晴, 常喜達裕, 小山 勉, 三尾 寧, 原田潤太, 阿部俊昭. 東京慈恵会医科大学附属柏病院における脳腫瘍に対する新たな治療戦略 術中MRIの稼働準備から臨床応用までの道のり. *慈恵医大誌* 2009; 124(4): 169-76.

III. 学会発表

- 1) 村山雄一. 国際的視野を持つ脳神経外科医. 第29回日本脳神経外科コンgres総会. 大阪, 5月.
- 2) Murayama Y. Therapeutic strategy for complex intracranial aneurysms: clinical experience of image guided OR. 6th China Forum of Cerebrovascular Diseases. Beijing, Apr.
- 3) 田中俊英, 坂本広喜, 加藤直樹, 荒井隆雄, 長谷川讓. 当科における転移性脳腫瘍に対し開頭手術を優先させた治療成績の検討. 第39回ニューロオンコロジーの会. 東京, 3月.
- 4) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 常喜達裕, 田中俊英, 荒井隆雄, 山本洋平, 田屋圭介, 宮崎芳彰, 阿部俊昭. 悪性神経膠腫に対する樹状細胞を基調とした免疫療法とテモゾロミドとの併用療法. 第27回日本脳腫瘍学会. 大阪, 11月.
- 5) 常喜達裕, 荒井隆雄, 赤崎安晴, 田中俊英, 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変性ポリマーを用いた新たな局所療法の開発. 第27回日本脳腫瘍学会. 大阪, 11月.
- 6) 入江是明, 加藤正高, 村山雄一, 池内 聡, 石橋敏寛, 荻原正幸, 荒川秀樹, 高尾洋之, 阿部俊昭. Hybrid ORにおける脳動脈瘤クリッピング術. 第39回日本脳卒中の外科学会. 盛岡, 4月.
- 7) 入江是明, 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荻原正幸, 高尾洋之, 加藤正高, 池内 聡, 阿部俊昭. 血管内手術を第一選択としたくも膜下出血治療の中期成績. 第68回日本脳神経外科学会学術総会. 東京, 10月.
- 8) 長島弘泰, 大橋洋輝, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. スペースを用いない頸椎後方要素温存型椎弓形成術の長期成績. 第24回日本脊髄外科学会. 宮崎, 5月.
- 9) 大橋洋輝, 磯島 晃, 長島弘泰, 秋山雅彦, 栃木 悟, 村山雄一, 谷 諭, 阿部俊昭. C-arm CTを導入した新しい画像支援手術室の使用経験. 第24回日本脊髄外科学会. 宮崎, 5月.
- 10) 栃木 悟, ギンスバーグハワード, ルハナラケッシュ, 秋山雅彦, 谷 諭, 阿部俊昭. 上位頸椎後方固定におけるC2 laminar screwの役割. 第24回日本脊髄外科学会. 宮崎, 5月.
- 11) 磯島 晃, 大橋洋輝, 長島弘泰, 谷 諭, コスタディンカラギョゾフ, 阿部俊昭. 脊髄空洞症に対する第4脳室-クモ膜下腔シャント術の適応と治療成績. 第24回日本脊髄外科学会. 宮崎, 5月.
- 12) Akiyama M, Nakahara S, Tani S, Abe T. Analysis of missed or delayed diagnosis of cervical spine fractures associated with head injury. 26th Annual Meeting of the AANS/CNS Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerve. Orlando, Feb.
- 13) Akiyama M, Ginsberg HJ, Tochigi S, Luhana R. Ultrasound assisted hemilaminectomy and medial facetectomy pedicle-sparing approach to thoracic disc herniation. 14th World Congress of Neurological Surgery. Boston, Aug.
- 14) Akiyama M, Nakahara S, Nagashima H, Tani S. Tricks of C1 lateral mass exposure. 14th World Congress of Neurological Surgery. Boston, Aug.
- 15) 荒井隆雄, 田中俊英, 加藤直樹, 土橋久士, 山本洋平, 赤崎安晴, 常喜達裕, 小山 勉, 三尾 寧, 原田潤太, 長谷川譲, 阿部俊昭. 悪性脳腫瘍に対する新たな治療戦略-開頭腫瘍摘出術における術中MRI撮影. 第34回日本外科系連合学術学会集會. 東京, 6月.
- 平, 阿部俊昭. プロテオソームインヒビター包埋温度可変性ポリマーを用いた新たな局所療法の開発. 第27回日本脳腫瘍学会. 大阪, 11月.
- 2) Tani S. Cervical posterior approach: Laminoplasty. In: Kalangu KKN, Kato Y, Dechambenoit G. Essential Practice of Neurosurgery. Nagoya: Access Publishing, 2010. p.790-9.

V. その他

- 1) 村山雄一. 脳血管内治療における最新画像診断装置の役割. 第14回私立医科大学放射線技師会学術講演. 東京, 9月.
- 2) 村山雄一. 脳血管内治療における最近の治療. 第9回 Hyogo Endovascular Symposium. 神戸, 11月.

IV. 著 書

- 1) 阿部俊昭. 10章: 脊髄・馬尾疾患 脊髄空洞症. 越智隆弘(大阪大学)総編集, 戸山芳昭(慶應義塾大学)専門編集. 最新整形外科学大系 第10巻: 脊椎・

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：松浦愼太郎	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，頭蓋骨の治療過程・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，日本白色家兎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. 巨指症におけるデザートヘッジホッグの機能解析（倫理委員会 5995）

2008年 Mou らが巨指症患者の神経の肥厚部分に Desert Hedgehog の発現が，コントロール群（多指症患者）より有意に多いことを報告した。巨指症患者は神経だけではなく特に脂肪の増加が生じることに注目し，この部分での Desert Hedgehog の mRNA の発現と Desert Hedgehog, Patched2 の分泌を確認することを目的とした。

巨指症患者の手術標本より凍結標本を作製，Desert Hedgehog に関する in situ hybridization を行ったところ，巨指症患者，コントロールの多指症患者ともに神経終末から検出されたが，標本作製までの時間によって左右されるため，量的な比較は困難であった。免疫抗体反応では，巨指症患者の皮膚の表皮および脂肪細胞の細胞質に Desert Hedgehog の発現が見られたが，Patched2 は検出されなかった。

3. 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，発生源は 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。

4. 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。日本白色家兎の舌下面から粘膜を採取し，培養を行い，培養粘膜を大腿筋膜上に移植した。その 1 週間後に細胞を注入した筋膜を筋実質と共に摘出し，H-E 染色および免疫染色を行い，注入した筋膜上への粘膜の生着の有無を観察した。培養粘膜細胞を筋膜上に移植した結果，サイトケラチン陽性の粘膜細胞が増生し，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。

5. 硬組織再建-超小型自動骨延長器の開発とその最適な延長環境の検証-

骨延長器を用いて行う骨延長術は，一日 1 mm のペースの延長が標準とされており，一日の延長量 1 mm 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 1 mm 延長するが，一分間に 1/1,440mm 延長する持続的な延長が可能である。この装置を用いて，延長ペースと仮骨形成および軟部組織への影響を評価する実験を，日本白色家兎の大腿骨を用いて行っている。

II. 臨床研究

1. 唇裂・口蓋裂

唇裂・口蓋裂はその裂型だけでなく，組織欠損の程度により手術結果が異なる。したがって，必要に

応じて術前顎矯正を行い、手術条件の改善を行っている。歯槽の collapse を防止し、矯正装置の装用期間を減少させ、良好な歯槽形態を獲得することを目的として、顎裂部骨移植を行い良好な結果を得ている。手術回数を減らし、顎発育を障害しない治療プログラムを構築することを目標としている。

2. 頭蓋顎顔面外科

下顎骨頭、関節内骨折の手術例は、骨頭吸収が高率に見られるため、保存療法を原則としている。眼窩底骨折では、眼窩内容の脱出量を CT データから計測し、健側と比較して、眼窩容積の拡大と眼球陥凹の発生の関係を検討した。頭蓋骨縫合早期癒合症例については、頭蓋容積が成長あるいは手術に伴って変化する過程を、CT 画像を用いて計測している。今後は画像解析ソフト SIMPLANT を利用してより正確な解析を行っていく。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. 手の外科

母指多指症、多合指症、絞扼輪症候群、Apert 症候群などの先天異常疾患の治療法について継続的な治療成績の検討と疾患の分類を行い、手外科学会において報告している。また、Ilizarov 骨延長器（創外固定器）を用いた骨折、関節拘縮などの治療を行い従来の治療成績を飛躍的に改善してきた。

4. 乳房再建の統計学的検索

腹直筋皮弁による乳房再建は広く行われている。1999 年から 2007 年までの 9 年間に FreeMS-2/DIEP にて片側乳房再建を行った症例を対象として、術後の皮弁合併症と、再建時期、手術時間、出血量、皮弁長、吻合血管、BMI、年齢の関係に着目し、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。

5. 表在性皮膚病変に対するレーザー照射治療

太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑などの乳幼児例に対する Q スイッチルビーレーザー治療は、就学前に社会的適合性を満足するレベルに到達できることを目標としている。1 歳前後よりレーザー照射治療を開始することで比較的良好な結果を得ている。血管腫に関しては、莓状血管腫に対する早期レーザー照射、海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) 佐野成一, 武石明精, 石田勝大, 内田 満, 前外側大腿皮弁, 浅下腹壁動静脈皮弁で再建したフルニエ壊疽の 1 例. 日形会誌 2009; 29(11): 676-80.
- 2) 石田勝大, 牧野陽二郎, 武石明精, 内田 満, 加藤孝邦, 清野洋一, 青木謙祐, 平澤良征. 慢性腎不全・透析患者の頭頸部再建症例の検討. 日マイクロ会誌 2009; 22(4): 324-30.
- 3) 宮脇剛司, 今村栄作¹⁾, 森 克哉, 平元 周¹⁾(¹横浜総合病院), 小森 成 (日本歯科大学), 内田 満. 自転車事故による頭蓋・顔面多発骨折例の検討. 日頭顎顔面誌 2009; 25(3): 233-41.
- 4) 野嶋公博, 内田 満. 上肢の瘢痕拘縮に対する局所皮弁による再建. 形成外科 2009; 52(12): 1427-35.
- 5) 荘司 弘, 宮脇剛司, 酒井新介, 二ノ宮邦稔, 栗原邦弘. 自家半切肋骨移植による鼻形成術 80 例の経験から. 日形会誌 2009; 29(9): 519-25.

II. 総 説

- 1) 宮脇剛司. 【遊離植皮術のコツと update】コンポジットグラフト術のコツ. PEPARS 2009; 34: 30-6.

III. 学会発表

- 1) 寺尾保信¹⁾, 藤本雅史¹⁾, 黒井克昌¹⁾, 佐治重衡¹⁾, 鈴木栄治¹⁾, 堀口和美¹⁾, 有賀智之¹⁾, 北川 大¹⁾, 関根 進¹⁾(¹がん・感染症センター都立駒込病院). 整容性を考慮した乳癌治療-再建外科医の立場から-. 第 18 回日本乳癌学会学術集會. 東京, 7 月.
- 2) 曾我まゆ子, 篠田明彦, 阿部光文 (町田市民病院). 前胸部に発生した Ectopic hamartomatous thymoma の 1 例. 第 261 回日本形成外科学会東京地方会. 東京, 3 月.
- 3) 松浦慎太郎, 朴 寿恵, 林 淳也, 内田 満, 曾我まゆ子, 石橋嘉津雄 (世田谷下田総合病院). 基節骨内軟骨腫瘍による病的骨折例に対する Ilizarov mini fixator を用いた観血治療について. 第 23 回日本創外固定・骨延長学会. 東京, 1 月.
- 4) 朴 寿恵, 二ノ宮邦稔, 松浦慎太郎, 野嶋公博, 内田 満. 孤立性巨大神経線維腫の 2 例. 第 260 回日本形成外科学会東京地方会. 東京, 12 月.
- 5) 余川陽子, 田中誠児, 藤本雅史, 岸 慶太, 岸 陽子. 異所性蒙古斑の治療時期による治療成績の比較.

- 第30回日本レーザー医学会総会. 東京, 11月.
- 6) 田中誠児, 余川陽子, 藤本雅史, 岸 慶太, 岸 陽子. イチゴ状血管腫に対するダイレーザー治療の検討. 第30回日本レーザー医学会総会. 東京, 11月.
- 7) 岸 陽子, 田中誠児, 余川陽子, 藤本雅史, 岸 慶太. 当科における扁平母斑の治療. 第30回日本レーザー医学会総会. 東京, 11月.
- 8) 岸 慶太, 松浦慎太郎. 過去10年間の外傷後の欠損指再建. 第36回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 徳島, 10月.
- 9) 松浦慎太郎. 舟状骨・月状骨への有茎第2中手骨移植の経験. 第36回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 徳島, 10月.
- 10) 武石明精. 術前MDCTと術中ICG蛍光造影によるTRAM flap生着領域の検討. 第36回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 徳島, 10月.
- 11) 富田祥一, 森 克哉, 中原麻理, ニノ宮邦稔. 眼窩膿瘍を呈した1例. 第105回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 12) 牧野陽二郎, 石田勝大, 内田 満, 加藤孝邦, 清野洋一, 青木兼祐, 平澤良征, 西川勝則, 豊島裕子. 下咽頭・喉頭全摘(TPLE)の遊離空腸再建時の開腹時胃瘻造設は妥当か. 第33回日本頭頸部癌学会. 札幌, 6月.
- 13) 石田勝大, 牧野陽二郎, 田中誠児, 岸 慶太, 吉田麻理子, 内田 満, 加藤孝邦, 清野洋一, 青木兼祐, 平澤良征, 小松雅子, 山本恭子, 齋藤百合子, 武井茉莉, 山本香織. 頭頸部癌切除・再建手術における合併症回避の工夫-チーム医療での合併症対策-. 第34回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月.
- 14) 石田勝大, 加藤孝邦, 清野洋一, 青木兼祐, 平澤良征, 牧野陽二郎, 西川勝則. 遊離空腸移植の温度分布解析により術後合併症を予期可能か-術中サーモグラフィの検討-. 第33回日本頭頸部癌学会. 札幌, 6月.
- 15) 松浦慎太郎, 朴 寿恵, 石橋嘉津雄(世田谷下田総合病院), 武石明精, 内田 満. 拘縮に対する創外固定器の使用経験. 第52回日本手の外科学会学術集会. 東京, 4月.
- 16) 野嶋公博, 木下智樹, 内田 満. 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52回日本形成外科学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 17) Miyawaki T. (Panel Discussion) Fixation of autogenous bone graft with self drilling screw in augmentation rhinoplasty. The 19th Japan-China Joint Meeting on Plastic Surgery. Yokohama, Oct.
- 18) 寺尾保信, 藤本雅史, 坂東正士(がん・感染症センター都立駒込病院). 乳房一期再建の適応と限界-術後合併症からの検討-. 第52回日本形成外科学会総

会・学術集会. 横浜, 4月.

19) Miyawaki T. Midfacial fractures, anatomy, surgical approaches and biomechanics of the midface. AO Plastic Seminar Tokyo - Principles of Cranio-Maxillo-Facial Bone Surgery. Tokyo, Apr.

20) Miyawaki T. Treatment of NOE Fracture. AO Plastic Seminar Tokyo - Principles of Cranio-Maxillo-Facial Bone Surgery. Tokyo, Apr.

IV. 著 書

1) 寺尾保信. VI章:治療 3. 浸潤性乳癌の治療:手術 8) 乳房再建-Primary case. みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床. 戸井雅和編. 大阪:医薬ジャーナル社, 2009. p.550-9.

2) 宮脇剛司. C. 鼻篩骨 2. 中顔面粉砕骨折における一期的骨移植(新鮮骨折). 形成外科診療プラクティス:顔面骨折の治療の実際. 平野明喜ゲスト編集, 一瀬正治, 保阪善昭常任編集. 東京:文光堂, 2010. p.163-8.

V. その他

1) 寺尾保信. QOLを考慮した乳房再建術の適応と術式 早期に具体的な適応と限界の情報提供をすべき. Med Tribune 2009; 42(27): 14.

2) 宮脇剛司. 眼瞼下垂(がんけんかすい)とは. 横浜総合病院広報誌:プロムナード 2009; 4月号: 3.

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：坂本 吉正 (出向)	後天性心疾患の外科・弁膜症の研究
准教授：中村 譲 (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
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. 小児体外循環に伴う肺障害の機序解明と術中肺保護法の開発

1. 白血球除去血による選択的肺再灌流療法の基礎的研究

開心術における肺機能障害のメカニズムの解明と肺保護法の開発を目指して、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。結果、完全体外循環後高度の肺障害を呈したが、白血球除去静脈血肺再灌流群では肺組織 MPO activity を軽減するとともに肺障害を有意に改善した。

II. Ischemic postconditioning による虚血心筋保護法の機序と臨床応用を目指した基礎研究

Ischemic postconditioning は冠動脈閉塞モデルにおいて壊死減少効果を発揮するが、心機能障害に対する効果に関する報告は少ない。人工心肺によるブタ 90 分虚血モデルにおいて、Postconditioning の心機能改善効果を検討した。この結果、左室収縮能改善率：control $29 \pm 4\%$ に対し、 $73 \pm 30\%$ と post-

conditioning の心筋保護の効果が確認され、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た。

III. 小児心臓外科手術に関する臨床研究

1. 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 手術施行後、定期的に外来フォローを行っている 20 例を対象に、Thrombin Antithrombin-3 Complex (TAT) および $\alpha 2$ -Plasmin Inhibitor-plasmin Complex (PIC) を経時的に測定した。この結果 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。

2. 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

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。この結果本法は high risk candidates における最終 Fontan 術式決定に有用である可能性が示唆された。

3. 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 Autograft 形態変化の観点から検討した。この結果 STJ の拡大する症例では AR が進行する傾向があり、STJ の形態維持が Autograft の良好な機能維持に重要と考えられた。

4. MDCT を用いた Total pulmonary vascular volume の計測

肺血管定量評価の新たな方法の開発を目的に MDCT を用いて全肺血管の体積 Total pulmonary vascular volume (TPVV) を計測した。対象は非心臓疾患の 17 例と Fontan 術後の 12 例で、TPVV は両群とも BSA に強い正の相関 (正常群 $R=0.98$, Fontan 群 0.98) があつた。TPVV の自然対数を身長で除した TPVV index を求めると、Fontan 群で有意に低値であったが、両群とも Z value は $-1.0SD$ 以上の範囲に全症例が納まり、Fontan の成立には正常とほぼ同等の肺血管床が必要である事が示唆された。

IV. 成人心臓外科手術に関する研究

1. 弁膜症

1) 僧帽弁

A. 複雑病変に対する弁形成術 - 病変切除を治療の基本とした手技での限界と遠隔成績 -

弁尖切除を基本術式とし degenerative な病変部を切除, なめらかな clear zone の作成, 自然な rough zone への移行により smooth な coaptation zone を作りあげ弁輪形状を remodeling することが重要, 縦横比 3 : 4 の systolic phase に一致させた complete ring を用いて補強。過剰弁組織を有する逸脱病変は病変数, 部位に関係なく, 概ね切除で対応可能。広範逸脱病変に対しては人工腱索が必要で残存逆流は多い傾向にあったが遠隔成績は単純症例と大差なく良好で, 病変切除の意義は大きい。

B. Complete and rigid ring の有用性

リングは Carpentier-Edwards classic ring (CC) : 136 例, Phisio ring (CP) : 10 例が中心で他に後尖逸脱 16 例に Cosgrove band (CB) を用いた。術後の弁・心機能はリングの種類にかかわらず良好, CC においては術後弁口面積が有意に狭くなる傾向が見られた。しかし, 複雑病変では CC による縦・横軸比 3 : 4, 良好な coaptation を得ることが遠隔予後に影響すると考え, 今後も使用を継続する。

2) 大動脈弁

A. 小口径 (19mm CEP) 生体弁による大動脈弁置換術 (AVR) の遠隔成績について

小口径 19mm CEP 弁による AVR の対象となった患者は 70 歳以上の小柄な女性が多く PPM は 16.7% であったが, いずれも mild PPM で心機能, 生存率の遠隔予後は良好であった。残存圧差は, やや高く, 更なる慎重な経過観察が必要である。

B. 慢性透析患者に対する AVR の現況と生体弁使用の妥当性に関する検討

慢性透析患者における人工弁選択は, 1998 年 AHA/ACC ガイドラインで構造的早期劣化のため生体弁はクラス III, 機械弁選択がクラス II であったが, 機械弁の術後出血や血栓塞栓症合併の高いリスクから 2006 年のガイドラインは, ともに削除され新たな基準は示されず議論の多いところである。慢性透析患者で機械弁で AVR を施行した症例は, 56 歳の男性の 1 症例のみで, 91.7% の症例が 64 歳以上で生体弁を使用した。透析の有無によらず 65 歳以上で生体弁を標準とし, 術後経過期間は短期間でこれまでのところ遠隔死亡例はないが術後 5 年後に 1 例が SVD で再手術を施行しており今後も厳重な経過観察が必要。

3) その他

A. 近年の弁膜症再手術

心臓外科手術開始後 36 年を経て最大 5 回目の再手術を行った症例を含め近年になり弁膜症再手術症例の占める割合が増加する傾向にある。連合弁膜症の終末期には三尖弁逆流～右心不全から心臓悪液質が問題となるケースが多く, ほぼ半数の症例に三尖弁に対する手術が必要であった。肝うっ血～脾機能亢進となり血小板減少を呈する症例もほぼ半数に認め出血量との相関を認める傾向があった。腎機能障害, 肝機能障害は危険因子となったが再手術回数, 術中出血量, 手術時間, 人工心肺時間は危険因子とならなかった。

2. 虚血性心疾患

1) 冠動脈バイパス術における術式変遷に対する外科医の対応と術者育成

冠動脈バイパス術 (CABG) は Conventional 時代から off-pump CABG (OPCAB) 導入への変遷と, その移行期における On-pump beating 時代である。近年, ほとんどの症例が OPCAB に移行している教育施設において conventional CABG をあまり経験することなく OPCAB を行う世代が出現している。デバイスの改良, 麻酔法の工夫そして, 外科医の模擬手術での修練により, 教育病院においても時代に適合したバイパス手技を習得させることは可能であり, 実績も満足するものであった。

3. 胸部大動脈瘤

1) 安全かつ簡便な逆行性脳灌流法

大動脈瘤における脳保護法として選択的脳灌流法は確実な方法とされているが, アテローム変化の強い弓部分枝へのカニューレーションによる脳梗塞さらに空気塞栓が懸念される。循環停止初期に, 逆行性脳灌流を併用することでこの合併症が予防可能とされる。我々は上行大動脈送血, 右心房 (1 本) 脱血にて人工心肺確立, 直腸温 25℃ にて上行大動脈を遮断, 順行性に心筋保護を注入, 遮断鉗子をそのまま追加を適宜行う。心筋保護回路の逆行性用カテーテル側をあらかじめ SVC より頭側へ挿入, 循環停止とした後, SVC をスネア, 心筋保護装置のポンプにて 200~250ml/min で逆行性に脳灌流を開始 (カテーテルの先端圧は 20mmHg 前後) する。この状態で大動脈を切開, debris, air 排除目的の逆行性脳灌流下に選択的脳灌流カテーテルを挿入し, 順行性脳灌流に移行している。この方法は極めて簡便に灌流圧測定下に適切な流量を制御できる新しい工夫である。これまで脳神経合併症は認めない。

V. DPC 導入後における手術別医療経済学的分析

DPC 導入後の当院におけるこの5年余の主な手術術別の医療収入額の詳細な分析を行った。

1. 冠動脈バイパス術 (CABG) における年次比較

冠動脈バイパス術 (CABG) は OFF ポンプと ON ポンプに大別される。当院では現在 OFF ポンプを第一選択とし、心機能低下 (EF30%以下) 例には人工心肺を用いている。また、DPC の包括支払い制度が開始されてから5年有余を経過している。

医療経済学的観点では、OFF ポンプと ON ポンプのどちらが優れていると言えるのかについて、DPC 請求額の差異と5年間の傾向を検討することを目的とした。

DPC 請求額では ON 群が OFF 群より約11万点上回っていたが、術式点数と材料等の加算および手術材料費の差異では ON 群が約3万点多く、残り8万点の差があった。この点数差は、DPC 包括部分に差がないことより、出来高加算部分、特に術中薬剤や麻酔、および血液製剤使用量の差ではないかと考えられた。経済的な視点では ON ポンプより OFF ポンプのほうが優れているといえる。

2. 各術式間比較検討

DPC での当院の後天性心疾患手術別における最近5年間の傾向を分析することを目的とした。CABG においては、OFF ポンプのほうが術後早期退院に繋がり、医療経済学的には優っていた。医療資源や人的労力が同等と考えられる3術式 (AVR, ON pump CABG, MVP) において収益効果は同等であったと考えられた。

「点検・評価」

教育：臨床実習の教育形式は以前と変わらず、手術室での見学と説明が中心であり、担当患者に対するレポート、見学態度、知識にて評価を行った。本年は選択実習に本学学生2名、他大学生1名 (短期1名)、海外から3名が参加され、盛大であった。互いに学生が交差することもあり、広い意味での学生間交流もなされた。外国学生がいる機会も多く、英語でのプレゼンテーションなど、医局員にも刺激となった。2010年も数名の海外学生を受け入れる予定である。

研究：米国での研究留学より帰国した黄先生を中心に心筋保護、脳保護の研究が継続されている。新たな基礎医学に基づく研究テーマを求めて、大学院生の井上君を細胞生理学教室に派遣することとした。

臨床面では甲斐先生がニューヨーク大学にて新しい低侵襲弁膜症手術を習得中である。山城先生は放射線科と連携し、小児肺循環の定量を3D CTを用いて行う新しい肺血管床の発達度を見る指標を考案、臨床例と対応し、検討中である。臨床研究が中心となっている当科においては科学研究費の獲得は高いハードルと言わざるを得ない。獲得には基礎研究の充実を図らなければならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hashimoto K. Beginning and development of surgery for acquired valvular heart disease in Japan. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57(11): 573-84.
- 2) Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Yamaguchi A, Ino T, Adachi H. Early postoperative aortic rupture following surgery for acute type A aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 8(4): 431-4.
- 3) Ko Y, Morita K, Nagahori R, Kinouchi K, Shinohara G, Kagawa H, Hashimoto K. Myocardial cyclic AMP augmentation with high-dose PDEIII inhibitor in terminal warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15(5): 311-7.
- 4) Kagawa H, Morita K, Nagahori R, Shinohara G, Kinouchi K, Hashimoto K. Prevention of ischemia/reperfusion-induced pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass with terminal leukocyte-depleted lung reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(1): 174-80.
- 5) Takizawa R, Kawahito K, Taguchi S, Matsumura Y, Kagawa H. Free-floating ball thrombus in the left atrium after mitral valve replacement. *Jikeikai Med J* 2009; 56(2): 43-6.
- 6) 坂本吉正. 胸部外科の指針 ガイドラインに準じた大動脈弁置換術における人工弁選択の現状と将来. *胸部外科* 2009; 62(6): 433-41.
- 7) 宇野吉雅, 森田紀代造, 山城理仁, 篠原 玄, 村松宏一. 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. *日小児循環器会誌* 2010; 26(1): 49-53.
- 8) 中村 賢, 白鳥一明, 岡田邦彦, 橋本和弘. 保存的治療にて改善しえた広範囲大動脈内血栓症の一例. *日集中医誌* 2009; 16(2): 191-5.

II. 総 説

- 1) 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.

2) 橋本和弘, まい・てくにつく 左房粘液腫摘除術の
アプローチ法. 胸部外科 2009; 62(13): 1126.

III. 学会発表

- 1) 山城理仁, 森田紀代造, 宇野吉雅, 篠原 玄, 橋本和弘. MDCT による Ross 手術後の Autograft 形態と弁機能の検討. 第39回日本心臓血管外科学会学術総会. 富山, 4月.
- 2) 香川 洋, 森田紀代造, 長堀隆一, 橋本和弘. 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の有用性. 第39回日本心臓血管外科学会学術総会. 富山, 4月.
- 3) 阿部貴行, 橋本和弘, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 配島功成. 胸骨正中切開により3回以上のアプローチを要した複数回弁膜症手術症例の検討. 第39回日本心臓血管外科学会学術総会. 富山, 4月.
- 4) 花井 信, 蜂谷 貴, 佐々木達海, 小野口勝久, 高倉宏充, 坂本吉正, 山崎真敬. 当センターにおける破裂性腹部大動脈瘤の手術成績の検討. 第37回日本血管外科学会総会. 名古屋, 5月.
- 5) Uno Y, Morita K, Hashimoto K. Postoperative changes of coagulability and fibrinolytic function in Fontan circulation; Possibility of the conversion of anticoagulation therapy. 5th World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Cairns, June.
- 6) 長堀隆一, 橋本和弘, 儀武路雄, 長沼宏邦, 田口真吾, 川田典靖, 井上天宏. 医療経済学的観点における CABG は, OFF ポンプか, ON ポンプか. 第14回日本冠動脈外科学会学術大会. 熊本, 7月.
- 7) Hashimoto K. Patient-prosthesis mismatch: The Japanese experience. The 19th Biennial Congress of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia. Seoul, Oct.
- 8) 坂本吉正, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 配島功成, 保科俊之, 橋本和弘. (シンポジウム1: 広範囲逸脱・複雑病変に対する僧帽弁形成術) 複雑病変に対する弁形成術-病変切除を治療の基本とした手技での限界と遠隔成績-. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 9) 宇野吉雅, 森田紀代造, 山城理仁, 篠原 玄, 村松宏一, 橋本和弘. ePTFE monocusped transannular patch による右室流出路拡大術後10年を経過した TOF 症例における長期遠隔成績の検討. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 10) 儀武路雄, 坂本吉正, 長沼宏邦, 川田典靖, 井上天宏, 配島功成, 保科俊之, 橋本和弘. 冠動脈バイパス術における術式変遷に対する外科医の対応と術者育成. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 11) 長沼宏邦, 儀武路雄, 川田典靖, 配島功成, 坂本吉

正, 橋本和弘. 安全かつ簡便な逆行性脳灌流法. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.

- 12) 篠原 玄, 森田紀代造, 長堀隆一, 宇野吉雅, 山城理仁, 村松宏一, 橋本和弘. 開心術中の d-ROMs テストによる酸化ストレス度測定の意義に関する実験的検討. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 13) Nakamura K, Kawahito K, Matsumura Y, Kagawa H. Postoperative time-related changes of shed mediastinal blood during cardiopulmonary bypass. 17th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (ISRBP). Singapore, Oct.
- 14) 配島功成, 保科俊之, 村松宏一, 阿部貴行, 川田典靖, 長沼宏邦, 儀武路雄, 長堀隆一, 坂本吉正, 橋本和弘. 弁周囲逆流, 溶血により再手術を余儀なくされた症例の検討と手技の工夫. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 15) 村松宏一, 森田紀代造, 宇野吉雅, 山城理仁, 篠原玄, 橋本和弘. 自己組織のみによる lateral tunnel 型 Fontan 手術の長期遠隔成績についての検討. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜, 10月.
- 16) 橋本和弘. (記念講演: 人工弁置換50年を迎えて) 進化する人工弁-異種生体弁. 第47回日本人工臓器学会大会. 新潟, 11月.
- 17) 坂本吉正, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 配島功成, 保科俊之, 橋本和弘. (シンポジウム2: 小サイズ大動脈弁の長期遠隔成績 (QOL/心機能)) 小口径 (19mmCEP) 生体弁による大動脈弁置換術の遠隔成績について. 第47回日本人工臓器学会大会. 新潟, 11月.
- 18) 保科俊之, 橋本和弘, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 配島功成. 感染性心内膜炎による僧帽弁閉鎖不全に対して抗生剤治療後に形成術を施行した症例. 第151回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 11月.
- 19) Sakamoto Y, Yoshitake M, Naganuma H, Hashimoto K, Morita K, Kinouchi K, Yamazaki M. Reconsideration of Patient-Prosthesis Mismatch (PPM) definition from the valve effective orifice area index. STS (Society of Thoracic Surgeons) 46th Annual Meeting USA. Fort Lauderdale, Feb.
- 20) 黄 義浩, Allen BS¹⁾, Tan Z¹⁾, Buckberg GD¹⁾ (¹⁾カリフォルニア大学), 森田紀代造, 橋本和弘. Controlled reperfusion prevents cerebral injury following sudden death in a pig. 第40回日本心臓血管外科学会学術総会. 神戸, 2月.

産婦人科学講座

教授：田中 忠夫	生殖免疫学，出生前診断学
教授：落合 和徳	婦人科腫瘍学，腫瘍内分泌学，中高年女性医学，産婦人科手術
教授：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 (健康医学センター)	産科における栄養と代謝，出生前診断学，周産期医学
准教授：磯西 成治	婦人科腫瘍学
准教授：新美 茂樹	婦人科腫瘍学
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. ビタミンD受容体 FokI C/C 多型は卵巣癌の予後良好因子である

ビタミンD受容体 (VDR) FokI T/T が進行性非小細胞肺がんの有意な予後不良因子であることが J Clin Oncol に掲載され、ビタミンD (VD) が急速に注目されている。日光照射と卵巣癌の発生頻度・予後と相関関係があることも以前より報告されており、VDR を介した卵巣上皮細胞の分化・増殖、癌細胞のアポトーシス・血管新生制御が推測されている。今回われわれは卵巣癌において IC を得た卵巣癌 101 症例の血清、腫瘍組織から DNA を抽出後、シーケンシングにより VDR FokI 多型を決定し、Kaplan-Meier 解析、多変量解析を行った。II-IV 期では術後 30ヶ月において C/C 群は 84%、C/T、T/T 群では 50%生存している結果となり、C/C 群は C/T、T/T 群に比較して有意に予後が良好であった (P=0.025)。年齢、進行期、組織型、残存腫瘍径で多変量解析しても C/C 群は有意な予後良好因

子であった (Adjusted Hazard Ratio, 0.16 ; 95% CI 0.05 to 0.61 ; P=0.006)。以上より FokI C/C 多型が卵巣癌の予後良好因子であることが初めて確認された。C/C 多型は VDR 活性が高いことより、今後卵巣癌の consolidation 療法として VD が臨床応用されうる可能性が示唆された。

2. 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

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。

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, Cytokerтин) 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。

4. 上皮性卵巣癌における免疫関連遺伝子の発現解析

腫瘍局所の免疫機構は癌の発生・進展に大きく関わることが知られており、卵巣癌においても各種サイトカイン遺伝子の発現異常と発癌・予後との関連が報告されている。上皮性卵巣癌における免疫関連遺伝子発現を網羅的に解析し、腫瘍局所免疫と臨床病理学的因子との関与を明らかにすることを目的として研究遂行中である。

5. 婦人科癌後腹膜処理の無作為化試験

子宮頸癌・体癌のリンパ節郭清例を対象とした、後腹膜開放 VS 閉鎖の無作為化試験は、予定通り 200 症例の登録が終了した。また、da Vinci Surgical System を用いた婦人科がんに対する QOL を考慮した Robotic Surgery の臨床研究の準備が整った。

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 B2GP1 依存性カルジオリピン抗体を入手し、投与量や投与時期を検討することにより IUGR モデルマウスの作成に成功した。また、抗体投与量の増量や早期投与を行うことにより、母胎血圧の上昇や早産も誘導し得た。このマウスの病理学的検索により、APA による胎盤機能不全や腎障害は免疫複合体の沈着よりも血管内皮障害が本態であ

ることが判明した。今後さらに、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

抗リン脂質抗体 (APA) 及び凝固因子異常が関与する産科合併症の病態を明らかにし、適切な管理法設定の資とするため、当科産科合併症例 (子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群、重度子宮内胎児発育遅延、常位胎盤早期剥離) のうち、インフォームドコンセントを得られた症例に対し産後 3 ヶ月目に各抗リン脂質抗体と凝固因子を測定し、臨床的因子並びに病理像との関連性を比較検討している。その結果、産科合併症のうち APA 陽性例は 80% を占め、APS 診断基準を満たす症例も少ないが存在した。現在コントロールとして流産歴合併症のない妊婦より同様に各抗リン脂質抗体と凝固因子を測定し、産科合併症既往症例と比較検討をする予定である。

3. 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。

Ⅲ. 生殖内分泌学

生殖補助医療の発展した現在では妊娠成立に関して多くのことが明らかになってきているが、着床現象だけはいまだ不明な点が多い。

CD147は、MMPの発現を誘導し、癌の浸潤や転移、妊娠成立時の着床現象などに関与しているが、ヒトの着床現象に対する関与やその機序については明らかでない部分も多い。

今回、我々は排卵誘発時の着床期子宮内膜における子宮内膜局所因子の量的関係を検討した。

排卵誘発をすることによって着床期子宮内膜のCD147、MMP2の発現が減少することが示唆された。

「点検・評価」

産婦人科学の3本柱である1)婦人科腫瘍学、2)周産期母子医学、そして3)生殖内分泌学の分野を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、周産期医学や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。

個々の内容をみると、腫瘍学の分野では卵巣癌を対象とした研究の進展が目立つ。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が引き続き行われており、加えてビタミンD受容体の多型と予後との関連、あるいは免疫関連因子との関連が精力的に研究されている。周産期医学では、引き続き抗リン脂質抗体が関わる病態を幅広く解析しており、依然としてこの分野では本邦のトップレベルの研究を行っている。生殖医学の分野では、着床機構の解明に取り組んでおり、CD147、MMP2あるいは卵巣予備能の指標となるAMHの研究にも着手した。

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) 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.
- 2) Tamez S, Norizoe C, Kazunori K, Takahashi D, Shimajima A, Tsutsumi Y, Yanaihara N, Tanaka T, Okamoto A, Urashima M. Vitamin D receptor polymorphisms and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(12) : 1957-60.

- 3) Funamizu N, Okamoto A, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, Gocho T, Yanaga K, Manome Y. Is the resistance of gemcitabine for pancreatic cancer settled only by overexpression of deoxycytidine kinase? *Oncol Rep* 2010; 23(2) : 471-5.
- 4) Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J, Barretina J, Boehm JS, Dobson J, Urashima M, Mc Henry KT, Pinchback R, Ligon AH, Cho YJ, Haery L, Greulich H, Reich M, Winckler W, Lawrence MS, Weir BA, Tanaka KE, Chiang DY, Bass AJ, Loo A, Hoffman C, Prensner J, Liefeld T, Gao Q, Yecies D, Signoretti S, Maher E, Kaye FJ, Sasaki H, Tepper JE, Fletcher JA, Tabernero J, Baselga J, Tsao MS, DeMichelis F, Rubin MA, Janne PA, Daly MJ, Nucera C, Levine RL, Ebert BL, Gabriel S, Rustgi AK, Antonescu CR, Ladanyi M, Lettai A, Garraway LA, Loda M, Beer DG, True LD, Okamoto A, Pomeroy SL, Singer S, Golub TR, Lander ES, Getz G, Sellers WR, Meyerson M. The landscape of somatic copy number alteration across human cancer types. *Nature* 2010; 463(7283) : 899-905.
- 5) Aoki D, Watanabe Y, Jobo T, Ushijima K, Hasegawa K, Susumu N, Suzuki N, Aoki R, Isonishi S, Sagae S, Ishizuka B, Kamura T, Udagawa Y, Hoshiai H, Ohashi Y, Ochiai K, Noda K. Favourable prognosis with modified dosing of docetaxel and cisplatin in Japanese patients with ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(2) : 561-6.
- 6) Takakura S, Takano M, Takahashi F, Saito T, Aoki D, Inaba N, Noda K, Sugiyama T, Ochiai K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin therapy versus irinotecan plus cisplatin therapy as first-line chemotherapy for clear cell adenocarcinoma of the ovary: a JGOG study. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(2) : 240-7.
- 7) Mathé EA, Nguyen GH, Bowman ED, Zhao Y, Budhu A, Schetter AJ, Braun R, Reimers M, Kumamoto K, Hughes D, Altorki NK, Casson AG, Liu CG, Wang XW, Yanaihara N, Hagiwara N, Dannenberg AJ, Miyashita M, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival. *Clin Cancer Res* 2009; 15(19) : 6192-200.
- 8) Isonishi S, Suzuki M, Hirama M, Matsumoto R, Ochiai K, Tanaka T. Use of Docetaxel after Paclitaxel hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and en-

- ometriol cancer. *Clinical Ovarian Cancer & Other Gynecologic Malignancies* 2009; 2(1): 44-7.
- 9) Kumamoto K, Fujita K, Kurotani R, Saito M, Unoki M, Hagiwara N, Shiga H, Bowman ED, Yanaiharu N, Okamura S, Nagashima M, Miyamoto K, Takenoshita S, Yokota J, Harris CC. ING2 is upregulated in colon cancer and increases invasion by enhanced MMP13 expression. *Int J Cancer* 2009; 125(6): 1306-15.
- 10) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci Total Environ* 2009; 408(1): 37-42.
- 11) Yasunaga H, Nishii O, Hirai Y, Ochiai K, Matsuyama Y, Ohe K. Impact of surgeon and hospital volumes on short-term postoperative complications after radical hysterectomy for cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35(4): 699-705.
- 12) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9698): 1331-8.
- 13) 矢内原臨, 山田恭輔, 高倉 聡, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮癌肉腫 17 例の臨床病理学的検討. *産婦の実際* 2009; 58(8): 1243-8.
- 14) 齋藤幸代, 川口里恵, 横須賀治子, 山本瑠伊, 梅原永能, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 田中忠夫. 大量吐血をきたした, アカラシア合併妊娠の 1 例. *日産婦東京会誌* 2009; 58(3): 337-41.
- 15) 林 博, 川口里恵, 泊 亜紀, 針谷則子, 高橋絵理, 橋本朋子, 杉本公平, 田中忠夫. 抗リン脂質抗体の関与が示唆された不妊症の 1 例. *日産婦東京会誌* 2010; 59(1): 149-53.
- 16) 鈴木美智子, 磯西成治, 落合和彦. 尿中バイオピリン値を指標とした分娩時ストレスの検討. *産婦の実際* 2010; 59(1): 111-5.
- 17) 高橋 健, 松本隆万, 仲田由紀, 森本恵爾, 竹中将貴, 高尾美穂, 杉浦健太郎, 磯西成治, 落合和彦. 術前診断が困難であった steroid cell tumor の一例. *日産婦東京会誌* 2009; 58(4): 440-3.
- 18) 森本恵爾, 鈴木美智子, 高尾美穂, 松本隆万, 平間正規, 磯西成治, 落合和彦. 術前に診断し得なかった子宮体癌症例の検討. *日産婦東京会誌* 2009; 58(2): 251-5.
- 19) 種元智洋. 早産重症胎児発育不全 severe preterm FGR (IUGR) 管理と予後 Severe preterm FGR (IUGR) の娩出時期の検討. *周産期学シンポ* 2009; 27: 83-7.
- 20) 杉本公平, 泊 亜紀, 針谷則子, 添田明美, 野澤幸代, 高橋絵理, 黒田 浩, 川口里恵, 拝野貴之, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 大浦訓章, 田中忠夫. 治療終結に関する不妊患者の意識調査. *日受精着床会誌* 2010; 27(1): 313-7.
- 21) 田中忠夫, 和田誠司, 杉浦健太郎, 川口里恵, 梅原永能, 高橋絵理, 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. *小児の脳神* 2010; 35(1): 40-4.
- 22) 齋藤 滋, 杉浦真弓, 田中忠夫, 藤井知行, 杉 俊隆, 丸山哲夫, 竹下俊行, 山田秀人, 小澤伸晃, 木村正, 山本樹生, 藤井俊策, 中塚幹也, 下屋浩一郎. 不育症の新たな原因探索と治療本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究. *日周産期・新生児会誌* 2009; 45(4): 1144-8.
- 23) 横須賀治子, 山田恭輔, 関 壽之, 杉山信衣, 中島邦宣, 国東志郎, 矢内原臨, 柳田 聡, 田部 宏, 高倉 聡, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣顆粒膜細胞腫の晩期再発を認めた 1 例. *日産婦東京会誌* 2009; 58(4): 448-53.
- 24) 坂本 優, 岡本三四郎, 三宅清彦, 小屋松安子, 秋谷 司, 中野 真, 室谷哲弥, 天神美夫, 落合和徳, 田中忠夫. 【子宮頸部初期病変の取り扱い】妊孕性温存療法としての子宮頸部初期病変に対する光線力学療法 Photodynamic therapy; PDT. *産婦の実際* 2009; 58(4): 573-86.

II. 総 説

- 1) 大浦訓章, 高橋 健, 石井晶子, 加藤淳子, 鈴木美智子, 齋藤幸代, 橋本朋子, 上田 和, 田中忠夫. 【婦人科的基礎疾患を合併する妊娠・分娩の対応とその問題点】卵巣腫瘍合併妊娠. *産婦の実際* 2009; 58(7): 1011-7.
- 2) 落合和彦, 高尾美穂. 【38℃発熱の臨床検査 何を考え, どう検査するか?】発熱をきたす病態と鑑別への道筋 発熱をもたらす感染症の鑑別 婦人科系疾患 骨盤内感染症. *臨病理レビュー* 2009; 143: 75-8.
- 3) 石塚康夫, 佐々木寛. 【産婦人科専攻医の研修 何を教える?何を学ぶ? (婦人科腫瘍編)】婦人科がんの細胞診断. *産と婦* 2009; 76(8): 921-9.
- 4) 佐々木寛. 子宮内膜増殖症の発生過程と診断. *Med Technol* 2009; 37(10): 1073-80.
- 5) 川口里恵, 上出泰山, 種元智洋, 梅原永能, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 二階堂孝, 田中忠夫. 【SGA をめぐる諸問題】SGA の主な発症要因

- 母体要因 妊娠高血圧症候群. 周産期医 2010 ; 40(2) : 157-63.
- 6) 杉本公平, 加藤淳子, 高橋絵理, 斎藤幸代, 川口里恵, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 田中忠夫. 【不妊治療ハンドブック】検査 超音波検査 不妊治療における超音波の実践的活用法. 産婦の実際 2009 ; 58(11) : 1637-43.
- 7) 落合和徳. 【臨床医学の展望 2009 診断および治療上の進歩】婦人科学 卵巣癌を中心に. 医事新報 2009 ; 4433 : 55-60.
- 8) 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. シリーズで学ぶ最新知識 Nuchal translucency Nuchal translucency と染色体異常. 産婦の実際 2009 ; 58(5) : 747-50.
- 9) 山田恭輔, 田中忠夫. シリーズで学ぶ最新知識 産婦人科領域におけるアレイ CGH 婦人科腫瘍におけるアレイ CGH. 産婦の実際 2010 ; 59(1) : 103-7.
- 10) 田部 宏, 関 壽之, 梶原一紘, 横須賀治子, 中島邦宣, 国東志郎, 田中忠夫. 【いま周産期領域に増えるリスク】婦人科悪性腫瘍と妊娠 子宮体癌. 産婦の実際 2009 ; 58(12) : 1975-80.
- 7) 矢内原臨, 橋本朋子, 岡本愛光, 斎藤美里, 高倉 聡, 篠崎英雄, 佐々木寛, 安田 允, 落合和徳, 田中忠夫. 漿液性進行卵巣癌における細胞周期調節蛋白の発現と臨床病理学的検討. 第 8 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会. 福岡, 7 月.
- 8) 杉本公平, 泊 亜希, 針谷則子, 添田明美, 斎藤幸代, 高橋絵理, 黒田 浩, 川口里恵, 拝野貴之, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 大浦訓章, 田中忠夫. 治療終結に関する不妊患者の意識調査. 第 27 回日本受精着床学会総会・学術講演会. 京都, 8 月.
- 9) 杉本公平, 加藤敦子, 斎藤幸代, 高橋絵理, 黒田 浩, 川口里恵, 国東志郎, 拝野貴之, 林 博, 窪田尚弘, 楠原浩二, 佐々木寛, 田中忠夫. 40 歳以上 ART 患者の現状と対応. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会. 京都, 4 月.
- 10) 山田恭輔. 卵巣癌治療における新たな展開 再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術. 第 47 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 東京, 11 月.
- 11) 佐々木寛. (教育講演 : 子宮頸部腺癌の細胞診) 比較病理診断. 第 26 回日本臨床細胞学会佐賀県支部地方部会. 佐賀, 4 月.
- 12) 佐々木寛. (パネルディスカッション) 千葉県がん診療連携拠点病院におけるがんの地域連携クリティカルパス. 第 3 回千葉がん国際シンポジウム. 千葉, 11 月.
- 13) 坂本 優, 岡本三四郎, 三宅清彦, 小屋松安子, 秋谷 司, 中野 真, 室谷哲弥, 天神美夫, 落合和徳, 田中忠夫. (口演 13 : 子宮頸部手術療法) 妊孕性温存治療法としての子宮頸部初期病変に対する光線力療療法 (PDT). 第 47 回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 14) 岡本三四郎, 田村綾子, 三宅清彦, 秋谷 司, 中野真, 石井千佳子, 田中 宏, 坂本 優, 落合和徳, 田中忠夫. (Workshop III : 子宮頸癌治療の個別化と各科の役割) 子宮頸癌手術症例における術前化学療法 (NAC) 前後の骨盤 MRI による画像評価について. JSAWI 2009 第 10 回シンポジウム. 淡路, 9 月.
- 15) 橋 絵理, 川口里恵, 加藤淳子, 斎藤幸代, 林 博, 矢内原臨, 杉本公平, 秋山芳晃, 田中忠夫. 不妊症と不育症, その移行症例の臨床的解析. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会. 京都, 4 月.
- 16) 岡本愛光, 矢内原臨, 高尾美穂, 高倉 聡, 橋本朋子, 斎藤美里, 落合和徳, 田中忠夫. 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. 第 61 回日本産科婦人科学会総会. 京都, 4 月.
- 17) 上田 和, 山田恭輔, 清川貴子, 濱田智美, 矢内原臨, 田部 宏, 斎藤美里, 高倉 聡, 岡本愛光, 落合

III. 学会発表

- 1) 山本瑠伊, 大浦訓章, 齋藤幸代, 川口里恵, 梅原永能, 和田誠司, 杉浦健太郎, 田中忠夫. 子宮脱合併妊娠の管理 早産の予知と予防の可能性. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会. 京都, 4 月. [日産婦会誌 2009 ; 61(2) : 740]
- 2) 高橋絵理, 川口里恵, 斎藤幸代, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 杉本公平, 和田誠司, 秋山芳晃, 大浦訓章, 田中忠夫. 不妊症例における抗リン脂質抗体不妊症例 (APLs) の検討. 第 54 回日本生殖医学界学術講演会. 金沢, 11 月.
- 3) Ochiai K. Advances in the management of endometrial cancer. Should chemotherapy replace radiotherapy in high risk cases? FIGO 2009 : XIX World Congress of Gynecology and Obstetrics. Cape Town, Oct.
- 4) 落合和彦. (基調講演) 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 10 回日本ソフロロジー研究会学術集会. 軽井沢町, 11 月.
- 5) 松本隆万, 森本恵爾, 鈴木美智子, 高尾美穂, 平間正規, 磯西成治, 落合和彦, 田中忠夫. 自己採取法による細胞診と HPV 感染の評価. 第 50 回記念大会日本臨床細胞学会総会 (春季大会). 東京, 6 月.
- 6) 鈴木美智子, 磯西成治, 高尾美穂, 松本隆万, 平間正規, 落合和彦, 田中忠夫, 森本 紀, 小川雅久. 無痛, ソフロロジー法分娩の周産期ストレスへの影響 ストレスマーカー尿中バイオピリン値を指標として. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会. 京都, 4 月.

和徳, 安田 允, 田中忠夫. 上皮性卵巣癌における組織学的分化度と予後に関する検討. 第 61 回日本産科婦人科学会総会, 京都, 4 月.

18) 橋本朋子, 矢内原臨, 岡本愛光, 高尾美穂, 齋藤英里, 高倉 聡, 落合和徳, 田中忠夫, 篠崎英雄, 安田 允, 佐々木寛. 進行漿液性卵巣癌における細胞周期調節蛋白の発現と臨床病理学的検討. 第 61 回日本産科婦人科学会総会, 京都, 4 月.

19) Okamoto A. The Japanese basic study on clear cell adenocarcinoma. GCIIG (Gynecologic Cancer Inter-group) Fall Meeting at ESGO 2009 (The 16th European Society Gynaecological Oncology International Meeting). Belgrade, Oct.

IV. 著 書

- 1) 岡本愛光, 矢内原臨, 新美茂樹, 落合和徳, 田中忠夫. 6. 告知とインフォームド・コンセント. 卵巣癌診療ハンドブック. 杉山徹編. 東京: ヴァンメディカル, 2009. p.77-85.
- 2) 山田恭輔. 14. 緩和的治療の実際 1) 緩和ケアチームの役割, 2) 癌疼痛への対策. 卵巣癌診療ハンドブック. 東京: ヴァンメディカル, 2009. p.211-20.
- 3) 落合和徳, 中野 真. II. 各論 ii. 主な臓器別腫瘍マーカー 4. 泌尿・生殖器 (2) 卵巣がん. 石井勝編. 腫瘍マーカーハンドブック. 改訂版. 医薬ジャーナル社: 東京, 2009. p.209-17.

V. その他

- 1) 落合和徳. (特別講演) 婦人科癌治療と QOL. 第 9 回北海道婦人科腫瘍セミナー. 札幌, 9 月.
- 2) 落合和彦. 子宮頸がんと HPV. 葛飾産婦人科医会. 東京, 11 月.
- 3) 落合和彦. 子宮内膜症性のう胞と卵巣癌. 第 358 回合同学術講演会 足立区産婦人科医会(二金会). 東京, 3 月.
- 4) 丸田 剛, 国東志郎, 田部 宏, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. 産婦人科術後疼痛管理における IVPCA (Intravenous patient controlled analgesia) の使用経験. 第 362 回四水会. 東京, 12 月.
- 5) 落合和徳. (特別講演) 乳がんホルモン療法と産婦人科医の役割. 第 14 回北総プレストケアセミナー. 柏, 1 月.

泌尿器科学講座

教授: 颯川 晋	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
教授: 小野寺昭一	尿路性器感染症
准教授: 池本 庸	男性科学, 前立腺癌
准教授: 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 (車 英俊, 木村高弘, 鎌田裕子, 小出晴久, 山本順啓, 面野 寛, 都筑俊介)

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。また, 新たなマーカー探索も行っている。これらの結果は第 97 回日本泌尿器科学会等で発表した。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 (木村高弘)

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 97 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 (三木 淳)

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, Can-

cer Research 誌に発表し、第96回日本泌尿器科学会等で発表した。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) 前立腺癌に対するアンチセンス治療の検討(林典宏)

分子標的治療の一つとして、アンチセンス治療を検討している。アンチセンス治療とは、20mer程度の塩基配列を人に投与することにより、target分子の発現を直接低下させる手法の一つである。すでに海外では臨床試験が施行されており、人でも前立腺組織中の発現レベルの低下が証明されている。通常の抗癌剤よりも副作用の発生頻度が少ないと期待されており、将来有用な治療となる可能性がある。われわれは taxan 系抗ガン剤と同様、分裂期の前立腺癌細胞に有効と考えられる分子 Eg5 を target としたアンチセンス治療を提案しており、論文にて報告した(The Prostate 2008)。

5) 神経泌尿器科、女性泌尿器科に関する基礎的研究(古田 昭)

(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が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): 1510-6 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(古田 昭)

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), LUTS 2009; 1: 26-9, J Urol 2009;

181(3): 1467-73 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(古田 昭)

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)、2009年日本排尿機能学会(福岡)、2009年国際禁制学会(San Francisco)、日本排尿機能学会誌 2009; 20(2): 346-51 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(三木健太, 木戸雅人)

早期前立腺癌に対する放射線治療として 125 I 密封小線源を前立腺に挿入する小線源永久挿入療法を2003年10月より行っている。当院は国内2番目に同治療を開始しており、現在治療計画法による線量計算の違いや、副作用の発生頻度につき研究中被験者である。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(三木健太, 佐々木裕, 山本順啓, 木戸雅人)

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。これまでに当施設で実施したHDR brachytherapy の治療成績を2010年日本泌尿器科学会(盛岡)等で発表した。

3) 前立腺全摘標本における臨床病理学的検討(山本順啓)

低・中リスク前立腺癌において、小線源治療群と手術群について検討した。術前の臨床病理学的事項と再発率について比較し、手術群においては、術後の病理学的事項について評価・検討した。第47回日本癌治療学会にて発表した。針生検と全摘標本のGleason スコアの相違についての検討を2009年日本放射線腫瘍学会(京都)等で発表した。

4) 泌尿器手術における深部血栓症予防に関する研究(畠 憲一, 木戸雅人)

泌尿器科手術術後における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症に対する予防を、フォンダパリヌクスナ

トリウムとエノキサパリンナトリウムで施行し、その有効性と安全性を比較・検討する。現在、倫理委員会の承認待ちである。

5) 剖検におけるラテント前立腺癌の研究 (木戸雅人, 木村高弘)

従来から前立腺はラテント癌の多い臓器として知られている。1970~80年代には多くの報告がされてきた。近年、前立腺癌の罹患率は増加傾向にあり、ラテント癌も同様と考えられる。Tronto大学のAlexandre R. Zlotta医師により世界5地域におけるラテント癌の調査が2008年に始まり、アジア地域の調査施設として慈恵医大が指名された。本学倫理審査委員会の審査を受け、2008年3月1日から「前立腺癌およびその前癌病変の頻度と年齢分布の国際比較：剖検検体を用いた中央病理による多施設共同前向き調査」を実施している。研究対象は2008年3月1日から2年間であり、2010年8月の時点で62剖検症例の調査を行った。

6) 腎細胞癌手術後経過観察における骨条件CTの有用性に関する研究 (波多野孝史)

腎細胞癌の転移は肺の次に骨が高頻度である。骨条件CTは胸腹部ルーチンCTに僅かな処理を加えるのみで脊椎骨、骨盤骨の詳細な情報を得ることができる。我々は腎細胞癌手術後経過観察におけるルーチン胸腹部CT施行時に骨条件CTを加えることにより、脊椎骨および骨盤骨転移の早期診断に貢献できるか否かを検討した。腎摘除術を施行したpT2以上の腎細胞癌46例において、経過観察目的の胸腹部CT撮像時に骨条件CTを加えて検査を施行した。CT装置は東芝社製Aquilion 64を用い、撮影条件はコリメーション1.0mm×32列、ヘリカルピッチ27.0、再構成閾値FC30で行った。検討項目として撮影・画像処理時間、骨転移診断精度について、胸腹部CTのみと比較検討した。骨条件CT施行に伴い画像再合成において1症例あたり約3分の追加時間を要した。骨転移診断では、骨条件CTで骨皮質の断裂を認めた2例において早期の骨転移が発見された。2例とも追加治療により疼痛や麻痺なく経過している。腎細胞癌手術後経過観察におけるルーチン胸腹部CT施行時に、骨条件CTを加えることで骨転移診断精度の改善が示唆された。骨転移の早期診断は患者のQOL保持に貢献できると考えられた。この結果は第97回日本泌尿器科学会総会で発表した。

7) 小径腎腫瘍に対する内視鏡下小切開腎部分切除術の有用性、安全性に関する研究 (波多野孝史)

小径腎腫瘍に対し当科にて施行した内視鏡下小切開腎部分切除術症例について臨床的に検討しその有用性、妥当性を評価した。当科にて腹腔鏡下小切開腎部分切除術症例を施行した10例を対象とした。手術は原則的に6~6.5cmの腰部斜切開とし、必要に応じて第12肋骨を一部切除した。血流遮断は動脈のみとし、スラッシュアイスにて腎を冷却し腫瘍を切除した。それぞれの症例において腫瘍径、占拠部位、手術時間、阻血時間、出血量、合併症、組織型、切除断端所見、予後について検討した。成績は平均腫瘍径25mm、平均手術時間185分、冷却液を含む平均出血量235ml、平均阻血時間27分であった。輸血施行例なし。切開創の延長は1例にのみ行った。術後腎周囲血腫および皮下気腫をそれぞれ1例に認めたが保存的治療で改善した。病巣から切除断端までの最小距離は平均2mmであった。腫瘍に切り込んだ症例は1例もなかった。術後平均経過観察期間は29ヶ月と短いが局所再発、遠隔転移を認めていない。手術の安全な履行、腫瘍を直視下で確実に切除することを条件としたうえで、さらに低侵襲性を追求すべく内視鏡下小切開腎部分切除術を施行した。本術式は手術時間、阻血時間、出血量、合併症等において開放腎部分切除術と同等の成績であった。今後腎上極や内側に位置する腫瘍においても、安全性と根治性を確保しつつ適応を拡大する予定である。この結果は第47回日本癌治療学会総会で発表した。

8) 小径腎腫瘍に対するMRIガイド下経皮的凍結療法に関する研究 (波多野孝史)

小径腎腫瘍に対するMRIガイド下経皮的凍結療法を開始後8年が経過した。本治療の長期予後について検討した。対象は2001年4月から2002年5月まで柏病院にて腎腫瘍と診断し、MRIガイド下経皮的凍結療法を施行した13例である。腫瘍径は21~40mm。方法としてMRIガイド下に凍結用プローブを腫瘍内まで穿刺した。プローブを固定後MRIにて凍結状況を確認しながら凍結と自然解凍を2回繰り返した。治療後3ヶ月毎にCTおよび血液検査を行い評価した。経過観察期間は86~101ヶ月である。治療後全例で画像上腫瘍部の壊死が確認された。3例において術後再発を認めたため外科的に切除した。他病死した1例を除き全例生存している。MRIガイド下経皮的凍結療法は低侵襲で安全性の高い治療法である。再発例は腎上極や腎基部近傍に位置する腫瘍で十分に凍結できない症例であった。一方腎中央部および下極に位置する外方突出型小径腫瘍に対して、MRIガイド下経皮的凍結療法は有効性の高い治療法と考えられた。本治療法は2009年12月

厚生労働省より認可を受け、2010年度より先進医療として治療を再開する予定である。この結果は *Low Temperature Medicine* 誌に発表した。

II. 排尿障害に関する研究 (鈴木康之)

1. 排尿障害に関する疫学的研究

排尿障害の実態把握のため、インターネットの健康サイト運営会社の協力を得て4万人を対象にアンケートを実施し6,932人の回答を分析し排尿障害における加齢のみならず各種疾患、特に鬱の関連ならびに腹圧性尿失禁における出産やBMIの関係に対する疫学的背景を確立し第97回日本泌尿器科学会総会(岡山)にて発表した。

また、過活動膀胱・尿意切迫の背景を検討するため新橋検診センター受診者1,229人を対象とし検診項目に国際前立腺症状スコア(I-PSS)、過活動膀胱症状質問票(OABSS)を追加検討し加齢以外にメタボリック症候群の有無が尿意切迫発症に関連することを明らかとし第16回日本排尿機能学会(福岡)にて発表した。

2. 前立腺肥大症におけるQOL障害に関する検討

排尿障害はQOL疾患であるがその確立した評価方法はなかった。そこで直前に日本語訳が行われたOveractive bladder questionnaire:OABqを使用し外来の新患BPHを対象に評価を行いQOL低下の背景を明らかとしそれに対するタムスロシン塩酸塩(TAM)の困窮度改善効果を評価し第74回日本泌尿器科学会東部総会(松本)ならびに泌尿器外科2009;22(10):1293-301に発表した。

「点検・評価」

2009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、深部血栓予防や腎癌に関する研究なども始まり、今後の研究が期待される。また、排尿障害に関する研究も引き続き行っているが、2009年度は新しい切り口の研究も行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, Tsumura H, Kitano M, Hayakawa K, Ebara S, Nasu Y, Kumon H, Kanazawa S, Miki K, Egawa S, Aoki M, Toya K,

Yorozu A, Nagata H, Saito S, Baba S. Prostate-specific antigen 'bounce' after permanent 125I-implant brachytherapy in Japanese men: a multi-institutional pooled analysis. *BJU Int* 2009; 103(8): 1064-8.

- 2) Kishimoto K, Hatano T, Furuta N, Suzuki Y, Miki K, Egawa S, Mogami T, Harada J, Kubo M. Comparison of the outcomes of magnetic resonance imaging-guided percutaneous cryoablation of renal tumors with those of partial nephrectomy. *低温医* 2009; 35(2): 23-8.

- 3) Kuruma H, Kamata Y, Takahashi H, Igarashi K, Kimura T, Miki K, Miki J, Sasaki H, Hayashi N, Egawa S. Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 as a potential tissue marker for prostate cancer. *Am J Pathol* 2009; 174(6): 2044-50.

- 4) Furuta A, Naruoka T, Suzuki Y, Egawa S, Erickson VL, Chancellor MB, Yoshimura N. α_2 -Adrenoceptor as a new target for stress urinary incontinence. *Low Urin Tract Symptoms* 2009; 1(s1): S26-9.

- 5) Kimura T, Kiyota H, Nakata D, Masaki T, Kusaka M, Egawa S. A novel androgen-dependent prostate cancer xenograft model derived from skin metastasis of a Japanese patient. *Prostate* 2009; 69(15): 1660-7.

- 6) Shimomura T, Ohtsuka N, Yamada H, Miki J, Hayashi N, Kimura T, Kuruma H, Egawa S. Patterns of failure and influence of potential prognostic factors after surgery in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Clin Oncol* 2009; 14(3): 213-8.

- 7) Yamada H, Kathryn L. Penney, Takahashi H, Katoh T, Yamano Y, Yamamakado M, Kimura T, Kuruma H, Kamata Y, Egawa S, Matthew L. Freedman. Replication of prostate cancer risk loci in a Japanese case-control association study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19): 1330-6.

- 8) Sasaki H, Miki J, Kimura T, Sanuki K, Miki K, Takahashi H, Egawa S. Lateral view dissection of the prostatico-urethral junction to reduce positive apical margin in laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol* 2009; 16(8): 664-9.

- 9) 清田 浩, 小野寺昭一. 【薬剤感受性測定法と耐性菌】薬剤耐性菌のメカニズム・検出法・疫学 ペニシリン耐性淋菌 (penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*). *臨と微生物* 2009; 36 (増刊): 640-4.

- 10) 古田 希, 佐々木裕, 小出晴久, 三木 淳, 木村高弘, 穎川 晋. 腹腔鏡下副腎摘除術と開放性手術の手術成績についての比較検討. *臨泌* 2009; 63(2): 157-63.

- 11) 古田 希, 小出晴久, 佐々木裕, 三木 淳, 木村高

- 弘, 穎川 晋. 副腎褐色細胞腫に対する腹腔鏡下副腎摘除術の検討. 泌紀 2009; 55(5): 245-8.
- 12) 古田 希, 本田真理子, 稲葉裕之, 小池祐介, 大塚則臣, 山本順啓, 佐々木裕, 林 典宏, 木村高弘, 穎川 晋. 副腎骨髄脂肪腫 5 例の臨床的検討. 臨泌 2010; 64(2): 155-9.
- 13) 古田 希, 小出晴久, 佐々木裕, 三木 淳, 木村高弘, 穎川 晋. プレクリニカルクッシング症候群術後のステロイド補充に関する臨床的検討. 日泌会誌 2009; 100(3): 479-85.
- 14) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, 古田 昭, 本田真理子, 長谷川雄一, 成岡健人, 穎川 晋. 前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対するタムスロシン塩酸塩の生活の質改善効果の検討 Overactive bladder questionnaire: OABq による評価. 泌外 2009; 22(10): 1293-301.
- 15) 富田雅之, 穎川 晋, 池本 庸, 波多野孝史, 吉良慎一郎, 水尾敏彦, 中條 洋, 各務 裕. 症状日誌を用いた前立腺肥大症に対する Tamsulosin 投与 1 週間の即効性評価の試み. 泌紀 2009; 55(4): 193-7.
- 16) 車 英俊, 鎌田裕子, 鷹橋浩幸, 五十嵐浩二, 木村高弘, 下村達也, 三木健太, 三木 淳, 佐々木裕, 林典宏, 穎川 晋. 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. 泌外 2009; 22(8): 947-50.
- 17) 古田 昭, 吉村直樹¹⁾(¹ピッツバーグ大学), 鈴木康之, 本田真理子, 小池祐介, 小杉 繁, 成岡健人, 穎川 晋. ラット膀胱圧迫時の尿禁制反射における自律神経伝達の性差. 日排尿機能会誌 2009; 20(2): 346-51.
- 18) 下村達也, 佐々木裕, 三木 淳, 山田裕紀, 木村高弘, 古田 希, 穎川 晋. 腹腔鏡下根治的膀胱摘除術の初期経験 Jpn J Endourology ESWL 2009; 22(1): 71-6.
- 19) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, 古田 昭, 本田真理子, 長谷川雄一, 成岡健人, 穎川 晋. 前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対するタムスロシン塩酸塩の生活の質改善効果の検討 Overactive bladder questionnaire: OAB-q による評価. 泌外 2009; 22(10): 1293-301.
- 20) 佐々木裕, 穎川 晋. 【エキスパートが示す内視鏡手術のコツ 前立腺全摘除術神経温存】腹腔鏡下神経温存前立腺全摘除術 Intrafascial nerve-sparing. Jpn J Endourol ESWL 2009; 22(2): 179-83.
- 21) 小池祐介, 川島清隆. 小さな工夫 膀胱タンポナーデの有効な血腫除去法. 臨泌 2009; 63(11): 926-7.
- 22) 都筑俊介, 成岡健人, 穎川 晋. 【Oncologic Emergency】尿路閉塞. 腫瘍内科 2009; 4(3): 250-5.

II. 総 説

- 1) Furuta A, Naruoka T, Suzuki Y, Egawa S, Erickson VL, Chancellor MB, Yoshimura N. α_2 -Adrenoceptor as a new target for stress urinary incontinence. Low Urin Tract Symptoms 2009; 1(s1): S26-9.
- 2) 岸本幸一. 慈恵医大柏病院における敷地内禁煙への取り組み. 慈恵医大柏病医報 2009; 16(1): 40-1.
- 3) 岸本幸一. 医学の窓 各科の話題 泌尿器科 夜間頻尿. 千葉医師会誌 2009; 61(11): 37.
- 4) 清田 浩. 慢性前立腺炎の診断と治療. 医事新報 2009; 4463: 57-60.
- 5) 清田 浩. 【そのケア・処置の根拠を確かめよう！ ナースのための尿路感染・手術部位感染対策ガイド】泌尿器科手術部位感染の考え方 清潔手術・準清潔手術・汚染手術. 泌ケア 2009; 14(9): 876-81.
- 6) 鈴木康之, 古田 昭. 【排泄障害の臨床】排泄障害の病態と疾患 排尿障害 原因となる器質的疾患. Mod Physician 2009; 29(11): 1543-5.
- 7) 鈴木康之. 皮膚・排泄ケア最前線 尿失禁 病態生. ナーシング・トゥデイ 2009; 24(4): 10-3.
- 8) 林典宏, 穎川 晋. 【リスクで考える前立腺癌治療】リスクで考える各種治療法の適応と限界 アジユバン ト内分泌療法. Urol View 2009; 8(2): 89-91.
- 9) 成岡健人, 穎川 晋. 【泌尿器疾患の診断・治療 (2)】膀胱腫瘍・尿管腫瘍. 医と薬学 2009; 62(5): 843-51.
- 10) 三木 淳, 佐々木裕, 畠 憲一, 木村高弘, 三木健太, 穎川 晋. 【前立腺全摘除術における海綿体神経温存・再建 update】海綿体神経温存に必要な解剖学的知識と手技. 泌外 2009; 22(2): 103-8.
- 11) 木戸雅人, 三木健太, 青木 学, 穎川 晋. 【尿路性器癌に対する放射線療法】前立腺癌に対する放射線治療効果判定 PSA bounce. Urol View 2009; 7(6): 51-3.

III. 学会発表

- 1) Egawa S. (Symposium II : Urothelial Cancer) Role of lymph node dissection in muscle invasive TCC. 26th Korea-Japan Urological Congress. Seoul, Sept.
- 2) 山崎春城, 木戸雅人, 穎川 晋. 前立腺がんの治療後の食事に関する最近の文献的検討: 再発予防にむけた患者へのインフォームド・チョイスのためにー前立腺がん地域医療連携 CapMnet. 第 97 回日本泌尿器科学会総会. 岡山, 4 月. [日泌会誌 2009; 100(2): 304]
- 3) 池本 庸, 成岡健人, 梅津清和, 面野 寛, 都筑俊介, 鈴木康之, 中條 洋. BPH/LUTS 症例における α 1 遮断薬の有効性の評価についてー頻度と支障度の比較ー. 第 16 回日本排尿機能学会. 福岡, 9 月.

- 4) 清田 浩. (JUP: JUA アップデートセッション パネルディスカッション: 7 尿路性器感染症領域) 慢性前立腺炎. 第 97 回日本泌尿器科学会総会. 岡山, 4 月. [日泌尿会誌 2009; 100(2): 91]
- 5) 古田 希, 畠 憲一, 小出晴久, 佐々木裕, 三木 淳, 木村高弘, 額川 晋. 原発性アルドステロン症に対する ACTH 負荷副腎静脈サンプリングの現状について. 第 97 回日本泌尿器科学会総会. 岡山, 4 月. [日泌尿会誌 2009; 100(2): 200]
- 6) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, 古田 昭, 畠 憲一, 山口泰広, 古田 希, 三木健太, 木村高弘, 長谷川雄一, 成岡健人, 菅谷真吾, 額川 晋. インターネットによる排尿障害実態調査. 第 97 回日本泌尿器科学会総会. 岡山, 4 月. [日泌尿会誌 2009; 100(2): 277]
- 7) 遠藤勝久, 讃岐邦太郎, 清田 浩, 鈴木博雄, 額川 晋, 小野寺昭一, 細部高英 (細部医院). 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-1999~2009 年分離株の比較-. 第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10 月.
- 8) 波多野孝史, 坂東重浩, 鈴木 鑑, 大塚則臣, 吉良慎一郎, 岸本幸一, 砂好 光, 原田潤太, 村上雅哉, 山口泰広, 額川 晋. 腎細胞癌手術後経過観察における骨条件 CT の有用性. 第 97 回日本泌尿器科学会総会. 岡山, 4 月. [日泌尿会誌 2009; 100(2): 227]
- 9) 波多野孝史, 森武 潤, 坂東重浩, 山口泰広, 吉良慎一郎, 岸本幸一, 鈴木 鑑, 村上雅哉, 大塚則臣, 額川 晋. 小径腎腫瘍に対する内視鏡下小切開腎部分切除術の臨床的検討. 第 47 回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10 月. [日癌治療会誌 2009; 44(2): 743]
- 10) 三木健太. (シンポジウム 7: 経直腸的超音波断層法の将来を考える-診断からインターベンション・治療への応用-) 前立腺癌密封小線源療法における TRUS の役割. 日本超音波医学会第 82 回学術総会. 東京, 5 月.
- 11) Furuta A, Naruoka T, Suzuki Y, Egawa S, Chancellor MB, Yoshimura N. Urethral compensatory mechanisms underlying the recovery of urinary continence after pudental nerve injury in female rats. 39th International Continence Society. San Francisco, Sept.
- 12) Kimura T, Kiyota H, Nakada D, Masaki T, Kusaka M, Egawa S. A novel androgen-dependent prostate cancer xenograft model derived from skin metastasis of Japanese patient. 24th Annual EAU (European Association of Urology) Congress. Stockholm, Mar.
- 13) 木村高弘. (モーニングセミナー 1) 前立腺癌手術手技の将来展望. 第 74 回日本泌尿器科学会東部総会. 10 月, 松本. [泌外 2010; 23 (臨増)]
- 14) 木村高弘, 清田 浩, 三木 淳, 鎌田裕子, 下村達也, 車 英俊, 佐々木裕, 中田大介, 正木恒男, 日下雅美, 額川 晋. 日本人ホルモン抵抗性前立腺癌患者皮膚転移より樹立した新規前立腺癌細胞株. 第 97 回日本泌尿器科学会総会. 岡山, 4 月. [日泌尿会誌 2009; 100(2): 146]
- 15) 三木 淳, 佐々木裕, 木村高弘, 稲葉裕之, 山口泰広, 畠 憲一, 三木健太, 額川 晋. 当施設における前立腺癌リスク分類の動向. 第 97 回日本泌尿器科学会総会岡山, 4 月. [日泌尿会誌 2009; 100(2): 216]
- 16) Miki J. Experience with laparoscopic radicalcystectomy. 26th Korea-Japan Urological Congress. Seoul, Sept.
- 17) 三木 淳. 当院における腹腔鏡補助下膀胱全摘除術の現状. 第 23 回日本 EE 学会総会. 東京, 11 月.
- 18) Yamamoto T, Hayashi N, Miki K, Egawa S, et al. Relationship between biopsy maximum cancer length and surgical margin in patients with prostate cancer of one positive core. 2nd World Congress on Controversies in Urology. Lisbon, Feb.
- 19) 面野 寛, 池本 庸, 成岡健人, 梅津清和, 都筑俊介. 過去 3 年間に施行したクリバス TUR - P 189 例の解析. 第 34 回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6 月. [日外科系連合会誌 2009; 34(3): 542]
- 20) 畠 憲一, 下村達也, 佐々木裕, 三木 淳, 木村高弘, 古田 希, 額川 晋. 根治的膀胱摘除術における腹腔鏡手術と開腹手術の比較・検討. 第 34 回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6 月. [日外科系連合会誌 2009; 34(3): 542]

IV. 著 書

- 1) 池本 庸. I. 症候とその治療 28. 頻尿, 29. 排尿困難 (尿閉), II. 疾患と薬物 第 11 章: 腎臓・泌尿生殖器疾患 7. 前立腺肥大症, 8. 前立腺癌, 9. 尿路結石, 11. 性機能障害. 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. 68-71, 581-90, 3-4.
- 2) 山崎春城. D. 精巣腫瘍 5. 男子不妊症は精巣腫瘍発生のリスクファクターである? 後藤百万, 小川修, 笥 善行, 出口 隆, 鈴木孝治編. EBM 泌尿器疾患の治療 2009-2010. 東京: 中外医薬社, 2009; p.218-22.
- 3) 山崎春城. 前立腺がんの地域連携クリティカルパスはどうやって作るのですか? 武藤正樹監修, 東京都連携実務者協議会編. 一歩進んだ医療連携実践 Q & A. 東京: じほう, 2009. p.21.
- 4) 鈴木康之. 第 III 部: 排泄リハビリテーション 排尿機能障害 (下部尿路機能障害) と下部尿路症状. 穴澤貞夫, 後藤百万 (名古屋大学), 高尾良彦 (国際医療福祉大学), 本間之夫 (東京大学) 編. 排泄リハビリテー

ション：理論と臨床。東京：中山書店，2009。p.66-7.

- 5) 鈴木康之。総論：前立腺肥大症に伴う排尿障害診療の現在と問題点 Part1：前立腺肥大症に伴う排尿障害診療の現状をみる－近年の治療法からみる前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療：『わたしはこうして治療している』-Q1. α_1 遮断薬による治療を選択した症例と治療におけるポイントを教えてください。前立腺肥大症に伴う排尿障害 Q & A：泌尿器科医のための。東京：先端医学社，2009。p.14-7.
- 6) 鈴木康之。膀胱蓄尿障害。日本排尿機能学会夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編。夜間頻尿診療ガイドライン。東京：ブラックウェルパブリッシング，2009。p.19-20.
- 7) 鈴木康之。G. 下部尿路機能障害 9. 過活動膀胱に対する行動療法の有効性と具体的方法は？ 後藤百万，小川 修，寛 善行，出口 隆，鈴木孝治編。EBM 泌尿器疾患の治療 2009-2010。東京：中外医薬社，2009。p.292-6.
- 8) 鈴木康之。第 2 章：障害別リハビリテーションの常識非常識 3. 排尿障害。安保雅博，橋本圭司編。知ってるつもりのリハビリテーションの常識非常識。東京：三輪書店，2009。p.112-4.
- 9) 波多野孝史，穎川 晋，最上拓児。I. 腎細胞癌に対する手術 needle ablation オープン MRI ガイド下経皮的凍結手術。富田善彦担当編集，松田公志，中川昌之，富田善彦編。新 Urologic Surgery シリーズ 3：腎細胞癌および上部尿路癌の手術。東京：メジカルビュー社，2009。p.132-9.

V. その他

- 1) 山崎春城，木戸雅人。前立腺がん患者に対する栄養・運動について－特定疾患療養管理料算定のために。東急病院学術集誌 2009；16-8.
- 2) 山崎春城。地域連携クリティカルパスの事例報告 (3) 前立腺がん。宮崎久義企画。クリティカルパスの新たな展開 V：がんの地域連携クリティカルパス。東京：ライフサイエンス，2009。p.35-42.
- 3) 山崎春城，宮崎久義，池田文広，佐藤靖朗，野村一哉，前田光哉，武藤正樹。座談会：がんの地域連携クリティカルパスの意義と今後の展開。宮崎久義企画。クリティカルパスの新たな展開 V：がんの地域連携クリティカルパス。東京：ライフサイエンス，2009。p.67-90.
- 4) Suzuki Y. Corrigenda: Editorial Comment (Int. J. Urol. 2008; 16: 299-302). Int J Urol 2009; 16(4): 429.

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 |
| 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. 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 3 mm の創口からの超音波乳化吸引術が主流である。しかし，我々は灌流系と吸引系を別々に分けることにより，1.5mm 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)が生じるということが知られている。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ならない。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。

II. 神経眼科部門

1. 日本医薬情報センターによって出版された重篤副作用疾患別対応マニュアルの中で、視路障害、特にエタンブール視神経症についてくわしく解説した。

2. 視覚情報の受容のしくみと伝導路、対光反射、近見反応(輻湊反応)、角膜反射、眼振、うっ血乳頭、視神経症、視野検査とその異常に関する神経眼科的な病態生理について医学教科書にて概説した。また、薬学生向けの教科書で、視力障害、眼疾患へのアプローチなどの一般眼科について概略を記述した。

3. 視床病変を伴った小児視神経炎、下垂体炎を伴った視神経炎、黄斑分離症におけるあたらしい電子瞳孔計による青色刺激対光反射、抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の臨床像の特徴について報告した。

Ⅲ. 眼腫瘍・病理・形態部門

硝子体への自然出血で軽快した巨大網膜下血腫，下眼瞼に生じた混合腫瘍，眼窩内腫瘍による圧迫性視神経症を呈した von Hippel-Lindau 病，涙道腫瘍のまれなる症例を報告した。

Ⅳ. 緑内障部門

1. 緑内障治療の目的は，患者の視機能を維持することであり，エビデンスに基づく確実な治療法は唯一眼圧を下降させることである。通常その治療は点眼療法と手術療法があり，点眼療法に抵抗する緑内障に手術療法が行われる。一方，緑内障手術は術後に角膜形状変化を引き起こし，乱視が増大することにより見え方の質（Quality of vision）が低下するといわれている。従来乱視は，眼鏡で矯正できるもの（正乱視）と眼鏡では矯正できないもの（不正乱視）に大きく分けられていたが，緑内障手術を受けることによりどのような不正乱視が増えるのか，どのように Quality of vision が低下するのか今後の検討課題とされている。近年角膜形状解析装置が開発され，より詳しく乱視の質を測定できるようになった。我々は ORBSCAN，OPD scan を用いて現在前向きに検討を行っている。

2. 緑内障は長期にわたる点眼治療が必要であり，点眼液のコンプライアンスが重要視されている。緑内障の薬物治療では β 拮抗点眼液が古くから使用されてきた。これまで 1 日 2 回の点眼が必要であったが，近年 1 日 1 回で 24 時間眼圧下降作用を示す点眼薬が数種類上市されるようになった。しかし，いずれもゲル製剤であった為，眼刺激や霧視などが課題となっていた。カルテオロール塩酸塩持続性点眼液（ミケラン[®]LA 点眼液）は持続化剤にアルギン酸を使用しており，ゲル化しないことから眼刺激や霧視などの副作用が少ないと考えられている。そこで，従来の 1 日 2 回点眼のカルテオロール塩酸塩点眼液をカルテオロール塩酸塩持続性点眼液に変更した際の，緑内障患者における眼圧下降効果と使用感について検討した。結果，点眼コンプライアンスの改善と，利便性の向上が得られ，切り替え後 6 ヶ月まで変更前後の眼圧に有意差を認めなかった事を報告した。

3. 緑内障患者の座位眼圧を 24 時間測定すると，多くは朝高く夜低いパターンとなる。また眼圧は体位でも変化することが知られており，仰臥位眼圧は座位眼圧より 2～6 mmHg 高い。日中は座位眼圧，夜間は仰臥位眼圧をもちいて，日常生活姿勢での 24 時間眼圧を再構成すると，日中よりも夜間の方

が高眼圧となる。近年，日内変動幅や仰臥位眼圧上昇幅が視野障害進行に相関があるとの報告もなされた。このことから眼圧下降治療の質の向上のためには，仰臥位眼圧上昇幅も可能な限り小さくすることが望まれる。

点眼治療，レーザー治療（ALT）には仰臥位眼圧上昇の抑制効果はない。最強の眼圧下降治療である線維柱帯切除術については Parsley らにより既に報告されているが，他の治療法と同様に仰臥位眼圧上昇は抑制されなかったと述べている。しかし，この報告では線維柱帯切除術施行時に MMC の併用はなく，手術群の術後眼圧は 15.6～17.7mmHg と比較的高値であった。そこで原発開放隅角緑内障（広義）患者を対象として，MMC 併用線維柱帯切除術後の眼圧が体位変換によりどの程度変化するかについて検討した。結果，座位眼圧と仰臥位眼圧上昇幅の間には有意な正の相関があり，術後座位眼圧が低い程，仰臥位眼圧上昇幅がより小さかったことを報告した。

Ⅴ. 視覚脳機能画像部門

緑内障患者において，視覚路に構造的な変化が起きているかを Voxel Based Morphometry (VBM) により検討した。臨床用 MRI 装置にて，3DT1 強調像を用いて視交差部の構造を，拡散テンソル画像により視放線の構造をそれぞれ評価した。緑内障群は，解放隅角緑内障に対して点眼加療中 10 症例，白内障手術以外に眼科的既往歴をもたない年齢をマッチングした 10 例を健常被験者健常群とした。緑内障群では，視交差部，および視放線に一致する部位において VBM で有意な信号減少が観察された。これより，緑内障においては眼内のみならず，頭蓋内の視覚路において構造変化的化がおきていることが示唆された。

Ⅵ. 弱視斜視部門

斜視手術を施行し，眼位の改善を見た 2 症例に対して，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（両眼加重）を機能的磁気共鳴画像法 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) にて検討した。中心立体視が保たれている 1 例では，中心窩投射領域および周辺 4 度投射領域のいずれにおいても両眼加重が観察された。一方，中心立体視が観察されない 1 例においては中心窩投射領域では，両眼加重が観察されず，周辺 4 度投射領域においてのみ両眼加重が観察された。後者では，皮質中心窩領域における視覚入力への抑制に起因した反応と推察された。

Ⅶ. 視覚神経心理部門

1. 視覚心理と神経眼科の総説

第一次視覚野 (V1) の情報処理過程, 視覚野の可塑性, 羞明, 夢における視体験, 皮質型人工視覚について, 現時点での知見を総括した特集記事を執筆した。

2. ヒト V1 の可塑性研究の続報

黄斑変性から網膜色素変性の被験者へと範囲を広げて可塑性の研究を行った。この結果は, 黄斑変性と同様に臨界期を過ぎた大人のヒト V1 では安定性を指示するものであり, 今後の発展が期待される視覚再建に必要な前提を支持する。

3. 3 論文の国際誌への掲載

以前報告した 3 つの研究が国際誌に掲載された。fMRI 他覚的視野計が *Experimental Neurology* 誌 (IF=3.9) に, ヒト V1 における 2 つの時間チャンネルの反応に関する研究が *NeuroImage* 誌 (IF=5.7) にそれぞれ掲載された。さらに, 白内障術後の超短期間 (眼帯解放後 15 分~) の色覚変化を評価した研究が *JOSA* 誌 (IF=1.9) に掲載された。

Ⅷ. 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, テラー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。

Ⅸ. 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径が 7 mm 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。

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強膜縫合を行う際の適切な方法について検討を行っている。

X. 電気生理部門

我々は, 遺伝性網膜疾患, 網膜変性疾患, 黄斑部疾患に対し, どの網膜細胞レベルでの機能障害があるかを評価するため, 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。また, 網膜の障害部位により 4 種類の記録装置 (全視野刺激, 多局所刺激, カラー刺激, 中心窩刺激) を組み合わせて検査を施行している。全視野刺激では, 国際基準に従い錐体細胞および杆体細胞を分離して記録している。多局所刺激では, 中心約 30 度の範囲を 61 個の領域に分割 (特に錐体細胞の機能を反映) して各部位の反応を記録することが可能である。さらに静的視野検査との対比をすることも可能であり, 自覚的検査である視野検査と他覚的検査である ERG とを比較検討を行っている。カラー刺激では, 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。最近導入された黄斑局所 ERG では, 中心 5 度, 10 度, 15 度領域の網膜応答を記録することができ, 原因不明の視力障害を起こす *Occult macular dystrophy* などの検出に有効である。

今後, これらの ERG 装置から得られた波形をコンピュータプログラムを用いて処理し, 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。

XI. 糖尿病部門

糖尿病網膜症による黄斑浮腫に対し, トリアムシノロンアセトニド (TA) のテノン嚢下注入を外来で施行している。注入後, 光干渉断層計 (OCT) において黄斑部網膜厚の減少を得ることができ, 注入後約 3 ヶ月で再発する症例もある。TA の効果のみられない症例に対しては, 硝子体手術の適応となり, 手術を施行している。硝子体手術では, 23 ゲージによる経結膜小切開硝子体手術を使用し行っている。23 ゲージシステムは, 経結膜的に強膜切開を作成し, 無縫合で手術を終了することができる。切開創が小さいため, 術後炎症や手術侵襲が少ないという利点がある。また, 以前から糖尿病による網膜神経節細胞の脆弱性が糖尿病動物モデルや糖尿病患者で報告されている。我々は, 検眼鏡的に網膜症の

ない糖尿病患者に対して網膜電図 (ERG) を記録し、その網膜機能を評価している。錐体 ERG で得られた波形のうち PhNR を計測し、糖尿病罹病期間との相関を検討した。

現在、網膜神経線維層の厚さを光干渉断層計を用いて計測し、PhNR との関係を検討中である。

XII. 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. 特発性脈絡膜新生血管に対する Bevacizumab 硝子体注入

特発性脈絡膜新生血管 (ICNV) に対し Bevacizumab 硝子体注入 (IVB) を施行した。フルオレセイン蛍光眼底検査にて脈絡膜新生血管の拡大もしくは光干渉断層計にて中心窩網膜厚 (CMT) の増大を認めた場合は再治療を行った。効果判定は矯正視力 (BCVA) と CMT の測定にて行った。ICNV に対する IVB 後、視力と CMT の改善を認めた。ICNV に対し IVB は有効であると考えられた。

3. SITA-SWAP による原田病回復期の青錐体系反応の評価

Vogt-小柳-原田病 (VKH) の回復期における青錐体系反応を検討した。対象は回復期 VKH 4 例 8 眼で、全例矯正視力 0.8 以上であった。青錐体系反応の計測には Humphrey 社製 short-wavelength automated perimetry (SWAP) を用い、standard achromatic automated perimetry (SAP) および視力のデータと比較検討した。SAP および SWAP の検査プログラムは SITA を使用した。SITA-SAP および SITA-SWAP における MD 値の平均は、 -0.49 ± 1.663 および -2.82 ± 3.70 で、有意差がみられた ($p=0.019$)。VKH の回復期において青錐体系反応の感度低下がみられた。原田病回復期では良好な視力であっても青錐体系の障害による視覚障害が残存する可能性が示唆された。

4. Relentless placoid chorioretinitis の 1 例を報告した。

XIII. 黄斑部門

1. 加齢黄斑変性とエンドセリン

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、加齢黄斑変性 (AMD) の本態に関して、近年、脈絡膜循環異常が指摘され、その候補危険因子として高血圧や冠動脈疾患の既往が挙げられている。今回われわれは AMD 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 AMD 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 AMD 発症の重要な危険因子である可能性がある。

2. 滲出型加齢黄斑変性症に対する抗血管内皮増殖因子 (ベガブタニブ) 硝子体内投与 6 ヶ月後の治療成績を報告した。滲出型加齢黄斑変性症に対しベガブタニブ) 硝子体内投与は有効である可能性が示された。

3. 狭義滲出型加齢黄斑変性に対するベバシズマブ併用光線力学的療法の短期治療成績を報告した。狭義 AMD に対するベバシズマブ併用 PDT は PDT 単独群に比し視力の改善率が高く、短期的に有効な治療であることが示された。

4. 視力良好なポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学的療法の治療成績を報告した。ポリープ状脈絡膜血管症では視力良好例においても光線力学的療法は有効である可能性がある。

5. 強度近視眼でみられた単純型黄斑部出血の光干渉断層計所見を検討報告した。

XIV. 生化学部門

1. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎に対するステルス型ナノステロイド製剤の抗炎症効果

我々は、昨年度、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、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) における治療効果を報告した。今回、EAU におけるステルス NS の眼内での抗炎症作用について検討した。その結果、ステルス NS は従来の NS に比して網脈絡膜内での炎症性サイトカインの発現を顕著に減少させ、網膜ミュラー細胞でみられた VEGF の発現を著明に抑制した。この結果は、ぶどう膜炎でみられる黄斑浮腫や脈絡膜新生血管の治療としてステルス NS が有用である可能性を示唆する。

2. ロドプシントランスジェニックウサギの免疫組織学的検討

名古屋大学の近藤らは第 112 回日本眼科学会総会において、中型動物の視細胞変性モデルであるロドプシントランスジェニックウサギの作成を試み、形態学的検討および電気生理学的検討からヒト網膜色

素変性の治療研究に有用な動物モデルとなることを報告した。今回、我々は同モデルの免疫組織学的検討を行い、視細胞、ミュラー細胞、双極細胞の細胞動態について検討した。生後3, 7, 13ヵ月齢のロドプシントランスジェニックウサギを用いた。対照群として wild type を用いた。3ヵ月齢では視細胞数の減少、桿体の変性、ミュラー細胞の著明な活性化および桿体双極細胞の逸脱した神経突起の伸長がみられた。7ヵ月齢では視細胞数の著明な減少、桿体の著明な変性がみられた。13ヵ月齢では桿体はほぼ消失し、少数の錐体のみが残存していた。ミュラー細胞は著明な過形成示していた。ロドプシントランスジェニックウサギでは錐体より桿体の変性が強く、この結果は網膜電図の結果と同様であった。また、ミュラー細胞でみられた活性化や過形成はヒト網膜色素変性の剖検例の結果と同様であった。桿体双極細胞でみられた変化は網膜内層のリモデリングと考えられた。

XV. 視覚・遺伝子研究部門

先天色覚異常、遺伝性網脈絡膜・視神経疾患、加齢性黄斑変性症に対する、臨床研究および遺伝学的検討を主要テーマとして研究している。

1. 女性の先天色覚異常の遺伝子診断の可能性について検討した。まず、2型3色覚と診断された女性に対する遺伝子診断を試みた。22歳女性(発端者)とその両親に対し、アノマロスコープによる診断と panel D-15 による程度判定を行った。X染色体上のL・M視物質遺伝子配列を polymerase chain reaction 法で決定し、上流の2つの遺伝子から想定される視物質の分光吸収極大波長の差を波長差としてもとめた。発端者と父親は2型3色覚(軽度異常)と診断され、母親は正常色覚で保因者と考えられた。発端者は2種類の異なったM-Lハイブリッド遺伝子を有し、それぞれのX染色体上遺伝子配列における波長差は、4nmと8nmであった。以上より、2型3色覚女性の遺伝子型は、両親の色覚検査と遺伝子解析によって決定できる可能性が考えられた。

2. 網膜色素変性、黄斑ジストロフィ、錐体ジストロフィなどの遺伝性網膜疾患に対し、候補遺伝子による変異検索を行った。これらの疾患の一部で、原因遺伝子の変異を同定した。検出された遺伝子変異については、ハプロタイプ解析を行っている。

3. わが国で中途失明原因の上位を占める滲出型加齢性黄斑変性症に対し、ゲノム全体を網羅する500,5688個以上の一塩基多型(SNPs)について、Affymetrix Human Mapping Arrays と TaqMan

assay を応用しSNPsのタイピングを行った。現在、どのSNPsが加齢性黄斑変性症(日本人症例)に関与しているかケース・コントロール関連研究によって候補SNPsを探索している。

XVI. 角膜部門

角膜全層混濁や陳旧性角膜内皮不全に対して全層角膜移植を行っている一方、比較的早期の水疱性角膜症に対して角膜内皮移植(DSAEK)を選択している。昨年度は9症例に対し行われた。術後乱視を最小限に抑えることができており、移植片離解、拒絶反応等の合併症をほとんど認めず、安定した経過をとっている。

「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。特に視覚脳機能、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) Takeuchi T, Hayashi T, Bedell M, Zhang H, Yamada H, Tsuneoka H. A novel haplotype with the R345W mutation in the EFEMP1 gene associated with autosomal dominant drusen in a Japanese family. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(3): 1643-50.
- 2) Yaginuma A, Sakai T, Kohno H, Mitooka K, Kohzaki K, Tsuneoka H. A case of atypical Cogan's syndrome with posterior scleritis and uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53(6): 659-61.
- 3) Kohno H, Sakai T, Tsuneoka H, Imanishi K, Saito S. Staphylococcal enterotoxin B is involved in aggravation and recurrence of murine experimental autoimmune uveoretinitis via Vbeta8+CD4+ T cells. *Exp Eye Res* 2009; 89(4): 486-93.
- 4) 白井 浩, 酒井 勉, 神野英生, 林 孝彰, 渡辺 朗, 常岡 寛. 視力良好なポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学療法の治療成績. *臨眼* 2010; 64(2): 213-7.
- 5) 酒井 勉, 並木美夏, 神野英生. Relentless placoid chorioretinitis の1例. *眼臨紀* 2010; 3(4): 340-5.
- 6) 渡辺友之, 酒井 勉, 神野英生, 林 孝彰, 渡辺 朗, 常岡 寛. 狭義滲出型加齢黄斑変性に対するペバシズマ併用光線力学的療法の短期治療成績. *眼科臨床紀要* 2009; 2(10): 946-50.
- 7) 竹内智一, 林 孝彰, 岡野喜一郎, 戸田和重, 常岡

寛. 両眼に発症した特発性脈絡膜新生血管の1例. 臨眼 2009; 63(4): 497-503.

- 8) 小野寺朝美, 林 孝彰, 柏田てい子, 北川貴明, 竹内智一, 久保朗子, 浦島充佳, 常岡 寛. 市川式ランタンテストによる異常3色覚者の程度判定に関する検討. 日視能訓練士協誌 2009; 38: 245-9.
- 9) 渡辺 朗, 岡野喜一郎, 柴田朋宏, 加藤秀紀, 常岡寛. 光学部径7mm眼内レンズの白内障・硝子体同時手術における有用性. あたらしい眼科 2009; 26(10): 1413-5.

II. 総 説

- 1) 常岡 寛. アクアレース. 眼科手術 2009; 22(2): 187-90.
- 2) 常岡 寛. 医会だより: 〈日本眼科社会保険会議シンポジウム報告〉第32回日本眼科手術学会会長企画シンポジウム みんなで考えよう!眼科手術の諸問題-手術器材のディスボ化問題点. 日の眼科 2009; 80(5): 619-25.
- 3) 常岡 寛. 医会だより: 〈日本眼科社会保険会議シンポジウム報告〉第113回日本眼科学会総会シンポジウム 手術材料費を考える-圧迫される手術医療-白内障手術に必要な手術材料費. 日の眼科 2009; 80(7): 925-30.
- 4) 常岡 寛. 眼科学 多焦点眼内レンズ. 医のあゆみ 2009; 230(2): 174-5.
- 5) 柴 琢也. 【白内障手術の進化 ここ10年余りの変遷】眼内レンズの進化. あたらしい眼科 2009; 26(8): 1025-9.
- 6) 柴 琢也. 付加価値IOLの使い分け 大光学径眼内レンズの使い分け. IOL & RS 2009; 23(4): 549-52.

III. 学会発表

- 1) 高木真由, 酒井 勉, 加畑好章, 久米川浩一, 常岡寛. 両眼性Punctate inner choroidopathyの1例. 第48回日本網膜硝子体学会総会. 名古屋, 12月.
- 2) 渡辺友之, 酒井 勉, 神野英生, 林 孝彰, 渡辺 朗, 常岡 寛. 狭義滲出型加齢黄斑変性に対するベバシズマブ併用光線力学的療法の1年経過. 第48回日本網膜硝子体学会総会. 名古屋, 12月.
- 3) Sakai T, Tsuneoka H. Plasma endothelin-1 levels in neovascular AMD. American Academy of Ophthalmology 2009 Annual Meeting. San Francisco, Oct.
- 4) 松田英樹, 酒井 勉, 神前賢一, 中野 匡, 敷島敬悟, 常岡 寛. 異なる視野異常パターンを呈した両眼性AZOORの1例. 第63回日本臨床眼科学会. 福岡, 10月.
- 5) 小崎美穂, 酒井 勉, 秋山悟一, 神野英生, 常岡 寛.

結核性ぶどう膜炎の診断にQuantiferon TBが有用であった3例. 第63回日本臨床眼科学会. 福岡, 10月.

- 6) 金高綾乃, 酒井 勉, 野呂隆彦, 秋山悟一, 神野英生, 常岡 寛. ベーチェット病に対するインフリキシマブ使用時の内眼手術. 第63回日本臨床眼科学会. 福岡, 10月.
- 7) 秋山悟一, 酒井 勉, 神野英生, 常岡 寛. ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療導入後1年経過を追えた4例. 第63回日本臨床眼科学会. 福岡, 10月.
- 8) 小原由実, 酒井 勉, 秋山悟一, 谷内 修, 常岡 寛. ベバシズマブ硝子体注射が奏効したCoats病の1例. 第63回日本臨床眼科学会. 福岡, 10月.
- 9) 鎌田絵里子, 中村曜祐, 金高綾乃, 並木美夏, 鎌田芳夫, 酒井 勉. クオンティフェロンTB-2Gが早期診断に有用であった結核性ぶどう膜炎の1例. 慈眼会. 東京, 10月.
- 10) 秋山悟一, 酒井 勉, 神野英生, 常岡 寛. 特発性脈絡膜新生血管に対しBevacizumab硝子体注入を施行した3例. 第43回日本眼炎症学会. 大阪, 7月.
- 11) 神野英生, 酒井 勉, 秋山悟一, 常岡 寛. SITA-SWAPによるVogt-小柳-原田病回復期の青錐体系反応の評価. 第43回日本眼炎症学会. 大阪, 7月.
- 12) Akiyama G, Sakai T, Okano K, Kohno H, Ozaki M, Tsuneoka H. Effect of pigment epithelium-derived factor-impregnated nanoparticles in P23H transgenic rat retina. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2009 Annual Meeting. Fort Lauderdale, May.
- 13) Sakai T, Kondo M, Sakai T, Akiyama G, Terasaki H, Tsuneoka H. Immunocytochemical findings of retinal degeneration in rhodopsin transgenic rabbits. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2009 Annual Meeting. Fort Lauderdale, May.
- 14) 秋山悟一, 酒井 勉, 岡野喜一郎, 神野英生, 常岡寛. ロドプシントランスジェニックラットに対する徐放性色素上皮由来因子ナノスフェアの効果. 第113回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 15) 酒井 勉, 近藤峰生, 坂井隆夫, 秋山悟一, 寺崎浩子, 常岡 寛. ロドプシントランスジェニックウサギの免疫組織学的検討. 第113回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 16) 竹内智一, 林 孝彰, 長谷川行洋, 井田博幸, 常岡寛. 原発性高カイロミクロン血症を伴うI型高脂血症による小児網膜脂血症. 第63回日本臨床眼科学会. 福岡, 10月.
- 17) 林 孝彰, 根岸裕也, 葛貫悟司, 竹内智一, 北川貴明, 神前賢一, 浦島充佳, 常岡 寛, 岩田 岳. 新規PRPH2 (RDS/Peripherin) 遺伝子変異を認めた常染色体優性網膜色素変性症の1家系. 第114回日本眼科

学会総会.名古屋, 4月. [日眼会誌 2010; 114 (臨増): 308.]

- 18) 常岡 寛. (フェアウェルセミナー2: 回答者) 行列のできる白内障手術相談. 第48回日本白内障学会総会・第24回日本眼内レンズ屈折手術学会総会・第45回日本眼科学学会総会・22nd Asia Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons Annual Meeting 合同学会. 東京, 6月.
- 19) 常岡 寛. (一般演題25: 座長)白内障手術 その他. 第48回日本白内障学会総会・第24回日本眼内レンズ屈折手術学会総会・第45回日本眼科学学会総会・22nd Asia Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons Annual Meeting 合同学会. 東京, 6月.
- 20) 常岡 寛. (ランチョンセミナー13: 座長) レンズスターの秘められたポテンシャルを探る. 第48回日本白内障学会総会・第24回日本眼内レンズ屈折手術学会総会・第45回日本眼科学学会総会・22nd Asia Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons Annual Meeting 合同学会. 東京, 6月.
- 21) 常岡 寛, 黒板大次郎 (岩手医大). (ランチョンセミナー6: 座長) すべて見せます! エタニティーのパフォーマンスの「なるほど!」. 第48回日本白内障学会総会・第24回日本眼内レンズ屈折手術学会総会・第45回日本眼科学学会総会・22nd Asia Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons Annual Meeting 合同学会. 東京, 6月.
- 22) 常岡 寛. (シンポジウム7: デバイスを極めるー②眼内レンズの使い分け) 多焦点 IOL. 第48回日本白内障学会総会・第24回日本眼内レンズ屈折手術学会総会・第45回日本眼科学学会総会・22nd Asia Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons Annual Meeting 合同学会. 東京, 6月.
- 23) 常岡 寛. (日本眼科社会保険会議 シンポジウム: 手術材料費を考えるー圧迫される手術医療ー) 白内障手術に必要な手術材料費. 第113回日本眼科学学会総会. 東京, 4月.
- 24) 常岡 寛. (ランチョンセミナー) 克服! 多焦点眼内レンズ導入の障壁ー大学病院で多焦点眼内レンズを導入する. 第113回日本眼科学学会総会. 東京, 4月.
- 25) Shiba T, Tsuneoka H. Neural adaptation for refractive surgery. 27th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgery. Barcelona, Sept.
- 26) Shiba T, Tsuneoka H. Neural adaptation for refractive surgery on the human visual cortex. 22nd Asia-Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons Annual Meeting. Tokyo, June.
- 27) Shiba T, Tsuneoka H. Influence of refractive surgery on the human visual cortex. American Society of Cataract and Refractive Surgery Symposium on

Cataract, IOL and Refractive Surgery 2009. San Francisco, Apr.

IV. 著 書

- 1) 常岡 寛. VIII. 核落下のトラブル 核落下. 常岡 寛, 永本敏之, 徳田芳浩編. 白内障術中トラブルとリカバリーの基本. 東京: 中山書店, 2009. p.148-53.
- 2) 常岡 寛. X. IOL 縫着時のトラブルー術中 IOL 縫着の必要性が迫られたとき IOL 縫着を二次手術にしたほうがよい場合. 常岡 寛, 永本敏之, 徳田芳浩編. 白内障術中トラブルとリカバリーの基本. 東京: 中山書店, 2009. p.164-7.
- 3) 常岡 寛. 24. 眼疾患 白内障. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 東京: 医学書院, 2010. p.1173-4.
- 4) 常岡 寛. IX. 感覚器系 ②眼球. 美田誠二編. 得意になる解剖生理: からだのしくみが目で見てわかる. 東京: 照林社, 2010. p.139-41.
- 5) 敷島敬悟. I. 症候とその治療 30. 視力障害, II. 疾患と薬物 第13章 眼疾患. 市田公美, 畑山田真編. 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.72-3, 623-41.

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、副鼻腔疾患の病態及び内視鏡下鼻内手術の開発
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：今井 透	アレルギー疾患の診断・治療
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：飯田 誠	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療、アレルギー疾患の基礎的研究
講師：田中 康広	中耳疾患の病態とその手術的治療、中耳真珠腫の基礎的研究
講師：吉川 衛	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療、鼻・副鼻腔疾患の基礎的研究
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の開発を行っている。特に、現在中耳粘膜再生技術の臨床応用に向けての準備を行っており、平成23年度中には真珠腫性中耳炎および癒着性中耳炎に対する粘膜再生技術を応用した新しいトライアルを開始したい。また当院で行った真珠腫手術についてのデータはデータベースに記録され、手術例の病態分析、術式の検討、疫学調査、術後成績などの検討を行っている。難聴担当では代謝異常疾患の内耳生理について実験動物を用いた研究を行っており、難聴患者の遺伝子解析を信州大との

共同研究で行っている。

中耳手術は年間およそ200例が行われておられる。人工内耳手術も各種デバイスが手術が行われ、特に炎症性疾患を合併した症例が多いのが特徴である。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近年非常に増加している。

中耳炎および難聴外来では現在専門医8人の体制で、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等も行っている。

内耳性めまいの中で最も多く見受けられる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、神経耳科の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、放射線医学講座とともに脳血流SPECTを用いたeZIS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。

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に関しデータ解析を行った。とくに、手術時合併症、術後難治化に関わる因子、嗅覚障害の予後、自覚症状およびQOLの改善度、好酸球性副鼻腔炎また真菌性副鼻腔炎の有病率、などを中心に、詳細な検討を行っ

ている。さらに、ESSについては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量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良中である。その他、慢性副鼻腔炎術後急性増悪の際に使用する抗菌薬について治療効果に関する比較検討を行ったり、アレルギー外来に通院中の患者よりスギ花粉飛散前後で鼻汁および血清を採取し、スギ花粉飛散前後でIL-33などのサイトカインやEotaxinなどのケモカインを定量し比較検討を行っている。診療においては、本年度より嗅覚外来を新規で開き、種々の嗅覚障害患者に対する病態究明と治療方法の開発を始めた。

教育を目的として、新鮮凍結死体標本を用いた解剖実習を新たに開設したスキルスラボにて行い、頭蓋底手術および通常の内視鏡下手術トレーニングと新しい術式の検討を開始した。

Ⅲ. 頭頸部腫瘍領域

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、口腔癌等の発生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療等の臨床面、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。

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生機能温存目的にして、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両行な成績を得ている。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。

Ⅳ. 音声・嚥下機能領域

声帯ポリープ・ポリープ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリngoマイクロサージェリーを行っている。また、声帯ポリープ、声帯嚢胞などで、入院の上での全身麻酔下手術が困難な症例に対しては、可能な限り、フレキシブルファイバースコープ下での外来日帰り手術を行っている。喉頭ファイバー及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)を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。

片側性声帯麻痺に対しては、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。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を行っている。

痙攣性発声障害に対し、ボツリヌストキシン注入術を2004年12月より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進めるとともに、ボツリヌス治療無効例に対する外科的治療も今後の課題である。

嚥下障害の評価と治療には神経内科リハビリテーション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。嚥下内視鏡および嚥下造影検査などをともに症例の評価を行い、治療方針を決定している。

Ⅴ. 睡眠時無呼吸症候群領域

当院における睡眠医療は耳鼻咽喉科だけでなく、内科、精神科、歯科と共に2004年から共同診療を行っているが、近年、OSASに対する認識が広まり、受診患者数は増加傾向にある。一方、専門医師や技師の不足、夜間業務の人手不足などにより、診断や治療の遅れが問題となっている。太田睡眠科学センターにおいても、耳鼻科、精神科、呼吸器内科、循環器内科、小児科、歯科など多様な対応が可能な体制をとっているが、受診患者数の増加は著しい。そこで、遠隔睡眠診療、遠隔睡眠検査を2009年より導入し、新たな対応策を講じている。

臨床研究項目としては、①アレルギー性鼻炎と睡眠障害、②遠隔睡眠医療の拡充、③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の統合をめざす、④小児OSASにおける手術治療および保存治療の有用性、⑤UPPPの効果と適応に関する研究を掲げ行っている。

〔点検・評価〕

今年度は、5月にザ・プリンスパークタワー東京にて第110回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会を主催した。それにむけて、講座の多くのスタッフが事務的な雑務に忙殺されたにもかかわらず、論文投稿や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。また、研究を遂行する上での重要な研究資金として、文部科学省の科学研究費補助金も基盤研究、若手研究と計9題の交付を受けた。

耳科領域の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や成績の評価を行った。鼻科領域の手術においても内視鏡下鼻内手術の術式の適応拡大を行い、眼窩底骨折、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。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ともに、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。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、呼吸器内科、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、特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を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iimura J, Otori N, Ojiri H, Moriyama H. Preoperative magnetic resonance imaging for localization of the origin of maxillary sinus inverted papillomas. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(4): 416-21.
- 2) Takanori Hama, Yuki Yuza, Yoshimichi Saito, Jin O-uchi, Shu Kondo, Masataka Okabe, Hisashi Yamada, Takakuni Kato, Hiroshi Moriyama, Satoshi Kurihara, Mitsuyoshi Urashima. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2009; 14(9): 900-8.
- 3) Yaguchi Y, Yu T, Ahmed MU, Berry M, Mason I, Basson MA. Fibroblast growth factor (FGF) gene expression in the developing cerebellum suggests

multiple roles for FGF signaling during cerebellar morphogenesis and development. *Dev Dyn* 2009; 238(8): 2058-72.

- 4) Matsuwaki Y, Wada K, White TA, Benson LM, Charlesworth MC, Checkel JL, Inoue Y, Hotta K, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H. Recognition of fungal protease activities induces cellular activation and eosinophil-derived neurotoxin release in human eosinophils. *J Immunol* 2009; 183(10): 6708-16.
- 5) 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* 2009; 142: 112-6.
- 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; 36(6): 627-32.
- 7) Hatano A, Rikitake M, Komori M, Irie T, Moriyama H. Traumatic perilymphatic fistula with the luxation of the stapes into the vestibule. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(4): 474-8.
- 8) 小森 学, 関山尚美, 露無松里, 飯村慈朗, 重田泰史, 宇井直也, 波多野篤. 当科における時間外救急に関する臨床的検討. *耳鼻展望* 2009; 52(3): 29-35.
- 9) 小森 学, 安藤裕史, 露無松里, 飯村慈朗, 重田泰史, 波多野篤. 両側同時性顔面神経麻痺で発症した小児 Guillain-Barre 症候群の 1 例. *耳鼻展望* 2009; 52(4): 220-5.
- 10) 飯村慈朗, 鴻 信義, 波多野篤, 森山 寛. 上顎洞内反性乳頭腫に対する手術方法の検討. *日耳鼻会報* 2009; 112(12): 783-90.
- 11) 飯村慈朗, 鴻 信義, 服部麻木, 鈴木直樹, 森山 寛. 立体内視鏡下鼻内手術におけるステレオナビゲーションシステムの開発. *耳鼻展望* 2009; 52(5): 408-10.
- 12) 力武正浩, 小島博己, 田中康広, 森山 寛. 鼓膜所見正常な耳小骨奇形の検討(第2報) 1998年から2007年に対象とした48耳について. *耳鼻展望* 2009; 52(6): 440-7.
- 13) 力武正浩, 小島博己, 森山 寛, 宮崎日出海. 側頭骨領域ナビゲーション手術のための低侵襲リファレンスフレーム 錐体尖部真珠腫手術での使用経験. *耳鼻展望* 2009; 52(5): 344-6.
- 14) 加藤孝邦, 波多野篤, 石田勝大, 齋藤孝夫. 【頭頸部再建外科 日常臨床から理論まで】再建材料とその採取法 大胸筋皮弁. *耳鼻・頭頸外科* 2009; 81(5): 35-43.
- 15) 田中康広, 小島博己, 森山 寛. キヌタ骨が外耳道内へ脱出した外傷性耳小骨離断の1症例. *耳鼻展望* 2010; 53(1): 17-21.

- 16) 山本和央, 小島博己, 田中康広, 常喜達裕, 池内 聡. 中耳真珠腫術後に生じた側頭骨内髄膜脳腫の1例. 耳鼻展望 2009; 52(6): 294-9.
- 17) 浅香大也, 松脇由典, 吉川 衛, 鴻 信義. 術前に上顎洞性後鼻孔ポリープと診断された副鼻腔内反性乳頭腫の1例. 耳鼻展望 2009; 52(5): 289-93.
- 18) 小島純也, 吉村 剛, 浅香大也, 飯田 誠, 鴻 信義. 下鼻甲粘膜腫脹に対する高周波電気凝固術の検討. 耳鼻展望 2009; 52(4): 266-71.
- 19) 中山次久, 宮崎日出海. ターナー症候群に合併した進行性難聴. Otol Jpn 2010; 20(1): 17-22.
- 20) 柳 清, 吉田拓人, 森 恵莉, 小林俊樹. 眼窩下壁骨折の内視鏡所見による分類とその対処. 眼窩骨膜と上顎洞粘膜の損傷状態とその発生機序. 耳鼻展望 2009; 52(4): 205-11.
- 21) 宮崎日出海, 中富浩文, 森山 寛. 小脳橋角部周辺頭蓋底腫瘍への6つのアプローチ. 小脳橋角部腫瘍, 聴神経腫瘍に対する神経機能温存手術. 耳鼻展望 2009; 52(2): 96-104.
- 22) 露無松里, 加藤孝邦, 部坂弘彦, 飯田 実. 喉頭神経鞘腫の1症例. 耳鼻展望 2009; 52(4): 212-9.
- 23) 元山智恵, 松脇由典, 大櫛哲史, 鴻 信義, 加藤孝邦, 森山 寛. Osler 病の鼻出血に対する NBI および超音波凝固切開装置ソノサージを用いた凝固療法について. 耳鼻展望 2009; 52(6): 448-55.
- 24) 松脇由典, 常喜達裕, 大橋洋輝, 大櫛哲史, 鴻 信義, 長岡真人, 浅香大也, 吉村 剛, 小島純也, 吉川 衛, 森山 寛. 頭蓋底疾患に対するナビゲーション手術. 頭蓋底疾患に対する経鼻的ナビゲーション手術. 耳鼻展望 2009; 52(5): 379-81.
- 25) 飯田 実, 部坂弘彦, 森 文, 太田史一, 大橋正嗣, 小森敦史, 露無松里, 森山寛. 声帯嚢胞の日帰り手術: 内視鏡下声帯嚢胞開窓術. 日気管食道会報 2009; 60(4): 331-5.
- 26) 大橋正嗣, 千葉伸太郎, 太田史一, 森山 寛. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における食道内圧測定を用いた睡眠時嚥下に関する検討. 日耳鼻会報 2009; 112(8): 609-14.
- 27) 鴻 信義, 松脇由典. 頭蓋底疾患に対する最新のナビゲーション手術. 術中画像更新システムの活用. 耳鼻展望 2010; 35(1): 35-41.
- 28) 大櫛哲史, 鴻 信義, 松脇由典, 森山 寛. 内視鏡下鼻内手術における新しい手術手技. Balloon sinuplasty. 耳鼻展望 2009; 52(10): 368-73.
- 2) 田中康広, 森山 寛. 【炎症性耳鼻科疾患の病態と診断・治療】中耳真珠腫. 医と薬学 2009; 62(6): 965-71.
- 3) 柳 清. 【耳鼻咽喉科の外傷に強くなる】眼窩壁骨折. JOHNS 2009; 25(9): 1289-96.
- 4) 中島庸也. 睡眠時無呼吸症候群への取り組みの現状とその将来. 東京歯科大学市川総合病院におけるこれまでの10年とこれからの10年. 歯科学報 2009; 109(2): 158-64.
- 5) 松脇由典, 中山次久. 【注目される上気道疾患 Up-to-date】アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 (AFRS) と IgE. アレルギーの臨 2010; 30(2): 124-8.
- 6) 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.
- 7) 小島博己. 【耳鼻咽喉科の外傷に強くなる】外傷性耳小骨連鎖離断. JOHNS 2009; 25(9): 1232-6.
- 8) 小島博己. 中耳真珠腫の手術適応と手術法について. 都耳鼻会報 2009; 130: 42-6.
- 9) 鴻 信義. 【耳鼻咽喉科医が知っておくべき眼窩疾患】眼窩疾患の取り扱い方視神経管骨折. JOHNS 2009; 25(8): 1093-6.
- 10) 石井正則. 【高齢者診療マニュアル】高齢者にみられる主要症候. その特徴から診断まで. めまい. 日医師会誌 2009; 138 (特別2): 104-5.

III. 学会発表

- 1) Hama T, Yuza Y, Kato T, Moriyama H, Urashima M. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. AACR(American Association for Cancer Research) 100th Annual meeting 2009. Denver, Apr.
- 2) Moriyama H. Benign tumor maxillary sinus via fontanelle and inferior meatus. Rhinology World 2009. Philadelphia, Apr.
- 3) Yanagi K. Rationale for macrolide use in rhinosinusitis. 14th Asian Research Symposium in Rhinology. Ho Chi Minh City, Mar.
- 4) Okano S, Tahara M, Fuse N, Yoshino T, Doi T, Zenda S, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Ohthu A. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) followed by proton beam therapy (PBT) concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies. European Society for Medical Oncology. Berlin, Sept.
- 5) 飯村慈朗, 鴻 信義, 服部麻木, 鈴木直樹, 森山 寛. 主観画像と客観画像を併用した高次元ナビゲーションシステム下 ESS の経験. 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 東京, 5月.

II. 総説

- 1) 加藤孝邦, 波多野篤, 飯田 実, 齊藤孝夫, 郷田憲一. 【すぐに役立つ耳鼻咽喉科臨床検査】狭帯域光観察 (NBI) 内視鏡. ENTONI 2009; 107: 102-9.

- 6) 宮崎日出海, 力武正浩, 小島博己, 森山 寛, 服部麻木, 鈴木直樹. ナビゲーション手術の有用性と今後の展望側頭骨領域疾患のナビゲーション手術と三次元リアルタイムナビゲーション手術の実際. 第34回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月. [日外科系連合誌 2009; 34(3): 409]
- 7) 吉川衛, 小島博己, 山本和央, 田中康広, 森山 寛. 培養中耳粘膜組織作成における線維芽細胞がおよぼす上皮細胞への作用についての基礎的検討. 第19回日本耳科学会総会・学術講演会. 東京, 10月. [Otol Jpn 2009; 19(4): 622]
- 8) 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. 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 東京, 5月.
- 9) 山本和央, 内水浩貴, 谷口雄一郎, 田中康広, 小島博己, 森山 寛. 鼻粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生 家兎を用いた移植実験. 第19回日本耳科学会総会・学術講演会. 東京, 10月. [Otol Jpn 2009; 19(4): 623]
- 10) 近澤仁志, 谷口 洋, 山崎ももこ, 吉田正弘, 八代利伸, 石井正則. 前庭神経炎症例における SPECT を用いた脳血流の解析. 第68回日本めまい平衡医学会総会. 徳島, 11月. [Equilibrium Res 2009; 68(5): 324]
- 11) 清野洋一, 飯野 孝, 青木謙祐, 濱孝憲, 平澤良征, 須田稔士, 齋藤孝夫 (同愛記念病院), 波多野篤, 加藤孝邦. 進行喉頭がん及び再発喉頭がん症例に対する喉頭垂直部分切除術の有用性について. 第33回日本頭頸部癌学会. 札幌, 6月. [頭頸部癌 2009; 35(2): 117]
- 12) 清野洋一, 飯野 孝, 青木謙祐, 石田勝大, 濱 孝憲, 平澤良征, 須田稔士, 齋藤孝夫 (同愛記念病院), 波多野篤, 加藤孝邦. 下咽頭がんにおける喉頭温存手術治療について. 第33回日本頭頸部癌学会. 札幌, 6月. [頭頸部癌 2009; 35(2): 112]
- 13) 柳 清. 眼窩下壁骨折の病態～骨折の状態と眼窩骨膜および上顎洞粘膜との関係～. 第48回日本鼻科学会. 松江, 10月.
- 14) 内水浩貴, 森山 寛. 中耳腔全圧測定法を用いた鼓室換気チューブ抜去時期の検討. 第19回日本耳科学会総会・学術講演会. 東京, 10月.
- 15) 松脇由典, 常喜達裕, 大櫛哲史, 鴻 信義, 浅香大也, 小島純也, 吉川 衛, 春名眞一, 阿部俊昭, 森山寛. 内視鏡下経蝶形骨洞頭蓋底手術の実際とその予後について. 第19回日本鼻科学会総会・学術講演会. 松江, 10月.
- 16) 小島博己. 中耳粘膜再生に向けて～粘膜上皮細胞シートによる検討～. 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 東京, 5月.
- 17) 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, 木村暁弘, 太田史一, 太田正治 (太田総合病院), 森山 寛. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する UPPP の効果の検討. 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 東京, 5月.
- 18) 鴻 信義. ESS Live Surgery 東京慈恵会医科大学付属病院手術室からの中継. 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 東京, 5月.
- 19) 鴻 信義. 副鼻腔真菌症の病態と治療. 第11回浜松呼吸器感染症セミナー. 浜松, 10月.
- 20) 石井正則, 近澤仁志, 山崎ももこ, 吉田正弘. 心因性めまい, とくに転換性障害の眼球偏位について. 第68回日本めまい平衡医学会総会・学術集会. 徳島, 11月.

IV. 著 書

- 1) 吉川 衛. 耳鼻咽喉科外来における呼吸器感染症. Infection File No.29. 東京:協和企画, 2010. p.5-6.
- 2) 柳 清. 臨床症状 頭頸部・感覚器 鼻出血. 小川聡 (慶應義塾大学) 総編集. 内科学書: Vol.1. 第7版. 東京:中山書店, 2009. p.315-6.
- 3) 中島庸也. 放置しない睡眠時無呼吸症候群 (SAS). 山口一臣編. 新「名医」の最新治療2010. 東京:朝日新聞社, 2009. p.293.
- 4) 松脇由典. 3. 耳鼻科領域 5. アレルギー性鼻炎への真菌の関与はどこまでわかっているのか? 秋山一男, 池澤善郎, 岩田 力, 岡本美孝編. EBM アレルギー疾患の治療 2010-2011. 東京:中外医学社, 2009. p.223-6.
- 5) 小島博己. 23. 感染性疾患 中耳炎. 横田千津子, 池田宇一, 大越教夫監修. 病気と薬パーフェクトBOOK 2010 (薬局 2010年増刊号(61巻4号)). 東京:南山堂, 2010. p.1347-9.

麻 醉 科 学 講 座

教授：	上園 晶一	小児麻酔，心臓血管外科麻酔，肺高血圧の診断と治療
教授（外）：	根津 武彦	集中治療
教授（外）：	近江 禎子	局所麻酔
准教授：	木山 秀哉	静脈麻酔，困難気道管理，麻酔中の脳波
准教授：	瀧浪 將典	安全管理，モニター
准教授：	北原 雅樹	疼痛管理
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：	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：	庄司 和広	術後疼痛管理
講 師：	内野 滋彦	集中治療，急性腎傷害，血液浄化
講 師：	鹿瀬 陽一	集中治療，エンドトキシン，蘇生教育

教育・研究概要

I. エコーガイド下末梢神経ブロックのトレーニングに適した針とファントムの選択に関する研究

周術期における血栓塞栓症の予防を目的として，抗血栓療法が積極的に行われるようになった。それに伴い，より末梢での神経ブロックが必要となり，安全で確実に起こすためにエコーガイド下の末梢神経ブロックが広まりつつある。針の先端視認性をよくするために加工された八光社製 Type CCR（以下H），ユニシス社製 K-3（以下U），ビーブラウン社製バックカットポイント/プラスト付き（以下B）の3種針を用いて，その特徴をシミュレーションブルーファントム TM（以下ブルーファントム），生体擬似ファントム（以下寒天ファントム），市販の鶏胸肉（以下鶏肉）の各種のファントムで比較し，トレーニングを行う際にはどのような針とファントムが適しているかを検討した。UとHは，ほぼ同程度の視認性が認められたが，Hの先端に付けられたCCR構造の視認性が特に優れていた。Bのプラストの視認性はブルーファントムおよび寒天ファントムでは優れていたが鶏肉では低下した。比較した3種のファントムの中では，鶏肉での針の操作が容易であった。エコーガイド下末梢神経ブロックのトレーニングには鶏胸肉をファントムとして，八光社

製 Type CCR やユニシス社製 K-3 など，先端の視認性に優れた針を用いて行うことが臨床に即して望ましいと考えられた。

II. 術中輸液管理の新しい指標に関する研究

パルスオキシメータのプレチスモグラフ波形振幅の呼吸性変動を測定する脈波変動指標（PVI: Radical 7TM, 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 monitorTM, 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ている。

III. 腹腔内感染症で緊急手術を施行した患者に対する PMX (Polymyxin B Hemoperfusion) の有効性

海外で行われた RCT では，腹腔内感染症で緊急手術となった敗血症性ショック患者に PMX を使用すると循環動態や臓器障害の改善がみられかつ 28 日死亡率の低下もみられたと報告している。そこで，我々の施設での PMX の有効性を後ろ向きに観察した。2005 年 4 月から 2008 年 3 月までに腹腔内感染症で緊急手術を行った 18 歳以上の初回入室患者 60 名を対象とした。各種データを ICU データベースおよびカルテより収集し，PMX 使用群 21 名と不使用群 39 名を比較検討した。2 群間において，患者重症度，ICU 在室期間および病院死亡率に差はなかったが，PMX の有効性は認めなかった。

IV. アンチトロンビン製剤の使用中止による感染症症例の予後変化

重症感染症に対するアンチトロンビン製剤（AT III）の有効性は多施設無作為試験により否定的であり，DIC に対する効果も不明確である。そこで今回，当施設での AT III の有効性を検討した。2005 年 4 月～2008 年 9 月に ICU 入室時の病名が感染であった成人 155 症例を，AT III が使用された症例群と使用されなかった症例群とで，退院時転帰および血小板数の推移を比較した。2 群の退院時死亡には，有意差は認めないものの不使用群で低値であった（ $p=0.34$ ）。また，ICU 入室後 1 週間の血小板数の推移も 2 群間に有意差はなかった。よって AT III 不使用による予後および DIC の悪化は認められなかった。

V. ICU 退室後院内死亡に関する危険因子

集中治療部 (ICU) に入室した重症患者には、ICU 退室後も院内死亡の危険性が存在する。当施設での ICU 退室後患者を調査し、院内死亡の危険因子につき検討した。対象は、2006 年～2008 年に ICU に入室した患者のうち、48 時間以内に退室、18 歳未満、ICU 再入室症例、ICU 内で死亡、治療を差し控えての ICU 退室を除いた 570 症例とした。56 症例が院内で死亡しており、独立した死亡退院の危険因子は、病棟からの入室 (OR 2.69)、癌転移の存在 (OR 41.0)、血液悪性疾患の存在 (OR 9.71)、APACHE II スコアの上昇 (OR 1.11)、再挿管の施行 (OR 5.59)、人工呼吸器を装着しての ICU 退室 (OR 3.19) であった。主な死亡原因は、感染症死、悪性疾患死、突然死であった。ICU 退室患者の約 1 割が院内で死亡しており、退室時の危険因子の評価と適切な再入室を促すシステムの構築が肝要と思われた。

VI. 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を苦しんでいる。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。その結果に基づき、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、2010 年度ガイドラインとして発表された。

VII. 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。昨年度に引き続き、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。

VIII. 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。嗜癖性が極めて少なく、呼吸抑制も起こしにくいいため、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、現在までは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。昨年度に引き続き、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中心に、トラマドールの有効性を現在研究中である。

IX. セロトニン選択的再吸収阻害薬 (Serotonine Serective Reuptake Inhibitor : SSRI) の慢性疼痛への有効性と副作用について

慢性疼痛への SSRI の有効性についてはまだ十分な EBM がなく、確立されたわけではない。しかし、三環系抗うつ薬や一部のセロトニン・ノルアドレナリン選択的再吸収阻害薬 (Serotonine Norepinephrine Serective Reuptake Inhibitor : SNRI) に比べると、SSRI は副作用が少ない一方、抗不安作用が強く、忍容性が高い場合が多いとされている。日本では市場への導入の関係から、SSRI として paroxetine が用いられることが多いが、海外では sertraline などの新しい SSRI が用いられることが多い。当部では、副作用の面からみた SSRI の慢性疼痛患者での忍容性について研究を開始した。

X. ドネペジルの筋弛緩薬への影響に関する研究

全身麻酔で用いられる筋弛緩薬は、神経筋接合部にあるニコチン様アセチルコリン受容体に作用して、神経末端から放出されるアセチルコリンによる神経伝達を遮断する。したがって、神経筋接合部でのアセチルコリン濃度の変化、ニコチン様アセチルコリン受容体の upregulation/downregulation などにより、筋弛緩薬の効果が変化することがわかっている。ドネペジルはアルツハイマー病の治療薬として広く

用いられているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である。血液脳関門の通過性もよく、脳内アセチルコリン濃度を高める作用を持つ。我々は、ラットを用いて、ドネペジルが非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウムの薬力学に影響を与えるかを検討している。現在までに、ドネペジル一回投与によってロクロニウムの作用持続時間が短縮するという結果が得られており、神経筋接合部を介したロクロニウムの作用への影響があることが示唆された。

XI. 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 postconditioning のメカニズムとしては、preconditioning と同様に、細胞質成分に依存した細胞内シグナリングの関与が報告されている。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る。その速やかな効果発現は何によって担われているかを明らかにするために、我々は単離心筋ミトコンドリアに吸入麻酔薬を用いた preconditioning と postconditioning を適応し、細胞質成分に依存しないミトコンドリア保護作用について検討した。単離ミトコンドリアにおける preconditioning 効果は観察されなかったが、postconditioning 効果は認められた。細胞質成分のない単離ミトコンドリアにおいて postconditioning 適応でのみ保護効果が観察されたことより、postconditioning においては細胞内シグナリングに依存しないミトコンドリアに対する直接作用がメカニズムの一つであると考えられた。

XII. 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、セプ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うのか、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。

〔点検・評価〕

麻酔科学講座は、手術麻酔の領域以外に、集中治

療部やペインクリニックの部門を有している。臨床研究においては、集中治療部やペインクリニックでアクティブに行われている。これらの領域では、臨床研究を行うことによって、われわれの診療行為の質の検証を行うことができ、さらに、エビデンスが十分でない医療を、臨床研究の結果によっては抑制する効果を持つ。その点で、両部門の臨床研究の熱意が今後も継続することが望ましい。同様のことは手術室の麻酔管理にもいえるはずである。日本でも有数の麻酔管理症例数を誇る当講座は、もっと積極的に臨床研究を行い、新しい治療法やモニタリングなどの検証にとどまらず、麻酔（あるいは周術期）のアウトカムを検証することによって、われわれの麻酔管理の妥当性を検討していくべきだと考える。

基礎系研究に関しては、米国の一流の麻酔科研究室から帰国したものを中心に、徐々にではあるが、研究体制を立ち上げられるようになってきた。時間はかかるが、米国で修得した知識・技術を当講座で発揮できるような研究支援体制を構築するのが、主任教授に課された仕事であり、今後2～3年以内に当講座内での基礎研究の仕組みを作りたいと考えている。それまでは、基礎研究に従事したいものには、大学院あるいは、海外のラボでの研究を奨励するようにして、少なくとも基礎研究のトレーニングは継続できるようにしたい。

今年度の科研費の採択件数（基盤研究C3件、若手奨励1件）は4件であり、上園が主任教授に就任してからは最高の採択件数となった。これはこれまでの地道な研究のひとつの成果と考える。この成果に満足することなく、今後は、さらなる研究費の獲得を目指したいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Liu YL, Prowle J, Licari E, Uchino S, Bellomo R. Changes in blood pressure before the development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 504-11.
- 2) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Straaten HO, Ronco C, Kellum JA. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009; 37(9): 2576-82.
- 3) Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C,

- Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9) : 2739-44.
- 4) Bellomo R, Morimatsu H, Presneill J, French C, Cole L, Story D, Uchino S, Naka T, Finfer S, Cooper DJ, Myburgh J; The SAFE Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effects of saline or albumin resuscitation on standard coagulation tests. *Crit Care Resusc* 2009; 11(4) : 250-6.
- 5) Hirabayashi M, Fujiwara C, Ohtani N, Kagawa S, Kamide M. Transcutaneous PCO2 monitors are more accurate than end-tidal PCO2 monitors. *J Anesth* 2009; 23(2) : 198-202.
- 6) 家田由美子, 内野滋彦, 根岸茂雄, 白井美登里, 上原 淳, 間藤 卓. 人工呼吸症例に対する Richmond Agitation Sedation Scale の導入. *日集中医誌* 2009; 16(2) : 169-74.
- 7) 木山秀哉. 【最新! 麻酔のテクニック 器材と技術の完全マスター】 麻酔全般 TIVA (Total Intravenous Anesthesia). *麻酔科学レクチャー* 2009; 1(2) : 313-9.
- 8) 花田真紀¹⁾, 河野博充¹⁾, 小島圭子, 北原雅樹, 大村昭人¹⁾ (帝京大学). 難治性慢性疼痛に対する経口トラマドールの有効性について. *日臨麻会誌* 2009; 29(4) : 484-8.
- 9) 齋藤敬太, 内野滋彦, 岩井健一, 鹿瀬陽一, 岩谷理恵子, 瀧浪将典. 集中治療専従医の配置による気管切開症例への影響. *ICUとCCU* 2009; 33(8) : 639-43.
- 10) 平林万紀彦, 大友博之, 小島圭子, 北原雅樹. 痛みの詳細な問診が局所再発乳がんの発見に役立った2症例. *ペインクリニック* 2009; 30(11) : 1597-600.
- 11) 香川草平, 藤原千江子, 葛田憲道, 上出正之. 呼吸機能検査 経皮的血液ガス測定. *呼吸* 2009; 28(12) : 1199-203.
- comitant endovascular stent graft placement. European Society of Anaesthesiology Annual Meeting 2009. Milan. June. [*Eur J Anaesthesiol* 2009; 26 (Suppl. 45) : 4AP5-7]
- 2) Mio Y, Pravdic D, Pratt PF, Warltier DC, Bosnjak ZJ, Bienengraeber M (Medical College of Wisconsin). Immediate protective mechanisms in postconditioning. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, Aug.
- 3) Savarese JJ¹⁾, Sunaga H, Belmont MR¹⁾, McGilvra J (¹Cedarburg Pharmaceuticals), LeungW¹⁾. Immediate reversal of various olefinic isoquinolinium diester NMB's by cysteine in monkeys. American Society of Anesthesiologists 2009 Annual Meeting. New Orleans, Oct.
- 4) Taniguchi Y, Siba C, Omi S. Efficacy of thermoregulatory response using ketamine continuous infusion under general anesthesia. American Society of Anesthesiologists 2009 Annual Meeting. New Orleans, Oct.
- 5) Endo A, Uchino S, Uezono S. Low molecular weight hydroxyethyl starch does not cause postoperative acute kidney injury. American Society of Anesthesiologists 2009 Annual Meeting. New Orleans, Oct.
- 6) 遠藤新大, 内野滋彦, 齋藤敬太, 岩井健一, 鹿瀬陽一, 瀧浪将典. 周術期に大量出血を伴った患者の術後急性腎傷害についての RIFLE criteria を用いた検討. 第37回日本集中治療医学会学術集会. 広島, 3月.
- 7) 内野滋彦. ARDSに Sivelestat は有効か? 第37回日本集中治療医学会学術集会. 広島, 3月.
- 8) 大関圭一 (帝京大学), 北原雅樹, 高橋健太郎¹⁾, 田口恭一¹⁾, 鈴木憲子¹⁾, 神崎やすし¹⁾ (¹昭和薬科大学). リドカイン-テトラカイン共融混合物を用いた局所麻酔軟膏の調製. 日本薬学会第129年会. 京都, 3月.
- 9) 木山秀哉. How I've CHANGED my Remifentanyl Anaesthesia. 四国四県アルチバ講演会. 高松, 4月.
- 10) 小島圭子, 内田 賢, 下山直人, 的場元弘. 乳癌術後の慢性痛「乳房切除後疼痛症候群」に対する乳腺科医の認識と治療の現状に関する調査. 第17回日本乳癌学会学術集会. 東京, 7月.
- 11) 平林万紀彦, 大友博之, 小島圭子, 北原雅樹, 上園晶一, 小林 直, 内田 賢. 痛みの詳細な問診が局所再発乳癌の発見に役立った2症例. 第17回日本乳癌学会学術集会. 東京, 7月.
- 12) 木山秀哉. TIVA/TCI pharmacokinetics/dynamics にもとづく臨床のコツ. 横浜みなとみらい麻酔フォーラム. 横浜, 7月.
- 13) 小島圭子, 平林万紀彦, 大友博之, 北原雅樹, 井上大輔, 上園晶一, 的場元弘. 乳房切除後疼痛症候群に

対するガバペンチンの効果. 日本ペインクリニック学会第43回大会. 名古屋, 11月.

- 14) 北原雅樹. 慢性疼痛に対するオピオイド系鎮痛薬の有用性. がん性疼痛と比較して. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 横浜, 7月.
- 15) 木山秀哉. 静脈麻酔の基礎. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸, 8月.
- 16) 長沼恵子, 甫母章太郎, 近藤一郎. モルヒネおよびデクスメトミジンのラット脊髄も膜下腔長期投与における併用効果及び組織学的検討. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸, 8月.
- 17) 高橋 淳, 肥田野求実, 上園晶一. 青年期挿管困難予測症例におけるデクスメトミジン鎮静下気道確保. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸, 8月.
- 18) 高宮達郎, 近江禎子, 柴崎敬乃, 肥田野求実, 有井貴子, 笹倉 渉. 腹腔鏡下幽門側胃切除後に下肢コンパートメント症候群を発症した一症例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第49回合同学術集会. 松本, 9月.
- 19) 小島圭子, 大友博之, 平林万紀彦, 北原雅樹, 上園晶一. 乳癌再発と痛み. 常に頭の片隅に再発の可能性を. 第47回日本癌治療学会総会. 横浜, 10月.
- 20) 内野滋彦. Rapid Response System (RRS). 医療の質・安全学会第4回学術集会. 東京, 11月.

IV. 著 書

- 1) Uchino S, Claudio R. Part VII: Temporary replacement of kidney function 7.6: Continuous renal replacement therapies. In: Jörres A, Claudio R, Kellum JA eds. Management of Acute Kidney Problems. Berlin: Springer, 2009. p.525-36.

V. その他

- 1) 小島圭子. 癌生存者のための緩和医療. 聖路加国際病院プレストセンター院内勉強会. 東京, 9月.
- 2) 小島圭子. もうガマンしない! 乳がんの痛み. 正しい知識を持って上手に痛みとつき合おう. あけぼの千葉公開講演会. 千葉, 10月.
- 3) 小島圭子. 乳がん再発と痛み. 第119回乳癌研究会. 東京, 11月.
- 4) 小島圭子. 乳がん痛み. 上手に痛みとつきあう. 調布市市民公開講座. 調布, 11月.

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 |
| 客員教授: | 大橋 正洋 | リハビリテーション医学一般, 頭部外傷, 高次脳機能 |
| 准教授: | 小林 一成 | リハビリテーション医学全般, 脳卒中, 神経筋疾患, 歩行分析 |
| 講師: | 鄭 健錫
(出向) | 脳血管障害, 脊髄損傷, 義肢・装具, 動作解析, 脳外傷, 高次脳機能障害の包括的リハビリ |
| 講師: | 菅原 英和
(出向) | 脳血管障害・脊髄損傷のリハビリテーション, 嚥下障害のリハビリテーション |
| 講師: | 武原 格
(出向) | リハビリテーション医学一般, 脳卒中リハ, 嚥下障害 |
| 講師: | 船越 政範
(出向) | リハビリテーション全般, 脳卒中リハビリテーション, 小児のリハビリテーション |
| 講師: | 上久 保毅
(出向) | 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. 摂食嚥下に関する研究

胃瘻カテーテルより細い経鼻胃管への半固形経腸栄養剤の注入可能性を検討することを目的に, 粘度が比較的低い(2000~6000cP) 5つの市販半固形経腸栄養剤(エフツーショット, リカバリーニュートリート, ハイネゼリー, メディエフブッシュケア, マステル5000)をPG加圧バッグの圧力で経鼻胃管(12Fr, 10Fr, 8Fr)へ注入する方法で実用的な時間内での注入が可能かを実験的に検討した。「実用的な時間内での注入」の条件を「300kcalの80%

量が30分以内に注入される」と定義し検討した結果、12Frではエフツーショット、リカバリーニュートリート、ハイネゼリーが、10Frではエフツーショットのみが実用的な時間内で注入できることが確認された。

嚥下障害者における、食物性とその嚥下動態とは十分検討がなされていない。今回、食品を硬さ、凝集性、付着性の3つの因子で測定し、嚥下内視鏡下で嚥下動態を観察し、食物性の違いによる嚥下内視鏡所見の検討をおこなった。2008/11/1～12/31の間に慈恵第三病院リハビリテーション科に嚥下評価依頼のあった患者に対し座位でVEを実施し、食品ごとに物性と残留、侵入の有無と程度を評価した。食品としてはいくつかの半固形食、粥、ペースト食、キザミ食を用い、物性測定は厚生労働省の高齢者用食物物性測定法に準じた。統計学的検定にはWilcoxon検定とKruskal-Wallis検定を用いた。患者数は28名、摂食・嚥下状況レベルの中央値は5、使用した全食品数は89品であった。食品の物性に関しては硬さは372～48,607(中央値2,750)N/m²、凝集性は0.11～0.85(中央値0.58)、付着性は23.7～1,381(中央値287)J/m³と分布していた。食物性とVE所見の検討の結果、付着性の増加に伴い残留が有意に増えることがわかった。

II. 評価ツールの開発・検討

脳卒中患者の日常生活能力予測因子としてのAbility for Basic Movement Scale (ABMS)を作成したが、今回はこのスケールをより詳細なものとし、改訂版基本動作能力スケール (ABMS-II)の機能予後予測因子としての妥当性を検証した。この前方視的研究には、合計71名の脳卒中患者が参加した。ABMS-IIに加えて、年齢、Brunnstrom stage (BS)による上下肢の麻痺の程度、Barthel Index (BI)による生活機能能力評価が行われた。ピアソン相関係数分析によると、発症4週後のBarthel Index合計点とABMS-II合計点、Brunnstrom stageによる上下肢の麻痺の程度の合計点が、リハ開始時、発症2週後、4週後において有意に関連していた。重回帰分析によると、発症22後のABMS-IIの「寝返り」「座位保持」の2項目とBIとBS合計点が、脳卒中発症4週後の機能予後予測因子として選択された。この研究から、ABMS-IIが脳卒中後の機能予後予測に有用なスケールであることが示唆された。

高齢者における認知機能評価コンピューターツールの有用性の検討するために、作成した認知機能測

定ツールである「高次脳機能バランサー」の妥当性を検討した。健康成人48名について、年齢、教育年数、MMSEなどについて調べた。ピアソン相関係数ではMMSEの得点が「見当識」「修正視覚探索」「ルート99」「ジャストフィット」と有意に関連し、また重回帰分析では、「見当識」と「修正視覚探索」がMMSEの予測因子として選択された。この研究から、「高次脳機能バランサー」によって認知機能を検出することの妥当性が示された。

III. 包括的リハビリテーションに関する研究

脳卒中入院患者は退院前に家屋評価を必要とすることも多いがその実態については明らかにされていない。今回脳卒中患者の家屋評価に関する調査を行ない、どのような患者にどういった調査・改修が必要なのか検討を行なった。2005/2/1から2007/12/31までに東京都立大塚病院リハビリテーション科の回復期病棟を退院された脳卒中患者470人(男性275人、女性195人、平均年齢64歳)の家屋評価に関するデータを後方視的に検討した。脳卒中患者470人のうち95人(20%)が入院中に家屋訪問を実施されていた。自宅退院患者のうち何らかの環境調整が必要と考えられた者は75%だったが実際に家屋訪問が必要だった者は24%にすぎなかった。家屋訪問の時期としては入院後平均62日後、退院前平均39日前であった。退院時病棟内歩行自立者については病棟内歩行自立とほぼ同時期(平均1.4日前)に家屋訪問実施となっていた。改修内容としては、てすりの設置86件、段差の解消54件、戸の取り替え30件、風呂68件、玄関66件の順に多かった。自宅退院患者のうち家屋改修群は非改修群にくらべ入院時、退院時のFIMが有意に低かった。移乗や清拭などのFIMの下位項目の点数で家屋改修の実施数や改修内容に差があることがわかった。

IV. 経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションに関する研究

失語症の治療として低頻度rTMSを導入する場合には、低頻度rTMS施行前に、障害された言語機能を脳のいずれの部位が代償しているかを明らかにすることが望ましい。そこで、我々は、低頻度rTMS治療に先立って、言語課題を用いた機能的MRI (Functional MRI。以下fMRI)を施行することで言語機能代償部位を診断、これに基づいて低頻度rTMSの適用部位を決定するという方法を考案した。すなわち、言語課題によって賦活が確認された部位の対側脳に低頻度rTMSを適用し、言語

機能を代償している部位へ向かっている大脳半球間抑制を減らすことで、言語症状の改善を促そうとするものである。対象となった4名は、いずれも脳卒中発症後5ヶ月以上が経過しており、発症後早期から定期的な言語聴覚療法を施行しているにもかかわらず、すでに改善速度が明らかに低下し、いわゆる回復のplateau状態に到達していると判断された運動性優位の失語症患者である。結果として、4人の患者全員に他覚的および自覚的になんらかの言語機能の改善がみられた。治療前症状が軽度であった患者4では、天井効果の影響でSLTAなどの他覚的評価での改善は軽微であったが、主観的評価の改善は明らかであった。また、rTMS治療の全経過を通して、副作用の出現はなく、他の高次脳機能への影響もみられなかった。また、感覚性失語2名に対しても同様に低頻度rTMSと言語聴覚療法を施行した。結果として、運動性失語症と同じく改善がみられ、半年後もその効果は持続していた。

V. 高次脳機能障害と局所脳血流の評価に関する研究

左大脳半球損傷による失語症では、健側である右大脳半球言語野の局所脳血流量（rCBF）が増加するとの報告があり、回復過程との関連性が注目されているが、脳損傷の程度を表す病側rCBF低下と健側rCBF増加の関連性については報告がない。そこで、最新のSPECT統計画像解析ソフトを用い、これについての検討を行った。対象は、左大脳半球に虚血もしくは出血性病巣をもち失語症を呈する慢性期脳卒中27人（平均年齢：70±12歳）とした。各対象に、99mTc-ECD SPECTを施行し、結果をeZISおよびvbSEEで解析、Talairach座標軸に基づいた関心領域（ROI）を、brodmann（BA）のレベルで、両側大脳半球言語野に複数かつ同時に設定した。右半球のいずれのROIのrCBF増加に対しても、左22野、40野、44野、45野におけるrCBF低下のいくつかは、影響を与える因子として示され、この因子の組み合わせにより、多くの部分の右半球言語野のrCBF増加が説明された（ $R^2=0.57-0.70$ ）。慢性期脳卒中による失語症例では、いくつかの右半球言語野のrCBF増加が、左半球言語野の脳損傷の程度に直接的に影響されていたことが示された。同時に、非対称性で密度に差がある神経連絡の存在が示唆された。本研究結果を半球間神経連絡への介入手技に応用する新たなリハビリテーション手法の開発が期待される。

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。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」

1. 摂食嚥下に関する研究

食品物性が嚥下機能にどのような影響を与えているのかさらに検討を加える。また、間接的、直接的嚥下訓練以外に、脳機能画像から刺激部位を考えた電気刺激療法や磁気刺激療法を考慮に加えて、嚥下障害の患者に対して新しい治療アプローチを試みる予定である。

2. 評価ツールの開発・検討

急性期の時期の有用な機能障害評価が少なかったため、我々の作成したABMSは意義あるものであった。今後、さらに啓蒙をしていく必要がある。さらに、今後0歳から6歳までの乳幼児にも適応可能なAbility for Basic Movement Scale for Children（ABMS-C）を開発し、信頼性と妥当性を検証することを予定している。また、今後2歳から9歳くらいの幼児が実施可能な「こども脳機能バランス」の信頼性と妥当性も検証することを予定している

3. 包括的リハビリテーションに関する研究

家屋評価の重要性を示唆できたが、さらに症例を加えて検討をする必要がある。

また、脳卒中患者に関していえば、急性期・回復期・維持期として分けられる病院・施設・在宅が、脳卒中パスを使用して連携が進んでいるが、課題として、施行された包括的リハビリテーションの質の問題が重要視されている。よって、今後、基盤となる脳卒中ネットワークを確固たるものとし、急性期・回復期・維持期と機能障害の評価として有用性の高い共通評価を用い、検討を加える必要がある。

4. 経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションに関する研究

経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションは、脳卒中後遺症である失語ならびに上肢機能障害の改善に対して効果がある。今後、失語症は症例を積み重ね、どのような失語症に対して最大限の効果が得られるか、あるいは、経頭蓋磁気刺激と集中リハビリ

テーションが効きにくい失語症はどのようなものか明確にする必要がある。並行して上肢機能障害に対しての経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションの安全性と効果判定の研究を進める。

5. 高次脳機能障害と局所脳血流の評価に関する研究

脳血流から見た高次脳機能障害の定義と、リハビリテーションによって高次脳機能障害の改善が脳血流の改善からどのように考えられるか検討をする。そして、リハビリテーションの質的アプローチの検討を加えることが重要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kakuda W, Abo M, Kaito N¹⁾, Watanabe M¹⁾, Senoo A¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan University). Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study. *Int J Neurosci* 2010; 120(1): 60-6.
- 2) Uruma G, Kakuda W, Abo M. Changes in regional cerebral blood flow in the right cortex homologous to left language areas are directly affected by left hemispheric damage in aphasic stroke patients: evaluation by Tc-ECD SPECT and novel analytic software. *Eur J Neurol* 2009; 17(3): 1-9.
- 3) Tanaka T, Hashimoto K, Kobayashi K, Sugawara H, Abo M. Revised version of the ability for basic movement scale (ABMS II) as an early predictor of functioning related to activities of daily living in patients after stroke. *J Rehabil Med* 2010; 42(2): 179-81.
- 4) Abo M, Kakuda W. Neuroimaging and neurorehabilitation for aphasia. *Brain Nerve* 2010; 62(2): 141-9.
- 5) Abo M, Kasahara K¹⁾, Kakuda W, Senoo A¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan University). Function MRI activation in repetition task using block and event-related design. *J Appl Res* 2009; 9(3): 119-22.
- 6) Yamauchi H, Miyamura K, Abo M. Proteomic assessment of important proteins for motor recovery in a rat model of photochemically-induced thrombosis. *J Appl Res* 2009; 9(4): 139-47.
- 7) Kakuda W, Abo M, Kaito N, Senoo A (Tokyo Metropolitan University), Watanabe M. Repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation plus speech therapy over a six-month period improved naming and writing. *Jikeikai Med J* 2009; 56(2): 31-6.
- 8) Hashimoto K, Abo M. Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with mild traumatic brain injury. *J Rehabil*

Med 2009; 41(8): 661-5.

- 9) 佐々木信幸, 松本真由美¹⁾, 青木雄二¹⁾ (¹東京都立墨東病院), 安保雅博. Stiff Person 症候群のリハビリテーションにおける筋弛緩剤と部分体重免荷歩行器訓練の有効性. *J Clin Rehabil* 2010; 19(1): 94-8.
- 10) 小林健太郎, 瀬田 拓, 菅原英和, 佐藤ちどり¹⁾, 野口祐子¹⁾ (¹東京都立墨東病院), 安保雅博. 妊娠後期に脳卒中による片麻痺を合併した1症例. *産婦の実際* 2009; 58(12): 2073-7.
- 11) 百崎 良, 安保雅博, 平本 淳, 旗川陽子, 草野みゆき (東急病院). 食品物性の違いによる嚥下内視鏡所見の検討. *臨床* 2009; 115(2): 201-4.
- 12) 百崎 良, 菅原英和, 安保雅博. 脳卒中患者の退院前訪問指導に関する検討. *J Clin Rehabil* 2009; 18(5): 464-8.
- 13) 鈴木 禎, 巷野昌子, 齋藤有紀 (東京通信病院). Hyperlexia および ambient echolalia に対して反響誘発試験を行った脳梗塞の1例. *Jpn J Rehabil Med* 2010; 47(1): 54-8.
- 14) 武原 格, 林 泰史, 一杉正仁, 渡邊 修, 安保雅博. 脳卒中患者の自動車運転再開についての実態調査. *日交通科協会誌* 2009; 9(1): 51-5.
- 15) 大場秀樹¹⁾, 原 譲之¹⁾ (¹東京都リハビリテーション病院), 武原 格. 手軽にできる家屋改修の工夫自宅退院に向けて 脳卒中片麻痺 室内歩行レベルで一部家事も行う主婦. *J Clin Rehabil* 2010; 19(1): 59-64.
- 16) 橋本圭司. リハビリテーション技術 IT 技術を駆使した認知機能評価. *J Clin Rehabil* 2009; 18(8): 741-3.
- 17) 安保雅博, 後藤杏里, 角田 亘, 橋本圭司, 小林一成. 脳卒中リハビリテーションと地域連携パス脳卒中リハビリテーションと首都圏における地域連携パス. *脳卒中* 2009; 31(6): 502-7.
- 18) 小林健太郎, 布施幸子 (東京都立大塚病院), 菅原英和, 安保雅博. 従来の嚥下訓練では改善が困難と考えられた重度嚥下障害に電気刺激治療が奏功した1例. *J Clin Rehabil* 2009; 18(11): 1045-9.
- 19) 菅原英和, 百崎 良, 小林健太郎, 安保雅博. 半固形経腸栄養剤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1例. *総合リハ* 2009; 37(7): 671-5.
- 20) 青木重陽. 【社会的行動障害への挑戦】社会的行動障害へのリハビリテーションアプローチ. *J Clin Rehabil* 2009; 18(12): 1080-6.

II. 総 説

- 1) 櫻間 剛, 安保雅博. リハビリテーション key word MLD (Manual Lymphatic Drainage). *J Clin*

Rehabil 2009 ; 18(8) : 753-4.

- 2) 橋本圭司. Brain science のトピックス外傷性脳損傷 認知リハビリテーションの進歩. Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46(7) : 418-22.
- 3) 大橋正洋. リハビリテーション心理学・社会学 UP-DATE ピアサポート. J Clin Rehabil 2009 ; 18(8) : 729-33.
- 4) 小林健太郎. リハビリテーション技術 表面筋電図. J Clin Rehabil 2009 ; 18(9) : 828-30.
- 5) 角田 亘. 脳卒中診療の最新動向~International Stroke Conference2009のトピックを中心に. J Clin Rehabil 2009 ; 18(7) : 651-7.
- 6) 菅原英和. 【IT とリハビリテーション】回復期リハビリテーションチームにおける IT の活用. 総合リハ 2010 ; 38(1) : 7-14.
- 7) 佐々木信幸, 安保雅博. 【高次脳機能障害に対するリハ治療 Evidence はどれぐらいあるのか?】失語症. J Clin Rehabil 2009 ; 18(9) : 776-81.
- 8) 青木重陽. 高次脳機能障害の検査と解釈 ウェクスラー記憶検査 (WMS-R). J Clin Rehabil 2009 ; 18(5) : 433-6.
- 9) 安保雅博, 角田 亘. 【ニューロリハビリテーションの最前線】失語における脳機能画像とニューロリハビリテーション. Brain Nerve 2010 ; 62(2) : 141-9.
- 10) 渡辺 基, 安保雅博, 橋本圭司. 【IT とリハビリテーション】認知機能評価と IT. 総合リハ 2010 ; 38(1) : 15-20.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 安保雅博. 中枢神経可塑性への挑戦 FMRI ならびに rTMS と集中的リハビリテーションを組み合わせた上肢麻痺機能改善への試み. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S111]
- 2) 小林健太郎, 菅原英和, 安保雅博. クエン酸溶液飲みテストの有用性について. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S162]
- 3) 百崎 良, 榎間 剛, 高橋珠緒, 宮村紘平, 小林一成, 安保雅博. 食物性の違いによる嚥下内視鏡所見の検討. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S163]
- 4) 榎間 剛, 角田 亘, 安保雅博. 左半側空間無視の責任病巣-eZIS, vbSEE を用いた Brodmann 野レベルでの検討-. 第 21 回日本脳循環代謝学会総会. 豊中, 11 月.
- 5) 荒川わかな, 小林健太郎, 菅原英和, 安保雅博. 脳幹部梗塞により重度四肢麻痺を呈した小児のリハビリ

経験. 第 43 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 9 月.

- 6) 佐々木万弓, 小室 元¹⁾, 菅 俊光¹⁾, 柴田斉子¹⁾, 吉田清和¹⁾(¹⁾関西医大), 宮永 豊²⁾, 白井二美男²⁾, 梅沢慎吾²⁾(²⁾財団法人鉄道弘済会). QUEST を使用した義足満足度アンケート調査. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月.
- 7) 岡本隆嗣 (西広島リハビリテーション病院), 安保雅博. 回復期リハビリテーション病棟における再発脳卒中患者の予後について. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S380]
- 8) 高岸敏晃, 天本 宏 (新天本病院), 安保雅博. 当院における早期アルツハイマー病診断支援システム (VSRAD) の使用経験. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S268]
- 9) 佐々木信幸, 安保雅博. 脳卒中発症早期における Advanced Trail Making Test による Attention Process Training. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S257]
- 10) 後藤杏里, 安保雅博. 内部障害・難病指定患者を対象に含めたスポーツフェスティバル開催への取り組みについて. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S195]
- 11) 渡邊 修, 武原 格, 一杉正仁 (獨協医科大学), 林 泰史 (東京都リハビリテーション病院), 米本恭三. ドライビングシミュレーター操作中の脳血流動態-近赤外分光法による測定-. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S227]
- 12) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H. Low-frequency rTMS plus intensive occupational therapy improves motorfunction and reduces spasticity of paretic upper limb in post-stroke patients: A pilot study. 6th World Congress for Neurorehabilitation. Vienna, Mar.
- 13) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kamuda Y. Combination treatment of low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis. International Stroke Conference 2009. San Antonio, Feb.
- 14) 山内秀樹, 安保雅博. 高齢期の非荷重による骨格筋 Akt 活性の低下と抵抗運動の介入効果. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn

J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S182]

- 15) 武原 格, 安保雅博, 渡邊 修, 一杉正仁 (獨協医科大学), 林泰史 (東京都リハビリテーション病院). アンケートによる脳血管障害患者の交通社会復帰の実態調査. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S187]
- 16) 鈴木 禎, 巷野昌子, 安保雅博. 当院におけるリハビリテーション科一般病床の現状. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S206]
- 17) 殷 祥洙, 田中 平, 安保雅博. 床反力スペクトル解析の妥当性の検討 - 脳卒中片麻痺患者の歩行について -. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S226]
- 18) 榎岡 剛, 宮村紘平, 百崎 良, 高橋珠緒, 小林一成, 角田 亘, 安保雅博. 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 -. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S228]
- 19) 高橋珠緒, 宮村紘平, 榎岡 剛, 百崎 良, 小林一成, 安保雅博. 大脳深部白質病変重症度と退院時FIMとの関連性に関する検討. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S251]
- 20) 船越政範, 鈴木 尚¹⁾, 川田英樹¹⁾ (とちぎリハビリテーションセンター), 安保雅博. 栃木県における重度障害者用意意思伝達装置の交付状況. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 (Suppl.) : S281]

IV. 著 書

- 1) 安保雅博監修, 橋本圭司, 上久保毅編著. 脳解剖から学べる高次脳機能障害リハビリテーション入門. 東京: 診断と治療社, 2009.
- 2) 後藤杏里, 安保雅博. 第2章: 老年症候群 13. 廃用症候群. 大内尉義, 秋山弘子編集代表, 折茂肇編集顧問. 新老年学. 第3版. 東京: 東京大学出版会, 2010. p.659-66.
- 3) 安保雅博. 15. 神経・筋疾患 脳血管障害による運動麻痺のリハビリテーション. 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. 2010年度版. 東京: 医学書院, 2010. p.773-4.
- 4) 安保雅博, 橋本圭司編著. 知ってるつもりのリハビリテーションの常識非常識. 東京: 三輪書店, 2009.

救 急 医 学 講 座

教 授: 小川 武希	救急診療, 脳代謝・頭部外傷
教 授: 小山 勉	救急診療, 外傷・脊椎
准教授: 大槻 穰治	救急診療, 外傷外科, スポーツ救急
講 師: 武田 聡	救急診療, 循環器疾患
講 師: 大谷 圭	救急診療, 消化器疾患
講 師: 行木 太郎	救急診療, 外傷外科
講 師: 奥野 憲司	救急診療, 脳代謝・頭部外傷

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21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4名、助教9名、非常勤3名、訪問研究員1名、計20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3次救急を担っている。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。

4. 国内・外からの学外学生に対する見学実習を

積極的に受け入れている。

〈初期研修医教育〉

本学の初期研修医は、以前よりスーパーローテート方式を採用していたため、平成16年度からの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、4病院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。

厚労科研究費研究事業である「脳血管障害の診断解析治療統合システムの開発」分担研究者を担当。班会議への出席や学内外での発表に参加している。

自動車技術会会員として、より安全な自動車技術開発について交通事故症例を元に検討する、インパクトバイオメカニクス専門委員会に出席している。

〈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時間稼働する病院機能の基本的機能と考え、各医療機関との地域連携を図っている。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。

8月より開始した「救急の東京ルール」に参加している。

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) Taya K, Marmarou CR, Okuno K, Prieto R, Marmarou A. Effect of secondary insults upon aquaporin-4 water channels following experimental cortical contusion in rats. *J Neurotrauma* 2010; 27(1): 229-39.
- 2) 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法教育. *蘇生* 2010; 29(1): 33-7.
- 3) 徳富孝志(久留米大学), 宮城知也, 小川武希, 小野純一, 坂本哲也, 川又達朗, 重森 稔. 【頭部外傷データバンクプロジェクト2004】早期呼吸循環異常と頭蓋内診断プロジェクト1998との比較. *神経外傷* 2009; 31 (Suppl.): 85-90.
- 4) 卯津羅雅彦(順天堂大学), 奥野憲司, 小川武希. 【頭部外傷データバンクプロジェクト2004】転帰からみた重症頭部外傷の現状頭部外傷データバンクから. *神経外傷* 2009; 31 (Suppl.): 107-12.

5) 小野純一 (千葉県循環器病センター), 坂本哲也, 川又達朗, 徳富孝志, 小川武希, 重森 稔, 山浦 晶, 中村紀夫. 頭部外傷データバンクプロジェクト2004【交通事故で受傷した重症頭部外傷の最近の動向頭部外傷データバンクの検討から. 神経外傷 2009; 31 (Suppl.): 122-30.

II. 総 説

- 1) Takeda S. Regionalized resuscitation care. ReSS 2009 Report 2010; 4: 7-10.
- 2) 小川武希. 【神経救急】脳外傷の現状 頭部外傷データバンクを中心に. Brain Nerve 2010; 62(1): 13-24.
- 3) 武田 聡, 大槻穰治, 奥野憲司, 潮 真也, 平沼浩一, 小川武希. 【ER からのスタート ER はコラボレーションの場】都内大学病院の ER. 救急医療ジャーナル 2010; 18(1): 25-7.

III. 学会発表

- 1) 武田 聡, 池上敬一 (獨協医科大学), 松本尚浩 (筑波大学), 安心院康彦 (帝京大学). Competency-based training の医学教育への導入. 第 41 回日本医学教育学会総会. 大阪, 7 月.
- 2) 武田 聡, 松本尚浩. 慈恵医大における各種コース開催状況と 2010 年に向けた課題. 第 2 回日本医療教授システム総会. 東京, 2 月.
- 3) 明石 卓, 今 明秀¹⁾, 木川 英¹⁾, 軽米寿之¹⁾, 高田忠明¹⁾, 昆 祐理¹⁾, 光銭大祐¹⁾, 吉岡勇氣¹⁾, 河野慶一¹⁾, 千葉 大¹⁾(¹⁾八戸市立市民病院). 天候不良時におけるドクターカー. 第 16 回日本航空医療学会総会. 岐阜, 11 月.
- 4) 明石 卓, 今 明秀¹⁾, 吉岡勇氣¹⁾(¹⁾八戸市立市民病院). 小児における 2 輪車ハンドル外傷の 2 例. 第 23 回日本外傷学会総会・学術集会. 大阪, 5 月.
- 5) Ogawa T. Brain trauma data-bank system in Japan. 2nd International Congress of Asia Oceania Neurotrauma Society. Tokyo, Mar.
- 6) 奥野憲司, 小川武希. 頭部外傷データバンクにおける非交通事故例における飲酒の有無の影響 (プロジェクト 1998 と 2004 の比較). 第 33 回日本脳神経外傷学会. 東京, 3 月.
- 7) 権田浩也, 大槻穰治, 明石 卓, 金 紀鍾, 大瀧佑平, 潮 真也, 奥野憲司, 大谷 圭, 武田 聡, 平沼浩一, 小川武希. 悪性症候群を呈した水中毒の 1 例. 第 62 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 2 月.
- 8) Takeda S, Maki N¹⁾ Kaji M¹⁾(¹⁾Japan Airlines), Ota S, Tanigawa S, Ogawa T. Cardiopulmonary arrest cases during commercial air travel. American Heart Association Resuscitation Science Symposium 2009. Florida, Nov.

- 9) 武田 聡, 奥野憲司, 太田修司, 潮 真也, 行木太郎, 平沼浩一, 大槻穰治, 小川武希. 慈恵医大病院内における自動体外式除細動器の使用状況. 日本蘇生学会第 28 回大会. 佐賀, 11 月.
- 10) 行木太郎, 又井一雄, 共田光裕, 大槻穰治, 平沼浩一, 武田 聡, 奥野憲司, 潮 真也, 小川武希. 当院の二次救急に対する取り組み, “その日だけの救急部”. 第 37 回日本救急医学会・学術集会. 盛岡, 10 月.
- 11) 大槻穰治, 潮 真也, 行木太郎, 奥野憲司, 大橋一善, 大谷 圭, 武田 聡, 平沼浩一, 大瀧佑平, 小山勉, 小川武希. 当院 ER 現状と問題点. 第 37 回日本救急医学会・学術集会. 盛岡, 10 月.
- 12) 大谷 圭, 大瀧佑平, 金 紀鍾, 三宅 亮, 大橋一善, 奥野憲司, 武田 聡, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 当院における過去 1 年間の CPA 患者の背景と診断, およびその経過. 第 37 回日本救急医学会・学術集会. 盛岡, 10 月.
- 13) 権田浩也, 武田 聡, 大瀧佑平, 亀岡佳彦, 潮 真也, 奥野憲司, 平沼浩一, 大槻穰治, 小川武希. プライマリケア教育の場としての慈恵医大 ER 型救急部. 第 37 回日本救急医学会・学術集会. 盛岡, 10 月.
- 14) 潮 真也, 武田 聡, 奥野憲司, 平沼浩一, 金 紀鍾, 大瀧佑平, 亀岡佳彦, 権田浩也, 大槻穰治, 小山勉, 小川武希. 経過観察入院患者と転送搬送患者からみた当院の ER 型診療の現状と問題点. 第 37 回日本救急医学会・学術集会. 盛岡, 10 月.
- 15) 大槻穰治, 潮 真也, 小川武希, 佐藤 順 (日本大学), 葛西 猛 (亀田総合病院). 外傷性肝損傷における Resectional debridement. 第 1 回 Acute Care Surgery 研究会. 東京, 10 月.
- 16) Okuno K, Ogawa T, Tokutomi T, Kawamata T, Sakamoto T, Shigemori M. The increased penalties for drinking and driving offences significantly decrease the traffic severe brain injury with drinking: a report from the Japan Neurotrauma Databank. Neurotrauma 2009. Santa Barbara, Sept.
- 17) 武田 聡, 大槻穰治, 潮 真也, 奥野憲治, 平沼浩一, 小川武希. プライマリケア教育の場としての大学病院救急部 (後期研修プログラム). 第 32 回プライマリ・ケア学会学術会議. 京都, 8 月.
- 18) 行木太郎, 又井一雄, 根本昌実, 共田光裕, 大槻穰治, 平沼浩一, 武田 聡, 奥野憲司, 潮 真也, 小川武希. 我々の二次救急医療に対する取り組み—その日だけの救急部—. 第 34 回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6 月.
- 19) 春木孝一郎, 大瀧佑平, 金 紀鍾, 潮 真也, 奥野憲司, 武田 聡, 平沼浩一, 大槻穰治, 小川武希. 腹痛で発症した下脛十二指腸動脈小枝の動脈瘤破裂の 1 例. 第 12 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 大阪, 6 月.

20) 奥野憲司¹⁾, 小川武希¹⁾(¹頭部外傷データバンク検討委員会 (日本神経外傷学会, 日本交通科学協議会). 頭部外傷データバンクにおける飲酒頭部外傷患者の検討 (プロジェクト1998と2004の比較). 第32回日本神経外傷学会. 下関, 4月.

IV. 著 書

1) 武田 聡. 第13章: 胸痛. Votey SR, Davis MA 編, 軍神正隆, 澤智博監訳. 早わかり! 救急科診療マニュアル. 東京: 中山書店, 2010. p.175-206.

V. その他

- 1) 中村 弘, 大賀 優, 平川公義, 山浦 晶, 中村紀夫, 富田博樹, 片山谷一, 小川武希, 有賀 徹. 地域医療における頭部外傷後高次脳機能障害に対する支援システム構築の試み. (助三井住友海上福祉財団委託研究報告書 2009; 1-15.
- 2) 平沼高明, 山口齊昭, 小川武希, 前田 剛, 伊藤文夫, 藤村和夫, 塩崎 勤, 北澤龍也, 徳留省悟. 未破裂脳動脈瘤の存在が確認された患者がコイル閉塞術を受けたところ, 術中にコイルが瘤外に逸脱するなどして脳閉塞が生じ, 死亡した場合において, 担当医師に説明義務違反などがないとした原審の判断に違法があるとされた事例. 賠償科学 2009; 36: 64-82.
- 3) 小川武希, 永田 泉 (長崎大学). 私の手術論 頭部外傷治療の現在とこれから. 脳外速報 2009; 19(6): 612-20.

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	胆膵内視鏡診断・治療, 門脈圧亢進症の診断・治療, 消化器内視鏡
准教授: 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
講 師: 池田 圭一	胆膵内視鏡の診断・治療, 超音波内視鏡, 低侵襲内視鏡手術(NOTES, 全層切除)の開発

教育・研究概要

I. 上部消化管および咽頭悪性疾患に関する研究

1. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究

食道癌, 胃癌を早期に発見し正確な診断をすることは, 適切な治療を選択, 実行する上で重要である。従来の内視鏡診断に加え, 画像強調技術を用いたより精度の高い内視鏡診断を行い, またその意義を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、食道表在癌の検出・深達度診断、早期胃癌の組織型、病巣の進展範囲の診断、Barrett 食道における癌の発生源母地としての特殊円柱上皮の同定・表在性 Barrett 腺癌などに関して検討し、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。また、早期食道癌発見に不可欠とされてきたヨード色素内視鏡検査と NBI 拡大内視鏡検査との高異型度上皮内腫瘍・食道表在癌に対する検出率・診断能のランダム化前向き試験も行っている。

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 Trimodal 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、Trimodal 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、画質が劣るという短所を有する。表在性胃腫瘍診断能に対する極細径内視鏡とハイビジョン内視鏡の前向き比較試験を行い、極細径内視鏡は診断能が劣ることを明らかにした。従って、基幹病院としての当院においては、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 conscious sedation 下で精度の高いスコープを用いて実施している。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应用を検討している。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 (後述)、現在、検討中である。

4) 最近、生体内での生きた細胞のみならず、核の観察までもが可能な超拡大内視鏡システム Endocytoscopy System (ECS) が開発・臨床応用された。将来的には超拡大画像を用いて、生検組織を採取することなく、その場で内視鏡医または病理医が直接的に組織学的な診断が行える可能性があり、より低侵襲の診断ツールとして期待されている。ECS の食道表在癌に対する臨床的有用性を検討することを

目的とした多施設検討に参加している。

5) 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剥離術 (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 カ所ま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) Mesna を用いた chemically assisted ESD

ESD 手技での、菲薄な消化管粘膜下層を高周波ナイフにより切開し病変粘膜を筋層から剥離する行程は手技的難易度が高く、穿孔や出血などの偶発症のリスクを伴う。我々は mesna という物質が結合

組織内のタンパク立体構想を変性させ、粘膜下層切開を容易にする事を発見し報告した。この事実を利用し、胃腫瘍30例を対象としたPhase 1の臨床研究を行った。特記すべき副作用もなく、従来法に比してESDの簡便化、迅速化につながる可能性を見いだした。現在は、従来法との比較検討のためのRCTと、食道・大腸領域への応用を倫理委員会の了解の下で開始している。

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(CE)検査を現在までに約180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(BE)の検査件数も年150件近く施行し、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。またこのCEの大腸用を利用(欧州ではすでに汎用)して、大腸疾患における有用性の検討として、当科を含め計6施設で腸管内の前処置の検討を行っている最中である。将来的には通常内視鏡による病変発見率との比較検討を行う予定である。また現在は腸管蠕動に任せた腸管内の観察および記録を行っているが、マグネットを利用した体外からの自走式内視鏡の開発を目指している。また、スクリーニング大腸内視鏡検査では、NBI併用拡大内視鏡観察および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いる。特にNBI拡大内視鏡観察における有用性について国内外の学会・研究会で報告し、各施設に啓蒙活動を行っている。

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CE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、全国的に内視鏡治療を選択する施設が増えつつある。しかしながら、上部消化管粘膜と異なり、術後出血・穿孔といった偶発症の危険性が高く、現在まで保険収載には至っていないのが現状である。当科では当院における高度先進医療申請に向けて、30mm以上を呈するような粗大病変を中心に前向き検討(20症例)を遂行中である。

4. 内視鏡診断学における基礎的研究

従来まで過形成性ポリープは非腫瘍性病変と規定

され、内視鏡治療の対象にならなかった。しかしながら、病理組織学的に腫瘍径が大きな過形成性ポリープでは腫瘍性変化が伴うことが病理学的検討で報告された。以上から、一見、非腫瘍性病変と考えられる過形成性ポリープにおいて、画像強調観察を用いて、腫瘍性変化と認識されるような所見の拾い上げと、その裏付けとして免疫組織学染色を用いて検討し報告している。

5. 小腸内視鏡による診断・治療

炎症性腸疾患のうち、クローン病は小腸・大腸に慢性の炎症を繰り返す疾患で、特に小腸側の病変では繰り返す病変のために著明な狭窄を来す症例が存在する。従来は外科的治療による対応のみであったが、小腸内視鏡により病変部へ到達し内視鏡的拡張術を行うことで、手術を回避できる症例があり、当院でも積極的に行い、その成果を学会で報告してきた。さらに、最近話題の生物学製剤による治療効果の判定にも小腸内視鏡による観察が行われ、いわゆる mucosal healing についての検討を行い、臨床での治療指針に関与する情報として役立っている。

V. 胆膵内視鏡に関する研究

1. 診断に関する研究

DPC 導入に伴い、胆膵悪性腫瘍の診断にはより合理的な診断体系が求められつつある。胆膵悪性腫瘍の合理的かつ確実な診断体系の確立を目指して、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、ブタ腭を用いて 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。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、創部合併症の軽減などの成果を上げた。また、術前に CT や内視鏡検査を行うことで出血や穿孔の合併症の risk 軽減を図っている。

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トンクリニック、健康医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容のより充実と効率化を図っている。本院では診療内容の多様性と検査数の増大のため、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円滑な通常業務を行い、かつ臨床診療で発生する問題に対して迅速な対応が出来るように対応を行っている。

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。以前よりコンピュータによって virtual endoscopy を可能とした computer based simulator を行ってきたが、残念ながら昨年故障しており早急な対応が望まれる。内視鏡診療技能について東京慈恵会医科大学内視鏡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きたが、2008

年より大腸内視鏡認定試験が導入された。

臨床研究面では、内視鏡科の直接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ており、また米国の Digestive Disease Week (DDW) や欧州の United European Gastroenterology Week (UEGW) への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が、この点については一層の対応が望まれる。

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・治療内容も多岐にわたり、国内外でも有数で国内外からの見学者や共同研究者とのmeetingも多い。また学内的にも検査・治療内容によっては、消化器・肝臓内科や外科と幾つかの共同研究も行われている。これらの情報を臨床面で活用し、臨床研究面で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。本院ではすでにServer化(Olympus Medical Science社Solemio)されているものの、学内オーダーリングとのデータ相互交換は可能であるが、内視鏡診断に不可欠な病理部とのデータ交換ができない状態が続いており、早急な対応が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Aihara H, Saito S, Arakawa H, Imazu H, Omar S, Kaise M, Tajiri H. Comparison of two sodium phosphate tablet-based regimens and a polyethylene glycol regimen for colon cleansing prior to colonoscopy: a randomized prospective pilot study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(9): 1023-30.
- 2) 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 (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 69(6): 1129-34.
- 3) Rey JF, Tanaka S, Lambert R, Tajiri H. Evaluation of the clinical outcomes associated with EXERA II and LUCERA endoscopes. *Dig Endosc* 2009; 21 (Suppl.1): S113-20.
- 4) Imazu H, Sumiyama K, Ikeda K, Uchiyama Y, Aihara H, Kakutani H, Kaise M, Ang TL, Omar S, Tajiri H. A pilot study of EUS-guided hot saline injection for induction of pancreatic tissue necrosis. *Endoscopy* 2009; 41(7): 598-602.
- 5) 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.
- 6) Toyozumi H, Kaise M, Arakawa H, Yonezawa J, Yoshida Y, Kato M, Yoshimura N, Goda K, Tajiri H. Ultrathin endoscopy versus high-resolution endoscopy for diagnosing superficial gastric neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(2): 240-5.
- 7) Kato T, Odagi I, Tajiri H. Comparison of confocal endomicroscopy and immunohistochemical localization of fluorescein in biopsy specimens in patients with large intestinal neoplasms. *Jikeikai Med J* 2009; 56(3): 37-42.
- 8) Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Goda K, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Kawamura M, Tajiri H. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(5): 899-906.
- 9) Ohya T, Ohata K, Sumiyama K, Tsuji Y, Koba I, Matsushashi N, Tajiri H. Balloon overtube-guided colorectal endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol* 2009; 15(48): 6086-90.
- 10) Ohya T, Endo H, Kawagoe K, Ohata K, Asayama M, Hisatomi K, Teratani T, Gunji T, Sato H, Matsushashi N. A prospective randomized trial of lafutidine vs rabeprazole on post-ESD gastric ulcers. *World J Gastroenterol* 2010; 2(1): 36-40.
- 11) Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Yoshida Y, Yoshimura N, Kato M, Sumiyama K, Imazu H, Matsuda K, Kaise M, Kato T, Omar S. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2010; 22(5): 453-60.
- 12) 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* 2010; 69 (3 Pt.2): 726-33.
- 13) 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄, 吉村 昇, 吉田幸永, 石黒晴哉, 荒井良則, 米澤 仁, 炭山和毅, 倉持章, 斎藤彰一, 角谷 宏. 上部消化管内視鏡検査時の

ミダゾラムによる意識下鎮静法の有効性と安全性－フルニトラゼパムとの比較検討－. *Gastroenterol Endosc* 2010 ; 52 (2) : 231-41.

II. 総 説

- 1) 豊泉博史, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【オーダーメイド医療を可能にする胃癌診断】早期胃癌 EMR/ESD 適応早期胃癌の診断 (術前診断). *消内視鏡* 2009 ; 21 (5) : 725-33.
- 2) 今津博雄, 松永和大, 池田圭一, 角谷 宏, 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄. 【胆膵疾患における US/EUS 診断・治療の最前線】胆膵疾患における EUS-FNA 診断 スコープ, 穿刺針の改良も含めて. *胆と膵* 2009 ; 30 (7) : 731-7.
- 3) 松田浩二. 【内視鏡データベース活用の時代】内視鏡データベースの応用と課題 *Endoscopic Electronic Medical Record* を活用した臨床研究とその将来像. *消内視鏡* 2009 ; 21 (7) : 1041-8.
- 4) 田尻久雄, 丹羽寛文. 内視鏡観察法の分類と定義. *Gastroenterol Endosc* 2009 ; 56 (8) : 1677-85.
- 5) 池田圭一, 炭山和毅, 田尻久雄. 【NOTES (経管腔的内視鏡手術) 体表面に創を作らない新しい低侵襲手術】内視鏡的全層切除術 (EFTR) わが国独自の NOTES 発展へ向けた取組み. *医のあゆみ* 2009 ; 230 (12) : 1040-4.
- 6) 炭山和毅, 池田圭一, 田尻久雄. 【NOTES (経管腔的内視鏡手術) 体表面に創を作らない新しい低侵襲手術】機器開発の現況 安全確実な創閉鎖およびアクセスをめざした機器開発. *医のあゆみ* 2009 ; 230 (12) : 1057-61.
- 7) 相原弘之, 田尻久雄. 【消化管癌 Update 研究・診断・治療・予防の進歩】消化管癌診断 消化器癌の内視鏡診断 消化器癌診断における拡大・画像強調内視鏡の今日, そして未来. *医のあゆみ* 2009 ; 230 (10) : 868-72.
- 8) 郷田憲一, 田尻久雄, 池上雅博. 【十二指腸隆起性病変をみたら】十二指腸隆起性病変アトラス 腺癌. *消内視鏡* 2009 ; 21 (10) : 1560-2.
- 9) 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. 消化管画像強調観察 大腸腫瘍性病変における AFI/NBI 観察の有用性. *Annu Rev 消化器* 2010 ; 2010 : 36-42.
- 10) 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄. 【内視鏡時の穿孔と対応】内視鏡挿入時の穿孔と対策 下部消化管 SD junction を中心に. *臨消内科* 2010 ; 25 (2) : 161-8.

III. 学会発表

- 1) 金澤慶典, 今津博雄, 田尻久雄. EUS を用いた胆・膵腫瘍診断において超音波造影剤ソナゾイドは EUS

に新たな診断的情報を付加できるか? 第 77 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月.

- 2) 豊泉博史, 貝瀬 満, 田尻久雄. 内視鏡検診に経鼻内視鏡は有用か? - 胃病変に対する極細径内視鏡とハイビジョン内視鏡の診断能の比較 -. 第 77 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月.
- 3) 猪又寛子, 貝瀬 満, 田尻久雄. 十二指腸カルチノイドの適正な診断および治療法の検討. 第 77 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月.
- 4) 大谷友彦, 大圃 研, 木庭郁郎. 大腸 ESD における大腸内視鏡挿入困難例, 内視鏡操作困難例に対するシングルバルーン内視鏡の有効性. 第 77 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 5 月.
- 5) Kato M, Kaise M, Obata M, Yonezawa J, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Horiuchi H, Kawamura M, Tajiri H. Bacteremia and endotoxemia endoscopic submucosal dissection for gastric neoplaza. *Digestive Disease Week (DDW2009)*. Chicago, May.
- 6) Kato T, Ito K, Saruta M, Arihiro S, Nikami T, Kobayashi G, Hirohama K, Tajiri H. Correlation between symptomatic improve and quality of life (QOL) on gastroesophageal reflux disease (GERD). *Digestive Disease Week (DDW2009)*. Chicago, May.
- 7) 松永和大, 今津博雄, 池田圭一, 内山勇二郎, 倉持章, 月永真太郎, 川原洋輔, 小山誠太, 金澤慶典, 角谷 宏, 加藤智弘, 田尻久雄. 当院における ERCP 関連手技による偶発症と対策. 第 88 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6 月.
- 8) Ikeda K, Sumiyama K, Tajiri H. Use of a new multi-tasking platform for endoscopic full thickness resection (EFTR) in a porcine model. *Digestive Disease Week (DDW2009)*. Chicago, May.
- 9) Sumiyama K, Imazu H, Tajiri H. Enhanced harmonic endoscopy ultrasonography for assessment of pancreaticobiliary malignancies. *Digestive Disease Week (DDW2009)*. Chicago, May.
- 10) Goda K, Yoshimura N, Kaise M, Tajiri H, Ikegami M, Urashima M, Yoshida Y, Yonezawa J, Kato M. Ultra-minute intraepithelial squamous neoplasia in the esophagus: histopathological features and utility of narrow-band imaging endoscopy. *Digestive Disease Week (DDW2009)*. Chicago, May.
- 11) Aihara H, Saito S, Tajiri H, Ikegami M. Numerical analysis of autofluorescence intensity of neoplastic and non-neoplastic colorectal lesions using a novel videoendoscopy system. *Digestive Disease Week (DDW2009)*. Chicago, May.
- 12) 角谷 宏. 胆道診療と医療裁判. 第 45 回日本胆道学会学術集会. 千葉, 9 月.

- 13) 郷田憲一, 田尻久雄, 池上雅博. 表在性 Barret 腺癌の内視鏡像に関する臨床病理学的検討-NBI 拡大内視鏡像を中心に-. 第 51 回日本消化器病学会大会 (JDDW2009). 京都, 10 月.
- 14) 斎藤彰一, 池上雅博, 田尻久雄. 画像強調観察を用いた鋸歯状構造を有する大腸表面型病変の内視鏡的観察の検討. 第 78 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2009). 京都, 10 月.
- 15) 炭山和毅, 池田圭一, 田尻久雄. 超・拡大内視鏡を用いた消化管筋層観察法の開発. 第 78 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2009). 京都, 10 月.
- 16) 池田圭一, 炭山和毅, 田尻久雄. 胃粘膜下腫瘍に対する腹腔鏡補助下内視鏡的全層切除術-本邦独自の NOTES 発展へ向けた取り組み-. 第 78 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2009). 京都, 10 月.
- 17) 加藤正之, 貝瀬 満, 田尻久雄. NBI 併用拡大内視鏡は精度の高い早期胃癌診断法である-白色光内視鏡との前向き比較試験による検討-. 京都, 10 月.
- 18) Sumiyama K, Kawamura M, Imazu H, Tajiri H. The first clinical experience of chemically assisted mechanical endoscopic submucosal dissection (CAM-ESD) by using mesna. GASTRO 2009 UEGW/WCOG. London, Nov.
- 19) Kato M, Kaise M, Obata T, Yonezawa J, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Horiuchi H, Kawamura M, Tajiri H. Bacteremia and endotoxemia after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasia. GASTRO 2009 UEGW/WCOG. London, Nov.
- 20) Imazu H, Uchiyama Y, Ikeda K, Sumiyama K, Ang LT, Tajiri H. The clinical impact of contrast enhanced eus for assessment of pancreaticobiliary malignancies. GASTRO 2009 UEGW/WCOG. London, Nov.

IV. 著 書

- 1) 豊泉博史, 田尻久雄. 第 5 章 Case Study (Q & A, 問題と解説) 3) 胃 3. 拡大内視鏡. 田尻久雄, 小山恒男編. 食道・胃・十二指腸診断: 症例で身につける消化器内視鏡シリーズ. 東京: 羊土社, 2009. p.309-27.
- 2) 炭山和毅, 田尻久雄. 第 3 章 ESD の実際と基本手技~コツとピットフォール 4. スコープの種類・機能・選択. 小野裕之編. 食道・胃 ESD: IT ナイフによる ESD の実際: 症例で身につける消化器内視鏡シリーズ. 東京: 羊土社, 2009. p.67-9.
- 3) Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Kaise M, Omar S, Ang TL, Tajiri H. A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge needles. Gastroenterol Res

Pract 2009; 17: 1-6.

- 4) Matsuda K, Tajiri H. Tissue and Fluid Sampling. In: Classen M, Guido Tytgat GNJ, Lightdale CJ eds. Gastroenterological Endoscopy. 2nd ed. Germany: Thieme publisher, 2010. p.203-10.
- 5) 相原弘之, 田尻久雄. 3 章 画像診断 拡大内視鏡検査. 幕内雅敏, 菅野健太郎, 工藤正俊編. 今日の消化器疾患治療指針. 第 3 版. 東京: 医学書院, 2010. p.114-7.

V. その他

- 1) 廣浜浩司, 加藤智弘, 猿田雅之, 相原弘之, 斎藤彰一, 有廣誠二, 高橋直人, 田尻久雄. カプセル内視鏡が契機となった小腸悪性リンパ腫の 1 例. Prog Dig Endosc 2009; 74(2): 7, 76-7.
- 2) 板垣宗徳, 加藤智弘, 有廣誠二, 田尻久雄. 【消化器診療 示唆に富む症例】小腸病変を伴う潰瘍性大腸炎の 1 症例. 消臨 2009; 12(4): 397-8.

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
講 師：中澤 靖 細菌感染症， HIV 感染症，
感染対策

教育・研究概要

I. 性感染症の疫学研究

平成 15 年度から 20 年度まで，性感染症に関する厚生労働科学研究班を小野寺が主任研究者となって運営した。これは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。平成 21 年度からは，新たに「性感染症に関する予防・治療の体系化に関する研究班」を 3 年計画でスタートさせた。その主な検討項目は従来の研究班から引き継いでいるものであるが，今年度から新たに，梅毒の届け出基準の制定に関する研究，性行動の多様化などの行動学的な背景調査，そして，性感染症病原体の微生物学的な解析の実施などを行っている。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から微減状態が続いている。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 4 年間，岩手県，茨城県，徳島県は 2007 年からの 3 年間において調査協力を依頼した。この結果，3 年間継続して調査した医療機関のみでの分析を今回行ったが従来の全数報告と傾向に大きな差はなかった。7 県合計では，淋菌感染症と性器ヘルペスにおいて発生動向調査では単調に低下していたが，3 年間継続して行った全数調査では，男性の性器ヘルペス感染症を除いては明らかな減少傾向はみられなかった。

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）を継続して行ったが，性器クラミジアの陽性率は，今年度は 3 % 程度で高くはなかった。性行動アンケート調査では，陽性者を受診に結び付けるためには，医療機関側の改善と，陽性者が抱える不安や疑問点の解消が必要であることが分かった。

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依然として課題であることが分かった。若者に関しては検査から受診まで，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. 新型インフルエンザ対策とその効果

2009 年 5～12 月に慈恵医大附属病院で診療した新型インフルエンザ 954 例について検討した。患者の 94% は発症後 2 日以内に治療が開始され，全例が軽快，死亡例はなかった。重症例は 9 歳以下・60 歳以上の患者，基礎疾患を有する患者，発症から診断までの日数が 6 日以上の方が多かった。流行期にこれらの要因を有する患者がインフルエンザ様症状を呈した場合や重症例ではインフルエンザを積極的に疑い，早期の診断治療が必要である。

また，我々が感染対策を指導した 3 つの社会福祉施設において，指導した感染対策により施設内でのインフルエンザの流行を抑制できたかを検証した。職員の家族が，新型インフルエンザを発症した時には 3 日間休業させた。施設内にインフルエンザ発生した場合，濃厚接触者に予防内服が必要かを医師と検討し，家族に同意書を得て予防投与を実施した。その結果，施設内へのインフルエンザの持ち込みは防止でき，施設内で新型インフルエンザを発症する者が出て感染の拡大を抑制することができた。

III. Urosepsis 症例の臨床的特徴と治療成績

神奈川県立汐見台病院内科に入院した Urosepsis 45 例について検討した。高齢者や基礎疾患を有する患者が 8 割以上を占めた。初期治療の有効率は 48.9% で，無効例の多くは不適切な抗菌薬の投与量や投与回数が原因と考えられた。死亡例は 3 例で初期治療無効例であった。Urosepsis の初期治療では十分な用量の抗菌薬を適切な回数で投与することが重要である。

IV. 非 AIDS 患者におけるトキソプラズマ脳炎

トキソプラズマ脳炎は，近年 AIDS 患者に発症する症例が増加しており AIDS 指標疾患の一つに挙げられているが，悪性腫瘍や移植患者，免疫抑制剤投

与下の非 AIDS 患者でも発症する。我々は非 AIDS 患者に発症したトキソプラズマ脳炎の症例（自験例及び文献報告例）を検討した。トキソプラズマ脳炎は稀ではあるが高度の免疫不全患者に発生しうするため、基礎疾患を有し巣症状を伴う多発性頭蓋内病変を認めた場合には HIV 感染症患者でなくても鑑別診断の一つとしてトキソプラズマ脳炎も考慮すべきである。

V. 臨床分離緑膿菌の基礎的検討

282 症例から分離・同定された緑膿菌 384 株を対象とし、カルバペネム系薬 5 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。384 株中、MDRP11 株、さらにその中の 8 株は metallo β -lactamase (MBL) を産生している菌と思われる。臨床分離緑膿菌に対してカルバペネム系抗菌薬 5 薬剤の MIC を測定した結果、DRPM, MEPM, BIPM, IPM, PAPM の順で抗菌力が強く、MIC₅₀ は 2 ~ 16 倍、MIC₉₀ は 2 ~ 4 倍の差が認められた。IPM 耐性緑膿菌 ($\geq 16 \mu\text{g/ml}$) の菌株は、ドレーン、チューブ、カテーテル、胆汁、糞便、喀痰、カテーテル尿などからの分離率が高く、診療科としてはリウマチ内科、心臓外科、腫瘍血液内科、脳外科、消化器内科、循環器内科、血管外科などから多く分離されていた。

VI. 臨床分離ブドウ球菌のバイオフィルム

ブドウ球菌属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表面にバイオフィルム (以下、BF) を形成し持続的感染症を引き起こす。BF 感染症の予防と治療法の確立には臨床分離ブドウ球菌が形成する BF の解析が必要である。実験室内ではポリスチレン表面に液体培地中でブドウ球菌に BF を形成させることが可能である。今までに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、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) の 29.2% (7/24 株)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の 29.2% (7/24 株)、表皮ブドウ球菌の 25.0% (7/28 株) に BF 形成が認められることが確認された。また、ブドウ球菌属の形成する BF は、それぞれ多糖体分解酵素、タンパク質分解酵素、DNA 分解酵素により破壊できるものとできないものがあり、BF は多糖体、タンパク質、細胞外 DNA のいずれかで構成されていることが示唆された。特に、7 株中 4 株の表皮ブドウ球菌の形成する BF は多糖体分解酵素で破壊でき、その構成成分に多糖体が多く含まれていると考えられた。

「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きたが、今年度からは新たに「性感染症に関する予防・治療の体系化に関する研究」班を 3 年計画でスタートさせた。その主な検討項目は、従来の研究班から引き継いでいるものであるが、新たに性行動の多様化などに関する行動学的な背景調査、性感染症の病原体の微生物学的な解析などを行った。本研究班の大きな目的の 1 つである、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については継続して行っており、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、2009 年 5 月頃からわが国においてもパンデミックとなった新型インフルエンザの附属病院入院症例 954 例について臨床的な解析を行い、そのほとんどが発症後 2 日以内に治療が開始されたこと、全員が軽快し死亡例がなかった一方で、とくにインフルエンザ様症状を呈する重症例においてはインフルエンザを積極的に疑い、早期診断・治療を行うことが重要であることを明らかにした。また、附属病院で分離された緑膿菌 384 株を対象としたカルバペネム系 5 薬剤の感受性に関する検討では、DRPM, MEPM などの抗菌力が強いこと分かり、カルバペネム耐性菌も少なからず存在することが明らかになった。臨床分離ブドウ球菌のバイオフィルムに関する基礎的な研究では、臨床分離黄色ブドウ球菌の約 30% に、表皮ブドウ球菌の約 25% にバイオフィルム形成がみられることが明らかになり、その構成成分は多糖体分解酵素、タンパク質分解酵素、細胞外 DNA のいずれかであることが示唆された。その他、Urosepsis 症例の臨床的特徴と治療成績のまとめを行って治療上の問題点を検討し、とくに抗菌薬の適切な投与方法が予後に影響することが明らかになった。また、非エイズ患者におけるトキソプラズマ脳炎について解析を行い、悪性腫瘍や移植患者あるいは免疫抑制剤投与下でも発生しうることを報告した。

研究業績

II. 総説

- 1) 吉川晃司, 小野寺昭一. 【尿を科学する】尿検査各論 感染症検査としての尿検査 尿中細菌抗原, 尿細菌検査. 総合臨 2009; 58(5): 1246-50.

III. 学会発表

- 1) 吉田正樹. 介護, 福祉施設における集団感染対策.

第25回日本環境感染学会総会. 東京, 2月.

- 2) 吉田正樹. 各領域における施設内感染制御の実際－介護・福祉施設の領域－. 第58回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第56回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 3) 吉川晃司, 美島路恵, 菅野みゆき, 奥津利晃, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉田正樹, 小野寺昭一. 当院の新型インフルエンザ診療に関する検討. 第25回日本環境感染学会総会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 吉田正樹. XI. 感染性疾患 B. 細菌感染症 188. 敗血症. 井上修二, 上原誉志夫, 金澤真雄, 川口 実, 代田常道編. コンパクト内科学. 京都: 金芳堂, 2009. p.413-5.

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: 五百蔵一男 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、顎関節症の診療ガイドライン作成を目標として、GRADEシステムを用いて顎関節症初期診療ガイドライン作成と顎関節症の消炎鎮痛薬診療ガイドライン作成を行っている。

1. 東京都内一般歯科診療所における顎関節症患者と就業内容との関連のアンケート調査

【目的】 今回、我々は一般歯科患者を対象に就業内容と顎関節症との関連性を調査した。【方法】 顎関節症スクリーニング4項目 (J. Jpn. Soc. T.M.J. 19(2), 2007) と就業内容に関する8項目 (パソコン時間, 通勤時間, 睡眠時間, 会議時間家事時間, 重量物運搬時間, 帰宅～就寝時間) の質問を施行した。今回の調査の対象は都内一般歯科医院13施設の受診者253人であった。対象は就労者に限らず、無職, 専業主婦, 自営業, 学生を含むが、職業情報は得ずに関連性を解析した。解析にはMann-Whitney検定と顎関節症と非顎関節症を従属変数とする2項ロジスティック回帰分析を用いた (SPSS ver14)。【結果】 分析対象者は計244名 (男性120名, 女性124名) で性差は無かった。顎関節症スクリーニングで顎関節症と診断されたのは計35名 (14.3%) で非顎関節症と診断されたのは計209名であった。顎関節症群と非顎関節症群で就業内容に有意差は見られなかった。通勤時間0を未就業者と仮定して未就業者と就業者の就業内容を比較すると、パソコン時間, 就寝までの時間, 会議時間は有意に就業者が低く、年齢は未就業者が有意に高値を示した。2項ロジスティック回帰分析結果は、年代を除いた女性のみを対象ではパソコン時間がオッズ比1.84で有意であった。【結論】 女性ではパソコン時間が長くなるほど顎関節症であるリスクが高いと考えられた。

2. 高齢者顎関節症患者の治療後の症状改善の検討－若年者、中年者（39歳以下）との症型別比較－

若年者などと同様な治療法で加療した高齢者の顎関節症の症状が、どの程度改善したのかを検討することを目的に、当科を受診した65歳以上の顎関節症患者（以下、高齢者群とする）77例について検討した。対照群には、同時期に当科を受診し、同様な治療を行った39歳以下の顎関節症患者（以下、若年・中年者群とする）82例を用いた。

症状が改善したものは、高齢者群では53例(68.8%)であり、1か月以内に症状が改善したものは、症状改善例の60.4%であった。なお若年・中年者群では59例(72.0%)であり、1か月以内に症状が改善したものは、症状改善例の67.8%であり、高齢者群と同様な傾向であった。症型分類別では、高齢者群はI型のものが92.9%で最も症状改善率がよく、以下、III a型(80.0%)、II型(72.2%)の順であり、III b型が最も低く45.0%であった。若年・中年者群は、I型のものが100%で最も症状改善率がよく、以下、II型(77.1%)、III a型(76.9%)の順であり、III b型が最も低く43.6%であった。両群間で症型別に症状改善率を比較すると、I型、II型、III a型、III b型すべてにおいて有意差を認めなかった。以上の結果より、高齢者でも若年・中年者などと同様な方法で症状の改善が得られることを示唆していると考えられた。

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

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. 顎関節症患者の通院回数への影響因子の推定

【目的】顎関節症患者が自己管理に移行するまでの通院回数に影響する因子は明確ではない。今回、平成18年1月から12月までに多施設共同研究として行われた「顎関節症患者に対する多元的評価および多元的治療の効果に関する多施設共同研究」のデータベースを用い、通院回数に影響を及ぼす因子を明らかにする。【対象・方法】上記期間中に慈恵医大歯科を受診した顎関節症患者で文書により、月1回の通院とアンケート記入に同意を得た110名中、終診(自己管理)となり、顎関節症1型～4型の95名を対象とした。統計にはAMOS ver5.0(SPSS, 東京)による多重回帰モデルを用いた。従属変数には通院回数を、観測変数には日常生活障害度(開口制限, 日常生活制限, 睡眠制限), HADS不安点数・抑うつ点数, SEPQ神経症点数・外向性点数, 疼痛持続期間を用いた。【結果】平均年齢は38±14.5歳, 平均通院回数は3±1.3回であった。直接効果では神経症性格(陰性), 外向性性格, 疼痛期間が有意な統計量として選択された。【結論】顎関節症患者の治療回数を増加する因子として患者の疼痛持続期間および外向性性格がみられ、神経症性格は負に働くことが示された。

II. 睡眠時無呼吸症候群に関する臨床的、基礎的研究

睡眠時無呼吸低呼吸症候群について臨床、基礎両面による研究を施行している。臨床研究としては睡眠時無呼吸症候群患者の顔貌形態を解析し、形態的病因の解明と重症度の評価を行っている。基礎的研究としては動物実験により肥満、加齢が睡眠時無呼吸の病態と関連する舌筋の機能、形態に及ぼす影響を解明している。

1. ES angleによる閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群の重症度評価に関する交差妥当性の検証

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)の重症度を推定する方法として日暮らはES angleを紹介し、ES angleが127度を超えた場合、OSAHSの重症度を示す無呼吸低呼吸指数AHIが20以上である感度は0.66、特異度は0.80であることを報告した(2006年日本睡眠学会)。今回、我々は対象を変えても同様の結果が得られるか、ES angleの交差妥当性を検証したので概要を報告した。対象には日暮らの報告における正常症例(AHI<5)26名の

対照と、2003年から2009年に当科を受診した OSAHS 症例 (AHI \geq 5) 51名を用いた。対象は側面頭部 X 線規格写真撮影と終夜ポリグラフィ検査を施行し、ES angle を日暮らの方法に準じて測定し、SAS の重症度スクリーニングに対する ES angle の妥当性の検証を行った。ES angle の中央値は対照群 121.5° (四分位偏差 113.3 ; 125.0)、OSAHS 群は 129.0° (四分位偏差 119.0 ; 135.0) で有意差を認めた ($p < 0.001$)。ES angle の基準関連妥当性は AHI と 0.522 であった。AHI20 以上の診断精度は ES angle \geq 127 度で感度 0.63、特異度 0.69 となった。以上より、ES angle は AHI と有意に相関し、交差妥当性が検証された。

2. 肥満ラットにおける舌筋脂肪変化の研究

【目的】 閉塞性睡眠時無呼吸症との関連が指摘される肥満が舌筋の形態、機能に及ぼす影響を研究するため、高脂肪食を摂取させたラットにおいて舌筋と咬筋の脂肪変化と muscle Fiber type の構成を解析した。【方法】 12 匹の 8 週齢、雄 Wistar ラットを 2 群に分けた。肥満群は高脂肪食を正常群は普通食をそれぞれ 10 週間摂取させ、オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋、咬筋を採取した。筋組織の脂肪変化を Oil O red 染色により観察した。real-time RT-PCR により myosin heavy chain (MHC IIb, IId, IIa, I) mRNA の定量を行った。【結果】 体重は肥満群 (492.7 \pm 35.0g) が正常群 (326.5 \pm 35.1g, $p < 0.05$) と比較し著しく重かった。筋組織内の脂肪沈着面積はオトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋において肥満群 (8.2 \pm 3.7%, 7.4 \pm 2.2%) が正常群 (2.3 \pm 1.4%, 3.0 \pm 1.2%, $p < 0.05$) より著しく高かった。筋線維内脂肪沈着はオトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋に観察されたが咬筋には認められなかった。MHC I mRNA の分布は正常群では 3 つの筋の間で異なっていたが肥満群では違いがなかった。MHC IId mRNA の分布は肥満群では 3 つの筋の間で異なっていたが正常群では違いがなかった。【結論】 高脂肪食摂取によって脂肪沈着がオトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋に特異的に起り、muscle Fiber type の構成に影響を与えた可能性が示唆された。

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* 研究を継続して行っている。

1. 口腔粘膜上皮における T 細胞特異的アダプター蛋白質の発現

多機能性を有する T 細胞特異的アダプター蛋白

質 (TSAd) は、T 細胞のみならず、気道上皮や内皮細胞にも発現することが知られている。本研究において、われわれは、ヒトやマウスの口腔粘膜上皮のみならず、培養ヒト口腔粘膜ケラチノサイトにおいても TSAd 蛋白とその mRNA の発現・局在を確認した。電子顕微鏡的観察により、TSAd $^{-/-}$ マウスの上皮は野生型に比べて基底膜構造や細胞接合部の構造に大きな相違があった。TSAd $^{-/-}$ マウスより得られた培養口腔粘膜ケラチノサイトの細胞移動能は野生型マウスに比べて有為に低かったが、一方、ヒト上皮細胞における TSAd の過剰発現は細胞増殖を促進した。以上より、TSAd は、上皮や基底膜の超微細形態形成や、口腔ケラチノサイトの増殖や細胞移動に重要であると考えられた。

「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。このクリニカルクエストンを下に、医療消費者を対象とした Patient Question の収集も実施され、今後のガイドライン作成に有益な結果をもたらすものと考えられる。

睡眠時無呼吸症候群の重症度をいかに推定するかは臨床において重要なことである。これについては他施設との共同研究で、その感度・特異度は報告していたが、この評価法の交差妥当性が検証されていなかったため、その検証を報告した。これにより、本評価法の外的妥当性が認められたことになる。

睡眠時無呼吸症候群の要因に肥満がある。しかしその肥満がどのように本症発症に影響するかは不明瞭であった。今回の基礎的研究において、舌筋は咀嚼筋と比較し slow type の筋線維割合が高く、特異的に筋線維内に脂肪を蓄積・沈着することが示された。また肥満による舌筋筋線維の肥大も認められた。今後は肥満と加齢が舌筋の機能に及ぼす影響を解析予定である。

口腔粘膜ケラチノサイトに関する生物学的研究

は、2004年よりオスロ大学口腔生物学講座との国際共同研究として継続施行されている。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。近年 TrkA (高親和性 NGF 受容体) との関連が示唆されている T 細胞特異的アダプター蛋白質 (TSA_d) が、ヒトやマウスの口腔ケラチノサイトに局在・発現し、その細胞増殖と細胞移動を促進したとの結果は、口腔粘膜創傷治癒過程の解明に繋がるものと考えられ、さらなる研究の発展が望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 伊介昭弘, 玉井和樹, 杉崎正志. 高齢者顎関節症患者の治療後の症状改善の検討 若年者, 中年者 (39歳以下) との症型別比較. 日顎関節会誌 2009; 21(1): 11-7.
- 2) 木野孔司 (東京医科歯科大), 杉崎正志, 湯浅秀道 (東海市民病院), 覚道健治 (大阪歯科大). 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. 日顎関節会誌 2009; 21(1): 18-23.

III. 学会発表

- 1) Fujise K, Sugisaki M, kino K (Graduate School Tokyo Medical and Dental University), Takano N¹, Kuruma E, Saito T, Hayashi K, Nishiyama A¹ (¹Tokyo Dental Association). Questionnaire survey about relationship between temporomandibular patients and working contents in general dental clinics in Tokyo. The First Asian Academic Congress for Temporomandibular Disorder. Seoul, Sept.
- 2) Saito T, Yamane A¹, Kaneko S¹, Ogawa T¹, Ika-wa T¹, Shinohara A¹, Saito K¹ (¹Tsurumi Univ), Sugisaki M. Study on adipogenic changes of lingual muscles in obese rat. International & American Associations for Dental Research 87th General Session & Exhibition. Miami, Apr.
- 3) 戸田佳苗, 吉田奈穂子, 伊介昭弘, 前田佐知子, 林勝彦, 杉崎正志. 頬粘膜に生じた悪性筋上皮腫の1例. 第54回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会. 札幌, 10月.
- 4) 来間恵里, 杉崎正志, 林勝彦, 齋藤高, 玉井和樹, 藤瀬和隆, 木野孔司 (東京医科歯科大). 顎関節症患者の通院回数への影響因子の推定. 第54回(社)日

本口腔外科学会総会・学術大会. 札幌, 10月.

- 5) 高倉育子, 齋藤高, 入江功, 秋山浩之, 竹市有里, 杉崎正志. ES angle による閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群の重症度評価に関する交差妥当性の検証. 第23回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 東京, 10月.
- 6) 佐藤優, 伊介昭弘, 玉井和樹, 入江功, 高倉育子, 海野博俊, 藤瀬和隆, 杉崎正志. 東京慈恵会医科大学附属第三病院歯科口腔外科における口腔ケアの取り組み. 第23回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 東京, 10月.
- 7) 西山 暁¹), 木野孔司¹), 杉崎正志, 塚越 香¹), 太田武信¹) (¹東京医科歯科大). 就労者における質問票による顎関節症有病率調査. 第22回日本顎関節学会総会・学術大会. 東京, 7月. [日顎関節会誌 2009; 21 (Suppl.): 92]
- 8) 杉崎正志, 木野孔司¹), 高野直久 (東京都歯科医師会), 来間恵里, 齋藤高, 林勝彦, 西山 暁¹) (¹東京医科歯科大). 東京都内一般歯科診療所における顎関節症患者と就業内容との関連のアンケート調査. 第22回日本顎関節学会総会・学術大会. 東京, 7月. [日顎関節会誌 2009; 21 (Suppl.): 93]
- 9) 齋藤元泰, 伊介昭弘, 林勝彦, 来間恵里, 小泉桃子, 海野博俊, 藤瀬和隆, 佐藤優, 杉崎正志. 上唇に発生した神経鞘腫の1例. 第106回成医会第三支部例会. 調布, 12月. [慈恵医大誌 2010; 125(2): 65-6]
- 10) 杉崎正志. (ワークショップ9: ビホスフォネート系薬剤と顎骨壊死) 顎骨壊死の臨床. 第34回日本外科学系連合学会学術集会. 東京, 6月. [日外連会学術抄録 2009; 34(3): 478]
- 11) 高山岳志, 前田佐知子, 伊介昭弘, 戸田佳苗, 林勝彦, 杉崎正志. ニコランジルが原因と考えられた難治性舌潰瘍の1例. 第188回(社)日本口腔外科学会関東地方会. 東京, 12月.
- 12) 竹市有里, 玉井和樹, 高倉育子, 高山岳志, 秋山浩之, 林勝彦, 杉崎正志. 先天性第V因子欠乏症患者の抜歯経験. 第188回(社)日本口腔外科学会関東地方会. 東京, 12月.
- 13) 齋藤元泰, 伊介昭弘, 林勝彦, 前田佐知子, 杉崎正志. 上唇に発生した神経鞘腫の1例. 第188回(社)日本口腔外科学会関東地方会. 東京, 12月.

IV. 著書

- 1) Leeuw R 著, 杉崎正志, 今村佳樹監訳, 井川雅子 (清水病院), 池田英治¹), 井上農夫男 (北大), 大久保昌和 (日大), 覚道健治 (大阪歯科大), 木野孔司¹), 栗田賢一 (愛知学院大), 小林馨 (鶴見大), 正司喜信²), 須田英明¹) (¹東京医科歯科大), 林勝彦, 鱒見進一 (九州歯科大), 松香芳三 (岡山大), 村岡渡 (日野市立病院), 矢谷博文 (阪大), 和気裕之²) (²開業), 和嶋

浩一（慶大）. 口腔顎顔面痛の最新ガイドライン：米国 AAOP 学会による評価、診断、管理の指針. 改訂第 4 版. 東京：クインテッセンス出版, 2009.

2) 杉崎正志. 写真でマスターする切開と縫合の基本テクニック. 東京：ヒョーロン・パブリッシャーズ, 2009.

V. その他

1) 杉崎正志. (シンポジウム 8：一般開業医・患者の視点に立った日本顎関節学会初期治療ガイドライン) 開業医の視点に立った診療ガイドラインとは. 第 21 回日本歯科医学会総会. 歯界展望 2009；特別号（めざせ！健・口・美 未来に向けた歯科医療 第 21 回日本歯科医学会総会）：125.

2) 杉崎正志, 来間恵里, 木野孔司¹⁾, 澁谷智明 (日立横浜病院), 塚原宏泰²⁾, 島田 淳²⁾(²開業), 玉井和樹, 高山岳志, 西山 暁¹⁾(¹東京医科歯科大). (ポスターセッション) 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. 歯界展望 2009；特別号（めざせ！健・口・美 未来に向けた歯科医療 第 21 回日本歯科医学会総会）：323.

3) 杉崎正志. 顎関節症治療と BP 関連顎骨壊死, その新しい風. 江東 7 地区歯科医師会講演会. 東京, 2 月.

4) 杉崎正志. ビスホスホネート薬剤と顎骨壊死－最近の動向, 整形外科と歯科との医療連携－. 栃木県整形外科医会研修会. 小山, 2 月.

輸 血 部

教 授：星 順隆

輸血管理学, 小児輸血医学,
小児血液腫瘍学

教 授：溝呂木ふみ
(第三病院)

輸血管理学, 血液腫瘍内科
学

准教授：田崎 哲典

輸血管理学, 輸血医学

講 師：増岡 秀一
(柏病院)

輸血管理学, 血液腫瘍内科
学

教育・研究概要

I. 輸血部における教育

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×6 回) 初期研修医

輸血部で受け持つ教育は前年度と変わりなく、上記に加え、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するため、厚生労働省に向向している大坪医員の欠員に対して、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）の助力を頂き、教育を実施した。

II. 輸血部における研究

1. 輸血医療の安全管理：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するとともに、副作用の調査精度の向上を目指す院内体制の整備をはかり、その結果を第 57 回日本輸血細胞治療学会総会で 3 題報告した。

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、解析をして輸血関連諸学会で報告した。

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

法等の検討を継続している。

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て田崎准教授が、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した。

5. 新生児、乳児に対する輸血の安全を検討するためにNICUにおける輸血状況の調査を星が代表世話人を務める、小児輸血療法研究会を中心に実施し、問題点を検討し、班研究会で報告するとともに、小児輸血マニュアルの監修をおこなった。

「点検・評価」

田崎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57回輸血細胞治療学会総会では5題、米国血液銀行協会（AABB）2009年次総会で2題を発表することができた。しかし、前年に引き続き大坪寛子助教が厚生労働省に出向し続けて、マンパワー不足は改善しなかった。

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稼働され、われわれも引き続き検討チームに加わりシステムの普及に努めている。

教育に関しては前年度と変わりなく実施できた。

初期研修医教育は、例年通り1グループ14時間を6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、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。田崎は、学会の認定技師試験委員長として認定技師制度を普及することにより、わが国の輸血医療の安全性向上に寄与し、認定輸血看護師によるさらなる安全対策を目指して、制度の設立に奔走している。

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、マンパワー不足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, Ohto H, Sasaki S, Kanno T, Igari T, Hoshi Y. Significance of pre-storage leukoreduction for autologous blood. *Vox Sang* 2009; 96(3) : 226-33.
- 2) Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, Inaba S, Asai T, Hoshi Y, Takamatsu J, Takahashi K, Ohto H, Juji T, Sagawa K. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang* 2009; 97(3) : 240-6.

II. 総説

- 1) 田崎哲典, 星 順隆. 低アルブミン血症とイオン化カルシウム. *医事新報* 2009; 4446 : 79-80.
- 2) 田崎哲典, 星 順隆. 輸血療法の安全性を高めるために－輸血責任医師の役割と輸血安全監視員（仮称）の任命－. 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究（H21－医療－一般－016）平成21年度総合研究報告書 2010; 84-95.
- 3) 星 順隆. 新生児輸血療法の実施状況について. 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究（H21－医療－一般－016）平成21年度総合研究報告書 2010; 38-43.
- 4) 星 順隆. 【輸血をめぐるノウハウ】臍帯血輸血・自己血輸血とは？臨研プラクティス 2009; 6(1) : 78-9.

III. 学会発表

- 1) Tasaki T, Hoshi Y. Pre-storage leukoreduction of autologous blood for patients with rheumatoid arthritis. New Orleans, 2009 AABB Annual Meeting & TXPO. Oct. [Transfusion 2009; 49(Suppl.) : 158A]
- 2) 田崎哲典, 三浦吉範, 山田友紀, 星 順隆. 造影剤の保存自己血への影響. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会. さいたま, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(2) : 295]
- 3) 田崎哲典, 星 順隆. (ワークショップ4)学会認定・自己血輸血看護師制度の必要性. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会. さいたま, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(2) : 212]
- 4) 星 順隆, 山崎恵美, 堀 淑恵, 伊藤幸子, 鶴間久美子, 近藤恵子, 島 誠子, 堀井節子, 石井謙一郎, 長谷川朱香, 永井高史, 田崎哲典. 輸血管理の問題事例の解析. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会. さいたま, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(2) : 248]

- 5) 長谷川朱香, 山崎恵美, 堀 淑恵, 伊藤幸子, 鶴間久美子, 近藤恵子, 島 誠子, 堀井節子, 石井謙一郎, 永井高史, 田崎哲典, 星 順隆. 輸血副作用管理への対応. 第 57 回日本輸血細胞治療学会総会. さいたま, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(2): 247]
- 6) 堀 淑恵, 山崎恵美, 伊藤幸子, 鶴間久美子, 近藤恵子, 島 誠子, 堀井節子, 石井謙一郎, 長谷川朱香, 永井高史, 田崎哲典, 星 順隆. 緊急 O 型輸血が問題になった 2 症例. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会総会. さいたま, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(2): 222]
- 7) 堀越泰雄, 白幡 聡, 長田広司, 小原 明, 渡辺 新, 西川健一, 藤村吉博, 星 順隆. 小児輸血療法－ガイドラインの評価と展望－. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会総会. さいたま, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(2): 178]
- 8) 田崎哲典, 長谷川望, 大坪寛子, 永井 高, 堀 淑恵, 山崎恵美, 星 順隆. 術前自己血貯血の安全性(続報). 第 22 回日本自己血輸血学会学術総会. 福島, 3 月. [自己輸血 2009; 22 (学会総会): s21]
- 9) 田崎哲典. (シンポジウム 4: 安全な輸血と病院輸血担当者の責務) 4. 輸血責任医師の役割. 第 16 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム. 名古屋, 11 月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(4): 471]
- 10) 星 順隆. 小児輸血療法の新たな試み微量検査の課題. 第 16 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム. 名古屋, 11 月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(4): 473]
- 11) 脇本信博, 面川 進, 松崎浩史, 田崎哲典, 安村 敏, 大戸 斉. (ワークショップ 4) 学会認定・自己血輸血看護師制度の行程. 第 57 回日本輸血細胞治療学会総会. さいたま, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(2): 214]
- 12) 田崎哲典. (いわき記念セミナー) 輸血免疫修飾と白血球除去. 第 95 回日本輸血・細胞治療学会東北支部例会. いわき, 9 月. [日輸血細胞治療会誌 2009; 55(5): 653-4]

IV. 著 書

- 1) 田崎哲典. 5. 知っておきたい輸血療法と安全対策 インフォームドコンセント, 輸血副作用とその対策. 大戸 斉, 大久保光夫編. わかりやすい周産期・新生児の輸血治療: 研修医から専門医まで必修の輸血療法と安全対策. 東京: メジカルビュー社, 2009. p.218-24, 31-43.
- 2) 星 順隆. 1. 小児輸血療法の歩み 2) 小児に対するインフォームド・コンセント (アセント), 3) 小児と輸血拒否. 長田広司, 堀越泰雄, 小原 明編, 星 順隆監修. 小児輸血マニュアル. 東京: 克誠堂出版, 2009. p.8-13.
- 3) 星 順隆. 3. 小児に対する輸血手技. 長田広司, 堀越泰雄, 小原 明編, 星 順隆監修. 小児輸血マニュアル. 東京: 克誠堂出版, 2009. p.20-3.
- 4) 星 順隆. 5. 特殊な輸血療法 3) 自己血輸血. 長田広司, 堀越泰雄, 小原 明編, 星 順隆監修. 小児輸血マニュアル. 東京: 克誠堂出版, 2009. p.50-3.
- 5) 星 順隆. 6. 細胞治療 2) 造血細胞移植と輸血. 長田広司, 堀越泰雄, 小原 明編, 星 順隆監修. 小児輸血マニュアル. 東京: 克誠堂出版, 2009. p.58-61.

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 (兼任)	糖尿病の遺伝子治療
教授：井田 博幸 (兼任)	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子解析
准教授：岡本 愛光 (兼任)	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

我々の目的は遺伝病, 癌, 糖尿病などの難治性疾患の治療法開発にあり, 本年度も様々な開発研究を行なった。以下, 各プロジェクトにおける進捗状況を概説する。

I. レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の基礎的

昨年に引き続きライソゾーム蓄積症 (LSD) である, クラッペ病, ムコ多糖症Ⅶ型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, モデルマウスの新生児に静脈注射して効果を調べた。新生児期の遺伝子治療では, 投与したベクターが血液脳関門の未熟性のため容易に脳に到達しやすいこと, ベクターおよび発現酵素に対する免疫寛容のため長期の酵素発現が期待されること, 発症前からの治療になるため病原物質の蓄積予防効果もあると考えられること, などの点において有利といえる。結果としてマウスを追加して検討したところクラッペ病は治療により有意な体重増加, 寿命の延長はみられた。一方ムコ多糖症Ⅶ型では体重増加, 症候発現, 寿命延長において著明な効果が見ら

れ, 30 週齢という長期においても投与したレンチウイルスベクターがマウスの臓器に確認され, 非常に有効な治療手段と考えられた。また昨年度検討したポンペ病での同様の検討は Gene Therapy 誌に発表した。

II. ポンペ病の病態解析・新規治療法開発

ポンペ病では細胞内タンパク分解系の 1 つであるオートファジーの異常が認められ, 酵素補充療法抵抗性に関与することが知られる。我々はその抵抗性改善法開発を目標に患者由来線維芽細胞の解析を行った。変異酵素を発現している患者細胞では, 小胞体ストレスの活性化と共にオートファジーの亢進が認められた。さらに, グルコシダーゼの阻害剤である NB-DNJ を投与することで変異酵素の安定化と共にオートファジーを抑制できることを見出した。

III. LSD 酵素補充療法の免疫学的検討

現在 LSD6 疾患に対して酵素補充療法が行われている。昨年度はファブリー病の酵素補充療法において酵素製剤に対する抗体が発生し治療効果を妨げることを報告した。本年度は免疫寛容導入法を検討した。モデルとしてはやはり LSD の一つであるポンペ病を用いた。モデルマウスに酵素製剤を経口投与すると免疫寛容が導入されることを明らかにした。また抗体発生は T 細胞依存性のため抗 CD3 抗体の投与による免疫寛容導入を試みた。抗 CD3 抗体の投与により免疫寛容が導入され, その効果はその後酵素補充療法を続けていても長期間持続することが判明した。今後, そのメカニズムにつき検討を加える予定である。

IV. LSD の骨髄移植法の検討

LSD では骨髄移植が効果のあることは以前より判明していた。一方, 骨髄移植では必ずしも 100% ドナータイプとはならないことも臨床上経験する。ではどれくらいドナータイプになれば治療効果があるかをファブリー病モデルマウスを用いて検討した。ファブリー病モデルマウスの骨髄細胞と正常マウス

の骨髓細胞を様々な比率で混合し致死量の放射線照射をしたファブリー病モデルマウスに移植したところ心臓では50%、肺では30%のドナー細胞の着着があれば100%ドナータイプの時と同等の効果があることが判明した。以上の結果は骨髓移植の前処置を軽減できるばかりでなく、造血幹細胞を標的としたLSDの遺伝子治療にも有用な情報となると思われる。

V. 難治性消化器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および遺伝子治療への応用

近年、anti-apoptoticな働きを有する(nuclear factor κ B: NF- κ B)という転写因子が種々の悪性腫瘍において活性化され、腫瘍の増殖、浸潤、転移、抗癌剤耐性に関与し、この活性化を抑制することで抗腫瘍効果が得られると報告されている。

我々は、本邦で膀胱・DICの治療薬として広く使われている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が膀胱癌のNF- κ Bを抑制することで抗腫瘍効果および塩酸ゲムシタピンの増強効果を有することを証明してきた。そして、現在切除不能膀胱癌に対するメシル酸ナファモスタット併用塩酸ゲムシタピンの第2相臨床試験を進行中である。

また、膀胱癌の腹膜播種モデルを用いてメシル酸ナファモスタット併用でのパクリタキセルの抗腫瘍効果の増強を確認した。今後は腹膜播種が臨床で多い胃癌においても同様の検討を行っていく予定である。

一方、米国では、新規膀胱癌治療としてアデノウイルスベクターを用いた腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor α : TNF- α)腫瘍内導入による遺伝子治療の第3相臨床試験が行われ、その有効性が報告されている。しかしながら、TNF- α のapoptosis誘導効果は同時に活性化されるNF- κ Bによって制限される。そこで、TNF- α の抗腫瘍効果の増強を期待し、アデノウイルスベクターを用いたTNF- α 腫瘍内導入およびNF- κ B阻害剤であるメシル酸ナファモスタット併用における抗腫瘍効果を検討している。

VI. ビタミンD受容体FokI C/C多型は卵巣癌の予後良好因子である

ビタミンD受容体(VDR)FokI T/Tが進行性非小細胞肺癌の有意な予後不良因子であることがJ Clin Oncolに掲載され、ビタミンD(VD)が急

速に注目されている。日光照射と卵巣癌の発生頻度・予後と相関関係があることも以前より報告されており、VDRを介した卵巣上皮細胞の分化・増殖、癌細胞のアポトーシス・血管新生制御が推測されている。今回われわれは卵巣癌においてVDRのFokI多型と臨床病理病態を検討した。ICを得た卵巣癌101症例(漿液性38例、明細胞35例、類内膜21例、粘液性6例、混合型1例、I期41例、II期6例、III期44例、IV期10例)の血清、腫瘍組織からDNAを抽出後、シーケンシングによりFokI多型を決定し、Kaplan-Meier解析、多変量解析を行った。FokI多型はC/C 35%、C/T 55%、T/T 10%であった。Kaplan-Meier解析により術後30ヶ月においてC/C群は90%、C/T、T/T群では66%生存している結果となり、前者は後者に比較して有意に予後が良好であった(P=0.01)。I期に限定するとFokI多型と全生存期間に有意な差は認められなかったが、II-IV期では術後30ヶ月においてC/C群は84%、C/T、T/T群では50%生存している結果となり、C/C群はC/T、T/T群に比較して有意に予後が良好であった(P=0.025)。年齢、進行期、組織型、残存腫瘍径で多変量解析してもC/C群は有意な予後良好因子であった(Adjusted Hazard Ratio, 0.16; 95% CI 0.05 to 0.61; P=0.006)。以上よりFokI C/C多型が卵巣癌の予後良好因子であることが初めて確認された。C/C多型はVDR活性が高いことより、今後卵巣癌のconsolidation療法としてVDが臨床応用される可能性が示唆された。

VII. 糖尿病の分子介入療法

1. これまでに引き続きマウス膵島細胞、特にインスリンを産生分泌する分化した 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。セロタイプ8型アデノ随伴ウイルス(rAAV vector)により導入・発現させる遺伝子として、従来検討してきた 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などに焦点を当て、 β 細胞保護に役立つ介入遺伝子を計画した。

2. 膵島の保護や傷害のメカニズムを探るため、膵島の発生、分化についての研究を解剖学岡部正隆教授との共同で開始した。マウスを用いて膵島の各構成細胞の相互作用、特に非内分泌細胞である傍膵島シュワン細胞の由来と内分泌細胞との関わりにつき、検討を開始した。

3. インスリンやGLP-1など糖尿病治療薬の新

規デリバリーシステムにつき検討し、欧文誌へ投稿した。特に経肺デリバリーに用いる新規デバイスによる物理化学的、生化学的な薬物の変化、生物学的な影響につき、動物実験を行った。

〔点検・評価〕

それぞれの分野で将来的にヒトへの臨床応用を目指した研究も含まれる。各研究とも、学会発表や論文執筆を通してより深い検討を加えることにより、将来の臨床応用に向けた発展が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tajima Y, Kawashima I, Tsukimura T, Sugawara K, Kuroda M, Suzuki T, Togawa T, Chiba Y, Jigami Y, Ohno K, Fukushige T, Kanekura T, Itoh K, Ohashi T, Sakuraba H. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2009; 85(5): 569-80.
- 2) Sakurai Y, Suzuki R, Yoshida R, Kojima H, Watanabe M, Manome Y, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. Inner ear pathology of alpha-galactosidase A deficient mice, a model of Fabry disease. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37(3): 274-80. Epub 2009 Nov 8.
- 3) Sakamoto N, Isaka T, Ebisawa T, Saito T, Ikeda K, Sasaki T, Tojo K, Tajima N. Persistent pituitary hyperplasia in primary hypothyroidism despite levothyroxine therapy. *Jikeikai Med J* 2009; 56(4): 63-8.

II. 総説

- 1) 小林博司. 【小児疾患診療のための病態生理】先天性代謝異常症 糖原病 肝型糖原病を中心に. *小児内科* 2009; 41 (増刊): 401-6.
- 2) 大橋十也. 【小児疾患診療のための病態生理】先天性代謝異常症 Fabry 病. *小児内科* 2009; 41 (増刊): 449-53.

III. 学会発表

- 1) Kobayashi H, Shimada Y, Ariga M, Sakurai K, Ohashi T, Ida H, Eto Y, Fujigasaki J, Fukuda T. The pathological case study of a man with Mucopolipidosis Type III. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism, San Diego, Aug.
- 2) 小林博司, 嶋田洋太, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. ムコリピドーシスⅢ型病理像におけるオートファジー機能不全との関連性. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 11 月.

- 3) 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, 衛藤義勝, 大橋十也, 井田博幸. Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 112 回日本小児科学会学術集会. 奈良, 4 月.
- 4) Shimada Y, Fukuda T, Ohashi T, Sunahara K, Ohkawa K, Takada K. Purification and identification of SDS-solubilized ubiquitin-conjugates accumulated in brains of Niemann-Pick C disease mouse. 第 32 回日本神経科学大会. 名古屋, 9 月. [*Neurosci Res* 2009; 65 (Suppl. 1): S247]
- 5) Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ohashi T. Characterization of endoplasmic reticulum stress response in Pompe disease. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases. Nagoya, Sept.
- 6) 嶋田洋太, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. 成人型ポンペ病における小胞体ストレスの解析. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 11 月.
- 7) Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Induction mechanism of autophagy in fibroblasts from Pompe disease patients. The 1st Asian Congress for International Metabolic Disease. Fukuoka, Mar.
- 8) 比企能人, 五條 淳, 斎藤隆俊, 佐野浩斎, 佐々木敬, 田嶋尚子. Fournier 壊疽を呈し外科的アプローチメントにて救命しえた 2 型糖尿病の一例. 第 47 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 大宮, 1 月.
- 9) 佐々木敬, 比企能人, 根本昌実, 田嶋尚子. (公募シンポジウム: 膝 β 細胞の分化増殖と臨床展開) 細胞周期調節因子のリセッティングを介した β 細胞増殖促進療法. 第 82 回日本内分泌学会学術総会. 前橋, 4 月. [*日内分泌会誌* 2009; 85(1): 221]
- 10) 大橋十也, 飯塚佐代子, 衛藤義勝, 井田博幸. Pompe 病酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容導入法の開発. 日本人類遺伝学会第 54 回大会. 東京, 9 月.
- 11) Ohashi T, Iizuka S, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ida H. Immune tolerance induction in enzyme replacement therapy for Pompe disease by anti-CD3 antibody and oral enzyme administration. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases. Nagoya, Sept.
- 12) Meng XL, Shen JS, Kawagoe S, Ohashi T, Eto Y. Implications of induced Pluripotent Stem (iPS) cells on mechanistic study for Lysosomal storage diseases. 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 13) 大橋十也. ライソゾーム秒酵素補充療法の効果と限界. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 11 月.
- 14) 大橋十也, 飯塚佐代子, 嶋田洋太, 小林博司, 衛藤

義勝, 井田博幸. Pompe 病の酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容導入. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 11 月.

- 15) Ohashi T, Iizuka S, Eto Y, Ida H. Immune tolerance induction in enzyme replacement therapy for Pompe disease by anti-CD3 antibody and oral enzyme administration. The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, Honolulu, Oct.
- 16) Ohashi T. Impact of antibody formation on enzyme replacement therapy for Lysosomal storage diseases and immune tolerance induction for infused enzyme. The 12th Annual Asia LSD Symposium, Taiwan, Oct.
- 17) Ohashi T. Immune response against therapeutic enzyme. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, Sept.
- 18) 大橋十也. iPS 細胞の可能性について. 第 13 回日本ムコ多糖症研究会. 大阪, 8 月.
- 19) 大橋十也. ライソゾーム病の遺伝子治療と再生医療. 第 112 回日本小児科学会学術集会. 奈良, 4 月.
- 20) Ohashi T. Immunological aspect of enzyme replacement therapy for Lysosomal storage diseases. The 9th International Symposium on Lysosomal Storage Diseases, Frankfurt, Apr.

IV. 著 書

- 1) 佐々木敬. 第 1 部: 分子細胞生物学 5. ゲノム科学. 花岡炳雄, 永倉俊和編. 臨床分子細胞生物学. 東京: メディカルレビュー社, 2009. p.75-87.
- 2) 佐々木敬. III. 症例に見るメトホルミンの効果的な使い方 他の糖尿病薬と併用した方がよい場合 チアゾリジン誘導体. 河盛隆造編. 見直されたビグアナイド: メトホルミン. 改訂版. 大阪: フジメディカル出版, 2009. p.160-4.
- 3) 大橋十也. N. ライソゾーム病 2 症例 40: 原因不明の発熱, 足趾の疼痛, 低汗症を主訴に来院した 12 歳男児. 日本先天代謝異常症学会編. 遠藤文夫, 山口清次, 高柳正樹, 深尾敏幸編集委員. 症例から学ぶ先天代謝異常症: 日常診療からのアプローチ. 東京: 診断と治療社, 2009. p.175-7.
- 4) 大橋十也. 第 1 章: 小児科研修医へのアドバイス E. 小児科医と社会 (地域) との結びつき 2. 小児の先進医療. 永井良三シリーズ総監修, 五十嵐隆責任編集, 金子一成, 田原卓浩, 渡辺 博編. 小児科研修ノート. 東京: 診断と治療社, 2009. p.78-82.
- 5) 大橋十也. 体細胞遺伝検査 その他の遺伝病的検査 ファブリ病. 高久史磨監修. 黒川 清, 春日雅人, 北村聖編. 臨床検査データブック 2009-2010. 東京: 医学書院, 2009. p.633.

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. 進行膀胱癌に対する WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンの併用効果のメカニズム

WT1 (Wilms' tumor gene) は膀胱癌を含む広範な悪性腫瘍に発現し, WT1 ペプチドワクチン (WT1 PV) は白血病, 悪性脳腫瘍などに有効例が認められている. 我々は進行膀胱癌を対象として WT1 PV と塩酸ゲムシタピン (GEM) の併用療法の臨床試験を行い, GEM 単独療法に比し良好な治療成績と複数の著効例を得た. この WT1 PV と GEM 治療でみられる相乗効果のメカニズムについて検討した. ヒト膀胱癌細胞 MIAPaCa-2 を GEM (30-100ng/ml) で処理すると NF- κ B のシグナル伝達を介して WT1 mRNA・蛋白の発現が有意に増加した. MIA PaCa-2 移植 SCID マウスに臨床使用量の GEM を投与しても腫瘍組織の WT1 mRNA 発現が増加した. WT1 蛋白は転写因子として核内に局在するが, GEM 処理により細胞質へ移行しプロテアソームによる抗原ペプチド産生が促進されることが示唆された. 実際, GEM 処理膀胱癌細胞の MHC class I 結合ペプチドを酸抽出により回収し質量解析を行うと HLA-A*2402 拘束性の WT1 抗原ペプチドの提示量が増加していた. WT1 特異的 T 細胞受容体遺伝子導入リンパ球は GEM 処理 MIAPaCa-2 細胞をより強く傷害した. 以上より, GEM はヒト膀胱癌細胞の WT1 発現を増強させ, この GEM 処理膀胱癌細胞を WT1 特異的 CTL が効率的に認識し傷害することが相乗効果を生む機序と考えられた.

2. 悪性神経膠腫に対する免疫療法臨床研究

悪性神経膠腫症例に対して腫瘍細胞/樹状細胞の融合細胞を用いた免疫療法の臨床研究を継続した. 融合細胞は GMP 対応細胞治療用細胞生産室において GMP 作業に準拠して生産している. 化学療法剤テモゾロミドとの併用で長期生存を得ており臨床研究の完遂に向け継続している.

II. 機能的ペプチド配列から構成される蛋白質を用いた腫瘍免疫療法の開発

従来のがん治療に加えて、新たなペプチドワクチンを用いた腫瘍免疫療法が注目されている。しかし、これらはいずれも腫瘍抗原エピトープに相当する短鎖ペプチドを用いており、十分な免疫活性化に至らないのが現状である。そこで我々は腫瘍抗原エピトープを多数含有し蛋白質それ自身が免疫誘導能を有する人工蛋白質を作成することに取り組んでいる。本年度は、腫瘍抗原 WT1 エピトープ配列、 α ヘリックス蛋白質安定化配列を無作為に多数繰り返した人工蛋白質を作製した。このような人工蛋白質はその配列に依存してナノ～サブミクロンオーダーの大きさを持つ分子を形成するので、抗原提示細胞に効率よく認識、処理され、強い免疫原性を発揮する事が期待される。今後、人工蛋白質ライブラリーの中から強い免疫誘導能を持つ人工蛋白質を探索し、その物理化学的性質と免疫誘導能の関連性を調べ、より高い細胞性免疫を誘導する人工蛋白質のデザイン指針を導き出し、新しい腫瘍免疫療法の開発を目指していく。

III. 接着により誘導される巨核球系分化の分子メカニズム

巨核球は巨核球/赤芽球共通前駆細胞から分岐するが、そのメカニズムには不明な点が多い。我々はAML (M7) 患者より樹立した白血病細胞を利用して、接着と巨核球分化機構の解明を試みた。転写因子 FLI-1 を RNAi 法でノックダウンすると PF4・FLI-1 の転写、細胞表面 CD61 分子、接着性が低下し FLI-1 が巨核球系分化を担っていることが確認された。接着刺激からの分化には FLI-1 遺伝子上流 -835～-36 塩基部位の転写活性が関与し、特に GATA と ets 結合部位が必須であることが分かった。また、FLI-1 タンパク自身が FLI-1 遺伝子プロモーターに結合し転写を活性化していることを示した。このように接着刺激は転写因子 FLI-1 のポジティブフィードバックを介して巨核球への分化を促進する。

IV. プロテオミクス解析に基づく新規泌尿器科癌マーカーの探索

癌プロテオミクス解析の結果から得られた複数のマーカー候補タンパク質について前立腺癌組織や尿路上皮癌組織での免疫組織学的発現解析を行い、マーカーとしての臨床的有用性の評価を行っている。今年度はより効率的な方法として、前立腺癌パラ

フィン包埋組織から前立腺癌部と非癌部の一部をそれぞれ採取し、新たに配列し直した Tissue Microarray (TMA) を作製し検討した。この結果、前立腺癌組織で MCM5 (Minichromosome Maintenance 5) および、GANAB (Glucosidase, alpha; neutral AB) の発現が増加していることが確認できた。現在、これらタンパク質の機能解析を行っている。(本研究は、本学泌尿器科、病理学講座との共同研究である。)

「点検・評価」

1. 研究について

基礎研究としては癌治療を最終目的とする各自の研究課題をそれぞれ進展させることができた。腫瘍免疫は研究所改組以来の課題であり、2つの臨床研究に結びついている。このうち、悪性神経膠腫に対する免疫療法は長期間に及ぶ臨床研究であり予定通りの完遂に向け継続できている。膀胱がんに対する WT-1 ペプチドワクチンは塩酸ゲムシタピンとの併用で予想以上の治療効果をあげ、全国的に腫瘍免疫が見直される契機となった。平行して、治療効果の裏づけとなる基礎研究も進めている。これまでの研究で化学療法と腫瘍免疫療法の併用が相乗効果を発揮できることを明らかにしており、臨床を意識した研究となっている。

2. 管理運営について

研究所としてハイテクリサーチやバイオベンチャーといった大型研究費で設置された研究機器を学内研究者に解放している。当部門でもフローサイトメトリーを始めとする機器の管理を担当している。今年度は循環腫瘍細胞測定装置セルサーチも設置され、これらの稼働管理を通じて大学全体の研究活動に貢献している。

昨年度課題とした学術的コミュニケーションの推進について今年度は個々の実情に対応するとともに研究所セミナーを担当した。研究所としての夏季・冬季研究発表も定着しており、今後もこのような機会を活用し臨床との連携を意識していく。

3. 教育について

学部教育としては各教員がそれぞれ授業・研究所配属・医学英語・チューターなどを担当した。大学院教育として研究の計画・実施・論文報告を指導し医学研究者の育成に努めた。

研究業績

I. 原著論文

1) Yamada H, Penney KL, Takahashi H, Katoh T, Ya-

mano Y, Yamakado M, Kimura T, Kuruma H, Kamata Y, Egawa S, Freedman ML. Replication of prostate cancer risk loci in a Japanese case-control association study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19): 1330-6.

2) Funamizu N, Okamoto A, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, Gocho T, Yanaga K, Manome Y. Is the resistance of gemcitabine for pancreatic cancer settled only by overexpression of deoxycytidine kinase? *Oncol Rep* 2010; 23(2): 471-5.

III. 学会発表

1) 高原映崇, 永崎栄次郎, 小井戸薫雄, 佐川由紀子, 伊藤正紀, 越智俊元, 藤原 弘, 安川正貴, 田尻久雄, 本間 定. 膵癌に対する WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピン併用療法の相乗効果のメカニズム. 第 22 回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 大阪, 11 月.

2) Saeki C, Nakano M, Oikawa T, Takahashi H, Homma S, Zeniya M. Accumulation of functional regulatory T cells in actively inflamed liver in mouse dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. The 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. Boston, Oct.

3) 小井戸薫雄, 本間 定, 込田英夫, 高原映崇, 小田原俊一, 内山 幹, 佐藤憲一, 大草敏史, 田尻久雄. 進行肝細胞癌における樹状細胞ワクチンの免疫回避機構の解明. 第 51 回日本消化器病学会大会. 京都, 10 月.

4) 込田英夫, Zhao X, 小井戸薫雄, 本間 定, 大草敏史, Katakam AK, Kumar P, Kawabe M. On/off システムによる IL-12 遺伝子治療により安全で効率的な抗腫瘍効果の誘導. 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.

5) 小井戸薫雄, 本間 定, 原 栄一, 込田英夫, 佐川由紀子, 高原映崇, 永崎栄二郎, 伊藤正紀, 大草敏史, 田尻久雄. 肝細胞癌産生物質はヒト樹状細胞と癌細胞との融合細胞を未成熟化し抑制性 T 細胞を誘導する. 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.

6) 永崎栄次郎, 小井戸薫雄, 田尻久雄, 相羽恵介, 本間 定. 樹状細胞と 5-FU の併用療法は TNF- α を介した抗腫瘍効果. 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.

7) 高原映崇, 永崎栄二郎, 小井戸薫雄, 佐川由紀子, 伊藤正紀, 田尻久雄, 本間 定. 膵癌に対する WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピン併用療法の相乗効果のメカニズム. 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.

8) 込田英夫, 小井戸薫雄, 本間 定, Zhao X, Katakam AK, Kumar P, Kawabe M, Okada H, 大草敏史, 田尻久雄, Brauhler MJ, Storkus WJ. Condi-

tional IL-12 gene therapy promotes safe and effective anti-tumor immunity. 第 51 回日本消化器病学会大会. 京都, 10 月.

9) 西田純幸, 武田 裕, 岡 芳弘, 小井戸薫雄, 込田英夫, 伊藤壽記, 本間 定, 大草敏史, 土岐祐一郎, 森 正樹, 川瀬一郎, 田尻久雄, 杉山治夫. 進行膵臓癌に対するゲムシタピン併用 WT1 ペプチドワクチン療法. 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.

10) 西田純幸, 武田 裕, 岡 芳弘, 小井戸薫雄, 本間 定, 込田英夫, 伊藤壽記, 北川 透, 坪井昭博, 尾路祐介, 保仙直毅, 白方俊章, 中野晶子, 川瀬一郎, 大草敏史, 田尻久雄, 杉山治夫. WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンを併用した進行膵臓癌に対する新たな治療戦略. 第 13 回日本がん免疫学会総会. 北九州, 6 月.

11) 込田英夫, 本間 定, 小井戸薫雄, 大草敏史, Alber SM, Amoscato AA, 田尻久雄, Storkus JW. 肝血管肉腫に対する抗腫瘍免疫の誘導. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 6 月.

12) 佐伯千里, 中野真範, 及川恒一, 高橋宏樹, 本間 定, 銭谷幹夫, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎マウスモデルにおける制御性 T 細胞の動態と病態との関連の解析. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 6 月.

13) 本間 定, 込田英夫, 小井戸薫雄, 大草敏史, 田尻久雄, 小幡 徹. 肝癌細胞に発現するチトクローム P450 分子の抗腫瘍免疫誘導における意義. 第 45 回肝臓学会総会. 神戸, 6 月.

14) 込田英夫, 小井戸薫雄, 本間 定, Alber SM, 大草敏史, Amoscato AA, Storkus JW, 田尻久雄. 肝血管肉腫に対する抗腫瘍免疫の誘導. 第 95 回日本消化器病学会総会. 札幌, 5 月.

15) Koido S, Homma S, Hara E, Komita H, Mitsunaga M, Namiki Y, Takahara A, Nagasaki E, Odahara S, Uchiyama K, Ito M, Sagawa Y, Gong J, Ohkusa T, Tajiri H. Fusions of human dendritic cells and hepatocellular carcinoma cells induce cytotoxic and regulatory T cells in vitro. Keystone Symposia, Dendritic Cells (22) 2009. Banff, Mar.

16) Koido S, Hara E, Homma S, Komita H, Takahara A, Odahara S, Mitsunaga M, Uchiyama K, Ohkusa T, Tajiri H. Fusions of human dendritic cells and pancreatic carcinoma cells induce antigen-specific antitumor immune responses. Digestive Disease Week 2009. Chicago, May.

17) 小井戸薫雄, 込田英夫, 本間 定, 光永真人, 高原映崇, 小田原俊一, 内山 幹, 河原秀治郎, 遠山洋一, 柳沢 暁, 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大腸癌細胞の融合細胞は効果的な細胞傷害性 T 細胞を誘

- 導する. 第95回日本消化器病学会総会. 札幌, 5月.
- 18) 高原映崇, 本間 定, 田尻久雄. 脾臓癌に対する塩酸ゲムシタピンと WT1 ペプチドワクチン併用療法の有効性に関する基礎的検討. 第95回日本消化器病学会総会. 札幌, 5月.
- 19) 山田順子, 河野 毅, 山田 尚. 転写因子 FLI-1 は接着による巨核球系分化に重要である. 第71回日本血液学会学術総会. 京都, 10月. [臨血 2009; 50(9): 1119]
- 20) Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Mutual-activation of FLI-1 and integrins functions as a key event during megakaryocytic differentiation of megakaryoerythroid JAS-R cells. The 51st ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, Dec.
- 21) Horiguchi-Yamada J, Kawano T, Yamada H. Transcription activation of FLI-1 plays an important role in adherence-induced megakaryocytic differentiation. 第68回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 22) Horiguchi-Yamada J, Kawano T, Yamada H. Transcription factor FLI-1 plays an important role in adherence-induced megakaryocytic differentiation. AACR (American Association for Cancer Research) 100th Annual Meeting 2009. Denver, Apr. [AACR Meet Abst Online 2009; 2009: 4259]

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. 白血病細胞の可塑性

腫瘍細胞は多様な機構を使って治療抵抗性を獲得する。従来、抗腫瘍薬に対する薬剤耐性は腫瘍細胞からの薬剤排出や薬剤代謝の側面から研究されてきた。しかし、腫瘍細胞に内在する可塑性に基づく脱分化等が治療耐性に関与する可能性も考えられる。我々が樹立した巨核芽球性白血病由来の細胞株 JAS-R はこのような可塑性を容易に示す細胞である。これまでの研究で JAS-R は培養条件の変化によって巨核球と赤芽球との間の形質転換を示すことが明らかとなった。さらに、白血病幹細胞形質の獲得も可能なようである。すなわち、低酸素やマトリックスなどの培養条件を骨髄環境下と近似させることによって、JAS-R 細胞を白血病幹細胞、さらに、幹細胞の増殖生存を維持する支持細胞としての間葉系幹細胞へと変化させることができないかを検討している。低酸素下では、JAS-R 細胞はカドヘリンの発現が誘導され、更に、造血の維持に重要な様々な因子の誘導が可能である。この結果、腫瘍細胞は細胞周期の停止などを通して薬剤抵抗性を獲得できるものと考えられる。このような腫瘍生物学的な変化を可能にしている分子生物学的機構についても解析を行っている。

II. 分子薬理学的研究

1. テロメラーゼ阻害薬

染色体末端のテロメアはグアニンに富んだ DNA である。陽イオン性ポルフィリン TMPyP4 はテロメア領域のこのグアニンに結合して安定した DNA 四重鎖構造を作る。我々は白血病細胞を用いて TMPyP4 の抗腫瘍活性を検討し、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、遺伝子発現修飾が抗腫瘍活性に関連することを示してきた。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、ヒストン H2AX および p53 がリン酸化を受けていることが判明した。また、TMPyP4 は膜芽細胞腫の放射線感受性を増強し、

併用により照射線量を減量できる可能性を明らかにした。

2. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

近年、網膜芽細胞腫は検診等の充実により早期発見例が増加し、比較的予後良好な腫瘍となった。しかし、進行がんや視機能の温存、そして二次癌の発生などを考慮すると放射線や化学療法、分子標的治療薬の導入など、更なる研究の進展が望まれている。近年、クロマチンリモデリングによる抗腫瘍効果が注目されている。網膜芽細胞腫は腫瘍抑制遺伝子である p53 に変異が存在しないことから、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用と p53 安定性に関する研究に適している。そこで、我々は網膜芽細胞腫治療時の放射線線量を下げるために HDAC 阻害薬 (HDACI) の併用効果とその機構を検討している。HDACI としてはバルプロン酸と depsipeptide を用いて検討している。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 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ようである。現在、HDACI による p53 のアセチル化とユビキチン化の阻害との関連を検討している。

我々は HDACI は DNA 傷害性の抗腫瘍薬との併用において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 CPT-11 の併用投与を検討すると抗アポトーシス作用を有する BCL2L1 の発現をバルプロン酸が抑制することで相乗効果が得られることが判明した。

3. DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬耐性機構の検討

DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬耐性と DNA トポイソメラーゼ I 変異の関連を大腸がん細胞を用いて検討している。DNA トポイソメラーゼ I 機能をほぼ完全に失っている変異細胞を用いて遺伝学的な変異を探索し、遺伝子機能上の重要なアミノ酸部位の同定を試みている。

III. 分子神経学的研究

1. 脊髄性筋萎縮症に関する研究

脊髄性筋萎縮症 (Spinal muscular atrophy: SMA) は進行性の筋力低下・筋萎縮を呈する常染色体劣性遺伝の疾患である。SMA 患者では責任遺伝子 SMN1 の変異が知られている。SMN1 には相同遺伝子 SMN2 が存在する。通常、この SMN2 の発現量は少なく発病を抑制することができない。この点を

明らかにするために、SMN2 蛋白質の調節機構を検討している。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治療システムの構築を目指している。

2. 認知症の遺伝学的検討

アルツハイマー病は病理組織学的にはある程度明確に規定できる疾患である。しかし、その発症に関する分子病態は不明な点が多い。そこで、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) の遺伝子多型と臨床病型の相関について検討を加えている。

「点検・評価」

1. 点検

1) 研究

がん細胞においては iPS 細胞の作製に重要な 4 つの遺伝子の多くが過剰発現していることが多い。このことは、がん細胞自身に可塑性が内在している可能性を示唆する。我々が樹立した巨核芽球性白血病細胞株 JAS-R は増殖環境に基づく可塑性を研究するのに適した細胞である。この細胞を用いて骨髄類似の培養環境下で、白血病細胞の分化、脱分化そして異分化について研究を進めた。現在でも、白血病は予後不良な疾患であり、我々の研究が白血病の病態解析のみでなく、将来的な治療法の開発へもつながる大きなインパクトを与えることのできる研究である。

抗腫瘍薬の研究ではテロメラーゼ阻害薬、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬そして DNA-トポイソメラーゼ I 阻害薬を中心に研究を進めた。これらの薬剤の抗腫瘍効果の分子機構の解明が研究課題であった。しかし、新たな治療法の開発につながる道筋を十分に示すまでには至っていない。

脊髄性筋萎縮症に関する研究では、SMN2 による蛋白質産生不足の分子機構の解明を進めている。また、アルツハイマー病では遺伝子多型と病型、病態との関連を検討している。これらの研究からは患者の治療・予防に貢献できる新たな知見が得られるものと期待している。

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と考えている。しかし、研究は日々進化しており、新たなサービスの提供が可能かを常に考え、実行する姿勢がなかったとも反省している。遺伝子解析は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。

3) 教育

今年度も、学部・大学院への教育・実習に参加した。学生・院生の側からのニーズと教員側からの学問的興味を合致する工夫を更に進める必要がある。

2. 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。また、研究内容もより臨床医学に根差したものであるかが問われる。その意味では、今まで以上に臨床教室との連携を模索し、社会に貢献する姿勢を打ち出す必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takeuchi T, Hayashi T, Bedell M¹⁾, Zhang K¹⁾ (¹UCSD), Yamada H, Tsuneoka H. A novel haplotype with the R345W mutation in the EFEMP1 gene associated with autosomal dominant drusen in a Japanese family. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(3): 1643-50.
- 2) Son K, Fujioka S, Iida T, Furukawa K, Fujita T, Yamada H, Chiao PJ, Yanaga K. Doxycycline induces apoptosis in PANC-1 pancreatic cancer cells. *Anti-cancer Res* 2009; 29(10): 3995-4003.
- 3) Hama T, Yuza Y, Saito Y, O-uchi J, Kondo S, Okabe M, Yamada H, Kato T, Moriyama H, Kurihara S, Urashima M. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2009; 14(9): 900-8.
- 4) Arakawa Y, Saito S, Yamada H, Aiba K. Simultaneous treatment with camptothecin and valproic acid suppresses induction of Bcl-X(L) and promotes apoptosis of MCF-7 breast cancer cells. *Apoptosis* 2009; 14(9): 1076-85.
- 5) Mikami-Terao Y, Akiyama M, Yuza Y, Yanagisawa T, Yamada O, Kawano T, Agawa M, Ida H, Yamada H. Antitumor activity of TMPyP4 interacting G-quadruplex in retinoblastoma cell lines. *Exp Eye Res* 2009; 89(2): 200-8.

II. 総説

- 1) 鹿島 剛. 【RNA プロセッシング異常 RNA 病を斬る】 RNA 病としての脊髄性筋萎縮症. *細胞工学* 2010; 29(2): 149-53.

III. 学会発表

- 1) Yamada H, Horiguchi-Yamada J, Kawano T. Mutual-activation of FLI-1 and integrins functions as a key event during megakaryocytic differentiation of megakaryo-erythroid JAS-R cells. 51st American Society of Hematology Annual Meeting. New Orleans, Dec. [Blood 2009; 114(22): 3650]
- 2) 山田 修¹⁾, 尾崎幸次¹⁾, 秋山政晴, 王 艶華¹⁾, 川内喜代隆¹⁾, 山田 尚, 泉二登志子¹⁾, 松岡瑠美子¹⁾ (¹東京女子医科大). CML 細胞の薬剤耐性とテロメレース. 第 71 回日本血液学会学術集会. 京都, 10月. [臨血 2009; 50(9): 1219]
- 3) 河野 毅, 阿川美幸, 岩瀬さつき, 山田順子, 山田 尚. 新規巨核芽球性白血病細胞株における分化の解析. 第 71 回日本血液学会学術集会. 京都, 10月. [臨血 2009; 50(9): 1208]
- 4) 秋山政晴, 寺尾陽子, 河野 毅, 山田 修 (東京女子医科大), 山田 尚. Antitumor activity of TMPyP4 interacting G-quadruplex in retinoblastoma cell lines (G-quadruplex 構造を標的とした TMPyP4 の網膜芽細胞腫に対する抗腫瘍効果). 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月. [日癌会総会記 2009; 68: 487]
- 5) 山田順子, 河野 毅, 山田 尚. Transcriptional activation of FLI-1 plays an important role in adherence-induced megakaryocytic differentiation (接着刺激による巨核球分化には転写因子 FLI-1 遺伝子の転写活性化が重要である). 第 68 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月. [日癌会総会記 2009; 68: 270]
- 6) Horiguchi-Yamada J, Kawano T, Yamada H. Transcription factor FLI-1 plays an important role in adherence-induced megakaryocytic differentiation. American Association for Cancer Research 100th Annual Meeting. Denver, Apr. [Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res 2009; 50: 1029]

IV. 著書

- 1) 山田 尚, 山田順子. 第 I 部 分子細胞生物学 4. 細胞内シグナル伝達機構. 花岡炳雄, 永倉俊和編. 臨床分子細胞生物学. 東京: メディカルレビュー社, 2009. p.51-73

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：秋山 暢文	免疫学, 分子生物学
講師：大野 裕治	免疫薬理学
	(兼任)
講師：黒坂大太郎	黒坂大太郎
	(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 は、T 細胞から産生され、かゆみや脱毛を誘発し、アトピー性皮膚炎や気管支炎などのアレルギー疾患に関与するサイトカインである。当研究部では、活性のあるリコンビナント IL-31 (rIL-31) の精製法や IL-31 を定量するための ELISA 法を確立してきた。さらに、IL-31 過剰発現マウスを作製し、IL-31 の機能を解析した。その結果、これまで報告されてきた IL-31 の多面的機能のほかに IgE 産生が増強されることを見出した。IL-31 の多面的機能は rIL-31 を正常マウスに投与することで検討することができた。現在、IL-31 レセプターに対する中和抗体および IL-31 および IL-31 レセプター欠損マウスを作成して IL-31 の多面的機能がどのような機序で誘導されるのか解析を進めている。

II. 自然免疫による獲得免疫の調節

自然免疫において誘導される炎症性メディエーターの 1 つであるプロスタグランジン D₂ (PGD₂) が後天的な抗原特異的獲得免疫応答、特にヘルパー T 細胞のサブセットにどのような影響を及ぼすのか、PGD₂ のレセプターである CRTH2 および DP 欠損マウスを用いて解析した。その結果、CRTH2 からのシグナルは Th1 応答には抑制的に、Th2 応答には促進的に作用することが判明した。これに対して DP からのシグナルは Th1 応答には促進的に Th2 応答には抑制的に作用することが判明した。このことは、炎症初期に病原体を認識して誘導される自然免疫の内因性メディエーターが、巧みに後天的な免疫応答能、特にヘルパー T 細胞のバランスを調節していることを示唆している。

III. スギ花粉症緩和米の有効性の評価

スギ花粉症緩和米のスギ花粉症に対する有効性の評価をスギ花粉症ニホンザルおよび健常ニホンザルおよび野生餌付けニホンザルを対象として行なった。

スギ花粉症緩和米の投与は 12 月 1 日から開始し 3 月下旬まで毎日経口摂取させて免疫学的解析による客観的評価と症状観察によって評価した。

スギ花粉症緩和米の経口摂取によるアナフィラキシー様の症状はいずれの個体においても認められなかった。経口摂取による体重の減少もまったく認められなかった。さらに、健常ニホンザルの個体においてスギ花粉症緩和米の経口摂取により花粉特異的な免疫反応が誘導されることは認められなかった。スギ花粉症ニホンザル 5 頭の中で、4 個体において抗原特異的 T 細胞の増殖反応が経時的に抑制されることが判明した。抗原特異的 IgE 抗体価もスギ花粉症緩和米を摂取する期間に応じて IgE 抗体価は抑制される傾向が認められたが、2 個体において花粉飛散によって抑制が解除されていた。

以上から、スギ花粉症緩和米の経口摂取はスギ花粉症に対して安全でかつ有効な治療法であることが示唆された。今後スギ花粉症緩和米を長期間経口摂取させることによって、スギ花粉症の症状が十分軽減されるか検討する予定である。

IV. 糖鎖修飾に着目した新しい抗癌戦略の構築

癌細胞に代表される非極性細胞において、N 型糖鎖修飾を阻害する事により MHC クラス I 拘束性抗原提示を増強させ、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導する新しい抗癌戦略の構築を進めている。これまでの IL-31 蛋白質の細胞外放出能の解析から、非極性細胞における非調節性蛋白質の放出は N 型糖鎖修飾によって増強することが判明している。さらに、蛋白質が放出されるか否かは糖鎖により制御されることが、細胞内と細胞外の蛋白質の糖鎖構造の質量分析により判明した。すでに高マンノースタイプの糖蛋白質は樹状提示細胞に捕食された時、クロスプレゼンテーションにより優先的にクラス I に提示される事が知られている。そこで、我々の知見に基づいて意図的に未熟な N 型糖蛋白質を作成する事により、当該蛋白質に由来する MHC クラス I 提示能あるいは CTL 誘導能を、*in vitro* あるいは *in vivo* で検証している。

「点検・評価」

分子免疫学研究部は開かれた研究室を目指している。免疫学の基礎研究としては免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてはアレルギー疾患や自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究では搔痒に関与するサイトカイン IL-31

の機能解析および糖鎖修飾による蛋白放出機構に着目した新たな抗癌戦略の構築を進めている。自然免疫が獲得免疫にどのように関与するかも興味ある研究課題である。応用研究においては、学内外の多くの研究者との共同研究により、花粉症、関節リウマチ、SLEや葡萄膜炎などの病態および発症機構の解明などの研究を進展させている。本年も臨床系の大学院生、研究者、さらには学生も数多く当研究部に出入りするようになり、開かれた研究室として機能は十分に果たされたと思う。

しかしながら、当研究室の専任教員は2人と少人数なので研究室配属、選択実習、免疫学実習などの実習教育や講義、さらには大学院生などに対する研究指導や他の施設との共同研究をいかに効率よく集約して進めるかが本年度の大きな課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kohno H, Sakai T, Tsuneoka H, Imanishi K, Saito S. Staphylococcal enterotoxin B is involved in aggravation and recurrence of murine experimental autoimmune uveoretinitis via Vbeta8+CD4+ T cells. *Exp Eye Res* 2009; 89(4) : 486-93.
- 2) Kurosaka D, Noda K, Yoshida K, Furuya K, Ukichi T, Takahashi E, Yanagimachi M, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Elevation of Bombina variegata peptide 8 in mice with collagen-induced arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10 : 45.
- 3) Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Takahashi E, Ukichi T, Noda K, Yanagimachi M, Furuya K, Fukuda K, Yamada A. Correlation between synovial blood flow signals and serum vascular endothelial growth factor levels in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009; 19(2) : 187-91.
- 4) Saeki C, Nakano M, Takahashi H, Saito S, Honma S, Tajiri H, Zeniya M. Accumulation of functional regulatory T cells in actively cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clinical Immunol* 2010; 135(1) : 156-6. Epub 2010 Jan 15.

II. 総説

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈. 【アレルギーの促進要因と抑制要因】IL-31によるIgE産生増強とその機序. *臨免疫・アレルギー科* 2010; 53(1) : 16-20.

III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 飯倉克人, 矢野千鶴子, 小澤仁, 今井透, 遠藤朝彦, 平井博之, 小嶋慈之, 永田欽也. 好塩基球活性化テストを用いたヒノキ花粉アレルギーに対する交差反応性. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会. 秋田, 10月.
- 2) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 矢野千鶴子, 石渡賢治, 渡辺直博, 平井博之, 永田欽也, 中村正孝. Th1およびTh2炎症反応におけるCRT2の役割. 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪, 12月.
- 3) 福田隆浩, 秋山暢丈, 斎藤三郎, 松果体実質細胞腫瘍の腫瘍マーカー. 第126回成医会総会. 東京, 11月.
- 4) 山口真紀, 木村雅子, 竹森重, 大野哲生, 秋山暢丈, 斎藤三郎, 渡辺賢, 湯本正寿, 大塚由美子, 高村毅, 八木直人. 分子動力学シミュレーションとX線回折による心筋症関連トロポニン変異体の構造解析. 第126回成医会総会. 東京, 11月.

分子細胞生物学研究部

教授：馬目 佳信 分子細胞生物学・脳神経科学

教育・研究概要

I. 脳腫瘍のセラグノーシスシステムの開発

脳腫瘍、特にグリオーマは予後不良の疾患で、医学の進歩とともに様々な補助療法が行われているが、いまだに予後の改善は得られていない。この疾患に対し音響エネルギーを用いた治療法の開発を行っている。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。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ってキャビテーション効果で細胞の膜を効果的に穿孔し腫瘍を破壊することが可能である。またマイクロバブルは超音波診断剤としても利用できるため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システムの開発を進めている。本年度、このシステムの試作機を完成させることができた。超音波診断デバイスには日立メディコ社製 EUB6500 を利用し、治療用トランスデューサー 4 は独自に開発し診断用デバイスと組み合わせた。この装置では周波数 500kHz、連続波を $0 - 3 \text{ W/cm}^2$ の超音波強度で照射することが可能である。一方マイクロバブル存在下 210kHz 、 2.61W/cm^2 の超音波強度で時間依存性に脳腫瘍の治療効果が増大することが判明しており、この条件で動物実験で有意に生存が延長することを確認した。

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に3次元培養を開発した。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を把握することができる。これまでに生体適合性が高く組織に吸収されるゼラチン担体を利用した培養を行って脳腫瘍細胞の微細形態変化について観測してきた。形態変化が起きる時、細胞膜からの情報が重要であると考へ $\text{TGF-}\beta$ /SMAD 系、マトリクスメタロプロテナーゼ系等の遺伝子発現に注目した。RT-PCR法でこれらの遺伝子の発現を調べたところ最終的に発現の相違を認めたのは $\text{TGF-}\beta$ 、ALK5、ALK1、Smad 2、Smad 4、MMP-2、p38MAPK の7つであった。このうち ALK5、Smad 2、Smad 4 の3つの遺伝子では発現は大きく異なっており3次元培養

で発現はかなり抑制されていた。これに対して $\text{TGF-}\beta$ 、ALK5、MMP-2、p38MAPK では発現の差は前者ほど著明ではなかった。これらはいずれも3次元培養で発現が低下しており各シグナルの関与する信号がどのような変化を起こすのかについての網羅的解析の必要性が示唆されている。またインスリンや各種成長因子で PI3K の活性化が起こると Akt がリン酸化を受けて NO 産生や細胞の増殖、グリコーゲンの合成や細胞の成長・生き残りなどに影響を及ぼす。RT-PCR 法で Akt の転写自体にはほとんど差を認めなかったようにウエスタンブロットでも3次元培養でタンパク量そのものの変化は認められなかった。しかしリン酸化について調べると3次元培養では Akt のリン酸化が強く確認された。また増殖シグナルでも3次元培養では U118MG など分散して増殖する細胞では PDGFA の発現が A172、KNS42 など集塊形成するものに対して10倍以上発現が高くなっていることが判った。

III. 蛍光ナノ粒子による甲状腺癌抗原の検出

本研究は、東京慈恵医大・外科学講座の武山らが1996年に樹立した、ヒト甲状腺癌に対する特異抗体 (JT95 抗体) に対し、高輝度ナノ粒子 (QD) を組み合わせた検出系を構築することで、癌抗原特異的シグナルの増強、診断への応用に向けた最適条件の確立を目的としている。

これまでの研究で、我々は IgM 抗体である JT95 抗体と QD の直接結合によって、簡便な甲状腺癌抗原の検出法の構築に成功している。しかしながら、現行法では、結合率が10%未満であることから、診断コストが高くなるというデメリットがあった。現在、結合方法の改良を進めている。本年度は、低コスト化を考慮に入れ、抗マウス IgM 抗体、及び半導体ナノ粒子を組み合わせた三段階反応による検出法の構築、並びに感度の増強を試みた。

細胞染色において、QD は現行の有機色素 phycoerythrin (PE) と同様に検出に用いることができた。また、利点として、PE に比べて検出波長の幅が小さいことから、特に二重染色の際に有効であることがわかった。Western blotting 法では、有機色素の diaminobenzidine に比べて、バンドが見えやすくなること、ELISA 様法では、これまでに報告されていた酵素法による検出に比べて、約7倍、感度が増強されることがわかった。今後は、本研究成果をもとに臨床に応用できるよう精度を高めていきたい。

「点検・評価」

脳腫瘍の診断治療について、超音波では病変をリアルタイムに確認することができるため他の診断機器では不可能な、治療を行いながら迅速に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。これは音響診断治療学の中でも1つの領域を形成しつつあり、本学では急性期脳梗塞血栓溶解治療の分野と共に研究が進んでいる分野である。脳腫瘍、特にグリオーマはセラグノーシスの対象として最も実用化が期待できる悪性腫瘍であり今後技術開発をさらに進めていく予定である。またセラグノーシスの音響エネルギー照射実験の条件決めるために研究が進められた脳腫瘍の3次元培養法では脳腫瘍の形態だけではなく遺伝子の発現までこの培養で異なってくるのが分かった。培養方法が確立したため他の組織への応用についても調べていきたい。その他本研究部の研究として、大学院生が行っている脳腫瘍や糖尿病性腎症に対するRhoキナーゼの抑制の効果やスローロリス属の遺伝子解析が進んでいる。特にグリオーマでのRhoキナーゼの抑制ではアイソフォームにより細胞周期への影響が異なることやニトロソウレア系抗がん剤への感受性を変化させるなどの結果が得られており脳腫瘍治療戦略への新たな道筋となることが期待される。またスローロリス属は東南アジアから密輸による乱獲により絶滅も危惧されているがミトコンドリア12S, 16S, COXの領域の配列から種の同定を行っている。5つの種から特異なDNA塩基配列を同定したため来年度、日本の動物園の全個体の調査を行う予定である。

また、甲状腺癌抗原のナノ粒子を用いた検出研究に関しては、癌抗原特異的IgM抗体を直接使用する方法について、適した条件を見出し、論文として発表することにつながった。今後は、IgMを分解して用いた場合や、IgG化を行った場合に、感度や精度が上昇するかなどを検討し、最適な条件を見つけ、臨床応用に繋げたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Funamizu N, Okamoto A, Kamata Y, Misawa T, Uwagata T, Gocho T, Yanaga K, Manome Y. Is the resistance of gemcitabine for pancreatic cancer settled only by overexpression of deoxycytidine kinase? *Oncol Rep* 2010; 23(2): 471-5.
- 2) Manome Y, Mizuno S, Akiyama N, Fujioka K, Saito H, Hataba Y, Kobayashi T, Watanabe M. Three-dimensional cell culture of glioma and morphological comparison of four different human cell lines. *Anti-cancer Res* 2010; 30(2): 383-90.
- 3) Fujioka K, Manabe N, Nomura M, Watanabe M, Takeyama H, Hoshino A, Hanada S, Yamamoto K, Manome Y. Detection of thyroid carcinoma antigen with quantum dots and monoclonal IgM antibody (JT-95) systems. *Journal of Nanomaterials* 2010; 2010: 937684.
- 4) Shiohara A, Hanada S, Prabakar S, Fujioka K, Lim T, Yamamoto K, Northcote P, Tilley R. Chemical reactions on surface molecules attached to silicon quantum dots. *J Am Chem Soc* 2010; 132(1): 248-53.
- 5) Prabakar S, Shiohara A, Hanada S, Fujioka K, Yamamoto K, Tilley R. Size controlled synthesis of germanium nanocrystals with hydride reducing agents and their biological applications. *Chemistry of Materials* 2010; 22(2): 482-6.
- 6) Sudoh K, Hirakuri K, Fujioka K, Manabe N, Yamamoto K. Nanocrystalline diamond particles dispersed by solutions. *Transactions of the Materials Research Society of Japan* 2009; 34(2): 313-6.
- 7) Fujioka K, Futamura Y, Shiohara T, Hoshino A, Kanaya F, Manome Y, Yamamoto K. Amino acid synthesis in a supercritical carbon dioxide - water system. *Int J Mol Sci* 2009; 10(6): 2722-32.
- 8) Fujioka K, Arakawa E, Kita J, Aoyama Y, Okuda T, Manome Y, Yamamoto K. Combination of real-value smell and metaphor expression aids yeast detection. *PLoS One* 2009; 4(11): e7939.

III. 学会発表

- 1) 馬目佳信. (特別企画：基礎技術研究会共催セッション) 脳腫瘍治療における超音波分子生物学的技術. 日本超音波医学会関東甲信越地方第21回学術集会. 11月, 東京.
- 2) Inaba N, Ishizawa S, Kimura M, Watanabe M, Shibasaki T, Manome Y. Different roles of ROCK isoform in malignant glioma cells. The 15th Annual Meeting 2009, Japan Society of Gene Therapy. Suita, July.
- 3) 馬目佳信, 小林寿光, 幡場良明, 渡辺美智子. 三次元培養脳腫瘍細胞の形態学的変化. 日本顕微鏡学会第65回学術講演会. 仙台, 5月. [顕微鏡 2009; 44 (Suppl. 1): 120]
- 4) 馬目佳信. (冠ワークショップ「総合画像研究支援(IIRS)」: 微細形態科学研究装置共同利用ネットワークの発足にあたり) 基幹施設の紹介4. 日本顕微鏡学会第65回学術講演会. 仙台, 5月. [顕微鏡 2009;

44 (Suppl. 1): 40]

- 5) 藤岡宏樹, 星野昭義, 真鍋法義, 花田三四郎, 昼岡正樹, 佐藤慶介, Tilley RD, 平栗健二, 山本健二, 馬目佳信. 蛍光ナノ粒子 QD を使った医療応用. 第 8 回 Cell Biology Summer Meeting 2009. つくば, 7 月.
- 6) Fujioka K, Futamura Y, Shiohara T, Hoshino A, Kanaya F, Manome Y, Yamamoto K. Amino acid synthesis and polymerization in a supercritical carbon dioxide - water system. Supergreen 2009. Sendai, Oct.

V. その他

1) 米国 NCBI 遺伝子バンク (GenBank) 登録核酸配列

- ① LOCUS: GQ449391. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus pygmaeus* D-loop, complete sequence; PRI 27-SEP-2009.
- ② LOCUS: GQ449390. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus menagensis* D-loop, complete sequence; PRI 27-SEP-2009.
- ③ LOCUS: GQ449389. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus javanicus* D-loop, complete sequence; PRI 27-SEP-2009.
- ④ LOCUS: GQ449388. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus coucang* D-loop, complete sequence; PRI 27-SEP-2009.
- ⑤ LOCUS: GQ449387. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus bengalensis* D-loop, complete sequence; PRI 22-SEP-2009.
- ⑥ LOCUS: GQ259903. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus javanicus* cytochrome oxidase subunit I (COXI) gene, complete cds; PRI 22-JUL-2009.
- ⑦ LOCUS: GQ259902. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus pygmaeus* cytochrome oxidase subunit I (COXI) gene, complete cds; PRI 22-JUL-2009.
- ⑧ LOCUS: GQ259901. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus menagensis* cytochrome oxidase subunit I (COXI) gene, complete cds; PRI 22-JUL-2009.
- ⑨ LOCUS: GQ259900. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus coucang* cytochrome oxidase subunit I (COXI) gene, complete cds; PRI 22-JUL-2009.
- ⑩ LOCUS: GQ253662. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus coucang* isolate 035 16S ribosomal RNA gene, complete sequence; PRI 18-JUL-2009.
- ⑪ LOCUS: GQ253661. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus menagensis* isolate 014 12S ribosomal RNA gene, complete sequence; PRI 18-JUL-2009.
- ⑫ LOCUS: GQ253660. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus javanicus* isolate 036 12S ribosomal RNA gene, complete sequence; PRI 18-JUL-2009.
- ⑬ LOCUS: GQ259899. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus bengalensis* cytochrome oxidase subunit I (COXI) gene, complete cds; PRI 17-JUL-2009.
- ⑭ LOCUS: GQ253664. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus menagensis* isolate 014 16S ribosomal RNA gene, complete sequence; PRI 15-JUL-2009.
- ⑮ LOCUS: GQ253663. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus javanicus* isolate 036 16S ribosomal RNA gene, complete sequence; PRI 15-JUL-2009.
- ⑯ LOCUS: GQ253659. Somura H, Hori H, Watanabe M, Manome Y. *Nycticebus coucang* isolate 035 12S ribosomal RNA gene, complete sequence; PRI 13-JUL-2009.

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

再生医療は機能的あるいは解剖学的に廃絶した臓器組織を別の細胞から新たに作り直してしまおうという画期的な考え方であるが、ES細胞や組織幹細胞の同定、分化誘導、plasticity維持法の研究が躍進的に進歩した昨今、かなり現実味を帯びてきている。しかし肝臓や膵臓など臓器再生となるとまだまだハードルは高く、基礎的な実験が繰り返されているものの臨床の青写真が透けて見えるまで進歩している部門はみられない。その中で腎臓は特に遅れているといわざるを得ない。それは腎臓学者が研究を怠っているからではなく、単純に腎臓という臓器が解剖学的にも機能的にも大変複雑に構成されていることに他ならない。つまり腎臓はメサングウム細胞だけ、または近位尿管細胞だけ作っても臓器として機能せず、それぞれの腎臓構成細胞がしかるべき場所に存在し互いに機能しあうことにより、腎機能(尿生成能)を発揮するようになる。尿生成以外にも酸塩基バランスの調整、血圧に応じたレニン産生、貧血に応じたエリスロポエチン産生などの機能を担う。いずれの機能も一つの細胞がなせる業ではなく、腎臓という臓器として機能が制御されている。したがってたとえば肝細胞を再生させ解毒機能だけ再現させたり、膵β細胞だけ再生させてインスリン分泌による糖尿病の治療が期待できるのと異なり、腎臓ごと作り変えなければ腎臓再生とならないのである。このことが多くの研究者を悲観的にさせている大きな理由である。我々はこの壮大な目標に向かい、自己骨髄細胞から患者自身の体内にバイオ腎臓を作製するプロジェクトを進行させている。

すでにラット胎仔を用いたヒト骨髄間葉系幹細胞より尿生成能を獲得したキメラ腎臓の作製に成功しているが、本年は異種部分を排除するための細胞死誘導動物を作成しこれを干すと動物として使用することにより異種部分をほぼ排除した純粋ヒト腎臓作製に成功している。

「点検・評価」

これまで幹細胞輸注などで障害の軽い急性腎不全を対象とした腎臓再清涼研究はされてきたが、腎臓という臓器をそのまま再生させるというプロジェクトは国内外を見てもほとんどみられず、我々がリー

ダーシップを持って研究を展開していることは国内外で評価されている。大型動物に研究が進んでいるため高額な研究費が必要となるが、科研費のみでなく、競争の激しいアメリカの大型グラントの獲得にも成功しており一層の研究の進展が期待される。グラント獲得のための労力も評価の対象となりうると考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Integration of human mesenchymal stem cells into the Wolffian duct in chicken embryos. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385(3): 330-5.

II. 総説

- 1) Yokoo T, Kawamura T. Xenobiotic kidney organogenesis: a new avenue for renal transplantation. *J Nephrol* 2009; 22(3): 312-7.
- 2) 長田道夫, 横尾 隆, 西中村隆一, 櫻井裕之, 臼井丈一. 【再生医療とiPS細胞の今後】腎再生研究の現状と将来性. *腎と透析* 2009; 66(3): 369-78.
- 3) 横尾 隆. 再生医学 腎再生医療の実現化への取組み. *医のあゆみ* 2009; 228(7): 791-2.
- 4) 横尾 隆. 移植可能な腎臓再生. *今日の移植* 2009; 22(4): 397-402.
- 5) 横尾 隆. 【腎疾患のNew key moleculeと治療の将来展望】幹細胞と腎再生 臨床応用を目指した次世代腎臓再生法の開発研究. *腎と透析* 2009; 66(2): 268-71.
- 6) 横尾 隆, 福井 亮, 川村哲也. 【再生医療とiPS細胞の今後】間葉系幹細胞を用いた腎再生. *腎と透析* 2009; 66(3): 319-22.

III. 学会発表

- 1) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Human mesenchymal stem cells can differentiate into the wolffian duct cells in chicken embryos. *World Congress of Nephrology* 2009. Milan, May.
- 2) Matsumoto K, Yokoo T, Fukui A, Tawamura T, Kobayashi E, Ohashi T, Hosoya T. Physiological renin production from xeno-metanephros transplanted in the paraaortic area. *World Congress of Nephrology* 2009. Milan, May.
- 3) 横尾 隆, 松成ひとみ, 岩井聡美, 松本 啓, 長嶋比呂志, 小林英司. 異種胎仔組織を用いた再生腎臓誘

- 導法の開発. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
- 4) 岩井聡美, 横尾 隆, 杉本直美, 松成ひとみ, 長嶋比呂志, 小林英司. 急性腎不全に陥った腎臓への胎仔由来組織の移植効果-バイオイメージング・ラットを用いた検討. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
- 5) 杉本直美, 横尾 隆, 増田茂夫, 花園 豊, 竹内賢吾, 松成ひとみ, 長嶋比呂志, 土居雅子, 小林英司. 胎仔腎臓原基の器官培養を利用した幹細胞スクリーニング-手技の仔細と蛍光画像パターンによる分類. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
- 6) 増田茂夫, 杉本直美, 竹内賢吾, 横尾 隆, 小林英司, 花園 豊. iPSC細胞迅速スクリーニング系としてのラット胎仔メタネフロン器官培養の可能性. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
- 7) Yokoo T. De novo organogenesis using mesenchymal stem cells. Japan-Israel Workshop on Stem cells. Haifa, Feb.
- 8) 横尾 隆. 慈恵から世界に発信する最先端医療研究-腎臓をつくる-. 慈恵医大同窓会品川支部総会招待講演. 東京, 2月.
- 9) 横尾 隆. 透析回避を目指した実践的腎臓再生法の開発研究-医工学との融合によるさらなる発展を目指して-. 「第4回モノづくり連携大賞」受賞記念シンポジウム. 郡山, 12月.
- 10) 横尾 隆. ここまで来た腎臓再生医療. 東京医科歯科大学発生活達病態学分野 Monday Meeting. 東京, 12月.
- 11) 横尾 隆. 代替治療の問題点と未来治療. 第10回腎不全病態治療研究会・記念大会. 東京, 12月.
- 12) 横尾 隆. (腎泌尿器分科会セミナー) ここまで来た腎臓再生医療. 第30回動物臨床医学会記念年次大会. 大阪, 11月.
- 13) 横尾 隆. 慈恵発世界初の腎臓再生研究の展望-本当に透析はやめられるのか-. 第8回生活習慣病カンファランス. 東京, 11月.
- 14) 横尾 隆. メタボリックシンドロームに耐糖能異常を伴う患者の血圧管理: 新薬の展望. Physician Interactive Learnings Meeting. 東京, 11月.
- 15) Yokoo T, Matsumoto K, Nagashima H, Matsunari H, Iwai S, Hosoya T, Kobayashi E. Creation of EPO producing tissue using Xeno-metanephros as a bio-competent scaffold in a bigger animal model for the clinical application. American Society of Nephrology Renal Week 2009. San Diego, Oct.
- 16) Yokoo T, Nagashima H, Matsunari H, Iwai S, Hosoya T, Kobayashi E. Xeno-metanephros as a bio-competent scaffold for kidney regeneration. IPITA-IXA 2009 (Annual congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association and the International Xenotransplantation Association). Venice, Oct.
- 17) 横尾 隆. 腎再生医療最前線. 腎再生セミナー. つくば, 9月.
- 18) 横尾 隆. 腎疾患の治療最前線. 第1回 ATAGO Associate Conference. 東京, 7月.
- 19) 横尾 隆. 医獣連携による腎臓再生法の開発研究. 第1回医学獣医学ジョイントカンファレンス. 青森, 7月.
- 20) 松本 啓, 横尾 隆, 福井 亮, 川村哲也, 小林英司, 大橋十也, 細谷龍男. ラット後腎移植モデルによる至適移植部位の検討. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 21) Yokoo T, Matsunari H, Nagashima H, Iwai S, Matsumoto K, Fukui A, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. Kidney regeneration from mesenchymal stem cells using xeno-metanephros as a bio-competent scaffold. World Congress of Nephrology 2009. Milan, May.
- 22) 横尾 隆. 複雑な構造を持つ臓器の再生法の開発. バイオ・ナノテクフォーラムイブニングセミナー21: 第1回 発生工学の最先端. 東京, 4月.

IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Fukui A, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney development and regeneration. Singh SR, Mishra PK, Hou SX eds. Stem Cell: Organogenesis and Cancer. India: Research Signpost Press, 2009. p.57-76.
- 2) 横尾 隆. VI章: 透析療法の新たな展開 10. 再生医療による腎臓の作製. 斎藤 明¹監修・編, 角田隆俊¹(¹東海大学) 編. 腎不全ハンドブッカー-CKDから先端透析療法: up to data-. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2009. p.302-3.

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, PGP95, 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。対象と方法: 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。PPTs 43 症例, PNETs 3 症例, MBs 34 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。結果と考察: PPTs において, pineocytoma 9 例 (Jouvet 分類 I grade I: GI), PPTID 21 例 (同 grade II: GII 9 例, grade III: GIII 12 例), pineoblastoma 13 例 (同 grade IV: GIV) の全例に HIOMT 陽性細胞を認め, HIOMT 陽性細胞率 (mean \pm SD) は pineocytoma (GI) 85.4 \pm 12.0%, PPTID (GII) 53.3 \pm 18.4%, PPTID (GIII) 22.8 \pm 22.5%, pineoblastoma (GIV) 5.6 \pm 5.3% と, 各群, 有意差を持ちながら発現細胞数は減少した。PNETs 3 例中 1 例, MBs 34 例中 22 例に HIOMT 陽性細胞を認めるもその腫瘍内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. Fabry 病 knockout マウスの神経病理

目的: Fabry 病は alpha-galactosidase A (GLA) が不足・欠損のため, この酵素で分解されるべきスフィンゴ糖脂質が分解されず組織内に蓄積することにより, 臓器の機能低下・不全に至る疾患である。今回, GLA knockout mice において, 病理学的検

索を行い, ヒト Fabry 病と比較検討した。対象と方法: GLA knockout mice を対象とし, 光顕および電顕的に検索した。また, 組織内に蓄積する globotriaosyl-ceramide (GL3) に対する抗体を用い, GL3 の局在を明らかにした。ヒト Fabry 病剖検症例および腎生検標本においても同様の検索を行った。結果: 24 週齢 knockout mice では, 腎尿細管・腸管粘膜下結合織・膀胱上皮下結合織および全身の血管壁に腫大空胞化蓄積細胞を認めた。電顕では lysosome 内に層状封入体が存在した。抗 GL3 抗体免疫組織化学において, 中枢神経系では, 血管・三叉神経運動核・弧束核の細胞内に蓄積し, 末梢神経系では, 三叉神経節細胞・後根神経節細胞・腸管壁神経細胞に蓄積していた。坐骨神経ではシュワン細胞胞体内に封入体は存在するものの軸索には認められなかった。皮内末梢神経では, 軸索内およびシュワン細胞胞体内に封入体を頻繁に認めた。他の臓器として下垂体細胞, 副腎髄質細胞・精巣精母細胞内, および全身の血管に封入体が存在した。ヒト Fabry 病剖検症例 (67 歳男性) では, 中枢神経系に多発性小梗塞巣と血管壁に GL3 蓄積を認め, 視床下部後核および迷走神経背側運動核神経細胞内に GL3 が蓄積していた。knockout mice では認められなかった心筋細胞内や腎糸球体など, より広範に臓器実質細胞内に GL3 は蓄積していた。考察: GLA knockout mice では, GL3 蓄積による層状封入体が, 全身の血管・脳幹神経核・末梢神経系・腎尿細管・下垂体・副腎を中心に認められた。ヒト Fabry 病と比較し, 心筋細胞や腎糸球体への蓄積は軽度であり, 生存期間の違いによると考えられた。

III. 脊髄小脳失調症 7 型細胞モデルにおける NCKX1, Phactr2 の発現変動

脊髄小脳失調症 7 型 (spinocerebellar ataxia type 7: SCA7) は, 網膜, 小脳の変性を特徴とするポリグルタミン病の一型である。SCA7 では, 変異 ataxin-7 が神経細胞内で発現し病態が引き起こされる。網膜や小脳が, より選択的に変性する機序については, 変異 ataxin-7 が, これらの領域に発現する遺伝子の転写を阻害することが病態機序の一つとして注目されるが, その病態はまだ十分に解明されていない。変異 ataxin-7 の発現誘導によって発現が抑制される遺伝子として, 網膜桿体細胞に高発現する Na/Ca-K exchanger 1 (NCKX1), 小脳ブルキンエ細胞に高発現する Phosphatase and actin regulator 2 (phactr2) を選択し, SCA7 細胞モデルでの発現変動について検討した。変異および正常 ataxin-7

をそれぞれ導入した細胞を用い、導入した ataxin-7 の発現を開始、経時的に RNA を抽出し、リアルタイム RT-PCR 法にて NCKX1, phactr2 の発現解析を行った。H111 では経時的に NCKX, phactr2 の両遺伝子の発現が低下したが、F127 では発現の変動はみられなかった。NCKX1 は桿体細胞の細胞内カルシウム濃度を調節し、Phactr2 は小脳プルキンエ細胞のシナプス可塑性に関与している。変異 ataxin-7 の発現に伴うこれらの遺伝子の発現の低下が、SCA7 の網膜変性、小脳変性の機序に関与している可能性がある。

〔点検・評価〕

1. high grade な松果体実質細胞腫瘍は、他の中枢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、組織学的悪性度および予後を推測する上でも HIOMT 発現率を検討することが有用であることを示し、松果体実質細胞腫瘍の研究が進展することが予想される。

2. Fabry 病の臨床像と病理組織像との関連が明らかにし、今後、Fabry 病の診断、治療の発展に貢献する研究である。

3. SCA7 の変性に関与する因子を更に検討する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukumitsu N, Suzuki M, Fukuda T, Kiyono Y. Multipoint analysis of reduced (125) I-meta-iodobenzyl-guanidine uptake and norepinephrine turnover in the hearts of mice with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydroxypyridine-induced parkinsonism. *Nucl Med Biol* 2009; 36(6): 623-9.
- 2) Janer A¹⁾, Werner A²⁾, Takahashi-Fujigasaki J, Daret A¹⁾, Fujigasaki H (Musashino Redcross Hospital), Takada K, Duyckaerts C^{1, 3)}, Brice A^{1, 3)} (Salpetriere Hospital), Dejean A²⁾ (INSERM U579, Institut Pasteur), Sittler A¹⁾ (INSERM, UMR5 975). SUMOylation attenuates the aggregation propensity and cellular toxicity of the polyglutamine expanded ataxin-7. *Hum Mol Genet* 2010; 19(1): 181-95.
- 3) Kyosen SO, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen J, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long-term expression and glyco-gen reduction. *Gene Ther* 2010; 17(4): 521-30.
- 4) Takahashi-Fujigasaki J, Takagi S, Sakamoto T, Inoue K. Spinal cord biopsy findings of anti-aquaporin-4 antibody-negative recurrent longitudinal myelitis in a patient with sicca symptoms and hepatitis C viral infection. *Neuropathology* 2009; 29(4): 472-9.
- 5) 郭 樟吾, 石井卓也, 長谷川謙, 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の見地からの考察. *脳卒中* 2009; 31(2): 111-6.

III. 学会発表

- 1) 藤ヶ崎純子. 脊髄小脳失調症7型における変異 ataxin-7 の SUMO 化. 第98回日本病理学会総会. 京都, 5月.
- 2) 福田隆浩, 秋山暢文, 斉藤三郎. 松果体実質細胞腫瘍の腫瘍マーカーその1. 第50回日本神経病理学会総会学術研究会. 高松, 6月.
- 3) 福田隆浩, 秋山暢文, 斉藤三郎. 松果体実質細胞腫瘍の腫瘍マーカーその2. 第50回日本神経病理学会総会学術研究会. 高松, 6月.
- 4) 福田隆浩, 梅原 淳, 河野 優, 谷口 洋, 持尾聰一郎. プリオン蛋白遺伝子 MV129 と VI80I を伴った CJD の1剖検例. 第50回日本神経病理学会総会学術研究会. 高松, 6月.
- 5) 藤ヶ崎純子, 藤ヶ崎浩人 (武蔵野日赤病院). 脊髄小脳失調症7型細胞モデルを用いた発現アレキ解析. 第50回日本神経病理学会総会学術研究会. 高知, 6月.
- 6) 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おける Rho/Rho kinase 系シグナルの亢進と Rho kinase 阻害薬の効果. 第20回日本末梢神経学会学術集会. 大宮, 9月.
- 7) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 横田太持, 五條 淳, 谷口幹太, 蔵田英明, 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24回日本糖尿病合併症学会. 岡山, 10月.
- 8) 井下尚子¹⁾, 佐野壽昭 (徳島大学), 藤ヶ崎純子, 山田正三¹⁾ (虎の門病院). 下垂体への転移性腫瘍4例の検討. 第13回日本内分泌病理学会学術総会. 甲府, 10月.
- 9) 宇都宮一典, 金澤 康, 藤ヶ崎純子. 糖尿病性神経障害における Rho/Rho キナーゼシグナルの意義. 第24回日本糖尿病合併症学会. 岡山, 10月.

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
講師：渡部 文子 神経生理学

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、学内外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能の解明

痛みによって誘発される負情動の生成および増強機構を解明するために、慢性神経障害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経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（代表研究者・加藤）および同・基盤研究B（代表研究者・加藤）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. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経機構の解明

情動依存的学習の形成と消去は、トラウマによる恐怖体験からの回復や治療法の開発などに直結することが期待され、近年活発に研究が進められている。扁桃体局所神経回路におけるその基盤機構を解明するため、情動記憶の形成と消去の基盤となる扁桃体シナプス伝達の解析を進めるとともに、情動依存的学習行動における生理的意義を検討するため、恐怖条件付け学習行動解析システムを立ち上げ、条件付け動物における扁桃体機能の変化を評価する系を確立した（科学研究費補助金・基盤研究C（代表研究者・渡部）および科学技術振興機構 JST さきがけ研究（代表研究者・渡部）による補助を受けた）。

III. 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、グリア-ニューロン連関のインターフェース分子候補である脳内シナプス前 P2X 受容体 P2X3 サブユニットをノックダウンした影響を評価した。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おけるシナプス前 P2X 受容体の役割を変化させることに成功した（科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究の補助を受けた）。

IV. 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。アストロサイトで生成された乳酸をニューロンに輸送するモノカルボン酸トランスポーターの機能的役割を解析した。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薬総合研究事業の補助を受けた）。

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、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この現象の再現を試みた。驚くべきことに、運動ニューロン疾患において高い細胞死抵抗性を示す動眼神経ニューロンにおいては、グリシンではなく GABA の放出促進が誘発されるという事実を見出した（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 Ca^{2+} 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 チャン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 チャン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）。

〔点検・評価〕

本年度も高水準の国際的活動を続け、高い評価を受けた。年度前半は教員1名で3種目の科学研究費補助金を研究代表者として、1種目の厚生労働科学研究費補助金を分担研究者として取得し研究を進めた。特に、わが国最大級の脳研究プロジェクトである特定領域「統合脳」の神経回路領域班員として神経研究推進の重要拠点としての活動を展開した。9月には東京大学医科学研究所から渡部文子博士が講師として赴任した。渡部博士は科学技術振興機構さきがけ研究員との兼任であり、同研究費により、新規に情動関連行動および神経機能の解析システムを導入し研究を進めた。さらに、疼痛行動評価装置の拡張、*in vivo* 実験設備の充実化、老朽化した電気生理システムの刷新、飼養保管設備の充実化などを図るとともに、渡部講師の赴任とさきがけ研究採択に伴い、動物恐怖情動評価・画像化システム、分子解析システム、細胞外活動記録システム、および、新規脳スライスパッチクランプシステムなどを新たに追加し、さらなる最先端かつ高水準の研究を推進する基盤を確立した。

ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属、選択実習な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、派遣大学院生、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。研究室配属で配属された学生はその後も高度な実験を放課後などに進め、成果を上げ学会発表した。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「医学研究の基礎を語り合う集い」の枠の中で4回開催した（演者：東京大学・眞鍋俊也教授（4月8日）；名古屋市立大学・田辺光男准教授（6月2日）；東京都精神医学総合研究所・池田和隆博士（1月19日）；シカゴ大学・Dong Erbo 教授）。ブラジル・サンパウロ大学リベロンプレト校医学部生理学講座より Carlos-

Eduardo Lopes-Almado 氏が共同研究のため来日・滞在した（8月1日～10月10日）。

室長・加藤は、今年度より厚生労働省薬事審議会第1部会委員に就任した。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、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。NeuroReport 誌 Section Editor に就任した。加藤、渡部ともに、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。また、7月に催された国際生理科学会議 IUPS2009 という日本の生理学会の一大事業において、加藤はトラベル委員長および同財務委員という立場から副会長栗原敏学長を補助支援し学会の成功に尽力した。

以上、本研究室員は学外の重要な委員会や各学会の活動に貢献従事するとともに、多くの競争的研究費を獲得して研究活動を活発に進めていることに加え、医学科講義、大学院教育、および、各種委員会活動など学内の教育研究活動にも大いに貢献している。9月に渡部講師が赴任するまでは、教員1名、研究補助員1名という体制で、これだけの対外的対内的活動を展開してきたが、カルファオルニア大学ロサンゼルス校および東京大学医科学研究所で最先端の神経研究を展開してきた渡部講師が加わることにより、研究面でも、そして、社会貢献面でもトップレベルの活動が期待できる人的基盤とさらなる活動拡大のポテンシャルが伴った。さらに、能力ある研究者が研究活動に集中できる体制を整えることによって研究業績の公表の頻度を上げて、大型の研究拠点形成の基盤となることが大いに期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高橋由香里, 池田 亮, 加藤総夫. 痛みモデル依存の扁桃体中心核シナプス増強機構の差異. PAIN RES 2009; 24(3): 137-46.

II. 総 説

- 1) Inoue K, Kato F, Tsuda M. The modulation of synaptic transmission by the glial purinergic system. Open Neurosci J 2010; 4: 84-92.
- 2) 加藤総夫. 痛みの本質は何か? 慢性痛における痛

み誘発負情動亢進メカニズムから考える. 麻酔
2009; 58 (増刊): S47-58.

- 3) 加藤総夫. 【疼痛】痛みの生物学的意義と扁桃体の役割. *Brain Med* 2009; 21(3): 243-9.
- 4) 加藤総夫. 【原始感覚と情動 生体防御系としての情動機構とその破綻】痛み誘発負情動から考える“心”の起源. *医のあゆみ* 2010; 232(1): 14-20.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 加藤総夫, 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮. (シンポジウム: 脳の可塑性と痛みの治療・リハビリ) 痛み情動記憶固定化のシナプス機構. 日本ペインクリニック学会第43回大会. 名古屋, 7月. [日ペインクリニック会誌 2009; 16(3): 621]
- 2) 中尾(岩瀬)彩乃, 高橋由香里, 池田 亮, 加藤総夫. 神経因性疼痛モデル脊髄および脳内神経回路の可塑的变化におけるC線維脱失の関与の検討. 日本ペインクリニック学会第43回大会. 名古屋, 7月. [日ペインクリニック会誌 2009; 16(3): 376]
- 3) Kato F. From synapse to behavior: New technologies and integrated physiology. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July.
- 4) Tamura T, Yamada C, Imura T, Shigetomi E, Kato F. Conversion of pharmacological phenotype of the presynaptic heteromeric P2X receptors by in-vivo gene silencing. *Fukuoka Purine* 2009. Fukuoka, July.
- 5) Nagase M, Kato F. Dependence of synaptic activity on monocarboxylate transport in the nucleus of the solitary tract of the rat. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 198]
- 6) Kato F. Presynaptic P2X receptors as astrocyte-neuron interface. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 73]
- 7) Takahashi Y, Hara M, Nakao-Iwase A, Ikeda R, Kato F. Pre- and postsynaptic characteristics of the potentiated synaptic transmission in nociceptive amygdala in neuropathic rat. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 423]
- 8) Nakao-Iwase A, Takahashi Y, Ikeda R, Kato F. Synchronous multivesicular release underlies potentiated postsynaptic currents in parabrachio-amygdaloid synapse in neuropathic rat. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 423]
- 9) Ono K, Yasui M, Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Kato F. Visualization of vagal afferent neurons involved in energy expenditure control by activation of TRPV1 in digestive tract. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 474]
- 10) Yasui M, Ono K, Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Nagashima K, Kato F. Gastrointestinal TRPV1 activation enhances sympathetic outflow to brown adipose tissue. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 383]
- 11) Kimura Y, Yasui M, Ono K, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Kato F. Gastrointestinal TRPV1 activation increases vagal afferent discharge. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, July. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 474]
- 12) 加藤総夫. (招待講演) 痛みの本質は何か? -慢性痛における痛み誘発不情動亢進メカニズムから考える. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸, 8月.
- 13) 加藤総夫. 光によるアゴニスト投与と内因性リガンド可視化を用いた脳内プリン作動性シグナリング機構の解析. 生理学研究所研究会「光を用いた神経活動の操作-操作法開発から神経回路研究への応用-」. 岡崎, 9月.
- 14) Tazuke C¹⁾, Miwa H (Gunma Univ), Matsui M (Chiba Inst Sci), Watabe AM^{1, 2)}, Manabe T^{1, 2)} (¹Univ of Tokyo, ²CREST). Cholinergic suppression of synaptic transmission in the lateral amygdala. 第32回日本神経科学学会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S137]
- 15) 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮, 加藤総夫. 神経因性疼痛モデルラット腕傍核-扁桃体中心核シナプス増強の量子的放出解析 (Properties of quantal excitatory events in the central amygdala in neuropathic rats). 第32回日本神経科学学会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S83]
- 16) 永瀬将志, 鈴木岳之, 加藤総夫. シナプス伝達維持におけるモノカルボン酸トランスポーターの役割 (Physiological role of monocarboxylate transporter in the nucleus of the solitary tract). 第32回日本神経科学学会. 名古屋, 9月. [Neurosci Res 2009; 65 (Suppl. 1): S87]
- 17) Kato F. (Invited Lecture) Chronic neuropathic pain

consolidates synaptic potentiation in the central nucleus of the amygdala. The University of Texas Medical Branch, Anesthesia & Neuroscience Combined Conference. Galveston, Oct.

- 18) Takagi S, Kono Y, Kato F. Electrophysiological characterization of synaptic responses to chemical anoxia in different cranial motor nuclei in juvenile rats. Neuroscience 2009 (Society for Neuroscience Annual Meeting). Chicago, Oct.
- 19) Takahashi Y, Nakao-Iwase A, Dong YL, Ikeda R, Shigemoto R, Kato F. Morphofunctional evidence for consolidated synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following neuropathic pain. Neuroscience 2009 (Society for Neuroscience Annual Meeting). Chicago, Oct.
- 20) Nagase M, Noguchi J, Suzuki T, Kato F. Functional role of monocarboxylate transporter in maintaining synaptic transmission in the presence of glucose supply in the nucleus of the solitary tract. Neuroscience 2009 (Society for Neuroscience Annual Meeting). Chicago, Oct.
- 21) 三角香世, 高橋由香里, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデル扁桃体中心核シナプスにおける NMDA 受容体成分の増強. 第 126 回成医会. 東京, 10 月.
- 22) 加藤総夫, 永瀬将志. モノカルボン酸トランスポーターを介したアストロサイトによるシナプス伝達の維持. 生理学研究所研究会「シナプス伝達概念指向型研究」. 岡崎, 11 月.
- 23) 池田 亮, 高橋由香里, 岩瀬(中尾)彩乃, 加藤総夫, 丸毛啓史. 慢性痛における扁桃体内シナプス伝達増強機構の解明. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 11 月. [日整会誌 2009; 83(8): S1083]
- 24) 加藤総夫. 脳科学の進歩によって脳の理解は深まるか?—心の唯物論的擁護を目指して. 多次元ブレインストーミング「物質と情報をつなぐ 20 年後の脳科学」. 岡崎, 12 月.
- 25) 加藤総夫, 永瀬将志. シナプス伝達維持におけるアストロサイト由来乳酸の役割. 第 37 回自律神経生理研究会. 東京, 12 月.
- 26) 加藤総夫, 永瀬将志. モノカルボン酸トランスポーターを介したアストロサイトによるシナプス伝達の維持. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 3 月.

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, 生物学,
生物学

准教授: 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, および形態データを用いた高次元医用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, ヒトの運動時の下肢や下顎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, これまでのロボットアームの自由度(上下, 左右, 鉗子の開閉)に, 前後および回転を加え, より複雑な手技を実施可能なロボットアームの試作を行なった。また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改良し, 後述する消化器外科用リアルタイム情報統合・呈示システムとの統合を行なった。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。本年度は実機と同じコクピットを試作し、実機と同じインターフェイスでトレーニングを行なえるようにした。また構築した胃内膜モデルにおいてロボットアームとニードルナイフの連係動作による内膜切離のシミュレーションを行なえるようにした。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、本学耳鼻咽喉科学講座との共同研究において立体硬性鏡下手術3例、外科学講座との共同研究において開腹下手術1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、術野画像だけでなくナビゲーション画像や術中の患者情報、ロボットアームが把持したものの柔らかさをインジケータの色の変化として術者に呈示するリアルタイム情報統合・呈示システムの開発を行なった。

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。本年度は昨年に引き続き、東京地方検察庁の依頼により殺人事件、および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った。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、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託事業である健康安心イノベーションプログラム「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〉」が3年目を迎え、外部専門家、有識者等によって構成される研究評価委員会による中間評価を受ける年となった。研究評価分科会において、上記研究概要において述べた、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共同研究開発による成果を委員会にて報告、および開発機器展示を行なった。評価の結果、プロジェクトに所属する3つのサブプロジェクト中、一番良い評価を得ることができた。今後も臨床応用に向けた研究開発を推進していきたいと考える。

学内の各講座との共同研究については、術中ナビゲーションシステムの開発研究において、耳鼻咽喉科学講座や外科学講座とともに第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室において臨床試験を行なっており、各手術領域における手技に適したナビゲーションシステムの開発を行なっている。そして、その研究開発の様子がマスメディアにも取り上げられることとなり、本学における研究成果を広く社会に発信することができた。今後とも各講座との密な研究開発体制を継続し、より臨床に適した術中ナビゲーションシステムの研究開発を行なっていきたいと考える。

昨年度から開始した、法医学における高次元医用画像解析技術の応用については、解析システムの開発が進み、事件被害者の受傷の様子を高精度で、裁判員に理解しやすい鑑定資料を作成することが可能になってきた。今後も本学法医学講座と共同で、本学の社会貢献の一端を担えるように研究開発を継続していく予定である。

本研究所はこれからも学内、学外との緊密な共同研究体制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, Tanoue K¹⁾, Ieiri S¹⁾, Konishi K¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾ (¹Kyushu Univ.). New endoscopic robot system for NOTES that enables activation of four robotic forceps for free surgical maneuvers. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2009; 4 (Suppl.1): S243-4.
- 2) Hattori A, Suzuki N, Ieiri S¹⁾, Konishi K¹⁾, Maeda T¹⁾, Fujino Y (NTT), Ueda Y (NTT Communications), Navicharen P (Chulalongkorn Univ.), Tanoue K¹⁾, Hashizume M¹⁾ (¹Kyushu Univ.). Tele-controlled endoscopic surgical robot system experiment between Japan and Thailand. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2009; 4 (Suppl.1): S242-3.
- 3) Suzuki N, Hattori A, Tanoue K¹⁾, Ieiri S¹⁾, Konishi

K¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾ (¹Kyushu Univ.). Development of endoscopic robot system with augmented reality functions for NOTES that enables activation of four robotic forceps. Proceedings of Augmented Medical Imaging including Augmented Reality in Computer-aided Surgery 2009; 12-8.

8) 服部麻木, 鈴木直樹, 田上和夫¹⁾, 家入里志¹⁾, 小西晃造¹⁾, 剣持 一¹⁾, 橋爪 誠¹⁾ (¹九大). 消化器外科用内視鏡型経口式手術システムのための情報統合呈示システムの開発. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 382-3]

III. 学会発表

- 1) 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⁾, 中岡一敏¹⁾, 濱田良樹¹⁾ (¹鶴見大), 服部麻木, 鈴木直樹. リウマチ患者に対する VRsimulation を応用した人工顎関節の設計. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 410-1]
- 2) 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⁾, 中岡一敏¹⁾, 濱田良樹¹⁾ (¹鶴見大), 服部麻木, 鈴木直樹. 顎矯正手術への multi-phase simulation and navigation system の臨床応用. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 408-9]
- 3) 中田典生, 竹永晋介, 福田国彦, 服部麻木, 鈴木直樹. IVR における PC 操作のための新しいポインティングデバイスの開発. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 398-9]
- 4) 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⁾ (¹九大). 軟組織モデルを用いた消化器外科用内視鏡型経口式手術システムのトレーニングシステムの開発. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 336-7]
- 5) 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. 四次元的歩行解析システムにおけるマーカー位置補正. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 314-5]
- 6) 花房昭彦 (芝浦工大), 大森 賢¹⁾, 不破輝彦¹⁾, 池田知純¹⁾ (¹職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 服部麻木. 把持動作解析に利用可能な手骨筋骨格モデルの構築 - 円柱垂直・水平把持動作時の荷重分布計測と筋力評価 -. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 222-3]
- 7) 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⁾ (¹九大). 内視鏡型経口式手術システムのための触角を持つロボットアームの開発. 第18回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月. [日コンピュータ外会誌 2009; 11(3): 254-5]

臨床医学研究所

教授：多田 紀夫 脂質代謝学，高齢医学，医学教育，臨床栄養学，臨床検査学
(所長) (兼任)

准教授：保科 定頼 臨床検査医学，臨床微生物学
(副所長) (兼任)

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 生殖生理学，実験外科学
(実験動物研究施設より出向)

教育・研究概要

保科定頼准教授は医学部講義の臨床微生物学を担当しており，大学院生対象の講義も行っている。坪田昭人准教授は医学部講義のウイルス学を分担しており，大学院生対象は遺伝子組換え関連の講義を行っている。医学部学生の選択実習も積極的に受け入れている。

並木禎尚講師はNEDO産業技術研究助成事業に係る東北大学多元物質研究所の修士大学院生1名，および東京工業大学の修士大学院生2名の卒業論文に向けた指導を行い，内2名は，2009年度末に無事卒業され，企業への就職が決まった。また，1名は東京工業大学博士課程への進学が決定した。

I. 臨床微生物学

血流感染症と呼吸器感染症の起因微生物をマルチプレックスPCR法とジルコニアビーズ，磁性ビーズDNA抽出を行い，DNAチップ電気泳動を行って60種を同定した。起因病原体の同時複数感染例が多く認められた。川崎病患者での原因菌の検索を行っている。真菌感染症の遺伝子検査方法を確立し，臨床検体に応用した。感染対策室と連携して遺伝子検査を行った。好熱菌酵素を用いたダイオキシシン・バイオレメディエーション方法を確立し，浄化率90% (W/W) 以上を達成した。感染性廃棄物とケミカルハザード物質の学内における適正処理方法を確立した。

II. 酸化ストレスによる肝発癌遺伝子の網羅的解析とデータベース解析の新たなソフトウェア開発

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，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し

た。膨大な遺伝子データとデータベースの情報の中から，有意な関連遺伝子を新たに開発したソフトウェアを用いて明らかにした (Microarray データはNCBI GEOに登録済み)。

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。C型慢性肝炎に対するラクトフェリンの治験は終了し，その結果を検討中である。また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。具体的には，HCV遺伝子の変異とヒトゲノム解析である。特に後者はIL28Bのsingle nucleotide polymorphism (SNP) を研究している。また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効であることを発表し (Nature Nanotechnology 2009)，現在，企業とともに実用化研究を実施している。また，同過程で発明した新技術について特許出願 (4件) を行っている。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)，日立マクセル研究助成金 (研究代表者：並木禎尚，平成21年～) による助成を受けている。

VI. 磁性ナノ粒子による高感度インフルエンザ迅速診断システムの開発

磁気エネルギーを利用し，従来よりも高感度・迅速・安価にインフルエンザを診断できるシステムを開発している。研究費については，科学研究費助成金 (基盤B；研究代表者：並木禎尚，平成22～25年)，ライフサイエンス振興財団 (研究代表者：並木禎尚，平成21年度) による助成を受けている。

Ⅶ. 血清の抗ウイルス活性分画の単離と同定

HDL ならびに血清の抗ウイルス作用を検討するため、ファージを用いて *in vitro* で実験した。その結果、強い活性を有する血清分画を得ることができ、その単離を質量分析器を用いて開始した。

Ⅷ. その他

昨年に続き、一般研究員の業績も多く、樹状細胞と膀胱細胞を融合した融合細胞ワクチンの基礎研究、進行膀胱に対する塩酸ゲムシタピンと WT1 ペプチドの併用療法、肝細胞がんの超早期診断法開発の臨床研究と GPC3 ペプチドワクチン臨床試験（平成 22 年度厚生労働科学研究費補助の研究分担）、ヘルパー T 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発（第 I 相臨床試験：NEDO 技術開発機構の研究分担）、抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜細菌叢の変化と治療効果の検討、陰イオン交換 HPLC リポ蛋白質法の発展と臨床的有用性などが研究テーマとなり、それぞれの分野の業績が積み重ねられている。

「点検・評価」

今年も、地味ではあるが堅実な研究成果が数多く海外専門誌に報告され、その獲得インパクトファクターは 64 ポイントを越える。産業技術研究助成事業（NEDO）の課題である「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、当該事業より唯一、NEDO 成果レポート 2010 (<http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/pamphlets/23seika/seika/all.pdf>) に選定されたことは特記できる。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、追加研究助成金、および前倒し研究助成金が交付された。また、好熱菌酵素を用いたダイオキシシン・バイオレメディエーション方法の確立とダイオキシシン浄化に関する研究、さらに肝炎ウイルスを巡る遺伝子変異とヒトゲノム解析、発がんとの関連性をみた一連の研究も佳境を迎えつつある。一方、設立 10 年を迎えての設備、器具の老朽化対策も同時に進めてゆかねばならない。

研究業績

I. 原著論文

1) Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* 2010; 31(3): 504-11.

2) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Kato T, Sakamoto M, Ohkusa T, Tajiri H. Highly active antiretroviral therapy improved persistent lamivudine-resistant viremia in acute hepatitis B virus genotype Ae infection with coinfection of human immunodeficiency virus. *Hepatology* 2010; 40(2): 229-35.

3) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Ishii Y, Tsubota A, Koido S, Nariai K, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Mabashi Y, Yumoto Y, Hoshina S, Fujise K, Tada N. A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. *Nature Nanotechnol* 2009; 4(9): 598-606.

4) Namiki Y. Gene therapy: Magnetic mission. *NPG Asia Materials* 2010; 2(1): 7.

5) 並木 慎尚. 癌・腫瘍学 磁性ナノ粒子を用いた癌治療をめざして. *医のあゆみ* 2010; 232(7): 819-21.

6) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Ohkusa T, Gong JL, Tajiri H. Cancer vaccine by fusions of dendritic and cancer cells. *Clin Dev Immunol* 2009; 2009: 657369.

7) Jaskelioff M, Song W, Xia J, Liu C, Kramer J, Koido S, Gendler SJ, Calderwood SK, Gong J. Telomerase deficiency and telomere dysfunction inhibit mammary tumors induced by polyomavirus middle T oncogene. *Oncogene* 2009; 28(48): 4225-36.

8) 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-tumor immunity. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(2): 344-52.

9) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Ohkusa T, Gong JL, Tajiri H. Antigen-specific polyclonal cytotoxic T lymphocytes induced by fusions of dendritic cells and tumor cells. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 752381.

10) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Komita H, Takahara A, Nagasaki E, Ito M, Sagawa Y, Mitsunaga M, Uchiyama K, Satoh K, Arihiro S, Ohkusa T, Gong JL, Tajiri H. Dendritic/pancreatic carcinoma fusions for clinical use: Comparative functional analysis of healthy- versus patient-derived fusions. *Clin Immunol* 2010; 135(3): 384-400. Epub 2010 Mar 11.

11) Yanai H, Furutani N, Ito K, Yoshida H, Tada N. Scientigraphic findings and serum matrix metalloproteinase 3 and vascular endothelial growth factor levels in patients with polymyalgia rheumatica. *The Open General and Internal Medicine Journal* 2009; 3: 53-7.

- 12) Yanai H, Furutani N, Yoshida H, Tada N. Myositis, Vasculitis, Hepatic Dysfunction in Adult-Onset Still's Disease. *Case Report Med* 2009; 2009: 504897.
- 13) Yokote K, Saito Y; CHIBA study group (Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Shirai K, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Ban T, Endo K, Hashimoto N, Hayashi R, Hirai A, Honjo S, Itaya T, Ito K, Kitagawa H, Ko S, Kobayashi K, Kosuge K, Kuribayashi S, Masuda M, Mimura M, Mizuno K, Murano S, Nakamura M, Nakamura H, Nishide T, Nishimura M, O H, Oeda T, Oshima H, Saito J, Sasaki N, Sato S, Seki N, Shirai K, Sonezaki K, Soyama A, Suzuki S, Tadokoro N, Terano T, Tokinaga K, Tokuyama T, Tokuyama T, Uchida D, Uzawa Y, Yamaguchi T, Yamamoto K, Yamamoto K, Yamazaki K, Yokokura M, Yoshida H.). Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: sub-analysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(3): 297-8.
- 14) Yanai H, Yoshida H, Tada N. Clinical, radiological, and biochemical characteristics in patients with diseases mimicking polymyalgia rheumatica. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 391-5.
- 15) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Hirowatari Y, Yoshida H, Tada N. A molecular mechanism for diacylglycerol-mediated promotion of negative caloric balance. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 1-6.
- 16) Gong J, Zhang Y, Durfee Y, Weng D, Liu C, Koido S, Song B, Apostolopoulos V, Calderwood SK. A heat shock protein 70-based vaccine with enhanced immunogenicity for clinical use. *J Immunol* 2010; 184(1): 488-96.
- 17) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田 紀夫. 頸部痛および多発関節痛を認めた41歳男性の1例. *日未病システム会誌* 2009; 15(1): 125-9.
- ンドローム診断基準の危険因子と腹囲, BMIとの関連性. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 2) 坪田昭人. 2型低ウイルス量に対する新たな投与方法の提案: ベガシス単独超短期投与の検討. 第10回東葛ベガシス研究会. 柏, 5月.
- 3) 坪田昭人. 肝臓癌に対するインターベンショナルラジオロジーと集学的治療. 第78回獣医麻酔外科学会, 第90回日本獣医循環器学会, 第45回日本獣医画像診断学会2009年春季合同学会. 大宮, 6月.
- 4) 伊藤公美恵, 柳井秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田 紀夫. 男性健診受診者における腹囲, BMIと糖・脂質代謝および肝機能に及ぼす影響の検討. 第9回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 5) Tada N, Koseki M, Suzuki M. (Symposium) Dietary intervention and outcomes extracted from literature. The 41st Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society. Shimonoeki, July.
- 6) 多田紀夫. (シンポジウム) メタボリックシンドロームの病態と栄養指導へのアプローチ. 第56回日本臨床検査医学会学術集会. 札幌, 8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」. 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. 秋田. 9月.
- 8) 並木禎尚. 遺伝子導入を目的とした磁性脂質ナノ粒子の開発. *イノベーション・ジャパン2009*—大学見本市. 東京, 9月.
- 9) 河村 亮, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. 表面修飾 FePt ナノ粒子の合成と特性. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.
- 10) 河村 亮, 工藤有希子, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. ポリスチレン微粒子とシリカ粒子表面への表面修飾 FePt ナノ粒子の吸着挙動. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.
- 11) Tada N, Yoshida H, Yanai H, Ito K, Sato N, Tomono Y, Tsukahara H, Koikeda T. Effects of astaxanthin administration on serum lipids in hyperlipidemic man: a randomized, placebo-controlled study. 8th International Congress on Coronary Artery Disease: from Prevention to Intervention. Prague, Oct.

II. 総 説

- 1) 多田紀夫, 鶴飼智恵子, 山岡寛子. 【糖尿病における脂質管理】脂質異常症に対する食事療法のポイント. *プラクティス* 2009; 26(4): 404-12.
- 2) 多田紀夫. 【多価不飽和脂肪酸 病態栄養学的エビデンスの臨床応用】多価不飽和脂肪酸と疾患 脂質異常症. *治療学* 2009; 43(8): 850-6.

III. 学会発表

- 1) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田 紀夫. 人間ドック受診男性例におけるメタボリックシンドローム診断基準の危険因子と腹囲, BMIとの関連性. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 2) 坪田昭人. 2型低ウイルス量に対する新たな投与方法の提案: ベガシス単独超短期投与の検討. 第10回東葛ベガシス研究会. 柏, 5月.
- 3) 坪田昭人. 肝臓癌に対するインターベンショナルラジオロジーと集学的治療. 第78回獣医麻酔外科学会, 第90回日本獣医循環器学会, 第45回日本獣医画像診断学会2009年春季合同学会. 大宮, 6月.
- 4) 伊藤公美恵, 柳井秀勝, 古谷伸之, 吉田 博, 多田 紀夫. 男性健診受診者における腹囲, BMIと糖・脂質代謝および肝機能に及ぼす影響の検討. 第9回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 5) Tada N, Koseki M, Suzuki M. (Symposium) Dietary intervention and outcomes extracted from literature. The 41st Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society. Shimonoeki, July.
- 6) 多田紀夫. (シンポジウム) メタボリックシンドロームの病態と栄養指導へのアプローチ. 第56回日本臨床検査医学会学術集会. 札幌, 8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」. 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. 秋田. 9月.
- 8) 並木禎尚. 遺伝子導入を目的とした磁性脂質ナノ粒子の開発. *イノベーション・ジャパン2009*—大学見本市. 東京, 9月.
- 9) 河村 亮, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. 表面修飾 FePt ナノ粒子の合成と特性. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.
- 10) 河村 亮, 工藤有希子, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. ポリスチレン微粒子とシリカ粒子表面への表面修飾 FePt ナノ粒子の吸着挙動. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.
- 11) Tada N, Yoshida H, Yanai H, Ito K, Sato N, Tomono Y, Tsukahara H, Koikeda T. Effects of astaxanthin administration on serum lipids in hyperlipidemic man: a randomized, placebo-controlled study. 8th International Congress on Coronary Artery Disease: from Prevention to Intervention. Prague, Oct.
- 12) 坪田昭人. C型慢性肝炎を攻める: 最新の治療法と医療連携. 船橋市医師会学術講演会. 船橋, 10月.
- 13) 並木禎尚, 中川 勝, 北本仁孝, 石井由季子. がん治療磁気ドラッグデリバリーシステムへの応用を目指した体内深部に移植可能な磁気照射装置の開発. 第47回日本人工臓器学会大会. 新潟, 11月.
- 14) 並木禎尚, 中川 勝, 北本仁孝, 石井由季子. 金属アレルギーを回避できる癌治療用デバイスの開発—動

物モデルを用いた基礎的検討－. 第39回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会. 京都, 11月.

- 15) 多田紀夫. 保健診療の中で実効性を確保した「地域栄養相談システム」の実施と運用への研究. 花王健康科学研究会 2009年度第6回研究助成成果報告会・第7回研究助成受賞者目録授与式. 東京, 11月.
- 16) 坪田昭人. ウイルス肝炎・肝がんを克服するには? C型慢性肝炎の治療～正しい理解と診察のすすめ～. 柏市民公開講座. 柏, 11月.
- 17) 河村 亮, 工藤有希子, 中川 勝, 並木禎尚. FePt ナノ粒子吸着シリカ微粒子の作製. 第9回東北大学多元物質科学研究所研究発表会. 仙台, 12月.
- 18) 多田紀夫. 動脈硬化予防の食生活養生訓. 第10回動脈硬化学会教育フォーラム. 広島, 2月.
- 19) 多田紀夫. 特定健診・特定保健指導の基本的な考え方について. 柏市国保特定保健指導に関する学習会. 柏, 2月.
- 20) 伊藤公美恵, 友野義晴, 柳内秀勝, 吉田 博, 多田紀夫. 専門医と共に考える: アポリポ蛋白C2欠損症へのジアシルグリセロール油の治療的応用. 第2回動脈硬化症例検討会, 東京. 2月.

IV. 著 書

- 1) Tada N, Yoshida H, Yanai H, Ito K, Noriko S, Tomono Y, Koikeda T. Effects of astaxanthin administration on serum lipids in hyperlipidemic man: a randomized, placebo-controlled study. In: Lewis BS, Widimsky P, Flugelman MY, Halon D eds. *New Approaches in Coronary Artery Disease: Proceedings of the 8th International Congress on Coronary Artery Disease*. Bologna: Medimond. 2009, p.543-6.
- 2) 多田紀夫. 5章: 脂質異常に対する薬剤治療とそのエビデンス フィブラート. 寺本民生編. *コレステロール: 基礎から臨床へ*. 東京: ライフサイエンス社, 2009. p.208-13.
- 3) 多田紀夫. 7. 内分泌・代謝系と検査異常 B. 検査異常 6. 高脂血症, 7. 低脂血症, 付記. HDL コレステロール (HDL-C) の動向. チャート内科診断学. 富野康日己編. 東京: 中外医学社, 2009. p.402-12.
- 4) 多田紀夫他著, 「CBT こあかりシミュレーション」編集委員会編. *CBT こあかり2: オールチェック: 予想問題集*. 東京: 医学評論社, 2009.
- 5) 多田紀夫. 8. 大規模臨床試験 LRC-CPPT. 寺本民生編. *見直されたレジン: 陰イオン交換樹脂: その位置づけと使い方*. 大阪: フジメディカル出版, 2010. p.49-55.

V. その他

- 1) 並木禎尚. 核酸医薬向け DDS がん患部に薬集積 慈恵医大 磁性微粒子を活用. *日経産業新聞朝刊* 2009.8.31.
- 2) 並木禎尚. 革新的な癌治療ドラッグデリバリーシステムの開発に成功. NEDO 技術開発機構プレス発表 2009.8.27.
- 3) 並木禎尚. ナノ粒子 がん狙い撃ち 慈恵医大グループ 磁性利用 副作用少なく. *読売新聞夕刊* 2009.8.24.
- 4) Plank C. News and Views: Nanomedicine: Silence the target. *Nature Nanotechnol* 2009; 4(9): 544-5.
- 5) Namiki Y. Nanomedicine: A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. *Nature Publishing Group Press Release* 2009.8.23.

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. スーパー特区研究課題（急性脳梗塞治療特区略称）

1. 経頭蓋超音波血栓溶解療法の研究（JST プロジェクト）

1) 高週齢 SHR/SP における経頭蓋超音波照射の安全性

高血圧自然発症脳卒中易発症ラット（SHR/SP）に中波数約 500kHz の超音波を臨床適用最大出力条件で経頭蓋照射した場合の出血率の加齢変化を調査した。少なくとも脳卒中発症率の 80% を超える 20 週齢以上においても血栓溶解剤固有の出血率以上の出血率の上昇を認めなかった。これにより、高齢高血圧患者に対する開発システムの安全性がある程度担保された。

2) SHR 急性脳梗塞における中周波超音波照射の安全性

高血圧自然発症ラットでの急性脳梗塞発症においても血栓溶解剤固有の出血率以上の出血率を上記項目 1) と同条件の経頭蓋照射法によっても招来せず、臨床適用時の安全性が一層担保された。これらにより、開発中の経頭蓋超音波血栓溶解装置の臨床適用の可能性が著しく向上した。

3) 臨床試験のための比較臨床データの集積

開発装置の臨床試験開始に先行し、適用疾患に対する超音波診断基準の検討、プローブ固定法の検討、及び血栓溶解剤静注療法中の再開通血流状態のデータ蓄積を行った。これらにより、治験実施の体制手技および臨床評価に関する基礎データを整えた。[神経病理・病理・神内・日立メ・日立中研との共同研究]

2. 小動物用高磁場 MRI の設置

1) 9.4T の横型 MRI を本学 1 号館実験動物施設内に設置し、今後のスーパー特区研究課題の発展研究に起用するものとした。

2) ラット脳梗塞モデルにおける梗塞時、または再開通時における血管からの物質（高分子）の透過性を 9.4T 横型 MRI を用いて評価するために高分子 MRI 造影剤の作製を行った。今後、本診断薬を用いて脳梗塞時、及び再開通後の血管透過性の評価を行っていく予定である。

II. 超音波 Drug Delivery System の研究（NEDO 事業）

深部癌治療を目標とし、相変化ナノ液滴を用いた超音波診断・治療統合化システムの研究開発において、本システムによるラット正常肝組織傷害の重症度分類法（可逆変化：grade I~不可逆変化：grade IV）を提示し、これを基にすれば、マウス皮下腫瘍治療効果が担保された条件はラット正常肝に対して安全（grade I 以下）であることが示唆された。[病理・日立中研・東北大・KAST・京都大・東京農工大との共同研究]

III. 腫瘍内超音波 nitric oxide (NO) 産生の研究

腫瘍内 NO 濃度が 500kHz 超音波刺激によって数 μM 上昇することを実時間的に確認した。NO は腫瘍増殖に関与することが知られており、超音波 NO 産生が腫瘍成長に与える影響を検討中である。

IV. 高分子ミセルキャリアーの免疫原性制御のためのインターフェース設計【新学術領域研究：ソフトインターフェースの分子科学】

薬物ターゲティングの領域（DDS）でポリエチレングリコール化リポソーム（PEG-リポソーム）の 2 回目投与以降に血中からの急速な排出と肝臓への移行を示す ABC 現象（Accelerated blood clearance phenomenon）が報告されている。この興味深く、かつ医療応用では重要な現象と考えられる ABC 現象は、初回投与した PEG-リポソームによって誘起される抗 PEG IgM 抗体が関与する免疫現象と提唱されている。

本研究において PEG 化ナノ粒子であり、親水性相互作用から形成される高分子ミセル MRI 造影剤は ABC 現象を誘起しないということを見出した。MRI 造影剤として本高分子ミセル MRI 造影剤は ABC 現象への関与が認められなかった。本結果は作製した MRI 造影剤が、その診断薬として投与された場合に免疫反応を誘起せず、治療への影響が少ないということを意味している。この結果を基にすれば、本 MRI 造影剤が PEG 特有の免疫現象である ABC 現象を回避して使用できることが示唆された。

V. 高分子ミセルの薬物・造影剤封入内核の構造解析【CREST：ナノ界面技術の基盤構築/DDS 粒子のナノ界面と鳥インフルエンザワクチン等への応用】

次世代の医薬品開発の要となる DDS ナノ粒子である抗がん剤内包高分子ミセルの溶液中での構造と

その薬理効果に関して、世界で最も輝度が高い放射光 X 線を用いた測定によって疎水性鎖と薬物の影響を検討し、その内核構造を明らかにした。薬物としてレチノイン酸受容体のアンタゴニストである合成レチノイド LE540 が内封された高分子ミセルは直径 20–30nm である均一なサンプルとして調整された。放射光 X 線を用いた測定の結果、これまで観測することができなかった高分子ミセルのコア内部における薬物分布を観測した。薬物が高分子ミセル内核へ内封された際に起こる結晶–非晶性の変化が、薬物の封入安定性に影響を与えていることが示唆された。

「点検・評価」

研究主体の 13 人体制(訪問研究員, 見学生を含む)に加えて 4 月より准教授が新たにもう 1 名着任し、これまでの医用エンジニアリング研究室における「超音波脳血栓溶解」に加えて、「ナノ製剤を用いた DDS」という大きな 2 本柱が研究課題として展開され、充実した陣容となった。また、学内外との共同研究を多く展開した。研究資金は NEDO, 厚生労働省科研費, 文部科学省科学研究費などを中心にして運営を行った。本年度, 主要論文は 10 報であるが, 今年度の実験成果を踏まえ次年度に論文件数が増えていくものと思われる。

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(株)を中心に本格始動し、臨床用 1 号機の製造・基礎的研究を行った。

前年度に引き続き先端医療開発特区 (スーパー特区) の課題として「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)」の研究をスタートし、研究運営会議の開催、急性脳梗塞特区通信発行を行っている。9.4T 横型 MRI が 1 号館地下 1 階動物実験施設内に設置・稼働準備が完了し、いよいよ本格的に稼働し始める。また、慈恵大スーパー特区共同利用実験施設が開設され、各種実験・測定装置が稼働し始めている。本スーパー特区における環境調整も進み、多方面からの横断的な研究の展開も順調に進み始めている。

新たに始まったナノ製剤を用いた DDS 研究においては、診断と治療をつなげるためのキャリアシステムの開発を行うとともに、ナノ製剤の免疫原生制御に関する研究や、世界で最も輝度が高い放射光 X 線を用いた小角 X 線散乱法 (SAXS) によるナノ界

面の構造解析を行っている。

教育面では研究室配属として 1 名の学生を受け入れ、ナノ製剤を用いた 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 4 回低侵襲医療機器実現化フォーラム」では「乳がんに対する画像ナビゲーション治療技術」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持つことができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hori K (Tohoku Univ), Nishihara M (KAST), Yokoyama M. Vital microscopic analysis of polymeric micelle extravasation from tumor vessels: macromolecular delivery according to tumor vascular growth stage. *J Pharm Sci* 2010; 99(1): 549–62.
- 2) Minowa T¹⁾, Kawano K¹⁾, Kuribayashi H (Varian Technologies Japan Ltd.), Shiraishi K (KAST), Sugino T (Fukushima Med Univ), Hattori Y¹⁾, Yokoyama M, Maitani Y¹⁾(¹Hoshi Univ). Increase in tumour permeability following TGF- β type I receptor inhibitor treatment observed by dynamic contrast-enhanced MRI. *Br J Cancer* 2009; 101(11): 1884–90.
- 3) Huili M¹⁾, Shiraishi K (KAST), Minowa T¹⁾, Kawano K¹⁾, Yokoyama M, Hattori Y¹⁾, Maitani Y¹⁾(¹Hoshi Univ). Accelerated blood clearance was not induced for a gadolinium-containing PEG-poly (L-lysine)-based polymeric micelle in mice. *Pharm Res* 2009; 27(2): 296–302.
- 4) Kawaguchi T¹⁾, Honda T¹⁾(¹Fukushima Med Univ), Nishihara M²⁾, Yamamoto T²⁾(²KAST), Yokoyama M. Histological study on side effects and tumor targeting of a block copolymer micelle on rats. *J Control Release* 2009; 136(3): 240–6.
- 5) Satoh T (KAST), Higuchi Y¹⁾, Kawakami S¹⁾, Hashida M¹⁾(¹Kyoto Univ), Kagechika H (Tokyo Medical and Dental Univ), Shudo K (Itsuu Lab), Yokoyama M. Encapsulation of the synthetic retinoids Am80 and LE540 into polymeric micelles and the retinoids' release control. *J Control Release* 2009; 136(3): 187–95.
- 6) Okuda T¹⁾, Kawakami S¹⁾, Higuchi Y¹⁾, Satoh T²⁾, Oka Y²⁾(²KAST), Yokoyama M, Yamashita F¹⁾, Hashida M¹⁾(¹Kyoto Univ). Enhanced in vivo antitumor efficacy of fenretinide encapsulated in polymeric micelles. *Int J Pharm* 2009; 373(1–2): 100–6.
- 7) Murakami Y (Tokyo Univ Agri Tech), Yokoyama M, Nishida H¹⁾, Tomizawa Y¹⁾, Kurosawa H¹⁾(¹To-

kyo Womens Med Univ). *In vivo* and *in vitro* evaluation of gelation and hemostatic properties of a novel tissue-adhesive hydrogel containing a crosslinkable polymeric micelle. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 91(1) : 102-8.

- 8) Inoue T¹⁾, Yamashita Y¹⁾, Nishihara M²⁾, Sugiyama S¹⁾, Sonoda Y²⁾, Kumabe T²⁾ (KAST), Yokoyama M, Tominaga T¹⁾ (Tohoku Univ). Therapeutic efficacy of a polymeric micellar doxorubicin infused by convection-enhanced delivery against intracranial 9L brain tumor models. *Neuro Oncol* 2009; 11(2) : 151-7.
- 9) Shiraiishi K (KAST), Kawano K¹⁾, Minowa T¹⁾, Maitani Y¹⁾ (Hoshi Univ), Yokoyama M. Preparation and *in vivo* imaging of PEG-poly (L-lysine)-based polymeric micelle MRI contrast agents. *J Control Release* 2009; 136(1) : 14-20.
- 10) Nishihara M¹⁾, Imai K¹⁾ (KAST), Yokoyama M. Preparation of perfluorocarbon/fluoroalkyl polymer nanodroplets for cancer-targeted ultrasound contrast agents. *Chem Lett* 2009; 38(6) : 556-7.

II. 総 説

- 1) Yokoyama M. Polymeric micelles as a new drug carrier system and their required considerations for clinical trials. *Expert Opin Drug Deliv* 2010; 7(2) : 145-58.
- 2) 横山昌幸. 【薬剤学におけるナノテクノロジー】高分子ミセルの薬剤学分野への応用. *薬剤学* 2010; 70(1) : 27-31.
- 3) 佐口隆之, 古幡 博, 村山雄一, 阿部俊昭. 【虚血性脳卒中 診断と治療の進歩】最近の話題 超音波による血栓溶解. *日内会誌* 2009; 98(6) : 1319-24.
- 4) 横山昌幸. 自己組織化高分子のターゲティングへの応用. *高分子* 2009; 58(7) : 469-72.
- 5) 横山昌幸. DDSと分子イメージング：MRI造影剤を例にして. *JSMI Report* 2009; 2(2) : 9-11.
- 6) 遠藤怜子, 古幡 博. 【深部静脈血栓症と血管エコー】超音波とは. *Vascular Lab* 2009; 6(3) : 20-3.

III. 学会発表

- 1) Yokoyama M. Polymeric micelles for diagnosis and chemotherapy of solid tumors. 3rd IREIIMS (International Research and Educational Institute for Integrated Medical Sciences) Symposium. Tokyo, Sept.
- 2) 白石貢一 (KAST), 川野久美¹⁾, 箕輪卓也¹⁾, 馬会利¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (星薬科大), 横山昌幸. ポリエチレングリコール-ポリリシンからなる高分子ミセルのMRI造影剤への展開. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.

- 3) 横山昌幸. 薬物及び造影剤キャリアーとしての高分子ミセル. 第58回高分子討論会. 熊本, 9月.
- 4) 白石貢一 (KAST), 馬 会利¹⁾, 箕輪卓也¹⁾, 川野久美¹⁾, 横山昌幸, 服部喜之¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (星薬科大). Accelerated blood clearance phenomenon was not induced by repeated injections of Gadtrinium-containing. 第25回日本DDS学会. 東京, 7月.
- 5) 白石貢一 (KAST), 川野久美¹⁾, 箕輪卓也¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (星薬科大), 堀 勝義 (東北大), 横山昌幸. 腫瘍血流遮断薬による変性領域形成と高分子ミセル集積. 第25回日本DDS学会. 東京, 7月.
- 6) 佐藤 琢 (KAST), 樋口ゆり子¹⁾, 川上 茂¹⁾, 橋田 充¹⁾ (京都大), 影近弘之 (東京医科歯科大), 横山昌幸. 合成レチノイド Am80 及び LE540 の高分子ミセルへの封入. 第25回日本DDS学会. 東京, 7月.
- 7) 白石貢一 (KAST), 馬 会利¹⁾, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (星薬科大), 堀 勝義 (東北大), 横山昌幸. 腫瘍血流遮断薬投与による高分子ミセルMRI造影剤の腫瘍への集積挙動. 第4回日本分子イメージング学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 8) 古幡 博. 超音波脳血栓溶解療法の現状と展望. 第15回日本脳神経外科救急学会. 東京, 2月.
- 9) 古幡 博, 三村秀毅, 荒井あゆみ, 窪田 純¹⁾, 荻原 誠¹⁾, 佐々木寛¹⁾, 佐々木明¹⁾ (日立メディコ). 経頭蓋超音波装置による脳血流長時間モニター用のプローブ頭部固定具の開発. 第15回日本脳代謝モニタリング学会. 東京, 7月.
- 10) 王 作軍, 牧田未央, 成相孝一, 福田隆浩, 古幡 博. Rat急性脳梗塞モデルにおけるrt-PA静注併用経頭蓋超音波脳血栓溶解法の出血率の検証. 第12回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 10月.
- 11) 荒井あゆみ, 三村秀毅, 荻原 誠¹⁾, 佐々木寛¹⁾, 上田尚樹¹⁾, 窪田 純¹⁾, 佐々木明¹⁾ (日立メディコ), 金本光一, 古幡 博. TC-CFIプローブ用小型頭部固定具の操作性・固定性についての評価. 第12回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 10月.
- 12) 古幡 博. (シンポジウム5: Late Breaking Studies) 超音波線溶療法：脳梗塞治療特区から. 第12回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 10月.
- 13) 古幡 博, 牧田未央, 福田隆浩, 東 隆. 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの加齢に伴うrt-PA・超音波時の頭蓋内出血率の変化. 第28回日本脳神経超音波学会総会. 豊中, 7月.
- 14) 古幡 博. 脳梗塞UP TO DATE-経頭蓋超音波血栓溶解療法-. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月.
- 15) Mitsumura H, Arai A, Ogihara M¹⁾, Kubota J¹⁾ (Hitachi), Mochio S, Furuhashi H. New probe fixation system for transcranial targeting Low frequency ultrasonic thrombolysis. 14th Meeting of the European

Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Riga, May. [Cerebrovasc Dis 2009; 27 (Suppl. 5) : 11]

- 16) Furuhashi H, Makita M, Hinata M, Fukuda T, Azuma T (HITACHI). Hemorrhage rate of spontaneous hypertensive rat stroke prone treated by transcranial ultrasonication with recombinant tissue-plasminogen activator. 14th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Riga, May.
- 17) 遠藤 怜子, 古幡 博. 超音波による組織内一酸化窒素 (NO) 産生現象. 日本超音波医学会関東甲信越地方会第 21 回学術集会. 東京, 11 月.
- 18) 遠藤 怜子, 稲垣卓也, 羽野 寛, 古幡 博, 浅見玲衣, 川畑健一. (ポスターセッション 7 : 超音波解析・応用) 相変化型ナノ液滴の気相化による安全性の病理組織学的評価. 第 48 回日本生体医工学学会大会. 東京, 4 月. [生体医工学]
- 19) Mitsumura H, Ogihara M1, Kubota J (Hitachi), Mochio S, Furuhashi H. Transcranial targeting sonothrombolysis method navigating by MRI for acute ischemic stroke. European Stroke Conference 18th Annual Conference. Stockholm, May. [Cerebrovasc Dis 2009; 27 (Suppl. 6) : 165]

薬物治療学研究室

教授：景山 茂 臨床薬理学, 糖尿病, 高血圧, レギュラトリーサイエンス

教育・研究概要

当研究室は 1995 年 7 月に発足した。研究室の名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学というと新薬開発のための臨床試験, すなわち治験を中心に扱う分野であるという認識が一部にある。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. 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。

現在はスタチン使用者 2 万例を目標におよそ 100 施設の参加を目標に大規模な調査を行っている。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。

II. 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。

Ⅲ. 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行っている。

臨床試験、薬剤疫学研究いずれも多くの施設の参加と長い期間を要する研究である。

ゲノム時代を迎え patient-oriented の臨床研究においてもゲノム薬理学の導入は不可欠である。2002年度よりこの方面の研究を行うべく他学との共同研究を開始している。

2. 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9~10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが、1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活した。薬物療法抜きでの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

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、臨床試験支援センターと改称された。

2009年度は臨床研究コーディネーター7名、臨床試験支援センター専属の事務局員3名に加えてデータマネジャー1名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。また、支援対象を治験に限らず、臨床研究全般を推進する施設に発展すべく、自主研究の支援も行っている。

研究業績

Ⅱ. 総説

1) 景山 茂. 【高血圧 納得のいく最新の降圧薬の使いかた】病態と作用機序からみた降圧薬の使いかた 降圧薬の臨床試験の読みかた PROBE デザインにおけるエンドポイントと複合エンドポイント. Med Pract 2009; 26(6): 981-4.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 松島雅人, 藤沼康樹(日生協医療部会家庭医療学開発センター), 名郷直樹(東京北社会保険病院), 三浦靖彦(野村病院), 斉藤康広(上田クリニック), 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41回日本医学教育学会大会. 大阪, 7月. [医教育 2009; 40 (Suppl.): 63]
- 2) JSS (スタチン系薬剤に関する薬剤疫学研究) 実務者会議(上原博己¹⁾, 大場延浩¹⁾, 折井孝男^{1), 2)}, 景山 茂¹⁾, 北村正樹^{1), 2)}, 久保田潔¹⁾, 古閑 晃¹⁾, 佐藤嗣道¹⁾, 下堂蘭権洋^{1), 2)}(²日本病院薬剤師会学術第2小委員会), 松井研一¹⁾, 谷亀光則¹⁾, 八重ゆかり¹⁾, 山口拓洋¹⁾(¹日本薬剤疫学会)), スタチン系薬剤に関する薬剤疫学研究(JSS) 開始後5ヵ月間に登録された患者のプロフィールと克服すべき課題. 第15回日本薬剤疫学会学術総会. 東京, 11月. [薬剤疫 2009; 14 (Suppl.): S46-7]
- 3) 景山 茂. 第6回日本臨床薬理学会/日本薬理学会 共催シンポジウム: 糖尿病 新薬開発とClinical/Research Questionの解決 糖尿病治療薬と心血管アウトカム チアゾリジンジオン誘導体とDPP4阻害薬を中心に. 第30回日本臨床薬理学会年会. 横浜, 12月. [臨床薬理 2009; 40 (Suppl.): S122]

V. その他

- 1) 渡邊裕司 (浜松医大), 景山 茂, 楠岡英雄 (御国立病院機構大阪医療センター), 小林真一 (聖マリアンナ医大), 大橋京一 (大分大), 熊谷雄治 (北里大), 小野俊介 (東大), 藤原康弘 (国立がんセンター中央病院), 斉藤和幸 (御医薬品医療機器総合機構). I. 総括研究報告 治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究 平成20年度 総括・分担研究報告書 2009: 1-14.
- 2) 景山 茂, 栗原千絵子 (放射線医学総合研究所). II. 分担研究報告 1. EUにおける二段階審査の実態把握. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究 平成20年度 総括・分担研究報告書 2009: 15-7.
- 3) 北澤式文 (前・帝京平成大), 津谷喜一郎¹⁾, 折井孝男 (NTT 東日本関東病院), 政田幹夫 (福井大), 景山 茂, 海老原格 (くすりの適正使用協議会), 山村重雄 (城西国際大), 後藤伸之 (名城大), 三田智文¹⁾ (¹東大), 橋口正行 (慶應義塾大). 「薬学教育と薬剤疫学タスクフォース」報告書 薬学教育の中の薬剤疫学の位置づけに関するアンケート調査. 薬剤疫学 2009; 14(1): 13-20.
- 4) 景山 茂. 第6回日本臨床薬理学会/日本薬理学会共催シンポジウム: 糖尿病薬 新薬開発と Clinical/Research Question の解決糖尿病治療薬と心血管アウトカム チアゾリジンジオン誘導体と DPP4 阻害薬を中心に. 臨薬理 2010; 41(2): 53S-4S.
- 5) 景山 茂, 竹内正弘 (北里大). (シンポジウム 4) 国際共同治験の現状と課題 座長のまとめ. 第30回日本臨床薬理学会年会. 横浜, 12月. [臨薬理 2010; 41(2): 29S]

分子疫学研究室

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

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

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

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 卵巣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) 頭頸部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
- 7) 喘息発症予防試験
- 8) ステロイド吸入未使用患者喘息発作予防試験

- 9) 喘息発作予防試験
- 10) 糖尿病における慢性腎症進行抑制試験 (予定)
2. 観察研究
 - 1) miRNA 発現パターンが腎不全患者の生命予後に及ぼす影響
 - 2) miRNA 発現パターンが糖尿病患者の腎合併症に及ぼす影響
 - 3) 頭頸部癌ビタミン D 受容体遺伝子多型と予後
 - 4) 卵巣癌ビタミン D 受容体遺伝子多型と予後
 - 5) 臍帯血中ビタミン D 濃度と出生時体重の関係
 - 6) 双胎児研究
 - 7) 癌の CGH チップ研究
3. グローバルヘルス
 - 1) 新興感染症 (新型インフルエンザなど) の数理モデル

III. 教育活動

1. 平成 21 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 10 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 2009 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をしている。

〔点検・評価〕

平成 21 年度は分子疫学研究室が発足して最初の年であった。平成 22 年度の目標は、

1. ビタミン D の臨床試験を推進する。
2. ビタミン D に関する新薬を開発し、特許申請する。
3. コピー数多型および miRNA 発現をゲノム網羅的に探索し、疾病との関係を分子疫学的手法をもってあきらかにする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplement to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1255-60.

- 2) Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J, Barretina J, Boehm JS, Dobson J, Urashima M, Mc Henry KT, Pinchback RM, Ligon AH, Cho YJ, Haery L, Greulich H, Reich M, Winckler W, Lawrence MS, Weir BA, Tanaka KE, Chiang DY, Bass AJ, Loo A, Hoffman C, Prensner J, Liefeld T, Gao Q, Yecies D, Signoretti S, Maher E, Kaye FJ, Sasaki H, Tepper JE, Fletcher JA, Taberero J, Baselga J, Tsao MS, Demichelis F, Rubin MA, Janne PA, Daly MJ, Nucera C, Levine RL, Ebert BL, Gabriel S, Rustgi AK, Antonescu CR, Ladanyi M, Leitai A, Garraway LA, Loda M, Beer DG, True LD, Okamoto A, Pomeroy SL, Singer S, Golub TR, Lander ES, Getz G, Sellers WR, Meyerson M. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature* 2010; 463(7283): 899-905.
- 3) Tamez S, Norizoe C, Kazunori K, Takahashi D, Shimojima A, Tsutsumi Y, Yanaiharu N, Tanaka T, Okamoto A, Urashima M. Vitamin D receptor polymorphisms and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(12): 1957-60.
- 4) Hama T, Yuza Y, Saito Y, O-uchi J, Kondo S, Okabe M, Yamada H, Kato T, Moriyama H, Kurihara S, Urashima M. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2009; 14(9): 900-8.
- 5) Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, Ishizawa S, Kanazawa Y, Matoba K, Taniguchi K, Yokota T, Kurata H, Yokoyama J, Urashima M, Tajima N. Association of polymorphism of estrogen receptor-alpha gene with circulating levels of adiponectin in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Atherosclero Thromb* 2009; 16(3): 250-5.
- 6) Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, Nagashima M, Yamaguchi J, Origasa H, Urashima M, Ogawa H; HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30(10): 1203-12.
- 7) Kaise M, Kato M, Urashima M, Arai Y, Kaneyama H, Kanazawa Y, Yonezawa J, Yoshida Y, Yoshimura N, Yamasaki T, Goda K, Imazu H, Arakawa H, Mochizuki K, Tajiri H. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diag-

nosis of superficial depressed gastric lesions. Endoscopy 2009; 41(4): 310-5.

- 8) Shiga T, Tanaka K, Kato R, Amino M, Matsudo Y, Honda T, Sagara K, Takahashi A, Katoh T, Urashima M, Ogawa S, Takano T, Kasanuki H. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia. Resuscitation 2010; 81(1): 47-52.
- 9) Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. J Atherosclero Thromb 2009; 16(5): 654-61.
- 10) Suzuki Y, Urashima M, Yoshida H, Iwase T, Kura T, Imazato S, Kudo M, Ohta T, Mizuhara A, Tamamori Y, Muramatsu H, Nishiguchi Y, Nishiyama Y, Takahashi M, Nishiwaki S, Matsumoto M, Goshi S, Sakamoto S, Uchida N, Ijima M, Ogawa T, Shimazaki M, Takei S, Kimura C, Yamashita S, Endo T, Nakahori M, Itoh A, Kusakabe T, Ishizuka I, Iiri T, Fukasawa S, Arimoto Y, Kajitani N, Ishida K, Onishi K, Taira A, Kobayashi M, Itano Y, Kobuke T. The sky blue method as a screening test to detect misplacement of percutaneous endoscopic gastrostomy tube at exchange. Intern Med 2009; 48(24): 2077-81.
- 11) 石井宏則, 池上雅博, 小林裕彦, 三戸部慈実, 鈴木麻子, 浦島充佳. 大腸粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移危険因子の検討 とくに脈管侵襲と簇出 (budding) の比較検討. 慈恵医大誌 2010; 125(1): 19-32.
- 12) 小野寺朝美, 林 孝彰, 柏田てい子, 北川貴明, 竹内智一, 久保朗子, 浦島充佳, 常岡 寛. 市川式ランタンテストによる異常3色覚者の程度判定に関する検討. 日視能訓練士協誌 2009; 38: 245-9.
- 13) 衛藤 謙, 浦島充佳, 柏木秀幸, 颯川 晋, 矢永勝彦, 田中忠夫, 森山 寛. 本学における内視鏡外科手術トレーニングシステムおよび資格制度の導入. 日内視鏡外会誌 2009; 14(3): 261-7.
- 14) 小林裕彦, 池上雅博, 三戸部慈実, 浦島充佳. 大腸粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移危険因子の検討. 慈恵医大誌 2009; 124(3): 113-26.

II. 総 説

- 1) 浦島充佳. 疫学・統計学関連 感染症数理モデル R0伝播指数: Reproductive number. 感染制御 2009; 5(5): 461-70.
- 2) 浦島充佳. 【臨床研究論文を読む・書くための基礎知識】医療統計学の基礎 生存分析の基本と読みかた. 小児診療 2009; 72(4): 707-13.
- 3) 浦島充佳. 【臨床研究論文を読む・書くための基礎

知識】医療統計学の基礎 メタ分析. 小児診療 2009; 72(4): 714-8.

III. 学会発表

- 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. 第29回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12月. [臨床薬理 2009; 40(3): 121S-2S]
- 2) 浦島充佳. 医薬品のリスクコミュニケーション患者と医療従事者との間でのリスクコミュニケーション. 日本薬剤疫学会第15回学術総会. 東京, 11月. [薬剤疫 2009; 14 (Suppl.): S26-7]
- 3) 作間未織, 浦島充佳, 岡部信彦. Population-based surveillance of Verocytotoxin-producing Escherichia coli in Japan, 1999-2004 (Population-based surveillance of Verocytotoxin-producing Escherichia coli in Japan, 1999-2004). 第36回日本小児栄養消化器肝臓学会. 札幌, 10月. [日小児栄養消化器肝臓学会誌 2010; 23(2): 163-4]
- 4) 濱 孝憲, 須田稔士, 平澤良征, 青木謙祐, 清野洋一, 加藤孝邦, 浦島充佳. 頭頸部癌における上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異とリン酸化の検討 (再発予後因子の検討). 第33回日本頭頸部癌学会. 札幌, 6月. [頭頸部癌 2009; 35(2): 86]
- 5) 石橋由朗, 三澤健之, 衛藤 謙, 尾高 真, 新美茂美, 古田 希, 柏木秀幸, 吉田和彦, 森川利昭, 矢永勝彦, 大木隆生, 田中忠夫, 颯川 晋, 浦島充佳, 森山 寛. 鏡視下手術の教育をめぐって鏡視下手術の教育を目的とした学内技術認定制度の導入. 第34回日本外科系連合学会学術集会. 東京, 6月. [日外科系連合会誌 2009; 34(3): 415]
- 6) 岡本愛光, 矢内原臨, 斉藤美里, 浦島充佳, 落合和徳, 田中忠夫. ビタミンD受容体 FokIC/C多型は卵巣癌の予後良好因子である. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会. 京都, 4月. [日産婦会誌 2010; 62(2): 421]
- 7) 林 孝彰, 根岸裕也, 葛貫悟司, 竹内智一, 北川貴明, 神前賢一, 浦島充佳, 常岡 寛, 岩田 岳. 新規PRPH2 (RDS/Peripherin) 遺伝子変異を認めた常染色体優性網膜色素変性症の1家系. 第113回日本眼科学会総会. 東京, 4月. [日眼会誌 2010; 114 (臨増): 308]

V. その他

- 1) 浦島充佳. 新型インフルエンザ対策を考える (第4回) (最終回) 小児救急疾患 教科書には無いバイタルの見方. プレホスピタル・ケア 2009; 22(6): 38-41.

- 2) 浦島充佳. 新型インフルエンザ対策を考える (第3回) SARS 流行に学ぶ. プレホスピタル・ケア 2009; 22(5): 32-7.
- 3) 浦島充佳. 新型インフルエンザ対策を考える スペイン風邪に学ぶ. プレホスピタル・ケア 2009; 22(4): 10-5.
- 4) 浦島充佳. 新型インフルエンザ対策を考える 豚由来新型インフルエンザ (A型 H1N1). プレホスピタル・ケア 2009; 22(3): 38-46.

臨床疫学研究室

室長・准教授：松島 雅人 疫学, 臨床疫学, 内科学, 総合診療医学, 家庭医療学, 糖尿病学

教育・研究概要

臨床疫学研究室は、本年度に新設された新たな研究室で、日常臨床で生ずるさまざまな疑問を疫学的手法にて解決する臨床疫学を軸として、研究、教育を行っている。

研究分野は、臨床疫学がカバーする疾病の診断・治療を中心であるが、従来の疾病中心型の臨床研究のトピックにとらわれず、医療コミュニケーション、医療の質評価、行動科学、質的研究等が含まれている。さらに医療の最前線であるにもかかわらずエビデンスが不足しているプライマリケア、家庭医療学分野でのエビデンス生成を目指している。プライマリケアリサーチネットワークの構築は学外医療人との共同研究や研究支援によって達成されつつある。

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒後教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。特に地域医療を担っている医療人を対象に社会人大学院生を積極的に受け入れている。また文部科学省にて採択された医療人 GP「プライマリケア現場での臨床研究者の育成」プログラムをシステムとして継続し、新たに「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」を設立し、プライマリケアを担う若手医師を clinician-researcher として育成している。

I. 研究課題

1. Assessment of Chronic Illness Care (ACIC)

日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査

本研究は糖尿病専門医と非糖尿病専門医を対比させつつ、日本におけるプライマリ・ケアセッティングでの糖尿病診療システムの現状を明らかにすることを目的としている。具体的には、米国で1990年代に開発された慢性疾患に共通するケアシステムである Chronic Care Model (CCM) に着眼し、その

評価基準である Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) の日本語訳を開発するとともに、それを用いて 2 群における慢性疾患ケアのシステムの違いの有無を明らかにする。また、この結果から日本における慢性疾患ケアの問題点について考察し、今後の非糖尿病専門医の糖尿病の診療質改善を行うための方略を検討する。

2. RIAS を用いた医療面接におけるコミュニケーションスタイルの患者満足度への影響

現在、日本において患者意識の変化（自己決定権の確立を望む意見の増加）や慢性疾患の増加により患者-医師コミュニケーションへの関心は高まっている。しかし日本におけるコミュニケーションに関する研究は少なく、日本において効果的なコミュニケーションスタイルは、明らかではない。よって日本の医療面接における効果的なコミュニケーションスタイルの特徴を明らかにし、患者満足度への影響について研究することは、非常に重要である。本研究は一般外来診療におけるコミュニケーションスタイルを明らかにし、患者満足度との関連を評価することを目的としている。

3. PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討

医療のアウトカム指標についてさまざまな質問紙が開発されてきてはいるが、特にプライマリ・ケア分野ではその測定指標が不足していると言われている。患者満足度調査用の質問紙は、アウトカムについての患者の認識を表すものではあるが、実際にはその構造は医療ケアの供給に関連した期待度を測定していると考えられる。医療による健康度の上昇を測定しているわけではない。PEI (Patient Enablement Instrument) は、英国において開発された指標で、患者が自身の健康や“病い”を理解し対処する能力を測定するものである。本研究では、これを原著者の許可を得て翻訳→逆翻訳というプロセスを経て日本語版を開発し、その妥当性・信頼性を検討している。

4. 在宅高齢者コホート研究：発熱・感染症実態調査

わが国では、高齢者数は増加（現在年間死亡者数 108 万人→2038 年には 170 万人）しているが、一方、病院数は減少（現在病院看取り 80 万人）している。したがって今後ますます在宅医療の必要性が増してくることが予想される。在宅医療に関する研究は十分とは言えない。特に在宅医、患者・家族とも判断に苦慮する在宅高齢患者の発熱・感染症に関する研究は未知な部分が多い。そこで本研究では、在宅医

療管理中高齢患者（65 歳以上）について、発熱イベントの発生率、診断名、抗菌薬使用の有無、予後（在宅治癒、入院、死亡）を明らかにすることを目的に調査を行った。また、生命予後の予測因子として使用される Charlson Comorbidity Index（併存疾患をスコア化したもの。以下 CCI）が在宅における発熱発生および生命予後の予測因子として機能するかについても検討した。

【点検・評価】

1. 教育

1) 卒前教育

コース医療情報・EBM の 4 年生ユニット Evidence-based Clinical Practice を担当

2) 卒後教育

学内：

大学院共通カリキュラム「医療統計学」90 分 × 15 回 4/10～6/12

- (1) 統計学の基礎（推定と検定、変数の尺度、平均と分散）
- (2) 確率変数と確率分布（2 項分布、正規分布）
- (3) 推定（中心極限定理、信頼区間）検定、検定の概念、母平均の検定、母比率の検定、2 群間の平均値の検定
- (4) 比率の検定（ χ^2 検定と Fisher 検定、オッズ比とリスク比）
- (5) ノンパラメトリック検定（Wilcoxon 符号順位検定と Wilcoxon 順位和検定）、分散分析
- (6) 回帰分析と相関係数
- (7) 生命表分析、サンプルサイズ
- (8) 重回帰分析とロジスティック回帰分析

学外：

クリニカルリサーチコース「生物統計コース」全 10 回（計 20 時間）

医療人 GP「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」：

e-learning コース

- (1) EBM から始まる臨床研究コース（総講義時間：321 分）
- (2) 疫学・臨床研究コース（総講義時間：390 分）
- (3) 生物統計学コース（総講義時間：685 分）
- (4) 家庭医療学コース（総講義時間：93 分）
- (5) 質的研究コース（総講義時間：172 分）
- (6) 研究倫理コース（総講義時間：88 分）
- (7) 臨床研究実践コース（各自の研究テーマについての指導）

ワークショップ

- (1) 2009/5/16~17 2期生第1回ワークショップ
- (2) 2009/9/2 2期生第2回ワークショップ
(リサーチクエスション発表と
質的研究セミナー)
- (3) 2009/10/11 1期生第4回ワークショップ
(中間研究発表会)
- (4) 2010/2/6 2期生第3回ワークショップ
(研究プロトコール発表とアン
ケート作成セミナー)

2. 研究

課題「内科外来から総合診療外来への改称の受診理由への影響」については、学会発表終了し、論文文化が行われ日本プライマリ・ケア連合学会誌に原著として採択され in press となっている。課題「経皮的内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の長期生命予後-後ろ向きコホート研究」は現在論文文化が進められている。課題「在宅高齢者コホート研究：発熱・感染症実態調査」は、日本プライマリ・ケア学会第1回学術集会の学会賞候補演題となった。

3. 進行中の研究課題

- 1) RIAS を用いた医療面接におけるコミュニケーションスタイルの患者満足度への影響
- 2) PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討
- 3) 在宅高齢者コホート研究：発熱・感染症実態調査
- 4) IgA 腎症病理研究会ガイドライン作成のためのケースコントロール研究および前向きコホート研究
- 5) Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査
- 6) Healing に関する質的研究
- 7) 総合診療外来における身体症状および QOL と抑うつ、不安との関連

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurita A, Murakami M, Takagi S, Matsushima M, Suzuki M. Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2010 ; 25(2) : 167-71.
- 2) 川畑奈緒, 松島雅人, 湯浅 愛, 藤山康広, 田嶋尚

子. 2型糖尿病患者における食行動の偏りと栄養素摂取量および食品群別摂取量との関連. *糖尿病* 2009 ; 52(9) : 757-65.

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. 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。また，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等についても検討を行っている。

II. 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。

III. *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考えられる。そこで，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* ハムスター等から実験用系統の開発を試み，こ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。

また，分子生物学講座との共同研究として，維持している *molossinus* 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引き続き探索中である。

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，マイクロサテライトマーカーの開発など実験動物としての基盤を引き続き整備している。2009 年には，黒尿症を発症する家系を発見するとともに，確立した近交系で胃腫瘍が発症することを確認し，解析を開始している。

IV. 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。

「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だけにとどまらず，研究者に洗練された動物実験環境の提供を行い，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21年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系15講座および基礎系11講座とその他部門からあわせて176名であった。また、新規施設利用者に対する施設利用説明会の開催を、平成21年度より開始した。

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動物実験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。医学科では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、教員2名が本学動物実験委員会に委員として参加し、随時、動物実験計画申請者に対するコンサルテーションに応じた他、本学動物実験規定に基づいて行われる動物実験教育訓練講師を担当した。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が生理学、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) 成相孝一, 和田あづみ, 青木正隆, 木村靖男, 杉村由紀子, 飯塚きよみ, 角田正紀, 石野田康広, 中谷武夫, 竹淵礼子, 大竹行夫, 住吉伸夫, 馬橋康雄, 松村明, 南井孝介, 清水光行, 大川 清. 小型げっ歯類における簡便な気管挿管法. 慈恵医大誌 2009; 124(6): 250.
- 2) Namiki Y, Namiki T, Yoshida H, Ishii Y, Tsubota A, Koido S, Nariai K, Mitsunaga M, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Mabashi Y, Yumoto Y, Hoshina S, Fujise K, Tada N. A novel magnetic crystal-lipid nanostructure for magnetically guided in vivo gene delivery. Nat Nanotechnol 2009; 4(9): 544-5.
- 3) 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.
- 4) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Hiroshima University). Two dilute coat color mutations of *Phodopus hamster* found in *P. campbelli* and *P. sungorus*. Exp Anim 2009; 58(3): S69.
- 5) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Hiroshima University). Sequencing of the tyrosinase-related protein 1 gene in the black-eyed yellow coated mutant *Phodopus campbelli*. Gene Genet Sys 2009; 84(6): 457.

II. 総 説

- 1) 成相孝一. 【生殖と免疫をめぐって】排卵と食細胞, ケモカイン. 臨免疫・アレルギー科 2009; 52(2): 139-44.

III. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus* 属ハムスターに存在する2つの淡色被毛突然変異. 第56回日本実験動物学会総会. さいたま, 5月.
- 3) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli* の黒眼黄色被毛突然変異体における tyrosinase-related protein 1 遺伝子塩基配列. 日本遺伝学会第81回大会. 松本, 9月.

V. その他

- 1) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起(広島大). *Phodopus campbelli* に発見された黒眼黄色被毛色突然変異ハムスターの tyrosinase-related protein 1 遺伝子 cDNA 塩基配列には欠損領域が存在した. 第104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

黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素 (ET) は、新生児のリッター病、幼児の伝染性膿痂疹等を含むブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の病原因子であり、血清型 A と B の存在が知られている。表皮剥脱は ET のセリンプロテアーゼ活性により生ずるとされているが、我々はチロシン残基をニトロ化することにより表皮剥脱活性と抗原性が共に失われることを見だし、チロシン残基が活性中心であると報告してきた。今回、ET の活性中心はセリンではなくチロシンであることを明らかにするために、プラスミドにクローニングした *eta* 遺伝子を用いて変異型 ETA を作成し、表皮剥脱活性と抗原性を調べた。ETA の Tyr-17, -18, -225, -232 をフェニルアラニンに置換したところ、表皮剥脱活性は喪失した。また、ゲル内沈降反応において変異型 ETA は沈降線を生じず、ラテックス凝集反応における凝集価も 1/40 倍に低下した。これらの結果から、これら 4 個のチロシン残基が ET の活性中心であることが強く示唆された。

II. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

乾燥・高温・高圧などの極限状態に耐性を持つクマムシという生物について、放射線耐性に関する機構を調べる目的で研究を行っている。慈恵大学・西新橋校付近で採取したコケ、および東京都下水道局有明水再生センターより提供を受けた活性汚泥よりクマムシを採取した。これらのクマムシから抽出した DNA より 18S-rDNA を増幅して、DNA 塩基配列の決定およびデータ解析により種の同定をおこなった。その結果、コケより採取されたクマムシは、チョウメイシ (*Microbiotus*) およびオニクマムシ (*Milnesium tardigradum*)、活性汚泥より採取されたクマムシはゲスイクマムシ (*Isohypsibius*) と同定された。また、ゲスイクマムシに X 線照射装置 (MBR-1520R, Hitachi) を用いて X 線を照射し、経過を観察した。これにより 600Gy の照射では、照射試料群と非照射試料群とに生態的な変化はみられないことがわかった。今後はこれらのクマムシを

用いて、放射線耐性と乾燥耐性との関係、放射線による DNA 損傷と修復の状態を調べることを目指している。

III. 放射線測定法の開発

肺がんの原因物質のひとつとされる空气中ラドン濃度の測定を目的として、新たな測定法の開発を行っている。液体シンチレータの溶媒としてシリコーン・オイル (HIVAC F-4, Shin-etsu Kagaku Industrial) を用いて、蛍光体である DOP (2,5-diphenyloxazole) および POPOP (1,4-Bis (5-phenyl-2-oxazolyl) benzene) を溶解して、ラドンを測定した。その結果、シリコーン・オイル・シンチレータを用いたオープンバイアル法による大気中ラドンの検出感度は、100 分測定において 160Bq/m³ であることが確認された。シリコーン・オイル・シンチレータは、現在使用されているトルエン・シンチレータに比べて人体に対する毒性が低く、引火点が高いことから、室内ラドン測定に用いることが可能であると考えられる。

IV. 日常生活用品の放射化分析

アイメイク化粧品中に含まれる重金属元素等の定量を目的として、アイシャドウの中性子放射化分析法による測定を行った。その結果、様々な色の 30 試料のアイシャドウ中の 12 元素の定量値が得られ、これらの元素を含む着色成分 (顔料) あるいは起源を推定することができた。また、市販のアイシャドウの中にクロムあるいは亜鉛が比較的多く含まれているものが確認された。

「点検・評価」

1. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素 (RI) を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。2009 年度は、10 講座・研究室の 33 名、2 カリキュラムの 11 名の合計 44 名 (うち女性 13 名) が実験・研究を行った。RI 受入件数は 15 件、使用核種は ³²P, ⁵¹Cr, ¹²⁵I, ³⁵S, ³H などであり、使用量合計約 6.6GBq であった。

2. 研究

「黄色ブドウ球菌の病原因子の解析」については、黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素の活性中心が従来提唱されてきたセリン残基ではなく、チロシン残基であることを明らかにした。これはブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の発症機構を解明する上で大きな進展であると考えられる。

「放射線耐性生物における耐性機構の解析」については、研究対象としてクマムシを扱う方法を確立し、いくつかの実験条件が決定された。これらを踏まえて今後さらに研究を進展させることができると思われる。「放射線測定法の開発」については、シリコーン・オイルのシンチレータ溶媒としての有用性を確認し、液体シンチレーション・スペクトロメトリーの国際学会、および成医会において発表を行った。引き続き詳細な検討を行い、データをまとめ論文として発表する予定である。「日常生活用品の放射化分析」については、日本放射化学会において発表を行い、放射化分析法の応用例としての評価が得られた。

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98名が受講した。施設管理部署の一次立入者を対象とした教育訓練を年度初めに3回実施し15名が受講した。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5名が受講した。研究室配属学生2講座6名が3週間の実習を行った。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 進士ひとみ, 田島亜紀子, 岩瀬忠行, 吉沢幸夫, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌の接着因子FnBPAおよびFnBPBの宿主細胞侵入性およびin vivo感染の成立における役割. 第83回日本細菌学会総会. 横浜, 3月. [日細菌誌 2010; 65(1): 124]
- 2) 箕輪はるか, 吉沢幸夫, 瀧上誠. 透明なセラミックを用いた炭素14のチェレンコフ光測定. 第46回アイソトープ・放射線研究発表会. 東京, 7月.

Ⅳ. 著書

- 1) Minowa H, Yoshizawa Y, Takiue M. Cherenkov counting of carbon-14 using a translucent ceramic with high refractive index. In: Eikenberg J, Jaggi M, Beer H, Baehrl H editors. LSC2008 Proceedings of International Conference on Advances in Liquid Scintillation Spectrometry. Tucson:University of Arizona, 2009. p.119-23.

共用研究施設

教授：馬目 佳信 分子細胞生物学・脳神経科学
准教授：佐々木博之 細胞生物学・形態学
准教授：岩本 武夫 生化学・生物物理学・機器分析化学

教育・研究概要

本施設は本年度(平成21年4月1日)、学内の研究の振興をより深めるために総合医科学研究センターの中に新設された。施設を利用するために2つの制度が設けられている。

1. 一般研究員制度

この制度は主に学内研究者を対象とし、年度毎に登録することで共焦点レーザー顕微鏡、光学顕微鏡、電子顕微鏡および各試料作製機器、HPLC、核酸増幅装置など、様々な装置を自由に利用できる制度である。機器の整備・点検はスタッフにより確実に行われるため、いつでも安心して装置・機器を利用できる。またこの制度は単に装置・機器等が利用可能な場を提供するだけでなく、研究者に形態学的、生化学的なアプローチについて具体的なアドバイスや技術的な指導も必要があれば行なう。

2. 受託業務制度

研究の飛躍的な進展に伴い解析するハード/ソフトいずれの技術も同様に高度化し、専門的な生物学的観察が可能となった。しかし、それに伴って解析する技術もハイテク化されたため、様々な機器の使用には専門的な知識が要求される。受託業務制度では、時間と余裕のない研究者のために、専門性と習熟が必要な機器については施設のスタッフが業務として、透過型電子顕微鏡と走査型電子顕微鏡の試料作製、観察、撮影記録、や高速液体クロマト(HPLC)による試料の測定や各種の質量分析などを行っている。この制度の利用により研究の推進・能率化を図ることができる。

制度を運用するための規定が制定され、6月1日から施設が稼働した。また本施設では学内の研究支援だけでなく独自の技術開発も行っている。

Ⅰ. 蛍光ナノ粒子を利用したバイオイメーjing・微量計測

本学で開発されたモノクローナル抗体, JT95 は分化型甲状腺がんの特異的に発現する抗原を認識する。この抗体の甲状腺がん血清診断等への利用のため

め、蛍光ナノ粒子を抗体に結合した。結合した抗体を甲状腺がんと反応させると蛍光顕微鏡で抗原の局在を可視化することができた。また従来、酵素抗体法で行っていた抗原定量も蛍光測定によって可能となり感度の向上も見られた。

II. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

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ている。今年度も、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す。その中で、TJ関連分子であるクローディン-1、オクルーディンおよびZO-1は顆粒層細胞膜に限局している事を確認し、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、細胞間バリア機能が破綻することは既に報告した。このC10処理によりTJが崩壊した顆粒層細胞層や角質層では、カルシウムイオンの濃度勾配が破綻する事をイオンキャプチャー電子顕微鏡法により確認した。以上のことより、ヒト三次元培養皮膚においても、細胞内外におけるイオンの分布に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。

細胞間接着は炎症反応抑制、あるいは皮膚生体防御機構において重要な役割を果たしていると考えられている。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、炎症やがんの予防や診断や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も含めて、TJ機能の解明について今後も継続していきたいと考える。

III. *In Vitro* で角膜上皮を透過しドラッグデリバリーするチャンネル形成ペプチド(NC-1059)の機能解析

この研究のゴールは合成ペプチド(NC-1059)の投与により治療薬の角膜上皮における透過性が増すかどうかを確認することである。形質転換させた人角膜上皮細胞をこの研究のために最適化し培養を行った。培養細胞が密集した単分子層を形成しているか経上皮の電気抵抗を測定し確認を行った。この単分子層をUssingフラックスチャンバーに取り付け、電気的なパラメータの測定を行い、溶質の流動性は蛍光ラベルした化合物を用いて定量的に検討し

た。UssingフラックスチャンバーにNC-1059を加えると、濃度依存的に短絡電流は増加し、経上皮の導電率は増加した。NC-1059の経上皮の電気抵抗に対する効果は可逆的でもあった。傍細胞の透過性とそのサイズを調べるためにFITCで蛍光ラベルした10~70KDaのデキストランを用いた。デキストランはNC-1059を加えたときのみ角膜単分子層を透過した。また低分子量のフルオレセイン誘導体を使い透過性の動態を解析した。その結果NC-1059(100 μ M)を測定前5分間暴露すると、30~90分後にフルオレセイン誘導体の最大透過性を示した。典型的な薬剤のメトトレキサートもNC-1059で透過性の増加を示した。

「点検・評価」

規定が作成され6月1日より施行、本年度の登録者は52人、受託件数は微細形態学研究関連135件、生化学関連306件であった。本年度は施設がオープンしたばかりであり、実際に効率の良い運用が危ぶまれたが大きな混乱なく制度を運営できるようになったのでスタッフ一同安堵している。また使い勝手などについて利用者の評判も悪くないとの感触を得ている。専門のスタッフによるメンテナンス等がしっかりと行えたためと思われた。一方、施設の設備やスペース、使用できる機器について、総合医科学研究センターの組織変更に伴って撤去されるものや大学でのリース契約が切れるものなどがあり、どの器械が将来も安心して使用できるのかなど今後の研究計画に影響を与えかねない部分はまだ判然としておらず混乱を来しているため今後、きちんとした整備計画を行っていく必要がある。これについては整備が終わり次第、使用できる機器の写真や説明をイントラネットのホームページに掲載するなどを予定しておりさらに有効に利用していただくための施設の紹介や広報で見える形にしていくことを計画中である。

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・治療方法の開発および創薬、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。

NC-1059ペプチドは傍細胞経路に一時的に影響を及ぼすことによって、培養角膜上皮細胞単分子層

での薬剤などの透過性が増強されることが明らかとなった。このようにNC-1059は眼病用薬剤のアクセスと効果を高める治療補助剤として開発有用な化合物である。デザインしたペプチドNC-1059に関して、アメリカで特許を取得した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Funamizu N, Okamoto A, Kamata Y, Misawa T, Uwagata T, Gocho T, Yanaga K, Manome Y. Is the resistance of gemcitabine for pancreatic cancer settled only by overexpression of deoxycytidine kinase? *Oncol Rep* 2010; 23(2) : 471-5.
- 2) Manome Y, Mizuno S, Akiyama N, Fujioka K, Saito H, Hataba Y, Kobayashi T, Watanabe M. Three-dimensional cell culture of glioma and morphological comparison of four different human cell lines. *Anti-cancer Res.* 2010; 30(2) : 383-90.
- 3) Fujioka K, Futamura Y, Shiohara T, Hoshino A, Kanaya F, Manome Y, Yamamoto K. Amino acid synthesis in a supercritical carbon dioxide - water system. *Int J Mol Sci.* 2009; 10(6) : 2722-32.
- 4) Fujioka K, Arakawa E, Kita J, Aoyama Y, Okuda T, Manome Y, Yamamoto K. Combination of real-value smell and metaphor expression aids yeast detection. *PLoS ONE* 2009; 4(11) : e7939.
- 5) Kubo A¹⁾, Nagao K¹⁾, Yokouchi M¹⁾, Sasaki H, Amagai M¹⁾(¹Keio Univ.). External antigen uptake by Langerhans cells with recognition of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med* 2009; 206(13) : 2937-46.
- 6) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Hoshina T, Kusakari Y, Komukai K, Sasaki H, Hongo K, Kurihara S. Protein kinase A-dependent phosphorylation of ryanodine receptors increases Ca²⁺ leak in mouse heart. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(1) : 87-92.
- 7) Konishi H¹⁾, Kikuchi S¹⁾, Ochiai T¹⁾, Ikoma H¹⁾, Kubota T¹⁾, Ichikawa D¹⁾, Fujiwara H¹⁾, Okamoto K¹⁾, Sakakura C¹⁾, Sonoyama T¹⁾, Kokuba Y¹⁾, Sasaki H, Matsui T¹⁾, Otsuji E¹⁾(¹Kyoto Pref. Univ. Med.). Latrunculin A has a string anticancer effect in a peritoneal dissemination model of human gastric cancer in mice. *Anticancer Res* 2009; 29(6) : 2091-7.
- 8) Kuroda S¹⁾, Kurasawa M¹⁾, Mizukoshi K¹⁾, Maeda T¹⁾, Yamamoto T¹⁾, Oba A¹⁾(¹Pola Chem. Ind.), Sasaki H. Epidermal tight junction: The master skin barrier regulator. *IFSCC Magazine* 2009; 2: 87-91.
- 9) Kurasawa M¹⁾, Kuroda S¹⁾, Kida N¹⁾, Murata M, Oba A¹⁾, Yamamoto T¹⁾(¹Pola Chem. Ind.), Sasaki H. Regulation of tight junction permeability by sodium caprate in human keratinocytes and reconstructed Epidermis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381(2) : 171-5.
- 10) Martin J, Malreddy P¹⁾, Iwamoto T, Freeman L¹⁾, Davidson H¹⁾, Tomich J¹⁾, Schultz B¹⁾(¹Kansas State Univ.). NC-1059: A channel-forming peptide that modulates drug delivery across in vitro corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7) : 3337-45.

III. 学会発表

- 1) 馬目佳信。(特別企画：基礎技術研究会共催セッション) 脳腫瘍治療における超音波分子生物学的技術。日本超音波医学会関東甲信越地方第21回学術集会。11月，東京。
- 2) Inaba N, Ishizawa S, Kimura M, Watanabe M, Shibasaki T, Manome Y. Different roles of ROCK isoform in malignant glioma cells. The 15th Annual Meeting 2009, Japan Society of Gene Therapy. Suita, July.
- 3) 馬目佳信, 小林寿光, 幡場良明, 渡辺美智子。三次元培養脳腫瘍細胞の形態学的変化。日本顕微鏡学会第65回学術講演会。仙台，5月。[顕微鏡 2009; 44 (Suppl. 1) : 120]
- 4) 馬目佳信。(冠ワークショップ「総合画像研究支援(IIRS)」：微細形態科学研究装置共同利用ネットワークの発足にあたり) 基幹施設の紹介4。日本顕微鏡学会第65回学術講演会。仙台，5月。[顕微鏡 2009; 44 (Suppl. 1) : 40]
- 5) 佐々木博之, 河井まりこ¹⁾, 山本敏男¹⁾(¹岡山大学)。ヒト口腔粘膜上皮の細胞間バリアにおける Tight junction の役割について。第19回口腔粘膜学会。葉山，6月。
- 6) Seki K, Sasaki H. Actin filaments (F-actin) of cultured fibroblast is concerned with the ingestion of *Staphylococcus aureus*. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences. Kyoto, July.
- 7) Kurasawa M¹⁾, Kuroda S¹⁾, Kida N¹⁾, Yamamoto T¹⁾, Oba A¹⁾(¹Pola Chem. Ind.), Sasaki H. Regulation of epidermal tight junction permeability by an absorption enhancer, sodium caprate. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences. Kyoto, July.
- 8) Maeda T¹⁾, Kuroda S¹⁾, Kurasawa M¹⁾, Oba A¹⁾, Yamamoto T¹⁾(¹Pola Chem. Ind.), Sasaki H. Epidermal tight junction maintains calcium distribution in

human reconstructed epidermis and regulates the epidermal differentiation. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences. Kyoto, July.

- 9) Kubo A¹⁾, Nagao K¹⁾, Yokouchi M¹⁾, Sasaki H, Amagai M¹⁾(¹Keio Univ.). 3D visualization of epidermal tight junction unveiled trans-tight junction antigen uptake activity of epidermal Langerhans cells. The 39th Annual European Society for Dermatological Research Meeting. Budapest, Sept.
- 10) Sasaki H. Epidermal tight junction: The master skin barrier regulator. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology. Kobe, Sept.
- 11) Arai H, Kikuchi E, Murata, M, Saito, H, Seki, K, Sasaki H. Hematoxylin as an alternative staining solution to uranyl acetate for transmission electron microscopy. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology. Kobe, Sept.
- 12) Seki K, Sasaki H. Staphylococcus aureus in exponential phase acts on the formation of infectious foci in mouse kidney. The 49th American Society for Cell Biology Annual Meeting. San Diego, Dec.
- 13) Gudlur S¹⁾, Hiromasa Y¹⁾, Iwamoto T, Tomich J¹⁾(¹Kansas State Univ.). Branched, amphipathic peptides that self assemble into nanovesicles. Biophysical Society 54th Annual Meeting. San Francisco, Feb.

V. その他

- 1) Tomich J (Kansas State Univ.), Iwamoto T. Peptide-enhanced corneal drug delivery. US Patent, 2009, US 7592341B2.

寄付講座部門

遺伝病（ライソゾーム病）研究講座

- 主任研究者：衛藤 義勝 小児科学, 遺伝病, 遺伝子治療
(教授)
- 専任研究者：樋口 孝 小児科学, 遺伝病
(ポストドクトラルフェロー)
- 兼任研究者：井田 博幸 小児科学, 遺伝病
(小児科講座教授)
- 兼任研究者：大橋 十也 小児科学, 遺伝病, 遺伝子治療
(DNA医学研究所教授)
- 兼任研究者：小林 博司 小児科学, 遺伝病, 遺伝子治療
(DNA医学研究所講師)
- 兼任研究者：小林 正之 小児科学, 遺伝病, 新生児
(小児科講座講師)

教育・研究概要

I. ライソゾーム病患者のスクリーニング法の検討

乾燥濾紙血を用いて、全国患者からのファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型の患者スクリーニングを施行し、ポンペ病、ファブリ病など十数名を見出している。スクリーニングの対象としては

1. 腎透析センター約1,500名近くの慢性透析患者をスクリーニング、陽性患者を10名近く見出している。今後更に全国からの透析施設からの依頼を受けファブリ病患者のハイリスクスクリーニングを継続検討している。

2. 筋ジストロフィー患者施設150名内2名のファブリ病患者を見出している。又偽陽性患者5名を見出し、現在確定診断中、今後更に全国レベルで、肢体型筋ジストロフィー症のポンペ病ハイリスクスクリーニングを継続研究している。

3. 東北地方でのファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症のハイリスクスクリーニングを施行し、ポンペ病患者1名、ファブリ病患者陽性例5名を検討中である。

現在東北地方は人口800万に対してのライソゾーム病は余りに数が人口あたり少ない。上述したライソゾーム病患者の早期診断、治療に結びつけ検討している。

4. 全国医療施設からの診断要請を行い、ファブリ病、ポンペ病、先天性ムコ多糖症など十数名を白血球で診断している。全国の未治療患者を診断し、酵素治療、或いは低分子製剤での治療を開始する。

II. ライソゾーム病患者病態の検討

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、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。

Ⅲ. ライソゾーム病の治療に関する研究

1. 酵素補充療法の中樞神経系に関する効果：特にムコ多糖症マウス対する酵素投与を髄中で投与し、臨床効果を検討した。

2. ライソゾーム病の治療効果と酵素抗体との関係を検討、特ファブリ病では血清抗体価の高い患者では尿中GL-3の排泄が低下しないことを見出した。

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この数年行い、ヒトへの実現を目指している。特にレンチウイルスベクターを用いての患者への応用を考えている。

Ⅳ. ライソゾーム病 iPS (Induced Pluripotent stem cell) 細胞の作成と病態解析

今年度までにクラベ病、ポンペ病、Sly病マウスを用いて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おり、ヒト・ライソゾーム病のiPS細胞を作り、ヒトポンペ病のiPS細胞作製に成功している。

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毎年1月に開催し、今後も続ける。

Ⅵ. 医学生への遺伝病(ライソゾーム病を含め)の啓蒙セミナー開催

本年度も3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、ライソゾーム病に関する啓蒙活動を行った。

Ⅶ. 国際シンポジウム、研究会の開催

2009年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。今後も2年に1回開催予定である。又日本ライソゾーム病研究への支援もしている。

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ている。今後もこの活動は極めて重要である。

以上大きく分けて8つの研究事業、スクリーニング事業、啓蒙事業を行っており、極めて社会的、科学的、学問的に有用な成果を我が国において且国際的にも上げている。

「点検・評価」

寄付講座として体制が整い業績も出てきた。特に全国からのライソゾーム病患のスクリーニングのために濾紙血診断法は、患者の早期診断、ハイリスク診断に貢献している。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。最近米国の一流ジャーナル(Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.)に発表している。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) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T Japan Elaprse Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab 2010; 99(1): 18-25.
- 2) 衛藤義勝. 【ゲノム研究最前線 疾患ゲノム研究の現状と展望】疾患領域別ゲノム研究 小児科領域. 日臨 2009; 67(6): 1146-55.
- 3) 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.
- 4) 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; 36(6): 627-32.

Ⅱ. 総説

- 1) 衛藤義勝. 1. ポンペ病の概要と歴史. 衛藤義勝. ポンペ病(糖原病Ⅱ型). 東京: 診断と治療社, 2009. p.1-8.
- 2) 衛藤義勝. VI. 代謝性疾患 ファブリ病. 鈴木則宏編. 神経疾患・診療ガイドライン: 最新の診療指針. 東京: 総合医学社, 2009. p.178-80.

3) 衛藤義勝. E. 代謝性疾患 3. ファブリー病の酵素補充療法. 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編. EBM 神経疾患の治療 2009-2010. 東京: 中外医学社, 2009. p.360-6.

III. 学会発表

1) Obikawa KS, Iizuka S, Kimura T, Kobayashi H, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene therapy using lentiviral vector system for morine Pompe disease: Long term efficacy. Japan Society of Gene Therapy the 15th Annual Meeting. Osaka, July.

2) Eto Y. The 21 millennium goal for child health & developmental medical science: current status and future prospects of child & adolescent medicine in Japan. The 5th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR). Zhijiang, May.

3) Eto Y. Recent advances of the treatments and their problems in Lysosomal Storage Diseases (LSD). The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.

4) 衛藤義勝. ファブリー病の新しい治療の展開に向けて. 第3回国際ライソゾーム病シンポジウム/第14回日本ライソゾーム病研究会. 名古屋, 9月.

5) Ohashi T, Iizuka S, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ida H. Immune tolerance induction in enzyme replacement therapy for Pompe disease by anti-CD3 antibody and oral enzyme administration. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.

6) Ishige N, Suzuki K, Ohashi T, Eto Y, Owada M, Kitagawa T. Reevaluation of usefulness of urinary GL-3/creatinine concentration for diagnosis of Fabry disease. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.

7) Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ohashi T. Characterization of endoplasmic reticulum stress response in Pompe disease. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.

8) Shimizu H, Kobayashi H, Ohashi T, Ida H, Kawai M, Eto Y. High-risk screening of Pompe disease using DBS in muscular dystrophy hospitals. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.

9) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfatase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.

10) Ohashi T, Iizuka S, Eto Y, Ida H. Impact of antibody formation for enzyme replacement therapy for Lysosomal Storage Diseases and immune tolerance induction for infused enzyme. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.

11) Meng XL, Shen JS, Kawagoe S, Ohashi T, Eto Y. Implications of Induced Pluripotent Stem (IPS) cells on mechanistic study for Lysosomal Storage Diseases. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.

12) Kobayashi H, Shimada Y, Fujigasaki J, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Ida H. Pathology and mechanism including autophagy in the autopsy case diagnosed as mucopolidiosis type III. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.

13) Okuyama T, Tanaka A, Tanaka T, Ida H, Suzuki Y, Cox GF, Eto Y, Torii T. Idursulfase enzyme replacement therapy in seriously III, Japanese men with Hunter syndrome. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.

14) 大橋十也, 飯塚佐代子, 衛藤義勝, 井田博幸. Pompe 病酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容導入法の開発. 日本人類遺伝学会第54回大会. 東京, 9月.

15) Eto Y. Nobel treatments and their problems in Lysosomal Storage Disease (LSD). 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics and 3rd Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing. Shanghai, Oct.

16) Eto Y. Recent advances of treatment for genetic disease. 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics and 3rd Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing. Shanghai, Oct.

研 究 室

体力医学研究室

教授：安保 雅博 リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、高次脳機能
講師：山内 秀樹 応用生理・生化学

教育・研究概要

I. 骨格筋への温熱刺激による Akt の活性化と損傷後の再生促進効果

骨格筋の細胞機能保持や損傷からの再生に温熱刺激の有用性が報告されている。筋損傷前の温熱刺激(42度の温浴30分間)の筋再生促進効果の機序の一端をHSP72, α B-crystallin, リン酸化Akt, 総Aktの発現量変化から検討した。損傷6日後の再生筋線維の横断面積は温熱刺激側で高かった。筋損傷はHSP72と α B-crystallinの発現量に影響しなかったが、損傷後1, 3日目のAkt活性を増加させた。損傷前の温熱刺激により6日後のHSP72の発現量増加傾向と1, 6日後のAkt活性の増加傾向を認めた。したがって、温熱刺激による筋線維の再生促進効果にはストレスタンパク質の発現増加に加えて、Aktの活性化が関与している可能性が示唆された。

II. 非荷重によるラット骨格筋線維の変性と抵抗運動の介入効果

非荷重に伴う筋線維の萎縮や変性と非荷重期間中の抵抗運動の軽減効果を若齢期と高齢期で比較した。非荷重による腓腹筋の萎縮は若齢期に比べて高齢期で顕著であった。抵抗運動の介入は非荷重による筋萎縮を抑制したが、抑制効果に加齢差はみられなかった。非荷重に伴う筋線維の変性は筋の部位により種類や発生頻度に違いがみられた。深層部の筋線維では筋線維内部構造の乱れや封入体の出現を認めた。また、 α -アクチニン、ネブリンなどのタンパク質発現は強陽性ではあるが、筋線維内に部分陰性反応も観察された。これらの筋線維では小径径が顕著であり、MAFbx-1やMuRF-1などのユビキチンリガーゼの発現増大を認めた。表層部ではtubular aggregates様の空胞を持つ筋線維を認めたものの、深層部に比べ変性所見はわずかであった。このような筋線維の変性はいずれの部位においても若齢期に

比べて高齢期で顕著であった。非荷重期間において負荷した抵抗運動はいずれの加齢段階においても筋線維の変性をほとんど抑制した。深層・表層いずれの部位においても、若齢期では非荷重や抵抗運動の介入によるAkt活性の変化はみられなかったが、高齢期では非荷重によるAkt活性の低下と抵抗運動の介入による軽減が認められた。1日30分間の抵抗運動は、高齢期においても筋線維の萎縮や変性を抑制すること、また、高齢期の顕著な萎縮と変性にAkt活性の低下が一因と推察された。

III. 筋量調節に対するミオスタチンの影響

骨格筋におけるミオスタチンの発現量は支配神経切除や非荷重による萎縮過程で増加することが報告されている。高齢期では不活動に伴う筋萎縮は顕著に生じること、それ故、防止策の萎縮軽減効果はしばしば低下することが経験的にも実験的にも認められている。このような現象にミオスタチンが関与する関与を示すかについては明らかでない。

そこで、若年、壮年、老年期に相当する異なる加齢段階において非荷重による筋萎縮と抵抗運動の介入効果を調べ、ミオスタチンの発現変化との関連性について検討した。非荷重による萎縮率とそれに対する抵抗運動の軽減効果に加齢の影響を観察された。若年に比べて壮年、老年期で非荷重に伴う萎縮率が高い傾向はミオスタチン発現量の増加率が高い傾向と一致した。抵抗運動の軽減効果が壮年、老年期に比べて若年期で高い結果は、ミオスタチン発現量の増加抑制と関係していた。ミオスタチンは機械的負荷量の変化に伴う筋量調節に重要な役割を担っていると考えられた。

IV. 肥満の予防改善に及ぼす運動療法の効果

運動療法後の血中アディポサイトカイン濃度の変化に関する報告は多くみられるが、体重減少後のリバウンド期における知見は十分ではない。そこで、肥満の予防・改善を目的とした運動療法を実施し、運動療法直後およびリバウンド期における脂肪の組織重量および細胞サイズと血中アディポサイトカイン濃度について観察を行った。過食性に肥満を呈するOLETFラット(15週齢)を対象に、回転ケージを用いた週3~4日の自発走運動を4週間実施し、運動療法直後および終了後2日目のリバウンド期において、脂肪細胞サイズと血中アディポサイトカイ

ン濃度を自由摂取環境で飼育した対照群と比較した。運動療法は体重および脂肪組織重量を有意に減少させた。また、脂肪細胞サイズを小型化させ、血中レプテン濃度を有意に低下させた。運動療法直後とリバウンド期の脂肪の組織重量・細胞サイズに差はみられなかったが、体重および血中レプテン濃度にはリバウンド期において有意な高値が観察され、腹部の脂肪組織重量-血中レプテン濃度の相関直線は上方にシフトした。一方、血中の総および高分子アディポネクチンの濃度は、運動療法直後およびリバウンド期において有意な変化はみられなかった。以上の結果から、リバウンド期における血中レプテン濃度は脂肪の組織重量および細胞サイズとは異なる要因によって影響を受けている可能性が示唆された。

V. 肥満の予防改善に及ぼす食事療法の効果

食事療法後の血中アディポサイトカイン濃度の変化について報告されているが、体重減少後のリバウンド期における血中濃度変化に関する知見は十分とはいえない状況である。そこで、肥満改善を目的とした食事療法を実施し、体重減少後およびリバウンド期における脂肪組織の形態学的変化と血中アディポサイトカインの濃度変化について観察を行った。過食性に肥満を呈する OLETF ラット（実験終了時に 19 週齢）を対象に、4 週間の食事療法（対照群の約 85% の体重を目標）を実施し、療法直後および療法終了後 2 日目のリバウンド期において脂肪細胞サイズと血中アディポサイトカイン濃度の比較を行った。その結果、食事療法は脂肪細胞サイズを小型化させ、血中レプテン濃度を有意に低下させた。また、食事療法直後とリバウンド期の脂肪細胞サイズに差は認められなかったが、血中レプテン濃度はリバウンド期において有意な高値が観察された。以上の結果から、リバウンド期における血中レプテン濃度は脂肪細胞サイズとは異なる要因によって影響を受けている可能性が示唆された。

〔点検・評価〕

教育活動として、看護学科 1 年生の体育実技と講義を担当した。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。研究活動は国内英文誌原著論文 1 編、国内学会発表 7 題であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kitamura H, Minato K, Kimura M, Yamauchi H, Yano H. Lipopolysaccharide - induced tumor necrosis factor (TNF) - α production depends on exercise intensity in rats. 体力科学 2009; 58(3): 405-8.

III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 安保雅博. 骨格筋への温熱刺激による Akt の活性化と損傷後の再生促進効果. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009; 46 (Suppl.): S182]
- 2) 山内秀樹, 安保雅博. 高齢期の非荷重による骨格筋 Akt 活性の低下と抵抗運動の介入効果. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2009; 46 (Suppl.): S182]
- 3) 山内秀樹, 安保雅博. 非荷重によるラット骨格筋繊維の変性と抵抗運動の介入効果. 第 17 回日本運動生理学会大会. 東京, 7 月. [Adv Exer Sport Physiol 2009; 15(2): 72]
- 4) 山内秀樹, 安保雅博. 尾部懸垂によるヒラメ筋の萎縮と myostatin の発現増大に対する抵抗運動の抑制と加齢の影響. 第 64 回日本体力医学会大会. 新潟, 9 月. [体力科学 2009; 58(6): 613]
- 5) 山内秀樹, 安保雅博. 非荷重に伴う骨格筋繊維の変性に及ぼす抵抗運動と加齢の影響. 第 126 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2009; 124(6): 273]
- 6) 木村真規¹⁾, 篠崎智一¹⁾, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭¹⁾(¹⁾慶応大学). 運動療法時が体重減少後のリバウンド期における脂肪細胞サイズと血中アディポサイトカイン濃度に及ぼす影響. 第 64 回日本体力医学会大会. 新潟, 9 月. [体力科学 2009; 58(6): 856]
- 7) 木村真規, 岩田紗弥, 南雲まい, 篠崎智一, 滝上裕一, 山内秀樹, 鈴木政登, 細山田真, 柴崎敏昭. 食事療法が体重減少後のリバウンド期における血中アディポサイトカイン濃度に及ぼす影響. 第 30 回日本肥満学会. 浜松, 10 月. [肥満研 2009; 15 (Suppl.): 246]

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 統合生理学，神経生理学

教育・研究概要

I. 視覚刺激と姿勢に関する研究

姿勢を制御するための情報としての体の向きや重心動揺の情報は、視覚、前庭器からの平衡感覚、筋・腱・関節からの深部感覚や触覚などの体性感覚により脳に伝えられる。宇宙空間では重力がないため前庭、深部感覚情報が少なくなり視覚情報が主になる。そこで視覚情報を刺激したときに姿勢制御がどのように変化するかを研究している。今年度は直径90cm、高さ110cmの円筒形のスクリーンに7cm間隔で縦に白と黒の線を描いた装置を視覚刺激として使用し、中心点で被検者が重心動揺計上に立ち、円筒形スクリーンを5rpm、10rpm、20rpmで回転させたときの重心動揺を計測した。重心動揺はWiiバランスボード（任天堂）を改良して、データはPowerLab（AD Instruments ジャパン）を用いてコンピュータに取り込んだ。今回の刺激ではスクリーンを回転しない状態に比べ、スクリーンを回転させた時重心の変化が少しあったが、有意な変化ではなかった。次にスクリーンを回転した時に足踏みをし、回転視覚刺激によりどの程度体が回転するかを計測した。回転しないスクリーンを見て足踏みをしたときはほとんど体は回転しないが、スクリーンが回転している状態ではその方向に回転した。回転角度には個人差が見られるが、スクリーンの回転方向と体の回転方向は一致した。

II. ストレスのヒトに対する健康影響を、検討するための基礎的研究

1. ヒトの精神集中（concentration）の客観的評価に関する研究：事象関連電位の主要波形の潜伏の長短でヒトの精神集中を評価した。従来法で誘発した事象関連電位のほかに、新たに開発した「聴覚・視覚二重刺激による事象関連電位」も応用した。

2. ヒトの緊張・リラククス（strain and relaxation）の客観的評価に関する研究：自律神経機能を用いて、ヒトの緊張・リラククスを評価した。心電図で記録した心拍変動の周波数解析結果で評価し

た結果は、自覚的な緊張・リラククスと有意な相関を示した。

3. ストレス負荷と血栓形成に関する研究：血小板凝集能をストレス指標として応用するための、基礎的な研究として、測定値の再現性・測定値に影響する因子について研究した。ストレスの一例として、喫煙負荷時の、血小板凝集能の変化を検討した。

III. プログラム開発

視性自覚的垂直位の測定、心拍数解析、体組成計算などプログラムを作成している。

東都医療大学と共同で教育用の自習プログラムを開発している。

IV. 宇宙航空医学のアウトリーチ

国際宇宙ステーションに日本の実験モジュール「きぼう」がドッキングし、日本人宇宙飛行士の長期滞在が実現するようになった。このようなニュースにより「宇宙医学」が知られるようになったがまだ知名度が低い。そこで宇宙医学の研究者を獲得するためアウトリーチ活動に取り組んでいる。その研究活動の一環として、教育活動への参加や、展示室の整備を通して、有人宇宙活動の基盤となる宇宙医学研究を広く世間に周知し、その重要性和地上生活への還元をアピールする活動をしている。宇宙航空研究開発機構筑波宇宙センターの特別公開では、航空機を用いたパラボリックフライトによる微小重力実験のビデオを用いて、ベッドレストによる模擬微小重力実験をパネルとマネキンを用いて紹介した。また、研究室で開発した視性自覚的垂直位の測定プログラムを展示用に改良し、子どもから大人まで簡単に使えるようにし、体験型展示も試みた。

今後はアウトリーチを学術的に発展させる方法・手段を開発していきたいと考えている。

V. 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、発表原稿の作成技術、メールの送受信などを最低限必要なレベルの技術を習得させた。また、情報倫理、医療情報システム、病院情報システムに関しても講義し、理解させた。

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。人体の反応を直接観察し、2年次以降の医学学習の基礎となるよう指導した。

3. 医学科3年 医学統計演習：統計手法に関し

て、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、適切なグラフ表現など、実践的な内容で指導した。

「点検・評価」

1. 研究について

1) 航空機、ベッドレスト実験で得られたデータの解析と、空間認識測定装置開発などの研究を行ない、成果をあげている。また、宇宙医学に関するアウトリーチ活動も行い、多くの人に宇宙医学を情報提供している。

2) 事象関連電位は、Brain-machine Interfaceにおいても注目される手法で、われわれの研究をさらに深めれば、機能回復などにも応用可能であると考えられた。

3) 心拍変動周波数解析は、無侵襲に行える簡便な手法で、今後、職場のストレス評価などに有効に活用できることがわかった。

4) 血栓形成は、日本人の死因の第2位3位を閉める心疾患、脳血管障害の引き金となる現象で、今後の医療に有用な情報を提供できる研究ができた。

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・EBMⅠ（情報リテラシー）、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。

1) コンピュータリテラシー教育では、コンピュータの使用方法を理解し、レポート、発表用原稿、メールの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できた。また、情報倫理、医療情報システム（病院情報システム）についても講義し、理解させた。

2) ヒトの体の環境に対する素早い対応を体験し、生体調節機能の優れていることを知ると同時に、それが失われた病的状態の不都合さを身近に感じる事ができた。

3) 統計手法が有用であること、容易に用いることができることを、楽しく学ぶことができ、今後の研究に役立てたいという意欲がわいた。

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が、事務局局長を須藤が務め、学会運営、事務、会計などの作業を行い、学会に対する貢献をした。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 市橋裕一 (MC 研究所). 喫煙直後の血栓形成性亢進. 第106回日本内科学会総会. 東京, 4月. [日内会誌 2009; 98 (Suppl.): 2029]
- 2) 豊島裕子. 聴覚・視覚2重刺激による事象関連電位の誘発-特徴的波形と個体差-. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 5月. [臨神経 2009; 49(12): 1076]
- 3) 豊島裕子. レーザー散乱光粒子測定法による血小板自然凝集能に影響する因子-翼状針採血の影響と再現性, 反復採血の影響について-. 第9回日本検査血液学会学術集会. 甲府, 7月. [日検血会誌 2009; 10 (学術集会): S97]
- 4) Toshima H, Tukui T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾ (¹All-Japan Karuta Association), Kurihara S. New event-related potential (ERP) induced by loading of auditory and visual stimuli. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, June. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 193]
- 5) Toshima H, Kimura N, Kurihara S. Influence of smoking on the human autonomic nervous system. ISAN2009 (6th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience). Sydney, Sept. [Auton Neurosci 2009; 149(1-2): 72]
- 6) Ohira T¹⁾, Terada M¹⁾, Kawano F¹⁾, Nakai N¹⁾, Ochiai T (Mitsubishi Heavy Industries), Gyotoku J (Tsurui Chemical Company), Sudoh M, Ohira Y¹⁾ (¹Osaka Univ.). Region-specific responses of adductor longus muscle to unloading and reloading in wistar hannover rats. X The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS 2009). Kyoto, June. [J Physiol Sci 2009; 59 (Suppl. 1): 216]
- 7) 須藤正道, 新堀真希¹⁾, 向井千秋¹⁾ (¹宇宙航空研究開発機構). 宇宙医学生物学の視点からのアウトリーチ. 第55回日本宇宙航空環境医学会大会. 岐阜, 11月. [宇宙航空環境医 2009; 46(4)]
- 8) 寺田昌弘¹⁾, 田山一郎¹⁾, 石田 暁¹⁾, 須藤正道, 大島 博¹⁾, 向井千秋¹⁾ (¹宇宙航空研究開発機構). 長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪分析による医学生物学的影响に関する研究 (Hair). 第55回日本宇宙航空環

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：舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ傷害
(整形外科兼任)

教育・研究概要

I. サッカーのキック動作における骨盤の3次元動作解析

サッカーのキック動作における骨盤の3次元動作解析を行い、股関節周囲筋の損傷との関係について考察した。その結果、インパクト直後に骨盤は逆回転、逆回旋を示し、これが股関節周囲筋の伸長性収縮を招き、負荷がかかるものと推測し、この動きをreverse motionと定義した。また、上肢の動きを止めると、このreverse motionが増大したことから、キック動作においては上半身との連動性が重要であることが推測された。

II. 成長期スポーツ障害に対するアスレティックリハビリテーション

当科を受診した成長期のスポーツ障害の統計学的検討を行い、その特殊性やアスレティックリハビリテーションの有用性につき検討した。その結果、成長期のスポーツ障害は自己修復能力が高いことが判明した。本疾患に対しては、早期発見、早期治療が重要であるが、罹患部位以外の身体問題点に対するアスレティックリハビリテーションが早期の競技復帰において有用であった。

III. 成長期スポーツ障害の問題点

成長期のスポーツ障害における問題点につき、患者を取り巻く現在の環境を中心に検討した。幼少期に多くの外遊びを経ずに一つの競技に従事させることによって障害発生が生じやすくなっていることが示唆され、一方で問題となっている子供の体力不足と類似した環境問題が一因となっていると考えられた。早期発見が重要であるが、現行の学校検診などでは不十分であり、そのシステムを構築していく必要があると考えた。また、治療にあたっては、親、指導者、医療機関の良好な連携を構築することが重要で、そのためにメディカルマネージャーの導入が有用であると考えた。

〔点検・評価〕

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が，2009年はとくに成長期のスポーツ障害に対する研究が多かった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 舟崎裕記，吉田 衛，菅 巖，加藤壮紀，諸橋正行，笠間憲太郎，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．肩関節 2009；33(3)：697-700.
- 2) 菅 巖，舟崎裕記，吉田 衛，加藤壮紀，諸橋正行，笠間憲太郎，丸毛啓史．腱板断裂症例における肩峰の形態学的ならびに免疫組織学的検討．関東整災外会誌 2010；41(1)：11-7.
- 3) 舟崎裕記，油井直子，菅 巖，加藤壮紀，諸橋正行，丸毛啓史，岩間 徹．ボクサーに生じた肩甲骨関節窩骨軟骨損傷の1例．日整外スポーツ医学会誌 2009；29(2)：64-8.

III. 学会発表

- 1) 舟崎裕記．肩のスポーツ障害－球技スポーツにおける障害の傾向と対策－．第14回白河医師会スポーツ医学研究会．白河，4月．
- 2) 舟崎裕記．成長期スポーツ障害の問題点．第17回日本運動生理学会大会．東京，7月．
- 3) 舟崎裕記，岩間 徹，六本木哲，加藤晴康，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2報：熟練度ならびに上肢の運動制限による相違－．第20回日本臨床スポーツ医学会学術集会．神戸，11月．
- 4) 加藤壮紀，舟崎裕記，吉田 衛，菅 巖，笠間憲太郎，丸毛啓史．成長期のテニスプレーヤーに生じた肩甲下筋付着部の裂離骨折の1例．第35回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会．前橋，9月．
- 5) 石井美紀，木下一雄，佐藤美弥子，舟崎裕記，丸毛啓史．成長期スポーツ障害に対するアスレティックリハビリテーション．第126回成医学会総会．東京，10月．

IV. 著 書

- 1) 舟崎裕記．第1章：疾患別リハビリテーションの常識非常識 4. 運動器疾患 ⑥スポーツ疾患．安保雅博，橋本圭司編著．知ってるつもりのリハビリテーションの常識非常識．東京：三輪書店，2009．p.55-8.

V. その他

- 1) 舟崎裕記．五十肩（上）（中）（下）．日刊スポーツ新聞．2009.
- 2) 舟崎裕記．腱鞘炎には気をつけろ！ 月刊GOLF DIGEST．2009.

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 健康医学・予防医学
教授：恩田 威一 周産期医学
(産婦人科学より出向)
講師：高橋 宏樹 肝臓病学
講師：川瀬 和美 乳腺外科学
(外科学より出向)

教育・研究概要

I. 教 育

2009年度より新たに、和田高士は、東京慈恵会医科大学大学院医学研究科（博士課程）の健康科学教授に就任し、社会健康医学の一翼を担うことになった。また、医学研究科看護学専攻修士課程を兼任することになり、がん看護学特論を担当することになった。がん治療後の社会復帰について、また代替医療、健康食品をも含め、多くのがん患者が直面する問題をとりあげた。

II. 肺 年 齢

新たな概念である「肺年齢」に関する研究を開始した。世界保健機構は、慢性閉塞性肺疾患について、全世界における死亡原因の順位として1990年は第6位であるが、2020年には第3位になると予測している。呼吸機能検査では通常検査として1秒量が測定される。1秒量の重症度をより一般の人にもわかりやすく表現する肺年齢の計算式が発表された。肺年齢は、同性・同世代と比較し自分の呼吸機能がどの程度であるかを評価できるため、呼吸機能の異常を早い段階で認識してもらうことで、肺の健康意識を高めると期待されている。そこで我々は、慢性閉塞性肺疾患の最大の危険因子である喫煙と肺年齢の関係、とくに実年齢と肺年齢の差に着目した研究を行った。実年齢と比べ喫煙者の肺年齢は約10歳、過去喫煙者は約5歳進んでいた。多量喫煙により、肺年齢の悪化がより顕著であった。肺年齢の算出は、喫煙が肺の老化を促進させ、健康障害をひきおこしていることを定量的に示すことができ、禁煙の動機付けに役立つ結果が得られたと考えられた。

III. 生活習慣病

前年度に引き続き、日立製作所中央研究所の協力を得ながら、生活習慣病の研究を進めてきた。メタボリックシンドロームの改善には、不適切な食事・運動習慣の是正と減量が重要である。そこで、今年度は、これらによるメタボリックシンドロームの改善効果について分析を行った。メタボリックシンドローム該当群、予備群とともに、食事量の抑制、または定期的な運動を実施して、体重を3kg以上減少することが、メタボリックシンドローム改善に効果的であることを確認した。

IV. 慢性腎臓病

慢性腎臓病は、GFR（糸球体濾過量）で表される腎機能の低下があるか、腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に持続する病態をすべて含む概念である。CKDのステージ分類は、腎機能の評価指標であるGFRを用いて行われる。現在、GFRの悪化に影響する要因について検証している。

V. 基本的な生活習慣

従来から進めている基本的な生活習慣の有効性について、引き続き研究の継続をした。高血圧発症予防に、3種類（プレスローの7つの健康習慣、森本の8つの健康習慣、池田の6つの健康習慣）の基本的な生活習慣は有用かどうか、3種類の中でどれがもっとも優れているかを、いきいき健康増進財団の助成によって研究を行った。

「点検・評価」

1. 新橋健診センター

新たな研究課題が2つ開始された。1つは呼吸機能を評価する肺年齢に関して、もうひとつは腎臓機能を評価するGFRに関する研究である。いずれも2009年度より人間ドックの標準項目に採用されたものである。肺年齢については、日本独自の概念であるため、和文雑誌に原著論文を発表した。GFRについては現在進行中である。また、従来からの基本的な健康習慣に関する研究については、英文雑誌に原著論文として発表した。

助成金獲得は、新橋健診センターでは民間財団1件にとどまった。今後も申請を続ける予定である。

人間ドック・健診施設機能評価は、人間ドックを行っている医療・健診施設を対象に、健診施設の質の改善を促進するため、全185項目について審査を行う第3者評価システムである。評価基準は、受診者が安心して質の高い人間ドックを受けられるかどうか重点が置かれている。新橋健診センターは、2009年11月18日に専門の調査員による訪問査察を受け、2010年2月27日に人間ドック・健診施設機能評価委員会審査され、「人間ドック健診施設機能評価」に合格した。

2009年度より、公益社団法人日本人間ドック学会は専門医制度を開始した。和田高士は、試験により、2010年1月1日、人間ドック専門医として認定された。

銭谷幹男、和田高士は経済産業省商務情報政策局のサービス・ツーリズム（高度健診医療分野）研究会の委員として選ばれた。外国人が日本を訪問して人間ドックを受診する際の問題が審議され、議論に参画した。

和田高士は、東京慈恵会医科大学第45回 Faculty Development（試験問題作成）に実行委員として企画・運営に参加し、教育業績として認定された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 銭谷幹男. 透析患者におけるC型肝炎の最近の治療. 日透析医学会誌 2009; 24(3): 381-6.
- 2) 木下晃吉, 石川智久, 銭谷幹男, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎の病期病勢診断における腹腔鏡の有用性. Gastroenterol Endosc 2010; 52(1): 28-37.
- 3) 木下晃吉, 板垣宗徳, 青木孝彦, 松平 浩, 石黒晴哉, 二上敏樹, 上竹慎一郎, 瀧川真吾, 瀬嵐康之, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 高橋宏樹, 銭谷幹男, 田尻久雄, 尾高真. 肝移植後, 再発性C型肝炎に対するinterferon, ribavirin加療中に, 肺, 縦隔リンパ節結核を発症した1例. 肝臓 2009; 50(9): 520-6.
- 4) 銭谷幹男. 【透析患者におけるウイルス肝炎への新しい対応】透析患者のウイルス肝炎治療 治療の特殊性および問題点. 臨透析 2009; 25(9): 1305-12.
- 5) 中野真範, 佐伯千里, 高橋宏樹, 玉城成雄, 国安祐史, 本間 定, 銭谷幹男. 樹状細胞を用いた自己免疫性肝障害モデルの病態解析. Minophagen Med Rev 2009; 54(2): 126-9.
- 6) 銭谷幹男. 【肝疾患を生活習慣から考える】二次性肝障害 心臓病・自己免疫・内分泌障害, 成人病と生活習慣病 2009; 39(4): 396-400.
- 7) 竹内常道, 伊藤宗成, 幸田公人, 石地尚興, 中川秀己, 銭谷幹男, 筋野 甫. ペグインターフェロン α -2bによる皮膚障害 潰瘍とびまん性紅斑. 臨皮 2008; 62(1): 35-8.
- 8) 高橋宏樹, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の発症機構. 消と免疫 2010; 46: 20-31
- 9) 銭谷幹男. 免疫臓器としての肝臓. 消と免疫 2010; 46: 184-5.
- 10) 中沼安二, 銭谷幹男, 上野義之, 乾あやの. 自己免疫性肝炎 2009. 肝・胆・膵 2009; 59(1): 131-46.
- 11) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の新診断スコア. 肝臓 2009; 50(1): 615-7.
- 12) 銭谷幹男. 【透析診療合併症Q&A こんなときどうしますか?】肝機能異常時にはどう対応すればよいでしょうか? 腎と透析 2009; 66(4): 565-9.
- 13) 銭谷幹男. 【急性肝不全/劇症肝不全】成因別急性肝炎(肝障害)発生機序(とその劇症化機序)急性肝不全を示す自己免疫性肝炎. 肝・胆・膵 2009; 59(3): 395-400.
- 14) Wada T, Fukumoto T, Ito K, Hasegawa Y, Osaki T. Relationship between the three kinds of healthy habits and the metabolic syndrome. Obes Res Clin Prac 2009; 3(3): 123-32.
- 15) Wada T, Fukumoto T, Ito K, Hasegawa Y, Osaki T, Ban H. Of the three classifications of healthy lifestyle habits, which one is the most closely associated with the prevention of metabolic syndrome in Japanese? Intern Med 2009; 48(9): 647-55.
- 16) 和田高士. 喫煙, 過去喫煙, 受動喫煙なしでの肺年齢. 臨病理 2009; 57(12): 1159-63.
- 17) 川瀬和美, 萱間真美, 日本外科学会外科医支援委員会. 日本外科学会女性外科医支援委員会によるアンケート自由記載内容の質的分析(その1)女性外科医の抱える問題点は何か. 日外会誌 2010; 110(6): 362-5.
- 18) 川瀬和美, 萱間真美, 富澤康子, 野村幸世, 明石定子, 萬谷京子, 寺本龍生, 日本外科学会女性外科医支援委員会. 日本外科学会女性外科医支援委員会によるアンケート自由記載内容の質的分析(その2)女性外科医を働きやすくするために取り組むことは何か. 日外会誌 2010; 111(1): 40-3.
- 19) 富澤康子, 川瀬和美, 萬谷京子, 永田康浩, 寺本龍生, 日本外科学会女性外科医支援委員会. 医学会分科会における女性医師支援の現状 アンケート調査から. 日外会誌 2010; 110(3): 154-61.
- 20) 田中忠夫, 和田誠司, 杉浦健太郎, 川口里恵, 梅原永能, 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

循環動態の発生の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. 小児の脳神 2010 ; 35(1): 40-3.

II. 総 説

- 1) 和田高士. 動脈硬化の診断から予防まで 非侵襲的定量的診断と予防に有効な基本的生活習慣. 慈恵医大誌 2009 ; 124(3): 89-97.
- 2) 和田高士, 池田義雄 (タニタ体重科学研究所). 【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.
- 3) 和田高士, 福元 耕, 稲次潤子. 【メタボリックシンドローム 日本における動向とマネジメント】メタボリックシンドロームのマネジメント 実践と実績 人間ドック施設でのマネジメント. Pharm Med 2009 ; 27(8): 63-6.
- 4) 和田高士. いわゆるメタボ健診の実際と問題点 肥満指導. 成人病と生活習慣病 2009 ; 39(5): 556-60.
- 5) 和田高士, 福元 耕, 稲次潤子. 肥満症 (第2版) 基礎・臨床研究の進歩肥満症のフォローアップシステム 健診・地域医療 特定健診・一般健診後の一般的な肥満指導. 日臨 2010 ; 68 (増刊号2 肥満症): 742-5.
- 6) 和田高士. 予防医学としてのメタボリックシンドローム. 循環 plus 2009 ; 10(3): 10-2.
- 7) 内田美穂, 和田高士. 【高齢妊娠を考える】加齢に伴う女性の身体的変化. 産婦の実際 2010 ; 59(2): 143-51.
- 8) 大浦訓章, 武隈桂子, 佐藤陽一, 加藤淳子, 鈴木美智子, 石渡巖, 梅原永能, 種元智洋, 川口里恵, 和田誠司, 恩田威一, 田中忠夫. 【高齢妊娠を考える】高齢妊娠と早産のリスク. 産婦の実際 2010 ; 59(2): 173-80.

III. 学会発表

- 1) 加藤秀一, 高橋宏樹, 和田高士, 銭谷幹男, 阪本要一, 田嶋尚子. メタボリックシンドロームおよび脂肪肝の指標と, 初期の糖代謝異常および炎症の関係について 8,233名の横断的研究. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2009 ; 52 (Suppl.1): S-154]
- 2) 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹⁾日立製作所中央研究所), 横井浩文 (日立メディコ), 和田高士. 食事・運動習慣に関する問診とメタボリックシンドローム改善の関係. 第50回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 8月. [人間ドック 2009 ; 24(2): 339]
- 3) 鈴木康之, 清田 浩, 鈴木英訓, 古田 昭, 畠 憲

一, 大塚則臣, 古田 希, 三木健太, 木村高広, 長谷川雄一, 成岡健人, 菅谷真吾, 本田真理子, 颯川 晋, 和田高士, 福元 耕, 高坂 哲. 過活動膀胱OABとその背景因子 加齢, メタボリック症候群等との関連. 第16回日本排尿機能学会. 福岡, 9月. [日排尿機能会誌 2009 ; 20(1): 121]

- 4) 一里塚敏子, 森谷恵実, 林 京子, 河上仁美, 和田高士, 銭谷幹男, 阿部郁朗. 喫煙が肺年齢に及ぼす影響. 第126回成医会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2009 ; 124(6): 267]

IV. 著 書

- 1) 銭谷幹男. 第1章: 消化器研修でのアドバイス C: 勉強の仕方 4. 認定内科医取得のための症例報告, 剖検・手術報告 5. 消化器医師にとって研究とは何か. 永井良三監修, 白鳥敬子, 菅野健太郎, 坪内博仁, 日比紀文編. 消化器研修ノート. 東京: 診断と治療社, 2009. p.13-4, 15-6.
- 2) 銭谷幹男. 4. 血液透析 4-B. 合併症と併発症 4.B.5. 消化器合併症 B型肝炎, C型肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌. 中本雅彦, 佐中孜, 秋澤忠男編. 透析療法事典. 第2版. 東京: 医学書院, 2009. p.218-20.
- 3) 銭谷幹男. 臨床栄養学. 東京: ユーキャン, 2009.
- 4) 銭谷幹男. Q10. 透析患者におけるC型肝炎ウイルス感染の実態は? 河田純男, 佐々木裕編著. 現場の疑問に答える肝臓病診療 Q&A. 東京: 中外医学社, 2009. p.41-3.
- 5) 和田高士. 総論 6. 補完・代替医療の教育・啓蒙. 医療従事者のための補完・代替医療. 改訂2版. 今西二郎 (京都府立医科大学) 編. 京都: 金芳堂, 2009. p.62-70.

V. その他

- 1) 和田高士. 生活習慣病にならないために. 安全衛生のひろば. 2009 ; 50 : 11-21.
- 2) 和田高士監修. 検査と数値を知る事典. 改定新版. 東京: 日本文芸社, 2009.
- 3) 川口里恵, 梅原永能, 種元智洋, 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 【周産期医療と inflammatory response】子宮内胎児発育不全. 周産期医 2009 ; 39(6) : 715-8
- 4) 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. Nuchal translucency 諸外国と本邦での nuchal translucency の現況. 産婦の実際 2009 ; 58(7) : 1027-31.
- 5) 和田誠司, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. Nuchal translucency 染色体正常例での Nuchal translucency. 産婦の実際 2009 ; 58(6) : 929-33.

追補 2007 年度

I. 原著論文

- 5) Wada T, Urashima M, Fukumoto T. Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking. Intern Med 2007; 46(14):1079-82.
- 6) 和田高士, 赤津順一¹⁾, 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所), 横井浩文²⁾, 奥山岳士²⁾, 井桁嘉一²⁾(²日立メディコ). メタボリックシンドローム対応リスクシュミレーション. MEDIX 2007; 47: 4-7.
- 7) Wada T, Urashima M, Fukumoto T, Joki M, Hashimoto H, Oda S. Effective prevention of metabolic syndrome: "A motto for healthy habits- none of one, less of two more of three". Obes Res Clin Prac 2007; 1(2): 133-8.

II. 総 説

- 3) 和田高士. 【脂質代謝異常 高脂血症・低脂血症】脂質代謝異常の臨床 低脂血症 低脂血症の治療 低HDL コレステロール血症の治療 非薬物療法. 日臨 2007; 65 (増刊7 脂質代謝異常): 687-90.
- 4) 和田高士, 林真由理. メタボリックシンドローム健診検査技術マニュアル 2. 検査手順 1) 理学的検査: 身長, 体重, 腹囲, 血圧. 検と技 2007; 35(11): 1168-73.
- 5) 和田高士. ケアに活かす! 生活習慣病のちしき 生活習慣病ってどんな病気? クリニカルスタディ 2007; 28(4): 274-7.
- 6) 和田高士. ケアに活かす! 生活習慣病のちしき 肥満. クリニカルスタディ 2007; 28(5): 370-3.
- 7) 和田高士. ケアに活かす! 生活習慣病のちしき 高血圧. クリニカルスタディ 2007; 28(7): 610-3.
- 8) 和田高士. ケアに活かす! 生活習慣病のちしき 高コレステロール血症. クリニカルスタディ 2007; 28(8): 706-9.
- 9) 和田高士. ケアに活かす! 生活習慣病のちしき 高中性脂肪血症低HDL コレステロール血症. クリニカルスタディ 2007; 28(9): 802-5.
- 10) 和田高士, 林真由理. ケアに活かす! 生活習慣病のちしき 脳血管障害. クリニカルスタディ 2007; 28(10): 898-901.

III. 学会発表

- 4) 和田高士. 人間ドックの費用対効果 なにがいくらでどこまでできるか受診者を診よ 無駄な検査は省かれる. 第27回日本医学会総会. 大阪. 4月. [日医会総会誌 2007; 27 回学術講演要旨: 141]
- 5) 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 (Suppl.): 130]

- 6) 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所), 横井浩文 (日立メディコ), 和田高士. 複数年度の測定値を用いた腹囲推定方法. 第48回日本人間ドック学会学術大会. 東京, 8月. [人間ドック 2007; 22(2): 239]

IV. 著 書

- 1) 和田高士. 専門医がすすめる「特定健診・メタボ」攻略法. 東京: アスキー・メディアワークス, 2007.

V. その他

- 1) 和田高士. 専門医にきく高血圧治療の論点とコツ 実効性の上がる生活習慣のコツ. メディカル朝日 2007; 36(11): 30-1
- 2) 和田高士. 特定健康診査・特定保健指導. 東京の国保 2007; 572: 8-13
- 3) 藤代健太郎¹⁾, 原田昌彦¹⁾(¹東邦大学), 和田高士. 【頸動脈エコー法の臨床 撮り方と読み方】頸動脈病変の意義 Stiffness parameter β の意義. Mod Physician 2007; 27(10): 1388-90

2008 年度

II. 学会発表

- 17) 和田高士. (宿題報告) 動脈硬化の診断から予防まで 非侵襲的定量的診断と予防に有効な基本的生活習慣. 第125回成医会. 10月, 東京.

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

I. 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。

II. 研 究

以下の分野の研究を行った。

1. 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

IC 説明文書のわかりやすさと情緒的配慮の有無が患者アウトカム（説明理解度、安心感評価、満足度、意思決定）に与える影響について調べるために、実験的手法による研究を行い、論文(1)として発表した。

2. 医療コミュニケーションとジェンダーに関する研究

医学生のジェンダーが医学生および模擬患者のコミュニケーション・スタイルに与える影響を調べる目的で、名古屋大学の OSCE 医療面接ステーションにおける医学生と模擬患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、論文(2)として発表した。

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のわかりやすさと情緒的配慮の記述が患者アウトカムに与える影響 大学生を対象とした調査. 日保健医療行動会報 2009; 24: 102-6.
- 2) 野呂幾久子, 阿部恵子, 伴信太郎. 客観的臨床能力試験 (OSCE) 医療面接におけるジェンダーとコミュ

ニケーション・スタイルの関係. 医教育 2010; 41(1): 1-6.

III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子. 医療コミュニケーションと日本語の教育. 第1回日本ヘルスコミュニケーション研究会. 東京, 7月.
- 2) Noro I. Correlation of comprehensibility of Japanese informed consent documents with and without affective verbal expressions and patient outcomes. International Conference on Communication in Health-care 2009. Miami, Oct.

IV. 著 書

- 1) 野呂幾久子. 医師-患者のコミュニケーション. 水谷修監修, 河野俊之, 小河原義朗編. 日本語教育の過去・現在・未来 第4巻: 音声. 東京: 凡人社, 2009. p.165-85.
- 2) 石川ひろの, 阿部恵子, 野呂幾久子, 高山智子. 第2節: 機能的アプローチから見た医療コミュニケーション. 医療コミュニケーション研究会編, 藤崎和彦, 橋本英樹編著. 医療コミュニケーション: 実証研究への多角的アプローチ. 東京: 篠原出版新社, 2009. p.53-82.

V. その他

- 1) 野呂幾久子. なぜ医師と患者のコミュニケーションは行き違うのか. 福島統編. 新・基礎臨床技能シリーズ: 医療面接技法とコミュニケーションのとり方. 東京: メジカルビュー社, 2009. p.20-9.
- 2) 野呂幾久子. 文字によるコミュニケーション. 福島統編. 新・基礎臨床技能シリーズ: 医療面接技法とコミュニケーションのとり方. 東京: メジカルビュー社, 2009. p.128-43.
- 3) 野呂幾久子. II. 人間として医療に関わるということ: 解説編 コラム: 文書によるコミュニケーション. 日本医学教育学会基本能力教育委員会倫理・行動科学小委員会/準備教育小委員会編. 人間学入門: 医療のプロをめざすあなたに. 東京: 南山堂, 2009. p.51-3.

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。2009年11月30日には、同分科会で「公と私をめぐる憲法学的理論状況」と題して報告を行った。

〔点検・評価〕

上記テーマについて、研究業績欄記載の通りの研究成果を公表してきた。さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小沢隆一. 法科大学院の現状と課題. 日本の科学者 2009; 44(7): 4-9.

IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 平和主義の思想基盤としての「戦争記憶」 浦田一郎, 清水雅彦, 三輪 隆編. 平和と憲法の現在. 東京: 西田書房, 2009, p.179-99.

人文科学

教授: 福山隆夫 哲学・倫理学

教育・研究概要

I. 「他者の受容」という問題圏の研究

マルティン・ブーバー, エマヌエル・レヴィナス, ヴィクトール・フランクル, エーリッヒ・フロムらの思想家たちは、デカルトに端を発した近代哲学の孤立した主体の論理を批判し、関係性の新しい理論枠組みを提起し続けてきた。

たとえば、レヴィナスは「〈他者〉に対する責任はいかなる受動性よりも受動的な受動性である」と

述べる。ここに述べられているいわば絶対的な受動性の自覚こそが、他者に対して閉じられたナルシズムの殻を取り払い、開かれた他者との関係性を示すことができる。医療者と患者の関係についても、応答責任の概念など、上記の研究の成果を取り入れることによって大きな理論的展開の展望を得る事ができる。

II. 自律性から社交性へ

ノルベルト・エリアス (1897~1990) は、1839年に刊行された『文明化の過程』において、ドイツにおけるナチス党の支配を許した思想的背景を探る中で、その原因は「社交性」という習慣の欠如にあったという結論に達した。ドイツ市民層は近代化をめざす過程で、物質文明と精神文化という独特の対比を生み出し、内面的な真の美徳を備えた文化を持つドイツの優位という神話にとらわれてしまう。これに対し、穏やかで自制的な態度を常に維持し、外面的演技も辞さず、本音と建前を使い分けて仲間を増やす社交性の能力こそが文明化の真の意味であるとエリアスは考えたのだ。

この問題設定は、わが国の近代化の過程とそこにおけるエートスの形成、更には現代におけるそのあり方を考える上でも様々な示唆を与える。また、近年再び重視されている教養教育の概念の中心部を形成する内容となるだろう。

〔点検・評価〕

- I. に関して下記の論文を発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 福山隆夫. スピリチュアリティに哲学はどうかかわるのかー「他者の受容」という問題圏と思想家たちー. 医学哲学と倫理 2009; 6: 28-31.

外国語系

英語

教授: 小原 平 デジタル中世学, 医学英語
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. デジタル中世学, 医学英語 (小原)

15世紀英国のStonor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 2009において、研究の成果を発表した。これは大学からの研究資金を利用して英国の公文書館から購入したStonor家書簡集のデジタル画像を利用して、行った研究である。この研究の続き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

日本語と英語の比較研究は多くが両言語の違いに焦点を置いているが、言語の差異を強調し過ぎることは学習者にとっての妨げとなる。むしろ日本語と英語の共通点に目を向けさせることで英語学習への動機付けとし、英語の習得を促す試みについて日英言語文化学会で発表した。

英語の読解力の下地には、語彙力をはじめ推測力、背景知識、統語構造、照応関係、主題テーマなどを理解する技能の習得が不可欠である。また、これら読解下位技能の習熟度を測るために、さまざまな読解テストが用いられるが、その形式は記述式もしくは多肢選択式に集約される。英語の読解技能の類型分析を行い、それぞれの読解下位技能とテスト形式と読解テスト成績の相関関係を調べ、研究成果を全国英語教育学会で発表した。

2. 英語学習教材の分析と開発

英語での国際コミュニケーション能力を測定する試験であるTOEIC TEST (Test of English for International Communication) に用いられた語彙の用例を分析し、英語学習理論に基づいた語彙の学習教材を開発し、出版した。

ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) Ohara O. Who is more polite?: From a study of volitional expressions in the medieval letters. International Medieval Congress. Leeds, June.
- 2) Fujii T. Fascinated by the similarities between Japanese and English. The 5th Conference in the Association for Japanese and English Language and Culture. Tokyo, June.

- 3) 望月正道 (麗澤大学), 相澤一美 (東京電気大学), 藤井哲郎, 飯野 厚 (法政大学), 河内山晶子 (明星大学). テスト形式の違いにより読解下位技能が読解に及ぼす影響. 第35回全国英語教育学会. 鳥取, 8月.

IV. 著 書

- 1) 藤井哲郎. 解いて覚える! TOEIC テスト英単語 2260. 東京: 桐原書店, 2009.
- 2) 藤井哲郎, 宮野智靖 (関西外国語大学). TOEIC TEST 究極単語 Lite スコア 500 レベル. 東京: 語研, 2009.
- 3) 藤井哲郎, 宮野智靖 (関西外国語大学). TOEIC TEST 究極単語 Lite スコア 600 レベル. 東京: 語研, 2009.

ドイツ語

教授: 白崎 嘉昭 ドイツ語教育, シラー研究, 能とドイツ文学, ヨーロッパ文化

教育・研究概要

I. ドイツ語教育

医学科1年生 週2回の初習ドイツ語 120時間
初級ドイツ語の教材を用い、発音からはじめてドイツ語初級文法のあらましを学習する。その際、言語学的訓練のレベルは言うまでもないが、一方で、言語学的ならびに非言語学的コミュニケーションのレベルを通じて、全体的な言語的訓練を目指す。

II. シラー研究

ドイツ古典主義を代表する詩人・劇作家と考えられるフリードリヒ・シラーは、従来古典主義的観念論的文学者とみなされてきた。しかし、彼の汎ヨーロッパ的知性ならびに古典古代にも通暁した高度の精神性は、歴史的知性を伴って、この作家への新たな対峙を迫っている。本年度は、彼の歴史論文を扱いつつ、そこに込められた歴史意識の析出を目指す。

III. 能とドイツ文学

わが国の演劇史において、もっとも傑出し、かつ象徴性と言語上の洗練性において、世界に類を見ない、高度の意義を有すると考えられる能は、またヨーロッパ演劇に対し少なからざる影響を及ぼしている。じじつこれまで、イエイツ (『鷹の井』), クローデル (『縞子の靴』) など、数多の傑作が残されている。

しかし、ドイツ文学の世界においても、ブレヒトの教育劇という範疇において、『コーカサスの白墨の輪』、狂言の影響を感じさせる『肝っ玉母さんと子供たち』など優れた業績が残されている。

IV. ヨーロッパ文化

ここ数年来、再度担当することになった「ヨーロッパ文化」の講義においては、従来の歴史像を踏襲し、医学部の学生になるべく広範囲の文化史的教養を提供することを目指している。しかしまた本年は、従来割愛してきたキリスト教についても言及するとともに、ユダヤ教徒の関連、一神教と多神教の問題などについても考察を進めている。なおこの一環として、『ディルタイ全集 第七巻 精神科学成立史研究』において、いわば小生の本校におけるひとつの総括を目指した。すなわちすでに、古代ギリシア以来、認識論・存在論・形而上学・自然哲学・政治哲学などの分野に分かれていたものの総括を目指すとともに、これらの総合的一元化を試みた。

「点検・評価」

本年は従来のドイツ語・フランス語に加え、初めて中国語も選択肢に加えられた。したがって、選択に当たって学生に多少の混乱もみられたが、これは追々解決することであろう。

研究業績

IV. 著書

- 1) 宮下啓三, 白崎嘉昭編集・校閲, ディルタイ全集 第7巻: 精神科学成立史研究, 東京: 法政大学出版局, 2009.

自然科学系

数 学

教授: 横井 勝弥 位相幾何学
講師: 白石 博 数理統計学

教育・研究概要

I. 位相的及び代数的な次元に関する研究

多様体や多面体の拡張として、ANR空間のような局所的に良質な空間における次元の振る舞いについての考察を行い、良質空間における次元関数に関する基礎理論（特に、積空間の次元保存性）を構築中である。

II. 鎖回帰性についての力学系の研究

群の作用による幾何学的境界の構成が、基本領域への群の反復的作用により定められているという観点から、位相的力学系の立場により研究を進めた。局所的に良質な空間上の写像の鎖回帰性をもつ点集合の測度や大きさに関する解析をおこない、（特に高次元空間において）通用的な性質を見付けて理想境界上の力学系についての研究への応用を図った。また、Block-Frankeによる1次元空間上の孤立鎖回帰点の最終的周期性について skew product における考察をし、多様体を含めた高次元化について研究を進めた。

III. 最適ポートフォリオの統計的推定

金融資産の収益率過程が時間に従属性のある確率過程に従う場合の最適ポートフォリオの推定量を提案した。特に、収益率過程が非正規線形過程に従う場合、一般的な最適化関数を3次までのキウムラントを使った関数で近似し、従来の平均-分散最適ポートフォリオ推定量を改良して、3次までのキウムラント推定量を使った推定量を提案した。さらに、従来の推定量との比較を行い、3次以上のキウムラントが推定量の良さに大きな影響を与える場合があることが判明した。

「点検・評価」

1. 教育

1年次における「数学」（微積分学、線形代数学）において、「生命の物理学（1年）」、「統計学（2年）」、「自然と生命の理（2年）」などの講義内容の接続を意識して「しくみがわかる」ことを目標とした理論的な部分を強調した講義を行った。数学的に細部にまでこだわった内容であったため、医学生にはやや過剰な内容であったように思われる。次年度以降において「本質がわかる」ことを第一目標とする工夫をしていきたい。2年次の学生に対し、検定などの統計学に関する理論的考え方について講義を行った。また Excel を用いた基本的な統計処理の技能を身につけることを心掛けた。少ない授業時間の中で、医学統計の必要性および有用性を実感させるような工夫が必要である。また、両者とも他大学における集中講義や非常勤講師を勤めて、数学・統計学界における教育への社会貢献を行った。

2. 研究

I. II. 高次元空間への力学的応用を図る。III. ポートフォリオ最適化関数は多岐に渡っており、特に近年ではリスクをバリュアットリスク (VaR) や下

方積率で評価する最適化関数が提案されている。これらの最適化関数に対しては既に提案した手法は利用できない。今後は、時系列過程における VaR や下方積率の推定量およびその関数で定義される最適ポートフォリオ推定量を提案し、その漸近的性質を調べたい。また、両者とも文部科学省科学研究費が採択され採択課題に基づいた研究遂行をした。その他、論文の査読、レビューや学術専門誌の編集委員を勤め、数学・統計学会への貢献をした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoi K. The size of the chain recurrent set for generic maps on an n -dimensional locally $(n-1)$ -connected compact space. *Colloquium Mathematicum* 2010; 119(2): 229-36.
- 2) Shiraiishi H, Taniguchi M (Waseda Univ). Statistical estimation of optimal portfolios depending on higher order cumulants. *Annales De L'IS.U.P.* 2009; 53(1): 3-18.

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. リン脂質膜のリプル相

リン脂質膜のリプル相は、結晶相内に約 20% の液晶相が直線状に形成された状態であると解釈することにより、多重層の表面電荷密度と、一層膜の誘電率を矛盾なく説明できることが分かった。

II. ポッツ模型の相転移のシミュレーション

クラスター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と磁化の飛びを計算した。結果は理論的な厳密解と 5 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、物理受験者と生物受験者に対して個別レポート指導を行った。これにより物理受験者を伸ばし、非受験者を日常的にサポートすることができた。

2. 研究

- 1) リポソームのリプル構造形成に対する解釈

が他の測定結果と整合性があることを確認できた。

- 2) 計算の数値の精度と方法の汎用性は十分に達成されたと考える。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 加園克己. クラスターモンテカルロ法を用いた 1 次相転移の解析. 日本物理学会第 65 回年次大会. 岡山, 3 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を用いて Gd (III) 錯体における配位水分子の配位子交換機構を検討し、この反応が S_N2 反応に見られるような協奏的交換機構であり、極めて低い活性化エネルギーで起こりうることを示した。

II. カルシウム検知受容体拮抗剤 NPS-2143 の合成

解剖学講座の依頼でカルシウム検知受容体拮抗剤 NPS-2143 を合成した。NPS-2143 は特許記載の化合物であるが、その合成法は公開されていない。論文記載の代替合成法があり、これを参考にして合成したが、いくつかの合成段階で論文記載とは異なる結果を示した。論文記載の結果とは異なる結果を示した数段階について合成法の再検討をし、反応条件を改良することで最終的に目的の NPS-2143 の合成に成功した。

III. 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 DNSO が有効であることが判った。今後、これらの条件のもとで、種々のアミノ酸のカルシウム塩を用いた N-保護ペプチド酸の合成を行う。

「点検・評価」

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、原則的に直火による加熱を廃し、安全な電気加熱に切り替えたことで、安全性が向上した。しかし、危険薬品の取り扱いを含む安全教育のさらなる向上に努める。

研究については、計算機実験では、ガドリニウム(III)錯体において水配位子が協奏的反応機構で速やかに交換することを示した。計算機支援化学研究は、パソコンの高性能化により効率的に分子構造や性質を予測できるようになってきた。今後もこれを活用して研究を進めたい。

研究業績

II. 総説

- 1) 岡野 孝. 機能性自己組織化膜の設計と作製. 化学工業 2009 ; 60(6) : 441-6.

III. 学会発表

- 1) 竹内久人(豊田中研), 岡野 孝. ヘキサベンゾコロネン誘導体による蓄熱挙動. 日本化学会第 89 春季年会. 船橋, 3 月.
- 2) 甲斐拓哉¹⁾, 橋元親夫, 小泊満生¹⁾(¹芝浦工大). マイクロ波を用いたチオ尿素およびチオセミカルバジド類からチアゾール誘導体の無溶媒合成. 第 35 回反応と合成のシンポジウム. 金沢, 11 月.
- 3) 甲斐拓哉¹⁾, 橋元親夫, 小泊満生¹⁾(¹芝浦工大). マイクロ波を用いたチオ尿素およびチオセミカルバジド類から複素環化合物の無溶媒合成. 日本化学会第 90 春季年会. 大阪, 3 月.

V. その他

- 1) 岡野 孝. 構造-活性相関の解明. 平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金医療機器開発推進研究事業がんと安全・高感度で鮮明に画像化できるナノサイズシュガーボール dendrimer 型新規 MRI 造影剤の開発研究 (H19-ナノ一般-015) 総括報告書 2009 ; 221-41.

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. *In vivo* におけるサワラの花粉管伸長機構

1) 花粉管伸長と珠心細胞の細胞死

サワラの花粉管は受粉から受精までの約 2 ヶ月間、珠心組織内を伸長する。その伸長は断続的で受精後 1 ~ 3 週間と受精直前の 1 週間に伸長し、その間の約 1 ヶ月半は伸長を休止する。最初の伸長では花粉管は分岐しながら約 100 μ m 伸長するが、受精直前では分岐した花粉管のうち一本のみが急速に約 300 μ m 再伸長し、精子細胞を卵に運搬する。珠心頂端から 100 μ m の範囲に位置する細胞の液胞では内部の電子密度が高まり、アミロプラストなどのオルガネラや小胞が取り込まれ、オートファジーが起きたことを示す。これらの細胞のうち花粉管に接した珠心細胞は DNA の断片化を伴う細胞死を遂げ、痕跡化する。液胞内で分解された細胞内容物は細胞死に伴って細胞外に放出され、花粉管の伸長に参与するものと示唆される。

2) 花粉管伸長関連物質の分布

被子植物で花粉管伸長への関与が示されている脱エステル化ペクチン (JIM5), メチルエステル化ペクチン (JIM7), アラビノガラクトナンタンパク質 (AGPs) およびペクチン分解酵素 (Cry j 1, Cry j 2) の花粉管および珠心組織における分布について解析した。その結果、脱メチル化ペクチンとメチルエステル化ペクチンは珠心全域の細胞壁と細胞間マトリックス (ECM) に分布する。Cry j 1 は珠心全域、特に花粉管周辺の珠心細胞壁と ECM に多く分布するが、花粉管壁にはほとんど検出されない。Cry j 2 は主に花粉管壁に分布する。これらの結果から Cry j 1 は珠心細胞, Cry j 2 は花粉管から主に分泌され、珠心細胞壁および ECM のペクチンを分解することにより、花粉管伸長を容易にすると考えられる。AGPs は花粉管の多く存在する珠心頂端から約 100

μm の範囲の珠心細胞壁と ECM に多く分布する。タバコでは AGPs は花柱組織に分布し、花粉管伸長のための栄養源として働くことが示唆されており、本種においても AGPs は同様の役割を果たすものと考えられる。

〔点検・評価〕

本研究室では、裸子植物の花粉管伸長機構を進化的観点に立って解明することを目的とし、今日まで裸子植物 5 種について解析を行ってきた。その結果、それらの間に「花粉管伸長が珠心細胞のプログラム細胞死を誘起し、細胞死が花粉管伸長をさらに促進する」という共通した機構が存在することをほぼ確実なものとすることができた。今後は、裸子植物の分類上重要な位置をしめるソテツ、グネツムなどについてさらに解析を進める。同時に、特定の種について、死細胞から花粉管への物質輸送、花粉管伸長のキーとなる物質の同定および働きについて分子生物学的手法により詳細に解析することを目指す。

研 究 業 績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. マオウの花粉形成と伸長. 日本植物学会第 73 回大会. 山形, 9 月.
- 2) 平塚理恵, 寺坂 治. 花粉管の伸長を支える周辺組織の役割について. 日本花粉学会第 50 回大会. 京都, 10 月.

〈看護学科〉

基礎看護学

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

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

全身の系統的アセスメントの講義や演習の教授法に関する研究を進展させ、臨床実習でのフィジカルアセスメント教育方法について、研究を継続している。

II. 看護援助に関する研究

1. 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長期管理に関して、皮膚色素沈着を評価の視点として研究を行った。

2. 排泄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。

III. 看護診断に関する研究

1. NANDA 看護診断への新しい診断名の提案を目指し、「腹部膨満感」という患者現象の同定を継続して研究している。

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”の活用について研究を継続している。

IV. 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する研究を継続している。

2. 東京慈恵医院における初期の看護体制について明らかにした。

3. ベリー来航時に平野重誠が記した救急書について明らかにした。

〔点検・評価〕

基礎看護学領域としては、「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」や「症状マネージメント教育のための検討」を継続して研究している。今後はさらに「看護技術」についてもテーマを広げ協力しながら研究を進めていきたい。

「看護援助」「看護診断」「看護歴史」などそれぞれが研究テーマをもち継続的に研究を行っている。看護学の発展や方向性に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行っていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 江村（青木）紀子. トイレとベッド上での排尿時の自律神経活動の比較. 日看技会誌 2009; 8(1): 58-65.

III. 学会発表

- 1) 芳賀佐和子, 平尾真智子, 蝦名総子. 高木兼寛の健康教育観に関する研究 (第4報) - 臨時教育会議での女子教育改善に関する発言内容から - . 第110回日本医史学会. 佐賀, 6月. [日医史誌 2009; 55(2): 204]
- 2) 蝦名総子, 芳賀佐和子, 平尾真智子. 東京慈恵医院における初期の看護体制. 第22回日本看護歴史学会学術集会. 東京, 8月.
- 3) 菊池麻由美, 羽入千悦子, 芳賀佐和子, 平尾真智子, 青木紀子. 臨床実習におけるフィジカルアセスメント実施の分析(第一報) 実施のきっかけに焦点をあてて. 日本看護学教育学会第19回学術集会. 北見, 9月. [日看教会誌 2009; 19 (学術集会講演集): 111]
- 4) 羽入千悦子, 菊池麻由美, 芳賀佐和子, 平尾真智子, 青木紀子. 臨床実習におけるフィジカルアセスメント実施の分析(第二報) アセスメント内容に焦点をあてて. 日本看護学教育学会第19回学術集会. 北見, 9月. [日看教会誌 2009; 19 (学術集会講演集): 111]
- 5) 杉田里絵, 棚橋泰之, 山田紋子, 菊池麻由美, 中藤三千代, 津田泰伸, 高原静子, 小泉純子, 下舞紀美代, 黒田裕子. 「腹部膨満感」に関する看護診断の同定についての研究 [第三報]. 第15回日本看護診断学会学術大会. 福岡, 6月.
- 6) 中村節子 (看護史研究会), 平尾真智子. ベリー来航後に平野重誠が著した救急書『軍陣備要救急摘方』. 第110回日本医史学会. 佐賀, 6月.
- 7) 平尾真智子. 『大正心脩大蔵経』の仏教教典にみる「看

護」の文字の使用 中華電子伝典協会の電子テキストから、第110回日本医史学会、佐賀、6月。

- 8) 羽入千悦子, 江川安紀子, 穴澤貞夫, 吉本大樹, 諏訪勝仁, 中島紳太郎, 大村裕子 (東京オストミーセンター). ストーマ皮膚の長期管理に関する研究. 第27回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会. 京都, 2月. [日ストーマ・排泄会誌 2010; 26(1): 91]

IV. 著 書

- 1) 菊地麻由美. 第7章: 統合的中範囲理論 症状マネジメントモデル 事例編. 黒田裕子監修. 看護診断のためのよくわかる中範囲理論. 東京: 学習研究社, 2009. p.325-33.

V. その他

- 1) 羽入千悦子, 菊地麻由美, 芳賀佐和子, 平尾真智子, 青木紀子. 基礎看護学実習におけるフィジカルアセスメント実施状況の事例分析. 慈恵医大誌 2009; 124(5): 232-3.
- 2) 芳賀佐和子, 羽入千悦子, 福井幸子, 佐藤麻由美. 眼・耳・鼻・胸腹部のフィジカルアセスメント. 日看技会誌 2009; 8(1): 54-5.

看 護 管 理 学

教 授 : 大石 杉乃 看護管理学 看護情報管理学 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

研究の目的は、47都道府県の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が高くなること（以下、教育の看護師化）の変動、およびこれらに影響を及ぼす要因を分析することである。本研究では公的資料を分析の対象とした。都道府県は、教育の看護師化率と臨床の看護師化率、臨床の看護師化率と看護師学校卒業生数、臨床の看護師化と准看護師学校卒業生数をもとに、それぞれ4群分類された。

以下の結果を得た。(1)1974年から2006年まで、すべての都道府県において教育の看護師化が高まり、人口10万対の看護師学校卒業生数の増加が見られた。(2)教育の看護師化率は、各地域の医療の状況や、臨床の看護師化を反映しており、看護教育が地域の医療や看護の実態に影響されていると考えられた。

(3)臨床の看護師化率が高い群に看護師養成数が少ない地域が多い一方で、看護師養成数が多い群には臨床の看護師化率が低い地域が多かった。

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・看護関係物の発刊状況を明らかにすることである。

2009年度は、新聞記事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

I. 原著論文

- 1) 大石杉乃. 1974年から2006年における看護師・准看護師養成状況の地域差と経年的変化. 慈恵医大誌 2009; 124(5): 201-12.

III. 学会発表

- 1) 大石杉乃. 日本産婆看護婦保健婦協会支部結成と占領期に発行された看護の機関誌発行. 第29回日本看護科学学会学術集会. 千葉, 11月. [日看科学会講集 2009; 29回: 246]
- 2) 大石杉乃. プランゲ文庫史料による占領下日本における医療・看護の社会的活動(1). 第110回日本医史学会総会・学術大会. 佐賀, 6月. [日医史誌 2009; 55(2): 202]
- 3) 春日広美, 遠山寛子, 渡邊知映, 平尾真智子, 茅島江子, 大石杉乃, 櫻井美代子, 藤村龍子. 看護学教育でe-learningシステムができること-実習指導, 形成的自己評価の活用の実施から. 第29回日本看護科学学会学術集会. 千葉, 11月. [日看科学会講集 2009; 29回: 172]

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
教授: 高島 尚美	周手術期看護学, クリティカルケア
講師: 渡邊 知映	がん看護学, 化学療法とQOL

教育・研究概要

看護系の大学教育においては, 臨地実習は重要な学修方法であり, 患者を受け持ちながら看護の体験をするため, 学生は貴重な経験をすることができる。成人看護領域の実習は6単位(270時間)と実習時間数も多い。

そこで臨地実習の教育的意義を明らかにするために, すでに臨床で働いている大卒看護師について, 在学中の成人看護領域での臨地実習で得た重要な学びや経験を調査し, 今後の教育活動の基礎資料としたいと考えた。方法として, 看護系大学を卒業し, 臨床経験3年未満の看護師に対し面接調査を実施し, 質的帰納的分析をした。その結果, 実習中の看護過程の展開や患者との関わり方などの看護実践の経験の重要性が明らかになった。また臨床現場における

看護師を初めとする医療関係者や実習グループ内での人間関係調整能力, 自己の健康管理などの要素もあることがわかった。今後はこれらをさらにくわしく分析し, 教育内容に反映したいと考えている。

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。

高島は, 在院日数が短縮した状況下における消化器外科系病棟の看護管理者への全国調査結果を分析し現状を明らかにするとともに, 外来看護の現状や胃がんで手術を受けた患者のQOLを分析した。クリニカルパスの活用やセルフケア支援の工夫が実施されている一方で多忙さを極めており, 効果的なセルフケア支援等で看護の質を高める必要性を明らかにした。

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, 外来化学療法看護の実態について全国調査を行った。また, がん治療に継続するリンパ浮腫に対する予防ケアが診療報酬化されたのに伴い, 現状と課題について全国調査を行い明らかにした。

「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, 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本年度も継続している。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。

また成人看護領域における臨地実習の学びの調査結果を活かした, 臨地実習の教育内容の検討も始めた。

昨年度は欠員であった准教授のポストを教授職で採用でき, クリティカル分野の教育と研究が充実した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高島尚美, 五木田和枝. 在院日数短縮に伴う消化器外科系病棟における周手術期看護の現状と課題 全国調査による病棟看護管理者の認識. 日クリティカルケア看会誌 2009; 5(2): 60-8.
- 2) 渡部節子, 武田宜子, 高島尚美, 五木田和枝, 大重賢治. 本邦における人工股関節全置換術の術前皮膚準備方法と術後手術部位感染との関係. 日整外看会

誌 2009 ; 4 : 68-75.

- 3) 永田真弓, 高島尚美, 大賀明子, 田中奈津子, 西典子, 平田明美, 河原智江, 内山繁樹, 服部紀子, 渡部節子, 森山比路美, 藤波富美子, 野知由紀子, 大門幸代. 経験型臨地実習指導者研修会への参加による臨地実習教育に関する主体性の育成. 横浜看護学雑誌 2009 ; 2(1): 41-7.
- 4) 高島尚美, 五木田和枝, 濱田安岐子, 山田美穂, 渡部節子, 大澤栄子. 日帰り手術を受けた患者の症状マネジメントと患者教育. 横浜看護学雑誌 2009 ; 2(1): 33-40.
- 5) 五木田和枝, 高島尚美, 渡部節子, 菅野 洋, 山本勇夫, 伊豫田かなえ, 田中淳子, 大重賢治. 脳腫瘍患者の家族における健康関連 QOL 評価と関連要因に関する研究横浜看護学雑誌 2009 ; 2(1): 17-24.
- 6) Terui Y¹⁾, Mishima Y¹⁾, Sugimura N¹⁾, Kojima K¹⁾, Sakurai T¹⁾, Mishima Y¹⁾, Kuniyoshi R¹⁾, Taniyama A¹⁾, Yokoyama M¹⁾, Sakajiri S¹⁾, Takeuchi K¹⁾, Watanabe C, Takahashi S¹⁾, Ito Y¹⁾, Hatake K¹⁾ (Cancer Institute Hospital). Identification of CD20 C-terminal deletion mutations associated with loss of CD20 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res 2009 ; 15(7): 523-30.

II. 総 説

- 1) 渡邊知映. 看護と性 血液がんとセクシュアリティ. 日性科会誌 2009 ; 27(1): 75-7.

III. 学会発表

- 1) 藤村龍子, 大島弓子, 松田美紀子. 診療報酬改定の動きと医療技術評価書作成 - エビデンスデータを活用した転倒・転落予防の看護介入を考える. 第15回日本看護診断学会学術大会. 福岡, 6月. [看護診断 2009 ; 14(2): 119]
- 2) 藤村龍子. クリテイカルケア領域のアセスメントと看護診断. 第15回日本看護診断学会学術大会. 福岡, 6月. [看護診断 2009 ; 14(2): 59]
- 3) 高島尚美, 屋宜譜美子 (湘南徳州大). 医学部学生の共同による地域の子どもの健康教育キャンプのプログラム評価. 福岡, 9月. 日本看護学教育学会第19回学術集会. 北見, 9月. [日看教会誌 2009 ; 19 (学術集会講演集): 126]
- 4) 西井正造, 田部井正, 井上千鹿子, 高島尚美, 後藤英司. 医学生・看護学生の子どものコミュニケーション能力を養成するプログラムの成果. 第41回日本医学教育学会大会. 大阪, 7月. [医教育 2009 ; 40 (Suppl.): 159]
- 5) 山田美穂, 高島尚美, 平井和恵, 濱田安岐子, 五木田和枝, 渡部節子. 胃がんで手術を受けた患者の術後

2ヵ月までの生活とセルフケア行動 (第2報). 第24回日本がん看護学会学術集会. 浜松, 2月. [日がん看会誌 2010 ; 24 (Suppl.): 255]

- 6) 高島尚美, 山田美穂¹⁾, 平井和恵¹⁾, 五木田和枝¹⁾, 渡部節子¹⁾ (横浜市立大学), 野中麻衣子, 渡邊知映. 胃がんで手術を受けた患者の術後2ヶ月後までのQOLの変化 第2報. 第24回日本がん看護学会学術集会. 浜松, 2月. [日がん看会誌 2010 ; 24 (Suppl.) 253]
- 7) 小迫富美恵, 石垣靖子, 濱口恵子, 花出正美, 庄村雅子, 渡邊知映, 佐藤禮子. 日本がん看護学会がん看護技術開発特別委員会. がん術後リンパ浮腫に関する看護実践と提供体制に関する実態調査. 第24回日本がん看護学会. 浜松, 2月. [日がん看会誌 2010 ; 24 (Suppl.) 274]
- 8) 小迫富美恵, 石垣靖子, 濱口恵子, 花出正美, 庄村雅子, 渡邊知映, 佐藤禮子. 日本がん看護学会がん看護技術開発特別委員会. 日本における外来化学療法看護実践の現状と課題. 第24回日本がん看護学会. 浜松, 2月. [日がん看会誌 2010 ; 24 (Suppl.) 273]
- 9) 小迫富美恵, 石垣靖子, 庄村雅子, 渡邊知映, 濱口恵子, 花出正美, 佐藤禮子. 日本がん看護学会がん看護技術開発特別委員会. 外来がん化学療法をうける患者・家族へのケアの標準化に向けた「外来がん化学療法看護ケアの手引き」の開発. 第24回日本がん看護学会. 浜松, 2月. [日がん看会誌 2010 ; 24 (Suppl.) 272]
- 10) 若澤弥生. 新人看護師の準夜帯勤務における業務の特徴～臨床経験10か月後の行動～. 第13回日本看護管理学会年次大会. 浜松, 8月.

IV. 著 書

- 1) Husted GL, Husted LH 著, 藤村龍子, 樽井正義監訳. 臨床実践のための看護倫理: 倫理的意思決定へのアプローチ. 東京: 医学書院, 2009.

V. その他

- 1) 野中麻衣子, 林 良美¹⁾, 諫山由紀枝¹⁾, 今西恭子¹⁾ (九州大学病院). 【新人ナースのための夜勤で見るバイタルサインと神経症状】見過ごしてはいけない危険なバイタルサインと神経症状 頭蓋内圧亢進症状. Brain Nurs 2009 ; 25(6): 611-6.

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. 認知症高齢者の家族心理に関する研究

認知症の親を施設に預ける決心をするまでの家族の心理的变化を明らかにするために、都市部と農村部子の家族（子ども）介護者10名に行ったインタビュー結果をまとめた。

親の症状悪化に伴い施設入所を模索している時の家族の心理状態は、心身疲労による限界感と社会規範による使命感や罪悪感との葛藤から自責の念で苦しむが、徐々に親との親密な時間を共有することによって親の人生に思いを馳せるようになっていた。この「親子関係の呼び起こし」体験によって家族はそれまでの罪悪感が薄まり、親と自分の生き方を尊重するためには施設入所も必要であるとの認識に変化していた。この結果は日本老年看護学会第14回学術集会と第10回日本認知症ケア学会大会に発表、また科学研究費補助金研究成果報告書として提出した。

II. 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および健康行動変容に関する研究を継続している。本年度は高齢者の健康維持増進を目的とした調査を、科学研究費補助金の助成を受けて開始した。調査の主な目的は、高齢者が「家庭用健康ゲーム・ソフト」を利用することの有用性と安全性を相対的に評価し、新たな健康づくりのプログラムを提案することである。本年度は「家庭用健康ゲーム・ソフト」の有用性および安全性に関する評価指標を文献検討と予備調査により検討した。

〔点検・評価〕

これまで3年次の学内演習では褥瘡予防のケアを重点的に実施してきたが、学生は臨地実習場面で褥瘡患者のケアを体験する機会が少ないため、今年は学内演習に「褥瘡発生時のケア」を加えた。卒業時の到達技術項目を達成させるためにも学内演習を充実させたことは評価できる。研究Ⅰについては、研究成果の学会発表にとどまらず論文にまとめて発表する予定である。研究Ⅱについては、予備調査により有用性と安全性の評価指標の要素を抽出することができた。次年度は「家庭用健康ゲーム・ソフト」を高齢者が利用する際の基準、特に説明方法や利用上の安全対策について再検討した後、本調査を実施する予定である。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 櫻井美代子, 田代和子. グループホーム入所を決断するまでの家族介護者の心理的变化. 日本老年看護学会第14回学術集会. 札幌, 9月.
- 2) 櫻井美代子, 田代和子. 認知症対応型グループホームを選択する家族の思い～都市部と農村部との比較から～. 第10回日本認知症ケア学会. 東京, 10月.

IV. 著書

- 1) 伊達久美子. 第8章 経管栄養と中心静脈栄養の管理と指導. 中村美知子, 長谷川恭子編. わかりやすい栄養学: 臨床・地域で役立つ食生活指導の実際. 第3版. 東京: ヌーヴェルヒロカワ, 2009. p.249-74.

精神看護学

教授: 川野 雅資

講師: 林 世津子

教育・研究概要

精神看護学教育では、講義と演習、そして実習が結びつくように再構築して2年目になった。具体的には、1年次の概論では、精神保健の概念と最近のメンタルヘルスの課題について、2年次のメンタルヘルスケアⅡ-1では、精神科医の講義と看護の講義をリンクして、精神疾患患者の対象理解に焦点化した。3年次のメンタルヘルスケアⅡ-2では、実習で活用するコミュニケーション技術、人間関係論、独自に実習病院と作成したDVDを活用した看護過程の展開とした。実習に無理なく導入できることを目指した。総合実習では、より深い精神看護の実践を行うように実習内容と方法を改良した。

研究は、これまで行っていた神奈川県下における児童・青年精神医療のネットワークについてまとめ、第2回日本地域連携精神看護学研究会を開催し、そこで発表した。更に、日本とタイにおける地域で暮らす精神障害者の医療と生活に関する比較研究について、東京都板橋区・豊島区・練馬区における児童・青年精神医療について、精神看護における基礎教育と専門教育で求めるコミュニケーション技術について、の研究を進める下準備を行った。

〔点検・評価〕

精神看護学では、教育活動の見直しに取り組んで2年目になり、おおよその改善が図られ、後一年で構成的な教育内容が完成する。昨年度作成した

DVD教材を授業で様々な活用した。その結果、学生の実習内容の向上、実習病院との結びつきが強固になったと考えられる。授業終了後の学生の意見、評価を翌年度に生かす取り組みをしているので、継続する。来年度は更に、演習と実習の関連を強くし、新しい時代に即応した教材開発にも取り組みたい。

研究活動は、一貫して精神看護学の中心課題に取り組んでいる。研究活動からの財産を学生の教育に反映できるように来年度に応用したい。次年度に向けてこの方向で継続することが肝要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 一ノ山隆司, 村上 満, 舟崎起代子, 牧野かおる, 明神一浩, 上野栄一, 川野雅資. 幻聴に苛む患者の自己対処行動を支えるための心理教育的アプローチ. 共創福祉 2009; 4(1): 1-10.

II. 総 説

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その⑤「言えない」. 臨看 2009; 35(6): 942.
- 4) 岩浅友美, 今井真紀, 清水洋子, 川野雅資. 精神臨床看護検討レポート アニマルセラピーにおける看護の可能性 会話の少ない統合失調症患者の自発的な会話や行動の変化. 臨看 2009; 35(6): 956-62.
- 5) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その⑥「人とのつながり」. 臨看 2009; 35(7): 1074.
- 6) 田中綾子, 川野雅資. 集中治療室におけるケアリングエレメントの探求 患者・看護師の捉える「ケア」 「こころ」からケアリングをみつける. 臨看 2009; 35(7): 1097-108.
- 7) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その⑦「家族と考える」. 臨看 2009; 35(8): 1248.
- 8) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その⑧「言葉にしなくてはわからない」. 臨看 2009; 35(9): 1378.
- 9) 千 英樹, 一ノ山隆司, 川野雅資. 精神臨床看護検討レポート 統合失調症患者の誰にも表現することのできない心の叫びに対する援助 大声で叫べる空間を提供して. 臨看 2009; 35(9): 1394-9.
- 10) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その⑨「欲をかいてはいけない」. 臨看 2009; 35(10): 1548.
- 11) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その⑩「自己意識」. 臨看 2009; 35(11): 1678.
- 12) 森泉保子, 小林和美, 川野雅資. 精神臨床看護検討レポート (case7) 認知症の妻を介護する夫の実情 夫の『語り』から男性介護者支援を考える. 臨看 2009; 35(11): 1689-94.
- 13) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 その⑪「Yes or No」. 臨看 2009; 35(13): 2066.
- 14) 宮原 希, 小林恵子, 春原亜矢, 川野雅資. 精神臨床看護検討レポート (case8) リラックス効果のある音楽・家族の声による聴覚刺激 感情表出の乏しい患者に対するかかわり. 臨看 2009; 35(13): 2078-83.
- 15) 川野雅資. 川野雅資のいただいた言葉 最終回「嬉しいこと」. 臨看 2009; 35(13): 2204.
- 16) 一ノ山隆司, 後藤美沙江, 舟崎起代子, 川野雅資, 村田美津代, 吉田 誠, 明神一浩, 上野栄一. 精神臨床看護検討レポート (case9) 統合失調症患者の援助にフットケアを取り入れた介入効果とセルフケアレベルの変化について. 臨看 2009; 35(14): 2215-24.
- 17) 京谷和哉, 一ノ山隆司, 舟崎起代子, 川野雅資. 精神臨床看護検討レポート (case10) ブラックコーヒーの飲用を終末期がん患者ケアに取り入れた有効性 対応困難な場面にプロセスレコードを活用し, 対人関係の改善につなげた事例. 臨看 2010; 36(2): 251-7.
- 18) 掛川葉子, 佐々木喜代, 佐藤英明, 川野雅資. 精神臨床看護検討レポート (case11) 精神科患者の訪問看護の意義と意味に関する検討 訪問看護利用者へのアンケート結果から. 臨看 2010; 36(3): 370-3.
- 19) 川野雅資. 巻頭言 看護とサイコセラピー. 日サイコセラピー会誌 2009; 10(1): 2.
- 20) 川野雅資. 【児童・思春期精神看護の臨床実践】〈特集にあたって〉いま, 児童・思春期の精神看護に求められていること. 小児看護 2009; 32(7): 1155-6.
- 21) 川野雅資. 【児童・思春期精神看護の臨床実践】看護と地域による支援の実際 支え手の家族を支援する看護. 小児看護 2009; 32(9): 1193-7.
- 22) 川野雅資. 【ナースのメンタルヘルス事情最前線 あなたの“元気”が新しい患者ケアを生み出す!】元気なエネルギーが満ちあふれるとき. ナーシング 2009; 29(6): 79.
- 23) 安部めぐみ, 星 景子, 野中麻衣子, 川野雅資. 【ナースのメンタルヘルス事情最前線 あなたの“元気”が新しい患者ケアを生み出す!】Talk Session 5年目のナース 元気に生き生きと働く. ナーシング 2009; 29(6): 88-91.
- 24) 志築麻里子, 栗田美紀, 坪内美佳, 川野雅資. 【ナースのメンタルヘルス事情最前線 あなたの“元気”が新しい患者ケアを生み出す!】Talk Session 10年目

の先輩ナースから5年目ナースへのエール. ナーシング 2009; 29(6): 92-5.

- 25) 川野雅資. 【6つの事例からあなたらしい「やり方」がみえてくる マンガでわかる「困った患者さん」対応術】「困った患者さん」といい関係をつくれる看護師とは. ナーシング 2009; 29(14): 94-5.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 佐藤和子, 久保恭子, 川野雅資, 田崎智恵子. 児童精神医療に対する神奈川県内の小児系クリニックの診療状況と課題. 第35回日本看護研究学会学術集会. 横浜, 8月.
- 2) 川野雅資. 会長講演. 第2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. 東京女子医科大学病院看護部神経精神科編. 精神科臨床看護技術の展開. 東京: 中央法規出版, 2009.
- 2) 吉松和哉, 小泉典章, 川野雅資編. 精神看護学Ⅰ: 精神保健学. 第5版. 東京: ヌーヴェルヒロカワ, 2010.
- 3) 川野雅資編. 精神看護学Ⅱ: 精神臨床看護学. 第5版. 東京: ヌーヴェルヒロカワ, 2010.
- 4) 川野雅資. 14. ジーン・ワトソン: 21世紀の看護論. 小林富美, 樋口康子, 小玉香津子他著. 現代看護の探求者たち: 人と思想. 増補第2版. 東京: 日本看護協会出版会, 2009. p.251-81.
- 5) 川野雅資監訳. 地域精神看護の実際. 東京: 世論時報社, 2009.
- 6) 川野雅資編. 実践 英・米・日3カ国の地域精神看護: 地域連携精神看護学研究. 東京: 世論時報社, 2009.

V. その他

- 1) 川野雅資, 一ノ山隆司, 石川純子, 石川幸代原案監修. ビデオと共に学ぶ精神看護学シリーズ: 精神病院の実際: Vol.1. MS フューチャーデザイン, 2009.
- 2) 川野雅資, 稲木順, 筒井恵里子. (DVD) 10日でわかるあなたのこころ: 第1日目: うつの理解, 第2日目: うつの原因, 第3日目: うつの症状と予後: ストレスチェック表. 水晶院, 2009.
- 3) 川野雅資監修. ストレス診断! 心のチェック (http://www.genic-net.com/stress_lisk/sys/check.cgi). 2009.

小 児 看 護 学

教授: 濱中 喜代

准教授: 長 佳代

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

継続研究と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を開発とその検証のための研究をさらに進め, 地方都市で研修会を実施し, また研修会の参加者の追跡調査を行い, リアルティショックに効果があることを考察した。

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

科研の連携研究者として, これまでの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, 看護プログラム(「診察ってなに」「吸ってなに」「点滴ってなに」「採血って何」等)の普及につとめた。報告書の作成に着手した。

III. 難病の子どもをもつ家族の支援システム構築に関する研究

これまでに行ってきた難病の子どもへの家族への面接のデータをまとめ, 難病の子どもをもつ家族の支援について分析・考察した。

IV. 小児慢性腎不全患者の社会的成長過程の実際と情報提供による支援策の構築

長は, 小児慢性腎不全患者が社会的成長の過程で直面する問題と対処のありようをあきらかにし, 患児・家族へのよりよい支援体制構築のための基礎的知識とすることを目的として行った研究の成果のうち, 患児本人から得た結果の一部を関連学術集会において発表した。

「点検・評価」

Iの研究については継続でき, 教育支援プログラムの実践の1年後の評価を行うことができた。

IIにおいては, 科研費の最終年度になり, データ収集の結果を集約して報告書作成にとりかかることができ, 一段落したといえる。外来看護への応用に

向けた新たな取り組みを計画中である。

Ⅲの研究は、データ収集から遅れたものの昨年に続き、面接内容の分析を行い、関連学術集会において発表することができた。

Ⅳ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。今後、研究成果を学会誌に発表予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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, 日小児腎不全会誌 2009; 29: 249-51.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 濱中喜代, 難病の子どもを在宅で養育している両親の語り: 家族支援システム構築への示唆, 日本家族看護学会第16回学術集会, 高山, 9月. [日本家族看護学会第16回学術集会講演集]
- 2) 中村由美子 (青森県立保健大学), 児玉千代子 (東海大学), 濱中喜代他, 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: 地方都市における卒業前研修会の効果と課題, 日本小児看護学会第19回学術集会, 札幌, 7月. [日本小児看護学会第19回学術集会講演集 2009: 193]
- 3) 日沼千尋 (東京女子医科大学), 濱中喜代, 児玉千代子 (東海大学) 他, 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: 卒前研修受講者の卒業後適応状況と研修の影響, 日本小児看護学会第19回学術集会, 札幌, 7月. [日本小児看護学会第19回学術集会講演集 2009: 194]
- 4) 及川郁子 (聖路加看護大学), 長谷川桂子 (岐阜県立大学), 川口千鶴 (前自治医科大学), 濱中喜代, 山本美佐子 (四日市看護医療大学) 他, 子どもと家族のヘルスプロモーションに向けた外来での看護プログラム「診察ってなに?」の実践, 日本小児看護学会第19回学術集会, 札幌, 7月. [日本小児看護学会第19回学術集会講演集 2009: 257.]
- 5) 長 佳代, 小児慢性腎不全患者が学校生活において体験した問題と対処, 第31回日本小児腎不全学会, 弥彦村, 10月. [第31回日本小児腎不全学会総会・学術集会プログラム抄録集]
- 6) 荒川まりえ, 看護師の子どもの死に関する捉え方: 亡くなりゆく子どもへの看護の体験から, 日本小児看護学会第19回学術集会, 札幌, 7月. [日本小児看護学会第19回学術集会講演集 2009: 179.]

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, DOHaD, 母乳

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

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、高校生の月経前期では BMI ($p < 0.05$), 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、月経中期には HLC 尺度の偶然的因子 ($p < 0.05$) が有意に関連していた。大学生では月経前期および月経中期に否定的月経観 ($p < 0.01$), 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 ($p < 0.01$) が有意に関連していた。

II. 看護におけるセクシュアリティに関する研究の現状と動向

看護におけるセクシュアリティに関する研究について、1985 年～2009 年 7 月の文献を検討した。看護の対象の理解、看護師・看護学生の理解・態度、様々な患者 (利用者) における性的困難等についての解説や研究が行われていたが、少数例の事例検討が多く、ケアの評価に関する研究はほとんどみられなかった。

Ⅲ. 助産ケアの質評価

「医療機関における助産ケアの質評価－自己点検のための評価基準－第 2 版」を用いて、日本看護協会助産師会員における助産ケアの質について実態調査した。その結果、経験年数や分娩介助件数の増加とともに助産ケアの自己評価のレベルは上昇したが、妊娠期のケアの自己評価は全体的に低く、混合病棟や看護系大学卒の自己評価が低い傾向にあった。

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っている。

〔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、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。

看護では、セクシュアリティに関する研究は全体的に少なく、特に、性に密接に関連してケアを行う母性・助産領域の研究が少なかったため、今後、さらに研究していく必要がある。助産ケアの質は、経験年数とともに向上していたが、病院間、養成校間の格差もみられたので、助産師教育や臨床研修の充実など、今後も検討していく必要がある。

大学教員の実習満足度とそれに関連する要因の調査は、現在調査中であり、今後データ集計・分析を進めていく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 抜田博子, 谷口千絵 (日本赤十字看護大学), 恵美須文枝 (愛知県立大学), 周産期ケアにおける助産師の手袋着用状況と個人の属性との関連, 日助産会誌 2009; 23(2): 208-16.

II. 学会発表

- 1) Tsumeda K (Seirei Hamamatsu General Hospital), Ishikawa N (Aiku Hospital), Kayashima K, Kudo T (Jichi Medical University Hospital), Maeyama N (St. Marianna University School of Medicine Hospital), Endo T (Kyoto Tachibana University). Quality evaluation of the midwifery care provided by hospital midwives: Actual status and desirable supports. 1st China-Japan-Korea Academic Exchange Conference on Nursing, Beijing, Aug.
- 2) 春日広美, 遠山寛子, 渡邊知映, 平尾真智子, 茅島江子, 大石杉乃, 櫻井美代子, 藤村龍子. 看護学教育でe-learningシステムができること-実習指導, 形成

的自己評価での活用の実際から-, 第29回日本看護科学学会学術集会, 千葉, 8月.

- 3) 村嶋幸代(東京大学), 麻原きよみ(聖路加看護大学), 安齋由貴子(宮城大学), 江幡芳枝(国際医療福祉大学), 岡本玲子(岡山大学), 奥山則子, 茅島江子, 北川真理子(名古屋市立大学), 佐伯和子(北海道大学). 保健師・助産師教育の将来像. 第29回日本看護科学学会学術集会, 千葉, 8月.
- 4) 茅島江子, 笹井靖子, 遠山寛子, 抜田博子, 細坂泰子. 看護におけるセクシュアリティに関する研究の現状と動向. 第6回慈恵看護研究会, 東京, 3月.

III. その他

- 1) 爪田久美子(聖隷浜松病院), 茅島江子, 工藤祝子(自治医科大学附属病院), 石川紀子(愛育病院), 前山直美(聖マリアンナ医科大学病院). 助産師の質向上のための「医療機関における助産ケアの質評価(第2版)」の普及活動報告. 平成21年度職能集会検討資料(日本看護協会) 2009; 83-109.

地域看護学

教授: 奥山 則子 地域看護学
准教授: 嶋澤 順子 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、今年度も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と共同研究を実施した。二つめは、在宅精神障害者に対する行政保健師の援助方法に関する研究である。今年度は、市町村の障害福祉担当課に所属する保健師の取り組み内容を調べ、その援助方法を実証的に明らかにした。

〔点検・評価〕

1. 厚生労働省から項目が明示された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、また、現状の保健師教育について調査・検討し、保健師教育の課題や問題点を整理すると共に今後のあり方について第19回日本看護学教育学会で報告した。今回の研究により、保健師基礎教育における課題は明らかになったがその問題を解決するための教育システムを改変することは難しい。今後もさらにそれらの教育課題や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。

4年次の実習では、平成21年度から市町村での実習1週間が実施されるようになった。学生の実習での学びをより深めるために、実習内容・記録方法・実習評価方法の見直しを行い学習に取り入れた。評価は、厚生労働省が明示した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照らし合わせ実施した。

2. 在宅精神障害者に対する行政保健師の援助方法に関する研究は、今年度は、在宅精神障害者の自立を促す行政保健師の援助の構造を明らかにし第12回日本地域看護学会学術集会や千葉看護学会誌に報告した。今後は、法改正により変化してきている市町村の障害福祉担当課に所属する保健師の取り組み内容を調べ、その援助方法を実証的に明らかにするために調査を継続中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 嶋澤順子. 在宅精神障害者の自立を促す行政保健師の援助の構造. 千葉看会誌 2009; 15(1): 35-42.
- 2) 奥山則子. 連載: 保健師助産師看護師法の改正と保健師教育の展望(6)保健師教育のミニマムリクワイアメンツ(最小必要限の教育内容)とは. 日公衛誌 2010; 57(2): 134-43.
- 3) 麻原きよみ¹⁾, 大森純子¹⁾, 小林真朝¹⁾(¹聖路加看護大学), 平野優子²⁾, 鈴木良美(東邦大学), 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³⁾, 奥山則子, 海原逸子(横浜市), 須藤裕子(小鹿野町), 長江弘子³⁾(³岡山大学), 宮崎美砂子(千葉大学), 村嶋幸代²⁾(²東京大学). 保健師教育機関卒業時における技術項目と到達度. 日公衛誌 2010; 57(3): 184-93.

III. 学会発表

- 1) 嶋澤順子. 在宅精神障害者の自立を促す行政保健師による援助の構造. 日本地域看護学会第12回学術集会. 千葉, 8月.
- 2) 安齋由貴子(宮城大学), 岡本玲子(岡山大学), 佐伯和子(北海道大学), 奥山則子, 荒賀直子(順天堂大学), 村嶋幸代(東京大学). 学士課程における保健師教育の問題点と積み上げ教育の必要性(1)保健師の技術項目の到達度から. 日本看護学教育学会第19回学術集会. 北見, 9月.
- 3) 岡本玲子(岡山大学), 佐伯和子(北海道大学), 安齋由貴子(宮城大学), 奥山則子, 荒賀直子(順天堂大学), 村嶋幸代(東京大学). 学士課程における保健師教育の問題点と積み上げ教育の必要性(2)看護師教育に必要な地域看護学の内容. 日本看護学教育学会第

19回学術集会. 北見, 9月.

- 4) 佐伯和子(北海道大学), 岡本玲子(岡山大学), 安齋由貴子(宮城大学), 奥山則子, 荒賀直子(順天堂大学), 村嶋幸代(東京大学). 学士課程における保健師教育の問題点と積み上げ教育の必要性(3)積み上げ1年以上の保健師教育の内容. 日本看護学教育学会第19回学術集会. 北見, 9月.
- 5) 安齋由貴子(宮城大学), 嶋澤順子, 芳我ちより¹⁾, 山崎洋子¹⁾(¹山梨大学). 特定保健指導を活用した生活習慣病予防における保健師の援助方法. 第68回日本公衆衛生学会総会. 奈良, 10月.

IV. 著書

- 1) 奥山則子. V. 臨床における心の健康と不健康 4. さまざまな状態における心の健康 7) 在宅ケアと心の健康. 吉松和哉, 小泉典章, 川野雅資編. 精神看護学I: 精神保健学. 第5版. 東京: ヌーヴェルヒロカワ, 2010. p.181-6.

倫理委員会の年間報告

倫理委員長 本 田 まりこ

本学ではヒトを対象とした研究・疫学・治療に伴う倫理的・社会的問題をチェックするために倫理委員会（倫理委員の構成：基礎医学系教員4名、臨床医学系教員6名、看護学系教員2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。

厚生労働省における「臨床研究に関する倫理指針」が平成20年度に全面的に改訂され、新たな臨床研究に関する倫理指針が平成21年度より施行された。

倫理委員会では、研究者が臨床研究を適正に実施するために講師を招聘して教育訓練を2回実施し、受講証を発行した。

（教育訓練実施状況）

1回目 日時：平成21年6月16日

講師：腫瘍・血液内科 薄井紀子 准教授

2回目 日時：平成21年6月29日

講師：国立がんセンター 藤原康弘 部長

また、平成21年度より本学教職員の利益相反を適切に管理することを目的とした利益相反管理委員

会が設置され、利益相反管理委員会と連携を図ることによって研究の透明性及び信頼性の確保に努めている。

平成21年度に倫理委員会で審査した件数は、新規審査件数298件、うち承認243件、再審査後承認18件、修正を要する26件、認めない2件、申請を要しない9件であった。前年度と比較して申請件数が35件増加し、一時期の増加傾向より落ち着きを見せている。1ヵ月平均約27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。

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。

また、本学の役員改選により、倫理委員会でも平成22年度にむけて、委員の見直しを行った。

今後、臨床研究を安全かつ適切に実施するため、利益相反管理委員会ならびに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21年度倫理委員会新規申請審査結果

審査区分	承認	再審査後承認	修正を要する	認めない	申請を要しない	総計
臨床研究	132	10	15	0	2	159
疫学研究	28	0	0	0	3	31
ヒトゲノム・遺伝子解析研究	15	2	3	0	0	20
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に準ずる研究	4	1	1	0	0	6
ヒト幹細胞、ES細胞、ヒト特定胚研究	1	0	0	0	0	1
生殖医療・性医療	1	0	0	0	0	1
新しい手技	4	0	1	0	0	5
未承認治療法・適応外使用	6	1	1	2	0	10
移植・人工臓器	0	1	1	0	0	2
その他	52	3	4	0	4	63
総計	243	18	26	2	9	298

学 外 共 同 研 究

平成 21 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	細胞生理学	栗原 敏 教授	筋収縮の分子メカニズムの解明と統合的理解の研究	40 万円
2	生化学	大川 清 教授	NEDO (健康安心イノベーションプログラム) 「分子イメージング機器研究開発プロジェクト/ 新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発」	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 8 回)	40 万円
4	ウイルス学	近藤 一博 教授	疲労・慢性疲労症候群の機構解明と検査法の確立	40 万円
5	産婦人科	田中 忠夫 教授	絨毛性疾患に対する新しい診断および管理法の検討	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 2009 年版 (平成 21 年度版)』の発行にあたり、原稿の執筆ならびに業績データの作成にご尽力いただいた皆様に厚くお礼申し上げます。

本号には平成 21 年度における各講座・研究施設の教育と研究活動が報告されており、本学における卒前卒後・大学院教育の改善、特色ある研究への取り組みなどの動きが把握できる内容となっております。大学基準協会の大学評価申請においては書類作成に本年報のデータが用いられ、大学基準適合の認定を受けることができました。

平成 21 年度には、総合医科学研究センター内に共用研究施設が新設され、臨床研究開発室は分子疫学研究室と臨床疫学研究室の 2 研究室に発展的に分

かれました。また看護学専攻修士課程が開講されました。

研究業績一覧は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していますが、紙面の制約があるため詳細は教員評価システムでご覧になってください。また、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ております。

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を活用していただければ幸いに存じます。

平成 23 年 2 月 14 日

編集委員長：兼平千裕

編 集 委 員：高木敬三，高橋実貴雄，北川正路

索引

0 ~ 9

1型糖尿病	[糖 内]	114
12-lipoxygenase (12-LO)	[糖 内]	114
13C-glucose	[消 内]	91
2型糖尿病マウス	[循 内]	108
3-プロモビルビン酸	[生 化]	53
3次元培養	[D N A]	231
3次元動作解析	[スポ医研]	283
5-FU	[臨 検 医]	86
8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (8-OHdG)	[環 保 医]	77
99mTc-MAG3 腎動態シンチグラフィ	[泌]	184

記号

$\alpha 1$ アドレナリン受容体	[細 生]	50
α 遮断薬	[泌]	184
β アドレナリン受容体	[細 生]	50
β -ヘルペスウイルス亜科	[ウイルス]	71
β 遮断薬	[循 内]	108
β -TCP	[整 形]	162
	[形 成]	172
A型GABA受容体	[解・肉神]	40
ABC現象	[M E]	259
Ability for Basic Movement Scale	[リ ハ]	207
ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成	[糖 内]	114
AKT	[病 理]	65
Akt	[体 力]	279
ALTA注入	[消 外]	148
ANP	[小 児]	135
Apert症候群	[形 成]	172
Alzheimer病	[神 内]	96
ATP分泌細菌	[細 菌]	74
AZ1	[分 生 物]	57
AZ2	[分 生 物]	57
アディポネクチン	[臨 検 医]	86
	[体 力]	279
アデノウイルスベクター	[D N A]	231
アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター	[D N A]	231
アクアポリン	[眼]	190
アクチン	[分 生 理]	46
悪性黒色腫	[皮]	139
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	139
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	119
悪性神経膠腫	[D N A]	231
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[医 国 領]	289
アミロイドPET	[神 内]	96
アミロイドブローベ	[神 内]	96
アンチトロピン製剤	[麻 酔]	203
アンチザイム(AZ)	[分 生 物]	57
アンジオテンシンII	[糖 内]	114

アンジオテンシンII	[循 内]	108
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[循 内]	108
安静	[分 生 理]	46
安定同位体	[循 内]	108
アポトーシス	[呼 内]	122
	[D N A]	231
アップストリーム薬物療法	[循 内]	108
アラビノガラクトナンタンパク質	[医 国 領]	289
アレンドロネート	[整 形]	162
アレルギー性鼻炎	[耳 鼻]	198
アロマトーゼ阻害薬	[呼乳内外]	154
アルドステロン	[腎 内]	101
	[循 内]	108
	[D N A]	231
アルツハイマー病	[精 神]	130
アルツハイマー型認知症	[精 神]	130
アセチル化	[分 生 物]	57
アスベルガー障害	[精 神]	130
アスレティックリハビリテーション	[スポ医研]	283
アスタキサンチン	[総 診]	126
アストロ細胞	[解・肉神]	40
アストロサイト	[神経生理]	249
アテロコラーゲン	[耳 鼻]	198
アトピー	[分 疫]	264
アトピー性皮膚炎	[小 児]	135
	[皮]	139
	[D N A]	231
圧受容反射	[解・肉神]	40

B

B7-DC	[熱 医]	82
Barrett 食道	[内 視]	215
Barthel Index	[リ ハ]	207
BDNF	[D N A]	231
BLS	[救 急]	212
BNP	[循 内]	108
	[小 児]	135
Brn3a	[解・組発]	42
Brunnstrom stage	[リ ハ]	207
budding	[病 理]	65
バーチャルリアリティ	[高 医 研]	252
バイオフィーム	[細 菌]	74
	[感 染]	222
バイオフィーム破壊因子	[細 菌]	74
バイオ人工肝臓	[臨 検 医]	86
バイオマーカー	[分 生 物]	57
バイオピリン	[総 診]	126
培養角膜炎上皮細胞	[共 用 研]	273
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	215
バルブロン酸	[D N A]	231
ベーチェット病	[眼]	190
微細形態研究	[共 用 研]	273
微小前立腺癌	[病 理]	65

眼悪性リンパ腫	[眼]	190	ハイリスク症例	[呼乳内外]	154
癌治療	[臨床医研]	255	排泄への援助	[看護学]	296
がん看護	[看護学]	296	ハイテクナビゲーション手術	[耳鼻]	198
癌幹細胞	[産婦]	179	ハイテクナビゲーション手術室	[高医研]	252
	[泌]	184	白血球除去フィルター	[心 外]	175
眼窩底骨折	[耳鼻]	198	白血病幹細胞	[D N A]	231
眼窩転移性腫瘍	[眼]	190	半盲	[眼]	190
眼窩容積	[形 成]	172	反復性肩関節脱臼	[整形]	162
癌マーカー	[D N A]	231	半規管結石症	[耳鼻]	198
眼振検査	[耳鼻]	198	半固形経腸栄養剤	[リ ハ]	207
癌抑制遺伝子	[病理]	65	発生	[解・組発]	42
画像診断	[放]	144	発生生物学	[腎 内]	101
外科的心不全ラット	[小 児]	135	発現	[D N A]	231
月経	[看護学]	296	平衡感覚	[解・肉神]	40
ゲノム	[分 疫]	264	閉鎖筋	[宇 宙]	281
ゲノム薬理学	[薬 治]	262	閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[分生理]	46
幻視	[神 内]	96	閉塞性黄疸	[精神]	130
ゲルゾリン	[分生理]	46	変異	[病理]	65
極細径内視鏡	[内 視]	215	扁平母斑	[解・肉神]	40
合成ペプチド	[共用研]	273	変性	[形 成]	172
グリア	[解・肉神]	40	扁桃体	[解・肉神]	40
	[神経生理]	249	ヘルペス	[神経生理]	249
グリオーマ	[D N A]	231	ヘルペスウイルス	[皮 膚]	139
グリシン	[神 内]	96	ヘルペスウイルス	[ウイルス]	71
グロボトリアオシルセラマイド	[神経病理]	247	ヘルスプロモーション促進	[看護学]	296
グルタミン酸	[解・肉神]	40	非アルコール性脂肪肝	[病 理]	65
グルタミン酸放出	[神経生理]	249	非びらん性胃食道逆流症 = NERD	[内 視]	215
逆ミセル	[分生理]	46	肥大型心筋症	[分生理]	46
凝固異常	[産婦]	179	左半側空間無視	[リ ハ]	207
			皮膚膠原線維超微形態異常	[神 内]	96
H					
H295R	[糖 内]	114	皮膚色素沈着	[看護学]	296
H3.3	[解・組発]	42	日帰り手術	[耳鼻]	198
HCMV	[ウイルス]	71	比重	[分生理]	46
Head up tilt 検査	[神 内]	96	非荷重	[体 力]	279
Healing	[臨 疫]	267	肥満	[歯]	224
hepatic stellate cell (HSC)	[糖 内]	114	肥満細胞	[薬 理]	60
hepatocyte	[病 理]	65	泌尿器科癌	[D N A]	231
heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP)	[分生物]	57	平野重誠	[看護学]	296
HGPIN	[病 理]	65	疲労	[ウイルス]	71
HHV-6	[ウイルス]	71	疲労のメカニズム	[ウイルス]	71
	[小 児]	135	疲労の測定	[ウイルス]	71
HHV-7	[ウイルス]	71	非正規線形過程	[医国領]	289
HIF1 α	[糖 内]	114	ヒスタミン	[薬 理]	60
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	[循 内]	108	ヒストン脱アセチル化酵素	[D N A]	231
ハイドロキシオームチルトランスフェラーゼ	[神経病理]	247	非定型抗精神病薬	[精神]	130
肺癌	[呼 内]	122	ヒトヘルペスウイルス 6	[ウイルス]	71
	[呼乳内外]	154	ヒト乳頭腫ウイルス	[皮 膚]	139
	[分 疫]	264	ヒトサイトメガロウイルス	[耳鼻]	198
肺保護	[心 外]	175	ヒト三次元培養皮膚	[ウイルス]	71
肺静脈前庭部隔離術	[循 内]	108	法中毒	[共用研]	273
肺呼吸	[薬 理]	60	法医病理	[法 医]	80
肺年齢	[総予防セ]	285	補助刺激分子	[法 医]	80
排尿障害	[泌]	184	保健師	[熱 医]	82
			歩行	[看護学]	296
			翻訳フレームシフト	[分生理]	46
				[分生物]	57

樹状細胞	[消 内]	91	肝嚢胞病変	[病 理]	65
	[臨床医研]	255	冠攣縮	[循 内]	108
縦隔疾患	[呼乳内外]	154	幹細胞	[腎 内]	101
重金属中毒	[生 化]	53	肝細胞癌	[病 理]	65
十二指腸乳頭部腫瘍	[内 視]	215	肝細胞癌 (HCC)	[臨 検 医]	86
重力	[宇 宙]	281	乾癬	[皮 膚]	139
重心動揺	[宇 宙]	281	感染防御	[熱 医]	82
受診状況	[総 診]	126	肝線維化マーカー	[消 内]	91
重症下肢虚血	[小 血 外]	157	感染症	[総 診]	126
受託業務	[共 用 研]	273		[臨床医研]	255
術中サーモグラフィ	[消 外]	148	感染症サーベイランス	[小 児]	135
術中輸液管理	[麻 酔]	203	関節エコー	[リ 内]	106
術後消化管機能検査	[消 外]	148	関節リウマチ	[リ 内]	106
術後腸管運動能	[消 外]	148	間質性肺疾患	[呼 内]	122
術前化学療法	[呼乳内外]	154	緩和医療	[腫 血 内]	119

K

KLF2	[糖 内]	114	緩和ケア	[精 神]	130
カフェイン	[臨 検 医]	86	間葉系幹細胞	[D N A]	231
花粉管	[医 国 領]	289	完全胸腔鏡手術	[呼乳内外]	154
花粉症	[耳 鼻]	198	家屋評価	[リ ハ]	207
化学受容反射	[解・肉神]	40	カプセル内視鏡	[内 視]	215
化学療法	[消 外]	148	(capsule endoscope: CE)		
	[看 護 学]	296	カラードプラー超音波内視鏡	[内 視]	215
海馬	[薬 理]	60	(CD-EUS)		
	[神経生理]	249	カラードブラ検査	[放]	144
回復期病棟	[リ ハ]	207	加齢	[体 力]	279
回転	[宇 宙]	281	加齢黄斑変性	[眼]	190
潰瘍性大腸炎	[細 菌]	74	カルシウム	[解・組発]	42
過活動性膀胱	[泌]	184		[分 生 理]	46
過形成性ポリープ	[内 視]	215	カルシウムチャネル	[腎 内]	101
回帰性	[医 国 領]	289	カルシウムチャンネル阻害薬	[糖 内]	114
仮骨延長	[形 成]	172	カルシウムイオン動態	[循 内]	108
拡張型心筋症	[細 生]	50	カルシウム拮抗薬	[循 内]	108
核医学	[放]	144	加速度	[分 生 理]	46
核磁気共鳴	[分 生 理]	46	可塑性	[D N A]	231
角膜内皮移植	[眼]	190	活性酸素	[環 保 医]	77
確率過程	[医 国 領]	289	下垂体	[薬 理]	60
拡散強調画像	[放]	144	下垂体線腫	[糖 内]	114
拡散テンソル画像検査	[眼]	190	下垂体手術	[耳 鼻]	198
拡張型心筋症モデル	[循 内]	108	家庭医実習	[教 育 セ]	35
肝病変の三次元的構造解析	[病 理]	65	家庭医療	[臨 疫]	267
冠動脈 CTA	[放]	144	カテーテルアブレーション	[臨 検 医]	86
冠動脈バイパス術	[心 外]	175		[循 内]	108
看護援助	[看 護 学]	296	家族介護者	[看 護 学]	296
看護技術	[看 護 学]	296	家族性心筋症	[分 生 理]	46
看護管理	[看 護 学]	296	経鼻内視鏡	[内 視]	215
看護教育	[教 育 セ]	35	経鼻の持続陽圧呼吸	[精 神]	130
看護教員	[看 護 学]	296	軽度認知障害	[精 神]	130
看護歴史	[看 護 学]	296	経尿道の前立腺焼灼術 (HoLAP)	[泌]	184
看護制度	[看 護 学]	296	痙攣性発声障害	[耳 鼻]	198
看護診断	[看 護 学]	296	計算機実験	[医 国 領]	289
肝発癌	[臨床医研]	255	計測	[解・肉神]	40
患者向け文書	[医 国 領]	289	経頭蓋超音波	[神 内]	96
肝硬変症例	[消 内]	91	経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	207
環境	[解・組発]	42	血管外科	[小 血 外]	157

血管平滑筋細胞	[糖 内]	114	高分子ミセル	[M E]	259
血管内治療	[小 血 外]	157	行動科学	[臨 疫]	267
	[耳 鼻]	198	高エネルギー加速器研究機構	[分 生 理]	46
血管内皮前駆細胞	[リ 内]	106	好塩基球	[熱 医]	82
血管内皮増殖因子	[リ 内]	106	興奮性シナプス電流	[薬 理]	60
	[眼]	190	抗癌戦略	[D N A]	231
血管性認知症	[精 神]	130	抗がん剤感受性判定	[呼乳内外]	154
血管新生	[消 内]	91	膠原病	[皮]	139
	[リ 内]	106	抗原提示細胞	[D N A]	231
血管腫	[皮]	139	広汎性発達障害	[精 神]	130
ケミカルハザード物質	[臨 検 医]	86	コホート研究	[臨 疫]	267
	[臨床医研]	255	高次脳機能バランス	[リ ハ]	207
健康行動	[看 護 学]	296	高次脳機能障害	[小 児]	135
ケラチノサイト	[歯]	224		[リ ハ]	207
血栓形成	[宇 宙]	281	個人識別	[法 医]	80
血栓溶解療法	[脳 外 科]	167	孤児性	[解・肉 神]	40
血栓溶解剤 (rt-PA)	[M E]	259	甲状腺癌	[D N A]	231
血小板凝集能	[宇 宙]	281	公開講座	[教 育 セ]	35
ケトン食療法	[薬 理]	60	高感度 endotoxin 測定	[内 視]	215
血圧	[薬 理]	60	交感神経	[総 診]	126
	[腎 内]	101	交感神経α1 受容体	[循 内]	108
	[腎 内]	101	固形癌	[腫 血 内]	119
血液透析	[環 保 医]	77	抗痙攣作用	[薬 理]	60
血糖変動	[熱 医]	82	高血圧	[薬 理]	60
キチナーゼ	[呼 内]	122		[腎 内]	101
気道上皮細胞	[心 外]	175		[総 診]	126
機械弁	[呼 内]	122	高血圧症	[循 内]	108
気管支鏡	[呼 内]	122	高気圧障害	[環 保 医]	77
気管支喘息	[呼 内]	122	骨格筋	[分 生 理]	46
キメラタンパク質	[分 生 物]	57	抗コリン薬	[泌]	184
緊張	[宇 宙]	281	黒質	[神 内]	96
筋長効果	[細 生]	50	呼吸器感染症	[呼 内]	122
筋原線維	[分 生 理]	46	呼吸リズム形成機構	[薬 理]	60
筋変性	[体 力]	279	呼吸性ニューロン	[薬 理]	60
筋萎縮性側索硬化症	[神 内]	96	呼吸促進反射	[薬 理]	60
機能代償部位	[リ ハ]	207	コミュニケーション技術	[看 護 学]	296
機能回復	[宇 宙]	281	コミュニティヘルス	[看 護 学]	296
機能温存治療	[耳 鼻]	198	好熱菌	[臨床医研]	255
機能温存胃切除	[消 外]	148	コピニ数多型	[分 疫]	264
キノロン薬	[薬 理]	60	コラーゲン誘導性関節炎	[リ 内]	106
機能性胃腸症	[内 視]	215	高齢化社会	[呼乳内外]	154
(Functional dyspepsia: FD)			高齢者	[総 診]	126
機能的 MRI	[精 神]	130		[歯]	224
	[リ ハ]	207	高レムナント蛋白血症	[総 診]	126
機能性 RNA	[分 生 物]	57	コレシストキニン	[消 内]	91
筋再生	[体 力]	279	抗リン脂質抗体	[産 婦]	179
近赤外蛍光色素	[生 化]	53	コロニーアッセイ	[分 生 物]	57
筋線維	[分 生 理]	46	交差妥当性	[歯]	224
筋節	[分 生 理]	46	抗酸化活性	[臨床医研]	255
筋弛緩薬	[麻 酔]	203	好酸球性副鼻腔炎	[耳 鼻]	198
筋小胞体	[細 生]	50	向精神薬	[臨 検 医]	86
	[循 内]	108	光線過敏症	[皮]	139
筋損傷	[体 力]	279	光線力学的療法	[眼]	190
起立性低血圧	[神 内]	96	公衆衛生看護	[看 護 学]	296
喫煙	[総予防セ]	285	高速液体クロマトグラフィー	[共 用 研]	273
抗 CD3 抗体	[D N A]	231			
降圧薬	[薬 治]	262			

孤束核	[解・肉神]	40	Langendorff 灌流	[循 内]	108
	[神経生理]	249	LASER 治療	[形 成]	172
喉頭温存手術	[耳 鼻]	198	Lewy 小体型認知症	[神 内]	96
喉頭粹組み手術	[耳 鼻]	198			
後頭葉	[眼]	190			
骨盤	[スポ医研]	283			
骨伝導能	[形 成]	172	M 細胞	[眼]	190
骨密度	[整 形]	162	Maze 手術	[心 外]	175
骨質劣化型骨粗鬆症	[整 形]	162	MgADP	[細 生]	50
骨髓移植法	[D N A]	231	MHC class I 結合ペプチド	[D N A]	231
骨髓系前駆細胞	[分 生 物]	57	MIBG 心筋シンチグラフィ	[神 内]	96
興奮性シナプス	[解・肉神]	40	midkine	[糖 内]	114
抗ウイルス活性	[臨床医研]	255	MLPA	[小 児]	135
抗うつ薬	[精 神]	130	MMSE	[リ ハ]	207
クマムシ	[R I]	272	MRI	[分 生 理]	46
クラッペ病	[D N A]	231		[放]	144
クリニカルクエスション	[歯]	224	MRI 拡散強調画像	[M E]	259
クリティカルケア	[看護学]	296	MRI 造影剤	[消 内]	91
クローディン	[共用研]	273		[M E]	259
クロマチンリモデリング	[D N A]	231	MRSA	[医 国 領]	289
クローン病	[消 内]	91	mucosal healing	[細 菌]	74
	[内 視]	215	myeloid 系細	[内 視]	215
クロスブリッジ	[細 生]	50	マグネシウム動態	[ウイ 内]	71
橋	[薬 理]	60	マイクロネシウム動態	[小 児]	135
恐怖条件付け	[神経生理]	249	マイクロ・ナノバブル	[生 化]	53
強迫性障害	[精 神]	130	マイクロアレー遺伝子解析	[呼乳内外]	154
教育	[看護学]	296	マイクロフラップ法	[耳 鼻]	198
教育補助金	[教育セ]	35	マイクロカテーテル	[放]	144
教育健康観	[看護学]	296	マクロファージ	[ウイ 内]	71
教育支援プログラムの開発	[看護学]	296		[循 内]	108
巨核芽球性白血病	[D N A]	231	慢性閉塞性肺疾患	[呼 内]	122
巨核球系分化	[D N A]	231	慢性疲労症候群	[ウイ 内]	71
虚血再灌流	[循 内]	108	慢性腎不全	[D N A]	231
虚血性疾患	[循 内]	108		[看護学]	296
胸腔鏡手術	[呼乳内外]	154	慢性腎症	[分 疫]	264
局所回路	[解・肉神]	40	慢性腎臓病	[総予防セ]	285
局所脳血流	[リ ハ]	207	慢性肝炎	[臨床医研]	255
局所神経	[解・肉神]	40	慢性骨髄性白血病	[腫 血 内]	119
胸腺腫	[呼乳内外]	154	慢性拒絶反応腎例	[病 理]	65
鏡視下 Bankart 修復術	[整 形]	162	慢性肉芽腫症	[小 児]	135
巨指症	[形 成]	172	慢性肺炎	[内 視]	215
教職協働	[教育セ]	35	慢性疼痛	[麻 酔]	203
狭帯域フィルター内視鏡	[内 視]	215	慢性腎臓病	[腎 内]	101
(Narrow Band Imaging: NBI)			満足度	[医 国 領]	289
拒絶反応	[腎 内]	101	マラリア	[熱 医]	82
嗅覚障害	[神 内]	96	マルチエコー	[分 生 理]	46
キユムラント	[医 国 領]	289	マルチプレックス PCR 法	[臨 検 医]	86
急性肺損傷	[呼 内]	122		[臨床医研]	255
急性呼吸窮迫症候群	[呼 内]	122	末梢肺腺癌	[呼乳内外]	154
急性骨髄性白血病	[腫 血 内]	119	マスト細胞	[熱 医]	82
急性脳症	[小 児]	135	免疫複合体	[消 内]	91
急性リンパ性白血病	[腫 血 内]	119	免疫寛容導入法	[D N A]	231
			免疫療法	[脳 外 科]	167
			免疫抑制	[眼]	190
			メンタルヘルス	[環 保 医]	77
L 型 Ca チャネル	[循 内]	108	メシル酸ナファモスタット	[D N A]	231
L 型 Ca ²⁺ 電流	[細 生]	50	メタボリックシンドローム	[総予防セ]	285

尖圭コンジローマ	[感 染]	222	心理教育	[精 神]	130
セラグノーシス	[D N A]	231	森林浴	[総 診]	126
セリンプロテアーゼ (Esp)	[細 菌]	74	心理的変化	[看 護 学]	296
セロトニン	[総 診]	126	心理的介入	[精 神]	130
セロトニン選択的再吸収阻害薬	[麻 酔]	203	心理テスト	[精 神]	130
摂食嚥下	[リ ハ]	207	診療技能教育	[教 育 七]	35
節状神経節	[神経生理]	249	滲出性中耳炎	[耳 鼻]	198
社会不安障害	[精 神]	130	浸透	[分 生 理]	46
社会的成長過程	[看 護 学]	296	新薬	[分 疫]	264
脂肪細胞	[体 力]	279	シリコンオイル	[R I]	272
脂肪性肝炎患	[病 理]	65	姿勢	[分 生 理]	46
視物質	[眼]	190	姿勢制御	[宇 宙]	281
市中肺炎	[呼 内]	122	視神経脊髄炎	[眼]	190
支援システム構築	[看 護 学]	296	視床下部	[解・肉神]	40
シグナル伝達	[糖 内]	114	視春期	[看 護 学]	296
視放線	[眼]	190	至適治療法	[呼乳内外]	154
飼育実験	[分 生 物]	57	失語症	[リ ハ]	207
指示遺伝子	[分 生 物]	57	質量分析器	[共 用 研]	273
視覚性事象関連電位	[神 内]	96	質的研究	[臨 疫]	267
視覚刺激	[宇 宙]	281	質量解析	[D N A]	231
視覚短期記憶	[眼]	190	視野	[眼]	190
色覚異常	[眼]	190	脂肪性肝炎	[病 理]	65
子宮内膜	[産 婦]	179	生涯学習	[教 育 七]	35
糸球体上皮細胞	[腎 内]	101	症状マネージメント	[看 護 学]	296
糸球体内皮細胞	[腎 内]	101	消化管機能内視鏡	[内 視]	215
糸球体濾過量	[総予防セ]	285	消化管粘膜全層切除術	[内 視]	215
心房細動	[循 内]	108	消化器癌	[D N A]	231
	[心 外]	175		[分 疫]	264
心拍変動	[看 護 学]	296	松果体実質細胞腫瘍	[神経病理]	247
シミュレーション手術	[消 外]	148	小結節	[整 形]	162
シナプス伝達	[薬 理]	60	食物摂取頻度調査	[消 内]	91
	[神経生理]	249	食道癌	[内 視]	215
シナプス除去	[解・肉神]	40	食道表在癌	[消 内]	91
シナプス可塑性	[神経生理]	249	職業性ストレス	[宇 宙]	281
シナプス後電流	[解・肉神]	40	食品物性	[リ ハ]	207
シナプス後膜	[解・肉神]	40	食事療法	[糖 内]	114
シナプス強化	[解・肉神]	40		[体 力]	279
心房細動	[臨 検 医]	86	小児アレルギー疾患	[小 児]	135
心不全	[循 内]	108	小児外科	[小 血 外]	157
	[総 診]	126	小児看護学	[看 護 学]	296
新型インフルエンザ	[感 染]	222	神経変性疾患	[神経病理]	247
進化	[解・組発]	42	小脳	[薬 理]	60
神経伝導検査	[神 内]	96	小切開白内障手術	[眼]	190
神経変性疾患	[精 神]	130	小切開硝子体手術	[眼]	190
神経因性疼痛	[神経生理]	249	小線源永久挿入療法	[泌]	184
神経上皮型幹細胞	[薬 理]	60	初診患者	[総 診]	126
神経回路	[解・肉神]	40	集中	[宇 宙]	281
神経内視鏡	[脳 外 科]	167	周波数解析	[宇 宙]	281
神経線維腫症	[皮]	139	手術ナビゲーション	[高 医 研]	252
神経症	[精 神]	130	手術ロボット	[呼乳内外]	154
心筋保護	[心 外]	175	手術シミュレータ	[消 外]	148
心筋虚血	[循 内]	108	手術シミュレーション	[高 医 研]	252
心筋細胞	[薬 理]	60	習慣流産	[産 婦]	179
進行性後肢運動失調マウス	[解・組発]	42	集積化	[解・肉神]	40
信頼性	[リ ハ]	207	珠心	[医 国 領]	289
唇裂口蓋裂	[形 成]	172	周手術期看護学	[看 護 学]	296

収縮	[分生理]	46			
出土標本	[解・肉神]	40			
腫瘍抗原エピトープ	[D N A]	231	T細胞	[眼]	190
腫瘍マーカー	[泌]	184	TAZ	[生化]	53
腫瘍免疫療法	[D N A]	231	TGF- β	[臨検医]	86
糸球体	[腎内]	101	Th17	[腎内]	101
心拍変動	[宇宙]	281	Th2免疫応答	[細菌]	74
深部感覚	[宇宙]	281	Tissue Microarray	[熱医]	82
心筋保護液	[心外]	175	TMPyP4	[D N A]	231
僧帽弁	[心外]	175		[小児]	135
僧帽弁形成術	[心外]	175		[D N A]	231
創外固定器	[形成]	172	TNF- α	[D N A]	231
総合病院精神医学	[精神]	130	TRC法	[臨検医]	86
相互作用	[分生物]	57	Tri-modal endoscopy	[内視]	215
相関解析	[解・肉神]	40	Trimodality	[放]	144
早期胎状奇胎	[病理]	65	TS-1	[消外]	148
早期胃癌	[内視]	215	タッチング	[看護学]	296
ソマトスタチンアナログ	[脳外科]	167	多発性骨髄腫	[腫血内]	119
損傷	[解・肉神]	40	多発性嚢胞腎	[腎内]	101
走査型電子顕微鏡	[共用研]	273	タイチン	[細菌]	50
組織プラスミノゲンアクチベーター	[神内]	96	体温	[薬理]	60
創傷治療	[歯]	224	体性感覚	[宇宙]	281
卒後教育	[教育セ]	35	タイトジャンクション	[共用研]	273
卒後臨床教育法	[総診]	126	高木兼寛	[看護学]	296
卒前・卒後	[看護学]	296	他覚の視野検査	[眼]	190
スギ花粉症	[D N A]	231	多系統萎縮症	[神内]	96
スギ花粉症緩和米	[D N A]	231	蛋白キナーゼA依存性リン酸化	[循内]	108
膵 β 細胞	[糖内]	114	タンパク質分解	[分生物]	57
膵癌	[消外]	148	胆道癌	[消外]	148
	[D N A]	231	単口式腹腔鏡手術	[消外]	148
睡眠時無呼吸症候群	[消内]	91	他者	[医国領]	289
	[呼内]	122	多視	[眼]	190
	[耳鼻]	198	多職種連携教育	[教育セ]	35
	[歯]	224	多焦点眼内レンズ	[眼]	190
水素結合	[分生理]	46	定着阻害	[細菌]	74
錐体部真珠腫	[耳鼻]	198	低血糖	[糖内]	114
錐体細胞	[薬理]	60	抵抗運動	[体力]	279
推定量	[医国領]	289	ティー細胞特異的アダプター蛋白質	[歯]	224
膵島	[糖内]	114	低酸素	[神経生理]	249
膵臓癌	[臨床医研]	255	低侵襲手術	[消外]	148
スキンド標本	[細菌]	50		[呼乳内外]	154
スキンケア外来	[皮]	139		[小血外]	157
スキルスラボ	[教育セ]	35	低周波超音波	[脳外科]	167
	[耳鼻]	198	低蛋白食	[糖内]	114
スパイク	[解・肉神]	40	適応	[解・組発]	42
スペルミジン	[分生物]	57	摘出脳幹	[薬理]	60
スペルミン	[分生物]	57	テモゾロミド	[D N A]	231
スライス	[薬理]	60	テネイシン	[生化]	53
スローロリス	[D N A]	231	転移性肝癌	[消外]	148
スタチン	[薬治]	262	てんかん	[臨検医]	86
ステントグラフト	[小血外]	157		[精神]	130
ストーマ長期管理	[看護学]	296	転写因子 FLI-1	[D N A]	231
ストーマ患者	[看護学]	296	転写開始点	[熱医]	82
ストレス	[ウイルス]	71	テラーメード治療	[整形]	162
	[宇宙]	281	テレビ会議	[教育セ]	35
ストレスタンパク質	[体力]	279	テロメア	[D N A]	231

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 29 号 (平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月)

(2009 年 4 月～2010 年 3 月)

〔非売品〕

平成 23 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 昭和情報プロセス(株)

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)

