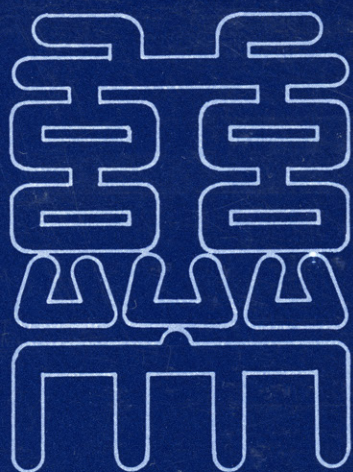


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



1998

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 18 号

平成 10 年 4 月～平成 11 年 3 月
(1998 年 4 月～1999 年 3 月)

1 9 9 8

まえがき

学長 岡村哲夫

本版は東京慈恵会医科大学教育・研究年報の1998年版(平成10年版)であり、通算第18号になります。

大学が教育と研究とを自主性をもって遂行できるのは、社会がこれらを大学に負託していることに依ります。教育と研究の成果を公表することはこの負託に応えることであり、大学の義務であります。したがってこの年報は大学の自己点検・評価の資料であるだけでなく、第三者評価を受けるべきものでもあります。

内容は大きく教育関係と研究関係とから成ります。

教育関係では平成6年度より準備してきたカリキュラムの改革は、平成8年度から実施され、一部移行カリキュラムになりました。研究関係では過去の版に準じて、各講座ならびに各研究室の主要業績が掲載されております。本版に掲載されていない業績に関しては、それぞれの講座などから刊行される年報を参照されるよう希望します。学内共同研究と学外共同研究も掲載されています。

これまでと異なり本版より、各講座ならびに各研究室で点検・評価を行ってもらうことにしました。自己点検・評価することにより、教育・研究がよりよい方向に向かうことを期待しています。

この年報を通覧すると、各講座、各研究室の研究内容の年々の推移、充実・発展、あるいは主任教授の交替に伴う若干の変化、さらに学内あるいは学外共同研究の着実な成果などをよく理解できます。また自己の研究を発展させるためにジョイントすべき講座なり研究室を発見することに役立ちます。すなわち、本版は単なる記録に留まらず、相互理解に役立ち、また将来の研究発展への鍵を提供しうるものであります。

最後に執筆、編集、また校正に多大の御努力を尽くされた方々に、大いなる敬意をはらうとともに、本年報が今後とも継続するよう御協力・御尽力をお願い致します。

凡 例

- 各講座・研究室にお願ひした研究の年間報告については、残念ながら、その頁数を制限せざるを得なかつた。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。従つて、教授、助教授も専任者のみとした。
- 年号は、できるだけ西暦年をもちいることにした。
とりあえず、「講座、研究部および研究室の主要研究業績」の項から平成10年、平成11年、平成10年度を、それぞれ1998あるいは'98年、'99年、'98年度とした。
- 雑誌名の略記、文中の外国語単語の大文字、小文字、等については一定にすることができなかつた。
- 索引の項で、各講座、各研究室の略名を下記の通りとした。

解剖学第1	〔解 1〕	産婦人科学	〔産 婦〕
解剖学第2	〔解 2〕	泌尿器科学	〔 泌 〕
生理学第1	〔生 1〕	眼科学	〔 眼 〕
生理学第2	〔生 2〕	耳鼻咽喉科学	〔耳 鼻〕
生化学第1	〔生 化 1〕	麻酔科学	〔麻 酔〕
生化学第2	〔生 化 2〕	リハビリテーション医学	〔リハ 〕
薬理学第1	〔薬 1〕	内視鏡科	〔内 視〕
薬理学第2	〔薬 2〕	柏病院総合内科	〔柏 内〕
病理学第1・第2	〔病 理〕	神経内科	〔神 内〕
微生物学第1	〔微 1〕	柏病院救急診療部	〔柏 救〕
微生物学第2	〔微 2〕	歯科	〔 歯 〕
環境保健医学	〔環 保 医〕	輸血部	〔輸 血〕
法医学	〔法 医〕	病院病理部	〔病院病理〕
熱帯医学	〔熱 医〕	DNA 医学研究所	〔D N A〕
臨床検査医学	〔臨 検〕	実験動物施設	〔実 動〕
内科学第1	〔内 1〕	アイソトープ実験施設	〔 R I 〕
内科学第2	〔内 2〕	神経病理	〔神 研〕
内科学第3	〔内 3〕	医用エンジニアリング	〔 ME 〕
内科学第4	〔内 4〕	高次元医用画像工学	〔高 医 研〕
第三病院内科学第1	〔三病内 1〕	薬物治療学	〔薬 治〕
精神医学	〔精 神〕	体力医学	〔体 力〕
小児科学	〔小 児〕	宇宙航空医学	〔宇 宙〕
皮膚科学	〔 皮 〕	健康医学センター	〔健 医〕
放射線医学	〔 放 〕	医学情報センター	〔医 情〕
外科学第1	〔外 1〕	医学科国領校	〔医 国 領〕
外科学第2	〔外 2〕	解剖学第1・生物学研究室	〔解1・生物〕
青戸病院外科学	〔青 外〕	生理学第1・物理学研究室	〔生1・物理〕
整形外科学	〔整 形〕	生化学第1・化学研究室	〔生化1・化学〕
脳神経外科学	〔脳 外〕	脳神経外科学	〔脳 外〕
形成外科学	〔形 成〕	看護学科	〔看 護 学〕
心臓外科学	〔心 外〕		

目 次

まえがき	学長 岡村 哲夫	
凡 例		
学事報告		1
医学科	教学委員長 山下 廣	1
看護学科	教学委員長 寺崎 明美	3
カリキュラムの変遷と現状		4
医学科西新橋校	教学委員長 山下 廣	4
国領校	副教学委員長 田村 圭司	7
平成10年度カリキュラムの概要		8
看護学科	学科長 齋藤 禮子	14
大学院	大学院委員長 岡村 哲夫	16
医学情報センターの年間報告	センター長 牛込 新一郎	19
図書館		
国領分館		
標本館		
史料室		
写真室		
生涯教育センターの年間報告	センター長 前川 喜平	24
東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）の年間報告	編集委員長 川村 将弘	25
Jikeikai Medical Journal (JMJ) の年間報告	編集委員長 大野 典也	26
講座，研究部および研究室の主要研究業績		27
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		27
解剖学第1	教授 山下 廣	27
解剖学第2	教授 石川 博	30
生理学第1	教授 馬 詰 良 樹	34
生理学第2	教授 栗原 敏	37
生化学第1	教授 大川 清	40
生化学第2	教授 大川 清	42
薬理学第1	教授 川村 将弘	45
薬理学第2	教授 川村 将弘	48
病理学第1	教授 牛込 新一郎	51
病理学第2	教授 牛込 新一郎	51
微生物学第1	教授 大野 典也	59
微生物学第2	教授 益田 昭吾	63
環境保健医学	教授 清水 英佑	66
法医学	教授 高津 光洋	70
熱帯医学	教授 大友 弘士	74
臨床検査医学	教授 町田 勝彦	77
臨床医学		83
内科学第1	教授 戸田 剛太郎	83
内科学第2	教授 細谷 龍男	88
内科学第3	教授 田 嶺 尚子	94
内科学第4	教授 望月 正武	99
第三病院内科学第1	教授 田中 照二	109
精神医学	教授 牛島 定信	113
小児科学	教授 前川 喜平	118

皮膚科学	教授	新村 眞人	124
放射線医学	教授	福田 国彦	128
外科学第1	教授	山崎 洋次	133
外科学第2	教授	青木 照明	138
青戸病院外科学	教授	高橋 宣胖	142
整形外科	教授	藤井 克之	145
脳神経外科学	教授	阿部 俊昭	151
形成外科学	教授	栗原 邦弘	156
心臓外科学	教授	黒澤 博身	161
産婦人科学	教授	田中 忠夫	165
泌尿器科学	教授	大石 幸彦	171
眼科学	教授	北原 健二	175
耳鼻咽喉科学	教授	森山 寛	181
麻酔科学	教授	天木 嘉清	185
リハビリテーション医学	教授	宮野 佐年	189
内視鏡科	教授	鈴木 博昭	194
柏病院総合内科	教授	小林 正之	198
神経内科	教授	井上 聖啓	203
柏病院救急診療部	助教授	中村 紀夫	205
歯科	教授	田辺 晴康	207
輸血部	助教授	星 順隆	210
病院病理部	教授	河上 牧夫	213
総合医科学研究センター			216
DNA 医学研究所	所長	大野 典也	216
遺伝子治療研究部門			
悪性腫瘍治療研究部門			
分子遺伝学研究部門			
分子免疫学研究部門			
分子細胞生物学研究部門			
分子神経生物学研究部門			
神経科学研究部・神経病理	教授	田中 順一	230
高次元医用画像工学	教授	高津 光洋	233
医用エンジニアリング	教授	高津 光洋	235
薬物治療学	助教授	景山 茂	238
実験動物施設	施設長	大川 清	239
アイソトープ実験施設	施設長	福田 国彦	241
研究室			243
体力医学	教授	宮野 佐年	243
宇宙航空医学	教授	栗原 敏	245
健康医学センター	センター長	大石 幸彦	247
健康医学科			
スポーツ医学科			
医学科国領校			253
〈看護学科〉			259
その他			263
医学研究審査の年間報告	倫理委員長	高津 光洋	263
学内・学外共同研究	学長	岡村 哲夫	264
あとがき	編集委員長	栗原 敏	267
索引			268

学 事 報 告

医 学 科

教学委員長 山下 廣

第九代学長 岡村 哲夫 平成4年12月就任

1. 本学の沿革

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

その後、東京慈恵医院医学校、東京慈恵医院医学専門学校を経て、大正10年10月19日、旧学制の大学令により東京慈恵会医科大学となった。

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

昭和31年3月、大学院医学研究科博士課程の設置が認可された。昭和35年1月、医学進学課程の設置が認可され、同年4月より調布市国領の校舎で進学課程の教育が始まった。

平成3年7月1日より学校教育法、大学設置基準等が改正され、進学課程、専門課程という名称を廃止し、進学課程は医学科国領校、専門課程は医学科西新橋校と呼称し、6年一貫教育となった。卒業式と同時に進学課程修了式は廃止し、2年から3年への進級とし、卒業生に贈られていた学士の称号は、学士(医学)の学位として卒業証書・学位記をもって授与されることになった。

本学医学部の中に平成4年4月より医学部看護学科が開設された。

2. 歴代校長ならびに学長

歴代校長ならびに学長は次の通りである。

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

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、日出山拓人以下90人で、男子82人、女子8人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は11,627人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成11年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,467人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	32人
教授	125人
助教授	134人
講師	501人
助手	1,094人
専攻生	70人
研究生	77人
医員	434人

一般職員は3,937人である。

平成11年2月1日現在の学生数は、大学院生57人、医学科学生636名である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成10年度における教授・助教授の委嘱は次の通りである。

教授委嘱

宮野 佐年	リハビリテーション医学	平10. 4.1
高木 敬三	大学直属	平11. 2.1

教授(定員外)委嘱

小林 正之	柏病院総合内科	平10. 4.1
笠原 洋勇	精神医学	平10. 4.1
安田 允	産婦人科学	平10. 6.1
渡辺 直照	熱帯医学	平10.10.1
柴 孝也	内科学第2	平10.12.1
永山 和男	第三病院内科学第1	平11. 2.1

客員教授委嘱

小山 勝一	大学直属	平 10. 4.1
(総合健保多摩健康管理センター副センター長)		
渡邊禮次郎	大学直属	平 10. 4.1
(柏市立老人保健施設長)		
川村 忠夫	大学直属	平 10. 6.1
(東急病院健康管理センター長)		

助教授委嘱

岡崎 真雄	医学情報センター	平 10. 4.1
鈴木 直樹	高次元医用画像工学研究所	平 10. 4.1
稲垣 芳則	外科学第 2	平 10. 7.1
柏木 秀幸	外科学第 2	平 10. 8.1
大西 哲郎	泌尿器科学	平 10.11.1
松島 宏	小児科学	平 10.12.1
今井 透	耳鼻咽喉科学	平 10.12.1
谷口 郁夫	内科学第 4	平 11. 2.1

助教授(定員外)委嘱

福永 眞治	病理学第 1	平 10. 4.1
鈴木 正章	病理学第 2	平 10. 4.1
落合 和彦	産婦人科学	平 10. 7.1
横山 淳一	内科学第 3	平 10. 8.1
縣 俊彦	環境保健医学	平 10.10.1

助教授(派遣中)委嘱

三森 教雄	外科学第 1	平 10. 7.1
(神奈川県立厚木病院)		
平川 正彦	形成外科学	平 10.10.1
(富士市立中央病院)		
大橋 正洋	リハビリテーション医学	平 10.12.1
(神奈川県リハビリテーション病院)		
増沢 源蔵	形成外科学	平 10.12.1
(東京厚生年金病院)		
江崎 史朗	耳鼻咽喉科学	平 11. 1.1
(大森赤十字病院)		
溝渕 宗秀	眼科学	平 11. 3.1
(国立相模原病院)		

なお、平成 11 年 3 月 31 日付で定年により退職された、衣笠泰生、前川喜平の両教授に、平成 11 年 4 月 1 日付で名誉教授の称号をお贈りした。

6. 慈大賞、同窓会賞

医学科では、平成 8 年度から新カリキュラムが導

入され、基礎・臨床の区分のない統合カリキュラムによる教育が行われている。平成 11 年 3 月の第 74 回卒業生は新カリキュラムによる教育を受けた最初の卒業生である。したがって、従来の基礎賞、臨床賞は廃止され、本年度より慈大賞、同窓会賞のみとなった。

慈大賞は成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに 55 人に授与され、本年度は日出山拓人に授与された。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で加藤哲郎に授与された。

7. 大学院修了者

平成 10 年 3 月～平成 11 年 2 月までの大学院修了者は 12 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 692 人である。

8. 学位受領者

平成 10 年 3 月～平成 11 年 2 月までの学位受領者は大学院修了者を含め 67 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 5,697 人である。

9. 解剖体数

平成 10 年 10 月 28 日、第 94 回解剖諸霊位供養法会が増上寺において執り行われた。前回の供養法会から 1 年間の解剖体数は、病理解剖 340 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 157 体、学生教育の教材としての系統解剖 60 体、計 557 体である。現在までの本学取扱解剖体数は 27,577 体である。

10. 附属病院

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

附属病院の病床数は、本院：1,076 床、青戸病院：390 床、第三病院：638 床、柏病院：640 床、合計：2,744 床である。

大学附属病院の初代院長は高木喜寛教授、現在の附属病院長は大石幸彦教授である。

看護学科

教学委員長 寺崎明美

1. 本学科の沿革

昭和61年11月25日、医学部教授会において、学長より、慈恵における看護教育のレベルアップに関する検討が諮問された。

昭和61年12月、「慈恵における看護教育のレベルアップに関する調査検討委員会」が設置され、看護学科開設に関する検討が開始された。

昭和62年10月、「医学部看護学科設置準備委員会」(委員長 馬詰良樹教授)が設置され、開設に向けての検討が開始された。

昭和63年9月、「医学部看護学科設置準備室」が設置され、開設に向けての具体的な作業が開始された。

平成2年9月、看護学科校舎の建築に着工した。

平成3年7月、吉武香代子が看護学科設置準備室長として着任した。

平成3年12月20日、文部省より看護学科設置が許可された。

平成4年1月24日、開学式が行われた。

平成4年2月、第1回の入学試験が行われた。平成8年3月、I期生が卒業した。

2. 学科長

初代 吉武香代子 平4.1.1 就任

第2代 斎藤 禮子 平9.4.1 就任

3. 卒業者

本年度卒業に必要な単位を修得し、卒業証書および学位記を授与された者は、有福磨美以下31人で、女子31人である。

4. 教職員ならびに学生数

平成11年2月1日現在の教員数は24人で、その内訳は次の通りである。

教授 4人

助教授 7人

講師 3人

助手 10人

平成11年2月1日現在の看護学科学生数は全学年で128人である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成10年度における教授・助教授の委嘱は次のとおりである。

助教授委嘱

河野洋子 母性看護学 平成10.4.1

浜中喜代 小児看護学 平成11.1.1

6. 慈大賞および同窓会賞

慈大賞は成績最優秀な学生に授与される賞で、本年度は北野祥子に授与された。

同窓会賞は成績優秀な学生に授与される賞で、本年度は加藤もえこに授与された。

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 山下 廣

1. 教学委員会

教学委員会は毎月2回西新橋校で国領校教学委員を交え、医学科教学委員会として開催されている。

医学科教学委員会の構成は国領校選出委員5名、西新橋校選出委員13名、計18名であり、その構成委員と役割分担は以下の通りで運営された。

医学科教学委員会：山下 廣(教学委員長)、田村圭司(副教学委員長)、川村将弘(学生部長、学生担当委員会委員長)、高橋知義(副学生部長)、佐藤尚孝、丹羽宗弘(1年担当)、寺坂 治(2年前期担当)、高津光洋(カリキュラム委員会委員長)、大野典也(3年担当、教育施設委員会委員長)、馬詰良樹(実習費配分委員会委員長)、栗原 敏(2年後期担当、コース責任者会議議長)、前川喜平(卒前教育問題担当)、戸田剛太郎(臨床実習教育委員会委員長)、牛島定信(学生相談室委員会委員長)、北原健二(病院・家庭医・産業医実習担当)、山崎洋次(4年担当、選択臨床実習担当)、阿部俊昭(5年担当、カリキュラム自己点検・評価委員会委員長)、黒澤博身(6年担当、試験委員会委員長)

尚、期間中、チュートリアル教育検討委員会(委員長：阿部俊昭)、客観的臨床能力試験(OSCE)を調査・研究・実施するための委員会(OSCE検討委員会、委員長：山崎洋次)を設けた。

2. 平成9年度医学科の進級、卒業者

1年：進級102人、留年1人、休学1人

2年：進級112人、留年13人、退学1人

3年：進級90人、留年1人

4年：進級106人、留年4人

5年：進級110人、留年1人、休学3人

6年：卒業90人

本人および保証人連名で退学届が提出され受理された者1名。

3. カリキュラムの改訂とその経過

6年一貫教育の実施にあたり、平成8年度1年生

から新カリキュラムでスタートすることが承認され、実行に移された。平成10年度はその完成年度である。

新カリキュラムは医学総論I～VI、総合教育、セミナー、基礎医科学I～II、臨床基礎医学、社会医学I～II、研究室配属、臨床医学I～III、臨床実習の各コースで構成されている。

新カリキュラムは、本学の教育理念に基づき、将来医師、医学者としての知識、技術のみならず、人間性、倫理感、使命感、責任感に富み、患者に奉仕する医師を育成することを目的とし、卒後教育との連携も考慮して立案された。具体的には、学生が時間的、身体的ゆとりをもって学習でき、医学に対し十分に動機づけられ、自己学習する習慣を身につけ、問題解決や人間性に根ざした倫理的判断能力をもち、医学研究に必要な創造性、科学的思考力と判断力を身につけることに重点をおいた。

新カリキュラムの骨格は以下の通りである。

- 1) 6年一貫教育のうち、1年半を国領校、以後、西新橋校で学習する。
- 2) 教育単位としてコース、ユニットを設定する。
- 3) 統合型カリキュラムの導入、充実をはかる。
- 4) 総合試験を導入する。また、形成的評価を行う。
- 5) 実習評価を重視する。
- 6) 自主的学習を促進するために、体験実習、小グループ学習、研究室配属等を充実する。
- 7) 臨床実習教育を充実する。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

この懇談会は年2回開催される。第1回は平成10年6月22日(月)に開催された。学生委員の紹介のあと、学生会からの主な報告は、1)平成10年度上半期活動報告、2)平成9年度下半期会計報告、3)平成10年度予算案、4)新入生クラブ勧誘、入部状況および新入生歓迎会報告、5)第39回京都府立医大戦報告(8勝11敗1分)、6)第41回東日本医科学生総合体育大会の準備状況、7)慈恵祭準備状況

について、8) カリキュラムについてのアンケート集計結果、などである。

第2回は平成10年11月16日(月)に開催された。学生会からの主な報告は、1) 平成10年度下半期活動状況の報告、2) 平成10年度上半期会計報告、3) 第41回東日本医科学学生総合体育大会の結果報告、および第42回大会について、4) 慈恵祭についての報告、5) 学生アンケート結果報告、などがあり、その後、出席の教学委員との間で講義、実習、総合試験等についての意見、要望があり、論議された。

また、アンケート結果等についての活発な意見交換があった。

5. 第14回 Teacher Training

平成10年7月30日(木)・31日(金)に東京ガーデンパレスにおいて、黒澤博身教授を実行委員長として開催された。テーマは「評価法の理論と実際(平成9年度総合試験の分析と今後の方向)」であり、ワークショップ形式で行われた。参加人員は60名(参加者40名、実行委員等15名、学事課3名、電算課他2名)であり、2日間にわたり熱心に発表と討論が行われた。参加者には全員に岡村哲夫学長より修了証が授与された。

修了証を授与された者：高木一郎、吉田和彦、堀越茂樹、田辺 修、足利 健、本間 定、清田 浩、福島和夫、市田公美、宇都宮一典、尾上尚志、石地尚興、佐野雄太、今井 透、村井恒雄、松沢信彦、松島 宏、田中 宏、根津武彦、渡辺 修、松島雅人、渡辺久之、田中哲也、黒田 徹、林 博之、中村紀夫、和田高士、宮田久嗣、田中悦子、渡辺 賢、千葉 諭、城 謙輔、斎藤三郎、鈴木勇司、櫻井尚子、重田聡男、櫻田純次、真柄直郎、加藤 征、石川 博(以上40人)。

6. カリキュラム特別検討会

1) 第22回カリキュラム特別検討会

平成10年6月23日(火)、主題「問題解決型学習のためのテュートリアル教育について」と題し、阿部俊昭教授、多田紀夫助教授の司会のもと開催された。

演者と演題

1. 田嶋尚子教授：ユニット・症候学演習の経験から
2. 古谷伸之助手：臨床実習における試み
3. 神津忠彦教授(東女医大・医学教育学)：テュートリアル教育について

2) 第23回カリキュラム特別検討会

平成10年11月5日(木)、主題「OSCE(客観的

臨床能力試験)について」と題し、山崎洋次教授、川村哲也講師の司会のもと開催された。

演題と演者

畑尾正彦教授(日本赤十字武蔵野短期大学)：OSCEとは一目的と現状

であり、教員と学生をモデレーターとし、OSCEのデモンストレーションが実際に再現され、その後、デモンストレーションの解説があった。

多くの教員が参加して意見交換があり、総合討論でも活発な発言があり、盛会であった。

7. 学生病院実習

春期・夏期の休暇期間に行われてきたが、平成10年度はカリキュラムの関係上春期の実習を行うことは困難な日程となり、実施できなかった。

夏期は病院に58人、家庭医に7人の計65人の学生が実習に参加した。

8. 医師国家試験

第93回医師国家試験は平成11年3月20・21日の両日に行われた。

本学の受験者は94人、合格者78人、合格率83.0%(全国平均合格率84.1%)であった。

このうち平成11年度の新卒者については、90人中合格者は74人、合格率82.3%(全国平均合格率87.4%)、既卒者4人中合格者は4人、合格率100%(全国平均合格率56.0%)であった。

今回、本学の新卒者の合格率の低下について、原因を調査・分析し、次年度に活かしたい。(卒業試験順位20~40番代に9人の不合格者があったことは今までに経験したことがなかった。)

9. 退任記念講義

平成11年1月30日(土)、午後3時より中央講堂において行われた。

前川喜平教授(小児科学講座)

演題「雑草の詩一育つと育てる」と題し、長年の研究者あるいは臨床医として活躍された先生の最終講義にふさわしい講義であり、聴講の機会を得た多くの教員、学生は深い感銘を受けた。

次いで本年度で定年退任となられる橋本信也教授(内科学講座第3)、斎藤 篤教授(柏病院総合内科)、石川正昭教授(外科学講座第1)、有廣忠雅教授(産婦人科学講座)の略歴紹介があり、岡村哲夫学長より挨拶と記念品が贈呈された。また学生会より記念品および花束贈呈、同窓会諸川 薫会長および父兄会篠原 健会長より記念品の贈呈があった。引き続き

き5教授とともに定年で退職される衣笠泰生教授(国領校数学), 藏原惟治教授(国領校独語), 花岡炳雄教授(解剖学講座第1・生物研), 佐々木三男教授(看護学科)をお迎えして退任記念パーティーが高木2号館地下「カフェテリア・リーベ」で, 多くの教職員と教室同窓の先生も参集されて盛大に行われた。

10. その他の報告事項

1) 新入生オリエンテーション

新1年生を対象とするオリエンテーションは, 平成10年4月3日(金)・4日(土)の2日間の日程で行われた。

初日は学祖高木兼寛と建学の精神を主題にビデオ「麦飯男爵」を観ての感想文の提出, 自己紹介, グループ討論, 2日目は主にカリキュラムの説明等であり, 多くの教員がアドバイザーとして参加した。

2) 卒後オリエンテーション

平成10年5月30日(土)に行われ, 基礎系, 臨床系, 大学院, 卒後の研修等について説明が行われた。

3) 第187回国内医科大学視察と討論の会

平成10年9月3日(木)・4日(金)の両日, 杏林大学医学部で開催された。討論の主題は

1. カリキュラムの理念, 概念, 特徴について
2. 外部評価制
3. 救急医学実習
4. 学生の生活指導と健康管理
5. 学生による授業評価について

であり, 栗原 敏教学委員が参加した。

4) 日本私学振興財団の平成10年度私立大学経常費補助のうち, 個性化推進特別補助(特色ある教育研究の推進)について, 田嶋尚子教授(内科学講座第3)より申請された「Evidence-based medicine 実践のためのカリキュラムの構築」が受理された。

医 学 科 国 領 校

副教学委員長 田 村 圭 司

新カリキュラムが移行してから3年目を迎え、1年生の授業は国領校で、2年生の前学期の授業は国領校で、後学期の授業は西新橋校で行なう形態が定着してきた。

今年度より医学科教授会議が統合されたため、これまで便宜的に開催していた国領校教学委員会を解消した。

なお、各委員会の国領校の委員は次の通りである。
教学委員会：田村圭司(副委員長)、高橋知義(副学生部長)、佐藤尚孝(カリキュラム自己点検・評価委員)、丹羽宗弘(1年生担当)、寺坂 治(2年生前期担当)

カリキュラム委員会：村上義和(副委員長)、高橋知義、白崎嘉昭

コース責任者会議：村上義和、藏原惟治

試験委員会：佐藤尚孝

第1,2学年試験実施委員会：佐藤尚孝(副委員長)、田村圭司、高橋知義、丹羽宗弘、寺坂 治

カリキュラム自己点検・評価委員会：佐藤尚孝

教育施設委員会：衣笠泰生

学生担当委員会：高橋知義(副委員長)、丹羽宗弘、寺坂 治

学生保健指導委員会：田中照二(副委員長)、吉川 誠、中村 敬

医学情報センター図書館国領館運営委員会：藏原惟治(委員長)、衣笠泰生、花岡炳雄、橋元親夫

教育研究助成委員会：田村圭司

本年度の人事異動は次の通りである。

新任：磯崎三喜年(心理学)、横山謙一(歴史)、松尾精文(社会学)、加藤普章(政治学)、深澤裕子(日本語)以上講師(非常勤)(平成10年4月1日付)

退任：衣笠泰生(数学)、藏原惟治(ドイツ語)、花岡炳雄(解剖学第1生物学研究室)以上教授、坂野明子(欧米文学)、吉江正雄(英語)、高山浩子(英語)、村川浩一(社会福祉)以上講師(非常勤)(平成11年3月31日付)

平成10年度は104名の新入生を迎え、2学年126名と合わせて、230名が国領校に在籍した。

1学年は入学式の翌日からコース「医学総論I」が始まり、4月3日(金)、4日(土)の両日に新入生オリエンテーション、続いてEarly Clinical Exposure、病院見学実習、各学年との交流が行われ、授業が開始された。

「慈恵祭」は昨年を引き続き、看護学科との共催で10月14日(金)、15日(日)の両日、国領キャンパスで開催された。本年度は地域の方々にも参加を呼びかけ、フリー・マーケットの催しもあって、例年のない盛り上がりとなった。

医学科国領校・看護学科の非常勤教員と専任教員との懇親会が6月3日(水)に開催され、普段接する機会の少ない非常勤の先生方と和やかに話が弾んだ。また、父兄会春季総会が6月6日(土)に国領校で行われ、父兄との懇談会には多数の教員が参加した。

なお、父兄会寄贈のスポーツトラクターおよび収納庫の贈呈式が7月18日(土)に行われ、教学および運動部関係の教員が出席した。

これまでの退任記念講義に代わって、衣笠泰生、藏原惟治、花岡炳雄各教授の最終講義が1月23日(土)に行われ、国領校および西新橋校の学生、教員が多数出席し、最後の講演を拝聴した。各教授の演題は次の通りであった。

- ・衣笠泰生教授「数学雑題」
- ・藏原惟治教授「リルケの作品に見るタナトロジー」
- ・花岡炳雄教授「高等植物の細胞分裂」

平成 10 年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論
2. コース責任者：山下 廣
3. コースの教育活動概要：医学総論は従来のカリキュラムでは充分に対応できなかった医学入門、メディカル・ヒューマニティー、コミュニケーション・スキル（医学英語を含む）、チームワーキング能力、課題探索能力をテーマに組まれたコースである。コースは 6 学年にわたり、講義・演習と学外実習により構成されている。

開講ユニットとその概要：

- 1 年次；医学総論 I 演習（医学概論，AIDS をテーマにしたグループスタディー），Early Clinical Exposure・病院見学実習（早期臨床体験，救急蘇生実習，第三病院各部署の見学），前臨床実習 I（福祉体験実習）
- 2 年次；医学総論 II 演習（医史学），医学英語 I，前臨床実習 II（重度心身障害・難病医療体験実習）
- 3 年次；医学総論 III 演習（読書演習・グループスタディー），医学英語 II，前臨床実習 III（在宅ケア実習）
- 4 年次；医学総論 IV 演習（患者・医師関係と面接），医学英語 III，前臨床実習 IV（病院業務実習）
- 4・5・6 年次；病院・家庭医・産業医実習
2 年次の前臨床実習 II と病院・家庭医・産業医実習は選択のユニットであるが，以外はすべて必修のユニットである。

4. コースの教育活動の点検・評価：医学総論は平成 8 年度からのカリキュラム改定で新設されたコースであるが，平成 10 年度に新しいユニットとして 3 年次の前臨床実習 III（在宅ケア実習）が新設され，完成した。

平成 10 年度は各ユニットとも平成 9 年度の反省とともに順調にその成果をあげた。しかし，1 年次，3 年次の演習のグループスタディーでの討論，2・3・4 年次の医学英語は大講義スタイルで実施されたが，教育効果の点から改良すべき点がある。

実習についてはその成果を Early Clinical Exposure・病院見学実習は医学科教学及びカリキュラムニュース No. 53（1998 年 7 月），福祉体験実習は同 No. 55（1998 年 10 月），重度心身障害・難病医療体験実習と在宅ケア実習は同 No. 56（1998 年 11 月），病院業務実習は同 No. 59 でその報告書を，また夏期

の病院・家庭医・産業医実習はその報告書（平成 10 年 11 月）をまとめた。

1 年次から 6 年次にわたる教育目標の見直し，改善等の minor change が考慮され，教育効果向上を目指したい。

1. コース名：セミナー
2. コース責任者：藏原惟治
3. コースの教育活動概要：各テーマ 5～15 人位の小人数教育による 1 年生（後学期），2 年生（前学期）対象の演習科目で，学生の自発的選択と自発的学習を一般目標としている。1998 年度開講のテーマと受講人数は，次の通りである。

2 年生対象（前学期水曜日第 3 時限開講）

1. レーヴェンフックの方法で，顕微鏡を自分で作ってみる（0）
2. 関節角度と最大筋力との関係（0）
3. 全身の血流を探る（0）
4. 神経学演習（6）
5. 生物物理学（1）
6. 触れて理解する自分の体（4）
7. 問題解決型学習（Problem-Based Learning）とは——新しい医学教育のめざすもの（1）
8. Debate 演習（論理的思想を学ぶ）（0）

1 年生対象（後学期金曜日第 3 時限開講）

1. 北欧語入門（0）
2. ベクトル解析セミナー（0）
3. ヨーロッパ地域研究（0）

4. コースの教育活動の点検・評価：2 年生対象の方は，1 年次にも開講した必修選択セミナーの残り，5 分の 4 以上の出席を義務づけたが，1 年次に履修できなかった者 4 名，2 単位履修した者 8 名の全員が合格した。これに対し 1 年生対象のセミナーは，総合教育内の自由選択科目となったため，開講テーマも少なく，学生の選択希望も 0 となった。これは当然の結果で，少人数教育セミナーの意義を過小評価するカリキュラム委員会の認識不足を指摘したい。セミナーを必修選択の独立したコースに戻すことを希望する。

1. コース名：基礎医科学 I
2. コース責任者：馬詰良樹
3. コースの教育活動内容：第 1 学年と第 2 学年（前期）を対象に，以下のユニットで教育活動を行っ

た。

第1学年では自然と生命の理(4単位)、分子から生命へ(4単位)、細胞から個体へ(4単位)、基礎医科学I実習(3単位)、コンピュータ演習(情報処理)(1単位)、第2学年では、自然と生命の理(1単位)、分子から生命へ(1単位)、細胞から個体へ(2単位)、基礎医科学I実習(1単位)、アドバンス(2単位)が行われた。

総括評価が以下の通り行われた。第1学年に対し、自然と生命の理(4単位)、分子から生命へ(4単位)、細胞から個体へ(4単位)、基礎医科学I実習(3単位)、コンピュータ演習(情報処理)(1単位)が後期に行われた。第2学年に対し自然と生命の理(5単位)、分子から生命へ(6単位)、細胞から個体へ(4単位)、基礎医科学実習(1単位)、アドバンス(2単位)が前期に行われた。

4. コースの教育活動の評価：前年度の実績を踏まえカリキュラムの改善を行った。特に自然と生命の理の一部では、高校での生物未履修者と物理未履修者を対象にする2本だでの課程を設定した。また他のユニットでもこの問題解決のため、来年度からは更なる改善を計画している。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：村上義和

3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間の価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にあるが、本コースは「数学」、「語学」、「人文・社会科学」、「セミナー」の4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：

1年次 「数学」2単位必修：微分積分学、線形代数学

「語学」：日本語(2単位必修)、英語(2単位必修)、独語・仏語(4単位選択必修)

「人文・社会科学」6単位選択必修：哲学、倫理学、歴史学、日本文学1、欧米文学1、文化人類学、心理学1、心理学2、政治学、法学、社会学、社会学、社会保障学、社会福祉学

「セミナー」1単位自由選択：ベクトル解析、北欧語入門、ヨーロッパ地域研究

2年次 「語学」：英語(3単位必修)、英語・独語・仏語・羅語(1単位選択必修)

「人文・社会科学」3単位選択必修：日本文学2、欧米文学2、現代法論、教育学、科

学史

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、またユニット語学および人文・社会科学は多くの非常勤講師によって坦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、教育方法や少人数制など教育システムの改善を図ることは必要である。

1. コース名：臨床疫学

2. コース責任者：田嶋尚子

3. コースの教育活動の概要：

コースの内容は2年生：ユニット名：医学統計学I演習、3年生：ユニット名：医学統計学II演習、4年生：ユニット名：EBM(Evidence-Based Medicine)と3学年に連続して実施される(平成11年度以降)が、平成10年度は2,3年生のみを対象として実施された。

その概要は2年生のユニット：医学統計学I演習では、一般目標(GIO)をEBM(Evidence-Based Medicine)の遂行に必要な基本医学統計学、SASの知識を深めるとした。そして、その行動目標(SBO)は1.基本医学統計学の理解と実践関連6項目とし、90分×15回の演習を行った。

また、3年生のユニット：医学統計学II演習では、一般目標(GIO)を1.EBM(Evidence-Based Medicine)の実践ため基本医学統計学、SASの知識を更に深める。2.高度に進歩した情報化社会にあって、医療情報学を理解する。3.医学におけるインターネットの位置づけと有用性を理解するの3項目とした。また、行動目標(SBO)はGIOの1の関連7項目、2の関連9項目、3の関連3項目とし、90分×30回の演習を行った。

4. コース教育活動の点検・評価：

学生の演習前後の反応は統計パッケージSASが使えるは演習前：2%→演習後：21%と増加したのを始め、医療情報学の理解、医学におけるインターネットの位置づけと有用性の理解に関しても大幅な向上が見られ、大多数の学生、教員等も興味を持ってこの新コースのスタートを受け入れているようである。個々の具体的手技に関しては、演習後には出来るようになったが、5-10倍増加しているが、半数以上のものが充分使いこなせないと言っており、短期間での習得は難しく、長期的観点に立った医学統

計学・臨床疫学教育の拡充が望まれる。

1. コース名：基礎医科学 II

2. コース責任者：栗原 敏

3. コースの教育活動概要：コース基礎医科学 II は 2 年生を対象として、西新橋校において平成 10 年 10 月 12 日から平成 11 年 2 月 5 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である）。生体と薬物（川村将弘）、自律神経系（木村直史）、血液・造血（大野裕治）、循環器系（小西真人）、呼吸器系（木村直史）、消化・吸収系（栗原 敏）、泌尿器系（堀 誠治）、生殖器系（川村将弘）、感覚器系（馬詰良樹）、中枢神経系（体温調節含む）（馬詰良樹）、形態系実習（山下 廣）、機能系実習（村上安子）。

このコースでは基礎医学の分野のうち、解剖学、生理学、薬理学を統合して、臓器、機能別に学ぶ。また、講義と関連している実習を行う。このコースでは形態と機能との関係を重視して教育が行われた。本年度は、生化学がこのコースから外れ、基礎医科学 I に移った。また、体温調節はユニット・中枢神経系の中に入った。評価は総合試験により行われ、形態系実習の認知領域に関する試験 300 点を含む 1,000 点満点で採点し、60% 以上の得点を持って合格とした。また、形態系実習と機能系実習はそれぞれ 200 点、および 300 点で評価した。

4. コースの教育活動の点検・評価：このコースの機能系実習には生化学実習が含まれているが、講義・実習連関を考え生化学実習は講義と連携させて基礎医科学 I に移るべきである。このコースで伝授される内容が多いので、教育期間を考えるべきである。また、シラバスを作成して配布し、講義の資料とした。これらの点を検討するためユニット責任者会議を開催した。

1. コース名：臨床基礎医学

2. コース責任者：牛込新一郎

3. コースの教育活動概要：「基礎医科学 I・II」で基礎的知識と技能を学び「臨床医学 I」との橋渡しをする重要なコースとの認識は平成 9 年度と変わる所はないが、各ユニット担当教員は講義、演習、実習に目標を提示して、内容の充実をはかるべく最大の努力を払ったと思われる。「ヒトの時間生物学」や「創傷学」など大半のユニットは統合的となっており、学生にとって理解しやすいダイナミックな内容と思われる。ただし、学生が消化不良とならないような配慮をもって講義、実習がなされた。

4. コースの教育活動の点検・評価：各々のユニット、コースの自己および学生からの点検が常に必要であるが、講義担当者間で予め連絡、協議しておく必要性が指摘された。ユニット並びにコースの全体評価は慎重になされるべきである。講義への出席が芳しく無い。学生側からの意見では、講義が解り易い、解り難いの違いが教員によってあることが指摘されている。教員側の工夫が一層大切である事が指摘される。この問題は講義担当者間でも議論の必要があると思われるが、全学的に faculty development を考え、対策を実施する必要を感じず。各演習・実習は内容と成果について点検の必要があるが、予め講義を聴いた学生と殆ど出席していない学生とは実習時、各病態の理解に関して歴然として差があるが、恐らく総合試験には関係なくパスしていく可能性を考えるとここにも教育、学習の問題点が指摘される。演習、実習の良い評価方法を総合試験とは別個に行なえるよう、実習ユニット責任者間で充分意見交換する必要がある。

1. コース名：社会医学 I

2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：社会医学 I は、講義 6 ユニットおよび演習 2 ユニットの計 8 ユニットよりなる。すなわち、(1) 疫学・感染症 <15 コマ：以下同じ>、(2) 環境衛生 <15>、(3) 地域保健 <5>、(4) 保健統計学 <5>、(5) 法医学 <15>、(6) 国際保健 <5>、(7) 環境保健医学演習 <52 時間>、(8) 法医学演習 <48 時間> である。

環境衛生では外部より 2 人の特別講義（航空・宇宙医学）を行った。地域保健は、看護学科および保健所長により行われた。医用統計は学内情報センターおよび宇宙医学より講義の分担を依頼した。

一方、演習に関しては、環境保健医学演習は、5 人のチューターが各々テーマを定め、そのテーマに学生を配分して行った。また 4ヶ所の学外施設を利用した見学実習を行った。

法医学演習は、血液型、中毒、法医学病理について演習を行うとともに、希望者に随時法医解剖の見学を行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：ユニット (2) および (5) のみ形成評価を実施した。演習は、環境保健医学演習は口頭試験、法医学演習は筆記試験・口頭試験を実施した。また、学年末に社会医学 I 総合試験として MCQ 100 問、記述 10 問を各ユニット時間配分に応じた問題数として出題した。学生の出席率は極めて悪く、総合試験結果も出席率の

悪い学生程再試受験者が多くみられた。

1. コース名：社会医学 II

2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：社会医学 II は、講義 8 ユニットよりなる。すなわち (1) 産業衛生 <8 コマ：以下同じ>、(2) 食品衛生 <3>、(3) 社会福祉・社会保障 <8>、(4) 医療法規 <6>、(5) 臨床疫学 <3>、(6) 医療事故 <6>、(7) 突然死 <6>、(8) 死体検案 <4>であった。臨床疫学は旧カリキュラムで学習して来た 6 年生にとって初めてのユニットとなった。医療法規の中で 1 コマを岡村学長より医の倫理について特別講義を依頼した。

4. コースの教育活動の点検・評価：社会医学 II は、6 年生の講義であるからといって国試対策の講義ではなく、社会医学 I と合わせて講義すべき内容の全てが完結する。臨床の知識を基盤に持っていることを前提とした講義で、3 年生の時点では理解できない内容を含むからである。教員側およびカリキュラムの目的と学生の受取り方にギャップがあるように見受けられる。

評価は社会医学 II 総合試験として MCQ 100 問、記述 20 問、計 500 点満点で評価した。出題数はユニット時間数の比率で安分した。学外講師の講義に対する理解、国試形式の問題作成方法に対する理解と協力の必要性が感じられた。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：大川 清

3. コースの教育活動概要：

コース研究室配属は小人数を基本グループとして、学生の自主的学習態度と研究態度を涵養することを目的として、医学研究の現場で（臨床、基礎を主体とする研究室）各自が研究者の直接指導のもとで終日、3 週間連続で実際の研究活動を実施する。自主的、能動的に学習することにより、創造的、問題解決的思考能力を養うことがこのコースの教育目標である。

本コースは小人数でのグループ教育の特徴を良く認識し、研究、実験、討論、発表に積極的に参加し、これらの技術の基本を身に付けることを行動目標としている。また、基礎医科学 I、アドバンス、基礎医科学 II、臨床基礎医学そして社会医学各講義、実習の同一線上に位置し各学生にとっては基礎医学関連各コースの総仕上げの意味もある。

4. コースの教育活動の点検・評価：

評価：学生の評価はユニット責任者が統轄して、

合否判定で評価した。判定の根拠は各研究テーマ別の直接の指導者に第一次の評価を依頼している。その評価基準は 1. 出席状況。2. 研究態度。3. 研究過程での討論、議論への参加状況。4. 研究成果（レポート）。である。

以上の評価基準と方法を指導者と共に受講する学生にも明示して、コース研究室配属を実施した。

点検：平成 10 年度は医学科 4 年生 (38 施設。内、臨床講座 6)、医学科 3 年生 (32 施設。内、臨床講座 5) と多くの研究員の参加協力を得た。平成 10 年度医学科 4 年生、3 年生「研究室配属成果報告書」を製作して、広く学内各位並びに学生に閲覧可能にするため図書館にコーナーを設置した。報告書は学術論文形式を踏襲し、表題、目的、方法、結果、考察の順に記載されそれぞれがかなり質の高いものが報告されている。発表は慈恵祭、成医会、その他の研究会など計 20 以上が学生が演者あるいは連名で発表され、活発な討論もあった。

1. コース名：臨床医学 I

2. コース責任者：山崎洋次・望月正武

3. コースの教育活動概要：

疾病の病因、病態、診断、治療、予後などに関する知識を身につけるとともに、病理学的診断、各種診断法（身体検査、画像診断、臨床検査、内視鏡診断）、救急蘇生法、輸血、リハビリテーションの基本的技能を修得するコースである。講義は従来行われていた病理学各論、内科系科目、外科系科目を「循環器」、「呼吸器」、「消化管」、「肝・胆・膵」などと臓器・機能別に編成した 21 ユニットを中心に行われ、実習は診断学、外科学入門、病理学各論、画像診断、救急蘇生、リハビリテーション、臨床検査、内視鏡、輸血について実施された。この他特設された科目として臨床疫学講義と臨床医学演習がある。臨床医学演習は複数の領域に関係するトピックを主題として、各種疾患の病態生理と治療法を tutor の指導をうけて学生が自主的に学習することを目的としたものである。

臓器・機能別の講義においては講義予定表以外に minimum requirement を明示した講義録を各授業担当者に作成を依頼して、一括して年度初めに学生に配布した。診断学実習では手引き、カルテの記載用語集、実習手帳を配付して学習の便を図っている。

4. コースの教育活動の点検・評価：

各科別の系統講義から臓器・機能別ユニットによる講義に移行して 3 年目となり、学生、教員双方に戸惑いが薄れてきたようである。しかし依然重複、欠

落等ユニット内の不統一も指摘されている。またユニット内の病理、内科系、外科系の各コマ数配分にも問題がないわけではなく、改善が望まれるところである。ユニット終了時に行われる形成的評価については、残念ながら学生・教員ともに形成的評価の有効な利用方法が見出せないのが現状といえよう。臨床医学演習は実績を考慮して次年度から本格的な tutorial 方式へ改組、移行することとなった。実習は概ね好評であるが、画像診断実習とくに画像診断実習 A（施設見学）は学生数に問題があり、また放射線診断部の職員も教育に割けるだけの時間的余裕がなく、当初の教育的効果があがっていないため平成 11 年度は廃止とした。

1. コース名：臨床医学 II

2. コース責任者：戸田剛太郎

3. コースの教育活動概要：本コースの目標は学部 1 年から 4 年までに習得した基礎医学の知識、臨床医学の知識、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、患者の持つ身体的問題のみならず心理的、社会的問題を正しく、的確に把握し、その各々に対し適切な対応ができるように、既に習得した知識をさらに深め、技能をさらに磨き、患者に対する適切な態度を身につけることである。そのために少人数教育を基本とし、学生を 3~4 人毎の 36 グループに分け、各グループは本院、分院各診療科で 1 週あるいは 2 週間実習を行なった。

実習開始に先立って、4 月 7 日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与、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なった。特に地域保健実習、リハビリテーション、救急車体験同乗実習では学外の施設を利用して行なわれるため、特別の配慮が必要である。4 月 8 日、本院 4 内科、青戸病院内科、第 3 病院内科において演習の形で 4 年生までに修得した臨床医学の知識、基本的な技能の復習を行なった。4 月 13 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：問題点は多くある。特に内科では学生が実習できない診療科が生じてしまうことである。この点については学生の不満も聞かれる。しかし、この問題は内科診療体制の改革が達成できた時点で解決できると思われる。

各科実習の点検・評価については 9 月 5 日、5 年生と各科実習責任者を集め（中間報告会）、学生には前

期実習各科における実習についての感想文を提出させるとともに、アンケート調査を行い、臨床実習のさらなる改善の資料とした。問題は学生の知識欲、臨床技能の獲得に対する意欲に対して、十分に広げることができたかどうかである。全般的には学生の満足度は一応の水準に達しているように思われるものの、まだ十分に学生の能動性を引き出しているとは思えない。より実り多い実習とするためには、学生を医療チームの一員として責任の一部を負わせることが必要であろう。

1. コース名：臨床医学 III

2. コース責任者：北原建二

3. コースの教育活動概要：本コースは病理示説、救急医学、治療学総論、Case study、臨床総合演習の各ユニットからなり、6 年間の総まとめとして医学・医療に関する基本的な知識と問題解決能力を身につけることを目標としている。

4. コースの教育活動の点検・評価：病理示説では、剖検症例の臨床症状、経過、検査データを検討することにより、臨床診断に至るまでの思考過程と鑑別診断能力を鍛錬した。さらに臨床上の問題点と病理所見との関連を自主的に検討する力を養った。

救急医学では、生命危機の状態にある患者に対して、冷静な判断のもとに的確な対応ができるように、知識と技能を身につけることを目的とした。個々の臓器障害への対応のみならず、侵襲に対する全身の反応についての重要性を把握させた。

治療学総論では、治療全般に必要な基本的概念と知識を身につけさせると同時に、疾患を有する患者の社会性をも配慮した治療方法を理解する力を養った。

Case study では、内科・外科・小児科といった各科目間の枠を撤廃して、与えられた症例についての臨床上の問題点、診断、治療法を総合的に把握する力を養った。病態生理を理解するとともに、症例を総合的に考える力を身につけさせた。

臨床総合演習では、国民に良質な医療を供給する高い能力を有する医師になり得よう、6 年間の医学教育課程で修得した知識と技能の再整理とまとめをおこなった。

1. コース名：医学総論 IV

ユニット名：病院・家庭医学実習

2. ユニット責任者：北原健二

3. コースの教育活動概要：本コースは、実習医療機関において医療の実際を見学すると同時に、各

医療機関の地域社会における役割を理解し、身体的、精神的および社会的な面からの包括的医療の重要性を学ぶことを目標にしている。

4. コースの教育活動の点検・評価：各実習医療機関の医療内容を把握するとともに、医師とコ・メ

ディカルとの連携、医師と患者および家族とのコミュニケーションの取り方、プライマリヘルスケアの実際などを理解させ説明できる力を養うことができた。評価は履修者の学籍簿にその旨を記載した。

看護学科

学科長 齋藤 禮子
教学委員長 寺崎 明美

1. 各種委員会の構成

各種委員会の任期は大部分が2年であるため、委員の多くは前年度に引き続き役割を担当した。

教学委員長：寺崎明美

教学委員：佐々木三男

深川ゆかり

小玉敏江

学生部長：深川ゆかり

図書委員会：委員長 深川ゆかり

学生保健指導委員会：委員長 佐々木三男

臨床実習委員会：委員長 深谷智恵子

実習室運営委員会：委員長 高橋照子

本学科においては教学委員の学生担当をおかず、別に各学年担当のアドバイザーをおいている。

1 学年担当 芳賀佐和子

2 学年担当 櫻井美代子

3 学年担当 高橋照子

4 学年担当 櫻井尚子

なお、看護学科の課題を検討するために、次の3つの委員会を継続させた。

看護学科将来構想委員会：委員長 齋藤禮子

カリキュラム検討委員会：委員長 寺崎明美

研究委員会：委員長 深川ゆかり

平成9年11月に下記の臨時委員会を設置し、平成10年にかけて任務が遂行された。

看護学科看護実習室和室改造検討委員会：委員長 高橋照子

2. 看護学科看護実習室和室改造検討委員会の活動と経過

指定規則の一部改正（平成8年8月）に伴い、在宅看護用具の設備を整える必要が生じ、上記の委員会を設け、看護実習室和室を改造することとなった。在宅家庭用具として指定された、手すり付き家庭用風呂、台所設備一式、車椅子用トイレ、などを設置するために、委員会は、既存の和室を改造するために検討を重ねた。委員会の案を取り入れた設計図案は、教授会議で承認され、平成10年8月に工事着工

し、9月1日に工事が完了した。これにより委員会を解散した。

3. 看護学科将来構想委員会の活動

平成10年1月に学長より「看護学科の学生数定員増加と編入制導入について」の諮問を受けた。看護学科内に既に組織していた委員会に、特別委員を加えて検討を進めた。現在の設置基準を満たした中で、学生の数の増加、編入制の導入、課題について、平成10年10月に答申書を提出した。

（文責 学科長 齋藤禮子）

4. 入学式およびオリエンテーション

平成10年度の入学式は、医学科と合同で西新橋校において行われ、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父母との懇談会を行った。

新入生へのオリエンテーションは、4月6日（月）～10日（金）の5日間、そのうち、今年度は9日（木）、10日（金）の2日間を新たに新1年生と在學生、教員との交流をはかり新年度へ向けての意欲の向上をはかることを目的に埼玉県国立婦人教育会館に於いて研修を行った。後日、研修評価のためのアンケート調査を行い結果は好評であった。

5. 看護学科1・2年生の一般教育科目履修状況

① 1年生

自然科学系科目：12単位の必修科目で34人全員が履修した。

人文・社会系科目：10単位以上の人文・社会系履修科目は19科目であり、5科目の選択履修者は24人、4科目10人であった。なお、音楽の履修者は24人であった。医学科と共修の心理学は34人全員が履修した。

② 2年生

自然科学系科目の履修は1年生で終了

人文・社会科学系の社会福祉（医学科と共修）は看護学科では必修指定であり、28人全員が履修し

た。他の科目の選択は各々1科目のみ22人であった。

6. 専門教育科目の進捗状況

専門教育科目は、7領域の科目が実習を含めて開講されている。基礎看護学および臨床看護学6領域、即ち成人、老人、精神、小児、母性、地域看護学である。

看護学演習は選択科目としてあり、1単位30時間を終了した。成人、老人、精神、小児、母性および地域の各看護学演習6科目中から1科目以上選択と規程されている科目である。

7. 見学実習、実習、研修等

① 見学実習

看護学概論学習の一環として、平成10年7月17日(金)8時～12時の4時間、慈恵医大第三病院看護部の協力を得て、1年生34人が見学実習を行った。看護学科教員5人が同行した。

② 基礎看護実習 I

2年生(6期生)にとつての最初の臨床実習である基礎看護実習 I (1単位)を、平成10年9月28日(月)～10月2日(金)の5日間、慈恵医大本院看護部の協力を得て行った。2年生35人を6グループ編成とし、看護学科教員6人が同行して指導を行った。

③ 基礎看護実習 II

2年生(6期生)の基礎看護実習 II (2単位)を、平成11年2月22日(月)～3月5日(金)までの2週間、慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。学生35人を6グループ編成とし、看護学科教員6人が同行して指導を行った。

④ 成人看護実習 I

3年生(5期生)の成人看護実習を平成10年10月19日(月)～10月30日(金)の2週間、慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。学生28人を5グ

ループ編成とし、看護学科教員6人で指導を行った。

⑤ 老人看護実習

3年生(5期生)の老人看護実習を平成11年1月18日(月)～1月22日(金)の5日間、4カ所の老人福祉施設で行った。看護学科教員5人で指導を行った。

⑥ 領域別看護実習

4年生(4期生)の各領域別看護実習である成人・老人・精神・小児・母性・地域看護実習が、平成10年4月13日(月)～平成10年10月23日(金)まで夏季休業をはさんで行われた。4年生31人を5グループに編成し、1グループ5～6人とした。各グループに1～2人の教員が担当し実習指導を行った。主な実習施設は慈恵医大第三病院で、その他、本院、地域の保健施設、および他施設において行われた。

⑦ 総合実習

4年生(4期生)の総合実習が、平成10年11月2日(月)～11月13日(金)の2週間実施された。看護の7領域で12の実習場を準備し、配置は学生の選択とした。

主な実習施設は慈恵医大第三病院、本院、地域の諸施設であった。

8. 卒業研究

4年生(4期生)の卒業研究が平成10年11月16日(月)～11年1月14日(金)の期間に実施された。なお平成11年1月15日(土)に学生それぞれの研究成果の発表が行われた。

9. 戴帽式

平成10年9月25日(金)に2年生(6期生)35人の戴帽式をおこなった。学生はオリジナルの「誓いのことば」を述べて、看護婦をめざしての新たな一歩を踏み出した。

(文責 教学委員長 寺崎明美)

大 学 院

大学院委員長 岡村 哲夫
委員 戸田 剛太郎

医科系大学院は主として医学部卒業生を対象とした、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の大学院はその重要性を増すとともに、その機能も変えていかざるを得ない状況にある。現在の本学の医学科大学院は、昭和60年4月1日に新しく発足したもので、医学における優れた研究者養成を目的とするものである。しかし、単に研究者の養成のみでなく、高度の専門的知識、専門的技術を持つ人材の養成も大学院の重要な機能として求められており、このような状況を踏まえて、本学大学院も抜本的な改革を迫られている。以下、本学大学院の現状について述べる。

修業年限は、4年である。本年度も例年のごとく第1年次は基礎的な教育期間である。研究を進める上で、どのような技術があり、これをどのように利用すればよいかを体得する期間として、共通カリキュラム3ヶ月間と選択カリキュラム9ヶ月間からなっている。しかし、共通カリキュラムについては、研究テーマを持ち、研究をある程度進めている院生にとっては有用であるが、未経験者にとってはそれぞれの技術がどのような意味を持ち、その有用性についても把握できないという院生からの声もある。2年目以降は、研究主題にふさわしい指導者のもとので

研究に従事し、高度の研究能力を養う。

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

1. 平成10年度入学者選抜および入学生

1) 入学試験：出願期間は平成10年1月6日から2月5日までとし、平成10年2月27日に小論文および外国語試験(英語)、午後に身体検査および面接が行われた。

2) 定員：原則として各講座1名を基本に4学年合わせて4名までとした取り決めを見直し、定員の枠を拡げ4学年合わせて5名以上となる講座についても、成績優秀な場合は合格とし、総数として20名内外とした(しかし、本学大学院の定員は1学年66名である)。

3) 入学生および派遣科：しかし、本学におけるレジデント制度とその義務化により、大学院進学はレジデント修了時期が遅れるとの思惑から、応募者も少なく、入学者は10名にとどまった。平成10年度の大学院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および履修テーマは表1の通りである。

平成10年度 大学院1年生選択カリキュラム 履修テーマ 一覧

氏 名	派遣教室名	履修テーマ	再派遣教室名	再派遣指導教員
中尾 誠利	解剖学第1	リンパ系(特に大腸領域)の臨床解剖学的研究—門脈とそれに関する脈管系の臨床解剖学的研究	解剖学第1	山下 廣教授
HASCILOWICZ. TOMASZ	生化学第2	ポリアミン代謝の調節機構に関する研究	生化学第2	村上安子教授
岩波 将輝	微生物学第1	神経細胞発生過程における分子生物学的遺伝情報の解析について	微生物学第1	大野典也教授
入江 正紀	内科学第1	樹状細胞を用いた肝癌特異的抗腫瘍免疫療法の開発	悪性腫瘍治療研究部門	大野典也教授

氏名	派遣教室名	履修テーマ	再派遣教室名	再派遣指導教員
大川 豊	内科学第3	造血管悪性腫瘍に伴うユビキチン-プロテアソーム系の動態について	生化学第1	大川 清教授
水野 泰孝	小児科学	熱帯性寄生虫の診断, 化学療法および免疫分子生物学的研究	熱帯医学	大友弘士教授
柴 浩明	外科学第2	ラット原発性肝癌モデルを用いた遺伝子治療の検討	遺伝子治療研究部門	衛藤義勝教授
近藤 真帆	産婦人科学	習慣流産におけるリンパ球療法の前後の血液を用いた免疫系の解析	分子免疫学研究部門	斉藤三郎講師
矢内原 臨	産婦人科学	卵巣癌患者におけるマイクロサテライト解析	生化学第2	松藤千弥助教授
中村 晶子	形成外科	顔面の臨床解剖学的研究 free flap の血行・形態学的研究	解剖学第1	山下 廣教授

2. 平成10年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成10年度大学院1年生の入学式は、平成10年4月1日(水)に行われ、4月2日から6月19日まで、10週間にわたって2グループに分けて共通カリキュラム(実験動物施設, アイソトープ実験施設, 医学情報センター, 分子細胞生物学研究部門, 悪性腫瘍治療研究部門, 分子免疫学研究部門, 遺伝子治療研究部門, 分子遺伝学研究部門)が実施された。そして、この9週間の間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

2) 選択カリキュラムが、引き続き6月22日より、平成11年3月末日まで再派遣科およびDNA医

学研究部門において実施された。この期間は、基礎医学教室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。

3) 平成10年度6月19日には、大学院1年生と大学院委員および共通カリキュラム指導教員との懇談会を東京プリンスホテルで開催した。

4) 共通カリキュラム期間中、毎週金曜日の午後1時30分より4時30分まで、学内の講師によるセミナーが次の通り開催された(表2)。

平成10年度 大学院共通カリキュラム特別講義

月日	氏名	所属	演題名
4月10日(金)	戸田剛太郎教授	大学院委員	大学院制度
4月17日(金)	田嶋 尚子教授	内科学第3	糖尿病治療の最前線
4月24日(金)	衛藤 義勝教授	遺伝子治療研究部門	遺伝病の病因と遺伝子治療に関して
5月 8日(金)	松藤千弥助教授	生化学第2	遺伝情報の読解のしくみ
5月15日(金)	山田 尚助教	分子遺伝学研究部門	細胞周期
5月22日(金)	細谷 龍男教授	内科学第2	腎と尿酸代謝
5月29日(金)	栗原 邦弘教授	形成外科学	・顔面・四肢発生と先天異常 ・皮弁血行獲得機序に関する研究
6月 5日(金)	吉村 邦彦講師	遺伝子治療研究部門	呼吸器疾患に対する遺伝子治療の基礎と臨床
6月12日(金)	岡本 愛光助手	産婦人科	癌の遺伝変化と癌化および妊娠継続に関与する未知の遺伝子の単離

3. 平成10年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成10年度に大学院委員会および研究科委員会において、審議あるいは報告したものは、次の通りである。

1) 学位論文審査は、学位請求論文審査施行細則(昭和62年9月28日制定)により、大学院委員会における論文審査を経て、研究科委員会において審議のうえ投票により決定している。平成10年度における審議件数は大学院13件、論文審査58件であった。

2) 論文提出資格取得のための外国語試験を平成10年度に2回実施した。第1回(通算21回目)は5月10日に行われ応募者42人、受験者40人、合格者33人(82.5%)であった。第2回(通算21回目)は11月7日に行われ応募者67人、受験者62人、合格者54人(87.1%)であった。

3) 平成10年度の学内・学外共同研究費補助について審議した。

(詳細は学内・学外共同研究欄)

4) 平成10年度の日本育英会奨学生、岩波将輝(微生物第1)を推薦した。

5) 平成10年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は、小暮太郎(脳神経外科学, 大学院4年)、三澤健之(外科学第1, 助手)、佐々木信嘉(麻醉科学, 助手)の3氏に交付された。

6) 平成10年度大学院研究助成金(大学院3年生対象)の応募者について審議し、次の通り7人に交付した。(表3)

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

おわりに

院生の減少は本学の医学研究を考える上できわめて深刻な問題である。現状のままでは大学医学部の3本の柱、教育、研究、診療の一つが失われるおそれもある。早い時点で大学院生度の抜本的な改革を進める必要がある。

平成10年度 大学院研究助成金交付額一覧表

派遣科	再派遣科	研究者氏名	研究課題	助成額
内科学第1	DNA医学研究所分子免疫学研究部門	高松正視	重症型アルコール性肝炎の発症におけるサイトカイン遺伝子多型の意義	30万円
内科学第2	微生物学第1	国枝武彦	高血圧が糸球体硬化を引き起こすメカニズムの解明	30万円
小児科学	DNA医学研究所分子免疫学研究部門	林伸治	T細胞の分化とエピトープ	30万円
放射線医学	DNA医学研究所分子免疫学研究部門	大野典子	スギとヒノキ花粉アレルゲンの共通抗原性-T細胞レベルでの解析	30万円
整形外科	DNA医学研究所分子細胞生物学研究部門	上野豊	廃用性筋萎縮とその後の回復過程における組織のコラーゲン代謝	30万円
眼科学	生理学第1	高田雄一郎	網膜視細胞の微細形態学的研究	30万円
麻醉科学	薬理学第1	近藤一郎	ウシ副腎皮質細胞のステロイド産生における容量依存性Ca ²⁺ 流入機構の関与	30万円

医学情報センターの年間報告

センター長 牛 込 新一郎

助教授：裏田 和夫

図 書 館

1. 年間実績

A 図書館（西新橋）

1) 蔵書冊数（平成9年度において再点検）

単 行 書		雑 誌		年度末総数	年 間 増 減	
和	洋	和	洋		増	減
52,519 冊	38,642 冊	52,673 冊	82,130 冊	225,964 冊	3,872 冊	7,964 冊

カ レ ン ト 誌	
和	洋
1,099 種	734 種

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製 本 費	
			金 額	冊 数
10,972,199 円	67,447,801 円	78,420,000 円	5,626,639 円	2,654 冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	相互利用件数		複写サービス		文 献 検 索 サービス*
	貸	借	件 数	枚 数	
10,347 冊	85,873	5,104	93,643	814,834	4,844 件

*CD-ROM 検索数（内挿）は利用記帳された数のみ

2. 主な事項

1) センター長の交代

牛込新一郎教授（病理学1）に代わって、1月1日付で清水英佑教授（環境保健医学）が就任。

2) 医学情報センターに関するアンケート調査

図書館に限ることなくセンター全部門が提供するサービスに対する評価、今後に期待する役割などに関して、7月に全学各層を対象にアンケート調査を実施した。

3) 医学情報センターの将来計画
上記のアンケート調査の結果を参考にしながら、今日の情報サービスの動向を踏まえて、今後における医学情報センターの活動目標を検討し、「医学情報センター今後5年間の目標—コンピュータ・ネットワーク化が進む本学における役割—」と題した報告書にまとめ、12月大学へ提出した。

4) 多数の外国雑誌の購入中止
原価の高騰に円安傾向が加わり、1999年の契約に

おいて124誌、1,070万円もの外国雑誌を購入中止とした。

5) 医学雑誌フルテキスト・パッケージサービスの導入

雑誌購入費の経費節減をも目的として、インターネットを介して論文のフルテキストを提供するProQuest Direct Medical Library (米国 UMI 社、約300誌)を1月より試験導入した。

国 領 分 館

分館長：藏原惟治（ドイツ語教授）

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		増	減
60,365 冊	12,861 冊	6,891 冊	4,310 冊	84,427 冊	3,031 冊	0 冊

カ レ ント 誌	
和	洋
2346 種	61 種

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製 本 費	
			金 額	冊 数
10,410,229 円	5,604,771 円	16,015,000 円	1,069,960 円	541 冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写依頼件数	
	本館	他大学
7,995 冊	2,139 件	711 件

2. 主な事項

1) 開館時間の延長

長年の要望に対し、平成10年4月から12月までを試行期間として、大学から許可を得、この間の利用

状況を運営委員会で検討、再度大学に申請した結果、平成11年1月より、夜8時まで1時間の延長が正式に認められた（学生の夏期休業期間である8月を除く）。

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	812
	鋳型・乾燥標本	238
	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
	樋口卵巢腫瘍 コレクション	318
標本供覧室	液 浸 標 本	116
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授剖検 模 型	71
	疾患装具モデル	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
	中枢神経模型	1
合 計		2,535

2) 新規標本製作数

プラスチック標本	6点
アクリルプラスチック液浸標本	45
修理標本	40
合 計	91

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	1,899本	74本
ビデオディスク (LD)	11組	—
スライド・テープ	103組	—
スライド	405組	3組
16mm フィルム	331本	-635本*
学習用ソフトウェア		
CD-ROM版	6組	—
フロッピーディスク版	4枚	—
語学教育用プログラム		
コンパクトディスク (CD)	16枚	12枚
カセット・テープ	211本	—
レントゲンフィルム透かし絵	71冊	—
医学図譜集	8冊	—
標本プレパレート (ケース)	1	1

*廃棄処分

4) 所蔵機器数

機 器	所蔵点数
ビデオ装置	6
ビデオプロジェクター	1
レーザー・ディスクプレーヤー	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)	4
オーバーヘッド・プロジェクター	1
8mm 映写機	1
16mm 映写機	1
テープレコーダー	3
カセットレコーダー	2
レタリング装置	2
単眼顕微鏡	25
双眼顕微鏡	27
実態顕微鏡	2
ディスカッション顕微鏡 (2人用)	2
(3人用)	1
(5人用)	1
顕微鏡ビデオ	1
スクリーン	1
シャーカステン (大)	3
(小)	3
手術器具 (講座)	7

2. 主な事項

1) プラスティネーション標本の作製開始

標本館内にプラスティネーション標本制作室を整備し(9月)、本学として初めてプラスティネーション技法による標本の作製を開始した。

2) 総合展示

大学夏季セミナーにテーマを求め、「生活習慣病」について、11月16日より27日の間、高木会館ロビーで実施。

史料室

1. 利用状況

	利用者数		合計
	学内	学外	
展示室 資料閲覧	学内	90名	157名
	学外	67名	
資料貸出	学内	34件	47件
	学外	13件	
資料検索	学内	45件	315件
	学外	270件	

2. 主な事項

高木2号館3階（慈恵看護専門学校内）で仮運営していたが、同会館6階に新しく史料室が整備され

た。12月25日、学長、専務理事、関係者が出席し、開室式典が挙行された。展示テーマ「学祖高木兼寛先生の生涯」。

写真室

1. 年間実績

1) スライド作成数

	X-P線画	摘出標本	患者病変部	顕微鏡写真	電気泳動	その他	公式行事	計
件数	4,167件	11件	52件	41件	34件	35件	12件	4,352件
モノクロ・ネガ	485枚	123枚	0	61枚	73枚	14枚	0	756枚
〃 ポジ	383枚	0	0	0	0	0	0	383枚
〃 スライド	373枚	0	0	0	9枚	0	0	382枚
ブルー・ポジ	654枚	0	0	0	0	0	0	654枚
〃 スライド	4,719枚	0	0	0	0	0	0	4,719枚
カラー・スライド	33,265枚	261枚	413枚	532枚	7枚	188枚	0	34,666枚
パナコピー	1,174枚	0	0	0	0	0	0	1,174枚
撮影のみ	0	0	0	0	0	0	0	0
ネガカラー	0	0	0	0	0	0	480枚	480枚
合計	41,053枚	384枚	413枚	593枚	89枚	202枚	480枚	43,214枚

2) コンピュータによるスライド作成 1,366件, 25,236枚

3) X線写真複製サービス 196件, 1,308枚（外部貸出用158件, 1,153枚）

4) ビデオ編集機の利用 196件, 785時間

2. 主な事項

スライド作成サービスに Macintosh 機を使用し

てきたが、Windows 機を追加導入した。また、ビデオ編集システムをデジタル・システムに更新し、高品質編集が可能となった。

生涯教育センターの年間報告

センター長 前川喜平

委員長：前川喜平（センター長・小児科学教授）

委員：森山 寛（耳鼻咽喉科学教授）

高橋宣胖（青戸病院外科学教授）

東條克能（内科学第2講師）

大野昭彦（同窓会）

小森 亮（専務理事）

高木敬三（専務理事）

1. 教材と施設（平成11年3月31日現在）

1) 教育用ビデオ：「誤診しやすい類似症状のチェックポイント」、ほかを購入した。

2. 会員の利用

1) 平成11年3月末現在339人（うち港区医師会57人、中央区医師会12人）である。この1年の新規登録者数は2人、物故者は1人である。年間の利用者は206人、延利用者数は4,555人である。

2) テレフォンサービスの利用は、135件、月平均11件で、発足以来の延利用件数は2,947件である。

3. 活 動

1) 第19回夏季セミナー「生活習慣病」は8月22日、司会者は前川喜平教授で5人の演者により開催された。出席者97人に受講証を交付した。また、テキストを作成配布した。

2) 月例セミナーは平成10年4・5・6・7・9・11月、平成11年2・3月の計8回、第2土曜日午後4時から以下のように開催した。

4月 抗癌剤は、なぜ効かなくなるのか？

5月 高血圧は腎臓病か？

6月 痛風・高尿酸血症の治療

7月 胃癌の外科的治療—外科以外の方々の理解のために—

9月 顔のきずは、ここまで治る

11月 MRIや携帯電話の安全性について

2月 糖尿病と経口薬

3月 立って歩くということ

3) 「生涯教育センターニュース」を毎月発行し、センターを3回以上利用の会員に発送している。平成11年3月で139号となる。

4) 今年度テレフォンサービス録音テープは「痛くない白内障手術」「臍帯血幹細胞移植」「C型肝炎」「病原性大腸菌O-157」「生活習慣病」「顎関節症への対処」「皮膚レーザー治療について」の7本と、「歩行障害」は6月より開始し、「尿失禁」は5月で終了した。

4. その他

1) センターで200回以上研修された1人に表彰状を授与した。（第4号）

東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）の年間報告

編集委員長 川村 将弘

1. 編集委員会

委員長：川村 将弘（薬理学第1・2教授）

幹事：望月 正武（内科学第4教授）

大川 清（生化学第1・2教授）

委員：小西 真人（生理学第2助教授）

鈴木 勇司（環境保健医学助教授）

田中 順一（神経病理教授）

河上 牧夫（病院病理教授）

川口 良人（内科学第2教授）

高橋 宣胖（青戸病院外科学教授）

山崎 洋次（外科学第1教授）

多田 信平（放射線医学教授）

（平成11年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第113巻2号から第114巻1号を隔月発行した。各号発行部数1,100部。

3. 投稿状況

当該年度の投稿論文の種類は原著29編、退任記念講義2編、支部例会抄録4編、資料1編、成医会総会特別講義1編、同宿題報告4編、CPC1編、第114回成医会総会シンポジウム・パネルディスカッション要旨および第115回成医会総会学術講演要旨、合計44編であった。原著論文を分野別にみると、内科学および小児科学9編、外科学5編、精神医学2編、心臓外科学1編、リハビリテーション医学1編、眼科学1編であった。

4. 医学論文の書きかた講習会の開催

今年度もJMJ編集委員会と共催で標記講習会を

開催した。内容についてはJikeikai Medical Journal編集委員会の年間報告を参照されたい。

5. 編集委員長の交代および委員の一部変更

長年にわたり慈恵医大誌編集委員長を務められた藍沢茂雄教授（病理学第2）の定年退任にともない、本誌編集委員長の任を解かれた。後任に川村将弘編集幹事（薬理学第1・2教授）が委員長に、また編集幹事の後任には大川清委員（生化学第1・2）が就任した。2名の編集委員の補充として、小西真人助教授（生理学第2）および鈴木勇司助教授（環境保健医学）を迎えた。

6. 二重投稿の防止について

近年、学術雑誌等の編集団体は自己の出版物に公表された論文について著作権の所在の明確化、二重投稿の防止などを広く掲示する傾向にある。昨年度、本誌に対しても二重投稿に相当すると考えられる論文が投稿され、査読の時点で発覚、却下したという経緯があった。これらを鑑み、本誌編集委員会においても検討を重ね、論文投稿時に共著者連名で他誌に未投稿である旨の報告書を提出すること、掲載論文の著作権は成医会に属し、論文の全文あるいは一部（図・表を含む）を他の学術雑誌等に転載する際は本誌編集委員会の承認を得る旨を投稿規定に明記することとした。

また、本誌の掲載論文から図表を転載する際の認可願、他誌から本誌に転載する際に、該当学会もしくは出版社へ転載を依頼する文書を作成した。

Jikeikai Medical Journal (JMJ) の年間報告

編集委員長 大野典也

1. 編集委員

委員長：大野 典也（微生物学第1教授）

委員：栗原 敏（生理学第2教授）

牛込新一郎（病理学第1教授）

川村 将弘（薬理学第1教授）

望月 正武（内科学第4教授）

前川 喜平（小児科学教授）

阿部 俊昭（脳神経外科学教授）

新村 真人（皮膚科学教授）

裏田 和夫（医学情報センター助教授）

（平成11年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

平成10年度は第45巻2号から第46巻1号まで（季刊・4号）また、英文研究年報を編集・刊行した。各号発行部数は1,000部。

3. 投稿状況

投稿総数は23編であった。科目別にみると、小児科学6編、内科学5編、外科学3編、藤沢市民病院放射線科3編、解剖学、生理学、眼科学、リハビリテーション医学、アイソトープ実験施設、健康医学センター各1編であった。

4. 国内・外への送付状況

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

5. 医学論文の書きかた講習会の開催

本年度も慈恵医大誌編集委員会と共催で標記講習

会を開催した。講師の了承をとってビデオ撮影を行い、医学情報センター標本館にて保管し、当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。

(1) 英語論文の書きかた Part 1

平成10年5月11日（月）17:30-19:00

講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）

参加者数：20名

(2) 英語でのプレゼンテーション

平成10年5月18日（月）17:30-19:00

講師：植村研一教授（浜松医科大学脳神経外科学）

参加者数：48名

(3) 英語論文の書きかた Part 2

平成10年5月25日（月）17:30-19:00

講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）

参加者数：29名

場所：いずれも高木2号館地下南講堂

6. 第115回成医会総会一般演題に対する原稿依頼

10月に開催された第115回成医会総会一般演題に対し、総説の原稿依頼をおこなった。当日、各委員が良いと思われた演題をチェックし12編に依頼、うち1編寄稿いただいた。

7. Letter to Editors の掲載

投稿論文のうち、内容として Letter to Editors としての形式がふさわしいと判断された論文があり、著者に形式等を訂正してもらい掲載した。従来の掲載論文は原著中心であったが、今後、さまざまな論文の掲載を検討する予定である。

講座，研究部および研究室の主要研究業績

〈医学科〉

講座（特設診療科を含む）

基礎医学

解剖学講座第1

教授：山下 廣	肉眼解剖学
教授：加藤 征	肉眼解剖学（動脈系） 形質人類学
助教授：小杉 一夫	肉眼解剖学（筋系） 比較解剖学
助教授：早川 敏之	肉眼解剖学（リンパ管系） 比較解剖学
講師：竹内 修二	肉眼解剖学（骨格系） 人類学
講師：福島 統	肉眼解剖学 電顕酵素組織化学
講師：國府田 稔	肉眼解剖学（末梢神経系） 神経解剖学

教育概要

1. 解剖学実習

平成8年度に教育カリキュラムが改訂され，解剖学実習時間の削減が行われた。平成9年度：26回×4時間(対前年比87%，対平成7年度比56.5%)。平成10年度は実習時間の削減はなく，前年度と同じ26回108時間であった。

解剖学実習は，剖出・観察・確認・理解，という流れで構成されており，実習時間の削減は剖出に迫われ，教育に大事な観察・理解の不備を招くものであり，すでに限界を越えている。しかしながら，大学全体の教育時間の圧縮という方針に則し，実習指針の大幅な改定，手順の簡略化等を行い対処した。

しかし，人体構造の基礎的知識に関しては非常に不足したものといわざるを得ない。学生の自覚を促し，自発的な勉強意欲に期待するよう検討を続けていく。

2. 6年生選択実習

6年生の選択実習でphase Iで3名，phase IIで2

名の学生が実習を行い，2体の人体解剖を行い全身を詳細に解剖した。

研究概要

I. 骨系の研究

10週にわたって尾を吊り後肢を浮かせたラットを用い，前肢および後肢の長骨の径と長さを測定し荷重影響を考察した。床に接していない後肢，大腿骨と脛骨・腓骨の太さはコントロール群と比較し細いが，長さには有意差が認められなかった。一方，尾を吊り上げられ，絶えず荷重のかかっていた前肢，上腕骨と橈骨・尺骨の長さはコントロール群と比較し，有意に短かった。長軸方向への圧迫が，長さの成長の阻害要因の一つとして示唆された。

II. 脈管系の研究

1. 解剖実習で解剖した部位を描写させ提出させているが，非常に不正確である。そこで腹大動脈とその枝については提出したスケッチと実物とを比較対照し，修正し，いかに記録するかの教育をすると同時に，研究の資料としている。

2. 最下甲状腺動脈の研究

従来から観察している甲状腺周囲の動脈網の内，今回は最下甲状腺動脈の出現頻度と海外の報告との比較検討を行っている。

3. リンパ管系

直腸から発するリンパ管系のうち，従来にはないリンパ管経路を見だし，その頻度並びにその詳細について比較検討を加えている。

III. 消化器系の研究

平成10年7月に法医学教室より肝臓の分葉異常の標本の提供を受け，現在精査中である。

IV. 神経系の研究

1. 腕神経叢の研究

腕神経叢は多様な形状を示すことが知られてい

る。本幹の分離結合の他に、その一要因として腕神経叢各部位間における交通枝の存在があげられる。前枝間の交通に関しては昨年概要をまとめているので、本年は成人 70 体 138 枝の腕神経叢を観察し、後神経束の形成、分離状況と後枝間の交通枝の状況についてまとめた。

後神経束は各神経幹後枝の集合型により、大別 3 群 (A, B, C 群) に分けられ、これらは腋窩神経の分岐位置により各 2 群に分けられる。各群の中で後枝間に交通枝が見られた例は別群 (D 群) にし、前枝から後枝への交通枝が見られた 2 例は特別扱い (E 群) として、腕神経叢の形状を解析した。上・中神経幹後枝が合流後に下神経幹後枝が合流する B 群は 27 例、上・中・下神経幹後枝が共に合流する C 群は 18 例、後枝間の交通枝が見られた D 群は 12 例である。

また、各例を腋窩神経の分岐位置、即ち、各後枝が合流する前に分岐する亜群 (1 亜群) は 46 例、合流後に分岐する亜群 (2 亜群) は 92 例であった。

以上より、A-1 型が多く、次いで A-2 型、B-2 型、C-1 型で、交通枝を有する D 群は D-1 型 7 例、D-2 型 5 例、E 群は E-1 型、E-2 型各 1 例と少ないことが判った。従って、腕神経叢の多様な形状は前枝間の交通枝によるところが大きいのが、臨床的には前枝を経て橈骨神経の形成に加わる例があることに注意が必要であろう。

2. 頸神経叢・腕神経叢の研究

解剖学実習で得られた頸神経叢と腕神経叢のスケッチをもとにして、頸神経叢・腕神経叢の構成について解析を行った。

V. 神経細胞とグリア細胞に関する研究

1. 加齢による神経細胞とグリア細胞の免疫組織学的変化の研究

1) メタロチオネイン-1, -2 陽性アストロサイトの局在と加齢変化: メタロチオネインは重金属結合蛋白でそのサブタイプ MT-1, -2 に免疫染色陽性なグリア細胞はアストロサイトであり、GFAP に陽性なアストロサイトと S-100 β に陽性なアストロサイトの 2 種のサブタイプに大別された。これらは視床下部内で正中隆起と弓状核にのみ局在し、一般のアストロサイトよりも加齢、特に 120 日～180 日令ラットにおいて細胞数の上昇率が 2～3 倍高い。また、これら MT-1-2 陽性のアストロサイトに隣接する神経細胞はドパミンおよび β -エンドルフィン細胞であることを同定し、加齢によってこの両者のグリア・ニューロン指数値が有意に上昇する事を認め

た。

2) GIF 神経成長抑制因子の加齢による変化: グリア細胞から神経細胞へ分泌される成長因子物質の阻害作用を持ち、アルツハイマー疾患での神経組織中の動態が話題になっている GIF はそのアミノ酸配列でメタロチオネイン-3 に分類される蛋白であり、今まではグリア細胞にのみ同定できないといわれていたが、我々は免疫染色でラット正中隆起外層の神経線維叢において同定し、加齢によってその GIF 免疫反応性が特に 120 日～180 日令の老齢において有意に減少することを突き止めた。

2. 神経及びグリア細胞の初期分化に関する研究

1) 脳室上衣組織の発生学的分化に関する蛋白の誘導性: ラット第三脳室上衣組織では、神経幹細胞から神経細胞やグリア細胞への分化が行われているが、このグリア細胞がグリア成熟の指標蛋白である GFAP の免疫染色性を獲得する以前の分化過程において、何がこのグリア細胞分化を助長させるかを検索した。出生直後の発生段階で GFAP の出現前に発生した上記 MT-1-2 の免疫反応性は、ほとんどの第三脳室周囲上衣組織の領域を占めていたが、次第に GFAP 陽性細胞に置き換わっていく。また脳室上衣細胞は両方に染色性はなく、分化が進み生後 180 日令の老齢になると GFAP 陽性の上衣組織が MT-1-2 陽性に比して有意に占有していた。これによって、何らかの MT-1-2 にはグリア成熟因子である GFAP の誘導性が存在すると考えられる。また、MT-1-2 は神経細胞には免疫反応性はなく、グリア独自の成長因子であると考えられる。

2) NNE 及び NSE による視床下部各核領域神経細胞の発生分化: ラット視床下部領域の発生直後からのグリア細胞由来酵素の NNE (non neuronal enorase) および神経細胞由来酵素 NSE (neuron specific enorase) の出現性と局在を調べることで、神経幹細胞からの神経細胞機能発現をみた。出生直後は両者の免疫反応性はないが、ラットが離乳を始める 10 日令までは形態的に神経細胞と思われるものに NNE の免疫反応性が出現していた。しかし、この時期の神経細胞自身のペプチド反応性が弱いために神経細胞の同定は出来ない。10 日令以降になると NSE の免疫反応性は出現する。このことで未分化な神経細胞はグリア細胞の性質を持つ時期があることがわかった。

3. アンチセンスに関する研究

アンチセンスによる抗 HIV 作用について: 6 mer オリゴ DNA パリンドローム AACGTT が HIV に対して抗逆転写酵素作用をもち、その作用に

オリゴデオキシグアニル酸である G4 を加えたアンチセンス DNA が高い抗 HIV 作用を持つことから、組織培養的にこれに経時的考察を加えた結果、初期 HIV 感染時と逆転写酵素発現時に作用があることがわかった。また、このシークエンスが phosphothioate でなくても phosphodiester であっても効果があることが証明された。

VI. 他講座との共同研究

1. 麻酔科学講座では腕神経叢ブロックのための斜角筋隙とその周囲の形態を観察し、従来見られない膜構造を明らかにした。

2. リハビリテーション医学講座では 2 体の人脳および断面標本の解剖を行い臨床応用への助けとした。

3. 耳鼻咽喉科学講座とは夏は耳の研修会、冬は鼻の研修会を開催し、全国から多数の医師が参加し、解剖体を用いて手術研修を行った。また医局員が学生の解剖実習終了前後に学生の解剖したご遺体の耳と鼻の解剖を行った。

4. 青戸病院外科学講座では直腸癌手術の際生じることがある勃起不全解消のために骨盤内臓神経を詳細に解剖し研究を継続している。

5. 脳神経外科学講座では実体顕微鏡とビデオモニターおよびビデオを解剖実習室に常置し脳外科手術のための解剖を行っている。

6. 総合医科学研究センター、実験動物施設：無固定化で生体に近い状態での実験動物（マウス）の断面解剖カラーアトラス書の作成を行っている。

「点検・評価」

1. 学生教育、とくに解剖学実習では、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、実施したが、人体構造は十分に理解されたとはいえず、更なる検討が必要と考えられる。

2. セミナー、基礎医科学 I アドバンス、研究室配属、選択実習等では希望する学生が多く、学生の希望に沿った実習課題で充実させたい。

3. 他の講座との共同研究も活発に行われている。

4. 実習遺体を研究材料として地道な研究ではあるが、その成果をあげている。

5. 動物材料を使用しての神経系の免疫組織学的研究は注目されている。

反省：学会発表は平均的な件数はあるが、論文数が少ないことがあげられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kosugi K, Koda M, Yamashita H. A trial for analyzing form of the brachial plexus —Communicating branch—. Scripta Scientifica Medica 1998; 30 (Suppl. 3) : 75.
- 2) Hayakawa T, Yamashita H. The thyroid ima artery. Scripta Scientifica Medica 1998; 30 (Suppl. 3) : 65.
- 3) Watanabe T, Kato S, Yamashita H. Localization of Metallothionein immunopositive astrocytes in the median eminence of male rat. Soc Neuro Ab 1998; 24 part 1 : 565.
- 4) Kosugi K, Koda M, Yamashita H. The posterior cord of the brachial plexus: form and communicating branches. Jikeikai Med J 1999; 46 : 13-20.
- 5) Watanabe T, Kato S, Kosugi K, Hayakawa T, Takeuchi S, Koda M, et al. Localization and development of Metallothionein (MT-1, -2, -3) immunopositive astrocytes in the hypothalamus of male rat. 解剖誌. 1999; 74 : 104.
- 6) 竹内修二, 影山幾男, 栗竹智雄, 加藤 征, 山下 廣. 加齢に伴う大腿骨髄腔の拡大. 解剖誌 1998; 73 : 259-64.
- 7) 渡邊利明, 山下 廣, Kaji Akira, Kaji Hideko. オリゴデオキシグアニル酸およびオリゴ DNA パリンドロームの抗 HIV 効果. 慈恵医大誌 1998; 103 : 507.

III. 学会発表

- 1) 早川敏之, 國府田稔, 竹内修二, 小杉一夫, 加藤 征, 山下 廣. 鎖骨下動脈からの分枝についての一考察
3. 下甲状腺動脈について. 第 103 回日本解剖学会全国学術集会. 大阪, 4 月.
- 2) 國府田稔, 小杉一夫, 竹内修二, 早川敏之, 加藤 征, 山下 廣. 腕神経叢後神経束の構成と分岐について. 第 103 回日本解剖学会全国学術集会. 大阪, 4 月.
- 3) 影山幾男¹⁾, 小林 寛²⁾, 加藤 征, 山下 廣^(¹日歯大新潟歯). 眼動脈諸枝の派生順序について. 第 103 回日本解剖学会全国学術集会. 大阪, 4 月.
- 4) 岩城隆昌, 成相孝一, 早川敏之. マウス無固定解剖アトラス作成のための研究. 第 45 回日本実験動物学会総会. 松本, 5 月.
- 5) 加藤 征. (シンポジウム) 子宮動脈の特異性. 第 8 回日本解剖学会関東地方会懇話会. 東京, 6 月.
- 6) Kosugi K, Koda M, Yamashita H. A trial for analyzing form of the brachial plexus —Communicating branch—. Symposium Internationale Tertium Anatomiae Clinicae. Varna, Oct.

- 7) Hakakawa T and Yamashita H. The thyroid ima artery. Symposium Internationale Tertium Anatomiae Clinicae. Verna, Oct.
- 8) 竹内修二, 影山幾男, 加藤 征. 顔面の大きさの変化. 第 52 回日本人類学会. 札幌, 9 月.
- 9) 渡邊利明, 山下 廣, Kaji Akira, Kaji Hideko. オリゴデオキシグアニル酸およびオリゴ DNA パリンドロームの抗 HIV 効果. 第 115 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 10) Watanabe T, Kato S and Yamashita H. Localization of Metallothionein immunopositive astrocytes in the median eminence of male rat. 28th Annual Meeting of Society for Neuroscience. Los Angeles, Nov.
- 11) 竹内修二. (シンポジウム)狭くなっているか, 今の顔. 日本人類学会・日本顔学会公開シンポジウム どこまで伸びる日本人の身長: 身体の変化—過去・現在・未来—平成 10 年度文部省科学研究費補助金研究成果公開促進費成果発表 (B) 補助事業. 第 52 回日本人類学会サテライト・シンポジウム. 東京, 11 月.
- 12) 早川敏之, 中尾誠利, 中村晶子, 渡邊利明, 國府田稔, 竹内修二 ほか. 複数を数える最下甲状腺動脈について. 第 104 回日本解剖学会全国学術集会. 東京, 3 月.
- 13) 渡邊利明, 加藤 征, 小杉一夫, 早川敏之, 竹内修二, 國府田稔 ほか. Localization and development of metallothionein (MT-1, -2, -3) immunopositive astrocytes in median eminence of male rat. 第 104 回日本解剖学会全国学術集会. 東京, 3 月.
- 14) 竹内修二. (シンポジウム)運動器・骨. 肉眼解剖学懇話会第 20 回記念特別シンポジウム 日本の肉眼形態学はどう進歩したか—20 年間のあゆみと 21 世紀への展望. 第 104 回日本解剖学会全国学術集会. 東京, 3 月.
- 15) 國府田稔. (シンポジウム)日本の肉眼形態学の教育の流れ. 肉眼解剖学懇話会第 20 回記念特別シンポジウム 日本の肉眼形態学はどう進歩したか—20 年間のあゆみと 21 世紀への展望. 第 104 回日本解剖学会全国学術集会. 東京, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 加藤 征. 専門基礎分野の教育内容, 人体の構造と機能. 山田理津編. 最新看護学教育ガイダンス. 東京: 医歯薬出版, 1998. p. 43-52.
- 2) 加藤 征. 新解剖学. 第 3 版. 東京: 日本医事新報社, 1998.
- 3) 加藤 征. 新組織学. 第 2 版. 東京: 日本医事新報社, 1998.
- 4) 加藤 征. 新発生学. 東京: 日本医事新報社, 1999.

解剖学講座第 2

教授: 石川 博 抗癌剤感受性に関する研究, 各種成長因子の研究
 助教授: 橋本 尚詞 形態学, 細胞生物学
 講師: 権 五徹 下垂体細胞学
 講師: 島田 貴 血液学
 (兼任)

研究概要

I. 溶存酸素測定装置による迅速な抗癌剤感受性試験の試み(NEDO 提案公募, 分担研究, 代表, 町田勝彦教授)

培養液中に存在する細胞は培養液に溶けている酸素(溶存酸素)を使って呼吸代謝をしている。Activity の高い細胞ほど溶存酸素を多く使用する。一定容量の培養液中に一定数の癌細胞と種々の抗癌剤を入れ溶存酸素の量を経時的に計測すると抗癌剤が効くものほど癌細胞の酸素消費量が減少する。酸素消費量を表すグラフの傾きから抗癌剤に対する癌細胞の薬剤感受性を調べ, その結果と従来法(MTT 法)とを比較した結果, 両者はよく一致することが判明した。従来法ではその判定に約 8~14 日かかるのに対し, 本法は数時間で結果が判定できる可能性が示唆された。本研究の基礎データを得るために各種癌組織より癌細胞株を樹立し使用している。その結果, 樹立株, ノードマウス移植癌組織, 手術による摘出癌組織についてそれぞれ溶存酸素測定装置を用いて癌剤感受性を調べたところ 3 者の間に差はなかった。さらに, 病理組織学的に同一の癌であっても抗癌剤感受性に個体差が大きいことも明らかになった。

II. マウス胎仔小腸の絨毛形成に及ぼすメトトレキサートの影響

絨毛形成期に細胞増殖阻害剤であるメトトレキサートを投与し, 絨毛形成に及ぼす影響について検索した。妊娠母獣にメトトレキサートを投与すると, 胎仔の発育は遅れ, 次第に皮下浮腫が目立つようになった。小腸の発育状況は, 絨毛形成開始前の妊娠 13 日目投与では, 絨毛はほとんど形成されず希に見られても低い幅広の隆起状構造物であった。形成開始時の 14 日目投与では, 一横断面の絨毛の数は少なく, 低い幅広の突起であった。絨毛形成が開始された 15 日目投与では, 正常に比べてやや低く幅広で数も少ないが, 顕著な影響は認められなかった。これらより, 絨毛形成の臨界期は 14 日目であり, これよ

り前に上皮・間葉細胞の細胞増殖が阻害されると、絨毛形成の誘導が起こらなかつたり、必要な上皮細胞の供給が行われない等の原因により、絨毛形成が阻害されると推察された。

III. 大腸壁内における血管網並びに神経ペプチド含有細胞・神経線維の三次元的分布

正常 C57BL 系雌マウスの盲腸、近位結腸、遠位結腸における血管網の分布と VIP, substance P, somatostatin 含有細胞・神経線維の分布の相互関係を共焦点レーザー顕微鏡を用いて三次元的に検索した。大腸の血管網は、粘膜下組織内で比較的太い血管が枝分かれして樹枝状に分布し、そこから生じた枝が垂直に粘膜内に入り、陰窩に沿って浅層に向かい、粘膜上皮下で陰窩の開口部を取り囲む網目状の毛細血管網を構成していた。また、三種の神経ペプチドは筋層に対する働きを有することに加えて、とりわけ VIP は粘膜上皮や陰窩の上皮細胞やこれらの直下を走行する血管網に対して、直接的に作用を及ぼしている可能性が示唆された。

IV. GH 単独欠損ラット (SDR) を用いての growth hormone (GH) の作用の解明

本年は SD (Sprague-Dawley ラット) と SDR (GH 単独欠損ラット) の違いがいつの時期から生じているのかについて検討した。その結果、f-20 (胎児 20 日齢) から d-5 (生後 5 日齢) までは、SDR の体重は SD の約 90% ($p < 0.05$) であるのに対して、d-10 では SD の体重は SD の約 75% ($p < 0.0001$) でしかなかった。骨格成長のメルクマールである尾長は d-5 まで有意な差は認められなかったが、d-10 では SDR の尾長は SD より約 10% 短くなっていた ($p < 0.001$)。また SDR の下垂体前葉・ACTH 細胞の面積は f-21 ですです SD より約 13% 小型 ($p < 0.01$) になっていたが、d-0 では両者に有意な差が認められず、d-10 では再度 SDR の ACTH 細胞の面積が SD より約 14% 小型になっていた ($p < 0.0001$)。TSH 細胞についてはいずれも有意な差は認められなかった。以上のことから、GH は胎児の時期にすでに作用しており、d-10 前後からその作用は大きくなっていること、また ACTH 細胞に対する影響もすでに胎児の時期から生じているが、d-0 で有意な差が認められなかったのはおそらく出生のストレスの影響であると考えられた。

V. 歯周組織由来内皮細胞の血管様構造形成に対する HGF, fibroblast products の影響

歯周組織より血管内皮細胞を分離し、低濃度 FCS で増殖する細胞系を樹立した (第 VIII 因子陽性、細胞の核型: 46, XY)。血管内皮細胞は E. coli 由来の LPS により増殖を抑制されるが、hepatocyte growth factor (HGF) 及び fibroblast products により増殖を促進され、さらに血管様管腔構造をもつ networks を 15 時間で形成した。HGF 及び fibroblast products の作用には相乗効果があり、形成された管腔様構造物はその外側をラミニンで取り巻かれていた。

以上の結果から、歯周疾患に罹患した歯周組織の治癒修復過程に HGF 及び fibroblast products が作用し、血管新生が促進され、組織の修復が促される可能性が示唆された。今後、内皮細胞の増殖および管腔形成を誘導した fibroblast products に含まれる生理活性物質の同定を行いたいと考えている。

VI. その他

下記のヒト由来細胞株を理化学研究所内細胞銀行に検査登録した。

① JHUEM-1 (RCB 1548): ヒト子宮 endometrioid adenocarcinoma G2 由来の細胞株。Karyotype は 91, 92 にモードがあり、CA-125, CEA producing.

② JHUEM-2 (RCB 1551): ヒト子宮 endometrioid adenocarcinoma b, G3 由来の樹立株。Karyotype は 47(1), 48(3), 49(42), 50(4), 49 にモードあり、49, xx+add(1)(p11), +2, +10。ヌードマウスに容易に移植可能で、CA125, Ca19-9 産生。

③ JHUEM-3 (RCB 1552): ヒト子宮 endometrioid adenocarcinoma, G1 由来株。CA125, CEA, Ca19-9 producing. 染色体数 79 にモードあり。

④ JHUEM-2N (RCB 1553): ヒト子宮 endometrioid adenocarcinoma 由来 JHUEM-2 細胞株をヌードマウスに移植した移植片からの樹立株。小型多角形の細胞で confluent 後は floating cell として増殖する。

⑤ JHUCS-1 (RCB 1547): ヒト子宮癌肉腫由来株。ヌードマウスに移植でき、原発同様の癌肉腫を形成する。染色体数 46 にモードあり。

⑥ JHOS-2 (RCB 1521): ヒト卵巣漿液性腺癌由来株。卵円形の細胞でミトコンドリアを豊富に持つが r-ER の発達はよくない。細胞質中に microfilamentous な構造あり。CA-125, CA15-3 producing, karyotype 73~83(3n), +14~25 mar.

⑦ JHOS-3 (RCB 1546): ヒト卵巣漿液性腺癌

由来株。CA-125 産生。球形～楕円形細胞よりなり、Ca 様沈殿物を形成する。

⑧ JHOC-5 (RCB1520)：ヒト再発性卵巣明細胞癌由来株。脂肪小滴を含有。karyotype は 74～85 <4n>, +8～15 mar. CA-125, CA72-4 producing.

⑨ JHUAS-2 (RCB 1545)：ヒト子宮 adenosquamous carcinoma 由来株。小型球形～多角形の B リンパ球が floating cluster を形成して増殖する。染色体数 49 にモードあり。

⑩ JHUAS-1 (RCB 1544)：ヒト子宮 adenosquamous carcinoma 由来株。karyotype 46 (84%) にモードあり、CEA, CA-125 produing. Ca 様沈殿物を形成する。

⑪ JHTK1-col (RCB 1543)：ヒト大腸癌 (well to moderately differentiated adenocarcinoma) 由来株。Floating cell cluster として増殖する B リンパ球。karyotype 46 (64%), 43 (12%), 44 (10%), 45 (14%), 41 (2%), 42 (2%), 46 モードあり。癌発育抑制の研究に重要な株と考えられる。

教室の研究テーマは次の 4 つである。

1) 癌薬剤感受性迅速測定システムの開発

平成 9 年度通産省 NEDO 提案公募「新世代薬剤感受性測定システム」(研究代表 町田勝彦教授)の分担研究として行われている。また文部省基盤研究 B 展開 (研究代表 石川 博)の研究テーマでもある。現在、種々の癌組織由来の癌細胞株、ヌードマウス移植癌、各種手術摘出癌に対する各種抗癌剤の感受性測定を新たに開発した溶存酸素測定装置を用いて行い、従来法(MTT 法)との比較を行っている。針生検で得られる癌組織を用い、最適な抗癌剤の選択とその至適濃度の決定を可能とするシステムの開発を目指し、抗癌剤の多剤薬害の解消をその目的としている。

「点検・評価」現在 300 チャンネルの溶存酸素測定装置の開発を目指しており、十分に医療現場で使用できるシステムを開発できると考えている。

2) 形態形成の 3 次元解析

共焦点レーザー顕微鏡の技術を駆使し、3 次元的に形態形成を解析する解剖学の新しい方向性を示す研究である。

「点検・評価」方法論については「Methods in Enzymology」から原稿依頼がくる程の評価を受けたものである。

3) GH 欠損ラットを用いての GH 作用の解明

当教室で GH 遺伝子に one point mutation のあることを明らかにした小ビトラットを用い、GH 作用を解明する研究である。

「点検・評価」GH の作用を解明するのに最適な動物で新たな GH 作用を発見する可能性が大きい。

4) 歯周組織における血管新生因子の作用

点検・評価：歯周壊死組織の中に新たに血管新生を起こし歯周病を治療しようとする全く新しい試みに通じる基礎研究で、研究の発展が注目されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kiguchi K (St. Marianna Univ), Ishiwata I¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Iguchi M¹⁾ (Ishiwata Obstetrics & Gyne Hosp), Suzuki R (St. Marianna Univ), et al. Establishment and characterization of melanoma cell line derived from malignant melanoma of human uterine cervix. Hum Cell 1998; 11(2): 93-100.
- 2) Arai J, Yamada K, Yasuda M, Yoshida M, Unten S, Akamatsu M (Daikin Industries), et al. Anticancer susceptibility test method using general-purpose dissolved oxygen meter. Hum Cell 1998; 11(3): 175-8.
- 3) Ishiwata I (Ishiwata Obstetrics & Gyne Hosp), Sudo T (Terumo Co Ltd), Ishikawa H. Study of tumor angiogenesis factors produced by cancer cells. Hum Cell 1998; 11(2): P30.
- 4) Yamada K, Endo H, Suzuki K, Yanagida S, Suzuki N, Kobayashi S, et al. Establishment and characterization of new cell lines derived from serous adenocarcinoma and clear cell adenocarcinoma of human ovary. Hum Cell 1998, 11(2): P 39.
- 5) Ishiwata I¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Iguchi M¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Okane N¹⁾ (Ishiwata Obstetrics & Gyne Hosp), Soma M (St. Marianna Univ), et al. Establishment and characterization of serum-free maintained cell line (HOTHCSF) derived from human thyroid anaplastic carcinoma—special reference to G-CSF and VEGF. Hum Cell 1998; 11(2): P 40.
- 6) Unten S, Akamatsu M (Daikin Industries), Ishikawa H, Yamada K, Yasuda M, Tanaka T. Anti-cancer drug susceptibility test of the cancer cells by oxygen electrode method. Hum Cell 1998, 11(2): P 49.
- 7) Iguchi M¹⁾, Ishiwata I¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Okane N¹⁾ (Ishiwata Obstetrics & Gyne Hosp), Soma M (St. Marianna Univ), et al. Biological differences between malignant melanoma cell lines (HOMM; melanotic type, and HTMM; amelanotic type). Hum Cell 1998, 11(2): P 54.

- 8) Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾ (Ishiwata Obst & Gyne Hosp), Tachibana T, et al. Effects of human uterine cervical epidermoid carcinoma cell line on the growth and development of mouse embryos. *Journal of Mammalian Ova Research* 1998; 15(2) : S41.
- 9) Tokieda Y¹⁾, Ishiwata I¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾, Tachibana T, et al. Effects of feeder cells (Human cancer cell lines) on the growth and development of mouse embryos. *J Mamm Ova Res* 1998; 15(2) : S42.

III. 学会発表

- 1) 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 相馬雅行(茨城県総合健診協会), 木口一成(聖マリ医大東横病院), 吉川裕之(東大), 石川 博. 子宮頸部癌扁平上皮癌細胞株とHPV, erbB 遺伝子増幅. 第57回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 2) 相馬雅行(茨城県総合健診協会), 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院), 吉川裕之(東大), 石川 博. 子宮頸部扁平上皮癌株 HHUS とガラス細胞癌株 HOKUG の正常及び HPV typing. 第57回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 3) 石川 博, 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院), 相馬雅行(茨城県総合健診協会), ほか. ヒト悪性黒色腫細胞株 HOMM (melanotic type) と THMM (amelanotic type) の樹立と性状. 第57回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 4) Ishikawa M¹⁾, Tachibana T, Horikawa R¹⁾, Katsumata N¹⁾ (National Children's Medical Research Center), Ishikawa H, et al. The effect of 22K- and 20K-hGH on spontaneous dwarf rat.. GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism 25th International Symposium Istanbul, April.
- 5) Ezure M¹⁾, Inada H¹⁾, Hashimoto H, Ishikawa H, Kamoi K (Nippon Dental University), et al. Effect of Amlodipine on Human Gingival Fibroblasts. 76th General Session of the IADR. Nice, June.
- 6) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 井口めぐみ¹⁾ (石渡産婦人科病院) ほか. In Vitro 静置培養におけるマウス胎仔の発育様式. 第43回日本不妊学会学術講演会. 鹿児島県, 11月.
- 7) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 井口めぐみ¹⁾ (石渡産婦人科病院) ほか. マウス胚の発育に及ぼす胎児成長因子の影響. 第43回日本不妊学会学術講演会. 鹿児島県, 11月.
- 8) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 井口めぐみ¹⁾ (石渡産婦人科病院) ほか. In Vitro におけるマウス胚の器官形成に及ぼす胎児成長因子の影響. 第43回日本不妊学会学術講演会. 鹿児島県, 11月.
- 9) Ishikawa M (National Children's Medical Research Center), Tachibana T, Suto M¹⁾, Ariga M¹⁾, Suzuki N¹⁾ (Tokyo Univ), et al. Human 20K GH: Bioactivity and serum concentration in children. The 11th Symposium on growth hormone and related factors. Nagoya, Feb.
- 10) Tezuka K¹⁾, Inada M¹⁾, Ezure M¹⁾, Ogawa T¹⁾, Sato S¹⁾, (Nippon Dental Univ), et al. Rapid Antibiotic screening Method for Actinobacillus actinomycetemcomitans using Oxygen Electrode System. 77th General session of the IADR. Vancouver, March.
- 11) Sato E¹⁾, Inada M¹⁾, Ezure M¹⁾, Tezuka K¹⁾, Sato S¹⁾ (Nippon Dental Univ), et al. Effects of HGF, Endotoxin on Endothelial cells of Periodontal ligament —Special Reference to Tube Formation—. 77th General session of the IADR. Vancouver, March.
- 12) 立花利公. (ワークショップ) グルタルアルデヒド固定に失敗しないために. 一固定温度と固定効果について. 第54回日本電子顕微鏡学会. 仙台, 5月.
- 13) 立花利公. (シンポジウム) 電顕で内分泌器官をみる! —免疫電顕法・包埋後染色法—. 日本電子顕微鏡学会・電顕技術フォーラム研究部会・平成10年度シンポジウム. 東京, 2月.
- 14) 立花利公, 石川 博. GH 単独欠損ラット (SDR) の下垂体前葉・ホルモン産生細胞の形態について. 第104回日本解剖学会. 東京, 3月.
- 15) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研). マウス胎仔小腸における絨毛の形成と毛細血管網の分布. 日本解剖学会第103回全国学術集会. 大阪, 3月.
- 16) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研). 二種の蛍光標識ゼラチンを用いた組織内血行動態の三次元的観察. 日本解剖学会第103回全国学術集会. 大阪, 4月.
- 17) 日ノ下文彦¹⁾, 小沢 潔¹⁾ (平塚共済病院), 橋本尚詞, 上野芳夫 (理科大), 丸茂文昭 (医科歯科). Nivalenol (NIV) 投与マウスと正常マウスにおける IgA 腎症様変化の長期的検討. 日本腎臓病学会総会. 東京, 5月.
- 18) Hinoshita F¹⁾, Hashimoto H, Ishikawa H, Ozawa K¹⁾ (Hiratsuka kyosai Hosp), Ueno Y (Science Univ Tokyo), et al. All-trans retinoic acid (ATRA) induces IgA nephropathy-like changes in mice. International IgAN Symposium. Leeuwenhorst (Netherlands), May.
- 19) 深田雅之, 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研), 杉坂宏明, ほか. マウス大腸における脳腸ペプチド含有

線維・細胞と血管との関係, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), substance P, somatostatin 分布の三次元解析. 第 115 回成医学会総会. 東京, 10 月.

- 20) 深田雅之, 杉坂宏明, 井上冬彦, 田中照二, 日下部守昭 ほか, マウス大腸における脳腸ペプチド含有線維・細胞と血管との関係, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), substance P, somatostatin 分布の三次元解析. 日本解剖学会第 86 回関東地方会. 東京, 10 月.

V. その他

- 1) 橋本尚詞. 小腸絨毛形成における毛細血管網の変化とその役割—蛍光標識ゼラチン法を用いた三次元的解析—. 課題番号 09670032. 平成 9 年度～平成 10 年度科学研究費助成金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書.
- 2) 橋本尚詞. カール・ツァイス社より招待され, 10 月 4 日～9 日ドイツ国イェナ市の本社を訪問し, 共焦点レーザー顕微鏡の応用に関して講演を行った.
- 3) 橋本尚詞. カール・ツァイス社の共焦点レーザー顕微鏡 LSM-510 の全世界向けカタログ (ドイツ語版, 英語版, 日本語版) の表紙に写真を提供した.
- 4) 橋本尚詞. 月刊「細胞」3 月号の表紙写真を提供した.

生理学講座第 1

教授: 馬詰 良樹 (筋生理学・体力医学)
講師: 竹森 重 (骨格筋生理学)
講師: 渡辺 賢 (平滑筋生理学)

研究概要

I. 体比熱簡易測定法の開発

冷たい水を飲むと直腸温は低下し温かい水では上昇し 20 分以内に一定となる。この値が体全体の温度の変動を示すと仮定する。この間体温調節の負帰還がないとすると, 温度 q 質量 m の水を飲んで一定の直腸温 $T_{\text{平衡}}$ に達したときには

$$cM(T_0 - T_{\text{平衡}}) = gm(q - T_{\text{平衡}}) \quad \dots\dots(1)$$

とかける。ここで c は体の比熱, M は飲水前の体重, T_0 は飲水前の直腸温, g は水の比熱である。 $X = M(T_0 - T_{\text{平衡}})$, $Y = gm(q - T_{\text{平衡}})$ とすると (1) 式は $Y = -cX$ となる。種々の q での XY プロットの勾配 c をもとめた。上記飲水に伴う負帰還の程度, 勾配 c が体比熱の指標となり得るか, あるいは体温調節能力の指標となり得るか, を検討した。

II. カプサイシンの筋小胞体 Ca^{2+} チャネルの作用

スキンドファイバーの収縮を示標としてカプサイシンの筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離作用の有無を検討した。0.1 mM までのカプサイシンは Ca^{2+} 遊離作用を示さないことがわかった。

III. 骨格筋細胞の静止長の決定因子は何か

骨格筋の形質膜を剥離した標本でも静止筋節長は生筋と同じく $2\mu\text{m}$ である。この長さは 2 つのフィラメント間の力と平行弾性系の力とのバランスの上に決定されているはずである。フィラメントの重なり合いの長さは光回折で, 距離は X 線回折赤道反射から求められる。しかし平行弾性系の長さは現在測定できない。実は 26 年前に馬詰は筋線維の楕円形の核の長軸長が筋節長に比例して変化することを発見し, 核は平行弾性系に結合しているとした。これを利用して, 平行弾性系の筋静止長決定への力学的寄与を定量的に求めることを試みている。倒立蛍光顕微鏡下にアクリジンオレンジで染色した核の長軸長が筋節長とともに変化することを確認した。

IV. 特定タンパクを除去したスキンドファイバーの X 線回折

骨格筋の収縮を制御するタンパクであるトロポニン₃は3つのサブユニットからなる。その一つであるトロポニン_Tでカエル骨格筋から単離調製したスキンドファイバーを処理 (T 処理) し、残る二つのトロポニンサブユニット C と I を選択的に溶出させた。溶出によってトロポニン由来の反射は減弱し、同反射は精製したトロポニン C、I をファイバーに再び組み込むことによって再現性よく回復した。多くの反射が錯綜する骨格筋の X 線回折像の中から、トロポニンの寄与分を明らかにする道が開かれた。(本研究は SPring-8 の八木直人博士、九州大学医学部の森本幸生博士との共同研究である。)

V. 骨格筋スキンドファイバー内水プロトン緩和時間測定

均質な生体組織においては思いのほか速く横緩和する水プロトン群があるらしい。しかし現状の NMR 分光器は、パルスをマイクロ秒、パルス間隔を 100 マイクロ秒オーダーでしか制御できないために、水プロトンの横緩和経過のこの早い部分を正しく検出できず、完全な横緩和測定ができていなかった。この制約は、装置が横緩和経過測定のための CPMG パルスをソフトウェア制御で発生しているため、外部バスとのやり取りに多くの時間を要することによるものである。

そこで基本クロック (40 MHz すなわち 25 ns/sec) を 2 分周したクロックでそのまま CPMG パルスをハードウェアのみで発生する回路を 74F シリーズ IC を使ってブレッドボード上に組んだ。現在、動作確認と不都合の修正を行っており、完成すれば 50 ns のオーダーでパルスとその間隔を設定できるようになる。

これによって速い横緩和成分を検出できるようになるばかりでなく、全測定を短時間で終わらせるようになるので、横緩和経過測定の時間分解能が向上する。

VI. 筋収縮の際の筋フィラメント及びそれを取り巻く水の構造変化

筋は、生理的な Ca^{2+} による収縮以外にも、イオン強度を下げることで収縮するが、この時のイオン強度感受性は動物種により異なる。そこで温血動物と冷血動物のスキンドファイバーを用いて、低イオン強度での活性化と、その時のフィラメント格子間隔および ^1H 緩和時間を測定し、三者の相関を調べ

た。収縮反応により力が発生するとクロスブリッジ間の複雑な協同的活性化サイクルがまわり、筋フィラメント格子が乱れ、解析が困難になる。これを避けるために、BDM により力発生を抑え、Pi アナログ放出速度により活性化を見積った。

いずれの動物でも、イオン強度を下げるにつれて活性化の度合いは強まったが、フィラメント格子間隔はイオン強度 60 mM までは減少した後、それ以下では増大し、活性化と相関しなかった。 ^1H 緩和時間は、活性化と同様にイオン強度減少につれて遅くなった。これより、低イオン強度により活性化された筋では、活性化に伴い、フィラメント格子間隔変化とは独立にフィラメント格子内の結合水が減少することが示された。活性化の際のフィラメントの局所的な構造変化との関連が示唆される。

VII. 筋原線維の熱測定

筋肉は、ATP 分解の化学エネルギーを熱と仕事のエネルギーに転換する。収縮時にはこのエネルギー入出力は釣り合っている。しかし、速い短縮時には、一過性にこのバランスが崩れていることが示唆されている。これらの考察の元になる熱測定は、細胞の集合体である全筋標本の測定結果が用いられているため、結果が収縮系タンパク質本来の性質かどうかを、確定することができていない。

筋原線維は細胞に付随する反応による熱産生がなく、収縮系の立体構造を保ちながら速やかな溶質の拡散を期待できるから、もし筋原線維を試料とした熱測定ができれば速い短縮時のエネルギーバランスの崩れが収縮系タンパク質本来の性質かどうかをより細かく議論できる。そこでここ数年、短縮中の筋原線維が産生する熱量測定のため従来のストップフロー装置の改良を試み、測定が可能となった。

全筋標本で観察された速い短縮中の過剰な熱産生が筋原線維標本でも観察されたが、この結果が収縮系本来の性質か、あるいはサルコメア構造の変化に伴う現象かが結論できない。そこで、現在、サルコメア構造の受動的短縮による熱の出入りを測定する事を試みている。

VIII. 高濃度 Mg^{2+} が引き起こす平滑筋スキンド標本収縮のメカニズム

細胞内 Mg^{2+} 濃度の生理的範囲以上の上昇は、平滑筋スキンド標本をミオシン軽鎖リン酸化非依存性に収縮させることが知られている。この高濃度 Mg^{2+} によるスキンド平滑筋収縮のメカニズムを探るために、細胞内環境がこの収縮にどのように影響

するか検討を行なった。細胞内クレアチン磷酸濃度の上昇はこの収縮を抑制したが、クレアチンキナーゼ阻害により、このクレアチン磷酸の Mg^{2+} 抑制効果は消失した。以上の結果は、この収縮に $MgADP$ 濃度の上昇が少なくとも部分的に関わりをもつことを示唆する。

「点検・評価」

竹森：SPring-8の新しいビームラインにあわせたスキンドファイバー実験セットアップとNMR装置の改良が一段落した段階にある。これらを利用した成果がまたれる。

渡辺：平滑筋スキンド標本の ^{31}P NMR実験は、実験条件設定の見直しを行なったために、当初の研究計画からかなり進行が遅れている。この遅れを取り戻すために、更に努力する必要がある。

山口：今後は、水構造変化と対応するフィラメント構造の変化をとらえたいと考えている。教室のX線源の他、大型放射光施設SPring-8でのシンクロトロン放射光を用いることで、より局所の変化を検出できるだろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yagi N (JASRI SPring-8), Horiuti K (Oita Med Univ), Takemori S. A pre-active attached state of myosin heads in rat skeletal muscles. *J Musc Res Cell Motil* 1998; 19: 75-86.
- 2) Konishi M, Watanabe M. Steady state relation between cytoplasmic free Ca^{2+} concentration and force in intact frog skeletal muscle fibers. *J Gen Physiol* 1998; 111: 505-19.
- 3) Yamaguchi M. Slow tension transients and oscillations of Ca^{2+} -free contractions: dynamics of the activating effect exerted by cross-bridges. *Jikeikai Med J* 1998; 45: 115-25.
- 4) Yamaguchi M. Modulating factors of calcium-free contraction at low $[MgATP]$: a physiological study on the steady states of skinned fibres of frog skeletal muscle. *J Musc Res Cell Motil* 1998; 19: 949-60.

III. 学会発表

- 1) Takemori S, Yamaguchi M, Umazume Y. Water in skinned fibers of frog skeletal muscle. 75th Annual Meeting of the Japan Physiological Society. Kanazawa, Mar.
- 2) Horiuti K (Oita Med Univ), Takemori S, Yagi

N (JASRI SPring-8). The single turnover reaction of the cross-bridges in muscle fibers initiated by flash photolysis of caged ATP and examined by time-resolved X-ray diffraction. 75th Annual Meeting of the Japan Physiological Society. Kanazawa, Mar.

- 3) Watanabe M. ^{31}P NMR studies on the skinned preparations of taenia caeci from guinea pig. 75th Annual Meeting of the Japan Physiological Society. Kanazawa, Mar.
- 4) Watanabe M. A ^{31}P NMR study on the skinned preparations of taenia caeci from guinea pig. 43rd Annual Meeting of the Biophysical Society. Baltimore, Feb.
- 5) 馬詰良樹, 木村真規, 清水桃子, 鈴木政登, 芳賀佐和子, 渡邊由陽(成城大). 飲水に伴う直腸温変化の意義. 第53回日本体力医学会大会. 横浜, 10月.

生理学講座第2

教授：栗原 敏	心筋・骨格筋の興奮収縮連関，体力医学
助教授：小西 真人	筋の興奮収縮連関，細胞内 Mg^{2+} の調節機構
講師：田中 悦子	心筋の興奮収縮連関，循環器の自律神経制御

研究概要

I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

1) 温血動物心室筋の Ca^{2+} トランジェントと収縮の関係に関する研究

Ca^{2+} トランジェント (Ca^{2+} transient) の下降相は活動クロスブリッジの形成によるトロポニンCの Ca^{2+} 親和性変化の影響を受ける。今年度は、活動クロスブリッジによるトロポニンCの Ca^{2+} 親和性変化に関与している因子について、さらに検討した。フェレット右室乳頭筋表層細胞内に発光蛋白エクオリンを注入して収縮（単収縮および強縮）を発生させ、収縮中に筋長を急速に変化させた時の張力変化と細胞内 Ca^{2+} 濃度変化（トロポニンCの Ca^{2+} 親和性変化による）を測定した。細胞外 Ca^{2+} 濃度を2, 4, 8 mM と増加させると、同じ張力変化により生じるトロポニンCの Ca^{2+} 親和性変化が減弱した。筋長変化直前の細胞内 Ca^{2+} 濃度が高いとより多くのクロスブリッジが形成されトロポニンCの Ca^{2+} 親和性が上昇しているため、張力変化に対応したトロポニンCの Ca^{2+} 親和性変化が減弱するものと考えられる。

2) 単一心筋細胞を用いた Ca^{2+} 感受性評価に関する研究

酵素処理により単離したラット心室筋細胞内に、 Ca^{2+} 指示薬 fura-2 を導入し強縮を誘起し、細胞内 Ca^{2+} 濃度—収縮関係 (Ca-L trajectory) を得た。この関係から、単一細胞における収縮蛋白系の Ca^{2+} 応答性の評価が可能である。イソプロテノール (Iso) や非選択的 PDE 阻害薬 IBMX を作用させると、Ca-L trajectory は右方移動し Ca^{2+} 応答性は低下した。一方、選択的 PDE-type III 阻害薬 EMD57439 は影響がなかった。細胞内 cAMP 濃度を EIA 法で定量したところ、Iso や IBMX では有意に増加していたが、EMD57439 では増加しなかった。細胞内 cAMP 濃度と Ca^{2+} 応答性の低下の相関性が示された。

3) 筋小胞体からの Ca^{2+} 放出に関する研究

フェレット右室乳頭筋から直径約 200 μ m の肉柱を切り出しサポニン (1 μ g/ml) を含む弛緩液中で 30 分間処理しスキンド標本を作製し、ガラス毛細管内に固定した。蛍光 Ca^{2+} 指示薬 fluo-3 を用いて、筋小胞体 (SR) からガラス毛細管中に放出された Ca^{2+} 濃度を測定した。

pCa6.5, 4 mM Mg-ATP を含む 24°C の溶液中で 2 分間 SR に Ca^{2+} を取り込ませた後、fluo-3 を含む 50 mM カフェイン溶液を作用させ SR 内の全 Ca^{2+} を放出させ定量した。同様に SR に Ca^{2+} を取り込ませた後、pCa2.0, 1 mM EGTA を含む 3°C の溶液で急速冷却 (rapid cooling, RC) を行い、その後、SR 内残余 Ca^{2+} を測定した。SR 内の Ca^{2+} に対する RC により放出された Ca^{2+} の割合は、12-69% にわたり再現性がなかった。

RC に用いる溶液中に ATP, ADP, AMP を溶解し RC を行なった。アデニン化合物は濃度依存性に、RC による Ca^{2+} 放出を促進し、有効順位は ATP > ADP > AMP であった。生理的な濃度である 4 mM Mg-ATP 存在下では SR 内の 69.4% の Ca^{2+} が放出され、生筋で調べた我々の結果とほぼ一致した。

4) 心筋の発生張力調節機構に関する研究

(1) 筋長依存性効果に対するトロポニン I の燐酸化の効果

ラット心室筋を TritonX-100 で処理したスキンド標本を用いて、protein kinase A による troponin I (TnI) のリン酸化が、筋長効果に及ぼす作用と、その分子機構を考察した。ラットの心室筋から抽出・精製した TnI をリン酸化、あるいは脱リン酸化処理し、troponin T 処理法により標本内在性の TnI と置換した。リン酸化 TnI、または脱リン酸化 TnI を再構成した標本で筋長効果を測定したところ、リン酸化 TnI を再構成した標本で有意に筋長効果が減弱した。

低 MgATP 誘発張力 (硬直張力) も筋長依存性に変化し、その変化の程度は TnI をリン酸化すると有意に減弱した。また、CDTA 処理により troponin C (TnC) を選択的に除去した標本でも低 MgATP 誘発張力に対する筋長効果は有意に減弱した。これらの結果は、細いフィラメント活性化調節における TnC-TnI 相互作用が筋長効果に影響していることを示唆している (九州大学医学部臨床薬理、大槻教授、森本幸生助教授との共同研究)。

(2) 心筋の発生張力に対する静止張力の影響

ラット右心室肉柱の TritonX-100 処理スキンド標本を用い、張力発生に対する静止張力の効果を検

討した。標本を低濃度のトリプシンで処理し、コネクチンを選択的に除去すると静止張力が低下した。その際、 Ca^{2+} 活性化張力は、筋長が短く静止張力レベルが低いところでは変化しなかったが、筋長が長く静止張力レベルが高いところで著明に低下した。さらに、pCa-張力関係は筋長に依らずトリプシン処理の影響を受けなかった。従って、コネクチンの伸展によってもたらされる静止張力は、(1) クロスブリッジの数を増大させるか、クロスブリッジ1個当たりの張力を増大させることによって心筋の長さ-張力関係を調節していること、(2) 筋フィラメントの Ca^{2+} 感受性には影響を与えていないことが示唆された。

II. 細胞内 Mg^{2+} 濃度調節機構に関する研究

細胞内 Mg^{2+} 濃度調節機構の性質を血管平滑筋で調べた。細胞内 Mg^{2+} 濃度は、 Na^+ - Ca^{2+} 交換輸送系を介して、一部の Mg^{2+} が細胞内から細胞外へと汲出されるだけでなく、細胞膜自身に Mg^{2+} を排出するメカニズムが存在している可能性があることが示唆された。

III. 運動生理学的研究

1) 短期間トレーニングによる心・血管系の経時的変化

軽度の運動習慣しかもたない健康な男性2名に、トレッドミル装置を用いて最大運動の60%に相当する強度の運動を毎日1時間、14日間負荷した。トレーニング7、14日目にはトレーニング前に比べ、心臓副交感神経機能は亢進し交感神経機能は抑制され、夜間心拍数は減少した。血圧の変化には一定の傾向は認められなかった。心エコー図所見では、トレーニング7日目より徐々に左室内腔は拡大し、左室駆出率および1回心拍出量は増加した。

2) 立位安定性に関する発育と発達の研究

4歳の男女児653名と5歳の男女児691名を対象に、立位の重心動揺と接地足底面ならびに運動能力を測定し、各々の関係について検討を加えた。その結果、土踏まず面積と重心動揺面積ならびに総軌跡長の間で逆相関が認められた。運動能力の高いグループは、低いグループに比べて立位の安定性が優れていた。運動能力の優れている子供達は、土踏まず面積が大きく静的バランス保持能力が高いことが認められ、体力や運動発達と立位の安定性との間に関連性があることが示唆された。

「点検・評価」

本年度行われた研究は細胞から個体にわたる循環器系の研究と、運動能力の発育発達の研究とすることができる。心臓に関する研究は、筋長による収縮力の調節機序と、急冷による筋小胞体からの Ca^{2+} 放出機序である。これらの研究は細胞生理学レベルでは成果を上げることができた。今後は、分子機構をさらに明らかにする努力が必要と考えられる。また、 Mg^{2+} 輸送機構の詳しいメカニズムが分子レベルで明らかになりつつある。体力医学の研究では、循環器系と自律神経系に関する研究が行われたが、これは3年生の基礎配属で行われた研究成果である。学生の参加による研究がこのように発展したことは評価できる。立位の安定性に関する研究はさらに生理学的メカニズムに迫る必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Komukai K, Ishikawa T, Kurihara S. Effects of acidosis on Ca^{2+} sensitivity of contractile elements in intact ferret papillary muscles. *Am J Physiol* 1998; 274: H145-54.
- 2) Hongo K, Kusakari Y, Konishi M, Kurihara S, Mochizukis. Estimation of myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in isolated rat ventricular myocytes. *Pflugers Arch* 1998; 436: 639-45.
- 3) Saeki Y (鶴見大), Kurihara S, Komukai K, Ishikawa T, Takigiku K. Dynamic relations among length, tension, and Ca^{2+} in activated ferret papillary muscles. *Am J Physiol* 1998; 275: H1957-62.
- 4) Konishi M, Watanabe M. Steady state relation between cytoplasmic free Ca^{2+} concentration and force in intact frog skeletal muscle fibers. *J Gen Physiol* 1998; 111: 505-19.

II. 総説

- 1) Konishi M. Cytoplasmic free concentrations of Ca^{2+} and Mg^{2+} in skeletal muscle fibers at rest and during contraction. *Jpn J Physiol* 1998; 48: 421-38.
- 2) 梶原秀俊, 栗原 敏. カルシウム感受性. 呼吸と循環 1998; 46(3): 267-75.
- 3) 栗原 敏. 細胞内 Ca^{2+} 濃度変化による心筋の収縮制御と PDE 阻害薬の作用機序. *LiSA* 1998; 5: 54-64
- 4) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋の短縮と Ca^{2+} transient. 心筋の構造と代謝—1997-1998; 20: 165-9.

III. 学会発表

- 1) Hongo K, Kusakari Y, Konishi M, Kurihara S, Mochizuki S. Use of tetanus to estimate myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in rat ventricular myocytes. XVI World Congress of the International Society for Heart Research. Rhodes, May. [J Mol Cell Cardiol 1998; 30(9): A129.]
- 2) 大内 仁, 石川哲也, 栗原 敏. フェレット心室筋の Ca^{2+} トランジェントと収縮に対する Ca^{2+} 感受性増強薬 EMD57033 の効果. 第 115 回成医学会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 1998; 113(6): 497.]
- 3) Kajiwarara H, Fukuda N, Kurihara S. Effects of phosphorylation by protein kinase A on length-dependent changes of Ca^{2+} responsiveness in skinned rat myocardium. International Conference on Cardiac Hypertrophy. Tokyo, Oct. [J Mol Cell Cardiol 1998; 30(9): A288.]
- 4) Ishikawa T, Kajiwarara H, Kurihara S. Responsiveness of contractile elements to muscle length changes in hyperthyroid ferret myocardium. International Conference on Cardiac Hypertrophy. Tokyo, Oct. [J Mol Cell Cardiol 1998; 30(9): A290.]
- 5) 梶原秀俊, 福田紀男, 栗原 敏. 心筋発生張力の Ca^{2+} 応答性における筋長依存性変化の分子機構. 第 21 回心筋代謝研究会. 東京, 10 月.
- 6) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋の弛緩時間の張力依存性変化. 第 21 回心筋代謝研究会. 東京, 10 月.
- 7) Ishikawa T, Kurihara S. Shortening-dependent changes in decay time of Ca^{2+} transients in ferret ventricular muscles. 第 15 回国際心臓研究学会. 東京, 12 月. [J Mol Cell Cardiol 1998; 30(9): A307.]
- 8) 田中悦子, 栗原 敏. トレッドミル装置を用いた短期間トレーニングによってもたらされる心・血管系の経時的変化. 第 9 回日本病態生理学会大会. 岡山, 1 月.
- 9) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 小西真人, 栗原 敏. 強心薬による生筋単一細胞レベルでの収縮蛋白系への効果. 第 9 回日本病態生理学会大会. 岡山, 1 月.
- 10) 栗原 敏. (シンポジウム)心臓におけるスターリング機構の細胞内機序. 第 25 回日本医学会総会記念日本体力医学会シンポジウム. 東京, 3 月.
- 11) 田中悦子, 臼井永男, 栗原 敏. (シンポジウム)皮膚の温度刺激による自律神経系及び心・血管系の応答. 第 25 回日本医学会総会記念日本体力医学会シンポジウム. 東京, 3 月.
- 12) 田中悦子, 栗原 敏. 急速冷却による心筋小胞体 Ca 放出チャネルの開閉. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎,

3 月.

- 13) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 小西真人, 栗原 敏. α 受容体刺激によるラット単一心室筋細胞の Ca -収縮関係の変化. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月.
- 14) 田代倫子, 小西真人, 岩本隆宏¹⁾, 重川宗一¹⁾, 栗原敏(¹国立循環器病センター研). 細胞内 Mg^{2+} 濃度調節における Na^+-Ca^{2+} exchanger の役割. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月.
- 15) 小西真人. (シンポジウム)心筋細胞の収縮経過中における筋節内 Ca^{2+} の動き. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月.
- 16) 梶原秀俊, 森本幸生¹⁾, 福田紀男, 大槻啓男¹⁾, 栗原敏 (¹九大). 心筋発生張力の筋長依存性変化における troponin I リン酸化の効果. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月.
- 17) 福田紀男, 梶原秀俊, 石渡信一(早大), 栗原 敏. ラット心筋の pCa-張力関係のサルコメア長依存性に対する $MgADP$ の作用. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月.
- 18) 石川哲也, 栗原 敏. フェレット心室筋の Ca^{2+} トランジェントと張力に対する Ca^{2+} 感受性増強薬 EMD57033 の効果. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月.

IV. 著 書

- 1) Konishi M, Kurihara S. The use of Ca^{2+} indicators. In: Sugi H, editor. Current Methods in Muscle Physiology: Advantages, Problems and Limitations. New York: Oxford University Press, 1998. p. 305-28.

V. その他

- 1) 栗原 敏. 心筋の構造および心筋細胞内 Ca^{2+} 濃度変化と心筋収縮制御. 永井良三編. よくわかる PDE3 阻害薬の基礎と臨床. 東京: Excerpta Medica, 1998. p. 28-38.
- 2) 石川哲也, 望月正武. カルシウムチャネルと心筋細胞障害. 循環器科 1998; 44: 48-53.
- 3) 田中悦子, 栗原 敏. Rapid cooling による心機能の解析. 永野 充, 今井昭一編. 続心臓代謝実験法. 東京: 六法出版社, 1998. p. 358-65.

生化学講座第1

教授; 大川 清	がんの生化学, 病態生化学
講師; 朝倉 正	がんの生化学, 病態生化学
講師; 高田 耕司	分子細胞生物学, 病態生化学
講師; 横山 志郎	がんの生化学, 病態生化学
講師; 小林 孝彰	生物学

研究概要

I. がんの生化学

1. 多剤耐性 (MDR) がん細胞に対する剤型変換薬剤の作用機序

1) グルタチオンを共有結合したアドリアマイシン (GSH-DXR) は処理細胞内グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 活性を阻害する

GSH-DXR は, GST 活性を濃度依存性に阻害し, 活性の 50% 阻害は $1.2 \mu\text{M}$ であった。阻害の形式は高濃度基質存在下では競合的, 低濃度基質存在下では非競合的形態をとる混合阻害であり, 処理細胞に caspase-3 活性の上昇と DNA の断片化を誘発した。

2) GSH-DXR は GST の基質類似物質としてその活性を阻害する

GSH (γ -L-Glu-L-Cys-Gly; LL) ならびにその光学異性体 (γ -D-Glu-L-Cys-Gly; DL, γ -L-Glu-D-Cys-Gly; LD, γ -D-Glu-D-Cys-Gly; DD) は GST の基質になる程度が異なると報告されている。そこでこれらの各種 GSH を DXR のパートナーとして複合体を作製し, 殺細胞効果をみると, 殺細胞効果の強さの順 ($\text{DL} \geq \text{LL} > \text{LD}$) は caspase-3 活性の上昇, DNA 断片化の程度でも同じであった。これは各種 GSH 分子種の GST 基質になりやすい順 ($\text{LL} > \text{DL} > \text{LD} > \text{DD}$) にほぼ一致し, 本複合体の効果発現は GST と複合体そして基質との未知の相互関連の結果 GST の活性に変動があるものと考え実験をさらにすすめている。

3) GSH-DXR 処理は GST 発現に影響する

GSH-DXR が GST の機能障害に強く関与することは明らかとなったが, 分子の発現に及ぼす影響は不明である。そこで $0.1 \mu\text{M}$ GSH-DXR 処理が及ぼす GST-P のメッセージ発現への効果を経時的に northern 解析で検索し, あわせてアポトーシスの程度もみた。その結果 GSH-DXR 処理で GST-P mRNA の発現減少, ついで caspase-3 活性の上

昇, そして DNA の断片化が確認出来た。これらの結果から GSH-DXR が細胞内 GST-P の発現を強く抑え, その結果 GST 活性は低下, そして細胞死という過程も推定され, GSH-DXR の発揮する細胞障害系に GST の深い関与が裏づけられた。

2. 腎尿細管細胞の薬剤抵抗性に関する研究

シスプラチン (CDDP) の腎毒性は用量制限因子である。腎臓は他臓器に比較して GST 活性が高く尿細管由来株細胞 (Hak) も極めて GST 活性が高値 (通常株化細胞の 2~4 倍) を示し, 抗癌剤を含む多くの薬剤に抵抗性を示し, その本体が GST π の高活性であることを明らかにした。これは尿細管由来の腎細胞癌の抗癌剤抵抗性を考える上での基礎データになるとともにこの様に強い抵抗性と細胞障害の矛盾をさらに追及する予定である。

3. CDDP 耐性遺伝子の解析

CDDP 耐性がん細胞から単離された新規耐性関連遺伝子は yeast, *E. coli* で発現され, 発現蛋白の精製が行われ, 生物学的活性を検討中である。

4. がん細胞の特性

1) MDR 細胞に発現する Pgp の分解機構は極めて特徴的なメカニズムでエンドサイトーシスされ最終的にライソゾームの分解をうける。この機構をモジュレートすることで耐性発現を機能的に制御できることが明らかになり報告準備中である。本機構は現時点では細胞膜に発現している ABC トランスポーター (例えば CFTR) に共通のメカニズムらしく, 本研究は細胞の重要な機能である蛋白質の分泌, 取り込みにもかわり, 今後, 重点的に研究を進める予定である。

2) 各種条件下がん細胞における蓄積ユビキチン化蛋白質の研究

熱ショック処理, あるいは *in vitro* 馴化ストレスにおけるいくつかのユビキチン化蛋白質の分離精製と同定を行い興味ある結果を得た。熱ストレス下ではユビキチン結合酵素である UbcH7, UbcH-ben のチオエステル結合体をユビキチンアフィニティカラムとゲルろ過, 逆相カラムから単離, 同定, 現在生物学的活性を検討中である。また, 白血病細胞の *in vitro* 馴化に伴い顕著に変動する蛋白質の単離同定をした。本蛋白質の *in vitro* 馴化あるいは不死化との関連を検索中である。これらの結果をふまえ細胞内のユビキチン-蛋白質複合体は (1) 分解基質 “マルチユビキチン化蛋白質”, (2) 機能修飾 “モノユビキチン (またはユビキチン短鎖) 化蛋白質”, (3) ユビキチン化反応中間体 “ユビキチン-酵素チオエステル結合体の 3 群に大別される。多岐細胞現象に

関わるこれらの系統的短離法の確立は重要であり、これらが担う生物学的意義の解明は今後の課題である。

II. その他

1. アルコール性肝障害と病態解析

内科1との共同研究により行われた本研究から carbohydrate deficient transferrin (CDT) の構造を報告し、さらに CDT の産生基盤の生物学的背景を追及中である。一方アルコール性肝障害患者血清中の多鎖ユビキチン値は健常人より有意に高値を示すが、いわゆる従来の肝疾患マーカーとは相関せず、新たなマーカーとしての意義も考えられさらにその性状の把握を行っている。

2. 培養脊髄運動神経の生存と後根神経

ニワトリ胚の脊髄一下肢培養系を用いて、運動神経の生存と痛覚物質サブスタンス P (SP) との関係調べた。SP 投与およびカプサイシン (CS, 後根神経節からの SP 放出剤) 投与は生存率を低下させたが、L-703606 (SP アンタゴニスト) 投与および後根神経節 (DRG, SP の供給源) 切除は生存率低下を回復させた。従って、CS 投与の主要な意義は SP の放出であり、DRG 切除の主要な意義は SP の除去と考えられた。

「点検・評価」

本年度は研究では多剤耐性をクリアーするための臨床利用可能な薬剤の性質を確立するためその薬剤効果の本体を用いた作用機序の検討が重点的に行なわれ、臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。また、臨床で使用頻度の高い CDDP の新しい耐性原因遺伝子の存在が確かとなり報告準備をしている。一方、ユビキチン化蛋白の解析も効率良いアミノ酸シークエンサーの導入のため極めて進み、ユビキチンと結合した状態での E₂ 酵素の存在が確認、単離され、すでに抗体も作製された。今後の生物活性など医学への応用、細胞生物学的発展が注目される。また、Pgp の分解に新しい mechanism が提唱される可能性があり、現在その data を確立している。本年度は実験が飛躍的に進んだが論文にするには次年度にまたがる実験の必要性があり、したがって論文は少なかった。

教育は、1年生、2年生そして3年生の一部にかかわっている。多くの時間をこれに傾注したが、当初地理的制約から学生との contact がやや欠けたきらいは否めず、早期に1年生に対しての教育態勢の改善と充実の必要性を痛感している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Joh K, Takada K, Ohkawa K, Kanetsuna Y, Aizawa S. Isolation and characterization of tubular basement membrane antigen common to human and rats. *Int J Mol Med* 1998; 1: 223-6.
- 2) Ohtani-Kaneko R¹⁾, Takada K, Iigo M¹⁾, Hara M¹⁾ (¹St. Marianna Univ.), Yokosawa H (Hokkaido Univ.), Kawashima S (Rinsho-ken), et al. Proteasome inhibitors which induce neurite outgrowth from PC12h cells cause different subcellular accumulations of multi-ubiquitin chains. *Neurochem Res* 1998; 23: 1435-43.
- 3) Takagi M, Yamauchi M, Toda G, Takada K, Hirakawa T, Ohkawa K. Serum ubiquitin levels in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 76S-80S.
- 4) 高木 優, 山内真義, 川島 治, 坂本和彦, 武田邦彦, 井上貴博 ほか. アルコール性肝障害における血清ユビキチンの動態について. *アルコールと医生物* 1998; 18: 47-51.
- 5) 大川 清. AFP, 応用研究の展開. 腫瘍マーカー研究会誌 1998; 13: 25-7.

II. 総説

- 1) 朝倉 正, 大川 清. アポトーシスの分子機構. 産婦の実際 1998; 47: 1121-30.

III. 学会発表

- 1) 井上貴博, 大川 清. シンポジウム. アルコール障害に出現する糖蛋白質鎖の微小変異の解析. 第48回日本電気泳動学会春季大会. 東京, 6月.
- 2) 高田耕司, 平河多恵, 高木 優, 大川 清, 横沢英良 (北大). 抗結合型ユビキチン抗体を用いたユビキチン化蛋白質精製法の検討. 文部省科学研究費特定領域研究「細胞内蛋白分解」第3回ワークショップ. 神戸, 7月.
- 3) Yamashita J, Ohkawa K, Yoshizawa Y, Miyajima M. Coat color of genetically obese yellow Ay mice partly changed to black after removal of submandibular glands. 8th International Congress on Obesity. Paris, Aug.
- 4) 高田耕司, 石橋由朗, 大川 清. K562細胞の分化に伴うマルチユビキチン化蛋白質の生成の変化. 第57回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 5) 朝倉 正, 澤井宗博, 橋爪由紀夫, 大川 清. グルタチオン結合ドキシソルビシンの GST-P 発現抑制による抗腫瘍効果増強. 第57回日本癌学会総会. 横浜, 9

月。

- 6) 大谷一金子律子¹⁾, 横須賀誠¹⁾, 飯郷雅之¹⁾, 原 正幸¹⁾, 山下佳代子¹⁾, 高田耕司 ほか^(¹⁾聖マリ医大). プロテアソーム阻害剤による神経突起伸長のメカニズム. 第21回日本神経科学大会. 東京, 9月.
- 7) 高田耕司, 平河多恵, 横沢英良(北大), 大川 清. マルチユビキチン化蛋白質のアフィニティクロマトグラフィーによる精製. 第71回日本生化学会大会. 名古屋, 10月.
- 8) 野賀正史, 平河多恵, 高田耕司, 大川 清. 熱ストレス負荷後の細胞質ユビキチンの動態; 細胞分化の影響. 第71回日本生化学会大会. 名古屋, 10月.
- 9) 井上貴博, 山内眞義, 西川文則, 坂本和彦, 武田邦彦, 瀬嵐康之 ほか. アルコール障害における血清 α 1-Acid glycoprotein の糖鎖変異について-SDS-PAGE と Western blotting による検討. 第2回日本肝臓学会大会. 金沢, 10月.
- 10) 廣島牧子, 田中忠夫, 高田耕司, 大川 清. 精漿中の Ubiquitin の動態について. 第43回日本不妊学会総会. 鹿児島, 11月.
- 11) Takada K, Hirakawa T, Okawa Y, Yokosawa H (Hokkaido Univ.), Ohkawa K. Co-purification of UbcH7 with ubiquitinated proteins from human leukemia cells by affinity chromatography using monoclonal antibody to conjugated ubiquitin. The 13th Rinshoken International Conference "Ubiquitin and Proteasome; A New World of Proteolysis". Tokyo, Nov.
- 12) 高田耕司, 大川 豊, 平河多恵, 横沢英良(北大), 大川 清. 生体内のユビキチン-タンパク質複合体; 精製と同定. 日本動物学会関東支部第51回大会. 浦和, 3月.
- 13) 瀬嵐康之, 山内眞義, 井上貴博, 西川文則, 高木 優, 戸田剛太郎 ほか. アルコール性肝障害における血清糖蛋白糖鎖形成不全の発症における Phosphomannomutase 活性の意義. 第19回日本アルコール医学生化学研究会学術集会. 大阪, 3月.

V. その他

- 1) 高田耕司. 生体内ユビキチンの定量: イムノアッセイの問題点. おろておりしす; 文部省科学研究費特定領域研究「蛋白分解のニューバイオロジー」ニュース 1998; 6: 59-65.

生化学講座第2

教授: 大川 清 癌の生化学, 病態生化学
(兼任)

教授: 村上 安子 代謝調節
助教授: 松藤 千弥 分子生物学
講師: 山下 洵子 栄養学

研究概要

I. オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の分解調節機構

ODC はアンチザイムと結合すると ATP 依存的に, しかしユビキチン非依存的に 26S プロテアソームにより分解される。26S プロテアソームはシリンダー型の触媒ユニットである 20S プロテアソームの両端に制御ユニットである PA700 が会合している。基質タンパク質は PA700 で認識されエネルギー依存的に unfold され狭い入り口を通して 20S プロテアソームの内部にある活性部位に送られると想像されているが証明はされていない。ODC の分解過程を ODC タンパクと活性の両面から解析し, ODC は 26S プロテアソームによって, ODC-C 末端構造依存的, アンチザイム依存的, エネルギー依存的に, 不可逆的に不活化された後, 分解されることが明らかになった。不活化には PA700 と 20S プロテアソームの両方が必要であり, 不活化された ODC はプロテアソーム抗体で沈降し, また, グリセロール密度勾配遠心で 26S プロテアソームと共沈降することから 26S 型プロテアソームに結合していることが示された。さらに結合 ODC はプロテアーゼ K によって消化され難いことから, 26S プロテアソームの内部に取り込まれていることが示された。

II. アンチザイムの翻訳フレームシフトに関する研究

アンチザイムは, 動物遺伝子に始めて発見された翻訳フレームシフトによって発現する。至適濃度のポリアミン存在下では約 20% のリボソームがフレームをシフトし, 残りは UGA コドンにおいて翻訳を終結する。ウサギからクローニングした真核細胞翻訳終結因子 (ペプチド鎖解離因子) eRF1 および eRF3 を過剰発現し, 試験管内翻訳系におけるフレームシフトへの効果を調べた。eRF1 はリボソーム内で終結コドンを認識してペプチド鎖解離を引き起こす因子であり, eRF3 は eRF1 と結合してその活性を増強する G タンパク質である。アンチザイムのフレームシフト効率, 両終結因子により用量依

的かつ相乗的に抑制された。この抑制効果はポリアミンによる促進とは独立であり、またフレームシフト部位の UGA コドンを UAG や UAA に変化させても認められた。以上よりアンチザイムのフレームシフトが翻訳終結と競合関係にあること、終結はポリアミンの作用点でないことが立証された。

III. ポリアミン合成系の比較生物学的検討

1. ゼブラフィッシュ ODC のクローニング

先に見出したゼブラフィッシュの 2 種のアンチザイムの分子機能を解析するために、標的酵素であるゼブラフィッシュの ODC の cDNA を単離した。

2. マウスアンチザイム 1 ならびに 2 の特異抗体の作成

2 種のゼブラフィッシュアンチザイムホモログであるマウスアンチザイム 1 および 2 について、組み換えタンパク質を精製しウサギを免疫して抗血清を得た。親和性クロマトグラフィーによりそれぞれのアンチザイムに特異的なポリクローナル抗体を調製した。また、アンチザイム 1 と 2 の特異的な部位に対するペプチド抗体を作成し、特異性と力価を Western blot 法により測定した。

3. 分裂酵母ポリアミン合成系鍵酵素のクローニング

分裂酵母細胞内ポリアミン濃度の人工制御のため、ポリアミン合成系の 2 つの鍵酵素、ODC と S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素の遺伝子破壊を目指し、これらの cDNA とゲノムクローンを単離した。

IV. マウスアンチザイム遺伝子のノックアウト

個体レベルでアンチザイムの機能を解析するため、相同組み換え法により 129 マウス由来胚幹細胞 (ES 細胞) のアンチザイム遺伝子 (AZI) のノックアウトを行った (癌研、野田哲生博士との共同研究)。プロモータートラップ法と陽性選別マーカーを組み合わせたターゲティングベクターの細胞内導入により、ヘテロ組み換え細胞が高率に得られた。これをマウス胚に注入してキメラマウスを作成し、AZI 生殖細胞変異 1 ラインを確立した。ついで F1 世代マウスからヘテロ接合体を選別し、それらの交配によってホモ接合体を得た。解析の結果、AZI 欠損のホモ接合体の半数から 3 分の 2 が周産期に集中的に死亡すること、この時期を通過した個体は正常に発育し生殖能を有する成体となることが判明した。死亡した個体は形態学的には正常で死因は不明である。またホモ接合体の成体では組織中の ODC 活性やプトレッシン濃度は正常の数倍以上増加し、肝臓

や脳には、アンチザイム様活性が検出された。以上より、アンチザイムは個体発生の特定の時期に重要であること、成体ではアンチザイムの作用をある程度代償する機構が存在することが推定された。

V. 卵巣癌におけるアンチザイム遺伝子異常の解析

先にヒトアンチザイム遺伝子 (*OAZI*) をクローニングし第 19 染色体短腕バンド 13.3 に局在することを報告したが、卵巣癌で同領域の欠失が多発することが知られている。そこで産婦人科学講座との共同研究により、卵巣癌手術症例 (51 例) およびヒト卵巣癌細胞株 7 株について、PCR-単鎖 DNA 高次構造多型解析 (PCR-SSCP) および逆転写反応-PCR-SSCP (RT-PCR-SSCP) 法を用いて *OAZI* の変異を検索した。卵巣癌細胞 1 株にエキソン内ミスセンス変異を認め、また、手術症例 1 例の正常組織に異なるタイプのエキソン内ミスセンスヘテロ型変異と、腫瘍部における野生型アレルの欠失が検出された。さらに上の全ての手術検体について、*OAZI* 内および近傍の多型マーカーとともに、第 19 染色体全長をカバーするマイクロサテライトマーカーを用いて染色体領域欠失を検索した。*OAZI* の欠失は有効症例 12 例中 3 例 (25%) に認められた。また第 19 染色体の領域欠失は有効症例 33 例中 11 例 (30%) に検出され、共通欠失領域が *OAZI* 座のややセントロメア側に同定された。

VI. 肥満に関する研究

遺伝性肥満 *db/db* マウスの肥満の原因は、満腹物質レプチンの受容体の異常にあることが知られている。*db/db* マウスにおいて顎下腺を切除したところ、肥満および糖尿病が改善されたが、レプチンの血中濃度は変化せず、非肥満対照群より顕著に高濃度であった。従って、肥満改善に関与する顎下腺を介する因子は、レプチンの系とは独立していること、また、血中レプチンの高濃度が糖尿病の直接の原因ではないことが示唆された。

「点検・評価」

アンチザイムは、細胞増殖に必須の因子ポリアミンの調節タンパク質である。当講座ではその分子機能を解析し、ODC 分解制御機構や発現におけるアンチザイムの特異的な性質を発見してきた。現在の目標は、アンチザイム調節の細胞制御系全体における位置づけを明らかにし、またアンチザイムの個体レベルでの役割や病態との関連を解明することである。

本年度の研究成果は、いずれもこの目標達成の基盤となる重要なものであった。

26S プロテアソームは選択的細胞内タンパク分解において中心的役割を担い、細胞周期や免疫など多彩な細胞機能を制御するが、ODC はその基質としてユビキチン化以外の機序で認識されることがわかっている唯一のタンパク質である。今年度の ODC 分解の研究では、アンチザイム依存性に生じる分解中間体をプロテアソーム内に検出する画期的な結果が他のユビキチン化基質に先行して得られた (Mol. Cell. Biol., in press)。今後は基質認識の機構解明に取り組む。アンチザイムの翻訳フレームシフトの研究では、その分子機構に新たな知見を加えるとともに、非標準翻訳現象 (Recoding: 翻訳再コード化現象) の研究にも有用な動物翻訳終結の試験管内測定系を確立した。アンチザイム機能解析のためのモデル生物では、それぞれ研究の鍵となる遺伝子材料や特異抗体が得られた。また、本年度アンチザイムノックアウトマウスが完成したが、周産期部分致死という興味深い表現型と、顕著なポリアミン代謝異常を認めた。卵巣癌を材料にした研究では、発癌との関連を探る手がかりとなる種々のアンチザイム遺伝子異常を検出した。

一方、当講座では顎下腺から分泌される上皮増殖因子 (EGF) と肥満との関係を指摘してきたが、本年度は顎下腺摘出とレプチン系との相互作用を検討し、糖尿病の成因にも関連する興味深い結果を得た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Satriano J¹⁾, Matsufuji S, Murakami Y, Lortie MJ¹⁾, Schwartz D¹⁾, Kelly CJ¹⁾ (¹Univ California San Diego), et al. Agmatine suppresses proliferation by frameshift induction of antizyme and attenuation of cellular polyamine levels. *J Biol Chem* 1998; 273(25): 15313-6.
 - 2) Ivanov IP¹⁾, Gesteland RF¹⁾, Matsufuji S, Atkins JF¹⁾ (¹Univ Utah). Programmed frameshifting of mammalian antizyme is +1 in mammals and fission yeast but -2 in budding yeast. *RNA* 1998; 4(10): 1230-8.
 - 3) Itoh S¹⁾, Hattori T¹⁾, Hayashi H¹⁾, Mizutani Y¹⁾, Todo M¹⁾, Takii T¹⁾ (¹Nagoya City Univ), et al. Antiproliferative effect of IL-1 is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase in human melanoma cell A375. *J Immunol* 1999; 162(12): 7434-40.
 - 4) Yamashita J, Yoshizawa Y, Miyajima M (Ehime Univ). Partial changes in coat color from yellow to black in genetically obese yellow A^y mice after removal of submandibular glands. *Zool Sci* 1998; 15(6): 813-4.
- ### II. 総説
- 1) Tanahashi N¹⁾, Kawahara H (Univ Tokyo), Murakami Y, Tanaka K¹⁾. (¹Tokyo Metro Inst Med Sci) The proteasome-dependent proteolytic system. *Mol Biol Rep* 1999; 26: 3-9.
- ### III. 学会発表
- 1) Matsufuji S. (Invited lecture) Signals for anti-zyyme frameshifting and their involvement in polyamine stimulation. Symposium: Advances in Polyamine Research. Trento, Italy, Jun. [Abstracts p. 29.]
 - 2) 松藤千弥. 2種類のアンチザイムの翻訳フレームシフト信号と生理的役割. 第2回 RNA 若手の会. 福岡, 7月.
 - 3) 松藤千弥, 大城戸一郎, 滝澤浩子, 村上安子. (ワークショップ) 細胞内ポリアミンの変動に伴うアンチザイム翻訳フレームシフト効率の変化. 第71回日本生化学会大会. 名古屋, 10月. [生化学 1998; 70: 732.]
 - 4) 村上安子, 松藤千弥, 棚橋伸行¹⁾, 田中啓二¹⁾ (¹都臨床研). (ワークショップ) オルニチン脱炭酸酵素の分解機構. 第71回日本生化学会大会. 名古屋, 10月. [生化学 1998; 70: 734.]
 - 5) Murakami Y, Tanahashi N¹⁾, Matsufuji S, Hayaishi S, Tanaka K¹⁾ (¹Tokyo Metro Inst Med Sci). Energy- and antizyme-dependent sequestration of ornithine decarboxylase in the 26S proteasome. The thirteenth Rinshoken International Conference. Tokyo, Nov. [Abstracts p. 101-2]
 - 6) 大城戸一郎, 白幡 晶(城西大), 村上安子, 松藤千弥. アンチザイムの翻訳フレームシフトを抑制するポリアミン誘導体. 第21回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月. [講演要旨集 p. 441]
 - 7) Karamysheva Z, Karamyshev A¹⁾, Ito K¹⁾, Nakamura Y¹⁾, Matsufuji S (¹Univ Tokyo). cDNA cloning and overexpression of rabbit translational release factors eRF1 and eRF3. 第21回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月. [講演要旨集 p. 439]
 - 8) 矢内原臨, 岡本愛光, 村上安子, 松藤千弥. ヒト卵巣癌におけるアンチザイムの遺伝子変異. 日本ポリアミン研究会第14回研究発表会. 大阪, 1月. [講演要旨集 p. 30]
 - 9) Chattopadhyay MK, Mita K (Natl Inst Radiol Sci), Matsufuji S. Ornithine decarboxylase gene in

Schizosaccharomyces pombe. 日本ポリアミン研究会
第14回研究発表会, 大阪, 1月. [講演要旨集 p.33]

- 10) Yamashita J, Okawa K, Yoshizawa Y, Miyajima M (Ehime Univ). Coat color of genetically obese yellow A^y mice partly changed to black after removal of submandibular glands. 8th International Congress on Obesity. Paris, Sep. [Abstract: Int J Obes Relat Metab Disord 22 (Suppl. 3): S150]

IV. 著 書

- 1) Atkins JF¹⁾, Bock A (Univ Munchen), Matsufuji S, Gesteland RF²⁾ (Univ Utah). Dynamics of the Genetic Code. In: Gesteland RF, Cech TR, Atkins JF, editors. The RNA World, 2nd ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998. p.637-73.
- 2) Nakamura Y (Univ Tokyo), Matsufuji S. Translation/Frameshifting/Internal guide sequence/Internal ribosome entry site/Reading frame/Readthrough. In: Creighton TE, editor. The Encyclopedia of Molecular Biology. New York: John Wiley & Sons 1999.

V. その他

- 1) 村上安子. オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の分解促進剤と分解阻害剤の検索と開発. 平成9~10年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書. 平成11年3月.
- 2) 松藤千弥. アンチザイムの翻訳フレームシフトの分子機構. 平成8~10年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B) (2)) 研究成果報告書. 平成11年3月.
- 3) Yamashita J. Seminar: Changes in Nutrition in Japan-from the Standpoint of Medical School. Agricultural University in Szczecin, Szczecin, Nov.

薬理学講座第1

教授: 川村 将弘 内分泌薬理学
助教授: 堀 誠治 神経薬理学
講師: 中道 昇 内分泌薬理学, 臨床薬理学
講師: 大野 裕治 内分泌薬理学
講師: 正木 英二 麻酔薬理学

研究概要

I. 細胞外 ATP の生理的役割に関する研究

細胞外ヌクレオチド (ATP, ADP, UTP) が, その受容体を介して細胞機能調節に重要な役割を果たしていることが近年明らかになってきた。副腎皮質細胞膜においては, 糖質コルチコイド産生に関連した ATP 受容体が存在しており, また中枢神経系にも, その役割は明確にされてはいないがやはり ATP 受容体が存在している。そこでウシ副腎皮質細胞およびラットまたはマウス脳を用いて, 内分泌系および中枢神経系における細胞外ヌクレオチドの生理的役割を知るために研究を行っている。

1. ATP 受容体について

a. 副腎皮質細胞の ATP 受容体

ATP 受容体は P2 受容体として分類され, P2 受容体はイオンチャネル内蔵型の P2X 受容体と G タンパク連結型の P2Y 受容体に大別される。我々はウシ副腎皮質細胞には百日咳毒素感受性の G タンパクに関連した ATP 受容体と百日咳毒素非感受性の G タンパクに関連した UTP 受容体の, 少なくとも2種類の P2Y 受容体が存在し, いずれの受容体も糖質コルチコイド産生を促進することを明らかにした。そして今回は, これら受容体がホスホリパーゼ C と関連し細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇を介して糖質コルチコイド産生を刺激する P2Y2 受容体と, アデニル酸シクラーゼと関連し cAMP 産生を介して糖質コルチコイド産生を促進する未知の P2Y 受容体であることを示唆する結果を得た。現在, 受容体のクローニングを行っている。

b. 中枢神経系の ATP 受容体

中枢神経系および末梢組織における ATP 結合部位の性質について, [³H] α, β-methylene ATP をリガンドとした結合実験により検討した。ATP 受容体阻害薬と報告されている PPADS はマウス脳シナプト膜におけるこのリガンドの結合を増強した。また PPADS は腎臓より調製した膜においては上記リガンドの結合を増強したが, 膀胱, 肝臓, 心臓および骨格筋の膜分画においてはその結合を阻害

した。すなわち PPADS を用いて α , β -methylene ATP 結合部位を 2 種類に分類できることを明らかにした。

2. 吸入麻酔薬と ATP 受容体

中枢神経系において、ATP の生理的役割は未だ明らかではないが、記憶、学習、痛みの認識、機械的刺激受容などに関与し、速いシナプス伝達を担う P2X 受容体を介した興奮性刺激伝達物質であることが示唆されている。一方、吸入麻酔薬の作用機序は依然不明であり、今回、ATP 情報伝達系に与える吸入麻酔薬の影響を検討した。P2X 受容体阻害薬といわれている PPADS およびスラミンのラット脳室内投与は吸入麻酔薬であるセボフルレン、イソフルレンの最小肺泡濃度を低下させた。一方、これらの吸入麻酔薬は ATP 誘導体の P2X 受容体への結合には影響しなかった。また青班核ニューロンにおける ATP 電流をセボフルレンは抑制した。これらの結果より、ATP 情報伝達系は痛みの伝導、覚醒の維持などの役割を担っている可能性が示唆され、さらに吸入麻酔薬の作用機序の 1 つとして ATP による刺激伝達の抑制が示唆された。

3. UTP による Ca^{2+} 流入機構

UTP はウシ副腎皮質細胞において、P2Y 受容体を介し細胞外からの Ca^{2+} 流入を引き起こす。この Ca^{2+} 流入は L 型電位依存性 Ca チャネル阻害薬では抑制されず、非特異的阻害薬である Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} により抑制された。UTP 受容体はホスホリパーゼ C と関連し、 IP_3 産生を促進し細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位からの遊離を引き起こすので、UTP による細胞外からの Ca^{2+} 流入は、近年注目されている容量依存性 Ca^{2+} 流入と考えられる。

II. 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の糖質コルチコイド産生促進作用機序に関する研究

副腎皮質細胞における糖質コルチコイド産生の律速段階は、ミトコンドリア外膜から内膜への、前駆物質であるコレステロールの移送過程であることが強く示唆されている。この過程に重要な役割をはたしているとされている因子の 1 つに StAR タンパクがある。これまで、StAR の発現は細胞を 6 時間以上 ACTH 暴露にする必要があると報告されている。今回我々は、StAR が糖質コルチコイド産生の十分観察できる 1 時間以内で発現するか否かを、提供された StAR の特異的抗体を用いて遊離ウシ副腎皮質細胞で検討したが検知できなかった。この結果より、StAR は早い段階の糖質コルチコイド産生には関与していない可能性が考えられる。

III. 副腎皮質細胞の 5-HT 受容体に関する研究

ウシ副腎皮質細胞に糖質コルチコイド産生に関連した 5-HT 受容体が存在していることを見つけた。この 5-HT 受容体は cAMP 産生とは関連せず、L 型電位依存性 Ca チャネルを介して Ca^{2+} の流入を引き起こすことにより糖質コルチコイド産生を促進することを明らかにした。

IV. 薬物による内因性糖質コルチコイド上昇作用に関する研究

すでに、14 員環マクロライド薬、テオフィリンおよび去痰薬であるカルボシステインがラットにおいて血中糖質コルチコイドを上昇させることにより抗炎症作用を発現する可能性を示したが、今回、抗結核薬であるリファンピシンおよび去痰薬のアセチルシステインが、ラット腹腔内投与により血中糖質コルチコイド上昇作用を発現することを明らかにした。すなわち、これらの薬物は内因性糖質コルチコイド上昇を介してその薬理作用を発現する可能性が示唆された。

V. 漢方方剤の副腎皮質細胞の糖質コルチコイド産生に対する影響に関する研究

アレルギー疾患の治療に用いられる漢方方剤抽出物のウシ副腎皮質細胞の糖質コルチコイド産生に対する影響を検討した。小青竜湯抽出物は細胞内情報伝達物質である cAMP 産生以前の過程に、また、柴朴湯抽出物はそれ以後の過程に影響を与えることにより糖質コルチコイド産生を促進するという結果を得た。その有効成分は不明であるが、漢方方剤の抗アレルギー作用発現機序の 1 つに副腎皮質に直接作用することによる血中糖質コルチコイド濃度上昇がある可能性が示唆された。

VI. 臨床薬理学的研究

アンケート調査により治験(特に第 I 相試験)において、治験の社会的必要性を理解していることが治験参加意思に強く影響を与えることが示唆された。

また、高齢者の採血後、固定バンドを用いて止血する方法が、採血部位における合併症のみならず周囲の血液汚染を防ぐにも有効であることを認めた。

「自己点検・評価」

1. 教育

薬理学実習は、長年の実績により充実した内容となっているが、最近実習を行う学生の知識欲の低下

と実習態度の悪さに対して教員にとまどいが見られ、時に学生と教員の間でギクシャクとした雰囲気を感じられることがある。今後、この問題について検討する必要性を認めている。

2. 研究

本講座では、伝統的に内分泌薬理学、特に副腎皮質細胞機能に関する研究を行ってきたが、21世紀を視野に入れ、数年前より中枢神経薬理学の研究を開始した。

今年の研究活動は、ATP受容体の副腎皮質機能調節及び中枢神経機能における役割の解明を中心に行った。すなわち、細胞外ATPはウシ副腎皮質細胞においてステロイドホルモン産生を刺激するが、その受容体には少なくとも2種類のサブタイプがあり、1つはこれまで報告されていないサブタイプである可能性を示唆する結果を得ている。また、中枢神経系においては、ATP受容体はラットの行動に影響を与えていること、また、吸入全身麻酔薬の作用機序にATP受容体が関与していることを示唆する結果を得た。

一方、抗炎症作用または抗アレルギー作用を持つ薬物の作用機序の一つに副腎皮質細胞のステロイドホルモン産生を中枢を介して促進することがあることを発見し報告した。

今年度は種々興味ある結果を得、学会発表は行っているが、論文としての発表が少ないことが問題で、この点を今後改善すべきであると考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Masaki E, Kondo I. Attenuation of nitric oxide-stimulated soluble guanylyl cyclase from the rat brain by halogenated volatile anesthetics. *J Anesth* 1998; 12: 81-6.
- 2) 中道 昇, 関野久之(関野病院), 朝野芳郎¹⁾, 石井美佳¹⁾, 敦見将人²⁾, 藤森浩行²⁾ (1エイザイ) (2三生製薬) ほか. FEA-GK とフェロミア® 顆粒の生物学的同等性試験. *新薬と臨床* 1998; 47(10): 29-34.
- 3) 海老澤高憲, 小菅ナオ子(NS clinic), 小沼康男, 西晴久, 中道 昇, 川村将弘. ヒスタミン受容体拮抗薬の副腎皮質コルチコイド産生に対する影響. *慈恵医大誌* 1998; 113(5): 375-80.
- 4) Sato J (National Institute of Health Sciences), Hori S, Kawamura M. Effect of theophylline, caffeine and dimethylxanthines on endogenous glucocorticoid levels in mice. A possible mechanism of anti-inflammatory activity of theophylline. *Pharm Pharmacol Commun* 1998; 4: 499-501.

- 5) Masaki E. Inhibitory effect of nitric oxide on the metabolism of halogenated volatile anesthetics by cytochrome P-450. *J Anesth* 1999; 13: 83-9.
- 6) 堀 誠治, 佐藤淳子(国立医薬品食品衛生研究所), 中澤 靖, 川村将弘. 去痰薬の内因性グルココルチコイドレベルに及ぼす影響—抗炎症作用の可能性の検討—. *臨薬理* 1999; 30: 403-4.

II. 総説

- 1) 大野裕治. ステロイドホルモンの薬理. アレルギーの臨床 1998; 18(11): 17-22.
- 2) 堀 誠治, 佐藤淳子(国立医薬品食品衛生研究所). 腎機能低下時の抗菌薬の使い方. *Mod Physician* 1998; 18: 595-601.

III. 学会発表

- 1) 川村将弘. 情報伝達物質としての細胞外ATP. 第20回日本麻酔・薬理学会総会. 東京, 6月.
- 2) Ebisawa T, Kondo I, Ohno Y, Kawamura M. Intracellular calcium mobilization caused by extracellular ATP is associated with capacitative calcium entry in bovine adrenocortical cells. XIIIth International Congress of Pharmacology. München, July.
- 3) Masaki E, Kondo I, Utsugi K, Kawamura M. Halogenated volatile anesthetics inhibited CO-stimulated soluble guanylyl cyclase activity in rat brain. XIIIth International Congress of Pharmacology. München, July.
- 4) Kondo I, Ebisawa T, Kawamura M. Capacitative calcium entry links to steroidogenesis in bovine adrenocortical cells. XIIIth International Congress of Pharmacology. München, July.
- 5) Nishi H, Hori S, Kawamura M. Two different P2-purinoreceptors linked to phospholipase C and adenylyl cyclase in bovine adrenocortical cells. XIIIth International Congress of Pharmacology. München, July.
- 6) Hori S, Sato J (National Institute of Health Sciences), Nakazawa Y, Kawamura M. Can pyridoxal-phosphate-6-azophenyl-2', 4'-disulfonic acid (PPADS) classify α , β -methylene ATP binding sites? XIIIth International Congress of Pharmacology. München, July.
- 7) Hori S, Sato J (National Institute of Health Sciences), Nakazawa Y, Kawamura M. Effect of anti-tuberculous agents on endogenous glucocorticoid levels. 6th Western Pacific Congress of Chemotherapy and Infectious Diseases. Kuala

Lumpur, Nov.

- 8) 近藤一郎, 海老澤高憲, 正木英二, 大野裕治, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞の容量依存性 Ca^{2+} 流入機構における PKC の関与. 第 72 回日本薬理学会年会. 札幌, 3 月.
- 9) 西 晴久, 堀 誠治, 中道 昇, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞のアデニル酸シクラーゼに関連した P2 受容体. 第 72 回日本薬理学会年会. 札幌, 3 月.
- 10) 正木英二, 近藤一郎, 川村将弘. ATP と NMDA レセプター阻害薬の麻酔相互作用. 第 72 回日本薬理学会年会. 札幌, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 川村将弘. ホルモンとその拮抗薬: はじめに. 高折修二, 福田英臣編. 薬理学[下]. 東京: 廣川書店, 1998. p. 1095.
- 2) 川村将弘. ホルモンとその拮抗薬: 下垂体前葉及び後葉ホルモン. 高折修二, 福田英臣編. 薬理学[下]. 東京: 廣川書店, 1998. p. 1096-102.
- 3) 川村将弘. ホルモンとその拮抗薬: 膵臓ホルモン及び血糖降下薬. 高折修二, 福田英臣編. 薬理学[下]. 東京: 廣川書店, 1998. p. 1114-29.
- 4) 川村将弘. ホルモンとその拮抗薬: 副腎皮質ホルモン. 高折修二, 福田英臣編. 薬理学[下]. 東京: 廣川書店, 1998. p. 1130-51.
- 5) 川村将弘. ホルモンおよびホルモン拮抗物質. 栗山欣弥, 遠藤政夫, 笹 征史, 大熊誠太郎編. 医科薬理学第 3 版. 東京: 南山堂, 1998. p. 627-62.
- 6) 堀 誠治. 副作用. 砂川慶介, 戸塚恭一編. 抗菌薬投与の科学. 大阪: 医薬ジャーナル社, 1998. p. 58-72.

薬 理 学 講 座 第 2

教授: 川村 将弘 (兼任)	内分泌薬理学
助教授: 木村 直史	呼吸・循環系の中樞性調節 に関する生理学ならびに薬 理学
講 師: 高野 一夫	呼吸の中樞性調節に関する 生理学および薬理学
講 師: 加藤 総夫	神経生理学・神経薬理学

研 究 概 要

I. 呼吸のリズム形成およびパターン形成機序に関する系統発生的研究

1. 両生類の呼吸パターンに関する研究

無尾目両生類において, 静止時の肺呼吸ならびに口腔呼吸の周期を, 圧電素子法および独自に開発した photoplethysmography 法を用い, 無麻酔・無拘束下で非侵襲的に計測し, 両者の関係についてリカーレンス・プロットを行い検討した。今年度は 2 科 14 種の計測例を追加したが, いずれの種においても肺呼吸周期は, 最大頻度で口腔呼吸の周期にほぼ一致しており, 生理的条件下でこの周期を基本周期としてその整数倍の離散的周期変動を示した。さらに炭酸脱水酵素阻害薬の投与後, 摘出脳幹標本でしばしば観察される口腔呼吸を伴わない肺呼吸のみからなる換気パターンが観察され, 口腔呼吸が *in vivo* においてもアシドーシスにより抑制される可能性が示された。

2. 両生類の呼吸数のアロメトリー

前年度に引き続き無尾両生類の静止時の肺ならびに口腔呼吸運動の周期を, 無麻酔・無拘束下で非侵襲的に計測した。計測種は 6 科 (*Microhylidae*, *Discoglossidae*, *Ranidae*, *Bufo* *sp.*, *Hylidae*, *Rhacophoridae*) 21 種 (404 個体: 21 mg~460 g) に達した。口腔呼吸の頻度は, 前年度の結果と同様に, 体重のほぼ $-1/4$ 乗 ($-0.22 \sim -0.26$ 乗) に比例していたが, 成熟度について群別した場合よりも, 生活様式 (陸棲・樹上棲群と半水棲群) について群別した場合, 各群で高い相関係数値が得られることが新たに判明した。

3. 哺乳類の呼吸パターンに関する研究

上記無尾目両生類の肺呼吸パターンの離散的変動が哺乳類の呼吸においても発現する可能性について検討した。正常換気条件下のラットの横隔神経の呼吸性放電周期は極めて規則的であったが, μ 型オピ

オイド受容体アゴニストの1つである fentanyl 適用後、呼吸抑制からの回復過程において、適用前の周期のほぼ整数倍の離散的周期変動が観察された。哺乳類の呼吸リズム形成機構にも、両生類と類似の基本リズムへの同期化機序が存在する可能性が示唆された。

II. 呼吸の反射性調節に関する研究

1. 迷走神経吸息促進反射の神経機序に関する研究

Hering-Breuer reflex のうち deflation reflex に関する神経伝達物質、受容体ならびに神経機構は未だ解明されていない。我々は deflation reflex の基礎過程と考えられる迷走神経吸息促進反射 (vagal inspiration-promoting reflex, VIP 反射) を見い出した。VIP 反射は (1) 吸息延長反射 (inspiratory lengthening reflex) と (2) 吸息開始反射 (inspiratory on-switch) の二現象から成り立つ。すなわち、(1): 競合的 (AP-5) および非競合的 (dizocilpine, ketamine) NMDA 受容体遮断下、肺容量の機能的残気量付近の維持 (迷走神経無傷時) もしくは迷走神経求心路の連続的低頻度刺激による吸息相の著明な延長 (迷走神経切断時)、および (2): NMDA 受容体遮断下、迷走神経求心路の低頻度短持続トレイン (2~3 発) 刺激による呼息相から吸息相への短潜時切り替え。同一実験条件下で高度の肺伸張や連続の高頻度刺激は、吸息相から呼息相への切り替えを起こす。この VIP 反射は、最適な安静呼吸運動の維持に関与すると考えられた。NMDA 受容体遮断下にこの VIP 反射が顕現する機序の解明は今後の課題となる。VIP 反射は、末梢の単一種受容器からの入力が発火頻度の違いにより中枢神経系に 2 方向性の応答を惹起することが初めて示された例である。そのメカニズムおよび意義は神経生理学的に重要な問題である。さらに、呼吸生理学的実験手法の慣例として、従来、迷走神経求心性入力を除外する目的で、肺容量の機能的残気量レベルでの維持が行われてきたが、本研究の成績はこの操作がむしろ VIP 反射を誘発し、求心性入力の遮断にはならないことを明示している。

III. 中枢神経系内細胞外 ATP~アデノシン受容体系の機能的役割に関する研究

1. 自律機能制御系入出力応答形成神経回路の ATP 受容体の機能的役割

ラット脳幹スライスから近赤外微分干渉ビデオ顕微鏡下に可視化された孤束核および迷走神経背側

運動核ニューロンの膜電流をパッチクランプ法で記録し、ATP 受容体が、興奮性伝達物質放出制御、抑制性介在ニューロン興奮性制御、ならびに、大型出力ニューロンの興奮という三つの異なる機能に關与している事実を示した。蛍光色素を用いた細胞内カルシウム濃度イメージングにより、カルシウムイオン細胞内流入の空間的パターンがこの電気生理学的所見に一致していることを示した。

2. 上位中枢賦活系ニューロンの ATP 受容体電流に及ぼす麻酔薬理学的研究

ラット青斑核ニューロンのプリン作動性受容体チャネル内向き電流が臨床濃度の吸入麻酔薬 sevoflurane で抑制される (IC₅₀, 0.71 mM) 事実を示した。(薬理学第1との共同研究)。

3. シナプス前受容体チャネル伝達物質放出制御機構に関する研究

シナプス前に局在する ATP 受容体が活動電位非依存性伝達物質放出を増大させる可能性を海馬 CA1 錐体細胞の微小後シナプス電流の振幅および頻度解析によって検討した (国立医薬品食品衛生研究所との共同研究として継続中)。

IV. 神経細胞興奮性制御機構に関する研究

1. 興奮性アミノ酸受容体によるシナプス入力制御機構に関する研究

興奮性アミノ酸受容体作動薬 N-methyl-D-aspartate (NMDA) によるラット海馬ニューロンの脱分極に伴う膜入力抵抗の変化が、過分極活性化型一価カチオンチャネルの総コンダクタンスと保持膜電位に依存していることをスライス・パッチクランプ法で示した (富山医薬大・和漢薬研究所との共同研究)。

2. 大脳辺縁系の構造と機能に関する研究

麻酔ラット扁桃体中心核ニューロン活動をガラス微小電極で記録し、biocytin の細胞内注入によって細胞体、軸索および樹状突起の構造を観察し、その電気生理学的性質との対応を検討した。また、スライス内扁桃体ニューロンのシナプス電流およびオキシトンおよびヴァゾプレシン電流を解析した (フランス国立ストラスブール市ルイ・パストゥール大学生理学生物化学研究所との共同研究として継続中)。

V. 神経回路形成機構に関する神経生物学的研究

1. 大脳皮質構造発生機構に関する電気生理ならびに形態学的研究

胎生および新生マウス大脳皮質ニューロン膜電流をパッチクランプもしくは微小電極記録し、蛍光色

素および neurobiotin の細胞内注入により大脳皮質発生期の構造的特徴を比較検討した (DNA 研・分子神経との共同研究として継続中)

2. 神経回路形成機構に関する電気生理学的研究
ラット胎仔培養海馬ニューロンから自発的シナプス電流を記録し、その頻度から海馬神経回路形成に及ぼす諸種脳組織の共培養の影響を検討した (共立薬科大学・薬理との共同研究として継続中)。

「点検・評価」

教育面では、本年度は平成8年度より開始し、今年度にはほぼ完成した新カリキュラムの充実を図ることに力点が置かれた。本講座はコース基礎医科学I・アドバンス(2年)、コース基礎医科学II [ユニット自律神経系・呼吸器系・循環器系・中枢神経系、機能系実習(薬理学)](2年)、コース臨床基礎医学・症候学演習(3年)、コース研究室配属(3年・4年)、コース選択実習(6年)などに多岐にわたり人的資源を提供し、新カリキュラムの充実にならざるを得ないと考えられる。更に新カリキュラムとともに充足した総合試験のコンピュータ化に関わる人的資源を提供し、総合試験システムの確立に寄与した。今後は、老朽化しつつある学生実習設備を拡充し、また学生とのコミュニケーションを深め、技能・情意面の教育効果を上げるべく創意工夫する必要がある。

研究面では、本年度は独創的な研究領域の開拓が推進され、また、伝統的な研究手法により行われてきた長年にわたる研究の成果がようやく結実した。更に、平成9年度来、パッチクランプ法等、最先端の研究手法と研究設備を導入したプロジェクトの成果が開花し始めたと思われる。現在の研究水準をさらに向上させるためには、最新の研究設備を整備しつつも、一方において、老朽化しつつある一般的研究設備についても拡充を図る必要がある。また、パッチクランプ法による膜電流記録のみならず、単一細胞内遺伝子導入・核酸収集など最新技術を用いた学内外との共同研究の拠点としてさらなる発展が望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kimura N, Yokoi K, Toda K, Miyazaki M, Odahara, S. Correlation between body mass and frequency of buccal oscillation in anuran amphibia. *Jpn J Physiol* 1998; 48: s77.
- 2) Kato F. Suppression of inspiratory fast

rhythm, but not bilateral short-term synchronization, by morphine in anesthetized rabbit. *Neurosci Lett* 1998; 258: 89-92.

- 3) Takano K, Ohashi H, Kato F. Lung deflation to end-expiratory level sustains inspiratory activity under NMDA-receptor blockade. *Jpn J Physiol* 1998; 48: S78.
- 4) Takano T, Kato F. Inspiration-promoting vagal reflex under NMDA-receptor blockade in anaesthetized rabbits. *J Physiol* 1999; 516: 571-82.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. ニューロサイエンスの新しい研究方法: 赤外線顕微鏡下の脳スライス・パッチクランプ法. *Clinical Neurosci* 1998; 10: 848-9.
- 2) 加藤総夫. 形態発生制御遺伝子 Krox-20 ノックアウトマウスの呼吸異常. *呼吸* 1998; 17(11): 1195-202.
- 3) 加藤総夫. 孤発性 ALS とグルタミン酸トランスポーター遺伝子. *ファルマシア* 1999; 35(4): 361-2.

III. 学会発表

- 1) 木村直史. ラットの横隔神経および舌下神経活動に及ぼすオピオイド鎮痛薬の抑制作用. 第20回日本麻酔・薬理学会総会. 東京, 6月.
- 2) 木村直史. 両生類の呼吸のアロメトリー式. 第25回呼吸調節研究会. 東京, 10月.
- 3) 木村直史. 両生類と哺乳類の呼吸パターンに見られる共通性. 第26回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 4) 木村直史. 呼吸リズム形成機構に基本オッシレータは存在するか?. 第76回日本生理学会大会. 長崎, 3月.
- 5) Kato F. Signalisation par recepteur a l'ATP dans le complexe solitaire chez le rat. *Seminaire en Neurosciences*. Strasbourg, May.
- 6) 加藤総夫. (招待講演) Krox-20 ノックアウトマウス-中枢原発性呼吸障害モデルとしての可能性, 肺機能セミナー. 東京, 7月.
- 7) 加藤総夫. (招待講演) 呼吸中枢研究の最前線: 細胞・分子レベルのアプローチ, 東京麻酔専門医会 Refresher Course Lecture '98. 東京, 7月.
- 8) 加藤総夫. 脳幹スライス迷走神経背側運動核ニューロンにおける APT 誘発内向きシナプス電流. 第21回日本神経科学学会大会. 東京, 9月. [*Neurosci Res* 1998; 22: S253]
- 9) Kato F. Adenosine 5'-triphosphate induces P2X purinoceptor- and non-NMDA receptor-mediated inward currents of the solitary complex neurons in rat brainstem slice. *Soc Neurosci*

Abstr1998; 24: 630.2.

- 10) 加藤総夫。(招待講演) 孤束複合体におけるイオンチャンネル内蔵型 ATP 受容体発現細胞のネットワーク, 和漢薬研究所セミナー. 富山, 11月.
- 11) 加藤総夫, 川村将弘. 中枢性自律機能制御神経ネットワークにおける ATP 受容体の役割—スライス・パッチ法によるアプローチ. 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業・井上班班会議. 東京, 2月.
- 12) 李紅彬¹⁾, 松本欣三²⁾, 渡邊祐司³⁾, 加藤総夫⁴⁾(富山医薬大). ラット海馬 CA1 錐体細胞における NMDA 誘発膜電位変化—赤外線ビデオ顕微鏡下パッチクランプを用いた検討. 第 72 回日本薬理学会年会. 札幌, 3月. [Jon J Pharmacol 1999; 79: 140 P]
- 13) 加藤総夫, 正木英二(薬理第 1). 橋スライス青斑核ニューロン ATP 誘発電流のセボフルレンによる抑制. 第 72 回日本薬理学会年会. 札幌, 3月. [Jpn J Pharmacol 1999; 79: 111P]
- 14) Takano K, Ohashi H, Kato F. Distinct involvement of excitatory amino acid transmitter in the inflation and deflation vagal Hering-Breuer reflexes. XIIth International Congress of Pharmacology München, July. [Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol 1998; 358 (Suppl 1): R71]
- 15) 高野一夫, 志村恭子, 加藤総夫. NMD 受容体遮断下迷走神経低頻度求心刺激による呼吸相から吸息相への転移. 第 21 回神経科学会. 東京, 9月. [Neurosci Res 1998; 22 (Suppl): S250]

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 孤束核神経回路における ATP 受容体を介した神経間情報伝達の機能的役割. 平成 9-10 年度文部省科学研究費補助金 (基盤研究 C2) 研究成果報告書, 1999.
- 2) 加藤総夫. 呼吸制御神経機構におけるプリナージック受容体の生理的役割に関する神経電気生理学的研究. 医薬資源研究振興会助成研究報告書 1997; 47-9.

病理学講座第 1

- | | |
|--------------------------|------------------------------|
| 教授: 牛込新一郎 | 人体病理学, 生検病理学:
特に骨・軟部組織の病理 |
| 助教授: 羽野 寛 | 人体病理学: 特に肺・肝の
臓器病理学 |
| 助教授: 福永 真治
(病院病理部に出向) | 人体病理学: 特に軟部腫瘍
と産婦人科の病理 |
| 講師: 酒田 昭彦
(病院病理部に出向) | 人体病理学: 特に肝と心の
病理 |
| 講師: 池上 雅博 | 人体病理学: 特に消化管の
病理 |
| 講師: 千葉 諭
(病院病理部に出向) | 人体病理学: 特に造血器・
循環器系の病理 |

病理学講座第 2

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| 教授: 牛込新一郎
(兼任) | 人体病理学: 特に腎・泌尿
器の病理・移植臓器の病理 |
| 助教授: 山口 裕
(病院病理部に出向) | 人体病理学: 特に腎・泌尿
器の病理, 実験病理学 |
| 助教授: 城 謙輔 | 人体病理学: 特に泌尿生殖
器・乳腺の病理 |
| 助教授: 鈴木 正章
(病院病理部に出向) | 実験病理学および分子病理
学: 特に腫瘍学 |
| 講師: 菊地 泰 | 人体病理学: 特に泌尿生殖
器の病理, 細胞診断学 |
| 講師: 加藤 弘之
(病院病理部に出向) | 分子病理学および外科病理
学: 特に泌尿生殖器, 婦人
科 |
| 講師: 鷹橋 浩幸 | |

研究概要

I. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. 軟部腫瘍の細胞像: 紡錘形細胞性軟部腫瘍 60 例を対象として細胞像の再検討を行った結果, 良悪性の鑑別について採取細胞量と壊死の有無の点において統計学的に有意差が得られた。鑑別が困難であったのは結節性筋膜炎, 増殖性筋膜炎, 増殖性筋炎などの類腫瘍性病変であった。

2. 胸膜外発生の孤立性線維性腫瘍: Bcl-2 発現についての鑑別診断上の意義とその予後との関連に

ついて検索した。

3. 線維性異形成の悪性化について検索し、早期発見について報告した。

4. 骨巨細胞腫：52例の局所再発と転移に関してMIB-1, PCNA, p53の中でp53との相関が認められた。

5. 明細胞性軟骨肉腫：多彩な組織像は腫瘍細胞からのcytokinesによって骨芽細胞, 破骨細胞を誘導するものと推定した。

6. 癌腫の骨(髄)転移：前立腺癌, 乳癌, 肺癌などの原発巣, 転移巣について, 骨髄間質細胞, マクロファージ, 癌細胞由来のBMP-6, TGF β , PDGFなどの骨形成因子, PTHrPなどの骨吸収因子, 接着分子, MMP-9, osteopontinの検索により, cell to cell interactionを解明している。

7. 前立腺癌の骨形成性転移の機序に関する研究：免疫組織化学的に前立腺癌細胞にPSAやosteopontinが証明された。癌細胞の液性因子が間葉系を賦活化し, 骨髄間質細胞が骨新生に関与していると推測された。

8. 軟部腫瘍の遺伝子異常：PCR-SSCP法にてp53遺伝子のエクソン2~11について検索した結果, 1例の骨肉腫ではエクソン5-6で, 1例の悪性末梢神経鞘腫ではエクソン10でのshifted bandがみられた。

II. 肝臓に関する研究

1. 肝臓の構造病理：慢性肝炎から肝硬変にわたる過程で発現する再生結節の内部分化とその推移について三次元画像解析によって検討した。

2. 正常ヒト肝の動脈系：肝内胆管周囲の肝動脈に由来する毛細血管網と小葉間の動脈最終枝は, 胆管胆汁物質の肝内再循環説やmicrocirculatory hepatic unit説の構造的根拠となっている。

3. 連続組織切片を用いた組織復構法による細胆管増生の形態発生に関する研究：初期肝内胆汁鬱滞症例(薬物性)では, 末梢の小葉間胆管傷害と, これに流入する複数胆路の胆汁鬱滞, 肝細胞の細胆管様化生が観察された。

4. HCVRNA陽性および陰性の自己免疫性肝炎(陽性および陰性AIH)の肝組織像の比較検討：陽性AIHと陰性AIHにおいては, 炎症の程度, 形質細胞の浸潤度に統計的に明らか差があり, 後者はC型肝炎と, また前者は純粋なAIHと近似していることが明らかになった。

III. 消化管に関する研究

1. 腫瘍性病変, 反応性病変における増殖細胞の分布状況の解析：腫瘍病変における異型度の強弱により, 増殖細胞の分布状況を研究した。

2. 胃：内視鏡的粘膜切除術(EMR)の適応基準, 特に粘膜下層に浸潤した癌に対する適応基準について明らかにした。

3. 大腸：①大腸癌の組織型を, 低異型度癌, 高異型度癌に分類し, それぞれの組織診断基準を確立し, どの様な癌がより浸潤傾向がよくなる臨床的に注意すべきかを明らかにした。②鋸歯状腺腫の癌化は通常の腺管腺腫と同様に大きさ, 腺腫の異型度に依存することを証明した。

4. 膵：浸潤性膵管癌の産生粘液を, 胃型粘液, 腸型粘液に分類し, 腫瘍径の増大, 癌の浸潤性と粘液形質が密接に関係していることを証明した。

IV. 腎炎に関する研究

1. 陽性荷電化卵白アルブミンを用いた*in situ*型免疫複合体性尿管間質性腎炎の実験モデル：炎症細胞はTリンパ球主体(CD4>CD8)で, 尿管上皮にICAM-1, MHC class II陽性を示し, 間質細胞には α SMAが陽性となった。

2. *In vitro*実験：Balb/cの近位尿管上皮培養細胞は, Tリンパ球由来のINF γ の投与によりMHC class II抗原, MHC class I抗原, ICAM-1抗原が発現したが, B7-1(CD80)とB7-2の発現(CD86)は発現しなかった。また, LPS刺激によるマクロファージ由来サイトカインの投与により, MHC class II, ICAM-1, B7-1, B7-2は陰性であったが, MHC class Iは陽性であった。

3. 慢性活動性EBウイルス感染症の女兒に間質性腎炎が発症し, *in situ* hybridizationにより尿管上皮の核にEBウイルスゲノムを証明した。

4. ヒトのアレルギー性間質性腎炎の発症に体内, 体外(菌体内外毒素)の陽性荷電抗原が関与する可能性を総説した。

5. ミトコンドリア脳筋症の3症例の腎生検を超微形態的に計測した結果, MELLASはFSGSの細動脈平滑筋に, KSSは尿管アシドーシスの尿管上皮にミトコンドリア異常をみとめた。

6. 尿管間質について：その病態は再吸収液の処理とその破綻, ネフロン支持空間の破壊と修復であり, 更に免疫的な炎症の場の形成が考えられる。糸球体, 非糸球体疾患の進展と共に間質病変が形成され, 共通病変はAtubular Glomeruliであった。

7. 移植腎の病理: Anti-donor mediated rejection では、初期に傍尿管毛細血管での多核白血球の集積と間質出血や浮腫が見られ、糸球体や細動脈にも血栓形成を伴い、進展すると超急性拒絶反応像を呈する。

8. ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの腎尿管に於ける、シアル酸残基の発現分布の変化: *Limax flavus*, *Sambucus nigra*, *Maackia amurensis* の3種のレクチンを用い組織化学的な検討を行った。糖尿病群では全てのレクチンの発現は認めなかったのに対し、対象群の近位尿管では LFA, SNA の発現が認められた。腎髄質部に位置するループ上行脚では、糖尿病群の同部では全てのレクチンの発現が認められたのに対し、対象群では全てのレクチンの発現は認めなかった。

V. 泌尿生殖器に関する研究

1. 腎細胞癌: 規約の stage 分類に変更があったので、今までの症例の再評価を行っている。組織化学的検討により、腎細胞癌と腎腺腫との比較を行った。腎癌のフォイルゲン染色を行い、細胞分析システム (CAS) により、腎細胞癌の核 DNA のプロイディーパターンを検討している。CA19-9 が腎癌の特殊型で陽性所見を示すことがあることを報告した。

2. 尿管癌進行性病変: 過形成・異形成・腺腫を持つ症例の約 150 病変について臨床病理学的・組織化学的検討を行った。

3. 膀胱褐色細胞腫の臨床病理学的検討: 初発年齢は 13, 35, 31 歳で、小児から老年まで発症する。男女比はほぼ均等である。予後は 2 例が悪性の経過をとった。病理組織学的に悪性とする指標はリンパ節転移、脈管侵襲および隣接臓器への浸潤である。DNA ploidy パターンは、3 例とも aneuploid であった。

4. 膀胱癌の予後決定因子に関する基礎研究: 手術、剖検例を対象として、PCNA, MIB-1, P53 インデックスを計測する。予後良好群と死亡群、上皮内腫瘍と浸潤性腫瘍、初発腫瘍と再発腫瘍の間において有意差を示すかについての検討を行った。

5. 前立腺癌臨床材料を用いた *p51* 遺伝子の突然変異解析: *p51* 遺伝子の突然変異は 55 例の前立腺癌には発見されなかった。mRNA 発現において、*p53* では 38 例中の 4 例が腫瘍部分で発現低下、残りの 34 例では腫瘍—正常間で発現に差がなかったのに対し、*p51*, *p73* ではそれぞれ 39.5%, 42.1% に発現低下, 31.5%, 34.2% に発現上昇を示した。

6. 腎癌の遺伝子異常に関する研究, ヒト: TGF β type II receptor の A₁₀ 領域および hot spot の exon 7 に異常は見られない。Smad4 の mutation も見られないが epigenetic な変化で Smad4 の mRNA の減少を RT-PCR レベルで 80% の症例に観察した。ラット: 化学発癌及び Eker rat の腎癌の多段階発癌に関与する遺伝子を同定する目的でヒト乳頭状腎癌の原因遺伝子である c-Met の hot spot の exon-intron 領域を決定し SSCP で検索したが異常は見られなかった。

VI. 産婦人科病理に関する研究

1. セルトリ細胞腫に類似した性索成分の増生を示す性腺芽腫の一例を報告し、性腺芽腫の性索成分が独立した性索腫瘍へと進展する可能性を示唆した。

2. 早期 (妊娠 12 週まで) 部分胎状奇胎の臨床病理学的研究: 後期の部分奇胎と比較し、その術前臨床診断、病理組織像、DNA ploidy と存続絨毛症合併について検索を続けている。

3. 卵巣子宮内膜症における上皮細胞の化生変化について: 卵巣における内膜症において高頻度で化生変化、特に好酸性細胞化生、卵管上皮化生が認められ、子宮内膜と同様の他の化生も見られた。

4. 乳腺原発の神経内分泌癌: 電顕的、組織化学的に分泌顆粒を証明し、その組織像の特徴、組織発生について検索した。

5. 女性生殖器における transitional cell proliferation: 泌尿器および鼻腔の非腫瘍性および腫瘍性移行上皮性病変と女性生殖器における移行上皮性増殖性病変について形態学的特性と免疫組織化学的特性について比較検討した。

6. 子宮頸部腺癌の臨床病理学的検討: 子宮頸部腺癌は、扁平上皮癌に比して予後不良であり特に若年者で増加傾向にある。

7. 乳腺: 良悪境界病変を約 50 例集め、電算化した。細胞診、生検、剖検データを組み合わせて参照できるようにした。

VII. 循環器に関する研究

1. 心臓の病理: 肥大大心における心筋細胞周期変動をフローサイトメトリーによって検討した。その結果、心筋細胞 DNA 合成能と心重量に正の相関が窺われるとともに、一部で過形成の可能性も否定できなかった。

2. 毛細管内皮細胞と周細胞との間の細胞質突起相互陥入 (Endothelium and Pericyte Cytoplasmic

Interdigitation: CIDEP) : 細胞周期に入った血管内皮細胞に於ける CIDEP の出現分布に関して検討した。免疫電子顕微鏡法で PCNA の発現する血管内皮細胞を明らかにしたところ、PCNA 陽性の血管内皮細胞では特異的な CIDEP の欠落が明らかとなった。

VIII. 細胞診に関する研究

1. 胃原発の癌性肺リンパ管症で、喀痰に癌細胞が出現した剖検例を経験したので、実体顕微鏡で喀痰への出現の様子を観察・報告した。

IX. その他

1. 適応：天気と死亡との関係を検討した。その結果、死は曇った日にやや多くおとずれ、夏には暑い日、冬には寒い日にやが多いことがわかった。

2. 骨髄移植：造血細胞移植センターで登録してある症例と病理部にある剖検データ、生検データとの照合ができるようにした。

「点検・評価」

私共の講座でも幾つかの研究の柱があるが、医学研究も細分化され、研究方法も多くなるのに伴い、勢い焦点が絞れないで数多くの研究が進められたきらいがある。研究にはある程度自由さがあって、豊かな発想がわき、オリジナルな研究が発展することが望まれる。しかし、教育や日常の診断業務に追われて充分研究を進められなかった者も、研究する意欲の持てなかつた者もあったように思われる。研究のための時間は自ら作り出す努力がないと、研究は進められない。これには意欲、精神力、競争心などを適度にもって、原著論文を書きあげる苦勞と楽しさが分るようになってくれることが望まれた。

年間の研究目標を書いて提出してもらったことがあるが、それに対して各自が自己評価する必要がある、不十分であった者は次年度につなげるべきである。

研究には自由さがあって良いという反面、強い指導が欠けていたのではないかという指導者としての反省もある。もう一つは研究の時間にゆとりを作つてあげられない体制をどうするか我々の当面の課題でもある。

(編集部より)

藍澤茂雄教授は平成 10 年 3 月 31 日をもって定年退職された。病理学講座第 2 担当教授は、平成 10 年 4 月 1 日より本学病理学講座第 1 担当教授牛込新一郎氏が兼任することになった。

研究業績

I. 原著論文

1. 骨、軟部腫瘍に関する研究

- 1) Masui F, Ushigome S, Fujii K. Clear cell chondrosarcoma: A pathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 1999; 34: 447-52.
 - 2) Fukunaga M, Ushigome S. Giant cell angiofibroma of the mediastinum. *Histopathology* 1998; 32: 187-9.
 - 3) Fukunaga M, Ushigome S. Periosteal Ewing-like adamantinoma. *Virchows Arch* 1998; 433: 365-9.
 - 4) Masui F, Ushigome S, Fujii K. Giant cell tumor of bone: An immunohistochemical comparative study. *Pathol Int* 1998; 48: 355-61.
 - 5) Masui F, Ushigome S, Fujii K. Giant cell tumor of bone: A clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathol Int* 1998; 48: 723-9.
 - 6) Fukunaga M, Ushigome S. Microvenular hemangioma. *Pathol Int* 1998; 48: 237-9.
 - 7) Fukunaga M. Neuroendocrine carcinoma of the liver: an autopsy case. *Pathol Int* 1998; 48: 481-5.
 - 8) Fukunaga M. Neuroendocrine carcinoma of the breast with Merkel cell carcinoma-like features. *Pathol Int* 1998; 48: 557-61.
 - 9) Fukunaga M. Endovascular papillary angioendothelioma (Dabska Tumor). *Pathol Int* 1998; 48: 840-1.
 - 10) 牛込新一郎, 宮沢善夫, 遠藤泰彦, 二村 聡, 増井文昭. 癌の骨転移の頻度と病理組織学的特徴. 腎と骨代謝 1999; 12(1): 7-14.
2. 消化管に関する研究
- 1) 齊藤 敦, 小井戸薫雄, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 池上雅博. 消化性潰瘍患者の背景胃粘膜に存在する *Helicobacter Pylori* と胃粘膜微絨毛傷害とについて一 走査電子顕微鏡ならびに Cag A 遺伝子による検討一. *慈恵医大誌* 1998; 113: 543-51.
 - 2) 齊藤彰一(京大), 池上雅博, 小野雅史, 佐藤泰弘, 一之瀬方紀子, 佐々木知也 ほか. Serrated adenoma および Mixed hyperplastic adenomatous polyp の臨床病理学的検討. *Gastroenterol Endosc* 1998; 40(1): 12-21.
 - 3) 中山一彦, 池上雅博. 浸潤性膵管癌に対する粘液染色を用いた病理組織学的検討. *日躰会誌* 1999; 14(2): 96-105.
 - 4) 山根建樹, 古谷 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 川村忠夫, 宮沢善夫. graft-versus-host disease による胃十

二指腸炎の1例. 消内視鏡の進歩 1998; 52: 128-9.

3. 腎炎に関する研究

- 1) Joh K, Kanetsuna Y, Ishikawa Y, Aizawa S, Imadachi A, Tatsusawa O, et al. Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows Arch* 1998; 432: 567-73.
 - 2) Joh K, Morioka T (Niigata Univ), Oite T (Tsukuba Univ), Kawamura T. Induction of in situ immune complex tubulointerstitial nephritis by planting cationized ovalbumin in mice. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 458A.
 - 3) Wakui S, Furusato M, Muto T¹⁾, Sasaki S¹⁾ (¹Azabu Univ), Takahashi H, Ushigome S. Expression of sialic acid in renal tubule in streptozotocin induced diabetes rats. *J Toxic Pathol* 1998; 11: 49-54.
 - 4) Mihatsch MJ¹⁾, Kyo M (Osaka Univ), Morozumi K (Nagoya Univ), Yamaguchi Y, Nickleit V¹⁾ (¹Basel Univ), et al. The side-effect of ciclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998; 49: 356-63.
 - 5) Racusen LC (Johns Hopkins Univ), Solez K (Univ of Alberta), Colvin RB (Harvard Univ), Bonsib SM (Univ of Arkansas), Castro MC (Sao Paulo), Yamaguchi Y, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-23.
- ### 4. 泌尿生殖器に関する研究
- 1) Takahashi H, Ichimiya S (Chiba Cancer Ctr), Nimura Y (Shinshu Univ), Watanabe M (Mie Univ), Furusato M, Wakui S, et al. Mutation, allelotyping, and transcription analyses of the p73 gene in prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 2076-7.
 - 2) Kikuchi Y, Sudo A, Ito K, Chigusa M, Nomura M, Kato O, et al. Analysis of TGF β receptor and downstream signaling components in human renal cell carcinomas. *Clin Exp Path* 1998; 468: 426.
 - 3) Fukunaga M, Ushigome S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: A case report with immunohistochemical analysis and in situ hybridization for the Epstein-Barr viral genome. *Mod Pathol* 1998; 11: 1252-6.
 - 4) 加藤弘之, 鈴木正章, 山口 裕, 猪又 出, 藍沢茂雄. 腎肉腫(平滑筋肉腫)の3症例. *病理と臨* 1999; 17: 503-8.
 - 5) 石井祝江¹⁾, 栗田 稔¹⁾, 三浦一陽¹⁾ (¹社保桜ヶ丘),

鈴木正章, 藍沢茂雄. 94歳男性に認めた精母細胞性セミノーマ. *臨泌* 1999; 53: 155-7.

5. 産婦人科, 内分泌病理に関する研究

- 1) Fukunaga M, Ushigome S. Transitional cell carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1998; 32: 284-6.
 - 2) Fukunaga M, Ushigome S. Dissecting leiomyoma of the uterus with extrauterine extension. *Histopathology* 1998; 32: 160-4.
 - 3) Fukunaga M, Ushigome S. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol* 1998; 11: 784-8.
 - 4) Fukunaga M, Ishihara A, Ushigome S. Extrauterine low-grade endometrial stromal sarcoma: Report of three cases. *Pathol Int* 1998; 48: 297-302.
 - 5) Fukunaga M, Ushigome S. Uterine bizarre lipoleiomyoma. *Patho Int* 1998; 48: 562-5.
 - 6) Fukunaga M, Ushigome S. Small cell (oat cell) carcinoma of the breast. *Pathol Int* 1998; 48: 744-8.
 - 7) Fukunaga M. Inverted papilloma-like transitional cell carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 1998; 33: 189-91.
 - 8) Fukunaga M. Neuroendocrine carcinoma of the breast: a case report of pure type. *APMIS* 1998; 106: 1095-100.
 - 9) Nomura K, Matsui T, Aizawa S. Gonadoblastoma with proliferation resembling Sertoli cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 91-3.
- ### 6. その他
- 1) Hano H, Cui S, Ushigome S, Kotajima F, Sato T. Papillary adenocarcinoma arising in placental bullous lesion of the lung. Report of a case with immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 915-9.
 - 2) Kamada Y, Sakata A, Nakadomari S, Takehana M. Phakomatous choristoma of the eyelid: immunohistochemical observation. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 41-5.
 - 3) 酒田昭彦. 長期腹膜透析に合併した硬化性被囊性腹膜炎の1剖検例. *病理と臨* 1998; 16(臨増): 392-3.

II. 総 説

- 1) Joh K. Cationic antigen: a possible role in the pathogenesis of allergic tubulointerstitial nephritis. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 1-14.
- 2) 牛込新一郎, 宮沢善夫, 遠藤泰彦, 二村 聡. 癌の骨転移の頻度と病理組織学的特徴. *腎と骨代謝* 1999;

- 12(1) : 7-14.
- 3) 原田 徹, 福永真治, 羽野 寛, 牛込新一郎. 病理解剖の実例 : 13 骨・軟部一問葉性軟骨肉腫. 病理と臨 1998 ; 16(臨増) : 314-7.
- 4) 原田 徹, 伊東慶悟, 二階堂 孝, 牛込新一郎. 病理解剖の実例 : 13 骨・軟部一高齢発症の類上皮肉腫. 病理と臨 1998 ; 16(臨増) : 318-21.
- 5) 牛込新一郎, 二階堂 孝, 原田 徹. 血管拡張型骨肉腫(TOS). 病理解剖マニュアル 病理と臨 1998 ; 16(臨増) : 322-3.
- 6) 牛込新一郎, 伊東慶悟, 二階堂 孝, 原田 徹. 針生検時診断困難であった MPNST. 病理解剖マニュアル 病理と臨 1998 ; 16(臨増) : 326-7.
- 7) 羽野 寛, 崔 順今, 高崎 健, 千葉 諭, 牛込新一郎. 間質性肺疾患における血小板由来増殖因子(PDGF) レセプターの発現について. 呼吸 1998 ; 17(7) : 802-8.
- 8) 岡本愛光, 磯西成治, 清川貴子, 瀬尾 宏, 北原慶幸, 松本和紀 ほか. ヒトパピローマウイルス(HPV) Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) に対するポドフィリン溶液-ヴィダラビン軟膏(アラセナーA軟膏)療法の効果. 産婦の実際 1998 ; 47(9) : 1367-74.
- 9) 藍沢茂雄, 鈴木正章. 腎・尿管癌の病理組織. 腎と透析 1998 ; 44(6) : 739-42.
- 10) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 伊東慶悟, 金網友木子, 二村 聡 ほか. Plummer 病の甲状腺結節病変の形態特性・内分泌病理学最近の進歩. ホルモンと臨 1998 ; 46(増刊) : 65-82.
- 11) 山口 裕. 慢性腎炎と移植腎. 慈恵医大誌 1998 ; 113(4) : 285-96.
- 12) 山口 裕. 間質病変の病理一問質構築の障害様式. 腎と透析 1998 ; 45(1) : 29-34.
- 13) 山口 裕. 移植腎における再発性腎症. Annu Rev 腎臓 1999 ; 175-81.
- 14) 山口 裕. 移植後 IgA 腎症. 腎と透析 1999 ; 46(1) : 71-6.
- 15) 増井文昭, 宮沢善夫, 牛込新一郎. 骨髄転移巣における癌細胞と骨髄間質細胞との関わりについて. 病理と臨 1999 ; 17(1) : 49-52.
- 16) 城 謙輔. アレルギー性間質性腎炎の成因—Cationic antigen. 腎と透析 1998 ; 45 : 43-50.
- 17) 酒井 紀, 小山哲夫¹⁾, 室かおり¹⁾ (筑波大), 城 謙輔. 腎生検診断の pros and cons. Pharm Med 1998 ; 16 : 165-84.
- 18) 福永真治. 妊娠に関する掻爬検体の所見と診断. 病理と臨 1998 ; 16 : 567-72.
- 19) 福永真治. Placental site trophoblastic tumor. 病理と臨 1998 ; 16 : 1440-1.
- 20) 清川貴子. 子宮内膜増殖症および子宮内膜異型増殖

症の概念と診断. 病理と臨 1998 ; 16(5) : 544-9.

- 21) 池上雅博, 劉 鉄成, 相良憲彦, 齊藤彰一(京大), 井上好央, 山下伸子 ほか. PG, NPG 分類からみた大腸癌の発育, 進展. 早期大腸癌 1998 ; 2(3) : 293-301.
- 22) 藤崎順子, 池上雅博, 新井弥生, 一之瀬方紀子, 増井良臣, 鈴木博昭. 胃癌 EMR の一括切除による根治的切除術の判定基準. 胃と腸 1998 ; 33(12) : 1579-87.
- 23) 池上雅博, 齊藤彰一(京大), 山下伸子, 増井良臣, 津久井充広, 井上好央. 表面型癌の組織診断と PG, NPG 分類. 早期大腸癌 1998 ; 2(2) : 189-98.
- 24) 池上雅博, 高木道子, 井上好央. 消化管病変の肉眼写真の撮り方. 胃と腸 1998 ; 33(5) : 798-803.
- 25) 山口 裕. 長期生着移植腎の問題点(基礎医学から). 日医新報 1998 ; 3869 : 18-20.
- 26) 山口 裕. 腎生検病理所見. 特集 ; 尿細管間質病変. 総合臨 1998 ; 47(8) : 2294-9.

III. 学会発表

- 骨, 軟部腫瘍に関する研究
 - 二階堂 孝, 原田 徹, 牛込新一郎, 福田国彦. 前胸部軟部腫瘍. 第 31 回日本整形外科学会. 千葉, 7 月. [日整会誌 1998 ; 72(6) : S1210]
 - Nikaido T, Nimura S, Ushigome S. FNA cytology of soft tissue tumors. The Fifth Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytology. Chiang Mai, Jan.
 - Cui S, Hano H, Harada T, Takai S, Masui F, Ushigome S. Evaluation of the new monoclonal anti-MyoD1 and myogenin antibodies for the diagnosis of rhabdomyosarcoma. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.
 - Ushigome S. (Panel Discussion) Cytologic features of primitive neuroectodermal tumors; Aspiration biopsy cytology of lymphnodes and soft tissue. XIII International Congress, International Academy of Cytology. Tokyo, June.
 - Ushigome S. (Slide seminar) Bone Tumors. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.
 - Ushigome S. (Slide seminar) Soft Tissue Tumors. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.
 - Ushigome S. Diagnosis of small round cell tumors by FNA cytology. The Fifth Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytology. Chiang Mai, Jan.
 - Ushigome S. (Panelist) Bone & Soft tissue tumor Seminar. 88th Annual Meeting of U.S. &

- Canadian Academy of Pathology. San Francisco, Mar.
- 9) Fukunaga M, Ushigome S. Extrapleural solitary fibrous tumor. A clinicopathologic study with Bcl-2 expression. 22nd International Congress of International Academy of Pathology. Nice, Oct.
- 10) Fukunaga M. Case 9 (osteogenic melanoma). The 3rd Korean Japanese Joint Slide Conference of the Bone and Soft tissue Pathology. Seoul, Oct.
- ### 2. 肝臓に関する研究
- 1) 酒田昭彦, 高崎 捷, 崔 順今, 武田淳史, 遠藤泰彦, 千葉 諭 ほか. 慢性肝疾患における再生結節内構造の三次元画像解析. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月. [日病理会誌 1998; 87(1): 305]
- 2) 酒田昭彦, 竹内行浩, 武田淳史, 遠藤泰彦, 千葉 諭. 慢性活動性 EB ウィルス感染症の一小児例. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月. [日病理会誌 1998; 87(1): 489]
- 3) Sakata A, Takasaki S. Structural heterogeneity of the regenerative nodule in chronic hepatitis and liver cirrhosis. XIIth International Congress on Diagnostic Quantitative Pathology. Vancouver, Oct.
- 4) 崔 順今, 羽野 寛, 原田 徹, 酒田昭彦, 牛込新一郎. 慢性肝疾患と肝細胞癌における CD44 の発現. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月. [日病理会誌 1999; 87(1): 521]
- 5) 羽野 寛, 崔 順今, 高崎 捷, 千葉 諭, 牛込新一郎. ウィルス性慢性肝炎の肝組織におけるインターロイキン (IL) の発現について. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月. [日病理会誌 1998; 87(1): 519]
- 6) Hano H, Harada T, Cui S, Ushigome S. Comparative statistical analysis of histologic features of type I autoimmune hepatitis with and without HCV infection. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.
- ### 3. 消化管に関する研究
- 1) 池上雅博, 山下伸子, 井上好央, 増井良臣, 牛込新一郎, 斉藤彰一(京大). 大腸 Serrated adenoma の臨床病理学的検討. 第 115 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- ### 4. 腎炎に関する研究
- 1) 城 謙輔, 金網友木子, 松山典正, 藍澤茂雄. 陽性荷電化 ovalbumin を用いたマウス尿細管間質性腎炎. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月. [日病理会誌 1998; 87(1): 479]
- 2) 城 謙輔, 金網友木子, 松山典正, 藍澤茂雄. 古典的結節性多発動脈炎の形態的多相性. 第 41 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5 月. [日腎会誌 1998; 40: 186]
- 3) 城 謙輔, 高階博嗣, 山本和央. 陽性荷電化 ovalbumin を用いたマウス in situ 型免疫複合体尿細管間質性腎炎の誘導. 第 116 回成医学会総会. 東京, 10 月. [抄録集 1998: 3]
- 4) Joh K, Kanetsuna Y, Matsuyama N. Morphometric analysis on mitochondrial myopathy associated with renal disease. 22nd International Congress of International Academy of Pathology. Nice, Oct.
- 5) 山口 裕, 宍倉有里, 宮沢善夫. 腎糸球体疾患に見る parietal podocyte. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月. [日病理会誌 1998; 87(1): 480]
- 6) 山口 裕, 秋岡祐子¹⁾, 堀田 茂¹⁾, 服部元史¹⁾, 伊藤克巳¹⁾ (東女医大). 糸球体細胞外基質の障害が IgA 腎症の再燃, 持続に関与するか?. 第 41 回日本腎臓学会総会. 東京, 5 月. [日腎会誌 1998; 40(3): 184]
- 7) 山口 裕. (ワークショップ) 病理学的立場から見たシクロスポリン腎毒性. 第 28 回日本腎臓学会西部会. 奈良, 10 月. [日腎会誌 1998; 40(6): 395]
- 8) 山口 裕. (ワークショップ) 尿細管間質病変の病理. 第 28 回日本腎臓学会東部会. 東京, 11 月. [日腎会誌 1998; 40(6): 474]
- ### 5. 泌尿生殖器に関する研究
- 1) 加藤弘之, 鈴木正章, 高木敬三, 福永真治, 山口 裕, 向井美和(国大蔵病) ほか. 膀胱褐色細胞種の 3 例. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月. [日病理会誌 1998; 87(1): 481.]
- 2) 鷹橋浩幸, 一宮慎吾(千葉がんセ), 渡辺昌俊¹⁾, 古里征国, 和久井 信, 矢谷隆一¹⁾ (三重大) ほか. 前立腺臨床癌における p73 遺伝子の突然変異および allelotyping 解析. 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月.
- 3) Kikuchi Y, Sudo A, Mitani H¹⁾, Aizawa S, Hino O¹⁾ (Cancer Institute). Analysis of gene alteration in EHEN induced rat carcinoma. 89th Annual Meeting American Association for Cancer Research. New Orleans, Apr.
- 4) 菊地 泰, 樋野興夫(癌研), 藍澤茂雄. EHEN 発癌によるラット腫瘍の原因遺伝子の検討(第 2 報). 第 87 回日本病理学会総会. 広島, 4 月.
- 5) 菊地 泰, 千種美好, 藍澤茂雄. ヒト腎細胞癌における TGF β シグナル伝達系の異常について. 第 57 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月.
- 6) Kikuchi Y, Sudo A, Ito K, Chigusa M, Nomura M, Kato O, et al. Analysis of TGF β receptor and downstream signaling components in human renal cell carcinomas. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.

- 7) Kanetsuna Y, Harada T, Ito K, Suzuki M, Kawakami M. Histopathological assessment of the prognosticator of the bladder cancer. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.
- 8) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 穴倉有里, 伊東慶悟, 加藤弘之, 菊地 泰 ほか. ペリニ管癌(集合管癌)の粘液染色の検討. 第87回日本病理学会総会. 広島, 4月 [日病理会誌 1998; 87(1): 325]
- 9) 金網友木子, 原田 徹, 伊東慶悟, 二村 聡, 池上雅博, 鈴木正章 ほか. 膀胱癌症例の病態解析(第2報). 第87回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 1998; 87(1): 481]
- 10) Suzuki M, Kikuchi Y, Shishikura Y, Kato H, Ito K, Aizawa S. Histochemical study on renal cell carcinomas. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.
- 11) Takahashi H, Ichimiya S (Chiba Cancer Ctr), Watanabe M¹⁾, Furusato M, Wakui S, Yatani R²⁾ (Mie Univ), et al. Mutation and allelotyping analyses of p73 gene in clinical prostatic carcinoma. 89th Annual Meeting American Association for Cancer Research, New Orleans, Apr.
6. 産婦人科, 内分泌病理に関する研究
- 1) Fukunaga M, Endo Y, Kato H, Ushigome S. Vulval angiomyofibroblastoma: Clinicopathologic analysis of six cases. 第87回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 1998; 87(1): 394]
- 2) Fukunaga M, Ushigome S. Incidence of hydatidiform mole: A 10-year (1989-1998) prospective clinicopathological and flow cytometric study. 88th Annual Meeting of U.S. & Canadian Academy of Pathology. San Francisco, Mar. [Mod Pathol 1999; 12: 117A]
- 3) Fukunaga M, Ushigome S. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology DNA ploidy, and persistence rate. 88th Annual Meeting of U.S. & Canadian Academy of Pathology. San Francisco, Mar. [Mod Pathol 1999; 12: 117A]
- 4) 福永真治, 遠藤泰彦, 加藤弘之, 牛込新一郎. Vulval angiomyofibroblastoma: Clinicopathologic analysis of six cases. 第87回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 1998; 87(1): 394]
- 5) Fukunaga M, Ushigome S. Karyotype and histologic analysis of first trimester spontaneous abortions. 88th Annual Meeting of U.S. & Canadian Academy of Pathology. San Francisco, Mar. [Mod Pathol 1999; 12: 117A]
- 6) Kiyokawa T, Aizawa S. Immunohistochemical fetures of transitional cell epithelium of female genital tract, urinary bladder, and nasal cavity. 22th International Congress of the International Academy of Pathology. Nice, Oct.
- 7) 清川貴子. 子宮頸部腺癌の臨床病理学的検討. 第87回日本病理学会総会. 広島, 4月.
7. 循環器に関する研究
- 1) 千葉 諭, 羽野 寛, 遠藤泰彦, 武田淳史, 酒田昭彦, 徳田忠昭. 長期に生存し得た非手術先天性心疾患の3剖検例. 第87回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 1998; 87(1): 400]
8. その他
- 1) 河上牧夫, 鈴木正章, 池上雅博, 原田 徹, 伊東慶悟, 金網友木子 ほか. 耳鼻科領域の各疾患種の好発性. 第87回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 1998; 87(1): 395]
- 2) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 西山博高, 河上牧夫, 牛込新一郎, 池上雅博 ほか. 剖検例の電算化の試み(第二報). 第115回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 1998; 113(6): 523]

IV. 著 書

- 1) 藍澤茂雄, 菊地 泰. 腫瘍病理学. 小柳知彦, 村井勝, 大島伸一 編. 新図説泌尿器科学講座3 泌尿器科腫瘍学. 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 13-31.
- 2) 牛込新一郎. 骨・関節. 小川勝士 編. 病理組織の見方と鑑別診断 第3版増補. 東京: 医歯薬出版, 1998. p. 373-402.
- 3) 牛込新一郎. 骨. 石川栄世, 遠城寺宗知 編. 外科病理学 第3版. 東京: 文光堂, 1999. p. 1119-81.
- 4) 福永真治. 腔の悪性腫瘍と関連病変, 病理, 境界悪性病変. 工藤隆一 編. 新女性医学体系 38 外陰, 腔の悪性腫瘍. 東京: 中山書店, 1998. p. 201-8.
- 5) 城 謙輔. 腎糸球体沈着症. 長澤俊彦, 河邊香月, 伊藤克己, 浅野 泰, 遠藤 仁 編. Annu Rev 腎臓. 東京: 中外医学社, 1999. p. 60-71.
- 6) 福永真治. 女性生殖器, 胎盤. 石川栄世, 遠城寺宗知 編. 外科病理学. 東京: 文光堂, 1999. p. 895-912.
- 7) 池上雅博. PG, NPG 分類の意義. 寺野 彰, 藤盛孝博 編. 大腸の臨床分子病理学—形態診断と遺伝子診断. 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 70-5.
- 8) 両角国男(名市大), 山口 裕, 京 昌弘(阪大), 若林とも(東大医科研). 腎移植. 日本移植学会, 日本病理学会 編. ヒト移植臓器拒絶反応の病理組織診断基準. 東京: 金原出版, 1998. p. 11-50.

V. その他

- 1) 山田直子, 野村浩一, 高木敬三, 小野安雄, 本間隆

志, 井出尚一 ほか, 肉腫様変化を伴った唾液腺導管癌を癌腫成分とする多形腺内癌腫の1例. 日臨細胞会誌 1998; 37: 328-32.

2) 原田 徹, 深沢健至, 佐藤哲夫. 症例検討 CPC: 77 歳女性. 胸痛, 呼吸困難. 両肺にスリガラス状陰影. 転院前後で肺病変が増悪. (聖路加呼吸器カンファレンス 97年10月31日). 日経メディカル 1998; 99-106.

微生物学講座第1

教授: 大野 典也	腫瘍ウイルス学 免疫学, 分子生物学
講師: 中村真理子	ウイルス学, 免疫学
講師: 大橋 隆明	ウイルス生化学
講師: 馬目 佳信	ウイルス学

研究概要

HIV 感染症は患者層の若年化と女性層への急速な浸透という新たな社会問題を提起しつつ, 日本の社会構造の特殊性の中に浸透している。しかも, 先頃, 日本赤十字で収集した献血を輸血された2名の患者が HIV に感染した。このようにウイルスや細菌の感染症は依然として重要な医学上の問題である。殊に HIV 感染症は異性間感染と母児感染等, 我が国においても, 重大な社会問題となっている。また三剤併用療法の開発により制圧可能かと思われた HIV 感染症は, 欧米では 50% 以上の症例がこの治療に抵抗性を獲得するに至り, 新しい治療法の開発は愈々必要事項である。一方, 悪性腫瘍は日本における死亡原因の第1位を占めるに至っており個人にとっても社会にとっても重要な疾患である。これらの二つの疾患群に対して, 新しい概念に基づく治療方法に至る方略を確立することは医学研究の一端を担う者の責務である。我々の教室では HIV 感染症の治療の為の研究と悪性腫瘍の治療方法の開発に向けての研究を実施している。

I. HIV ウイルスに関する研究

HIV (Human Immunodeficiency Virus) に感染すると長期の潜伏期間を経て, 後天性免疫不全症候群 (AIDS: acquired immuno-deficiency syndrome) を発症する。我々は, HIV 感染症の治療方法の開発を目的として, (1) 特異モノクローナル抗体による治療及び発症予防の方法。(2) 選択環境圧に抵抗性を示すエスケープ変異の解析。(3) HIV 感染症に対する遺伝子治療の方法の開発。(4) 抗 HIV ウイルス活性を有する抗生物質の開発。以上4種類のプロジェクト研究を実施している。

1. ヒト型モノクローナル抗体での臨床治験: 我々は, HIV-1 ウイルス各種分離株に対して広い中和スペクトルを有するモノクローナル抗体 NM01 (マウス型) を作製した。そこで, この NM01 抗体を CDR (Complementarity- Determing Region) グラフト法によりヒト型化することに成功した。ヒト

化 NM01 抗体のウイルス中和活性を日本とタイでの臨床分離株 5 種類, 更に米国 (ボストン) での 25 種類の臨床分離株について正常ヒト末梢血リンパ球を宿主として検討した結果, 約半数の症例の新鮮分離株について中和能が確認された。この抗体による臨床治験の実施に向けて, 前臨床試験を完了した。その上で, 昨年 (1997 年) 12 月に米国 FDA に対して, 治験申請を完了した。本年 (1998 年) 1 月に FDA の許可を得てハーバード大学医学部付属ベス・イスラエル-ニューイングランドディーコネス病院に於てグループマン博士の指導のもとで, デズビー博士が責任医師として, 現行の三剤による治療法に抵抗性を来した症例, 副作用等, その他, 何らかの理由で現行の治療が実施不可能な症例で, 本人が我々の臨床研究に参加を希望する適応患者を選定し, 既に 4 名の患者に対する治験を実施した。その結果, 最高投与量まで, 極めて安全であった。投与された hNM01 抗体は平均半減期 20 日間であった。これらの詳細は論文として報告する。

2. HIV-1 ウイルスの中和抗体に対するエスケープ変異の解析: HIV ウイルスの gp120 分子上の V3 ドメインはウイルス中和の主要ドメインであると共に V3 ループ構造の先端部分はウイルスの感染成立のために, 殊に重要な部分である。そこで, このモノクローナル抗体 NM01 による選択圧の存在下で, HIV-1 ウイルスを継代培養することによって, ウイルスが抗体陽性患者の体内で中和抗体の存在にもかかわらず, 変異株を増殖させてくる機構の解明を試みた。その結果第 318 番目のアミノ酸のアルギニンの遺伝子 AGA が AAA のリジンに点突然変異していることを明かにした。この結果は HIV の中和抗体に対するエスケープ変異株の生成過程は, 点突然変異が主体であることを示唆している。さらに, 感染の過程で変異の結果, 感染性を消失したゲノムをレスキューする目的で, RT-PCR 法と SSPC 法を改良して検討を続けた結果, 変異には特異点が存在することを示唆する結果を得た。これは一般的に考えられている HIV の変異はランダム現象であるとの考えに反して, 特異性があることを示唆している。この特異性を規定している分子機構の解明の結果, ヘヤーピン構造を破壊するような変異の存在は観察されなかった。すなわちウイルスゲノム RNA の二次構造にヘヤーピン構造があり, これを保存することがゲノム分子の存在と複製のためには重要であることが示唆された。言い換えればヘヤーピン構造に破綻を来すような変異を生じた HIV ゲノムは複製に障害を生じ子孫を残せないと

考えられる。この現象の発見はウイルスのエスケープ変異体の構造に出現予測を可能とするもので, 極めて重要な発見である。

3. HIV ウイルス感染細胞に対する遺伝子治療の試み: クローニングされた hNM01 抗体の cDNA を用いて抗体分子の H 鎖と L 鎖をポリ・リンカーで結合して, Single Chain Antibody の作製を試みている。さらにこの抗体分子の Fc 部位を規定している DNA を切除する。この方法により, 合成された hNM01 抗体 (scAb) の活性部位は, 細胞中の ER (endoplasmic reticulum) に発現し, 細胞内に留まることが期待される。すなわち, この方法によって感染可能なリンパ球等の細胞を免疫することが可能となる。更にこの遺伝子の発現調節方法として, HIV-LTR を利用すれば, HIV の感染細胞のみで細胞内抗体を発現させ, 未感染細胞, 殊に標的リンパ球の正常機能には何ら影響を与えないことが期待される。この目的で, シャトル・ベクターを用いてヒト臍帯血での造血幹細胞への遺伝子導入法を検討中である。

4. 抗 HIV ウイルス剤の開発: 我々はここ 7 年以上に亘って, 微生物化学研究所の竹内富雄所長の研究グループとの共同研究として, 同研究所で採取した微生物の培養上清について抗 HIV 活性のスクリーニングを P24 Assay 法と逆転写酵素の活性測定法で検索している。この研究活動の結果は今後も精神的に持続していく予定である。

5. シアル酸誘導体の HIV 感染阻害: NMSO3 は, シアル酸誘導体として同定された, 抗 HIV 作用を有する物質である。本物質は, HIV の感染を阻害するが, 正常の細胞への毒性は極めて低い化合物である。この新規阻害物質はウイルスの宿主細胞に対する感染, ことにウイルスの侵入過程を阻害していることを明らかにした。最近, この NMSO3 の抗ウイルス作用に関して, 極めて興味深い知見を得た。即ち NMSO3 は単に急性感染を阻害するのみでなく, 慢性感染状態にある細胞をこの薬剤存在下で培養すると, HIV ウイルスの産生が停止するのである。これは単に NMSO3 が再感染を阻害するという作用機序に由来する結果ではない。このことは対象として, 同様に HIV 慢性感染細胞培養系に AZT を添加し続けてもウイルス産生の阻害は観察されないことから明らかである。NMSO3 の様な化合物の存在と作用機序の解明はエイズ対策上極めて重要な発見である。即ち, 感染者内のウイルス産生を阻止することが出来れば HIV 感染者の予後は大幅に改善される可能性があるからである。現行のエイズ治療薬

は AZT に代表される逆転写酵素阻害剤が主流であり、これはウイルスの感染初期のゲノムの変換を阻止しているため、一度感染が成立してしまった細胞には理論上無効である。

II. 悪性腫瘍の遺伝子治療の研究

1. a) 悪性腫瘍の免疫療法 (1) LAK 療法: がんの免疫療法の開発を目的として患者の末梢リンパ球を分離して、OKT3 モノクローナル抗体と IL-2 との存在下で培養して主として NK 細胞を増殖させ、これによるがんに対する宿主の免疫力を修飾するという悪性腫瘍の免疫療法の開発に向けて、検討している。b) 樹状細胞と腫瘍細胞との癒合細胞による免疫療法: 担癌個体から腫瘍細胞と樹状細胞とを得てこの両者を PEG で細胞癒合させる。これにより樹状細胞の強い抗原提示能と各腫瘍由来の“がん抗原”を MHC のクラス I とクラス II に提示することが出来ることを見いだした。この方法の臨床応用に向けての基礎研究を実施している。

2. 悪性腫瘍の遺伝子治療法の開発: 悪性腫瘍の遺伝子治療を考えるうえで最も困難なことは目的遺伝子を如何に腫瘍局所で特異的に発現させるかである。この問題の解決方法の一つとして、放射線感受性プロモーター (EGR-1) と細胞殺戮遺伝子との組み合わせにより、外部から調節可能な悪性腫瘍の治療法の確立を目指して研究を進めている。この目的で、EGR-1 プロモーターにレポーター遺伝子を結合した DNA を作成した。この DNA をヒトグリオーマ細胞に導入して、放射線による特異的な発現の調節が可能であることを証明した。更に、EGR-1 プロモーターにレポーター遺伝子として β ガラクトシダーゼ遺伝子を結合した DNA をアデノ・ウイルスベクターに組み込みラットの脳腫瘍の実験系で検討した。対象として用いた CMV プロモーターでは、脳全野に β ガラクトシダーゼ遺伝子が発現していた。これに対して、EGR-1 プロモーターの場合には放射線照射に対応して腫瘍部位に局在して導入遺伝子が発現していることが証明された。ヒト膵臓癌の遺伝子治療を目的として、放射線感受性プロモーター (EGR-1) の利用方法を検討している。脳腫瘍と異なり、膵臓癌の場合には、発がん早期の状態でも、全身性に転移している場合が殆どである。この場合に放射線でこの遺伝子を活性化することは困難が予想される。放射線は限局した局所でこそ有効な方法である。そこで、この問題を解決するために、プロモーター活性の誘発を放射線同位元素に依ることを考案した。放射線同位元素はガリウム・シンチ等

で、既にその特異的な腫瘍集積性を利用して、臨床的に転移巣の検出に利用されている。その結果、検討した総てのヒト膵臓由来培養細胞で放射性同位元素に依って目的遺伝子が強く発現することを明らかにした。

III. DNA による敗血症の原因細菌の検出と同定方法の開発

臨床的に敗血症を疑った場合に、原因菌の分離同定、さらには薬剤耐性に関する性状を可及的速やかに明かにすることは治療方針の決定上極めて重要である。そこで、我々は患者血液中の単球・マクロファージなどの貪食細胞に補食されている原因細菌を直接的に DNA から検出する方法を開発した。この方法の有効性を確認する目的で、東京慈恵会医科大学付属病院を含む多施設に於ける臨床治験を実施し、これを完了し、厚生省の検査試薬としての承認を得た。更に、SD 系のラット Crj (CD), 8~10 週令の雄に黄色ブドウ球菌を感染させる実験系で、血液培養とその検出精度を比較した結果、血液培養で陰性となる 24 時間後は勿論、48 時間後でも 100% 検出可能であった。更に 72 時間後でも 25% 以上に陽性のシグナルを観察した。更に真菌類の感染を同様の方法で証明できれば、臨床に極めて有用となる。そこで、カンジダ・アルビカンスの DNA より特異プローブを作成して、検出方法の確立の為の検討を試みている。

「点検・評価」

本年の研究活動で特筆すべき成果は、HIV ウイルスに関する研究の分野では、ウイルス変異の機構を解明し殊に V3 ループの宿主細胞への結合部位のゲノム変異の機構を RNA の分子レベルでの制約状況であるという仮説を提唱したことである。悪性腫瘍の研究分野では、悪性腫瘍の免疫療法のうち、従来からの LAK 療法に加えて抗原提示細胞としての樹状細胞に着目し、これと宿主由来の腫瘍細胞とを細胞癒合させることにより、強い免疫反応を惹起できることを明らかにしたことである。問題点としては LAK 療法希望患者があまりに多く、開発研究の時間が十分にとれなかったことである。DNA による敗血症の原因細菌の検出と同定方法の開発に関しては、厚生省の承認獲得に向けて、最終段階にある。目的達成後の今後の展開方向を確定する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kikuchi T, Joki T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Antitumor activity of interleukin 12 against interleukin 2-transduced mouse glioma cells. *Cancer Lett* 1999; 135(1) : 47-51.
- 2) Namiki Y, Takahashi T, Ohno T. Gene transduction for disseminated intraperitoneal tumor using cationic liposomes containing non-histone chromatin proteins: cationic liposomal gene therapy of carcinomatosa. *Gene Ther* 1998; 5(2) : 240-6.
- 3) Licito R¹⁾, Nakamura M, West JA¹⁾, Han Y¹⁾, Chin K (Univ. of California), Jensen K¹⁾ (¹Cold Spring Harbor Lab.), et al. Genetic analysis using genomic representations, *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(8) : 4487-92.
- 4) Manome Y, Kunieda, T, Wen PY¹⁾, Koga T (Chiba Social Insurance Hospital), Kufe DW¹⁾ (¹Harvard Medical School), Ohno T. Transgene expression in malignant glioma using a replication-defective adenoviral vector containing the Egr-1 promoter: activation by ionizing radiation or uptake of radioactive iododeoxyuridine. *Human Gene Ther* 199; 9(10) : 1409-17.
- 5) Yoshizawa Y, Matsumoto Y, Watanabe M. Optimization of binding conditions of murine IgG1 antibodies to staphylococcal protein A. *Jikeikai Med J*. 1998; 45(4) : 107-13.

II. 総説

- 1) 大野典也. 放射線感受性プロモーターを用いたがん遺伝子治療. *癌の臨床* 1999; 45(2) : 100-8.

III. 学会発表

- 1) 武山浩, 渡辺美智子, 塩谷尚志, 斎藤三郎, 斎藤祐二, 内田賢ほか. ヘパリンは癌細胞自身が産生するファイブロネクチンを介して癌細胞にアポトーシスを誘導し, 抗腫瘍効果を発現する. 第99回日本外科学会. 博多, 3月.
- 2) 斎藤祐二, 武山浩, 桑島成央, 渡辺美智子, 斎藤三郎, 大野典也. ヒト胃癌細胞株 STKM の増殖, 浸潤, 転移に対するヘパリンの抗腫瘍効果. 第99回日本外科学会. 博多, 3月.
- 3) 今澤俊之, 長澤龍司 (埼玉医大), 宇都宮保典, 川村哲也, Zhoug Yu, 鎌田美乃里ほか. 骨髄移植による IgA 腎症の治療の試み. 第41回日本腎臓学会. 東京, 5月.

- 4) 中村真理子. RDA による標的 DNA 配列の検出. 日本 DNA アカデミー公開自主セミナー. 勝浦, 2月.
- 5) 伊藤正紀, 石原悟¹⁾, 月田承一郎¹⁾ (京大), 寺社下浩一 (癌研), 鈴木操 (熊本大), 大野典也ほか. マウス大腸癌発生における β カテニンの役割. 第57回日本癌学会. 横浜, 10月.
- 6) 大谷圭, 小幡徹, 菊池哲郎, 本間定, 山田順子, 高橋宏樹ほか. マウス大腸癌 colon26 細胞を用いた腫瘍細胞による免疫抑制作用の宿主免疫反応性の解析. 第57回日本癌学会. 横浜, 10月.
- 7) 本間定, 大野典也, 戸田剛太郎, GONG J¹⁾, Kufe DW¹⁾ (¹Dana-Farber Cancer Inst). 樹状細胞と癌細胞の細胞融合による特異的癌免疫の誘導. 第57回日本癌学会. 横浜, 10月.
- 8) 山田順子, 福味禎子, 岩瀬さつき, 山田尚, 大野典也. 白血病細胞への放射線照射は細胞周期 G2 期からの細胞死を誘導する. 第57回日本癌学会. 横浜, 10月.
- 9) 菊池哲郎, 常喜達裕, 大野典也. 脳腫瘍に対するインターロイキン 12 を中心とした遺伝子免疫療法. 第57回日本癌学会. 横浜, 10月.
- 10) 大野典也. 放射線感受性プロモーターを用いた癌遺伝子治療. 第57回日本癌学会キューリー記念シンポジウム. 横浜, 10月.

微生物学講座第2

教授：益田 昭吾 黄色ブドウ球菌学
助教授：関 啓子 黄色ブドウ球菌学
講師：櫻田 純次 黄色ブドウ球菌学

研究概要

I. BALB/3T3(3T3) 細胞内に取り込まれた黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)によるアポトーシスの誘導
黄ブ菌を取り込んだ3T3細胞は条件によっては高率にアポトーシスを示すことが明らかになった。3T3細胞を黄ブ菌と共に1時間培養して菌を取り込ませ、細胞に取り込まれなかった菌を lysostaphin で溶菌し、その後も lysostaphin 存在下で培養を続けた。A191株を取り込んだ3T3細胞では菌を加えて4時間後から、A151株を取り込んだ細胞では18時間後に、アポトーシスに特徴的な約180bpのDNAラダーが認められた。Cowan I株では18時間でも顕著なDNAラダーは認められず、TUNEL法で核DNAの断片化がわずかに検出できたにとどまった。透過電子顕微鏡による観察では、A191を取り込ませた3T3細胞でアポトーシスに特徴的な核の濃染や細胞の小胞化が見られ、その細胞質内に菌の細胞分裂像が認められた。細胞内生菌数の測定では、他の2株は増減が見られなかったが、A191株は感染5時間後より菌数の増加が認められた。

II. フィブロネクチン(Fn)を介したマクロファージ(Mφ)との相互作用における黄色ブドウ球菌とコアグラゼ陰性ブドウ球菌(コ陰性ブ菌)の相異について

Mφは、黄ブ菌Cowan Iに対し血清Fnを加えると貪食数が増加するのに対し、コ陰性ブ菌(臨床分離株 *S. saprophyticus* 10312, *S. epidermidis* 10323)の場合にはFnによる貪食の亢進作用は全く認められない。しかしいずれのブドウ球菌(ブ菌)も fibronectin-binding protein (FnBP)の遺伝子 *fnb* を保有し、また、いずれもFnBPを発現している。そこでさらに、各菌に対するFnの結合親和性および最大結合数について検討したところ、いずれの菌に対してもほぼ同程度の結合定数($K_d=1 \times 10^{-9}$ M前後)・最大結合数(200-300Fn dimers/bacteria)が得られた。一方、血液中と同程度の濃度のFn(200 mg/ml)を加えた場合、Cowan Iは菌同士が互いに凝集するが、コ陰性ブ菌では菌表面にFnの結合は生ずるが菌の凝集は見られなかった。また、Mφに

よるCowan Iの貪食の際にRGD配列を含むペプチドが共存するとFnによる貪食亢進作用は認められなくなった。更にFn処理したCowan Iを貪食したMφでは、細胞接着装置を形成すると考えられる成分の局在等に変化が観察された。

これらの結果は、黄ブ菌とコ陰性ブ菌では生理的濃度でFnの結合様式が異なる可能性を示唆する。

III. 黄色ブドウ球菌エキソフォリアティブトキシン(ET)の遺伝子は溶原化ファージによって運ばれている

黄ブ菌による熱傷様皮膚症候群の原因毒素であるETは、血清型により、ETAとETBに分けられる。ETAの遺伝子は黄ブ菌の染色体上に、ETBのそれはプラスミド上の上のっているとされている。しかし、ETAに関してはファージが遺伝子DNAを運んでいる可能性も考えられていた。同時に黄ブ菌が産生する皮膚細胞の分化を抑制する蛋白(EDIN)についても検討してみた。使った黄ブ菌はEDIN陽性7株、うち1株(st91-41株)のみETA陽性株である。各菌を対数増殖期まで培養し、マイトマイシンC存在下に3時間培養して溶原化しているファージを誘発した。遠心上清をミリポアフィルターに通し、その一部を黄ブ菌1039株菌液と共に軟寒天で培養した。翌日、ファージによるプラークができた軟寒天を回収し、遠心、上清をフェノール処理、エタノール沈殿し、EDINとETA検出のためのPCRにかけた。結果はEDINは総て陰性であり、元の菌の染色体DNAが混入していないことが分かった。一方、st91-41のみETA陽性であった。このことから、ETAの遺伝子はファージによって運ばれていることが強く示唆された。

IV. 黄色ブドウ球菌の病原性に関する検討

1. 組織内増殖性との関連

黄ブ菌は創傷感染の原因菌として知られているが、解析の一環として注射針で傷をつけた腎における黄ブ菌の増殖性を検討した。各マウスの左腎に傷をつけてから3日後に菌を尾静脈から接種すると、左腎には菌がよく定着し、その後、著しい増殖を示した。傷のない右腎にも菌は定着したが菌数は少なく、左腎との間に明らかな差が認められた。この現象はシクロフォスファミド投与により得た白血球減少マウスで、より顕著に現れた。白血球減少マウスの左腎組織標本では遠位尿管を中心とした大きな病巣が認められたが、傷の部分には菌が認められず、また、糸球体には菌が散見される程度であった。組織

を傷つけられたことにより生ずる血流異常の他、分泌されるサイトカインの影響で菌の定着や増殖が亢進するのではないかと考えられ、目下、検討中である。

2. 局所麻酔剤リドカイン (Lid) が及ぼす影響

ブ菌に対する Lid の抗菌作用を検討するために、PBS 中で菌数の変動をみた。Lid を加えない条件下では黄ブ菌の菌数の変動が見られなかったが、Lid が存在すると高温 (42°C) 条件下では常温 (37°C) に比べて、より顕著に菌数が減少した。一方、コ陰性ブ菌は Lid を加えなくても高温条件下で菌数が減少した。

V. 食菌プラーク法を利用した白血球貪食能の検討

1. 頻回採血と食菌プラークの形態との関連

昨年度の研究室配属と同一のテーマであるが、ウサギ耳静脈の同一部位からほぼ 1 日おきに 1 ヶ月半に亘って採血し、さらに詳細に検討した。白血球に対する血小板の比率 (P/W) はほぼ 10 日の周期で変動したが、P/W 値が高いと食菌プラーク (プラーク) の総面積が大きいという傾向が認められた。また、初回の血液と P/W 値の低い血液を除き、プラーク内に白血球塊や血小板塊が認められ、酵素抗体法により血小板膜には糖タンパク GPIIb/IIIa が確認された。血小板と白血球との相互作用により白血球の貪食作用が促進されるものと思われた。

2. プロテインキナーゼ C (C キナーゼ) 活性に関与する薬剤による白血球貪食能への影響

C キナーゼの活性化に関与する PMA および抑制に関与する H-7 を添加した健常者血液での白血球貪食能の検討を、昨年に引き続き行った。PMA 添加直後にプラークの総面積は減少し、30 分後までは直線的に減少した。逆に個々のプラークの大きさは時間とともに増大したことから、PMA が白血球同士を結合を促進するのではないかと推測した。一方、PMA と共に H-7 を同時に添加すると総面積はさらに減少し、個々のプラーク面積も小さくなったが、PMA で前処理した血液では H-7 を加えても個々のプラーク面積は減少しなかった。また、H-7 で前処理した血液では PMA を添加しても大きなプラークは観察されなかった。これらのことから、いずれの薬剤も添加直後に白血球貪食能に影響を及ぼすものと思われた。

3. リドカインの白血球貪食能に及ぼす影響

Lid を添加した健常者の血液では、白血球の貪食能が著しく低下していた。Lid 添加後に PBS 中で透

析すると貪食能は回復したが、PBS 添加のコントロールのレベルまでには達しなかった。加えた Lid の一部は白血球に対して不可逆的に結合している可能性もあるが、別の機序が存在することも考えられた。

「点検・評価」

本講座では従来一貫して黄色ブドウ球菌の病原性をさまざまな角度から検討することを方針としてきた。この方針は細菌の形態学、薬剤耐性、微生物遺伝、感染免疫などの特定の項目で種々の細菌を検討するという現在の専門分化した研究方式と大きく異なり、長所短所ともども本講座の特色となっている。この方針の長所としては、いずれの研究者も黄色ブドウ球菌という同種の細菌を用いて研究しているために各研究者間の連絡がよければきわめてキメ細かく情報が流通し、無駄が少なく成果があがるということである。例えば、プラスチックディッシュに細菌が付着して困るという現象が話題とされると白血球を研究している研究者がこの現象を利用してさまざま食菌プラーク法を工夫するとか、溶菌酵素リゾスタフィンに抵抗性の高い菌が出現してある研究者を悩ませると、別の研究者がこの抵抗菌を用いてリゾスタフィンの効率のよい精製法を案出するということもあった。一方短所として、集中的に特定化した研究がしにくいことと臨床医学に直ちに役立つような研究成果がなかなか得られないことなどがあり、これらは反省すべき点である。現在までの成果を点検・評価すると以下ようになる。黄色ブドウ球菌と創傷感染という問題に関連して黄色ブドウ球菌が線維芽細胞によって細胞内に取り込まれるという現象を見いだした。さらに取り込まれる菌株あるいは菌数の違いによって線維芽細胞がアポトーシスを起こすことが見いだされた。この現象は従来黄色ブドウ球菌が典型的な細胞外増殖細菌とされていた常識をくつがえすものである。また、この現象を詳細に解明することによって本菌が創傷の治癒過程に重要な役割を演ずる線維芽細胞との相互作用を通して創傷感染を起こす基盤が明確になりつつあると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Seki K, Kobayashi K, Tomiya Y, Sakurada J, Murai M, Usui A, et al. Inhibitory effect of bacterial attachment on candidal growth due to adherence with mannose-sensitive pili. Microbiol Im-

munol 1998; 42: 321-4.

- 2) Seki K, Sakurada J, Seong H-K, Murai M, Tachi H, Ishii H, et al. Occurrence of coagulase serotype among *Staphylococcus aureus* strains isolated from healthy individuals —Special reference to correlation with size of protein A gene—. Microbiol Immunol 1998; 42: 407-9.
- 3) Saito Y¹⁾, Seki K, Ohara T¹⁾, Shimauchi C²⁾, Honma Y¹⁾, Hayashi M¹⁾ (¹自治医大, ²北里大), et al. Epidemiologic typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonate intensive care units using pulsed-field gel electrophoresis. Microbiol Immunol 1998; 42: 723-9.
- 4) Shinji H, Sakurada J, Seki K, Murai M, Masuda S. Different effects of fibronectin on the phagocytosis of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci by murine peritoneal macrophages. Microbiol Immunol 1998; 42: 851-61.

III. 学会発表

- 1) 関 啓子, 益田昭吾. NIH/3T3 細胞による黄色ブドウ球菌の取り込みに関与する物質について. 第 71 回日本細菌学会総会. 松本, 4 月.
- 2) 村井美代, 関 啓子, 益田昭吾. BALB/3T3 細胞内に取り込まれた黄色ブドウ球菌の動態について. 第 71 回日本細菌学会総会. 松本, 4 月.
- 3) 櫻田純次, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B に対するファージ抗体の作製. 第 71 回日本細菌学会総会. 松本, 4 月.
- 4) 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌およびコアグラウゼ陰性ブドウ球菌に対するマクロファージの貪食様式の相違について. 第 71 回日本細菌学会総会. 松本, 4 月.
- 5) 関 啓子, 櫻田純次, 村井美代, 進士ひとみ, 益田昭吾. NIH/3T3 細胞による黄色ブドウ球菌の取り込みに関係する物質について. 第 12 回 Bacterial Adherence 研究会. 岡山, 7 月.
- 6) 進士ひとみ, 益田昭吾. マクロファージによるブドウ球菌貪食における血清フィブロネクチンの作用. 第 79 回細菌学会関東支部総会. 神奈川県足柄上郡, 7 月.
- 7) Tajima A, Miyamoto Y, Hayashi M. Promoter of mouse integrin αv gene binds Sp family. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology. Osaka, Aug.
- 8) 館 英実, 櫻田純次, 関 啓子, 益田昭吾. 正常人およびアトピー性皮膚炎患者由来黄色ブドウ球菌の性状の比較検討. 第 43 回ブドウ球菌研究会. 東京, 9 月.
- 9) 弘田泰久, 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌に対する lidocaine の影響. 第 43 回ブドウ球菌研究会. 東京, 9 月.
- 10) 村井美代, 櫻田純次, 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. BALB/3T3 細胞内に取り込まれた黄色ブドウ球菌による Apoptosis 誘導について. 第 43 回ブドウ球菌研究会. 東京, 9 月.
- 11) 村井美代, 櫻田純次, 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌を取り込んだ BALB/3T3 細胞に誘導されたアポトーシスに関する 2, 3 の検討. 第 115 回慈恵医大成医会総会. 東京, 10 月.
- 12) 櫻田純次, 関 啓子, 益田昭吾. 正常人鼻腔およびアトピー性皮膚炎患部由来黄色ブドウ球菌の諸性状について. 第 80 回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 10 月.
- 13) 益田昭吾, 櫻田純次, 関 啓子. (シンポジウム) 黄色ブドウ球菌の生物学的性状および菌株同定に関する検討法について. 第 3 回アトピー性皮膚炎治療研究会シンポジウム. 岡山, 12 月.
- 14) 村井美代, 櫻田純次, 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌を取り込んだ BALB/3T3 細胞に誘導された apoptosis の検討. 第 72 回日本細菌学会総会. 東京, 3 月.
- 15) 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の組織内増殖に及ぼす因子の解析. 第 72 回日本細菌学会総会. 東京, 3 月.
- 16) 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌およびコアグラウゼ陰性ブドウ球菌に対する血清フィブロネクチンの結合親和性の検討. 第 72 回日本細菌学会総会. 東京, 3 月.
- 17) 櫻田純次, 益田昭吾. EDIN 遺伝子はバクテリオファージによって運ばれているか?. 第 72 回日本細菌学会総会. 東京, 3 月.

環境保健医学講座

教授：清水 英佑	職業性および環境化学物質の発癌性，変異原性および磁場の生体影響
助教授：鈴木 勇司	環境化学物質の変異原性
助教授：縣 俊彦	疫学方法論，医療情報処理，地域保健
講師：岡部 雅史	微量元素の生体内分布
助手：堤 智昭	環境汚染物質に対する高感度免疫測定法の開発

研究概要

I. 培養細胞を用いた小核試験による大気汚染物質の検討

大気汚染物質の変異原性のモニタリングには，従来，サルモネラ菌を用いる Ames 試験が用いられてきた。しかし，人への健康影響評価法としては人により近いゲノム構造を持つ動物細胞での変異原・癌原性試験を併用することも必要である。今年度は昨年同様 Chinese hamster lung fibroblast (CHL) 細胞を用いて，北海道（札幌）にて季節ごとに採取した大気浮遊粉塵抽出物について小核試験を行ったが，短時間処理において小核の誘発は対照群と比較して高くなった。今後は年次推移を検討する。

II. 培養アストロサイトをを用いた小核試験の確立

神経系細胞に染色体異常を誘発する化学物質をスクリーニングする目的で，新生児ラット由来の培養アストロサイトをを用いた小核試験の確立を行っている。Mitomycin C, vincristine および代謝活性化を必要とする cyclophosphamide, 5-fluorouracil を用いて検討したところ小核が誘発されることを確認した。また6種類のグリオーマ誘発物質でも小核が誘発された。

III. 培養ヒト肝細胞株を用いた肝腫瘍誘発物質の検索

これまで培養細胞株を用いた小核試験法が数多く報告されているが，ヒト由来細胞を用いた方法は殆どない。そこでヒト肝由来の細胞株（ヒト腫瘍化肝細胞：FLC-4）を用いて化学物質の小核誘発能を検討した。FLC-4 の doubling time は約 15.9 時間であったことから，被験物質曝露時間を 48 時間とした。FLC-4 細胞に肝癌誘発物質として知られている

dimethylnitrosamine (DMN), diethylnitrosamine (DEN), dibutylnitrosamine (DBN) を各々曝露した結果，対照群の FLC-4 細胞中の小核誘発頻度は約 0.7% で DMN, DEN, DBN 処置群では，用量反応関係が認められ陽性となった。FLC-4 は代謝活性化系を用いないで小核誘発を認めた。本試験法は肝癌を誘発する物質のスクリーニング法としての有用性が期待できる。

IV. 肝発癌プロモーター物質，マイクロシスチンに対する酵素免疫測定法の開発

マイクロシスチン (MC) は湖沼に発生した藍藻類が産生する肝発癌プロモーター物質である。飲料水源での藍藻の発生により飲用を介しての MC 摂取による肝癌発生への影響が懸念され，飲料水中の MC を測定し汚染実態を解明することが重要な課題となる。我々は簡便かつ高感度な MC 測定法として，酵素免疫測定法 (ELISA) を開発し汚染調査への応用を試みた。開発した ELISA は従来法と比較すると約 1,000 倍高感度であり，水検体中の MC の直接測定が可能であった。本法を中国における肝癌多発地帯の飲料水の MC 汚染調査に応用し，同地域における飲料水の MC 汚染を明らかとした。

V. ヒト型の代謝酵素を組み込んだ変異原性試験の開発

ヒトに対する発癌性を正確に評価するため，ヒトの肝臓ホモジネート (S9) を使用した変異原性試験の開発が行なわれつつある。しかし，ヒト S9 の入手の困難性から，より汎用性のある試験法の開発が望まれている。そこで，最近樹立された，ヒト肝由来の細胞株 FLC-4 が，ヒト S9 の代替品として使用可能か検討を行っている。本法の開発により環境汚染物質等の危険性を正確に評価する方法として有用性が期待できる。

VI. 電磁場の染色体異常誘発性について

疫学調査の結果，電磁場曝露と白血病や脳腫瘍誘発との関係が疑われている。そこでマウスに電磁場を曝露して染色体異常が誘発されるかを検討した。電磁場曝露装置は東京電子社製メリットコイルを用いた。BALB/c 雄マウスに周波数 50 Hz の電磁場を 0.7 および 1.4 mT の磁場強度で 6, 24, 48, 72 時間連続曝露した。0.7 mT の電磁場曝露により小核誘発頻度の亢進は認められなかったが，1.4 mT 曝露群で 48 時間目まで有意に小核が誘発された。

VII. コカインの体温に与える影響

コカイン乱用者の死亡例で死因が明確でない例が報告されたことから、コカイン乱用により体温調節異常による体温低下が死因と推定された。そこでラットにコカイン 20, 40, 60 mg/kg と、体温低下を誘発するエタノール 4 g/kg を同時投与して直腸温を経時的に 24 時間測定した。コカイン単独では直腸温の低下は誘発されないが、コカインとエタノールを同時に投与するとアルコール単独投与よりも直腸温の低下はコカイン投与量に比例して増強され、直腸温が 33°C 以下になると死亡した。

VIII. 銅及び銅結合蛋白の生体内分布について

銅は必須微量元素の一つであり、生体にとって極めて重要な生理作用を担っている。近年そのホメオスタシスの維持に細胞内銅結合蛋白の一つであるメタロチオネイン (MT) と細胞膜に存在する銅トランスポーター ATP7A 及び ATP7B が密接な関連を持っていることが明らかにされつつある。本研究では腎臓および脳におけるこれら蛋白の分布を、正常動物と先天性銅代謝異常症であるメンケス病及びウィルソン病のモデル動物の間で比較検討した結果、腎臓の近位尿細管直行部 (S3) において大きな分布の違いがあることが明らかとなり、この部位において銅の再吸収が行われていることが示唆された。

IX. 疫学方法論・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、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、地域保健分野として東京都内・近県の健康診断、人間ドックのデータから各種疾患リスクファクターの検討等を行っている。また全国レベルでは、特定疾患の疫学調査(発生率、発症要因)、看護婦の健康問題、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。

X. 福島県飯舘村における公衆衛生活動

福島県飯舘村において、健康診査・家庭訪問・健康教育を 3 つの柱とした公衆衛生活動を行っている。昭和 52 年から 61 年までは飯舘村比曽地区、昭和 62 年以降は同村佐須地区にて環境保健医学講座及び疫学研究会並びに慈恵看護専門学校の学生達と活動を行ってきた。佐須地区 10 年間での健康診査受診者の血清脂質値と住民の意識の変化に改善傾向が

みられ、また健診受診率の上昇がみられた。

XI. 教育及び実習活動

当講座における教育活動は、研究・実験実習、公共保健施設の見学実習、保健所・社会福祉施設実習の 3 つを柱として、ディ・ケア、高齢者介護等、社会医学の最前線に学生諸君を参加させている。今年度はこれらの成果を環境保健医学実習報告書 第 12 号、及び地域保健・福祉実習報告書 (平成 9 年度版) としてまとめ、発表している。

「点検・評価」

In vitro 培養細胞系を用いた研究が 3 テーマ行われた。(1) 札幌の大気汚染物質の染色体異常誘起性に関する研究は文部省科学研究費によるもので、平成 10 年度は 3 年計画の 2 年目になり、明らかな陽性所見が得られている。(2) 神経細胞系を用いた研究は、脳腫瘍誘発物質のスクリーニング試験の可能性を検討するため、これまでの研究結果から可能性の高いことが示唆されている。(3) ヒト由来肝細胞を用いた試験系では、動物実験の代替試験としての可能性を示唆し、今後の検討が期待される。

次に、藍藻類の産製する物質が肝がんプロモーター作用を有し、浄水の発達していない国で肝臓がんの原因となることが示唆されている。今年度は測定法が確立し、測定を開始した。国際保健の上から今後貢献できる研究である。電磁場の生体影響に関する研究は未知の部分が多く、国内での共同研究が続行されている。9, 10 年度の文部省科学研究費による磁場の研究は報告書を作成した。麻薬を初めとして禁制物質の違法使用が若年層に広がっているが、死亡事故もある。特にアルコールとコカインの併用による死亡事故があり、その原因を明らかにし、予防に結びつけることを目的に研究を行っている。生体内微量元素は重要な生理作用をもっているが、そのメカニズム、体内分布、疾病との関係を明らかにすることは、疾病予防上重要である。疫学・情報処理に関する研究は、これまでの研究を引き続き行っている。また教育面でも臨床疫学 I でパソコンを用いた実地教育を行っている。福島県をフィールドとした医学生・看護学生および教員を含めた公衆衛生活動は 22 年になる。住民の健康診断、健康教育は地道ながら地域の健康作りに貢献している。

以上、多方面の研究が進行中で、さらに活発な研究の推進が期待できる。同時に教育面でも、ユニット毎に内容の充実に取り組んでいる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 縣 俊彦, 浅尾啓子, 清水英佑, 新村真人, 大塚藤男(筑波大), 橋本修二(東京大) ほか. NF1の定点モニタリング有病率推計. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成9年度研究業績 1998; 3-7.
- 2) 縣 俊彦, 浅尾啓子, 清水英佑, 新村真人, 大塚藤男(筑波大), 高木廣文(統計研) ほか. TS患者のQOLの研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成9年度研究業績 1998; 33-8.
- 3) 橋本修二(東京大), 川村 孝, 大野良之(名古屋大), 縣 俊彦, 大塚藤男(筑波大) ほか. 神経線維腫症1の1997年調査成績—基礎集計結果—. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成9年度研究業績 1998; 41-7.
- 4) 縣 俊彦, 浅尾啓子, 新村真人, 清水英佑, 大塚藤男(筑波大), 高木廣文(統計研) ほか. NF1の臨床症状の相互関連に関する研究. 第17回SASユーザー会研究論文集 1998; 17: 71-6.
- 5) 市毛敬子, 関根 憲, 田中忠夫, 縣 俊彦. 子宮体癌危険因子からみた体癌集団検診のあり方. 産婦の実際 1998; 47: 103-9.
- 6) Agata T. Epidemiology of Tuberous Sclerosis in Japan. Cancer Monograph on Cancer Research 1999; 46: 27-36.
- 7) 縣 俊彦. NF1の臨床症状の関連性の検討. 第18回医療情報学連合大会論文集 1998; 18: 452-3.
- 8) Miyakoshi Y, Suzuki Y, Ooida M, Takahashi A, Tsukui M. Micronucleus test using cultured newborn rat astrocytes. Ind Health 1999; 37: 95-102.
- 9) 清水英佑, 鈴木勇司. 電磁場と発がん. 変異原性に関する研究. 癌の臨 1996; 44: 1464-8.
- 10) 清水英佑, 鈴木勇司, 吉田吏江, 小穴孝夫(鉄道総研), 池畑正輝. 電磁場曝露が生体および生体高分子に与える影響に関する研究. 平成9, 10年度文部省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告書(1999)3月.
- 11) Tsutsumi T, Nagata S¹⁾, Yoshida F¹⁾, Ueno¹⁾ (¹Science Univ of Tokyo). Anti-idiotype monoclonal antibodies against anti-microcystin antibody and their use in enzyme immunoassay. Toxicol 1998; 36: 235-45.
- 12) Yoshida T (Institute of Environmental Toxicology), Makita Y¹⁾, Tsutsumi T, Nagata S¹⁾, Tashiro F¹⁾, Yoshida F¹⁾ (¹Science Univ of Tokyo), et al. Immunohistochemical localization of microcystin-LR in the liver of mice: a study for pathogenesis of microcystin-LR-induced hepatotoxicity. Toxicol Pathol 1998; 26: 411-8.
- 13) Sekijima M¹⁾, Tsutsumi T, Yoshida T²⁾, Harada T²⁾, Tashiro F¹⁾, Chen G³⁾ (¹Science Univ of Tokyo) (²Institute of Environmental Toxicology) (³Shanghai Medical Univ), et al. Enhancement of glutathione S-transferase placental-form positive liver cell foci development by microcystin-LR in aflatoxin B1-initiated rats. Carcinogenesis 1999; 20: 161-5.
- 14) Ueno Y¹⁾, Makita Y¹⁾, Nagata S¹⁾, Tsutsumi T, Yoshida F¹⁾, Tamura SI²⁾ (¹Science Univ of Tokyo) (²National Institute of Infectious Diseases), et al. No chronic oral toxicity of a low dose of microcystin-LR, a cyanobacterial hepatotoxin, in female BALB/c mice. Environ Toxicol 1999; 14: 45-55.
- 15) Yoshida R, Oikawa S, Ogawa Y, Miyakoshi Y, Ooida M, Asanuma K et al. Mutagenicity of p-aminophenol in E. coli WP2uvrA/pKM101 and its relevance to oxidative DNA damage. Mutat Res 1998; 415: 139-50.
- 16) Saito S (St. Marianna Med Univ), Okabe M, Kurasaki M¹⁾, Saito T¹⁾, Saito K¹⁾ (¹Hokkaido Univ.). Role of metallothionein on Zn, Cu and Cd accumulation in rat liver after heavy metal injection. Trace Elements Electrolytes 1998; 15: 58-64.
- 17) Kurasaki M¹⁾, Okabe M, Saito S²⁾, Suzuki-Kurasaki M¹⁾ (¹Hokkaido Univ) (²St. Marianna Med Univ). Copper metabolism in the kidney of rat administered with copper and copper-metallothionein. Am J Physiol 1998; 274: F783-90.
- 18) Okabe M, Saito S (St Marianna Med Univ), Saito T, Ito K¹⁾, Kimura S¹⁾, Niioka T¹⁾ (¹Hokkaido Univ), et al. Histochemical Localization of Superoxide Dismutase Activity in Rat Brain. Free Rad Biol Med 1998; 24: 1470-6.
- 19) Nagashima T¹⁾, Okabe M, Saito S (St. Marianna Med Univ), Saito T¹⁾, Kurasaki M¹⁾, Hirauchi T¹⁾ (¹Hokkaido Univ), et al. A new method for quantification of metallothionein in biological fluid using immobilized antibody on blotting membrane. Trace Elements Electrolytes 1998; 15: 127-31.
- 20) Saito S¹⁾, Okabe M, Yoshida K¹⁾, Kurasaki M (Hokkaido Univ) (¹St Marianna Med Univ). The Effect of Heavy Metal-Induced Metallothionein on Zn, Cu and Cd Accumulation in Rat Kidney. Pharmacol Toxicol 1999; 84: 255-60.
- 21) Okabe M, Hosokawa T¹⁾, Saito S²⁾, Saito T¹⁾, Kurasaki M¹⁾ (¹Hokkaido Univ, ²St Marianna Med Univ). Histochemical studies on renal copper-

metallothionein using confocal laser microscopy. Trace Elements Electrolytes 1999; 16: 61-6.

- 22) Saito S¹⁾, Okabe M, Yoshida K¹⁾, Kurasaki M²⁾ (1^{St marianna Med Univ}, 2^{Hokkaido Univ}). Role of metallothionein on Ag accumulation in hepatic and renal cytosol after Ag injection to rats. Pharmacol Toxicol 1999; 85: 22-8.
- 23) Saito T¹⁾, Okabe M, Hosokawa T¹⁾, Kurasaki M¹⁾, Hata A¹⁾, Endo F¹⁾ et al. (1^{Hokkaido Univ}). Immunohistochemical determination of the Wilson copper-transporting P-type ATPase in the brain tissues of the rat. Neurosci Lett 1999; 286: 13-6.

II. 総 説

- 1) 西村理明, 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・Evidence-Based Medicine におけるインターネットの活用. 臨床医 1998; 24: 624-9.
- 2) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・GCP と ICH. 臨床医 1998; 24: 1205-10.
- 3) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・インフォームドコンセント. 臨床医 1998; 24: 1363-71.
- 4) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・新 GCP と治験計画. 臨床医 1998; 24: 2216-21.
- 5) 松島雅人, 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・新 GCP と治験責任医師. 臨床医 1998; 24: 2498-501.
- 6) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・モニタリング, 監査. 臨床医 1999; 25: 109-13.
- 7) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・治験支援. 臨床医 1999; 25: 363-9.
- 8) 浅尾啓子, 田嶋尚子. 1 型糖尿病の予防. 内科 1998; 82: 910-4.
- 9) 川田雅昭, 永森静志. 人工肝補助装置の開発, カレントセラピー 1998; 16: 158-62.
- 10) 川田雅昭, 永森静志, 相崎英樹, 松浦知和, 蓮村 哲, 清水英佑. 人工肝補助装置を用いた肝解毒機能の検討. 肝臓 39: 507-8.

III. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 清水英佑, 縣 俊彦. 喫煙と健康の関連要因. 第 71 回日本産業衛生学会. 福岡, 4 月.
- 2) 縣 俊彦, 西村理明, 浅尾啓子, 新村真人, 大塚藤男 (筑波大), 高木廣文 (統計研究所) ほか. NF1 の臨床症状の相互関連に関する研究. 第 17 回 SAS ユーザー会. 東京, 6 月.
- 3) Agata T, Ikeda Y, Ohno M, Shimizu H. Risk factors of myocardial infarction in Tokyo Japan. 9th International Congress of Obesity. Paris, Sep.
- 4) 豊島裕子, 清水英佑, 縣 俊彦. 最大酸素摂取量の加齢変化を阻止するもの. 第 96 回日本内科学会. 東京,

3 月.

- 5) 浅尾啓子, 松島雅人, 佐野浩斎, 田嶋尚子, 清水英佑, 福本恵三 ほか. 糖尿病患者における下肢切断後の予後. 糖尿病足病変研究会. 東京, 11 月.
- 6) 川田雅昭, 清水英佑, 松浦知和, 蓮村 哲, 永森静志. 不死化類洞内皮細胞株の樹立とその高密度大量培養—ラジアルフロー型バオイリアクターを用いて—. 第 34 回日本肝臓学会. 横浜, 4 月.
- 7) 清水英佑, 宮越雄一, 鈴木勇司. 培養中枢神経系細胞を用いた発がん物質のスクリーニング法の検討 (第 1 報). 第 71 回日本産業衛生学会. 盛岡, 4 月.
- 8) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 培養アストロサイトをを用いた小核試験法の検討 (第 2 報). 第 27 回日本環境変異原学会. 大阪, 11 月.
- 9) 清水英佑, 関 良子, 松本 寛, 鈴木勇司, 佐藤 洋. 大気汚染物質の小核試験による検討. 第 69 回日本衛生学会. 千葉, 3 月.
- 10) 鈴木勇司, 池畑正輝¹⁾, 小穴孝夫¹⁾, 清水英佑 (1^{鉄道総研}). 電磁場の小核誘発能. 第 27 回日本環境変異原学会. 大阪, 11 月.
- 11) 鈴木勇司, 川田雅昭, 大井田 基, 宮越雄一, 永森静志, 清水英佑. 培養ヒト肝細胞を用いた肝腫瘍誘発物質の検索. 第 71 回日本産業衛生学会. 盛岡, 4 月.
- 12) 豊島裕子, 縣 俊彦, 清水英佑. 健康診断時の最大酸素摂取量測定の有用性. 第 95 回日本内科学会. 福岡, 4 月.
- 13) 豊島裕子, 縣 俊彦, 清水英佑. 職場におけるストレスの評価と傾向. 第 71 回日本産業衛生学会. 盛岡, 4 月.
- 14) 富山吉光¹⁾, 鈴木勇司, 安藤皓章¹⁾, 清水英佑 (1^{警視庁科捜研}). コカインの体温に与える影響. 第 69 回日本衛生学会. 千葉, 3 月.
- 15) 岡部雅史, 葦崎正明¹⁾, 細川敏幸¹⁾, 斎藤 健¹⁾ (1^{北大}). 組織プロテオミクス: 組織切片からの蛋白質, 核酸の直接転写法. 第 71 回日本生化学会. 名古屋, 10 月.
- 16) 岡部雅史, 葦崎正明¹⁾, 斎藤 健¹⁾, 細川敏幸¹⁾, 清水英佑 (1^{北大}). ラット小脳における NOS, Cu/Zn-SOD, Zn/Cu-MT の共存と Nitroso-thionein の存在について. 第 69 回日本衛生学会. 千葉, 3 月.
- 17) 池畑政輝¹⁾, 中園 聡²⁾, 齊木 博²⁾, 清水英佑, 小穴孝夫¹⁾ (1^{鉄道総研}) (2^{電力中研}). 定常強磁場と化学変異原物質の同時曝露時の複合効果に関する磁場強度の影響. 第 27 回日本環境変異原学会. 大阪, 11 月.
- 18) 小川康恭, 清水英佑, 岡田洋子¹⁾, 河合俊夫¹⁾, 池田聡子²⁾ (1^{中災防大阪}, 2^{札医大}). 視覚反応時間に現れる混合溶剤曝露の影響. 第 71 回日本産業衛生学会. 盛岡, 4 月.
- 19) 清水英佑. 電磁場の変異原性に関する研究. 第 21 回日本がん疫学研究会: シンポジウム. 新潟, 6 月.

- 20) 清水英佑. 電磁場の健康影響. 第71回日本産業衛生学会: シンポジウム. 盛岡, 4月

IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦. 新しい大きな潮流: EBM (Evidence-Based Medicine). 縣 俊彦編. EBM: 臨床医学研究の方法論. 東京: 中外医学社, 1998. p. 1-8.
- 2) 西村理明, 縣 俊彦. EBMの有効な補助手段: インターネット活用法. 縣 俊彦編. EBM: 臨床医学研究の方法論. 東京: 中外医学社, 1998. p. 112-21.
- 3) 縣 俊彦, 西村理明, 松島雅人. 統計の正しい利用とEBM (Evidence-Based Medicine)の発展に向けて. 縣 俊彦編. 基本医学統計学 改訂2版. 東京: 中外医学社, 1998. p. 156-200.
- 4) 田嶋尚子, 浅尾啓子. わが国における小児IDDMの実態と管理上の諸問題. 小坂樹徳, 赤沼安夫, 金澤康徳編. 糖尿病学 1998. 東京: 診断と治療社, 1998. p. 154-64.
- 5) Okabe M, Saito S, Suzuki-Kurasaki M, Saito T, Kurasaki M. Relationship between Cu metabolism hereditary disorders and distribution of Cu-metallothionein in kidneys. In: Klaassen C, ed. Metallothionein IV. Basel: Birkhaeuser, 1999. p. 413-9.

V. その他

- 1) 清水英佑. 産業医サロンー第一製薬株式会社大阪工場を訪ねてー. 産業医学ジャーナル 1998; 21: 40-6.
- 2) 清水英佑. 改正変異原性試験について (その1: Ames試験)ーOECDガイドラインとのハーモナイゼーションー. 和光純薬時報 1998; 66: 10-12.
- 3) 清水英佑. 改正変異原性試験について (その2: 染色体異常試験)ーOECDガイドラインとのハーモナイゼーションー. 和光純薬時報 1998; 67: 6-8.
- 4) 清水英佑. 放射性有機廃液の焼却処分に関する調査報告書. 原子力安全技術センター. 3月.

法医学講座

教授: 高津 光洋 突然死, 交通外傷, 高次元画像解析の応用

研究概要

I. 法医病理学

1. 乳幼児突然死

1) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) の診断基準作成
乳幼児突然死剖検例について, 全国各法医学教室にアンケート調査を行い, 回収例について種々の側面から分析を行った。その結果, SIDS診断の精度に関してはかなりのバラツキがあるので, 何らかの診断基準が必要であることが判明した。そこで, 法医学解剖における SIDS 診断の原則を提示した。

2) 低酸素症のパラメーターの検索

乳幼児突然死の死因診断の精度を高めるために, 病理組織学的な低酸素症のパラメーターについて検索している。

2. 精神病患者急死例の検討

内因性急死例及び外因死剖検例から, 死亡者が生前に何らかの精神病と診断されていた例を対象に数々の検討を行った。即ち, 肉眼的及び病理組織学的剖検所見, 死亡者の生前の生活状況, 臨床経過などを疫学的に解析した。また, 精神科医療施設内での突然死例の死因に関して, 心臓の發育不全の関与が注目を引いた。これらの点に関して法医病理学的に検討している。

3. 体格と心重量について

生前の心臓に対する負荷を推定する目的で, 剖検時に計測する心重量を用いて心肥大度を評価している。そのためには, 個人の体格に応じた正常心重量を定義することが要求される。外因死剖検例の中から病歴のない健常者を対象に, 心重量と体格との関係を検討したところ, 体表面積との間に有意な相関がみられた。この結果をもとに, 実務上簡便に利用できる正常心重量スケールの開発を行った。

なお, 本研究の一部は本学数学研究室衣笠泰生教授との共同研究である。

4. 体格と腸間膜脂肪について

近年, 体脂肪の蓄積部位 (分布) によりさまざまな合併症の罹病率に差が生じることが明かになっている。内臓脂肪沈着は特に腸間膜において顕著であり, 蓄積脂肪量は画像などで間接的に測定することができる。しかし現在までのところ, 腸間膜脂肪量を解剖学的に直接定量する試みはわずかである。成

人の法医剖検例から外因死を対象とし、腸間膜脂肪厚、皮下脂肪厚を計測し、Body Mass Index (BMI) との関係について検討している。

なお、本研究の一部は本学解剖学講座第一山下廣教授、加藤征教授との共同研究である。

5. 法医剖検例の脳における免疫組織化学的分析
頭部外傷を含む外因死の法医剖検例を対象に、neuron-specific enolase (NSE) の延髄の各神経核における免疫組織化学的動向を病理組織学的変化と対比しつつ検討した。その結果、死因別、及び神経核別に NSE の活性の増減が確認された。

6. 心臓突然死とストレス

心臓突然死におけるストレスの重要性について、法医解剖例を示しながらまとめた。

II. 外傷分析

1. 交通外傷分析

交通事故剖検例について、解剖学的重症度評価法である abbreviated injury scale (AIS), injury severity score (ISS) を適用し、剖検所見からこれらの値を算出し、受傷形態、医療内容等を併せて総合的な分析を行っている。中でも二輪車交通事故死例については、ヘルメットによる損傷防御効果を検討する目的で疫学的検討を行った。さらに自動車運転者について外傷分析を行い、シートベルト、エアバッグなどの乗員保護装置と損傷軽減作用について検討を行っている。なお、研究の一部はトヨタ自動車中央研究所との共同研究である。

2. 肺損傷及び自然気胸の病態生理についての基礎的研究

肺損傷は発症直後から徐々に症状が悪化していくが、この過程の生理学的変化には不明な部分が多い。また、肺のコンプライアンスから自然気胸の発生メカニズムを物理学的に検討した報告もみられない。われわれは動物実験を通して肺のコンプライアンスを測定するとともに、気胸の発生及び進展に関する要因を物理学的に検討している。

なお、本研究は本学生理学講座第一物理学研究室丹羽宗弘助教授との共同研究である。

III. 法医学中毒学

1. 薬毒物中毒例の分析

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、warfarin, dihydrocodeine, salicylic acid (アスピリン代謝物), tandospirone citrate (非ベンゾジアゼピン系抗不安薬), o-dichlorobenzene(うじ殺し剤), meth-

omyl(カルバメート系農薬)、その他の催眠薬・精神安定薬、及び麻薬・覚醒剤などの薬毒物の定性・定量分析を GC あるいは GC/MS を利用して行った。

2. 抗凝固剤の血中濃度分析

近年、臨床医学の発達に伴い、外来治療で抗凝固剤を内服している患者が増えている。このような患者が外傷を受けた場合に内服中の抗凝固剤により出血が遷延し、重篤な転帰をとることがある。そこで GC/MS を利用して、死体血中の呼応凝固剤(ワーファリン)の濃度を定量し、これらの関与を検討した。

IV. DNA 分析

1. 心筋ミトコンドリア DNA (mtDNA) の欠失を利用した年齢推定

当教室の剖検時に採取した心筋及び胸筋の DNA を用い、筋組織ミトコンドリア DNA (mtDNA) の common deletion と呼ばれる 4.977 kb の欠失について検索した。この欠失の存在と年齢との間には強い相関が認められた。一方、competitive PCR 法で欠失量の定量を行ったが、欠失量は年齢に依らず幅広く分布していた。法医実務で応用するにはさらに検討の必要がある。

2. Human myelin protein gene に存在する STR 多型の分析

Human myelin protein gene の STR 多型について、既存の報告 (Locus A, Locus B) 及びそれらの下流に存在する 4 塩基繰り返しの多型に関するシークエンスレベルでのアレルの解析を試みている。

V. 高次元画像分析の法医学的応用

法医解剖では種々の情報の入手が難しい中で、いかに多くの情報を正確に得るかが重要な問題であり、高次元医用画像解析は有効な手法と考えている。従来から各種損傷や疾病について臓器別に分析を行っているが、今回、死体全身の高次元画像の構築と保存 (virtual morgue)、仮想現実空間での法医解剖 (virtual autopsy) を応用する概念を構築した。

VI. その他

ギムネマシルベスタの抗アレルギー作用についての研究

ギムネマシルベスタはインド原産の生薬であり、古くから糖尿病の治療薬として知られている。また、ヒトの甘味を選択的に抑制する甘味抑制物質でもある。近年、ラットの肥満細胞を用いた検討で、ギムネマシルベスタの成分の一部に抗アレルギー作用が

あるといわれている。今回われわれはヒトの培養肥満細胞を用いて、人体への抗アレルギー作用について検討した。

なお、本研究は本学 DNA 医学研究所分子細胞生物学小幡徹講師との共同研究である。

「点検・評価」

1. 教育について

コース社会医学 I, II の講義、演習の他、コース医学総論 III, 救急医学, 中毒等でも講義を担当した。また、3 年生の研究室配属で 10 余名、6 年生の選択実習 3 名を担当した。学生は法医学をはじめ、関連領域における法医学的判断や知識の重要性を十分に認識できたと考える。

2. 研究について

法医学の特殊性から多岐にわたる分野での研究を行っている。文部省や厚生省の科学研究費補助金の研究代表者として、SIDS 診断基準を作成し、大型災害時の死体検案体制を構築することができた。また、交通外傷の重症度評価についても専門領域で高い評価を受けた。

学会誌の編集長、法医病理研究会会長及び事務局として十分に責任を果たした。

3. 実務について

年間 150 体前後の法医解剖を年中無休で行い、そのいくつかについては症例報告した。また、親子鑑定、物体鑑定の依頼にも対応し、社会に対し、本学法医学教室としての責任は十分に果たしたと考える。

全体として当初の目標は達成できたと思われるが、研究面においては更に発展させる必要があり、今後の大きな課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hitosugi M, Maruyama K, Takatsu A. A case of fatal benzalkonium chloride poisoning. *Int J Legal Med* 1998; 111: 265-6.
- 2) Nogami M¹⁾ (¹⁾Teikyo Univ.), Takatsu A, Ishiyama I¹⁾. Immunohistochemical study of neuron-specific enolase in human brains from forensic autopsies. *Forensic Sci Int* 1998; 94: 97-109.
- 3) Hitosugi M, Maruyama K, Takatsu A, Yoshino Y. Autopsy case of duodenal obstruction from impacted mushroom. *J Gastroenterol* 1998; 33: 562-5.
- 4) Hitosugi M, Kitamura O, Takatsu A. Sudden

death of a patient with Crohn's disease. *Jpn J Legal Med* 1998; 52: 211-4.

- 5) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 北村 修, 丸山恭子, 村田須美枝 ほか. 交通事故死剖検例における重傷度評価. *日救急医学会誌* 1998; 9: 173-81.
- 6) 一杉正仁, 福井謙二, 高津光洋, 原田 徹, 甫守正史¹⁾, 川野晃一¹⁾ (¹⁾杏林大). 急性前骨髄球性白血病の完全寛解後に敗血症で突然死した 1 例. *日法医誌* 1998; 52: 355-9.
- 7) 一杉正仁, 前橋恭子, 阿部光伸, 高津光洋, 木戸雅人, 川戸 仁. 抗凝固剤内服者の出血性ショック死の 1 例. *日法医誌* 1998; 52: 331-5.
- 8) 北村 修, 一杉正仁, 福井謙二, 重田聡男, 前橋恭子, 阿部光伸 ほか. Basedow 病による突然死の 1 剖検例. *法医の実際と研究* 1998; 48: 167-70.
- 9) Takatsu A, Suzuki N, Hattori A, Shigeta A. The concept of the digital morgue as a 3D database. *Legal Med* 1999; 1(1): 28-32.
- 10) Nogami M¹⁾, Takatsu A, Endo N¹⁾, Ishiyama I¹⁾ (¹⁾Teikyo Univ.). Immunohistochemistry of neuron-specific enolase in neurons of the medulla oblongata from human autopsies. *Acta Histochem* 1998; 100: 371-82.
- 12) 鈴木直樹, 服部麻木, 江積 剛, 熊野宣弘, 池本明夫, 高津光洋 ほか. 触覚を伴った手術作業が可能なバーチャル手術システムの開発. *TVRSJ* 1998; 3: 237-43.
- 13) Suzuki N, Takatsu A, Shigeta A, Kitamura O, Murata S. Analysis of penetrating wounds using 3D imaging. *Proc 6th Indo Pacific Congress on Legal Medicine and Forensic Sciences* 1998; 191-4.
- 14) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Kumano T, Ikemoto A, Adachi Y, et al. Virtual surgery system using deformable organ models and force feedback system with three fingers. *Medical Imaging Computing and Computer-Assisted Intervention* 1998; 397-403.
- 15) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 北村 修, 青木寛明. 二輪車事故死剖検例における外傷分析. *交通科学研究資料* 1998; 39: 59-62.

II. 総説

- 1) 吉田謙一, 上山敬司, 高津光洋. ストレスと心臓突然死—異状死との関連を中心に—. *日医新報* 1998; 3885: 28-32.

III. 学会発表

- 1) Fukui K, Takatsu A. Mitochondrial DNA deletions in muscle tissues. *Sixth Indopacific Congress*

- on Legal Medicine and Forensic Sciences. Kobe, Jul.
- 2) Hitosugi H, Takatsu A, Shigeta A, Kitamura O, Maebashi K, Abe M, et al. Injury severity in autopsy case of motorcyclists and cyclists. Sixth Indopacific Congress on Legal Medicine and Forensic Sciences. Kobe, Jul.
 - 3) 高津光洋. (特別講演)法医病理学的視点からの突然死. 茨城県医師会警察医会研修会. 水戸, 7月.
 - 4) 高津光洋. (特別講演)異状死, 死体検案, そして死体検案書. 三重県医師会警察医会研修会. 津, 8月.
 - 5) 高津光洋. (ランチョンセミナー)法医解剖と病理解剖の境界症例の取り扱いはどのようにすべきか. 日本病理学会秋季大会. 奈良, 11月.
 - 6) 高津光洋. (シンポジウム)救急医学から法医学, 法医学から救急医学. 日本救急医学会. 高松, 11月.
 - 7) 高津光洋. (特別報告)科研費 SIDS 研究班アンケート調査. 第5回日本 SIDS 研究会. 大阪, 2月.
 - 8) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋, 江積 剛, 小田周平, 柳井高志 ほか. 「生きている人体」の三次元・四次元アトラスの作製. 第37回日本エム・イー学会大会. 岡山, 5月.
 - 9) 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 高津光洋, 内山明彦, 足立吉隆 ほか. 第7回コンピュータ外科学会大会. 東京, 9月.
 - 10) Oda S, Kyoso M, Uchiyama A, Takatsu A, Hattori A, Suzuki N. Development of a glove-type interface for data manipulation of the virtual environment in the operating room. IEEE 20th Annual International Conference. Hong Kong, Oct.
 - 11) Hattori A, Suzuki N, Takatsu A, Oda S, Yanai T, Urano Y. Atlas system of the living human body constructed with 3D and 4D data sets. IEEE 20th Annual International Conference. Hong Kong, Oct.
 - 12) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Uchiyama A, Kumano T, Ikemoto A. Virtual surgery simulator with force feedback function. IEEE 20th Annual International Conference. Hong Kong, Oct.
 - 13) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Ezumi T, Oda S, Yanai T, et al. Visualization of virtualized human bodies and their storage. Proceedings of the Fifth Asian Symposium on Visualization. Indonesia, Mar.
 - 14) Suzuki N, Hattori A, Yamasaki K, Uchiyama A, Takatsu A. 4D analysis of muscular dynamics using virtualized muscle models. Proceedings of 1st Croatian International Symposium on Computer Assisted Surgery and Telesurgery. Croatia, Mar.
 - 15) 一杉正仁, 高津光洋. 二輪車交通事故死剖検例における頭頸部外傷分析. 第22回神経外傷学会. 福岡, 3月.
 - 16) 一杉正仁, 丸山恭子, 青木寛明, 北村 修, 高津光洋. 精神病患者剖検例についての疫学的研究. 第82回日本法医学会総会. 東京, 4月. [日法医誌1998; 52(補冊): 63]
 - 17) 重田聡男, 一杉正仁, 阿部光伸, 吉野 靖, 高津光洋. 特発性側彎症にみられた突然死例. 第82回日本法医学会総会. 東京, 4月. [日法医誌1998; 52(補冊): 97]
 - 18) 重田聡男, 福井謙二, 大槻政弘, 村田須美枝, 高津光洋. 前立腺癌による急死例. 第82回日本法医学会総会. 東京, 4月. [日法医誌1998; 52(補冊): 98]
 - 19) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 北村 修, 青木寛明. 二輪車事故死剖検例における外傷分析. 第34回日本交通科学協議会総会. 新潟, 6月. [交通科学研究資料1998; 39: 59-62]
 - 20) 川戸 仁, 木戸雅人, 一杉正仁, 前橋恭子, 阿部光伸, 福井謙二 ほか. 抗凝固剤服用者の交通事故死の1例. 第67回日本法医学会関東地方会. 東京, 10月.
- #### IV. 著 書
- 1) 高津光洋. 脳死とその問題点. 青木照明編. 系統看護学講座. 別巻1. 臨床外科看護学総論. 第7版. 東京: 医学書院, 1998. p. 124-30.
 - 2) 高津光洋, 重田聡男, 北村 修, 大槻政弘. 交通外傷における頸椎・頸髄損傷の重要性. 荒記俊一編. 交通安全と健康. 東京: 杏林書院, 1998. p. 167-71.
 - 3) 一杉正仁. 第92回医師国家試験問題解説書. 医学評論社編. 東京: 医学評論社, 1998. p. 19-21.
- #### V. その他
- 1) 高津光洋, 一杉正仁. 二輪車交通事故死剖検例における外傷分析. 医療から見た交通事故と傷害に関する研究報告書. 東京: 日本交通科学協議会, 1998. p. 27-34.
 - 2) 一杉正仁, 高津光洋. 二輪車事故死剖検例における外傷分析. 乗車用ヘルメットに関する調査研究報告書. 1998; 3-12.

熱帯医学講座

教授：大友 弘士 寄生虫感染症の化学療法
教授：渡辺 直熙 寄生虫感染と IgE
講師：牧岡 朝夫 原虫の分子生物学
講師：片倉 賢 寄生虫の分子生物学

研究概要

I. 寄生虫感染とアレルギー

アレルギーは寄生虫感染による免疫反応ときわめてよく似ていることから、この両者の間に相互関係が想定されてきた。最近アレルギーの増加に伴って寄生虫感染がその原因および治療法として話題となっている。われわれは寄生虫感染がアレルギーの増悪因子とも抑制ともなることを動物実験ですでに報告したが、ヒトにおけるこの問題に答えるべく、鼻アレルギー発症におよぼすブタ蛔虫感染の影響について疫学調査を行った。ブタ蛔虫は従来ヒトへの感染はないとされていたが、最近、九州で約4,000人の感染者が見つかった。調査は住民の25%がブタ蛔虫に感染している地区の1,300人を対象に行われた。ブタ蛔虫感染者では非感染者に比して、抗スギおよび抗ダニ IgE 抗体の保有率が2倍で、さらに花粉症および通年性のアレルギー性鼻炎の発症率も2倍であった。すなわちブタ蛔虫の感染は IgE 抗体の産生を増強させ、それによって鼻アレルギーの発症を増加させていることが示唆された。

II. 蠕虫感染の免疫応答に関与する細胞表面分子

蠕虫感染宿主では IgE の増加や好酸球増多が特徴的で、これらの反応は T 細胞の活性化に強く依存している。T 細胞の活性化を含めて免疫応答は抗原刺激に加えて種々の細胞表面分子の相互作用によって制御されている。CD4 もその1つだが、T 細胞表面に CD4 を欠く突然変異マウスでは *Nippostrongylus* 感染による総 IgE および特異 IgE 抗体の産生は完全に抑制され、IgE 産生に CD4 分子の重要性が示された。しかしながら好酸球増多は CD4 に依存しなかった。表面 CD4 を欠くマウスに *Toxocara canis* を感染させた場合の総 IgE および特異 IgE 抗体の産生はやはり強く抑制された。この感染による好酸球増多については、時期を異にする2つの機序が見出され、初期のものは CD4 非依存性だが、後期のものは CD4 に依存することが判明した。次に T 細胞表面分子としての CD40L について検討した。

Nippostrongylus 初感染マウスに抗 CD40L を投与して阻害すると、IgE 産生は完全に抑制され、初感染防御は部分的に抑制されたが、好酸球増多は影響を受けなかった。再感染時に CD40L を阻害した場合は好酸球増多の2次応答は約半分に抑制されたが感染防御は影響を受けなかった。これらの結果は Th2 免疫応答でも IgE 産生と好酸球増多とは別個の調節を受けており、さらに1次応答と2次応答でも細胞表面分子の関与に違いがあることを示唆している。

III. 赤痢アメーバの増殖に及ぼすジニトロアニリン系除草剤の抑制効果

ジニトロアニリン系の除草剤であるオリザリンおよびトリフルラリンはチューブリンの重合阻害作用を持つことから、近年、種々の寄生虫に対する増殖抑制効果が示されている。今回、赤痢アメーバに対する効果について検討した結果、オリザリンとトリフルラリンは濃度に依存した増殖抑制効果を示した。この抑制効果はオリザリンの方が強かったが、他の原虫と比較して赤痢アメーバはこれらのジニトロアニリン系薬剤に対して抵抗性であることが明らかになった。また、この抑制効果は可逆的で、オリザリンを除去すると増殖の回復が認められた。さらに、オリザリンで処理した虫体の60%が分裂期にあることが確認され、オリザリンは赤痢アメーバの細胞周期を分裂期で止める作用を持つことが示唆された。

IV. *Entamoeba* のシスト形成の解析

赤痢アメーバのシスト形成のモデルとして重要な *Entamoeba invadens* の *in vitro* シスト形成系を用い、シスト形成に伴うシスト特異的蛋白質の発現を SDS-ゲル電気泳動 (SDS-PAGE) およびイムノプロテイングにより調べた。その結果、SDS-PAGE により比較した栄養型とシストの蛋白質のバンドパターンはほぼ同様であったが、PAS 染色によりシストに特異的な 250 kDa と 88 kDa の糖分子が検出された。抗栄養型抗体により栄養型蛋白とともに多くのシスト蛋白も免疫染色された。一方、抗シスト抗体によりシスト形成培地で培養1日目のシストについては 88 kDa の分子が最も強く染色され、その染色性は2日目以降弱くなった。88 kDa 分子は、細胞成分のうち、シスト壁断片を含む不溶性分画に局在することが判明し、また PAS 染色により糖蛋白であることが明らかになった。

V. 熱帯熱マラリアの迅速診断法

モノクローナル抗体を用いて循環抗原の histidine rich protein II (HRP-II) を検出して熱帯熱マラリアを診断する dipstick 法の有用性について当教室に依頼された 135 検体, 東大医科研の 75 検体で検討した。その結果, ギムザ染色標本の鏡検により熱帯熱マラリア原虫が確認された 40 検体では, 虫血症の多寡 ($>0.01\sim 52\%$) に拘らず陽性成績が得られ, マラリア以外の感染症を含む熱性疾患の 129 検体のそれは全例が陰性となり, その感度と特異性は満足すべきものであった。しかし, 顕微鏡的に三日熱マラリアと診断された 39 例中 4 例 (10.3%) が本法陽性であった。この 4 例中 1 例は現地での治療歴があり, 熱帯熱と三日熱に混合感染し, 血中に残存していた熱帯熱マラリア原虫の特異抗原を検出した可能性も否定できなかった。また, 2 例はリウマチ因子が陽性であり, 三日熱マラリアにみられる非特異反応とリウマチ因子の関連を追求中である。なお, 四日熱マラリアと卵形マラリアは各 1 例であったが, 両者とも本法陰性であった。さらに, 当教室の協力により本法を含むマラリア検査を渡航者に実施している成田空港検疫所で 1998 年 8 月に検出された重症の熱帯熱マラリア患者は直ちに本学付属病院に転送され全治させている。

「点検・評価」

当教室のこれまでの研究に対する成果, 姿勢が評価されて 1998 年度の国からの研究費の交付は文部省 4 件, 厚生省 3 件, 科学技術庁 1 件, ヒューマンサイエンス振興財団 1 件で, 研究環境は著しく整備され, 学内・外との共同研究も強力に推進された。この件に関しては基礎研究だけでなく, 臨床応用の研究も展開され, 熱帯病の診断, 治療にも積極的に参画し, 教室を通しての本学付属病院への紹介患者も年々増加している。

新カリキュラム移行に伴い毎年の時間割が流動的な現在, 必ずしも講義と実習が有機的に連動しておらず, 関連講座と連帯して重複を避け, より効果的な教育効果を上げるべく努力する余地が残されている。

1998 年 8 月にアジアでの初めての幕張メッセで開催された第 9 回国際寄生虫学会組織委員会に教室から 2 人が参入し, 本学会の成功に貢献した。この学会には教室からシンポジウム 3 題, ワークショップ 4 題, 一般 5 題の演題を提出したほか, シンポジウムなどの座長も担当した。しかし, この学会準備に忙殺され, 国内学会での発表件数や論文数が例年

より減少したのが反省点である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohtomo H, Takeuchi T (Keio Univ). Studies on current trend of imported malaria in japan. 日熱帯医学会誌 1998; 26: 151-6.
- 2) Makioka A, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Effects of aphidicolin on *Entamoeba histolytica* growth and DNA synthesis. J Parasitol 1998; 84: 857-9.
- 3) Katakura K, Kawazu S, Naya T, Nagakura K, Ito M, Aikawa M, et al. Diagnosis of Kala-Azar by nested PCR based on amplification of the *Leishmania* mini-exon gene. J Clin Microbiol 1998; 36: 2172-7.
- 4) Kumagai M, Makioka A, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). *Entamoeba invadens*: Reversible effect of aphidicolin on the growth and encystation. Exp Parasitol 1998; 90: 294-7.
- 5) Huang Y, Watanabe N, Ohtomo H. The involvement of CD80 and CD86 costimulatory molecules in the induction of eosinophilia in mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Int Arch Allergy Immunol 1998; 117 (Suppl): 2-4.
- 6) Takamoto M¹⁾, Wang Z-X¹⁾, Watanabe N, Matsuzawa²⁾, Nariuchi H²⁾ (Tokyo Univ), Sugane K¹⁾ (Shinsyu Univ). Eosinophilia, IgE production, and cytokine production by lung T cells in surface CD4-deficient mutant mice infected with *Toxocara canis*. Immunol 1998; 95: 97-104.

II. 総説

- 1) 大友弘士. 感染症と人類の営み—戦いか共存か—歴史の中のマラリア. 治療 1998; 80: 33-7.
- 2) 大友弘士. 検査微生物学 (II) ウイルスと原虫・寄生虫感染症の診断 II. 原虫・寄生虫症の診断 総論 2. 日本における輸入寄生虫症の現状. 臨病理 1998; 特集 108: 152-9.
- 3) 大友弘士. 感染症 '98 II. 治療の進歩 話題の感染症の治療 3) 熱帯熱マラリア. 日内会誌 1998; 87: 100-5.
- 4) 大友弘士. 感染症診断へのアプローチ 人畜共通感染症. 臨検 1998; 42: 1460-1.
- 5) 大友弘士. 特集感染症 輸入感染症と旅行者へのその予防対策. 都薬雑誌. 1998; 20: 9-15.

III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 黄 勇, 大友弘士. *Nippostrongylus* 感染宿主の免疫応答発現における CD80 と CD86. 第 67 回日本寄生虫学会大会. 神戸, 4 月.
- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba invadens* のシスト形成における DNA ポリメラーゼ活性の変化. 第 67 回日本寄生虫学会大会. 神戸, 4 月.
- 3) Katakura K, Ohtomo H. Recent advance in diagnostic methods for leishmaniasis. 第 67 回日本寄生虫学会大会. 神戸, 4 月.
- 4) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大). アフィディコリンによる *Entamoeba invadens* のシスト形成の抑制. 第 67 回日本寄生虫学会大会. 神戸, 4 月.
- 5) 大友弘士. (シンポジウム) 重症マラリア治療に対する選択薬の薬物動態. 第 9 回日本臨床寄生虫学会. 東京, 6 月.
- 6) 渡辺直熙, 浅野和仁(昭和大), 大友弘士. 小形条虫の再感染防御における CD80 と CD86. 第 9 回日本生体防御学会総会. 仙台, 7 月.
- 7) Kimura M (Tokyo Univ), Ohtomo H, Takeuchi T (Keio Univ). (Symposium) The current situation of malaria including the management of severe malaria in Japan. IX International Congress of Parasitology. 幕張, 8 月.
- 8) Watanabe N. (Symposium) Protection against *Trichinella spiralis* controlled by atopy gene in mice. IX International Congress of Parasitology. 幕張, 8 月.
- 9) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). (Workshop) DNA polymerase activity in encysting *Entamoeba invadens*. IX International Congress of Parasitology. 幕張, 8 月.
- 10) Katakura K, Hashiguchi T (Kochi Med Univ). (Synposium) New molecular tools for field research. IX International Congress of Parasitology. 幕張, 8 月.
- 11) Kumagai M, Makioka A, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Reversible effect of aphidicolin on the growth and encystation of *Entamoeba invadens*. IX International Congress of Parasitology. 幕張, 8 月.
- 12) Huang Y, Watanabe N, Ohtomo H. (Workshop) Effect of CD80 and CD86 costimulatory signals on the protection and Th2 immune response to *Nippostrongylus brasiliensis* in mice. IX International Congress of Parasitology. 幕張, 8 月.

- 13) 渡辺直熙. 感染症とアレルギー疾患. 第 19 回六甲カンファレンス. 京都. 8 月.
- 14) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 城 謙輔, 高田齊一郎, 赤城邦彦(こども医療センター) ほか. 代表的病型を呈したトキソプラズマ症の 3 例. 第 58 回日本寄生虫学会東日本大会. 宇都宮, 10 月.
- 15) 大友弘士. (特別講演) 熱帯熱マラリア治療法の変遷. 第 115 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 16) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba invadens* のシスト形成過程における DNA ポリメラーゼ活性. 第 39 回日本熱帯医学会大会. 那覇, 11 月.
- 17) 片倉 賢. リーシュマニアの薬剤耐性の分子生物学. 第 39 回日本熱帯医学会大会. 那覇, 11 月.
- 18) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba invadens* の増殖およびシスト形成に対するアフィディコリンの抑制効果. 第 39 回日本熱帯医学会大会. 那覇, 11 月.
- 19) 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦, 名和行文(宮崎医大). アレルギー発症と寄生虫感染. 第 48 回日本アレルギー学会総会. 神戸. 12 月
- 20) 渡辺直熙, 浅野和仁¹⁾, 久光 正¹⁾ (昭和大). 小形条虫に対する感染防御および DTH における CD80 と CD86 の関与. 日本免疫学会総会. 神戸, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 大友弘士. 抗原虫薬, 駆虫薬. 和田 功 ほか編. 治療薬ガイド. 東京; 文光堂, 1998. p. 645-52.
- 2) 大友弘士. 学校保健用語辞典 改訂増補版. 東京; 東山書房, 1998.
- 3) 牧岡朝夫. 原虫感染症. 大久保昭行, 中井利昭, 渡辺清明編. 実践臨床検査医学. 東京: 文光堂, 1998. 419-20.
- 4) 大友弘士. マラリア. 和田 功 ほか編. 新臨床内科学コンパクト版 第 2 版. 東京: 医学書院, 1998. p. 572-3.
- 5) 大友弘士, 片倉 賢. 輸入寄生虫症. 本田まりこ ほか編. 皮膚感染症治療戦略. (皮膚科診療プラクティス 1) 東京; 文光堂, 1998. p. 271-3.

V. その他

- 1) 大友弘士, 木村幹夫(東大), 熊谷正広. マラリアの迅速診断法としての dipstick 法の検討, 厚生省科学研究費: 包括的感染症情報システムの構築に関する研究. 平成 10 年度報告書. 1998; 5-7.
- 2) 大友弘士, 吉川晃司, 小川康恭. 外務省巡回医師団 1998 年度南東アジア I チーム報告書. 1998.
- 3) 渡辺直熙. 蠕虫感染防御に関与する IgE 産生量規定遺伝子の解析. 平成 8-9 年度科学研究費補助金研究

成果報告書, 1998.

- 4) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘土, 城 謙輔, 高田斉一郎, 赤城邦彦(こども医療センター), ほか. 最近経験したトキソプラズマ症の3例. Clin Parasitol 1998; 9: 105-7.
- 5) Asano K¹⁾, Watanabe N, Hisamitsu T¹⁾ (Showa Univ), Ohtomo H. CD80 and CD86 on immune responses to *Hymenolepis nana* in mice. Proc IX Int Congress Parasitol, Makuhari, 1998: 1225-7.

臨床検査医学講座

教授: 町田 勝彦	臨床免疫学, 臨床微生物学
教授: 真柄 直郎	臨床病理学, 臨床血液学
助教授: 松永 貞一	臨床微生物学
講師: 鈴木 政登	臨床生理学
講師: 保科 定頼	臨床微生物学
講師: 本田英比古	臨床神経学
講師: 太田 真	臨床生理学
講師: 須藤加代子	臨床化学
講師: 大西 明弘	臨床肝臓病学
講師: 海渡 健	臨床血液学
講師: 大山 典明	臨床化学
講師: 須江 洋成	精神神経医学

研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

1. 糖尿病性腎症 (DN) モデル OLETF ラットを用い, 10 週間運動療法 (ET) または食事療法 (DT) を行い, 体重, 耐糖能および血清脂質の改善度合に差を認めないが, 尿中アルブミン排泄動態では, ET 群は DT 群に比し有意に増加して, 腎肥大を呈した。従って, DN を合併した糖尿病患者の運動療法は, 運動強度の選択が重要であると思われる。

2. 慢性透析患者の拡張型心筋症 (DCM) 類似心筋障害 (透析心) と DCM の相違点を検討した。透析心は, DCM と同程度あるいはそれ以上の心筋傷害を受けており, 代償性肥大が十分に作働している可能性があった。

3. 超長時間持久的有酸素負荷 (250 km ウルトラマラソン) の心血管内分泌調節に及ぼす影響および血液凝固線溶系につき検討した。究極的な有酸素負荷 (CPK が 5 万近まで増加) において心動態は安定しているが心室由来心臓ホルモンは分泌亢進の可能性はある。一方, TAT, t-PA 抗原, PAI-1 抗原が変動し凝固線溶系がともに亢進している可能性が推測される。

4. 脳塞栓の原因となる非弁膜症性心房細動 (NVAf) の病態解析を凝固・線溶・血液レオロジーの面より検討し, NVAf における赤血球変形能の異常を見出した。免疫性神経疾患の治療に関しては, 各種神経疾患における嚙下障害治療を中心に研究している。

II. 臨床細菌学に関する研究

1. 細菌の 16S リボソーム RNA の塩基配列を解

読して菌種名を決める方法を用い Crohn's 病の患者リンパ球から *S. aureus* を検出した。また、特異性細菌性腹膜炎の患者腹腔液からも細菌検出した。呼吸器感染症の主要 6 菌種の検出, CAPD 腹膜炎から *Mycobacterium fortuitum* を検出している。

2. NEDO 研究の微小酸素電極を用いた薬剤感受性測定法は研究代表機関として統括し臨床分離株を用いた成績を得て, 実用化に向けて検討を開始した。細胞毒性試験, 食品微生物のセンサーとしての研究も開始した。

3. 柏病院総合内科との共同研究で, HBV の DNA 変異と劇症化との関連を明確にすることができた。

4. 好熱菌 *Bacillus midousuji* を新規に分離し, ダイオキシン類分解能について検討している。

5. 黄色ブドウ球菌性表皮剝奪素 (ET) の標的物質の追求を行っている。ET はヒト血漿由来フィブロネクチン (FN) を切断するので, 切断された N 末端のアミノ酸配列を決定し, コドン表からプライマー (eta5) を作製した。新産仔マウスの皮膚より m-RNA を抽出し, cDNA を作製後, eta5 とカセットプライマー-Sau3AI とで PCR を行って 1 本の増幅産物を得た。その増幅 DNA 塩基配列のホモロジー検索では, β -カテニンの非翻訳領域であった。さらに追求を進めている。

6. *Salmonella Enteritidis* の RK2 プラスミド反復配列を用いて, 遺伝子疫学の方法論を確立した。

III. 臨床化学に関する研究

1. ヒト血清コリンエステラーゼ (ChE) のコドン 330 における Leu から Ile へのミスセンス変異 (L330I) の変異体を作製し, 大腸菌に導入, 組換え体を確立し, ヒト胎児腎臓細胞にてその ChE を発現させ, その性状を wild type のそれと比較検討した。発現変異酵素は, L330I ホモ接合体の血清中と同様に ChE 活性は正常の約 1/3 に低下していた。抗ヒト Che 抗体を用いた ELISA 測定法にて蛋白量を測定した。発現蛋白に対する比活性も正常の約 1/3 に低下していた。

2. 動脈硬化の程度を血管別に比較検討を行った。同一症例で冠動脈硬化は選択的冠動脈造影法, 頸動脈硬化及び下肢動脈硬化は超音波断層法, 大動脈硬化は大動脈脈波速度法を用いて評価し, 冠動脈硬化を非侵襲的に推測できるかを検討している。

3. ABPM を用いて高血圧の日内変動を記録解析したところ, タイプ A と Dipper Type の日内変動との間に有意な相関を認めた。

4. 高脂血症患者に対し, 大豆タンパクの代表食品である豆腐を摂取することにより, 高脂血症改善を試みたが, 有意差を認めなかったため, 大豆成分をすべて使用した全粒豆腐と通常豆腐を用い, 高脂血症改善効果の有無を検討する予定である。

5. 経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防として放射線照射 (イリジウム) を家兎総腸骨動脈を用いて実験的に行った。結果は十分な再狭窄予防効果が認められ, 現在, 高コレステロール血症家兎を用いて同様の実験を行っている。

6. 放射線の血管内照射 (イリジウム) により血管内皮細胞 (家兎総腸骨動脈) が, どの様な影響を受けるか光顕と走査電顕を用いて形態学的に検討している。

IV. 臨床血液学に関する研究

再生不良性貧血に対する免疫抑制療法を 70 例を対象に検討した結果, 重症例であっても ATG, CyA, G-CSF の併用強力免疫抑制療法により 90% の寛解率, 長期生存率が得られ, それぞれの単独療法よりも優れた成績が得られた。また治療前後で CD34 陽性細胞の接着因子 (CD49d, CD49e, SCF-R) の発現, 末梢血リンパ球の Th1, Th2 割合などの変化から免疫抑制療法の作用機序を検討した。治療反応例では造血幹細胞の接着能, 特に CD49e (VLA-5) が減少し, また CD3 陽性細胞の IFN- γ 陽性細胞である Th1 リンパ球と IL-4 陽性細胞である Th2 リンパ球の比も明らかに低下した。このことから免疫抑制療法が Th1 リンパ球からの IFN- γ 産生を抑制し, また造血幹細胞の接着性を低下させ, ストローマ細胞で産生される IFN- γ の影響を受けにくくすることが作用機序として重要であることが推察された。

V. 病理形態学に関する研究

肝硬変の形態特性につき血管構築を手掛かりとして復構による三次元的な検索を続けている。硬変肝実質を灌流する血路の性格 (門脈, 動脈, あるいは混合血), 間質中の叢状血管の由来や実質との関わりなどにつき調査し, とくに乙'型肝硬変における実質の連続性に関してこれらとの関連を追究している。

VI. 精神神経医学に関する研究

昨年に続き Diffuse α pattern の脳波像の臨床的意義を再考しているが, 本年度はてんかんを対象にその意義を報告した。なお, 初老期・老年期における臨床的意義についても継続して調査中である。また, 以前より脳波上 frontal intermittent rhythmic

delta activity (FIRDA)のみられる症例の蓄積をしているが、本年度はそのなかから FIRDA がみられた解離性障害について報告した。

VII. 臨床免疫学に関する研究

1. *H. pylori* の 78 kD 外膜蛋白 (OMP) が胃潰瘍、胃癌で誘導され患者血清 IgA との反応が確認された。このペプチドの配列を決定した。

VIII. 肝臓病学に関する研究

肝臓は2つの循環系(全身循環, 門脈循環)から血液の供給を受ける特異な臓器であり, 多くの Splanchnic pool より放出される内因性ホルモンを degradation している。肝臓の代謝をすり抜ける前と後のホルモン環境は大きく違うことが予想され, とくに Prostaglandins, catecholamines 等は肝硬変で大きく変化しその病態生理に大きく関わっていることから, 肝硬変患者の門脈循環から血液を採取し上記ホルモンを測定し, 全身循環のそれと比較した。明らかに PIGI2/Thromboxane A2 metabolites は全身循環に比較して増加しており, 門脈圧亢進や消化管出血の1要因となっており, この指標として PIGI2/Thromboxane A2 ratio が有用であると考えられた。

「点検・評価」

講座所属員の研究分野は多岐に互っているが, 臨床生理学分野では次のような研究が行われている。① 糖尿病腎症モデルラットを用いた運動療法の摘要, ② 慢性透析患者の心臓負荷についての解析, ③ 運動時の心臓ホルモンと血液凝固系の関りについての研究, ④ 脳塞栓の原因の研究などである。臨床細菌学については, ① クロウン病の原因として微生物の関りを想定し, ユニバーサルプライマーを用いて原因微生物の究明。② 酸素電極を用いた薬剤感受性検査機器の開発。③ B型肝炎ウイルスの変異と劇症型肝炎発症との関連性の研究。④ 好熱菌のダイオキシシン類分解能の検討, ⑤ 黄色ブドウ球菌の標的物質の解析, ⑥ *Salmonella enteritidis* の遺伝子疫学調査の研究などである。臨床化学については, ① コリンエステラーゼ遺伝子の解析, ② 動脈硬化の評価, ③ 高血圧症の評価, ④ 高脂血症と豆腐摂取との関係, ⑤ 経皮的冠動脈形成術の再狭窄予防と放射線照射, ⑥ 放射線照射と血管内皮細胞の影響などが行われている。臨床血液学については, 主に再生不良性貧血の免疫制御法について研究が行われている。病理形態学については, 肝硬変の

解明が行われ, 精神神経医学については, 脳波とてんかんに関する研究, 臨床免疫学についてはヘリコバクターのワクチン療法の研究, 肝臓病学については肝硬変とホルモンの関係について研究が行われている。これらの研究成果については, 各学会への報告が行われ, 発表数の制限からここに記載していない発表も多数ある。また, 発表論文, 総説についても多数ある。本講座の研究は活発に行われている。特に目的意義がはっきりした研究が多く行われていることは評価に値する。しかし, インパクトファクターの高い雑誌に投稿されていないので, 今後の目標としてこの点を重点的に進めていかなければならないと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 秋月摂子, 真柄直郎, 田中照二. 肝細胞癌に対する肝動脈栓塞療法による末梢血 $\gamma\delta$ T 細胞数の減少. 日臨免疫会誌 1998; 21(3): 108-17.
- 2) 阿部正樹, 斎木良明, 阿部郁朗, 中島孝之, 大西明弘, 真柄直郎 ほか. AIA-1200 による HBs 抗体測定法の検討. 日臨検自動化学会誌 1998; 23(7): 829-33.
- 3) Dey DC¹⁾, Maekawa M (National Cancer Center), Sudo K, Kanno T²⁾ (¹Hamamatsu Univ). Butyrylcholinesterase genes in individuals with abnormal inhibition numbers and with trace activity: one common mutation and two novel silent genes. Ann Clin Biochem 1998; 35: 302-10.
- 4) Kobayashi T¹⁾, Kubota K¹⁾, Sudo K, Mori M¹⁾, Sano K., Yotzuyanagi H¹⁾ (¹Tokyo Univ), et al. Cholinesterase-producing hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1998; 30: 348-9.
- 5) Sudo K, Maekawa M (National Cancer Center), Houki N (Shionogi), Okuda T (Shionogi), Akizuki S, Magara T, et al. A novel in-frame mutation in a case of lactate dehydrogenase (LD) H subunit deficiency showing an atypical LD isoenzyme pattern in serum and erythrocytes. Clin Biochem 1999; 32: 137-41.
- 6) 長谷川節, 阿部俊昭, 畑 雄一, 谷 諭, 井上聖啓, 本田英比古 ほか. 腰椎 epidural block 後に突然. 対麻痺となった spinal SVF の 57 歳男性例. 脊椎脊髄ジャーナル 1998; 11(12): 1073-9.
- 7) 三宅 永, 須江洋成, 高橋千佳子, 増茂尚志, 牛島定信. 脳波上 FIRDA の出現をみた解離性障害の 1 例. 臨脳波 1998; 40(8): 547-9.
- 8) Ohnishi A, Harada M, Matsuo A, Kawai B, Kunihiro N, Tanaka T, et al. Prostaglandin pro-

- duction in cirrhosis and portal hypertension - experimental and clinical study. *Hepatol Res* 1998; 10: 131-41.
- 9) Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kwai B, Kunihiro N, Tada Y, et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 561-70.
- 10) Sugimoto I, Narimiya N, Odagiri M, Ohnishi A, Tanaka T. Protective effect of a vasopressin-1 selective antagonist. OPC-21268. against ethanol-induced damage of the rat gastric wall. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 503-9.
- 11) 鈴木政登, 須藤美智子(ソニー 株). Health related physical fitness test 成績と健康指標との関連 (III) -20~30 歳代男性について-. *体育科学* 1998; 26: 191-203.
- 12) 鈴木政登, 清水桃子, 河辺典子, 町田勝彦, 木村真規(早大), 塩田正俊(山口大). 暑熱環境下における持久走運動時水分摂取の影響. 一糖・脂質および水・電解質代謝におよぼす糖一電解質含有溶液摂取の影響一. *体力科学* 1998; 47: 427-42.
- 13) 鈴木政登. 健康女性の重心動揺解析値と片足保持時間および握力. 背筋力との関連. *体育科学* 1998; 27: 94-102.
- 14) Fujise K, Suzuki K, Nito Y, Niya M, Ishikawa T, Takahashi H, et al. Watanabe R. Hepatitis B virus valiants in patients with acute hepatitis in whom varioous clinikal forms develop. *感染症誌* 1998; 72: 67-74.
- 15) 保科定頼. プラスチックの紫外線照射による微生物分解のメカニズ. *医療廃棄物研究* 1998; 10: 81-5.
- 16) 保科定頼, 成田祥子. 有機汚泥の好熱菌と凍結融解処理による脱水方法の研究. *医療廃棄物研究* 1998; 11: 31-8.
- 17) Chiba M, Komatsu M, Masamune O, Hoshina S, Kono M. Microbiology of the intestinal lymph follicle: a clue to elucidate causative microbial agent(s) in Crohn's disease. *Med Hypotheses* 1998; 51: 421-7.
- 18) 大山典明, 永田雅子, 古谷伸之, 金 江清, 渡邊禮次郎, 小林正之のほか. 高脂血症患者における Bezafibrate とフィブリノーゲンとの関係. *臨医薬* 1998; 14(6): 1013-7.
- 19) 永田雅子, 古谷伸之, 大山典明, 渡邊禮次郎. 高脂血症治療としての豆腐食の試み. *日プライマリ・ケア会誌* 1998; 21(2): 164-8.
- 20) Kaito K, Kobayashi M, Sakamoto M, Shimada T, Masuoka H, Nishiwaki K, et al. Combination chemotherapy with G-CSF. M-CSF and EPO: Successful treatment for acute myelogeneous leukemia without blood transfusion at lower medical costs. *Acta Haematol* 1998; 100: 56-9.
- 21) Kaito K, Kobayashi M, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, Takaki S, et al. Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with aplastic anemia treated with anabolic steroids. *Int J Hematol* 1998; 68: 227-9.
- 22) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol* 1998; 103: 297-303.
- 23) Kaito K, Kobayashi M, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, Shimada T, et al. Cyclosporine and entrapment neuropathy. report of two cases. *Acta Haematol* 1998; 100: 159.
- 24) Otsubo H, Kaito K, Shimada T, Kobayashi M, Hosoya T. Mesalazine-associated severe aplastic anemia successfully treated with antithymocyte globulin. cyclosporine. and granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Hematol* 1998; 68: 445-8.
- 25) 宇都宮正範, 太田 眞, 杉本健一, 田村忠司, 川口良人, 細谷龍男 ほか. 維持透析患者における冠血流量予備能の検討. *透析会誌* 1998; 31: 927-32.
- 26) Tateishi O, Ohta M, Hayashi J, Ishikawa S, Tanoiri T, Mochizuki S, et al. Circadian variation of the occurrence of paroxysmal atrial fibrillation. *Ther Res* 1998; 19: 79-82.
- 27) 笠原寛子(港区立健康増進センター「ヘルシーナ」), 小笠原定雅(東京女子医科大学成人医学センター), 太田 眞, 中村葉二, 高岡邦子, 平岡啓祐(港区医師会) ほか. 地区医師会と行政機関が連携して運営する健康増進施設における冠危険因子保有者へのライフスタイル改善の試み. *心臓リハビリテーション* 1998; 3: 53-7.
- 28) 猿田克年, 庵原俊昭, 町田勝彦. Nested-PCR による化膿性髄膜炎の遺伝子診断法. *臨検* 1998; 42(5): 566-78.
- 29) Sakurai S, Suzuki H, Saito S, Konishi Y, Machida K, Kohno M. New evidence that the Try-157 and Try-159 residues of Staphylococcal exfoliative toxin B are essentiial for its toxicity. *Microbiol Immunol* 1998; 42(12): 829-36.
- 30) 海渡 健, 佐伯明子, 大坪寛子, 川口良人. 透析療法における血液学的諸問題・白血球機能と透析療法. *臨透析* 1998; 14: 65-76.

II. 総 説

- 1) 保科定頼. ウイルス感染症の検査診断—各論 腫瘍ウイルス—. 臨病理 1998; 108 (臨増): 93-7.
- 2) 須藤加代子, 前川真人(国立がんセンター). 低コリンエステラーゼ血症の遺伝子解析法 (技術講座 生化学). 検査と技術 1998; 26: 843-9.
- 3) 須藤加代子, 前川真人(国立がんセンター). 遺伝性酵素異常の解明(臨床化学の新分野: 遺伝子検査). 臨病理 (臨時増刊) 1999; 特集 109: 168-78.
- 4) 須藤加代子, 前川真人(国立がんセンター). 遺伝子変異解析における電気泳動法—PCR (polymerase chain reaction) 法 ミスマッチ PCR 法—(実験講座シリーズ Part 2). 生物理化学 1999; 43: 1-7.
- 5) 本田英比古, 坂本 剛, 森田昌代, 細谷龍男. 透析患者における運動機能障害—中枢神経系, 腎と透析 1998; 44(5): 589-94.
- 6) 本田英比古. 頭痛の診断と治療 頭頸部疾患の頭痛. 診断と治療 1998; 86(6): 911-5.
- 7) 須江洋成. てんかん重積. 精神科治療 1998; 13(増刊): 365-8.
- 8) 大西明弘. 新薬開発試験とインフォームドコンセント. 臨成人病 1998; 28(9): 1059-64.
- 9) 太田 眞. 運動療法に欠かせない心電図などの基礎知識(心電図の理解のために). 臨床運動療法懇話会講演集 1998; 1: 82-96.
- 10) 町田勝彦. 検査微生物学 (II)—ウイルスと原虫・寄生虫感染症の検査診断—ウイルス分離・同定. 臨病理 1998; 108 (臨増): 13-20.

III. 学会発表

- 1) 町田勝彦, 桜井 進, 保科定頼, 河野 緑. 黄色ブドウ球菌性表皮剝奪素の標的物質の解析(第1報). 第45回日本臨床病理学会総会. 高知, 11月. [臨病理 1998; 46(補冊): 89]
- 2) 龍野国弘, 松永貞一, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. CMZ 耐性黄色ブドウ球菌に対するセフェム系抗生物質と血液成分の協力的抗菌作用の検討. 第45回日本臨床病理学会総会. 高知, 11月. [臨病理 1998; 46(補冊): 90]
- 3) 森谷恵美, 田中淳子, 小野瀬志美, 鈴木恒夫, 相曾正義, 真柄直郎 ほか. MPO-ANCA 関連血管炎患者における末梢神経障害の検討. 第45回日本臨床病理学会総会. 高知, 11月. [臨病理 1998; 46(補冊): 164]
- 4) Sudo K, Maekawa M (National Cancer Center), Akizuki S, Ohnishi A, Ogasawara H, Tanaka T. Expression of human butyrylcholinesterase L330I mutation in human fetal kidney cells and the properties of the recombinant 330I BCHE. 8th Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry. Kuala

Lumpur, Oct.

- 5) 秋月摂子, 須藤加代子, 阿部正樹, 阿部郁朗, 中嶋孝之, 大西明弘 ほか. ChE 活性測定用基質の阻害率 (DN, FN) 測定に及ぼす影響. 第45回日本臨床病理学会. 高知, 11月.
- 6) 本田英比古, 杉本健一, 森田昌代, 豊原敬三, 井上聖啓. 非弁膜症性心房細動 (NVA) 患者における血液レオロジー因子の検討. 第23回日本脳卒中学会総会. 札幌, 6月.
- 7) 本田英比古. 脳梗塞と血液レオロジー. 第19回成医学会柏支部例会. 柏, 12月.
- 8) 須江洋成, 町田勝彦, 中山和彦, 三宅 永, 臼井樹子, 高橋千佳子 ほか. てんかんにみられる Diffuse α について. 第32回日本てんかん学会. 横浜, 10月.
- 9) 鈴木政登. (シンポジウム 測れる体力・健康, 測れない体力・健康) 運動負荷時体液・内分泌応答からみた健康・体力—測れる体力と健康指標との相関—. 第53回日本体力医学会総会. 神奈川, 9月.
- 10) 鈴木政登, 清水桃子, 木村真規, 河辺典子, 石山育朗, 町田勝彦. 酸・塩基平衡障害時の乳酸性閾値および換気性作業閾値の信頼性. 第25回日本医学会総会記念日本体力医学会シンポジウム. 東京, 3月.
- 11) 奥村千晶, 槌谷恵美, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. 酸素電極法を用いた細菌薬剤感受性検査法の開発(第5報). 第46回日本化学療法学会総会. 和歌山, 6月.
- 12) 保科定頼, 西原弘人, 河野 緑, 近藤 勇. Helicobacter pylori 感染における IgA 抗体と IgG 抗体の検出とその抗原の同定. 第4回日本ヘリコバクター学会. 札幌, 6月.
- 13) 保科定頼, 奥村千晶, 槌谷恵美, 河野 緑, 町田勝彦. 酸素電極法を用いた薬剤感受性検査法の開発第2回多目的酸素電極装置研究会. 東京, 7月.
- 14) 河野 緑, 井上 薫, 保科定頼, 高尾 匡, 西原弘人, 槌谷恵美 ほか. 咽頭材料からの A 群溶連菌, 肺炎レンサ球菌, インフルエンザ菌, レジオネラ DNA の同時検出. 第45回日本臨床病理学会総会. 高知, 11月.
- 15) 高尾 匡, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. DNA 同時検出法による喀痰からの主要病原菌. 第73回日本感染症学会総会. 東京, 3月.
- 16) 町田勝彦, 保科定頼. 病原体の迅速検出法の未来(シンポジウム 臨床細菌検査法の将来). 第72回日本細菌学会総会. 東京, 3月.
- 17) 海渡 健, 小林正之, 片山俊夫, 島田 貴, 増岡秀一, 西脇嘉一 ほか. 34例の血球貪食症候群成人例からみた予後因子の解析. 第60回日本血液学会総会. 大阪, 3月.
- 18) 海渡 健, 大坪寛子, 関田 徹, 小笠原洋治, 増岡秀一, 島田 貴 ほか. 維持透析患者好中球の細胞内酵素活性の検討. 第96回日本内科学会総会. 東京, 3月.

- 19) 太田 眞, 川口良人, 宇都宮正範, 岡田秀雄, 田村忠司, 杉本健一 ほか. 慢性腎不全患者の拡張型心筋症 (DCM) 類似心 (透析心) と DCM の相違点. 第 43 回日本透析医学会総会. 横浜, 5 月.
- 20) 太田 眞, 小原 誠, 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 佐藤美弥子 ほか. 250 Km ウルトラマラソンにおける凝固線溶因子. 第 9 回日本臨床スポーツ医学会. 札幌, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 保科定頼. ウイルスの感染症の検査診断—各論 6 腫瘍ウイルス—. 日本臨床病理学会学術研究委員会編集. 検査微生物学 (II) ウイルスと原虫・寄生虫感染症の検査診断. 東京: 臨床病理刊行会, 1998. p. 93-7.
- 2) 本田英比古, 重症筋無力症, 矢崎義雄, 戸田剛太郎編. 疾患別最新処方 (改訂第 3 版). 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 712-3.
- 3) 大西明弘. 合併症を伴った高血圧: 肝障害. 加藤和三, 吉永 肇, 猿田亨男, 萩原俊男編. 循環器疾患治療の新たな展開. 大阪: 医薬ジャーナル社, 1998. p. 179-90.
- 4) 太田 眞, 川口良人, 宇都宮正範, 杉本健一. 透析患者の循環器合併症 (CAPD 患者の心合併症とその管理). 東京: 中外医学社, 1998. p. 188-209.

V. その他

- 1) 伊藤裕之, 本田英比古, 巨島文子. 神経筋疾患による嚥下障害の保存的治療. 野村恭也, 本庄 巖, 平出文久編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド. 東京: 中山書店, 1998. p. 190-4.
- 2) 須藤加代子. 遺伝子診断法 1. PCR 法・ミスマッチ PCR 法. 日本電気泳動学会編. 電気泳動実験法. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 326-31.
- 3) 本田英比古. 脳血管障害による病気 (脳卒中など). 上田 泰, 飛鳥田一朗編. 専門ドクターがアドバイス JAL 海外トラベルドクター. 東京: 東京協和企画, 1998. p. 78-80.
- 4) 大西明弘, 上井優佳. 経口糖尿病治療剤 (スルフォニル尿素剤) と抗炎症剤の薬物相互作用. 大西明弘, 小坂和宏, プロトンポンプ阻害薬オメプラゾールとジアゼパムの薬物相互作用. 石崎高志 監修 図解知っておきたい薬物相互作用. 東京: 第一製薬, 1998. p. 34-7, 50-3.
- 5) 保科定頼. 第 2 部第 2 章疾病の成り立ちと回復の促進 微生物. 山田里津 監修. 日本看護学校協議会編. 最新看護学教育ガイダンス, 第 2 版. 東京: 医歯薬出版, 1998. p. 84-7.

臨床医学

内科学講座第1

教授：戸田剛太郎	消化器病学
助教授：銭谷 幹男	消化器病学 (肝)
助教授：永森 静志	消化器病学 (肝)
助教授：法橋 建	神経内科学 (医療保険指導室に外向)
講師：伊坪真理子	消化器病学 (肝)
講師：山内 眞義	消化器病学 (肝)
講師：相澤 良夫	消化器病学 (肝)
講師：蓮村 哲	消化器病学 (肝)
講師：本間 定	消化器病学 (肝)
講師：高木 一郎	消化器病学 (胆)
講師：植松 幹雄	消化器病学 (消化管, 肝)

研究概要

I. 消化管に関する研究

1. ヘリコバクター・ピロリ (HP) 感染と喫煙：HP 除菌療法後に発生する胃びらんは喫煙者に多く認められ、喫煙習慣は除菌後の上部消化管疾患、特に胃粘膜病変と関連する可能性を示した。

2. 胃腫瘍性病変と非腫瘍病変の組織化学的鑑別：モノクローナル抗体 SF-25 を用いた組織染色により、分化型腺癌、未分化型腺癌、腺腫と、腸上皮化生、再生異型粘膜、過形成性ポリープおよび正常粘膜は鑑別可能であることを示し、本法が有用な補助診断となることを示した。

3. 過敏性腸症候群の診断基準：臨床医対象のアンケート調査に基づき、新しい過敏性腸症候群診断基準—鳥居案を作成し、ローマ基準に比し、一般臨床での高有用性を示した。

4. 同時性多発大腸癌の遺伝子解析：同時多発癌では p53 遺伝子変異が単発癌に比し低率、DNA ミスマッチ修復異常、Ki-67 抗原陽性率は高値を示し両者間には相違が存在することを明らかにした。

5. 早期胃癌の進達度診断：細径プローブを用いたスパイラルスキャンによる 3D-EUS は簡便でかつ任意断面の再現が可能で、早期胃癌深達度診断に有用であることを明らかにした。

II. 肝臓に関する研究

1. 自己免疫性肝炎 (AIH) に関する研究：新たな AIH の実験モデルとして、樹状細胞と樹状化高

分化型肝細胞癌の融合細胞と IL-12 の併用投与による、肝特異的細胞障害誘導系を確立した。自己反応性 T 細胞制御作用を有する V α 24J α Q 遺伝子断片の発現は、発症直後の高活動性 AIH の肝内では認められないが、慢性 C 型肝炎、原発性胆汁性肝硬変の肝内には認められることを明らかにし、V α 24J α Q 陽性細胞が自己免疫性肝炎の発症、進展に関与している可能性を示した。

AIH の血中各種サイトカイン動態を経時的に検討し、ステロイド治療後には Th1 サイトカインの減少、Th2 サイトカインの増加が認められることを明らかにした。

2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究：長期間 UDCA 治療継続した症例で生化学的改善が得られた群では無効群に比し、定型的細胆管増生像は有意に高頻度であったが、炎症所見、線維化の改善の程度は両群間で差異を認めず、UDCA 治療は必ずしも組織学的改善を導かないことを示した。

3. 慢性ウイルス性肝炎に関する研究：Th1/Th2 サイトカインバランスを、細胞内サイトカイン同定法、全血培養法による末梢血単核球サイトカイン産生能解析により検討し、無症候性 HCV キャリアーでは Th1 優位、活動性症例では Th2 優位と、両者の免疫動態には差異があることを示した。

4. 肝細胞障害機構：L-Arginine と NO の阻害剤 L-NAME を投与は高度な肝障害を惹起するが、D-galactosamine 投与肝障害ラットでは L-Arginine 大量投与が、肝組織血流量を維持し肝細胞障害を抑制することを示した。

5. Epidermal growth factor (EGF) 投与は肝組織 PGE₂ 量と肝組織血流量を増加し、肝組織 PGE₂ 量と肝組織血流量は正の相関を示すことを明らかにした。

6. アルコール (Al) 性肝障害に関する研究：男性大酒家では睾丸萎縮による男性ホルモン系の低下により肝脂肪化が促進することを示し、また、臨床例での睾丸萎縮の存在を明らかにした。interleukin-1 β (IL-1 β) の promotor および exon 5 両遺伝子多型は IL-1 β の分泌能に影響を与えかつ AL による肝硬変進展の危険因子であることを世界で初めて報告した。Al 性肝硬変では血清中マルチ鎖ユビキチン濃度が有意に増加を示し、病態に特異的なユビキチン化蛋白が存在する可能性を示した。また、Al 性肝障害では tranferrin 糖鎖のシアル酸の糖鎖変

異は aglyco, monoglyco 型であり, この変異には phosphomannomutase 活性低下が関与することを実験動物モデルで示した。

7. 肝線維化: Fibronectin 中のフラグメントである RGD ペプチドは伊東細胞の III 型 collagenase 産生を亢進し, 線維化を抑制することを, 培養ヒト伊東細胞 IL-90 を用いて明らかにした。

8. 肝細胞癌: C 型肝炎からの発癌には年齢, 性, 飲酒量, インターフェロン治療歴の有無が, 因子として重要であることを多変量解析により明らかにした。また, アルコール多飲は C 型肝炎では肝硬変進行の促進因子として関与することを示した。

9. 肝細胞癌治療: 小肝細胞癌単発病巣に対するリピオドール併用肝動脈塞栓療法 (LpTAE), 特にマイクロカテーテルを用いた区域・亜区域塞栓術による LpTAE では, 腫瘍壊死効果を画像判定により症例の約 50% に認めた。また, 局所再発率は PEIT 例と同等であり, 累積生存曲線も PEIT 例と有意差はないことを明らかにした。動脈性血流が増加している小肝細胞癌では, 初回治療法として LpTAE も有用であることが示した。局所治療としてレーザーによる肝細胞癌治療の臨床応用の可能性を実験動物で示した。

肝細胞癌の骨転移自体は予後規定因子にはなりにくい, 放射線治療による疼痛軽減効果は患者の QOL の改善に有用であることを示した。

10. 転移性肝癌の治療: アデノウイルスをベクターとしたシトシンデアミナーゼの遺伝子導入と 5 FC 投与および放射線治療の併用療法の臨床応用に向けての検討を行った。

11. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞 (FC) による特異的癌免疫療法の検討: FC の投与により癌転移が著明に抑制されること, FC により癌細胞特異的キラー活性が誘導されることを実験モデルで示し, FC を用いた腫瘍特異的免疫による癌予防・治療が臨床応用可能であることを明らかにした。

12. 人工肝: 樹立化肝特異機能保持ヒト肝由来細胞株を用いた, ラジアルフロー型バイオリアクターでの培養による, 人工肝補助装置の開発を推進した。上記装置による, 肝特異蛋白の大量産生およびその調節の機構や肝炎ウイルスの感染増殖系, 実験動物にかわる薬物代謝シミュレーションシステム, さらに肝不全患者への治療応用としての有用性についても検討を進めている。

13. 肝類洞壁細胞の不死化細胞樹立: これら細胞の樹立に成功し, 特に伊東細胞由来細胞不死化株については, レチノイドの代謝機構を, LRAT を中

心に検討を進めている。

III. 胆嚢・胆管に関する研究

1. 胆石治療に関する研究: 経口胆石溶解療法を施行した 223 例中, 完全溶解を得た 45 例 (20.2%) で再発を認めた 11 例 (24.4%) について検討した。再発までの期間は最短 6 ヶ月, 最長 5 年であり, 発見の契機は人間ドックや他疾患の経過観察中に偶然発見された例が多く, 10 例は無症状であった。多くは多発胆石例であり, 混合石と考えられた。溶解剤を継続して服用していた症例には再発はなかった。また胆嚢の変形が認められたものは完全溶解がなく, 再発との関連は不明であった。

IV. 神経に関する研究

1. 無症候性脳梗塞危険因子の検討: 50 歳以上の高血圧患者の MRI 所見による無症候性脳実質病変と MRA における頭蓋内動脈狭窄病変と, ABPM を用いた 24 時間血圧測定の状態を併せて解析することにより, 至適降圧剤選択の確立を検討している。

「点検・評価」

平成 10 年度は主任教授戸田剛太郎が日本肝臓学会, 日本臨床代謝学会 (日本臨床分子医学会に名称変更) を主宰したために, 教室としての研究活動の一時的な停滞をもたらし, 特に, 研究業績の publication の減少をもたらした。今後, 研究活動の活発化を促進するために, 研究成果による教室員の評価を厳しくしたいと考えている。

卒前教育面では, 教室員の協力により十分な成果を上げているように思われる。臨床実習については, 学生から期間が短か過ぎるというクレームがあり, この点については, 今後の検討課題であり, 当教室のみでの対応は不可能である。今後, 全学的に取り組んでいかなくてはならない課題であろう。卒後教育については, レジデント制の導入のために, 従来の意味での教室員の参入はなく, 専門医の養成の遅れが, 将来の当内科の診療活動への悪影響が危惧される。

診療面では癌の免疫療法の試みなど新しい治療法の開発が軌道に乗り, 将来, 癌治療について当内科の特徴を出すことが出来ればと思っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iino S (St. Marianna Univ.), Sato S (Iwate Medical Univ.), Kumada H (Toranomon Hosp.),

- Toda G, Ishii H (Keio Univ.), Miyake K (Teikyo Univ.), et al. Involvement of GBV-HGV in liver diseases in Japan. *Hepatology Res* 1999; 13(2): 153-9.
- 2) Shimada J (St. Marianna Univ.), Hayashi I (Cancer Institute Hosp.), Inamatsu T (Tokyo Metropolitan Geriatric Hosp.), Ishida M (St. Marianna Univ.), Iwai S (Nihon Univ. Itabashi Hosp.), Toda G, et al. Clinical trial of in situ hybridization method for the rapid diagnosis of sepsis. *J Infect Chemother* 1999; 5: 21-31.
 - 3) Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Ohata M, Saitoh S, Toda G. Correlation of a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene with hepatic fibrosis in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(3): 141S-4S.
 - 4) Sagara N, Toda G, Hirai M¹⁾, Terada M²⁾, Katoh M²⁾ (¹Univ. of Tokyo, ²National Cancer Center Research Institute). Molecular cloning, differential expression, and chromosomal localization of human frizzled-1, frizzled-2, and frizzled-7. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252(1): 117-22.
 - 5) Zeniya M. Autoimmune cholangitis. *Asian Med J* 1998; 41(9): 463-8.
 - 6) Yamauchi M. Association of polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-related organ injuries, especially liver cirrhosis. *Addict Biol* 1998; 3: 151-7.
 - 7) Kawada M, Nagamori S, Niiya M, Matsuura T, Sujino H, Hasumura S, et al. Massive culture of human liver cancer cells in a newly developed radial flow bioreactor system: Ultrafine structure of functionally enhanced hepatocarcinoma cell line. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1998; 34: 109-15.
 - 8) Matsuura T, Hasumura S, Nagamori S, Shimizu H, Unemura Y, Ikenaga H (Kirin Brewery Co. Ltd.), et al. High density culture of immortalized liver endothelial cells in the radial flow bioreactor in the development of an artificial liver. *Int J Artif Organs* 1998; 21(4): 229-34.
 - 9) Fujise K, Suzuki K, Naito Y, Niiya M, Ishikawa T, Takahashi H, et al. Hepatitis B virus variants in patients with acute hepatitis in whom various clinical forms develop. *感染症誌* 1998; 72: 67-74.
 - 10) 戸田剛太郎. (第95回日本内科学会講演会・教育講演) 肝臓癌の診断と治療. *日内会誌* 1998; 87(9): 216-23.
 - 11) 銭谷幹男, 大谷 圭, 戸田剛太郎, 小野寺昭一, 大越裕文¹⁾, 宮崎 寛¹⁾ (¹日本航空健康管理室) ほか. C型肝炎ウイルス感染と宿主および環境因子. *臨床環境医学* 1998; 7(1): 14-8.
 - 12) 加藤慎一, 鳥居 明, 稲玉英輔, 美田敏宏, 穴見美佳, 浅川 博, ほか. モノクローナル抗体 SF-25 を用いた胃腫瘍性病変に対する免疫組織化学的検討. *Gastroenterol Endosc* 1998; 40(4): 645-50.
 - 13) 鴨下宏海, 田中誠二, 駒場正雄, 空閑和人, 戸島恭一郎, 植松幹雄 ほか. L-Arginine 投与の D-galactosamine 肝障害に及ぼす影響. *日本臨床代謝会記録* 1998; 35: 130.
 - 14) 高木 優, 山内真義, 川嶋 治, 坂本和彦, 武田邦彦, 井上貴博 ほか. アルコール性肝障害における血清ユビキチンの動態について. *アルコールと医生物* 1998; 18: 47-51.
 - 15) 高松正視, 山内真義, 井上貴博, 斎藤三郎, 戸田剛太郎. 慢性 C型肝炎の IFN 治療有効性に及ぼすサイトカイン遺伝子多型の意義. *日本臨床代謝会記録* 1998; 35: 132.
 - 16) 斎藤 敦, 小井戸薫雄, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 池上雅博. 消化性潰瘍患者の背景胃粘膜に存在する *Helicobacter Pylori* と胃粘膜微絨毛傷害とについて—走査電子顕微鏡ならびに Cag A 遺伝子による検討—. *慈恵医大誌* 1998; 113(6): 543-51.
 - 17) 相崎英樹. バキュロウイルス発現系を用いた C型肝炎ウイルス全遺伝子の発現. *慈恵医大誌* 1998; 113(6): 553-62.
 - 18) 武田邦彦, 大畑 充, 山内真義, 瀬嵐康之, 坂本和彦, 水原裕治 ほか. 男性大酒家における睾丸容積と血清テストステロン. *医のあゆみ* 1999; 188(2): 161-2.
 - 19) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎, Jianlin Gong, Donald Kufe. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞による特異的癌免疫の誘導. *日本癌学会 57 回総会記事* 1998; 192.
 - 20) 山内真義. 投与前の血清アルブミン値からみた肝硬変患者に対するリーバクト顆粒の栄養改善効果について. *JJPEN* 1998; 20: 673-5.
 - 21) 山内真義, 大畑 充, 木村武登¹⁾, 新貝憲利¹⁾ (¹アルコール医療総合センター). アルコール医療における内科・精神科医の連携. *日本アルコール・薬物医学会誌* 1998; 33: 344-5.
 - 22) 井上貴博, 大川 清. (シンポジウム) アルコール性肝障害に出現する糖蛋白質鎖の微小変異の解析. *生物理化学* 1998; 42: 239-43.
 - 23) 荒木 崇, 斎藤 聡, 小林正宏, 鈴木義之, 鯉田 勲, 坪田昭人, ほか. 非代償性肝硬変に伴う腹水に対する柴苓湯の有効性の検討. *医と薬学* 1998; 40: 303-11.
 - 24) Inoue T, Yamauchi M, Ohkawa K. Structural studies on sugar chains of carbohydrate-deficient

transferrin from patients with alcoholic liver disease using lectin affinity electrophoresis. Electrophoresis 1999; 20: 452-7.

- 25) Takagi M, Yamauchi M, Toda G, Takada K, Hirakawa T, Ohkawa K. Serum ubiquitin levels in patients with alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 76S-80S.
- 26) 小室 理, 高橋宏樹, 新 智文, 入江正紀, 長田正久, 小野田 泰 ほか. 慢性肝疾患における可溶性 Fas, Fas L の臨床的意義. 消と免疫 1999; 35: 183-6.
- 27) 川田雅昭, 永森静志, 相崎英樹, 松浦知和, 蓮村 哲, 清水英佑. 人工肝補助装置を用いた肝解毒機能の検討. 肝臓 1998; 9: 507-8.
- 28) 政木隆博 (神奈川県立煤ヶ谷診療所内科), 松浦知和, 蓮村 哲, 永森静志, 川田雅昭. 不死化肝臓内皮細胞と伊東細胞の3次元培養とその微細形態. 日臨電頭会誌 1998; 31: 122.
- 29) 松浦知和, 川田雅昭, 蓮村 哲, 永森静志. 人工肝へのステムセルの応用. 組織培養工学 1999; 25(2): 78-81.
- 30) 蓮村 哲, 川田雅昭, 松浦知和, 筋野 甫, 永森静志. 高い肝機能発現を目指した肝細胞培養. 肝臓 1999; 40(3), 60-71.

II. 総 説

- 1) 戸田剛太郎. Gianotti-Crosti 症候群と Gianotti 病. 日臨(感染症症候群 II-症候群から感染性単一疾患までを含めて) 1999; 領域別症候群シリーズ No. 24: 137-40.
- 2) 鳥居 明, 戸田剛太郎. 老年者の症状別診断ポイント 血便. Geriatr Med 1999; 37(2): 232-4.
- 3) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 肝硬変・肝癌 臨床研究の進歩とその臨床応用 up-date-自己免疫性肝炎からの肝硬変-全国調査から-. Med Pract 1998; 15: 1161-4.
- 4) 高橋宏樹, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. 最新医 1998; 53 (6月増刊号): 278-85.
- 5) 根岸道子, 大橋人士¹⁾, 豊泉博史²⁾, 中崎 薫, 根岸正史, 竿代丈夫³⁾ ほか(「国立西埼玉中央病院内科」). 酢酸の上昇を認めた Schonlein-Henoch 紫斑病の 1 例. 消内視鏡の進歩 1998; 52: 136-7.
- 6) 山内眞義, 荒木 崇, 橋本健一, 上竹慎一郎, 高松正視, 高橋 暁, ほか. C 型慢性肝炎 (1b 型) に対するインターフェロン治療の有効性に及ぼす NS5A のアミノ酸変異の意義. 臨消内科 1999; 14: 643-6.
- 7) 石原扶美武, 高木一郎. 病態による治療法の選択, 胆嚢結石症. 医と薬学 1998; 40(5): 839-43.
- 8) 鳥居 明. Functional Dyspepsia (FD) その他の検査. クリニカ 1999; 26(2): 29-33.

9) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. ウイルス肝炎. 日内会誌 1998; 87: 2245-9.

10) 相澤良夫, 蔵本 暁, 戸田剛太郎. 肝外での HCV の存在. 臨消内科 1999; 11: 279-86.

III. 学会発表

- 1) 伊坪真理子, 小室 理, 小野田 泰, 安部 宏, 蔵本 暁, 小池和彦 ほか. 肝細胞癌初回治療における効果判定著効例での局所再発-IVR 治療法別の検討-. 第 36 回日本癌治療学会. 福岡, 10 月.
- 2) 都野晋一, 伊坪真理子, 小野田 泰, 小室 理, 蔵本 暁, 奥田丈二 ほか. 肝細胞癌骨転移に対する放射線治療の意義. 第 34 回日本肝癌研究会. 金沢, 10 月.
- 3) 小室 理, 伊坪真理子, 小野田 泰, 都野晋一, 奥田丈二, 小池和彦 ほか. 3 回の TAE 後に肝切除を行い, 3 年間無再発の Vp3 肝細胞癌の一例. 第 32 回日本肝臓学会東部会. 札幌, 12 月.
- 4) 榎本康之, 小野田 泰, 小室 理, 小池和彦, 奥田丈二, 伊坪真理子 ほか. 右内胸動脈を介した腫瘍栄養血管に対して IVR 治療を行った肝細胞癌の 2 例. 第 19 回日本画像医学会. 東京, 2 月.
- 5) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎, Jianlin Gong, Donald Kufe. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞による特異的癌免疫の誘導. 第 57 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月.
- 6) 高橋 暁, 山内眞義, 大畑 充, 武田邦彦, 坂本和彦, 川嶋 治 ほか. ヒト以東細胞の collagenase 産生に及ぼす RGD および IKVAV ペプチドの影響について. 第 34 回日本肝臓学会総会. 横浜, 4 月.
- 7) 井上貴博, 大川 清. (シンポジウム) アルコール性肝障害に出現する糖蛋白糖鎖の微小変異の解析. 第 48 回日本電気泳動学会春季大会. 東京, 6 月.
- 8) 山内眞義, 大畑 充, 木村武登¹⁾, 新貝憲利²⁾ (「アルコール医療総合センター」). (シンポジウム) アルコール医療における内科・精神科医の連携. 第 33 回日本アルコール・薬物医学会総会. 兵庫, 8 月.
- 9) Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Saitoh S, Maeyama S, Uchikoshi T, et al. Significance of interleukin-1 β genetic polymorphism in patients with alcoholic liver disease. Cross Cultural collaborations in Alcohol-Use Disorders: New Avenues for Research (USA/Japan joint work shop). Tokyo, Nov.
- 10) 柴本由香, 高木一郎, 石原扶美武, 戸田剛太郎, 小林 進. 術前に診断しえた胆嚢脂肪腫症. 第 3 回日本胆道学会総会. 横浜, 4 月.
- 11) 生方博子, 相良憲彦, 有廣誠二, 佐々木知也, 江藤哲哉, 須藤 訓, ほか. Helicobacter Pylori 除菌後に生じる上部消化管疾患についての検討. 第 84 回日本消

- 化器病学会総会。横浜，4月。
- 12) 浅川 博，戸田剛太郎。(シンポジウム)同時性大腸多発癌ならびに右側大腸癌における p53 遺伝子変異，DNA ミスマッチ修復異常と増殖関連抗原 Ki-67 の検討。第 84 回日本消化器病学会総会。横浜，4月。
 - 13) 田中文彦，鳥居 明。(パネルディスカッション)過敏性腸症候群の診断基準の確立を目指して—アンケート調査による検討。第 40 回日本消化器病学会大会。東京，10月。
 - 14) 鳥居 明，戸田剛太郎。(シンポジウム)固形食の胃排出検査法の確立：マーカー法。第 40 回日本消化器病学会大会。東京，10月。
 - 15) 鴨下宏海，田中誠二，駒場正雄，戸島恭一郎，植松幹雄，戸田剛太郎。L Arginine 投与の D galactosamine 肝障害におよぼす影響。第 34 回日本肝臓学会総会。横浜，4月。
 - 16) Matsuura T, Kawada M, Sujino H, Hasumura S, Nagamori S, Shimizu H. Retinoid metabolism of an artificial liver composed of immortalized hepatic stellate cells. 1998 FASEB Summer Research Conferences. Colorado, June.
 - 17) Zeniya M, Takahashi H, Atarashi T, Aizawa Y, Toda G. Intracellular detection of cytokines in CD4 T cell of chronic hepatitis C. 49th American Association for the Study of the Liver Disease (AASLD). Chicago, Nov.
 - 18) 高橋宏樹，銭谷幹男。(シンポジウム)肝細胞障害，臨床病態と Th1/Th2 バランス。第 34 回日本肝臓学会総会。横浜，4月。
 - 19) 穂苅厚史，戸田剛太郎。(ワークショップ)原発性胆汁性肝硬変における誘導型一酸化窒素の発現。第 34 回日本肝臓学会総会。横浜，4月。
 - 20) 渡辺文時，銭谷幹男，戸田剛太郎。(パネルディスカッション)自己免疫性肝炎の予後。第 2 回日本肝臓学会大会。金沢，10月。
- 424-32.
 - 4) 山内眞義，脂肪肝。戸田剛太郎，清澤研道，沖田 極，井廻通夫，林 紀夫編。肝臓病学 Clinical Science。東京：医学書院，1998。p. 415-24.
 - 5) 銭谷幹男。自己免疫性肝炎。内科学書 改訂 5 版。東京：中山書店，1998。p. 1732-4.

V. その他

- 1) Saito A, Hasegawa T¹⁾, Shimoda T²⁾, Toda G, Hirohashi S¹⁾, Tajima G²⁾, et al (¹National Cancer Center Research Institute, ²National Cancer Center Hosp.). Dedifferentiated Chondroma: a Case Report. Jpn J Clin Oncol 1998; 28(12) : 766-71.
- 2) 瀬嵐康之，山内眞義，穂苅厚史，銭谷幹男，戸田剛太郎。肝硬変にて著明な低酸素血症を呈し，Hepatopulmonary Syndrome (肝肺症候群)と診断された 1 例。臨消内科 1998; 13 : 1537-42.
- 3) 山内眞義。重症型アルコール性肝炎の発症における サイトカイン遺伝子多型の意義。科学研究費補助金(基礎研究 C: 研究課題番号 08670628) 研究成果報告書，1998
- 4) 永森静志，蓮村 哲，水谷 悟。ラジアルフロー型 バイオリアクターを用いた人工肝補助装置の開発と応用。平成 9 年度文部省科学研究費補助金研究基盤 B(一般)，1997
- 5) 銭谷幹男。自己免疫性肝疾患の細胞障害機序の解析 平成 10 年度一般研究 C 研究成果報告書 09670576

IV. 著 書

- 1) Zeniya M, Toda G. Autoantibodies in hepatitis A, hepatitis B and hepatitis D. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M, editors. Autoimmune Liver Diseases 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1998. p. 321-30.
- 2) 戸田剛太郎。肝細胞表面の極性：蛋白，脂質の極性分布。戸田剛太郎，織田正也，清澤研道，坪内博仁，中沼安二編。肝臓病学 Basic Science。東京：医学書院，1998。p. 64-72.
- 3) 高橋宏樹，戸田剛太郎。肝障害機序：免疫学的機序。戸田剛太郎，織田正也，清澤研道，坪内博仁，中沼安二編。肝臓病学 Basic Science。東京：医学書院，1998。p.

内科学講座第2

教授：細谷 龍男	尿酸代謝，腎臓病学
教授：川口 良人	腎臓病学，電解質代謝
教授：北島 武之	腎臓病学
教授：柴 孝也	感染症，化学療法
(医療保険指導室に出向)	
講師：豊原 敬三	神経内科学
講師：本田英比古	神経内科学
(兼任)	
講師：川村 哲也	腎臓病学
講師：大野 岩男	臨床免疫学，腎臓病学
講師：太田 真	循環器学
講師：東條 克能	内分泌学
講師：徳留 悟朗	高血圧，腎臓病学
講師：五味 秀穂	臨床免疫学，腎臓病学
(ロンドン日本クラブ診療所向)	
講師：金井 達也	腎臓病学
講師：久保 仁	腎臓病学
講師：市田 公美	尿酸代謝
講師：宇都宮保典	腎臓病学
講師：海渡 健	臨床血液学
(兼任)	

研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1) IgA 腎症に対するステロイド治療：ステロイド治療後2年で再生検を施行し得た IgA 腎症9例のうち4例に細胞性半月体などの活動性糸球体病変の再燃が認められたため，この4例（再燃群）と再燃を認めなかった5例（非再燃群）でステロイド治療前の臨床病理所見を比較した。治療後2年目の尿蛋白が0.5g/日以上 of 症例が再燃群において非再燃群に比し有意に多かった（75% vs 20%）。したがって，2年間のステロイド治療後も1日0.5g以上の尿蛋白が持続する例には再生検が必要と考えられた。

2) IgA 腎症の間質障害に関する研究：近位尿管上皮細胞におけるオステオポンチン (OPN) の発現は腎間質内へのマクロファージ浸潤を誘導し間質障害に関与していることが報告されている。そこで IgA 腎症の近位尿管上皮細胞における OPN の発現とその長期予後との関連性を検討した。その結果，近位尿管上皮細胞における OPN の発現は，IgA 腎症症例の末期腎不全への進展に関わる因子である可能性が示唆された。

3) 骨髄由来担体細胞を用いた遺伝子導入法によ

る糸球体腎炎の治療：アデノウィルスを用いてマウス IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) 遺伝子を導入した vehicle cell を，抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体投与の24時間前に尾静脈よりマウスに投与した。その結果，抗 GBM 抗体投与14日後の尿中アルブミンは，IL-1ra 投与群ではコントロール群に比し著明に抑制された。さらに血清 Cr レベルおよび半月体形成率もコントロール群に比し IL-1ra 投与群で有意に低値であった。

4) 骨髄移植法による糸球体腎炎の治療：正常マウス骨髄を IgA 腎症自然発症マウスに同種移植した結果，移植マウスにおいて血清 IgA 値の減少と糸球体内 IgA 沈着の消失ないし軽減，さらに尿中アルブミンおよび硬化糸球体数の減少が認められた。

5) 腹膜透析関連：硬化性腹膜炎 (SEP) の病因として，CAPD 離脱後に SEP を発症する例が多い事より，CAPD 離脱後の腹膜機能の変動を長期間に渡り検討し，離脱後に腹腔内に炎症性の反応が増幅する事実を明らかにした。

腹膜の水トランスポートの生理機構に水チャネル (AQP1, 4) が重要な役割を果たしている事実と，長期 CAPD モデルでこれらのチャネル発現が実際になされている事実を示し，この発現機序に腹腔内の圧負荷が関与している可能性を示唆した。また腹膜障害に advanced glycation endproducts (AGEs) の生成が関与している可能性が明らかにされつつある。AGE がリンパ球からの IL-1 分泌を促進する事実を示した。一方，*in vitro* にて AGE の生成抑制に N-Acetyl-Cysteine が有用である事実を示した。

6) 骨代謝関連：二次性副甲状腺機能亢進症の治療として開発された低 Ca^{2+} 濃度腹膜透析液の臨床効果を検討し，高い頻度で亢進症を増悪させる一方，副甲状腺機能低下症の治療法として有用であることを示した。

7) 血液浄化療法，慢性腎不全関連：一酸化窒素 (NO) 遺伝子多型により，NO 産生が影響を受けることを明らかにした。さらに腎不全患者では一酸化窒素 (NO) 遺伝子多型の変位が認められる事実を示し，腎不全進行促進因子である可能性を示唆した。

II. 脈管病態生理に関する研究

1) 高血圧に関する研究：内因性ジギタリス様物質であるウアバインによる細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度，細胞内貯蔵 Ca^{2+} 濃度， Ca^{2+} influx 等細胞内 Ca 代謝調節機構をヒト血小板を用いて検討し，ウアバインによる細胞内貯蔵 Ca^{2+} の増大と Ca^{2+} influx の抑制に細胞内貯蔵 Ca^{2+} 依存性の store-regulated

Ca²⁺ influx entry 機構の関与が示された。

微量アルブミン (mAlb) 尿排泄量が増加している高血圧症例では、レニン・アンジオテンシン系・交感神経系の亢進、さらには腎への血行動態的負荷が示唆される。Ca 拮抗剤による腎保護作用を mAlb を指標として検討した。輸出細動脈に対する選択的血管拡張作用を有する nilvadipine による腎保護効果が示された。

2) 心血管内分泌代謝に関する研究：ラット新生仔心筋細胞培養系を用い、新たに発見された CRF 関連ペプチド urocortin の心筋細胞・非心筋細胞クロストークにおける意義を引き続き検討し、urocortin mRNA が心筋細胞・非心筋細胞の双方に発現していることを明らかにした。

3) 循環器学に関する研究：慢性透析患者の拡張型心筋症 (DCM) 類似心筋障害 (透析心) と DCM の相違点を検討した結果、透析心は DCM と同程度あるいはそれ以上の心筋障害を臨床的および病理組織学的に受けており、代償性肥大が十分に作働している可能性があった。

III. 痛風・尿酸代謝・膠原病に関する研究

1) 高尿酸血症が IgA 腎症の予後に及ぼす影響：IgA 腎症患者 748 例において、血清尿酸の動態と高尿酸血症が腎機能長期予後にいかに関与するかについて検討を行った。その結果、IgA 腎症における高尿酸血症は糸球体障害・腎間質障害の両者に由来するものと考えられた。高尿酸血症を伴う IgA 腎症は、腎生検時の腎機能が保たれている症例においても、腎機能予後が不良であることが明らかになった。

2) 生活習慣病としての高尿酸血症：近年、心血管疾患のリスクが高い一群として、multiple risk factor clustering syndrome が問題視されているが、高尿酸血症がこの一因子であるか否かは明らかとなっていない。我々は、5 年間の人間ドック受診者 23,026 例を対象に、高尿酸血症と生活習慣病の集積との強い関連を見いだした。

3) キサンチン尿症の遺伝子解析：新たなキサンチン尿症 type 1 の遺伝子解析を行い、キサンチンデヒドロゲナーゼ (XDH) 遺伝子上に新たな変異の存在を明らかにした。

4) 腎尿細管の尿酸の輸送に関する研究：尿酸のトランスポーターの研究に関しては、ヒトにて初めて有機酸トランスポーターが尿酸を輸送することを明らかにした。

IV. 臨床細菌学に関する研究

1) 腎不全患者における抗菌薬療法：腎不全患者では抗菌薬の使用頻度の増加に伴い耐性菌感染症がみられる。肺炎での検出菌では、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* が多く、この 3 菌種で全体の 61.7% を占めていた。また死亡群に *P. aeruginosa* が多かった。

2) 銀系無機抗菌剤の抗菌効果：銀系無機抗菌剤のアルゲセルの抗菌効果を検討した。

MRSA に対するアルゲセルの MIC は 3.13 ppm, *P. aeruginosa* に対するアルゲセルの MIC は 3.13~6.25 であった。アルゲセル溶液中で、MRSA は濃度、時間依存的に減少を認めた。アルゲセルの塗布したフィルターでは乾燥後も菌の発育を抑制し、抗菌効果を有していた。

3) 腸球菌のバンコマイシンに対する薬剤感受性：近年欧米で vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) による院内感染が問題となっている。そこで臨床検体から分離された *Enterococcus* の各種抗菌薬に対する MIC を測定した。また、βラクタマーゼ産生の有無、抗菌薬併用療法の検討も行った。結果は βラクタマーゼ産生試験は全株陰性であった。FIC index は *E. faecalis* で全株、*E. faecium* で 60% ~ 全株相乗効果を示した。

4) 免疫担当細胞におけるウロコルチン産生と生体防御：*E. coli* KP 株を用いたラット腹腔内感染モデルを作製し、ラットのウロコルチン mRNA の RT-PCR を行った。また、ラット肺における *E. coli* KP 株腹腔内投与後のウロコルチン mRNA はコントロールに比し増強が認められた。

V. 神経内科学に関する研究

1) ライフスタイルとパーソナリティからみた無症候性脳梗塞 (ACI) の危険因子：脳ドック健診受診者を対象者に、ACI の危険因子を、ライフスタイル要因から検討した。その結果 ACI 例では健常者と比較し、ライフスタイルの面からは総喫煙指数が、パーソナリティの評価からは心理的ストレスを受けやすい同調性領域の得点が有意に高く、ACI 発現の危険因子と考えられた。

2) 非弁膜症性心房細動 (NVAF) の心房内血栓形成における血液レオロジー：脳梗塞を発症していない NVAF 例と慢性期ラクナ梗塞例における血液レオロジー因子上の差異を健常対照例との比較から検討した。NVAF 例では他群と比較し、平均赤血球通過時間が有意に延長しており、血漿粘度も有意に

高値であった。以上の結果から NVAF 例では赤血球が凝集し易い状態にあり、赤血球変形能の低下が血栓形成に関与していることが推測される。

VI. 臨床血液学に関する研究

1) 再生不良性貧血に対する免疫抑制療法：再生不良性貧血に対する免疫抑制療法を 70 例を対象に検討した。その結果、重症例であっても ATG, CyA, G-CSF の併用強力免疫抑制療法により 90% の寛解率、長期生存率が得られ、それぞれの単独療法よりも優れた成績が得られた。

2) 酸素消費量測定による細胞分化機序の検討：多チャンネル溶存酸素測定装置を用い細胞呼吸の面からレチノイン酸 (ATRA, 9-cis-RA), TPA の白血球細胞分化誘導機序を CD11b 発現を指標に検討した。HL-60 では ATRA 添加後 48 時間後より CD11b 陽性細胞が出現し 72 時間後にはさらに増加した。9-cis-RA の CD11b 陽性率は高かった。ATRA 抵抗性株 HL-60R では ATRA, 9-ci-RA 添加 72 時間後でも CD11b は発現しなかった。レチノイン酸添加直後の HL-60 酸素消費率は濃度依存性に低下した。

「点検・評価」

英文の原著や若い研究者も含めた国内外の学会発表もあり、多くの業績が集積された。しかも臨床教室の研究にふさわしく、基礎的な研究においても将来の臨床応用を視野に入れた研究 (糸球体腎炎に対する遺伝子導入法による治療の試み、骨髄移植法による糸球体腎炎の治療に関する基礎研究、酸素消費量測定による細胞分化機序の検討など) や、すぐに臨床応用可能な研究 (硬化性腹膜炎の治療指針、低 Ca^{2+} 濃度腹膜透析液の臨床効果、再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の長期予後と作用機序、生活習慣病としての高尿酸血症、ライフスタイルとパーソナリティからみた無症候性脳梗塞の危険因子、銀系無機抗菌剤の抗菌効果の検討など) があり、常に基礎医学と臨床医学を結び付けようとする方向性があることは評価できる。しかし多くの研究の中には論文として発表されていないものがある点や、研究が単発的であり、いくつかの研究が関連性をもって、よりよい臨床に結び付けるという一連の方向性を見いだせないままのものも散見されることは残念である。その原因として研究指導者の指導能力と認識が十分でない点もある。このように研究者のみならず、研究指導者の養成も今後の課題と思われる。また当教室では国内外に多くの若い研究者を

留学させているが、留学中に行った研究が、帰学後教室内の研究として十分定着させ得ない場合もあることも原因の一つであると考ええる。そのような留学で得た成果を教室の中で定着させ、一連の方向性のある研究へ結び付けていくことも今後の課題と考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoo T, Utsunomiya Y, Ohashi T, Imasawa T, Kogure T, Futagawa Y, et al. Inflamed site-specific gene delivery using bone marrow-derived CD11b+CD18+vehicle cells in mice. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 1731-8.
- 2) Ogasawara Y, Hanazono Y¹⁾, Kodaira H¹⁾, Ozawa K¹⁾ (¹Jichi Medical School). Potential application of dominant negative retinoic acid receptor genes for ex vivo expansion of hematopoietic stem cells. *Gene Ther Mol Biol* 1998; 3: 1-9.
- 3) Ogura M, Kitamura M. Oxidant stress incites spreading of macrophages via extracellular signal-regulated kinases and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol* 1998; 161: 3569-74.
- 4) Horiguchi M, Kimura M¹, Lytton J (Harvard Medical School), Skurnick J¹, Nash F¹, Awad G¹ (¹New Jersey Medical School). Ca^{2+} in the dense tubules. A model of platelet Ca^{2+} load. *Hypertension* 1998; 31: 595-602.
- 5) Tashiro M, Konishi M. Basal intracellular free Mg^{2+} concentration in smooth muscle cells of guinea pig tenia cecum: Intracellular calibration of the fluorescent indicator fura-2. *Biophys J* 1997; 73: 3358-70.
- 6) Tashiro M, Konishi M. Na^{+} gradient-dependent Mg^{2+} transport in smooth muscle cells of guinea pig tenia cecum. *Biophys J* 1997; 73: 3371-84.
- 7) Ishikawa Y, Kitamura M. Spontaneous apoptosis in explanted glomeruli. *Kidney Int* 1998; 54: 2008-13.
- 8) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K. Long-term administration of G-CSF for aplastic anemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol* 1998; 103: 329-30.
- 9) Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Nagasawa R (Saitama Medical Center), Maruyama N (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Sakai O. Evidence suggesting the involve-

- ment of hematopoietic stem cells in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 605-11.
- 10) Ikeda K, Tojo K, Sato S, Ebisawa T, Tokudome G, Hosoya T. Urocortin, a newly identified corticotropin-releasing factor-related mammalian peptide, stimulates atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide secretions from neonatal rat cardiomyocyte. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250: 298-304.
 - 11) Yokoyama K, Tsukada T¹⁾, Hara S¹⁾, Yamada A¹⁾, Kawaguchi Y, Hosoya T (¹Toranomon Hospital). High Accumulation of the Endothelial Nitric Oxide Synthase (a) Gene Polymorphism in the Patients with End Stage Renal Disease. *Nephron* 1998; 79: 360-1.
 - 12) Nakayama M, Kawaguchi Y, Numata M, Hasegawa T, Hosoya T. Role of nitric oxide in hypotension during hemodialysis. *Nephron* 1998; 79: 490-1.
 - 13) Yokoyama K, Sakai S, Shigematsu T, Hara S¹⁾, Yamada A¹⁾, Kawaguchi Y (¹Toranomon Hospital). LDL adsorption improves the response of focal glomerulosclerosis to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 1998; 50: 1-7.
 - 14) Okada T, Nakao T, Matsumoto H. Dialysate CA125 levels in stable peritoneal diaysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51: 65-6.
 - 15) Kuriyama S, Tomonari H, Kawaguchi Y, Sakai O. Successful treatment of tumoralcalcinosis using CAPD combined with hemodialysis with low-Ca dialysis. *Blood Purif* 1998; 16: 43-8.
 - 16) Ogasawara Y, Urabe M¹⁾, Ozawa K¹⁾ (¹Jichi Medical School). The use of heterologous promoters for adeno-associated virus (AAV) protein expression in AAV vector production. *Microbiol Immunol* 1998; 42: 177-85.
 - 17) Kaito K, Kobayashi M, Sakamoto M, Shimada T, Masuoka H, Nishiwaki K, et al. Combination chemotherapy with G-CSF, M-CSF and EPO: Successful treatment for acute myelogenous leukemia without blood transfusion at lower medical costs. *Acta Haematol* 1998; 100: 56-9.
 - 18) Utsunomiya Y, Kawamura T, Imasawa T, Abe A, Imai H, Yokoo T, et al. Corticosteroid therapy modulates the renal histological changes that predict the progression of IgA nephropathy. *Nephrology* 1998; 4: A38.
 - 19) Tojo K. Lingual thyroid presenting as acquired hypothyroidism in the adulthood. *Intern Med* 1998; 37: 381-4
 - 20) Hikita M, Hosoya T, Ichida K, Okabe H, Saji M, Ohno I, et al. Partial deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT): Manifesting as acute renal damage. *Intern Med* 1998; 37: 945-9.
 - 21) 大井景子, 市田公美, 岡部英明, 加藤尚彦, 中村宏二, 久保 仁 ほか. 運動後急性腎不全をきたした腎性低尿酸血症の一例. *日内会誌* 1998; 87: 134-6.
 - 22) 寺脇博之, 笠井健司, 川口良人, 小林英之, 平野景太, 大塚泰史 ほか. 低カルシウム透析液が骨代謝に与える影響. *日腎会誌* 1998; 40: 252-7.
 - 23) 栗山 哲, 鈴木吉彦, 渥美義仁, 北条敏夫, 小路 良, 友成治夫 ほか. 慢性腎不全患者におけるアルコール脱水酵素の検討. *日腎会誌* 1998; 40: 344-8.
 - 24) 沼田美和子, 山本裕康, 川口良人, 小坂直之, 中山昌明, 久保 仁 ほか. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis 症例における Lean Body Mass と血中 Insulin like growth factor-1 濃度の関連性にかんする研究. *日腎会誌* 1999; 41: 8-13.
 - 25) 前澤浩美, 坂本光男, 中澤 靖, 進藤奈邦子, 吉川晃司, 吉田正樹 ほか. 当科の過去 10 年間における菌血症例の臨床的検討. *感染症学雑誌* 1998; 72: 820-6.
 - 26) 三浦靖彦, 友 雅司(大分医大), 若林良則, 小此木英男, 森田 隆, 中野広文. 透析患者の搔痒症に対するラクチュロースの効果について—グアニジノ化合物および AGEs との関連についての検討—. *透析会誌* 1998; 31: 191-5.
 - 27) 宇都宮正範, 太田 真, 杉本健一, 田村忠司, 小野益照, 齊藤広重 ほか. 維持透析患者における冠血流量予備能の検討. *透析会誌* 1998; 31: 927-32.
 - 28) 水口正人, 内田浩之, 海老澤俊浩, 坂本 剛, 早川洋, 池田恵一 ほか. 脊髄損傷患者における耐糖能異常—内蔵脂肪蓄積とインスリン抵抗性—. *日パラ医誌* 1998; 11: 80-1.
 - 29) 田村忠司, 鳥居 晃, 宮島真之, 亀田千賀子, 佐藤成明, 杉本健一 ほか. 運航乗務員における軽症高血圧者に関する検討. *宇宙航空環境医* 1997; 34: 55-60.
 - 30) 細谷龍男, 疋田美穂, 岡部英明, 佐治正勝, 田部 晃, 市田公美. 肥満と高尿酸血症. *肥満研究* 1998; 4(増刊号): 79-85.

II. 総 説

- 1) Kawaguchi Y. Present status of CAPD in Japan. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: xlix-lii.
- 2) 細谷龍男. 痛風, 高尿酸血症の腎障害, 尿路結石とその治療. *日医新報* 1998; 3881: 6-10.
- 3) 大野岩男. NSAID による腎障害. *医学のあゆみ*

- 1998; 187: 933-6.
- 4) 長谷川 節. 髄液循環 うっ血乳頭. 神経内科 1998; 48: 29-35.
 - 5) 吉田正樹. 非定型抗酸菌症. 治療 1999; 81 (増刊号): 571-5.
 - 6) 本田英比古, 坂本 剛, 森田昌代, 細谷龍男. 透析患者における運動機能障害—中枢神経系. 腎と透析 1998; 45: 589-94.
 - 7) 阿部 文, 川村哲也. IgA 腎症 30 年 進行阻止への対策—ACE 阻害薬の位置づけ—. 腎と透析 1999; 46: 95-9.
 - 8) 重松 隆, 横山啓太郎. PTH, vitamine D 受容体. 腎と透析 1998; 45: 578-83.
 - 9) 柴 孝也. モノバクタム系. Medicina 1999; 36: 44-6.
 - 10) 細谷龍男. 尿酸代謝と腎. プリン・ピリミジン代謝 1998; 22: 161-6.

III. 学会発表

- 1) Shimada T, Akamatsu M¹⁾, Arai J²⁾, Otsubo H, Kaito K, Kobayashi M (¹Daikin), et al. Analysis of leukemic cell differentiation induced by retinoic acid using measurement of oxygen consumption. Experimental Biology FASEB. Corolad, Jul.
- 2) Hasegawa H, Kamijo T, Hirahara I¹, Takahashi H, Hayakawa H, Umeyama K¹ (¹Terumo Co), et al. Peritoneal aquaporins expression during long-term experimental peritoneal dialysis in rats-I. Changes in gene expression. The 35th European Dialysis and Transplant Association. Rimini, Jul.
- 3) Ikeda K, Tojo K, Sato S, Tokudome G, Ebisawa T, Hosoya T, et al. Urocortin stimulates atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide secretions from neonatal rat cardiomyocytes. The LXXXth Annual Meeting of The Endocrine Society. New Orleans, Jul.
- 4) Ebisawa T, Kondo I, Ohno Y, Kawamura M. Intracellular calcium mobilization caused by extracellular ATP is associated with capacitance calcium entry in bovine adrenocortical cells. The 13th International Congress of Pharmacology. Munchen, Jul.
- 5) Kawaguchi Y, Walter Horl (Austria), Changgi D. Hong (Korea). (Symposium) Role of non-medical factors in the choice of dialysis.: Dialysis in Asia, regional difference. The 8th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Seoul, Aug.
- 6) Utsunomiya Y, Kawamura T, Hirano K, Abe A, Hosoya T. Corticosteroid therapy attenuates glomerular active lesions, leading to the improvement of progressive interstitial injuries in patients with IgA nephropathy. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 7) Yamamoto H, Kawaguchi Y, Kamijo Y, Osaka N, Hasegawa H, Nakayama M, et al. May traditional requirement of protein-intake prove the preservation of Lean Body Mass following initiation of chronic dialysis?. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 8) Hasegawa H, Kamijo T, Takahashi H, Kagami S, Hayakawa H, Hirahara I (Terumo Co), et al. Regulation and localization of peritoneal aquaporins expression during long-term peritoneal dialysis in rats. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 9) Yokoo T, Ohashi T, Utsunimiya Y, Hirano K, Kawamura T, Hosoya T. Application of gene therapy for antibody-induced glomerulonephritis using bone marrow derived vehicle cells. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 10) Okonogi H, Tsuchida H¹, Nishimura M¹, Hamaguchi K¹, Miura Y, Suzuki S¹ (¹Sakura Natl Hosp) et al. Pathophysiological Significance of Urinary Type IV Collagen Excretion in Diabetic Nephropathy. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 11) Imasawa T, Utsunomiya Y, Nagasawa R¹⁾, Kawamura T, Yu Z (Microbiology I), Mitarai T²⁾ (¹Saitama Medical Center), et al. A role of hematopoietic stem cell disorders in the enhanced production of macromolecular IgA and the development of IgA nephropathy. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 12) Tsuboi N, Yoshida H, Iwase S, Kawamura T, Kawaguchi Y, Yamada H, et al. Role of pocket proteins on matrix mediated cell cycle arrest in glomerular mesangial cells. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 13) Hirano K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Kawaguchi Y, Hosoya T. A significant role of osteopontin expression in proximal tubular cells for the long-term prognosis of IgA nephropathy. The 31st American Society of Nephrology Annual

Meeting. Philadelphia, Oct.

- 14) Ishikawa Y, Kitamura M. Spontaneous apoptosis of podocytes in explanted glomeruli. The 31st American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
- 15) Terawaki H, Kasai K, Nakayama M, Kawaguchi Y, Hamaguchi A, Yasuda J, et al. The influence of 2 years low calcium dialysate (1.25 mmol/L; LCD) treatment to bone metabolism in CAPD patients. The 19th Annual Conference on Peritoneal Dialysis. Charlotte, Feb.
- 16) Kaguchi Y, Tokudome G, Horiguchi M, Hayashi F, Kobayashi H, Hashimoto T, et al. Evaluation of exercise upon essential hypertension. Treadmill exercise test and microalbuminuria. Annual Meeting of International Society of Hypertension. Amsterdam, Jun.
- 17) 栗山 哲, 友成治夫, 沼田美和子, 林 文宏, 宮川政昭, 細谷龍男. 慢性腎不全患者の血圧異常に関する研究(第一報)―血圧変動の特徴と降圧療法―. 第95回日本内科学会総会. 福岡, 4月.
- 18) 吉川晃司, 中澤 靖, 吉田正樹, 石田裕一郎, 桜井磐, 柴 孝也 ほか. 慢性腎不全患者の細菌性肺炎に関する臨床的検討. 第95回日本内科学会総会. 福岡, 4月.
- 19) 川村哲也, 宇都宮保典, 阿部 文, 今井弘子, 北島武之, 川口良人 ほか. IgA 腎症における ACE 阻害薬の腎機能保持作用に及ぼす組織学的因子の影響―メサンギウム細胞の増殖と形質変換の意義―. 第41回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.
- 20) 小坂直之, 吉田裕明. (シンポジウム) 遺伝的素因にもとづいた腎不全治療の可能性. 第43回日本透析医学会学術集会総会. 横浜, 5月.

IV. 著 書

- 1) 細谷龍男. 尿酸. 北本 清, 上田尚彦, 細谷龍男, 鈴木洋通, 藤井正満編. 腎機能検査の正しい評価―その方法と測定値の解釈―. 東京: 診断と治療社, 1998. p. 59-64.
- 2) 川口良人. 腹膜炎の処置. 太田和夫, 中川成之輔, 川口良人編. CAPD の臨床: 改訂第2版―増補. 東京: 南江堂, 1998. p. 151-9.
- 3) 関口千春, 重松 隆. III-D 骨カルシウム代謝. 関口千春編. 宇宙医学・生理学, 宇宙開発事業団編. 東京: 社会保険出版社, 1998. p. 80-92.
- 4) Ichida K, Kamatani N, Nisino T, Saji M, Okabe H, Hosoya T. Mutations in xanthine dehydrogenase gene in subjects with hereditary xanthinuria. Griesmacher A, Chiba P, Mulier MM. eds.

Purine and Pyrimidine Metabolism in Man IX. New York: Plenum Press, 1998. p. 327-30.

- 5) 市田公美, 細谷龍男, 細山田 真. 尿酸トランスポーター. 長澤俊彦, 河邊香月, 伊藤克己, 浅野 泰, 遠藤仁編. Annual Review 腎臓 1999. 東京: 中外医学社, 1999. p. 218-23.

V. その他

- 1) 川村哲也, 宇都宮保典, 阿部 文, 今井弘子. IgA 腎症に対するステロイド治療の効果について―経時的生検例の検討から―. 厚生省特定疾患「進行性腎障害調査研究班」平成9年度研究報告書 1998; 17-20.
- 2) 栗山 哲. 保存期腎不全患者でのエリスロポエチン(EPO)の血中脂質および内皮細胞機能への影響. 腎性貧血研究会 平成9年度研究報告集 1998; 15-20.
- 3) 川村哲也. 伸展刺激による糸球体内皮細胞 NO 合成酵素の発現調節とその生物学的意義に関する研究. 平成9, 10年度科学研究費補助金 [基盤研究 (C) (2)] 研究成果報告書 1998.
- 4) 太田 真. 運動療法に欠かせない心電図などの基礎知識 (心電図の理解のために). 臨床運動懇話会講演集 1998; 1: 82-96.
- 5) 川村哲也. 非免疫学的機序の再検討 ACE 阻害薬の有効, 無効例の特徴. 腎糸球体カンファレンス 1998; 1: 8-11.

内科学講座第3

教授：田嶋 尚子	糖尿病学，臨床疫学
教授：橋本 信也	臨床免疫学
助教授：佐々木英継	糖尿病学
助教授：倉石 安庸	血液学，癌化学療法
助教授：阪本 要一 (兼任)	糖尿病学
助教授：景山 茂 (兼任)	臨床薬理学，糖尿病学
助教授：横山 淳一	糖尿病学，内分泌学
講師：持尾聰一郎	神経内科学
講師：清水 光行	循環器病学
講師：小林 直	血液学，癌化学療法
講師：池本 卓	血液レオロジー，糖尿病学
講師：横田 邦信 (兼任)	循環器病学，糖尿病学
講師：西野 博一	消化器病学
講師：宇都宮一典	糖尿病学
講師：薄井 紀子	血液学，癌化学療法
講師：岡 尚省	神経内科学

研究概要

I. 糖尿病に関する研究

疫学的研究としては、1型糖尿病の生命予後・合併症に関する全国調査を継続するとともに、小児2型糖尿病の地域実態調査を開始した。糖尿病における下肢切断頻度の国内調査を行い、英国と国際間比較をまとめた。血管生物学的研究では、培養メサンギウムならびに動脈平滑筋細胞における TGF- β 発現に関わるシグナル伝達系の分子生物学的解明、糖尿病性腎症における低蛋白食の臨床栄養学的検討、糖尿病における脂質代謝異常、特に新たなリポ蛋白別定量法の開発について検討した。分子遺伝学的研究では、糖尿病の疾患感受性遺伝子として、PPAR- γ ならびに脂肪酸輸送蛋白の遺伝子多型性を検討し、国際間比較を予定している。1型糖尿病の遺伝子治療を目的として、インスリン産生細胞を作成中である。さらに、肥満ならびにインスリン抵抗性に関する臨床的、基礎的研究として、体脂肪分布および脂肪肝、筋肉内脂肪などの諸因子との関連につき研究を進めている。

II. 悪性腫瘍に対する化学療法に関する研究

悪性腫瘍についての化学療法に関する臨床研究および基礎研究を施行している。臨床研究では各腫瘍

型(造血器腫瘍および固形腫瘍)に対する当科独自、あるいは多施設共同のプロトコールスタディ、および同種ならびに自家造血幹細胞移植(主に造血器腫瘍に対して)が主たる研究テーマである。基礎研究としては抗癌剤の耐性機構、発癌、癌抑制についての分子生物学的検討、実験白血病における化学療法時の高圧酸素の影響についての研究を行っている。

III. 臨床免疫学的研究

膠原病疾患を中心とした基礎的研究および臨床的研究を行っている。1) 慢性関節リウマチ患者における骨髓の解析：慢性関節リウマチ患者における骨髓内サイトカインを検討したところ IL-1, IL-6, IL-8, IL-15 が上昇していた。このような異常をもたらす原因として間質系の細胞である骨髓ストローマ細胞に注目し、現在この細胞の各種機能(サイトカイン産生能、リンパ球系細胞の分化促進および増殖支持能)を検討している。2) 膠原病に対する免疫抑制剤の投与方法に関する検討：膠原病における各種病態に対する免疫抑制剤の投与方法について、独自のプロトコールを作製し検討している。1例として、皮膚筋炎に合併した重症型間質性肺炎に対するシクロスポリン A の投与方法を検討した。その結果、従来報告されているより早期の間質性肺炎が重症化していない時期に投与しないと効果が有意に低下することが判明した。

IV. 臨床神経学的研究

Actigraphy を用いて Parkinson 病および本態性振戦患者の振戦による運動量を簡便かつ定量的に評価する方法を開発した。臨床的に観察した振戦の重症度と相関関係が認められた。また、熱流を用いた新しい皮膚温度感覚検査法を開発した。これは皮膚温度感覚を司る A δ と C 線維などの細い線維の機能を評価できる点で有用である。今回、糖尿病性神経障害患者での冷覚と温覚感覚閾値を検討した。糖尿病患者では健常者に比較して冷覚と温覚の閾値が上昇しており、small fiber neuropathy を認めた。更に相貌刺激による視覚性事象関連電位の記録方法を開発した。ヒトの顔を刺激とする事象関連電位を臨床的に用いた研究は極めて少なく、特に幻視を有する Parkinson 病患者の認知機能の報告は皆無である。今回、脳血管性痴呆患者、Parkinson 病患者を対象に視覚性認知機能に関する神経生理学的検討を行った。臨床的に幻視を伴う症例では視覚性認知機能の障害されている可能性がある。

V. 心血管系に関する研究

1) 糖尿病の心筋障害: ストレプトゾトシン糖尿病ラット心では β 受容体の反応性低下と心筋内ポリアミン濃度の異常を認め、これが心機能低下の一因となっていることが示唆された。2) 心肥大に関する研究: エンドセリン, アンジオテンシンII (AII) が心肥大をきたす。心肥大の際の非心筋細胞と心筋細胞の増殖のかね合いが心機能に影響する。そこでエンドセリン, AII の刺激に対する心臓 ODC 活性を心筋細胞と非心筋細胞に分けて検討した。エンドセリン刺激時の心臓 ODC 活性の上昇は, 心筋, 非心筋細胞の両者によることを明らかにした。また AII 刺激は, 非心筋細胞増殖へ直接関与しているが, 心筋細胞へは直接関与していないことが示唆された。3) 亜硝酸薬の投与方法に関する臨床的検討を行った。

VI. 消化器病に関する研究

主要課題は膵臓の研究である。急性膵炎発症機序の研究を継続して行い, 急性膵炎初期より PDGF をはじめとする種々の growth factor が動員されることを示し, 同時に発症早期の膵腺房細胞内のアラキドン酸代謝に関して検討した。その結果 COX が発現していることを初めて証明し, その意義について検討している。高脂血症およびアルコールの膵腺房細胞障害の機序について検討している。膵液流出障害としての膵管結紮において膵は萎縮し線維化を認めるが, これらは膵液の流出部位で相違のあることを明らかにした。膵炎発症機序を中心とした研究を踏まえて, 膵疾患症例を集積し成因等について解析した。

「点検・評価」

I. 糖尿病に関する研究

疫学的研究では生命予後及び下肢切断の国内成績がまとまり, 腎症の成因に関してはシグナル伝達に関する新知見を得た。アメリカ糖尿病学会において3題の口演発表を行った。論文作成や公的助成金による大型プロジェクトも進行中である。

II. 悪性腫瘍に対する化学療法に関する研究

上記臨床研究が進行しているものの, 論文作成については, とくに固形腫瘍について十分とは言えない。基礎研究に関しては, 分子生物学的研究などでは, ある程度の成果が認められた。今後はさらに基礎研究を行う時間を確保する必要がある。

III. 臨床免疫学的研究

主要テーマである慢性関節リウマチ患者における骨髄の解析および免疫抑制剤の投与方法(皮膚筋炎に合併した重症型間質性肺炎に対するシクロスポリンA療法)はリウマチ学会ワークショップ演題として採用された。

IV. 臨床神経学的研究

Actigraphy を Parkinson 病の振戦の定量化に応用した研究, 熱流を用いた新しい皮膚温度感覚検査法の臨床応用および相貌刺激による視覚性事象関連電位の臨床応用に関する研究はいずれも国内外で極めて少ない。

V. 心血管系に関する研究

上記研究において新知見を得たが, 今後はそのメカニズムの解明並びに分子生物学的アプローチを駆使して治療につながる研究へつなげて行きたい。

VI. 消化器病に関する研究

急性膵炎に関しては, 膵腺房細胞内の signal transduction, growth factor の観点から研究し, それらの成果を発表した。慢性膵炎における線維化の機序について知見を得たので, さらにその詳細について検討中である。これらに基づいて膵疾患臨床例での成因別解析を重点的に行わなければならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, LaPorte RE (Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group). Puberty, insulin dependent diabetes mellitus and mortality in Japan. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1674-9.
- 2) Kurata H, Matsumoto A¹⁾, Fujiwara Y¹⁾, Kondo K¹⁾, Hiroshige Itakura¹⁾, Alana Mitchell, et al (^{1)国立健康栄養研}). A Candidate High Density Lipoprotein (HDL) Receptor, HB2, with Possible Multiple Functions Shows Sequence Homology with Adhesion Molecules. *J Atheroscler Thromb* 1998; 4: 112-7.
- 3) Mori Y, Murakawa Y, Hata S, Katoh S, Yokoyama J, Tajima N, et al. Effect of long-term administration of an α -glucosidase inhibitor on the development of macroangiopathy in OLETF rats. *Recent Advances on the Pathogenesis and Management of Diabetes Mellitus* 1998; 70-3.
- 4) Mori Y, Murakawa Y, Okada K (National Eat-Utsunomiya Hosp), Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y. Improvement of β -cell function with

- long-term treatment of acarbose or metformin in NIDDM. Recent Advances on the Pathogenesis and Management of Diabetes Mellitus 1998; 289-95.
- 5) Deeb SS (University of Washington), Fajas L (Institut Pasteur), Nemoto M, Pihlajamaki J¹⁾, Mykkanen L¹⁾, Kuusisto J¹⁾, et al (¹Kuopio University Hospital). A Pro12Ala substitution in PPAR-gamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20(3) : 284-7.
 - 6) Sekikawa A¹⁾, Aaron DJ¹⁾, Acosta B¹⁾, Nishimura R, LaPorte RE¹⁾ (¹Univ of Pittsburg). Peer review of grant applications. *Lancet* 1998; 352: 1064.
 - 7) LaPorte RE¹⁾, Sekikawa A¹⁾, Aaron DJ¹⁾, Nishimura R, Acosta B¹⁾, (¹Univ of Pittsburg). Looking to the future: amazon. com and four trends. *BMJ* 1998; 315: 1964.
 - 8) Usui N, Kobayashi T, Yano S, Maki N, Asai O, Saito T, et al. Role of daunorubicin in the induction therapy for adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2086-92.
 - 9) Asai O, Longo DL, Tians ZG, Hornung RL, Taub DD, Murphy WJ(NCI), et al. Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1998; 10: 1835-42.
 - 10) Ueda T (Fukui Medical Univ.), Miyawaki S (Saiseikai Maebashi Hosp), Asou N (Kumamoto Univ), Kuraishi Y, Hirooka A (Osaka Med Center for Cancer and Cardiovascular Disease), Kuriyama K (Nagasaki Univ), et al. Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 1998; 68: 279-89.
 - 11) Hashimoto N, Fujita S, Yokoyama T, Ogawa Y, Kingetu I, Kurosaka D, et al. Cell electrophoretic mobility and glycerol lysis of human erythrocytes in various diseases. *Electrophoresis* 1998; 19: 1227-30.
 - 12) Nishino H, Tomita H, Niitsu A, Kohno M, Aizawa R, Tajima N. Mechanism of pancreatic edema in caerulein induced acute pancreatitis in rats. *Microcirc Annu* 1998; 14: 103-104.
 - 13) Kingetsu I, Saito, S. Identical recognition of T-cell epitopes by Th1 and Th2 subsets in mice immunized with Japanese cedar pollen antigens. *Jikeikai Med J* 1998; 45: 95-105.
 - 14) 田嶋尚子. インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)の病態と経口剤の選択. 松仁会医誌 1998; 37: 105-13.
 - 15) 阪本要一, 三浦順子, 大森雅久, 池田義雄, 佐藤 等 (タニタ体重科学研究所) ほか. 中高年成人病健診受診者における体脂肪測定の有用性. *健康医* 1998; 13: 270-3.
 - 16) 成宮 学, 中山伊知郎, 川口美佐男¹⁾, 平塚 任¹⁾ (¹国立西埼玉中央病院). 糖尿病治療前後におけるCPR動態の検討. *Peptide Hormones* 1998; 18: 92-5.
 - 17) 森 豊, 村川祐一, 岡田和久(国療東宇都宮), 横山淳一, 田嶋尚子, 池田義雄(健康医学科). トログリタゾン長期投与の体脂肪分布に及ぼす効果. *Prog Med* 1998; 18: 819-22.
 - 18) 加藤秀一, 森 豊, 横山淳一, 田嶋尚子, 池田義雄, 池田幸子. 体脂肪分布ならびに耐糖能に及ぼす経口血糖降下薬の影響. *糖尿病* 1998; 41: 289-93.
 - 19) 櫻井達也, 景山 茂, 石橋健一, 村川祐一, 山本純子, 三村 明 ほか. 高コレステロール血症患者におけるプラバスタチン投与のインスリン感受性に及ぼす影響. *臨薬理* 1998; 29: 293-4.
 - 20) 貴堂としみ¹⁾, 蔵田英明, 岩本珠美¹⁾, 宇都宮一典, 松本明世(国立健康栄養研), 田嶋尚子(¹国立健康栄養研) ほか. アガロース電気泳動法によるリポ蛋白分析の臨床応用. *Lipid* 1998; 9: 487-94.
 - 21) 相羽恵介, 倉石安庸, 堀越 昇(癌研) 佐々木康綱(国立がんセンター東病院), 阿部力哉¹⁾, 君島伊造¹⁾(¹福島医大), ほか. 乳癌に対するPaclitaxel (BMS-181339)の第II相試験. *新薬と臨床* 1997; 17: 177-81.
 - 22) 小林 直, 中村 督, 薄井紀子, 山崎博之, 内田 賢, 倉石安庸. 単一施設での乳癌の術前・術後補助療法の治療成績. *乳癌の臨* 1998; 12: 125-7.
 - 23) 薄井紀子, 宇野澤俊夫, 宇野真二, 大澤 浩, 長峰守, 稲本幸雄 ほか. 多発性骨髄腫に対する vincristine, cyclophosphamide, prednisolone (+-interferon- α) 併用療法の治療成績. *日化療会誌* 1998; 46: 468-73.
 - 24) 土橋史明, 薄井紀子, 小林 直, 山崎博之, 浅井 治, 矢野真吾 ほか. 再発・治療抵抗性リンパ系腫瘍に対するEPOCH療法の試み. *臨血* 1998; 39: 267-71.
 - 25) 斉藤 健, 薄井紀子, 土橋史明, 牧 信子, 浅井 治, 矢野真吾 ほか. 成人急性骨髄性白血病の予後におけるCD7陽性の意義. *臨血* 1998; 39: 481-5.
 - 26) 岡部健一(四国がんセ), 三比和美(白老町立国保病院), 倉石安庸, 武元良整(兵庫医大), 田村和夫(県宮崎病院), 小川一誠(愛知県がんセ). 悪性リンパ腫に対するKRN8602(MX2)のPhase II study. *癌と化療* 1998; 25: 1001-6.

- 27) 武元良整(兵庫医大), 三比和美(白老町立国民健康保険病院), 倉石安庸, 土岐博信(四国がんセ), 田村和夫(県立宮崎病院), 小川一誠(愛知県がんセ). 新規 Anthracycline 系抗癌剤 KRN8602 (MX2) の急性白血病に対する前期第II相臨床試験 癌と化療 1998; 25: 2243-48.
- 28) 持尾聡一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田正, 井上聖啓. Actigraphy による運動量の定量的評価法に関する研究; Parkinson 病および本態性振戦患者における検討. 神経治療 1998; 15: 275-9.
- 29) 清水光行, 小川和彦, 溝上恒男, 八木寿夫, 溝上 蘭, 上原良樹 ほか. 経口硝酸薬からニトログーム TTS への切り換えに関する調査. 診療と新薬 1998; 35: 856-61.

II. 総 説

- 1) 倉石安庸, 薄井紀子, 土橋史明. 非 Hodgkin リンパ腫の化学療法. 癌と化療 1998; 25: 2210-6.
- 2) 土橋史明, 倉石安庸. 悪性リンパ腫—濾胞性リンパ腫大細胞型, びまん性リンパ腫中細胞型, びまん性リンパ腫混合型, びまん性リンパ腫大細胞型. 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ No. 22. 血液症候群 III. 1998; 240-3, 244-7, 248-51, 252-5.
- 3) 田嶋尚子. 小児糖尿病の治療と管理—とくに思春期 IDDM について—. 糖尿病学の進歩 '98 1998; 64-71.
- 4) 阪本要一, 川村忠夫, 渡邊禮次郎. 成人病への挑戦?. α -グルコシダーゼ阻害剤. 臨成人病 1998; 28: 191-5.
- 5) 成宮 学. 糖尿病の早期発見と管理. Ther Res 1998; 19: 2358-62.
- 6) 横田邦信, 景山 茂. ビグアナイド薬. 臨成人病 1998; 28(10): 1145-8.
- 7) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症の食事療法と食品交換表の活用法. 臨栄 1998; 96: 836-46.
- 8) 蔵田英明, 清水佳苗, 宇都宮一典, 中山昌明, 久保仁, 田嶋尚子 ほか. 高脂血症の病態—CAPD におけるリポ蛋白代謝. 臨透析 1998; 14: 1547-54.
- 9) 松島雅人, 田嶋尚子. Evidence-based な糖尿病の診断基準とは. Medicine 1998; 35: 2190-3.
- 10) 浅尾啓子, 田嶋尚子. 1型糖尿病の予防. 内科 1998; 82: 910-4.

III. 学会発表

- 1) Mori Y, Murakawa Y, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y. Effect of troglitazone on body fat distribution in NIDDM patients 58th Annual Scientific Sessions, American Diabetes Association. Chicago, Jun.
- 2) Matsushima M, Asao K, Ohashi T¹⁾, Ueno H (国

立東宇都宮病院), Takayanagi S¹⁾, Tajima N (栃木県身体障害医療福祉センター). Very low incidence of lower extremity amputation in Japan. —Global LEA Study—. The 58th Scientific Meeting of the American Diabetes Association. Chicago, Jun.

- 3) Yokota T, Utsunomiya K, Kurata H, Tajima N. Contribution of PDGF to expression of TGF- β in the Mesangial cells exposed to high glucose. The 58th Scientific Meeting of the American Diabetes Association. Chicago, Jun.
- 4) Asao K for the DERI Mortality Study Group. Mortality of patients with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan. The Third British Epidemiology and Public Health Course. Hiroshima, Nov.
- 5) 佐々木敬, 大橋 力, 山前浩一郎, 溝渕杏子, 根本昌実, 衛藤義勝(DNA 医学研究所) ほか. インスリン抵抗性と関連する骨格筋 cDNA のクローニング. 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会. 和歌山, 5月.
- 6) 山前浩一郎, 佐々木敬, 大橋 力, 溝渕杏子, 衛藤義勝(DNA 医学研究所), 田嶋尚子. IDDM における遺伝子治療の可能性; 細胞分化とプロセッシング酵素に関する検討. 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会. 和歌山, 5月.
- 7) Usui N, Dobashi N, Asai O, Maki N, Yano S, Watanabe H, et al. Seven-days administration of daunorubicin with cytarabine in the intensified induction therapy for adult acute myeloid leukemia. The 40th Meeting of the American Society of Hematology. Miami, Dec.
- 8) Asai O, Yano S, Watanabe H, Katori M, Nagamine M, Yahagi Y, et al. ACNU-ETOP-CBDCA-CPM followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The 40th Meeting of the American Society of Hematology. Miami, Dec.
- 9) Dobashi N, Usui N, Asai O, Yano S, Watanabe H, Katori M, et al. Salvage treatment for patients with acute myelogenous leukemia treated after intensive induction therapy by daunorubicin. The 40th Meeting of the American Society of Hematology. Miami, Dec.
- 10) 倉石安庸. 第 25 回日本医学会総会プレシンポジウム「終末期医療をめぐって」. 第 25 回日本医学会総会. 東京, 10月.
- 11) 平野明夫, 船越 哲, 浅井 治, 田嶋尚子, 倉石安庸. 可溶性 CD40 ligand のヒト乳癌細胞に対する生物学的効果の検討. 第 57 回癌学会総会. 横浜, 9月.

- 12) 藤井常宏, 小林 直, 薄井紀子, 山崎博之, 宇野澤俊夫, 稲本幸雄 ほか. 癌患者の終末期の精神的肉体的安静が困難であった症例の検討. 第3回日本緩和医療学会. 京都, 3月.
- 13) 横山 徹, 小澤義典, 黒坂大太郎, 田嶋尚子, 橋本信也. (ワークショップ)慢性関節リウマチ患者における血清中ヒアルロン酸および MMP-3 濃度測定の臨床的検討 第42回日本リウマチ学会総会. 東京, 5月.
- 14) 小澤義典, 金月 勇, 藤田修三, 横山 徹, 黒坂大太郎, 田嶋尚子 ほか. (ワークショップ)急速進行性間質性肺炎を合併した皮膚筋炎に対するシクロスポリン (CyA) 投与経験例の検討 第42回日本リウマチ学会総会. 東京, 5月.
- 15) Kurita A, Katayama K, Morita M, Kurita M (Seikeikai-Kurita Hosp), Mochio S, Inoue K. Comparison of behavioral problems among Alzheimer's type, vascular and mixed dementia. 6th International Conference on Alzheimer's disease and related disorders. Amsterdam, Jul.
- 16) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓. Parkinson 病患者の圧受容器反射機能障害と血管運動神経機能障害. 第39回日本神経学会総会. 京都, 5月.
- 17) 清水光行. 活性変異 Ras 誘導体および圧負荷による心肥大に対する cAMP 依存性経路の影響. 第62回日本循環器学会総会. 東京, 3月.
- 18) 小川和彦, 清水光行, 田嶋尚子. 摂取蛋白価の違いにより心予備能は影響を受ける. 第62回日本循環器学会総会・学術集会. 東京, 3月.
- 19) Nishino H, Nakamura M (Keio Univ.), Tomita H, Niitsu A, Kohno M, Ishii H, et al. Alteration of myofibroblast localization, basic fibroblast growth factor and platelet-derived restoration process of caerulein-induced acute pancreatitis in rat. 98th Meeting of the American Gastroenterological Association. New Orleans, May.
- 20) 河野通康, 富田秀人, 新津彰良, 石田伊砂子, 関本健人, 室井忠樹 ほか. ラット Closed duodenal loop 急性膵炎モデルにおける, 膵のマクロファージの出現について. 第29回膵臓学会大会. 横浜, 4月.

IV. 著 書

- 1) Kurita A, Katayama K, Morita M, Mochio S, Inoue K. Visual P300 event-related potentials evoked by patients' own faces in dementia. in: Hashimoto I, Kakigi R eds. Recent advances in human neurophysiology. Amsterdam: Elsevier, 1998. p. 527-32.
- 2) 田嶋尚子. 思春期の糖尿病コントロール. 後藤由夫

ほか編. 糖尿病治療と QOL: 患者指導のエッセンス. 東京: インターメディカ, 1998. p. 75-82.

- 3) 池本 卓, 前田俊彦, 田中博司, 横瀬琢男, 山本純子, 川上 哲 ほか. バイオレオロジーと臨床の接点. 磯貝行秀編. 血液レオロジー 東京: メディカルレビュー社, 1998. p. 43-52.
- 4) 佐々木敬. 糖尿病の遺伝相談. 渥美義仁 ほか編. 分子糖尿病学の進歩1998. 東京: 金原出版, 1998. p. 151-5.
- 5) 倉石安庸. 臓器障害時の治療. 上田孝典編. 造血管腫瘍における薬剤の使い方. 東京: 医薬ジャーナル社, 1998. p. 264-72.
- 6) 橋本信也. 患者へのアプローチ, 病歴のとりかた, 診察のしかたと所見の解釈. 橋本信也, 福井次矢編. 診察診断学. 東京: 医学書院, 1998. p. 8-13, 25-34, 35-47.

V. その他

- 1) 田嶋尚子. 米国糖尿病学会による新しい糖尿病の診断基準なぜ, どのように, いつ, そして WHO の動向は (誰が)? Diabetes J 1998; 26: 41-5.
- 2) 山口祐子, 土橋史明, 薄井紀子, 小林 直, 中村 督, 高崎信子 ほか. 心臓原発非 Hodgkin リンパ腫. 臨血 1998; 39: 297-301.
- 3) 小池麒一郎 (日医), 橋本信也. 生涯教育をめぐる. 日医師会誌. 1998; 119: 645-50.
- 4) 栗田 正, 羽尻裕美, 井上聖啓. 腎摘出術に伴う特異な脊髄血管障害に続発した脊髄性中枢性疼痛. 神経内科 1998; 49: 361-5.
- 5) 小川和彦, 清水光行, 中野知子, 八木寿夫, 中村尚夫, 桧垣有司 ほか. 経皮的肺補助装置 (PCPS) 下に経皮的冠動脈形成術 (PTCA) を施行した心原性ショックの1例. 慈恵医大誌 1998; 113: 593-600.

内科学講座第4

教授：望月 正武	循環器病学・心臓代謝
助教授：多田 紀夫	脂質代謝学・動脈硬化
助教授：田井 久量	呼吸器病学
助教授：武田 信彬	循環器病学・心臓代謝・糖尿病学
助教授：佐藤 哲夫	呼吸器病学
助教授：山田 尚 (兼任)	分子腫瘍学・臨床血液学
助教授：谷口 郁夫	循環器病学・心臓代謝
講師：石川眞一郎	循環器病学
講師：浅野 次義	神経内科学・糖尿病学
講師：野間 健司	循環器病学
講師：西山 晃弘	循環器病学
講師：立石 修	循環器病学
講師：山崎 泰範	分子腫瘍学・臨床血液学
講師：谷口 正幸	循環器病学・心臓代謝
講師：吉川 誠	循環器病学
講師：渡辺 久之	循環器病学
講師：関 晋吾	循環器病学・心臓代謝
講師：会沢 治	循環器病学
講師：池脇 克則	脂質代謝学・動脈硬化
講師：山崎 辰男	循環器病学
講師：吉田 哲	循環器病学
講師：田辺 修	呼吸器病学

研究概要

[1] 本院

I. 心電図および心音図

1. 発作性心房細動の発生に関する研究
持続時間が短い発作性心房細動(Paf)は昼間帯に、持続が長いPafは深夜に出現する場合が多かった。
2. 夜間無呼吸発作の検出に関する研究
心電図呼吸波形同時記録ホルター記録計を用いた心不全例の呼吸運動異常について検討した。呼吸運動異常を呈する症例は若年者、拡張型心筋症例が多かった。
3. 冠動脈狭窄音の検出に関する研究
軽度狭窄例は高度狭窄例または正常例と比べ特定の周波数帯域の心音成分が高くスペクトル解析法で診断可能であった。

II. 冠循環生理・虚血性心疾患 (臨床研究)

1. Doppler flow wire 用いて冠動脈の循環動態、

術後内胸動脈グラフトの機能評価を検討。

2. Pressure wireを用いfractional flow reserve等の指標が、PTCA術後の再狭窄の予測因子となり得るかの検討。

3. スタチン系薬剤、ACE阻害薬、その他各種薬剤が、PTCA後の再狭窄予防効果を持つか否かを前向き試験にて検討中。

III. 心筋細胞生理

ラット単離心筋細胞で浸透圧変化により脱T-管化を行い、細胞膜T-管構造の形態的变化と細胞内Ca²⁺濃度及び電流変化との関係を検討(リーズ大学との共同研究)。マウス単離心筋細胞のCa²⁺濃度-細胞長関係と α 受容体刺激におけるCa²⁺濃度-細胞長関係や細胞内pH変化を検討中。

IV. 不整脈

カテーテルアブレーションによる治療の有効性に関しては、最近1年間で96例120病変に対し99.2%の成功率を納めることができた。心房粗動に関して検討中。

V. 血栓溶解療法、血管新生療法

1. 血栓溶解療法

超音波照射併用によるt-PAの血栓溶解増強効果を犬心筋梗塞モデルを用いて検討。経胸壁照射のための超音波プローベを開発中であり、臨床応用への可能性を検討している。また血管内視鏡、血管顕微鏡を用いた。増強効果の機序を検討中。

2. 血管新生療法

犬急性心筋梗塞モデルを用いて、血管新生因子(VEGFとbFGF)投与による血管新生、駆出率、梗塞重量に対する影響を対照群と比較検討し、有意な血管新生の増強と心機能の改善効果を確認。

VI. 睡眠時呼吸障害に関する検討・気管支肺胞洗浄液(BAL)の免疫学的検討

1. 慢性呼吸不全および虚血性心疾患における睡眠時呼吸障害に関する検討

慢性呼吸不全患者の夜間睡眠中の呼吸モニターを実施し治療適応を決定するとともに自覚症状、肺機能、臨床検査、予後について検討。睡眠時無呼吸症候群の実態を調査し、心疾患との関係についても検討中。

2. 気管支肺胞洗浄液(BALF)の免疫学的検討

びまん性肺疾患の病態の解明のために、BALF中の細胞成分の観察及び液体成分の免疫学的な分析を

検討中。

VII. 咳嗽時の胸郭運動の加速度変化の研究

咳嗽時の胸郭表面に発生する加速度を検出し咳嗽を特有な胸郭の動きとして測定。航空機内の騒音下における音声伝達の骨伝導—加速度波形変換システムを加速度計として用いた。低域の周波数特性を改良した加速度センサーを胸郭表面に3次元方向に貼付し咳嗽時の音声成分を除去した後、胸郭運動の加速度変化を記録。

VIII. 小細胞肺癌細胞内の proGRP 及びその受容体の発現状況に関する研究

小細胞肺癌 (SCLC) 組織内の proGRP の発現状況、さらに alternative splicing に基づく proGRP mRNA 分画を検討。また、GRP の SCLC における autocrine growth factor としての作用を検討するため、同腫瘍組織内の GRP 受容体 (GRPR) の遺伝子発現の有無を解析。

IX. 呼吸器疾患に対する分子生物学的研究

呼吸器疾患に対する分子生物学的アプローチとして、びまん性汎細気管支炎 (DPB) やマクロライド系抗生物質の抗炎症、免疫抑制作用を研究中。培養気道上皮細胞を用いマクロライドによる human defensin 発現の変化を検討中。

「点検・評価」

I. 心電図および心音図

心電図および心音を用いた心疾患の病態解明を行い成果を得ることができた。

1. 発作性心房細動の発生に関する研究

心房細動の臨床研究については3年前に発足した慈恵心房細動研究会 (Jikei atrial fibrillation study group) の症例を基に研究を進めた。前向き調査のため脳血管障害発生などに関する新たな知見が得られると考えられる。しかし、抗不整脈薬や血栓予防薬など治療法に関する double blind study は患者の同意を得ることがきわめて難しいのが現状であり、この研究の今後の課題と考えられる。

2. 夜間無呼吸発作の検出に関する研究

心機能低下例では夜間無呼吸発作が多く、無呼吸を認めない症例と比べ予後不良であることが報告されている。しかし、無呼吸の測定は入院して終夜脳波を同時計測することが必要であるため検査できる施設が限られており、これが研究が進まない原因であった。これに対し、外来で容易に行える心電図呼

吸波形同時記録ホルター記録計は多症例での検討が可能であり、無呼吸が心不全に及ぼす影響を研究する上で有用であると共に、危険性の高い心不全例を検出する新たな検査法となる可能性がある。しかし、この方法は (1) 脳波を記録していないこと、(2) 中枢性無呼吸しか捉えられないこと、などの問題点を有しておりこれら点を解決する必要がある。

3. 冠動脈狭窄音の検出に関する研究

冠動脈狭窄時に発生する狭窄音の検出は、従来の負荷により生じる虚血を捉える方法とことなり虚血が生じない段階の冠動脈異常がとらえられるという点で臨床的にその有用性はきわめて高い。今年度、臨床例を対象とした検討で、軽度狭窄例は高度狭窄例または正常例と比べ特定の周波数帯域の心音成分が高いことがわかった。

II. 循環生理・虚血性心疾患 (臨床研究)

Doppler flow wire, Pressure wire を用いた冠循環生理の研究については、順調に業績も積み重ねることが出来ており、今後の展開にも方向性を見い出していると考えられる。一方、前向き臨床研究については症例数を増やし検討したい。

III. 心筋細胞生理

今後とも実験の質・量を共に高めたい。

IV. 不整脈

臨床成績；日本でも高いレベルにあると考えている。

学会活動；今後更に多くの発表を行いたい。

VI~IX. 呼吸器系研究

診療医員の人員に限りがあり、診療におわれ研究に時間をさくことが困難な状況だが、臨床研究ではデータを徐々に蓄積している過程である。

【2】青戸病院

I. 心臓代謝 [1]

1. 細胞内 Ca 調節に関する ATP 感受性 K チャネルの役割 (文部省科研費)

ATP 感受性 K チャネルの細胞内 Ca²⁺ 動態における役割と、Ca²⁺ 調節機構である Na⁺/Ca²⁺ 交換系との関連性、相互作用を検討。摘出灌流心モデルとイオン指示薬を用いて、虚血における細胞内 Ca²⁺ の上昇に対する K⁺ チャネル開口薬、閉鎖薬さらに Na⁺/Ca²⁺ 交換系阻害薬の効果を検討、単離心筋細胞モデルと対比。

2. 摘出灌流心における細胞内 Ca²⁺ 動態の観察と虚血再灌流による Ca²⁺ 過負荷に対する心筋保護の研究

含硫アミノ酸タウリンや Na⁺/Ca²⁺ 交換系阻害

薬を用いて、虚血再灌流時の細胞内 Ca^{2+} 過負荷軽減作用と心筋保護効果を検討。

3. 虚血再灌流時の脂肪酸代謝と心機能に与える影響

脂肪酸代謝の調節に重要な役割を演じている AMP-activated protein kinase (AMPK) の機能を明らかにするためにその刺激薬、抑制薬を用いた抽出灌流心モデルを用い心機能に与える影響について評価。そして、その中間代謝産物である acetyl CoA carboxylase, malonyl CoA の測定、 ^{14}C , 3H -palmitate を用い脂肪酸代謝を直接測定。

4. ラット摘出心灌流モデルにおける一酸化窒素 (NO) の動態

ラット摘出心灌流モデルにおける虚血・再灌流および低酸素・再酸素化での冠灌流液中の NO 濃度を電極法 (amperometric sensor) を用いて測定。Preconditioning における NO 動態についても検討中。

5. 心臓疾患モデルにおける心筋細胞のリモデリングの検討

自然発症心不全ラット, アドリアマイシン心筋症ラット, 糖尿病性心筋症ラット, 自然発症高血圧ラット (SHR) などを使用して、心エコー法を用いた血行動態の評価および単離心筋細胞の平均細胞長, 平均細胞体積を測定し、心筋リモデリングについて細胞レベルで検討。さらに ACE 阻害薬, β 遮断薬の投与によるリモデリングに対する効果を比較検討。(文部省科研費)

「点検・評価」

上記の研究課題について、文部省科研費 2 件取得し、米国心臓学会 1 題, 世界心臓病学会 1 題, ヨーロッパ心臓病学会 2 題, 日本循環器学会 4 題, 日本心不全学会 3 題, それぞれ成果を発表した。

II. 心臓代謝 [2]

1. ミトコンドリア遺伝子異常と心臓障害

患者白血球, 生検心筋, 剖検心筋でのミトコンドリア異常 (点変異, 欠失) と心臓障害との関係を調べ、心疾患の発症前及び早期診断, 治療への応用を検討中。

2. ミトコンドリア増殖因子の検討

心筋細胞ミトコンドリアが増加する病態でのミトコンドリア増殖因子についてを検討。

3. 心肥大, 心不全のメカニズムの検討

肥大心, 不全心での DNA 合成, 細胞周期についてフローサイトメトリーや免疫組織化学的手法で検討。また、心臓のリモデリングについて三次元再構

築法で検討。

III. 脂質代謝・動脈硬化

1. 動脈硬化症の新しい危険因子としての食後高脂血症の解明

脂質代謝異常と病態との関わりについては、食後高脂血症の診断法の確立と評価, ならびにその治療が重要となる。本年は下記の項目について臨床研究を展開した (平成 9 年度科研費基盤 A)。

a. 食後高脂血症の診断法の開発 (正常者を対象に診断に必要な採血法, 測定パラメーターの探索)

b. 食後高脂血症が生体の脂質代謝におよぼす影響の解明 (脂肪負荷後のリポ蛋白の変化を超速心法によるリポ蛋白分画にて検索)

c. 各種疾患と食後高脂血症 (今回は糖尿病をとらえ, 非糖尿病との比較にて食後高脂血症の出現の差を検定)

d. 食後高脂血症におよぼす薬物治療の影響 (リポ蛋白リパーゼに影響を与えないシロシタゾールとリポ蛋白リパーゼ活性を亢進するベザフィブラートの脂肪負荷後の脂質パラメーターの変化をそれぞれ検討。)

2. 安定同位体を使った新しいアポ蛋白代謝検査による脂質代謝異常症の検討

近年, 安定同位体でラベルしたアミノ酸を投与し, アポ蛋白内に出現するラベルアミノ酸の割合を経時的に測定して, アポ蛋白の体内代謝動態を検討する方法が開発され, 当研究室は, 本邦で唯一の施設として, 以下の病態の解明を行った。

a. 骨髄増殖性疾患での低コレステロール血症

b. III 型高脂血症での高レムナント血症 (平成 9 年度科研費 2)

c. 原発性胆汁性肝硬変症での高 HDL 血症

3. アポ蛋白 A-I 単独欠損症の解明

福岡大学 (佐々木淳助教授) との共同研究で, 本学内科学講座第 4 にて発見されたアポ蛋白 A-I 単独欠損症の遺伝子解析を行い, エクソン 4 の GC 欠損により inframe stop codon が生じていることを見いだした。

「点検・評価」

第 2 研究室において, 本年度は臨床研究を基盤に厚生省科学研究助成が基盤 (A), 一般 C, 奨励 A, それぞれ各一件ずつ採択され, これらの研究を中心に研究活動がなされた。

IV. 血液・造血器腫瘍

1. インターフェロン(IFN)の作用機序と耐性化
慢性骨髄性白血病ではその第1選択薬であるIFN- α の作用機序は不明である。我々は、もともとIFN- α に高い感受性を示して細胞増殖が容易に抑制される細胞株Daudiから耐性亜株を単離している。感受性株と耐性株とを比較することにより、IFN- α により誘導されるIRF-1が重要な役割をはたすことをつきとめた。

2. 抗白血病薬の作用機序、特にアポトーシスとの関連

白血病治療に用いられる薬剤や放射線を白血病細胞株に曝露、白血病細胞株がアポトーシスにおちいる機序を検討中。

3. 白血病細胞にみられる新たな染色体転座の検討

白血病発症のカギを握ると考えられる染色体異常を、転座症例サンプルから核酸を抽出し検討。

4. 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫の治療は国立がんセンターLSG (lymphoma study group) に参加、症例登録を行っている。

V. 神経

1. 糖尿病性末梢神経障害の研究

表在知覚検査器を用いて分析した糖尿病患者の知覚障害を中心にその病態生理を研究中。

2. 中枢神経機能の研究

脳梗塞後遺症における痴呆の分析と、それに対する治療の効果を研究中。

3. 糖尿病および肥満の研究

肥満におけるボディコンポジションの分析から肥満治療に対する新しいアプローチを行い、またその合併症としての腰痛、膝関節痛に対し治療と予防の臨床的研究を行った。

「点検・評価」

1998年度は、糖尿病性末梢神経障害の研究において最も困難な自覚症状と自律神経との関連性について取り組んだため、1年間の成果としてはまだ発表できる段階まで到達できなかった。

VI. 呼吸器

1. 肺癌細胞へのアデノウイルスによるヒトカルボキシルエステラーゼ(CE)遺伝子導入によるCPT-11耐性克服の検討

新規抗癌剤CPT-11に対する耐性肺癌細胞株の増殖抑制効果をin vitro, in vivoで評価。その結果、

CPT-11での無効例に対し、CE遺伝子導入で有意な腫瘍縮小効果を認めた。

2. グルココルチコイド誘導プロモーターを介するパーフォリン遺伝子導入による肺癌腫瘍縮小の検討

グルココルチコイド併用により特異的にパーフォリン遺伝子が導入され、その結果皮下腫瘍での腫瘍縮小効果を認めた。

3. MIP-3a遺伝子導入による歯状突起細胞の腫瘍局所誘導と抗腫瘍効果の検討

マウス皮下腫瘍モデルにて、組織学的に歯状突起細胞が誘導され、腫瘍縮小効果が確認された。

4. 肺癌治療のための臨床研究

Japan Clinical Oncology Groupの肺癌内科グループに参加し、全国規模の臨床研究に適格症例を登録し、新たな治療の開発に従事している。

VII. 循環器臨床研究グループ

循環器疾患は虚血、不整脈、心不全、心肥大に大別されるが、それぞれが密接な関係をもっている。それらの病態生理の解明、治療する上で我々は以下の主なるテーマで臨床研究をおこなっている。そのうちのいくつかは本院循環器内科、青戸病院内科、第3病院内科との共同研究としておこなわれている。

1. ANP, BNP等の神経体液性因子と心房細動の停止および予防効果

2. 心機能を改善させる至適ペーシングモードの設定法

3. シングル・リードDDDペーシングの有用性

4. 房室多重伝導路と冠静脈洞開大度との関連

5. 心房粗動アブレーション後の心房スタンピングについて

6. 心筋梗塞急性期の冠動脈閉塞再開通機転の解明

7. 梗塞後左室リモデリングを装飾する因子

なお、この1年間のカテーテル・アブレーションの件数は本院、青戸合計で、WPW症候群31例、AVNRT 28例、心房頻拍4例、心房粗動24例、心室頻拍2例の合計89例で、これは日本でもベスト10に入る症例数で成功率も高い。

【3】 第3病院

I. 循環器病学に関する研究

1. PTCA施行症例の遠隔期ステント内狭窄に関する研究

各種新世代冠動脈内ステント内再狭窄における冠動脈リモデリングの影響についてQCAおよび

IVUSを用いて比較検討している。各種ステント特性とIVUS所見から再狭窄は冠動脈リモデリングと新生内膜増生に分類されることがわかり、新生内膜増生にACE遺伝子多型性が深く関与している可能性を報告してきた。現在、これらの再狭窄予防としてCa拮抗薬とACE阻害薬の効果をQCAおよびIVUS所見から検討している。

2. 冠動脈ステント症例の心筋SPECTを用いた心筋viabilityの評価

急性冠症候群および慢性虚血性心疾患におけるステントの有効性と意義を心筋viabilityから評価するために、ステント挿入後の急性期および遠隔期にタリウムおよびBMIPPによる心筋シンチグラフィを施行し、心臓カテーテル検査所見と比較検討している。

3. 抗不整脈薬に関する研究

低左心機能患者の長期シベンゾリンおよびアプリンジン投与による心事故発生率を調査しており、シベンゾリンについては5年以上を追跡している。また、発作性心房細動に対するピルジカイニドの心機能変化について追跡調査を開始した。

4. ラット摘出灌流心における虚血再灌流障害に関する研究

ラット摘出灌流心を用いて再灌流障害におけるフリーラジカル、特に一酸化窒素(NO)の役割を研究している。現在、ischemic preconditioning時のNO動態を検討するために、電極法を用いて冠流出液中のNOの直接測定を行っている。再灌流不整脈について各種薬物の停止効果からメカニズムの解明を行っている。

II. 呼吸器病学に関する研究

1. 臨床分離結核菌株の遺伝子変異の検討

肺結核患者32名の治療前後の喀痰より検出された臨床分離結核菌68株およびpyrazinamidase(PZase)活性陰性の結核菌2株について遺伝子変異を検討。臨床分離結核菌68株は遺伝子の変異を認めなかった。しかしPZase活性陰性の2菌株では、それぞれHis82からArgに、Ala171からValに置換しており、過去に報告されていない遺伝子変異がみられた。

2. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答

引き続き、治療経過と細胞性免疫応答との関連について検討中。

3. 肺良性疾患における血清および気管支肺胞洗浄液(BALF)中carbohydrate antigen 19-9(CA19-9)値の検討。中葉舌区に気管支拡張所見を

呈する10例において、血清とBALF中CA19-9値は正の相関関係を示した。肺局所においてCA19-9の産生が亢進し、血中に逸脱し血清CA19-9が上昇している機序が示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hongo K, Kusakari Y, Konishi M, Kurihara S, Mochizuki S. Estimation of myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in isolated rat ventricular myocytes. *Pflügers Arch* 1998; 436: 639-45.
- 2) Hano H, Cui S, Ushigome S, Kotajima F, Sato T. Papillary adenocarcinoma arising in placental bullous lesion of the lung: report of a case with immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 915-9.
- 3) Wang X, Takeda S, Mochizuki S, et al. Mechanism's of hydrogen peroxide- induced increase in intracellular calcium in cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998; 4: 41-48.
- 4) Itou T, Obata S, Tateishi O. Characteristics of the circadian rhythm of heart rate variability in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1998; 3: 183-93.
- 5) Kawai M, Hussain M & Orchard CH. Cs^{+} inhibits spontaneous Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum of skinned cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1998; 275: H422-30.
- 6) Gao PS, Mao XQ, Kawai M, Enomoto T, Sasaki S, Tanabe O, et al. Negative association between asthma and variants of CC16 (CC10) on chromosome 11q13 in British and Japanese populations. *Hum Genet* 1998; 103: 57-9.
- 7) Seki S, Taniguchi M, Okumura H, Izumi T, Okazaki F, Mochizuki S, et al. Effect of ischemic preconditioning on Na^{+}/Ca^{2+} exchanger activity and ion regulation in isolated perfused rat hearts. In: Mochizuki S, Takeda N, Nagano M, and Dhallala N, editors. *The Ischemic Heart*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998.
- 8) C.M. Kramer, Gerdes AM, Onodera T. Regional myocyte hypertrophy parallels regional myocardial dysfunction during post-infarct remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1773-8.
- 9) Onodera T, Tamura T, Said S, McCune SA, Gerdes AM. Maladaptive remodeling of cardiac myocyte shape begins long before failure in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 753-7.

- 10) Tamura T, Onodera T, Said S, Gerdes AM. Correlation of myocyte lengthening to chamber dilation in the spontaneously hypertensive heart failure (SHHF) rat. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 2175-81.
- 11) Gerdes AM, Onodera T, Tamura T, Said S, Bohlmeyer TJ, Abraham WT, et al. New method to evaluate myocyte remodeling from formalin-fixed biopsy and autopsy material. *J Cardiac Failure* 1998; 4: 343-8.
- 12) Seki S, Mochizuki S. Role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in intracellular Ca²⁺ overload during ischemia and reperfusion. In: Abiko Y, Karmazyn M, editors. *Protection Against Ischemia/Reperfusion Damage of the Heart*. New York: Springer-Verlag, 1998. p. 39-48.
- 13) Suzuki H, Denisenko ON, Suzuki Y, Schullery SD, Bomsztyk K. Inducible transcriptional activity of bcn-1 element from laminin g1-chain gene promoter in renal and nonrenal cells. *Am J Physiol* 1998; 275(44): F518-26.
- 14) Denisenko ON, Shnyreva M, Suzuki H, Bomsztyk K. Point mutation in the WD40 domain of Eed block its interaction with Ezh2. *Mol Cell Biol* 1998; 18(10): 5634-42.
- 15) Ostrowski J, Florio SK, Denis GV, Suzuki H, Bomsztyk K. Stimulation of p85/RING3 kinase in multiple organs after systemic administration of mitogens into mice. *Oncogene* 1998; 16(9): 1223-7.
- 16) Schullery SD, Denisenko ON, Shnyreva M, Suzuki H, and Bomsztyk K. Regulated interaction of protein kinase C δ with the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K protein. *J Biol Chem* 1998; 274: 15101-9.
- 17) Suzuki H, Denisenko ON, Suzuki Y, Schullery SD, Mochizuki S, Bomsztyk K. Inducible transcriptional activity of the bcn-1 element from the laminin g1 chain gene promoter in renal and nonrenal cells. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: F528A.
- 18) Schullery SD, Denisenko ON, Ostrowski J, Shnyreva M, Suzuki H, Bomsztyk K. The hnRNP K protein binds and is phosphorylated by protein kinase C δ (PKC δ). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: F430A.
- 19) Horiguchi-Yamada J, Fujikawa T, Ideguchi H (Fukuoka Univ.), Iwase S, Yamazaki Y, Yamada H. Hemolysis caused by CMV-infection in a pregnant woman with silent elliptocytosis. *Int J Hematol* 1998; 68: 311-5.
- 20) Akiyama M, Horiguchi-Yamada J, Yamada O¹⁾, Mizoguchi H¹⁾, Yamada H. (Tokyo Women's Med. College). Cytostatic concentrations of anticancer agents do not affect telomerase activity of leukemic cells in vitro. *Eur J Cancer* 1999; 35: 309-15.
- 21) Yamada H, Horiguchi-Yamada J, Nagai M, Takahara S, Sekikawa T, Kawano T, et al. Biological effects of a relatively low concentration of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in K562 cells: Alterations of the cell cycle, differentiation, and apoptosis. *Mol Cell Biochem* 1998; 187: 211-20.
- 22) Iwase S, Furukawa Y¹⁾, Horiguchi-Yamada J, Nemoto T, Takahara S, Kawano T, et al. (Jichi Med. Sch.) A novel variant of acute myelomonocytic leukemia carrying t(3;12)(q26;p13) with characteristics of 3q21q26 syndrome. *Int J Hematol* 1998; 67: 361-8.
- 23) Iwase S, Ideguchi H, Takao M, Horiguchi-Yamada J, Iwasaki M, Takahara S, et al. Band 3 Tokyo: Thr837 \rightarrow Ala837 substitution in erythrocyte band 3 protein associated with spherocytic hemolysis. *Acta Haematol* 1998; 100: 200-3.
- 24) Sakamoto H, Yasukawa H, Tanimura S, Sasaki A, Yuge K, Iwase S, et al. A Janus kinase inhibitor, JAB, is an interferon-g-inducible gene and confers resistance to interferons. *Blood* 1998; 92: 1668-76.
- 25) Nakamura M, Kudo T, Narimatsu T, Furukawa Y, Kikuchi J, Iwase S, et al. Single glycosyltransferase, core 2 b1 \rightarrow 6-N-acetylglucosaminyltransferase, regulates cell surface sialyl-Lex expression level in human pre-B lymphocytic leukemia cell line KM3 treated with phorbol ester. *J Biol Chem* 1998; 273(41): 26779-89.
- 26) Furukawa Y, Iwase S, Kikuchi J, Nakamura M, Yamada H, Matsuda M. Transcriptional repression of the E2F-1 gene by interferon- α is mediated through induction of E2F-4/pRB and E2F-4/p130 complexes. *Oncogene* 1999; 18: 2003-14.
- 27) Nakamura M, Furukawa Y, Sasaki R, Masuyama J, Kikuchi J, Iwase S, et al. UDP-GlcNAc: Galb1 \rightarrow 3GalNAc(GlcNAc to GalNAc) b1 \rightarrow 6N-acetylglucosaminyltransferase holds a key role on the control of CD15s expression in human pre-B lymphoid cell lines. *Glycobiology* 1999; 9: 1-12.
- 28) Yuan ZM, Huang Y, Ishiko T, Nakada S, Utsugisawa T, Shioya H, et al. Role for p300 in stabilizing

- zation of p53 in the response to DNA damage. *J Biol Chem* 1999; 274: 1883-6.
- 29) Ren B, Lukas A, Shao O, Guo M, Takeda N, Aitken RM, et al. Electrocardiographic changes and mortality due to myocardial infarction in rats with or without imidapril treatment. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1998; 3: 11-22.
 - 30) Takeda A, Chiba S, Iwai T, Tanamura A, Yamaguchi Y, Takeda N. Cell cycle of myocytes of cardiac and skeletal muscle in mitochondrial myopathy. *Jpn Circ J* 1998; 62: 695-9.
 - 31) Golfman L, Dixon IMC, Takeda N, Lukas A, Dakshinamurti K, Dhalla NS. Cardiac sarcolemmal $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchange and $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase activities in alloxan-induced diabetes in rats. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 91-101.
 - 32) Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 239-47.
 - 33) Hannan R, Hempel W, Cavanaugh A, Arino T, Moss T, Rothblum L, et al. Affinity purification of mammalian RNA polymerase I. *J Biol Chem* 1998; 273: 1257-67.
 - 34) Kojima A, Hackett NR¹⁾, Crystal RG¹⁾ (¹Cornell University). In vivo human carboxylesterase cDNA gene transfer to activate the prodrug CPT-11 for local treatment of solid tumors. *J Clin Invest* 1998; 101: 1789-96.
 - 35) Kojima A, Hackett NR¹⁾, Crystal RG¹⁾ (¹Cornell University). Reversal of CPT-11 resistance of lung cancer by adenovirus-mediated gene transfer of the human carboxylesterase cDNA. *Cancer Res* 1998; 58: 4368-74.
 - 36) Narumi K (Tohoku University), Kojima A, Crystal RG (Cornell University). Adenovirus vector mediated perforin expression driven by a glucocorticoid inducible promoter inhibits tumor growth in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 936-41.
 - 37) Taniguchi I, Date T, Kobayashi M, Taniguchi M, Mochizuki S. Role of oxygen in nitric oxide release on hypoxia-reoxygenation injury in isolated rat hearts. *Biology of Nitric Oxide* 1998; 6: 325-6.
 - 38) Tateishi O, Hayashi J, Honda Y, Gotou Y, Nogimura K, Itou T, et al. Circadian variation of the occurrence of paroxysmal atrial fibrillation. *Ther Res* 1998; 19: 249-52.
 - 39) Honda Y, Tateishi O, Nogimura T, Gotou Y, Itou T, Obata S, et al. Changes in the circadian rhythm of autonomic nervous tone after eastward flight. *Ther Res* 1998; 9: 18-20.
 - 40) Fujimoto T. A study of the relationship between atrial contraction and prosthetic mitral valve behavior in a mechanical circulatory system. *Jikeikai Med J* 1998; 25: 47-56.
 - 41) Komukai K, Muto M, Imai K, Hashimoto K, Iwano K, Mogi J, et al. Left coronary artery-left ventricle fistula with right coronary artery spasm. *Jpn Circ J* 1998; 62: 704-6.
 - 42) Watanabe H, Kawai M, Sibata T, Hara M, Furuhashi H, Mochizuki S. Noninvasive measurement of aortic pressure waveform by ultrasound. *Heart & Vessels* 1998; 13: 79-86.
 - 43) Narumi J, Miyazawa S, Miyata H, Suzuki A, Sugiura T, Oshiumi M, et al. Patients, understanding and opinion about informed consent for coronary angiography in a rural Japanese hospital. *Intern Med* 1998; 37: 18-20.

II. 総 説

- 1) Mochizuki S. Does silent ischemia have a different prognostic value than symptomatic ischemia? *Medicographia* 1998; 20: 224-9.
- 2) Jiang C, Poole-Wilson PA, Mochizuki S. ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia. In: Mochizuki S, Takeda N, Nagano M, Dhalla N, editors. *The Ischemic Heart*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998, p. 265-76.
- 3) Dhalla NS, Persad S, Panagia V, Mochizuki S, Beamish RE. Status of β -adrenoceptors, G-proteins, and adenylyl cyclase in ischemic heart disease. In: Mochizuki S, Takeda N, Nagano M, Dhalla N, editors. *The Ischemic Heart* Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998, p. 97-123.
- 4) Mochizuki S, Jiang C. $\text{Na}^+\text{/Ca}^{++}$ exchanger and myocardial ischemia/reperfusion. *Jpn Heart J* 1998; 39: 707-14.
- 5) 望月正武. 巻頭言; 摘出灌流心臓と心臓内因性 adrenergic system. *呼吸と循環* 1998; 46: 115.
- 6) 望月正武. プレコンディショニングの新展開. *呼吸と循環* 1998; 46: 1257-8.
- 7) 望月正武, 武田 聡, 小野寺達之. 心肥大と心筋エネルギー代謝. *最新医学* 1998; 53: 1036-42.
- 8) 石川哲也, 望月正武. カルシウムチャンネルと心筋細胞障害. *循環器科* 1998; 44: 48-53.

III. 学会発表

- 1) Fujimoto T, Ueda Y, Hiruma N, Yoshida M, Umezu M, Mochizuki S, et al. Performance of prosthetic heart valves under spiral flow conditions. The 25th Congress European Society for Artificial Organs. Bologna, Nov.
- 2) Fukakusa M, Sato T, Furuhashi H. Measurement of human coughing with an accelerometer. American Thoracic Society 1996 International Conference. Chicago, Apr.
- 3) Hoashi S, Aoki K, Shimizu A, Morokawa N, Tada H, Uchida K, et al. Plasmid-liposome-mediated cell-specific gene transfer to alveolar type II epithelial cells. American Thoracic Society 1996 International Conference. Chicago, Apr.
- 4) Hongo K, Kusakari Y, Konishi M, Kurihara S, Mochizuki S. Effect of inotropic interventions on the myofilament responsiveness to Ca^{2+} estimated by tetanus in isolated rat ventricular myocytes. American Heart Association, 71st Scientific Sessions. Dallas, Nov.
- 5) Hongo K, Kusakari Y, Konishi M, Kurihara S, Mochizuki S. Use of tetanus to estimate myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in rat ventricular myocytes. XVI World Congress of the International Society for Heart Research, Cardiovascular Biology and Medicine into the 21st Century. Rhodes, May.
- 6) Iwano K, Manome Y, Ohno T, Mochizuki S. Adenoviral gene therapy with novel cytochrome P450 2B1 gene/cyclophosphamide suicide system for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury. XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Aug.
- 7) Iwasaki M, Ikewaki K, Nishide R, Mochizuki K, Tada N, Mochizuki S, et al. High-density lipoprotein composition in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. International Symposium on Lipids and Renal Disease. Ise-Shima, Oct.
- 8) Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary disease. American Thoracic Society International Conference. Chicago, Apr.
- 9) Muramatsu H, Kotajima R, Sato T. Bronchitis sicca in patients with Sjögren's syndrome: Immunohistochemical study of Xerotrachea. American Thoracic Society 1998 International Conference. Chicago, Apr.
- 10) Nagata A, Seki S, Mochizuki S. Alteration of ion regulation in ischemia-reperfused diabetic rat heart. XIII World Congress of Cardiology. Rio de Janeiro, April.
- 11) Onodera T, Tamura T. Maladaptive remodeling of cardiac myocyte shape begins long before failure in spontaneously hypertensive heart failure (SHHF) rats. XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Aug.
- 12) Seki S, Onodera T, Horikoshi K, Mochizuki S. Effect of taurine on ischemia-reperfusion induced Ca^{2+} overload in perfused rat hearts. XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Aug.
- 13) Tada H, Nakata K, Gotoh H, Sakamaki H, Yuasa K, Tanabe O, et al. Superoxide anion production of alveolar macrophages in recipients of allogeneic bone marrow transplants. American Thoracic Society International Conference. Chicago, Apr.
- 14) Takeda A. (Symposium) Three-dimensional nuclear size and DNA content in hypertensive heart disease. International Conference on Cardiac Hypertrophy. Tokyo, Oct.
- 15) Takeda N. (Symposium) Cardiac gene expression in diabetic cardiomyopathy. XVI World Congress of the International Society for Heart Research. Rhodes, May.
- 16) Tanabe O, Anzai C, Shimizu A, Uchida K, Hoashi S, Morokawa N, et al. Regulation of gene expression by erythromycin in bronchial epithelial cells. American Thoracic Society International Conference. Chicago, Apr.
- 17) Taniguchi I, Date T, Kobayashi M, Taniguchi M, Mochizuki S. Ischemic preconditioning attenuates nitric oxide release during early phase of reperfusion in the isolated rat hearts. 18th World Congress of the International Union of Angiology. Tokyo, Sept.
- 18) Taniguchi M, Altarejos J.Y, Clanachan A.S, Lopaschuk G.D. Inhibition of 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) inhibits fatty acid oxidation and improves functional recovery of ischemic hearts. 71st Scientific Meeting American Heart Association. Dallas, Nov.
- 19) Tateishi O, Obata S, Itou T, Nogimura K, Gotou Y, Mochizuki S, et al. Acoustical detection of turbulence flow in coronary artery patients with

- mild stenosis. XIII World Congress of Cardiology. Rio de Janeiro, Apr.
- 20) Asano T. The body composition analysis study following the treatment in the knee arthralgia of mild obese patients. 8th International Congress on Obesity. Paris, Sep.
- 21) Wagatsuma K, Yamazaki T, Shimazu Y, Yoshikawa M, Taniguchi I, Mochizuki S, et al. Does stent really prevent late vessel remodeling?: QCU comparison of Palmaz-Schatz, Wiktor and Gianturco-Roubin stent. American Heart Association 71st Scientific Sessions. Dallas, Nov.
- 22) Yamane T, Iesaka Y, Takahashi M, Mitsuhashi T, Okamoto Y, Fujikawa H, et al. Anatomical reference for the optimal slow pathway ablation site in the Koch's triangle. Cardiosiom 11th International Congress. Nice, June.
- 23) 伊藤 潔, 関川哲明, 河野 毅, 高原 忍, 根本 忠, 稲葉 敏 ほか. 8トリソミーを伴う再生不良性貧血症低形成骨髄に ATG+CyA が奏功した一例. 第 40 回日本臨床血液学会総会, 金沢, 11 月.
- 24) 山田順子, 福味禎子, 岩瀬さつき, 山田 尚, 大野典也. 白血病細胞への放射線照射は細胞周期 G2 期からの細胞死を誘導する. 第 57 回日本癌学会総会, 横浜, 10 月.
- 25) 伊達太郎, 家坂義人, 高橋 淳, 合屋雅彦, 岡本美弘, 藤原秀臣 ほか. 右側副伝導路アブレーションにおける逆伝導指標に基づく心室ペーシング下高周波通電法の有効性. 第 63 回日本循環器学会. 東京, 3 月.
- 26) 伊達太郎, 谷口郁夫, 小林道子, 関 晋吾, 谷口正幸, 望月正武 ほか. Ischemic preconditioning は再灌流早期の一酸化窒素過剰生成を抑制する. 第 63 回日本循環器学会. 東京, 3 月.
- 27) 奥村啓之, 後藤葉一, 馬場 健, 角田 等, 安田 聡, 野々木 宏 ほか. 急性心筋梗塞発症の性別および部位別季節変動. 第 63 回日本循環器学会. 東京, 3 月.
- 28) 河野 毅, 伊藤 潔, 関川哲明, 高原 忍, 藤川 透, 岩瀬さつき ほか. 汎血球減少にて経過観察中 IgGk-type の M タンパク血症を伴った Mantle cell lymphoma を発症した一例. 第 40 回日本臨床血液学会総会. 金沢, 11 月.
- 29) 我妻賢司, 山崎辰男, 島津義久, 瀧川和俊, 吉川 誠. IVUS ガイド Multi-Link ステント植え込みの有用性—gfx ステントとの比較および IVUS 所見の経時的変化を含めて—. 第 63 回日本循環器学会総会・学術集会. 東京, 3 月.
- 30) 我妻賢司, 山崎辰男, 島津義久, 瀧川和俊, 工藤 眞, 吉川 誠 ほか. Transradial approach による remount Cordis stent の初期および遠隔期成績—血栓性病変に対する適応と問題点—. 第 7 回日本心血管インターベンション学会学術集会. 熊本, 6 月.
- 31) 我妻賢司, 谷口郁夫, 望月正武, 矢部喜正(東邦大森病院循環器診断センター). (シンポジウム)冠動脈内ステント植え込み施行例における stent remodeling の遠隔期血管内腔狭小化に対する影響—DCA との比較および ACE genotype の関与を含めて—. 第 63 回日本循環器学会総会・学術集会. 東京, 3 月.
- 32) 笠井督雄, 山科 章, 森 豊. 不安定狭心症における ATP 負荷 201 Tl 心筋シンチの有用性. 第 38 回日本核医学会総会. 高松, 10 月.
- 33) 関川哲明, 岩瀬さつき, 河野 毅, 伊藤 潔, 高原 忍, 根本 忠 ほか. 膠原病に合併した血球貪食症候群の二例. 第 40 回日本臨床血液学会総会, 金沢, 11 月.
- 34) 岩崎雅文, 池脇克則, 望月恵子, 西出良一, 望月正武, 多田紀夫 ほか. 慢性腎不全による血液透析患者における脂質代謝異常の検討. 平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会. 千葉, 12 月.
- 35) 古田島太, 望月太一, 井上 寧, 深澤健至, 神宮希代子, 佐藤哲夫 ほか. 各種肺炎患における気管支肺胞洗浄液中 IgA とその臨床的意義. 第 48 回日本アレルギー学会総会. 神戸, 12 月.
- 36) 後藤 豊, 野木村健, 伊藤哲志, 小幡進一郎, 立石修, 望月正武. 心音スペクトル解析法を用いた新たな冠動脈狭窄診断法. 第 46 回日本心臓病学会. 東京, 9 月.
- 37) 高原 忍, 河野 毅, 伊藤 潔, 関川哲明, 根本 忠, 岩瀬さつき ほか. 潰瘍性大腸炎に MDS を併発した一例. 第 40 回日本臨床血液学会総会. 金沢, 11 月.
- 38) 小武海公明, 橋本浩一, 岩野圭二, 武藤 誠, 茂木純一, 芝田貴裕 ほか. ATP 持続静注は心機能を抑制するか. 第 95 回日本内科学会総会. 福岡, 10 月.
- 39) 小野寺達之, 望月正武. 心不全心における心筋細胞リモデリングに対する甲状腺ホルモンの効果. 第 63 回日本循環器学会. 東京, 3 月.
- 40) 石井慎一, 木村哲夫, 帆足茂久, 牛尾龍朗, 宮下吉弘, 多田浩子 ほか. 呼吸器良性疾患における BALF および血清中 CA19-9 値の検討. 第 39 回日本呼吸器学会総会. 東京, 3 月.
- 41) 多田紀夫. 高レムナント血症の基礎と臨床. 平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会, Meet the Specialists. 千葉, 12 月.
- 42) 多田浩子, 田辺 修, 佐藤哲夫, 湯浅和美¹⁾, 後藤元¹⁾, 坂巻 壽 ほか (1 駒込病院). 同種骨髄移植後の肺合併症と肺マクロファージ機能. 第 39 回日本呼吸器学会総会. 東京, 3 月.
- 43) 谷口正幸, 望月正武, 谷口郁夫, 関 晋吾, 小野寺達之, 石川眞一郎. タウリンのグルコース, 脂質代謝に与える影響: ラット摘出灌流心モデルを用いて. 第 63

回日本循環器学会。東京，3月。

- 44) 谷口正幸，望月正武。AMP-activated protein kinaseの再灌流時の脂質代謝調節。第63回日本循環器学会。東京，3月。
- 45) 池脇克則，岩崎雅文，望月恵子，西出良一，望月正武，多田紀夫 ほか。原発性胆汁性肝硬変症の高HDL血症の解明—安定同位体によるアポ蛋白代謝実験からの知見。平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会。千葉，12月。
- 46) 田中康之，武田淳史，四方千裕，有野 亨，野間健司，武田信彬 ほか。微小血管リモデリングからみた心筋梗塞と心筋炎の血管構造変化の相違。第63回日本循環器学会総会・学術集会。東京，3月。
- 47) 田辺 修，安斎千恵子，清水 歩，内田和宏，多田浩子，帆足茂久 ほか。気道上皮の炎症および生体防御機構に対するマクロライドの作用機序。第38回日本呼吸器学会総会。熊本，5月。
- 48) 帆足茂久，青木 薫，清水 歩，田辺 修，安斎千恵子，内田和宏 ほか。(ポスター)細気管支上皮細胞を標的とした遺伝子導入の基礎的検討。第39回日本呼吸器学会総会。東京，3月。
- 49) 武田淳史。(パネルディスカッション)医療経済問題と独自の研究開発の狭間にある我が国のME産業。第63回日本循環器学会総会。東京，3月。
- 50) 武田信彬。(キーノートレクチャー)心筋症と分子生物学。第63回日本循環器学会総会。東京，3月。
- 51) 望月恵子，池脇克則，西出良一，岩崎雅文，望月正武，多田紀夫 ほか。シロスタゾールの食後高脂血症とHDL 亜分画組成の改善作用。第30回日本動脈硬化学会総会。東京，6月。
- 52) 望月太一，古田島理佐，古田島太，井上 寧，栗原悦子，深澤健至 ほか。原発性シェーグレン症候群における肺病変の特徴。第48回日本アレルギー学会総会。神戸，12月。
- 53) 茂木純一，田野入高史，本田陽一，岩野圭二，小武海公明，橋本浩一 ほか。心房細動の興奮伝播方向と機序について。第95回日本内科学会総会。福岡。10月。
- 54) 野木村健，後藤 豊，伊藤哲志，立石 修，望月正武。軽度冠動脈狭窄における冠動脈雑音の解析。第37回日本ME学会。倉敷，5月。
- 55) 和泉武彦，斉藤能彦，石川匡洋，榎田 出，岸本一郎，中尾一和 ほか。容量負荷型肥大心において特異的に発現亢進している新規遺伝子の発現—Restriction Landmark cDNA Scanning (RLCS) 法を用いて—。第63回日本循環器学会。東京，3月。

IV. 著 書

- 1) Mochizuki S, Takeda N, Nagano M, Dalla N, ed. *The Ischemic Heart*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998.

demic Publishers, 1998.

- 2) 多田紀夫，降圧薬と高脂血症・動脈硬化。荻原俊男，斉藤 康，馬淵 宏編。KEYWORD 1998-2000 高脂血症・動脈硬化。東京：先端医学社，1998。p. 64-5。
- 3) 多田紀夫。リポ蛋白代謝異常。秦 葭哉編。新・高トリグリセライド血症ハンドブック。大阪：医薬ジャーナル社，1998。p. 58-87。
- 4) 武田信彬。二次性心筋疾患・諸種疾患に伴う心疾患。島田 馨編。内科学書。東京：中山書店，1999。p. 1289-95。
- 5) 山田順子。BrdUを用いたflow cytometry法。永野允，今井昭一編。続心臓代謝実験法。東京：六法出版，1998。p. 287-94。
- 6) 山田順子，望月正武。遺伝子操作技術。田村康二編。治療のしかた。東京：医歯薬出版，1999。p. 198-207。

V. その他

- 1) Takeda N. Changes in cardiac energetics during preconditioning and adaptation. In: Bittar EE, Das D, editors. *Advances in Organ Biology*. Stanford, JAI Press, 1998. p. 139-43.
- 2) Taniguchi M, Altarejos J.Y, Clanachan A.S, Lopaschuk G.D. Inhibition of 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) inhibits fatty acid oxidation and improves functional recovery of ischemic hearts. *Circulation* 1998; 98: 1759.
- 3) Seki S, Onodera T, Horikoshi K, Mochizuki S. Effect of taurine on ischemia-reperfusion induced Ca²⁺ overload in perfused rat hearts. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl) 192.
- 4) Onodera T, Tamura T. Maladaptive remodeling of cardiac myocyte shape begins long before failure in Spontaneously Hypertensive Heart Failure (SHHF) rats. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl)
- 5) Nagata A, Seki S, Mochizuki S. Alterations of ion regulation in ischemic-reperfused diabetic rat heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 147C.
- 6) 多田紀夫，池脇克則。食後高脂血症の診断法：脂肪負荷試験に伴う血清脂質とRLPの変化—リポ蛋白分析からの解析—。動脈硬化。1998; 25: 361-360。
- 7) 武田信彬。糖尿病と心疾患。外科治療1998; 79: 487-88。
- 8) 石川眞一郎，中島 玲，内藤政人¹⁾，名越秀樹²⁾ (1)内藤クリニック，2)国立病院東京医療センター)。慢性心不全に対するメトプロロール長期投与の効果。呼吸と循環1998; 47: 3: 283-8。
- 9) 関川哲明，岩瀬さつき，河野 毅，高原 忍，根本忠，伊藤 潔，ほか。胸水および髄液中に異形質細胞を認めた激症型骨髄腫 臨牀1999; 40(1): 22-7。

第三病院内科学講座第 1

教授：田中 照二	消化器病学，総合内科学
助教授：永山 和男	消化器病学，総合内科学
助教授：成宮 徳親	消化器病学
助教授：溝呂木ふみ	血液病学
講師：大西 明弘	臨床薬理学，消化器病学
(臨床検査医学 兼任)	
講師：井上 冬彦	消化器病学，総合内科学
講師：中田 哲也	臨床免疫学，消化器病学
講師：松藤 民子	消化器病学
講師：村上 重人	消化器病学，総合内科学
講師：古坂 明弘	消化器病学
講師：猫橋 俊文	消化器病学

研究概要

I. 慢性 C 型肝炎のインターフェロン治療効果予測に関する研究

慢性 C 型肝炎に対する IFN 療法の効果予測因子として種々のウイルス側因子，宿主側因子が挙げられている。しかしウイルス排除に最も関与していると考えられる宿主の免疫応答との関連については不明な点が多い。そこで我々はヘルパー T 細胞に着目し，細胞性免疫に関与する Th1 と液性免疫に関与する Th2 のバランス (Th1/Th2 比) が IFN 治療効果に与える影響を明らかにしようとした。具体的には CD4 陽性細胞内のサイトカイン (IL-4, IFN- γ) を測定し，IFN- β 投与前後の Th1/Th2 比の推移と HCV-RNA 陰性化よりみた抗ウイルス効果との関連について検討を加えた。投与後の 4 週間の経過を通じて Th1/Th2 比が投与前に比べて上昇した 11 例のうち 9 例 (82%) は 4 週間後に HCV-RNA は陰性化しており，IFN の抗ウイルス効果を示す宿主側因子として投与初期における Th1/Th2 比の変動が重要であり，IFN 抵抗性に宿主免疫応答が関与することを明らかにし得た。

II. LAK 細胞，NK 細胞を用いた免疫療法と温熱療法の抗腫瘍効果に関する研究

これまでヒト肝細胞癌株 Huh-7 を用いて，LAK 細胞の抗腫瘍効果に及ぼす温熱負荷の影響を明らかにしてきたが，今回 *in vitro* での腫瘍細胞増殖能および LAK 活性をより鋭敏に測定するための新しい非アイソトープ・アッセイ系を確立した。そして他の固形腫瘍細胞でも免疫療法に温熱療法を加えることで抗腫瘍効果の増強が図れるかどうかについて，

ヒト大腸癌細胞株 LS180 を用いて現在実験を行っており，腫瘍細胞増殖能に及ぼす温熱負荷の影響は Huh-7 の場合と同じく 43°C 前後からみられることを確認している。今後 LAK 活性と温熱作用の検討に加えて，生体内に存在する NK 細胞の抗腫瘍効果と温熱負荷との関係についても明らかにしていく。

III. 肝代謝及び臨床薬理学的研究

1. 糖尿病合併肝硬変患者における HbA1c の有用性と血管合併症の検討

LC 患者では脂質代謝異常，血管拡張，脾機能亢進など DM 合併症進展やその指標に影響する病態が存在することから，DM 合併 LC 患者における動脈硬化，網膜症合併頻度，HbA1c の有用性を検討した。その結果，1) 脾機能亢進を伴う肝硬変患者においては，HbA1c は血糖，尿糖に比べ，コントロールの指標として適当でない，2) 肝硬変に伴う糖尿病患者においても，糖尿病患者と同様，網膜症は進展し得る，3) 糖尿病合併肝硬変患者の動脈硬化の進展が，LC の病態により遅延している可能性が示唆された。

2. 肝硬変患者におけるチトクローム P450 2C19 の遺伝的多型解析

肝硬変患者における肝癌発生頻度には人種差があることが知られており，癌化の過程に諸種の環境物質の関与が想定されることから，解毒に関わる薬物代謝酵素である CYP450 の遺伝的多型性が関与している可能性があるかどうかを調査した。人種的差異が明らかな CYP2C19 について肝硬変，肝癌患者を対象とし，PCR-RFLP 法を用いて genotype を検討した結果，70% を EM が占め，健常者での報告と大きく異なる結果は得られなかった。さらに PM 群と EM 群の臨床像の違いについて検討を進めている。

IV. 原発性肝細胞癌の治療に関する研究

1. 大型肝癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEIT) の有効な治療効果判定法である水溶性造影剤混合エタノール注入療法 (CM-PEIT) は，局所再発率および無再発生存率の検討により，その局所根治性が優れていることを報告し，PEIT の適応を小肝癌に留めるべきでないことを示した。

2. Stage III or IV の進行肝癌に対する SMANCS 動注療法の意義について検討し，塊状型，び漫型肝癌よりも多結節型肝癌の予後の改善に有意な差を認めたことを示した。

3. 慢性肝疾患の進展に伴う血小板減少と，血小

板増殖因子であるトロンボポイエチンとの関連を調べる目的で、健常者、慢性肝炎、肝硬変の3群間で、血小板数、PAIgG、血清トロンボポイエチン、CT画像からの肝脾体積の相関を求めた。全症例で見るとトロンボポイエチンと脾/肝体積比とに相関を認められたが、血小板、肝および脾体積はトロンボポイエチン値に影響を与えないことが示唆された。

V. 門脈圧亢進症に関する検討

1. 食道静脈瘤治療時に ICG 添加硬化剤を静脈瘤に注入し赤外線電子内視鏡で観察すると、硬化剤が静脈瘤や RC sign に十分注入されるのが観察された。また、治療後の胃、大腸粘膜下血管には太まった血管から先細った枯れ枝状の分枝像、点・斑状の pooling 像、拡張した血管像が観察された。

2. 食道静脈瘤治療後、進行肝癌合併例では肝硬変、単発肝癌例に比し生存期間、治療後出血までの期間が有意に短かった。

VI. 胃十二指腸潰瘍に対する H. pylori 除菌に関する検討

PPI, AMPC に Maalox-G を併用しての除菌治療では、58 例に 85.7% の高い除菌率が得られた。

VII. 胃癌に対する半導体レーザー治療の基礎的検討

半導体レーザー治療の発振波長と近接した最大吸収領域を持つ ICG を併用すると、ICG 胃粘膜散布により蒸散能力が増強し、蒸散時間が短縮した。また、ICG 粘膜下注入では筋層への影響が及ばなかった。

VIII. 大腸疾患に関する検討

1. 大腸内視鏡検査に関して、1991 年から 1998 年までの緊急大腸内視鏡症例を検討した。ポリペク後の出血、虚血性腸炎、痔、潰瘍性大腸炎が多く見られたが、上部消化管に比べ生命維持のための緊急を要する疾患は明らかに少なく、緊急大腸内視鏡検査は早期検査の意義が大きいと考えられた。ポリペク後の出血は術後 3 日目までが圧倒的に多く、形態的には 1p 型が多かった。

2. 潰瘍性大腸炎に関して、SASP, 5-ASA, PSL などの従来からの薬物療法に加え、近年では動注療法や白血球除去療法などの特殊治療が行われている。我々は、従来の治療法では寛解を得られない重症型、難治性潰瘍性大腸炎の患者に、安価で重篤な副作用のないヘパリン療法や柴苓湯を使用し、一定の効果を挙げている。

IX. 臨床血液学に関する研究

1. 高齢者非ホジキンリンパ腫に対して、1987～1991 年に行われた CHOP 療法と、1992～1997 年に行われた LSG12 プロトコールとの治療成績を比較し、performance status (PS) 良好なグループでは両治療群間で差を認めなかったが、PS 不良のグループでは LSG12 群が良好な完全寛解率を示したことを報告した。

2. B 細胞リンパ腫における C 型肝炎ウイルス感染について報告した (厚生省がん研究助成金 8S-1 の助成を受けた)。

3. 高齢者骨髄異形成症候群に対して、cytarabine ocfosfate と 6-mercaptopurine の併用療法を試み、3 例中 2 例に完全寛解が得られたことを報告した。

4. Lymphoma Study Group の臨床試験に参加し、リンパ腫および多発性骨髄腫の治療成績向上に努力した。

X. 消化器癌告知の現状と告知に対する医師の意識についての調査研究

実際の医療現場での癌告知の現状とその問題点を明らかにする目的で、当教室の消化器癌患者に対する癌告知の実態調査と医師の意識調査を行った。1997 年 1 月～12 月の 1 年間の消化器癌患者への癌告知率は 35.9% (42/117) で、早期癌に比べ進行癌で有意に低かった。医師への意識調査でも、早期癌に比べ進行癌、末期癌では告知に消極的な意見が多く、その理由として告知後の患者への支援体制が十分でないとの回答が最も多かった。インフォームド・コンセントの意義や重要性について、医師と患者・家族双方が理解を深めることが今後患者の意思を尊重した医療を行うために大切と考えられた。

「点検・評価」

1998 年度の業績をまとめると、原著論文は 10 篇で、臨床的事項に関する論文が 8 篇、基礎医学との架け橋的論文が 2 篇であった。内容的には当教室の専門分野である、肝臓関係 4 篇、消化管関連 2 篇、血液関連 2 篇、その他 2 篇であり、うち 4 篇が英文での投稿であった。なお、インパクトファクターの総和は 15.001 であった。教室全体としては、原著論文がもう少し増加することが望まれる。

学会発表のうち主なものは 18 演題で、肝臓関連 9 題、消化管関連 7 題などであった。この他に多くの症例報告があり、また研究会での発表も数多いこと

を考えると、小人数で、臨床面での仕事量の多い分院の講座としては、適当な学会発表数であると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小泉史明, 大西明弘, 藤原誠¹⁾, 村上 学¹⁾, 寺川雅人¹⁾, 田中照二 (藤沢薬品工業). 喫煙が好中球エラストラーゼ阻害吸入剤の体内薬物動態に及ぼす影響. 臨薬理 1998; 29(1): 131-2.
- 2) Ogasawara H, Hiramoto J, Takahashi M, Shirahama K, Furusaka A, Tanaka T, et al. Hepatocyte Growth Factor Stimulates DNA Synthesis in Rat Preneoplastic Hepatocytes but not in Liver Carcinoma Cells. Gastroenterology 1998; 114: 775-81.
- 3) Inoue T, Ohnishi A, Kawai B, Kunihiro N, Koizumi F, Tanaka T, et al. Therapeutic and diagnostic potential of vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. Clin Pharmacol Ther 1998; 63(5): 561-70.
- 4) 佐藤博光. 出血性胃潰瘍の内視鏡的止血法の基礎的および臨床的検討—内視鏡的止血後の潰瘍拡大との関連について—. 慈恵医大誌 1998; 113(5): 421-30.
- 5) 和賀政伸. 胃黄色腫に関する臨床的検討ならびに脂質分析—とくに血清リポ蛋白と組織内構成脂質について—. 慈恵医大誌 1998; 113(6): 581-91.
- 6) 浦部晶夫(関東通信病院), 小林正之, 倉石安庸, 中田秀二, 溝呂木ふみ, 片山俊夫 ほか. Panipenem/Betamipron (PAPM/BP) の造血器疾患に併発する感染症に対する有効性と安全性の検討. 化療の領域 1998; 14(7): 119-26.
- 7) Mizorogi F, Nozato A, Fukumi S, Tanaka T. Oral administration of cytarabine ocfosfate and 6-mercaptopurine in elderly patients at high risk for myelodysplastic syndrome. Jikeikai Med J 1998; 45(3): 57-66.
- 8) Ohnishi A, Harada M, Matsuo A, Kawai B, Kunihiro N, Tanaka T, et al. Prostaglandin production in cirrhosis and portal hypertension—Experimental and clinical study. Hepatol Res 1998; 10: 131-41.
- 9) 猫橋俊文. 大型肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法の効果判定法—水溶性造影剤混合エタノールを用いた治療効果判定法の基礎的, 臨床的検討—. 肝臓 1998; 39(6): 379-89.
- 10) 中田哲也, 白浜圭吾, 杉本 泉, 高橋正明, 永山和男, 田中照二. 消化器癌告知の現状と告知に対する医師の意識調査. 多摩消シンボ誌 1999; 13(1): 34-44.

II. 総 説

- 1) 大西明弘. 新薬開発治験とインフォームド・コンセント. 臨成人病 1998; 28(9): 1059-64.
- 2) 成宮徳親. 切らなくなった Dieulafoy 潰瘍—臨床診断基準を中心に—. 消内視鏡 1998; 10(11): 1494-8.

III. 学会発表

- 1) 大西明弘, 井上智雄, 村上重人, 鶴田由美, 小坂和宏, 田中照二. 肝硬変患者における水排泄障害とその評価: Vasopressin-2 拮抗薬後の自由水クリアランス (CH₂O) の変動. 第 95 回日本内科学会講演会. 福岡, 4 月. [日内会誌 1998; 87(Suppl.): 210]
- 2) 伊藤良浩, 成宮徳親, 浜田宏子, 丸山達志, 宮島浩人, 田中照二 ほか. 赤外線電子内視鏡で観察した Portal Hypertensive Colopathy. 第 55 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜, 4 月. [Gastroenterol Endosc 1998; 40(Suppl 1): 400]
- 3) 成宮徳親, 宮島浩人, 伊藤良浩, 小田切理純, 杉本泉, 田中照二 ほか. 肝癌合併食道静脈瘤硬化療法の治療効果に関する検討. 第 55 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜, 4 月. [Gastroenterol Endosc 1998; 40(Suppl 1): 415]
- 4) 常喜真理. (パネルディスカッション) New Triple Therapy: omeprazol, amoxicillin, maalox dry suspension granule の 3 剤併用による Helicobacter pylori 除菌治療の検討. 第 84 回日本消化器病学会総会. 横浜, 4 月. [日消病会誌 1998; 95(Suppl): 197]
- 5) 佐藤博光. (パネルディスカッション) 胃潰瘍, 胃静脈瘤出血に対する止血アプローチ. 第 31 回日本腹部救急医学会総会. 千葉, 9 月.
- 6) Furusaka A, Nishiyama M, Tanaka T. The expression of insulin receptor substrate-1 in human liver diseases. World Congress of Gastroenterology. Vienna, Sept.
- 7) 三條明良, 猫橋俊文, 阿部俊夫, 里井重仁, 金崎 章, 田中照二 ほか. 径 3 cm 以上の結節型肝癌に対する治療効果判定法の問題点—水溶性造影剤混合エタノールを用いた CM-PEIT の有用性—. 第 34 回日本肝癌研究会. 金沢, 10 月.
- 8) 平本 淳, 永山和男, 田中照二. (パネルディスカッション) IFN 投与期における Th1/Th2 比の変動と抗ウイルス効果. 第 2 回日本肝臓学会大会. 金沢, 10 月.
- 9) 高橋正明, 永山和男, 田中照二. 肝硬変の成因別実態. 第 2 回日本肝臓学会大会. 金沢, 10 月.
- 10) 深田雅之, 杉坂宏明, 井上冬彦, 田中照二, 日下部守昭(理化学研究所), 石川 博 ほか. マウス大腸における脳腸ペプチド含有線維・細胞と血管との関係・Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), Substance-P, Somatostatin 分析の三次元解析. 第 86 回日本解剖学

会関東地方会。東京，10月。

- 11) 平本 淳，野里明代，溝呂木ふみ，田中照二，高木敬三。(パネルディスカッション)当科におけるC型肝炎ウイルス抗体陽性リンパ増殖性疾患。第40回日本臨床血液学会総会。金沢，11月。[臨床血液1998；39(10)：1042]
- 12) 杉本 泉，成宮徳親，牛尼秀樹，金井英一，伊藤良浩，田中照二 ほか。ICG 散布を用いた半導体レーザー治療の胃粘膜蒸散効果に関する基礎的検討。第56回日本消化器内視鏡学会総会。岡山，11月。[Gastroenterol Endosc 1998；40(Suppl. 2)：1614.]
- 13) 常喜真理，成宮徳親，佐藤博光，杉本 泉，渡辺俊明，田中照二 ほか。Japanese new triple therapy：omeprazol, amoxicillin, maalox dry suspension granule の3剤併用によるHelicobacter pylori除菌治療の検討。第56回日本消化器内視鏡学会総会。岡山，11月。[Gastroenterol Endosc 1998；40(Suppl 2)：1727]
- 14) 中田哲也，立木成之，田中照二。モノクローナル抗体結合LAK細胞のヒト腫瘍細胞障害におよぼす温熱負荷の効果。第28回日本免疫学会総会。神戸，12月。
- 15) 平本 淳，古坂明弘，永山和男。インターフェロン治療効果予測因子としての宿主免疫応答に関する検討。第32回日本肝臓学会東部会。札幌。12月。[肝臓1998；39(Suppl 3)：40]
- 16) 鶴田由美，村上重人，小坂和宏，大西明弘，田中照二。糖尿病合併肝硬変患者における糖化ヘモグロビンの有用性と血管合併症の検討。第32回日本肝臓学会東部会。札幌，12月。[肝臓1998；39(Suppl 3)：128]

IV. 著 書

- 1) 大西明弘。C. 治療方針とカルシウム拮抗薬のポジショニング。II) 高血圧症 5) 合併症を伴った高血圧。加藤和三，吉永 馨，猿田享男，荻原俊男編。循環器疾患治療の新たな展開—カルシウム拮抗薬の最新知見から—。東京：医薬ジャーナル，1998。p. 179-90。
- 2) 田中照二，村上重人。浮腫・腹水。戸田剛太郎，清澤研道，沖田 極，井廻道夫，林 紀夫編集。肝臓病学。東京：医学書院，1998。p. 86-94。
- 3) 田中照二。代謝性肝疾患。島田馨責任編集。内科学書。東京：中山書店，1999。p. 1767-71。

V. その他

- 1) 和賀政伸，スジャロオ，宮川佳也，長村日出夫，田中照二。大腸内視鏡検査前処置が誘因となった虚血性大腸炎の1例。内科1998；82(1)：177-9。
- 2) 多田圭希，村上重人，井上智雄，里井重仁，井上冬彦，田中照二。原発病巣切除13年後に多発性肺転移を認めた悪性エナメル上皮腫 (malignant ameloblas-

toma) の1例。日内会誌1998；87(7)：146-8。

- 3) 常喜真理，成宮徳親，平本 淳，中西弘有，金井英一，田中照二。旋尾線虫幼虫 type X の関与が考えられたホタルイカ生食後の胃 vanishing tumor の1例。Gastroenterol Endosc 1998；40(11)：1978-85。
- 4) 深田雅之，井上冬彦，杉坂宏明，白浜圭吾，永山和男，田中照二 ほか。特徴的な画像所見から診断し，腸管安静のみで改善しえた腸間膜脂肪織炎の1例。日消病会誌1999；96(1)：45-8。

精神医学講座

教授：牛島 定信	精神病理学，精神療法学
教授：佐々木三男 (兼担)	精神生理学（生体リズム）
教授：笠原 洋勇	老年・総合病院精神医学，心身医学
助教授：中山 和彦	精神薬理，てんかん
講師：伊藤 洋	精神生理学，睡眠学
講師：高橋 敏治	精神生理学，航空医学
講師：中村 敬	精神病理学，森田療法
講師：館 直彦	精神病理学，精神分析
講師：宮田 久嗣	精神薬理学，薬物依存
講師：繁田 雅弘	老年精神医学，脳波学
講師：須江 洋成 (兼担)	臨床脳波学，てんかん
講師：松沢 信彦	精神病理学，精神分析
講師：忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師：樋口英二郎	精神病理学，精神分析
講師：三宅 永 (兼担)	臨床脳波学，てんかん

研究概要

I. 精神病理・精神療法学

力動精神医学的方法論に立って，精神疾患の精神病理学的，精神療法的の研究を行うと同時に，精神分析的な精神療法の訓練をも併せ行うことを主要な眼目としている。精神疾患の研究においては，長年，人格障害，ことに境界性人格障害，自己愛性人格障害の精神病理，治療的接近のあり方を探ってきた。これと関連して，最近重要になってきている病態が，解離性障害，社会的ひきこもりである。また，神経症水準の病態に関しては，女性神経症圏の時代的変遷，全般性不安障害の臨床的研究がなされてきた。さらに，精神分裂病に関しては，患者のQOL，予後を決める要因に関する研究，精神病後抑うつに関する研究が進み，かたちを整えている。その他，ターミナルケアにおける精神療法的接近のあり方，子どものターミナルケアの臨床的研究も学会等で発表された。児童思春期においては，厚生科学研究の一端として，全国の精神保健福祉センターにおける実態に関する研究が今後3年計画で始まった。

II. 総合病院精神医学

身体医学の診断や治療過程で観察される精神医学的・心理学的諸問題を多面的に研究することにより，

総合病院における精神科の意義を明らかにすることを目的としている。近年特にその重要性が議論されている末期患者に対するターミナルケアの分野でも，研究されるべき課題が多い。今年度は，癌患者への告知およびその家族の対応や真のニーズ，患者やその家族の不安や葛藤，告知しないで欲しいと望む家族の要望の社会心理的背景を検討した。また，ターミナルケアに関しては，癌センター東病院との共同研究で，心理的問題を視点に据えた研究や遺族ケアに関する研究が実りつつある。一方，外来通院により改善したうつ病患者へのサイコエデュケーション（DPP）の実施を継続し，わが国唯一の認知行動療法のうつ病への実践が当大学で定着しつつある。週1回8週間の講習とホームワークを受けた患者からの反響からも有意義と思われる。

III. 薬理生化学

基礎，臨床両面の課題において以下の研究を行っている。まず，薬理生化学の課題として，初発分裂病の薬物療法（SDAの治療効果と認知障害との関連を通じて薬物療法の再検討），抗精神病薬投与中に見られる随伴症状を通して，精神分裂病者の喫煙に関する調査（ニコチン依存度の評価），気分障害，精神分裂病およびOCDの脳内各種受容体に関する画像研究である。次に，基礎薬理・行動薬理として，セロトニン（5HT）_{1A}作動薬によるラット内側前頭前野のアセチルコリン濃度に及ぼす影響（脳内透析法），Paroxetine（SSRI）によるラット内側前頭前野の5HT，5HIAA濃度に及ぼす影響（脳内透析法）に関する検討，依存性薬物による精神依存発現に関わる脳内メカニズム，ユビキチンと脳虚血について，検討を加えている。抗精神病薬や抗うつ薬の薬理作用を通して精神疾患の病態生理を研究する生物学的精神医学的接近はもはや限界である。そのなかでSDAやSSRI，SNRIなど出現により薬物療法の再検討が重要な課題になっている。今後の研究の方向性として，内因性の枠から離れ，精神症状を現象学的にあらためて詳細に観察し，その領域を発展させていく予定である。

IV. 精神生理学

臨床研究として，睡眠障害専門外来における概リズム睡眠障害，恐慌性障害・外傷後ストレス障害における自律神経機能，腎不全・糖尿病など慢性身体疾患患者における睡眠覚醒障害の実態，超短時間作用型麻酔薬による麻酔後の精神運動機能，および精神療法による不眠症の治療に関する研究を行って

いる。時間生物学的領域では高濃度の VitB12 の睡眠及び生体リズムに与える影響、高照度光の生体リズムに与える影響、および概日リズム睡眠障害を対象としたメラトニンの睡眠及び生体リズムに与える影響についての検討を行っている。さらに、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の耳鼻科的手術療法後の治療過程、および小児睡眠時無呼吸症候群の臨床特徴に関する研究も併せて進行中である。これらの成果は日本睡眠学会、日本宇宙航空環境医学会、日本総合病院精神医学会、森田療法学会、不眠研究会等において報告し、それぞれ専門誌に発表した。

V. 森田療法学

今年度も森田療法の適応の拡大と技法の改良が進められた。長期のひきこもりやいじめ体験を有する症例、身体化、離人症を呈する症例など、非典型的な神経質症例への森田療法の経験を報告し、また青年期のみならず中年期の心の危機に対しても森田療法による援助を提言した。さらに森田療法の成立史、外来における技法論、他の精神療法との比較、および薬物療法との統合の視点などについて明確化を試みた。その他、強迫神経症、対人恐怖症、解離性同一性障害、摂食障害などに関する精神病理学的研究、国際比較研究を進めた。その成果はそれぞれの機会に発表された。この1年間、症例を通していくつかの技法の修正点が提出されたが、広くコンセンサスを得るには、さらに経験を集積し、理論的に深化させる必要がある。また調査研究については、方法論を一層整備しなくてはならない。

VI. 老年精神医学

数年来取り組んできた意識障害をめぐる病態に関する研究を継続し成果を上げた。意識という概念は多面的で曖昧であるが、意識水準が適切なレベルに維持されることは正常な精神活動の前提であるとの前提から、これまでの脳幹部の活動水準に加えて、大脳の活動をも視野にいれてさまざまな指標を用いて評価を行ってきた。更に一昨年度より、地方自治体の協力を得て在宅高齢者の訪問調査を行っている。社会情勢は高齢者介護に対する関心の高まりが実感される状況を迎えているが、医療機関や行政が介入すべき部分については、従来の先入観を取り去った検討が求められるに至っている。また症例研究としては、老年期の訪問者妄想 (Phantom boarders) にも注目している。高齢者における日常の臨床の中でも体験される症状であり、現在症例を集めて検討中である。

VII. 臨床脳波学

昨年に続き Diffuse α pattern の脳波像の臨床的意義を再考しているが、本年度はてんかんを対象にその意義を報告した。なお初老期・老年期における臨床脳波の意義についても継続して調査中である。また、以前より脳波上 frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) のみられる症例の蓄積をしてきたが、本年度はそのなかから FIRDA がみられた解離性障害について報告した。

VIII. 臨床心理学

ロンドンから国際サンドプレイ学会の指導者である M. パロン先生を迎え、サンドプレイの症例について共に学び、秋には東大から家族療法に詳しい亀口憲治教授の参加を得て、「引きこもり」症例についてのシンポジウムを開催した。治療技法に関する研究としては精神分析的な精神療法、森田療法、マリッジ・セラピーのほか、箱庭療法・粘土・描画・遊戯療法などの非言語的精神療法など多岐に及んでいる。また我が国最大の臨床心理系学会である日本心理臨床学会において、解離性障害に関する2題の研究発表がなされた。本院と柏病院においては、ターミナルケアや無菌室管理に関する内科および小児科との共同研究がなされた。この他、成医会、Clinical Total Pain 研究会、死をめぐる臨床研究会、小児精神研究会等他科との連携が盛んである。

「点検・評価」

講座全体の印象として、原著論文が少ない嫌いがある。だからといって、研究活動が停滞していたわけでもない。学会発表を見ると、それなりの成果は各研究班とも上がっていることが示されている。要は、それらの成果を如何に論文にまで止揚するかである。今後の大きな課題といわねばならない。

精神病理・精神療法研究班は、精神分析的研究と児童思春期に関する研究でそれなりの成果を収めたが、社会精神医学的、精神病理学的研究などの数を扱う、evidence based study において今ひとつの感がある。今後、研究担当者の心を引き締めていかねばならないであろう。総合病院精神医学研究班においては、ターミナルケアとうつ病のサイコエデュケーションにおいてはそれなりの成果を上げることができたが、もっと広い領域への関心をも維持していきたいものだ。薬理生化学班において、目標の研究成果は一応、上がっているが、臨床と基礎をどう両立させるかが課題であろう。精神生理研究班は、実

験室研究に加えて臨床研究における成果が上がりつつある。本研究班での新しい方向と評価してよい。森田療法研究班は、伝統的な研究体制のもとにそれなりの成果を上げているが、新しい時代のニーズにどう応えていくかの課題を残しているといわねばならない。老年精神医学は、地域社会と密接に結びついた研究が新しい研究分野として発足した。これまでの基礎研究とは違った成果を期待している。そして臨床脳波学は小さいながらも臨床に根ざした研究が進行しているといつてよいであろう。臨床心理学班は、医学領域においてどのような貢献を成しえるか、これまでのテストとカウンセリングに限らず、積極的に看護と医師とのつなぎだけではなしに、臨床各科と精神医学とのつなぎもまた背負える機能を果たしつつある。これらの成果が今後どのようなかたちで出てくるか見守りたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ushijima S. Present status and prospect of psychotherapy in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998; 52(suppl): S226-8.
- 2) 館直彦, 松永裕紀子, 松沢信彦, 小野和哉, 上別府圭子, 牛島定信. 東京慈恵会医科大学精神科外来における摂食障害患者の comorbidity の検討. *児童精医と近接領域*. 1998; 39: 66-7.
- 3) 和久津里行, 繁田雅弘, 樋口英二郎, 門倉真人, 額原慎人, 河野純子 ほか. 慢性期分裂病の社会適応能力と社会復帰を阻害する要因に関する研究. *社精医研紀*. 1998; 27(1): 16-23.
- 4) 片桐紫織, 繁田雅弘, 川上智以子, 岩谷泰志, 牛島定信. 反復性の外傷体験を有していた“慢性うつ状態”の一例. *東京精医会誌* 1998; 16: 17-21.
- 5) 中村晃士, 慎光秀, 笠原洋男, 牛島定信. 窃視症の一例. *臨精医*. 1999; 28: 293-301.
- 6) 河野純子, 宮田久嗣, 井川玄朗, 牛島定信, 柳田知司. 精神分裂病患者の喫煙に関する予備的研究. *日精神薬理誌*. 1998; 18: 223-5.
- 7) 宮田久嗣, 牛島定信. 不安障害の薬物療法—症候学的類型診断(1軸診断)と人格障害(2軸診断)からみた薬物療法. *社精医研紀*. 1998; 27: 40-9.
- 8) 河野純子, 宮田久嗣, 井川玄朗, 牛島定信, 柳田知司. 精神分裂病患者の喫煙に関する予備的研究. *日精神薬理誌*. 1998; 18: 313.
- 9) Yamadera W, Sasaki M, Itoh H, Ozone M, Ushijima S. Clinical features of circadian rhythm sleep disorders in outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 311-6.
- 10) Takahashi T, Sasaki M, Itoh H, Sano H, Yamadera W, Ozone M, et al. Re-entrainment of circadian rhythm of plasma melatonin on an 8-hour eastward flight. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 261-4.
- 11) 伊藤洋, 小曾根基裕, 松永直樹, 山寺亘, 佐々木三男. Brotizolam の夜間睡眠および日中の眠気を与える影響: Triazolam, Flunitrazepam との比較. *新薬と臨*. 1999; 48(4): 65-75.
- 12) 山寺亘, 植松昌俊, 窪田幸久, 田村信, 伊藤洋, 牛島定信. 慢性腎不全維持透析患者における睡眠習慣・睡眠覚醒障害に関する実態調査. *総病精医*. 1998; 10: 23-9.
- 13) 西村浩. 臓器移植における精神医学的対応に関する指針 脳死臓器移植への精神科医の関わり—UCLA Medical Center から— . *総病精医* 1998; 10: ss-14-20.
- 14) 井出恵. 森田神経質患者の抱く両親像と治療転帰—強迫神経症と対人恐怖症に関する検討—. *森田療会誌* 1998; 9: 7-16.
- 15) 塩路理恵子, 大沼剛, 久保田幹子, 中村敬, 牛島定信. 対人恐怖症女性例の臨床的検討—森田療法治療例を対象に—. *森田療会誌* 1998; 9: 121-8.
- 16) 久保田幹子, 中村敬, 北西憲二, 牛島定信. 身体化を伴う強迫性恐怖への森田療法—外来での日記を中心とした関わりから—. *森田療会誌* 1998; 9(2): 129-35.
- 17) 塩路理恵子, 大沼剛, 久保田幹子, 中村敬, 牛島定信. 対人恐怖症女性例の臨床的検討—森田療法治療例を対象に—. *森田療会誌* 1998; 9: 121-8.
- 18) 北西憲二, 李時, 催玉華, 中村敬. 東アジアにおける対人恐怖の発見とその治療. *精神医* 1998; 40: 493-8.
- 19) 鹿島直之, 朝田隆, 木村道宏, 宇野正威, 高橋清久. インターフェロンにより遷延する痴呆症状を呈した1症例. *精神医* 1998; 40(4): 401-6.
- 20) 鹿島直之, 朝田隆, 上間武, 木村通宏, 田平武, 宇野正威 ほか. 臨床的に Sudanophilic leukodystrophy と診断された1症例. *精神医* 1999; 41(1): 63-8.
- 21) 草野美穂子, 井出恵, 中村敬, 牛島定信. いじめと対人恐怖症. *日社精医会誌* 1999; 7(3): 211-8.
- 22) Hyoki K, Shigeta M, Tsuno N, Kawamuro Y, Kinoshita T. Quantitative electro-oculography and electroencephalography as indices of alertness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106(3): 213-9.
- 23) Jelic V, Blomberg M, Dierks T, Basun H, Shigeta M, Julin P, et al. EEG slowing and cerebral fluid tau levels in patients with cognitive

decline. Neuroreport 1998; 9: 157-60.

- 24) Nordberg A, Amberla K, Shigeta M, Lundqvist H, Viitanen M, Hellstrom-Lindahl E, et al. Long-term tacrine treatment in three mild Alzheimer patients: effects on nicotinic receptors, cerebral blood flow, glucose metabolism, EEG, and cognitive abilities. Alzheimer Dis Assoc Disord 1998; 12 (3): 228-37.
- 25) Eriksson JM, Nordberg A, Amberla K, Backman L, Ebendal T, Shigeta M, et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1998; 9(5): 246-57.
- 26) 上別府圭子. 嬰兒殺しの女性がもつ対象関係. 精神分析研 1998; 42(4): 349-51.
- 27) 三宅 永. ヒステリーとてんかんとの関係性の再考を促した一事例の箱庭療法. 心理臨床研 1999; 16: 592-603.
- 28) 三宅 永, 須江洋成, 高橋千佳子, 増茂尚志, 牛島定信. 脳波上 FIRDA の出現をた解離性障害の 1 例. 臨脳波 1998; 40(8): 547-9.
- 29) 大西 守, 島田雅美, 大山栄作. 栃木県における森田療法実践活動の活性化. メンタルヘルス岡本記財研報 1998; 10: 145-6.
- 30) 松永直樹, 樺島 司, 高橋敏治, 大越裕文, 宮崎 寛, 佐々木三 ほか. 携帯用活動計を用いた時差症候群における睡眠・覚醒リズムに関する研究. 疲労と休養 1998; 13(1): 101-17.

II. 総 説

- 1) 牛島定信, 宮田久嗣. 神経症概念の変遷と薬物療法. 臨精薬理 1998; 1: 486-7.
- 2) 宮田久嗣. 報酬系仮説—ドーパミン仮説を中心に—. こころの臨ア・ラ・カルト 1998; 17: 229-33.
- 3) 中山和彦, 勝久 寿. 恐怖症の薬物療法. 臨精薬理 1999; 2: 567-75.
- 4) 伊藤 洋. 睡眠薬の睡眠構築に与える影響. 臨精薬理 1998; 1(9): 919-25.
- 5) 高橋敏治, 小曾根基裕, 山寺 亘, 佐々木三男. 中高年女性に好発する症候の取り扱い方—不眠—. Mod Physician 1998; 18(9): 1069-72.
- 6) 笠原洋勇, 高梨葉子. うつの前症状と初期診断. 老年精医誌 1999; 10(2): 121-7.
- 7) 塚原達也, 笠原洋勇. 成長と老化の心理と生理. 臨精医 1998; 27(増刊号): 13-21.
- 8) 中村 敬. 森田療法と中年期の心の援助. 教と医 1998; 46(9): 773-9.
- 9) 角 徳文, 繁田雅弘. 抗不安薬の投与計画. 老年精医誌 1998; 9(8): 917-28.

- 10) 須江洋成. てんかん重積. 精神科治療 1998; 13(増): 365-8.

III. 学会発表

- 1) 樋口英二郎, 玉置暢子, 和久津里行, 穎原禎人, 牛島定信. 妊娠が精神分裂病患者の治療過程に与える影響について. 第 94 回日本精神神経学会総会. 沖縄, 5 月.
- 2) 牛島定信. 会長講演「現代の思春期症例をどうとらえるか」. 第 39 回日本児童青年精神医学会総会. 東京, 10 月.
- 3) Wakutsu N, Nakayama K, Katsu H, Koga M, Miyata H, Ushijima S. Paroxetine induced changes in the neurological function of serotonin in rat medial prefrontal cortex-microdialysis study-Japan. 11th ECNP Congress. Paris, Oct.
- 4) Katsu H, Nakayama K, Miyata H, Wakutsu N, Koga M, Ushijima S. Selective 5-HT_{1A} agonist, 8-OH-DPAT administered into the dorsal raphe nucleus increased extracellular acetylcholine concentrations in the medial prefrontal cortex of conscious rats. XXIst Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress. Glasgow, July.
- 5) 野賀正史, 高田耕司, 大川 清. PC12h 細胞における熱負荷後のユビキチン動態の変化: 細胞分化に対する影響. 第 71 回生化学会. 名古屋, 9 月.
- 6) 山寺 亘, 伊藤 洋, 小曾根基裕, 佐々木三男, 牛島定信. 森田療法と睡眠衛生—睡眠障害専門外来における不眠症治療を通して—. 第 15 回森田療法学会. 福岡, 10 月.
- 7) 高橋敏治, 佐々木三男, 伊藤 洋, 佐野英孝, 山寺 亘, 小曾根基裕 ほか. 東行フライト時の時差症候群におけるメラトニンリズムの再同調. 第 23 回日本睡眠学会. 秋田, 6 月.
- 8) Matsunaga N, Kabashima T, Shirahama K, Takahashi T, Sue H, Kaji M, et al. Characteristics of unsuccessful pilot trainees in summarty Rorschach test. 69th Annual Scientific Meeting of the Aerospace Medical Association. Seattle, May.
- 9) 伊藤 洋. 睡眠覚醒リズム障害の治療. 第 31 回 GHP 研究会. 東京, 1 月.
- 10) 塚原達也, 笠原洋勇, 牛島定信, 丸山 晋, 坂田成輝. 精神分裂病患者の Quality of Life (第二報). 第 94 回日本精神神経学会. 沖縄, 5 月.
- 11) Nishimura H, Machida K, Ushijima S, Yamamoto J. Psychiatric intervention on organ transplant candidates from Japan in UCLA medical center. The 13th Tokyo Institute of Psychiatry

International Symposium. Tokyo, Sep.

- 12) 水野久満子, 中村 敬, 牛島定信. 離人症状を呈した患者の森田療法の経験. 第16回森田療法学会. 福岡, 10月.
- 13) Nakamura K. The Formation and Development of Morita Therapy. International Symposium, "History of Psychiatry on the Threshold to the 21st Century—Two Millennia of Psychiatry in West and East". Nagoya, Mar.
- 14) 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. いじめ体験を有する対人恐怖への森田療法—引きこもりの時期の扱いをめぐって—. 第16回森田療法学会. 福岡, 10月.
- 15) 館野 歩, 中村守也, 中村 敬, 牛島定信. 入院森田療法を施行した強迫神経症の症候学的検討. 第16回森田療法学会. 福岡, 10月.
- 16) 塩路理恵子, 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. 対人恐怖女性例に関する検討—第2報—. 第16回森田療法学会. 福岡, 10月.
- 17) Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K, Ushijima S. Survival of the Functional Connection between Cerebrum and Reticular Activating System in Alzheimer's Disease, not in Vascular Dementia. 6th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Amsterdam, July.
- 18) Shigeta M, Jelic V, Julin P, Hyoki K, Tsuno N, Dierks T, Winblad B, Wahlund. Distribution of Electrically Active Neurons in Frontal Lobe Dementia is different from Alzheimer's disease. 6th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Amsterdam, July.
- 19) Kamibeppu K, Go T, Hoshi Y, Maekawa K, Ushijima S. Group Psychodynamic Consideration on the Dying Children. 14th International Congress of IACAPAP. Stockholm, Aug.
- 20) 川上智以子. "眠り続ける"アトピー患者の箱庭療法. 第12回日本箱庭療法学会. 第12回名古屋大会. 名古屋, 10月.
- 21) 須江洋成, 町田勝彦, 中山和彦, 三宅 永, 白井樹子, 高橋千佳子 ほか. てんかんにみられる Diffuse α について. 第32回日本てんかん学会. 横浜, 10月.

IV. 著 書

- 1) 牛島定信, 福島 章. 人格障害. (臨床精神医学講座 7巻). 東京: 中山書店, 1998.
- 2) 野賀正史, 中山和彦. 人格障害の薬物療法. 牛島定信, 福島 章編. 人格障害(臨床精神医学講座第7巻). 東京. 中山書店, 1998. p. 429-39.
- 3) Itoh H, Ozone M, Sasaki M. Sleep facilitating effects of Vitamin B12. In: Meier-Ewert K,

Okawa M, eds. Sleep-wake disorders. New York: Plenum Press, 1998. p. 175-82.

- 4) Nakamura K. Der Heilungsprozess der Morita-Therapie In: Katz L, Watanabe N, editors. Die Morita-Therapie in Gernpach Psychotherapeutische und trankutuelle Aspekte. Zwischen Ost und West. Giessen: Psychosozial-Verlag, 1999. p. 147-55.
- 5) 上別府圭子. 未熟児をもった親への支援: 周産期死亡(流産・死産・新生児死亡)時の家族への支援. 奥山真紀子, 症司順一, 帆足英一編. 小児科の相談と面接. 東京: 医歯薬出版, 1998. p. 63-74.

V. その他

- 1) 牛島定信. 精神科病院の構造改革は不可能か. 日精神病協誌 1998; 17: 24-7.
- 2) 松永直樹. 時差対策. 海外勤務と健康 1998; 8: 22-5.
- 3) 篠崎 徹. 末期がん患者の不眠. 不安(イライラ)に抑肝散加陳皮半夏が有効であった1例. 漢方医療 1998; 17: 8.
- 4) 西村 浩. 留学医師だより「UCLA Medical Centerより」. Medical News 1998; 5(355): 15.
- 5) 草野美穂子, 額原慎人, 中村 敬, 牛島定信, 館 哲朗. 摂食障害質問紙(ED1-2: Eating Disorder Inventory-2)を用いた非臨床群の食行動調査, メンタルヘルス岡本記財研報 1998; 10; 57-9.

小児科講座

教授：前川 喜平	小児神経学，発達神経学
教授：衛藤 義勝	先天代謝異常
教授：久保 政勝	小児感染免疫学
助教授：伊藤 文之	先天代謝異常
助教授：臼井 信男	小児腎臓病学
助教授：星 順隆	小児血液学，悪性腫瘍
助教授：永倉 俊和	小児アレルギー学
助教授：松永 貞一 (中央検査部へ出向)	小児感染免疫学
講師：的場 雅子	小児循環器病学
講師：堀田 秀樹	小児神経学
講師：野中 善治	小児循環器病学
講師：正木 拓朗	小児アレルギー学
講師：北島 晴夫	小児血液学，悪性腫瘍
講師：藤沢 康司	小児血液学，悪性腫瘍
講師：松島 宏	小児神経学，発達神経学
講師：井田 博幸	先天代謝異常
講師：内山 浩志	小児血液学，悪性腫瘍

研究概要

I. 代謝班

本年度，研究班の独自の研究の成果としては「①日本人ゴーシェ病の臨床症状と遺伝子変異の特徴を明らかにした。②日本人ゴーシェ病の骨病変について明らかにした。③レトロウイルスベクターを用いてヒト臍帯血の骨髄幹細胞に効率よくグルクロニダーゼ遺伝子を発現 (Gene Therapy) させた。④日本人異染性白質変性症の遺伝子変異分布を明らかにした。⑤日本人1型ゴーシェ病の自然歴を明らかにした。⑥成長ホルモン欠損症の遺伝子変異を新しい方法を用いて同定した。」などがある。また，共同研究の成果としては「①骨髄血由来のマクロファージを用いて部位特異的に遺伝子の導入に成功した。②新生児型ゴーシェ病を同定した。③ゴーシェ病の病理学的迅速診断法を報告した。」などがある。学会発表としてはアデノウイルスやバキュロウイルスを用いたスライム病マウスの遺伝子治療，ゴーシェ病の治療成績，ヘリコバクター感染症の臨床的及び基礎的研究，シェーグレンラッソン症候群の遺伝子解析，副腎白質変性症の骨髄移植の効果，新生児型ゴーシェ病の生化学的，病理学的検討，CRF受容体遺伝子のクローニング，歌舞伎症候群及びゴステロ症候群の臨床的研究，韓国人ゴーシェ病の遺伝子解析などを米国神経化学学会，日本小児科学会，米

国遺伝子治療学会，日本小児神経学会，小児内分泌学会，日本遺伝子治療学会，日本栄養消化器学会，米国人類遺伝学会，日本先天代謝異常学会などで発表した。総説としては遺伝子治療や先天代謝異常症について概説した。

II. 神経研究班 (Child Neurology)

1. 神経成長因子 (NGF) およびその受容体 (NGFR) に関する研究を行い，神経細胞における p75 遺伝子発現が N-myc によって調節されていることを明らかにした。

2. 小児の歩行パターンの発達過程ならびにその特徴をコンピュータを用いて明らかにしている。

3. ヒト胎児脳の三叉神経知覚核を検討し，在胎 33 週齢頃までにこの核が成熟することを報告した (Neuronal Development)。

4. 被虐待児に神経学的予後の判定，小児脳の左右差の発達，West 症候群発症に関与する皮質病変の解析，小児てんかんに対する各種抗てんかん薬の効果，小児頭部外傷の特徴と予後決定因子の検討などを行っている。

5. 極低出生体重児で出生した 6 歳児について神経学的所見と各種発達指数を検討し，特定の地域において集団で発達促進のための介入事業 (Early Intervention) を展開している。

III. 血液班

1. 悪性腫瘍

臨床的には，各種悪性疾患ならびに血液疾患に関して，精力的に造血幹細胞移植を行っている。1982 年に全国に先駆けて移植を始めてから 1996 年で 15 年となったので，その間の成績に関して，Jikeikai Medical Journal に発表した。また，厚生省ガン研究の一環として当院ならびにガンセンター中央病院の眼科と共同し，網膜芽細胞腫の眼球保存化学療法に関する検討を精力的に本年度は行った。その結果，当院倫理委員会の許可を得，次年度より網膜芽細胞腫の抗ガン剤治療を開始することになっている。研究面では，telomerase，がん抑制遺伝子である p16^{INK4A}，糖鎖レクチン反応の血液幹細胞ならびに悪性腫瘍病態における役割に関して研究を行っている。

2. 特発性血小板減少性紫斑病

臨床的には，全国的に小児科領域におけるリーダー的存在であり，小児 ITP 治療研究会の事務局として小児 ITP 治療暫定ガイドラインの作成を行った。研究面では，トロンボポイエチンの ITP 病態に

おける役割に関して検討を行っている。

3. 鉄欠乏性貧血

主に、思春期貧血、スポーツ貧血に的を絞り、それらにおける有効なスクリーニング方法の開発を精力的に行っている。

IV. アレルギー班

ヒト臍帯血造血幹細胞よりマスト細胞を選択的に増殖させる方法を確立し、遺伝子発現やサイトカイン産生などの解析を行っている。この細胞を用いて、マスト細胞が好酸球を活性化させるサイトカインであるインターロイキン5を遊離することを報告し、遅発炎症に関与する可能性を提唱した。また、この培養マスト細胞や培養好塩基球を用いて、IL-4やIL-13の産生、B細胞からのIgE抗体産生誘導能について検討し、発表した。そのほか、抗アレルギー薬のヒト培養マスト細胞やマウス培養マスト細胞からのヒスタミン遊離抑制やサイトカイン産生についても検討し、 β 刺激薬などと比較すると、抗アレルギー薬のもつヒトマスト細胞機能抑制効果は弱いことを報告した。

そのほか、アレルギー疾患の増悪・寛解時において変動する遺伝子発現について1996年度よりジェノックス創薬研究所と共同研究を行っている。その他の共同研究の成果として、マスト細胞のヒスタミン合成酵素遺伝子発現機序がDNAのCpGモチーフの脱メチル化にあることを明らかにした。さらにラテックス抗原とアボガド、バナナ、キウイフルーツなどの食物抗原と共通抗原性をもつことを報告した。

V. 感染班

1. 感染症

腸管出血性大腸菌感染症に関して、浦和市、柏市の保育園での集団発生の経験を報告するとともに、多くの施設でその対処法に関する指導、講演を行っている。

化膿性髄膜炎の全国調査に加わり、起因菌同定前の抗生剤使用の指針すべき過去14年間の髄膜炎起因菌の動向を報告した。

2. 免疫

小児の2'-5'Oligoadenylate synthetase活性に関する研究で、正常小児における基準値と各種膠原病での値の変化について報告した。

肝移植後の症候性Epstein-Barrウイルス感染、腫瘍性疾患におけるEBウイルスの関与について検討した。

3. 膠原病

男児の全身性エリテマトーゼス12症例の臨床像を検討した。

VI. 循環班 (Pediatric Cardiology)

1. 心エコー法によるEmaxの測定、RIアンジオ法による心収縮力の測定などの新しい心機能解析法の研究

2. 心疾患乳幼児に対する呼気ガス分析を用いた呼吸循環動態の評価

質量分析器を用いた呼気ガス分析による乳幼児の循環動態評価の方法論確立に向けて研究している。

3. 川崎病急性期の治療法の研究

ステロイド治療の有効性について研究している。

4. 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

毎年6万人規模の学校心臓検診を行っている。

5. 学校心臓検診で発見される甲状腺機能亢進症の頻度の研究

一次検診における頻脈から甲状腺機能亢進症をスクリーニングしている。

6. ホルター心電図による自律神経機能の評価

心拍変動を指標に自律神経機能の評価を行っている。

7. 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究

うっ血性心不全やQT延長症候群におけるマグネシウム動態について、特にイオン化マグネシウムの測定や吸収率を測定している。

8. 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

QT延長に伴う心室頻拍をはじめとする頻脈性不整脈に対する治療効果についての研究。

9. 先天性心疾患における分子生物学

DiGeorge症候群に代表される22q11.2欠失を伴う心疾患やQT延長症候群などについて、診断や管理についての研究。

VII. 新生児班 (Neonatology)

東京大学総合科学研究所との共同で、新生児の自発運動 (General Movement) および哺乳行動の解析(林, 菅野, 副田ら), 低出生体重児療育への早期介入の試み(副田)および低出生体重児の鉄代謝(瀬尾)のみであるが、今後は若手班員を中心に、本小児科学講座の特色を生かして、1. 新生児の行動観察, 2. 遺伝学, 奇形学, 3. 脳科学を柱に、他の班の先生方、さらには他学の先生方の協力も得て、地

道な研究活動を展開していく予定である。

VIII. 腎臓班

1. 糸球体腎炎

1) 中等度の増殖性変化を認める紫斑病性腎炎に対する副腎ステロイドホルモン療法の効果を検討した。ス剤投与群/非投与群で尿異常の消失に有意差はないが、非投与群で再発例が少数認められた(今立, 村松)

2) アルポート症候群の糸球体IV型コラーゲン α 鎖解析は、X染色体優性遺伝型の診断に有用であった。皮膚組織コラーゲン解析の有用性について検討中である(宿谷)。

2. ネフローゼ症候群(ネ症)

ステロイド抵抗性ネ症の末梢血単核球内におけるグルココルチコイドとレセプターの親和性について検討中である(宮村, 及川)。

3. 腎不全と発育

低形成腎は思春期に腎機能が低下する。また、低身長を伴う腎不全でのrhGH療法は一部の症例で腎機能の憎悪を来す。現在、成長ホルモン及び性ホルモンが腎機能に及ぼす影響を検討中である(今立, 臼井)。

「点検・評価」

代謝班においては、英文の原著論文が8編でインパクトファクターの総計が15.5であったが発表は35件であった。以上から発表件数に比較し論文数がやや少ないもののインパクトファクターとしては大体満足すべき数字であった。神経班においては、小児の神経発達を実験的・臨床的観点から広く検討した。各分野で、昨年と比して確実に研究の進展が見られたが、論文としてまとめるには、もう一歩踏み込んだ検討が必要と思われる。また、各分野が独立して研究を進めると同時に、全体を統合して、小児の神経発達をみていくことが今後の課題である。血液班においては、悪性腫瘍の分野においては、臨床面、研究面ともに英文論文の作成が行われている。ITPに関しては、前述のごとく、臨床面において日本の小児科の中心的仕事を精力的にこなしている。鉄欠乏性貧血においては、埼玉小児医療センターとの共同研究において類をみないデータの蓄積があり、それをもとに鉄欠乏状態スクリーニングにおいて新たな一石を学会に投げ、十分な反響を得ている。アレルギー班においては、共同研究により十分な業績が得られた。なお、業績の筆頭著者で国立小児とあるものは、他大学出身者で、小児科助教授・国立

小児病院小児医療研究センター・アレルギー研究部部長斎藤博久の指導下に論文を作成している。感染班においては、臨床症例報告に関しては診療治療の指針となるような有益な報告ができた。基礎的研究はウィルス感染症と腫瘍の関係についてEBウィルスを中心とした有益な報告ができた。循環班においては、人手不足のため日常診療に追われてしまい、研究面の進捗は遅れがちである。いくつかの論文はできたがまだまだ十分でない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shimizu M, Soeda A, Oho T. Spectral analysis of cyclical fluctuations in neonatal cerebral blood volume measured by near-infrared spectroscopy. *Jikeikai Med J* 1998; 45(4): 133-43.
- 2) 清水正樹, 大野 勉. バックトランスファーと家族: その対応と問題点. *Neona Care* 1998; 11(12): 17-23.
- 3) 布山裕一, 川目 裕, 林 良寛, 副田敦裕, 大野 勉, 前川喜平. 肺低形成を合併した congenital pouch colon associated with anorectal agenesis の一例. *小児診療* 1998; 61(9): 1665-8.
- 4) 川上義¹⁾, 赤松 洋¹⁾ (1日赤医療センター), 副田敦裕, 前川喜平. 極低出生体重児の就学前後のIQの変化. *小児保健研* 1998; 57(1): 40-4.
- 5) Akiyama M, Yamada HJ, Saito S, Hoshi Y, Yamada O, Mizoguchi H, et al. Cytostatic concentrations of anticancer agents do not affect telomerase activity of leukemic cells in vitro. *Eur J Cancer* 1999; 35: 309-15.
- 6) Uchiyama H, Uchiyama M, Shishikura A, Hoshi Y, Mori Y, Tominaga S. Bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation: evaluation with lung scintigraphy. *Int J Hematol* 1998; 68: 213-20.
- 7) Egawa H, Ohishi T, Arai T, Inomata Y, Uemoto S, Asanuma K, et al. Application of in situ hybridization for quantitative assessment of ongoing symptomatic Epstein-Barr virus infection after living related liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 116-22.
- 8) Kanagane H, Bhatia K, Gutierrez M, Wada T, Yachie A, Seki H, et al. A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma. *Blood* 1998; 151: 2085-91.
- 9) Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asanuma K, Kiuchi T, Ohishi T, et al. Lymphoproliferative disorders in patients undergoing living-related liver

- transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 136-7.
- 10) Kimura A, Suzuki M, Tohma M, Inoue T, Endo F, Kagimoto S, et al. Increased urinary excretion 3-oxo- Δ 4 bile acids in Japanese Patients with idiopathic neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 606-9
 - 11) Bogenmann E¹⁾, Peterson P¹⁾, Maekawa K, Matsushima H (¹Childrens Hospital of Los Angeles). Regulation of NGF responsiveness in human neuroblastoma. *Oncogene* 1998; 17: 2367-6.
 - 12) Ida H, Rennert OM (NIH), Kato S (Tokai Univ.), Ueda T (Nippon Medical School), Oishi K, Maekawa K, et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 63-73.
 - 13) Ohashi T, Iizuka S, Sly WS (St Louis University), Machiki Y, Eto Y. Efficient and persistent expression of β -glucuronidase gene in CD34+ cells from human umbilical cord blood by retroviral vector. *Eur J Haematol* 1998; 61(4): 235-9.
 - 14) Yokoo T, Utsunomiya Y, Ohashi T, Imasawa T, Kogure T, Futagawa Y, et al. Inamed site-specific gene delivery using bone marrow-derived CD11b+ CD18+ Vehicle cells in mice. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 1731-8.
 - 15) Kurosawa K, Ida H, Eto Y. Prevalence of arylsulphatase A mutations in 11 Japanese patients with metachromatic leukodystrophy: Identification of two novel mutations. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 781-2.
 - 16) Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Type I Gaucher Disease: Phenotypic Expression and Natural History in Japanese Patients. *Blood Cell Mol Dis* 1998; 24(5): 73-81.
 - 17) Kobayashi T, Tamagaki T, Yoneyama C, Watanabe S, Sugihara H, Ida H. Imprint cytology of Gaucher disease presenting as a spleen mass in an adult: A case report with molecular approaches. *Acta Cytol* 1998; 42: 419-24.
 - 18) Fukagawa K, (国立小児) Tsubota K (東京歯科大), Simmura S (東京歯科大), Saito H, Tachimoto H, Akasawa A, et al. Chemokine production in conjunctival epithelial cells. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 471-8.
 - 19) Shichijo M¹⁾, Inagaki N²⁾, Nakai N²⁾, Kimata M¹⁾, Nakahata T (医科研), Serizawa I¹⁾ (¹国立小児) (²岐阜薬科大), et al. The effect of anti-asthma drugs on mediator release from cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy* 1998; 22(10): 1228-36.
 - 20) Kanbe N¹⁾, Kurosawa M¹⁾, Miyachi Y¹⁾, Kanbe M¹⁾ (¹群馬大), Kempuraj D (国立小児), Tachimoto H, et al. Carnoy's xative reduces the number of chymase-positive cells in immunocytochemical staining of cultured human mast cells. *Allergy* 1998; 53(10): 981-5.
 - 21) Kuramasu A¹⁾, Saito H, Suzuki S¹⁾, Watanabe T¹⁾, Ohtsu H¹⁾ (¹東北大) et al. Mast cell/basophil-specific transcriptional regulation of human L-histidine decarboxylase gene by CpG methylation in the promoter region. *J Biol Chem* 1998; 273(47): 31607-14.
 - 22) Yagami T¹⁾, Sato M¹⁾, Nakamura A¹⁾, Komiyama T¹⁾, Kitagawa K¹⁾ (¹国立衛試), Akasawa A, et al. Plant defense-related enzymes as latex antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 379-85.
 - 23) Sowka S¹⁾, Hsieh LS¹⁾, Krebitz M¹⁾, Akasawa A, Martin BM¹⁾ (¹NIH), Starrett D, et al. Identification and cloning of prs a 1, a 32-kDa endochitinase and major allergen of avocado, and its expression in the yeast *pichia pastoris*. *J Biol Chem* 1998; 273: 28091-7.
 - 24) Katsunuma T, Mak JCW¹⁾, Barnes PJ¹⁾ (¹Univ. London). Glucocorticoids reduce tachykinin NK-2 receptor expression in bovine tracheal smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1998; 344: 99-106.
 - 25) Lehrer SB¹⁾, Reese G¹⁾, Malo JL¹⁾, Lahoud C¹⁾, Leong-Kee S¹⁾, Goldberg B¹⁾ (¹Univ. Tulane), et al. Corn allergens: IgE antibody reactivity and cross-reactivity with rice, soy, and peanut. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 118: 298-9.
 - 26) Kamijoh M, Uchiyama H, Hoshi Y, Akaike T. Flow cytometric analysis of the binding pattern of various carbohydrates to leukemic cells. *Jikeikai Med J* 1998; 45: 177-89.
 - 27) 内山浩志. 重症感染症罹患中に同種骨髄移植を施行し免疫能の回復が得られた重症複合型免疫不全症の1例. *小児感染免疫* 1998; 10(4): 297-301.
 - 28) 和田靖之, 北島晴夫, 久保政勝. ウイルス感染症を反復した後, 好中球数の増加を認めた Shwachman variant の1男児例. *日臨免疫会誌* 1998; 21: 33-40.
 - 29) 和田靖之, 和田紀之, 久保政勝, 永田正人, 立澤幸, 岡崎 実 ほか. 男児の全身性エリテマトーデス12例の臨床像の検討. *リウマチ* 1998; 38(3): 2-9.
 - 30) Kimura A, Endo F, Kagimoto S, Inoue T, Suzuki

- M, Kurosawa T et al. Tyrosinemia type 1-like disease: A possible manifestation of 3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 211-7.
- 31) 出口浩一, 豊永義清. 小児細菌性上気道感染症における indirect pathogenicity の細菌学的検討. *日化療会誌* 1998; 46: 139-47.
- 32) Shimizu M, Soeda A, Ohono T. Spectral analysis of cyclical fluctuations in neonatal cerebral blood volume measured by near-infrared spectroscopy. *Jikeikai Med J* 1998; 45(4): 133-43.
- 33) Adachi Y¹⁾, Ida H, Eto Y, Ikehara S¹⁾ (1st Dept. of Pathology, Kansai Medical Univ.), et al. An autopsy case of fetal Gaucher disease. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 374-7.
- 34) 宮田市郎, 衛藤義勝, 上条隆司, 小川正道, Aree Futrakul, John A. Phillips III. 新しい遺伝子変異同定法 Dideoxy Fingerprinting (ddF) を用いた GH-1 遺伝子スクリーニング; ホルモンと臨床 1998; 46(11): 1001-6.

II. 総 説

- 1) 清水正樹, 表利義彦, 川瀬昭彦 ほか. 「21 世紀に向けての新生児医療について考える」3. NICU 内での患者・家族のアメニティーを如何に高めるか?. *日未熟児新生児会誌* 1999; 11(1): 107-10.
- 2) 清水正樹, 大野 勉. 異所性尿管瘤. *周産期医* 1998; 28(1): 6-7.
- 3) 清水正樹, 大野 勉. 新生児・乳児の身体発育と低出生体重児. *JOHNS* 1998; 14(4): 497-503.
- 4) 河崎早希子, 奈良隆寛, 今井祐之, 岡藤隆夫. MRI にて動脈神経が造影された筋筋麻痺性片頭痛の男児例 埼玉小児医療センター医誌 1998; 15(2): 16-9.
- 5) 副田敦裕. 都立母子保健院における未熟児搬送の現状. *救急医療ジャーナル* 1998; 6(6): 33-5.
- 6) Nishino I, Kumagai K, Nonaka I, et al. A new congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities. *Muscle Nerve* 1998; 21: 40-7.
- 7) Eto Y, Ida H. Clinical and molecular Characteristics of Japanese Gaucher Disease. *Neurochem Res* 1999; 24(2): 207-11.
- 8) 奈良隆寛. 神経系の発達と神経解剖学. *日本 ME 学会雑誌* 1998; 12: 20-9.
- 9) 秋山政晴, 山田 尚. 癌細胞株を用いる抗腫瘍薬の直接抗テロメラゼ効果に関する研究. *日臨* 1998; 56: 1165-70.
- 10) 内山浩志. 末梢血・臍帯血幹細胞移植. *小児科診療 Q & A* 1999; 28: 74-5.

- 11) 堀田秀樹. Phenbarbital, Phenytoin, Hydantol D, E, F. *小児診療* 1998; 61(増刊号): 310-2.
- 12) 鈴木英明, 和田靖之, 伊藤文之. 先天性ミトコンドリア異常症の特殊型と合併型. 1998; 30(9): 1175-8.
- 13) 衛藤義勝. 異染色性脳白質変性症. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ 19 先天代謝異常症候群 (下) 1998; 379-84.

III. 学会発表

- 1) 清水正樹, 大野 勉. 早期産児における心拍変動の周波数解析. 第 43 回日本未熟児新生児学会. 東京, 10 月.
- 2) 清水正樹. 先天性肺膿瘍の 1 例. 第 14 回埼玉周産期懇話会 埼玉, 3 月.
- 3) 河崎早希子, 奈良隆寛, 今井祐之, 岡藤隆夫. ヒステリーの 8 歳女児例. 第 96 回埼玉地方会 埼玉, 2 月.
- 4) 河崎早希子, 奈良隆寛, 浜野晋一郎, 今井祐之, 岡藤隆夫, 前川喜平 ほか. 精神症状を呈した頻回再発型の多発性硬化症. 第 30 回関東小児神経地方会. 東京, 3 月.
- 5) 横田益美¹⁾, 石倉夕佳¹⁾, 阿部佳子¹⁾ (1st 都立母子保健院), 小櫃芳江 (聖徳短大), 大藪 泰 (早稲田), 副田敦裕 ほか. 極低出生体重児に対する早期介入の試み. 第 45 回日本小児保健学会. 東京, 10 月.
- 6) 青木ゆう子¹⁾, 伊藤育代¹⁾ (1st 至誠ナース愛児センター), 小櫃芳江 (聖徳短大), 森美紀子 (都立母子保健院) 副田敦裕, 前川喜平 ほか. 極低出生体重児に対する早期介入の試み II. 第 45 回日本小児保健学会. 東京, 10 月.
- 7) 須崎由美子¹⁾, 座光寺佳代¹⁾, 濱田美代子¹⁾, 大畑ひとみ¹⁾ (1st 都立母子保健院), 副田敦裕, 前川喜平 ほか. 極低出生体重児の育児支援. 第 45 回日本小児保健学会. 東京, 10 月.
- 8) Saito H. Development of human mast cells and basophils. The 2nd International Symposium on Basic Approach to Allergic rhinitis. Seoul, Feb.
- 9) Akiyama M, Uchiyama H, Hoshi Y, Yano S, Asai O, Kuraishi Y, et al. Changes of telomere length in children after hematopoietic stem cell transplantation. 27th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. Vancouver, Aug.
- 10) Akiyama M, Iwase S, Saito S, Yamada H, Furukawa Y, Yamada O, et al. Interferon-induced antiproliferative effects in Daudi cells is associated with down-regulation of telomerase. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings. New York, Mar.
- 11) 内山浩志, 北島晴夫, 和田紀之. 男児高枝陸上部選手におけるスポーツ貧血に関する検討. 第 45 回日本小

- 児保健学会. 東京, 10月.
- 12) 和田靖之, 久保政勝. 小児期発症の自己免疫疾患における mizoribine 併用療法の試み. 第13回日本臨床リウマチ学会総会. 名古屋, 12月.
 - 13) Arai T, Oh-ishi T, Egawa H, Matsui A, Tanaka K: Quantitative assessment of Epstein-Barr virus infected-cells in the peripheral blood after living related liver transplantation. 8th International EBV Symposium. Stockholm, June.
 - 14) Kumagai K, Kurihara M, Noda Y, Nakae Y, Maekawa K. Outcome of children with acquired hypoxic encephalopathy. 8th International Child Neurology Congress. Slovenia, Sept.
 - 15) 落合幸勝, 小林博司, 黒澤健司, 川目 裕, 鈴木 薫, 赤塚 章. 肢体不自由児施設を受診した被虐待児16例の検討. 第101回日本小児科学会学術集会. 米子, 5月.
 - 16) 堀田秀樹, 前川喜平. 発熱に伴う乳幼児のけいれん重積状態について一熱性けいれんと軽症の急性脳症との相違一. 第40回日本小児神経学会総会. 横浜, 6月.
 - 17) Miyata I, Eto Y, Kamijo T, Ogawa M, Futrakul A, Phillips JA III. Screening for mutations in the GH-1 gene by dideoxyngerprinting (ddF). The 10th Symposium on Growth Hormone and Related Factors. Tokyo, Feb.
 - 18) Eto Y, Ohashi T. Gene therapy of Sly mice using adenovirus vector. The Meeting of American Society for Neurochemistry. Denver, Mar.
 - 19) Ida H, Eto Y. Clinical Biochemical and Molecular Studies of Three Japanese Patients with Neonatal Gaucher Disease. The Meeting of American Society for Neurochemistry. Denver, Mar.
 - 20) 田原卓浩, 井田博幸, 衛藤義勝, 前川喜平. Gaucher病 (I型) に対する酵素補充療法—CeredaseとCerezymeの治療効果の比較検討. 第101回日本小児科学会. 鳥取, 5月.
 - 21) Ohashi T., Eto Y. Adenoviral mediated gene transfer to various tissues involved in Gaucher disease. The First Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy. Seattle, May.
 - 22) Kobayashi H, Ohashi T, Sly WS, Tani H, Matsuura Y, Eto Y. Baculovirus mediated gene transfer for gene therapy of Sly disease. The First Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy. Seattle, May.
 - 23) Kobayashi H, Ohashi T., Sly WS., Tani H., Matsuura Y., Eto Y. Baculovirus Mediated Gene Transfer for Gene Therapy of Sly Disease. The 4rd Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy. Tokyo, July.
 - 24) Oishi K, Ota H, Sasamoto K, Usui N, Eto Y, Maekawa K. High-dose methylprednisolone therapy in 2-year-old female with Opsoclonijs-Myoclonus syndrome. 8th International Child Neurology Congress. Slovenia, Sept.
 - 25) Oishi K, Ota H, Sasamoto K, Usui N, Eto Y, Maekawa K. Cerebellar infarction in a 10-year-old boy. 8th International Child Neurology Congress. Slovenia, Sept.
 - 26) 豊田 茂, 大野典子, 杉本道代, 田原卓浩, 前川喜平. ヒト胃粘膜器官培養過程において H. pylori 感染がガストリン分泌細胞に及ぼす影響 第25回日本小児栄養消化器病学会 筑波, 10月.
 - 27) Kurosawa K, Kawame H, Ohashi H, Akatsuka A, Nakajima M, Ochiai Y. Dislocation of patella in young adults of Kabuki make-up syndrome. 48th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Denver, Oct.
 - 28) Kawame H, Kurosawa K, Suzuki K, Akatsuka A, Ohashi H, Masuno M, Fukushima Y. Phenotypic spectrum and characteristic personality of Costello syndrome. 48th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Denver, Oct.
 - 29) Eto Y. Recent Advances of the Treatment of Genetic diseases. The 40th Annual Meeting of Korean Society of Pediatrics, Seoul, Oct.

IV. 著 書

- 1) 海老澤元宏, 斎藤博久, 飯倉洋治. マスト細胞とサイトカイン. 徳久剛史, 羅 智靖編. 分子アレルギー学. 東京: メディカルレビュー社, 1998. p. 137-40.

皮膚科学講座

教授：新村 真人	神経線維腫症，ウイルス性皮膚疾患
助教授：上出 良一	光線過敏症
講師：本田まりこ	ヘルペスウイルス感染症
講師：石地 尚興	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講師：相澤 浩	尋常性痤瘡
講師：澤田 俊一	神経線維腫症
講師：竹内 常道	光皮膚科学

研究概要

I. 神経線維腫症

当科では神経線維腫症 (NF) 患者の専門病院として多くの患者の紹介を受けており、総数は1,700例におよび、疫学調査、治療、遺伝相談ならびに遺伝子研究を行っている。悪性末梢神経鞘腫瘍 (Malignant peripheral nerve sheath tumor; MPNST) はレックリングハウゼン病 (神経線腫症1; NF1) 患者に発生する稀な神経系肉腫であるが、現在までに30例について治療経験を積んでいる。

本症の責任遺伝子である *NF1* 遺伝子については、exon-by-exon PCR 法、size-shift assay, SSCP (single strand conformation polymorphism) 法、direct sequence 法、MS (Mutagenically-Separated)-PCR 法、FISH (fluorescent *in situ* hybridization) 法などを用いて遺伝子変異の検索を行っている。また最近、片側の腹部に限局してカフェ・オ・レ様色素斑をもつ母親 (NF-V) より、明らかな古典的レックリングハウゼン病 (NF1) の患児が発生した症例を2家族について経験し、この2家系について遺伝子解析を開始している。

II. ヘルペスウイルス感染症

带状疱疹に対してアシクロビル錠の服用が認可されてから、ほとんどの症例にアシクロビル錠が投与されており、抗ウイルス薬の使用率と带状疱疹痛について比較検討した。昭和57年から昭和64年までに当科を受診した1,206例では、アシクロビルまたはビダラビンなどの抗ウイルス薬を投与された患者は311例 (25.8%) で、そのうち、6カ月以上疼痛が残ったものは、12例 (3.9%) であり、投与されていないもので PHN が残ったものは24例 (2.7%) であった。これは、重症例ほど抗ウイルス薬を使用され、そのために PHN を残したものが多くなったと

思われる。一方平成4年度の带状疱疹患者279例中219例 (78.6%) は抗ウイルス薬を使用し、PHNを残したのは、重症であった2例にすぎなかった。

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex viruses, HSV) 抗体価の測定は、主に血清から行われているが、尿においてもその抗体価の測定が可能かどうかを検索した。HSV 感染患者57例と HSV 感染症の既往がない抗体価陰性の者12例について、ELISA 法にて尿中の抗体価を測定した。HSV の型判定は、病変部からウイルスを分離し、抗 HSV マウスモノクローナル抗体を使用して行った。その結果、HSV-1 型感染者12例、HSV-2 型感染者41例で、口唇ヘルペスと性器ヘルペスに罹患し、口唇ヘルペスから HSV-1 型が、性器ヘルペスから HSV-2 型が検出されたもの4例である。57例中 HSV-1 型初感染者は2例、HSV-2 型初感染者は1例である。結果は、HSV 感染症の既往がなく、しかも HSV の血清抗体価が陰性であるコントロール群では、全例尿中から HSV 抗体が検出されなかったが、HSV-1 型および HSV-2 型感染者の全例尿中の抗 HSV IgG 抗体は陽性を示した。抗 HSV-IgA 抗体は、血清 IgM 抗体と同様に HSV-1 型および HSV-2 型の初感染で早期に有意に上昇がみられたが、再発型の HSV-2 型感染者では40例中5例 (12.5%) が陰性を示した。

III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

外陰部疣贅から PCR 法を用いてヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus, HPV) を検出し、*in situ* hybridization 法と感度、特異性について比較検討した。また、その中で HPV6 型と16型の混合感染の症例について PCR 法で型同定し、*in situ* hybridization 法でその分布を確認した。疣贅状表皮発育異常症患者の HPV について PCR 法、*in situ* hybridization 法、Southern blot 法で検討した。その結果皮膚の良性皮疹および悪性腫瘍から皮膚型である HPV20 型を、中咽頭癌から粘膜型である HPV16 型を検出した。皮膚型 HPV の L1 領域を増幅する PCR プライマーを4種類設計し、感度と特異性について検討した。その中の1つを用いて尋常性疣贅の落屑から HPV を検出し、さらに塩基配列を調べることによって型同定した。その結果尋常性疣贅から2型、27型、57型が同じような割合で検出された。

IV. 光線過敏症

種痘様水疱症は小児に好発する光線過敏症で、夏季、日光暴露により顔面、手背などに壊死性小水疱を生じ、後に萎縮性瘢痕を残す原因不明の疾患であ

る。最近、本症に類似の臨床症状を呈する皮膚リンパ球増殖性疾患の症例が散発的に報告され、それらの症例において Epstein-Barr virus (EBV) の関与が示唆されている。3歳より皮疹が生じ、15歳から20歳まで当科で経過観察していた種痘様水疱症患者が突然 DIC で他医にて死亡し、その原因として virus-associated hemophagocytic syndrome が疑われたことより、患者の皮膚生検標本を再検討したところ、浸潤リンパ球に EBV-encoded small nuclear RNAs (EBER) と、Latent membrane protein-1 (LMP-1) を検出した。また血清学的にも EBV 抗体上昇と EBNA の比較的低値がみられ、種痘様水疱症の発症に EBV の感染が大きな役割を果たしている可能性が示唆された。

V. アトピー性皮膚炎

癢痒に関する臨床研究として、特に夜間の掻破の実体解明と定量化およびモニタリングの研究を行い成果を上げている。引き続き、掻破に対する薬物の影響に関して、かゆみに対する抗ヒスタミン剤の効用と限界について検討している。

VI. レーザー療法

太田母斑を Q スイッチルビーレーザーを用いて治療し、約2カ月の間隔で4-5回照射すると色調はかなり改善する。扁平母斑は照射後すぐに再発する症例が多く、老人性色素斑においては一過性の炎症後色素沈着は3-6カ月で消退する。単純性血管腫に対するパルス色素レーザーの治療成績は、病型、病変部位、治療開始年齢などにより異なる。特に、下肢に存在する単純性血管腫の治療成績は他の部位に比し劣る場合が多い。汗管腫、眼瞼黄色腫、毛細血管拡張性肉芽腫、脂漏性角化症など引き続き炭酸ガスレーザーを用いて臨床的に良好な結果を得ている。高出力、パルス幅の短いウルトラパルス炭酸ガスレーザーは、皮膚を均一な深さで蒸散できる。日光角化症、ボーエン病、Hailey-Hailey 病に対して治療を行い、適応疾患拡大を検討中である。

VII. 乾癬

1994年から1997年の4年間に経験した急性滴状乾癬患者12例の臨床症状、検査所見、治療経過および、皮膚生検を施行した7例の組織像につき検討し、連鎖球菌関連抗原の関与につき第13回乾癬学会で報告した。咽頭培養施行者8例中6例に溶連菌が検出され、10例中8例に ASO の上昇がみとめられた。溶連菌由来スーパー抗原が T 細胞刺激因子となり、

特に CD8 陽性細胞が乾癬の病変形成に関与していることも合わせて、今後詳細な検討を行う存定である。

また、尋常性乾癬患者において関節症状の合併率が高いことは乾癬学会で報告したが、関節炎が進行し、患者の QOL を障害している例は少なくない。関節症状合併例では皮疹が長期化ないし、重症化している例が多く、乾癬の治療に関してもエトレチナートやシクロスポリンの投与を必要としている場合が多いが、乾癬痛のコントロールはつかないことが多く、治療に難渋する。最近、メトトレキサートの関節炎に対する臨床効果が見直され、副作用の予防からメトトレキサートの週一回投与にて良好な結果が得られている。

VIII. 膠原病

全身性強皮症の基礎治療薬として、経口副腎皮質ステロイド剤、D-ペニシラミンがあるが、いまだ確立された治療法はない。当科膠原病外来で D-ペニシラミン内服治療で皮膚硬化の進行を抑えた例はあるが、内服治療に反応せず、高度の皮膚硬化、関節拘縮を残した症例もある。この難治例に対し、内服 PUVA 療法、経中心静脈 PGE1 持続注入を試みたところ、関節拘縮の改善をみた。学内カンファレンス、第13回膠原病研究会で発表したが、他施設でも同様な症例があり、今後とも試みられるべき治療法と考えられた。一方、当科で経験した皮膚筋炎につき、食道癌合併例を中心に、内臓悪性腫瘍例について検討し、学内カンファレンスで発表した。また急速進行性間質性肺炎を併発し、死の転帰をとった皮膚筋炎の1例を報告した。予後不良因子として CK/LDH 比の低下など考えられたが、今後多施設による case study を通じて治療法の確立が望まれる。

「点検・評価」

神経線維腫症については、多数の患者の治療を行い、QOL の向上を目指した診療、遺伝相談などにより、かなりの成果が得られたものと考えている。また、これまで限局性のカフエ・オレ斑として、神経線維腫症とは関係が無いものと考えていたもののなかに、神経線維腫症のモザイクがあり、こうした症例はそれ程まれなものではないことが明らかになった。これらの症例ないし家系の遺伝子解析を早急に行うべきであるが、これがなされていないことは反省しなければならない。

帯状疱疹では、帯状疱疹後神経痛を遺す患者の割合を減らす努力が行われており、ある程度の成果が

得られている。尿を用いた単純ヘルペスウイルス抗体価の測定はユニークなものであり、今後の応用が期待される。ヒト乳頭腫ウイルスの研究は、型の分類、同定はなされるものの、悪性腫瘍発生の機序の解明、疣贅の有効な治療法の開発がなされていない点が問題である。

光線過敏症では、種痘様水疱症の発症に EV ウイルスの感染が大きな役割を果たしている可能性があり、紫外線照射と皮疹発生のメカニズムの解明が必要である。アトピー性皮膚炎は、専門外来において、多数の患者を治療している。さらに患者とともに「アトピー性皮膚炎を考える会」と「アトピー性皮膚炎を語る会」を毎月行っている点も評価される。「かゆみ」の臨床研究も盛んに行われ、大きな成果が得られている。

皮膚レーザーセンターでは Q スイッチルビレーザーで太田母斑、扁平母斑、老人性色素斑を、パルス色素レーザーで血管腫を、炭酸ガスレーザーで汗管腫、眼瞼黄色腫、毛細血管拡張性肉芽腫、脂漏性角化症を治療しており、臨床的研究も行って成果をあげている。

乾癬、膠原病は、それぞれの専門外来で治療が行われているが、さらに治療方法を含めた臨床的研究を行う必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takeuchi T, Uitto J, Bernstein E.F (Department of Dermatology and Cutaneous Biology, Thomas Jefferson University, USA). A novel in vivo model for evaluating agents that protect against ultraviolet A-induced photoaging. *J Invest Dermatol* 1998; 110(4): 343-7.
- 2) Tajima T, Ibe M, Matsusita T, Kamide R. A variety of skin responses to ultraviolet irradiation in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1998; 17: 101-7.
- 3) Ebata T, Izumi H, Aizawa H, Kamide R, Niimura M. Effects of nitrazepam on nocturnal scratching in adults with atopic dermatitis: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Br J Dermatol* 1998; 138(4): 631-4.
- 4) 新村真人. ウイルス感染と発癌—HPV 感染を中心として. *感染症誌* 1999; 73: 69.
- 5) 新村真人, 西川武二(慶大), 川島 真(女子医大), 本田まりこ, 漆原 修(東邦大), 吉川邦彦(阪大) ほか. 塩酸バラシクロビル錠の帯状疱疹に対する後期第

II 相臨床試験—二重盲検比較試験による至適用量の検討. *臨床医薬* 1998; 14(16): 2833-66.

- 6) 澤田俊一, 谷戸克巳, 新村真人, David Viskochil. NF1 large deletion が確認されたレックリングハウゼン病の 2 例. *日皮会誌* 1998; 108(10): 1265-74.
- 7) 澤田俊一, 竹内紋子, 本田まりこ, 新村真人, 戸次孝之(小田原市). Microvenular Hemangioma の 1 例. *臨皮* 1998; 52: 881-5.
- 8) 石地尚興, 早川祐子, 伊部美葉, 川瀬正昭, 横井 清, 新村真人. 臨床的にボーエン様丘疹症と鑑別を要した肛門周囲の尖圭コンジローム. *日性感染症会誌* 1998; 9(1): 103-5.
- 9) 石地尚興, 新村真人. 皮膚科領域における感染対策. *臨床と研究* 1998; 75(10): 2149-53.
- 10) 石地尚興, 高木祐子, 川瀬正昭, 竹内常道, 上出良一, 新村真人 ほか. 血中 G-CSF 値が高値を示し, 鼠径リンパ節転移が急速に増大した外陰部に棘細胞癌. *臨皮* 1999; 53(2): 105-8.
- 11) 橋本 透. 炭酸ガスレーザーを用いたレーザー治療. *日レーザー医学会誌* 1998; 19(4): 241-7.
- 12) 橋本 透. 炭酸ガスレーザーの皮膚疾患への応用. *臨皮* 1998; 52(5): 167-72.
- 13) 井上奈津彦, 上出良一. アトピー性皮膚炎における保湿剤の使い方. *臨皮* 1998; 52(5): 108-12.
- 14) 田嶋 徹, 本田まりこ, 新村真人. 南アフリカから帰国後に発症した紅斑熱群リケッチア症の 1 例. *臨皮* 1998; 52(13): 1108-11.
- 15) 大森一範, 松尾光馬, 松下哲也, 峰咲幸哲, 横井 清, 新村真人. 間質性肺炎を併発し, 急速に死の転帰をとった皮膚筋炎の 1 例. *臨皮* 1999; 53(2): 126-9.
- 16) 江畑俊哉, 泉 裕乃, 相澤 浩, 上出良一, 新村真人. 痒みの臨床的評価法について—Symtrack の使用経験と VAS 法, NRS 法の比較. *日皮アレルギー誌* 1998; 6: 89-95.
- 17) 佐藤優子, 相澤 浩, 竹内紋子, 新村真人, 三原一郎(鶴岡市). 外陰部に生じた副乳の 1 例. *臨皮* 1998; 52(11): 946-8.
- 18) 石川高康, 中田良子, 井上奈津彦, 新村真人, 井口保之. 脂肪織炎を伴った皮膚筋炎の 1 例. *臨皮* 1999; 53(3): 209-12.
- 19) 伊部美葉, 稲葉義方, 新村真人. 若年者に生じた Pinkus 腫瘍の 1 例. *臨皮* 1999; 53(1): 63-6.
- 20) 伊部美葉, 太田真由美, 井上奈津彦, 新村真人. 糖尿病を伴わない necrobiosis lipoidica の 2 例. *臨皮* 1999; 53(2): 130-3.
- 21) 小松崎真, 本田まりこ, 新村真人. 梅毒性乾癬. *日性感染症学会誌* 1998; 9(2): 80-1.
- 22) 小松崎真, 井上奈津彦, 本田まりこ, 上出良一, 新村真人, 秋葉直志. 神経線維腫症 1 患者に合併した胸腔

内 malignant peripheral nerve sheath tumor の 1 例。臨皮 1999; 53(4): 367-70.

- 23) 小松崎真, 横井 清, 本田まりこ, 新村真人. 日焼け部, 熱傷部, 癩痕部に水疱が多発した水痘の 3 例。臨皮 1999; 53(3): 240-2.
- 24) 荻野聡子, 上出良一. 塩酸ジブカインによるアレルギー性接触皮膚炎と光線過敏型薬疹を生じた 1 例。日皮アレルギー 1998; 6(3): 106-10.
- 25) 大石慈子, 松尾光馬, 横井清, 上出良一, 新村真人, 宮田市郎. 死の転帰をとった Battered child syndrome の 1 例。臨皮 1999; 53(3): 201-4.
- 26) 早川祐子, 谷野千鶴子, 本田まりこ, 新村真人. 小児に発生した oral florid papillomatosis の 1 例。臨皮 1999; 53(1): 67-9.

II. 総 説

- 1) 上出良一. 光線過敏型薬疹. Monthly Book Derma 1998; 10: 71-8.
- 2) 上出良一. ニューキノロン薬の光線過敏症. 感染と抗菌薬 1999; 2(1): 108-11.
- 3) 上出良一. 非ステロイド性抗炎症薬 (外用) の使い方. 皮膚臨床 1998; 40(6): 958-9.
- 4) 本田まりこ, 新村真人. ヘルペスウイルス感染症. 日小児皮会誌 1998; 17: 7-9.
- 5) 横井 清. 単純ヘルペス (皮膚). Monthly Book Derma ヘルペス感染症診断・治療マニュアル 1998; 9: 5-13.
- 6) 竹内常道, 上出良一. 種痘様水疱症. Monthly Book Derma. 光線過敏症診断治療マニュアル 1999; 21: 27-32.
- 7) 竹内紋子. 皮膚外科に役立つ皮膚病理 (5) 異物. Skin Surgery 1998; 7(1): 30-4.
- 8) 竹内紋子. 臨床的に黒色腫 (melanoma) との鑑別が必要な非メラノサイト腫瘍とその病理. 病理と臨 1999; 17(3): 230-4.
- 9) 江畑俊哉, 上出良一. アトピー性皮膚炎における掻破の実態. アレルギーの臨床 1998; 18(9): 702-7.
- 10) 江畑俊哉, 上出良一. 痒みと睡眠. アレルギーの臨 1998; 18(6): 448-52.

III. 学会発表

- 1) Kamide R, Ebata T, Izumi H, Aizawa H, Niimura M. Nocturnal scratching in atopic dermatitis measured with infrared video camera. International Investigative Dermatology 1998. Kologne, May.
- 2) Honda M., Niimura M. Long-term aciclovir treatment of normal adults with frequently recurring genital herpes virus infection: isolation of

persistant herpes simplex viruses. The 5th Asian Dermatological Congress. Peking, Oct.

- 3) 本田まりこ, 新村真人. 単純ヘルペスウイルス尿中抗体価測定. 日本皮膚科学会 第 743 回研究東京地方会. 東京, 12 月.
- 4) 横井 清, 福永典子, 五十嵐努, 和田紀之, 新村真人. 種痘様水疱症様皮疹を呈した慢性活動性 EBV 感染症の 1 例. 日本皮膚科学会 第 739 回合同臨床東京地方会. 東京, 7 月.
- 5) 澤田俊一, 新村真人, Divid Viskochil. NF1 big deletion が確認されたレックリングハウゼン病の 2 例. 第 97 回日本皮膚科学会総会. 大阪, 5 月.
- 6) Ishiji T, Kawase M, Honda M, Niimura M, Yoshimura E, Matsukura Y. Detection of human papillomavirus-16 from a squamous cell carcinoma of the mesopharynx in a patient with epidermodysplasia verruciformis. Human papillomavirus in dermatology, Satellite Symposium of the International Investigative Dermatology Meeting 1998. Aachen/Vaals, May.
- 7) Ishiji T, Takagi Y, Niimura M. Cutaneous malignant lymphomas in Tokyo: Clinical and histologic aspects. International Investigative Dermatology Congress 1998. Cologne, May.
- 8) 橋本 透, 松下哲也, 上出良一, 新村真人. 炭酸ガスレーザー (ウルトラパルス) の使用経験. 第 97 回日本皮膚科学会総会. 大阪, 5 月.
- 9) 川瀬正昭, 伊部美葉, 石地尚興, 新村真人, 神田忠仁 (国立感染研). PCR 法を用いた皮膚ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) の検出と同定. 日本皮膚科学会 第 743 回研究東京地方会. 東京, 12 月.
- 10) 江畑俊哉, 泉 裕乃, 相澤 浩, 上出良一. ヒスタミンプリックによる痒みの誘発について. 第 28 回日本皮膚アレルギー学会. 広島, 7 月.
- 11) 石川高康, 上出良一, 新村真人. 当科で経験した急性滴状乾癬 12 例の臨床的検討. 第 13 回日本乾癬学会学術大会. 高松, 11 月.
- 12) 伊部美葉, 川瀬正昭, 澤田俊一, 石地尚興, 上出良一, 新村真人, ほか. 心臓移植後, 手指ポーエン病と肛門ポーエン様丘疹症を発症した 1 例. 日本皮膚科学会 第 739 回合同臨床東京地方会. 東京, 7 月.
- 13) 小松崎真, 本田まりこ, 新村真人. 中高年者の水痘について. 日本皮膚科学会 第 738 回東京地方会. 東京, 6 月.
- 14) 小松崎真, 本田まりこ, 新村真人. 性器ヘルペス患者の無症候性ウイルス排泄に関する研究. 日本皮膚科学会 第 743 回研究東京地方会. 東京, 12 月.
- 15) 谷野千鶴子, 高木祐子, 石地尚興, 上出良一, 新村真人, 天谷雅行 (慶大). 二重濾過膜法で効果なく, 単

純膜濾過型血漿交換療法で改善した尋常性天疱瘡。日本皮膚科学会 第 737 回東京地方会。東京，4 月。

- 16) 荻野聡子，福地 修，鈴木 新，田嶋 徹，石地尚興，上出良一 ほか。コリン性蕁麻疹を伴った後天性無汗症の 1 例。第 97 回日本皮膚科学会総会。大阪，5 月。
- 17) 高木祐子，石地尚興，新村真人。当科で経験した皮膚原発 B 細胞リンパ腫 (cutaneous B cell lymphoma, CBCL) 9 例の検討。第 14 回皮膚悪性腫瘍学会。横浜，7 月。
- 18) 大石慈子，松尾光馬，横井 清，新村真人，宮田市郎。Battered child syndrome の 1 例。日本皮膚科学会 第 737 回東京地方会。東京，4 月。
- 19) 草間美紀，幸田公人，高木祐子，石地尚興，上出良一，新村真人。PUVA と化学療法で紅皮症が寛解したセザリール症候群の 1 例。日本皮膚科学会 第 62 回東部支部学術大会。浜松，10 月。
- 20) 松本孝治，本田まりこ，新村真人，小坂直之。透析アミロイドーシスの 1 例。日本皮膚科学会 第 744 回東京地方会。東京，1 月。

IV. 著 書

- 1) Niimura M. Overview and clinical aspects of neurofibromatosis 1. In: Niimura M, Otsuka F, Hino O, editors. Japan Cancer Association Gann Monograph on Cancer Research no. 46 Phacomatosis in Japan -epidemiology, clinical picture, and molecular biology. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1999. p. 115-24.
- 2) 上出良一。皮膚保護剤と皮膚障害性。田澤賢次，穴澤貞夫編。皮膚保護剤とストーマスキンケア基礎と臨床のすべて一。東京：金原出版，1998。p. 181-7.
- 3) 横井 清。免疫不全患者における帯状疱疹。本田まりこ，宮地良樹，瀧川雅浩編。皮膚科診療プラクティス 1 皮膚感染症治療戦略。東京：文光堂，1998。p. 145-9.
- 4) 相澤 浩。痤瘡。新村真人編。皮膚疾患 最近の治療 (1999-2000)。東京：南江堂，1999。p. 207-8.
- 5) 田嶋 徹。成人の伝染性紅斑。宮地良樹，瀧川雅浩，本田まりこ編。皮膚科診療プラクティス 1 皮膚感染症治療戦略。東京：文光堂，1998。p. 167-71.

放射線医学講座

教授：福田 国彦	放射線診断学
教授：多田 信平	放射線診断学
助教授：原田 潤太	放射線診断学
助教授：兼平 千裕	放射線治療学
講師：山田 哲久	放射線診断学
講師：田中 宏	放射線診断学
講師：辻本 文雄	放射線診断学
講師：福田 安	放射線診断学
講師：畑 雄一	放射線診断学
講師：森 豊	核医学
講師：関根 広	放射線治療学
講師：宮本 幸夫	放射線診断学

研究概要ならびに点検・評価

診断部門

1. MRI

- 1) 頭部における half-fourier FSE (FASE) 法の有用性

FASE 法が強い T2 強調の超高速撮像法であることに着目し，頭部における本法の有用性について検討した。不随運動などの体動によるアーチファクトが画像を劣化させることがあるが，FASE 法はその影響がなく体動のある症例にはきわめて有用であった。また通常の T2 強調像に FASE 法を追加撮像することにより，病理学的に完全に液化した部分とそうでない部分との判別が可能になるのではないかと考えられた。

- 2) 小脳橋角部腫瘍における造影 CISS 法の応用

CISS 法は内耳膜迷路の三次元画像などに応用される水強調像である。小脳橋角部に発生した腫瘍 14 例について造影 CISS 法を施行し，腫瘍と脳神経との解剖学的位置関係，および造影の程度を検討した。腫瘍と脳神経との解剖学的位置関係は CISS 法にて明瞭となった。聴神経鞘腫では腫瘍径が大きいものほど増強効果があり，髄膜腫とは増強パターンが異なることが判明した。

- 3) interventional MRI

オープン MRI を用いた骨盤部の腫瘍の生検，膿瘍ドレナージを行った。また，乳腺用の MRI ガイド穿刺機器の開発が完了した。これらは，日立メディコとの共同研究である。

2. CT

1) 肺 Mycobacterium avium complex 感染症 (MAC 症) の経時的変化

肺 MAC 症 16 例の経時的変化を CT にて検討した。気管支拡張は初回 CT で 16 例中 11 例にみられ 7 例で増悪し 2 例は経過中に出現した。小葉中心性小結節は 9 例に、結節は 10 例にみられ、数年の経過で軽快増悪を繰り返した。空洞は 2 例にみられいずれも短期間で縮小した。肺 MAC 症は種々の治療にかかわらず難治性であり、年余にわたり緩徐に進行する CT 像を呈することが解った。

2) 気腫性変化の表示法に関する検討

ヘリカル CT の様々な 3 次元データ処理の中で minimum density projection 法での処理が正常部と気腫部の違いを最も明瞭に表示した。気腫の分布、パターンの分析に有効と考えられた。

3) CT 透視下の経皮的レーザー腰椎椎間板減圧術 (PLDD)

PLDD はレーザー照射により椎間板を少量焼灼し椎間板内圧を低下させ、神経への圧迫を減少させる治療法であるが、CT 透視下で行うことは新しい試みである。本研究は、脳神経外科との共同研究である。

3. US

1) 技術的研究

GE 社との共同研究により、pulsatile flow detection 法を開発した。同法は、超音波 Doppler 法により動脈を識別して表示する方法である。

2) 臨床研究

超音波 3D 法を用いて、virtual endoscopy による診断を試みた。また、尿ジェット流のカラー表示に関して、レイノルズ数との関連を実験的に証明した。我々の発見した蜃気楼現象 (mirage phenomenon) に関しては、オリジナルなファントムを用いた実験的解析を行い、その原理を解明した。さらに、tissue harmonic imaging 法および US extend FOV 法を用いて、その臨床的有用性を明らかにした。また、病院病理部および都立駒込病院病理科との共同研究として、乳腺腫瘍性疾患における、超音波 Doppler 法と angiogenicity および desmoplastic reaction との関連につき検討した。

4. IVR

1) 多発性肺動静脈瘻に対する動脈瘤様拡張部 (venous sac) 塞栓術

多発性肺動静脈瘻に対し、venous sac 内での塞栓術を行った。この方法は従来法に比べ、interlocking detachable coil (IDC) を venous sac 内に留置する

ことによりコイルの大循環系への逸脱が防止され、流入動脈が短い場合でも隣接正常肺動脈の塞栓を回避できる。肺動静脈瘻の塞栓術において、IDC 併用による venous sac 塞栓術は安全で有用な手技となると考えられた。

2) リザーバー動注化学療法

胃癌の肝転移に対し、スフェレックス併用による動注化学療法の治療効果を評価している。スフェレックスを併用することにより、標的部位での抗癌剤の停滞時間が延長し抗腫瘍効果が増加すると考えられる。

核医学部門

1. I-123 MIBG シンチグラフィを用いた臨床研究

当院における I-123 MIBG の頭部、唾液腺、心筋、肺、骨格筋の集積のデータベースを作成し、自律神経障害患者の末梢筋及び唾液腺の集積より自律神経障害を客観的、定量的に捉える試みを行っている。自律神経障害患者では有意に集積が低下しており、従来定量的に欠けていた自律神経機能評価に有用と考える。

パーキンソン病では I-123 MIBG の心筋への無集積を認めるが、この機序を明らかにすべく研究を行っている。肺高血圧症では肺野への取り込み低下を認め、肺毛細血管の内皮細胞障害を示唆する所見として検討中である。

2. 肺塞栓症の肺 Tc ガス換気・Tc-MAA 血流シンチグラフィによる SPECT 研究

SPECT を用いることにより、planar 像では検出できなかった小さな肺塞栓症の検出が可能であり、慢性肺塞栓症の診断・経過観察に SPECT を使用すべきと考えられた。

3. 骨転移症例の骨シンチグラフィと骨代謝マーカー Ntx の比較検討

Ntx が異常高値の症例は多発性骨転移である可能性が高く、医療経済効果の観点から Ntx の臨床応用は意義を持つと考えられた。

治療部門

1. 乳房温存療法後の皮膚障害の発現機序の解明

乳房温存療法後に長期にわたり照射野の皮膚温上昇がみられることを報告してきた。その成因として、発汗障害に伴う皮膚冷却機構の破綻を仮定した。温熱負荷を加えると、発汗と相関する皮膚電位反射は、乳房温存療法により微弱または消失し、発汗量の測定では、照射乳房の発汗はほとんど消失していた。腺

組織は放射線感受性が低いと考えられていたが、汗腺細胞は機能的には放射線感受性が高いことが推察された。本研究は愛知医科大学第2生理学教室との共同研究である。

2. 新しい高感度化学線量計の血液照射等への応用

血液照射のために安価で簡便に利用できる化学線量計が現在、模索されている。そこで高感度放射線感応物質の血液照射等への応用の可能性を検討した。塩化ジフェニールヨドニウムは、X線やγ線照射によってH⁺が発生することが期待できる。眼視でH⁺の発生を確認するためにpH変化によって発色するクリスタルバイオレットラクトンを添加した。この系は、およそ1Gy以上の吸収線量により青く発色し、眼視等で確認できることがわかった。さらに、吸収線量と吸光度が一次回帰できるため、吸収線量を簡便に測定できる。本研究はアイソトープ実験施設との共同研究であり、カシオ科学振興財団の研究助成を受けて行われた。

3. PTA後の血管再狭窄に対する血管内照射の有用性の検証

非常に小さな高線量率密封小線源の開発により、血管内照射がPTCA後の再狭窄の予防を目的として臨床応用されつつある。われわれは、家兎の両側腸骨動脈に対しバルーン損傷後に血管内膜肥厚を誘発できることを確認した。このモデルを用い、12Gyの血管内膜への高線量率照射で1ヶ月後に有意に内膜増殖を抑制できることを証明した。現在、放射線照射による内膜増殖抑制機序について分子マーカーを用いて解析している。本研究は柏総合内科と柏中央検査部との共同研究である。

「点検・評価」

診断部門ではMRIの高速撮像法と高分解能水強調画像、USの仮想内視鏡像、ならびにCT、MRIを用いたIVRをテーマに研究が行われた。いずれも画像診断の最新技術の臨床応用研究である。また、MRIガイド下で用いる乳房穿刺機器の開発や、USのpulsatile flow detection法の開発が産学協同研究として行われた。核医学部門では、主に各種シンチグラフィの臨床応用につき研究が行われた。治療部門では、血液照射のための新しい高感度化学線量計の開発に関する基礎研究、乳房温存療法における放射線皮膚障害の発生機序に関する基礎的研究、ならびにPTA後の血管再狭窄を防止するための血管内照射に関する基礎研究が行われた。

当講座の研究の特徴は、診断・核・治療の3部門

において幅広い分野に及ぶこと、新たな技術の臨床応用を試みる研究と臨床上の問題を解決するための基礎的研究が多いことである。当講座のスタッフは中央診療部の放射線部に属しており、スタッフ全員が全日診療に従事する特殊性があるため、研究テーマが臨床に偏る傾向がある。現状のスタッフ配置では、今後もこの傾向が継続され臨床と直結した研究が行われていくと思われる。一部、研究成果の学会発表の後に論文にまとめる機会を失う例が散見されるのは遺憾である。学会誌ないし英文誌に発表することを研究指導医が自らその姿勢を示すと同時に、熱意を持って若手医師を指導していかなければならない。前述の如く、当講座はスタッフ全員が全日診療に従事する特殊性がある。このような環境下で充実した研究成果をあげるには、しっかりとした研究デザインに立脚したprospective studyが不可欠であり、これを遂行していくことが今後の課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 荻 成行, 多田信平, 水沼仁孝, 有泉光子, 三枝裕和, 福田国彦 ほか. 小網原発リンパ管腫の2例—CTによる診断—. 臨放線 1998; 43(9): 1053-6.
- 2) 青木 学, 小林雅夫, 阿部達之, 砂川好光, 大谷洋一, 関根 広 ほか. 上顎洞を除く鼻副鼻腔癌の放射線治療. 癌の臨 1998; 44(8): 819-26.
- 3) 井田正博. MRI/拡散強調画像, 灌注画像超急性期梗塞の診断. 日医放線会誌 1998; 58(12)11-5.
- 4) 川上 剛, 森 豊, 内山真幸, 福光延吉, 植月勇雄. 甲状腺癌術後の骨転移と鑑別が困難であった多発性疲労骨折の1例. 臨核医 1998; 31(4): 50-2.
- 5) 成尾孝一郎, 宮本幸夫, 多田信平. 甲状腺腫瘍性疾患の超音波ドプラー診断—特にカラードプラー法とパワードプラー法との対比検討—. 日医放線会誌 1999; 59: 3-11.
- 6) 中田典生, 宮本幸夫, 荻 成行, 吉廣昭子, 山下三代子, 最上拓児 ほか. 消化管. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11): 331-44.
- 7) 福光延吉, 荻 成行, 有泉光子, 鎌田恵子, 粕谷健司, 大島統男 ほか. 心筋シンチグラフィプランナー像で甲状腺に201Tlの異常集積を認めた1例. 臨核医 1998; 31(5): 59-71.
- 8) 福光延吉, 大島統男 (帝京大). GAMUT IN NUCLEAR MEDICINE 4 限局性脳血流量増加を示す症例. 臨核医 1998; 31(4): 56-8.
- 9) 畑 雄一, 福田国彦, 多田信平, 佐藤浩則, 井上聖啓. 頸部静脈灌流異常を呈した平山病. 神経内科 1998;

- 48(4) : 329-37.
- 10) 中田典生, 小池正人, 白川崇子, 宮本幸夫, 多田信平. 超音波画像データベースおよびレポートシステムの開発と臨床的有用性の検討. 日医放線会誌 1998; 58(6) : 290-2.
- 11) 小林雅夫, 関根 広, 青木 学, 兼平千裕, 佐藤哲夫, 久保宏隆 ほか. 乳房温存療法(温存術および接線照射)の後に発症した BOOP の 1 例. 臨放線 1998; 43(13) : 1849-52.
- 12) 辰野 聡, 西岡真樹子, 青柳 裕, 宮本幸夫. 臑・靭帯. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 391-6.
- 13) 宮本幸夫, 土田大輔, 肥田有紀子, 清水 桜, 山下三代子, 成尾孝一郎 ほか. 後腹膜・副腎. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 321-30.
- 14) 水沼仁孝, 最上拓児, 菊池光治, 三角茂樹, 松本 滋, 植月勇雄. 胆嚢・胆道系のインターベンション. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 274-9.
- 15) 宮本幸夫, 菊池光治, 菊池 悟, 最上拓児, 三枝裕和, 小池正人 ほか. 高分解能. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 9-17.
- 16) 宮本幸夫, 川上 剛, 三角茂樹, 西岡真樹子, 荻 成行, 吉廣昭子 ほか. 唾液腺. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 185-95.
- 17) 入江健夫, 宮本幸夫, 土田大輔, 山下三代子, 並木珠, 小池正人 ほか. 皮膚皮下組織. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 179-84.
- 18) 中田典生, 宮本幸夫, 山下三代子, 最上拓児, 並木珠, 三井田和夫 ほか. 三次元表示の臨床応用. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 93-7.
- 19) 入江健夫, 宮本幸夫, 土田大輔, 山下三代子, 並木珠, 小池正人 ほか. アーチファクトカラー Doppler. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 43-57.
- 20) 辻本文雄, 宮本幸夫, 清水 桜, 菊池光治, 菊池 悟, 最上拓児 ほか. アーチファクト B モード. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 34-42.
- 21) 白川崇子, 宮本幸夫, 菊池光治, 菊池 悟, 最上拓児 ほか. リンパ節. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—. 臨放線 1998; 43(11) : 196-9.
- 22) 入江健夫, 山田哲久, 我那覇文清, 氏田万寿夫, 石井千佳子, 多田信平. 肝細胞癌の IVR における CO2

US angiography の有用性. 日医放線会誌 1998; 58(7) : 338-42.

- 23) Ojiri H, Tada S, Ujita M, Ariizumi C, Mizunuma K, Fukuda K. Infrayoid spread of deep neck abscess: anatomical consideration. Eur Radiol 1998; 8 : 955-8.

II. 総 説

- 1) 有泉光子, 荻 成行, 多田信平, 辰野 聡. 頭頸部, 甲状腺. 平松慶博編. 改訂最新 MRI 診断 (臨床画像 Special). 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 109-17.
- 2) 三井田和夫, 原田潤太, 松本 滋, 多田信平. 4. 胸部 心臓. 平松慶博編. 改訂最新 MRI 診断 (臨床画像 Special). 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 120-31.
- 3) 中田典生, 宮本幸夫. 3 次元超音波表示の有用性. 新医療 1998; 281 : 92-4.
- 4) 尾尻博也. 旁咽頭間隙. 耳鼻展望 1998; 41(6) : 628-30.
- 5) 入江健夫, 宮本幸夫. 急性腹症. Medicina 1998; 35(9) : 1611-7.
- 6) 宮本幸夫, 辻本文雄, 福田国彦. 腹水. Medicina 1998; 35(9) : 1604-5.
- 7) 中田典生. 三次元表示. Medicina 1998; 35(9) : 1626-8.
- 8) 白川崇子, 宮本幸夫, 辻本文雄, 福田国彦, 多田信平. 乳腺疾患の超音波画像. 画像診断 1998; 18(9) : 910-7.
- 9) 土肥美智子, 三井田和夫, 原田潤太, 福光延吉, 中田典生, 高橋哲彦(日立メディコ). Interventional MRI はどこまで進んだか III 最新の技術動向. Innervation 1998; 13(1) : 67-8.
- 10) 松本 滋, 原田潤太. 先天性心疾患の単純 X 線診断 I 胸部単純 X 線診断. 臨画像 1998; 14(4 月増刊号) : 20-30.

III. 学会発表

- 1) 武内弘明, 水口正人, 土肥美智子, 原田潤太, 畑 雄一, 福田国彦 ほか. マルチスライス FAIR: 虚血性脳疾患への応用. 第 26 回日本磁気共鳴医学会大会. 京都, 9 月.
- 2) 中田典生, 三井田和夫, 土肥美智子, 桑田知子, 福光延吉, 砂川好光 ほか. 乳腺腫瘍血流の三次元パワードプラ像とスペクトル波形分析の検討—対側乳腺との比較の試み—. 第 57 回日本医学放射線学会総会. 神戸, 4 月.
- 3) 氏田万寿夫, 佐久間亨, 木村雅子, 辻本文雄, 多田信平. 肺非定型抗酸菌症と結核の CT による鑑別について. 第 57 回日本医学放射線学会総会. 神戸, 4 月.
- 4) 関根 広, 小林雅夫, 青木 学, 兼平千裕. 生理的

指標をもとにした放射線照射後の皮膚反応の解明。第41回日本放射線影響学会。長崎，12月。

- 5) Hiroshi S. Optimal Time-Dose-Fractionation of Stereotactic Radiotherapy Simulated by LQ-IR Model. 第2回高橋信次記念三次元源体照射国際ワークショップ。名古屋，12月。
- 6) Yamada T. Relationship between paraplegia and Segment of Descending Thoracic Aorta Treated by Endovascular Stent-Graft. 7th International and Interdisciplinary Symposium on Endoluminal Stents & Grafts. Nara, May.
- 7) Ujita M, Sakuma T, Kimura M, Tada S, Tai H, Okajima N. The CT features of MAC: Is the differentiation from TB possible? The 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology. Kobe, Apr.
- 8) Takeuchi H, Harada J, Tada S. Evaluation of Compression Fractures with Early and Delayed Contrast Enhanced MR Imaging Using of Subtraction Technique. The 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology. Kobe, Apr.
- 9) 畑雄一。MRIの安全性とその実際—医師の立場から—。日本磁気共鳴医学会講演会。東京，7月。
- 10) 内山眞幸，福光延吉，森 豊。I-123 MIBGを用いた自律神経障害症例の検討。第57回日本医学放射線学会総会。神戸，4月。
- 11) Dohi M, Miida K, Fukumitsu N, Kuwada T, Nakata N, Hashimoto T, et al. Percutaneous laser disk decompression (PLDD) under real time MR guiding. The 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology. Kobe, Apr.
- 12) Dohi M, Miida K, Fukumitsu N, Kuwada T, Nakata N, Fukuda K, et al. Kinematic MR imaging of normal, injured and reconstructed ACL (anterior cruciate ligament) using open type MR system. The 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology. Kobe, Apr.
- 13) Shirakawa T. Differential Diagnosis of Superficial Lymph Node. AFSUMB, Taipei, Oct.
- 14) Shirakawa T, Miyamoto Y, Fukuda K, Tada S. Differential diagnosis of superficial lymphadenopathy by color/power Doppler ultrasonography; metastatic, lymphomatous, benign nodes. ECR '99. Vienna, Mar.
- 15) Mogami T, Mizunuma K, Kikuchi M, Misumi S, Tada S. Dynamic Medical CT: To Look for the Bleeding Point in Patients with Intra-abdominal Hemorrhage. RSNA '98. Chicago, Nov.
- 16) Miida K, Dohi M, Nakata N, Hashimoto T, Koyama T, Harada J, et al. Biopsy of the brain

and head neck tumors under MR fluoroscopy. The 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology. Kobe, Apr.

- 17) Mizunuma K. (教育講演) Complications of Percutaneous Transhepatic Gallb; adder Drainage. The 8th Asian & Oceanian Congress of Radiology. Kobe, Apr.
- 18) 福田国彦。(教育講演)骨軟部単純 骨膜反応。第34回日本医学放射線学会秋季臨床大会。東京，10月。
- 19) 貞岡俊一，並木 珠，長瀬雅則，山田哲久，多田信平，福田国彦。(シンポジウム)肝癌のIVR。第34回日本医学放射線学会秋季臨床大会。東京，10月。
- 20) 井田正博。(シンポジウム)MR diffusion。第34回日本医学放射線学会秋季臨床大会。東京，10月。

IV. 著 書

- 1) 多田信平，福田国彦，田中 宏，畑 雄一，尾尻博也，辰野 聡。CT免許皆伝。東京：日本醫事新報社，1998。
- 2) 宮本幸夫。超音波診断。小柳知彦ほか編。泌尿器科診断学。(新図説泌尿器科学講座1)東京：メジカルビュー社，1999。p.206-23。

V. その他

- 1) 辻本文雄。超音波実習ゼミテキスト。東京：Japan Ultrasound School, 1998。

外科学講座第1

教授：山崎 洋次	小児外科
教授：石川 正昭	消化器外科，乳腺・甲状腺外科，血管外科
教授：安藤 博	消化器外科，消化器内視鏡
助教授：穴澤 貞夫	消化器外科
助教授：内田 賢	乳腺・甲状腺外科
講師：長山 瑛	消化器外科
講師：小林 進	消化器外科
講師：又井 一雄	消化器外科
講師：水野 良児	小児外科
講師：高尾 良彦	消化器外科
講師：吉田 和彦	消化器外科，乳腺・甲状腺外科
講師：藤田 哲二	消化器外科
講師：秋葉 直志	呼吸器外科
講師：三森 教雄	消化器外科
講師：岩本 公和	消化器外科
講師：村井 隆三	消化器外科
講師：池内 健二	消化器外科
講師：畝村 泰樹	消化器外科
講師：武山 浩	乳腺・甲状腺外科

研究概要

I. 外科総論に関する研究

1. 代謝・栄養

消化器外科手術を行った24症例で術前血清リポ蛋白値測定の意義を検討した。術前測定した高比重リポ蛋白(HDL)値は同時に測定した血清アルブミン，トランスフェリン値との間に正の相関を認めた。また，アポリポ蛋白B(ApoB)の術前値と術中採取した門脈血IL-1値との間に正の相関を認めた。これらの結果から，HDLは肝蛋白産生能，栄養状態の指標として有用であり，ApoBは腸管免疫に関係がある。

胃癌治癒切除を施行した43症例を術後2年間以上もしくは死亡するまで追跡し，陽性急性相蛋白とくに，C反応性蛋白(CRP)測定の意義を検討した。術後1年目(この時点で，全症例が画像診断で再発を認めなかった)にCRP反応が陽性であった患者4人中，後に3人が再発したが，CRP陰性患者では39人中再発は4人であった($P=0.02$)。CRP値測定は胃癌再発予知に有用であった。

2. 感染

臍頭十二指腸切除術後の感染性合併症発症に関し

て，体温，白血球数，脈拍数を用いた簡便な予知と予防投与抗菌薬使用の適正化について検討した。予知法の精度は術後3日目で0.86と比較的良好で，これにより術後感染非合併例の予防薬投与量は，導入前に比し約4割の低下をみた。またこれに伴う重篤な感染性合併症の発生はなく，予知法の導入は妥当と考えられた。

3. 生体組織密封閉材 ADVASEAL に関する研究

約30kgの食用豚を用いて，肺実質と気管支断端，小腸，食道，肝臓，末梢血管の吻合部と断端を対象に，新たに開発された合成ヒドロゲルの生体組織密封閉材，ADVASEALの被覆効果を検討した。

肺実質切開モデル，staplerを用いた肺部分切除モデル，気管支断端モデルにおいては，空気漏れが生じるまでの耐圧力はADVASEAL群がフィブリン糊群と無処置群に比較して有意に高く，気嚢防止効果が認められた。

小腸と食道の切開・縫合モデルにおけるADVASEAL群の破綻時の内圧は，フィブリン糊群と無処置群に比較しても圧倒的に高かった。また，肝臓の切開と表層切除モデルでも，ADVASEAL群の止血・被覆効果が最も高く，臨床への応用が期待される。

頸動脈の切開・縫合モデルでもADVASEAL群との耐圧能は無処置群に比較して有意に高く，血管縫合部の漏れ防止効果が確認された。

II. 内分泌・乳腺外科に関する研究

1. 甲状腺

教室で作製した甲状腺癌に対するモノクローナル抗体JT-95の認識する抗原物質がSyalyl Fibronectinであることは1997年度に報告したが，さらに研究を進めたところJT-95がSyalyl Fibronectinだけでなく，ある種類のgangliosideも抗原として認識していることが明らかとなった。

2. 乳腺

乳癌の骨髄微少転移検出のためMUC-1, Keratin 19のm-RNAを，PCR 7700 sequence detectorを使用し増幅，定量化した。正常と考えられる骨髄のMUC-1とKeratin 19のm-RNAをcut-off値として使用することにより，画像診断等で骨髄転移が確認された全症例で陽性となることが確認された。

手術時におけるリンパ節転移の有無以外の有効な予後因子の存在を検討するため，n0乳癌症例を対象として切除組織における新生血管の数と新生血管増殖因子(VEGF)の発現を検討した。再発例では非再

発例に比較して VEGF を発現する乳癌細胞が多く、さらに有意に微小血管数が増加していた。さらに再発症例において無再発症例に比較して血中 VEGF 値が有意に高かった。

III. 呼吸器外科に関する研究

予後の明らかな I 期肺癌手術症例のパラフィン包埋切片を用いて予後因子を検討したところ、VEGF 陽性例の予後は陰性例に較べて有意に悪かった。

約 30% に再発がみられる I 期非小細胞肺癌を対象に、病理組織学的にリンパ節転移なしと診断したリンパ節 (34 例, 767 リンパ節) への微小転移を抗 Keratin 19 抗体を用いた免疫組織化学染色を行い、再発・予後との関係を検討した。5 年生存例の陽性は 44%、陰性は 91% で、有意に予後に差がみられた。

IV. 消化器外科に関する研究

1. 上部消化管

胃切除後の不定愁訴に対する Domperidone および Cisapride の臨床効果を食道・残胃内 pH と残胃排泄能から検討した。不定愁訴の改善と残胃排出能の亢進には相関関係を認めた。逆流性食道炎の症状が強い症例は残胃排出能の亢進が認められた。

二次性骨粗鬆症が多く発症する胃癌根治手術後の骨代謝の検討を行った。術後早期に骨密度は急速に減少し、以後の減少は緩徐になると考えられた。

2. 肝胆膵

切除例の再発形式・予後と臨床病理学的諸因子との関連を retrospective に検討した。肝切除後の予後は転移形式分類で表現される肝転移巣の経時的進展に強く規定され、生物学的悪性度はこれを修飾する因子であることが示唆された。

血管新生因子をテーマとし、切除肺癌 48 例に対して悪性度診断を行った。抗 TdRPase (TP) 抗体、bFGF、CD34 染色の組合せは、肺癌術後における再発、予後の予測に有用であり、これらの因子は肺癌の悪性度を反映していた。

3. 下部消化管

大腸 sm 癌を対象として、腹腔鏡下大腸切除術を応用している。また TEM における新しい手技を開発発表した。凝固によるマーキングではなくクリップによるマーキングに変更したことで確実に腫瘍切除ができ、クリップを把持することで腫瘍に直接触れることなく切除が可能になった。

肛門手術の特徴は創部を縫合しないことにある。創部は自然治癒にまかされている。そこで少しでも創傷治癒を促進させる肛門創ドレッシング材の改良

研究を続け、アルギン酸 Ca を主体とするペースト状ドレッシング材の prototype を作成した。

V. 血管外科に関する研究

腹部大動脈瘤 (AAA)、大動脈腸骨動脈閉塞症 (AIOD) に対する新しい低侵襲手術として注目されているステントグラフト挿入術を施行してきた。ステントグラフト挿入術は開腹を行わずに大動脈をカットダウンして血管内に人工血管を挿入する方法である。現在 AAA 5 例、AIOD 5 例の計 10 例に対して手術を行い、開腹へのコンバートは 1 例も認めなかった。全例瘤の空置あるいは血管拡張に成功している。ステント挿入とバイパス手術を同時に行う血行再建も積極的に行っており、症例を重ねて長期成績を検討する方針である。

web type の下肢静脈瘤に対しては従来は硬化療法が行われてきた。現在、Sclero PLUSTM Laser の長パルス/整調パルス色素レーザーを用いて臨床試験を行っているが、確実に良好な治療効果が得られている。

VI. 小児外科に関する研究

血管新生阻害物質 (TNP470) による神経芽腫の肝転移抑制効果について検討した。TNP470 により肝への転移は抑制され、さらに神経芽腫担癌マウスにおいて生存期間の延長がみられた。神経芽腫が選択的に肝に転移する機構を解明する研究を行った。非担癌マウスの各臓器と C1300 の接着性を解析すると神経芽腫は肝組織に圧倒的に接着することが観察された。この接着性は合成ペプチド GRGDS により阻害された。また、肝細胞培養液 (HCM) は癌細胞の肝内での播種を促進させるとされているが、C1300 ではこのような現象がおこらず神経芽腫の肝転移には特殊な機構が存在することが示唆された。

胎児マウスの肺の気管結紮を行い肺の成長に nitric oxide (NO) が関与しているかの検討を行った。結紮群では有意に NO と連動する cGMP が低く NO の産生が抑制されており、NO を介する血管の発達が肺の成長に影響を与えたと考えられた。

「点検・評価」

外科学講座第 1 では、外科代謝・栄養研究室、外科感染症研究室、外科腫瘍学研究室、血管外科病態研究室、胎児外科研究室 (task force) を設置し、基礎研究の質と量の向上を目指している。1998 年度の文部省科学研究補助金の交付件数は 24 件となり、1999 年 3 月の時点での海外研究施設への留学者は 8

名を数えている。複数のプロジェクトが同時に進行する中で、特に重点をおいているのが、悪性腫瘍に対する遺伝子治療と胎児外科である。両プロジェクトに関しては臨床への応用を目指し、米国の最先端の施設へ複数の留学者を派遣し、最新の知識と技術を学ばせている。1999年2月には、DNA医学研究所ならびに内科学講座第4と合同で、「非小細胞肺癌に対する正常型p53遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチンを用いた遺伝子治療臨床研究」を文部省と厚生省に申請し、現在、確認書の交付を待っている。

本年度の研究概要においても、臨床研究に重点が置かれている。外科学の性格上、臨床研究が多くなることは避けられないが、retrospectiveな研究からprospectiveな研究へのシフトを奨励し、より多くの“evidence”の発見に務めている。また、遺伝子治療と胎児外科に関しては引き続き人材と予算の重点的な投入を行い、十分な基礎研究を行いつつ、早期に臨床応用を開始したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takao Y, Gilliland R, Noguera JJ, Weiss EG, Wexner SD. Is age relevant to functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: Prospective assessment of 122 cases. *Ann Surg* 1998; 227: 187-94.
- 2) Tashiro H, Iwata H, Warnock GL, Ikada Y, Tsuji T. Viability studies of agarose microencapsulated islets of Langerhans from dogs. *Transplant Proc* 1998; 30: 490.
- 3) Tashiro H, Iwata H, Tanigawa M, Tsutsumi H, Fuseya Y, Ikada Y, et al. Microencapsulation improves viability of islets from CSK miniature swine. *Transplant Proc* 1998; 30: 491.
- 4) Tashiro H, Iwata H, Warnock GL, Ikada Y, Tsuji T. Application of agarose microcapsules to allo-islet transplantation in a canine model. *Transplant Proc* 1998; 30: 498-9.
- 5) 保谷芳行, 又井一雄, 栗原 健, 村井隆三, 塩谷尚志, 山崎洋次. 上部進行胃癌に対する標準術式の再検討－郭清範囲と器械吻合手技の工夫－. *手術* 1998; 52: 1365-9.
- 6) 保谷芳行, 岡部紀正, 正岡直子, 河野修三, 又井一雄, 山崎洋次. 腹部緊急再手術例の臨床分析と対策. *外科* 1998; 60: 573-8.
- 7) 畝村泰樹, 藤岡秀一, 田辺義明, 鈴木且麿, 三澤健之, 藤田哲二 ほか. 臍頭十二指腸切除術における予防的投与抗菌薬の終了時期判定－SIRSに準じた簡便な指標－. *日消外会誌* 1998; 31: 1084-9.
- 8) 三澤健之, 吉田和彦, 戸谷直樹, 栗原 健, 高木正道, 山崎洋次. 新しい合成 sealing 製剤 ADVASEAL™ の消化管縫合部に対する被覆補強効果. *外科治療* 1998; 79: 629-31.
- 9) 田辺義明, 畝村泰樹, 藤岡秀一, 佐伯知行, 三澤健之, 鈴木且麿 ほか. 胆嚢癌の外科治療成績の検討. *慈恵医大誌* 1998; 113: 307-13.
- 10) 吉田和彦, 黒部 仁, 金井正樹, 吉澤穰治, 原 章彦, 村井隆三 ほか. ハーモニックスカルペルを併用した腹腔鏡下脾摘除術. *手術* 1998; 52: 1305-10.
- 11) 黒崎哲也, 稲田省三, 山崎洋次. 大腸癌部位診断の新しい工夫－大腸癌術前検査に Barium enema は必要か－. *日本大腸肛門病学会誌* 1999; 52: 625-7.
- 12) 大塚正彦, 中野聡子, 長谷川隆光, 工藤哲也. 癌告知に関する当センター職員のアンケート調査結果および当科の癌告知の現状について. *日外科系連会誌* 1998; 23: 674-7.
- 13) 佐伯知行, 岡部紀正, 辻原佳人, 高橋孝行, 松本文夫. 外科領域の MRSA 検出状況と対策. *日本外科感染症研* 1998; 10: 89-92.
- 14) 内田 賢, 吉田和美, 山崎洋次, 高木啓三, 兼平千裕, 倉石安庸. G-CSF 産生乳腺葉状腫瘍. 乳癌の臨 1998; 13: 643-6.
- 15) 武山 浩, 内田 賢, 吉田和彦, 山下晃徳, 中野聡子, 井上裕子 ほか. Factor VIII, VEGF による n0 乳癌予後因子の検討. 乳癌の臨 1998; 13: 134-5.
- 16) Akiba N, Takagi M, Shioya N, Kurihara H, Satoh S, Yamazaki Y. Reconstruction of thoracic wall defects after tumor resection using a polytetrafluoroethylene soft tissue (Gore-Tex) patch. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 526-9.
- 17) 佐藤修二, 朝倉 潤, 鈴木英之, 平野 純, 大森秀一郎, 高久仁利 ほか. 巨大気腫性肺嚢胞合併肺癌の手術例に関する検討. *日胸外会誌* 1998; 46: 260-6.
- 18) 高木正道, 吉田和彦, 栗原 健, 三澤健之, 秋葉直志, 山崎洋次. 新たに開発された合成吸収性 Sealing 剤 (ADVASEAL™) を用いた肺断端処理法の有用性に関する実験的研究. *日外会誌* 1998; 99: 795.
- 19) 高木正道, 秋葉直志, 佐藤修二, 山崎洋次. 中葉発生肺癌の切除成績. *日本胸部臨床* 1998; 57: 461-5.
- 20) Mizuno R, Yamazaki Y, Yoshida T, Kurobe H. Pyriform sinus fistula appearing as a neck tumor in the neonatal period: a case report. *Pediatr Surg Int* 1998; 14: 82-3.
- 21) 水野良児, 山崎洋次, 原 章彦, 吉澤穰治, 芦塚修一, 桑島成央. 回盲部手術における合併症とその対策－

- 虫垂炎，腸重積症一。小児外科 1998；30：1042-6.
- 22) 吉田和彦，黒部 仁，金井正樹，吉澤穰治，原 章彦，吉田二教 ほか。最新手術器具を応用した腹腔鏡下脾摘術。小児外科 1998；30：277-81.
 - 23) 吉田和彦，金井正樹，黒部 仁，村井隆三，吉澤穰治，原 章彦 ほか。小児症例に対する脾臓摘除術の特殊性。JSES 1998；3：136-40.
 - 24) 吉澤穰治，真家雅彦，江東孝夫，東本恭幸，齋藤 武。胃食道逆流症を有する重症心身障害児の逆流防止術後の QOL。日消外会誌 1998；34：758-62.
 - 25) 吉澤穰治，桑島成央，芦塚修一，原 章彦，水野良児，山崎洋次。最近の肥厚性幽門狭窄症の臨床像。小児外科 1998；30：796-800.
 - 26) 黒部 仁，山崎洋次，水野良児，祐野彰治，吉田二教，吉澤穰治。術後腸重積症：小児特有の entity。外科 1998；60：310-3.
 - 27) Ohki T, Veith FJ. Five-year experience with endovascular grafts for the treatment of aneurysmal, occlusive and traumatic arterial lesions. Cardiovasc Surg 1998；6：878-92.
 - 28) Ohki T, Martin ML, Lyon RT, Berdejo GL, Ohki M, Soundararajan K, et al. Human ex-vivo carotid artery bifurcation stenting: Correlation of lesion characteristics with embolic potential. J Vasc Surg 1998；27：463-71.
 - 29) Ohki T, Veith FJ, Kraas C, Latz E, Sanchez LA. Endovascular therapy for upper extremity injury. Semin Vasc Surg. 1998；11：106-15.
 - 30) 大木隆生，Marin ML, Sanchez LA, Veith FJ. 孤立性腸骨動脈瘤に対するステントグラフト術の中期成績。脈管学 1998；38：333-7.

II. 総 説

- 1) 村井隆三，鈴木博昭。胃癌内視鏡治療の適応。外科治療 1998；78：1109-10.
- 2) 穴澤貞夫，岩本公和，池内健二，山崎洋次。ストーマ造設術および閉鎖法。外科治療 1998；78：889-95.
- 3) 池内健二，穴澤貞夫。疼痛コントロールの ABC 陰部・肛門の疼痛。日医師会誌 1998；119：273-5.
- 4) 山崎洋次，水野良児，原 章彦，吉澤穰治。先天性胆道閉鎖症手術における吻合法。外科治療 1998；78：978-81.
- 5) 山崎洋次。プライマリケアのための小児の救急処置—急性腹痛。Mod Physician 1998；18：945-8.
- 6) 安藤 博，田代秀夫，鈴木博昭。内視鏡の読み方：小児の急性十二指腸病変。臨消内科 1998；13：1283-6.
- 7) 大木隆生。腹腔鏡下ヘルニア修復術の功罪。外科 1998；60：405-10.
- 8) 大木隆生，山崎洋次。Endovascular surgery の現

状と展望。外科 1998；60：1239-44.

- 9) 萩原博道。血管吻合用 VCS クリップの適応に関して。腎と透析 1998；44(別冊)：42-4.
- 10) 田代秀夫，折井正博。大動脈の縫合・吻合。臨外 1998；53：115-7.

III. 学会発表

- 1) Murai R, Ando H, Fujisaki J, Matai K, Houya Y, Yamazaki Y. Parallel suture method for laparoscopic wedge resection of the stomach. 6th World Congress of Endoscopic Surgery. Roma, Jun.
- 2) Tanabe A, Ikeuchi K, Anazawa S, Yamazaki Y, Yamazaki H, Kuraishi Y. Adjuvant chemotherapy with HLBI/5FU combination for Dukes C colon cancer. 17th Meeting of International Society of University Colon and Rectal Surgeons. Stockholm, Jun.
- 3) Hada T, Sasaya K, Iwamoto K, Etoh K, Kurosaki T, Miura E, et al. Modified procedure of transanal endoscopic microsurgery (TEM) by using hemoclips. 17th Meeting of International Society of University Colon and Rectal Surgeons. Stockholm, Jun.
- 4) Misawa T, Koike M, Unemura Y, Murai R, Kobayashi S, Aoki T, et al. Latent risk of extensive hemorrhage from the gallbladder bed during laparoscopic cholecystectomy: Proximity of a large branch of the middle hepatic vein to the gallbladder bed. 16th Meeting of Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae. Madrid, Sep.
- 5) Yoshizawa J, Mizuno R, Yoshida T, Kanai M, Kurobe H, Yamazaki Y. Change in surgical therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. 16th Meeting of Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae. Madrid, Sep.
- 6) Yoshida K, Murai R, Kashiwagi H, Sakuyama T, Yamazaki Y, Aoki T. The impact of L.S. on the operative experience of surgical residents. 16th Meeting of Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae. Madrid, Sep.
- 7) Watanabe M, Ikeuchi K, Ogawa M, Anazawa S, Yamazaki Y. Surgical management of obstructing carcinoma of left colon and rectum. 6th Symposium of Japan-China-Korea Congress for Colorectal Cancer. Harbin, Sep.
- 8) Ohki T, Veith FJ. Endovascular graft repair of an otherwise untreatable abdominal aortic aneurysm. 18th World Congress of the International Union of Angiology. Tokyo, Sep.

- 9) Misawa T, Yoshida K, Shioya H, Saeki T, Yamazaki Y, Parekh D. Retrovirus-mediated suicide gene therapy for rat colon cancer induces a systemic immunological response that inhibits both hepatic tumor rechallenge and pulmonary metastasis. 84th Clinical Congress, American College of Surgeons. Orlando, Oct.
- 10) Fujioka S, Suzuki K, Misawa T, Odaka M, Yoshida K, Yamazaki Y. Prognostic significance of PD-ECGF and VEGF protein expression and quantification of microvessels in pancreatic adenocarcinoma. 84th Clinical Congress, American College of Surgeons. Orlando, Oct.
- 11) Ohki T, Veith FJ. Endovascular graft repair of ruptured aortoiliac aneurysms. 84th Clinical Congress, American College of Surgeons. Orlando, Oct.
- 12) Ohki T, Veith FJ. Stent graft repair of complex abdominal aortic aneurysm. 84th Clinical Congress, American College of Surgeons. Orlando, Oct.
- 13) Takeyama H, Hosoya T, Shinozaki N, Uchida K, Shioya N, Ohno N. A monoclonal antibody jt-95 specifically reacts with sialyl fibronectin of thyroid carcinoma. 4th Meeting of International Society for Preventive Oncology. Nice, Oct.
- 14) Yoshizawa J, Mizuno R, Yoshida T, Kanai M, Kurobe M, Yamazaki Y. Inhibitory effect of TNP-470 on hepatic metastasis of mouse neuroblastoma. 30th Meeting of International Society of Pediatric Oncology. Yokohama, Oct.
- 15) Kuwashima N, Yamori T, Yamazaki Y. Organ-specific adhesion of neuroblastoma cells in vitro reflected their metastatic patterns *in vivo*. 30th Meeting of International Society of Pediatric Oncology. Yokohama, Oct.
- 16) Toyozumi T, Abbas AE, Caparrelli DJ, Kang EH, Albelda SM, Kaiser LR, et al. Combination therapy with herpes simplex virus type 1 ICP 34.5 mutant (HSV-1716) and common chemotherapeutic agents for human non-small cell lung cancer (NSCLC). 6th International Conference on Gene Therapy of Cancer. San Diego, Nov.
- 17) 石田祐一, 山崎洋次, 岡本真司, 定本貴明, Strain AJ, McMaster P. 初代培養ヒト肝細胞を用いた人工肝臓の解毒機能とアミノ酸代謝. 第 98 回日本外科学会総会. 東京, 4 月.
- 18) 佐藤修二, 朝倉潤, 平野純, 鈴木英之, 高久仁利, 三好 勲 ほか. I 期非小細胞肺癌における nm23 発現の検討. 第 98 回日本外科学会総会. 東京, 4 月.
- 19) 山崎洋次, 高橋直胖, 青木照明. (パネルディスカッション) 臓器・機能別診療体制における講座横断型外科研修システムの構築. 第 98 回日本外科学会総会. 東京, 4 月.
- 20) 桑島成央, 有廣誠二, 林 伸治, 斉藤三郎, 本間 定, 山崎洋次. 腫瘍細胞と樹状細胞との融合細胞を用いた癌特異的免疫療法の開発—マウス神経芽腫を用いての検討—. 第 14 回日本小児がん学会. 札幌, 10 月.

IV. 著 書

- 1) 内田 賢, 皮膚マーキング・計測. 霞 富士雄編. 乳腺外科の要点と盲点. 東京: 文光堂, 1998. p. 167-8.
- 2) 山崎洋次. 先天性胆道拡張症・閉鎖症. 日野原重明, 阿部正和編. 今日の治療指針 1998. 東京: 医学書院, 1998. p. 435-6.
- 3) Ohki T, Veith FJ, Sanchez LA. Minimally invasive vascular surgery. In: Brooks DC, editor. Current review of minimally invasive surgery, 3rd ed. Philadelphia: Current Medicine, 1998. p. 125-36.
- 4) Lipsitz EC, Ohki T, Veith FJ. What are the indications for endovascular stent-graft repair of abdominal aortic aneurysms: present status. In: Greenhalgh RM, editor. Indication in vascular and endovascular surgery. London: WB Saunders; 1998. p. 211-20.
- 5) Sanchez LA, Wain RA, Ohki T. Endovascular graft treatment for peripheral arterial occlusive disease. In: Cameron JL, editor. Current surgical therapy 6th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 801-6.

V. その他

- 1) 吉田和彦, 山崎洋次. 「生物医学雑誌に関する統一規定」の改訂 (1). 医のあゆみ 1998; 186: 812-4.
- 2) 吉田和彦, 山崎洋次. 「生物医学雑誌に関する統一規定」の改訂 (2). 医のあゆみ 1998; 186: 872-9.
- 3) 吉澤禎治, 水野良児, 吉田二教, 祐野彰治, 原 章彦, 金井正樹 ほか. ビオクタン・キシロカインゼリー染色 (VX Stain) による瘻孔切除. 小児外科 1998; 30: 322-3.
- 4) 大木隆生. 米国における interventional radiological の現状と日本の IVR に対する提言. 放射線医学会ニュース. 1998 年 3 月.
- 5) 戸谷直樹. Apoptosis in atherosclerosis. 血管外科 1998; 17: 40.

外科学講座第2

- 教授：青木 照明 胃疾患（良，悪性）の外科治療法，食道・胃接合部の機能と外科的治療，逆流性食道炎の病態と治療，食道癌の外科的治療
- 教授：平井 勝也 胃・大腸悪性腫瘍の外科的治療
- 助教授：柏木 秀幸 胃酸関連疾患の病態と治療，胃術後障害の研究，腹腔鏡下外科手術
- 助教授：高橋 恒夫 肝・胆・膵の病態と外科的治療，腹腔鏡下外科手術
- 助教授：久保 宏隆 外科栄養代謝，癌細胞の代謝，乳腺の外科的治療
- 講師：永田 徹 外科的感染症，頸胸部疾患の外科的治療
- 講師：羽生 信義 食道癌の外科的治療，消化管の運動生理
- 講師：高山 澄夫 胃の悪性腫瘍，胃癌の拡大・縮小手術，胃癌に対する化学療法
- 講師：足利 建 大腸悪性腫瘍の外科的治療
- 講師：柳 沢 暁 肝・胆・膵の悪性腫瘍の外科的治療，腹腔鏡下外科手術
- 講師：古川 良幸 食道癌の外科的治療，胃手術後障害の病態生理，消化管運動の生理および機能障害
- 講師：岡本 友好 肝・胆道外科，外科領域における遺伝子診断と治療
- 講師：石井 雄二 肝癌の発生過程および増殖抑制，肝・胆道・膵における外科的治療
- 講師：鳥海弥寿雄 膵疾患の病態生理，膵臓外科
- 講師：中田 浩二 消化管運動生理，小腸移植，食道疾患の外科治療

研究概要

I. 基礎，総論的研究

1. 癌病理グループ

胃癌研究においては化学療法の効果判定や残胃癌についての病理学的検討を行っている。また，粘膜下浸潤癌，びまん性異所性胃粘膜下嚢腫の検討も

行っている。大腸癌分野では低分化腺癌の分析，下部直腸癌に対する至適側方リンパ節郭清について病理学的検討や血管新生との関連について検討を行っている。

2. 癌生化学グループ

抗ガン剤の薬剤耐性に関する研究やユビキチンの発癌過程における意義について検討し，消化器生理グループとの提携により，H. Pylori 感染スナネズミラットモデルを使用しその胃粘膜変化について細胞生化学的検討を加えている。

3. 遺伝子グループ

診断では胃癌の分子生物学的検討を腸上皮化生を中心に検討し，microsatellite instability との関連を証明した。治療ではラットの遺伝子操作不死化肝細胞を確立し，その肝不全への移植に関する研究，人工肝臓への応用の検討を行っている。また，遺伝子治療における delivery 法，とくに肝臓にターゲットをしぼりアデノウイルスにて検討し，臨床応用に向けて無血的肝灌流法の有用性を報告した。さらに，原発性肝癌の治療を自殺遺伝子システムを利用し検討している。

4. 消化器生理グループ

消化管分野では，長期減酸治療の胃粘膜への影響，ヘリコバクターピロリ菌と胃内分泌細胞動態，逆流性食道炎とサイトカイン，NO，フリーラジカル，プロスタノイドの関連について実験的検討を進めている。運動の解析では術後障害の解明に向けて，胃全摘後回結腸間置再建後や胃癌拡大郭清後の消化管機能分析結果を報告した。また，ileal break mechanism の解明，消化管運動機能改善薬の消化管運動に対する効果の検討を実験犬にて検討している。

肝胆膵移植分野では，小腸移植後拒絶反応に関する研究や，鏡視下手術における胆管切開縫合部の耐圧力の検討を行っている。

5. 周術期代謝グループ

胃術後骨障害の解明と治療，とくにビタミンとの関連，経腸栄養と腸管免疫，褥創治療の関連について静脈栄養と比較検討を行っている。

II. 臨床的研究

1. 上部消化管

食道では進行食道癌に対する術前放射線化学療法の効果判定を分子生物学的に検討し，食道切除前後の嚥下機能やサイトカイン変動の検討を行っている。

上部良性では消化器生理基礎研究を土台とし，GERD 症例や穿孔性十二指腸潰瘍症例の病態解明，

ヘリコバクターピロリ菌やPPI長期投与例における胃内分泌細胞動態について検討している。

上部悪性では進行胃癌に対する化学療法の評価とともに縮小手術の有用性の検討、胃切除後再建術式の機能評価、比較を運動面をはじめ多角的に検討している。その他として臨床的消化管運動機能測定法の確立をめざし、X線不透過マーカーの有用性を報告している。

2. 下部消化管

癌病理グループと提携し、各種病理学的検討を行うとともに、大腸の motility の測定解析を超音波検査を利用し行い、術式の選択に反映させている。また、鏡視下手術の適応拡大に向けて術式の開発、改良を行い、報告している。

3. 肝胆膵

新しい肝離断器材としてハーモニック・スカルペルの有用性を報告し、さらに胆管への影響について検索している。胆道では切除不能胆管癌の集学的治療の成績を検討し、その中でメタリックステントの適応やQOL向上に向けての留置方法の改良を検討している。膵では幽門輪温存膵頭十二指腸切除における内分泌機能評価と胃排出能の検索を行っており、さらに膵癌症例の末梢血液中の癌細胞の検出を分子生物学的手法にて検討している。また、肝切除などの高侵襲手術におけるマーカーとして urinary trypsin inhibitor の動態や特発性細菌性腹膜炎の成立機序について臨床的検討をしている。

4. 胸部

創傷治癒の観点より肺、肝切除面よりの体液防止を目的としたフィブリン糊と線維性コラーゲンの併用療法を臨床的、実験的にやっている。

5. 乳線、内分泌

臨床検体を用いて、抗エストロゲン剤によるDNAアダクトのPCRによる効率の検査法や容存酸素濃度を利用した癌細胞に対する薬剤感受性装置の開発を行っている。また一期的乳房再建術の評価を引き続きやっている。

「点検・評価」

1998年度よりの研究体制の抜本的改革により、臓器別の臨床グループ（食道、上部消化管良性、上部消化管悪性、下部消化管、肝臓、胆膵、内分泌、胸部）と、学位取得研究や臨床グループのバックアップを行う基礎、総論研究グループ（癌病理、癌生化学、遺伝子、消化器生理、周期代謝）を設置した。

これにより、従来の研究班の枠を越え、up-to-dateの研究テーマに多角的に取り組めるように

なった。また、研究グループ間の情報交換の活発化により時間的、経済的に合理化がはかられた。

臨床グループは外科診療部における臨床データをもとに、それぞれ治療の方向性や病態解明に力を注いでいる。とくに、術後障害の病態解明と対策や上部良性疾患における鏡視下手術の成績は高い評価を得ている。

基礎、総論研究グループは新たな入局者の配属を行い、基礎医学講座との提携により学位取得に関連した研究を進めている。この中では、遺伝子に関連する研究テーマが年々増加しており、従来の当講座の伝統的メインテーマである消化管生理を中心に若い研究者が主流となり活発に活動している。

今後とも外科臨床講座における基礎研究の在り方を模索しつつ、常に日常診療の診断、治療技術の向上に反映できるテーマを選択してゆきたいと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 西川勝則, 古川良幸, 羽生信義, 梁井真一郎, 向井英晴, 志賀由章 ほか. 大腸粘膜傷害したでの食事摂取に対する大腸運動の実験的検討. *Ther Res* 1998; 19(8): 28-34.
- 2) 大谷昌道, 高山澄夫. 胃癌 Stage IV 症例に対する neoadjuvant chemotherapy. *日消外会誌* 1998; 31(8): 1838-42.
- 3) 中村純太, 岡本友好, 中里雄一, 稲垣芳則, 青木照明. S1の転移性肝腫瘍に対するマイクロ波凝固療法. *医と薬学* 1998; 40(2): 273-5.
- 4) 岡本友好, 中里雄一, 柏木秀幸, 柳澤 暁, 稲垣芳則, 青木照明. ハーモニック・スカルペルによる肝実質の切離. *手術* 1998; 52(12): 1847-51.
- 5) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 高山澄夫, 森豊. 99cmTC-HAS-D 腹腔内投与による縦隔リンパシンチグラフィの検討. *日消外会誌* 1998; 31(3): 849-54.
- 6) 陳 綱, 柏木秀幸, 小村伸朗, 守屋祐介, 萩原栄一郎, 青木照明. 長期減酸に伴う胃内分泌細胞吸うの変化に関する実験的検討—H1受容体の関与について—. *Ther Res* 1998; 19(1): 119-30.
- 7) Chen K, Kashiwagi H, Ishibashi Y. In: Functional changes in gastric mucosa after prolonged acid suppression in rats. *Jikeikai Med J* 1998; 45: 11-9.
- 8) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 岡本友好, 久保弘隆. 直腸癌局所再発に対するマイクロ波凝固療法の試み. *日本大腸肛門病会誌* 1998; 51(8):

- 607-8.
- 9) 小林克敏, 岡本友好, 高山澄夫, 小野雅史, 井上好央, 二村浩史 ほか. 胃高分化型腺癌と腸上皮化生における遺伝子不安定性の検討. 日癌会 57 回総会記 1998; 326.
 - 10) 陳 鋼, 柏木秀幸, 守屋祐介, 小村伸朗, 萩原栄一郎, 青木照明. 長期酸分泌抑制後のストレス 胃粘膜障害に対する L-Arginine の影響に関する実験的検討. 実験潰瘍 1998; 25(2): 134-7.
 - 11) 岡本友好, 柳澤 暁, 稲垣芳則, 青木照明. 悪性胆道狭窄に対する metallic stent の留置の問題点と対策. 胆道 1998; 12(4): 321-5.
 - 12) Omura N, Kashiwagi H, Chen K, Omura K, Aoki T. Effect of pirenzepine on gastric endocrine cell kinetics during lansoprazole administration. J Gastroenterol 1998; 33(5): 634-9.
 - 13) Chen K, Kashiwagi H, Omura N, Aoki T, Serum gastrin and gastric endocrine cells. Jikeikai Med J 1998; 45(3): 85-93.
 - 14) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 佐藤慶一, 小野雅史 ほか. 根治度 A 下部直腸癌に対する側方 D2, D3 リンパ節郭清効果に関する検討. 日消外会誌 1998; 31(12): 2338-45.
 - 15) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明, 森永泰良. 健常若年層に認められたウイルス性急性食道炎の 1 症例. 消化器科 1998; 27(3): 342-5.
 - 16) Okubo T, Nagai F, Ushiyama K, Yokoyama Y, Ozawa S, Kano K. DNA cleavage and 8-hydroxydeoxyguanosine formation caused by tamoxifen derivatives in vitro. Cancer Lett 1998; 122: 9-15.
 - 17) Nimura H, Takayama S. Clinicopathological study of background gastric mucosa during long-term conservative maintenance therapy for intractable peptic ulcer. J Gastroenterol 1999; 34: 18-27.
 - 18) 鈴木 裕, 羽生信義, 柏木秀幸, 久保宏隆, 青木照明. 癌終末期患者の在宅経腸栄養. 癌と化療 1998; 24: 575-81.
 - 19) 田部井 功, 久保宏隆, 富田春郎, 田畑泰博, 青木照明, 山形徳光 ほか. 脳血管障害の予防を目的とした半消化態流動食の研究 (ハムスターを用いた検討) 9. 日静脈・経腸栄養研究会誌 1998; 13: 208-11.
 - 20) Kashiwagi M, Helmut F, Waldemar U, Hans G, Roberto D, Arthur Z. Phospholipase A2 Isoforms Are Altered in Chronic Pancreatitis. Ann Surg 1998; 227(2): 220-8
 - 21) 小村伸朗, 柏木秀幸, 金 哲宇, 青木照明. 1. GERD に対する pH モニタリングの臨床的意義. 胃分泌研究会誌 1998; 30: 21-4.
 - 22) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明. 直腸癌に対するリトラクターの工夫. 日本大腸肛門病会誌 1998; 51(4): 254-5.
 - 23) 古川良幸, 平井勝也, 阿部貞信, 石井雄二, 遠山洋一, 長 剛正. リンパ節郭清に重点をおいた食道胃境界領域癌に対する手術. 手術 1998; 52(4): 531-7.
 - 24) 柏木秀幸, 小村伸朗, 金 哲宇, 古川良幸, 羽生信義, 青木照明. アカシアに対する鏡視下手術. 手術 1998; 52(4): 479-85.
 - 25) 久保宏隆, 田部井 功, 青木照明. 高齢者の周術期栄養管理. 外科治療 1998; 78(5): 557-65.
 - 26) 岡本友好, 二川康郎, 武内孝介, 高橋直人, 横田徳靖, 椎野 豊 ほか. 術後輸液管理における Redox 理論の有用性. 日臨外会誌 1998; 59(5): 1203-7.
 - 27) 鈴木 裕, 高橋直人, 岡本友好, 佐藤慶一, 羽生信義, 柏木秀幸 ほか. PEG の適応をどこまで拡大できるのか—癌末期在宅医療へのアシストの視点から—. 消内視鏡 1998; 10(5): 561-9.
 - 28) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明, 森永泰良. 逆流性食道炎に対する腹腔鏡下 Nissen 噴門形成術の短期治療成績. 日消外会誌 1998; 31(7): 1751-5.
 - 29) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 逆流性食道炎に対する手術適応と手術術式. 手術 1998; 52(9): 1359-64.
 - 30) 青木照明. 外科専門医制度の現状と将来. 臨外 1998; 53(8): 1055-61.

II. 総 説

- 1) 青木照明, 柏木秀幸, 小村伸朗. 外科領域における PPI. 消化器の臨床 1998; 1(1): 94-9.
- 2) 青木照明, 高山澄夫. 胃上部早期癌に対する胃全摘術; 迷走神経肝枝・腹腔腔温存リンパ節郭清, 回結腸間置再建術. 消外 1998; 21(12): 1941-51.
- 3) 鈴木 裕. 胃手術後骨代謝障害. 胃術後障害研究 Up to date 1998; 1(1): 27-38.
- 4) 久保宏隆. II. 静脈栄養 1. 適応・製剤・投与量. 日本静脈・経腸栄養研究会雑誌 1998; 13.
- 5) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. 消化管機能検査. 消外 1998; 21(5): 540-2.
- 6) 高山澄夫, 青木照明. 胃切除後の再建術 噴門側胃切除後の再建法. 外科治療 1998; 78(増刊): 148-154.
- 7) 柏木秀幸, 小村伸朗, 金 哲宇, 青木照明. 良性食道疾患に対する手術 3) 逆流性防止手術. 外科 1998; 60(6): 625-31.
- 8) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. 消化性潰瘍穿孔に対する新しい治療方針. 医のあゆみ 1998; 185(10): 673-6.
- 9) 青木照明, 柏木秀幸, 小村伸朗. 腹腔鏡下選択的胃迷走神経切離術. 手術 1998; 52(7): 939-47.

III. 学会発表

- 1) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明. 大腸鏡検査直後の対外式超音波検査による大腸機能評価の検討. 第84回日本消化器病学会総会. 横浜, 4月.
- 2) 羽生信義, 中里雄一, 向井英晴, 柏木秀幸, 青木照明, 高岡 徹 ほか. 傍食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下手術式の進歩. 第99回日本外科学会総会. 福岡, 3月.
- 3) 櫻村弘隆, 高山澄夫, 二村浩史, 橋爪由紀夫, 井上好央, 小林克敏 ほか. 胃全摘回結腸間置再建術の臨床評価. 第99回日本外科学会総会. 福岡, 3月.
- 4) 青木照明. (パネルディスカッション)日本外科学会認定医と外科関連専門医育成について. 第98回日本外科学会総会. 東京, 4月.
- 5) 岡本友好, 二川康郎, 稲垣芳則, 青木照明, 大橋十也. 組み替えアデノウイルスによる肝への遺伝子導入における delivery 条件の検討. 第98回日本外科学会総会. 東京, 4月.
- 6) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 逆流性食道炎に対する腹腔鏡下逆流防止術の検討. 第98回日本外科学会総会. 東京, 4月.
- 7) Susuki Y, Hanyu N, Takahashi N, Sato K, Aoki T. Strategy and problems in treatment of gastrointestinal obstruction in patients with unresected nucaed advanced cancer. Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. New Orleans, May.
- 8) Futagawa Y, Okamoto T, Ohashi T, Eto Y. An Effect of the Liver Asanguineous Perfusion Method for Adenovirusmedia TED Gene. First Meeting of the American Society of Gene Therapy. Seattle, May.
- 9) 高山澄夫, 櫻村弘隆, 井上好央, 橋爪由紀夫, 青木照明. 胃癌幽門側胃切除症例における迷走神経肝枝・腹腔枝温存と幽門輪温存の術後評価と意義. 第70回日本胃癌学会総会. 東京, 6月.
- 10) Tabei I, Tabata Y, Tomita S, Kaneda T, Kubo H, Takahashi N. The Re-Evaluation of Nutritional Management in Exophageal/Gastric Surgery. International GUT Symposium, Osaka, June.
- 11) 柏木秀幸, 小村伸朗, 渡辺正光, 石橋由朗, 鈴木 裕, 高岡 徹 ほか. 十二指腸潰瘍狭窄に対する腹腔鏡下選択的的近位迷走神経切離術+幽門形成術の手術手技. 第52回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
- 12) Tabei I, Tomita H, Suzuki Y, Kaneda T, Tabata Y, Kubo H. The benefit of using viscosity regulation pectin solution for enteral nutrition management. 23rd Clinical Congress of the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. San Diego, Feb.
- 13) 小林克敏, 岡本友好, 小野雅史, 井上好央, 中山律子, 二村浩史 ほか. 胃高分化型腺癌と腸上皮化生における遺伝子不安定性の検討. 第57回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 14) Nakasato Y, Inagaki Y, Yokota T, Futagawa Y, Aoki T. Pitfall of the laparoscopic lithotomy of common duct stones. Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae, 16th World Congress. Madrid, Sep.
- 15) Yanai S, Hanyu N, Yamamoto T, Miyakawa A, Nakata K, Morita S. New findings of the esophageal motor function in achalasia. Collegium Internationale, Chirurgiae Digestivae 16th World Congress. Madrid, Sep.
- 16) Nakata K, Mukai H, Hanyu N, Furukawa Y, Nishikawa K, Yanai S. Motility and ppy releasing after total gastrectomy with ileocolonic interposed reconstruction. Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae, 16th World Congress. Madrid, Sep.
- 17) Takahashi N, Hanyu N, Nakata K, Abe S, Aoki T. Preoperative Synchronized Chemoradiation Therpy for Advanced Esophageal Cancer. Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae, 16th World Congress. Madrid, Sep.
- 18) 青木照明. (会長講演)酸関連疾患の病態生理と治療の変遷. 日本消化器病学会創立100年記念第40回日本消化器病学会大会. 東京, 10月.
- 19) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. (シンポジウム)十二指腸潰瘍に対する外科治療 合併症潰瘍と腹腔鏡手術の観点から. 日本消化器病学会創立100年記念第40回日本消化器病学会大会. 東京, 10月.
- 20) 岡本友好, 柳澤 暁, 椎野 豊, 中村純太, 中里雄一, 稲垣芳則 ほか. Metallic stent の成績からみた悪性胆道狭窄に対する開腹内瘻術の適応. 第10回日本肝胆膵外科学会. 三重, 11月.
- 21) 古川良幸, 平井勝也, 梁井真一郎, 羽生信義, 阿部貞信, 石井雄二 ほか. (ビデオシンポジウム)胃癌に対する大小内臓神経温存大動脈周囲郭清の手技と消化管運動からみた意義. 第60回日本臨床外科学会. 広島, 11月.

IV. 著 書

- 1) 青木照明, 小村伸朗. 外科的治療. 浅香正博編. 逆流性食道炎—新しい視点—(消化器病セミナー72). 東京: へるす出版, 1998. p. 123-38.
- 2) 青木照明. 外科的診断法. 小柳 仁, 松野正紀, 北島政樹編. 標準外科学第8版. 東京: 医学書院, 1998.

p. 7-30.

- 3) Aoki T, Takayama S, Tsutsumi J, Kashimura H, Nimura H. Future trends in gastroenterology. In: Development of Gastric Cancer after Long-term Treatment of Gastric Ulcer. Tokyo: Life Science Publishing, 1998. p. 63-5.
- 4) 岡本友好, 青木照明. Interventional Radiology. 磯野 可編. 外科臨床研修. 東京: へるす出版, 1998. p. 122-3.
- 5) 青木照明, 貴島政邑, 羽生信義, 橋本慶博, 高橋直人, 宮川 朗 ほか. 食道疾患用語集. 東京: 金原出版株式会社, 1998.

V. その他

- 1) 宮川 朗, 羽生信義, 古川良幸, 中田浩二, 梁井真一郎, 山本 尚 ほか. 2回の手術を施行した慢性偽性長閉塞症の消化管運動傷害の検討. Ther Res 1998; 19(8): 28-34.
- 2) 青木照明. (報告特集) 日本消化器病学会創立100年研究, 臨床とめざましい進歩. 朝日新聞 1998.
- 3) 鈴木 裕. 在宅医療を可能にする条件. Medical Asahi 1998; 27(10): 15.
- 4) 中田浩二, 羽生信義, 山本 尚, 宮川 朗, 橋本慶博, 梁井真一郎 ほか. 胃切除術後の dyspepsia 症状の発現について. 第8回 G.I. Motility Disorders クラブ例会記録集 Functional dyspepsia の病態分類とその対策. 東京: 協和企画通信, 1998. p. 90-7.
- 5) 中里雄一, 羽生信義, 成瀬 勝, 大平洋一, 鳥海弥寿雄, 中山一彦 ほか. Bouveret's Syndromoe で発症した胆石イレウスの1例. 日消外会誌 1998; 31(5): 1107-11.

青戸病院外科学教室

- | | |
|------------|-----------------------------|
| 教授: 高橋 宣胖 | 呼吸器・消化器疾患の外科的治療および緩和医療 |
| 助教授: 稲垣 芳則 | 門脈圧亢進症の病態と治療, 肝移植 |
| 講師: 柵山 年和 | 内視鏡外科, 大腸肛門外科, 癌化学療法, 癌在宅治療 |
| 講師: 黒田 徹 | 消化器外科, 細胞間相互作用を含めた抗癌剤感受性試験 |
| 講師: 忠岡 信彦 | 胃癌の外科治療と化学療法 |
| 講師: 一志 公夫 | 消化器外科, 内視鏡治療 |

研究概要

日々の外科臨床に立脚した研究, なかなく診療現場に直接フィードバックできる実践的な臨床研究がわれわれの主たる目標である。

I. 手術

消化管手術における術後機能維持, QOLの向上を目的として消化管切除後の数種類の pouch 形成による再建手術術式を考案した。その有用性を検討するため, 胃癌手術症例を対象にして無作為比較臨床試験を開始した。アセトアミノフェン試験による胃排出能測定結果と外来での詳細な QOL スコアをエンドポイントとし pouch 形成手術の臨床上の優位性を評価中である。また器械吻合を用いた新しい幽門側胃部分切除術 (Billroth I 法) を考案し, 多数例に実施した。主に手術時間と合併症発生率からその有用性を確認した。その他, 胃切除での残胃における血管支配とその血流測定により, 残胃とその栄養血管の血流についての研究を実施中である。

II. 抗癌剤感受性試験

1. 抗癌剤感受性試験

in vitro 抗癌剤感受性試験について臨床材料を用いた検討をおこなってきた。この結果から in vitro 制癌剤感受性試験は臨床的效果の良好な予測因子となりうることを示された。さらに薬剤耐性因子のひとつである P-glycoprotein は in vitro 抗癌剤感受性試験, 臨床効果と比較した場合予測因子のひとつとなりうる可能性が示唆された。ところで現在までおこなってきた in vitro 制癌剤感受性試験は, ある程度の臨床腫瘍材料が必要でこの点が検査をおこなう上での障害となっている。そこで今後は分子生物

学的マーカー (P・gp, GST- π , orBB2etc) の M-RNA の発現と指標とした感受性試験を PCR を利用し、少ない材料で予測で可能かどうかの検討をおこなってゆく予定である。

2. 細胞間相互作用 (特に癌細胞と間質の関係)

in vitro 実験系では線維芽細胞からの cytokine の分泌が、腫瘍増殖に対して直接的に影響を与えることが示されている。しかし、臨床的にミクロな細胞間相互作用を検出することは困難であった。最近 in situ hybridization を用いた in MNA の検出が可能になったことから、微小細胞環境の検討が行われ、新しい知見が集積されるようになってきた。乳癌では手術時のホルモン環境がその後の予後に影響を与えることが示唆されている。そこで乳癌術前内分泌療法により、術前後の細胞間相互作用、特に腫瘍細胞と線維芽細胞の cytokine を介した細胞間相互作用について検討をくわえ、予後との関連を検討したい。

III. 内視鏡外科治療

Minimal invasive surgery は今や時代の趨勢であり当科では内視鏡下手術を積極的に行ってきた。現在は消化管手術だけでなく、胸部、尿管部ヘルニアなどにも適応を拡大している。また内視鏡下の消化管手術では、大腸癌では標準術式はリンパ節 D2 郭清を伴う結腸切除術、前方切除術を主に施行し、部位によりリンパ節 D3 郭清を施行している症例もあり、現在も継続して症例を重ね、治療成績を評価中である。これらの郭清手技、特に超音波振動メス (Harmonic scarper) の有効な使用法についても研究中である。直腸癌に対しては、Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) を継続して行い、全国でも有数の症例経験を得るに至った。また超音波内視鏡を活用して適応の拡大を検討中である。また定期的な TEM 研修会を開催している。

また、実験的、臨床的に内視鏡的手術が低侵襲であるかどうかを評価するために、侵襲の程度と平行に反応するサイトカインを指標として、各種内視鏡手術と開腹手術の比較を行っている。

IV. 化学療法

進行・再発胃癌に対する Phase II study (CPT-11・MMC 療法, CDDP・HCFU 療法) を実施中である。切除不能局所進行胃癌に対して CDDP・CPT-11 療法によるサルベージ化学療法を試みている。また抗ヒト TS ポリクローナル抗体を用いた免疫染色により胃癌組織中の TS 発現と化学療法効果や生命予後との関係について検討した。前年度から引き続

き胃癌の術後補助化学療法の多施設共同無行為比較臨床試験を主宰している。

また、最近胃癌に適応となった内服抗癌剤 TS-1 の他施設合同研究会にも参加している。再発大腸癌に対しては、second line chemotherapy として、MMC・CPT-11 療法, CDDP・CPT-11 療法を試みている。また、根治度 C・Dukes D 症例に対しては、4 病院外科合同で UFT+leucovorin (p.o.) の内服による trial study を実施中である。

V. 大腸癌肝転移予測に関する研究

Thymidine phosphorylase (TdRPase) は核酸合成酵素として知られるが、近年、血小板由来の血管新生因子 (PD/ECGF) と同一物質であることが明らかとなり注目されている。大腸癌切除組織の抗ヒト TdRPase 抗体 (Roche) を用いた免疫染色による検討より、肝転移症例では癌間質における TdRPase 発現が有意に多いことが確認された。これより TdRPase が大腸癌における血行性転移、特に肝転移の予測因子となることが示唆された。さらに CEA 染色も追加検討し、有用な肝転移予測法を模索している。

VI. 癌在宅治療

数年前より民間業者の協力を得て末期癌患者の訪問看護、在宅栄養療法および在宅化学療法を実施してきた。経験症例の増加とともに新たな問題点も生じてきており、より完成された治療体系を構築すべく検討をつづけている。

「点検・評価」

I. 臨床研究の手術では現在も胃癌に対する pouch 手術を引き続き施行中であり、一部の症例についてはまとめて研究発表予定となっている。評価としては 30~40% の達成率である。

II. 抗癌剤感受性試験

現在も臨床例を積み重ねており、あらたに PCR も利用して施行している。一部の症例については研究会や癌治などに発表している。評価としては 50~60% の達成率である。

III. 内視鏡外科治療

腹腔鏡下手術の標準術式とする試みをすすめており、特に大腸では、大腸癌研究会の腹腔鏡下大腸癌手術のプロジェクトチーム一施設として術式の標準化にかかわっている。直腸腫瘍に対しては、現在、TEM の保険適応のために研究会・研修会等に積極的に参加かつ、後援しており直腸における標準術式

となるのも近いと思われる。文献、研究発表等も多く、その分野では中心的に役割をしていると思える。評価としては、50～60%の達成率である。

IV. 化学療法

消化器外科系の化療では、最先端の治療を行っており、その臨床研究もかなり充実してきた。とくに胃癌については国際学会等への参加も多く、またQOLを考慮する化療も引き続き施行しており、今後の発展に期待したい。評価は60～80%の達成率である。

V. 大腸癌肝転移症例に関する研究

TdRP関連の研究は半ば満足のいくものとなり、現在は臨床および治療への応用を予定している。評価は70～90%の達成率である。

VI. 癌在宅治療

症例は少ないが少しずつ症例のバリエーションも広がっており、内容は充実してきている。しかし、ハードの面が十分でないため今後も関連施設、病院内委員会に働きかけて治療体系を構築できるようにしたいと考える。評価は30～40%の達成率である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 柵山年和, 高村誠二, 中村靖幸, 忠岡信彦, 黒田 徹, 高橋宣胖 ほか. 家で死ぬこと一末期癌患者の在宅療養から在宅死まで. 癌と化療1998; 25: 675-8.
- 2) Isshi K, Yamamoto M, Takahashi N, Suzuki H, and Stiegmann GV. Combined fiberoptic ligation and sclerotherapy for internal hemorrhoids. *Jikeikai Med J* 1998; 45: 67-73.
- 3) Sakuyama T, Takahashi N, Takamura S. Specificity of endoscopic surgery and its training System. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 1-3.
- 4) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 猪又雄一, 高橋宣胖. 当科における消化管異物の内視鏡的摘出. 消内視鏡の進歩1998; 53: 128-9.

III. 学会発表

- 1) 柵山年和, 高橋宣胖, 高村誠二, 渡辺一裕, 中村靖幸, 猪又雄一 ほか. 早期大腸癌および早期大腸癌類似病変に対する内視鏡外科手術の反省. 第98回日本外科学会総会. 東京, 4月.
- 2) 黒田 徹, 柏木 明, 一志公夫, 玄 智庸, 水谷 央, 高橋宣胖 ほか. 乳癌におけるP-Glycoproteinの発現と細胞蛍光染色を利用した抗癌剤感受性試験. 第6回日本乳癌学会総会. 東京, 5月.
- 3) 水谷 央, 黒田 徹, 玄 智庸, 柏木 明, 猪又雄一, 高橋宣胖 ほか. 当科における乳房温存療法一切除

範囲決定法. 第6回日本乳癌学会総会. 東京, 5月.

- 4) 柵山年和, 高村誠二, 中村靖幸, 忠岡信彦, 高橋宣胖. 家で死ぬこと一末期癌患者の在宅療養から在宅死まで一第9回在宅医療研究会. 東京, 6月.
- 5) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 猪又雄一, 高橋宣胖. 当科における消化管異物に対する内視鏡的摘出. 第66回日本消化器内視鏡学会. 東京, 6月.
- 6) 高村誠二, 柵山年和, 渡辺一裕, 下野 聡, 山田哲也, 高橋宣胖 ほか. TEMにおける術前超音波内視鏡の有用性. 第66回消化器内視鏡学会. 東京, 6月.
- 7) 中村靖幸, 忠岡信彦, 猪又雄一, 柵山年和, 高橋宣胖. 自動吻合器を用いた幽門側胃切除術(Billroth I法)一われわれの術式(トルネード法)について一. 第70回日本胃癌学会総会. 東京, 6月.
- 8) 忠岡信彦, 中村靖幸, 山本真司, 猪又雄一, 柵山年和, 高橋宣胖. 高度進行スキルス胃癌症例に対するNeoadjuvant Chemotherapyの治療成績とQOL. 第52回日本消化器外科学会. 東京, 7月.
- 9) 柵山年和, 忠岡信彦, 中村靖幸, 高村誠二, 高橋宣胖. 切除不能大腸癌転移再発例における塩酸イリノテカン+MMC併用化学療法. 第36回日本癌治療学会総会. 福岡, 10月.
- 10) 忠岡信彦, 中村靖幸, 山本真司, 猪又雄一, 柵山年和, 高橋宣胖. 5-FU耐性胃癌症例に対するCPT-11併用化学療法の検討. 第36回日本癌治療学会総会. 福岡, 10月.
- 11) 柵山年和, 一志公夫, 高村誠二, 高橋宣胖. 食道胃病変のEVL-EMRによる分割切除. 第67回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 11月.
- 12) 一志公夫, 高村誠二, 柵山年和, 柏木 明, 高橋宣胖. 食道癌に対するArgon plasma coagulation (APC) 治療の試み. 第67回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 11月.
- 13) 高村誠二, 柵山年和, 高橋宣胖. TEMで経験したsm直腸癌. 第67回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 11月.
- 14) 柵山年和, 渡辺一裕, 高村誠二, 中村靖幸, 高橋宣胖. 腹腔鏡下ヘルニア修復術の必要性について. 第11回日本内視鏡外科学会総会. 東京, 12月.
- 15) 高村誠二, 柵山年和, 渡辺一裕, 中村靖幸, 山本真司, 高橋宣胖 ほか. 直腸早期癌及び類似病変に対するTEM切除の工夫. 第11回日本内視鏡外科学会総会. 東京, 12月.
- 16) 忠岡信彦, 中村靖幸, 山本真司, 高村誠二, 柵山年和, 高橋宣胖. 抗TS抗体による5-FU耐性症例の検出とCPT-11併用化学療法の検討. 第40回日本消化器病学会. 東京, 10月.
- 17) Takamura S, Sakuyama T, Nakamura Y, Isshi K, Tadaoka N, Takahashi N. Transanal endos-

copic microsurgery for early rectal cancer. The 5th Congress of East-Asian CICD. Seoul, Apr.

- 18) 忠岡信彦, 長谷川拓男, 山本真司, 中村靖幸, 高村誠二, 高橋宣胖 ほか. Harmonic Scalpel の胃癌リンパ節郭清への応用〜とくに腓温存術式における有用性〜. 第 53 回日本消化器外科学会総会. 京都, 2月.
- 19) 柵山年和, 一志公夫, 高村誠二, 横山正人, 高橋宣胖. (ビデオフォーラム) 上部消化管病変に対する EVL を利用した内視鏡的粘膜切除. 第 99 回日本外科学会総会. 福岡, 3月.
- 20) 横山正人, 柵山年和, 渡辺一裕, 長谷川拓男, 黒田徹, 高橋宣胖. スポーツ医学を考慮した単径ヘルニアの手術法選択の必要性について. 第 99 回日本外科学会総会. 福岡, 3月.

V. その他

- 1) 柵山年和, 高村誠二, 下野 聡, 中村靖幸, 一志公夫, 高橋宣胖 ほか. 直腸 S 状部・S 状結腸病変に対する TEM 治療の工夫. 消内視鏡の進歩 1998; 53: 126-7.

整形外科学講座

教授: 藤井 克之	関節外科, リウマチ学
助教授: 司馬 立	脊椎外科
助教授: 蔡 詩岳	手の外科, リウマチ学
講師: 浅沼 和生	骨腫瘍
講師: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靭帯の生化学
講師: 金尾 豊	股関節外科学
講師: 田中 孝昭	膝関節外科, 骨・軟骨代謝
講師: 杉山 肇	股関節外科学
講師: 大谷 卓也	股関節外科学, 人工関節
講師: 舟崎 裕記	肩関節外科
講師: 曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝

研究概要

I. 基礎的研究

1. 慢性関節リウマチ (RA) の関節破壊機構に関する研究

これまでに、われわれは、ヒト RA 患者では、発症初期より、関節軟骨の II 型コラーゲンに特異的な抗体が発現することを見いだしている。RA における関節軟骨および軟骨下の骨髄についての免疫組織学的検討から、関節炎の発症初期より同部への破骨細胞様細胞および免疫担当細胞の侵入が観察された。また、RA の関節破壊における c-fos 遺伝子発現の関与について、RA 関節組織の in situ hybridization 法による検討を行った結果、RA 患者の関節軟骨では、本遺伝子が発現することにより、軟骨代謝の恒常性が破綻していることが判明した。これらの知見は、RA の骨・軟骨破壊メカニズムを解明していく上で有用なものである。

2. 軟骨細胞の分化を制御する新規タンパク質に関する研究

我々は、これまでに、ヒト胎児軟骨細胞の分化を維持する遺伝子をサブトラクション法により単離し、その中の 1 つを CDEP と命名した。CDEP は、新規の低分子量 G タンパク質調節因子である Rho GEF ファミリーに属し、細胞骨格における重要な制御因子である可能性が示唆される。そこで、本因子の機能を明らかにするために、CDEP リコンビナントタンパク質をバキュロウイルス発現ベクターを用いて発現させ、酵素活性についての検討を行った。次に、CDEP 遺伝子の活性型変異体を作成し、in vitro において培養線維芽細胞に遺伝子導入を行い、細胞の形態、増殖、分化におよぼす影響についての検討

を行った。

3. 皮質骨および海綿骨特異的骨代謝マーカーの開発

近年、硬組織細胞外マトリックスのひとつとして、分離、同定された Chondroadherin (以下 CHAD) の免疫学的測定方法を開発し、皮質骨、海綿骨各々の特異的骨代謝マーカーとしての臨床応用を目的に、これまでに、ヒト皮質骨、および海綿骨よりそれぞれに特異的な CHAD のアイソフォームを精製することに成功した。同精製蛋白を用いてモノクローナル抗体を作製中である。

4. 骨粗鬆症に対するビタミン D、および K の効果の検討

骨粗鬆症モデルとして OVX ラットを用いて代表的骨粗鬆症治療薬である、ビタミン D、および K の併用療法の効果について検討した。その結果、併用療法は単独療法と比較して、骨密度、骨強度とも増加させることが判明した。また、ビタミン D と K の併用療法を行った場合、骨強度が骨密度と必ずしも相関せず、骨のコラーゲン組成などの骨密度以外の要素が骨強度に関与していると考えられた。一方、骨コラーゲンの分析では、ビタミン D および K の単独投与では、それぞれ異なった傾向を示し、ビタミン D および K の併用療法では、その相乗効果が得られることにより、骨強度に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

5. 癒着防止に関する研究

我々は、手術後に発生する癒着を防止する目的で、ヒアルロン酸に架橋結合を導入し、膜状に加工したヒアルロン酸-ケイヒ酸フィルムや、膜状のものより操作しやすい、ゼリー状の架橋ゲルを用い (生化学工業との共同研究)、その優れた癒着防止効果を示してきた。今回は、関節内における癒着防止効果について、動物実験ならびに *in vitro* での検討を行った。その結果、ゼリー状の架橋ヒアルロン酸ゲルは、手術後の関節内の癒着発生を著しく抑制することが明らかとなった。さらに、その発生機序として、本ゲルは細胞の基質への接着を阻害することが示唆された。

6. 足根洞の靭帯を中心とした距骨下関節の靭帯に関する解剖学的研究

ヒト距骨下関節の靭帯について詳細な解剖学的検討を行った結果、骨間距踵靭帯、頸靭帯、後距踵関節包靭帯および中距踵関節包靭帯についての新たな知見が得られた。

II. 臨床的研究

1. 変形性膝関節症に対する関節鏡視下手術

変形性膝関節症 (膝 OA) の疼痛は、その大半が関節軟骨や軟骨下骨由来ではなく、変性および断裂した半月板が膝の動きに伴って impingement することにより惹起される滑膜炎によって発現するとの考えから、本疾患に対し、関節鏡にて半月板の変性、断裂像を観察し、その全切除による疼痛の軽減効果について検討した。その結果、疼痛が消失した症例が 32% で、また、術前と比べて疼痛の種類が変化したという症例は 81% を占めており、しゃがみこみ動作や階段昇降時などの運動痛は、殆どの症例で著しく改善していた。したがって、膝 OA の疼痛発現には変性および断裂した半月板が深く関与していることが判明した。しかし、本手術は関節軟骨や骨の OA 変化の進行を防止し得るものではなく、その除痛効果については、さらに長期にわたる観察が必要とされる。

2. 慈大式蝶番型人工膝関節の再・再々置換術の成績

膝関節周辺に発生し、広範囲の病巣切除をよぎなくされる骨腫瘍に対し、教室では、関節機能を温存するために慈大式蝶番型人工膝関節による機能再建術を骨セメントを用いずに行っている。今回、初回手術から長期間が経過し、再・再々置換術を余儀なくされた症例について検討した。その結果、成績不良の要因は、人工関節の破損による側方動揺性の出現、術後に発生した坐骨神経麻痺による日常生活動作の制限、関節可動域制限などであった。とくに長期経過例では、ステムや hinge 部の折損、HDP や金属の磨耗、加齢による人工関節と骨との固定性の低下などの問題が指摘される。今後、より安定した臨床成績を得るために、回旋ストレスに対する応力の分散を考慮したデザインへと改良してゆく必要があるものと考えている。

3. 人工股関節の長期にわたる固定性を予測評価するシステムの開発

慈大式人工股関節の第一世代はすでに 30 年の歴史を有し、長期の貴重な情報が得られるシリーズである。今回、術後の X 線画像の微妙な濃淡情報をコンピューター画像処理を行うことで客観的に表示し、大腿骨周囲の骨の remodeling の変化を詳細に検討する事に成功した。20 年以上に渡って、ステムの沈下が全く認められなかった症例では、術後 3 年頃より海綿骨の緻密化が観察され、この徴候は 20 年以上にわたり継続して確認できた。近年、セメント

レス人工股関節も多様化しているが、それらの固定性の評価、予測をしていく上で、この徴候は重要な検討項目となるものと考えてる。

4. 変形性股関節症に対する O'Malley 筋解離術の長期成績の検討

教室では、1966 年以降、疼痛の強い変形性股関節症 (OA) で骨切り術や、人工関節置換術の適応とならない症例に対して、O'Malley 筋解離術を行ってきた。この術式の適応を明らかにする上で、OA の病期による成績の差に着目し、手術時の病期が初期・進行期のものと末期の症例の術後成績を比較した。その結果、O'Malley 筋解離術は、初期・進行期の OA に関して一定の除痛効果があるものの、X 線学的な OA の進行を防止する事は困難であることが確認され、むしろ末期の OA に有用な術式であることが判明した。このことから、本法の効果発現機序の一つとしての骨の remodeling による関節修復効果が深く関与していることが推察された。

5. 頸椎症性頸髄症に対する椎弓形成術の長期成績

当科で行っている椎弓形成術は、長期にわたって安定した成績が得られていることが判明したが、術後 5 年以降、徐々に成績が低下する傾向が認められた。その原因としては、新たな胸椎・腰椎疾患の出現や、患者自身の加齢による activity の低下が関与しているものと考えられた。頸椎のアライメント、および可動域は比較的維持されていた。

6. 神経根症に対する顕微鏡下 foraminotomy の治療成績

神経根症に対する顕微鏡下 foraminotomy は、従来の前方固定術と比較すると、手術侵襲は極めて少なく、合併症もほとんど認められなかった。また、肩凝りなどの術後不定愁訴も少なく、入院期間の短縮も可能であり、長期成績は未だ不明であるが、現時点ではすぐれた術式と考えている。

7. 痛みと先取り鎮痛に関する研究

近年、手術患者の quality of life (QOL) の向上のために、先取り鎮痛の概念が提唱されて以来、術後の疼痛の発生を軽減する試みがなされている。そこで、上肢手術症例に対し、長時間作用型の非ステロイド性抗炎症薬であるアンピロキシカムを術前に経口投与し、その先取り鎮痛としての有用性について検討した。その結果、先取り鎮痛群では、術後の疼痛発生は有意に軽減し、鎮痛座薬の使用量も対照群と比較して著しく低かった。従って、術後の先取り鎮痛に NSAIDs を使用することが重要であり、本研究で使用したアンピロキシカムは、1 回の術前投

与で術後 24 時間の有効なペインコントロールが可能であることが判明した。さらに、同剤を用いた先取り鎮痛は、術後の疼痛を軽減するうえで極めて重要であると考えてる。

8. 遠位橈尺関節障害に対する手術療法に関する検討

遠位橈尺関節障害に対する手術療法には多くの方法が報告されているが、今回 hemiresection interposition arthroplasty (HIA) と Sauve-Kapandji 法 (S-K 法) の術後成績を調査し、両者の問題点と適応について検討した。対象は 42 例で、HIA 群は 23 例、S-K 群は 19 例である。疼痛や関節可動域、握力などについて調査し、X 線学的検討を加えた結果、両群の術後の短期成績は良好であることが判明した。しかし、HIA ならびに S-K 法では、回内外の回転中心が失われ、非生理的な運動や荷重伝達となるため、まず、第 1 に HIA を選択し、S-K 法の適応は慎重に決定すべきであると考えてる。

「点検・評価」

I. 基礎的研究に関して

慢性関節リウマチ (RA) の関節破壊機構の解明に関する研究は着実に遂行された。その成果は近々、J. Immunology, Annals of the Rheumatic Disease に掲載される。本研究により、今後、RA の治療法が大きく見直される可能性が大きい。軟骨細胞分化制御タンパク質ならびに骨代謝マーカーの開発に関する研究からも注目すべき成果が得られ、骨の発育機構の解明、骨折の治療などの領域で活用されるものと考えてる。また、骨粗鬆症の治療法を検討する目的で OVX ラットを用いた実験的研究が行われた。その結果、ビタミン D および K の併用療法が骨の強度を増加させるために有効であることを見い出している。外科領域での癒着の発生は重要な検討課題となっており、その予防策が待たれている。この点から、ヒアルロン酸に特殊加工を施した膜を用いて腱手術の後の癒着防止効果について検討した。成績はほぼ満足し得るもので、今後の臨床応用が期待される。近年、スポーツの普及に伴い足部の外傷、とくに靭帯損傷が増加しつつある。この靭帯修復手術に不可欠な足部の解剖学的検討を行い、その結果を J. Foot and Ankle に投稿した。

II. 臨床的研究に関して

主として変形性膝関節症、変形性股関節症、頸椎症、手の外科に関する術後成績、ならびに慈大式人工股関節、慈大式人工膝関節の諸問題に関する検討を行うことを企画した。その結果、変形性膝関節症

に対する鏡視下半月板切除術は著しい除痛効果を発現することが判明、これを日本医学界総会にて発表した。また、慈大式人工股関節は長期間にわたり優れた臨床成績を生み出しているが、術後、わずかながら骨頭側の沈下が生じることがわかった。今後、この点の改良に全力を注ぐべきと印象付けられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka T, Fujii K, Kumagai Y. Comparison of biochemical characteristics of cultured fibrochondrocytes isolated from the inner and outer regions of human meniscus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1999; 7: 75-80.
- 2) 司馬 立, 舟崎裕記, 曾雌 茂, 服部 哲, 茶藪昌明, 藤井克之. 化膿性脊椎炎の治療. *関節外科* 1999; 18: 35-9
- 3) 村瀬鎮雄, 臼蓋回転骨切り術の限界—10年以上経過例—. *関節外科* 1998; 17: 31-7.
- 4) 蔡 詩岳, 藤井克之, 金 潤壽, 佐藤 吏, 根本高幸. 中節骨基部掌側縁の裂離骨折を伴った PIP 関節背側脱臼の治療成績. *日手の外科会誌* 1998; 15(4): 149-52.
- 5) Mizuno M, Marumo K, Koyano Y, Kuboki Y, Fujii K. Immunolocalization of chondroadherin in the human femur. *歯基礎医会誌* 1998; 40: 201-5.
- 6) 村井恒雄, 藤井克之, 丸毛啓史, 笹田 直, 平塚健一, 白井靖幸. 変形性膝関節症の音響分析. *日臨バイオメカ誌* 1998; 19: 141-4.
- 7) 丸毛啓史, 藤井克之, 永瀧龍彦, 熊谷吉夫, 北村 淳, 吉松千晶. 先天性恒久性膝蓋骨脱臼に対する Stanislavljjevic 法の治療成績. *日小児整形外会誌* 1998; 7(2): 233-7.
- 8) 北村 淳, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 永瀧龍彦, 吉松千晶. 変形性膝関節症における半月板の変性断裂像—MR 画像と関節鏡視所見との比較検討—. *整形外科* 1998; 49(13): 1659-62.
- 9) 林 靖人, 村瀬鎮雄, 勝又壮一, 村瀬鎮雄, 武藤光明, 中村文彦 ほか. 60 歳以上の症例に施行した臼蓋回転骨切り術の検討. *Hip Joint* 1998; 24: 276-80.
- 10) 丸毛啓史, 藤井克之. 慈大式蝶番型人工膝関節の問題点—再置換術の長期成績から—. *関節外科* 1999; 18(3): 53-7.
- 11) 鶴狩善一, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 北村 淳. 脛骨顆間隆起骨折に対する手術療法の成績. *東日臨整災外会誌* 1999; 11(2): 201-4.
- 12) 北村 淳, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 辻美智子, 小島洋文. 自家大腿筋膜を用いた膝関節形成術の 40 年後の関節内所見. *整形外科* 1999; 50(4): 381-4.
- 13) 竹内秀実, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 畠山広明, 森川 茂. Hydroxyapatite コーティングシステム (SECUR FIT) の早期 X 線学的検討. *東日臨整災外会誌* 1998; 10(2): 180-4.
- 14) 大谷卓也, 藤井克之, 蔡 詩岳, 竹内秀実, 有賀伸一. チタン骨頭とテフロン臼蓋による人工股関節置換術. *人工関節学会誌* 1998; 28: 155-6.
- 15) Masui F, Ushigome S, Fujii K. Clear Cell Chondrosarcoma: Pathologic and immunohistochemical study. *Histopathology* 1999; 34: 447-52.
- 16) Yoshikawa T, Fujii K, Ushigome S. CD34 expression in lipomatous tumors. *Jikeikai Med J* 1998; 45: 29-40.
- 17) Chazono M, Shiba R, Funasaki H, Soshi S, Hattori A, Fujii K. Hemangioblastoma of the L-5 nerve root—case illustration—. *J Neurosurg* 1999; 90: 160.
- 18) 漆原信夫, 司馬 立, 舟崎裕記, 曾雌 茂, 岩永真人, 須郷正徳 ほか. 伏在神経体性感覚誘発電位について—膝関節近傍と足関節近傍刺激の相異—. *脊髓電気診断学* 1998; 20: 122-5.
- 19) 須郷正徳, 司馬 立, 漆原信夫, 曾雌 茂, 舟崎裕記, 岩永真人 ほか. 直腸刺激馬尾誘発電位の臨床的有用性について. *脊髓電気診断学* 1998; 20: 49-52.
- 20) 梶原敏英, 窪田 誠, 國府田英雄, 吉田一仁, 油井直子, 田口哲也 ほか. 外反母趾に対する McBride 法と McBride・Hammond 併用法の比較検討. *日足の外科会誌* 1998; 16: 18-21.
- 21) 舟崎裕記, 藤井克之. 腰痛症の診断と治療. *Med Postgrad* 1999; 37: 54-6.
- 22) 田中孝昭, 松葉健, 上野博嗣, 辻美智子, 池上亮介, 河合宏之 ほか. 慢性関節リウマチに対する低用量メトトレキサートパルス療法. *医療* 1998; 52(6): 362-6.
- 23) 神前智一, 岩永真人, 荒川雄一郎, 大橋俊子, 高柳慎八郎, 藤井克之 ほか. 脳性麻痺股関節に対する選択的緊張筋離断術の術後成績. *整形外科* 1999; 50: 3-8.
- 24) 北村 淳, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 吉松千晶. 変形性膝関節症における関節鏡視所見. *整形外科* 1999; 50(5): 453-6.
- 25) Fujimoto R, Tanizawa T, Nishida S, Yamamoto N, Soshi S, Endo N, et al. Local effect transforming growth factor- β 1 on rat calvaria: Changes depending on the dose and the injection site. *J Bone Miner Metab* 1999; 17: 11-7.
- 26) Yamada Y, Itano N, Zako M, Yoshida M, Lenas P, Niimi A, et al. The Gene Structure and Promoter Sequence of Mouse Hyaluronan Synthase 1 (mHAS1). *Biochem J* 1998; 330: 1223-7.
- 27) Masui F, Ushigome S, Fujii K. Giant Cell

Tumor of Bone —Immunohistochemical comparative study—. *Pathol Int* 1998; 48(5): 355-61.

- 28) 辻美智子, 蔡 詩岳, 藤井克之. ヒアルロン酸ナトリウムの抗炎症作用について. *リウマチ科* 1998; 19(6): 560-8.
- 29) Yamagishi T, Fujii F. Anterior knee laxity before and after skiing in racing skiers. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998; 6: 169-72.
- 30) Yamagishi T, Fujii K, Roppongi R, Hatsuumi H. Blood flow measurement in the reconstructed anterior cruciate ligament by laser Doppler flowmetry. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998; 16: 160-4.

II. 総 説

- 1) 司馬 立, 舟崎裕記, 曾雌 茂, 大橋 栄, 須郷正徳, 藤井克之. 脊椎 instrumentation 基本手術手技—術前後および術中の管理. *脊椎脊髄ジャーナル* 1998; 11: 173-6.
- 2) 丸毛啓史, 藤井克之. 靱帯の組織工学. *組織培養工學* 1998; 24(5): 8-11.
- 3) 藤井克之, 辻美智子. 関節リウマチの生活指導と日常生活での工夫. *臨と研* 1999; 76(4): 718-25.
- 4) 吉田 衛, 板野直樹, 木全弘治. ヒアルロン酸合成酵素 遺伝子改変によるヒアルロン酸機能解析. *蛋・核・酵* 1998; 43(16): 2387-93.

III. 学会発表

- 1) 藤井克之, 蔡 詩岳, 竹内秀実, 大谷卓也, 初海 宏, 上野 豊. セメントレス人工股関節置換術の術後 20 年以上経過例の検討. 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.
- 2) 蔡 詩岳, 藤井克之, 中村信之, 金 潤壽, 佐藤 史, 根本高幸 ほか. 橈骨遠位端骨折に対する創外固定の術後成績. 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.
- 3) 丸毛啓史, 藤井克之, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 北村 淳, 吉松千晶 ほか. オープンタイプ MRI を用いた膝関節運動機能の解析. 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.
- 4) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 北村 淳, 吉松千晶. MRI 所見からみた変形性膝関節症の発症機転に関する検討. 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.
- 5) 山岸恒雄, 藤井克之, 鈴木振平, 丸毛啓史, 田中孝昭, 辻美智子. 再鏡視所見から見た膝前十字靱帯再建術の治療成績に及ぼす因子. 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.
- 6) 大谷卓也, 藤井克之, 蔡 詩岳, 林 靖人, 森川 茂,

加藤章嘉. 亜脱臼性股関節症における臼蓋変形の計測 (第 2 報). 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.

- 7) 辻美智子, 上野博嗣, 藤井克之, 蔡 詩岳, 舟木清美, 田中真希 ほか. 慢性関節リウマチに対する DMARDs 療法—長期治療効果と手術療法の有用性についての検討—. 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.
- 8) 神前智一, 岩永真人, 荒川雄一郎, 大橋俊子, 高柳慎八郎, 藤井克之 ほか. 脳性麻痺股関節変形に対する選択的緊張筋離断術の術後成績. 第 71 回日本整形外科学会学術集会. 徳島, 4 月.
- 9) Tsuji M, Funaki K, Tanaka M, Tanaka T, Sai S, Fujii K. The role of c-fos in articular cartilage destruction in Rheumatoid Arthritis. The 3rd Combined Meeting of Orthopaedic Research Societies of U.S.A., Canada, Europe, and Japan. Hamamatsu, Sept.
- 10) Tanaka M, Fujii K, Tsuji M, Sawai T. Cartilage degeneration and early immune reaction to Type II collagen in MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/l) mice. The 3rd Combined Meeting of Orthopaedic Research Societies of U.S.A., Canada, Europe, and Japan. Hamamatsu, Sept.
- 11) Saito M., Fujii K., Marumo K. Age-related changes in biochemical characteristics of collagen from human weight-bearing/nonweight-bearing bone. The 3rd Combined Meeting of Orthopaedic Research Societies of U.S.A., Canada, Europe, and Japan. Hamamatsu, Sept.
- 12) Tsuji M, Fujii K. (シンポジウム) The role of c-fos expression in arthritic joint destruction. <関節炎・関節症の病因・病態>. 第 13 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 9 月.
- 13) 田中真希, 藤井克之, 辻美智子, 澤井高志. リウマチモデルである MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/l マウス) における免疫応答と骨・軟骨病変 (第 2 報). 第 13 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 9 月.
- 14) 舟木清美, 藤井克之, 蔡 詩岳, 辻美智子, 田中真希, 根本高幸. 変形性関節症における osteochondrophyte の形成機序と基質代謝. 第 13 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 9 月.
- 15) 斎藤 充, 丸毛啓史, 藤井克之, 水野守道, 久保木芳徳. ヒト骨 chondroadherin の分離・精製. 第 13 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 9 月.
- 16) 辻美智子, 上野博嗣, 大橋俊子, 舟木清美, 根本高幸, 蔡 詩岳 ほか. 慢性関節リウマチにおける軟骨破壊と c-fos 遺伝子の発現. 第 42 回日本リウマチ学会総会. 東京, 5 月.

- 17) Saito M, Fujii K, Marumo K, Mizuno M, Kuboki Y. Purification and Collagen Binding Properties of Chondroadherin from Human Bone. The 45st Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. Anaheim, Feb.
- 18) 根本高幸, 藤井克之, 蔡 詩岳, 辻美智子, 舟木清美, 田中真希 ほか. 慢性関節リウマチに対するヒアルロン酸ナトリウムの抗炎症性作用—サルコラーゲン関節炎を病態モデルとした検討—. 第 42 回日本リウマチ学会総会. 東京, 5月.
- 19) 蔡 詩岳, 藤井克之, 金 潤壽, 佐藤 吏, 平川一美. 架橋ヒアルロン酸ゲルの癒着防止に関する研究—細胞接着阻害作用について—. 第 13 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 9月.
- 20) 森川 茂, 蔡 詩岳, 小澤正宏, 加藤章嘉, 井上淳一, 藤井克之 ほか. 人工骨充填材としての高純度 β -TCP と HAP との比較検討. 第 13 回日本整形外科学会基礎学術集会. 名古屋, 9月.
- 田雅郎, 藤井克之. 先天性腰椎椎弓根欠損の 1 例. 関東整災外会誌 1998 ; 29 : 121-4.
- 4) 田口哲也, 藤井克之, 梶原敏英, 窪田 誠, 油井直子. 内反足を合併した Kniest 骨異形成症の 1 例. 整形外科 1998 ; 49 : 317-9.

IV. 著 書

- 1) 蔡 詩岳, 藤井克之. Marfan 症候群. Ehlers-Danlos 症候群. 高岡邦夫, 中村祐輔編. 整形外科疾患からみた分子生物学. 東京: 南江堂, 1998. p. 74-87.
- 2) 丸毛啓史, 藤井克之. 関節内注入剤. 室田景久, 矢部 裕編. 整形外科常用処方実践マニュアル. 東京: 全日本病院出版会, 1998. p. 81-5.
- 3) 曾雌 茂, 梶原敏英. ビタミン剤. 室田景久, 矢部 裕編. 整形外科常用処方実践マニュアル. 東京: 全日本病院出版会, 1998. p. 22-6.
- 4) 吉川卓志・悪性線維性組織球腫 (MFH), 平滑筋肉腫, 横紋筋肉腫, PNET (primitive neuroectodermal tumor). 福田国彦, 浅沼和生編著. 骨・軟部 MRI マニュアル. 東京: 中外医学社, 1998. p. 238-45.
- 5) 宮崎秀一. 末梢性軟骨肉腫, 淡明細胞型軟骨肉腫, 間葉性軟骨肉腫, 非骨化性線維腫, 悪性線維性組織球腫, ? 管腫, 脂肪腫, 骨巨細胞腫, Ewing 肉腫, 脊索腫, アダマンチノーマ, 転移性骨腫瘍. 福田国彦, 浅沼和生編著. 骨・軟部 MRI マニュアル. 東京: 中外医学社, 1998. p. 186-211.

V. その他

- 1) 川田英樹, 鶴狩善一, 芹澤理浩. 肘関節ガングリオンによる後骨間神経麻痺の 3 例. 神奈川医会誌 1998 ; 25(2) : 39-42.
- 2) 舟木清美, 藤井克之, 蔡 詩岳, 辻美智子, 田中真希, 根本高幸. 大腿骨頭から頸部にかけて巨大な嚢腫状骨破壊 (geode) を認めた慢性関節リウマチの 1 例. 関節の外科 1998 ; 25(1) : 26-9.
- 3) 加藤 武, 舟崎裕記, 島山広明, 長谷川岳弘, 羽根

脳神経外科学講座

教授：阿部 俊昭	脊髄脊椎外科，脊髄空洞症の病態と治療
助教授：坂井 春男	頭蓋底外科，狭頭症，脳神経外科一般
助教授：橋本 卓雄	脳動脈瘤の発生及びくも膜下出血後の脳循環
助教授：小川 武希	神経外傷
講師：神尾 正己	間脳下垂体疾患，神経病理学
講師：安江 正治	脳腫瘍の治療，脳腫瘍病理，フローサイトメトリー，神経生理
講師：小山 勉	小児の脳神経外科
講師：谷 諭	脊髄脊椎疾患，二分脊椎，特に脊髄係留症候群
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍の治療，分子生物学
講師：尾上 尚志	脳血管障害の病態生理と治療，脳血管の薬物反応

研究概要

I. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍，特に悪性星細胞腫に対する治療法のひとつである免疫療法の臨床応用に関する研究が続けられている。基礎的研究に関しては多くの論文が発表されており，その評価は極めて高い。最近ではDNA 医学研究所と共同研究を行なっている。抗原提示細胞である樹状細胞と脳腫瘍細胞を融合することにより得られた融合樹状細胞から腫瘍抗原を提示させ，これを認識したリンパ球が腫瘍免疫を生体内で誘導することを確認した。マウス脳腫瘍モデルでの検討では，インターロイキン 12 と融合樹状細胞を併用投与することにより，脳腫瘍移植マウスの生存期間を有意に延長させることが可能であった。同時に単独で抗腫瘍効果を示すとされるインターロイキン 12 ならびにインターロイキン 18 の抗腫瘍効果をマウス脳腫瘍モデルにおいて検討した。これらの治療成績の比較検討を行っている。マウスモデルでの有用性が確認されたため，臨床応用が可能と判断し，本学倫理委員会の承諾の元，臨床応用を開始しようとしている。

II. 脳血管障害

くも膜下出血後脳血管攣縮の発現機序を解明し，その治療法を確立することを目的とした研究が進め

られており，これまで多くの報告がなされ，各方面から高い評価を得ている。実験動物および剖検例より摘出した脳動脈の張力変化を測定する薬理学的研究が継続されている。最近，血管平滑筋緊張の調節機構における細胞膜 K^+ チャネルの役割が注目されている。くも膜下出血に暴露された血管平滑筋の K^+ チャネル機能の変化について検討を行った。イヌのくも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.) に対する弛緩反応時の K^+ チャネル機能の関与が増大していることを報告した。また，くも膜下出血後の脳血管攣縮誘発因子と考えられているくも膜下血腫を効率よく排除することを目的とした，経頭蓋超音波照射による血腫溶解療法の開発を引続き試みている。これまでに行った基礎実験から，低周波超音波が頭蓋骨に対して高透過性を有し，かつ血栓溶解剤の作用増強に優れた効果を示すことを報告した。

III. 間脳下垂体疾患

耳鼻咽喉科との協力により下垂体近傍疾患に対する内視鏡下両側経鼻道手術を開発し積極的に手術を施行している。本法は従来法と異なり内視鏡のみを使用し，両側鼻道から蝶形骨洞内に至る全く新しい到達法である。これまでに 20 症例以上に対して同法を用いて手術を施行し，治療成績を報告した。現在鼻内手術用ナビゲーションシステムを導入し，専用手術器具の開発も行っている。更に安全で確実な手術法としての改善に努めており，高度先端医療の申請中である。プロラクチン産性下垂体腺腫に対する治療は現在薬物療法が主体となりつつあるが，治療方法に一定した基準がなく，長期予後も不明な点が多い。これまでの治療成績をまとめ，治療薬プロモクリプチン，テルグライド両者について薬剤負荷試験結果と治療効果についての関連を報告した。テルグライド治療に関しては世界的に見ても最多の治療経験を有することから，治療基準作成に向けてこれまでの治療結果について検討を加えている。また，薬物療法の治療効果を治療開始前に推測する方法についても検討を重ねている。

IV. 頭部外傷

脳挫傷の発生メカニズムを検討する目的でコンピュータ上で二次元頭部モデル作成し有限要素解析を用いたシミュレーション実験を施行している。正中から 4 cm 離れた部位での矢状断モデルでインパクトによる直達衝撃およびインパクトのない回転衝撃を与える条件で有限要素解析にて脳実質に消長

する剪断応力の変化を求めた。何れの衝撃方法においても、主として蝶形骨縁周囲の前頭葉、側頭葉が高応力領域として描出され、シミュレーション結果は臨床的な脳挫傷の好発部位に合致するものであった。脳挫傷の発生には衝撃によって生ずる頭蓋の変形や各種加速度によって脳内に惹起される局所的な剪断応力の上昇がそのメカニズムとして大きく関与するものと考えられ、各種学会、研究会で報告した。二輪車事故による死亡者の剖検データの分析から、乗車用ヘルメットの効用について検討を加えた。ヘルメットの効果は頭蓋骨骨折や局所性損傷を減少し頭部外傷の重症度を軽減することにあるといえるが、びまん性脳損傷に対する効果については今後の検討を要するものと考えられた。これについては医学領域のみならず、ヘルメット工学、交通科学の領域でも発表を行っている。複数施設での共同研究として日本における頭部外傷データバンク設立に向けての検討を行っており、診断評価基準の作成を行い報告した。

V. 先天奇形

先天性二分脊椎発生 SPD マウスを用いて、開存した neural placode における、神経細胞、グリアの状態の観察を行っている。二分脊椎に伴う露呈された脊髄組織が羊水などにより種々の影響を受けていることを報告した。現在はアポトーシスの面から二分脊椎の発生機序とこれに伴う諸病態の検討を行っている。潜在性二分脊椎に伴う、脊髄繫留症候群は未解明な要素が多い。当施設は全国的に見ても臨床的に取扱う機会が多い。この発生機序を解明するため、繫留固定された脊髄が腰部の運動によってどのように伸張されるかを、有限要素法を用いたシミュレーションを用いて検討している。この研究で本症発症に脊椎運動のダイナミックな要素の関与する程度が推測可能と思われる。

VI. 脊椎脊髄

ラマン分光法を用いた基礎的研究が行われており、脊髄内水分量の測定は非常にユニークな研究として注目された。脊髄外傷への応用を試みているが、諸条件から十分な研究成果が得られていない。新たに脊髄凍結損傷モデルでの検討を開始している。脊髄空洞症に関しては日本で有数の臨床例を経験している。病態解明と治療効果判定を目的として極めてユニークな pressure-volume index, outflow resistance 等指標となるデータの計測を継続し、解析を行っている。頭蓋頸椎移行部病変による髄液流通障

害が主因と考えられる本症の病態生理の解明が徐々に進んでおり、厚生省特定疾患研究班での発表を始め多くの報告がなされている。また、くも膜下腔の閉塞を伴う難治性の脊髄空洞症に対しても本法を適応しており、複雑な病態を解明するための努力を続け、これまでの成果について報告した。

VII. 血管内手術

近年、脳神経外科領域における血管内手術の重要性は極めて高まりつつある。動脈瘤に対する血管内治療法に関しては、GDCの開発以来、急速に進歩し、有効な治療法としてほぼ確立した。現在、UCLA、理化学研究所と共同で、動脈瘤用 GDC に生体反応をもたせる技術を開発し報告した。臨床応用についても検討中である。技術面でも balloon assist technique の安全性に対する実験的研究が進行中である。動脈瘤、脳動静脈奇形に対する液体塞栓物質の安全性と治療効果を評価する実験も進行中である。近年血栓溶解療法が臨床で広く施行されるようになったが、再還流障害が重大な問題となっている。これに関しての動物実験による検討が行われている。また、血管内治療前後における脳血行動態の変化を脳血管撮影画像から time density curve を作成して解析を行う臨床的実験が開始されている。臨床面では、専門医制度の導入を踏まえ、脳動静脈奇形、硬膜動静脈瘻に対して現在使用可能な塞栓物質 (PVA, FPC, liquid coil, silk) を組み合わせることによる治療成績の向上に努めている。

「点検・評価」

当講座においては基本的にチームにより研究が遂行されている。年度を区切った計画立案、計画遂行評価は行なわれていないが、適宜研究計画を点検し、これまでの研究経過報告等を行うことが義務づけられている。原則として講座在籍者はいずれかのチームに所属するか、新しい研究チームを作ることが求められている。また、積極的に海外留学を行わせ、他施設との共同研究や研究参加を勧めている。脊髄空洞症を主研究とする脊髄脊椎チームを初めとして、多くのチームでは臨床的研究ないしは基礎的研究が順調に進んでいる。しかし、臨床上の制約があるとはいえ、全てのチームが良好な状態で研究活動を継続しているとは言い難い。また、本院と分院の連携、更には派遣病院での研究継続などに若干の問題が存在していることも事実である。全体的に学会を始めとする成績発表はかなりなされている。しかし、論文での発表、特に英文での報告は、特定のチーム、個

人で優れているものもあるが、全体としては未だ不
充分と考えられる。臨床医であることによる制約は
あるが、更に研究を進め、より多くの論文発表を行
う必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Ishibashi T, Yamada T, Furuhashi H. Low-frequency Ultrasound Penetrates the Cranium and Enhances Thrombolysis In Vitro. *Neurosurgery* 1998; 43(4) : 828-33.
- 2) Onoue H, Zvonimir S. The effect of subarachnoid hemorrhage on mechanisms of vasodilation mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Neurosurg* 1998; 89 : 111-7.
- 3) Onoue H, Zvonimir S, Katsusic. The effect of 1H[1, 2, 4]oxadiazolo[4, 3-a]quinoxalin-1-one (ODQ) and charybdotoxin (CTX) on relaxations of ipsilateral cerebral arteries to nitric oxide. *Brain Res* 1998; 785 : 107-13.
- 4) Onoue H, Tsutsui M, Smith L, Stelter A, O'Brien T, Zvonimir S, et al. Expression and function of recombinant endothelial nitric oxide synthase gene in canine Basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998; 29 : 1959-66.
- 5) Zhou JR, Mukherjee P, Gugger ET, Tanaka T, Blackburn GL, Clinton SK. Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alteration in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. *Soy Isoflavones and Bladder Cancer* 1998; 5231-8.
- 6) Kikuchi T, Joki T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Antitumor activity of interleukin 12 against interleukin 2-transduced, mouse glioma cells. *Cancer Lett* 1999; 135 : 47-51.
- 7) Kikuchi T, Joki T, Saito A, Hata Y, Abe T, Kato N, et al. Anti-Tumor Activity of Interleukin-2-Producing Tumor Cells and Recombinant Interleukin 12 Against Mouse Glioma Cells Localized. *Int J Cancer* 1999; 80 : 425-30.
- 8) Kojima H, Tanaka Y, Tanaka T, Miyazaki H, Shiwa M, Kamide Y, et al. Cell proliferation and apoptosis in human middle ear cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 : 261-4.
- 9) Murayama Y, Vinuela F, Ulhoa A, Akiba Y, Duckwiler GR, Gobin YP, et al. Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery* 1998; 43(5) : 1165-1175.
- 10) Murayama Y, Vinuela F, Ulhoa A, Akiba Y, Duckwiler GR, Gobin YP, et al. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 1999; 90 : 207-14.
- 11) Sawauchi S, Saguchi T, Miyazaki Y, Ikeuchi S, Ogawa T, Abe T, et al. Infected subdural hematoma. *J Clin Neurosci* 1998; 5(2) : 233-7.
- 12) Tanaka T, Ikeuchi S, Yoshino K, Ishizawa A, Abe T. A case of cerebrospinal fluid eosinophilia associated with shunt malfunction. *Pediatr Neurosurg* 1999; 30 : 6-10.
- 13) Tanaka T, Cao Y, JFolkman, Howard A. Fine. viral vector-targeted antiangiogenic gene therapy utilizing an angiostatin complementary DNA. *Cancer Res* 1998; 58 : 3362-9.
- 14) Zhou JR, Gugger ET, Tanaka T, Blackburn GL, Clinton SK. Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alterations in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Res* 1998; 58 : 5231-8.
- 15) 阿部俊昭, 磯島 晃, 長島弘泰, 奥田芳士, 谷 諭. 脊髓空洞症の発生病態における中心管の役割. *脊椎脊髓ジャーナル* 1998; 11(8) : 733-8.
- 16) 阿部俊昭. Chiari I型奇形に伴う脊髓空洞症に対する外科的治療—大孔部源圧術 vs 空洞—くも膜下腔シャント術—. *脳神外ジャーナル* 1998; 7(6) : 378-80.
- 17) 奥田芳士, 磯島 晃, 長島弘泰, 野田靖人, 谷 諭, 阿部俊昭. キアリ I型奇形に伴う脊髓空洞症に対する大孔部減圧術の髄液循環動態におよぼす効果. *脊椎外科* 1998; 12(2) : 169-75.
- 18) 菊池哲郎, 常喜達裕, 赤崎安晴, 阿部俊昭. インターフェロンベータ全身ならびに局所投与による髄液内インターフェロンベータ濃度の測定. *Biother* 1998; 12(7) : 1067-70.
- 19) 高橋浩一, 田中英明, 中崎浩道, 寺尾 亨, 阿部俊昭, 中原成浩. マウス胎生期脊髓神経管構成細胞培養における Propentofylline の影響について. *薬理と治療* 1998; 26(5) : 769-72.
- 20) 寺尾 亨, 小山 勉, 高橋浩一, 宮崎芳彰, 橋本卓雄, 小暮太郎 ほか. Neurofibromatosis type I に伴った拍動性眼球突出に対する手術方法. *脳神経外科ジャーナル* 1998; 7(8) : 513-8.
- 21) 寺尾 亨, 橋本卓雄, 小山 勉, 高橋浩一, 原田潤太, 阿部俊昭. Interventional MRI 誘導下定位脳生検術の有用性についての検討—12 症例について—. *脳神経外科ジャーナル* 1998; 7(12) : 745-51.
- 22) 小山 勉, 阿部俊昭. 動脈のラッピングに対する

- フィブリン糊と FGF-2 の有用性. *Biomed Perspect* 1998; 7(2): 81-4.
- 23) 小川武希, 中島真人, 飛田敏郎, 阿部俊昭. 術中の内頸静脈酸素飽和測定が有用であった未破裂脳動脈瘤例. *集中治療* 1998; 10(11): 1251-2.
- 24) 小川武希, 有賀 徹, 上田 聖, 小沼武英, 小野純一, 片山容一, ほか. 頭部外傷データベースシステム設立へ向けて—8施設での試行—. *神経外傷* 1998; 21: 125-9.
- 25) 松本賢芳, 大熊由美子, 宝井幸治, 渡辺嘉久, 阿部俊昭. けいれんで発症した異所性灰白質の MRI 所見. *神経内科* 1998; 48; 301-2.
- 26) 西本哲也, 村上成之. コンピュータバイオメカニクスによる頭部傷害の予測. *自動車技術* 1998; 52(4): 31-6.
- 27) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. マウスグリオーマモデルにおける樹状細胞とグリオーマ細胞に融合細胞を用いた免疫療法の検討. *神免疫疫研* 1998; 11: 125-9.
- 28) 村上成之, McLean AJ, Blumbergs PC, 中村紀夫, 谷 諭, 阿部俊昭 ほか. 二輪乗用車における乗用車ヘルメットの頭部保護効果について—南オーストラリア州アデレードにおける死亡事故 158 剖検例の分析から—. *日救急医学会誌* 1998; 9(8): 325-31.
- 29) 谷 諭, 阿部俊昭. 特集〇スポーツ種目別にみた頭部外傷—その実態から予防策までボクシングで重大事故を減らせるか a. プロの場合. *臨スポーツ医* 1999; 16(3): 265-8.
- 30) 谷 諭, 村上成之, 沢内 聡, 小川武希, 鈴木 敬, 阿部俊昭. プロボクシングにおける急性硬膜下血腫の insult を同定できるか? —今後のボクシング事故の予防のために—. *神経外傷* 1998; 21: 89-93.
- biopsy using the inter ventional MRI. 49th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery. Hannover, Jun.
- 5) 阿部俊昭, 奥田芳士, 磯島 晃, 谷 諭. ビデオシンポジウム 脊髄空洞症に対する大孔部減圧手術法の選択—術中髄液循環動態評価による—. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 6) 奥田芳士, 磯島 晃, 長島弘泰, 池内 聡, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊髄空洞症における髄液循環障害の定量的検討: 圧緩衝能, 髄液流出抵抗値測定の有用性. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 7) 菊池哲郎, 常喜達裕, 赤崎安晴, 阿部俊昭. 悪性脳腫瘍に対するインターロイキン 12 を中心とした免疫遺伝子療法. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 8) 橋本卓雄, 阿部俊昭, Patil, AA. ビデオ 頭蓋底手術における electroconvergence cautery の有用性. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 9) 橋本卓雄, 寺尾 亨, 石橋敏寛, 高橋浩一, 原田潤太, 阿部俊昭. (シンポジウム) 脊椎・脊髄外科の未来 プレナリーセッション Interventional MR による経皮的椎間板ヘルニア蒸散術. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 10) 神尾正巳. 下垂体近傍疾患に対する両側経鼻篩骨洞内視鏡手術. 第 9 回日本間脳下垂体腫瘍学会. 東京, 2 月.
- 11) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. マウスグリオーマモデルにおける樹状細胞と glioma 細胞の融合細胞を用いた免疫療法の検討. 第 7 回日本脳腫瘍カンファランス. 片山津, 11 月.
- 12) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. マウスグリオーマモデルにおける樹状細胞とグリオーマ細胞の融合細胞を用いた免疫療法の検討. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 13) 村上成之, 竹川 充, 中村紀夫, 西本哲也, 阿部俊昭. 有限要素法を用いた脳挫傷の発生メカニズムに関する研究. 第 22 回日本神経外傷学会. 福岡, 3 月.
- 14) 大橋元一郎, 神尾正巳, 小川武希, 阿部俊昭. プロラクチノーマの薬物療法 プロモクリプチン負荷試験について. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 15) 谷 諭, 池内 聡, 磯島 晃, 奥田芳士, 阿部俊昭. ビデオ インジゴカルミン注入による脊髄動静脈奇形手術. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.
- 16) 田中俊英, 中崎浩道, 飛田敏郎, 中島真人, 阿部俊昭. 小脳テント形成不全と考えられた三叉神経痛の 1 例. 第 70 回日本脳神経外科学会関東地方会. 東京, 6 月.
- 17) 尾上尚志. nitric oxide の脳動脈弛緩作用における Potassium Channel と Cyclic GMP の役割. 第 57 回日本脳神経外科学会. 札幌, 10 月.

III. 学会発表

- 1) Kikuchi T, Joki T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Inter leukin-12-based immuno-gene therapy on mouse brain tumors. 3rd Congress of the European Association for Neuro-Oncology Versailles. France, Sept.
- 2) Kogure T, Kato T, Kogure K. Post-ischemic immune reaction of the brain. The Third International Workshop on: Maturational Phenomenon in Cerebral Ischemia Italy. Italy, April.
- 3) Tanaka T, Manome Y, Abe T, Fine H.A. Effect of adenoviral-mediated thymidine kinase transduction on tumor-associated endothelial cells The 89th Annual Meeting of American Association for Cancer Research. New orleans, April.
- 4) Terao T. Advantages of stereotaxic needle

- 18) 富井雅人, 安江正治, 阿部俊昭, 酒田昭彦, 徳留省悟. 脊髓中心管の第4脳室との交通性の有無とその意義. 第57回日本脳神経外科学会. 札幌, 10月.
- 19) 富井雅人, 安江正治, 阿部俊昭, 徳留省悟. 顔面神経の rootexitzone (REZ) における中枢性髄鞘から末梢性髄鞘への移行部の組織学的計測及び検討. 第57回日本脳神経外科学会. 札幌, 10月.
- 20) Murayama Y, Vinuela F, Duckwider GR, Golbin YP, Guglielmi G. Endovascular treatment of incidental cerebral aneurysms: report of 115 cases treated with the Guglielmi detachable coils. 第14回日本脳神経血管内治療学会. 水戸, 11月.

「Syringomyelia の外科治療」脊髓空洞症に対する大孔部減圧手術法の選択—術中髄液循環動態評価による—(6分25秒). Video Journal of Japan Neurosurgery. 1999; 7: 1.

IV. 著 書

- 1) 阿部俊昭. III. Modified Techniques Chiari 奇形, 脊髓空洞症 (水髄症)—大孔部減圧術 (FMD) と空洞—くも膜下腔短絡術 (S-S シャント). 山浦 晶, 森竹浩三編. 小児脳神経の外科. 東京: 医学書院, 1998. p. 302-7.
- 2) 菊池哲郎. ひとりで学べるナーシングプロセス. 脳の解剖・生理, 脳腫瘍の病態生理, 診断, 治療. 東京: メジカルフレンド社, 1998. p. 160-8.
- 3) 橋本卓雄. 小児脳腫瘍. 小児科診療 Q & A. 1999. p. 1260-3.
- 4) 田中俊英. IV 坑血管新生療法—遺伝子療法の開発. 佐藤靖史編. 血液新生の最前線: そのメカニズムと病態 (新臨床医のための分子医学シリーズ). 東京: 羊土社, 1999. p. 148-61.

V. その他

- 1) 阿部俊昭, 富井雅人, 安江正治, 徳留省悟. 脊髓中心管の第4脳室開口部の加齢による形態学てき変化—脊髓中心管の第4脳室との交通性について—. 難治性の脊髓空洞症と二分脊椎症に伴う脊髓機能障害の治療と予防に関する研究 (班長 玉木紀彦) 平成10年度研究報告書. 1999; 37-42.
- 2) 阿部俊昭, 奥田芳士, 飛田敏郎, 磯島 晃, 長島弘泰, 谷 諭. 脊髓空洞症に対する大孔部減圧手術法の選択—術中髄液循環動態評価による—. 難治性の脊髓空洞症と二分脊椎症に伴う脊髓機能障害の治療と予防に関する研究 (班長 玉木紀彦) 平成10年度研究報告書. 1999; 59-64.
- 3) 阿部俊昭, 飛田敏郎, 奥田芳士, 磯島 晃, 谷 諭. 難治性脊髓空洞症に関する研究—再手術例の原因と治療について—. 難治性の脊髓空洞症と二分脊椎症に伴う脊髓機能障害の治療と予防に関する研究 (班長 玉木紀彦) 平成10年度研究報告書. 1999; 75-80.
- 4) 阿部俊昭, 奥田芳士, 磯島 晃, 谷 諭. 第57回日本脳神経外科学会総会特集号 ビデオシンポジウム

形成外科学講座

教授：栗原 邦弘	唇裂口蓋裂，耳介奇形， Microsurgery
助教授：内田 満	唇裂口蓋裂，神経移植
講師：後藤 昌子	陥入爪，巻き爪，末梢神経
平瀬 雄一	Microsurgery，乳房再建， 手の外科，四肢皮膚欠損の 被覆
小立 健	ケロイド，癍痕，末梢神経
福本 恵三	手の外科，乳房再建，四肢 皮膚欠損の被覆
林 博之	Microsurgery，手の外科

研究概要

I. 軟部肉腫に対する病理学的研究

血液幹細胞の表面抗原である CD34 は，隆起性皮膚線維肉腫 (DESP)，正常真皮内の長紡錘形細胞にも発現する。今回，免疫電顕法を用い，両者の超微形態を比較した。

II. 遺伝子診断に関する研究

頭蓋顎顔面と四肢の先天異常をおこす症候群，craniosynostosis syndrome の原因遺伝子の一つである FGFR2 gene について genomic structure の解析を行い，日本人 craniosynostosis syndrome 患者の遺伝子解析を行った。

III. サルを用いた同種神経移植に関する研究

凍結保存神経を用いた同種神経移植後の神経の形態，及び機能回復を検討するため，ヒトに臨床応用する前段階としてニホンザルを用いて実験を行った。

第1群は凍結保存同種神経移植，第2群は新鮮同種神経移植とした。いずれの群も，尺骨神経を用い，1 cm の神経欠損部位に長さ 3 cm の神経移植を行った。

移植後，移植神経中央及び神経縫合末梢部から 1 cm 末梢の尺骨神経を採取し，光学顕微鏡標本を作成し，画像解析を行った。又，尺骨神経支配の小指外転筋，第1背側骨間筋を採取し，同様に画像解析を行った。

凍結保存された神経はその保存期間の長短にかかわらず，ある程度の viability が保たれることが形態学的に確認された。移植実験では，支配筋組織にお

いて両群に有意な差は認められなかったが，移植神経，およびその末梢部での神経線維の直径，および単位面積に占める神経線維の面積比では凍結保存同種神経移植群が優れていた。

IV. 吸収性素材，非吸収性素材が微小血管に与える影響に関する研究

吸収性素材は PDSII 縫合糸 (ポリディオキサン) を用い，実験動物は日本白色家兎の大腿動脈を用いた。一群 5羽とし，血管周囲剝離群 (コントロール群)，血管内膜までを PDS II で 1 針縫合した群に分け，それぞれ 2, 4, 6, 8, 12 週で採取，血管外膜，内膜の肉眼的所見および光学顕微鏡による組織学的所見を比較観察した。血管内膜までを PDS II で 1 針縫合した群，非吸収性で縫合した群でも同様に比較観察し，縫合糸周囲における単位面積あたりの炎症細胞数を検索した。結果非吸収糸群では吸収糸群に比べ，縫合糸周囲に生じる炎症細胞の持続が観察された。

この実験により吸収性縫合糸群は炎症細胞の浸潤が軽度で，素材の吸収のため組織への侵襲が少なく，微小血管においても growing vessel への縫合，連続縫合の有用性が示唆された。

V. prefabricated subcutaneous free flap のウサギモデルでの研究

今回我々は，より薄くかつ少ない組織量で flap を作成するため，ウサギモデルを用いて，prefabricated subcutaneous free flap を作成し新生血管において flap 上の植皮が生着するか否かを検討した。

あらかじめ兎の大腿静脈上にシリコン物質を挿入し結合組織で被覆する。4 週群と 8 週群に分けそれぞれの週の大腿動静脈を血管柄として capsule された prefabricated subcutaneous free flap を起こし，後耳介動静脈と血管柄の大腿動静脈を吻合する。その上に全層植皮を行う。

VI. 形成外科手術における内視鏡手術

硬性内視鏡をさまざまな手術に，特に顎顔面領域の手術を中心に行っている。顔面骨骨折では，頬骨骨折，blowout fracture に対して内視鏡下に整復，固定を行っている。また，下顎骨骨折では，顔面神経下顎縁枝を内視鏡下に確認している。他の顔面神経においても表情筋異常収縮症例では内視鏡下に顔面神経の denervation 手術を行っている。下顎骨角部骨切り術では，口腔内アプローチで内視鏡下に，骨切り部を確認している。Forehead lift や blow lift

も毛髪内アプローチで、内視鏡手術を行っている。他に tissue expander 挿入術も、内視鏡下に行っている。

VII. 顎裂部早期骨移植に関する臨床的研究

顎裂を伴う唇・口蓋裂のある患者に対し、上顎骨の良好な発育の獲得と歯牙萌出誘導を低侵襲手術法と半切肋骨移植で再建してきた。

移植骨は右第7または第8肋骨の前から中腋窩線より長さ4.5cmの半切肋骨を用いた。1986年より顎裂部早期骨移植を42症例に行った。

Primary bone graft は片側唇顎裂の2症例で口唇裂初回手術と同時に骨移植を行った。Early secondary bone graft は生後6カ月から5歳までに行い、その平均手術時年齢は2歳6カ月であった。

VIII. 乳房再建に関する臨床的研究

乳癌手術の術式が縮小傾向になるにしたがって、広背筋を用いた乳房再建を選択することが増加しており、特に Quadrantectomy 後の即時再建には広背筋を用いることが多い。

1993年より1997年までに当科で行った乳癌切除後の乳房即時再建は112例で、広背筋を用いたのは43例、乳房切除術式は Quadrantectomy 14例、Auchincloss 法 13例、Patey 法 12例、定乳切4例であった。

広背筋を用いた乳房即時再建は皮膚壊死などの合併症は少なく Quadrantectomy などの切除量の少ない症例に有用で、外側だけでなく、上内側 A 領域の Quadrantectomy 後にも血管柄のみの島状弁とすることで対応できる。

広背筋を用いた乳房即時再建は筋体の占める割合が多くなるため術後に萎縮をきたす欠点があり、表皮切除した広背筋皮弁を選択するなどの配慮が有効と考えた。

IX. Microsurgery に関する臨床的研究

1988年6月から1998年5月までの過去10年間に当科で行った遊離組織移植術の141例に対して、再手術を行い救済例を含めた不良例について検討した。

X. 屈筋腱縫合後の早期運動療法に関する臨床的研究

屈筋腱縫合後に早期に運動を行う方法は手の機能再建上、有利な点が多くあるが、また問題点も有する。しかし、症例に応じたいくつかの配慮すべき要

点を満たせば優れた結果が得られる。

過去15年間に Zone II における屈筋腱縫合129例、154腱中、屈筋腱腱鞘温存法で縫合後早期運動療法を行った56例67腱の成績について検討した。母指6、示指19、中指12、環指13、小指17であった。早期運動療法を行った3腱(4.5%)に再断裂を合併し、2例に再縫合、1例に腱移植を行った。成績評価法は TAM 法および Kleinert 法を用いた。TAM 法での Excellent は78%、Kleinert 法での Excellent は86%であった。first grip の DIP 関節の運動域が悪く、chiasma level での腱着着が残り、passive motion exercise の方法に考慮すべき点があった。Zone II での縫合を行い得た129症例154腱で靭帯性腱鞘を温存する Kleinert の window method を行った症例に術後成績が最も良かった。引き続き検討中である。

XI. 口蓋裂を伴う外表先天異常症候群に関する臨床的研究

口蓋裂を伴う外表先天異常症候群は200近く知られており、症候群の診断を決定するに際して、口蓋裂は重要な一症状である。また、口蓋裂を伴う症候群の治療に関しては、術前、術中、術後でそれぞれ考慮しなければならない、種々の問題点が存在する。当講座でこれまでに経験した31の口蓋裂を伴う症候群に関して、裂型、合併症、手術所見、治療上の問題点について検討した。

XII. 下顎骨腫瘍治療例の検討

過去30年間に当講座で経験した下顎骨腫瘍19例について検討した。症例は、5~60歳、平均27.8歳、男9例女10例で性差はなかった。腫瘍の病理組織学的診断は骨嚢腫6例、エナメル上皮腫2例、化骨性線維腫1例、骨原性肉腫1例、外骨腫4例、類骨腫瘍1例、骨過形成1例、形質細胞腫1例、線維性骨異形成症2例であった。骨原性良性腫瘍の場合、一般に経過は長く限局性の骨隆起、突出変形が見られた。これらは単純な削除手術のみで再発はなかった。2例にエナメル上皮腫を見たがいずれも病巣を十分に郭清し腸骨移植を行うことで再発例の経験はない。長幹骨に多いとされ顔面骨には比較的稀な外骨腫は当講座では比較的多く4例を経験した。

XIII. 母指形成不全症に関する研究

母指形成不全症57例80手に対し、Blauth 分類を用い、各I型からV型まで分析を行い検討を加えた。そのうち手術法および手術成績に差が生じたIII

型に対し、片側例で第1中手骨の長さや幅を健側と比較した。その結果、横径には差は認められなかったが、長径比はBlauth分類が重度になるほど減少したため、長径比が78%から95.5%までをlight(III-a型)、22.2%から66.7%までをheavy(III-b型)と細分類した。この細分類を用い、手術成績に関し検討を加えたところ、III-a型では小指外転筋移行術のみで有効であったが、III-b型では、小指外転筋移行術に腱移行術、ないしMP関節の固定が必要となり、細分類は手術法の選択時に重要なfactorになることが明確となった。

XIV. レーザー治療に関する基礎的・臨床的研究

各疾患へのレーザー治療における効果的なプロトコルを作成した。これに基づいて治療を行い、各々の疾患について検討を加え順次発表した。

単純性血管腫については、症例を重ねて検討中。

太田母斑への分光測色計の応用とQ-switched Ruby Laser照射の治療について95症例を検討した。

扁平母斑は、形態的所見と分光測色計により扁平母斑のレーザー治療上の分類(4タイプ)を作成し、タイプ別のレーザー照射を行うことで治療成績は著しく向上した。

異所性蒙古斑は、治療成績は良好であるが症例を重ねて検討中である。

肥厚性癬痕は、Dye Laserが効果的であった。

ケロイドは、ステロイド含有テープとsilicone gel sheet併用療法にDye Laser照射を併用した胸部Keloid治療が効果的であった。集学的治療が良いと考えている。

妊娠線や肥満線へのDye Laser治療は、検討中である。

尋常性疣贅には、Ultrapulsed CO₂ Laserが、非常に効果があるが、適応に注意を要した。

巨大色素性母斑は、まだ効果的な治療法が確立されていない。Ultrapulsed CO₂ Laserを用いてresurfacingし、さらにQ-switched Ruby Laserを照射する効果的な複合照射方法(Two Step Laser Treatment Method)を考案した。臨床応用とともに基礎動物実験中である。

Two Step Laser Treatment Methodは、基礎実験と臨床応用について第12回ICPRASで発表予定。

「点検・評価」

I. 軟部肉腫に対する病理学的研究について

両者は超微形態的に類似しており、未分化な間葉

系細胞に近いことから、DFSPの腫瘍細胞は、未分化な間葉系細胞と考えられた。

第87回日本病理学会、22nd International Congress of IAPで報告し、好評価であった。

II. 遺伝子診断に関する研究について

頭蓋顎顔面と四肢の先天異常を起こす症候群、craniosynostosis syndromeの原因遺伝子の一つであるFGFR2についてgenomic structureの解析を行った。またそのdettaを用いてPCR-SSCP analysis methodで日本人のcraniosynostosis syndrome患者の12人の遺伝子解析を行い、8人の遺伝子変異を決定した。Genotype-phenotypeの特徴を調べていく上で重要と思われる。

III. サルを用いた同種神経移植に関する研究について

本結果を第7回日本形成外科学会基礎学術集会で発表した。さらに現在、免疫抑制剤を用いた新鮮同種神経移植、及び新鮮自家神経移植を行い、比較検討中である。

IV. 吸収性素材、非吸収性素材が微小血管に与える影響に関する研究について

研究の報告は第42回日本形成外科学会総会(平成11年4月:於 福岡市)で発表した。

V. prefabricated subcutaneous free flapのウサギモデルでの研究について

4週群と8週群で血管新生の違いを肉眼的、微小血管造影、植皮の生着面積の検討中である。今後これらについて検討し第8回日本形成外科学会基礎学術集会上に演題発表する予定である。

VI. 形成外科手術における内視鏡手術について

現在までに、6例に対し鏡視下で顔面神経の観察を行い、良好な結果を得た。第16回日本頭蓋顎顔面外科学会シンポジウムで報告し、活発な討論が行われた。

VII. 顎裂部早期骨移植に関する臨床的研究について

骨移植部の感染など重篤な合併症はなかったが、移植骨の吸収や歯槽裂の再発が一部の症例にみられた。歯槽弓の形態、上顎発育は比較的良好であった。また、肋骨採取部に対する訴えはなかった。第16回日本頭蓋顎顔面外科学会シンポジウムで報告し、活発な討論が行われた。

VIII. 乳房再建に関する臨床的研究について

広背筋を用いた乳癌切除術後の乳房即時再建—Quadrantectomy後を中心に—と題し、第41回日本形成外科学会総会学術集会上に発表し、乳癌再建時の対応等について討論した。

IX. Microsurgery に関する臨床的研究について
再手術を行って完全生着した症例は 16 例中 13 例で静脈血栓のみの 8 例は全て完全生着したことから、静脈還流障害については、早急な再手術により遊離組織の救済は可能である。しかし、再手術の時期が遅くなり、動静脈双方に血栓が生じた場合は再手術で血栓を除去し、静脈再吻合または静脈移植を行っても、動脈血栓は遊離組織中の毛細血管が閉鎖するため、救済が困難であると考えた。

現在、我々は以上の結果を基にレーザードップラー血流計を術後モニターに使用し、早期の血流障害の発見に役立てている。

X. 屈指筋縫合後の早期運動療法に関する臨床的研究について

手指屈指筋 Zone II の縫合後早期運動療法例の検討については、第 41 回日本手の外科学会学術集會にて発表した。

XI. 口蓋裂を伴う外表先天異常症候群に関する臨床的研究について

第 22 回日本口蓋裂学会、第 38 回日本先天異常学会において演題として採択され、演述に際して活発な討論が行われ評価された。

XII. 下顎骨腫瘍治療例の検討について

1998 年 9 月、第 16 回日本頭蓋顎顔面外科学会に応募、演題として採択され活発な討論が行われ評価を受けた。この要旨は論文として Plastic and Reconstructive Surgery ならびに日本形成外科学会会誌に採用された。

XIII. 母指形成不全症に関する研究について

第 40, 41 回日本手の外科学会学術集會、第 39 回日本先天異常学会学術集會において演題として採択され、活発な討論が行われ、評価されたばかりでなく、日本手の外科学会雑誌 15 巻に論文として採用された。

XIV. レーザー治療に関する基礎的・臨床的研究について

単純性血管腫については、第 8 回日中形成外科交流学術集會にて前回発表した。

太田母斑については、第 19 回日本レーザー医学会大会で発表した。

扁平母斑については、第 42 回日本形成外科学会学術集會で発表した。

ケロイドについては、第 5 回ケロイド・肥厚性瘢痕拘縮研究会で発表した。

巨大色素性母斑は、第 7 回日本形成外科学会基礎学術集會で発表した。さらに、第 12 回 ICPRAS にて基礎実験と臨床応用について発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 松井瑞子, 野嶋公博, 腹壁癒痕ヘルニアの治療経験. 形成外科 1998; 41: 675-81.
- 2) 松井瑞子, 平瀬雄一. 泌尿器科・産婦人科関連領域における皮弁による再建例の検討. 形成外科 1998; 41: 751-8.
- 3) 栗原邦弘, 後藤昌子, 中村晶子. 離断性骨軟骨炎による肘部管症候群. 形成外科 1998; 41: 868-73.
- 4) 平瀬雄一. 指尖部再建: 知覚皮弁の有用性について. 形成外科 1998; 41: 1005-10.
- 5) 武石明精, 篠田明彦, 小立 健, 片岡裕品. 指関節部深達性熱傷に対する逆行性血管柄指背島状皮弁の経験. 形成外科 1998; 41: 1053-8.
- 6) 平瀬雄一, 松井瑞子. 腹壁癒痕ヘルニアの手術法. 形成外科 1998; 41: S157-S62.
- 7) 武石明精, 平川正彦, 篠田明彦. 手・指ローラー損傷例の検討. 日手の外科会誌 1998; 15: 349-52.
- 8) 栗原邦弘, 菱田康男, 宮脇剛司. 手指屈指筋 Zone II の縫合後早期運動療法例の検討. 日手の外科会誌 1998; 15: 259-61.
- 9) 内田 満, 栗原邦弘. まれな顔面裂治療例の反省点. 日形成外会誌 1998; 18: 396-404.
- 10) 宮脇剛司, ニノ宮邦稔, 内田 満, 栗原邦弘. 当講座における下顎骨腫瘍の検討. 日形成外会誌 1999; 19: 103-9.
- 11) Masuzawa G, Marumo E, Tsuchida Y, Endo T, Watanabe N. A very rare case of Lunate Fracture. Arch Kohno Inst 1998; 13: 55-9.
- 12) Hirase Y. Free composite graft to claw nail deformity using the ice water cooling method. Techniques in Hand and Upper Extremity Surgery 1998; 2: 47-9.
- 13) 喜多陽子, 平瀬雄一, 福本恵三, 栗原邦弘, 増沢源造. 母指形成不全 57 例の検討. 日手の外会誌 1999; 15: 707-10.
- 14) Cui S, Hano H, Harada T, Takai S, Masui F, Ushigome S. Evaluation of new monoclonal anti-MyoD1 and anti-myogenin antibodies for the diagnosis of rhabdomyosarcoma. Pathol Int 1999; 49: 62-8.
- 15) Hayashi H, Kojima T, Fukumoto K. The Fourth-Compartment Syndrome: Its Anatomical Basis and Clinical Cases. Handchir Mikrochir Plast Chir 1999; 31: 61-5.

III. 学会発表

- 1) 平瀬雄一. 再接着指の minimum requirement より

- 良い結果を得るために。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
- 2) 栗原邦弘，中村晶子，二ノ宮邦稔，内田 満。顎裂部早期骨移植 第 2 報：術後成績の検討。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 3) 篠田明彦，平川正彦，武石明精，早川敏之。動物による咬傷症例の検討。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 4) 福本恵三，宇井啓人，平瀬雄一，栗原邦弘，久保宏隆。広背筋を用いた乳癌切除術後の乳房即時再建—Quadrantectomy 後を中心に—。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 5) 内田崇之，増沢源造，淀川浩明，渡辺美隆（東京厚生年金病院），中村順次，栗原邦弘 ほか。Prehallux 様変形の臨床像の検討。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 6) 今野みどり，杉山敦樹，栗原邦弘，増沢源造。両手母指多指症に両足多趾症を合併した症例の形態学的検索。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 7) 武石明精，平川正彦，篠田明彦。上肢に生じた糖尿病性病性壊疽の検討。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 8) 小立 健，小林正大，中村晶子，栗原邦弘，内田崇之。ケロイド，肥厚性癬痕に対するシリコンジェルシートの使用経験。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 9) 寺尾保信，坂東正士（都立駒込病院）。軟部組織悪性腫瘍に対する術中放射線療法の検討。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 10) 野嶋公博，高井重治，宮脇剛司，林 博之，栗原邦弘。当科における 15 年間の神経鞘腫の検討。第 41 回日本形成外科学会学術集会。京都，4 月。
 - 11) 平瀬雄一。（シンポジウム）指知覚島状皮弁の有用性。第 41 回日本手の外科学会学術集会。大阪，5 月。
 - 12) 武石明精，平川正彦，篠田明彦。手・指ローラー損傷例の検討。第 41 回日本手の外科学会学術集会。大阪，5 月。
 - 13) 松浦慎太郎，児島忠雄（埼玉手の外科研究所），木下行洋，福本恵三，宮脇剛司。血管柄皮下組織皮弁の経験。第 41 回日本手の外科学会学術集会。大阪，5 月。
 - 14) 喜多陽子，平瀬雄一，福本恵三，栗原邦弘，増沢源造。母指形成不全 57 例についての検討—第 2 報治療成績について—。第 41 回日本手の外科学会学術集会。大阪，5 月。
 - 15) 栗原邦弘，菱田康男，宮脇剛司。手指屈筋腱 Zone II の縫合後早期運動療法例の検討。第 41 回日本手の外科学会学術集会。大阪，5 月。
 - 16) 福本恵三，林 博之，渡辺規光，杉山敦樹，栗原邦弘。占拠性病変による手根管症候群。第 41 回日本手の外科学会学術集会。大阪，5 月。
 - 17) 武石明精，篠田明彦，遠藤利彦，渡辺規光。（シンポジウム）顔面神経への内視鏡的アプローチ。第 16 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会。札幌，9 月。
 - 18) 栗原邦弘，内田 満，二ノ宮邦稔，岩垂鈴香。顎裂部早期骨移植の成績。第 16 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会。札幌，9 月。
 - 19) 宮脇剛司，栗原邦弘，内田 満，小立 健，二ノ宮邦稔，篠田明彦 ほか。下顎骨腫瘍の検討。第 16 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会。札幌，9 月。
 - 20) 岩垂鈴香，二ノ宮邦稔，内田崇之，菱田康男，栗原邦弘。耳下腺腫瘍に類似した炎症性疾患の 4 例。第 16 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会。札幌，9 月。

心臓外科学講座

教授：黒澤 博身	心臓外科
助教授：堀越 茂樹	虚血性心疾患，大動脈の外科
講師：中野 雅道	虚血性心疾患，弁膜症の外科
講師：森田紀代造	先天性心疾患，心筋保護，骨格筋の心臓への応用
講師：鈴木 和彦	心臓カテーテル，虚血性心疾患の外科，超音波検査
講師：水野 朝敏	先天性心疾患の外科，心筋保護

研究概要

I. 立体三次元再構築法による複雑心奇形における刺激伝導系の組織学的検討

先天性心疾患に対する外科治療は近年著しい発展を遂げ、その背景には手術手技補助手段の向上とともに多種多様を極める複雑心奇形の病態や形態的特徴の究明が大きく寄与していると考えられる。複雑心奇形の多くは、その内心構築、特に刺激伝導系の解剖学的特徴が正常と著しく異なることが予想されるが、現在、この点に関する確立された研究結果はない。当教室では各種複雑心奇形の刺激伝導系の詳細な解剖学的差異を明らかにする目的で病理解剖から得られた心標本を用いて1,000 slices/1 cmの心室中隔連続切片標本を作成し組織学的に刺激伝導系の走行を分析している。さらに当教室では得られた組織学的所見をコンピューター上に取り込み、刺激伝導系の心室中隔内での走行を三次元的に立体再構築する方法を確立し右心室圧負荷疾患/容量負荷疾患や無脾症候群/多脾症候群など各種の疾患群ごとの特徴を比較検討している。

II. 心筋保護法に関する研究

近年開心術の適応疾患、術式の拡大により長時間の大動脈遮断を要する症例や、低左心機能を有する重症例が増加しつつある。これら high risk 症例に対する現在の心筋保護法にはまだ改善の必要があり安全な心筋保護法の確立はきわめて重要な課題である。

1. 順行性および逆行性、常温および低温血液心筋保護法 (integrated blood cardioplegia) の有効性に関する研究

当教室の心筋保護の基本方針である integrated

blood cardioplegia の総合的戦略の臨床的有効性を、(1) 心筋虚血中の心筋代謝変動 (Lactate/Pyruvate, Redox potential, 心筋 pH), (2) 再灌流後の心筋障害マーカー (CK-MB, Myocine LCI, lipid hydroperoxide), (3) 術後心筋収縮能 (左室圧-容積関係における心機能評価) を指標として、従来の心筋保護法と比較検討しその優れた保護効果を確認した。さらに、長時間開心術症例や低左心機能を有する重症例における有用性を確認すると共に、各疾患別に心筋保護の総合戦略についても検討している。

2. No donor 添加心筋保護液の冠動脈内皮細胞保護効果に関する研究

心筋保護液の改良により心臓の手術は安全に行うことが出来るようになってきているが、現在、使用されている心筋保護液と言えども、完全なものではない。特に、現在の心筋保護液は、心機能の保存においてはほぼ満足できる状態ではあるが、冠動脈内皮細胞に対する保護効果はかならずしも十分とはいえず、手術中、手術直後、さらには術後、遠隔期に冠動脈内皮細胞の障害に起因する心筋障害、冠動脈病変の進行などが少なからず認められている。したがって、従来行われている心筋細胞に対する保護とともに、冠動脈血管内皮細胞の保護を行うことは、心臓外科手術、特に、現在、臨床で一般的に行われている大動脈-冠動脈バイパス手術において、手術成績および遠隔期の成績を向上させる可能性がある。

当教室では心筋保護液に nitric oxide (NO) の donor である L-arginine を添加し、心筋保護効果と共に、冠動脈内皮細胞の保護効果を合わせ持った心筋保護液の開発を目的とした研究を行っている。現在までに、conductance catheter を用いた心機能 (収縮期心機能および拡張機能) の測定、心筋保護液注入時および再灌流後の大動脈血と冠静脈血の NO の測定、冠動脈内皮細胞の NO 産生の測定、冠動脈血管内皮細胞の保護効果の証明のための冠動脈の血管拡張能を指標とし、その有用性を確認している。

3. ATP sensitive potassium channel opener の心筋保護効果に対する検討

当教室における研究により ATP sensitive potassium channel opener の心筋保護、再灌流障害軽減効果が明らかにされ、この結果に基づき、重症開心術症例を対象に、心筋保護液に ATP sensitive potassium channel opener を添加し、術後の心機能改善効果、酸素障害軽減効果を検討している。

4. 心筋保護における分子シャペロンの意義に関する研究

心筋虚血、再灌流障害による心機能低下の基礎的なメカニズムは非常に複雑であり、解明されていない部分が多い。虚血状態や高熱など様々なストレスにより誘導されるストレス蛋白 (heat shock protein) は、虚血に陥って障害を受けた細胞を保護することが知られている。これがストレス応答であるが、1962年に heat shock protein が発見され、その後25年経ってから核内でヌクレオソームの形成を介助する蛋白質ヌクレオプラスミンが発見された。これにより分子シャペロンという言葉が出てきた。外部からのストレスや、虚血、低栄養、感染、老化などの病的変化や、サイトカン作用などの内部的要因による特殊な状態で分子シャペロンが誘導される。つまり、分子シャペロンの誘導により心筋細胞保護効果が得られることが大いに期待される。

実験的に分子シャペロンを誘導する方法より検討、分子シャペロン誘導がもたらす心筋保護効果について定量的な解析を行った。今までの実験結果から、熱処理の効果が不十分なためか、熱処理による優位なシャペロン増幅の結果は得られていない。今後、条件設定の見直しを含めて、さらに検討を進めて行く方針である。

一方、免疫監視機構としての $\gamma\delta$ TCR T細胞 (T細胞レセプター (TCR) のうち $\gamma\delta$ wp 発現しているT細胞) は、自己細胞を排除するものと考えられているが、この $\gamma\delta$ TCR T細胞を分子シャペロン (heat shock protein) が活性化することがわかってきた。この解明を現在進めている段階である。

III. 骨格筋の心臓への応用に関する研究

1. Dynamic cardiomyoplasty

自己有茎骨格筋グラフトを用いた循環補助いわゆる dynamic cardiomyoplasty は欧米を中心に600例以上の臨床例が施行され、重症心不全に対する新しい治療法として確立されつつある。当教室では本法実施上の技術的問題点の解決を目的にイヌを用いた実験的研究を施行した。現在、本邦における本手術の導入を目指して適応疾患・適応条件の検討を行い臨床応用開始の準備中である。

2. Skeletal muscle ventricle (SMV: 骨格筋心室) による循環補助

Dynamic cardiomyoplasty に比較して、より効率的な循環補助が可能な skeletal muscle ventricle を用いた循環補助法の開発を目指して、イヌを用いた実験的研究を施行し、短期間における循環補助効果

を評価、確認した。さらに SMV 内面の抗血栓性向上のため細胞接着性ポリマーを応用して、培養内皮細胞を SMV 内面に被覆し、ハイブリッド循環補助装置を試作、検討中である。

3. 先天性心疾患の心室形成術への応用

他に治療法のない複雑心奇形の形態的修復術として自己骨格筋グラフトを用いた心室形成術の実験的研究を行い、短期の有効性が確認された。現在慢性実験により本術式の長期有用性を検討中である。

IV. 心機能に関する研究

1. 圧-容積曲線を用いた心機能解析

心疾患は術直前直後で大きくその血行動態が変化する。その変化を詳細に検討するために、術中の人工心肺開始直前と人工心肺離脱直後に左室圧-容積曲線を求め利用してきた。

各疾患において術後改善される圧及び容積負荷の消失が、心収縮拡張能の正常化に大きく寄与していることは明らかとなっている。さらに、術後圧及び容積負荷の増加する一部の先天性心疾患においては、その収縮拡張様式の変化が把握され、より質の高い術後管理が可能となった。

現在、着目しているのは、術後の低い心筋酸素消費量と良好な外的仕事効率の獲得であり、そのためには、術前の良好な心機能が重要であることがわかってきた。現在汎用されている比較的主観的な各疾患の手術適応を、より客観的な定量化された指標とすべく、検討を重ねている。また、術後遠隔期の心機能の変化とその術前状態の比較検討を行うため、術前後の心カテーテル検査時にも圧-容積曲線による検討を行っている。

V. 弁膜症に関する研究

1. 大動脈弁に関する研究

現在までに大動脈弁輪に対する至適人工弁サイズの検討を行ってきた。体表面積で 1.4 m^2 以上の症例では、23 mm 以上の人工弁が必要であることを、薬物負荷ドプラー検査より明らかにしてきた。以上より、狭小大動脈輪に対し積極的に弁輪拡大術を行ってきた。今後、弁輪拡大を行った症例の中期遠隔成績の Lv mass を経時的に計測し、左室への負荷軽減度を検討する予定である。

2. 僧帽弁に関する研究

僧帽弁閉鎖不全症に対し、自己弁を温存する形成術を積極的に行ってきた。現在までに約80症例を経験し、2例を除き良好な手術成績を得ている。本手術法を普遍的な術式に確立する目的で、術前後に経食

道エコー法ならびに心臓カテーテル検査を行い、形態学的と血行力学的な両面より手術法の詳細を検討中である。

「点検・評価」

当教室の研究の特徴としては、第一に心臓外科手術の手術成績のみならず遠隔期 QOL の向上を目指した retrospective および prospective な臨床研究 (成人ならびに小児開心術症例を対象とした術中リアルタイム心機能解析法の研究、開心術中の新しい心筋保護法の開発や弁膜症の手術術式・遠隔期 QOL の研究など) を積極的に実施していることが挙げられる。これらの研究成果すなわち開心術中心機能解析による術後循環管理の適正化、開心術中の心筋保護法の改良による術後急性期成績の改善や自己弁温形成術など遠隔期 QOL に優れた弁膜症術式の確立などは、現在までの当教室における臨床成績の向上、臨床成績の向上に多大な貢献をしたと考えられる。また基礎的研究においても研究成果が速やかに臨床の場に還元可能な前臨床的研究 (立体三次元再構築法による複雑心奇形における刺激伝導系の組織学的検討や新しい心筋保護法の開発のための基礎的研究など) から将来的臨床応用を視野に入れた萌芽的研究 (骨格筋の心臓への応用に関する実験的研究) など、臨床医学の進歩に寄与しえる実験的研究テーマを推進していこうとする方向性は十分評価に値すると考えている。これら心臓血管外科領域にとどまらず病理組織学、循環生理学、生化学とも密接に関連した、幅広い研究領域を通じて、邦文の原著論文や国内外の学会研究発表は極めて効率的になされ、多くの業績が達成されたことは評価できる。しかしテーマの中には論文として帰結していないものや、単発的な研究にとどまり、一連の方向性・関連性をもった継続的研究として確立されていない研究もあり、研究指導者の育成や教室内の研究プロジェクトの再編成が必要と考えている。また臨床研究では従来、各種術式の手術成績や術中循環動態の生理学的、生化学的評価など retrospective study を中心に行われてきたが、臨床成績の安定化や多くの臨床研究業績の集積が達成されつつある現在、prospective study を積極的に推進すべきと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 田中 圭, 黒澤博身, 橋本和人, 宮本尚樹, 小柳勝司, 石井信一 ほか. 心房内再建術における有茎心房フリップの利用と工夫. 日胸外会誌 1998; 46: 333-7.

- 2) 益子健男, 石井信一, 長沼宏邦, 阪元宏志, 八木秀憲, 妹尾篤史 ほか. 術後早期より解放制限をきたした SJM 19A-HP 弁. 胸部外科 1998; 51: 501-3.
- 3) 益子健男, 奥山 浩, 石井信一, 儀武路雄, 鴛海元博, 長沼宏邦. 純鑑定しあるいは逆行性脳灌流法を用いた胸部大動脈瘤手術の検討—術後脳合併症を中心に—. 胸部外科 1998; 51: 553-7.
- 4) 宇野吉雅, 堀越茂樹, 江本秀斗, 宮本尚樹, 鈴木博之. 常温体外循環の臨床的有用性と心筋保護効果について—軽度低体温体外循環との比較・検討—. 日胸外会誌 1998; 46: 671-6.
- 5) 黄 義浩, 大久保正, 星野良平. 僧帽弁置換術を要した閉塞性肥大型心筋症 3 治験例. 日胸外会誌 1998; 46: 747-52.
- 6) 高倉宏充, 佐々木達海, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 青木功雄 ほか. 大動脈弁置換術中に冠状動脈閉塞を伴う急性大動脈解離をきたした 1 例. 日心臓血管外会誌 1998; 27: 314-7.
- 7) 長沼宏邦, 益子健男, 石井信一, 妹尾篤史, 上田正山, 堀口 徹 ほか. 左腎癌術中に急性肺腫瘍塞栓を起し栓腫摘出術を施行し救命しえた一例. 胸部外科 1998; 51: 967-9.
- 8) 高倉宏充. ドブタミン負荷心エコー図法による大動脈弁位至適人工弁サイズの検討. 慈恵医大誌 1998; 113: 367-74.
- 9) 高倉宏充, 佐々木達海, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 長堀隆一 ほか. 小切開にて開心術を施行した症例の検討. 埼玉県医学会雑誌 1998; 33: 27-30.
- 10) Hashimoto K, Onoguchi K, Sasaki T, Hachiya T, Takakura H, Nagahori R, Takeuchi S. Strategy for balancing anticoagulation and hemostasis in aortocoronary bypass surgery. —Blood conservation and graft patency—. Jpn Circ J 1999; 63: 165-9.

II. 総説

- 1) 黒澤博身. Ross 手術における pulmonary auto-graft の採方. 胸部外科 1998; 51: 487.
- 2) Kurosawa H. Current Strategies of the Fontan Operation. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1998; 4: 171-7.
- 3) 森田紀代造, 黒澤博身. 乳児樹の開心術における合併症とその対策. 小児外科 1998; 30: 944-50.
- 4) 森田紀代造, 黒澤博身. 先天性心疾患と姑息手術. クリニシアン 1999; 479: 270-3.
- 5) 鈴木和彦, 黒澤博身, 田中 圭, 清水昭吾. 先天性心疾患. 臨放線 1998; 43: 1639-45.

III. 学会発表

- 1) 鈴木和彦, 黒澤博身, 清水昭吾, 多々良彰, 斉藤文美恵. 虚血性心疾患の治療成績—PTCA と CABG の比較—. 第 98 回日本外科学会総会. 東京, 4 月.
- 2) 水野朝敏, 黒澤博身, 小柳勝司, 田中 圭, 青木功雄, 杉山恵子. 大動脈狭窄症に合併した葡萄の房状, 胸部大動脈瘤の 1 手術例. 第 35 回日本小児外科学会総会. 金沢, 5 月.
- 3) 黒澤博身, 中野雅道, 森田紀代造, 鈴木和彦, 水野朝敏, 坂本吉正 ほか. Univentricular AV connection の刺激伝導系: その基本形と術中障害防止法. 第 34 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 4) 小柳勝司, 黒澤博身, 水野朝敏, 田中 圭, 青木功雄, 杉山恵子. Intactatrial Septum 型房室中隔欠損症の一例. 第 34 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 5) 田中 圭, 黒澤博身, 水野朝敏, 小柳勝司, 清水昭吾, 多々良彰 ほか. Non-isomerism の上大静脈左房還流に対する自己心膜を用いた rerouting. 第 34 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 6) 杉山恵子, 黒澤博身, 水野朝敏, 小柳勝司, 田中圭, 青木功雄 ほか. Ross 手術における右室流出路再建法と術後右心機能の評価. 第 34 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 7) 黒澤博身, 水野朝敏, 小柳勝司, 田中 圭, 青木功雄, 川田典靖 ほか. Reversed Patrick-McGoon 法を用いた Double Switch 手術. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 8) 中野雅道, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 儀武路雄, 田口真吾, ほか. 僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術の到達目標と達成率の検討. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 9) 森田紀代造, 黒澤博身, 小柳勝司, 田中 圭, 青木功雄, 花井 信 ほか. Fontan 適応基準高度逸脱症例に対する段階的アプローチの意義と治療方針選択基準. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 10) 鈴木和彦, 黒澤博身, 中野雅道, 水野朝敏, 奥山 浩, 儀武路雄 ほか. French correction に準じた僧帽弁形成術後の血行動態評価. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 11) 小柳勝司, 黒澤博身, 水野朝敏, 田中 圭, 青木功雄, 杉山恵子. 完全型房室中隔欠損症に対する人文字法による乳児期手術の中期遠隔成績. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 12) 奥山 浩, 黒澤博身, 鈴木和彦, 清水昭吾, 多々良彰, 田口真吾 ほか. 僧帽弁形成術における前後の左心室 Regional Wall Motion と圧容積曲線からみた特徴. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 13) 金澤俊行, 黒澤博身, 森田紀代造, 鈴木和彦, 奥山浩, 田中 圭 ほか. 大動脈弁手術における左室心筋線維化率と左室機能改善度の比較検討. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 14) 清水昭吾, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 多々良彰, 儀武路雄 ほか. 冠血流予備能を用いた左室容量負荷型弁膜症の左室機能判定の有用性. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 15) 田口真吾, 黒澤博身, 鈴木和彦, 水野朝敏, 小柳勝司, 田中 圭 ほか. 完全大血管転位症における大血管の spatial relationship と冠動脈の関係—その多様性と外科的意義—. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 16) 青木功雄, 黒澤博身, 鈴木和彦, 水野朝敏, 小柳勝司, 田中 圭 ほか. フォロー四徴症術後遠隔期の左室機能の推移. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 17) 川田典靖, 黒澤博身, 水野朝敏, 青木功雄, 田口真吾, 黄 義浩 ほか. Non-isomerism の Double Inlet Ventricle に対する definitive surgery. 第 51 回日本胸部外科学会総会. 東京, 10 月.
- 18) Kurosawa H, Morita K, Tanaka K, Uno Y, Kawata N, Sugiyama K. Surgical Anatomy of Conduction System in Univentricular Atrioventricular Connection. 35th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons. San Antonio, January.
- 19) 坂本吉正, 黒澤博身, 長堀隆一, 水野朝敏, 田中 圭, 儀武路雄. 熱処理による Heart shock protein (HSP) 誘導による心筋保護効果の比較検討. 第 29 回日本心臓血管外科学会. 千葉, 2 月.
- 20) 駕海元博, 黒澤博身, 中野雅道, 鈴木和彦, 清水昭吾, 多々良彰 ほか. OMC 術後再狭窄例に対する治療方針の検討. 第 29 回日本心臓血管外科学会総会. 千葉, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 小柳 仁, 黒澤博身編. 心臓血管外科手術のための解剖学. 東京: メジカルビュー社, 1998.
- 2) 橋本和弘. [多数項目執筆] 小柳 仁, 黒澤博身編. 心臓血管外科手術のための解剖学. 東京: メジカルビュー社, 1998.
- 3) 森田紀代造, 黒澤博身. 心臓の正常構造と機能. 城谷 均編. Clinical Nursing Guide 2. 心臓 (外科・内科). 大阪: メディカ出版, 1998. p.1-20.
- 4) 黒澤博身. 大血管の先天異常. 森岡恭彦監修. 新臨床外科学第 3 版. 東京: 医学書院, 1999. p.334-7.
- 5) 中野雅道. 人工心臓弁. 岡田昌義, 安田慶秀編. 21 世紀への人工臓器. 東京: 先端医療技術研究所, 1998. p.83-8.
- 6) 黒澤博身. 大動脈弁狭窄症 手術方法とその至適時

期. 吉川純一, 笠貫 宏, 土師一夫, 別府慎太郎, 松崎益徳, 高本眞一, 松尾 汎編. 心臓病診療プラクティス 心臓病診療の問題点を考える. 東京: 文光堂, 1999. p. 99-102.

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: 有廣 忠雅	子宮頸癌の病理
教授: 安田 允	婦人科腫瘍学, 婦人科病理学
助教授: 福島 和夫	周産期, 産科合併症, 妊娠時における代謝
助教授: 落合 和徳	婦人科腫瘍学, 腫瘍内分泌学, 中・高年女性医学, 産婦人科手術学
助教授: 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
講師: 恩田 威一	産科における栄養と代謝, 出生前診断学, 周産期医学
講師: 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
講師: 神谷 直樹	生殖内分泌 (骨代謝)
講師: 木村 英三	婦人科腫瘍学, 腫瘍マーカー, 癌化学療法
講師: 松本 和紀	不妊症, 卵巣機能不全, 子宮内膜症, 思春期婦人科, 生殖生理学, 生殖免疫学, 生殖内分泌学
講師: 磯西 成治	婦人科腫瘍学
講師: 渡辺 直生	妊娠時における代謝

研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 卵巣癌, 反復流産に関与する第9染色体逆位領域の同定

反復流産歴のある卵巣癌患者末梢血リンパ球の染色体解析で第9染色体のセントロメアを中心とする逆位をもつ症例を見出し, 逆位切断点領域からKGF様遺伝子を単離した。

2. 卵巣癌における末梢血 RNA を用いた遺伝子腫瘍マーカーの検討

サイトケラチン19をRT-PCR法を用いて検討したところ卵巣癌細胞株9株すべてに, また卵巣癌症例末梢血でも8例中6例に発現が検出された。健康人7例では発現がなかったことからこれが卵巣癌の診断や再発の検出に有用であることが示唆された。

3. ヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性子宮上皮内腫瘍 (CIN) に対するポドフィリン-ヴィドラビン (Pod-V) 療法

HPV 陽性 CIN の保存治療法を確立するために、DNA ポリメラーゼインヒビターであるヴィドラビンと尖形コンジローマの治療薬で細胞障害作用のあるポドフィリンを基礎的、臨床的に検討し有効性を証明した。

4. 卵巣癌の遺伝子変化の検討

癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子の変化について検討したところ卵巣癌手術症例 33 例中 3 例、卵巣癌細胞株 7 株中 1 株に変異が検出され、卵巣癌の発生、進展に関与していることが示唆された。

また染色体 19p13 に位置し、癌化に関連するアンチザイム遺伝子 (OAZ) の変化を手術症例、細胞株で検討したが、共通欠失領域はアンチザイム遺伝子を含まない領域であった。

5. 子宮筋腫における Allelotype の検討

子宮筋腫組織の第 7 染色体に microsatellite 変化を見出し、その共通欠失領域を D7S2446, D7S480 と決定した。更に共通欠失領域を狭め、原因遺伝子の単離を試している。

6. 溶存酸素計による抗癌剤感受性試験

多チャンネル溶存酸素電極を用いて、簡便ながん薬剤感受性試験システムを開発した。

各種ヒトがん細胞を用い酸素消費量を計測し、感受性を観察したところ、MTT 法とほぼ同一の成績を半日以内で判定することが可能であった。

7. 卵巣癌に対するパクリタキセル (TAX) とカルボプラチン (CBDCA) の併用化学療法の前臨床的検討

卵巣癌腫瘍に対し、至適用量を決定するため、dose escalation study を行った。その結果、副作用の面から TAX 180 mg/m² CBDCA AUC₀₋₆ が安全な投与量である事が確認された。

8. 卵巣腫瘍良悪性診断における腫瘍マーカーを用いた computer aided multivariate pattern analysis system (CAMPAS) の臨床応用精度管理

6 種類の腫瘍マーカーを用いて SRL 社と共同で開発した CAMPAS の精度を retrospective に検討した。従来法あるいは CA125 単独より sensitivity, specificity の向上が確認された。

9. プロテインキナーゼ C と抗癌剤耐性機序

卵巣癌細胞株 2008 内プロテインキナーゼ C (PKC) の枯渇化による白金製抗癌剤の感受性制御能を検討した。TPA の前処置により 2008 細胞膜

PKC 活性の低下と細胞内 PKC 活性の亢進を認め、各種プラチナ製剤に対する感受性を有意に亢進させた。

10. 新規樹立卵巣癌シスプラチン耐性卵巣癌細胞株の薬剤耐性機構について

卵巣癌細胞株 HAC2 を用いてそのシスプラチン耐性株 (HAC2-0.4) を樹立し、その薬剤耐性機構を検討した。HAC2-0.4 の薬剤耐性には薬剤の取りこみが重要な役割を果たしていると思われた。

11. 発がん・進展とがん免疫機構の解析に基づいた新しい分子診断法の開発と臨床応用に関する研究

1) CGH 法により子宮頸癌の組織型と関連する遺伝学的変化が明らかになった。また、子宮体癌において PTEN 遺伝子変異は遺伝的不安定性を認めた症例に高率にみられ、変異遺伝子の対側 allele の欠失が CGH 解析により示唆された。

2) 子宮頸癌の LSC 判定が細胞診の精度向上に役立つ可能性が示唆された。

II. 周産母子医学

1. レクチンを用いた母体血中胎児細胞分離法の開発に関する研究

血球表面に存在する糖鎖抗原を利用し、レクチンの一種である SBA (soybean agglutinin) を介して基質にコーティングされた polyvinyl-benzyl lactoamid に胎児細胞を吸着させる新しい方法を考案した。本法は、SBA の positive selection を用いたもので実用性が高いものとする。

2. 妊娠中毒症胎盤血管内皮細胞における V-cadherin (cadherin-5) の組織発現性に関する研究

妊娠中毒症胎盤血管内皮細胞の変化を EC2-4 の monoclonal 抗体を用いた免疫染色および顕微分光法を用いて検討した。中毒症胎盤血管では内皮細胞の機能が低下していると推察され、胎児機能、胎盤発育に大きく影響するものと考えられた。

3. Helicobacter pylori (HP) の母子感染に関する研究

HP の長期感染とくに幼若期の感染が胃腸腺の萎縮を惹起する risk が高い。今回の研究では母児の垂直感染は否定的ではあったが新生児期からの経口感染の危険性が示唆された。

4. 周産期管理における住宅医療支援システムの開発に関する研究

三菱電機 (株) との共同開発によって臨床に適した周産期医療遠隔システムを開発し、96 年から臨床試

用を開始し高い有用性を確認した。

5. 開放性二分脊椎症の出生前診断—日本人の羊水中 AFP 基準値の設定

日本人の羊水中 AFP 値についてと米国白人のそれと比較検討したところ妊娠 14 週から 17 週までは有意差はなかったが、妊娠 18 週以降 20 週までは有意に高値であった。

6. 絨毛膜炎と早産に関する研究

妊娠ラット子宮に E. Coli を注入した感染モデルを用いて検討したところ、一度感染を起すと子宮平滑筋は易収縮性となることが示唆された。また、子宮局所に感染を起した後、fibrin 接着剤を塗布すると破水せず、感染の広がりを防御することが組織学的に示された。

7. マウスモデル (TslCje) を用いたダウン症の分子遺伝学的解析

ダウン症マウスモデル (TslCje) を開発し、これを用いて脳神経異常に関連するヒト 21 番染色体領域を分子遺伝学的に解析した。その結果 Sod 1 から Mx 1 領域は学習、行動異常に深く関与し、App から Sod 1 領域はコリン作働性ニューロンの現象に関連することが推察された。

III. 生殖内分泌学

1. 体外受精・胚移植を中心とする ART (生殖補助技術)に関する基礎的、臨床的諸問題に関する研究

無精子症に対し TESE, MESA による ICSI を行い好成績をえた。また子宮内膜厚、内膜エコーパターンと着床率に相関があることを報告した。

精漿中ユビキチンと精子受精能が関連することや卵胞液中ユビキチンと卵の grade, 受精率, 妊娠率とに相関のあることを報告した。

2. 子宮内膜症治療における臨床的研究

低用量ダナゾール療法を開発し、長期間の内膜症コントロールが可能となった。またエストロゲンの Add back 療法より GnRHa の副作用も軽減し、GnRHa 長期投与が可能となり治療効果の増強がはかられた。

また未婚婦人の卵巣チョコレートのお胞に対する低侵襲性療法としてエコー下穿刺吸引, ダナゾール注入法を検討し良好な成績をえた。

「点検・評価」

教室が目指す研究対象は、従来の産婦人科学が対象としてきた範疇を超えた女性のライフサイクル全般に係わるものである。その機運は芽生えてきてお

り、更年期を対象としたものにも着手し始めている。しかし、各々の中での裾野は広がってきているものの、なお婦人科腫瘍学、周産母子医学、生殖内分泌学の 3 本柱が研究の中心となっている。

婦人科腫瘍学に関しては、分子生物学的解析手段を用いた先進的な研究がなされており、国内はもとより国外からも評価を得ている。これらの基礎的研究成果をいかに臨床に結び付けるかが今後の課題である。癌化学療法、腫瘍マーカーあるいは細胞診に関する研究成果は、直ちに実際に臨床応用され、治療成績の向上に寄与している。

周産母子医学に関しては、出生前診断法の開発、早産を含むハイリスク妊婦管理法の基礎的・臨床的研究が行われている。中でも、早期破水症例に対するフィブリン接着剤の臨床は好成績を得ており、評価は高い。

生殖内分泌学に関しては、ART あるいは子宮内膜に係わる基礎的・臨床的研究を行っており、その成果は臨床成績の向上に結び付いている。

全体的にみれば、日常臨床の重責・激務をこなしつつ、限りある人員・研究費にも拘わらず大いなる研究成果が得られており、加えて、その臨床へのフィードバックを常に視野に入れている姿勢は評価したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Obata S, Sago H, Mori N, Davidson M, John T St, Suzuki ST. A common protocadherin tail: Multiple protocadherins share the same sequence in their cytoplasmic domains and are expressed in different regions of brain. *Cell Adhes Commun* 1998; 6: 323-33.
- 2) Okamoto A, Woodworth CD, Yen KC, Isonishi S, Kiyokawa T, Seo H, et al. Clinical trials and basic analyses of the effectiveness of combination therapy with Podophyllin solution and Vidarabine ointment for human papillomavirus (HPV) positive cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Oncol Rep* 1999; 6: 269-76.
- 3) Onda T, Tanaka T, Takeda O, Kitagawa M, Kuwabara Y, Yamamoto H, et al. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in second trimester triple-marker screening in Japan. *Prenat Diagn* 1998; 18: 956-8.
- 4) Sago H, Carlson EJ, Smith DJ, Kilbridge J, Rubin EM, Mobley WC, et al. TslCjy, a new partial trisomy 16 mouse model for Down syn-

- drome, exhibits learning and behavioral abnormalities. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 6256-61.
- 5) Saito M, Okamoto A, Kohno J, Takakura S, Shinozaki H, Yasuhara T, et al. Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancers. Int J Cancer 1999 in press.
- 6) Sasaki H, Oda M, Ohmura M, Akiyama M, Liu C, Tsugane S, et al. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 415-20.
- 7) Takakura S, Okamoto A, Saito M, Yasuhara T, Shinozaki H, Isonishi S, et al. Allelic imbalance in chromosome band 18q21 and SMAD 4 mutations in ovarian cancers. Genes Chromosomes Cancer 1999; 24: 264-71.
- 8) Kawashima M, Kitagawa M. An Immunohistochemical study of cadherin 5 in vascular endothelial cells in placentas with gestosis. J Obstet Gynaecol Res 1998; 24: 375-84.
- 9) Matsumoto H, Shichijo S, Kawano K, Nishida T, Sakamoto M, Itoh K. Expression of the SART-1 antigens in uterine cancers. Jpn J Cancer Res 1998; 89: 1292-5.
- 10) Muroya T, Suehiro Y, Kunugi T, Umayahara K, Akiya T, (Sakamoto M), et al. Application and characteristics of PDT for cervical cancer. ポルフィリン 1998; 7: 187-92.
- 11) 新井潤一郎, 山田恭輔, 安田 允, 石川 博. 汎用溶存酵素測定装置による抗がん剤薬剤感受性試験方法. Human Cell 1998; 11: 175-8.
- 12) 市毛敬子, 伊藤良弥, 関根 憲, 平間正則, 渡辺直生, 福島和夫 ほか. 子宮体癌危険因子からみた体癌集団検診のあり方. 産婦の実際 1998; 47: 103-9.
- 13) 大浦訓章. 胎胞形成例での頸管縫縮術の工夫一特に術中破水例に fibrin sealing 法の有用性一. 産婦手術 1999; 10: 47-53.
- 14) 岡本愛光, 磯西成治, 清川貴子, 瀬尾 宏, 北原慶幸, 松本和紀 ほか. ヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性子宮頸部上皮内 (CIN) に対するポドフィリン-ヴィグラビン療法の効果. 産婦の実際 1998; 47: 1367-74.
- 15) 小田瑞恵, 石井保吉, 大村峯夫, 石田礼載, 武田智子, 佐々木寛 ほか. 内臓細胞診擬疑性の再検討. 日臨細胞会誌 1998; 37: 670-6.
- 16) 落合和徳, 池田正典, 小林浩, 西村治夫, 柴崎俊昭, 酒井 紀 ほか. 婦人科領域における Cisplatin 腎障害に対する MR-20 の第 III 相臨床試験. 癌と化療 1998; 25: 713-22.
- 17) 落合和徳. 後期高齢婦人における婦人科癌の特徴と治療. 癌と化療 1998; 25: 990-4.
- 18) 落合和徳. 卵巢境界悪性腫瘍の取り扱い「卵巢一機能と病態生理」産婦の世界 '98 冬季増刊号 1998; 241-6.
- 19) 神谷直樹, 杉浦健太郎, 安田 允. 偽閉経療法と骨塩量減少. 産婦の実際 1998; 47: 691-6.
- 20) 北川道弘. 周産期管理における遠隔医療. 日医師会誌 1998; 120: 482-4.
- 11) 木村英三, 落合和徳, 矢嶋 聰(東北大), 桑原慶紀(順天堂大), 友田 豊(名古屋大), 望月真人(神戸大) ほか. 婦人科悪性腫瘍手術症例の自己血輸血における Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) の有用性と術後細胞性免疫能の検討. 日産婦会誌 1998; 50: 57-64.
- 22) 坂本 優, 豊泉長, 菊地義公, 岡本愛光, 田中忠夫, 中山裕樹 ほか. 婦人科腫瘍におけるテロメラゼ活性測定 of 臨床的意義に関する多施設共同研究. Oncol Chemother 1998; 14: 41-52.
- 23) 佐々木寛, 新美茂樹, 劉長青, 多田聖郎, 田中忠夫, 腹腔鏡下骨盤内リンパ節郭清術. 産婦手術 1998: 81-90.
- 24) 銭 静, 松本和紀, 杉本公平, 舞床和洋, 廣嶋牧子, 大浦訓章 ほか. GnRH アナログ治療におけるエストロゲン add back 療法の検討. 産婦の実際 1999; 48: 623-7.
- 25) 高倉 聡, 落合和徳, 塩塚重正, 新家 秀, 磯西成治, 木村英三 ほか. 卵巢癌根治手術後のセカンドルック手術の意義. 日産婦会誌 1998; 50: 111-8.
- 26) 高倉 聡, 塩塚重正, 篠崎英雄, 新美茂樹, 磯西成治, 木村英三 ほか. 卵巢癌セカンドルック手術における横隔膜再発病変検索のための工夫. 日産婦会誌 1998; 50: 251-4.
- 27) 新美茂樹, 横山志郎, 田中忠夫. シスプラチン耐性細胞株の樹立および耐性機構の解明. 日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会誌 1998; 14: 127-31.
- 28) 舞床和洋, 許山浩司, 廣嶋牧子, 大浦訓章, 松本和紀, 田中忠夫 ほか. 卵胞液中ユビキチン濃度と卵胞の成熟性との関係. 日受精着床会誌 1999; 16: 238-9.
- 29) 許山浩司, 廣嶋牧子, 舞床和洋, 大浦訓章, 松本和紀, 田中忠夫. 重症卵巢過剰刺激症候群に対する腹水濾過濃縮静注療法による治療経験. 産婦の実際 1999; 48 (3): 469-74.
- 30) 和知敏樹, 佐々木博, 尾見裕子, 待木信和, 西井 寛, 渡辺明彦. てんかん合併症妊娠 15 例の検討. 日産婦関連連会報 1998; 35: 23-7.

II. 総 説

- 1) 岡本愛光, 高倉 聡, 篠崎英雄, 斎藤美里, 新家 秀, 矢内原臨 ほか. 卵巣腫瘍の発生, 進展に関与するがん遺伝子, がん抑制遺伝子. 産婦の世界 1998; 増刊号: 203-12.
- 2) 神谷直樹, 田中忠夫. 原発性骨粗鬆症のスクリーニング. 産婦の世界 1998; 50: 17-24.
- 3) 岸野喜保. 周産期管理における遠隔医療の試み. 新医療 1998; 25(8): 100-2.
- 4) 木村英三. 卵巣癌の術後管理. 臨婦産 1998; 52: 180-3.
- 5) 佐々木寛. がん遺伝子診断の現状と将来 “卵巣癌遺伝子診断の現状と今後の展望” 日産婦会誌 1998; 50(9): 315-20.
- 6) 新家 秀, 岡本愛光, 田中忠夫. 母体血中胎児細胞による胎児遺伝子, 染色体診断. 産婦の実際 1999; 48: 369-75.
- 7) 高野浩邦, 中田裕信, 田中忠夫. Scarless wound healing における横切開法の利点とその方法. 産婦の実際 1998; 47: 1281-7.
- 8) 田中忠夫, 恩田威一. 母体血清トリプルマーカー・スクリーニング. 産婦治療 1999; 78: 178-83.
- 9) 松本和紀. 女性性機能の生理 思春期の性, Sexuality. 日産婦会誌 1998; 50(5): 115-8.
- 10) 山田恭輔, 倉島富代, 北川道弘, 佐々木博之, 伊藤治英, 田中忠夫. IUGR 胎盤とアポトーシス. 産婦の実際 1998; 47: 1161-7.

III. 学会発表

- 1) 落合和彦. (講演) 女性とスポーツ. 日本医師会認定スポーツ医研修会. 東京, 5月.
- 2) Isonishi S, Saitou M, Hiramama M, Shiotsuka S, Okamoto A, Takakura S, et al. Differential regulation of antitumor activity of paclitaxel by orobol and PDGF in human ovarian carcinoma cells. 89th Annual Meeting, American Association for Cancer Research. New Orleans, Apr.
- 3) Kimura E, Kobayashi S, Suzuki N, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Correlation of survival with mRNA expression of 60 KD heat shock protein (HSP-60) in ovarian cancer patients. XVIth Asia Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology. Kuala Lumpur, Jun.
- 4) Motoyama H, Hiroshima M, Ohura K, Matsumoto K, Tanaka T, Takada K, et al. Ubiquitin concentration in human follicular fluid obtained from in vitro fertilization cycles: relationships to oocyte and follicle maturity, fertilization rate and embryo quality. 16th World Congress on Fertility

and Sterility and 5th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine. San Francisco, Oct.

- 5) Muroya T, Suehiro Y, Kunugi T, Umayahara K, Akiya T, (Sakamoto M), et al. Application and characteristics of PDT for cervical cancer. First World Congress of Photodynamic in Gynecology. Zurich, Feb.
- 6) Ochiai K, Kobayashi S, Kimura E. The role of tumor markers in the management of ovarian cancer. 4th Annual Post Graduate Course Practical Obstetrics and Gynecology. Manila, Mar.
- 7) Ochiai K, Shinozaki H, Tanaka T. A retrospective study of 1069 epithelial borderline malignancy of the ovary treated in Japan. 34th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Los Angeles, May.
- 8) Ohura K, Hiroshima M, Motoyama H, Matsumoto K, Shinozuka S, Tanaka T. The relationship between ovarian hyperstimulation and endometrial thickness. 16th World Congress on Fertility and Sterility. San Francisco, Oct.
- 9) Okamoto A. Cell cycle and human cancer: recent challenges and future trials in Gynecologic Research. In Korea (Invited). Seoul, Sep.
- 10) Sago H, Carlson EJ, Smith DJ, Kilbridge J, Crnic LS, Rubin EM et al. Genetic dissection of the region associated with behavioral abnormalities in mouse models for Down Syndrome. American Society of Human Genetics, 1998 Meeting. Denver, 1998.
- 11) Sasaki H, Tada A, Watababe T, Nishii H, Tanaka T. Panel Speaker Genetic Aspects of Endometrial Hyperplasia and Cancer. 8th International Congress of Cytology. Tokyo, May.
- 12) Sitou E, Motoyama H, Sasaki H, Tanabe H, Suzuki N, Kimura E et al. A case of hydatidiform mole coexisting with fetuses which induced symptoms of severe toxemia. The 4th Conference of the International Federation of Placental Associations. Tokyo, Oct.
- 13) Takakura S, Okamoto A, Saito M, Yasuhara T, Shinozaki H, Isonishi S, et al. Microsatellite alterations on chromosome 18q21 and Smad4 mutations in ovarian cancer. 89th Annual meeting Am. Assoc. Cancer Res. New Orleans, April.
- 14) 岡本愛光. 細胞周期とヒトがん. 第8回日本サイトメトリー学会 (招待シンポジウム). 金沢, 6月.
- 15) 落合和徳, 小林重光, 岡本愛光, 新美茂樹, 磯西成

- 治, 木村英三 ほか. 21 世紀にむけた卵巣癌治療—卵巣癌治療における手術療法の意義 (会長シンポジウム). 第 36 回日本癌治療学会総会. 福岡, 10 月.
- 16) 落合和徳, 小林重光, 木村英三, 田中忠夫, 塩森由季子, 川上牧夫. 卵巣癌ステージングラパロトミーにおける腹腔内細胞の採取と鑑別診断 (シンポジウム). 第 39 回日本臨床細胞学会. 札幌, 7 月.
- 17) 坂本 優, 岩渕浩之, 三浦史仁, 坂本宙子, 末広 寛 ほか. (ワークショップ) CGH 法によるゲノム異常の解析—婦人科がん診断への応用. 第 8 回日本サイトメトリ学会総会. 金沢, 6 月.
- 18) 佐々木寛. (シンポジウム) 婦人科癌におけるリンパ節郭清の意義. 第 57 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月.
- 19) 新美茂樹, 木村英三, 鈴木永純, 佐々木寛, 落合和徳, 西井 寛 ほか. (ワークショップ) 婦人科癌におけるがん性疼痛の管理と問題点. 第 36 回日本癌治療学会総会. 福岡, 10 月.
- 20) 室谷哲弥. (シンポジウム) PDT の臨床, 特に適応拡大について. 第 19 回日本レーザー医学大会. 東京, 9 月.

IV. 著 書

- 1) 伊藤良弥. スタンダード細胞診テキスト. 水口国雄編. コルポスコピー. 東京: 医歯薬出版, 1998. p. 56-9.
- 2) 落合和徳, 藤井信吾, 桑原慶紀. 産婦人科手術シリーズ III. 東京: 診断と治療社, 1998.
- 3) 田中忠夫, 山下恵一. 性ホルモン. 水島裕監修. メディクイックブック Part 1. 東京: 金原出版, 1998. p. 260-75.
- 4) 田中忠夫. 分娩の管理. 望月真人, 桑原慶紀, 丸尾猛監修. 標準産科婦人科学 (第二版). 東京: 医学書院, 1999. p. 304-15.
- 5) 安田 允. 腔形成術. 子宮・卵管・膣の形成手術 (図説産婦人科 VIEW-34). 東京: Medical View, 1998.

V. その他

- 1) 江崎 敬, 関根 憲, 武田 修, 関野章一, 窪田尚弘, 許山浩司 ほか. 胎児異常の告知とケア—出生前診断された胎児中枢神経異常の一例を通じて—. 母性衛生 1999; 40: 113-9.
- 2) 尾見裕子, 和知敏樹, 待木信和, 西井 寛, 渡辺明彦, 古賀良一. 婦人科悪性腫瘍として発見された虫垂癌の 2 例. 日産婦関東連会報 1998; 35: 29-32.
- 3) 倉沢剛太郎, 塩塚重正, 中條 潤, 長尾 充, 大石基夫, 相田貞志 ほか. 妊娠を契機に発症した高シトルリン血症の 1 例. 日産婦関東連会報 1998; 35: 3-7.
- 4) 杉下 匡, 坂本 優, 安本 茂, 加藤 紘, 和氣徳夫, 伊藤恭悟. 発がん・進展とがん免疫機構の解析に基

- づいた新しい分子診断法の開発と臨床応用に関する研究. 平成 9 年度厚生省がん克服新 10 年戦略プロジェクト研究報告書. 東京: 厚生省, 1998. p. 183-95.
- 5) 田中忠夫, 杉下 匡. The Pap Smear—子宮頸部細胞診断学の現在と未来— (日本語版). サイエンス・コミュニケーションズ・インターナショナル, 1998.

泌尿器科学講座

教授：大石 幸彦	泌尿器画像診断，尿路腫瘍
助教授：小野寺昭一	尿路感染，前立腺癌
助教授：大西 哲郎	腎細胞癌，腫瘍免疫
講師：仲田浄治郎	腎臓代謝学，副腎腫瘍
講師：池本 庸	男性科学，前立腺癌
講師：山崎 春城	前立腺癌，腫瘍生化学
講師：岸本 幸一	尿路感染，老人泌尿器科学
講師：清田 浩	尿路感染，膀胱癌
講師：後藤 博一	尿路感染，尿路結石
講師：古田 希	副腎腫瘍，尿路結石
講師：鈴木 康之	神経因性膀胱，尿失禁
講師：五十嵐 宏	尿路感染，腎盂尿管腫瘍
講師：浅野 晃司	尿路上皮腫瘍，分子腫瘍学
講師：長谷川倫男	泌尿器画像診断，腎腫瘍

研究概要

I. 尿路結石の治療に関する研究

平成9年3月より当院に導入された，新型の体外衝撃波結石破碎装置（EDAP LT-02）を用いて治療を行った上部尿路結石患者 465 例の治療成績を報告した。その結果，長径が 20 mm 以下の上部尿路結石が本機による体外衝撃波の良い適応であると考えられた。

II. 尿路，性器腫瘍に関する研究

1. 尿路上皮腫瘍の基礎的，臨床的研究

1) 基礎的検討

尿路上皮癌の手術検体を用い，免疫組織化学的手法により悪性度判定における cell cycle protein (cyclin A, B, D1) の有用性を検討している。

2) 臨床的検討

(1) G3 成分を含む表在性膀胱癌の術後再発予防として BCG 膀胱内注入療法が行われているが，当教室では症例に応じた適正な注入回数を決定するため prospective study が進行中である。

(2) 80 歳以上の高齢者膀胱癌症例の治療成績ならびに手術適応に関し学会に報告した。

2. 前立腺腫瘍の基礎的，臨床的研究

1) 基礎的検討

前立腺癌のヒト培養細胞株における HB-EGF の発現を，RT-PCR 法および免疫組織化学的手法により検討した。

現在，転移能や予後との関連についての研究が進行中である。

2) 臨床的検討

(1) 前立腺癌患者に対し抗男性ホルモン療法を行うことにより，骨粗鬆症が誘発されることを証明し学会に報告した。現在，これに対する有効な予防法を検討中である。

(2) 前立腺癌の診断における，Free PSA/Total PSA の意義について検討し，学会に報告した。

3. 腎細胞癌の基礎的，臨床的研究

1) 基礎的検討

(1) IL-6 産生性ヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌株 (JRC-11) を用いて，日本たばこ産業 (株) 研究所 (JT) より供与された IL-6 産生抑制作用のある JT715 を用いて解析した。その結果，末梢血中の IL-6 産生抑制作用に加えて宿主の悪液質様状態の著明な改善効果が得られたため，今後 phase I study に phase up する予定である。

(2) マウス自然発生腎細胞癌株 (RC-2) を用いて，Th2-related cytokines 産生抑制効果を検討する目的で，JT より供与された COX-2 inhibitor 投与実験を行った。その結果，COX-2 の selective production inhibition 効果が確認された。今後腫瘍増殖に及ぼす COX-2 inhibitor の効果と免疫学的意義に関して検討予定である。

2) 臨床的検討

(1) 乳頭状腎細胞癌の病理組織学的検討を行った結果，stage や grade に加えて細胞質の染色性 (basophilic variant, eosinophilic variant) と予後が強く相関し，さらに solid variant の存在が生物学的特性との関連で明らかになった。また全体としてみた場合，clear-cell type と予後に差はないものの，chromophobe carcinoma に比較して有意に予後不良であることが判明した。(2) 教室において治療した 1,063 例の腎細胞癌の再発様式から surveillance protocol 立案を試みた。その結果，pT-stage に grade を加味した protocol が作成可能であることが明らかとなった。今後 prospective study に発展検討予定である。

4. 精巣腫瘍の基礎的，臨床的研究

1) 基礎的検討

ヒト胚細胞腫瘍培養細胞株における HST-1 (FGF4) 遺伝子および receptor の発現を RT-PCR 法にて検討した。

この結果，HST-1 遺伝子が non-seminoma type の精巣腫瘍の発生，進展に関与している可能性が示唆されたため学会に報告した。

2) 臨床的検討

末梢血幹細胞自家移植 (PBSCT) を併用した超大

量化学療法の適応と限界について検討中である。

5. 副腎腫瘍の基礎的、臨床的研究

1) 基礎的検討

副腎褐色細胞腫の培養細胞に、神経成長因子 (NGF) および副腎皮質ステロイドホルモン (デキサメサゾン) を添加すると、培養細胞は前者により神経突起が進展し、後者で抑制された。副腎髄質細胞はこれらの因子により形態的に変化する可能性があることを報告した。

2) 臨床的検討

褐色細胞腫の局在診断における ^{123}I -MIBG シンチグラフィの有用性を ^{131}I -MIBG シンチグラフィと比較検討した。正診率については前者が 95%、後者が 93.1% と同等であったが、前者は画質に優れ放射能暴露も少なく、コスト面で後者に劣るものの優れた検査法であることを報告した。

III. 尿路の画像診断に関する研究

1) 腎癌における MRI の有用性の検討

腎癌 100 例にダイナミック MRI および CT を施行し、腎癌の性状および病期診断における各画像検査の有用性を検討した。

2) 上部尿路閉塞疾患における MRUrography (MRU) の有用性の検討

尿路通過障害が疑われた 65 症例で、MRU と DIP の有用性を比較した。その結果、MRU は DIP で上部尿路の描出が不良な尿路腫瘍における腫瘍存在部の確認、ヨードアレルギーや腎機能低下で造影剤が使用できない疾患における尿路閉塞状態の経過観察に優れていることが判明した。

IV. 尿路感染症に関する研究

1) 基礎的検討

(1) 酸素電極を用いた尿中細菌の迅速薬剤感受性法について引き続き検討を行っている。従来法による感受性測定結果との一致率については、抗菌薬の種類、感染形態によって異なる結果が得られたため、接種菌量、薬剤濃度の設定など、実験の諸条件を変えて検討を行っている。

(2) 尿路感染症の治療効果の評価のために重要な膿尿の判定に関して、従来の尿沈渣法と非遠心尿を用いた白血球直接測定法を比較検討し白血球直接測定法の有用性について報告した。

2) 臨床的検討

(1) 尿路感染症における尿路分離菌の推移、抗菌薬に対する感受性、抗菌薬の臓器内移行からみた抗菌薬の適切な投与方法について検討を行っている。

(2) 臨床より分離された黄色ブドウ球菌の Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1) 産生能と臨床像との関連性について報告した。

V. アンドロロジー

男子不妊症患者に対する両側精索静脈瘤手術の成績をまとめ、学会で報告した。

VI. 神経因性膀胱・インポテンスに関する研究

(1) 排尿障害治療薬であるプロピペリン (Bup-4) の臨床効果と自覚所見の相関に関する臨床検討を行っている。

(2) 難治性重度機能性尿失禁に対する治療として有望視されているオキシブチニン (ポラキス) と間歇導尿併用法の有用性を検討中である。

(3) 塩酸シルデナフィル (バイアグラ) の第 3 相試験に参加し、その効果をまとめた。

「点検・評価」

評価：泌尿器科では高齢化社会を向え、またさまざまな治療材料や手技の進歩に伴い幅広く臨床、基礎研究が必要である。研究は尿路結石、副腎・腎尿路・性器腫瘍、副腎尿路性器の画像、尿路感染症、神経因性膀胱・インポテンスなどについて幅広く基礎的、臨床的研究がなされている。

点検：

1 基礎研究

尿路上皮癌悪性度判定に免疫組織学的手法による cyclin A, B, D₁ の有用性、HB-EGF 発現による前立腺癌転移、予後との関連、腎細胞癌宿主悪液質状態の IL-6 の関与や COX-2 inhibition の効果と腫瘍増殖に及ぼす免疫学的意義、HST-1 遺伝子の non-seminoma type 精巣腫瘍の発生、進展の関与の検討がなされている。神経成長因子 (NGF) とデキサメサゾンによる褐色細胞腫細胞培養による副腎髄質細胞の形態的变化観察の基礎研究、また酸素電極を用いた尿中細菌薬剤感受性法について諸条件下での検討が臨床研究と同時に進められている。

2 臨床研究

体外衝撃波結石波碎装置 EDAP-LT-02 による多数例での上部尿路結石による適応の検討、G3 成分を含む表在性膀胱癌の再発予防 BCG 膀胱注入療法の適正な回数決定のための prospective study、抗男性ホルモン治療による前立腺癌患者の骨粗鬆症誘発の究明と対策、生物学的特性と病理学面から腎乳頭腎細胞癌の予後検討、末梢血幹細胞併用超大量化学療法に適応限界など臨床的に重要な問題点について

臨床研究がなされている。画像診断法による腎腫瘍の性状、病期診断、上部尿路閉塞性疾患診断のMRUの評価、MRI 経直腸コイルによる前立腺癌病期診断や排尿障害などにおける各種治療薬の重要な臨床研究が行われている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 田代和也, 古田 昭, 大石幸彦, 波多野孝史, 岩室紳也, 長谷川倫男 ほか. MRI による陰茎癌の病期診断. 日画像医誌 1998; 16: 364-70.
- 2) 田代和也, 波多野孝史, 古田 昭, 岩室紳也, 滝沢明利. 前立腺肥大症に対する塩酸テラゾシンの臨床的効果の検討. 泌外 1998; 11: 1189-92.
- 3) 田代和也, 古田 昭, 大石幸彦, 岸本幸一, 和田鉄郎, 長谷川倫男. 80 歳以上の高齢者膀胱癌の臨床. 日老医会誌 1998; 35: 905-9.
- 4) 高坂 哲. 脳卒中患者の排尿管理——時的バルーン留置法. J Clin Rehabil 1998; 7: 584-8.
- 5) 高坂 哲. インポテンス外来から見る男の性. 助産婦誌 1998; 52: 996-1000.
- 6) 大西哲郎, 大石幸彦, 後藤博一, 浅野晃司, 牧野秀樹, 波多野孝史 ほか. 腎細胞癌による Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphism. 日泌会誌 1998; 89: 413-20.
- 7) 大西哲郎, 大石幸彦, 後藤博一, 鈴木英訓, 波多野孝史, 富田雅之 ほか. 限局性腎細胞癌の静脈浸潤とに関する検討. 日泌会誌 1998; 89: 581-8.
- 8) 大西哲郎, 大石幸彦, 鈴木英訓, 浅野晃司, 波多野孝史, 中條 洋 ほか. 腎細胞癌と関連した重複癌の臨床的検討. 日泌会誌 1998; 89: 808-15.
- 9) 大西哲郎, 大石幸彦, 後藤博一, 鈴木英訓, 浅野晃司, 波多野孝史 ほか. マウス自然発生腎細胞癌株を用いての DNA methyltransferase Inhibitor 併用 Interfero α/β の効果およびその免疫学的作用秩序に関する検討. 日泌会誌 1998; 89: 828-35.
- 10) Nakada J, Furuta N, Kawahara M, Onodera S, Oishi Y, Kawada M, et al. Effects of nerve growth factor and glucocorticoid on cultured human pheochromocytoma cells. Med Elecron Microsc 1998; 31: 24-30.
- 11) 池本 庸, 大石幸彦, 小野寺昭一, 岸本幸一, 和田哲郎, 後藤博一 ほか. 恥骨後式前立腺全摘出の検討——術前評価と病理診断との関連性を中心に——. 臨泌 1998; 52: 927-31.
- 12) Kiyota H, Ohishi Y, Ueda M, Takeuchi H, Miki K. Transvaginal traction of the ureteral orifices for femal patients with vesico ureteral reflux: Shoort-term clinical resuit. Jpn J Endourol ESWL 1998;

11: 45-9.

- 13) 清田 浩, 大石幸彦, 小野寺昭一, 三木健太, 上田正山. Staphylococcus aureus の Toxic Shock Syndrome Toxin-I (TSST-I) 産生能と臨床像との関連性. 感染症誌 1998; 72: 593-8.
- 14) 清田 浩, 大石幸彦, 小野寺昭一, 三木健太, 上田正山. 膿尿の評価における尿沈渣法と白血球直接算定法の比較. 感染症誌 1998; 72: 1295-9.
- 15) 鈴木康之, 大西哲郎, 大石幸彦, 鈴木正泰, 小針俊彦, 築田周一 ほか. 腎細胞癌脳転移の臨床的検討——治療成績と脳転移のリスクファクターについて——. 臨泌 1998; 52: 301-6.
- 16) 鈴木康之, 相川 建, 大石幸彦, 山崎春城, 大西哲郎, 鈴木正泰 ほか. 黄体化ホルモン放出ホルモン誘導体 (LHRH-a) による骨量低下の臨床的検討——前立腺癌治療による骨粗鬆症誘発の危険——. 日泌学誌 1998; 89: 961-6.
- 17) 長谷川倫男, 大石幸彦. 腎癌における MRI の有用性. 臨泌 1998; 52: 399-404.
- 18) 長谷川倫男, 三木健太, 加藤伸樹, 古田 希, 大石幸彦, 近藤直弥 ほか. 血精液症の MRI. 日泌学誌 1998; 89: 956-60.
- 19) 波多野孝史, 古田 昭, 岩室紳也, 田代和也, 斑目旬, 大西哲郎. 高齢者の術前リスク評価 POSSUM score の検討. 臨泌 1998; 52: 933-6.
- 20) 岩室紳也, 滝沢明利, 古田 昭, 築田周一, 波多野孝史, 田代和也. 包茎の手術適応——当院における包茎の手術適応の変遷. 日本小児泌会誌 1998; 7: 218-23.

II. 総 説

- 1) 小野寺昭一. 前立腺炎症候群の病態別治療 非細菌性前立腺炎. Prog Med 1998; 18: 51-4.
- 2) 小野寺昭一. 術後尿路感染予防. 外科治療 1998; 78: 243-4.
- 3) 小野寺昭一. 婦人科の難治性感染症 難治性膀胱炎. 臨婦産 1998; 52: 934-6.
- 4) 小野寺昭一. 各種病態における抗菌薬の使い方 泌尿器感染症. 治療学 1998; 32: 49-54.
- 5) 小野寺昭一. 感染症についてのレクチャー (抗菌薬の現況) <各論> 尿路感染症. Clinical Infection & Chemotherapy 1998; 3: 16-9.
- 6) 小野寺昭一. 注目すべき薬剤耐性菌・原因微生物. The Horizone of Pharacists Infection & Microbiology 1998; 2: 42-7.
- 7) 田代和也, 岩室紳也, 築田周一, 古田 昭, 滝沢明利. ESWL の適応と限界. 厚木病医誌 1998; 19: 1-5.
- 8) 清田 浩. マインツ II 式尿路変向術. 臨泌 1998; 52 (4): 45-9.
- 9) 三木健太. 直腸内サーフェスコイルを用いる前立腺

癌のMRI—全摘標本との比較検討—, 日臨 1998; 56: 2046-51.

III. 学会発表

- 1) 大石幸彦, (特別講演) MRI における画像診断. 第 218 回日本泌尿器科学会東北地方会. 弘前, 5月.
- 2) 小野寺昭一, (セミナー) 尿路感染症における抗菌薬の体内動態と臨床効果. 第 85 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 3) 小野寺昭一, 清田 浩, 古田 希, 長谷川太郎, 大石幸彦. 酸素電極を用いた迅速薬剤感受性測定法の開発. 第 526 回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京, 6月.
- 4) 高坂 哲. 性機能障害患者の SCI 評価. 日本性機能学会総会. 神戸, 9月.
- 5) 田代和也, 波多野孝史, 岩室紳也, 古田 昭, 大石幸彦, 浅野晃司 ほか. 80 歳以上の高齢者膀胱癌の臨床的検討. 第 86 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 6) 大西哲郎, 後藤博一, 鈴木英訓, 大石幸彦, 今川健一. マウス自然発生腎細胞癌株を用いてのインターロイキン-2 とインターロイキン-12 の併用効果. 第 86 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 7) Onishi T, Imagawa K. Combined Therapy of DNA Methyltransferase Inhibitor and IFN- α for Renal cell carcinoma to Change Humoral to Cellular Immunity. 93rd Annual Meeting of the American Urological Association. San Diego, Jun.
- 8) 池本 庸, 大石幸彦, 斑目 旬, 武内宏之, 吉野恭正, 阿部和弘. Free PSA/Total PSA の臨床的意義. 第 86 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 9) 池本 庸, 木村高弘, 中條 洋, 御厨弘治, 大石幸彦. 健診腹部超音波検査で発見される泌尿器科腫瘍の検討. 第 43 回日本不妊学会. 鹿児島, 11月.
- 10) 山崎春城, 吉越富久夫, 小針俊彦, 武内宏之, 湯本隆文, 大石幸彦. 泌尿器科における multimodality detection—前立腺癌発見の可能性と腫瘍の臨床的特徴. 第 86 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 11) 清田 浩. (シンポジウム) 新世代リソトリプターの臨床. 第 63 回日本泌尿器科学会東部総会. 前橋, 9月.
- 12) 清田 浩, 池本 庸, 大石幸彦, 浅野晃司, 三木健太, 長谷川太郎 ほか. 嵌屯尿管結石に対する後腹膜腔鏡下尿管切石術の経験. 第 12 回日本 Endourology ESWL 学会. 浜松, 10月.
- 13) 鈴木康之, 大石幸彦, 鈴木正泰, 小針俊彦, 築田周一, 和田哲郎 ほか. 前立腺肥大症薬物療法による骨粗鬆症誘発リスクの臨床的検討. 第 86 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 14) Suzuki Y, Oishi Y, Yamazaki H, Onishi T, Suzuki M, Kobari T, et al. Cross-sectional mea-

surement of bone density in patients with prostatic carcinoma receiving lhrh-analogue with and without estrogen. 93rd Annual Meeting of the American Urological Association. San Diego, Jun.

- 15) 浅野晃司, 落合孝広, 阿部和弘, 加藤伸樹, 三木健太, 吉野恭正 ほか. ヒト胚細胞腫瘍培養細胞における transforming. 遺伝子 hst-1 (FGF4) および receptor の発現と意義. 第 86 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 16) 長谷川倫男, 大石幸彦, 古田 希, 三木健太, 長谷川太郎, 木村高弘. 尿路閉塞性疾患における MR Urography の有用性. 第 86 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 17) 波多野孝史, 古田 昭, 岩室紳也, 田代和也, 大石幸彦. 前立腺癌内分泌治療中における骨折症例の臨床的検討. 第 36 回日本癌治療学会. 福岡, 10月.
- 18) 築田周一, 仲田浄治郎, 細部高英, 伊藤博之, 小野寺昭一, 大石幸彦. 筋緊張性ジストロフィーを合併した腎癌細胞癌の治療経験. 第 63 回日本泌尿器科学会東部総会. 前橋, 9月.
- 19) 三木健太. (ワークショップ) 直腸内コイルを用いた MRI の有効性と限界. 第 17 回日本画像医学会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 大石幸彦. 腎・尿路・性器外傷. 高久史磨, 大國真彦, 森岡恭彦監修 (第二版). 臨床看護学辞典. 東京: メヂカルフレンド社, 1998. p. 1023-6.
- 2) 大石幸彦. 第 2 章 尿路・性器の腫瘍疾患 II 尿路・性器の損傷と異物. 北川龍一監修, 小磯謙吉, 折笠精一編集 (第五版). 標準泌尿器科学. 東京: 医学書院, 1998. p. 134-45.
- 3) 小野寺昭一. 精巣上体炎, 精巣炎. 日野原重明, 阿部正和監修. 今日の治療指針. 東京: 医学書院, 1998. p. 499.
- 4) 小野寺昭一. 抗菌薬の特徴をふまえた投与方法 ノキロン系薬. 清水喜八郎, 松本文夫監修. 抗菌薬投与の科学. 東京: 医薬ジャーナル社, 1998. p. 211-20.
- 5) 浅野晃司, 大石幸彦. 精巣腫瘍. 治療. 東京: 南山堂, 1998. p. 566-7.

V. そ の 他

- 1) 田代和也, 波多野孝史, 古田 昭. 腎筋膜下気腫をきたした外傷性十二指腸穿孔. 臨泌 1998; 51: p. 72-3.
- 2) 鈴木康之, 大石幸彦, 増淵正隆, 関口隆一, 山田正夫, 内富庸介. 癌告知後, 妄想を伴ったうつ状態を呈し自殺を図った尿路上皮腫瘍の 1 例. 臨泌 1998; 52: p. 37-9.
- 3) 波多野孝史, 大石幸彦. Lowsley-Johnson 法にて尿

路変向し, 30年経過観察した完全膀胱外反症. 臨泌 1998; 52: p. 859-61.

4) 長谷川太郎, 清田 浩, 岸本幸一, 小野寺昭一, 大石幸彦, 山寺 亘 ほか. 精神分裂病患者に発症した精巣腫瘍の治療経験. 泌紀 1998; 44: p. 897-9.

5) 木村高弘, 清田 浩, 長谷川太郎, 加藤伸樹, 三木健太, 大石幸彦. 両側同時発生精巣上体平滑筋腫の1例. 泌紀 44: p. 901-3.

眼科学講座

教授:	北原 健二	神経眼科, 視野, 色覚
助教授:	河合 一重	神経眼科, 眼球運動, 視覚, 誘発電位
助教授:	常岡 寛	白内障, 緑内障, 眼病理
助教授:	谷内 修	硝子体, 網膜剝離, 眼病理
助教授:	鎌田 芳夫	神経眼科, 生化学
講師:	敷島 敬悟	神経眼科, 眼病理, 眼腫瘍
講師:	溝淵 宗秀	神経眼科, 生化学
講師:	郡司 久人	網膜剝離, 緑内障, 分子生物学
講師:	佐野 雄太	角膜, 移植, 眼病理

研究概要

I. 視覚生理部門

1. 青錐体系感度の加齢に伴う変化について, Moreland 等色値の測定および高輝度白色背景野における網膜中心部の分光感度測定の方法を用いて検討した。
2. 小型船舶に装備されている, 赤色, 緑色, 白色, 黄色の4色の船灯を使用したシミュレーションランタンテスト装置を作成し, 色覚正常者6名と色覚異常者37名について, 色弁別能を検討した。
3. 特発性黄斑円孔の術後症例の患眼および僚眼に対し, アノマロスコープを用いてレーリー等色値を測定し, この値からヤングの方法を用いて赤および緑錐体の effective optical density を算出した。
4. 色覚に影響をあたえる, 赤遺伝子における Ser/Ala180 の, それぞれの症例についてマックスウェル視光学を用いて field sensitivity ($\pi 5$) を測定し, Ser180 と Ala180 との比較, 検討を行った。
5. 青錐体系反応を選択的に測定する blue-on-yellow perimetry と通常の視野検査法である white-on-white perimetry における正常被験者の短期変動を比較した結果, blue-on-yellow perimetry においては変動が大きく, また個人差も大きいことが確認された。
6. 青錐体系反応の空間的寄せ集め現象につき blue-on-yellow perimetry を用いて測定し, その有用性を確認した。
7. 静的視野の新しいアルゴリズムである SITA と従来の閾値検査プログラムについて, 緑内障

や頭蓋内疾患を対象に比較検討した。従来の閾値検査プログラムにおける感度低下部位はSITAにおいては浅く検出されていた。

II. 電気生理部門

1. 哺乳類のERG b波は暗順応直後の明順応中にその振幅を増大させることが知られており、一般に桿体錐体相互作用によるものとされてきた。しかし、本年度の研究で桿体外節の欠如するロドプシンノックアウトマウスにおいてもこの振幅増大が起こることがみいだされ、桿体の暗順応条件に関係なく振幅の増大が起こると推察された。
2. マウスにおけるERG b波振幅は桿体由来のPIII成分によりその大きさを変化させることを1997年ARVOで報告した。本年度はヒトERG b波振幅にマウスやラットと同様にPIII成分の混入がみられることを研究報告した。
3. 網膜色素変性におけるERG振幅は、ゴールドマン視野の結果に比して鋭敏に病状を反映する。暗順応下での視野・明順応下での視野における錐体桿体の関与を通常のゴールドマン視野の結果と比較検討し、桿体ジストロフィーの状態の網膜色素変性初期では暗順応下での視野検査が診断に有効であることを研究した。さらに暗順応下での視野検査と明順応下での視野検査を用いることにより、種々の網膜ジストロフィーにおける桿体錐体の障害を検討中である。
4. 青錐体系ERG・高速フリッカーERG・ON刺激OFF刺激ERGを容易に記録できるLED光源を用いたERG刺激装置を試作し、これまでの器械または光学シャッターを用いた装置や光学フィルターを用いた刺激装置では記録できなかったERG成分の記録を行えるようになった。
5. 動物用網膜光障害装置を作成し、網膜視細胞外節を選択的に障害する動物実験モデルを容易に作成できるようになった。同モデルを用いて網膜外層障害がERGに与える影響を検討した。

III. 眼球運動部門

1. Faden手術は眼球赤道部後方で筋の両端を眼球に縫着する術式で、理論的に第1眼位に影響を与えずに、筋の向き眼位方向での過動を制限する。内斜視でAC/A比の高い場合、斜視角に変動がみられる場合に本術式は術後早期から安

定した眼位がもたらされることを報告した。

2. 視運動覚中枢V5野の活動とその側方性を脳磁図、機能的磁気共鳴画像法を用いて検討した。左右のV5野の活動は滑動性眼球運動負荷、固視による眼球運動抑制状態での視運動覚刺激負荷のいずれにおいても両側性に観察された。同中枢の側方性は眼球運動の方向、視運動覚刺激の方向には影響されなかった。左右の半側視野内における視運動覚刺激を負荷した場合のみ、側方性が観察され、呈示した半側視野の対側の活動が有意に増強した。
3. 以上の結果より従来から報告されている大脳片側半球障害に見られる一方向性滑動性眼球運動障害は、V5野の障害に依存しないことが示唆された。

IV. 白内障部門

1. 白内障術後眼内レンズ挿入眼の矯正視力を年代別に集計し、視力の加齢変化について検討したところ、従来の報告よりも高齢者の矯正視力は良好であることが確認された。
2. 術前直乱視を有する患者に対して、上方角膜輪部切開を併用した耳側強角膜一面切開白内障手術を行ったところ、術後の角膜形状変化を少なくすることが可能であり、良好な視機能を獲得することができる術式であることが確認された。
3. 折りたたみ眼内レンズの一つであるアクリルソフトレンズに発生するレンズ内の輝点(グリスニング)が視機能に及ぼす影響を検討した結果、コントラスト感度の低下やYAGレーザー施行時の視認性の低下などが確認され、従来軽視されてきたグリスニングに対し、さらなる検討が必要であることを発表した。
4. 現在使用されている顕微鏡は、非常に強い照明光を必要としており、術後の網膜光傷害が懸念されている。そこで、われわれは、特に有害とされる短波長光をカットした顕微鏡光を使用して手術を行い、その有効性について研究した。
5. 現在多く使用されている眼内レンズの分光透過特性は、本来のヒト水晶体の特性と多少異なるため、術後羞明感を訴えたり色感覚の違いを訴える患者が多い。そこで、ヒト水晶体と同質の感覚が得られるように調整された眼内レンズや眼鏡用フィルターレンズの研究・開発を行い、良い結果を得た。

V. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 脈絡膜悪性黒色腫の動物実験モデル (Greene melanoma) を使用して、硝子体手術下で、半導体レーザーによる眼腫瘍蒸散治療の有効性と臨床応用の可能性を検討した。眼内用に改良したプローベを装着した高出力半導体レーザーによって、完全な腫瘍細胞の破壊が確認された。さらに、インドシアニングリーン静注下では、より確実にかつ限局的に腫瘍細胞を消失せしめることができ、臨床応用の可能性が示唆された。
2. 眼瞼悪性腫瘍に対する温熱療法の際に使用する加温装置の開発研究を行っている。本年度は、温水灌流法とマイクロ波加温法で正常家兎の眼瞼の加温実験を行った。
3. 眼窩脂肪肉腫、涙腺部の悪性筋上皮腫、結膜ゲルモイドといった稀な眼部腫瘍の臨床像と病理組織学的所見について報告した。

VI. 神経眼科部門

1. 視神経炎治療多施設トライアルの成果について発表した。ステロイドパルス療法群は対照群に比べ早期に回復傾向を示したが、12週後には両群に差は認められなかった。
2. Meige 症候群における大脳基底核ならびに視床病変の関与について、MRI, SPECT, 筋電図を用いて詳細に検討した。
3. 脱髄性視神経症、副鼻腔疾患による視神経症、外傷性視神経症の病態、臨床像、治療について総説を発表した。
4. 虚血性視神経症におけるアンジオテンシン転換酵素の多型性の検討、単一外眼筋麻痺を呈した眼筋型重症筋無力症の症例について報告した。

VII. 生化学部門

1. 先天性色覚異常においては遺伝子 DNA の分析によって、視物質遺伝子の異常がみられることは既に証明されている。網膜疾患に色覚異常を来している症例において、その色覚異常が先天性のものか、網膜疾患そのものによるものかを遺伝子 DNA の分析によって証明する方法を試みている。
2. GLAST は、細胞外のグルタミン酸濃度を調整し、神経細胞の発育に影響している。網膜における GLAST の役割を知るために、培養ミュー

ラー細胞での GLAST の発現を調べた。その結果、GLAST はミューラー細胞で発現し、L グルタミン酸により増強されることが確認された。網膜において、GLAST はグルタミン酸を介し神経細胞の生存に関与していることが示唆された。

VIII. 糖尿病・網膜硝子体部門

1. 特発性黄斑円孔の硝子体手術について検討を行った。特発性黄斑円孔の治療にはガスタンポナーデを必ず併用するが、我々は主に使用する2種類のガス別に円孔の閉鎖率および視力の改善率について検討をおこなった。初期の特発性黄斑円孔 (ステージ 2) では中期滞留型の6フッ化硫黄ガスを、完成特発性黄斑円孔 (ステージ 3) および陈旧例 (ステージ 4) では長期滞留型の8フッ化プロパンガスを使用することが、円孔の閉鎖率および視力の改善率に関して有意に良好であるとの結果を得た。
2. 増殖糖尿病網膜症の硝子体手術では、眼内レンズ手術との同時手術を積極的に行い、術中に最周辺部までの確実な人工の後部硝子体剝離の作成が可能となった。これによって牽引性網膜剝離に進展した症例でも短期滞留型のガスタンポナーデで確実な網膜の復位と網膜症の沈静化が得られるようになった。これらの症例の術前後の視機能に関しての検討を行った。その結果70%の症例に2段階以上の視力改善が得られた。さらにこの結果から、従来手術適応の無かった進行例に対しても視機能温存の可能性が示唆された為、難治症例に対して施行した手術成績を比較検討中である。

IX. 角膜部門

1. 凍結保存は、移植用角膜組織の長期保存を可能とするため、提供絶対数の不足している我が国ではその必要性が高い。新しく開発された凍結保護剤を角膜組織に応用させ、急速凍結後の角膜内皮細胞の変化を病理組織学的に検討した。
2. 正常人ならびに移植後の角膜内皮細胞の解析を、接触型と非接触型スペキュラーマイクروسコープを用いて行い、両者の比較を試みた。
3. 難治性オキユラーサーフィス疾患に対し、羊膜・輪部・角膜の同時移植手術を試み、インプレッションサイトロジー等による病理組織学的検討を行った。

4. 全層および表層角膜移植症例の術後成績に関して臨床的解析を行い比較検討した。

「点検・評価」

当講座では、教室の主な研究テーマである視覚生理とその病態を軸として、生化学、電気生理、眼球運動、眼腫瘍・病理、神経眼科、白内障、網膜硝子体、角膜などの幅広い分野において基礎的、臨床的研究がなされていることが特徴である。本年度も英文原著を含む国内・国外での学会発表が精力的に行われ、若手の研究者を含めた数多くの業績が集積された。

教室のメインテーマである視覚生理・病態分野では、これまでの心理物理学的ならびに分子生物学的研究の集大成として、日本眼科学会の宿題報告を教室員が丸となって成功させたことは、本年度の業績として特筆に値する。

今後も基礎研究部門では、臨床応用を常に視野に入れ、基礎医学と臨床医学を結びつけようとする方向性を重視した研究を進展させていきたい。臨床研究部門では、後ろ向き研究 (retrospective research) のみならず前向き研究 (prospective research) にもさらに力を入れていきたい。

これまでの各研究班の業績と成果を教室に定着させ、一連の方向性のある研究へとさらに発展させていくためにも、研究者の育成のみならず、指導者体制の確立とさらなる研究環境の整備を今後の課題としている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 西尾佳晃, 鎌田芳夫, 千種浩司. 気体注入法を施行した裂孔原性網膜剝離の強膜内陥術併用の意義. 眼臨医報 1998; 92: 1428-30.
- 2) 西尾佳晃, 鎌田芳夫, 浅野次義. 視野障害を初発とした脳内 angiotropic lymphoma. 臨眼 1999; 53: 213-8.
- 3) 高橋現一郎, 柴塚也青木容子, 高橋洋子, 北原健二. 視野および視力の加齢変化. ROBOMECH '98 講演論文集 1998; 2BIII4-7.
- 4) 高橋現一郎, 青木容子, 北原健二. 正常者における blue-on-yellow perimetry の短期変動. 日眼会誌 1999; 103: 108-11.
- 5) 三戸岡克哉, 清水公也, 古賀貴久, 小松真理. 前房内麻酔の有効性と安全性の検討. 臨眼 1998; 52: 925-8.
- 6) 三戸岡克哉, 柴塚也, 常岡寛, 北原健二. Glisten-ing により視機能低下を認めた眼内レンズ挿入眼の 1 症例. 眼科 1998; 40: 1501-4.
- 7) 濱田麻美, 清水公也, 三戸岡克哉, 古賀貴久, 小松真理. シリコンレンズ挿入眼における前囊切開サイズの検討—前囊切開サイズによる比較—. IOL & RS 1999; 13: 11-4.
- 8) 酒井勉, 敷島敬悟, 河合一重, 北原健二. Meige 症候群における大脳基底核ならびに視床の機能障害の関与. 日眼会誌 1998; 102: 764-70.
- 9) 松井岳巳¹⁾, 菊地真¹⁾, 敷島敬悟, 金子明博(国立がんセンター眼科), 栗田明¹⁾(防衛医大). 眼瞼腫瘍治療装置の開発に関する研究(第2報). 医用電子と生体工学 1998; 36(特別号): 697.
- 10) 星川徳行, 溝淵宗秀, 敷島敬悟, 河合一重, 吉田正樹, 酒井勉. 単一外眼筋麻痺の形態を呈した眼筋型重症筋無力症の 2 例. 日眼紀 1998; 49: 803-6.
- 11) Tsuchihashi T, Shikishima K and Kitahara K. A case of bilateral central vein occlusion during interferon therapy for leukemia with hyperviscosity syndrome. Review Series Hepatitis 1998; 5: 18-9.
- 12) Wakakura M (Kitasato Univ.), Oono S (Saga Medical School), Tabuchi A (Kawasaki Medical School), Kani K (Shiga Univ.), Shikishima K, Kawai K, et al, Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG): baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multi center treatment trial in Japan. Jpn J Ophthalmol 1999; 43: 127-32.
- 13) Wakakura M (Kitasato Univ.), Oono S (Saga Medical School), Tabuchi A (Kawasaki Medical School), Kani K (Shiga Univ.), Shikishima K, Kawai K, et al, Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG): Multicenter clinic trial for evaluating methyprednisorone pulse treatment of indopathic optic neuritis in Japan,
- 14) Toda K, Bush AR (Univ. of Michigan), Humphries P (Trinity college), Sieving AP (Univ. of Michigan). The electroretinogram of the rhodopsin knockout mouse. Vis Neurosci 1999; 16: 391-8.
- 15) 浪川雄一. 特発性黄斑円孔の硝子体手術成績. 慈恵医大誌 1998; 113: 415-9.
- 16) Carr JD, Stulting RD, Sano Y, Thompson KP, Wiley W, Waring GO. Prospective comparison of single-zone and multizone laser in situ keratomileusis for the correction of low myopia. Ophthalmology 1998; 105: 1504-11.

- 17) 大木陽太郎. 正常眼圧緑内障患者に対して認められたイソプロピルウノプロストン(レスキュラ R)点眼液の視野改善作用. あたらしい眼科 1998; 15: 837-44.
- 18) 杉浦かおり, 中西雄一郎, 大野美季, 北原健二, 松島新吾, 日比野美治. 白内障手術直後に発症した仮面症候群の1例. 眼臨医報 1998; 92: 512-5.
- 19) 岩城久泰, 宇多重真. Unfolder R の問題点. 眼科手術 1998; 11: 501-3.
- 20) 師 敏也, 渡辺 朗, 神前賢一, 鎌田芳夫, 北原健二. Acute Zonal Occult Outer Retinopathy の電気生理学的検討. 日眼紀 1998; 49: 376-80.
- 21) 中村かおる, 岡島 修. 色名呼称法を用いた中心性漿液性網脈絡膜症の色感覚についての研究. 眼臨 1998; 92: 1187-90.
- 22) Sakai T, Yoshitoshi T, Kawagoe M, Mizobuchi T. Expression of neurotrophic factors gene in the rat retina after ischemia and injury. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39(ARVO Suppl): B547.
- 23) 北原健二. 第102回日本眼科学会総会 宿題報告II 視覚における情報処理機構 色覚の個人差と分子生物学. 日眼会誌. 1998; 102: 837-49.
- 24) 斎藤真広, 仲泊 聡, 北原健二, 栗木一郎, 内川恵二. 輝度グレーティングを用いた視覚消去現象の定量的評価. VISION10 1998; 4: 183-6.
- 25) 仲泊 聡, 北原健二, 伊藤裕之, 佐野雄太, 渡辺文治, 末田靖則. 両側迷路障害に伴った動揺視の補装具 第24回感覚代行シンポジウム発表論文集 1998; 23-7.
- 26) 川越真美, 酒井 勉, 吉利 尚. 培養網膜グリア細胞における細胞接着分子の発現. 日眼紀 1998; 49: 680-4.
- 27) 渡辺 朗, 神前賢一, 中野 匡, 北原健二. Flecked retina syndrome の多局所網膜電図所見. 眼臨医報 1998; 92: 522-5.
- 28) Watanabe A, Pokorny J, Smith VC. Red-green chromatic discrimination with variegated and homogeneous stimuli. Vision Res 1998; 38: 3271-4.
- 29) Watanabe A, Pokorny J, Smith VC. Measuring Short-Wavelength-Sensitive cone discrimination thresholds using pseudoisochromatic figures displayed on a color monitor. Jap J Ophthalmol 1998; 43: 5-8.
- 30) 星川徳行, 三宅 彰, 木下英彦, 郡司久人, 河合一重. Sexually transmitted disease と考えられた淋菌性結膜炎の1例. 眼科 1998; 40: 727-30.
- 2) 高橋現一郎. 視野の加齢. 眼科 1999; 41: 49-56.
- 3) 仲泊 聡, 書評: 本田仁視「視覚の謎 症例が明かすく見るしくみ」] VISION10 1998; 4: 217.
- 4) 北原健二. 色覚と遺伝子. 視覚の科学 1998; 18: 99-105.
- 5) 北原健二. 先天性色覚異常. 眼科 1998; 40: 1403-9.
- 6) 北原健二. Blue-on-Yellow Perimetry. 神経眼科 1998; 15(3): 264-72.
- 7) 北原健二. 色覚と遺伝. 日本の眼科 1998; 69(12): 1423-1427.
- 8) 河合一重. 眼球運動と眼振. 耳鼻展望 1998; 41: 276-83.
- 9) 鎌田芳夫. 伝えていきたい局所造影検査の手法. 18, 涙道造影. 臨床画 1999; 15: 98-101.
- 10) 仲泊 聡. 照明年報(執筆担当: 視覚生理学). 照明学会誌 1998.82; 8: 660-1.

III. 学会発表

- 1) Tsuneoka H, Takahashi Y. Scleral Corneal One-plane Incision Cataract Surgery. American Society of Cataract and Refractive Surgery '98. San Diego, April.
- 2) Takahashi Y, Tsuneoka H. Blue Block Microscopic Cataract Surgery. American Society of Cataract and Refractive Surgery '98. San Diego, April.
- 3) 高橋洋子, 高橋現一郎, 柴 琢也, 北原健二. 視力の加齢変化. 第102回日本眼科学会総会. 福岡, 4月.
- 4) 柴 琢也, 三戸岡克哉, 常岡 寛. 上方輪部減張切開を併用した耳側切開白内障手術. 第52回日本臨床眼科学会. 神戸, 10月.
- 5) 常岡 寛, 高橋洋子. ケルマン型超音波チップを用いた耳側切開白内障手術. 第52回日本臨床眼科学会. 神戸, 10月.
- 6) 三戸岡克哉, 柴 琢也, 常岡 寛, 北原健二. Glistening の視機能への影響. 第52回日本臨床眼科学会. 神戸, 10月.
- 7) 常岡 寛. (シンポジウム)超音波白内障手術における中級者が陥り易いワナー後囊破損と核落下の苦いワナー. 第22回日本眼科手術学会. 東京, 1月.
- 8) Ohno K, Nelson RL, McLaren WJ, Hodge OD, Bourne MW. Comparison of corneal endothelial cell analysis between two methods: Konan Robo Center Method and Bio Optics Corners Method. 1998 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, May.
- 9) Yoshida K, Nakadomari S, Kitahara K, Miyauchi S, Okuda J, Ibazizen MT, Cabanis EA. Human brain activities correlated with color perception

II. 総 説

- 1) 敷島敬悟. 視神経疾患と副鼻腔. 耳鼻展望 1999; 42: 66-72.

using functional magnetic resonance imaging (fMRI). The 13rd International Congress of Eye Research. Paris, Sep.

- 10) Sakai T, Yoshitoshi T, Kawagoe M, Mizubuchi T. Expression of neurotrophic factors gene in the rat retina after ischemia and injury. 1998 Annual meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, May.
- 11) 北原健二. 色感覚の個人差と分子生物学(宿題報告色覚における情報処理機構). 第102回日本眼科学会. 京都, 4月.
- 12) 敷島敬悟. 病理の立場から一病態. シンポジウム: 多発性硬化症. 第36回日本神経眼科学会総会. 千葉, 11月.
- 13) Sakai T, Shikishima K, Mizubuchi T, Yoshida M, Kitahara K. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme in ischemic optic neuropathy. 12th INOS (International Neuro-Ophthalmology Society Meeting). Dublin, July.
- 14) Ohkido M, Shikishima K, Yoshida M, Iida K, Kitahara K. A case of myxoid liposarcoma presenting swelling of superior rectus muscle. 12th INOS (International Neuro-Ophthalmology Society Meeting). Dublin, July.
- 15) Yamaguchi T, Hayashi M, Ohkido A, Inoue S, Kikuchi H, Gunji, et al. A trial for diagnosis of red-green color vision deficiency by quantitative PCR-SSCP. 1998 Annual meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, May.
- 16) 佐野雄太, 武井一夫, Carr JD, Stulting RD, Thompson KP, Waring GO. Laser in-situ Keratomileusisの合併症. 第52回日本臨床眼科学会. 神戸, 10月.
- 17) Takahashi G, Aoki Y, Koike T, Kitahara K. The sensitivity distribution of blue on yellow perimetry. XIII Visual field symposium. Garda, Italy, September.
- 18) Aoki Y, Takahashi G, Koike T, Kitahara K. Evaluation of results of SITA and full-threshold strategies in the low sensitivity areas. XIII Visual field symposium. Garda, Italy, September.
- 19) Koike T, Takahashi G, Aoki Y, Kitahara K. An analysis of spatial summation using blue-on-yellow perimetry. XIII Visual field symposium. Garda, Italy, September.
- 20) 高橋現一郎, 曾根直子, 柏田てい子, 豊原敬三, 池田義雄. 全身的異常値と眼圧の関係. 第52回日本臨床眼科学会. 神戸, 10月.

IV. 著 書

- 1) 北原健二. 先天性覚異常と後天性覚異常の相違点. 日本色彩学会 編 新編 色彩科学ハンドブック第2版. 東京: 東京大学出版会, 1998. p. 493.
- 2) 常岡 寛. 老人性白内障 ①, ②, 糖尿病白内障, 薬剤毒性の白内障, その他の白内障. 石橋達朗編. 加齢と眼. (新図説臨床眼科講座. 第6巻). 東京: メジカルビュー社, 1999. p. 90-9.
- 3) 敷島敬悟. 鈍視神経損傷. 中村泰久編. 眼部救急医療/腫瘍(図説眼科総合診療講座: 9). 東京: メジカルビュー社, 1999. p. 154-7.
- 4) 佐野雄太, 北原健二. 眼光学からみた屈折矯正手術後視力. 増田寛次郎, 澤 充編. 角膜屈折矯正手術(眼科オピニオン5). 東京: 中山書店, 1998. p. 22-34.
- 5) 高橋現一郎. 緑内障・白内障同時手術の是非. 東京緑内障セミナー編. 実戦緑内障. 東京: 金原出版, 1999. p. 133-4.

V. その他

- 1) 井上あい, 溝渕宗秀, 大野美季, 田中雄一郎, 日比野美治, 水村幸之助. 眼部帯状ヘルペスに合併した動眼神経麻痺の2症例. 第52回日本臨床眼科学会. 神戸, 10月.
- 2) 永井祐喜子, 西尾佳晃, 戸田和重, 神前賢一, 浪川雄一. 硝子体手術後に視野障害を生じたアトピー性皮膚炎に伴う網膜剥離の1例. 第52回日本臨床眼科学会. 神戸, 10月.
- 3) 常岡 寛, 三戸岡克哉. 白内障手術の切開法. 魚里博・清水公也編. 屈折矯正のプロセスと実際. 第VI章 屈折矯正からみた白内障手術. 東京: 金原出版, 1998. p. 133-9.
- 4) 河合一重. 複視. 多賀須幸夫・尾形悦郎 他編. 1999 今日の治療方針. 東京: 医学書院, 1999. p. 856-7.

耳鼻咽喉科学講座

- 教授：森山 寛 中耳疾患の病態とその手術的治療、副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術法の開発
- 教授：梅澤 祐二 中耳真珠腫の病態・中耳伝音系の手術的再建
- 助教授：青木 和博 側頭骨の気胞化・滲出性中耳炎
- 助教授：山口 展正 耳管機能に関する研究
- 講師：加藤 孝邦 頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断
- 講師：青木 基 側頭骨の病理組織学的研究
- 講師：島田 士郎 頭頸部悪性腫瘍の診断と治療法の研究
- 講師：矢部 武 中耳疾患の病態と手術的治療の研究
- 講師：八代 利伸 神経耳科学おもに宇宙空間における平衡機能に関する研究
- 講師：春名 眞一 難治性副鼻腔炎の病態と治療・小児副鼻腔炎の病態と手術療法
- 講師：波多野 篤 頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法
- 講師：山口 龍二 癒着性中耳炎の成因と病態の解明

研究概要

I. 耳科領域

これまで我々は中耳真珠腫上皮の増殖機序について主にサイトカインを中心に研究してきた。その結果、真珠腫上皮における各種サイトカインの発現の亢進とレセプターの regulation の異常を指摘している。

真珠腫の上皮増殖に関し細胞周期の観点より検討した。その結果真珠腫では上皮下の炎症による炎症細胞における IL-1 α , KGF の発現の亢進により上皮細胞の cdk2, cdk4 が upregulate され細胞増殖を導くことが判明した。

上皮増殖を解明する一方で、終末分化の過程についても検討している。その結果、分化のシグナル伝達に中心的な役割を果たす protein kinase C δ (PKC δ), PKC η および CK1, CK10, Involucrin の発現パターンから真珠腫上皮の最終分化は正常皮膚

と動揺であることが判明した。加えて真珠腫では上皮細胞のアポトーシスも正常皮膚上皮と同様に起こることを確認し、アポトーシス抑制遺伝子 Bcl-xL が上皮細胞の分化を抑制している可能性も示唆された。

このように現在分子生物学的手法を用い真珠腫上皮の増殖・分化・細胞死について検討している。今後は上皮の migration の問題や動物モデルを用いた癒着性中耳炎の病態の解析などについても検討を行う予定である。

家兎を用いて正常中耳粘膜を介したガス交換能とガス交換に伴う中耳含気腔全圧の変化について検討を行い、中耳腔全圧には主に粘膜下血管からの二酸化炭素の拡散と酸素の吸収が関与していると推測された。さらに、滲出性中耳炎および鼓膜癒着病態の実験モデルを作成し、これらの病態に伴う中耳腔ガス分圧の変化や中耳腔全圧の変化を測定し、正常粘膜との比較を行っていく予定である。臨床研究では、主に小児滲出性中耳炎術後の中耳含気腔全圧の変化と含気腔容積、乳突蜂巣発育度、中耳換気チューブ留置時の中耳粘膜の病理組織学的所見および治癒過程について検討を行っていく予定である。

宇宙開発事業団の公募型地上研究として、筑波宇宙センターに設置されている直線加速度負荷装置を用いて耳石機能と姿勢・運動機能を多方面にわたって解析した。

その結果、耳石器は従来より言われていた眼球運動への出力より、頭部の筋緊張に関与している可能性があり、直線加速度負荷後に頭部の不安定な状態が生じ、その結果、重力方向の空間識や歩行や姿勢制御にも影響が起こることがわかった。

また、麻酔科と精神神経科と学内で共同研究を行い、超短時間作動性麻酔薬である Propofol を健康成人ボランティアに用いて、その覚醒後の回復過程を動的パフォーマンスを指標として解析した。

臨床的には、めまい患者の背景因子の解析手法の研究で、STAI 検査の導入を提唱したことである。この検査は従来から米国の臨床心理学で使用されていた検査であるが、日本で臨床医学で実践的に用いられてはいなかったのをめまい患者の不安因子の解析手法として簡便で有意義な方法であるため、臨床での検査で確立しようと試みている。

動揺病の研究では、睡眠脳波と動揺病の適応過程をやはり東京慈恵会医科大学精神神経科教室の協力を仰いで解析している。現在のところ、睡眠をとらない状態だと動揺病の適応が起きにくく、動揺病のあとの睡眠では REM 期が増加し、そのあとの動揺

病は睡眠前より適応が起きて症状が軽減することが判明してきた。

II. 鼻科領域

臨床的には慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術後の他覚的所見(内視鏡所見, 組織科学的所見, 副鼻腔纖毛機能)と自覚症状における改善度を長期間で継続的に検討している。また内視鏡下手術の minimum invasive surgery として, 経鼻的下垂体腫瘍摘出術, 経鼻的眼窩周囲膿瘍開放, 小児副鼻腔炎への応用やシェーバメスの上顎洞病変処置への応用や, 種々の内視鏡手術に対しコンピュータを用いたナビゲーションシステムの導入を試みている。さらに難治性副鼻腔炎の病態把握と術後薬物療法選択のため, 内視鏡による病態分類と好酸球顆粒蛋白の ECP を計測し, 術後の予後の判定をしている。基礎的研究として, 好酸球を単離培養し種々のサイトカイン, ケモカインとの関連や人と兎やラット実験的副鼻腔炎時の呼吸粘膜と嗅粘膜の病態と複合糖質との関連, さらに兎や人の副鼻腔粘膜の換気状態を計測している。

「スギ花粉症の発症・増悪メカニズムの解明に関する調査班」で東京と宮崎において花粉症健診を行った。その結果, 宮崎は東京よりスギ花粉やダニに対する感作が低く, 発症者も少なかった。また小児ではダニに対する感作が成人より多かったが, スギ花粉に対する感作は低かった。寄生虫感染とアレルギーの関係は動物実験では増悪因子にも抑制因子にもなりうるが, ヒトでの実態を疫学的に調査した。その結果ブタ回虫感染はポリクローナルに IgE 抗体産生を増強し, アレルギー性鼻炎の発症も増加させていた。ヒトの末梢血同様に, 感作したマウスの鼻リンパ装置が感作アレルゲンに対して反応し, 増殖することが確認された。また, ヒト臍帯血から作成した培養肥満細胞を用い, ヒト血清 IgE 抗体の測定が可能となったが, この実験系は疫学調査に有用と考えられた。

アルバータ大学と共同で肥満細胞を活性化させる機序の解明を試みている。この研究はアレルギーの発症を抑制させる新しい治療法の開発に結びつくものと考えられる。

III. 頭頸部腫瘍領域

治療後の残存機能を重視した手術法を含めた治療の開発を行っている。特に下咽頭癌においては喉頭機能を温存して下咽頭部分切除を行い血管吻合による遊離皮弁を利用した再建術の確立をめざしてい

る。また抗癌剤における多剤耐性株の出現は治療上非常に問題となる。薬剤耐性株においてはアポトーシス抑制遺伝子である BclxL の発現が亢進しており, この BclxL がチトクローム C のミトコンドリアから細胞質への移行を阻害することにより, 抗癌剤によるアポトーシスが抑制されることを報告した。抗癌剤多剤耐性の克服を目指している。

IV. 音声嚥下機能に関する研究

1) 音声外科: 一侧反回神経麻痺に対する外来でのアテロコラーゲン声帯内注入について, 注入前後で音声機能検査を行い, 嚥声の改善度と注入量・部位・回数との関連について検討している。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

睡眠時の血圧, 心拍変動や睡眠障害と昼間の傾眠, また睡眠中のホルモン分泌とくに小児の成長ホルモン分泌についても検討している。治療は手術治療(鼻手術, 咽頭形成・拡大術), 歯科装具, N-CPAP 療法を患者さんのライフスタイルも考慮に入れ選択している。

「点検・評価」

耳鼻科領域(中耳炎, 平衡障害)に関しては, 基礎的および臨床的な研究が計画どおりに行われた。文部省科研費も基盤研究, 奨励研究と計 7 題が交付を受けた。さらに英文誌への掲載も業績にあるごとく着実に行われ, さらに学会のシンポジウムやパネルへの参加要請もあり, 基礎と臨床とのバランスのとれた研究成果が実を結びつつある。

また鼻科領域については, 臨床的な研究, とくに当教室で開発した内視鏡下鼻内手術の術式が海外で高い評価をうけ, 海外での講演要請が多数あるという現状が, 当教室の評価の一面を示している。さらに国内のアレルギー科との連携で, 好酸球の研究も行った。

頭頸部腫瘍領域では, 抗癌剤耐性機序の解明に関する研究を進めることができ, さらに遺伝子治療へ端緒となる研究も順調に進んでいる。さらに睡眠時無呼吸においては精神科との連携が十分に機能し, 臨床的な研究が進んだ。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 森山 寛. 中耳真珠腫の病態による術式の選択. 頭頸部外科 1998; 8: 13-8.
- 2) 森山 寛, 小島博己, 青木和博. 真珠腫病態と治療

- その1—二次性真珠腫の存在について—。耳鼻展望 1998; 41: 622-7.
- 3) 森山 寛, 小島博己, 志和成紀, 田中康広, 宮崎日出海, 青木和博. 真珠腫病態と治療 その2—小児緊張部型真珠腫と先天性真珠腫—。耳鼻展望 1999; 42: 59-65
 - 4) Aoki K, Mitani Y, Tsuji T, Hamada Y, Utahashi H. Relationship between middle ear pressure, mucosal lesion and mastoid pneumatization. Laryngoscope 1998; 108: 1840-5.
 - 5) 青木和博, 山口展正, 深見雅也, 森山 寛. 副鼻腔炎より波及した頭蓋内膿瘍。耳鼻展望 1999; 42: 30-4.
 - 6) 加藤孝邦, 島田士郎. 再建手術と術後の機能・形態—舌・口腔—。頭頸部外科 1998; 7(3): 105-11.
 - 7) 伊藤裕之. めまいと難聴を呈したV-Pシャント不全。耳鼻臨床 1998; 91: 17-21.
 - 8) 今井 透. 花粉症関連の情報の入手と利用法. Prog Med 1998; 18: 2785-8.
 - 9) Masaki M, Tanaka Y. Nasal polyps in the olfactory cleft. Laryngoscope 1998; 108: 1243-6.
 - 10) 石井正則. 動揺病発症における非同期症状について. Equilibrium Res 1998; 57: 280-8.
 - 11) 深見雅也, 柳 清, 春名眞一, 神尾正巳, 森山 寛. 下垂体腫瘍に対する内視鏡下鼻内手術の応用. 耳鼻展望 1998; 41: 250-5.
 - 12) 春名眞一. 内視鏡下篩骨洞経由下垂体腫瘍摘出術. 頭頸部外科 1998; 8(1): 69-73.
 - 13) 柳 清, 飯田 誠, 月舘利治, 内田 豊, 春名眞一, 深見雅也 ほか. 上顎洞病変に対するマイクロデブリッターシステム(ハンマー)の応用. 耳鼻展望 1998; 41: 467-72.
 - 14) Kojima H, Endo K, Moriyama H, Tanaka Y, Alnemri E¹⁾, Slapak C¹⁾ (¹Dana Farber Cancer Institute), et al. Abrogation of mitochondrial cytochrome C release and caspase-3 activation in acquired multidrug resistance. J Biol Chem 1998; 273: 16647-50.
 - 15) Kojima H, Tanaka Y, Tanaka T, Shiwa M, Kamide Y, Moriyama H. Cell proliferation and apoptosis in human middle ear cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 261-4.
 - 16) Kojima H, Miyazaki H, Tanaka Y, Shiwa M, Koga T, Moriyama H. Role of Bcl-xL protein in differentiation and apoptosis of human middle ear cholesteatoma epithelium. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; in press.
 - 17) 小島博己, 田中康広, 宮崎日出海, 森山 寛. 鼓膜所見正常な耳小骨奇形72耳の検討. 日耳鼻 1998; 101: 1373-9.
 - 18) 小島博己, 青木和博, 宮崎日出海, 森山 寛. 耳掻き外傷による耳小骨損傷10例の病態と治療成績. 日耳鼻 1999; 102: 339-46.
 - 19) 松井真人, 太田史一, 部坂弘彦. 声帯内アテロコラーゲン反復注入法に関する基礎的及び臨床的考察. 日耳鼻 1999; 102: 324-38.
 - 20) 三谷幸恵. 小児滲出性中耳炎の中耳粘膜病変と治療過程—実験的ならびに臨床的研究—. 日耳鼻 1998; 101: 1000-11.
 - 21) Otori N, Paydas G¹⁾, Stierna P¹⁾, Westrin KM¹⁾ (¹Karolinska Institute). The anti-inflammatory effect of fusafungine during experimentally induced rhinosinusitis in the rabbit. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998; 255: 195-201.
 - 22) Otori N, Carlsöö B¹⁾, Stierna P¹⁾ (¹Karolinska Institute). Changes in glycoconjugate expression of the sinus mucosa during experimental sinusitis: a lectin histochemical study of the epithelium and goblet cell development. Acta Otolaryngol 1998; 118: 248-56.
 - 23) Otori N, Carlsöö B¹⁾, Stierna P¹⁾ (¹Karolinska Institute). Lectin expression during wound healing of the rabbit sinus mucosa: a study of regenerating epithelium and polyp formation. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1998; 60: 339-45.
 - 24) Shiwa M, Kojima H, Moriyama H. Expression of transforming growth factor- α (TGF- α) in cholesteatoma. J Laryngol Otol 1998; 112: 750-4.
 - 25) 実吉健策. ディーゼル排気粒子およびその構成成分の肥満細胞への影響. 耳鼻展望 1998; 41: 455-66.
 - 26) 小林直樹, 石井正則, 八代利伸, 小林 毅, 金田健作, 添田一弘 ほか. 長時間傾斜負荷による眼球反対回旋角度の変化と方向覚(重力軸および身体軸認知)の関係. Equilibrium Res 1998; 57(5): 522-8.
 - 27) Tanaka Y, Shiwa M, Kojima H, Miyazaki H, Kamide Y, Moriyama H. A study on epidermal proliferation ability in cholesteatoma. Laryngoscope 1998; 108: 537-42.
 - 28) 飯田 実, 石井正則, 秋山香織, 吉田 茂, 辻 富彦, 富田 憲(同愛記念病院) ほか. 内視鏡下鼻内手術による鼻涙管開放—シリコンループ留置術との組み合わせ—. 耳鼻展望 1998; 41: 477-81.
 - 29) 川原結華, 春名眞一, 添田一弘, 志和成紀, 関 博之, 波多野 篤 ほか. 鼻内内視鏡下に摘出し得た上顎洞菌性異物の3症例. 耳鼻展望 1998; 41: 496-501.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. ESSの合併症. 専門医通信 1998; 55:

- 10-1.
- 2) 森山 寛. 慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術. 医のあゆみ 1998; 187(3): 159-62.
 - 3) 森山 寛. 鼻茸症. 耳鼻咽喉科診療 Q & A 1998; 28: 70-1.
 - 4) 森山 寛. 内視鏡による手術. 耳鼻咽喉科診療 Q & A 1998; 28: 80-1.
 - 5) 山口展正. Blowout fracture (眼窩吹き抜け骨折) に対する内視鏡下整復術. 日耳鼻専門医通信 1998; 57: 14-5.
 - 6) 山口展正. 鼻出血および顔面外傷: 耳鼻咽喉科疾患と先端診療. 耳鼻 1998; 44: 836-40.
 - 7) 山口展正. 眼窩吹き抜け骨折: 耳鼻咽喉科疾患の症例とその解説: 外傷. JOHNS 1999; 15: 512-5.
 - 8) 加藤孝邦, 伊藤裕之, 太田史一, 佐藤英明, 飯塚雄志, 清野洋一. 口腔・中咽頭癌と嚥下障害. JOHNS 1998; 14(12): 1745-8.
 - 9) 伊藤裕之, 加藤孝邦. 老人と嚥下, 治療 1998; 80: 1309-14.
 - 10) 伊藤裕之. 嚥下障害の症候学的検討. 耳鼻展望 1998; 41: 159-64.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. Pathological state and surgical treatment of cholesteatoma in children (Symposium: Cholesteatoma in children). 7th International Congress of Pediatric Otorhinolaryngology. Helsinki, June.
- 2) Moriyama H. Cutting instruments and post-operative healing; mucosal preservation. (Symposium: Powered instrumentation). 16th ERS & 17th ISIAN. Vinnea, July.
- 3) Moriyama H. Are there still indications for primary external approach for frontal sinusitis?. (Panel discussion: Frontal sinus surgery; Current management, controversies and future trends). 16th ERS & 17th ISIAN. Vinnea, July.
- 4) Moriyama H. The effects of surgical mucosal loss (Course: The management of difficult to treat sinus disease: What is new?). 102 AAO-HNSF. San Antonio, Sep.
- 5) Moriyama H. Post-ESS mucociliary function in maxillary sinus (Contributed Papers Session). 102 AAO-HNSF. San Antonio, Sep.
- 6) Moriyama H. (Plenary Session) Endonasal Sinus Surgery in Perspective: The Last Ten Years. 18th ISIAN & ARSR. Manila, February
- 7) Moriyama H. (Symposium) The turbinates: Pathology and Treatment Middle Turbinate: Preservation or Resection (How and Why). 18th ISIAN & ARSR. Manila, February.
- 8) Moriyama H. Frontal Sinusotomy patency: the Japanese experience. The PENN Rhinology Course: Advances in Management of Sino-nasal Disease. Philadelphia, March.
- 9) Moriyama H. Scientific Rationale for macrolide use in rhinosinusitis, The PENN Rhinology Course: Advances in Management of Sino-nasal Disease. Philadelphia, March.
- 10) Moriyama H. Mucosal healing after sinus surgery. The PENN Rhinology Course: Advances in Management of Sino-nasal Disease. Philadelphia, March.
- 11) Ito H, Kato T, Tanahashi C (Tanahashi ENT clinic). Treatment of dysphagia due to nuclear and inferior nuclear paralysis. International Broncho-esophagological Congress. Budapest. June.
- 12) Ito H. The effectiveness of physical therapy for dynamic dysphagia. 24th International Congress. Amsterdam. August.
- 13) Haruna S, Otori N, Ozawa M, Moriyama H. A study on the concentration of eosinophilcationic protein in the nasal mucosa of chronic sinusitis. XVII ISIAN. Viena, Sep.
- 14) 小島博己. (シンポジウム: 鼓膜の機能, 形態, 病態に関する最近の進歩) 緊張部の菲薄化, 陥凹, 癒着化(石灰化) 上皮の増殖・分化=緊張部型真珠腫の発症機序. 第8回日本耳科学会. 仙台. 10月.
- 15) 小島博己. (ワークショップ: がん遺伝子の研究—臨床への応用) 抗癌剤耐性獲得における ICE/Ced3 like protease と Bcl-xL の役割. 第22回日本頭頸部腫瘍学会. 名古屋. 6月.
- 16) Nohara O, Stenton GR*, Johri A¹⁾, Gilchrist M¹⁾, Befus AD¹⁾ (¹Univ. of Alberta), Wallace JL²⁾ (²Univ. of Calgary), et al. Proteinase activated receptors (PAR) are expressed by mast cells and PAR-activating peptides induce degranulation. Alberta Respiratory Disease Symposium. Banff, Oct.
- 17) Nohara O, Wills FL¹⁾, Hirji NS¹⁾, Gilchrist M¹⁾, Stenton GR¹⁾, Befus AD¹⁾ (¹Univ. of Alberta) Regulation of CD8 molecule on mast cells by nitric oxide. 55th AAAAI (American Academy of Asthma Allergy & Immunology) Annual Meeting. Orland, Mar.
- 19) Otori N, Carlsöö B¹⁾, Stiernä P¹⁾ (¹Karolinska Institute). Lectin expression during wound healing of the rabbit sinus mucosa. XVII ISIAN.

Vienna, July.

- 20) Chiba S, Ashikawa T, Moriyama H. Growth hormone secretion during sleep in child OSAS. 7th International Pediatric Otorhinolaryngology. Helsinki, July.
- 21) Iida M. Inhibition of eotaxin production from IL-4-stimulated fibroblasts by activated human mast cell. 55th AAAAI (American Academy of Allergy Asthma & Immunology) Annual Meeting. Orland, Feb.
- 22) Yoshikawa M, Haruna S, Moriyama H. The application of endoscopic sinus surgery to nasal and paranasal sinus inverted papilloma. American Rhinologic Society Annual Meeting 1998. San Antonio, Sep.

IV. 著 書

- 1) 石井正則, 宇宙酔い, 高橋正紘, 武田憲昭編. 神経耳科学. 京都: 金芳堂 1998. p. 191-200.
- 2) 小島博己, 加藤孝邦, 浅野茂隆, 森山 寛. 1章 疾患・臨床研究の実際 4節 各論 癌 head & neck. 日本遺伝子治療学会編. 遺伝子治療開発研究ハンドブック. 東京: エヌ・ティー・エス 1998. p. 90.

麻 醉 科 学 講 座

教 授: 天木 嘉清	筋弛緩薬, 伝達麻酔
教 授: 谷藤 泰正	MAC, 肝・腎障害
助教授: 根津 武彦	集中治療, 心臓麻酔
助教授: 佐竹 司	呼吸循環管理
講 師: 熊谷 雅人	硬膜外麻酔
講 師: 羽尻 裕美	ペインクリニック

研 究 概 要

I. ガスクロマトグラフィーを用いた筋肉内吸入麻酔薬濃度の測定

筋肉内に取り込まれた麻酔薬濃度の測定は麻酔薬と筋弛緩薬との相互作用の研究に必要である。我々はガスクロマトグラフィーを用いて比較的容易に筋肉内の吸入麻酔薬の濃度を測定する方法を考案した。吸入麻酔薬に暴露された大腿四頭筋より検体を摘出し、 -40°C で冷凍保存後に温水中で解凍、約12時間後に瓶の中のガス層より吸入麻酔薬の蒸散したガスを検体として吸引する。ガスクロマトグラフィーを用い予め作成しておいた吸入麻酔薬の検量線より吸入麻酔薬の濃度(絶対値)を測定した。現在も測定法方に改良を加え、より高い再現性を持たせる様検討している。

II. 擬無重力負荷ラットにおける萎縮筋に対する筋弛緩薬の研究

無重力下で発生した萎縮筋は薬剤に対して異常反応を引き起こす。この研究は全身麻酔時に用いる筋弛緩薬に対してこの萎縮筋がどのような反応を示すか、反応を最小限に留めるにはどのような薬剤がよいか等を明かにするものである。

ラットの尾部を懸垂して下肢重力筋を絶えず空中に置くことで模擬無重力状態を作る。下肢の随意運動は常に空を切る状態にて7~10日間飼育し、ラット下肢重力筋萎縮を形成させる。模擬無重力負荷ラットに坐骨神経刺激-前脛骨筋反応記録モデルを作り筋弛緩薬に対する反応を観察する。対照群を負荷なしラットとする。2群ラットに対して筋弛緩薬を投与して神経筋遮断効果を調べる。筋弛緩薬用量反応曲線より求めたED50, 前脛骨筋の重量変化, ブロックよりの回復時間, 筋弛緩薬投与後のカリウムイオンの変動, 各種筋弛緩薬のうちでどの薬が萎縮筋に対して影響が少ないかを調べる。この研究は萎縮筋を有する患者に対する筋弛緩薬使用の問題点を提起する。

III. グアニレートサイクレス抑制物質のハロゲン化揮発性吸入麻酔薬が MAC に与える影響と脊髄レベルにおける鎮痛作用

一酸化窒素 (NO) はグアニレートサイクレス (GC) の還元鉄と反応し、この酵素を活性化し cGMP を産生する。一方、ハロゲン化揮発性吸入麻酔薬 (HVA) もヘモプロテイン中の還元鉄と反応する。つまり、NO と HVA は脳内 GC の還元鉄において競合作用が考えられる。選択的 GC 活性抑制物質であるメチレンブルー (MB) のラット脳室内投与によりセボフルレン、イソフルレン MAC の低下を示した。それより HVA の深度と脳内 cGMP 量とに相関関係があり、HVA の GC 抑制作用はその麻酔作用機序の一部である可能性が示された。ラット髄腔内 MB 投与後のホルマリンテストでは疼痛刺激反応に対し優位な抑制効果が見られ脊髄 cGMP 量の減少が認められた。MB の脳室内投与によるセボフルレン MAC の低下は脊髄レベルでの cGMP 量低下も考えられたが、MB の脳室内単独投与またはセボフルレン単独麻酔による脊髄の cGMP 量変化は認められなかった。そのため、MB の脳室内投与による HVA の MAC の低下は脊髄レベルでの cGMP 量に連関した抑制ではなく脳内での抑制が示唆された。脳内における cGMP 量減少は麻酔または鎮痛作用と関連している可能性がある。

IV. 術前の糖代謝および術中の糖輸液の必要性

われわれは術中の糖輸液の必要性について検討した。糖尿病合併症例の長時間手術において糖輸液をせずに血糖値およびケトン体の変動を検討した。術前の糖尿病コントロールが良好な症例では術中の糖輸液の必要はほとんどなく、ケトン体も上昇しなかった。しかしコントロールの悪い症例では、糖輸液とともにインスリン投与も必要であった。術前の絶飲食、ストレスなどにより術前の飢餓状態が異なるため、術前の糖代謝を把握する必要がある。PS1~2 の小児予定手術患者 50 例の麻酔導入時の血糖値およびケトン体を検討した。低血糖を示した小児はいなかったが、高ケトン血症を示した小児は約半数にみられた。これは親の付き添いの有無、再手術、月令、午後症例などが関与すると考えられた。

V. 脳内局所酸素飽和度に及ぼす麻酔と加齢の影響—近赤外線スペクトロスコピー法による評価—

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) は非侵襲的

かつ連続的に脳内の局所酸素飽和度 (rSO₂) を測定できるモニターであり、臨床での脳循環代謝モニターとしての有用性が確認されている。本研究の目的は、麻酔方法及び加齢が rSO₂ にどのような影響を及ぼすか NIRS を用いて検討することである。

高齢者の場合、局所麻酔で厳密な血圧のコントロールが術後脳虚血を予防する可能性が示唆された。全身麻酔の場合でも厳密な血圧のコントロールをすれば局所麻酔に比べ術後脳虚血に陥る可能性は低いとの結果が出た。

VI. 神経根ブロックによる neuropathic pain の管理

神経因性疼痛すなわち neuropathic pain は、慢性疼痛として種々の治療に抵抗性で、中でも帯状疱疹後神経痛および CRPS (complex regional pain syndrome, 反射性交感神経性萎縮症およびカウザルギー) は特に疼痛の程度も難治度も高く、患者の QOL を著しく低下させる。当科では交感神経より疼痛の遮断を重視、神経根ブロックを治療の初期には週 2 回程度で集中的に、以後間隔を徐々にあけて施行して疼痛管理することを開始した。20 例以上を経験、現在のところ同一神経根に 13 か月の期間に 21 回施行が一番長期であるが、神経障害などの合併症はなく、月に一度の頻度で管理可能となり他の治療も要していない。どの程度まで施行可能でどの程度まで疼痛緩和が得られるかはさらに症例を積んで検討中である。

VII. 術後鎮痛における塩酸モルヒネを使用した持続皮下注法の有用性

我々は各手術部位の術後鎮痛に塩酸モルヒネの持続皮下注法を用いてその有効性を検討した。その各手術部位別内訳は体表、四肢、脊椎、上腹部、下腹部、腹腔鏡で投与は手術終了直後よりインフューザーポンプにて持続皮下注法を開始した。また、塩酸モルヒネによる嘔気・嘔吐作用に対するドロペリドールの効果を検討するため、持続皮下注法ポンプ内にドロペリドールを 2.5, 1.25 mg/day、投与なしの 3 群に分類して投与した。

各手術部位において 68% 以上の有効が得られる塩酸モルヒネの濃度を至適量 (mg/kg/day) として算出すると、四肢 0.3~0.4、脊椎 0.4~0.5、上腹部 0.5~0.6、下腹部 0.4~0.5 であった。副作用では嘔気・嘔吐が最も多く 42.5% に認められた。上腹部手術においても塩酸モルヒネを使用した持続皮下注法による鎮痛効果は有効と考えているが、その他の部位

と比較するとその有効性は低い。

VIII. 麻酔覚醒における動的パフォーマンスへのアプローチ—平衡機能からの評価—

日帰り手術の需要に伴い日帰り麻酔の必要性が高まっているが、現時点では麻酔の覚醒を定量的に確認する方法は確立していない。飲食可能、歩行可能等が日帰り麻酔の退院の目安になっている現在、安全性・確実性を求める意味からも定量的に覚醒を確認する方法は不可欠である。われわれはボランティアを用いプロポフォール麻酔を行い、麻酔前後の動的パフォーマンスをバランス機能の観点から評価した。麻酔後 20 分値において動的平衡機能検査で平衡失調を示し、注視眼振検査で方向交代性注視眼振を認め、指標追跡検査で階段状の所見を示し、脳幹機能の低下パターンを示した。麻酔後 80 分値において全ての検査結果がコントロール値まで回復した。

「点検・評価」

筋弛緩薬の研究は当講座では大きな研究テーマの一つになっている。このテーマで筋肉内吸入麻酔薬濃度の測定の研究と疑似無重力負荷ラットにおける萎縮筋に対する筋弛緩薬の反応態度の研究の 2 つがでている。前者の研究は麻酔薬と筋弛緩薬の相互作用を調べる際に大きな指針を与える可能性があり将来性のある期待の大きい研究である。疑似無重力負荷の研究の発想は宇宙医学からのヒントである。疑似無重力下では osteoporosis, 筋萎縮が起こり、筋弛緩薬に対する異常反応が予想される。これを明かにするための研究であり、麻酔科のみならず宇宙医学にも貢献する研究と評価する。麻酔作用機序は、麻酔科医、薬理学者の挑戦が行われているが未だ解明されていない。

グアニトレートサイクレース抑制物質の MAC に与える影響の研究は麻酔の基礎研究であり、臨床に与える影響は今後大きいと思う。臨床での研究が 5 題出ている。術中の糖代謝の研究、脳内局所酸素飽和度の測定法の研究は未だ終了していないがデータを増やせばある程度の結論が得られると思う。

ペインクリニックの分野の neuropathic pain に対する研究では従来の治療法を進展させ、根ブロックへの挑戦であり、その点は評価できるが症例を重ねる必要がある。モルヒネの皮下注入法の研究では臨床的使用量、副作用も結果がでており、よい研究と評価する。

最後の研究は日帰り手術、麻酔についての研究である。手術、麻酔は短時間で終わるが、その後の帰

宅の基準をどのように決めるかの研究であり up-to-date の研究テーマである。内容的にも耳鼻科領域と共同研究であり、高く評価したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 豊田茂芳, 脳内局所酸素飽和度に及ぼす麻酔と加齢の影響. 慈恵医大誌 1998; 113: 323-9.
- 2) 豊田茂芳, 長沼恵子, 大竹知子, 羽尻裕美, 天木嘉清, 益田昭吾 ほか. 星状神経節ブロックの好中球貪食能へ及ぼす影響. ペインクリニック 1998; 19, 402-4.
- 3) 田中正史, 瀧浪将典, 谷藤泰正. 当科におけるエホバの証人の対応指針. 臨麻 1998; 22(7): 103-5.
- 4) 田中正史, 松岡良衛, 森山道彦, 久賀 太, 谷藤泰正. 鎮静後, 肺水腫をきたした経尿道手術. 臨麻 1999; 23: 1257-8.
- 5) 天木嘉清. Sedation の種類とその作用—副作用, 拮抗剤, 理想的な鎮静剤—. 消内視鏡 1998; 10(4): 415-9.
- 6) 大竹知子, 鈴木 裕, 香川草平, 加賀谷慎, 谷藤泰正, 天木嘉清. 気管腫瘍に対するレーザー切除術の麻酔管理. 臨麻 1998; 22: 1301-2.
- 7) 西田真希, 長沼恵子, 張替優子, 田中正史, 谷藤泰正. 未治療の IDDM 患者の術中血糖コントロール及びカテコラミンの変動. 日本麻酔・薬理学会誌 1998; 11: 111-2.
- 8) 西山美鈴. 頭痛に対する耳介側神経ブロックおよび C2 脊髄神経節ブロックの評価. ペインクリニック 1998; 19: 737-41.
- 9) 生田目英樹, 中川清隆, 福田久乃, 田中正史, 谷藤泰正. プロポフォール麻酔における胃切除術中の耐糖能. 日本麻酔・薬理学会誌 1998; 11: 119-20.
- 10) 松岡良衛, 桜井みのり, 森山道彦, 瀧浪将典, 谷藤泰正. プロポフォール鎮静後, 肺水腫をきたした経尿道手術. 日本麻酔・薬理学会誌 1998; 11: 104.
- 11) 佐藤友紀, 小野沢裕史, 藤原千江子, 上出正之, 谷藤泰正, 天木嘉清. プロポフォールによるインスリンノーマの麻酔経験. 麻酔 1998; 47: 738-41.
- 12) 佐藤友紀, 小野沢裕史, 藤原千江子, 上出正之. プロポフォール・フェンタニルを用いた Charcot-Marie-Tooth 病の麻酔経験. 日本麻酔・薬理学会誌 1998; 11: 9-11.
- 13) 佐々木信嘉, 谷藤泰正, 宮坂勝之(国立小児病院). 化学発光(chemiluminescence)法の反応室の構造の差異による一酸化窒素(nitric oxide)測定の精度. 麻酔 1998; 47: 1007-11.
- 14) 羽尻裕美. 腕神経叢ブロック. ペインクリニック 1999; 20: S223-5.
- 15) 羽尻裕美, 塩谷正弘(関東通信病院). 仙腸関節ブ

- ロック. Med Postgrad 1998; 36: 332-7.
- 16) 羽尻裕美, 塩谷正弘(関東通信病院). 上下腹神経叢ブロック. Med Postgrad 1998; 36: 173-80.
 - 17) 羽尻裕美, 塩谷正弘. 大腰筋筋溝ブロック. Med Postgrad 1998; 36: 97-102.
 - 18) Kaneko M, Lu H. Comparison of respiratory sparing effect between pancuronium and three new nondepolarizing muscle relaxants in rats. J Anesth 1998; 12: 185-8.
 - 19) Toyota S, Niwa H, Horiguchi T, Amaki Y. Coronary artery aneurysm complicating a coronary artery fistula: Management by transesophageal echocardiography. J Clin Anesth 1998; 10: 265-6.
 - 20) Ozaki M, Marshall C, Amaki Y, Marshall BE. Role of wall tension in hypoxic responses of isolated rat pulmonary arteries. Am J Physiol 1998; 275: L1069-77.
 - 21) Onozawa H, Miyano K, Tanifuji Y. Effect of dopamine content in rat brain striatum on anesthetic requirement: an in vivo microdialysis study. Brain Res 1999; 817: 192-5.
 - 22) Nishiyama M, Nagashima K, Amaki Y. A new approach for brachial plexus block under fluoroscopic guidance. Anesth Analg 1999; 88: 91-7.

II. 総説

- 1) 天木嘉清. 救急症状: ショック. 産婦の実際 1988; 47(10): 1481-7.
- 2) 根津武彦. 重症治療病棟における患者の病態と治療の変遷について. 慈恵医大誌 1999; 114(2): 45-64.
- 3) 熊谷雅人. 小児の気道確保(気管内挿管). Mod Physician 1998; 18(8): 895-7.

III. 学会発表

- 1) 堀口 徹. (シンポジウム)血栓症治療薬. 第20回日本麻酔・薬理学会. 東京, 6月
- 2) 田中正史. (シンポジウム)静脈麻酔薬と血糖値. 第20回日本麻酔・薬理学会. 東京, 6月.
- 3) 鳥海和弘, 三尾 寧, 田中正史, 谷藤泰正. 静脈麻酔と吸入麻酔に於ける Insulin 活性の比較. 第45回日本麻酔学会. 鹿児島, 4月.
- 4) 瀧浪将典. (シンポジウム)胃切除術の耐糖能及びカテコラミンの変動. 第20回日本麻酔・薬理学会. 東京, 6月.
- 5) 瀧浪将典, 倉田 豊, 生田目英樹, 森山道彦, 鳥海和弘, 八代利伸 ほか. 麻酔覚醒における動的パフォーマンスへのアプローチ-バランス機能からの評価-. 第18回日本臨麻学会. 愛媛市, 10月.

- 6) 倉田 豊, 生田目英樹, 鳥海和弘, 瀧浪将典, 小曾根基裕, 山寺 亘 ほか. 麻酔覚醒における動的パフォーマンスへのアプローチ-眠気及び疲労度の変化を中心として-. 第18回日本臨麻学会. 愛媛市, 10月.
- 7) 倉田 豊, 久賀 太, 庄司和広, 佐竹 司, 谷藤泰正. 非心臓手術における IABP の適応. 第38回日本麻酔学会関東甲信越地方会. 甲府, 9月.
- 8) 赤井良太, 葛田憲道, 根津武彦, 天木嘉清. ベクロニウム持続投与後, 著明な筋弛緩残存効果を示した肝腎機能障害例. 第45回日本麻酔学会. 鹿児島, 4月.
- 9) 生田目英樹, 齋藤洋一, 鳥海和弘, 田中正史, 谷藤泰正. 吸入麻酔薬の麻酔深度がインスリン活性に与える影響. 第45回日本麻酔学会. 鹿児島, 4月.
- 10) 庄司和広, 西田真希, 葛田憲道, 田中正史, 谷藤泰正. 胃切除術の耐糖能及びカテコラミンの変動. 第45回日本麻酔学会. 鹿児島, 4月.
- 11) 小野沢裕史, 鳥海和弘, 田中正史, 谷藤泰正. 術後鎮痛におけるモルヒネ持続静注の試み. 第18回日本臨麻学会. 愛媛市, 10月.
- 12) 三尾 寧, 谷藤泰正. セノンの閉鎖腔に対する影響. 第45回日本麻酔学会. 鹿児島, 4月.
- 13) 三尾 寧, 瀧浪将典, 谷藤泰正. 新しい気管内チューブのカフ圧変化の検討. 第18回日本臨麻学会. 愛媛, 10月.
- 14) 佐竹 司. (シンポジウム)膠質コロイド輸液か昌質輸液か. 第20回日本麻酔・薬理学会. 東京, 6月.
- 15) 根津武彦. (宿題報告)重症治療病棟における患者の病態と治療の変遷について. 第115回成医会総会. 東京, 10月.
- 16) Tanaka T, Nishida M, Toriumi K, Yasuda N, Tanifuji Y. Glucose utilization during isoflurane anesthesia is not altered in the elderly. 1998 American Society of Anesthesiologists. Orlando, Oct.
- 17) Kumagai M, Ahmed AAK, Kondo I, Amaki Y. Effect of sevoflurane exposure time on neuromuscular blocking action of vecuronium. 1998 American Society of Anesthesiologists. Orlando, Oct.
- 18) Amaki Y. (lecture) Basic principle and pharmacology of muscle relaxants. 25th Bangladesh Society of Anaesthesiologist. Dhaka, Feb.
- 19) Amaki Y. (lecture) Muscle Relaxants and Opioids. 4th International Congress on Patient Safety. Cairo, Feb.

IV. 著書

- 1) 天木嘉清. 神経筋ブロックよりの離脱を確実に, 早く行うにはどうすればよいのか?. 花岡一雄編. 麻酔緊急. 東京: 克誠堂出版, 1998. p. 60-1.
- 2) 天木嘉清. 筋弛緩薬. 天羽敬祐監修. 専門医のため

の麻酔科学レビュー. 東京: 総合医学社, 1998. p. 111-5.

- 3) 天木嘉清. 筋弛緩薬. 吉村 望, 熊澤光生, 弓削孟文編. 標準麻酔科学. 東京: 医学書院, 1998. p. 127-33.
- 4) 谷藤泰正, 鳥海和弘. マスクで換気ができない! 花岡一雄編. 麻酔緊急: 東京: 克誠堂出版, 1998. p. 74-5.
- 5) 上出正之. 救急蘇生法. 上出良一編. 皮膚診療クリニックリファレンス. 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 2-5.

V. その他

- 1) 松岡良衛, 森山道彦, 田中正史, 谷藤泰正. Von Recklinghausen 氏 病患者の腹腔内腫瘍切除術に ST 低下をきたした症例. 臨麻 1999; 23: 103-4.
- 2) 庄司和広, 大石恭子, 森山道彦, 佐竹 司. マンニトール投与により高カリウム血症を呈した 2 症例. 日本麻酔・薬理学会誌 1998; 11: 146-7.
- 3) 小野沢裕史, 加賀谷慎, 田中正史, 熊谷雅人, 浅野次義, 谷藤泰正. 術前より慢性呼吸不全を併発していた Eaton-lambert 症候群の麻酔管理. 麻酔 1998; 48: 260-4.
- 4) 熊谷雅人, 天木嘉清. 筋弛緩薬のリバースの量について. 臨麻 1998; 22(6): 851-2.
- 5) 安藤和美, 三尾 寧, 田中正史, 加賀谷慎, 谷藤泰正. 筋弛拮抗剤投与後左脚ブロック, 房室ブロックを示した 1 例. 日本麻酔・薬理学会誌 1998; 11: 109-10.

リハビリテーション医学講座

教授: 宮野 佐年 リハビリテーション医学一般, 循環器疾患, 中枢神経疾患
講師: 渡邊 修 中枢神経疾患, 高次脳機能, 運動生理学

研究概要

I. 廃用性筋萎縮に関する基礎的研究

当教室ではラットを用いて廃用性筋萎縮の病態, 収縮様式による筋損傷の相違, 運動効果などについて研究を進めている。本年度は, ラットによる遠心性収縮モデルを用いて筋損傷に及ぼす伸張量と伸張速度の影響を検討した。成熟 ICR 系雄マウスの前脛骨筋を被検筋とし, 種々の伸張量, 伸張速度において遠心性収縮を負荷し, その前後の筋力変化を調べた。その結果, 等尺性収縮や他動的筋伸張では筋力低下はみられなかったが, 遠心性収縮では, 伸張速度には関係なく伸張量に依存した筋力低下を観察した。また, 遠心性収縮負荷筋では, 病理学的に規則構造の乱れが観察された。一方, 運動効果を明らかにする目的で, 後肢廃用モデルラットを用い, ジャンプトレーニングが大腿骨骨幹部に与える影響をラットを用いて調べた。20 匹のラットを 4 群 (通常飼育+非トレーニング群, 通常飼育+トレーニング群, 後肢懸垂+非トレーニング群, 後肢懸垂+トレーニング群) に分けて, 各々の群の大腿骨について, 静的 3 点曲げ試験での骨強度, 断面積, DXA における骨密度 (BMD) を調査した。その結果, 力学的負荷が大きいと考えられるジャンプトレーニングは, 廃用状態の骨密度の維持に有効であることが観察された。

II. 動作解析に関する基礎的研究

リハビリテーション医学の分野において, 歩行や日常動作の運動解析は訓練や薬物の効果判定などの目的で重要である。その一つの手段として電磁場による 3 次元運動解析装置を用いている。片麻痺患者の上肢機能を客観的に判断する目的で本システムを使用した結果, 健側の上肢にも脳損傷の影響が疑われた。下肢, 体幹においては従来より大脳半球の両側性支配の影響が示唆されてきたが, 本検査の結果は, 上肢にも同側大脳半球の影響があることを示唆している。

また, 低酸素脳症に起因する action myoclonus

への薬剤 (VPA) の効果を判定する目的で、床反力計を利用した歩行システムと筋電図の同時測定を経時的に行った。その結果、明らかに意図動作で運動は拙劣になること、しかも薬剤の効果を客観的に確認することができた。

当教室では身体活動量を測定する目的で、3次元加速度計の有用性の研究を進めてきた。本年は、実際に片麻痺患者に装着した。その結果、歩行が自立した患者は有意に、非自立者に比し身体活動量が高値で、バーテルインデックスで85点以上の患者は85点未満の患者に比べ、日中活動量が高値であることが判明した。

III. 骨代謝に関する研究

158人の片麻痺患者を対象に大腿骨頸部の骨密度及び骨吸収マーカーの測定を行った。その結果、骨密度比(麻痺側大腿骨頸部/健側大腿骨頸部)は発症から経過するに従い低下し、尿中骨吸収マーカーは上昇した。さらに歩行できない患者では、健側大腿骨頸部でも骨密度は低下していた。以上より、リハビリテーションにおける歩行および体重負荷の重要性が示唆された。

また、対麻痺ラットを作成し骨強度の測定を行った。生後70日のラットを無作為に脊損群と対照群に分け、脊髄切断を前者に行った。その結果、術後24週の脊損群では、上腕骨骨幹、大腿骨骨幹、脛骨骨幹、大腿骨頸部、大腿骨遠位部、脛骨近位部で対照群に比し有意に骨強度は低下していた。

IV. 脳血管障害に関する研究

1. リハシステム、リハ効果についての研究

DRGの観点からいかに効率的に、しかも包括的にリハビリテーション医療を進めていくかは、2000年に導入されるであろう介護保険制度を前にして、大きな課題である。当教室では、リハ効果の指標として、生命予後の改善、再発合併症の減少、機能予後の改善、能力低下の改善、社会的不利の改善、QOLの向上、自宅退院率の改善、在院日数の削減、医療経済効率の改善などを列挙し、効率的リハシステムの構築(在宅医療を含む)を含め、研究を進めている。また、近年クリティカルパスの導入の動きが活発化し、当教室でも、脳卒中について、本院で実施を進めてきた。その結果、当該各科の協力のもとに、リハビリテーションの質を維持し、また自宅復帰率を上げ、在院日数の削減が実現している。今後は第三病院での実施を計画している。

2. 高次脳機能障害についての研究

失語症に対し全体構造法を実施し効果をあげてきた。また、それに付随する種々の認知障害に対し、障害特異的なリハビリテーションとともに目的志向型のリハビリテーションの効果を研究している。

失語症者の知能構造を研究する目的で、失語のタイプ別にWAIS-Rの中の動作性知能を測定しその下位項目に着目した。対象は失語症患者60例である。その結果、ブローカ失語では、有意な知能低下は認めなかったが、損傷が脳の後方に位置するウェルニッケ失語、全失語では知能低下を認めた。その下位項目の調査から、特に論理性を要する絵画配列課題、積み木課題の成績が不良であった。この点は、聴覚音を意味概念と結びつける過程での障害、ひいては言語そのものを操作する能力が低下しているのではないかと推察された。

3. 嚥下障害に関する研究

脳血管障害後遺症などによる摂食・嚥下障害に対し様々な角度から研究を行ってきた。経口摂取が不可能な患者には、栄養学的側面からも当教室では経皮的内視鏡胃瘻造設術(PEG)の有用性を提唱してきた。栄養指標としてレチノール結合蛋白、トランスフェリン、プレアルブミンを用いて検討を行ったところ、PEGによって、いずれの値も上昇した。

また、経管栄養摂取患者にみられる胃食道逆流による誤飲性肺炎を予防する目的で経管栄養剤の粘度を上昇させる目的でペクチン液の経管注入を15例に試みた。その結果、胃食道逆流はほぼ消退し、続発する呼吸器感染の鎮静化が図られた。

4. 合併症に関する研究

閉経後脳卒中片麻痺患者の骨粗鬆化に対しビスフォスフォネートの抑制効果を83例に検討した。指標として骨密度(DXA)、骨代謝マーカーを経時的に調べた。その結果、脳卒中による骨粗鬆化の予防には歩行訓練、荷重負荷とともにビスフォスフォネートの有効性が示唆された。

また、脳疾患に起因する水頭症に対するシャント不全が意識障害や尿失禁をきたしたり、あるいは低脳圧となり、転倒とともに脳挫傷にいたる例があることを報告した。また、脳卒中片麻痺患者の転倒についての疫学的調査を実施し危険要因を報告した。

V. 脊髄損傷に関する研究

24時間膀胱内圧測定器を試作し、16名の脊髄損傷患者に適用し、外来膀胱内圧検査との違いを比較検討した。その結果、波形のパターンは3型に分類できた。I型は膀胱内圧の上昇が認められないもの、II

型は膀胱刺激で 30 cmH₂O 以上の膀胱内圧上昇が 5 分以上連続し、持続波として単発性に認められるもの、III 型は持続波が連続して 2 回以上頻発して認められるものであった。以上から、本検査法は脊髄損傷者の膀胱内圧の変化を知る上で重要な検査法であると考えられた。

VI. 脳外傷に関する研究

交通外傷を主な原因とする脳外傷者は若年者に多く、その社会復帰は大きな問題である。その阻害要因は身体的障害よりもむしろ認知障害にある。当教室では脳外傷患者の疫学調査から開始し、本年は復職について考察した。重症脳外傷患者 50 例(平均年齢 28.2 歳)の復職状況を調査した結果、就学復学群は動作性 IQ: 81, 非就学群は動作性 IQ: 62 で、これら 2 群をわける WAIS-R の下位項目は絵画配列課題であった。重回帰式から就学可能となる確立は、動作性 IQ 80 および絵画配列課題評価点 8 点以上であった。

「点検・評価」

I. 廃用性筋萎縮に関する基礎的研究

ラット後肢懸垂モデルでの廃用性筋萎縮の研究を当教室は行ってきたが、本年度は、さらに臨床への応用として、遠心性筋収縮の問題と実際のトレーニングの効果について基礎的研究を行った。後者は本院の成医会へも発表し好評を得ることができた。これらのラットによる基礎実験はリハビリテーション医学の臨床に貴重なデータを与えた。

II. 動作解析に関する基礎的研究

3次元動作解析装置、筋電図、床反力計を利用した歩行分析システム、身体活動量を測定する3次元加速度計は、いずれもリハビリテーションにおいて重要となる評価機器である。脳卒中における健側上肢にも障害があるという指摘は今後さらに研究を進める必要がある。簡易な3次元加速度計で身体活動量が計れることから、さらに臨床応用を期待したい。

III. 骨代謝に関する研究

片麻痺患者の転倒とそれによる骨折は大きな問題であるが、その原因を調査する目的で、多数の症例から骨密度、骨吸収マーカーの定量を行い、運動療法の重要性を指摘した意義は大きい。また、ラット脊損モデルでの研究は、臨床でよく遭遇する慢性期脊損患者の大腿骨頸上骨折の多発に大腿骨遠位部の骨強度の低下を示唆する結果となった。

IV. 脳血管障害に関する研究

クリティカルパスによるシステムの改変、リハ効

果についての研究は始まったばかりである。関連各科と協力し進めていきたい。当科では失語症に対し独自に全体構造法による治療を行い報告してきた。今後はそのリハ効果について厳密な研究が必要である。また、言語に障害を有す失語症者の知能構造を WAIS-R を使用し研究した。その結果、言語そのものを操作する能力が低下しているのではないかとの推察に至っているので、さらに検証する必要がある。

嚥下障害に対する PEG の有用性はほぼ全国で認知されるに至った。また胃食道逆流に対する経管栄養剤の粘度を上昇させる目的でのペクチン液の経管注入は新しい試みであり、良い結果が報告された。

V. 脊髄損傷に関する研究

脊髄損傷患者に対し 24 時間膀胱内圧測定器を用い膀胱内圧の変化のパターン分けを行った。本検査法は脊髄損傷者の膀胱内圧の変化を知る上で重要な検査法であり今後の臨床応用に期待したい。

VI. 脳外傷に関する研究

交通災害による脳外傷患者に対し社会復帰可能か否かの客観的評価方法を提示した。認知障害に起因する社会復帰困難は、対象が若年者に多く社会問題ともなっており重要視されている。

(編集部より)

米本恭三教授は平成 10 年 3 月 31 日をもって定年退職された。リハビリテーション医学講座担当教授には、本学リハビリテーション医学講座助教授 宮野佐年氏が選任され、平成 10 月 4 月 1 日付で就任した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 猪飼哲夫. 筋萎縮と筋力低下. 理学療法 1998; 15: 656-9.
- 2) 山内秀樹, 米本恭三(都立保健科学大学). 遠心性収縮に伴う筋力低下の伸張量依存性. リハ医学 1998; 35: 819.
- 3) 山内秀樹, 宮野佐年. 運動による骨格筋の適応変化. 総合リハ 1999; 27: 105-10.
- 4) 股 祥洙, 山内秀樹, 田端淳一, 宮野佐年, 益子昭次(宇都宮大学), 河井宏之 ほか. 骨強化に関するジャンプトレーニングの有用性についての研究. リハ医学 1998; 35: 956-7.
- 5) 小林一成. 電磁場を利用した 3 次元歩行分析システム. 総合リハ 1998; 26: 1041-8.
- 6) 渡邊 修, 宮野佐年, 大橋正洋, 別府正敏¹⁾, 野村進¹⁾, 国見ゆみ子¹⁾ (¹⁾神奈川リハセンター). パルプロ酸の効果判定に動作解析を用いた 1 例—低酸素脳症後の

- 企図性運動障害例一。臨床リハ 1998; 7: 1149-52.
- 7) 大橋正洋, 江原義弘(神奈川リハセンター)。モデル計算法の歩行障害解析への応用。総合リハ 1998; 26: 1049-53.
 - 8) 高田耕太郎, 宮野佐年, 杉本 淳, 米本恭三(都立保健科学大学)。脳卒中片麻痺患者の1日中身体活動量の測定。リハ医学 1998; 35: 776.
 - 9) Ikai T, Tei K, Kimura C and Miyano S. Progressive osteoporosis of the femoral neck in patients with hemiplegia: Effect of ambulatory ability. Jikeikai Med J 1998; 45: 145-51.
 - 10) Sugawara H, Todd A. Linsenmeyer¹⁾, Heather Beam²⁾, J. Russell Parsons²⁾ (¹Kessler Institute, ²UMDNJ)。Mechanical properties of bone in a paraplegic rat model. J Spinal Cord Med 1998; 21: 302-8.
 - 11) 菅原英和, 猪飼哲夫, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大学)。対麻痺ラットモデルにおける骨強度。リハ医学 1998; 35: 782.
 - 12) 宮野佐年。Outcome Study にむけて。DRG におけるリハビリテーション医学からの検討 1999: 81-3.
 - 13) 小林一成, 宮野佐年。効果判定とは。理学療法 1998; 15: 506-10.
 - 14) 長谷川千恵子, 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 木村知行, 高田耕太郎, 辰濃 尚 ほか。起立・立位障害に対する動的立位平衡機能検査を用いてのリハ訓練効果の評価(パーキンソン病患者の認知機能に関して)。東京都リハビリテーション病院臨床研究報告集 平成 10 年版 1998: 48-50.
 - 15) 渡邊 修, 長谷川千恵子, 武原 格, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大学)。左側頭頂葉皮質下出血のリハビリテーション経験。総合リハ 1999; 27: 271-5.
 - 16) 渡邊 修, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大学), 大橋正洋, 富田祐司, 久保義郎(神奈川リハセンター)。失語症患者における動作性機能検査。リハ医学 1998; 35: 878-9.
 - 17) 武原 格, 藤島一郎¹⁾, 大熊るり, 小島千枝子¹⁾, 柴本 勇¹⁾, 北條京子¹⁾ (¹聖隷三方原病院) ほか。口腔内食塊量認知能力検査の試み—健常人の加齢による影響について—。聖隷三方原病誌 1998; 2: 37-41.
 - 18) 大熊るり, 藤島一郎¹⁾, 武原 格, 藤森まり子¹⁾ (¹聖隷三方原病院)。外来での家族指導と訪問看護により在宅生活の継続が可能となった嚥下障害の 1 症例。聖隷三方原病誌 1998; 2: 104-7.
 - 19) 稲田晴生, 金田一彦¹⁾, 山形徳光¹⁾ (¹キューピー(株))。胃食道逆流による誤嚥性肺炎に対する粘度調整食 REF-PI の予防効果。メディカル・コア 1998; 20: 1031-6.
 - 20) 木村知行。摂食障害における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の有用性。東京都リハビリテーション病院臨床研究報告集 平成 10 年版 1998: 25-6.
 - 21) 安保雅博, 酒井龍雄¹⁾, 青木信彦¹⁾, 及川明博¹⁾, 宮野佐年 (¹都立大久保病院)。腰椎くも膜下腔—腹腔髄液短絡手術 (L-P shunt) 後の患者の問題点。臨床リハ 1998; 7: 756-9.
 - 22) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 木村知行, 長谷川千恵子, 高田耕太郎, 辰濃 尚 ほか。脳卒中患者の合併症評価と管理・対策。東京都リハビリテーション病院臨床研究報告集 平成 10 年版。1998: 11-4.
 - 23) 大橋正洋, 伊藤良介¹⁾, 林 輝明¹⁾, 石堂哲郎¹⁾ (¹神奈川リハセンター)。脊髄損傷に対する包括的医療およびリハビリテーションシステムの形成に向けて。リハ医学 1998; 35: 678-80.
 - 24) 鈴木 亨, 高坂 哲, 米本恭三(都立保健科学大学)。脊髄損傷患者における 24 時間膀胱内圧測定法の研究—従来の膀胱内圧検査との比較—。リハ医学 1999; 36: 172-9.
 - 25) 植松海雲, 渡邊 修, 長谷川元, 山根茂雄, 長谷川千恵子, 宮野佐年。自殺企図による対麻痺を合併した透析患者のリハビリテーション経験。臨床リハ 1998; 7: 1242-5.
 - 26) 大橋正洋。脳外傷に関するマスメディアの報道とその背景。総合リハ 1998; 26: 897-8.
 - 27) 渡邊 修, 大橋正洋。急性脳外傷の病理と病態生理。吉尾雅春編。理学療法 MOOK 1: 脳損傷の理学療法。東京: 三輪書店, 1998. p. 152-60.
 - 28) 富田祐司, 大橋正洋, 久保義郎(神奈川リハセンター), 宮野佐年, 渡邊 修。脳外傷後遺症としての知的障害と社会復帰の関係—WAIS-R による検討—。リハ医学 1998; 35: 890.
 - 29) Funakoshi M, Goto K¹⁾, Arahata K¹⁾ (¹National Institute of Neuroscience)。Epilepsy and mental retardation in subset of early onset 4p35 fancioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology 1998; 50: 1791-4.

II. 総 説

- 1) 宮野佐年。リハビリテーション診断学。カレントセラピー 1998; 16: 14-8.
- 2) 富田祐司, 大橋正洋。脳外傷。カレントセラピー 1998; 16: 35-40.
- 3) 大熊るり, 藤島一郎(聖隷三方原病院)。嚥下障害。カレントセラピー 1998; 16: 104-8.
- 4) 渡邊 修。高次脳機能障害。カレントセラピー 1998; 16: 109-15.
- 5) 安保雅博, 道関京子, 米本恭三(都立保健科学大学)。失語症。カレントセラピー 1998; 16: 121-6.

- 6) 猪飼哲夫. 骨格筋の神経支配. 理学療法 1998; 15: 570-2.
- 7) 鷺山眞理雄. 各種疾患に於ける呼吸障害. リハビリテーションひろば 1998: 40-6.
- 8) 星野寛倫, 中山恭秀, 宮野佐年. 移乗動作. 臨床リハ 1998; 7: 1044-8.
- 9) 猪飼哲夫. 加齢による筋力の変化. 理学療法. 1998; 15: 834-7.
- 10) 船越政範, 荒畑喜一(国立精神・神経センター). 筋力低下. 症候・病態の分子メカニズム 1998; 35: 514-5.

III. 学会発表

- 1) 杉本 淳, 米本恭三(都立保健科学大学), 宮野佐年, 高田耕太郎. 三次元加速度計による歩行時の身体動揺. 第35回日本リハビリテーション医学会学術集会. 青森, 5月.
- 2) 辰濃 尚, 猪飼哲夫, 木村知行, 長谷川千恵子, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大学). 健常者における運動負荷と心拍数, 心拍変動, 血圧の変化. 第35回日本リハビリテーション医学会学術集会. 青森, 5月.
- 3) 鄭 健錫, 窪田俊夫(栃木県身障医療福祉センター), 宮野佐年, 米本恭三. 脳卒中患者の立位保持における代償能力の評価. 第35回日本リハビリテーション医学会学術集会. 青森, 5月.
- 4) 長谷川千恵子, 猪飼哲夫, 木村知行. パーキンソン病患者における認知機能と上肢機能評価. 第35回日本リハビリテーション医学会学術集会. 青森, 5月.
- 5) 小林一成, 田端淳一, 米本恭三(都立保健科学大学), 宮野佐年, 渡邊 修. 健常成人における立ち上がり動作の3次元動作分析. 第35回日本リハビリテーション医学会学術集会. 青森, 5月.
- 6) 河井宏之, 上野博嗣(東京都宮病院), 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大学). 当院における家屋評価の意義について(第2報). 第35回日本リハビリテーション医学会学術集会. 青森, 5月.
- 7) Miyano S, Abo M, Uematsu M, Hoshino H, Watanabe S. Motor recovery after vasculer hemiplegia. II Mediterran Congress of Physical Med. and Rehab. Spain, May.
- 8) Abo M, Yonemoto K (Tokyo Metropolitan College of Health Science), Miyano S. The relation between radiography and muscle strength of patients with gonarthrosis. II Mediterran Congress of Physical Med. and Rehab. Spain, May.
- 9) S.S.Eun, Yamauchi H, Abo M, Miyano S, Yonemoto K (Tokyo Metropolitan College of Health Science). The efficacy of jump training in rats for preventing osteoporosis. III International Congress of Pathophysiology. Finland, June.
- 10) Funakoshi M, Goto K¹⁾, Kumagai T¹⁾, Arahata K¹⁾ (¹National Institute of Neuroscience). Mental retardation and epilepsy in FSHD. IX International Congress on Neuromuscular Disease. Sydney, Sep.
- 11) Arahata K¹⁾, Goto K¹⁾, Matsumura T¹⁾, Funakoshi M (¹National Institute of Neuroscience). Genetic analysis of patients with FSHD in Japan. IX International Congress on Neuromuscular Disease. Sydney, Sep.
- 12) 宮野佐年, 道関京子, 門脇大地, 上木佐智子, 服部一郎¹⁾, 河合 勇¹⁾ (¹アニモ). 全体構造体系に基づく中・軽度失語症訓練機器の開発. 厚生省精神神経疾患研究委託費「中枢神経疾患の介護機器の開発と応用に関する研究」平成10年度班会議. 東京, 12月.
- 13) 道関京子, 盛由紀子(川崎市立麻生小学校), 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大学). 成人吃音の聴知覚における問題点と全体構造訓練. 第24回日本聴能言語学会. 松本, 6月.
- 14) 宮野佐年. 脳卒中の予後. 日本リハビリテーション医学会認定臨床医生涯教育研修会. 札幌, 7月.
- 15) 宮野佐年, 石神重信(防衛医大), 安藤徳彦(横浜市大), 石田 暉(東海大). 診断群分類調査研究班におけるTask Force. 診断群分類別支払制度(DRG.PPS)等に関するセミナー. 東京, 9月.
- 16) 小川芳徳, 小松信彦(民生科学研究所). 一過性の運動と感染に対する抵抗力. 第53回日本体力医学会大会. 横浜, 9月.
- 17) 宮野佐年. 障害・疾病の理解. 調布社会福祉協議会. 東京, 10月.
- 18) 佐々木信幸, 猪飼哲夫, 植松海雲, 長谷川千恵子, 向井英一¹⁾, 原 徹也¹⁾ (¹東京都リハ病院) ほか. 当院における脳卒中患者の大腿骨頸部骨折. 第7回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 10月.
- 19) 片桐伯真, 星野寛倫, 渡辺 修, 佐藤信一, 菅原光晴, 道関京子 ほか. 脳卒中患者を対象としたクリニカルパス作成の試みとその問題点. 第84回成医会第三支部例会. 東京, 12月.
- 20) 鈴木聖子, 片桐伯真, 殷 祥洙, 辰濃 尚, 鈴木 禎, 船越政範 ほか. 急性散在性脳髄炎のリハ経験. 第8回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 横浜, 12月.

IV. 著 書

- 1) 武原 格, 藤島一郎(聖隷三方原病院) 訳. 問題の本質. Michael EG 編. 嚥下障害. 東京: 医歯薬出版, 1998. p.1-5.
- 2) 新井 浩(千葉リハセンター), 稲田晴生, 袴田

桂¹⁾，関 敦郎¹⁾ (1聖隷三方原病院) 訳。構造的原因による嚥下障害。Michael EG 編。嚥下障害。東京：医歯薬出版，1998。p. 63-90。

3) 稲田晴生訳。嚥下障害の外科的治療。Michael EG 編。嚥下障害。東京：医歯薬出版，1998。p. 287-301。

4) 大熊るり，藤島一郎 (聖隷三方原病院) 訳。嚥下プログラムの設定。Michael EG 編。嚥下障害。東京：医歯薬出版，1998。p. 303-14。

5) 宮野佐年。リハビリテーションとは，理学療法。田村康二編著。治療のしかた。東京：医歯薬出版，1999。p. 15-7, p. 100-8。

内 視 鏡 科

教 授：鈴木 博昭	消化器内視鏡治療学，レーザー医学，腹腔鏡下手術
教 授：安藤 博 (兼任)	胆道内視鏡，小児内視鏡，超音波内視鏡，内視鏡下手術
助教授：増田 勝紀	消化器癌の内視鏡治療，気管支鏡
講 師：大政 良二	食道・胃静脈瘤硬化療法，大腸内視鏡
講 師：藤崎 順子	超音波内視鏡，消化管癌の病理，教育

研 究 概 要

I. 内視鏡診断学に関する研究

1. 消化器疾患の内視鏡診断

内視鏡診断は治療方針，手術適応の有無を決定するために重要な情報を提供する。内視鏡診断の主な目的は良・悪性疾患の鑑別と質的診断である。悪性疾患の場合には，生検，色素内視鏡，超音波内視鏡などを駆使して，組織型，病変の範囲，深達度，リンパ節転移の有無を診断する。近年，電子内視鏡が普及し，小さな早期胃癌や早期大腸癌および食道上皮癌などが多く発見されるようになった。

レーザー光線を用いた早期癌の診断法も近未来の研究テーマである。超音波内視鏡では，粘膜下腫瘍，癌の深達度，スキルス胃癌などの特徴的画像を検討している。胆膵疾患に対しては ERCP，超音波内視鏡，経十二指腸的胆管鏡，膵管鏡を行っている。

食道胃静脈瘤に対しては超音波カラー Doppler 法を用いて治療法の選択，治療効果の判定の基準を検討している。

ヘリコバクター・ピロリについても，その診断法と除菌治療の意義を検討している。

2. 呼吸器疾患の内視鏡診断

近年増加の傾向にある肺癌に対して，気管支鏡および内視鏡的生検を行っている。特に X 線や CT 検査では発見しにくい早期気管支癌や肺癌の発見に努めている。超音波気管支鏡も研究の対象となっている。

II. 内視鏡治療学に関する研究

1. 消化管出血に対する内視鏡的止血法

上部消化管出血は消化性潰瘍出血が最も多いが，近年 AGML や再発癌からの大量出血など重篤な全身疾患を背景にもつ症例が増加している。いかなる

病態の出血にも対処できるように薬剤散布法、薬剤局注法、高周波凝固法、レーザー法、ヒートプローブ法、クリップ法、内視鏡結紮術、アルゴンプラズマコアギュレーター（APC）等の各種内視鏡的止血法に習熟するように医局員の教育を行っている。継続的な止血効果を得るための工夫として経過観察と追加治療をどのように行うべきかを検討している。

2. 食道胃静脈瘤に対する内視鏡的治療

食道胃静脈瘤出血は大量出血が多い。肝硬変などの重篤な肝障害を背景としているので手術不適応例が多く、緊急手術の成績は芳しくない。我々はその対策として、エトキシスクレロール（硬化剤）を用いた緊急硬化療法を行い良好な止血成績を挙げている。さらに出血防止と静脈瘤の消失を目的として、待期例、予防的な食道静脈瘤内視鏡的硬化療法（EIS）を行い満足すべき治療効果を挙げている。胃静脈瘤からの大量出血に対しては、救命のためのヒストアクリルを用いた硬化療法を行っている。最近では内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）を導入しその治療効果を検討している。ICG enhanced Diode Laser Therapy という新治療法を考案し、その基礎的、臨床的研究を行っている。

3. 消化管腫瘍に対する内視鏡的治療

早期胃癌の内視鏡的治療は、外科手術と同等の根治性が得られる場合という条件下で行っている。ただし、重症の合併症や手術拒否などで手術不能とされた場合は早期胃癌のみならず進行胃癌や食道癌に対しても内視鏡的レーザー治療（Nd: YAG, Diode）を行っている。早期癌に対しても ICG enhanced Diode Laser Therapy を検討している。小粘膜瘤に対しては内視鏡的胃粘膜切除法（EMR）を行い、その治療効果や問題点を検討している。

大腸ポリープに対しては内視鏡的大腸ポリペクトミーを行っている。平坦あるいは陥凹型早期大腸癌に対しても EMR 法で治療し、切除標本の病理組織像をみて次の治療方針を決定している。内視鏡的全層切除術（EFTR）兼欠損部閉鎖術（ECDC）の開発にも取り組んでいる。

4. 消化管狭窄に対する内視鏡的治療

消化管の狭窄は、ほとんどが手術不能あるいは再発の癌による癌性狭窄と術後の癒痕狭窄である。食道癌性狭窄に対してはレーザー、バルーン、ブジーで拡張し最終的には食道プロステーゼ（人工食道）を挿入するケースが多い。最近では形状記憶合金のステント（self expandable metallic stent）を多用している。

癒痕狭窄に対しては内視鏡下バルーンやブジーを

用いた狭窄拡張術によって著効を得ている。内視鏡的胃瘻造設術（PEG）については緩和医療、在宅医療の一環としてその役割を検討している。

5. 胆道系疾患に対する内視鏡的治療

胆道系における内視鏡治療の主な対象は結石あるいは閉塞性黄疸である。結石に対しては、EST（内視鏡的乳頭括約筋切開術）、バスケット載石あるいは碎石による治療を行っている。EST に代わって乳頭バルーン拡張法の臨床応用を検討している。手術不能の胆管癌による黄疸に対しては ENBD や ERBD（内視鏡的胆道ドレナージ）及び、PTCD、PTGBD などで対処し、継続的な効果を期待してステント（プロステーゼ）を挿入している。近年、急性化膿性胆管炎（ASOC）に対する緊急内視鏡ドレナージ法は主要な検討課題である。

6. 癌性気道閉塞に対する気管支鏡的治療

主気管、気管支に浸潤した癌のために呼吸困難をきたした症例に対して救急救命的なレーザー治療を行い、良好な治療成績を挙げている。気管内ステントリングも検討項目である。

7. まとめ

内視鏡的な癌治療は現状では、あくまで局所的な治療であるために、根治を目的とする場合は、手術可能例においてはその適応は小さな高分化型の粘膜癌などに限られている。

しかし、今後は高齢化社会とともに手術不適応例が増加すると思われる。末期癌例に対する内視鏡的癌性狭窄解除術、内視鏡的胃瘻造設術は緩和医療あるいは在宅医療の一環として臨床上極めて有用な治療手段である。患者側が治療法を選択するという最近の傾向を考えると、内視鏡的治療の適応はますます拡大されていくものと考えている。適切な内視鏡治療には、根治性もさることながら、最適な治療法の選択や苦痛なき安全な内視鏡治療そして経済効果も重要なファクターである。

「点検・評価」

内視鏡診断学は、平成10年度は超音波内視鏡検査（EUS）の領域で格段の進歩が見られた。早期消化管癌に対しては、高性能のEUSを用いて治療前（術前）の病期診断が可能になり、より正確な治療方針の決定がなされた。

胆道内視鏡の領域でも、診断・治療の両面で著しい進歩がみられた。内科医・外科医からの信頼も得られ、とくに黄疸に対する減黄治療、総胆管結石の治療、癌性胆道閉塞に対するステントリング、さらに急性化膿性胆管炎に対する早期診断とドレナージ

など、内容の充実がみられた。そのため検査例数が急増し、放射線科看護婦などメディカルスタッフとの間に不協和音が生じた。需要が多く勤務時間内で検査を終了するのが困難であったのがその理由と思われる。

偶発症は、医師・メディカルの教育、処置具や内視鏡の感染管理の向上、目的別機種の実用などの努力をしたのにも拘わらず、例年の様に発生した。その報告や予後報告は迅速になされたが、偶発症の度に診療側の士気は抑制された。この数年間で、内視鏡室の検査治療件数は倍増したが、責任を持てる有給医師の数は微増であり、検査技師数は5名のまま据え置きである。被検者の数に比べて診療側スタッフが不足気味である。一方、1999年の5月からは柏病院の内視鏡部に医師3名を派遣しており、このままの状況では、偶発症のリスクを減少させるのは困難である。

診療内容の均一化と充実は柏病院への新規派遣を含めて、着実に向上している。

偶発症のリスク対策としては、1. Structure (教員・診療員の数, 技術, 面積) 2. Process (知識, 能力を向上させるための教育方法) 3. Outcome の評価 (効果と負の効果である偶発症) などがあるが2は大略評価良好, 1の診療員の数・機能, 3負の効果判定などの点で達成不十分であると評価した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 藤崎順子, 池上雅博, 新井弥生, 一ノ瀬方紀子, 増井良臣, 鈴木博昭. 胃癌 EMR の一括切除による根治的切除の判定基準—垂直方向への拡がりからみた検討. 胃と腸 1998; 12: 1579-88.
- 2) 山本 学, 鈴木博昭. 食道・胃静脈瘤硬化療法の進歩. 内視鏡的静脈瘤結紮術 成績向上への工夫. 消外 1998; 21: 197-203.
- 3) 大政良二. 上部消化管出血に対する内視鏡的止血法—APC 止血も含めて. 第40回日本消化器病学会大会ポストグラジュエイトコーステキスト集. 東京: 協和企画通信 1998. p. 231-4.
- 4) 角谷 宏, 日野昌力, 安藤 博, 鈴木博昭, 中村三郎¹⁾, 蘆田 浩¹⁾ (藤沢市民病院). 経門脈の塞栓術による十二指腸静脈瘤治療. 臨消内科 1998; 13: 1551-4.
- 5) 角谷 宏, 日野昌力, 鈴木博昭. 食道・胃静脈瘤に対する予防的内視鏡治療の是非. 内科 1999; 83: 241-5.
- 6) 角谷 宏, 日野昌力, 増田勝紀, 荒川廣志, 鈴木博昭. 十二指腸・空腸静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法—結紮術. 消内視鏡 1998; 10: 1151-5.

- 7) 荒川廣志, 鈴木博昭, 大政良二, 角谷 宏, 増田勝紀, 藤崎順子 ほか. 緊急消化管内視鏡検査. 救急医 1998; 22: 804-10.
- 8) 荒川廣志, 藤崎順子, 鈴木博昭, 大政良二, 池上雅博. 隆起型大腸 sm2 以深癌の内視鏡的肉眼像. 日本大腸検査学会誌 1998; 15: 161-4.
- 9) 奥脇秀一郎, 鈴木 裕, 太田優子, 増田勝紀, 鈴木博昭. 経皮内視鏡的腸瘻造設術 (PEJ). 消内視鏡 1998; 10: 1195-200.
- 10) 鈴木博昭, 増田勝紀, 神津照雄, 菱川悦男, 磯野可一. 波長 980 nm 高出力半導体レーザー手術装置「レーザーケア」の臨床的評価. 日レーザー医学会誌 1998; 19: 17-24.
- 11) 鈴木博昭, 奥脇秀一郎, 池田圭一, 増田勝紀. 内視鏡的な全層切除術と欠損部閉鎖術の開発—早期消化管癌に対する内視鏡治療の根治性と安全性を目指して. 消内視鏡の進歩 1998; 52: 49-53.
- 12) 角谷 宏, 山本 学, 日野昌力, 鈴木博昭. 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法. 手術 1998; 52: 1193-7.
- 13) 日野昌力, 角谷 宏, 鈴木博昭. 食道静脈瘤におけるカラードプラ超音波内視鏡検査—特に左胃静脈とその分枝観察の意義—. 消内視鏡 1999; 11: 43-7.
- 14) 日野昌力, 林 琢也, 角谷 宏, 池田圭一, 奥脇秀一郎, 増田勝紀 ほか. 食道静脈瘤に対する ICG dye enhanced diode laser photosclerotherapy の開発—基礎的検討と臨床応用. Gastroenterol Endosc 1998; 40: 1958-65.
- 15) 日野昌力, 角谷 宏, 千葉井基泰, 山本 学, 蜂谷公敏, 鈴木博昭. 食道静脈瘤症例におけるカラードプラ超音波内視鏡を用いた左胃静脈の形態および血行動態の観察. Gastroenterol Endosc 1999; 41: 22-8.

II. 総 説

- 1) 藤崎順子, 鈴木博昭. 内視鏡検査—胃十二指腸の良性病変—. 消外ナース 1998; 3: 855-9.
- 2) 藤崎順子. A 型胃炎に合併した多発性胃カルチノイド 内視鏡のよみかた. 臨消内科 1998; 13: 1423-6.
- 3) 藤崎順子. 上部消化器癌の内視鏡治療における内視鏡下超音波断層法の意義. Mebio 1998; 15(12): 24-30.
- 4) 藤崎順子, 千葉井基泰, 新井弥生, 一ノ瀬方紀子, 倉持 章, 桂 俊司 ほか. 消化管 超音波内視鏡. 臨放線 1998; 11: 1541-7.
- 5) 増田勝紀, 日野昌力, 鈴木博昭. 消化管狭窄に対する内視鏡治療の進歩. 治療. 1999; 81: 413-6.
- 6) 鈴木博昭. 食道静脈瘤に対する理論的内視鏡治療. 消内視鏡の進歩 1998; 52: 29-33.
- 7) 鈴木博昭, 日野昌力, 角谷 宏. 内視鏡的食道静脈

瘤結紮術。外科治療 1998 ; 79 : 666-70.

- 8) 鈴木博昭, 千葉井基泰. 特集 目でみる診断法・治療法 食道静脈瘤結紮術. 臨成人病 1998 ; 28 : 1496-8.
- 9) 大政良二, 荒川廣志, 奥脇秀一郎, 藤崎順子, 鈴木博昭. 内視鏡治療後のモニタリング術後の患者管理, 指導を含めて一. 消内視鏡 1998 ; 10 : 451-454.
- 10) 日野昌力, 鈴木博昭, 鈴木直樹. 内視鏡の診断と治療に必要な上部消化管の局所解剖. 消内視鏡 1998 : 10 : 868-72.

III. 学会発表

- 1) 小泉大樹, 大政良二. (パネルディスカッション)びまん性出血に対する Argon Plasma Coagulation (APC) の有用性と安全性について (動物を用いた基礎的実験も含めて). 第 56 回日本消化器内視鏡学会総会. 岡山, 11 月.
- 2) 桂 俊司, 増田勝紀, 鈴木博昭. (シンポジウム) 高出力半導体レーザーによる癌性食道狭窄の治療. 第 19 回日本レーザー医学会大会. 東京, 9 月.
- 3) 角谷 宏, 日野昌力. 食道静脈瘤に対する内視鏡治療の展開. 第 55 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜, 4 月.
- 4) 日野昌力, 角谷 宏, 増田勝紀, 池田圭一, 奥脇秀一郎, 鈴木博昭. (プレナリーセッション) 食道静脈瘤に対する ICG dye enhanced diode laser photocoagulation therapy. 第 56 回日本消化器内視鏡学会総会. 岡山, 11 月.
- 5) 角谷 宏, 日野昌力. (VTR シンポジウム) 孤立性胃静脈瘤に対するクリップ併用硬化療法. 第 56 回日本消化器内視鏡学会総会. 岡山, 11 月.
- 6) Ikeda K, Okuwaki S, Masuda K, Yamamoto M, Suzuki H. EFTR and ELDC for improvement of curability and safety in endoscopic treatment of early gastrointestinal malignancies. The 6th World Congress of Endoscopic Surgery. Rome, May.
- 7) Ikeda K. Endoscopic closure of defect after endoscopic resection for gastrointestinal malignancies. 11st World Congress of Gastroenterology. Vienna, Sep.
- 8) 池田圭一, 角谷 宏, 増田勝紀, 日野昌力, 増田勝紀. (VTR セッション) Non-EST 乳頭拡張法による経口胆道鏡. 第 56 回日本消化器内視鏡学会総会. 岡山, 11 月.
- 9) Fujisaki J. Role of 3-dimensional endoscopic ultrasonography in diagnosis of early gastric carcinoma. ASGE. Florida, May.
- 10) Fujisaki J. Precise Diagnosis of early gastric cancers by probe type EUS. 11th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography.

Kyoto, Dec.

- 11) 藤崎順子, 大政良二, 増田勝紀, 新井弥生, 奥脇秀一郎, 一之瀬方紀子 ほか. 内視鏡的胃粘膜切除術における不完全切除例一組織型からみた検討. 第 55 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜, 4 月.
- 12) 藤崎順子. 内視鏡的胃粘膜切除後遺残病変の胃切除例と再 EMR 標本の検討. 第 70 回胃癌学会総会. 東京, 6 月.
- 13) 増田勝紀, 太田優子, 北村容子, 倉持 章, 炭山和毅, 内山勇二郎 ほか. 診療と研究のトピックス: イレウスに対する内視鏡的胃瘻・腸瘻造設およびステントの有用性. 第 32 回日本腹部救急医学会. 横浜, 3 月.
- 14) Suzuki H. Intra-gastric Surgery. Session 83 ; Panel Laparoscopic Gastric Surgery. The 6th World Congress of Endoscopic Surgery. Rome, May.
- 15) Omasa R. Clinical experience with argon plasma coagulation (APC) in gastrointestinal endoscopy. (Poster.) 11st World Congress of Gastroenterology. Vienna, Sep.
- 16) Suzuki H. Accreditation system in digestive endoscopy in Japan. Symposium. Quality control and accreditation in digestive endoscopy. 11st World Congress of Gastroenterology. Vienna, Sep.
- 17) Suzuki H. Endoscopic Treatment of Esophago-gastric Varices. The 20th Seminar the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy. Seoul, March.
- 18) 鈴木博昭. (指定講演) Digestive Endoscopy の Quality Control 世界と日本. 第 56 回日本消化器内視鏡学会総会. 岡山, 9 月.
- 19) 鈴木博昭. (会長講演) ICG dye enhanced diode laser photocoagulation therapy. 第 19 回日本レーザー医学会大会. 東京, 9 月.
- 20) Suzuki H, Murai R. Endoscopic and Laparoscopic Intra-gastric Surgeries for Early Gastric Cancer. The 6th World Congress of Endoscopic Surgery. Rome, May.

IV. 著 書

- 1) 藤崎順子, 千葉井基泰, 新井弥生, 一之瀬方紀子, 倉持 章, 桂 俊司 ほか. 消化管 超音波内視鏡. 宮本幸夫, 多田信平編. 超音波診断 update—スクリーニングから精査の時代へ—東京: 金原出版, (臨床放射線増刊号) 1998 ; 43 : 1541-7.
- 2) 鈴木博昭, 角谷 宏. 食道・胃静脈瘤に対する新しい治療法—その評価と今後の展望—. 國分茂博, 小原勝敏, 渋谷 進, 近森文夫, 松谷正一, 村島直哉編. 静脈瘤治療のための門脈血行アトラス. 東京: 医学書院,

1999. p. 151-5.

- 3) 鈴木博昭, 千葉井基泰. 食道静脈瘤 b, 待期的な処置 ① 内視鏡的治療. 戸田剛太郎, 杉町圭蔵, 中村孝司編. 消化器疾患最新の治療 1999-2000. 東京: 南江堂, 1998. p. 65-9.
- 4) 藤崎順子. 症例 10 IIc 型 前庭部前壁 高分化腺癌 深達度 m. 藤野雅之, 多田正大編. 早期胃癌内視鏡ハンドブック. 東京: 中外医学社. 1998. p. 105.
- 5) 藤崎順子. 症例 13 IIc+III 型 胃体中部後壁 未分化腺癌 深達度 m. 藤野雅之, 多田正大編. 早期胃癌内視鏡ハンドブック 東京: 中外医学社. 1998. p. 108.
- 6) 藤崎順子, 鈴木博昭. レーザー治療. 藤野雅之, 多田正大編. 早期胃癌内視鏡ハンドブック. 東京: 中外医学社. 1998. p. 146-50.

V. その他

- 1) 荒川廣志, 増田勝紀, 鈴木博昭. 内視鏡的経肛門イレウス管留置が奏功した術後早期イレウスの 1 例. 日腹部救急医学会誌 1998; 18: 1177-81.
- 2) 荒川廣志, 鈴木博昭. 浣腸と洗腸. Med Pract 1998; 15: 363-9.
- 3) 角谷 宏. (当番世話人) 第 7 回食道静脈瘤造影研究会 横浜, 4 月.

柏病院総合内科

教授: 小林 正之	血液病学
教授: 齋藤 篤	感染症学
教授: 川村 忠夫	消化器病学 (～98.6)
助教授: 木村 靖夫	腎臓病学
助教授: 藤瀬 清隆	肝臓病学
助教授: 阪本 要一	糖尿病学
講師: 金江 清	循環器病学
講師: 片山 俊夫	血液病学
講師: 矢野 平一	呼吸器病学
講師: 中林 治夫	神経内科学
講師: 渡辺 修一	腎臓病学 (98.8～)

研究概要

I. 血液病学に関する研究

1. 急性非リンパ性白血病の治療成績の向上に関する検討: 抗癌剤による抗白血病効果を高める目的でハイリスク AML, AML-M3, 高齢者 AML に対して G-CSF プライミング療法を行なった。特に急性前骨髄球性白血病では 100% の無病生存率が得られ, また高齢者 AML でも historical control に比し有意な寛解率の向上を認めており, 新たな治療戦略として現在, 症例を蓄積し検討中である。

2. HBV キャリアー悪性リンパ腫患者の化学療法後における肝炎増悪に関する検討: 上記病態に対し HBV-DNA, DNA ポリメラーゼをモニタリングし, インターフェロン療法を行うことで肝炎増悪の予防を行ない良好な成績を得た。さらに逆転写酵素阻害剤との併用を今後, 検討する予定である。

3. 同種骨髄移植における慢性移植片対宿主病 (CGVHD) 発症の予測に関する検討: CGVHD 発症の予測を目的に様々なサイトカイン, 可溶性接着分子を測定し, CGVHD 発症の予測因子になりうるかを検討している。

II. 感染症学に関する研究

1. ニューキノロン薬 gatifloxacin の有効性と安全性に関する検討: ニューキノロン薬 gatifloxacin の肺炎に対する有効性と安全性を levofloxacin を対照薬とした多施設二重盲検法により行い, その有用性を実証した。

III. 消化器病学に関する研究

1. 骨髄移植後の消化管 GVHD に対する内視鏡学的検討: 同種骨髄移植が施行された白血病症例を

対象に消化管 GVHD の内視鏡所見を 3 通りに分類し、臨床症状および病理組織学的所見と対比するとともに好発部位についての検討を行なった。また内視鏡検査による腸管 GVHD とサイトメガロウイルス感染症との鑑別診断法について考察した。

2. 炎症性腸疾患患者の緩解維持と食生活の質の改善に関する検討：食事中の多価不飽和脂肪酸 n-3/n-6 系比を高める食品交換表を用いた簡便な食事指導法を考案した。またクローン病および潰瘍性大腸炎患者群に本食事療法を施行し、従来の成分栄養や低脂肪・低残渣食による食事療法との比較検討を行った。

3. CAPD 患者の逆流性食道炎に関する研究：CAPD 患者では逆流性食道炎の発生頻度が高いことを明らかにした。また同患者群に対し食道内圧測定と 24 時間 pH monitoring を施行し、透析液注入による腹膜内圧の上昇が酸逆流をもたらすことを解明した。

IV. 腎臓病学に関する研究

1. 新しい腹膜機能検査法に関する研究：腹膜透析患者の腹膜機能の IL-6 を用いた新たな検査法の開発、ならびに硬化性披覆性腹膜炎の発症予知の臨床的検討を行なった。

2. 腎生理的研究：水チャンネル (AQP9) の染色体上のマッピングおよびイントロン、エクソンの位置決定について分子生物学的手法を用い検討した。

V. 肝臓病学に関する研究

1. B 型肝炎に対する IFN 療法：e 抗原陽性の B 型肝炎にインターフェロン (IFN) の長期投与を行い、治療効果を規定する因子について検討した。その結果、著効・有効・無効の各群で IFN 投与前の DNA ポリメラーゼ、HBV-DNA 量に一定の傾向はなく、プレコア変異の有無では HBV 野生型での IFN 不応傾向が示唆された。

2. 未知肝炎ウイルスの検索：非 A 非 B 非 C 型急性肝炎症例を対象に PCR 法を用い原因ウイルスの検索を行った。その結果、G 型肝炎ウイルスゲノムは検出されなかったが、通常の HBV マーカーが陰性であるにもかかわらず HBV ゲノムの増幅が高率に認められた。

3. HB ワクチン接種者の追加接種時期に関する検討：平成 7 年度に HB ワクチンの集団接種クールを受けた当院附属の看護学校学生の HBs 抗体価を接種終了後 1, 17, 29ヶ月目に国際単位で表示可能な EIA 法にて測定した。3 点の抗体価より回帰直線

の作成を試み、追加接種時期の算出が可能となった。

VI. 糖尿病・内分泌・代謝に関する研究

1. 糖尿病教育入院に関する研究：強化インスリン療法の糖尿病病態に及ぼす影響、抗 GAD 抗体陽性糖尿病患者の臨床像、糖尿病教育入院時のクリニカルパスの有用性などに関して検討した。

2. Body Composition (体組成) に関する研究：生体インピーダンス法により体組成 (体脂肪量、除脂肪量) の測定系を確立し、成人病検診受診者における有用性を検討した。また、コロンビア大学・ケンブリッジ大学との共同研究として BMI と体組成の人種間における比較を行っている。

VII. 循環器病学に関する研究

1. 血管別動脈硬化の比較検討：動脈硬化の程度の血管別比較検討を行った。同一症例で冠動脈硬化度を大動脈脈波速度法を用いて評価し、冠動脈硬化を非侵襲的に推測できるか否かを検討している。現在のところ 60 例ほどデータが集積されている。

2. 冠動脈硬化の再狭窄予防：経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防の基礎実験として血管内放射線照射 (イリジウム) を家兎総腸骨動脈傷害血管モデルに対して行った。その結果は十分な再狭窄予防効果が認められるとの成績を得た。次に高コレステロール血症家兎を用いて同様の実験を現在行っている。

3. 放射線の血管に与える効果：放射線の血管内照射 (イリジウム) により血管内皮細胞 (家兎総腸骨動脈) がどのような影響を受けるかを光学顕微鏡と走査電顕を用いて形態学的に検討した。

VIII. 呼吸器病学に関する研究

1. 体表の特異領域 (頭頂部) を物理的に刺激することにより病巣局所への薬剤取り込みが増強する可能性が高いことが分かり、臨床的検討を行った (筑波大学との共同研究)。

2. 呼吸不全の早い時期に凝固線溶系の指標に変動がみられることが分かり、現在検討中である。

IX. 神経内科学に関する研究

1. 脊髄小脳変性症の SPECT 所見：脊髄小脳変性症の症例を対象に 123I-IMP を用いた SPECT 所見を検討した。特に遺伝子検索を行った Machado-Joseph 病と OPCA を比較検討し、それぞれの特徴を明らかにした。

2. 脳梗塞と膜性腎症との関連に関する検討：若年性脳梗塞の発症には血管炎、およびネフローゼ状

態に伴う血管内脱水が関与している可能性を示した。

X. 総合内科学に関する研究

1. Problem Based Learning (PBL) に基づいた臨床医学教育の試み：医学部5年生および6年生を対象に、それぞれEBMおよび戦略思考による問題解決型学習を試みた。6年選択実習希望者の比較による検討を行ったところ、従来型実習の他科と比較し臨床実習の効果に優位性が認められた。

2. 高脂血症の食事療法の有効性に関する研究：初診高コレステロール血症患者に対しコレステロール制限食の有効性を評価し、さらに一般に有用と考えられている大豆摂取についてその有用性を検討した。コレステロール制限食は全体の約4分の3に有効であり、その約半数において総コレステロール値の正常化を認めた。一方、大豆（豆腐）はその有効性を証明する成績は得られなかった。

3. 高血圧治療の検討；高血圧におけるatenololの有効性を評価したSHEP studyにおいて、ハーバード大学との共同研究により降圧値の解析を行っている。

4. 生活形態の冠動脈疾患発症への影響に関する研究：1,900名を対象とした後ろ向きコホート研究を行ない、現在解析中である。

「点検・評価」

総合内科は10の内科専門グループから成るが、研究の基本戦略は臨床研究を各グループ間の共同研究として推進することである。

血液病学で今年度注目される研究は造血器悪性腫瘍の新たな治療戦略の確立を目指した研究であり、血液学会でも反響が認められた。感染症学では抗菌薬の臨床的評価に関する研究が中心であるが、今年度はgatifloxacinの有効性と安全性の研究で国際的評価を得た。消化器病学の研究では消化管GVHDの内視鏡的診断法と、炎症性腸疾患に対する多価不飽和脂肪酸による食事療法が高評価に値する。腎臓病学の研究では腹膜透析における硬化性披覆性腹膜炎の克服をテーマに、新たな腹膜機能検査法の開発を手掛け成果を上げている。肝臓病学の研究ではインターフェロン療法の効果とウイルス変異との関連、非A非B非C型急性肝炎症例でのHBVゲノムの分析結果は特筆すべき研究業績と考えられる。

糖尿病学ではbody compositionに関する研究が国際的に評価され、現在、海外との共同研究に着手しており今後の成果が期待される。循環器病学では

経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防を目的とした血管内放射線照射を家兎モデルで行なっている基礎研究が注目される。呼吸器病学は筑波大学とのO-Ringの研究が中心であるが、今後、慢性呼吸器疾患の治療を主題とした研究課題に取り組んでいきたい。神経内科学ではMachado-Joseph病とOPCAの遺伝子検索と123I-IMPを用いたSPECT所見の比較検討が学内外から注目されている。総合内科学では学生教育を主体とした問題解決型学習（PBL）の研究に取り組んでおり、臨床実習の成果を確実に上げている。

今年度の研究業績を総合評価すると、原著論文が前年度より減少しており満足とは云い難い。これは緒についた研究テーマが多数を占めたためと分析されるが、研究の方向性は的確であり次年度以降の躍進が期待される。

（編集部より）

渡邊禮次郎教授は平成10年3月31日をもって定年退職された。柏病院総合内科担当教授には、本学柏病院総合内科助教授小林正之氏が平成10年4月1日付で就任した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki M, Sato J, Katsuwada K, Ohki G, Imai M. Cloning of stretch-inhibitable nonselective cation channel 1. *Biol Chem*. 1999; 274: 630-5.
- 2) Kutsuwada K, Satoh J, Ohki G, Muto S, Imai M, Arakawa M, Suzuki M. Cloning and characterization of 5'-flanking region of non-selective cation channel 1. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1444: 92-100.
- 3) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada Y, Nishiwaki K, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol* 1998; 103: 297-303.
- 4) Kaito K, Kobayashi M, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, Shimada T, et al. Cyclosporine and entrapment neuropathy. *Acta Haematol* 1998; 100: 159.
- 5) Kaito K, Kobayashi M, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, Shimada T, et al. Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with aplastic anemia treated with anabolic steroids. *Int J Hematol* 1998; 68: 227-9.
- 6) 浦部昌夫, 武藤良和, 溝口秀昭, 外山桂助, 片山俊

- 夫, 小林正之 ほか. Panipenem/Betamipron (PAPM/BP) の造血管疾患に併発する感染症に対する有効性と安全性の検討. 化学療法の領域 1998; 14 (7): 1225-32.
- 7) 渡辺修一, 石井健夫, 岩永伸也, 佐藤順一, 川本進也, 木村靖夫 ほか. カテーテル感染の予防に関するクローズ(カバー)入浴法の検討—特に緑膿菌, セラチアについて. 腹膜透析 1998; 3: 116-8.
- 8) 川本進也, 畔田浩明, 斎藤勝也, 東 吉志, 増岡秀一, 渡辺修一 ほか. サイクロフォスファミドパルス療法中に間質性肺炎を合併した SLE の一例. 日呼吸会誌 1998; 36(7): 638-43.
- 9) 川本進也, 東 吉志, 佐藤順一, 岩永伸也, 石井健夫, 増岡秀一 ほか. Crow-Fukase 症候群の難治性胸腹水に対する CAPD システムを利用した腹水濾過濃縮再静注療法の試み. 日透析医学会誌 1998; 31 (11): 1987-91.
- 10) 阪本要一, 三浦順子, 大森雅久, 池田義雄, 佐藤 等 (タニタ体重科学研究所). 中高年成人病健診受診者における体脂肪測定の有効性. 健康医 1998; 13: 270-3.
- 11) 大山典明, 永田雅子, 古谷伸之, 金江 清, 渡邊禮次郎, 小林正之 ほか. 高脂血症患者における Bezafibrate とフィブリノーゲンとの関係. 臨床薬 1998; 14(6): 1013-7.
- 12) 永田雅子, 古谷伸之, 大山典明, 渡邊禮次郎. 高脂血症治療としての豆腐食の試み. 日プライマリ・ケア会誌 1998; 21(2): 164-8.
- 13) 井口保之, 鈴木正彦, 伊藤保彦, 中林治夫, 渡邊禮次郎. 脊髄硬膜外血腫の MRI 所見. 神経内科 1998; 49: 567-8.

II. 総 説

- 1) 齋藤 篤. マイコプラズマ肺炎. 日臨 1999; 57(別冊, 領域別症候群シリーズ No. 24): 241-3.
- 2) 齋藤 篤. 抗菌薬による腸内細菌の変動. 化療の領域. 1998; 14: 951-8.
- 3) 川村忠夫, 中村 眞. 出血性消化器疾患—栄養療法. 日臨 1998; 56: 2303-8.
- 4) 藤瀬清隆, 新谷 稔, 鈴木憲治. 無症候性キャリアへの対応について. 治療 1998; 80(10): 33-8.
- 5) 阪本要一. 抗インスリン抗体. 総合臨 1998; 47(臨時増刊): 1520-2.
- 6) 阪本要一. 体脂肪測定装置. 総合臨 1998; 47: 2918-24.
- 7) 矢野平一, 片山俊夫. Loffler 症候群. 日臨 1998; 56(別冊, 血液症候群 II); 1998: 98-100.
- 8) 古谷伸之, 片山俊夫. アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群). 日臨 1998; 56(別冊, 血液症候群 II): 107-9.

- 9) 佐藤順一, 鈴木 誠. K チャンネル. 腎と透析. 1998; 44: 175-9.
- 10) 佐藤順一, 鈴木 誠. カリウムチャンネル. 腎と透析. 1998; 45: 301-4.

III. 学会発表

- 1) Saito A, Soejima R (Kawasaki Univ Med Welfare). The first comparative study with levofloxacin — a double blind comparative study of gatifloxacin, a new quinolone, and levofloxacin in pneumonia —. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, Sep.
- 2) Nakamura M, Furuya T, Ishii T, Yamane T, Kawamura T. Dietary plan for Crohn's disease by means of food exchange, valuing N-3 polyunsaturated fatty acid. 11th World Congress of Gastroenterology. Austria, Sep.
- 3) Fujise k, Niiya M, Naito Y, Suzuki K, Kasuga Y, Ohkubo I, et al. Detection of hepatitis B and G virus genomes in sera from patients with non-A, -B and C hepatitis. The Biennial Meeting of the International Association for the study of the Liver. Chicago, Nov.
- 4) Sakamoto Y, Sakamoto N, Ikeda Y, Sato H (Tanita Institute), et al. Evaluation of body composition by whole-body bioelectrical impedance analysis. 8th International Congress on Obesity. Paris, Sep.
- 5) Hasuda T, Satoh T, Shimouti A, Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, et al. Improvement in exercise capacity by nitric oxide Inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. 71st Scientific Sessions, American Heart Association. Dallas, Nov.
- 6) Nakamura M, Suzuki T, Matsuda K, Hara H, Mitsuo K, Yamaguchi T. Cutting balloon angioplasty prior to stenting is a useful strategy for the reduction of stent restenosis. 1999 Scientific Session, American College of Cardiology. New Orleans, Feb.
- 7) Yano H, Ayuzawa S¹⁾, Ohkubo J²⁾ (1)Tsukuba Memorial Hospital, 2)Ohkubo Dental Clinic). Study of the response detected on intermediary and examiner during indirect method of the Bi-Digital O-Ring test, A preliminary report. 8th Congress of Japan Bi-Digital O-Ring Test Medical Society. Tokyo, Jul.
- 8) Ayuzawa S¹⁾, Yano H, Enomoto T¹⁾, Nose T¹⁾ (1

Tukuba Univ). Diagnosis and treatment of the patients with vascular headache of migraine type using Bi-Digital O-Ring Test. 8th Congress of Japan Bi-Digital O-Ring Test Medical Society. Tokyo, Jul.

- 9) 片山俊夫, 増岡秀一, 西脇嘉一, 大坪寛子, 小笠原洋治, 小林正之. MDS 由来 overt leukemia に対する G-CSF priming 化学療法. 第 40 回日本臨床血液学会総会. 金沢, 11 月.
- 10) 増岡秀一, 大坪寛子, 小笠原洋治, 西脇嘉一, 片山俊夫, 小林正之. 初診時白血球数は AML のリスクファクターとなりうるか?: 当科 AML25 例における検討. 第 40 回日本臨床血液学会総会. 金沢, 11 月.
- 11) 西脇嘉一, 大坪寛子, 小笠原洋治, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. 当院における同種造血幹細胞移植の検討. 第 40 回日本臨床血液学会総会. 金沢, 11 月.
- 12) 斎藤 篤. (特別講演) 感染症の変貌とこれからの対応. 第 19 回成会会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 13) 山根建樹, 古谷 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 川村忠夫. 同種骨髄移植療法が施行された白血病症例の消化管 graft-versus-host disease についての内視鏡的検討. 第 55 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜, 4 月.
- 14) 渡辺修一, 岩永伸也, 佐藤順一, 石井健夫, 木村靖夫, 川口良人. 腹膜透析液中の Interleukin-6 と腹膜機能検査諸因子の経時的変化に関する研究. 第 43 回日本透析医学会総会. 東京, 5 月.
- 15) 川本進也, 佐藤順一, 岩永伸也, 石井健夫, 渡辺修一, 木村靖夫 ほか. CAPD システムを利用した腹水濾過濃縮にて Crow-Fukase 症候群の難治性胸水コントロールの試み. 第 43 回日本透析医学会総会. 東京, 5 月.
- 16) 藤瀬清隆, 新谷 稔, 内藤嘉彦, 鈴木憲治, 石川智久, 春日葉子 ほか. B 型慢性肝炎に対するインターフェロン長期投与の検討. 第 95 回日本内科学会総会. 福岡, 4 月.
- 17) 春日葉子, 内藤嘉彦, 鈴木憲治, 大久保至, 新谷 稔, 藤瀬清隆 ほか. B 型肝炎ワクチン接種者における回帰直線を用いた追加接種時期の検討. 第 73 回日本感染症学会総会. 東京, 3 月.
- 18) 坂本敬子, 丸山道彦, 鶴岡 明, 阪本要一. 高齢者糖尿病患者におけるインスリン療法の QOL に及ぼす影響. 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会. 和歌山, 5 月.
- 19) 中林治夫, 鈴木正彦, 伊藤保彦, 井口保之, 福光延吉. オリーブ橋小脳萎縮症(OPCA)と Machado-Joseph 病(MFD)の小脳, 脳幹における局所脳血流(rCBF)の比較検討. 第 7 回日本脳神経 CI 学会. 佐賀, 1 月.
- 20) 鈴木正彦, 伊藤保彦, 井口保之, 中林治夫, 渡邊禮次郎. 脊髄小脳変性症の 123I-IMP SPET 所見の検討

—MJD と OPCA の比較. 第 39 回日本神経学会総会. 京都, 5 月.

IV. 著 書

- 1) 小林正之. 鉄欠乏性貧血・巨赤芽球性貧血・再生不良性貧血. 中井利昭, 渡辺清明, 小川 聡 編. 病気と薬へのサポート. 東京: 南山堂. 1999. p. 136-41.
- 2) 斎藤 篤. 感染症の治療. 島田 馨 編. 内科学書. 東京: 中山書店. 1999. p. 966-74.
- 3) 島田紀朋, 鈴木憲治, 春日葉子, 唐沢達信, 石川智久, 内藤嘉彦 ほか. 急性肝不全を呈した成人型 Still 病の 1 剖検例. 佐藤俊一 編. 示唆に富む肝疾患. 東京: 新興医学出版社. 1998. p. 17-24.
- 4) 阪本要一. インスリン製剤. 河盛隆造, 吉川隆一, 阿部隆三 編. KEY WORD 1998-'99 糖尿病. 東京: 先端医学社. 1998. p. 32-3.
- 5) 矢野平一. 経気管支生検—TBLB・TBB. 吉澤靖之 編. 呼吸器系マニュアル (臨床研修イラストレイティッド 6). 東京: 羊土社. 1998. p. 193-9.

V. その他

- 1) 海渡 健, 大坪寛子, 関田 徹, 西脇嘉一, 増岡秀一, 小林正之 ほか. 尿管閉塞により急性腎不全を合併した子宮原発非 Hodgkin リンパ腫. 臨血 1998; 39 (6): 463-5.
- 2) 山根建樹, 古谷徹, 中村眞, 石井隆幸, 川村忠夫, 小林正之 ほか. 上部および下部消化管に多発性出血性潰瘍がみられた全身性エリテマトーデスの 1 例. 消内視鏡の進歩 1998; 53: 172-3.
- 3) 山根建樹, 古谷 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 川村忠夫 ほか. Graft-versus-host disease による胃十二指腸炎の 1 例. 消内視鏡の進歩 1997; 52: 128-9.
- 4) 井口保之, 鈴木正彦, 伊藤保彦, 中林治夫, 渡邊禮次郎. 膜性腎症に合併した若年性脳梗塞の 1 例. 脳卒中 1998; 20: 430-4.

神 経 内 科

教授：井上 聖啓	神経内科
助教授：法橋 健 (内科第1)	神経内科
講師：持尾聡一郎 (内科第3)	神経内科
講師：豊原 敬三 (内科第2)	神経内科
講師：本田英比古 (内科第2)	神経内科
講師：岡 尚省 (内科第3)	神経内科

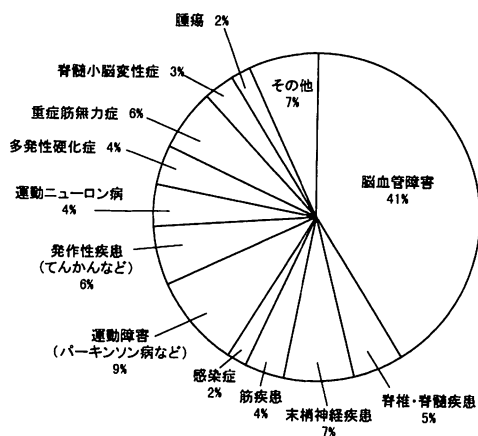
研究概要

前年度に続き、神経内科は、慈恵医大に設けられた新しい診療科としての体制を整えるべく、診療、教育活動の充実に努めた。

教育面では、卒前の臨床実習、卒後の初期・後期研修とも当科がひとつのユニットとして活動することが可能となり、制度的に前年度と比べ大きく飛躍した。

診療面では、平成8年の診療科開設以来、当科は一貫して個々の臨床症例を深く検討することに重点を置いてきた。こうした中から出てきた問題点こそが臨床的研究の大きな足がかりになると思われるからである。

平成10年度には、下記の統計のように341名の入院があり、脳血管障害患者が約4割を占めた。こうした症例の精神・神経症候、病態生理や機能解剖、あ



東京慈恵会医科大学
神経内科入院患者別統計
(1998.4-1999.3)

341名

るいは他の神経内科的疾患の病態や治療をテーマとして毎週症例検討会を開催し、貴重な症例を年4回の日本神経学会関東地方会に報告した。また、大学付属病院におけるクリニカルパスウェイの作成に関連して、当科でも重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、脳血管障害などを対象に一定の治療指針を設け、これに従って診療を行った。こうしたデータは、将来、当科の治療成績として集計されるとともに、臨床研究における貴重な基礎データになると思われる。

研究面では、これまで講座単位で各医師が行ってきた研究の手法、方法を用いて、当科に集積しつつある症例を対象に臨床的研究を行い、その病態を解明する上で新しい知見を得た。ひとつは、相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位で、高次大脳機能を神経生理学的に評価することを目的に、痴呆性疾患、とくに痴呆を伴うパーキンソン病患者において本電位を検討し、幻視を有するパーキンソン病患者では、視覚性認知機能の障害されている可能性が示唆された。また、アクチグラフィーを用いて、パーキンソン病および本態性振戦患者の運動量を定量的に評価し、臨床像との関連を検討した。さらに、熱流を用いた皮膚温度感覚検査法を開発し、他の末梢神経障害の指標や生検神経組織の所見との関係を検討した。脳血管障害については、ME研究室との協力で経頭蓋超音波ドップラーを用いて、頭蓋内血管内の血流、栓子の有無を調べ、臨床像と対比した。

「点検・評価」

相貌刺激による視覚性事象関連電位の臨床応用、アクチグラフィーによる振戦の定量化、熱流を用いた皮膚温度感覚検査の臨床応用に関する研究、経頭蓋超音波ドップラーによる脳血管障害患者の検討は国内外で極めて少ない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 栗田 正, 持尾聡一郎, 井上聖啓. 痴呆を伴うパーキンソンズム症例の幻視と視覚性・聴覚性事象関連電位. 臨脳波 1998; 40: 721-5.
- 2) 持尾聡一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田 正, 井上聖啓. Actigraphy による運動量の定量的評価法に関する研究; Parkinson 病および本態性振戦患者における検討. 神経治療 1998; 15: 275-9.

II. 総 説

- 1) 持尾聡一郎. 代謝系疾患の薬物療法: 糖尿病性神経

障害。薬事新報 1998: 295-301.

- 2) 松井和隆, 井上聖啓. 神経・筋検査薬 髄液検査. 総合臨 1998; 47(増刊号): 99-101.
- 3) 長谷川節. 髄液循環 うっ血乳頭. 神経内科 1998; 48: 29-35.
- 4) 長谷川節, 坂本 剛, 川口良人, 細谷龍男. 末梢神経障害と uremic toxin. 臨透析 1998; 14: 459-64.
- 5) 本田英比古. 頭痛の診断と治療 頭頸部疾患の頭痛. 診断と治療 1998; 86: 911-5.
- 6) 本田英比古. 脳虚血と脳循環のメディエータ 血液レオロジー因子. 現代医療 1998; 30(増刊号): 1414-21.
- 7) 本田英比古, 坂本 剛, 森田昌代, 細谷龍男. 透析患者における運動機能障害—中枢神経系, 腎と透析 1998; 45: 589-94.

III. 学会発表

- 1) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓, 田嶋尚子. 糖尿病性神経障害における圧受容器反射機能. 第 8 回日本病態生理学会総会. 東京, 1 月.
- 2) Kurita A, Katayama K, Morita M, Mochio S, Inoue K. Visual P300 event-related potentials evoked by patients' own faces in dementia. 6th International Evoked Potentials Symposium. Okazaki, Mar.
- 3) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田正, 田嶋尚子. 振戦による手関節運動量の定量的評価法に関する研究; 本態性振戦患者における Actigraphy を用いた検討. 第 95 回日本内科学会総会. 福岡, 4 月.
- 4) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓. Parkinson 病患者の圧受容器反射機能障害と血管運動神経機能障害. 第 39 回日本神経学会総会. 京都, 5 月.
- 5) 栗田 正, 長谷川節, 片山 晃, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 痴呆性 Parkinsonism (Dpa) 症例における幻視と視覚性・聴覚性事象関連電位各成分の変化. 第 39 回日本神経学会総会. 京都, 5 月.
- 6) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田正, 井上聖啓. 脊髄小脳変性症の上肢姿勢時動揺に関する研究; Actigraphy による上肢運動量を用いた検討. 第 39 回日本神経学会総会. 京都, 5 月.
- 7) 小野内健司, 南谷幹之, 福田隆浩, 田中順一, 井上聖啓. 脊髄病変の目立つ Neuronal intranuclear hyaline inclusion body disease の 1 剖検例. 日本神経病理学会総会. 福岡, 5 月.
- 8) 松井和隆, 岡 尚省, 井上聖啓, 清水俊夫¹⁾, 林 理之¹⁾ (1)都立神経病院). 多系統萎縮症患者におけるホルター心電図 R-R 間隔変動の最大エントロピー法によるパワースペクトルの検討. 第 39 回日本神経学会総会. 京都, 5 月.
- 9) 本田英比古, 杉本健一, 森田昌代, 豊原敬三, 井上聖啓. 非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における血液レオロジー因子の検討. 日本脳卒中学会総会. 札幌, 6 月.
- 10) Kurita A, Katayama K, Morita M, Kurita M (Seikeikai-Kurita Hosp), Mochio S, Inoue K. Comparison of behavioral problems among Alzheimer's type, vascular and mixed dementia. 6th International Conference on Alzheimer's disease and related disorders. Amsterdam, Jul.
- 11) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田正, 井上聖啓 ほか. 本態性振戦患者の運動量の定量的評価法に関する研究: Actigraphy による検討. 第 16 回日本神経治療学会総会. 金沢, 7 月.
- 12) 豊原敬三, 下條貞友(聖マリアンナ医大), 池田義雄, 井上聖啓. 31P-MRS による脳エネルギー代謝の解析—第 5 報, MRS 測定から脳代謝改善薬の薬効比較は可能か. 第 16 回日本神経治療学会総会. 金沢, 7 月.
- 13) 小野内健司, 武田克彦(都立神経科学総合研究所), 長谷川節, 井上聖啓. 漢字と仮名の無意味語が読めない症例. 日本神経心理学会総会. 弘前, 9 月.
- 14) Kurita A, Katayama K, Morita M, Hasegawa T, Mochio S, Inoue K. Visual hallucinations and altered visual P300 event-related potentials in Parkinson's disease patients with dementia. 5th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. New York, Nov.
- 15) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 片山 晃, 井上聖啓, 田嶋尚子. Valsalva 法による糖尿病患者の圧受容器反射機能の検討. 第 51 回自律神経学会総会. 東京, 11 月.
- 16) 栗田 正, 片山 晃, 長谷川節, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 自己および見知らぬ人の顔に対する視覚性事象関連電位—非痴呆例と痴呆例の比較—. 第 28 回日本脳波・筋電図学会学術大会. 神戸, 11 月.
- 17) 小野内健司, 武田克彦(東京都神経科学総合研究所). 発症 13 年経過した伝導失語の 1 症例. 日本失語症学会総会. 大宮, 1 月.
- 18) 塩澤友規, 古幡 博, 井上聖啓. 微小栓子様信号検出頻度の抗血小板薬・抗凝固薬による影響. 第 18 回日本脳神経超音波学会総会抄録. 高知, 6 月.
- 19) 塩澤友規, 三村秀毅, 井上聖啓, 古幡 博. 経頭蓋超音波ドプラでの high intensity transient signal 類似 chirp 音陰性信号の臨床的検討. 第 40 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 20) 三村秀毅, 塩澤友規, 八代伸利, 敷島敬悟, 井上聖啓. 血管障害による左右固視で交代する外斜視を伴った前方型両側縦側位候群 (Cogan) にみられた輻湊障害の検討. 第 36 回日本神経眼科学会総会. 千葉, 11 月.

IV. 著 書

- 1) Kurita A, Katayama K, Morita M, Mochio S, Inoue K. Visual P300 event-related potentials evoked by patients' own faces in dementia. In: Hashimoto I, Kakigi R, editors. Recent advances in human neurophysiology. Amsterdam: Elsevier Science. 1998. p. 527-32.
- 2) 持尾聡一郎, 高次脳機能障害, 河盛隆造, 吉川隆一, 阿部隆三編. KEY WORD 1988-'99 糖尿病. 東京: 先端医学社, 1998. p. 85.
- 3) 持尾聡一郎, 栗田 正. 糖尿病性自律神経障害と狭心症. 木全心一編. 質疑応答による虚血性心疾患. 東京: 日本医事新報社, 1998. p. 51-3.
- 4) 本田英比古. 重症無力症. 矢崎義雄, 戸田剛太郎編. 疾患別最新処方. 改訂第3版. 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 712-3.
- 5) 本田英比古. 多発性筋炎. 矢崎義雄, 戸田剛太郎編. 疾患別最新処方. 改訂第3版. 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 714-5.
- 6) 岡 尚省, めまい, 髄膜炎. 矢崎義雄, 戸田剛太郎編. 疾患別最新処方. 改訂第3版. 東京: メジカルビュー社, 1998. p. 674-5, 696-7.

V. その他

- 1) 栗田 正, 羽尻裕美, 井上聖啓. 腎摘出術に伴う特異な脊髄血管障害に続発した脊髄性中枢疼痛. 神経内科 1998; 49: 361-5.
- 2) 栗田 正. 糖尿病性筋萎縮. 神経内科 1998; 49 (Suppl. 1): 110-1.
- 3) 持尾聡一郎. 筋緊張性ジストロフィーの叩打ミオトニー現象. 神経内科 1998; 49 (Suppl. 1): 100-1.
- 4) 長谷川節, 阿部俊昭, 畑 雄一, 谷 諭, 井上啓悟, 本田英比古 ほか. 腰椎 epidural block 後に突然, 対麻痺となった spinal SVF の 57 歳男性例. 脊椎脊髄ジャーナル. 1998; 11: 1073-9.

柏病院救急診療部

助教授: 中村 紀夫 救急医学

研究概要

I. 多発外傷の合併症と全身管理

多発外傷では損傷部位の数が多くなるほど重症度が高くなり, 合併症として出血性ショック, 消化管出血, 多臓器不全, 急性呼吸不全, 急性腎不全, 脂肪塞栓などがみられ, 死亡率も高くなる。最近7年間の救急診療部における多発外傷について調査した結果では, 177 例のうち 68 例 (38%) が死亡している。単一臓器損傷と比較すると, 重症度がきわめて高く, 死亡率も高いという特徴がある。

多発外傷患者管理の面から, 損傷部位の修復だけでなく, 出血性ショックや多臓器不全などの合併症にたいする対策が重要になる。とくに出血性ショック例では多臓器不全を併発することが多く, その適切な対応が必要になる。

外傷に伴う出血性ショック例につき, 炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1, IL-6) や好中球機能をみるためのエラスターゼと活性酸素を測定している。多臓器不全例では損傷部位の数により, 単一臓器損傷では出血量の違いにより分析を行なった。その結果から, 損傷臓器の数の多いものほどサイトカインが異常高値を示し, 好中球機能亢進および活性化を示すエラスターゼや活性酸素も高くなっていることから, 生体に対する衝撃の大きいものでしかも出血性ショックを示す症例では, 外傷によるサイトカインの過剰生成が臓器不全を引き起こし, 死亡率を高くするものと考えられた。

これらの成績から, 出血に対する迅速かつ適切な対応が望まれるが, いくつかの工夫も必要である。

出血性ショック症例に対する輸血の方法として, 濃厚赤血球や全血による急速輸血とコロイド液を中心とした細胞外液輸液とを比較すると, 1 時間に 1,000 ml の急速輸血では, サイトカインの急激な上昇とエラスターゼの上昇が観察され臓器障害の発生が多くなる傾向にある。受傷直後のサイトカインの値との関連もあり, 症例を増やしてさらに検討する必要がある。

いずれにしても, 多発外傷治療では損傷部位を修復し, 止血を図り, 循環動態の安定化を素早く行なうことが原則であるが, サイトカインの過剰生成による臓器障害対策を含めた十分な全身管理も重要と考えられる。具体的な方法は今後の研究課題である。

II. 多臓器障害の成因

消化管穿孔, 重症急性膵炎, 急性腎盂腎炎などの重症感染症, 多発外傷などに伴って発生する多臓器不全はそれぞれ機序が異なり, 対応の方法によっても予後が異なる。

感染症でも腸内細菌のグラム陰性桿菌, とくに大腸菌の場合はエンドトキシンによる炎症性サイトカインの過剰生成と好中球機能亢進による臓器障害が起こる。特に下部の消化管穿孔による腹膜炎では起炎菌として大腸菌による場合が多く, 早期に外科手術によるドレナージと穿孔部の修復が必要になる。急性腎盂腎炎でもエンドトキシン血症を起こし, 多臓器不全に陥ることがある。

一方, 外傷ではさまざまな因子が関係して臓器障害を引き起こす。出血性ショックを併発している場合に引き続き臓器障害を起こすことが多いが, 単に出血性ショックだけではなく, 損傷部位の多いものほど, つまり多発外傷の状態で衝撃のつよい場合にはサイトカインの異常上昇を認め, 好中球機能亢進により臓器障害を発生させるが, 感染症の場合と異なり, サイトカイン上昇の機序については不明である。しかし, 生体への衝撃が極めて強く損傷部位が多くなり, 出血性ショックも合併することがサイトカイン上昇の因子として考えられる。この場合, 外傷にともなう bacterial translocation が起こり感染症と同じ状態になっているのか否かは検討できていない。

しかし, 広範囲熱傷例 (B.I 35 以上) では受傷後 24 時間以内の早期でまだ感染のみられない時期にすでに血中エンドトキシンが高値を示すことから, bacterial translocation を起こしていることが推測される。同時に IL-6 などのサイトカインや好中球機能亢進を示すエラストラーゼの著明な上昇があり臓器障害が発生している。

このように, ケミカルメディエーターのなかで炎症性サイトカインや好中球機能を示すエラストラーゼの測定から, 多臓器不全の発生経路に若干の相違はあっても, その中心に位置しているのは炎症性サイトカインと考えられる。

本研究での問題点は, 臓器障害の臨床的判定法と血中 endotoxin 測定法である。障害の程度をその予後や回復の状態から, 決めることになるが, 指標とすべき検査値の基準作りが必要である。さらに, 臨床的に endotoxemia と考えられても, 血中の endotoxin を測定しても陽性になる確率が低く, 従来の測定法としての toxycolor 法や endospecky 法は

抗生剤や蛋白分解酵素阻害剤の影響を受け, 臨床的には正確に判定できないことがある。現在, 比濁時間分析法による試みを行っているが, 臨床の状態とほぼ一致した成績が得られつつある。

「点検・評価」

1. 救急診療部は少ない人員で臨床・教育・研究を行なっているため, 臨床の救急患者の分析が研究の対象になり, 時間がかかる。しかし, 重症で治療に難渋する症例に接し, 診断・治療の面から研究すべきテーマは多い。なかでも多発外傷患者の取り扱いや治療方法の選択によりさらに救命可能な症例もある。従来考えられてきた損傷部位の修復だけでは不十分で, 出血性ショックへの対応法や損傷部以外の臓器障害に対する全身管理の必要性をもっと具体的に示したいと考えている。この点からは, 研究成果が少しずつ得られているものと思う。

2. 治療のうえで成果が得られたのは, 多臓器不全の成因の分析に基づく治療である。腹膜炎に伴う多臓器不全では, 血中 endotoxin 吸着フィルターを用いた血液浄化法と腹膜開放性ドレナージが著効を示し救命率が高い。重症急性膵炎, 急性腎盂腎炎による多臓器不全などでは持続的血液濾過透析とドレナージによりすべての症例を救命することができるようになってきた。いずれも重症感染症による敗血症や高サイトカイン血症による臓器障害であるが, ドレナージによる感染源の処理と血液浄化法によるサイトカインの正常化の重要性が明らかになったためである。臨床研究はそれなりの限界があるものの, 実際の治療に結びつく点で評価できるものと思う。

研究業績

II. 総説

- 1) 中村紀夫. 急性腹症の病態生理—その体内で起こっていること. 救急医療ジャーナル 1998; 6: 14-8.
- 2) 中村紀夫. ストレス潰瘍. 出血性胃炎. 消外 1998; 21: 889.
- 3) 中村紀夫. 急性腹症—症状と特徴からみた理学所見のとりかた. 救急医 1998; 22: 627-9.

III. 学会発表

- 1) 中村紀夫, 藤田誠一郎. (シンポジウム) 多発外傷—各科専門領域からみた外傷治療のありかた. 腹部内臓損傷を伴う多発外傷治療の問題点. 第 12 回日本外傷学会. 東京, 5 月.
- 2) 藤田誠一郎, 中村紀夫. 消化器症状を主訴に診断が遅れ, 多臓器不全となった心タンポナーデの 1 例. 第

13 回日本救命医療研究会。大阪，9 月。

3) 藤田誠一郎，中村紀夫。敗血症による多臓器不全症例の血中エンドトキシン値について。第 3 回エンドトキシン血症治療研究会。横浜，1 月。

歯 科

教授：田辺 晴康 口腔外科学，顎発育，口腔修復
助教授：杉崎 正志 口腔外科学，顎関節疾患
助教授：五百蔵一男 口腔外科学，口腔腫瘍
(町田市民病院へ出向)
講師：伊介 昭弘 歯科学，口腔解剖
講師：鈴木 茂 歯科口腔外科学

研究概要

I. 抜歯後疼痛

鎮痛剤は歯科臨床において最も多く用いられる薬剤であり，その効果については多数の報告がある。一方，耐疼痛域や疼痛閾値には性差があることが示されているにもかかわらず，鎮痛剤の効果の性差については，その詳細は不明なままである。そこで抜歯後に鎮痛剤を経口投与し，その効果について性差があるか検討した。対象は，男性 21 名，女性 20 名であり，粘膜切開，骨削除を必要とした下顎埋伏智歯の抜歯とした。抜歯後，患者が痛みを生じ，鎮痛剤を必要と感じた時に服用するように指示し，その時の痛みの程度をビジュアルアナログスケール (VAS) の値で 50 とし，その後，30 分ごとに痛みの程度を VAS に記入してもらい，服用後 6 時間まで観察した。その結果，

① 鎮痛剤服用後 120 分までは，女性は男性より VAS 値 (中央値) が大であり，服用後 30 分では有意差が認められた。

② 鎮痛剤服用後 30 分で痛みが半分以下にならなかった例は女性に多かった。

③ 鎮痛剤服用後，効果がみられたが痛みが再度増強した者，即ち VAS 値で内服開始時より大きい値を記録した者は，男性 3 名 (14.3%)，女性 5 名 (25%) であり女性に多い傾向であった。

④ 鎮痛剤の種類，手術時間，伝達麻酔の有無では VAS 値に差はみられなかった

以上より，女性では男性に較べ鎮痛剤の効果出現時間が遅延する傾向が認められ，鎮痛剤の効果時間が短かく，その効果も小さいことが示唆された。

「点検・評価」

鎮痛剤の効果について，性差の有無を検討することは，臨床上必要なことであるが，ほとんど報告がない。そこで一連の痛みの研究の一つとして調査したことは，重要な結果となり得る。

II. 咀嚼筋の開口時組織ヘモグロビン量の變動について

歯科治療時には開口を維持させる必要がある。しかし、長時間の開口によって顎がだるいあるいは痛いなどの訴えを聞くことも稀ではない。この理由として、咀嚼筋伸展にともなう筋血流量の変化が推測される。しかし、これに関する過去の報告は少なく、相反する結果が報告されている。そこで、咀嚼筋伸展時の筋血流量の変化を検討することを目的に、健康者(26名:男性5名,女性21名)の咬筋を対象に、3分間の可及的最大開口位持続中の血流変動を近赤外線分光器,3波長2受光方式の組織酸素飽和度/ヘモグロビン(Hb)量測定器を用いて非侵襲的,連続的に観察し,その波形を分析した。波形分類の結果,tHb(総ヘモグロビン量)とoxHb(酸化ヘモグロビン量)は同じ波形を示したため,今回はoxHb,deoxHb(還元ヘモグロビン量),StO₂(組織酸素飽和度)の3種類について報告した。その結果,開口時における咬筋組織Hb量の観察では,oxHb,deoxHb量は共に増加する場合が多く,StO₂は減少する場合と増加する場合がみられた。これらの結果より,咬筋の伸展により組織代謝は亢進し,組織Hb量に変動を生じるものと考えられた。

「点検・評価」

この研究の報告は少なく,咀嚼筋伸展時,組織代謝,とくに酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビン量,組織酸素飽和度についての変動を報告し,咬筋の伸展より,組織代謝が亢進することは注目する結果であった。

III. 抜歯の適応症

抜歯は歯科口腔領域の観血的処置の中で,最も多く行われている手術である。抜歯の目的は「抜歯がある口腔疾患の治療法の1つとして計画されたのであるから,適応症である原病の治療に抜歯の効果があつたか否かの検討,あるいは反省が重要なことである」と口腔外科の著名な先輩が述べている。一方,成書に書かれている抜歯の適応症は具体的に,かつ詳細に述べられていないことが多く,術者の経験と判断に任された内容となっている。

近年は,歯内療法が発達,歯周治療の改善,補綴治療の改良,口腔外科術式の発達,抗菌剤の使用,器械器具の改良,そして全身管理の改善によって抜歯の適応は狭くなっていると同時に抜歯の禁忌症はほとんど存在しなくなった。しかし,8020運動の結果,歯を可及的に保存する傾向が抜歯の適応を誤らせる場合も少なくない。

そこで,今回,抜歯の適応症を明確にすることを目的に,口腔外科の成書ならびに補綴,保存,歯科矯正領域および一般歯科雑誌の文献的考察を行ったので報告した。

次の調査は実際に抜歯した症例の原因について抜歯の適応を検討することになっている。

「点検・評価」

歯科臨床の中でも,抜歯手術は毎度,繰り返して行われている処置であるが,抜歯したことによる効果がないまま補綴処置へ移行してしまう場合が少なくない。過去の適応症と最近の抜歯の概念はかなり変化している。そこで,新たな抜歯の適応症を考えてみる時期にきているのではないかと,研究のテーマとしては重要な一項目と思う。

IV. ラット咬筋組織内血流量について

顎関節症における咀嚼筋痛の原因は不明だが,交感神経活動亢進のため遊離されたノルアドレナリンや副腎髄質由来のアドレナリンが血管収縮を起こし虚血状態を誘発し,痛みを慢性化させると考えられている。これらの交感神経作動性物質が咀嚼筋に及ぼす影響は,他部位の筋肉と比較して特異性があるかを見極めるのは,顎関節症における筋痛を理解し,治療を行うに当たり意義のあることと思われた。そこで私たちは,レーザードップラー法を用いて,麻醉下ラット咬筋および下肢筋の組織血流量に対する交感神経作動薬の影響を観察した。実験は,雄性ウィスター系ラット10匹を用いて,麻醉下に左側咬筋および右側下肢筋を露出後,それぞれの表面にレーザードップラー血流計のセンサーをそれぞれ設置した。エピネフリン(100 μ g/ml)および,ノルエピネフリン(250 μ g/ml)をそれぞれ5匹ずつ別のラットに,左側大腿静脈から1.5ml/hの速度で注入し,血流変化を経時的に測定した。その結果,①エピネフリンの投与にて咬筋血流量は,下肢筋血流量に比して,減少開始時間が早く,かつ血流量の低下は有意に大きかった。②ノルエピネフリンの投与では,下肢筋血流量に有意な低下が見られなかった。③以上より,ラット咬筋および下肢筋血流量の変化は,交感神経作動薬によって異なる影響を受けると思われた。

「点検・評価」

顎関節痛の一連の研究方法として,交感神経作動薬による組織血液量の変化を測定することは有意な結果の一つである。

V. 顎関節症患者における各種疼痛検査の予測における関節所見のロジスチック回帰解析

顎関節症の疼痛病態は不明であり、各種疼痛検査の意味は明らかではない。私たちは従来より開口時に顎関節部痛を訴える顎関節症患者の上関節腔を麻酔し、関節腔内の侵害受容を遮断した状態で各種疼痛検査を行い、その前後の反応を時間経過と共に検討し、各種疼痛検査が顎関節以外にどの程度、他の疼痛を含んでいるかを検討してきた。その結果、①咀嚼筋加圧疼痛検査結果の61-86%は顎関節に由来した疼痛であり、②顎関節近傍の加圧疼痛検査の29-36%は顎関節以外の疼痛に由来しており、③総合的疼痛検査の32-40%は顎関節以外の疼痛を評価しており、その結果、触診で得られた圧痛部位に必ずしも疼痛源が存在するとは限らないことを報告してきた。今回、上記症例中で関節鏡視を施行した17名を対象に、各種疼痛検査を従属変数とし、関節内所見を共変数としたロジスチック回帰解析を行い、各種疼痛検査の予測における関節内所見の相対オッズを検討した。なお関節所見には初診時MRI所見（復位性円板転位の有無、非復位性円板転位の有無）と上関節腔関節鏡視所見（滑膜血管増生の有無、関節軟骨異常（含む円板穿孔）の有無）、およびVAS値を共変量とし、尤度比変数増加法を用い、投入有意水準0.15、打ち切り水準を0.25とした。その結果、オトガイ圧迫検査の予測に非復位性円板転位のみ負の関与(odds=0.1)がみられたにすぎず、疼痛検査の予測に関節内所見が関与している可能性は低いものと考えられた。

「点検・評価」

顎関節症者が訴える痛みと、顎関節部が原因でないと予測し得る痛みとの検討する目的で、各種所見の変数をロジスチック解析に取り入れて、痛みの検査の予測を検討したもので、解析には各変数の採用に工夫を要する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 依田哲也¹⁾, 塚原宏泰²⁾, 阿部正人³⁾, 森田 伸⁴⁾, 坂本一郎⁵⁾, 杉崎正志, ほか^(¹⁾東医歯大). 無痛性顎関節雑音への対応に関する全国診療施設アンケート調査. 日顎関節会誌 1998; 10(2): 423-37.
- 2) 伊介昭弘, 杉崎正志, 金 英声, 田辺晴康. 下顎骨関節突起骨折に対する髓内ピン刺入時の下顎管損傷の危険性について—骨折時の大骨折の形態から推測した実験的研究—. 日口腔外会誌 1999; 45(2): 100-5.

II. 総 説

- 1) 杉崎正志. 顎関節症—その歴史的背景(上). 日歯評論 1998; 670: 149-65.
- 2) 杉崎正志. 顎関節症—その歴史的背景(下). 日歯評論 1998; 671: 157-72.
- 3) 杉崎正志. 顎関節の痛み. 歯科医療 1999; 13(1): 17-26.
- 4) 杉崎正志. 顎関節症の診断分類とその困難性—非診断分類応用の提案—. 日歯評論 1999; 676: 172-83.
- 5) 杉崎正志. 顎関節症の痛み. デンタルダイヤモンド 1999; 24(3): 73-6.

III. 学会発表

- 1) Hayashi K, Ikai A, Sugisaki M, Tanabe H. A case of peripheral ameloblastoma with clear cell differentiation. The 39th Annual Meeting of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Seoul, Apr.
- 2) 杉崎正志, 鈴木 茂, 金 英声, 佐々木真一, 宮坂厚弘, 渡辺宏樹 ほか. ラット咬筋虚血モデルにおける収縮後充血の変化. 第52日本口腔科学会総会. 松山, 4月.
- 3) 伊介昭弘, 杉崎正志, 首村幸子, 田辺晴康. 抜歯後における鎮痛剤効果の性差について. 第52日本口腔科学会総会. 松山, 4月.
- 4) 三澤あ弥, 杉崎正志, 垣花美知, 林 勝彦, 伊介昭弘, 田辺晴康. 咀嚼筋の開口時組織ヘモグロビン量の変動について. 第52日本口腔科学会総会. 松山, 4月.
- 5) 田辺晴康, 杉崎正志, 伊介昭弘, 林 勝彦, 三澤あ弥, 宮坂厚弘 ほか. 抜歯の適応症について 第I報: 文献的考察. 第52日本口腔科学会総会. 松山, 4月.
- 6) Misawa A, Sugisaki M, Ikai A, Kim YS, Tanabe H. Role of human masseter hemodynamics in pain during mouth opening. International Association for Dental Research 76th General Session & Exhibition of the IADR. Nice, Jun.
- 7) 関口奈穂子, 辻野正久, 荒川 啓, 権 宅成, 鈴木 茂. 下顎骨下顎角部骨折の口内法による治療経験. 第83回成医会第三支部例会. 東京, 7月.
- 8) 杉崎正志, 三澤あ弥, 金 英声, 伊介昭弘, 田辺晴康. 咬筋組織SO₂・Hb量の持続開口における変動—性差について—. 第11回日本顎関節学会総会. 東京, 7月.
- 9) 杉崎正志, 伊介昭弘, 金 英声, 田辺晴康. 顎関節症患者における各種疼痛検査の予測における関節所見のロジスチック回帰解析(予報). 第43回日本口腔外科学会総会. 松本, 10月.
- 10) 鈴木 茂, 杉崎正志, 金 英声, 宮坂厚弘, 三澤あ弥, 大堀恭裕 ほか. ラット咬筋組織内血流量の交感神

経作動薬による影響—下肢筋との比較—, 第 43 回日本口腔外科学会総会, 松本, 10 月.

- 11) 伊介昭弘, 林 勝彦, 宮坂厚弘, 杉崎正志, 田辺晴康. 局所麻酔の奏効が不十分であった後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の 1 例. 第 43 回日本口腔外科学会総会, 松本, 10 月.
- 12) 田辺晴康. 口唇口蓋裂患者の咬合管理. 第 265 回東京歯科大学学会総会, 千葉, 11 月.
- 13) 大堀恭裕, 林 勝彦, 宮坂厚弘, 田辺晴康. 頰部に再発した悪性リンパ腫の 1 例. 第 10 回日本小児口腔外科学会, 東京, 11 月.
- 14) 渡辺宏樹, 大堀恭裕, 辻野正久, 権 宅成, 鈴木 茂. 下顎骨にみられた静止性骨空洞の 3 例. 第 84 回成医学会第三支部例会, 東京, 12 月.
- 15) 太田修司, 大堀恭裕, 関口奈穂子, 首村幸子, 三澤あ弥, 伊介昭弘 ほか. プレート補強を必要とした顎骨嚢胞の 3 例. 第 166 回日本口腔外科学会関東地方会, 東京, 12 月.
- 16) 五十嵐千浪¹⁾, 杉崎正志, 小林 馨¹⁾, 三澤あ弥^(鶴見大). 咬筋の MR 信号強度の性差. 第 46 回国際歯科研究学会日本部会総会, 千葉, 11 月.
- 17) 伴 幸子, 伊介昭弘, 田辺晴康. 精神疾患を伴った顎変形症の 1 例. 第 8 回日本有病者歯科医療学会総会. 栃木県河内郡, 3 月.

V. その他

- 1) Ide Y, Sugisaki M. Temporomandibular joint and its associated structures (Video Library). Chicago: Quintessence Pub, 1999.

輸 血 部

助教授: 星 順隆 輸血管理学, 小児造血細胞治療

研究概要

I. 輸血に関する研究

最も重要な輸血部の業務は, 安全な血液を必要に応じて迅速に提供する事である。しかし, 輸血副作用を回避する最も有効な手段は輸血を必要最小限におさえることである。院内のみならず国レベルの安全を確保するために, 副作用調査やシステムの改善を常に検討していかなければならない。輸血医学で最も重要なテーマは, 「適正輸血の確立」と「新しい輸血システムの構築」である。本学でも適正な輸血医療が行われるように, 新しいシステムを構築するとともに, 実際に血液および血漿分画製剤を使用する医師の教育に重点をおいている。当面の大きなテーマとして「自己血輸血の適応拡大」と「輸血における査察と認証: Inspection & Accreditation (I & A) の実施」の為にシステム構築に努力している。

1) 自己血輸血

自己血輸血の適応拡大のために安全性および有用性の検討を進めている。特に, 小児外科グループの協力を得て, 乳幼児に対して, 当院で開発した小児自己血採血セットを用いて, 多くの症例で貯血した自己血のみで手術が可能なることを発表してきた。第 12 回日本自己血輸血学会総会シンポジウムにおいて, 10 歳以下の小児に対する術前貯血式自己血輸血の経験を星が報告した。これら一連の報告の成果として平成 10 年 4 月より, 6 歳未満の乳幼児に対する自己血輸血料が 4 ml/kg で成人の 200 ml 相当を請求できるように改訂された。これにより, 小児に対する自己血輸血が適正に評価され, 対象が拡大されてきた。特に心臓外科グループとは, 小児の開心術においても, エリスロポエチン (EPO) を併用することで十分量の貯血が可能であり, 同種血輸血を回避できることを明かにするとともに, より低年齢, 低体重の患者への適応を検討している。さらに EPO 適応を幼若小児に対して拡大する努力を続けている。

また, 小児のみならず, 高齢者の自己血輸血も多くの問題を含んでおり, より安全な自己血輸血が実施できるように, 検討を続けている。さらにエホバの証人に対する希釈式自己血輸血の工夫を行い, その成果を牧が第 12 回日本自己血輸血学会で報告し

た。

2) 輸血機器の開発検討

検査法の開発ならびに、輸血器材の開発も輸血部の重要な研究課題である。従来試験管を用い凝集法により行われていた血液型検査や交差適合試験が、ゲル凝集法のマイクロタイピング・システム、またはビーズカラム法のバイオビューを用いて簡易的に施行できる事を報告してきた。さらに、これらの方法を用いて骨髄移植後の赤血球キメラを簡単に測定できる測定系を確立し、第46回日本輸血学会総会で報告した。

3) 輸血とインフォームドコンセントに関する調査研究

輸血療法とインフォームドコンセントが大きな問題として取り上げられているが、厚生省の班会議における調査として、関東甲信越地方の私立大学附属病院と大規模病院における輸血同意書の使用状況のアンケート調査を3年間に渡り実施し、その結果を報告しているが、さらに、院内において患者の理解度を調査し、より適切なインフォームドコンセントの在り方を検討している。

4) I & A の実施

日本輸血学会は関東甲信越支部会での成果をふまえて、平成10年11月に日本輸血学会にI & A 小委員会(委員長; 慈恵医大, 星順隆)を発足させ、全国組織を構築した。今後、日本の輸血制度の改革をI & A を通して行っていく。

II. 幹細胞移植に関する研究

1) 末梢血幹細胞移植

同種末梢血幹細胞移植への拡大を目指して適応や採取保存法の検討を各科と協力し検討している。また、幹細胞保存を外部業者に委託して行う、運搬保存システムを日本酸素・大和酸器と共同開発し稼働させた。その成果を第18回日本アフエレーシス学会で報告した。

2) 臍帯血幹細胞移植

近年注目を集めている、臍帯血幹細胞移植に対しても積極的に取り組み、産婦人科の協力を得て、臍帯血幹細胞を採取保存している。この臍帯血幹細胞の特徴を骨髄幹細胞、末梢血幹細胞と比較検討し、臍帯血には未分化な造血幹細胞が高濃度に含まれていることを報告してきた。移植に必要な量を確保するために *ex vivo* で培養増殖するとともに、必要な成分のみを採取したり、腫瘍細胞や細胞障害性T細胞の除去などの操作方法の検討を継続して行っている。

III. 造血細胞治療センター

非血縁骨髄移植を能率的安全に施行するために、輸血部内にデータセンターを設け、成績の検討を行ってきた。その結果を成医会総会で発表するとともに、年2回の例会を開催して骨髄移植の普及に努めている。さらに、近年の造血細胞移植法の変化に対応して、「骨髄移植センター」より「造血細胞治療センター」と名称が変更され、さらなる高度医療に対応する体制を構築しつつある。

「点検・評価」

同種血輸血の副作用を回避するために、自己血輸血を推進し、附属病院においては、予定手術の大半を自己血輸血に対応し、手術時の赤血球輸血の50%近くが自己血でまかなわれるようになった。また、我々が開発した小児用自己血採血バックを使用した研究が基となって、6歳未満の小児に対する術前貯血式自己血輸血が健保の適応になった事は評価できる。

輸血検査機器の開発は、メーカーからの依頼によるもので、独自の研究開発ではない。独自の研究より、新しい検査方法を開発する能力を持っていないのは残念である。

輸血のインフォームド・コンセントに関する調査は、厚生省の班会議の担当で実施したが、同時に附属病院の患者さんの意識調査を継続している。その結果をより適切な説明文作成に生かしたと考えている。

造血細胞治療に関しては、移植の実施数は確実に増加し、手技的にも確立してきた。しかし、幹細胞の研究は急速に発展しており、本学における研究は遅滞していると言わざるを得ない。臨床中心の医療体制と、未来の最先端医療を目指すDNA研究センターの研究との間には大きな隔りがある。細胞治療に関する研究は、現在もしくは明日必要な技術の開発であり、現在の本学では人的にも、設備的にも対応する組織がない。近い将来、がん医療の大きな武器となる細胞治療を行う為にも、造血細胞治療センターに、集中して造血細胞移植を行うと同時に、基礎的な研究も可能なシステムを立ち上げる事が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 長谷川望, 星 順隆, 赤塚順一. 末梢血幹細胞採取に関する研究 第2編 末梢血幹細胞移植中止例の検

討 末梢血幹細胞の合理的採取法について。慈恵医大誌 1998; 113: 215-24.

- 2) 長谷川望, 星 順隆, 赤塚順一. 末梢血幹細胞採取に関する研究 第1編 小児における末梢血幹細胞採取時のアフレーションが生体に及ぼす影響について。慈恵医大誌 1998; 113: 207-14.
- 3) 木村英三, 落合和徳, 矢嶋 聡, 前田平生, 星 順隆, 寺島芳輝 ほか. 婦人科悪性腫瘍手術症例の自己血輸血における Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) の有用性と術後細胞性免疫能の検討 日産婦会誌 1998; 50: 57-64.
- 4) 堀口新悟, 横山正美, 荒木早紀子, 神谷昌弓, 永井高史, 星 順隆. 化学発光酵素免疫測定法による HBcAb/HBcIgM 検出用試薬の基礎的検討—「ルミパルス II HBcAb/HBcIgM」—. 医学と薬学 1998; 39: 1233-9.
- 5) Kamijoh M, Uchiyama H, Hoshi Y, Akaike T. Flow cytometric analysis of the binding pattern of various carbohydrates to leukemic cells. Jikeikai Med J 1998; 45: 177-89.
- 6) Maruya E, Saji H, Seki S, Fujii Y, Kato K, Hoshi Y, et al. Evidence that CD31, CD49b, and CD62L are immunodominant minor histocompatibility antigens in HLA identical sibling bone marrow transplants. Blood 1998; 92: 2169-76.
- 7) Uchiyama H, Uchiyama M, Shishikura A, Hoshi Y, Mori Y, Tominaga S. Bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation: evaluation with lung scintigraphy. Int J Hematol 1998; 68: 213-20.
- 8) Akiyama M, Hoshi Y, Sakurai S, Yamada H, Yamada O, Mizoguchi H. Changes of telomere length in children after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 167-71.

II. 総 説

- 1) 星 順隆. 小児における自己血輸血. Mod Physician 1998; 18(10): 1171-3.
- 2) 星 順隆. 輸血とインフォームド・コンセント 外科 1998; 60: 136-41.
- 3) 星 順隆, 浅井 治. 末梢血幹細胞移植の実際. 産婦の実際 1998; 47: 29-33.
- 4) 星 順隆. 治療の際のインフォームド・コンセント. 薬事 1999; 41: 261-5.
- 5) 星 順隆. 激変する輸血医療. つばさ 1998; 22: 4-15.
- 6) 星 順隆. 認定輸血検査技師と輸血認定医の関わり. 日輸血会誌 1998; 44: 550-3.

7) 星 順隆. 新しい輸血医療. 臨透析 1998; 14: 51-64.

- 8) 星 順隆. 自己血輸血とその問題点. 骨・関節・靭帯 1998; 11: 595-601.
- 9) 星 順隆. 白血病の子どもをもつ母親たち 高齢化少子化時代の精神保健・医療. 臨精医 1998; 27(増刊号): 166-70.

III. 学会発表

- 1) Asai O, Yano S, Kato A, Watanabe H, Hoshi Y, Kuraishi Y, et al. ACNU-ETOP-CBDCA-CPM followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory aggressive non-hodgkin's lymphoma. 40th Meeting of American Society of Hematology. Miami, Dec.
- 2) 星 順隆. (パネルディスカッション「新時代の附属病院—H2棟の完成に向けて」) 無菌病棟. 第115回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) 星 順隆. (宿題報告) 小児に対する移植および輸血療法. 第115回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 星 順隆. (教育講演) 輸血における I & A. 第46回日本輸血学会総会. 京都, 5月.
- 5) 牧 信子, 市場 保, 前田幸子, 横山正美, 星 順隆, 倉石安庸 ほか. エホバの証人の手術に用いた閉鎖式循環型自己血輸血回路. 第12回自己血輸血学会. 大阪, 2月.
- 6) 星 順隆. 幼若小児に対する自己血輸血の問題点. 第12回自己血輸血学会. 大阪, 2月.
- 7) 秋山政晴, 内山浩志, 星 順隆, 矢野真吾, 浅井 治, 倉石安庸 ほか. 造血幹細胞移植後のテロメアの変化. 第21回日本造血細胞移植学会. 名古屋, 12月.
- 8) 星 順隆. カラム法 (BioVue, MTS) による臍帯血を用いた血液型判定の問題点. 第8回日本産婦人科・新生児血液学会. 九州, 6月.
- 9) 香取三津治, 矢萩裕一, 長峰 守, 渡辺 浩, 倉石安庸, 星 順隆 ほか. 造血幹細胞移植例の死因の検討. 第40回日本臨床血液学会. 金沢, 11月.
- 10) 矢萩裕一, 長峰 守, 渡辺 浩, 市場 保, 倉石安庸, 星 順隆 ほか. 難治性非ホジキンリンパ腫に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を試み. 第40回日本臨床血液学会. 金沢, 11月.
- 11) 香取三津治, 浅井 治, 多田則道, 矢野真吾, 倉石安庸, 星 順隆 ほか. FK506の使用経験. 第21回日本造血細胞移植学会. 名古屋, 12月.
- 12) 矢野真吾, 浅井 治, 多田則道, 加藤明徳, 倉石安庸, 星 順隆 ほか. 再発高リスク群非リンパ性白血病に対する BU, CY, TBI を前処置とした同種骨髄移植. 第21回日本造血細胞移植学会. 名古屋, 12月.
- 13) 丸屋悦子, 横山繁樹, 佐治博夫, 関 茂樹, 平賀久

代, 星 順隆 ほか. マイナー組織適合性抗原“HA-1”適合性は日本人 BMT における a-GVHD 発症の high risk factor か?. 第 21 回日本造血細胞移植学会. 名古屋, 12 月.

- 14) 堀口新悟, 前田幸子, 横山正美, 鈴木明希, 寺井久美子, 星 順隆 ほか. 梅毒を含む感染症検査管理と輸血システム. 第 107 回日本輸血学会関東甲信越支部会例会. 東京, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 星 順隆. 血液疾患・悪性腫瘍. 永倉俊和, 小路美喜子監修. エクセルナース [小児編]. 東京: メディカルレビュー社, 1998. p. 137-53.
- 2) 星 順隆. 支持療法 輸血療法. 別所文雄, 横森欣司編集. 小児がんの診断と治療. 東京: 診断と治療社, 1998. p. 127-34.
- 3) 浅井隆善, 比留間潔, 星 順隆. 一目でわかる輸血. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1998.

V. その他

- 1) 吉岡尚文, 星 順隆. わが国の輸血説明・同意書の問題点と普及に向けての提言 説明に対する患者の理解度の調査. 厚生省輸血関係情報調査事業報告書 1998: 25-41.
- 2) 星 順隆. 関東甲信越の私立医科大学, 公立病院, 一般病院における輸血同意書使用状況に関するアンケート調査結果 (第 2 報). 厚生省輸血関係情報調査事業報告書 1998: 12-24.

病院病理部

- 教授: 河上 牧夫 人体病理学: 諸臓器の基本構築と病的変容, 腫瘍病理
- 助教授: 山口 裕 (病理学第二より出向) 人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理
- 助教授: 福永 真治 (病理学第一より出向) 人体病理学: 特に軟部腫瘍と産婦人科の病理
- 助教授: 鈴木 正章 (病理学第二より出向) 人体病理学: 特に泌尿生殖器・乳腺の病理
- 講師: 酒田 昭彦 (病理学第一より出向) 人体病理学: 特に肝とリンパ網内系の病理
- 講師: 千葉 諭 (病理学第一より出向) 人体病理学: 特に造血器・循環器系の病理
- 講師: 加藤 弘之 (病理学第二より出向) 人体病理学と外科病理学

研究概要

今年度も昨年同様に病理部医長, 医員の研究はすべて講座の管轄に置かれており, 既に病理学講座の業績として記録されているので, それらの業績に関しては講座の研究概要を御参照願いたい。ここでは病理部固有の研究概要のみを述べたい。

I. 腫瘍形態における recapitulation

腫瘍細胞が示す組織像はどのような「形」をとって表現されるであろうか。病理組織学ではこれを「高分化腺癌」とか、「角化型扁平上皮癌」と言ったように組織の現象名で表記している。取り上げた組織は系統発生的に組織発生の極めて古く, 生物の基礎代謝に深く関連する甲状腺と哺乳動物になって始めて出現した発生的に新しい乳腺である。結果は a) 甲状腺癌の構成細胞は原則として表面増大性の外向型 (D), 管進展型 (T), 増葉型 (A), 離上皮型 (E) の基本四型が区別される。それらはどこに生じ, 何へ分化していくかの 2 水準によりすべての形態の variety を覆うことが可能である。b) 外向性 exophytic な増殖の乳頭状発育と内向性 enophytic な増殖の管状ならびに末端増葉型は一連の連続事象である。c) これらの分節分化は系統発生に於ける細胞の自己組織化の序列制を反映し, D 型は古く, かつ組織液親和性 (lymphaffinity) が高いのに比し, A 型寄り新しく血管発生後で血液親和性が高い。d) 上皮に於ける細胞の分化と基底膜すらの距離による酸素依存性の分化は basal-reserve-surface の BRS 分化をとる。e) 区間特性に表れたは系統発生

上のD-T-A-E-cluster分化とBRS分化を両軸に理論的に想定される形態の多様性は現実の組織形態の多様性をすべて覆い尽くしている。

以上の観察結果からは腫瘍の組織分類は増殖細胞の脱分化を反映する系統発生的、かつ血管との酸素分圧勾配上の現分化的の二次元の類位 taxon に展開してその形態表現を整理したほうが、生物学的動態をよりの確に表現することが可能となる。その意味で $D_0T_0A_0E_0 \sim D_3T_3A_3E_3$ etc の表記法に従ったほうがより現実即応性が高い。

II. Plummer 病の形態微解析

甲状腺も他の内胚葉腺組織と同様、腺組織の持つ管(D)―腺(T)―葉(A)の基本構制の分化勾配を内在させている。諸種の異常増殖はその散逸構造の破綻性増幅として理解可能であろう。Basedow病、Plummer病、甲状腺腫は濾胞の一樣性を保つ上での有機的調節機構の障害像と考えられるが、Plummer病はA分節が抑えられ、活性の高いD分節上皮が増殖刺激を受けているとも想定される。対照的にBasedow病、濾胞腺腫ではA-zoneが優位に増幅される。こうした事からPlummer病変はより原始的な形態決定因子が作動しており、ホルモン産生も旧態時代の分泌活動を再開していると想定される。

III. 大動脈硬化症の意味論

大動脈硬化症の液性病理学に関する認識が進歩する中で、形態病理学は旧態然としている。大動脈の細胞社会の変貌を探るために壁面に正接方向の連続切片を観察し、各層のmyointimal cellの密度と配列ベクトルを計測した。

主たる変化は1)大動脈は加齢と共に拡張する。2)細胞密度は中膜中層と内膜内層で最も顕著に減少し、その他の層では比較的保存される。3)若年層の中膜筋細胞の輪状配列は加齢と共にrandomizedに傾く。4)それに対し内膜深層の輪状成分が増強される。5)この内膜深層の偽装的中膜化は粥状硬化例に多く、動脈硬化への中膜衰弱の意義は大きい。

IV. 乳癌の帰趨に関する研究

治療に抗した再発乳癌の剖検例の他臓器転移状況を相関分析を通して調査した結果は次の如くであった。1)症例中、一割近くに両側乳癌が見られた。2)乳癌再発の予後決定因子は組織型より腫瘤の大きさ、リンパ節転移度がより強力であった。3)50歳以下では再発までの期間は指数対数的に減少する。

4)組織型ではPT, ST, MTが7割, SC例が23%を占めていたが、前者群は浸潤性乳管癌のvarietyと見られる。5)転移部別では肺―リンパ節型(L), 骨髄型(M), 肝型(H), 体腔型(P), 離散型(S)が大別される。これらは相互に正負の相関関係にあるが、とりわけ、骨髄が肺, 肝に対し正の相関を有するのに対し、肺と肝は負の関係にある。原発巣再発は卵巣に対し高い正相関、副腎に対し負相関を示す。6)年令別では $L < M < H < P < S$ 型と高令者側に偏分布する。7)再発までの期間は2~3年後, 7年, 16年後と不連続の減衰性ピークを示しながら延長する。8)H, S型は早発群に, L, M型は早発, 遅発の両群に属する。

V. 冠動脈蛇行に関する研究

冠動脈は加齢と共に伸展・蛇行・拡張する。蛇行の変曲率は太さと伴に大きくなる。一定の太さに細まると小変曲率蛇行が急に頻出するがこの傾向は左室に比し右室前壁に好発する。曲率中心部の内膜肥厚は他に比して優位に亢まり、平均蛇行率の高さと冠硬化率は反比例する。以上より冠動脈心外膜区間は冠循環のcondenser機能の担手であるが、その拡張・蛇行は壁の加齢硬化に対する血管成長の一種で末梢循環の安定性に寄与することが示唆される。

「点検・評価」

本学の過去の疾患経験遺産は他大学に比して無尽蔵とも言える。現在は研究は講座の管轄で行われているが、今後は出向形態ではなく病理部固有の研究として若い病理医が診療病理学の領域を開拓して行ける体制が実現されることを夢見ている。本学の独創性と明瞭な論理形態を備えた研究がより身近に遂行可能となるよう協力願いたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 伊東慶悟, 金網友木子, 二村 聡 ほか. Plummer 病の甲状腺結節病変の形態特性. 特集: 内分泌病理学最近の進歩. ホルモンと臨床 1998; 46(増刊): 65-82.
- 2) Kawakami M, Suzuki M, Harada T, Ito K, Kanetsuna Y, Nimura S. Implication of the aortic atherosclerosis. 18th World Congress of the International Union of Angiology. Tokyo. Sept.
- 3) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 伊東慶悟, 金網友木子, 二村 聡. 腫瘍組織の形態法則. 第42回形の科学会シンポジウム 東京, 7月.

- 4) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 伊東慶悟, 金網友木子, 二村 聡. 冠動脈拡張・蛇行に関する臨床病理学的研究. 平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会. 千葉, 12 月. [動脈硬化 1998; 26(suppl): 144]
- 5) 志田敦男, 畝村泰樹, 藤岡秀一, 今井貴, 鈴木旦麿, 見澤健之, 小林道, 山崎洋次, 斎藤奈々子, 赤司俊彦, 鈴木正章, 河上朴夫. 悪性インスリノーマと微小な良性膵島腫瘍とが併存した 1 例. 第 252 回日本消化器病学会関東支部例会. 12 月.
- 6) 望月太一, 神宮希代子・竹内悦子・深沢健至, 村松弘康, 多田浩子, 古田島太, 田辺修, 佐藤哲夫, 河上牧夫, 栗原英明, 鈴木正章. 内視鏡的にも改善傾向を認めた悪性リンパ腫の 1 例. 第 39 回東京慈恵会医科大学呼吸器疾患研究会. 東京, 6 月.
- 7) 平野明夫, 小林直, 山崎博之, 吉田和彦, 内田賢, 久保宏隆, 山崎洋次, 兼平手裕, 二村聡, 鈴木正章, 河上牧夫, 倉石康庸. 乳癌に対する術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) の臨床効果, 組織学的効果と予後の検討. 第 7 回日本乳癌学会総会. 名古屋. 5 月.
- 8) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 西山博高, 河上牧夫, 牛込新一郎, 池上雅博, 原田徹, 伊東慶悟, 金網友木子, 二村聡. 剖検例の電算化の試み (第二報). 第 115 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 1998; 113: 523]

III. 学会発表

- 1) 原田 徹, 河上牧夫, 三角珠代, 三浦幸子, 春間節子, 牛込新一郎. 頭頸部に発生した神経外胚葉性腫瘍 3 例の細胞組織学的検討. 第 39 回日本臨床細胞学会総会. 札幌, 6 月. [日臨細胞会誌 1998; 37(補 1): 193]

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 大野典也

DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門

教授：衛藤 義勝	小児科学，先天性代謝異常症，遺伝子治療
講師：吉村 邦彦	呼吸器病学，呼吸器病の分子生物学，遺伝子治療
講師：大橋 十也	小児科学，先天性代謝異常症，遺伝子治療

研究概要

DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門では引き続き呼吸器疾患，遺伝性疾患，糖尿病，糸球体腎炎，肝臓腫瘍の遺伝子治療法の開発を行った。それぞれにつき，本年度の成果を概説する。

I. 呼吸器疾患の分子病態解析と遺伝子治療に関する研究

1. 日本における嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) 患者の CFTR 遺伝子変異解析

本邦では極めてまれな疾患と考えられている cystic fibrosis (CF) について，これまでに複数例の CF 患者における原因遺伝子 CFTR の変異を明らかにしてきた。今年度の肺機能不全を合併した 2 例の解析結果は，うち 1 例がともにこれまで欧米でも報告のない変異 M152R と 1540del10 の複合ヘテロ接合体であり，もう 1 例は Δ F508 と L571S の複合ヘテロ接合体であった。

2. びまん性汎細気管支炎 (DPB) の発症機序に関する研究

DPB は CF と類似の呼吸器病態を呈するため，本症が CF の一病型である可能性について引き続き検討した。PCR-SSCP 法を用いた DPB 患者 25 例での CFTR 遺伝子の 27 coding exon における変異解析では，1 例が E217G と Q1352H のヘテロ接合体であり，その他 4 例で一方の allele に M243L，Q1352H，ないし R1453W 変異を認めた。これまでの intron 8 の poly T 多型解析と合わせると，DPB 患

者 25 例中 9 例 (36%) が少なくとも一方の CFTR allele に変異を有することになり，DPB が同遺伝子変異と高い関連を有することが明らかにされた。

3. 肺細胞の遺伝子発現に対するマクロライド剤およびニコチンの作用の解析

Erythromycin を始めとするマクロライド剤，およびタバコ煙中のニコチンの肺細胞に対する遺伝子発現の制御作用について検討し，これらの物質が肺上皮で発現される proGRP，GRP 受容体， β -デフェンシン (HBD) の mRNA 発現を制御しうることを明らかにし，さらに promoter 機能解析からその制御が転写レベルでなされることを証明した。

4. 肺線維症の病態解析と遺伝子治療に関する基礎的研究

間質性肺炎・肺線維症において病勢に応じ上昇する血清 LDH に関し，LDH の M 鎖をコードする LDH-A 遺伝子の発現が炎症性刺激で upregulate されることを報告したが，この制御機構に関し，同遺伝子の promoter 機能を解析し，5' 領域近位に存在する AP-1 結合部位が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

5. 小細胞性肺癌 (SCLC) に対する遺伝子治療の基礎的研究

SCLC で特異的に上昇する腫瘍蛋白 proGRP について，その遺伝子発現，alternative splicing の状況を明らかにし，さらに SCLC 特異的発現に関わる promoter 機能を解明し，これらを利用した SCLC の新しい遺伝子治療法の開発を引き続いて検討中である。

II. 遺伝性疾患の遺伝子治療および遺伝子解析に関する研究

1. ムコ多糖症 VII 型の遺伝子治療法の開発

ムコ多糖症の遺伝子治療は造血幹細胞を標的として行われている。しかしながら実際にヒト MPS への造血幹細胞を標的とした遺伝子治療が行われたが遺伝子導入効率は極めて効率が悪く遺伝子の発現は短期間しか持続せず，臨床効果も得られなかった。そ

ここで今回はマクロファージを標的とした遺伝子治療法の開発を行った。ムコ多糖症 VII 型のモデルマウスより培養したマクロファージにレトロウイルスベクターにより遺伝子導入を行い移植を行ったところ効果が得られた。

2. バキュロウイルスベクターによるグリア細胞への遺伝子導入

シュードタイプバキュロウイルスベクターによる遺伝子導入を試みた。バキュロウイルスのエンベロープ蛋白上に VSVG を発現させた LacZ 蛋白を発現する組換えウイルスをラット新生児脳より培養したアスロサイトへ感染させた。5.4% の効率で LacZ 遺伝子が発現していた。

3. 胎児遺伝子治療法の開発

ある種の遺伝性代謝疾患では出生時すでに中枢神経系に障害を認め、出生後の治療では十分な効果があげられない場合が多い。そこで今回はアデノウイルスベクターを用いてラット胎児に対し出生前遺伝子治療を試みた。投与時期により様々な臓器にウイルスが感染することが判明した。特に E12 にウイルスを投与した場合中枢神経系の細胞にアデノウイルスベクターが感染することが判明した。

III. 糖尿病の成因および遺伝子治療に関する研究

I 型（インスリン依存型）糖尿病の家系において HLA-DQ 遺伝子に関する TDT 解析を行った。その結果、母親からの DQA1*0301-DQB1*0302 には強い連鎖を認めたが父親における同 allele には連鎖を認めず、この遺伝子領域における genomic imprinting など epigenesis の存在を示唆した。また I 型糖尿病の遺伝子治療に関して基礎的な検討を進めた。非内分泌細胞に於いて processing を受けるように改変したヒト insulin cDNA を組み込んだ高力価 retrovirus vector を作製した。種々の細胞における transformant はインスリンを構成的に分泌し、標的細胞の分化と細胞内カルシウム濃度に依存したインスリン分泌を認めた。2 型糖尿病の成因に関しては核内ホルモン受容体 PPAR gamma の common variant である Pro12Ala は trans-activation 活性が低く、しかも日本人と日系米人の比較を行ったところ高脂肪高エネルギー食に反応しにくいために糖尿病発症頻度が低率となることを明らかにした。

IV. 転移性肝臓腫瘍への遺伝子導入

肝動脈を栄養血管とする転移性肝臓腫瘍への遺伝子導入法を検討した。リピオドールはアデノウイルスの感染性に影響を及ぼさないことが判明した。今

後は in vivo の系にて検討を行う予定である。

V. 糸球体腎炎の遺伝子治療法の開発

これまで我々は炎症部位特異的遺伝子導入法を開発し、糸球体腎炎の遺伝子治療の可能性を検討してきたが、年余に渡り進行する慢性糸球体腎炎への適応を考えた場合さらに長期間の導入/制御可能なシステムの開発が必要となってくる。そこで分化誘導する前の造血幹細胞に抗炎症性の遺伝子を導入し、これを生着させることにより骨髄再構築を行ったところ、遺伝子担体細胞を持続的に供給することが可能となり制御期間の延長に成功した。

「点検・評価」

本年度も呼吸器疾患、遺伝性疾患、糖尿病、糸球体腎炎、肝臓腫瘍などの病態解明ならびに遺伝子治療法の開発を行った。それぞれの分野で一応の成果が達せられたと思う。すべてのプロジェクトが臨床応用を視野にいれたものであり、DNA 医学研究所の主旨にそって行われたと思う。特に当部門の衛藤教授を中心に行われている肺癌の遺伝子治療の臨床応用は本邦で岡山大学につき 2 施設めであり、今後の高度先進医療を推進するうえで大変重要な第一ステップであった。これにより本学において遺伝子治療を行ううえでのシステムが構築されたと思うし、実際にいくつかの遺伝子治療プロトコルが立ち上がってきている。今後研究所としてもこのような先進医療に積極的に関わって行きたいと思う。一方、反省点もいくつか浮き彫りにされてきたので以上に列挙する。

(1) 対象とする疾患が多く全体としての方向性を打ち出すのはなかなか困難であった。しかし遺伝子治療法の開発といったところでの技術的協力はできたと思う。今後も新しい遺伝子導入法の開発といったところに主眼をおいて研究を押し進める予定である。

(2) 研究所とはいっても大半の在籍者は臨床との掛け持ちであり、多くの若手研究者は臨床終了後の夜間および休日の研究を行うことが多い。研究所として今後、時間的制約のあるこのような研究者への支援体制を築くことが重要であると思われる。具体的には研究協力体制の確率、研究補助員の充実などがあげられる。

(3) 研究費の獲得は研究所にとって非常に重要な事項である。今後も積極的に研究所として研究費の獲得に取り組みたい。やはり国公立の研究施設にくらべると貧弱である。

(4) 現在の研究で1施設で行う研究には限界がある。本年度もいくつかの学外施設と共同研究を行った。しかしまだ十分とはいえず、今後も積極的に他施設との共同研究を行う予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Gao PS, Mao XQ, Kawai M, Enomoto T, Sasaki S, Tanabe O, et al. Negative association between asthma and variants of CC16 (CC10) on chromosome 11q13 in British and Japanese populations. *Hum Genet* 1998; 103: 57-9.
- 2) Ida H, Rennert OM (NIH), Kato S (Tokai Univ.), Ueda T (Nippon Medical School), Oishi K, Maekawa K, et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 63-73.
- 3) Ohashi T, Iizuka S, Sly WS (St Louis University), Machiki Y, Eto Y. Efficient and persistent expression of β -glucuronidase gene in CD34+ cells from human umbilical cord blood by retroviral vector. *Eur J Haematol* 1998; 61(4): 235-9.
- 4) Yokoo T, Utsunomiya Y, Ohashi T, Imasawa T, Kogure T, Futagawa Y. Inflamed site-specific gene delivery using bone marrow-derived CD11b+ CD18+ Vehicle cells in mice. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 17381-8.
- 5) Adachi Y¹⁾, Ida H, Eto Y, Ikehara S¹⁾ (¹First Dept. of Pathology, Kansai Medical Univ.). An autopsy case of fetal Gaucher disease. *Acta Pediatr Jpn* 1998; 40: 374-7.
- 6) Kurosawa K, Ida H, Eto Y. Prevalence of arylsulphatase A mutations in 11 Japanese patients with metachromatic leukodystrophy: Identification of two novel mutations. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 781-2.
- 7) Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Type 1 Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells Mol Dis* 1998; 24(5): 73-81.
- 8) Kobayashi T, Tamagaki T, Yoneyama C, Watanabe S, Sugihara H, Ida H. Imprint cytology of Gaucher disease presenting as a spleen mass in an adult: a case report with molecular approaches. *Acta Cytol* 1998; 42: 419-24.
- 9) Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajami J, Mykken L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR gamma 2 associated with decreased

receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-7.

- 10) 田辺 修, 安斎千恵子, 清水 歩, 内田和宏, 青木薫, 帆足茂久ほか. 気道上皮細胞の遺伝子発現に対するエリスロマイシンの作用機序. *Jpn J Antibiot* 1998; 51(Suppl): 158-60.
- 114) 岡本友好, 二川康郎, 武内孝介, 柴 浩明, 中村純太, 青木照明. 肝への無血の肝還流法を用いた遺伝子導入における組み替えアデノウイルス投与条件の検討. *日消外会誌* 1999; 32: 906.

II. 総説

- 1) Eto Y, Ida H. Clinical and molecular Characteristics of Japanese Gaucher Disease. *Neurochem Res* 1999; 24(2): 207-11.
- 2) 衛藤義勝. GM1-gangliosidosis. *小児内科* 1998; 39: 8.
- 3) 衛藤義勝. Wolman 病との出会い, *小児診療* 1998; 61: 122-5.
- 4) 衛藤義勝. 遺伝病の新しい治療薬の開発. *日医新報* 1998; 3847: 68.
- 5) 衛藤義勝. 異染性脳白質変性症, 先天代謝異常症. *日臨* 1998; 379-84.
- 6) 衛藤義勝. マルチプルスルファターゼ欠損症, 先天代謝異常症. *日臨* 1998; 385-8.
- 7) 衛藤義勝. 小児神経学最近の展望, 炎症性疾患, *小児神の進歩* 1998; 27: 167-8.
- 8) 吉村邦彦, 清水 歩, 帆足茂久. 肺の炎症・線維化におけるサイトカイン・ケモカイン. *現代医療* 1999; 31(2): 425-31.
- 9) 吉村邦彦. 呼吸ケアを必要とする患者の航空旅行. *Biomedical Perspectives*, 1999; 8(2): 227-35.
- 10) 佐々木敬. 糖尿病の遺伝相談. 矢崎義雄監修春日雅人, 清野 進, 渥美義仁, 門脇孝編. *分子糖尿病学の進歩*. 東京: 金原出版, 1998. p. 151-5.

III. 学会発表

- 1) 大橋十也, 小林博司, 衛藤義勝. ムコ多糖症 VII 型 (Sly 病) の遺伝子治療. 第 35 回日本臨床代謝学会. 東京, 3 月.
- 2) 井田博幸, 衛藤義勝. 日本人ゴーシェ病の治療成績. 第 35 回日本臨床代謝学会. 東京, 3 月.
- 3) Ohashi T, Eto Y. Adenoviral mediated gene transfer to various tissues involved in Gaucher disease. The First Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy. Seattle, May.
- 4) Kobayashi H, Ohashi T, Sly WS, Tani H, Matsuura Y, Eto Y. Baculovirus mediated gene

- transfer for gene therapy of Sly disease. The First Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy. Seattle, May.
- 5) Kobayashi H, Ohashi T, Sly WS, Tani H, Matsuura Y, Eto Y. Baculovirus mediated gene transfer for gene therapy of Sly disease. The 4rd Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy. Tokyo, July.
 - 6) 小林博司, 川目 裕, 落合幸勝, 内山浩志, 穴倉章浩, 星 順隆ほか. 骨髄移植を施行した副腎白質ジストロフィー症例の検討. 第 43 回日本人類遺伝学会. 山梨, 10 月.
 - 7) 大橋十也, 小林博司, 衛藤義勝. マクロファージ移植によるムコ多糖症 VII 型 (Sly 病) の治療. 第 41 回日本先天代謝異常学会. 東京, 11 月.
 - 8) 小林博司, 大橋十也, 衛藤義勝, 谷 英樹, 松浦善治, 渡部和彦. バキュロウイルスを用いた遺伝子導入 - Sly 病の遺伝子治療に向けて -. 第 41 回日本先天代謝異常学会. 東京, 11 月.
 - 9) 岩澤京子, 大橋十也, 小林博司, 衛藤義勝. 培養アストロサイト移植による先天代謝異常症の中樞神経障害治療の試み. 第 41 回日本先天代謝異常学会. 東京, 11 月.
 - 10) Eto Y. Recent advances of the treatment of genetic diseases. The 40th Annual Meeting of Korean Society of Pediatrics, Seoul, October.
 - 11) Tanabe O, Anzai C, Shimizu A, Uchida K, Hoashi S, Morokawa N, et al. Regulation of gene expression by erythromycin in bronchial epithelial cells. American Lung Association-American Thoracic Society 1998 International Conference. Chicago, Illinois, April.
 - 12) Anzai C, Iizuka S, Tada H, Tanabe O, Shimizu A, Uchida K, et al. Analysis for nucleotide sequences of exon 9 splice acceptor site and exon 10 of the CFTR gene in individuals with diffuse pan-bronchiolitis. American Lung Association-American Thoracic Society 1998 International Conference. Chicago, Illinois, April.
 - 13) Hoashi S, Aoki K, Shimizu A, Morokawa N, Tada H, Uchida K, et al. Plasmid-liposome-mediated cell-specific gene transfer to alveolar type II epithelial cells. American Lung Association-American Thoracic Society 1998 International Conference. Chicago, Illinois, April.
 - 14) Yoshimura K. Cystic fibrosis and diffuse pan-bronchiolitis. Invited seminar at Pulmonary and Critical Care Medicine Branch, NHLBI. NIH, Bethesda, Maryland, May.
 - 15) 吉村邦彦. 慢性気道炎症の分子病態. 第 1 回山形文翔館呼吸器研究会. 山形, 5 月.
 - 16) 吉村邦彦, 若園吉裕, 飯塚佐代子, 安斎千恵子, 多田浩子, 田辺 修ほか. 日本人の嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) 患児における CFTR 遺伝子変異 H1085R の検出. 第 39 回慈大呼吸器疾患研究会. 東京, 6 月.
 - 17) 吉村邦彦, 若園吉裕, 飯塚佐代子, 安斎千恵子, 多田浩子, 田辺 修ほか. 日本人の嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) 患児における CFTR 遺伝子の変異解析. 第 5 回日本遺伝子診療学会. 福岡, 7 月.
 - 18) Hoashi H, Yoshimura K, Aoki K, Shimizu A, Uchida K, Morokawa N, et al. Plasmid-liposome-mediated cell-specific gene transfer to alveolar type II epithelial cells using the TTF-1 recognition and expression system. The Fourth Annual Meeting of The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, July.

IV. 著 書

- 1) 吉村邦彦, 帆足茂久. 慢性閉塞性肺疾患. 川上義和, 谷口直之, 木田厚瑞編. 呼吸器疾患の分子生物学. 東京: 医学書院, 1998. p. 41-7.
- 2) 佐々木敬. 糖尿病と高脂血症の治療. Flight Safety 1998; 121: 23-8.

悪性腫瘍治療研究部門

教授：大野 典也 (兼任)	悪性腫瘍の遺伝子細胞療法
助教授：銭谷 幹男 (兼任)	肝臓病学, 肝疾患の細胞生物学
講師：山田 順子	血液学, 分子腫瘍学
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍の治療, 分子生物学
講師：本間 定 (兼任)	肝臓病学, 腫瘍免疫

研究概要

1) 樹状細胞を用いた特異的腫瘍免疫の誘導：

強力な抗原提示能を示す樹状細胞に抗原を提示させれば primary immune response を期待できる。マウス骨髄より樹状細胞を分離培養し、腫瘍細胞とポリエチレングリコールを用いた物理的融合を施し、融合細胞を作製した。この融合細胞により特異的な免疫反応が誘導される可能性についてマウス肝癌・大腸癌・脳腫瘍細胞を対象に予防効果と治療効果の面から検討した。はじめに、樹状細胞の分離培養法と融合方法を確立した。つぎに、融合細胞で免疫したマウスはその腫瘍細胞の生着を阻止または強く抑制することを明らかにした（特異的腫瘍免疫予防効果）。次いで、治療実験の系として、肺転移治療モデルで検討したところ融合細胞投与により転移が著明に抑制された。固形腫瘍治療モデルでは融合細胞単独投与による治療効果は弱かったが、サイトカイン IL-12 併用により肝癌・脳腫瘍に治癒および生存期間の延長が観察された（治療効果）。これら in vivo で観察された効果について、免疫マウス脾細胞を用いてエフェクター細胞の同定を試みた。CTL assay, 中和抗体実験により CD8 陽性 cytotoxic lymphocyte が主体であると考えられたが、系により CD4, NK, 抗体の関与も示唆された。この方法は腫瘍細胞に腫瘍退縮抗原が存在していれば、その抗原が未同定あるいは自家腫瘍固有であっても、予防・治療効果が得られる可能性を示しており、検討を進めている。

2) ヒト末梢血球細胞からの樹状細胞への分化：

末梢血採血により樹状細胞を得る培養法を形態学および細胞免疫学的に検討した。この結果、サイトカイン GM-CSF, IL-4 を利用して末梢血単核球より樹状細胞に分化できた。誘導した樹状細胞の co-stimulatory 分子の発現について健康人と担癌患者について検討を加えている。

3) 樹状細胞を用いた特異的免疫応答の誘導：

マウスにおいて樹状細胞を高分化型肝癌や正常肝細胞と融合させ接種すると、肝特異的炎症反応が惹起されることを明らかにした。この反応はサイトカイン IL-12 の併用により増強されることを示した。この検討は自己免疫性肝炎の発生機序を解明する足がかりとなり研究を続けている。

4) 抗腫瘍薬・放射線照射による細胞死の機序：

治療により腫瘍細胞が死に至る過程を検討している。トポイソメラーゼ II 阻害薬の一つエトポシドは高濃度投与によりアポトーシスによる細胞死を誘導するが、この時 Bcl-XL の減少から caspase 3 の活性化を経由していることを明らかにした。低濃度では細胞周期回転の停止が生じており、細胞内での反応に濃度依存性の相違が確認できた。p53 を欠く白血球細胞では薬剤・放射線照射により G2/M 期から細胞死への変化を生じており、cdc2 kinase を対象とするチェックポイントの関与に注目し検討を進めている。

5) マウス発癌における β カテニンの役割：

Wnt シグナル伝達系に關与する β カテニン遺伝子の変異が大腸癌・肝癌などで報告されている。そこで腫瘍発生における β カテニンの役割を明らかにするために変異型 β カテニンを強制発現するコンディショナル・トランスジェニックマウスを作製した。CAG プロモーター下流に変異型 β カテニン遺伝子を結合させ、その連結部位に、両端に部位特異的組換え酵素 Cre の認識配列 loxP を持つ GFP 遺伝子を挿入したコンストラクトを作製し、トランスジェニックマウスを樹立した。このマウスの尾静脈より Cre を発現する組換えアデノウイルスを投与し、肝臓で変異型 β カテニンを発現させた。今後、腫瘍発生について検討する。

「点検・評価」

現状) スタッフは移動なく、講師 2 名、助手 1 名、兼任 2 名、研究技術員 1 名で運営し、大学院生 3 名が研究に参加している。研究テーマはハイテクリサーチ悪性腫瘍治療研究の一環である腫瘍免疫と腫瘍生物学で、設備の面からも研究室として活発な研究体制が形成されてきた。樹状細胞と腫瘍細胞との融合細胞を用いた腫瘍免疫療法は臨床応用に向かってこの一年で大きく前進した。マウスを使用した実験モデルではワクチン効果のみならず治療効果も確認された。これらの結果を基に臨床研究に進展させるため、プロジェクト準備委員会を組織し、学術的・臨床的な論議を進めている。研究所が目指している

ベンチからベットへの実現に向け個々の問題点を明確にし、それぞれに回答や対応策を検討している。腫瘍生物学としては細胞死と細胞周期を対象として検討している。教育では知識・技術・論理性を意識して大学院生の教育を担当している。定期的研究発表・抄読会を通じて部門としても研究所としても組織化されてきた。

課題) 研究所の体系化の整備につれ改善されつつあるものの、人的エネルギーはまだ不足している。今年度は一般研究員と積極的に研究テーマを共有することで多くの結果を得、この点では部門の方針が現実化できた。今後も腫瘍学のテーマの基に多くの優秀な人材が集結できるよう努力していかなければならない。DNA 医学研究所が設置され3年を経過し、研究所内での横断的協力も研究テーマが明らかになるにつれほぼ完成した。しかし、学内全体とのコミュニケーションは依然疎である。設備の使用のみならず、全学的な規模での学術討論の場の提示に努めたい。研究所では定例のセミナーを開催しているが、さらに学内での基礎・臨床医学研究者との有機的関わり合いの機会を求めていきたい。一方で、国内外からの学問的刺激を常に大切に、開かれた研究所を目指したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kikuchi T, Joki T, Saito S, Hata Y, Abe T, Kato N, et al. Antitumor activity of interleukin 2 producing tumor cells and recombinant interleukin 12 against mouse glioma cells located in the central nervous system. *Int J Cancer* 1999; 80: 425-30.
- 2) Kikuchi T, Joki T, Abe T, Ohno T. Antitumor activity of killer cells stimulated with both interleukin 2 and interleukin 12 on mouse glioma cells. *J Immunother* 1999; 22: 245-50.
- 3) Kikuchi T, Joki T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Antitumor activity of interleukin 12 against interleukin 2-transduced mouse glioma cells. *Cancer Lett* 1999; 135: 47-51.
- 4) Horiguchi-Yamada J, Fujikawa T, Ideguchi H (Fukuoka Univ.), Iwase S, Yamazaki Y, Yamada H. Hemolysis caused by CMV-infection in a pregnant woman with silent elliptocytosis. *Int J Hematol* 1998; 68: 311-15.
- 5) Zeniya M. Autoimmune cholangitis. *Asian Med J* 1998; 41: 463-68.
- 6) Akiyama M, Horiguchi-Yamada J, Yamada O¹⁾,

Mizoguchi H¹⁾, Yamada H (Tokyo Women's Med. College). Cytostatic concentrations of anticancer agents do not affect telomerase activity of leukemic cells in vitro. *Eur J Cancer* 1999; 35: 309-15.

- 7) Yamada H, Horiguchi-Yamada J, Nagai M, Takahara S, Sekikawa T, Kawano T, et al. Biological effects of a relatively low concentration of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in K562 cells: Alterations of the cell cycle, differentiation, and apoptosis. *Mol Cell Biochem*. 1998; 187: 211-20
- 8) Iwase S, Furukawa Y¹⁾, Horiguchi-Yamada J, Nemoto T, Takahara S, Kawano T, et al. (Jichi Med. Sch.). A novel variant of acute myelomonocytic leukemia carrying t(3; 12)(q26; p13) with characteristics of 3q21q26 syndrome. *Int J Hematol* 1998; 67: 361-68.
- 9) 銭谷幹男, 大谷 圭, 戸田剛太郎, 小野寺昭一ほか. C型肝炎ウイルス感染と宿主および環境因子. *臨床環境医学* 1998; 7: 14-18.
- 10) 菊池哲郎, 常喜達裕, 赤崎安晴, 阿部俊昭. インターフェロンベータ全身ならびに局所投与による髄液内インターフェロンベータ濃度の測定. *Biother* 1998; 12: 1067-70.
- 11) 菊池哲郎, 常喜達裕, 赤崎安晴, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性脳腫瘍に対するインターロイキン12を中心とした免疫療法. *神経免疫研究* 1999; 11: 54-59.

II. 総説

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. ウィルス肝炎. *日内会誌* 1998; 87: 2245-49.
- 2) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎における肝細胞障害機序. *肝・胆・膵* 1999; 38: 495-500.
- 3) 銭谷幹男. 目で見えるウィルス肝炎. *クリニカルスタディ* 1999; 20: 8-13.
- 4) 銭谷幹男. 肝臓の解剖生理. *クリニカルスタディ* 1999; 20: 8-13.
- 5) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎とC型肝炎ウイルス. *カレントセラピー* 1998; 16: 1971-74.
- 6) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. DDW-1998 の話題. *Geriatr Med* 1998; 36: 1599-1601.
- 7) 菊池哲郎. グリオーマの新しい免疫療法の試み. *神研の進歩* 1999; 43: 443-50.

III. 学会発表

- 1) Zeniya M, Takahashi H, Watanabe F, Toda G. Intracellular detection of cytokines in CD4 T cell of chronic hepatitis C: Th1/Th2 imbalance reflects disease activity. 49th AASLD Meeting. Chicago, Nov.

- 2) Zeniya M, Kuramoto A, Takahashi H, Aizawa Y, Toda G. TCR Vbeta chain by PCR in autoimmune hepatitis. Second US-Japan Autoimmune Hepatitis Meeting. Turtlebay Hawaii, Sep.
- 3) Kikuchi T, Joki T, Akasaki T, Abe T, Ohno T. Interleukin 12-based immuno-gene therapy on mouse brain tumours. European Association for Neuro-Oncology. Paris, Sep.
- 4) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也, Jianlin Gong, Donald Kufe. 樹状細胞と肝細胞の融合細胞を用いた肝癌に対する癌免疫の誘導. 第 34 回日本肝臓学会総会. 東京, 4 月.
- 5) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎, Jianlin Gong, Donald Kufe. 樹状細胞と癌細胞の細胞融合による特異的癌免疫の誘導. 第 57 回日本癌学会総会. 横浜, 9 月.
- 6) 本間 定, 赤崎安晴, 入江正紀, 菊池哲郎, 大野典也, 戸田剛太郎, Jianlin Gong, Donald Kufe. 樹状細胞と癌細胞の細胞融合による特異的癌免疫療法の誘導. 第 3 回癌特異的免疫療法研究会. 東京, 2 月.
- 7) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Low and high concentrations of etoposide evoke different responses on cell cycle and apoptosis in human leukemic cells. Molecular determinants of sensitivity to antitumor agents. AACR Special Conference. Whistler, Mar.
- 8) 山田順子, 福味禎子, 岩瀬さつき, 山田 尚, 大野典也. 白血病細胞への放射線照射は細胞周期 G2 期からの細胞死を誘導する. 第 57 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月.
- 9) 菊池哲郎, 常喜達裕, 赤崎安晴, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性脳腫瘍に対するインターロイキン 12 を中心とした免疫療法. 脳と免疫研究会. 金沢, 6 月.
- 10) 菊池哲郎, 常喜達裕, 大野典也. 脳腫瘍に対するインターロイキン 12 を中心とした遺伝子免疫療法. 第 57 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月.
- 11) 伊藤正紀, 前野哲輝, 田利あゆみ, 伊藤志帆子, 川上晶子, 澤田正義ほか. FAP モデルマウスの消化管腫瘍数に影響を与える modifier 因子の遺伝学的解析. 第 21 回日本分子生物学会. 横浜, 12 月.
- 12) 伊藤正紀, 石原 悟, 月田承一郎, 寺社下浩一, 大野典也, 野田哲生. マウス大腸癌発生におけるベータカテニンの役割. 第 57 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月.
- 2) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. 井村裕夫編. わかりやすい内科学. 東京: 文光堂, 1998. p. 479-81.
- 3) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎に対する UDCA 療法. 亀田正男編. 胆汁酸研究の進歩. 東京: 国際医書出版, 1998. p. 59-65.
- 4) 銭谷幹男. サイトカイン. 戸田剛太郎編. 肝臓病学 Basic Science. 東京: 医学書院, 1998. p. 262-72.
- 5) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. 内科学書改訂 5 版. 東京: 中山書店, 1998. p. 1732-34.
- 6) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. 今日の治療指針. 東京: 医学書院, 1998. p. 428-9.
- 7) 山田順子. BrdU を用いた flow cytometry 法. 永野允, 今井昭一編. 続心臓代謝実験法. 東京: 六法出版, 1998. p. 287-94.
- 8) 山田順子, 望月正武. 遺伝子操作技術. 田村康二編. 治療のしかた. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 198-207.

IV. 著 書

- 1) Zeniya M, Toda G. Autoantibodies in hepatitis A, hepatitis B, hepatitis D. In: Krawitt EL, editor. Autoimmune liver diseases. Amsterdam: Elsevier Science Pub. 1998. p. 479-81.

分子遺伝学研究部門

助教授：山田 尚 血液学・分子腫瘍学

研究概要

I. 細胞増殖の制御機構

インターフェロンは細胞増殖抑制作用を有するサイトカインであり、一部の悪性腫瘍の治療にも応用されている。その増殖抑制機序は十分には解明されていない。パーキットリンパ腫由来の Daudi 細胞はインターフェロンに高感受性である。我々はこの細胞のインターフェロン抵抗性株を作成することに成功した。二つの細胞株におけるインターフェロンに対する反応性を検証することでインターフェロンの増殖抑制効果を解明できると期待している。現在までに、増殖抑制には IRF1, E2F-1 の働きが重要であることを突き止めた。また、耐性株においては STAT と競合する JAB が高発現していることを見出している。

II. 遺伝子不安定性

発癌機構は遺伝子変異の過程とも考えられる。テロメアは染色体の安定性に重要であり、老化の現象とともに短縮することが知られている。このテロメアが造血幹細胞移植に関連して、生物学的には許容範囲であるが明らかに短縮することを見出した。さらに、ドナーの条件などによっては危険な範囲と考えられる程度までに短縮する可能性があることも判明した。テロメアはテロメラーゼによって維持されているが、この活性についての制御機構についても検討を加えている。

ミスマッチ修復機構も癌化においては重要な要素である。ミスマッチ修復機構はマイクロサテライトの変異を調べることでおおよその機能を推定できる。高分化型胃癌の発癌過程でマイクロサテライトの変異を検討すると、すでに腸上皮化成の段階から多くの変異が生じていることが判明した。しかし、早期癌の段階では癌の生物学的特性に関連する BAX 遺伝子のようなエクソン内でのマイクロサテライトの変異は多くはなく、進行癌を特徴付ける変化と考えられる結果が得られた。

「点検・評価」

1. 点検

- (1) 研究の現状：平成 10 年度は当初の目標である増殖に関する研究に一定の成果が得られ

た（業績参照）。インターフェロンの他にも幾つかのサイトカインや薬剤を用いて研究している。平成 11 年度以降に結果が得られるものと考えている。

- (2) 学内委託業務：平成 10 年度も前年度を上回る実績が上がったものと思われる。しかし、現状では対応能力がマックスにまで到達している状況である。学内の要望に耳を傾けて、能力・容量を増大できるように対応しなければいけないと考えている。
- (3) 教育：大学院、学部学生、看護科学生の教育・講義を担当した。大学院生に対しては実習を含め対応することができたが、学部学生に対しては実習部門では十分な教育に当たらなかった。今後の課題である。

2. 評価

点検項目に記載したように研究部門では一定の業績をあげることができたと評価している。各自が各々の責務を果たした結果と評価している。

学内に対するサービスの提供においても、かなりの貢献ができたものと評価している。しかし、直接的な診療科や患者さんに対する貢献では不十分な点もあると考えている。

教育に関しては、現在の医科学・生物学の進歩の一部を教育できたものと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwase S, Furukawa Y (Jichi Med. School), Horiguchi-Yamada J, Nemoto T, Takahara S, Kawano T, et al. A novel variant of chronic myelomonocytic leukemia carrying t(3; 12)(q26; p13) with characteristics of 3q21q26 syndrome. *Int J Hematol* 1998; 67: 361-8.
- 2) Sakamoto H¹⁾, Yasukawa H¹⁾, Tanimura S¹⁾, Sasaki A¹⁾, Yuge K¹⁾, Ohtsubo M¹⁾, Ohtsuka A¹⁾, Fujita T¹⁾, Furukawa Y²⁾, Iwase S, Yamada H, Yoshimura A¹⁾ (¹Kurume Univ, ²Jichi Med. School). A Janus kinase inhibitor, JAB, is an interferon- γ inducible gene and confers resistance to interferons. *Blood* 1998; 92: 1668-76.
- 3) 小林克敏, 岡本友好, 高山澄夫, 小野雅史, 井上友央, 二村浩史ほか, 胃高分化型腺癌と腸上皮化成における遺伝子不安定性の検討, 消化器癌の発生と進展 1998; 10: 95-8.
- 4) Iwase S, Ideguchi H¹⁾, Horiguchi-Yamada J,

Iwasaki M, Takahara S, Sekikawa T, Mochizuki S, Yamada H, Takao M¹⁾ (¹Fukuoka Univ). Band 3 Tokyo; Thr837-Ala837 substitution in erythrocyte Band 3 protein associated with spherocytic hemolysis. *Acta Hematol* 1998; 100: 200-3.

5) Yamada H, Horiguchi-Yamada J, Nagai M, Takahara S, Sekikawa T, Kawano T, et al. Biological effects of a relatively low concentration of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine in K562 cells: Alterations of the cell cycle, erythroid-differentiation, and apoptosis. *Mol Cell Biochem* 1998; 187: 211-20.

6) Akiyama M, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Hoshi Y, Yamada O¹⁾, Mizoguchi H¹⁾ (¹Tokyou Women's Med. College), et al. Cytostatic concentrations of anticancer agents do not affect telomerase activity of leukemic cells in vitro. *Eur J Cancer* 1999; 35: 309-15.

7) Furukawa Y¹⁾, Iwase S, Kikuchi J (Hitachi Koki), Nakamura M¹⁾, Yamada H, Matsuda M¹⁾ (¹Jichi Med. School). Transcriptional repression of the E2F-1 gene by interferon- α is mediated through induction of E2F-4/pRB and E2F-4/p130 complexes. *Oncogene* 1999; 18: 2003-14.

II. 総 説

1) 秋山政晴, 山田 尚. 癌細胞株を用いる抗腫瘍薬の直接抗テロメラーゼ効果に関する研究. *日臨* 1998; 56: 1165-70.

III. 学会発表

1) Akiyama M, Uchiyama H, Hoshi Y, Yano S, Asai O, Kuraishi Y, et al. Changes of telomere length after hematopoietic stem cell transplantation. *International Society of Experimental Hematology*. Vancouver, Aug.

2) 小林克敏, 岡本友好, 小野雅史, 井上友央, 中山律子, 二村浩史ほか. 胃高分化型腺癌と腸上皮化成における遺伝子不安定性の検討. 第57回日本癌学会. 横浜, 9月.

3) 秋山政晴, 斎藤 忍, 山田順子, 内山浩史, 星 順隆, 山田 修ほか. ヒト白血病細胞株におけるテロメラーゼ活性の制御. 第57回日本癌学会. 横浜, 9月.

4) 山田順子, 福味禎子, 岩瀬さつき, 山田 尚, 大野典也. 白血病細胞への放射線照射は細胞周期G2期からの細胞死を誘導する. 第57回日本癌学会. 横浜, 9月.

5) Tuboi N, Yoshida S, Iwase S, Kawamura T, Yamada H, Hosoya T. Role of pocket proteins on

matrix-mediated cell cycle arrest in glomerular mesangial cells. 31st Annual meeting of American Society of Nephrology. Philadelphia, Oct.

6) 秋山政晴, 内山浩史, 星 順隆, 矢野真吾, 浅井 治, 倉石安庸ほか. 造血幹細胞移植後のテロメアの変化. 第21回日本造血幹細胞移植学会. 名古屋, 12月.

7) Akiyama M, Iwase S, Saito S, Yamada H, Furukawa Y¹⁾, Yamada O²⁾ (¹Jichi Med. School, ²Tokyo Women's Med. College), et al. Interferon-induced antiproliferative effects in Daudi cells is associated with downregulation of telomerase. Meeting on Telomers and Telomerase, Cold Spring Harbor, March.

8) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Low and high concentrations of etoposide evoke different responses on cell cycle and apoptosis in human leukemic cells. Special Meeting of AACR on Molecular Determinants of Sensitivity to Antitumor Agents. Whistler, March.

IV. 著 書

1) 山田 尚. PCR法. 永野 允, 今井昭一編. 続心臓代謝実験法. 東京: 六法出版社, 1998. p. 505-10.

2) 山田 尚, 山田順子. プライマー作成法. 永野 允, 今井昭一編. 続心臓代謝実験法. 東京: 六法出版社, 1998. p. 511-4.

分子免疫学研究部門

講 師：斎藤 三郎 免疫学，アレルギー学

研究概要

I. IgE 低応答性マウスにおけるサイトカイン発現の調節機構

SJL マウスは IgE 産生に関し低応答性であることが知られている。我々はこれまでに、SJL マウスでは本来備わっている IL-4 産生能が低下していること、さらにこの IL-4 産生能は常染色体上の 1 つの遺伝子により規定されることを、低および高応答性マウスおよび F1, F2, N2 マウスを用いて明らかにした。本年度は、IgE 低応答性マウスにおいて IL-4 と他のサイトカイン産生がどのように発現調節されているのか N2 マウスを用いて解析した。SJL マウスでは、IL-4 ばかりでなく IL-5 産生も認められない。IL-13 の産生量は、高応答性マウスの 1/5 以下であった。N2 マウスでは、IL-4 と IL-5, IL-13 産生能に有意な相関が認められた ($p < 0.001$)。これに対し、IL-4 と IFN- γ 産生には有意な相関は認められなかった。なお、これらのサイトカイン産生能に関し高応答性と低応答性マウスは 1:1 に分離した。IL-4, IL-5, IL-13 遺伝子は第 11 染色体上で近接して存在すること、それぞれのサイトカイン遺伝子の 5' 上流領域には共通モチーフの配列が認められること、さらには N2 マウスにおいてこれらのサイトカイン発現産生が同時に調節されていることから、IgE 低応答性マウスではこれらの遺伝子発現に共通な制御因子が、高応答性マウスと異なる機構で関与していることが推測された。

II. 樹状細胞を用いた腫瘍特異的免疫療法

樹状細胞は最も強力な抗原提示細胞であり、免疫応答の引き金に必須な細胞である。我々はこれまでに骨髄由来の樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞 (FC) をマウスに投与することにより、腫瘍に対し予防および治療効果が期待できることを観察している。本年度は、この抗腫瘍効果について腫瘍のクラス I 発現の有無に関して検討を加えた。さらに誘導されるエフェクター細胞についても検討した。その結果、クラス I 発現の有無に関わらず FC は抗腫瘍効果を示すこと、さらにクラス I 陽性腫瘍 (神経芽腫) に対しては CD8 陽性細胞が、クラス I 陰性腫瘍 (肉腫) に対しては CD4 陽性細胞がエフェクター細胞であることが判明した。CD8 陽性細胞は神経芽腫に対し

CTL 活性を示すことが *in vitro* で明らかになった。現在、CD4 陽性細胞の抗腫瘍活性のメカニズムについて解析中である。

III. スギ花粉アレルゲンの T 細胞エピトープ

我々は、これまでスギ花粉症患者末梢血 T 細胞が認識するスギ花粉アレルゲンの主要 T 細胞エピトープを明らかにした。自然発症ニホンザルおよびモデルマウスにおいても T 細胞エピトープを同定した。最近、皮膚症状を主としたスギ花粉症のペット犬においてスギ花粉アレルゲン特異的 T 細胞や IgE 抗体の存在が判明し、T 細胞エピトープの解析を試みている。これらの解析は副作用のない抗原特異的免疫療法の確立に不可欠である。すでにモデルマウスでは、T 細胞エピトープ部位を含むペプチドがスギ花粉アレルゲン特異的免疫応答を T 細胞および B 細胞レベルで抑制できることを明らかにしている。現在、大型哺乳類でペプチド療法がアレルギー症に対し有用な治療法かどうか解析している。

「点検・評価」

1. 現状

現在、専任教員 1 名、研究補助員 1 名で当部門は運営されている。その他、臨床の講座から兼任研究員 2 名、大学院 5 名、一般研究員 10 名が当部門に所属し研究活動を行っている。当部門の研究セミナーは週 1 回行い、研究活動報告と興味ある論文を紹介し学習している。教育に関しては、大学院共通カリキュラムおよび研究室配属の実習および講義を行っている。さらに、一般研究員の研究の相談や補助も行っている。当部門はできるだけ開かれた研究室を目指しており、他講座の先生方ばかりでなく学生にも研究室を開放している。

研究に関しては、科学技術振興調整費による「スギ花粉症克服に向けた総合的研究」のスギ花粉症の予防、治療法の開発および発症軽減化に関する研究の中で T 細胞エピトープの解析を担当しており、スギ花粉アレルゲンの T 細胞エピトープを含むペプチドを用いて、アレルゲン特異的 T 細胞不活化を誘導する新しいスギ花粉症の治療法の開発を目指している。また、ハイテクリサーチプロジェクトの中で、樹状細胞を用いた腫瘍特異的免疫療法の基礎的研究を進めている。

2. 課題

充実した研究を少人数で効率よく如何に進めるかが当部門の最大の課題である。研究の初期目標はほとんど達成されたと思われるが、いくつかの大きな

研究課題を抱えているために研究の進行が遅く、研究成果の発表が遅れていることは事実である。より一層の努力が必要である。

学生あるいは大学院教育に関しては研究との両立を考慮し全身全力をもって対応しているが、限られた時間内に充実した教育をどう行うか、常に考慮して取り組まなければならない。さらに、臨床の先生方に開かれた研究室を目指しているが、指導や研究室の管理運営をどう配慮するかが問題となっている。

学内外との共同研究により専任研究員の人材不足を補っているが、人材の補充がより良い成果を得るためには不可欠と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kingetsu I, Saito S. Identical recognition of T-cell epitopes by Th1 and Th2 subsets in mice immunized with Japanese cedar pollen antigens. *Jikeikai Med J* 1998; 45(3) : 95-105.
- 2) Hirahara K¹⁾, Saito S, Serizawa N¹⁾, Sasaki R²⁾, Sakaguchi M²⁾, Inouye S²⁾ (¹Sankyo Co, ²NIID), et al. Oral administration of a dominant T-cell determinant peptide inhibits allergen-specific TH1 and TH2 cell responses in Cry j 2-primed mice. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 102(6) : 961-67.
- 3) Sakaguchi M¹⁾, Kobayashi C¹⁾, Inouye S²⁾, Saito S, Hirahara K²⁾, Shiraiishi A²⁾ (¹NIID, ²Sankyo Co), et al. The incidence of Japanese cedar pollinosis and sensitization to the pollen allergens among Japanese Monkeys in a troop. *Immunology* 1999; 97 : 348-51.
- 4) Miyazawa H¹⁾, Saitoh S, Kumagai T²⁾, Yamanaka T²⁾, Yasuda S³⁾, Tsunetsugu-Yokota Y (¹Kyorin univ, ²Pediatric Allergy and Infectious Disease Society, ³NIID), et al. Specific IgG to gelatin in children with systemic immediate-and nonimmediate-type reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine* 1999; 17 : 2176-80.
- 5) Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Ohata M, Saitoh S, Toda G. Correlation of a Polymorphism in the Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene with Hepatic Fibrosis in Japanese Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998; 22(3) : 141S-4S.

II. 総説

- 1) 金月 勇, 齋藤三郎. 花粉症と遺伝. *Prog Med* 1998; 18(12) : 2751-54.
- 2) 齋藤三郎, 金月 勇, 平原一樹(三共). アレルゲンペプチド免疫療法. *アレルギー科* 1998; 6(6) : 494-501.
- 3) 齋藤三郎. ペプチド療法の将来展望. *臨床医* 1999; 25(3) : 76-7.

III. 学会発表

- 1) 齋藤三郎. (シンポジウム)ペプチド療法. 第10回日本アレルギー学会春季臨床大会. 名古屋, 4月.
- 2) 今井 透, 遠藤朝彦, 永倉仁史, 片山 昇, 野原 修, 実吉健策ほか. スギ特異的感作療法によるリンパ球応答性の低下(第3報). 第10回日本アレルギー学会春季臨床大会. 名古屋, 4月.
- 3) 林伸 治, 井上菜津彦, 田嶋 徹, 上出良一, 齋藤三郎, 小山田昌弘ほか. アトピー性皮膚炎患者の末梢血単核球における IL-13 産生能. 第48回日本アレルギー学会. 神戸, 12月.
- 4) 齋藤三郎, 有廣誠二, 大野典子, 金月 勇, 林伸 治, 今井 透ほか. スギとヒノキ科花粉アレルゲン間の共通抗原部位. 第48回日本アレルギー学会. 神戸, 12月.
- 5) 今井 透, 小澤 仁, 遠藤朝彦, 有廣誠二, 高松正視, 齋藤三郎ほか. スギ花粉症患者単核球のスギおよびヒノキ科花粉アレルゲンに対する交叉反応性. 第48回日本アレルギー学会. 神戸, 12月.
- 6) 阪口雅弘, 小林千鶴, 井上 栄, 小中亜紀, 山田智子, 齋藤三郎. ニホンザルにおけるスギ花粉症の発症率と主要アレルゲン (Cry j 1, Cry j 2) に対する反応性. 第48回日本アレルギー学会. 神戸, 12月.
- 7) 齋藤三郎, 高松正視, 大野典子, 金月 勇, 林伸 治, 渡辺直照ほか. 胸腺細胞における IL-4 産生能の遺伝的背景. 第28回日本免疫学総会. 神戸, 12月.

分子細胞生物学研究部門

教授：大野 典也 腫瘍ウイルス学, 免疫学, 分子生物学
(兼任)
講師：幡場 良明 微細形態学, 比較解剖学
講師：小幡 徹 内分泌学, 生化学

研究概要

I. 脾臓の末梢循環流床の構造的特徴

各種哺乳動物の脾臓の立体微細構築に関する比較解剖学的研究の一環として齧歯類のチンチラの脾臓の末梢循環流床の構造的特徴を走査電顕, 画像解析により検索した。

白脾髄は中心動脈周囲リンパ球鞘領域と濾胞領域に区別でき, 濾胞に直接隣接するように脾洞が認められ, 齧歯類で認められた辺縁洞は認められなかったのが特徴的であった。赤脾髄は脾洞の発達が良好で, 脾索域は相対的に狭いのが特徴的で, 既報の齧歯類では脾洞の量的発達はチンチラが最も良く発達していた(赤脾髄中の脾洞の占有率は約54%)。脾洞内壁には桿状細胞が長軸方向に平行に配列し, 脾洞壁の窓状構造は規則的な格子様配列を示し, 既報の齧歯類の中で一番脾洞の発達と脾洞壁の構造分化の進化が推測された。脾索内毛細血管の末端部は脾索細網織に連続し移行し開放性を示したが, 開放端と脾洞壁との隔たりが狭い為, ヒトの場合と同様に開放循環と同時に, 一定条件下では機能的に閉鎖性に近い循環状態を取り得るものと解釈された。

II. 培養肥満細胞のプロスタグランジン D2 産生に対するエイコサペンタン酸の抑制効果について

疫学的調査により不飽和脂肪酸を多食するアメリカカナダインディアンは出血傾向または止血し難く, 血栓症が少ないことが知られている。その理由として, 食物として取り込まれた不飽和脂肪酸が血小板に取り込まれ, アラキドン酸と拮抗する基質としてトロンボキサン A₂ の産生を押さえる結果と考えられている。また実験的に不飽和脂肪酸をボランティアに与えた場合, ロイコトリエン B₄ (LTB₄) の代わりに LTB₅ が産生されることが明らかになっている。我々はヒト臍帯血単核球から幹細胞因子(SCF)を用いて, 培養肥満細胞を誘導させることを報告してきた。この培養肥満細胞を用いて実験的に取り込ませた不飽和脂肪酸 [エイコサペンタエン酸(EPA)] の影響を検討した。

「点検・評価」

1. 脾臓の生体防御, 免疫担当臓器としての機能は最近とみに注目されてきたが, 脾臓は動物の種類によって各構成組織の構造や分化発達の程度に顕著の相違がみられる臓器で, 動物脾臓を用いる実験的研究の基礎として, 脾臓の末梢循環流床の微細構造を多くの種類の動物について比較解剖学的立場から解明することは極めて重要な基礎研究と考え, 多くの哺乳動物の脾臓の立体微細構築を比較検討して多くの知見を得てきた。実験に使用した脾臓は全て脾動・静脈の双方に正常圧を負荷して, 脾臓の立体微細構築を生体時の形態に保って固定し観察しているが, 従来のこれらに関する報告ではこうした試料技術上の配慮がなされているものは稀有で, 得られた知見は生体内の形態を保持しているとは言い難い。また立体微細構築は全てステレオで観察しているのでより真実性のある知見が得られ, 動物種差による構造的相違が機能と関連してより明らかになった。今後はさらに動物の種類を増して観察することと白脾髄及び濾胞周辺帯を含めた赤白脾髄間の循環流床の立体微細構築の動物種差も大きな研究課題として残されているので, 現在, 入手が非常に難しい原猿類を含めて検討中である。

2. ヒト培養肥満細胞の研究は3年ほど行なっているものであるが, その実験系での研究成果がやっと出てきた。特にこの分野は競争が激しいが, 共同研究者とユニークな視点で研究を展開し, 他の研究室では行なっていない新たな発見を幾つかした。多分順次発表される内容はここ数年で学会のアレルギー反応, 肥満細胞の役割に対する考え方にインパクトを与える可能性のある発見があり, 新たなアレルギー反応防止の臨床的な対策に指針を与える可能性があると考えている。また質量分析法を用いたプロスタグランジンの分析は日本だけではなく世界的にも注目されており, J. Exp. Allergy の Editor's Comment にも取り上げられた。現在, 公衆衛生的な対ヒト環境への影響の評価法として質量分析法によるプロスタグランジン定量を検討中で, 新たな環境危険因子のヒトに対する影響評価を確立するに至るものと思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsuura T, Kawada M, Hasumura S, Obata T, Yamaguchi M, Hataba Y, et al. High density culture of immortalized liver endothelial cells in the

radial-flow bioreactor in the development of an artificial liver. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 229-34.

- 2) Morohashi T (Nat Inst for Basic Biol), Tsuboi-Asai H (Lab Gene Expres Regul), Matsushita S (Dept of Mol Biol), Suda M (Clin Lab, Kyushu Univ Hosp), Nakashima M (Dept of Mol Immun, Kyusyu Univ), Sasano H (Dept of Pathol, Tohoku Univ Sci Med), Hataba Y et al. Structural and functional abnormalities in the spleen of an *mFtz-F1* gene-disrupted mouse. *Blood* 1999; 93: 1586-94.
- 3) Obata T, Nagakura T, Maeda H, Masaki T, Maekawa M, Yamashita K. Simultaneous analysis of prostaglandins and thromboxane in biomedical samples by GC/MS/SIM. *Advances in Mass Spectrometry*. 1998; 14: 3090-8.

III. 学会発表

- 1) 幡場良明. Polysaccharide polysulphate 投与によるラット脾臓のリンパ球の動態と構造変化. 日本電子顕微鏡学会第 54 回学術講演会. 仙台, 5 月. [*Electron Microsc* 1998; 33(Supple): 218]
- 2) 幡場良明. Polysaccharide Polysulphate 投与によるラット脾臓のリンパ球の動態と構造変化. 第 115 回成医会. 東京, 10 月. [第 115 回成医会総会抄録集 1998: 8]
- 3) 小幡 徹, 永倉俊和, 前田弘子, 山下幸和, 前川喜平. GC/MS 一斉分析法を用いた髄液中のプロスタグランディン. 日本医用マスペクトル学会. 金沢, 9 月.
- 4) 小幡 徹, 正木拓朗, 永倉俊和. 培養ヒト肥満細胞のケミカルメディエーター. 日本アレルギー学会. 大阪, 10 月.
- 5) Obata T, Hataba Y, Sasaki H, Igarashi T, Kosugi S, Matsushita S, Ogawa T, Nagakura T. Cell adhesion eliciting by IgE-anti IgE incubation on cultured human mast cells. 5th CGGH Symposium, Generation and Lincage Commitment of Stem Cells. 筑波, 6 月.

IV. 著 書

- 1) 永倉俊和, 小幡 徹, 杉本日出男. 不飽和脂肪酸とアレルギー 気道アレルギー '98-気管支喘息とアレルギー性鼻炎-. 監修: 牧野荘平, 石川 孝. 東京: メディカルレビュー社. 1998. p. 183-9.

分子神経生物学研究部門

講 師: 仲嶋 一範 分子神経生物学

研 究 概 要

本部門は分子細胞生物学研究部門の改組により 98 年 9 月に新設されスタッフ 2 名が着任した。現在の研究概要及び慈恵に移籍後に発表した業績は以下の通りである。

(1) 脳皮質形成の分子機構

脳の発生過程において、個々の神経細胞がそれぞれ特異的な位置に配置され見事な層構造が形成される機構を明らかにすることを目標としている。脳皮質層構造が逆転しているリーラー突然変異マウスを利用し、正常胎児脳をリーラーに免疫することにより、アロ抗体 CR-50 を得た。CR-50 は正常脳をリーラー様に変化させる機能阻害抗体であることも明らかにした。その抗原分子リーリンは、EGF モチーフを含むリピートを 8 回繰り返す構造をしている。我々は実際にそれが細胞外に分泌され、細胞外シグナルとして神経芽細胞や伸展する神経線維の挙動を直接制御する働きをしていることを種々の培養系で明らかにした。また最近リーラーと酷似した新しい突然変異マウスを発見し、ヨタリと命名した。ヨタリでは *Dab1* と呼ばれる細胞内分子が欠損していることも見いだし、*Dab1* はリーリンシグナルを受容する側においてそのシグナル伝達の下流にあることを示した。*Dab1* は、脳発生期に特異的にリン酸化されるアダプター蛋白質で、protein kinase の SH2 ドメインに結合することから、脳内における神経細胞の配置決定機構が protein kinase pathway によって説明できる時代に入ったと言える。

(2) 中枢神経細胞の細胞死制御機構の解析

転写因子の一つである Nuclear Factor Kappa Beta ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) が中枢神経細胞の細胞死、特にアポトーシスを強力に抑制する活性を見いだした。NGF 除去によりアポトーシス状態を誘導できる培養三叉神経節細胞を使用して検討を行ったところ、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ を強制発現させた細胞群では NGF の活性にほぼ匹敵する強力な抗アポトーシス活性を確認することができた。また、NGF は $\text{NF-}\kappa\text{B}$ の活性化を効果的に誘導し、しかもこの活性化は NGF 受容体の 1 つである p75 の中和抗体によりほぼ完全に阻害されることを見出した。

「点検・評価」

1. 現状

本部門は'98年9月に新設され、部門長仲嶋（講師）が理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センターより移籍してスタートした。10月には浜之上（助手）がイギリスより帰国して着任し、2名の体制となった。まだ慈恵における研究室の改修、セットアップが途中であるため、仲嶋は理研に、浜之上は遺伝子治療研究部門に場所をお借りして研究を行っている。理研のポスドクや東大の大学院生（医博）とともに、脳の発生分化及び細胞死・再生機構の解明を目指して研究を行っている。

本年度の競争的研究費としては、（移籍前の理研所内競争研究費を除き）Human Frontier Science Program（本部：フランスStrasbourg）のResearch Grant（採択率12%、獲得スコア8.8/10）、文部省科学研究費奨励（採択率24%）を得て研究を行った。

2. 課題

まず、慈恵における研究室の改修、諸手続き、セットアップを早急に進め、一日も早く実際に慈恵の本来の場所に移転して研究できるようにしたいと願っている。また、新設部門で、慈恵での事務経験が全くないこともあって、部門開設に関わる諸手続き等に非常に多くの時間を取られてしまっている（新入教職員に対する事務手続きマニュアルや、事務オリエンテーションのようなものがあるととてもありがたいと感じました）。今後は、できるだけ早い時期に慈恵に移転し、研究に打ち込める環境を整備することを当面の目標としたい。現在は補助員の配分はないため、研究者が研究以外の雑務に多大な時間と労力を費やさざるを得ないのも問題であり、アルバイトの雇用等による対策を検討したい。現在研究面では国際的な熾烈な競争の中にあり、一日も早く研究に没頭する生活に入れるよう努力したいと考えている。また、当研究部門は主に分子・細胞生物学的技術を使った解析を行っているが、神経を研究する上では電気生理学も必須であり、今後共同研究体制を構築していきたいと思っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Rice DS, Sheldon M, D'Arcangelo G, Nakajima K, Goldowitz D, Curran T. Disabled-1 acts downstream of Reelin in a signaling pathway that controls laminar organization in the mammalian brain. *Development* 1998; 125: 3719-29.

- 2) Borrell V, Del Rio JA, Alcantara S, Derer M, Martinez A, D'Arcangelo G, et al. Reelin regulates the development and synaptogenesis of the layer-specific entorhino-hippocampal connections. *J Neurosci* 1999; 19: 1345-8.
- 3) Fatemi SH, Emamian E, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al. Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 145-154.

II. 総説

- 1) Mikoshiba K, Aruga J, Nagai T, Nakata K, Nakajima K, Miyata T, et al. Molecular mechanism involved in neural induction and neuronal fate determination. *Neuronal Precursor Cell Biology and Application for Treatment of Inborn Error of Metabolism* 1999; 168-83.

III. 学会発表

- 1) 仲嶋一範, 小川正晴, 宮田卓樹, Tom Curran, 御子柴克彦. 3種のアロ抗体を用いたCR-50抗原/Reelinの解析. 第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会. 東京, 9月.
- 2) 柴 玲子, 仲嶋一範, 宮田卓樹, 小川正晴, 御子柴克彦. CR-50抗原/Reelin分泌細胞によるreelerマウスプルキンエ細胞移動の改善. 第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会. 東京, 9月.
- 3) 小川正晴, 宮田卓樹, 仲嶋一範, 御子柴克彦. リーリン/CR-50に依存したPurkinje細胞の空間配列. 第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会. 東京, 9月.
- 4) Nakajima K, Nakamura T, Nakamura K, Tate N, Kudo Y, Mikoshiba K. Spontaneously coactive neuronal domains in the normal and reeler embryonic mouse neocortex. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on "Axon guidance & Developmental Plasticity of the Nervous System". Cold Spring Harbor, Sept.
- 5) 楯 直子, 仲嶋一範, 御子柴克彦. CR-50抗原/リーリンの機能発現機構に関する構造化学的アプローチ. 第71回日本生化学会. 名古屋, 10月.
- 6) Nakajima K, Ogawa M, Miyata T, Curran T, Mikoshiba K. Two new monoclonal antibodies against Reelin, which recognize a chick antigen. 28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Los Angeles, Nov.
- 7) Rice DS, Sheldon M, D'Arcangelo G, Nakajima

K, Goldowitz D, Curran T. disabled-1 acts downstream of reelin in a signaling pathway that controls laminar organization in the mammalian brain. 28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Los Angeles, Nov.

8) Yip JW, Yip Y, Capriotti C, Nakajima K. Migration of sympathetic preganglionic neurons in the reeler mouse mutant is abnormal. 28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Los Angeles, Nov.

9) Tabata H, Nakajima K, Mikoshiba K. Identification of a *Xenopus* reelin fragment, which has a sequence highly homologous to the mouse/human reelin. 28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Los Angeles, Nov.

神経科学研究部・神経病理研究室

教授：田中 順一 神経病理

講師：福田 隆浩 神経病理

研究概要

I. トキソプラズマ胎内感染による皮質形成障害の研究

トキソプラズマ胎内感染大脳皮質低形成において、アポトーシス関連因子である bcl-2 ファミリーの関与を検討した。妊娠 5 日の C57BL/6CrSlc マウス腹腔内にトキソプラズマを接種して得られた胎齢 10, 12, 14, 16, 18 日の胎仔脳を実験群とし、生食水のみを親マウスに接種して得られた各胎齢の胎仔脳を対照群とした。ホルマリン固定パラフィン包埋した胎仔脳から 5 μ m の連続切片を作成し、抗 Bcl-2 および抗 Bax 抗体を用いた ABC 免疫染色により実験群と対照群を比較した。何れの群においても、Bcl-2 陽性細胞は胎生中期に当たる胎齢 10~12 日に胚細胞層に出現し、14 日では皮質層、16 日には皮質層深層、18 日には中間層へと分布が変化した。Bax 陽性細胞は胎齢 14~16 日に皮質層の一部に出現し、18 日に皮質表層から中間層に広く分布した。Bcl-2/Bax 比の低下はミトコンドリア膜透過性を亢進させ細胞質内 cytochrome C 濃度を増加、caspase families の活性化を促しアポトーシスを誘導する。実験群と対照群の間には大きな差は認められず、Bcl-2 と Bax に関連するアポトーシスとトキソプラズマ感染による皮質低形成との関連性を裏付けるに至らなかったが、両群に共通する Bcl-2 ファミリーの発現パターンは興味深い。今後、その他のアポトーシス関連因子を検討する。

「点検・評価」

1998 年度の研究は、1997 年度に行ったトキソプラズマ胎内感染皮質低形成に関与するアポトーシスの研究を進展させ、アポトーシス関連因子である bcl-2 ファミリーの皮質低形成への関与を検討した。トキソプラズマ感染で誘発される皮質低形成には、ミトコンドリアを介した programmed cell death の関与はないことが示唆されたことは重要な知見である。今後、DNA 断片化を引き起こす caspase family 等の関与を検討する必要がある。

II. パーキンソン病大脳皮質の病理学的研究

パーキンソン病において、黒質や青斑核等のチロ

シン水酸化酵素 (TH) 陽性細胞の障害, 線条体や大脳皮質の TH 陽性線維の減少が知られている。今回, パーキンソン病の大脳皮質の病理組織学的変化を検討した。パーキンソン病 19 例と対照 16 例の大脳を対象とした。上前頭回, 中前頭回, 下前頭回, 上側頭回, 中側頭回, 下側頭回, 島回, 中心前回・後回, 傍海馬回, 鳥距回, 帯状回をパラフィン包埋し, 6 μ m の切片を作成し, TH 免疫染色を行った。各脳回における組織学的変化および TH 陽性線維を観察し, 帯状回, 島回, 海馬傍回における単位面積 (20 mm²) 当たりの TH 陽性細胞数を測定しパーキンソン病と対照群の比較検討をおこなった。組織学的に検索した対照群の大脳皮質において, 神経細胞脱落・グリオシス・ミクログリアの増生等の所見はほとんど認められず, 老人斑や神経原線維性変化は年齢相応に存在, 大脳皮質と線条体の TH 陽性線維は対照群と比較しパーキンソン病群で著明に減少。脳幹より投射されるドーパミン神経軸索がパーキンソン病では障害されていた。対照群の全脳回において, 皮質深層に TH 陽性細胞が存在。特に島回と傍海馬回, 帯状回に多く認められた。パーキンソン病群では, TH 陽性細胞はほとんど脱落し, 黒質の TH 陽性細胞の障害と同様, 大脳皮質の TH 陽性細胞もパーキンソン病において障害を受けることが示唆された。

「点検・評価」

パーキンソン病の大脳皮質病変はアルツハイマー病様病変の合併や皮質型レビー小体の存在以外報告はなかった。1998 年度の研究により正常ヒト大脳皮質に存在するドーパミン細胞が, パーキンソン病において減少していることが明らかとなった。この発見は, パーキンソン病に伴う大脳高次機能障害の発生機序を解明する糸口となるものである。今後, パーキンソン病の神経心理学的所見と病理組織所見との関連を検討していく必要がある。

III. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease におけるポリグルタミンの発現

Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID) は遺伝性または孤発性の神経変性疾患であり, 神経細胞の核内封入体の特徴とする。今回, 若年発症 NIHID の中枢神経系におけるポリグルタミンの発現について免疫組織化学的に検討した。ホルマリン固定パラフィン切片を用い, 抗ポリグルタミン抗体を用い ABC 免疫染色を行った。また, 抗ポリグルタミン抗体と抗ユビキチン抗体を用いて蛍光二

重染色を行い, 共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。中枢神経系に広範に分布する神経細胞核内封入体の一部が抗ポリグルタミン抗体に陽性であった。また, 神経細胞胞体内および核内の封入体周辺にポリグルタミン陽性構造物が存在した。胞体内ポリグルタミンは小脳 Purkinje 細胞に目立ち, 核内封入体周辺のもは下オリブ核神経細胞に多く認められた。後根神経節では, 細胞質内, 封入体周囲ともに染色される神経節細胞が観察された。既知のポリグルタミン病同様, 本症例の神経細胞の胞体および核内に, ポリグルタミンを含む封入体や異常蛋白が蓄積していた。神経細胞の部位別にポリグルタミンの細胞内局在が異なっていたことから, ポリグルタミンの細胞内動態は神経細胞によって異なると考えられた。ポリグルタミンとユビキチンの二重染色では大部分の封入体はユビキチンのみに陽性で, 両抗体陽性封入体は 10% 未満であった。ユビキチンは封入体辺縁に, ポリグルタミンは封入体中心に分布する傾向を認めた。ユビキチンのみ陽性の封入体では, 凝集したポリグルタミンの抗原性がユビキチンによりマスクあるいは分解された可能性が考えられた。

「点検・評価」

NIHID は非常に稀な神経変性疾患であり, 今回検討した症例の封入体の構成成分としてポリグルタミンを認め, ユビキチンがその形成に関与することが明らかとなった。これは NIHID が CAG repeat 病であることを示唆する重要な発見である。今後, CAG repeat が挿入されている mRNA や DNA を解明し, NIHID の原因遺伝子を発見する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. Tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons are decreased in number in the cerebral cortex of Parkinson's disease. *Neuropathology* 1999; 19: 10-3.
- 2) 田中順一, 松島 宏, 福田隆浩, 南谷幹之, 渡部和彦, 牧岡朝夫. 胎生期感染に伴う脳形成障害におけるアポトーシスの経時的研究. (課題番号 07680829) 平成 7-9 年度文部省科学研究費補助金 (基礎研究 (C) (2)) 研究報告書. 1998; 1-76.
- 3) 田中順一, 福田隆浩, 小野内健司, 牧岡朝夫. トキソプラズマ胎内感染実験による脳形成障害の研究—アポトーシス関連因子の検討—. 厚生省精神・神経疾患委託研究「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的

研究」平成10年度研究報告書。1998；117-20.

- 4) 田中順一, 福田隆浩, 小野内健司. パーキンソン病 大脳皮質の病理組織学的研究. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究. 平成9年度研究報告書. 1998；107-8.
- 5) 田中順一, 福田隆浩, 小野内健司. 実験的サル MPTP パーキンソニズム大脳皮質の病理組織学的研究. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究. 平成9年度研究報告書. 1998；109-10.
- 6) 田中順一, 福田隆浩, 小野内健司. ドパミンアゴニストとL-DOPAのMPTP処理マウス黒質神経細胞に対する影響. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究. 平成9年度研究報告書. 1998；119-20.

II. 総 説

- 1) 田中順一. 大脳基底核の石灰沈着. Clin Neurosci 1998；16：60-2.
- 2) 田中順一, 福田隆浩. パーキンソン病の病理. Pharm Med 1998；16：27-32.
- 3) 田中順一, 高橋純子. Parkinson 病の神経病理. 診断と治療 1999；87：571-6.
- 4) 田中順一, 高橋純子. 先天的トキソプラズマ脳症. 病理と臨 1999；17 (臨時増刊)：292

III. 学会発表

- 1) 田中順一, 小野内健司, 福田隆浩, 牧岡朝夫. トキソプラズマ胎内感染による大脳皮質低形成にみられるアポトーシスの経時的変化. 第87回日本病理学会. 広島, 4月.
- 2) 福田隆浩, 小野内健司, 田中順一. ドパミンアゴニストとL-DOPAのMPTPマウス黒質神経細胞に及ぼす影響. 第39回日本神経学会. 京都, 5月.
- 3) 田中順一, 福田隆浩, 小野内健司, 牧岡朝夫, 南谷幹之. トキソプラズマ胎内感染実験による脳形成障害の研究—アポトーシス細胞数の経時的変化. 第39回日本神経病理学会. 福岡, 5月.
- 4) 福田隆浩, 小野内健司, 田中順一. ドパミンアゴニストとL-DOPAのMPTP処理マウス黒質神経細胞に対する影響. 第39回日本神経病理学会. 福岡, 5月.
- 5) 福田隆浩, 小野内健司, 田中順一. 実験的サル MPTP パーキンソニズム大脳皮質の病理組織学的研究. 第39回日本神経病理学会. 福岡, 5月.
- 6) 福田隆浩, 小野内健司, 田中順一. パーキンソン病 大脳皮質の病理組織学的研究. 第39回日本神経病理学会. 福岡, 5月.
- 7) 小野内健司, 南谷幹之, 福田隆浩, 田中順一, 井上聖啓. 脊髄病変の目立つ Neuronal intranuclear hyaline inclusion body disease の1剖検例. 第39回日本神経病理学会. 福岡, 5月.

IV. 著 書

- 1) 田中順一. 皮質形成異常の病理—肉眼所見を中心に—. 厚生省精神神経疾患研究「脳形成異常の発症機序に関する臨床的・基礎的研究」班. 皮質形成異常—基礎と臨床—. 1998：66-74.
- 2) 田中順一. トキソプラズマ感染実験による皮質形成障害の発生病理. 厚生省精神神経疾患研究「脳形成異常の発症機序に関する臨床的・基礎的研究」班. 皮質形成異常—基礎と臨床—. 1998：97-102.
- 3) 田中順一. Neurofibroma. 日本脳腫瘍病理学会編. 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第2版. 東京：医学書院, 1999. (印刷中)

V. その他

- 1) 田中順一. 神経病理サブスペシャリティについて
1. 神経病理専門医の必要性. 病理と臨 1998；16：1350.
- 2) 田中順一. 神経病理サブスペシャリティについて
2. わが国の神経病理の現状. 病理と臨 1998；16：1473.
- 3) 田中順一. 神経病理サブスペシャリティについて
3. わたしの提言. 病理と臨 1998；16：1585.
- 4) 田中順一. 編集後記「論文のオリジナリティ」慈恵医大誌 1998；113：末頁.

高次元医用画像工学研究所

教授：高津 光洋
(所長兼任) 法医病理学, 医用生体工学,
医用高次元画像, 画像処理,
心臓病理の三次元的解析

助教授：鈴木 直樹
(副所長) 医用生体工学, 医用画像工
学, 医用高次元画像, 医用
バーチャルリアリティ, 生
物工学, 生物学

研究概要

I. 医用高次元画像の医学応用に関する研究

無侵襲に得た生体の形態的, 機能的データを用いた医用三次元/四次元画像技術の開発と応用に関する研究を行っている。特にこれらの高次元画像をリアルタイムに表示することで, さらに臨床的有用性が高まると考え, 超高速画像処理システムの開発も併せて行っている。本研究では, 1) 動静脈系の立体表示, 2) 血流分布の四次元的可視化, 3) 肝切除部位の三次元的設計, 4) リアルタイム放射線治療計画, 5) 人工血管等の生体部品の高分子による三次元的構築, 6) CT, MR 画像中の軟組織の自動判別と体積計測等を行っている。いずれも本学各教室ほか, 米・メイヨークリニック医科大学, 独・ボン大学等との共同研究として進められている。

II. 三次元・四次元人体アトラスの製作

今までに構築した人体構造の三次元データベース作製技術を基に, 筋の収縮により骨格系を可動して, 運動解析を行える機能的四次元アトラス (digital dummy) を開発している。本研究は, IPA (通産省所管) からの委託により早稲田大学との共同プロジェクトとして行っている。

III. バーチャルリアリティ (VR) による手術計画システム

外科の手術に先立って想定する手術を患者のデータを基に仮想空間上で試行できる virtual surgery システムを開発している。特に, ロボット技術を用い, 手術作業を触覚をもって行うことのできるフォースフィードバックシステムにより, 三次元画像上の患者の臓器に直接触れながら手術作業を行うことができるシステムをスズキ株式会社との共同研究として行っている。

IV. 術中支援用イメージガイドシステムの開発

医用 VR の可能性として, 手術中に肉眼では見ることのできない皮膚や臓器の下の腫瘍や血管を術者に提示する能力が挙げられる。手術中に術野深部の内部構造を超音波, Open MRI で得, これをシースルー型のビューアーにより常時, 実際の術野上に重ねて提示できる術中支援用イメージガイドシステムの開発を行っている。

V. 高速コーンビーム型三次元 CT 装置の開発

現在 X 線を用いた三次元像は, ヘリカル CT による疑似的なものが主であるが, 実際には撮像時間や撮像範囲, 体軸方向の分解能等の問題から十分なものとはいえない。我々は, 一回の計測で全身の三分の一程度の領域を真の三次元データセットとして高速撮像できるコーンビーム型 CT 装置の開発を行っている。本研究は, 医療福祉機器研究所 (通産省所管) からの委託により, ソニー株式会社との共同研究として行っている。

VI. 高次元画像の法医学への応用

より精度の高い法医学的判断を行うために, 高次元画像を用いた事象の定量的解析を試みている。射創, 刺創を含む外傷の構造把握と解析や, 突然死の原因究明等への応用を目指している。本研究の中で, 射創の三次元的解析に関しては, 北米・南カリフォルニア大学メディカルセンターとの共同研究として行っている。

VII. 次世代テレメディシンの開発

テレメディシンは, これからの医療形態を大きく変える技術といえる。我々は, 近未来のテレメディシンは画像の転送やテレビ会議にとどまらなないと考え, バーチャル手術における触覚の共有に関する研究や医療ロボットによる遠隔手術に関する研究を行っている。

VIII. 進化に伴う脊椎動物の機能的進化の定量的解析

ヒトの進化に伴う発達過程において, 身体各部の構造の定量的な機能評価と解析を目的としている。特にヒトの進化において重要な要素となった脊椎動物の心臓と四肢の機能的進化の定量的な解析を化石種と残存種を用いて行っている。本研究は, 東京大学理学部, 北アリゾナ大学, ロシア科学アカデミーとの共同研究として行っている。

「点検・評価」

教育活動に関しては積極的な学内教育への参加を目指し、学内授業をはじめ4年生の研究室配属、6年生の選択実習に取り組んでいる。研究活動に関しては常に先端的研究を維持すること、その成果に関しては国際的評価を得ることを目指している。またこれらの研究遂行にあたっては政府の委託研究を積極的に受けること、産業界を含む幅広い共同研究プロジェクトを展開することに努力してきた。結果的には国内外研究機関、民間研究所との共同研究を含む、約21テーマの研究が進行中である。また政府からの研究助成としては科学技術庁、文部省、通産省、郵政省並びにこれらの外郭団体からの助成を受けることができた。研究成果の国際的評価に関しては国際学会、シンポジウムだけでなく、ドイツ、ポーランドからの招聘講演依頼をはじめいくつもの評価を得る場所を与えられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S (Waseda Univ.), Kumano T¹⁾, Ikemoto A¹⁾, Adachi Y¹⁾ (¹Suzuki Motor Corp.), et al. A performing virtual surgery with a force feedback system. The Eighth International Conference on Artificial Reality and Teleexistence 1998: 182-7.
- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 江積 剛(早大), 熊野宜弘¹⁾, 池本明夫¹⁾, 足立吉隆¹⁾ (¹スズキ自動車) ほか. 触覚を伴った手術作業が可能なバーチャル手術システムの開発. 日本バーチャルリアリティ学会論文誌 1998; 3(2): 237-43.
- 3) Endo H (National Science Museum), Sasaki H (Hokkaido Univ.), Hayashi Y (Univ. of Tokyo), Petrov E (The Academy of Sciences of Russia), Amano M (Univ. of Tokyo), Suzuki N, et al. CT examination of the head of the Baikal seal (Phocasibirica). J Anat 1999; 194: 119-126.
- 4) 高橋修一¹⁾, 内山明彦¹⁾ (¹早大), 鈴木直樹. 肝区域と組織再生とが考慮可能な肝切除支援システム. 画像電子学会誌 1998; 27(2): 135-43.
- 5) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Kumano T¹⁾, Ikemoto A¹⁾, Adachi Y¹⁾ (¹Suzuki Motor Corp.), et al. Virtual surgery system using deformable organ models and force feedback system with three fingers. Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention 1998: 397-403.
- 6) Suzuki N. Present and future of medical virtual reality and telemedicine in the region of surgery. International Symposium on Computational Medicine 1998: 3-8.
- 7) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Shigeta A, Kitamura O, Murata S. Analysis of penetrating wounds using 3D imaging. The Indo Pacific Association of Law, Medicine and Science 1998: 191-4.

III. 学会発表

- 1) 小田周平, 内山明彦, 高津光洋, 鈴木直樹. 手術室環境での使用を想定した VR 用グローブの開発. 第 37 回日本エム・イー学会. 倉敷, 5 月.
- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋, 江積 剛, 小田周平, 柳井高志ほか. 「生きている人体」の三次元・四次元アトラスの作製. 第 37 回日本エム・イー学会. 倉敷, 5 月.
- 3) 江積 剛, 内山明彦, 熊野宜弘, 池本明夫, 足立吉隆, 高津光洋ほか. Force feedback 機能を有する手術シミュレーションシステムの開発. 第 37 回日本エム・イー学会. 倉敷, 5 月.
- 4) 松井道大, 照井貴子, 高津光洋, 服部麻木, 鈴木直樹. 三次元人体アトラスの製作. 第 83 回成医会第三支部例会. 東京, 7 月.
- 5) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋. バーチャルリアリティ技術を用いた手術シミュレーションシステム. 第 83 回成医会第三支部例会. 東京, 7 月.
- 6) 服部麻木, 山岬健一, 高津光洋, 内山明彦, 鈴木直樹. 動態解析のための四次元骨格筋モデル. 第 7 回日本コンピュータ外科学会. 東京, 9 月.
- 7) 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 高津光洋, 内山明彦, 足立吉隆ほか. Force Feedback 型バーチャル手術システムの開発. 第 7 回コンピュータ外科学会. 東京, 9 月.
- 8) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋. コーンビーム型三次元 CT 装置の開発. 第 84 回成医会第三支部例会. 東京, 10 月.
- 9) Oda S, Kyoso M, Uchiyama A, Takatsu A, Hattori A, Suzuki N. Development of a glove-type interface for data manipulation of the virtual environment in the operating room. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 20th Annual International Conference. Hong Kong, Oct.
- 10) Hattori A, Suzuki N, Takatsu A, Oda S, Yanai T, Urano Y, et al. Atlas system of the living human body constructed with 3D and 4D data sets. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 20th Annual International Conference. Hong Kong, Oct.
- 11) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Uchiyama A,

- Kumano T, Ikemoto A, et al. Virtual surgery simulator with force feedback function. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 20th Annual International Conference. Hong Kong, Oct.
- 12) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Ikemoto A, Kumano T, Adachi Y, et al. Real-time surgical simulation using deformable organ models and force feedback system for both arms. Medicine Meets Virtual Reality 7. Boston, Jan.
- 13) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Ezumi T, Oda S, Yanai T, et al. 4D analysis of muscular dynamics using flexible 3D muscle models. Medicine Meets Virtual Reality 7. Boston, Jan.
- 14) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Ezumi T, Oda S, Yanai T, et al. (keynotelecture) Visualization of virtualized human bodies and their storage. The Fifth Asian Symposium on Visualization. Bali, Mar.
- 15) Suzuki N, Hattori A, Yamasaki K, Uchiyama A, Takatsu A. 4D analysis of muscular dynamics using virtualized muscle models. 1st Croatian International Symposium on Computer Assisted Surgery and Telesurgery. Zagreb, Mar.
- 16) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Ikemoto A, Kumano T, Adachi Y, Takatsu A. Virtual surgery system with force feedback functions for both arms and its application for telemedicine. 1st Croatian International Symposium on Computer Assisted Surgery and Telesurgery. Zagreb, Mar.
- 17) 鈴木直樹, (特別企画)高次元画像によるバーチャル手術システムの現状と将来. 第99回日本外科学会. 福岡, 3月.
- 18) Goldschmidt AJW¹⁾, Suzuki N, Baur MP¹⁾ (¹Bonn Univ.). (invited lecture) Die digitale Revolution in der Medizin—Biosignalverarbeitung und Telemedizin—. Dies Academicus, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität. Bonn, Dec.
- 19) 鈴木直樹, (教育講演)画像で生体を見る. 第53回日本体力医学会. 横浜, 9月.

V. その他

- 1) 鈴木直樹, 高機能多目的三次元人体モデル(digital dummy)の製作とその応用. 情報処理振興事業協会(IPA)テーマ別年次総括報告書. 1999: 80-5.

医用エンジニアリング

- 教授: 高津 光洋 法医病理学, 医用生体工学, 医用三次元像, 画像処理, 心臓病理の三次元的解析
- 助教授: 古幡 博 医用生体工学, 血行力学, 超音波診断学, 超音波治療学, 薬物投与法, 生体振動力学, 電磁環境工学

研究概要

I. 超音波併用血栓溶解療法の研究

経静脈的血栓溶解剤投与後, 標的塞栓部に経皮的超音波照射を行い, 急性心筋梗塞(AMI)や急性虚血性脳卒中(AIS)等に対する発症早期の塞栓部血流再開通法を研究している。AMIに対する経胸的超音波照射装置を本年度試作した。その超音波ビームによる生体内局所加温に関する安全性評価実験を実施中である。AISに対しては, 頭蓋骨の超音波透過性に関する実験評価, またSAH後の血腫除去としての陳旧化血栓に対する有効性評価を通じ, 経頭蓋超音波照射法の実現可能性を評価した。目下脳塞栓モデル実験による有効性, 安全性評価を行っている。AMIは内科4, AISは脳神経外科との共同研究。

II. 超音波加速遺伝子導入法の研究

大腸がん細胞に対するNaked DNA導入法の高効率化, 加速化を超音波照射で実現しつつある。大腸がん細胞に対するin vitro実験, マウスを用いたin vivo実験によって経皮的超音波照射による腫瘍抑制遺伝子の導入可能性が示された。現在, この効率向上と安全確認による実用化研究を推めている。微生物学第1との共同研究。

III. 超音波ハイパーサーミアの研究

経皮的超音波照射による局所高温化を, 超音波ビームの収束性によらず, 複雑な腫瘍形状に整合し易い半流動性の超音波高吸収剤注入法で実現することを研究している。in vitro実験での局所高温化の可能性について実証した。研究室配属学生との共同研究。

IV. 超音波血液脳関門開放制御の研究

血液脳関門(BBB)の開放制御を超音波で行えるという仮説を立て, 経頭蓋的超音波照射によるラット頭部のエバンスブルー染色性を評価している。経

頭蓋超音波照射による BBB 局所開放の可能性が示唆されている。脳神経外科および研究室配属学生との共同研究。

V. 超音波体内脂肪分解加速法の研究

超音波照射によって脂肪細胞内の脂肪分解を加速する研究を推進中である。ラットの in vivo 実験で経皮的超音波照射が血中 FFA 値を上昇させることでその有効性を確認したので、ヒト適用に関する安全性評価を行っている。健康医学科、三輪サイエンス研究所、香川医大、本多電子(株)、タニタ(株)との共同研究。

VI. 微小栓子検出の臨床的有用性の研究

経頭蓋超音波ドプラ法(TCD)では中大脳動脈へ飛来する微小栓子の検出も可能である。また血液中の微小粒子性物質に起因すると考えられるドプラ信号も検出可能である。それらの自動検出信号数と虚血性脳神経疾患の関係を臨床的に探っている。加えて、抗血小板薬や抗凝固薬の有効性が、この自動検出微小栓子性信号で実時間モニターできるのでその関係についても検討している。神経内科との共同研究。

VII. 経頭蓋超音波血流量測定法の研究

経頭蓋超音波カラー・ドプラ法(TC-CFI)の流速表示、パワー表示を活用した流量測定の可能性を in vitro 実験で検討した。ヒトにおける適用には誤差軽減をさらに行う必要があり、そのための基礎研究を行っている。杏林大学脳神経外科、京都武田病院との共同研究。

VIII. 経頭蓋超音波三次元表示法の研究

TC-CFIによる経頭蓋的脳血管系の二次元表示をもとに、脳全体の血管像や組織像の三次元化の研究を行っている。CT像やMRI像と比較可能なソフトの改良を行い、主に形態異常例の中でもAVMを中心に臨床的有用性を検討している。脳神経外科、医学情報センターとの共同研究。

IX. 医療電磁環境技術の研究

医療現場における電磁両立性(EMC)を実現するため、医療機器と移動体通信機器の関係及び応急的電磁シールドやイミュニティ向上材料に関する調査研究を行っている。また、医療機器のEMC基準策定の厚生省研究班、救急ヘリコプター搭載医療機器の影響に関する消防庁関連研究班などにも協力した。

CE部との共同研究。

X. 咳嗽計測監視の研究

加速度型マイクロホンを用いて咳嗽発生時の胸部の低周波振動を三次元方向で測定し、咳嗽に関する加速度的視点による定量化と長時間監視化の検討を行っている。内科4との共同研究。

XI. 循環力学解析の研究

循環系の診断指標として大動脈圧波形と血管径拍動波形の関係、狭窄部圧較差と血流速の関係、wave intensityとCO₂負荷の関係について基礎データ解析を行っている。内科4、医学情報センターとの共同研究。

XII. その他

医療機器の医療におけるテクノロジーアセスメントの厚生省研究班、医療機器開発関連データベース開発に関する研究に従事した。日本栓子検出と治療研究会代表世話人、日本ME学会専門別研究会「医療電磁環境研究会」会長、医工学治療学会「栓子監視と治療分科会」代表世話人を務めた。

「点検・評価」

1. 研究面：超音波を主体とした治療技術に主力を注ぎ、患者QOL向上の観点から臨床適用の具体的目標を定め、一步一步実験的実証による開拓を行っている。その範囲は超音波によるDDS、代謝制御、加温治療、分生物学的作用と幅広く展開しており、各目標に合った研究体制を採用している。願わくば、他施設への移動が少なく、人員のある、より効率的な推進方法を実現したいと考えている。

研究目標は学外から獲得した研究費の多少によって上下し、平成10年度はほぼ当初の目標を達成している。

2. 教育：研究室配属における学生指導がほとんどである。ユニークで先達のないテーマに挑戦するための方法、手段、表現を通してそのFrontier精神、あるいは問題解決能力の習練を目指している。元来、孤独なこの営みについて学生が理解し、成果を得ることは何年も先であるので、目下のところ研究室配属学生がその成果を国内学会で発表することで充分と評価している。配属期間終了後も当研究室に来て研究を進めていることは望外の成果と考える。

ただし、21世紀を担う学生たちに対し、重要性の増しつつある細胞工学、生体材料、再生工学、治療工学、マイクロマシン技術などの基礎的、医用工学

的課題に関する系統的な講義のないカリキュラムの現状について焦燥感を覚えている。

3. 社会面：行政機関からの依頼や学会運営などに充分協力した。特に塞栓、栓子など凝血学的疾患に対する基礎から臨床に至る課題を扱う、日本栓子検出と治療研究会を発足させることに努力した。この代表世話人として脳塞栓を中心に第1回を本学で開催し、その測定技法のハンズオンセミナーも含め企画した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Ishibashi T, Yamada T, Furuhashi H. Low-frequency ultrasound penetrates the cranium and enhances thrombolysis in vitro. *Neurosurgery* 1998; 43(4): 828-33.
- 2) Watanabe H, Kawai M, Shibata T, Hara M, Furuhashi H, Mochizuki S. Noninvasive Measurement of aortic pressure waveform by ultrasound. *heart vessels* 1998; 13: 79-86.
- 3) 深草元紀, 佐藤哲夫, 古幡 博. 加速度計による咳嚔の定量的診断法. *日呼吸器会誌* 1998; 36(4): 343-6.
- 4) 更党木仁加甫¹⁾, 塩貝敏之¹⁾, 原 充弘¹⁾, 永山和樹¹⁾, 斎藤 勇¹⁾(杏林大), 古幡博. Power Doppler imagingによる脳血管血流量の絶対値測定の信頼性. Phantomを用いた実験的検討. *Neurosonol* 1998; 11(4): 176-82.

II. 総 説

- 1) 古幡 博. EMC問題の概要. *日本医科器械学会誌* 1999; 69: 55-8.
- 2) 古幡 博. 安全性—使用者責任の拡大—. *臨放線* 1998; 43(11): 1311-4.
- 3) 古幡 博. 超音波の安全性. *Neurosonol* 1999; 12(1): 31-5.

III. 学会発表

- 1) Fukakusa M, Sato T, Furuhashi H. Coughing measurement using three-dimensional accelerometer. *The American Thoracic Society International Conference*. Chicago, Mar.
- 2) 三輪博秀¹⁾, 木野正人¹⁾, 奥田拓道²⁾, 韓 立坤²⁾, 辻田隆広²⁾, 高岡国広²⁾ほか(¹⁾三輪サイエンス, ²⁾愛媛大). 超音波刺激による脂肪分解一周波数及びパワー密度依存性について—. 第19回日本肥満学会. 松山, 12月. [*日本肥満学会誌*, 1998; 4129]
- 3) 古幡 博. 移動体通信機器と医療機器の相互干渉.

第12回日本ME学会秋季大会. 新潟, 11月.

- 4) 古幡 博. 電磁波障害のカテゴリー化の考え方. 第37回日本ME学会大会. 倉敷, 5月.
 - 5) 稲田慶一, 久保寛之, 古幡 博, 高津光洋. 超音波高吸収半流動性材料埋込による経費的標的部高温化法の実験的検討. 第37回日本ME学会大会. 倉敷, 5月.
 - 6) 石橋敏寛, 秋山雅彦, 古幡 博, 徳留省吾, 小川武希, 阿部俊昭. 頭蓋骨における超音波透過率の計測. 第17回日本脳神経超音波学会. 神戸, 6月. [*Neurosonol* 1998; 11: 46]
 - 7) 古幡 博. 特別講演 Neurosonology (神経超音波)の夜明け. 第1回新潟神経脈管超音波研究会. 新潟, 7月.
 - 8) Akiyama M, Furuhashi H, Ishibashi T, Tokudome S, Ogawa T, Abe T. Thrombolysis enhanced by ultrasonic irradiation in vitro. *World Congress on Cerebral Embolism* 29. New Orleans, Nov.
 - 9) 古幡 博. (教育講演) 経頭蓋超音波検査法 (TCDとカラードプラ診断法). 第1回日本栓子検出と治療研究会ハンズオンセミナー. 東京, 11月.
 - 10) 古幡 博. (特別講演) 医療現場のEMC課題. 第5回EMC Lab. ワークショップ. 仙台, 1月.
- ### IV. 著 書
- 1) Furuhashi H. Historical Development of Transcranial Color-Coded Tomography. In: Bogdahn U, Becher G, Schlachetzki F, editors. *Echoenhancers and transcranial color duplex sonography*. Berlin: Blackwell Science, 1998. p. 3-16.

薬物治療学研究室

助教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧

研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学としたのは新薬開発のための臨床試験に特に重点を置くのではなく、内科薬物治療学という広い立場で研究活動を推進することが本研究室の主旨だからである。

1) 降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響と遺伝子多型に関する研究

インスリン抵抗性と高血圧との関係は私たちの長年の研究テーマである。降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響については既に多くの報告があり、私たちが多くの降圧薬について報告してきた。レニン・アンジオテンシン系を阻害する降圧薬のインスリン感受性に対する作用にはバラツキが認められた。そこで、レニン・アンジオテンシン系に影響する可能性のある遺伝子多型の同定を行い、降圧薬の作用を検討している。アンジオテンシン変換酵素活性を規定するアンジオテンシン変換酵素遺伝子の第16イントロンの挿入/欠失多型 (D/D, D/I, I/I), アンジオテンシン II 受容体およびアンジオテンシノジェン遺伝子多型を同定している。これらの遺伝子多型を踏まえてた上でレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に拮抗する薬物を投与してインスリン感受性に対する影響を検討している。

2) インスリン抵抗性における障害部位の検討

インスリン抵抗性がブドウ糖代謝の酸化的経路と非酸化的経路のどこに存在するかをグルコースクランプ下で、呼気ガスを測定する間接熱量測定法を用いてヒトを対象に検討している。

3) 新GCPと治験に関する活動

新GCPの施行に伴いわが国の治験を取り巻く環境は一変した。本学でも1998年7月に附属病院に治験管理室の設置が承認され、1999年2月に開設された。これに伴い治験コーディネーター4名が導入され、活動を開始した。治験コーディネーターに対して治験、GCP、臨床試験、等の教育活動を行ってきた。また、1999年1月には治験コーディネーターの候補者4名と共に1週間の米国治験コーディネーター視察研修に参加した。これらは治験に留まらず、将来、より質の高い臨床研究を行うためには不可欠のインフラストラクチャーである。

本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行った。

また、新GCP下で国際的な基準から見て批判に耐え得る臨床試験がわが国に定着するよう学内外で活動している。

「点検・評価」

1) 研究

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。F3病棟にClinical Laboratoryがあり、ここで患者あるいは健康者を対象に糖尿病・高血圧・高脂血症の治療薬に関する研究を行っている。

ヒトを対象とする研究はわが国では立ち遅れている。とりわけ被験者のリクルートに困難を来している。これは一研究室の問題ではなく、わが国の医療制度や社会の伝統・文化に関係することなので一朝一夕の解決は困難である。しかし、下記に述べる治験管理室の活動を通じてこの点も解決したいと考えている。

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。薬物療法抜きで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。

3) 治験管理室の運営

治験管理室は1998年7月に設置が決まり、1999年2月に開設された。治験管理室では治験コーディネーターが大きな役割を果たすが、これらの体制は単に治験に留まらず、臨床研究全般を推進する施設に発展することが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 櫻井達也, 景山 茂, 石橋健一, 村川祐一, 山本純子, 三村 明ほか, 高コレステロール血症患者におけるプラバスタチン投与のインスリン感受性に及ぼす影響. 臨床薬理. 1998; 29: 293-4.
- 2) Yamamoto J, Kageyama S, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K et al. Insulin resistance and angiotensin converting enzyme and β_2 adrenergic receptor polymorphism. J Hypertens. 1998; 16 (Suppl. 2): S160.
- 3) 田中 逸¹⁾, 望月健太郎¹⁾, 河盛隆造¹⁾ (順天大), 太

田真夫(日医大), 景山 茂, 辻 正富(昭和大)ほか.
中・高齢糖尿病患者におけるニトレンジピン(バイロ
テンシン R)の降圧効果と糖代謝に及ぼす影響. Ther
Res 1999; 20: 499-505.

II. 総 説

- 1) 山本純子, 景山 茂. 合併症を有する軽症高血圧の
管理—糖尿病—. 臨床医 1998; 24: 210-2.
- 2) 景山 茂, 池田義雄. 肥満の薬物療法. 内分泌・糖
尿病科 1998; 6: 487-91.
- 3) 櫻井達也, 景山 茂. 交感神経と糖代謝. 内分泌・
糖尿病科 1998; 7: 119-25.
- 4) 横田邦信, 景山 茂. 糖尿病における高血圧の成因
と特徴. 血圧 1998; 5: 827-32.
- 5) 横田邦信, 景山 茂. ビグアナイド薬. 臨成人病
1998; 28: 1145-8.
- 6) 北村正樹, 景山 茂. 抗めまい薬の副作用および薬
物相互作用. 耳鼻展望 1998; 41: 94-6.
- 7) 北村正樹, 景山 茂. 主な抗真菌剤の副作用および
薬物相互作用. 耳鼻展望 1998; 41: 175-8.
- 8) 北村正樹, 景山 茂. 抗癌剤の副作用および薬物相
互作用. 耳鼻展望 1998; 41: 295-7.
- 9) 北村正樹, 景山 茂. 抗不安薬(ベンゾジアゼピン
誘導体)の主な副作用・薬物相互作用. 耳鼻展望 1998;
41: 413-5.
- 10) 景山 茂. 糖尿病治療薬の開発の現状と臨床試験の
あり方. 臨薬理 1999; 30: 417-22.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (シンポジウム) 糖尿病管理の最近の動
向. 第 20 回日本麻酔・薬理学会総会. 東京, 6 月.
- 2) 景山 茂. 私立大学病院の取り組み. 第 2 回新 GCP
推進委員会シンポジウム. 東京, 9 月.
- 3) 山本純子, 景山 茂, 櫻井達也, 石橋健一, 村川祐
一, 三村 明ほか. インスリン抵抗性と ACE 遺伝子多
型との関連—グルコースクランプ法による検討. 第
115 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 4) 景山 茂. 糖尿病治療薬の現状と今後の開発・治験.
第 19 回日本臨床薬理学会. 東京, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 景山 茂. ACE 阻害薬と臓器保護作用. 日和田邦
男, 藤田敏郎編. 糖尿病性腎症と ACE 阻害薬. 東京:
メディカルレビュー社, 1998. p. 161-9.

V. その他

- 1) 景山 茂. シンポジウム新 GCP 下の治験: 医療機
関の現状, 私立大学病院の取り組み. 薬理と治療, 1999;
27: 29-32.

実験動物施設

教授: 大川 清 腫瘍生化学, 病態生化学
(兼任)

助教授: 岩城 隆昌 実験動物学

研究概要

I. 断面解剖アトラス作成に関する研究

93 年度に解剖学講座第一と共同で実験動物の断
面解剖アトラス・ウサギ編 (チクサン出版社・東京)
を, 97 年に実験動物の断面解剖アトラス・ラット編
(チクサン出版社)を出版した。近年, 遺伝子導入マ
ウスや遺伝子破壊マウスが世界中で新たに作出され
るようになり, 遺伝子操作で発生した異常を判断す
るための解剖学的な情報や詳細な解剖知識の要求が
高まっている。一方, これら実験動物の解剖書は少
なく, 胎児期と脳脊髄を除くと, マウスの解剖図譜
情報は 200 ページにも満たないのが現状で, それら
の記述の中に明らかに不適切と思われる箇所が複数
あることを我々は指摘してきた。そこで今回, 上記
のウサギやラットに続けて, マウスの解剖アトラス
書を出版すべく解剖学講座第一講座と共同で作業を
進めている。

II. バルーンクリップの開発

血管を温存し動脈血を遮断する方法としては, 1)
血管を糸やテープで縛る, 2) 止血鉗子で鉗圧する,
3) 無外傷性クリップ等で血管を閉塞する等の方法
が行われている。これら何れの方法でも血管を温存
しようと思うならば血管にかかる血圧や血管の張力
にやや勝る最低限の力で血管を押さえるのが理想と
思われる。しかしながら外科用鉗子類は上記計算値
の数十倍から数百倍の圧力に設定されて製造・市販
されている。そのため血管に対する物理的影響を留
意した場合, 各血管径やその張力に相応して圧力を
変えられるタイプの止血器具の適応が望まれる。今
回, 我々はバルーン (スチレン系エラストマー) を
用いた血管クリップ (Bクリップ) を開発し, 外科
用の無外傷性動脈クリップ (Aクリップ) と比較検
討した。その結果, 両クリップともに動脈血流を完
全に閉塞することができたが, Aクリップでは 30
分間ウサギの後耳動脈を閉塞 (圧 90 g) させると,
血管中膜および外膜の栄養血管と思われる箇所から
出血が認められた。また, 一方の Bクリップでは血
管組織に全く変化を与えずに血流を遮断することが
できた。

III. ブタのヒトモデルとしての有用性の検討

近年、実験動物としてのブタの有用性が再評価されつつある。実験用ブタは、消化器、循環器、代謝系などの研究に利用されるほか、手術手技のシミュレーションなどにも利用されている。こうした中で今回我々は、内科学や外科学講座と共同で、ヒトの人工肝臓開発のモデルとして実験用ミニブタの有用性を検討した。

IV. 黄体の血管退行に関わる TNF- α の作用について

黄体の退行には、マクロファージやそれに由来する腫瘍壊死因子 (TNF- α) といったサイトカインが関与することが知られている。我々もこれまで、TNF- α が家兎の黄体組織を走行する血管に対して退行的に作用することを電顕的に観察し報告してきた。これらの結果をもとに、今回、TNF- α が黄体の存在下で卵巣の血流量にどのような影響をおよぼすかについて家兎を用いて検討した。その結果、黄体の存在しない卵巣では TNF- α の投与によって特に卵巣の血流量に変化は観られなかったが、黄体を有するものでは TNF- α の投与によって卵巣血流量の低下が認められ、とりわけ黄体退行期においては TNF- α は著しく卵巣血流量を減少させる成績を得た。これまでに得た我々の知見および今回の成績より、TNF- α は退行期の黄体において強い血管退行作用を示すことが明らかとなり、TNF- α は黄体退行に重要な因子であることが示唆された。

「点検・評価」

当施設において行われる研究は、実験動物学の立場に立って行われるものであり、得られた知見が医学・生物学を中心とした諸研究に広く還元されることを目的とした題材を対象としている。その中で本年、我々は実験動物の解剖学、生理学といった最も基礎となる分野から新しい実験動物の医学研究への適応に関するもの、また、臨床医学に应用可能な新しい技術の開発といった幅広い研究題材に着手した。そして、その成果を学会報告3報、総説および論文2編、また著書3編として報告し、これらの報告は実験動物学の分野のみならず基礎および臨床医学に携わる各研究者から評価を受けた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsuura T, Kawada M, Nagamori S, Obata T,

Yamaguchi M, Iwaki T, et al. High density culture of immortalized liver endothelial cells in the radial-flow bioreactor in the development of an artificial liver. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 229-34.

II. 総説

- 1) 成相孝一, 岩城隆昌, 市川哲夫 (日本実験動物技術者協会). 実験動物技術者のためのインターネットのすすめ. *実験動物技* 1998; 21-30.

III. 学会発表

- 1) 岩城隆昌, 成相孝一, 早川敏之. マウス無固定解剖アトラス作成のための研究. 第45回日本実験動物学会総会. 大宮, 5月.
- 2) 岩城隆昌, 成相孝一, 佐藤章 ((株)高研). バルーンクリップの開発に関する研究. 第126回日本獣医学会. 江別, 8月.
- 3) 成相孝一, 岩城隆昌. (ワークショップ) TNF- α が黄体の血管におよぼす影響 (III) - 卵巣血流量におよぼす影響 -. 第126回日本獣医学会. 江別, 8月.

IV. 著書

- 1) 岩城隆昌. マウスの尾静脈採血法. 日本実験動物技術者協会編. 図解・実験動物技術集. 東京: アドスリー, 1998. p. 26-7.
- 2) 成相孝一. 真空採血管を用いたウサギ頸静脈からの迅速大量採血法. 日本実験動物技術者協会編. 図解・実験動物技術集. 東京: アドスリー, 1998. p. 129-30.
- 3) 西川勝則, 羽生信義, 中田浩二, 宮川 朗, 岩城隆昌, 青木照明ほか. 合成モチリン投与による強収縮様収縮発現機序の違いについて. 消化管ホルモン研究会編. 消化管ホルモン (XV). 東京: 医学図書出版, 1997. p. 96-100.

アイソトープ実験施設

教授：福田 国彦 放射線診断学
(兼任)
助教授：瀧上 誠 放射線物理，放射線管理
講師：吉沢 幸夫 分子遺伝学

研究概要

I. Exfoliative toxin A エピトープの解析

コンビナトリアルケミストリー技術を用いて，黄色ブドウ球菌の産生する Exfoliative toxin (表皮剥脱毒素：ET)のエピトープを解析した。とびひの原因毒素である ET には抗原性の違う ETA と ETB が存在し，両者の塩基配列から推測される成熟タンパクのアミノ酸配列は 43% 相同である。ETA の活性中心として S195, H72 および D120 が報告されているが，我々は ETB の YPYN 配列が ETA にも存在することから，Y43 が毒力に関与していると推定し，中和抗体を用いて ETA の活性中心ならびにエピトープの決定を試みた。

FliTrx ライブラリーはフラジェリン遺伝子 fliC に 36 塩基対の合成 DNA を組み込んだもので， 1.8×10^8 の独立したクローンから成る。このライブラリーの 10^{10} クローンを抗 ETA ウサギ抗体感作ビーズ 6×10^7 個と室温で 1 時間反応させた。感作ビーズに結合したクローンを一晩培養し，増強した。この，結合-選択-増殖の操作（パニング）を 5 回繰り返し，目的のクローンを濃縮した。平板上で単離したコロニーより DNA を調製し，合成 DNA 領域の塩基配列を決定した。

5 回目のパニングで回収できた 1.6×10^5 個の菌体より 40 クローンを選び，PCR で合成 DNA 領域を増幅した。目的の大きさのバンドが得られた 39 クローンについて合成 DNA 領域の塩基配列を決定したところ，途中にストップコドンを含んでいるものなどを除いた 12 クローンについて 12 残基のアミノ酸が決定できた。決定された 12 残基の配列と ETA および ETB のアミノ酸配列との相同性を調べると，予測される活性部位の配列を含まず ETA に特有な配列をもつクローンと，予測される活性部位に近接する配列を含むクローンが見い出された。後者のうち，S195 に隣接する GSG 配列を含むクローン 3 個中 2 つは Y43 に隣接する TI の配列も保有し，GSG と TI が立体構造的には隣り合っていることが示唆された。

II. アイソトープの利用および測定法に関する研究

純 β 放出体の測定には液体シンチレータ， β - γ 放出体には NaI (TI) シンチレータあるいは Ge 半導体検出器が使用されており，両者を含む混合試料の解析は化学分離操作を含む煩雑なプロセスで行われてきた。このため，液シンおよび γ 検出器から得られるパルス波高分布を多数の領域に分割し，それぞれの領域から得られる計数値に最小 2 乗法を適用して各核種の放射能を決定する方法を提案した。本法によると， ^3H ， ^{14}C ， ^{51}Cr ， ^{22}Na など多核種が混在する試料に対して，化学分離操作を必要とせず，一回の計算プロセスにより各核種の放射能を求めることが可能であり，核種の分離能力および定量性も大きく改善されることが解った。

簡便な放射能測定法としてイメージングプレート (IP) が注目されているが，正確な測定を期すためには，潜像退行の評価など規格化することが課題となっている。本年度は，特に， ^3H など低エネルギー β 線の測定法として提唱した FRLG (フローティングラジオルミノグラフィ) を放射能汚染の解析に応用し，その実用性を検討した。

移植片対宿主病 (GVHD) 対策のため輸血血液に $1 \sim 10^1$ Gy の γ (X) 線を照射するが，この範囲の吸収線量を簡便に測定できるカラー・インジケータの開発が急務となっている。このため，放射線医学講座との共同研究において，塩化ジフェニールヨードニウム (DPI) ークリスタルヴァイオレット (CVL) のエタノール溶液に着目し，吸収スペクトル，吸収線量-吸光度の関係など基礎データを測定した。この結果，これらの測定系を用い，上記の線量範囲を定量できることを明らかにした。

「点検・評価」

アイソトープ実験施設では，微生物学および RI の医学への応用を研究テーマとしている。前者については，細菌抗毒素のエピトープ (抗原決定基) をワクチンとして用いることを目的に，抗毒素抗体と結合するポリペプチドのアミノ酸配列を決定した。このため，抗毒素抗体を感作した磁気ビーズを用いてライブラリーより毒素のエピトープを発現しているクローンを濃縮する新しい手法を開発した。腸管出血性大腸菌 O157 の産生するベロ毒素のエピトープの解析結果は，日本細菌学会および腸管出血性大腸菌感染症シンポジウムで発表を行い，黄色ブドウ球菌が産生する表皮剥脱毒素のエピトープに関しては細菌学会関東支部およびブドウ球菌研究会におい

て発表した。

RIの新しい測定法として最近注目を浴びているイメージングプレート(IP)に関する研究として、低エネルギー β 放出核種の定量法の確立に努めてきた。特に、 ^3H など低エネルギー β 線放出体の新しい測定法として、我々の提唱してきたフローティングラジオリミノグラフィはIPの汚染がなく再使用が可能となるなど、実用的方法として注目されており、その名称も定着しつつある。一方、最小2乗法を用いた液体シンチレーション測定法による多核種分離法は、これまでのような煩雑な化学分離操作を必要とせず、機器分析のみによる核種分離を可能とした。この解析法は排水モニタに採用され、正確さと精度の改善が図られた。これらの結果は、保健物理学会、同位元素研究発表会および論文に発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshizawa Y, Matsumoto Y (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd), Watanabe M. Optimization of binding conditions of murine IgG1 antibodies to Staphylococcal protein A. *Jikeikai Med J* 1998; 45: 107-13.
- 2) Yamashita J, Yoshizawa Y, Miyajima M (Wakayama Med Univ). Partial changes in coat color from yellow to black in genetically obese yellow A^y mice after removal of submandibular glands. *Zool Sci* 1998; 15: 813-4.
- 3) Furuta E (Ochanomizu Univ), Natake T, Yoshizawa Y, Takiue M. Crosstalk correction in radioluminography. *Appl Radiat Isot* 1999; 50: 397-400.

III. 学会発表

- 1) 吉沢幸夫. 抗ペロ毒素抗体と結合する大腸菌の作成. 第71回日本細菌学会総会. 松本, 4月.
- 2) 山下洵子, 吉沢幸夫, 宮嶋正康(和歌山医大), 平田幸男(琉球医大). 肥満マウスの摂食行動に関する上皮増殖因子. 栄養食糧学会. 東京, 4月.
- 3) 吉沢幸夫. 抗ペロ毒素抗体と結合する大腸菌の作成. 第3回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム. 東京, 7月.
- 4) Yamashita J, Okawa K, Yoshizawa Y, Miyajima M (Wakayama Med Univ). Coat color of genetically obese yellow A^y mice partly changed to black after removal of submandibular glands. 8th Int Congress on Obesity. Paris, Sept.

- 5) 吉沢幸夫, 桜井 進(河野臨床医学研究所). Exfoliative toxin A エピトープの解析. 第43回ブドウ球菌研究会. 東京, 9月.
- 6) 吉沢幸夫. 非病原性大腸菌 k12 株を用いたワクチン. 第115回成成会. 東京, 10月.
- 7) 山下洵子, 吉沢幸夫, 宮嶋正康(和歌山大), 堀越大能¹⁾, 福田邦昭²⁾ (¹三共製薬). 顎下腺の上皮増殖因子(EGF)が摂食行動に関与する可能性. 第115回成成会. 東京, 10月.
- 8) 吉沢幸夫, 桜井 進(河野臨床医学研究所). Exfoliative toxin A エピトープの解析. 第80回細菌学会関東支部. 東京, 11月.
- 9) 吉沢幸夫, 古田悦子(お茶水大), 名竹孝志, 瀧上誠. ラジオリミノグラフィにおけるクロストーク補正. 第14回RLG研究会. 東京, 4月.
- 10) 吉沢幸夫, 古田悦子(お茶水大), 名竹孝志, 瀧上誠. ラジオリミノグラフィにおけるクロストーク補正. 第35回理工学同位元素研究発表会. 東京, 6月.
- 11) 古田悦子(お茶水大), 吉沢幸夫, 名竹孝志, 瀧上誠. イメージングプレートを用いた ^3H 表面汚染の検出. 第35回理工学同位元素研究発表会. 東京, 6月.
- 12) 藤井張生(東京医歯大), 瀧上 誠, 松野 清(富士電エンジ). 核種分析型 β 線水モニターの開発. 第35回理工学同位元素研究発表会. 東京, 7月.

研 究 室

体力医学研究室

教授：宮野 佐年 リハビリテーション医学一般、循環器疾患、中枢神経疾患

研究概要

I. 骨格筋に関する研究

1. 廃用に関する研究

ラットヒラメ筋の後肢懸垂による筋力低下に対する懸垂期間中の等尺性荷重負荷（1日30分間、週6日）の抑制効果が加齢に伴い低下する原因を組織学的に検討した。総筋線維数はいずれの条件においても変化はみられなかった。筋横断面積に対する細胞間隙の面積比はいずれの月齢においても懸垂により増加し、等尺性荷重負荷により抑制される傾向がみられたが加齢差はみられなかった。組織学的に正常な筋線維の横断面積の懸垂による低下ならびに荷重負荷による低下抑制は、いずれの月齢においても同程度であった。したがって、張力からみた運動効果の加齢差を組織学的特徴から明確にすることはできなかった。

成熟ラット（6カ月齢）足底筋の筋線維タイプ別本数比、断面積を近位端から筋長の10（近位）、50（中間位）、90（遠位）の3部位で比較した。近・遠位部に比べ中間位のtype I と IIA 線維比率の高値ならびに IIB 線維比率の低値を認め、長軸方向の異なる部位で筋線維タイプの分布が異なることが明らかになった。また同月齢の後肢懸垂（3週間）を行ったラット足底筋との比較から近位部では廃用による筋萎縮が起こりにくいという興味深い結果が得られた。

2. 筋損傷に関する研究

実験的伸張性収縮（ECC）モデルを用い、筋損傷に及ぼす伸張量と伸張速度の影響を検討した。成熟ICR系雄マウスの前脛骨筋を被検筋とし、負荷前後の筋力変化を調べた。等尺性収縮、他動的筋伸張では筋力低下はみられなかった。ECCでは、伸張速度には関係なく、伸張量に依存した筋力低下が観察され、筋力低下率と伸張量との間に有意な相関を認めた（ $r=0.995$ ）。ECC 負荷筋では、規則構造の乱れが観察され、筋力低下の増大により、出現頻度も高まった。結果はECCに伴う筋損傷は伸張量依存性が強

いことを示唆する。

筋線維組成の異なる成熟ラットの長指伸筋、足底筋、ヒラメ筋に伸張性収縮（ECC）、等尺性収縮（ISO）のいずれかを10秒毎に1回、連続30回負荷した。ECCは収縮開始100ms後に筋線維長の20%を100, 200, 400msかけて伸張した（それぞれの伸張速度は毎秒2.0, 1.0, 0.5筋線維長）。ECC負荷180分後の最大筋力の低下率はいずれの筋においても伸張速度の影響はみられなかったが、ヒラメ筋の筋力低下率（約23%）は、長指伸筋（約34%）や足底筋（約40%）に比べ少なかった。したがって、筋線維組成の違いがECC負荷後の張力低下率の筋差に影響している可能性が考えられた。

II. 運動と免疫に関する研究

1. 一過性の運動と感染に対する抵抗力

一過性の運動が感染に対してどのような抵抗力を有するかについて検討した。被検動物は5週齢のddY系雄性マウスを用いた。一過性の運動は水泳運動とし、運動時間は15分間、30分間、60分間、90分間とした。対照群のマウスは同性、同系統、同週齢を用いた。攻撃菌は大腸菌であり、腹腔に攻撃した。菌の攻撃は運動直後、30分後、1時間後、3時間後、6時間後、12時間後とした。攻撃後の生存数の観察を1週間行った。その結果、運動時間が15分間から90分間行った運動群の生存数は対照群に比べ多かった。この傾向は菌攻撃を行った時間帯に依存しなかった。統計的に有意な差が認められたのは、運動時間15分群の運動直後、30分後、運動時間30分群の運動直後、30分後、1時間後、運動時間60分群の運動直後、30分後、運動時間90分群の30分後、3時間後であった。さらに運動時間30分群、60分群の生存数は運動後12時間でも対照群の生存数を有意に上回った。運動後の感染に対する抵抗力は運動後1時間程は高まると考えられ、この抵抗力の高まりは運動時間の違いによる影響はみられないことが示された。

2. 水泳トレーニングと感染に対する抵抗力

トレーニングを課したマウスに細菌を注入し、マウスの生存数から運動習慣が感染に対して抵抗力を高めるか否かを検討した。被検動物は5週齢のddY系雄性マウスを用いた。マウスはトレーニング群と対照群に分けられた。トレーニング運動は水泳運動を用い、1回の運動時間は60分間、頻度は5回/週、

トレーニング期間は1, 2, 3, 4, 6, 8, 12週間とした。水温は36°Cとした。攻撃菌は大腸菌を用い、腹腔に攻撃した。菌の攻撃は最終のトレーニングが終了してから24時間後とした。その結果、すべてのトレーニング期間群においてその生存数は対照群のそれを上回った。統計的に有意な差がみられたのは2, 4, 12週間トレーニング群であった。この成績から運動の習慣化は安静時の感染に対する抵抗力を高めることが示唆された。運動トレーニングの継続が生体の防御能を亢進する可能性が示されたがこれらの背景となるメカニズムは不明である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 山内秀樹, 米本恭三. 筋の退行性変化に対する運動の抑制と加齢の影響. デサントスポーツ科学 1998; 19: 213-20.
- 2) 山田 茂(東大), 小川芳徳, 山本順子(相模女子大), 篠原しげ子(慶應大), 藤巻正人(民生科学研究所). 不活動による骨格筋萎縮の遺伝的背景—マウス近交系間の比較—. 固体差研究 1998; 4-5: 21-25.

II. 総 説

- 1) 山内秀樹, 宮野佐年. 運動に伴う骨格筋の適応変化. 総合リハ 1999; 27(2): 105-10.

III. 学 会

- 1) 山内秀樹, 米本恭三(東京都立保健科学大学). 遠心性収縮に伴う筋力低下の伸張量依存性. 第35回日本リハビリテーション医学会. 青森, 5月.
- 2) 田端淳一, 小林一成, 山内秀樹, 殷 祥洙, 宮野佐年, 米本恭三(東京都立保健科学大学). 足底筋の部位別組織化学的特徴と後肢懸垂の影響. 第35回日本リハビリテーション医学会. 青森, 5月.
- 3) 殷 祥洙, 山内秀樹, 田端淳一, 宮野佐年, 米本恭三(東京都立保健科学大学). 骨強化に関するジャンプトレーニングの有効性についての研究. 第35回日本リハビリテーション医学会. 青森, 5月.
- 4) 植松海雲, 山内秀樹, 宮野佐年, 米本恭三(東京都立保健科学大学). 老齢期における廃用性筋萎縮に対する等尺性運動の効果—若齢期との比較—. 第35回日本リハビリテーション医学会. 青森, 5月.
- 5) 山内秀樹, 米本恭三(東京都立保健科学大学). 後肢懸垂による筋力低下に対する等尺性荷重負荷の効果が加齢に伴い低下する要因の検討. 第6回日本運動生理学学会. 福岡, 7月.
- 6) 山内秀樹. 異なる筋における伸張性収縮に伴う筋力

低下の相違. 第53回日本体力医学会. 横浜, 9月.

- 7) 小川芳徳, 小松信彦(民生科学研究所). 一過性の運動と感染に対する抵抗力. 第53回日本体力医学会. 横浜, 9月.
- 8) 殷 祥洙, 山内秀樹, 河井宏之, 田端淳一, 安保雅博, 宮野佐年. ラットにおける後肢懸垂中のトレーニングが大腿骨に与える影響についての研究. 第115回成医学会総会. 東京, 10月.
- 9) 小川芳徳, 小松信彦(民生科学研究所), 宮野佐年. 水泳トレーニングと感染に対する抵抗力. 第115回成医学会総会. 東京, 10月.
- 10) 小川芳徳, 小松信彦(民生科学研究所), 藤巻正人(民生科学研究所), 宮野佐年. 水泳トレーニングと感染に対する抵抗力について. 第25回日本体力医学会総会記念日本体力医学会シンポジウム. 東京, 3月.

宇宙航空医学

教授：栗原 敏 環境生理学
講師：中家 優幸 宇宙医学
講師：須藤 正道 航空・宇宙医学，重力生理学，情報科学

研究概要

I. 模擬微小重力ラットへの自由運動負荷の影響

模擬微小重力が生体（臓器・筋肉）に与える影響を微小重力のシュミレーションの一つである尾部懸垂法を用いて行った。そして，毎日自由運動することによってどのくらい臓器・筋肉に影響が出るか調べた。被検動物にはウイスター系雄性ラットを用い，一週間の予備飼育の後，尾部懸垂を行い，これに毎日2時間の運動をさせた懸垂運動群と懸垂非運動群とに分けた。運動は回転かご（回転式トレッドミル）で行わせた。ラットを回転かごに入れ，2時間放置し自発的に運動するようにした。運動量は回転かごに取り付けてある回転計（カウンター）で求めた。一週間の負荷後に臓器と筋肉の摘出を行った。摘出した臓器は，心臓・肝臓・脾臓・腎臓・副腎・精巣であり，筋肉は，前脛骨筋・足底筋・腓腹筋・ヒラメ筋・長指伸筋を摘出した。摘出後，直ちに重量を測定した。また，体重1 kg当たりの相対重量も求めた。なお，両群間の有意差はt検定を用いて行った。その結果，体重・餌の摂取量及び飲水量は負荷期間中平均して運動群の方が非運動群より多かった。運動量は1日当たりおよそ200 mであった。臓器重量では湿重量，相対重量ともに非運動群の方が運動群より有意に重かった。後肢の筋重量では腓腹筋とヒラメ筋で運動群の方が非運動群に対して有意に重かった。以上のことから，毎日2時間程度の運動でも，腓腹筋やヒラメ筋つまり屈筋の萎縮を軽減出来ることが分かった。

II. 無重量環境の模擬としてのベッドレスト研究

科学技術庁航空宇宙技術研究所と慈恵医大との共同研究「手動制御者に重力変化が及ぼす影響の研究」において25時間の6°ヘッドダウンベッドレストを行った時の体液分布の変化を観察した。被験者は平均年齢22歳の健康男性6名とした。ベッドレスト中の食事は特に制限をしなかったが，全員同じ食事内容とし，間食は禁止した。水分の摂取は自由にさせたが，カフェインを含まない水または麦茶のみとし，摂水量を測定した。また，ベッドレスト中，検査の

無いときは読書，会話などを自由に行わせた。体液分布の測定は，インピーダンス法により，胸部，腹部，大腿部，下腿部を測定した。コントロールデータは，ベッドレスト前に水平仰臥位で測定した。その結果，下腿の体液量は全ての被験者において約10%減少し，大腿においても数%の減少傾向が見られた。しかし，腹部および胸部での変化は，ベッドレストにより，減少するものと，増加するものがあり，平均では変化が見られなかった。各部位での体液分布の変化はベッドレスト後10時間ほどで安定する傾向を示した。腹部および胸部での変化に個人差が見られたのは，体液と水分バランスに正の相関が見られたことから水分の摂取を制限しなかったため，摂水量による変化が現れたものと考えられた。今回は，25時間という短い時間のベッドレストであったため，ストレスを少なくするために食事，水分の摂取を制限しなかったが，短時間のベッドレストでも，食事，水分の摂取量等を制限し，厳密に行う必要があると考えられた。

また，短時間のベッドレスト初期に体液変化を検討するために，1時間の6°ヘッドダウンベッドレスト実験を行った。

III. 視性自覚的垂直位（空間識）の測定装置の開発

空間識の認識機能の評価として，視性自覚的垂直位が用いられる。コンピュータにより同心円上を回転する2点を表示させ，それを液晶プロジェクターを用いて，壁面に投影し，ジョイスティックの操作により，その2点を垂直および水平方向にあわせる動作を行わせるようにした装置を作成した。プログラムはMS-DOS版BASICで書かれており，最初に垂直方向から数度ずれた状態から垂直位にあわせる操作を5回行わせ，その後，水平方向も同様に5回行わせた。最初に表示される点は，乱数を用い，ずれを持たせた。また，回転方向は右回転，左回転と交互に行わせた。結果はディスクに保存し，簡単な統計処理まで行った。

IV. 共同研究

1. 航空宇宙技術研究所との共同研究

1時間の6° head-down bed restによる模擬無重力状態が手動制御および循環動態へ与える影響についての研究を行った。

2. 宇宙環境利用に関する公募地上研究

直線加速度負荷による耳石機能の変化と空間識・姿勢制御の研究に参加した。

「点検・評価」

本年度の研究は、学内ではラットの懸垂実験を行ったが、学外では、宇宙医学の特殊性を生かした研究を、科学技術庁航空宇宙技術研究所と共同で行い、成果をあげた。また、空間識の測定装置を開発するなど、宇宙医学研究に貢献した。しかし、論文発表には至っていない。

教育面では、研究室配属において、重力と生体反応との研究をテレビ局の依頼で行いデータを採取した。フィールド研究でのデータ採取の難しさを体験した。講義に関しては、医学部1・2年、慈恵看護専門学校、慈恵第三看護専門学校、青戸看護専門学校を担当し、生理学、情報科学、統計学の講義を行い教育成果をあげた。

また、学会の事務局として、事務、会計、編集などの作業を行い、学会に対する貢献をした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 水田啓介¹⁾, 伊藤八次¹⁾, 宮田英夫¹⁾ (岐阜大医学部), 石井正則, 添田一弘, 須藤正道ほか. フライトシミュレータを用いた視覚・身体傾斜時の空間識誤認の研究. *Equilibrium* 1998; 57(6): 579-87.
- 2) Koike Y, Sudoh M, Chiba Y (Kanagawa Rehabilitation Center), Yamamoto I (Yokohama City Univ School of Med). Cerebral blood flow response to thirty-minute head down tilt measured with single photon emission computed tomography. *J J Aerospace Env Med* 1999; 36(1): 1-7.

III. 学会発表

- 1) Tada E¹⁾, Sudoh M, Suematu S¹⁾, Ito F¹⁾, Suzuki S¹⁾ (NAL). Body fluid shift effect on manual control. 21st International Symposium on Space Technology and Science. Omiya, May.
- 2) 石井正則, 八代利伸, 添田一弘, 吉田 茂, 森山 寛, 須藤正道ほか. 直線加速度負荷による耳石機能と頭部軸の安定性について. 第44回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11月.
- 3) 須藤正道, 多田 章(航空宇宙技術研究所), 杉山由樹(愛知医大), 須藤千恵(名大環研), 栗原 敏. 25時間6°ヘッドダウンベッドレストによる体液分布の変化. 第44回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11月.
- 4) 野村泰之¹⁾, 渡辺佳治¹⁾ (日大医学部), 五十嵐真, 関口千春, 須藤正道, 石井正則. 7日間のベッドレストにおける視運動性眼振及び後眼振. 第57回日本平衡神経科学会総会. 岐阜, 11月.

- 5) 吉田 茂, 石井正則, 添田一弘, 八代利伸, 森山 寛, 須藤正道ほか. 直線加速度刺激の連続負荷による重力軸認知の変化. 第57回日本平衡神経科学会総会. 岐阜, 11月.
- 6) 木村真規(早稲田大人間科学), 鈴木政登, 河辺典子, 須藤正道. 浸水環境下に於ける腕クランキング運動時の心拍応答および心電図RR間隔変動. 第76回日本生理学会大会. 長崎, 3月.
- 7) 須藤正道, 多田 章(航空宇宙技術研究所), 杉山由樹(愛知医大), 栗原 敏. 25時間6° head-down bed rest が70° head-up tilt 時の体液分布に与える影響. 第76回日本生理学会大会. 長崎, 3月.

IV. 著 書

- 1) 関口千春. 宇宙医学・生理学. 東京: 社会保険出版社, 1998.

V. その他

- 1) 長田 博, 中家優幸. 微小重力空間におけるヒトの血圧変動. *理学療法* 1998; 15(6): 448-53.

健康医学センター

センター長 大石 幸彦

健康医学科

教授：池田 義雄 糖尿病学，肥満，健康医学
講師：豊原 敬三 予防脳卒中病学，内科予防医学，神経内科学
講師：大野 誠 肥満，健康医学，臨床航空医学
講師：和田 高士 健康医学，予防循環器病学

研究概要と点検評価

I. 肥満に関する研究

1. 肥満の遺伝子変異

総合健診を受診した中高年の健常男性を対象に、肥満に関与すると思われる $\beta 3$ アドレナリン受容体の遺伝子変異の頻度とその臨床的意義を調査した。対象者の34%に $\beta 3$ アドレナリン受容体の遺伝子変異が発見され、これらの対象では血清レプチン濃度が高値を示す傾向にあったが、臨床像は変異のない対象と比べて明らかな差異は見られなかった。今後は、他の遺伝子変異との複合関係を分析することにより、肥満を来しやすい遺伝子変異の組み合わせを明らかにしたい。

2. Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) に及ぼす過体重/肥満および生活習慣（喫煙，飲酒）の影響

血液凝固線溶系の因子であるPAI-1の血中濃度を総合健診受診者を対象として測定した。過体重/肥満および生活習慣（喫煙，飲酒）の関係を検討したところ、これらの3因子の数が多い者ほど血中PAI-1値が高値を示すことが認められた。今回PAI-1と肥満，生活習慣との間に、有意な関連性が得られたので、現在その論文を執筆中である。

II. 予防医学に関する研究

1. 生活習慣病の増悪要因

各種の生活習慣病を発症・増悪させる生活習慣はどのような要因で、そしてどの程度の影響があるのかを解明する。今年度は肥満について行った。過体

重、体脂肪率増加を引き起こす生活習慣は主として食生活にあるが、食事速度や外食回数，仕事時間などは男女，年齢に寄与度が異なることが明らかとなった。

生活習慣病の増悪因子について，新たな知見が得られたので，今後データの整理，論文作成を考慮している。

2. 若年性心筋梗塞発症の疫学調査

45歳未満発症の心筋梗塞患者における危険因子の国際比較調査を昨年開始した。本年度は慈恵医大関連の国内医療機関に協力を要請し，患者への問診および検査所見の収集を行った。J-YACHT (Jikei Young Acute Coronary Heart Study) と呼ばれるこの調査は，内科4の望月教授を日本総括者とし，事務局は当科で担当している。この疫学調査については，現在国内調査機関からの調査用紙を回収中で，今後データの解析に着手する。

III. 動脈硬化・代謝に関する研究

1. 無症候性脳梗塞（ACI）と頸動脈硬化度

脳ドックにおいて診断されたACI症例について，超音波法により総頸動脈の血管弾性と内膜・中膜複合体厚を計測した。健常群と比較して弾性は低下，複合体厚は増加していた。しかし，弾性と複合体厚には有意な相関関係を認めなかった。超音波法による動脈硬化の評価については，これまでの研究成果を総括して書籍「動脈硬化の診断のガイドライン」として発刊した。

2. Acylation Stimulating Protein (ASP)

ASPは，糖，脂質に関与するアディポサイトカインのひとつである。総合健診受診者の血中ASP濃度を測定し，インスリン抵抗性とASPの関連を検討している。この研究に関して，その血中濃度測定は終了し，現在その成績を解析中である。

IV. 無症候性脳梗塞（ACI）に関する研究

脳ドック受診者を対象者に，ACIの危険因子を，現在のライフスタイル要因から検討した。その結果，ACI例では健常者と比較し，ライフスタイルの面か

らは総喫煙指数が、パーソナリティの評価からは心理的ストレスを受けやすい同調性(律儀)領域の得点が有意に高かった。また ACI 例では、日常生活上の運動不足と体重増加が性格特性と有意な相関性を有していた。本疾患は脳梗塞症とその危険因子・病態が極めて近似しており、明らかに生活習慣病の範疇に含まれるものである。しかもこの梗塞の存在は、将来脳卒中発作を来す確率を高める事実が報告されている。従って、今後男女別かつ各年齢層別に検討を加え、個別に対応可能な危険因子の解析が必要となる。

V. その他

1. 産業医学

東京慈恵会医科大学卒業生を会員とする「東京慈恵会医科大学産業医学の会」を発足させた。卒業生を対象に、産業医学のアップデートの情報を提供するため、勉強会を開催した。本年度のテーマは EBM に基づいた循環器疾患予防であった。

2. 主催学会

教授池田義雄は、第 17 回関東甲信越糖尿病セミナー代表世話人として、10 月 3 日に東京のシェーンバッハ砂防にて同セミナーを主催した。

「点検・評価」

主要な生活習慣病の背景には、肥満が関与していることが多い。そこで、肥満を分子生物学的面から研究するため、 $\beta 3$ アドレナリン受容体の遺伝子変異と肥満との関連性を検討したが、今回有意な結果は得られなかった。今後は、他の遺伝子変異との複合関係を分析する必要がある。PAI-1 と肥満との研究では、喫煙・飲酒歴のある肥満者で、この値が高かった。今後検討例を増やして、性別年齢層別に検討し、生活習慣病との関わりを明らかにしたい。肥満の生活習慣については、男女ともに食生活に不適切な面のあることが判明したが、今後は食事の質(内容)をみる必要がある。

若年性心筋梗塞の疫学調査については、現在国内調査機関からの調査用紙を回集中で、今後データの解析に着手する予定である。

脳ドック検診者を対象に、無症候性脳梗塞(ACI)に関する検討を行った。頸部超音波検査で、健常群と比較し ACI 群では有意に動脈硬化が進行していたが、その原因を解明する必要がある。ライフスタイル面からの検討では、ACI の危険因子として総喫煙量の多さとストレスを受けやすい性格が推測された。今後は性別年齢層別に検討を加え、個別に対応

可能な危険因子の解析が必要と思われる。

慈恵医大産業医学の会は、この 1 年間で日本医師会産業医研修会、会員の勉強会を各々 2 回開催した。今後も会員相互の連携を深めるとともに、産業医学の向上に寄与する活動としたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 佐々木温子, 池田義雄, 後藤美帆¹⁾, 松島慈子¹⁾, 嵯峨園子¹⁾(アスキー総合研究所). 若年男女における喫煙習慣と BMI の関連. 肥満研 1998; 4(2): 147-52.
- 2) 和田高士, 池田義雄. 無症候性脳梗塞における頸動脈血管壁硬化と壁厚. 健康医. 1998; 13(1): 89-91.
- 3) 森 豊, 青山俊明¹⁾, 福井 健介¹⁾(¹不二製油), 黒川修行²⁾, 小宮秀明²⁾(²宇都宮大), 池田義雄. OLETF ラットのカロリー制限による減量に及ぼす大豆たん白質の効果. 大豆たん白質研究 1998; 1: 96-101.
- 4) 阪本要一, 三浦順子¹⁾, 大森雅久¹⁾(¹新宿健診センター), 池田義雄, 佐藤 等(タニタ), 西澤美幸. 中年成人病健診受診者における体脂肪測定の有用性. 日本人間ドック学会誌 1998; 13(3): 50-3.
- 5) 津田憲¹⁾, 位田毅彦¹⁾(¹太陽化学), 山中賢治(笹川クリニック), 池田義雄. グアガム部分分解物のショ糖摂取後血糖上昇に及ぼす影響. 日本食物繊維誌 1998; 2(1): 15-22.
- 6) Toyohara K, Wada T, Ikeda Y. Lifestyle-related risk factors for asymptomatic cerebral infarction: A study of middle aged subjects receiving comprehensive brain checkup. Jikeikai Med J 1999; 46: 5-11.

II. 総 説

- 1) 池田義雄, 森 豊. 肥満耐糖能障害(糖尿病)に及ぼす食物繊維の効果. 日本食物繊維研究会誌 1998; 2(2): 59-66.
- 2) 池田義雄. 糖尿病一内科の処方一. 今月の治療 1998; 5(4): 22-3.
- 3) 池田義雄. 高齢者糖尿病の治療と問題点一食事療法一. 老と疾 1998; 11(6): 22-8.
- 4) 池田義雄, 森 豊. 大豆たんぱく質の肥満改善効果. FOOD Style 21 1998; 2(6): 33-5.
- 5) 池田義雄. 最近の薬物療法. カレントセラピー 1998; 16(5): 88-92.
- 6) 佐々木温子, 池田義雄. 肥満の判定と肥満症の治療. 新薬と治療 1998; 48(3): 12-4.
- 7) 佐々木温子, 大野 誠. 肥満遺伝子- $\beta 3$ アドレナリン受容体多型を中心に. Med Technol 1998; 26: 296.
- 8) 佐々木温子. 米国 NIH の肥満治療のガイドライ

- ン。肥満研 1998; 4(4): 57-60.
- 9) 佐々木温子, 池田義雄. 予防トライアル—一次予防, 二次予防, 三次予防に対する提言. 日臨 1999; 57(3): 154-9.
 - 10) 大野 誠. 急速減量とその問題点 b. 急速減量とウェイトサイクリング. 臨スポーツ医 1998; 15(5): 501-6.
 - 11) 大野 誠. 治療すべき肥満とウェイトサイクリングを防ぐ減量指導のすすめ方. 室医報 1998; 8: 39-44.
 - 12) 佐々木温子, 栗栖敦子, 池田義雄. 糖尿病の予防と対策. 保健の科学 1998; 40(3): 199-204.
 - 13) 景山 茂, 池田義雄. 肥満の薬物療法. 内分泌・糖尿病科 1998; 6(5): 487-91.

III. 学会発表

- 1) 池田義男. 1. 生活習慣病とは. 第 19 回慈恵医大夏期セミナー (日本医師会生涯教育講座). 東京, 8 月.
- 2) 佐々木温子, 池田義雄. 若年男女における喫煙習慣と体重増加. 第 71 回産業衛生学会. 盛岡, 4 月.
- 3) Sasaki A, Ikeda Y. Smoker's lifestyle is prone to gain weight among Japanese young men. 8th International Congress on Obesity. Paris, Aug.
- 4) 佐々木温子, 栗栖敦子, 福元 耕, 和田高士, 大野 誠, 豊原敬三ほか. 若年男性における喫煙習慣と肥満に関する研究. 第 115 回成医会. 東京, 10 月.
- 5) 佐々木温子. (シンポジウム) 生活習慣病の対処法. 肥満(行動修正療法を中心に). 第 5 回日本行動医学会. 神戸, 12 月.
- 6) Ohno M, Nishisaka S, Ikeda Y. Body mass index, percent body fat and normal weight obesity. 8th International Congress on Obesity. Paris, Aug.
- 7) 大野 誠, 栗栖敦子, 佐々木温子, 池田義雄, 福田節也¹⁾, 島津光信²⁾ (三菱化学ビーシーエル). (ミニシンポジウム) 日本人中高年健常男性における $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子変異. 第 19 回日本肥満学会. 松山, 12 月.
- 8) Wada T. Biomechanical diagnosis of atherosclerosis by ultrasound. Sixteenth Conference of International Health Evaluation Association. London, Sep.
- 9) 大野 誠. 3. 肥満の管理—運動と食事. 第 19 回慈恵医大夏期セミナー (日本医師会生涯教育講座). 東京, 8 月.
- 10) 大野 誠. (特別講演) 職場におけるダイエット. 第 36 回東部防衛衛生学会. 東京, 11 月.
- 11) 大野 誠. 肥満治療の最前線—国際肥満会議からの最新レポート. 第 7 回健康長寿食品開発フォーラム. 東京, 3 月.
- 12) 豊原敬三, 和田高士, 池田義雄, 下条貞友 (聖マリ

アンナ医大). 無症候性脳梗塞のライフスタイルとパーソナリティ—中年年齢の受診者を対象とした検討. 第 7 回日本脳ドック学会. 新潟, 6 月.

- 13) 豊原敬三, 下条貞友 (聖マリアンナ医大), 池田義雄, 井上聖啓. 31P-MRS による脳エネルギー代謝の解析—第 5 報, MRS 測定から脳代謝改善薬の薬効比較は可能か. 第 16 回日本神経治療学会. 金沢, 7 月.
- 14) 豊原敬三. (ワークショップ) ライフスタイル要因からみた無症候性脳梗塞の成因—脳ドック受診者を対象とした検討. 第 5 回日本末病システム学会. 弘前, 10 月.
- 15) 豊原敬三, 和田高士, 本田英比古, 海老沢俊浩, 細谷龍男, 池田義雄. ライフスタイル要因からみた無症候性脳梗塞の危険因子. 第 96 回日本内科学会総会. 東京, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 池田義雄. 血糖自己測定のすべて. 日本糖尿病学会編. 糖尿病の療養指導 1998. 東京: 診断と治療社, 1998. p. 67-70.
- 2) 池田義雄. 自己管理の重要性とチェックポイント. 坂本信夫他編. 糖尿病 Up-date 14 (賢島セミナー). 東京: 医歯薬出版, 1998: 16-23.
- 3) 佐々木温子, 栗栖敦子, 池田義雄. 健康診断によるスクリーニングと早期発見. 真興交易医書出版部編. 続・糖尿病の診断と治療. 東京: 真興交易医書出版部, 1998. p. 65-73.
- 4) 和田高士, 岡村哲夫. 頸動脈の血流と弾性測定非侵襲的動脈硬化診断研究会編. 動脈硬化の診断のガイドライン東京: 共立出版, 1998. p. 76-92.
- 5) 大野 誠. 生活習慣病のもと—肥満を防ごう. 東京: 新企画出版社, 1999.
- 6) 大野 誠. 正しい知識シリーズ: ダイエット肥満を防ぐコツ (推薦: 厚生省保健医療局生活習慣病対策室). 東京: 共同通信社出版部, 1998.

スポーツ医学科

教授：小原 誠	循環器・スポーツ医学、運動療法
助教授：白旗 敏克	スポーツ外傷・障害
講師：河野 照茂	スポーツリハビリテーション
講師：遠藤 陽一	スポーツ工学、電気生理学

研究概要

1985年7月、現在のスポーツ医学科がスポーツ外来部として開設以来、一貫して下記のような方向で研究を行っている。すなわち、対象とする群は1) プロフェッショナルを含む競技選手、2) 日常生活の中にスポーツを積極的に取り入れている中高年の人々、3) 学校における部活動あるいはスポーツクラブ活動に積極的に取り入れている発育期の子どもたち、そして4) 女子の競技選手の4群である。

I 1998年度は前年に引き続き社会人アメリカンフットボール選手のフィットネスレベルと外傷・障害の関連について検討した。今回は一企業アメリカンフットボールチームの9年間の体力の推移につき検討を行った。体力の増強に伴い、チーム成績の向上がみられた。アメリカンフットボールにおける社会人選手と大学選手の形態と筋力の比較検討を行った。社会人選手は大学選手に比較して、筋力、スピードともに明らかにすぐれていた。

スポーツ選手の体脂肪率測定について、DEXA法と皮下脂肪厚法を比較検討した。現在のところDEXA法が体脂肪率の測定方法として最も正確であるとされているが、陸上長距離選手では皮下脂肪厚法の測定値とDEXA法の測定値が高い相関を示し、スポーツ現場での皮下脂肪厚法の有用性が示された。

競技選手のスポーツ障害のうち、シンスプリントと野球肩についてMRIによる検討を行った。シンスプリント、早期疲労骨折に伴う骨膜炎、骨膜浮腫の検出に優れており、また臨床的重症度とMRI所見の関連性が示唆された。投球に伴う肩関節痛と上腕骨のsubchondral cystの臨床的意義を検討した。

II 中高年については、中高年のウルトラマラソンにおける超長時間持続的有酸素負荷の生体応答について報告した。とくに250kmウルトラマラソンにおける心循環動態と共に凝固線溶因子の変動につき検討を行った。完走時CPK高値(4万~5万)を示したが回復は速く、心室由来の心臓ホルモンは分

泌亢進したが心循環動態は比較的安定し、凝固線溶系が亢進していることが判明した。また、中高年の健康作りを目的として発足した都内健康センターの健康スポーツ施設としての3年目の現状と問題点につき検討した。生活習慣病の発症予防、改善を目的として肥満、高コレステロール血症、軽症糖尿病、軽症高血圧を対象に監視型による運動療法を行い個別トレーニングの重要性につき報告した。とくに肥満改善を目的とした減量実践コースの実態を検討、肥満の減少と共に高血圧、高コレステロール血症などの有所見も改善傾向にあった。さらに40代男性の健康と実態につき、筋力特性、体力測定(VO_{2max} その他)などメディカルチェックを行い検討し、運動習慣群にも高脂血症、肝障害、高尿酸血症を認め運動はあくまでも一要因に過ぎず、食生活、喫煙、休養など生活習慣の重要性につき報告した。

III ナショナルトレーニングセンターU-12、U-14、U-17参加選手の外傷・障害について3年間にわたり調査した。U-12では膝関節の障害が、U-14では膝関節に加えて腰部の障害が多くみられ、U-17では障害の部位が多様化していた。また、U-12、U-14、U-17と世代が上がるにつれて外傷・障害の発生率が増加していた。

ジュニアユース、ユースの日本代表サッカー選手栄養調査及び栄養指導の結果を報告した。ジュニアユースの時期より栄養指導を受けた選手は、ユースではじめて栄養指導を受けた選手に比べて、栄養摂取状況が改善され、栄養指導の効果の上がっていることが判明した。

IV 日本女子代表サッカー選手(アトランタオリンピック候補選手)の高温環境下のサッカー活動における生体応答について検討し、水分補給、適切な休養など暑熱対策につき報告した。

V その他

長時間自動車耐久レース(ルマン24時間自動車耐久レース)における医療支援についてフランス現地にスポーツ医学科より2名が帯同し、レーシングカー内のコンディションの悪化(高温その他による脱水)の改善のため、レーサー交代時に点滴その他による水分補給を行い、水分補給などのメディカルサービスの重要性と問題点につき検討した。

多くのスポーツ競技選手のメディカルチェックを行ってきたが、研究の拡大の意味で次年度は今まで行っていなかった一流企業アイスホッケー部選手のメディカルチェックを行い、持久力とともに瞬発力が要求される競技特性につき検討の予定である。また、サッカー選手については12年にわたり多くの研

究がなされてきたが、サッカー競技におけるレフリーである国際審判員の体力、持久力、筋力特性につき検討の予定である。

「点検・評価」

スポーツ医学科がスポーツ外来部として開設以来、現在はスポーツ医学科、スポーツクリニックとしてプロフェッショナルを含むスポーツ選手、運動習慣を保持している中高年者、発育期の中高校生の選手、女子の競技選手、その他を対象に主に臨床的研究を行ってきた1) 企業アメリカンフットボール選手の9年間の体力と外傷・障害の関連について検討した。また同スポーツの社会人選手と大学選手の形態と筋力の比較検討し、社会人選手は大学選手に比較した。本研究は多くの新知見が得られ各選手にも結果が還元された。2) サッカー競技に関し ナショナルトレセン U-12, 14, 17 参加選手の3年間の外傷、障害について、ジュニアユース、ユースの日本代表サッカー選手の栄養調査 指導の効果、及びアトランタオリンピック候補女子選手の高温暖環境下のサッカー活動の生体応答と、水分補給、暑熱対策についても報告し、日本サッカー競技の海外での上位進出に貢献し、評価される研究と思われる。3) 長距離走、特に 250 Km ウルトラマラソンにおける超長時間持久的有酸素負荷の経時的生体応答、心循環動態、諸酵素の変動につき検討を行い、トレーニングの良き指標となったことは評価できる。4) 中高年の健康作りを目的とした健康スポーツ施設にて生活習慣病の運動療法を行い個別トレーニングの重要性につき報告した。さらに 40 代男性の健康と実態につき、筋力特性、体力測定 (VO₂max その他) などメディカルチェックを行い検討し、運動はあくまでも一要因に過ぎず、食生活、喫煙、休養などの生活習慣の重要性につき報告した。いずれも健康スポーツの良き指標と評価できると思う。5) スポーツ選手の体脂肪率測定について検討しDEXA法と皮下脂肪厚法を比較検討し、陸上長距離選手で両者の測定値が高い相関を示し、スポーツ選手での皮下脂肪厚法の有用性が再認識され、意義のある研究と思われる。6) 他科との共同研究として競技選手のスポーツ障害の臨床的重症度とMRI所見の関連性と臨床的意義につき検討し 評価される研究と思われる。

点検 研究において初期の目的である大学の基礎医学、臨床教室との連携すべき点でやや積極性に欠け、協力体制の努力が必要と思われた。また本年度は学会発表に比べ論文作成が少く次年度の更なる努

力が必要と思われる。

教育：現在のスポーツ医学科では人材養成の満足すべきシステム、設備はなく、一定のカリキュラムの下でスポーツ医学研修は行うべきと思われる。他大学（東京学芸大学生涯スポーツ科）のスポーツ医学実習、運動処方実習は2週間毎年行っている。また慈恵医大での日本体力医学会のスポーツ医学研修（実習を含む）には協力している。次年度は4年生のスポーツ医学実習か決定し午後3時間の実習（運動負荷、筋力測定）が予定されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小原 誠, 大島 襄, 石山道子¹⁾, 斎藤治男¹⁾, 清水裕幸¹⁾, 宮川多津子¹⁾ (1文京区) ほか. 文京区健康センターにおける減量実践教室の現状. 東京衛局学会誌 1998; 100: 248-29.

II. 総 説

- 1) 遠藤陽一. ル・マン 24 時間自動車レース帯同記. 臨床スポーツ医 1999; 16(3): 330-6.
- 2) 大島 襄, 河野照茂ほか. アンチ・ドーピング. アンチ・ドーピング・ガイドブック. 1999; 1: 1-64.
- 3) 白旗敏克. スポーツ外傷(下腿の外傷・障害). Med Pract 1998; 15: 925-30.

III. 学会発表

- 1) 河野照茂, 大島 襄, 高木俊男¹⁾, 野村公寿¹⁾, 鍋島和男¹⁾, 池田舜一¹⁾ (1日本サッカー協会スポーツ医学委員会) ほか. ナショナルトレーニングセンター, U-12 参加選手の外傷・障害の調査. 第9回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 10月.
- 2) Aoki H, O'Hata N, Fukubayashi T, Kohono T. Measures taken by the U-17 Japan National Soccer Team to cope with high altitude. Sydney, Feb.
- 3) Kohono T. Measures taken by Japan Women's Soccer Team to cope with physiological effects of high air temperatures. Sydney, Feb.
- 4) 河野照茂, 松岡基弘¹⁾ (1松岡整形外科クリニック). 高温暖環境とサッカー. 第9回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 10月.
- 5) 戸崎光宏, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄, 土肥美智子, 福田国彦. シンスプリントのMRIによる検討. 第9回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 10月.
- 6) 佐藤美弥子, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 中島幸則ほか. 働き盛り男性の健康と問題点. 第115回成医学会総会. 東京, 10月.

- 7) 山田優香¹⁾, 杉浦克己¹⁾, 浦上ちあき¹⁾, 大島 襄, 河野照茂 (明治製菓株ザバススポーツ&ニュートリションラボ). サッカージュニアおよびユース日本代表選手の栄養指導による栄養摂取状況の変化. 第45回日本栄養改善学会. 福井, 10月.
- 8) 上田宏樹¹⁾, 大島 襄, 河野照茂, 高木俊男¹⁾, 野村公寿¹⁾, 鍋島和男¹⁾ (日本サッカー協会スポーツ医学委員会) ほか. ナショナルトレーニングセンター, U-17参加選手の外傷・障害の調査. 第9回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 10月.
- 9) 太田 眞, 小原 誠, 遠藤陽一, 河野照茂, 白旗敏克, 小笠原定雅 (東女医大). 超長時間持久的有酸素負荷における循環応答. 第21回日本プライマリ・ケア学会. 浦和, 7月.
- 10) 太田 眞, 小原 誠, 河野照茂, 遠藤陽一, 白旗敏克, 中島幸則. 250 km ウルトラマラソンにおける凝固線溶因子の変動. 第9回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 10月.
- 11) 大野拓也¹⁾, 大島 襄, 河野照茂, 高木俊男¹⁾, 野村公寿¹⁾, 鍋島和男¹⁾ (日本サッカー協会スポーツ医学委員会) ほか. ナショナルトレーニングセンター, U-14参加選手の外傷・障害の調査. 第9回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 10月.
- 12) 中村 豊, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 佐藤美弥子ほか. アメリカンフットボールにおける社会人選手と大学選手の形態と筋力の比較. 第53回日本体力医学会大会. 横浜, 9月.
- 13) 中島幸則, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 佐藤美弥子ほか. スポーツ選手の体脂肪率測定方法. 第53回日本体力医学会大会. 横浜, 9月.
- 14) 中島幸則, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 佐藤美弥子ほか. 企業アメリカンフットボールチーム9年間の体力の推移. 第25回日本医学会総会記念日本体力医学会シンポジウム. 東京, 3月.
- 15) 土肥美智子, 戸崎光宏, 福田国彦, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄. 肩関節痛を有するスポーツ選手における上腕骨骨頭の subchondral cyst の臨床的意義の検討. 第9回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 10月.

IV. 著 書

- 1) 河野照茂. リハビリテーション. 日本体力医学会学術委員会編. スポーツ医学. 東京: 朝倉書店, 1998; 372-9.
- 2) 白旗敏克. 下腿の外傷・障害. 日本体力医学会学術委員会編. スポーツ医学. 東京: 朝倉書店, 1998; 360-6.

医科学国領校

人文・社会系

国文学

教授：田村 圭司

研究概要ならびに点検・評価

I. 近代詩・現代詩の研究

明治時代から昭和時代(戦後の高度成長期を含む)まで、時代の思潮はさまざまな変化を見せている。その時代を生き抜いた詩人たちもいろいろに変わった。彼らの思考と作品を、彼らの個性に即しながら、その時代と社会に開いて行くところに研究の眼目がある。

今年、三好達治、その他の詩人たちの戦後を対象にした。

太平洋戦争敗戦に伴う混乱期に、文学者がどのように考えたかをその発想にさかのぼって論考したもので、戦前戦後を通して、変わりにくい思考の型を明らかにできたと思う。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 田村圭司. 三好達治の発想—終戦を視座として. 四季派学会論集 1999; 8: 1-12.

IV. 著書

- 1) 田村圭司. 消すことで現れたもの. 北海道文学館編. 北斗の印—吉田一穂. 北海道: 古平町・古平町教育委員会, 1999. 39-41.

法学

教授：村上 義和 イタリア法史学

研究概要ならびに点検・評価

I. イタリア近代法典編纂史研究

(共同研究: Paolo Grossi 教授 (フィレンツェ大学), Mario Sbriccoli 教授 (マチエラータ大学), Franco Cipriani 教授 (パリー大学), Antonio Padoa Schioppa 教授 (ミラノ大学), Giovanni Cazzetta 教

授 (フェラーラ大学)。

本研究は、イタリア法史学研究の現状を総括し、リソルジメントの総過程のなかで、民法、商法、刑法、訴訟法の各法典の編纂過程およびそれを支える法イデオロギーの特質を明らかにする。

II. イタリアにおける法史学の課題

イタリアでは新たな国際環境に適用すべく大学改革が進められてきたが、本研究は、イタリアにおいて法学部改革が求められる理由、その中における法史学の諸課題を、ドイツ、フランスにおける事情などとの比較の中で明らかにする。

日本およびイタリアにおいては、近代法に関する法史学研究はいまだその緒についたばかりであるといっても過言ではない。そのような状況の中で、上記両研究は、日伊の研究者が統一した問題関心に基づいて、近代法史に新たな知見を加えることができた。

研究業績

IV. 著書

- 1) 村上義和, Paolo Grossi. 近代イタリア法史. 東京: 明石書店, 1998.

外国語系

英語

教授：佐藤 尚孝 応用言語学, 辞書学
助教授：小原 平 英語視聴覚教育, 英語史

研究概要ならびに点検・評価

I. 辞書学研究・英和辞書編集 (佐藤)

辞書学研究(語彙, 語義記述, 語法・文法解説, 事情解説など)の成果を英和辞書の編集に応用した。特に、本年度は成句に関する記述に力点を置いた。本年度は編集目的の異なる2種類の英和辞書の編集・構成・執筆に従事した。

1999年度および2000年度に出版の予定。また、英語のイディオムに関する研究に従事した。1999年又は2000年にその成果を発表・出版の予定。

II. 英語視聴覚教育・英語史 (小原)

語学ラボラトリー学会の関東支部の運営委員として、1999年度第1回研究大会の準備に着手した。個人的には、この大会で発表するためのニュース英語のコーパス作りに着手した。同時に、15世紀英国のパストン・レターズ、特にマーガレットパストンの書記たちの綴り字上の特徴に着目して、研究を行った。

両者ともに、ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohara O. Were the Letters Written by Only One Amanuensis?—A Study of the 21 Letters of Margaret Paston. *Lingua* 1998; 20: 62-80.

ドイツ語

- 教授：藏原 惟治 クライスト研究, 比較演劇, リルケ研究
助教授：白崎 嘉昭 十九世紀の抒情詩, スイス現代作家研究

研究概要ならびに点検・評価

I. クライスト研究

Heinrich von Kleistの文学作品を、意識の内部志向性である状態意識の所産としてとらえ、意識の外部志向性である状況意識との関係を追究することにより、生存の作家であるGoetheとは異質なその現代性を研究している。

II. 比較演劇

各国における演劇論の比較研究、構造の視点よりする戯曲の比較分析、西洋比較演劇研究会での活動。

III. リルケ研究

Friedrich Nietzsche以来顕著となってきた内面化の傾向の一翼を担うRainer Maria Rilkeの詩・小説作品を、意識の状態化という視点から探索して、晩年の詩境であるWeltinnenraum(世界内面空間)へのいくつかの通路を考察する。

IV. 十九世紀の抒情詩

従来成果を踏まえ、本年度は詩的リアリズム時代の詩人たちの文学的営為を、一方では隣接領域

(絵画、音楽、演劇など)との比較検討を通して、また他方では、前後する時代の文学との影響関係の解明を通して、アプローチを試みた。その成果としては研究業績III.にみられるように、ロマン派文学や音楽の研究者たちとのシンポジウムを開催した。この要旨は近日中に刊行される同研究会会報に掲載される。

V. スイス現代作家研究

これまでドイツ語圏スイスにおける文学現象についての共同研究を継続させてきたが、本年はその成果として研究業績V.にみられる訳書を刊行するとともに、論文『現代スイス文学大概』を執筆し、それによってわが国におけるこの地域の文学に関する研究水準の一到達点を示した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 白崎嘉昭. 現代スイス文学大概. (白崎・新本訳『現代スイス文学三人集』所収). 京都: 行路社, 1998: 223-237.

III. 学会発表

- 1) 白崎嘉昭. 十九世紀ドイツ文学と音楽—シンポジウムを始めるにあたって. 十九世紀ドイツ文学研究会第16回特別ゼミナール. 大阪, 10月.

V. その他

- 1) 白崎嘉昭, 新本史斉. 『現代スイス文学三人集』(原典翻訳). 京都: 行路社, 1998.

自然科学系

数 学

- 教授：衣笠 泰生
助教授：鈴木 皖之
代数学, 統計学, 数学教育

研究概要

I. 代数学 (数学教育)

$a \times b$ の向きについての明瞭な指導方法を与えよう。ここに、 $a \times b$ は、実数を成分とする3次元の行ベクトル a と b の外積を表す。

物理、ベクトル解析、線形代数の多くの本において

て、この向きについての説明が不明瞭であるように思える。

次の公式を導入する。この公式を多くの学生は困難なく証明できよう。

A は実数を成分とする 3×3 行列とする。公式： A が座標軸のまわりの回転を表すとする。このとき

$$(a \times b)A = aA \times bA$$

を得る。

[証明の要点]

$$A = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{pmatrix}, \quad a = (a_1, a_2, a_3), \quad b = (b_1, b_2, b_3)$$

とすると

$$u_2 \times u_3 = u_1, \quad u_3 \times u_1 = u_2, \quad u_1 \times u_2 = u_3$$

および

$$aA \times bA = \sum_{i < j} (a_i b_j - a_j b_i) u_i \times u_j = (a \times b)A.$$

を得る。

この公式を使って、良く知られた次の結果を容易に示すことができる。

「座標系が右手系ならば、任意のベクトルの対 a, b に対し、系 $\{a, b, a \times b\}$ もまたこの順序で右手系である」

研究業績

IV. 著書

- 1) 鈴木暁之. 医・工系のための線形代数. 東京: 開成出版, 1999.

物理学

助教授: 丹羽 宗弘 医用物理
講師: 佐藤 幸一 生物物理学

研究概要

I. 光拡散理論による組織二層モデル中の光伝播の解析

組織中での光束の拡がりを考慮した拡散方程式を用いることで、単一組織中における光の伝播について、見通しのよい結果を得ることができる。光の密度分布から得られる光束の拡がりを表す関数が組織毎に明らかになれば、異なる組織から成る二層モデルの光伝播を拡散方程式によってある程度正確に記

述することはさほど困難ではない。

本研究では、組織の厚さを関数として光密度分布を測定し、光束の拡がりを表す関数を決定すると共に、拡散方程式を用いて二層モデルの光学特性の解析を行う。

II. リン脂質膜の物性:

これまで、リン脂質 (phospholipid) 膜について、力学的、光学的、電気的なアプローチを試みて来たが、今年は次のテーマに取り組んだ。

1. 膜のリップル構造; ディパルミトイルフォスフォコリン (DPPC) という合成レシチンが形成するリポソーム (liposome) 膜が前転移と主転移の間 (38°C) でとるリップル構造がなぜ一定の周期をとるのか?

2. ミエリン形のラセン: ディパルミトイルフォスファティディールエタノールアミン (DPPE) というリン脂質膜が形成するミエリン形 (myelin form) が、自分自身に巻きつくラセン構造と分子の構造との対応はあるのか?

「点検・評価」

リン脂質膜のテーマについては、結論を得られなかった。しかし、今年は、新しいテーマである「生物の発光現象」を東理大の鈴木清光氏と昭和大の美島清氏と共に始めた。イメージプレートを用い、発光個所とスペクトル、および時間変化の測定を始め、結果が出始めた所である。

III. かごめ格子上の古典ダイマー問題の解

かごめ (kagome) 格子上のフラストレーションの問題は近年よく研究されている。熱力学の複雑な系の問題で厳密解は殆んど無理なので、もっぱら数値計算やシミュレーションが数多く行われている。今回は古典ダイマー (dimer) 問題について厳密解が得られることを確認した。かごめ格子は 3 回対称性をもつので、その方向に応じた 3 種類の最近接相互作用エネルギーをもつとして解を得ると、フラストレーションの影響により低温での系の秩序化は現れない。低温で秩序化するような相互作用を設定すると、系は Ising (Onsager) タイプの相転移を示すことを明らかにした。解析計算と数値計算は Debian-GNU Linux OS において行われた。

「点検・評価」

かごめ格子上のダイマーモデルの相転移が Ising タイプであることを示したのは今回が初めてである。他の新しいタイプの転移が発見されれば希少な成果となるだろう。しかしこの系において厳密な解を得

たという事実は、それだけで重要な成果であるというコメントを2,3例頂いた。希薄系を試みると興味深いという意見も頂いた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 加園克己. かごめ格子上のダイマー問題の解 II. 日本物理学会. 秋の分科会. 沖繩, 9月.

化 学

教授: 高橋 知義 有機化学
講師: 橋元 親夫 有機化学

研究概要

I. ステロイドチアゾリジン誘導体の合成と生物活性

1) 合成: α -bromo-steroidal ketone と β -amino thiol を反応させるとカルボニル基の転位をともなった生成物の α -keto-steroidal spiro-thiazolidine が容易に得られることはすでに報告した。この反応を利用すると、ステロイド骨格に位置選択的、立体選択的に thiazolidine 環を挿入できることがわかった。現在、この新奇反応の機構を検討している。最近、反応溶液中から α -halo-spiro-thiazolidine が単離されたことから、この化合物が反応過程の中間体の一つであると考えている。

2) 生物活性: KB/S Cell, KB/VJ300 Cell, P388 Cell に対する細胞毒性を検討したところ 5β -cholestane-3-spiro-2-(1,3'-benzothiazoline) は、KB/S Cell に対して活性を示した (IC_{50} 12.5 μ g/ml)。14 β -hydroxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolide-3-spiro-2-(1,3thiazolidine) は KB/S Cell, KB/VJ300 Cell, P388 Cell の何れに対しても極めて強い活性を示した (IC_{50} 0.78~10.3 μ g/ml)。一方、ガン毒の誘導体である 14 β -hydroxy-5 β , 14 β -bufa-20(22)-dienolide-3-spiro-2-(1,3thiazolidie) もいずれの細胞に対しても強い活性を有していることが判明した (IC_{50} 0.8~13.8 μ g/ml)。現在、他のステロイドチアゾリジン誘導体についても細胞毒性を検討中である。

II. ケトンおよびアルデヒド誘導体の光化学反応

下記の反応は、光というクリーンなエネルギー利用によるものであり、環境にやさしい化学反応の開発

を目的とするものである。

1) アルコールおよびアセトニトリル中におけるベンズアルデヒド誘導体の光化学反応: ベンズアルデヒド誘導体を基質として、アルコール中で高圧水銀灯による照射を試みたところ、ピナコール型化合物および基質と溶媒が交差カップリングした化合物が得られることが判明した。ベンズアルデヒドの場合その生成比は、メタノールを溶媒に用いると交差カップリング型化合物の生成比が最も多く、2-プロパノールを溶媒にしたとき、その生成比は最も少ない。

2) メタノール中における環状ケトンの光化学反応: 各種環状ケトン化合物を中高圧水銀灯下で照射したところ、カップリング反応が起こり、ピナコールが高収率で得られることが判明した。ジケトンであるカンファーキノンの場合は、酸無水物が生成することが判明した。

3) α -ヨードシクロアルカノンの光化学反応: α -ヨードシクロアルカノンは、その不安定さゆえに種々の化合物に変換でき、合成中間体として重要である。この α -ヨードケトンを経験として、ヘキサン中、400 W 高圧水銀灯下、窒素雰囲気中、光照射したところ光脱ヨウ化水素反応が起こり、 α , β -不飽和ケトンが生成することが判った。

III. グリシンを含む Stylostatin 1 アナログの合成、構造および生物活性

Stylostatin 1 は細胞増殖阻害作用 ($P388$ 白血病培養細胞 IC_{50} = 0.8 μ g/ml) を有する環状ヘプタペプチド, cyclo (Leu-Ala-Ile-Pro-Phe-Asn-Ser), である。我々は, stylostatin 1 およびその構成アミノ酸の1つをグリシンで置換したアナログを合成し, これらのペプチドの円偏光二色性 (CD) スペクトルの測定と生物活性の評価を行っている。合成したいくつかのグリシン置換アナログの中で, [Gly1]-stylostatin 1 が基底膜浸潤阻害作用に対して有効な活性を示した。他のアナログの合成も現在進めている。また, これらのアナログペプチドの合成において, 従来用いられていた有機塩基のかわりに, 無機塩基を無機固体上に担持したアルミナ担持炭酸ナトリウムを塩基として利用する合成法について検討している。

IV. スーパーオキシドイオンの反応性

スーパーオキシドイオンの反応例は比較的少ない。今後、多くの研究が期待されている分野である。当研究室では、その求核性を利用する電子欠乏性の

系に対する反応,あるいはラジカル反応性を利用する不飽和系へのラジカル付加反応を中心に研究を行っている。非プロトン性溶媒中,クラウンエーテルの共存下, KO_2 より発生したスーパーオキシドイオンとステロイド化合物の反応について現在検討をしている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishimura K¹⁾, Naito A¹⁾, Tuzi S¹⁾, Hashimoto C, Aida M (National Cancer Center Research Institute), (¹Himeji Institute Technology). Determination of the three-dimensional structure of crystalline Leu-enkephalin dihydrate based on six sets of accurately determined inter atomic distances from ¹³C-REDOR NMR and the conformation-dependent ¹³C chemical shifts. J Phys Chem B 1998; 38: 7476-83.
- 2) Hashimoto C, Atuzawa Y¹⁾, Kudo M¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Institute of Technology). Synthesis, circular dichroism spectra, and biological activities of stylostatin 1 and its analogs containing glycine. In: Kondo M ed. Peptide Science 1998. Osaka Protein Research Foundation 1999; 473-76.

III. 学会発表

- 1) Horiuchi A¹⁾, Muramatsu Y¹⁾, Satoh K¹⁾, Takahashi T (¹Rikkyo University). FAB and EI-Mass Spectra of π -Allylpalladium Complexes. 33th International Conference on Coordination Chemistry. Florence, Aug.
- 2) 松下正寿¹⁾, 三上広誠¹⁾, 紀順俊¹⁾, 橋元親夫, 高橋知義, 堀内 昭²⁾ (¹立教大理). アルコールおよびアセトニトリル中におけるベンズアルデヒド誘導体の光化学反応 (1). 日本化学会第 75 秋季年会. 盛岡, 9 月.
- 3) Hashimoto C, Atuzawa Y¹⁾, Kudo M¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Institute of Technology). Synthesis, circular dichroism spectra, and biological activities of stylostatin 1 and its analogs containing glycine. The 35th Japanese Peptide Symposium. Saga, Oct.
- 4) 松下正寿¹⁾, 三上広誠¹⁾, 紀順俊¹⁾, 橋元親夫, 高橋知義, 堀内 昭²⁾ (¹立教大理). アルコールおよびアセトニトリル中におけるベンズアルデヒド誘導体の光化学反応 (2). 第 36 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム. 新潟, 12 月.
- 5) 紀順俊¹⁾, 松下正寿¹⁾, 三上広誠¹⁾, 高橋知義, 堀

内 昭¹⁾ (¹立教大理). メタノール中における環状ケトンの光化学反応. 第 36 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム. 新潟, 12 月.

- 6) 秋山照幸¹⁾, 厚澤雄二¹⁾, 橋元親夫, 小泊満生¹⁾ (¹芝浦工大). アルミナ担持炭酸ナトリウム存在下でのペプチド結合の形成反応. 日本化学会 75 春季年会. 神奈川, 3 月.

生物学

教授: 花岡 炳雄 細胞生物学
助教授: 寺坂 治 細胞生物学

研究概要

I. 裸子植物の花粉発生における前葉体細胞のプログラム細胞死

ある種の裸子植物の花粉には, シダ植物前葉体の体細胞に相当する前葉体細胞が 1~数個痕跡的に出現する。これらは不等分裂により形成され, 小型で染色質が凝縮し, 種によっては花粉成熟期までにプログラム細胞死する。

アカマツの成熟花粉は 3 回の分裂による 4 細胞性であり, そのうち前 2 回の分裂により 2 個の前葉体細胞を形成する。ともに形成直後より染色質は三日月状に伸長し強く凝縮する。形成から半~1 日後, 2 個ともアポトーシス検出法のひとつである TUNEL 法に対し強い陽性を呈し, DNA の断片化を伴う細胞死の生起が示唆された。イチヨウ花粉も 2 個の前葉体細胞をもつ。そのうち先に形成された 1 個は非常に小型化し TUNEL 法に対し陽性を示すが, 後に形成された 1 個はわずかに大きく TUNEL 法に陰性である。また, ソテツは 1 個の前葉体細胞をもつが, TUNEL 法に陰性であり, 痕跡化することはない。なお, 3 種の花粉に出現する他のすべての細胞は TUNEL 法に対し陰性である。以上より, 裸子植物花粉の発生過程に出現する前葉体細胞には, 種間または同一個体内においてプログラム細胞死するものとしめないものが存在する。その細胞死はアポトーシス様であることが示唆された。

II. アカマツの花粉管侵入にともなう珠心細胞のアポトーシス様細胞死

裸子植物の生殖機構解明の一環として, アカマツの花粉管とその誘導組織となる珠心組織の相互作用を受粉前より胚発生初期まで経時的に観察した。花粉飛散後 3-4 日目に花粉管は花粉室で伸長を開始す

る。珠心細胞には顕著な形態的变化は見られないが、花粉に近接する細胞群が TUNEL 法により弱く染色される。受粉 1ヶ月後では、花粉管は多分岐しながら珠心組織内を約 130 μ m に伸長し、花粉管周辺の珠心細胞では細胞質の退縮やクロマチンの凝縮が観察される。これらの核は TUNEL 法に対し陽性である。受粉 2ヶ月以降では花粉管の伸長にともない周辺珠心細胞の変形、クロマチンの凝縮と断片化がさらに顕著になり、TUNEL 法による染色性も強まる。受粉直後の珠心組織では、花粉室側の約半分の細胞に多量のデンブンプ粒が出現する。しかし伸長した花粉管と接触し細胞質が退縮し始めた珠心細胞からはデンブンプ粒は消失する。また、14ヶ月目の胚珠から抽出した DNA をアガロース電気泳動で分離した結果ラダーが検出された。以上より、花粉管の伸長にともない、その伸長経路にあたる珠心細胞では DNA の断片化にもとづくクロマチンの凝縮と断片化、デンブンプ粒の消失をともなう細胞質の退縮が起き、アポトーシス様の細胞死を遂げることが明らかになった。

「点検・評価」

近年、植物体においてもプログラム細胞死またはアポトーシス様の細胞死の報告例が増加しつつあり、本研究 2 例もその一端をなすものである。花粉粒における細胞死は系統発生上の意義をもち、また珠心細胞の場合は生殖、個体発生に直結する事象であり、ともに重要かつ興味深い研究に発展する可能性を含んでいる。しかし、ともに *in vitro* での細胞死誘導が困難であり、今後、研究方法の工夫・改良を必要とする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 寺坂 治, 平塚理恵, 山田陽子(日女大). ムラサキツユクサ葯組織に出現するミオシン様タンパク質結合顆粒の動態. 花粉誌 1998; 44(1): 1-10.
- 2) Mousavi A¹⁾, Hiratsuka R, Takase H¹⁾, Hiratsuka K¹⁾ and Hotta Y¹⁾ (1奈良先端大). A Novel Glycine-Rich Protein is Associated with Starch Grain Accumulation during Anther Development. *Plant Cell Physiol.* 1999; 40(4): 406-16.

III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. アカマツの花粉管侵入にともなう胚珠組織の局所的細胞死. 第 10 回日本植物形態学

会大会. 東広島, 9月.

- 2) 寺坂 治, 平塚理恵. 裸子植物の花粉発生における前葉体細胞の細胞死. 第 62 回日本植物学会大会. 東広島, 9月.
- 3) 平塚理恵, 山田陽子(日女大), 寺坂 治. アカマツ花粉および珠心組織に起こる細胞死. 第 62 回日本植物学会大会. 東広島, 9月.
- 4) Mousavi A¹⁾, Hiratsuka R, Takase H¹⁾, Hiratsuka K¹⁾ (1奈良先端大). Intracellular localization of LIM14 protein expressed during anther development. 第 16 回日本植物細胞分子生物学会. 仙台, 7月.
- 5) 平塚和之¹⁾, 平塚理恵, 高瀬尚文¹⁾, 堀田康雄¹⁾ (1奈良先端大). (シンボジウム) 減数分裂特異的 DNA 組換え酵素 LIM15 タンパク質の細胞内局在. 第 39 回日本植物生理学会大会. 仙台, 3月.

〈看護学科〉

基礎看護学

助教授：芳賀佐和子 基礎看護学
講師：佐藤富美子 基礎看護学

成人看護学

教授：寺崎 明美 成人看護学
助教授：深谷智恵子 成人看護学
講師：出口 禎子 成人看護学

老人看護学

助教授：櫻井美代子 老人看護学

精神看護学

教授：佐々木三男 精神看護学，睡眠
助教授：高橋 照子 精神看護学，看護教育学

小児看護学

教授：斎藤 禮子 小児看護学
助教授：濱中 喜代 小児看護学

母性看護学

教授：深川ゆかり 母性看護学
助教授：河野 洋子 母性看護学

地域看護学

助教授：小玉 敏江 地域看護学
講師：櫻井 尚子 地域看護学

研究概要

本学科は教育研究領域が7つにわかれており、各教員はそれぞれの領域に所属している。

学生の教育はそれぞれの領域がそれぞれの領域の授業を担当しているが、研究では必ずしも各領域の縦割りにはこだわらず、領域を超えての共通のテーマについては共同研究をおこなっている。各領域は「看護学」でつながっており、領域間に無用の壁をつ

くることなく、互いの領域の専門を尊重しながら、それぞれの力を結集して、多くの研究を進めていくことができると考えている。

基礎看護学

1. 体温測定に関する研究
片麻痺患者の腋窩検温法の検討を継続して実施している。
2. 血圧測定に関する研究
血圧再測定時の加圧間隔について、皮膚血流量の変化と被測定者の自覚症状、血圧値の変動の観点から検討している。
3. フィジカルアセスメントに関する研究
看護者が実践するフィジカルアセスメントの有効性を明らかにするために、成人病棟のクライアントを対象にフィジカルアセスメントを実施した。その結果、身体的異常所見の観察が深まるとともに、その効果として「身体の状態が広くみえる」「身体状況からクライアントの生活が見えてくる」「クライアントが自分の健康に関心をもったり、安心できる」の3点が抽出された。このテーマは、地域で生活する療養者や施設入所者、訪問看護者に対象をかえて継続的に調査している。
4. 高齢者の情報入手行動に関する研究
高齢者の健康に関する情報入手行動の実態と関連要因を明らかにすることを目的に調査を実施した。その結果、施設入所者の情報入手手段は、マスメディアとパーソナルメディアの両者であり、関連要因は、年齢・性・教育歴・家族形態・医療機関受診状況であった。

成人看護学

1. 手術侵襲が精神に及ぼす要因
手術などの身体的侵襲にもなって生じる一過性の精神障害に関する研究は、さまざまな報告があるが、その原因は特定されておらず的確な方法もないため、その点に注目して研究継続中である。
2. 慢性的な疾患・障害をもつ人のQOLに関する研究
3. 臨地実習における教材化に関する研究
臨地実習は、講義や演習で学んだ知識、技術を実践の場で統合・応用し学ぶ一形態であり、教材は患者ではなく、学生の経験を学習素材として教師が教材化していくことで、教師の力量が左右される。

教師は学生の学習過程における様々な経験の質をとらえる能力が必要になる。そのため、学生の経験をどのように教材化しているかを明確にし、教授技術を開発していくことに取り組んでいる。

今年度は、その一部を第8回日本看護学教育学会学術集会において発表した。

4. 高齢者の配偶者喪失における研究

今年度は、研究のまとめを日本公衆衛生雑誌と、老年精神医学雑誌に原著論文として掲載した。

老人看護学

1. 脳血管障害患者の家族の自宅退院受け入れ要因に関する研究

昨年に引き続き、脳血管障害患者の自宅退院状況と受け入れに影響を及ぼす要因についての分析をしている。対象者を脳血管障害者に限定したため、患者の年齢と家庭の受け入れについては特に関連は認められなかった。しかし入院中に医療者から退院時指導を受けた家族の方が、より受け入れ状況はよい結果を示したことから今後は退院指導方法についての検討が必要である。

精神看護学

1. 概日リズム睡眠障害の研究

昨年に引き続いて、時差による生体リズム変動のフィールド研究を行った。今回は日本よりロサンゼルスへ飛行した際の時差症状に、現地で、メラトニンを服用させ時差症状の改善と生体リズムの再同調が促進されるかどうかを確認した。結果は、メラトニン投与により、生体リズムの回復は明らかに促進され、メラトニンの時差調整剤としての有効なことが実証された。

2. 看護学生の専門職的社会的化に関する傾向

継続中の看護学を専攻する大学生の専門職的社会的化に関して、それを測定する調査票を開発するための資料として、本学科の1~3期生卒業生を対象として行われたプログラム評価を分析中である。

点検・評価

看護職は交代勤務を含む不規則な時間帯就労が避けられない。われわれは生体リズム障害を時差という問題から研究を続け快適な睡眠を得られるような提言を行っているが、本年度はメラトニンがリズム調整剤として効果があることを確認し、交代制勤務への試用を予定している。

小児看護学

1. 気管支喘息をもつ乳幼児の研究

喘息や喘息の疑いをもった乳幼児について、家庭での生活や治療状況を把握し援助の方法を見出すために、調査を実施し、分析を行っているところである。小児看護学の教員と小児病棟・外来の看護の責任者との共同研究である。

2. 病気をもって生活している子どもと家族の支援システムモデル（濱中）

慢性疾患の子どもとその家族の面接（21事例）をもとに、受けている支援、支援ニーズを分析考察し、さらに事例から抽出された支援に向けての着眼点とそれに対応した支援策を整理し、支援システムのモデル化を図り、支援の方向を明らかにする研究を行った。

評価：臨床の看護関係者と共同研究を始めたが、研究のプロセスにそれぞれの考えを十分に反映させていくことが今後の課題である。

母性看護学

1. 更年期症状に伴う日常生活の支障に関する研究

更年期症状に伴って生じるとされる日常生活の支障について、その実態および支障を軽減するための生活指導のあり方を検討することを目的とし、今年度は生活行動に生じる支障の実態、因子構造および関連要因を分析した。その結果、生活行動に生じる支障は「外出行動のつらさ」「家事に対する負担感」「家事・仕事の処理能力の低下」の3因子からなっており、適度な運動や外出を楽しむ工夫、家事を効率よく意欲的に行う工夫、仕事や家庭での役割にゆとりをもたせるための生活指導の重要性が示唆された。

2. 更年期症状と日常生活習慣との関連に関する研究

更年期女性の日常生活習慣が更年期症状に与える影響を明らかにすることを目的とし、日常生活習慣と更年期症状との関連性について分析した。その結果、食生活習慣では朝食の摂取、食事の量、食事時間の規則性、乳製品の摂取、飲酒が、その他のライフスタイルでは生活の規則性、家族との交流、気分転換等が更年期症状との間で有意な関連が認められた。

3. 産褥期の母子相互関係への看護に関する研究
産褥期の母子に対して展開した看護過程を研究対象とし、母子相互関係と看護の構造について分析し

た。母子相互関係は「母乳栄養」「育児」「生活過程」「健康状態」の4つに類別することができ、母乳栄養に続き今年度は育児、生活過程に関する母子相互関係への看護について検討中である。

4. 人工妊娠中絶看護に対する看護者の態度に関する研究

人工妊娠中絶に関わる看護者の看護の現状と、看護を行うことに対する看護者の認識、感情などについて、関東近郊の6施設の病院に勤務する看護者48名を対象に聞き取り調査を実施し、現在分析中である。

地域看護学

1. 保健指導の構造と評価に関する研究

都市部における高齢者保健福祉システムに関する地域調査を実施し、地域の特性に応じた保健婦のコーディネート機能の検討を行うと共に、難聴高齢者のセルフケア支援に関する共同研究を芳賀佐和子(基礎看護学)他と継続している(小玉)。

2. 地域看護学の教育方法に関する研究

実習環境条件の整備に関する検討を続けている(共同)。

3. 高齢者の睡眠に関する研究

在宅健常高齢者の睡眠覚醒リズムの調査を、睡眠日誌と活動計を用いて、継続して佐々木と共同研究している(櫻井)。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 佐藤富美子. 在宅療養者の自己決定を支える訪問看護婦の認識と方略. 日本看護科学会誌 1998; 18(3): 96-105.
- 2) 佐藤富美子, 芳賀佐和子, 大森祐三子, 武田佳子, 原由起江. 看護者が実践するフィジカル・アセスメントからみえてくるもの. Qual Nurs 1998; 4(7): 607-13.
- 3) 佐藤富美子, 芳賀佐和子, 大森祐三子, 武田佳子, 新沼まり子. 老人ホーム入所者の健康に関する情報入手行動に関連する要因の検討. 第29回日本看護学会論文集—老人看護—1999; 87-9.
- 4) 寺崎明美, 中村健一(昭和大). 配偶者喪失による高齢者の悲嘆とそれを左右する要因. 日公衛誌 1998; 45(6): 512-25.
- 5) 寺崎明美, 山子輝子, 小原 泉, 間瀬由記, 林洋一(白百合女子大). 高齢女性の配偶者死別における悲嘆と影響要因. 老年精神医誌 1999; 10(2): 167-180.
- 6) 寺崎明美. 卒業論文指導の留意点(学士編). Qual Nurs 1999; 5(1): 4-8.
- 7) 濱中喜代. 病気をもって生活している子どもと家族

の支援システムモデル. 日本小児看護研究学会誌 1998; 7(2): 5-13.

- 8) 斎藤禮子, 佐藤堂子, 田畑瑠美子. 小児病棟の看護方式と看護ケアに関する研究. 小児看護 1998; 21(6): 773-7.
- 9) 斎藤禮子, 佐々木純. 点滴施行患児の安楽に影響する要因の研究. 日本小児看護研究学会誌 1998; 7(2): 72-6.
- 10) 河野洋子, 宮腰由紀子(次城県立医療大), 松岡恵¹⁾, 茅島江子(山形大), 麻生武志¹⁾(¹東医歯大). 更年期症状に伴う生活行動の支障の実態, 因子構造, 関連要因について. 順天堂医 1998; 44(1): 34-46.
- 11) 小玉敏江, 林田充弘. 高齢難聴者のきこえの状況と難聴への対処行動の実状. 保健の科学 1999; 41(1): 65-70.
- 12) Sakurai N, Sasaki M. An activity monitor study on the sleep-wake rhythm of healthy aged people residing in their homes. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1998; 52(2): 253-5.
- 13) 佐々木三男. 特集睡眠障害 時差症候群. 日臨 1998; 56(2): 126-33.
- 14) 佐々木三男. 睡眠・覚醒障害のトピックス・メラトニンの話題. 日医雑誌 1998; 11(6): 785-9.

II. 総 説

- 1) 濱中喜代. 輸液管理. 小児看護 1998; 21(5): 636-42.
- 2) 濱中喜代. 家族への手術説明とフォローアップ. 小児看護 1998; 21(13): 1753-8.
- 3) 大木伸子(東邦医療短大), 濱中喜代, 日沼千尋(東京女子医科大), 中村由美子(北里大), 大矢智子(千葉こども病院), 児玉千代子(東海大). 小児看護実習を問う. 小児看護 1998; 21(12): 1650-9.
- 4) 濱中喜代. [指導のヴァリエーション]学生の主体性を尊重した研究プロセスの指導. Qual Nurs 1999; 5(1): 15-9.
- 5) 佐々木純, 濱中喜代. 与薬. 小児看護 1998; 21(5): 630-5.

III. 学会発表

- 1) 芳賀佐和子, 大森祐三子, 角濱春美. 片麻痺のある脳血管障害患者の腋窩体温. 第24回日本看護研究学会総会. 青森, 7月. [日看研会誌 1998; 21(3): 122]
- 2) 原由起江, 芳賀佐和子. 全身麻酔下に硬膜外麻酔を併用した手術患者の褥創発生要因に関する研究. 第24回日本看護研究学会総会. 青森, 7月. [日看研会誌 1998; 21(3): 149]
- 3) 馬詰良樹, 木村真規, 清水桃子, 鈴木政登, 芳賀佐和子, 渡辺由陽. 飲水に伴う直腸温変化の意義. 第53

- 回日本体力医学会大会. 横浜, 9月. [体力科学 1998; 47 (6): 877]
- 4) 佐藤富美子, 芳賀佐和子, 大森祐三子, 武田佳子, 新沼まり子. 老人ホーム入所者の健康に関する情報入手行動に関連する要因の検討. 第29回日本看護学会—老人看護—. 高知, 10月.
 - 5) 芳賀佐和子, 馬詰良樹. 睡眠時不感蒸泄速度の縦断的研究. 第25回日本医学会総会記念 日本体力医学会シンポジウム. 東京, 3月.
 - 6) 小原 泉, 山子輝子, 荻原修代, 深谷智恵子, 寺崎明美. 成人看護実習における教材化に関する検討, その1 成人看護実習 I (3年次) の実習場面の分析. 日本看護学教育学会第8回学術集会. 北九州, 8月. [日看教会誌 1998; 8(2): 46]
 - 7) 山子輝子, 小原泉, 荻原修代, 深谷智恵子, 寺崎明美. 成人看護実習における教材化に関する検討, その2 成人看護実習 II (4年次) の実習場面の分析. 日本看護学教育学会第8回学術集会. 北九州, 8月. [日看教会誌 1998; 8(2): 47]
 - 8) 寺崎明美, 林 洋一(白百合女子大). 配偶者喪失に伴う悲嘆反応の尺度化の試み. 第7回日本性格心理学会. 大阪, 9月.
 - 9) 櫻井美代子, 田畑裕子, 長谷川ゆり子(慈恵柏看護専門学校). 患者の自宅退院受け入れに対する家族の意識と関連要因. 第24回日本看護研究学会. 弘前, 7月. [日看研会誌 1998; 21: 395]
 - 10) 櫻井美代子, 田畑裕子, 長谷川ゆり子(慈恵柏看護専門学校). 脳血管障害患者への退院時指導の現状と課題. 第84回成医会第三支部例会. 東京, 12月.
 - 11) 斎藤禮子, 佐々木純. 点滴施行患児の安楽に影響する要因の研究. 第8回日本小児看護研究学会. 神戸, 7月.
 - 12) 濱中喜代. 病気をもって生活している子どもと家族の支援システムモデル. 第8回日本小児看護研究学会. 神戸, 7月. [日本小児看護研究学会誌 1998; 7(1): 18-9]
 - 13) 濱中喜代. 病気をもって生活している子どもと家族が受けている支援. 第24回日本看護研究学会学術集会. 弘前, 7月. [日看研会誌 1998; 21(3): 343]
 - 14) 濱中喜代. 病気をもって生活している子どもと家族の支援ニーズ. 第45回日本小児保健学会誌 1998; 246-7
 - 15) 大久保美保, 嘉本裕見子, 岩淵 彩, 栗原有美, 高木愛子, 中田麻衣子. 産褥期における下肢周囲の長さの変化—産褥1日~5日における日内及び経日的変化. 第39回日本母性衛生学会. 前橋, 10月.
 - 16) 安藤郁英, 杉田和美, 水垣知子, 末永あづさ, 山田真弓, 大久保美保. 更年期女性における更年期症状と保健行動感覚との関連. 第39回日本母性衛生学会. 前橋, 10月.
 - 17) 高柳みゆき, 宮本かおり, 野田美穂子, 松井理恵, 峯本友加, 大久保美保. 出生時体重に関連する要因の検討—一児の両親の属性と両親の出生時体重などからの検討—. 第39回日本母性衛生学会. 前橋, 10月.
 - 18) 小玉敏江, 斉藤 修 ほか. 難聴のある中高年齢者の日常生活対処行動の実状と課題. 日本老年学会, 東京, 11月.
 - 19) 久保川真由美, 小玉敏江 ほか. ショートスティ利用高齢者の状況と問題点. 日本老年学会, 東京, 11月.
 - 20) 小玉敏江, 相田規子, 櫻井尚子 ほか. 地域看護実習の成果と課題—病院での地域看護実習のプロセス検討—. 日本地域看護学会, 東京, 6月.
 - 21) 長谷川美香, 小玉敏江, 櫻井尚子 ほか. 地域看護実習の成果と課題—市町村を中心に—. 日本地域看護学会, 東京, 6月.
 - 22) 櫻井尚子, 佐々木三男, 本間紀子, 溝口麻里. 在宅高齢者の睡眠・覚醒パターンの調査—女性高齢者について—. 日本睡眠学会第23回学術集会. 秋田, 6月.
- #### IV. 著 書
- 1) 高橋照子, 芳賀佐和子, 原由起江, 佐藤富美子, 武田佳子, 山子輝子, 大森祐三子. 実践! フィジカル・アセスメント. 小野田千枝子監修. 高橋照子, 芳賀佐和子編. 東京, 金原出版, 1998.
 - 2) 寺崎明美. 看護過程に沿った神経・筋疾患患者の看護. 第2編. (新版看護学全書20, 成人看護学5改訂版). 東京: メヂカルフレンド社, 1999. p. 255-68.
 - 3) 寺崎明美. 家庭介護. 寺崎明美編. 一目でわかる家庭介護. 東京: 一橋出版, 1998. p. 10-8.
 - 4) 山子輝子. 清潔・更衣法. 寺崎明美編. 一目でわかる家庭介護. 東京: 一橋出版, 1998. p. 112-42.
 - 5) 荻原修代. 食事の工夫. 寺崎明美編. 一目でわかる家庭介護. 東京: 一橋出版, 1998. p. 68-78.
 - 6) 斎藤禮子. 白血病患児の看護. メヂカルフレンド社編集部編. 母性・小児看護(クリニカルスタディブック5 ひとりで学べるナーシングプロセス) 東京: メヂカルフレンド社, 1999. p. 307-19.
- #### V. そ の 他
- 1) 寺崎明美. 床擦れを防ぐ. すこやかファミリー(臨時増刊). 1999; 408: 26-7.
 - 2) 河野洋子. 更年期症状と日常生活. 産婦治療 1998; 76(増刊): 196-201.
 - 3) 小玉敏江. 埼玉県南二市における高齢者在宅支援サービスと保健医療福祉の連携化の課題. 北川隆吉編. 現代日本の社会変動と地域社会の変容・再編. 1999. p. 73, 76-9. (平成8~10年度科学研究費補助金(基盤研究A) 研究成果報告書)

そ の 他

医学研究審査の年間報告

倫理委員長 高 津 光 洋

本学ではヒトを対象とする医学研究に伴う倫理的、社会的問題点をチェックし、またバイオハザートやケミカルハザードを防止するため、医学研究審査委員会を設置して申請される該当研究計画の審査を行っているが、平成10年7月より審査委員会の名称を倫理委員会に変更した。また、新GCPに対応するため委員会組織を改編し、平成10年4月より、従

来、当委員会の下部組織であった薬物治験審査委員会と医療用具治験審査委員会をそれぞれ独立させ、附属病院の委員会として治験審査を行うことにした。

98年度の申請件数は53件、うち不承認0件、保留1件であった。

'98年度医学研究審査結果

申請区分	承認	不承認	保留	取下げ及び申請の要なし	計	審査申請
新しい診療手技	17			2	19	19
移植・人工臓器	1				1	1
人為的受精操作						0
その他の臨床研究	20		1		21	21
遺伝子操作	3				3	3
RI基礎研究						0
病原微生物						0
人細胞融合						0
人癌細胞	2				2	2
発癌研究	4				4	4
その他	3				3	3
合計	50		1	2	53	53

学内・学外共同研究

学長 岡村哲夫

昭和54年度（'79年度）より発足した学内・学外共同研究の助成制度は、現在までに学内共同研究で93人、学外共同研究で58人の教授が補助を受けている。

平成10年度（'98年度）の学内・学外共同研究費の補助を受けた教授および研究概要は次の通りである。

学内・学外共同研究費年度別補助額一覧

（単位 万円）

年 度	学内共同研究		学外共同研究		計		備 考
	件数	補助額	件数	補助額	件数	補助額	
昭和 54 (1979)	4	600	3	70	7	670	
55 (1980)	4	600	2	60	6	660	
56 (1981)	4	600	8	190	12	790	
57 (1982)	3	670	4	120	7	790	
58 (1983)	4	615	1	30	5	645	学外 1 件辞退
59 (1984)	2	435	2	60	4	495	
60 (1985)	4	709	3	90	7	799	
61 (1986)	5	760	2	60	7	820	
62 (1987)	4	680	1	30	5	710	
63 (1988)	5	710	2	60	7	770	
平成元 (1989)	3	410	5	250	8	660	
2 (1990)	5	590	5	230	10	820	
3 (1991)	5	570	4	200	9	770	学外 1 件辞退
4 (1992)	6	700	1	50	7	750	
5 (1993)	7	700	3	150	10	850	
6 (1994)	6	700	2	100	8	800	
7 (1995)	4	580	3	150	7	730	
8 (1996)	7	960	3	150	10	1,110	
9 (1997)	7	830	1	50	8	880	
10 (1998)	4	650	3	150	7	800	
計	93	13,069	58	2,250	151	15,319	

学内共同研究費補助

所 属	研究代表者氏名	研 究 題 目	補助額	共同研究者
薬理学第1	川村将弘教授 他 11名	既に広く臨床応用されている薬物の新作用に関する総合的研究	200万円	細谷・田嶋 望月 各教授
微生物学第2	益田昭吾教授 他 7名	白血球機能を指標にした臨床領域で常用されている薬剤の保有する未知の作用の検索に関する総合的研究	200万円	牛島・天木 黒澤・森山 各教授
外科学第1	山崎洋次教授 他 6名	固形癌に対する遺伝子治療の基礎的研究：とくに直接的殺細胞効果とワクチン効果の検証	200万円	牛込・衛藤 各教授
産婦人科学	田中忠夫教授 他 8名	細胞機能の制御とユビキチン	50万円	田中(照)・ 大川 両教授

は継続申請を示す。

学外共同研究費補助

所 属	研究代表者	研 究 題 目	補助額
病理学第1	牛込新一郎教授	がんの骨転移における骨破壊機構の病理学的ならびに分子生物学的研究	50万円
生理学第2	栗原 敏教授	筋収縮における構造・機能連関に関する生理学的研究	50万円
内科学第3	田嶋尚子教授	癌化学療法における性腺に対する毒性の研究と妊孕性温存の試み	50万円

研究課題：既に広く臨床応用されている薬物の新作用に関する総合的研究

研究代表者：薬理学講座第1

共同研究者：薬理学講座第1
内科学講座第2

内科学講座第3

内科学講座第4

柏病院総合内科

川村 将弘
堀 誠治
細谷 龍男
柴 孝也
中澤 靖
田嶋 尚子
倉石 安庸
薄井 紀子
望月 正武
佐藤 哲夫
竹内 悦子
斎藤 篤

薬物につき、その抗炎症作用機序を検討するとともに、それらの新しい臨床応用の可能性を模索した。

抗微生物薬のうち、14員環マクロライド薬が、内因性グルココルチコイドを上昇させることが明らかとなった。16員環マクロライド薬ではこのような作用は認められなかった。ホスホマイシンでは軽度の上昇を認めたが、β-ラクタム薬では変化を与えなかった。また、去痰薬であるカルボシステイン、抗結核薬であるリファンピシンでも、内因性グルココルチコイド上昇作用を有することを明らかとなった。これらの成績より、14員環マクロライド、カルボシステイン、リファンピシンなどは、内因性グルココルチコイドを上昇させることにより、抗炎症作用を発揮する可能性のあることを明らかとした。さらに、これらの薬物は、Biological Response Modifierとしての可能性を有することが考えられた。

*

研究課題：易感染性あるいは易感染部位における細菌性感染症に関する総合的研究

研究代表者：微生物学講座第2

共同研究者：微生物学講座第2

微生物学講座第2

益田 昭吾

関 啓子

櫻田 純次

近年、主作用以外の薬物効果を目的として使用され、臨床的に有用性が認められているものが多く存在する。しかし、その機序は、いまだ不明のものが多く。そこで、すでに広く臨床応用されている薬物のうち、抗微生物薬。抗悪性腫瘍薬・呼吸器疾患治療薬を中心に、主作用では説明できない作用の作用機序を検討した。1998年度は、これらの薬物のうち、抗炎症作用を有する可能性が臨床的に示されている

微生物学講座第2	村井 美代
外科学講座第2	青木 照明
外科学講座第2	高山 澄夫
外科学講座第2	佐野 芳史
外科学講座第2	二村 浩史
心臓外科学講座	黒澤 博身
心臓外科学講座	水野 朝敏
耳鼻咽喉科学講座	森山 寛
耳鼻咽喉科学講座	富谷 義徳

昨年度に引き続き研究を続け以下の結果を得た。マウスのエールリッヒ腹水癌細胞とともに皮下接種された黄色ブドウ球菌が示す活発な増殖性に関して、本年度においては腹水注に遊走して腫瘍細胞に混入している白血球の役割に注目し、検討を加えた。その結果、腹水中の白血球は黄色ブドウ球菌に対する殺菌力が低下していることが分かった。皮下に移植された腫瘍細胞の周辺においても同様の効果が発揮されることが想像される。今後腹水が白血球に与える影響を検討する予定である。代表的な創傷感染の原因菌である黄色ブドウ球菌が保有しているファイブロネクチン結合タンパク遺伝子は病原性が低いコアグラージェ陰性ブドウ球菌によっても保有されている。黄色ブドウ球菌とコアグラージェ陰性ブドウ球菌ではファイブロネクチンに対する反応性に大きな違いがあり。この違いは病原性の差を反映していると考えられた。同じく創傷感染に深くかかわると考えられる黄色ブドウ球菌の線維芽細胞による取り込みのあとに線維芽細胞がアポトーシスを起こすことがわかった。この現象は創傷部位がなぜ黄色ブドウ球菌による感染を起こしやすいかという問いに対するこたえを与えてくれるものと考え検討を重ねた。その結果、黄色ブドウ球菌の各株の間における線維芽細胞に対するアポトーシスの起こしやすさは腎内増殖性と必ずしも相関しなかった。マクロファージによって食菌された黄色ブドウ球菌は、同時にコアグラージェ陰性ブドウ球菌が存在すると、そ

の後の殺菌を受けにくくなることが分かった。この現象はそれ自身は病原性が低いとされているコアグラージェ陰性ブドウ球菌の新たな名役割を示唆するものと考え現在検討を続行中である。黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原は宿主を易感染性の状態におくことが想像されるが今年度はマウスを用い前進臓器におけるスーパー抗原の害作用の検討を始めた。現在までのところ肺肝脾にスーパー抗原の作用によると思われる所見が認められているので今後臨床各科と協力して検討を重ねて行きたいと考えている。

*

研究課題：固形癌に対する自殺遺伝子治療の基礎的研究

研究代表者：山崎 洋次

所属 東京慈恵会医科大学 外科学講座第1

単純ヘルペスチミジンキナーゼ遺伝子(HS-tk)の導入と ganciclovir (GCV) 投与による自殺遺伝子療法は新しい癌治療法として期待されている。この遺伝子治療には、その直接的殺細胞効果に加えて、抗腫瘍免疫能の賦活による腫瘍抑制効果（ワクチン効果）や遺伝子導入されていない周囲癌細胞も同時に死滅する Bystander 効果など興味深い現症が認められることが明らかになってきた。しかしながら、これらのメカニズムについては今だ不明な点が多い。本研究では臨床病態に則した動物モデル、特にラットを用いた肝転移モデルでこのワクチン効果や Bystander 効果を検証し、そのメカニズムを探求することを目的としている。

また最近、従来の HS-tk に比べてより高い癌治療効果をもたらす変異型自殺遺伝子が開発された。これによって癌細胞の GCV 感受性は従来の HS-tk と比較すると数十倍亢進するのみならず、GCV よりも毒性の低い acyclovir (ACV) に対する感受性も与えることができるという。本研究では従来の HS-tk とこの変異型自殺遺伝子との治療効果の違いを同様に動物モデルで検討する予定である。

あ と が き

編集委員長 栗原 敏

東京慈恵会医科大学教育・研究年報、1998年版(第18号)は予定通り刊行される運びとなりました。執筆の労をとられた教授各位、ならびに編集、校正などご尽力いただいた皆様に心からお礼を申し上げます。

本年報は本学の教育・研究体制の拡充強化に役立て、同時に広く慈恵の教育・研究の現況を知っていただくために大学創設百周年(昭和57年・1981年)を機会に刊行されました。

タイトルは教育・研究年報とありますが、教育に関する報告は、教学委員会から発行されている「教学およびカリキュラムニュース」で取り上げられている関係から、本誌にはその要約が報告されており、もっぱら研究業績が中心として報告されています。今後、教育に関する報告の充実を図っていくことが、

教育・研究の自己点検の資料として必要と思われる。

研究業績に関しては、年々報告論文数が多くなる傾向にあります。この年報を十分に活用して研究面における横の連絡をはかり、より研究を活性化することが必要と思われます。

大学自己点検・評価委員会では、大学の教育・研究の点検・評価の重要な資料としてこの年報を活用しています。

毎年のことではありますが、編集、出版のためにご協力いただいた学事課西沢 勇氏、医学情報センター図書館北川正路氏に改めてお礼申し上げます。

平成11年11月10日

編集委員長：栗原 敏

編集委員：小森 亮、松井道彦、裏田和夫

索引

<p>A</p> <p>アデニン化合物 [生 2] 37</p> <p>アデノウイルス [内 1] 84 [外 2] 138</p> <p>アデノウイルスベクター [内 4] 102</p> <p>アカマツ [解1生物] 257</p> <p>アクチグラフィ [神 内] 203</p> <p>アメリカンフットボール [健 医] 247</p> <p>アミノ酸配列 [解 1] 28</p> <p>アンチザイム [生 化 2] 42</p> <p>アンジオテンシン [薬 治] 238</p> <p>アンジオテンシン II [内 3] 95</p> <p>アンケート調査 [輸 血] 211</p> <p>アポリポ蛋白 B (ApoB) [外 1] 133</p> <p>アポ蛋白 A-I 単独欠損症 [内 4] 101</p> <p>アポトーシス [微 2] 63 [内 4] 102 [耳 鼻] 181 [D N A] 220 [D N A] 228 [神 研] 230 [解1生物] 258</p> <p>アラキドン酸代謝 [内 3] 95</p> <p>アレルギー [熱 医] 74</p> <p>アレルギー性鼻炎 [熱 医] 74</p> <p>アレルギー性間質性腎炎 [病 理] 52</p> <p>アレルギー疾患 [薬 1] 46</p> <p>アロメトリー [薬 2] 48</p> <p>アルゲセル [内 2] 89</p> <p>アルギン酸 Ca [外 1] 134</p> <p>アルコール性肝障害 [生 化 1] 41 [内 1] 83</p> <p>アルポート症候群 [小 児] 120</p> <p>アルツハイマー疾患 [解 1] 28</p> <p>アセルチルシステイン [薬 1] 46</p> <p>アシクロビル [皮 膚] 124</p> <p>アストロサイト [環 保 医] 66</p> <p>アテロコラーゲン声帯内注入 [耳 鼻] 182</p> <p>アトピー性皮膚炎 [皮 膚] 125</p> <p>悪性黒色腫 [眼] 177</p> <p>悪性末梢神経鞘腫瘍 [皮 膚] 124</p> <p>悪性脳腫瘍 [脳 外] 151</p> <p>悪性星細胞腫 [脳 外] 151</p> <p>悪性腫瘍 [微 1] 59</p> <p>安定同位体 [内 4] 101</p> <p>青錐体系感度 [眼] 175</p> <p>圧電素子 [薬 2] 48</p> <p>圧-容積曲線 [心 外] 162</p> <p>ABC トランスポーター [生 化 1] 40</p>	<p>ACE 遺伝子多型 [内 4] 103</p> <p>ACTH 細胞 [解 2] 31</p> <p>Actigraphy [内 3] 94</p> <p>adenosquamous carcinoma 由来 [解 2] 32</p> <p>advanced glycation endproducts [内 2] 88</p> <p>ADVASEAL [外 1] 133</p> <p>AIS [法 医] 71</p> <p>AMP 活性化プロテインキナーゼ [内 4] 101</p> <p>angiogenicity [放 射] 129</p> <p>AP-5 [薬 2] 49</p> <p>αSMA [病 理] 52</p> <p>ASP [健 医] 247</p> <p>atenolol [柏 内] 200</p> <p>ATP [薬 1] 45</p> <p>ATP 感受性 K チャネル [内 4] 100</p> <p>ATP 受容体 [薬 1] 45 [薬 2] 49</p> <p>Atubular Glomeruli [病 理] 52</p> <p>B</p> <p>バンコマイシン [内 2] 89</p> <p>バルーンクリップ [実 動] 239</p> <p>ベッドレスト [宇 宙] 245</p> <p>ビガラビン [皮 膚] 124</p> <p>びまん性汎細気管支炎 [D N A] 216</p> <p>びまん性異所性胃粘膜下嚢腫 [外 2] 138</p> <p>びまん性脳損傷 [脳 外] 152</p> <p>ビタミン 12 [精 神] 114</p> <p>ビタミン D [整 形] 146</p> <p>ビタミン K [整 形] 146</p> <p>ビーズカラム法 [輸 血] 211</p> <p>ブタ [実 動] 240</p> <p>ブタ蛔虫 [熱 医] 74</p> <p>ブタ回虫感染 [耳 鼻] 182</p> <p>抜歯後 [歯] 207</p> <p>抜歯後疼痛 [歯] 207</p> <p>抜歯の適応症 [歯] 208</p> <p>弁輪拡大術 [心 外] 162</p> <p>尾部懸垂 [宇 宙] 245</p> <p>尾長 [解 2] 31</p> <p>微量アルブミン尿 [内 2] 89</p> <p>微小血栓検出 [M E] 236</p> <p>膀胱癌 [病 理] 53</p> <p>膀胱内圧測定器 [リ ハ] 190</p> <p>母子感染 [産 婦] 166</p> <p>母指形成不全症 [形 成] 157</p> <p>紡錘形細胞性軟部腫瘍 [病 理] 51</p> <p>母体血中胎児細胞分離法 [産 婦] 166</p> <p>部分胞状奇胎 [病 理] 53</p> <p>分光測色計 [形 成] 158</p> <p>分裂酵母 [生 化 2] 43</p>
--	---

分子シャペロン	[心 外]	162
分葉異常	[解 1]	27
B7-1	[病 理]	52
B7-2	[病 理]	52
bacterial translocation	[柏 救]	206
BALB/3T3細胞	[微 2]	63
baloon assist technique	[脳 外]	152
Bax	[神 研]	230
BAX 遺伝子	[D N A]	223
Bcl-2	[病 理]	51
	[神 研]	230
Bcl-XL	[耳 鼻]	181
β -エンドルフィン	[解 1]	28
β カテニン	[D N A]	220
bFGF	[外 1]	134
B型慢性肝炎	[柏 内]	199
Blauth 分類	[形 成]	158
blue-on-yellow	[眼]	175
Body Composition	[柏 内]	199
Body Mass Index	[法 医]	71

C

チアゾリジン	[生化1化学]	256
チロシン水酸化酵素	[神 研]	230
チトクローム P450	[三病内1]	109
痴呆性疾患	[神 内]	203
地域保険	[環 保 医]	66
治験	[薬 1]	46
	[薬 治]	238
鎮痛剤	[歯]	207
超長時間持久的有酸素負荷	[健 医]	247
長時間自動車耐久レース	[健 医]	250
腸上皮化生	[外 2]	138
腸上皮化成	[D N A]	223
腸間膜脂肪	[法 医]	70
腸管出血性大腸菌	[小 児]	119
直線加速度負荷	[宇 宙]	245
腸内細菌	[柏 救]	206
超音波ハイパーサーミア	[M E]	235
超音波併用血栓溶解療法	[M E]	235
超音波法	[健 医]	247
超音波加速遺伝子導入法	[M E]	235
超音波血液脳関門開放制御	[M E]	235
超音波高吸収剤	[M E]	235
超音波内視鏡	[内 視]	194
超音波体内脂肪分解加速法	[M E]	236
超短時間型麻酔薬	[精 神]	113
中耳腔ガス分圧	[耳 鼻]	181
中耳真珠腫	[耳 鼻]	181
虫血症	[熱 医]	75
中枢神経系	[薬 1]	45
C型肝炎	[病 理]	52
C反応性蛋白(CRP)	[外 1]	133

c-fos	[整 形]	145
c-Met	[病 理]	53
CA19-9	[病 理]	53
Ca ²⁺	[薬 1]	45
Ca ²⁺ 流入	[薬 1]	46
Ca ²⁺ 応答性	[生 2]	37
Ca ²⁺ 親和性	[生 2]	37
Ca ²⁺ トランジェント	[生 2]	37
cAMP	[薬 1]	45
CAPD	[内 2]	88
carbohydrate antigen 19-9	[内 4]	103
carbohydrate deficient transferrin (CDP)	[生 化 1]	41
	[生 化 1]	40
caspase-3	[生 化 1]	40
Catheter abrasion	[内 4]	99
CD 34	[外 1]	134
	[形 成]	156
CD4	[熱 医]	74
	[D N A]	225
CD40L	[熱 医]	74
CD8	[D N A]	225
CGH 法	[産 婦]	166
cGMP	[外 1]	134
Child Neurology	[小 児]	118
CHL細胞	[環 保 医]	66
chondroadherin	[整 形]	146
Cisapride	[外 1]	134
CISS 法	[放]	128
CM-PEIT	[三病内1]	109
competitive PCR	[法 医]	71
Computer aided multivariate pattern analysis system (CAMPAS)	[産 婦]	166
CowanI	[微 2]	63
CpG モチーフ	[小 児]	119
CPT-11	[内 4]	102
CR-50	[D N A]	228
craniosynostosis syndrome	[形 成]	156
CT	[放]	129
Catecholamines	[臨 検]	79

D

ダイオキシン	[臨 検]	78
ダナゾール注入法	[産 婦]	167
ダウン症マウスモデル (Ts1Cje)	[産 婦]	167
ドパミン	[解 1]	28
ドレナージ	[柏 救]	206
第 19 染色体	[生 化 2]	43
第 9 染色体逆医	[産 婦]	165
大腸 sm 癌	[外 1]	134
大腸癌	[病 理]	52
	[M E]	235
大腸癌由来株	[解 2]	32
大腸菌	[柏 救]	206
	[体 力]	243
大腸の motility	[外 2]	139

大動脈弁	[心 外]	162	遠位機尺関節障害	[整 形]	147
大動脈硬化症	[病院病理]	214	塩酸モルヒネ	[麻 酔]	186
大動脈脈波速度	[柏 内]	199	炎症性サイトカイン	[柏 救]	205
大脳皮質	[薬 2]	49	E2F-1	[D N A]	223
大脳皮質低形成	[神 研]	230	Early Intervention	[小 児]	118
断面解剖	[解 1]	29	EB ウイルス	[病 理]	52
男性不妊症	[泌 動]	239	EBV-encoded small nuclear RNAs (EBER)	[皮]	125
電磁場	[環 保 医]	66	ECP	[耳 鼻]	182
電子内視鏡	[内 視]	194	EDIN	[微 2]	63
銅	[環 保 医]	67	Eker rat	[病 理]	53
動注化学療法	[放]	129	EMD57439	[生 2]	37
同時性多発大腸癌	[内 1]	83	endometrioid adenocarcinoma	[解 2]	31
動脈硬化	[臨 検]	78	endoscopy 法	[柏 救]	206
動脈硬化症	[内 4]	101	endotoxemia	[柏 救]	206
動作解析	[リ ハ]	189	endotoxin 測定法	[柏 救]	206
動作性 IQ	[リ ハ]	191	enolase	[法 医]	71
同種末梢血幹細胞移植	[輸 血]	211	Entamoeba invadens	[熱 医]	74
同種神経移植	[形 成]	156	Epidermal growth factor (EGF)	[内 1]	83
動揺病	[耳 鼻]	181	EB ウイルス	[小 児]	119
D-galactosamine	[内 1]	83	Epstein-Barr virus (EBV)	[皮]	125
D-ペニシラミン	[皮]	125	ERG	[眼]	176
Dabl	[D N A]	228	Exfoliative toxin	[R I]	241
denervation 手術	[形 成]	157			
Diffuse α pattern	[精 神]	114	F		
dimer	[生 1 物理]	255	フィブロネクチン	[微 2]	63
dizocilpine	[薬 2]	49	フィットネスレベル	[健 医]	247
DNA	[M E]	235	フォイルゲン	[病 理]	53
DNA アダクト	[外 2]	139	フローサイトメトリー	[病 理]	53
DNA ミスマッチ修復異常	[内 1]	83	フローティングラジオリミノグラフィ	[R I]	241
DNA ploidy	[病 理]	53	腹大動脈	[解 1]	27
DNA 分析	[法 医]	71	副腎皮質細胞	[薬 1]	45
Domperidone	[外 1]	134	副腎皮質刺激ホルモン	[薬 1]	46
DRG	[リ ハ]	190	副腎腫瘍	[泌]	172
DTAE 分化	[病院病理]	213	副甲状腺機能亢進症	[内 2]	88
Dye Laser	[形 成]	158	腹膜炎	[柏 救]	206
			腹膜機能	[内 2]	88
E			腹膜機能検査法	[柏 内]	199
エホバの証人	[輸 血]	210	復職	[リ ハ]	191
エキソフォリアティブトキシン	[微 2]	63	複雑心奇形	[心 外]	161
エンドセリン	[内 3]	95	Faden 手術	[眼]	176
エンドトキシン血症	[柏 救]	206	fentanyl	[薬 2]	49
エピトープ	[R I]	241	FGFR2 gene	[形 成]	156
エラスターゼ	[柏 救]	205	fibrin 接着剤	[産 婦]	167
エリスロポエチン	[輸 血]	210	Fibroblast products	[解 2]	31
エスケープ変異	[微 1]	60	Fibronectin	[内 1]	84
エタノール	[環 保 医]	67	fibronectin-binding protein	[微 2]	63
疫学調査	[健 医]	247	FISH (fluorescent <i>in situ</i> hybridization)	[皮]	124
疫学方法論	[環 保 医]	66	FLC-4	[環 保 医]	66
腋窩神経	[解 1]	28	FliTrx	[R I]	241
液体シンチレータ	[R I]	241	Floating cell cluster	[解 2]	32
液体塞栓物質	[脳 外]	152	foraminotomy	[整 形]	147
嚥下障害	[リ ハ]	190			

Force feedback	[高 医 研]	233	GVHD	[R I]	241
G			H		
ガス交換能	[耳 鼻]	181	ハーモニック・スカルペル	[外 2]	139
ガスクロマトグラフィー	[麻 酔]	185	ヘリコバクター・ピロリ	[内 1]	83
ゲル凝集法	[輸 血]	211	ヘリコバクターピロリ菌	[外 2]	138
ギムネマシルベスタ	[法 医]	71	ヘルパーT細胞	[三病内1]	109
グラム陰性桿菌	[柏 救]	206	ヘルペスウイルス感染症	[皮]	124
グリア細胞	[解 1]	28	ヒアルロン酸	[整 形]	146
グリア成熟因子	[解 1]	28	ヒラメ筋	[宇 宙]	245
グルタチオン	[生 化 1]	40	ヒト乳頭腫ウイルス感染症	[皮]	124
グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST)	[生 化 1]	40	ヒトパピローマウイルス	[産 婦]	166
			ヒト腫瘍化肝細胞	[環 保 医]	66
			ヒト膵臓癌	[微 1]	61
外表先天異常症候群	[形 成]	157	肺 Tc ガス換気・Tc-MAA 血流シンチグラフィ	[放]	129
外傷	[高 医 研]	233	肺アスペルギローマ	[内 4]	103
外傷分析	[法 医]	71	肺動静脈瘻	[放]	129
外傷後ストレス障害	[精 神]	113	肺癌	[内 4]	102
外傷・障害	[健 医]	247	敗血症	[微 1]	61
咳嗽	[内 4]	100	肺呼吸	[薬 2]	48
咳嗽計測監視	[M E]	236	肺線維症	[D N A]	216
学校心臓検診	[小 児]	119	肺損傷	[法 医]	71
顎裂	[形 成]	157	廃用性筋萎縮	[リ ハ]	189
顎裂部早期骨移植	[形 成]	157	発汗障害	[放]	129
顔面神経	[形 成]	156	白血球貪食能	[微 2]	64
眼内レンズの分光透過特性	[眼]	176	白血球減少マウス	[微 2]	63
癌細胞	[解 2]	30	白血病	[環 保 医]	66
癌性肺リンパ管症	[病 理]	54	箱庭療法	[精 神]	114
癌薬剤感受性	[解 2]	30	半導体レーザー	[眼]	177
画像解析	[形 成]	156	半導体レーザー治療	[三病内1]	110
画像処理	[整 形]	146	半月板	[整 形]	146
原発性肝癌	[外 2]	138	反回神経麻痺	[耳 鼻]	182
原発性肝細胞癌	[三病内1]	109	反復流産	[産 婦]	165
原発性胆汁性肝硬変	[内 1]	83	半切肋骨移植	[形 成]	157
原発性胆汁性肝硬変症	[内 4]	101	発癌	[内 3]	94
擬無重力負荷	[麻 酔]	185	発癌過程	[D N A]	223
合成ヒドロゲル	[外 1]	133	発癌プロモーター	[環 保 医]	66
合成ペプチド GRGDS	[外 1]	134	平滑筋	[生 1]	35
逆流性食道炎	[外 2]	138	変異原性試験	[環 保 医]	66
	[柏 内]	199	変形性股関節症	[整 形]	146
逆転写反応-PCR-SSCP (RT-PCR-SSCP)	[生 化 2]	43		[整 形]	147
逆転写酵素 (RT)	[微 1]	60	扁桃体	[薬 2]	49
凝固線溶系	[柏 内]	199	非 A 非 B 非 C 型急性肝炎	[柏 内]	199
G-CSF ブライミング療法	[柏 内]	198	非弁膜症性心房細動	[臨 検]	77
ganlioside	[外 1]	133	比濁時間分析法	[柏 救]	206
gatifloxacin	[柏 内]	198	皮膚筋炎	[内 3]	94
GC/MS	[法 医]	71	腓腹筋	[宇 宙]	245
GCP	[薬 治]	238	皮膚温度感覚検査法	[内 3]	94
General Movement	[小 児]	119		[神 内]	203
GERD	[外 2]	139	日帰り手術	[麻 酔]	187
GLAST	[眼]	177	非ホジキンリンパ腫	[三病内1]	110
gp120	[微 1]	60	皮下脂肪厚法	[健 医]	247
GST	[生 化 1]	40	非血縁骨髄移植	[輸 血]	211
CDR グラフト法	[微 1]	59	肥厚性癬痕	[形 成]	158

肥満	[生 化 2]	43	遺伝子導入	[内 2]	88
	[健 医]	247		[整形]	145
肥満細胞	[耳 鼻]	182	遺伝子発現	[D N A]	225
必須微量元素	[環 保 医]	67	遺伝子変異	[健 医]	247
脾臓	[D N A]	227	遺伝子解析	[皮]	124
法医病理学	[法 医]	70	遺伝子診断	[形 成]	156
法医中毒学	[法 医]	71	遺伝子多型	[内 2]	88
訪問者妄想	[精 神]	114	遺伝相談	[皮]	124
本態性振戦	[内 3]	94	胃癌	[青 外]	142
	[神 内]	203	胃癌拡大郭清	[外 2]	138
翻訳フレームシフト	[生 化 2]	42	胃術後骨障害	[外 2]	139
翻訳再コード化	[生 化 2]	44	一過性の運動	[体 力]	243
翻訳終結因子 (ペプチド鎖解離因子)	[生 化 2]	42	一期的乳房再建術	[外 2]	139
哺乳類	[薬 2]	48	移行上皮性増殖性病変	[病 理]	53
放射線治療	[高 医 研]	233	院内感染	[内 2]	89
放射線感受性プロモーター	[微 1]	61	咽頭形成・拡大術	[耳 鼻]	182
放射線照射	[臨 検]	78	医療電磁環境技術	[M E]	236
	[D N A]	220	医療情報処理	[環 保 医]	66
発作性心房細動	[内 4]	99	意識障害	[精 神]	114
不死化肝細胞	[外 2]	138	移植腎	[病 理]	53
			萎縮	[体 力]	243
				[宇 宙]	245
<i>H. pylori</i> 除菌	[三病内 1]	110	萎縮筋	[麻 酔]	185
H-7	[微 2]	64	胃腫瘍性病変	[内 1]	83
half-fourier FSE 法	[放]	128	一酸化窒素	[内 2]	88
HB ワクチン	[柏 内]	199		[内 4]	101
HbA1c	[三病内 1]	109		[麻 酔]	186
HBV キャリアー悪性リンパ腫	[柏 内]	198	1 型糖尿病	[内 3]	94
HBV 野生型	[柏 内]	199	1039 株	[微 2]	63
<i>Helicobacter pylori</i>	[臨 検]	79	伊東細胞	[内 1]	84
<i>Helicobacter Pylori</i> (HP)	[産 婦]	166			
hepatocyte growth factor (HGF)	[解 2]	31	I-123 MIBG シンチグラフィ	[放]	129
Hering-Breuer reflex	[薬 2]	49	123I-IMP	[柏 内]	199
5-HT 受容体	[薬 1]	46	IBMX	[生 2]	37
human defensin	[内 4]	100	ICAM-1	[病 理]	52
human myelin protein gene	[法 医]	71	ICSI	[産 婦]	167
human papillomavirus HPV	[皮]	124	IgA 腎症	[内 2]	88
			IgE	[熱 医]	74
				[D N A]	225
I					
イメージングプレート	[R I]	241	II 型コラーゲン	[整形]	145
インフォームドコンセント	[三病内 1]	110	III 型 collagenase	[内 1]	84
インフォームド・コンセント	[輸 血]	211	Ikeal break mechanism	[外 2]	138
インピーダンス法	[宇 宙]	245	IL-1	[内 2]	88
インスリン感受性	[薬 治]	238		[外 1]	133
インスリン抵抗性	[薬 治]	238	IL-1 receptor antagonist	[内 2]	88
インターフェロン	[内 4]	102	IL-12	[内 1]	83
	[三病内 1]	109	IL-13	[D N A]	225
	[D N A]	223	IL-4	[D N A]	225
インターフェロン療法	[柏 内]	199	IL-5	[D N A]	225
インターロイキン 12	[脳 外]	151	IL-6	[柏 救]	206
インターロイキン 18	[脳 外]	151	Image guide system	[高 医 研]	233
イソプロテノール	[生 2]	37	<i>in situ</i> 型免疫複合体	[病 理]	52
			<i>in situ</i> hybridization	[病 理]	52
遺伝子 DNA 分析	[眼]	177		[皮]	124
遺伝子治療	[微 1]	59		[整形]	145
	[内 3]	94	INF γ	[病 理]	52
	[内 4]	102			

冠循環生理	[内 4]	99	血清脂質	[環 保 医]	67
感受性試験	[青 外]	142	血栓溶解療法	[内 4]	99
肝硬変	[病 理]	52		[脳 外]	151
	[臨 検]	79	結節性筋膜炎	[病 理]	51
	[三病内 1]	109	血小板	[微 2]	64
環境汚染物質	[環 保 医]	67	血小板減少	[三病内 1]	109
化膿性髄膜炎	[小 児]	119	血液脳関門	[M E]	235
漢方方劑	[薬 1]	46	血液レオロジー	[内 2]	89
肝類洞壁細胞	[内 1]	84	血液心筋保護	[心 外]	161
肝細胞癌	[内 1]	84	血液照射	[放]	130
幹細胞保存	[輸 血]	211	起炎菌	[柏 救]	206
乾癬	[皮]	125	基本リズム	[薬 2]	49
感染	[体 力]	243	気管支肺胞洗浄	[内 4]	99
感染防御	[熱 医]	74	気管支鏡	[内 視]	194
間質性肺炎	[内 3]	94	危険因子	[健 医]	247
間質障害	[内 2]	88	近位尿細管上皮培養細胞	[病 理]	52
緩和時間	[生 1]	35	筋血流量	[歯]	208
加齢	[解 1]	28	機能評価	[高 医 研]	233
	[体 力]	243	機能再建手術	[耳 鼻]	182
下神経幹後枝	[解 1]	28	機能的磁気共鳴画像法	[眼]	176
加速度マイクロホン	[M E]	236	機能的残気量	[薬 2]	49
仮想空間	[高 医 研]	233	近赤外微分干渉ビデオ顕微鏡	[薬 2]	49
活性酸素	[柏 救]	205	近赤外線分光器	[歯]	208
褐色細胞腫	[病 理]	53	近赤外線スペクトロスコープ	[麻 酔]	186
家庭訪問	[環 保 医]	67	筋線維タイプ	[体 力]	243
川崎病	[小 児]	119	筋弛緩薬	[麻 酔]	185
可溶性接着分子	[柏 内]	198	筋伸展	[歯]	208
経鼻的下垂体腫瘍摘出術	[耳 鼻]	182	筋小胞体	[生 2]	37
経腸栄養	[外 2]	139	筋損傷	[体 力]	243
経皮的冠動脈形成術	[柏 内]	199	寄生虫感染	[熱 医]	74
経皮的内視鏡胃瘦造設術	[リ ハ]	190		[耳 鼻]	182
経皮的レーザー腰椎間板減圧術	[放]	129	希釈式自己血輸血	[輸 血]	210
経口胆石溶解療法	[内 1]	84	基底膜浸潤阻害作用	[生 化 1 学]	256
頸神経叢	[解 1]	28	基底 GAD 抗体	[柏 内]	199
頸椎症性脊髄症	[整 形]	147	高尿酸素	[内 3]	94
経頭蓋超音波ドップラー	[神 内]	203	降圧薬	[薬 治]	238
経頭蓋超音波三次元表示法	[M E]	236	高分化型胃がん	[D N A]	223
経頭蓋骨超音波照射	[脳 外]	151	好中球機能	[柏 救]	205
経頭蓋の超音波血流量測定法	[M E]	236	抗不整脈薬	[内 4]	103
結核菌	[内 4]	103	口蓋裂	[形 成]	157
血管網の分布	[解 2]	31	抗癌剤	[耳 鼻]	182
血管内皮細胞	[解 2]	31	膠原病	[皮]	125
	[病 理]	54	抗原提示細胞	[脳 外]	151
	[臨 検]	78	抗逆転写酵素	[解 1]	28
	[柏 内]	199	抗凝固薬	[M E]	236
	[柏 内]	199	抗凝固剤	[法 医]	71
血管内放射線照射	[放]	130	広背筋	[形 成]	157
血管内照射	[放]	130	抗白血病薬	[内 4]	102
血管再狭窄	[放]	130	広範囲熱傷	[柏 救]	206
血管新生	[解 2]	31	高比把重リポ蛋白 (HDL)	[外 1]	133
	[外 2]	138	抗 HIV 作用	[解 1]	28
血管新生療法	[内 4]	99	高次元画像	[高 医 研]	233
血管様管腔構造	[解 2]	31	高次元画像解析	[法 医]	71
健康教育	[環 保 医]	67	高次脳機能障害	[リ ハ]	190
健康スポーツ施設	[健 医]	250	光化学反応	[生 化 1 学]	256
健康作り	[健 医]	250	交感神経作動薬	[歯]	208
血清コリンエステラーゼ	[臨 検]	78			

メンケス病	[環 保 医]	67	microsatellite instability	[外 2]	138
メラトニン	[精 神]	114	Microsurgery	[形 成]	157
メタリックステント	[外 2]	139	Minimal invasive surgery	[青 外]	143
メタロチオネイン-1, 2	[解 1]	28	MIP-3a	[内 4]	102
メトトレキサート	[解 2]	30	MMP-9	[病 理]	52
メトトレキサート	[皮]	125	MRI	[放]	128
ミスマッチ修復機構	[D N A]	223	MRSA	[内 2]	89
ミトコンドリア	[薬 1]	46	mtDNA	[法 医]	71
ミトコンドリア遺伝子異常	[内 4]	101	MTT 法	[解 2]	30
ミトコンドリア脳筋症	[病 理]	52	MUC-1	[外 1]	133
ミトコンドリア増殖因子	[内 4]	101	Mycobacterium avium complex 感染症	[放]	129
モノクローナル抗体	[微 1]	59	Mycobacterium fortuitum	[臨 検]	78
	[熱 医]	75	myelin form	[生 1 物理]	255
モノユビキチン	[生 化 1]	40			
ムコ多糖症 VII 型	[D N A]	216			
ミュラー細胞	[眼]	177			
			N		
膜電流	[薬 2]	49	ナビゲーションシステム	[脳 外]	151
慢性 C 型肝炎	[三病内 1]	109	ネフローゼ症候群	[耳 鼻]	182
慢性副鼻腔炎	[耳 鼻]	182	ニコチン依存	[小 児]	120
慢性移植片対宿主病	[柏 内]	198	ノックアウトマウス	[精 神]	113
慢性肝炎	[病 理]	52		[生 化 2]	44
慢性関節リウマチ	[内 3]	94	内分泌系	[薬 1]	45
	[整 形]	145	内視鏡下鼻内手術	[耳 鼻]	182
慢性ウイルス性肝炎	[内 1]	83	内視鏡下両側経鼻道手術	[脳 外]	151
明細胞性軟骨肉腫	[病 理]	52	内視鏡手術	[形 成]	157
迷走神経求心路	[薬 2]	49	内視鏡的胃瘻造設術	[内 視]	195
免疫電顕法	[形 成]	156	内視鏡的静脈瘤結紮術	[内 視]	195
免疫療法	[脳 外]	151	内視鏡的硬化療法	[内 視]	195
	[D N A]	225	内視鏡的粘膜切除術	[内 視]	195
免疫組織学	[解 1]	28		[病 理]	52
免疫組織化学	[神 研]	231	内視鏡的乳頭括約筋切開術	[内 視]	195
免疫抑制療法	[内 2]	90	内視鏡的レーザー治療	[内 視]	195
三日熱マラリア	[熱 医]	75	内視鏡的止血法	[内 視]	194
水	[生 1]	35	内視鏡的胆道ドレナージ	[内 視]	195
水チャネル	[内 2]	88	内視鏡的全層切除術	[内 視]	195
水チャンネル	[柏 内]	199	粘膜下浸潤癌	[外 2]	138
模擬微小重力	[宇 宙]	245	熱性疾患	[熱 医]	75
森田療法	[精 神]	114	熱流	[神 内]	203
無尾目	[薬 2]	48	熱測定	[生 1]	35
無脾症候群	[心 外]	161	熱帯熱マラリア	[熱 医]	75
無血の肝灌流法	[外 2]	138	2 型糖尿病	[内 3]	94
無菌室管理	[精 神]	114	二次元頭部モデル	[脳 外]	151
無麻酔・無拘束	[薬 2]	48	二次性骨粗鬆症	[外 1]	134
無症候性脳梗塞	[内 2]	89	認知機能	[神 内]	203
	[健 医]	247	脳	[薬 1]	45
無症候性脳梗塞危険因子	[内 1]	84	脳ドック	[健 医]	247
脈管系	[解 1]	27	脳外傷	[リ ハ]	191
			脳皮質形成	[D N A]	228
MAC	[麻 酔]	186	嚢胞線維症	[D N A]	216
Machado-Joseph 病	[柏 内]	199	脳幹スライス	[薬 2]	49
macrolides	[内 4]	100	脳血管内手術	[脳 外]	152
MESA	[産 婦]	167	脳血管攣縮	[脳 外]	151
MgATP	[生 2]	37	脳血管障害	[リ ハ]	190
MHC classII	[病 理]	52	濃厚赤血球	[柏 救]	205
MIB-1	[病 理]	53	脳梗塞後遺症	[内 4]	102

脳シナプト膜	[薬 1]	46	ペインコントロール	[整形]	147
脳室上衣組織	[解 1]	28	ペクチン液	[リハ]	190
脳腫瘍	[DNA]	220	ペプチド療法	[DNA]	225
脳挫傷	[脳外]	152	ペースト状ドレッシング材	[外 1]	134
尿路画像診断	[泌]	172	ポドフィリン	[産婦]	166
尿路上皮腫瘍	[泌]	171	ポリグルタミン	[神研]	231
尿路感染症	[泌]	172	ポタシウムチャネル	[脳外]	151
尿路結石	[泌]	171	プログラム細胞死	[解1生物]	257
尿細管間質性腎炎	[病理]	52	プロポフォール	[麻酔]	187
乳房温存療法	[放]	129	プロラクチン産性下垂体腺腫	[脳外]	151
乳房再建	[形成]	157	プロスタグランディン	[DNA]	227
乳房即時再建	[形成]	157	プロテインキナーゼC	[微 2]	64
乳幼児突然死	[法医]	70		[産婦]	166
乳幼児突然死症候群	[法医]	70			
			P 388 Cell	[生化1化学]	256
N-CPAP 療法	[耳鼻]	182	P-glycoprotein	[青外]	142
NaI(Tl)シンチレータ	[RI]	241	p16 ^{INK4A}	[小児]	118
Neonatology	[小児]	119	P24 Assay 法	[微 1]	60
Neuronal Development	[小児]	118	P2X 受容体	[薬 1]	45
NF-KB	[DNA]	228	p51 遺伝子	[病理]	53
NGF	[DNA]	228	P53	[病理]	53
Nippostrongylus	[熱医]	74	p53 遺伝子	[病理]	52
Nitric Oxide (NO)	[外 1]	134	p53 遺伝子変異	[内 1]	83
NK 細胞	[三病内 1]	109	p73	[病理]	53
NMDA 受容体	[薬 2]	49	PAI-1	[健医]	247
NMR	[生 1]	35	PAIgG	[三病内 1]	110
NO	[内 1]	83	PCNA	[病理]	53
			PCR-SSCP 法	[病理]	52
			PCR-単鎖DNA 高次構造多型解析 (PCR-SSCP)		
				[生化 2]	43
オリザリン	[熱医]	74	PDSII 縫合糸 (ポリディオキサン)	[形成]	156
オルニチン脱炭酸酵素 (ODC)	[生化 2]	42	pediatric cardiology	[小児]	119
オステオポンチン	[内 2]	88	PEIT	[内 1]	84
				[三病内 1]	109
横隔神経	[薬 2]	48	PGE2	[内 1]	83
温熱療法	[三病内 1]	109	Pgp	[生化 1]	40
	[眼]	177	pH monitoring	[柏内]	199
黄色ブドウ球菌	[微 2]	63	PHN	[皮]	124
黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素	[臨検]	78	phospholipid	[生1物理]	255
黄体	[実動]	240	phosphomannomutase	[内 1]	84
嘔吐	[麻酔]	186	photoplethysmography	[薬 2]	48
			Plummer 病	[病院病理]	214
O'Malley 筋解離術	[整形]	147	PMMA	[微 2]	64
2'-5'Oligoadenylate synthetase	[小児]	119	pncA 遺伝子	[内 4]	103
Onsager	[生1物理]	255	PPADS	[薬 1]	46
Open MRI	[高医研]	233	PPI	[外 2]	139
osteopontin	[病理]	52	prefabricater subcutaneous free flap	[形成]	156
outflow resistence	[脳外]	152	pressure-volume-index	[脳外]	152
			pro GRP	[内 4]	100
			problem based learning	[柏内]	200
			Prostaglandins	[臨検]	79
パッチクランプ	[薬 2]	49	protein kinase C δ	[耳鼻]	181
パーフォリン	[内 4]	102	PSY 受容体	[薬 1]	45
パーキンソン病	[神内]	203	PTA	[放]	130
	[神研]	230	PTcA	[内 4]	102
パクリタキセル	[産婦]	166	PTCA 後再狭窄予防	[内 4]	99
パルス色素レーザー	[皮]	125			
パーソナリティ	[健医]	248			

再生不良性貧血	[臨 検]	78	視覚性事象関連電位	[内 3]	94
	[内 2]	90		[神 内]	203
最小2乗法	[R 1]	241	試験管内翻訳系	[生 化 2]	42
最小肺泡濃度	[薬 1]	46	止血	[薬 1]	46
最終分化	[耳 鼻]	181		[柏 救]	205
臍帯血幹細胞移植	[輸 血]	211	色素内視鏡	[内 視]	194
細胆管増生	[病 理]	52	疾患感受性遺伝子	[内 3]	94
先取り鎮痛	[整 形]	147	子宮癌肉腫由来株	[解 2]	31
産業医学	[健 医]	248	子宮平滑筋	[産 婦]	167
三次元CT	[高 医 研]	233	子宮上皮内腫瘍	[産 婦]	166
三次元データベース	[高 医 研]	233	子宮頸部腺癌	[病 理]	53
3次元加速時計	[リ ハ]	190	子宮筋腫	[産 婦]	166
三次元的設計	[高 医 研]	233	子宮内膜エコーパターン	[産 婦]	167
3次元運動解析	[リ ハ]	189	糸球体腎炎	[D N A]	217
酸素消費量	[解 2]	30	新GCP	[薬 治]	238
査察と認証	[輸 血]	210	心房内血栓	[内 2]	89
接地足底面	[生 2]	38	心房粗動	[内 4]	99
成長ホルモン	[耳 鼻]	182	伸張性収縮	[体 力]	243
青斑核	[薬 2]	49	心肥大	[内 3]	95
青斑核ニューロン	[薬 1]	46	心肥大度	[法 医]	70
生活習慣	[健 医]	247	心重量	[法 医]	70
生活習慣病	[内 2]	89	心重量スケール	[法 医]	70
	[健 医]	247	進化	[高 医 研]	233
性器ヘルペス	[皮]]	124	神経因性膀胱	[泌]]	172
性機能障害(インポテンス)	[泌]]	172	神経回路形成	[薬 2]	50
性差	[歯]]	207	神経幹後枝	[解 1]	28
精神分裂病	[精 神]	113	神経幹細胞	[解 1]	28
精神病理学	[精 神]	113	神経根ブロック	[麻 酔]	186
精神病者	[法 医]	70	神経根症	[整 形]	147
精神保健福祉センター	[精 神]	113	神経内分泌癌	[病 理]	53
生殖補助技術	[産 婦]	167	神経ペプチド	[解 2]	31
精巣腫瘍	[泌]]	171	神経細胞	[解 1]	28
生体インピーダンス法	[柏 内]	199	神経細胞核内封入体病	[神 研]	231
赤痢アメーバ	[熱 医]	74	神経成長抑制因子	[解 1]	28
脊髄繫留症候群	[脳 外]	152	神経線維腫症	[皮]]	124
脊髄空洞症	[脳 外]	152	心筋	[生 2]	37
脊髄内水分量	[脳 外]	152	心筋 viability	[内 4]	103
脊髄小脳変性症	[柏 内]	199	心筋保護法	[心 外]	161
脊髄損傷	[リ ハ]	190	心筋梗塞	[M E]	235
脊髄凍結損傷モデル	[脳 外]	152		[健 医]	247
赤血球キメラ	[輸 血]	211	心筋ミトコンドリアDNA	[法 医]	71
線維性異形成	[病 理]	52	心筋細胞	[内 2]	89
穿孔性十二指腸潰瘍	[外 2]	139	蟹気楼現象	[放]]	129
染色体異常	[環 保 医]	66	進行食道癌	[外 2]	139
染色体領域欠失	[生 化 2]	43	死の臨床研究会	[精 神]	114
染色体転座	[内 4]	102	心理的ストレス	[健 医]	248
先天性二分脊椎マウス	[脳 外]	152	身体化	[精 神]	114
先天性覚異常	[眼]]	177	身体活動量	[リ ハ]	189
潜在性二分脊椎	[脳 外]	152	心臓	[高 医 研]	233
摂食障害	[精 神]	114	心臓 ODC 活性	[内 3]	95
社会的引きこもり	[精 神]	113	心臓突然死	[法 医]	71
斜角筋隙	[解 1]	29	唇・口蓋裂	[形 成]	157
射創	[高 医 研]	233	視力の加齢変化	[眼]]	176
脂肪塞栓	[柏 救]	205	視神経炎	[眼]]	177
刺激伝導系	[心 外]	161	視床下部	[解 1]	28
歯状突起細胞	[内 4]	102	歯周疾患	[解 2]	31

歯周組織	[解 2]	31	SDR (GH 単独欠損ラット)	[解 2]	31
失語症	[リ ハ]	190	sevoflurane	[薬 2]	49
自然気胸	[法 医]	71	SHEP Study	[柏 内]	200
小腸移植後	[外 2]	138	SIDS	[法 医]	70
小腸の発育状況	[解 2]	30	Smad4	[病 理]	53
消化管 GVHD	[柏 内]	198	small cell lung cancer	[内 4]	100
消化管穿孔	[柏 救]	206	SMANCS	[三病内 1]	109
消化管出血	[柏 救]	205	somatostatin	[解 2]	31
消化管運動機能測定法	[外 2]	139	SPECT	[放 1]	129
消化器癌告知	[三病内 1]	110	SPECT	[柏 内]	199
食菌ブランク法	[微 2]	64	SSCP (single strand conformation polymorphism)	[皮]	124
食道静脈瘤	[三病内 1]	110	STAI 検査	[耳 鼻]	181
食道内圧測定	[柏 内]	199	StAR	[薬 1]	46
食後高脂血症	[内 4]	101	STAT	[D N A]	223
小児自己血採血セット	[輸 血]	210	STAT	[生 1 化学]	256
小児滲出性中耳炎	[耳 鼻]	181	stylostatin 1	[解 2]	31
小脳橋角部腫瘍	[放]	128	substance P	[外 1]	133
小細胞性肺癌	[D N A]	216	Syalyl Fibronectine		
小指外転筋移行術	[形 成]	158			
硝子体手術	[眼]	177			
出血性ショック	[柏 救]	205	ターミナルケア	[精 神]	114
周細胞	[病 理]	53	タウリン	[内 4]	100
周産期医療遠隔システム	[産 婦]	166	てんかん	[臨 検]	78
珠心細胞	[解 1 生物]	257		[精 神]	114
収縮様式	[リ ハ]	189	テロメア	[D N A]	223
種痘様水泡症	[皮]	124	トキソプラズマ	[神 研]	230
腫瘍免疫	[脳 外]	151	トレーニング	[生 2]	38
腫瘍の形態	[病院病理]	213	トリフルラリン	[熱 医]	74
心筋細胞リモデリング	[内 4]	101	トロネボポイエチン	[三病内 1]	110
刺創	[高 医 研]	233		[小 児]	118
僧帽弁形成術	[心 外]	162	トロポニン	[生 1]	35
早期胃癌	[内 1]	83	トロポニン C	[生 2]	37
早期運動療法	[形 成]	157	トロポニン I	[生 2]	37
足根洞	[整 形]	146			
層構造	[D N A]	228	多発外傷	[柏 救]	205
損傷防御効果	[法 医]	71	多脾症候群	[心 外]	161
組織培養	[解 1]	29	体液	[宇 宙]	245
組織復構法	[病 理]	52	体液分布	[宇 宙]	245
組織内血流	[歯]	208	体比熱	[生 1]	34
組織二層モデル	[生 1 物理]	255	体表面積	[法 医]	70
癢痒	[皮]	125	胎児遺伝子治療法	[D N A]	217
早産	[産 婦]	167	胎仔脳	[神 研]	230
水分バランス	[宇 宙]	245	帯状疱疹後神経痛	[麻 酔]	186
水泳トレーニング	[体 力]	243	大気汚染物質	[環 保 医]	66
膵管癌	[病 理]	52	胎内感染	[神 研]	230
睡眠時呼吸障害	[内 4]	99	体温低下	[環 保 医]	67
睡眠時無呼吸	[精 神]	114	耐性機構	[内 3]	94
睡眠時無呼吸症候群	[耳 鼻]	182	耐性菌感染症	[内 2]	89
睡眠障害	[精 神]	113	代謝活性化系	[環 保 医]	66
膵線維化	[内 3]	95	体脂肪	[法 医]	70
小核試験	[環 保 医]	66	体脂肪率	[健 医]	247
				[健 医]	247
S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素	[生 化 2]	43	多価不飽和脂肪酸	[柏 内]	199
S9	[環 保 医]	67	単一心筋細胞	[生 2]	37
Salmonella Enteritidis	[臨 検]	78	単純ヘルペスウイルス	[皮]	124
Sclero PLUSTM Laser	[外 1]	134	単純性血管腫	[形 成]	158

胆管癌	[外 2]	139	transferrin	[内 1]	83
蛋白分解酵素阻害剤	[柏 救]	206	Transanal Endoscopic Microsurgery	[青 外]	143
単離心筋細胞	[内 4]	99	TSH 細胞	[解 2]	31
炭酸脱水酵素阻害薬	[薬 2]	48	TUNEL 法	[解 1 生物]	258
炭酸ガスレーザー	[皮]	125		[微 2]	63
多剤耐性 (HDR)	[生 化 1]	40	U		
多剤耐性株	[耳 鼻]	182	ウアバイン	[内 2]	88
多臓器不全	[柏 救]	205	ウィルソン病	[環 保 医]	67
低血糖	[麻 酔]	186	ウルトラマラソン	[健 医]	247
低酸素脳症	[リ ハ]	189	ウルトラパルス炭酸ガスレーザー	[皮]	125
低酸素症	[法 医]	70	うつ病	[精 神]	113
低周波超音波	[脳 外]	151	運動療法	[健 医]	250
低用量ダナゾール療法	[産 婦]	167	運搬保存システム	[輸 血]	211
適正輸血	[輸 血]	210	UbqH-ben	[生 化 1]	40
転移性肝臓腫瘍	[D N A]	217	UbqH7	[生 化 1]	40
頭部外傷データベース	[脳 外]	152	UDCA	[内 1]	83
凍結保存神経	[形 成]	156	HIV ウイルス	[微 1]	59
橈骨神経	[解 1]	28	Ultrapulsed CO ₂ Laser	[形 成]	158
特異的腫瘍免疫	[D N A]	220	urinary trypsin inhibitor	[外 2]	139
特定疾患	[環 保 医]	66	urocortin	[内 2]	89
糖尿病	[内 4]	101	US	[放]	129
	[D N A]	217	UTP	[薬 1]	45
糖尿病教育入院	[柏 内]	199	V		
糖尿病ラット	[病 理]	53	ヴィダラビン	[産 婦]	166
糖尿病ラット心	[内 3]	95	V-cadherin (cadherin-5)	[産 婦]	166
糖尿病性腎症	[臨 検]	77	V3 ドメイン	[微 1]	60
糖尿病性腎症	[内 3]	94	V α 24J α Q	[内 1]	83
糖尿病性末梢神経障害	[内 4]	102	VAS	[歯]	207
特発性黄斑円孔	[眼]	177	VEGF	[外 1]	133
特発性細菌性腹膜炎	[外 2]	139	VIP	[解 2]	31
糖鎖レクチン反応	[小 児]	118	virtual autopsy	[法 医]	71
透析心	[内 2]	89	virtual morgue	[法 医]	71
等尺性荷重負荷	[体 力]	243	Virtual reality	[高 医 研]	233
糖質コルチコイド	[薬 1]	45	Virtual surgery system	[高 医 研]	233
糖代謝	[麻 酔]	186	virus-associated hemophagocytic syndrome	[皮]	125
糖蛋白	[熱 医]	74	W		
疼痛検査	[歯]	208	腕神経叢	[解 1]	27
突然変異解析	[病 理]	53	WAIS-R	[リ ハ]	190
椎弓形成術	[整 形]	147	warfarin	[法 医]	71
対麻痺ラット	[リ ハ]	190	web type の下肢静脈瘤	[外 1]	134
			Wnt シグナル伝達系	[D N A]	220
T 細胞エピトープ	[D N A]	225	X		
TAB	[D N A]	223	X 線回折	[生 1]	35
TdRPase (TP)	[外 1]	134	Y		
Tele-medicine	[高 医 研]	233	ヨタリ	[D N A]	228
Telomerase	[小 児]	118	ユビキチン	[精 神]	113
TEM	[外 1]	134			
TESE	[産 婦]	167			
TGF β	[病 理]	53			
Th1/Th2 比	[三病内 1]	109			
Th1/Th2 サイトカインバランス	[内 1]	83			
Thymidine phosphorylase	[青 外]	143			
time density curve	[脳 外]	152			
TNP 470	[外 1]	134			
Toxocara canis	[熱 医]	74			
toxicolor 法	[柏 救]	206			

	[外 2]	138	有機酸トランスポーター	[内 2]	89
	[産 婦]	167	幽門輪温存臍頭十二指腸切除	[外 2]	139
	[神 研]	231	遊離皮弁	[耳 鼻]	182
ユビキチン-酵素チオエステル結合体	[生 化 1]	40	遊離組織移植術	[形 成]	157
ユビキチン化蛋白質	[生 化 1]	40	疣贅状表皮発育異常症患者	[皮]	124
			Z		
夜間無呼吸発作	[内 4]	99	ゼブラフィッシュ	[生 化 2]	43
薬物治療学	[薬 治]	238	在宅治療	[青 外]	143
薬物療法	[脳 外]	151	在宅高齢者	[精 神]	114
薬物代謝酵素	[三病内 1]	109	蠕虫感染	[熱 医]	74
薬剤耐性	[青 外]	142	全血	[柏 救]	205
溶原化ファージ	[微 2]	63	全般性不安障害	[精 神]	113
四日熱マラリア	[熱 医]	75	前立腺癌	[病 理]	53
陽性荷電化卵白アルブミン	[病 理]	52	前立腺腫瘍	[泌]	171
羊水中 AFP 値	[産 婦]	167	全身管理	[柏 救]	205
溶存酸素	[解 2]	30	全身性エリテマトーゼス	[小 児]	119
溶存酸素計抗癌剤感受性試験	[産 婦]	166	全身性強皮性	[皮]	125
容存酸素濃度	[外 2]	139	前葉体細胞	[解 1 生物]	257
溶存酸素測定装置	[解 2]	30	造血幹細胞移植	[内 3]	94
癒着	[整 形]	146	造血細胞治療センター	[D N A]	223
癒着性中耳炎	[耳 鼻]	181	増殖性筋膜炎	[輸 血]	211
有限要素法	[脳 外]	152	増殖性糖尿病網膜症	[病 理]	51
融合樹状細胞	[脳 外]	151	頭蓋頸椎移行部病変	[眼]	177
融合細胞	[内 1]	83	髄液流通障害	[脳 外]	152
	[D N A]	220		[脳 外]	152
輸血副作用	[輸 血]	210			

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第18号 (平成10年4月～平成11年3月)
(1998年4月～1999年3月)

〔非売品〕

平成11年12月1日 発行

発行人 岡 村 哲 夫

編集責任者 栗 原 敏

印刷所 笹 氣 出 版 印 刷 齋

仙台市若林区六丁の目西町8番45号
電 話 (022) 288-5555 (代表)

発 行 東 京 慈 恵 会 医 科 大 学

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電 話 (03) 3433-1111 (代表)

