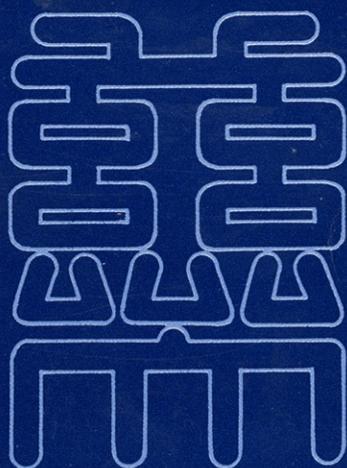


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



1999

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 19 号

平成 11 年 4 月～平成 12 年 3 月

(1999 年 4 月～2000 年 3 月)

1 9 9 9

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1999年版(平成11年版)であり、通算第19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よります。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、大学の社会に対する義務であります。したがってこの年報は大学の自己・点検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8年度からの新カリキュラムに移行しました。Tutorial System も始まりました。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。

前版から各講座ならびに各研究施設で自己点検・評価を行ってもらうことにしました。これにより、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毎の推移、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連携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、大いなる敬意をあらうとともに、本年報が今後とも継続するよう御努力・御尽力をお願い致します。

凡 例

- 各講座・研究室にお願い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った。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。従って、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11年、平成12年、平成11年度を、それぞれ1999あるいは'99年、'00年、'99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った。
- 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〕	リウマチ・膠原病内科……………〔リ 内〕
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 医〕	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……………〔整 形〕	生化学第1・化学研究室……………〔生1化学〕
脳神経外科学……………〔脳 外 科〕	看護学科……………〔看 護 学〕
形成外科学……………〔形 成〕	
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 栗原敏	1
看護学科	教学委員長 寺崎明美	4
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 栗原敏	5
国領校	副教学委員長 田村圭司	8
平成11年度カリキュラムの概要		9
看護学科	学科長 斎藤禮子	16
大学院	大学院委員長 岡村哲夫	18
医学情報センターの年間報告	センター長 清水英佑	21
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 森山寛	26
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	27
Jikeikai Medical Journal (JMJ) の年間報告	編集委員長 大野典也	28
講座，研究部および研究室の主要研究業績		29
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		29
解剖学第1	教授 山下 廣	29
解剖学第2	教授 石川 博	33
生理学第1	教授 馬 詰 良 樹	37
生理学第2	教授 栗原 敏	39
生化学第1	教授 大川 清	42
生化学第2	教授 大川 清	45
薬理学第1	教授 川村 将弘	48
薬理学第2	教授 川村 将弘	51
病理学第1	教授 牛 込 新一郎	54
病理学第2	教授 牛 込 新一郎	54
微生物学第1	教授 大野 典也	62
微生物学第2	教授 益 田 昭 吾	66
環境保健医学	教授 清 水 英 佑	69
法医学	教授 高 津 光 洋	74
熱帯医学	教授 大 友 弘 士	77
臨床検査医学	教授 町 田 勝 彦	81
臨床医学		86
内科学第1	教授 戸 田 剛 太 郎	86
内科学第2	教授 細 谷 龍 男	91
内科学第3	教授 田 嶋 尚 子	97
内科学第4	教授 望 月 正 武	102
第三病院内科学第1	教授 田 中 照 二	110
精神医学	教授 牛 島 定 信	114
小児科	教授 衛 藤 義 勝	119

皮膚科学	教授	新村 眞人	123
放射線医学	教授	福田 国彦	128
外科学第1	教授	山崎 洋次	132
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	150
形成外科学	教授	栗原 邦弘	155
心臓外科学	教授	黒澤 博身	160
産婦人科学	教授	田中 忠夫	164
泌尿器科学	教授	大石 幸彦	169
眼科学	教授	北原 健二	173
耳鼻咽喉科学	教授	森山 寛	178
麻酔科学	教授	天木 嘉清	183
リハビリテーション医学	教授	宮野 佐年	187
内視鏡科	教授	鈴木 博昭	191
柏病院総合内科	教授	小林 正之	195
神経内科	教授	井上 聖啓	200
リウマチ・膠原病内科	教授	山田 昭夫	202
歯科	教授	田辺 晴康	204
輸血部	助教授	星 順隆	207
病院病理部	教授	河上 牧夫	210
総合医科学研究センター			215
DNA 医学研究所	所長	大野 典也	215
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	232
高次元医用画像工学	助教授	鈴木 直樹	235
医用エンジニアリング	教授	高津 光洋	237
薬物治療学	助教授	景山 茂	240
実験動物施設	施設長	大川 清	241
アイソトープ実験施設	施設長	福田 国彦	243
研究室			246
体力医学	教授	宮野 佐年	246
宇宙航空医学	教授	栗原 敏	248
医学教育研究室	教授	栗原 敏	249
健康医学センター	センター長	大石 幸彦	251
健康医学科			
スポーツ医学科			
医学科国領校			256
〈看護学科〉			261
その他			267
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	高津 光洋	267
学内・学外共同研究	学長	岡村 哲夫	268
あとがき	編集委員長	栗原 敏	272
索引			273

学 事 報 告

医 学 科

教学委員長 栗 原 敏

1. 本学の沿革

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

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

昭和26年3月、私立学校法が施行され、法人名を学校法人慈恵大学に改め、昭和27年4月より新制の東京慈恵会医科大学となった。

昭和31年4月、大学院医学研究科博士課程が設置され、昭和35年4月には、医学進学課程が設置され、調布市国領の校舎で進学課程の教育が始まった。

平成3年7月1日より学校教育法、大学設置基準等の改正が行われた。医学部の進学課程と専門課程が廃止されたこと、卒業時に与えられていた学士の称号が、学士の学位として位置づけられたことなどが大きな改正点である。

これに伴い、本学においても進学課程、専門課程という名称は廃止され、6年一貫教育となった。

また、卒業生に贈られていた学士の称号は、学士(医学)の学位として卒業証書・学位記をもって授与されることになった。

平成8年度にはカリキュラムの改訂が行われ、講座の枠にとらわれない統合型カリキュラムが導入された。新カリキュラムでは、講義に加えて少人数教育が多く取り入れられ、新しいコース・ユニットが新設された。また、研究室配属など医学研究者としての能力の涵養にも配慮されている。平成11年度からは客観的臨床能力試験(OSCE)が導入され、より高い臨床能力の養成を目指している。

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 矢崎義夫
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
第九代学長 岡村哲夫 平成4年12月就任

3. 卒業生

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、福井 亮以下108人、うち男子97人、女子11人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は11,735人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成12年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,350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

5. 教授・助教授の委嘱

平成11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

衛藤 義勝	小児科学	平11. 4.1.
山田 昭夫	大学直属	平11.10.1.
教授(定員外)委嘱		
兼平 千裕	放射線医学	平12. 1.1.
落合 和徳	産婦人科学	平12. 3.1.

客員教授委嘱				津久井一平	内科学第2	平 11.10.1.
川口 良人	内科学第2	平 11. 4.1.	(神奈川県衛生看護専門学校附属病院長)	(航空医学研究センター)		
橋本 信也	大学直属	平 11. 4.1.	(日本医学教育センター設立に関するプロジェクト委員会委員)	宮島 真之	内科学第2	平 11.12.1.
齋藤 篤	大学直属	平 11. 4.1.	(日本エアースステムセンター統括産業医)	(全日本空輸)		
有廣 忠雅	大学直属	平 11. 4.1.	(文部省教科用図書検定調査審議会委員)	栗山 哲	内科学第2	平 11.12.1.
佐々木三男	大学直属	平 11. 4.1.	(慈恵看護専門学校長)	(済生会中央病院)		
徳田 忠昭	病理学第1	平 11. 7.1.	(富士市立中央病院臨床検査科部長)	水沼 仁孝	放射線医学	平 12. 1.1.
飛鳥田一朗	内科学第1	平 11. 7.1.	(日本航空健康管理室部長)	(大田原赤十字病院)		
岡部 武史	小児科学	平 11. 8.1.	(神奈川県立厚木病院長)	村井 隆三	外科学第1	平 12. 1.1.
久保 惣平	大学直属	平 11. 9.1.	(国立西埼玉中央病院長)	(東急病院)		
赤司 俊二	小児科学	平 11.10.1.	(埼玉県小児医療センター病院長)	石井 正則	耳鼻咽喉科学	平 12. 1.1.
三浦 大助	環境保健医学	平 11.12.1.	(科学技術庁科学技術会議政策委員会委員)	(東京厚生年金病院)		
助教授委嘱				深見 雅也	耳鼻咽喉科学	平 12. 1.1.
増田 勝紀	内視鏡科	平 11. 6.1.		(同愛記念病院)		
蔡 詩岳	整形外科学	平 11. 8.1.		竿代 丈夫	内科学第1	平 12. 2.1.
藤沢 康司	小児科学	平 11.11.1.		(国立西埼玉中央病院)		
成宮 徳親	第三病院内科学第1	平 12. 2.1.		帆足 英一	小児科学	平 12. 2.1.
助教授(定員外)委嘱				(都立母子保健院)		
福島 統	解剖学第1・医学教育研究室 向	平 11. 4.1.		猪飼 哲夫	リハビリテーション医学	平 12. 3.1.
須藤 正道	生理学第2	平 11. 4.1.		(東京都リハビリテーション病院)		
(宇宙航空医学研究室)						
持尾聰一郎	内科学第3	平 12. 3.1.				
清水 光行	内科学第3	平 12. 3.1.				
助教授(派遣中)委嘱						
池本 卓	内科学第3	平 11. 4.1.				
(川口市立医療センター)						
島田 孝夫	内科学第3	平 11. 4.1.				
(社会保険桜ヶ丘総合病院)						
前田 俊彦	内科学第3	平 11. 5.1.				
(社会保険大宮総合病院)						
成宮 学	内科学第3	平 11. 5.1.				
(国立西埼玉中央病院)						
鳥居 晃	内科学第2	平 11.10.1.				
(全日本空輸)						

6. 慈大賞・同窓賞

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。これに伴い、平成10年度より、従来の基礎賞・臨床賞は廃止され、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56人に授与され、本年度は「福井 亮」に授与された。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「中村舞子」に授与された。

7. 大学院修了者

平成11年3月～平成12年2月までの大学院修了者は13人で、大学院設置以来現在までの修了者は705人である。

8. 学位受領者

平成11年3月～平成12年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め61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5,758人である。

9. 解剖体数

平成11年10月28日、第95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315体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖138体、学生教育の教材として系統解剖46体、計499体である。現在までの本学取扱解剖体数は28,076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、1 期生が卒業した。

平成 11 年 3 月、5 期生の卒業生を送り出すに至った。

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、遠藤あゆみ以下 28 人で、女子 27 人、男子 1 人である。

4. 教職員ならびに学生数

平成 12 年 2 月 1 日現在の教員数は 23 人で、その内訳は次の通りである。

教授 3 人

助教授 6 人

講師 3 人

助手 11 人

平成 12 年 2 月 1 日現在の看護学科学生数は全学年で 129 人である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成 11 年度における教授・助教授の委嘱は次のとおりである。

教授委嘱

小玉敏江 地域看護学 平 11.4.1

助教授委嘱

出口禎子 精神看護学 平 11.4.1

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、本年度は齋藤容子に授与された。

同窓会賞は成績優秀な学生に授与される賞で、本年度は原田敬子に授与された。

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 栗原 敏

1. 教学委員会

平成11年度より、教学委員長に栗原 敏教授が就任した。副教学委員長には高津光洋(西新橋校)、田村圭司(国領校)の両教授が選任された。教学委員会は国領校選出委員5名、西新橋校選出委員11名、それにオブザーバーとして福島 統助教授(医学教育研究室)が加わり、計17名で構成された。教学委員会は毎月2回西新橋校で開催され、各教学委員の役割分担は以下の通りである。

医学科教学委員会：栗原 敏(教学委員長)、高津光洋(副教学委員長)、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(1・2学年試験委員長)、寺坂 治(1学年担当)、馬詰良樹(2学年後期担当、実習費配分委員会委員長)、清水英佑(3学年担当)、大川 清(教育実習委員会委員長)、田嶋尚子(4学年担当、臨床実習教育委員会委員長)、阿部俊昭(5学年担当、カリキュラム自己点検・評価委員会委員長、チュートリアル教育検討委員会委員長)、望月正武(6学年担当、学生保健指導委員会委員長、病院・家庭医・産業医実習担当)、黒澤博身(総合試験担当)、山崎洋次(カリキュラム委員会委員長、選択臨床実習担当、OSCE検討委員会委員長)、牛島定信(学生相談室委員会委員長) 福島 統(オブザーバー)

2. 平成10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
- 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、休学1人

本人および保証人連名で退学願が提出され受理された者1人。

以上の結果、平成11年度の学生数は1年—105人、2年—115人、3年—113人、4年—94人、5年—110人、6年—111人、合計648人

3. カリキュラムの改訂と経過

平成8年度1年生から新カリキュラムに移行し、平成10年度に完成年度を迎えたが、カリキュラムおよび評価でいくつかの改善が行われた。特に、本年度から口頭試験(2年生)、チュートリアル(4年生)、客観的臨床能力試験(OSCE)(4年生)が導入された。

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。

本学のカリキュラムは、本学の教育理念に基づき、高い臨床能力と研究的態度を身に付けている良医の育成を目指している。また、卒後教育、特に初期研修プログラムとの整合性を考慮したカリキュラムの作成を目指している。

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11年6月21日(月)に開催された。学生委員の紹介の後、以下について学生会から報告があった。1)平成11年度上半期活動報告、2)平成10年度下半期会計報告、3)平成11年度予算案、4)新入生のクラブ勧誘、入部状況、および新入生歓迎会の報告、5)第40回京都府立医科大学定期戦戦績(9勝10敗1分)、6)第42回東日本医科大学学生総合体育大会の準備状況、7)慈恵祭の準備状況、8)カリキュラムに関するアンケート調査結果、などである。

第2回は11月16日(火)に開催された。学生会からの主な報告は、1)平成11年度下半期活動状況の報告、2)平成11年度上半期会計報告、3)第42回東日本医科学学生総合体育大会の結果の報告、および第43回大会について、4)慈恵祭についての報告、5)学生のアンケート調査結果などであった。その後、講義、出席調査、試験、実習、少人数教育用の部屋の使用時間延長などについて、意見交換があった。

5. 第15回および第16回 Teacher training

本年度から、教員教育を強化するために、年2回開催することとした。1回は5月に開催して、それまで、ティーチャートレーニングに参加したことのない教員を対象として、また、2回目は既に参加した教員を対象として行われた。各ティーチャートレーニングのテーマと、修了証を授与された参加者は以下の通りである。

第15回ティーチャートレーニング

日時 平成11年5月29日(土)

場所 国領校

テーマ 「カリキュラムプランニングについて」

修了証受領者：馬詰良樹，高田浩司，大西明弘，海渡 健，松藤民子，高橋敏治，鈴木直樹，吉田 哲，片山俊夫，藤沢康司，河野照茂，藤崎順子，立花利公，鷹橋浩幸，高尾良彦，磯西成治，春名真一，福田 安，小杉一夫，正木英二，福井謙二，船橋裕記，後藤昌子，高橋現一郎（以上24名）

第16回ティーチャートレーニング（1泊2日）

日時 平成11年7月29日(木)～30日(金)

場所 東京ガーデンパレス

テーマ 「チュートリアル教育について」

修了証受領者：田辺 修，新美茂樹，薄井紀子，宇都宮一典，吉田正樹，神尾正巳，小島博己，蔡 詩岳，松島雅人，中田哲也，古谷伸之，尾上尚志，加園克己，坂本吉正，古田島太，石橋由朗，山内真義，野原 修，佐々木敬，牧信子，島田 貴，徳留悟朗，岸本幸一，許山浩司，吉川晃司，中澤 靖，片山 晃，村上成之，曾雌 茂（以上29名）

6. カリキュラム特別検討会

1) 第24回カリキュラム特別検討会

平成11年6月30日(水)，高木2号館 南講堂において、テーマ「参加型臨床実習－クリニカルワークショップ」について、田嶋尚子教授、柏木秀幸助教授の司会のもとに行われた。演者と演題は以下の通りである。

演者1 橋本 信也 客員教授 「クリニカルワークショップとは」

演者2 森田 孝夫 講師(埼玉医科大学 医学教育学・外科学第2) 「外科系臨床実習におけるワークショップの試み」

2) 第25回カリキュラム特別検討会

平成11年12月20日(月)，高木2号館 南講堂に

おいて、テーマ「チュートリアル教育」について田嶋尚子教授の司会で行われた。演者と演題は以下の通りである。また、学生代表の参加のもとに、シミュレーションが行われた。また、ビデオを使つての発表があった。

演者：阿部 俊昭 教授 「チュートリアル教育の特徴」

チュートリアルシミュレーション（チューター福島 統助教授）

ビデオ供覧ならびにビデオからの論点抽出（川村哲也講師）

7. 学生病院実習

夏期休暇を利用して病院実習，および家庭医実習に参加した学生は以下の通りである。

	4年	5年	6年	合計
病院実習	1	15	61	77
家庭医実習	1	3	1	5
合計	2	18	62	82

8. 医師国家試験

第94回医師国家試験は、平成12年3月18日(土)・19日(日)の両日に行われ、発表は平成12年4月20日(木)であった。本学の受験者は124人、合格者111人、合格率89.5%であった。全国平均合格率は79.1%であり、全医科大学で8位、私立医科大学では2位であった。このうち、新卒者については108人中合格者96人、合格率88.9%(全国平均82.9%)、既卒者については16人中合格者15人、合格率93.8%(全国平均58.4%)であった。今回は昨年を上回る成績を納めることができたが、本学における成績上位者が不合格となっており、卒業試験を含めた本学の成績評価の問題点を洗い出し、改善することが必要とされた。また、来年は国家試験出題基準が変わるため、学生に早期に国家試験に関する情報を周知徹底させることとした。

9. 退任記念講義

平成12年1月31日(月)，午後2時より中央講堂において行われた。

牛込新一郎教授(病理学第1)

演題：間葉組織に魅せられて一支えられた40年一

田中照二教授(第三病院内科学第1)

演題：肝硬変の今昔

基礎医学，臨床医学の分野で活躍された両教授の含蓄ある講義に学生ならびに教職員一同感銘を受けた。

次いで、本年度で定年退職となる小原 誠教授(スポーツ医学科)，安藤 博教授(外科学第1)，池田義雄教授(健康医学科)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，退任される5教授を囲んでの退任記念パーティーが高木2号館のカフェテリアーベで行われ，多くの教職員，同窓，学生が参集し盛大に行われた。

10. 医学教育研究室の新設

医学教育カリキュラムの改革に伴い，医学教育関連資料の収集と分析，新カリキュラムの円滑な運用を推進する目的で平成12年4月1日に医学教育研究室が新設された。室長は栗原 敏教学委員長が兼務し，研究室教員は学内公募を行った。学内公募の結果，10人の応募があり年間を通じて，医学教育に導入される新しい教育技法を調査・研究し，複雑化する教育業務を支援して活発な活動を行っている。専任教員は福島 統助教授，兼任教員は柏木秀幸助教授，伊坪真理子講師，川村哲也講師，中田哲也講師，尾上尚志講師，松島雅人助手，古谷伸之助手，佐々木英樹助手，加園克己講師である。

11. その他の報告事項

1) 新入生オリエンテーション

平成11年4月9日(金)・10日(土)の両日，新1年生を対象にオリエンテーションが行われた。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」を観て感想文を書いて提出，自己紹介，グループ討論を行った。2日目はカリキュラムの説明等が行われ，多くの教員がアドバイザーとして参加した。

2) 5回医学科説明会

受験生，父兄，進学指導担当教員を対象として，平成11年8月7日(土)午後1時30分から，中央講

堂において，医学科説明会を開催した。

3) 学祖の墓参ならびに学長・教学委員と学生の懇親会

学長，専務理事，教学委員，学生代表が，平成11年8月7日(土)学祖高木兼寛先生の墓参を行った。墓参後，如水会館で懇親会を開催した。

4) 1999年度IDE(民主教育協会)セミナー

平成11年8月28日(土)～30日(月)に福島 統助教授(医学教育研究室)が，民主教育協会のセミナーに参加した。

5) 第1回医学教育セミナー

平成11年9月8日(水)，高木2号館南講堂において，Harvard-Macy Programに参加した，川村哲也講師(内科学第2)から，「Harvard-Macy Program」と題して報告が行われた。

6) 第19回国内医科大学視察と討論の会

平成11年9月2日(木)・3日(金)に鳥取大学医学部で開催され，馬詰良樹教授(生理学第1)，寺坂治助教授(解剖学第1 生物学研究室)が参加した。

7) 第4回基本的臨床技能の教育法ワークショップ

平成11年10月8日(土)～11日(月)に柏木秀幸助教授(外科学第2)が参加した。

8) 第26回医学教育者のためのワークショップ

平成11年10月8日(日)～11日(金)に富士教育研修所で開催され，山崎洋次教授(外科学第1)が参加した。

9) OSCE(客観的臨床能力試験)の実施

平成11年12月25日(土)，4年生の診断学実習の評価にOSCEを導入した。

10) 口頭試験の実施

2年生の基礎医科学IIの試験に口頭試験を導入した。2教官を4ステージに配置して，口頭試験を行い総合的に評価した。

11) 3大学学生教育交流会

本学・昭和大学・東邦大学の3校の教学担当者による学生教育に関する交流会が開催されることになり，活発な意見交換がされた。当面は，選択実習における交流を目指す。また，試験問題の交換，模擬患者の育成なども視野にいれて交流することになった。

医 学 科 国 領 校

副教学委員長 田 村 圭 司

6年一貫教育のうち、国領校での教育は1年次から2年次前期までの1年半である。学べき学問は医学総論、総合教育、基礎医科学I、臨床疫学Iのコースであるが、ユニット基礎医科学Iアドバンスの一部および医学統計学I演習は西新橋校で行われた。また本年度から、1年次の前期臨床実習(福祉体験実習)の期間を、これまでの7月から10月に移している。

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(第1,2学年試験実施委
員長)、寺坂 治(1年生担当)、丹羽宗弘(2
年生前期担当)

カリキュラム委員会：村上義和(副委員長)、白崎
嘉昭、寺坂 治

コース責任者会議：村上義和

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(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：高橋知義

学生担当委員会：高橋知義(副委員長)、寺坂 治、
丹羽宗弘

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分館運営委員会：村
上義和、小原 平、佐藤幸一、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：高橋流里子(社会福祉学)、M.E. カミンス
(英語)、武井博美(英語)、鈴木克己(ドイツ
語)以上講師(非常勤)(平成11年4月1日
付)

退任：清水英彦(社会保障論)、和田 守(政治学)、
加藤普章(政治学)、佐野正博(科学史)、C.O.
クッシュマン、千葉茂美(ラテン語)以上講
師(非常勤)(平成12年3月31日付)

平成11年度入学式は4月8日(木)に挙行され、

103名の新入生を迎えた。1学年在籍者105名、2学
年在籍者115名、合計220名が国領校に在籍した。

1年生は4月9日(土)、10日(日)の両日に新入
生オリエンテーション、翌週に早期臨床体験(Early
Clinical Exposure)、病院見学実習、各学年とのグ
ループ討論等コース「医学総論I」の授業が開始され
た。

学生会主催の新入生歓迎会は4月26日(月)に、
また、国領校学生会の新入生歓迎会は4月23日(金)
に開催された。

本年度の京都府立医科大学との定期戦は本学が当
番校であり、4月29日(木)より5月4日(火)ま
で国領校を中心に開催され、9勝10敗1分の成績で
幕を閉じた。

第42回東日本医科学生総合体育大会は7月22日
(木)より約3週間に渡って開催され、本学が主管し
た柔道、女子バレーの競技は本学樋口体育館で熱戦
が行われた。

「慈恵祭」は例年通り看護学科との共催で10月30
日(土)、31日(日)の両日、国領キャンパスで開催
された。昨年に引き続き、地域の方々に参加を呼び
かけたフリー・マーケットの催しもあって、盛り上
った大学祭となった。

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5月26日(水)に開催され、日頃接す
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、6月6日(土)に父兄会の平成11年度春季
総会が国領校で行われ、父兄との懇談会には多数の
教員が参加した。

なお、5月29日(土)の15回Teacher Training
は国領校を会場とした初めての会合であったが、カ
リキュラム・プランニングをテーマに44名の先生方
が参加した。

第13回国内医科大学視察と討論の会が9月2日
(木)、3日(金)の両日、鳥取大学で開催され、国領
校からは寺坂治助教授が参加した。

平成 11 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：栗原 敏
3. コースの教育活動：医学総論では従来のカリキュラムでは充分には対応できなかった医学入門、課題探索・問題解決、medical humanities, communication skills, team working, 医学英語をテーマに組まれている。コースは6学年にわたり、講義、演習、実習、学外体験実習が開講されている。開講ユニットとユニット責任者を表に示す。
コース医学総論には、前臨床実習教育での態度教育としてのECE, 病院見学実習, 前臨床実習 I~IV, そして医学総論 IV 演習があり、専門英語教育としての医学教育, そして課題探索・問題解決トレーニングとして医学総論 I~III 演習が組まれている。
4. コースの教育活動の点検・評価：ECE, 病院見

学実習, 上級生との交流プログラム, 救急蘇生実習については, 医学科教学及びカリキュラムニュース No. 58 (1999年7月), 前臨床実習 I は同 No. 62 (2000年1月), 前臨床実習 II および III は同 No. 64 (2000年1月), 病院・家庭医・産業医実習は同 No. 63 (2000年1月) に教育内容, 学生のレポート及びアンケートを載せ公表した。平成 11 年度は学外実習での態度評価で単位未修得者があった。これら実習教育については実習前の学生へのガイダンス教育の強化を検討する必要がある。医学英語については, 担当教員の不足により, 一斉授業の形態をとらざるを得ない状況である。学生の専門書読力およびプレゼンテーション力強化のためには, 可及的速やかに少人数演習化を進める必要がある。医学総論演習では, 課題探索・問題解決を主眼に演習形式の授業を

開講学年	ユニット名	単位数	ユニット責任者	備考
1 年次	医学総論 I 演習—医学総論	1	岡村哲夫	
	医学総論 I 演習—グループスタディー	1	大野典也	
	Early Clinical Exposure	1	梅澤祐二	救急蘇生実習を含む
	病院見学実習			
前臨床実習 I—福祉体験実習	1	高橋知義	学外実習	
2 年次	医学総論 II 演習—医史学	1	岡村哲夫	
	前臨床実習 II—重度心身障害・難病医療体験実習	1	福島 統	選択 学外実習
	医学英語 I 演習	1	大野典也	
3 年次	医学総論 III 演習—グループスタディー	1	福島 統	
	前臨床実習 III—在宅ケア実習	1	福島 統	学外実習
	医学英語 II 演習	1	阿部俊昭	
4 年次	医学総論 IV 演習—医師・患者関係, 面接	1	岡村哲夫, 伊坪真理子, 川村哲也	
	前臨床実習 IV—病院業務実習	1	北原健二, 小路美喜子	
	医学英語 III 演習	1	阿部俊昭	
4, 5, 6 年次	病院・家庭医・産業医実習	1	望月正武	選択

行っているが、ここでも担当教員の不足が問題となっている。また、学生の課題探索・問題解決能力開発は他コースとの連携が重要であり、今後、学生の問題解決、態度教育についてのすべてのコース担当者との間での structured curriculum の構築が求められる。

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的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にあるが、本コースは「数学」、「語学」、「人文・社会科学」の3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，社会保障学，社会福祉学

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，現代社会論，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担わざるをえないことから、一律の点検・評価は困難であり、きめの細かい方策が求められる。今後とも、学生の関心、理解度に応じて一般目標に適合した教育効果を上げるべく、教育方法や少人数制など教育システムの改善を図ることが必要である。

1. コース名：セミナー
2. コース責任者名：鈴木皖之
3. コースの教育活動概要：各テーマ 5～10 人位の小人数による 1 学年後期の自由選択・演習科目である。学生の自発的な選択・学習を一般目標としている。1999 年度開講のテーマと受講人数は次の通りである。

(1) 線形代数学の関係(0 人)

(2) 北欧諸語(0 人)

4. コースの教育活動の点検・評価：平成 9 年度からコース基礎医科学 I にアドバンスというユニットが置かれた。これは 2 単位の選択必須科目であり 2 学年前期に行われる。セミナーと同様に学生の自発的な探求を教育目標としているので、学生は「セミナーに代わるもの」と捉えたようである。

予想通り受講希望者は 0 人であった。

1. コース名：基礎医科学 I-1, I-2

2. コース責任者名：馬詰良樹

3. コースの教育活動内容：第 1 学年(基礎医科学 I-1)と第 2 学年前期(基礎医科学 I-2)に、以下のユニットで教育活動を行った。

基礎医科学 I-1 では、自然と生命の理(4 単位)、分子から細胞へ(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(1 単位)のユニットがおこなわれ、後期にこれらの統括評価がなされた。基礎医科学 I-2 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(2 年次)(1 単位)、基礎医科学 I アドバンス(2 単位)のユニットが行なわれ、前期にこれらの統括評価がなされた。

4. コースの教育活動の点検評価：本コースは従来の進学課程の物理、化学、生物と専門課程の生理、生化学、解剖の教員が合同して担当することで開始された。当初は両課程の教員による懇談会がコース及び各ユニットにおいて頻繁におこなわれ意思疎通が図られた。本年度は両者の意思疎通も十分となり非常に円滑に実施された。基礎医科学 I-1 の一部のユニットでは、物理受験者と生物受験者の 2 クラス編成などの工夫を試みた。

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 11 年 10 月 12 日から平成 12 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(小西真人が東京医大に転出したので栗原敏が務めた)、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、機能別に学ぶことを目標とした。また、講義と関連している実習を行った。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。評価は総合試験と口頭試験により行われた。総合試験では形態系実習の認知領域に関する試験を含む900点満点で採点し、60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステージに教員2名を配置し、4ステージの評価を総合して判定し、300点満点で60%以上の得点をもって合格とした。また、形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価した。各ユニットは40%以上、形態系、機能系として60%以上の得点をもって合格とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学II学習ガイドを作り、学生教員に配布した。このコースは教育内容が多いので、学生にとって負担となっている。今後、カリキュラムを考える必要がある。問題点をユニット責任者会議で討論した。

1. コース名：臨床疫学
2. コース責任者：田嶋尚子
3. コースの教育活動の概要：

コースの内容は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、と3学年に連続して実施される。

2年生は、一般目標(GIO)を、根拠に基づく医療(Evidence-based medicine)の遂行に必要な基本医学統計学の知識を深めるとした。その行動目標(SBO)は、1. 基本医学統計学の理解と実践(医学統計に必要な基礎知識の習得など5項目)とし、90分×15回の演習を行った。

3年生は、一般目標(GIO)を、1. 将来、証拠に基づく医療(Evidence-based medicine)を実施できるよう基本医学統計学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。その行動目標(SBO)は、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年生は、一般目標(GIO)を1. EBM(Evidence-based medicine)の考え方とプロセスを理解する。2. EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する。3. 将来科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解するの3項目とした。その行動目標(SBO)は、3主題に関連するバ

イアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とし、90分×15回の演習を行った。

4. コース教育活動の点検・評価：

EBM実践には統計学的素養が不可欠である。SAS・医学統計学教育に関し、学生の授業前後の反応は、統計パッケージSASが使える、t検定ができる、F検定ができるなど、いずれも出来るようになったが、半数以上のものが充分使いこなせないと言っており、短期間での習得は困難である。学部学生、大学院生、医局員での系統的教育も重要であろう。また、文献の批判的吟味、情報検索などに関しては学生の英語力の低さが露呈した。医学英語の充実を図る必要がある。インターネット、プレゼンテーションなどに関しては学生の興味も理解も高かった。授業内容とその進め方などには学生からの意見も採り入れ、検討を加えている。

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：「臨床基礎医学」は

18のユニットからなっており、その内容は講義系として1. 病因・病態学総論、2. 炎症学、3. 創傷学、4. 腫瘍学、5. 代謝障害学、6. 内分泌学、7. ヒトの時間生物学、8. 行動科学、9. 生体と感染、10. 臨床細菌学・真菌学、11. 臨床ウイルス学、12. 免疫学、13. 臨床寄生虫学、実習系として、14. 症候学演習、15. 病理学総論実習、16. 細菌学実習、17. ウイルス学・免疫学演習、18. 寄生虫学演習である。

このコースは3年生を対象にしており、基礎医学と臨床医学を結ぶ、特別な意味を持つコースであるとの認識のもとに行われた。すなわち生体の正常構造、機能を学生が習得しているという前提のもとに、病気の原因、病変の成立過程、病因と個体の関わり、病態など病気の理解に関わる基本的事項の教育が、講義、実習を通して行われた。一般的に学生にとって受動的学習が多い中で、症候学演習は問題解決型の積極的学習が期待され、多くの教員の協力のもとに行われた。そのほかの実習においても、教師と学生の緊密な対話のもとに、より実証的な教育が行われた。評価に関しては本年度より総合試験を前期、後期に分けて行い、それを総合して最終的評価を行った。また今年度から口頭試験が取り入れられ、多くの教員の協力のもと実施された。実習の評価はユニット毎に行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：このコースは前述した如く、正常構造・機能についての知識が習得されているとの前提のもとに行われるが、そこ

に到達していない学生も少なくない。したがって知識不足により、予想より教育効果が上がらないという面も生じていた。出席を含め総合的に検討して必要がある。講義・実習担当者も常に自己点検しておく必要がある。

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：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。各ユニット名とコマ数は (1) 疫学・感染症 <15>, (2) 環境衛生 <15>, (3) 地域保健 <5>, (4) 保健統計 <5>, (5) 法医学 <15>, (6) 国際保健 <5>, (7) 環境保健医学実習 <28 h×2>, (8) 法医学実習 <28 h×2> である。疫学・感染症には学校保健, 成人保健, 老人保健までも含めての講義となる。

法医学は, thanatology, 異常温度による障害, 血液型の基礎, 子殺し, 窒息など他のユニットに入れ難い項目について扱っている。環境保健医学演習では, 実験室内実習と学外見学実習を行い, レポートと感想文で評価を行っている。法医学演習では小グループ教育を中心とした血液判定実習, ケーススタディー, および東京都監察医務院見学を行った。社会医学 I は極めて多岐にわたり広い範囲を有機的に各自結びつけて考える力を養って欲しい。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に出席をとり, 講義内容はプリントを配布した。出席率は初めの頃はよかったが徐々に減少した。評価は学年末に行う MCQ 100 問と論述 11 問を各ユニットのコマ数に応じて出題した。平均点 60 点未満の者に再試験を実施したが, 再試験受験者の多くは出席率の悪い学生で, 特に論述試験で顕著に認められた。病理学, 免疫学は平行して行われ, 臨床医学は学んでいないため学生の講義内容の理解力が悪いように思えた。

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：講義 7 ユニットおよび演習よりなる。各ユニット名とコマ数は (1) 産業医学 <7>, (2) 食品衛生 <3>, (3) 社会福祉・社会保障 <8>, (4) 医療法規 <3>, (5) 医療事故 <4>, (6) 突然死 <4>, (7) 死体検案 <2>, (8) 演習 <8> であった。このコースは臨床医学を学ばなければ理解できないもの, 医師法や死亡診断書, 医療事故, 社会福祉・社会保障など卒業後直ちに応用のきくもの, もちろん国試とも関係するものなどをユニットとし

ている。但し社会医学としては 3 年生で学んだ社会医学 I と合わせてコースが終了するものである。演習は岡村学長の医の倫理, 産業医学のケーススタディー, 死亡診断書の書き方であった。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に出席をとり, 講義内容はプリントを配布した。出席率は 20% 前後で顔ぶれはほぼ一定していたが演習となると 90% 近くの出席状況であった。評価は学年末に行う社会医学 II 総合試験として MCQ 100 問, 論述 11 問および演習の合計 500 点満点で評価した。出題数は各ユニットのコマ数で割り当てた。国家試験を間近に控え, 医師となって直接関係するユニットが多いにもかかわらず学生の認識は低いと言わざるを得ない。

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括して, 可否判定で評価した。判定の根拠は各研究テーマ別の直接の指導者に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 11 年度は医学科 3 年生 (37 施設, 内, 臨床講座 6) と多くの研究員の参加協力を得た。平成 11 年度医学科 3 年生「研究室配属成果報告書」を次年度受講学生の参考資料とするため 5 月までには作製して, 広く学内各位並びに学生に閲覧可能にした。

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 以上で、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。今後研究室配属はカリキュラムの性格上学生、教員の双方にとって参加型の物であるとのコンセプトから、常にコース責任者は新鮮で魅力的かつ斬新なコース運営のアイデアを公募に盛り込む努力が必要である。その為にコース責任者は惰性での運営を極力避ける意味でも数年単位で交代するのが特にこのコースでは妥当と考えている。

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 22 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（チュートリアル）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、前年度まで講義予定表以外に 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ていたが、残念ながら活用されていないため作成を中止した。診断学実習では手引き、カルテの記載用語集、実習手帳、シラバスを配付して学習の便を図っている。シラバスは上級生からも配布の要望が多く、希望者には配布を行った。

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 4 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。さらにしばしば教員側から指摘されることは講義への学生の出席者が少なく学力の低下が懸念されている。臨床医学演習ならびに実習は概ね好評である。

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、社会的問題をも正しく、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 6 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 7 日、本院 4 内科、青戸病院内科、第三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、この解決のためには臨床実習全体のカリキュラムの見直し、改革が必要であり、今後の検討課題である。

各科実習の点検・評価については 9 月 4 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、十分に答え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：北原健二

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。さらに临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。

症例演習 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临床上の問題点、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。

今後の問題点としては本コースがどの程度学生達の知識欲に応えることができたか、今後学生の能動性をより引き出すためにはどのように内容を充実させていく必要があるか、目標が達成されたかどうかの自己評価ができていかなどがあげられる。

1. コース名：医学総論 IV

ユニット名：病院・家庭医実習

2. コース責任者：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としている。

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。

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：山崎洋次

3. コースの教育活動概要：

学生の自主性を伸長させるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase 4週とする「選択実習」を4月-7月間に3 phase(合計12週)実施するコースとして新設された。選択の対象となる科目は本学附属4病院の55の臨床各科であり、定員は1 phaseあたり上限3名と規定している(ただし内科に限っては4名)。この他国内においては厚生省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院、国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次秋に選択志望科の申請を受け付け、希望者が定員を上回る場合には抽選により配属を決定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり、当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請、審査、許可等の実務は「選択実習委員会」が担当しており、特に海外での実習については安全面を中心に教育、指導を行っている。

この選択臨床実習は5年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので、クリニカルクラークシップに則り実施している。医行為も厚生省のガイドラインの水準 III まで一部踏み込んで実施している。また科目によっては同時期に病棟に配置される5年生に助言を与えるようにも指導している。評価は指導教員のコメントを添付した上で知識、技能、態度、レポートについて実施しており、総合評価が4段階評価で最下位の者を不合格としている。海外も含めて学外施設での実習に際しても学内と同様の評価を当該施設に依頼している。

4. コースの教育活動の点検・評価：

実施1年目の学生を対象とした「選択実習」事後アンケート調査の結果では、とても有意義44%、有意義44%、あまり有意義でない8%、無意味3%であった。また実習期間についても長過ぎる4%、ほぼ適当85%、やや少ない7%、少な過ぎる4%と好評

であった。本年度は事後アンケート調査を実施していないが、同様の傾向と判断される。海外での実習希望者数の増加がみられることから、国際性の向上

とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待している。

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、委員の多くは新任され、または留任して、新たな任期にはいった。

教学委員長：寺崎明美

教学委員：小玉敏江

深谷智恵子

櫻井美代子

学生部長：小玉敏江

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 小玉敏江

臨床実習委員会：委員長 櫻井美代子

実習室運営委員会：委員長 芳賀佐和子

本学科においては学生担当として学年担当のアドバイザーをおいている。

1 学年担当 濱中喜代

2 学年担当 河野洋子

3 学年担当 櫻井尚子

4 学年担当 櫻井美代子

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 小玉敏江

2. 看護系大学(医学部)の实地視察に関して

平成11年12月6日(月)に看護学・保健学視学委員による实地視察が行われた。実施にいたる主な経過は次のとおりである。

平成11年9月30日標記の視察について文部省高等教育局医学教育課より看護学科学事課に通知があった。

看護学科視学委員实地視察必要書類一覧による書類を作成し、指定日の平成11年10月22日に文部省に提出した。

視察日は、関係者による日程調整により12月6日と決定した。また、資料作成および実習施設等の視

察に関して、関係者との会議を重ね、準備から実施日まで、多くの人々の協力により視察が実施された。

視察実施後の視学委員による講評内容は、看護学科の今後の課題となるものであり、改善にむけて早急に取り組む必要があると考える。

3. 入学式およびオリエンテーション

平成11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12日(月)～16日(金)の5日間で、そのうち15日(木)、16日(金)の2日間を、新1年生と在生、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。2年目の研修評価としての調査からの反応は良好であった。

4. 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32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20科目であり、5科目の選択履修者は17人、4科目14人、3科目1人であった。なお、音楽の履修者は22人であった。医学科と共修の心理学は31人ほとんどが履修した。

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、34人全員が履修した。

5. 専門教育科目の進行状況

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3年生に開講しており、1単位30時間である。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。

6. 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11年7月23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32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(7期生)にとっ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11年9月27日(月)～10月1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34人を7グループ編成とし、看護学科教員7人が同行して指導を行った。

③ 基礎看護実習 II

2年生(7期生)の基礎看護実習 II(2単位)を、平成12年2月21日(月)～3月3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34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(6期生)の成人看護実習を平成11年10月18日～10月29日の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8人が指導を行った。

⑤ 老人看護実習

3年生(6期生)の老人看護実習を平成12年1月

17日～1月21日の5日間、8カ所の老人福祉施設で行った。看護学科教員7人による指導を行った。

⑥ 領域別看護実習

4年生(5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11年4月19日(月)～平成11年10月22日(金)まで夏季休業をはさんで行われた。4年生28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(5期生)の総合実習が、平成11年11月1日(月)～11月12日(金)の2週間実施された。看護の7領域で11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。

7. 卒業研究

4年生(5期生)の卒業研究が平成11年11月15日(月)～12年1月14日(金)の期間に実施された。平成12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。

8. 戴帽式

平成11年9月24日(金)に2年生(7期生)34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。

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、専門的技能を持つ人材の養成も大学院の重要な機能として求められており、このような状況を踏まえて、本学大学院も抜本的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年次は基盤的な教育期間である。研究を進める上で、どのような技術があり、これをどのように利用すればよいかを体得する期間として共通カリキュラムと選択カリキュラムを行っているが、共通カリキュラムの方法について見直しを求める声があり、今年度は共通カリキュラム期間を従来の3ヶ月間から2ヶ月間に短縮し、研究を早期に開始出来る体制にした。2年目以降は、研究主題にふさわしい指導者のもとで研究に従事し、高度の研究能力を養う。

また、大学院委員会ならびに研究科委員会においては、学位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11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11年1月6日から2月5日までとし、平成11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：従来、総数として20名内外としていた募集人員を見直し、本来の定員である66名以内に変更した。

3) 入学生および派遣科・留学生の受け入れを容易にするため、募集要項の入学資格について「2) 外国において学校教育における18年課程（最終課程は医学又は歯学）を修了した者」の次に「3) 前項のものと同等以上の資格があると認められた者」とし弾力性を持たせた。これにより本学の訪問研究員であった3名の中国人留學生が受験し合格した。平成11年度の入学者は合計14名となった。平成11年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科および履修テーマは表1の通りである。

平成11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
川崎 成郎	外科学第2	消化管運動調節機構の解明 消化管運動改善剤の消化管各部位に対する運動効果について	生理学第1	馬詰良樹教授
伊東 秀記	皮膚科学	ヘルペスウイルスの感染病理	生化学第2	村上安子教授
沈 勁松	微生物学第1	Krabbe病モデルマウスの遺伝子治療法の開発	DNA研遺伝子治療研究部門	衛藤義勝教授
川嶋 八也	微生物学第1	HIVの抗GP120抗体に対するエスケープミュータントの抗体検出	微生物学第1	中村真理子講師
劉 丹	環境保健医学	中国東北都市大気汚染物質の突然変異原性に関する調査	環境保健医学	清水英佑教授

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
藤本 啓	内科学第3	調節性分泌機構を応用したI型糖尿病の遺伝子治療に関する研究	DNA研遺伝子治療研究部門	佐々木敬助手
孟 興麗	生化学第2	アンチザイム ノックアウト マウスにおけるアンチザイムとポリアミンの生理作用の研究	生化学第2	松藤千弥助教授
小林 政司	内科学第3	膠原病患者における骨髄の病態解析	DNA研分子免疫研究部門	斉藤三郎講師
河野 毅	内科学第4	クロマチンリモデリング機構 血液腫瘍細胞株における signal transduction	DNA研分子遺伝学研究部門	山田 尚助教授
木村 弘章	内科学第2	尿酸トランスポーターのクローニング	薬理学第1	川村将弘教授
小菅 誠	外科学第1	種々の増殖性疾患におけるアンチザイム遺伝子の変異と発現の検索	生化学第2	松藤千弥助教授
飯沼 敏朗	内科学第1	樹状細胞と大腸癌細胞の融合細胞を用いた大腸癌に対する特異的癌免疫療法の基礎的検討	DNA研悪性腫瘍治療研究部門	本間 定講師
玉城 成雄	内科学第1	肝細胞/樹状細胞融合細胞注入によるマウス肝障害における肝細胞障害機構の解明	DNA研悪性腫瘍治療研究部門	本間 定講師
植田 純子	整形外科学	グルタチオンS-トランスフェラーゼ π 発現による抗がん剤耐性の獲得	生化学第1	大川 清 教授

2. 平成11年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成11年度大学院1年生の入学式は、平成11年4月1日(木)に行われ、4月2日から5月28日まで、8週間にわたっ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、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、この期間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

2) 選択カリキュラムは、6月7日より、平成12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11年度6月4日に、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11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9日(金)	戸田剛太郎 教授	大学院委員	大学院制度について
4月16日(金)	宮野 佐年 教授	リハビリテーション医学	脳卒中のリハビリテーション
4月23日(金)	松藤 千弥助 教授	生化学第2	THE RNA WORLD
5月14日(金)	山田 尚助 教授	DNA医学研究所 分子遺伝学研究部門	細胞周期の分子生物学
5月21日(金)	衛藤 義勝 教授	小児科学	遺伝病の遺伝子治療
5月28日(金)	福田 国彦 教授	放射線医学	画像診断の展望
6月4日(金)	吉村 邦彦 講師	DNA医学研究所 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

3. 平成 11 年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成 11 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 11 年度における審議件数は大学院 6 件、論文審査 62 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 11 年度に 2 回実施した。第 1 回(通算 23 回目)は 5 月 22 日に行われ受験者 35 人、合格者 28 人(80.0%)であった。第 2 回(通算 24 回目)は 11 月 6 日に行われ受験者 31 人、合格者 26 人(83.9%)であった。

3) 平成 11 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 11 年度の同窓会振興基金による海外派遣助

成は、小林克敏(外科第 2, 大学院 3 年), 浅尾啓子(内科第 3, 大学院 4 年), 梶原秀俊(生理学第 2, 大学院 4 年), 川上 剛(放射線医学, 助手), 安澤龍宏(内科第 4 助手)の 5 氏に交付された。

6) 平成 11 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 14 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

レジデント制度との整合性を図るため大学院委員とレジデント委員とのジョイントミーティングを行い意見交換を行った。今年度より大学院生であっても研究が一段落し論文の目途がたった者が診療に携わる事が出来るリサーチレジデント制度を開始した。また、次年度より入学試験の時期を見直すことを検討している。

平成 11 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
生 化 学 2	生 化 第 2	須賀万智	1. マウスアンチザイム-1.2 の証明とその生物学的役割についての検討 2. マウスアンチザイム-1 の立体構造解析	30 万円
微 生 物 第 1	分子遺伝学 研究部門	坪井伸夫	糸球体組織修復におけるアポトーシスの役割に関する研究	30 万円
内 科 第 2	徳 島 大 学	大城戸一郎	近位尿管におけるナトリウム依存性リン輸送担体の活性調節機構の解明	30 万円
内 科 第 2	昭 和 大 学	今井弘子	慢性糸球体腎炎における間質の線維化に関わる因子について	30 万円
内 科 第 2	分子細胞生物 学研究部門	豊田千純子	遺伝子の調節機構についての研究	30 万円
内 科 第 2	都立神経研	小野内健司	失語症における錯読の神経心理学的研究	30 万円
内 科 第 2	薬理学第 1	海老沢高憲	BMP-6 (bone morphogenetic protein-6) のシグナル伝達機構の解析	30 万円
内 科 第 3	遺伝子治療 研究部門	山前浩一郎	スルフォニル尿素剤を用いた非β細胞からのインスリン分泌調節システムの確立と実験動物を用いた遺伝子治療	30 万円
内 科 第 4	生 理 第 2	草刈洋一郎	単一心筋細胞を用いた収縮蛋白系の Ca 感受性評価に関する研究	30 万円
内 科 第 4	遺伝子治療 研究部門	諸川納早	肺小細胞癌における proGRP 遺伝子の発現調節と遺伝子治療への応用に関する研究	30 万円
外 科 第 2	分子遺伝学 研究部門	小林克敏	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	30 万円
整 形 外 科	東大医科研	林 大	癌の骨転移とマトリックスメタプロテアーゼ	30 万円
形 成 外 科	遺伝子治療 研究部門	築野真理	先天異常の遺伝子解析	30 万円

医学情報センターの年間報告

センター長 清水英佑

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

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		増	減
52,742冊	38,024冊	53,772冊	84,218冊	228,756冊	5,118冊	2,326冊

カレント誌

和	洋
1,102種	723種

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
15,432,504円	62,967,496円	78,400,000円	6,785,023円	3,187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	
10,428冊	114,032	5,434	119,437	896,288	4,430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) 医学情報センターのあり方検討委員会の発足
教授会議並びに理事会の議を経て、9月1日より
下記の委員をもって発足した。

委員長 清水英佑（医学情報センター長）
委員 松藤千弥（生化学講座第2助教授）
委員 渡辺直熙（熱帯医学講座教授）
委員 田嶋尚子（内科学講座第3教授）
委員 山崎洋次（外科学講座第1教授）

- 委員 高木敬三 (専務理事)
 委員 西澤 勇 (学事課課長)
 委員 尾立裕三 (システム企画課課長)
 委員 裏田和夫 (医学情報センター助教授, 事務局)

平成 10 年 12 月に大学へ提出した「医学情報センター今後 5 年間の目標」を中心に検討が進められている。

2) 共立薬科大学図書館との相互協力

最も近隣にあり、主題としても関連の深い標記図書館と本学医学情報センター図書館とが、平成 12 年 4 月 1 日より、簡単な紹介状により相互の閲覧、複写利用が可能となるようにした。双方の学長による協定に基づくものである。

3. 原著論文・総説・著書
 (原著論文)

- 1) 阿部信一. MeSH を使った医学知識の自己学習用ホームページの作成. 医図書館 1999; 46(4): 426-34.
- 2) 阿部信一, 荒井邦子, 森田奈津子, 裏田和夫. 看護学生に対する情報科学実習: カリキュラムにおける教育とフォローアップ. 看と情報 2000; 7: 31-9.
- 3) 古関美津子, 森田奈津子. 特殊専門性をみながら ホームページの作成における図書館員の継続学習. 医図書館 1999; 46(3): 264-8.
- 4) 田部井香織. PubMed の利用と情報サービスへの意義. 医図書館 1999; 46(1): 22-7.
- 5) 森田奈津子, 阿部信一. British Nursing Index の有用性. 看と情報 2000; 7: 23-34.

(総説)

- 6) 北川正路. 大学図書館におけるオンライン・ジャーナルの購入と利用. 図書館雑誌 1999; 93(12): 978-9.

(著書)

- 7) 阿部信一. 雑誌論文の探し方 MEDLINE (INI を含む), BNI (British Nursing Index). 佐藤淑子, 和田佳代子編. 看護文献・情報へのアプローチ. 東京: 医学書院, 2000. p. 86-96.
- 8) 荒井邦子. 雑誌論文の探し方 日本看護関係文献集. 佐藤淑子, 和田佳代子編. 看護文献・情報へのアプローチ. 東京: 医学書院, 2000. p. 58-61.
- 9) 竹内修二, 石井成克. 東京慈恵会医科大学標本展示施設について. 坂井建雄, 小林身哉 編. 人, ヒトにでよう (全国標本展示ガイドブック). 東京: 風人社, 1999. p. 104-10.

(その他)

- 9) 裏田和夫. 情報検索. 日本エム・イー学会 編. ME 用語辞典. 東京: コロナ社, 1999. p. 324.
- 10) 裏田和夫. 日本における EBM を支援するための情報基盤に確立に向けて. 平成 11 年度厚生科学研究「21 世紀の保健・医療・福祉分野における EBM による新しい情報提供機能の確立のための調査研究」報告書. 東京: 同研究班, 2000. p. 81-105.
- 11) 田部井香織. Evidence, based Medicine を支える情報サービスのあり方と図書館員の役割「EBM リサーチライブラリアンワークショップ」参加報告. 薬学図書館 1999; 44(3): 275-81.

国 領 分 館

分館長: 小玉敏江 (看護学科教授)

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
61,971 冊	12,936 冊	7,067 冊	4,449 冊	86,423 冊	2,639 冊	643 冊

カ レ ン ト 誌	
和	洋
244 種	59 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
7,090,000 円	4,629,000 円	11,719,000 円	959,000 円	307 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
7,585 冊	2,309 件	803 件

授（医学科）から小玉敏江教授（看護学科）に交代になった。

2. 主な事項

平成12年4月1日をもって、分館長が藏原惟治教

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	737
	鋳型・乾燥標本	238
	バック標本	6
	包埋標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
	樋口卵巣腫瘍コレクション	318
標本供覧室	液浸標本	66
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授剖検	71
	模 型	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	9
	中枢神経模型	1
合 計		2,535

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	1,918 本	19 本
ビデオディスク (LD)	11 組	—
スライド・テープ	103 組	—
スライド	422 組	17 組
16 mm フィルム	36 本	—295 本*
学習用ソフトウェア		
CD-ROM 版	7 組	1 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)	19 枚	3 枚
カセット・テープ	212 本	1 本
レントゲンフィルム透かし絵	71 冊	—
医学図譜集	8 冊	—
標本プレパラート (ケース)	1	—

*廃棄処分

2) 新規標本製作数

プラスチックネーション標本	53 点
アクリルプラスチック液浸標本	25
修理標本	20
合 計	98

4) 所蔵機器数

機 器	所蔵点数
ビデオ装置	5
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
8 mm 映写機	1
16 mm 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	1
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) 米国方式プラスティネーション標本作成
 昨年より開始しているドイツ方式のプラスティネーション標本は堅く作製されるのに対し、特に臓器のやわらかい感触を必要とする標本に対してはわが国に最近紹介された米国方式 (仮称) による作成を試みている。

2) 総合展示

1月25日 (火) より2月4日 (金) の間、高木会館ロビーにおいて下記のように実施した。

ガンの骨転移をめぐって

牛込新一郎教授 (病理学講座第1)

常習飲酒家にみられる生活習慣病

田中照二教授 (第三病院内科学講座第1) ほか

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	240 名	365 名	605 名
	学 外		
資 料 貸 出	60 件	46 件	106 件
	学 外		
資 料 検 索	41 件	46 件	87 件
	学 外		

2. 主な事項

史料室所蔵資料の中から、大学に関する資料を編

纂し「東京慈恵会医科大学関係資料」(史料室所蔵史料目録 II) を刊行した (3月)。

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	4,033 件	11 件	11 件	34 件	12 件	30 件	11 件	4,142 件
モノクロ・ネガ	336 枚	258 枚	0	40 枚	38 枚	10 枚	0	682 枚
// ポジ	367 枚	0	0	0	0	0	0	367 枚
// スライド	94 枚	0	0	0	9 枚	0	0	94 枚
ブルー・ポジ	334 枚	0	0	0	0	0	0	334 枚
// スライド	2,722 枚	0	0	0	0	0	0	2,722 枚
カラー・スライド	37,557 枚	461 枚	97 枚	485 枚	5 枚	168 枚	0	38,773 枚
パナコピー	838 枚	0	0	0	0	0	0	838 枚
撮影のみ	0	0	0	0	0	0	0	0
ネガカラー	0	0	0	0	0	0	457 枚	457 枚
合 計	42,248 枚	719 枚	97 枚	525 枚	43 枚	178 枚	457 枚	44,267 枚

2) コンピュータによるスライド作成 1,473 件, 29,453 枚

3) X線写真複製サービス 288 件, 2,211 枚 (外部貸出用 207 件, 1,184 枚)

4) ビデオ編集機の利用 109 件, 265 時間

2. 主な事項

大型プロジェクト対策委員会より写真室のサービ

ス料金について見直しの要請があり, 他大学, 外部業者等を調査し, 理事会での審議を経た後, 大学の許可を得て, 11 月より新サービス料金を適用した。

生涯教育センターの年間報告

センター長 森 山 寛

委員長：森山 寛（センター長・耳鼻咽喉科学教授）

委員：羽生信義（外科学第2講師）

東條克能（内科学第2講師）

大野昭彦（同窓会）

高木敬三（専務理事）

1. 教材と施設（平成12年3月31日現在）

1) 教育用ビデオ：「血液疾患シリーズ白血病の治療」ほかを慈恵医師会より寄贈された。

2. 会員の利用

1) 平成12年3月末現在342人（うち港医師会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7人、物故者は4人である。年間の利用者は229人、延利用者数は4,784人である。

2) テレフォンサービスの利用は122件、月平均10件で、発足以来の延利用件数は3,069件である。

3. 活 動

1) 第20回夏季セミナー「常習飲酒家にみる生活習慣病」は8月21日、司会者は田中照二教授で5人の演者により開催された。出席者102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11年4・5・6・7・9・11月、平成12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 小児の感染症の話題

5月 増えている「逆流性食道炎」の診断と治療

6月 乳腺物語

7月 血液疾患は今どこまで治るか

9月 鼓膜所見は何を語ってくれるのか

11月 高齢者のうつ病：その診断と対応

2月 画像診断の進歩

3月 脂肪肝を考える

3) 「生涯教育センターニュース」を発行し、センターを3回以上利用の会員に発送している。平成12年3月で149号となる。

4) 今年度テレフォンサービス録音テープ「生活習慣病」「臍帯血幹細胞移植」「顎関節症への対処」の3本は7月で終了し、8月より「MRI、超音波、CTの話題」「脳を心房細動による閉塞から守る抗血栓療法」「乳癌に対する乳房」の3本に切り替え、「痛くない白内障手術」「C型肝炎」「病原性大腸菌O-157」の3本は8月で終了し、9月より「こんなに楽に受けられる白内障手術」「アトピー性皮膚炎の治療戦略」「苦痛のない消化器内視鏡検査法について」の3本に切り替え、「歩行障害」「苦痛の無い消化器内視鏡検査について」の2本は11月で終了し、12月より「前立腺癌の腫瘍マーカーについて」「低容量経口避妊薬（ピルについて）」の2本に切り替え、「皮膚レーザー治療について」は1月で終了し、2月より「遺伝子治療について」に切り替えた。

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

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教授）
委員：木村 直史（薬理学第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）
細谷 龍男（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12年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第114巻2号から第115巻1号を隔月発行した。
各号発行部数は1,100部。

3. 投稿状況

投稿総数は53編、その内訳として原著35編、退任記念講義1編、支部例会抄録5編、資料1編、成医会総会特別講演3編、同宿題報告2編、第116回成医会総会学術講演要旨1編である。原著の科目別内訳は内科学20編、病理学6編、整形外科学3編、外科学2編、麻酔科学、脳神経外科学、精神医学、泌尿器科学が各1編であった。

4. 編集委員の交代

川口良人教授（内科学講座第2）および小西真人助教授（生理学講座第2）が平成11年3月末付で辞任されたことに伴い、後任に細谷龍男教授（内科学講座第2）および木村直史助教授（薬理学講座第2）を迎えた。

5. 医学論文書きかた講習会の開催

本年度もJMJ編集委員会と共催で、表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。

6. 項目名「資料」の検討

論文の種類で「資料」という項目名を使用しているが、もっと内容を明確に示し読者にアピールするような名称に変更することを検討した。ほかの学会誌を調査したところ、いくつかの学会で使用している例が見られたこと、適用範囲が広いことから、現行通り「資料」の使用を決定した。「資料」よりほかの項目名の方が適する原稿を掲載する際には、編集委員会にて随時検討することを確認した。

7. 編集後記の執筆者名の表記について

「編集後記」の執筆者名にイニシャルやペンネームを使用してはどうかという提案があり、検討した。その結果、現行通り実名を表記することになった。

8. 松田誠名誉教授より寄稿された資料の掲載について

松田誠名誉教授より資料2編が寄稿され、本誌に掲載した。

「松山棟庵と成医会一慈恵医大の源流を探る」第114巻2号掲載

「東京慈恵会と渋沢栄一」第114巻6号掲載

9. 依頼原稿の検討

本誌は学位申請論文の掲載が従来の役割としてきていた。近年、学位申請方式の変更や投稿先が変化してきたことなどから、学位申請論文の投稿が減少する傾向にある。編集委員会として、本誌の役割の見直しをはかり、積極的に原稿を依頼していくことを討議した。

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・2教授）
川村 将弘（薬理学第1・2教授）
望月 正武（青戸病院内科学教授）
衛藤 義勝（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12年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

平成11年度は第46巻2号から第47巻1号まで(季刊・4号)を編集・刊行した。各号発行部数は1,000部。英文研究年報1998は原稿の提出が大幅に遅れた講座があり英文校閲も遅延したため、当該年度中の刊行が不可能であった。

3. 投稿状況

投稿総数は31編であった。うち総説2編、原著が25編、症例報告4編であった。総説として故久志本常孝名誉教授よりご寄稿いただいていた“A Study on Electrical Simulation of the Systemic Circulation, with a Special Reference to the Theory of Bifurcated Poiseuille's Resistance and its Applications”を第46巻2号に掲載した。原著を分野別にみると、内科学8編、外科学4編、微生物学および小児科学2編、生理学、病理学、臨床検査医学、脳神経外科学、形成外科学、産婦人科学、眼科学、泌尿器科学、リハビリテーション医学が各1編であった。症例報告は眼科学3編、内科学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

当該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11年4月12日(月) 17:30-19:00

講師：Steven Emmet 教授（カリフォルニア大学サンディエゴ校皮膚科学教授）

参加者数：111名

(2) 英語論文の書きかた Part 2

平成11年5月11日(火) 17:30-19:00

講師：岡崎真雄助教授（本学医学情報センター）

参加者数：41名

(3) 英語論文の書きかた Part 3

平成11年5月28日(金) 17:30-19:00

講師：岡崎真雄助教授（本学医学情報センター）

参加者数：24名

場所：いずれも高木2号館地下南講堂

6. 編集委員の交代

前川喜平教授（小児科学講座）の定年退任に伴い編集委員の任も解かれた。後任に衛藤義勝教授（小児科学講座）を迎えた。

7. 第116回成医会総会一般演題に対する原稿依頼

表記一般演題より各委員が良い研究であると判断した演題を選定し、2名以上のチェックがついた演題7編に原稿を依頼した。

講座，研究部および研究室の主要研究業績 〈医学科〉

講座（特設診療科を含む）

基礎医学

解剖学講座第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
助教授：福島 統	（医学教育研究室に出向）
講師：竹内 修二	肉眼解剖学（骨格系） 人類学
講師：國府田 稔	肉眼解剖学（末梢神経系） 神経解剖学

研究概要

I. 骨系の研究

所蔵している頭蓋骨標本 209 体を使用し、放射線科の協力のもとシーメンス社の三次元 CT にてスライス幅約 2.0 mm で撮影を行った。光ディスクに保存した撮影データより、上顎左右第 1 大臼歯の存在する個体の CT 像を呼び出し、① 経年的に増大すると言われている上顎洞体積（左，右）および② インプラントを埋入する代表的な部位の一つである上顎第 1 大臼歯部の歯槽骨の厚さ、遠心部の歯槽頂から上顎洞底までの距離（左，右）を測定した。

測定の終了した 72 例についての結果は、① 上顎洞体積は男性右側 13.9 cm³，左側 14.2 cm³，女性右側 13.0 cm³，左側 13.9 cm³ ② 上顎洞底までの距離は男性右側 12.8 mm，左側 12.5 mm，女性右側 11.8 mm，左側 11.0 mm であった。

上顎洞体積と歯槽骨の厚さは逆相関しており、上顎洞体積の広い個体ほど、上顎第 1 大臼歯遠心部の歯槽頂から上顎洞底の距離は短い。

II. 学生教育と動脈系の研究

1. 系統解剖学実習と解剖学的研究は膨大な時間が必要となる。実習時間の中で研究可能な領域を決め、学生にもその重要性を認識させながら解剖学実習に望むと目的意識がはっきりするため教育効果も上げることができる。学生には腹大動脈の枝のスケッチをさせ、ご遺体の解剖部位と照合させながら見てみると随所に相違が見られ、正確にものを見る目を養う良い方法である。この正しく修正されたスケッチを元に腹腔動脈の分岐型の研究を行っている。

2. リンパ管系に関する研究

ヒト胎児を用い、直腸より腰椎・仙椎方向に向うリンパ流を明らかにするため、墨汁とゼラチン添加液を穿刺注入してリンパ流を染色し、実体顕微鏡を用いて観察をした。今まで報告のない跳躍転移の経路が観察された。

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、現在も精査中である。

IV. 筋・神経系の研究

筋の変異が神経の分枝に影響を与えるか、否か。代表的な筋の変異である上腕二頭筋過剰頭が筋皮神経の分枝に影響を与えるかを、特に正中神経との交通枝の出現を中心に検討した。

その結果、① 過剰頭を有する上肢では 68 肢中 39 肢で正常例 110 肢中 24 肢よりも多い。なお、交通枝の走行は筋皮神経から正中神経に向う例が多い。② 筋皮神経は過剰頭を有する例では正常例よりも複雑化する傾向があり、多くの分岐型が見られた。③ 筋皮神経が烏口腕筋を貫かない例の出現頻度は正常例と同じである。

以上より過剰頭の出現は烏口腕筋よりも末梢における筋皮神経の分岐走行に影響を与えることが推測された。

V. 甲状腺の形態学的研究

日本人遺体 130 体(男 77 体, 女 53 体, 年齢 41~98 歳)を用い, 甲状腺上極が舌骨下筋群・気管前葉などにより上方への移動が制限を受けているとの観点から, 下極(下縁)の形態的な調査を行ない検討を加えた。

甲状腺錐体葉を有する例を正中に位置しているもの, 左葉方向に偏在しているもの, 右葉方向に偏在しているものと, これらの分類に当てはまらない例の 4 型に分類した。錐体葉を持たない例(40.8%)も認められた。甲状腺の平均的な大きさは長径, 厚径とも右が左よりやや大きく, 平均重量は 16.7 g であった。

甲状腺の下縁の形態では, 右葉の下極方向に突出している型, 左葉の下極方向に突出している型, 峡の下縁が下方向に突出している型の 3 型に分類した。右葉は左葉より少し大きく, さらにその下縁は右葉の方が左葉より縦隔側へ垂れていることが多く, また今回観察し得た例は, 全てが心臓が正常な位置にある例である。

VI. 神経系の研究

1. メタロチオネイン-3 陽性神経細胞の免疫組織学的研究—加齢によって染色性が激減する GIF (神経成長抑制因子) 陽性の神経は実はソマトスタチン神経細胞だった—

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, 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これを同定し, 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つきとめた。また, この GIF 陽性神経軸索は免疫組織学的に抗ソマトスタチン抗体陽性の神経軸索であり, この染色性も加齢によって低下することを明らかにした。この結果は, 脳内神経細胞ソマトスタチンばかりでなく, 瘻 δ 細胞由来の外分泌性ソマトスタチンにも同定できた結果であった。

2. 神経幹細胞及びグリア細胞の初期分化に関する研究

1) 海馬および上衣組織のラディアルグリア細胞はメタロチオネイン陽性細胞であり, 他のラディアルグリア因子の先に登場する。

ラット第三脳室上衣組織及び海馬で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。出生前(受

精後 9 日目(P9))の発生段階で, GFAP の出現前に発生した MT-1, -2 の免疫反応性から, ラディアルグリアと呼ばれるビメンチン, 1D-11 といったラディアル線維を同定する抗体を認識する同一のグリア細胞であり, 特に海馬采では, この MT-1, -2 陽性細胞は後期グリアや神経細胞を誘導する機能のある初期グリアであった。しかしながら, これまで発生初期に出現するといわれていたテネイシン陽性ラディアルグリアは, MT-1, -2 陽性グリアの後(P12)に陽性になる。これらラディアルグリア発生の指標となる免疫染色によって, MT-1, -2 には神経細胞やグリアの配列を決定づけるラディアルグリア成熟因子であるテネイシンやグリア決定因子である GFAP の誘導性が存在すると考えられる。

2) MT-1, -2 染色陽性反応は発生初期に脈絡層上衣細胞と脳室上衣細胞が同一発生由来である証拠である。

初期グリアの形態や機能を保ち続けていると考えられている脈絡叢上衣細胞と脳室上衣細胞は, 同じ上衣組織でありながらこれまで決定的な発生学的証拠がなかった。今回 MT-1, -2 が同じ時期(P9)に染色性を持ち, 脳室を挟んでほぼ対岸に染色されることから, 同一 MT 染色性の gene が存在すると考えられるので, 現在 in situ hybridization 法による決定を行っている。

VII. 他講座との共同研究および研修会

1. 耳鼻咽喉科学講座: 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なった。

2. 青戸病院外科学講座: 直腸癌手術の際の勃起神経温存のための骨盤内自律神経系の解剖学的研究を行なった。

また, 年 2 回解剖体を使用して研修会を開催している。

3. リハビリテーション医学講座: 平成 11 年 7 月 26 日から 28 日の 3 日間, リハビリテーション医学講座の医師・コメディカルスタッフを対象に脳実習を行った。

4. 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なっている。

「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) Hayakawa T. The morphological study of the thyroid gland. *Ital J Anat Embryol* 1999; 104 (suppl. 1) : 127.
- 2) Kosugi K, Yamashita H. Branching pattern of musculocutaneous nerve. — Cases possessing supernumerary head of biceps brachii muscle —. *Ital J Anat Embryol* 1999; 104(Suppl. 1) : 364.
- 3) Kato S, Takeuchi S, Yamashita H, Nakao M. Age related change on the femoral bone of adult. *Ital J Anat Embryol* 1999; 104(Suppl. 1) : 334.
- 4) Tanaka H¹⁾, Pete E Lestrel (Univ. California), Uetake T²⁾, Kato S, Ohtsuki F (Tokyo Metropol Univ.) (¹Tokyo Univ. Agricul & Techn.). Sex differences in proximal humeral outline shape: elliptical fourier functions. *J Forensic Sci* 2000; 45(2) : 292-302.
- 5) Iwaki T, Hayakawa T. Study in preparation for publishing a color atlas of the mouse. 26th Congress Mondial, World Veterinary Association 1999; Suppl: 73-80.
- 6) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Kato S, Yamashita H. Identification and development of metallothionein-1, -2 and metallothionein-3 (GIF) immunoreactive cells in rat hypothalamus on course of aging. 16th Yokohama 21st Century Forum on Brain Science in the Coming Century (Frontiers of mechanisms of memory and dementia. International congress series, 1200) Amsterdam: Elsevier Sciences, 2000. p. 149-54.
- 7) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Kato S, Yamashita H. Development of metallothionein-and GFAP immunoreactive glial cells on the ependymal and subependymal layer of rat. *Acta Anat Nipponica* 2000; 75(1) : 118.

8) 中尾誠利, 早川敏之, 國府田稔, 加藤 征, 山下 廣, 小杉一夫 ほか. 直腸より腰椎, 仙椎に向かうリンパ流について. *Acta Anat Nipponica* 2000; 75(1) : 77.

9) Watanabe T, Koda M. Development of metallothionein (MT-1, -2, -3) immunopositive astrocytes in hypothalamus of male SD rats. *Neurosci Res* 1999; 23(1) : 2-3.

10) Watanabe T, Kato S, Yamashita H. Development and localization of metallothionein (MT-1, -2, -3) immunoreactive cells adjacent to peptide neuron in rat hypothalamus. Society for Neuroscience Annual Meeting Abstract 1999; 25(2) : 1793.

11) 渡邊利明, 國府田稔, 山下 廣. 加齢によるラット視床下部のメタロチオネイン-1, -2 およびメタロチオネイン-3 (GIF) の陽性細胞変化とペプチドホルモン産生細胞の関連. The 16th Yokohama 21st Century Forum on Brain Science in the Coming Century Abstract. 1999; 1 : 83.

12) 渡邊利明. ラット視床下部領域における MT-1, -2 および MT-3 陽性細胞の局在と発生. *メタロチオネイン*. 1999; 1 : 36-7.

III. 学会発表

- 1) Kosugi K, Yamashita H. Branching pattern of musculocutaneous nerve. — Cases possessing supernumerary head of biceps brachii muscle —. XV Congress of the International Federation of Associations of Anatomists. Roma, Sept. [*Ital J Anat Embryol* 1999; 104(Suppl. 1) : 364]
- 2) Hayakawa T. The morphological study of the thyroid gland. XV Congress of the International Federation of Associations of Anatomists. Roma, Sept. [*Ital J Anat Embryol* 1999; 104(Suppl. 1) : 127]
- 3) Kato S, Takeuchi S, Yamashita H, Nakao M. Age related change on the femoral bone of adult. XV Congress of the International Federation of Associations of Anatomists. Roma, Sept. [*Ital J Anat Embryol* 1999; 104(Suppl. 1) : 334]
- 4) 加藤 征. 大動脈弓の分岐型. 第 1 回顎顔面領域における臨床解剖学コース. 新潟, 4 月.
- 5) 加藤 征, 山下 廣, 國府田稔, 中尾誠利. 腹腔動脈の型分類に関する一考察. 第 3 回臨床解剖研究会. 東京, 6 月.
- 6) 早川敏之, 中尾誠利, 中村晶子, 橋本 透, 渡邊利明, 國府田稔 ほか. 最下甲状腺動脈の変異について. 第 116 回成医学会. 東京, 10 月.
- 7) 中尾誠利, 早川敏之, 國府田稔, 加藤 征, 山下 廣, 小杉一夫 ほか. 直腸より腰椎, 仙椎に向かうリンパ流

- について, 第 105 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 横浜, 3 月. [Acta Anat Nipponica 2000; 75(1): 77]
- 8) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H. Development of metallothionein and GFAP immunoreactive glial cells on the ependymal and subependymal layer of rat. 第 105 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 横浜, 3 月. [Acta Anat Nipponica 2000; 75(1): 118]
 - 9) 岩城隆昌, 早川敏之. マウスの解剖カラーアトラス出版のための研究. 第 46 回日本実験動物学会総会, 市川, 5 月. [Exp Anim 1999; 48(5): 330]
 - 10) 西山美鈴, 天木嘉清, 山下 廣, 國府田稔, 福田国彦. 斜角筋間腔の新しい概念と腕神経叢ブロック. 第 3 回臨床解剖研究会. 東京, 6 月.
 - 11) 渡邊利明, 國府田稔, 山下 廣. (シンポジウム) 加齢によるラット視床下部のメタロチオネイン-1, -2 およびメタロチオネイン-3 (GIF) の陽性細胞変化とペプチドホルモン産生細胞の関連. 21 世紀脳科学国際シンポジウム. 横浜, 11 月. [The 16th Yokohama 21st Century Forum on Brain Science in the Coming Century Abstract 1999; 1: 83]
 - 12) 渡邊利明, 國府田稔. 発生・加齢によるラット視床下部(正中隆起, 弓状核, 第三脳室上衣組織)のメタロチオネイン-3 (GIF) のアストロサイト変化. 第 22 回日本脳神経科学大会. 大阪, 7 月. [Neurosci Res 1999; 23(1): 2-3]
 - 13) Watanabe T, Kato S, Yamashita H. Development and localization of metallothionein (MT-1, -2, -3) immunoreactive cells adjacent to peptide neuron in rat hypothalamus. 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience. Miami, Oct. [Society for Neuroscience Annual Meeting Abstract 1999; 25(2): 1793]
 - 14) 渡邊利明. ラット視床下部領域における MT-1, -2 および MT-3 陽性細胞の局在と発生. 第 11 回メタロチオネイン研究会. 大阪, 11 月. [メタロチオネイン 1999; 1: 36-7]
 - 6) 加藤 征. 新組織学. 第 2 版. 東京: 日本医事新報社, 1999.
 - 7) 竹内修二, 石井成克. 東京慈恵会医科大学標本展示施設について. 坂井建雄, 小林身哉編. 人, ヒトにであう. 東京: 風人社, 1999. p. 104-10.
 - 8) 竹内修二. 解剖生理. 新・准看護婦(士)全科総まとめ. 第 3 版. 東京: 医学芸術社, 1999. p. 13-48.
 - 9) 加藤 征. 大動脈弓, 腹腔動脈の分岐様式. 佐藤達夫, 秋田恵一編. 日本人のからだ—解剖学的変異の考察—. 東京: 東京大学出版会, 2000. p. 199-201, p. 241-2.
 - 10) 後藤 昇, 國府田稔. 中枢神経系. 佐藤達夫, 秋田恵一編. 日本人のからだ—解剖学的変異の考察—. 東京: 東京大学出版会, 2000. p. 381-472.

V. その他

- 1) 竹内修二, 金子正秀(電通大), 海部陽介(国立科博). フォーラム顔学'99: 第 4 回日本顔学会大会予稿集. 東京, 8 月.
- 2) 竹内修二, 小林身哉(名古屋大医), 坂井建雄(順天堂大医). 第 104 回日本解剖学会全国学術集会・研究会 第 3 回標本展示に関する懇話会報告. 解剖誌 1999; 74: 503-6.

IV. 著 書

- 1) 早川敏之. 基礎・臨床解剖学 脊柱/脊髄/自律神経. 東京: エンタプライズ, 2000.
- 2) 竹内修二. たのしく学ぶ解剖生理: 触れて理解するからだのしくみ. 東京: 看護の科学社, 1999.
- 3) 竹内修二. 問題演習 1: 解剖生理学. 東京: 医学芸術社, 1999.
- 4) 竹内修二. 解剖トレーニングノート. 東京: 医学教育出版, 2000.
- 5) 加藤 征. 新解剖学. 第 3 版. 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，ES細胞に関する研究
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 (兼任)	血液学

研究概要

I. 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 (ETFs) の影響

ddY 系雌マウス 8 週齢に PMS 5 IU および 48 時間後に hCG 5 IU を腹腔内投与した後，同系雄マウスと交配し，43 時間後に卵管より 2 細胞期胚を採取した。扁平上皮癌無血清維持細胞株 (SKG-II-SF) を無血清 Ham's F12 培養液で培養し，その conditioned medium から胎児成長因子 (ETFs) を調整した。器官培養用 dish の center well で 2 細胞期胚を 10% FCS 含有 α MEM で静置培養し control とした。10% FCS 含有 α MEM 中では，2 細胞期胚は 2 胚葉胚までの発育しか見られなかった。しかし ETFs を添加した培養液中では 2 胚葉胚は約 20%，胚の初期発生に見られる原始線条は 15% に 3 胚葉胚は 14% に，卵黄囊内血島は 10% に，心拍動は 28 個体 (6%) に観察された。なお，SKG-II-SF の培養上清中には IL-1 β ，IL-6，IL-8，EGF，GH，PDGF-AB，FGF，VEGF などの生理活性物質が検出されたが，これらの因子と器官形成との関係の解明は今後の問題である。

II. マウス 2 細胞期胚から樹立した embryonic stem cell (ES 細胞) に関する研究

Mating 後のマウス卵管から得た 2 細胞期胚を培養し，leukemia inhibitory factor (LIF) 添加により正常 2 倍体性を維持しつつ増殖する ES 細胞様の cell line を樹立した。この細胞はマウス腹腔内において embryoid body を形成する。現在，キメラマウスの作成を試みており，もし ES 細胞と同定されれば，この細胞に ETFs を作用させて組織の分化と器官形成を起こさせ，オーダーメイドの臓器を作成し移植実験を行う予定である。

III. 溶存酸素計を用いた新しい抗癌剤感受性試験法の開発

細胞の activity を細胞の呼吸量で表せないかと

考え，新しくディスプレイな酸素電極を開発した (ダイキン工業)。この電極を用いて培養液中の溶存酸素量を計測し，培養液中の癌細胞に対する抗癌剤感受性を簡便かつ迅速に計測するシステムを開発した。原理は癌細胞の activity が高ければ高いほど，呼吸量が大きく，抗癌剤に感受性があればあるほど癌細胞の呼吸量は減少するので，溶存酸素の減少は少ないことになる。手術により摘出された癌組織から物理的に解離細胞を作り，その抗癌剤に対する感受性を測定した結果と，この解離細胞から樹立した癌細胞株に対する感受性試験の結果はよく一致した。さらに株細胞をヌードマウスに移植した担癌ヌードマウスを用いても同様の結果が得られた。これらの結果は従来法である MTT 法の結果と良く一致した。消化器系，神経系，生殖器系，泌尿器系の癌細胞に対する各種抗癌剤の感受性を調べたところ，病理組織学的に同一の癌であっても感受性には大きな個体差が認められ，また感受性があるものでも抗癌剤の至適濃度には大きな差のあることが判明した。

IV. マウス胎仔小腸における絨毛の形成と毛細血管網の発達

正常 ICR 系マウス胎仔小腸近位部を材料として，絨毛の形成過程における毛細血管網並びに細胞外基質の三次元的分布の変化を共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析した。なお，墮栓の確認された日を妊娠 0 日とした。

絨毛形成に関わる変化は妊娠 13~15 日目に認められた。この間，横断面の面積は約 4 倍となり，上皮の割合が 20% から 40% に増加した。間葉組織は約 30% でほとんど変化せず，筋層が減少した。13 日目，それまで滑らかであった上皮基底膜に凹凸が生じ，次第に太い指状の凸部が顕著になったが，断面積や内腔の拡大により，管の中心から見た場合，凸部先端の基底膜の位置は元の滑らかな時の位置とほとんど変化がなかった。血管網は，13 日目では間葉組織内に層状の疎な血管叢が見られ，漿膜下よりそこに向かう太い血管が認められた。14 日目に，この血管叢は太めの血管の疎な層とその枝の細い血管より成る内側の密な層に分かれた。絨毛の形成につれ，絨毛内に向かうループ状の血管が太い血管層から出るのが観察され，内側の層は消失した。血管ループには斜めのバイパス等も認められたが，太い血管層には乱れがなく，横断面における相対的位置も変化なかった。

以上の結果より，絨毛は上皮組織が間葉組織内に

陥入するさいに取り残された部分より形成されると考えられた。このとき、血管叢は外に向かって押し広げられるが、内側の密な層が絨毛内に取り込まれて血管ループとなり、その脚が伸張して絨毛内の位置を保つと考えられ、絨毛先端部では血管を保定する仕組みの存在が推察された。

V. マウス小腸及び大腸における VEGF 陽性細胞の分布

正常マウス小腸及び大腸における VEGF 陽性細胞の形態と分布を免疫組織化学的に染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて三次元的に解析した。

小腸における VEGF 陽性細胞は絨毛及び陰窩上皮内に認められ、絨毛一つ当たり 4 乃至 5 個存在した。その形態は基底側を底面とする錐体形であり、先端部は腸の内腔に露出していた。また、ときに基底側では短い突起を周囲の上皮細胞の基底側に接して伸ばしていた。大腸の VEGF 陽性細胞は、1つの陰窩当たり 2 乃至 4 個存在し、陰窩の深部では小腸と類似した錐体形を呈していたが、陰窩の中部より上方では大きく異なり、その形態は上皮の基底膜上に存在する細胞体から、陰窩の内腔に向かって非常に細い突起を伸ばしており、また、基底側においては、陰窩深部に向かって長い突起を伸ばしていた。この特異的な形態は、かつて報告された好銀細胞に類似しており、実際に渡銀染色を施して観察したところ、同じ形態を有する細胞が認められた。また、小腸及び大腸において他の消化管ホルモンや神経伝達物質との共在を確認したところ、一部の VEGF 陽性細胞はセロトニン陽性細胞及びクロモグラニン陽性細胞と重なったが、ソマトスタチン陽性細胞とは異なっていた。

VI. LR White 切片上における銀増感法の応用

LR White 樹脂はポリペプチドやアミン類、一部のタンパク質などの抗原性保持に優れており、免疫電顕法の包埋後染色法でよく用いられている。しかし、光顕レベルでの免疫染色においては、通常用いられるペルオキシダーゼ標識抗体を用いた方法では発色が弱く、抗原の同定が非常に困難であった。そこで、銀増感法を応用することを試みた。方法は、約 1 μm の LR White 切片をスライドガラスに載物し、一次抗体と反応、PBS 洗浄後、Protein A-Gold と反応、再度 PBS 洗浄後十分に水洗し、銀増感を行った。その結果、通常のペルオキシダーゼ標識抗体を用いた方法では、一次抗体の濃度を 1/1,000 で用いても抗原の反応が非常に弱いものが、銀増感法

を用いた場合、1/80,000 でも強い反応が見られ、核染色などを施しても抗原の同定が可能であることがわかった。従って、今まで免疫電顕は LR White 樹脂を用い、光顕レベルでの免疫反応はパラフィンや別の包埋剤を用いないとうまく抗原の反応を同定するのが困難であったのが、全て LR White を用いることで光顕、電顕レベルの抗原同定が可能になり、しかも抗原性保持に優れているので、抗体の希釈濃度を上げることが可能で、抗体の使用量も少なくすむというメリットも得られた。

VII. その他

第 40 回哺乳動物卵子学会において「共培養系におけるマウス胚の発育・分化に及ぼすヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞培養上清の影響」という題の発表で学会賞（研究奨励賞）を受賞した（石川、橋本、立花ほか）。

日本電子顕微鏡学会創立 50 周年記念技術賞受賞（立花）

「点検・評価」

1) マウス 2 細胞期胚から *in vitro* で heart beat を起こさせる胚子まで発育させた報告は我々の知る限りではない。この研究により哺乳動物卵子学会の研究奨励賞をグループで受賞した。初期胚の発育に関係する growth factors の研究が期待されている。

2) マウス 2 細胞期胚から全く新しい方法により ES 細胞様の cell line を樹立した。キメラマウス作製により ES 細胞と同定されれば、米国 Geron 社とは全く異なった方法による ES 細胞の樹立であり、高い評価が得られるものと考えている。

3) 酸素電極を用いた癌薬剤感受性迅速測定システムを用いたところ、癌組織から作成した解離細胞、そこから樹立した癌細胞株、さらに株細胞を移植した担癌ヌードマウス、これら 3 者における抗癌剤感受性試験の結果はほぼ同一のものであった。またこれらの結果は MTT 法とも良く一致した。

病理組織学的に同一のものと診断された癌でも、その抗癌剤感受性ならびにその至適濃度には個体差が非常に大きいことを明らかにした。また判定には従来法が 7~15 日かかるのに対し、本法はほぼ 15 時間以内に可能であった。医療現場での実動が待たれるシステムで大いに期待がもてる。

4) 血管内に蛍光ゼラチンを注入し複数の抗体を用いた厚切片を共焦点レーザーで観察する、橋本が新しく開発した方法である。国内外の評価は高く

Methods in Emzymology から執筆依頼を受ける。今後、発生学や3次元組織モジュール等に応用可能である。

5) LR White 樹脂切片を光顕レベルの免疫染色に用い、銀増感法を応用して、使用抗体量を減らしかつ免疫染色性の良い方法を立花が開発した。新しい光顕レベルの免疫染色法として注目を集めている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大東横病院) ほか. 着床前マウス胚が産生するサイトカイン. 日受精着床会誌 1999; 16: 103-5.
- 2) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大東横病院), 橋本尚詞 ほか. マウス胚の発育に及ぼすヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞株および EGF の影響. 日受精着床会誌 1999; 16: 136-8.
- 3) Amano Y¹⁾, Okumura C¹⁾, Yoshida M¹⁾, Katayama H¹⁾ (Daikin Industries), Unten S, Arai J, et al. Measuring respiration of cultured cell with oxygen electrode as a metabolic indicator for drug screening. Hum Cell 1999; 12(1): 3-10.
- 4) Ishiwata I (Ishiwata Obstetrics & Gyne Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Ishikawa H. Angiogenesis factors produced cancer cells. Hum Cell 1999; 12(1): 37-46.
- 5) Yasuda M, Yamada K, Suzuki N, Kobayashi S, Kimura E, Tanaka T, et al. Evaluation of a new method for an in vitro susceptibility test of anticancer drugs (ACD) using a new type of oxygen electrodes. [Proceedings of] 7th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society 1999; 493-7.
- 6) Hashimoto H, Ishikawa H, Kusakabe M. Preparation of whole mounts and thick sections for confocal microscopy. Methods Enzymol 1999; 307: 84-107.
- 7) Yamada K, Tachibana T, Hashimoto H, Suzuki K, Yanagida S, Endoh H, et al. Establishment and characterization of cell lines derived from serous adenocarcinoma (JHOS-2) and clear cell adenocarcinoma (JHOC-5, JHOC-6) of human ovary. Hum Cell 1999; 12(3): 131-8.
- 8) Kiguchi K (St Marianna Univ), Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾ (Ishiwata obstetrics & Gyne Hosp), Ishikawa H. Establishment and characterization of human uterine poorly differentiated adenocarcinoma cell line (HHUABM). Hum Cell 1999; 12(4): 211-7.
- 9) Ishiwata I¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Soma M¹⁾ (Ishiwata Obstetrics and Gyne Hosp), Ono I²⁾, Nakaguchi T²⁾ (Suifu Hosp), Kiguchi K (St Marianna Univ), et al. Establishment and characterization of human choriocarcinoma cell line derived from a metastatic focus of a testicular mixed germ cell tumor. Hum Cell 1999; 12(4): 219-27.
- 10) 江連雅孝¹⁾, 稲田全規¹⁾, 橋本尚詞, 石川 博, 河村博¹⁾, 鴨井久一¹⁾ (日歯). Ca 拮抗剤(アムロジピン)が培養ヒト歯肉線維芽細胞に及ぼす影響. 日歯周病学会誌 1999; 41(4): 371-9.
- 11) Ishikawa H, Tachibana T, Hashimoto H. Functional clones of pituitary cells derived from spontaneous dwarf rat. The Endocrine Society. 81st Annual Meeting abstract 1999; 152.
- 12) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研). 三次元構築. 細胞 1999; 31(7): 9-13.
- 13) Hinoshita F (International University of Health and Welfare), Hashimoto H, Hiroi T¹⁾, Kiyono H¹⁾ (Osaka Univ), Ishikawa H, Marumo F (Tokyo Medical and Dental Univ), et al. Nivalenol as a possible risk in IgA nephropathy. Mycotyoxins 2000; 50(1): 45-51.
- 14) Horikawa R¹⁾, Tachibana T, Katsumata N¹⁾, Ishikawa H, Tanaka T¹⁾ (National Children's Medical Research Center). Regulation of pituitary growth hormone-secretagogue and growth hormone-releasing hormone receptor RNA expression in young dwarf rats. Endocr J 2000; 47(suppl): 53-6.

III. 学会発表

- 1) 石渡千恵子¹⁾, 石渡勇¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 時枝由布子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大東横病院), 石川 博. ヒト悪性黒色腫細胞株2株 melanotic type と amelanotic type の性状の比較. 第51回日本産婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 1999; 51: 382]
- 2) 石川 博, 安田 允, 遠藤尚江, 山田恭輔, 鈴木永純, 小林重光 ほか. 新たに開発した溶存酸素測定装置による抗癌剤薬剤感受性試験の試み. 第51回日本産婦人科学会学術講演会. 東京, 4月. [日産婦会誌 1999; 51: 391]
- 3) 岡根夏美¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大東横病院), 石川 博. 共培養系におけるマウス胚の発育・分

- 化に及ぼす各種ヒト癌細胞株の影響. 第 51 回日本産婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. [日産婦会誌 1999; 51: 542]
- 4) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院) ほか. 共培養系におけるマウス胚の発育・分化に及ぼすヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞培養上清の影響. 第 40 回日本哺乳動物卵予学会. 東京, 5 月. [J Mamm Ova Res 1999; 16(2): 65]
- 5) 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), 木口一成(聖マリ医大東横病院) ほか. In Vitro 静置培養におけるマウス胎仔の発育様式. 第 17 回日本受精着床学会. 熊本, 7 月. [講演抄録集 P 185]
- 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), 木口一成(聖マリ医大東横病院) 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 17 回日本受精着床学会. 熊本, 7 月. [講演抄録集 P 187]
- 7) 運天先和, 橋本尚詞, 新井潤一郎, 山田恭輔, 田部井功, 鈴木永純 ほか. 溶存酸素系による抗癌剤迅速感受性試験法の検討一特に従来法との比較一. 第 17 回日本ヒト細胞学会. 鹿児島, 8 月. [Hum Cell 1999; 12(2): 36]
- 8) 木口一成(聖マリ東横病院), 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 石川 博. ヒト子宮頸部リンパ上皮様癌の培養と培養細胞の性状. 第 17 回日本ヒト細胞学会. 鹿児島, 8 月. [Hum Cell 1999; 12(2): 51]
- 9) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院), 佐藤嘉兵(日大生物資源動細) ほか. 子宮頸部扁平上皮癌細胞株 SKG-II-SF 由来 embryotrophic factor のマウス胚の器官形成への影響. 第 17 回日本ヒト細胞学会. 鹿児島, 8 月. [Hum Cell 1999; 12(2): 53]
- 10) 木口一成(聖マリ医大東横病院), 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 石川 博. ヒト子宮頸部悪性リンパ腫細胞の樹立と性状. 第 17 回日本ヒト細胞学会. 鹿児島, 8 月. [Hum Cell 1999; 12(2): 58]
- 11) 石渡 勇¹⁾, 佐藤善郎(国立水戸病院), 井口めぐみ¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, (石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院) ほか. ヒト卵巣粘膜性嚢胞腺癌細胞株 HMKOA の樹立と性状. 第 17 回日本ヒト細胞学会. 鹿児島, 8 月. [Hum Cell 1999; 12(2): 59]
- 12) 運天先和, 橋本尚詞, 新井潤一郎, 山田恭輔, 田部井功, 鈴木永純 ほか. 溶存酸素系による抗がん剤感受性試験法の検討. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [Jpn J Cancer Res 1999; 90(suppl): 697]
- 13) 佐藤悦子¹⁾, 原田和道²⁾, 坂田新一²⁾ (2テルモ(株)), 布施智之¹⁾, 根津雅彦¹⁾, 長谷川洋子¹⁾ (1日歯) ほか. 同種血液由来因子の培養細胞への影響. 第 42 回日本歯周病学会秋期学術大会. 横浜, 10 月. [日歯周病会誌 1999; 41(秋期特別号): 145]
- 14) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾, (石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院) ほか. マウス胚の In vitro における卵黄囊内血島出現についての研究. 第 44 回日本不妊学会学術講演会. 東京, 11 月. [日不妊会誌 1999; 44(4): 155]
- 15) 石渡千恵子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院) ほか. マウス 2 細胞期胚の発育に及ぼす EGF, TGF, TNF の影響について. 第 44 回日本不妊学会学術講演会. 東京, 11 月. [日不妊会誌 1999; 44(4): 155]
- 16) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医大東横病院) ほか. 3 胚葉胚に発育する胚盤胞の特徴. 第 44 回日本不妊学会学術講演会. 東京, 11 月. [日不妊会誌 1999; 44(4): 261]
- 17) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研). (シンポジウム) 臓器形成過程の三次元的解析: 上皮組織の形態はどのように変化するか. 第 7 回コンフォーカル 488 サマーシンポジウム. 勢多郡, 7 月.
- 18) 橋本尚詞, 深田雅之, 田中照二, 石川 博, 日下部守昭(理研). (シンポジウム) マウス腸管の三次元的解析. レーザ顕微鏡研究会第 24 回講演会. 京都, 11 月. [レーザ顕微鏡研究会第 24 回講演会論文集 1999: 41-6]
- 19) 立花利公. (講座) 固定液の浸透圧と電顕像. 第 55 回日本電子顕微鏡学会・第 1 回技術認定試験委員会講座. 名古屋, 5 月. [電顕 1999; 34(suppl 1): 313]
- 20) Ishikawa H, Tachibana T, Hashimoto H. Functional clones of pituitary cells derived from spontaneous dwarf rat. 81st Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, June.

V. その他

- 1) 橋本尚詞. カール・ツアイス社共焦点レーザー顕微鏡 LSM-5 PASCAL の和文, 欧文のパンフレットに胎仔小腸の基底膜と血管網を示すステレオ画像を提供した.
- 2) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研) 月刊「細胞」1999 年 31(7)の表紙写真を提供した.

生理学講座第1

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

I. 腸管運動の揺らぎ解析

犬腸管運動曲線の自己相関関数を求めて揺らぎ解析をおこなった。サンプリング間隔0.1秒では1時間のデータで統計精度は十分であることがわかった。胃、十二指腸、小腸、大腸においてそれぞれ再現性の高い特徴的な関数形を得ることができた。この関数形は食事摂取などによっても変化が少なく、内因性の運動を反映していることが示唆された。

II. 静止長の骨格筋における弾性フィラメント張力と核形状

骨格筋の核は静止長においても楕円形であり筋節長とともに長軸長は延長する。これは核が細胞内弾性フィラメントに連結し静止長においても弾性フィラメントが張力を発揮している可能性を示唆する。しかしトリプシンにより弾性フィラメントを分解しても核は楕円形を保ったままであった。更にホモジナイズし核のみを分離しても、楕円形は保たれたままであった。この結果は、静止長における弾性フィラメントの張力発揮の証拠とはならなかった。

III. トロポニン除去したカエル骨格筋スキンドファイバーからのX線回折

トロポニンサブユニットTをスキンドファイバーに加えると、内在性のトロポニンT・I・C複合体との交換がおきトロポニンI・Cが細いフィラメントから除去され、同時にCa調節能が失われる(T処理)。この方法でトロポニンI・Cを除去したスキンドファイバーからのX線回折像をSPring-8(BL45XU)の放射光により取得した。

T処理により、 38.5 nm^{-1} にピークを持つ子午反射が減弱し、その程度は、電気泳動から見積もったトロポニン成分の減少および張力測定から見積もったCa調節能の減弱量とおおむね一致した。続くトロポニンI・C再構成により、 38.5 nm^{-1} 子午反射が増大し、それとともない正常なCa依存性張力が回復した。

以上より、 38.5 nm^{-1} の子午反射のほとんどが機能的に必須なトロポニン由来であることが実験的に確認された。

IV. 生体組織中の水プロトンの挙動

① NMRパルス発生源の改造と骨格筋細胞内水プロトンの3つの緩和成分の検出

MRI(核磁気共鳴画像法)の基礎をなす生体組織中の水プロトンの挙動を核磁気共鳴法($^1\text{H-NMR}$)で調べている。生体組織中の水は、溶液中の水よりもはるかに自由度を束縛された状態にあることが示されているが、中でも束縛の強い水成分は現有の市販装置では十分に解析できないほどに強い束縛を受けていることが明らかになった。そこでラジオ波パルスをオリジナルのロジック回路で制御するように改造を進めてきていたが、本年度はCPMG法における 180° 反転パルスの位相をもロジック回路で制御するようにしたことと、パルスのゲート出力をドライバ素子によってパワーアップすることによって改造を完成させた。カエル骨格筋のスキンドファイバーを使った測定では、組織内の水プロトンが3つの指数関数成分に分解される横緩和経過を示すことが再現性良く検出できるようになった。

② アクトミオシン弱結合状態での水プロトン緩和時間測定

筋肉の力発生は、アクトミオシンが弱く結合した「弱結合状態」から、強く結合した「強結合状態」への遷移にカップルして起こると考えられている。この反応は、筋タンパク溶液による生化学結果の熱力学的考察により、大きなエントロピー変化をとまなうことが指摘されている。エントロピー変化の実態はアクトミオシンの構造変化に伴う結合水の増減である可能性が高い。この結合水変化を検出する為に、改良したパルス発生源を用いてATPアナログ(ATP γS)存在下でアクトミオシン弱結合を形成させたスキンドファイバーの水プロトン横緩和時間測定を行った。

低イオン強度でのATP γS の結合により、横緩和の速い成分、遅い成分については有意な変化はみられなかったが、中間成分の緩和速度が速くなり、またその寄与分が増大した。弱結合の形成に伴い、アクトミオシンを取り巻く結合水の間層成分の束縛が強まると同時に束縛の範囲が広がったことが示唆された。

V. 筋原線維の熱発生

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、この結果がタンパク結合水を含めた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。

VI. ^{31}P -NMR を用いたスキンド平滑筋標本の ATP 加水分解速度測定

人工細胞内液中に 1/100 量のモルモット盲腸紐スキンド標本を浸したサンプルの ^{31}P -NMR スペクトル変化から、人工細胞内液中のリン化合物量の経時的変動を調べることによって、平滑筋細胞に存在する ATPase 活性を生理的かつ一定の実験環境下で測定することを試みた。溶液のアデノシンリン酸化合物及び無機リン酸量の変化は NMR スペクトルにおける各化合物由来のピークの積分値から求めた。更にアデノシン量は、計算上の溶液中のアデノシンリン酸化合物総量（標本が存在しない状態での ATP 量）から、溶液中に存在したアデノシンリン酸化合物量（ATP+ADP+AMP 量）を減じたものとして求めた。盲腸紐をベータエスシンでスキンド処理した標本は、弛緩条件かつ ATP 再合成が抑制された条件において、AMP 加水分解に比べ ATP 及び ADP の加水分解は非常に早いことが示唆された。

「点検・評価」

酵素をはじめとする機能タンパク一般が周囲の水分子を束縛することによるエントロピー変化に自由エネルギーを一時的に預けることは疎水相互作用として広く知られるところだが、その実験的検出には、 ^1H -NMR による水分子挙動の測定はきわめて有用である。加えて、熱測定を基礎としたエナジエティック解析と照合することで、筋収縮サイクルの作動原理のアウトラインを描き出すことが可能と

なる。

生理的な三次元構築を保った骨格筋標本で我々が行った熱測定と ^1H -NMR による予備的実験は、弛緩から硬直への状態変化が、精製タンパクの熱測定から知られていたエントロピー変化とは逆向きのエントロピー変化を伴うことを示唆しており、生体組織の構造構築の意義を提言する興味深い結果であると考えられる。

現在弛緩から収縮への変化に伴う組織内の水の状態変化を検出するべく、プローブ内でのスキンドファイバーと生筋のそれぞれを活性化する方法の開発に着手した。（生筋を活性化したときの筋細胞内の水プロトン挙動の研究は、東京理科大学の山田武範博士との共同研究で実施している。）

また、 ^{31}P -NMR による細胞内リン酸化合物測定では、条件設定の改善による測定精度向上に成功した。このことにより、リン酸化合物代謝を反応速度論的に検討することが可能になった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakano M, Takemori S, Watanabe M, Yagi N (JASRI SPring-8). Assessment of physiological conditions of smooth muscle specimens from rat uteri. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 217-26.
- 2) Murayama A, Takemori S, Yamaguchi M. A novel modulator of phosphate transport of erythrocytes suggested by nuclear magnetic resonance. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 199-207.

III. 学会発表

- 1) 竹森 重, 山口真紀, 八木直人(JASRI SPring-8), 森本幸生(九州大). T 処理したカエルスキンドファイバーの X 線解析. 日本生物物理学会第 37 回年会. 和光, 10 月. [生物物理 1999; 39: S188]
- 2) 渡辺 賢, 富田益臣. ^{31}P -NMR による平滑筋スキンド標本 ATPase 活性測定. 第 235 回生理学会東京談話会. 東京, 11 月. [日本生理学雑誌 2000; 62(4): 152]
- 3) 渡辺 賢, Vesterinen H (Oxford Univ). 高濃度 Mg^{2+} が惹起するスキンド平滑筋収縮. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月. [予稿集 1999; 280]
- 4) 大野哲生. 筋原線維が硬直状態から弛緩する時の熱測定. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月. [予稿集 1999; 281]
- 5) 山口真紀, 馬詰良樹. 低イオン強度活性化筋の構造変化. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月. [予稿集 1999; 284]

- 6) 竹森 重, 山口真紀, 八木直人 (JASRI SPring-8). Tn-C, LC2 除去スキンドファイバーの X 線回折. 第 76 回日本生理学会大会. 長崎, 3 月. [予稿集 1999; 325]
- 7) 大野哲生. 硬直筋原線維のカルシウム結合による熱産生. 第 77 回日本生理学会大会. 横浜, 3 月. [予稿集 2000; 102]
- 8) 竹森 重, 山口真紀, 八木直人 (JASRI SPring-8), 森本幸生 (九州大). トロポニン除去したカエル骨格筋スキンドファイバーからの X 線回折. 第 77 回日本生理学会大会. 横浜, 3 月. [予稿集 2000; 103]
- 9) 竹森 重, 山口真紀. 筋収縮に参画する骨格筋フィラメント格子内の構造化された水. 第 77 回日本生理学会大会. 横浜, 3 月. [予稿集 2000; 254]
- 10) 渡辺 賢, 富田益臣. 収縮時の平滑筋スキンドファイバーの ATP 消費の由来. 第 77 回日本生理学会大会. 横浜, 3 月. [予稿集 2000; 103]

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
 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

昨年続いて, Ca^{2+} トランジェント (Ca^{2+} transient) の下降相に対する活動クロスブリッジの影響を, クロスブリッジに直接作用する EMD 57033 と 2,3-butanedione monoxime (BDM) を用いて調べた。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 (Extra-Ca) (トロポニン C の Ca^{2+} 親和性変化による) を測定した。EMD 57033 は正規化 Extra-Ca の張力依存性を減少させ, BDM は EMD 5703 の作用に拮抗した。これらの結果は以下のことを示唆している。クロスブリッジの形成が促進されると, 急速筋長変化により, クロスブリッジの解離を誘発しても解離しにくいので正規化 Extra-Ca の張力依存性が低く, クロスブリッジの形成が抑制されると, クロスブリッジは容易に解離して, Extra-Ca の張力依存性が大きくなる。

2) 単一心筋細胞を用いた Ca^{2+} 感受性評価に関する研究

(1) ラット心室筋細胞における α_1 受容体刺激効果の作用機序についての研究

酵素処理により単離したラットの単一心室筋細胞に Ca^{2+} 指示薬 fura-2 を導入し, 細胞内 Ca^{2+} 濃度一収縮 (短縮) 関係 (Ca-trajectory) を測定し, 生筋単一心筋細胞における収縮蛋白系 Ca^{2+} 応答性を評価した。 α_1 受容体刺激薬フェニレフリン (Phe) は Ca-trajectory を左方移動させ Ca^{2+} 応答性が上昇した。この左方移動は, α_1 受容体拮抗薬であるプラゾシンや, Na^+/H^+ 交換系抑制薬である EIPA を作用させると消失した。pH 指示薬である BCECF を細胞内に導入し細胞内 pH を測定したところ, Phe により細胞内のアルカリ化が生じ, プラゾシンと EIPA によってアルカリ化が抑制された。これらの結果は α_1 受容体刺激による収縮蛋白系 Ca^{2+} 応答

性増加は、細胞内 pH に依存した変化であることを示唆している。

種々の遺伝子改変マウスが開発されているので、上記と同様の実験をマウス心室筋細胞について行っており、病態心筋の研究を視野に入れている。

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作製したサポニン処理一スキンド心筋標本を用いて、急速冷却による筋小胞体からの Ca^{2+} 放出に対するアデニン化合物の影響を調べた。その結果、アデニン化合物は急速冷却による筋小胞体からの Ca^{2+} 放出に対して、ほぼベル型の促進効果を示し、ATP は全作用薬として、ADP, adenine, AMP は部分的作用薬として働くことがわかった。また、ATP と他のアデニン化合物は同一結合部位を競合し、adenosine は拮抗薬として作用することが考えられた。

低濃度 ATP の効果に対しては他のアデニン化合物は抑制的に、高濃度 ATP の効果に対しては促進的に働いた。これらの結果は、筋小胞体 Ca^{2+} 放出チャネルの開口に対して、アデニン化合物を結合する促進部位と抑制部位の存在が想定された。

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

昨年度まではラットの心室筋スキンド標本を用いて、筋長依存性 Ca^{2+} 感受性変化に関する研究を行ってきた。フェレットの生筋ではラットスキンド標本と異なる長さ効果に関する結果が得られているので、本年度はフェレット心室筋を Triton X-100 で処理したスキンド標本を用いて、protein kinase A (PKA) による troponin I (TnI) のリン酸化が、筋長効果に及ぼす作用を検討した。フェレットの心室筋でも PKA によるリン酸化により筋長依存性張力変化が減弱することがわかった。

(2) コネクチンが筋長効果の調節に関与している可能性

コネクチンは横紋筋において静止張力の発現に寄与している巨大タンパク質である。心筋スキンド標本に軽度のトリプシン処理を施すと、コネクチンが選択的に分解されて静止張力レベルが低下し、 Ca^{2+} 活性化張力の筋長依存性が小さくなった。従って、コネクチンの伸展が筋長効果の発現に寄与していると考えられた。

(3) 筋長効果に及ぼすアシドーシスならびに無機リン酸 (P_i) の影響

心筋は虚血に陥ると、細胞内に H^+ と無機リン酸 (P_i) が蓄積し、これらのイオンは発生張力を顕著に

低下させる。筋長効果に及ぼす H^+ と P_i の影響について心筋スキンド標本を用いて検討した。pH を 7.0 から徐々に低下させると、筋の伸展にともなう pCa -張力関係の左方への移動度 (ΔpCa_{50}) が pH の低下に依存して増大した。pH を 7.0 に固定し、 P_i を加えた時にも ΔpCa_{50} が増大した。従って、虚血時には発生張力が低下する一方で Frank-Starling 機構が促進されることが示唆された。

5) 局所麻酔薬の心毒性に関する研究

(1) Bupivacaine の心筋収縮蛋白系に対する作用

ラット右室肉柱を用いスキンドファイバー法にて、心毒性があると報告されている局所麻酔薬 bupivacaine の心筋収縮蛋白系に対する作用を調べた。Bupivacaine によって pCa -tension curve は右方移動し、 pMgATP -tension curve は左方移動した。以上より bupivacaine はクロスブリッジに直接作用し心筋収縮蛋白系のカルシウム感受性を低下させることが示唆された。また、新しい ropivacaine の作用についても検討中である。

II. 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

短期間・動的トレーニングが自律神経系、循環器系に及ぼす効果

健康な成人男性 4 名に毎日 1 時間、14 日間の中程度 (最大運動の 60%) のトレッドミルによるトレーニングを施行し、自律神経系および循環器系に対する影響を調べた。心拍変動より求めた安静時および運動時の心臓副交感神経機能は、トレーニング 7 日目から亢進し、心拍数は減少した。さらに、心エコーにより、心臓の拡大と、1 回心拍出量の増加および心収縮力の増強を伴っていることが確認された。この研究は、研究室配属の一環として行った。

III. 点検・評価

本年度行われた研究は心筋の収縮調節、興奮収縮連関、薬物の作用、および循環器系に対するトレーニング効果に関する研究である。組織、単一心筋細胞レベルでの実験方法は確立している。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+} 放出機序であり、前年度に引き続いて成果を上げることができた。循環器系と自律神経系に関する研究は前年同様 3 年生の基礎配属で行われたものである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishikawa T, Kajiwaru H, Kurihara S. Modulation of Ca^{2+} transient decay by tension and Ca^{2+} removal in hyperthyroid myocardium. *Am J Physiol* 1999; 276: H289-99.
- 2) Mizuno Ju¹⁾, Mikane T¹⁾, Araki J¹⁾ (¹Okayama Univ), Hatashima M²⁾, Morian T²⁾ (²Suzuka Univ), Ishikawa T, et al. Hybrid logistic characterization of isometric twitch force curve of isolated ferret right ventricular papillary muscle. *Jpn J Physiol* 1999; 49(2): 145-58.
- 3) Fukuda N, Ishiwata S (Waseda Univ). Effects of pH on spontaneous tension oscillation in skinned bovine cardiac muscle. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 1999; 438: 125-32.
- 4) Ishikawa T, Kajiwaru H, Kurihara S. Alterations in contractile properties and Ca^{2+} handling in streptozotocin-induced diabetic rat myocardium. *Am J Physiol* 1999; 277: H2185-94.
- 5) 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. 心筋の構造と代謝—1998— 1999; 21: 329-33.
- 6) 梶原秀俊, 福田紀男, 栗原 敏. 心室筋 Ca^{2+} 応答性の筋長依存性変化に対するトロポニンIリン酸化の効果. 心筋の構造と代謝—1998— 1999; 21: 221-5.

III. 学会発表

- 1) 石川哲也, 栗原 敏. フェレット心室筋トロポニンCの Ca^{2+} 親和性の張力依存性変化に対する細胞外 Ca^{2+} 濃度の影響. 第22回心筋代謝研究会. 東京, 9月.
- 2) 田中悦子, 栗原 敏. 急速冷却による心筋小胞体 Ca^{2+} 放出におけるadenine nucleotideの影響. 第22回心筋代謝研究会. 東京, 9月.
- 3) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 小西真人, 栗原 敏. 単離心筋細胞を用いた収縮蛋白系 Ca^{2+} 感受性の評価. 第116回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 須田憲男. 骨格筋細胞ではカフェインによるSRからの Ca^{2+} 放出は再分極直後に抑制される. 第235回東京談話会. 東京, 11月.
- 5) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 小西真人, 栗原 敏. 細胞内 Ca^{2+} 短縮関係による収縮蛋白系 Ca^{2+} 感受性の定量的評価. 第235回東京談話会. 東京, 11月.
- 6) 須田憲男. Repolarization-induced inhibition of Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release in skeletal myotubes. 筋収縮・細胞運動研究会. 東京, 12月.
- 7) Kusakari Y, Hongo K, Konishi M, Kurihara S.

Alphal-adrenergic stimulation modulates myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in rat ventricular myocytes. ISHR The 16th Annual Meeting of the Japanese Section. Fukuoka, Dec.

- 8) Tanaka E, Kurihara S. Effects of adenine nucleotide on rapid cooling-induced Ca^{2+} release in saponin-treated ferret ventricular muscles. ISHR The 16th Annual Meeting of the Japanese Section. Fukuoka, Dec.
- 9) 田中悦子, 栗原 敏. 急速冷却法を用いた心筋小胞体内 Ca^{2+} 含量評価の問題点. 第10回日本病態生理学大会. 福島, 1月.
- 10) Fukuda N, Sasaki D¹⁾, Ishiwata S¹⁾ (¹早大), Kurihara S. Understanding of sarcomere length (SL)-dependent tension generation in skinned cardiac muscle. 44th Biophysical Society Annual Meeting, New Orleans, Feb. [*Biophys J* 2000; 78(1): 141A]
- 11) Suda N, Beam KG. Repolarization-induced inhibition of calcium-induced calcium release (CICR) in skeletal myotubes. 44th Biophysical Society Annual Meeting. New Orleans, Feb.
- 12) Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Mochizuki S, Konishi M, Kurihara S. Effects of α_1 -adrenergic stimulation on steady state relationship between $[\text{Ca}^{2+}]_i$ and cell length in isolated rat ventricular myocytes. 44th Biophysical Society Annual Meeting. New Orleans, Feb.
- 13) 福田紀男, 佐々木大輔¹⁾, 石渡信一¹⁾ (¹早大), 栗原 敏. 心筋の長さ—張力関係のメカニズム. 第77回日本生理学会大会. 横浜, 3月.
- 14) 田中悦子, 栗原 敏. 急速冷却による心筋型 Ca^{2+} 放出チャンネル開口に対するアデニン化合物の修飾機序. 第77回日本生理学会大会. 横浜, 3月.
- 15) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 川井 真, 小西真人, 栗原 敏. α_1 受容体刺激の収縮蛋白系Ca反応性に対する効果及びその作用機序. 第77回日本生理学会大会. 横浜, 3月.
- 16) 須田憲男. 骨格筋・電位依存性Ca放出チャンネルの閉鎖機構. 第77回日本生理学会大会. 横浜, 3月.

IV. その他

- 1) 栗原 敏. Mechanisms of work production and work absorption in muscle (Sugi H, and Pollack GH 編) を読んで. *医学のあゆみ* 1999; 190(7/8): 757-8.

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. 薬剤抵抗性克服のための研究

- 1) グルタチオン結合ドキシソルピシン (GSH-DXR) の抗腫瘍効果発現機構解明の研究 (GST- π の発現量と薬剤抵抗性の相関について)

GSH-DXR の細胞障害性発揮へのグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) の関与をより明確にするために，GST- π sense-/antisense-cDNA 導入により GST- π のみを特異的に変動させた細胞の薬剤感受性を調べると，従来の報告の様に GST- π の発現量と薬剤抵抗性は相関した。さらに，この結果は GST- π 発現量の少ないヒト肝芽腫細胞 HepG2 および高発現ヒト大腸癌細胞 HT29 への GST- π cDNA 導入により明確にできた。このことは，GSH-DXR の作用機構としての GST 活性の阻害と GST- π の発現抑制が細胞にアポトーシスを強く誘導することを示唆している。

- 2) 腎細胞癌の薬剤抵抗性の研究 (正常ヒト近位尿細管細胞との比較)

ハムスター腎尿細管細胞株 Hak における抗癌剤抵抗性には GST-P の高発現が関与していたが，in vitro 培養正常ヒト尿細管細胞においても GST- π (ヒト型) の発現が亢進しており，やはり薬剤抵抗性を示した。逆にヒト腎癌細胞の GST- π 発現は正常細胞よりむしろ低値で，抗癌剤に対しても感受性が高く長期暴露により一層その感受性を増強した。このことは，近年報告されている腎癌化学療法において低用量，長期暴露の投与方法が腎障害性軽減からも非常に有望と判断できた。また，癌化により正常尿細管上皮の多くの薬物抵抗性調節機能 (カチオントランスポーターや P-糖蛋白質，Pgp) の機能ならびに発現の変異が考えられ，現在検討している。

2. 細胞内ユビキチン化蛋白の解析と生物学的意義

株化白血細胞から複数のユビキチン-蛋白質結

合体を単離同定した。

1) 熱ストレスを与えた K562 細胞から，モノユビキチン化された2種類のユビキチン結合酵素 (E2) を見出した。この修飾は同酵素的ユビキチンチオエステル化に競合するため，活性化ユビキチンの分配を調節する現象と推定している。

2) OCI/AML-1a 細胞の核から得た 10-, 17-kDa 蛋白はユビキチン化ヒストン H2A (uH2A) の限定分解産物と同定された。これらの一部はヌクレオソームに留まる等の観察結果から，uH2A の調節的分解がクロマチンリモデリングに関与する可能性が考えられた。

II. 細胞内蛋白輸送とカルパイン

多剤耐性原因蛋白の1つ，成熟型 Pgp は RER で合成され，Golgi 装置で成熟し，膜表面に発現し機能を発揮後寿命とともに endocytosis で細胞内に取り込まれ，最終的に lysosome で分解されるがこの分子寿命の決定にカルパインの関与が示唆された。さらに Pgp の細胞内動態から予測できる細胞内蛋白輸送とカルパインの関連を鋭意検討中であり endocytosis, exocytosis にカルパインの関与を裏付けるデータを蓄積中である。

III. その他

- 1) アルコール性肝障害と肝由来糖蛋白糖鎖合成不全

アルコール性肝障害時にみられる肝由来 N 型複合糖鎖をもつ糖蛋白の糖鎖合成不全は carbohydrate deficient glycoprotein syndrome (CDGS) の各型と異なりその変異は肝由来蛋白に限られしかも断酒により可逆的である特徴をもつ。アルコール性肝障害時の多彩な臨床症状を示す本症の糖鎖転移障害に phosphomannomutase, phosphomannose isomerase の活性低下が in vitro 肝細胞培養系，ラットアルコール肝障害モデル肝組織より証明できた。これがアルコールあるいはその代謝産物による活性阻害なのか蛋白発現障害かを病態の解明を含め検討中である。

- 2) 筋萎縮性側索硬化症の進行にともう血清中 IV 型コラーゲンの増加

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) では，病気の末期に至り寝たきりとなっても褥瘡ができないという特徴があり，現在までの形態学および生化学的研究から，患者皮膚の I 型コラーゲンおよびエラスチンの変化が指摘されている。今回 IV 型コラーゲンの血清中濃度を定量した

ところ、病歴が長い ALS 患者ほど IV 型コラーゲンの血清中濃度が高いことを見出し ALS と IV 型コラーゲン代謝の関係を示唆した。

「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。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、すでにそれらに対する抗体も作製された。また白血病に特異的に発現するユビキチン化ヒストン 2A 断片化と腫瘍細胞増殖速度や血球細胞分化との関連が研究され臨床治療での治療法ふるい分けのための貴重な指標になる可能性と発癌機構への関与が考えられ、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 のライフサイクルに新しいメカニズムが提唱され、この結果は ABC トランスポーター (例えば CFTR 等) 全てに合致する結果と見られた。この研究から細胞内蛋白輸送のメカニズムとカルシウム依存性プロテアーゼの関与が研究の対象となりデータの蓄積がなされている。

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、地理的制約から学生との contact が欠けたきらいは否めず、早期に 1 年生、2 年生前期に対しての教育態勢の改善と充実の必要性が痛感される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Houi K, Kobayashi T, Kato S (Tokyo Metropol Neurol Hosp), Mochio S, Inoue K. Serum type IV collagen increases with duration of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 430-2.
- 2) Ide T¹⁾, Takada K, Qiu J H¹⁾, Saito N¹⁾, Kawahara N¹⁾ Asai A¹⁾ Kirino T^{1),2)} (1Tokyo Univ, 2CREST). Ubiquitin stress response in postischemic hippocampal neurons under nontolerant and tolerant conditions. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 750-6.
- 3) Ohkawa K, Asakura T, Takada K, Sawai T, Hashidume Y, Okawa Y, et al. Calpain inhibitor causes accumulation of ubiquitinated P-glycoprotein at the cell surface: possible role of calpain

in P-glycoprotein turnover. *Int J Oncol* 1999; 15: 677-86.

- 4) 武隈吉房, 阿部俊夫, 里井重里, 高田耕司. 3'-Me-DAB 誘発ラット肝癌におけるユビキチンの定量的解析. *慈恵医大誌* 1999; 144: 301-8.
- 5) Asakura T, Sawai T, Hashidume Y, Okawa Y, Yokoyama S, Ohkawa K. Caspase-3 activation during apoptosis caused by glutathione-doxorubicin conjugate. *Br J Cancer* 1999; 80: 711-5.
- 6) 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.
- 7) 井上貴博, 大川 清. 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. *生物物理化学* 1998; 42: 239-43.

III. 学会発表

- 1) Takada K, Hirakawa T, Okawa Y, Tokunaga T (Toho Univ), Yokosawa H (Hokkaido Univ), Ohkawa K. Isolation of ubiquitin thioester-linked enzyme intermediates using immuno-affinity technique. 6th CGGH Symposium. Tokushima, May.
- 2) 高木 優, 山内真義, 荒木 崇, 橋本健一, 瀬風康之, 武田邦彦 ほか. 血清ユビキチン化蛋白質の精製の試み—アルコール性肝障害患者に特徴的な分子種の探索—. 第 35 回 日本肝臓学会総会パラレルシンポジウム. 東京, 6 月. [肝臓 1999; 40: 23]
- 3) 高田耕司, 大川 豊, 大川 清. 白血病細胞から単離された 17 kDa 核ユビキチン化蛋白質の 1 次構造. 特定領域研究「細胞内蛋白分解」ワークショップ. 札幌, 7 月.
- 4) Takada K, Hirakawa T, Yokosawa H (Hokkaido Univ), Ohkawa K. Thioester-linked enzyme intermediates in erythroleukemia K562 Cells—their identification and effect of heat shock on their levels. FASEB Summer Research Conference. Vermont, Aug.
- 5) 大川 豊, 高田耕司, 田嶋尚子, 倉石安庸, 大川 清. ヒト白血病細胞 OCI-AML 1a に存在する低分子量ユビキチン化蛋白質の単離と同定. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [日本癌学会総会記事 1999; 485]
- 6) 高田耕司, 平河多恵, 横沢英良 (北大), 大川 清. 免疫化学的手法によるユビキチン-蛋白質複合体群の分離. 第 72 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 1999; 71: 1089]
- 7) 大川 豊, 高田耕司, 田嶋尚子, 倉石安庸, 大川 清. N 末端側領域を欠失したヒストン H2A とユビキチン

- からなる複合体の同定. 第 72 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 1999; 71: 1089]
- 8) 朝倉 正, 橋爪由起夫, 大川 清, 塚田 裕 (SRL). グルタチオン結合ドキシソルピシンのグルタチオン S-トランスフェラーゼ-P 発現抑制によるアポトーシス誘導. 第 72 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 1999; 71: 837]
- 9) 西川 宗, 高田耕司, 小林祐次. 生体内ポリユビキチン鎖形成に必要なリジン残基を特定する手法の確立. 日本薬学会第 120 年会. 岐阜, 3 月.
- 10) 大川 豊, 高田耕司, 田嶋尚子, 倉石安庸, 大川 清. 白血病細胞の分化誘導に伴うユビキチン化ヒストン H2A 関連蛋白の変化. 第 62 回日本血液学会総会. 福岡, 3 月. [Int J Hematol 2000; 71: 109]
- 11) 朝倉 正, 橋爪由起夫, 大川 清, 塚田 裕 (SRL). グルタチオン結合ドキシソルピシンの GST-P 発現抑制による抗腫瘍効果増強. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [日本癌学会総会記事 1999; 294]
- 12) 橋爪由起夫, 朝倉 正, 高橋直人, 大川 清, 青木照明. GSH 結合ドキシソルピシンの殺細胞効果は GST との反応性の異なる GSH 光学異性体をパートナーとすることにより変化する. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [日本癌学会総会記事 1999; 29]
- 13) 今井晶子 (共薬大), 朝倉 正, 柴崎敏昭 (共薬大), 大川 清. ハムスター近位尿管細胞 Hak におけるシスプラチン抵抗性機序の検索. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [日本癌学会総会記事 1999; 589]
- 14) 橋爪由起夫, 朝倉 正, 大川 清, 青木照明. グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) に対する反応性の異なるグルタチオン光学異性体とドキシソルピシンの複合体による GST 活性の阻害効果と殺細胞効果の相関. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 15) 大川 清. (特別講演) DDS を基にした分子標的癌治療の基礎. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 16) 成相孝一, 沼崎 進, 岩城隆昌, 大川 清, 近藤真帆, 田中忠夫 ほか. 家兎の黄体組織から採取されるマクロファージに関する量的および質的検討. 第 14 回日本生殖免疫学会. 東京, 12 月.
- 17) 瀬嵐康之, 山内真義, 井上貴博, 西川文則, 高木優, 戸田剛太郎 ほか. HepG2 細胞文筆 Transferrin 糖鎖構造の変化と phosphomannomutase の関係. 第 37 回日本臨床分子医学会. 東京, 3 月.

ソームの多剤耐性細胞に対する抗腫瘍効果増強の検討. 三共生命科学振興財団研究報告集 1998; 12: 31-45.

V. その他

- 1) 高田耕司. 神経突起の形成過程における選択的蛋白分解の基質蛋白質群の精製と同定 (課題番号 10680723). 平成 10~11 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書.
- 2) 大川 清. 蛋白結合高分子抗癌剤並びに封入リポ

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 生化学

助教授：松藤 千弥 分子生物学

助 手：村井 法之 生化学

研 究 概 要

I. オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の分解調節機構

26S プロテアソームは選択的細胞内蛋白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蛋白質である。今年度は 26S プロテアソームのアンフォールディング機能ならびに基質の認識機構の解析を目指して以下の研究を行った。1. Green Fluorescent Protein (GFP) と ODC の種々のドメインとの融合蛋白質を作成して解析した結果，アンチザイム依存的に迅速に分解されるためには GFP の C 末端に全長の ODC の融合を必要とすることが明らかになった。アンフォールディング機能を GFP の蛍光の消光により解析中である。2. 先に ODC は分解される前に不活化されることを見出したが，今回，ODC をポリアルギニンで部分的にアンフォールドすると ODC はアンチザイムなしに 26S プロテアソームにより ATP 依存的に迅速に分解されることを明らかにした。この分解も ODC の全長を必要とした。以上の結果から 26S プロテアソームはアンチザイムや ODC の一次構造を認識するのではなく ODC の立体構造を認識すると考えられた。

II. アンチザイムの多様性と生理機能に関する研究

1. ノックアウトマウスにおける研究

主要アンチザイムファミリーメンバーであるアンチザイム 1 遺伝子ノックアウトホモ接合体マウス (AZ1 欠損マウス) に観察された周産期部分致死性について詳細に解析し次の結果を得た。1) 戻し交配によって遺伝的背景を均一化しても同様の部分致死性を認めた。2) 各発生段階における遺伝子型解析により，AZ1 欠損マウスの死亡は胎生 16.5 日から生後 3 日の間に起きることがわかった。3) AZ1 欠損マウス胎児は高い組織ポリアミン濃度を示し，羊水中のポリアミンは胎生 13.5 日には高値であった

が 16.5 日では非欠損体との差が減少した。4) 妊娠後期に ODC の特異的阻害剤 α -difluoromethylornithine (DFMO) を母体に投与すると AZ1 欠損仔マウスの周産期死亡が抑制された。以上により AZ1 欠損マウスの周産期致死はポリアミンの増加によって引き起こされることが示唆された。死亡した胎児や新生児には明らかな形態異常を認めず，直接の死因について検索中である。

2. アンチザイム 2 ならびにアンチザイム 3 の発現系の構築と生理機構の解析

アンチザイムはファミリーを形成している。これらの生理機能を培養細胞系で調べるため，ハムスター由来 CHO 細胞とラット肝癌由来 HTC 細胞においてテトラサイクリンで制御可能な安定発現系 (Tet-Off および Tet-On) を構築し，ポリアミン非依存性に翻訳される変異ラット アンチザイム 1 とマウス アンチザイム 2 の cDNA を導入した。HTC 細胞ではデキサメサゾンで誘導可能な MMTV-LTR プロモーターからの発現系も併用した。その結果，強制発現させた アンチザイム 2 はアンチザイム 1 と異なり CHO 細胞では ODC 分解を促進せず，また細胞外からのポリアミン取り込みも抑制しないことが明らかになった。

また，動物細胞発現系を用いて哺乳動物のアンチザイム 2 とアンチザイム 3 が翻訳フレームシフトによって発現することを確認し，これらのポリアミンによるフレームシフト促進の特性を解析した。さらに，AZ1 欠損胎児およびその同胞より線維芽細胞を初代培養し，SV40 Large T 遺伝子を導入して不死化細胞株を樹立した。AZ1 欠損細胞は非欠損細胞と比較して高い ODC 活性を示し，ポリアミンの添加による ODC 分解加速はほとんどみられなかった。さらにアンチザイム 1，アンチザイム 2 の人工発現を行うため，AZ1 欠損細胞における Tet-On 発現系を作成した。

3. 分裂酵母ポリアミン合成系酵素の遺伝子破壊

前年度に単離したゲノムクローンを用いて，分裂酵母の ODC (spe1) および S-アデノシルメチオン脱炭酸酵素 (spe2) 遺伝子のノックアウト株を作成し，さらに交配によって二重変異体 (spe1 spe2) を得た。これらはいずれも生育にスペルミジンまたはスペルミンを要求した。スペルミジン非含有培地では spe2 変異体は顕著な ODC 上昇をきたし，スペルミジン添加により蛋白合成依存的に不活性な結合型 ODC が増加するとともに速やかな ODC 分解が引き起こされた。以上より分裂酵母において ODC 調節にアンチザイムが関与することが示唆された。

また哺乳動物のアンチザイムフレームシフト信号を指示遺伝子に連結した発現ベクターを spe2 変異体および spelspe2 二重変異体に導入したフレームシフト測定系において検討したところ、少なくともプロトレッシンには顕著なフレームシフト促進効果が認められた。

4. ゼブラフィッシュのポリアミン代謝

先にクローニングしたゼブラフィッシュの ODC-cDNA より ODC を GST 融合蛋白質として発現させ、ゼブラフィッシュの二種のアンチザイムとの反応性を確認した。また、ゼブラフィッシュの培養細胞系を用いてポリアミン（アンチザイム）による ODC のフィードバック機構の存在を確認した。

III. がんとアンチザイムの関連

1. ヒト卵巣癌細胞株におけるアンチザイムの発現

昨年度の遺伝子解析に引き続き、卵巣癌細胞株 9 株について アンチザイムの発現を mRNA、活性ならびに蛋白質レベルで検討した。一部の細胞で約 2 倍の mRNA の発現増強を認めた。一方、ポリアミンによるアンチザイム活性と蛋白質のいずれの誘導も微弱でありポリアミンによる ODC の抑制が不完全な細胞が 1 株見いだされ、ヒトの癌におけるアンチザイム発現不全のケースとして注目している。

2. アンチザイムと細胞分化の関連

神経芽細胞腫は細胞分化度によって様々な転帰をとる。培養神経芽細胞腫についてアンチザイム遺伝子変異や発現と、細胞の分化度との関連を検討している。分化度は形態学および Nerve Growth Factor (NGF) レセプターである TrkA の発現によって評価した。現在まで 9 株の細胞を調べアンチザイム遺伝子にはアミノ酸置換変異を含めていくつかの塩基置換を認めたが、現在のところ分化度との関連は見出されていない。またアンチザイム mRNA の発現も分化度による違いは見られなかった。現在アンチザイム蛋白質レベルの発現解析を行っている。また 1 株に ODC mRNA の顕著な過剰発現が見られたが、アンチザイム mRNA レベルが増加しており、何らかの機序で発現増加したアンチザイムがポリアミン代謝の維持に関与している可能性が示唆された。

「点検・評価」

ポリアミンは細胞の増殖に必須の因子である。また、細胞の分化にも重要な役割を果たしていることが明らかにされている。当講座では、ポリアミンを

調節する蛋白質であるアンチザイムの分子機能を解析し、ODC の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付けを明らかにし、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。ODC はアンチザイムと結合するとユビキチン化なしに分解され、26S プロテアソームの唯一の非ユビキチン化基質として知られていた。しかし最近、ユビキチン化なしに分解される蛋白質が報告され、プロテアソームの作用圏の広がりとして注目されている。今後、アンチザイムの特異性の解明とともに、今回明らかにされた分裂酵母の ODC 分解系の分子遺伝学的解析が重要となる。本年度遺伝学的背景を均一化した AZ1 欠損マウスが得られ、ポリアミンと ODC の動態解析がほぼ終了した。現在すでに本マウスを利用して、発癌感受性や増殖信号伝達系との関連性について検討を始めている。またその際、本年度細胞で明らかにされたようにアンチザイム 1 の他にもアンチザイム 2 等も機能を有しているの、解析時には他のアンチザイムファミリーを考慮に入れる必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murakami Y, Matsufuji S, Hayashi S, Tanahashi N, Tanaka K. ATP-dependent inactivation and sequestration of ornithine decarboxylase by the 26S proteasome is a prerequisite for degradation. *Mol Cell Biol* 1999; 19(10): 7216-27.
- 2) Suka M, Matsufuji S, Murakami Y. Dietary induction of ornithine decarboxylase in male mouse kidney. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1472(3): 455-61.
- 3) Karamyshev AL, Karamysheva ZN, Ito K, Matsufuji S, Nakamura Y. Overexpression and purification of recombinant eRF1 proteins of rabbit and *Tetrahymena thermophila*. *Biochemistry (Moscow)* 1999; 64(12): 1391-400.
- 4) Saito T, Hascilowicz T, Ohkido I, Kikuchi T, Okamoto H, Hayashi S, Murakami Y, Matsufuji S. Two zebrafish antizymes with different expression and activities. *Biochem J* 2000; 345(1): 99-106.
- 5) Ivanov IP, Matsufuji S, Murakami Y, Gesteland RF, Atkins JF. Conservation of polyamine regulation by translational frameshifting from yeast to mammals. *EMBO J* 2000; 19(8): 1907-17.
- 6) Yanagawa Y, Ohhashi A, Murakami Y, Saeki Y,

Yokosawa H, Tanaka K, et al. Purification and characterization of the 26S proteasome from cultured rice (*Oryza sativa*) cells. *Plant Science* 1999; 149; 33-41.

II. 総 説

- 1) Murakami Y, Matsufuji S, Hayashi S, Tanahashi N, Tanaka K. Degradation of ornithine decarboxylase by the 26S proteasome. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267(1): 1-6.

III. 学会発表

- 1) 矢内原臨, 岡本愛光, 斉藤美里, 松藤千弥, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌における第 19 染色体の欠失領域の解析. 第 51 回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. [日本産科婦人科学会雑誌: 51(suppl.): S-182, 1999]
- 2) 松藤千弥. 蛋白質翻訳とコドン. 第 4 回日本学術会議 50 周年記念連続講演会—DNA の機能を生かした高分子研究—. 東京, 6 月.
- 3) Karamysheva ZN, 伊藤耕一¹⁾, Karamyshev AL¹⁾, 中村義一¹⁾, 松藤千弥 (1東大・医科研). 真核遺伝子リコーディング部位における翻訳終結とリコーディングの競合. 第 1 回 RNA 学会. 京都, 8 月. [抄録集 p. 99]
- 4) Matsufuji S. Knockout of mouse antizyme (AZ1) gene. (Invited lecture) Gordon Research Conference on Polyamines. Queens College. Oxford, Aug.
- 5) 村上安子, 松藤千弥. アンチザイムアイソフォームの生理機能. 第 72 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 1999; 71: 1084]
- 6) Karamysheva ZN, Karamyshev AL¹⁾, Ito K¹⁾, Nakamura Y¹⁾, Matsufuji S (1Inst Med Sci, Univ Tokyo). Translational release factors affect the efficiency of the frameshifting and readthrough at the recoding sites. 第 72 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 1999; 71: 1084]
- 7) Chattopadhyay MK, Matsufuji S. Schizosaccharomyces pombe S-adenosylmethionine decarboxylase. 第 72 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 1999; 71: 940]
- 8) 吉澤祥子¹⁾, 杉谷善信^{1),2)}, 松藤千弥, 孟興麗, 山中ひとみ^{1),2)}, 柴田浩行^{1),3)} (1癌研・細胞生物, 2 科技団 CREST, 3 東北大・加齢研) ほか. アンチザイム遺伝子ノックアウトマウスの周産期部分致死性. 第 22 回日本分子生物学会年会. 福岡, 12 月.
- 9) 棚橋伸行, 村上安子, 南 康文, 田中啓二. 2 種の活性化因子 PA700 と PA28 を共有したハイブリット型プロテアソームの機能解析. 第 22 回日本分子生物

学会年会. 福岡, 12 月.

- 10) 吉澤祥子¹⁾, 杉谷善信^{1),2)}, 松藤千弥, 孟興麗, 山中ひとみ^{1),2)}, 柴田浩行^{1),3)} (1癌研・細胞生物, 2 科技団 CREST, 3 東北大・加齢研) ほか. アンチザイム 1 遺伝子 (AZ1) ノックアウトマウスの作製と表現型解析. 日本ポリアミン研究会第 15 回研究発表会. 大宮, 1 月. [講演要旨集 p. 18]
- 11) 孟 興麗, 松藤千弥, 杉谷善信^{1),2)}, 山中ひとみ^{1),2)}, 野田哲生^{1),2),3)} (1癌研・細胞生物, 2 科技団 CREST, 3 東北大・医・分子遺伝). アンチザイム 1 遺伝子 (AZ1) ノックアウトマウスの部分致死性の解析. 日本ポリアミン研究会第 15 回研究発表会. 大宮, 1 月. [講演要旨集 p. 19]

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. 副腎皮質細胞の P2 受容体に関する研究

細胞外ヌクレオチド (ATP, ADP, UTP) が，細胞膜に局在する P2 受容体を介して細胞機能の調節に関与していることが明らかになりつつある。P2 受容体はイオンチャネル内蔵型の P2X 受容体と G タンパク共役型の P2Y 受容体に大別される。少なくとも P2X には 1-7 の 7 つのサブタイプが，P2Y には 1, 2, 4, 6, 11 の 5 つのサブタイプが存在することが現在知られている。本講座では，ウシ副腎皮質細胞に糖質コルチコイド産生に関連した，少なくとも 2 種類の P2Y 受容体サブタイプが存在する可能性を示す結果を得ており，今年度は，それをより明確にするために実験を行った。

ウシ副腎皮質細胞において，ATP および UTP は phospholipase C を活性化し inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP3) 産生を惹起し，細胞内 Ca^{2+} 濃度を高めることにより糖質コルチコイド産生を促進した。この結果は，P2Y₂ サブタイプの存在を示唆している。一方，ATP は cyclic AMP 産生促進作用をも発現する。そこで，UTP よりも P2Y₂ に感受性が低いとされている ADP を用いて検討したところ，ADP は強い糖質コルチコイド産生促進作用および cAMP 産生促進作用を示した。しかしながら，IP3 産生活性は弱かった。これまで報告されている P2Y 受容体サブタイプは P2Y₁₁ を除きすべて phospholipase C の活性化に関連する Gq タンパクに共役しているとされていたので，この結果は P2Y₁₁ もしくは未知のサブタイプの存在を強く示唆している。そこで RT-PCR 法によりウシ副腎皮質細胞の P2Y 受容体サブタイプの発現を mRNA レベルで検討した。その結果，Gs タンパクと共役していると報告されている P2Y₁₁ は検出されず，Gq タンパクと共役している P2Y₂ のみの発現が観察された。したがって，UTP は P2Y₂ 受容体を介して糖質コルチコイド産生を促進し，ATP，ADP は P2Y₂ 以外に Gs タンパクと共役したこれまで報告されていない P2Y 受容体サブタイプを介して糖質コルチコイド

産生を促進していると考えられる。受容体クローニングを行っている。

II. 副腎皮質細胞における容量依存性 Ca^{2+} 流入機序に関する研究

Gq タンパクと共役している細胞膜受容体にリガンドが結合すると，phospholipase C の活性化により IP3 が産生される。非興奮性細胞には IP3 により細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位の一つである小胞体 (ER) からの Ca^{2+} 放出が促進されたり，ER の Ca^{2+} -ATPase 阻害薬である thapsigargin (TG) 処理により ER 内の Ca^{2+} が枯渇すると，それが引き金となり活性化する Ca^{2+} チャネル (容量依存性 Ca^{2+} チャネル; SOC) により細胞外から Ca^{2+} が流入する機構がある。しかしながら，その活性化機序については未だ明確にされていない。本講座ではウシ副腎皮質細胞にも SOC が存在していることを報告した。今回，SOC に対する protein kinase C の参画の有無を，蛍光性 Ca^{2+} 指示薬である fura-2 を負荷した初代培養ウシ副腎皮質細胞を用いて検討したところ，選択的 protein kinase C 阻害薬である calphostin C は TG 処理による Ca^{2+} 流入を濃度依存的に抑制した。すなわち，protein kinase C は SOC の活性化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

III. 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

副腎皮質束状層細胞における ACTH によ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糖質コルチコイド生合成酵素 (cytochrome P450_{scc}) が局在している内膜への，前駆物質である cholesterol の移送過程である。この過程には，ある種のタンパク因子の関与が必要であることが明らかにされている。その候補の一つに steroidogenic acute regulatory protein (StAR) がある。しかしながら，これまで StAR の副腎皮質細胞での発現は，細胞を長時間 (6 時間以上) ACTH に暴露する必要があると報告されている。しかしながら，ACTH の糖質コルチコイド産生促進作用は 1 時間以内の短時間でみられるので，今回，遊離ウシ副腎皮質細胞を ACTH で 1 時間処理した後 StAR の発現を，広島大学山崎岳先生より提供された StAR に特異的な抗体を用いて検討した結果，ACTH 非処理細胞に比較して分子量 30 KD のタンパク (StAR に相当) の増加が観察された。

IV. ウシ副腎皮質細胞の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 受容体が存在することを報告したが、今回、そのサブタイプについて、5-HT による糖質コルチコイド産生促進作用に対する5-HT₂ 受容体阻害薬である granisetron を用いて検討したところ、抑制作用は観察できなかった。これまでの結果を勘案すると、ウシ副腎皮質細胞の5-HT 受容体はL型電位依存性Caチャンネルに共役した5-HT₂ 受容体である可能性が示唆された。

V. 薬物により誘発される痙攣に関する研究

- 1) キノロン薬と非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の薬物相互作用としての痙攣誘発現象によるNSAIDの分類

キノロン薬が潜在的に痙攣誘発作用を有し、さらにその痙攣誘発作用はNSAIDの併用により増強されることが知られている。そこで、マウスにおけるキノロン薬の痙攣を誘発する作用の強さを指標にし、薬物相互作用の視点からNSAIDの分類を試みた。その結果、キノロン薬の enoxacin の痙攣誘発作用およびGABA受容体阻害作用をNSAIDである biphenylacetic acid, flurbiprofen, indomethacin は増強したが、aspirin, mefenamic acid, diclofenac は増強作用を示さなかった。この結果より、NSAIDをキノロン薬との薬物相互作用の強さから分類できることが示された。

- 2) Amantadine の痙攣誘発作用

Amantadine (パーキンソン病治療薬・抗ウイルス薬)が、マウスにおいて高用量で痙攣を誘発し、かつ theophylline の痙攣誘発作用を増強させることを明らかにした。すなわち、両薬物の併用時には痙攣誘発に注意する必要があることを示唆した。

VI. 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

これまで、マクロライド薬、theophylline などがマウスにおいて血中糖質コルチコイドを上昇させることを報告してきた。今回は、キノロン薬である ofloxacin, norfloxacin の静脈注射により、マウス血中糖質コルチコイドが上昇することを明らかにした。この作用は合成糖質コルチコイドである dexamethasone の前処理により抑制されることから、キノロン薬の血中糖質コルチコイド上昇作用は視床下部からのCRH放出を刺激することにより発現する可能性が示唆された。

VII. 吸入全身麻酔薬(IVA)の作用機序に関する研究

IVAは古くから繁用されているにもかかわらず、その麻酔作用機序については未だ明らかにされていない。今回、中枢神経細胞間のシグナル伝達に重要な役割を果たしているギャップ結合に対するIVAの一つである sevoflurane (SVF) の影響を検討した。ギャップ結合によるシグナル伝達の指標の一つである、幼弱ラット脳橋スライス標本の膜電位の持続的 oscillation はSVFにより抑制された。また、ギャップ結合阻害薬である carbenoxolone (CBX) を脳室内投与したラットにおいて、SVFの最小肺胞濃度はCBX濃度依存的に減少した。これらの結果は、中枢神経系のギャップ結合を介するシグナル伝達の抑制がSVFの麻酔作用に関与していることを示している。

「自己点検・評価」

1. 教育

現在のカリキュラムでは、講座が主として担当するのは実習である。本講座では2年次の基礎医科学アドバンス・薬理学実習、3年次の研究室配属、6年次の選択実習に関与している。アドバンスについては薬理学講座第2の木村直史助教授を中心に行われ、十分な成果を得ている。薬理学実習は長年の実績から、内容・機器・スタッフいずれも充実したものになっており、学生の評判も良い。しかしながら、昨年度の学生の実習態度(遅刻・無反応・無気力)を鑑み、今年は、実習態度についての評価を高くした。学年の性格にもよると思われるが、結果的には昨年度よりも良い実習ができたと考えている。研究室配属では4名が堀誠治助教授の指導を受けた。残念ながら6年次選択実習には1名も応募がなかった。

2. 研究

本講座では副腎皮質細胞を用いた内分泌学的研究と中枢神経系に対する薬物の影響を研究している。

今年度の研究活動は、ウシ副腎皮質細胞に既知のATP受容体以外にこれまで報告されていない未知のATP受容体が存在することを強く示唆する結果を得、論文として発表した。また、抗炎症作用または抗アレルギー作用を持つ薬物が中枢を介して副腎皮質細胞のGC産生を促進することを昨年度報告したが、それら以外に抗菌薬の一つであるキノロン薬も同様の作用を持つことを発見した。中枢神経系に関する研究においては、amantadineが痙攣を誘発し、かつtheophyllineの痙攣誘発作用を増強することを報告し、痙攣誘発作用を持つ薬物の併用には注

意すべきであることを勧告した。また、全身吸入麻酔薬の麻酔作用機序の一つに、ギャップ結合抑制作用があることを示唆した。

以上、今年度は、基礎的研究から臨床に還元できる可能性のある結果を得た。

なお、堀 誠治助教授は平成 11 年度日本抗生物質学術協議会奨励賞を受賞した。受賞研究課題：「キノロン薬と抗炎症薬の薬物相互作用による痙攣発現機序に関する研究」

研究業績

I. 原著論文

- 1) Masaki E, Kondo I. Methylene blue, a soluble guanylyl cyclase inhibitor, reduces the sevoflurane minimum alveolar anesthetic concentration and decreases the brain cyclic guanosine monophosphate content in rats. *Anesth Analg* 1999; 89: 484-9.
- 2) 中道 昇, 小菅ナオ子¹⁾ (1医療法人社団晴幸会エヌエスクリニック). ウシ副腎皮質細胞におけるコルチコイド産生に対する小青竜湯の影響. *和漢医薬誌* 1999; 16: 163-7.
- 3) Nishi H. Two different P2Y receptors linked to steroidogenesis in bovine adrenocortical cells. *Jpn J Pharmacol* 1999; 81: 194-9.
- 4) Masaki E. Halogenated volatile anesthetics inhibit carbon monoxide-stimulated soluble guanylyl cyclase activity in rat brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 321-5.
- 5) 堀 誠治, 佐藤淳子¹⁾ (1国立医薬品食品衛生研究所), 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—. *臨床薬理* 1999; 30(1): 403-4.

II. 総 説

- 1) 中道 昇. 抗ウイルス薬ファミシクロビルの体内薬物動態. *薬理と治療* 1999; 27(8): 89-94.
- 2) 堀 誠治, 景山 茂. キノロン系抗菌薬. *日臨 別冊 (V. 中毒性疾患: 薬物・化学物質)* 1999: 552-7.
- 3) 堀 誠治. ニューキノロン薬と痙攣. *感染症と化学療法* 1999; 5-9.
- 4) 堀 誠治. 薬物間相互作用の基礎知識—薬物吸収・薬物分布・薬物代謝・薬物排泄—. *神経科治療薬* 1999; 14(9): 951-60.
- 5) 堀 誠治. 薬剤の特性と副作用・相互作用ペニシリン薬. *治療* 2000; 82: 981-5.
- 6) 堀 誠治. 薬剤の特性と副作用・相互作用セフェム薬. *治療* 2000; 82(増刊): 986.

- 7) 堀 誠治. 薬剤の特性と副作用・相互作用キノロン薬. *治療* 2000; 82(増刊): 2000.

III. 学会発表

- 1) 堀 誠治, 佐藤淳子¹⁾ (1国立医薬品食品衛生研究所), 川村将弘. 痙攣誘発作用をめぐるキノロン薬と非ステロイド薬の薬物相互作用に関する研究—非ステロイド薬からみた相互作用の程度の検討—. 第 47 回日本化学療法学会総会. 東京, 6 月.
- 2) 佐藤淳子¹⁾ (1国立医薬品食品衛生研究所), 堀 誠治, 川村将弘. アマンタジンの痙攣誘発作用およびテオフィリン誘発痙攣に及ぼす影響. 第 47 回日本化学療法学会総会. 東京, 6 月.
- 3) 堀 誠治, 正木英二, 川村将弘. ATP 誘導体の行動に及ぼす影響. 平成 11 年度生理学研究所研究会. 岡崎, 8 月.
- 4) 堀 誠治, 佐藤淳子¹⁾ (1国立医薬品食品衛生研究所), 中澤 靖, 柴 孝也, 川村将弘. キノロン薬の内因性グルココルチコイドに及ぼす影響. 第 46 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10 月.
- 5) 正木英二, 加藤總夫, 近藤一郎, 海老澤高憲, 西 晴久, 大野裕治, 中道 昇, 堀 誠治, 川村将弘. ATP 情報伝達系と揮発性吸入麻酔薬. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 西 晴久, 堀 誠治, 正木英二, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞の ADP および UTP を介したコルチコイド産生に対するスラミンの抑制作用の相違. 第 101 回日本薬理学会関東部会. 東京, 10 月.
- 7) 大野裕治, 川村将弘. セロトニンによるアデニル酸シクラーゼ系を介さないウシ副腎皮質刺激効果. 第 72 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月.
- 8) 堀 誠治, 佐藤淳子¹⁾ (1国立医薬品食品衛生研究所), 仙石鎌平, 小沼康男, 川村将弘. テオフィリン誘発痙攣に関する研究—テオフィリンとアミノフィリンの痙攣誘発作用の差異について—. 第 26 回日本小児臨床薬理学会. 東京, 11 月.
- 9) Nishi H, Hori S, Masaki E, Kawamura M. P2Y receptors which link to adenylyl cyclase in bovine adrenocortical cells. The 8th Southeast Asian-Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists. Taipei, Nov.
- 10) 西 晴久, 堀 誠治, 川村将弘. スラミンを用いたウシ副腎皮質細胞の 2 種の P2Y 受容体の薬理学的分離. 第 73 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月.
- 11) 正木英二, 近藤一郎, 川村将弘. カルベノクソロンの吸入麻酔薬最小肺胞濃度抑制作用. 第 73 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月.
- 12) 大野裕治, 中道 昇, 川村将弘. 異なる 5-HT 受容体が副腎皮質ステロイド産生に関与する. 第 73 回日

薬理学講座第2

IV. 著書

- 1) 堀 誠治，感染病態からみた抗生物質の投与方法と投与期間キノロン（ピリドンカルボン酸），斎藤 厚編，感染症と抗生物質の使い方 第3版，東京：文光堂，1999. p.53-7.

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(3科3種)において，静止時の肺呼吸ならびに口腔呼吸運動の周期を，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，高炭酸ガス吸入負荷の影響について検討した。炭酸ガス吸入負荷後，いずれの種においても肺呼吸は散発的パターンから，口腔呼吸周期に一致した連続的かつ規則的パターンに転じることがリカーレンス・プロットにより確認された。

2. 哺乳類の呼吸パターンに関する研究

1) 哺乳類の呼吸において，両生類に見られる口腔呼吸様のパターンが発現する可能性について検討した。麻酔下・人工換気下に迷走神経を切断したラットにガマ毒の一成分であり，呼吸興奮作用を有するとされている resibufogenin を適用すると，横隔神経の活動は一過性の緊張性の活動パターンに転じた後，持続的な周期性活動の停止をきたし，回復過程において周期の極めて短い吸息性活動が発現した(神奈川大との共同研究)。

2) 健常人(20-30歳代)の覚醒時から入眠時に見られる中枢型無呼吸の発現様式について検討した。被験者40名中70%(28名)は比較的安定した呼吸リズムを呈したが，30%(12名)に無呼吸が多発し，呼吸周期は離散的に変動した。呼吸周期の標準偏差は平均値のほぼ2乗に比例し，比例係数の異なる2群に分けられた。

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

前年度我々は，Hering-Breuer reflex の一つであ

る deflation reflex の基礎過程と考えられる反射を見出し、迷走神経吸息促進反射 (vagal inspiration-promoting reflex, VIP 反射) と命名しその性質を公表した。VIP 反射は NMDA 受容体の競合的および非競合的遮断下に (1) 吸息延長反射 (inspiratory lengthening reflex) と (2) 吸息開始反射 (inspiratory on-switch) という二つの現象から成り立つ。一方、橋に存在する呼吸関連神経核の破壊は、NMDA 受容体遮断薬適用下とよく似た自発性呼吸活動を発現することが知られていることから、VIP 反射発現には、1) 中枢神経系内の NMDA 受容体遮断が重要であるのか、あるいは、2) 橋呼吸性細胞群から延髄呼吸性細胞群への呼吸性出力の不活性化が重要であるのかという疑問が他の研究者より提出された。今年度はこの問いに答えるべく、以下の実験を行い、結論を得た。橋吻側部の神経核 (n. parabrachialis medialis および Koelliker-Fuse nucleus) を (1) 高周波電流通電 (500 KHz) あるいは (2) カイニン酸 (1 μ g) の局所適用により両側破壊し、橋呼吸性細胞群の不活性化を行った。両方法による神経核破壊後もこの VIP 反射が NMDA 受容体遮断下と全く同様に発現したことから、橋呼吸性細胞群から延髄呼吸性細胞群へ至る神経投射の過程の外科的または薬理的遮断が VIP 反射発現に重要であることが示された。

III. 中枢神経系シナプス伝達制御機構ならびにシナプス形成機構に関する研究

1. 延髄孤束複合体神経回路プリン受容体の機能的役割

急性脳スライスにおける細胞膜電流パッチクランプ記録を行い、尾側孤束核内性ニューロンへのグルタミン酸作動性シナプス入力、シナプス入力の起源および放出様式に応じて、異なるシナプス前性プリン受容体によって弁別的に制御されている事実を示した。特に、尾側孤束核内に ATP からアデノシンへのダイナミックな変換機構が発現し、これらプリン体がシナプス前のそれぞれ固有の受容体を活性化させて一つの細胞への興奮性入力を相反的に制御するという新しい機序を見出した。

2. ギャップジャンクション構造を介した神経細胞間電気シナプス活動に関する麻酔薬理学的研究

吸入麻酔薬がギャップジャンクション電流を抑制する事実、および、コネキシンチャンネル閉口薬が吸入麻酔薬の作用を増強する事実を背景として、脳内の native なギャップジャンクションに起因する神

経活動に及ぼす吸入麻酔薬の作用をラット青斑核ニューロンからの細胞膜電流パッチクランプ電流記録によって検討した。青斑核ニューロンは、吻尾方向の樹状突起連絡がスライス内で維持されている場合にテトロドトキシン非感受性の強い自発性膜電流振動を示し、これは、臨床濃度の吸入麻酔薬 sevoflurane で用量依存的に抑制された (薬理学講座第 1・正木講師との共同研究)。

3. 橋三叉神経中脳核および青斑核に発現する P2X 受容体の細胞興奮性制御における機能的意義に関する研究

三叉神経中脳核および青斑核はいずれも高密度の P2X 受容体 (イオンチャンネル内蔵型 ATP 受容体) を発現しているが、それらの細胞外 ATP に対する応答の有無については統一された見解が得られていない。脳幹スライス標本において、青斑核の神経細胞は、電位固定下・電流固定下ともに、ATP によって誘発される内向き電流もしくは脱分極応答を示したが、三叉神経中脳核細胞の膜電位は、ATP によってほとんど影響を受けなかった。この不一致は、三叉神経中脳核細胞に発現する P2X 受容体 (P2X5) の脱感作特性、ならびに、過分極活性化 1 価カチオンチャンネルの静止膜電位における開口に依存すると推定された。三叉神経中脳核細胞の P2X 受容体は、その興奮性制御において少なくとも静止膜電位近傍では主要な役割を担い得ないと結論された (薬理学講座第 1・正木講師との共同研究)。

4. 海馬シナプス前受容体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プリン受容体が興奮性および抑制性伝達物質放出を制御する可能性を海馬 CA1 錐体細胞のシナプス後電流の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)。

5. 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

胎生ならびに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記録し、電位依存性チャンネルおよび、機能的シナプス電流の発現を検討した後、標識色素の細胞内注入により大脳皮質発生期の構造および機能的特徴を検索した (DNA 研・分子神経生物学研究部門との共同研究として継続中)。

IV. その他

加藤講師は、3月横浜で開かれた第73回日本薬理学会年会で、シンポジウム「中枢神経システムにおけるダイナミックな細胞間シグナリング機構の現

在」のオーガナイザーを務めた。

「点検・評価」

教育面では、本年度は昨年度にほぼ完成した新カリキュラムの充実を図った。本講座はコース基礎医科学I・アドバンス(2年), 基礎医科学II [ユニット呼吸器系・自律神経系・循環器系・中枢神経系, 機能系実習(薬理学)](2年), 臨床基礎医学・症候学演習(3年), 研究室配属(3年), 2学年~6学年の総合試験成績の分析などに多岐にわたり人的資源を提供した。また微生物学講座第2(櫻田純次講師)を中心として, 医学教育研究室(福島統助教授), 精神医学講座(繁田雅弘講師), 学務課およびシステム企画課の協力を得て, MCQトレーニング・システムを完成した。今後は, MCQでは評価の困難な能力の養成とその適正な評価法についても検討を進める必要があると考えられる。また, 平成14年に完成予定の大学棟内に設置される共用学生実習室に適合する学生実習設備の拡充を図る必要がある。

研究面では, 独創的な研究領域の開拓と拡大がさらに進められ, また, 多くの学内外との協同研究が推進された。次年度以降にはこれらの成果を論文として公表する必要がある。現在の研究水準をさらに向上させるためには, 新大学棟内に設置される研究室との関連を考慮しながら, 新しい研究設備の導入と老朽化した一般的研究設備の拡充を図る必要がある。また, 研究設備の拡充のみならず, 快適な職場環境を整える必要があると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kato F. Activation of synaptic inputs to dorsal motor nucleus of vagus nerve by ATP in rat brainstem slice. *Soc Neurosci Abstr* 1999; 25(1): 12.
- 2) Masaki E, Kato F, Kondo I, Kawamura M. Gap junctions in the central nervous system as a possible target of action of sevoflurane. *Anesthesiology* 1999; 91(Suppl): A333.
- 3) Kato F. Pre- and postsynaptic modulation of excitability of rat solitary complex neurons by ATP and adenosine receptors. *Jpn J Pharmacol* 1999; 82(Suppl): 12.
- 4) Kimura N. Amphibian-like respiratory patterns in the rat induced by an opioid agonist. *Jpn J Physiol* 1999; 49(Suppl): 83.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. 呼吸中枢研究の最前線: 細胞・分子レベルのアプローチ. *LiSA* 1999; 6: 20-35.
- 2) 木村直史. 呼吸調節解明の現状. *LiSA* 1999; 6(11): 1050-6.
- 3) 木村直史. ドパミンと呼吸調節. *LiSA* 2000; 7(1): 24-30.

III. 学会発表

- 1) Masaki E, Kato F, Kondo I, Kawamura M. P2X purinergic receptors as a possible site of action of sevoflurane. 1998 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. Orlando, Oct. [*Anesthesiology* 1998; 89(Suppl): A113]
- 2) Kato F, Kawamura M Jr, Masaki E. Distinct responses to ATP of identified neurons in mesencephalic trigeminal nucleus and locus coeruleus in the rat pontine slice. 1st International Conference on Control and Diseases of Sodium-dependent Transporter Proteins and Ion Channels. Shizuoka, Aug.
- 3) 正木英二, 加藤総夫. Inhibitory effects of isoflurane on the activity of neuron in nucleus tractus solitarius. 第20回日本麻酔・薬理学会総会. 東京, 6月.
- 4) 加藤総夫, 正木英二. 青斑核ニューロンATP電流のセボフルレンによる抑制は電気緊張性カップリングの抑制に依存しない. 第22回日本神経科学学会大会. 大阪, 7月.
- 5) 高野一夫, 大橋仁志, 加藤総夫. ウサギ吸息促進反射発現に橋呼吸性細胞群(PRG)は関与するか? 第22回日本神経科学学会大会. 大阪, 7月.
- 6) 高野一夫, 加藤総夫. Lung no-inflation testは肺伸張受容器入力の影響を調べる方法としては適切ではない. 第26回呼吸調節研究会. 東京, 10月.
- 7) 木村直史. 両生類の呼吸制御機構. 第26回呼吸調節研究会. 東京, 10月.
- 8) 木村直史, 宮崎正史. ヒト呼吸周期の離散的変動. 第27回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 9) 加藤総夫, 繁富英治, 川村将弘. 延髄孤束核興奮性シナプス伝達のプリン受容体による制御. 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. 福島, 1月.
- 10) 高野一夫, 山口かほる, 加藤総夫. 橋呼吸関連神経核の破壊による迷走神経吸息促進反射の発現. 第73回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. [*Jpn J Pharmacol* 1999; 82(Suppl. 1): 170]
- 11) 加藤総夫. 孤束複合体ネットワーク興奮性のATP/アデノシン受容体体系による制御. 第73回日本

薬理学会年会。横浜，3月。

- 12) 木村直史，宮崎正史。ヒト呼吸周期の変動様式。第77回日本生理学会大会。横浜，3月。

IV. 著 書

- 1) Kato F, Kawamura M Jr, Masaki E. Distinct responses to ATP of identified neurons in mesencephalic trigeminal nucleus and locus coeruleus in the rat pontine slice. In: Suketa Y, ed. Control and Diseases of Sodium Dependent Transportation Proteins and Ion Channels. Amsterdam: Elsevier. 1999. p. 411-2.
- 2) 高野一夫，木村直史。III. 呼吸反射一肺と気道からの反射。本田良行，福原武彦編。新生理学体系，第17巻 呼吸の生理学。第3章 呼吸の神経性調節。東京：医学書院，2000。p. 128-37.

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

病 理 学 講 座 第 2

- 教 授：牛込新一郎 (兼任)
- 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・移植臓器の病理
- 助教授：城 謙輔 人体病理学：特に腎・泌尿器の病理，実験病理学
- 助教授：鈴木 正章 (病院病理部に出向) 人体病理学：特に泌尿生殖器・乳腺の病理
- 講 師：菊地 泰 実験病理学および分子病理学：特に腫瘍学
- 講 師：加藤 弘之 (病院病理部に出向) 人体病理学：特に泌尿生殖器の病理，細胞診断学
- 講 師：應橋 浩幸 分子病理学および外科病理学：特に泌尿生殖器，婦人科，消化管
- 講 師：清川 貴子 外科病理学：特に婦人科病理，細胞診断学

研 究 概 要

I. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. 軟部発生の良性線維性腫瘍及び悪性線維性腫瘍について臨床病理学的に検索した。
2. 破骨細胞様巨細胞(Osteoclast-like giant cell, 以下 OGC) は骨巨細胞腫などの骨病変のみならず，今まで文献的に，肺癌・乳癌・膀胱癌・腎細胞癌・膵癌・卵巣癌等の上皮性悪性腫瘍および悪性黒色腫・平滑筋肉腫・骨肉腫・悪性線維性組織球腫等の非上皮性悪性腫瘍に伴って出現することが報告されている。しかし，OGC の出現をみる悪性腫瘍は極めて稀であり，OGC 自体あるいは OGC の出現する腫瘍に関しての臨床病理学的検討はほとんどな

れていない。OGCの形態的観察および免疫組織化学的検索を通じて、OGC出現の意義・由来、また特にOGCの細胞特性に関して検討した。

3. 昨年度の骨軟部腫瘍における p53 遺伝子の研究で、1例の骨肉腫では exon5-6 で、1例の悪性末梢神経鞘腫 (MPNST) では exon10 で shifted band が見られたので、今年は先ずそのシクエンシングを行った。その結果、骨肉腫では intron5 の一番目の塩基の変異 (G → T) が見られた。同腫瘍の cDNA の Sequence 解析で、上記の変異により Splicing 異常が起こり、exon5/6 の間に intron5 の全長が残存し、更にその変異の 69 bp 下流で stop codon (TGA) が生じたことを確認した。一方、MPNST では codon342 (CGA) の C の欠損によって 344codon で stop codon (TGA) が生じていた。LOH 解析では p53 と p73 の領域でそれぞれ 3/28 (10.7%)、3/18 (16.7%) の LOH が見られた。これらの結果より p53 の突然変異及び p53 と p73 の LOH は骨軟部肉腫の発生に関連する DNA 変異の一部であることが示唆された。

II. 肝臓に関する研究

1. 肝臓癌肉腫の一例を報告した。過去の報告をレビューし、その臨床病理学的特徴を明らかにした。また、組織発生については組織像から上皮性腫瘍説を採用し、肉腫分化を伴う癌腫という名称を提唱した。

2. 慢性肝炎→肝硬変過程で、肝改築は炎症一線維化と再生を中軸に進展する。炎症を引き起こす起炎ウイルス (HCV) の HCV-RNA と HCV 抗原の肝内分布と炎症一線維化の分布の位置的関係を In situ hybridization 法と免疫組織化学によって検討した。両者は、門脈周囲域を除いて必ずしも一致しないことが明らかとなった。

3. 胆汁鬱滞性肝傷害における胆管増生の動態について、薬物性急性胆汁鬱滞例と比較検討のため、閉塞性黄疸例の胆管増生を連続切片にて追究し、その複雑な走行を復構してきた(継続)。慢性肝炎の複雑な脈管構築を、正確に意味付けるために、正常肝臓の3次元的脈管構築の再構成を行ない、松本らの小葉構造を部分的に追認できた。従来困難であった、人工肝臓用培養細胞の電顕標本作成に成功した。

4. 肝疾患の構造変容を究明する基礎として正常ヒト肝動脈系について光顕的連続切片の再構築を行ない観察してきた。肝動脈には門部から一貫して各小葉辺縁の類洞に至る軸動脈と肝内胆管周囲に毛細血管網を形成する傍胆管枝の2系統がある。後者は

前者の側枝からなるが両者間には吻合も見られる。従って肝動脈は門脈・胆管両系の機能を媒介している可能性が高い。上記の結果を踏まえて現在、胆道系疾患の構造解明を行っている。

III. 消化管に関する研究

1. 大腸原発の各種大腸ポリープの増殖細胞分布について解析し、その病理組織診断的意義との関係について考察した。

2. 消化管粘膜に発現する粘液物質の免疫組織学的染色を用いた解析を行ない、各種反応性病変、癌発生母地との関連について検討中である。

3. 大腸低分化型腺癌の浸潤様式が、びまん型と充実型に分類されることを指摘し、びまん型の子孫が充実型に比して悪いことを明らかにした。

4. 大腸の鋸歯状腺腫が過形成性ポリープから由来すること、またその癌化は adenoma-carcinoma sequence に類似していることを明らかにした。

5. 大腸早期癌を隆起型、非隆起型に分類し、隆起型で K-ras 遺伝子の点突然変異率が高いことを示した。また、非隆起型では増殖細胞活性が高く、アポトーシスが低率であることを示した。

6. 大腸 sm 癌における、深達度診断の問題点について指摘し、深達度のとりかたと病理学的意義について検討した。

IV. 腎に関する研究

1. 腎癌の遺伝子異常に関する研究：同一環境にあっても個体によってがんの発生は変動する。これには従来体質として考えられてきた modifier 遺伝子が関与している。ヒト腎癌ではまだその発症機構が明らかではない。そのため原因遺伝子が解明されている model 動物 (Eker rat) で発症を左右する modifier 遺伝子の単離同定を目指している。過去5年間の研究により、染色体局在をほぼ決定した。

2. 腎細胞癌と腎腺腫との組織学的比較を行なった。腎癌のフォイルゲン染色を行ない、細胞分析システム (CAS) により、腎細胞癌の核 DNA ploidy pattern 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。

3. 腎尿管進行性病変：過形成・異形成・腺腫を合併する例が教室に約150病変ファイルされている。これらの臨床病理学的・組織化学的検討を行なった。

4. マウス尿管上皮細胞を無血清培地中で単離培養し、その MHC class II への形質転換には、マクロファージ由来の TNF α や IL1- β ではなく、活性

化 T リンパ球由来の INF γ が関与することをフローサイトメトリーにて証明した。

5. 混合性結合織病における腎生検材料を検討した結果、免疫複合体性糸球体病変の他に、共通病変として腎細動脈内膜のムコイド肥厚が特異的病変として確認できた。

6. 陽性荷電化卵白アルブミンを用いた in situ 型免疫複合体腎炎のマウスモデルにおいて、その抗原と抗体の消長を、ラジオアイソトープを用いて解析し、抗体が基底膜上の抗原の停留遅延に関与することを証明した。

7. Lipoprotein glomerulopathy を報告し、また、患者の apolipoprotein E 遺伝子を解析して新しい変異を確認できた。

8. ヒトルーブス腎炎における nucleosome core 粒子や DNA の糸球体基底膜への結合には、amyloid P 成分が関与することを実験的に証明した。

9. Immunotactoid glomerulopathy と fibrillary glomerulonephritis の臨床病理解析と治療法について総説した。

10. 腎炎の診断や研究分野における免疫組織化学の応用法について総説した。

11. 長期に生着する移植腎の病理学的検討を行った。多因性の要因で起こるいわゆる慢性拒絶反応と共にドナー年齢の影響が多く関与し、更にそれと共に細動脈硬化と糸球体硬化が進展すると思われる。再発腎炎で多い IgA 腎症で移植腎機能消失に至った例の病理学的検索では、免疫抑制下に於いても腎炎の高度活動性が見られ、半月体性腎炎を呈していた。腎生検例も膨大となり、ヒトの自然史から見た腎炎の成り立ちやその消退を観察する必要がある。通常組織学的手法を用いての検討が主であるが、今後は分子細胞的レベルでの検索が必要と思われる。

V. 腎を除く泌尿器と生殖器に関する研究

1. 膀胱癌組織の PCNA, MIB-1, p53 発現率と臨床的動向の相関性の検討。膀胱癌の手術、剖検標本を用い、PCNA, MIB-1, p53 の腫瘍細胞中の発現率を算出し、その腫瘍進行度、腫瘍組織 grade、予後との相関関係についての評価をした。加えて、同一症例の初発、再発、剖検時の腫瘍組織について同様の調査を行い腫瘍の再発、進展に伴う腫瘍組織の表現型、増殖能形質転換の有無についても追跡し、評価を試みた。

2. 剖検材料を対象に、前立腺癌の骨転移の機序

について病理・免疫組織化学的に検討した。とくに骨髄間質細胞 (BMSC) に着目し、癌の骨転移を骨梁間骨化生、付加的骨形成、改変性骨硬化に3分類し、初期の転移からのプロセスを考察し、造骨のみならず骨吸収も伴い改築に向かうことを示した。PSA, PDGF, PTHrP や CD68 を免疫組織学的に検討し、癌細胞が BMSC に働き、骨芽細胞の形成に関与しているものと推定された。

3. p53 ファミリー遺伝子である p51 と p73 の前立腺癌における関与につき検討した。p51 と p73 の突然変異は検出されなかった。mRNA 発現では、p53 が腫瘍では発現低下している症例が多いの 비해、p51, p73 では腫瘍でも発現亢進している症例があり、これらの遺伝子は腫瘍抑制以外の機能も有する可能性を示唆した。

VI. 産婦人科病理に関する研究

1. 卵巣子宮内膜症：上皮成分の化生についてその頻度と種類について検索した。腫瘍合併例でのその意義を検討し、卵巣腫瘍発生において上皮成分の化生の関与が示唆された。

2. 横隔膜子宮内膜症による自然気胸の発生について検索した。

3. 子宮頸管腺の粘液性状に関する研究：子宮頸部腺癌は、扁平上皮癌に比して予後不良で、近年特に若年者で増加傾向にある。一方、子宮頸管腺の病変の中には組織学的に悪性と良性の鑑別に苦慮する症例が含まれる。子宮頸部腺系病変における胃・腸型粘液に関する報告は少なく、悪性および良性子宮頸管腺上皮における胃型・腸型粘液と CEA の発現について検討し、その鑑別診断を行なった。

VII. 循環器に関する研究

1. 心病理：C型肝炎ウイルスは肝内のみならず、肝外でも種々の臓器障害を引き起こすことが次第に明らかとなってきたが、われわれは心筋症への関与について検討してきた。心筋においても、In situ hybridization 法により、HCV-RNA の陽性所見が得られた。

IX. その他

1. 感染症：県立厚木病院の一般細菌検査におけるブドウ球菌検出状況を検討。ブ菌は連鎖球菌に次ぎ多く(12.9%)、その40~60%がMRSAであった。黄色ブドウ球菌は20歳代女性、60歳代男女に多く、検体の種類では婦人科分泌物、尿、次いで呼吸器系の検体に多い。

2. 微小循環系病理—血管新生因子である Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) と, basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) の N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) 誘発ラット膀胱発癌に於ける発現について, 光顕・電顕・免疫組織化学と, Northern blot analysis で検討を行った。本検討から, BBN 誘発ラットの膀胱発癌過程の早い時期から, VEGF が発現することが示唆された。これに対し, bFGF の発現との関連性は認められなかった。

3. 腹腔内副腎外褐色細胞腫の臨床病理学的検討: クロモグラニン, NSE, S-100 が全例陽性。DNA ploidy パターンは diploid が 3 例, aneuploid が 1 例であった。特に大型多核細胞, 脈管侵襲, 周囲結合組織浸潤に留意すべきである。

「点検・評価」

本病理学講座第 1, 2 の研究の軸は, 人体病理学であり, これは従来と変わりなく今年度もそれを踏まえて各自の研究が進められた。

この点検・評価を書くにあたって, 各自の自己評価を提出してもらったが, 大雑把に二つのグループに分けられた。一つは比較的明確な研究課題をもち, それに対して研究を進める (人によって達成度は異なるが) と同時に, 次へのステップとして, 新たな問題点を見出している人々のグループである。他は課題が明らかな場合もあるしそうでない場合もあるが, 何れにしても教育, 診断業務などの日常業務に多くの時間を割くことが余儀なくされ研究への時間配分が思うに任せない人々のグループである。前者の場合は, 日常業務 (下記) との折り合いをうまく付け研究を進めた結果であり, それなりの評価が与えられるし, 更に研究を深めオリジナルティのある仕事を期待したい。後者に関してだが, 昨今の教育改革, 病院改革に伴って各個人 (教員) にかかる負担が増大していることも事実であるが (これに対する正当な評価もなされるべきである), しかし教育・研究・診療の 3 つを柱とする大学である以上, これは取り敢えずは受け入れなければならない事であろう。その上で研究計画を再構築する事が要求されているように思う。昨年の「点検・評価」にも異口同音の記述が見出され, その一節に「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。」とある。勤務部署の事情により多少の違いがあり, これも考慮すべきことであるが, しかし先の一節は, まさに原則的にはその通りであろう。

昨年に引き続き研究時間の問題が, 解決すべき問

題として残った。個人的な問題, 体制的な問題の両面から検討すべきであろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 蓮村 誠, 菊地 泰. ヒト腎細胞癌における transforming growth factor beta シグナル伝達系の異常解析. 慈恵医大誌 2000; 115(1): 47-56.
- 2) 二村 聡, 池上雅博. 大腸原発各種ポリープの増殖細胞分布とその組織病理学的意義. 慈恵医大誌 2000; 115(1): 57-72.
- 3) Fukunaga M. Sarcomatoid collecting duct carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1999; 123(4): 338-41.
- 4) Fukunaga M. Catamenial pneumothorax caused by diaphragmatic stromal endometriosis. APMIS 1999; 107: 635-8.
- 5) Fukunaga M, Ushigome S. Proximal-type epithelioid sarcoma in the pelvic soft tissues. APMIS 1999; 107: 283-8.
- 6) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Radiation-induced inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the ileum. APMIS 1999; 107: 837-42.
- 7) Fukunaga M, Ushigome S. Collagenous fibroma: a distinctive fibroblastic soft tissue tumor. Adv Anat Pathol 1999; 6: 275-80.
- 8) Fukunaga M, Ushigome S. Reply to letters. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. Mod Pathol 1999; 12: 229.
- 9) Kohno A (Dokkyo Univ), Yoshikawa W, Yunoki M, Yanagida T, Fukunaga M. MR findings in degenerated ovarian leiomyoma. Br J Radiol 1999; 72: 1213-5.
- 10) 本間隆志, 福永真治, 野村浩一, 山田直子, 小林久仁子, 佐藤 俊 ほか. 乳腺原発純粋型扁平上皮癌の一例. 穿刺吸引細胞診像を中心として. 慈恵医大誌 1999; 114(6): 507-12.
- 11) 金網友木子. 膀胱癌組織における PCNA, MIB-1, p53 発現率と予後に関する検討—初回手術, 再発手術, 剖検での免疫組織学的検討—. 慈恵医大誌 1999; 114(6): 417-28.
- 12) Sakata A, Takeda A, Takasaki S. Three-dimensional image analysis of hepatic restructuring in liver cirrhosis. Anal Quant Cytol Histol 1999; 21: 181-4.
- 13) Sakata A, Takasaki S, Kawakami M. Three-dimensional image analysis of the hepatic restructuring process in chronic active hepatitis.

- Anal Quant Cytol Histol 1999; 21: 245-9.
- 14) Takeda A, Sakata A, Takeda N. Detection of hepatitis C virus RNA in the hearts of patients with hepatogenic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1999; 195: 257-61.
 - 15) Takeda A, Sakata A, Takeda N. Image and DNA analysis of hypertrophic myocytes in hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21: 454-7.
 - 16) Wakui S, Furusato M (Kyorin Univ), Muto T¹⁾, Sasaki S¹⁾, Takahashi H, Masaoka T¹⁾ (Azabu Univ), Ushigome S. Expression of vascular endothelial growth factor in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine induced rat bladder carcinogenesis. *Vet Pathol* 1999; 36: 111-6.
 - 17) 宮沢善夫, 遠藤泰彦. 前立腺癌の骨転移における病理形態学的ならびに免疫組織化学的研究—骨髄間質細胞の関わりについて—. *慈恵医大誌* 1999; 114(6): 455-67.
 - 18) 千葉 諭, 網谷由紀子¹⁾, 松浦邦昌¹⁾, 関 邦子¹⁾, 永倉隆夫¹⁾ (県立厚木), 羽野 寛 ほか. 厚木病院における一般細菌検出の動向: 第1報—ブドウ球菌の検出状況. *厚木病院医誌* 1999; 20(1): 99-102.
 - 19) 加藤弘之, 鈴木正章, 山口 裕, 猪股 出(水戸日赤), 藍沢茂雄. 腎肉腫(平滑筋肉腫)の3症例. *病理と臨* 1999; 17: 503-8.
 - 20) Kato H, Suzuki M, Mukai M (Okura hosp), Aizawa S. Clinicopathological study of pheochromocytoma of the urinary bladder: Immunohistochemical, flow cytometric and ultrastructural findings with review of the literature. *Pathol Int* 1999; 49: 1093-9.
 - 21) Hano H, Takasaki S, Nakayama J. Autoimmune forms of chronic hepatitis associated with hepatitis C virus (HCV) infection with and without HCV-RNA: Histological differences from pure autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C. *Pathol Int* 1999; 50(1): 106-12.
 - 22) Yamaguchi Y. The nephrotoxicity of cyclosporin on kidneys with nephrotic syndrome with emphasis on the histopathology. *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: s 55-63.
 - 23) 山口 裕. メサンギウム細胞増生の意義. *腎と透析* 1999; 47: 231-8.
 - 24) 山口 裕. 長期に生着する移植腎生検の組織学的解析. *腎と透析* 1999; 47: 481-6.
 - 25) Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Shimizu T¹⁾, Matsugami K¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Toma H¹⁾ (Tokyo Women's Med College), et al. The histopathological findings of renal allografts surviving more than 10 years after transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 308-10.
 - 26) Goya N¹⁾, Ishikawa N¹⁾, Ito F¹⁾, Ryoji O¹⁾, Tokumoto T¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. *J Urol* 1999; 162: 383-6.
 - 27) Saito K¹⁾, Nakagawa Y¹⁾, Tanikawa T¹⁾, Sonda K¹⁾, Nishi S¹⁾ (Niigata Univ), Yamaguchi Y. Efficacy of tacrolimus in ABO-incompatible kidney transplantation: clinicopathological aspect of humoral rejection. *Transplant Proc* 1999; 31: 2851-2.
 - 28) Onitsuka S¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Takahashi K¹⁾, Toma H¹⁾ (Tokyo Women's Med College). Peritubular capillary deposition of C4d complement fragment in ABO-incompatible renal transplantation with humoral rejection. *Clin Transplant* 1999; 13(suppl. 1): 33-7.
 - 29) Shimizu T¹⁾, Tanabe K¹⁾, Tokumoto T¹⁾, Ishikawa N¹⁾, Shinmura H¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Clinical and histological analysis of acute tacrolimus (TAC) nephrotoxicity in renal allografts. *Clin Transplant* 1999; 13(Suppl. 1): 48-53.
 - 30) Matsugami K¹⁾, Nitta K¹⁾, Horita S¹⁾, Honda K¹⁾, Tanabe K¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Isolated ciclosporin-associated arteriopathy does not deteriorate residual renal function in patients with kidney transplantation. *Nephron* 2000; 84: 295-6.
 - 31) Otsubo S¹⁾, Nitta K¹⁾, Tanabe K¹⁾, Toma H¹⁾, Ito K¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Maximal glomerular size as a predictor of recurrence in renal allograft recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2000; 84: 376-8.
 - 32) Ishida H¹⁾, Koyama I¹⁾, Sawada T¹⁾, Murakami T¹⁾, Utsumi K¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Clinical utility of monitoring Sialyl Lewis x (CD15s) antigen on peripheral lymphocytes for the diagnosis and treatment of rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 59-63.
 - 33) 二階堂孝, 二村 聡, 牛込新一郎. 免疫染色陰性例に対する免疫染色増感法の適応. *病理と臨* 1999; 9:

- 900-3.
- 34) 二階堂孝, 舎利弗都々子¹⁾, 長岡 豊¹⁾ (佼成病院), 二村 聡, 牛込新一郎, 福田国彦. 骨腫瘍の細胞診. 病理と臨 1999; 10: 1024-8.
- 35) Onishi T, Ohishi H, Goto H, Suzuki M, Miyazawa Y. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and evaluation of prognosis in 42 patients. *Br J Urol* 1999; 83: 937-43.
- 36) 鈴木正章. 消化管の生検における Group 分類, 及び病理診断の用語に関して. 消化器癌研究基金 会報 こうめい 2000; 2: 10-4.
- 37) 遠藤泰彦, 宮沢善夫. 前立腺癌の造骨性転移における骨芽細胞活性因子に関する免疫組織学的研究. 慈恵医大誌 1999; 114(6): 429-40.
- 38) Ando M¹⁾, Sasaki J¹⁾, Hua H¹⁾, Matsunaga A¹⁾, Uchida K¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Joh K, et al. A novel 18-amino acid deletion in apolipoprotein E associated with lipoprotein glomerulopathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1317-23.
- 39) 渡辺 誠(昭和大学), 二村 聡, 城 謙輔. 急性腎不全を呈した Weil 病の一例. 腎と透析 2000; 47: 11-7.
- 40) Saeki T, Akiba T, Joh K, Inoue K, Doi N, Kanai M, et al. An extremely large solitary primary paraganglioma of the lung: report of a case. *Surg Today* 1999; 29(11): 1195-2000.
- 41) Morioka T¹⁾, Joh K, Shimizu F¹⁾, Oite T¹⁾ (Nigata Univ). Nucleosome core particles and DNA bind to the human glomerular basement membrane: role of the amyloid P component of the GBM. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 43-8.
- 42) Mochizuki H (Saitama Med Cent), Joh K, Matsuyama N, Imadachi A, Usui N, Etoh Y. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome: case report. *Clin Nephrol* 2000; 53: 212-5.
- 43) 阿部 文, 佐野公司, 宇都宮保典, 徳留悟朗, 川村 哲也, 城 謙輔 ほか. 急性活動性糸球体病変を伴った Immunotactoid Glomerulopathy の 1 例. 日内会誌 1999; 88: 143-5.
- 44) Nishimaki H, Nishiyama M, Ikegami M. Expression of aspartyl(asparaginyl) β -hydroxylase in human gastric tissue. *Jikeikai Med J* 1999; 46(3): 129-36.
- 45) 一之瀬方紀子, 池上雅博, 松島雅人, 鈴木博昭, 牛込新一郎. 大腸 sm 癌におけるリンパ節・肝転移の危険因子に関する臨床病理学的検討. *Gastroenterol Endosc* 1999; 41(6): 1163-74.
- 46) 藤崎順子, 池上雅博, 新井弥生, 一之瀬方紀子, 増井良臣, 桂 俊司. 早期胃癌の粘膜切除術における完全切除の判定に関する病理学的評価. 消内視鏡 1999; 11(5): 695-703.
- 47) 杉坂宏明, 池上雅博. 表面型由来大腸癌の病理学的見地よりみた sm 浸潤度診断. 慈恵医大誌 1999; 114(5): 223-31.
- 48) 河野修三, 池上雅博, 小林 功, 織田 豊, 羽田丈紀, 大森秀一郎. 退形成性膀胱癌(巨細胞型)の 1 例一本邦報告例の臨床的検討. 胆と膵 1999; 20: 1015-20.
- 49) 城 謙輔. 続発性腎疾患. Immunotactoid glomerulopathy と fibrillary glomerulonephritis. 腎と透析 1999; 47: 274-8.

II. 総 説

- 1) 藍沢茂雄, 菊地 泰. 画像診断に必要な後腹膜腔腫瘍一特に腎腫瘍の病理一. 臨画像 1999; 15(6): 632-43.
- 2) 福永真治. 新しい血管性腫瘍の特徴と鑑別診断. 病理と臨 1999; 17: 927-31.
- 3) 福永真治. 絨毛性疾患の病理組織学的診断. 胞状奇体, 絨毛癌, PSTT. 産と婦 1999; 66: 223-32.
- 4) 福永真治. Ossifying fibromyxoid tumor の臨床病理学的特徴. 病理と臨 1999; 17: 939-41.
- 5) 牛込新一郎, 遠藤泰彦, 二階堂孝. 悪性線維性組織球腫 (MFH) の病理診断上の問題点. 病理と臨 1999; 17(9): 964-7.
- 6) 池上雅博, 江藤哲也, 安田武史, 斉藤彰一, 鷹橋浩幸, 山下伸子. 大腸 sm 癌の sm 浸潤度診断における組織学的問題点. 早期大腸癌 2000; 4(2): 155-62.
- 7) 池上雅博, 江藤哲也, 安田武史, 鷹橋浩幸, 山下伸子, 中山順今. 大腸癌におけるリンパ管および静脈侵襲の見方と判定方法. 早期大腸癌 2000; 4(2): 203-8.
- 8) 池上雅博, 江藤哲也, 諏訪勝仁, 山下伸子, 牛込新一郎. 大腸腫瘍の生検診断. 病理と臨 1999; 17(11): 1163-72.
- 9) 城 謙輔. 免疫組織化学/応用 1. 各臓器・領域で用いられる抗体とその応用. 7) 腎炎. 病理と臨 2000; 18(臨増): 142-5.
- 10) 山口 裕. 原発性疾患の腎生検. 腎と透析 1999; 47: 122-5.

III. 学会発表

- 1) Kikuchi Y, Sudo A, Kamishiro H, Mitani H (Cancer Inst, Jpn), Kato O, Aizawa S, et al. Mutation analysis of DPC4 gene in EHEN induced rat carcinomas and Eker rat tumors. 90th Annual Meeting American Association for Cancer Research. Philadelphia, Apr. [90th AACR Proceeding 1999; 40: 697]

- 2) 菊地 泰, 樋野興夫(癌研), 藍沢茂雄, 牛込新一郎. EHEN 発癌および Eker rat の腎癌の遺伝子異常について(第3報). 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88: 317]
- 3) 菊地 泰, 樋野興夫(癌研). 遺伝性腎癌ラット(Eker rat)における modifier gene の存在. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月. [日本癌学会記事 1999; 90: 140]
- 4) Kikuchi Y, Sudo A, Mitani H¹⁾, Hino O¹⁾ (1 Cancer Inst, Jpn). Analysis of Smad4 (DPC4) gene, one component of transforming growth factor beta signaling passway, in human renal cell carcinomas. 2nd Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Hong Kong and Australasian Divisions of the IAP. Seoul, Oct.
- 5) Takahashi H, Fukutome K¹⁾, Watanabe M¹⁾ (1 Mie Univ.), Furusato M (Kyorin Univ.), Sudo A, et al. Mutation and transcription analysis of p51 gene and correlation with p73 and p53 expression in prostatic carcinoma, 90th Annual Meeting American Association for Cancer Research. Philadelphia, Apr. [90th AACR Proceeding 1999; 40: 277]
- 6) 鷹橋浩幸, 福留寿生(三重大), 古里征国(杏林大), 井川俊太郎(東北大), 牛込新一郎. (ワークショップ) 前立腺癌における p53 ファミリー遺伝子 (p53, p51, p73) の関与. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月. [日本癌学会記事 1999; 90: 49]
- 7) Yamashita N, Ikegami M, Takahashi H, Etou T, Koido S, Asakawa H, et al. Differences of cell proliferation and apoptosis between two distinct morphologic types of colorectal tumor. 7th United European Gastroenterology Week. Rome, Nov. [Gut 1999; 45(Suppl V): A144]
- 8) Fukunaga M, Ushigome S. Smooth muscle metaplasia in ovarian endometriosis. 89th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. New Orleans, Mar.
- 9) Fukunaga M, Ushigome S. Flow cytometric and clinicopathologic study of hydatidiform moles with special reference of the significance of cytometric aneuploidy. 89th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. New Orleans, Mar.
- 10) Fukunaga M, Chiba S, Nomura K, Tokuda T, Ushigome S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: a case report with in situ hybridization for Epstein-Barr viral genome. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 197]
- 11) Fukunaga M, Harada T, Nikaido T, Takai S, Ushigome S. Kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt syndrome. 第32回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 岐阜, 7月. [日整外会誌 1999; 73(6): S1224]
- 12) 酒田昭彦, 竹内行浩, 武田淳史, 遠藤泰彦. C型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性慢性肝疾患における HCV-RNA と HCV 抗原の肝内分布について. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 254]
- 13) Takeda A, Takeuchi U, Endo Y, Miyazawa Y, Sakata A, Ushigome S. 3-D image and DNA synthesis in hypertensive and cardiomyopathic heart. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 289]
- 14) 和久井信, 鷹橋浩幸, 牛込新一郎, 古里征国(杏林大). BBN 誘発ラット膀胱発癌に於ける VEGF の発現に関する検討. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 300]
- 15) 宮沢善夫, 遠藤泰彦, 宇都宮忠彦, 加藤弘之, 山口裕, 牛込新一郎. 前立腺癌における骨形成性転移の発症機序に関する研究. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 284]
- 16) Kiyokawa T, Aizawa S. Expression of gastrointestinal phenotypes in cervical glandular lesions. 89th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. New Orleans, Mar.
- 17) 加藤弘之, 山口 裕, 宮沢善夫, 鈴木正章, 二階堂孝, 牛込新一郎. 腔 angiomyofibroblastoma の臨床病理学的検討. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 201]
- 18) 羽野 寛, 高崎 捷, 千葉 諭, 崔 順今, 牛込新一郎. 細胆管様構造体増生に関する3次元観察. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 251]
- 19) 山口 裕, 田辺一成¹⁾, 東間 紘¹⁾ (1東女医大). (ワークショップ) graft loss の主な原因が腎炎による移植後 IgA 腎症の病理学的検討. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 133]
- 20) Yamaguchi Y, Akioka Y¹⁾, Kawashima M¹⁾, Horita S¹⁾, Honda K¹⁾ (1Tokyo Women's Med College). Role of parietal podocyte in a process of tissue repair at the adhesion between glomerular tuft and Bowman's capsule in various renal diseases. 15th International Congress of Nephrology. Buenos Aires, May.
- 21) Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Shimizu T¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Toma H¹⁾, Agishi T¹⁾ (1Tokyo

- Women's Med College). Progression of arteriosclerosis and glomerulosclerosis in kidneys from older donors surviving more than 5 years. 5th Banff Conference on Allograft Pathology. Banff, June.
- 22) 山口 裕, 田辺一成¹⁾, 堀田 茂¹⁾, 鬼塚史郎¹⁾, 東間 紘¹⁾, 阿岸鉄三¹⁾ (東女医大). 高齢者ドナーの長期生着移植腎に関する病理組織学的検討. 第42回日本腎臓病学会総会. 横浜, 6月.
- 23) Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Horita S¹⁾, Kawashima M¹⁾, Toma H¹⁾, Agishi T¹⁾ (Tokyo Women's Med College). The electron microscopic changes in main risk factors of long-term renal allograft dysfunction. 4th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology. Tae gu, Sept.
- 24) 山口 裕, 田辺一成¹⁾, 松上桂子¹⁾, 淵之上昌平¹⁾, 東間 紘¹⁾, 阿岸鉄三¹⁾ (東女医大). 移植後10年以上生着した移植腎生検の病理学的検討. 第35回日本移植学会総会. 筑波, 9月.
- 25) 牛込新一郎. 表在性軟部腫瘍の病理. 第98回日本皮膚科学会総会 東京, 4月. [日皮会誌1999; 109(3): 376]
- 26) 牛込新一郎, 神経鞘腫, 神経線維腫, 悪性末梢神経性腫瘍 (MONST) の病理. 第22回手の外科学会 (末梢神経を語る会). 東京, 5月.
- 27) 牛込新一郎. (招請講演) 小円形細胞の細胞学的特徴と鑑別診断. 第40回日本臨床細胞学会 東京, 6月. [日臨細胞会誌1999; 38(suppl. 1): 62]
- 28) 牛込新一郎. (教育講演) 組織パターンからみた骨・軟部腫瘍の病理診断. 第32回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 岐阜, 7月. [日整会誌1999; 73(6): S1330]
- 29) Ushigome S. Malignant change of fibrous dysplasia. International Skeletal Society 26th Annual Refresher Course. Washington, Aug.
- 30) Nikaido T, Ikegami M, Nimura S, Ushigome S. A Case of Metastatic Thymoma. The 2nd Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Australasian, and Hong Kong Divisions of the IAP and Pathology Associations. Seoul, Oct.
- 31) Nikaido T, Todoroki T¹⁾, Nagaoka Y¹⁾ (Kosei General Hosp). Small cell carcinoma of the urinary bladder mimicking malignant lymphoma by urine cytology. The 6th Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology. Chiang Rai, Jan.
- 32) 遠藤泰彦, 二村 聡, 原田 徹, 宮沢善夫, 千葉 諭, 牛込新一郎 ほか. Osteoclast-like giant cell の出現をみる悪性腫瘍における PTHrP 発現に関する検討. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌1999; 88(1): 187]
- 33) 遠藤泰彦, 二村 聡, 原田 徹, 宮沢善夫, 千葉 諭, 牛込新一郎 ほか. 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生肉腫の臨床病理学的検討. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌1999; 88(1): 279]
- 34) 遠藤泰彦, 江間律子, 根本 淳, 新崎勤子, 牛込新一郎. 婦人科領域における G-CSF 産生悪性腫瘍の細胞形態的検討. 第38回日本臨床細胞学会. 名古屋, 11月. [日臨細胞会誌1999; 38(2): 440]
- 35) Nakayama J, Takahashi H, Hano H, Sudo A, Harada T, Ikegami M. Mutation and loss of heterozygosity (LOH) of p53 family genes in bone and soft tissue sarcoma. The 2nd Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Australasian, and Hong Kong Divisions of the IAP and Pathology Associations. Seoul, Oct. [Korean J Pathol 1999; 33(10): 775]
- 36) 城 謙輔, 金網友木子, 松山典正. 混合性結合織病における腎血管病変の特異性. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌1999; 88(1): 200]
- 37) 城 謙輔, 松山典正, 金網友木子, 森岡哲夫, 追手 巍. 陽性荷電化 ovalbumin を用いたマウス in situ 型免疫複合体尿管間質性腎炎の誘導と解析. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌1999; 88(1): 324]
- 38) Joh K, Ushigome S. Disappearance kinetics of in situ immune complex formed on the tubular basement membrane in mice. 89th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. New Orleans, Mar.
- 39) Saito S, Ikegami M, Miyasaki M, Ichikawa H, Ushigome S. Study of the tumorigenesis in serrated adenoma and adenocarcinoma derived from the tumor. Meeting of American Gastroenterological Association. Orlando, May.
- 40) 池上雅博. (病理診断講習会) 結腸の隆起性病変. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌1999; 88(1): 141]

IV. 著 書

- 1) 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.
- 2) 羽野 寛, 牛込新一郎. 細胞傷害・壊死, 物質代謝障害, 萎縮, 体液・循環動態の障害, 炎症. 武谷雄二編. 婦人科腫瘍の細胞診 (新女性医学大系 40). 東京: 中山書店, 1999. p. 53-63.
- 3) 牛込新一郎, 羽野 寛. 過形成, 肥大, 化生, 腫瘍. 武谷雄二編. 婦人科腫瘍の細胞診 (新女性医学大系

40). 東京：中山書店，1999. p. 64-73.

V. その他

- 1) 二村 聡，牛込新一郎. 鼻腔内腫瘍を初発症状とし
髄外性形質細胞腫と多発性骨髄腫の鑑別が困難であっ
た一症例. 臨成人病 1999; 29(12): 1709-23.
- 2) 二村 聡，城 謙輔. 急性腎不全を呈した Weil 病
の一例. 腎と透析 2000; 48(1): 134-8.
- 3) 二村 聡，二階堂孝，牛込新一郎. 広範な壊死と多
彩な組織像を呈した悪性リンパ腫の一例. 診断病理
2000; 17(2): 187-9.
- 4) 二村 聡，池上雅博，二村浩史. 内視鏡的粘膜切除
材料にて診断しえた A 型胃炎による多発カルチノイ
ドの一例. 消内視鏡の進歩 2000; 56(2): 64-5.
- 5) 羽野 寛，城 謙輔，池上雅博，福田隆浩，金網友
木子，原田 徹 ほか. 広く日本人が貢献した疾病等につ
いて. 病理と臨 1999; 17(臨増 日本人の病気と病
理学): 344-58.
- 6) 千葉 諭. メドゥーサの頭. 厚木病院医誌 1999; 20
(1): 98
- 7) 河野修三，羽野 寛，笹屋一人，大森秀一郎，山崎
洋次. 巨大嚢胞を形成した肝内胆管癌の 1 例. 日消外
会誌 1999; 32(3): 865-9.
- 8) 牛込新一郎. 病理学の挑戦; 骨・軟部腫瘍の病理
—Ewing 肉腫の neuroectodermal 起原をめぐる—.
病理と臨 1999; 17(臨増 日本人の病気と病理学):
295.
- 9) 遠藤泰彦，二村 聡，原田 徹，宮沢善夫，千葉 諭，
牛込新一郎 ほか. 穿刺細胞診にて未分化癌と診断さ
れ，G-CSF 産生が証明された甲状腺癌の一例. 病理と
臨 1999; 17(4): 391-4.

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
大橋 隆明 ウイルス・生化学
馬目 佳信 ウイルス学

研究概要

今世紀の最終章に至り，人類は新しい価値観を模
索し始めている。生活の近代化と技術進歩に伴うモ
ダンな生活環境の維持の代償として，多量な二酸化
炭素の排出や環境汚染を形成してきている。その結
果は直接的に飲料水や日々呼吸する空気の状態の低下
さらには地球温暖化として，徐々に我々の健康に影響
を現し始めている。こうした緩徐な変化と対照的に，
感染症の分野では既に 1980 年代の当初から HIV 感
染症として顕在化し問題は単純な感染症の範疇を
凌駕した重大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。さらに 1999 年
の夏ニューヨーク市で突然多くの鳥が死にこの鳥を
殺したウイルスが 7 人の人間を死亡させた。新種の
ウイルスは西ナイル・ウイルス (West Nile Virus) と
判明した。東京で同様のことが何時起こるとも
もしれない。こうした状況に対応できる体制を作る
ことが必要である。ウイルス感染症の対策として
最良にして効果的な方法は，媒介昆虫の駆除より
もワクチンの開発である。DNA 医学に根ざした
新しいワクチンの開発が急務である。

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つ
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
ウイルス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 syn
drome) 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) HIV 感染症に対する抗体療法

の限界克服法の開発。(3) 抗 HIV ウイルス活性を有する抗生物質の開発。以上 3 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 CDR グラフト法により、HIV 中和抗体 NMO1 のヒト型化 (hNMO1) に成功した。さらに hNMO1 の臨床応用を目的として第一に安全性の確認を検討した。その上で治療効果と有効性も可能なかぎり評価することである。治験そのものは現在も継続中であるが、初期の目的である安全性と免疫不全状況の改善に効果のあることを証明した。

HIV 感染症の臨床経過とエイズ (免疫不全症) 発症患者の治療方法の開発に際しての重要事項は効果の持続性と長期使用の安全性である。今回の治験に準備した抗体の量的制限から、これらの点はさらに検討を進める必要のある重要な点である。効果の持続性を考慮する場合に当然想起される事象は HIV の高い変異性である。そこで、人体での反応の一部をシュミレーションする形で HIV の中和抗体に対するエスケープ変異の解析を実施した。その結果は我々の予想したように約 90 日でウイルスはエスケープ変異を完成させる。更に変異獲得の機構の分子レベルでの解析の結果は全く我々の予想に反していた。即ち変異は考えられているようにランダムな現象では無かったのである。HIV ウイルスのゲノム RNA の三次元構造にゲノムの複製は支配されている事を予想させる結果であった。

2. HIV 感染症に対する抗体療法の限界克服法の開発：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。中和抗体からのエスケープ変異には第 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。しかもウイルス・ゲノムの変異部位にホット・スポットが存在する。この特異性を規定している分子機構の解明の結果、ウイルスゲノム RNA の二次構造にヘヤーピン構造が存在し、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重要であり、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。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、この予想に基づいた中和抗体のデザインを可能にする。目的に適

合した抗体を高率に産生させるには抗原提示の方法に改良が必要である。この為の基礎研究を財団法人癌研究会付属癌研究所の芝博士との共同研究として、抗原エピトープを DNA レベルからデザインして、特殊重合体を作成し検討する方法を試みる。

ひとたびエスケープ変異体に対する中和抗体の作成に成功すれば、既に完成している hNMO1 抗体とのカクテルにより、抗体の有効期間は驚異的に延長出来る事が期待される。単一抗体では変異体の出現までに 90 日であったが、解析の結果、出現してきた総ての変異体は単一塩基置換の結果であった。この事から、かりに一つの変異体の形成に 90 日要するとすれば予想される変異体に対する中和抗体との二種類の抗体の存在下で両者に抵抗性を同時に獲得するためには独立事象として二度の塩基置換の発生を必要とする。これに要する時間は $90 \times 90 = 8,100$ 日である。即ち、これは 22 年以上に相当する。

本仮説の証明には目的の抗体の作成が急務である。その上で、各抗体が単一で存在した場合のエスケープ変異体の出現速度と両者の抗体併存状態とを比較し 5 倍以上の延長 (2 年間) を見れば充分臨床開発の価値を証明したものとする。

3. 抗 HIV ウイルス剤の開発：我々はここ 8 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行っている。感染成立からウイルス・ゲノムの複製、新生ウイルスの発芽までの HIV ウイルス増殖過程の全域を網羅するデザインの下、ウイルス産生量の変化を P24 Assay 法と HIV ウイルスの逆転写酵素活性測定法で検索している。この結果興味深いリード・コンパウンドを同定している。この中でも特に有望な物質は、臨床開発に向けて、今後も精力的に発展させていく予定である。

我々の発見した抗 HIV 活性を有する化合物の中でも特に興味深いものについて以下に略述する。この中でも、微生物の培養上清よりスクリーニングにより検出、抽出、同定しさらに化学構造を決定して新規物質であることを確定した物質：M51400 は、未感染細胞への HIV ウイルスを初感染時に存在した場合には、細胞毒性が全く観察されない範囲でウイルスの増殖を阻害した。さらに HIV ウイルスが既に感染している持続感染系の細胞に作用させると、ウイルスの産生をほぼ完全に停止させる効果がある物質である。NCC164：本物質は同様にスクリーニングから発見されてきた物質である。本物質の HIV ウイルスの増殖を阻害するが、作用機構の

詳細な検討の結果、ウイルスの成熟段階に作用して、ウイルス産生を阻害する。このような作用機序の抗 HIV 薬は少ない、ウイルスの増殖サイクルの研究の為にも貴重な薬剤となることが期待される。

その他に物質としては既知物質であるが、薬効性として抗 HIV 活性を証明した物質として、Laidlomycin と Mikamycin A と Mikamycin B がある。Laidlomycin は HIV ウイルス感染細胞のシンチウム形成能を阻害する作用を有することを明らかにした。また Mikamycin A と Mikamycin B とは単体にも抗 HIV 作用があるが、両者を併存させることで、相乗効果 (synergism) が発現される事を証明した。

以上の研究活動の他に慶応大学理工学部梅沢研との共同研究として、異常ヌクレオシド、オキザノシンの誘導体から抗 HIV 薬の開発を進めている。オキザノシンは抗菌物質として放線菌培養液より単離され、その後 inosine 5-mono-phosphate dehydrogenase を阻害して抗 ras 活性を示すことが報告された。オキザノシンはその塩基部分にオキザノン環を有し、その誘導体はユニークな塩基を有する新しい抗ウイルス物質への発展が期待される。検討の結果、新規の HIV 逆転写酵素阻害作用のある物質の合成に成功した。

II. 悪性腫瘍の免疫治療の研究

1. a) 悪性腫瘍の免疫療法 (1) LAK 療法: 患者の末梢リンパ球を 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、がんに対する宿主の免疫力を修飾することで悪性腫瘍を免疫学的に治療する方法を開発すべく、検討を行ってきた。その結果現在までに 300 症例以上の結果を得た。LAK 療法は極めて安全であり副作用も殆ど無い。他施設での類似の療法で経験されている発熱等も我々の施設での結果では 1 例以外経験されていない。効果に関しては、殊に癌性胸水と腹水を有する症例では症状の改善に明らかに貢献している。しかも、本療法を施行している患者の殆どが化学療法や放射線療法に抵抗性の末期ガン患者であることを考えると、貴重な治療方法の一つである。以上の結果から高度先進医療として承認され東京慈恵会医科大学病院で希望する患者に提供できる状況に至っている。

b) 樹状細胞と腫瘍細胞との融合細胞による免疫療法: 現在の免疫学のパラダイムでは、免疫学とは自己と非自己の認識の学問と考えられている。ここで重要な働きをしている細胞群を抗原提示細胞と

呼ぶ。抗原提示細胞の中でも重要な細胞が樹状細胞である。癌は生体に対して自己と認識されている場合が多い。したがって免疫的寛容状態にある。こうした状況にある癌個体の免疫系に抗原認識を可能にする画期的方法の端緒を開発した。即ち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 クラス I とクラス II に提示することが可能であ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完了し、倫理委員会の承認を得て、臨床研究を実施している。

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 DNA 法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 DNA 法では 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の変異の機構を解明し殊に V3 ループの結合部位の変異のゲノム RNA の分子レベルでの制約状況についての仮説を提唱し、これに基づく新しい抗 HIV 療法をデザインし、実現に向けて具体的研究を開始したことである。さらに抗ウイルス剤開発の分野でも多くの成果を示す事が出来た。

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 療法は高度先進医療として臨

床応用されるに至った。この成果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。これも直接患者の治療法の一つとして確立させるために、臨床研究を計画し、臨床教室の協力のもと目下安全性を検討しており、全く新しい治療法を臨床の分野で試みる事例としては順調に進行していると考えている。

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を獲得した。最終段階である健康保険での薬価の収載獲得に向けて検討中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe M, Chigusa M, Takahashi H, Nakamura J, Tanaka H, Ohno T. High level of ca19-9, ca50, and cea-producible human cholangiocarcinoma cell line changes in the secretion ratios in vitro or in vivo. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000; 36: 104-9.
- 2) Saito Y, Chaicharoenpong C, Ohno O, Ichikawa E¹⁾, Yamamura S¹⁾ ('Keio Univ.), Kato K (Nippon Kayaku Co. Ltd.), et al. Synthesis and anti-HIV activity of unusual nucleoside oxanosine derivatives. *Nucleic Acids Symp Ser* 1999; 42: 19-20.
- 3) Kikuchi T, Joki T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Induction of antitumor immunity using Intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1) transfection in mouse glioma cells. *Cancer Lett* 1999; 142: 201-6.
- 4) Yoshida S, Yamada J, Ohno T. Lcap in pancreatic carcinomas. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 177-84.
- 5) Joki T, Kikuchi T, Akasaki Y, Saitoh S, Abe T, Ohno T. Induction of effective antitumor immunity in a mouse brain tumor using B7-1(CD80) and intercellular adhesive molecule 1(ICAM-1; CD54) transfection and recombinant interleukin 12. *Int J Cancer* 1999; 82: 714-20.
- 6) 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(3): 245-50.
- 7) Manome Y, Watanabe M, Futaki K, Ishiguro H, Iwagami S, Noda K, et al. Development of a syngenic Brain-Tumor model resistant to chloroethyl-nitrosourea using a methylguanine DNA methyltransferase cDNA. *Anticancer Res* 1999;

19: 5313-8.

- 8) Saito Y¹⁾, Nakamura M, Ohno T, Chaicharoenpong C¹⁾, Ichikawa E¹⁾, Yamamura S¹⁾ ('Keio Univ), et al. Syntheses of oxanosine and carbocyclic oxanosine derivatives as anti-HIV agents. *J Antibiot* 2000; 53(3): 309-13.
- 9) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Nakada S, Nagai M, Ohno T, Yamada H. Differential responses of Bcl-2 family genes to etoposide in chronic myeloid leukemia K562 cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 43-50.
- 10) Nakamura M, Kunimoto S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Institute of Microbial Chemistry), Ohno T. Synergistic effects of mikamycin A and mikamycin B on HIV replication. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 7-13.

II. 総説

- 1) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎, Kufe D (Harvard Med School). 樹状細胞とがん細胞の融合細胞を用いた特異的がん免疫の誘導. *最新医* 1999; 54(11): 2638-44.

III. 学会発表

- 1) 山田順子, 岩瀬さつき, 大野典也, 山田 尚. 肺癌培養細胞 AsPc は培養条件により p27KIP1 の蓄積による G1 arrest で増殖を停止する. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 155]
- 2) 武山 浩, 渡辺美智子, 塩谷尚志, 斎藤三郎, 斎藤祐二, 大野典也 ほか. 甲状腺癌, 胃癌, 大腸癌におけるヘパリンの抗腫瘍効果. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 243]
- 3) 本間 定, 入江正紀, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞により誘導される特異的癌免疫の特性. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 257]
- 4) 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. マウス発癌における β カテニンの役割. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 532]
- 5) 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 高橋宏樹, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞のリンパ球刺激能. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 646]
- 6) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 大野典也. マウスグリオーマに対する樹状細胞とグリオーマ細胞の融合細胞と IL-12 併用による免疫療法. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 647]

- 7) 桑島成央, 有廣誠二, 林 伸治, 津田真由美, 山崎洋次, 大野典也 ほか. 融合細胞を用いた癌特異的免疫療法—マウス神経芽腫と肉腫を用いたクラス I 発現に関する検討—. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月. [Jpn J Cancer Res 1999; 90: 647]
- 8) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 大野典也. IL-18 を用いたマウス脳腫瘍に対する免疫療法. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 10 月. [Jpn J Cancer Res 1999; 90: 305]
- 9) 原 栄一¹⁾, 坂本裕彦¹⁾, 橋口陽二郎¹⁾ (埼玉がんセ), 池内健二, 山崎洋次, 濱田洋文(癌研) ほか. 免疫遺伝子治療をめざしたヒト大腸癌の初代培養. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 10 月. [Jpn J Cancer Res 1999; 90: 733]
- 10) 齋藤祐二, 武山 浩, 桑原成央, 渡辺美智子, 齋藤三郎, 大野典也 ほか. ヘパリンの生体における抗腫瘍効果. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 10 月. [Jpn J Cancer Res 1999; 90: 506]
- 11) 大野典也. (招待講演) 樹状細胞を用いるがんの免疫療法. 第 8 回日本腫瘍カンファレンス. 湯沢町, 11 月. [第 8 回日本腫瘍カンファレンス プログラム抄録集]
- 12) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞による特異的腫瘍免疫の誘導と IL-12 併用による免疫療法. 第 8 回日本腫瘍カンファレンス. 湯沢町, 11 月. [第 8 回日本腫瘍カンファレンス プログラム抄録集 1999; 53]
- 13) Kikuchi T, Akasaki Y, Honma S, Abe T, Ohno T. Antitumor effect of immunizations with fusions of dendritic and glioma cells in a mouse brain tumor model. 13th International Brain Tumor Research and Therapy. 有珠郡, 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. スーパー抗原に関する研究

1. エンテロトキシン B によるスーパー抗原活性発現に伴うマウス腹腔マクロファージのアポトーシス

黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)の産生する外毒素であるエンテロトキシンによるスーパー抗原の活性の発現により, APC (antigen presenting cell) が細胞障害を受けることが報告されており, この現象は SDCC (Staphylococcal enterotoxin dependent cell cytotoxicity) と呼ばれている。今回, われわれは黄ブ菌エンテロトキシン B (SEB) 存在下でマウス腹腔マクロファージの T 細胞活性化とマクロファージの変化をみてみることにした。Balb/c マウスの腹腔にチオグリコレート培地を腹腔内接種し, 浸出してきたマクロファージを 4 日後に採取した。培養には RPMI1640 培地を用いた。T 細胞はナイロンウール法で調製した。SEB は小田の方法で精製した。この SEB は SDS-PAGE で単一バンドを示し, α 毒素の混入は検出できなかった。マクロファージの表面抗原は Becton Dickinson 社の FACSCalibur フローサイトメーターで調べた。アポトーシスの検出には TUNEL 法を用いた。マウスの腹腔マクロファージはそのままでは SEB によって T 細胞を活性化する事はなかった。そこで, マクロファージの表面抗原を調べたところ MHCclassII は全く発現されておらず, また, CD80, CD86 もほとんど発現されていなかった。そこで, このマクロファージを interferon- γ (100 u/ml) で 2 日培養の後, もう一度マクロファージの表面抗原を調べたところ MHCclassII と CD86 がかなり発現しており, また, SEB と T 細胞存在下で 2 日培養したところ, T 細胞は活性化した。コントロールのマクロファージと T 細胞を活性化したマクロファージを TUNEL 法で染めて見たところ, コントロールでは全くアポトーシスが認められなかったのに対し, T 細胞を活性化したマクロファージはアポトーシスを起こしていた。interferon- γ で処理したマクロファージはスーパー抗原による T 細胞の活性化を見る際の APC として使いやすいものであることが分かった。

また、T細胞活性化の際に起こるSDCCが少なくとも一部はアポトーシスと関係があることが推測された。

2. 腎臓尿細管上皮細胞に対するTSST-1の作用

黄ブ菌産生毒素にT細胞活性化作用をもつスーパー抗原がある。これは、MHC class II分子を介して通常の抗原とは異なる機序でT細胞に抗原提示され、過量のサイトカイン産生を誘導する。

腎臓尿細管上皮細胞は、炎症時にMHC class IIを発現することが知られており間質性腎炎へのスーパー抗原の関与の可能性が考えられる。そこで尿細管上皮細胞のスーパー抗原提示能について検討した。

マウス腎臓をコラーゲナーゼ処理して得た尿細管上皮細胞をIFN- γ (100 U/ml) 存在下で培養したところMHC class II発現が誘導された。これにマウスT細胞とスーパー抗原としてTSST-1を添加し、 ^3H チミジンの取り込みによりT細胞の活性化を調べた。スーパー抗原存在下ではT細胞の活性化がみられたことからIFN- γ 処理した尿細管上皮細胞によってスーパー抗原がT細胞に抗原提示されたと考えられる。

II. マクロファージによるブドウ球菌の貪食におけるフィブロネクチンの作用

黄ブ菌のマクロファージによる貪食にフィブロネクチン(FN)がオプソニン作用を示すこと、コアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)に対してはこの作用は認められないことを研究してきた。FNは黄色ブドウ球菌CowanI株およびCNS (*S. saprophyticus* 10312, *S. epidermidis* 10323) いずれにもFN-binding protein (FnBP)を介して結合する。 ^{125}I -FNを用いた結合実験から、これらの菌株に対するFNの親和性は同程度($K_d \approx 1 \text{ nM}$)であった。しかし、 K_d 値付近の濃度のFN存在下では、黄ブ菌・CNSともに個々の菌が比較的分散して存在していたのに対し、血清中の濃度付近(200 $\mu\text{g/ml}$)では黄ブ菌のみが著しく凝集し、マクロファージが共存した場合には凝集塊はマクロファージ上に結合した。マクロファージは数種類のFN受容体を有するが、RGD配列を含むペプチドが黄ブ菌に対するFNのオプソニン様作用を阻害することから、関与している受容体はVLA-5あるいは $\alpha\text{v}\beta3$ であると考えられた。そこで、ブドウ球菌を貪食したマクロファージから細胞骨格画分を調製し、抗- β 1integrin抗体または抗- β 3integrin抗体によるwestern blot解析を行っ

たところ、黄ブ菌の貪食の場合にのみ、 β 1integrinのシグナルが検出された。また、integrinを介した細胞接着部位に局在することが知られているpaxillinやSrcも確認された。以上からFNのオプソニン様作用は、 β 1integrin(おそらくVLA-5)を介したものであり、黄ブ菌に結合したFNはintegrinや接着シグナル伝達因子の集積を誘導する構造をとっている可能性が示唆された。

III. 黄色ブドウ球菌の病原性に関する検討

1. 線維芽細胞による黄色ブドウ球菌の取り込み

培養線維芽細胞であるNIH/3T3細胞(3T3細胞)に黄ブ菌が吸着すると菌は細胞内によく取り込まれるが、このことは創傷の治癒過程で出現する線維芽細胞と黄ブ菌との密接な関係を想像させる。しかし我々は一方で、黄ブ菌をEhrlich腹水癌細胞とともにマウスの皮下に接種するとそこで固形癌が形成され、さらにその部位で菌がよく増殖するという見いだしている。傷口あるいは腫瘍の周辺では種々のサイトカインの影響が少なからずあると考えられるので、そのような環境下で線維芽細胞が菌に対してどのような対応をしているのかを*in vitro*の系を用いて検討した。

黄ブ菌はアトピー性皮膚炎病巣由来のA151株を、また、腹水はEhrlich腹水癌細胞によりマウス腹腔中に誘導したものをを用いた。3T3細胞が付着しているディッシュに黄ブ菌菌液を加えて1時間後に細胞外の菌をリゾスタフィンで溶菌し、リゾスタフィンと腹水を含むDMEMに換えて20時間培養した。その結果、腹水を含まないDMEMで培養したコントロールでは菌を取り込んだ細胞がディッシュから脱落することはほとんどなく、1細胞あたり平均15個の菌が観察された。腹水を添加したDMEMで培養すると菌を多数取り込んだ細胞はディッシュから脱落してしまい、ディッシュに残った細胞内の菌数は腹水の濃度に依存して減少した。DNAラダーの検出とTUNEL法で3T3細胞のアポトーシスを確認した。高濃度の腹水は菌を取り込んでいない3T3細胞にアポトーシスを誘導するものの、菌を取り込んだ細胞には短時間のうちに、また、低濃度の腹水でもアポトーシスを誘導した。ディッシュから脱落した細胞ではアポトーシスが確認された。

2. 局所麻酔剤リドカインが及ぼす影響

昨年度に引き続き、リドカインの黄ブ菌に対する抗菌作用を検討した。増菌温度と実験時の反応温度を、高温(42°C)、常温(37°C)および低温(25°C)の3段階で組み合わせ、その温度効果について検討

したところ、増菌温度よりも反応温度が高い条件下でリドカインの抗菌作用が著しく認められた。

浸透圧の影響についても検討したところ、高張条件下よりも等張条件下の方がリドカインによる菌数の減少が認められた。また、カリウムイオン存在下でリドカインの効果が顕著であった。

「点検・評価」

今年度も昨年度と同じく黄色ブドウ球菌を研究対象に研究を行ってきた。今年度はスーパー抗原の研究を新たに開始した。抗原提示細胞としてマクロファージを使用するための基礎的な条件を決定することができた。SDCCをマクロファージにおいて検出することができたがMHCクラスIIを発現していると思われる腎細胞ではT細胞の活性化はみられたものの腎細胞の変化は認められなかったのでこの点を引き続き検討する必要があると考えられる。

マクロファージによる黄色ブドウ球菌の貪食におけるフィブロネクチンの作用については、黄色ブドウ球菌のみがマクロファージ上で凝集塊を形成することから、菌表面へのフィブロネクチンの結合とは別の機構が黄色ブドウ球菌に存在すると考えられるのでこの点を追求する必要がある。

エールリッヒ腹水癌細胞によって誘導された腹水を3T3細胞に作用させると高率にアポトーシスを起こす現象は、前以て黄色ブドウ球菌を取り込んでいる細胞では特に強く発現する。このことは黄色ブドウ球菌の病原性の研究にも参考になる一方、ガンにおける結合組織の反応に関する示唆をも得られると考えられるので、今後サイトカインを中心に検討を続けたいと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murai M, Sakurada J, Seki K, Shinji H, Hirota Y, Masuda S. Apoptosis observed in BALB/3T3 cells having ingested *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Immunol* 1999; 43: 653-61.
- 2) Murai M, Kobayashi Y, Shinji H, Sakurada J, Seki K. Role of leukocytes in intratumoral growth of a small inoculum of *Staphylococcus aureus*: special reference to staphylocidal activity of neutrophils in Ehrlich ascites tumor cell preparation. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 95-108.
- 3) Yoshizawa Y, Sakurada J, Sakurai S, Machida K, Kondo I, Masuda S. An exfoliative toxin A-converting phage isolated from *Staphylococcus aur-*

eus strain ZM. *Microbiol Immunol* 2000; 44: 189-91.

- 4) 小林陽子, 石井裕子, 李 曉峰, 関 啓子. ポリアクリルアミドゲルを使って行なうアミラーゼ活性の簡便な検出法. *臨検* 2000; 44(1): 225-7.

III. 学会発表

- 1) 関 啓子, 櫻田純次, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の腎創傷部位への定着およびその後の増殖に関与する因子の解析. 第13回 Bacterial Adherence 研究会. 鹿児島, 7月.
- 2) 進士ひとみ, 関 啓子, 櫻田純次, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. フィブロネクチンを介したマクロファージとの相互作用における黄色ブドウ球菌とCNSの相異について. 第44回ブドウ球菌研究会. 仙台, 9月.
- 3) 村井美代(埼玉県立大短大), 益田昭吾. BALB/3T3細胞内に取り込まれた黄色ブドウ球菌のapoptosis誘導メカニズム. 第44回ブドウ球菌研究会. 仙台, 9月.
- 4) 吉沢幸夫, 櫻田純次, 益田昭吾. ETA産生がフェージ変換によることの証明. 第44回ブドウ球菌研究会. 仙台, 9月.
- 5) 齋藤三郎, 大野典子, 竹内 誠, 名竹洋子, 浦島充佳, 櫻田純次 ほか. サルモネラ菌変異株を用いたスギ花粉症に対する新しい免疫療法の基礎的研究. 第49回日本アレルギー学会総会. 広島, 10月. [アレルギー1999; 48: 982]
- 6) 村井美代(埼玉県立大短大), 関 啓子, 櫻田純次, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 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. 第116回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 吉沢幸夫, 櫻田純次, 益田昭吾. ETA変換フェージの性状. 第82回日本細菌学会関東支部総会. 土浦, 11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

研究概要

I. 実験医学

1. 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が，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。Chinese hamster lung fibroblast (CHL) 細胞を用いた *in vitro* 小核試験でも大気汚染物質の変異原性の評価が可能である。今年度は，札幌の大気浮遊粉塵抽出物の 24 年間にわたる変異原性について試験を行った結果，過去においては S9mix 存在下で陽性の報告が多かったが，今回は S9mix 非添加時の方が小核の誘発は高くなった。

2. 生体外小核試験の精度管理手法調査（平成 11 年度労働省委託研究）

CHL 細胞を用いる *in vitro* 小核試験法の開発のため，本法と染色体異常試験の変異原性検出能力を比較検討した。被検物質として既知の変異原物質 caprolactam および aniline hydrochloride を用いた。両方法の変異原性の検出能力を比較した結果，染色体異常試験では陰性あるいは疑陽性を示しても，小核試験では陽性を示したことより本小核試験が化学物質の安全性の評価に有用であることが明らかとなった。

3. 培養細胞を用いた小核試験による植物エストロジェンの検討

大豆およびその加工食品の摂取は現代の食生活でかなりの比率を占めるが，大豆中の植物エストロジェンは環境ホルモンとしてほとんど論議されてこなかった。我々は植物エストロジェンと通常呼ばれている物質について小核試験を行い，その変異原性について検討を行った。連続処理法では 24 時間処理，短時間処理法では +S9 法の 6-18 時間処理において，小核の誘発が認められた。

4. 人工肝臓（ラジアルフロー型バイオリアクター）によるヒト肝由来有用蛋白の新しい生産システムの開発

ヒト由来肝細胞 FLC4, 5, 7 は，*in vivo* により近い培養系のラジアルフロー型バイオリアクターでは，アルブミンの高産生を示す。今回，FLC4, 7 細胞では，さらに血小板増殖因子であるトロンボポエチン，サイトカインとしてプロスタグランディン産生も認められ，さらにチトクローム P450 CYP1A, 1B, 2E1, 3A などの活性，蛋白産生も認めた。加水分解酵素カルボキシルエステラーゼにおける分子種 HU1, HU3 も確認していることから，FLC 細胞を用いたこのシステムは，有用な肝由来蛋白生産システムと考えられた。

5. シスプラチンにより誘発される小核とアポトーシスの関連性について

アポトーシスと小核の関連性を検討するため我々が樹立した N18DRG-D2 細胞株と被験物質としてシスプラチンを用いた。その結果，小核およびアポトーシスは，曝露時間・曝露量と誘発頻度に量一反応関係が認められたが，アポトーシスと小核の同時誘発頻度は，曝露には反応しなかった。実験結果から，小核はアポトーシスからは誘発せず，染色体異常により誘発されると考えられた。一方，主核は小核と異なり化学物質によりアポトーシスが誘導されると考えられた。（本研究の一部は，文部省科学研究費補助金による）

6. 初代培養アストロサイトのアポトーシス発現と小核発現の関係について

本研究は，グリオーマを誘発することが報告されている ethyl nitrosourea (ENU) を用い，ラット新生児の培養アストロサイトに発現する小核およびアポトーシスの同定を行い，両者の関連性を検討した。その結果，ENU 誘発の小核とアポトーシス発現頻度に相関性は認められず，すべての小核がアポトーシスの発現機序によって引き起こされるとは限らないことが示唆された。

7. 電磁場の発がん性に関する研究

電磁場曝露と白血病誘発率の間に相関関係がある。そこで，実験医学的研究として，白血病高発症率を示す AKR マウスに電磁場曝露し，白血病による死亡率および白血病発症時期の影響を調べる実験を開始した。

8. 銅及び銅結合蛋白の生体内分布について

銅は重要な生理作用を示し，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) に大きな分布の違いがあることより、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。

9. 四塩化炭素誘発肝障害に与える覚せい剤の影響 (フリーラジカルの関与)

覚せい剤乱用者には機序不明な肝炎発症者が多い。そこで、CCl₄ 誘発肝障害を惹起したラットを用い、覚せい剤 (塩酸メタンフェタミン: MA) による影響を調べた結果、MA 投与により GOT・GTP・過酸化脂質量が上昇した。従って、MA 中毒者の肝炎発症はフリーラジカルによる肝障害の関与が考えられた。

II. 環境調査

1. 中国東北部における水資源中のマイクロシステン汚染調査

肝発癌プロモーター物質として知られているマイクロシステン (MC) は、湖沼に発生した藍藻類が産生する。MC 汚染水を介した肝癌発生が懸念され、環境水・飲料水中の MC 汚染の実態解明が重要な課題となっている。本研究は、MC 測定法として従来法 (HPLC 法) より約 1,000 倍高感度な酵素免疫測定法 (ELISA) を開発し、中国東北部における肝癌多発地帯の飲料水および環境水中の MC 汚染調査を行い、同地域における水資源の MC 汚染を長期間経時的にモニタリングしている。

III. 疫学・ストレス解析評価・情報処理

1. 疫学方法論・医療情報処理・地域保健に関する研究

疾病の発症形式の解明、病因論の追求手法として多変量のデータを用いた疫学方法論の開発、さらには EBM の医療分野、産業医学分野への応用をも展開し、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をしている。全国レベルでは、特定疾患の疫学調査 (発生率、発症要因)、収集医療情報の有効活用、対象に即した医療情報処理教育の方法論も検討した。

2. ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究

極低出生体重児の乳幼児期の発達の特徴、母親の

養育姿勢と児の発達との関連について経時的に調査をおこなった。乳幼児期では、探索・操作や社会性、言語状況における場の理解や象徴機能、言語場面での自発的行動に発達の遅れが認められ、親の養育態度は「不満」「不一致」「干渉」型など極低出生体重児の母親に共通する特徴的傾向が示された。これより早期からの育児指導や発達援助の必要性が示された。

3. 脳下垂体機能低下症児 (GHD 児) の心理特性に関する研究

GHD 児の学齢期における心理特性について調査し、正常身長児との比較を行った。GHD 児は学習の困難さ、物事の遂行度、注意集中度など、学習面での問題が有意に高く、自尊心 (自己評価) では学業領域と全般領域 (自分自身への総合的肯定感情) が低かった。結果、行動の多動性、身体表現性障害、衝動性の高さは学業・社会面での自己評価に否定的に影響した。低身長の長期予後の対応として、早期からの心理社会的支援を総合的に行う全人的治療の必要性が示唆された。

4. 青年期から成人期のメンタルヘルスに関する研究

青年期のストレス対処に及ぼす性格特性・自己実現傾向等の影響を各種質問紙を用いて調査した。性格特性としての活動性は、男女ともにストレス対処に促進的に影響し、男子では情緒の安定や客観性が、女子では攻撃性や支配性がストレス対処に促進的に影響した。ストレス対処方略から精神健康度への影響については、男子では、逃避型・隔離型の方略が身体症状や社会的行動に影響し、女子では隔離型が不安と不眠へ、責任受容・自己コントロール・逃避・隔離型が抑うつへ影響した。人的変数—ストレス対処方略—精神健康度の関連において、顕著な性差がみられた。

5. ソフトウェア開発企業社員 (SE) のストレス評価に関する研究

SE を対象に労働状況、一般健康調査 (GHQ30)、ストレスコーピング (SCI)、仕事ストレス尺度を用いて調査を行った。結果、残業時間の長さは仕事ストレスに、平日睡眠時間の短さは仕事の要求水準の高さや仕事への不安感に影響し、仕事の量的負担や仕事への不安感は一般疾患、身体症状、不安・気分変動などに、人間関係の問題は社会的活動障害やうつ傾向に影響した。調査結果の職種間比較から SE の労働状況、仕事ストレスでの問題が顕著に示され、労働環境への配慮や健康管理の必要性が示された。

IV. 教育的目的のための地域保健・公衆衛生活動

1. 教育及び実習活動

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13号、及び地域保健・福祉実習報告書（平成10年度版）としてまとめた。

「点検・評価」

本年度はI. 実験医学、II. 環境調査、III. 疫学・ストレス解析評価・情報処理、IV. 教育的目的のための地域保健・公衆衛生活動、以上4つの枠組みを中心として遂行してきた。

実験医学研究では以下の多数のテーマが行われた。(I.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、3年計画の最終年にあたり現在までの陽性所見をまとめ、分析に取り掛かっている。(I.2.) 生体外小核試験の精度管理手法に関する調査研究は、労働省委託研究として現在進行中である。(I.3.) 植物エストロジェンの変異原性の検討を、培養細胞を用いた小核試験法により、今年度より実施している。(I.4., I.5., I.6.) 各種培養細胞系を用いた研究は、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。(I.7.) 電磁場は、多くの疫学的研究により、生体影響をもたらすことが推測されている。そこで本研究では、マウスの白血病死亡率をマーカーに研究をスタートした。(I.8.) 生体内微量元素は重要な生理作用を示し、その代謝機序、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。(I.9.) 覚醒剤中毒者の肝障害合併率が高く、中毒者の社会復帰を困難にさせている。その原因を明らかにすることを目的に研究を行っている。

環境調査を主眼とした研究として、(II.1.) 藍藻類の産生する物質であり、肝がんプロモーター作用を示すマイクロシスチンの定量測定が昨年度より継続中である。今年度は都内および中国東北部の環境水・飲料水中に含まれるマイクロシスチンの定量測定を開始した。この研究は、国際保健の上から今後貢献できる研究である。

疫学・情報処理に関する研究(III.1.)はこれまでの研究を引き続き行っている。一方、本年からは母子保健(III.2.)、小児保健(III.3.)、メンタルヘルス(III.4.)およびストレス解析・評価(III.5.)等に関する

研究が新しくスタートし、研究活動の多面的な展開が進んでいる。

教育面では(IV.1.)地域保健実習として、ディ・ケア、高齢者介護等、社会医学の最前線に学生を実習形式で参加させ、現場の現状と問題点を学び取らせている。

以上、多方面の研究が進行中であり、本年度も実り多い成果が、原著論文、著書、学会発表等の形式で、対外的に公表することができた。また新しい研究分野の開拓にも取り掛かりつつあり、これからも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、教育の主体者である学生達、さらに医学を取り巻く社会的なニーズを取り入れ、コンピューターを利用した医学情報の検索や種々の医学データの加工などをユニット毎に演習させ、内容の充実に取り組んでいる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 川戸美由紀, 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). 神経線維腫症1の定点モニタリング1997・1998調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績1999: 119-26.
- 2) 橋本 勉, 森岡聖次(和歌山医大), 川村 孝, 大野良之(名古屋大), 縣 俊彦, 大塚藤男(筑波大). Pooled controlを用いた一症例対照研究—12疾患のオッズ比の観察—. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績1999: 127-32.
- 3) 箕輪真澄, 藤田利治(公衆衛生院), 稲葉 裕(順天堂大), 玉腰暁子(名古屋大), 縣 俊彦. 健康関連QOLの考え方と難病患者に共通の主観的QOL評価尺度の開発. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績1999: 203-18.
- 4) 縣 俊彦, 清水英佑, 大塚藤男(筑波大), 大野良之(名古屋大), 橋本修二(東京大), 稲葉裕(順天堂大). NF1の定点モニタリング重複把握者の特性. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成10年度研究業績1999: 5-9.
- 5) 縣 俊彦, 清水英佑, 大塚藤男(筑波大), 柳 修平(川崎医療福祉大), 高木廣文(新潟大), 稲葉 裕(順天堂大). 結節性硬化症の診断, 臨床症状, 疫学特性との関連. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成10年度研究業績1999: 69-74.
- 6) 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子, 裏田和夫, 景山 茂, 鈴木皖之. 臨床疫学教育におけるSASの役割. 第17回SASユーザー会研究論文集1999: 125-8.
- 7) 縣 俊彦. 臨床疫学教育における医療情報学の理

- 解と認識。第19回医療情報学連合大会論文集1999; 19: 400-1.
- 8) Ikehata M¹⁾, Koana T¹⁾, Suzuki Y, Shimizu H, Nakagawa M¹⁾ (¹Railway Technical Res. Inst.). Mutagenicity and co-mutagenicity of static magnetic fields detected by bacterial mutation assay. *Mutat Res* 1999; 427: 147-56.
- 9) Matsushima T (Jpn Bioassay Res. Center), Hayashi M¹⁾, Matsuoka A¹⁾ (¹Nat. Inst. Health Sci.), Ishidate M²⁾, Miura K²⁾ (²Olympas Optical Co. Inc), Shimizu H, et al. Validation study of the in vitro micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis* 1999; 14(6): 569-80.
- 10) 鈴木勇司. 培養神経細胞を用いた神経毒性評価に関する研究. 平成10, 11年度科学研究費補助金基礎研究(C)(2)研究成果報告書1999.
- 11) 佐藤 洋. バイオアッセイから見た都市大気粉塵の遺伝毒性: 過去22年の採取試料による評価. 平成9年度一平成11年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(1))研究成果報告書1999.
- 12) Okabe M, Kurasaki M¹⁾, Saito T¹⁾, Hosokawa T¹⁾, Shimizu H (¹Hokkaido Univ). Releasing of nitric oxide from rat cerebellar MT. *Biomed Res Trace Elements* 1999; 10: 233-4.
- 13) Hosokawa T¹⁾, Okabe M, Saito S (St Marianna Univ), Saito T¹⁾, Kurasaki M¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Protective role of metallothionein on DNA damage in rat kidney caused by cis-diamminedichloroplatinum. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86(6): 276-82.
- 14) Kurasaki M¹⁾, Okabe M, Saito S (St Marianna Univ), Yamanoshita O¹⁾, Hosokawa T¹⁾, Saito T¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Histochemical characterization of silver-induced metallothionein in rat kidney. *J Inorg Biochem* 2000; 78(4): 275-81.
- 15) Yamanoshita O¹⁾, Kurasaki M¹⁾, Saito T¹⁾, Takahashi K¹⁾, Sasaki H¹⁾, Hosokawa T¹⁾ (Hokkaido Univ), et al. Diverse effect of tributyltin on apoptosis in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272(2): 557-62.
- 16) Miyakoshi Y, Suzuki Y, Ooida M, Takahashi A, Tsukui M. Micronucleus test using cultured newborn rat astrocytes. *Ind Health* 1999; 37: 95-102.
- 17) Kawada M, Hasumura S, Liu D, Tsukui M, Hosokawa M¹⁾, Chiba K¹⁾ (¹Chiba Univ). Establishment of a System for Large-scale Isolation of Human Hepatocyte Microsomes for Use in Environmental Pollutant Testing. *Environmental Science* 2000; 7(2): 83-100.
- 18) Nagamori S, Hasumura S, Matsuura T, Aizaki H, Kawada M. Developments in bioartificial liver research: concept, performance, and applications. *J Gastroenterol* 2000; 35(7): 493-503.
- 19) 浅尾啓子. 若手研究者育成事業研究実績報告書. 平成10年度厚生科学研究 子ども家庭総合研究推進事業 研究実績報告書. 東京: 恩賜財団母子愛育会, 1999. p. 207-10.
- 20) 大友美奈子, 斉藤和恵, 川上 義. 極低出生体重児の発達援助健診の有効性—正常新生児を持つ母親の不安と比較して—. *小児保健研* 1999; 58(2): 253.
- 21) 斉藤和恵, 川上 義, 前川喜平. 極低出生体重児の幼児期における母親の養育態度の特徴と就学前の児の発達との関連について. *小児保健研* 1999; 58(2): 256.
- 22) 吉川ゆき子, 斉藤和恵, 松永貞一. 喘息キャンプ参加児童に関する心理学的検討—AN EGOGRAMとHLCを通して—. *小児保健研* 1999; 58(3): 367-72.
- 23) 斉藤和恵, 川上 義, 前川喜平. 極低出生体重児の乳児期における発達の特徴と育児支援について—第1報—. *小児保健研* 1999; 58(4): 487-500.
- 24) 斉藤和恵, 清水英佑, 吉川ゆき子, 衛藤義勝. 思春期の低身長児にみられる心理社会的特性について—自尊心尺度とエゴグラムを用いて—. *子の心とからだ* 1999; 8(2): 134-40.
- 25) 樋口輝彦, 田中敏章, 斉藤和恵. 低身長児の心理・社会的問題と治療. *日経メディカル* 1999; 376: 51-4.
- 26) 吉川ゆき子, 斉藤和恵, 笹本和広, 西村浩, 松永貞一. 喘息キャンプ参加児童に関する心理学的研究 第2報—喘息であることの心理的影響—. *子の心とからだ* 1999; 8(1): 35.
- 27) 高知陽子, 斉藤和恵, 衛藤義勝. 成長ホルモン分泌不全性低身長児における心理社会的特性の発達過程. *小児保健研* 2000; 59(2): 277.
- 28) 斉藤和恵, 川上 義, 寺田美奈子 ほか. 極低出生体重児の乳児期における母親の不安と児の発達について. *小児保健研* 2000; 59(2): 315.

II. 総 説

- 1) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・インパクトファクター. *臨床医* 1999; 25: 520-4
- 2) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・総合, 基礎, 社会医学分野のインパクトファクター. *臨床医* 1999; 25: 662-74.
- 3) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・情報検索. *臨床医* 1999; 25: 1452-8.
- 4) 縣 俊彦. EBNをめざすがん看護, 看護研究のための基礎からの統計学・平均値, 比率. *がん看護* 1999; 4: 329-34.

- 5) 縣 俊彦, 清水英佑. 産業医学におけるEBM (Evidence-Based Medicine). 産業医学レビュー 1999; 12: 97-112.
- 6) 縣 俊彦, 西村理明. EBNをめざすがん看護, 看護研究のための基礎からの統計学, 情報検索とインターネット. がん看護 1999; 4: 514-22.
- 7) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・クリティカルパスとDRG/PPS. 臨床医 2000; 26: 264-71.
- 8) 浅尾啓子, 田嶋尚子. WHO DIAMOND プロジェクトわが国の1型糖尿病とその合併症の疫学一. ホルモンと臨 1999; 47(Suppl.): 20-5.
- 9) 清水英佑. 環境と母性. 東京母性衛生学会誌 2000; 16(1): 14-7.

III. 学会発表

- 1) 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子, 裏田和夫, 景山 茂, 鈴木皖之 ほか. 臨床疫学教育におけるSASの役割. 第18回SASユーザー会総会. 東京, 8月.
- 2) Agata T, Toshima Y, Shimizu H, Shoji F (Tokyo Met. Gov), Takagi H (Niigata Univ), Inaba Y (Juntendo Univ), et al. Anestimation of treated patients of NF1 in Japan. 15th International Meeting of Epidemiological Association. Firenze, Aug.
- 3) 縣 俊彦, 清水英佑, 稲葉裕(順天堂大), 橋本修二(東京大), 大野良之(名古屋大), 柳 修平(川崎医療大). NF1の定点モニタリング. 第58回日本公衆衛生学会総会. 大分, 10月.
- 4) 縣 俊彦. 臨床疫学教育における医療情報学の位置づけに関する研究. 第19回医療情報学連合大会. 横浜, 11月.
- 5) 宮越雄一, 清水英佑, 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2報). 第72回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 6) 鈴木勇司, 池畑政輝(鉄道総研), 清水英佑. 電磁場が染色体異常に及ぼす影響. 第72回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
- 7) Suzuki Y, Toga W, Kim SU (Univ. of British Columbia), Shimizu H. Cisplatin-induced micronucleus formation in hybrid neurons is not caused by apoptotic mechanism. 第28回日本環境変異原学会. 岐阜, 12月.
- 8) Toga W¹⁾, Suzuki Y, Nagae Y¹⁾, Shimizu H. (¹Novartis Pharma K.K.). The incidence of apoptotic micronuclei in primary cultured rat astrocytes. 第28回日本環境変異原学会. 岐阜, 12月.
- 9) 岡部雅史, 蔵崎正明¹⁾, 斎藤 健¹⁾, 細川敏幸¹⁾ (¹北大), 斎藤 秀(聖マリ医大), 清水英佑. ラット小脳中のニトロソ化メタロチオネイン(NO-MT)の存在と水銀・銅イオンによるNO-MTからのNO放出. 第72回日本生化学会. 横浜, 10月.
- 10) 岡部雅史, 蔵崎正明¹⁾, 斎藤 健¹⁾, 細川敏幸¹⁾ (¹北大), 清水英佑. ラット脳 Nitroso-thioneinn と NO 解離. メタロチオネイン '99. 大阪, 11月.
- 11) 岡部雅史, 蔵崎正明¹⁾, 斎藤 健¹⁾, 細川敏幸¹⁾ (¹北大), 清水英佑. ラット脳におけるチトクローム P-450 の誘導と分布変化. 第70回日本衛生学会. 大阪, 3月.
- 12) 豊島裕子, 縣 俊彦, 清水英佑. 最大酸素摂取量の加齢変化を阻止するもの. 第96日本内科学会総会. 東京, 4月.
- 13) 豊島裕子, 縣 俊彦, 清水英佑. 出向者の健康状態. 第72回日本産業衛生学会. 東京, 5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). 覚せい剤による四塩化炭素誘発肝障害に与える影響(その4)フリーラジカルの増加について. 第70回日本衛生学会. 大阪, 3月.
- 15) 池畑政輝¹⁾, 鈴木勇司, 清水英佑, 小穴孝夫¹⁾ (鉄道総研). 定常強磁場の助変異原性およびその機構に関する研究. 第28回日本環境変異原学会. 岐阜, 12月.
- 16) 浅尾啓子, 松島雅人, 田嶋尚子, DERI 研究班. 小児期発症インスリン依存型糖尿病患者の生命予後. 第10回日本疫学会学術総会. 米子, 1月.
- 17) Asao K, Matsushima M, Maruyama M, Yasuda K, Nishimura R, Tajima N, et al. Geographic variation of the prognosis of patients with type 1 diabetes and its association with the medical infrastructures. The 2nd World Congress on Prevention of Diabetes and Its Complications. Fiuggi, Nov.
- 18) 斎藤和恵, 吉川ゆき子, 清水英佑. 青年期のメンタルヘルスストレス対処方略への精神身体的健康と自我態度からの影響一. 第63回日本心理学会大会. 名古屋, 9月.

IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦. EBMのための新GCPと臨床研究. 縣俊彦編. GCPとICHとは. 東京: 中外医学社, 1999. p. 17-29.
- 2) 西村理明, 縣 俊彦. インターネット活用法. 縣俊彦編. EBMのための新GCPと臨床研究. 東京: 中外医学社, 1999. p. 131-53.
- 3) Kurasaki M¹⁾, Okabe M, Suzuki-Kurasaki M¹⁾, Saito S (St Marianna Univ), Hosokawa T¹⁾, Saito T¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Copper metabolism in the rodent kidneys. In: Favier A, Anderson RA, Rousel AM, editors. Trace elements in man and animal, vol. 10. New York: Plenum Publishing, 1999. p. 933-6.
- 4) Hosokawa T¹⁾, Okabe M, Kurasaki M¹⁾, Hata

A¹⁾, Endo F¹⁾, Nagano K¹⁾ (Hokkaido Univ), et al. Distribution of copper transported ATP7B in embryo and new born rat. In: Favier A, Anderson RA, Roussel AM, editors. Trace elements in man and animal, vol. 10. New York: Plenum Publishing, 1999. p. 59-62.

- 5) Ogawa Y, Yamamura Y, Ando H, Kadokura M, Agata T, Fukumoto M, et al. An attack with Sarin nerve gas on the Tokyo subway system and its effects on victims. In: Tu AT, Geffield W, editors. Natural and selected synthetic toxins-biological implications- (ACS symposium series 745). Washington DC: American Chemical Society, 2000. p. 333-55.
- 6) Okabe M, Hosokawa T¹⁾, Saito S (St Marianna Univ), Saito T¹⁾, Kurasaki M¹⁾, Shimizu H (Hokkaido Univ). Co-localization of Cu/Zn-metallothionein, NO-synthase and Zn/Cu-metallothionein in rat brain. In: Favier A, Anderson RA, Roussel AM, editors. Trace elements in man and animal, vol. 10. New York: Plenum Publishing, 1999. p. 105-10.

V. その他

- 1) 清水英祐, 福本正勝. Mini approach 2000, vol. 7: 医師国家試験問題解説 (公衆衛生). 東京: 医学評論社, 1999.

法医学講座

教授: 高津 光洋 突然死の法医病理学, 交通外傷

研究概要

I. 法医病理学

1. 乳幼児突然死

最近, 乳幼児突然死に対して安易に乳幼児突然死症候群 (SIDS) と診断され, 社会的混乱を招いている。そこで, 乳幼児突然死剖検例について SIDS 診断の実態を把握するために, 全国各大学法医学教室にアンケート調査を行った。その結果, SIDS の国際的定義から判断して, 診断の精度にかなりのばらつきがみられた。そこで, SIDS 診断の法医病理学原則に関する提言をまとめ公表した。

2. 交通外傷分析

交通事故剖検例に対して, 剖検所見から解剖学的重症度評価法である abbreviated injury scale (AIS), injury severity score (ISS) を算出し, 受傷形態, 医療内容等を併せて総合的分析を行った。二輪車交通事故死例ではヘルメット着用によって頭頸部損傷の重症度が有意に軽減されることが明らかになった。自動車乗員の交通事故死では, シートベルト, エアバッグなどの乗員保護装置によって胸腹部損傷の重症度が有意に軽減されることが明らかになった。

3. 労働中の死亡例についての検討

労働災害死および業務中の突然死例について検討した結果, 労働災害死は建設業者に多く, 多発外傷がほとんどであること, 外表損傷から内臓損傷の予測が困難である等の特徴を導き出した。さらに, 労働中突然死の死因の 80% 以上が心・大血管系疾患であり, 約半数に関連疾患の既往歴がある等の特徴が明らかになった。しかし, 全対象例で死亡直前まで変りなく業務に従事し, 約 77% が特に身体不調の訴えはなかった等予防が困難な点も明らかとなった。

4. 精神病患者急死例の検討

当教室の剖検例から, 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, 剖検所見, 病理組織学的検査, 生前の生活状況, 臨床経過等を疫学的に検討した。その結果, 精神病患者では自覚的愁訴に乏しいこと, 精神分裂病および気分障害群では有意に自他殺の割合が高いこと等が明らかとなった。

5. 体格と心重量についての研究

剖検時に心肥大度を評価するためには個体の体格

に応じた正常心重量を定義する必要がある。そこで、生前に特記すべき病歴のない外因死例を対象に心重量と体格との関係を年齢別、性別に検討した。その結果、心重量と体表面積との間に有意な相関がみられ、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を開発した。

6. 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は不明な点が多い。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はみられない。そこで動物実験によっ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た。

7. 経時的血液粘度測定法の開発

血液粘度は血液全体の流動性の指標となり、また、血液凝固時間の測定は凝固亢進状態を知る手がかりとして重要である。今回われわれは、採血直後から凝固までの血液粘度の経時変化について、血液凝固防止剤を添加せずに測定する方法を開発した。その結果、長時間の安静座位の前後では下肢静脈血の粘度が有意に上昇することを証明した。この結果は下肢静脈血栓症発症の病態生理の解明に有用な知見と思われる。

II. DNA 分析

法医学実務で扱われる試料から抽出される DNA は微量な場合が多く、その検査項目は制限を受ける。そこで、限られた量の DNA からより多くの検査を効率よく行うために、2-step multiplex PCR 法を検討した。増幅の 1st step は 9 システム用のプライマーカクテルで 10 サイクル、2nd step は 1st step で得られた増幅産物の一部を鋳型として、各システム別に通常通りの条件で PCR を行い良好な結果が得られた。この方法は鋳型 DNA を節約出来るだけでなく、増幅の対象とするシステムを選択する際、PCR 産物のサイズに左右されないという点でも優れている。

III. 法医学中毒学

薬毒物中毒あるいは薬毒物の摂取が疑われる剖検例について、採取した血液、尿、胃内容、諸臓器等を用い、sumithion (有機リン系農薬)、p-chloroaniline (消毒剤の分解物)、催眠薬・精神安定薬、麻薬・覚醒剤等の定性・定量分析を GC/MS で行った。また、ホルマリン固定後の臓器から salicylic acid

(アスピリン代謝物) および phenobarbital の抽出・分析を行ったところ、良好な結果が得られた。

IV. 高次元画像解析の法医学的応用

法医学解剖ではいかに多くの情報を正確に得るかが問題であり、高次元画像解析は極めて有効な手法である。現在、南カリフォルニア大学救急部との共同研究として射創に対する応用を研究中である。

V. その他

厚生省科学研究費補助金によって「大規模災害時の死体検案体制の研究」を行った。全国都道府県に対し大規模災害時の死体検案体制についてアンケート調査の結果を参考に、大規模災害時の死体検案体制に関するマニュアルを作成中である。

「点検・評価」

1. 教育について

コース社会医学 I および II の講義、演習の他、医学総論 III、ヒトの時間生物学、救急医学、中毒などでも講義を担当した。また、3 年生の研究室配属、6 年生の選択実習、他大学の研究室配属でも各数名の学生を受け入れた。これらの学生の多くはその後教室に出入りして研究を続けている。少ない教室員がフル回転で法医学教育を行い、教育目標は十分に達成できたと思われる。演習では少人数教育を行ったが、教員数が少なく、かなりの負担であった。

2. 研究について

法医学の特殊性から多岐にわたる分野で研究を行っている。このうち乳幼児突然死、交通外傷の分析、大規模災害時の死体検案体制の構築、労働災害死や作業中の突然死の分析、精神病患者死亡例の分析では専門領域での高い評価を受けた。英文論文は 11 編、IF は 2.701 であった。基礎的研究に関しては十分ではなく、今後の大きな課題である。

なお、高津は学会誌の編集委員長として英文誌を立ち上げ、法医学病理研究会会長及び事務局として活動した。

3. 実務について

年間 160 体前後の法医学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を行った。また、親子鑑定、物件鑑定、再鑑定、裁判所への意見書などの依頼に対しても積極的に対応した。その他、本学での 40 日間の刑事調査官講習を実施し、警察大学校、消防庁などでの法医学の講義を担当した。このように社会に対し本学法医学教室の責任は十分に果たしたと思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hitosugi M, Takatsu A, Shigeta A. Injuries of motorcyclists and bicyclists examined at autopsy. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20: 251-5.
- 2) Hitosugi M. Retrospective analysis of the forensic autopsy cases of psychiatric patients. *Med Sci Law* 1999; 39: 293-301.
- 3) Hitosugi M, Takatsu A, Kinugasa A, Takao H. Estimation of normal heart weight in Japanese subjects: development of simplified normal heart weight scale. *Legal Med* 1999; 1: 80-5.
- 4) Hitosugi M, Takatsu A, Shigeta A, Yoshino Y. Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in a psychiatric patient: a case report. *犯罪誌* 1999; 65: 84-90.
- 5) Hitosugi M, Kitamura O, Takatsu A. Sudden death in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *犯罪誌* 1999; 65: 195-201.
- 6) Nogami M¹⁾, Takatsu A, Endo N¹⁾, Ishiyama I¹⁾ (¹Teikyo Univ). IgG immunohistochemistry for the assessment of brain injuries in forensic autopsies. *Legal Med* 1999; 1: 76-9.
- 7) Nogami M¹⁾, Takatsu A, Endo N¹⁾, Ishiyama I¹⁾ (¹Teikyo Univ). Immunohistochemical localization of c-fos in the nuclei of the medulla oblongata in relation to asphyxia. *Int J Legal Med* 1999; 112: 351-4.
- 8) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A. 4D analysis of muscular dynamics using flexible 3D muscle models. [Proceedings of] International Conference on Artificial Reality and Telexistence '99. 1999; 142-5.
- 9) Hattori A, Suzuki N, Suzuki S, Takatsu A, Bauer P M, Hirner A, et al. Experiment of Tele-virtual surgery between Germany and Japan. [Proceedings of] International Conference on Artificial Reality and Telexistence '99. 1999; 73-8.
- 10) Takatsu A, Suzuki N, Hattori A, Shigeta A. The concept of the digital morgue as a 3D database. *Legal Med* 1999; 1: 29-33.
- 11) Nogami M¹⁾, Takatsu A, Endo N¹⁾, Ishiyama I¹⁾ (¹Teikyo Univ). Immunohistochemical localization of heat shock protein 70 in the human medulla oblongata in forensic autopsies. *Legal Med* 1999; 1: 198-203.
- 12) 一杉正仁, 福井謙二, 布施暢子, 高津光洋. 作業中

の感電事故死の1剖検例. *日災医誌* 1999; 47: 307-10.

- 13) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 前橋恭子, 青木寛明. 施設内で死亡した精神病患者の剖検例からみた死因について. *犯罪誌* 1999; 65: 235-40.
- 14) 大槻政弘, 一杉正仁. 作業中の死亡例についての検討. *日災医誌* 1999; 47: 724-30.
- 15) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 青木寛明. 剖検例からみた自動車乗員の交通外傷分析. *交通科学研究資料* 1999; 40: 15-8.
- 16) 中村紀夫, 高津光洋. 大都会の一居住地区に発生する交通事故・頭部外傷の実態調査と問題点の検討. *日災医誌* 1999; 47: 757-65.

II. 総説

- 1) 服部麻木, 高津光洋, 鈴木直樹. Virtual reality 技術の医学応用. *体力医学* 1999; 48: 519-26.

III. 学会発表

- 1) 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回日本神経外傷学会. 福岡, 3月. [*神経外傷* 1999; 2(補冊): 68]
- 2) 福井謙二, 高津光洋. MBS-STR多型のシーケンス分析. 第83次日本法医学会. 広島, 4月. [*日法医誌* 1999; 53: 112]
- 3) 前橋恭子, 北村 修, 阿部光伸, 村田須美枝, 高津光洋. うじ殺し剤中毒剖検例のO-ジクロロベンゼン分析. 第83次日本法医学会. 広島, 4月. [*日法医誌* 1999; 53: 139]
- 4) 一杉正仁, 高尾洋之, 重田聡男, 吉野 靖, 高津光洋. 正常心重量値の検討—心重量早見表の開発—. 第83次日本法医学会. 広島, 4月. [*日法医誌* 1999; 53: 60]
- 5) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 青木寛明. 剖検例からみた自動車乗員の交通外傷分析. 第35回日本交通科学協議会. 横浜, 6月.
- 6) 前橋恭子, 一杉正仁, 重田聡男, 高津光洋. アスピリン中毒死の1例. 第21回日本中毒学会. 東京, 7月.
- 7) 一杉正仁, 川戸 仁, 高津光洋. 剖検例からみた作業中の死亡例についての検討. 第47回日本災害医学会. 広島, 10月. [*日災医誌* 1999; 47(増刊): 115]
- 8) 布施暢子, 一杉正仁, 阿部光伸, 前橋恭子, 福井謙二, 重田聡男 ほか. ウィルス性心筋炎による乳幼児突然死の1例. 第68回日本法医学会関東地方会. 東京, 10月.
- 9) 丹羽宗弘, 今泉忠芳, 一杉正仁. 肺の力学的特性に関する研究. 第116回成医会. 東京, 10月.
- 10) 西克 治(滋賀医大), 高津光洋, 吉岡尚文(秋田大), 三澤章吾(筑波大), 佐藤喜宣(杏林大), 栗原克由(北里大) ほか. 乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の法医

病理学的原則に関する提言. 第6回日本 SIDS 研究会. 東京, 2月.

- 11) 高津光洋, 吉岡尚文(秋田大), 三澤章吾(筑波大), 佐藤喜宣(杏林大), 栗原克由(北里大), 西克 治(滋賀医大) ほか. SIDS 診断の法医病理学的原則に関する提言. 第6回法医病理研究会夏期セミナー. 福島, 7月.
- 12) Yamaguchi Y, Kagami Y, Takatsu A, Iwaki T, Hashimoto H, Hasegawa Y, et al. Can transcranial ultrasonic irradiation open the blood brain barrier? 8th Meeting of Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Taipei, Nov.

IV. 著 書

- 1) 高津光洋. 外因による死亡(外因死)の概観 石津日出雄, 高津光洋編. 標準法医学・医事法. 第5版. 東京: 医学書院, 2000. p. 84-90.
- 2) 高津光洋. 機械的損傷. 石津日出雄, 高津光洋編. 標準法医学・医事法. 第5版. 東京: 医学書院, 2000. p. 90-128.
- 3) 高津光洋. 集団災害時における死体検案の実際. 吉岡敏治, 田中 裕, 松岡哲也, 中村顕編著. 集団災害医療マニュアル. 東京: へるす出版, 2000. p. 68-75.
- 4) 一杉正仁. 死亡診断書(死体検案書)の交付. 清水英佑, 福本正勝. ミニアプローチ 2000 公衆衛生. 東京: 医学評論社, 1999. p. 19-27.
- 5) 一杉正仁. 法医学関連問題. 石川創二編. 第93回医師国家試験問題解説書. 東京: 医学評論社, 1999. p. 41-3.

V. その他

- 1) 高津光洋. うつ伏せ寝やめるキャンペーンを. Lage 1999; 257: 3.
- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋. 夢の人体 四次元画像が誕生. Newton 1999; 19: 104-9.
- 3) 一杉正仁, 高津光洋. 二輪車交通事故死例からみた頭頸部損傷の実態. 日本交通科学協議会編. 医療からみた交通事故と傷害に関する研究の報告書. 東京: 日本交通科学協議会, 1999. p. 11-9.
- 4) 高津光洋, 吉岡尚文(秋田大), 三澤章吾(筑波大), 佐藤喜宣(杏林大), 栗原克由(北里大), 西克 治(滋賀医大) ほか. 乳幼児突然死候群(SIDS)の法医病理学的診断基準の作成. 文部省科研費研究成果報告書. 1999. p. 1-149.
- 5) 高津光洋, 鈴木直樹. コンピュータグラフィックスによる高次元画像解析の法医解剖領域への応用に関する研究. 文部省科研費研究成果報告書. 1999. p. 1-42.

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

I. 寄生虫感染とアレルギー

最近のアレルギー患者の増加に伴って, 寄生虫感染とアレルギーの関係が話題となっている。この問題について, 我々は動物実験とヒトでの疫学調査から検討してきた。要因の1つとして肥満細胞上 IgE 受容体の変化が注目されていることから, 寄生虫感染ラットを用いて実験した。IgE 受容体は寄生虫感染により増加するが, それらの多くはやはり感染に由来する多量の IgE によって占拠され, アレルギーの発現は強く抑制された。疫学調査は鼻アレルギー発症におよぼすブタ蛔虫の感染について, 昨年とは別の地域で行われた。結果は昨年と同様で, 寄生虫感染が IgE 抗体産生を増強させることで鼻アレルギー発症を増加させることが示された。またアレルギー患者の中で動物実験にみられるような寄生虫感染による発症抑制は認められなかった。このことからヒトでは寄生虫感染がアレルギーの増悪因子となることが示唆された。

II. 蠕虫感染による免疫応答

IgE 産生の調節機序の解明は寄生虫感染防御とアレルギー治療の両面から重要である。NKT 細胞は糖脂質を認識することでサイトカインを分泌し免疫調節にかかわる。マウスに NKT 細胞を特異的に活性化する糖脂質を投与すると寄生虫感染および抗原接種による IgE 産生が抑制された。各種の欠損マウスによる実験から, この IgE 産生抑制は NKT 細胞からの IFN- γ によることが明らかとなった。このことは *in vitro* でも確認され, CD4T 細胞を培養して T ヘルパー-2 型細胞へと分化させる系に糖脂質で活性化した NKT 細胞を加えると IFN γ を産生して CD4T 細胞からの IL4 産生が抑制された。

III. アメーバの増殖と分化

ジニトロアニリン系除草剤オリザリンがある種の原虫に対して増殖抑制効果を持つことから, 今回はアメーバのヒトへの感染形として重要なシストの形成におけるオリザリンの効果を検討した。赤痢アメーバのシスト形成のモデルとして *Entamoeba invadens* を用いて, 種々の濃度のオリザリン存在下

で栄養型をシスト形成液に移すことによりシスト形成を誘導した。3日間培養後にみると、オリザリンは200 μ Mでシスト形成を90%抑制した。培養1日目にオリザリンを加えた場合にもシスト形成は抑制された。また、オリザリン存在下で1日培養後オリザリンを除去してもシスト形成の回復はみられず、シスト形成液中でオリザリンの効果は非可逆的であった。さらに、シストの成熟過程もオリザリンにより抑制された。オリザリンはチュープリンの重合阻害作用を有することから、栄養型をシスト形成液に移した直後の細胞分裂とシスト成熟過程における核分裂がこの薬剤によって抑制を受けると考えられる。次にアクチン重合阻害剤サイトカラシンの*Entamoeba*に及ぼす効果を検討した。アクチンフィラメントは真核生物において種々の細胞運動に関与し、その解析には特異的アクチン重合阻害剤であるサイトカラシンが広く用いられてきた。そこで*Entamoeba invadens*を用い、その増殖、シスト形成、多核化におよぼすサイトカラシンの効果を検討したところ、サイトカラシンはアメーバの増殖ならびにシスト形成を抑制することがわかった。シスト形成の方が増殖より低い濃度で抑制され、この過程におけるアクチンフィラメントの関与が初めて明らかになった。サイトカラシンは核分裂には影響せず細胞質の分裂時に出現する収縮環の形成を阻害して細胞の多核化を誘導することが知られているが、サイトカラシンで処理したアメーバ栄養型においても多核化が観察され、多核化した栄養型からは多核のシストが形成された。サイトカラシンで処理した栄養型のシスト形成は対照の栄養型にくらべて抑制された。このようにサイトカラシンはアメーバ栄養型の多核化を引き起こすとともにその増殖とシスト形成に抑制的に作用することが明らかになった。

IV. 赤痢アメーバの染色標本作製法の開発

腸アメーバ症の診断において、便の塗抹の永久染色標本作製することは、原虫の同定とその記録を残すために重要である。従来行われてきた鉄ヘマトキシリン染色やトリクローム染色では、固定液として猛毒である昇汞を用いるという欠点がある。今回、赤痢アメーバの永久染色標本を極めて簡便に作製する方法を開発した。この方法は、コーン染色の基本液を固定液として用い、便の塗抹にトリクローム染色を行うもので、従来の昇汞を用いたトリクローム染色と同等の永久染色標本を得ることができる。また、塗抹が困難な下痢便でも、小チューブ内で液を替えながら固定、染色、透徹を行い、スライドグラ

ス上に封入することで、永久染色標本作製することができる。また、集シスト法であるホルマリン・エーテル法のホルマリンを基本液に替えた方法で集めたシストも明瞭に染色され、集シスト法との組み合わせができる。さらにこの方法の利点として、浮遊細胞でも形態の観察が可能で、基本液で固定しただけで核やクロマトイドボディが明瞭に観察でき、白血球等の便中夾雑物との鑑別も容易になること、染色液中の細胞でも形態の観察が可能であることなどがあげられる。

V. 抗マラリア薬の効果増強

近年、わが国の国際化が進んで海外諸国との交流が盛んになるにつれ、熱帯地からの輸入マラリアが増加傾向にあり、しかも臨床経過が悪性の熱帯熱マラリアによる死亡例が毎年のごとく発生していることが憂慮されている。このような現状に鑑み、国内での患者発生状況ならびに死亡例の治療疫学的な解析を行い、その実態を明らかにしてきた。

一方、最近開発された抗マラリア薬のほとんどは国内では研究班から供与されるオーファンドラッグとして存在する。そのため、それらの薬物動態パラメータに人種差があるといわれているにもかかわらず、日本人を対象としたかかる研究は展開されていない。そこで、最近特に使用頻度が高くなっているメフロキン及びQOLの高い薬剤として脚光を浴びつつあるアルテミシニン誘導体であるアルテスネートの薬物動態パラメータを明らかにする目的でその高速液体クロマトグラフ法による血中濃度の迅速定量法を確立した。

さらに、すでに世界的にその効果が評価されつつあるメフロキンとアルテスネートとの併用療法の治療効果増強に関する臨床的検討を開始しており良好な成績を得ている。

また、冠動脈拡張薬のジピリダモールは赤血球膜に作用してマラリア原虫の侵入を阻害すると言われており、この事実を他機関との共同研究で、マラリア原虫の培養系及び動物を用いた感染実験での検討を開始している。

「点検・評価」

前年度に引き続き当教室の研究に対する成果、姿勢が評価され、文部省3件、厚生省3件、科学技術庁1件、ヒューマンサイエンス新興財団1件などから相応の研究費が交付され、研究環境は一層整備され、海外や学外との共同研究も推進され、その成果の一部は国内学会はもとより国際学会でも発表し、

特に国内では日本医学会総会、教室員の所属学会以外からもシンポジストあるいは教育講演などを依頼されるに至った。

また、教室員の研究課題に関しては、寄生虫学、免疫学、生化学領域における基礎研究のみにとどまらず、臨床応用に関する広範な研究も展開され、マラリアなどの熱帯病、トキソプラズマなどの日和見感染原虫症、人畜共通寄生虫症などの診断、治療にも参画し、扱った患者総数は816例に及び、学内はもとより学外からの検査依頼、治療相談機関としても中核的な機能を果たしたと思われる。

教育に関しては、カリキュラムとの関連もあり必ずしも講義と実習が前年度と同様有機的に運動しておらず、より効果的な教授法を考慮する余地が残されている。また厚生省などの支援を受けた熱帯病、マラリアなどの専門家研修、啓蒙活動などにも積極的に参画し、それなりの評価を得ているものと自負している。

総体的な反省点としては、より質的な向上を図った原著論文数を多くすることなどがあげられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 渡辺直熙, 松田浩珍(農工大). NC/Nga マウスのアトピー性皮膚炎の発症に及ぼすテルフェナジンの抑制効果. *Prog Med* 1999; 19(5): 1201-5.
- 2) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T²⁾ (¹Keio Univ). DNA polymerase activity in encysting *Entamoeba invadens*. *Parasitol Res* 1999; 85: 604-6.
- 3) Bruschi F¹⁾, Pozio E¹⁾, Watanabe N, Gomez-Morales MA¹⁾, Ito M²⁾, Huang Y, Binaghi R¹⁾. (¹Univ. Perugia) (²Cent. Inst. Exp. Animals). Anaphylactic response to parasite antigens: IgE and IgG1 independently induce death in *Trichinella*-infected mice. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 291-6.
- 4) Cui J¹⁾, Watanabe N, Kawano T¹⁾, Yamashita M¹⁾, Kamata T¹⁾, Shimizu C¹⁾, et al (¹Chiba Univ.). Inhibition of T helper cell type 2 differentiation and immunoglobulin E responses by ligand-activated V α 14 natural killer T cells. *J Exp Med* 1999; 190: 783-92.
- 5) 熊谷正広, 菊池 均. 輸入マラリアの診断における ParaSight™ F test の有用性と問題点. *日本臨床寄生虫学会誌* 1999; 10: 30-1.

II. 総説

- 1) 大友弘士. 輸入感染症への最初の対応 [感染症レファランズ]マラリア. *臨と薬物治療* 1999; 18: 60-2.
- 2) 渡辺直熙. 鼻アレルギー発症とブタ蛔虫感染. *治療* 1999; 81(2): 1006-7.
- 3) 大友弘士, 菊池 均. マラリア. 別冊日臨領域別症候群シリーズ 23 感染症症候群 I 1999; 152-5.
- 4) 牧岡朝夫. 小児感染症 [II] トキソプラズマ. *小児臨* 1999; 52: 604-6.
- 5) 渡辺直熙. アトピーの動物モデル. *アレルギー免疫* 1999; 6(6): 86-90.
- 6) 大友弘士. 抗菌薬と耐性菌 抗原虫薬. *薬事* 1999; 41(9): 1851-5.
- 7) 渡辺直熙. IgE 欠損動物におけるアナフィラキシー反応と寄生虫感染防御. *アレルギー科* 1999; 8(1): 60-4.
- 8) 牧岡朝夫. トキソプラズマ. *日臨* 1999; 57: 238-40.
- 9) 大友弘士, 水野泰孝. 小児感染症マラリア. *小児臨* 1999; 52(4): 677-88.
- 10) 大友弘士, 狩野繁之(国立国際医療セ). 抗マラリア薬. *医のあゆみ* 1999; 191(1): 109-13.

III. 学会発表

- 1) 牧岡朝夫. トキソプラズマ症. 第10回日本臨床微生物学会. 川崎, 1月.
- 2) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (¹Keio Univ). Effect of antimicrotubule herbicides on the growth of *Entamoeba histolytica*. 第68回日本寄生虫学会. 宇都宮, 4月. [*Parasitol Int* 1999; 48: 87]
- 3) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (¹Keio Univ). Appearance of a stage-specific immunodominant glycoprotein in encysting *Entamoeba invadens*. 第68回日本寄生虫学会. 宇都宮, 4月. [*Parasitol Int* 1999; 48: 88]
- 4) Watanabe N, Imai T, Endo T, Ohtomo H, Ishiwata K¹⁾, Nawa Y¹⁾ (¹Miyazaki Med. Col.). The prevalence of nasal allergy in humans infected with *Ascaris suum*. 第68回日本寄生虫学会 宇都宮, 4月. [*Parasitol Int* 1999; 48: 8]
- 5) Nakajima K¹⁾, Asai T¹⁾, Makioka A, Takeuchi T¹⁾ (¹Keio Univ). Evaluation of serodiagnosis of toxoplasmosis using the recombinant antigens. NTPase isoforms and surface antigen 1, expressed in *Escherichia coli*. 第68回日本寄生虫学会. 宇都宮, 4月. [*Parasitol Int* 1999; 48: 99]
- 6) 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦, 大友弘士, 名和行文(宮崎医大). 寄生虫とアレルギー. 第10回日本生体

防御学会総会・第36回補体シンポジウム合同学術集会。東京, 6月。[第10回日本生体防御学会抄録集1999; 125]

- 7) 熊谷正広, 菊池 均。輸入マラリアの診断における ParaSight™ F test の有用性と問題点。第10回日本臨床寄生虫学会大会。高槻市, 6月。
- 8) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大)。赤痢アメーバの増殖におよぼすジニトロアニリン除草剤の抑制効果。第40回日本熱帯医学会大会。東京, 9月。[日熱帯医学会誌2000; 28: 71-2]
- 9) 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦, 名和行文(宮崎医大)。(ワークショップ)鼻アレルギーの発症に及ぼす寄生虫感染の影響。第27回日本臨床免疫学会総会。宇都宮, 10月。[日臨免疫会誌1999; 22: 250]
- 10) 名和行文(宮崎医大), 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦。(シンポジウム)アレルギーと寄生虫感染症に関連する疫学的研究結果から。第49回日本アレルギー学会総会。広島, 10月。[アレルギー1999; 48: 886]
- 11) 山下政克¹⁾, 渡辺直熙, 中山俊憲¹⁾, 谷口 克¹⁾ (千葉大)。(シンポジウム) Th2細胞の分化制御機構: NKT細胞によるTh2細胞分化抑制とIgE産生の特異的抑制。第49回日本アレルギー学会総会。広島, 10月。[アレルギー1999; 48: 926]
- 12) 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦, 名和行文(宮崎医大)。ブタ蛔虫感染による鼻アレルギーの増加。第49回日本アレルギー学会総会。広島, 10月。[アレルギー1999; 48: 1023]
- 13) 熊谷正広, 菊池 均。輸入マラリアにおける ParaSight™ F test の検討。第59回日本寄生虫学会東日本大会。甲府市, 10月。
- 14) 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 のシスト形成時に出現する強い免疫原性をもつシスト特異的糖蛋白質。第32回日本原生動物学会大会。仙台, 11月。[原生動物学会誌2000; 33: 67]
- 15) 渡辺直熙, 東みゆき(国立小児医療セ)。(ワークショップ) Nippostrongylus による2次Th2免疫応答におけるCD80, CD86 およびCD40Lの関与。第29回日本免疫学会総会・学術集会。京都, 12月。[日免疫会学術記録1999; 29: 48]
- 16) 大友弘士, 渡辺直熙, 牧岡朝夫, 熊谷正広, 須崎愛。過去10年間のわが国における輸入マラリアの実態。第116回成医学会。東京, 10月。[慈恵医大誌1999; 114: 297]
- 17) Watanabe N, Tsudzuki M, Matsuda H. Genetic control of hyper IgE and dermatitis in NC/Nga mice. Keystone Symposium. Nevada, Jan.
- 18) 大友弘士。(シンポジウム)日本における抗マラリア薬の供給体制とその供与実績。日本薬学会119年

会。徳島, 3月。[日薬会119年会講要1999; 1: 239]

IV. 著 書

- 1) 多田 功, 大友弘士。エッセンシャル寄生虫学。第3版。東京: 医歯薬出版, 1999。
- 2) 渡辺直熙。蠕虫感染とIgE。大鶴正満, 亀谷 了, 林滋生編。日本における寄生虫学の研究 第6巻。東京: 目黒寄生虫館, 1999。p. 325-42。
- 3) 大友弘士。寄生虫疾患。島田馨編。内科学書。第5版。東京: 中山書店, 1999。p. 1066-74。
- 4) 大友弘士。抗原虫薬, 昆虫薬。和田 攻 ほか監。治療薬ガイドライン1999-2000。東京: 文光堂, 1999。p. 657-64。
- 5) 大友弘士。抗寄生虫薬。畑中正一 ほか編。微生物薬。東京: 文光堂, 1999。p. 169-77。
- 6) 大友弘士。意識障害で入院し, 回復4ヵ月後熱発作を起こした30歳女性。山口恵三編。感染症(専門医を指すケース・メソッド・アプローチ12)。第2版。東京: 日本医事新報社, 1998。p. 229-40。

V. その他

- 1) 大友弘士。マラリアを知る。治療1999; 81(8): 2256-60。
- 2) 大友弘士。寄生虫感染による免疫応答を調節する細胞間認識分子。平成9-10年度科学研究費補助金研究結果報告書。1999。
- 3) 大友弘士, 吉田正樹, 小川康恭。外務省巡回医師団1999年度南東アジアIチーム報告書。1999。

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. 肥満、糖尿病等生活習慣病を有する中年齢男性 64 名 (44.5±9.8 歳) を対象に、エルゴメータを用い 30 分間の中等度運動 (50~60 %Hrmax) を負荷し微量アルブミン尿(MAU)の誘発を試みた。MAU が誘発された者はインスリン抵抗性亢進および高脂血症を呈する者であり、これらには食事療法を中心とし、運動は従とすべきことが示唆された。

2. 超長時間持久的有酸素負荷 (250 Km ウルトラマラソン) における心臓疲労と心筋傷害につき検討した。負荷直後に脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は上昇し、高い心筋特異性を有する人心臓由来脂肪酸結合蛋白; Heart type fatty acide-binding protein (H-FABP) は高値を呈した。心機能としての左室内径短縮率%FS, 平均円周短縮速度 mVcf は負荷前と比較して低下傾向を示し、QT 時間も延長した。究極的な有酸素負荷 (CPK が 5 万まで増加) にて心筋傷害・疲労が惹起される可能性があると思われた。

II. 臨床細菌学に関する研究

1. 黄色ブドウ球菌性表皮剝脱素 (ET) の標的物質の検索: ET はヒトと仔マウスの皮膚棘皮層や顆粒層を切断する活性を持っているが、ET の標的物質については不明である。遺伝子技術を用いて標的物質を解析中である。

2. 16S リボソーム RNA (16SrRNA) 配列による原因菌の検出: 細菌に共通して存在する

16SrRNA のユニバーサル領域とスペーサー領域を用いて遺伝子増幅を行い、その産物の菌種特異的塩基配列をさらに増幅すると菌種の検出感度が極めて高くなり、呼吸器感染症主要 6 菌種とレジオネラ、A 群溶連菌の検出に適用した。また広島市先端技術開発室との共同研究でハイブリダイゼーション状態の DNA のみを検出できる蛍光偏光法を用いて増幅産物を直接検出することが可能になった。また東大先端研のバイオセンサー分野との共同研究で表面プラズモン解析 (SPR) を原理とする BIAcore 測定でサルモネラを直接検出するシステムを開発した。また秋田大医学部内科学教室と共同でクローン病患者小腸上皮のリンパ節サンプルの遺伝子増幅を用いて原因微生物の解析を行った。

3. 新世代薬剤感受性測定システムの開発: ディスポの 96 穴マイクロプレート型酸素電極を用いて溶存酸素濃度を測定し抗生剤を入れた液体培地中で耐性菌は酸素を消費し、感受性菌は呼吸を止めて酸素濃度が不変であることを見いだした。105 cfu/ml 菌液を用いると従来法と同じ MIC 値が 3 時間以内で得られ、菌濃度を濃くすると時間が短縮された。電極表面での微小電流を測定すると、抗生剤に対する耐性、感受性は 1 秒以下で検出されうる可能性を見いだしている。

4. バイオレメディエーション: 好熱菌 *Bacillus midousuj* を用い、塩素置換ベンゼン環 2 環構造化合物に対する微生物分解の代謝経路を検討した。その結果カテコールを経ないと推測される経路でダイオキシンが分解されることがみられた。

5. 医療廃棄物処理: 新課題医療廃棄物の処理に関し遺伝子増幅法 (PCR) の汎用にとまなう増幅産物 DNA が検査室内で検査検体に迷入し擬陽性を呈することを報告し、増幅産物 DNA を医療廃棄物として封じ込めることを提唱している。アンケート調査を実施した。

6. サルモネラによる食中毒の大規模化を調査する研究: サルモネラ属内で伝達される RK2 プラスミドの複製開始点の Iteron を用いその繰り返し配列のバンドパターンより菌株の型別の可能性を検討している。

III. 臨床化学に関する研究

1. 血管別動脈硬化の比較検討: 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診断法、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検討している。3 月末日で約 100 例ほど

の結果では下肢動脈硬化と冠動脈硬化との関係は論文とし発表した。

2. 高脂血症治療；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している。

3. 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。結果は十分な再狭窄予防効果が認められ、論文として投稿した。現在、高コレステロール血症家兎を用いた実験を行っている。

4. 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

1. 遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子（rG-CSF）投与により末梢血に大量に動員される末梢血幹細胞（PBSC）を同種末梢血幹細胞移植（PBST）術の際ドナーより安全に効果的に採取する目的で健常者に対しrG-CSF（2, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ）の皮下連続（5 day）投与を実施した。rG-CSFの用量依存性にPBSCの指標となるCD34+細胞数が増加した。rG-CSF投与前のCD34+細胞数とCD34+細胞最大動員数の間には有意な相関が認められた。血小板は投与終了後より減少し10日目に投与前値の57%まで低下したが17日目には前値に復した。これらの結果よりrG-CSFの連続投与で用量依存性にPBSCの動員効果が認められ、rG-CSF投与前のCD34+細胞数より最大動員数の予測が可能であると考えられた。

2. 再生不良性貧血患者幹細胞上の接着因子発現にかんする検討：10例の重症型再生不良性貧血症例を対象に免疫抑制療法前後でCD34陽性細胞上の接着因子CD49d, 49e, SCF-R発現をtwo color flowcytometryにて検討した。その結果寛解後にはCD49e（VLA-5）やSCF-Rの発現は有意に低下した。このことは免疫抑制療法後には造血幹細胞とストローマとの接着性が低下し、ストローマ細胞で産生されるIFN- γ の影響（幹細胞のアポトーシス）を受けにくくなり、造血抑制が解除される可能性を示唆しているものと思われた。

V. 病理形態学的研究

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。とくに乙型肝炎における実質の連続性に関し、硬変肝実質を灌流する血路の性格、間質中の叢状血管の由来や実質との関わりなどを拠り所として追究してきたが、もう一度原点に立ち返り正常肝構造を基準軸として、慢性肝炎など肝硬変に至る過程途上にある症例を調査することで初期の目的を果たしたいと考えている。

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、本年度は初老期・老年期におけるその意義について報告した。なお、てんかんにおける意義についても継続して検討中である。また、興味深い症例については随時報告しているが、本年度はてんかん性笑い発作がみられた症例の特徴について報告した。

VII. 臨床免疫学に関する研究

リコバクターピロリ78 KDプロテイン（outer membrane protein）に対する抗体保有の検討：同一患者から菌体、胃液、血清を得てIgA抗体に反応する菌体成分として78 KDプロテイン（outer membrane protein：OMP19）を得た。この抗原に対するモノクロナル抗体を作成し胃癌、胃潰瘍に特異的に反応するハイブリドーマを得た。

「点検・評価」

講座所属員の研究分野は多岐の分野に互っている。臨床生理学分野では①肥満・糖尿病患者の運動療法と食事療法の摘要、②超長時間持久的有酸素負荷と心機能についての研究。臨床細菌学分野では①黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素の標的物質の追求、②遺伝子技術を用いた呼吸器感染症原因菌の検出やサルモネラ菌などの検出、③酸素電極を用いた細菌の新世代薬剤感受性測定システムの開発、④好熱菌によるダイオキシン分解の試み、⑤増幅DNAと医療廃棄物問題の検討、⑥サルモネラ菌の疫学調査としてIteronの有用性を検討。臨床化学分野では①血管別動脈硬化の比較検討、②豆腐摂取による高脂血症の治療の試み、③冠動脈硬化の再狭窄予防としての放射線照射の有用性、④放射線照射と血管内皮細胞の影響。臨床血液学分野では①ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子の効果を経時適に検討、②再生不良性貧血患者幹細胞上の接

着因子発現に関する検討。病理形態学分野では肝硬変の解明が行われ、精神神経医学分野では脳波に関する研究。臨床免疫学分野では *Helicobacter pylori* が持つ共通物質 78KD の蛋白に対するハイブリドーマを得るなど、多くの研究成果を得て発表が行なわれた。さらに本年3月に新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)より委託研究費を受け、新規産業創造型提案公募事業として行われた「新世代薬剤感受性システムの開発」についての成果発表が行われた。その成果をもとに特許申請や実用化のための検討を行なっている。また講座所属員は各自の研究テーマを積極的に応募する事によって、各省庁をはじめ企業などから研究費を得る努力を行なって研究を活発に行なっていることは評価に値する。今後これらの成果が現れて来る事を願っている。さらに昨年と同様にインパクトファクターの高い雑誌に投稿する努力も心がけたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 鈴木政登, 石山郁朗(國學院栃木短大), 吉田 隆(足立区総合スポーツセンター). 中高年女性のライフスタイルと生き甲斐および体力—独居者と家族同居者との比較—. 体育科学 1999; 28: 92-101.
- 2) 鈴木憲治, 藤瀬清隆, 小林正之, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. B型急性肝炎劇症化例におけるHBV core promoter/Pre-C, Core領域の変異に関する検討. 慈恵医大誌 1999; 114: 497-506.
- 3) 木村真規(早大), 田中さくら(早大), 鈴木政登, 清水桃子, 永田 晟(早大). 中高年齢者における水中等尺性運動時の血圧応答. デサントスポーツ科学 1999; 20: 56-65.
- 4) 大坪寛子, 海渡 健, 柴 孝也. 細胞内酵素活性からみた血液透析ならびに持続携行式腹膜透析患者の好中球殺菌能の検討. 感染症誌 2000; 74: 73-81.
- 5) 太田 眞, 小原 誠, 河野照茂, 中島幸則, 佐藤美弥子, 白旗敏克 ほか. 250 km ウルトラマラソンにおける生体応答—特に循環器系を中心に. 臨スポーツ医 2000; 8: 76-82.
- 6) 須藤加代子, 前川真人. 臨床化学の新分野: 遺伝子検査. C 遺伝性酵素異常の解明. 臨病理 1999; 109: 168-78.
- 7) 須藤加代子, 前川真人. 遺伝子変異解析における電気泳動法—PCR法, ミスマッチPCR法—. Jpn J Electroph 1999; 42: 1-7.
- 8) 須藤加代子. 質疑応答: 高コリンエステラーゼ血症の検査. 臨検 1999; 43: 583-4.
- 9) 須江洋成, 中山和彦, 三宅 永, 高橋千佳子, 笠原洋勇, 牛島定信. てんかん性笑い発作の症例について. 精神医 1999; 41(6): 657-60.
- 10) 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, 前川真人. 種々の基質を用いて測定した L330I 変異リコンビナントコリンエステラーゼの L330 I dibucaine number (DN), Fluoride number (FN). 臨病理 1999; 47: 479-80.
- 11) 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. 種々の基質を用いて測定した L330I 変異リコンビナントコリンエステラーゼの Dibucaine number (DN), Fluoride number (FN). 臨病理 1999; 47(5): 478-9.
- 12) 山寺 亘, 中村 敬. 神経症性障害の臨床検査—強迫性障害と恐慌性障害に関する生物学的指標を主として—. 最新精神医 2000; 5: 233-9.
- 13) 山寺 亘, 大西 守. 季節による日照差と心のケア. 労の科学 1999; 54: 677-80.
- 14) 山寺 亘, 伊藤 洋, 小曾根基裕, 牛島定信. 森田療法と睡眠衛生. 森田療会誌 1999; 10: 107-15.
- 15) 山寺 亘. 老年期痴呆性疾患にみる睡眠障害の特徴. 老精医誌 1999; 10: 425-30.
- 16) 桜井 進, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦, 河野 稔. Staphylococcal exfoliative toxin の基質となる標的物質遺伝子のクローニングとその塩基配列. 河野研究年報 1999; 49: 15-25.
- 17) 高橋千佳子, 須江洋成, 中野浩志, 山本卓二. 初老期・老年期の diffuse α pattern. 臨脳波 1999; 41(10): 649-54.
- 18) 河野 緑, 保科定頼, 明石 敏, 町田勝彦. ゲノムDNA型別における同一株の解釈について. 臨と微生物 1999; 26(2): 202.
- 19) Kobayashi T, Kubota K, Sudo K, Mori M, Sano K, Yotsuyanagi H, Makuuchi H. Cholinesterase-producing hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1999; 30(2): 348-9.
- 20) Nagata M, Furutani N, Ohyama N. Usefulness of popliteal artery ultrasonography for diagnosing coronary artery disease. Jikeikai Med J 2000; 47: 31-40.
- 21) Suzuki A, Ohyama N, Sekine H, Kobayashi M. Effect of endovascular gamma irradiation on neointimal hyperplasia after iliac artery balloon injury in the Japan white rabbit. Jikeikai Med J 2000; 47: 41-56.
- 22) Amano Y, Okumura C, Yoshida M, Katayama H, Unten S, Arai J, Tagawa T, Hoshina S, Hashimoto H, Ishikawa H. Measuring respiration of cultured cell with oxygen electrode as a metabolic indicator for drug screening. Human Cell 1999;

12 : 3-10.

- 23) Hoshina S, David HF, Weinstein IB, Gouda H, Furuichi T. Bacterium capable of biodegradation of dioxin-like substances. *Organohalogen Compounds* 1999 ; 40 : 503-5.
- 24) Koizumi F, Murakami M, Kageyama H, Katashima M, Terakawa M, Ohnishi A. Smoking accelerates absorption of inhaled neutrophil elastase inhibitor FK706. *Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 66 : 501-8.
- 25) Nakamiya K, Hoshina S, Souta I, Ishii K, Furuichi T. First step toward Biodegradation of dioxins by means of a reactor. *Organohalogen Compounds* 1999 ; 40 : 535-8.
- 26) Sudo K, Maekawa M, Houki N, Okuda T, Akizuki S, Magara T, Kawano K. A novel in-frame deletion mutation in a case of lactate dehydrogenase (LD) H subunit deficiency showing an atypical LD isoenzyme pattern in serum and erythrocyte. *Clin Biochem* 1999 ; 32 : 137-41.
- 27) Sudo K, Maekawa M, Houki N, Okuda T, Akizuki S, Magara T, et al. A novel in-frame deletion 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(2) : 137-41.
- 28) Sudo K, Maekawa M¹⁾, Hokui N²⁾, Okuda T²⁾ (Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital, ²Diagnostic Science Department, Shionogi & Co., Ltd.), Akizuki S, Magara T, et al. A novel in-frame deletion 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(2) : 137-41.
- 29) 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. *Digest Dis Sci* 1999 ; 44 : 503-9.
- 30) Yamadera W, Chiba S, Itoh H, Ozone M, Takahashi T, Sasaki M, et al. Sleep Architectures of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Young Child. *Psychiat Clin Neurosci* 2000 ; 54 : 330-1.

II. 総 説

- 1) 鈴木智毅, 小林正之, 中村正人¹⁾, 山口 徹¹⁾ (東邦大). 急性心筋梗塞に対する血栓除去システムを用いた経皮的冠動脈形成術の有用性. *慈恵医大誌* 2000 ; 115 :

257-6.

- 2) 町田勝彦, 保科定頼. 院内感染防止のための知識と実践 院内感染の原因菌と抗生剤(ナースのための院内感染対策の全て). *看技* 1999 ; 45(10) : 7-11.
- 3) 町田勝彦, 保科定頼. 感染症の遺伝子診断 感染症の遺伝子診断(遺伝子検査). *Mebio* 1999 ; 16(6) : 12-7.
- 4) 太田 真. 身体系統別病気の事典(循環器の病気). 富永弘一. *家庭医学事典*. 東京 : 新星出版社, 1999. p. 281-98.
- 5) 太田 真. スポーツによる内科的障害. ニノ宮節夫. *今日の整形外科治療指針*. 第4版. 東京 : 医学書院, 2000. p. 79-82.
- 6) 山寺 亘. 睡眠時無呼吸症候群を防ぐテニスボールパジャマ. 大熊輝雄. *どんな不眠症もこれで治せる*. 東京 : マキノ出版, 2000. p. 194-7.

III. 学会発表

- 1) 奥村千晶, 榎谷絵美, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. 多チャンネル電極式溶存酸素濃度測定装置(DOX-96)を用いた迅速薬剤感受性検査法の開発 臨床分離株の測定. 第47回日本化学療法学会総会. 東京, 6月. [日化療会誌 1999 ; 47(8) : 497-8]
- 2) 河野 緑, 井上 薫, 保科定頼, 兼本園美, 高尾 匡, 町田勝彦. *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* のPCR法による検出. 第46回日本臨床病理学会総会. 熊本, 11月. [臨病理 1999 ; 47 : 253]
- 3) 海渡 健, 大坪寛子, 関田 徹, 小笠原洋治, 増岡秀一, 島田 貴, 細谷龍男. 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.
- 4) 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同定の試み. 第74回日本感染症学会総会. 福岡, 4月. [感染症誌 1999 ; 73 : 175]
- 5) 山寺 亘, 千葉伸太郎, 伊藤 洋, 小曾根基裕, 高橋敏治, 佐々木三男 ほか. 小児閉塞型睡眠時無呼吸症候群の睡眠構造に関する検討. 第24回日本睡眠学会学術集会. 広島, 6月.
- 6) 秋月摂子, 須藤加代子, 浅野茂隆(東京大学医科学研究所附属病院), 大西明弘. 健康者におけるrG-CSF連続投与時の幹細胞および各種血球成分の末梢血動態. 第46回日本臨床病理学会. 熊本, 11月. [臨病理 1999 ; 47 : 246]
- 7) 太田 真, 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容系. 第22回日本プライマリケア学会. 筑波, 7月. [日本プライマリ・ケア会誌 1999 ; 22 : 17]
- 8) 大西明弘. 健康人への治療量ジルチアゼム投与に

- よる in vivo CYP3A 活性抑制と肝硬変病態における同酵素活性低下. 第 20 回日本臨床薬理学会, 12 月.
- 9) 町田勝彦, 桜井 進(河野臨床医学研究所), 保科定頼, 河野 緑. 黄色ブドウ球菌性表皮剥奪毒素の標的物質の解析(第 2 報). 第 46 回日本臨床病理学会総会. 熊本, 11 月. [臨病理 1999; 47: 256]
- 10) 町田勝彦, 桜井 進(河野臨床医学研究所), 保科定頼, 河野 緑. 遺伝子技術を用いた黄色ブドウ球菌性表皮剥奪毒素の標的物質の解析. 第 6 回日本遺伝子診療学会大会. 名古屋, 7 月.
- 11) 町田勝彦, 保科定頼. 検査と診断 遺伝子検査の現状と将来 感染症の遺伝子診断. 第 25 回日本医学会総会. 東京, 4 月. [日本医学会総会 25 回会誌 1999; 2: 254]
- 12) 樋谷恵美, 奥村千晶, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. 多チャンネル電極式溶存酸素濃度測定装置(DOX-96)を用いた迅速細菌薬剤感受性検査法の検討—基準株, 臨床分離株の測定—. 第 11 回日本臨床微生物学会総会. 横浜, 2 月. [日本臨床微生物学雑誌 1999; 9(4): 120]
- 13) 八子ほなみ, 小池 優, 相曽正義, 海渡 健, 真柄直郎, 小林正之, 町田勝彦. 維持血液透析・腹膜透析患者好中球の細胞内酵素活性と TNF- α に対する反応性の検討. 第 46 回日本臨床病理学会総会. 熊本, 11 月.
- 14) 保科定頼, 河野 緑, 郷田浩志(東和科学), 古市 徹(北大). 好熱菌によるダイオキシン類分類実験および遺伝子解析. 第 10 回廃棄物学会研究発表. 大宮, 10 月.
- 15) 鈴木昭彦, 小林雅夫, 関根 広, 大山典明. 血管形成術後の再狭窄抑制に対し Ir-192 高線量率血管内照射の有効性に関する実験的検討. 第 31 回日本動脈硬化学会総会. 宮崎, 6 月.
- 16) 鈴木政登, 河辺典子, 木村真規, 石山郁朗. 糖尿病性腎症に対する運動療法と食事療法の攻罪. 第 76 回日本生理学会総会. 長崎, 3 月.
- 17) 鈴木政登, 穂積典子, 町田勝彦, 森 豊, 池田義雄. OLETF ラットを用いた糖・脂質代謝および腎機能におよぼす運動療法と食事療法の比較. 第 5 回 OLETF 研究会. 大阪, 8 月.
- 18) Kaito K, et al. Th1 and Th2 lymphocyte balance in aplastic anemia treated with cyclosporine and/or antithymocyte globulin. IX Congress of the International Society of Hematology. Bangkok, Oct.
- 19) Suzuki T, Nakamura M¹⁾, Matsuda K¹⁾, Takagi T¹⁾, Mitsuo K¹⁾, Yamaguchi T¹⁾ (¹Toho Univ), et al. Improvement of global and regional left ventricular function by rapid thrombectomy catheter angiojet after acute myocardial infarction. The 21th European Society of Cardiology Annual

Congress. Barcelona, Aug.

- 20) Yamadera W, Chiba S, Itoh H, Ozono M, Ohbuchi K, Takahashi T, et al. Sleep Architectures of obstructive sleep apnea syndrome in the young child. IIIrd International Congress of World Federation of Sleep Research Societies. Germany, Oct. [Sleep Research Online 1999; 2: 469]

IV. 著 書

- 鈴木智毅, 中村正人¹⁾, 山本雅人¹⁾, 松田健一¹⁾, 満尾和寿¹⁾, 山口 徹¹⁾ (東邦大) ほか. 急性大動脈解離の臨床的特徴と予後. Ther Resear 1999; 20: 57-61.
- 太田 真. 高血圧の運動療法. 薬局 2000; 51(増刊): 263-74.
- 須藤加代子, 前川真人. 遺伝子検査学(臨床検査技術学 17). 東京: 医学書院, 1999.
- 須江洋成. 器質精神病の診断と対応. 清水 信, 中山和彦. 心の病診療プラクティス. 大阪: 永井書店, 1999. p. 50-61.
- 山寺 亘, 佐々木三男. 新しい睡眠薬の開発と展開. 村崎光邦, 青葉安里編. 臨床精神医学講座 14 精神科薬物療法. 東京: 中山書店, 1999. p. 298-304.

V. その他

- 伊藤 洋, 山寺 亘, 大瀨敬太, 小曾根基裕, 高橋敏治, 中村 敬 ほか. 精神生理性不眠症に関する臨床的検討. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「睡眠・覚醒障害の診断と治療に関する研究」班平成 11 年度研究報告会. 東京, 12 月.
- 須藤加代子. 質疑応答: 高コリンエステラーゼ血症の検査. 臨検 1999; 43: 583-4.
- 町田勝彦, 牛田多加志, 新井潤一郎. 新世代薬剤感受性測定システム. 平成 11 年度新規産業創造型提案公募事業成果報告会. 東京, 3 月. [平成 11 年度新規産業創造型提案公募事業成果報告 予稿集 2000; 474]
- 町田勝彦, 保科定頼. 検査と診断 遺伝子検査の現状と将来 感染症の遺伝子診断. 第 25 回日本医学会総会. 東京, 4 月. [日本医学会総会 25 回会誌 1999; 2: 254]
- 山寺 亘, 佐々木三男, 伊藤 洋, 高橋敏治, 大瀨敬太, 小曾根基裕 ほか. 睡眠・覚醒リズム障害の臨床的研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「睡眠・覚醒障害の診断と治療に関する研究」平成 10 年度研究報告書. 1999. p. 43-50.

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 (医療保険指導室に出自)	神経内科学
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)
講師：鳥居 明	消化器病学 (消化管)

研究概要

I. 消化管に関する研究

若年発症胃がんの発生要因の理解の一助とする目的で、35歳以下の若年発症胃がん9例を対象に、細胞接着分子である E-cadherin ならびにその裏打ち蛋白の β -catenin に関してそれらの遺伝子変異ならびに細胞内の局在の変化を検討した。検討に供した全例に E-cadherin 細胞接着系の体細胞性の破綻が確認され、若年発症胃がんの発生に E-cadherin 細胞接着系が重要な役割を果たしていることが示された。

大腸腫瘍の形態を、隆起型と表面型とに分けて増殖活性と Apoptosis について比較検討した。表面型では SM 浸潤部で増殖活性が高く、Apoptosis が低いことから隆起型に比べ腫瘍の深部への浸潤能が高いことが示唆された。

WNT 受容体をコードする FZD4 の分離同定および機能解析を行った。FZD4 は N 末端にシステインリッチ領域を持つ 7 回膜貫通型受容体をコードしていた。FZD4 mRNA はヒト膀胱癌細胞株 766T と MIA PaCa-2 で発現していた。

大腸多発癌における悪性度を評価するために、p53 遺伝子変異, RER, および増殖関連抗原 Ki-67 について単発癌と比較検討を行った。その結果、大腸多発癌は単発癌に比べ RER 型が多く存在し、また Ki-67 陽性率は高値を示した。

II. 肝臓に関する研究

1. 自己免疫性肝炎：樹状細胞と高分化型肝癌細胞の融合細胞の移入により、実験的 AIH モデルを確立し、以下の結果を得た。① 肝炎を起こしたマウスの脾細胞の受身移入により、肝炎が惹起できることが明らかとなった。② 同モデルにおいては融合に用いた肝癌細胞、正常肝細胞をともに認識する抗体が誘導されることが明らかとなった。

未治療の AIH 症例の肝内より得た遺伝子を Taq-Man PCR 法を用いて定量的に解析した結果、Th1 サイトカインの発現が優位であることが明らかにされた。

2. 原発性胆汁性肝硬変：マクロファージからの IL-12, IL-10 の産生を制御する血清 Eta-1 の動態を解析したところ、健康人に比し PBC では Eta-1 が高値を示し、IL-12 と正の相関があることが明らかとなった。

3. 慢性ウイルス性肝炎：慢性 B 型肝炎では Eta-1 が高値を示し IL-12 と正の相関を示すこと、慢性 C 型肝炎では Eta-1 が高値を示し、無症候性キャリアでは IL-12 と正の相関を示す一方で活動群では IL-10 と正の相関を示すことが明らかとなった。

ガラクトサミン肝障害に対して、アラニンとグリシンは単独で cytoprotective 作用を示すが、併用投与により相乗効果を示すことを明らかにした。

4. アルコール (AL) 性肝障害：アルコール性肝障害における糖蛋白糖鎖変異は、シアル酸がはずれた asyalo-, desialo-型ではなく、糖鎖そのものがはずれた aglyco-, momoglyco-型であり、この変異は、肝臓で産生される糖蛋白のみに起こることを明らかにした。この変異は先天性代謝異常である carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome (CDGS) に類似し、CDGS の成因としては phosphomannomutase (PMM) 欠損が報告されている。そこで、慢性 Et-OH 投与ラットにおける PMM 活性を検討し、Et-OH 群において、PMM 活性が低下していることを示した。アルコール性肝硬変で血中で増加するマルチユビキチン化蛋白を精製し、二次元電気泳動し、対応蛋白は 40~50 K で等電点が酸性からアルカリ側に幅広く分布する蛋白であることを明らかにした。大酒家に認められる脳萎縮には、ADH2'allele と TNF β allele, 睾丸萎縮には、ADH2'allele が関与していることを報告した。

5. 門脈圧亢進症，食道静脈瘤：門脈圧亢進症の治療，主に胃・食道静脈瘤対策には β -blockerであるプロプラノロール単独長期投与および定期的食道静脈瘤硬化療法・静脈瘤結紮術後のプロプラノロール投与のいずれにおいても，静脈瘤の再発期間を延長することができ，肝障害を悪化させることがなく，有効な治療法であることが確かめられた。

6. 肝癌：小肝癌に対する非切除療法の選択肢は幅広いが，3 cm 以下単発の初発小肝癌への有用な治療法を，当科患者での遠隔成績からレトロスペクティブに検討した。その結果，治療法によって差がみられた腫瘍壊死効果は長期予後の決定的因子にはならず，多中心性発癌が主体と考えられる高頻度の再発が予後に影響を及ぼす要因であることを示した。

HBs 抗原陰性肝硬変の追跡調査から，肝癌合併には，従来いわれている高年齢，ICG 高値，男性，AST 高値に加えて HBc 抗体陽性が独立して意味のある進展因子となりうることを明かにした。さらに経皮的エタノール注入療法により根治的治療を行った C 型肝癌症例の二次発癌に及ぼす因子を解析し，AST 高値，血小板低値とともに HBc 抗体陽性が有意な因子であることを明らかにした。以上の成績は HBV 既感染が発癌やその後の進展に関与することを示唆している。また IFN 治療により無症候性キャリアーとなった C 型慢性肝炎例ではウイルス学的著効例と同様に肝癌合併が極めて低率であることを報告した。

7. 人工肝：従来より樹立してきた肝特異機能を保持したヒト肝由来細胞株を，ラジアルフロー型バイオリアクターで培養し，よりヒト肝に近似した機能を発現する人工肝装置の開発を試みている。

8. 癌治療：癌研の野田らにより確立された APC1309 マウスは，APC 遺伝子変異により生後 3 週より消化管に腫瘍を発生するヒトの家族性大腸腺腫症の発癌モデル動物である。同モデルより樹立された癌細胞株と癌状細胞との融合細胞と IL-12 の併用投与により，APC1309 マウスの消化器癌に対し予防，治療効果が認められた。

ヒト末梢血単核球（PBMC）由来の DC と自己癌細胞の融合細胞の作製につき基礎的検討を行った。融合効率は症例により異なるが，30-60% の融合効率が認められ，この融合細胞は副刺激因子を発現し，融合細胞と自己 PBMC との共培養により PBMC に癌細胞に対するキラー活性を誘導した。

手術材料などより癌細胞株が樹立された症例について，融合細胞を用いた癌免疫療法の pilot study を

施行した。放射線照射で不活化した自己癌細胞と DC を polyethyleneglycol を用いて融合させ，約 10^6 個の細胞を患者そけい部皮内に接種した。一部の症例に自覚症状の改善，腫瘍の縮小などの効果が認められ，重篤な副作用は認めなかった。治療の有効率の向上を目指して，融合細胞と IL-12 併用療法につき準備を進めている。

III. 胆嚢・胆管に関する研究

慢性肝疾患特に肝硬変症の約 20% に胆石の合併を認めることを報告してきた。最近肝癌や静脈瘤に対する治療の進歩と共に肝硬変患者の生存期間が長くなり，胆石が合併する頻度も高くなってきている。現在，当科における慢性肝疾患特に肝硬変症に合併する胆石症の頻度，胆石種類やその成因，病態などを検討している。

IV. 神経に関する研究

アルツハイマー型痴呆患者（中等度）に対する抗痴呆薬として開発された塩酸ドネペジル（Aricept[®]）を投与し，その効果を長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R），精神状態，日常生活動作につき検討した。HDS-R の明らかな改善は認められないものの，生活態度において意欲の改善傾向がみられた。

「点検・評価」

卒前教育：臨床実習については多くの問題点があるものの徐々に改善されつつある。特に OSCE 導入により，学生の打診，聴診，触診など physical examination の技術修得に対する興味が高まっているのはよい傾向である。しかし，医員の教育に対する態度にはばらつきもあり，また，病歴記載についても学生の模範とならないものもみられる。このような観点から，医員の教育も必要と考えられる。

卒後教育：初期研修において，また，内科においては後期研修の 1 年目では専攻診療科以外の診療科における研修を義務づけられている。しかし，研修医の中には専攻科以外の診療科における研修に真面目さを欠く者もあり，問題である。

診療：当科では肝細胞癌患者が入院患者の約 1/3 ～1/4 あり，その治療には苦渋している。特に，治療手段において最先端技術の導入の遅れが目立っていたがレーザー治療の導入などは当科の sales point となり得る手段となると期待される。消化器癌治療についても，樹状細胞を用いた免疫療法も今後の展開が期待される分野である。

研究：研究面では多くの問題がある。最大の問題は研究に対する興味の低下である。診療面での多忙もその原因の一つとして挙げられるが、研究業績の評価が大学全体として十分にこなされていないことも一因であろう。もう一つは研究の成果の発表が学会発表に終わるものが多いことである。しかし、研究は、研究成果を publication することによって完結するものであり、この点については教職員全体として研究に関する考え方を改めていく努力が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohata M, Yamauchi M, Takeda K, Toda G, Kamimura S (Fukuoka Red Cross Hospital), Motomura K (Keck School of Medicine, University of Southern California), et al. RAR and RXR expression by Kupffer cells. *Exp Mol Pathol* 2000; 68: 13-20.
- 2) 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(4): 76S-80S.
- 3) Mita T¹⁾, Nakanishi Y²⁾, Ochiai A²⁾, Shimoda T¹⁾ (¹Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital, ²Pathology Division, National Cancer Center Research Institute), Kato H (Surgery, National Cancer Center Hospital), Yamaguchi H (Internal Medicine, National Cancer Center Hospital), Toda G. Paraneoplastic vasculitis associated with esophageal carcinoma. *Pathol Int* 1999; 49: 643-7.
- 4) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. *慈恵医大誌* 1999; 114(4): 157-69.
- 5) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎とその周辺. *肝臓* 2000; 41(3): 151-62.
- 6) 山内眞義, 木村武登¹⁾, 武田邦彦, 坂本和彦, 大畑充, 田部哲子¹⁾ (¹東京アルコール医療総合センター) ほか. アルコール依存症患者におけるエタノールパッチテストによる適正なシアナミド投与量の決定方法 (TAC方式). *アルコールと医生物* 1999; 19: 107-10.
- 7) 瀬嵐康之, 山内眞義, 井上貴博, 高木 優, 西川文則, 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. *アルコール医生物* 1999; 19: 19-22.
- 8) Tsukamoto H¹⁾²⁾, Lin M¹⁾ (¹Univ. of Southern California School of Medicine, ²Department of Veteran Affairs Medical Center), Ohata M, Giulivi C (University of Minnesota), French SW (Harbor-UCLA Medical Center), Brittenham G (Columbia University). Iron primes hepatic macrophages for NF- κ B activation in alcoholic liver injury. *Am J Physiol* 1999; 277: G1240-50.
- 9) Saito A, Kanai Y¹⁾, Maesawa C¹⁾, Ochiai A (Pathology Division, National Cancer Center Research Institute East), Torii A, Hirohata S¹⁾ (¹Pathology Division, National Cancer Center Research Institute). Disruption of E-Cadherin-mediated cell adhesion systems in gastric cancers in young patients. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 993-9.
- 10) 空閑和人. 門脈圧亢進症に対する propranolol 投与の臨床的検討. *慈恵医大誌* 2000; 115(2): 219-34.
- 11) 柴本由香, 高木一郎. 微小管を標的とした抗癌剤のヒト胆嚢癌細胞に対する効果に関する基礎的研究. *胆道* 2000; 14(1): 42-50.
- 12) 中島尚登, 高田 圭 (株式会社セイコーエプソン), 矢野 宏 ((財)日本規格協会), 高木一郎, 柴本由香, 山内眞義 ほか. Taguchi System 法による健康診断の予測的評価と効率化. *日公衛誌* 1999; 46(5): 351-63.
- 13) Matsuura T, Hasumura S, Nagamori S, Murakami K (Cancer Research Laboratory, Hanno Research Center, Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.). Retinol esterification activity contributes to retinol transport in stellate cells. *Cell Struct Funct* 1999; 24: 111-6.
- 14) 松浦知和, 川田雅昭, 政木博隆 (神奈川県立煤ヶ谷診療所), 蓮村 哲, 筋野 甫, 永森静志. 不死化伊東細胞の3次元培養とレチノイド代謝. *肝臓洞壁細胞研究の進歩* 1999; 11(別冊): 64-8.
- 15) 村上孝司¹⁾²⁾, 山田雄次²⁾, 済木育夫²⁾ (¹大鵬薬品工業株式会社第一がん研究所, ²富山医科薬科大学和漢薬研究所病態生化学部門), 蓮村 哲, 松浦知和, 永森静志. 株化肝細胞癌の遺伝子発現. *組織培養研* 1999; 18(3): 221-8.
- 16) 細川正清¹⁾, 篠原洋子¹⁾, 塚田英子¹⁾, 田中陽子¹⁾ (¹千葉大学薬学部薬物学研究所), 川田雅昭, 松浦知和 ほか. 薬物代謝研究におけるヒト肝由来細胞の有用性. *組織培養研* 1999; 18(3): 245-51.
- 17) 相崎英樹¹⁾, 永森静志, 青木陽一郎¹⁾, 石井孝司¹⁾, 鈴木哲朗¹⁾, 松浦義治¹⁾ (¹国立感染症研究所ウイルス第2部) ほか. C型肝炎ウイルス研究におけるヒト肝由来細胞の応用; 効果的なC型肝炎ウイルス増殖系の構築. *組織培養研* 1999; 18(3): 265-77.
- 18) 駒場正雄, 田中誠二, 鴨下宏海, 戸島恭一郎, 植松幹雄. Epidermal growth factor の肝血流と肝 Prostaglandin E2 に及ぼす影響および D-galactosamine による急性肝障害モデルにおける Epidermal growth

factor の効果について. 肝臓 1999; 40(5): 301-9.

- 19) Yamauchi M, Takamatsu M, Searashi Y, Inoue T, Takagi M, Takahashi A, et al. Association of restriction fragment length polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-induced hyperuricemia. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 209-15.
- 20) Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Saito S, Maeyama S¹⁾, Uchikoshi T¹⁾ (St. Marianna Univ. Sch. Med.). Genetic polymorphisms of interleukin-1 β in association with the development of alcoholic liver disease in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1305-11.
- 21) 西川文則, 山内眞義. 慢性肝疾患における血清糖蛋白糖鎖のフコシル化の意義. *慈恵医大誌* 2000; 115(2): 161-72.
- 22) International Autoimmune Group (Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Toda G, Zeniya M, et al.). International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929-38.

II. 総 説

- 1) 戸田剛太郎. 肝疾患の診断と治療の進め方—自己免疫性肝炎. *日医師会誌(特別号 生涯教育シリーズ-50)* 1999; 122(8): s189-95.
- 2) 戸田剛太郎, 渡辺文時, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎発生の疫学. *日内会誌* 1999; 88(4): 572-7.
- 3) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. *内科* 1999; 83(6): 1224-9.
- 4) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎, Kufe D (Dana-Farber Center Institute, Harvard Medical School). 樹状細胞とがん細胞の融合細胞を用いた特異的がん免疫の誘導. *最新医学* 1999; 54(11): 2638-44.
- 5) 伊坪真理子, 戸田剛太郎. 肝炎・肝硬変そして肝癌へ 高度危険群の外来診療. *Mebio* 1999; 16: 82-6.
- 6) 山内眞義. 飲酒歴・肥満のない脂肪肝の肝機能検査値の変動. *日医新報* 1999; 3919: 107-8.
- 7) 山内眞義. C型肝炎ウイルスの遺伝子型とインターフェロン治療の効果. *日医新報* 1999; 3934: 107-8.
- 8) 山内眞義. アルコール・薬物依存症の Genetics. *BIO Clinica* 2000; 15: 166-70.
- 9) Zeniya M. Autoantibodies to hepatocyte plasma membrane antigens in autoimmune hepatitis: old and new subjects; what do we need?. *J Gastroenterol* 2000; 35(3): 252-3.
- 10) Zeniya M, Toda G. Autoimmune liver disease: current therapy. *Int Med* 2000; 39: 346-7.

III. 学会発表

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (シンポジウム)自己免疫性肝疾患—診断と治療. 第96回日本内科学会講演会. 京都, 4月.
- 2) 高木一郎, 柴本由香, 石原扶美武. (シンポジウム) 経口胆石溶解療法における再発胆石の検討. 第35回日本胆道学会総会. 広島, 10月.
- 3) Enomoto Y, Tamaki S, Takahashi H, Watanabe F, Homma S, Aizawa Y, et al. Liver specific injury induced by immunization with fusions of dendritic cell and hepatocyte or hepatoma cell. 50th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Dallas, Nov.
- 4) 本間 定, 榎本康之, 戸田剛太郎. (シンポジウム) 樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルの作製. 第3回日本肝臓学会大会(DDW-Japan 1999). 広島, 10月.
- 5) 小池和彦, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (シンポジウム) 胆管病変を認め原発性胆汁性肝硬変との鑑別が困難であった自己免疫性肝炎と考えられる4症例. 第3回日本肝臓学会大会(DDW-Japan 1999). 広島, 10月.
- 6) 奥田丈二, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 各種肝疾患における抗核抗体の認識抗原の差異: 蛍光抗体法とELISA法による比較検討. 第3回日本肝臓学会大会(DDW-Japan 1999). 広島, 10月.
- 7) 本間 定, 入江正紀, 大野典也, 戸田剛太郎, Gong J¹⁾, Kufe D¹⁾ (Dana-Farber Cancer Institute). (パラレルシンポジウム) 樹状細胞と肝癌細胞の融合細胞により誘導される肝癌特異的廣腫瘍免疫の特性. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 8) 高木 優, 山内眞義, 荒木 崇, 橋本健一, 瀬嵐康之, 武田邦彦 ほか. (パラレルシンポジウム) 血清ユビキチン化蛋白質の精製の試み—アルコール性肝障害患者に特徴的な分子種の検索. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 9) 山内眞義, 高橋 暁, 高松正視, 瀬嵐康之, 橋本健一, 荒木 崇 ほか. (パラレルシンポジウム) HBs抗原陰性肝硬変の肝癌合併に及ぼすHBV感染の既往の意義. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 10) 中島尚登, 山内眞義. (ポスターシンポジウム) IFN治療により無症候性キャリアーとなったC型慢性肝炎の長期予後と肝癌合併について. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 11) Yamashita N, Ikegami H, Takahashi H, Etou S, Koido T, Asakawa H, et al. Differences of cell proliferation and apoptosis between two distinct morphologic types of colorectal tumor. 7th United European Gastroenterology Week (UEGW). Rome, Nov.
- 12) 江藤哲哉, 山下伸子, 池上雅博, 宮川佳也, 佐々木

- 知也, 浅川 博 ほか. Peutz-Jeghers polyp における増殖細胞とアポトーシス誘導分子についての検討. 第41回日本消化器病学会大会. 広島, 10月.
- 13) 高橋宏樹, 長田正久, 入江正紀, 小室 理, 小野田泰, 大谷 圭 ほか. (パラレルシンポジウム)自己免疫性肝炎における肝内V α 24-J α Q陽性T細胞の発現動態の解析. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 14) 伊坪真理子, 小池和彦, 都野晋一, 河辺朋信, 戸田剛太郎. (キーシンポジウム)小肝癌(3cm以下単発)に対する非切除療法—遠隔成績からみた治療法の選択—, 第37回日本癌治療学会. 岐阜, 10月.
- 15) 松浦知和, 川田雅昭, 蓮村 哲, 筋野 甫, 永森静志. (パラレルシンポジウム)不死化伊東細胞の3次元培養系の確率とレチノイド代謝研究への応用. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 16) 新 智文, 銭谷幹男. (ポスターシンポジウム)インターフェロン治療により無症候性キャリアー(ASC)化した慢性C型肝炎症例の免疫動態の解析: Th1/Th2 バランス, IL-10 値の変動. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 17) 相良憲彦¹⁾, 小池 潤¹⁾, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 平井百樹(東京大学), 寺田雅昭¹⁾(¹国立がんセンター)ほか. WNT 受容体 FZD4 の分離同定と機能解析. 第58回日本癌学会総会. 広島, 10月.
- 18) 榎本康之, 本間 定, 高橋宏樹, 入江正紀, 長田正久, 小池和彦 ほか. (パラレルシンポジウム)樹状細胞と高分化型肝癌の融合細胞移入による免疫学的肝細胞障害の誘導. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 19) Takahashi H, Toda G. (DDW 国際シンポジウム) Decreased expression of V α 24J α Q T cell receptor gene fragment in autoimmune hepatitis. 第41回日本消化器病学会大会. 広島, 10月.
- 20) Hashimoto H, Torii A, Soeda S, Sudo S, Negishi M, Toda G. The influence of smoking on the eradication of *Helicobacter pylori*. 11th Asian Pacific Congress of Gastroenterology. Hong Kong, Mar.

IV. 著 書

- 1) Toda G, Watanabe F, Zeniya M. Autoimmune hepatitis in Japan: epidemiology and clinical features. In: Yamanaka M, Toda G, Tanaka T, Zeniya M, Takikawa H, ed. Progress in hepatology: liver and immunology; vol. 5. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1999. p. 79-85.
- 2) 戸田剛太郎. 蛋白アミノ酸代謝. 編集主幹: 黒川清, 松澤佑次, 編集委員: 北 徹, 貫和敏博, 永井良三, 千葉 勉, 井廻道夫, 岡 芳知. 内科学I(総論, 呼吸器疾患, 循環器疾患, 消化器疾患, 肝臓・胆道系疾

- 患, 代謝・栄養疾患). 東京: 文光堂, 1999. p. 962-6.
- 3) 鳥居 明. 炎症性腸疾患の治療: 治療に必要な薬剤の基礎知識サラゾピリン, 5-ASA. 日比紀文編. 炎症性腸疾患診療ハンドブック. 東京: 真興交易医書出版部, 1999. p. 115-9.
- 4) 山内真義. 非アルコール性脂肪肝. 戸田剛太郎編. 非肝炎ウイルス性肝疾患. 東京: メディカルビュー社, 1999. p. 176-89.
- 5) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. 今日の治療指針1999. 東京: 医学書院, 1999. p. 428.

V. その他

- 1) 戸田剛太郎, 銭谷幹男, 渡辺文時, 高橋宏樹. 自己免疫性肝炎に関する第2次調査結果報告(平成9年度全国調査最終報告). 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成10年度研究報告1999. p. 8-11.
- 2) 戸田剛太郎, 本間 定, 榎本康之, 入江正紀, 銭谷幹男, 高橋宏樹. 高分化型肝癌細胞と樹状細胞の融合細胞移入による自己免疫性肝炎モデルの作製. 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班 平成10年度研究報告1999. p. 12-9.
- 3) 戸田剛太郎, 鳥居 明, 有泉雅博, 根岸道子, 生方博子. ヘリコバクター・ピロリ除菌療法後の胃十二指腸病変に対する喫煙の影響. 平成10年度 喫煙科学研究財団研究年報1999. p. 555-60.
- 4) 小野田泰, 高橋宏樹, 相澤良夫, 長田正久, 入江正紀, 小室 理 ほか. 症例報告: 初診後13年の経過を経て肝硬変に進展した副腎皮質ステロイド治療未施行の自己免疫性肝炎の1例. 肝臓1999; 40(10): 562-7.
- 5) 永森静志. ヒト由来肝細胞を用いた人工肝臓による肝由来有用蛋白の新しい生産システムの開発—ラジアルフロー型バイオリアクターの応用による. 平成10, 11年度科学研究費補助金研究報告書 基盤研究(B)(2) 課題番号1055138 2000. p. 1-328.

内科学講座第2

教授：細谷 龍男	尿酸代謝，腎臓病学
教授：北島 武之	腎臓病学
教授：柴 孝也 (医療保険指導室に出席)	感染症，化学療法
講師：豊原 敬三 (兼任)	神経内科学
講師：本田英比古 (兼任)	神経内科学
講師：川村 哲也	腎臓病学
講師：大野 岩男	腎臓病学，臨床免疫学
講師：太田 真 (兼任)	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	腎臓病学，臨床免疫学
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 (兼任)	臨床血液学

研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1) ACE 阻害薬 (ACEI) と AT1 受容体拮抗薬 (ATA) の腎に対する作用の比較

ACEI と ATA の腎に対する作用の差を非糖尿病性腎疾患患者 31 例を対象にクロスオーバー方式にて検討した。その結果，ACEI と ATA の腎に対する作用，とくに Ccr や尿蛋白に及ぼす影響には相違が認められた。

2) 骨髄由来担体細胞を用いた遺伝子導入法による腎疾患治療の試み

骨髄由来担体細胞 (vehicle cell) を用いた炎症部位特異的遺伝子導入法の糸球体腎炎治療における有用性について検討した。抗糸球体基底膜抗体誘導腎炎マウスに interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) 遺伝子を導入した vehicle cell を投与した群では，尿蛋白の減少，腎機能の保持ならびに糸球体半月体形成率の減少を認めた。

3) 骨髄細胞による糸球体構成細胞の再構築について

骨髄由来細胞により免疫系のみならず糸球体構成細胞も再構築されるか検討した。GFP トランスジェニックマウスの骨髄細胞を放射線照射した同種マウ

スに移植した結果，移植後 4 週より recipient の糸球体内に donor 由来の GFP 陽性細胞を認め，さらに recipient の糸球体培養において GFP 陽性メサンギウム細胞の出現を認めた。以上より，骨髄細胞により一部の糸球体構成細胞が再構築される可能性が示唆された。

4) 糖尿病性腎症 (DM 腎症) の進展因子に関する研究

DM 腎症における糸球体内泡沫化マクロファージ (泡沫化 MΦ) の意義を検討した。DM 腎症症例の 56% に泡沫化 MΦ を認め，泡沫化 MΦ 群では陰性群に比し尿蛋白量は有意に高値を示し，腎機能予後も不良であった。以上より，泡沫化 MΦ は DM 腎症の増悪・進展に関与している可能性が示唆された。

5) Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 関連

CAPD における残腎機能の維持への影響因子を検討し，導入時の腎機能状態や尿量が長期維持例においては，より高い値を呈していたことから，CAPD 療法の導入のタイミングとして，早期導入がより臨床的利点が高いことが示唆された。

抗酸化剤である N-Acetylcysteine が，Advanced Glycation Endproducts の一つであり酸化ストレスのマーカーである Carboxymethyl-lysine の生成を抑制する事実を観察し，この薬剤が腹膜透析における腹膜障害抑制薬として期待しえる可能性を示した。

本邦における CAPD 患者の透析量に関して cross-sectional な調査を行った結果，本邦での CAPD 治療の透析量は，米国で推奨されている量を下回っている事実が明らかにされた。

透析患者における至適な副甲状腺ホルモン値に関して，カルシウム出納の観点より CAPD 例を対象とした検討を行い，200 pg/ml 前後が適切である事を示した。

6) 血液透析関連

血液透析例において観察されるエリスロポエチン誘導性高血圧の病態に血管拡張因子である Nitric Oxide (NO) の遺伝子多型が関与している可能性を示した。

血液透析患者で細動脈硬化症の危険因子である IDL が上昇している原因に，肝性リパーゼ活性の低下が関与している事実を明らかにした。

透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症治療において，ビタミン D パルス療法に抵抗性を示す例では，エコーで検出される副甲状腺のサイズが大きい事実を明らかにし，副甲状腺サイズの同定がビタミン D

の治療効果を占う意味で重要である事を示した。

II. 脈管病態生理に関する研究

1) 高血圧に関する研究

CAPD 患者では non-dipper 型の血圧パターンを示し、morning surge を呈する症例が多く、このような症例に朝 1 回の長時間作用型の降圧薬と就寝前の α -遮断薬による降圧療法が有効であることがわかった。

保存期慢性腎不全患者のエリスロポエチン誘発高血圧ではアンジオテンシノーゲンの遺伝子多型 TT を有する患者が有意に多く、アンジオテンシノーゲン遺伝子多型 TT とエリスロポエチン誘発高血圧との関連が示唆された。

2) 心血管内分泌代謝に関する研究

拡張型心筋症 (DCM) 患者においては正常患者と比較して、心筋組織内ウロコルチンの発現が有意に増加していた。DCM 患者においては心機能低下を代償するために心保護作用のあるウロコルチンが発現している可能性が示唆された。

3) 循環器学に関する研究

カテーテルアブレーションにおける検討で、心房粗動ではリエントリー回路における解剖学的峡部の伝導の多様性が確認された。

III. 痛風、尿酸代謝に関する研究

1) 血清尿酸と体脂肪分布、インスリン抵抗性との関連

都内某企業の健康管理センターを受診した成人男性 509 例を対象に、血清尿酸と体脂肪分布、インスリン抵抗性との関連を検討した。重回帰分析の結果、血清尿酸は内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、中性脂肪と有意に関連していたが、インスリン抵抗性の指標である HOMA 指数とは関連していなかった。

2) 新たなキサンチン尿症タイプ 1 症例の発見

低尿酸血症の精査にて受診した 67 歳の女性に対し、我々が開発したアロプリノール負荷試験からキサンチン尿症タイプ 1 と診断した。本症例ではキサンチンデヒドロゲナーゼ遺伝子の 2567C が欠損し、このためフレームシフトをきたし酵素活性を認めないことを明らかにした。

3) ヒト有機陰イオントランスポーター-hOAT1 および hOAT3 による尿酸輸送の解析

ヒト腎臓近位尿細管細胞基底膜側に発現し estron sulfate などの有機アニオンを近位尿細管細胞内に取り込むトランスポーターとして hOAT1 および hOAT3 を確立した。糸球体で濾過される尿酸

量の約 1.7 倍の尿酸が hOAT1 を介して細胞内に取り込まれており、hOAT3 の尿酸輸送の割合は hOAT1 の 0.5% であると明らかになった。

IV. 臨床細菌学に関する研究

1) 銀系無機抗菌剤の抗菌効果の検討

銀系無機抗菌剤であるアルゲセルの抗菌効果を検討した結果、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。またアルゲセルと消毒薬との併用時に消毒薬の殺菌効果を減弱させないことが明らかとなった。

2) 透析患者の鼻腔 MRSA の保菌状態とムピロシン軟膏の効果

透析患者の鼻腔 MRSA の保菌状態を調査し、ムピロシン軟膏による除菌率を検討した。除菌率は健康者の除菌率と差異が無いことが明らかとなり、副作用も認めなかった。

V. 神経内科学に関する研究

1) 無症候性脳梗塞 (ACI) の発現とライフスタイル要因

ライフスタイルに関連した ACI の危険因子が、中年年齢群と高齢年齢群間で異なるのか否かを検討した。その結果 (1) 中年年齢群 (45 歳以上 65 歳未満) では喫煙指数の高さが ACI の有意な危険因子であったが、高齢年齢群 (65 歳以上) ではエタノール積算飲酒量の多さがその危険因子であると推測された。(2) ライフスタイルに関与する性格特性の検討では、中年年齢群で頑固・律義さが有意な危険因子となったが、高齢年齢群では一定の傾向は得られなかった。

VI. 臨床血液学に関する研究

1) 慢性腎不全患者の好中球細胞内酵素活性の検討

透析患者の好中球機能を oxidative burst (OB), elastase, cathepsin などの細胞内酵素活性ならびに TNF- α に対する反応性という面から検討した。その結果長期透析を行っている慢性腎不全患者好中球では、OB で示される酸化的殺菌メカニズムのみならず、elastase, cathepsin などの非酸化メカニズムにも障害が存在し、その程度は血液透析患者においてより顕著であった。また TNF- α 刺激に対する反応が不十分で、この反応性の低下には透析期間、 β_2 -MG や PTH などが関与しており、腎不全患者の易感染性に大きく関与していると思われる。

2) 再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の作用機序にかんする検討

再生不良性貧血患者骨髄の CD34 陽性細胞上に発現する VLA-5 と SCF-R 発現は、免疫抑制療法後に低下し、また末梢血 CD4 陽性細胞における Th1/Th2 比も明らかに低下した。この結果より、免疫抑制療法は Th1 リンパ球を抑制することで IFN- γ 産生を抑制し、また造血幹細胞の接着性をむしろ低下させることによりストローマ細胞で産生される IFN- γ の影響を受けにくくして、造血抑制を解除させることがその作用機序として重要であることが推察された。

「点検・評価」

I. 臨床腎臓病学に関する研究

研究結果はすでに国内および国外における学会で発表し、international journals に投稿中あるいは掲載されている。基礎研究で得られた知見をいかに臨床研究へ応用するかが課題である。

CAPD 研究に関しては、臨床的に重大な問題点となっている硬化性腹膜炎の研究に関してさらに促進させる必要がある。

II. 脈管病態生理に関する研究

現在まで臨床では腎障害を伴う高血圧を中心に臨床研究を行ってきた。今後はこのテーマを含めて、最近注目を集めているマルチリスクファクター症候群の一因としての本態性高血圧症の病態を把握すべく、臨床研究を勧める予定である。

III. 痛風、尿酸代謝に関する研究

血清尿酸と内臓脂肪面積が最も強く関連していることが明らかになったが、どのようなメカニズムが介在しているのかなどについて明らかにしていきたい。腎臓における尿酸輸送の解明のためには更に管腔側の尿酸輸送体の同定が重要であると思われる。

IV. 臨床細菌学に関する研究

アルゲセルは新しいタイプの銀系無機抗菌剤であり、その抗菌効果は注目されるものと思われる。透析患者の皮膚に対する各種消毒薬の消毒効果については臨床により即した研究であり、透析患者での MRSA 保菌状態と感染症の関係を明らかにしたい。

V. 神経内科学に関する研究

今までに、無症候性脳梗塞の危険因子をライフスタイル要因から検討した臨床研究はほとんどなされていないのが現状である。今後更に症例を増やして、多変量解析を含めたより詳細な統計学的解析が必要である。

VI. 臨床血液学に関する研究

本年度は上記のような研究課題にかんして検討してきた。論文発表は Leukemia Lymphoma や日本感染症学会雑誌に行ったが、論文発表数が昨年よりも減少した点を反省するべきと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Horiguchi M, Kimura M, Lytton J, Poch E, Aviv A. The relationship between Ca²⁺-ATPase and freely exchangeable Ca²⁺ in the dense tubules—A study in platelets from women—. Am J Hypertens 1999; 12: 120-7.
- 2) Utsunomiya Y, Kawamura T, Abe A, Imai H, Hirano K, Maruyama N (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), et al. Significance of mesangial expression of α -smooth muscle actin in the progression of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 34: 902-10.
- 3) Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, Yamamoto H, Sano K, Saitou I, et al. The presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulse dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 2000; 35: 465-8.
- 4) Kumano K, Kawaguchi Y. Multicenter cross sectional study for dialysis dose and physician's subjective judgement in Japanese peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 2000; 35: 515-25.
- 5) Kuriyama S, Tomonari H, Kawaguchi Y, Hosoya T. Antiplatelet therapy decreases the incidence of Epo induced hypertension in predialysis patients. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 213-22.
- 6) Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Koda Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, et al. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin and 1 α , 25(OH)₂D₃ in Intact Animal. Endocrinology 1999; 140: 2224-31.
- 7) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kojima T, Imasawa T, Kogure T, et al. Prophylaxis of antibody-induced acute glomerulonephritis with genetically modified bone marrow-derived vehicle cells. Hum Gene Ther 1999; 10: 2673-78.
- 8) Ebisawa T, Tada K¹⁾, Kitajima I (Kagoshima Univ), Tojo K, Sampath TK (Creative Biomolecules, Inc.), Kawabata M¹⁾ (¹Cancer Inst, Jpn), et al. Characterization of bone mor-

- phogenetic protein-6 signaling pathways in osteoblast differentiation. *J Cell Sci* 1999; 112: 3519-27.
- 9) Ishikawa M, Saito Y, Miyamoto Y, Harada M, Kuwahara K, Ogawa E, et al. A heart-specific increase in cardioprophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats. *J Hypertens* 1999; 17: 807-16.
- 10) Miyazaki Y, Tsuchida S, Fogo A, Ichikawa I. The renal regions that develop in neonatal mice during angiotensin inhibition mimic obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1999; 55: 1683-95.
- 11) Imasawa T, Nagasawa R¹⁾, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Makita N¹⁾ (¹Saitama Medical Center), et al. Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy: role of a stem cell disorder. *Kidney Int* 1999; 56: 1809-17.
- 12) Oi K, Hirano T, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T. Role of hepatic lipase in intermediate-density lipoprotein and small, dense low-density lipoprotein formation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: S227-8.
- 13) Yokoyama K, Takemoto F, Hara S, Yamada A, Nakayama M, Kawaguchi Y, et al. The Effectiveness of human atrial natriuretic peptide administration in a patient with idiopathic edema. *Nephron* 1999; 81: 452-4.
- 14) Yokoyama K, Tsukada T, Matsushita Y, Yokota M, Takemoto F, Kawaguchi Y, et al. Relationship between erythropoietin administration and the endothelial nitric oxide synthase gene in patients with hemodialysis. *Nephron* 1999; 82: 354-5.
- 15) Numata M, Yamamoto H, Nakayama M, Kubo H, Takahashi H, Osaka N, et al. Measurement of lean body mass (LBM) with dual energy X-Ray absorptiometry in dialysis patients and its pitfall. *Nephron* 1999; 83: 91-2.
- 16) Ikeda K, Kawaguchi Y, Nakayama M, Yamamoto H, Osaka N, Hosoya T. Novel usage of alendronate to prevent profound hypocalcemia immediately after parathyroidectomy in patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 1999; 83: 186-8.
- 17) Sekita T, Tamaru J¹⁾, Isobe K¹⁾, Harigaya K¹⁾ (¹Chiba Univ), Masuoka H, Katayama T, et al. Diffuse large cell B cell lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56. *Pathol Int* 1999; 49: 752-8.
- 18) Nakayama M, Izumi G¹⁾, Nemoto Y¹⁾, Shibata K¹⁾ (¹Baxter), Hasegawa T, Numata M, et al. Suppression of N-(Carboxymethyl)lysine generation by the antioxidant, N-Acetylcysteine. *Periton Dialysis Int* 1999; 19: 207-10.
- 19) Kuriyama S, Nakayama M, Tomonari H, Kawaguchi Y, Hosoya T. Tranexamic acid increases peritoneal ultrafiltration volume in patients on CAPD. *Periton Dialysis Int* 1999; 19: 38-44.
- 20) Kawamoto S, Otani K, Kawaguchi Y, Hosoya T. Mycobacterium fortuitum peritonitis associated with CAPD: Diagnosis by a molecular biotechnology technique. *Periton Dialysis Int* 1999; 19: 592-3.
- 21) 大坪寛子, 海渡 健, 柴 孝也. 細胞内酵素活性からみた血液透析ならびに持続携行式腹膜透析患者の好中球殺菌能の検討. *感染症誌* 2000; 74: 73-81.
- 22) 坂本光男, 足立拓也¹⁾, 相楽裕子¹⁾ (¹横浜市立市民病院), 吉川晃司. HIV 感染症にみられた消化管合併症の臨床的検討. *感染症誌* 2000; 74: 57-63.
- 23) 川本進也, 川村哲也, 宇都宮保典, 川口良人, 細谷龍男. MPO-ANCA 関連腎炎の予後関連因子に関する検討. *日腎会誌* 1999; 41: 719-25.
- 24) 阿部 文, 佐野公司, 宇都宮保典, 徳留悟朗, 川村哲也, 川口良人 ほか. 急性活動性糸球体病変を伴った Immunotactoid Glomerulopathy (ITG) の1例. *日内会誌* 1999; 88: 143-5.
- 25) 上條武雄, 山本 亮, 川本進也, 横山啓太郎, 山本裕康, 中山昌明 ほか. 低 Mg 血症に伴う高 Ca 尿症性低 Ca 血症を呈し心室性頻拍症を認めた1症例. *臨床体液* 1999; 26: 5-10.
- 26) 村山明子, 武山健一, 北中幸子, 加藤茂明. ビタミン D31 α -水酸化酵素の遺伝子発現制御機構の解析(第16回日本骨代謝学会奨励賞受賞論文). *骨代謝学会誌* 1999; 16: 137-41.
- 27) 笠井健司, 安田 淳, 寺脇博之, 近藤 誠, 濱口明彦, 小林明彦 ほか. 長期に残腎機能が保持されている CAPD 患者の1例. *透析会誌* 1999; 32: 1035-40.
- 28) 田村忠司, 川口良人, 杉本健一, 太田 真, 東條克能, 細谷龍男. 透析患者における大腿動脈血流速波形の解析: パルスドプラ法による検討. *透析会誌* 1999; 32: 1299-304.
- 29) 笠井健司, 寺脇博之, 丹野有道, 原洋一郎, 近藤 誠, 濱口明彦 ほか. Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 患者における残腎機能の減少に影響を与える因子の検討. *日腎会誌* 1999; 41: 726-30.
- 30) 内田浩之, 水口正人, 坂本 剛, 池田恵一, 早川 洋, 海老澤俊浩 ほか. 脊髄損傷患者における血中レプチ

ン濃度の測定意義について。日本パラプレジア医会誌 1999; 12: 60-1.

II. 総 説

- 1) 細谷龍男, 市田公美, 疋田美穂. Multiple risk factor と高血圧-尿酸代謝と高血圧: 尿酸代謝の高血圧発症との関係. *Mebio* 2000; 4(別冊): 74-80.
- 2) 大野岩男. 腎不全. *現代医療* 1999; 31: 1795-800.
- 3) 重松 隆. 骨粗鬆症の最前線: Ca 代謝からみた骨粗鬆症. *内科* 1999; 83: 617-21.
- 4) Kawaguchi Y. Optimal peritoneal dialysis outcome among Japanese patients. *Periton Dialysis Int* 1999; 19: S9-16.
- 5) 徳留悟朗, 近藤 誠, 細谷龍男. 概論: 薬物, 化学物質, 食品による高血圧. *日本臨床* 2000; 58(増刊号): 603-11.
- 6) 北島武之. 脱水の発現機序と治療. *日医新報* 1999; 3944: 104-5.
- 7) 川村哲也. アンジオテンシン II 関連分子遺伝子多型と糸球体障害の発症・進展との関連. *医学のあゆみ* 1999; 190: 74-8.
- 8) 細谷龍男. 高尿酸血症. *内科* 1999; 83: 1458-63.
- 9) 柴 孝也. 各科領域・対象臓器ごとの薬物動態の特徴. *治療* 2000; 82(増刊号): 574-80.
- 10) 細谷龍男. 血清尿酸値と痛風関節炎の関係. *日医新報* 2000; 3950: 140.

III. 学会発表

- 1) 疋田美穂, 木村弘章, 上竹大二郎, 岡部英明, 佐治正勝, 市田公美 ほか. 血清尿酸と体脂肪分布, インスリン抵抗性との関連. 第 33 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 京都, 2 月.
- 2) 木村弘章, 市田公美, 細山田真, 大野岩男, 武田理夫, 細谷龍男 ほか. ヒト有機陰イオントランスポーター-hOAT3 による尿酸輸送の解析. 第 33 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 京都, 2 月.
- 3) 細谷龍男. (教育講演) 生活習慣病としての痛風・高尿酸血症. 第 28 回日本総合検診医学会. 大宮, 1 月.
- 4) 池田恵一, 東條克能, 徳留悟朗, 中澤 靖, 海老沢高憲, 細谷龍男 ほか. ラット新生仔培養心筋細胞に対する Urocortin とサイトカインの相互作用. 第 72 回日本内分泌学会総会. 横浜, 5 月.
- 5) 太田 真, 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脳性ナトリウム利尿ペプチドの変動: 心臓は疲労するか. 第 10 回臨床スポーツ医学会. 東京, 11 月.
- 6) 田村忠司, 栗須 修, 杉本健一, 太田 真, 望月正武. 腹膜透析患者の心筋障害は血液透析患者よりも軽度か-Acoustic densitometry (AD) 法による検討

一. 第 47 回日本心臓病学会. 横浜, 9 月.

- 7) Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T, Hara S, Yamada A, Kawaguchi Y, et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphism affects the suppressive effect of moderate hypercalcemic stimulation on PTH in patients with end-stage renal disease. 32nd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Miami, Nov.
- 8) 横山啓太郎, 重松 隆, 山本裕康, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男 ほか. ビタミン D 受容体の ApaI 遺伝子多型は副甲状腺の細胞外 Ca 変動に対する応答性に影響を与える. 第 44 回日本透析医学会学術集会. 横浜, 5 月.
- 9) 池田雅人, 大塚泰史, 川村仁美, 山本 亮, 川口良人, 細谷龍男. TNF α による VEGF 発現制御(腹膜繊維芽細胞における検討). 第 44 回日本透析医学会学術集会. 横浜, 6 月.
- 10) Yamamoto H, Kawaguchi Y, Osaka N, Kato N, Hasegawa H, Nakayama M, et al. The effects of low calcium dialysate on parathyroid function in CAPD patients. 15th International Society of Nephrology Meeting. Buenos Aires, May.
- 11) Nakayama M, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Numata M, Yamamoto H, Kubo H, et al. Role of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) for the peritoneal injury in CAPD treatment. 15th International Society of Nephrology Meeting. Buenos Aires, May.
- 12) Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Kodera Y, Kato S. Identification of a novel vitamin D negative response element in the human 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase Gene Promoter. 2nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. St. Louis, Oct.
- 13) Kawaguchi Y. Selection criteria for CAPD. (Educational Lecture) 15th International Society of Nephrology Meeting. Buenos Aires, May.
- 14) 川村哲也, 宇都宮保典, 阿部 文, 平野景太, 川本進也, 細谷龍男. (シンポジウム) 腎炎治療に対する新しいアプローチ: 腎炎治療におけるアンジオテンシン系抑制薬. 第 25 回日本医学会総会. 東京, 4 月.
- 15) 今澤俊之, 宇都宮保典, 川村哲也. (シンポジウム) 腎疾患抑制への新しいアプローチ: 骨髄細胞移植による糸球体疾患治療へのアプローチ. 第 29 回日本腎臓学会西部学術大会. 神戸, 10 月.
- 16) Kawamura T, Abe A, Hirano K, Okamoto H, Kawamoto S, Utsunomiya Y, et al. The renal hemodynamic effect is different between angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) vs. an-

- giotensin II type I receptor antagonist (ATA) in patients with non-diabetic chronic renal diseases. 32nd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Miami, Nov.
- 17) Imasawa T, Utsunomiya Y, Yu Z (Microbiology 1), Kawamura T, Nagasawa R (Saitama Medical Center), Okabe M (Osaka Univ.), et al. Bone marrow as a potential source of glomerular mesangial cells. 32nd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Miami, Nov.
- 18) 関田 徹, 海渡 健, 細谷龍男, 片山俊夫, 小林正之, 田丸淳一 ほか, 脳原発悪性リンパ腫 15 例の臨床像および正常対応細胞の解析. 第 61 回日本血液学会総会. 東京, 4 月.
- 19) Kaito K, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, Nishiwaki K, Shimada T, et al. Th1 and Th2 lymphocyte balance in aplastic anemia treated with cyclosporine and/or antithymocyte globulin. 9th Congress of the International Society of Hematology. Bangkok, Oct.
- 20) 吉田正樹, 相澤久美子, 堀野哲也, 吉川晃司, 柴 孝也, 細谷龍男. 銀系無機抗菌剤(アルゲセル)の抗菌効果の検討. 第 73 回日本感染症学会総会. 東京, 4 月.
- 5) 川村哲也. IgA 腎症に対する ACE 阻害薬・Ang II 受容体拮抗薬の効果. 厚生省特定疾患「進行性腎障害調査研究班」平成 11 年度講演会. 東京, 10 月.

IV. 著 書

- 1) 長谷川元. 低・高ナトリウム血症. 多賀須幸男, 尾形悦郎編. 今日の治療指針 2000 年版. 東京: 医学書院. 2000. p. 593.
- 2) 川口良人. 長期透析の合併症. 内科学. 小俣政男, 杉本恒明総編集東京: 朝倉書店, 1999. p. 1321-5.
- 3) Kawamura T. Cell culture method: epithelial and endothelial cells. In: Tomino Y, ed. Laboratory techniques in renal cell and molecular biology. Basel: Karger, 2000. p. 52-8.
- 4) 細谷龍男, 大野岩男. 尿細管間質性腎炎. 黒川清, 松澤祐次編. 東京: 文光堂, 1999. p. 1458-60.
- 5) 中澤 靖, 柴 孝也. セフェム系 感染症と抗生物質の使い方. 島田 馨編. 内科学 第 3 版. 東京: 文光堂. 1999. p. 44-7.

V. その他

- 1) 細谷龍男. 高尿酸血症と腎障害, 尿路結石. 奈良県学術講演会. 奈良, 9 月.
- 2) 細谷龍男. 高尿酸血症とその合併症の実態. 日本医師会生涯教育講座朝日痛風セミナー. 福岡, 5 月.
- 3) 栗山 哲. (特別講演)腎疾患の治療戦略. 東京都内科医会講演会. 東京, 9 月.
- 4) 川口良人. 慢性腎不全とはどのような病気か. 第 6 回腎不全対策キャンペーン. 名古屋, 7 月.

内科学講座第3

教授：田嶋 尚子	糖尿病学，臨床疫学
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
助教授：持尾聡一郎	神経内科学
助教授：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
講師：佐々木 敬	糖尿病学

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・合併症に関する追跡調査を継続するとともに、小児2型糖尿病の国内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-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-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

造血器悪性腫瘍および固形癌の癌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、急性骨髄性白血病および多発性骨髄腫に対

する当科独自の Protocol study を行い、治療効果とその背景について研究している。他の腫瘍系では、多施設共同の Protocol や、新抗癌剤の第 I 相および第 II 相試験を行っている。さらに、慢性骨髄性白血病、急性白血病、リンパ腫等に対する造血幹細胞移植の有用性の検討も研究テーマとしている。基礎研究としては、樹立癌細胞株を用いた抗癌剤の抗腫瘍効果の増強機構、および多剤耐性機構の研究、発癌、癌抑制についての分子生物学的研究、in vivo 研究として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髄の解析：慢性関節リウマチ患者における骨髄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髄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落ちることが判明した。

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) 高血圧性心肥大の研究：心肥大には、アンジオテンシン II 受容体 (AT1R) が重要な役割を果たしていることを明らかにした。AT1R をブロックすることにより、心肥大および心線維化が抑制されることをみいだした。

2) T 型 Ca チャネル抑制薬の研究：ジヒドロピリジン系 Ca 抑制薬は、反射性交感神経刺激により頻拍をきたす。

T 型 Ca チャネルをも同時にブロックする薬剤は、このような副作用が少ないことを証明した。

3) 慢性透析患者に対する経皮的冠動脈形成術は、冠動脈バイパス術と同様に有用であることを証明した。

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

基礎研究は、欧米誌に論文が受理された。臨床研究成果は、造血管悪性腫瘍では国際会議にて発表の機会を得たが、論文の受理に至らず、固形癌、及び造血幹細胞移植については論文作成が皆無であり、反省点としている。

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

得られた新知見の機序の解明を行いたい。

2000 年より循環器内科となり症例数の増加が見込まれる。臨床研究を充実させたい。

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) Hirano A, Longo DL¹⁾, Taub DD²⁾, Ferris DK³⁾, Young LS⁴⁾ (¹NIH), Eliopoulos AG. Inhibition of human breast carcinoma growth by a soluble recombinant human CD40 ligand. *Blood* 1999; 93: 2999-3007.
- 2) Ichiba T, Hashimoto Y¹⁾, Nakaya M¹⁾, Kuraishi Y, Tanaka S (Hokkaido Univ), Kurata T²⁾ (¹NIID), et al. Activation of C3G guanine nucleotide exchange factor for Rap1 by phosphorylation of tyrosine 504. *J Biol Chem* 1999; 274: 14376-81.
- 3) Ichiba T, Hoshi Y, Eto Y, Tajima N, Kuraishi Y. Characterization of GFR, a novel guanine nucleotide exchange factor for Rap1. *FEBS Lett* 1999; 457: 85-9.
- 4) Kishimoto Y, Sampi K (Shiraoi Town Hosp), Kuraishi Y, Takemoto Y (Hyogo College of Med), Okabe K (Shikoku Cancer Center), Tamura K (Miyazaki Prefectural Hosp), et al. A phase II study employing combination regimens containing KRN8602 in drug-resistant acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Anti-Cancer*

- Drug 1999 ; 10 : 267-73.
- 5) Takemoto Y (Hyogo College of Med), Sampi K (Shiraioi Town Hosp), Kuraishi Y, Okabe K (Shikoku Cancer Center), Tamura K (Miyazaki Prefectural Hosp), Mizoguchi, H (Tokyo Women's Med College), et al. A prospective randomized trial of KR8602 and cytosine arabinoside vs daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Int J Hematol* 1999 ; 70 : 20-5.
 - 6) Yamada Y (National Cancer Center Hosp), Aiba K, Horikoshi N¹⁾, Hanai M¹⁾, Uno S, Osawa H, Mizunuma N, Takahashi S¹⁾, Ito Y¹⁾ (1Cancer Inst Hosp). Pilot study of continuous low-dose 5-fluorouracil and cisplatin (FP regimen) for the treatment of metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2000 ; 5 : 18-21.
 - 7) Sato A¹⁾, Kurihara M¹⁾, Horikoshi N²⁾, Aiba K, Kikkawa N³⁾, Shirouzu K⁴⁾ (1Showa Univ, 2Cancer Inst Hosp, 3Osaka National Hosp., 4Kurume Univ), et al. Phase II study of raltitrexed (Tomudex) in chemotherapy-pretreated patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1999 ; 10 : 741-8.
 - 8) Ito Y, Mukaiyama T, Ogawa M, Mizunuma N, Takahashi S, Aiba K, et al. Epirubicin-containing high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic progenitor cell transfusion for patients with chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer : results of 5-year follow up. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999 ; 43 : 8-12.
 - 9) Igarashi T, Marumo K, Onishi T, Kobayashi M, Aiba K, Tsushima T, et al. Interferon-alpha and 5-fluorouracil therapy in patients with metastatic renal cell cancer: an open multicenter trial. *Urology* 1999 ; 53 : 53-9.
 - 10) Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, Okazaki M, Denno R, Sasaki K, et al. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 2000-5.
 - 11) Sasaki T, Nemoto M, Yamasaki K, Tajima N. Preferential transmission of maternal allele with DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 haplotype to affected offspring in families with type 1 diabetes. *J Hum Gene* 1999 ; 44 : 318-22.
 - 12) Mori Y, Murakawa Y, Okada K (National Higashi-Utsumiya Hosp), Horikoshi H (Sankyo Pharmaceutical), Yokoyama J, Tajima N, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 908-12.
 - 13) Mori Y, Murakawa Y, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y. Effect of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester on insulin resistance and hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Metabolism* 1999 ; 48 : 1089-95.
 - 14) Yamamoto J, Kageyama S, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, et al. Insulin Resistance and Angiotensin Converting Enzyme Polymorphism in Japanese Hypertensive Subjects. *Hypertens Res* 1999 ; 22 : 81-4.
 - 15) Yokota T, Utsunomiya K, Murakawa Y, Kurata H, Tajima N. Mechanism of preventive effect of HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999 ; 56 (Suppl 71) : S178-S181.
 - 16) Imamura T¹⁾, Ishibashi K, Stephane Dalle¹⁾, Ugi S¹⁾, Jerrold M Olefsky¹⁾ (1University of California, San Diego). Endothelin-1-induced GLUT4 translocation is mediated via Gq/11 protein and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 33691-5.
 - 17) Imamura T¹⁾, Vollenweider P¹⁾, Egawa K¹⁾, Clodi M¹⁾, Ishibashi K, Nakashima N¹⁾ (1University of California, San Diego), et al. G Alpha-q/11 Protein Plays a Key Role in Insulin-Induced Glucose Transport in 3T3-L1 Adipocytes. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 6765-74.
 - 18) Hashimoto N. Fifty years of Japanese Electrophoresis Society. *Jpn J Electroph* 1999 ; 43 : 199-201.
 - 19) Hashimoto N, Bauer J, Shutt W, Sabolovic D. Electrophoresis of Particles and Cells. *Jpn J Electroph* 1999 ; 43 : 219-23.
 - 20) Kurosaka D, LeBien TW¹⁾, Pribyl JA (Univ Minnesota Medical School). Comparative studies of different stromal cell microenvironments in support of human B-cell development. *Exp Hematol* 1999 ; 27 : 1271-81.
 - 21) Shimizu M, Hashizume Y, Sasaki H, Ogawa K, Mizokami M, Higaki Y, et al. Evaluation of the timing of flecainide administration and ischemia-induced ventricular arrhythmias in rats. *Curr Ther Res* 1999 ; 60 : 37-44.
 - 22) Dhalla NS¹⁾, Golfman L¹⁾, Liu X¹⁾, Sasaki H, Rupp H¹⁾ (1Univ Manitoba). Subcellular remodeling and heart dysfunction in cardiac hypertrophy due to pressure overload. *Ann NY Acad Sci* 1999 ;

874: 100-10.

- 23) Ostrowski J, Schullery DS, Denisenko ON, Higaki Y, Watts J, Aebersold R, et al. Role of tyrosine phosphorylation in the regulation of the interaction of heterogenous nuclear ribonucleoprotein K protein with its protein and RNA partners. *J Biol Chem* 2000; 275: 3619-28.
- 24) Nishino H, Kohno M, Aizawa R, Tajima N. Pancreatic microcirculation in acute alcohol infusion: relationship with pancreatic enzyme secretion. *Microcirc Annu* 1999; 15: 99-100.
- 25) 倉石安庸, 長峰 守. 頭頸部限局型中高度悪性群非ホジキンリンパ腫の治療成績. *リンパ学* 1999; 22: 119-22.
- 26) 矢野真吾, 浅井 治, 加藤明德, 渡辺 浩, 香取美津治, 長峰 守 ほか. Avidin-Biotin Immunoabsorption を用いた CD34 陽性細胞の採取効率. *日輸血会誌* 1999; 45: 611-6.
- 27) 宇野真二, 片山 晃, 土橋史明, 平野明夫, 荻原朝彦, 山崎博之 ほか. Vincristine 投与により急性軸索障害を呈した Charcot-Marie-Tooth 病合併悪性リンパ腫. *臨血* 1999; 40: 414-9.
- 28) 村川祐一. 食塩感受性ラットにおける肥満による高血圧の背印に関する研究—インスリン抵抗性・高インスリン血症の意義—. *慈恵医大誌* 1999; 114: 17-28.
- 29) 横山 徹. 慢性関節リウマチ患者における血清中ヒアルロン酸濃度および Matrix metalloproteinase-3 濃度測定の意味. *慈恵医大誌* 1999; 114: 249-58.
- 30) 小俣富美雄, 岩瀬 孝¹⁾, 西山信一郎¹⁾, 中西成元¹⁾, 関 顕¹⁾ (1) 虎の門病院). 慢性透析患者に対する経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) の有用性と限界. *慈恵医大誌* 1999; 114: 65-76.

II. 総 説

- 1) 小林 直, 内田 賢, 兼平千裕, 倉石安庸. 特集/癌集学的治療の進歩—乳癌—. *癌の臨* 1999; 45: 883-903.
- 2) 相羽恵介, 杉本芳一. 進行乳癌に対する MDR1 遺伝子治療. *Biother Today* 1999; 6: 23-9.
- 3) 薄井紀子. 成人急性骨髄性白血病の寛解導入療法における daunorubicin の投与量. *血腫瘍* 1999; 39: 378-84.
- 4) 山崎博之, 倉石安庸. 急性白血病の治療における G-CSF の使い方. *内科* 1999; 34: 179-82.
- 5) 田嶋尚子, 松島雅人, 安田佳苗. 1 型糖尿病の疫学. *糖尿病* 1999; 42: 833-5.
- 6) 蔵田英明. 特集 高脂血症—分子生物学的アプ

ローチによる基礎・臨床研究の最新動向—HDL 受容体ファミリー—. *日臨* 1999; 57: 68-74.

- 7) 根本昌実, 佐々木敬, 山前浩一郎, 溝渕杏子. 肥満・糖尿病の候補遺伝子 PPAR γ 2. *実験医* 1999; 17(6): 764-6.
- 8) 黒坂大太郎. 治療法の進歩 抗リウマチ薬. *日内会誌* 1999; 88: 1977-83.
- 9) 栗田 正. 糖尿病の認知機能障害と事象関連電位. *Clin Neurosci* 2000; 18: 172-4.
- 10) 清水光行. Ca 拮抗薬は臓器保護に貢献できるか. *血圧* 1999; 6: 1165-71.

III. 学会発表

- 1) Usui N, Dobashi N, Asai O, Watanabe H, Katori M, Nagamine M, et al. Role of oral administration of etoposide in the combination chemotherapy (ABVCEP-I & II) for aggressive histology lymphoma. 35th Meeting of American Society of Clinical Oncology. Atlanta, May.
- 2) Usui N, Dobashi N, Yano S, Asai O, Kato A, Uno S, et al. Evaluation of the dose of daunorubicin in the induction and postremission therapies adult acute leukemia. 1999 Meeting of American Society of Hematology. New Orleans, Dec.
- 3) Yamazaki H, Hirano A, Funakoshi S, Kuraishi Y, Akiyama Y1, Sato T1, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Irinotecan (CPT-11) given by 24 hours infusion plus oral Uracil/Tegafur (UFT) in patients with lung cancer. 10th European Cancer Conference. Vienna, Sept.
- 4) Asai O, Kato A, Yano S, Watanabe H, Katori M, Nagamine M, et al. ACNU-ETOP-CBDCA-CPM combination chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. 1999 Meeting of American Society of Hematology. New Orleans, Dec.
- 5) Mizunuma N, Aiba K, et al. One and off Protocol, intermittent infusion of 5-FU shows high cytotoxicity in colon cancer cell lines. 89th Meeting of American Association of Cancer Research. New Orleans, Mar.
- 6) Kato A, Asai O, Yano S, Watanabe H, Katori M, Nagamine M, et al. Monitoring of the activity of interstitial pneumonitis in patients with hematological malignancies using serum KL-6. 1999 Meeting of American Society of Hematology. New Orleans, Dec.
- 7) Ohsawa H, Aiba K, Uno S, Mizunuma N, Hori-

- koshi N, Matsubara T, et al. Daily low dose cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent hyperfractionated radiotherapy for locoregional esophageal cancer. 34th Meeting of American Society of Clinical Oncology. Los Angeles, May.
- 8) Tajima N, Asao K, Matsushima M, Tuomilehto, J (National Public Health Institute), for DERI Group. Prognosis of patients with IDDM in Japan and Finland. The 6th Japan-China Friendship Symposium on Diabetes Mellitus. Matsuyama, Nov.
- 9) Sakamoto Y, Sakamoto N, Kobayashi M, Miura J, Ohmori M (Shinjyuku Health Survey Center), Ikeda Y, et al. Clinical significance of measuring body composition by whole-body bia in adults undergoing health checkups. 9th European Congress on Obesity. Milano, June.
- 10) Mori Y, Kurokawa N (Tohoku Univ), Komiya H (Utsunomiya Univ), Horikoshi H (Sankyo Pharmaceutical), Yokoyama J, Tajima N, et al. Gender difference in promotion of subcutaneous fat accumulation with long-term troglitazone treatment. 35th Annual Meeting of the EASD. Brussels, Sept.
- 11) Matsushima M, Asao K, Ohashi T, Ueno H (National Higashi Utsunomiya Hosp), Takayanagi S, Joan M, et al. International comparison of lower extremity amputation incidence in the diabetic population between UK and Japan. The 59th Scientific Meeting of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 12) Murakawa Y, Utsunomiya K, Yokota T, Kurata H, Tajima N. Contribution fo hexosamine pathway to expression of TGF- β in the mesangial cells exposed to high glucose. 59th Annual Meeting of American Diabetes Association. San Diego, May.
- 13) Yokota T, Utsunomiya K, Murakawa Y, Kurata H, and Tajima N. Effect of PDGF- β Receptor Selective Inhibitor on the expression of TGF- β in the cultured mesangial cells exposed to high glucose. 59th Annual Meeting of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 14) Nishimura R, Orchard T (Univ Pittsburgh). Is pubertal onset a risk factor for the prevalence of diabetic complications among Type 1 diabetes? 59th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 15) Sano H, Narimiya M, Matsushima M, Asao K, Takemura T¹⁾, Kawaguchi M¹⁾ (Nishisaitama National Hospital), et al. Effect of Prostaglandin E1 on arteriosclerosis obliterans in diabetic patients. 10th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus. Kumamoto, Oct.
- 16) Asao K, Sarti C (National Public Health Institute), Matsushima M, Tajima N, for the DERI Mortality Study Group. Mortality of patients with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan compared with those in Finland. The 59th Scientific Meeting of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 17) Yamasaki K, Sasaki T, Nemoto M, Ohashi T, Tajima N. Proinsulin processing is induced by terminal differentiation of target cells transfected with modified preproinsulin cDNA. 59th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, June.
- 18) Mochio S, Oka H, Kurita A, Katayama K, Inoue K. A quantitative study of the motor activity by actigraph; evaluation in patients with Parkinson's disease and essential tremor. XI International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology. Prague, Sept.
- 19) Oka H, Mochio S, Inoue S. Small fiber neuropathy in diabetic neuropathy. XI International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology. Prague, Sept.
- 20) Nishino H, Sano H (Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Kohno M, Aizawa R, Tajima N. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 on sub- and supra-maximal caerulein stimulation in rat pancreas. 99th Meeting of American Gastroenterological Association. Orland, May.

IV. 著 書

- 1) 倉石安庸, 薄井紀子. 慢性白血病. 小川一誠編. 癌の治療戦略. 東京: 篠原出版, 1999. p.129-58.
- 2) 薄井紀子, 倉石安庸. 慢性白血病. 小川一誠編. 抗癌剤の選び方と使い方. 第2版. 東京: 南江堂, 1999. p.177-188.
- 3) Tajima N. Chapter 3 The epidemiology of diabetes in Japan. In: Turtle JR, Kaneko T, Osato S, eds. Diabetes in the new millenium. Sydney: Pot Still Press, 1999. p.23-30.
- 4) 宇都宮一典. 糖尿病におけるグルコサミン経路の意義. Annual Review 内分泌, 代謝 1999. 東京: 中外医学社, 1999. p.28-33.
- 5) 清水光行. 慢性心不全. 望月正武編. 外来での循環器診療のガイドライン. 東京: 真興交野医書出版部,

内科学講座第4

V. その他

- 1) 大澤 浩, 相羽恵介, 伊藤良則¹⁾, 宇野真二, 花井將彰¹⁾, 山田康秀¹⁾ (1)癌研化学療法科) ほか. Dccetaxel (Taxotere) が著効した多剤耐性乳癌の1例. 癌と化療 1999; 26: 1329-33.
- 2) 川上 哲, 三原大佳, 畑 章一, 磯村政保¹⁾, 山口俊一¹⁾ (1)川口市立医療センター), 池本 卓 ほか. 重症再生不良性貧血の ATG (Antithymocyte globulin) 療法 ATG 療法が著効を示した2症例. 埼玉医学会誌 1999; 33: 573-7.
- 3) 佐野浩斎, 東條克能, 赤司俊彦, 松島雅人, 佐々木敬, 宇都宮一典 ほか. 摂食異常が原因と考えられた低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の1男性例. ホルモンと臨 1999; 47(増刊号): 15-8.
- 4) 金月 勇, 黒坂大太郎, 橋本信也, 田嶋尚子. MRI により責任病巣を同定し得た, 全身性エリテマトーデスに合併した同名半盲の1例. 日臨免疫会誌 1999; 22: 80-5.
- 5) 橋爪良幸, 会沢 治, 上原良樹, 清水光行, 望月正武. 椎骨動脈分枝異常を伴った鎖骨下動脈閉塞症の1例. 内科 1999; 84: 794-6.

- 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: 谷口 郁夫 循環器病学・心臓代謝
講師: 石川真一郎 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
講師: 岩瀬さつき 分子腫瘍学・臨床血液学
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
講師: 芝田 貴裕 循環器病学
講師: 竹田 宏 呼吸器病学
講師: 古田島 太 呼吸器病学

研究概要

【本院】

I. 冠循環生理・虚血性心疾患 (臨床研究)

1. 冠循環生理

Doppler flow wire および Pressure wire を用い、急性心筋梗塞後の左室機能の改善を予測。

Pressure wire を用い、fractional flow reserve (FFR) が PTCA 後の再狭窄の予測因子となりうることを明らかにした。

2. 冠動脈形成術 (PTCA) におけるステントの適応基準

血管内超音波, Pressure wire を用いてその指標よりステントの適切な使用基準を検討中。

3. 冠動脈形成術後の再狭窄予防

各種薬剤の再狭窄予防効果について検討中。

4. 多列検出器 CT による冠動脈狭窄度の検出

造影 CT による冠動脈狭窄の判定が可能か否かを検討中。

II. 心電図および心音図を用いた心疾患の病態解明

1. 発作性心房細動例の内、発作時症状がみられない無症候性例の臨床的特徴について検討したところ症状を有する例と差異がないことが判明した。

(1) 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記録計を用い心不全例の呼吸運動異常について検討したところ、無呼吸を有する例の方が予後不良であることが判明した。

(2) 冠動脈狭窄音の検出に関する研究：軽度狭窄例に特徴的な心音成分が解析された。

III. 心臓超音波および心機能の研究

心臓超音波を中心とした画像診断で心臓機能を検討する。

特に肥大型心筋症患者において心筋組織性状診断、組織ドプラ法を用いて心筋障害や壁運動につき検討中である。

IV. 心筋細胞生理

単離心筋細胞で収縮蛋白系 Ca^{2+} 感受性を生筋で評価する方法を確立し、種々の受容体刺激や強心薬の作用などを検討している。また、英国リーズ大学との共同研究で、単離心筋細胞のスキンド標本を用いた筋小胞体よりの Ca^{2+} 放出機構の解明、穿孔パッチクランプ法による細胞膜電流系のアシドーシスによる修飾などにつき検討している。

V. 不整脈

1. 心房粗動

心房粗動のメカニズムはほぼ解明されたと考えられていたが、次の2点で新しい現症を発見し現在検証中である。1つは右心房以外を回路に使用している可能性があること、他の1つは緩徐伝導部位はいわゆる解剖学的峽部には存在しないこと。

2. 右室流出路起源心室性頻拍症

右室流出路起源心室性頻拍症のカテーテルアブレーションで問題になるのはカテーテルのコンタクトである。我々は新しい形状のカテーテルシースを考案し検討中である。

3. WPW 症候群では、ほとんどの症例でセント東は斜走していると考えられている。しかし定量的な評価は十分になされているとは言い難い。現在、刺激-心房波時間測定法という手法を使用し検討中である。

IV. 呼吸器病学

1. 非小細胞肺癌に対する遺伝子治療の臨床研究

p53 遺伝子に異常を有する根治不能な非小細胞肺癌例において、正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクターの単独局所投与および、シスプラチン全身投与併用時の安全性、治療効果について臨床的および分子生物学的検討を行う。

2. 慢性呼吸不全に対する栄養学的検討

慢性呼吸不全における栄養障害の存在は単独で予後規定因子であり、長期人工呼吸療法離脱困難な患者では特に著明である。これらの患者に内視鏡的に胃瘻を増設し、積極的に栄養療法を行った際の栄養、臨床学的効果の検討を行っている。また肺気腫を始めとする肺実質の構造破壊と再生にビタミン A が関与しており、臨床応用について検討している。

3. 呼吸不全に対する非侵襲的人工換気療法

慢性換気不全はもちろんのこと、従来困難であった急性呼吸不全や意識障害、気道分泌が多い症例などにも積極的に施行し、適応を拡大している。

4. シェーグレン症候群における肺病変の研究

当科では肺病変を有するシェーグレン症候群の症例を有しており、臨床学的、病理組織学的、免疫血清学的に様々な検討がなされている。

5. 咳嗽時の胸郭運動の加速度変化の検討

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。

「点検・評価」

I. 冠循環生理・虚血性心疾患

各分野とも順調に症例を重ね、学会発表・学術論文作成に当たっている。

II. 心電図および心音を用いた心疾患の病態解明

(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4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。次年度は5年間の長期予後についてまとめる予定である。

(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に限られており、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。しかし、発生する狭窄音は聴診で捉えることがほとんど不可能なほど微弱であり臨床応用には更に研究が必要である。

III. 心臓超音波および心機能の研究

学会に報告し始めたところで、症例を増やし論文としたい。

IV. 心筋細胞生理

研究の質に関しては、国際的にも十分に通用するレベルにあると考えている。今後とも、国内外での共同研究を積極的に遂行していく予定である。

V. 不整脈

臨床：カテーテルアブレーションは最近1年間で98例施行し、上室性頻拍症については100%、心室性頻拍症については、1例不成功例を認めたのみで、十分な成績を取っている。

研究活動：上記研究において有用なデータが蓄積されつつある。

【第3病院】

I. 循環器病学に関する研究

1. QCA および IVUS による遠隔期ステント内再狭窄の経時的追跡

経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の冠動脈ステント再狭窄における冠動脈リモデリングについて QCA および IVUS を用いて検討している。ステント内再狭窄は主に新生内膜増生によって起こり ACE 遺伝子多型性が関与していることを報告した。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不安定狭心症のステント挿入例の心筋 viability を評価するために、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虚血再灌流障害を血流および心筋代謝の面から検討している。

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も追跡調査を行っている。

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虚血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、iNOS 誘導ラット灌流心の虚血再灌流障害への影響を検討し、eNOS 由来の NO との関連を研究している。

II. 呼吸器病学に関する研究

1. matrix metallo proteinase の遺伝子発現に及ぼすマクロライド薬の影響

悪性腫瘍の転移に関係すると考えられる matrix metallo proteinase の遺伝子発現に及ぼすマクロライド薬の影響を、G 蛋白を介した細胞内シグナリング、特に MAP kinase との関連に焦点をあて、分子生物学的手法を用いて検討中。

2. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

活動性肺結核患者 25 例の血清 Eosinophil cationic protein (ECP) 値を治療前後で測定した。治療前 ECP 値は健康人 ECP 値に比し有意に高値を示した。さらに治療3ヶ月後 ECP 値 ($32.0 \pm 7.5 / \mu\text{l}$) は、治療前 ECP 値 ($27.3 \pm 4.0 / \mu\text{l}$) に比し、有意に低値を示した。血清 ECP 値が肺結核病勢を反映する可能性が示唆された。

3. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する検討

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。

【青戸病院】

I. 心臓代謝 [1]

1. 心不全心筋における細胞内 Ca^{2+} ハンドリングの異常

Dahl 食塩感受性高血圧ラットを用いて、肥大心から不全心への移行過程における細胞内 Ca^{2+} 動態の変化を検討。蛍光イオン指示薬を負荷した摘出灌流心モデルにより、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系や筋小胞体の機能的変化を評価 (文部省科学研究費)。

2. 摘出灌流心における細胞内 Ca^{2+} 動態の観察と虚血再灌流による Ca^{2+} 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 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 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、抑制薬を用い摘出灌流心モデルにおける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. 糖尿病心筋における虚血再灌流時の細胞内イオン調節機構の検討

ストレプトゾトシン誘発または自然発症 (OLETF ラット) の動物モデルを用いて、心機能、細胞内 pH, Ca^{2+} 動態を測定し、虚血再灌流障害の発現を比較検討 (文部省科学研究費)。

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。

6. 心肥大の進行及び退縮機序の検討

心肥大モデル動物 (腎高血圧ラット、自然発症高血圧ラット etc) を用い、心肥大の進行や ACE 阻害薬などによる肥大改善時の ANP, BNP 遺伝子発現の変化や心筋線維化の関連を検討する。またこれらとアポトーシスの関与 (文部省科研費) についても検討。

II. 心臓代謝 [2]

1. 各種心臓障害における心筋線維化の進展

糖尿病性心筋症や拡張型心筋症、不全心などにおける心筋の構造変化を 3 次元構築法により評価、心筋傷害の発生と心筋リモデリングについて検討

2. アンジオテンシン変換酵素の遺伝子異常と心臓障害

糖尿病性心筋症、心筋症など心臓障害の発生と ACE 遺伝子異常 (多型) 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。

3. 心筋傷害と phospholipase の関連

カナダ・マニトバ大学との共同研究により糖尿病性心筋症や心不全などの心臓障害と傷害と phospholipase アイソザイムの変化を検討

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。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)

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

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)

3. 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ソールとリポ蛋白リパーゼ活性を光進するペ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)。

4. 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。

5. 骨髄増殖性疾患での低コレステロール血症

6. III 型高脂血症での高レムナント血症、原発性胆汁性肝硬変症での高 HDL 血症 31 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 inframestopcodon が生じていることを見いだした。

IV. 血液・造血管腫瘍

1. インターフェロン (IFN) の作用機序と耐性化の機序は不明である。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糖尿病患者の知覚障害を中心に末梢神経障害の病態生理を検討。

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検討。

3. 肥満と糖尿病の研究

ボディコンポジションの分析から肥満および糖尿病治療に対する検討を行う。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」

I. 心臓代謝 [1]

上記の研究課題について, 文部省科研費3件取得し, ヨーロッパ心臓病学会1題, 日本循環器学会5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]

上記の研究課題について, 学会誌報告をおこなった。また日本適応学会, 糖尿病学会および国際心臓研究学会などに成果を発表した。

III. 脂質代謝・動脈硬化

第2研究室において, 本年度は上記課題で文部省科学研究助成が一般C, 奨励Aそれぞれ各1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

上記研究成果を日本癌学会, 血液学会, 臨床血液学会などに報告をおこなった。またDNA医学研究所との共同研究により学会誌報告を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawai M, Hussain M, Orchard CH. Excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes after formamide-induced detubulation. *Am J Physiol* 1999; 277: H603-9.
- 2) Yamamoto J, Kageyama S, Sakurai T, Taniguchi I, Yoshida H, Tajima N, et al. Insulin resistance and angiotensin converting enzyme polymorphism in Japanese hypertensive subjects. *Hypertens Res* 1999; 22: 81-4.
- 3) Tateishi O, Nogimura T, Honda Y, Gotou Y, Chin K, Itou T, Mochizuki S, Fujishiro K. Autonomic nerve tone after an eastward transmeridian flight as indicated by heart rate variability. *Ann Noninv Electrocardiol* 2000; 5: 53-9.
- 4) Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Hypertension* 1999; 33: 676-80.
- 5) Milner DJ, Taffet GE, Wang X, Pham T, Tamura T, Hartley C, Gerdes AM, Capetanaki Y. The absence of desmin leads to cardiomyocyte hypertrophy and cardiac dilation with compromised systolic function. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 2063-76.
- 6) Mochizuki T, Aotsuka S (International Medical Center of Japan), Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93: 95-101.
- 7) Takeda A, Sakata A, Takeda N. Detection of hepatic C virus RNA in the hearts of patients with hepatogenic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1999; 195: 257-61.
- 8) Takeda A, Takeda N. Stress signal to survival and apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 1999; 874: 427-35.
- 9) Takeda A, Sakata A, Takeda N. Imagen and DNA analysis of hypertrophic myocytes in hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Annal Quant Cytol Histol* 1999; 21: 454-7.
- 10) Golfman L¹⁾, Dixon IMC¹⁾, Takeda N, Chapman D¹⁾, Dhalla NS¹⁾ (¹University of Manitoba). Differential changes in cardiac myofibrillar and sarcoplasmic reticular gene expression in alloxan-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 1999; 200: 15-25.
- 11) Tappia PS¹⁾, Liu SY¹⁾, Shatadal S¹⁾, Takeda N, Dhalla NS¹⁾ (¹University of Manitoba). Changes

- in sarcolemmal PLC isoenzymes in postinfarct congestive heart failure: partial correction by imidapril. *Am J Physiol* 1999; 277: H40-9.
- 12) Sharmo SK¹⁾, Zahradka P¹⁾, Chapman D¹⁾, Kumamoto H¹⁾, Takeda N, Dahalla NS¹⁾ (¹University of Manitoba). Inhibitor of serotonin-induced vascular smooth muscle cell proliferation by sarpgrelate. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 1475-81.
- 13) Panagia V¹⁾, Tapia PS¹⁾, Yu C¹⁾, Takeda N, Dahalla NS¹⁾ (¹University of Manitoba). Abnormalities in sarcolemmal phospholipase D and phospholipase C isoenzymes and in their interactions in post-infarcted failing hearts. *Lipids* 1999; 34 (Suppl): S73-4.
- 14) Schaefer JR, Schweer H, Ikewaki K, Stracke H, Seyberth HJ, Kaffarnik H, et al. Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1999; 144: 177-84.
- 15) Ikewaki K, Mochizuki K, Mochizuki S, Tada N. Cilostazol Selectively Increases Anti-atherogenic HDL Subclass (LpA-I • particles) in Male Patients with Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1999; 48(Suppl. 1): A254.
- 16) Iwase S, Furukawa Y¹⁾, Kikuchi¹⁾, Saito S, Nakamura M¹⁾ (¹Jichi Med School), Nakayama R, et al. Defective binding of IRFs to the initiator element of interleukin-1converting enzyme (ICE) promoter in an interferon-resistant Daudi subline. *FEBS Lett* 1999; 450: 263-7.
- 17) Akiyama M, Iwase S, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Furukawa Y (Jichi Med School), Yamada O (Tokyo Womens Med Coll), et al. Interferon-alpha repressed telomerase along with G1-accumulation of Daudi cells. *Cancer Lett* 1999; 142: 23-30.
- 18) Huang Y¹⁾, Nakada S, Ishiko T¹⁾, Utsugisawa T¹⁾, Datta R¹⁾, Kharbanda S¹⁾ (¹Harvard Medical School), et al. Role for caspase-mediated cleavage of Rad51 in induction of apoptosis by DNA damage. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 2986-97.
- 19) Yuan ZM¹⁾, Huang Y¹⁾, Ishiko T¹⁾, Nakada S, Utsugisawa T¹⁾ (¹Harvard Medical School), Shioya H, et al. Function for p300 and not CBP in the apoptotic response to DNA damage. *Oncogene* 1999; 18: 5714-7.
- 20) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Nakada S, Nagai M, Ohno T, Yamada H. Differential responses of BCL-2 family genes to etoposide in chronic myeloid leukemia K562 cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 43-50.
- 21) Dahalla NS¹⁾, Golfman L¹⁾ (¹University of Manitoba), Takeda S, Takeda N, Nagano M. Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review. *Can J Cardiol* 1999; 257: 587-93.
- 22) Taniguchi M, Kobayashi M, Nagata A, Kurusu T, Taniguchi I, Tada N, et al. Effects of long-term alpha1-adrenergic blocking agent on left ventricular hypertrophy and blood lipids in spontaneously hypertensive rats. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 81-93.
- 23) Yamane T, Iesaka Y, Goya M, Takahashi A, Fujiwara H, Hiraoka M. Optimal target site for slow AV nodal pathway ablation: possibility of predetermined focal mapping approach using anatomic reference in the Koch's triangle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10(4): 529-37.
- 24) Temsah RM, Netticadan T, Chapman D, Takeda S, Mochizuki S, Dahalla NS. Alterations in sarcoplasmic reticulum function and gene expression in ischemic-reperfused rat heart. *Am J Physiol* 1999; 277: H584-9.
- 25) Ikeda Y, Nakamura T, Takano H, Kimura H, Obata JE, Takeda S, Hata A, Shido K, Mochizuki S, Yoshida Y. Angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *J Lab Clin Med* 135; 353-9: 2000.
- 26) 帆足茂久, 田井久量, 玉利真由美(東大医科研ヒトゲノム解析センター). 臨床分離結核菌株のPCR-direct sequence 法による pncA 遺伝子変異の検討: Pyrazinamide 耐性に関連して. *結核* 1999; 74: 441-5.
- 27) 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). 冠動脈内ステント植込み施行例におけるステントリモデリング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. *循環器医* 1999; 7(2): 261-9.
- 28) 芝田貴裕, 武藤 誠, 東 吉志, 岩野圭二, 橋本浩一, 小武海公明 ほか. 再灌療成功後の冠血流波形と救助心筋との関係. *冠疾患誌* 1999; 5: 131-5.
- 29) 小野寺達之, 岡崎史子, 宮崎秀和, 伊藤高史, 永田晶子, 松山明正 ほか. 自然発症高血圧心不全ラットにおける心筋細胞リモデリング. *血圧* 1999; 6: 655-60.

- 30) 伊達太郎, 家坂義人, 高橋 淳, 合屋雅彦, 岡本美弘, 塗木徳人 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. *心臓* 2000; 32(3): 202-8.
- 31) 伊達太郎, 谷口郁夫, 小林道子, 栗須 崇, 谷口正幸. Ischemic preconditioning による虚血再灌流時の一酸化窒素生成の抑制: ラット摘出灌流心の電極法による一酸化窒素測定. *脈管学* 1999; 39(9): 483-9.
- 32) 吉田 哲, 後藤 豊, 杉浦 徹, 橋本浩一, 小川崇之, 森 力 ほか. ドップラー・フロー・ワイヤーを用いた冠動脈バイパス術後の左内胸動脈グラフトの機能評価. *J Cardiol* 1999; 33(6): 297-305.

II. 総 説

- 1) 谷口郁夫, 望月正武. 糖尿病心における微小循環障害. *Heart View* 1999; 3: 61-6.
- 2) 古田島太, 佐藤哲夫. 在宅医療と感染症 在宅にての呼吸管理. *治療* 2000; 82(増刊): 595-8.
- 3) 佐藤哲夫, 栗原悦子. 呼吸器病とクラリスロマイシン up to date クラリスロマイシンと好中球遊走能抑制作用 気道炎症性疾患に対するCAMの有用性. *分子呼吸器病* 1999; 3(6): 451-5.
- 4) 多田紀夫. 食後高脂血症と高レムナント血症. *Atherothrombosis* 1999; 1(2): 17-21.
- 5) 多田紀夫. 主要病態の遺伝子異常とその臨床像. 高レムナントリポ蛋白血症. *日臨* 1999; 57: 153-8.
- 6) 岩崎雅文, 多田紀夫. 原発性高カイロミクロン血症. *日臨* 1999; 57(12): 2759-64.
- 7) 中田秀二, 山田 尚. 造血管腫瘍の遺伝子診断学. *臨床成人* 2000; 30: 403-8.
- 8) 多田紀夫. 動脈硬化をターゲットとした代謝診療, Syndrome X. *内科* 2000; 85(3): 448-53.
- 9) 多田紀夫. 高脂血症の管理. 高脂血症の診断と治療. *東京医師会誌* 2000; 53(2): 182-9.
- 10) 多田紀夫. 動脈硬化の新しい危険因子と一次予防—虚血性脳血管障害と虚血性心疾患の比較—. *レムナント・コレステロール*. *臨床成人* 2000; 30(2): 178-9.

III. 学会発表

- 1) Yamazaki T, Taniguchi I, Wagatsuma K, Kurusu T, Hayashi J, Shimazu Y, et al. Is angiotensin conversion enzyme genotype DD involved in the restenosis after coronary intervention using high radial strength stents?. 72nd American Heart Association. Atlanta, Nov. [*Circulation* 1999; 100(18): 72]
- 2) Ogawa T, Yoshida S, Seo A, Tominaga N, Kawai M, Sakai K, et al. Comparison of outcome after provisional stenting for de novo versus res-

- tenotic lesion in coronary arteries. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 1999. Washington D. C, Sept. [*Am J Cardiol* 1999; 22(Suppl): 76]
- 3) Kusakari Y, Hongo K, Konishi M, Kurihara S. Alpha 1-adrenergic stimulation modulates myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in rat ventricular myocytes. 16th Annual Meeting of the Japanese Section of ISHR. Fukuoka, Dec. [*J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(11): A179]
- 4) Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Mochizuki S, Konishi M, Kurihara S. Effects of $\alpha 1$ -adrenergic stimulation on steady state relationship between $[Ca^{2+}]_i$ and cell length in isolated rat ventricular myocytes. 44th Annual Meeting of the Biophysical Society. New Orleans, Feb. [*Biophys J* 78(1) 108A]
- 5) Ikewaki K, Mochizuki K, Mochizuki S, Tada N. Cilostazol selectively increases anti-atherogenic HDL subclass (LpA-I particles) in male patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. 59th Annual Scientific Sessions, American Diabetes Association. San Diego, June.
- 6) Maugeais C, Ikewaki K, Budreck E, Magosin S, Friedrich C, et al. Metabolism of apoB-containing lipoproteins in homozygous familial hypercholesterolemia using endogenous labeling with D3-leucine. Annual Meeting of Association for Patient-Oriented Research. Atlantic City, Apr.
- 7) Anzawa R, Seki S, Horikoshi K, Onodera T, Taniguchi M, Mochizuki S. Ischemic tolerance is attenuated in the spontaneously diabetic OLETF rats. 21st Congress of the European Society of Cardiology. Barcelona, Aug.
- 8) Takeda N, Tanamura M, Arino T, Takeda A, Kato M. (Invited Talk) Cardiac gene expression in the diabetic heart. International Conference on Diabetes and Cardiovascular Disease. Winnipeg, June.
- 9) Nogimura T, Chin K, Tateishi O, Honda Y, Itou T, Mochizuki S. Acoustical detection of diastolic stenosis sound in patients with coronary artery stenosis. First International Congress on Heart Disease. Washington DC, May.
- 10) 山崎辰男, 谷口郁夫, 我妻賢司, 栗須 崇, 林淳一郎, 島津義久 ほか. アンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型はステント植え込み後の再狭窄に関与するか?. 第8回日本心血管インターベンション学会学術集会. 横浜, 7月. [*Jpn J Interv Cardiol* 1999; 14(Suppl I): 152]

- 11) 我妻賢司, 山崎辰男, 島津義久, 瀧川和俊, 吉川 誠, 谷口郁夫 ほか. Trans-radial approach による remount Multi-Link ステントの有用性. 第8回日本心血管インターベンション学会学術集会. 横浜, 7月. [Jpn J Interv Cardiol 1999; 14(Suppl I): 198]
- 12) 吉川 誠, 山崎辰男, 我妻賢司, 瀧川和俊, 島津義久, 谷口郁夫 ほか. 左心機能低下心疾患に対する cibenzoline 長期・投与による心機能および血中濃度変化について. 第47回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9月. [J Cardiol 1999; 34(抄録集): 363]
- 13) 我妻賢司, 谷口郁夫, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 林淳一郎 ほか. ACE 遺伝子多型による冠動脈病変進展の機序—DD型は代償性拡張が妨げられる—. 第47回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9月. [J Cardiol 1999; 34(抄録集): 204]
- 14) 木村哲夫, 帆足茂久, 牛尾龍朗, 多田浩子, 岡田明子, 石井慎一 ほか. 活動性肺結核患者における血清 ECP 値の検討. 第40回日本呼吸器学会総会. 広島, 3月. [日呼吸会誌 2000; 38(増刊号): 123]
- 15) 田井久量, 岡野 弘(多摩健康管理センター), 竹田宏, 石井慎一, 岡田明子, 秋山一夫 ほか. 慢性呼吸器疾患患者における肺炎球菌ワクチン接種後の抗肺炎球菌抗体の経時変化. 第40回日本呼吸器学会総会. 広島, 3月. [日呼吸会誌 2000; 38(増刊号): 195]
- 16) 立石 修, 望月正武, 中山 陽, 藤崎寿路. 社会的入院患者の実態. 第22回日本プライマリケア学会. 筑波, 6月.
- 17) 小野寺玲利, 関根郁夫¹⁾, 田村友秀¹⁾, 大江裕一郎¹⁾, 新海 哲¹⁾, 久保田馨¹⁾ (国立がんセンター) ほか. 非小細胞癌脳転移症例に対する放射線療法の抗腫瘍効果についての病理学的検討. 第40回日本肺癌学会総会. 札幌, 10月. [肺癌 1999; 39(5): 640]
- 18) 川村将仁, 古田島太, 清水久裕, 木村啓, 井上 寧, 神宮希代子 ほか. 急性呼吸不全および慢性呼吸不全急性増悪期における非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV) の検討. 第40回日本呼吸器学会総会. 広島, 3月. [日呼吸会誌 2000; 38(増刊): 100]
- 19) 田村忠司, 栗須 修, 杉本健一, 太田 真, 望月正武. 腹膜透析患者の心筋障害は血液透析患者よりも軽度か—Acoustic densitometry (AD) 法による検討—. 第47回日本心臓病学会. 横浜, 9月. [J Cardiol 1999; 34(Suppl I): 301]
- 20) 神宮希代子, 古田島太, 清水久裕, 木村 啓, 小野寺玲利, 栗原悦子 ほか. 肺気腫患者の血中レチノイドの検討. 第40回日本呼吸器学会総会. 広島, 3月. [日呼吸会誌 2000; 38(増刊): 205]
- 21) 児島 章, 諸川納早, 衛藤義勝, 吉村邦彦. 肺癌細胞に対するアデノウイルスベクターを用いた FHIT 遺伝子導入. 第40回日本呼吸器学会総会. 広島, 3月.

- 22) 池脇克則, Maugeais C, Budreck E, Magosin S, Friedrich C, Kolansky D, et al. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体のアポ蛋白 B 代謝の検討? 安定同位体による内因性標識法からの知見. 平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会. 大阪, 11月.
- 23) 有野 亨, 田那村雅子, 田中康之, 四方千裕, 武田淳史, 加藤光敏 ほか. 糖尿病心における心筋ミオシン軽鎖の変化. 第3回日本適応医学会. 旭川, 7月.
- 24) 武田淳史, 林 裕作, 田中康之, 四方千裕, 武田信彬. Rapid in situ hybridization 法による特発性心筋炎の心筋組織内ウィルスゲノム検索. 第96回日本内科学会. 東京, 4月.

IV. 著 書

- 1) Yamaguchi M, Doi K, Tanaka Y, Shikata C, Hayashi Y, Tsuchiya M, et al. Adaptation of myocardial energetics in diabeted mellitus. Paddolf KB, Takeda N, Singal PK, ed. Adaptaiton biology and medicine. New Delhi: Narosa Publ House, 1999. p. 73-7.
- 2) Takeda N, Yamaguchi Y, Doi K, Tanaka Y, Shikata S, Hayashi Y, et al. Adaptaion of myocardial energetics and mitochondrial DNA mutarion. Paddolf KB, Takeda N, Singal PK, ed. Adaptaiton biology and medicine. New Delhi: Narosa Publ House, 1999. p. 70-2.
- 3) 多田紀夫. 高トリグリセライド血症の診断基準. 齊藤 康. 高脂血症診療ガイドライン トリグリセライドをどうみるか. 東京: Medical Publisher, 1999. p. 11-4.
- 4) 谷口郁夫. 高血圧. 望月正武編. 外来での循環器診療のガイドライン. 東京: 新興交易医書出版部, 1999. p. 99-132.
- 5) 牛尾龍朗, 竹田 宏, 田井久量. 肺炎・急性気管支炎. 石田 暉, 江藤 夫, 里宇明元編. 呼吸リハビリテーション. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 190-200.

V. その他

- 1) 栗須 修, 酒井朋久, 吉田 哲, 渡辺久之, 田村忠司, 望月正武. 孤立性左室心筋緻密化障害の1成人例. 第72回日本超音波医学会. 札幌, 6月. [J Med Ultrasonics 1999; 26(4): 388]
- 2) 清水光行, 本郷賢一. T型カルシウムチャネル拮抗薬. 日臨 2000; 58: 282-5.

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
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 (臨床検査医学兼任)	臨床薬理学，消化器病学
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
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型肝炎に対するインターフェロン療法時のTh1/Th2, Tc1/Tc2比の変動

慢性C型肝炎(CH-C)におけるインターフェロン(IFN)療法の効果に対する宿主免疫の関与を明らかにするためにCH-CのTh1/Th2比とTc1/Tc2比の経時変化を検討した。慢性C型肝炎患者に対しIFN投与前，72時間，2及び4週間後の血液から分離したCD4，CD8陽性細胞内のIL-4，IFN- γ を測定しTh1/Th2，Tc1/Tc2比を算出した。その結果1) IFN投与前のTh1/Th2比はCH-Cでは健常者に比べ有意に高値を示し，Tc1/Tc2比は有意に低値を示した。2) 投与2週目までにTh1/Th2が上昇した例で有意に著効が多かった。3) 投与前の血中ウイルス量と投与後のTh1/Th2比上昇の有無の間に有意な相関関係が認められた。以上よりTh1/Th2，Tc1/Tc2比の測定はIFN治療効果予測の因子として有用であった。血中ウイルス量は宿主免疫の低応答により高値となり，IFNの効果の減弱，ひいては持続感染を引き起こしている一因になると考えられた。

II. HBウイルスX蛋白と相互作用する新規癌抑制遺伝子産物(XAF-1)のクローニングと解析

肝発癌との深い関係が想定されているHBウイルスX蛋白(HBx)と結合する新規蛋白質の同定を目的に，Yeast Two Hybrid Systemによりスクリーニングを行った結果，Heat shock Protein Familyに属し，Drosophila melanogaster Tid56 geneと遺伝子レベルで57%のホモロジーを持つ蛋白をコードしている遺伝子がクローニングされXAF-1(X Associating Factor-1)と命名した。

XAF-1遺伝子は全長2619bp，453アミノ酸をコードし，ヒト各組織に対するノーザンブロットィングではmRNAはubiquitousに発現しており，特に心および平滑筋において発現が増強していた。これとほぼ同時期に，この遺伝子産物が子宮癌の原因の一つと考えられているパピローマウイルスType16E7蛋白と結合する新規癌抑制遺伝子産物として報告された。これよりXAF-1は，いくつかの癌遺伝子産物の共通標的蛋白として，その不活化あるいは分解促進などにより発癌が誘発される癌抑制遺伝子産物である可能性が示唆された。また，Heat shock Protein Familyとしてウイルス増殖に関与し癌抑制遺伝子産物として働いている可能性も考えられた。

III. 肝障害が末血単核球のDPD活性に与える影響についての研究

5-FUの重要な律速酵素の1つであるDPDの活性の多寡と5-FUの抗腫瘍効果や副作用との関係を投与量の判断に応用しようと検討されている。この関係がその主要代謝臓器である肝の機能低下時にも同様であるかについて検討した。その結果非代償性肝硬変群，著明な転移性肝癌群と正常群の末血単核球DPD活性との間に明らかな差はなかったことから，肝障害合併例ではDPD活性は5-FU投与の指標とならない可能性が示唆され，5-FU投与の際には肝機能自体の評価が重要と考えられた。

IV. 肝代謝および臨床薬理学的研究

1. 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，解毒にかか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。人種差が明らかでgenotypeからphenotypeが推定可能なCYP2C19について肝硬変，肝癌患者を対象とし，PCR-RFLP法を用いて検討した結果，38名の肝硬変患者のgenotypeから推定されたpoor metabolizer (PM)の比率は29%で，そのうち肝癌合併HCV陽性肝硬変患者24例では，PMが42%を占め，健常者186例の18.8%と比較し有意に高率であった。各phenotype間に肝機能悪化速度や臨床像に差がなかったことから，CYP2C19の酵素活性異常によって生じた何らかの物質が肝癌発生に関与し，CYP2C19の代謝異常によってC型肝炎の肝硬変の肝癌発癌のリスクが左右される可能性が示唆され

た。

2. 肝線維化抑制薬に関する研究

生薬「オウゴン」の成分であるフラボノイド、バ
イカレインが培養ラット肝星細胞に対して顕著な増
殖抑制効果およびコラーゲン生成抑制効果を持つこ
とから、慢性肝疾患治療薬としての実用化の可能性
を胆管結紮肝線維化モデルラットを用いて検討中
である。

V. 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・無再発生存率の検討の結果、その局所根治性
が優れ、5年生存率も42%と小肝癌に匹敵すること
から、適応を小肝癌に留めるべきではないことを示
した。

2. Stage III or IVの進行肝癌へのSMANCS動
注療法は集学的治療の1つとして肝癌特に多結節型
肝癌の予後を改善することを示した。

VI. 慢性肝疾患におけるトロンボポイエチン慢性
肝疾患の進展に伴う血小板減少と、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、肝脾体積を比較した。全症例でみると、ト
ロンボポイエチンと脾/肝体積比とに相関を認めた
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された。

VII. 門脈圧亢進症に関する研究

Portal hypertensive gastropathyの赤外線電子
内視鏡像は、枯れ枝状血管、点状または斑状の濃染、
円形の濃染、蛇行した比較的太い静脈の拡張などの
像であった。枯れ枝状血管像および斑状の濃染像は
PHG severe群に多く観察され、EIS前に枯れ枝状
血管像を認めた症例では、EIS後にPHGの増悪を
認めた。

VIII. アルコール性胃粘膜傷害に関する研究

Nitric oxide(以下NO)前投与によりエタノール
(以下EtOH)胃粘膜傷害、粘膜下層の浮腫・網細血
管の鬱血は悪化したことから、粘膜・粘膜下層の早
期の微小循環障害に対するNOの影響が示唆され
た。門脈圧亢進症ラットでは、粘膜面の微小血管面
積はEtOH投与後に増大し、集合細静脈、粘膜下層
動静脈は著明な拡張を認めた。門亢症ではすでに胃

粘膜の流出路障害が生じているためアルコール性胃
粘膜傷害も増悪すると考えられた。

IX. 大腸疾患に関する研究

潰瘍性大腸炎の再燃や癌化に対する大腸ムチンの
変化の関与を明らかにするために、デキストラン硫
酸誘発大腸炎マウスを作成し、大腸ムチンの変化に
ついて経時的に検討した。その結果、炎症の極期から
回復期にかけては、健常時とは異なる未熟な組成の
ムチンで、炎症終了後もこの異常は継続していた。こ
れはヒト潰瘍性大腸炎で認められる変化と同様で
あった。この治癒後のムチン異常の継続は粘膜防御
機能の低下状態を表していると考えられ、潰瘍性大
腸炎での治癒後の易再燃性と大腸粘膜の発癌物質へ
の暴露機会増加などから、再燃や発癌の機序の一部
を説明出来ると考えられた。

X. 臨床血液学に関する研究

1. 治療関連白血病(TRL)8例を報告した。多発
性骨髄腫(MM)43例中3例にTRL発症を認め、
MMにおけるTRL発症が目立った。TRL発症後の
生存期間は1.6~14.7ヶ月と予後不良であるので、
TRL発症に関与する因子を明らかにし、代謝拮抗薬
など発癌性の少ない薬剤の選択を検討する必要がある
と思われた。

2. B細胞リンパ腫患者の17%がC型肝炎ウイル
ス抗体(HCV)陽性であり、HCV陽性リンパ腫
は肝原発が多く、死因は肝不全あるいは肝細胞癌が
多いことを報告した。HCVとB細胞との関連性が
示唆され、HCVキャリアーに発症したリンパ腫で
は肝病変に即した治療と肝障害の進行を阻止するこ
とが重要と思われた。

3. Japan Clinical Oncology Groupのリンパ腫
グループの班員として、悪性リンパ腫および多発性
骨髄腫の、標準的治療法確立のための多施設共同研
究に参加した。

XI. 癌告知に対する医師の年代による意見の相違 についての検討

医師の診療経験年数や診療の場(外来/病棟)など
の要因が癌の告知に対する考え方に与える影響を明
らかにする目的で、卒後12年以上の外来医、6~12
年の病棟医と5年以下のレジデント・初期研修医群
に分けた教室員にアンケートを行い比較検討した。
その結果、診療年数の長い外来医は癌告知に関心が
高く、告知すべきとの意見が多く、若手の病棟医で
は告知に消極的な意見が多かった。今後患者本位の

医療を実践していくためには、さらに議論を重ね、医師の世代による意見の隔たりを埋めていく努力が必要と考えられた。

「点検・評価」

これが第三病院内科学講座第1としての最後の教育研究年報への報告となる。1999年度の業績をまとめると、原著論文は23篇で、臨床的事項に関する論文が20篇、基礎医学との架け橋的論文が3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9篇、消化管関連7篇、血液関連3篇、その他4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41.308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20演題で、肝臓関連7題、消化管関連6題、血液関連2題であった。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、少人数で、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) Sugimoto I, Narimiya N, Odagiri M, Ohnishi A, Tanaka T. Protective effect of vasopressin-1 selective antagonist, OPC-21268, against ethanol induced damage of the rat gastric wall. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 503-9.
- 2) Narimiya N, Joki M, Sato H, Sugimoto I, Tanaka T. Findings of portal hypertensive gastroenteropathy using infrared electronic endoscopy. *Dig Endosc* 1999; 11: 144-9.
- 3) Onodera S, Furusaka A, Noiva R, Nagayama K. Establishment of a new cell line stably expressing aequorin in the endoplasmic reticulum. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 21-9.
- 4) 松尾 厚. 急性肝障害モデルにおける各種利尿薬の利尿効果とその有用性. *慈恵医大誌* 1999; 114: 141-50.
- 5) 河合文平. 急性門脈圧亢進ラットにおける門脈交感神経活性的経時的变化. *慈恵医大誌* 1999; 114: 157-66.
- 6) 鶴田由美. 糖尿病合併肝硬変患者における糖化ヘモグロビンの限界と血管合併症の検討. *慈恵医大誌* 1999; 114: 211-21.
- 7) Nishimaki H, Nishiyama M, Ikegami M. Expression of aspartyl (asparaginyl) β -hydroxylase in human gastric tissue. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 129-36.
- 8) 杉坂宏明, 池上雅博. 表面型由来大腸癌の病理学的見地よりみた sm 浸潤度診断. *慈恵医大誌* 1999; 114: 223-31.
- 9) Koizumi F, Murakami M, Kageyama M, Terakawa M, Ohnishi A. Smoking accelerates absorption of inhaled neutrophil elastase inhibitor FK706. *Clin Pharmac Ther* 66: 501-8.
- 10) Baumert TF¹⁾, Vergalla J¹⁾, Sato J, Thomson M¹⁾, Lechmann M¹⁾, Herion D¹⁾ (¹⁾National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases), et al. Hepatitis C virus-like particle synthesized in insect cells as a potential vaccine candidate. *Gastroenterology* 1999; 117: 1397-407.
- 11) 野里明代. 高齢者非ホジキンリンパ腫に対する CHOP 療法と LSG12 プロトコル (VEPA, FEPP 交代療法) の治療成績の比較. *慈恵医大誌* 1999; 114: 241-8.
- 12) 武隈吉房, 阿部俊夫, 里井重仁, 高田耕司. 3'-Me-DAB 誘発ラット肝癌におけるユビキチンの定量的解析. *慈恵医大誌* 1999; 114: 301-8.
- 13) 平本 淳. C 型慢性肝炎に対する interferon 投与時の宿主免疫の変動状況と抗ウイルス効果. *慈恵医大誌* 1999; 114: 339-51.
- 14) 宮島浩人. 内視鏡的胃粘膜切除術における偶発症としての出血に関する実験的および臨床的検討. *慈恵医大誌* 1999; 114: 387-402.
- 15) 濱田宏子. Portal hypertensive gastropathy の臨床的検討—食道静脈瘤硬化療法後の変化について—. *慈恵医大誌* 1999; 114: 403-16.
- 16) 丸山達志. アルコール性胃粘膜障害に対する nitric oxide の関与に関する検討—とくに微小循環の変化を中心として—. *慈恵医大誌* 1999; 114: 469-78.
- 17) 梶山和恵. 慢性肝疾患患者末梢血 T 細胞中の IL-2R β 陽性細胞と, NKT 細胞および NK 細胞についての検討. *慈恵医大誌* 1999; 114: 479-85.
- 18) 三條明良. 慢性肝炎におけるトロンボポイエチンと血小板数, 肝予備能との関係. *慈恵医大誌* 1999; 114: 381-6.
- 19) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Nakada S, Nagai M, Ohno T, Yamada H. Differential responses of Bcl-2 family genes to etoposide in chronic myeloid leukemia K562 cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 43-50.
- 20) 伊藤良浩. 門脈圧亢進が ethanol 胃粘膜障害に及ぼす影響について—ラットを用いた胃粘膜微小循環における基礎的検討—. *慈恵医大誌* 2000; 115: 31-46.
- 21) 白浜圭吾. グルカゴン負荷テストを用いた肝硬変

症における肝不全死の予測. 慈恵医大誌 2000; 115: 73-81.

- 22) Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, Takekuma Y, Nagayama K, Tanaka T, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Intern Med 2000; 39: 112-7.
- 23) 中谷慶章. 大学病院での緩和医療実践についての一考察. 慈恵医大誌 2000; 115: 267-77.

II. 総 説

- 1) 小笠原久隆, 平本 淳. HGF と肝発癌. 肝胆膵 1999; 38: 687-95.

III. 学会発表

- 1) 溝呂木ふみ, 野里明代, 福味禎子, 田中照二. C 型肝炎ウイルスキャリアに発生した悪性リンパ腫. 第 61 回日本血液学会総会. 東京, 4 月. [Hematology 1999; 69(Suppl.): 150]
- 2) 福味禎子, 溝呂木ふみ, 田中照二, 山田順子, 山田尚, 岩瀬さつき ほか. 低・高濃度 Etoposide の細胞周期・アポトーシスへの影響は p21, c-Myc および Bcl-XL の変動に起因する. 第 61 回日本血液学会総会. 東京, 4 月. [Hematology 1999; 69(Suppl.): 109]
- 3) 深田雅之, 橋本尚詞, 杉坂宏明, 井上冬彦, 石川 博, 田中照二. 実験大腸炎の傷害過程, 治癒過程における大腸ムチンに対するレクチン結合性の組織学的検討. 第 85 回日本消化器病学会総会. 長崎, 4 月. [日消病会誌 1999; 96(Suppl.): 67]
- 4) 金井英一, 成宮徳親, 牛尼秀樹, 木島洋征, 坂部俊一, 古島寛之 ほか. 赤外線電子スコープ-食道静脈瘤治療への応用. 第 57 回日本消化器内視鏡学会総会. 金沢, 5 月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(Suppl. 1): 663]
- 5) 常喜真理, 成宮徳親, 木島洋征, 坂部俊一, 古島寛之, 老山大輔 ほか. Portal hypertensive gastropathy における胃粘膜下血管の赤外光観察. 第 57 回日本消化器内視鏡学会総会. 金沢, 5 月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(Suppl. 1): 810]
- 6) Furusaka A, Nagayama K, Hiramoto J, Tanaka T. Identifying a novel human heat-shock protein interacting with hepatitis B virus X protein. 99th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Orlando, May.
- 7) 猫橋俊文, 三條明良, 丸野順子, 宇井忠公, 田中照二. 大型肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法の治療成績. 第 35 回日本肝臓研究会. 京都, 6 月.
- 8) 古坂明弘, 平本 淳, 永山和男, 田中照二, 木下盛敏(大塚アッセイ研究所). (シンポジウム) B 型肝炎ウイルス X たんぱく質と相互作用する新規癌抑制遺伝子産物 (XAF-1) のクローニングおよびその解析. 第 35 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月. [肝臓 1999; 40(Suppl.): 146]
- 9) 野里明代, 深田雅之, 福味禎子, 溝呂木ふみ, 田中照二. 治療関連白血病 (TRL) 8 例の検討. 第 41 回日本血液学会総会. 秋田, 10 月. [臨血 1999; 40(9): 952]
- 10) 雛 建雄, 那須香代子, 久保田隆宏, 村上重人, 大西明弘, 田中照二. 肝硬変患者におけるチトクローム P450C19 の遺伝的多型解析. 第 3 回日本肝臓学会大会. 広島, 10 月. [肝臓 1999; 40(Suppl. 2): 208]
- 11) 古坂明弘, 平本 淳, 西巻英治, 門脇泰憲, 白浜圭吾, 松藤民子 ほか. 肝炎ウイルス感染病態とウイルス排除機構における CD8 陽性リンパ球産生サイトカインの役割. 第 3 回日本肝臓学会大会. 広島, 10 月. [肝臓 1999; 40(Suppl. 2): 229]
- 12) 平本 淳, 古坂明弘, 西巻英治, 門脇泰憲, 白浜圭吾, 松藤民子 ほか. C 型慢性肝炎に対する IFN 投与効果の HCV の動態と抗ウイルス効果の検討—アンプリコア法と Nested-PCR 法の比較—. 第 3 回日本肝臓学会大会. 広島, 10 月. [肝臓 1999; 40(Suppl. 2): 246]
- 13) 松藤民子, 永山和男, 田中照二, 松藤千弥. 自己免疫性肝炎患者血清中の抗セレンシステイン tRNA 抗体. 第 3 回日本肝臓学会大会. 広島, 10 月. [肝臓 1999; 40(Suppl. 2): 256]
- 14) 浜田宏子, 成宮徳親, 木島洋征, 坂部俊一, 古島寛之, 老山大輔 ほか. 食道静脈瘤硬化療法 (EIS) 後の Portal hypertensive gastropathy (PHG) の変化—赤外線観察の有用性について—. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10 月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(Suppl. 2): 1890]
- 15) 伊藤良浩, 成宮徳親, 木島洋征, 坂部俊一, 古島寛之, 老山大輔 ほか. 門脈圧亢進が ethanol 胃粘膜傷害に及ぼす影響—胃粘膜微小循環の観察—. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10 月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(Suppl. 2): 1852]
- 16) 丸山達志, 成宮徳親, 牛尼秀樹, 伊藤良浩, 濱田宏子, 宮島浩人 ほか. アルコール性胃粘膜傷害における微小循環の変化—LNNA 投与による検討—. 第 41 回日本消化器病学会大会. 広島, 10 月.
- 17) Furusaka A, Nagayama K, Hiramoto J, Shirahama K, Tanaka T. Virus elimination effects of cytokines produced by CD8+ T lymphocytes in chronic hepatitis type B and C patients. American Association for the Study of Liver Diseases. 50th Annual Meeting. Dallas, Nov.
- 18) 古坂明弘, 平本 淳, 永山和男, 田中照二. 新規 B 型肝炎ウイルス X 蛋白質結合蛋白質 (XAF-1) のクローニングと解析. 第 34 回日本成人病学会. 東京, 1 月. [成人病会誌 2000; 26: 44]

- 19) 野里明代, 溝呂木ふみ, 田中照二. 脾摘を行った原発性骨髄線維症 (MF) の 5 例. 第 62 回日本血液学会総会. 福岡, 3 月. [Int J Hematol 2000; 71(Suppl. 1): 66]
- 20) Chau T, Murakami S, Kawai B, Ohnishi A, Nasu K¹⁾, Kubota T¹⁾ (¹SRL, Inc.), et al. Genotype analysis of the CYP2C19 gene in Japanese cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. 11th Asian Pacific Congress of Gastroenterology. Hong Kong, Mar.

V. その他

- 1) 深田雅之, 井上冬彦, 杉坂宏明, 白浜圭吾, 鈴木克契, 永山和男 ほか. 特異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: 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: 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: 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 (兼任)	臨床脳波学, てんかん
講師: 館 直彦	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

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脚して, 精神疾患の精神病理学, 精神療法学的研究を主要な目標としているが, 同時に精神分析的な精神療法の訓練をも併せて行なうこともまた重要な目的となっている。精神疾患の研究においては, 長年, 人格障害, 特に境界性人格障害, 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。また近年, 時代精神を象徴するかのような解離性障害, 社会的引きこもりもまた本研究班の重要な関心の対象となっている。神経症水準の病態としては女性神経症の時代的変遷, 全般性不安障害, 身体表現性障害の臨床的研究が行われている。さらに, 精神分裂病に関しては, 予後予測因子, 精神病後抑うつ, 社会適応に与える家族の影響に関する研究が進行している。その他, 緩和医療, ことにターミナルケアのあり方に関する研究もまた他の臨床科のメンバーとの交流の中で行われている。児童思春期の問題については小児科の精神班との連携が臨床面, 研究面でも随時行われているが, 厚生科学研究の一端として 3 年計画で開始された, 児童思春期問題が医学領域でどのような対応されているかに関する調査研究は 2 年目に入り, 全国の精神保健福祉センターを対象にした調査研究が行われた。

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がん末期の患者に対する精神的ケアの分野でも研究されるべき課題が多くなっている。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において再発予防効果があったと判断される症例が蓄積されつつある。さらに、一般臨床における精神医学的諸問題、身体合併症に関する実践とその研究活動は日常的に遂行されており、総合病院精神医学会等での発表がなされた。来年度は総合病院精神医学会を主催する。

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、基礎研究として、セロトニン(5-HT) 1A 作動薬や paroxetine (5-HT 選択的再取り込み阻害薬) によるラット内側前頭前野のアセチルコリン、セロトニンおよびドパミン濃度に及ぼす影響(脳内透析法)、依存性薬物による精神依存発現に関する脳内神経学的機序に関する研究、ユビキチンと脳虚血に関する研究を行った。臨床研究としては、初発分裂病の薬物療法に関する研究(非定型抗精神病薬の治療効果とその問題点)、精神分裂病の薬物療法再考に関する研究、ニコチンおよび各種薬物依存の臨床像の比較に関する研究、各種精神疾患の脳内受容体に関する画像研究、てんかん精神病の薬物療法に関する研究があげられる。精神疾患に関する研究は脳科学の領域であり、今後とも、臨床と基礎を統合させた、また、発病予防、再発防止なども観点に入れた包括的な研究を行っていく予定である。

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日リズム睡眠障害に関する研究、腎不全、糖尿病、アトピー皮膚炎あるいは各種膠原病など慢性身体疾患患者における睡眠覚醒障害に関する研究、精神療法による不眠症の治療に関する研究、あるいは麻酔科、耳鼻科との共同研究により超短時間作用型麻酔薬

(プロフォール、ミダゾラム)による麻酔後の精神運動機能に関する研究が行われた。時間生物学的研究としては、高濃度の VitB12 の睡眠及び生体リズムに与える影響に関する研究、高照度光の生体リズムに与える影響に関する研究、概日リズム睡眠障害、時差症候群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関する研究が行われた。さらに、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する SSRI の有用性、あるいは耳鼻科的手術療法後の治療過程に関する研究、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行われている。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され、それぞれ専門雑誌に発表された。

V. 森田療法学

今年度から森田療法の客観的な効果判定に関する研究に着手した。この研究を発端にして、森田療法学会による多施設共同の効果研究が計画されている。また森田療法の適応の拡大と技法の改良が引き続き推進された。たとえば多形の強迫、ひきこもり、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た。また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。さらに一般精神療法モデルによる森田療法の検討、他の精神療法との比較、入院や外来における技法論、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。さらに、ドイツにおいて森田療法的カウンセリングを実践し、異文化への効果的な森田療法の適用について検討を進めている。その他、強迫神経症、対人恐怖症、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、その成果を発表した。

VI. 老年精神医学

疫学調査として、新潟県糸魚川市の高齢者約7,000名を対象とした悉皆調査を行っている。これは、痴呆性疾患の有病率や高齢者の生活実態に関する調査であり、一時調査のデータ収集がほぼ終了し現在解析中である。生理学的研究として、数年来意識障害をめぐるテーマに取り組んできた。電気生理学的指標を用いて、軽度の意識障害と認知機能障害との関連や、覚醒度の維持能力に関する検討を行っている。画像を用いた診断研究として、高齢者の痴呆性疾患やうつ病を対象に行っている検討も継続している。精神神経科以外の病棟に入院している高齢者の、精神症状および行動障害の診断および症状評価に関する検討も行っている。

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、本年度は初老期・老年期におけるその意義について報告した。なお、てんかんにおける意義についても継続して検討中である。また、興味深い症例については随時報告しているが、本年度はてんかん性笑い発作がみられた症例の特徴について報告した。

VIII. 臨床心理学

昨年に引き続き、精神分析的な精神療法や森田療法に加え、箱庭・粘土・描画・遊戯療法などの非言語的精神療法についても実施・研究を続けた。昨今の患者の質を反映して、臨床心理士が担当する症例も、人格障害がらみの難しい症例が増えている。ロールシャッハ・テストをはじめとする心理診断と臨床像の刷り合わせが欠かせず、より高い専門性が求められるようになってきている。また、本院で新規に準備されている SST (生活技能訓練) プログラムにも、臨床心理士が参画した。また、精神科内の仕事に留まらず、臨床心理士によるコンサルテーション・リエゾンの需要も少なくなく、病院診療システムの見直しが求められる時代と言える。なお、年 2 回開催している関連病院を交えての拡大研究会では、「解離性同一性障害」と「PTSD」の症例研究を行った。

「点検・評価」

講座全体の印象として昨年とは大きく変わったわけではないが、原著論文が少ない嫌いは多少とも改善したかにみえる。ただし、満足できる状況にはない。必ずしも全国平均を上回っているとは云えない。さらに、質の向上は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、学会発表、論文発表とも昨年を上回る成果を上げた。ことに昨年の課題で会った evidence based study 的な論文が若干なりとも増えた。ただし、児童青年精神医学はやや低調であった。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関する研究は昨年同様維持できたが、昨年からの課題である広域化は今ひとつの感がある。薬理生化学班において、ニコチン依存に関する研究の研究にはみるべきものがあるが、その他の領域では成果が見え難いようにみえる。新しい芽は見えるので、来年度の成果を期待する。精神生理研究班は、実験室研究に代わって臨床研究に移りつつあるかにみえる。基礎研究と臨床との両立の難しさを問われてい

るのであろう。森田療法研究班は、新しいリーダーの味が出てきたという印象を与える。国際森田療法学会を主催したこともあって国際学会での発表が増えた。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。着実な成果が出つつある。そして臨床脳波学は小集団ながらも臨床に根ざした研究が進行している。臨床心理学は、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をつなぐ役割を果たしつつある。病棟での積極的な参加 (SST) は活性を増すのに力になっているかにみえる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 額原禎人, 牛島定信. 神経症性病態の最近の特徴・全般性不安障害を中心に. 臨精医 1999; 28: 127-34.
- 2) 石黒大輔, 牛島定信. 心因性もうろう状態, 心因性健忘, そして人格交代. 臨精医 1999; 28: 869-74.
- 3) Itoh H, Yamadera W, Sasaki M, Ushijima S. Morita Therapy and sleep hygiene. 森田療会誌 1999; 11: 172-5.
- 4) 伊藤 洋, 小曾根基裕, 大淵敬太, 佐々木三男. メラトニンと生体リズムならびに老化. Geriatr Med 2000; 38: 337-41.
- 5) 笠原洋勇, 忽滑谷和孝, 加田博秀, 伊藤達彦. うつ病の不安焦燥への対策. Central Nervous System Today 1999; 2: 38-43.
- 6) 門倉真人, 中山和彦, 清水英佑, 牛島定信. コンピューター関連の精神保健上の問題点—精神疾患に及ぼす影響—. 産業ストレス研究 1999; 6: 147-52.
- 7) 上別府圭子. 治療者の性別とライフサイクルが精神療法に及ぼす影響—女性治療者と男性患者—. 精神分析研 1999; 43: 151-60.
- 8) 上別府圭子. 子どもの死をめぐる心のケア—精神力動的コンサルテーション・リエゾンの試み—. 小児の精と神 1999; 39: 276-86.
- 9) 草野美穂子, 井手 恵, 中村 敬, 牛島定信. いじめと対人恐怖. 日社精医学会誌 1999; 7: 211-8.
- 10) 葛生洋房, 片桐紫織, 杉本伸子, 小野和哉, 西村浩, 高橋敏治 ほか. 幻肢痛の治療経験. 東京精医学会誌 1999; 17: 30-4.
- 11) Kubota M, Nakamura K, Ushijima S. Morita Therapy technique applied to obsessive compulsive disorder. 森田療会誌 2000; 11: 158-62.
- 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. 森田療会誌 1999; 10: 135-40.
- 13) Miyata H, Ando K, Yanagita T. Medical pre-

frontal cortex is involved in the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Psychopharmacology* (Berl) 1999; 145: 234-6.

- 14) 宮田久嗣, 牛島定信, 福居顕二, 宮里勝政, 井川玄朗, 里村淳 ほか. ニコチンその他各種薬物依存の臨床象の比較に関する研究. *日薬理誌* 1999; 19: 187-94.
- 15) 中村 敬. 中年期の精神療法としての森田療法. *森田療法会誌* 1999; 10: 55-9.
- 16) 中村 敬. 森田療法の効果判定. *精神科診断* 1999; 10: 227-33.
- 17) 中村晃士, 慎 光秀, 笠原洋勇, 牛島定信. 窃視症の一例. *臨精医* 1999; 28: 293-301.
- 18) Nishimura H. A clinical and social study of outpatients at a medical center for geriatric dementia. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 149-58.
- 19) 小野和哉. 青少年の心の問題はどのように対応されているか. *精神誌* 1999; 101: 985-91.
- 20) 大西 守. 産業精神保健活動のリストラ. *産業精神保健* 1999; 7: 273-6.
- 21) 塩路理恵子. 被害攻撃的言動の目立つ症例の外來治療. *臨精医* 1999; 28: 1397-404.
- 22) 高橋千佳子, 須江洋成, 中野浩志, 山本 卓. 初老期・老年期の diffuse α pattern. *臨脳波* 1999; 41: 649-54.
- 23) 塚原達也, 角 徳文, 笠原洋勇, 牛島定信. 患者に代わって母親が自殺してしまった境界性人格障害. *臨精医* 1999; 28: 1427-34.
- 24) 塚原達也. 精神分裂病患者の Quality of Life に関する臨床的研究. *慈恵医大誌* 1999; 114: 353-70.
- 25) 角 徳文, 繁田雅弘, 俵木一志, 木下利彦, 牛島定信. 脳血管性痴呆における脳波空間構造の変動. *臨脳波* 1999; 41: 552-5.
- 26) 角 徳文, 繁田雅弘, 俵木一志, 木下利彦, 牛島定信. アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆における大脳と脳幹の機能的連携について. *日本薬物脳波学会雑誌* 1999; 1: 15-7.
- 27) 牛島定信. 現代社会における森田療法の可能性. *こころの科学* 1999; 89: 389-93.
- 28) Wahlund LO, Basun H, Almkvist O, Julin P, Axelman K, Shigeta M, et al. A follow-up study of the family with the Swedish APP 670/671 Alzheimer's disease mutation. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 526-33.
- 29) 和久津里行, 繁田雅弘, 額原禎人, 高梨葉子, 角 徳文, 牛島定信. 慢性分裂病の社会適応能力と関連要因に関する研究—その1. 病識の要因について—. *社精医研紀* 1999; 28: 19-25.
- 30) 山寺 亘, 伊藤 洋, 小曾根基裕, 牛島定信. 森田

療法と睡眠衛生. *森田療法会誌* 1999; 10: 107-15.

II. 総 説

- 1) 樋口英二郎. 分裂病型人格障害の診断上の問題点. *臨精医* 1999; 28: 1341-50.
- 2) 岩元 誠, 繁田雅弘. 情緒障害のつよい脳卒中後遺症. *脳と循環* 1999; 4: 67-70.
- 3) 笠原洋勇. リスクファクターの意味するもの. *臨精医* 1999; 28: 1193-8.
- 4) 久保田幹子. 現代人の悩みと森田療法・日記療法. *こころの科学* 1999; 89: 57-61.
- 5) 中山和彦, 勝 久寿. 思春期・更年期に出現する精神症状と性ホルモンの関与. *脳の科学* 2000; 22: 67-72.
- 6) 忽滑谷和孝. うつ病の再燃, 再発予防・心理教育的接近. *精神科治療* 2000; 15: 137-43.
- 7) 高橋敏治, 石野裕理, 古賀聖名子, 西村 浩. 慢性疼痛をきたす精神疾患. *精神科治療* 2000; 15: 269-74.
- 8) 館野 歩. 強迫性障害と森田療法. *こころの科学* 1999; 89: 75-9.
- 9) 牛島定信, 上別府圭子, 樋口英二郎, 石黒大輔, 岩谷泰志, 小野和哉. 境界例その後. *精神医* 1999; 41: 346-59.
- 10) 山寺 亘, 大西 守. 季節による日照差と心のケア. *労の科学* 1999; 54: 677-80.

III. 学会発表

- 1) Higuchi H, Ushijima S. Effect of improvement of excitement with respect to initial treatment on mental symptoms following remission of acute symptoms of schizophrenia. 11th Congress of World Psychiatric Association. Hamburg, Aug.
- 2) Itoh H, Takahashi T, Ozone M, Yamadera W, Sasaki M, Ushijima S. Effects of MLT on resynchronization of endogenous MLT rhythm in Jet-lag syndrome. 3th WFSRS. Doersden, Oct.
- 3) Kamibeppu K, Ushijima S. Psychodynamic consideration on dying children. 11th Congress of World Psychiatric Association. Hamburg, Aug.
- 4) 片桐紫織, 岩元 誠, 角 徳文, 繁田雅弘, 牛島定信, 川室優他. 一般高齢者におけるMMSの得点. 第14回日本老年精神医学会. 東京, 6月.
- 5) 河野純子, 宮田久嗣, 井川玄朗, 牛島定信, 柳田知司. ニコチン, アルコール, 覚醒剤による依存の特性に関する研究. 第29回日本神経精神薬理学会. 東京, 10月.
- 6) Kusano M, Nakamura K, Kaechele H. Morita Therapy in the light of a generic model of psychotherapy. 30th Meeting Society for Psychotherapy

- Research. Braga, June.
- 7) Matsunaga N, Kabashima T, Takahashi T, Ohkoshi H, Miyazaki H, Okawa Y, et al. Effects of transmeridian flight on activities of cabin crews. 70th Meeting of Aerospace Medical Association. Detroit, May.
 - 8) 宮田久嗣, (指定講演)ニコチン及び各種薬物依存の臨床像の比較に関する研究. 第2回ニコチン・薬物依存研究フォーラム総会. 東京, 7月.
 - 9) Mizuno K, Nakamura K, Ushijima S. The meaning of readmission in Morita Therapy. 4th International Congress of Morita Therapy. Tokyo, Apr.
 - 10) Nakamura K. Symposium: The mechanism of oriental psychotherapy: the theory and practice of Morita Therapy. 9th Pacific Rim College Psychiatrists. Seoul, Oct.
 - 11) Nakanishi T, Kasahara H, Ushijima S. Clinical research for care giver of cancer patients. 11th Congress of World Psychiatric Association. Hamburg, Aug.
 - 12) Nishimura H, Kasahara H, Ushijima S. Public health education for Japanese elderly in Los Angeles. 11th Congress of World Psychiatric Association. Hamburg, Aug.
 - 13) Ono K, Ushijima S. Medical care system for child and adolescent in Japan. 2nd Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry. Seoul, May.
 - 14) 小曾根基裕. 超短時間麻酔薬プロポフォールによる主観的眠気・疲労度及び夜間睡眠の内容に与える影響. 第24回日本睡眠学会. 仙台, 6月.
 - 15) Shioji R, Nakamura K, Ushijima S. The treatment process of social phobia by Morita therapy. 4th International Congress of Morita Therapy. Tokyo, Apr.
 - 16) 高梨葉子, 忽滑谷和孝, 笠原洋勇, 牛島定信. うつ病患者の認知の変容—うつ病除予防プログラムの効果—. 第95回日本精神神経学会総会. 東京, 5月.
 - 17) Tateno A, Yamadera W, Fujimoto H, Nakamura K, Ushijima S. Residential Morita Therapy for obsessive compulsive disorders. 9th Pacific Rim College Psychiatrists. Seoul, Oct.
 - 18) Ushijima S. Special Lecture: On the future of Morita Therapy. 4th International Congress of Morita Therapy. Tokyo, Apr.
 - 19) Ushijima S. Symposium: Traditional medicine—present status of Morita Therapy. 11th Congress of World Psychiatric Association. Hamburg, Aug.
 - 20) Yamadera W, Chiba S, Itoh H, Ozone M, Obuchi K, Takahashi T, et al. Sleep architectures of obstructive sleep apnea syndrome in the young child. 3th WFSRS. Dresden, Oct.
- #### IV. 著 書
- 1) 清水 信, 中山和彦. プライマリ・ケアのための心の病診療プラクティス. 大阪: 永井書店, 1999.
 - 2) 牛島定信. 精神保健(最新介護福祉全書13). 東京: メディカルフレンド社, 1999
 - 3) 笠原洋勇. 画像診断. 柄澤昭秀編. 老年精神医学入門. 東京: 医学書院, 1999. p.119-31.
 - 4) 伊藤 洋, 林田健一. 不安障害. 大田龍朗, 大川匡子編. 睡眠障害(臨床精神医学講座13). 東京: 中山書店, 1999. p.378-88.
 - 5) 中村 敬, 森田療法. 岩崎徹也, 小出浩之編. 精神療法(臨床精神医学講座15). 東京: 中山書店, 1999. p.117-34.
- #### V. その他
- 1) 伊藤 洋, 山寺 亘, 大淵敬太, 小曾根基裕, 高橋敏治, 中村 敬 ほか. 厚生科学研究精神神経疾患研究委託「睡眠・覚醒障害の診断と治療に関する研究」報告書. 2000.
 - 2) 笠原洋勇. 精神医学関連学会の最近の活動(14)に本老年精神医学会. 精神医 1999; 41: 780.
 - 3) 中村 敬. 入院森田療法の今日的意味—慈恵医大森田療法室の治療統計から. メンタルニュース 1999; 17: 1-7.
 - 4) 中山和彦. 森田療法と井上円了. サティア 2000; 34-6.
 - 5) 牛島定信. 児童思春期の精神保健医療のあり方に関する研究. 厚生科学研究費補助・障害保健福祉総合事業「疾患に応じた適正な医療のあり方に関する研究」平成10年度研究報告 1999; 1-17.

小児科講座

教授：衛藤 義勝	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：久保 政勝	小児感染免疫学
助教授：伊藤 文之	先天代謝異常，小児内分泌学
助教授：臼井 信男	小児腎臓病学
助教授：星 順隆 (輸血部へ出向)	小児血液腫瘍学，輸血学
助教授：藤沢 康司	小児血液腫瘍学
講師：所 敏治	先天代謝異常
講師：井田 博幸	先天代謝異常
講師：大橋 十也 (DNA 研に出向)	先天代謝異常
講師：内山 浩志	小児血液腫瘍学
講師：玉置 尚司	小児感染免疫学
講師：及川 剛	小児腎臓病学

研究概要

小児科講座の研究は主に DNA 関係の小児科学のハードの研究と小児の臨床を中心としたソフトの研究に分けられる。ハード面の研究では先天性脂質，ムコ多糖症を中心とした日本人患者での遺伝子型を明らかにすると同時に疾患マウスを用いての遺伝子治療を AAV，レトロウイルスベクターを用いて研究開発を行いヒトでの遺伝子治療を目指している。また最近無脳児，染色体の Anipledy の症例で新しい細胞分裂のチェックポイントの異常症を見出ししている。悪性腫瘍の研究ではテロメラーゼ hTERT 遺伝子のアポトーシスへの誘導の研究，発ガンのメカニズムを cell cycle の面から検討している。アレルギーの研究ではマスト細胞でのサイトカイン産生，遺伝子の発現機構などアレルギー反応の基礎的な面から分子病態を明らかにしている。またアトピー性皮膚炎のインターフェロン γ の産生能の研究。ネフローゼ症候群のインターロイキン-4 受容体遺伝子多型との関連など幅広い研究をしている。またソフト面では小児心疾患の ANP, BNP の分泌動態，成長ホルモン投与時のカルシウム代謝，癲癇の病理，思春期貧血の成因の研究，若年性関節リュウマチの血球動態，急性脳症後遺症のリハビリテーション，極低出生体重児の父親の関係など広範囲の臨床研究が行われている。8 つの研究班がおのおの基礎的，臨床的研究に取り組んでおり最近では DNA のテクノロジーを共通の場として共同研究が進んでいる。また，小児科学のソフトの面ではこどもの心，養育などこ

れからの小児科学の重要な分野を占め今後の研究の発展に繋げる。

I. 代謝班

遺伝子解析グループは日本人ゴーシェ病のうち L444P の homozygote の臨床表現型にエクソン 9 ~11 にわたるリコンビネーションの関与が重要であることを明らかにすると共に，日本人ゴーシェ病の骨合併症の頻度ならびに特徴を明らかにした。また，日本人 NCL の臨床的及び遺伝子変異の特徴を明らかにした。内分泌グループは CRF レセプター遺伝子のサブタイプのクローニングを行いその特徴を明らかにすると共に GH 遺伝子欠損疾患患者の遺伝子変異解析法を確立した。臨床遺伝グループは頭蓋骨癒合症の原因遺伝子の一つである FGFR2 遺伝子の genomic DNA の構造を明らかにすると共に日本人 Pfeiffer 症候群，Crouzon 病，Apert 症候群の遺伝子変異を同定した。

II. アレルギー班

マスト細胞と好塩基球は形態学的にも機能的にも類似点が多く，共通起源であることが想定されていたが，われわれは，ヒト・マスト細胞の発生起源は，好塩基球，好酸球，マクロファージ，赤血球など骨髄系造血幹細胞とは異なることを証明した。アレルギー性眼疾患におけるケモカインの役割についての報告はなかった。われわれは，TNF α と IL-4 の刺激により，好酸球遊走因子である EOTAXIN が結膜実質細胞より産生されること，さらに潰瘍を伴う重症アレルギー性結膜炎患者の涙液には大量の EOTAXIN が含まれていることを報告した。アトピー性皮膚炎患者皮膚には高率に黄色ブドウ球菌が常在化しているが，疾患との関連については不明な点が多い。小児アトピー性皮膚炎における黄色ブドウ球菌毒素産生能および毒素に対する特異的 IgE 抗体を測定した結果，アトピー性皮膚炎が重症な状態では，皮膚においてスーパー抗原毒素が検出され，当該毒素に対する特異的 IgE 抗体が陽性になることが多いことを見いだした。

III. 神経班

① 神経成長因子 (NGF) およびその受容体 (NGFR) に関する研究では，神経細胞における p75 遺伝子発現調節機構を培養細胞を用いて明らかにした。② 後天性脳障害のリハビリテーションに関して，予後の指標とその問題点を臨床的に検討した。③ 形態学的研究としては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。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の検討などを行っている。⑤ 極低出生体重児の長期予後と早期介入効果の研究に関しては、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を展開している。

IV. 循環班

小児科循環器研究班では、1) 出生前を含む先天性心疾患の診断、治療、術後長期管理に関する研究、2) 心エコー法による E-max の測定、RI アンギ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、3) 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、4) 川崎病急性期の治療法の研究、5) X 線 CT による川崎病冠動脈石灰化の検討、6) 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、7) ホルター心電図による自律神経機能の評価、8) 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究、9) 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、10) 先天性心疾患における分子生物学、11) 小児期心疾患における一酸化窒素の動態、12) 小児期心疾患における ANP, BNP 分泌動態、等のテーマを設定し、研究・診療に従事している。

V. 血液班

悪性腫瘍、特発性血小板減少性紫斑病、鉄代謝の分野において、臨床研究を行っている。臨床面では、とくに、悪性腫瘍のグループが今まで蓄積された骨髄移植のノウハウを用い、わが国ではほとんど行われていない GM1 ガングリオシドーシス、神経性リポフスチン症等の先天代謝異常症に積極的に骨髄移植を行い、現在その結果を評価中である。特発性血小板減少性紫斑病においては、小児 ITP 治療暫定ガイドラインの全国調査を施行中である。鉄代謝においては、思春期貧血スクリーニング検査における ZPP の有用性に関して臨床的研究的に検討中である。

「点検・評価」

代謝班においては、今年度は in press の論文も含め 10 編の原著英文論文が作成でき、また多くの特別講演の依頼があったことはこの領域における当研究

班の知名度を示すものと思われる。アレルギー班においては、原著論文の筆頭著者はいずれも、慈恵医大出身者ではないが、斎藤助教が部長を努めている国立小児病院小児医療研究センター・免疫アレルギー研究部の他大学出身あるいは留学生の研究員であり、十分な業績と評価し得る。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。各分野で研究の進展が見られたが、論文としてまとめるにはさらなる症例の集積・解析が必要と思われた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohashi T, Yokoo T, Iizuka S, Kobayashi H, Sly WS, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in murine mucopolysaccharidosis type VII by transplantation of normal and genetically modified macrophages. *Blood* 2000; 95(11): 3631-3.
- 2) Watabe K, Ohashi T, Sakamoto T, Kawazoe Y, Eto Y, Kim SU, et al. Rescue of lesioned adult rat spinal motoneurons by adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci Res* 2000; 60: 511-9.
- 3) Miyata I, Toyoda S, Eto Y. Selective hypoadosteronism with hypothyroidism in infancy. *Clin Endocrinol*. In press 2000.
- 4) Tsujino S, Kanazawa N, Ohashi T, Eto Y, Saito T, Kira J, et al. Three novel mutations (G27E, insAAC, R179X) in the ORNT1 gene of Japanese patients with HHH syndrome. *Arch Neurol* 2000; 47(5): 625-31.
- 5) Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. *Hum Genet* 1999; 105: 120-6.
- 6) Eto Y, Ida H. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease. *Neurochem Res* 1999; 24(2): 207-11.
- 7) Ida H, Rennert OM, Kato S, Oishi K, Maekawa K, Eto Y, et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 63-73.
- 8) Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Pfeiffer syndrome caused by haploinsufficiency mutation of FGFR2. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1999; 19: 183-8.
- 9) Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Genomic structure of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene and mutational analysis of Japanese

- craniosynosis syndrome patients. *Jikeikai Med J* 1999; 46(4): 185-97.
- 10) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kojima H, Imasawa T, Eto Y, et al. Prophylaxis of Antibody-Induced Acute Glomerulonephritis with Genetically Modified Bone Marrow-Derived Vehicle Cells. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 2673-8.
- 11) Oishi K, Kurosawa K, Ida H, Eto Y. Clinical and molecular studies of Japanese patients with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 1999; 66: 344-8.
- 12) Miyata I, Eto Y, Kamijo T, Ogawa M, Futrakul A, Phillips III JA. Screening for mutations in the GH-1 gene by dideoxy fingerprinting (ddF). *Endocr J* 1999; 46: S71-4.
- 13) 大野典子, 杉本道代, 田原卓浩, 豊田 茂, 衛藤義勝, 前川喜平. アセチルサリチル酸の短期投与により急性胃粘膜病変を発症した *Helicobacter pylori* 感染症の女児例. *日小児栄消病会誌* 1999; 13(1): 40-3.
- 14) Kempuraj D, Saito H, Kaneko A, Fukagawa K, Nakayama M, Tomikawa M, Tachimoto H, Ebisawa M. Characterization of mast cell-committed progenitors present in human umbilical cord blood. *Blood* 1999; 93: 3338-46.
- 15) Shichijo M, Inagaki N, Kimata M, Serizawa I, Saito H, Nagai H. Role of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in the regulation of chemical mediator release and cytokine production from cultured human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 421-8.
- 16) Fukagawa K, Nakajima T, Tsubota K, Shimmura S, Saito H, Hirai K. Presence of eotaxin in tears of atopic keratoconjunctivitis patients with severe corneal damage. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1220-1.
- 17) Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Ikeda N, Takeda T, Saito H, Akasawa A. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-6.
- 18) Takano Y, Fukagawa K, Shimmura S, Tsubota K, Oguchi Y, Saito H. IL-4 regulates chemokine production induced by TNF- α in keratinocytes and corneal epithelial cells. *Brit J Ophthalmol* 1999; 83(9): 1074-6.
- 19) Matsuda K, Akasawa A, Iikura Y, Kato H, Saito H. Evaluation of factors that allow the clinician to taper inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Allergol Int* 1999; 48: 253-8.
- 20) Fukagawa K, Nakajima T, Saito H, Tsubota K, Shimmura S, Natori M, Hirai K. IL-4 induces eotaxin production in corneal keratocytes but not in epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 144-50.
- 21) 有田二郎, 伊東 建, 秋山直枝, 瀬川孝昭, 千葉博胤, 遠藤邦雄, 伊従秀章, 前川喜平. ヒトパルボウイルス B19 感染により aplastic crisis と haemophagocytosis を呈した遺伝性球状赤血球症の 1 例. *小児診療* 1999; 62: 1495-8.
- 22) 有田二郎, 前川喜平, 松島 宏, 衛藤義勝, 原田 徹, 羽野 寛, 森川建基. 先天性脱毛症と精神遅滞を伴った特異なてんかんの 1 例: 非定型欠神発作と夜間の部分発作の合併. *脳と発達* 2000; 32: 312-7.
- 23) 小川 潔, 上原里程, 菱谷 隆, 北澤玲子, 星野健司, 大橋博文, 赤司俊二. 22q11.2 欠失を伴った先天性心疾患の検討. *埼玉医会誌* 1999; 33: 345-9.
- 24) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆, 北澤玲子, 寺野和宏, 上原里程, 中村嘉宏. Detachable coil を用いた経皮的動脈管塞栓術. *埼玉小児医療センター医誌* 1998; 15: 28-36.
- 25) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R, Uehara R. Hypoplastic left heart syndrome: Duration of survival without surgical intervention. *Am Heart J* 1999; 137: 535-42.
- 26) 上原里程, 浦島 崇, 布山裕一, 藤原優子, 寺野和宏, 星野健司, 小川 潔, 前川喜平. 輸血後ヘモクロマトーシスによる拡張型心筋症を呈した 1 例. *日児誌* 1999; 103: 1042-5.
- 27) Uchiyama H, Hoshi Y, Shishikura A, Kamijo M, Iyori H, Urashima M, Kobayashi N, Fujisawa K, Maekawa K. Improvement with time of the results of stem cell transplantation in children in a single institution. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 69-79.
- 28) Akiyama M, Asai O, Kuraishi Y, Urashima M, Hoshi Y, Sakamaki H, Yabe H, Furukawa T, Yamada O, Mizoguchi H, Yamada H. Shortening of telomeres in recipients of both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(4): 441-7.
- 29) Urashima M, Suzuki H, Yuza Y, Akiyama M, Ohno N, Eto Y. An oral CD40 ligand gene therapy against lymphoma using attenuated *Salmonella typhimurium*. *Blood* 2000; 95(4): 1258-63.
- 30) 北島晴夫. 思春期貧血(鉄欠乏症)とスポーツ. *小児保健研* 1999; 58: 186-90.

II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 遺伝子導入療法. *小児科* 1999; 40(10):

1219-25.

- 2) 大橋十也, 先天性副腎皮質過形成. *Mod Physician* 1999; 19(8): 1042-7.
- 3) 斎藤博久, サイトカインによるマスト細胞のブラッキング. *医のあゆみ* 2000; 192(10): 1037-41.
- 4) Higuchi H, Granger N, Saito H, Kurose I. Assay of antioxidant and antiinflammatory activity of nitric oxide in vivo. *Methods Enzymol* 1999; 301: 444-57.
- 5) 北島晴夫, 古くて新しい問題, 鉄欠乏. *日本小児血液会誌* 2000; 14(2): 51-9.

III. 学会発表

- 1) Ohashi T, Yokoo T, Iwasawa K, Kobayashi H, Sly SW, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in sly mouse by transplantation of genetically modified CD18/CD11b positive cell. The 5th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Disease. Vienna, Mar.
- 2) Kobayashi H, Ohashi T, Watabe K, Brsoun J, Eto Y. Gene therapy for MPS VII using recombinant baculovirus. The 5th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Disease. Vienna, Mar.
- 3) Ida H, Eto Y. Responses to treatment for 16 Japanese patients with neuronopathic Gaucher disease. The 5th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Disease. Vienna, Mar.
- 4) Ohashi T, Yokoo T, Kobayashi H, Sly SW, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in sly mouse by transplantation of genetically modified macrophages. American Society of Gene Therapy 2nd Annual Meeting. Washington, DC, June.
- 5) Ohashi T, Yokoo T, Kobayashi H, Sly SW, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in sly mouse by transplantation of genetically modified macrophages. The 5th Annual Meeting The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, June.
- 6) Kobayashi H, Ohashi T, Watabe K, Tani H, Matsuura Y, Eto Y. Baculovirus mediated gene transfer into astrocyte. The 5th Annual Meeting The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, June.
- 7) Ida H. Clinical and genetic features of Asian patients with Gaucher disease. 15th International Conference of Gaucher Study Group. Boston, June.
- 8) Eto Y. (Invited Lecture) Cell Therapy for lysosomal storage disease. 27th Annual Meeting of Study Group for Inborn Errors of Metabolism. Genova, Sept.
- 9) Eto Y. Molecular basis of Gaucher disease. Effects of enzyme replacement therapy in 13 pediatric patients with Gaucher disease. 6th Annual Meeting of Asian-Europe Workshop of Inborn Errors of Metabolism. Chenchon, Oct.
- 10) Ida H. Effects of enzyme replacement therapy in 13 pediatric patients with Gaucher disease. 6th Annual Meeting of Asian-Europe Workshop of Inborn Errors of Metabolism. Chenchon, Oct.
- 11) Saito H. Development of human mast cell progenitors present in peripheral blood from atopic and non-atopic subjects In Symposium Molecular Biology and Basic Research. The 5th Asian Research Symposium in Rhinology. Bangkok, Jan.
- 12) 南谷幹之, Becker LE. Parvalbumin 免疫陽性抑制系神経細胞とヒト海馬 CA4 領域における発達. 第 41 回日本小児神経学会. 東京, 5月.
- 13) Minamitani M, Becker LE. Loss of parvalbumin immunoreactivity in pyramidal neurons in hippocampus in mesial temporal sclerosis. 23rd International Epilepsy Congress. Prague, Sept.
- 14) 藤原優子, 上原里程, 布山裕一, 浦島 崇. ダウン症候群における術前術後の発育・発達の検討. 第 35 回日本小児循環器学会. 福岡, 7月.
- 15) 小川 潔, 寺野和宏, 菱谷 隆, 北澤玲子, 星野健司, 大石 勉. 22q11.2 欠失を有する先天性心疾患児における免疫能の検討. 第 35 回日本小児循環器学会. 福岡, 7月.
- 16) 寺野和宏, 小川 潔, 星野健司, 北澤玲子, 菱谷 隆. ファロー四徴症の経過中に出現した大動脈弁閉鎖不全の検討. 第 35 回日本小児循環器学会. 福岡, 7月.
- 17) Akiyama M, Asai O, Kuraishi Y, Hoshi Y, Sakamaki H, Yabe H, Kato S, Furukawa T, Koike T, Yamada O, Mizoguchi H, Yamada H. Shortening of telomeres in recipients of both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 第 61 回日本血液学会アジアセッション. 東京, 4月.
- 18) 内山浩志, 北島晴夫, 松永光平, 安西加奈子. 高校生における貧血スクリーニングと日常生活および不定愁訴との関連性に関する検討. 第 41 回日本小児血液学会. 東京, 9月.
- 19) 藤沢康司. サテライトシンポジウム特発性造血障害の最近の知見: 特発性血小板減少性紫斑病. 第 41 回日本小児血液学会. 東京, 9月.

IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝. 第1章疾患・臨床研究の実際. 第2節 各論—遺伝病. 遺伝子治療開発研究ハンドブック. 東京: エヌ・ティー・エス, 1999. p. 7-12.
- 2) 衛藤義勝. 第1章疾患・臨床研究の実際. 第2節 各論—遺伝病 2.3 リソソームゴーシェ病. 遺伝子治療開発研究ハンドブック. 東京: エヌ・ティー・エス, 1999. p. 26-8.
- 3) 井田博幸. 第1章疾患・臨床研究の実際. 第2節 各論—遺伝病 2.4 リソソームニーマンピック病. 遺伝子治療開発研究ハンドブック. 東京: エヌ・ティー・エス, 1999. p. 29-34.
- 4) 斎藤博久. 小児のアトピー・喘息・皮膚炎の病態生理と診断・治療. 東京: 真興交易医書出版部, 2000.
- 5) 北島晴夫. 思春期ブルー. 東京: 二見所書房, 1999.

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: 澤田 俊一	神経線維腫症
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: 江畑 俊哉	アトピー性皮膚炎
講 師: 竹内 常道	光皮膚科学

研究概要

I. 神経線維腫症

神経線維腫症 (neurofibromatosis, 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1,800例におよび疫学調査、遺伝子研究、治療ならびに遺伝相談を行っている。悪性末梢神経鞘腫 (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) は、レックリングハウゼン病 (NF1) 患者に発生する神経系悪性腫瘍であるが、現在までに33例について集学的治療を行っている。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 sift assay, SSCP (single strand conformation polymorphism) 法, direct sequence 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。

NF2 は両側性聴神経腫瘍以外に脳神経の神経鞘腫、髄膜腫、脊髄根神経鞘腫、皮膚の神経鞘腫がみられる遺伝性疾患である。また、神経鞘腫症は聴神経腫瘍がなく、皮膚に神経鞘腫が多発する疾患で、我々は神経鞘腫症の遺伝子解析を行った結果、7例中4例に NF2 遺伝子の germ line mutation を検出している。

II. ヘルペスウイルス感染症

当科を受診した性器ヘルペス患者より単純ヘルペスウイルス2型を分離培養し、アシクロビルに対する感受性を調べた結果、Elsberg 症候群患者から分離培養した株においても他の野生株と比較して、特に感受性に有意差は認められなかった。さらに、これらの株を BALB/c マウスの足蹠あるいは陰部に接種することで HSV-2 型感染における脊髄炎の発症機構について検討した。その結果、各株間での臨床症状の差は明らかではないが、病変の拡がりや、ウ

イルスの局在について、病理組織学および免疫組織化学的に検討中である。

III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

PCR法を用いたヒト乳頭腫ウイルス (human papilloma virus, HPV) の検出を、数種類のプライマーを用いて行った。また、粘膜型 HPV については in situ hybridization 法もあわせて行い、組織中の HPV-DNA の分布について検討した。尖圭コンジロームの母娘例を経験し、PCR法、in situ hybridization 法を用いて感染 HPV の型同定を行った。その結果母親、娘ともに HPV6 型の感染であり、母から娘への垂直感染と考えられた。4 例の疣贅状表皮発育異常症患者に SADBE や DNCB を用いた contact immunotherapy, エトレチナート内服、炭酸ガスレーザーを用いた abrasion therapy を行い、その効果について検討した。その結果、contact immunotherapy は 4 例とも感作が成立せず無効であった。これには基礎的異常としての細胞性免疫異常が関与していると考えられた。エトレチナート内服は臨床症状の改善をみたが副作用のため内服を継続できなかった。炭酸ガスレーザーによる abrasion を行った部位は数カ月にわたり再発がみられず、一定の効果があると考えられた。

IV. アトピー性皮膚炎

癢痒に関する臨床研究として、特に夜間の掻破行動の検討と治療への応用に関して、癢痒に対する薬物の効果を検討している。アトピー性皮膚炎とストレスの関係がクローズアップされる中で、心理社会的悪化要因に関する検討を行い、治療への応用を検討している。

アトピー性皮膚炎においては、マスコミによる情報の氾濫とアトピービジネスの横行による混乱が続いている。そこで、患者教育を目的としてアトピー性皮膚炎の正しい情報を提供する場「アトピー性皮膚炎を考える会」を毎月行っている。また、ストレス対策の一貫として、「アトピー性皮膚炎を語る会」を毎月行い、治療に役立っている。

V. 光線過敏症

光線過敏症専門外来受診患者数は 1983 年の開設以来 1999 年末までで 954 名を数え、その内訳は多形日光疹 241 名 (25%)、光線過敏型薬疹 134 名 (14%)、光接触皮膚炎 82 名、サンバーン 80 名、光増悪・誘発 53 名、日光蕁麻疹 48 名、慢性光線過敏性皮膚炎 45 名、ポルフィリン症 30 名、色素性乾皮症 22 名、種

痘様水疱症 9 名、原因不明の光線過敏性皮膚炎 133 名、そのた 77 名であった。慢性光線過敏性皮膚炎患者で紅皮症に進展した後、白斑黒皮症を生じた 2 例を経験し、浸潤細胞の免疫病理組織学的検討を行い報告した。原因不明であった種痘様水疱症で EV ウイルスの潜伏感染が病因に関わることを示唆する所見を得て報告した。まれな症例として日光蕁麻疹患者で UVA の最少紅斑量低下を示した例や、サラゾピリンによる光線過敏型薬疹の症例報告を行った。紫外線の皮膚に対する有害作用について様々なメディアを通じて一般の啓発をした。

VI. 乾癬

近年、尋常性乾癬患者数は全国的に増加していると云われている。乾癬は遺伝的背景が強く想定されており、いまだ根本的な治療はない。治療は対症療法にとどまり長期にわたることから、患者自身への病態生理、治療法、副作用について詳細に説明し、安全性を重視して各種の治療法を組み合わせる診療を行っている。内服療法ではエトレチナート、シクロスポリンを主に使用しており、関節症状のある患者に対してはメトトレキセートの服用を追加している。最近、体内への吸収を改善したシクロスポリン新薬も導入され効果が期待される。外用療法では活性型ビタミン D3 外用薬が目玉され、高濃度外用薬がまもなく使用可能となることから今後の乾癬治療の主役を担うことが期待される。

VII. 膠原病

膠原病による間質性肺炎、肺線維症患者の血清 KL-6 値を膠原病外来で定期的に調べているが、肺病変の活動性との関連、致命的な急速進行性間質性肺炎発症予測の指標となり得るかどうか第 14 回膠原病研究会で検討した。抗セントロメア抗体は軽症の limited cutaneous systemic sclerosis の血清マーカーとされているが、同抗体陽性であった皮膚筋炎の 1 例を報告した。抗セントロメア抗体は Sjogren 症候群、原発性胆汁性肝硬変等で陽性例があるが、SSc 以外で陽性の場合の臨床的意義については不明である。

Sjogren 症候群、尋常性白斑を合併した剣創状強皮症の 1 例を報告した。限局性強皮症と他の膠原病の合併、特に DLE との合併は cutaneous overlap syndrome として報告されている。本例は免疫学的異常を伴うことの少ない剣創状強皮症に合併した点で興味がある。

VIII. 接触皮膚炎, 薬疹

接触皮膚炎, 薬疹の原因検索を中心に現在週3回パッチテスト外来が行なわれている。接触皮膚炎の検索としては化粧品など日常一般的なものを中心であるが, 特殊なものとしてメガネの先セルによる接触皮膚炎の原因として色素の同定, 歯科医師の手に生じた接触皮膚炎の原因として未重合レジン(成分としてメチルメタクリレート)の同定を行い, 学会発表している。

ラテックスアレルギーの検索も行っており, 引き続き検討していく予定である。薬疹に関しては近年造影剤による症例が多い。ハイドロキシウレアによる陰部潰瘍, 消化酵素生菌剤(コンクチームN)によるTEN型薬疹, プラノプロフェンによるアナフィラキシーショックを学会発表した。

IX. レーザー治療

太田母斑にQスイッチ・ルビーレーザーを用いて, 約2ヵ月の間隔で4-5回照射すると色調はかなり改善する。老人性色素斑, 雀卵斑などの表在性色素病変は, ほぼ一回の治療で色調は改善するが, 扁平母斑は照射後すぐに再発する症例が多い。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。

莓状血管腫に対し生後半年以内にパルス色素レーザー治療を開始すると, 腫瘍の隆起を抑え, さらに色調を改善することが期待できる。汗管腫, 眼瞼黄色腫, 毛細血管拡張性肉芽腫, 脂漏性角化症などには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アブレーションできる。日光角化症に用いると, 短い治療時間で確実に病変部を除去できる。

X. その他

新村真人教授は, 平成11年4月9~11日に東京国際フォーラムで第98回日本皮膚科学会総会を開催した。

「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。悪性神経鞘腫瘍に関しては, 化学療法, 放射線療法に加えて腫瘍細胞と接合させた樹状細胞を用いての免疫療法などによる集学的治療を行っているが, 満足

な結果は得られていない。

単純ヘルペスウイルスの研究では, Elsberg症候群患者より分離したHSV-2型について脊髄炎の発症機構の動物実験が行われているが, その機序を解明するには至っていない。ヒト乳頭腫ウイルス感染症の研究は, ウイルスの型の同定はなされているものの, 疣贅とくに疣贅状表皮発育異常症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, 日光蕁麻疹患者でUVAの最少紅斑料低下を示した例や, サラゾピリンによる光線過敏型薬疹など稀な症例を報告し, 紫外線の皮膚に対する有害作用について様々なメディアを通じて一般の啓蒙をした。

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。かゆみの研究も盛んにおこなわれ, 大きな成果が得られている。

皮膚科外来, 皮膚レーザー治療センターにおいて, 疾患別にQスイッチ・ルビーレーザー, パルス色素レーザー, 炭酸ガスレーザー, ウルトラパルス炭酸ガスレーザーを用いて多数の患者を治療している。さらに, 莓状血管腫に対する早期パルス色素レーザー, ウルトラパルス炭酸ガスレーザーによる日光角化症の治療において臨床的研究を行って成果をあげている。

乾癬, 膠原病, 接触皮膚炎は, 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研究を行う必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 新村真人. 会頭記念講演. 日皮会誌 1999; 109(12): 1719-20.
- 2) 本田まりこ, 新村真人. 高齢者の帯状疱疹. 日医師会雑 1999; 122(1): 45-8.
- 3) 伊東文行(日医大皮膚科), 本田まりこ, 新村真人, 梅毒. 日性感染症会誌 1999; 10(1): 14-6.
- 4) 川名 尚(帝京大産婦人科), 本田まりこ, 広瀬崇興(札市大泌尿器科). 性器ヘルペス. 日性感染症会誌 1999; 10(1): 24-6.
- 5) 本田まりこ, 新村真人, 広瀬崇興(札市大泌尿器科), 川名 尚(帝京大産婦人科). ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)感染症. 日性感染症会誌 1999; 10(1): 27-9.
- 6) 本田まりこ, 小松崎 眞, 新村真人. Herpes zoster. 皮膚診療 1999; 21(12): 1149-51.
- 7) 本田まりこ, 小松崎 眞, 新村真人, 高橋重雄¹⁾, 立

- 川哲也¹⁾ (大塚製薬). 尿中単純ヘルペスウイルス抗体価測定の評価. 臨ウイルス 1999; 27(5): 428-35.
- 8) 石地尚興, 高見 洋, 泉 裕乃, 五十嵐努, 竹内紋子, 上出良一 ほか. 胸水貯留による呼吸不全を合併した紅皮症型皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL). リンフォーマ 1999; 18: 114-7.
- 9) 井上奈津彦. スキンケア外用薬. アレルギー免疫 2000; 7(1): 62-5.
- 10) 峰咲幸哲, 横井 清, 新村真人. 膿疱性乾癬—Wegener肉芽腫症に合併した症例—. 皮膚診療 1999; 21(7): 621-4.
- 11) 峰咲幸哲, 横井 清, 新村真人, 浦野和民(松戸市). D-ペニシラミンによる蛇行性穿孔性弾力線維症の1例. 臨皮 1999; 53(6): 444-7.
- 12) 田嶋 徹. 成人伝染性紅斑の臨床. 皮の臨 1999; 41(6): 945-51.
- 13) 羽野 寛, 城 謙輔, 池上雅博, 福田隆浩, 金剛友木子, 原田 徹 ほか. 広く日本人が貢献した疾病等について. 病理と臨 1999; 増(17): 344-58.
- 14) 松下哲也, 松尾光馬, 大森一範, 峰咲幸哲, 新村真人. 成人に発症した血管芽細胞腫の1例. 臨皮 1999; 53(11): 924-6.
- 15) 伊部美葉, 川瀬正昭, 石地尚興, 新村真人. ヒト乳頭腫ウイルス6型と16型が検出された外陰部病変—ヒト乳頭腫ウイルス混合感染の様式について—. 日皮会誌 1999; 109(7): 1043-8.
- 16) 北田昭仁, 本田まりこ, 新村真人. HIV感染者に合併した頸症梅毒の1例. 日性感染症会誌 1999; 10(2): 52.
- 17) 北田昭仁, 伊丹聡巳, 上出良一, 新村真人. 乾癬患者における関節症状の臨床的検討. 臨皮 1999; 53(9): 693.
- 18) 松尾光馬, 横井 清, 新村真人. ラニチジンが原因と考えられた血小板減少により血疱, 紫斑を生じた薬疹. 皮膚診療 2000; 22(2): 153-6.
- 19) 高木祐子, 澤田俊一, 新村真人, 高木一朗(内科1). C型肝炎を合併しグリチルリチン製剤で改善をみた扁平苔癬の1例. 臨皮 2000; 54(1): 45-8.
- 20) 大石慈子, 江畑俊哉, 川瀬正昭, 新村真人. 消化酵素生菌剤が原因と考えられたTEN型薬疹. 皮膚診療 2000; 22(2): 165-8.
- 21) 伊東秀記, 吉葉繁雄(戸板女子短大衛生), 本田まりこ, 新村真人. タコ咬傷の2例および日本におけるヒョウモンダコ属による咬傷の検討. 臨皮 2000; 54(1): 9-13.
- 22) 松本孝治, 本田まりこ, 新村真人. 透析アミロイドーシス. 皮膚診療 1999; 21(11): 1051-4.
- 23) 高木祐子, 石地尚興, 新村真人, 横井 清. 痒疹結節の臨床像を呈した線状IgA水疱性皮膚症. 臨皮 1999; 53(11): 898-900.
- 24) 石川高康, 井上奈津彦, 新村真人. 白斑を合併し片側性に生じた限局性強皮症の1例. 臨皮 1999; 53(10): 808-10.
- 25) Takeuchi T, Komatuzaki M, Tozawa T, Kamide R, Niimura M, Yamada N (Minatoku). Paget's disease arising adjacent to a male areola without an underlying carcinoma. J Dermatol 1999; 26(4): 248-52.
- 26) Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, Viskochil DH, Balestrazzi P, Niimura M, et al. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. Am J Med Genet 1999; 84(5): 413-9.
- 27) Ackerman AB, Miyauchi Y, Takeuchi A, Ohata C. Melanomas that simulate Spitz's nevi histopathologically (and vice versa): an exercise in differentiation based on dependable criteria. Dermatopathology 1999; 5(1): 9-13.
- 28) Ebata T, Aizawa H, Kamide R, Niimura M. The characteristics of nocturnal scratching in adults with atopic dermatitis. Brit J Dermatol 1999; 141(1): 82-6.
- 29) Takagi Y, Sawada S, Yamauchi M, Amagai M (Keio Univ), Niimura M. Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. Brit J Dermatol 2000; 142(3): 513-6.

II. 総 説

- 1) 新村真人. 皮膚科領域の立場からみたHPV感染. 化療の領域 1999; 15(12): 22-6.
- 2) 新村真人. 尖圭コンジローマ. 日医師会誌 1999; 122(10): 236-7.
- 3) 上出良一. 抗菌化学療法薬による薬物アレルギー. 治療 2000; 82(増): 1027-30.
- 4) 上出良一. タンニングによる皮膚障害. 総合臨 1999; 48(11): 2683-4.
- 5) 本田まりこ, 新村真人. 帯状疱疹—抗ウイルス薬の進歩 1999. Med Pract 1999; 16(3): 512-3.
- 6) 本田まりこ, 新村真人. NF2 遺伝子の同定と遺伝子変異 1999. 日皮会誌 1999; 109(12): 1035-7.
- 7) 太田有史, 澤田俊一, 本田まりこ, 新村真人. 神経線維腫症1 (NF1 遺伝子). 遺伝子医 1999; 3(3): 33-7.
- 8) 石地尚興, 新村真人. STDの治療学的展望・尖圭コンジローマ. 化療の領域 1999; 15(S-1): 103-8.
- 9) 江畑俊哉. 痒み計測への臨床的アプローチ. 日皮会誌 1999; 109(12): 1989-91.
- 10) Ishiji T. Molecular mechanism of car-

cinogenesis by human papillomavirus-16. J Dermatol 2000; 27: 73-86.

III. 学会発表

- 1) 新村真人, (会頭講演)会頭アドレス 1999. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
- 2) Niimura M. Clinical aspects of neurofibromatosis 1. US-Japan Conference on the Phacomatoses. Boston, Mar.
- 3) 本田まりこ, 新村真人, NF2 遺伝子の同定と遺伝子変異. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
- 4) 本田まりこ, 峰咲幸哲, 小松崎真, 新村真人, Gull-EIA 法による単純ヘルペスウイルス型の血清診断. 日本皮膚科学会第754回研究東京地方会. 東京, 3月.
- 5) 太田有史, 澤田俊一, 本田まりこ, 新村真人. Reovirus による MPNST 治療の可能性. 神経皮膚症候群研究班 平成11年度 第1回総会. 東京, 10月.
- 6) 石地尚興, 小松崎真, 黒坂良枝, 早川祐子, 竹内常道, 上出良一 ほか. 有棘細胞癌を合併した男性栄養障害型先天性表皮水疱症の1剖検例. 第14回角化症研究会. 東京, 8月.
- 7) Ishiji T, Ibe M, Kawase M, Niimura M. Patients with epidermodyplasia verruciformis show no response to contact immunotherapy using squaric acid dibutylester. The 2nd Joint Meeting of the Japanese Dermatological Association and the Australasian College of Dermatologists. Kyoto, Nov.
- 8) 橋本 透. (教育講演) 皮膚科におけるレーザー治療. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
- 9) Hashimoto T. Laser treatment of the non-pigmented lesions. The 2nd Joint Meeting of the Japanese Dermatological Association and the Australasian College of Dermatologists. Kyoto, Nov.
- 10) Takeuchi T, Yokoi K, Kamide R. A case of hydroa vacciniforme associated with Epstein-Barr virus. The 27th Annual Meeting of the American Society for Photobiology. Washington, DC, July.
- 11) 峰咲幸哲, 本田まりこ, 新村真人, 奥田智子, 白木公康 (富山医薬大ウイルス). 単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2) 感染による脊髄炎の発症機構について—第1報—. 日本皮膚科学会 第752回研究東京地方会. 東京, 12月.
- 12) 川瀬正昭, 伊部美葉, 石地尚興, 新村真人. 外陰部の尖圭コンジロームと右腋窩の扁平丘疹から HPV6 型が検出された症例. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
- 13) 川瀬正昭, 石地尚興, 伊部美葉, 新村真人, 神田忠仁 (国立感染研). PCR 法による尋常性疣贅からのヒ

ト乳頭腫ウイルス (HPV) の検出と型分類. 第24回日本研究皮膚科学会. 神戸, 7月.

- 14) Yano C, Ishiji T, Kamide R, Niimura M. Pemphigus vulgaris successfully treated with single filtration plasmapheresis: a correlation of clinical disease activity with serum antibodies levels. The 2nd Joint Meeting of the Japanese Dermatological Association and the Australasian College of Dermatologists. Kyoto, Nov.
- 15) 江畑俊哉. 痒み計測への臨床的アプローチ. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
- 16) 江畑俊哉, 荻野聡子, 上出良一, 新村真人. アトピー性皮膚炎の夜間の搔破に対する防護パジャマの効果について. 第49回日本アレルギー学会総会. 広島, 10月.
- 17) 上出良一. (シンポジウム)医療とコンピュータ. 第98回日本皮膚科学会. 東京, 4月.
- 18) 上出良一. 最近の薬剤性光線過敏症. 第21回日本光医学・光生物学会. 金沢, 8月.
- 19) 澤田俊一. (ワークショップ III: 皮膚科領域の遺伝子診断: up-to-date)神経線維腫症. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
- 20) 澤田俊一, 新村真人. (ワークショップ I: 神経線維腫症の遺伝子研究をめぐって)NF1 遺伝子変異. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.

IV. 著 書

- 1) 新村真人. Derma STD 診療マニュアル. 性感染症最近の動向 33. 1999. p. 1-6.
- 2) 上出良一. 光線過敏症. 塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩. 皮膚科診療プラクティス 7. 皮膚疾患患者指導ガイド. 東京: 文光堂, 1999. p. 145-7.
- 3) 本田まりこ, 新村真人. エイズ. 新村真人, 瀧川雅浩. 皮膚疾患最新の治療. 東京: 南江堂, 1999. p. 156.
- 4) 石地尚興. ウイルス性疣贅 (いぼ), 伝染性軟属腫. 多賀須幸男 尾形悦郎. 今日の治療指針 2000 年版. 東京: 医学書院, 2000. p. 715-6.
- 5) 江畑俊哉, 上出良一. 痒みをどう評価するか? 古江増隆, 宮地良樹, 瀧川雅浩. 皮膚科診療プラクティス 6. アトピー性皮膚炎. 東京: 文光堂, 1999. p. 84-92.
- 6) 新村真人. 皮膚科領域の立場からみた HPV 感染. 1999; 15(12): 22-6.

V. その他

- 1) Niimura M, Fiddian P. ヘルペス, 肝炎, HIV 抗ウイルス療法に挑む. Congress Insights in HERPES 1999; 3: 2-5.
- 2) 橋本 透. 皮膚科におけるレーザー治療. 日皮会誌 1999; 109: 1790-2.
- 3) 新村真人, 谷戸克己, 澤田俊一, 太田有史. 分節型

神経線維腫症（NFV）ならびに限局性カフェ・オ・レ斑の病態に関する研究。厚生省特定疾患 皮膚結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会 平成 10 年度研究報告書。1999；18-22.

4) 澤田俊一。母斑症の原因遺伝子 日皮会誌。1999；109：1982-3.

5) 澤田俊一。NF1 遺伝子の同定と遺伝子変異。日皮会誌 1999；109：1926-9.

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
教授：兼平 千裕	放射線治療学
助教授：原田 潤太	放射線診断学
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

I. 診断部門

1. MRI

1) Interventional MRI

0.3T オープンタイプ MRI 装置を用いた Interventional MRI では現在までに生検とドレナージ併せて 47 例を経験している。今年度から新たに泌尿器科と前立腺腫瘍の生検を開始し、また MR 温度モニタリング臨床応用として外科と肝腫瘍マイクロ波凝固術を MR ガイドおよびモニタリング下で開始した。

2) 造影 CISS 法により小脳橋角部などの脳実質外腫瘍と圧排された脳神経との識別法に関する研究を行っている。本年度は倫理委員会の承認のもとに造影剤を倍量投与し、腫瘍と脳神経のコントラストを検討したが、本法により一層脳神経の分離描出は容易となり、術前検討に寄与している。

発症後数時間以内の超急性期における脳血管障害の画像診断に関しては、様々な方法を駆使して検討している。この時期には通常の緩和時間の異常による所見を得ることは期待できず、灌流画像などによる脳血流の変化や、拡散強調画像による水の分子運動の変化を検出する必要がある。一方、脳血管の閉塞を FLAIR 法により検討したところ血管内の異常高信号の所見は、MRA その他の従来法より信頼度の高いものであることが示された。

2. CT

1) 多列検出器型 CT (MD-CT) の頭頸部における臨床的有用性についての研究

頭頸部では病変が微細であるため、MD-CT による薄層スライス像が有用である。対象は下咽頭・喉

頭腫瘍である。造影剤使用下で、横断と冠状断の再構成画像を作成し、内視鏡所見と対比した。CT 所見は内視鏡にて検出が困難である深部浸潤や声門下浸潤の評価に極めて有用であった。

その他、副鼻腔領域や中耳領域においても、多方向再構成画像は解剖学的理解と病変進展の理解に役立つと考える。

2) MD-CT を用いた冠動脈の評価

MD-CT を用いて心臓画像診断、特に冠動脈病変の描出能につき検討した。得られたボリュームデータに対し心電図同期下で、時間分解能 125 msec にて画像再構成を行った。冠動脈を標的とした MPR, MIP 像は冠動脈造影に一致し、非侵襲的な冠動脈の診断法として有用と考えられた。

3. US

1) PFD (pulsatile flow detection) 法を用いて、肝細胞癌の血行動態を解析し、同法の肝細胞癌の分化度診断における有用性について検討した。また、同じく PFD 法を用いて、Basedow 病と橋本病における血行動態を鑑別し、同法における両者の鑑別能について検討した。さらに、同法における、乳癌および甲状腺癌における診断について検討した。

パワードプラ法を用いて、悪性腫瘍のリンパ節転移を対象に、化学療法の効果判定能につき検討した。また、同法を用いた、非浸潤性乳管癌の診断能について検討した。

2) 昨年度から引き続き、Philips-ALT 社、日立メディコとの共同研究として、三次元超音波の研究を行った。今年度は超音波仮想内視鏡像の開発とその臨床的有用性について検討を行った。またシカゴ大学放射線科カート・ロスマン研究所との共同研究で、肝腫瘍性疾患の超音波検査におけるコンピュータ支援診断の研究を開始した。

4. IVR

マイクロカテーテルの特性に関する基礎的な研究を行った。Interventional radiology には術者の疾患に対する十分な知識と技術に加え、整った設備と適切な器具が不可欠である。それらの器具の発達により可能となった手技の一つにマイクロカテーテルを用いた原発性肝癌に対する区域・亜区域塞栓術があり、予後の改善に寄与している。我々は各社から市販されているマイクロカテーテルの物性特性について実験を行い、各カテーテルがどのような特徴を有するのか評価した。更に、新たに発売されたカテーテルについても研究していく予定である。

II. 核医学部門

1. 基礎的研究

Tc-99m ガスの肺シンチグラフィ以外への応用の可能性を検討するため、インピンジャーを用いて Tc-99m ガスのエロソール粒子浮遊液を作成することに成功した。今後、動物実験によりリンパシンチグラフィへの応用の可能性を検討する。

I-123 イオマゼニールによる不安神経症動物モデルを用いた研究も進行中である。

2. 臨床的研究

1) 脳血流 SPECT: 遺伝子診断により証明されている脊髄小脳変性疾患群を対象に、I-123IMP 脳血流 SPECT による ARG 法脳血流量定量を行った。脳血流の定量化により早期の疾患の検出や、進行度の客観的指標として臨床的に役立つ可能性が期待された。

2) 肺換気血流シンチグラフィ: 当院において、肺塞栓症を疑われ肺換気血流シンチグラフィを行った症例を対象に、当院における肺血栓塞栓症の発生頻度と原因につき検討した。発生頻度は約 8 年前の約 3-5 倍に増加していた。原因として、ホルモン療法等が多く認められた。肺換気血流シンチグラフィを行った約 1/2-1/3 に肺塞栓症が認められた。日本における生活習慣の変化に伴う肺塞栓症の増加を裏付ける結果であった。

3) 肺癌の重粒子線治療後の局所肺障害を、Tc-99m ガスおよび Tc-99mMAA による肺 SPECT を用いて評価している。線量分布と、局所換気および局所血流障害の関係を解明すべく放医研との共同研究をすすめている。

4) MIBG シンチグラフィ: MIBG シンチグラフィの体内分布を検討することにより、Parkinson 病、自律神経障害、および肺高血圧症の非侵襲的な診断と重症度診断が行える可能性につき研究を進めている。

III. 治療部門

1. 放射線照射による皮膚汗腺障害の発生機序の生理学的解明

乳房温存療法に伴う乳房への放射線治療後、長期にわたって乳房皮膚温の上昇が遷延する。皮膚温の上昇の成因として、発汗障害に伴う皮膚冷却機構の破綻によることがわかった。放射線照射による汗腺障害の機構を解析することが目的である。発汗を誘発する交感神経の刺激に反応する汗腺細胞の反射波 (Skin Potential Reflexes; SPRs) をブリッジ回路による電位差の変化で記録する。また、発汗反応に

対する実際の発汗波を測定するために、換気カプセル法を用いて発汗速度を定量化した。放射線照射により発汗反射と発汗波は早期に消失した。経時的に、発汗反射は回復する傾向にあるが発汗波の誘発は長期にわたって障害された。放射線による汗腺細胞の障害は、細胞膜の反応性の障害と能動的な発汗作用の障害の2段階によると考えられる。汗腺細胞は腺組織にもかかわらず放射線感受性が高いといえる。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. PTCA後の血管再狭窄に対する血管内照射の有用性の検討

血管内放射線照射は、冠動脈狭窄に対するPTCA後の再狭窄の予防を目的として欧米で臨床応用されつつある。これは、非常に小さな高線量率密封小線源が開発されたことに起因する。血管内照射の作用機序については未だ確定していない。家兎の腸骨動脈をバルーン損傷した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、線源より2mmに12Gyを高線量率照射で与える血管内照射により、有意に内膜増殖を制御できることを証明した。免疫染色による解析から、中膜から内膜への平滑筋の遊走および増殖が放射線照射により制御された可能性が示唆された。現在、早い時期の変化を検討中である。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」

放射線医学講座は放射線診断部、核医学、放射線治療に分けられ、さらにそれぞれの部門が細分化された研究領域を持っている。まず、本講座における多年のMRI研究が評価され、多田教授が第27回日本核磁気共鳴医学会を主催した。診断部における研究成果として、MRIでは造影剤倍量投与による造影CISS法によって脳神経の腫瘍との分離描出能の向上により術前診断に寄与している。また、Interventional MRIでは肝腫瘍のマイクロ波凝固術をMRIガイド下で開始した。CTでは複数の検出器列を持ち高速に高精細な画像データの得られるMD-CTの導入により多方向性再生画像が可能となった。内視鏡による評価が難しい頭頸部腫瘍の深深度診断、心電図同期による冠動脈の描出、微小乳癌の描出などに応用されて徐々に成果を挙げている。USではPFD法によるHCCの組織学的分化度診断への応用や超音波仮想内視鏡などの研究が引き続き行われ、その成果が北米放射線学会で報告された。IVRではマイクロカテーテルや金属ステントの物理的

性に関する基礎実験が日常臨床と平行して行われている。核医学部門ではTc-99mガスのエロゾル粒子の作成に成功し、リンパシンチグラフィへの応用が進められている。治療部門では昨年から引き続き行われている放射線による皮膚汗腺障害の発生機序の解明の他、近々臨床に登場するであろう血管内照射の基礎的実験が行われた。以上のような成果が挙げられる一方で、国内外の学会で十分評価される研究を行うためには、独創性に富んだ基礎的研究が不可欠である。他科との共同研究を積極的に推進し、しっかりとした研究デザインに立脚した研究を行っていく必要がある。また、国内外留学で得られた研究成果を講座内に十分定着させる必要性を感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 戸崎光宏, 土肥美智子, 福田国彦, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄. シンスプリントにおけるMRIの有用性—MR imaging of shin splints—. 日本臨床スポーツ医学会誌 1999; 7(3): 255-9.
- 2) 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診断—特にカラードプラ法とパワードプラ法との対比検討—. 日医放線会誌 1999; 59(1): 3-11.
- 3) 福光延吉, 内山真幸, 森 豊, 築田周一, 波多野孝史, 五十嵐 宏, 沖田浄治郎. 前立腺癌疾患患者における尿中NTxと骨シンチグラフィの比較. 核医 1999; 36: 333-9.
- 4) 辰野 聡, 西岡真樹子, 青柳 裕, 福田国彦, 多田信平. 小児領域のらせんCT—骨軟部—. 日小児放線会誌 1999; 15(1): 45-52.
- 5) 阿部達之, 兼平千裕. 浸潤性膀胱癌に対する経尿道的腫瘍切除後の根治的放射線治療成績に影響を及ぼす因子の検討. 日医放線会誌 1999; 59(11): 516-20.
- 6) 関根 広, 滝上 誠, 吉沢幸夫, 名竹孝志, 兼平千裕. 新しい可視化可能な高感度化学線量計の有用性—血液照射等への応用—. 日医放線会誌 1999; 59(11): 526-8.
- 7) 土肥美智子, 三井田和夫, 原田潤太, 小林和美, 高橋哲彦. 中磁場MRI装置を用いた位相法によるMR温度モニタリングの実験的評価. 日医放線会誌 1999; 59(11): 788-90.
- 8) 戸崎光宏, 林 伸治, 宮本幸夫, 福田 安, 福田国彦. 乳腺腫瘍の超音波ドプラ診断—特にパワードプラ法と病理組織学的検討—. 日医放線会誌 1999; 59(14): 860-6.
- 9) 貞岡俊一. 腹部IVRに多用される各マイクロカテーテルの特性と比較実験. 日医放線会誌 1999; 59

(14) : 867.

- 10) 森 豊. 慈恵医大における肺塞栓症の現状の検討. 呼吸器疾患研究会誌 1999 ; 11(4) : 52-4.
- 11) 兼平千裕, 青木 学, 関根 広, 小林雅夫, 阿部達之, 砂川好光, 大谷洋一, 中川昌之, 加藤孝邦, 青柳 裕. 中咽頭・臼後三角・頬粘膜癌に対する Au-198 小線源治療の有用性の検討. 癌の臨 1999 ; 45(10) : 1149-53.
- 12) 福田国彦, 木村雅子, 川上 剛, 戸崎光宏, 福田 安. マルチスライス CT の骨関節領域への応用. 臨放線 2000 ; 45(4) : 495-503.

II. 総 説

- 1) 福田国彦. 骨膜反応 Periosteal Reaction. 日医放線会誌 1999 ; 59(7) : 306-12.
- 2) 土肥美智子, 三井田和夫, 小山 勉, 原田潤太, 福田国彦. 腰痛と下肢痛の MRI—腰痛と下肢痛に対する IVR—. 画像診断 1999 ; 19(8) : 898-903.
- 3) 兼平千裕. 浸潤性膀胱癌に対する chemoradiation. 癌の臨 1999 ; 45 : 285-6.
- 4) 辰野 聡. 四肢関節の靭帯と腱の MRI—肘関節—. 画像診断 1999 ; 19(12) : 1377-84.
- 5) 宮本幸夫. 関節および軟部組織の超音波診断—カラードプラー—. 臨画像 1999 ; 15(10) : 1176-86.
- 6) 中田典生. 関節および軟部組織の超音波診断—三次元超音波—. 臨画像 1999 ; 15(10) : 1198-204.
- 7) 辰野 聡, 荻 成行, 青柳 裕, 福田国彦. 関節および軟部組織の超音波診断—筋腱損傷—. 臨画像 1999 ; 15(10) : 1250-9.
- 8) 森 豊. 呼吸器の核医学検査. 日画像医誌 2000 ; 19(1) : 1-9.
- 9) 戸崎光宏, 宮本幸夫, 福田 安, 福田国彦. 乳癌に対する新しい診断法—Power Doppler US—. 臨画像 2000 ; 16(1) : 104-8.
- 10) 豊田圭子, 尾尻博也, 多田信平. 頭頸部の画像診断—頭頸部の fascial anatomy—. 画像診断 2000 ; 20(1) : 10-5.

III. 学会発表

- 1) 戸崎光宏, 土肥美智子, 福田国彦, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄. シンスプリントにおける MRI の有用性. 第 58 回日本医学放射線学会総会. 東京, 4 月.
- 2) 川上 剛, 福田国彦, 多田信平, 関谷 透, 飛鳥田一郎, 大越裕文, 宮崎 寛. 腰椎椎間板の high intensity zone と腰痛との関係に関する検討. 第 58 回日本医学放射線学会総会. 東京, 4 月.
- 3) 土田大輔, 福光延吉, 内山眞幸, 森 豊. 81mKr ガスと 99mTc ガスへ異様の意義に関する研究. 第 58 回日本医学放射線学会総会. 東京, 4 月.
- 4) Sekine H, Kobayashi M, Tanaka M, Tsuchiya S,

Aoki N, Kanehira C. Skin reactions after breast-conserving therapy and prediction of late complications by using physiological functions. Japan/U.S. Cancer Therapy Symposium in Hiroshima. Hiroshima, Apr.

- 5) Yamada T. The risk of paraplegia after endovascular Stent-Graft treatment of descending thoracic aortic aneurysms. ISIR & JSAIR '99. Osaka, May.
- 6) Kawakami G, Sekiya T, Tada S, Fukuda K, Miyazaki H, Okoshi H, Asukata I. Incidence of lumbar disc high intensity zone on MRI among young women. Radiology UK 1999 Imaging, Science & Oncology. Birmingham, May.
- 7) Nakata N, Harada J, Irie T, Miyamoto Y, Tshujimoto F, Tada S, Fukuda K. Two-dimensional(2D), three-dimensional(3D), color doppler imaging(CDI), and doppler spectrum of breast masses. 11th ICUEB. Seoul, May.
- 8) 入江健夫, 宮本幸夫, 尾花啓二, 土田大輔, 小池正人, 並木 珠, 中田典生, 白川崇子, 福田国彦, 多田信平. 膀胱内排泄尿のカラー表示に関する基礎検討. 日本医学超音波医学会第 72 回学術講演会. 札幌, 6 月.
- 9) Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y, Harada J, Yanada S, Hatano T, Igarashi H, Nakata J, Gotou E. Diagnostic value of urinary N-telopeptide of type I collagen in prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. The 46th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Los Angeles, June.
- 10) 井田正博. FLAIR による超急性期脳梗塞の閉塞血管の診断: 3D TOF MRA, T2 強調画像, 灌流画像, 造影 MRA との比較. 第 7 回日本 MR Angiography 研究会. 奈良, 6 月.
- 11) 清水 桜. 頭部 MRI における half-fourier FSE 法の有用性について 第 27 回日本磁気共鳴医学大会. 東京, 9 月.
- 12) 木村雅子, 戸崎光宏, 田中 宏, 福田国彦, 多田信平, 二階堂孝. T2 強調画像で低信号を呈する腎細胞癌—その原因に対する病理学的考察—. 第 27 回日本磁気共鳴医学大会. 東京, 9 月.
- 13) 原田潤太. MRI による Intervention. 第 27 回日本磁気共鳴医学大会. 東京, 9 月.
- 14) Harada J, Nakata N, Miida K, Dohi M, Yoshihiro A, Fukuda K. Interventional MRI as a new technology. The 3th Congress of Polish Medical Magnetic Resonance. Ladek Zdroj, Oct.
- 15) Nakata N, Harada J, Miyamoto Y, Tsujimoto F, Tada S, Fukuda K. Three-dimensional tissue

harmonic imaging and color doppler ultrasound of the abdomen. RSNA 1999. Chicago, Nov.

- 16) Shirakawa T, Miyamoto Y, Nakata N, Fukuda K, Tada S, Toyoda K, Yamagishi J. Sonographic diagnosis of superficial lymphadenopathy in reactive, metastasis and malignant lymphoma: a new malignant sign of extrahilar vessels on color/power Doppler imaging. RSNA 1999 Chicago, Nov.
- 17) Takeuchi H. Quantitative MRI of the primary visual cortex (V1) and visual cortex associated with color vision (V4) using both BOLD and flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR). RSNA 1999. Chicago, Nov.
- 18) Fukuda K. MD-CT in patients with joint prosthesis and fixation devices. MD-CT 2000. Stanberg, Jan.

IV. 著 書

- 1) 福田国彦, 浅沼和生 編. CT・MRI による骨関節の機能解剖. 東京: 金原出版, 1999.
- 2) 片山 仁(監), 片山 仁, 荒木 力, 前原忠行, 多田信平, 宗近宏次, 松山正也, 森 宣, 杉村和朗, 跡見 裕 編. MRI の ABC. 東京: 医学書院, 1999.
- 3) 大島 襄, 福田国彦 編. スポーツ外傷・障害の MRI. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 1999.
- 4) 原田潤太. 乳幼児の呼吸困難と大血管奇形. 小塚隆弘 臨床放射線科の落とし穴. 検査・診断 Part 1. 東京: 中山書店, 1999. p. 128-9.
- 5) 中田典生, 辻本文雄. 超音波からみた解剖. 鈴木謙三, 平松京一. 新・画像診断のための解剖図譜—乳房・甲状腺・四肢— 第9巻. 東京: メジカルビュー社, 1999. p. 42-65.

外科学講座第1

教授: 山崎 洋次	小児外科
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: 小林 進	消化器外科
講師: 長山 瑛	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: 池内 健二	消化器外科
講師: 村井 隆三	消化器外科
講師: 畝村 泰樹	消化器外科
講師: 武山 浩	甲状腺・乳腺外科

研究概要

I. 外科総論に関する研究

1. 代謝・栄養

胃癌治癒切除を施行した患者で術前から2年間以上陽性急性相蛋白の血中濃度を追跡し, この蛋白の血中濃度測定が再発予知に意義があるかどうか検討した。いずれの症例でも再発の徴候が明らかでなかった術後1年目において, C-reactive protein (CRP) 陽性患者はCRP陰性患者と比較して有意にその後の再発率が高かった。また, α 1-antitrypsin と補体第4因子の血清濃度もその後再発した患者群が非再発患者よりも有意に高かった。陽性急性相蛋白は非特異的腫瘍マーカーとしての側面を合わせ持ち, その血中濃度測定は胃癌再発予知の一助となると考える。

2. 感染

術後肺炎の予後規定因子を, 年齢, 術前の栄養状態, 起炎菌, 感受性試験から判断した投与抗菌薬の是非などから検討した。多変量解析の結果では, 術前の栄養状態は予後規定因子ではなく, 最も重要な規定因子は至適抗菌薬投与の有無であった。

当科におけるMRSA感染症の発症状況を調査し, その背景因子について検討した。MRSA感染発症率は0.49%で, 成人に比し小児例での発症率がありに高かった。小児例では尿路感染が, 成人例では呼吸器感染が多かった。発症例の多くが抗菌薬の長

期投与例であり、多剤併用例は約40%、死亡率は27%であった。

3. 外科腫瘍学

昨年に引き続いて、F344 ラットの大腸癌モデルを用いて、気腹の影響を検討した。本年は特に癌増殖のメカニズムの1つと考えられる血中サイトカインへの影響と、二酸化炭素の代替えとなりうるヘリウムガスの腫瘍増殖への効果を中心に研究した。気腹は血液中のTNF- α 、IL-8の上昇をもたらし、さらに腹腔内の総細胞数、特にNK細胞の増加に関与していることが示唆された。また、炭酸ガス、ヘリウムガス、および空気による気腹の比較から、ガスの種類に関係なく気腹圧を加えることにより、皮内移植した大腸癌細胞の増殖が抑制された。原因としては腹腔内のNK細胞とmacrophageの細胞数の増加および、NK細胞の割合の増加が関与していることが示唆された。

II. 内分泌・乳腺外科に関する研究

fibronectin (FN) に heparin 結合部位が存在することに着目し、FN 産生癌細胞に対する heparin の効果を検討した。その結果、heparin は FN 産生癌細胞に対して抗腫瘍効果を有することが判明した。現在、その効果発現の機構を検討中である。

上皮細胞の細胞骨格を形成する蛋白である cyto-keratin、細胞膜結合型蛋白である MUC-1 を mRNA レベルで検出して定量する quantitative RT-PCR 法を使用して、画像診断で発見できない乳癌の骨髄微小転移の検出を引き続き行った。cytokeratin と MUC-1 の高値の症例で骨髄再発が確認される症例が増加してきており、慎重に follow up をしている。

III. 呼吸器外科に関する研究

生体組織密封閉材である ADVASEAL™ の肺断端と気管支断端の処理に際しての有用性に関する実験的検討を豚を用いて引き続き行った。その結果、肺断処理法として ADVASEAL™ 被覆は無被覆やフィブリン接着剤被覆より優れた補強効果を有し、術後の肺痿予防効果が期待された。また、気管支断端処理法としても ADVASEAL™ の使用は被覆、補強効果を有することが判明した。臨床においても、京都大学、東京大学、癌研究会附属病院とともに、肺切除を対象とした臨床試験を開始した。臨床での使用経験からも、肺実質組織からの空気漏れに対する ADVASEAL™ の有効性と安全性が確認された。

IV. 消化器外科に関する研究

1. 上部消化管

術前化学療法施行患者の自己血輸血の際の安全を確保する目的で、保存自己血中の抗癌剤濃度 (5FU, CDDP) を測定し、自己血輸血後の患者への影響を検討した。5FU は代謝酵素の dihydropyrimidine (DPD) の存在により血液中の半減期が短く比較的安全であった。一方 CDDP は血液中の半減期が長く、殺細胞効果が生じうる濃度を示した。CDDP 使用した場合には十分に血中濃度が低下してから自己血の採取を行うべきである。

遠隔転移や隣接臓器への浸潤を伴った進行食道癌および噴門部胃癌の患者の QOL 向上のために、生体に高い適合性を持ったバイパス人工食道の開発が必要急務と考える、考案中である collagen coated polypropylene mesh のスパイラルコイル付きバイパス人工食道に関して基本構造と素材の検討を行っている。

2. 肝胆膵

当科で開発したモノクローラ抗体 JT-95 を用いて膵癌におけるシアル酸化 fibronectin (FN) の発現について検討した。この結果、シアル酸化 FN は膵癌細胞で発現し、とくに浸潤部で強い発現が認められた。また癌周囲の正常と考えられる膵組織でも発現しており、シアル酸化 FN が周囲正常組織へ拡散することによってさらに癌細胞が結合し、浸潤しやすい環境を作り出している可能性が示唆された。

3. 下部消化管

直腸癌の側方リンパ節陰性例の調査を行い5年生存率を郭清群と比較した。その結果生存率に差はなく側方リンパ節転移例に関しては郭清の有用性がないとの結論が得られた。しかし転移陰性群では郭清した方の生存率が良い傾向があり今後の調査が必要である。また、大腸癌肝転移に関して坑 MMP-7 抗体で染色される蛋白発現があるものに肝転移が多く起こることを明らかにした。

V. 血管外科に関する研究

ASO (閉塞性動脈硬化症) の病変は広範囲に及ぶことが多い。手術室にポータブル DSA 装置を導入して、腸骨動脈領域へのステントやステントグラフト挿入術と末梢のバイパス手術を同時に施行する血行再建術を試みている。術後の血流も瞬時に確認が可能で、良好な結果を得ている。またステント挿入後の腸骨動脈の状態を血管内超音波 (IVUS) を用いて分析している。

内シャントの閉塞を繰り返す長期血液透析症例な

どを対象に、新しいePTFEグラフトであるEXCEL™を用い、開存率や合併症の発生を検討している。短期の開存率は良好である。

VI. 小児外科に関する研究

造血幹細胞移植を効率よく行うために幹細胞への遺伝子導入について実験を行った。胎児の肝臓よりCD34++CD38-細胞を採取し胎児造血幹細胞とし、神経成長因子受容体遺伝子を組み込んだretrovirusを使用して遠心法により遺伝子を導入した。その結果、CH296を添加した群では遺伝子の導入が高率におこり、かつ幹細胞能力の維持が可能であることが判明した。

神経芽腫に対する免疫療法の可能性を検討した。マウス骨髄由来のdendritic cell (DC) と神経芽腫細胞C1300を50%ポリエチレングリコール存在下で融合させ、この融合細胞をマウスに腫瘍細胞C1300移入前に投与した。この結果、融合細胞で前処置したマウスでは腫瘍の発育は有意に抑制された。

マウス母体にnitrofenを投与して横隔膜ヘルニアのモデルを作成した。妊娠9日目にnitrofenを100 mg/kg経口投与すると約45%の確率で横隔膜ヘルニアモデル胎仔を得ることができた。このモデルを使用して肺高血圧発生因子であるendothelinの肺組織内における分布を正常胎仔と比較した免疫組織学的検討を行っている。

「点検・評価」

外科学講座第1では昨年に引き続き、基礎研究の質と量の向上を目指している。1999年度の文部省科学研究補助金の交付件数は21件であった。また、2000年3月の時点での海外研究施設への留学者は8名で、悪性腫瘍に対する遺伝子治療、胎児外科、脾臓移植、内視鏡外科などの世界の最先端施設で研究に従事している。このように、人的ならびに財政的な資源は整いつつあるが、現時点では業績に強く結びついていない。本年度より、留学からの帰国者が学位未取得者の研究指導を行うシステムを構築し、gene gunによる遺伝子導入などの新たなプロジェクトを開始している。

複数のプロジェクトが同時に進行する中で、悪性腫瘍に対する遺伝子治療と胎児外科の研究を重点的に行い、臨床応用を目指している。1999年12月には、DNA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」の申請が厚生省の先端医療部会で

認可され、現在患者への投与を待っている。また、胎児外科に関しても留学からの帰国者を中心にチームを組み、臨床応用に向けて準備を進めている。

また、今後の外科学の1つの柱となる内視鏡手術に関しても、新たな術式の開発や若い指導者の養成を行い、教室として21世紀の外科学においてもリーダーシップを取れるように配慮している。

本年度の研究概要でも明らかなように、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。しかしretrospective studyが多く、したがってevidenceのレベルも高いとはいえない。今後は、臨床研究、基礎研究に拘わらず、evidenceレベルの高い研究を主導し、その成果を発信できるよう、努力したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Misawa T, Koike M, Suzuki K, Unemura Y, Murai R, Yoshida K, et al. Ultrasonographic assessment of the risk of injury to branches of the middle hepatic vein during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1999; 178: 418-21.
- 2) Fujita T, Hara A, Yamazaki Y. The value of acute-phase protein measurements after curative gastric cancer surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 73-5.
- 3) Watanabe M, Wallace PK, Keler T, Deo YM, Akewanlop C, Hayes DF. Antibody dependent cellular phagocytosis (ADCP) and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of breast cancer cells mediated by bispecific antibody, MDX-210. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 199-207.
- 4) Barcena A, Muench MO, Song KS, Ohkubo T, Harrison MR. Role of CD95/Fas and its ligand in the regulation of the growth of human CD34(++)CD38(-) fetal liver cells. *Exp Hematol* 1999; 27: 1428-39.
- 5) Chiba T, Harrison MR, Ohkubo T, Rollins MD, Albanese CT, Jennings RW. Transabdominal oxygenation using perfluorocarbon. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 895-901.
- 6) Yoshizawa J, Mizuno R, Yoshida T, Kanai M, Kurobe M, Yamazaki Y. Spontaneous rupture of splenic hamartoma: a case report. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 498-9.
- 7) Ikeda K, Kawaguchi Y, Nakayama M, Yamamoto H, Osaka N, Takeyama H, et al. Novel usage of alendronate to prevent profound

- hypocalcemia immediately after parathyroidectomy in patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 1999; 83: 186-8.
- 8) Arita S, Smith CV, Nagai T, Sakamoto Y, Ochiai M, Maruyama M, et al. Improved human islet isolation by a tube method for collagenase infusion. *Transplantation* 1999; 68: 705-7.
 - 9) Yoshida K, Yamazaki Y, Murai R, Hara A, Yoshizawa J, Ashizuka S, et al. Laparoscopic evacuation of ovarian cyst followed by cystectomy. *Pediatric Endosurgery & Innovative Techniques* 2000; 4: 37-40.
 - 10) Takagi M, Akiba T, Kurihara K, Misawa T, Yoshida K, Yamazaki Y. Reinforcing effect of the new synthetic bioabsorbable sealant (ADVASEAL™) for bronchial stumps after pulmonary resections in pigs. *J Jpn Soc Bronchol* 1999; 21: 276-80.
 - 11) Saeki T, Akiba T, Joh K, Inoue K, Doi N, Kanai M, et al. An extremely large solitary primary paraganglioma of the lung: report of a case. *Surg Today* 1999; 29: 1195-200.
 - 12) 萩原博道. 透析時のシャント肢痛に対する半導体レーザー治療の効果. *腎と透析* 1999; 46(別冊): 45-7.
 - 13) 戸谷直樹, 藤江由香, 保谷芳行, 池内健二, 志田敦男, 丸島秀樹 ほか. 腹部悪性腫瘍と腹部大動脈瘤の併存症例に対する外科治療方針の検討. *慈恵医大誌* 1999; 114: 171-5.
 - 14) 畝村泰樹, 今井 貴, 鈴木旦麿, 三澤健之, 小林 進, 山崎洋次. 腹腔鏡下胆嚢摘出術施行患者による東京慈恵会医科大学病院の評価と day surgery としての本手術の妥当性. *慈恵医大誌* 1999; 114: 177-82.
 - 15) 大木隆生, 戸谷直樹. ステントグラフトによる経大腿動脈瘤治療の試み. *手術* 1999; 53(別冊): 647-52.
 - 16) 畝村泰樹, 山崎洋次. 腹膜炎治療における真菌感染症と PCR 法の応用. *集中治療* 1999; 11: 903-8.
 - 17) 原 章彦, 水野良児, 吉田和彦, 吉田二教, 吉澤穰治, 芦塚修一 ほか. Cost-minimization analysis による鼠径ヘルニア対側 exploration の評価: 腹腔鏡は治療費用の節減に貢献できるか?. *小児外科* 1999; 31: 325-8.
 - 18) 戸谷直樹, 吉田和彦, 三澤健之, 栗原 健, 高木正道, 山下 誠 ほか. 新たな合成 sealing 製剤 ADVASEAL™ の血管縫合部への sealing 効果. *新薬と臨* 1999; 48: 1554-9.
 - 19) 河野修三, 池上雅博, 小林 功, 織田 豊, 羽田丈紀, 大森秀一郎 ほか. 退形成膵管癌 (巨細胞癌) の 1 例一本邦報告例の臨床的検討一. *胆と膵* 1999; 20(臨増): 1015-20.
 - 20) 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™ の食道縫合部に対する被覆補強効果の検討. *日外会誌* 1999; 100: 362.
 - 21) 石井義縁, 萩原博道, 戸谷直樹, 立原啓正, 山崎洋次, 氏田万寿夫. 腸骨仮性動脈瘤に対し stent graft を用いて治療した 1 例. *日外会誌* 1999; 100: 815-7.
 - 22) 高木正道, 吉田和彦, 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™) による肺断端処理法の有用性に関する実験的研究. *日呼外会誌* 1999; 13: 108-13.
 - 23) 畝村泰樹, 藤岡秀一, 今井 貴, 鈴木旦麿, 三澤健之, 村井隆三 ほか. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における患者の意識: 患者側からみた day surgery への移行の是非. *日消外会誌* 1999; 32: 2643-8.
 - 24) 藤川 亨, 高野正博, 黒水丈次, 辻 順行, 豊原敏光, 石橋憲吾. 肛門機能よりみた狭窄性裂肛に対する sliding skin graft 法の評価. *日本大腸肛門病会誌* 1999; 52: 394-400.
 - 25) 水野良児, 山崎洋次. 特殊病態下における小児の腹部救急疾患. *日本腹部救急医学会誌* 1999; 19: 591-7.
 - 26) 畝村泰樹, 藤岡秀一, 今井 貴, 佐伯知行, 田辺義明, 鈴木旦麿 ほか. 大腸癌単発肝転移巣の進展形式: 術前・術中情報による分類. *日臨外会誌* 1999; 60: 2032-8.
 - 27) 藤岡秀一, 吉田和彦, 柳沢 暁, 稲垣芳則, 畝村泰樹, 鈴木旦麿 ほか. 浸潤性膵管癌における p53 蛋白発現と細胞増殖活性の免疫組織学的検討. *日臨外会誌* 1999; 60: 2044-50.
 - 28) 中野聡子, 大塚正彦, 佐武利彦, 長谷川隆光, 工藤哲也, 坂田一美 ほか. 乳頭腫瘤間距離 (NTD) が 2 cm 以下の乳癌に対する乳頭温存乳房温存療法の適否. *乳癌の臨* 1999; 14: 478-81.
 - 29) 戸谷直樹, 萩原博道, 奥井重徳, 巷野道雄, 立原啓正, 石井義縁 ほか. 血液透析用 blood access としての ePTFE グラフト EXXCEL™ の臨床成績. *腎と透析* 2000; 48: 235-7.
 - 30) 小川匡市, 池内健二, 渡部通章, 金子 靖, 衛藤 謙, 藤川 亨 ほか. 大腸癌における MMP-7, type IV collagen の免疫組織発現からみた肝転移予測. *日消外会誌* 2000; 33: 309-13.

II. 総 説

- 1) 藤田哲二, 原 章彦, 今井 貴, 山崎洋次. 経腸栄養とサイトカイン動態. *小児外科* 1999; 31: 673-7.
- 2) 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 肛門手術の術後障害とその対策. *外科治療* 1999; 80: 327-33.
- 3) 高尾良彦, 藤川 亨, 又井一雄, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 痛みの診療の実際: 特発性直腸痛・肛門痛の診療.

- 外科治療 1999 ; 81 : 585-90.
- 4) 山崎洋次, 新生児・乳児. 外科治療 1999 ; 80(増刊) : 1025-7.
 - 5) 山崎洋次, 大久保辰雄. 胎児外科治療 (fetal surgical treatment). 産婦の実際 1999 ; 48 : 385-93.
 - 6) 大久保辰雄, 水野良児, 山崎洋次. 仙尾部奇形腫の出生前診断と胎児外科: アプローチと展望. 小児外科 1999 ; 31 : 1078-9.
 - 7) 原 章彦, 水野良児, 吉澤穰治, 芦塚修一, 桑島成央, 山崎洋次. 脾臓鈍的損傷(破裂)の診断と治療. 小児外科 1999 ; 31 : 1180-4.
 - 8) 吉田和彦, 山下晃徳, 武山 浩, 内田 賢, 井上裕子, 中野聡子 ほか. 乳房の異常とその治療. 小児外科 1999 ; 31 : 51-6.
 - 9) 吉田和彦, 村井隆三, 山崎洋次. 腹腔鏡下大網被覆術. 消外 1999 ; 22(増刊) : 655-61.
 - 10) 吉田和彦, 藤岡秀一, 三澤健之, 村井隆三, 畝村泰樹, 山崎洋次. 器械による切離: GIA/Endo GIA. 臨外 1999 ; 54 : 865-8.

III. 学会発表

- 1) Hoya Y, Matai K, Mitsumori N, Kurihara T, Yajima H, Nisimura M, et al. Strategies in the treatment of gastric cancer recurrence based on pathological feature. The 3rd Annual Meeting of Gastric Cancer Congress. Seoul, Apr.
- 2) Yoshida K, Feig B, Lux L, Chiao P, Hunt K. Adenovirus mediated overexpression of IkB α M induces apoptosis in breast cancer cell lines. The 90th Annual Meeting of American Association for Cancer Research. Philadelphia, Apr.
- 3) Kanai M, Kitano Y, Radu A, Adzick NS, Flake AW, von Allmen D. Effect of prenatal occlusion on pulmonary arterial structural changes in rat with nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. The 85th Annual Meeting of American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
- 4) Kuwashima N, Arihiro S, Hayashi S, Tsuda M, Yamazaki Y, Saito S. Induction of anti-tumor activity by immunization with dendritic-neuroblastoma fusion cells. The 85th Annual Meeting of American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
- 5) Misawa T, Kobayashi S, Unemura Y, Yanagisawa S, Aoki T, Yamazaki Y. Evaluating results of laparoscopic fenestration for symptomatic hepatic cysts. The 85th Annual Meeting of American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
- 6) Tanaka T, Takeyama H, Shioya N, Yoshizawa J, Yamazaki Y. Sialylated fibronectin expression in pancreatic carcinoma which is recognized by moAb JT-95 correlate with invasion. The 85th Annual Meeting of American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
- 7) Yoshida K, Yamazaki Y, Yoshizawa J, Fujioka S, Saeki T, Yoshida K. Pediatric laparoscopic splenectomy for splenomegalic hypersplenism. The 85th Annual Meeting of American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
- 8) Uwagawa T, Hirohara S, Tanaka T, Matsuda M, Unemura Y, Mitsumori N, et al. Regeneration of liver, using portal vein embolization and hyperbaric oxygenation. The 7th United European Gastroenterology Week. Rome, Nov.
- 9) Yoshida K, Yamazaki Y, Murai R, Hara A, Yoshizawa J, Ashiduka S, et al. Early experience of concomitant laparoscopic cholecystectomy and splenectomy for patients with hereditary spherocytosis. The 45th Annual Meeting of International College of Surgeons. Tokyo, Nov.
- 10) Kurobe M, Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Hara A, Ashiduka S. Laparoscopic surgery for infants with abdominal cystic diseases. The 9th Annual Meeting of International Pediatric Endosurgery Group. Atlanta, Mar.
- 11) Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Hara A, Ashiduka S. Endoscopically assisted extirpation of giant fibroadenoma through transaxillary incision. The 9th Annual Meeting of International Pediatric Endosurgery Group. Atlanta, Mar.
- 12) Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Hara A, Ashiduka S. Pediatric laparoscopic splenectomy for splenomegalic and non-splenomegalic disorders. The 9th Annual Meeting of International Pediatric Endosurgery Group. Atlanta, Mar.
- 13) Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Hara A, Ashiduka S. Early experience of concomitant laparoscopic cholecystectomy and splenectomy for patients with hereditary spherocytosis. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Atlanta, Mar.
- 14) 戸谷直樹, 大木隆生, 立原啓正, 石井義縁, 藤江由香, 山崎洋次. (ワークショップ) 両側腸骨動脈閉塞症に対する低侵襲手術: ステンツ挿入術+大腿一大腿動脈バイパス術. 第27回日本血管外科学会. 大宮, 5月.
- 15) 藤岡秀一, 吉田和彦, 鈴木旦麿, 三澤健之, 畝村泰樹, 小林 進 ほか. (ワークショップ) 浸潤性膵管癌の進展における腫瘍血管新生評価の有用性: 予後, 再発

- 規定因子の解析から. 第 54 回日本消化器外科学会. 名古屋, 7月.
- 16) 藤田哲二, 原 章彦, 今井 貴, 山崎洋次. (パネルディスカッション) 術後肺炎における耐性菌の出現時期と抗菌剤の選択. 第 54 回日本消化器外科学会. 名古屋, 7月.
- 17) 吉田和彦, 村井隆三, 畝村泰樹, 水野良児, 桑島成央, 吉澤穰治 ほか. (ビデオシンポジウム) Hanged splenic hilum technique を用いた脾腫症例に対する腹腔鏡下脾摘除術. 第 54 回日本消化器外科学会. 名古屋, 7月.
- 18) 畝村泰樹, 加藤久美子, 今井 貴, 鈴木旦麿, 三澤健之, 小林 進 ほか. (パネルディスカッション) 大規模病院への day surgery 導入における問題点と展望. 第 61 回日本臨床外科学会. 東京, 11月.
- 19) 栗原英明, 岡部紀正, 松本孝嗣, 宇和川 匡, 宮本栄, 加藤幸宏 ほか. (パネルディスカッション) クリニカルパスウェイと医療事故防止策. 第 61 回日本臨床外科学会. 東京, 11月.
- 20) 芦塚修一, 山崎洋次, 水野良児, 原 章彦. (シンポジウム) 化学療法中に急性腹症を発症した小児悪性腫瘍症例の検討. 第 34 回日本腹部救急医学会. 久留米, 3月.
- 彦, 穴澤貞夫 ほか. 大腸穿孔性腹膜炎予後因子の検討. 外科治療 1999; 81: 111-6.
- 5) 宇和川 匡, 岡部紀正, 松本孝嗣, 栗原英明, 宮本栄, 辻原佳人 ほか. 胃内視鏡検査における交叉感染症予防. 感染症誌 1999; 73: 1019-24.

IV. 著 書

- 1) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘, 小川純一. (呼吸器外科に関する部分). 富野康日己編. 医療禁忌マニュアル. 東京: 医歯薬出版, 1999.
- 2) 藤田哲二, 山崎洋次. 概念と診断手順. 山崎洋次編. 急性腹症ハンドブック. 東京: 南江堂, 1999. p. 1-8.
- 3) 吉田和彦. 穿孔性疾患. 山崎洋次編. 急性腹症ハンドブック. 東京: 南江堂, 1999. p. 65-92.
- 4) 村井隆三. 出血性疾患. 山崎洋次編. 急性腹症ハンドブック. 東京: 南江堂, 1999. p. 142-59.
- 5) 山崎洋次. 小児の急性腹症. 山崎洋次編. 急性腹症ハンドブック. 東京: 南江堂, 1999. p. 179-97.

V. その他

- 1) Kanai M, Kitano Y, Radu A, Adzick NS, Flake AW, von Allmen D. Effect of prenatal tracheal occlusion on pulmonary arterial structural changes in rats with nitrofen? induced congenital diaphragmatic hernia. Surg Forum 1999; 50: 567-8.
- 2) 三澤健之. 自殺遺伝子による癌の遺伝子治療. W' Waves 1999; 5: 52-4.
- 3) 吉田和彦, 山崎洋次. 乳癌に対する sentinel lymphadenectomy. 外科治療 1999; 80: 461-6.
- 4) 藤川 亨, 渡部通章, 小川匡市, 池内健二, 高尾良

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
- 講師：小村 伸朗 逆流性食道炎の病態生理治療，鏡視下手術，炎症とサイトカイン

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多発胃癌の背景粘膜に多く合併するびまん性異所性胃粘膜下嚢腫の検討を行い，嚢腫が後天的病変で，拡張に伴い細胞増殖能を獲得することを明らかにした。さらに，多発胃癌の発生部位と胃底腺萎縮粘膜との関連を証明し，臨床における切除部位に反映させている。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を行い，報告した。

2. 癌生化学グループ

抗ガン剤の薬剤耐性克服の機序の解明では，培養細胞を用い，GST π が薬剤耐性に関与していることを証明した。ユビキチンの研究では，大腸癌切除検体よりユビキチン化蛋白を同定し，癌の糖代謝の調節との関連について検討し報告した。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

治療分野で分離ヒト肝細胞の不死化の試みと，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 法の検討では，アデノウイルスによる肝臓への遺伝子導入法では無血の肝灌流法の有用性と条件設定を確立した。しかし，大動物を使用した実験では小動物ほどの導入はえられず，アデノウイルスのヒトを含めた大動物における tropism の解明を行っている。さらに，原発性肝癌の治療にターゲットを絞る，油性造影剤との混和による経動脈的アデノウイルスの投与により，劇的な選択的導入の改善がえられ，自殺遺伝子システムを利用した腫瘍縮小効果を検討している。

栄養グループとの協力により，ベクターの経口投与を経腸栄養を利用することにより可能かどうか検討している。

4. 消化器生理グループ

消化管分野の分泌グループでは，逆流性食道炎の病態解明において，慢性酸型逆流性食道炎のラットモデルを確立し，これを用いてインドメタチンの影響とプロスタグランジンの病態を検討し，内因性プロスタグランジンの抑制による逆流性食道炎の増悪機序を解明した。運動グループでは，術後障害の解明に向けて各種運動能検査法を駆使し，機能温存，機能再建術式の評価を検討している。また，24時間内圧測定法による食道疾患の病態解明や 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。

非消化管分野では, 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, ラット肝癌モデルを用いた血管新生の関連実験を行っている。

5. 周術期代謝グループ

胃術後骨障害に対する新しい治療薬の検討を行っている。褥創モデルを使用し, 経腸栄養と静脈栄養を比較し, 経腸栄養の有用性を証明した。

また, 経腸栄養時の内容逆流防止の観点から LM ペクチンを主成分とした REF-P1 と遊離型カルシウムを含有した新しい経腸栄養剤を開発し, 実験的, 臨床的にその有用性を報告した。

II. 臨床的研究

1. 上部消化管

食道では消化器生理, 運動グループの協力のもと, pH モニタリングや各種術後消化管運動機能検査を行い, 術式の評価を行っている。また, 早期よりの経腸栄養の導入による術後の栄養, 合併症の評価研究を行っている。

上部良性疾患分野では消化器生理基礎研究を土台とし, GERD 症例に対する腹腔鏡下手術の標準術式を確立させ, さらに QOL 向上にむけて術式や適応の改良を行っている。ヘリコバクター・ピロリ菌と十二指腸潰瘍穿孔例や GERD との関連について検討している。さらに, サイトカインと残胃炎, 逆流性食道炎との関連も検討中である。

上部悪性疾患分野では早期胃癌に対する, 迷走神経温存や幽門輪温存などの機能温存手術の適応や有用性を評価している。また, 胃全摘後の再建に回結腸間置術を取り入れ, 他の再健術式との検討により, 良好な QOL がえられることを報告した。さらに, 術中細胞診の積極的導入による進行胃癌の治療方針の検討やボタン型胃ろうによる QOL の向上について評価している。

2. 下部消化管

鏡視下手術の安全性と根治性の評価, 進行直腸癌に対する神経温存, 進行直腸癌に対する側方郭清の意義の評価を主な柱とし, 術後 QOL を重視した手術法の改良について報告した。

さらに, 大腸癌に対する有効な化学療法の確立について, 新しい regimen を導入し検討している。

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

ルの有用性と安全性を, 臨床面と動物実験にて報告している。胆道では切除不能胆管癌に対する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法を報告し, 自作のカバードステントの有用性を検討している。膵では術中照射の意義について疼痛の軽減など一部 QOL の向上に寄与していることを報告した。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 の動態や特異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, 肝切離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の有用性を報告した。

胸腺腫に対し, 確実な切除を目的として術前新しい化学療法の regimen を導入し評価している。

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 による効率的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い報告した。

「点検・評価」

近年の研究費の減少や外科診療部の統合が進む中研究環境は厳しくなる一方であるが, 1998 年度よりの研究体制の抜本的改革により, 従来の講座の研究を中心に研究活動, 業績はおおむね維持されている。臨床面ではとくに上部消化管の再建術式や術後障害の栄養, 消化管運動評価を中心とした解析, 鏡視下手術における適応や術式の検討は学会にて高い評価を得ている。

基礎, 総論研究グループでは各基礎医学講座との提携によりレベルの高い研究を進めている。従来の酸関連疾患における基礎研究をはじめ, とくに経腸栄養に関するものや, 遺伝子に関連する研究では斬新な発想のもと新しい知見を報告している。

今後とも引き続き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ている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明. 下部直腸癌に対する側方 D3 リンパ節郭清の位置づけに関する検討. 日外科系連会誌 1999; 26(6): 931-6.
- 2) 田部井功, 稲田晴生, 富田春郎, 小村伸朗, 金田利

- 明, 田畑泰博 ほか. 粘度調整用植物繊維を用いた経腸栄養剤投与の胃食道逆流に対する効果. 静脈・経腸栄養 1999; 14(1): 90-3.
- 3) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明. 体外式超音波検査による大腸運動機能評価の試み. 日本大腸肛門病学会誌 1999; 52: 91-7.
 - 4) 二村浩史, 高山澄夫. Clinicopathological study of background gastric mucosa during long-term. J Gastroenterol 1999; 34(1): 18-27.
 - 5) 小村伸朗, 柏木秀幸, 渡辺正光, 金 哲宇, 森永泰良, 青木照明. 逆流性食道炎に対する腹腔鏡下 Toupet 噴門形成術の初期治療成績. 日消外会誌 1999; 34(1): 18-27.
 - 6) 岡本友好, 二川康郎, 武内孝介, 柴 浩明, 中村純太, 青木照明. 肝への無血の肝灌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. 日消外会誌 1999; 32(3): 906.
 - 7) 小村伸朗, 柏木秀幸, 陳 鋼, 矢野文章, 青木照明. 慢性酸型逆流性食道炎の実験モデル. 日消外会誌 1999; 32(4): 1132.
 - 8) 小村伸朗, 柏木秀幸, 陳 鋼, 青木照明. エンブロステルならびに塩酸ピレンゼピンが減酸環境下のい内分泌動態に及ぼす影響. Therapeutic Research 1999; 20(1): 143-6.
 - 9) 鈴木 裕. 胃全摘術後骨障害と閉経の影響に関する実験的検討. 慈恵医大誌 1999; 114(2): 77-87.
 - 10) 青木照明. 21 世紀の外科教育; 卒後外科教育. 日外会誌 1999; 100(4): 269-72.
 - 11) 中里雄一, 青木照明. 切除不能膵癌に対する腹腔鏡下胃空腸吻合術. 胆と膵 1999; 20(8): 681-5.
 - 12) 高山澄夫, 青木照明. 胃癌の縮小手術一適応と迷走神経温存術式一. 癌の臨 1999; 45(7): 647-56.
 - 13) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. 消化管ホルモン製剤による術後麻痺性イレウスの治療. Therapeutic Research 1999; 20(8): 154-5.
 - 14) 鈴木 裕, 青木照明. 経皮内視鏡的胃瘻造設術はどのような病態時に行うべきか. JJPEN 1999; 21(1): 15-7.
 - 15) 陳 鋼, 柏木秀幸, 小村伸朗, 萩原栄一郎, 石橋由朗, 青木照明. 長期酸分泌抑制後の胃粘膜障害と胃内分泌細胞数の変化に関する実験的検討. 実験潰瘍 1999; 26(2): 220-3.
 - 16) 青木照明. 21 世紀の外科教育 Part 2 卒後・外科教育. 日外会誌 1999; 100(9): 577.
 - 17) 岡本友好, 青木照明. 超音波凝固切開装置による肝実質の離断 (開腹手術). 日本内視鏡外科学会雑誌 1999; 4(5): 384-9.
 - 18) 矢野文章, 小村伸朗, 柏木秀幸, 金 哲宇, 青木照明. Barrett 食道の酸逆流. クリニカ 1999; 26: 14-7.
 - 19) 古川良幸, 平井勝也, 堤 純, 橋本慶博, 羽生信義, 川崎成郎 ほか. 胃癌に対する内蔵神経温存大動脈周囲リンパ節郭清. 手術 1999; 53(11): 1633-8.
 - 20) Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Buchler MW. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. World J Surg 1999; 23: 882-7.
 - 21) Kashiwagi M, Friess H, Uhl W, Berberat P, Abou-Shady M, Martignoni M, et al. Group II and IV phospholipase A2 are produced in human pancreatic cancer. Gut 1999; 45: 605-12.
 - 22) Omura N, Kashiwagi H, Moriya Y, Kim T, Yano F, Aoki T. Twenty-four-hour esophageal/gastric pH monitoring and reflux esophagitis. Gastrointestinal Function: Regulation and Disturbance 1999; 17: 53-61.
 - 23) Omura N, Kashiwagi H, Chen G, Suzuki Y, Yano F, Aoki T. Establishment of surgically induced chronic acid reflux esophagitis in rat. Scand J Gastroenterol 1999; 1999(10): 948-53.
 - 24) 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. 膵臓 1999; 14(2): 96-105.
 - 25) 河原秀次郎, 羽生信義, 平井勝也, 青木照明. 体外式超音波検査からみた右結腸の蠕動収縮について. Progress of Digestive Endoscopy 1999; 55(2): 34-7.
 - 26) 永田 徹. 肝切除時の出血および胆汁漏出に対するペリプラスト P・アビデンパウダー併用療法. Progress in Medicine 1999; 19(9): 264-5.
 - 27) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. 消化器外科術後障害としての下痢や栄養障害の発生と代償機構としての腸管. 消化器科 1999; 28(6): 580-9.
 - 28) 青木照明, 渡部洋三, 北島正樹, 杉山 貢, 柏木秀幸. 術後再発潰瘍に対する塩酸ピプチリンの臨床的有用性の検討. 薬理と治療 1999; 27(Suppl. 4): S1077-91.
 - 29) 青木照明, 羽生信義, 古川良幸. 消化管の神経支配と運動機能—自立神経温存胃癌手術術式への応用—. 癌の臨 1999; 45(7): 531-8.
 - 30) 矢野文章, 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. pH モニタリングからみた Barrett 食道の特徴. 胃分泌研究会誌 1999; 31: 25-8.
 - 31) 羽生信義, 中田浩二, 鈴木 裕, 青木照明. 食道癌術後乳び胸に対する再手術のタイミングと開胸および腹腔鏡下手術の. 手術 1999; 53(7): 935-8.

II. 総 説

- 1) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 逆流性食道炎症例

の食道・胃内 pH 環境と酸分泌抑制薬の投薬時期。胃・食道モニタリング—最新の話—1999: 59-63.

- 2) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. 腹腔鏡下迷走神経切離術. 消外 1999; 22(5): 663-74.
- 3) 鈴木 裕, 青木照明. 痛みのコントロールと outcome. Life Support and Anesthesia 1999; 6(5): 446-8.
- 4) 高山澄夫, 青木照明. スキルス胃癌—その生物学的・臨床的特徴—. Medical Practice 1999; 16(5): 797-800.
- 5) 古川良幸, 羽生信義, 中田浩二, 橋本慶博, 向井英晴, 西川勝則 ほか. 大建中湯の消化管運動改善作用. Nikkei Medical 1999; 5(付録:) 36-7.
- 6) 久保宏隆, 鈴木 裕, 田部井功. 経腸栄養剤の投与経路, 手技と器具. JJPEN 1999; 21(5): 347.
- 7) 小村伸朗, 柏木秀幸, 羽生信義, 金 哲宇, 矢野文章, 青木照明. GERD の外科治療. 消心身医 1999; 6(1): 72-9.
- 8) 青木照明, 久保宏隆. 胃切除後症候群. 内科学 1999; 716-9.
- 9) 柏木秀幸. 上部消化管出血の変遷と治療. 消化器診療 1999; 46: 1-9.

III. 学会発表

- 1) 岡本友好, 中里雄一, 柳澤 暁, 稲垣芳則, 青木照明. (ビデオ) ハーモニック・スカルペルを使用した肝切除における工夫と問題点. 第 53 回日本消化器外科学会総会. 京都, 2 月.
- 2) 青木照明. (特別講演) 各種胃切除術の切除範囲(切除線) 設定についての考察. 第 99 回日本外科学会総会. 福岡, 3 月.
- 3) 柏木秀幸, 小村伸朗, 渡辺正光, 石橋由朗, 青木照明. (ビデオフォーラム) 腹腔鏡下選択的迷走神経切離術の改良点と課題. 第 99 回日本外科学会総会. 福岡, 3 月.
- 4) 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. (ビデオ) 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.
- 5) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下手術の手技と現況. 第 99 回日本外科学会総会. 福岡, 3 月.
- 6) 中里雄一, 柳澤 暁, 岡本友好, 向井英晴, 青木照明. 鏡視下総胆管切開手術において早期退院を目指した術中胆道内圧測定と胆道. 第 99 回日本外科学会総会. 福岡, 3 月.
- 7) 中田浩二, 羽生信義, 奇錦 峰, 山本 尚, 梁井真一郎, 宮川 朗 ほか. (シンポジウム) アセトアミノフェン (APAP) 法胃排出血検査における新しい試み

—適応と問題点について—. 第 1 回日本国際消化管運動研究会. 長崎, 4 月.

- 8) Aoki T. (Special Lecture I) Sphincter saving surgery for carcinoma of the lower rectum. The 5th Congress of East-Asian CICD/ISDS. Seoul, May.
- 9) Nakata K, Hanyu N, Takayama S, Yanai S, Mukai H, Nishikawa K, et al. (Poster) Non-ulcer dyspepsia like symptoms after distal partial and total gastrectomy. The 5th Congress of East-Asian CICD/ISDS. Seoul, May.
- 10) Omura N, Kashiwagi H, Morinaga Y, Yano F, Aoki T. (Poster) Kinetics of inflammatory cytokines in remnant gastritis. The 5th Congress of East-Asian CICD/ISDS. Seoul, May.
- 11) 岡本友好, 二川康郎, 柳澤 暁, 青木照明. (ワークショップ) 良性胆管狭窄に対するメタリックステント留置. 第 54 回日本消化器外科学会総会. 名古屋, 7 月.
- 12) 高山澄夫, 樫村弘隆, 二村浩史, 青木照明. (ビデオ) 上部早期胃癌に対する迷走神経温存胃全摘回結腸間置再建術. 第 61 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
- 13) 二村浩史, 樫村弘隆, 高山澄夫, 青木照明, 藤崎順子, 池上雅博. (主題) 迷走神経温存胃切除の適応と限界. 第 61 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
- 14) 鈴木 裕, 羽生信義, 小村伸朗, 佐野芳史, 増田勝紀, 鈴木博昭 ほか. (シンポジウム) 癌末期消化管閉塞に対する PEE (Percutaneous Endoscopic Enterostomy) を用いた減圧術. 第 37 回日本癌治療学会. 岐阜, 10 月.
- 15) Omura N, Kashiwagi H, Chin K, Yaano F, Aoki T. The establishment of surgically introduced chronic reflux esophagitis in rats. US-DDW '99. New Orleans, May.
- 16) Furukawa Y, Hanyu N, Nakada K, Hashimoto Y, Mukai H, Kawasaki N, et al. Effects of the chinese herb medicine: Dai-kenchu-to on gastrointestinal motility and for treatment of bowel obstruction. US-DDW '99. New Orleans, May.
- 17) 小林克敏, 岡本友好, 高山澄夫, 井上好史, 二村浩史, Yamada H ほか. Genetic instability in intestinal metaplasia and well-differentiated gastric cancers of early stage. US-DDW '99. New Orleans, May.
- 18) 西川勝則, 羽生信義, 中田浩二, 山本 尚, 宮川 朗, 梁井真一郎 ほか. Experimental study in colonic motility during acute colitis. The 5th Congress of East-Asian CICD. Seoul, Apr.

IV. 著 書

- 1) 久保宏隆. ビタミン. 五関謹秀, 飯井彦彦 編. ナー

スに必要な輸液の知識 (臨床看護セレクション 9), 東京: へるす出版, 1999.

- 2) 久保宏隆. 末梢静脈栄養と製剤. 五関謹秀, 飯井靖彦 編. ナースに必要な輸液の知識 (臨床看護セレクション 9), 東京: へるす出版, 1999.
- 3) 青木照明. 医学生のための進路ナビー私はなぜ現在の科目を選んだか. 東京: 日本医事新報社, 1999.
- 4) 柏木秀幸. 消化器外科. Nursing: EUS 1999; 4: 1059-65.

V. その他

- 1) Omura N, Abe S, Hirai K, Aoki T. A case of granulocyte-colony stimulating factor producing gallbladder cancer. Am J Gastroenterol 1999; 94: 273-5.
- 2) 橋本慶博, 阿部貞信, 萩原栄一郎, 古川良幸, 平井勝也, 青木照明. 大量の下血を呈した転移性小腸絨毛癌の1例. 日臨外会誌 1999; 60(2): 447-50.
- 3) 二川康郎, 鳥海弥寿雄, 柳澤 暁, 稲垣芳則, 青木照明. Sweet 病に合併した膀胱粘液性嚢胞腺腫の1例. 日臨外会誌 1999; 60(4): 1103-6.
- 4) 小林克敏, 小村伸朗, 岡本友好, 田畑泰博, 長 剛正, 青木照明. 悪性リンパ腫の化学療法中の大量出血をきたした小腸脂肪腫の1例. 日臨外会誌 1999; 60(11): 2929-32.
- 5) 青木照明, 岡本友好, 小村伸朗, 石橋由朗, 中田浩二, 河原秀次郎. 消化器病研究施設紹介—東京慈恵会医科大学外科学講座第2. Frontiers in Gastroenterology 1999; 4(1): 48-52.

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: 棚山 年和	内視鏡外科, 大腸肛門外科, 癌化学治療, 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: 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ル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

胃切除での残胃における栄養血管の血流についての研究であり, 特に幽門側胃切除に脾摘を合併した場合, 胃全摘が必要かどうか残胃流血をレーザー Doppler 法で測定している。開腹直後, U 領域の一定点で血流を測定, ついで, 幽門側胃切除では切除直前—残胃流入血管が, 短胃動脈 (AGB) + 後胃動脈 (AGP) + 左下横隔動脈 (APIS) のみ/AGB + APIS のみ, 切除直前に, 胃全摘出では流入血管が AGP + APIS のみ, APIS のみ, U 領域下縁で血流遮断時の3地点同一点の血流を測定した。これにより開腹直後の血流を100%とし, 各々の切除直前と切除直後の値を計測して検討している。

II. 抗癌剤感受性試験

1. 抗癌剤感受性試験

(1) 5-FU などの時間依存性薬剤の感受性試験の評価は, 濃度依存性薬剤と比較して抗癌剤と接触する時間が短いため過小評価し易い。それを解析するためコラーゲンコートしたマイクロプレートを使用することにより培養時間延長でき従来の FDA 法より 5-FU の感受性が高まることがわかった。その基礎実験及び臨床材料を用いて実験を行い良好な結果を得ている。

(2) 大腸癌の感受性試験及び 5-FU の変換酵素である DPD 活性及び OPRThse 活性を測定し感受性の多解析を行っている。

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、現在は、感受性 PCR 法を利用した方法を研究中である。また、大腸癌肝転移の一因子である、剝離癌細胞についての研究に、分子生物学的マーカーの 1 つである CK20, mRNA の発現を指標とした RT-PCR (reverse-transcription-PCR) を利用し、血中大腸癌細胞の検出が可能かどうか、また臨床例において RT-PCR 法により剝離癌細胞の検出に関する研究を施行中である。

2. 細胞間相互作用 (特に癌細胞と間質の関係)

in vitro 実験系では繊維芽細胞からの 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、特に腫瘍細胞と繊維芽細胞の 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ている。

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やってきた。現在は消化管手術だけでなく、胸部、単径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。早期直腸癌および類似病変に対しては、Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) を行い、最近では、遠方よりの紹介もあり、症例数もさらに増加している。また継続して TEM 研修会も開催し、本術式の普及につとめている。

また、実験的、臨床的に内視鏡的手術が低浸襲であるかどうかを評価するために、浸襲の程度とパラレル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. 在宅治療

最近近医、訪問看護ステーション等の協力を得て末期癌患者だけでなく嚥下障害等を有する患者にも、在宅栄養療法を実施している。また、積極的に在宅支援のための新たな問題点も生じてきている。このため種々の試みを施行中である。なかでも最近では、在宅での外科治療として在宅 PEG、在宅気切等を試みている。より地域医療と密度津関連を保つため治療体系を構築すべく検討を続けている。

「点検・評価」

I. 臨床研究の手術では胃癌に対する pouch 手術を集計、分析中である。また残胃血流については一部の症例をまとめて第 100 回日本外科学会総会に発表している。評価としては 50~60% 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60～70%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、70～80%の達成率である。

IV. 化学療法

消化器外科系の治療では、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を考慮する治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

TdRT関連の研究は半ば満足のものとなり、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%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50%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, 高橋宣胖. Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM). 日本大腸肛門病学会誌 1999; 52: 1095-102.
- 2) 一志公夫. 内痔核に対する内視鏡治療. 消病セミナー 2000; 78: 277-84.
- 3) Sakuyama T, Takamura S, Isshi K, Shimono S, Nakamura Y, Takahashi N. The effect of fibrin adhesive on sutural insufficiency in the gastrointestinal tract after transanal endoscopic microsurgery. Jikeikai Med J 1999; 46: 249-54.
- 4) Yokoyama M, Sakuyama T, Hasegawa T, Watanabe K, Shimono S, Takahashi N. The analysis of surgical techniques for adult inguinal hernia in our hospital. Jikeikai Med J 1999; 46: 239-47.
- 5) 横山正人, 柵山年和, 一志公夫, 高村誠二, 下野 聡,

高橋宣胖. 悪性疾患による上部消化管狭窄に対する内視鏡治療と在宅療法. 癌と化療 1999; 26: 213-8.

II. 総説

- 1) 一志公夫, 山本 学(足立共済病院), 高村誠二, 柵山年和, 高橋宣胖, 鈴木博昭. Long Overtubeを使用した内視鏡的イレウス管挿入術 1. 消内視鏡 1999; 11: 1596-601.
- 2) 一志公夫, 山本 学(足立共済病院), 鈴木博昭. 内痔核に対する内視鏡的内痔核硬化療法および結紮・硬化併用療法の有用性. 日本大腸肛門病学会誌 1999; 52: 1065-9.
- 3) 一志公夫, 高村誠二, 柵山年和, 長谷川拓男, 渡辺一裕, 高橋宣胖 ほか. 食道癌に対するアルゴンプラズマ凝固法による治療の試み. Progress of Digestive Endoscopy 1999; 54: 48-51.

III. 学会発表

- 1) 一志公夫, 柵山年和, 長谷川拓男, 中村靖幸, 稲垣芳則, 高橋宣胖 ほか. Long overtubeを使用した新しい内視鏡的イレウス管挿入術の開発. 第57回日本消化器内視鏡学会. 金沢, 5月.
- 2) 高村誠二, 柵山年和, 横山正人, 水谷 央, 下野 聡, 高橋宣胖 ほか. TEMで経験したsm直腸癌. 第57回日本消化器内視鏡学会. 金沢, 5月.
- 3) 横山正人, 柵山年和, 高村誠二, 下野 聡, 高橋宣胖. 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57回日本消化器内視鏡学会. 金沢, 5月.
- 4) 下野 聡, 柵山年和, 稲垣芳則, 高橋宣胖. 腹腔鏡下消化器癌切除における癌細胞implantationについての実験的研究. 第57回日本消化器内視鏡学会. 金沢, 5月.
- 5) 長谷川拓男, 山本真司, 渡辺一裕, 柵山年和, 黒田徹, 高橋宣胖 ほか. Argon plasma coagulationとステント挿入の併用が治療に有効であった. 第57回日本消化器内視鏡学会. 金沢, 5月.
- 6) 柵山年和, 高橋宣胖. 在宅ケア・在宅療法と内視鏡治療. 第57回日本消化器内視鏡学会. 金沢, 5月.
- 7) 水谷 央, 忠岡信彦, 中村靖幸, 長谷川拓男, 柵山年和, 高橋宣胖 ほか. 化学療法著効例の検討: 組織学的効果 Grade 3症例を中心. 第71回日本胃癌学会総会. 東京, 6月.
- 8) 忠岡信彦, 中村靖幸, 水谷 央, 柵山年和, 稲垣芳則, 高橋宣胖 ほか. 高度進行胃癌に対するNeoadjuvant chemotherapy (NAC)の検討～その限界と可能性～. 第71回日本胃癌学会総会. 東京, 6月.
- 9) 中村靖幸, 水谷 央, 長谷川拓男, 柵山年和, 稲垣芳則, 高橋宣胖 ほか. Harmonic Scalperlに胃癌リン

パ節郭清～瘳温存術式への応用～. 第 71 回日本胃癌学会総会. 東京, 6 月.

- 10) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 高村誠二, 高橋宣胖. 表層拡大型大腸腫瘍の免疫組織学的検討. 第 54 回日本消化器外科学会総会. 名古屋, 7 月.
- 11) 横山正人, 柵山年和, 高村誠二, 一志公夫, 下野 聡, 高橋宣胖. 悪性疾患による上部消化管狭窄に対する内視鏡治療と在宅療法. 第 10 回日本在宅医療研究会学術集会. 札幌, 7 月.
- 12) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 高村誠二, 高橋宣胖. 同時性多発大腸癌の臨床的検討. 第 51 回大腸癌研究会. 神戸, 7 月.
- 13) 一志公夫(足立共済病院), 山本 学, 高村誠二, 柵山年和, 稲垣芳則, 高橋宣胖 ほか. 新しい内視鏡的イレウス管挿入術の開発. 第 33 回日本腹部救急医学会総会. 金沢, 9 月.
- 14) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 高村誠二, 高橋宣胖. 表層拡大型大腸腫瘍における P53 蛋白発現と MIB-1 抗体陽性率の臨床病理学的検討. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10 月.
- 15) 高村誠二, 柵山年和, 中村靖幸, 一志公夫, 忠岡信彦, 高橋宣胖. 大腸癌術前 CPA 投与による TdRPase の up-regulation と効果予測の検討～術前内視鏡下生検と切除標本との比較～. 第 37 回日本癌治療学会総会. 岐阜, 10 月.
- 16) 渡辺一裕, 黒田 徹, 一志公夫, 玄 智庸, 柏木 明, 高橋宣胖. Cytokeratin 20 の mRNA 発現を指標にした大腸癌術中剝離癌細胞の検出. 第 37 回日本癌治療学会総会. 岐阜, 10 月.
- 17) 水谷 央, 忠岡信彦, 黒田 徹, 稲垣芳則, 高橋宣胖. 外来治療を考慮した cisplatin の至適投与方法に関する研究. 第 37 回日本癌治療学会総会. 岐阜, 10 月.
- 18) 忠岡信彦, 中村靖幸, 水谷 央, 山本真司, 長谷川拓男, 高橋宣胖. 進行・再発胃癌に対する carmofur (HCFU)・CDDP 併用療法. 第 37 回日本癌治療学会総会. 岐阜, 10 月.
- 19) 一志公夫, 山本 学(足立共済病院), 高村誠二, 柵山年和, 稲垣芳則, 高橋宣胖 ほか. 新しい内視鏡的イレウス管挿入術. 第 61 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
- 20) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 渡辺一裕, 黒田 徹, 高橋宣胖. QOL を考慮したソケイヘルニア術式選択の必要性. 第 61 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.

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: 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・靱帯の生化学
講師: 田中 孝昭	膝関節外科, 骨・軟骨代謝
講師: 大谷 卓也	股関節外科, 人工関節
講師: 舟崎 裕記	肩関節外科
講師: 曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
講師: 窪田 誠	足の外科

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

RA およびコラーゲン関節炎の初期病変における関節軟骨および軟骨下骨髄についての詳細な検討から, 滑膜炎が RA の initiation および関節破壊の本体であるといったこれまでの概念とは全く異なり, 滑膜以上に軟骨・軟骨下骨髄に生じる変化が, RA における関節破壊の initiation と II 型コラーゲンに対する自己免疫応答の発現に極めて重要な役割を演じているといった新しい知見が得られた。

2. 骨欠損充填材としての高純度 β -TCP・ヒアルロン酸複合体

我々は, 高純度 β -tricalcium phosphate (β -TCP) が優れた骨伝導能を有し, 経時的に吸収され自家骨に置換され得る人工骨であることを報告してきた。今回は, β -TCP を顆粒状に成型し, 生体吸収性物質であるヒアルロン酸と混合したもの (β -TCP・ヒアルロン酸複合体) が骨補填材としての有用性を検討した。その結果, β -TCP・ヒアルロン酸複合体はブロック状の β -TCP と同様に骨形成を促進し, 最終的に自家骨に置換されており, さらに本複合体はペースト状で injectable であるので局所投与が可能であり, 新しい骨補填材として臨床応用される可能性が示唆された。

3. ヒト膝前十字靱帯再建後の移植自家腱におけるコラーゲン代謝

膝前十字靱帯 (ACL) 再建術において, 良好な臨床成績を示した症例では, 再建靱帯は肉眼的に正常の ACL に近似した外観を呈し, 組織学的にもコラーゲン線維の規則正しい配列が認められる。しかし, このような症例でも, 再建された靱帯は, その

力学的強度や剛性が正常 ACL の 15~62% に過ぎないとの指摘もあり、果たして本来の ACL と同様の機能を発現する組織に変換し得るものか否かについては不明な点が多い。この点を解明してゆくために、臨床成績が良好な症例の再建靭帯や健全な膝関節の靭帯や周辺の腱組織について、我々の開発した HPLC を用いたコラーゲン分析法 (Anal. Biochem., 253, 1997) を用い、各々の相違、類似性について検索した。対象は自家骨片付き膝蓋腱または半腱様筋腱と薄筋腱を用いて解剖学的な関節鏡視下 ACL 再建術を施行した 40 例である。また、7 例の新鮮死体から、ACL、膝蓋腱、半腱様筋腱、薄筋腱を採取し比較検討した。この結果、膝蓋腱、半腱様筋腱、薄筋腱などの自家組織を用いた膝 ACL 再建術において、臨床成績が良好な症例では、再建靭帯におけるコラーゲン線維は経時的に、本来の ACL に近似した生化学的特性を有するものに変化してゆくことが判明した。

4. In vivo における ODF と OCIF の発現調節

最近、各種骨吸収因子は骨芽細胞に作用し、破骨細胞分化因子 (ODF) の発現を介して、破骨細胞の分化、生存ならびに活性を亢進することが in vitro において明らかになった。我々は、各種骨吸収亢進ラットの骨組織における ODF の mRNA の発現を検討したところ、ODF の発現が正常ラットに比べ明らかに亢進していることを明らかにした。従って、in vitro 同様、in vivo においても、骨吸収は ODF の発現を介して調節されていると考えられた。

5. 外反母趾の成因に関する実験的研究

外反母趾の X 線像では、第一中足骨の骨頭が通常とは異なった形に観察される。これには第一中足骨の回旋が関わっていると考え、骨標本を用いて検討した。第一中足骨の X 線背底像では、回旋のない場合には骨頭は矩形を呈するが、回内させると底側の隆起が外側に現れ、外反母趾で見られるような弧状の骨頭形態を呈することが判明した。このことから、外反母趾の成因の一つとして母趾列の回旋を含めた不安定性が考えられた。

II. 臨床的研究

1. seronegativeRA の長期の臨床経過について

seronegativeRA の中には診断に難渋する症例も少なくないことから、慈大本院および国療東宇都宮病院整形外科にて 3 年以上加療中の seronegativeRA の長期の臨床経過について検討した。その結果、この診断には、我々の教室で導入している関節軟骨で合成される II 型コラーゲンに対する

自己抗体の陽性化ならびに IgG, M, A クラスの免疫グロブリン量の増加といった現象を捉えることが有用であることが明らかとなった。

2. 変形性膝関節症に対する変性・断裂半月板の鏡視下全切除術—除痛効果とその発生機序

変形性膝関節症 (膝 OA) の疼痛発現の因子やメカニズムを明らかにするために、膝 OA における半月板の変性・断裂像を観察し、断裂半月板の鏡視視下全切除による疼痛の軽減効果について検討した。対象は、保存的治療に抵抗した内側型膝 OA 患者 107 例 117 膝関節で、X 線, MRI, 関節鏡, 臨床所見ならびに日整会变形性膝関節症治療判定基準などによる評価を行った。これらの結果から、膝 OA の疼痛の発現には変性・断裂した半月板が深く関与していることが判明した。また、鏡視下半月板全切除術は、高度な関節変形と破壊を呈する症例を除き、患者がもっとも苦痛とする“膝の痛み”を小さな侵襲で高率に除去ないしは軽減せしめることから、膝 OA に対する手術療法の第一選択として位置づけしうるものと考えられた。

3. 外側型変形性膝関節症の病態

本邦における変形性膝関節症 (膝 OA) の多くは内側型であり、外反変形を示す膝疾患は少なく、その病態や治療に関する報告は少ない。今回の我々の研究結果から、外側型膝 OA の殆どは、外側円板状半月を基盤として生じることが判明した。また、高度な外反変形は慢性関節リウマチの可能性が高いことも明らかとなった。

4. コンピューター画像解析を応用した人工股関節の臼蓋周囲骨リモデリングの解析

術後 20 年以上の経過する第 1 世代慈大式人工股関節の骨盤側の X 線学的検討をコンピューター画像解析を応用して行った。その結果、人工臼蓋の 3 本スパイクに沿う部位において、肉眼では認識され得なかった海綿骨の緻密化が観察された。この変化は、荷重伝達経路の偏りによる骨盤骨のリモデリングを反映していると考えられ、今後の人工股関節のデザインを検討していく上で重要な検討課題と考えられる。

5. 椎弓形成術後の早期運動療法の試み

椎弓形成術は頸椎性頸髄症に対して最もよく行われる手術法であるが、術後に頸部の不定愁訴が残存することが多い。その原因の一つは、術後の頸椎可動域の減少にあることが予想され、術後早期からの運動療法により頸椎可動域の減少を予防することを試みた。その結果、早期運動療法を取り入れることにより、神経学的改善には影響を及ぼすことなく、頸

椎可動域を術前の約80%（それ以前は術前の約60%）に温存することができ、頸部の不定愁訴を減少させることが可能となった。

6. 腰椎椎間板ヘルニア手術症例における術後の腰痛についての検討

腰椎椎間板ヘルニアに対しては、術後の腰痛の原因について、術後5年以上経過した症例の調査を行った。その結果、術後の腰痛は、術前のヘルニアのタイプや大きさ、およびMRIにおける椎間板変性の程度により異なり、術後の腰痛には術後罹患椎間に残存する椎間板の質的および量的変化が大きく影響することが示唆された。

7. 正常人の距骨下関節のMR像に関する研究

昨年度行った距骨下関節に関する解剖学的研究を基礎に、正常人の距骨下関節のMR像を検討した。その結果、距骨下関節の靭帯は、頸靭帯、足根骨管靭帯、関節包靭帯ともMRIにて描出可能であった。必ずしも明瞭でない場合もあったが、撮像法、スライス厚などを検討することによりさらに詳細に描出できるものと考えられた。

8. 骨軟部腫瘍に対する治療法の研究

これまで低悪性度骨腫瘍および局所浸潤性の強い腫瘍（骨巨細胞腫など）に対して広範切除術を施行してきた。広範切除術を施行した際、局所コントロールは良好であったが、機能機能損失が大きいため、現在、積極的に、拡大搔爬術とアルコール、セメントを用いた補助療法の併用を施行している。現在のところ、局所再発を認めず、機能も良好である。

「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から、その最初の病変は関節軟骨と軟骨下骨髄とにあり、II型コラーゲンに対する自己免疫応答がRAの発症と進展に深く関与していることを指摘した(Annals of the Rheumatic Disease, J. Immunology)。この知見は、今後、RAの治療面で大きな変換をもたらすものと考えられる。

骨欠損部を早期に効率良く修復させることを目的として□-TCPを開発してきた。この□-TCPは生体で吸収されてゆくが、この間、骨のdead spacerとして働き、新生骨形成を促進する事実を見出し、臨床応用するにまで至った。

スポーツ人口が増えるにつれ、膝関節の十字靭帯損傷を取り扱う機会も増加している。教室では、靭帯再建にはどの自家組織を用いることが最適であるか、靭帯再建に用いた組織が関節内でどの様に変化

し靭帯としての機能を発現するようになるかなどの問題を検討してきた。この研究から得られた知見は、近年の靭帯再建術に新たな指標を与えている。

整形外科領域では、骨の形成のみならず、破壊、吸収機構の解明も重大なものとして考えられている。この点から、骨の吸収に密接に関与する破骨細胞の機能発現に関する研究を行っているが、破骨細胞分化因子(ODF)が関与していることが確認されるに至っている。

II. 臨床的研究に関して

教室では、過去長い間、関節疾患、とくに股関節、膝関節に関する臨床的研究を行ってきた。とくに高齢化社会を迎えた今日、老化を基盤として発生する変形性関節症は重大な研究課題となっている。股関節や膝関節に多発する変形性関節症の痛みの原因の解明と、これに対する適切な治療法につき検討し、日本医学会総会や日本整形外科学会などでシンポジウムとして発表、討論の機会を設けている。さらに、肩、肘、足関節などのスポーツ外傷の診断と治療に関する研究も開始、骨膜を用いた新たな関節軟骨の修復術などを考案している。

リウマチ関節外科の手術療法には多くの困難な問題が伴うが、リウマチに対する基礎的研究から得られた知見を基にして関節手術においては骨セメントを積極的に用いることを推奨するに至っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chazono M, Shiba R, Funasaki H, Soshi S, Hattori A, Fujii K. Hemangioblastoma of the 5th lumbar nerve root: a case report. J Neurosurg: Spine 1999; 90(1): 160.
- 2) 北村 淳, 丸毛啓史, 漆原信夫, 油井直子, 鈴木秀彦, 藤井克之. 重症筋無力症に対するステロイド治療中に発生した両側大腿骨・脛骨髄炎の1例. 臨整外 1999; 34(1): 99-102.
- 3) 佐藤 史, 蔡 詩岳, 山下和郎, 金 潤壽, 茶菌昌明, 根本高幸, 藤井克之. 第3CM関節より発生した手掌部ガングリオンの1例. 関東整災外会誌 1999; 30(5): 431-3.
- 4) 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.
- 5) 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一関節軟骨の変性像. 整形外科 1999; 50(5): 453-6.
- 6) 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, 窪田 誠, 永野達雄, 小牧宏和, 脳

- 性麻痺股関節変形に関する選択的緊張筋解離術の術後成績. 整形外科 1999; 50(1): 3-8.
- 7) 窪田 誠, 梶原敏英, 油井直子, 永野達雄, 神前智一. Lumbosacral agenesis の 1 例. 整形外科 1999; 50: 524-7.
 - 8) 辻美智子, 藤井克之. コラーゲンと関節炎—サルのコラーゲン関節炎—. 日本リウマチ学会誌 1999; 39(1): 55-61.
 - 9) 畠山広明, 藤井克之, 蔡 詩岳, 竹内秀実, 大谷卓也, 初海 宏. 股関節手術後長期経過例における腰椎変形の X 線計測. Hip Joint 1999; 25: 352-4.
 - 10) 茶藨昌明, 司馬 立, 舟崎裕記, 曾雌 茂, 服部 哲, 藤井克之. 頸椎神経根症に対する顕微鏡視下椎間孔拡大術の手術成績. 整形外科 1999; 50(13)1541-5.
 - 11) 田中眞希. 慢性関節リウマチの関節破壊機序に関する研究—リウマチモデルである MRL/Mp-lpr/lpr (MRI/l) マウスを用いた免疫組織学的検討. 慈恵医大誌 1999; 114: 487-95.
 - 12) Marumo K, Fujii K, Tanaka T, Saitoh H, Koyano Y. Surgical management of congenital permanent dislocation of the patella in the nail patella syndrome by stanisavljevic procedure. J Orthop Sci 1999; 4: 446-9.
 - 13) Tanaka T, Fujii K, Kumagae Y. Comparison of biochemical characteristics of cultured fibrochondrocytes isolated from the inner and outer regions of human meniscus. Knee Surg Traumatol Arthrosc 1999; 7: 75-80.
 - 14) Yoshida M, Itano N, Yamada Y, Kimata K. In Vitro synthesis of hyaluronan a single protein derived from mouse HAS1 gene and characterization of amino acid residues essential for the activity. J Biol Chem 2000; 275(1): 497-506.
 - 15) Masui F, Ushigome S, Fujii K. Clear Cell Chondrosarcoma. Pathologic and Immunohistochemical Study Histopathology 1999; 34: 447-52.
 - 16) Masui F, Matsuno Y, Yokoyama R, Nakanishi Y, Hasegawa T, Kanai Y, Beppu Y, Hirohashi S, Fujii K, Shimoda T. Synovial sarcoma mimicking PNET/Ewing's sarcoma. Jpn J Clin Oncol 1999; 29(9): 438-41.
 - 17) 蔡 詩岳, 藤井克之, 金 潤壽, 平沼浩一, 佐藤 吏. 遠位橈尺関節障害に対する手術療法. 日手の外科会誌 1999; 16(1): 123-7.
 - 18) 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.
 - 19) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 北村 敦, 安岡晴海, 福田国彦. 内側型変形性膝関節症における MRI および関節鏡視所見. 日リウマチ・関節外会誌 1999; 18: 55-60.
 - 20) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 斎藤浩哉, 斎藤 充. 外側円板状半月を有する膝関節の X 線所見の検討. 東日整災外会誌 2000; 12(1): 1-4.
 - 21) 斎藤浩哉, 蔡 詩岳, 畠山広明. ヒアルロン酸ケイヒ酸フィルムを用いた癒着防止に関する研究. 日手の外科会誌 2000; 16(6): 878-86.
 - 22) 斎藤浩哉, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 山岸千晶, 鈴木 貴. 術後, 膝関節内に突出し, 膝蓋大腿関節障害をきたした大腿骨髄内釘の 2 例. 東京膝関節外科学会会誌 1999; 20: 105-8.
 - 23) 鶴狩善一, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 北村 敦. 脛骨顆間隆起骨折に対する手術療法の成績. 東日整災外会誌 1999; 11(2): 201-4.
 - 24) 窪田 誠. 足根洞の靭帯に関する解剖学的研究. 慈恵医大誌 1999; 114: 233-40.
 - 25) 森川 茂, 金尾 豊, 増井文昭, 藤井克之. 鎖骨遠位端に発生した外傷性骨融解の 1 手術治療例. 関東整災外会誌 1999; 30: 376-9.
 - 26) 斎藤 充. ヒトの荷重, 非荷重骨におけるコラーゲンの生化学的特性とその加齢変化. 慈恵医大誌 1999; 114: 327-37.
 - 27) Yoshida M, Fujii K. Differences in the Cellular Properties between Human ACL and MCL Cells. J Orthop Sci 1999; 4: 293-8.
 - 28) Katsuyuki F, Tsuji M, Tajima M. Rheumatoid arthritis: A synovial disease? Ann Rheum Dis. 1999; 58: 727-30.
 - 29) Tsuji M, Kato Y, Hirakawa K, Fujii K. Possible role of c-fos expression in rheumatoid cartilage destruction. J Rheum 2000; 27: 1606-21.
 - 30) 大谷卓也, 初海 宏, 村松正文, 坂本千寿, 藤井克之. 股関節外転筋不全に対する下肢軸方向への閉鎖運動連鎖訓練の試み. 整形外科 2000; 51(7): 100-3.
 - 31) 森川 茂. 人工填材としての高純度 β -TCP と hydroxyapatite との比較検討. 慈恵医大誌 2000; 115: 193-207.

II. 総 説

- 1) 藤井克之, 辻美智子. 関節リウマチ診療の実際—生活指導と日常生活での工夫—. 臨と研究 1999; 76(4): 718-25.
- 2) 神前智一. 整形外科計測・評価実践マニュアル A. 視診計画 3. 身体障害度. Monthly Book Orthopaedics 1999; 12(9): 15-24.
- 3) 蔡 詩岳. 滑膜骨軟骨腫瘍. 整形外科 2000; 51(1): 101-3.
- 4) 田中孝昭, 蔡 詩岳, 藤井克之. 関節軟骨の修復術.

整形外科 2000 ; 51(5) : 597-603.

- 5) 舟崎裕記, 藤井克之. 腰痛症の診断と治療. Med Postgrad 1999 ; 37 : 54-6.
- 6) 増井文昭, 宮沢善夫, 牛込新一郎. 骨転移巣における癌細胞と骨髄間質細胞の関わりについて. 病理と臨 1999 ; 17 : 49-52.
- 7) 辻美智子, 藤井克之. 変形性膝関節症 薬物療法(ステロイド, ヒアルロン酸). Bone 2000 ; 14(3) : 47-52.

III. 学会発表

- 1) 丸毛啓史, 藤井克之, 田中孝昭, 大谷卓也, 藤田 浩, 増井文昭. 惹大式蝶番型人工膝関節の再・再置換術の成績. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 2) 蔡 詩岳, 藤井克之, 金 潤壽, 平沼浩一, 佐藤 吏, 根本高幸. 上肢手術における先取り鎮痛の検討. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 3) 舟崎裕記, 司馬 立, 曾雌 茂, 伊室 貴, 茶蘭昌明, 藤井克之. 神経線維腫症に伴う脊柱管内病変とその治療. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 4) 竹内秀実, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 川口泰彦, 加藤章嘉. コンピューター画像解析による人工股関節ステム周囲のリモデリングに関する検討—20 年以上にわたり沈下しなかったステムの X 線学的解析—. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 5) 国府田英雄, 辻美智子, 窪田 誠, 油井直子, 田口哲也, 中野信宏, 藤井克之, 吉田一仁. 外反母趾の病態に関する X 線学的検討—第 1 中足骨内反の成因について—. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 6) 窪田 誠, 梶原敏英, 辻美智子, 国府田英雄, 油井直子, 田口哲也, 中野信宏, 藤井克之, 吉田一仁. 足根洞の靭帯の解剖と MRI の比較検討. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 7) 鈴木 貴, 石垣正美, 山下和郎, 石橋嘉津雄, 小牧宏和, 間 浩通, 藤井克之. 上腕骨骨幹部骨折の治療経験. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 8) 大谷卓也, 藤井克之, 蔡 詩岳, 竹内秀実, 林靖人, 畠山広明. 変形性股関節症に対するオマリー筋解離術の長期成績—初期・進行期例と末期例の比較検討—. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 9) Tanaka T, Fujii K, Sai S, Marumo K. Articular cartilage repair with periosteum graft or crude BMP implantation. 第 72 回日本整形外科学会学術集会ならびに第 72 回日本整形外科学会学術集会併設 International Symposium. 横浜, 4 月.
- 10) 吉川卓志, 浅沼和生, 宮崎秀一, 増井文昭, 神谷耕次郎, 藤井克之, 二階堂孝, 遠藤泰彦, 牛込新一郎. 急速に増大傾向を示した軟骨芽細胞腫の 1 例. 第 32 回日本整形外科学会骨・軟骨腫瘍学会. 岐阜, 7 月.
- 11) 増井文昭, 神谷耕次郎, 吉川卓志, 宮崎秀一, 浅沼

- 和生, 藤井克之, 中山順子, 二階堂孝, 福永慎治, 牛込新一郎. 通常型骨巨細胞腫再発例の臨床病理学的検討. 第 32 回日本整形外科学会骨軟骨腫瘍学会. 岐阜, 7 月.
- 12) 吉田 衛, 板野直樹, 木全弘治, 藤井克之. ヒアルロン酸合成機構の解明—組織の修復と再生の制御を目指して—. 第 14 回日本整形外科学会基礎学術集会. 奈良, 10 月.
- 13) 斎藤 充, 丸毛啓史, 藤井克之. Chondroadherin を介した跛骨細胞の骨組織への接着機構の解明. 第 14 回日本整形外科学会基礎学術集会. 奈良, 10 月.
- 14) 上野 豊, 新木敏正, 宇田川信之, 伊藤雅波, 須田立雄, 藤井克之. 各種骨吸収亢進モデル動物を用いた in vivo における ODF と OCIF の発現調節. 第 14 回日本整形外科学会基礎学術集会. 奈良, 10 月.
- 15) 辻美智子, 舟木清美, 田中眞希, 根本高幸, 加藤章嘉, 向千恵美, 黒坂大三郎, 藤井克之. AP-1 シグナルによる慢性関節リウマチにおける骨. 軟骨破壊の抑制—コラーゲン関節炎を用いた検討—. 第 14 回日本整形外科学会基礎学術集会. 奈良, 10 月.
- 16) Kubota M, Tsuji M, Kokufuda H, Yoshida K, Yui N, Taguchi T, et al. Anatomical study on the ligaments in the sinus tarsi. Congress of the International Federation of Foot and Ankle societies. Kyoto, Oct.
- 17) 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 北村 敦. 関節鏡視下手術. 第 25 回日本医学学会総会. 東京, 4 月.
- 18) 藤井克之. 半月板の変性, 断裂への対応, 鏡視下半月板切除術. 第 72 回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 4 月.
- 19) Koyano Y, Kawamoto T, Shen M, Yan W, Noshiro M, Fujii K, Kato Y. Expression and functional analysis of CDEP, a novel RHO regulator cloned from human embryonic chondrocytes, during terminal differentiation of chondrocytes. 46th Annual Meeting of Orthopaedic Reserch Society. Orland, Mar.
- 20) Yoshida M, Itano N, Kimata K, Fujii K. In Situ Regulation of hyaluronan synthesis: purification and characterization of mouse hyaluronan synthase. 46th Annual Meeting of Orthopaedic Reserch Society. Orland, Mar.

脳神経外科学講座

教授：阿部 俊昭	脊髄空洞症
助教授：坂井 春男	頭部外傷，頭蓋底外科
助教授：橋本 卓雄	脳血管障害
助教授：小川 武稀	頭部外傷，脳血管障害
講師：神尾 正巳	間脳下垂体疾患
講師：安江 正治	脳腫瘍
講師：小山 勉	脊椎脊髄疾患
講師：谷 諭	脊髄脊髄疾患
講師：池内 聡	頭蓋底外科
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍
講師：尾上 尚志	脳血管障害
講師：村上 成之	頭部外傷
講師：中島 真人	脳血管障害

研究概要

I. 脳腫瘍

悪性神経膠腫は成人に最も多い悪性脳腫瘍であり，その予後は極めて不良である。我々は集学的治療治療のひとつとして免疫療法を可能性を検討している。樹状細胞は最も有効な抗原提示細胞とされており，この樹状細胞とグリオーマ細胞を融合させそれをマウス脳腫瘍モデルに接種したところ，その生存期間を延長させることができた。現在この治療は本学倫理委員会の承諾を得て臨床応用が開始されている。樹状細胞はCD40を介して成熟化されるが，我々はさらにこのCD40に対するLigandであるCD40Lをマウスグリオーマ細胞に遺伝子導入し，この細胞を用いたワクチン療法を検討中である。また，このような免疫療法を行う場合，腫瘍局所にリンパ球が集まる必要があるが，そのためにLAG-3というリンパ球遊走因子をマウスグリオーマ細胞に遺伝子導入させ，その併用も検討中である。

II. 頭部外傷

脳挫傷の発生メカニズムを検討する目的で，有限要素解析を用いたコンピュータシミュレーションを行なった。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が，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た。閉鎖性頭部外傷における脳挫傷は前頭部打撃および後頭部打撃の何れによっても前頭葉や側頭葉に好発するが，本シミュレーション結果はその臨床的事実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るが，それには従来提唱された以上に頭蓋脳の解剖学的特徴が強く関与している。

また，アデレード大学と共同で，南オーストラリア州における剖検症例をもとに自動二輪車事故に起因する外傷性脳幹断裂について検討した。

III. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし，実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化を測定する薬理学的研究を継続している。近年，血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウム (K^+) チャネルの役割が注目されており，クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウム (K^+) チャネル機能の変化を検討した。その結果，イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では，血管拡張薬 (NO donor etc.) に対する弛緩反応におけるポタシウム (K^+) チャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。今後は，主幹脳動脈以外の微小血管系 (穿通動脈など) におけるポタシウム (K^+) チャネル機能の解析を行う予定である。

また我々は，脳血管攣縮の誘発因子と考えられているクモ膜下血腫の効率的排除を目的とした，経頭蓋骨超音波照射による血腫溶解療法の開発を試みている。

IV. 間脳下垂体疾患

耳鼻咽喉科と共同で下垂体近傍疾患に対する内視鏡下両側経鼻道経篩骨洞経蝶形骨洞手術を開発し積極的に手術を施行している。これまでに50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。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纏め，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の関連について報告した。治療基準作成，治療効果推測に関する検討を重ねている。横浜市立大学医学部脳神経外科の協力を得て下垂体腺腫の cell immunoblot assay による検討を行っている。現在までに14症例について検討を行い，研究結果を報告した。

V. 血管内手術

脳動脈瘤に対する GDC を用いた血管内治療が 1997 年 3 月に本邦で正式に認可されてから 3 年を経過し、昨年度、当院での臨床第 1 例を経験した。今後、さらに適応症例を検討し、安全に重点を置いた治療を行っていく予定である。

また、狭窄性病変に対する stent を用いた治療、脳動静脈奇型に対する液体塞栓物質による塞栓術を検討しており、技術の習熟と研究を行っている。

尚、UCLA において modified GDC および Embolics の臨床応用に向けた先端的研究が留学中の医局員を中心に行われている。

VI. 超音波

本研究の概要は脳梗塞発症例に対し、経頭蓋的に低侵襲的超音波を照射する方法を用い、経静脈の血栓溶解剤の投与効果を加速し、脳循環再開通を急速化しその予後の改善を計る技術を開発研究している。

本研究は研究課題「低侵襲経頭蓋超音波照射併用による梗塞脳循環急速再開通技術に関する研究」として平成 12 年度厚生科学研究費補助金(高度先端医療研究事業)(公募課題番号 11080201)を得て主任研究者古幡博とともに共同研究を行っている。

その他、超音波による血液脳関門の開放実験も検討中である。

VII. 人工臓器

これまで理化学研究所との共同研究として、ePTFE に対して Ne イオンビーム照射を行うことにより表面改質を行い細胞接着性獲得を目指してきた。1999 年度は科学技術振興財団からの調査研究費を得て動物実験を進めた。表面改質 ePTFE では接着表面の強固さに直接関係する接着斑が認められ、蛋白質を含有すると考えられる液体成分の染み込みが確認された。今後、照射条件の検討、中長期の反応性等を検討する予定である。更に骨補填材料としてのセラミックスに対して重粒子照射を行って表面改質を行う基礎実験をイオン工学研究所、理化学研究所と共同で開始している。

VIII. 解剖その他

検体を使用して顔面神経の Root Exit Zone (REZ) における中枢性髄鞘から末梢性髄鞘への移行帯を計測起点を定義して、組織学的に計測した。また、圧迫血管が存在する場合、その部位と移行帯との関連を検討した。その結果、正常脳に関しては圧

迫血管は全例中枢性髄鞘を圧迫していた。次のテーマとしては顔面痙攣の剖検脳での検索、電頭的検索を考慮中である。次年度には三叉神経についても同様の検討をした。また脊髄中心管の obex での第 4 脳室との交通性について組織学的に観察し検討した。

IX. 脊椎・脊髄

脊髄空洞症を全国的にも最も多く扱っている施設の一つである当教室では、その依然不明な病態生理の解明のために、頭蓋脊椎管の髄液移行、圧変動の異常に注目し、髄液腔の pressure volume index, outflow resistance の計測を行っている。これにより、基礎的病態として、先の髄液移行、圧変動に異常があることが確認でき、その正常化を目的とする手術にも応用をしている。

脊椎疾患の代表ともいえる変形性頸椎症に関しては、その治療法の変遷が永きに渡りあったが、当教室では全国に先駆けてセラミックを使用していた。その結果として、セラミックの生体適合性に関しては全く問題ないが、骨癒合、骨誘導と言う点に関しては、必ずしも良好とは言えない結果を得ることが出来た。今後の臨床応用の一つの基礎となると思われる。

「点検・評価」

当教室における基礎的研究として、脳腫瘍関係では、世界的に急速に進む遺伝子レベルでの研究に追従しており、また、その先端の一部を形成しているものと考えられる。樹状細胞の免疫学的特性や angiogenesis よりのアプローチなど、世界レベルを見据えた研究が今後も続くものと思われる。臨床的研究のなかでは、脊髄空洞症に関して、単に臨床症例が多いと言う事実のみでなく、その事実を鑑みた、今だ解明されない本症の病態生理を臨床的に検討するのが、世界的レベルから観ても、本教室の使命であると考えている。髄液循環動態からの視点での、本疾患の検討はこれまでの研究では正しい方向を向いていると考えられ、今後もより精力的に進める必要がある。頭部外傷も当教室のユニークな研究領域の一つであり、単科大学でありがちな、偏りがないように、理工学系とのタイアップの元で、今後も頭部外傷のメカニズムの解明が進むことを期待している。臨床的検討として、今一つ世界レベルとして、期待されるのは、血管内治療である。これは、基礎的実験が UCLA で当教室のスタッフで行われており、臨床応用も、当教室より医師の協力の元で、UCLA が世界

有数の血管内治療施設となっている。出きることなら、これらのスタッフが当院にてその臨床経験を活かして、東京での有数の施設となって行くことを期待したい。

一つの教室で、どの分野においても世界あるいは日本のトップレベルを目指すのは至難のわざと思われる。教室の特性を出すためには、上記の限られた研究にこれまで以上の力を注ぐのが望ましい。しかし、個人のレベルで指向というものが存在する以上、それぞれ個人レベルに合わせ、国内外を問わない最先端施設への留学など、その研究領域への参入も援助をすべきと思われる。これにより、教室全体として、より良い刺激がフィードバックしてくれることを期待する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiba Y, Muryama Y, Vinuela F, Lefkowitz MA, Duckwiler GR, Gobin YP. Ballonn-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: Part 1-experimental evaluation. *Neurosurgery* 1999; 45(3): 519-30.
- 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(3): 245-50.
- 3) Sawauchi S, Terao T, Tani S, Ogawa T, Abe T. Traumatic middle cerebral artery occlusion from boxing. *J Clin Neurosci* 1999; 6(1): 63-6.
- 4) Akasaki Y, Kikuchi T, Joki T, Abe T. Immunohistochemical analysis of "true de novo glioblastomas": report of four cases. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 93-101.
- 5) Nishimoto T, Murakami S. Direct impact simulations of diffuse axonal injury by axial head model. *JSAE Review* 2000; 21: 117-23.
- 6) Murayama Y, Usami S, Abe T, Hata Y, Ganaha F, Massoud TF. Transvenous doppler guidewire sonographic monitoring during treatment of a complex vertebral arteriovenous fistula associated with neurofibromaosis Type 1. *Neuroradiology* 1999; 41: 328-33.
- 7) 荏原正幸, 神吉利典, 神田 大, 加部茂彦, 佐藤 醇. 低体温療法について. *厚木病院医誌* 1999; 18(1): 34-7.
- 8) 高橋浩一, 中崎浩道, 中原成浩, 田中英明, 阿部俊昭. 頭蓋披裂の病因に関する実験的研究—GFAPの発現状況からみた病態解析—. *小児の脳神* 1999; 24: 358-62.
- 9) 寺尾 亨, 橋本卓雄, 小山 勉, 石橋敏寛, 森田 啄, 原田潤太 ほか. Interventional MRI を用いた定位的脳内血腫吸引術の有効性について. *脳神外科* 2000; 28(1): 41-5.
- 10) 小山 勉, 森田 啄, 阿部俊昭, 原田潤太, 土肥美智子, 福田国彦. CT 透視下での経皮的レーザー腰椎椎間板減圧術 (PLDD) —方法と臨床. *脊椎脊髄ジャーナル* 1999; 12(9): 873-89.
- 11) 小山 勉, 原田潤太, 土肥美智子, 中崎浩道, 阿部俊昭. CT ガイド下経皮・経腸骨的レーザー椎間板減圧術 L5/S1 ヘルニアに対する経皮・経腸骨法. *脊椎脊髄ジャーナル* 2000; 13(4): 307-10.
- 12) 西本哲也, 村上成之. 自動車の衝突安全におけるコンピュータバイオメカニクスの役割. *計算工学* 2000; 5: 17~20.
- 13) 赤崎安晴, 森田 啄, 常喜達裕, 阿部俊昭, 菊池哲郎, 田中俊英 ほか. テント上 astrocytic tumor 症例における治療成績の評価と治療方針の再検討. *慈恵医大誌* 1999; 114: 319-25.
- 14) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞と IL-12 の併用による免疫療法. *神免疫研* 1999; 12: 177-80.
- 15) 村上成之, 中村紀夫, 西本哲也, 阿部俊昭. 側頭部衝撃におけるびまん性脳損傷の発生機序についての一考察—二次元有限要素法を用いた脳内応力分布の検討から—. *神経外傷* 1999; 22: 110-6.
- 16) 村上成之, 竹川 充, 谷 諭, 阿部俊昭, 中村紀夫. 乗車用ヘルメットの防御効果 特に関し慢性脳損傷との関連から. *交通科学研究資料* 1999; 40: 23-6.
- 17) 大橋元一郎, 清水 純, 神尾正巳, 阿部俊昭. プロラクチノーマの薬療法における長期予後とプロモクリプチン負荷試験について. *ホルモンと臨* 1999; 47: 36-9.
- 18) 沢内 聡, 結城研司, 阿部俊昭. Crushing head injury の検討. *脳神外科* 1999; 27(6): 557-61.
- 19) 谷 諭, 阿部俊昭, 野田靖人, 磯島 晃, 奥田芳士, 長島泰弘 ほか. Chiari 奇形に伴う脊髄空洞症に対する外科的治療効果—患者アンケート調査の結果から—. *脊髄外科* 1999; 13(2): 165-70.
- 20) 田中英明, 中崎浩道, 高橋浩一, 中原成浩, 阿部俊昭. マウス胎生期神経管由来細胞の分化増殖に対する羊水の影響について. *小児の脳神* 1999; 24(3): 251-5.
- 21) 田中俊英, 荏原正幸, 沢内 聡, 赤崎安晴, 陶山大輔, 尾上尚志 ほか. 当院における破裂動脈瘤の治療成績に関する検討. *J Fuji City Gen Hosp* 1999; 16: 7-12.
- 22) 富井雅人, 中島真人, 池内 聡, 長谷川讓, 小川武希, 阿部俊昭. テント上手術に合併したテント下出血例

の検討. 脳神経外科 1999; 27(10): 921-5.

II. 総説

- 1) 菊池哲郎. グリオーマ最近の研究と治療 グリオーマの新しい免疫療法の試み. 神研の進歩 1999; 43(3): 443-50.
- 2) 原田潤太, 小山 勉, 土肥美智子, 三井田和夫, 福田国彦, 中崎浩道 ほか. CT による腰椎椎間板ヘルニアの経皮的レーザー治療. 脊椎脊髄ジャーナル 1999; 12(10): 913-20.
- 3) 阿部俊昭. 二分脊椎症にかかわる治療. Brain & Spinal Cord 1999; 6(3): 1.
- 4) 橋本卓雄. 経皮的椎間板ヘルニア治療. 脊髄脊髄ジャーナル 1999; 12(10): 899-904.
- 5) 小山 勉. 経皮的CT透視下レーザー腰椎椎間板減圧術. 慈恵医大柏病医報 1999; 66-7.
- 6) 小川武希, 海渡信義. 頭部外傷と脳波. 小児診療 1999; 62(6): 861-9.
- 7) 小川武希. 見逃してはならない頭蓋内圧亢進症状. プレインナーシング 1999; 15(7): 662-7.
- 8) 神尾正巳. 上手な患者教育とは? Monthly Announcement 1999; 31(2): 1.
- 9) 田中俊英. 血管新生とその制御 血管をターゲットにした腫瘍治療. 組織培養工学 1999; 25(5): 14-9.
- 10) 田中俊英. 抗血管新生療法とその臨床応用. 医のあゆみ 1999; 191(5): 619-25.
- 11) 田中俊英. Dana-Farber 事件からみたアメリカ医療. J Fuji City Gen Hosp 1999; 16: 27-34.

III. 学会発表

- 1) Abe T, Okuda Y, Hida T, Tani S. Diagnosis and treatment of syringomyelia (SM) from 100 cases personal experiences. The Second Biannual Congress of Korea-Japan Conference on Spinal Surgery. Seoul, Sept.
- 2) Abe T, Okuda Y, Hida T, Tani S. Diagnosis and treatment of syringomyelia (SM) from 150 Cases personal experiences. ASPM/ JSPN Joint Congress. Kona Coast Hawaii, Jan.
- 3) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Abe T, Ohno T. Antitumor effect of immunizations with fusions of dendritic and glioma cells in a mouse brain tumor model. Keystone Symposium, Cellular Immunity and Immunotherapy of Cancer. Santa Fe, Jan.
- 4) Akiyama M, Sakai H, Suyama D, Hashimoto T, Onoue H, Abe T. Intracranial hemangiopericytomas: Neuro-imaging features. Congress of Neurological Surgeons. Boston, Nov.
- 5) Koyama T, Harada J, Dohi M, Nakazaki H,

Abe T. CT guided percutaneous Laser disc decompression (PLDD) —Guiding, monitoring and its result—. International Symposium on Intraoperative CT Scanning. Karuizawa, June.

- 6) Numoto RT. Out-patient chemotherapy for childhood germ cell tumors: results and effects on neuroendocrine. 14th Japan Neurosurgery English Forum. Tokyo, Mar.
- 7) Numoto RT, Takeda M, Abe T. Are anterior cervical fixation devices really necessary? The 2nd Naval Orthopedics Conference in Yokosuka. Yokosuka, Nov.
- 8) Takahashi K, Nakazaki H, Tanaka H, Nakahara S, Abe T. Experimental study for the pathogenesis of dysraphism on GFAP appearance. ASPN/JSPN Joint Congress 2000. Kona Coast, Hawaii, Jan.
- 9) Terao T, Hashimoto T, Abe T. Advantages of stereotaxic needle biopsy of brain tumor using interventional magnetic resonance imaging—Report of 12 Cases. 11th European Congress of Neurosurgery. Copenhagen, Sept. [11th European congress of neurosurgery 1999; 857-65]
- 10) Tomita Y, Marmarou A, Dunbar J, Beaumont A, Marmarou C, Sawachi S. Brain edema in a model of acute subdural hematoma following diffuse brain injury. Eleventh International Symposium on Brain Oedema and Mechanisms of Cellular Injury. England, June.
- 11) 奥田芳士, 飛田敏郎, 磯島 晃, 谷 諭, 長島弘泰, 阿部俊昭. 手術中の髄液循環動態評価に基づく脊髄空洞症に対する大孔部減圧術法の選択. 第 58 回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10 月.
- 12) 橋本卓雄, 高橋浩一, 中崎浩道, 原田潤太, 寺尾 享, 阿部俊昭. プレナリー関連シンポジウム-1: 関連: 低侵襲外科のめざすもの Open MRI を用いた脳神経外科疾患に対する低侵襲治療. 第 58 回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10 月.
- 13) 神尾正巳, 阿部俊昭, 大橋元一郎, 清水 純. テルグリドによるプロラクチン産生下垂体腺腫の治療. 第 72 回日本内分泌学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 14) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 田中俊英, 常喜達裕, 安江正治, 阿部俊昭. テント上 astrocytic tumor 102 症例の治療成績と治療方針の検討. 第 58 回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10 月.
- 15) 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腫瘍細胞の融合細胞と IL-12 の併用による免疫療法. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月.

- 16) 村山雄一, Vinuela F. 未破裂動脈瘤の血管内治療. 第15回日本脳神経血管内治療学会. 福岡, 11月.
- 17) 田中俊英. 血管新生をターゲットにした遺伝子治療. 第24回遺伝子治療研究会. 仙台, 9月.
- 18) 田中俊英. Angiogenesis targeted gene therapy. 第72回日本生化学学会. 横浜, 10月.
- 19) 飛田敏郎, 奥田芳士, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 難治性脊髄空洞症再手術例の原因と治療についての検討. 第58回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10月.
- 20) 富井雅人, 尾上尚志, 阿部俊昭, 松尾義裕. 三叉神経の root exit zone における中枢性から末梢性髄鞘への移行部の組織学的計測および圧迫血管との関連. 第58回日本脳神経外科学会総会. 東京, 10月.
- 2) Tanaka T, Nakazaki H, Hida T, Hakajiam M, Abe T. Trigeminal neuralgia associated with tTentorial agenesis and temporal lobe herniation—case report—. *Neurol Med Chir* 2000; 40: 124-7.
- 3) 清水 純, 田澤俊明, 片野てい子, 松本容秋, 秋葉弥一. 特発性血小板減少性紫斑病に合併した破裂脳動脈瘤の1例. *脳外速報* 1999; 8: 649-52.
- 4) 石橋敏寛, 長島弘泰, 高橋浩一, 沢内 聡, 村上成之, 常喜達裕, 小川武希, 阿部俊昭. 後頭蓋窩腫瘍摘出後 cerebellar mutism を呈した1例. *脳神外ジャーナル* 1999; 7: 591-5.
- 5) 荏原正幸, 田中俊英, 沢内 聡, 諸岡 暁, 結城研司, 阿部俊昭. 血管屈曲部に発生した AICA-PICA aneurysm の1例. *脳神経外科* 1999; 27(11): 1013-7.

IV. 著 書

- 1) 田中俊英. 血管新生と治療—遺伝子治療. 室田誠逸, 佐藤靖史 編. 血管新生研究の新展開. 東京: 医療ジャーナル社, 2000. p. 330-40.
- 2) Takahashi K, Tanaka H, Nakahara S, Nakazaki H, Terao T, Abe T. The pathogenesis of myeloschisis: experimental studies. Matsumoto S, Sato H, ed. *Spina bifida*. Tokyo: Springer, 1999. p. 250-5.
- 3) Abe T. Pathogenesis of syringomyelia. Matsumoto S, Sato H, ed. *Spina bifida*. Tokyo: Springer, 1999. p. 250-5.
- 4) 阿部俊昭. II. 脊椎・脊髄の外科解剖と手術 Chiari 奇形と脊髄空洞症. 高倉公朋, 斎藤 勇, 佐藤 潔. 図説脳神経外科 New Approach 脊髄 [機能・解剖・手術] 7. 東京: メディカルレビュー社, 1999. p. 162-7.
- 5) 菊池哲郎. VI. 腫瘍性疾患 部位別分類 末梢神経腫瘍 神経症候群—その他の神経疾患を含めて—III. 別冊日本臨床 領域別症候群 28. 東京: 日本医事新報社, 2000. p. 350-3.
- 6) 小川武希. 頭部外傷の疫学と分類. 図説脳神経外科 New approach 11. 脳脊外傷. 東京: メジカルレビュー社, 2000. p. 2-11.
- 7) 阿部俊昭. 頭蓋底の除圧. 富永積生, 伊藤達雄. 上位頸椎の臨床 C 治療. 3. 手術方法. 東京: 南江堂, 1999. p. 72-7.
- 8) 飛田敏郎, 阿部俊昭. 神経症候群・脊髄空洞症. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ 28. 東京: 日本医事新報社, 2000. p. 580-2.

V. その他

- 1) Tanaka T, Ikeuchi S, Yoshino K, Isoshima A, Abe T. A case of cerebrospinal fluid eosinophilia associated with shunt malfunction. *Pediatr Neurosurg* 1999; 30: 6-10.

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	顔面・手足先天異常，手の 外科
講師：後藤 昌子	陥入爪，巻き爪，末梢神経
講師：平瀬 雄一	Microsurgery，乳房再建， 手の外科，四肢皮膚欠損の 被覆
講師：福本 恵三	手の外科，乳房再建，四肢 皮膚欠損の被覆
講師：林 博之	Microsurgery，手の外科
講師：二ノ宮邦稔	頭蓋・顎・顔面外科一般
講師：武石 明精	乳房再建，手の外科
講師：松浦慎太郎	Microsurgery を用いた再 建外科

研究概要

I. 基礎研究

i) 遺伝子診断に関する研究

Craniosynostosis syndrome, achondroplasia などの先天性の骨系統疾患における遺伝子解析による遺伝子診断を行い，診断確定後は責任遺伝子の発現の研究，さらに遺伝子治療の可能性を研究している。また発症形式のわかっていない先天異常疾患についても皮膚，血液検体よりの DNA の抽出，細胞の培養と管理などを行っている。

ii) サルを用いた同種神経移植に関する研究

サルを用いた同種神経移植実験が完了し，その成果を第 8 回日本形成外科学会基礎学術集会で発表した。尺骨神経を用い，凍結保存同種神経移植（第 1 群），新鮮同種神経移植（第 2 群），免疫抑制新鮮同種神経移植（第 3 群），の 3 群における神経再生の形態学的評価を行った。再生神経組織のエポソニウム包埋，トルイジンブルー染色標本の光顕像の画像解析を行い，mean fiber diameter と %neural tissue の値を比較した結果，第 3 群は第 2 群よりも，第 2 群は第 1 群よりも統計的に有意に良好な神経再生を認めた ($p < 0.001$)。免疫抑制剤は Cyclosporin A を使用したが，比較的少ない投与量で予想以上の良好な結果が得られ，神経同種移植における免疫抑制剤の意義が再確認された。

iii) ウサギを用いた軟骨フレームの作製

小耳症の手術時間を短縮し，低侵襲で術後吸収の少ない耳介を簡便に作製可能とする方法を開発する

のがこの基礎研究の目的である。

日本白色家兎の肋軟骨から軟骨 chip を作成し，同重量のハイドロキシアパタイトと混合して鼠径部皮下の浅腸骨動脈上に移植した。対照群として肋軟骨を移植した。移植後 4 週，6 週，8 週，12 週にそれぞれ 4 羽ずつから移植片を摘出し，移植前の大きさと比較，更に病理組織学的に検索した。

その結果，大きさにはほとんど変化が無く，移植後 6 週以降に骨が出現し，移植後 8 週では軟骨の融解が観察され，移植軟骨がいずれ骨に置換されることが予測できた。ハイドロキシアパタイトと軟骨のみから軟骨を作成することは不可能であった。今後は筋膜への包埋やケミカルメディエーターによる軟骨誘導等を応用する。

iv) ウサギを用いた下顎骨骨癒合に関する研究

Live bone を用いての骨強度についての研究は見受けられない。現在，ウサギ下顎骨で骨折部にミニプレート固定（チタン製及び吸収性プレート）を行い，固定期間と各々の骨強度の関係について研究を行っている。体重 3 kg の日本白色家兎（雄）を用い，下顎骨骨折部に 4 穴チタンプレート 1 枚とスクリュー 4 本または吸収性プレートおよびスクリューで同様に固定を行う。ミニプレート固定より 1・2・4・8・12 週の骨癒合の強度を，剪断方向とその直角方向について骨強度測定装置で測定する。同時に骨研磨標本を作成し，また周囲の軟部組織についても組織学的検索を行い，その生体反応を比較していく予定である。X 線写真の所見についても検討していく予定である。

II. 臨床研究

i) 口唇・口蓋裂治療例統計，治療法の変遷と現況

昭和 43 年から平成 12 年までの過去 32 年間に当科で治療を行った口唇・口蓋裂患者は約 2,000 例以上にのぼる。昭和 43 年から昭和 46 年の前半までは，生後 3 から 5 ヶ月で片側唇裂は Tenison 法，Millard 法などを，それ以降はほぼ全例に Millard 法を行ってきた。両側唇裂に対しては Manchester 法を行ってきた。口蓋裂の治療法では，生後 1 歳から 1 歳 6 ヶ月までに Wardill の push back 法を中心に手術を行い，その他 Salyer の two flap palatoplasty などを行ったが push back 法が言語治療の成績ではよい結果を得ているため現在は push back 法を行っている。顎裂に対しては，4~5 年前より生後 1 歳頃までに半切肋骨を用い早期顎裂部移植を行っており，満足いく結果を得ている。

- ii) 手・足先天異常：この1年の臨床例の報告、治療方針—多指症・裂手症・橈尺側形成不全—

1年間に慈恵本院、各分院および関連病院を受診した患者数は194人で、主な内訳は多指症55人、合指症26人、合短指症10人、裂手（裂足）症14人、巨指症5人、Apert症候群2人、先天性絞扼輪症候群15人、短指症10人、欠指症3人である。手術症例数は、多指症38人、合指症24人、合短指症7人、裂手（裂足）症14人、巨指症6人、Apert症候群4人、先天性絞扼輪症候群4人、短指症4人である。多指症については、過剰母指の皮膚を利用して第1指間の形成を試みた。長期follow-upを行い、Bilhaut法と従来法との比較を行う予定である。骨延長器を合短指症、橈側列形成不全症などの手足先天異常症例に用いて、ピンチの再建、指列の再建に良好な結果を得ている。研究業績は、学会発表9題、印刷論文3編である。

- iii) 当科における小耳症症例の術式の変遷と検討

当科で過去に治療を行った小耳症の症例は300例以上を数える。各々に如何なる術式が施されてきたのか、そしてどのような結果がもたらされたのかを調査することによって、小耳症の治療法を確立することがこの研究の目的である。

分類は萩野分類に準じて行った。合併症や側頭部、顎部の発育についても調査する。術式については手術回数、生え際の移動、植皮部の状態、側頭部ポケットの厚み、フレームワーク、固定法、手術時期等について調査する。以上の結果と成功した耳介のレリーフの外観や吸収の度合い、患者の満足度等を照らし合わせて検討する。

現在、これらの情報をコンピューターを用いて整理している段階である。

- iv) レーザー治療に関する研究

血管腫や太田母斑、色素性母斑などの治療方法はある程度確立されたものがあるが、今後の課題としては、巨大色素性母斑と扁平母斑の治療にあると考えられる。巨大色素性母斑については、日韓形成外科学会と第43回日本形成外科学会学術集会において、Two Step Laser Treatmentについて発表を行った。癌化を含めた組織学的検討、全身検索についての必要性が討議され、今後の課題であると考えられる。扁平母斑に関しては大きいものに関しては再発も多く、治療に難渋することも多いが、照射間隔の短縮、全身麻酔下の全照射、CO₂ Laserの併用などを行い治療効果をあげていきたいと考えてい

る。老人性色素斑のルビーレーザー治療についても日韓形成外科学会で報告を行った。

5月に新中央棟が完成し、手術室も移動したことに伴い、新しいルビーレーザーの購入が認められ、手術室に常備されるようになった。現在火曜日の午前枠を利用しているが、ほぼ毎週2例ずつの症例を行っている。

- v) マイクロサージャリーについて：1年間の臨床報告

平成11年4月1日から平成12年3月31日までのマイクロサージャリーの総件数は36例であった。

男25例、女10例である。年齢は16歳から73歳まで平均年齢39.6歳であった。

内容としては再接着例が16例、複合組織移植が20例であった。

1年間のうちのどの時期に手術件数が多かったのか調べてみると4月から7月まで18件、8月から11月まで7件、12月から3月まで11件であった。内容として4月から7月の期間では再接着9例、複合組織移植9例と手術件数が多かった。12月から3月では再接着4例、複合組織移植7例と複合組織移植の占める割合が多くなっている。

年齢別に見てみると10歳代11例、20歳代8例、30歳代6例、40歳代5例、50歳代6例、60歳代3例、70歳代2例です。内容として再接着例は20歳代に4例と多く、30歳代、50歳代3例ずつとなっている。複合組織移植は10歳代に5例、20歳代4例、30歳代3例と年齢とともに少なくなっている。

問題のあったものは再接着の6例で、引き抜き損傷、印刷機での損傷、肉切り機械での損傷など各1例ずつ、プレスでの損傷が3例であった。その再建方法はV-Y形成3例、断端形成2例、wrap around flap 1例であった。

複合組織移植としてはanterolateral thigh flap 4例、radial forearm flap 2例、TRAM 2例、scapular flap 2例、LD flap、osteocutaneous flap、paraumbilical perforator thin flap、superficial temporal fascia flapが各1例ずつでした。

手足の指の再建として用いたtoe-to-finger 2例、wrap around flap、first web flap、nail transfer、dorsalis pedisのV-Y flap、各1例と多彩です。

- vi) 乳房再建の経過からみた我々の治療方針

われわれの教室では、乳癌の切除後の再建をはじめ、乳房異物、先天性大胸筋欠損症に対して、自家組織移植による乳房再建を行っている。過去われわれの教室でも生食インプラントによる再建を行った症例もあったが、22症例中12例と高率に合併症が

認められた。そのため、合併症のあった症例では、インプラントを摘出し自家組織移植による乳房再建を行っている。このように異物を用いた再建では、自家組織移植による再建と比較して、合併症が多い。本教室での乳癌手術後の再建では、広範囲切除後の被覆症例も含めると、約 240 例に及ぶ。乳房再建で用いる皮弁は、腹直筋皮弁と広背筋皮弁である。移植可能な組織量や皮膚の類似性から、腹直筋皮弁を第 1 選択としている。さらに現在では、より筋体の犠牲の少ない遊離腹直筋皮弁による乳房再建を積極的にやっている。

vii) 顔面外傷における吸収プレートの適応
顔面外傷における内固定材として生体吸収性材料によるミニプレート・スクリューが製品化されている。

現在、当科では使用している吸収性プレートは、ポリ-L-乳酸を素材とし、分子量は 2.2×10^5 、ヒト骨皮質とほぼ同等の強度を有し、約 3 ヶ月間、その強度を維持する。生体内で加水分解を受け、およそ 2 年で消退するとされている。その大きさは、ミニプレートで幅 4.5 mm、厚さが 1.5 mm、スクリューは直径 2.0 mm と金属製のものに比しやや大きい。

吸収性プレートの利点として、生体内で分解・吸収されるため、抜去術の必要性という制約を受けずに自由な位置に固定を施せるといふ点が挙げられる。また、金属のように腐食の危惧が無く、ストレス保護で生ずる周囲骨の脆弱化を防ぐことが出来る。さらに、生体適合性に優れ、十分な初期強度とその維持期間を得ることが可能である。X 線写真や CT・MRI にも artifact として反映されることはない。

一方、吸収性プレートの欠点を挙げると、その厚さの為に皮下に容易に触知するという点がある。しかし、いずれ吸収されるということと考えれば大きな問題とはならない。また、吸収性プレート・スクリューは高値ではあるが、長期的にみると、抜去のための二次手術を要しないことから医療費の面でも欠点とは言えない。チタン製のものに比し、スクリュー・プレートともやや大きいため、微細な骨片の固定には適さないと考えられる。プレートの形態にも限りがあり、今後の開発が期待される。

以上のことから、吸収性プレートの適応として、術前の検索において骨片が比較的大きく微細な第三骨片の少ないもの、若年者などが考えられる。

当科では、1999 年 1 月より 2000 年 7 月 30 日まで 12 症例に吸収性プレートを使用してきた。その内訳は、男 10 例、女 2 例で、手術時年齢は 14~60 歳、平

均 31.1 歳である。部位別では左頬骨 7 例、右頬骨 4 例、下顎骨 1 例であった。現在のところ術後合併症も認められず、良好な経過を示している。今後の更なる経過観察が必要であると考えられる。

「点検・評価」

I. 基礎研究

i) 遺伝子診断に関する研究について

先天性の骨系統疾患における遺伝子解析を行い、JMJ. 46, 1999 と J Craniofac Genet Dev Biol. 19, 1999 に論文を発表した。

ii) サルを用いた同種神経移植に関する研究について

ニホンザルにおいて、段階的凍結保存した同種神経移植は、免疫抑制剤を投与した群には劣るが、新鮮同種神経移植と比較して良好な神経再生を得た。本結果を第 8 回日本形成外科学会基礎学術集会で発表した。

iii) ウサギを用いた軟骨フレームの作製について

移植後 6 週以降に骨が出現し、移植軟骨が骨に置換されることが予測できた。今後これらについて第 9 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。

iv) ウサギを用いた下顎骨骨癒合に関する研究について

チタン製プレートと吸収性プレートでの骨癒合の強度・組織学的所見について現在検討中である。結果については、第 9 回日本形成外科学会基礎学術集会上で発表する予定である。

II. 臨床研究

i) 口唇・口蓋裂治療例統計、治療法の変遷と現況について

第 23 回日本口蓋裂学会(口蓋裂縫合法のテクニック、顎裂部骨移植の検討)、第 42 回日本形成外科学会学術集会(顎裂部早期骨移植)、The 4th asian pacific cleft lip and palate conference (Primary early alveolar bone graft. Cephalometric analysis of cleft lip and palate; their long term follow up studies of the developmental pattern) など、またその他の学会でも数多く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。特に顎裂部早期骨移植に関しては、海外でも高い評価を受けた。

- ii) 手・足先天異常：この1年の臨床例の報告、治療方針—多指症・裂手症・橈尺側形成不全—について

第42回日本形成外科学会、第42回日本手の外科学会、第39回日本先天異常学会において、発表し症例の豊富さが際だっていた。日手会誌 16：793～798。2000、16：801～805。2000、日形会誌 20：184～190。2000 に論文として採用された。

- iii) 当科における小耳症症例の術式の変遷と検討について

全症例の情報をコンピューターを用いて整理、分析している段階である。現在の術式は2段階法（フレームワークと耳起こし）であり、良好な結果を得ている。

- iv) レーザー治療に関する研究について

老人性色素斑については第3回日本レーザースポーツ医学会集会で発表を行なった。

巨大色素性母斑について第12回ICPRASにて発表を行なった。

更に日韓形成外科学会、日本形成外科学術集会でも発表を行ない、活発な討論が行なわれた。

- v) マイクロサージャリーについて：1年間の臨床報告について

昭和46年、形成外科にマイクロサージャリー研究班ができてから30年経った。初期の頃は再接着指（肢）の生着率を向上させることに情熱を注ぎ、技術の習得にしのぎを削った時代があった。最近では、マイクロサージャリーは形成外科医にとって欠くことの出来ない基本手技となっている。

形成外科でこの10年間に取り扱った切断指は176例（230指）、手前腕の切断は17例、足趾の切断7例を再検討してみた。約半分の症例は再接着術を施行した。また過去30年間の全症例や関連病院である北品川病院の症例も検討しているので、第117回成医会総会に報告する予定である。

- vi) 乳房再建の経過からみた我々の治療方針

先天性大胸筋欠損症に対する乳房再建を第43回日本形成外科学会総会学術集会に発表、インプラントによる乳房再建症例の検討を第25回日本外科系連合学会に発表し、乳房再建法について討論した。

- vii) 顔面外傷における吸収プレートの適応

現在、当科では顔面骨骨折の12症例に吸収性プレートを_usingしてきた。いずれも経過観察期間が短いので、今後の更なる経過観察が必要であると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 林 博之、菱田康男、小林正大、宮脇剛司、栗原邦弘。手指への脛骨内果下部からの全層植皮術。日手の外科会誌 2000；16：694-7.
- 2) 宮脇剛司、里見嘉昭、栗原邦弘、平川正彦、増沢源造。合短指症の治療における骨延長の問題点。日手の外科会誌 2000；16：793-6.
- 3) 栗原邦弘、里見嘉昭、宇井啓人、林 博之、増沢源造。巨指症の長期経過観察と臨床像：合併疾患による検討。日手の外科会誌 2000；16：801-5.
- 4) 内田 満、黒木知子、林 淳也、栗原邦弘、増沢源造。糖尿病を合併する Dupuytren 拘縮の検討。日手の外科会誌 2000；16：916-8.
- 5) 築野真理、栗原邦弘。日本人における Craniosynostosis Syndromex の臨床的検討。日形成外会誌 1999；19：572-5.
- 6) 内田崇之、増沢源造、浪川浩明（東京厚生年金病院形成外科）、井坂茂夫（東京厚生年金病院泌尿器科）。尿管遺残症の2例。日形成外会誌 1999；19：634-47.
- 7) 内田崇之、増沢源造、浪川浩明（東京厚生年金病院形成外科）、栗原邦弘。Prehallux 様変形の臨床像の検討。日形成外会誌 2000；20：184-90.
- 8) Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Genomic structure of the fibroblast growth factor receptor 2 gene and mutational analysis of Japanese patients with craniosynostosis syndrome. Jikeikai Med J 1999；46：185-97.
- 9) Tsukuno M, Suzuki M, Eto Y. Pfeiffer syndrome caused by haploinsufficient mutation of FGFR2. J Craniofac Genet Dev Biol 1999；19：183-8.
- 10) 大平洋一¹⁾、佐野勝英²⁾、黒田陽久³⁾、高橋恒夫⁴⁾、平川正彦（¹⁾富士市立中央病院外科）。肋骨付広背筋皮弁胸郭形成術を併用した原発性肋骨骨肉腫の1例。日臨外医会誌 2000；61：84-7.

II. 総 説

- 1) 平瀬雄一、山口利仁（東京手の外科・スポーツ医学研究所）。外科医に役立つ形成外科の基本手技・四肢、その他 部位 1. 手・指尖・爪部損傷後の処置。形成外科 1999；42(増刊)：297-9.
- 2) 村井繁廣、栗原邦弘。陥入爪、巻き爪と爪感染創の治療。形成外科 1999；42(増刊)：311-4.
- 3) 寺尾保信。特集：再建外科 I. 再建材料とその採取法 1. 皮膚—植皮—。耳鼻・頭頸外科 1999；71：7-14.
- 4) 福本恵三、栗原邦弘。特集：整形外科医に役立つ形成外科治療法—四肢血行障害と治療。Orthop 2000；

III. 学会発表

- 1) 栗原邦弘, 里見嘉昭, 宇井啓人, 平川正彦. (シンポジウム) 小耳症再建 2 段階法の長期成績. 第 42 回日本形成外科学会学術集会. 福岡, 4 月.
- 2) 寺尾保信, 坂東正士 (都立駒込病院形成外科). 両側茎横軸腹直筋皮弁による乳房再建例の長期成績. 第 42 回日本形成外科学会学術集会. 福岡, 4 月.
- 3) 内田崇之, 増沢源造, 浪川浩明 (東京厚生年金病院形成外科), 土田義隆, 渡辺規光. 手先天異常の統計的観察と検討. 第 42 回日本形成外科学会学術集会. 福岡, 4 月.
- 4) 栗原邦弘, 中村晶子, ニノ宮邦稔, 内田 満. 顎裂部早期骨移植 第 3 報: 画像分析による術後成績. 第 42 回日本形成外科学会学術集会. 福岡, 4 月.
- 5) 松井瑞子, 村井繁廣, 福本恵三, 栗原邦弘. 当教室における四肢の悪性腫瘍の検討. 第 42 回日本形成外科学会学術集会. 福岡, 4 月.
- 6) 宮脇剛司, 里見嘉昭, 平川正彦, 栗原邦弘, 増沢源造. 合短指症における骨延長の治療経験. 第 42 回日本手の外科学会学術集会. 東京, 5 月.
- 7) Kurihara K, Uchida M, Ninomiya K. Rhinoplasty with split rib bone graft. The 12th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. San Francisco, June.
- 8) Miyawaki T, Uchida M, Fukumoto K, Kurihara K. Congenital claw nail deformity of the toe accompanying hand and foot anomalies. The 12th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. San Francisco, June.
- 9) Kita Y, Kurihara K. A Study of 42 cases of Wassel type thumb polydactyly. The 12th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. San Francisco, June.
- 10) Hishida Y, Kobayashi M, Kita Y, Kurihara K. The Two sep laser treatment of a giant congenital pigmented nevus-an experimental and clinical study. The 12th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. San Francisco, June.
- 11) Nojima K, Hishida Y, Hayashi H, Kurihara K. Retrospective study of finger tip amputation. The 12th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. San Francisco, June.

- 12) 内田 満, 栗原邦弘. 当科で経験した外表先天異常患者数の 30 年間の動向. 第 39 回日本先天異常学会総会・学術集会. 鹿児島, 7 月.
- 13) 築野真理, 鈴木英明, 井田博幸, 栗原邦弘, 衛藤義勝. 日本人 Craniosynostosis Syndrome Patients の遺伝子解析. 第 39 回日本先天異常学会総会・学術集会. 鹿児島, 7 月.
- 14) 増沢源造, 内田崇之, 浪川浩明 (東京厚生年金病院形成外科), 土田義隆, 渡辺規光. 足先天異常症例の検討. 第 39 回日本先天異常学会総会・学術集会. 鹿児島, 7 月.
- 15) Kurihara K, Uchida M, Ninomiya K. Primary and early alveolar bone graft. The 4th Asian Pacific Cleft Lip and Palate Conference. Fukuoka, Sept.
- 16) Ninomiya K, Kurihara K, Uchida M, Ui K. Cephalometric analysis of cleft lip and palate: their long term follow up studies of the developmental pattern. The 4th Asian Pacific Cleft Lip and Palate Conference. Fukuoka, Sept.
- 17) Hayashi H, Hishida Y, Murai S, Kurihara K. Full thickness skin graft from medial submalleolar region to hand. The 54th ASSH. Boston, Sept.
- 18) 築野真理, 鈴木英明, 栗原邦弘, 衛藤義勝. FGFR2 の Genomic Sequence と Craniosynostosis Syndrome の遺伝子解析. 第 8 回日本形成外科学会基礎学術集会. 東京, 10 月.
- 19) 武石明精, 寺尾保信, 松井瑞子, 栗原邦弘. 悪性腫瘍の治療における形成外科的攻略—悪性腫瘍切除後の機能・形態再建—. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 20) ニノ宮邦稔, 栗原邦弘, 福本恵三, 石田勝大. 口唇部悪性腫瘍手術例の検討. 第 17 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 豊中, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 栗原邦弘. VI. その他の移植術. 秦 維郎 (東京医歯大), 野崎幹弘 編 (東京女子医大). 標準形成外科学 第 4 版 東京: 医学書院 2000. p. 48-57.

V. その他

- 1) 平川正彦. 私の褥瘡・皮膚潰瘍治療経験. こころの臨床 ア・ラ・カルト 1999; 18: 247.
- 2) 平川正彦. 私の褥創・皮膚潰瘍治療経験. こころの臨床 ア・ラ・カルト 1999; 18: 387.
- 3) 平川正彦. 私の褥創・皮膚潰瘍治療経験. こころの臨床 ア・ラ・カルト 1999; 18: 505.
- 4) 平川正彦. 私の褥創・皮膚潰瘍治療経験. こころの臨床 ア・ラ・カルト 2000; 19: 49.

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
助教授：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、その拜啓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救命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、その心内構築、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の有効性を、(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充分とはいえず、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

い部分が多い。虚血状態や高熱など色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 $\gamma\delta$ 型を発言している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存形成術など遠隔期 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る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できていないものや, 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・生化学的浄化など 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) 黄 義浩, 大久保正, 星野良平. Coil embolization が有効でなかった冠動脈肺動脈瘻の 1 手術治療例. 日心外会誌 1999; 28: 192-6.
- 2) 宇野吉雅, 堀越茂樹, 江本秀斗, 鈴木博之. 二期的手術を施行した感染性総腸骨動脈瘤の一治療例. 日心外会誌 1999; 28: 331-4.
- 3) Hashimoto K, Onoguchi K, Sasaki T, Hachiya

T, Takakura H, Nagahori R, et al. Strategy for balancing anticoagulation and hemostasis in aortocoronary bypass surgery. Jpn Circ J 1999; 63: 165-9.

- 4) 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. 心筋梗塞後心室中隔穿孔に対する modified Komeda-David 手術. 胸部外科 1999; 52: 542-5.
- 5) Kurosawa H, Nakano M, Kawase M, Kasegawa H, Nakano K, Eishi K. Mitral valve repair by Carpentier-Edwards physio annuloplasty ring. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 355-60.
- 6) Morita K, Kurosawa H, Mizuno A, Sakamoto Y, Tanaka K, Uno Y, et al. The role of a staged approach for high-risk Fontan candidates. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 478-88.
- 7) 橋本和弘, 高倉宏充, 佐々木達海, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 長堀隆一 ほか. 僧帽弁閉鎖不全に対する弁形成術の検討. 埼玉県医学会雑誌 1999; 34: 1-4.
- 8) Hashimoto K, Sasaki T, Hachiya T, Onoguchi K, Takakura H, Nagahori R, et al. Improved hemostasis with the combination of a heparin-coated circuit and aprotinin prime during heart surgery: potentiating effect in platelet preservation. J Artif Organ 1999; 2: 157-62.
- 9) Sakamoto Y, Kurosawa H, Takakura H, Saitoh F, Naganuma H. A 22-year course of the Kay-Shiley disc valve with muscle guard at the mitral position. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 574-6.
- 10) Sakamoto Y, Takakura H, Saitoh F, Ohnishi K, Shiratori K, Takagi K, et al. Assessment of coronary artery bypass surgery by exercise thallium imaging. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999; 5: 387-90.
- 11) 森田紀代造, 黒澤博身, 坂本吉正, 小柳勝司. 自己肺動脈グラフトによる大動脈基部置換術. 胸部外科 2000; 53: 269-74.
- 12) 野村耕司. 先天性心疾患における刺激伝導系の研究 (機能, 左室圧容積曲線と形態 3 次元立体解析法). 慈恵医大誌 2000; 115: 125-35.

II. 総 説

- 1) 黒澤博身. 小児循環器の医師は幸せか? 日小循誌 1999; 15: 429.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身. Ross 手術とは何か, 何が利点か. 心臓 1999; 31: 757-60.
- 3) 森田紀代造, 黒澤博身. 弁性病変に対する新生児・乳幼児手術. 小児外科 1999; 31: 1279-84.

- 4) 黒澤博身, 人工臓器? 遺伝子工学と近未来の医療, Cardiovascular Med-Surg 2000; 2: 7-8.
- 5) 森田紀代造, 黒澤博身. チアノーゼを伴う小児の先天性心疾患. 2000; 211-6
- 6) 篠山重威, 矢崎義雄. 循環器疾患最新の治療 2000-2001. 東京: 南江堂.

III. 学 会

- 1) 黒澤博身, 森田紀代造, 坂本吉正, 金澤俊行, 宇野吉雅, 川田典靖 ほか. Ross-Konno 手術. 第 35 回日本小児循環器学会総会. 福岡, 7 月.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身, 坂本吉正, 金澤俊行, 宇野吉雅, 川田典靖 ほか. フアロー四徴症に対する低い心房圧を目指した Conotruncal repair 法の遠隔期心機能と QOL. 第 35 回日本小児循環器学会総会. 福岡, 7 月.
- 3) 坂本吉正, 黒澤博身, 森田紀代造, 金澤俊行, 宇野吉雅, 清水昭吾 ほか. 右室流出路からみた Ross 手術の中期治療成績. 第 35 回日本小児循環器学会総会. 福岡, 7 月.
- 4) 金澤俊行, 黒澤博身, 森田紀代造, 坂本吉正, 宇野吉雅, 川田典靖. 自己組織を主に用いた FONTAN 型手術における中期遠隔期上室性不整脈に関する検討. 第 35 回日本小児循環器学会総会. 福岡, 7 月.
- 5) 鈴木和彦, 黒澤博身, 中野雅道, 奥山 浩, 長堀隆一, 清水昭吾. AAE に対する Yacoub 法 (aortic root remodeling) の経験. 第 47 回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9 月.
- 6) Kurosawa H, Sugiyama K, Morita K, Suzuki K, Sakamoto Y, Okuyama H, et al. Midterm left ventricular function after Ross, Konno and simple aortic valve replacement. World Congress of International Society for Cardiovascular Surgery. Melbourne, Sept.
- 7) Tanaka K, Kurosawa H, Morita K, Sakamoto Y, Kanazawa T, Uno Y, et al. Extended PA plasty with autologous tissue for distorted pulmonary arteries in high risk Fontan candidates. World Congress of International Society for Cardiovascular Surgery. Melbourne, Sept.
- 8) Uno Y, Kurosawa H, Morita K. Efficacy of modified ultrafiltration in pediatric cardiac operations. World Congress of International Society for Cardiovascular Surgery. Melbourne, Sept.
- 9) 森田紀代造, 黒澤博身, 坂本吉正, 金澤俊行, 宇野吉雅, 清水昭吾 ほか. 房室弁形成を伴う Fontan 術後の中期遠隔期房室弁機能と心室機能の検討. 第 52 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 10) 鈴木和彦, 黒澤博身, 奥山 浩, 多々良彰, 長堀隆一, 石井信一 ほか. Yacoub 法による AAE の一治験例. 第 52 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 11) 坂本吉正, 黒澤博身, 森田紀代造, 田中 圭, 金澤俊行, 清水昭吾 ほか. 右室流出路に肺動脈 Homograft を用いた Ross および Ross-Konno 手術. 第 52 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 12) 金澤俊行, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 長堀隆一, 儀武路雄 ほか. 大動脈弁手術における左室心筋線維化率と遠隔期左室心筋重量改善率および心電図変化の比較検討. 第 52 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 13) 清水昭吾, 黒澤博身, 森田紀代造, 小柳勝司, 田中圭, 多々良彰 ほか. TOF に対する Conotruncal Repair 法に用いた PTFE 一弁付きパッチの中期遠隔成績. 第 52 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 14) 橋本和弘, 佐々木達海, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 高倉宏充, 鴛海元博 ほか. Warm body and cool heart と Cold body and cold heart 手術? 循環生理, 組織適合性, 臓器保護の比較検討?. 第 52 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 15) 黄 義浩, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 石井信一, 青木功雄 ほか. 閉塞性肥大心筋症 (HOCM) に対する外科治療の検討. 第 52 回日本胸部外科学会総会. 仙台, 10 月.
- 16) 中野雅道, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 長堀隆一. 僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する Carpentier 法を基本とした僧帽弁形成術の遠隔成績. 第 30 回心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 17) 石井信一, 黒澤博身, 森田紀代造, 坂本吉正, 金澤俊行, 宇野吉雅 ほか. 自己組織を用いた部分肺静脈還流異常症の術式の検討. 第 30 回心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 18) 長堀隆一, 黒澤博身, 中野雅道, 鈴木和彦, 奥山 浩, 石井信一 ほか. 高齢者に血あする僧帽弁形成術. 第 30 回心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 19) 橋本和弘, 小野口勝久, 佐々木達海, 蜂谷 貴, 高倉宏充, 鴛海元博 ほか. 冠動脈バイパス術における Antegrade に加えた Retrograde cardioplegia は有益か. 第 30 回心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.
- 20) 高倉宏充, 佐々木達海, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 鴛海元博 ほか. 19 mm Carpentier-Edwards Pericardial valve の結構動態に関する検討. 第 30 回心臓血管外科学会総会. 東京, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 森田紀代造, 黒澤博身. 心弁膜症. 望月正武編. 外来での循環器診療のガイドライン. 東京: 真興交易医書出版. 1999. p. 173-233.

産婦人科学講座

- 教授：田中 忠夫 生殖免疫学，出生前診断学
教授：落合 和徳 婦人科腫瘍学，腫瘍内分泌学，中・高年女性医学，産婦人科手術
教授：安田 允 婦人科腫瘍学，婦人科病理学
助教授：佐々木 寛 婦人科腫瘍学，細胞診断学，内視鏡手術，放射線生物学
助教授：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
助教授：福島 和夫 周産期，産科合併症，妊娠時における代謝学
助教授：神谷 直樹 生殖内分泌（骨代謝）
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：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，卵巢機能不全，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：新美 茂樹 婦人科腫瘍学
講師：小林 重光 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. 卵巢癌，反復流産に関する第9染色体逆位領域の同定

反復流産既往のある卵巢癌患者末梢血リンパ球で，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，ポジショナルクローニングにより切断点からKGF遺伝子を単離した。卵巢癌症例24例において高頻度にKGF遺伝子の発現変化を，また正常妊娠絨毛4例と流産絨毛4例においてもその発現パターンが全く異なっており，卵巢癌癌化のみならず妊娠継続にこのKGF遺伝子が重要な役割を果たしていることが示唆された。

2. 卵巢癌の遺伝子変化の検討

新しい癌抑制遺伝子PTEN遺伝子の変化を検索し，卵巢癌の発生，進展に関与していることが示唆された。また蛋白質脱リン酸化酵素(PP)でグリコー

ゲン代謝に関わるPPP1R3 (I型セリン・スレオニンPP (PP1) の調節サブユニット3が，肺癌，卵巢癌など種々のヒトがんでナンセンス・ミスセンス変異を起こしていることを見出した。

3. 子宮頸癌，卵巢癌におけるCGH解析の検討

子宮頸癌のCGH解析により20q13.2に存在するZNF217遺伝子が子宮頸部浸潤癌で高頻度な増幅と発現増加を示し，子宮頸癌の進展過程に関与している可能性が示唆された。卵巢癌のCGH解析により-Xp，+19qが抗癌剤耐性に関与していることが示唆された。卵巢明細胞癌は+8qを認める予後良好群，ならびに+17q，+20qをともに有する予後不良群に分類できた。

4. 卵巢癌細胞株内プロテインキナーゼCによる白金製抗癌剤の感受性制御能の検討

12-O-Tetradecanoyl phorbol acetate (TPA) 48時間の前処置 (TPA48) 処置により細胞膜PKC活性の低下と細胞内PKC活性の亢進を認めた。TPA48はシスプラチン (CDDP)，254-S，DWA2114Rの感受性も亢進させた。TPA48は2因子以上の多因子をコントロールし白金製抗癌剤の感受性増強効果をもたらしているものと考えられた。

5. 多目的酸素電極装置を用いた抗癌剤感受性測定システムの開発

新たに開発した素電極装置を用いて，抗癌剤投与後の培養癌細胞の酸素消費量の測定を可能にした。この方法を抗癌剤感受性試験に応用し，有用性が証明された。

6. 婦人科悪性腫瘍手術における自己血輸血と同種血輸血の予後に対する影響に関する臨床的検討

全国99施設共同研究として婦人科悪性腫瘍手術における自己血輸血群と同種血輸血群の長期予後を調査し解析した。その結果，自己血輸血群は同種血輸血群に比べて有意に生存率が高く，この要因として一部の細胞性免疫能に対して自己血輸血が有利に作用することが示唆された。本研究は本邦で初めてのrandomized studyである。

7. 上皮性卵巢癌に対するfirst line chemotherapyとしてのPaclitaxel (TAX)/Carboplatin (CBDCA) 併用療法—Phase I & II study—

1988年より開発したPhase I studyにて，本邦におけるTAX/CBDCAのphase II studyでの推奨容量をTAX: 180 mg/m²，CBDCA: AUC6と決定した。これにもとづき1999年にphase II studyを開始し，完全症例ではCR+PR 92.8%という好成績を

得た。しかし、コース数を重ねることにより生じる副作用の増強が問題となっており、今後 Paclitaxel および Carboplatin の標準投与量を再検討する可能性がある。

8. 腫瘍マーカーを応用した computer aided multivariate pattern analysis system (CAMPAS) OV II と新たな腫瘍マーカーの組み合わせによる卵巣腫瘍良悪性鑑別の診断率の向上

CAMPAS OV II に新しい腫瘍マーカーとして CA546, GAT の 2 種を CAMPAS OV II に組み合わせることで、とくに粘液性卵巣癌での sensitivity, 卵巣内膜症嚢胞の specificity が向上することを証明した。

9. 腹腔鏡補助腔式(準)広汎性子宮全摘術の検討
腹腔鏡補助腔式(準)広汎性子宮全摘術の phase II study は、子宮癌 26 例が登録され、手術侵襲が少なく、とくに排尿障害が軽度であり研究続行に値する新術式と示唆される。また本年度は側方腹膜外アプローチ法による腹腔鏡下傍大動脈リンパ節生検および郭清術の新術式を開発した。

II. 周産期母子医学

1. レクチンを用いた母体血中胎児細胞の分離およびその DNA 解析

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 Soybean agglutinin (SBA) を用い母体血中に微量存在する胎児細胞を効率よく濃縮、分離し、DNA 解析を行なっている。Laser Capture Microdissection を用いて分離した胎児細胞 1 個を含む約 20 個の細胞からは安定して PCR-SSCP 解析が可能であり、複数の STS マーカーで解析し、父親鑑定が可能であった。さらに Stoffel fragment を用いることにより胎児細胞 1 個から PCR-SSCP 解析が可能であり、先天代謝異常などの出生遺伝子診断に応用できることが示唆された。

2. 子宮内発育遅延胎盤におけるアポトーシスの検討

子宮内発育遅延症例胎盤および正常発育症例胎盤において TUNNEL 法を用い、アポトーシス細胞数を比較検討し、前者において有意にアポトーシス細胞数が増加していた。さらに p53, bcl-2, BAX などの蛋白発現も検討中であり、子宮内発育遅延へのアポトーシスの関与を検討している。

3. 妊娠時における血中レプチン濃度の臨床的意義に関する研究

脂肪細胞で特異的に産生される ob 遺伝子産物レ

プチンは、新しく発見されたホルモンで、BMI や体脂肪率と相関する。我々はレプチンの妊娠時における臨床的意義を解明する目的で現在、妊婦の栄養摂取量と母体血中レプチン濃度との関係を検討している。

4. 母体血清を用いたダウン症胎児スクリーニング法にインヒビン A を加える事に関する研究

トリプルマーカーにインヒビン A を加えた研究からダウン症胎児の検出が 70-80% に上昇することが報告されている。今回我々は他施設と協力して日本人のインヒビン A の基礎値を決定した。これを用いると正常妊婦の基準値は 1.0 であるのに対してダウン症候胎児を妊娠した場合には 1.77 となり、日本人においてもインヒビン A を加えることによりダウン症の検出率が向上することが示唆された。

5. 子宮頸管縫縮術と早産に関する研究

妊娠ラット子宮の頸管部に縫縮術を施行した場合、妊娠中期までは、子宮頸部の脆弱化や子宮収縮性の亢進がたとえ感染を起こしていても起こらず、早産は誘発されない。それに対し妊娠後期では頸部の熟化が起り、収縮性も亢進し、早産のリスクが上昇することが示された。

III. 生殖内分泌学

1. 子宮腺筋症におけるエストロンサルファターゼ (ES) の局在に関する研究

子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患であるが、初めて子宮腺筋症組織における ES の局在性を明らかにした。

2. 精漿中のユビキチンの動態と精子の性状に関する研究

精漿中のユビキチン濃度と精子の運動性との関与が示唆された。また、精漿中のユビキチン結合蛋白の同定を行い、ユビキチンが関与している蛋白を決定した。

3. 子宮内膜症合併不妊に対する腹腔鏡下手術の有効性に関する研究

腹腔鏡下手術が子宮内膜症初期と卵管に癒着のない症例に対し有効であることを明らかにした。

4. 若年者の子宮内膜症性嚢胞に対するダナゾール局所投与法の有効性に関する研究

ダナゾール局所投与法が月経困難症に対して有効であり、その作用は長期に及ぶことを明らかにした。

「点検・評価」

産婦人科学の 3 本柱である、婦人科腫瘍学、周産

期母子医学, 生殖内分泌学を中心として幅広く基礎的および臨床的研究が展開された。特に, 教室の伝統を引き継ぐ婦人科腫瘍学の分野においてはその活動は活発であり, まず, 分子生物学手法を用いた卵巣癌あるいは子宮癌の発生と進展に係わる遺伝子検索とその意義が検討された。また, 抗癌化学療法に関しては, 新しい感受性試験, 耐性機構あるいはPaclitaxelを用いたレジメの有用性が検討された。手術療法に関しては, 自己血輸血の有用性あるいは腹腔鏡手術の癌手術への応用が検討され, また, 腫瘍マーカーの組み合わせによる効果的な診断法が検討された。周産期母子医学の分野では, 出生前診断に係わるものとして非侵襲的な母体血中の胎児細胞の分析あるいは母体血清マーカーによる方法が検討された。また, 胎児発育との関連において胎盤の発育とアポトーシス, 妊婦栄養摂取およびレプチンとの関連が検討された。さらに子宮筋および子宮頸部の収縮機構あるいは絨毛羊膜炎と早産との関連が検討され, 臨床に直結した効果的な予防法も提唱された。生殖内分泌学の分野では, 不妊と強く関連する子宮腺筋症・内膜症の発生機序, あるいは治療法としての薬物療法・腹腔鏡手術療法の有効性が検討され, また, ユビキチンと精子との関連性等も検討された。

このように基礎的・臨床的研究が展開されているが, それらの目的は「患者さんのため」にあることが十分に認識されており, 実際, その成果の一部は癌症例・不妊症例・妊婦あるいは胎児の治療成績はもとより, QOLの改善にも寄与している。また, 国内外における学会での発表が積極的に行われ, 教室の方針がアピールされてきた。しかし, 多忙な臨床という隘路もあるが, 今後はより積極的な論文執筆への姿勢も求めてゆきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshimura Y, Isonishi S, Fukushima K, Okamoto A, Ohtake Y, Ochiai K. Characterization of newly established cell line from clear cell adenocarcinoma. *Proceedings of Am Assoc Cancer Res* 1999; 40: 670.
- 2) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. Identification of genes involved in cisplatin resistance in ovarian tumor cell lines. *Proceedings of Am Assoc Cancer Res* 1999; 40: 426.
- 3) Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Umezawa K. Enhancement of drug sensitivity by regulation of

cellular phosphatidylinositol 4-kinase in human ovarian carcinoma cells. *Methods in Molecular Medicine* 1999

- 4) Tagashira M, Nozato N, Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Ohtake Y. 5-hydroxy-4oxo-L-norvaline depletes intracellular glutathione: a new modulator of drug resistance. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63(11): 1953-8.
- 5) Isonishi S, Kimura E, Sasaki H, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Subtype of platinum resistance as an independent risk-factor. *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 369a.
- 6) Isonishi S, Ohkawa K, Tanaka T, Howell SB. Depletion of protein kinase C- α (PKC- α) by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13 acetate (TPA) enhanced platinum drug sensitivity in human ovarian carcinoma cells. *Br J Cancer* 2000; 82: 34-8.
- 7) Yasuda M, Yamada K, Suzuki N, Kobayashi S, Kimura E, Tanaka T et al. Evaluation of new method for in vitro susceptibility test of anti cancer drug (ACD) using a new type of oxygen electrodes. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(suppl): 143.
- 8) Liu CQ, Sasaki H, Fahey MT, Sakamoto A, Sato S, Tanaka T. Prognostic value of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1999; 79: 1736-41.
- 9) Sasaki H, Oda M, Ohmura M, Akiyama M, Liu C, Terashima Y, Tanaka T. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 166: 415-20.
- 10) Sasaki H, Niimi S, Akiyama M, Tanaka T, Hazato A, Kurozumi S, et al. Antitumor activity of 13,14-dihydro-15-deoxy-7-prostaglandin-A1-methyl ester integrated into lipid microspheres against human ovarian carcinoma cells resistant to Cisplatin in vivo. *Cancer Res* 1999; 59: 3919-22.
- 11) Takakura S, Okamoto A, Saito M, Yasuhara T, Shinozaki H, Isonishi S, et al. Microsatellite analyses on chromosome 18q21 and mutations of the Smad4 gene in ovarian cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 264-71.
- 12) Okamoto A, Woodworth CD, Yen K, Chung, 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.
- 13) Kohno T, Takakura S, Yamada T, Okamoto A, Tanaka T, Yokota J. Alterations of the PPP1R3 gene in human cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 4170-4.
 - 14) Tagashira M, Nozato N, Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Ohtake Y. 5-Hydroxy-4-oxo-norvaline depletes intracellular Glutathione: a new modulator of drug resistance. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63: 1953-8.
 - 15) Saito M, Okamoto A, Takakura S, Shinozaki H, Yasuhara T, Isonishi S, et al. Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancers. *Int J Cancer* 2000; 85: 160-5.
 - 16) Takakura S, Kohno T, Shimizu K, Ohwada S, Okamoto A, Yokota J. Somatic mutations and genetic polymorphisms of the PPP1R3 gene in patients with several types of cancers. *Oncogene* 2000; 19: 836-40.
 - 17) Inoue K, Kohno T, Takakura S, Hayashi Y, Mizoguchi H, Yokota J. Frequent microsatellite instability and BAX mutations in T cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Leuk Res* 2000; 24: 255-62.
 - 18) Kodera T, Kohno T, Takakura S, Morishita K, Hamaguchi H, Hayashi Y, et al. Microsatellite instability in lymphoid leukemia and lymphoma cell lines but not in myeloid leukemia cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 26: 267-9.
 - 19) Onda T, Fukushima K, Tanaka T, Sawa R, Hayashi Z, Tsutsumi O, et al. Amniotic fluid alpha-fetoprotein testing in native Japanese women. *Prenat Diagn* 1999; 19: 761-3.
 - 20) Yamada K, Tachibana T, Hashimoto H, Suzuki K, Yanagida S, Endoh H, et al. Establishment and characterization of cell lines derived from serous adenocarcinoma (JHOSS-2) and clear cell adenocarcinoma (JHOC-5, JHOC-6) of human ovary. *Hum Cell* 1999; 12: 131-8.
 - 21) Muroya T, Kawasaki K, Suehiro Y, Kunugi T, Umayahara K, Akiya T, et al. Application of PDT for uterine cervical cancer. *Diagn Ther Endosc* 1999; 5: 183-90.
 - 22) Yoshida Y, Kuwabara Y, Tanaka T, Onda T, Kudo R, Yamamoto H, et al. Dimeric Inhibin A as a fourth marker for Down's syndrome maternal serum screening in native Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26: 171-4.
 - 23) 磯西成治. 卵巣がん化学療法における薬剤耐性と細胞内シグナル伝達機構. *日産婦誌* 2000; 51: 539-48.
 - 24) 坂本 優, 坂本宙子, 岩渕浩之, 馬屋原健司, 功刀孝也, 秋谷 司 ほか. CGH法(Comparative Genomic Hybridization)によるゲノム異常の解析—婦人科がん診断への応用—. *Cytometry Res* 1999; 9: 41-51.
 - 25) 室谷哲弥, 河崎恵子, 功刀孝也, 秋谷 司, 岩渕浩之, 作永穂高 ほか. 子宮頸部初期病変に対する治療—特に妊孕能温存を目的として—光線力学的治療(PDT: Photodynamic Therapy)による方法. *産と婦* 1999; 66: 1163-71.
 - 26) 許山浩司, 廣嶋牧子, 舞床和洋, 大浦訓章, 松本和紀, 田中忠夫. 重症卵巣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: 469-74.
 - 27) 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.
 - 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) 江崎 敬, 廣嶋牧子, 大浦訓章, 許山浩司, 松本和紀, 楠原浩司 ほか. チョコレートの嚢胞に対する治療法が体外受精に及ぼす影響についての検討. *日受精着床会誌* 2000; 17: 168-70.
 - 30) 落合和徳. 卵巣癌における術中進行期診断の重要性と細胞診の意義. *日臨細学誌秋田県支部会誌* 1999; 5: 54-9.

II. 総 説

- 1) 磯西成治. 婦人科薬物療法腫瘍—卵巣癌(術前術後維持治療再発症例HRなど). *産婦の実際* 1999; 48(12): 1735-42.
- 2) 新美茂樹, 田中忠夫. 初期卵巣癌の機能温存手術の適応と問題点. *産婦治療* 1999; 78(6): 1091-6.
- 3) 新美茂樹, 田中忠夫. 腫瘍—末期癌の疼痛対策—. *産婦の実際* 1999; 48(12): 1743-9.
- 4) 神谷直樹, 田中忠夫. 婦人科薬物療法—骨粗鬆症—. *産婦の実際* 1999; 48: 1759-66.
- 5) 岡本愛光, 田中忠夫. p16INK4aと19ARF. *Mol. Med* 1999; 11: 1271-9.
- 6) 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.
- 7) 田中忠夫, 秋山芳晃. 習慣流産. *日医新報* 1999; 3933: 21-7.
- 8) 恩田威一, 杉浦健太郎, 田中忠夫. 出生前診断の適応と方法. *産婦治療* 2000; 80: 23-7.
- 9) 許山浩司, 田中忠夫. 妊娠が自己免疫疾患に及ぼす影響. *産婦の実際* 2000; 49: 357-62.

10) 落合和徳, 婦人科癌, 癌と化療 2000; 27: 52-7.

III. 学会発表

- 1) 嵯峨 泰¹⁾, 鈴木光明¹⁾, 大和田倫孝¹⁾ (自治医大), 落合和徳, 小林重光, 田中忠夫 ほか. 上皮性卵巣癌および顆粒膜細胞腫における遺伝子不安定性 (microsatellite instability (MI) の検討. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 10 月.
- 2) 矢内原臨, 岡本愛光, 斎藤美里, 落合和徳, 松藤千弥, 田中忠夫. 卵巣癌におけるアンチザイム遺伝子の変異及び第 19 染色体上の欠失領域の解析. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 10 月.
- 3) 落合和徳. (シンポジウム) 早期卵巣癌に対する OPTIMAL SURGERY—I 期卵巣癌にリンパ節郭清は必要か? 第 24 回外科系連合学会学術集会. 神戸, 6 月.
- 4) 山田恭輔, 小林重光, 磯西成治, 木村英三, 佐々木寛, 落合和徳 ほか. (シンポジウム) 卵巣癌手術時における腹腔細胞診からみた予後について. 第 40 回日本臨床細胞学会総会. 東京, 6 月.
- 5) Yoshimura Y, Isonishi S, Fukushima K, Okamoto A, Ohtake Y, Ochiai K. Characterization of newly established cell line from clear cell adenocarcinoma. 90th Annual Meeting of American Association of Cancer Research. Philadelphia, Apr.
- 7) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. Identification of genes involved in cisplatin resistance in ovarian tumor cell lines. 90th Annual Meeting of American Association of Cancer Research. Philadelphia, Apr.
- 8) 磯西成治. (シンポジウム) 卵巣癌化学療法における薬剤耐性と細胞内シグナル伝達機構. 第 51 回日本産科婦人科学会総会. 東京, 4 月.
- 9) 佐々木寛. (シンポジウム) エストロゲン産生関連酵素の異常発現と子宮内膜の癌化過程. 第 31 回日本臨床電子顕微鏡学会総会. 東京, 11 月.
- 10) 佐々木寛. (シンポジウム) 卵巣腫瘍腹腔鏡下手術における悪性腫瘍の取扱い. 第 37 回日本癌治療学会総会. 岐阜, 9 月.
- 11) Kimura E, Ochiai K, Yasuda M, Udagawa Y, Aoki D, Tsunoda H, et al. Determination of the optimal doses of paclitaxel (TAX) and carboplatin (CBDCA) for ovarian cancer (JKTB group study). 35th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO). Atlanta, May.
- 12) 山田恭輔, 小林重光, 磯西成治, 木村英三, 佐々木寛, 落合和徳 ほか. (ワークショップ) 卵巣癌手術時における腹腔細胞診からみた予後について. 第 40 回日本

臨床細胞学会. 東京, 6 月.

- 13) 木村英三. (ワークショップ) 卵巣癌における Paclitaxel/Carboplatin (TJ) 療法—JKTB (Japan Kanto Taxol Board) & JCGOC (Jikei Clinical Gynecologic Oncology Group) study を中心に. 第 99 回日本産科婦人科学会関東連動地方部会. 東京, 6 月.
- 14) Yasuda M, Yamada K, Kobayashi S, Kimura E, Tanaka T, Unten S, et al. Evaluation of new method for in vitro susceptibility test of anticancer drug (ACD) using a new type of oxygen electrodes. The 7th International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Rome, Sept.
- 15) 西井 寛, 塩塚重正, 舞床和洋, 茂木 真, 鈴木永純, 高梨裕子 ほか. (ワークショップ) 進行卵巣癌に対するプラチナ製剤の投与経路および術式別平均生存期間の検討. 第 37 回日本癌治療学会. 岐阜, 10 月.
- 16) 木村英三. (シンポジウム) 「腫瘍マーカー combination assay の現状と限界」卵巣腫瘍良悪性鑑別における computer aided multivariate pattern analysis system (CAMPAS) OVII の総括と今後の展望—新しい腫瘍マーカーとの組み合わせを含めて—. 第 4 回日本産科婦人科腫瘍マーカー・遺伝子診断学会. 東京, 2 月.
- 17) Ohtake Y, Yasuhara T, Okamoto A, Kitagawa T, Yoshimura I, Isonishi S, et al. Positional cloning of the sequence associated with pericentric inversion on the short arm of chromosome 9. Joint Meeting of American Society for Biochemistry & Molecular Biology. San Francisco, May.
- 18) Kohno T, Takakura S, Yamada T, Okamoto A, Yokota J. Alterations of PPP1R3 gene in human cancer: genetic and functional consequences of cell cycle in cancer. AACR Special Conference in Cancer Research. San Diego, Oct.
- 19) Okamoto A. (Special lecture) Cell cycle and human cancer. 1st Challenges and Future Trials in Gynecologic Research in Korea. Korea, Oct.
- 20) 坂本 優. (教育講演) 癌の遺伝子情報と細胞診. 第 40 回日本臨床細胞学会総会. 東京, 6 月.
- 21) 坂本 優, 坂本宙子, 河崎恵子, 秋谷 司, 功刀孝也, 岩瀬浩之 ほか. (ワークショップ) CGH 法による子宮頸癌のゲノム異常の解析と臨床的意義. 第 58 回日本癌学会総会. 広島, 9 月.

IV. 著 書

- 1) 落合和徳. 卵巣悪性腫瘍. 折茂肇編集. 新老年医学. 東京: 東京大学出版, 1999. p. 1056-65.
- 2) 落合和徳. 卵巣悪性腫瘍の治療 手術療法 second look laparotomy. 武谷雄二総編集. 新女性医学

大系 36: 卵巣・卵管の悪性腫瘍. 東京: 中山書店, 1999. p. 250-60.

- 3) 安田 允. 卵巣悪性腫瘍の組織発生と分類 わが国における組織分類. 武谷雄二総編集. 新女性医学大系 36: 卵巣・卵管の悪性腫瘍. 東京: 中山書店, 1999. p. 77-92.
- 4) 田中忠夫. 分娩の管理. 望月真人監修. 標準産科婦人科学. 第2版. 東京: 医学書院, 1999. p. 304-15.
- 5) Muroya T, Kawasaki K, Kunugi T, Akiya T, Iwabuchi H, Sakamoto M, et al. Application and characteristics of photodynamic therapy for cervical cancer. In: Wyss P, Tadir Y, Tromberg BJ, Haller U, eds. Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger, 2000. p. 270-7.

V. その他

- 1) 田中忠夫. 新しい母子医療を目指して—Women's Reproductive Health—. 東京母性衛生学会誌 2000; 16: 5-10.
- 2) 斎藤絵美, 田部 宏, 大浦訓章, 許山浩司, 松本和紀, 恩田威一 ほか. 腎移植後妊娠・分娩の2症例. 産婦の実際 1999; 48: 351-5.
- 3) 西井 寛, 尾見裕子, 塩塚重正, 舞床和洋, 渡辺明彦, 落合和彦 ほか. 移行上皮癌様形態を示した原発性卵管癌の一例. 日婦腫瘍会誌 1999; 17: 69-72.
- 4) 中田裕信, 田中忠夫, 鷹橋浩幸. 卵巣原発の腺癌織維腫の1症例. 産婦の実際 2000; 49: 407-10.
- 5) 堀江裕美子, 鈴木啓太郎, 和知敏樹, 舞床和洋, 塩塚重正, 西井 寛 ほか. 当科において経験した性器結核感染症3症例の臨床的検討. 日産婦関東連会報 2000; 37: 29-34.

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, Endourology に関する研究

1. 尿路結石

ESWL あるいは PNL, TUL で不成功であるような嵌頓尿管結石に対する後腹膜腔鏡下尿管切石術を2例に対し行い, この結果を現在投稿中である。EDAP LT-02 による ESWL は現在まで約 750 例に施行したが, その有効率と治療回数との関連性を検討中である。

2. Endourology

1) 前立腺肥大症に対する高温度治療 Targis System と ILCP の有効性の比較を行い, 同等の成績であったことを報告した。

2) 腎盂尿管移行部狭窄症に対するバルーン切開術 (アキュサイズ) の治療成績を報告した。

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

① 尿路上皮腫瘍患者の末梢血におけるサイトケラチン 20 遺伝子の発現を RT-PCR 法にて検討し報告した。

② 膀胱癌手術検体において, Cell cycle protein (cyclin A, B1, D1) および ki-67 の発現を免疫組織化学的手法を用いて検討し報告した。

2) 臨床的検討

① 最近 20 年間に当教室で経験した尿路 Inverted papilloma 35 例に関し, 再発率および malignant potential を中心に検討し報告した。

② 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. 前立腺癌の基礎的、臨床的研究

1) 基礎的検討

① ヒト前立腺癌細胞株におけるHB-EGFの役割をin vitroの系で検討した結果、HB-EGFのパラクラインおよびオートクライン効果により、前立腺癌細胞の運動能が亢進することが示された。

② 当教室にて樹立した高浸潤性ヒト前立腺癌細胞株におけるインテグリンの発現を検討したところ、インテグリン $\alpha 6$ および $\beta 4$ の発現が親株に比べ低下していることが示された。

2) 臨床的検討

① 内分泌療法に抵抗性となった前立腺癌患者にエストラムスチンとエトポシドの併用療法を行い、その効果について検討し報告した。

② 過去23年間に当教室で経験した前立腺癌患者491例を集計し、受診契機と初診時臨床病期の関連について検討し報告した。

③ 前立腺癌治療薬フルタミドによる肝障害の臨床研究を行い、肝障害のリスクファクターとして肝疾患の既応とALT値が重要であることを報告した。

④ 前立腺癌に対し抗男性ホルモン療法を行っている患者に骨量低下があり、女性ホルモン使用例では骨量が維持されていたことが検討の結果明らかになり、報告した。

3. 前立腺肥大症に関する臨床的研究

1) 前立腺肥大症治療薬 塩酸テラゾシンの投与方法に関して多施設共同研究を行った。

2) 経尿道的前立腺切除術(TUR-P)における独自のクリニカルパスを作成し、在院日数および保険請求点数へ与える影響を検討し報告した。

4. 腎細胞癌の基礎的、臨床的研究

1) 基礎的検討

WHOの新分類に基づき腎細胞癌の組織学的解析、特に乳頭状腎細胞癌の臨床病理学的特徴について研究を行った。同時に、腫瘍宿主間の免疫応答から見た免疫環境を解析した。

2) 臨床的検討

腎細胞癌術後の経過観察protocol作成を目的としたretrospective analysisを、過去40年間に治療した症例に関して行った。また、nephron-sparing surgeryの限界と適応、並びにその術式に関して解析を試みた。

5. 精巣腫瘍の基礎的、臨床的研究

1) 基礎的検討

精巣腫瘍手術検体約30例におけるhst-1(FGF4)遺伝子およびreceptorの発現をRT-PCR法にて検討中である。

2) 臨床的検討

末梢血幹細胞移植(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。

6. 副腎腫瘍の基礎的、臨床的研究

1) 基礎的検討

最近注目されているpreclinical Cushing症候群について、摘出検体を用いた組織内ステロイドホルモン濃度測定とステロイド合成酵素の免疫組織化学的検査により、本症の内分泌学的特徴を検討中である。

2) 臨床的検討

褐色細胞腫の局在診断としてのmultidetector row CT(MD-CT)の有用性を、任意断面での二次元画像(MPR)、高速撮影と造影剤の急速静注を組み合わせたCT-angiography(MIP)、任意の方向から観察できる三次元再構成像(SSD)について検討中である。

III. 尿路の画像診断に関する研究

1) 超音波パワードプラ法による膀胱癌悪性度診断の検討

膀胱癌の栄養血管の抵抗性をパワードプラで測定し、病理組織診断と比較検討した。

2) 副腎腫瘍におけるMDCTの有用性の検討

MDCTのデータをサーフェイスレンダリングを用いて再構築すると、腹腔鏡手術の術前イメージトレーニングにきわめて有用であることが明らかとなった。

3) 腎癌におけるMDCTの有用性の検討

画像再構築法のひとつであるSSD法を用いると小腎癌の浸潤度が術前より把握でき、腎部分切除術における術前マッピングに有用であることが判明した。

IV. 尿路感染症に関する研究

1) 基礎的検討

酸素電極を用いた尿中細菌の迅速薬剤感受性測定法について2年前より検討を続けている。酸素電極による感受性測定法と従来法との一致率は抗菌薬の種類により異なることが明らかとなった。

2) 臨床的検討

関連病院を含めて「東京泌尿器科STD研究会」を

組織し、首都圏における淋菌性尿道炎の最近の動向について調査した。各種抗菌薬の淋菌に対する感受性の検討では、ニューキノロン薬の耐性化傾向が顕著であった。

V. 神経因性膀胱, ED (インポテンス)に関する研究

1) 塩酸プロピペリン(商品名: バップフォー)の有効例を解析したところ、高齢者あるいは膀胱不安定性のある患者に有効であることが明らかとなった。

2) 痴呆のある寝たきり患者の排尿管理法として抗コリン剤と間欠導尿による治療を試みたところ、良好な成績が得られたので報告した。

3) 脊損患者におけるクエン酸シルデナフィル(商品名: バイアグラ)の臨床効果を検討し報告した。

「点検・評価」

評価: 遺伝子診断, 画像診断や内視鏡手技の進歩に伴い幅広い研究が必要である。基礎, 臨床研究は尿路結石, 尿路性器腫瘍, 尿路画像診断, 尿路感染症, 神経因性膀胱, インポテンスなどで成果が得られている。

点検:

1. 基礎研究

尿路上皮癌患者末梢血におけるサイトケラチン20 遺伝子発現の尿路上皮浸潤癌の判定, 遠隔転移・再発予測マーカーとしての有用性, 膀胱癌の biomarker としての cyclinA, ki-67 の評価, 前立腺癌細胞の運動亢進における HB-EGF のかわり, 前立腺癌細胞株における接着因子インテグリン発現について研究がされている。腎癌では WHO 新分類に基づく組織学的解析, 腫瘍宿主間の免疫環境解析, 乳頭腎細胞癌予後検討, 精巣腫瘍では hst1 (FGF4) 遺伝子と receptor 発現, 副腎腫瘍では preclinical Cushing 症候群の内分泌学的特徴が検討されている。また, 酸素電極を用いた尿中細菌薬剤感受性法について精度の向上を目的に臨床研究を含め継続し行われている。

2. 臨床研究

後腹膜腔鏡下尿管切石, 尿管狭窄内視鏡治療, TURP におけるクリニカルパス作成, G3 成分を含む表在性膀胱癌の再発予防 BCG 膀胱注入療法の適性回数決定, 前立腺癌では抗男性ホルモン療法患者の骨量の推移, フルタミドの肝障害における risk factor, 内分泌療法抵抗性前立腺癌治療法, 腎癌経過

観察 protocol 作成, 精巣腫瘍末梢血幹細胞併用超大量化学療法の適応限界など臨床上に重要な課題について研究がなされている。画像診断では MDCT 三次元画像による副腎・腎腫瘍の性状と病期診断, 血管の画像評価, 手術支援研究がすすめられている。不安定膀胱の排尿障害治療薬プロピペリンの臨床評価が行われている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 田代和也, 岩室紳也¹⁾, 波多野孝史, 古田 昭, 鉾石文彦(東京医大), 滝沢明利¹⁾(県立厚木病院). 経尿道的前立腺電気蒸散術用各種電極の臨床評価. Jpn J Endourol ESWL 1999; 12: 73-6.
- 2) 田代和也, 岩室紳也¹⁾, 波多野孝史, 古田 昭, 滝沢明利¹⁾(県立厚木病院), 大石幸彦 ほか. 膀胱癌との重複癌の検討. 日泌会誌 1999; 90: 509-13.
- 3) Onishi T, Oishi Y, Imagawa K, Omoto Y, Murata K. An assessment of the immunological environment based on intratumoral cytokine production in renal cell carcinoma. BJU International 1999; 83: 488-92.
- 4) Onishi T, Oishi Y, Goto H, Suzuki M, Miyazawa Y. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and evaluation of prognosis in 42 patients. BJU International 1999; 83: 937-43.
- 5) Onishi T, Oishi Y, Goto H, Imagawa K, Omoto Y, Wada K. Combination treatment with interleukin-2 and interleukin-12 for murine renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol 1999; 4: 364-71.
- 6) 山崎春城, 吉越富久夫, 小針俊彦, 武内宏之, 加藤伸樹. 泌尿器科診療における直腸診, 経直腸的超音波検査および PSA 測定による複数検査法の臨床的検討—触知不能癌の発見. 日泌会誌 1999; 90(6): 595-601.
- 7) 池本 庸, 川口安夫¹⁾, 成澤達郎¹⁾, 杉浦衛¹⁾, 佐藤浩二¹⁾(東急病院). 健診腹部超音波検査で発見される膀胱癌症例の検討. 人間ドック学会誌 1999; 14: 20-2.
- 8) 池本 庸, 波多野孝史, 築田周一, 富田雅之, 斑目旬, 大石幸彦 ほか. 健診腹部超音波検査で発見される泌尿器科悪性腫瘍例の検討. 日泌会誌 1999; 90: 833-7.
- 9) 池本 庸, 三木健太, 吉野恭正, 大石幸彦, 尾尻博也, 河上牧夫 ほか. 広範な微小リンパ節転移をきたした膀胱癌の1例. 慈恵医大誌 1999; 114: 29-35.
- 10) 和田鉄郎, 上田正山, 阿部和弘, 小針俊彦, 大石幸彦, 相澤良夫 ほか. フルタミド投与患者の肝障害の予測—多変量解析によるリスクファクターの検討—. 泌紀 1999; 45: 521-6.

- 11) Furuta N, Kiyota H, Yoshigoe F, Hasegawa N, Oishi Y. Diagnosis of pheochromocytoma using [123I]-compared with [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int J Urol* 1999; 6: 119-24.
- 12) 長谷川倫男, 三木健太, 加藤伸樹, 大石幸彦. 尿路閉塞性疾患におけるMR Urographyの有用性. *日泌会誌* 1999; 90: 706-12.
- 13) 浅野晃司, 阿部和弘, 加藤伸樹, 古里征国, 小野寺昭一, 大石幸彦 ほか. 尿路 Inverted papilloma 35例の臨床的検討. *日泌会誌* 1999; 90: 514-20.
- 14) 斑目 旬, 清田 浩, 大石幸彦, 谷 直之¹⁾, 松浦成昭¹⁾ (大阪大学). 高浸潤性前立腺癌細胞株の作成と細胞生物学的性質の検討. *慈恵医大誌* 1999; 114: 371-9.
- 15) 三木健太, 清田 浩, 大石幸彦, 間島寧興(東京都老人医療センター). 直腸内サーフェスコイルを用いたMRIによる前立腺癌の病期診断の検討. *日画像医誌* 1999; 18(2): 95-103.

II. 総 説

- 1) 大石幸彦, 清田 浩. 前立腺癌の診断—4) CT, MRI—. *治療学* 1999; 33: 726-30.
- 2) 大石幸彦. *核医学検査*. *臨泌* 1999; 53(4)増刊: 101-9.
- 3) 小野寺昭一. 病院感染の現状と対策, 尿路感染症. *治癌学* 1999; 33: 24-6.
- 4) 小野寺昭一. 一泌尿器科領域の最新の薬物療法—抗菌薬. *臨泌* 1999; 53: 407-15.
- 5) 小野寺昭一. 最近のSTDの傾向と治療をめぐる問題点. *日医新報* 1999; 3932: 19-26.
- 6) 小野寺昭一. 腎・尿路疾患の診療指診'99 尿路性器感染症—細菌性尿路感染症, 膀胱炎, 腎と透析 1999; 47(増刊): 347-9.
- 7) 小野寺昭一. 感染症の診断・治療ガイドライン 性器クラミジア感染症(男性). *日医師会誌* 1999; 122(臨時増刊): 228-9.
- 8) 高坂 哲. 男性更年期の性機能障害. *JIM* 1999; 9(8): 728-31.
- 9) 大西哲郎. 腎細胞癌—経胸腹的腎摘除術. *臨泌* 1999; 53: 113-8.
- 10) 池本 庸. 前立腺肥大症に対する薬物療法(α -ブロッカー). *今月の治療* 1999; 7: 1263-5.
- 3) 高坂 哲. ウロルーメの使用経験. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 4) 田代和也, 築田周一, 古田 昭, 滝沢明利¹⁾, 岩室紳也¹⁾ (1)県立厚木病院, 大石幸彦 ほか. Staged 精巣腫瘍の治療成績—Watchful Waitingで良いのか?—. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 5) 大西哲郎, 大石幸彦, 仲田浄治郎, 山崎春城. 乳頭状腎細胞癌: 42例の臨床病理学的特徴と予後に関する検討. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 6) 池本 庸, 大石幸彦, 和田哲郎, 山崎春城, 相澤良夫, 戸田剛太郎. 前立腺癌患者に対するフルタミド投与前後の肝機能の検討. 第64回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 10月.
- 7) 清田 浩. (シンポジウム)経腔的尿管口牽引術の適応と手術術式. 第13回日本EE学会総会. 東京, 11月.
- 8) 和田鉄郎. 高齢者再燃性前立腺癌に対するエストラサイト・エトポシド併用化学療法の検討. 第41回日本老年学会学術集会. 京都, 6月.
- 9) Suzuki Y, Oishi Y, Wada T, Hasegawa N, Onishi T, Yoshino Y, et al. The risk of osteoporosis after androgen deprivation for the patients with carcinoma. 94th AUA Annual Meeting. Dallas, May.
- 10) 遠藤勝久, 小野寺昭一, 後藤博一, 中村憲司(大井町医院), 鈴木博雄(佼成病院), 斑目 旬 ほか. 首都圏における淋菌性尿道炎の最近の動向. 第12回日本性感染症学会学術大会. 東京, 12月.
- 11) 鈴木英訓, 大西哲郎, 後藤博一, 吉野恭正, 下村達也, 大石幸彦 ほか. 永久留置型尿道ステント(Urolume)の使用経験. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 12) 浅野晃司. (セミナー)クリニカルパスの理論と実際. 第64回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 10月.
- 13) 波多野孝史, 前田重孝, 富田雅之, 大西哲郎, 仲田浄治郎, 大石幸彦 ほか. ノードマウス可移植性ヒト腎細胞癌株に対するインターフェロンデキサメサゾン併用療法. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 14) 斑目 旬, 松浦成昭(大阪大学), 古田 希, 清田浩, 池本 庸, 大石幸彦 ほか. ヘパリン結合性EGF様増殖因子(HB-EGF)の前立腺癌における意義の検討. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 15) 吉野恭正, 高坂 哲, 鈴木康之, 中條 洋, 大石幸彦. 中高年男性における性機能調査—男性更年期との関連—. 日本性機能学会第10回学術総会. 東京, 10月.
- 16) 三木健太, 大石幸彦, 小野寺昭一, 池本 庸, 岸本幸一, 清田 浩 ほか. PSA軽度上昇DRE陰性例における前立腺MRIの検討. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 17) 加藤伸樹, 浅野晃司, 三木健太, 清田 浩, 小野寺

II. 学会発表

- 1) 大石幸彦. (特別講演)前立腺癌のMRI診断. 第64回日本泌尿器科学会四国地方会. 徳島, 1月.
- 2) 小野寺昭一. (ランチョンセミナー)話題の尿路感染症—全身的易感染状態とUTI—. 第64回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 10月.

昭一, 大石幸彦. アキュサイスを用いた腎盂尿管移行部狭窄症の治療経験. 第13回日本EE学会総会. 東京, 11月.

- 18) 長谷川太郎, 池本 庸, 菅谷真吾, 石山健人, 湯本隆文, 大石幸彦 ほか. 近年の偶発腎細胞癌についての検討. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.
- 19) 木村高弘, 池本 庸, 古田 希, 岸本幸一, 小野寺昭一, 大石幸彦 ほか. 当院における前立腺癌臨床像の変遷—受診契機と初診時臨床病期の関連性—. 第87回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4月.

IV. 著 書

- 1) 大石幸彦, 宮本幸夫. 超音波診断学. 吉田 修 編. ベッドサイド泌尿器科学—診断・治療編—. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 1999. p. 1601-72.
- 2) 小野寺昭一. 淋疾, 非淋菌性尿道炎, クラミジア感染症. 矢崎義雄 ほか編. 新・内科治療ガイド. 東京: 文光堂, 1999. p. 1489-95.
- 3) 高坂 哲. 性機能障害. 米本恭三監修. 最新リハビリテーション. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 145-65.
- 4) 田代和也. 上部尿路腫瘍の内視鏡的切除のコツ. 阿曾佳郎 編. 臨床泌尿器科のコツと落とし穴4, 非観血的治療法, 内視鏡手術. 東京: 中山書店, 1999. p. 12-3.
- 5) 大西哲郎. 腎細胞癌管理に必要な検査—病勢の判断の実際—. 阿曾佳郎 編. 臨床泌尿器科のコツと落とし穴 ① 検査・診断・薬物療法. 東京: 中山書店, 1999. p. 36-7.

V. その他

- 1) 近藤直弥, 富田雅之, 長谷川倫男, 風間暁男(聖マリアンナ医大). (症例報告) CDDP, Ifosfamide のリザーバー動注化学療法が奏効した前立腺癌肝転移の1例. 泌紀 1999; 44: 443-5.
- 2) Hatano T, Onishi T, Yoshino Y, Kawashima Y, Miyazawa Y, Sakata A. A case of gonadoblastoma in a nine-year-old boy without having physical abnormality. Int J Urol 1999; 6(3): 164-6.
- 3) 加藤伸樹, 山崎春城, 遠藤勝久, 大石幸彦. (症例報告) 後腹膜神経節腫の1例. 泌外 1999; 12(7): 799-801.
- 4) 木村高弘, 池本 庸, 大石幸彦, 東條克能, 佐野浩斎. (症例報告) やせを主訴に発見された男子性腺機能不全症の2例. 日不妊会誌 1999; 44: 193-6.
- 5) 前田重孝, 仲田浄治郎, 五十嵐宏, 波多野孝史, 伊藤博之, 大石幸彦. (症例報告) 腎癌手術時に乳癌の副腎転移が発見された重複癌. 臨泌 1999; 53(9): 713-5.

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: 谷内 修	硝子体, 網膜剝離, 眼病理
助教授: 常岡 寛	白内障, 緑内障, 眼病理
助教授: 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: 溝渕 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
講師: 大野 卓司	小児眼科, 斜視弱視
講師: 高橋現一郎	緑内障, 視野

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, 高輝度白色背景野における網膜中心部の分光感度測定を用いて検討した。その結果, 加齢にともない, 青錐体系反応が低下することが確認された。

2. 先天色覚異常者における夜間点滅信号色光の見え方について, 色覚正常者5名と先天色覚異常者51名を対象とし検討を行い, 得られた結果をPD-15の結果と比較した。その結果, 色覚正常者では2種の検査色光とも正答率は100%であった。色覚異常者では, PD-15pass群で赤色灯91.0%, 黄色灯71.0%, fail群では, 赤色灯60.6%, 黄色灯56.1%であった。色光の色では黄色に, また, PD-15の結果ではfail群で誤答率の高い傾向が見られた。夜間点滅道路交通信号は色覚異常者にとって弁別が困難であることが示唆された。

3. 先天色覚異常を含む色覚の個人差に関する基礎的研究を踏まえて, 全ての人に分かりやすい色表示について検討することを目的とし, 本年度は, 医療機器, 薬剤の表示色の調査, 解析を行った。医療機器, 薬剤の表示色の調査対象として, 東京慈恵会医科大学附属病院において使用されている血管留置針6種類と, 処方されている内服薬錠剤およびカプセル123種類, 内服薬包装ラミネート61種類, 眼科点眼薬容器34種類, 眼科軟膏薬容器5種類について, 表示色をそれぞれ測色計により測色し, その色度を求めた。得られた結果を色度図上にプロットし, 第1および第2先天色覚異常における混同色について検討した。その結果, 病院内で使用される血管留

置針や、調剤薬局で処方される錠剤、カプセル、点眼薬、眼軟膏のなかには、先天色覚異常者にとって判別困難な表示色の組合せが存在することが明らかになった。

4. 遺伝子型と色識別能との関係について検討した。対象は、正常色覚日本人男性5名と色覚異常日本人男性4名および保因者と考えられる女性2名のボランティアとし、これらに対し、心理物理学的検査として従来臨床的に行われているパネルD-15テスト、仮性同色表、アノマロスコープでのRayreigh等色測定を行った。一方、末梢血リンパ球からヒトゲノムDNAを抽出し、定量的PCR-SSCP法を用いて遺伝子型の分析を行った。得られた心理物理学的検査の結果と遺伝子型との相関関係を検討した。その結果、正常色覚者では緑遺伝子の数に個人差があるものの、心理物理学的検査との相関はみられなかった。色覚異常者では全例で遺伝子型が色覚正常者とは異なっていた。第1異常者では正常の赤遺伝子の欠失と赤緑融合遺伝子の存在が、また第2異常者では緑赤融合遺伝子の存在が証明された。遺伝子型と心理物理学的検査の結果との関係では、アノマロスコープでのRayreigh等色は相関していた。保因者と考えられる女性については、遺伝子型による確定は困難であった。

5. 緑内障早期診断に関して、B/Y perimetryにおける検討に加え、通常の視野検査であるwhite-on-white perimetryにおける単一測定点毎の変動(local fluctuation)について検討し、早期診断における有用性について報告した。

II. 電気生理部門

1. 網膜変性モデルラットのRCSラットを用い、若年RCSラットのTVI特性を測定した。その結果、若年RCSラットでは杆体優位の閾値上昇がみられることがわかった。また、若年RCSラットにおいては、杆体の内部ノイズの上昇が閾値上昇の主因になっていると、数式モデルから推察された。

2. 高輝度色LEDを用い青錐体ERGを記録した。青錐体ERGのb波ON-OFF成分を分離して研究した。

3. 超高輝度刺激を用いたERGをラットを用い研究した。超高輝度のP3成分をAPBを用い抽出し、超高輝度刺激における視細胞の特性を研究した。

III. 眼球運動部門

1. 内斜視に対し有効な術後眼位を提供するFaden手術を、外眼筋炎後に非共同性麻痺性斜視を

残して固定した成人症例に施行し、その有効性を報告した。

2. 水平性衝動性眼球運動のバースト成分のみが一過性に障害された症例を経験し、電気眼振計による検査解析結果を報告した。

3. 視運動覚中枢の活動を、円形2次元ノイズからなる1st order motion刺激を用いて機能的磁気共鳴画像法にて検討した。解析は汎用パーソナルコンピュータ上でSPM (Statistical parametric mapping) を用いた。結果としてV5野とその後方のV3野の活動が検出され、専門研究施設の解析用ワークステーションと同等の結果が得られた。

IV. 白内障部門

1. 超音波乳化吸引術は、切開創が小さく、眼球への侵襲が少ないことから、術後早期より良好な成績を得ることができるが、最近新しい世代の超音波乳化吸引装置が開発されている。そこで、これら新型の装置と従来の装置の違いを比較検討し、より安全で効率的な白内障手術方法を研究した。

2. また、今日大変普及するようになった超音波白内障手術の術式を、初心者にも効果的にしかも安全に習得させる手術教育法を検討した。そして、豚眼を用いた超音波乳化吸引術を行うとともに、手術の手技を段階的に教授していく方法が有効であることを発表した。

3. 最近の白内障手術では、切開創を小さくするため、折りたたみ眼内レンズが広く用いられている。しかし、これらのレンズを眼内に挿入してから不都合が生じた場合、レンズを摘出しなければならないことがある。従来は眼内でレンズを切断したり、切開創を広げて取り出す方法が取られていた。われわれは、挿入されているレンズを眼内で安全に折りたたんで取り出す術式を開発した。この方法を行うことにより、最初の切開創を広げずに容易にレンズを摘出し、新しいレンズと交換することが可能となった。

4. アクリソフト眼内レンズは、術後の合併症が少ないことから、現在最も多く用いられている折りたたみ眼内レンズである。しかし、このレンズは挿入後3~6ヶ月するとレンズ内にきらきら光る輝点が生じることが知られている。われわれは、このグリズニングと呼ばれる輝点が発生する成因を調査するとともに、種々の実験を行い、グリズニング発生を予防する対策を検討した。

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) に対して、インドシアニンググリーン併用のもと、2種類の手法で高出力半導体レーザーを眼内照射し、腫瘍治療の効果と臨床応用の可能性を検討した。Laser hyperthermia では、腫瘍細胞の散布もなく、レーザーの深部到達性も良好であったが、大きな腫瘍への応用は限界があると思われた。高出力蒸散では、完全な腫瘍細胞の死滅をみたが、腫瘍破壊産物の散布が問題であった。今後、より安全で確実な方法を確立していくことが課題である。

2. 高齢者に好発する眼部悪性腫瘍の臨床所見について総説を発表した。

3. 眼球内容除去術後に発生した悪性黒色腫、眼瞼メルケル細胞癌など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. 多発性硬化症の病理、病態、眼合併症について、乳頭浮腫などの視神経乳頭異常の臨床所見、外傷性視神経症、帯状疱疹による神経眼科疾患についての総説を発表した。

2. 片側性のうっ血乳頭を呈した特発性頭蓋内圧亢進症、遅発性外傷性動眼神経麻痺、両側水平性burst neuron 障害、Mucormycosis による眼窩先端部症候群、海綿静脈洞症候群を呈した転移性斜位部腫瘍、先天性赤緑色覚異常のパターンを示した視神経症などのまれな症例について報告した。

VII. 糖尿病・網膜硝子体部門

1. 裂孔原性網膜剥離に対して初回手術として、硝子体手術を行い、術後成績と術後の網膜機能について検討した。29例の裂孔原性網膜剥離に対し、硝子体手術を行い全例に網膜の復位が得られた。今後は症例数を増やすとともに、長期的な手術成績を検討する必要がある。また術後の網膜機能の変化について電気生理学検討を行った。手術後に視力や視野などの視機能の障害がみられた場合、律動様小波の著明な低下、暗所閾値電位の消失がみられた。また著明な視機能障害がみられなかった場合については現在検討している。

2. 糖尿病黄斑症に対する硝子体手術について検討した。18例のびまん性黄斑浮腫に対して人工的後部硝子体剥離を作成した。その結果、ほぼ全例に浮腫の軽減がみられたものの、視力が改善した症例は少なかった。これは手術時における視力障害の程度(0.1以下)とその期間(数ヶ月以上)、光凝固治療の

既往、硬性白斑の存在などが原因と考えられた。さらに手術適応について検討中である。

VIII. 角膜部門

1. 角膜混濁に対する治療的エキシマレーザー角膜切除術を多疾患に対し施行し、その臨床経過を報告した。ほぼ全例で矯正視力の改善を認めたが、術後遠視化防止のために照射パターンの改良が必要である点が示唆された。

2. エキシマレーザー屈折矯正手術後の角膜形状解析の経時的変化を検討した。一括照射型レーザーでは、LASIK 術後2週間の時点でセントラルアイランドが約2%で生じたが、術後3ヶ月で大部分が消失した。

3. 冷凍保存ヒトドナー角膜の臨床応用の可能性を探るために、異種角膜移植(ヒト→ネコ) in vivo モデルを用いて冷凍保存群とオブチゾール-GS 保存群の術後成績を比較検討した。術後1週間の時点で、角膜内皮細胞減少率・角膜厚・実質細胞密度・アポトーシス細胞密度を両群で比較した結果、オブチゾール群での好成績に比し、冷凍保存群では高い内皮細胞減少を認め、臨床応用にはさらに保存法の改良が必要と考えられた。

4. 正常人と移植後の角膜内皮細胞を、接触型と非接触型スペキュラーマイクروسコープを用いて測定し、センター法と頂点入法で解析し両者の比較をおこなった。キャリブレーションを正確にとることにより接触型と非接触型の内皮細胞密度に有意差を認めなかった。センター法では内皮細胞密度が頂点入法と比較して約6%少ない目に算出された。

5. 種々の難治性角結膜疾患に対し羊膜移植・輪部移植を施行し、その臨床経過について報告した。

「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、電気生理、生化学、眼球運動、眼腫瘍・病理、神経眼科、白内障、角膜、網膜硝子体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、教室員が一丸となって成功させた、昨年度の日本眼科学会宿題報告での集大成をさらに継続発展させるべく、心理物理学的ならびに分子生物学的研究がなされた。

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発展させていきたい。また、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、研究者の育成ならびに指導者体制の確立、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) 北原健二. 高齢者の視覚機能. 電子情報通信会誌 1999; 82: 502-5.
- 2) 北原健二. 網膜疾患における後天色覚異常の心理物理学的特性に関する研究. 三井生命科学振興財団研究報告集 1999; 13: 33-44.
- 3) 斎藤真広, 仲泊 聡, 北原健二, 栗木一郎, 内川恵二. 輝度コントラスト閾値を用いた消去現象の測定. VISION 1999; 11: 161-9.
- 4) Onishi A, Koike S, Ida M, Imai H, Shichida Y, Takenaka O, et al. Dichromatism in macaque monkeys. Nature 1999; 402: 139-40.
- 5) Tsuneoka H, Takahashi Y. Scleral corneal I-plane incision cataract surgery. Journal of Cataract and Refractive Surgery. J Cataract Refractive Surg 2000; 26: 21-5.
- 6) 常岡 寛. 最新の超音波白内障手術装置—ディプロマックス. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 2000; 14: 30-3.
- 7) 常岡 寛. 超音波白内障手術教育. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 1999; 13: 111-3.
- 8) 敷島敬悟. 多発性硬化症. 病理および病態について. 神経眼科 1999; 16: 269-77.
- 9) 敷島敬悟. 眼部悪性腫瘍の眼球保存的治療法の開発に関する研究. 平成10年度厚生省がん研究助成金による研究報告書 1999: 670-3.
- 10) 佐野雄太. 屈折手術の実際と問題点. 宇宙航空環境医 2000; 36: 85-90.
- 11) 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.
- 12) 高橋洋子. 白内障術後の色覚異常とその予防方法. 視覚の科 1999; 20: 99-103.
- 13) 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.
- 14) 西尾佳晃, 神立 敦. 特発性黄斑円孔術後の視機能評価. 日眼会誌 2000; 104: 232-6.
- 15) 久保朗子, 谷内 修. 網膜中心動脈閉塞症に対する硝子体手術. 臨眼 2000; 54: 46-50.
- 16) 渡辺 朗, 鎌田芳夫. 被虐待児症候群の対応と問題点. 臨眼 1999; 53: 664-6.
- 17) Nakadomari S, Kitahara K, Kamada Y. Cerebral dyschromatopsia with right homonymous inferior quadrantanopsia: a case report. Jikeikai Med J 1999; 46: 110-2.
- 18) Nakadomari S, Kumegawa K, Yoshida K, Kamada Y, Kitahara K, Saito M, et al. Left homonymous inferior quadrantastereopsia: A case report. Jikeikai Med J 1999; 46: 159-64.
- 19) Ohno K, Nelson LR, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Comparison of recording systems and analysis methods in specular microscopy. Cornea 1999; 18: 416-23.
- 20) 酒井 勉, 吉利 尚, 川越真美, 溝渕宗秀, 北原健二. 硝子体穿刺後の網膜内での脳由来神経栄養因子遺伝子の発現. 日眼会誌 1999; 103: 271-6.
- 21) 田中雄一郎, 溝渕宗秀, 大野美季, 井上あい, 日比野美治, 水村幸之助 ほか. ステロイドパルス療法と放射線療法が奏効した甲状腺眼症の1例. 臨眼 1999; 53: 1577-81.
- 22) 柴 琢也, 三戸岡克哉, 常岡 寛. アクリルソフト眼内レンズに生じる glistening の発生機序の検討. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 2000; 14: 41-4.
- 23) 曾根直子, 仲泊 聡, 北原健二, 久米川浩一, 柏田てい子, 久田育子. 同名半盲における近見時の外斜視化. 日視能訓練士協誌 1999; 27: 129-33.
- 24) 千種浩司, 中野 匡, 敷島敬悟, 北原健二. 片側性のうっ血乳頭を呈した特発性頭蓋内圧亢進症の1例. 神経眼科 1999; 16: 311-6.
- 25) 三戸岡克哉, 佐野雄太, 北原健二. Terrien 周辺角膜変性の穿孔部閉鎖にシアノアクリレートが有効であった1例. 眼科 1999; 41: 1707-10.
- 26) Nakadomari S, Ito H, Hisada I, Kitahara K, Saito M, Uchikawa K. Oscillopsia without abnormal labyrinthine dysfunction: a case report. Jikeikai Med J 1999; 46: 255-9.
- 27) 加畑好章, 吉田希望, 吉田正樹, 敷島敬悟, 上岡康雄, 北原健二. 原因不明の調節・輻輳麻痺を呈した男児の一例. 眼臨 2000; 5: 648-51.
- 28) 斎藤真広, 仲泊 聡, 久米川浩一. 機能的核磁気共鳴画像法による視覚研究. The association for research in vision and ophthalmology に参加して. 神奈リハ紀要 1999; 26: 83-5.
- 29) 久田育子, 仲泊 聡, 斎藤真広, 内川恵二, 北原健二. 知的障害者に対する視野検査. 神奈リハ紀要 1999; 26: 79-81.
- 30) 和田 悟, 大野卓司. 幼児にみられて甲状腺眼症. 眼臨 1999; 93: 600-2.

II. 総 説

- 1) 北原健二, 先天性覚異常, 眼科 1999; 41: 859-65.
- 2) 北原健二, サングラスの色の選び方, Practical Ophthalmology 1999; 46: 56-7.
- 3) 敷島敬悟, 多発性硬化症における眼合併症, 日の眼科 1999; 70: 1047-50.
- 4) 敷島敬悟, 乳頭異常, 臨眼 1999; 53(増刊号): 138-40.
- 5) 敷島敬悟, 河合一重, 乳頭浮腫をきたす疾患, 眼科 1999; 41: 119-25.
- 6) 佐野雄太, 屈折矯正手術, Flight Safety 1999; 124: 25-7.
- 7) 高橋現一郎, 専門別研究会報告「視野」, 臨眼 2000; 54: 434-6.
- 8) 高橋洋子, 術後色覚異常, あたらしい眼科 2000; 16: 807.
- 9) 吉田正樹, 高利得型先天性眼振, 神経眼科 2000; 17: 3-8.
- 10) 仲泊 聡, functional MRI による視覚研究, 眼科 1999; 41: 1547-61.
- 11) 三戸岡克哉, 常岡 寛, グリスニング, 臼井正彦, 眼内レンズ挿入眼のマネージメント, 眼科診療プラクティス 1999; 2(11): 66-7.
- 12) 常岡 寛, 角膜上皮障害, 臼井正彦, 眼内レンズ挿入眼のマネージメント, 眼科診療プラクティス 1999; 2(11): 16-7.

III. 学会発表

- 1) Kitahara K, Kumegawa K, Nakadomari S, Tanaka Y, Takeuchi H, Miyauchi S. fMRI activation of brain areas for color categorization. 15th International Color Vision Society. Gottingen, July.
- 2) 常岡 寛, (シンポジウム)小切開白内障手術の理論と実際—強角膜創, 第 103 回日本眼科学会総会, 東京, 4 月.
- 3) Tsuneoka H, et al. Extraction of acrylic foldable IOL. 17th American Society of Cataract and Refractive Surgery '99. Seattle, Apr.
- 4) Tsuneoka H, et al. Folding extraction method of acrylic foldable IOL. European Society of Cataract and Refractive Surgeons '99. Vienna, Sept.
- 5) Sano Y, Shiba T, Carr JD, Thompson KP, Stulting RD, Waring GO. Changes of central steep island after LASIK for myopia. 2nd Asia Pacific Society of Cornea and Refractive Surgery. Chiba, Feb.
- 6) 戸田和重, 神前賢一, 渡辺 朗, マウス ERG b 波

の明順応に伴う振幅の増大, 第 103 回日本眼科学会総会, 千葉, 4 月.

- 7) 高橋現一郎, 青木容子, 小池 健, 北原健二, 白内障手術と内視鏡下毛様体凝固術の同時手術, 第 53 回日本臨床眼科学会, 東京, 10 月.
- 8) Takahashi G, Aoki Y, Koike T, Kitahara K. Temporal-approach cataract surgery, intraocular lens implantation, and endoscopic cyclophotocoagulation for patients glaucoma and cataracts. 2nd Congress of Asian-Oceanic Glaucoma Society. Tokyo, Oct.
- 9) Takahashi Y, Tsuneoka H. Side hand PEA for temporal incision cataract surgery. 17th American Society of Cataract and Refractive Surgery '99. Seattle, Apr.
- 10) 吉田正樹, 井田正博, 神立 敦, 仲泊 聡, 菊地信介, 吉田希望 ほか, Functional MRI による視運動覚中枢活動の検出—SPM による 3 次元解析—, 第 37 回日本神経眼科学会, 松江, 9 月.
- 11) Nakadomari S, Kitahara K, Kamada Y, Yoshida K, Saito M, Miyauchi S. The cuneus plays an important role in stereoscopic vision: A neuropsychological and fMRI study. The Association for Research in Vision And Ophthalmology '99. Fort Lauderdale, May.
- 12) Kozaki K, Nakano T, Watanabe A, Toda K. The role of P3 component on Human B-wave voltage versus log intensity function. The Association for Research in Vision And Ophthalmology '99. Fort Lauderdale, May.
- 13) 小池 健, 高橋現一郎, 青木容子, 北原健二, Local fluctuation で感度低下が予測可能か?. 第 53 回日本臨床眼科学会, 東京, 10 月.
- 14) Sakai T, Yoshitoshi T, Toda Y, Kawagoe M, Mizobuchi T, Kitahara K. Expression and induction of glutamate aspartate transporter (GLAST) in cultured Mueller cells. The Association For Research in Vision And Ophthalmology '99. Fort Lauderdale, May.
- 15) Shiba T, Tsuneoka H, Mitooka K. Limbal relaxing incision with cataract surgery. 17th American Society of Cataract and Refractive Surgery '99. Seattle, Apr.
- 16) 高田雄一郎, 北原健二, 小林楨雄. 抗原賦活法を用いた, サル網膜錐体細胞の免疫組織化学. 第 103 回日本眼科学会総会, 千葉, 4 月.
- 17) Takada Y, Kobayasi M, Kitahara K. Immunohistochemical localization of retinal opsin in the retina of monkey. The Association For Research

in Vision And Ophthalmology '99. Fort Lauderdale, May.

- 18) 徳田晶子, 西尾佳晃, 高橋現一郎, 神立 敦, 北原健二. トーメー社製 IF-2 型アノマロスコープの使用経験. 第 53 回日本臨床眼科学会. 東京, 10 月.
- 19) Nagai K, Sakai T, Yoshitoshi T, Kitahara K. Expression cytokine gene in the rat retina after injury and light damage. The Association For Research in Vision And Ophthalmology '99. Fort Lauderdale, May.
- 20) Kumegawa K, Kitahara K, Kandatsu A, Tanaka Y, Takeuchi H, Miyauchi S. Brain areas associated with color categorization: An fMRI study. The Association For Research in Vision And Ophthalmology '99. Fort Lauderdale, May.

IV. 著 書

- 1) 敷島敬悟, 外傷性視神経症. 若倉雅登. 新図説臨床眼科講座 8: 神経眼科. 東京: メジカルビュー社, 1999. p. 30-1.
- 2) 敷島敬悟, 帯状疱疹. 若倉雅登. 新図説臨床眼科講座 8: 神経眼科. 東京: メジカルビュー社, 1999. p. 246-7.
- 3) 北原健二, 大脳性色覚異常. 若倉雅登. 新図説臨床眼科講座 8: 神経眼科. 東京: メジカルビュー社, 1999. p. 68-71.

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: 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: 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
- 講師: 小島 博己 中耳疾患の病態と手術療法, 頭頸部腫瘍の基礎的研究

研究概要

I. 耳科領域

研究成果として, 中耳真珠腫上皮の増殖機序に関連する研究において各種サイトカインの発現亢進がみられ, これらの増殖因子とレセプターの regulation 異常も確認した。また IL-1 α をはじめとするサイトカインの発現は上皮結合組織の炎症細胞の影響を受け, とくに線維芽細胞が産生する KGF による paracrine regulation を介することが判明した。細胞周期からの研究では, 中耳真珠腫では骨部外耳道皮膚に比較して cyclin dependent kinase 2 (cdk2), cdk4, cyclin D の発現亢進を認め, これらが細胞周期関連物質の発現を規定し, 上皮増殖を導くことを証明した。

一方, 表皮細胞に特有である終末分化の研究においては, 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, Involcurin の発現を検討し, 真珠腫上皮の終

未分化が正常皮膚と同様であることを証明した。加えて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が示唆され、真珠腫上皮細胞のアポトーシスも正常皮膚と同様におこっていることが確認された。

また中耳慢性炎症病態では、人と同様な含気蜂巣を有する豚を用いた実験結果より、含気蜂巣抑制とは蜂巣発育期に含気腔内に継続した炎症性刺激で、蜂巣の発育が抑制された結果であることが判明した。また小児滲出性中耳炎例では、粘膜の性状と中耳炎の重症度は相関関係にあることが判明、さらに中耳粘膜を介したガス交換の存在とその働きについて検討し粘膜病変度の強い症例ほど、粘膜を介したガス交換能が低下するなど中耳粘膜を介したガス交換の存在とその実態について各ガス成分毎に検討した。また相互の作用と全体の圧変化について研究中である。

耳管機能について臨床的には耳管開放症を中心に原因、治療法、対策について検討を行っている。軽症例は保存治療で改善するが難治例は難しく、アテロコラーゲンの注入、鼓膜チューブの留置などが奏効しない例もある。アテレクターシス、癒着性中耳炎などの炎症性中耳疾患の耳管機能についても検討を行ってきた。これらの症例では耳管狭窄がその主因と考えられてきたが、開放型耳管を有する症例がかなりみられることがわかってきた。また実験的には鼓膜の癒着性変化をきたす原因として、耳管の障害のみでなく中耳粘膜の障害がその原因として重要な役割を果たすことがわかってきた。

宇宙開発事業団・日本宇宙フォーラムの公募型地上研究の研究補助を受け、直線加速度負荷装置を用いて耳石器と直線加速度負荷との関連とくに空間識検査装置を利用して重力軸と水平軸の関係を詳細に解析した。さらに磁気センサーと足圧センサーを用いた動的平衡機能検査の研究を行った結果、耳石機能が頭部の安定性や姿勢制御に関与し、さらに空間識にも影響を与える可能性を見いだした。

麻酔科学教室と学内共同研究として、超短時間作動性麻酔薬の回復過程の平衡機能について足圧センサーや眼球運動の研究を行った。

感音難聴一般の診断、治療方針決定を行っている。また乳幼児に対して ABR などの他覚的聴力検査を行っている他、長期にわたり変動する感音難聴の長期観察も行っている。補聴器外来では補聴器適合の可否の診断、フィッティング、指導を行っている。

II. 鼻科領域

術前後の慢性副鼻腔炎の臨床的評価法として内視鏡所見、CT 画像所見、アレルギー素因をスコア化して stage 分類を確立した。難治例の病態を検討し、内視鏡による病態分類と好酸球顆粒蛋白の eosinophil cationic protein (ECP) を計測して予後判定の指標を検討している。

内視鏡下手術 (ESS) の minimum invasive surgery として術後性頬部嚢胞の開放、眼窩壁骨折の修復術、鼻性髄液漏の鼻内の閉鎖術、経鼻的篩骨洞經由下垂体腫瘍摘出術などへの応用を行っている。また powered ESS としてシェーパームスやドリルを用いた篩骨洞・上顎洞病変処置やナビゲーションシステムを導入し的確にかつ安全な手術方法を獲得している。

基礎研究として副鼻腔粘膜障害の組織や好酸球の単離培養上で種々のサイトカイン、ケモカインを組織生化学的検討。また副鼻腔炎時の呼吸粘膜や嗅粘膜の病態と複合糖質との関連を調べ、嗅粘膜上のレセプターである粘液の性状の変化が慢性副鼻腔炎で生じていることが理解された。さらに副鼻腔粘膜の換気状態を計測し、慢性副鼻腔炎の上顎洞粘膜では酸素消費が亢進し術後上顎洞粘膜の改善とともに酸素消費も正常化に変位することが理解された。

科学技術庁委託研究により全国各地で花粉症健診を行った。都市部ではスギ花粉やダニ抗原に対する感作の割合が高く発症者も多い傾向を認めた。寄生虫感染とアレルギーの関係は動物実験では抑制因子にも増悪因子にもなりうるが、ヒトの疫学的調査では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。国立環境研究所との共同研究では、スギ花粉症に対する増悪と抑制因子の基礎的研究を動物実験で検討している。抑制因子としては、抗原特異的トランスの誘導がスギ花粉抽出蛋白やスギ花粉粒子そのものの投与により成立するか否かについて検討している。この研究は経口投与による減感作療法の将来的な治療への応用の可能性のための基礎的研究である。昆虫アレルギーの全国調査では通年性鼻アレルギー患者において蛾の特異 IgE 抗体陽性者は約 40% に認められ、発症抗原としての重要性が示唆された。

III. 頭頸部腫瘍領域

頭頸部扁平上皮癌症例ではしばしば免疫反応の悪化が認められる。こうした症例に於いては、循環血液中のみならず腫瘍浸潤リンパ球 (以下 TIL と略

す)に於ける T 細胞受容体関連シグナル分子の変動が報告されてきた。NK 細胞及び CD4(+), CD8 (+) T 細胞に於いては, T 細胞受容体 ζ 鎖 (以下 TCR- ζ 鎖と略す) の発現抑制あるいは欠損が悪性腫瘍症例に於いて示されている。TIL に於ける TCR- ζ は, 生存率に影響を与えるだけでなく, 生物学的癌治療に対する有望な反応を予測しうる可能性がある。

IV. 音声嚥下機能に関する研究

反回神経麻痺に対する基礎的, 臨床的研究を行っている。外来でファイバーを利用した局所麻酔下声帯内アテロコラーゲン注入療法を開発した。現在まで 150 例以上の臨床例において高い有効率を示した。犬を用いた基礎的研究において注入位置, 深度, 反復注入などについての組織学的考察を行った。また挿管性や手術後の麻痺に対して新たにフレキシブルファイバー下に筋電図 (喉頭筋電図) を挿入できる装置を開発した。また professional singer の声帯管理を行ってきた。singer の手術, 音声指導の前後の経時的変化と, コンサート前後の変化を声帯の形態的变化と音響分析を施行し長期的に音声面よりアドバイスを行っている。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

小児の睡眠時呼吸障害患者に睡眠検査と成長ホルモン分泌の測定を行い, 睡眠呼吸障害による深睡眠の出現頻度と成長ホルモン分泌に関係があることが理解された。また睡眠呼吸障害の存在が疑われる扁桃肥大児では, 術後成長ホルモン分泌が増加し, 身長, 体重の増加にスパートが認められ, 扁桃肥大による睡眠呼吸障害は, 小児の身体発育に影響を与えると推察された。鼻呼吸障害により引き起こされる睡眠呼吸障害は持続する努力性呼吸を呈し, 鼻呼吸障害の治療は努力性呼吸を軽減し睡眠呼吸障害を改善すると推察した。

VI. 感染症に関する研究

レボフロキサシン (LVFX) の慢性副鼻腔炎に対する有効性および安全性と組織移行性を検討し臨床効果および LVFX の組織移行濃度が検出菌の MIC80 を上回ることで慢性副鼻腔炎に対し LVFX が臨床的に有効であると示唆された。

「点検・評価」

耳科領域 (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

部省科研費も一般研究, 奨励研究と計 8 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受け, 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。また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。

一方当教室で開発した内視鏡下鼻内手術と中耳の手術研修会を年 2 回行い, 全国の他大学の医師約 50 名が研修した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Aoki K, Mitani Y, Tsuji T, Hamada Y, Moriyama H. Transmucosal gas exchange in the pneumatic middle ear cavity -an experimental study in animals. *Otitis Media Today* 1999; 487-92.
- 2) Aoki K, Mitani Y, Tsuji T, Hamada Y, Utahashi H. Relationship between severity of middle ear mucosal lesion and middle ear pneumatic space volume in patients with otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 562-7.
- 3) 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; 125: 738-42.
- 4) Asai K, Haruna S, Ohtori N, Yanagi K, Fukami M, Moriyama H. Saccharin test of maxillary sinus mucociliary function after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2000; 110: 117-22.
- 5) Saito T, Kuss I¹⁾, Dworacki G¹⁾, Gooding W¹⁾, Johnson JT¹⁾, Whiteside TL¹⁾ (¹Pittsburgh Medical Center). Spontaneous ex vivo apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5(6): 1263-73.
- 6) Nohara O, Girchrist M¹⁾, Dery RE¹⁾, Stenton

- GR^β, Hirji NS^β, Befus AD^β (¹Univ. Alberta). Reverse transcriptase in situ polymerase chain reaction for gene expression in rat mast cells and macrophages. *J Immunol Methods* 1999; 226: 147-58.
- 7) Tanaka Y, Kojima H, Miyazaki H, Shiwa M, Koga T, Moriyama H. Roles of cytokines and cell cycle regulating substances in proliferation of cholesteatoma epithelium. *Laryngoscope* 1999; 109: 1102-7.
- 8) Miyazaki H, Kojima H, Tanaka Y, Shiwa M, Koga T, Moriyama H. Terminal differentiation of epithelial cells in middle ear cholesteatoma: investigation of patterns of expression of protein kinase C- δ and protein kinase C- η . *Laryngoscope* 1999; 109: 1785-92.
- 9) 森山 寛, 上出洋介, 小島博己, 志和成紀, 青木和博. 真珠腫の病態と治療 その3—自然消退する先天性真珠腫?—。耳鼻展望 1999; 42(3): 301-5.
- 10) 森山 寛, 小島博己, 田中康広, 宮崎日出海, 青木和博. 真珠腫の病態と治療 その4—弛緩部陥凹(限局性真珠腫)を伴った先天性乳突腔型真珠腫—。耳鼻展望 1999; 42(4): 414-20.
- 11) 石井正則, 吉田 茂, 須藤正道, 添田一弘, 中村将裕, 秋山香織. 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. *宇宙生物科学* 1999; 13: 14-7.
- 12) 中島庸也, 森山 寛, 富谷義徳, 富田 寛(日大), 石山浩一(日大), 木田 亮(日大駿河台)ほか. 慢性副鼻腔炎に対するレボフロキサシン(LVFX)の有効性の検討. *耳鼻展望* 1999; 42: 333-42.
- 13) 深見雅也, 柳 清, 鴻 信義, 飯田 誠, 吉川 衛, 春名眞一 ほか. 好酸球浸潤を指標に加えた, 慢性副鼻腔炎病態分類: 内視鏡手術症例の組織学および免疫組織学的検討から. *日鼻誌* 1999; 38: 441-50.
- 14) 春名眞一, 吉川 衛, 飯田 誠, 鴻 信義, 深見雅也, 森山 寛. 中鼻道粘膜表層 Eosinophil Cationic Protein 濃度と慢性副鼻腔炎の臨床病態. *耳鼻展望* 1999; 42: 96-8.
- 15) 春名眞一, 吉川 衛, 飯田 誠, 鴻 信義, 島田千恵子, 小澤 仁 ほか. 慢性副鼻腔炎における中鼻道粘膜表層 Eosinophil Cationic Protein 濃度の検討. *日耳鼻会報* 1999; 102: 1016-20.
- 16) 柳 清, 今井 透, 千葉伸太郎, 森山 寛. アレルギー性鼻炎に対するハーモニック・スカルペルを用いた下甲介粘膜の処置. *日内視鏡外会誌* 1999; 4: 425-9.
- 17) 柳 清, 月館利治, 飯田 誠, 森山 寛. 鼻腔内の粘膜性病変に対するシェーバーの使用経験. *耳鼻展望* 2000; 43: 106-10.
- 18) 小島博己, 青木和博, 宮崎日出海, 森山 寛. 耳かき外傷による耳小骨損傷 10 例の病態と治療成績. *日耳鼻会報* 1999; 102: 339-46.
- 19) 小島博己, 森山 寛. 乳突腔充填手術における持続吸引チューブ留置の効用. *耳鼻展望* 1999; 42: 611-5.
- 20) 島田千恵子, 小澤 仁, 春名眞一, 深見雅也, 森山 寛. 慢性副鼻腔炎の stage 分類の試み. *耳鼻展望* 1999; 42: 165-71.
- 21) 鴻 信義, 吉川 衛, 春名眞一, 森山 寛. ナビゲーションシステムを利用した内視鏡下鼻内手術. *日耳鼻会報* 2000; 103: 1-6.
- 22) 鴻 信義, 森山 寛. 鼻副鼻腔手術におけるナビゲーションシステムの応用. *日耳鼻会報専門医通信* 1999; 59: 18-9.
- 23) 辻 富彦, 山口展正, 濱田幸雄, 三谷幸恵, 青木和博, 森山 寛. 鼓膜癒着症の耳管機能: 術前, 術後の評価. *日耳鼻会報* 1999; 102(4): 818-24.
- 24) 飯田 誠. 鼻茸線維芽細胞における EOTAXIN 産生. *耳鼻展望* 1999; 42(3): 317-9.
- 25) 吉田 茂, 石井正則, 須藤正道, 添田一弘, 八代利伸, 森山 寛. 直線加速度刺激負荷による重力軸認知の影響. *Equilibrium Research* 2000; 59: 147-51.
- 26) 吉川 衛, 石井正則, 吉田 茂, 松井真人, 森山 寛. 両側視力障害をきたした巨大な蝶形骨洞嚢胞. *耳鼻展望* 1999; 42(6): 614-8.
- 27) 飯田 実, 部坂弘彦, 松井真人, 太田史一, 石井正則, 森山 寛. 急性喉頭蓋炎 170 例の臨床的検討. *耳鼻展望* 1999; 42: 374-9.
- 28) 歌橋弘哉, 三谷幸恵, 辻 富彦, 濱田幸雄, 青木和博, 森山 寛. 小児滲出性中耳炎の治療成績. *耳鼻展望* 1999; 42: 493-500.
- 29) 松脇由典, 春名眞一, 深見雅也, 吉見充徳, 森山 寛. 鼻副鼻腔疾患における呼気中 NO 濃度について. *耳鼻展望* 1999; 42: 358-67.
- 30) 稲葉岳也, 志和成紀, 内田 亮, 浅香大也, 中村将裕, 松井真人 ほか. 喉頭結核の 3 症例. *耳鼻展望* 1999; 42: 385-90.
- 31) 高柳博久, 富谷義徳, 松脇由典, 佐藤英明, 添田一弘, 今井 透. 深頸部膿瘍 15 症例についての検討. *耳鼻展望* 2000; 43: 59-63.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 小児の伝音性難聴の診断と治療. *Johns* 2000; 16(2): 189-94.
- 2) 森山 寛. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術. *Client* 21 2000; 12: 396-410.
- 3) 今井 透, 柳 清, 遠藤朝彦. この時期からの花粉症治療: 花粉情報・花粉症情報の活用. *臨と薬物療*

法 1999; 18(12): 1132-5.

- 4) 中島庸也. 特集—感染症治療ガイド: 化膿性中耳炎. 治療 2000; 82(suppl): 672-7.
- 5) 深見雅也. 術後治療と ESS の評価. Johns 2000; 16: 62-6.
- 6) 小島博己. 鼓膜緊張部の菲薄化, 陥凹, 癒着化: 上皮の増殖・分化, 緊張部真珠腫の発症機序. Otol Jpn 1999; 9: 202-10.
- 7) 鴻信義, 春名眞一, 森山寛. ESS におけるナビゲーションシステムの利用. Johns 2000; 16: 52-6.
- 8) 実吉健策, 森山寛. 内科医のための耳鼻科の知識鼻閉. クリニカ 1999; 26: 186-91.
- 9) 田中康広, 森山寛. 研修ノート: 入院患者の受け持ちとして. Johns 1999; 15(10): 1645-9.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. Postoperative management and postoperative healing. 8th Int Workshop on Advanced Endoscopic Surgery of the Nose and Paranasal Sinuses. Seoul, Apr.
- 2) Moriyama H. (Course Instructor) The management of difficult to treat sinus disease: what is new? 103 AAO-HNSF. New Orleans, Sept.
- 3) Moriyama H. (Symposium) Endoscopic sinus surgery —basic and advanced techniques—. Japan-Taiwan Joint Meeting (日台耳鼻咽喉科学会). 札幌, 10月.
- 4) Moriyama H. (Course Instructor) 1) Mucosal healing after sinus surgery, 2) Frontal sinusotomy patency: the Japanese experiences, 3) Scientific rationale for macrolide use in rhinosinusitis. The PENN Rhinology Course: advances in management of sino-nasal diseases. Philadelphia, Mar.
- 5) 森山寛. 睡眠時無呼吸症候群の臨床. 慈恵神奈川支部会. 川崎, 5月.
- 6) 森山寛. (特別講演)内視鏡下鼻内手術(適応と限界). 岩手県地方部会. 盛岡, 10月.
- 7) Aoki K, Mitani Y, Tsuji T, Hamada Y, Utahashi H, Moriyama H. Relationship between middle ear pressure and pathological state of otitis media. XXII Annual Meeting of the Politzer Society. Zurich, Aug.
- 8) 加藤孝邦, 島田士朗, 斎藤孝夫, 波多野篤, 飯塚雄志, 佐藤英明 ほか. 下咽頭癌の喉頭保存手術. 第23回日本頭頸部腫瘍学会. 東京, 6月. [頭頸部腫瘍 1999; 25(2): 266]
- 9) 伊藤裕之, 加藤孝邦, 太田史一. 嚥下障害患者における患者, 家族の負担軽減の医療. 第100回日本耳鼻咽喉科学会. 仙台, 5月. [日耳鼻会報 1999; 102(4): 526]

- 10) Ishii M, Toriumi K, Takinami M, Tanifuji Y. Recovery process of static and dynamic performance after anesthesia: comparison between propofol and sevoflurane. The Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. Dallas, Oct.
- 11) 石井正則. (シンポジウム) 眼球運動および前庭知覚における上位脳の関与: 頭部・眼球運動の位相の非同期状態における平衡機能の変化と動揺病の誘発について. 第58回日本平衡神経科学会. 横浜, 11月. [Equilibrium Research 1999; 58; 451]
- 12) 深見雅也, 重田泰史, 中島康博, 内田亮, 中村敏久, 歌橋弘哉. 喘息を合併する慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術. 第100回日本耳鼻咽喉科学会. 仙台, 5月. [日耳鼻会報 1999; 102(4): 484]
- 13) 春名眞一. (シンポジウム) 鼻茸の病態とその発症のメカニズム: Eosinophil cationic protein の点から. 第38回日本鼻科学会. 千葉, 10月. [日鼻誌 1999; 38(3): 288]
- 14) Haruna S, Moriyama H. (Mini-Symposia) Post-operative course of endoscopic sinus Surgery and Eosinophil Infiltration. IV Asian Research Symposium in Rhinology. Bangkok, Feb.
- 15) 小島博己, 佐藤英明, 宮崎日出海, 田中康広, 加藤孝邦, 森山寛. 抗癌剤多剤耐性機序における caspase family と cytochrome C の役割. 第23回日本頭頸部腫瘍学会. 東京, 6月. [頭頸部腫瘍 1999; 25(2): 346]
- 16) 島田千恵子, 小澤仁, 柳清, 浅井和康, 春名眞一, 深見雅也 ほか. 慢性副鼻腔炎の stage 分類. 第100回日本耳鼻咽喉科学会. 仙台, 5月. [日耳鼻会報 1999; 102(4): 492]
- 17) 鴻信義. (パネルディスカッション) 眼窩吹き抜け骨折の手術. 第10回日本頭頸部外科学会. 大分, 1月.
- 18) 鴻信義. (パネルディスカッション) ナビゲーションシステムを利用した内視鏡下副鼻腔手術. 第25回日耳鼻東京都地方部会教育パネル. 東京, 1月. [教育パネルシリーズテキスト 2000; 30-3]
- 19) 宮崎日出海, 小島博己, 飯田誠, 田中康広, 志和成紀, 森山寛. 中耳真珠腫における上皮増殖に対する Dexamethasone の抑制効果. 第9回日本耳科学会. 東京, 9月. [Otol Jpn 1999; 9(4): 309]
- 20) 吉川衛, 飯田誠, 鴻信義, 柳清, 春名眞一, 深見雅也 ほか. 慢性副鼻腔炎における上顎洞ガス組成について. 第100回日本耳鼻咽喉科学会. 仙台, 5月. [日耳鼻会報 1999; 102(4): 565]

IV. 著書

- 1) 森山寛. 確定診断と治療の実際: 視神経開放術. 森山寛編. 耳鼻咽喉科外来シリーズ1. 東京: メジ

カルビュー, 1999. p.211-2.

- 2) 森山 寛. 慢性中耳炎, 癒着性中耳炎, コレステリン肉芽腫, 耳小骨奇形, 鼓膜・耳小骨外傷. 森山 寛編. 小児耳鼻咽喉科・頭頸部外科マニュアル. 東京: メジカルビュー, 1999. p.25-40.
- 3) 石井正則. 乗り物酔い. 多賀須幸男, 尾形悦郎 総編. 今日の治療指針 1999. 東京: 医学書院, 1999. p.140.
- 4) 春名真一. 経鼻内的下垂体手術: 内視鏡下篩骨洞經由下垂体手術. 小松崎篤監修, 犬山征夫, 本庄 巖, 森山 寛 編. 耳鼻咽喉・頭頸部手術アトラス上巻. 東京: 医学書院, 1999. p.316-9.

V. その他

- 1) 森山 寛. 副鼻腔炎の病態と治療: 最近の病態と動向. 美蓄 1999; 特別号: 5-8.
- 2) 真崎正美. 急性喉頭蓋炎. 日医新報 1999; 3916: 58-60.
- 3) 石井正則, 村上正人(日大板橋病院). めまいのトータルマネージメント. Medical Tribune 1999: 26-7.
- 4) 春名真一. 点鼻薬の使いすぎ. 朝日新聞 1999年8月29日.
- 5) 野原 修. 花粉症 Q & A. 毎日ライフ 2000; 3月号: 78-83.

麻酔科学講座

教授: 天木 嘉清	筋弛緩薬, 伝達麻酔
教授: 谷藤 泰正	吸入麻酔, 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
講師: 瀧浪 将典	術中代謝
講師: 田中 正史	術中酸塩基平衡

研究概要

I. 筋弛緩薬の基礎的, 臨床的研究

1. 擬似無重力下での萎縮筋の筋弛緩薬に対する反応

無重力下では骨格筋は萎縮を起こすことが実証されている。この萎縮筋は筋弛緩薬に対して異常反応を起こすことが予想される。これを明らかにするために、地上において擬似無重力状態をつくる。ラットの後肢懸垂でこの状態をつくる。この後肢から得られた筋肉は萎縮を起こしており、第一段階ではこの筋肉に対する筋弛緩薬の反応を座骨神経刺激, 拇指内転筋の mechanical twitch responses を調べる事により観察した。第二段階ではこの萎縮筋の萎縮の程度を morphologic change から観察した。

2. 麻酔薬の中枢性弛緩の研究

神経筋接合部以外に脊髄神経の前根に作用して筋弛緩を生ずることが予想される。誘発筋電図の手法を用いて、脊髄由来の波形 F 波を観察する。この研究では各種吸入麻酔薬, 静脈麻酔薬の中枢性筋弛緩作用を客観的に比較検討できる。ラットを用いた基礎実験であるが、臨床のデータを得るための基礎実験を現在行っている。

II. 頰椎椎間関節ブロックの研究

顔面痛の原因としては、三叉神経痛や非定型顔面痛などがあげられる。しかし顔面痛を訴える症例のなかに側頸部にも強い圧痛を認めるものがあり、圧痛の部位を調べてみると、頰椎の椎間関節に一致することがわかった。これらの症例に対し透視下に責任高位と思われる椎間関節内に局所麻酔剤とステロイド剤を注入したところ、60% 以上で良好な結果が得られた。このことより頰椎椎間関節の関節症、特に上位 (occipito/C1~C2/C3) での頰椎椎間関節症が発作的または持続的な顔面痛を起こすことが示唆された。頰椎椎間関節造影及びブロック時に、造影

剤あるいは局所麻酔剤を注入する際に放散痛の部位を検索し、それぞれの椎間関節の関連痛の生じる範囲を明らかにしようとしている。

III. 小児全身麻酔症例における低血糖および高ケトン血症の危険性

われわれは経静脈内ブドウ糖負荷試験を用いて、吸入麻酔薬および静脈麻酔薬がインスリン分泌能および糖利用能を抑制することを示した。また胃切除術中において、硬膜外麻酔や麻薬の併用によりインスリン分泌能および糖利用能が改善することも示した。そこでわれわれは術中の糖輸液の必要性について検討するために、特に術中の糖輸液の必要性が議論されている小児において、術前の低血糖および高ケトン血症の危険性について検討した。PS1~2の小児予定手術患者 150 例の麻酔導入時の血糖値およびケトン体を検討したところ、低血糖を示した小児が 1 例、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、午後症例などのストレスの他、生下時体重が関与すると考えられた。

IV. 経皮ガスモニタの臨床的価値の再評価

経皮的炭酸ガス分圧測定（ラジオメーター社製 TCM3TM）の精度及び特性を検討することにより、経皮ガスモニタの臨床的価値を再評価した。

【1】 全身麻酔下に手術をうける ASA I~II 度の患者を対象とし、呼気炭酸ガス分圧 (etPCO₂) を変化させ、同時に経皮的炭酸ガス分圧 (tcPCO₂) と動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) の変化を測定した。tcPCO₂ は etPCO₂ より PaCO₂ に近い変化特性を持ち、死腔などの影響を受けることなく PaCO₂ をより正確に反映することがわかった。

【2】 健康成人男性を対象とし、二段階に炭酸ガスを負荷した。それぞれの点に於ける etPCO₂, tcPCO₂ 分時換気量を記録し、etPCO₂ と tcPCO₂ の CO₂ response curve を作成した。etPCO₂ を用いた CO₂ response curve は換気のパターンや肺循環の影響をつよく受けており真の炭酸ガス応答を論じるには不正確である。経皮的炭酸ガスモニタを用いたほうが正確なスロープの数値を得ることができた。

V. 硬膜外麻酔による筋弛緩作用の検討

硬膜外麻酔による腹直筋の筋弛緩作用を測定し定量的に分析する研究を行っている。方法として圧トランスデューサーを接続した特殊な開腹鉤を用い、硬膜外麻酔薬 (2% Mepivacaine) 投与前後の筋弛緩

作用変化を圧トランスデューサーによりとらえて測定を行う。また、同一患者において非脱分極性筋弛緩薬の投与による筋弛緩作用も測定し、各々の効果を比較検討した。

現在われわれが得ている結果としては、2% Mepivacaine を硬膜外カテーテルより投与した後、約 20 分で最大の筋弛緩効果が得られた。また、その時の筋弛緩作用は非脱分極性の筋弛緩薬によって得られた 100% ブロックと比較して約 75% の筋弛緩作用が存在することが明らかになった。

VI. 手術侵襲、麻酔方法による尿中ウリナスタチンの推移

炎症反応、手術後に尿中ウリナスタチン（尿中トリプシンインヒビター：UTI）が増加することが報告され、我々は術中の尿中 UTI 排泄量が低下することを確認した。今回は手術侵襲、麻酔方法の違いによる UTI の推移について検討を行った。尿中 UTI 値は全身麻酔群のみ術中に有意な低下を認め、全群で術中に比し手術終了後、有意に増加した。今後サイトカイン等の侵襲因子との関係などの検討が必要と考えられた。

VII. 術後の塩酸モルヒネ持続皮下注入に先立つ先行投与の検討

症例は 20~55 歳の女性 30 例で、ASAI* の婦人科良性疾患の手術症例を対象とした。先行投与は塩酸モルヒネ 2 mg/kg の筋肉内投与を、執刀前 (n=10) および終刀前 (n=10) と投与なし (n=10) の 3 群間で行った。持続皮下注入は術直後より塩酸モルヒネ 0.4 mg/kg/day, ドロペリドール 1.25 mg/day を投与した。これにより、先取り鎮痛の有効性を明らかにしようとする研究である。

VIII. 麻酔、鎮痛効果における NO-cGMP 系情報伝達経路の関与

NO-cGMP 系情報伝達経路は脊髄レベルにおける疼痛発現過程に関連があるといわれている。麻酔薬の鎮痛効果とは主に脊髄で調節されており、脊髄の cGMP は重要な役割をはたしていると考えられている。侵害刺激に対して不動をもたらすハロゲン化揮発性吸入麻酔薬のメカニズムや作用部位について多くの研究が脳ではなく、脊髄に焦点をしばってなされている。我々はセボフルレンが NO により刺激された脳可溶性 GC 活性を抑制したことを示し、選択的 GC 活性抑制剤物質であるメチレンブルーのラット脳室内投与により、セボフルレン MAC と脳

内 cGMP 量の減少を示した。このことより、脳内において NO-cGMP 系情報伝達経路の抑制は麻酔または鎮痛効果と関連することが示唆された。MB の髄腔内投与はホルマリンテストにおいて有意に鎮痛効果が見られた。その結果と同様に MB は脊髄の cGMP 量を有意に減少させたが、セボフルレン、イソフルレン単独投与だけでは脊髄の cGMP 量変化は認められなかった。脊髄の NO-cGMP 系情報伝達経路の抑制は鎮痛効果を誘導したが、ハロゲン化揮発性吸入麻酔薬自体は脊髄の cGMP 量を減少させなかった。脊髄レベルではなく脳内レベルのハロゲン化揮発性吸入麻酔薬による NO-cGMP 系情報伝達経路の抑制が麻酔のメカニズムに関連していることが示唆されることが考えられる。

「点検・評価」

筋弛緩薬の研究は当教室が長年行ってきた研究のひとつである。疑似無重力下の筋萎縮は報告されている。しかしこの萎縮筋にたいする筋弛緩薬の反応の研究は 21 世紀において宇宙ステーションが建設され、そこで起こる疾病の研究に一つの鍵を与える物となる。もう一つ筋弛緩薬の研究では吸入麻酔薬の中枢性筋弛緩作用の研究がある。神経筋接合部における神経筋ブロックの研究のみ行われていたが、脊髄レベルでの運動神経ブロックに光を当ててみた。この研究によって吸入麻酔薬の持つ多彩な薬理作用が明らかにされると思われる。ペインクリニックでは頸椎椎間関節ブロックの研究がある。臨床的によくみられる顔面痛の原因は三叉神経痛があるが、それ以外に頸椎椎間関節症の原因があり、これに対する診断と治療の研究が行われている。この研究の成果は患者に直ちに還元される。

炭酸ガスの経皮的ガスモニターの研究、開発を人工換気下の手術患者を対象に行っている。炭酸ガス換気応答曲線を用いて調べると経皮的ガスモニターは臨床的に有意な結果が得られている。このモニターは第二のパルスオキシメーターになるだろう。術中の代謝の研究がある。小児全身麻酔中の低血糖、高ケトン症を調べた研究がある。術中の補液の必要性が論議されている小児麻酔では高率に高ケトン症が示された。手術侵襲による尿中ウリナスタチンを調べた研究も行われている。手術侵襲とウリナスタチン、サイトカインの関係について検討をしている。地味な研究であるが基礎的な研究と評価したい。

麻酔、鎮痛効果における NO-cGMP 系情報伝達経路の関与の研究。ハロゲン化揮発性吸入麻酔の機序の研究に NO-cGMP 系情報伝達経路がおおいに

関与しており、これは脊髄レベルではなく脳内レベルで抑制がおこなわれていることが判明した。麻酔、痛みの機序解明に最新の研究である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ahmed AAK, Kumagai M, Otake T, Kurata Y, Amaki Y. Sevoflurane exposure time and the neuromuscular blocking effect of vecuronium. *Can J Anesth* 1999; 46(5): 429-32.
- 2) Toyota S, Satake T, Amaki Y. Transcutaneous electrical nerve stimulation as an alternative therapy for microlaryngeal endoscopic surgery. *Anesth and Analg* 1999; 89: 1236-8.
- 3) 鳥海和弘. 吸入麻酔の覚醒時間に及ぼす導入麻酔薬の影響. *慈恵医大誌* 1999; 114(3): 151-5.
- 4) 福田久乃, 三尾 寧, 谷藤康正. 異なる転機となった 2 度の副甲状腺機能亢進症の麻酔経験. *臨麻* 1999; 23(9): 1437-9.
- 5) 西田真希, 三尾 寧, 田中正史, 谷藤康正. 帝王切開妊婦における筋弛緩作用の遷延. *臨麻* 1999; 23(11): 1793-4.
- 6) Otani M, Niwa H, Amaki Y. Anesthetic management of a parturient with a diagnosis of chronic renal failure for cesarean section. *J Anesthesia* 2000; 14: 35-7.
- 7) 田中正史. 静脈麻酔薬と血糖値. *日本麻酔・薬理学会誌* 1999; 12(1): 50-1.
- 8) Kondo I. Protein kinase C potentiates capacitative Ca²⁺ entry that links to steroidogenesis in bovine adrenocortical cells. *Protein kinase C*. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 210-7.

II. 総 説

- 1) 佐竹 司. 呼吸管理: 入院における全身管理. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 15(5): 729-32.
- 2) 上出正之. 災害医療におけるトリアージとトリアージタグの取り扱い. *厚木病医誌* 1999; 19(1): 7-13.
- 3) 天木嘉清. 産婦人科麻酔の特徴. *産婦の実際* 1999; 48(11): 1447-53.
- 4) 羽尻裕美. 婦人科麻酔・除痛の実際と工夫—術後疼痛管理—. *産婦の実際* 1999; 48(11): 1471-6.
- 5) 橋本保彦 (東北大), 天木嘉清. 麻酔と喉頭. *麻酔* 1999; 48: s87-93.

III. 学会発表

- 1) 大竹知子, 羽尻裕美, 西山美鈴, 谷藤泰正. 癌性疼痛患者へのケタミン持続投与の併用. 第 46 回日本麻酔学会, 札幌, 5 月.

- 2) 鳥海和弘, 倉田 豊, 生田目英樹, 瀧浪將典, 谷藤泰正. 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—. 第46回日本麻酔学会. 札幌, 5月.
- 3) 赤井良太, 倉田 豊, 生田目英樹, 鳥海和弘, 瀧浪將典, 谷藤泰正. 麻酔覚醒における動的パフォーマンスへのアプローチ—主観的疲労度の変化からの評価—. 第46回日本麻酔学会. 札幌, 5月.
- 4) 中川清隆, 大竹知子, 瀧浪將典, 谷藤泰正. 持続動脈血液ガス分析装置 (パラトレンド7) の有用性の検討. 第46回日本麻酔学会. 札幌, 5月.
- 5) 須永 宏, アハマド アシュラフ, 丹羽晴久, 熊谷雅人, 天木嘉清, 小幡 徹. 新しい筋肉内の吸入麻酔濃度測定を試み. 第46回日本麻酔学会. 札幌, 5月.
- 6) 倉田 豊, 生田目英樹, 鳥海和弘, 瀧浪將典, 谷藤泰正. 麻酔覚醒における動的パフォーマンスへのアプローチ: ムードスケールからの評価. 第46回日本麻酔学会. 札幌, 5月.
- 7) 大竹知子, 中川清隆, 瀧浪將典, 香川草平, 谷藤泰正. 経皮的PCO₂分析は再認識されるべきである. 第46回日本麻酔学会. 札幌, 5月.
- 8) 瀧浪將典, 倉田 豊, 鳥海和弘, 八代利伸, 石井正則, 伊藤 洋 ほか. (シンポジウム)精神運動機能回復. 第46回日本麻酔学会. 札幌, 5月.
- 9) Hajiri H, Otake T, Toriumi K, Amaki Y. A cervical facet joint block for facial pain. 99th World Congress on Pain. Vienna, Aug.
- 10) 須永 宏, 豊田 宏, 近藤一郎, 鳥海和弘, 瀧浪將典, 谷藤泰正. 腹腔鏡下手術での体位による呼吸・循環への影響. 第39回日本麻酔学会関東甲信越地方会. 東京, 9月.
- 11) 天木嘉清. (シンポジウム) 発展途上国への医療協力. 第39回日本麻酔学会関東甲信越地方会. 東京, 9月.
- 12) Ahmed AAK, Kumagai M, Kondo I, Amaki Y. Abdominal muscle relaxation effect of epidural mepivacane. 1999 American Society of Anesthesiologists. Dallas, Oct.
- 13) Kurata Y, Nabatame H, Toriumi K, Takinami M, Tanifuji Y. Subjective assessment of quality of recovery —comparison between propofol and sevoflurane—. 1999 American Society of Anesthesiologists. Dallas, Oct.
- 14) 田中正史, 西田真希, 鳥海和弘, 谷藤泰正. Hurler-Scheie 症候群の緊急気管切開. 日本蘇生学会第18回大会. 沖繩, Oct.
- 15) 藤原千江子, 庄司和広, 小野沢裕史, 瀧浪將典, 上出正之, 谷藤泰正. 血管内塞栓除去カテーテル(フォガティカテーテル)を使用した小児片肺分離換気の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第19回大会. 東京, Nov.
- 16) 小野沢裕史, 鳥海和弘, 谷藤泰正. 術後鎮痛の塩酸モルヒネ持続皮下注入に先立つ先行投与の検討. 日本臨床麻酔学会第19回大会. 東京, 11月.
- 17) 天木嘉清. (特別講演)筋弛緩薬の臨床的・基礎的研究. 第116回成医会総会. 東京, 10月.
- 18) Tanaka T, Ando K, Toriumi K, Yasuda N, Amaki Y, Tanifuji Y. Incidence of ketosis in preoperative infants and children. 74th International Anesthesia Research Society. Honolulu, Mar.
- 19) Amaki Y. Building a medical simulation center for anesthesiologists in Tokyo. 6th America-Japan Anesthesia Congress. Honolulu, Mar.
- 20) Kondo I, Masaki E, Tanifuji Y. Reduction of cGMP content in spinal cord is implicated in antinociception but not mechanism of halogenated volatile anesthetics. 74th International Anesthesia Research Society. Honolulu, Mar.

V. その他

- 1) 天木嘉清. 保険医療分野での協力と開発. 経済協力評価報告書(各論). 外務省経済協力局, 1999年7月. p. 360-5.
- 2) 倉田 豊, Ahmed AAK, 谷藤泰正. 腹部大動脈瘤が下大静脈に破裂し, 麻酔導入後に心停止をきたした1症例. 臨麻 1999; 23(4): 727-8.
- 3) 豊田 宏, 三尾 寧, 谷藤泰正. 気管挿管で二度の両側反回神経麻痺をきたした1例. 臨麻 1999; 23(8): 1345-6.
- 4) 小野沢裕史, 田中正史, 瀧浪將典, 加賀谷 慎, 谷藤泰正. 巨大甲状腺腫瘍による高度気管狭窄に対して対外循環を用いた麻酔症例. 麻酔 1999; 481: 658-61.
- 5) 桜井みのり, 生田目英樹, 田中正史, 谷藤泰正. Prune-Belly 症候群の麻酔経験. 臨麻 1999; 23(7): 1211-2.

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 リハビリテーション医学一般，中枢神経疾患，高次脳機能，運動生理学

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引き続き進めている。今年度は，長期の後肢懸垂による非荷重状態（8週間）による筋線維組成変化と筋線維萎縮動態について長軸方向の異なる5部位において検討した。組織学的分析は右側足底筋の近位端から筋長の10, 30, 50, 70, 90%の横断切片を使用した。その結果，長期非荷重によりラット足底筋の筋全体にわたって，type IIBとtype IID/X線維間での筋線維タイプ移行が生じることが示唆された。

II. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

今年度より脳卒中急性期モデルと慢性期モデルの作製に着手した。評価として，組織学的評価ならびにMRIを用い損傷部位の評価をおこなった。また，同時に経時的に麻痺の評価もおこない，安定したモデルラットを作製することに成功した。

III. 動作解析に関する基礎的研究

昨年に引き続き，電磁場による3次元運動解析装置をおこなった。片麻痺患者の非麻痺側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，健常者に比較して，片麻痺患者は有意に非麻痺側肩峰の動揺が大きく，脳卒中片麻痺患者の非麻痺側上肢機能は完全な健側といえないことが示唆された。また，パーキンソン病患者の歩行評価も施行した。その結果，矢状面，水平面，冠状面いずれの動きも正常者に比し低下していることがわかった。特に，水平面における，肩甲帯と骨盤帯の対角線の運動の分離が不十分であることがわかった。

当教室では身体活動量を測定する目的で，3次元加速時計の有用性の研究も進めている。本年は，床反力計と比較しその信頼性の検討を行った。加速時波形から得られた歩行周期と床反力計より得られた

歩行周期には極めて高い相関を認め，同様に片麻痺患者の場合においても強い相関を認めた。

IV. 骨代謝に関する研究

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。術後0, 8, 24週に大腿骨，脛骨を摘出し評価した。その結果，脊髄損傷後の麻痺肢骨幹部における骨強度低下の主な要因は骨断面積の減少であり，麻痺肢骨端部における骨強度低下の主な要因はStressの低下であることが示唆された。

V. 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，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。

2. 高次脳機能障害についての研究

失語症治療に対し当院リハビリテーション科が開発した全体構造法を実施し，多くの成果をあげている。失語症が主な障害である50例の患者の社会復帰の検討した結果，復職に関わる指標として，失語症のタイプ分類と重症度，残存機能としての動作性知能指数が重要であった。

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。PEG造設によりADL向上もみられ，嚥下訓練も容易となり，在宅への移行もスムーズになる症例が多く見られた。嚥下障害の研究として，梨状窩の形状に個人差があることに注目し，誤嚥との関連について，内視鏡的嚥下検査および嚥下造影所見を用い検討した。結果として，梨状窩の幅が広いと，嚥下反射の遅れや嚥下後の咽頭残留があっても，梨状窩に食塊が貯留できるスペースがあるため，気道への流入を防ぐのに有利であった。また，咽頭粘膜，特に披裂部の腫脹の評価も重要であることが示唆された。輪状咽頭筋の筋電図評価方法として，カテーター電極を考案した。

4. 合併症に関する研究

骨粗鬆化が著明な閉経後脳卒中片麻痺患者 72 例において、ADL の違いにより骨粗鬆症に差が生じるか、またエチドロネートの治療効果について検討した。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、片麻痺患者の骨粗鬆症の進行には ADL が関係しており、ADL を活性化させることが骨粗鬆症の予防につながることを、エチドロネートは骨密度低下の抑制に効果があることがわかった。

IV. 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も多く、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。今年度は、重症脳外傷患者 12 名に対し評価を行った。重症脳外傷患者において、WAIS-R では特に VIQ に比し PIQ の低下が著明であり、また PIQ 値が社会復帰状況を反映する指標となりうることを示唆された。WMS-R の各記憶力指標は全般的に低下しており、記憶障害は知能低下以上に重要であった。しかし、受傷後一年以後も神経心理検査に反映される知能や記憶の改善が認められた。

「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。今後、脳卒中モデルラットを使用し、結果を臨床に反映していきたいと考えている。

II. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

脳卒中急性期モデルと慢性期モデルの作製が可能となった。特に麻痺から回復した慢性期モデルにおいて、その麻痺の回復に関わる脳の可塑性の評価などが今後の課題である。

III. 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。加速度計での今後の課題として、屋外での実際場面での歩行周期の計測に距離因子情報を加えることにより日常生活での階段昇降、方向転換などの歩行関連動作の定量的評価に活用していきたい。

IV. 骨代謝に関する研究

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顆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。

V. 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画像評価を含めた的確な研究が必要である。

高齢者社会を迎え、嚥下障害を抱える患者は急増している。そのような状況下で、有用な簡便な嚥下障害の評価方法を発表してきた。特に、独自に開発したカテーテル電極を用いた輪状咽頭筋の筋電図評価は有意義なものである。今後、さらなる今後の臨床応用に期待したい。また、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。ADL 向上も示され、今後さらなる需要があるのとも考えられる。

VI. 脳外傷に関する研究

交通災害による脳外傷患者は、その多くが若年者であるため、おおきな社会問題ともなっており重要視されている。社会復帰可能か否かの客観的評価方法を提示してきた。今後さらなる研究を進めながら、ネットワーク作りに寄与したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 木村知行, 辰濃 尚, 宮野佐年, 鈴木 裕, 長谷川千恵子, 猪飼哲夫¹⁾ (東京都リハ病院). One step button を用いた PEG の紹介. J Clin Rehabil 1999; 8(4): 344-7.
- 2) 藤島一郎¹⁾, 北条京子²⁾, 大熊るり, 柴本 勇³⁾, 小島千枝子⁴⁾, 田中里美⁵⁾ (1)聖隷三方原病院) ほか. 輪状咽頭嚥下障害に対するバルーンカテーテル訓練法—4種類のバルーン方と臨床成績—. 耳鼻と臨 1999; 45(2): 147-51.
- 3) 大熊るり, 藤島一郎¹⁾, 武原 格, 石井雅之²⁾ (1)聖隷三方原病院), 宮野佐年. カテーテル電極を用いた輪状咽頭筋の経粘膜的筋電図検査. リハ医 1999; 25(6): 410-4.
- 4) Watanabe S, Miyano S, Tomita Y, Ohashi M, Kubo Y, Yonemoto K. Neuropsychological evaluation in severe traumatic brain injury. 23rd Annual Williamsburg Conference, Cognitive, Neuro-medical and Behavioral Aspects of Brain Injury Rehabilitation, Williamsburg, June 10-13, 1999. 1999: 664-5.
- 5) 山田 茂(東京大学), 小川芳徳, 臍切除法による骨格筋肥大時のマクロファージの役割. 体力科学 1999;

- 48(4) : 509-14.
- 6) 木村知行, 宮野佐年, 鈴木 裕, 猪飼哲夫(東京都リハ病院). 嚥下障害-栄養管理とリスク 経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG). *J Clin Rehabil* 1999; 8(8) : 710-2.
 - 7) 富田祐司, 宮野佐年, 渡邊 修, 大橋正洋, 片桐伯真, 久保義郎(神奈川県リハセンター). 重症脳外傷患者の社会復帰状況と WAIS-R との関係-重症脳外傷患者の知的能力に関する問題点 (第3報)-. *リハ医* 1999; 36(9) : 593-8.
 - 8) 窪田俊夫¹⁾, 鄭 健錫, 三橋 徹¹⁾, 橋田亜由美¹⁾, 山口恒弘¹⁾, 紅野利幸¹⁾ (¹中伊豆リハビリテーションセンター) ほか. 平行棒荷重計測装置の開発と応用-先天性股関節脱臼の症例評価を中心に. *理学療法* 1999; 16(9) : 746-51.
 - 9) 菅原英和, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 対麻痺ラットモデルにおける骨の質的变化の検討. *リハ医* 1999; 36(11) : 863-4.
 - 10) 山内秀樹, 宮野佐年, 田端淳一, 殷 祥洙, 米本恭三(都立保健科学大学). 長期非荷重状態が引き起こす組織化学的特徴の部位検討. *リハ医* 1999; 36(11) : 802.
 - 11) 渡邊 修, 宮野佐年, 富田祐司, 木村知行, 星野寛倫, 船越政範 ほか. 失語症患者の社会復帰について. *リハ医* 1999; 36(11) : 786.
 - 12) 鄭 健錫, 稲田晴生, 窪田俊夫(中伊豆リハセンター), 高田耕太郎, 宮野佐年. 三次元加速度計による歩行分析-大型床反力計との相関-. *リハ医* 1999; 36(11) : 753-4.
 - 13) 富田祐司, 宮野佐年, 渡邊 修, 大橋正洋, 片桐伯真. 脳外傷後遺症としての知的障害と社会復帰の関係(第2報). *リハ医* 1999; 36(11) : 739.
 - 14) 武原 格, 藤島一郎¹⁾, 大熊るり, 水口 文¹⁾ (¹聖隷三方原病院リハ科), 宮野佐年. 嚥下における頸部回旋の運動学的検討. *リハ医* 1999; 36(11) : 737.
 - 15) 大橋正洋, 江原義弘(神奈川県リハセンター). 股離断者の歩行エネルギー消費量-モデル計算法と酸素消費量測定法による検討-. *リハ医* 1999; 36(12) : 914.
 - 16) 高田耕太郎, 石原義恕(中伊豆温泉病院), 鄭 健錫, 宮野佐年. 三次元加速度計による歩行関連動作の分析. *リハ医* 1999; 36(12) : 955.
 - 17) 植松海雲, 猪飼哲夫, 殷 祥洙, 橋本圭司, 宮野佐年, 長谷川千恵子 ほか. 独居脳卒中片麻痺患者の転帰. *リハ医* 1999; 36(12) : 977-8.
 - 18) 杉本 淳, 吉峰史博(都立大久保病院), 宮野佐年. 当院における脳卒中クリティカルパスの紹介. *リハ医* 1999; 36(12) : 1002.
 - 19) 片桐伯真, 菅原英和, 星野寛倫, 渡邊 修, 宮野佐年. 当院における脳卒中クリティカルパス作成の試み. *リハ医* 1999; 36(12) : 1003.
 - 20) Watanabe S, Kobayashi K, Miyano S, Yonemoto K (Tokyo Metropolitan University of Health Science), Gransburg L¹⁾, Knutsson E¹⁾ (¹Department Neurophysiology, Karolinska Hospital). Trunk and pelvis movement in Parkinson's disease. *Jikeikai Med J* 1999; 46(4) : 227-37.
 - 21) 渡邊 修, 鈴木 禎, 上久保毅, 宮野佐年. 自発性の低下した前頭葉損傷患者へのポケットベルの使用経験. *認知神経科学* 2000; 2(1) : 43-5.
 - 22) 藤島一郎¹⁾, 柴本 勇¹⁾, 大熊るり, 小島千枝子¹⁾, 北条京子¹⁾ (¹聖隷三方原病院). Wallenberg 症候群における食塊の輪状咽頭部通過側. *神経内科* 2000; 52(3) : 309-15.
 - 23) 道関京子. 全体構造法の訓練過程における「文字訓練-読み書き」. *JIST Journal*(日本全体構造臨床言語研究会会報) 2000; 2(3) : 72-7.
 - 24) 門脇大地. 母音の聞き取り訓練について. *JIST Journal*(日本全体構造臨床言語研究会会報) 2000; 2(3) : 63-7.
 - 25) Funakoshi M, Tschia Y, Arahata K. Emerin and cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disord* 1999; 9: 108-14.
 - 26) Bjelke B, Chen Z, Abo M, Bjelke K. A pure penumbra stroke model characterized by behavioral, MR and morphology. XIXth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (Brain 99). 1999; 19(Suppl. 1) : s598.
 - 27) Abo M, Chen Z, Lai Li-Yu, Klason T, Bjelke B. MRI study on photochemical induced acute stage cortical infarction in the rat. 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience. 1999; 25: 322.
 - 28) Chen Z, Abo M, Klason T, Reese T, Bjelke B. Evaluation of a compression Induced penumbra stroke model with T2maps, Proton Density map, ADC map and Perfusion MR. 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience. 1999; 25:322.

II. 総 説

- 1) 宮野佐年. 運動障害者における心疾患への対応 運動障害者と心疾患. *J Clin Rehabil* 1999; 8(4) : 303-5.
- 2) 武原 格, 藤島一郎, 大熊るり. 嚥下障害-一評価と治療・ケア. *medicina* 1999; 36(5) : 757-9.
- 3) 大橋正洋. 義足療法. 臨床歩行分析研究会編. 歩行関連障害のリハビリテーションプログラム入門. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 117-25.
- 4) 大橋正洋. 両下肢麻痺. 臨床歩行分析研究会編. 歩

- 行関連障害のリハビリテーションプログラム入門。東京：医歯薬出版，1999。p. 228-36.
- 5) 渡邊 修，宮野佐年。透析患者の骨折 骨折を有する透析患者のリハビリテーション。臨透析 1999；15(8)：1125-32.
 - 6) 宮野佐年。リハで行う生活習慣病の管理と指導。J Clin Rehabil 1999；8(9)：819-23.
 - 7) 猪飼哲夫，宮野佐年。脳卒中患者の自律神経障害—SSR(交感神経皮膚反応)と心拍変動による評価—。リハ医 1999；36(10)：658-68.
 - 8) 宮野佐年。脳卒中のリハビリテーション。HEALTH SERIES 83 1999；1-75.
 - 9) 杉本 淳。身体活動量の測定—最近の進歩—。リハ医 2000；37(1)：53-61.
 - 10) 猪飼哲夫。高齢者の体力強化—特に後期高齢者の筋力強化を中心に—。体力科学 2000；49(1)：76-9.
 - 11) 大橋正洋。脳外傷リハビリテーションの課題。リハ医 2000；37(2)：121-8.
 - 12) 宮野佐年。I. リハビリテーション 維持期のリハビリテーション。江藤文夫編。脳血管障害の長期管理(日常臨床の為の脳血管障害シリーズ；4)。東京：現代医療社，2000。p. 171-7.

III. 学会発表

- 1) 小林一成，田端淳一，辰濃 尚，宮野佐年。非麻痺側大腿骨頸部に spontaneous fracture を生じた左肩麻痺の 1 例。第 9 回日本リハビリテーション医学会関東地方会。東京，2 月。[リハ医 1999；36(9)：355]
- 2) 猪飼哲夫。閉経後片麻痺患者の骨粗鬆症化に対するエチドロネートの効果。第 17 回日本骨代謝学会。広島，7 月。[日本骨代謝誌 1999；17(2)：149]
- 3) 長谷川千恵子¹⁾，猪飼哲夫²⁾，植松海雲³⁾，殷 祥洙⁴⁾，佐々木信幸⁵⁾。('東京都リハ病院)，宮野佐年。脳卒中片麻痺患者の非麻痺側上肢機能—磁気式動作解析システム 3SWIN を用いて—。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(11)：746]
- 4) 稲田晴生，橘田亜由美¹⁾，窪田俊夫²⁾。('中伊豆リハセンター)。咽頭期嚥下反射の誘発部位。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(11)：738]
- 5) 船越政範¹⁾，宮野佐年，鈴木聖子²⁾，橋本圭司³⁾。('水野診療所)。診療所における在宅診療と訪問看護の実態。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(11)：834]
- 6) 鈴木聖子，渡邊 修，宮野佐年。リハビリテーション医療における spiritual pain と coping の検討。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(11)：837]
- 7) 猪飼哲夫，植松海雲，殷 祥洙，長谷川千恵子，佐々木信幸，宮野佐年。片麻痺患者用の車椅子の作製。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：900]
- 8) 辰濃 尚，小林一成，宮野佐年。除水容積計による前腕容積の測定と再現性の検討。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：959]
- 9) 小林一成，辰濃 尚，宮野佐年。健常成人における前腕体積の左右差におよび握力との関係について。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：959]
- 10) 杉本 淳，吉峰史博(都立大久保病院)，宮野佐年。リハビリテーションにおける脳血流測定の有用性。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：967]
- 11) 佐々木信幸，猪飼哲夫，植松海雲，長谷川千恵子，原徹也(東京都リハ病院)，宮野佐年。当院入院中における脳卒中片麻痺患者の転倒および大腿骨頸部骨折。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：74-5]
- 12) 星野寛倫，木村知行，宮野佐年。特定機能病院における脳血管障害患者の動向。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：979]
- 13) 辰濃 尚，杉本 淳，宮野佐年。アームレストを移乗ボードとして利用した車椅子の紹介。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：990-1]
- 14) 河井宏之，上野博嗣(東宇都宮病院)，杉本 淳，宮野佐年。農村部と大都市部における在宅生活の環境の差について。第 36 回日本リハビリテーション医学会学術集会。鹿児島，5 月。[リハ医 1999；36(12)：1014]
- 15) 山本春香，菅原光晴，佐藤 純，石井理恵，姫井さやか，竹内利江 ほか。脳卒中片麻痺患者の肩の痛みについて。第 86 回成医会第三支部例会。東京，12 月。
- 16) 佐藤 純，菅原光晴，山本春香，玉手良子，宮野佐年。職場復帰へのアプローチを行った脳損傷患者の起因について—職場復帰に至らなかった要因—。第 33 回日本作業療法学会。弘前，6 月。
- 17) 佐藤信一，平野則子，藤田博史，加藤典子，鈴木弘幸，佐藤香純。SLR 法に変わる新しい下肢筋力強化法—馬体操の考案。第 34 回日本理学療法士学会。横浜，5 月。
- 18) 中島佐智子，道関京子，門脇大地，宮野佐年。運動性構音障害への全体構造法導入の試み。第 25 回日本聴能言語学会。東京，6 月。
- 19) 道関京子，門脇大地，中島佐智子，宮野佐年。保続症状に対する全体構造法アプローチの 2 例。第 25 回

日本聴能言語学会，東京，6月。

20) Chen Z, Sauter A, Abo M, Bjelke B. Improved behavioral recovery correlated with MRI and morphology after SDZ EAA494 treatment, a novel NMDA receptor antagonist evaluated in experimental stroke treatment. International Society for Magnetic Resonance in Medicine '99: 7th Scientific Assembly and Annual Meeting. Philadelphia, May.

IV. 著 書

- 1) 安保雅博, 道関京子, 米本恭三. 言語障害: 構音障害・失語症. 石神重信(防衛医大リハ部), 石田 暉(東海大リハ医学講座), 眞野行生(北海道大リハ医学講座), 宮野佐年 編. 米本恭三監. 最新リハビリテーション医学. 東京: 医歯薬出版社, 1999. p. 140-6.
- 2) 宮野佐年. 循環機能障害. 石神重信(防衛医大リハ部), 石田 暉(東海大リハ医学講座), 眞野行生(北海道大リハ医学講座), 宮野佐年 編. 米本恭三監. 最新リハビリテーション医学. 東京: 医歯薬出版社, 1999. p. 83-92.
- 3) 小林一成, 米本恭三. 失認・失行. 石神重信(防衛医大リハ部), 石田 暉(東海大リハ医学講座), 眞野行生(北海道大リハ医学講座), 宮野佐年 編. 米本恭三監. 最新リハビリテーション医学. 東京: 医歯薬出版社, 1999. p. 140-6.
- 4) 星野寛倫, 宮野佐年. 疾患別総合機能評価法の実際: 廃用症候群. 小澤利男, 江藤文夫, 高橋龍太郎 編. 高齢者の生活機能評価ガイド. 東京: 医歯薬出版社, 1999. p. 253-61.

V. その他

- 1) 片桐伯真, 高橋正行¹⁾, 松本琢磨¹⁾, 藤村陽子¹⁾, 篠崎 登¹⁾, 伊藤裕之¹⁾ (¹⁾神奈川リハセンター). 多職種の間により介護量が軽減し, 在宅療養が可能となった重症脳外傷の1例. 神奈川リハセンター紀1999; 26: 31-6.
- 2) 大橋正洋. 伸展スパズムを伴った上部胸髄損傷患者のリハビリテーション. J Clin Rehabil 1999; 8(8): 720-4.
- 3) 猪飼哲夫¹⁾, 植松海雲¹⁾, 長谷川千恵子¹⁾, 佐々木信幸¹⁾, 高橋玖美子¹⁾ (¹⁾東京都リハ病院), 宮野佐年. 凍傷により両下肢切断となったホームレスの2例. J Clin Rehabil 1999; 8(9): 906-9.
- 4) 長谷川千恵子, 猪飼哲夫, 植松海雲, 佐々木信幸, 渡邊 修, 宮野佐年 ほか. 延髄内側梗塞患者のリハビリテーション経験. J Clin Rehabil 1999; 8(11): 1110-3.
- 5) 渡邊 修. Neurobehavioral Function Inventroy (NFI) —神経行動学的機能調査表の紹介—. J Clin Rehabil 2000; 9(1): 59-61.

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
助教授: 増田 勝紀 消化器癌の内視鏡治療, 気管支鏡
助教授: 成宮 徳親 消化管出血, 食道胃静脈瘤治療, 赤外線内視鏡
講師: 藤崎 順子 超音波内視鏡, 消化管癌の病理, 教育
講師: 角谷 宏 胆道内視鏡, 門脈圧亢進症の画像診断

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

内視鏡診断は疾患の治療方針や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・悪性疾患の鑑別とその質的診断である。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, リンパ節転移などの有無を診断する。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 (Optical Coherent Tomography) 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, 経十二指腸胆管鏡, 膵管鏡, 経十二指腸腸の超音波検査などを行っている。

食道胃静脈瘤に対しては超音波カラードブラ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・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なっている。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、内視鏡的結紮術、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医局員の教育を行なっている。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も検討のテーマである。

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、緊急手術の成績はあまり芳しくない。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な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、待期的、予防的な食道静脈瘤内視鏡的硬化療法 (EIS) を行な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。最近の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、臨床的研究を行なっている。

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の下で行なっている。ただし、重篤の合併症や手術拒否などで手術不能とされた場合に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) を行なっている。早期癌に対しても ICG enhanced Diode Laser Therapy を検討している。粘膜癌に対しては内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を行ない、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なっている。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ズ(人工食道)を挿入するが多い。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功を得ている。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 (プロステーズ) を挿入している。近年急性化膿性胆管炎 (ADC) 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ない、良好な治療成績を挙げている。気管内ステンティ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非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に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 11 年度は胆膵内視鏡、超音波内視鏡 (EUS) の領域で格段の進歩が見られた。これらの診断および治療への応用を更に向上させるため、3 名の医局員を South Carolina 大学 Digestive Disease Center (主任: P. Cotton 教授) の下に派遣した。

胆道内視鏡は黄疸に対する減黄治療，総胆管結石の治療，癌性胆道閉鎖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ドレナージなど，内容はさらに充実した。

偶発症は，医師・コメディカルの教育，処置具内視鏡の感染管理，機種の実用などの努力に拘わらず発生した。予後報告は迅速になされたが，偶発症のたびに士気は抑制された。内視鏡室の検査ベッド数の倍数にも拘わらず，責任を持てる有給助手の数は不十分であり，検査技師数はこの10年間5名のままである。被検者の数に比べて診療側スタッフが不足気味である。昨年柏病院へ3名出向したのに引き続いて，今年は第三病院の内視鏡部に医師2名を派遣しており，医師，看護婦，技師，MCの仕事量は精一杯である。このままでは偶発症のリスクを減少させるのは困難であると考えている。

本院，分院における診療内容の均一化と充実は柏病院，第三病院への医師派遣によって着実に向上している。情報の国際化のために行なった South Carolina 大学との Teleconference も成功した。また，本院，柏病院，国立西埼玉病院間の三次元 Teleconference も企画通りの運営ができた。

偶発症のリスク対策としては，1. Structure (教員・診療員の数，技術) 2. Process (知識能力を向上させるための方法) と 3. Outcome の評価 (効果と偶発症など) などがあるが，2は大略良好，1の診療員の数・機能，3の負の効果に対する評価などの点で改善の余地があると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 角谷 宏，日野昌力，増田勝紀，池田圭一，荒川廣志，鈴木博昭。カラードブラ超音波内視鏡により動脈血の関与が強く疑われた食道静脈瘤症例の検討。消内視鏡の進歩 1999；54：43-7.
- 2) 藤崎順子，池上雅博，新井弥生，一之瀬方紀子，増井良臣，桂 俊司，増田勝紀，大政良二，鈴木博昭。早期胃癌の粘膜切除術における完全切除の判定に関する病理学的評価。消内視鏡 1999；11：695-703.
- 3) 日野昌力，角谷 宏，池田圭一，北村容子，荒川廣志，増田勝紀，鈴木博昭。カラードブラ超音波内視鏡像からみた食道・胃静脈瘤とその血行動態。消内視鏡 1999；11：555-61.
- 4) 日野昌力，角谷 宏，池田圭一，荒川廣志，増田勝紀，鈴木博昭。食道静脈瘤局所治療における血行動態の検討—カラードブラ超音波内視鏡を用いた検討—。Gastroenterol Endosc 1999；41：1301-7.

- 5) 山本 学，鈴木博昭。食道静脈瘤に対する内視鏡治療—内視鏡的静脈瘤結紮術—。消内視鏡 1999；11：738-42.
- 6) 大政良二，小泉大樹，荒川廣志，増井良臣，桂 俊司，倉持 章 ほか。消化器疾患に対する Argon Plasma Coagulation (APC) の治療手技のコツ 出血病変に対する治療を中心に。消内視鏡 1999；10：1440-5.
- 7) 大政良二，藤崎順子，荒川廣志，増井良臣，桂 俊司，倉持 章 ほか。細径硬度可変式大腸スコープ (XCF-AI) の使用経験。消内視鏡 1999；11(10)：1465-9.
- 8) 大政良二，小泉大樹，千葉井基泰，藤崎順子，新井弥生，一之瀬方紀子 ほか。Argon Plasma Coagulation (APC)—消化器疾患 (食道・胃・大腸) に対する APC 治療手技のコツについて—。臨消内科 1999；14(12)：1657-62.
- 9) 内山勇二郎，角谷 宏，日野昌力，池田圭一，炭山和毅，木本 篤 ほか。癌性疼痛に対し，超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック (EUS CPN) を行なった1例。消内視鏡の進歩 2000；56(2)：56-7.
- 10) 角谷 宏，鈴木博昭。膵嚢胞ドレナージ法 (EUS 下穿刺を含む)。消病セミナー2000；78：239-46.
- 11) 日野昌力，角谷 宏，池田圭一，内山勇二郎，炭山和毅，木本 篤 ほか。超音波内視鏡穿刺下外瘻術ならびに内瘻術を施行した膵仮性嚢胞の1例。消内視鏡の進歩 2000；56(2)：94-5.
- 12) 角谷 宏，日野昌力，池田圭一，内山勇二郎，増田勝紀，鈴木博昭。超音波内視鏡下膵仮性嚢胞ドレナージ術。消内視鏡 2000；12(3)：339-44.
- 13) 日野昌力，角谷 宏，池田圭一，内山勇二郎，炭山和毅，増田勝紀 ほか。超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック術。消内視鏡 2000；12(3)：345-51.
- 14) 増田勝紀，鈴木博昭。食道癌性狭窄の内視鏡治療。消病セミナー2000；3：87-95.
- 15) 池田圭一，角谷 宏，日野昌力，増田勝紀，山本 学，鈴木博昭。周術期管理の実際 肝・胆・膵手術の周術期管理食道静脈瘤の内視鏡治療。外科治療 1999；80：932-5.
- 16) 一之瀬方紀子，池上雅博，松島雅人，鈴木博昭，牛込新一郎。大腸 sm 癌におけるリンパ節・肝転移の危険因子に関する臨床病理学的検討。Gastroenterol Endosc 1999；41(6)：1163-74.

II. 総 説

- 1) 鈴木博昭，塚田一博。食道・胃静脈瘤の新しい治療戦略 第99回日本外科学会パネルディスカッション司会者のまとめ。日外会誌 1999；100：582-9.
- 2) 鈴木博昭。緊急内視鏡の概念の変遷と基本的事項。

消内視鏡 1999; 11: 781-4.

- 3) 鈴木博昭. EMR一胃における問題点は食道, 大腸でも共通か一. 臨外 1999; 54: 1259-63.
- 4) 大政良二. 内視鏡的治療法: 消化管(食道・胃)を中心に. 臨床養 1999; 4: 369-72.
- 5) 鈴木博昭, 日野昌力, 角谷 宏. 食道静脈瘤の内視鏡分類—所見記載基準. 消内視鏡 2000; 12(1): 16-8.
- 6) 山本 学, 鈴木博昭. 食道静脈瘤 内視鏡的アプローチ. 診断と治療 1999; 87(7): 1113-7.
- 7) Suzuki H. The Consts of gastroenterology care: Japan (2). World Gastroenterology News 1999; 4: 32-3.

III. 学会発表

- 1) 角谷 宏, 日野昌力. カラードプラ超音波内視鏡による食道胃静脈瘤例の血行動態の観察と治療への応用. 第 57 回日本消化器内視鏡学会総会. 金沢, 5月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(1): 630]
- 2) 鈴木博昭. 食道胃静脈瘤に対する適切な内視鏡診断と治療を求めて. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(2): 1698]
- 3) 藤崎順子, 鈴木博昭. 早期胃癌深達度診断における EUS および 3D-EUS—EMR 適応拡大における m 癌, sm 癌深達度診断の限界一. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(2): 1749]
- 4) 藤崎順子, 池上雅博. 早期胃癌内視鏡的粘膜切除術(EMR)の適応拡大—sm ガンにおける適応拡大一. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(2): 1777]
- 5) 小泉大樹, 大政良二, 鈴木博昭. 消化器疾患(食道, 胃, 大腸)に対する Argon Plasma Coagulation (APC) の有用性について. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(2): 1823]
- 6) 倉持 章, 増田勝紀, 鈴木博昭, 鈴木 裕, 石橋由朗, 高橋直人 ほか. 胃全摘後内視鏡的腸瘻造設術(PEE)の手技と outcome. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(2): 1855]
- 7) 桂 俊司, 藤崎順子, 大政良二, 増田勝紀, 川村統勇, 蜂谷公敏 ほか. 早期胃癌 EMR 後再発に対する再 EMR 例の検討. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10月. [Gastroenterol Endosc 1999; 41(2): 1912]
- 8) 新井弥生, 加澤玉恵, 藤崎順子, 鈴木博昭. 超音波内視鏡による表在型食道癌の深達度診断 (3D-EUS を含む). 第 69 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月. [消内視鏡の進歩 1999; 56(1): 59]
- 9) 大政良二, 荒川廣志, 倉持 章, 橋本直子, 桂 俊司, 木本 篤 ほか. 新型硬度可変式大腸内視鏡の特徴とその有用性(挿入難渋例に対する有用性も含めて). 第 69 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月. [消内視鏡の進歩 1999; 56(1): 63]
- 10) 池田圭一, 角谷 宏. 総胆管結石に対する内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) と内視鏡的乳頭切開術 (EST) の比較検討—randomized control trial—. 第 69 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月. [消内視鏡の進歩 1999; 56(1): 67]
- 11) 川村統勇. 意識下鎮静法による内視鏡検査時のモニタリングとガイドラインに沿った薬液消毒及び内視鏡検査のオリエンテーション VTR 貸出しについて. 第 69 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月. [消内視鏡の進歩 1999; 56(1): 70]
- 12) 日野昌力, 角谷 宏, 池田圭一, 内山勇二郎, 炭山和毅, 木本 篤 ほか. 脾仮性嚢胞に対し超音波内視鏡下穿刺外瘻術ならびに内瘻術を施行した 1 例. 第 69 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月. [消内視鏡の進歩 1999; 56(1): 85]
- 13) 一之瀬方紀子, 大政良二, 藤崎順子, 千葉井基泰, 荒川廣志, 小泉大樹 ほか. 消化管出血に対する Argon Plasma Coagulation (APC) 止血の使用経験とその有用性. 第 69 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月. [消内視鏡の進歩 1999; 56(1): 119]
- 14) 内山勇二郎, 角谷 宏, 日野昌力, 池田圭一, 炭山和毅, 木本 篤 ほか. 癌性疼痛に対し超音波内視鏡下腹腔深閥叢ブロック (EUS-CPN) を行なった 1 例. 第 69 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月. [消内視鏡の進歩 1999; 56(1): 120]
- 15) 角谷 宏. 脾仮性嚢胞に対する超音波内視鏡下穿刺. 第 34 回日本腹部救急医学会総会. 久留米, 3月.
- 16) 池田圭一, 角谷 宏, 日野昌力, 北村容子, 増田勝紀, 川村統勇 ほか. 著明な石灰化を有した非機能性脾島細胞腫の 1 例. 第 68 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 6月. [消内視鏡の進歩 1999; 55(1): 76]
- 17) Hino S, Kakutani H. Selection of optimal way for treatment of esophageal varices based on hemodynamics on color Doppler endoscopic ultrasonography. 第 57 回日本消化器内視鏡学会総会. 金沢, 5月. [Gastroenterol Endosc 1999; 4(1): 574]
- 18) Fujisaki J, Arai Y, Ikegami M, Suzuki H. Role of 3-dimensional endoscopic ultrasonography in diagnosis of early gastric carcinoma. Congress of American Society of Gastroenterology. Florida, May.
- 19) Fujisaki J, Suzuki H. 超音波内視鏡 ((EUS およ

び3DEUS)像にもとづいた早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術. 1st Sino-Japan Workshop and Symposium on Digestive Endoscopy and Gastroenterology, Shenyang 99. Shenyang, June.

- 20) 内山勇二郎, 角谷 宏, 日野昌力, 炭山和毅, 木本篤, 加澤玉恵 ほか. 超音波内視鏡下穿刺とその応用. 第116回成医会総会. 東京, 10月.

IV. 著 書

- 1) 大政良二, 浅木 茂, 熊井浩一郎. 内視鏡止血ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編. 消化器内視鏡ガイドライン. 東京: 医学書院, 1999. p. 170-81.
- 2) 鈴木博昭, 井田和徳, 三村征四郎. レーザー内視鏡治療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編. 消化器内視鏡ガイドライン. 東京: 医学書院, 1999. p. 251-60.
- 3) 増田勝紀, 嶋尾 仁. 消化管のプジー拡張・ステント挿入ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会卒後委員会編. 消化器内視鏡ガイドライン. 東京: 医学書院, 1999. p. 206-20.
- 4) 峯 徹哉, 大政良二, 竹熊与志. Sedation ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編. 消化器内視鏡ガイドライン. 東京: 医学書院, 1999. p. 40-7.

V. その他

- 1) 鈴木博昭, 炭山和毅. 貴方も名医. Clinic Magazine 2000; 3: 44.

柏 病 院 総 合 内 科

教授: 小林 正之	血液病学
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 (~99.10)
講師: 渡辺 修一	腎臓病学
講師: 山根 建樹	消化器病学

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っている。急性前骨髄性白血病に対しては 97% の無病生存率が得られており, 特に期待されうる治療戦略と考えられ, 症例を蓄積し検討を続けている。

2. 移植関連 thrombotic microangiopathy (TMA) に関する検討: 重篤な移植関連合併症である TMA の病態を早期に把握しうるマーカーを特定すべく, tPA-PAI1 complex, TAT, thrombomodulin (TM), TNF- α , IFN- γ , IL-12 の TMA 発症前後の変動について検討した。TM は TMA 発症早期より上昇し, 病勢に一致して変動しており, TMA 発症のマーカーになりうる可能性が示唆された。

3. 多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植の試み: 多発性骨髄腫に対して L-PAM を用いた前処置で自家末梢血幹細胞移植を tandem に施行し, その有用性を検討している。この方法は 60 歳以上の高齢者にも安全に施行でき, 毒性は軽微であった。現在生存率を向上し得るか症例を蓄積し検討中である。

II. 腎臓病学に関する研究

1. 腹膜透析における硬化性披覆性腹膜炎 (SEP) 早期予知とその治療法の研究: SEP の予知については腹水中の IL-6 値と腹膜機能の比較検討より, CAPD の中止時期を予測し SEP の発症を未然に阻止できる可能性が示唆された。また SEP の治療法として, 現在プレドニンの有効性が一部報告されている。

るが、その他の免疫抑制剤の有効性をラットの SEP モデルを用いて検討している。

2. 基礎研究：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、エクソンの構造について、分子生物学的手法を用いた検討を継続している。

III. 肝臓病学に関する研究

1. 肝炎重症化とウイルス変異：B 型急性肝炎例において B 型肝炎ウイルス (HBV) 遺伝子の core promoter~core 領域の変異を PCR 法と直接塩基配列決定法にて解析し、重症化との関連につき検討した。その結果、pre-C 領域の 28 番コドンの変異が重症化の指標となること、細胞障害性 T 細胞の標的部位と考えられる core 領域の変異数が重症化と関連することが示された。

2. 非 A 非 B 非 C 型肝炎における HBV の関与：通常の肝炎ウイルスマーカーが陰性の劇症肝炎例において PCR 法を用いて血清中の HBV DNA の検索を行った。その結果、pre-C 領域のプライマーにて高率な増幅がみられ、非 A 非 B 非 C 型劇症肝炎にサイレントな HBV の関与が示唆された。

3. HB ワクチン接種者の追加接種時期：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院学生の HBs 抗体価を接種終了後 1, 17, 29 カ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。

IV. 消化器病学に関する研究

1. 骨髄移植療法後の主要な腸管合併症である腸管 graft-versus-host disease (GVHD) と cytomegalovirus 腸炎について内視鏡的検討を行った。両者は併存することがありどちらが優位かを明らかにするため、内視鏡および生検組織検査は重要であることを示した。また生前に組織学的確定診断が得られることの少ない骨髄移植療法後の肝 GVHD の生検組織所見についての検討も行った。

2. 炎症性腸疾患患者の発症前の食事内容および栄養摂取量について調査解析した。その結果、n-6 脂肪酸の過剰摂取はクローン病の発症要因の 1 つであることが示唆された。また n-3 系脂肪酸食事療法を緩解期の炎症性腸疾患患者群に施行し、同食事療法が緩解維持に有用であることを明らかにした。

3. 日本人の逆流性食道炎 (RE) 患者には亀背女性が多いことに着目し、RE 亀背女性患者群に 24 時間食道 pH および胃内圧測定を行いその病態につい

て検討した。その結果、同患者群では立位ないし座位をとる昼間は夜間に比し胃内圧が高く、食道への酸逆流に影響していることが明らかとなった。

V. 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：糖尿病教育入院時のクリニカルパスの有用性、高齢糖尿病患者における血糖自己測定の有用性につき検討した。また、抗 GAD 抗体、抗 IA-2 抗体陽性糖尿病患者の臨床像などに関して検討している。

2. Body Composition (体組成) に関する研究：生体インピーダンス法による体組成 (体脂肪量、除脂肪量) の新たな測定系を確立し、成人病健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た。従来の基礎代謝換算法を改良し、除脂肪体重と年齢、体重を説明変数とした個人別基礎代謝量算定法を作成した。この式から基礎代謝量は男女間、人種間に関係なく同一の式で求められることを海外との共同研究で証明した。なお現在、肥満者における $\beta 3$ -アドレナリン受容体遺伝子変異、脱共役蛋白遺伝子変異と臨床像に関する研究を検討中である。

VI. 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は選択的冠動脈造影法、頸動脈硬化および下肢動脈硬化は超音波診断法、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否かを検討している。現在までに約 100 例程の症例で評価可能な成績を得、下肢動脈硬化と冠動脈硬化との正の相関について論文発表した。

2. 冠動脈硬化の再狭窄予防に関する研究：経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防の基礎実験として放射線照射 (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、十分な再狭窄予防効果が得られ、論文として執筆し投稿した。現在、高コレステロール血症家兎を用いた実験を行っている。

3. 放射線の血管に与える効果：血管内放射線照射 (イリジウム) により家兎血管内皮細胞がどのような影響を受けるかを光顕および走査電顕を用いて形態学的に検討している。

VII. 呼吸器病学に関する研究

1. 難治性呼吸器疾患に対する有効物質の探索：

通常の薬剤に加え、漢方薬、機能性食品などを対象に幅広く探索した結果、効果の期待できるものがあることが判明した。

2. 呼吸不全の早い時期における凝固線溶系の変動について現在検討中である。

VIII. 神経内科学に関する研究

1. 123I-IMP を用いた SPECT 所見に関する研究：脊髄小脳変性症、傍腫瘍性小脳変性症を対象に経時的な検討を行い、時間的な画像所見の推移を明らかにした。

2. 脳梗塞の発症時刻の検討：脳梗塞の発症時刻と病型の関係について検討した。

IX. 総合内科学に関する研究

1. POS training for students (POSTs) の開発：学生のための POS を audit report と weekly review conference の 2 つのフィードバックシステムおよび weekly summery と case summery の 2 つのプレゼンテーションシステムにより構築した。また EBM に基づいた問題解決支援型臨床実習を開発した。以上の導入により、学生の診療能力の開発と客観的かつ詳細な評価が可能となった。

2. 低酸化還元電位水に関する研究：交流電解による低酸化還元水の生体内における酸化障害機転の抑制効果を、潰瘍性大腸炎ラットモデルを作成して検討した。その結果、還元水の酸化障害抑制効果が実証された。

「点検・評価」

総合内科は 9 の内科亜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。

血液病学では移植関連血栓性微小血管障害の病態把握と早期診断法についての検討を精力的に行ない、血液学会において注目された。腎臓病学の分野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。肝臓病学の分野では B 型肝炎ウイルス遺伝子の変異と肝炎重症化との関連、非 A 非 B 非 C 型急性肝炎症例でのサイレント HBV の関与についての研究は特筆すべき成果と思われる。

消化器病学の分野では消化管 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。糖尿病学では Body composition に関する海外との共同研究により、男女・人種間を凌駕した個人別基礎代謝測定

式を提唱した。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い注目すべき研究成果を挙げた。呼吸器病学は筑波大学との O-Ring に関する研究が中心であるが、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頂きたい。神経内科学では脊髄小脳変性症を対象とした 123I-IMP による SPECT 所見の経時的な画像所見の推移に関する研究が評価されている。総合内科学の分野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、海外欧文誌への投稿がみられず、また原著論文も減少傾向にあり満足すべき業績とは言い難い。

これは平成 12 年度よりの診療科制への移行と柏病院総合内科の発展的消滅が明確となったため、研究テーマの早急な完結を目指さざるを得ない状態となり、慈大誌を中心とした投稿が主体となった結果と考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hasuda T, Satoh T¹⁾, Yamada N¹⁾, Kyotani S¹⁾, Nakanishi N¹⁾, Kosakai Y¹⁾ (¹National Cardiovascular Center), et al. A case of constrictive pericarditis with local thickening of the pericardium without manifest ventricular interdependence. *Cardiology* 1999; 92: 214-6.
- 2) Iguchi Y, Kimura K, Minematsu K, Yasaka M, Nagatsuka K, Yamaguchi T. Carotid ultrasonographic findings in Japanese Takayasu's arteritis. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 137-47.
- 3) Fujise K, Suzuki K, Kasuga Y, Naitoh Y, Ishikawa T, Ohkubo I, et al. Molecular evolutionary analysis of hepatitis C virus transmitted to health-care workers by needlestick injury. *Jikeikai Med J* 2000; 47(1): 57-63.
- 4) Nagata M, Furutani N, Ohyama N. Usefulness of popliteal artery ultrasonography for diagnosing coronary artery disease. *Jikeikai Med J* 2000; 47(1): 31-40.
- 5) Suzuki A, Ohyama N, Sekine H, Kobayashi M. Effect of endovascular irradiation on stenosis following balloon-induced intimal injury in rabbits. *Jikeikai Med J* 2000; 47(1): 41-56.
- 6) 片山俊夫, 増岡秀一, 西脇嘉一, 小笠原洋治, 大坪寛子, 小林正之. 抗リン脂質抗体症候群を合併し腸間膜動脈血栓症で死亡した原発性骨髄線維症. *臨血*

- 1999; 40(8): 646-51.
- 7) 岩永伸也, 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 木村靖夫, 小林正之. 胃潰瘍を有する CAPD 患者に対する polaprezinc の亜鉛蓄積性について. 腹膜透析 1999; 47: 280-2.
 - 8) 渡辺修一, 岩永伸也, 石井健夫, 佐藤順一, 木村靖夫, 小林正之 ほか. 腹膜透析排液中の interleukin-6 と peritoneal equilibration test の諸因子に関する研究. 透析会誌 1999; 32(4): 267-70.
 - 9) 渡辺修一, 岩永伸也, 佐藤順一, 石井健夫, 古谷伸之, 木村靖夫 ほか. 腹膜透析排液中の interleukin-6, chage selectivity index および peritoneal equilibration test の諸因子の経時的変化に関する研究. 透析会誌 2000; 33(1): 43-48.
 - 10) 藤瀬清隆, 齋藤 篤, 小林正之, 伊藤文之, 久保政勝, 柴崎昭昭. 集団予防接種時に発生した接種事故後の対応処置. 環境感染 1999; 14(2): 111-3.
 - 11) 鈴木憲治, 藤瀬清隆, 小林正之, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. B 型急性肝炎劇症化例における HBV core promoter/Pre-C, Core 領域の変異に関する検討. 慈恵医大誌 1999; 114(6): 497-506.
 - 12) 鈴木憲治, 内藤嘉彦, 春日葉子, 島田紀朋, 石川智久, 唐沢達信 ほか. 急性肝炎における血中総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (BTR) の検討. 臨病理 1999; 49(11): 1075-8.
 - 13) 古谷 徹, 古谷伸之. 低酸化還元電位水によるデキストラン硫酸誘発潰瘍性大腸炎ラットモデルの発症抑制効果に関する研究. 慈恵医大誌 2000; 115(1): 93-101.
 - 14) 中村 眞. 炎症性腸疾患における栄養療法の研究—n-3 系多価不飽和脂肪酸食品交換表による食事療法—. 慈恵医大誌 2000; 115(2): 297-313.
 - 15) 福光延吉, 川井三恵, 永田雅子, 内山真幸, 森 豊. 冠攣縮性狭心症における 123I-BMIPP の洗い出しの意義. 核医 1999; 36(4): 369-74.
 - 16) 鈴木智毅, 中村正人¹⁾, 山本雅人¹⁾, 松田健一¹⁾, 満尾和寿¹⁾, 山口 徹¹⁾ (東邦大) ほか. 急性大動脈解離の臨床的特徴と予後. Ther Res 1999; 20(9): 2607-11.
 - 17) 鈴木智毅, 小林正之, 中村正人¹⁾, 山口 徹¹⁾ (東邦大). 急性心筋梗塞に対する血栓除去システムを用いた経皮的冠動脈形成術の有用性. 慈恵医大誌 2000; 115(2): 257-65.
 - 18) 井口保之, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 小林正之. 脳梗塞発症から来院までの経過時間に関する検討. 神経内科 2000; 52(2): 228-30.
 - 19) 伊藤保彦, 中林治夫, 井口保之, 鈴木正彦, 小林正之, 中島 孝. Spinocerebellar ataxia type 6 の N-isopropyl-p-[123I] iocloamphetamine を用いた sin-

gle photon computed tomography 所見の検討. 慈恵医大誌 2000; 115(1): 83-91.

II. 総 説

- 1) 小林正之. これだけは知っておきたい検査のポイント (第 6 集) —蛋白・ハプトグロビン—. Medicina 1999; 36(10, Suppl): 206-7.
- 2) 小林正之. PIVKA のプロトロンビン阻害作用. 日医新報 2000; 3956: 106-7.
- 3) 藤瀬清隆. B 型慢性肝炎の薬物療法. 日医新報 1999; 3942: 108-9.
- 4) 藤瀬清隆, 春日葉子, 鈴木憲治, 新谷 稔. 院内感染防止対策—針事故によるウイルス感染対策について—. 医療廃棄物研究 2000; 12(1): 45-51.
- 5) 阪本要一. スポーツ医学キーワード, 上半身肥満と下半身肥満, 生体インピーダンス法. 臨スポーツ医 1999; 16 (臨時増刊): 259, 322.
- 6) 阪本要一. 立位インピーダンス式体脂肪測定装置使用上の注意点. 日医新報 1999; 3908: 109-10.
- 7) 坂本敬子, 阪本要一. 検査のポイント, 尿糖. Medicina 1999; 36(10, Suppl): 66-9.
- 8) 山田 拓, 阪本要一. 検査のポイント, 血中ケトン体. Medicina 1999; 36(10, Suppl): 358-9.
- 9) 鈴木智毅, 山口 徹(東邦大). 冠動脈インターベンション: 最近の動向. 臨床医 1999; 25(9): 1617-22.
- 10) 鈴木智毅. 血栓を有する病変に対する新しいカテーテルインターベンション. Medicina 2000; 37(1): 111-3.

III. 学会発表

- 1) 片山俊夫, 小笠原洋治, 大坪寛子, 西脇嘉一, 増岡秀一, 小林正之. 急性前骨髄球性白血病に対する ATRA 療法: G-CSF priming 地固め療法の有用性について. 第 61 回日本血液学会総会. 東京, 4 月.
- 2) 小林正之. (宿題報告)再生不良性貧血の治療と問題点. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 3) 西脇嘉一, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. (ワークショップ) Thrombotic microangiopathy と GVHD に関する検討. 第 62 回日本血液学会総会. 博多, 3 月.
- 4) 増岡秀一, 西脇嘉一, 片山俊夫, 小林正之. 当科における CHOP 療法と MACOP-B 療法の治療成績. 第 62 回日本血液学会総会. 博多, 3 月.
- 5) 渡辺修一, 岩永伸也, 佐藤順一, 石井健夫, 小倉 誠, 木村靖夫 ほか. 腹膜機能検査の Charge Selectivity Index (CSI) と Personal Dialysis Capacity (PDC) の諸因子の関係について. 第 44 回日本透析医学会総会. 横浜, 6 月.
- 6) 石井健夫, 岩永伸也, 佐藤順一, 渡辺修一, 小倉 誠, 木村靖夫 ほか. 腹膜透析施行中の患者における残腎

- 機能と PDC の諸因子との相関に関する研究. 第 44 回日本透析医学会総会. 横浜, 6 月.
- 7) 山根建樹, 古谷 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 川村忠夫, 小林正之 ほか. 生検により肝 graft-versus-host disease の診断を得た同種骨髄移植後の急性白血病の 1 例. 第 85 回日本消化器病学会総会. 長崎, 4 月.
 - 8) 藤瀬清隆, 鈴木憲治, 春日葉子, 内藤嘉彦, 唐沢達信, 大久保 至 ほか. 非 A 非 B 非 C 型劇症肝炎における silent HBV の関与. 第 85 回日本消化器病学会総会. 長崎, 4 月.
 - 9) 鈴木憲治, 河野 緑, 保科定頼, 春日葉子, 島田紀朋, 内藤嘉彦 ほか. 急性肝炎重症化における HBV core promoter/pre-C 領域の変異に関する検討. 第 35 回日本肝臓学会総会. 東京, 6 月.
 - 10) 中村 眞, 古谷 徹, 石井隆幸, 山根建樹, 川村忠夫, 小林正之. クロウン病の緩解維持における脂肪酸構成比と n-3, n-6 系多価不飽和脂肪酸の絶対量をコントロールする食事療法の検討. 第 41 回日本消化器病学会大会. 広島, 10 月.
 - 11) 石井隆幸, 古谷 徹, 中村 眞, 山根建樹, 川村忠夫, 小林正之. 亀背による腹腔内圧の上昇が胃食道逆流に及ぼす影響. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 10 月.
 - 12) 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 34 回日本成人病学会. 東京, 1 月.
 - 13) 阪本要一, 坂本敬子, 丸山道彦, 鶴岡 明, 小林正之, 田嶋尚子. 糖尿病教育入院におけるクリティカル・パス応用の試み. 第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 5 月.
 - 14) Sakamoto Y, Sakamoto N, Kobayashi M, Miura J, Ohmori M (Shinjuuku Health Survey Center), Ikeda Y, et al. Clinical significance of measuring body composition by whole-body bia in adult undergoing health checkups. 9th European Congress on Obesity. Milano, June.
 - 15) 鈴木智毅, 中村正人¹⁾, 辻 貴裕¹⁾, 飯島雷輔¹⁾, 高木拓郎¹⁾, 山口 徹¹⁾ (東邦大) ほか. 急性心筋梗塞における冠動脈内血栓除去は慢性期左心機能を改善する. 第 63 回日本循環器学会学術集会. 東京, 4 月.
 - 16) 鈴木昭彦, 小林雅夫, 関根 広, 大山典明. 血管形成術後の再狭窄抑制に対し Ir-192 高線量率血管内照射の有効性に関する実験的検討. 第 31 回日本動脈硬化学会総会. 宮崎, 6 月.
 - 17) Suzuki T, Nakamura M¹⁾, Matsuda K¹⁾, Takagi T¹⁾, Mitsuo K¹⁾, Yamaguchi T¹⁾ (Toho Univ), et al. Improvement of global and regional left ventricular function by rapid thrombectomy catheter angiojet after acute myocardial infarction. The 21th European Society of Cardiology Annual Congress. Barcelona, Aug.
 - 18) 永田雅子, 大山典明, 古谷伸之, 金江 清, 小林正之, 町田勝彦 ほか. 非侵襲的方法による冠動脈病変予測の試み—超音波断層法による膝窩動脈壁厚測定—. 平成 11 年度日本動脈硬化学会冬季大会. 大阪, 11 月.
 - 19) Yano H, Ayuzawa (Tsukuba Univ), Ohkubo J (Ohkubo Dental Clinic). Study of the biological information shared among subject, intermediary and examiner during the indirect method of the bi-digital O-ring test. 9th Annual Congress of Japan Bi-Digital O-Ring Test Medical Society. Tokyo, July.
 - 20) 古谷伸之, 阪本要一, 小林正之. 問題抽出および解決支援による問題解決型臨床実習の試み. 第 8 回日本総合診療医学会. 福岡, 2 月.

V. その他

- 1) 山根建樹, 古谷 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 川村忠夫, 小林正之 ほか. 骨髄移植後の合併症の診断に大腸内視鏡検査が有用であった急性白血病の 1 例. 消内視鏡の進歩 1999; 54: 69-72.
- 2) 古谷 徹, 鈴木憲治, 春日葉子, 島田紀朋, 内藤嘉彦, 石川智久 ほか. 重症肝障害を呈し速やかに改善した急性アルコール性脂肪肝の 1 症例. 日消病会誌 2000; 97(1): 60-4.
- 3) 藤瀬清隆, 新谷 稔. サイレント B 型肝炎におけるウイルスゲノムの解析と抗体測定系の確立. 平成 9 年度～平成 11 年度科学研究費補助金 (基盤研究 C2) 研究成果報告書 2000. p. 1-39.
- 4) 瀬島克之, 矢野平一, 谷口 洋, 池田真仁, 齋藤 篤, 渡邊禮次郎. 麦門冬湯が有効だった肺癌に伴うコデイン抵抗性咳嗽の 2 例. 漢方医 1999; 23(4): 122-5.
- 5) 石井健夫, 渡辺修一, 岩永伸也, 佐藤順一, 木村靖夫, 小林正之 ほか. 維持透析の経過中に脊髄硬膜外血腫を合併した 1 例. 透析会誌 2000; 33(3): 209-17.

神 経 内 科

教授：井上 聖啓	神経内科学
助教授：法橋 健	神経内科学 (内科第1)
講師：持尾聰一郎	神経内科学 (内科第3)
講師：豊原 敬三	神経内科学 (内科第2)
講師：本田英比古	神経内科学 (臨床検査医学)
講師：岡 尚省	神経内科学 (内科第3)

研究概要

前年度に続き、神経内科は、新しい内科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、前年度より卒前の臨床実習、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、今年度は内容的にさらに充実したものになった。

診療面では、平成8年の診療科開設以来、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。こうした過程で浮き出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11年度には、381名の入院があり、最も多かった疾病は脳血管障害患者で約4割を占めた。これらの症例の精神・神経症候、病態生理や機能解剖、あ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および各種研究会に報告した。こうした症例の蓄積は、将来、当科の診断・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、前年度に続き、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、とくに視覚性認知機能を神経生理学的に評価することを目的に、痴呆性疾患や幻視を伴うパーキンソン病患者において本電位を記録し、未知の顔や自己の顔の識別能力を検討した。また、アクチグラフィを用いて、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) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 本田英比古, 井上聖啓. 深呼吸負荷時の sequence 法による圧受容器反射機能の評価. 自律神経 2000; 37: 80-8.
- 2) 栗田 正, 持尾聰一郎. 自己および見知らぬ顔に対する視覚性事象関連電位—非痴呆例と痴呆例における検討—. 臨床神経生理学 2000; 28: 18-23.

II. 総 説

- 1) 松井和隆, 井上聖啓. 髄液中ミエリン塩基性蛋白. 日臨 1999; 57(増刊号): 156-7.
- 2) 松井和隆, 井上聖啓. オリゴクローナル IgG バンド. 日臨 1999; 57(増刊号): 153-5.
- 3) 栗田 正. 顔の弁別課題による視覚性事象関連電位. 臨脳波 2000; 42: 12-6.
- 4) 栗田 正. 糖尿病の認知機能障害と事象関連電位. Clin Neurosci 2000; 18: 172-4.

III. 学会発表

- 1) 長谷川節, 花房辰哉, 井上聖啓. パーキンソン病, びまん性 Lewy 小体病の幻視に対するアニラセタムの有効性の検討. 第54回国立病院療養所総合医学会. 大阪, 11月.
- 2) 長谷川節, 井上聖啓. Lewy 小体病の幻視にアニラセタム大量療法が有効である. 第40回日本神経学会総会. 東京, 5月.
- 3) 坂本 剛, 渡部和彦¹⁾, 大橋十也, 川添陽子¹⁾, 小柳清光¹⁾ (¹⁾東京神経科学総合研究所, 井上聖啓 ほか. 生体ラット顔面神経核運動ニューロン損傷に対する GDNF 組み換えアデノウイルスベクターの保護効果. 第44回日本神経化学学会総会. 広島, 9月.
- 4) Morita M, Kurita A, Inoue K. Abnormal hypersalivation in a case with complex partial seizures that disappeared after temporal lobectomy. The

23th International Epilepsy Congress. Prague, Sept.

- 5) 谷口 洋, 村山繁雄(東大神経内科), 今福一郎¹⁾, 鷲崎一成¹⁾ (横浜労災病院神経内科), 井上聖啓, 川村俊治(横浜労災病院病理部) ほか. HTLV-1 関連脊髄症に続発した進行性核上性麻痺の一部検例. 第 40 回日本神経病理学会総会. 東京, 6 月.
- 6) 岡 尚省, 松井和隆, 持尾聡一郎, 井上聖啓. 熱流を用いた末梢神経障害患者の温冷覚閾値の評価. 第 40 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 7) Oka H, Mochio S, Inoue K. Small fiber neuropathy in diabetic neuropathy. The 11th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology. Prague, Sept.
- 8) 岡 尚省, 持尾聡一郎, 本田英比古, 井上聖啓. 深呼吸負荷時の Sequential 法による圧受容器反射機能の評価. 第 52 回日本自律神経学会総会. 広島, 11 月.
- 9) Mochio S, Oka H, Kurita A, Katayama K, Inoue K. A quantitative study of the motor activity by actigraph; evaluation in patients with Parkinson's disease and essential tremor. The 11th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology. Prague, Sept.
- 10) 持尾聡一郎, 岡 尚省, 栗田 正, 片山 晃, 井上聖啓. 頭部振戦に関する研究; Actigraph による検討. 第 40 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 11) 栗田 正, 持尾聡一郎, 井上聖啓. 痴呆のない Parkinson 病 (PD) 患者にみられる幻視と視覚性・聴覚性事象関連電位の各成分の変化. 第 29 回日本脳波・筋電図学会学術大会. 東京, 11 月.
- 12) 栗田 正, 森田昌代, 片山 晃, 持尾聡一郎, 井上聖啓. 痴呆のない Parkinson 病 (PD) 患者における幻視と視覚性・聴覚性事象関連電位. 第 40 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.

V. その他

- 1) 吉岡雅之, 栗田 正, 井上聖啓, 岡部英明, 大野岩男, 細谷龍男. プシラミン投与中の RA 患者に合併した MG の 1 症例. 第 472 回日本内科学会関東地方会. 東京, 5 月.
- 2) 村上泰生, 栗田 正, 塩澤友規, 松井和隆, 井上聖啓. 非ケトン性高血糖にともない大脳皮質起源の一過性ミオクローヌス様不随意運動を認めた 63 歳男性例. 第 151 回日本神経学会関東地方会. 東京, 11 月.
- 3) 遠藤 彰, 河野 優, 荒川秀樹, 片山 晃, 栗田 正. Nasu-Hakola 病の 35 歳男性例. 第 149 回日本神経学会関東地方会. 東京, 6 月.
- 4) 塩澤友規, 松井和隆, 井上聖啓, 海渡信義, 原田 徹. 20 年の血液透析歴をもち, 頸髄症で四肢麻痺にいたっ

た 65 歳男性剖検例—Destructive spondylarthropathy と脊椎 amyloidosis—, 第 150 回日本神経学会関東地方会. 東京, 9 月.

- 5) 吉岡雅之, 松井和隆, 栗田 正, 井上聖啓. Metronidazole による高度の感覚性ポリニューロパチーにもかかわらず終始アキレス腱反射が正常に保たれていた 48 歳男性例. 第 152 回日本神経学会関東地方会. 東京, 3 月.

リウマチ・膠原病内科

教授：山田 昭夫 リウマチ

研究概要

リウマチ・膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

I. 慢性関節リウマチ，膠原病患者における骨髓ストローマ細胞の解析

近年，慢性関節リウマチ，膠原病患者の病変部として骨髓が注目されている。我々は骨髓の間質系細胞（骨髓ストローマ細胞）に注目し患者検体におけるこの細胞の各種サイトカイン産生能力，およびB細胞系細胞との相互作用を調べている。

II. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

近年，リンパ球において，活性化の際テロメラーゼ活性が上昇することが報告され，免疫系細胞におけるテロメラーゼの重要性が注目され始めている。そこで我々は自己免疫性疾患患者におけるテロメラーゼの動向に注目し，患者においてテロメラーゼ活性を測定している。

III. 慢性関節リウマチ患者におけるマトリックスメタロプロテナーゼの解析

慢性リウマチ患者における血清中MMP-3濃度を測定し，臨床的活動性および既存の炎症マーカーとの比較検討を行っている。

IV. 膠原病患者に対する免疫抑制剤の投与方法に関する研究

独自のプロトコールを作成し検討している。1例として，皮膚筋炎に合併した重症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シクロスポリンAを投与しないと効果が有意に低下することが判明した。現在このことに基づき，皮膚筋炎における重症間質性肺炎の治療についての新しいプロトコールを作製している。

「点検，評価」

慢性関節リウマチ，膠原病患者における骨髓スト

ローマ細胞の研究は，倫理委員会から承認され現在，多くの患者さんの協力を得て展開中である。その成果の一部はリウマチ学会総会ワークショップに採択され発表することができ，この研究は今後さらに多方面から研究をする予定である。現在細胞内シグナルを解析する実験の準備にとりかかっている。膠原病患者におけるテロメラーゼの研究は，本年度中に方法論を確立することができた。現在臨床応用を開始し，一部の膠原病患者に異常が起こっていることが分かりはじめた。来年度中には論文化を目指している。慢性関節リウマチ患者におけるメタロプロテナーゼの研究，免疫抑制剤の投与方法に関する研究も日本リウマチ学会総会ワークショップで発表することが出来た。本年度は日本リウマチ学会総会に5演題発表しそのうち3演題はワークショップに採択された。これらの成果の論文化を現在進めている。当内科はスタッフが少ないなど困難な点もあるが，研究，臨床，教育とバランスのとれた体制作りを目指している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Isoyama T¹⁾, Kamoshita N¹⁾, Yasui K (Tokyo Metro Inst for Neuroscience), Iwai A¹⁾, Shiroki K¹⁾, Toyoda H¹⁾, (¹Univ Tokyo) Yamada A, et al. Lower concentration of La protein required for internal ribosome entry on hepatitis C virus RNA than on poliovirus RNA. J Gen Virol 1999; 80: 2319-27.
- 2) Kurosaka D, LeBien TW¹⁾, Pribyl JA¹⁾ (¹Univ Minnesota). Comparative studies of different stromal cell microenvironments in support of human B-cell development. Exp Hematol 1999; 27: 1271-81.
- 3) 横山 徹. 慢性関節リウマチ患者における血清中ヒアルロン酸濃度およびMatrix metalloproteinase-3濃度測定の臨床的意義. 慈恵医大誌1999; 114: 249-58.

II. 総説

- 1) 山田昭夫. 膠原病類縁疾患：病態解明の進歩 6. Felty 症候群. 日内会誌 1999; 88: 1924-8.
- 2) 黒坂大太郎. 治療法の進歩 抗リウマチ薬. 日内会誌 1999; 88: 1977-83.

III. 学会発表

- 1) 杉井章二¹⁾, 鈴木健司¹⁾, 吉田 健, 竹下康代¹⁾, 相川崇史¹⁾ (¹国立相模原), 山田昭夫 ほか. 慢性関節リ

- ウマチと間質性肺炎. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
- 2) 金月 勇, 黒坂大太郎, 小澤義典, 吉田 健, 横山 徹, 田嶋尚子, 山田昭夫 ほか. 慢性関節リウマチ骨髓血漿中のサイトカインの測定. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 3) 松田剛正(鹿児島赤十字), 居村茂明(国立加古川), 村澤 章(新潟瀨波), 勝部定信(中伊豆温泉), 浅井富明(国立名古屋), 山田昭夫 ほか. リウマチ患者の Earning loss: 家庭の主婦および仕事をしている男性に関する調査. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 4) 居村茂明(国立加古川), 浅井富明(国立名古屋), 山田昭夫, 松田剛正(鹿児島赤十字), 行岡正雄(行岡), 村澤 章(新潟瀨波) ほか. 最近 10 年間の本邦 RA 患者実態の変遷. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 5) 村澤 章(新潟瀨波), 居村茂明(国立加古川), 松田剛正(鹿児島赤十字), 勝部定信(中伊豆温泉), 浅井富明(国立名古屋), 山田昭夫 ほか. リウマチ在宅ケアの患者・家族支援策提言のための患者実態調査. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 6) 竹内不二夫¹⁾, 森谷真紀(徳大), 鍋田裕美¹⁾, 滝沢健司¹⁾(東大), 森 正樹(さくら銀行医), 松多邦雄(松多医院), 山田昭夫 ほか. 慢性関節リウマチの遺伝素因のスクリーニング—その基礎検討 2 と HLA-DR の関与. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 7) 吉田 健, 鈴木健司¹⁾, 杉井章二¹⁾, 竹下康代¹⁾, 相川崇史¹⁾(国立相模原), 山田昭夫. 骨髄腫を合併し血球貧食症候群(HPS)を併発した慢性関節リウマチ(RA)の一例. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 8) 金月 勇, 吉田 健, 相川崇史¹⁾, 山田昭夫, 当間重人¹⁾, 浅尾武士¹⁾(国立相模原) ほか. 血管炎様症状で発生し生前に診断し得なかった悪性リンパ腫を合併した慢性関節リウマチの一例. 第 41 回神奈川リウマチ医会. 横浜, 11 月.
 - 9) 杉井章二¹⁾, 金月 勇, 鈴木健司¹⁾, 島田浩太¹⁾, 植田信一郎¹⁾, 相川崇史¹⁾(国立相模原), 山田昭夫 ほか. 蛋白漏出性胃腸症にて発生した SLE の一例. 第 10 回日本リウマチ関東地方会. 東京, 12 月.
 - 10) 小澤義典, 黒坂大太郎, 横山 徹, 金月 勇, 大林豊, 安田 淳, 吉田 健 ほか. 急速進行性間質性肺炎を合併した Amyopathic dermatomyositis に対するシクロスポリン A (CsA) の投与経験例 5 例の検討. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 11) 小澤義典, 黒坂大太郎, 横山 徹, 金月 勇, 大林豊, 安田 淳, 吉田 健 ほか. Amyopathic dermatomyositis 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. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月.
 - 12) 安田 淳, 近藤 誠, 濱口明彦, 笠井健司. 膠原病患者における心理状態および睡眠障害と睡眠習慣の実態調査. 第 43 回日本リウマチ学会総会. 札幌, 6 月.
 - 13) 安田 淳, 黒坂大太郎, 横山 徹, 小澤義典, 大林豊, 吉田 健, 大野岩男 ほか. 多発性関節炎の治療中, 繰り返す下血を呈した 1 例. 第 10 回日本リウマチ学会関東地方会. 東京, 12 月.
- #### IV. 著 書
- 1) 山田昭夫. 慢性関節リウマチはここまで治る. 東京: 主婦と生活社, 1999.
 - 2) 山田昭夫. 単(発性)関節炎と多(発性)関節炎. 黒川 清, 松澤佑治 編. 内科学. 東京: 文光堂, 1999. p. 2158-60.
 - 3) 山田昭夫. 強直性脊椎炎. 杉本恒明, 小俣政男 編. 内科学. 東京: 朝倉書店, 1999. p. 1103-6.
 - 4) 橋本信也, 小澤義典. 慢性関節リウマチ. 鎌田武信, 高杉益充 編. 診断・治療の進歩と新しい薬剤. 1999-2000 年版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 1999. p. 113-24.
- #### V. その他
- 1) 山田昭夫. 慢性関節リウマチの生命予後について. 相模原リウマチ懇談会. 相模原, 10 月.
 - 2) 山田昭夫. 慢性関節リウマチの生命予後. 第 15 回東京都リウマチ膠原病懇話会. 東京, 3 月.
 - 3) 山田昭夫. リウマチ専門病院における通院患者の地域性とコントロール状況について. 平成 11 年度厚生科学研究費補助金「免疫・アレルギー等研究部門」研究報告書. 2000; 401-2.
 - 4) 金月 勇, 黒坂大太郎, 橋本信也, 田嶋尚子. MRI により責任病巣を同定し得た全身性エリテマトーデスに合併した同名半盲の 1 例. 日臨免疫会誌 1999; 22: 80-5.

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 (町田市民病院へ出向)	口腔外科学，口腔腫瘍，
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. 顎関節症に関する研究

顎関節症は慢性に経過することがあり，痛みも慢性痛となっていることが報告されている。そのため，顎関節症患者の不安状態やうつ状態，また病前性格などを知ることは患者管理に有益と考えられる。そこで1998年から1999年の1年間における新患者7,542名全員を対象に自己記入式アンケートを行った。内容には既往歴，Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)，Eysenck Personality Questionnaire Short Form (EPQ)，VAS，歯科用マギル疼痛質問表などを含めた。

アンケートに回答した患者は5,568名で，その中から100名以上の患者が診断された症例(顎関節症，歯周病，う蝕症，根尖性歯周炎，上顎洞炎，智歯周囲炎)および典型的急性痛である歯髄炎(65名)の計3,656名を対象にHADSとEPQで患者の不安定度，うつ程度，病前の神経症性格および外向性性格について多重比較法で検討した。その結果，顎関節症患者は智歯周囲炎より不安得点および抑うつ得点が高く，歯周病とう蝕症より神経症性格得点が高かった。また顎関節症患者はマギル疼痛質問表からの選択用語数がう蝕症，根尖性歯周炎，および智歯周囲炎より多く，VAS値は歯周病，う蝕症および智歯周囲炎より高い値であった。以上より，顎関節症患者では精神医学的考慮を必要とすることが示唆された。

II. 顎関節におけるオピオイド受容体遺伝子の発現に関する研究

正常ラット顎関節，特に滑膜における μ オピオイド受容体(MOR)の局在分布をin situ hybridization法，および免疫組織化学的染色法(PAP法)により検討した。In situ hybridization法は，同受容体に特異的と考えられた領域(45 base)を選択し委託合成したジゴキシゲニン標識RNAプローブを用い，

非放射線性ジゴキシゲニン法により施行した。ラット顎関節において，MOR mRNAのシグナルは，前方を主体とする血管周囲に認められ，形態学的には同部位に分布する神経終末やマクロファージ，肥満細胞に局在すると考えられた。免疫組織化学的染色結果も同様の結果が得られ，蛋白レベル，mRNAレベルの両方においてMORの存在が確認された。

さらに現在，人工顎関節炎モデルラットを用いてMORの存在を検討中である。

III. 沖縄県における重症心身障害者に対する歯科治療の追跡調査

沖縄県歯科医師会などとの共同事業で，平成4年度から8年度の期間に，全身麻酔下(含鎮静法)歯科治療を受けた県内の重症心身障害者に対し追跡調査を行い，前回(平成4年)，前々回(昭和61年)の調査結果と比較し検討を行った。その結果，治療内容として，拔牙を受けた者の率は61.8%(前回71.8%，前々回93.0%)と減少し，歯髄処置を受けた者の率は22.2%(前回10.5%，前々回9.2%)，歯冠修復を受けた者の率は17.8%(前回3.3%，前々回2.8%)と増加していた。また，関係者に対するアンケート調査からは，治療の満足度が高いことが示された。しかし一方で，拔牙後の咀嚼機能回復などは過去と同様克服されておらず，また今回初めて調査した歯周疾患の治療必要度は，非常に高いことが認められた。

IV. 拔牙後の異常疼痛における臨床的統計について

一般に適正な拔牙が行われていれば，拔牙後の疼痛は24時間後には臨床問題にならない程度になる。しかし拔牙後異常疼痛の定義は不確実であり，その統計学的検討は最近みられない。そこで過去5年以内の拔牙症例，2,548症例について，後ろ向き調査を行った。その結果，全拔牙症例の94.5%は翌日入院時に疼痛は消失し，治療を必要とした拔牙後の疼痛の出現率は5.5%(139症例)であった。よって，拔牙後異常疼痛を翌日以降に治療が必要な疼痛と定義し，拔牙後異常疼痛の出現を検討した。拔牙部位での出現状態を比較すると前歯部での出現はみられず，臼歯部にのみにみられ，下顎智歯が最も高い出現率(10.1%)を示した。その他，下顎第二大臼歯(5.42%)，上顎智歯(2.53%)，上顎第一大臼歯(2.11%)，下顎第一大臼歯(2.05%)，下顎第一小臼歯(1.85%)，上顎第二大臼歯(1.39%)で出現がみられた。

V. マルチスライス CT による下顎骨病変の診断

口腔外科顎骨病変の診断に CT は有用な方法である。現在では多列検出器を搭載したマルチスライス CT (multidetector-rowCT: 以下 MDCT) が開発され、撮像時間の著明な短縮された。さらに 1 回のスキャンデータより任意の断面に対し連続した再構成画像が得られるため、病変検出率の増加が期待されている。しかし、運用における問題点として 1 検査あたりの画像数の増加が挙げられ、この多数の画像を正確に読影が可能であるかという問題も起こる。そのため当科では放射線科医師と症例を絞り、プロトコルを作成し撮影、診断に供している。今回、下顎骨病変に対し、MDCT「SOMATOM PLUS4 Volume Zoom」(シーメンス社)によるスライス厚 0.5 mm から 1.0 mm の再構成画像を用いて、病変と下顎管の関係や病変による骨の吸収程度を推定した。この結果と手術所見をゴールドスタンダードにした場合の診断精度を検討中である。

VI. 睡眠時無呼吸症候群の歯科領域からの検討

近年、睡眠時無呼吸症候群に対する治療として、口腔内に装着するマウスピース療法が一般的になりつつある。これは、本症の中での閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対応するもので、舌肥大、下顎後退症等が適応となる。本装置は睡眠時に下顎を前方に固定することで、舌根沈下を防ぎ、上気道径を保つ。他の治療法と比較し、効果は重症例に対しては乏しいが、外科的侵襲がない、携帯が簡便である等の利点がある。

睡眠時無呼吸症候群患者の診断および治療法の選択に際し、通常、終夜ポリグラフを施行して重症度、睡眠の質等を判定するが、全ての患者に終夜ポリグラフを施行するのは不可能である。

そこで、頭部 X 線規格写真分析により、顎顔面形態を把握することが閉塞部位の診断および本装置の適応を判定するのに有用であると考え、現在、無呼吸の重症度と顎顔面形態の特徴との関連を検討中である。

VII. 下顎骨再建に関する研究

腫瘍、外傷、炎症により、下顎骨切除術、もしくは離断術を行う症例も少なくない。下顎骨切除を行った多くの症例はチタン製再建プレートに腸骨移植を併用する即時再建術によって、顔面変形の防止、咬合と咀嚼の改善、発音の回復をはかってきている。今回術後 20 年余の経過をみた症例を検討した結果、

1. 再建された下顎頭の変化は術直後より数年間

は下顎窩から離れる傾向にあった。

2. 移植骨は暫時、吸収の経過をたどった。
3. 再建手術を行ったことで、咀嚼筋の著しい廃用性萎縮を防ぐことができた。
4. 術後の顎顔面形態にほとんど変化がない。
5. 開口障害もなく、術後 6 ヶ月で義歯を装着してから、食品の咀嚼に不自由を感じなかった。

以上から、下顎骨再建手術を積極的に行っても問題がないと判断した。

「点検・評価」

I. 顎関節症患者の性格および不安・うつ状態を他の口腔疾患と比較した前向き研究で、顎関節症患者では他疾患患者より精神医学的考慮を必要とすることが示された。

II. オピオイド受容器が末梢組織臓器に存在することが示唆されているが、顎関節においてその存在を in situ hybridization 法と免疫組織化学的に証明した。現在は人工顎関節炎モデルで検討中である。

III. 沖縄県における重症心身障害者の歯科治療に携わって 20 年経過し、今回 3 度目の追跡調査を行った。その結果、抜歯処置が減少し、歯を保存する治療が増加していた。一方、歯周疾患治療の必要性が示され、今後の治療方向に新しい示唆を与えることができた。

IV. 抜歯後異常疼痛を定義し、過去 5 年間の出現率を後ろ向き研究で検討した。その結果、出現率は 139/2,548 (5.5%) で、臼歯部に限られていた。これにより、抜歯後翌日の洗浄消毒の必要性が確認された。

V. MDCT の口腔領域疾患への適応について検討したもので、現在はその診断精度について手術所見をゴールドスタンダードとして研究中である。

VI. 睡眠時無呼吸症候群患者への夜間スプリントの適応を検討するものであり、この研究により同患者の経済的・肉体的負担を軽減できると考えられる。

VII. 下顎骨切除後の再建に対する臨床的検討から下顎骨即時再建手術は積極的に行うべきであることが示された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 林 勝彦, 田辺晴康, 伊介昭弘, 杉崎正志, 金 英 声. 明細胞を伴った周辺性エナメル上皮腫の 1 例. 日 口腔外会誌 1999; 45(6): 378-80.
- 2) 湯浅秀道(名古屋市立城北病院), 依田哲也(東医歯

大), 河合俊彦(愛知学院大), 覚道健治(大歯大), 杉崎正志, 日下雅裕(稲沢市民病院) ほか. 大学附属病院ならびに一般総合病院における医療情報(臨床データ)の研究利用に対する患者の意識調査. 医療情報学 1999; 19(2): 117-23.

- 3) 湯浅秀道(名古屋市長城北病院), 依田哲也(東医歯大), 河合俊彦(愛知学院大), 覚道健治(大歯大), 杉崎正志, 日下雅裕(稲沢市民病院) ほか. 無作為割付臨床試験に対する患者の意識調査—多施設間格差の検討一. 癌と化療 1999; 26(10): 1459-64.

II. 総説

- 1) 杉崎正志. 顎関節症による疼痛. 耳鼻と臨 1999; 45(3): 279-80.
- 2) 杉崎正志. 顎関節症の痛み. 日歯医師会誌 1999; 52(2): 108-17.
- 3) 杉崎正志. 顎関節症治療における家庭療法の意義 積極的なセルフケアを促す指導のポイント. 日歯評論 1999; 684: 62-71.
- 4) 杉崎正志. 顎関節症. JIM 1999; 9(12): 1097-9.

III. 学会発表

- 1) Sekiguchi N, Ikai A, Sugisaki M, Tanabe H. Clinical statistics of abnormal pain following tooth extraction. The 40th Annual Meeting of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Pusan, Apr.
- 2) 杉崎正志. 顎関節症の痛みとその成因. 第25回日本医学会総会. 東京, 4月. [日本医学会総会25回会誌 1999; (III): 487]
- 3) 田辺晴康, 杉崎正志, 伊介昭弘, 渡辺裕三. 口唇口蓋裂患者の補綴処置への考察. 第53回日本口腔科学会総会. 東京, 4月. [日口腔科会誌 1999; 48(6): 620-1.]
- 4) 杉崎正志, 三澤あ弥, 田辺晴康. 組織 SO₂/Hb モニターの計測信頼性について. 第53回日本口腔科学会総会. 東京, 4月. [日口腔科会誌 1999; 48(6): 593]
- 5) 渡辺宏樹, 首村幸子, 辻野正久, 権 宅成, 鈴木 茂. 根尖性セメント質異形成症と思われる2例. 第85回成医学会第三支部例会. 東京, 7月.
- 6) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 石川高行¹⁾ (東医歯大), 首村幸子, 三澤あ弥, 田辺晴康 ほか. 顎関節症患者の特徴と痛みの特徴. 第12回日本顎関節学会総会. 京都, 7月. [日顎関節会誌 2000; 12(1): 122]
- 7) 松澤直子¹⁾, 西山和彦¹⁾, 田邊千晶¹⁾, 宮城 敦¹⁾ (神歯大), 鈴木 茂, 田辺晴康 ほか. 沖縄県における重度障害者に対する摂食の実態および意識調査. 第5回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会. 横浜, 9月.
- 8) 首村幸子, 杉崎正志, 田辺晴康. 睡眠時無呼吸症候

群における Prosthetic Mandibular Advancement (PMA) 脱落症例の検討. 第44回日本口腔外科学会総会. 東京, 10月. [日口腔外会誌 1999; 45: 1114-5]

- 9) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 石川高行¹⁾, 三澤あ弥, 首村幸子, 天笠光雄¹⁾ (東医歯大) ほか. 口腔顎顔面領域疾患患者に対する心理調査—第2報—指標変数としての既往疾患. 第44回日本口腔外科学会総会. 東京, 10月. [日口腔外会誌 1999; 45: 1116]
- 10) 木野孔司¹⁾, 石川高行¹⁾, 杉崎正志, 和気裕之¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 渋谷寿久¹⁾ (東医歯大) ほか. 口腔顎顔面領域疾患患者に対する心理調査—第3報—不安, 抑うつ得点とマギル疼痛質問表との関係. 第44回日本口腔外科学会総会. 東京, 10月. [日口腔外会誌 1999; 45: 1116-7]
- 11) 石川高行¹⁾, 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 和気裕之¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 小林明子¹⁾ (東医歯大) ほか. 口腔顎顔面領域疾患患者に対する心理調査—第4報—クラスター分析による疾患分類の評価. 第44回日本口腔外科学会総会. 東京, 10月. [日口腔外会誌 1999; 45: 1117]
- 12) 田辺晴康, 杉崎正志, 伊介昭弘, 渡辺裕三, 林 勝彦, 大堀恭裕 ほか. 20年経過した下顎頭を含む下顎再建の1例. 第116回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 1999; 114(6): 291-2]
- 13) 辻野正久, 鈴木 茂, 大堀恭裕, 垣花美知, 田辺晴康, 松澤直子¹⁾ (神歯大) ほか. 沖縄県における重症心身障害者全身麻酔下歯科治療の追跡調査 (第3報). 第16回日本障害者歯科学会総会. 徳島, 10月.
- 14) 上地智博¹⁾, 仲里雅則¹⁾, 當山 優¹⁾, 砂川英樹¹⁾, 比嘉香恵子¹⁾ (沖縄県歯科医師会), 田辺晴康 ほか. 沖縄県重度心身障害者全身麻酔下歯科治療事業について—開始以来20年間の歯科治療実態—. 第16回日本障害者歯科学会総会. 徳島, 10月.
- 15) 宮坂厚弘, 田辺晴康. ラグビー選手に対するカスタムメイドマウスガードの使用経験. 第4回日本頭部顔面外傷研究会(ボクシング外傷研究会). 東京, 11月.
- 16) 石川高行¹⁾, 木野孔司¹⁾, 和気裕之¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 根岸明秀¹⁾ (東医歯大), 杉崎正志 ほか. 強い頭痛を伴う顎関節症患者の特徴について. 第27回日本頭痛学会総会. 東京, 11月.
- 17) 辻野正久, 鈴木 茂, 渡辺宏樹, 首村幸子, 権 宅成, 福永眞治. 口蓋に発生した上皮性筋上皮性癌の1例. 第86回成医学会第三支部例会. 東京, 12月.
- 18) 関口奈穂子, 林 勝彦, 渡辺裕三, 大堀恭裕, 三澤あ弥, 宮坂厚弘 ほか. マルチスライスCTによる下顎骨病変の診断経験. 第168回日本口腔外科学会関東地方会. 東京, 12月. [日口腔外会誌 2000; 46(6): 390-1]
- 19) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 石川高行¹⁾, 小宮山高之¹⁾, 和気裕之¹⁾, 天笠光雄¹⁾ (東医歯大) ほか. 歯科領域疼痛

患者にみられる心理的特性に関する調査。第16回歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い。東京、1月。

- 20) 林 勝彦, 来間恵里, 田辺晴康。嚢胞を有した歯原性扁平上皮腫の一例。第18回日本口腔腫瘍学会総会。名古屋, 1月。
- 21) 杉崎正志。(教育講演)臨床現場で役立つ顎関節治療と診断。医療器材研究会。東京, 2月。
- 22) 杉崎正志。(パネルディスカッション)顎関節症に対する筋弛緩薬臨床評価の問題点。第19回日本歯科薬物療法学会学術大会。熱海, 2月。
- 23) 石川高行¹⁾, 木野孔司¹⁾, 和気裕之¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾ (東医歯大), 杉崎正志 ほか。歯科・口腔外科疾患患者における疼痛と精神心理状態との関係。第29回慢性疼痛学会。東京, 3月。

IV. 著 書

- 1) 福島俊士(鶴見大), 杉崎正志。スプリント療法の実際。東京: 日本歯科評論社, 1999。
- 2) 米津博文(東歯大), 杉崎正志。I頭頸部 顎関節造影。多田信平監, 福田国彦 編。伝えていきたい局所造影検査の手法。東京: メジカルビュー社, 1999. p.10-3。

V. その他

- 1) (監修) 杉崎正志。図解・歯の科学/ZOOM UP 顎関節。歯医者さんの待合室1999; 2(9): 4-9。
- 2) (要約) 大久保昌和¹⁾, 成田紀之¹⁾ (日大松戸歯学部), 杉崎正志。中枢神経系の可塑性と持続性疼痛。Quintessence 2000; 19(2): 341-4。

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. 輸血医療に関する仕事

平成11年1月に発生した横浜市立大学附属病院の患者取り違え事故を発端としてリスク管理が強調され、輸血部門にとっても安全を保証する院内システムの確立が重要課題となった。さらに輸血部も平成12年5月に中央棟へ移転するために、その準備に追われた1年であった。主要テーマとして取り組んでいる自己血輸血の推進と輸血システムの確立に関する取り組みでは大きく進展することは無かった。

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。婦人科領域の悪性腫瘍に対しての自己血輸血の適応を産婦人科と共同で検討を行い、腫瘍性疾患であっても自己血輸血で対応することは可能である事を見いだした。さらに、予後にも影響する可能性があり、適応拡大を検討している。また、我々が行った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金が4ml/kgで成人の200ml相当が請求できるよう改訂されたことにより、小児に対する自己血輸血が適正に評価され普及が見込まれていた。しかし、附属病院においては小児外科領域の対象症例が激減している。一方、心臓外科領域では、手術適応時期が早まったのに伴って、3~4歳の術前貯血が増加している。安全性を確認しながら対象を拡大していく予定である。今後、小児に対するエリスロポエチンの適応や手技料の適正化を推進したいと思っている。平成12年2月に開催された自己血輸血学会において、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。

従来凝集法による試験管検査で行われていた血液型や交差適合試験を、ゲルを用いて簡易的に施行できる、カラム凝集法の応用範囲の拡大を検討してきた。さらに、これらの方法を用いて骨髓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47回日本輸血学会総会で報告した。同様に、固層法を用いた、自動測定機器(ABS2000)の有効性の検

討では、種々の問題点を明確にした。

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るが、本学附属病院においては、平成5年より輸血同意書の取得を義務づけてきた。その結果、院内の適正輸血が推進するとともに、当院の同意書が他院の参考にされ全国的に輸血同意書が使用されるきっかけとなった。厚生省の班会議における調査に引き続き、自己血輸血実施患者へのアンケート調査を実施し、ICの問題点を調査した。患者は輸血に関するリスクをほぼ理解しているものの、同意に際しては医師にまかすしかないとの考えでサインしていること、手術後に実際に実施した輸血についての詳しい説明を望んでいることが判明した。

4) I & A の実施

日本輸血学会として全国規模でI & Aを実施していくことが平成10年11月に決定され、星が委員長に任命された。輸血の安全を保証する方法の一つとしてI & Aは期待されているが、全国的な規模でI & Aを実施するには多くの手順が必要であり、輸血学会の8支部にI & A委員会を設立し、責任者とともに、実施方法を検討している。輸血学会関東甲信越支部では、認証に向けてインスペクターの教育プログラムを作成し、講習会を平成12年2月に開催した。さらに支部例会(平成12年2月)において、シンポジウムを行うとともに、基調講演を行った。

II. 造血細胞治療

1) 末梢血幹細胞移植

幹細胞移植の一法として、自家末梢血幹細胞移植が健保適応となり、悪性リンパ腫を中心に、肺癌、乳癌、卵巣癌などへ適応が拡大されている。さらに、同種末梢血幹細胞移植およびミニ移植が行われるようになり、末梢血幹細胞採取や保存法の標準化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、運搬保存システムが順調に稼働しだした。

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んできたが、公的臍帯血バンクが稼働しだしたのに伴い、血縁間のみ産婦人科の協力を得て、臍帯血幹細胞を採取保存することとした。東京臍帯血バンクの医療判定委員として協力体制の構築を継続すると共に、日本赤十字社中央血液センター臍帯血バンクの運営委員として、外部からの適

正対応に関与している。

III. 造血細胞治療センター(骨髄移植センター)

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いる。その結果を例会を開催して骨髄移植の普及に努めている。

「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で対応するようになった事、自己血輸血が婦人科領域の腫瘍性疾患の予後を改善している事の証明ができた事、さらに、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。

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必要があるが、日常業務に追われて対応が遅れている事を反省している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ichiba T, Hoshi Y, Eto Y, Tajima N, Kuraishi Y. Characteriation of GFR, a novel guanine nucleotide exchange factor for Rap1. FEBS Letters 1999; 457: 85-9.
- 2) 矢野真吾, 浅井 治, 加藤明德, 渡辺 浩, 香取美津治, 長峰 守, 矢萩裕一, 牧 信子, 小林 直, 星 順隆, 田嶋尚子, 倉石安庸. Avidin-Biotin immunoadsorption system を用いた CD34 陽性細胞の採取効率. 日輸血会誌 1999; 45: 611-6.

3) Uchiyama H, Hoshi Y, Shishikura A, Kamijo M, Iyori H, Urashima M, Kobayashi N, Fujisawa K, Maekawa K. Improvement with time of the results of stem cell transplantation in children in a single institutio. Jikeikai Med J 1999; 46: 69-79.

II. 総 説

- 1) 星 順隆. 小児に対する自己血輸血. M.B. Orthopaedics 1999; 12: 89-93.
- 2) 星 順隆. 輸血. つばさ 1999; 26: 12-25.

III. 学会発表

- 1) 長谷川智子, 寺井久美子, 畠山明希, 堀口新悟, 前田幸子, 横山正美, 堀 淑恵, 上村朋子, 永原慶子, 永井高史, 市場 保, 牧 信子, 星 順隆, 柏原寿紀, 杉岡人志 (オーソ DD). カラム凝集法による造血幹細胞移植後の生着確認の検討. 第 47 回日本輸血学会総会. 仙台, 5 月.
- 2) 牧 信子, 市場 保, 永井高史, 長谷川智子, 星 順隆. 当院における輸血監査. 第 47 回日本輸血学会総会. 仙台, 5 月.
- 3) 星 順隆, 牧 信子, 市場 保, 寺井久美子, 堀口新悟, 畠山明希, 前田幸子, 横山正美, 堀 淑恵, 上村朋子, 永原慶子, 長谷川智子, 永井高史. 当院における輸血教育の現況と問題点. 第 47 回日本輸血学会総会. 仙台, 5 月.
- 4) 星 順隆, 牧 信子, 市場 保. 本学における輸血教育の問題点. 第 116 回成医会. 東京, 10 月.
- 5) 神谷真弓, 市井直美, 池田勇一, 黒沢秀夫, 堂満憲一, 本田英比古, 星 順隆, 町田勝彦. フローサイトメトリーによる WBC 除去フィルター通過後の微量白血球数とそのポピュレーション 3 報. 第 46 回日本臨床病理学会総会. 熊本, 11 月.
- 6) 星 順隆. (シンポジウム) 輸血のインフォームドコンセント. 第 11 回北海道輸血シンポジウム. 札幌, 7 月.
- 7) 星 順隆. (シンポジウム) 輸血. 白血病フォーラム in 東京. 東京, 7 月.
- 8) 星 順隆. (シンポジウム) 小児の術前貯血式自己血輸血. 第 5 回日本小児麻酔学会総会. 水戸, 9 月.
- 9) 星 順隆. (シンポジウム) 病院のリスクマネージメント. 第 9 回岐阜輸血懇談会. 岐阜, 10 月.
- 10) 星 順隆. (シンポジウム) 「I & A は輸血を変えられるか?」. 第 7 回日本輸血学会秋季シンポジウム. 博多, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 星 順隆. 小児科, 産科疾患と輸血療法. 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会. スタンダー

ド輸血検査テキスト. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 167-71.

- 2) 星 順隆. 自己血輸血. 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会. スタンダード輸血検査テキスト. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 171-6.
- 3) 星 順隆. 輸血療法. 青木照明編. 系統看護学講座別巻 1 臨床外科看護総論. 第 7 版. 東京: 医学書院, 2000. p. 97-111.

V. その他

- 1) 星 順隆. (座談会) 小児悪性腫瘍の化学療法と副作用対策. Nikkei Medical 1999; 10

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 人体病理学：特に腎・泌尿器の病理
(病理学第二より出向)
- 助教授：福永 真治 人体病理学：特に軟部腫瘍と産婦人科の病理
(病理学第一より出向)
- 助教授：鈴木 正章 人体病理学：特に泌尿生殖器・乳腺の病理
(病理学第二より出向)
- 講師：酒田 昭彦 人体病理学：特に肝とリンパ網内系の病理
(病理学第一より出向)
- 講師：加藤 弘之 人体病理学と外科病理学
(病理学第二より出向)

研究概要

これまで診療面だけの面として捉えられてきた病院病理部は今回の年報編集時点で教育，研究面での独立性が認められるようになり従来病理学講座の業績とされてきた四病院病理部の業績が病理部として纏められるようになった。

I. 肝改築と肝循環——とりわけ被膜下循環の実態

イメージ画像解釈の精度が向上するにつれその解剖的変容と対応させようとするニーズは今日富みに増している。これまでの正常・改築肝の実質循環の知見を元に被膜下の循環形態変容を各年齢と段階の異なる肝硬変例の再構成法によって試みた。観察結果は 1) 門脈枝と導出極の異常なつぶれ，2) それに代わって発達した動脈ネットワークの形成，3) 血管外漏出量の増多に伴う随所の lymphocele の形成であった。このことは肝被膜が“汗をかく”如くの腹水増多の橋頭保であると考えられた。(河上)

II. incidence の特徴から観た良性胃病変

非選択的に蒐集した 2,746 例の胃生検材料を年齢，性，臨床診断，病理診断，Group 分類で比較した結果：1) 悪性腫瘍性病変に対する良性病変の頻度比率は 93.4% と高い。2) 良性病変の頻度は胃炎群 (G)：ポリープ群 (P)：潰瘍群 (U)：adenoma 群 (A) は 59.3:23.3: 61.:3.7 と P 群が比較的多い。3) G 群では各年齢層で活動度に著変は無いが，加齢と共に陰窩上皮の肥大，化生が亢まる。4) 過形

成ポリープは 40~60 歳台に集約するが男性では均等 頻度を示すのに対し，女性では倍数で且つ閉経前に好発し，次第に漸減する。5) fundic polyp も男性に比し三倍に頻度が高く，前者と同傾向を示すものの若年者寄りの好発性を示す。6) U 群は 4 倍強男性に多く 40~50 歳台に集約するのに対し女性では 60 歳台をピークとする比較的扁平な分布を示す。7) A 群では加齢と共に group は漸増する。特に 60 歳台で加速され，取り分け adenoma は 70 歳以降に好発する。

生理的炎症臓器とも言われる胃粘膜の在り方は固有腺機能をサポートする陰窩上皮と間質炎症細胞の如何によって決定されよう。前二者の「歪み」の一表現として ポリープ型，並びに胃炎型に代表される良性病変が発現し得える。とりわけポリープ型は更年期女性に好発する点で女性ホルモンとの関連が示唆された。(河上)

III. 良性乳腺病変の incidence 上の特徴

非癌性乳腺病変の大半を成す adenosis，線維腺腫，硬化，嚢胞の 4 大疾患は加齢に伴う腺増生時代，腺周囲間質増生，間質硬化，cystic change の順に発現ピークが高齢側に移動することが判明した。間質の在り方に関しては妊娠の既往，分娩数，個体差が大きく関与し，一般化することは困難であった。(河上)

IV. HCV 陽性肝疾患の肝癌転化の予測性に関する研究

前癌肝生検像の形態パラメーターは有意に存在するかという観点から生検後 6 年以内に肝癌が確認された HCV 陽性症例 40 例と 13 年以上経っても発癌に至らない 19 例の形態計測パラメーターを比較検討した結果，早発肝癌例では肝細胞重積性，結節形成性，核密度増加と核サイズの小型化が有意に効いている事が判明した。(河上)

V. 長期生着移植腎の病理学的検討

今年度では，長期に生着する移植腎の病理学的検討を行った。多因性の要因で起こるいわゆる慢性拒絶反応と共にドナー年齢の影響が多く関与し，更にそれと共に細動脈硬化と糸球体硬化が進展すると思われる。再発腎炎での多い IgA 腎症で移植腎機能消失に至った例の病理学検索では，免疫抑制下に於いても腎炎の高度活動性が見られ，半月体性腎炎を呈していた。(山口)

VI. 産婦人科病理

1) 卵巣子宮内膜症：上皮成分の化生についてその頻度と種類について検索した。腫瘍合併例でのその意義を検討し、卵巣腫瘍発生において上皮成分の化生の関与が示唆された。

2) 横隔膜子宮内膜症による自然気胸の発生について検索した。

3) 軟部発生の良性および悪性の線維性腫瘍について臨床病理学的に検索した。(福永)

VII. 肝病理

慢性肝炎―肝硬変過程で、肝改築は炎症―線維化と再生を中軸に進展する。炎症を引き起こす起炎ウイルス (HCV) の HCV-RNA と HCV 抗原の肝内分布と炎症―線維化の分布の地理的關係を In situ hybridization 法と免疫組織化学によって検討した。両者は、門脈周囲域を除いて必ずしも一致しないことが明らかとなった。(酒田)

VIII. 心病理

C型肝炎ウイルスは肝内のみならず、肝外でも種々の臓器障害を引き起こすことが次第に明らかとなってきたが、われわれは心筋症への関与について検討してきた。心筋においても、In situ hybridization 法により、HCV-RNA の陽性所見が得られた。(酒田)

IX. 腎細胞癌

腎癌取扱規約にそって所見をとり、症例の集積をしている。特に規約の stage 分類に変更があったので、今までの症例の再評価を行なっている。組織化学的検索を行ない、腎細胞癌と腎腺腫との比較を行なった。腎癌のフォイルゲン染色を行ない、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。(鈴木)

X. 腎尿管進行性病変

過形成・異形成・腺腫をもつ例が教室に約 150 病変ファイルされている。これらの臨床病理学的・組織化学的検討を行なった。(鈴木)

XI. 乳腺

良悪境界病変を約 60 例集め、電算化した。慈恵本院の乳癌症例の電算化を行なった。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。(鈴木)

木)

XII. 呼吸器

喀痰細胞診で検索され、組織診断の裏づけのできた約 100 例の肺癌症例の分析を行なっている。(鈴木)

XIII. 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。(鈴木)

XIV. 消化器

膵臓の膵島腫瘍の免疫組織化学的検討を行なった。胃・大腸の Group 分類の問題点をまとめて、報告を行なった。(鈴木)

「点検・評価」

これまでの病理部の研究は臨床病的なものを主としているが、今後は診断関連の研究のみならず、治療法開発、治療戦略の向上を目した行動型研究が求められる。

今後は 1) 分子細胞的レベルでの検索も必要と思われる、2) 症例数、観察期間については、他施設との共同研究がどうしても必要となる、3) ISH 法と免疫染色の精度の検討の必要性、業務を優先させるための研究時間の減少にどう対処していくかが検討課題となっている。

本学は目下大きな改変途上にある。診療、教育のみならず、医師一人ひとりが落ち着いた環境で研究が行えるハードウェアの整備が急がれる。出向形態ではなく病理部固有の研究者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「講座制に縛られない」体制変革を期待している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 二村 聡, 池上雅博. 大腸原発各種ポリープの増殖細胞分布とその組織病理学的意義. 慈恵医大誌 2000; 115(1): 57-72.
- 2) Fukunaga M. Sarcomatoid collecting duct carcinoma. Pathol Lab Med 1999; 123: 338-41.
- 3) Fukunaga M. Catamenial pneumothorax caused by diaphragmatic stromal endometriosis. APMIS 1999; 107: 635-8.
- 4) Fukunaga M, Ushigome S. Proximal-type epithelioid sarcoma in the pelvic soft tissues.

- APMIS 1999; 107: 283-8.
- 5) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Radiation-induced inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the ileum. *APMIS* 1999; 107: 837-42.
 - 6) Fukunaga M, Ushigome S. Collagenous fibroma : a distinctive fibroblastic soft tissue tumor. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 275-80.
 - 7) Fukunaga M, Ushigome S. Reply to letters. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol* 1999; 12: 229.
 - 8) Kohno A (Dokkyo Univ), Yoshikawa W, Yunoki M, Yanagida T, Fukunaga M. MR findings in degenerated ovarian leiomyoma. *Br J Radiol* 1999; 72: 1213-5.
 - 9) 本間隆志, 福永真治, 野村浩一, 山田直子, 小林久仁子, 佐藤 俊 ほか. 乳腺原発純粋型扁平上皮癌の一例. 穿刺吸引細胞診像を中心として. *慈恵医大誌* 1999; 114: 507-12.
 - 10) 金網友木子. 膀胱癌組織における PCNA, MIB-1, p53 発現率と予後に関する検討—初回手術, 再発手術, 剖検での免疫組織学的検討—. *慈恵医大誌* 1999; 114 (6): 417-28.
 - 11) Sakata A, Takeda A, Takasaki S. Three-dimensional image analysis of hepatic restructuring in liver cirrhosis. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21: 181-4.
 - 12) Sakata A, Takasaki S, Kawakami M. Three-dimensional image analysis of the hepatic restructuring process in chronic active hepatitis. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21: 245-9.
 - 13) Takeda A, Sakata A, Takeda N. Detection of hepatitis C virus RNA in the hearts of patients with hepatogenic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1999; 195: 257-61.
 - 14) Takeda A, Sakata A, Takeda N. Image and DNA analysis of hypertrophic myocytes in hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21: 454-7.
 - 15) 宮沢善夫, 遠藤泰彦. 前立腺癌の骨転移における病理形態学的ならびに免疫組織化学的研究—骨髄間質細胞の関わりについて—. *慈恵医大誌* 1999; 114: 455-67.
 - 16) 千葉 諭, 網谷由紀子¹⁾, 松浦邦昌¹⁾, 関 邦子¹⁾, 永倉隆夫¹⁾ (1 県立厚木), 羽野 寛 ほか. 厚木病院における一般細菌検出の動向: 第 1 報—ブドウ球菌の検出状況. *厚木病医誌* 1999; 20(1): 印刷中.
 - 17) 加藤弘之, 鈴木正章, 山口 裕, 猪股 出(水戸市), 藍沢茂雄. 腎肉腫(平滑筋肉腫)の 3 症例. *病理と臨床* 1999; 17: 503-8.
 - 18) Kato H, Suzuki M, Mukai M (Okura Hosp), Aizawa S. Clinicopathological study of pheochromocytoma of the urinary bladder: Immunohistochemical, flow cytometric and ultrastructural findings with review of the literature. *Pathol Int* 1999; 49: 1093-9.
 - 19) Yamaguchi Y. The nephrotoxicity of cyclosporin on kidneys with nephrotic syndrome with emphasis of the histopathology. *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: s55-63.
 - 20) 山口 裕. メサンギウム細胞増生の意義. *腎と透析* 1999; 47: 231-8.
 - 21) 山口 裕. 長期に生着する移植腎生検の組織学的解析. *腎と透析* 1999; 47: 481-6.
 - 22) Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Shimizu T¹⁾, Matsugami K¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Tohma H¹⁾ (1 Tokyo Women's Med College), et al. The histopathological findings of renal allografts surviving more than 10 years after transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 308-10.
 - 23) Goya N¹⁾, Ishikawa N¹⁾, Ito F¹⁾, Ryoji O¹⁾, Tokumoto T¹⁾ (1 Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. *J Urol* 1999; 162: 383-6.
 - 24) Saito K¹⁾, Nakagawa Y¹⁾, Tanikawa T¹⁾, Sonda K¹⁾, Nishi S¹⁾ (1 Niigata Univ), Yamaguchi Y. Efficacy of tacrolimus in ABO-incompatible kidney transplantation: clinicopathological aspect of humoral rejection. *Transplant Proc* 1999; 31: 2851-2.
 - 25) Onitsuka S¹⁾, Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Takahashi K¹⁾, Tohma H¹⁾ (1 Tokyo Women's Med College). Peritubular capillary deposition of C4d complement fragment in ABO-incompatible renal transplantation with humoral rejection. *Clin Transplant* 1999; 13(suppl 1): 33-7.
 - 26) Shimizu T¹⁾, Tanabe K¹⁾, Tokumoto T¹⁾, Ishikawa N¹⁾, Shinmura H¹⁾ (1 Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Clinical and histological analysis of acute tacrolimus (TAC) nephrotoxicity in renal allografts. *Clin Transplant* 1999; 13(Suppl 1): 48-53.
 - 27) Matsugami K¹⁾, Nitta K¹⁾, Horita S¹⁾, Honda K¹⁾, Tanabe K¹⁾ (1 Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Isolated ciclosporin-associat-

ed arteriopathy does not deteriorate residual renal function in patients with kidney transplantation. *Nephron* 2000; 84: 295-6.

- 28) Otsubo S¹⁾, Nitta K¹⁾, Tanabe K¹⁾, Tohma H¹⁾, Ito K¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Maximal glomerular size as a predictor of recurrence in renal allograft recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2000; 84: 376-8.
- 29) Ishida H¹⁾, Koyama I¹⁾, Sawada T¹⁾, Murakami T¹⁾, Utsumi K¹⁾ (Tokyo Women's Med College), Yamaguchi Y, et al. Clinical utility of monitoring Sialyl Lewis x (CD15s) antigen on peripheral lymphocytes for the diagnosis and treatment of rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 59-63.
- 30) Onishi T, Ohishi H, Goto H, Suzuki M, Miyazawa Y. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and evaluation of prognosis in 42 patients. *Br J Urol* 1999; 83: 937-43.
- 31) 鈴木正章. 消化管の生検における Group 分類, 及び病理診断の用語に関して. *消化器癌研究基金 会報* 2000; 2: 10-4.
- 32) 遠藤泰彦, 宮沢善夫. 前立腺癌の造骨性転移における骨芽細胞活性因子に関する免疫組織学的研究. *慈恵医大誌* 1999; 114(6): 429-40.

II. 総 説

- 1) 河上牧夫. 肝循環の病理形態学 肝血流イメージ研究会篇. 肝硬変の血流動態と血流から見た肝癌の肉眼分類. 東京: Axel-Springer Verlag, 1999. p. 44-51.
- 2) 福永真治. 新しい血管性腫瘍の特徴と鑑別診断. *病理と臨* 1999; 17: 927-31.
- 3) 福永真治. 絨毛性疾患の病理組織学的診断. 胎状奇形, 絨毛癌, PSTT. *産と婦* 1999; 66: 223-32.
- 4) 福永真治. Ossifying fibromyxoid tumor の臨床病理学的特徴. *病理と臨* 1999; 17: 939-41.

III. 学会発表

- 1) 河上牧夫. (特別講演)肝硬変の血流動態の病理. 第5回肝血流動態イメージ研究会. 東京, 2月.
- 2) Fukunaga M, Ushigome S. Smooth muscle metaplasia in ovarian endometriosis. 89th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. New Orleans, Mar.
- 3) Fukunaga M, Ushigome S. Flow cytometric and clinicopathologic study of hydatidiform moles with special reference of the significance of

cytometric aneuploidy. 89th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. New Orleans, Mar.

- 4) Fukunaga M, Chiba S, Nomura K, Tokuda T, Ushigome S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: A case report with in situ hybridization for Epstein-Barr viral genome. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 197]
- 5) Fukunaga M, Harada T, Nikaido T, Takai S, Ushigome S. Kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt syndrome. 第32回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会. 岐阜, 7月. [日整会誌 1999; 73(6): S1224]
- 6) 福永真治. 外陰部の atypical solitary fibrous tumor. 第10回産婦人科病理研究会. 仙台, 6月.
- 7) 福永真治. 乳癌の切り出しと断端の判定について. 第7回多摩乳癌腫瘍談話会. 立川, 11月.
- 8) 酒田昭彦, 竹内行浩, 武田淳史, 遠藤泰彦. C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性慢性肝疾患における HCV-RNA と HCV 抗原の肝内分布について. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 254]
- 9) 酒田昭彦, 竹内行浩, 武田淳史, 遠藤泰彦. 大腸生検で確定診断されたアメーバ赤痢の一例. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 218]
- 10) Takeda A, Takeuchi U, Endo Y, Miyazawa Y, Sakata A, Ushigome S. 3-D image and DNA synthesis in hypertensive and cardiomyopathic heart. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 289]
- 11) 宮沢善夫, 遠藤泰彦, 宇都宮忠彦, 加藤弘之, 山口裕, 牛込新一郎. 前立腺癌における骨形成性転移の発症機序に関する研究. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 284]
- 12) 宮沢善夫. 認定病理医試験に関する web データベース構築の試み. 第19回医療情報学連合大会. 横浜, 11月. [医療情報学連合大会論文集 1999; 19: 446-7]
- 13) 加藤弘之, 山口 裕, 宮沢善夫, 鈴木正章, 二階堂孝, 牛込新一郎. 膣 angiomyofibroblastoma の臨床病理学的検討. 第88回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 1999; 88(1): 201]
- 14) 加藤弘之, 山口 裕, 宮沢善夫. 巨大後腹膜腫瘍の1例. 第11回茨城病院病理医の会. 筑波, 9月.
- 15) 石井幸子, 春間節子, 梅沢 敬, 矢木沢幸子, 宮沢善夫, 加藤弘之 ほか. 病理解剖における感染症対策. 第21回成医会柏支部例会. 柏, 12月.

- 16) 山口 裕, 田辺一成¹⁾, 東間 紘¹⁾ (東女医大). (ワークショップ) graft loss の主な原因が腎炎による移植後 IgA 腎症の病理学的検討. 第 88 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 1999; 88(1): 133]
- 17) Yamaguchi Y, Akioka Y¹⁾, Kawashima M¹⁾, Horita S¹⁾, Honda K¹⁾ (Tokyo Women's Med College). Role of parietal podocyte in a process of tissue repair at the adhesion between glomerular tuft and Bowman's capsule in various renal diseases. 15th International Congress of Nephrology. Buenos Aires, May.
- 18) Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Shimizu T¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Tohma H¹⁾, Agishi T¹⁾ (Tokyo Women's Med College). Progression of arteriosclerosis and glomerulosclerosis in kidneys from older donors surviving more than 5 years. 5th Banff Conference on Allograft Pathology. Banff, June.
- 19) 山口 裕, 田辺一成¹⁾, 堀田 茂¹⁾, 鬼塚史郎¹⁾, 東間 紘¹⁾, 阿岸鉄三¹⁾ (東女医大). 高齢者ドナーの長期生着移植腎に関する病理組織学的検討. 第 42 回日本腎臓病学会総会. 横浜, 6 月.
- 20) Yamaguchi Y, Tanabe K¹⁾, Horita S¹⁾, Kawashima M¹⁾, Tohma H¹⁾, Agishi T¹⁾ (Tokyo Women's Med College). The electron microscopic changes in main risk factors of long-term renal allograft dysfunction. International symposium on electron microscopy in medicine and biology. Tae gu, Sept.
- 21) 山口 裕, 田辺一成¹⁾, 松上桂子¹⁾, 淵之上昌平¹⁾, 東間 紘¹⁾, 阿岸鉄三¹⁾ (東女医大). 移植後 10 年以上生着した移植腎生検の病理学的検討. 第 35 回日本移植学会総会. 筑波, 9 月.
- 22) 山口 裕. (腎生検セミナー) 糸球体疾患と間質病変の見方, 考え方. 第 29 回日本腎臓学会東部会. 宇都宮, 10 月.
- 23) 鈴木正章, 西山博高, 河上牧夫, 原田 徹, 金網友木子, 二村 聡 ほか. 剖検例の電算化の試み (第三報): 骨髄移植例, 乳癌症例を中心に. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2000; 114: (印刷中)]
- 24) 飯塚雄俊¹⁾, 田中 学¹⁾, 中里 豊¹⁾, 和賀政伸¹⁾, 関谷 透¹⁾ (社保大宮), 鈴木正章 ほか. 最近経験した小児クローン病の 2 例. 第 37 回埼玉県医学会総会. 大宮, 1 月.
- 25) 遠藤泰彦, 二村 聡, 原田 徹, 宮沢善夫, 千葉 諭, 牛込新一郎 ほか. Osteoclast-like giant cell の出現をみる悪性腫瘍における PTHrP 発現に関する検討. 第 88 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 1999; 88(1): 187]
- 26) 遠藤泰彦, 二村 聡, 原田 徹, 宮沢善夫, 千葉 諭, 牛込新一郎 ほか. 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生肉腫の臨床病理学的検討. 第 88 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 1999; 88(1): 279]
- 27) 遠藤泰彦, 江間律子, 根本 淳, 新崎勤子, 牛込新一郎. 婦人科領域における G-CSF 産生悪性腫瘍の細胞形態的検討. 第 38 回日本臨床細胞学会. 名古屋, 11 月. [日臨床細胞会誌 1999; 38(2): 440]

IV. 著 書

- 1) 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.
- 2) 山口 裕. 原発性疾患の腎生検. 腎・尿路疾患の治療指針 '99. 東京: 東京医学社, 1999. p. 122-5.

V. その他

- 1) 河上牧夫. (招待講演) 肝実質改築と血管変容. 第 3 回和歌山医科大学放射線学研究会. 和歌山, 3 月.
- 2) 河上牧夫. 乳腺物語. 慈恵医大生涯教セミナー. 東京, 6 月.
- 3) 二村 聡, 牛込新一郎. 鼻腔内腫瘍を初発症状とし髄外性形質細胞腫と多発性骨髄腫の鑑別が困難であった一症例. 臨成人病 1999; 29(12): 1709-23.
- 4) 二村 聡, 城 謙輔. 急性腎不全を呈した Weil 病の一例. 腎と透析 2000; 48(1): 134-8.
- 5) 二村 聡, 二階堂 孝, 牛込新一郎. 広範な壊死と多彩な組織像を呈した悪性リンパ腫の一例. 診断病理 2000; 17(2): 187-9.
- 6) 二村 聡, 池上雅博, 二村浩史. 内視鏡的粘膜切除材料にて診断しえた A 型胃炎による多発カルチノイドの一例. Prog Digest Endosc 2000; 56(2): 64-5.
- 7) 羽野 寛, 城 謙輔, 池上雅博, 福田隆浩, 金網友木子, 原田 徹 ほか. 広く日本人が貢献した疾病等について. 病理と臨 1999; 17(臨増): 344-58.
- 8) 千葉 諭. メドゥーサの頭. 厚木病医誌 1999; 20(1): 印刷中.
- 9) 遠藤泰彦, 二村 聡, 原田 徹, 宮沢善夫, 千葉 諭, 牛込新一郎 ほか. 穿刺細胞診にて未分化癌と診断され, G-CSF 産生が証明された甲状腺癌の一例. 病理と臨 1999; 17(4): 391-4.

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

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 cystic fibrosis (CF) 患者の複数例患者における原因遺伝子 CFTR の変異を明らかにした。

2. びまん性汎細気管支炎 (DPB) が CF の一病型である可能性について検討し DPB 患者の汗中の Cl⁻ 濃度と CFTR 遺伝子型との比較では，片側の CFTR アリルに異常のある例で正常上限の値をとる例が見られ，変異の明らかでない症例 2 例でも異常高値を示し，DPB が CFTR 遺伝子変異と関連を有することを明らかにした。

3. 小細胞性肺癌 (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の制御機構を明らかにし，Cre-loxP システムを併用した SCLC 特異的な新しい遺伝子治療法を *in vitro* で開発した。

II. 遺伝性疾患に対する遺伝子治療法の開発

小児の代表的脱髄疾患であるクラッペ病のモデルマウス脳室内に欠損酵素である，galactocerebrosidase (GLC) を発現する組換えアデノウイルスベクターを投与した。その結果として脳における GLC 活性の上昇，基質である galactosylpsychosine の低下，病理学的にグロボイド細胞の減少を確認した。また臨床的に神経症状発現時期の遅延，寿命の延長，体重増加の改善を認めた。

また本症の脱髄のメカニズムを検討する目的でモデルマウスの後根神経節より末梢神経の髄鞘形成細胞であるシュワン細胞株を樹立した。

III. 糖尿病の成因および再生医学に関する研究

糖尿病の *ex vivo* 遺伝子治療の検討を行った。脂肪細胞に分化する L1 細胞に furin 切断可能なヒト・インスリン遺伝子 (Ins/fur) を導入するとほぼ 100% のプロインスリンプロセッシングが得られた。その超微形態を観察し，細胞質にインスリンが存在することも確認した。分化に伴うインスリン分泌の亢進は開口放出レベルにあった。

IV. 卵巣癌，反復性流産に関する検討

染色体異常を有する反復流産既往のある卵巣癌患者末梢血リンパ球で，その切断点にある KGF 様遺伝子を単離した。卵巣癌症例，流産症例において KGF 遺伝子発現変化を見いだした。癌抑制遺伝子 PTEN 遺伝子において，卵巣癌に変異が存在することを明らかにした。また PPP1R3 が種々のヒトがんに変異を起していることを見出した。さらにマイクロアレイを用いた約 1 万の遺伝子の発現変化を同時に検索し，遺伝子の発現のバリエーションを見いだした。

V. 糸球体腎炎に対する遺伝子治療

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。今回分化誘導する前の骨髄前駆細胞に抗炎症性の遺伝子を導入し，これを生着させ骨髄改変することにより遺伝子担体細胞を持続的に供給することが確認され腎炎治療有効期間の飛躍的な延長に成功した。現在ヒト臍帯血幹細胞が骨髄改変の担体となり得るか検討している。

VI. 泌尿器腫瘍の遺伝子解析および遺伝子治療に関する研究

膀胱癌，腎癌，精巣腫瘍臨床検体での FGFR 3 遺

伝子変異の解析を行い、遺伝子変異の部位と組織型、予後との関係を明らかにした。マウスに膀胱癌細胞を皮下移植後、異所にCD40リガンド発現膀胱癌細胞を皮下移植し、その抗腫瘍効果を検討した。

VII. 原発性肝癌に対する癌特異的遺伝子導入法の開発

原発性肝細胞癌モデルラットにおいて、アデノウイルスを油性造影剤と混和し、経動脈的投与することによって劇的な選択的導入の改善がえられることを明らかにした。

「点検・評価」

我々の研究室は遺伝子治療という共通言語で結ばれた研究を展開している。そのため対象疾患は多岐にわたる。人的には大きな変動はないが各研究プロジェクトにおいて、それぞれの個人的努力により進展が認められた。新しく始まったプロジェクトも多く、来年度の業績集には論文の形で掲載できるように努力する所存である。臨床面では衛藤教授を中心として行われている、肺癌の遺伝子治療がようやく開始直前までこぎつけたことが、本年度の大きな進展といえる。先に同じプロトコルを実地している岡山大学のデータによると、かなり効果は認められるようである。対外的には所長の野大教授が来年度、日本遺伝子治療学会の会頭に選出された。私学としては初めての会頭選出であり、大変名誉なことである。野大教授は衛藤教授と共に日本遺伝子治療学会開設時よりの中心メンバーであり、その労を評価されての選出となった。

つぎに反省点であるが研究所としての独自性がなかなか打ち出しにくかったということになると思う。やはり慈恵医大DNA医学研究所のオリジナルの仕事を数多く打ち出して行く必要があり、これには海外との協力が不可欠と思われた。今年度は国内での研究協力体制は比較的良好に進んだが、今後は海外に目をむけて協力体制も整える予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watabe K¹⁾, Ohashi T, Sakamoto T, Kawazoe Y¹⁾ (都立神経研), Eto Y, et al. Rescue of lesioned adult rat spinal motoneurons by adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci Res* 2000; 60: 511-9.
- 2) Tsujino S (精神神経センター), Kanazawa N, Ohashi T, Eto Y, Saito T (北里大), Kira J (九大), et al. Three novel mutations (G27E, insAAC, R179X) in the ORNT1 gene of Japanese patients with HHH syndrome. *Ann Neurol* 2000; 47(5): 625-31.
- 3) Ida H, Rennert OM (NIH), Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. *Hum Genet* 1999; 105: 120-6.
- 4) Eto Y, Ida H. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease. *Neurochem Res* 1999; 24(2): 207-11.
- 5) Ida H, Rennert OM (NIH), Kato S, Oishi K, Maekawa K, Eto Y, et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 63-73.
- 6) Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Pfeiffer syndrome caused by haploinsufficiency mutation of FGFR2. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1999; 19: 183-8.
- 7) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kojima H, Imasawa T, Eto Y, et al. Prophyaxis of antibody-induced acute glomerulonephritis with genetically modified bone marrow-derived vehicle cells. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 2673-8.
- 8) Oishi K, Kurosawa K, Ida H, Eto Y. Clinical and molecular of Japanese patients with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 1999; 66: 344-8.
- 9) Miyata I, Eto Y, Kamijo T, Ogawa M, Futrakul A, Phillips III JA. Screening for mutations in the GH-1 gene by dideoxy fingerprinting (ddF). *Endocr J* 1999; 46: S71-4.
- 10) Okada H¹⁾, Yoshimura K, Fujioka H¹⁾, Tatsumi N¹⁾, Gotoh A¹⁾, Fujisawa M¹⁾ (Kobe Univ), et al. Assisted reproduction technology for patients with congenital bilateral absence of vas deferens. *J Urol* 1999; 161: 1157-62.
- 11) Yoshimura K, Wakazono Y (Kyoto Katsura Hospital), Iizuka S, Morokawa N, Tada H, Eto Y. A Japanese patient homozygous for the H1085R mutation in the CFTR gene presents with a severe form of cystic fibrosis. *Clin Genet* 1999; 56: 173-5.
- 12) Shimizu A, Anzai C, Tanabe O, Tada H, Uchida K, Hoashi S, et al. Detection of virus genome in lung cells recovered by bronchoalveolar lavage in a patient with measles pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 15: 619-22.
- 13) Sasaki T, Nemoto M, Yamasaki K, Tajima N.

- Preferential transmission of maternal allele with DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 haplotype to affected offspring in families with type 1 diabetes. *J Hum Genet* 1999; 44: 318-22.
- 14) Yamasaki K, Sasaki T, Nemoto M, Eto Y, Tajima N. Differentiation-induced insulin secretion from nonendocrine cells with engineered human proinsulin cDNA. *Biochem Biophys Res Commun. Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 361-5.
 - 15) Takakura S, Okamoto A, Saito M, Yasuhara T, Shinozaki H, Isonishi S, et al. Microsatellite analyses on chromosome 18q21 and mutations of the Smad4 gene in ovarian cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 264-71.
 - 16) Okamoto A, Woodworth CD, Yen K C, 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.
 - 17) Kohno T, Takakura S, Yamada T, Okamoto A, Tanaka T, Yokota J. Alterations of the PPP1R3 gene in human cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 4170-4.
 - 18) Tagashira M, Nozato N, Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Ohtake Y. 5-Hydroxy-4-oxo-norvaline depletes intracellular Glutathione: a new modulator of drug resistance. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63: 1953-8.
 - 19) Saito M, Okamoto A, Takakura S, Shinozaki H, Yasuhara T, Isonishi S, et al. Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancers. *Int J Cancer* 2000; 85: 160-5.
 - 20) Takakura S, Kohno T, Shimizu K, Ohwada S, Okamoto A, Yokota J. Somatic Mutations and Genetic Polymorphisms of the PPP1R3 Gene in Patients with Several Types of Cancers. *Oncogene* 2000; 19: 836-40.
 - 21) Yokoo T, Utsunomiya Y, Imasawa T, Hirano K, Kawamura T, Hosoya T, et al. Treatment of IgA nephropathy using novel therapeutic strategy: Infamed site specific gene delivery. *Nephrology* 1999; 5: A27.
 - 22) Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Genomic structure of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene and mutational analysis of Japanese craniosynostosis syndrome patients. *Jikeikai Med J* 1999; 46(4): 185-97.
 - 23) 大野典子, 杉本道代, 田原卓浩, 豊田 茂, 衛藤義勝, 前川喜平. アセチルサリチル酸の短期投与により急性胃粘膜病変を発症した *Helicobacter pylori* 感染症の女児例. *日小児栄病学会誌* 1999; 13(1): 40-3.
 - 24) 田辺 修, 安斎千恵子, 清水 歩, 多田浩子, 内田和宏, 諸川納早 ほか. エリスロマイシン (EM) の気道上皮の炎症・生体防御機構における作用機序. *Jpn J Antibiot* 1999; 52(Suppl): 12-3.
 - 25) 佐々木 敬, 山前浩一郎, 大橋 力, 根本昌実, 衛藤義勝, 田嶋尚子. ヒト・インスリン cDNA 移入細胞の分化がプロインスリンのプロセッシング高率に及ぼす影響. *分子糖尿病学* 1999; 10: 15-20.

II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 遺伝子導入療法. *小児科* 1999; 40(10): 1219-25.
- 2) 衛藤義勝. 高脂血症 5. 遺伝的背景. *小児科* 1999; 52(臨時増刊): 1295-301.
- 3) 井田博幸. EBM に基づく小児科診療—クレチン症—. *Mod Physician* 1999; 19: 1048-51.
- 4) 大橋十也. 先天性副腎皮質過形成. *Mod Physician* 1999; 19(8): 1042-7.
- 5) 宮田市郎. 低身長 EBM に基づく小児科診療. *Mod Physician* 1999; 19(8): 1033-40.
- 6) 吉村邦彦, 安斎千恵子. ニコチンと気道上皮細胞の遺伝子発現. *分子呼吸器病* 1999; 3(5): 324-32.
- 7) 根本昌実, 佐々木 敬. 肥満・糖尿病の候補遺伝子 PPAR γ 2. *実験医学* 1999; 17: 764-6.
- 8) 岡本愛光, 田中忠夫. p16INK4a と p19ARF. *Mol Med* 1999; 11: 1271-9.
- 9) 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.
- 10) 横尾 隆. 糸球体構成細胞の apoptosis 制御. *腎と透析* 1999; 45(増刊号): 544-7.

III. 学会発表

- 1) Ohashi T, Yokoo T, Iwasawa K, Kobayashi H, Sly SW, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in Sly mouse by transplantation of genetically modified CD18/CD11b positive cell. The 5th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Disease. Vienna, Mar.
- 2) Kobayashi H, Ohashi T, Watabe K, Brousseau J, Eto Y. Gene Therapy for MPS VII using recombinant baculovirus. The 5th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Disease. Vienna, Mar.

- 3) Ida H, Eto Y. Responses to treatment for 16 Japanese patients with neuronopathic Gaucher disease. The 5th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Disease. Vienna, Mar.
- 4) Ohashi T, Yokoo T, Kobayashi H, Sly WS, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in Sly mouse by transplantation of genetically modified macrophages. American Society of Gene Therapy 2nd Annual Meeting. Washington, DC, June.
- 5) Ohashi T, Yokoo T, Kobayashi H, Sly WS, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in Sly mouse by transplantation of genetically modified macrophages. The 5th Annual Meeting The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, June.
- 6) Kobayashi H, Ohashi T, Watabe K, Tani H, Matsuura Y, Eto Y. Baculovirus mediated gene transfer into astrocyte. The 5th Annual Meeting, The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, June.
- 7) Ida H. Clinical and genetic features of Asian patients with Gaucher disease. 15th International Conference of Gaucher Study Group. Boston, June.
- 8) Eto Y. Cell Therapy for lysosomal storage disease. ヨーロッパ先天代謝異常学会招待講演. Genova, Sept.
- 9) Ida H. Effects of Enzyme Replacement Therapy in 13 Pediatric Patients with Gaucher disease. 6th Asian-Europe Joint International Meeting for Inborn Error of Metabolism. Chenchon, Korea, Oct.
- 10) Uchida K, Morokawa N, Shimizu A, Tanabe O, Anzai C, Hoashi S, et al. Expression of progastrin-releasing peptide and gastrin-releasing peptide receptor mRNA in tumor tissues from patients with small cell lung cancer. American Lung Association—American Thoracic Society 1999 International Conference. San Diego, Apr.
- 11) Shimizu A, Tanabe O, Hoashi S, Anzai C, Uchida K, Tada H, et al. Transcriptional modulation of expression of the human lactate dehydrogenase A gene by phorbol ester. American Lung Association—American Thoracic Society 1999 International Conference. San Diego, Apr.
- 12) Anzai C, Morokawa N, Shimizu A, Tanabe O, Tada H, Hoashi S, et al. Nicotine can directly modulate gene expression in lung epithelial cells. American Lung Association—American Thoracic Society 1999 International Conference. San Diego, Apr.
- 13) Morokawa N, Iizuka S, Wakazono Y, Tada H, Tanabe O, Shimizu A, et al. Homozygous H1085R mutation of the CFTR gene caused severe cystic fibrosis phenotype in a Japanese girl. American Lung Association—American Thoracic Society 1999 International Conference. San Diego, Apr.
- 14) Yoshimura K, Okada H, Iizuka S, Anzai C, Morokawa N, Tanabe O, et al. High allelic frequency of the 5T variant in intron 8 of the CFTR gene in Japanese individuals with congenital bilateral absence of vas deferens. American Lung Association—American Thoracic Society 1999 International Conference. San Diego, Apr.
- 15) Yamasaki K, Sasaki T, Nemoto M, Ohashi T, Tajima N. Differentiation-induced proinsulin processing in target cells transfected with modified human preproinsulin cDNA. 59th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, June.
- 16) Yoshimura T, Isonishi S, Fukushima K, Okamoto A, Ohtake Y, Ochiai K. Characterization of newly established cell line from clear cell adenocarcinoma. Nintyeth Annual Meeting of American Association for Cancer Research. Philadelphia, Apr. [Proc AACR 1999; 40: 4421]
- 17) Ohtake Y, Yasuhara T, Okamoto A, Kitagawa T, Yoshimura I, Isonishi S, et al. Positional cloning of the sequence associated with pericentric inversion on the short arm of chromosome 9. The Joint Meeting of American Society for Biochemistry & Molecular Biology. San Francisco, May. [FASEB J 1999; 13: A1554]
- 18) Kohno T, Takakura S, Yamada T, Okamoto A and Yokota J. Alterations of PPP1R3 gene in human cancer Genetic and functional consequences of cell cycle in cancer. AACR Special Conference in Cancer Research. San Diego, Oct.
- 19) Okamoto A. (Special lecture) Cell cycle and human cancer. 1st Challenges and Future Trials in Gynecologic Research in Korea. Korea, Oct. [J Korean Gynecol Res 1999; 1: 53-66]
- 20) Futagawa Y, Okamoto T, Shiba H, Aoki T, Ohashi T, Eto Y. The condition of highly efficient adenovirus-mediated gene delivery into hepatocytes by the liver asanguineous perfusion method. The 5th the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Jun.

IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝, 第1章疾患・臨床研究の実際, 第1節 概説, 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, 1999. p. 3-6.
- 2) 井田博幸, 第1章疾患・臨床研究の実際, 第2節 各論—遺伝病 2.4 リソソーム—ニーマンピック病, 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, 1999. p. 29-34.
- 3) 大橋十也, 第1章疾患・臨床研究の実際, 第2節 各論—遺伝病 2.5 リソソーム—ムコ多糖症, 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, 1999. p. 35-8.
- 4) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 嚢胞性線維症, 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, 1999. p. 64-72.
- 5) 吉村邦彦, 諸川納早, a1-アンチトリプシン欠損症, 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, 1999. p. 73-8.

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, 腫瘍免疫学

研究概要

I. 樹状細胞を用いた特異的腫瘍免疫の基礎的研究

樹状細胞 (Dendritic cells, 以下 DC) は最も有効な抗原提示細胞であり, 私たちは DC を利用した腫瘍免疫療法について検討を加えている。DC と腫瘍細胞との融合細胞をマウスの皮下に投与すると腫瘍特異的細胞障害性 T 細胞が誘導される。しかし, *in vivo* で治療効果を得るためには IL-12 の併用を必要とする。IL-12 は融合細胞により誘導された T 細胞の細胞障害活性を上昇させるとともに, 腫瘍細胞表面の MHC 分子や接着分子の発現を上昇させリンパ球の腫瘍細胞に対する反応性を高めていると考えられる。また, 融合細胞投与マウスには腫瘍細胞の膜成分を認識する抗体が産生されていることが判明した。これらの抗腫瘍効果は移植腫瘍をもちいた実験系のみならず, 遺伝子異常による自然発癌マウスでも有効であることが確認された。癌研の野田らにより確立された APC1309 マウスは APC 遺伝子の変異により生後 3 週より消化管に腫瘍を発生するヒト家族性大腸腺腫症のモデル動物である。この APC1309 マウスの腫瘍から樹立された腫瘍細胞と DC との融合細胞療法は IL12 の併用により APC1309 マウスの消化器癌に対して予防効果と治療効果を発揮することが確認できた。また, DC は CD40 を介して成熟することから私たちは腫瘍細胞にそのリガンドである CD40L を遺伝子導入してワクチンとする治療法を検討している。一方, このような免疫療法を行う場合, 腫瘍局所にリンパ球が集積する必要がある。そのため LAG-3 というリンパ遊走因子をマウスグリオーマ細胞に遺伝子導入させ, その併用効果について検討を加えている。

II. ヒトでの樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた特異的腫瘍免疫療法

これまでの基礎的検討を踏まえて, 大学倫理委員

会の承諾のもとにヒトでの臨床応用を開始した。手術材料などより患者腫瘍細胞の継代培養が可能となった症例で、末梢血単核球(PBMC)由来のDCと自己腫瘍細胞との融合細胞を作製し、融合効率・融合細胞の性状・細胞障害の有無について検討した。融合効率は症例により差異がみられるものの30-60%に達した。この融合細胞は免疫刺激に必要な副刺激分子を発現しており、自己PBMCとの共培養によりPBMCの腫瘍細胞に対する障害性を誘導できた。大学倫理委員会の承諾と本人の同意を得て、臨床研究としてのpilot studyを施行した。患者PBMC由来のDCと放射線照射により不活化した自己腫瘍細胞とをpolyethyleneglycolを用いて融合させ、およそ 10^6 個の融合細胞を患者鼠径あるいは頸部皮内に接種した。一部の症例に自覚症状の改善、腫瘍の縮小といった効果が認められ、重篤な副作用は認められなかった。治療効果の向上を目指して融合細胞とIL-12併用療法について準備を進めている。

III. 樹状細胞を用いた免疫応答の誘導

同系マウスに生着しない高分化型肝癌細胞Hepa1-6とDCの融合細胞でマウスを免疫しIL-12を投与すると、肝臓に臓器特異的な炎症反応が認められた。高分化型肝癌と正常肝細胞に共通して発現される抗原に対して免疫反応が誘導されたことが示唆され、自己免疫性肝炎の実験モデルとなると考え、このモデルマウスにおける肝細胞障害機序について検討をすすめている。

IV. 抗腫瘍薬・放射線による細胞死の検討

トポイソメラーゼ阻害剤であるエトポシドは濃度により白血病細胞K562へ異なった細胞障害を誘導している。低濃度では細胞周期回転のG2チェックポイントで停止するが高濃度では早期にアポトーシスに陥る。この際転写因子Mycとcdk inhibitorの一つであるp21^{cip1}の変動を伴っている。現在Myc過剰発現変異細胞を作製し、これらの分子が細胞死に果たしている役割を検討している。

V. 膀胱癌細胞での血清刺激と細胞密度による増殖制御

膀胱癌はその多くの症例でp53, K-ras, Smad4に変異を有している。培養細胞AsPC-1は患者腹水より樹立された細胞株であり、これらの変異により強力な増殖能を有していると予想される。私たちは膀胱癌の薬剤・放射線耐性機構の研究過程でAsPC-1細胞

の増殖が血清刺激や細胞密度という外部環境に大きな影響を受けている結果を得、その細胞周期制御機構を検討した。AsPC-1細胞は培養過程で細胞周期G1期に集中するが、これは細胞密度の上昇によりcyclinEが負に、p27^{KIP1}が正に制御されていること、血清刺激の劣化によりp27^{KIP1}が蓄積していくことの両者によりpRbの低リン酸化が生じるためと考えられた。さらに血清刺激後1-12時間に亘りMAP kinaseの一つであるp44^{ERK1}/p42^{ERK2}がリン酸化を受けcyclinD1の誘導とp27^{KIP1}の崩壊につながっていることを示した。CyclinE, p27^{KIP1}の発現は予後因子として臨床でも着目されているが、膀胱癌細胞が環境に順応していく過程で重要な因子である。このような増殖調節機構は膀胱癌への化学・放射線療法を検討するうえで考慮されるべき特徴である。

VI. 発癌におけるβカテニンの役割

Wntシグナル伝達系は家族性大腸腺腫症の責任遺伝子であるAPCやβカテニンを含む刺激伝達系であるがこれらの異常が大腸癌・肝癌などで報告されている。そこで発癌におけるβカテニンの役割を明らかにする目的で変異型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検討している。部位特異的組換え酵素Creの認識配列loxPを変異型βカテニンに連結したコンストラクトでトランスジェニックマウスを作製し、生後臓器特異的プロモーターにより発現するCreを作用させることで臓器発癌のモデルとでき、現在乳腺について検討中である。

「点検・評価」

現状) 研究所設立から4年を経過し、ハイテクリサーチプロジェクトも後半に突入した。今年度はヒト専用の培養設備を整備し、樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた特異的腫瘍免疫の誘導の臨床応用を開始できた。研究成果を臨床に還元できる興奮と緊張に包まれた一年であり、この一步は当部門にとって重要な意味を有することとなった。これまで研究所レベルで報告をおこなっているが、早期に公表できるようまとめる予定である。一方、学術・実行の両面で今後の課題も明らかになった。まず、腫瘍免疫は腫瘍と個体の免疫機構との相互作用であり複数のサイトカインが関与している。抗腫瘍効果を得るためにはIL12の併用が必要と考えられる。ハードの面では、臨床研究を実施する場が確立されていない時期での実施でありこれによる問題もあった。近年の樹状細胞についての基礎研究とサイトカ

イン研究の成熟がこのような治療法を可能としたことを踏まえて、実験モデルを用いた基礎研究と臨床応用が有機的に進行するようさらなる努力とバランスが要求されている。学生教育としては研究室配属を担当した。大学院教育について研究所のスタッフは指導者として研究の実際を担当している。定期ミーティングでの研究発表を指導の場の一つとしているが、院生の日常を評価・討論する過程が少ないかもしれない。

課題) ハイテクリサーチの柱である悪性腫瘍治療方法の検討について臨床まで到達できた意義は大きいものの、腫瘍退縮効果は一部の症例でしか観察されていない。今後、臨床的に有効な治療法とするには多方面での検討が必要であるが、まずIL12併用療法に着手できるよう準備をすすめていく。臨床研究としてハード面を組織化することも必要である。そのためには臨床家の理解と若手研究者の育成に努めることが重要である。臨床研究であり早期に臨床家へ報告していくことが理解を求めるうえで必要である。腫瘍生物学としての細胞死・発癌については競争の激しい研究分野であるが、腫瘍学の基本現象であり研究成果を積み重ねていく必要がある。ハード・ソフトとも開かれた研究所を目指している現在の姿勢を維持し、主に大学院教育を充実させることで若手研究者の育成に努めていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kikuchi T, Joki T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Induction of antitumor immunity using intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) transfection in mouse glioma cells. *Cancer Lett* 1999; 142: 201-6.
- 2) Kikuchi T, Akasaki T, Joki T, Abe T, Kurimoto M, Ohno T. Antitumor activity of interleukin 18 on mouse glioma cells. *J Immunother* 2000; 23: 184-9.
- 3) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Nakada S, Nagai M, Ohno T, Yamada H. Differential responses of Bcl-2 family genes to etoposide in chronic myeloid leukemia K562 cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 43-50.
- 4) Yoshida S, Yamada J, Ohno T. LCAP in pancreatic carcinomas. *Jikeikai Med J* 1999; 46(4): 177-84.
- 5) Iwase S, Furukawa Y (Jichi Med. School), Saito S, Nakayam R, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Defective binding of IRFs to the initiator element of interferon-1 beta -converting enzyme (ICE)

promotor in an interferon resistant Daudi subline. *FEBS Lett* 1999; 450(3): 263-7.

- 6) Akiyama M, Iwase S, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Furukawa Y (Jichi Med. School), Yamada O (Tokyo Women Med. College), et al. Interferon-alfa repressed telomerase along with G1-accumulation of Daudi cells. *Cancer Lett* 1999; 142: 23-30.
- 7) Joki T, Kikuchi T, Akasaki Y, Saito S, Abe T, Ohno T. Induction of effective antitumor immunity in a mouse brain tumor model using B7-1 (CD80) and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1;CD54) transfection and recombinant interleukin 12. *Int J Cancer* 1999; 82: 714-20.
- 8) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也, Kufe D. 樹状細胞とがん細胞の融合細胞を用いた特異的がん免疫の誘導. *最新医* 1999; 54(11): 48-54.
- 9) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也, Kufe D. 樹状細胞と癌細胞の細胞融合による特異的癌免疫療法. *Surg Fronti* 2000; 7(2): 64-70.
- 10) 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.
- 11) 関川哲明, 岩瀬さつき, 高原 忍, 伊藤 潔, 山田順子, 多田紀夫 ほか. IgG κ 型Mタンパク血症を伴った肝Lymphoplasmacytoid Lymphomaの1例. *日内会誌* 1999; 88(12): 163-5.

II. 総説

- 1) Alvarez F, Berg PA, Zeniya M, Toda G. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- 2) 戸田剛太郎, 渡辺文時, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. 発生の疫学. *日内会誌* 1999; 88(4): 572-7.
- 3) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. インフォームドコンセントの実際—患者への説明のポイント. *内科* 1999; 83: 1223-30.

III. 学会発表

- 1) Kikuchi T, Joki T, Abe T, Ohno T. Induction of effective antitumor immunity in a mouse brain tumor model using B7-1 and ICAM1 transfection and recombinant IL-12. *Keystone Symposium: Cellular Immunity and Immunotherapy of Cancer*. Santa Fe, Jan.
- 2) Enomoto Y, Tamaki S, Takahashi H, Watanabe F, Homma S, Aizawa Y, et al. Liver specific injury induced by immunization with fusions of dendritic cell and hepatocyte or hepatoma cell. *50th Annual*

Meeting of American Association for the Study of Liver Disease. Dallas, Nov.

- 3) 山田順子, 伊藤 潔, 福味禎子, 高原 忍, 関川哲明, 河野 毅 ほか. 放射線照射による白血球細胞のG2停止機構とアポトーシス誘導の関係. 第61回日本血液学会総会. 東京, 4月.
- 4) 本間 定, 入江正紀, 大野典也, 戸田剛太郎, Gong J, Kufe D. 樹状細胞と肝癌細胞の融合細胞により誘導される肝癌特異的抗腫瘍免疫の特性. 第35回日本肝臓学会総会. 東京, 6月.
- 5) 伊藤正紀, 石原 悟, 月田承一郎, 寺社下浩一, 鈴木 操, 大野典也. マウス発癌における β カテニンの役割. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月.
- 6) 本間 定, 入江正紀, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞により誘導される特異的癌免疫の特性. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月.
- 7) 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 高橋宏樹, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞のリンパ球刺激能. 第58回日本癌学会総会. 広島9月.
- 8) 山田順子, 岩瀬さつき, 大野典也, 山田 尚. 隣癌培養細胞AsPcは培養条件によりp27^{KIP1}の蓄積によるG1 arrestで増殖を停止する. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月.
- 9) 菊地哲郎, 赤崎安晴, 大野典也. IL18を用いたマウス脳腫瘍に対する免疫療法. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月.
- 10) 福味禎子, 山田順子, 山田 尚. 低・高濃度Etoposideによる細胞周期およびアポトーシスへの影響. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月.
- 11) 本間 定, 大野典也, 菊池哲郎, 戸田剛太郎, Gong J, Kufe D. 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37回日本癌治療学会総会. 岐阜, 10月.
- 12) 本間 定, 榎本康之, 戸田剛太郎. 樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルの作製. 第3回日本肝臓学会大会. 広島, 10月.
- 13) 伊藤正紀, 野田哲生. 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22回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 14) 本間 定, 大野典也, 菊池哲郎, 赤崎安晴, 入江正紀, 戸田剛太郎 ほか. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞により誘導される特異的癌免疫の特性. 第3回基盤的癌免疫研究会総会. 大阪, 3月.

IV. 著 書

- 1) Zeniya M, Kuramoto A, Takahashi H, Aizawa Y, Toda G. Immunological mechanism of autoimmune hepatitis. In: Yamanaka M, Toda G, Tanaka T, ed. Progress in hepatology 5. Amsterdam: Elsevier, 1999. p.74-88.
- 2) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝疾患: その治療の実際. 辻, 大西編. 自己免疫性肝炎. 東京: 南江堂, 1999. p.118-23.
- 3) 本間 定. Gcグロブリン. 長沢滋治編. 蛋白質化学 第5巻. 東京: 廣川書店, 2000. p.95-102.

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

細胞増殖は発生・分化・腫瘍化などの生物学と密接な関連を有している。インターフェロン(IFN)は増殖抑制作用を有するサイトカインで抗腫瘍薬としても用いられているが増殖抑制機序の詳細は不明である。パーキットリンパ腫由来の Daudi 細胞を用いた研究により IFN の増殖抑制に受容体を介した情報伝達系の調節が重要な因子であること。さらに、IFN による Interleukin-1beta-converting enzyme の誘導に IRF1 が関与していることを見出した。また、MAPK 系が IFN の情報伝達促進に関与している結果を得て研究を進めている。

抗腫瘍薬の作用機序を明らかにすることは効果を増強し副反応を抑制する上からも重要である。Etoposide は DNA topoisomeraseII の抑制剤であり、多くの腫瘍に対して様々な用法・用量で用いられている。この薬剤の細胞周期やアポトーシスに対する作用を検討した結果、幾つかの遺伝子の発現が大きく変動していることを見出した。これらの発現変動と抗腫瘍薬としての作用機序との関連を明らかにし、最も効果の得られる使用法を検討している。

しばしば制御を逸脱した細胞増殖は疾患の成因に関連する。腎糸球体メサンギウム細胞の増殖は糸球体腎炎の成因を考える上で重要である。増殖の場となる基底膜とメサンギウム細胞の関連を明らかにし、さらに、細胞死を誘導する機構についても検討している。

II. 遺伝子不安定性

癌化は遺伝子変異の蓄積の結果と考えられる。胃高分化型腺癌の発生母体は腸上皮化皮と考えられているが分子生物学的にそれを支持する検討はほとんど成されていない。胃摘出標本より正常、腸上皮化皮、癌の各部位の DNA を抽出しマイクロサテライトの変異からそれぞれの関連を明らかにすることを検討している。

テロメアは染色体レベルでの変異の抑制に重要な働きをしている。骨髄移植に伴いテロメア長がどのように変化するかを検討した結果、レシピエントにおいてはドナーのテロメアに比し約 500 塩基対の短縮が見られた。また、移植後の血液学的な改善傾向

とテロメア長に弱い相関が見られ、8 kbp 以下の極端にテロメア長の短縮しているレシピエントについては注意深く経過を観察する必要性があることを明らかにした。

「点検・評価」

1. 点検

(1) 研究の現状：増殖の制御機構、遺伝子の不安定性に関する研究、ともに一定の成果が得られたと考えている(業績参照)。しかし、国内外における研究の進展も目を見張るものがある。医学に対してさらなる貢献を目指して研究を進めたい。

(2) 学内委託業務：本年度も委託件数の増加が得られた。しかし、自動化や大量の検体処理など、取り組まなければいけない課題も明らかである。また、臨床に直結した遺伝学的な検査を新たに開拓する必要がある。

(3) 教育：本年度も大学院の教育が中心であった。院生の研究は順調に進んでいるが、分子生物学や遺伝学に対する系統的な教育が不充分であった。

2. 評価

研究・委託業務・教育と一定の成果を得ることができたと考えている。これは担当者や院生の努力によるものと評価できる。しかし、点検の項目に見られる幾つかの改善点が存在することも明らかである。医学の進歩を積極的に取り入れ、今まで以上に臨床との接点を保つことが必要であろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwase S, Furukawa Y (Jichi Med School), Kikuchi J (Hitachi Koki), Saito S, Nakamura M (Jichi Med School), Nakayama R, et al. Defective binding of IRFs to the initiator element of Interleukin-1b-converting enzyme (ICE) promoter in an interferon-resistant Daudi subline. *FEBS Lett* 1999; 450: 263-7.
- 2) Akiyama M, Iwase S, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Furukawa Y (Jichi Med School), Yamada O (Tokyo Women's Med Collage), et al. Interferon- α repressed telomerase along with G1-accumulation of Daudi cells. *Cancer Lett* 1999; 142: 23-30.
- 3) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Nakada S, Nagai M, Ohno T, Yamada H. Differential responses of Bcl-2 family genes to etoposide in chronic myeloid leukemia K562 cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 206: 43-50.

4) Akiyama M, Asai O, Kuraishi Y, Urashima M, Hoshi Y, Sakamaki H (Komagome Hosp), et al. Shortening of telomeres in recipients of both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 441-7.

II. 総 説

1) 中田秀二, 山田 尚. 造血器腫瘍の遺伝子診断. *臨床成人病* 2000; 30: 403-8.

III. 学会発表

1) 山田順子, 岩瀬さつき, 大野典也, 山田 尚. 膀胱癌培養細胞 AsPC-1 は培養条件により p27KIP1 の蓄積による G1-arrest で増殖を停止する. 第 58 回日本癌学会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90(Suppl): 155]

2) 秋山政晴, 岩瀬さつき, 齋藤 忍, 山田 修(女子医大), 溝口秀昭(女子医大), 山田 尚. インターフェロンの細胞増殖抑制に伴うテロメレースへの影響. 第 58 回日本癌学会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90(Suppl): 513]

3) 福味禎子, 山田順子, 山田 尚. 低・高濃度 Etoposide による細胞周期およびアポトーシスへの影響. 第 58 回日本癌学会. 広島, 9 月. [*Jpn J Cancer Res* 1999; 90(Suppl): 692]

4) 福味禎子, 山田順子, 岩瀬さつき, 永井 誠, 山田 尚, 溝呂木ふみ ほか. 低・高濃度 Etoposide による細胞周期・アポトーシスへの影響は p21, c-Myc および Bcl-XL の変動に起因する. 第 61 回日本血液学会. 東京, 4 月. [*Int J Hematol* 1999; 69(Suppl. 1): 109]

5) 山田順子, 伊藤 潔, 福味禎子, 高原 忍, 関川哲明, 河野 毅 ほか. 放射線照射による白血病細胞の G2 停止機構とアポトーシス誘導の関係. 第 61 回日本血液学会. 東京, 4 月. [*Int J Hematol* 1999; 69(Suppl. 1): 111]

6) 岩瀬さつき, 関川哲明, 高原 忍, 中田秀二, 古川雄祐(自治医大), 山田 尚. インターフェロンによる E2F family member の発現変化. 第 61 回日本血液学会. 東京, 4 月. [*Int J Hematol* 1999; 69(Suppl. 1): 118]

7) Akiyama M, Asai O, Kuraishi Y, Hoshi Y, Sakamaki H, Yabe H, et al. Shortening of telomeres in recipients of both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 第 61 回日本血液学会. 東京, 4 月. [*Int J Hematol* 1999; 69(Suppl. 1): 259]

8) 岩瀬さつき, 高原 忍, 伊藤 潔, 中田秀二, 関川哲明, 河野 毅 ほか. t(3;6), t(9;11), t(8;14) の 3

転座を含む白血病細胞株 JAM911 の樹立. 第 62 回日本血液学会. 博多, 3 月. [*Int J Hematol* 2000; 71(suppl. 1): 94]

9) 秋山政晴, 秋田 忍, 山田 修(女子医大), 溝口秀昭(女子医大), 衛藤義勝, 山田 尚. 白血病細胞におけるテロメレースの制御. 第 62 回日本血液学会. 博多, 3 月. [*Int J Hematol* 2000; 71(suppl. 1): 105]

10) 河野 毅, 中田秀二, 岩瀬さつき, 伊藤 潔, 高原 忍, 関川哲明 ほか. MEK および p38MAPK の抑制は U937 細胞での TNF-a によるアポトーシスを増強する. 第 62 回日本血液学会. 博多, 3 月. [*Int J Hematol* 2000; 71(suppl. 1): 111]

11) 中田秀二, 岩瀬さつき, 高原 忍, 伊藤 潔, 山崎泰範, 山田順子 ほか. ATRA により誘導される骨髄腫細胞株のアポトーシスは MEK および p38MAPK の抑制により増強する. 第 62 回日本血液学会. 博多, 3 月. [*Int J Hematol* 2000; 71(suppl. 1): 200]

IV. 著 書

1) 山田 尚, 浅野茂隆. 癌一総説. 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, 1999. p. 143-52.

2) 山田 尚, 浅野茂隆. 血液・リンパの癌一総説. 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, 1999. p. 208-14.

3) 山田 尚, 浅野茂隆. 血液・リンパの癌—ホジキン病. 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, 1999. p. 215-8.

分子免疫学研究部門

講 師： 齋藤 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、IL-5、IL-13 などの Th2 サイトカインの産生能が同調して抑制されていることを、IgE 産生に関し低応答性と高応答性マウスの交配により作製した N2 マウスを用いて明らかにした。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る。現在、Th2 サイトカインの発現に共通な制御因子が低応答性と高応答性マウスにおいてどのように関与しているのか解析中である。

II. T 細胞エピトープに関連するスギ花粉症ニホンザルとヒトの MHC クラス II 遺伝子

我々は、スギ花粉症に対し T 細胞エピトープを用いたペプチド療法の開発を進めている。自然発症のスギ花粉症ニホンザルのスギ花粉アレルゲン T 細胞エピトープ部位を解析し、Cry j 2 に関する一部分の T 細胞エピトープ部位がスギ花粉症患者と共通していることを明らかにしている。ヒトとサルは、500 万年前に分かれて進化したと考えられているが、共通する T 細胞エピトープ部位の存在は両者間で類似した MHC クラス II 分子によってそのペプチドが T 細胞に提示されていることを示唆している。本年度は、この共通する T 細胞エピトープに関連する MHC クラス II 分子について比較検討した。

スギ花粉症ニホンザルとスギ花粉症患者の Cry j 2 T 細胞エピトープ部位を同定した結果、Cry j 2 の pp71-90 部位が共通した T 細胞エピトープ部位であることが判明した。HLA クラス II 分子の HLADRB1* のアリルを DNA タイピングによって解析した結果、このエピトープ部位と HLADRB1* 15 が強く関連することが示唆された。そこで、この

部位に反応するスギ花粉症ニホンザル 7 頭について HLADRB1*15 のアリルに類似した遺伝子を保持しているか、DNA タイピングキットを用いてニホンザルの塩基配列について解析した。その結果、遺伝子レベルでヒトと 95% のホモロジーをもち、アミノ酸レベルで 4 カ所のみ異なっているヒト HLA-DRB1 遺伝子の第 2 エキソンのコードする B1 ドメインに相当するニホンザルのクラス II 分子が同定された。興味あることに、7 頭とも全く同一の塩基配列であった。

この解析から、スギ花粉アレルゲンの T 細胞エピトープと MHC クラス II 分子の関連がニホンザルにおいても強く示唆された。この結果は、ニホンザルをスギ花粉症に対する治療法を開発する上で実験動物としての位置付けに資する。7 頭とも全く同一の塩基配列であることから、この群が近交系であることも考えられ、もう一方のアリルについても解析を進めている。

III. 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。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、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になることが判明した。さらに、CD8 陽性エフェクター細胞が FC により direct に誘導されるのか解析した結果、CD8 陽性エフェクター細胞の誘導には induction phase において CD4 陽性 T 細胞からのヘルプが必要なが判明した。

「点検・評価」

当研究部門では、大学院学生や一般研究員、さらに学内・外との共同研究を強力に推進することにより研究の活性化に努めている。本年度、第 1 期 3 年目に当たる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」においても学内・外との共同研究により様々な成果が得られた。また、ハイテクリサーチプロジェクトの「樹状細胞を用いた腫瘍特異的免疫療法の基礎研究」においても興味ある成果が得られた。

しかしながら、小人数の割にはプロジェクトが多

すぎるために研究成果の散漫さが見られた。充実した研究を少人数で如何に効率よく進めるかが当部門の最大の課題である。研究成果の論文発表にもなお一層の努力が必要と思われた。

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考慮する余地がある。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、指導体制や研究室の管理運営をどう行なうかが課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Joki T, Kikuchi T, Akasaka Y, Saito S, Abe T, Ohono T. Induction of effective antitumor immunity in a mouse brain tumor model using B7-1 (CD80) and intercellular adhesive molecule 1 (ICAM-1; CD54) transfection and recombinant interleukin 12. *Int J Cancer* 1999; 82: 714-20.
- 2) Yasueda H¹⁾, Saito A¹⁾, Sakaguchi M²⁾, Ide T³⁾, Saito S, Taniguchi Y⁴⁾, (¹Nat Sagamihara Hosp, ²NIID, ³Nara Med Univ, ⁴Hayashibara Biochem Labo.), et al. Identification and characterization of a group conifer pollen allergen from *Chamaecyparis obtusa*, a homologue of Cry j 2 from *Cryptomeria japonica*. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(4): 546-50.
- 3) Toda M¹⁾, Sato H¹⁾, Takebe Y¹⁾, Taniguchi Y²⁾, Saito S, Inouye S¹⁾, (¹NIID, ²Hayashibara Biochem Labo.), et al. Inhibition of IgE response to Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1) in mice by DNA immunization: different outcome depending on the plasmid DNA inoculation method. *Immunology* 2000; 99(2): 179-86.

II. 総説

- 1) 平原一樹¹⁾, 龍田 融¹⁾, 齋藤三郎, 白石明郎¹⁾ (¹三共). T細胞エピトープを利用したスギ花粉症治療薬の開発. *医のあゆみ* 2000; 192(10): 995-9.

III. 学会発表

- 1) 齋藤三郎, 大野典子, 竹内 誠, 名竹洋子, 浦島充佳, 桜田純次 ほか. サルモネラ菌変異株を用いたスギ花粉症に対する新しい免疫療法の基礎的研究. 第49回日本アレルギー学会総会. 広島, 10月. [アレルギー1999; 48(8,9合併号): 982]
- 2) 齋藤三郎, 高松正視, 大野典子, 林 伸治, 小林政司, 渡辺直熙 ほか. 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. 第29回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12月. [日免疫学会誌1999; 29: 204]

- 3) 平原一樹¹⁾, 川口淳子¹⁾, 芹沢伸記¹⁾, 谷口美文²⁾, 齋藤三郎, 阪口雅弘²⁾ (¹三共, ²林原研) ほか. スギ花粉症に対するアレルゲンペプチド免疫療法剤の開発 (第1報) マウス T細胞抗原決定基を連結したペプチドによる経口免疫寛容の誘導. 第29回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12月. [日免疫学会誌1999; 29: 82]
- 4) 龍田 融¹⁾, 平原一樹¹⁾, 小川幸恵¹⁾, 桑原治美¹⁾, 大槻昌彦¹⁾, 木村智子¹⁾ (¹三共) ほか. スギ花粉症に対するアレルゲンペプチド免疫療法の開発 (第2報) ヒト T細胞抗原決定基を連結したペプチドの免疫活性評価. 第29回日本免疫学会総会・学術集会. 京都, 12月. [日免疫学会誌1999; 29: 79]
- 5) 桑島成央, 有廣誠二, 林 伸治, 津田真由美, 山崎洋次, 大野典也 ほか. 融合細胞を用いた癌特異的免疫療法—マウス神経芽腫と肉腫を用いたクラス I発現に関する検討—. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月.
- 6) 武山 浩, 渡辺美智子, 塩谷尚志, 齋藤三郎, 齋藤祐二, 大野典也. 甲状腺癌, 胃癌, 大腸癌におけるヘパリンの抗腫瘍効果. 第58回日本癌学会総会. 広島, 9月.
- 7) 齋藤祐二, 武山 浩, 桑島成央, 渡辺美智子, 齋藤三郎, 大野典也. ヘパリンの生体における抗腫瘍効果. 第58回日本癌学会. 広島, 9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
(兼任) 子生物学
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. 脾臓の微小循環流床の構造的解析

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、霊長目原猿類のツパイの脾臓の循環流床の構造的特徴を検索した。ツパイの脾臓は莢組織が非常に良く発達しており、白脾髄周囲と脾索域に多数存在するのが特徴的であった。赤脾髄は脾洞の発達が悪い為に相対的に脾索域が広く、散在性に認められた脾洞は吻合に乏しくその内壁は不規則なひろがりを持った内皮細胞で覆われ、壁には大小類円形の窓状構造(stomata)が多数不規則な配列で認められ、ヒトやサルで認められた桿状細胞や格子様配列する窓状構造は認められなかった。この様に同種においても脾洞の発達と脾洞壁の構造分化の進行が既報の齧歯目や食虫目と同じ様に推測された。莢毛細血管の内皮細胞には小孔が莢網腔に開口しており、この小孔より漏出したと思われる血中異物(静注したLatex粒子)が莢網腔中あるいは莢細胞に貪食されて認められた。脾索毛細血管末端部は脾索細網織に連続に移行して開放性を示した。この開放状況は開放端から脾洞壁までの距離がある為、同種のヒトやサルとは異なり、構造のみならず機能の上からも開放循環を呈するものと解釈された。

II. 樹状細胞および樹状細胞と癌細胞の融合細胞の超微形態的特徴

樹状細胞は免疫応答に深く関わりを持った細胞でTリンパ球への抗原提示ならびにTリンパ球の増殖分化に関与するaccessory cellとして細胞性免疫反応に重要な役割を果たす。腫瘍癌抗原をこの樹状細胞にパルスすることにより抗原特異的な細胞障害性Tリンパ球が誘導され癌特異的免疫療法の可能性が開かれ、樹状細胞の機能状態を反映するような特定の超微形態的变化を示す可能性が考えられる。

そこで同系または自己の樹状細胞と癌細胞を融合させ、その樹状細胞と融合細胞の超微形態を走査電子顕微鏡的に検討した。

樹状細胞の表面形態は樹状細胞の機能状態により

その表面形態と細胞質突起に顕著な相違が認められた。樹状細胞の細胞質突起は癌抗原刺激前後では明らかに長桿状の細胞質突起の極端な数の増加が認められ、樹状細胞が活性化され、癌抗原を捕捉提示している状態を反映する超微形態像である可能性が示唆された。特に融合細胞がTリンパ球に抗原提示していると思われる像ではその傾向が顕著に現れていた。今回の結果は樹状細胞の機能と形態との関連性を追及する上で重要な所見として考えられる。

III. 培養ヒトマスト細胞をもちいた試験管内免疫反応の実験

ヒト臍帯血幹細胞から幹細胞因子(SCF)を用いて誘導した培養ヒト・マスト細胞を用いて、ヒト・ミエローマIgEと抗ヒトIgE抗体の組み合わせによる試験管内での感作実験を行った。この反応中に現在薬剤として許可の下りている、いわゆる抗アレルギー剤を処理し、IgE-抗IgE処理下でマスト細胞のヒスタミン遊離及びプロスタグランジンD2(PGD2)産生にたいする抑制効果を検討した。また特に臨床治療の実態と比較するため、長期投与のモデル実験を計画、検討を行った。反応直前の処理と長期投与による効果が薬剤によって異なることが明らかになった。

幾つかの薬剤では当研究グループが報告しているマスト細胞の形態変化に関して抑制作用のあるものも見いだされ、今後はマスト細胞の生体内での分布及びその調節を考慮しながら薬剤効果の検討を進める予定でいる。

IV. 質量分析法によるプロスタグランジン・スペクトル測定法を用いた悪性マラリアの臨床指標検討

質量分析の一斉分析法により現在プロスタグランジン8種類(PGE2, PGE1, PGD2, 8-epi PGF2a, 9a, 11b-PGF2, PGF2a, 6-keto PGF1a, TXB2)が同時測定可能となっている。この手法を用いて、本学熱帯医学教室及び東海大学医学研究所、タイ・マヒドゥン大学熱帯医学部と共同研究を行い、延べ250人余の悪性マラリアの発症時より寛解過程における血中プロスタグランジン・スペクトル変化を測定した。

その結果、血中血小板数の回復に伴うと思われるTXB2の増加と、体内の酸化的ストレスを表現すると思われるイソプロスタノール(8-epi PGF2a)の減少が明らかになった。

現在の臨床的意味及び臨床指標としての可能性

について検討を重ねている。

「点検・評価」

1. 脾臓は門脈系に介在する末梢最大のリンパ装置で免疫応答に関与すると共に、循環血液中の有形異物成分を捕捉処理し、血液の濾過装置としても機能している。これらの機能は脾臓の組織学的構成単位である白脾髄、濾胞周辺帯、赤脾髄で分担され効率良く営まれている。脾臓に認められる特異な微小循環系はこれらの機能と密接に関係しているが、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な相違がみられる為、今まで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。

今回は入手が非常に難しい原猿類のツパイについて比較検討した結果、ツパイでは霊長目の特徴と最下等哺乳類の食虫目の特徴の両方を兼ね備えているという系統発生的な見地からみても極めて興味深い所見が得られた。

しかし、脾臓の場合には循環流床構造のみから生理学的、病態生理学的な脾循環を論ずるにはまだ脾動・静脈間の短絡路あるいは吻合など未解決な問題が多く残されているので今後それらの点について精査する必要がある。

2. 樹状細胞の細胞質突起の超微形態的变化に注目した報告は従来余りみあたらないが、今回の結果から樹状細胞の細胞質突起の形状、発達の程度、細胞の大きさについてヒトとマウスでは相違が認められ、動物間において形態的種差が推察された。樹状細胞の細胞質突起はその機能状態により超微形態を異にすることがある程度判明してきたことから、樹状細胞の機能と形態との関連性を追及する上で重要な所見として考えられた。更に樹状細胞の機能状態がその細胞質突起の超微形態から逆に推測され得る可能性も示唆された。

本研究ではマウスおよびヒトの樹状細胞、樹状細胞と肝癌細胞の融合細胞の超微形態を走査電子顕微鏡で観察・考察したが、もとより機能との関連についての観察は充分とはいえず、今後更に精査して観察する必要がある。

3. 培養ヒトマスト細胞の研究は、生体内に近い能力のヒト細胞を試験管内で実験できることから、アレルギー研究で注目されている。本研究グループにも海外から問い合わせ、共同研究の申し込みを受け、現在香港中華大学医学部薬理学教室の研究者と共同研究を行っている。この香港の研究者が6月の4週間、中国政府の奨学金を受けて本校に入室し、共

同実験を行った。またその後は当室より定期的に細胞を供給し、ヒスタミン・PGD₂測定を当室で、細胞内カルシウム動態や受容体定量などを香港側で測定するといった得意の分野で分担して共同研究を継続している。また平成12年度には再度の人的交流を計画している。

4. 質量分析法によるプロスタグランディンスペクトル測定法は、分野外の研究者の様々な興味を引き、共同研究でマリアの血中測定に応用されたのも、その一つである。ただこのフィールド実験の結果を、臨床の現場に持ち込んで一斉分析することは難しい。しかしさらに検討を加え、臨床指標となりうるプロスタグランディンの種を特定し、その変化をELISA等の簡便法により測定することで、治療過程の評価などに応用されて行くものと期待している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Morohashi T (Nat Inst Basic Biol), Tuboi-Asai H (Lab Gene Expression), Hatada Y, Chun-Lin Li (Kochi Med Sch), Watanabe T (Dep Mol Immunol, Kyusyu Univ), Nagakura H (Dep Pathol, Tohoku Univ), et al. Structural and functional abnormalities in the spleen of an mFtz-F1 gene-disrupted mouse. *Blood* 1999; 93: 1586-94.
- 2) Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D₂ generation by inhibition of cyclooxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1129-35.
- 3) Obata T, Nagakura T, Maeda H, Yamashita K, Maekawa K. Simultaneous assay of prostaglandins and thromboxane in the cerebrospinal fluid by gas chromatography-mass spectrometry-selected ion monitoring. *J Chromatogr B* 1999; 731: 73-81.

II. 総説

- 1) 小幡 徹. GC/MSによるプロスタグランディン・スペクトルの測定. 日本医用マスペクトル学会サークュラー1999; 47: 1-7.

III. 学会発表

- 1) Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D₂ generation by inhibiting cyclooxygenase-2 in cultured human mast cells. The 2nd International Conference on COX-2 Inhibitors.

Coronade, Apr.

- 2) Obata T, Sasaki H, Aoki K, Kaneko Y, Nagano T, Hataba H, et al. Characterization and determination of cultured human mast cell differentiation from umbilical cord blood monocytes. *Experimental Biology* 1999. Washington DC, Apr.
- 3) 幡場良明. チンチラ脾臓の末梢循環流床の構造的特徴. 第55回日本電子顕微鏡学会学術講演会. 名古屋, 5月. [J Electron Microsc 1999; 34(Suppl): 282]
- 4) 須永 宏, 熊谷雅人, 小幡 徹, 天木嘉清. 新しい筋肉内の吸入麻酔薬濃度測定を試み. 第46回日本麻酔学会大会. 札幌, 5月.
- 5) 小幡 徹, 都丸慶子, 永倉俊和. Smoking and oxidantstress. 第24回医用マスペクトル学会大会. 尼崎, 9月.
- 6) 幡場良明. 脾臓の末梢循環流床の構造的特徴. 第116回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 1999: 114(6): 273-4]
- 7) 小幡 徹, 野村真弓, 永倉俊和. 培養ヒト肥満細胞の再分化 (1) IgE-抗IgE刺激による培養肥満細胞のin vitroでの変形について. 第49回日本アレルギー学会総会. 広島, 10月.
- 8) 永倉俊和, 小川智一郎, 野村真弓, 小幡 徹. 培養肥満細胞の再分化 (2) 培養肥満細胞のin vitroでの変形に関する接着分子とその意義について. 第49回日本アレルギー学会総会. 広島, 10月.
- 9) Obata T, Nakano Y, Aikawa M, Ohtomo H, Looareesuwan S. (Invited Speech) Prostaglandin spectrum by gas chromatography/mass spectrometry/selected ion monitoring. The 2nd International Meeting of Tropical Medicine. Sanya, Dec.

IV. 著 書

- 1) 小幡 徹, 永倉俊和. イソプロスタノールとオキシダントストレス. 富岡玖夫 ほか編. 気道アレルギー-1999-2000. 東京: メディカルレビュー社, 1999. p. 126-8.

V. その他

- 1) 幡場良明. 樹状細胞および樹状細胞と癌細胞の融合細胞の超微形態的特徴. ハイテクリサーチセンター研究成果中間報告書. 東京: 東京慈恵会医科大学 DNA 研究所, 1999. p. 112-20
- 2) 小幡 徹. 担癌個体のサイトカイン産生に伴うプロスタグランدين. ハイテクリサーチセンター研究成果中間報告書. 東京: 東京慈恵会医科大学 DNA 研究所, 1999. p. 57

分子神経生物学研究部門

講 師: 仲嶋 一範 発生神経生物学

研究概要

(1) 脳皮質形成の分子機構

脳の働きを解明するための基礎として、神経系が発生過程でいかにして形成されるのか、特に脳内神経細胞がいかにして各々特異的な位置に配置されるのかに焦点をあて、その分子機構を解明することを目的とする。我々は、以前、大脳皮質構造が正常と比べて基本的に逆転するリーラー突然変異マウスに着目し、正常胎児の脳組織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、正常胎児脳において、細胞移動の終点に位置する特定の神経細胞群から細胞外に分泌される蛋白質リーリンを認識する。また CR-50 は、リーリンの機能を阻害する中和抗体であることを報告してきた。今年度は、まず、CR-50 の認識部位は有するものの、リーリンを特徴づけている“リーリンリピート領域” (全体の85% を占める) を完全に欠損する新規分子を複数発見した。これらの新規分子は、最近相次いで報告されたリーリン受容体のいずれとも結合しないことから、その機能が何か興味深い。また、リーリン同士が CR-50 認識部位を介してホモポリマーを作ることにも明らかになった。このポリマー形成は、機能阻害可能な濃度での CR-50 抗体の処理により完全に阻害されることから、機能上の重要性が示唆された。更に、リーリンシグナルを受け取る側の細胞内分子 Dab1 の異常であるヨタリマウスの解析も行った。ヨタリマウスは我々が発見した突然変異マウスであり、その表現型はリーラーと同様である。遺伝子レベルでの変異を明らかにするため、正常及びヨタリマウスの *Dab1* 遺伝子断片を単離し、エキソントロン構造を比較したところ、ヨタリにおいては L1 レトロトランスポゾンが *Dab1* 遺伝子内に挿入され、結果としてスプライシング異常がおこって蛋白質が欠損することが明らかになった。このことにより、*Dab1* がヨタリの異常の一次的原因であることも証明できた。この結果を基に、PCR を用いたヨタリ変異の簡便な同定法も開発した。

(2) 中枢神経細胞の細胞死抑制・再生機構の解析

分化した神経細胞は、分裂能を持たず、外界からの刺激に反応し容易に細胞死を起しやすく、さらに非常に乏しい再生能力しか有していないことが明らかとなってきている。この観点から、細胞死に対

する抵抗性を増強することや、神経細胞の乏しい再生能力を増強してやることは神経系の機能維持の点で非常に重要であると考えられ、当研究室で研究を続けている。当研究室ではこれまで、核内に存在する転写因子の一つである Nuclear Factor Kappa Beta (NF- κ B) が NGF 依存性知覚神経細胞におけるアポトーシスを強力に阻害する活性を有していることを見いだした。また興味深いことに、この活性が、これまでアポトーシスを誘導すると推定されていた NGF 受容体の 1 つである p75 を介して機能していることも明らかにしてきた。今年度においては、知覚神経系における NF- κ B とアポトーシスとの関連性をさらに深く検討する目的で、NGF 非依存性の知覚神経細胞を用いてさらに解析を行った。その結果、NF- κ B が IL6 サイトカインファミリー (IL6, LIF, CNTF) 依存性知覚神経細胞のアポトーシスを強力に阻害していることを見いだした。さらに NF- κ B 欠損マウスを用いた検討では、これら知覚神経細胞群のアポトーシスが亢進しており、実際に細胞数の減少も確認された。以上の結果から、NF- κ B が広範囲の知覚神経細胞のアポトーシスを制御していることが明らかとなった。今後、知覚神経細胞以外の神経細胞や、神経細胞以外のグリア細胞などにおける NF- κ B の機能解析を行うことで、様々な疾患への応用に有効性を検討したり、アポトーシス阻害機構の解明を行う予定である。

「点検・評価」

1. 現状

本部門は '98 年 9 月に新設された。その後、学内外の多くの方々のご指導とご尽力により、研究室のセットアップ工事を順次進めることができ、'99 年 9 月に念願の発足をみる事ができた。また、仲嶋は '99 年 10 月より科学技術振興事業団さきがけ研究 21 研究者を兼務することになったが、これに必要な培養室を、DNA 研所長室を改修して準備して下さった (ご尽力いただいた大野所長を始めとする多くの先生方、事務の方々に、この場をお借りして改めて感謝申し上げます)。慈恵への移転後、従来行ってきた研究とともに、新たなプロジェクトも立ち上げ、軌道に乗りつつある。電気生理学分野については、当部門に経験者がいないため、薬理学加藤講師らと定期的な勉強会を開始した。また、学外で活躍中の研究者の方々を定期的にお招きしてセミナーをしていただくとともに、研究討論を行い、自分たちの研究の視野を広げて独善的にならないよう努力している。

本年度の競争的研究費としては、さきがけ研究 21 (改修費・人件費を除き 1,000 万円)、国際 Human Frontier Science Program (582 万円 <US\$48,002>)、文部省科学研究費奨励 A (130 万円)、上原記念生命科学財団研究奨励金 (200 万円)、ノバルティス科学振興財団研究奨励金 (120 万円)、私学振興財団学術研究振興資金 (代表: 川村教授) (50 万円) を得て研究を行った。

2. 課題

昨年度当面の目標としていた、慈恵への移転と研究室の立ち上げが無事完了したため、今後はいよいよ研究成果が問われる段階に入っていくと認識している。研究体制に関しては、現在は大学からの技術補助員の配分はないため、研究費により二人のアルバイトを雇用し、技術・事務処理等を指導中である。これにより、研究者が本務に専念できる環境の整備に努め、真にオリジナリティー高い研究成果を世界に発信していくことができるよう努力していきたい。また、出身学部等の背景を異にする人材が議論しあって研究することは重要な意味をもつため、外部からの postdoctoral fellow の獲得にも努める必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Middleton G¹⁾, Hamanoue M, Enokido Y¹⁾, Wyatt S¹⁾, Pennica D¹⁾, Jaffray E¹⁾ (¹Univ St Andrews), et al. Cytokine-induced nuclear factor kappa B activation promotes the survival of developing neurons. *J Cell Biol* 2000; 24: 325-32.
- 2) Yip W¹⁾, Yip L¹⁾, Nakajima K, Capriotti C¹⁾ (¹Univ Pittsburgh). Reelin controls position of autonomic neurons in the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8612-6.
- 3) Alvarez-Dolado M¹⁾, Ruiz M¹⁾, del Rio J¹⁾, Alcantara S¹⁾, Burgaya F¹⁾ (¹Univ Barcelona), Sheldon M²⁾ (²St Jude), et al. Thyroid hormone regulates reelin and dab1 expression during brain development. *J Neurosci* 1999; 19(16): 6979-93.
- 4) Hamanoue M, Middleton G¹⁾, Wyatt S¹⁾, Jaffray E¹⁾, Hay T¹⁾, Davies M¹⁾ (¹Univ St Andrews). p75-mediated NF-kappaB activation enhances the survival response of developing sensory neurons to nerve growth factor. *Mol Cell Neurosci* 1999; 14: 28-40.
- 5) Kojima T¹⁾, Nakajima K, Mikoshiba K¹⁾²⁾ (¹RIKEN, ²IMSUT). The disabled 1 gene is disrupted by a replacement with L1 fragment in

yotari mice. *Mol Brain Res* 2000; 75: 121-7.

II. 総 説

- 1) 仲嶋一範, 御子柴克彦¹⁾²⁾, 小川正晴¹⁾ (理研, 東大). 大脳・小脳皮質における細胞配列の分子機構. 蛋・核・酵 2000; 45(3): 241-7.
- 2) Nakajima K. Development of the mouse model dramatype for human clinical benefit. *Microbial Status and Genetic Evaluation of Mice and Rats* 2000; 192-7.

III. 学会発表

- 1) 仲嶋一範. (シンポジウム) 脳内におけるニューロンの位置決定メカニズム. 第 25 回日本医学会総会. 東京, 4 月. [日医会総会 25 回会誌 1999]
- 2) 小島俊男¹⁾, 仲嶋一範, 御子柴克彦¹⁾²⁾ (理研, 東大). 脳皮質層構造逆転を特徴とするヨタリ突然変異マウスの遺伝子変異の同定. 第 22 回日本神経科学学会大会. 大阪, 7 月.
- 3) 田畑秀典, 仲嶋一範, 御子柴克彦 (東大, 理研). *Xenopus reelin*, 及びその isoform に関する解析. 第 22 回日本神経科学学会大会. 大阪, 7 月.
- 4) 仲嶋一範, 久保健一郎, 御子柴克彦 (東大, 理研). リーリン/CR-50 抗原の培養下における機能の解析. 第 22 回日本神経科学学会大会. 大阪, 7 月.
- 5) 浜之上誠, 大橋十也, 仲嶋一範, 衛藤義勝, Davies A (Univ St Andrews). 転写因子による神経細胞アポトーシス制御機構の解析. 第 22 回日本神経科学学会大会. 大阪, 7 月.
- 6) 浜之上誠, 大橋十也, 仲嶋一範, Davies A (Univ St Andrews), 衛藤義勝. 神経細胞アポトーシス制御機構における NF-kB と p75 の関連. 第 42 回日本神経化学学会大会. 広島, 9 月.
- 7) 星野 潤, 仲嶋一範, 田畑秀典, 御子柴克彦 (東大, 理研). 脳の層構造構築に寄与するリーリンに関連した新規分子 mRE-1 の単離とその解析. 第 42 回日本神経化学学会大会. 広島, 9 月.
- 8) Koenig N¹⁾, Drian J¹⁾, Durand M¹⁾ (Univ Montpellier), Nakajima K, Ogawa M (RIKEN). Reelin expressing cells, including Cajal-Retzius cells, co-express AMPA receptor subunits in vivo and in vitro. 29th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Miami, Oct.
- 9) Tabata H, Nakajima K, Mikoshiba K (IMSUT, RIKEN). Identification of a novel isoform of reelin in *Xenopus*, which contains the F-spondin domain and the CR-50 epitope region but lacks the Reelin repeats. 29th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Miami, Oct.

- 10) Kojima T¹⁾, Nakajima K, Mikoshiba K¹⁾²⁾ (RIKEN, IMSUT). The disabled 1 gene is disrupted by L1 insertion in the yotari mouse. 29th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Miami, Oct.
- 11) Yip J¹⁾, Yip L¹⁾, Nakajima K, Coomes D²⁾, Curran T²⁾ (St. Jude), Capriotti C¹⁾ (Univ Pittsburgh). Aberrant migration of sympathetic preganglionic neurons in yotari, scrambler, and disabled 1 null mice resembles that in the reeler mouse. 29th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Miami, Oct.
- 12) Nakajima K. (Invited talk) Defining phenotype in genetically engineered mice. 日米実験動物科学会議 (National Academy of Science). Washington, Nov.
- 13) 仲嶋一範. (招待講演) 脳皮質形成の分子メカニズム. 第 453 回昭和大学医学部医科学セミナー. 東京, 11 月.
- 14) 仲嶋一範. (サテライトシンポジウム) 脳皮質神経細胞が整然と配列するメカニズム. 第 77 回日本生理学会大会. 東京, 3 月.
- 15) 仲嶋一範 (セミナー) 脳の神経細胞が層構造をつくるメカニズム. DNA 研究所脳神経セミナー. 東京, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 仲嶋一範, 御子柴克彦 (東大, 理研). disabled. 山本 雅編. 細胞内シグナル伝達 (BioScience 用語ライブラリー). 第 2 版. 東京: 羊土社, 1999. p. 166-7.
- 2) 仲嶋一範, 田畑秀典. 神経細胞の移動と皮質の構築. 森 寿・真鍋俊也・渡辺雅彦・岡野栄之・宮川 剛編 脳神経科学イラストレイテッド. 東京: 羊土社, 2000. p. 114-22.

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. L-DOPA の MPTP マウスドパミン細胞に対する量的および経時的影響

L-DOPA が生体内において障害を受けたドパミン神経細胞に毒性を有することを明らかにする。MPTP 処理 (30 mg/kg/日×13 日) C57BL/6 マウスと対照群を用い、黒質ドパミン神経細胞に対する L-DOPA の量的 (0-60 mg/kg/日×50 日) および経時的 (60 mg/kg/日×0-50 日間) 影響を病理組織学的に検討した。MPTP 処理によりマウス中脳黒質の神経細胞は減少しグリオシスを認めた。MPTP 処理後 L-DOPA 投与量が多いほど、黒質神経細胞数が減少する傾向がみられた。MPTP 処理後 L-DOPA 投与期間が長期になるほど、黒質神経細胞が減少する傾向がみられた。MPTP で障害を受けたマウス中脳黒質の残存神経細胞に対して、L-DOPA には毒性があることが証明された。パーキンソン病の治療において、L-DOPA の大量長期投与は避ける必要が示唆された。

II. パーキンソン病における大脳皮質チロシン水酸化酵素の免疫組織化学的研究

パーキンソン病 (PD) 大脳皮質深層のチロシン水酸化酵素 (TH) 陽性介在ニューロンが減少する。今回、他の神経変性疾患、進行性核上性麻痺 (PSP) 6 例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 13 例、アルツハイマー病 (AD) 2 例、レビー小体痴呆 (DLB) 1 例および正常対照 16 例の上前頭回、上側頭回、島回、中心前回、中心後回、海馬傍回、楔状葉における皮質 TH 陽性細胞を検討した。正常対照群大脳皮質深層に認められる TH 陽性細胞は、PSP および ALS では症例間で脱落する程度が異なり、虚血性変化を伴う症例に TH 陽性細胞が脱落する傾向がみられることから、TH 陽性細胞が虚血に弱いことが示唆された。AD では TH 陽性細胞を含め神経細胞脱落は強い一方、DLB では、大脳皮質の TH 陽性細胞は比較的残存し、ほとんど脱落する PA や AD との違いが目立った。生化学的に TH 活性の低下する PA とは、DLB の病態が異なる可能性が示唆された。

III. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID) のポリグルタミン含有蛋白に関する免疫組織化学的研究

Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID) 3 例と正常対照 2 例において、ポリグルタミンを有する蛋白、Ataxin2, Ataxin3, TATA box binding protein (TBP) について封入体内、および神経細胞内での分布を免疫組織化学的に検索し、Ataxin2, Ataxin3, TBP 内のポリグルタミンのリピートの延長の有無を PCR 法にて確認した。Ataxin2, Ataxin3 は正常では細胞質に分布する。NIHID では Ataxin2 は主に核内封入体周囲に分布するが、封入体内自身は染色されないことが多かった。一方、Ataxin3 の染色性は核内封入体に集中し、封入体周囲の核質内、細胞質内の染色性はわずかであった。NIHID および正常では胞体内に分布する TBP が封入体内に認められた。蛍光重染色では、封入体内にて 1C2 は常に Ubiquitin, Ataxin3 と共存し、これらは 1C2 を取り囲む様に分布していた。1C2 と TBP は時に共存していたが、封入体内での特徴的な分布傾向はみられなかった。Ataxin2 の標識率は非常に低く、1C2 との重染像は確認できなかった。Ataxin2, Ataxin3, TBP にはポリグルタミンの延長を認めなかったが、核内に移行し、封入体形成に関与すると考えられた。これら蛋白内にポリグルタミンを有することが、核内への移行に関与していると考えられたが、更に核内封入体内に取り込まれるには別の機序が働いている可能性がある。

IV. 悪性グリオーマの解剖例における VEGF および VEGF レセプター (VEGF-R1-Flt1 と VEGF-R2-Flk1) の発現

悪性グリオーマにおける VEGF および VEGF レセプターの関係を免疫組織化学的に検索する。手術材料から得た 8 例の悪性グリオーマの組織材料において VEGF, VEGF-R1-Flt1 および VEGF-R2-Flk1 に対する抗体を用いた ABC 法にて半定量的に解析した。検索した全症例の腫瘍細胞および内皮細胞に VEGF, VEGF-R1-Flt1 と VEGF-R2-Flk1 の発現を認めた。VEGF と VEGF-R1-Flt1 は、腫瘍細胞においてほぼ同程度に強く発現したが、偽柵状配列する腫瘍細胞には必ずしも現れず、一方、VEGF-R2-Flk1 は増殖性内皮細胞に強く発現した。VEGF および VEGF レセプターの発現程度は悪性グリオーマ症例においてかなり異なった。その程度は退形成星膠細胞種より膠芽腫で高く、とくに顕著な壊死、浮腫や糸球体様血管増殖を伴う場合に

より高かった。それらの発現は腫瘍細胞の核分裂と有意な関係を示さなかった。VEGF とレセプターの分布から、VEGF は、VEGF-R1-Flt1 を介して腫瘍細胞 に対する autocrine 機能を、VEGF-R2-Flk1 を介して内皮細胞に対する paracrine 機能を現している。VEGF は内皮細胞のみでなく腫瘍細胞にも成長因子として働き、組織学的悪性度に関与していることが示唆された。

「点検・評価」

I. パーキンソン病の対症療法の主流である L-DOPA 療法を長期続けることにより、薬物に対する耐性や種々の副作用が出現してくる。これは、黒質神経細胞に対する L-DOPA の毒性によるものと考えられているが、未だ明確ではなかった。実験的パーキンソニズムを用いた実験ではあるが、今回の結果から、障害を受けた残存黒質神経細胞のみに、L-DOPA の毒性が発現することが証明されたことにより、L-DOPA 大量長期療法への警告となる。

II. パーキンソン病において著明に脱落する大脳皮質深層のチロシン水酸化酵素陽性介在ニューロンをパーキンソン病以外の変性疾患において検索することにより、この介在ニューロンは虚血に弱く、基本的に進行性核上性麻痺や筋萎縮性側索硬化症では減少しないことが判明した。パーキンソン病に比べ、DLB では比較的保持されており、カテコールアミン系の神経細胞が主体的に脱落するパーキンソン病と異なる機序で DLB が発症している可能性が示唆された。今後、それら疾患の発生機序を解明する上で、重要な相違点として考慮に入れる必要がある。

III. NIHID 症例の核内封入体は、ポリグルタミンとユビキチンを含むが、今回の検索にて、ポリグルタミンを構成成分とする蛋白である Ataxin2, Ataxin3, TATA box binding protein が NIHID の封入体に取り込まれていることが明らかとなった。通常は胞体内に存在するこれらの蛋白が、核内に入り、封入体の構成成分となる過程に何かしらの機序が働いていることが示唆される。今後、これらの機序を解明することにより、ポリグルタミン病の病態、更には治療の糸口となる可能性が考えられる。

IV. 星状膠細胞種の組織学的悪性度に比例し、VEGF, VEGF-R1-Flt1 と VEGF-R2-Flk1 の発現を高頻度に認め、それらの関連が示唆された。この成長因子の組織学的退形成に寄与する機序を今後検索する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Minamitani M, Fujigasaki H¹⁾, Uchihara T (1都神経研). Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with polyglutamine immunoreactive inclusions. Acta Neuropathol 2000; 99(5): 589-94.
- 2) 田中順一, 高橋純子, 福田隆浩. 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(島田班)「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. 1999. p. 117-20.
- 3) 田中順一, 福田隆浩, 高橋純子. パーキンソン病における大脳皮質チロシン水酸化酵素の免疫組織化学的研究. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究(田代班). 平成10年度研究報告書 1999. p. 107-9.
- 4) 田中順一, 福田隆浩, 高橋純子. L-DOPA の MPTP マウスドパミン細胞に対する量的および経時的影響. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究(田代班). 平成10年度研究報告書 1999. p. 110-2.

II. 総説

- 1) 田中順一, 高橋純子. Parkinson 病の神経病理. 診断と治療 1999; 87: 571-6.
- 2) 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(臨増): 292.
- 3) 田中順一. 単純ヘルペス脳炎. Clin Neurosci 1999; 17: 12-3.
- 4) 田中順一, 高橋純子. 脳破壊性水頭無脳症. 日臨別冊(領域別症候群シリーズ 28 神経症候群 III) 2000; 685-7.
- 5) 田中順一, 高橋純子. 中脳水道狭窄症. 日臨別冊(領域別症候群シリーズ 28 神経症候群 III) 2000; 697-9.
- 6) 田中順一, 高橋純子. アルツハイマー病の神経病理: 血管病変. 脳の科学 2000; 22(増刊): 95-8.
- 7) 羽野 寛, 城 謙輔, 池上雅博, 福田隆浩, 金網友木子, 原田 徹 ほか. 広く日本人が貢献した疾病等について. 病理と臨 1999; 17(臨増): 334-58.

III. 学会発表

- 1) Tanaka J, Takahashi J, Fukuda T. A huge brain mass in an aged adult who was clinically suspected of infarction. The 2nd Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Australasian and Hong Kong Divisions of the IAP and Pathology Associations. Slide Seminar I: CNS Tumors. Seoul, Oct.
- 2) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. (Sympo-

- sium) Selective neurotoxicity of MPTP to substantia nigra in an animal model for Parkinson's disease. International Life Science Institute. Nara, May.
- 3) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the cerebral cortices of Parkinson's disease and MPTP-treated monkey. XIII International Congress on Parkinson's Disease. Vancouver, July.
 - 4) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the cerebral cortices of Parkinson's disease. 29th Annual Meeting, Society for Neuroscience. Miami, Oct.
 - 5) Fukuda T, Takahashi J, Xiang G, Tanaka J. Neuronal cell death in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. The 16th Yokohama 21st Century Forum on Brain Science in the Coming Century. Yokohama, Nov.
 - 6) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J. Apoptosis-related factors in cortical dysplasia of congenital toxoplasmosis. 6th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology and 21st Annual Congress of The Malaysian Pediatric Association. Penang, Sept.
 - 7) 田中順一, 高橋純子, 福田隆浩. (ワークショップ) トキソプラズマ胎内感染によるアポトーシスと Bcl-2 ファミリーの関連性について. 第 88 回日本病理学会. 東京, 4 月.
 - 8) 田中順一, 高橋純子, 福田隆浩, 南谷幹之. トキソプラズマ胎内感染による皮質低形成のアポトーシスの時間的経過. 第 41 回日本小児神経学会. 東京, 5 月.
 - 9) 田中順一, 高橋純子, 福田隆浩, 南谷幹之. トキソプラズマ胎内感染による皮質形成障害の研究. 第 40 回日本神経病理学会. 横浜, 6 月.
 - 10) 田中順一, 高橋純子, 福田隆浩. (ワークショップ) トキソプラズマ胎内感染による大脳皮質低形成のアポトーシスと Bcl-2 ファミリーの関連性について. 第 8 回日本病理学会. 東京, 4 月.
 - 11) 福田隆浩, 田中順一, 神尾正巳. 胸髄に発生した anaplastic oligodendroglioma の 1 例. 第 17 回日本脳腫瘍病理学会. 群馬, 4 月.
 - 12) 福田隆浩, 田中順一. パーキンソン病における大脳皮質病変. 第 40 回日本神経学会. 東京, 5 月.
 - 13) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. パーキンソン病における大脳皮質チロシン水酸化酵素の免疫組織化学的研究. 第 40 回日本神経病理学会. 横浜, 6 月.
 - 14) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. L-DOPA の MPTP マウスドパミン細胞に対する量的および経時的影響. 第 40 回日本神経病理学会. 横浜, 6 月.
 - 15) 高橋純子, 福田隆浩, 田中順一. 黒質のチロシン水酸化酵素 (TH) 細胞がよく保存されていた Dementia with Lewy bodies の 1 剖検例. 第 88 回日本病理学会総会. 東京, 4 月.
 - 16) 高橋純子, 福田隆浩, 田中順一. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID) におけるポリグルタミンの発現. 第 40 回日本神経病理学会総会. 横浜, 6 月.
 - 17) 高橋純子, 福田隆浩, 田中順一. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID) におけるポリグルタミンの発現. 第 116 回成医会. 東京, 10 月.
 - 18) 田中順一, 高橋純子, 福田隆浩. 二分脊椎マウスの大脳皮質における細胞接着因子の発現. 厚生省精神・神経疾患委託研究(久我班)「高次脳機能を担う神経回路網の発達及びその障害の成因・予防に関する研究」平成 11 年度班会議. 東京, 11 月.
 - 19) 田中順一. (シンポジウム)神経病理の立場から. 第 20 回脊髄シンポジウム「外傷性脊髄障害: 急性期の病態, 治療と対応」. 東京, 9 月.
 - 20) 田中順一. (特別講演)パーキンソン病と小脳腫瘍の病理. 第 2 回島根臨床神経病理セミナー. 出雲, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 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. p. 87.
- 2) Fukuda T, Takahashi J, Xiang G, Tanaka J. Neuronal cell death in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. In: Kato Y, ed. Symposium on frontiers of the mechanisms of memory and dementia. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p. 79-82.

V. その他

- 1) 田中順一. 編集後記「ミレニアムの夢」. 慈恵医大誌 1999; 115(2): 末頁.

高次元医用画像工学研究所

助教授：鈴木 直樹
(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，生体工学，生物学

研究概要

I. 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により新しい臨床応用が可能になると考え，リアルタイムイメージングを重視した研究を行っている。本研究では，1) 心血管系の四次元的可視化，2) 設置人工関節の動作状態の可視化，3) 内視鏡による四次元データの計測，4) 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，大阪大学医学部（学術振興協会委託）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

人体構造の三次元データベースの集積を行うとともに，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

外科的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，仮想空間上の患者の臓器に直接触れながら手術作業を行うことのできるシステムを開発している。

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三次元画像化し，これをシースルー型のビューアにより常時，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。本研究は，本学法医学教室，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」

研究所活動の機軸である教育，研究，発表の要素それぞれにバランスがとれた努力を払うことを目標とした。教育に関しては積極的に取り組み，研究活動に関しては先端的研究を維持することを目指した。また研究活動に関しては，国内だけでなく，国外勢に対する競争力を重視した年間研究戦略を立

て、結果的にその80%を達成したと考える。現在今年度新たに開始した3テーマを加え、24テーマの研究を進行中である。研究助成に関しては国家プロジェクト4件を含め9件の委託研究事業を行っている。三つ目の要素の発表に関しては、学会、講演だけでなくマスコミを通じた一般層への啓蒙を行うことも努力した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高橋修一¹⁾, 畝村泰樹, 黒崎哲也, 内山明彦¹⁾ (早大), 鈴木直樹. 三次元的に肝区域分けが可能な肝切除支援システムの開発. 画像電子学会誌 1999; 28(5): 644-50.
- 2) 鈴木直樹. コンピュータグラフィクスにより構築した骨格と骨格筋の三次元画像を用いたスポーツ活動時における障害発生メカニズムの四次元的解析. デサントスポーツ科学 1999; 20: 44-7.
- 3) Endo H, Sasaki H, Hayashi Y, Petrov E, Amano M, Suzuki N, Miyazaki N. CT examination of the head of the Baikal seal (*Phocasibirica*). *J Anat* 1999; 194: 119-26.
- 4) Hattori A, Suzuki N, Suzuki S¹⁾, Takatsu A, Baur PM²⁾, Hirner A²⁾, Takahashi S¹⁾, Kobayashi S, Yamazaki Y, Adachi Y³⁾, Kumano T³⁾, Ikemoto A³⁾ (^{1)Waseda Univ, ^{2)Bonn Univ, ^{3)Suzuki Motor Corp}). Experiment of tele-virtual surgery between Germany and Japan. *Proceedings of 9th International Conference on Artificial Reality and Telexistence*. 1999; 73-8.}}
- 5) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A. 4D analysis of muscular dynamics using flexible 3D muscle models. *Proceedings of 9th International Conference on Artificial Reality and Telexistence*. 1999; 142-5.
- 6) Takatsu A, Suzuki N, Hattori A, Shigeta A. The concept of the digital morgue as 3D database. *Jpn J Legal Med* 1999; 1(1): 29-33.
- 7) Takahashi S, Unemura Y, Kurosaki T, Uchiyama A, Suzuki N. Support system for hepatectomy allowing interactive segmentation directly on three-dimensional images. *IEICE Trans Inf Syst* 2000; E83-D (1): 116-8

II. 総説

- 1) 服部麻木, 鈴木直樹. 三次元画像, 四次元画像による生体の可視化. *エレクトロニクス* 1999; 12(12): 27-9.
- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋. 夢の人体 四次元

画像が誕生. *Newton* 1999; 4: 104-9.

- 3) 服部麻木, 高津光洋, 鈴木直樹. Virtual reality 技術の医学応用. *体力医学* 1999; 48(4): 519-26.
 - 4) 鈴木直樹. 医療を変える新しい医用画像技術. *日経サイエンス* 1999; 29(9): 24-7.
 - 5) 鈴木直樹, 服部麻木: Virtual reality 技術の医学への応用とその未来. *日皮会誌* 1999; 109(12): 1997-2000.
- ### III. 学会発表
- 1) 鈴木直樹. (ワークショップ) バーチャルリアリティを用いた手術シミュレーション. 第98回日本皮膚科学会総会. 東京, 4月.
 - 2) 鈴木直樹. (特別講演)医用画像におけるバーチャルリアリティの応用. 第55回日本放射線技術学会総会学術大会. 東京, 4月.
 - 3) 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 熊野宜弘, 池本明夫, 足立吉隆, 高津光洋. (招待講演)高次元画像によるバーチャル手術システム. ロボメック '99. 東京, 6月.
 - 4) 足立吉隆, 熊野宜弘, 池本明夫, 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋. マクロマイクマニピュレータ方式による両手多指用力覚提示システムの開発. 第17回日本ロボット学会. 平塚, 9月.
 - 5) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋. 触覚を得ることのできるVR手術シミュレーションシステム. 第116回成医会総会. 東京, 10月.
 - 6) 山岬健一, 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋, 内山明彦, 高橋修一. 運動機能解析の可能な四次元アトラスシステムの製作. 第8回日本コンピュータ外科学会大会. 京都, 11月.
 - 7) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋, 内山明彦, 足立吉隆, 熊野宜弘, 池本明夫. 両手に触覚を得ることのできるバーチャル手術システムの開発. 第8回日本コンピュータ外科学会大会. 京都, 11月.
 - 8) 服部麻木, 鈴木直樹, 鈴木薫之, 高津光洋, Max P, Baur AH, 高橋修一, 小林進, 山崎洋次, 足立吉隆, 熊野宜弘, 池本明夫. 大陸間でのTele-virtual surgeryにおける触覚の共有. 第8回日本コンピュータ外科学会大会. 京都, 11月.
 - 9) 鈴木直樹, 服部麻木, 石崎康寛, 高津光洋. 手術中の軟組織変形に追従するdata fusionシステム. 第8回日本コンピュータ外科学会大会. 京都, 11月.
 - 10) 鈴木直樹. (特別企画)医用三次元, 四次元画像の現状と将来. 第69回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京, 12月.

IV. 著 書

- 1) 日本エム・イー学会 ME 用語辞典編集委員会 (内山明彦, 鈴木直樹 ほか). ME 用語辞典. 東京: コロナ社, 1999.

V. その他

- 1) 鈴木直樹 ほか. 次世代情報通信基盤研究の推進に関する調査研究会報告書一心がかよいあう新しいコミュニケーションの創生一. 郵政省通信総合研究所. 1999: 4月.
- 2) スミス BR 著, 鈴木直樹 翻訳. 胎児の体内を透視する. 日経サイエンス 1999; 29(6): 42-7.
- 3) グリムソン WEL, キキニス R, ヨレス FA, ブラック P McL 著, 鈴木直樹 翻訳. イメージガイドで脳の難手術. 日経サイエンス 1999; 29(9): 16-24.
- 4) 鈴木直樹, 澤井高志, 山本隆一, 上田 智, 堤 幹宏. 情報化の諸問題. 医学振興 (日本私立医科大学協会広報) 1999; 49: 2-10.
- 5) 鈴木直樹, 服部麻木, 富永英義¹⁾, 浦野義頼¹⁾ (1早大). 高機能多目的三次元人体モデル(digital dummy)の製作とその応用. 第 18 回 IPA 技術発表会, 東京, 10月. [第 18 回 IPA 技術発表会論文集 1999; 18: 183-7.

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, 医療電磁環境工学, 超音波分子生物学

研究概要

I. 経頭蓋的超音波照射併用血栓溶解療法の研究

従来から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。特に本年度は, 低侵襲経頭蓋超音波照射併用による梗塞脳循環急速再開通法に関し, 厚生省科学研究費補助金「高度先端医療研究事業」分野の研究費を得て, その専用装置のための基礎研究を行った。すなわち, AIS に対する脳神経系の虚血耐性時間内の再開通を目指した最適超音波照射条件の選定の検討を行い, 脳塞栓モデル実験による有効性, 安全性の評価を行った。AMI は循環器内科, AIS は脳神経外科との共同研究。

II. 超音波遺伝子導入法の研究

遺伝子導入法として, 物理的な超音波作用による導入法を研究開発中である。本年度は大腸がん腫瘍を作ったマウスを用いた in vivo 実験において経皮的超音波照射による腫瘍抑制遺伝子の導入効率の向上に成功した。微生物第 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。そのデバイスを用意し, in vivo 実験のための準備を積み上げた。

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うため, 経頭蓋的超音波照射によるラット頭部組織内へのエバンスブルー染色性を評価因子として BBB 局所開放の可能性を検討し, その有効性を示した。そのいき値は 30~60 W/cm²にあることを確認した。

脳神経外科，解剖学第2，実験動物施設との共同研究。

V. 超音波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。本年度は，倫理委員会の了承を得て，ヒト腹部皮下脂肪を経皮的超音波照射で減少させ得ることを確認した。ヒト局所痩身への応用を検討中である。健康医学センター，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）は中大脳動脈へ飛来する微小栓子の自動検出も可能である。その自動検出回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，この自動検出数で実時間モニターできるので，その凝血学的監視についても検討している。その定量化のための微小栓子サイズや凝血時間と検出信号強度の関係も明らかにした。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，ハーモニック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。さらにヒトにおける contrast agent の有用性についても検討した。京都武田病院，京都府立医大との共同研究。

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とその高速表示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本年度も引き続き行い，AVM を中心に臨床的有用性を示した。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極性（EMC）を実現するため，① 医療機器と移動体通信機器の関係，② 応急的電磁シールドやイミュニティ向上材料，③ 脳死判定時の院内 EMC 対策，④ 携帯電話信号抑制法に関する調査研究を行っている。①と④については 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，定量化と長時間監視化の検討を行っている。本年度は特に長時間自動監視のアルゴリズムを検討した。呼吸器内科との共同研究。

XI. 循環力学解析の研究

循環系の診断指標として wave intensity (WI) 及び橈骨動脈からの大動脈波形の無侵襲計測法などの基礎データ解析を行っている。特に WI の脳血管障害への診断的有用性を検討した。循環器内科との共同研究。

XII. その他

(1) 日本栓子検出と治療研究会代表世話人，(2) 日本 ME 学会専門別研究会「医療電磁環境研究会」会長，(3) 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発を行っている。その範囲は超音波による DDS，代謝制御，加温治療，分子生物学的作用等へと展開し，各目標にあった研究体制を採用している。

研究効率向上のための他施設への移動が少なく，人的物的に効率的な推進方法を実現したいと考えている。

実験的研究レベルは学外から獲得した研究費の多少によって上下するが，本年度は，当初の予想を上回る高額厚生省科学研究費補助金を得たので，高度の目標を達成し得た。ただし，研究業績の内訳が原著 2 編（短報），総説 2 編，学会発表 26（国際 9，（特別講演等 3），国内 17（特別講演等 6）），著書 1，その他研究レポート 6 編で原著の増加が必要と考える。

2. 教育：研究室配属における学生指導を中心に，ユニークで先達のいないテーマに挑戦するための方法，手段，表現法などを通してその Frontier 精神に溢れた問題解決能力の習練を目指している。元来，その評価は何年も先であるので，目下は学生がその成果を学会で発表することで充分としている。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。本年度国際学会で口演発表を学生が達成した意義は大きい。

ただし、21世紀を担う学生達が将来重要性を増す細胞工学、生体材料、再生工学、治療工学、マイクロマシン技術などの医用工学的課題について系統的に受講していない現状は問題ではないかと考えている。

3. 社会面：行政機関からの依頼や学会運営などに出来る限りで協力した。特に、「日本栓子検出と治療研究会」の第2回代表世話人を務め、さらに医工学治療学会に分科会を発足させた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamaguchi Y, Kagami Y, Takatsu A, Iwaki T, Hashimoto H, Hasegawa Y. Can transcranial ultrasonic irradiation open the blood brain barrier? *Acta Neurologica Taiwanica* 1999; 8(Suppl.): 54.
- 2) 古幡 博, 馬目佳信, 中村素行, 大野典也. 超音波遺伝子加速導入法は個体適用可能か?—マウス大腸癌腫瘍に対する *in vivo* 実験評価—. *医用電子と生体工学* 1999; 37(特別号): 65.

II. 総 説

- 1) 古幡 博. 院内電磁障害—携帯電話等の影響—. *医学治療* 1999; 11(3): 508-14.
- 2) 古幡 博. 経頭蓋カラードブラ. *脳と循環* 1999; 4(4): 91-9.

III. 学会発表

- 1) Furuhashi H. (Invited Lecture) Electromagnetic interferences of electric medical equipment from hand-held radiocommunication equipment. EMC '99 International Symposium on Electromagnetic Compatibility. Tokyo, May. [EMC '99 International Symposium on Electromagnetic Compatibility 1999: 17-21]
- 2) 古幡 博. (特別講演) Neurosonology の技術的課題—開拓者たちの未来にける夢から—. 第18回日本脳神経超音波学会. 高知, 5月.
- 3) 古幡 博. (教育講演) 脳血流超音波検査の現状と今後の展望. 第24回日本超音波検査学会. 東京, 5月.
- 4) 古幡 博. (教育セミナー講演) 携帯電話による電磁障害と対策. 第47回心臓病学会. 横浜, 9月.
- 5) Furuhashi H. (Special lecture) State-of-art of three dimension (3D) imaging in neurosonology. The 8th Meeting of the Neurosonology Research Group (NSRG) of the World Federation of Neurology. Taipei, Nov.
- 6) Furuhashi H. (Special lecture) Therapeutic

technology in neurosonology—A new horizon—. The 8th Meeting of the Neurosonology Research Group (NSRG) of the World Federation of Neurology. Taipei, Nov.

- 7) Shiozawa T, Nutynya H, Inoue K, Furuhashi H. A Clinical role of Doppler-detected microembolic signals in cerebral embolisms. The 8th Meeting of the Neurosonology Research Group (NSRG) of the World Federation of Neurology. Taipei, Nov.
- 8) Shiogai T, Tsunozuka C, Takayasu N, Nagakane Y, Nakase T, Nakajima K. Comparison of transcranial harmonic fusion imaging (HFI) with frequency fusion imaging. The 8th Meeting of the Neurosonology Research Group (NSRG) of the World Federation of Neurology. Taipei, Nov.
- 9) Furuhashi H. Early recanalization of ischemic circulation by thrombolytic method combined. 1st International Symposium on Sonodynamic Therapy. Fukuoka, Mar.
- 10) Manome Y, Furuhashi H. Insonation facilitates transduction of naked plasmid DNA into cancer cells *in vitro* and *in vivo*. 1st International Symposium on Sonodynamic Therapy. Fukuoka, Mar.

IV. 著 書

- 1) 古幡 博. 電磁アラーム. 菊地 眞(防衛医大), 小野哲章(神奈川県立衛生短大), 古幡 博, 加納 隆(三井記念病院), 坪田祥二(東芝医用システムエンジニアリング), 平野 知(フクダ電子) ほか編. *医療環境のEMCハンドブック*. 東京: サイエンスフォーラム, 1999. p. 250-2, 282-3.

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、私たちも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パ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、アンジオテンシン変換酵素阻害薬に関する無作為化比較試験は終了した。現在、アンジオテンシンII受容体拮抗薬について無作為化比較試験を行っている。

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、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。高血圧患者におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子挿入/欠失多型とインスリン感受性との関連について報告した。

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。また、降圧薬が糖代謝の酸化的経路と非酸化的経路のいずれに作用するかについて検討を行っている。

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。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。治験コーディネーターを導入した本学の治験は順調に進行している。また、新GCP下においては治験コーディネーターなしに治験を行うことは多くの場合困難であり、仮に行ったとしても質の高い治験を行うことはできないであろう。

本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行った。

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後れている。とりわけ被験者のリクルートに困難を来している。これは一研究室の問題ではなく、わが国の医療制度や社会の伝統・文化に関係することなので一朝一夕の解決は困難である。しかし、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。

ゲノム時代を迎え patient-oriented の臨床研究においても pharmacogenomics の導入は不可欠である。今後はこの方面の研究を充実したい。

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。薬物療法抜きの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

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。現在治験コーディネーター6名（専任3名、兼任3名）および治験管理室専属の事務局員3名が活動しており、本院の治験環境は大幅に改善した。今後は治験管理室の体制が単に治験に留まることなく、臨床研究全般を推進する施設に発展することが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamamoto J, Kageyama S, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, et al. Insulin resistance and angiotensin converting enzyme polymorphism in Japanese hypertensive subjects. *Hypertens Res* 1999; 22: 81-4.

II. 総説

- 1) 景山 茂. 糖尿病と高血圧の合併—成因から治療まで—. 医のあゆみ 1999; 189: 633-6.
- 2) 櫻井達也, 景山 茂. 糖尿病治療薬トログリタゾンによる肝障害. *総合臨* 1999; 48: 1528-31.
- 3) 堀 誠治, 景山 茂. キノロン系抗菌薬. 別冊日臨領域別症候群シリーズ 27 神経症候群 II 1999; 552-7.
- 4) 横田邦信, 景山 茂. $\alpha 1$ 遮断薬. *Mebio* 1999; 16 (9): 73-8.
- 5) 北村正樹, 景山 茂. テオフィリンによる痙攣. *耳鼻展望* 1999; 42: 101-3.
- 6) 北村正樹, 景山 茂. テオフィリンの薬物相互作用. *耳鼻展望* 1999; 42: 205-8.
- 7) 北村正樹, 景山 茂. クエン酸シルデナフィル(バイアグラ). *耳鼻展望* 1999; 42: 329-32.
- 8) 北村正樹, 景山 茂. 抗結核薬の主な副作用, 薬物相互作用. *耳鼻展望* 1999; 42: 542-6.
- 9) 北村正樹, 景山 茂. グレープフルーツジュースによる薬物相互作用. *耳鼻展望* 1999; 42: 430-3.
- 10) 北村正樹, 景山 茂. シサプリドの主な副作用と薬物相互作用. *耳鼻展望* 1999; 42: 634-7.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (パネルディスカッション)新 GCP 下での臨床治験における臨床現場の問題点 臨床研究の発展のために. 第 116 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 2) 山本純子, 景山 茂, 櫻井達也, 石橋健一, 三村 明, 相原一夫 ほか. インスリン抵抗性とレニン-アンギオテンシン系遺伝子多型との関連. 第 22 回日本高血圧学会. 高, 10 月.

IV. 著書

- 1) 景山 茂. 眼底出血を伴った高血圧の治療について教えて下さい. 藤田敏郎 編. *高血圧診療 Q & A*. 東京: 日本医学出版, 1999. p. 200-1.

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. マウス解剖アトラス作成に関する研究

93 年度に解剖学講座第 1 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, 遺伝子操作によって発生した異常を判断するための解剖学的情報が要求されている。しかしながら, マウスは実験動物として汎用されるにも関わらず, 正常解剖を記述した文献は極めて少なく, また, 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 1 と共同で作業を進めており, 目下出版に向けての準備段階に入っている。

II. 卵巣血流の測定による卵巣機能の評価

哺乳動物の卵巣では黄体の形成や退行にともなって黄体組織を走行する血管の著明な新生や退行が肉眼的にも明瞭に観察される。これらの血管は組織に必要な代謝基質の供給や組織から送り出される代謝産物, とりわけ黄体などの内分泌組織においては産生されたホルモンの輸送に大きな役割を演じている。したがって, 器官や組織の血管の発達度合や血流量の変化は, それらの機能を知る指標となり得るであろう。このことより卵巣における黄体の機能評価を行う上で卵巣動脈血流量の測定が有効であるかについて黄体形成および退行モデルが容易に作出可能な偽妊娠家兔を用いて検討した。その結果, 家兔の血中プロジェステロン濃度と卵巣動脈血流量との間には強い正の相関が認められ, 黄体機能の評価として卵巣動脈血流量の測定が有効であることが明らかとなった。

III. 卵巣の機能調節に及ぼす免疫系の関与

ヒトを含めた哺乳動物における卵巣の機能調節には, 内分泌系のみならず免疫系が関与することが知られるようになってきている。我々はこれまで性周

期の中でも最終段階で起こる黄体退行について、特にマクロファージ (MP) がどのような関与を示すのかについて検討を進めてきている。その中で本年は、黄体相モデルである偽妊娠家兎を用いて黄体形成期、機能黄体期、退行黄体期といった各黄体相における黄体組織から MP を回収し、その回収量から MP の量的変化を、また回収された MP の異物貪食活性から質的变化を検索した。その結果、黄体退行期において回収される MP は、量的にも質的にも他の黄体相に比べて極めて増高することが明らかとなり、MP は黄体退行に深く関与することが示された。

IV. 実験動物施設利用者に対する動物実験に関する研究支援

我々は実験動物施設を利用して研究を行おうとする研究者に対して、動物実験に関する方法、手技等を中心に研究支援を行っている。この中には、共同研究として行われる課題も多く、家兎およびラットを用いた超音波併用血栓溶解療法に関する研究および超音波血液脳関門開放制御に関する研究(以上、医用エンジニアリング研究室)、イヌを用いた消化管運動についての解析(外科学第2)、ブタを用いた人工肝の研究(内科学第1)をはじめとする動物実験を行う各方面との共同研究および研究支援を行っている。

「点検・評価」

当施設では動物実験を行おうとする研究者に対しての実験動物学的な教育やアドバイスを行うとともに、実験動物学の見地から医学・生物学を中心とした諸研究分野に広く還元することを目的とした課題について研究活動を行っている。この中には実験動物の解剖学、生理学といった基礎的かつ最も重要な課題から、臨床系講座との共同研究では、臨床医学において極めて実用性のある研究課題に至るまで幅広い内容が含まれている。そして、その成果は学会報告5編、論文7編、その他発表および著作6編として報告され、これらの報告は実験動物学の分野のみならず基礎・臨床医学および関連学術の各方面から評価を受けた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 野中喜美子, 久保直也¹⁾, 貞弘徳子¹⁾, 野中 哲¹⁾ (大日大魚病), 岩城隆昌, 魚類飼育水槽とその環境について. 実験動物と環境 1999; 14(7): 73-80
- 2) Kanayama K (Dept. Vet. Physiol., Nihon Univ.),

Osada H (Dept. Obst. & Gyne., Nihon Univ.), Nariai K. Influence of aging on blastogenesis of mouse thymocytes in response to concanavalin A. J Int Med Res 1999; 27: 181-4

- 3) Nariai Y¹⁾, Nariai K, Kosaka T²⁾, Kuwabara M²⁾, Kiuchi Y¹⁾ (¹Yokohama City Univ., ²Dept. Vet. Surgery and ³Radiol., Nihon Univ.). Morphological observation of canine natural killer cells mediated cytotoxicity. J Vet Med Sci 1999; 61: 835-8
- 4) Iwaki T, Hayakawa T. Study in preparation for publishing a color atlas of the mouse. Proceedings of 26th Congress Mondial WVA 1999; Supplement: 73-80
- 5) Yamaguchi Y, Kagami A, Takatsu T, Iwaki T, Hashimoto Y, Hasegawa H, et al. Can transcranial ultrasonic irradiation open the blood brain barrier. Acta Neurologica Taiwanica 1999; 8 (Suppl 1): 54
- 6) Nariai K, Numazaki S, Iwaki T, Ohkawa K, Kondo M, Tanaka T, et al. Quantitative and qualitative evaluation of macrophage collected from the rabbit corpora lutea. J Reprod Immunol 2000; 46(Suppl): s13-4
- 7) Iwaki T, Hayakawa T. Study in preparation for publishing a color atlas of the mouse. Exp Anim 1999; 48(5 Suppl): s30

III. 学会発表

- 1) 岩城隆昌, 早川敏之. マウスの解剖カラーアトラス出版のための研究. 第46回日本実験動物学会総会. 市川, 5月. [Exp Anim 1999; 48(5 Suppl): s30]
- 2) Iwaki T, Hayakawa T. Study in preparation for publishing a color atlas of the mouse. 26th World Veterinary Congress. Lyon, Sept.
- 3) 成相孝一, 岩城隆昌. 家兎の黄体機能と卵巣動脈血流量の関係について. 第128回日本獣医学会. 熊本, 10月.
- 4) Yamaguchi Y, Kagami A, Takatsu T, Iwaki T, Hashimoto Y, Hasegawa H, et al. Can transcranial ultrasonic irradiation open the blood brain barrier. 8th Meeting of the Neurosonology Research. Taipei, Nov. [Acta Neurologica Taiwanica 1999; 8(suppl 1): 54]
- 5) 成相孝一, 沼崎 進, 岩城隆昌, 大川 清, 近藤真帆, 田中忠夫 ほか. 家兎の黄体から採取されるマクロファージに関する量的および質的検討. 第14回日本生殖免疫学会. 東京, 12月. [J Reprod Immunol 2000; 46: s. 13-4]

V. その他

- 1) 前島一淑(慶大実験動物), 秋山太一郎(高研), 岩城隆昌, 宇野廣(高研), 大和田一雄(山形大動物実験), 倉林 譲(岡山大動物実験) ほか. 平成7~9年度文部省科学研究費補助金(基盤研究(A)(1))研究成果報告書. 実験動物技術の教育訓練用イミュレーションの開発. 1999.
- 2) 岩城隆昌, 大島寛一(岩手県獣医師会), 蔵内勇夫(福岡県獣医師会), 志村亀夫(農水省家衛試), 園山光男(安田システム), 田浦保穂(山口大獣医外科) ほか. 獣医師届出マニュアル. 東京: 日本獣医師会, 1999.
- 3) 岩城隆昌, 成相孝一. 家畜伝染病予防法改正と感染症新法に対応するためのインターネットを利用したパソコン講座(1). 東京, 9月.
- 4) 岩城隆昌. 家畜伝染病予防法改正と感染症新法に対応するためのインターネットを利用したパソコン講座(2) — 獣医師届出システムについての講習および模擬事例を想定した講習—. 東京, 10月.
- 5) 岩城隆昌, 佐藤 章(高研). 外科用バルーンクリップ(特開平10-229986). 特許庁. 公開特許公報1998; 12(43): 1-7

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. 黄色ブドウ球菌 Exfoliative toxin A のファージ変換

黄色ブドウ球菌の産生する表皮剥脱毒素(ET)は, その血清型によりETAとETBに分類できる。ETB産生菌よりカドミウム耐性プラスミドが脱落するとETB非産生となるため *etb* 遺伝子はプラスミド由来, 一方, ETA産生能は安定であるため *eta* 遺伝子は菌染色体上に存在するとされてきた。しかし, 黄色ブドウ球菌の多くはプロファージを保有する溶原菌であり, ファージの溶原化に伴い *eta* 遺伝子が菌染色体に組み込まれた可能性も考えられる。そこでETA産生株ZMよりプロファージを分離し, ETA変換能の有無を調べた。

溶原菌の培養上清には自然誘発によって生じたファージ粒子が存在する。そこでZM株の一晩培養上清中のファージを, ファージ高感受性株1039を指示菌としてソフトアガー法により検出した。生じたプラーク10個の中心より溶原化菌を回収し, ETA産生能を逆受身ラテックス凝集反応キット(デンカ生研)で調べると, 6クローンがETA+であった。これらのひとつ, ETA産生溶原化株1039(ϕ ZM1)よりファージを調製し, プラーク単離を2回繰り返したのちに性状を調べた。

ϕ ZM1による溶原菌はすべてETAを産生した。また, 溶原菌からのファージの誘発, 溶原化を繰り返してもETA変換能が脱落することはなかった。

eta 遺伝子の開始コドンから数えて435から553までの119bpを検出するプライマーを用いてPCRを行った。ZM株, 1039(ϕ ZM1)株および ϕ ZM1のDNAではバンドが検出されたが, 1039株のDNAではバンドが検出されなかった。

精製した ϕ ZM1をウサギに免疫して抗 ϕ ZM1血清を作成した。1,600倍希釈した抗血清は37度1時間の反応で1RTDの ϕ ZM1を完全に中和した。400倍希釈した抗 ϕ ZM1血清と1RTDの型別ファージを反応させると, 血清型Bのファージ12種を90%中和し, さらに血清型F2種のうち84を90%中和したが, 血清型Aの9種すべてと血清型Fの77は

中和されなかった。

ϕ ZM1 を 4% 酢酸ウラニルでネガティブ染色し、電子顕微鏡で観察した。 ϕ ZM1 は、 58 ± 5 nm (8 試料の平均と標準偏差) の head と 170 ± 10 nm の tail をもち、tail end には spike を有する tail plate が観察された。

以上の結果より、ZM 株の ETA 産生はファージ変換であることが明らかになった。ZM 株のプロファージのひとつである ϕ ZM1 は ETA の構造遺伝子を保有し、溶原化した株を ETA 産生とした。 ϕ ZM1 の血清型は A, B, F のいずれでもなく、決定できなかった。

II. アイソトープの利用および測定法に関する研究

多数の核種を含む試料を同時に分離解析する方法として、液体および NaI (TI) シンチレーション測定法を用いた最確値法を提唱した。本法は化学分離操作の必要がなく、コンピュータ処理により容易に結果が得られるので放射能分析法として多くの応用が考えられる。本解析法は他の放射線検出器にも適用できるので、プラスチックシンチレータさらにチェレンコフ測定法への拡大を図った。また、放射線管理面への応用として液シン-NaI (TI) シンチレータ系からなる環境水モニタを構築し、その性能を調べた。現在、放射線防護の観点から一般環境における放射能監視モニタの重要性が指摘されているが従来のモニタでは核種分析が困難であり、これを解決できるモニタとして有望である。

「点検・評価」

教育については、大学院共通カリキュラムを担当し、医学研究における RI の利用が重要な研究手段となっていることを、実習を通して理解させると共に、特に、将来研究を進める上で必要な RI の基礎知識、安全取扱い、基礎技術を習得させるよう心がけている。また、放射線障害防止法により RI を取扱う者は RI に関する教育・訓練の受講が義務づけられており、本年度は 9 回実施し、208 名が受講、148 名が RI 取扱者として登録した。

研究面においては、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。前者に関しては、黄色ブドウ球菌の産生する Exfoliative toxin A の遺伝子がバクテリオファージ上にあることを明らかにした。毒素産生は病原株に特異的であると考えられてきたが、ファージの溶原化により ETA 非産生から産生と変換する事実は、黄色ブドウ球菌の環境へ

の適応の高さを示すものである。ETA 変換ファージの遺伝的解析は ETA 産生菌による Staphylococcal scalded-skin syndrome の発症機作の解明に役立つものと考えられる。これらの研究については細菌学会、ブドウ球菌研究会および論文として発表した。

RI の新しい測定法として最小 2 乗法を用いた同時多核種分析法を開発しており、昨年度は液シン-NaI (TI) シンチレータの測定系に適用した。本年度は他の放射線検出器への適用と同時に、放射線防護を目的とした核種分析型水モニタを構築した。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として発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshizawa Y, Sakurada J, Sakurai S (Kohno Clinic Med Res Inst), Machida K, Kondo I, Masuda S. An exfoliative toxin A-converting phage isolated from *Staphylococcus aureus* strain ZM. *Microbiol Immunol* 2000; 44: 189-91.
- 2) Takiue M, Nataka T, Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ). Hybrid radioassay technique for multiple beta-emitter mixtures using liquid and NaI(Tl) scintillation spectrometers. *Appl Radiat Isot* 1999; 51(4): 429-34.
- 3) 藤井張生(東医歯大), 松野 清(富士電エンジ), 瀧上 誠. 核種分析型 β 線水モニタの構築. *Radioisotopes* 1999; 48(7): 465-71.
- 4) Furuta E (Ochanomizu Univ), Yoshizawa Y, Nataka T, Takiue M. Monitoring of ^3H -surface contamination by non-contact radioluminography. *Health Physics* 2000; 78(1): 90-3.
- 5) 関根 広, 瀧上 誠, 吉沢幸夫, 名竹孝志, 兼平千裕. 新しい可視化可能な高感度化学線量計の有用性—血液照射等への応用—. *日医放線会誌* 1999; 59(11): 526-8.

III. 学会発表

- 1) 吉沢幸夫, 櫻田純次, 益田昭吾. ETA 産生がファージ変換によることの証明. 第 44 回ブドウ球菌研究会. 仙台, 9 月.
- 2) 藤井張生(東医歯大), 松野 清(富士電エンジ), 瀧上 誠. 液シン型水モニタおよび γ 線水モニタによる多核種分析. 第 34 回保健物理学会研究発表会. 大分, 5 月.
- 3) 瀧上 誠, 名竹孝志, 藤井張生(東医歯大). 液体および NaI (TI) シンチレータによる混合試料の分離測定. 第 36 回理工学同位元素研究発表会. 東京, 7 月.

- 4) 吉沢幸夫, 河合久代. フルオロ・イメージアナライザ FLA2000 による放射能解析. 第 116 回成医会. 東京, 10 月.
- 5) 村上 勲¹⁾, 志村美奈¹⁾, 森田裕子¹⁾, 吉沢幸夫, 本間義夫¹⁾ (共立薬大). ラットの superoxide dismutase 活性に及ぼす X 線照射効果について. 日本原子力学会 2000 年春の学会. 愛媛, 3 月.

増加と IID/X 線維比率の減少は 10% 部位で高く、90% 部位で低い結果が得られた。以上の成績は、懸垂に伴うラット足底筋の筋線維組成変化は IIB と IID/X 線維では筋全体に変化が生じ、特に近位部で顕著であること、IIA と I 線維は中間位付近でのみ変化がみられるなどタイプや長軸方向の部位により変化が異なることが示唆された。

「点検・評価」

当研究室では看護学科、第三看護専門学校の体育実技ならびに医学科の研究室配属を担当しており、学生教育に従事している。研究面では研究助成の採択などにより新たな機器を購入し、研究・分析にこれまでとは違った観点からのアプローチが加わったことは今後の発展を期待させる。原著論文の発表数を増やしていくことが課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 山田 茂(東京大学), 小川芳徳. 腱切除法による骨格筋肥大時のマクロファージの役割. 体力科学 1999; 48: 509-14.
- 2) 湊久美子(和洋女子大), 成澤三雄¹⁾, 小林啓三¹⁾, 刈谷文彦¹⁾ (1国際武道大学), 春日規克(愛知教育大学), 山内秀樹 ほか. 発育期の運動習慣による腓外分泌機能への効果とその個体差. 小野スポーツ科学 1999; 7: 113-22.
- 3) 山内秀樹. 筋萎縮に対するビタミン E 補充と筋運動の効果. 健康医科学 2000; 15: 150-4.

II. 総 説

- 1) 小川芳徳, 宮野佐年. 筋力増強のメカニズム. 理学療法 1999; 16: 437-41.

III. 学会発表

- 1) 小川芳徳, 宮野佐年. 単一運動単位の放電様式の解析についての検討. 第 36 回日本リハビリテーション医学会. 鹿児島, 5 月. [リハ医学 1999; 36: 796]
- 2) 山内秀樹, 田端淳一(金沢大学大学院), 殷 祥洙, 宮野佐年. 長期非荷重状態が引き起こす組織化学的特徴の部位別検討. 第 36 回日本リハビリテーション医学会. 鹿児島, 5 月. [リハ医学 1999; 36: 802]
- 3) 殷 祥洙, 山内秀樹, 河井宏之(国療東宇都宮病院), 宮野佐年, 猪飼哲夫(東京都リハビリテーション病院), 米本恭三(東京都立保健科学大学). ジャンプトレーニングが後肢懸垂ラットの大腿骨に与える影響. 第 36 回日本リハビリテーション医学会. 鹿児島, 5 月. [リハ医学 1999; 36: 865]

- 4) 山内秀樹, 宮野佐年, 田端淳一(金沢大学大学院), 米本恭三(東京都立保健科学大学). 後肢懸垂に伴う速筋における筋線維組成変化. 第 116 回日本体力医学会関東地方会. 東京, 6 月. [体力科学 1999; 48: 668]
- 5) 小川芳徳, 宮野佐年. 感染に対して抵抗力を示したトレーニングマウスの免疫能. 第 54 回日本体力医学会. 熊本, 9 月. [体力科学 1999; 48: 892]
- 6) 山内秀樹, 田端淳一(金沢大学大学院), 宮野佐年. 長期非荷重によるラット足底筋の IIB 線維比率の増加. 第 54 回日本体力医学会. 熊本, 9 月. [体力科学 1999; 48: 715]
- 7) 辻本尚哉(久留米大学), 鈴木英樹¹⁾, 山内秀樹, 春日規克¹⁾ (1愛知教育大学). ラット下肢骨格筋に対する活動量制限の影響. 第 54 回日本体力医学会. 熊本, 9 月. [体力科学 1999; 48: 794]
- 8) 山内秀樹, 平野大志, 宮野佐年. ラット内側腓腹筋と足底筋における筋線維組成の部位特異性. 第 116 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 1999; 114: 280]

宇宙航空医学研究室

教授：栗原 敏 環境生理学
助教授：須藤 正道 航空・宇宙医学，重力生理学，情報科学
講師：中家 優幸 宇宙医学

研究概要

I. 視性自覚的垂直位による空間識認識機能の研究

1. 練習効果による変化

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開発した。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6回行わせ，その後水平方向も同様に6回行わせた。最初に表示される点は，乱数によりずれを持たせた。また，右回転，左回転と順番に行わせた。結果はディスクに保存され，簡単な統計処理まで行わせた。今回は周辺視野をゴーグルにより取り除き，中心視野のみで測定を行った。被験者は健康な22から30歳の男性5名，女性10名で，測定は座位で行った。また，練習効果を見るために，2日間連続して同様の測定を行った。その結果，垂直方向では1日目は 0.87 ± 1.35 度垂直軸よりずれ，2日目は 1.16 ± 1.78 度であった。水平方向は1日目は -0.03 ± 0.97 度，2日目は -0.43 ± 1.78 度であった。垂直，水平方向とも1日目，2日目の差は見られず，練習効果は認められなかった。また，右回転，左回転による差も認められなかった。真の垂直軸（重力軸）からのずれは約1度程度で，先行研究の結果とも一致した。水平方向に関しては基準軸の上下にばらついたのに対し，垂直方向では右側に偏る傾向が見られた。このことは今回，周辺視野を取り除くためにゴーグルを用い，右目のみで測定を行ったために，このような偏りが生じた可能性が考えられた。

2. 視野条件による変化

実験条件は，周辺視野の情報も含めた両眼視，単眼視による測定と，周辺視野を遮蔽した単眼視による測定を行った。その結果，両眼視では基準軸とのずれが少なく，そのばらつきも少なかった。従って，周辺視野からの情報が垂直軸の決定に重要な役割を果たしていることが示唆された。また，平均値では

基準軸とのずれは約 1° で先行研究の結果と一致した。コンピュータ画面とスクリーンとの測定結果に相関が見られた。以上の結果から本装置はコンピュータのみで視性自覚的垂直位の測定が可能で，今後の宇宙医学の研究，臨床場においての有用性が示唆された。

II. ベッドレスト研究

無重量環境の模擬実験として， 6° head-down bed rest 実験を他施設と共同で行っている。本年度は今までに得られた体液分布，体脂肪，心拍変動などのデータを解析し，head-down 初期および長期間の変化について検討を行った。

III. 共同研究

1. 臨床検査医学との共同研究

ヒト2型糖尿病モデルOLETFラットを用いた糖と脂質代謝におよぼす運動と食事療法の比較を研究した。その結果，運動および食事療法には糖尿病性腎症(DN)の進展抑制効果があるが運動療法のみ効果は少なかった。

2. 航空宇宙技術研究所との共同研究

模擬無重力負荷初期に起こるパフォーマンスの変化を平成10年度に25時間 6° head-down bed rest 研究として行った。そのうち体液分布に関する測定を担当し，インピーダンス法により測定した結果の解析を引き続き行った。

3. 宇宙環境利用に関する公募地上研究

耳石器への直線加速度刺激が空間識に与える影響について研究を行った。実験装置は名古屋大学環境医学研究所宇宙医学実験センターの直線加速度負荷装置を用いて当研究室が開発した空間識測定装置を用いて空間識の変化を観察した。

「点検・評価」

本年度の研究は学外での共同研究が主となり，空間識，体液分布の測定において成果を得た。当研究室が開発した，測定装置は他大学からも共同研究の依頼があり，高い評価を受けた。研究成果に対し学会発表は行っているが論文発表が少ないことが反省点である。

教育面では，医学科4年生の研究室配属において，空間識測定の基礎データの取得を行い，研究の計画から論文作成（レポート）まで一連の作業の指導ができた。講義に関しては，医学科1・2年生，慈恵看護専門学校，慈恵青戸看護専門学校，慈恵第三看護専門学校の1年生の講義を担当し，生理学，情報科

学, コンピュータ演習, 臨床疫学の講義・演習を行い教育成果をあげた。

また, 日本宇宙航空環境医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。

I. 原著論文

- 1) 石井正則, 吉田 茂, 須藤正道, 添田一弘, 中村将裕, 秋山香織, 森山 寛. 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. 宇宙生物科学 1999; 13(1): 14-7.

III. 学会発表

- 1) Sudoh M, Sekiguchi C, Kurihara S. Changes in body fluid distribution during 7 days 6° head-down bed rest. 20th Annual International Gravitational Physiology Meeting. Orlando, June. [J Gravit Physiol 1999; 6(1): 155-6]
- 2) 穂積典子, 鈴木政登, 木村真規, 清水桃子, 中家優幸, 真柄直郎, 町田勝彦. 糖尿病モデル OLET ラットの腎機能および腎の組織形態学的所見におよぼす自由運動の影響. 第 55 回日本体力医学会総会. 富山, 9 月. [体力科学 1999; 48(6): 967]
- 3) 須藤正道, 石井正則, 吉田 茂, 関口千春, 栗原 敏. 視性自覚的垂直位および水平位の測定. 第 45 回日本宇宙航空環境医学会総会. 鹿屋, 9 月. [宇宙航空環境医学 1999; 36(4)]
- 4) 須藤正道, 関口千春, 栗原 敏. 視性自覚的垂直位による空間識認識機能の測定. 第 77 回日本生理学会大会. 横浜, 3 月.
- 5) 吉田 茂, 石井正則, 須藤正道, 中村将裕, 金田健作, 森山 寛, 五十嵐真. 直線加速度刺激による垂直軸および水平軸認知の変化. 第 58 回日本平衡神経科学会総会. 横浜, 11 月. [Equilibrium Res 1999; 58(5): 530]
- 6) 中村将裕, 石井正則, 吉田 茂, 添田一弘, 金田健作, 森山 寛, 須藤正道. 直線加速度負荷時の足圧センサーによる姿勢制御の解析. 第 58 回日本平衡神経科学会総会. 横浜, 11 月. [Equilibrium Res 1999; 58(5): 529]
- 7) 金田健作, 吉田 茂, 中村将裕, 森山 寛, 石井正則, 須藤正道. 直線加速度負荷による耳石機能の変化と頭部動揺の解析. 第 58 回日本平衡神経科学会総会. 横浜, 11 月. [Equilibrium Res 1999; 58(5): 528]

V. その他

- 1) Sudoh M, Sekiguchi C, Kurihara S. Changes in body fluid distribution during 7 days 6° head-down bed rest. J Gravit Physiol 1999; 6(1): 155-6.

医学教育研究室

平成 8 年度からのカリキュラム改定により, 6 年一貫医学教育をコーディネートし, 医学教育に導入される新しい教育技法を調査・研究し, 複雑化する教育業務をサポートする専門部署を設置する必要が生じた。そこで, 平成 10 年 12 月 28 日付で教学委員長を室長に新規に医学教育研究室の設置が教授会議で決められ, 専任, 兼任教員 (2 年任期) の学内公募が行われた。公募にあたり, 医学教育研究室には下記の活動が求められた。① 医学教育関連資料の収集, 分析, 検討, ② 授業改善 (授業参観, アンケート調査とそのフィードバック, 教員への教育技法支援), ③ Faculty Development の実施, ④ 学外実習支援, ⑤ OSCE 支援, ⑥ テュートリアル教育支援, ⑦ その他。

平成 11 年 4 月 1 日に下記の教員が任命され, 医学教育研究室が設置された。

- 室長・教授: 栗原 敏 (教学委員長)
専任・助教授: 福島 統 (解剖学第 1 より出向)
兼任・助教授: 柏木 秀幸 (外科学第 2 より出向)
兼任・講師: 伊坪真理子 (内科学第 1 より出向)
兼任・講師: 川村 哲也 (内科学第 2 より出向)
兼任・講師: 中田 哲也 (第三病院内科学より出向)
兼任・講師: 尾上 尚志 (脳神経外科学より出向)
兼任・助手: 松島 雅人 (内科学第 3 より出向)
兼任・助手: 古谷 伸之 (柏病院総合内科より出向)
兼任・助手: 佐々木英樹 (内科学第 3 より出向)
兼任・助手: 加園 克己 (生理学第 1 物理学研究室より出向)

平成 11 年度は, 公開医学教育セミナー (9 月 8 日: Harvard-Macy Program), 学内 OSCE 説明会 (6 月 22 日, 6 月 28 日, 7 月 1 日, 7 月 9 日, 7 月 14 日) と 10 回の医学教育研究室セミナーを開催した。医学教育関連ワークショップへは, 川村講師が ① Harvard-Macy Program (5 月), 柏木助教授が ② 基本的臨床技能の教育法ワークショップ (10 月), 尾上講師が ③ 研修医のためのワークショップ (12 月), 松島助手が ④ SP 養成者のためのワークショップ (12 月), 福島助教授が ⑤ 高等教育フォーラム (5 月), ⑥ 医学教育学会カリキュラム研究会 (5 月), ⑦ 大学教育学会 (6 月), ⑧ 高等教育フォーラム (7 月), ⑨ 医学教育ユニット会議 (7 月), ⑩ IDE セ

ミナー（8月）、⑪ 名古屋－ミシガンプライマリ－ケアフォーラム（11月）、⑫ 大学教育学会（11月）、⑬ SP 養成者のためのワークショップ、⑭ 大学セミナーハウス教員研修プログラム（1月）に参加した。

学内支援ユニット：① 新入生オリエンテーション、② Early Clinical Exposure、③ 病院見学実習、④ 前臨床実習 I～IV、⑤ 医学総論演習 I～IV、⑥ 症候学演習、⑦ 臨床医学演習（チュートリアル）、⑧ OSCE など。

学内教学関連委員会への参加：① TT 実行委員会、② 教学委員会、③ カリキュラム委員会、④ カリキュラム自己点検・評価委員会、⑤ 臨床実習教育委員会、⑥ 教育施設委員会、⑦ 各試験委員会、⑧ OSCE 委員会、⑨ OSCE 実施委員会、⑩ 選択実習運営委員会、⑪ テュートリアル委員会、⑫ 試験・学事システム改善委員会、⑬ U1 棟教育備品ワーキンググループ、⑭ コンピュータ教育ワーキンググループ、⑮ 4 年次臨床系実習委員会など。

学外活動：① 文部省「医学における教育プログラム研究・開発事業」、② 科学研究費補助「効果的な臨床実習の導入、実施のあり方に関する調査研究」、③ 医学教育学会編集委員会、④ 医学教育学会卒前教育委員会、⑤ 医学教育学会医学教育ユニット会議、⑥ 3 大学間の学生教育交流会など。

平成 11 年度は新規開設年度であったので、十分な活動とは言えないが、今後、講座、診療部を超えた教育単位が増えてくることを予想すると、専任教員の増員が望まれる。

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 予防脳卒中学，健康医学，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，代替医学
講師：宮本 幸夫 放射線診断学

研究概要

診療として人間ドック（総合健診），定期健康診断，予防接種など，健康医学，産業医学，予防医学に関するものを行っている。これらを通して，重篤な心筋梗塞，脳梗塞をひき起こす無症候性脳梗塞，肥満，動脈硬化など，健康医学の中心的な問題について研究を行ってきた。また，健診データから自動的に臓器重症度を判定するロジック開発，労働現場における諸問題など産業医学に関する研究も行ってきた。教育としては，上記に関わる事項について，医学概論，ヒトの時間生物学，医用統計学，産業医学の中で講義を行っている。

I. 生活習慣と無症候性脳梗塞（ACI）

生活習慣要因に関連した ACI の危険因子が，中年年齢群と高齢年齢群間で差があるのかを，ACI 群と健康対照群間で比較検討した。脳ドック検診を受けた中で 45 歳以上の 65 歳未満の中年年齢群，65 歳以上の高齢年齢群を対象とした。その結果，(1) 中年年齢群では，喫煙指数の多さが ACI の有意な危険因子であったが，高齢年齢群では，エタノール積算飲酒量の多さがその危険因子となる傾向がみられた。(2) 生活習慣に関連する性格特性の検討では，中年年齢群で頑固・律義さが有意な危険因子となったが，高齢年齢群では，一定の傾向は得られなかった。以上の成績から，ACI の危険因子は，各年代によって異なるが，高齢年齢群においては，いわゆる加齢現象に代表されるような確定困難な内的外的危険因子の関与が推定さ

れた。

II. 生活習慣と高脂血症

生活習慣病には多くの疾病が含まれる。疾病の発症・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している。今年は高脂血症，とくに LDL コレステロールについて研究した。食事の脂肪の過多，食事の過多，食事時間が短いなどの食事の要因が寄与していた。しかし，各要因の寄与度は低く要因は多様であった。

III. 生活習慣と動脈硬化

健診受診者を対象とした血中の plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 濃度と生活習慣の関連性に検討で，PAI-1 高値の者は，肥満，飲酒過多，喫煙という，好ましくない生活習慣を有しているという結果が得た。

IV. 超音波照射による皮脂肪減少効果

特定の条件の超音波照射により，腹部皮下脂肪厚が変化するか否かを，健康者を対象に検討し，照射側の皮脂肪厚は，非照射側に比べ，有意に減少することを認めた。

V. 動脈硬化

1. 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。以前よりカナダとの共同研究を行ってきたが，現在は人種による血中 ASP 濃度の比較について検討を進めた。

2. 若年発症心筋梗塞の危険因子

45 歳未満発症の心筋梗塞患者の危険因子を検討する YACHT Study では，慈恵医大の症例の蓄積を行い，J-YACHT Study の解析段階にもっていくことができた。

VI. 産業医学

1. 自動判定理論の構築

人間ドックでは多種類の検査項目から 1 つの臓器

の重症度を判定するため、自動判定プログラムの成否が重要な鍵を握る。今年はこのプログラムの見直しを5年ぶりに行った。脂質判定はLDLコレステロールの導入、肝臓・胆のう、腎臓の判定については超音波画像所見と血液検査結果との複合判定などのプログラム研究を行った。

2. 産業医学における法律問題

企業内健康管理の背景にある法律の諸問題を研究した。

「点検・評価」

研究の主体は生活習慣病の予防と産業医学に重点をおいてきた。まず、無症候性脳梗塞の危険因子を生活習慣要因から検討した臨床研究はほとんどなされていないので、この研究は価値あるものと思われる。しかし本研究の短所として、検討症例数が少ないこと、厳密な男女別の分析をしていないこと、MRI上検出された梗塞巣におけるタイプ別の危険因子の検討を行っていないことなどがあげられる。今後更に症例を増やして、多変量解析を含めたより詳細な統計学的解析が必要である。

PAI-1と生活習慣に関する研究結果は興味深いものであった。超音波照射による脂肪分解の研究結果は画期的であり、より広範囲、長時間照射の有効性と安全性の検討および脂肪分解機除の解明が今後必要である。J-YACHT Studyは慈恵独自の成績に基づくものであり、海外の共同研究者の成績との対比が待たれるところである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 908-12.
- 2) Mori Y, Murakawa Y, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y, Nobukata H, et al. Effect of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester on insulin resistance and hypertension in dahl salt-sensitive rats. *Metabolism* 1999; 48: 1089-95.
- 3) 豊原敬三, 和田高士, 福元 耕, 栗栖敦子, 佐々木温子, 大野 誠 ほか. ライフスタイル要因からみた無症候性脳梗塞の成因. *健康医* 1999; 14: 69-73.
- 4) 豊原敬三, 和田高士, 福元 耕, 栗栖敦子, 佐々木温子, 大野 誠 ほか. ライフスタイル要因からみた無症候性脳梗塞の成因. *日未病システム会誌* 1999; 5: 66-9.

- 5) 豊原敬三, 下条貞友¹⁾, 今村恵子¹⁾ (1聖マリアンナ医大), 池田義雄. 慢性期脳梗塞患者に対する amantadine hydrochloride の薬理効果—P31—. *神治療* 1999; 16: 361-6.
- 6) 和田高士, 福元 耕, 池田義雄. 体脂肪率減少が動脈硬化危険因子に及ぼす効果. *日総合健診医会誌* 1999; 26: 128-33.
- 7) 森 豊, 斎藤昌之, 黒川修行, 小宮秀明, 池田義雄. 大豆たん白質の抗肥満効果における褐色脂肪組織内脱共役たん白質の関与: OLETF ラットのカロリー制限による減量実験での検討. *大豆たん白質研* 1999; 2: 118-24.
- 8) 森 豊, 小宮秀明, 稲葉由子, 横山淳一, 田嶋尚子, 池田義雄. トログリタゾン治療と皮下脂肪蓄積一性差ならびに有効例・無効例との関連性について—*Prog Med* 1999; 19: 2527-33.

II. 総 説

- 1) 池田義雄. 糖尿病と運動療法. *臨スポーツ医* 1999; 16: 931-5.
- 2) 池田義雄. 老人保健法における糖尿病検診とその判定法. *日医新報* 1999; 3917: 104-5.
- 3) 池田義雄. 21世紀における我が国の糖尿病像. *日循環器管理研協議会誌* 2000; 35: 23-30.
- 4) 豊原敬三. 男性更年期障害の臨床. *JIM* 1999; 9: 720-3.
- 5) 大野 誠. Overweight に対する WHO の新しい分類. *肥満研* 1999; 5: 129-30.
- 6) 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: 154-9.
- 7) 佐々木温子, 池田義雄. UKPDS のインパクト. 食事療法の有効性と限界. *糖尿病・内分泌科* 1999; 8: 330-8.
- 8) 佐々木温子. 喫煙と糖尿病・肥満. *臨栄* 1999; 95: 815-21.
- 9) 佐々木温子. 喫煙: 愚かなる選択. *大学時報* 1999; 48: 100-5.
- 10) 成宮 学, 池田義雄. 砂糖と肥満・糖尿病. *砂糖類情報* 2000; 42: 1-9.

III. 学会発表

- 1) Toyohara K, Inoue K. Comparison of acute effects of L-DOPA on cerebral metabolism in patients with Parkinson's disease and vascular Parkinsonism by 31P-MRS study. 13rd International Congress on Parkinson's disease. Vancouver, July.
- 2) Sasaki A, Kurisu A, Ohno M, Ikeda Y. Smok-

ing, alcohol consumption and overweight are important determinants of plasma PAI-1 levels in healthy men. The 9th European Congress of Obesity. Milano, June.

- 3) 豊原敬三, 和田高士, 池田義雄, 下條貞友(聖マリアンナ医大). (シンポジウム)無症候性脳梗塞の発現とライフスタイル要因—中高年齢層間での比較. 第8回日本脳ドック学会. 大阪, 8月.
- 4) 大野 誠. (シンポジウム)運動能力の向上と栄養の選択 IIからだの面から 2. 生活習慣病における運動と栄養. 第7回日本運動生理学会. 東京, 10月.
- 5) 大野 誠. (シンポジウム)肥満症の治療戦略—サイクリング予防の実際. 第20回日本臨床栄養協会総会. 東京, 8月.
- 6) 大野 誠. (特別講演)肥満の最新情報と効果的な保健指導. 第20回健保連東京産業保健婦・看護婦連絡協議会総会. 東京, 4月.
- 7) 大野 誠. (市民公開講座)話題の肥満治療法 1. ちまたのダイエットの落とし穴. 第17回肥満・栄養障害研究会. 宇都宮, 6月.
- 8) 大野 誠. (ミニレクチャー)肥満症の診断と治療. 第7回西日本肥満研究会. 宮崎, 7月.
- 9) 大野 誠. (ランチョンセミナー)肥満の新しい判定基準とリバウンドを防ぐ減量指導. 日本総合健診医学会第28回大会. 大宮, 1月.
- 10) 大野 誠. ウェイトサイクリングを防ぐ方策. 第20回日本肥満学会. 東京, 11月. [日肥会誌1999; 5 suppl: 84]
- 11) 和田高士, 池田義雄. 生活習慣からみた肥満の要因. 第40回日本人間ドック学会. 東京, 8月. [健康医14: 506, 2000]
- 12) 和田高士, 池田義雄, 豊原敬三, 大野 誠, 佐々木温子, 福元 耕, 栗栖敦子. LDL コレステロール値に及ぼす生活習慣の影響—生活習慣病に関する研究第2報—. 第116回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌1999; 114: 287-8]
- 13) 和田高士, 池田義雄, 古藤高良, 齋藤 実. オフィスでの健康問題を解決するCD-ROMの開発. 日本総合健診医学会第28回大会. 大宮, 1月.
- 14) 和田高士, 池田義雄. LDL コレステロール値上昇に及ぼす生活習慣. 日本総合健診医学会第28回大会. 大宮, 1月.
- 15) 佐々木温子. (シンポジウム)糖尿病の運動療法. 第4回日本心療内科学会. 大阪, 1月.

IV. 著 書

- 1) 和田高士. 生活習慣病を防ぐ上手な健診の利用法. 東京: 法研, 1999.
- 2) 大野 誠. よい肥満 悪い肥満. 東京: 東京新聞出版局, 1999.

版局, 1999.

- 3) 池田義雄. 目指す血糖コントロールとその術. 坂本信夫 ほか編. 糖尿病 UP-DATE ⑯. 東京: 医歯薬出版, 1999. p. 4-23.
- 4) 池田義雄. 医療と大豆たん白質食品: 肥満・生活習慣病. 藤巻正生 編. 高齢化社会における大豆たん白質食品. 高齢化社会における大豆たん白質食品. 大阪: 不二たん白質研究振興財団, 2000. p. 39-54.
- 5) Mori Y, Ikeda Y. Similarity and dissimilarity between the OLETF rats and obese subjects with NIDDM. In: Shima, K, ed. Obesity and NIDDM lessons from the OLETF rats. Amsterdam: Elsevier, 1999. p. 237-44.
- 6) 和田高士. オフィスの健康. 東京慈恵会医科大学産業医学の会. オフィスの健康CD-ROM. 東京: アスキー, 1999. p. 1-46.
- 7) 佐々木温子, 栗栖敦子, 大野 誠. アディポサイトカインと体重制御. 野上芳美, 竹中秀夫 編. 精神医学レビュー. 東京: (株) ライフ・サイエンス, 1999. p. 18-25.
- 8) 佐々木温子, 池田義雄. UKPDS 報告から: UKPDSの報告をいかに臨床に活かすか. 池田義雄編. インスリン療法1999. 東京: ノボノルディスクファーマ, 1999. p. 115-23.

V. その他

- 1) 豊原敬三. 脳血管障害. 池田義雄. 見る生活習慣病. 東京: 法研, 1999. p. 20-9.
- 2) 豊原敬三, 和田高士, 池田義雄. 無症候性脳梗塞とライフスタイル要因. 大塚医報1999; 541: 42-7.
- 3) 和田高士. 虚血性心疾患. 池田義雄. 見る生活習慣病. 東京: 法研, 1999. p. 10-9.
- 4) 和田高士. 高血圧. 池田義雄. 見る生活習慣病. 東京: 法研, 1999. p. 56-61.
- 5) 和田高士. 動脈硬化. 池田義雄. 見る生活習慣病. 東京: 法研, 1999. p. 70-3.

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たち，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。

1) 1999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。今回は社会人アメリカンフットボールチームの9年間の体力と外傷・障害の推移について検討を行った。体力の増強に伴い，チーム成績の向上がみられたが，体力の向上と外傷・障害の発生には明らかな相関は見られなかった。レーシングドライバーの体力について検討し，カテゴリ別にトレーニングプログラムを作成した。レーシングドライバーの体力についての研究は少なく，今後も引き続き研究を続けていく予定である。

スポーツ選手の外傷・障害に対する低出力レーザーの疼痛に対する治療効果について検討した。繰り返しの小さな外力が原因となるスポーツ障害に対して，低出力レーザーの治療効果があることがわかった。

2) 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久的有酸素負荷の生体応答について今年度も引き続き研究を行った。

3) 発育期サッカー選手の外傷・障害について，研究を継続した。日本サッカー協会ナショナルトレーニングセンターに参加した11～12歳，13～14歳，15～17歳の3群で外傷・障害の種類，部位について検討した。練習時間と外傷・障害の発生には相関はみられなかったが，年齢が上がるにつれて外傷・障害の発生率が増加した。また，11～12歳では膝関節の障害が，13～14歳では膝関節に加えて腰部の障害が多くみられ，15～17歳では障害の部位が多様化して

いた。また，日本代表サッカーチームに対して，年間を通して選手のコンディションを管理する目的で血液検査を実施した。いっけんコンディションが良好に見える選手でも鉄欠乏性貧血の初期であったり，CK値の上昇が見られたり，疾病の顕性化に効果があることが判明した。血液検査を定期的実施することにより，選手の健康管理に効果があることが分かった。

4) 前年度に引き続き，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いて検討した。

5) その他

国際サッカー連盟の国際審判員に対して，定期的にメディカルチェックを実施してきた。国際審判員は，体力的には優れているが平均年齢が40歳であり，高脂血症や高尿酸血症など生活習慣病の危険因子を持っているものがみられた。体力トレーニングだけでなく，定期的な医学管理の必要性が示唆された。

「点検・評価」

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きた。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，3) 学校における部活動あるいはスポーツクラブ活動を行っている発育期スポーツ選手，そして 4) 女子の競技選手の4群である。1) の競技選手については，アメリカンフットボールの外傷・障害と体力の関係について調査研究を行った。レーシングドライバーの競技力向上のためのトレーニング処方を行い，競技成績の向上をみた。また，スポーツ外傷・障害の治療法の一つとして低出力レーザーが有効であることを研究した。2) の中高年については，超長距離走における生体応答について検討を続けている。3) の発育期については，全国から選抜された11歳から17歳までのサッカー選手の外傷・障害を継続的に調査している。4) 女子については，高温環境と競技能力について検討し，適切な暑熱対策を作成した。

競技スポーツ選手だけでなく発育期スポーツ選手のスポーツ障害の予防について，スポーツ種目ごとに研究して行くことが重要である。次年度以降，これまで関わらなかったスポーツについても研究を広げたいと考えている。また，高齢化社会をむかえ，中

高年の健康とスポーツの関連性が重要になってきている。今後は、中高年の健康に及ぼすスポーツの影響についてより深く研究を続けていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 河野照茂, 大島 襄¹⁾, 高木俊男¹⁾, 池田俊一¹⁾, 鍋島和男¹⁾, 若山待久¹⁾ (日本サッカー協会スポーツ医学委員会) ほか. 高温環境が女子サッカー選手に与える影響. 臨スポーツ医 1999; 16(10): 1193-6.
- 2) 河野照茂. 中高年スポーツ愛好家の医学管理上の問題点. 日本体育学会第 50 回記念大会誌 2000; 3: 179-83.
- 3) 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生体応答—特に循環器系を中心に—. 日本臨床スポーツ医学会誌 2000; 8(1): 76-82.

III. 学会発表

- 1) 白旗敏克, 小原 誠, 河野照茂, 遠藤陽一, 中島幸則, 中村 豊 ほか. スポーツ外傷・障害に対する低出力レーザーの効果. 第 3 回日本レーザー・スポーツ医学学会学術集会. 東京, 10 月.
- 2) 河野照茂, 上田宏樹(聖マリ医大), 大野拓也(昭和医大). 発育期サッカー選手の外傷・障害について. 第 25 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 神戸, 5 月. [整スポ会誌 1999; 19(2): 61]
- 3) 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の体力と外傷・障害の推移. 第 54 回日本体力医学会総会. 熊本, 9 月. [体力科学 1999; 48(6): 981]
- 4) 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. カテゴリー別レーシングドライバーの体力. 第 54 回日本体力医学会総会. 熊本, 9 月. [体力科学 1999; 48(6): 834]
- 5) 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 回日本医学会総会日本体力医学会シンポジウム. 東京, 3 月.
- 6) 河野照茂, 小原 誠, 白旗敏克, 遠藤陽一, 佐藤美弥子, 中島幸則 ほか. サッカー国際審判員に対するメディカルチェックの重要性. 第 10 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11 月. [日本臨床スポーツ医学会誌 1999; 7(4): 82]
- 7) 太田 眞, 小原 誠, 中島幸則, 中村 豊, 阿部美弥子, 遠藤陽一 ほか. 250 km ウルトラマラソンにおける生体応答(凝固線溶系を中心に). 第 22 回プライマリーケア学会. つくば, 6 月.
- 8) 福林 徹¹⁾, 大島 襄¹⁾, 青木治人¹⁾, 宮川俊平¹⁾, 河

野照茂, 森川嗣夫¹⁾ (日本サッカー協会スポーツ医学委員会) ほか. 日本代表サッカー選手の血液所見. 第 10 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11 月. [日本臨床スポーツ医学会誌 1999; 7(4): 95]

- 9) 小原 誠. (特別講演) 慈恵にお世話になった 40 年—医師として, 患者として—. 第 21 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 10) 中島幸則, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 阿部美弥子 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 116 回成医会総会. 東京, 10 月.

IV. 著 書

- 1) 河野照茂. 超音波治療, 温熱療法, マイクロウエーブ, 低周波治療, 過流浴. 黒田善雄(日本女子体育大学), 中嶋寛之(日本体育大学), 小林修平(和洋女子大学), 村山正博(聖マリアンナ医科大学), 河野一郎(筑波大学). スポーツ医科学キーワード: 臨床スポーツ医学臨時増刊号. 東京: 文光堂, 1999. p. 63, 92, 371, 382, 506.
- 2) 大島 襄(執筆協力 阿部美弥子, 中島幸則, 中村豊). スポーツ外傷・障害とは. 大島 襄, 福田国彦編. スポーツ外傷・障害の MRI. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1999. p. 1-11.

医 学 科 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の変化を見せている。その時代を生き抜いた詩人達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、北川冬彦、安西冬衛の短詩型詩を中心に論じた。彼らの昭和初期(1920年代後半)の詩に見られる、映像の明確な表現が、他の芸術分野、特に映像を主軸とした新しい総合芸術である、映画の表現と、どのような関係にあるのかを考えたのである。その結果彼らのモダニズム詩の表現に、これまで考えられていたこととは逆向きの影響、つまり映画から文学への影響が存在することを、明らかにすることができた。

研 究 業 績

III. 学会発表

- 1) 田村圭司、新散文詩運動と映画、日本近代文学会6月例会、東京、6月。

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。

日本においても、司法改革とも連動しながら法学

部教育の課題およびあり方が問われている現在、イタリアの経験は、新たな知見を加えることができた。

II. ポルトガル法の法社会学的研究

本研究は、ポルトガルの現代史の中で国政、とりわけ憲法、行政制度、地方制度等々の現状と問題点を明らかにしようとするものである。

日本におけるポルトガル法の研究は、まったく蓄積のない分野であり、今後の研究課題の一端を示すことができた。

研 究 業 績

IV. 著 書

- 1) 村上義和 編、イタリアを知るための55章、東京：明石書店、1999。

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(一書は既刊、他書は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(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回研究大会を開催した。個人的には、この大会で『放送英語の電子コーパス化の試みーインターネットを活用して』というタイトルで研究発表を行った。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

IV. 著書

- 1) 佐藤尚孝, 木原研三監修. グランドセンチュリー英和辞典. 東京: 三省堂, 2000.

ドイツ語

助教授: 白崎 嘉昭 詩的リアリスムの文学, 現代スイス文学, シラー研究

研究概要ならびに点検・評価

I. 詩的リアリスムの文学

従来継続してきた十九世紀における抒情詩の時代的地域的比較研究を踏まえ, 今年度からは, より基本的かつ理論的なアプローチをめざし, 汎ヨーロッパ的概念としての《リアリスムス》を, 詩歌・小説・劇作品の具体的様相として探るとともに, その概念上の基盤をなす, 古代ギリシア哲学における実在論, 中世スコラ哲学における実念論等 (いずれも原語は Realismus) との関連において, この文学現象の解明に着手した。なお, 1998 年韓国シンポジウムにおける発表は, 本研究のいわば序論をなすものである。

II. 現代スイス文学

おなじく継続的に取り上げてきたこの研究は, 上記リアリスムス研究の延長線上に成立するものであるが, ここではむしろ純粹=文学研究上の問題意識に先立って, 現代ドイツ語表現の一端相としてのスイス圏ドイツ語を関心の対象にすえている。本テーマは, スイス文学研究会におけるプロジェクト『現代短編集』(仮題, スイス政府助成図書として刊行予定) の編集・翻訳・刊行というプロセスに呼応して, なお数年にわたって継続される。

III. シラー研究

ドイツ文学最大の詩人のひとりフリードリヒ・シラーは, その旺盛な作家活動と高遠な思想・文学観にもかかわらず, これまでヴァイマル古典主義を代表する劇作家, ドイツ・イデアリスムの典型的詩人としてのみ評価の対象とされてきたと言って差し支えない。これはひとえに, シラーをドイツ文学という固有のカノンに当てはめ, もっぱらゲータ追隨者の像をこととしてきたことに由来している。それはまた, その後の時代におけるドイツ・イデアリスム

スの不幸な継承という問題にも直接関わっている。本研究をとおしてわたしは, この詩人の多面的かつ豊富な作品世界を, 当初は劇音楽との関係を通じて明らかにしてゆきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shirasaki Y. Zu einigen offenen Fragen in der neueren Realismus-Diskussion. WASEDA-Blätter 1999; 6: 92-9.

V. その他

- 1) 白崎嘉昭. 第6回ソラク山シンポジウム報告. ドイツ文学 1999; 102: 167-9.

自然科学系

数学

助教授: 鈴木 暁之 代数学, 統計学, 数学教育

研究概要

I. 統計学 (数学教育)

次の結果はよく知られている:

「二項分布の正規近似を用いて, 成功確率 p の信頼係数 0.95 の信頼区間 $[p_0, p_1]$ が得られる。ここに p は未知である。

この区間は区間

$$\left[\bar{p} - 1.96 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}, \bar{p} + 1.96 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}} \right] \quad (1)$$

で近似される。」

$p_0(p_1)$ と区間 (1) の下端 (上端) の関係を与えよう。結果は次のようになる:

$$p_i = \bar{p} \mp 1.96 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}} + O\left(\frac{1}{n}\right) \quad (2)$$

($i=0, 1$; 0 のとき -, 1 のとき + をとる)

ここに, O は同位の無限小を表す。

【証明の要点】

n を標本の大きさ, x を成功回数とする。区間 $[p_0, p_1]$ は不等式

$$\left| \frac{x-np}{\sqrt{np(n-p)}} \right| \leq 1.96$$

を p について解いて得られる。 $\epsilon = 1.96^2/n$

とし, 関数 $(1+y)^{1/2}, (1+y)^{-1}$ のマクローリン展開を

この解に適用すれば

$$p_i = \bar{p} + \frac{\varepsilon}{2} \pm \sqrt{\varepsilon \sqrt{\bar{p}(1-\bar{p})}} \\ \times \left(1 + \frac{\varepsilon}{8\bar{p}(1-\bar{p})} + O(\varepsilon^2) \right) (1 - O(\varepsilon)) \\ = \bar{p} \pm \sqrt{\varepsilon \sqrt{\bar{p}(1-\bar{p})}} + O(\varepsilon)$$

となり、(2)の結果を得る。

研究業績

IV. 著書

- 1) 鈴木暁之. 統計学の基礎. 東京: 東京電機大学出版局, 2000.

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. 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とう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た。なお、本研究の一部は法医学講座 一杉正仁助手との共同研究である。

II. 経時的血液粘度測定法の開発

血液粘度は血液全体の流動性の指標となり、また、血液凝固時間の測定は凝固亢進状態を知る手がかりとして重要である。今回われわれは、採血直後から凝固までの血液粘度の経時変化について、血液凝固防止剤を添加せずに測定する方法を開発した。そして、様々な条件下で測定を行い、長時間の安静座位の前後では下肢静脈血の粘度が有意に上昇することを証明した。この結果は、下肢静脈血栓症発症の病態生理的有用な情報である。なお、本研究の一部は法医学講座 一杉正仁助手との共同研究である。

III. 生物物理学:

1) 生物発光

東京理科大学物理教室の鈴木清光氏の所で、生物発光の研究に参加した。特に、発光バクテリア (*V. fischeri*) の発光強度と発光個所の測定に参加した。バクテリアの発光に、周期現象がみられたが、時間分解能の問題が生じた。当方では、発光バクテリアと源氏ボタルルシフェリンの発光スペクトルを蛍光光度計を用いて測定した。発光ピークは前者では476.5 nm, 後者では554.6 nmであった。また、発光強度は時間と共に増加したが、これは増殖のためであると思われる(この測定は、生理学講座第二研究室において、小西氏の御援助を戴いて行いました。)

2) リン脂質膜

膜のリップル構造モデルを含む論文を準備中であるが、リップルの周期に層間距離が影響を与えるのではないかと考えている。

IV. 非平衡緩和法

非平衡緩和法はイジング模型その他に対して次々に適用されて、その有効性が示されている。メトロポリス型遷移確率を用いたモンテカルロシミュレーションを行い、系の秩序変数が巾の時間減衰を示すのか、それより速く減衰するかをみれば、観測している点が臨界点なのか、それ以外なのかを知ることができる。臨界点上の巾減衰の指数は、熱平衡状態の臨界指数と関連している。以上の手順を、例えば1次相転移を示す系に適用すると、ヒステリシスのために転移点がうまく決定できないことが予測できる。今回は温度に関する2次、1次相転移を示す2次元ポッツ模型を対象にして、非平衡緩和の振舞いを調べることにした。スピンの状態数が増加すると1次転移のヒステリシスによる困難が現われるので、1つの可能性としてマイクロカノニカル法を採用して、まずはスピン状態数が2,3の計算を行った。得られた臨界指数は解析的厳密解の値に近かった。スピン状態数が大きい場合のシミュレーションは次の課題である。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 丹羽宗弘, 今泉忠芳, 一杉正仁. 肺の力学的特性に関する研究. 第116回成医会総会. 東京, 10月.
- 2) 加園克己, 尾関之康. ミクロカノニカル法における非平衡緩和の振舞い. 日本物理学会秋の分科会. 盛岡, 9月.

V. その他

- 1) 加園克己. Linux と Windows を用いた情報教養教育システム. 情報処理教育研究会第 10 回. 仙台, 11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. チアゾリジン誘導体の合成

β -aminotiol と α -bromo-steroidal ketone 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。また、これらの生成物のいくつかは KB/S Cell, KB/VJ300 Cell, P388 Cell に対して強い細胞毒性を有していることも前回報告した。現在、この新奇反応の機構を前年度より継続して検討している。また、この反応をステロイドより小さい分子の α -bromo-cyclohexanone やそのアルキル誘導体、直鎖の α -haloalkanone, bromoacetophenone に適用した。その結果、 α -bromo-cyclohexanone と直鎖の α -haloalkanone はステロイド化合物と同様の反応が起こり α -keto-spiro-thiazolidine の生成が確認されたが、cyclohexanone のアルキル誘導体、bromoacetophenone については thiazine の生成が確認された。同じ α -bromo-ketone 基を持っていても基質の違いで反応性が大きく異なるという興味ある知見を得た。今後、反応機構と生成物の細胞毒性を検討する。

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、今後有用な化合物の合成に利用価値がある。

1) 高圧水銀ランプ照射下での環状ケトンの新しい self-coupling 反応: cycloalkanone (cycloheptanone, cyclooctanone, cyclododecanone) のアルコールやヘキサン-水溶液を高圧水銀ランプで照射すると self-coupling 反応が起こり、収率良く相当するピナコール誘導体が生成することが判明した。しかし、cyclohexanone, 2-methyl-, 2-phenyl-, 4-methyl-cyclohexanone, 5 α -, 5 β -cholestan-3-one の場合はピナコール誘導体は得られず dimethyl

acetal が生成した。

2) α -iodo ketone の光照射による α , β -unsaturated ketone への変換: α -iodoketone のヘキサン溶液を窒素気流中、高圧水銀ランプ ($\lambda > 300$ nm) で照射すると相当する α , β -unsaturated ketone が高収率で得られた。この方法は有機合成における有用な中間体である α , β -unsaturated ketone の簡便でクリーンの合成法として注目されている。

III. グリシン置換 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 IC₅₀ = 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。Stylostatin 1 の構成アミノ酸の 1 つをそれぞれグリシンで置換したアナログを合成し、これらの構造と活性について検討している。アナログペプチドの合成において、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と、一般に利用されている有機塩基 (トリエチルアミン) に比べ、副反応が抑制され、目的のペプチドが収率よく得られることがわかった。現在、反応性の向上および副反応を抑制する機構について検討している。

「点検・評価」

ステロイドチアゾリジン誘導体の合成, Stylostatin 1 アナログの合成研究では、生理活性の面において興味を持てる知見が得られた。しかし、これらの反応の機構に関しては、今後詳細な研究が必要である。一方、環境にやさしく、簡便な光化学反応を利用した新しいタイプの合成法を開発した。これらの合成法の一般化、高収率化は今後の課題として残っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ji S¹⁾, Matsushita M¹⁾, Takahashi T, Horiuchi A¹⁾ (¹Rikkyo Univ). Novel self-coupling reaction of cyclic ketones under a high-pressure mercury lamp. *Tetrahedron Lett* 1999; 40: 6791-4.
- 2) Ji S¹⁾, Takahashi E¹⁾, Takahashi T, Horiuchi A¹⁾ (¹Rikkyo Univ). Synthesis of α , β -unsaturated ketone from α -iodo ketone using photoirradiation. *Tetrahedron Lett* 1999; 40: 9263-6.

III. 学会発表

- 1) Takahashi T, Matsushita M¹⁾, Tozawa M, Janzen R¹⁾, Horiuchi A¹⁾ (Rikkyo Univ). Synthesis and stereochemistry of steroidal spiro-thiazolidine. 37th IUPAC Congress. Berlin, Aug.
- 2) 植木鉄也¹⁾, 高橋繁朗¹⁾, 橋元親夫, 高橋知義, 杉山卓(京大化研), 堀内 昭¹⁾ (立教大理). セリウム(IV)塩を用いるアルケンとケトンによる C-C 結合形成反応 (3). 日本化学会第 77 秋季年会. 札幌, 9 月.
- 3) 松下正寿¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (立教大理). α -ハロシクロアルカノンおよびシクロアルカノンと β -アミノチオールとの反応. 日本化学会第 78 春季年会. 船橋, 3 月.
- 4) 秋山照幸¹⁾, 厚澤雄二¹⁾, 高野芳光¹⁾, 橋元親夫, 小泊満生¹⁾ (芝浦工大). グリシンで置換された Stylostatin 1 アナログの合成と CD スペクトル. 日本化学会第 78 春季年会. 船橋, 3 月.

生 物 学

助教授: 寺坂 治 細胞生物学
講 師: 平塚 理恵 細胞生物学

研 究 概 要

I. アカマツの花粉管侵入にともなう胚珠細胞の局的細胞死

裸子植物の花粉管伸長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関係を受粉前より胚発生初期まで経時的に観察し、これまでに花粉管の伸長にともなう珠心組織の細胞死は、アポトーシス様であることを報告した。今年度はさらに、① アカマツ珠心細胞におけるアポトーシス様細胞死は伸長した花粉管との接触によって引き起こされ、拡大する。② 冬季における休眠中は花粉管伸長の停止にともなって細胞死の拡大も停止する。③ 休眠後、花粉管の再伸長にともなって管の周辺に再びアポトーシス様細胞死が起こる。④ 珠心細胞の細胞死にともなって放出されるデンプン粒は花粉管伸長のために用いられる。⑤ 細胞死が進行中の珠心細胞においてセルラーゼ活性が高まる。以上より、珠心細胞の細胞死は花粉管伸長機構と強く相関することが明らかになった。

II. 裸子植物の花粉における前葉体細胞の細胞死

ある種の裸子植物花粉では、シダ植物の前葉体の体細胞に相当する前葉体細胞を 1~数個痕跡的に形

成するが、種によっては成熟過程で細胞死を遂げる。昨年度までに、イチヨウの 2 個の前葉体細胞のうち 1 個、アカマツの 2 個ともが TUNEL 法陽性であり、これらの細胞死は DNA の 3'-OH における断片化を伴うことを報告した。本年度はさらにクロマツ、フタマタマオウのそれぞれ 2 個の前葉体細胞が TUNEL 法陽性であり、また、アカマツ花粉の DNA の電気泳動によりラダー構造を検出した。以上より、前葉体細胞の細胞死は、裸子植物において広くみいだされるアポトーシス様プログラム細胞死であることが明らかとなった。

「点検・評価」

本研究が対象とする花粉前葉体細胞と珠心細胞における細胞死は裸子植物の系統発生および生殖機構上の重要な事象であり、プログラム細胞死研究の好材料の一つである。本年度の研究により、それぞれの細胞死がともにアポトーシス様プログラム細胞死である可能性が高まり、その植物学的意義がより明らかとなってきた。しかし、研究の発展に不可欠な *in vitro* における実験系の確立は未だ成功しておらず、今後一層の努力を必要とする。

研 究 業 績

II. 総 説

- 1) 寺坂 治. 花粉内有糸分裂における分裂装置の形態的可塑性. 花粉誌 1999; 45(2): 165-73.

III. 学会発表

- 1) 山田陽子(日女大), 平塚理恵, 寺坂 治. 裸子植物の花粉における前葉体細胞のアポトーシス様細胞死. 第 11 回日本植物形態学会. 秋田, 10 月. [Plant Morphol 1999; 11(1): 84]
- 2) 平塚理恵, 山田陽子(日女大), 寺坂 治. アカマツの花粉管侵入にともなう胚珠組織のアポトーシス様細胞死. 第 63 回日本植物学会. 秋田, 10 月.
- 3) Hiratsuka R, Yamada Y (Japan Women's Univ), Terasaka O. Programmed cell death of *Pinus* nucellus in response to pollen tube penetration. XVI International Botanical Congress. St. Louis, Aug.

<看護学科>

研究概要

本学科は教育研究領域が7つに分かれており、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、領域を越えての共通のテーマについて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、領域間に無用な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

助教授：芳賀佐和子

講師：長谷部佳子

1. 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。

2. 温罨法に関する研究

生理学的、主観的な指標の両面から評価検討を行っている。温熱源を湯たんぽと電気あんかの2種として同一温度で比較した結果からは、就床中は温冷感と快適感、および足趾皮膚血流量が主に影響を受け、両者の密接な関連が示唆された。また、器具による相異として、電気あんかに対する湯たんぽの優位性が明らかにされた。

3. 経管栄養を受けている患者の看護に関する研究

経管栄養を受けている患者の「受け入れ要因」について、患者と看護者を対象に調査を行った。内容は患者へのインフォームドコンセント、苦痛や合併症の程度、日常生活への影響とした。看護者に対しては、経管栄養実施場面を参加観察し、質問紙調査を実施した。

4. 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、様々な対象にアセスメントを実施し調査している。

「点検・評価」

基礎看護学では、看護技術が生体に及ぼす影響およびフィジカルアセスメントに関する教育実践をテーマに研究を行っている。今年度は論文執筆4、学会発表5、その他2である。また、研究費補助金は文部省科学研究費補助金1件である。

研究業績

I. 原著論文

- 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温. 看護 1999; 40(7): 544-8.
- 2) 中山栄純, 山中泰子, 武久弘子¹⁾, 長谷部佳子, 佐藤千史¹⁾ (東京医歯大). 入院生活における時間に関する調査; 病院の面会, 起床・消灯, 食事時間の実態について. ナーシング 1999; 19(9): 136-9.
- 3) 長谷部佳子, 中山栄純, 佐藤千史(東京医歯大). 温罨法が就床中の生体に与える影響に関する実験的研究. 日看研会誌 1999; 22(5): 37-45.
- 4) 佐藤富美子(福島県立医大), 芳賀佐和子, 武田佳子. 高齢者のフィジカル・アセスメントと看護の特徴. 福島医大看紀 2000; 2: 19-28.

III. 学会発表

- 1) 田口直美¹⁾, 長谷部佳子, 山中泰子, 武久弘子, 中山栄純, 佐藤千史¹⁾ (東京医歯大) ほか. 透析患者の旅行支援について. 第44回日本透析医学会. 横浜, 6月. [日透析医学会誌 1999; 32(Suppl): 644]
- 2) 長谷部佳子, 中山栄純, 佐藤千史(東京医歯大). 看護学生の就業継続意識に関する調査; 大学6校と専門学校6校の比較. 第25回日本看護研究学会. 浜松, 7月. [日看研会誌 1999; 22(3): 195]
- 3) 武田佳子, 芳賀佐和子, 新沼まりこ. 血圧測定時の加圧間隔と皮膚血流との関連. 第25回日本看護研究学会. 浜松, 7月. [日看研会誌 1999; 22(3): 278]
- 4) 芳賀佐和子, 小玉敏江, 長谷川美香, 大森祐三子, 武田佳子. 聴力障害のある高齢者の入院時におけるコミュニケーション障害ならびに看護者の反応. 第4回日本老年看護学会. 長野, 11月. [日本老年看護学会第4回学術集会抄録集 1999: 101]
- 5) 佐藤富美子(福島県立医大), 芳賀佐和子, 武田佳子. フィジカルアセスメントで明らかになった高齢者の健康状況と看護の特徴. 第30回日本看護学会. 大宮, 10月. [日本看護学会集録—老人看護—1999: 32]

V. その他

- 1) 芳賀佐和子, 時代の先端を歩く看護婦たち, 看護誌 1999; 63(5): 420-1.
- 2) 佐藤千史(東京医歯大), 長谷部佳子, 卒業研究を楽しむ, Qual Nurs 1999; 5(1): 40-4.

成人看護学

教授: 寺崎 明美

助教授: 深谷智恵子

講師: 川波 公香

1. 手術侵襲が高齢者の精神面におよぼす要因
手術などの身体的侵襲にともなって生じる高齢者の一過性の精神障害に関する研究は, さまざまな報告はあるがその原因は特定されていない。また予防法についても的確な方法がなく対症療法にとどまっている点に注目して研究継続中である。

2. リハビリテーション看護に関する研究
リハビリテーション看護に関して看護管理者の認識, 看護婦(士)の役割についての認識, 看護学生の障害イメージなどの研究を行った。

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・応用して学ぶ形態であり, 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さまざま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, 教材化の実態を帰納法的に明確にしていく事例検討を行った。

4. 高齢者の配偶者喪失における研究
今年度は, 喪失に関わる心理的内容の尺度化の検討を行った。

「点検・評価」

臨床看護に関する研究と実習指導に関する研究を進めているが, 研究に必要な測定用具やデータを処理するための解析用具の購入に費用が高いため, 研究が中断されている物がある。臨床看護研究に関する研究助成を行っている機関は少ないが費用の捻出に努力し研究を継続していきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小原 泉(国立癌センター東病院), 山子輝子, 寺崎明美, 成人看護実習における教材化に関する検討, Quality Nurs 1999; 5(8): 20-7.
- 2) 寺崎明美, 考え, 感じる心を培う看護基礎教育, 日看教会誌 1999; 9(3): 29-41.
- 3) 金子昌子¹⁾, 市村久美子¹⁾, 巻田ふき¹⁾, 奥宮曉子¹⁾(¹⁾茨城県立医療大), 穂積恵子(前茨城県立医療大), 川波公香 ほか, 成人, 老人看護学実習 III 実習の評価—授業組織の観点から—, 茨城病医誌 1999; 17(1): 27-33.
- 4) 野々村典子¹⁾, 宮腰由紀子¹⁾, 奥宮曉子¹⁾, 土屋陽子¹⁾(¹⁾茨城県立医療大), 川波公香, 穂積恵子(前茨城県立医療大) ほか, リハビリテーション領域における看護の役割・機能, 茨城病医誌 1999; 17(1): 19-26.

III. 学会発表

- 1) 深谷智恵子, (シンポジウム)CCUをめぐるチーム医療を考える: 重症集中ケア認定看護師の役割, 第47回日本心臓病学会学術集会, 横浜, 9月.
- 2) 野々村典子¹⁾, 宮腰由紀子¹⁾, 奥宮曉子¹⁾, 土屋陽子¹⁾(¹⁾茨城県立医療大), 川波公香, 穂積恵子(前茨城県立医療大) ほか, 「リハビリテーション看護」に関する認識—看護管理者の全国調査から, 第25回日本看護研究学会, 浜松, 7月, [日看研会誌 1999; 22(3): 344]
- 3) 石鍋圭子(東京都リハビリテーション病院), 野々村典子¹⁾, 土屋陽子¹⁾, 宮腰由紀子¹⁾, 奥宮曉子¹⁾(¹⁾茨城県立医療大), 川波公香 ほか, リハビリテーション看護の「専門性」と看護婦の役割についての認識—リハビリテーションチームの専門職への面接調査から, 第25回日本看護研究学会, 浜松, 7月, [日看研会誌 1999; 22(3): 345]
- 4) 奥宮曉子¹⁾, 宮腰由紀子¹⁾, 川波公香, 野々村典子¹⁾, 土屋陽子¹⁾(¹⁾茨城県立医療大), 穂積恵子 ほか, 看護教育におけるリハビリテーション看護—看護学生の障害イメージ, 態度・行動の講義前後の変化, 第25回日本看護研究学会, 浜松, 7月, [日看研会誌 1999; 22(3): 357]
- 5) 市村久美子(茨城県立医療大), 安岡利一¹⁾, 大仲功一¹⁾, 伊佐地隆¹⁾, 山谷勝子¹⁾, 中山裕紀子¹⁾(茨城県立医療大附属病院), 川波公香, 液状・ゾル状食品の粘度とおいしさの関係(第1報), 第5回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会, 横浜, 9月, [第5回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会(抄録集) 1999: 182]
- 6) 川波公香, 市村久美子(茨城県立医療大), 斎藤裕子¹⁾, 力久由香¹⁾(¹⁾茨城県立医療大附属病院), 脳血管障

害患者の摂食・嚥下リハビリテーション。第11回日本リハビリテーション看護学会。高知，10月。[第11回日本リハビリテーション看護学会集録1999：9-11]

- 7) 吉田真季(野村総研)，石鍋圭子(東京都リハビリテーション病院)，野々村典子¹⁾，奥宮暁子¹⁾，宮腰由紀子¹⁾，土屋陽子¹⁾(茨城県立医療大学)，川波公香 ほか。リハビリテーション・チームにおける職種間連携に関する分析。第37回日本病院管理学会。千葉，10月。[病管理1999；36(増刊)：227]
- 8) 土屋陽子¹⁾，野々村典子¹⁾，奥宮暁子¹⁾(茨城県立医療大)，石鍋圭子(東京都リハビリテーション病院)，川波公香。リハビリテーション看護の役割，機能に関する患者・家族の認識—リハビリテーション専門病院における面接調査から—。第19回日本看護科学学会。静岡，12月。[第19回日本看護科学学会学術集会講演集1999：332-3]

IV. 著 書

- 1) 寺崎明美。IV編7章1節 障害・疾病の理解。研修テキスト：ホームヘルパーII，ホームヘルプサービスの方法。東京：社団法人長寿社会文化協会(WAC)，日本労働者協同組合連合会・高齢者協同組合，1999。p. 11-7。
- 2) 寺崎明美。IX編19章1～5節，7～13節 基本介護技術。研修テキスト：ホームヘルパーIII，ホームヘルプサービスの方法。東京：社団法人長寿社会文化協会(WAC)，日本労働者協同組合連合会・高齢者協同組合，1999。p. 169-304。
- 3) 中島祐三子，寺崎明美。在宅酸素療法指導を行うときの指導のポイント。小島操子編。看護のコツと落とし穴。東京：中山書店，1999。p. 38-9。
- 4) 中島祐三子，寺崎明美。clapping。Squeezingの導入と効果。小島操子編。看護のコツと落とし穴。東京：中山書店，1999。p. 46-7。

V. その他

- 1) 寺崎明美。呼吸抑制薬。エキスパートナーズ2000；16(6)：30-3。
- 2) 寺崎明美。脱水を防ぐ。すこやかファミリー1999；412(増)：26-7。
- 3) 寺崎明美。便秘を防ぐ。すこやかファミリー1999；417(増)：26-7。
- 4) 寺崎明美。部分浴。すこやかファミリー1999；427(増)：26-7。
- 5) 寺崎明美。安心。万全家庭介護。健康のひろば2000；4(4)。
- 6) 山子輝子，深谷智恵子。心筋梗塞患者の看護診断：意思決定上の葛藤。ナーシングカレッジ1999；3(7)：44-50。

- 7) 深谷智恵子。重症集中ケア認定看護師とは。ハートナーシング1999；12(4)：4-7。
- 8) 深谷智恵子。重症集中ケア認定看護師の将来と展望。ハートナーシング1999；12(5)：4-7。
- 9) 深谷智恵子。重症集中ケア。ナーシング・トゥデイ1999；14(1)：12-3。
- 10) 野々村典子¹⁾，奥宮暁子¹⁾，宮腰由紀子¹⁾，土屋陽子¹⁾(茨城県立医療大)，石鍋圭子(東京都リハビリテーション病院)，川波公香 ほか。リハビリテーション看護の専門性確立のための看護援助分析。平成11年度厚生省科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業)研究報告書。
- 11) 川波公香，市村久美子(茨城県立医療大)，カ久由香(茨城県立医療大附属病院)。脳血管障害患者の摂食・嚥下リハビリテーション。大田仁史監修。別冊総合ケア：まちなかでくらす地域リハビリテーション最前線。東京：医歯薬出版，1999。p. 39-40。
- 12) 野々村典子¹⁾，奥宮暁子¹⁾，石鍋圭子(東京都リハビリテーション病院)，宮腰由紀子¹⁾，土屋陽子¹⁾(茨城県立医療大)，川波公香 ほか。オーストラリアのリハビリテーション看護—Kingston Centerの活動を中心に。月刊総合ケア1999；9(12)：50-4。

老人看護学

助教授：櫻井美代子

1. 脳血管障害患者の退院指導に関する研究
高次脳機能障害を有する高齢患者の自宅退院に向けて，患者と家族への退院指導のあり方について事例を元に検討を進めている。特に入院中の試験外泊と家族の自宅介護受容との関連性について検討中である。

2. 老人看護実習の評価

過去4年間の学生の実習記録等の分析から老人看護実習の教授法について評価を行った。短い実習期間で老人の特性を踏まえた質の高い学習効果を得るための指導方法について検討している。

研究業績

II. 総 説

- 1) 櫻井美代子。脳血管障害の急性期看護。こころの臨床1999；18(3)：382-6。
- 2) 櫻井美代子。在宅ケアの現状とホームヘルパーの役割。心と社会1999；30(4)：32-6。

III. 学会発表

- 1) 田畑裕子，木村幸枝，櫻井美代子。老人看護実習の

教授法に関する検討—学生の実習記録の分析から—
第9回日本看護学教育学会。東京，8月。[日本看護学
教育学会誌 1999；9(2)：84]

小児看護学

教授：斎藤 禮子
助教授：濱中 喜代

精神看護学

助教授：出口 禎子

1. 患者看護者関係における依存の問題に関する研究

慢性期の精神疾患患者と看護婦とが関わりあう日常生活行動の援助場面では，多くの治療的要素が認められる。日常生活の側面から治療を支える看護の機能と役割について分析し検討してきたが，看護の援助場面には濃密な精神力動関係が生じること，しかもそこには治療のきっかけとなりうる大切な因子が潜んでいることが多くのケースを通して示唆された。

2. 長期入院患者を対象とした音楽療法と看護に関する研究

治療場面で準備されているプログラムの中で，特に音楽による長期入院患者への治療的影響を検討してきた。生活体験と結びついた音楽は，内的な世界に没入し閉鎖的な行き方をしている病者たちの感性に働きかけ，自立につながる具体的な行動を引き出していく要因になることが，参加観察とその後の分析によって明らかになった。

研究業績

IV. 著書

- 1) 出口禎子。精神科看護における実践研究。東京：文憲堂，1999。
- 2) 美濃由紀子。がん看護における「対人関係」の現象学的アプローチ。東京：ブレン出版，1999。
- 3) 美濃由紀子。がん看護に携わる看護職者の応答的役割。大場正巳，遠藤恵美子，稲吉光子。新しいがん看護。東京：ブレン出版，1999。p. 392-7。

V. その他

- 1) 出口禎子。臨床看護婦の抱える無力感の意味と学習。看管理 1999；4：282-6。
- 2) 出口禎子。身体的ケアの治療的意味 看護の役割の理論的根拠。看管理 1999；10：776-80。
- 3) 美濃由紀子。がん看護における「対人関係」の方法論的意義。総合看護 1999；34：73-9。

1. 気管支喘息の乳幼児をもつ両親の子育てに関連した思いと認識

気管支喘息の乳幼児をもつ母親・父親の子育てに関連した思い・認識とそれらの類似点，相違点を明らかにするために乳幼児の両親に調査した。母親58名，父親47名の資料を得た。子育てに関する思いでは，両親ペアの認識の一致は全般に少なく，「思いやりのある子に」がペアの半数で一致し，高かった。また，「父親役割」の期待，認識も異なっており，これらの結果から，両親が共同で子育てするための相互理解への援助，調整の必要性が示唆された。

2. 気管支喘息の乳幼児を持つ母親の認識と家庭における対応

気管支喘息をもつ乳幼児の母親の家庭における対応を明らかにするために調査した。回収数58名。調査時の児の平均年齢3.9歳，診断2歳であった。母親の80%が発作を起こさないように健康，環境に気を配り，指示された治療をすると回答し，鍛錬は44%であった。20%の母親が発作予防の気遣いをほぼ十分とした。発作時の対応での効果は，吸入，薬，水の順であり，それらは，理解されている内容が実施されており，指導の重要性が示唆された。

「点検・評価」

昨年の調査結果を集計・分析し，学会発表した。気管支喘息の子どもをもつ母親，両親の研究では，低年齢の研究が数少ないため，鍛錬等，実際の対応がみえないところがある。今後は具体的な対応と，課題となった事項について明らかにしていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 濱中喜代，斎藤禮子，佐々木純。気管支喘息の乳幼児を持つ両親の子育てに関連した思いと認識。日本小児看護学会誌 1999；8(2)：14-21。

II. 総説

- 1) 斎藤禮子。鼠径ヘルニアのケアと援助のポイント：検査の準備と介助のポイント。小児看護 2000；23(1)：69-71。
- 2) 佐々木純，斎藤禮子。鼠径ヘルニアのケアと援助の

ポイント：術前の看護のポイント，小児看護 2000；23(1)：72-4.

3) 濱中喜代，鼠径ヘルニアのケアと援助のポイント：術後の看護のポイント，小児看護 2000；23(1)：75-7.

III. 学会発表

1) 濱中喜代，斎藤禮子，佐々木純，刈谷育子，田畑瑠美子，山伏美紀子，気管支喘息の乳幼児をもつ両親の子育てに関連した思いと認識，第9回日本小児看護学会，静岡，7月．[第9回日本小児看護学会講演集 1999；8(1)：74-5]

2) 斎藤禮子，濱中喜代，佐々木純，刈谷育子，田畑瑠美子，山伏美紀子，気管支喘息の乳幼児をもつ母親の認識と家庭における対応，第46回日本小児保健学会，札幌，10月．[第46回日本小児保健学会講演集 1999；522-3]

IV. 著 書

1) 濱中喜代，難病を持つ子どもの心に夢と希望を，日比野正巳 編，図解バリア・フリー百科，東京；TBSブリタニカ，1999. p.46-53.

母性看護学

助教授：河野 洋子

1. 更年期症状と日常生活との関連に関する研究
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，その実態と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て調査を行った中から，今年度は心理状態および対人関係に生じる支障の実態，因子構造および関連要因を分析中である。また，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た調査結果から，日常生活習慣と更年期症状との関連性について検討中である。

2. 産褥期の母子相互関係への看護の構造に関する研究

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。

3. 妊婦健診における問診の演習による教育効果に関する研究

妊婦健診における問診について，妊婦役と看護婦

役のロールプレイングと妊婦の不安・心配ごとを探り当てるシミュレーションゲームを組み合わせた演習を試み，その教育効果について学生から提出されたレポートを資料とし，KJ法により分析中である。

地域看護学

教授：小玉 敏江

講師：櫻井 尚子

1. 保健指導の構造と評価に関する研究

都市部の高齢者を対象とした保健福祉活動における保健婦のコーディネート機能の研究を続けている。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）他と実施し看護系学会で実情分析を報告した。また，地域の難聴高齢者の日常生活行動の特徴と背景から本人・家族をサポートする必要があるとして，その試論を発表した（小玉）。

2. 睡眠に関する研究

公衆衛生の場で働く保健婦が地域高齢者へ睡眠について実施している保健指導の実態と保健婦の意識を調査検討し，学会にて報告した。また，交代勤務者の睡眠覚醒リズムについて活動計を用いて研究している（櫻井）。

「点検・評価」

（教育）地域の状況変化に対応し，家庭訪問見学実習については，市町村から訪問看護ステーションに「場」を変えて実施した。

研究業績

I. 原著論文

1) 小玉敏江，難聴高齢者の地域ケアに関する研究—保健婦の役割に関連して—，専修社会学 2000；12：45-52.

III. 学会発表

1) 相田規子，櫻井尚子，小玉敏江，生活習慣の肥満・脂質異常に及ぼす影響，日本地域看護学会第2回学術集会，山梨，6月。

2) 芳賀佐和子，小玉敏江，長谷川美香，大森祐三子，武田佳子，聴力障害のある高齢者の入院時におけるコミュニケーション障害ならびに看護者の対応，第4回日本老年看護学会，松本，11月。

3) 小玉敏江，吉川雅博（愛知県立大学），濱田豊彦（東京学芸大学），関 宣正（東京都心身障害者福祉セン

ター)。難聴中高年齢者の日常生活対処行動と看護介護者のとらえる問題とのズレ。第4回日本老年看護学会。松本，11月。

- 4) 小玉敏江。難聴中高年齢者の日常生活対処行動の特徴と背景。第19回日本看護科学学会。静岡，12月。
- 5) 櫻井尚子，溝口麻里(豊島区池袋保健所)，本間紀子(練馬区保健所桜台相談所)，佐々木三男。在宅女性健常高齢者の活動量を中心とした睡眠・覚醒リズムの調査。日本睡眠学会第24回学術集会。広島，6月。
- 6) 本間紀子(練馬区保健所桜台相談所)，溝口麻里(豊島区池袋保健所)，櫻井尚子，佐々木三男。保健婦の睡眠衛生に対する意識調査—高齢者の睡眠に関する保健指導の実態—。第103回東京都衛生局学会。東京，11月。

IV. 著 書

- 1) 小玉敏江，高石純子¹⁾，杉本正子¹⁾(¹⁾東京都立保健科学大学)，地域看護を取り巻く保健医療福祉の施策と関係職種。眞船拓子(横浜市立大学看護短期大学部)，杉本正子(東京都立保健科学大学)編。ナースのための地域看護概論 第2版。東京：廣川書店，2000。p.10-34。
- 2) 櫻井尚子。母子保健指導，障害者(児)保健指導，学校保健指導，産業保健指導。成木弘子(日本赤十字看護大学)編。国家試験に出てくる保健必修科目エッセンス 第2版。大阪：メディカ出版，2000。p.78-112,165-70,199-239。
- 3) 星 且二(東京都立大学)，櫻井尚子。健康日本21 地方計画を推進するための方法。星 且二(東京都立大学)編。都市の健康水準—望ましい都市の健康づくりのために—。東京：東京都立大学出版会，2000。p.197-215。

V. その他

- 1) 櫻井尚子。在宅高齢者への睡眠に関する保健指導は十分になされているであろうか—加齢が睡眠に及ぼす影響をふまえて—平成9～11年度文部省科学研究補助金(基盤研究c)研究成果報告書。
- 2) 島内憲夫(順天堂大学)，福本久美子(熊本県健康福祉部)，櫻井尚子，武田順子(神奈川県川崎市多摩保健所)。「健康日本21計画」に基づく今後の健康文化都市のあり方に関する研究。星 且二(東京都立大学)。平成11年度 地域保健総合推進事業「健康日本21計画」に基づく今後の健康文化都市のあり方に関する研究。東京：(財)日本ウェルネス協会，2000。p.6-28。
- 3) 福永一郎(香川医大)，中山照美(香川県国分寺町保健センター)，櫻井尚子，星 且二(都立大学)。市町村健康づくりスタッフのあるべき姿とは？。福永一郎，實成文彦(香川医科大)。市町村健康づくり活動従事者のための健康づくり活動実践研修テキスト(平成11年度

財団法人健康・体力づくり事業財団調査研究委託事業)。高松：成光社，2000。p.69-70。

そ の 他

倫理委員会の年間報告

倫理委員長 高 津 光 洋

本学ではヒトを対象とする医学研究に伴う倫理的、社会的問題点をチェックし、またバイオハザードやケミカルハザードを防止するため倫理委員会を設置し審査を行っている。
99年度の申請件数は58件、うち不承認0件、保留1件であった。

'99年度倫理委員会審査結果

申請区分	承認	不承認	保留	取下げ及び申請の必要なし	計	審査申請
新しい診療手技	10				19	
移植・人工臓器					0	
人為的受精操作					0	
その他の臨床研究	26		1		27	
遺伝子操作	3				3	
RI基礎研究					0	
病原微生物	1				1	
人細胞融合					0	
人癌細胞	2				2	
発癌研究	2				2	
その他	13				13	
合計	57		1		58	

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 (1997)	4	650	3	150	7	800	
11 (1998)	6	750	3	150	9	900	
計	99	13,819	61	2,400	160	16,219	

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
病理学第2	牛込新一郎教授 他 10 名	骨髄ならびに腎における間質細胞の形質転換と線維化機構に関する研究	200 万円	藤井・細谷 各教授
生化学第1	大川 清教授 他 10 名	蛋白質の翻訳ならびに翻訳後修飾と細胞機能の制御	200 万円	戸田・田中 (忠) 各教授
麻酔科学	天木嘉清教授 他 5 名	臨床試料中の微量物質測定を通じた生体の恒常性解析について—質量分析法による測定と医学応用の意義—	200 万円	大友・高津 各教授
薬理学第1	川村将弘教授 他 10 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	50 万円	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計的研究	50 万円	牛島・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	50 万円	牛込・衛藤 各教授

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
生理学第1	馬詰良樹教授	筋収縮における分子構造・機能連関に関する生理学的研究	50 万円
法医学	高津光洋教授	法医解剖の法医病理学的診断の精度評価と向上について	50 万円
リハビリテーション医学	宮野佐年教授	脳卒中のリハビリテーション効果についての研究	50 万円

研究課題：骨髄ならびに腎における間質細胞の形質転換と線維化機構に関する研究

代表研究者：病理学講座第1 牛込新一郎
 共同研究者：病理学講座第2 城 謙輔
 病理学講座第1 宮沢 善夫
 整形外科講座 藤井 克之
 増井 文昭
 内科学講座第2 細谷 龍男
 川村 哲也
 宇都宮保典
 微生物学講座第2 村井 美代
 進士ひとみ
 櫻田 純次
 田嶋亜紀子
 分子免疫学研究部門 齊藤 三郎

この共同研究では、骨髄と腎の間質細胞の形質転換に着目し、臓器の線維化機構につき、それぞれの臓器特性を踏まえ、細胞レベルで解析することを目

的とした。

1. 癌の骨転移巣における溶骨、造骨に関わる骨髄間質細胞の病理形態学的研究においては、癌が骨(髄)に転移してから骨の破壊、形成にいたる過程で癌細胞と骨髄間質細胞 bone marrow stromal cell (BMSC)との関係、さらに破骨細胞、骨芽細胞、マクロファージ (MΦ) との interaction に関わる諸因子について免疫組織化学的に検索した。BMSC や骨芽細胞の増殖、活性化に作用すると思われる PDGF, Endothelin-1, BMP-6, TGF-β が、転移性癌細胞にも証明され、骨形成に関与することが示唆された。

2. マウス尿管上皮細胞の形質転換の基礎的研究に関しては、In situ 型免疫複合体間質性腎炎を用いた in vivo 実験において、炎症病巣の尿管上皮に MHC class II が発現し、また、間質細胞に α-smooth muscle actin が陽性となり、いずれの細胞にも形質転換がみられた。培養実験 (In vitro) においては、マウス尿管上皮細胞は、活性化 T リンパ

球由来の $INF\gamma$ により、MHC class I, MHC class II, ICAM-1の形質転換を示したが、B7-1, B7-2は発現しなかった。マクロファージ由来のサイトカインにより、ICAM-1のみ軽度の形質転換を認めた。つぎに、マウス尿細管上皮のMHC class II発現とスーパー抗原によるTリンパ球活性化に関する研究では、スーパー抗原(精製した黄色ブドウ球菌が産生する外毒素TSST-1)は、 $INF\gamma$ により尿細管上皮に発現したMHCクラスII分子を介して、T細胞レセプター(TCR) $V\beta$ 領域をもつT細胞を活性化した。

3. 骨髄移植を用いた細胞発生の研究に関しては、ICAM-1のリガンドであるCD11bCD18陽性骨髄由来担体細胞(vehicle cells)を用いて、炎症部位(ICAM陽性)に抗炎症性サイトカイン遺伝子を導入するシステムにより、間質病変の進展を抑制しうるかどうかを片側尿管結紮(UUO)モデルを作成し検討した。マクロファージの浸潤、ICAM-1および筋線維芽細胞への形質転換の指標である α -smooth muscle actinの発現が有意に減少し、IL-1の作用を制御することにより腎間質の炎症および線維化への進展を抑制する可能性が示唆された。

これまで個別に行われてきた研究を共同で行うことにより、研究の手法、情報、アイデアを交換し、研究設備、試薬を共同利用し、より質が高く幅の広い研究内容を目指すことができた。

*

研究課題：蛋白質の翻訳ならびに翻訳後修飾と細胞機能の制御

研究代表者：生化学講座	大川 清
共同研究者：生化学講座第2	松藤 千弥
生化学講座第1	朝倉 正
生化学講座第1	高田 耕司
内科学講座第1	戸田剛太郎
内科学講座第1	山内 眞義
内科学講座第1	井上 貴博
産科婦人科学講座	田中 忠夫
産科婦人科学講座	許山 浩司

多彩な細胞機能の制御には従来多くの機能蛋白で試みられている様な蛋白質の発現調節もさることながら、より研究の進歩も著しく方策の豊富な分解を制御することもまた極めて重要な手段である。この研究は蛋白質の機能制御という基礎医学的興味とともに多くの機能蛋白の発現、分解の異常により惹起される病態の理解や制御など臨床医学への応用の可能性も高い。そこで、医学生物学各分野で主たる病態を表現するキーポイントの蛋白質でしかも重点的

に検索されているいくつかの分子をモデルとしてその機能発揮と消長(発現から分解まで)に係わる特徴的な翻訳あるいは翻訳後修飾とその阻害が当該分子の機能変動ひいては細胞機能の制御に及ぼす効果をみる。実験対象とする蛋白質は① antizyme (AZ)の発現調節とオルニチン脱炭酸酵素(ODC)の制御② 抗癌剤誘導アポトーシスの主役蛋白-caspase-3の活性化機構③ 多剤耐性(MDR)関連蛋白の一つP-glycoprotein (Pgp)の機能と分解④ アルコール性肝障害と変異transferrinの糖転移機構⑤ 蛋白分解シグナルであるユビキチン付加標的蛋白の検出と特定一白血球病、不妊症を対象としてである。具体的には、① ODCの機能調節におけるAZの遺伝子変異と発現様式、そして変異AZの機能の性格づけから癌抑制遺伝子としての側面をヒト腫瘍細胞由来遺伝子を用い明らかにする(生化、産婦)。② MDR細胞株を用いPgpに対する各種蛋白分解酵素阻害剤の効果からPgpの寿命決定因子を特定する。③ また臨床応用直前のペプチド結合アドリアマイシンのcaspase-3活性化能と本薬剤のGST発現への阻害効果をGST高発現、低発現細胞でみる(生化、外2)。④ 白血球細胞に高発現するユビキチンの標的蛋白の分取とアミノ酸配列の決定(生化、内3)。⑤ 精漿内に大量出現するユビキチン化蛋白の性格づけと不妊の関連を明瞭にする(産婦、生化)。また、⑥ 多くの性、ペプチド両ホルモンによる急激な構成蛋白の変動を伴う卵胞成熟・閉鎖ならびに黄体化・退行変化とユビキチン系の係わりをみる(生化、産婦)。⑦ エタノール摂取によるラット肝内糖ヌクレオチドドリコール磷酸複合体産生に關与する酵素群(phosphomannoisomerase, phosphomannomutase等)の活性とmRNA量の変動を検索する(内1, 生化)、の7つである。提案された7つのテーマの内、本年度得られた研究成果は以下の様である。① オルニチン脱炭酸酵素(ODC)のアンチザイム(AZ)遺伝子はいくつかの卵巣癌細胞ならびに組織でLOH変異が認められた。② P糖蛋白(Pgp)ならびにユビキチン化ヒストン2Aはカルパインにより生理的に限定分解される。③ グルタチオン結合アドリアマイシン(GSH-DXR)複合体はグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)分子の活性中心に結合して酵素活性を阻害する。④ ラット、ヒト肝細胞のphosphomannomutase, phosphomannoisomeraseの酵素活性はアセトアルデヒドにより阻害され糖鎖成熟系に強く影響する。⑤ 精子形成制御には特定のユビキチン化蛋白質が参加している。

*

研究課題：質量分析法による測定と医学応用の意義

研究代表者：麻酔学講座 天木 嘉清

共同研究者：熱帯医学講座 大友 弘士

法医学講座 高津 光洋

前橋 恭子

小児科学講座 永倉 俊和

(平成 11 年 6 月退職)

本共同研究グループは慈恵医大所有のガスクロマト質量分析装置を用いて、各種の臨床試料におけるエイコサノイド測定を行い、「生体の恒常性」に伴う変化と、それらにおけるエイコサノイドの役割について検討を重ねた。この研究の基となる質量分析法によるエイコサノイド一斉分析法は、慈恵大の今までの学内共同研究により開発・実用化してきた測定法で、8種類のエイコサノイドが同時に定量出来る方法である。それを用いた様々なエイコサノイド・スペクトル測定例が、プロスタノイドの生体における役割に新たな知見を提示し、海外からも注目されている。

本共同研究も、共同利用機器を活用し、その技術

を共同利用かつ、継続的に新たな分野を開いて行くことを計画した。

その中で麻酔科学講座は麻酔ガスの超微量定量法を開発し [検出感度は約 50 femto moles (5×10^{-14} moles)], 麻酔下マウス筋肉中の残留麻酔ガス濃度を定量、組織中の蓄積について検討した。今後これらを用いて麻酔深度と組織への蓄積、また血中エイコサノイドからみた恒常性の変化について検討を継続して行う予定である。一方熱帯医学講座は熱帯マラリア患者の回復期におけるエイコサノイド・スペクトルを測定し、臨床的回復の指標となりうるエイコサノイド類を見いだした。法医学講座は乳幼児突然死症候群 (SIDS) を疑われる法医学的試料 (43 検体) のエイコサノイド検索を行い、アナフラキシーショックを示唆する PGD2 またはその代謝産物 9a, 11b-PGF2 高値の例を見いだした。これらについて残り試料を用いて主要アレルゲン抗体価を検討した。また小児科学講座アレルギー班を中心に無菌性髄膜炎患児の髄液中エイコサノイドを測定し、対照やオタフクウィルス以外の髄膜炎と異なるプロスタノイドスペクトルであることを明らかにした。

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、1999年版(第19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)を機会に刊行され今日に至っております。

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、本誌における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ます。

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、より本学の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。自己点検・評価を行うために今回から各講座等における一年間の研究業績を全てご提出いただきその中から代表的なものを本誌に掲載しております。ご提出いただく業績等は記入しやすいようにフロッピーディスクを作り配布いたしました。ご協力ありがとうございました。

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員諸氏に改めてお礼申し上げます。

平成12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 style="text-align: center;">A</p> <p>アデニン化合物 [生 2] 39</p> <p>アデノウイルス [外 2] 138</p> <p>アカマツ [解1生物] 260</p> <p>アクチグラフィー [神 内] 200</p> <p>アクチンフィラメント [熱 医] 77</p> <p>アクトミオシン [生 1] 37</p> <p>アメーバ [熱 医] 77</p> <p>アナフィラキシーショック [皮] 123</p> <p>アンチザイム [生 化 2] 45</p> <p>アンチザイムファミリー [生 化 2] 45</p> <p>アンフォールディング [生 化 2] 45</p> <p>アンジオテンシンII受容体 [内 3] 97</p> <p>アンジオテンシノーゲン [内 2] 91</p> <p>アポトーシス [生 化 1] 42</p> <p>[病 理] 54</p> <p>[微 2] 66</p> <p>[環 保 医] 69</p> <p>[産 婦] 164</p> <p>[耳 鼻] 178</p> <p>[D N A] 219</p> <p>[D N A] 223</p> <p>[D N A] 229</p> <p>[解1生物] 260</p> <p>[内 3] 97</p> <p>[内 1] 86</p> <p>[熱 医] 77</p> <p>[内 2] 91</p> <p>[内 視] 191</p> <p>[内 1] 86</p> <p>[三病内1] 110</p> <p>[熱 医] 77</p> <p>[神 研] 232</p> <p>[内 1] 86</p> <p>[解 1] 29</p> <p>[生 2] 39</p> <p>[皮] 123</p> <p>[環 保 医] 69</p> <p>[耳 鼻] 178</p> <p>[小 児] 119</p> <p>[皮] 123</p> <p>[皮] 123</p> <p>[皮] 123</p> <p>悪性グリオーマ [神 研] 232</p> <p>悪性黒色腫 [眼] 173</p> <p>悪性末梢神経鞘腫 [病 理] 54</p> <p>[皮] 123</p> <p>悪性線維性腫瘍 [病 理] 54</p> <p>悪性神経膠腫 [脳 外 科] 142</p>	<p>悪性腫瘍 [微 1] 62</p> <p>青錐体系感度 [眼] 173</p> <p>α_1受容体 [生 2] 39</p> <p>足先天異常 [形 成] 155</p> <p>圧-容積曲線 [心 外] 160</p> <p>abbreviated injury scale [法 医] 74</p> <p>ABR [耳 鼻] 178</p> <p>ACE阻害薬 [内 2] 91</p> <p>achondroplasia [形 成] 155</p> <p>Actigraphy [内 3] 97</p> <p>Acylation stimulating protein [健 医] 251</p> <p>adenine [生 2] 39</p> <p>adenoma-carcinoma sequence [病 理] 54</p> <p>adenosine [生 2] 39</p> <p>ADL [リ ハ] 187</p> <p>ADP [生 1] 37</p> <p>[生 2] 39</p> <p>advanced glycation endproducts [内 2] 91</p> <p>ADVASEAL™ [外 1] 132</p> <p>AIS [法 医] 74</p> <p>amantadine [薬 1] 48</p> <p>AMP [生 1] 37</p> <p>[生 2] 39</p> <p>amyloid P成分 [病 理] 54</p> <p>1-antitripsin [外 1] 132</p> <p>APC 遺伝子 [内 1] 86</p> <p>[D N A] 219</p> <p>apolipoprotein E 遺伝子 [病 理] 54</p> <p>Apoptosis [内 1] 86</p> <p>$\alpha v\beta 3$ [微 2] 66</p> <p>AT1受容体拮抗薬 [内 2] 91</p> <p>Ataxin2 [神 研] 232</p> <p>Ataxin3 [神 研] 232</p> <p>ATP [生 1] 37</p> <p>[生 2] 39</p> <p>[薬 1] 48</p> <p>ATP分解 [生 1] 37</p> <p>ATPガンマS [生 1] 37</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>バーチャルリアリティ [高 医 研] 235</p> <p>バーチャルサージェリシステム [高 医 研] 235</p> <p>バイオリアクター [環 保 医] 69</p> <p>ベッドレスト [宇 宙] 248</p> <p>ベータエスシン [生 1] 37</p> <p>βカテニン [D N A] 219</p> <p>びまん性汎細気管支炎 (DPB) [D N A] 215</p> <p>びまん性異所性胃粘膜下嚢腫 [外 2] 138</p> <p>ビタミン12 [精 神] 114</p> <p>ビタミンDパルス療法 [内 2] 91</p> <p>ボタン型胃ろう [外 2] 138</p>
--	---

がん	[生 化 2]	45			
グリシン	[内 1]	86	敗血症	[微 1]	62
グリスニン	[眼 1]	173	肺呼吸	[薬 2]	51
グルタチオンS-トランスフェラーゼ	[生 化 1]	42	肺損傷	[法 医]	74
ギャップジャンクション	[薬 2]	51	肺 Tc ガス換気・Tc-MAA 血流シンチグラフィ	[放 1]	128
ギャップ結合	[薬 1]	48	廃用性筋萎縮	[リ ハ]	187
外傷	[高 医 研]	235	発汗障害	[放 1]	128
外傷性視神経症	[眼 1]	173	白血病	[環 保 医]	69
咳嗽	[M E]	237	発光バクテリア	[生 1 物 理]	258
顎骨病変	[歯 1]	204	箱庭療法	[精 神]	114
顎関節症	[歯 1]	204	破骨細胞様巨細胞	[病 理]	54
顎裂	[形 成]	155	半導体レーザー	[眼 1]	173
癌化学療法	[内 3]	97	半月体	[内 2]	91
含気蜂巣	[耳 鼻]	178	半月体性腎炎	[病 理]	54
癌告知	[三病内 1]	110	反回神経麻痺	[耳 鼻]	178
顔面外傷	[形 成]	155	反復流産	[産 婦]	164
顔面神経	[脳 外 科]	150	発癌プロモーター	[環 保 医]	69
顔面痛	[麻 酔]	183	変動係数	[体 力]	246
癌抑制遺伝子	[三病内 1]	110	変異原性試験	[環 保 医]	69
減感作療法	[耳 鼻]	178	変形性頸椎症	[脳 外 科]	150
原発性肝癌	[D N A]	215	扁桃肥大	[耳 鼻]	178
原子線条	[解 2]	33	非 A 非 B 非 C 型急性肝炎	[柏 内]	195
疑似無重力	[麻 酔]	183	皮膚筋炎	[内 3]	97
銀系無機抗菌剤	[内 2]	91	皮膚温度感覚検査法	[内 3]	97
銀増感法	[解 2]	33		[神 内]	200
語義記述	[医 国 領]	256	被虐待児	[小 児]	119
極低出生体重児	[小 児]	119	非平衡緩和法	[生 1 物 理]	258
合指症	[形 成]	155	非荷重	[体 力]	246
合短指症	[形 成]	155	皮下脂肪	[M E]	237
逆位	[産 婦]	164	非共同性麻痺性斜視	[眼 1]	173
逆流性食道炎	[柏 内]	195	肥満	[健 医]	251
逆転写酵素 (RT)	[微 1]	62	肥満細胞	[熱 医]	77
凝血学的監視	[M E]	237	必須微量元素	[環 保 医]	69
G-CSF プライミング療法	[柏 内]	195	非ステロイド性抗炎症薬	[薬 1]	48
GC/MS	[法 医]	74	人心臓由来脂肪酸結合蛋白	[臨 検 医]	81
GERD	[外 2]	138	脾臓	[D N A]	227
GIF (神経成長抑制因子)	[解 1]	29	補聴器適合	[耳 鼻]	178
5-FU	[三病内 1]	110	法医病理学	[法 医]	74
5-HT 受容体	[薬 1]	48	法医中毒学	[法 医]	74
gp120	[微 1]	62	保健婦	[看 護 学]	261
Green Fluorescent Protein (GFP)	[生 化 2]	45	泡沫化マクロファージ	[内 2]	91
GST	[生 化 1]	42	本態性振戦	[内 3]	97
GST π	[外 2]	138		[神 内]	200
GVHD	[病院病理]	210	放送英語	[医 国 領]	256
			補体第 4 因子	[外 1]	132
			腹腔鏡補助腔式 (準) 広汎性全摘術	[産 婦]	164
			表面抗原	[微 2]	66
H					
ハイドロキシアパタイト	[形 成]	155	H. pylori	[外 2]	138
ハイリスク児	[環 保 医]	69	HBs 抗原陰性肝硬変	[内 1]	86
ハーモニクスカルペル	[外 2]	138	HB ウイルス X 蛋白	[三病内 1]	110
ヘリコバクターピロリ	[臨 検 医]	81	HB ワクチン接種	[柏 内]	195
	[内 視]	191	HCV-RNA	[病 理]	54
ヘルペスウイルス感染症	[皮 1]	123	HCV 抗原	[病 理]	54
ヒト胎児	[解 1]	29	HCV 抗原の肝内分布	[病院病理]	210
ヒト胎児脳	[小 児]	119			

経頭蓋超音波ドップラー	[神 内]	200	好銀細胞	[解 2]	33
経頭蓋超音波ドプラ法	[M E]	237	高次元画像	[高 医 研]	235
経頭蓋超音波カラー・ドプラ法	[M E]	237	高次元画像解析	[法 医]	74
経頭蓋超音波三次元表示法	[M E]	237	個人別基礎代謝量算定法	[柏 内]	195
経頭蓋超音波照射併用血栓溶解療法	[M E]	237	甲状腺	[解 1]	29
血管	[実 動]	241	甲状腺上極	[解 1]	29
血管平滑筋	[脳 外 科]	150	甲状腺錐体葉	[解 1]	29
血管網	[解 2]	33	光化学反応	[化 学]	259
血管内超音波	[外 1]	132	硬化性披覆性腹膜炎	[柏 内]	195
血管内放射線照射	[柏 内]	195	固形癌	[内 3]	97
血管内照射	[放]	128	高ケトン血症	[麻 酔]	183
血管内手術	[脳 外 科]	150	高血圧性心肥大	[内 3]	97
血管ループ	[解 2]	33	骨格筋	[生 1]	37
血管再狭窄	[放]	128	骨格筋心室	[心 外]	160
健康医学	[健 医]	251	高コレステロール血症	[臨 検]	81
健康教育	[環 保 医]	69	口腔呼吸	[薬 2]	51
血清脂質	[環 保 医]	69	呼吸不全	[柏 内]	195
血小板減少	[三病内1]	110	呼吸リズム	[薬 2]	51
欠損部閉鎖術	[内 視]	191	硬膜外麻酔	[麻 酔]	183
血圧測定法	[看 護 学]	261	抗マラリア薬	[熱 医]	77
血液粘度の経時変化	[生 1 物理]	258	抗 MMP-7 抗体	[外 1]	132
血液脳関門開放制御	[M E]	237	昆虫アレルギー	[耳 鼻]	178
血液心筋保護	[心 外]	160	更年期症状	[看 護 学]	261
結合水	[生 1]	37	混合性結合織病	[病 理]	54
血流量	[実 動]	241	高齢患者	[看 護 学]	261
	[M E]	237	高齢者	[看 護 学]	261
血流再開通法	[M E]	237	抗精神病薬	[精 神]	114
血島	[解 2]	33	光線過敏型薬疹	[皮]	123
揮発性吸入麻酔薬	[麻 酔]	183	光線過敏症	[皮]	123
器官形成	[解 2]	33	抗セントロメア抗体	[皮]	123
気管支喘息	[看 護 学]	261	後肢懸垂	[リ ハ]	187
筋弛緩薬	[麻 酔]	183	高脂血症	[臨 検 医]	81
筋原線維	[生 1]	37	抗糸球体基底膜抗体腎炎	[内 2]	91
筋萎縮性側索硬化症	[生 化 1]	42	口唇裂治療	[形 成]	155
	[神 研]	232	高照度	[精 神]	114
機能評価	[高 医 研]	235	子育て	[看 護 学]	261
機能的磁気共鳴画像	[眼]	173	孤束核	[薬 2]	51
筋皮神経	[解 1]	29	酵素免疫測定法	[環 保 医]	69
筋線維タイプ	[リ ハ]	187	骨髄細胞	[内 2]	91
	[体 力]	246	抗体産生	[熱 医]	77
筋小胞体	[生 2]	39	後天性免疫不全症	[微 1]	62
筋・神経系	[解 1]	29	後天性脳障害	[小 児]	119
寄生虫感染	[熱 医]	77	喉頭筋電図	[耳 鼻]	178
	[耳 鼻]	178	交通外傷	[法 医]	74
抗-β1 integrin 抗体	[微 2]	66	骨系	[解 1]	29
抗-β3 integrin 抗体	[微 2]	66	骨強度	[形 成]	155
好中球機能	[内 2]	91	骨強度	[リ ハ]	187
抗エストロゲン剤	[外 2]	138	骨肉腫	[病 理]	54
抗 GAD 抗体	[柏 内]	195	交通枝	[解 1]	29
口蓋裂治療	[形 成]	155	骨粗鬆症	[リ ハ]	187
抗癌剤感受性	[解 2]	33	骨代謝	[リ ハ]	187
抗癌剤感受性試験	[青 外]	142	骨転移	[病 理]	54
	[産 婦]	164	骨髄移植	[小 児]	119
膠原病	[皮]	123		[病院病理]	210
	[リ 内]	202		[D N A]	223
抗原性保持	[解 2]	33	骨髄間質細胞	[病 理]	54

骨髄ストローマ細胞	[リ 内]	202	マウス尿細管上皮細胞	[病 理]	54
空間識	[宇 宙]	248	マウスピース療法	[歯]	204
胸腹部損傷	[法 医]	74	メフロキン	[熱 医]	77
強迫神経症	[精 神]	114	メンケス病	[環 保 医]	69
境界病変	[病院病理]	210	メラトニン	[精 神]	114
境界性人格障害	[精 神]	114	メルケル細胞癌	[眼]	173
橋呼吸性細胞群	[薬 2]	51	メタリックステント	[外 2]	138
胸腺腫	[外 2]	138	メタロチオネイン-3	[解 1]	29
鋸歯状腺腫	[病 理]	54	メトトレキセート	[皮]	123
共焦点レーザー顕微鏡	[解 2]	33	ミニ・プレート固定	[形 成]	155
吸入麻酔薬	[薬 2]	51	モノクローナル抗体	[微 1]	62
吸入全身麻酔薬	[薬 1]	48	ムコイド肥厚	[病 理]	54
急性非リンパ性白血病	[柏 内]	195	ムピロシン	[内 2]	91
急性化膿性胆管炎	[内 視]	191			
急性虚血性脳卒中	[M E]	237	膜電流	[薬 2]	51
急性心筋梗塞	[M E]	237	慢性C型肝炎	[三病内1]	110
急性肺炎	[内 3]	97	慢性副鼻腔炎	[耳 鼻]	178
急性前骨髄球性白血病	[柏 内]	195	慢性腎不全	[内 2]	91
吸収性プレート	[形 成]	155	慢性肝炎-肝硬変過程	[病院病理]	210
吸息延長反射	[薬 2]	51	慢性肝炎	[病 理]	54
急速冷却	[生 2]	39	慢性関節リウマチ	[内 3]	97
				[リ 内]	202
K-ras 遺伝子	[病 理]	54	慢性光線過敏性皮膚炎	[皮]	123
KB/S Cell	[化 学]	259	慢性拒絶反応	[病 理]	54
KB/VJ300 Cell	[化 学]	259		[病院病理]	210
KGF	[耳 鼻]	178	慢性酸型逆流性食道炎	[外 2]	138
KGF 遺伝子	[産 婦]	164	慢性身体疾患	[精 神]	114
Ki-67	[内 1]	86	迷走神経吸息促進反射	[薬 2]	51
KL-6 値	[皮]	123	迷走神経温存	[外 2]	138
Koelliker-Fuse nucleus	[薬 2]	51	免疫電顕法	[解 2]	33
			免疫応答	[熱 医]	77
			免疫療法	[微 1]	62
			免疫組織学的研究	[解 1]	29
			免疫組織学的染色	[病 理]	54
			免疫組織化学的	[解 2]	33
			免疫組織化学的染色法	[歯]	204
			免疫抑制剤	[リ 内]	202
			水チャンネル	[柏 内]	195
			水モニタ	[R 1]	243
			盲腸紐	[生 1]	37
			問題解決支援型臨床実習	[柏 内]	195
			門脈圧亢進症	[内 1]	86
			森田療法	[精 神]	114
			毛細血管網	[解 2]	33
			無脾症候群	[心 外]	160
			無重量	[宇 宙]	248
			無血の肝灌流法	[外 2]	138
			無機リン酸	[生 1]	37
				[生 2]	39
			無症候性脳梗塞	[内 2]	91
				[健 医]	251
			Manchester 法	[形 成]	155
			MCQ トレーニング・システム	[薬 2]	51
			MD-CT	[放]	128
			MDCT	[歯]	204

resibufogenin	[薬 2]	51
retrovirus	[外 1]	132
RGD 配列	[微 2]	66
root exit zone	[脳 外 科]	150
ropivacaine	[生 2]	39

S

サイコエデュケーション	[精 神]	114
サイトカイン	[熱 医]	77
	[外 2]	138
	[耳 鼻]	178
	[麻 酔]	183
サイトカラシン	[熱 医]	77
サンドプレイ	[精 神]	114
サル	[形 成]	155
サルモネラ	[臨 検 医]	81
セラミック	[脳 外 科]	150
セロトニン	[解 2]	33
セロトニン作動薬	[精 神]	114
シクロスポリン	[皮]	123
シクロスポリン A	[内 3]	97
シナプス電流	[薬 2]	51
シスト形成	[熱 医]	77
ソマトスタチン神経細胞	[解 1]	29
ソマトスタチン陽性細胞	[解 2]	33
スギ花粉	[耳 鼻]	178
スギ花粉アレルゲン	[D N A]	225
スキンドファイバー	[生 1]	37
スキンド心筋標本	[生 2]	39
スナネズミ	[外 2]	138
スーパー抗原	[微 2]	66
スーパー抗原毒素	[小 児]	119
ステロイド	[化 学]	259
ストップフロー	[生 1]	37
ストレス評価	[環 保 医]	69
ストレス蛋白	[心 外]	160
細胞分裂	[熱 医]	77
細胞内蛋白分解	[生 化 2]	45
細胞内蛋白輸送	[生 化 1]	42
細胞接着性獲得	[脳 外 科]	150
細胞接着性ポリマー	[心 外]	160
細胞死	[D N A]	229
	[解 1 生物]	260
細胞障害性 T 細胞	[D N A]	219
細胞周期	[D N A]	219
細胞周期関連物質	[耳 鼻]	178
細胞増殖	[D N A]	223
細胞脈硬化	[病 理]	54
再発腎炎	[病 理]	54
再構築	[病 理]	54
再生不良性貧血	[内 2]	91
	[臨 検 医]	81
先取り鎮痛	[麻 酔]	183
産業医学	[健 医]	251
3 胚葉胚	[解 2]	33

三次元 CT	[解 1]	29
	[高 医 研]	235
三次元データベース	[高 医 研]	235
3 次元加速時計	[リ ハ]	187
3 次元の脈管構築	[病 理]	54
3 次元の運動解析	[リ ハ]	187
三叉神経中脳核	[薬 2]	51
酸素電極	[解 2]	33
酸素電極装置	[産 婦]	164
成長ホルモン	[耳 鼻]	178
正中神経	[解 1]	29
青斑核	[薬 2]	51
生活技能訓練	[精 神]	114
生活習慣	[健 医]	251
成句	[医 国 領]	256
精神病理学	[精 神]	114
精神病者	[法 医]	74
精神保健福祉センター	[精 神]	114
精神分裂病	[精 神]	114
生体インピーダンス法	[柏 内]	195
生存率	[体 力]	246
赤痢アメーバ	[熱 医]	77
脊髓空洞症	[脳 外 科]	150
脊髓小脳変性症	[柏 内]	195
剪断応力	[脳 外 科]	150
線維芽細胞	[微 2]	66
線維性腫瘍	[病院病理]	210
染色体異常	[環 保 医]	69
先天性大胸筋欠損	[形 成]	155
先天性心疾患	[小 児]	119
先天色覚異常	[眼]	173
精巣腫瘍	[泌]	169
接触皮膚炎	[皮]	123
摂食障害	[精 神]	114
社会的引きこもり	[精 神]	114
射創	[高 医 研]	235
脂肪厚	[健 医]	251
刺激伝導系	[心 外]	160
子午反射	[生 1]	37
視覚性事象関連電位	[内 3]	97
	[神 内]	200
歯科用マギル疼痛質問表	[歯]	204
試験外泊	[看 護 学]	261
色素内視鏡	[内 視]	191
疾患感受性遺伝子	[内 3]	97
子宮頸管縫縮術	[産 婦]	164
子宮頸管腺	[病 理]	54
子宮内発育遅延	[産 婦]	164
子宮内膜症	[産 婦]	164
	[病院病理]	210
子宮腺筋症	[産 婦]	164
糸球体腎炎	[内 2]	91
	[D N A]	215
糸球体硬化	[病 理]	54
糸球体構成細胞	[内 2]	91
診断精度	[歯]	204

Y			
ヨタリ	[D N A]	229	
ユビキチン	[精 神]	114	
	[外 2]	138	
ユビキチン化ヒトス H ₂ A	[生 化 1]	42	
ユビキチン結合酵素	[生 化 1]	42	
薬物動態	[熱 医]	77	
薬物性急性胆汁鬱滞	[病 理]	54	
薬毒物中毒	[法 医]	74	
薬疹	[皮 膚]	123	
薬剤感受性装置	[外 2]	138	
予防医学	[健 医]	251	
横緩和	[生 1]	37	
溶存酸素濃度	[臨 検 医]	81	
溶存酸素量	[解 2]	33	
癒着性中耳炎	[耳 鼻]	178	
有限要素解析	[脳 外 科]	150	
融合細胞	[微 1]	62	
	[内 1]	86	
	[D N A]	219	
	[D N A]	225	
床反力計	[リ ハ]	187	
有機陰イオントランスポーター	[内 2]	91	
幽門輪温存	[外 2]	138	
揺らぎ解析	[生 1]	37	
有酸素負荷	[臨 検 医]	81	
			Z
			油性造影剤 [外 2] 138
			疣贅状表皮発育異常症 [皮 膚] 123
			YACHT Study [健 医] 251
			Yeast Two Hybrid System [三病内 1] 110
			ゼブラフィッシュ [生 化 2] 45
			在宅治療 [青 外] 142
			残胃炎 [外 2] 138
			蠕虫感染 [熱 医] 77
			前癌肝生検像 [病院病理] 210
			全般性不安障害 [精 神] 114
			前立腺癌 [病 理] 54
			[泌 尿] 169
			[泌 尿] 169
			前立腺肥大症 [リ ハ] 187
			全体構造法 [解 1 生物] 260
			前葉体細胞 [内 3] 97
			造血幹細胞移植 [内 3] 97
			造血器悪性腫瘍 [熱 医] 77
			増殖 [病 理] 54
			増殖細胞分布 [病 理] 54
			増殖細胞活性 [産 婦] 164
			ZNF217 [生 1] 37
			¹ H-NMR [生 1] 37
			³¹ P-NMR [微 2] 66
			α 毒素

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第19号 (平成11年4月～平成12年3月)
(1999年4月～2000年3月)

〔非売品〕

平成13年3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)

