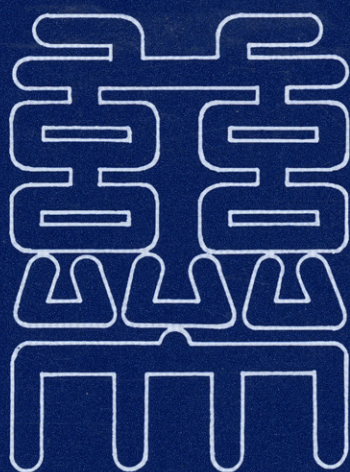


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2004

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 24 号

平成 16 年 4 月～平成 17 年 3 月

(2004 年 4 月～2005 年 3 月)

2 0 0 4

ま え が き

学長 栗原 敏

東京慈恵会医科大学教育・研究年報，2004年版（平成16年度版）を発行します。毎年発行されるこの年報には本学における1年間の研究と教育の活動が報告されています。

現在，大学には情報の公開がより一層求められています。本学では20年以上も前から，教育・研究年報を発刊し，それぞれの部署における年間活動をとりとまとめて報告することにしました。毎年，各部署から研究業績，教育活動の報告をいただき，記録を残していく作業を継続的に進めています。教育実績，研究業績，社会的活動，大学運営への協力などに関する各教員のデータは貴重な資料です。今後，評価が行われるときの対象となることでしょう。

全国的に大学で評価が行われつつありますが，評価の目的，評価結果をどのように使い，何に反映させていくかなど，多くの議論があります。評価の目的は大学の質の向上にあります。評価基準はそのために設けられた，超えるべき目標といえます。評価はそれぞれの教員の特質を見て，多様に行われるべきです。また，評価は各教員の向上に資することが重要です。しかし，日本ではいわゆるプラス評価の土壌が十分とはいえません。

この年報を活用することによって，各教員が大学の全体の活動状況を知り自己点検・評価し，今後の教育と研究の発展につなげていただければ幸いです。

年報を発行するにあたり，執筆，編集，校正に多大なご尽力をいただいた方々に心より御礼申し上げます。

凡 例

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

解剖学第 1	〔解 1〕	形成外科学	〔形 成〕
解剖学第 2	〔解 2〕	心臓外科学	〔心 外〕
生理学第 1	〔生 1〕	産婦人科学	〔産 婦〕
生理学第 2	〔生 2〕	泌尿器科学	〔 泌 〕
生化学第 1	〔生 化 1〕	眼科学	〔 眼 〕
生化学第 2	〔生 化 2〕	耳鼻咽喉科学	〔耳 鼻〕
薬理学第 1	〔薬 1〕	麻酔科学	〔麻 酔〕
薬理学第 2	〔薬 2〕	リハビリテーション医学	〔リ ハ〕
病理学	〔病 理〕	内視鏡科	〔内 視〕
微生物学第 1	〔微 1〕	歯科	〔 歯 〕
微生物学第 2	〔微 2〕	輸血部	〔輸 血〕
環境保健医学	〔環 保 医〕	病院病理部	〔病院病理〕
法医学	〔法 医〕	救急部	〔救 急〕
熱帯医学	〔熱 医〕	DNA 医学研究所	〔D N A〕
臨床検査医学	〔臨 検 医〕	神経病理学	〔神経病理〕
内科学（消化器・肝臓内科）	〔消 内〕	神経生理学	〔神経生理〕
内科学（神経内科）	〔神 内〕	高次元医用画像工学	〔高 医 研〕
内科学（腎臓・高血圧内科）	〔腎 内〕	DDS 研究所	〔D D S〕
内科学（リウマチ・膠原病内科）	〔リ 内〕	臨床医学研究所	〔臨床医研〕
内科学（循環器内科）	〔循 内〕	医用エンジニアリング	〔M E〕
内科学（糖尿病・代謝・内分泌内科）	〔糖 内〕	薬物治療学	〔薬 治〕
内科学（血液・腫瘍内科）	〔血 内〕	臨床研究開発室	〔臨床研究〕
内科学（呼吸器内科）	〔呼 内〕	実験動物研究施設	〔実 動〕
総合診療部	〔総 診〕	アイソトープ実験研究施設	〔R I〕
精神医学	〔精 神〕	体力医学研究室	〔体 力〕
小児科学	〔小 児〕	宇宙航空医学研究室	〔宇 宙〕
皮膚科学	〔 皮 〕	医学教育研究室	〔医学教育〕
放射線医学	〔 放 〕	スポーツ医学研究室	〔スポ医研〕
外科学	〔外 科〕	健康医学センター	〔健 医〕
整形外科	〔整 形〕	医学情報センター	〔医 情〕
脳神経外科学	〔脳 外 科〕	医学科国領校	〔医 国 領〕
		看護学科	〔看 護 学〕

目 次

まえがき	学長 栗原 敏	
凡 例		
学事報告		1
医学科	教学委員長 川村 将弘.....	1
看護学科	教学委員長 深谷 智恵子.....	4
カリキュラムの変遷と現状		5
医学科西新橋校	教学委員長 川村 将弘.....	5
国領校	副教学委員長 寺坂 治.....	8
平成16年度カリキュラムの概要		9
看護学科	教学委員長 深谷 智恵子.....	17
大学院	大学院委員長 栗原 敏.....	19
医学情報センター	センター長 清水 英佑.....	24
図書館		
国領分館		
標本館		
史料室		
写真室		
生涯学習センター	センター長 栗原 邦弘.....	30
東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）	編集委員長 川村 将弘.....	31
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長 望月 正武.....	32
講座，研究部および研究室の主要研究業績		33
＜医 学 科＞		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		33
解剖学講座第1	教授 河合 良訓.....	33
解剖学講座第2	教授 石川 博.....	35
生理学講座第1	教授 馬 詰 良樹.....	40
生理学講座第2	教授 栗原 敏.....	43
生化学講座第1	教授 大川 清.....	47
生化学講座第2	教授 大川 清.....	49
薬理学講座第1	教授 川村 将弘.....	52
薬理学講座第2	教授 川村 将弘.....	56
病理学講座	教授 羽野 寛.....	58
微生物学講座第1	教授 近藤 一博.....	64
微生物学講座第2	教授 益田 昭吾.....	67
環境保健医学講座	教授 清水 英佑.....	69
法医学講座	教授 高津 光洋.....	73
熱帯医学講座	教授 渡辺 直熙.....	75
臨床検査医学講座	教授 町田 勝彦.....	79
臨床医学		84
内科学（消化器・肝臓内科）	教授 栗原 敏.....	84
内科学（神経内科）	教授 井上 聖啓.....	90
内科学（腎臓・高血圧内科）	教授 細谷 龍男.....	94
内科学（リウマチ・膠原病内科）	教授 山田 昭夫.....	100
内科学（循環器内科）	教授 望月 正武.....	101
内科学（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授 田嶋 尚子.....	108
内科学（血液・腫瘍内科）	教授 小林 正之.....	113
内科学（呼吸器内科）	助教授 田井 久量.....	118
総合診療部	教授 法橋 建.....	122

精神医学講座	教授	中山和彦	127
小児科学講座	教授	衛藤義勝	131
皮膚科学講座	教授	中川秀己	136
放射線医学講座	教授	福田国彦	141
外科学講座	教授	矢永勝彦	145
整形外科講座	教授	栗原敏	151
脳神経外科学講座	教授	阿部俊昭	156
形成外科学講座	教授	栗原邦弘	162
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	167
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	172
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	177
眼科学講座	教授	北原健二	181
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	187
麻酔科学講座	教授	栗原敏	193
リハビリテーション医学講座	教授	宮野佐年	196
内視鏡科	教授	田尻久雄	201
歯科	教授	田辺晴康	207
輸血部	教授	星順隆	210
病院病理部	教授	河上牧夫	212
救急部	教授	小川武希	216
総合医科学研究センター			219
DNA 医学研究所	所長	衛藤義勝	
遺伝子治療研究部	助教授	大橋十也	219
悪性腫瘍治療研究部	助教授	山田順子	222
分子遺伝学研究部	助教授	山田尚	225
分子免疫学研究部	助教授	斎藤三郎	227
分子細胞生物学研究部	助教授	馬目佳信	229
神経科学研究部・神経病理学	講師	福田隆浩	232
神経科学研究部・神経生理学	助教授	加藤総夫	234
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	237
DDS 研究所	教授	水島裕	242
臨床医学研究所	教授	藤瀬清隆	245
医用エンジニアリング研究室	教授	古幡博	248
薬物治療学研究室	教授	景山茂	251
臨床研究開発室	講師	浦島充佳	254
実験動物研究施設	施設長	大川清	257
アイソトープ実験研究施設	施設長	福田国彦	260
研究室			263
体力医学研究室	教授	宮野佐年	263
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	265
医学教育研究室	教授	福島統	268
スポーツ医学研究室	教授	宮野佐年	271
健康医学センター	センター長	和田高士	274
医学科国領校			277
<看護学科>			283
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	高津光洋	292
学外共同研究			293
あとがき	編集委員長	清水英佑	295
索引			297

学 事 報 告

医 学 科

教学委員長 川 村 将 弘

1. 本学の沿革

明治14年5月1日、高木兼寛先生が京橋区館屋町11番地に成医会講習所を開設し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、大学設置基準等が改正された。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年間の一貫教育となった。

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、講義に加えて小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。

平成15年度には、文部科学省が新たに設けた「特色ある大学教育支援プログラム」に、本学の「医療者育成のための学習評価システム」が選定された。これは、本学の教育がわが国の医学教育をリードするものとして高く評価されたものである。

2. 歴代校長ならびに学長

歴代校長ならびに学長は次のとおりである。

初代校長	高木 兼寛	明治14年5月就任
二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉 英五郎	
二代学長	高木 喜寛	
三代学長	永山 武美	
四代学長	寺田 正中	
五代学長	矢崎 芳夫	
六代学長	樋口 一成	
七代学長	名取 禮二	
八代学長	阿部 正和	
九代学長	岡村 哲夫	
十代学長	栗原 敏	平成13年1月就任

3. 卒業生

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、「岡部匡裕」以下93名、うち男子82名、女子11名である。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は12,239名となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成17年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,133名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	32名
教授	83名
客員教授	90名
助教授	163名
講師	461名
助手	1,028名
専攻生	22名
医員	254名

一般職員数は4,017名である。

平成17年2月1日現在の学生数は、大学院生111名、医学科学生633名である。

5. 教授・助教授委嘱

平成16年度における教授、助教授の委嘱は次のとおりである。

講座担当教授

中山 和彦 精神医学
平成16年4月1日付

穎川 晋 泌尿器科学
平成16年4月1日付

中川 秀己 皮膚科学
平成16年5月1日付

教授

白井 信男 小児科学
平成16年4月1日付

加藤 孝邦 耳鼻咽喉科学
平成16年4月1日付

上出 良一 皮膚科学
平成17年2月1日付

客員教授

勝又 壮一 整形外科
平成16年4月1日付

小西 真人 生理学第2
平成16年10月1日付

北川 道弘 産婦人科学
平成17年1月1日付

助教授

鈴木 政登 臨床検査医学
平成16年4月1日付

和田 鉄郎 泌尿器科学
平成16年4月1日付

波多野 篤 耳鼻咽喉科学
平成16年4月1日付

貝瀬 満 内視鏡科
平成16年4月1日付

幡場 良明 分子細胞生物学
平成16年4月1日付

西野 博一 内科学
平成16年4月1日付

鳥居 明 内科学
平成16年4月1日付

小幡 徹 DNA医学研究所
平成16年5月1日付

佐々木博之 DNA医学研究所
平成16年5月1日付

近江 禎子 麻酔科学
平成16年6月1日付

武石 明精 形成外科学
平成16年8月1日付

本間 定 悪性腫瘍治療研究部門
平成16年8月1日付

岡 尚省 内科学
平成16年11月1日付

栗田 正 内科学
平成16年11月1日付

東條 克能 内科学
平成16年11月1日付

関根 広 放射線医学
平成16年11月1日付

菊池 哲郎 DNA医学研究所
平成17年1月1日付

特任助教授

長山 瑛 大学
平成16年4月1日付

助教授（但し派遣中）

安江 正治 脳神経外科学
平成16年4月1日付

水口 正人 内科学
平成17年1月1日付

なお、平成16年3月31日付で定年により退職され戸田剛太郎、牛島定信、天木嘉清、三教授に客員教授の称号が贈られた。

6. 慈大賞・同窓会賞・父兄会賞

慈大賞は6年間の成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに61名に授与され、本年度は「岡部匡裕」に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「益子由梨佳」に授与された。また、平成15年度から成績優秀者に対し父兄会賞が設けられ「杉田知典」に授与された。

7. 大学院修了者

平成16年3月～平成17年2月までの大学院修了者は20名で、大学院設置以来現在までの修了者は770名である。

8. 学位受領者

平成16年3月～平成17年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め63名で、本学において現在までに医学博士、または博士（医学）の学位を授与された総数は6,157名である。

9. 解剖体数

平成16年10月28日、第100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164体、司法解剖と行政解剖を合わせた法理解剖144体、学生教育の教材としての系統解剖40体、計348体である。現在までの本学取扱い解剖体数は30,069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月に狛江市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森山寛教授である。

看護学科

教学委員長 深谷 智恵子

1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵における看護教育の流れの中、平成3年12月20日、当時の文部省より医学部看護学科として設置が認可され、平成4年4月に1期生が入学して以来、本年度は開設13年目となり、10期生が卒業するに至った。平成15年度には、カリキュラム改訂を行い、在宅看護学を新設し、平成16年度より在宅看護学領域を増設した。

2. 学科長

初代	吉武香代子	平成4年1月就任
第2代	斎藤 禮子	平成9年4月就任
第3代	栗原 敏	平成13年4月就任

3. 卒業者

卒業に必要な単位を修得し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子33名、男子2名の合計35名である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業者総数は310名である。

4. 教員ならびに学生数

平成17年3月1日現在の教員数は28名で、その

内訳は次の通りである。

教授	6名
助教授	7名
講師	5名
助手	10名

平成17年3月1日現在の看護学科学生数は、全学年で133名である。

5. 教授・助教授任命

平成16年度における教授、助教授の任命は次のとおりである。

助教授任命

島田真理恵 母性看護学

平成16年4月1日付

佐藤 正子 在宅看護学

平成16年4月1日付

6. 賞状の授与

慈大賞は成績最優秀学生に毎卒業時に授与される賞で、本年度は「佐々木聖」に授与された。また、同窓会賞は成績優秀学生に授与される賞で、本年度は「中村範子」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 川村将弘

1. 教学委員会

医学科教学委員会は国領校選出委員2名および西新橋校選出委員15名、それにオブザーバー1名の計18名で運営された。委員会は毎月2回定例とし年度末の進級判定では臨時の委員会も開催した。各教学委員の役割分担は以下の通りである。

医学科教学委員会：川村将弘(教学委員長)、大川清(副教学委員長, 教育施設委員長)、寺坂 治(副教学委員長, 第1学年試験実施委員長)、羽野 寛(学生部長, 学生担当委員長)、谷口 清(副学生部長, 学生担当副委員長, 1学年担当)、高津光洋(3学年担当)、馬詰良樹(教育予算委員長)、渡辺直熙(臨床基礎医学II総合試験委員長)、木村直史(カリキュラム委員長)、松藤千弥(2学年担当)、望月正武(試験委員長, 臨床医学総合試験II・III委員長, プライマリケア・産業医実習担当)、田嶋尚子(4学年担当, 臨床実習教育委員長, 4年次OSCE実施委員長)、阿部俊昭(カリキュラム自己点検・評価委員長)、中山和彦(学生相談室委員長)、福田国彦(学生保健指導委員長, 選択実習運営委員長)、田尻久雄(5学年担当)、橋本和弘(6学年担当)、福島 統(オブザーバー)

2. 平成15年度医学科の進級, 卒業者

1年: 進級	104人	留年	0人
2年: "	105人	"	2人
3年: "	115人	"	1人
4年: "	107人	"	4人
5年: "	92人	"	2人
6年: 卒業	107人	"	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名、以上の結果、平成16年度の学生数は1年-100人、2年-106人、3年-106人、4年-119人、5年-109人、6年-93人、合計633人

3. カリキュラムの改訂と経過

カリキュラムおよび評価は継続的に改善と調整が図られている。平成14年度は1年次、平成15年度

は2年次が見直されたが平成16年度は3年次を見直しカリキュラムを編成した。カリキュラムのコースは医学総論I~VI, 総合教育, 外国語I~IV, 生命基礎科学, 基礎医科学I, 基礎医科学II, 臨床疫学I~IV, 臨床基礎医学I~II, 社会医学I~II, 研究室配属, 臨床医学I~III, 選択実習で構成されている。客観的臨床能力試験(OSCE)は4年次OSCE(診断学)および5年次OSCE(臨床実習)が実施された。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

例年同様に年2回開催された。第1回は平成16年6月30日(水)、第2回は平成16年11月16日(火)に開催された。学生会からの主な報告は平成16年度活動報告, 会計報告, 予算案, 第45回京都府立医科大学定期戦成績(9勝11敗), 第47回東日本医科学学生総合体育大会成績, 慈恵祭の準備・報告, 学生のアンケート調査結果等であった。また, 教学委員と学生会委員との間でカリキュラム, 総合試験, 講義, 実習等についての意見交換があった。

5. Faculty Development

第27回~第29回が開催された。開催日および修了証を授与された参加者は以下の通りである。

第27回 Faculty Development

日 時: 平成16年6月26日(土)

場 所: 西新橋校

テーマ: 試験問題作成

修了証受領者(23名)

立花利公, 草刈洋一郎, 豊島裕子, 二階堂孝, 江藤哲哉, 松井和隆, 山本裕康, 根本昌美, 鈴木英明, 加藤陽子, 辻美智子, 常喜達裕, 野嶋公博, 太田有史, 築田周一, 斉藤隆和, 太田史一, 石井信一, 三森教雄, 宮本幸夫, 藤原千江子, 高田耕太郎, 鈴木武志

第28回 Faculty Development

日 時: 平成16年6月27日(日)

場 所: 西新橋校

テーマ: 家庭医実習指導医ワークショップ

修了証受領者 (17名)

石橋幸滋, 近藤忠雄, 萩原博道, 佐々木明,
青木 哲, 八反丸善文, 渡辺幸康, 鈴木荘一,
横井茂夫, 神保勝一, 猪又雄一, 望月蘭子,
加藤光敏, 椿 哲朗, 浅野次義, 武石昌則,
稲葉 敏

第29回 Faculty Development

日 時: 平成16年12月11日(土)

場 所: 西新橋校

テーマ: OSCE 評価者トレーニング

修了証受領者 (43名)

西野博一, 石川智久, 根岸道子, 穂苅厚史,
長谷川節, 佐藤浩則, 坂本 剛, 鈴木正彦,
宇都宮保典, 黒坂大太郎, 景山 茂,
坂本敬子, 前田俊彦, 矢野真吾, 浅井 治,
谷口郁夫, 岡崎史子, 谷口正幸, 武田 聡,
関 晋吾, 蓮田聡雄, 小野寺玲利, 児島 章,
法橋 建, 古谷伸之, 吉田 博, 宮田久嗣,
中川秀己, 石田祐一, 鈴木 裕, 小林克敏,
管 巖, 尾上尚志, 宮脇剛司, 森田紀代造,
長堀隆一, 新美茂樹, 額川 晋, 太田史一,
田中康広, 瀧浪将典, 鈴木武志, 松本孝嗣

6. 医学教育セミナー

第36回～第37回が開催された。講演者と演題は以下の通りである。

第36回医学教育セミナー

開催日: 平成16年6月11日(金)

場 所: 西新橋校大学1号館講堂

テーマ: 「新医師臨床研修制度について」

司 会: 福島統教授(医学教育研究室)

「新医師臨床研修制度について」

: 福井次夫教授(京都大学医学部)

第37回医学教育セミナー

開催日: 平成17年1月19日(水)

場 所: 西新橋校大学1号館講堂

テーマ: 「アドバンス OSCE について」

司 会: 川村哲也助教授(内科学(腎臓・高血圧))

「アドバンス OSCE について」

: 畑尾正彦教授

(日本赤十字武蔵野短期大学)

7. 病院実習

夏季休暇を利用して病院実習に参加した学生数は以下の通りである。

	4年	5年	6年	合計
病院実習	1	86	18	105

8. 医師国家試験

第99回医師国家試験は平成17年2月19日(土)～21日(月)の3日間に渡り実施され、結果が3月30日(水)に発表された。

本学からの受験者数は99人であり、合格者92人、合格率92.9%であった。全国平均合格率は89.1%であり、本学の合格率は全国24位、私立7位であった。新卒者については92人中合格者87人、合格率94.6%(全国平均93.3%)、既卒者については受験者7人中合格者5人が合格、合格率71.4%(全国平均55.8%)であった。

9. 退任記念パーティー

平成16年1月31日(土)午後5時00分より高木2号館のカフェテリア・リーベにおいて開催された。退任される柴孝也教授(内科学)を多くの教職員および同窓、学生が囲み盛大であった。

10. 医学教育研究室

Faculty Development, OSCE(客観的臨床能力試験), 各学年の医学総論, テュートリアル教育等で中心的な役割を担っている。所属教員は以下の通りである。

室長(教学委員長): 川村将弘

国領校分室: 木村直史教授

西新橋校: 福島統教授, 柏木秀幸助教授, 川村哲也助教授, 伊坪真理子助教授, 尾上尚志助教授, 畠村泰樹講師, 松島雅人講師, 柵山年和講師, 佐々木英樹講師, 古谷伸之講師, 鷹橋浩幸講師, 石橋由朗助手

11. その他の報告事項

1) 新入生オリエンテーション

平成16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「大いなる航海」を観て感想文を提出、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、施設利用の説明等が行われた。

2) 医学科説明会

平成17年度入学試験のための医学科説明会は平成16年8月7日(土)午後1時30分から中央講堂

で開催された。受験生，父兄，進学指導担当教員等 380 名程の参加者を集め，盛況となった。

3) 学祖の墓参ならびに学長，教学委員と学生の懇親会

学長および専務理事，教学委員，学生代表が平成 16 年 10 月 9 日（土）に学祖高木兼寛先生の墓参を行う予定であったが，台風のため如水会館で懇親会のみを開催し，墓参は日を改めて行った。

4) 学生生活アドバイザー

2 年生対象で 3 年目（制度発足後 5 年目）となる本年度は教員 35 名がそれぞれ分担で学生 2～3 名を担当した。

5) 共用試験システム

「臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システム」は第 4 回のトライアルとなった。共用試験システム OSCE トライアルは昨年に引続き 4 年次 OSCE（診断学）に含めて平成 17 年 1 月 15 日（土）に実施された。OSCE トライアルは他大学と評価者

の相互乗入れの形態で実施されているが，当年度は岩手医科大学，秋田大学医学部，弘前大学医学部との組合わせとなった。また，共用試験システム CBT トライアル（4 年次）は平成 17 年 2 月 4 日（金）に西新橋校 4 階講堂で実施することができ，受験者数 119 名，欠席者なしであった。

6) 4 大学学生教育交流会

現在年 2 回の頻度で開催が続けられている。カリキュラム全般および臨床実習，卒業試験，医師国家試験，共用試験等に関する話題を中心に継続的な交流が図られている。また，医師臨床研修マッチングが開始されたことでそれぞれの対応に関して意見交換があった。

第 12 回平成 16 年 5 月 7 日（金）

昭和大学 当番

第 13 回平成 16 年 11 月 19 日（金）

東京慈恵会医科大学 //

医学科国領校

副教学委員長 寺坂 治

1. 教学

6年一貫教育に基づいて、国領校教育を1年間とした新カリキュラムが開始され3年目を迎えた。

国領校教員が主に担当するコースは、1年次：コース総合教育、生命基礎科学、外国語 I、医学総論 I 演習、臨床疫学 I、2年次：コース外国語 II、3年次：コース外国語 III の3学年7コースである。コース総合教育、外国語 I~III はスモールグループによる演習科目を中心に、その他のコースは実習、演習、講義を有機的に連携させた科目として実施した。

また、平成12年度より実施された学生生活アドバイザー制度は今年度も継続され、1年生を主に国領校・第三病院の教員が担当した。

2. 入学式およびオリエンテーション

平成16年度入学式は4月8日(木)に挙行され、100名の新入生を迎え、1年生100名が国領校に在籍した。1年生オリエンテーションを4月9日(金)、10日(土)の両日に実施し、オリエンテーション終了後、学生会主催のクラブ紹介が行われた。

3. 教学関係委員会

教学委員会；寺坂 治(副委員長)・谷口 清(副学生部長)、カリキュラム委員会；谷口 清・小原平・佐藤幸一、学生担当委員会；谷口 清(副委員長)・寺坂 治、学生相談室委員会；谷口 清、教育施設委員会；寺坂 治、試験委員会；寺坂 治、第1学年試験実施委員会；寺坂 治(委員長)・谷口清、学生保健指導委員会；田井久量(副委員長)・川本進也・中村 敬・福田 安、図書館国領分館運営委員会；鈴木暁之・橋元親夫・藤井哲郎・加園克巳、医学情報センターあり方検討委員会；村上義和、教育研究助成委員会；村上義和、組換えDNA実験安全対策委員会；村上義和

4. 教員の異動

新任；早川純貴(政治学)、長谷川信(経済学)、清

水浩一(社会保障学)、村川浩一(社会福祉学)、森川貞夫(現代社会論)、安田 孝(日本文学)、三原祥子(日本語教育)、コリン・スキーツ(英語)、ロン・レイン(英語)

以上講師(非常勤)(平成16年4月1日付)

伊藤 慎(生物)、高津博勝(化学)

以上助手(非常勤)(平成16年4月1日付)

浦田早苗(政治学)

以上講師(非常勤)(平成16年6月1日付)

退任；谷口 清教授(心理学研究室)

(平成17年3月31日付)

早川純貴(政治学)、長谷川信(経済学)、村川浩一(社会福祉学)、森川貞夫(現代社会論)、安田 孝(日本文学)、三原祥子(日本語教育)、D.A. ウェイド(英語)、北垣 潔(仏語)

以上講師(非常勤)(平成17年3月31日付)

浦田早苗(政治学)

以上講師(非常勤)(平成16年9月30日付)

塚元葉子(生物)、柴 文(化学)、菊地大輔(物理)、神谷好郎(物理)

以上助手(非常勤)(平成17年3月31日付)

5. その他

外国語教室の教授が不在のため、村上義和教授が兼任することとなった。

本年度の教授会議出席者は、鈴木暁之(人間科学教室)、高橋知義(自然科学教室)教授である。

学生の健康管理として、1年生100名を対象に、学生健康診断(受診率99%)・ツベルクリン反応検査(受診率100%、陽性93名、陰性7名)を実施した。なお、ツベルクリン反応で陰性であった学生の内、ワクチン接種に同意した学生6名に、BCGワクチンを接種した。

行事として、父兄会春季総会(6月5日)、慈恵祭(10月30日~31日)が国領キャンパスにおいて開催された。

平成 16 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：川村将弘（教学委員長）
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十分に対応できなかった introduction to clinical medicine, problem solving, medical

humanities, communication skills, team working, medical English などの統合的な内容のテーマを扱っている。コースは6学年にわたり講義、演習、実習、ロールプレイ、学生発表、学外実習で組まれている。開講ユニットとユニット責任者を下記に示す。

開講学年	ユニット名	ユニット責任者
1 年次	新入生オリエンテーション	川 村 将 弘
	Early Clinical Exposure(救急蘇生実習, 上級生との交流プログラムを含む)	坂 井 春 男
	病院見学実習	
	医学総論 I 演習	木 村 直 史
	福祉体験実習	木 村 直 史
	医学総論 I 演習－医史学	木 村 直 史
2 年次	医学総論 II 演習	木 村 直 史
	重度心身障害・難病医療体験実習	木 村 直 史
3 年次	医学総論 III 演習－グループスタディー	木 村 直 史
	在宅ケア実習	福 島 統
4 年次	医学総論 IV 演習－患者・医師関係と面接	伊 坪 真理子 川 村 哲 也
	医学英語 III 演習	阿 部 俊 昭
	病院業務実習	細 谷 龍 男 小 路 美 喜 子
4・5・6 年次	プライマリケア・産業医実習	望 月 正 武

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, 福祉体験実習, 重度心身障害・難病医療体験実習, 在宅ケア実習, 病院業務実習, コミュニケーション教育, 医療倫理教育および課題探索・問題解決トレーニングとしての医学総論演習, そして専門英語教育としての医学英語演習が組まれている。

4. コースの教育の点検・評価：ECE, 病院見学実習については、医学科教学・カリキュラムニュース No. 93 (2005 年 5 月), 福祉体験実習は同 No. 88 (2004 年 12 月), 在宅ケア実習は同 No. 89 (2004 年 12 月), 病院業務実習は同 No. 90 (2005 年 2 月), プライマリケア・産業医実習は同 No. 87 (2004 年 10 月) に教育内容, 学生のレポート, および学生から

のアンケートと教育施設からのアンケートの結果を載せ公表している。体験学習では毎年, アンケートの結果を分析し, 問題点を抽出し改善を図っている。医学英語では担当教員の不足により一斉授業の形態を多く取らなければならない状況であったが, 平成 14 年度以降カリキュラムでは医学英語はコース外国語に組み入れられ, 平成 15 年度 2 年次から教育内容の変更と少人数化が実施された。平成 14 年度カリキュラムより, 1 年次の医学総論 I 演習が大幅に改訂され, 医の倫理を中心に少人数教育が開始された。今後, 一層力を入れる必要がある。平成 14 年度 1 年次からのカリキュラム改訂を期に, 従来から問題のあった 1 年次から 4 年次への段階的コミュニケーション教育, 問題解決能力学習, 医療倫理教育を計

画していく必要がある。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：村上義和

3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間の価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育は「数学」、「日本語教育」、「人文科学」、「社会科学」の4ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

総合教育 「数学」2単位必修：線形代数，微分積分

「日本語教育」2単位必修

「人文科学」2単位選択必修：哲学，倫理学，日本史，西欧史，欧米文学，心理学，比較文化学，日本文学

「社会科学」2単位選択必修：政治学，法学，経済学，社会学，社会保障学，社会福祉学，現代社会論

4. コースの教育活動の点検・評価：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ，本コースおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること，またユニット人文科学および社会科学は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから，一律の点検・評価は困難であり，きめの細かい方策が求められる。今後とも，学生の関心，理解度に応じて一般目標に適合した教育効果を上げるべく，教育方法や小人数制など教育システムの改善を図ることが必要である。

1. コース名：外国語 I, II, III

2. コース責任者：小原 平

3. コースの教育活動の概要：コース外国語 I, II, III の一般的意義は，将来の医学研究の道具として役立つ語学力と，より深い異文化理解に向けた態度の育成にある。外国語 I は，「一般英語 I」と「初修外国語」の2つのユニットによって構成されていて，それぞれ4単位の必修科目である。一般英語 I は少人数クラス，さらに後期からは TOEFL の模擬試験を含む前期の総合成績に基づいて能力別クラス編成となる演習科目で，日本人講師とネイティブスピーカーの講師が交互に授業を行う。看護学科の1年生との共修科目であり，英語の4技能を総合的に伸ばし，積極的なコミュニケーションへの意欲を高めることを目指す。初修外国語はドイツ語，フランス語の選択制をとる演習科目で，基礎的な運用能力を身につけ，その外国語の学習を通して新たな世界観的

認識の確立を目指す。語学という性質上，ともに形成評価が授業の中で随時行われ，それらの結果を総合評価にも反映させられるようにしている。

外国語 II は，「一般英語 II」のユニットによって構成される4単位の必修科目である。一般英語 I の目標に加えて，医学という専門的な分野における様々な状況で英語を使用する際に基礎となる知識と技能を養うことを目指し，演習場所も，国領校から西新橋校へ移動する。

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

4. コースの教育活動の点検，評価：英語 I は，昨年度の方針を踏襲して，分かりやすく客観的な絶対評価を目指した。少人数クラスは，能力別編成もすっかり定着した感がある。専任教員は，昨年同様最も下のレベルのクラスを担当したが，全学的な英語力のレベルアップのためには，これらの学生の苦手意識をなくすことがどうしても必要なので，今後も引き続きこの方針を続けていくことが必要である。

次に初修外国語であるが，単位削減の結果，従来のような実践的道具的価値の追求が難しくなってきたことは認めざるをえない。また英語 I と同じように，非常勤教員の占める割合が多い現状にあって，必ずしもきめ細かい指導に好適な環境とは言いがたい。しかし運用能力に秀でたスタッフの協力のもと，母語たる日本語，わが国における共通外国語と比べてよい英語とは，根本的に異なる構造をもつ言語を学習することを通じ，学生の言語意識・知的倫理的能力の開発に多少の寄与を果たしたと考える。

英語 II は，教員が西新橋の環境に慣れてきたせいか，内容もかなり落ち着いてきた。本年度も下位の成績の学生の英語を聞く力が増加したことは，大いに評価すべきことであると思われる。今後は一貫教育の利点を生かして，専門分野との橋渡しをどう達成していくかが重要なポイントであるように思われる。

英語 III は，2004年度から新設された演習科目のユニットで，より専門的な分野での英語の使用に慣れるための準備教育といえる。徹底した少人数をめざすため，オーガナイズにはかなりの工夫と労力が必要であるが，学生からの評判も好評で，何とか改

良を重ねながら、今後も続けていきたいと考えている。

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

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

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

4. **コースの教育活動の点検・評価:** 本コースは自然科学教室3研究室の全教員および数名の他講座教員が担当している。本年もまた毎月1回、これらの教員による連絡会議を開催し、カリキュラム上の意思の疎通、問題点の抽出と解決に努力してきた。

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

生命基礎科学実習では「DNA・RNAの単離とスペクトル分析」を化学系と生物系の連携実習として、また「光電比色計の理論と応用」を化学系と物理系の連携実習として行い、好結果を得ている。

1. **コース名:** 臨床疫学
2. **コース責任者:** 田嶋尚子
3. **コースの教育活動の概要:** コースの内容(ユニット名)は、1年生:コンピュータ演習・コンピュータ演習アドバンス、2年生:医学統計学I演習、3年生:医学統計学II演習、4年生:EBMであり、4学年にわたり連続して実施される。

本コースの目的は、情報教育の基礎を習得した上で、将来、根拠に基づく医療(Evidence-Based Medicine)を実施できるようになるために、基本医

学統計学の知識を身につけ、深めることである。

この目的のために、1年生から3年生前半で基本医学統計学の知識とEBMの遂行に必要なコンピュータサイエンスを学習した。3年生後半には、現代社会で効率よく必要な医療情報を得ることができるよう、ネット上に開設されたスーパーコースを用いた演習を行った。1年生は90分×26回、90分×12回、2年生は140分×8回、3年生は180分×9回である。

4年生は、一般目標(GIO)を、1. EBM(Evidence-based Medicine)の考え方とプロセスを理解する、2. EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する、3. 将来科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解する、の3項目とした。その行動目標(SBO)は、3主題に関連するバイアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とし、90分×15回の演習を行った。

4. **コース教育活動の点検・評価:** 1年生のコンピュータ演習アドバンスは選択だが、熱心な学生の参加によって活発な授業が行われた。EBMの実践には統計学の基本的知識が不可欠である。しかし、全課程終了時点で統計パッケージSASやSTATA等を十分習得しえたのは全学生のうち7~8割程度で、授業が難しいと評価する学生が多かった。特に演習に入る前の基礎的事項に関する講義の必要性が感じられた。学生は年々インターネット上のスーパーコースを一つ選択して自ら問題解決を試みる演習に馴染んできているが、英文の情報を集めることが不十分であった。学生の英語力や医学英語の実力の向上は必須である。インターネット、プレゼンテーションなどに関する学生の学習態度は、前年度に引き続いて良好であった。

1. **コース名:** 基礎医科学I
2. **コース責任者名:** 馬詰良樹
3. **コースの教育活動内容:** 第2学年前期に以下のユニットで行った。

自然と生命の理(2単位)、分子から生命へ(2単位)、細胞から個体へ(2単位)、生体調節の仕組み(1単位)、自然と生命の理演習(1単位)、分子から生命へ演習(1単位)、自然と生命の理実習(1単位)、分子から生命へ実習(1単位)、細胞から個体へ実習(2単位)が行われ、前期試験期間に統括評価がなされた。

4. **コースの教育活動の点検・評価:** 本コースは旧教養課程の物理、化学、生物と専門課程の生理、生化学、解剖の教員が第1学年と第2学年前期を合同

して担当することで開始された。しかし平成15年度から第2学年前期に生理、生化学、解剖の教員が担当することとなった。学生は第1学年で自然科学の基礎は修得しているので、以前よりも専門的な到達目標を示した。

また、2学年前期に講義、演習と実習を集中させたので、ユニット内での柔軟なカリキュラム構成が可能となった。生物受験と物理受験の学生への個別演習や、チュートリアルなどの新しい試みがなされたが、円滑に実施され学生の修得度もほぼ満足できるものだった。

1. コース名：基礎医科学II

2. コース責任者：川村将弘

3. コースの教育活動概要：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16年9月13日から平成17年1月14日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている(括弧内はユニット責任者)。カリキュラムオリエンテーション(川村将弘)、生体と薬物(川村将弘)、血液・造血系(小林正之)、呼吸器系(木村直史)、消化・吸収系(橋本尚詞)、生殖器系(川村将弘)、感覚器系(馬詰良樹)、泌尿器系(堀 誠治)、神経系(木村直史)、循環器系(川村将弘)、内分泌系(川村将弘)、形態系実習(河合良訓、サブユニット責任者；河合良訓、石川 博、國府田稔)、機能系実習(堀 誠治、サブユニット責任者；須田憲男、堀 誠治)。

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

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学IIのシラバスを作成して、学生、教員に配布した。このシラバスは年毎に改良が加えられ、学生から好評を得ている。総合試験問題と解答を公開しているの

で、毎年、得点率が上昇している。多肢選択問題を中心とした総合試験の評価が現状でよいか検討を行っている。平成13年度より出題を開始した複合的な長文問題は、問題解決能力を判定する上で有用であると思われる。今後も継続的に出題する予定である。

1. コース名：臨床基礎医学I

2. コース責任者：羽野 寛

3. コースの教育活動概要：平成16年度までのコース臨床基礎医学は平成17年度よりコース臨床基礎医学Iとコース臨床基礎医学IIに改組となった。感染症関係は臨床基礎医学IIとして纏められた関係上、臨床基礎医学Iは従来のユニットのうち感染症および基礎医科学II(2年生)に移行した内分泌を除いたユニットと新しく加わったユニットから構成されることになった。新しい臨床基礎医学Iは12のユニットからなり、平成16年4月より平成17年2月の間に行われた。ユニットの内容は講義系が10、実習系が2である。講義系として1. 病因・病態学総論、2. 炎症学、3. 腫瘍学、4. 代謝障害学、5. ヒトの時間生物学、6. 代謝栄養学、7. 創傷学、8. 行動科学、9. 中毒学、10. 放射線基礎医学、実習系は11. 症候学演習、12. 病理学総論実習である。このコースは解剖学、生理学、生化学などの人体の正常構造および機能を対象とする基礎医学と臨床医学との間に位置付けられており、病気の原因、発生機序、病気による機能および構造の変化、病態などについての基礎的事項を学ぶことを主眼として行われた。従来よりこのコースに属していたユニットについては基本的に大きな変化は無かった。新しく加わったユニットについては、本学の伝統である栄養学を基盤とした代謝栄養学(ユニット責任者 松藤千弥教授)においては人間における栄養の諸問題を生命科学的立場から理解することに目的が置かれた。中毒学(ユニット責任者 清水英佑教授)においては、中毒の概要および病態についての講義が行われた。放射線基礎医学(ユニット責任者 福田国彦教授)では、放射線の人体や組織への影響、放射線治療の基礎、画像診断の基礎が教えられた。

学生に対するコースおよびユニットの一般目標、行動目標、学習の進め方や学習上の注意は講義要項としてまとめられており、さらに本年度も「臨床基礎医学I学習ガイド」を作成し、講義内容を簡潔に示し、これらによって学生の予習、復習の便宜を計った。評価は例年のように総合試験、口頭試験、実習試験の3つにより行われた。総合試験、口頭試験は

ともに前期試験期間に行われた。実習の評価はそれぞれのユニットが行った。

4. コースの点検・評価：新しくなった本コースの目的は、基本的に旧コースから引き継がれており、前述したように、正常臓器組織の機能および構造についての知識を基礎に、病気を持つ臓器組織あるいは個体の形態的、機能的変化、その原因を総論的に見ていこうとすることにあるが、その目的に沿った講義が行われたと判断している。ただ新しくユニットが設けられたこともあり、コースの内容を一度点検する時期にきているのではないかと思われる。学生の講義への出席率は徐々に改善されてきている印象がある。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅱ

2. コース責任者：堀 誠治

3. コースの教育活動概要：本コースは、平成16年度より新しく医学部医学科3年次後期に開講された。本コースでは、感染・免疫に関する事項を、基礎から臨床まで一貫して学習することを目的とした。したがって、本コースの講義ユニットは、生体と微生物、感染と生体防御・免疫、感染症総論、細菌・真菌と感染、ウィルスと感染、寄生虫と感染、さらに臨床免疫学・膠原病の7ユニットにより構成された。これらの講義を通じて、微生物学（寄生虫学を含む）から感染症までを、また、基礎免疫学から膠原病学までの学習を可能とした。

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

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

なお、評価は、臨床基礎医学総合試験ならびに口頭試験により行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースは、上述のように感染症学および免疫学を、基礎から臨床まで一貫して学ぶことを目的としており、また特徴でもある。その点において、初年度の教育ではあったが、おおむね目的に沿った教育が実施できたものと思われる。本領域の進歩は早く、また社会的にも注目される問題を多く含んでいる。これらの変化に対して、遅滞なく教育をしていく必要があると考え

る。また、学生諸君には、この領域の重要性を理解し、学習することを望む次第である。

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：オリエンテーションと講義5ユニットおよび演習2ユニットの合計8ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数は、①オリエンテーション(1)、②疫学(13)、③環境衛生(12)、④地域保健(4)、⑤保健統計(4)、⑥法医学(14)、⑦法医学演習(9h)、⑧環境保健医学演習(9h)である。疫学は13コマあり、この中には、成人保健、老人保健、学校保健等も含まれる。法医学は14コマあり、Thanatology、死の判定、血液、窒息、子殺し、異常温度等が含まれる。

演習は、法医学演習では、小グループ教育を中心とし、血液型判定実習、法医中毒学、法医病理学を行った。一方、環境保健医学演習は、学外見学実習として下水処理場と浄水場の見学、および水俣病に関するビデオを見た感想文の提出をさせた。社会医学の講義および演習内容は多岐にわたり、社会との密接な関係を有機的に結びつける努力を要する学問であり、学生各自にその自覚を強く要求した。

4. コースの教育活動点検・評価：各ユニット毎に形式的に出席をとり、講義内容はシラバスおよびプリントを配布して補足した。出席は4月は比較的良好だったが、以後徐々に減少し、その後は30~40%位であった。評価は夏休み明けに社会医学Ⅰ総合試験として行い、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し、合計でMCQ 100問(200点)と論述問題10問(200点)を出題し400点満点で評価した。平均点が60点未満の者には再試験を行った。演習は別に100点満点で評価した。これまで社会医学の中で行っていた感染症および中毒の講義は、他のコース・ユニットとの協調が図られた。すなわち、感染症については臨床基礎医学Ⅱのユニット「感染症総論」の中で3コマ、中毒は3年生の臨床基礎医学Ⅰ・ユニット「中毒」および4年生の臨床医学Ⅰ・ユニット「中毒」の中で各々6コマ講義を行った。すでに4年生の基礎医学Ⅰでは、「創傷学」が法医学により9コマ行われている。学生の理解を深めるためにも、ユニット間の連携をとって行うことが、より教育効果を上げるものと思われる。

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：オリエンテーションに続いて講義7ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数は、① 産業保健(10)、② 食品衛生(3)、③ 社会福祉・社会保障・医療経済(6)、④ 医療法規(3)、⑤ 医療事故(6)、⑥ 突然死(6)、⑦ 死体検案(4)である。

6年生のこの時期に社会医学の講義を行うことの意義は、臨床医学の知識があり卒業直後にすぐに役立つもの、応用の利くものをユニットの内容としている。従って、3年生のときに学んだ社会医学Iと合わせて社会医学全体の講義が完結するものである。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に形成的に出席をとり、講義内容はプリントを配布して補足した。出席率は極めて悪く、ほぼ同じ顔ぶれで20人くらいのことが多かった。

評価は学年末に社会医学II総合試験として、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し、合計でMCQ100問(300点)と論述問題10問(200点)を出題し、500点満点で評価した。平均点が60点未満の者には再試験を行った。医師国家試験を間近に控えており、医師となって直接関係するユニット内容にもかかわらず、学生の認識が低いことからカリキュラムを4年生後期に早めることにした。従って、新・旧2つのカリキュラムが同時に進行することになった。

1. コース名：研究室配属
2. コース責任者：河合良訓
3. コースの教育活動概要：コース研究室配属は少人数を原則として、学生が自主的・主体的に学習態度と研究態度を培うことを目的としている。医学研究や教育が行われている現場に直接参加して指導者の指導のもとに主体的・主体的に研究教育の体験することにより、創造性を培うことがこのコースの教育研究目的である。

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

4. コースの教育活動の点検・評価：学生の評価はコース責任者が統括して合否判定で評価した。判定の根拠は、各研究テーマ別の直接の指導者による評価によった。その基準としては、1. 研究成果、2.

研究への積極的参画、3. 研究の態度、4. 出席状態など、である。以上のものを学生と指導者にあらかじめ周知し、コースを実行した。

点検：平成16年度は医学科3年生研究室配属のために多数の施設・講座および研究員の参加、協力を得た。平成16年度医学科3年生研究室配属成果報告書を作成し、その成果を広く学内および学生に閲覧可能とした。報告書はいろいろな項目について論文形式で記録されている。成果の一部は成医会などで発表され、学生の士気を高める効果があったと考えられる。今後このコースは多くの先生方のご協力によってさらに充実していくことが望まれるが、そのためには惰性に陥らないように、独自の発想で常に新しい構想を取り入れていくことが求められる。

1. コース名：臨床医学 I
2. コース責任者：望月正武
3. コースの教育活動概要：本コースの対象は医学科4年生であり、本コースの一般目標は「医師として必要な臨床医学の知識を身につけ、臨床医学における臨床技能の基礎を身につける」ことである。講義は、臓器・機能別に編成した「外科学入門」、「循環器」、「呼吸器」、「消化管」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「免疫・膠原病」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「感染・寄生虫」、「中毒」、「神経」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「小児医学」、「放射線医学」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」の22ユニットで行われた。実習・演習は「臨床医学演習(チュートリアル)」、「病理学各論実習」、「診断系実習・検査系実習・治療系実習」、「臨床実習入門」が行われた。「臨床実習入門」の担当は昨年度まで内科だけであったが、本年度は外科、小児科、産婦人科に拡大した。本コースの総括的評価は、主に臨床医学総合試験Iおよび客観的臨床能力試験(4年次OSCE)にて行われた。特に、4年次OSCEは共用試験医学系OSCEの最終トライアルとして行われた。OSCE評価は本学教員、および岩手医科大学、弘前大学からの外部評価者により行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：4年次におけるチュートリアル、臨床医学総合試験I、およびOSCEは十分に確立されたように思われる。将来に向けて、今後の担い手の育成が大変重要であると考えられる。また、平成17年度より共用試験が本格的に実施運用されるため、これに合わせて臨床医学Iのカリキュラムの詳細も検討されなければならない。

1. コース名：臨床医学 II

2. コース責任者：細谷龍男

3. コースの教育活動概要：本コースの目標は学部1年から4年までに習得した基礎医学の知識、基本的な技能の上に立って、外来あるいは病棟において実際に患者に接することにより、将来、医師として働く基盤を作ることにある。各学生が、患者の持つ身体的問題のみならず、心理的、社会的問題も包括的に判断し、正しく適切な対応をすることが望まれる。患者に不快感を与えないためにも適切な身だしなみや態度が要求される。すなわち「医学から医療への意識改革」が必要となる。この変化への対応は学生にとっては容易ではなく、実際には臨床実習責任者や主治医からの助言が必要となる。そのため本コースでは、少人数教育を基本とし患者の主治医と連絡を取りやすいように配慮している。

実際には、学生を3人毎の36グループに分け、各グループは、本院、分院各診療科で1週あるいは2週間の実習を行った。なお、保健所実習、リハビリテーションセンター見学実習および救急車体験同乗実習も含まれている。実習開始に先だてて4月1日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与が行われた。また、各診療科における実習を効率よく、また適切に進めるために、各診療科の臨床実習責任者による臨床実習の心構えなど臨床実習オリエンテーションを行った。4月3日より学生は各診療科に配属され臨床実習を開始した。

4. コースの教育活動の点検・評価：各科実習の点検・評価について9月9日、5年生と各診療科の臨床実習責任者を集め中間報告会を行った。学生には前期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、臨床実習の改善の資料とした。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問題点は数多くある。

1) 実習の評価についてはハンドブックに評価表が記載されているものの学生からは指導医に直接フィードバックして欲しいとの要望があった。総合試験についても学生からはどの点が劣っているのかフィードバックして欲しいとの要望があった。教員からは臨床実習委員会でも客観性を高めた評価表の見直しを検討しているとの説明があった。また、平成17年度の6年卒業試験の合格基準は60.0%から62.5%に変更される予定であると説明があった。また学生からはOSCEの再試験施行の要望があったが、現況での施行は困難である旨の説明があった。

2) 実習のローテーションの問題であるが、内科では学生が実習出来ない診療科が生じてしまう。こ

の点に関しては学生からも不満が聞かれるが、一方で診療科を全て回ることによって各診療科での実習期間がこれ以上短縮されることは適切とは思わない。本コースでは主治医と学生が接することも大きな特長と考えているからである。参加型実習の導入を進めるためには、主治医と学生が緊密な関係を築く必要があるため一つの診療科の実習期間は現行でも不足している印象がある。また、本コース実習期間中に形成評価を行うことも必要かもしれない。たとえば、OSCEの国家試験導入が検討されている。医療面接は各科の教育目標の一つではあるが、本コース終了までに学生が十分習得できている訳ではない。学生はOSCEの医療面接を想定し、実際の診療にあたる必要がある。

1. コース名：臨床医学 III

2. コース責任者：阿部俊昭

3. コースの教育活動概要：本コースは、6年生選択実習後の8月末から11月初めにかけて行われる臨床医学についての講義、実習・演習から成っている。実習・演習としては、病理示説と症例演習(Case Study)があり、講義としては臨床各科から最終学年学生が履修するのに相応しい重要項目(薬物治療学を含む)を取り上げている。つまり6年間の最後のまとめとして開講している。症例演習(Case Study)は内科、外科、小児科などの各科目の枠を越え、それぞれの各論を統合する講義形態がとられ、問題解決能力の醸成が図られている。なお、全人的医療観点から救急医学をもまとめて講義を行っている。

4. コースの教育活動の点検・評価：4年生における臨床系統講義を通し、臓器・機能別の知識を得て、5年生、6年生前期で臨床実習を行った段階で、全人的医療としての救急医学を受講することは意味があると考えられる。病理示説、症例演習(Case Study)では、症例をもとに問題解決型の学習を目指しているが、学生は医師国家試験、卒業試験が目前に迫っているためか、症例を基盤にした問題解決型学習の意義が十分には理解されていないと思われる。同様のことは、講義系でも問題にされている。6年生の段階では、学生一人ひとりの能力や要求に大きな相違があり、講堂における一斉授業の利点が活かされていない可能性がある。担当教員に対しても講義の目的が周知徹底されていない。結果として講義とくに臨床総合講義への出席率は芳しくなく、本年度から基本的に臨床総合講義を自主学習時間(講義担当者は一定時間一定場所に待機して、当該講義内容の質問を随時受ける)として、講義者がとくに望む場合

のみ講義(麻酔蘇生医学, 薬物治療学, 運動器, 眼)を実施することとした。

1. 選択実習

2. コース責任者: 福田国彦

3. コースの教育活動概要: 学生の自主性を伸ばさせるとともに, 医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として, 1 phase 3-4週とする「選択実習」を4月-7月間に4 phase (1-3 phaseが4週, 最後の4 phaseのみ3週, 合計15週) 実施するコースとして実施された。選択の対象となる科目は本学附属4病院の臨床・基礎各科ならびに研究部門であり, 定員は原則として1 phase あたり上限3名と規定している。この他, 国内においては厚生労働省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院, 国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次12月に選択志望科の申請を受け付け, 希望者が定員を上回る場合には抽選により配属を決定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり, 当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請, 審査, 許可等の実務は「選択実習委員会」が担当しており, 特に海外での実習については安全を重視した上で教育, 指導を行っている。

この選択臨床実習は5年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので, クリニカルクラ-

クシッパに則り実施している。医行為も厚生労働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下級生である5年生に助言を与えるようにも指導している。評価は指導教員のコメントを添付した上で知識, 技能, 態度, レポートについて実施しており, 総合評価が4段階評価で最下位の者を不合格としている。海外も含めて学外施設での実習に際しても学内と同様の評価を当該施設に依頼している。

4. コースの教育活動の点検・評価: 学生は自ら選択した病院や科において実習を行うため, 総じて好評である。しかし一方実習科に受け入れ人数制限があり, 必ずしも希望科を選択できないこともある。また, 実習科によって指導医の対応が異なるなどの指摘もあった。本年度の国内他施設における実習者は49名(32施設), 海外での実習者は5名(4施設)であった。平成16年度からの臨床研修必修化の影響を受けたためか国内外ともに他施設での実習希望者は増加している。国内他施設は大学附属病院, 国公立病院, 各種法人病院と多岐に渡るものの, 診療科別にみると内科, 外科, 救命救急, 総合診療科を希望する者が多かった。海外での選択実習は国際性の向上とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待しているので, より多くの学生が選択することを希望する。

看護学科

学科長 栗原 敏
教学委員長 深谷 智恵子

1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、新任および留任を含めて次のとおりである。

教学委員長：深谷智恵子

教学委員：芳賀佐和子

：櫻井美代子

：茅島 江子

：奥山 則子

学生部長：学生委員長 茅島 江子

学生委員：櫻井 尚子（学生保健指導）

：出口 禎子（1年担当）

：平尾真智子（2年担当）

：藤野 彰子（3年担当）

：大石 杉乃（4年担当）

図書委員会：委員長 櫻井美代子

カリキュラム委員長：櫻井美代子

臨地実習委員会：委員長 藤野 彰子

広報委員会：委員長 奥山 則子

国際交流委員会：委員長 出口 禎子

研究委員会：委員長 濱中 喜代

教室費・実習費（実習室）等運用委員会

：委員長 濱中 喜代

看護学科修士課程設置準備委員会・看護学科修士

課程設置準備拡大委員会

：委員長 芳賀佐和子

大学自己点検・評価看護学科委員会

：委員長 櫻井美代子

2. 入学式およびオリエンテーション

平成16年度の入学式は、4月8日（木）西新橋校で、医学科と合同で行われた。その後、国領キャンパスに移動して、父母へのオリエンテーションおよび父母、新入生、教職員との懇談会が行われた。

オリエンテーションは、看護継続ゼミの一環として4月9日（金）～16日（金）に行った。そのうち12日（月）、13日（火）の2日間は、新1年生と在学学生、教員との交流をはかり、新年度に向けての意欲の向上をはかることを目的に、「国立女性教育会館」において一泊研修を行った。また、15日（木）には、講

演会（橋本保雄氏「人と癒し—ふれあいのサービス学—」）ならびにシンポジウム（テーマ「私たちがみてきた海外の医療」）を開催した。

このようなオリエンテーションは6年目で、学生と教員それぞれで評価を行い、その結果を次年度の企画に反映させている。

3. 科目の履修状況

平成15年度より、新カリキュラムが導入され、1、2年生が次の分類による科目を履修した。

（看護基礎科学）

人間と生活：1年次は7単位、2年次は3単位の必修科目が開講され、1年生35名、2年生31名が履修した。卒業までに8単位以上履修の必要な選択科目は、1年次は16科目、2年次は15科目が開講され、1年生35名が4～6単位、2年生が2単位を履修した。

健康と環境：必修科目が、1年次3単位、2年次1単位が開講され、1年生35名、2年生31名が履修した。

人間と健康：必修科目が、1年次3科目4単位、2年次11科目15単位が開講され、1年生35名、2年生31名が履修した。

選択科目は、1年次3科目（各2単位）が開講され、35名が2単位を履修した。

（看護専門科学）

生活援助の基礎：必修科目が、1年次4科目6単位、2年次3科目4単位が開講され、1年生35名、2年生31名が履修した。

生活援助の方法：必修科目が、1年次6科目12単位、2年次7科目7単位が開講され、1年生35名、2年生31名が履修した。

生活援助の実践：1年次は、「生活過程援助実習Ⅰ」「コミュニティヘルスケア実習Ⅰ」各1単位、2年次は、「生活過程援助実習Ⅱ」2単位、「老年期ヘルスケア実習Ⅰ」1単位が開講され、それぞれ35名、31名が履修した。

生活援助の展開：1年から4年まで継続して行う「看護継続ゼミ」を、1年生35名、2年生31名が履修した。

3年生以上の学年は、旧カリキュラムを履修した。専門教育科目は、看護の6専門領域が実習を含めて科目を開講している。それらは、成人・老年・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、成人、老年、精神、小児、母性、地域看護学の6領域の中から、1科目以上選択と規定している科目である。平成16年度は、3年生32名が1～2単位を履修した。

3年生以上の実習等は、次のとおり行った。

- ・成人看護実習Ⅰ

3年生の成人看護実習を平成16年11月15日(月)～11月26日(金)の2週間、第三病院の協力を得て行った。

- ・老人看護実習Ⅰ

3年生の老人看護実習を、平成17年1月17日(月)～1月21日(金)の5日間、複数の老人福祉施設で行った。

- ・領域別看護実習

4年生の各領域別看護実習である成人・老年・精神・小児・母性・地域看護実習を、平成16年4月19日(月)～平成16年10月22日(金)まで夏季休業

をはさんで行った。4年生35人を6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。主な実習施設は第三病院で、その他、本院、地域の保健施設、およびその他の施設において行われた。

- ・総合実習

4年生の総合実習が平成16年10月25日(月)～11月5日(金)の2週間実施された。この実習は、領域別実習より一段上の目標を設定し、その上に積み上げる実習として位置付けており、看護の7領域から学生が選択して履修した。

主な実習施設は第三病院、本院、地域の諸施設であった。

4. 卒業研究

4年生(10期生)の卒業研究が平成16年6月14日(月)～平成17年1月14日(土)の期間に実施された。平成16年12月18日(土)に学生それぞれの研究成果の発表が行われた。

5. 戴帽式

平成16年9月18日(土)に2年生(12期生)31人の戴帽式を行った。学生は、自分達の思いを「誓いのことば」として、看護師を目指す気持を新たにしていた。

大 学 院

大学院委員長 栗 原 敏

医科系大学院は主として医学部卒業生を対象とした、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、専門的技術を持つ人材の養成も大学院の重要な機能として求められており、このような状況を踏まえて、本学大学院も抜本的な改革を迫られている。

平成14年度より臨床系大学院に基礎コース(従来と同様に基礎講座等へ再派遣する)と臨床コース(診療に従事しながら臨床的研究を行う)の2コースを設置することとし、大学院の自由度の向上、臨床研究への道筋をつけた。以下、本学大学院の現状について述べる。

修業年限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。今年度の共通カリキュラム期間は2ヶ月弱とした。共通カリキュラムの単位は、4年間で10単位以上取得することとし、共通カリキュラム講義を選択制とし、研究を早期に開始出来る体制を踏襲した。2年日以降は、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16年度入学選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集:

出願期間:平成15年7月28日から9月6日

試験日:平成15年9月13日に小論文および、外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者22名・受験者22名

合格者20名・入学者20名

第2次募集:

出願期間:平成16年1月5日から2月7日

試験日:平成16年2月14日に小論文および、外国語(英語)、午後に面接が行われた。

応募者17名・受験者17名

合格者17名・入学者16名

2) 入学生および派遣科:

平成16年度の入学者は合計36名となった。

また、大学院生総数(1年~4年)は111名となった。大学院生増加の要因として下記事項が挙げられる。

① 14年度に新設された臨床系大学院臨床コースへの応募者獲得

② 医学部以外出身(理工学系)の修士課程修了者の応募状況の安定化

平成16年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

2. 平成16年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成16年度大学院1年生の入学式は、平成16年4月1日(木)に行われ、4月2日から5月28日まで、約2ヶ月にわたって共通カリキュラム(実験動物研究施設、アイソトープ実験研究施設、分子細胞生物学研究部、分子神経生物学研究部、遺伝子治療研究部、分子遺伝学研究部、悪性腫瘍治療研究部、分子免疫学研究部、医学統計・臨床医学)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、5月31日より、平成17年3月末日まで再派遣科および総合医科学研究セン

ター各研究所の各研究部において実施された。この期間は、基礎医学講座のスタッフの研究を協力する形で履修したり、小論文を作成するなどして研究に取り組む基本的な姿勢を身に付ける教育期間である。2年次以上の大学院生は、それぞれ基礎医学系研究施設において研究主題のもとに研究を行った。また、14年度に新設された臨床系大学院臨床コースの学生は、派遣科の指導教員のもと、診療に従事しながら、基礎並びに臨床的研究に取り組んでいる。

3) 平成16年5月27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特別セミナーを高木会館5階B会議室で行い、懇談会を中央棟8階の会議室1・2で開催した。

4) 共通カリキュラム期間中の金曜日に、学内の講師によるセミナー（特別講義）が次の通り開催された。（表2）

5) 第2回大学院生研究発表会が平成16年10月8日の10時～17時に南講堂にて、開催された。大学院生13名の研究発表があり、活発な質疑応答もあり成功であった。

3. 平成16年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成16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16年度における審議件数は大学院21件、論文審査31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16年度に2回実施した。第1回（通算33回目）は5月29日に行われ受験者12人、合格者10人（83.3%）であった。第2回（通算34回目）は11月13日に行われ受験者20人、合格者20人（100%）であった。

3) 平成16年度の学外共同研究費補助について審議した。また、平成14年度に学内共同研究費補助を廃止し、若手研究者の研究活性化を主目的に創設された研究振興費について、審議した。（詳細は学外共同研究・研究振興費欄）

4) 平成16年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は、同窓会より5名の推薦枠が与えられ、推薦した5名に交付された。（表3）

5) 平成16年度大学院研究助成金（大学院2・3年生対象）の応募者について審議し、22人に交付した。（表4）

6) 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。

7) 大学院受験希望者並びに各講座に大学院をより正しく理解してもらうことを目的に、大学院ガイド2005を作成して活用した。

8) 大学院問題検討委員会にて、大学院の活性化および充実化に向けた検討および大学院重点化へ向けた検討を中心に委員会が開催された。主な検討項目は下記の通りである。

- ① 研究科委員会の体制について
 - ・教授会議と研究科委員会を明確に区別
 - ・研究科委員会構成教授のあり方について
- ② 大学院授業科目・授業科目細目と担当教授について

表1 平成16年度 大学院生名簿再派遣科一覧表

番号	氏名	派遣科	再派遣科	コース
1	大坪 主税	薬理学第1		基礎系
2	品川俊一郎	精神医学	愛媛大学神経精神医学講座	臨床
3	宇田川 崇	内科学（腎臓）	薬理学	基礎
4	小田木 勲	外科学	内視鏡科	臨床
5	遠藤 聡	内科学（腎臓）	解剖学第2	基礎
6	細谷 工	内科学（糖尿）	臨床研究開発室	臨床
7	比企 能人	内科学（糖尿）	遺伝子治療研究部	基礎
8	山本 清文	解剖学第1	神経生理学研究室	基礎系
9	吉岡 早戸	環境保健医学		基礎系

番号	氏 名	派 遣 科	再 派 遣 科	コース
10	高尾 美穂	産婦人科学		臨床
11	豊川 泰彦	内科学（リウマチ）		臨床
12	米沢 仁	外科学	内視鏡科	臨床
13	松井 道大	心臓外科学	臨床医学研究所	基礎
14	江田 誉	整形外科科学	生化学第 1	基礎
15	中山 尚人	生理学第 2	ME 研究室	基礎系
16	宇高 潤	整形外科科学	生理学第 2	基礎
17	前田 和洋	整形外科科学	生化学第 1	基礎
18	益井 芳文	内科学（消化器）	微生物学第 1	基礎
19	大橋 伸介	外科学		臨床
20	宮下 弓	内科学（糖尿）		臨床
21	石山 哲	外科学	微生物学第 1	基礎
22	山田 律子	病理学	病院病理部	基礎系
23	尾見 裕子	産婦人科学	微生物学第 1	基礎
24	橋本 朋子	産婦人科学		
25	徳留さとり	内科学（腎臓）		臨床
26	三枝 絵美	整形外科科学	生化学第 1	基礎
27	小池健太郎	内科学（腎臓）		臨床
28	孟 晨曦	形成外科学	病理学	基礎
29	森本 智	内科学（循環器）	生理学第 2	基礎
30	中村 能人	外科学		
31	松葉 道知	生理学第 2		基礎系
32	浅川 晋宏	眼科学		臨床
33	神野 英生	眼科学		臨床
34	月花 環	眼科学		臨床
35	竹内 智一	眼科学		臨床
36	伊藤 洋太	内科学（糖尿）		

表 2 平成 16 年度 大学院共通カリキュラム特別講義

日 時	講 師	所 属
5 月 21 日（金）午前	近藤 一博 教授	微生物学講座第 1
5 月 21 日（金）午後	矢永 勝彦 教授	外科学講座

表3 平成16年度 東京慈恵会医科大学同窓会振興基金による海外派遣助成推薦者一覧

	所 属	職 名	氏 名	国 名	派 遣 目 的
1	放射線医学	助手	三角 茂樹	フランス	ヨーロッパ胸部画像学会 口頭発表・展示発表
2	外科学	大学院1年	石山 哲	アメリカ	留学 (MD アンダーソンプラスチックセンター) 17.1.1~18.12.31
3	循環器内科	大学院3年	遠山潤一郎	アメリカ	留学 (ペンシルバニア大学) 16.9.17~19.9.16
4	循環器内科	助手	安沢 龍宏	フランス	共同研究 (エクサンプロバンス大学 マルセイユ医学部 CRMBM-CNRS)
5	遺伝子治療	大学院4年	櫻井 謙	アメリカ	① CHLA (口頭発表) ② ASGT (展示発表)

表4 平成16年度 大学院研究助成金支給一覧表

	派遣科	再派遣科	学年	氏 名	研 究 課 題
1	生理学第2	神経生理学研究室	3	繁富 英治	ラット脳幹孤束核における神経伝達物質放出制御機構の解明
2	内科学 (腎臓)	東海大学小児科学	3	上田 裕之	BMP4 (Bone morphogenic protein) の nephron 形成における役割
3	内科学 (神経)	岡崎国立共同研究機構	3	田村 洋平	Neuromagnetic activity changes relating to decreased motor cortical excitability induced by 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation: an MEG study
4	小児科学	遺伝子治療研究部	3	田嶋 朝子	神経ゴーシェ病の病態解明
5	眼科学		3	尾本 聡	遺伝性網膜疾患の遺伝子解明
6	整形外科	神経生理学研究室	3	池田 亮	運動神経軸索損傷による細胞死誘発分子機構の解明
7	整形外科	東京都立保健科学大学	3	祭 友昭	骨中新規酸性蛋白質の精製と特性
8	外科学	生理学第1	3	高橋 朋子	硬膜外経路への鎮痛性薬物投与が術後期消化管運動の回復に及ぼす効果
9	内科学 (循環器)		3	遠山潤一郎	若年者の急性冠動脈症候群の原因, 新たなリスクファクター
10	外科学	日本医科大学高度救命センター	3	青木 寛明	高度侵襲下における生体反応, サイトカイン等の動態について
11	内科学 (消化器)	臨床医学研究所	3	光永 真人	癌特異的モノクローナル抗体 SF-25 を用いた癌の新しい検出法の開発
12	内科学 (循環器)		3	阿部 裕一	ラットにおける HMG-CoA 還元酵素阻害薬の心筋梗塞後心筋リモデリング抑制効果の検討
13	脳神経外科学		3	大橋洋輝	神経再生治療を目的とした, G 蛋白質共役型受容体を介した神経肝細胞の抑制と機能解析
14	眼科学		3	酒井 勉	視神経および網脈絡膜疾患における杵体系・錐体系の障害特性の検討
15	内科学 (血液)	分子遺伝子学研究部	2	荒川 泰弘	大腸癌細胞株に対する Camptothecin 誘導体 (SN-38) の殺細胞効果と耐性誘導メカニズムについて

	派遣科	再派遣科	学年	氏名	研究課題
16	脳神経外科学		2	高尾 洋之	感温性ポリマーを用いたカテーテル止血システムの開発
17	外科学		2	細沼 知則	Fecal tagging 法による MR colonography
18	内科学 (神経)		2	平井 利明	共焦点レーザー顕微鏡を用いた末梢神経の形態学的評価
19	外科学	微生物学第 1	2	船水 尚武	膀胱に対する遺伝子治療, ウイルス治療および遺伝子導入 Natural Killer (NK) 細胞療法の開発
20	皮膚科学	国立成育医療センター	2	片山 宏賢	皮膚悪性腫瘍に対する樹状細胞を用いた抗腫瘍免疫療法の基盤研究
21	泌尿器科学	遺伝子治療研究部	2	林 典宏	ホルモン耐性前立腺癌に対する遺伝子治療の検討
22	外科学	臨床医学研究所	2	墨 誠	HGF 遺伝子を導入した血管内皮前駆細胞による肝再生の検討

医学情報センターの年間報告

センター長 清水英佑

図 書 館

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊 55,938	冊 37,731	冊 53,189	冊 91,021	冊 237,879	冊 273	冊 323

カレント誌		オンラインジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
種 726	種 482	種 5	種 2,200

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円 9,956,111	円 78,784,083	円 88,740,194	円 3,155,130	冊 1,807

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	相互利用件数		複写サービス		文献検索サービス
	貸	借	件数*	枚数	
冊 12,649	件 11,870	件 5,593	件 12,797	枚 752,267	件 8,141

* セルフサービス件数を除く

2. 主な事項

1) 国領保存書庫への資料の移動

西新橋図書館の資料収納スペース確保のため、国領保存書庫へ、1964年以前発行の図書と、1975年以前発行の国内雑誌を移動した。

2) 電子ジャーナルおよびデータベースの利用説明会

電子ジャーナル、データベースといったインター

ネット経由で利用できるシステムが増えてきたため、頻繁に利用説明会を開催した。図書館内ばかりでなく医局、研究室に向いての説明も実施した。

3) 医学論文の書きかた講習会の開催

Jikeikai Medical Journal 編集委員会と東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の共催で、平成16年5月18日と5月28日に岡崎真雄助教授（医学情報センター）による「英語論文の書きかた」、6月18日に片

岡英樹氏（国際技術コミュニケーション教育研究所代表）による「英語論文と日本語論文：国際派研究者のためのコミュニケーションセミナー～ルールにそったテクニカルコミュニケーションを～」が開かれた。

4) 外来での情報サービスのための調査の実施
総合診療部の協力のもと、診療中に生じた情報検索要求の内容と、その検索結果の利用効果について調査した。

5) シンポジウム「電子ジャーナルと図書館」の開催

電子ジャーナル購読のあり方について利用者との意見交換の機会を設けるために、平成17年3月22日に大学1号館6階講堂にて標記シンポジウムを開催した（参加35名）。

6) カラーコピー機の導入

平成16年4月からカラーコピー機の利用サービスを開始した。

図書館国領分館

分館長：櫻井美代子

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
63,473冊	13,063冊	8,281冊	5,253冊	90,070冊	669冊	222冊

カレント誌

和	洋
280種	71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
6,041,656円	6,578,344円	12,620,000円	1,050,000円	846冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写サービス	
	学内	他大学
5,863冊	319件	129件

標 本 館

1. 標本・視聴覚資料・機器

1) 標本陳列数

室 名	標本の種類	点数
教育用標本室	液浸標本	347
	鋳型・乾燥標本	242
	パック標本	6
	包埋標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
	樋口卵巣腫瘍 コレクション	86
標本供覧室	液浸標本	46
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授解剖	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
	人体モデル	9
	中枢神経モデル	1
合 計		1,772

2) 新規標本作成数

プラスチック標本	43点
アクリルプラスチック液浸標本	25点
修理標本	32点
合 計	100点

3) 所蔵資料数

資 料	所蔵点数	年間増加 点 数
ビデオカセットテープ	1,619	9
ビデオディスク (LD)	11	—
ビデオディスク (DVD)	21	8
スライド・テープ	103	—
スライド	422	—
16 mm フィルム	36	—
学習ソフトウェア		
CD-ROM 版	8	—
フロッピーディスク版	4	—
語学教育用プログラム		

コンパクトディスク (CD)	22	—
カセットテープ	212	—
レントゲンフィルム透かし図	71	—
医学図譜集	8	—
標本プレパラート(ケース)	1	—

4) 所蔵機器数

機 器	所蔵点数
ビデオ装置	7
液晶・プロジェクター	1
レーザー・ディスクプレイヤー	1
スライド・プロジェクター (大)	2
〃 (小)	4
〃 (カラメイト)	2
〃 (ビューアー)	4
オーバーヘッド・プロジェクター	1
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
ビデオ顕微鏡	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) 「亀田胆石標本展示」コーナー

亀田治男客員教授(元第1内科学教授)より、当館に約4,000点余りの胆石標本の寄贈があり、教育用標本室に「亀田胆石標本展示」コーナーを設置した。

2) 「西丸和義先生の脈管学業績」コーナー

教育用標本室の一角に「西丸和義先生(大正10年卒)の業績—脈研への道—」の展示コーナーを設置した。

3) プラスティネーション標本の展示
病理学講座・解剖学講座の協力の基で作製したプラスティネーション標本を大学1号館ロビーにて前年度より継続し展示した。

4) 総合展示の開催

平成16年度は退任される柴孝也教授（内科学(感

染制御部)・医療保険指導室長)に担当を願い、テーマ「保険診療からみた抗菌薬の適正使用」を2週間にわたり(11月15日～11月20日:大学1号館ロビー, 11月22日～11月27日:高木会館ロビー)パネル展示を開催した。

史 料 室

1. 年間実績

1) 利用状況

	利用者数 (人)		合 計 (人)
	学 内	学 外	
展 示 室 資 料 閲 覧	学 内	48	558
	学 外	510	
資 料 貸 出	学 内	8	25
	学 外	17	
資 料 検 索	学 内	11	23
	学 外	12	

写 真 室

1. 年間実績

1) スライド作成数

	X-P 画	摘出標本	患者病変部	顕微鏡写真	電気泳動	その他	公式行事	計
件 数	377	1	6	1	2	1	25	413
ネ ガ	34	0	0	0	0	0	0	34
ス ラ イ ド	6	0	0	0	0	0	0	6
ポ ジ	0	0	0	0	0	0	0	0
カ ラ ス ラ イ ド	509	9	101	16	12	6	0	653
CG ス ラ イ ド	4,130	0	0	0	0	0	0	4,130
公 式 行 事	0	0	0	0	0	0	798	798
撮 影 の み	24	0	0	0	0	0	0	24
合 計 (枚 数)	4,703	9	101	16	12	6	798	5,645

- 2) コンピュータによるスライド作成 158件, 4,130枚
- 3) X線写真複製サービス 399件, 2,897枚 (外部貸出用166件, 1,127枚)
- 4) ビデオ編集機の利用 90件, 218時間
- 5) 35mmスライド画像入力サービス 97件, 8,139枚

2. 主な事項

- 1) 教材，研究発表用資料作製の支援
パソコンとスキャナを管理し，画像入力とプレゼンテーション・ソフトによるスライド作製の操作説明を行っている。
- 2) X線写真の自動現像機の移設
X線写真複製サービスで使用するX線写真の自動現像機を放射線部より移設した。
- 3) 大学広報の支援
大学ガイド，大学院ガイドなどに掲載する広報用

写真の撮影と編集を行った。また，大学説明会やオープンキャンパスでの説明用資料作製を担当した。

- 4) 大学ホームページの作成支援
ホームページに掲載する写真の撮影と編集を行った。
- 5) 教育・研究のためのIT支援
ITを活用した授業支援，OSCE支援，学会・研究会での講堂使用説明，テレビ会議の支援を学事課，システム課と協力して行った。

生涯学習センター

センター長 栗原邦弘

委員長：栗原 邦弘（センター長・形成外科学教授）
委員：鈴木 裕（外科学講師）
東條 克能（内科学助教授）
大野 昭彦（同窓会）
高木 敬三（専務理事）

1. 教材と施設（平成 17 年 3 月末現在）

1) 教育用ビデオ：「動物由来感染症～ペット病から SARS まで～」を慈恵医師会より寄贈された。

2. 年間の利用者

1) 平成 17 年 3 月末現在登録者は 273 名、（うち港区医師会 34 名、中央区医師会 6 名）である。この 1 年の新規登録者数は 2 名、物故者は 10 名である。年間の利用者は 239 名、延利用者数 5,670 名である。

2) テレフォンサービスの利用は、205 件、月平均 17 件で、発足以来の延利用件数は 3,720 件である。

3. 活動

1) 第 25 回夏季セミナー「ここまで進んだ悪性腫瘍の早期診断と治療」は 8 月 7 日、司会者は柴 孝也教授で 6 人の演者により開催された。出席者 96 人に受講証を交付し、またテキストを作成配布した。

2) 月例セミナーは平成 16 年 4・5・6・7・9・11

月、平成 17 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 肝癌に対する外科治療

5 月 がん薬物療法の現況、どこまで患者さんを救えるようになったか？

6 月 増え続ける STD—特に性器ヘルペス、尖圭コンジロームを中心に

7 月 PEG（経皮内視鏡的胃ろう造設術）

9 月 ヘルペスウィルスと疾患

11 月 脳卒中治療の最先端

2 月 画像ガイドによる低侵襲性治療

3 月 下部尿路症状と慢性前立腺炎

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用の先生に発送している。平成 17 年 3 月で 192 号となる。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞の 4 月・10 月号に挟み込み発行した。

5) 今年度テレフォンサービス録音テープは「海外旅行者の感染症対策について」「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシーショック対策について」「花粉症について」「2 型糖尿病におけるインスリン療法の進め方」「IV 期非小細胞肺癌の治療」「脳動脈瘤に対する血管内治療」「睡眠時無呼吸症候群について」「最新の内視鏡診断および治療について」を行っている。

東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）に関する年間報告

委員長 川村 将弘

1. 編集委員会

委員長：川村 将弘（薬理学講座第1・2教授）
幹事：望月 正武（内科学講座教授）
大川 清（生化学講座第1・2教授）
委員：橋本 尚詞（解剖学講座第2助教授）
木村 直史（薬理学講座第2教授）
鈴木 勇司（環境保健医学講座助教授）
河上 牧夫（病院病理教授）
小林 正之（内科学講座教授）
細谷 龍男（内科学講座教授）
矢永 勝彦（外科学講座教授）
伊藤 洋（精神医学講座助教授）
宮野 佐年（リハビリテーション医学講座教授）
(平成17年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第119巻2号から第120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

当該年度の掲載論文は35編、内訳は原著23編、症例報告および成医会宿題報告2編、支部例会抄録6編、資料1編、第121回成医会総会学術講演要旨1編であった。

原著論文は消化器・肝臓内科6編、整形外科および精神医学3編、循環器内科が2編、生化学、微生物学、臨床検査医学、リウマチ・膠原病内科、小児科学、泌尿器科学、形成外科、リハビリテーション医学、医学科6年生ほか1編からの投稿であった。

医学科6年生が筆頭著者の原著「メタアナリシスによる高木兼寛の実験航海の再検証」は研究室配属

の研究である。

4. 慈恵医大誌の表紙の変更

一昨年度デザインを公募したが応募がなかったため、編集委員会で案を作成、検討を重ね、成医会運営委員会にて審議され、承認された。第120巻1号より変更した。

5. 学術著作権協会より「複写使用料分配」および「出版物の複写権等委託済表示」について

刊行物複写許諾権を委託している学術著作権協会から、担当官庁の文化庁より、著作権使用料を各権利団体に分配するように指導があったことに伴い、大学に年度単位で著作権使用料が入金されることとなった。また、同協会が表示を励行している「出版物の複写権等委託済表示」を投稿規程の下の余白に表示することとした。

6. メディカルオンライン参画について

株式会社メテオインターゲートの運営する学協会・医学専門出版社を統合した医学文献配信サイト「メディカルオンライン」への参画を検討し参画することとなった。大学の負担はなく、最新号を送付するとメテオインターゲートでデジタル化し配信するシステムである。過去5年分も併せて掲載する。

7. 医学論文書きかた講習会の開催

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

Jikeikai Medical Journal (JMJ) に関する年間報告

委員長 望月正武

1. 編集委員

委員長：望月 正武（内科学講座教授）
委員：川村 将弘（薬理学講座第1・2教授）
松藤 千弥（生化学講座第2）
清水 英佑（環境保健医学講座教授）
衛藤 義勝（小児科学講座教授）
矢永 勝彦（外科学講座教授）
阿部 俊昭（脳神経外科学講座教授）
橋本 和弘（心臓外科学講座教授）
(平成17年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第51巻2号から第52巻1号まで（季刊・4号）を編集・刊行した。各号発行部数は1,000部。また、英文研究年報（Research Activities 2003）も編集・刊行し発行部数は700部であった。

3. 投稿状況

掲載総数は23編であった。うち原著19編、総説1編、症例報告2編、Erratum1編という状況であった。論文を分野別にみると原著は微生物学、麻酔科学、眼科学および内視鏡科が2編、生化学、法医学、臨床検査医学、腎臓・高血圧内科、呼吸器内科、神経内科、循環器内科、心臓外科学、放射線医学が各1編、総説は整形外科学、リハビリテーション医学より1編、症例報告は外科学および脳神経外科学からの投稿であった。

4. 国内・外への送付状況

海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は470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. 医学論文書きかた講習会の開催

平成16年度も医学論文書きかた講習会を下記のごとく開催した。医学科教授会議において広報、各

講座・研究室等へのお知らせの配布、医学情報センターのホームページとMonthly Announcementの「お知らせ」に掲載、学内掲示板および学生用掲示板にポスター掲示、図書館および標本館等にチラシを設置し、All userで配信するなどの広報活動を行った。

I. 平成16年5月18日（火）

英語論文の書きかた Part 1；学会発表のスライドの作り方
講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）

出席：42名

場所：大学1号館5階講堂

II. 平成16年5月28日（金）

英語論文の書きかた Part 2；英文抄録の書き方
講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）

出席：33名

場所：大学1号館5階講堂

III. 平成16年6月18日（木）

英語論文と日本語論文：国際派研究者のためのコミュニケーションセミナー～ルールにそったテクニカルコミュニケーションを～

講師：片岡英樹先生（国際技術コミュニケーション教育研究所代表、岡山大学医学部非常勤講師）

出席：115名

場所：大学1号館3階講堂

6. 学術著作権協会より「複写使用料分配」および「出版物の複写権等委託済表示」について

東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の年間報告を参照されたい。

7. メディカルオンライン参画について

東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の年間報告を参照されたい。

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：河合 良訓	神経解剖学
教授：加藤 征	肉眼解剖学
教授：福島 統	
<small>(医学教育研究室に出自)</small>	
助教授：早川 敏之	肉眼解剖学
講師：竹内 修二	肉眼解剖学 人類学
講師：國府田 稔	肉眼解剖学 神経解剖学

研究概要

I. 神経系の研究

中枢神経系の疾患や機能を理解するためには、個々の機能を実現している神経回路の構成とその作動原理を解明することが重要であるという観点から研究を推進している。

延髄孤束核の局所神経ネットワークの基本構成に関して、パッチクランプ法と細胞内染色法等を用いて以下のことを明らかにしてきた。

① 局所回路構成ニューロンの形態的・化学的特徴
細胞内染色の結果から、孤束核を構成する神経細胞は、細胞体のサイズによって小型と中-大型の少なくとも二つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりや分布の反映もしていた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆している。一方、中-大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンである。小型ニューロンは、さらに GABA 細胞とグルタミン酸細胞に分けられ、前者の軸索は孤束核内のみにとどまる。後者の軸索は孤束核内に分布するもの以外に核外に投射する主軸索が存在する。

② 電気生理学的特徴とネットワーク構成

シナプス後電流を解析すると、小型ニューロンからはもっぱらグルタミン酸性（興奮性）シナプス後電流が観察されるのに対し、中-大型ニューロンからは主に GABA 性（抑制性）シナプス後電流が認められる。また、孤束刺激に対する応答は、数百 ms から 1s におよぶシナプス後電流活動の頻度亢進が双方の細胞で認められる。以上、形態学的・電気生理学的所見を総合すると孤束核内の局所神経ネットワークの極めて特徴的な構成が明らかとなった。すなわち、グルタミン酸性小型ニューロンは、その軸索側枝で互いにシナプス結合して再帰性（共鳴性）興奮回路を形成する。これらのニューロンの投射性軸索は内臓知覚伝導路を構成する。この回路で生成される興奮性シナプス活動は、GABA ニューロンを介して、反転した形で中-大型のニューロンに伝えられる。中-大型ニューロンはこのように tonic な抑制性バックグラウンドシナプス活動を受けながら、末梢からの神経入力を all or none の形で核外（腹外側延髄や視床下部等）に中継し、圧受容・化学受容反射等に適した反射回路の一部を構成していると考えられる。このように、成獣の孤束核では興奮性および抑制性の局所神経回路が極めて分化した形で機能していることがわかった。

③ 局所回路の生後分化

成獣でみられる分化した局所神経ネットワークは、生後発達の過程で胎生型から成獣型に急速に変化することによって構築されてくることがわかった。すなわち、成獣ラットにおいては、孤束核ニューロンから自発性の興奮性（グルタミン酸性）および抑制性（GABA 性）シナプス後電流が記録されるが、全体の約 60% の細胞からは興奮性シナプス後電流のみが、残りの約 40% からは主に抑制性シナプス後電流が細胞形態の違いに応じて観察される。一方、生直後（生後 1-3 日）の孤束核ニューロンでは、ほとんど全ての単一細胞から興奮性シナプス後電流と抑制性シナプス後電流の双方が観察されることが確認

された。すなわち、生直後の孤束核ニューロンは、その細胞の形態と関係なくシナプス結合を形成していること（未分化な局所ネットワークの存在）が示唆された。また、このような胎生型から成熟型への神経ネットワークの移行が生後6-7日に急速に起こることもわかった。この時期は、圧受容反射や化学受容反射が機能し始める時期と一致し、自律神経機能に関する反射機能の発現には、局所神経ネットワークの成熟がともなうことを示唆している。

④ 延髄孤束核において生後1週を境にして急速なシナプス結合の再編成には必要なシナプス結合の強化と不必要なシナプス結合の除去が含まれていると考えられる。そこで、特定の孤束核ニューロンにおけるシナプス除去の分子メカニズムの解析を試みた。小型孤束核ニューロンでは生直後にはグルタミン酸性およびGABA性の双方のシナプス後電流が観察されるが、生後2週目からはGABA性シナプス後電流が認められなくなる。このことは小型ニューロンからGABA性シナプスが除去されることを示唆している。このGABA性シナプス後電流はA型GABA受容体を介するものであることから、そのサブユニット発現の生後変化を調べた。特にA型GABA受容体のシナプス後膜下への集積化機構に必須とされる γ サブユニットについて *in situ* hybridization 法を用いてその生後発現パターンを解析した。その結果、小型ニューロンにおいて $\gamma 1$ サブユニットが生後6日以降発現しなくなることがわかった。このことは、小型ニューロンにおけるGABA性シナプスの除去には、まずA型GABA受容体サブユニット構成変化(たとえば $\alpha\beta\gamma \rightarrow \alpha\beta$)によるシナプス後膜からの分散化が起こり、遅れてシナプス前要素の退縮が続くことを示唆している。

II. グリア系の研究

脳の変性や損傷時には、神経細胞だけでなくグリア細胞も影響を受けることは知られている。変性あるいは損傷モデル動物を用いて、グリア細胞におけるさまざまな物質の動態変化を調べている。

III. 実習遺体や出土標本を利用した研究

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

IV. 霊長類の肉眼解剖学的な研究

霊長類、特にオラウータンを用いて、肉眼、顕微鏡、X線など用いて血管走行のマクロな解明を行っ

た。

「点検・評価」

1. コース基礎医科学Iのユニット「細胞から個体へ」の講義・実習、コース基礎医科学IIのユニット「循環器系」「神経系」「呼吸器系」「生殖器系」講義および「形態系実習」、症候学演習の医学科カリキュラムを分担した。また、看護学科、看護専門学校の講義も担当している。解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討したが、更なる教育の効率化が必要と考える。

2. 講座の研究活動を活性化するために、実験室・実験機器等の大幅な整備拡張を行っている。同時に研究成果を公表して行く必要がある。

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawai Y. The nucleus of tractus solitarius: The local network and its developmental regulation. *Neurosci Res* 2004; 50 (Suppl. 1): S13.

III. 学会発表

- 1) 河合良訓. 孤束核局所神経ネットワークの特徴と生後発達. 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 9月. [神経化学]
- 2) 大石元治¹⁾, 大津夏生¹⁾, 加世多美怜¹⁾, 市原伸恒¹⁾ (麻布大), 竹内修二, 早川敏之. オラウータンのX線解剖学的検討—上肢の血管系. 第20回日本霊長類学会. 犬山, 7月.
- 3) 大石元治¹⁾, 大津夏生¹⁾, 加世多美怜¹⁾, 市原伸恒¹⁾ (麻布大), 竹内修二, 早川敏之. オラウータンのX線解剖学的検討—下肢の血管系. 第20回日本霊長類学会. 犬山, 7月.
- 4) Hayakawa T, Oishi M¹⁾, Kaseda M¹⁾, Hori H¹⁾, Asari M¹⁾ (Azabu Univ). Morphological study in the Orangutan (*Pongo pygmaeus*) for their enrichment under keeping: upper extremity. 13th Annual Conference of South East Asian Zoos Association (SEAZA). Hong-Kong, Sept.
- 5) 柴田真治¹⁾, 山口真司¹⁾, 市原伸恒¹⁾, 浅利昌男¹⁾ (麻布大), 早川敏之. ラット漿液系リンパ管排導路およびその漏出について. 第79回麻布獣医学会北海道. 札幌, 8月.
- 6) Kaseda M¹⁾, Oishi M¹⁾, Ichihara N¹⁾, Asari M¹⁾ (Azabu Univ.), Takeuchi S, Hayakawa T. A macroscopic examination of the lower extremity in

the orangutan (*Pongo pygmaeus*). 16th International Congress of the IFAA and 109th Annual Meeting of Japanese Association of Anatomists. Kyoto, Aug.

- 7) Oishi M¹⁾, Kaseda M¹⁾, Ichihara N¹⁾, Asari M¹⁾ (Azabu Univ), Takeuchi S, Hayakawa T. A macroscopic examination of the upper extremity in the orangutan (*Pongo pygmaeus*). 16th International Congress of the IFAA and 109th Annual Meeting of Japanese Association of Anatomists. Kyoto, Aug.

IV. 著 書

- 1) 河合良訓. 骨単: 語源から覚える解剖学単語集: 骨編. 東京: エヌ・ティー・エス, 2004.
- 2) 河合良訓. 肉単: 語源から覚える解剖学単語集: 筋肉編. 東京: エヌ・ティー・エス, 2004.
- 3) 河合良訓. 孤束核. 遠山正彌編. 分子脳・神経機能解剖学. 京都: 金芳堂, 2004. p. 268-87.
- 4) 河合良訓. 交感神経節. 遠山正彌編. 分子脳・神経機能解剖学. 東京: 金芳堂, 2004. p. 446-53.

解剖学講座第2

教授: 石川 博	ES細胞に関する研究・新しい抗癌剤感受性試験法の開発
助教授: 橋本 尚詞	形態学・細胞生物学
講師: 立花 利公	下垂体細胞学
講師: 島田 貴 (兼任)	血液学

研究概要

I. ヒト乳癌の抗癌剤感受性と病理組織型との比較

現在, 日本における死因の第1は癌である。しかし, 迅速, 簡便かつ安価な抗癌剤感受性試験法がないのが現状である。そこで数年前から開発を試みている酸素電極を用いて, 抗癌剤による細胞の代謝変化をその呼吸量の変化としてとらえ, 最適な抗癌剤の選択とその至適濃度を決定するシステムを開発している。今回はヒトの乳癌について調べたところ, 抗癌剤感受性と抗癌剤の至適濃度は癌の組織病理型によって決まるものではなく, 個体差が大きいことが判明した。さらに原発巣と転移巣では感受性が異なるものも認められた。

II. ヒト胎盤性羊膜より多分化能を有する HEA-1 cell line の樹立

再生医療により失われた臓器・組織の機能を回復させることを目的に, ヒト胎盤性羊膜の初代培養から, ES細胞に形が類似している細胞集団を colonial cloning し, HEA-1 cell line を樹立した。この cell line をヌードマウスに移植したところ3胚葉性の teratoma を形成したことから HEA-1 cell line は多分化能を有していることが判明した。現在, HEA-1 cell を Rose's circumfusion apparatus を用いて embryotrophic factor を作用させ胚子様 monster へと成育させることを試みている。

III. 再生医療による糖尿病治療のための ES 細胞由来膵島細胞移植

動物の胚性幹 (ES) 細胞から膵 β 細胞を分化させたという報告がある。しかしインスリンの分泌が不十分であったり, また獲得した phenotype が消失してしまうのが現状である。我々は GH 単独欠損ラットの2細胞期胚より ES細胞 (early ES細胞と命名) を樹立した。この ES細胞を hanging drop 法で胚葉体へと分化させ, embryotrophic factor (SKG-II-

SF細胞分泌物より作製)を用いて胚子様 monster を育成させ、これより原始ラ島を分離し、同系の糖尿病モデルラットの腎皮膜下に移植した。移植後3ヶ月以上にわたり血糖の低下を認めた。また、移植腎を摘出したところ血糖が上昇したことから、ES細胞より分化させた原始ラ島が血糖調節機能を有していることが判明した。

IV. ヒト胎盤性羊膜由来の HEA-1 細胞から肝細胞への分化

HEA-1細胞はその移植実験から多分化能を有していることが確認されている。また、羊膜由来の細胞株は抗原性をほとんど示さないことから再生医療で注目されている。そこで再生医療のための基礎研究として、HEA-1 cell をコラーゲンスポンジ内で3次元培養し、これに DMSO, sodium butyrate, HGF, FGF, ETF 等を作用させてアルブミンを産生する細胞(肝細胞)を分化させた。現在、肝細胞として獲得した phenotype が長期間維持されるかを検討している。

V. ヒト胎盤羊膜より樹立した多分化能を有する HEA-1 細胞のレチノイン酸による神経系細胞への分化

以前ヒト卵巣三胚葉性奇形腫から stem cell をふくむ HIMT cell line を樹立し、これに低濃度のレチノイン酸を作用させ、colonial cloning を経て神経細胞やグリア細胞からなる cell line (HIMT-nc) を樹立した。今回ヒト初期胎盤から得られた羊膜を分散培養し、単層増殖し長紡錘形細胞、小型球形細胞や上皮様細胞から構成される HEA-1 cell line を樹立した。HEA-1 cell をヌードマウスの皮下に移植したところ、形成された小さな腫瘤中に、免疫組織化学的に neuron specific enolase (NSE) を含有する細胞が存在していたので、この HEA-1 cell line にレチノイン酸を作用させて nervous cell への分化を試みた。HEA-1 cell は通常 20% FBS 含有 DMEM/F12 培養液 (1 ng/ml の LIF を含む) で静置培養され維持されている。培養液から LIF のみを外しこの細胞に 1×10^{-9} M のレチノイン酸を作用させると約 2 週間で単層培養シート中に長い突起を有する細胞からなるコロニーが出現した。このコロニーをろ紙法により分離し HEA-nc cell line を樹立した。HEA-nc cell line 中には anti-peripherin, anti-bNSE, anti-S100 protein や anti-GFAP に陽性の細胞が存在することから、ヒト初期胎盤の羊膜中には stem cell あるいは神経細胞やグリア細胞に分化

する progenitor cell が存在しているものと思われる。レチノイン酸により分化誘導された神経細胞やグリア細胞は 20 継代を超えても上記免疫染色性を失わないことから獲得した phenotype は消失していないと思われる。

VI. マウス脳血管系の解剖学

脳の組織構築と脳血管系分布の関連を解明するために、遺伝的背景が明確で脳の組織構築に異常がある変異動物を入手可能なマウスを用い、全脳の血管系解析を試みている。昨年度は酸化亜鉛とゼラチンの懸濁液で血管還流を試みていたが、この懸濁液ではどうしても粒子が大きくなり、微細な毛細血管まで還流することは不可能であった。そこで、酸化チタンのゼラチンコロイドの懸濁液である白墨液を用いて同様の実験を行った。その結果、白墨液とゼラチンの混合液で還流すると、毛細血管網まで充填することが可能であった。現在、この液で還流した脳をズダン黒で染色し、さらにズダン黒で着色したパラフィンに包埋して連続画像の取り込みを試みているが、血管内に充填された白墨液と脳の実質とのコントラストが十分ではないため、より微細な血管までコントラストの高い像を得られる撮影条件の検討を行っている。

VII. 化学物質による核移植法の研究

マイクロマニピュレーターなどの大がかりな機器を用いず、マウス卵子核の除去から除核卵子への核移植までの過程すべてを細胞の化学物質への暴露のみによって行い、構築した胚の発生状況を確認、化学的核移植法の有用性を検討した。

マウスの MII 卵子をエタノールで活性化、続いてコルセミドを添加した培養液で 1.5 時間培養した。これにより、卵子の核を二次極体の放出とともに囲卵腔内に除去することに成功した。次に除核卵子と受精卵のペアを、フィトヘマグルチニンとポリエチレングリコールを添加して培養し、受精卵の核を除核卵子内に移植した。結果、化学物質を用いたマウス卵子の除核成功率は 100%。融合した卵子の発生率は 2 細胞期胚が 63.8%、胞胚期胚が 4.3% であった。化学的核移植法は、高価で大がかりな機器を一切使わず、しかも操作が非常に容易であることから、将来的に核移植技術の全自動化も期待できる。

VIII. PTH, PTHrP, ACTH を分泌するヒト卵巣小細胞癌細胞株の樹立とその性状についての研究

腫瘍の性状は、その腫瘍によって多種多様であり、様々な物質を分泌している可能性がある。そこで卵巣癌から細胞株を樹立してその性状について研究している。

卵巣癌患者より得られた手術検体を Hanks 溶液で洗浄後、カミソリを用いて細切し、DMEM/F12 培養液に懸濁後 CO₂ インキュベーター内で培養した。検体は、25 歳の女性の卵巣小細胞癌であり、培養 1 ヶ月で上皮の増殖を確認した。上皮細胞はシャーレ内で浮遊して増殖し、population doubling time は約 20 時間であった。この上皮細胞株は OS-1 と名付けられた。樹立後、培養上清中の CA125, PTH, PTHrP, ACTH, LDH の分泌量を調べた結果、LDH, PTH, PTHrP, ACTH の分泌を確認した。酸素電極装置を用いた抗癌剤感受性試験により、マイトマイシン C, シクロフォスファミド、ビンクリスチン、CPT-11 に耐性を持ち、ビンブラスチン、パクリタキセルに感受性が認められた。腫瘍には稀に異所性ホルモンを分泌するものが存在する。その腫瘍から樹立した細胞株はその分泌機構の解明に貢献する可能性がある。

IX. 共同研究

IRS-1 の細胞内での局在 (東大・農学生命科学研究科・高橋伸一郎先生)

IRS-1 (Insulin receptor substrate-1) は主に脂肪細胞や骨格筋細胞に存在するが、細胞内での動態についてはよく知られていない。そこで、免疫電顕法を用いて、内在性の IRS-1 あるいは過剰発現させた場合の IRS-1 の細胞内動態について検討している。細胞質内に網目構造を呈した電子密度の高い物質が存在し、その物質に一致して IRS-1 に対する抗体が反応していた。

ヒト卵巣腫瘍細胞・ミトコンドリアの微細形態的検索 (産婦人科・磯西先生)

ヒト卵巣腫瘍・細胞内のミトコンドリアの局在、個数、大きさ、電子密度、微細形態等を電顕レベルで検索・計測し、卵巣腫瘍の種類による違いを検討している。現在データを採取しているところである。

「点検・評価」

1) 癌に対する化学療法は従来、病理組織型に基づいて抗癌剤が選択されてきたが、酸素電極を用いた新しい抗癌剤感受性試験法の開発により迅速・簡

便に抗癌剤感受性が判明するようになり、その結果、抗癌剤感受性は癌の病理組織型よりも個体差が強いことが判明し、今後個々の癌につき感受性を調べることの重要性が示唆されたことは高く評価されるものと思う。

2) 胎盤由来の羊膜から幹細胞を得ることは破棄した胎盤を拾って使うという意味でも倫理面での問題は少ないと思料される。また羊膜は抗原性が低いことから、今後幹細胞源を羊膜に求めることは再生医療上必須のことと思われる。我々は羊膜より幹細胞株を樹立し、この株細胞から肝細胞や神経系細胞を分化されることに成功したが、現在獲得した phenotype を長期間維持する方法を模索している。

3) 外科との共同研究によりラット ES 細胞から独自の方法で臍島を分化させることに成功した。分化させた臍島を糖尿病ラットに移植したところ、このラットの血糖がコントロールされることが明らかとなった。この基礎実験をもとに羊膜から臍島を分化させたいと計画している。

4) 卵子の核移植を化学物質により行うことは核移植の全自動化への道を拓く意味でその評価は高い。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishikawa T, Miyaishi S (Okayama Univ), Tachibana T, Ishizu H, Zhu BL, Maeda H. Fatal hypothermia related vacuolation of hormone-producing cells in the anterior pituitary (Proceedings). Leg Med 2004; 6(3): 157-63.
- 2) Ishikawa H, Hashimoto H, Tachibana T, Kimura E, Ishiwata I (Ishiwata Obst. & Gynec), Yasuda M, Tanaka T. Establishment of an E1, E2 progesterone PTH and PTHrp secreting human ovarian small cell carcinoma hypercalcemic type cell line (JHOMS) expressing FSH receptors-special reference to oocyte growth *in vitro*. 12th International Congress of Endocrinology Proceedings 2004; 1489-93.
- 3) Uesu K (Nihon Univ), Ishikawa H. Analysis of an *in vitro* susceptibility test of anticancer drugs using new types oxygen electrodes. Bulletin of Education and Research, Nihon University School of Dentistry at Matsudo 2005; 7: 7-21.
- 4) Ishiwata S¹⁾, Ishiwata C²⁾, Ishiwata E³⁾ (Ishiwata Obstet Gynecol Hosp), Sato Y (Seireikai Tachikawa Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Hashimoto H, Ishikawa H. Establishment

- and characterization of a human malignant choroid plexus papiloma cell line (HIBCPP). *Hum Cell* 2005; 18(1) : 67-72.
- 5) Ishiwata I¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Ishiwata E¹⁾, Iguchi M¹⁾ (¹Ishiwata Obstet Gynecol Hosp), Sato Y²⁾, Sonobe M²⁾ (²Seireikai Tachikawa Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Tachibana T, Ishikawa H. Establishment and characterization of human glioblastoma cell line (HUBT-n). *Hum Cell* 2005; 18(1) : 59-65.
 - 6) Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kanagawa K, Nagata K, Kojima M. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2005; 20 : 790-8.
 - 7) Ishiwata I¹⁾, Ishiwata C¹⁾ (¹Ishiwata Ob. & Gy. Hosp), Tuiki A (Mito National Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Hashimoto H, Ishikawa H. Establishment and characterization a human gestational choriocarcinoma cell line (HOCC). *Hum Cell* 2004; 17(1) : 33-41.
 - 8) Yamamoto Y, Hashimoto H, Tachibana T, Ohi S, Akahori M, Yokose T, Ishiwata I (Ishiwata Ob. & Gy. Hosp), Ishikawa H. New method for forming large embryoid bodies using the wall of the culture dish along with an analysis of their structural characteristics. *Hum Cell* 2004; 17(1) : 49-57.
 - 9) Yokose T, Hashimoto H, Tachibana T, Ohi S, Kuroda Y, Sato K (Nihon Univ), Yasuda M. Establishment and characterization of a nerve cell line (NC-HIMT) from HIMT cells derived from a human ovarian immature teratoma with special reference to the induction of neuron differentiation by retinoic acid. *Hum Cell* 2004; 17(1) : 59-66.
 - 10) Ishiwata I, Ishiwata C, Soma M, Iguchi M, Kiguchi K, Tamagawa T, Ishiwata I, Ishikawa H. Histogenesis of carcinosarcoma and establishment of leiomyosarcoma cell line (HTMMT) derived from human uterine carcinosarcoma. *Hum Cell* 2004; 17(3) : 131-7.
 - 11) Ishiwata I, Tokieda Y, Iguchi M, Tamagawa T, Ishiwata C, Ishiwata I, Kiguchi K, Ishiwata H. Establishment and characterization of human uterine cervical epidermoid carcinoma cell line HHUS containing HPV 59 DNA. *Hum Cell* 2004; 17(3) : 151-6.
 - 12) Ohi S, Niimi S, Okada N, Yamada K, Tachibana T, Hashimoto H, Nakajima M, Yasuda M, Tanaka T, Sato K, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human ovarian small cell carcinoma, hypercalcemic type, cell line (OS-1) secreting PTH, PTHrP and ACTH—special reference to the susceptibility of anti-cancer drugs—. *Hum Cell* 2004; 17(4) : 203-9.
 - 13) Ishiwata I, Ishiwata C, Ishiwata E, Sato Y, Kiguchi K, Tachibana T, Ishikawa H. *In vitro* culture of various typed meningiomas and characterization of a human malignant meningioma cell line (HKBMM). *Hum Cell* 2004; 17(4) : 211-7.
 - 14) 日下部守昭, 井上 循, 青塚 聡, 井上多佳子, 松葉恭一, 市原 周, 田部井功, 橋本尚詞, 久保宏隆, 石川 博. 乳癌組織における遺伝子発現プロファイル解析: 大量処理 *In situ* hybridization による試み. 乳癌基礎研 2004; 13: 67-71.
 - 15) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I (Ishiwata Obsete Gynecol Hosp), Tachibana T, Akahori M, Ohi S, Kubo H, Sato K (Nihon Univ), Yamazaki Y, Yanaga K, Ishikawa H. Characteristics of hepatocytes derived from early ES cell and treatment of surgical induced liver failure rats by transplantation. XX International Congress of the Transplantation Society. *Hum Cell* 2004; 18(1) : 5-10.
 - 16) Ishikawa M, Kimura K, Tachibana T, Akishima Y, Shimojo M, Ueshiba H, Tsuboi K, Nakata K, Akisaka Y, Shibuya K, Yoshino G. A case of small cell lung carcinoma, producing PTH-related protein and pro-opiomelanocortin-like hormone. 12th International Congress of Endocrinology proceedings 2004; 1163-6.

III. 学会発表

- 1) 黒田勇二, 森本 起(オーククリニック), 中島昌子, 田部井功, 山田恭輔, 木村英三, 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 安田 允, 石川 博. (一般演題)ヒト卵巣3胚葉性 teratoma から樹立した多分化能を有する (ES細胞) cell line とその分化様式. 第56回日本産婦人科学会学術講演会, 東京, 4月.
- 2) 玉川朝治¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (¹石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリアンナ医大), 佐藤嘉兵 (日大生物資源), 石川 博. マウス心筋幹細胞系の分離と樹立 (ES細胞から胚葉体を經由して). 第56回日本産婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 3) 大井 聡, 橋本尚詞, 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 立花利公, 横瀬 節, 黒田勇二, 佐藤嘉兵 (日大), 石川 博. (シンポジウム)ヒト卵巣 immature teratoma 由来の HIMT 細胞からレチノイン酸で誘導した神経

- 細胞のヌードマウス脳への移植。第3回日本再生医療学会総会。千葉、7月。
- 4) 石渡 勇¹⁾, 玉川朝治¹⁾ (石渡産婦人科病院), 齋藤成夫(齋藤セルテクノロジー研究所), 石川 博。(一般口演) ヒト羊膜由来幹細胞とマウス EES 細胞混在胚様体からの器官原基形成。第3回日本再生医療学会総会。千葉、3月。
 - 5) 石川 博, 田部井功。ヒト乳癌の抗癌剤感受性と病理診断との比較。第14回乳癌基礎研究会。土浦、8月。
 - 6) 黒田勇二, 森本 紀(医療法人社団オーケーエムクリニック), 中島昌子, 田部井功, 山田恭輔, 木村英三, 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 安田 允, 石川 博。ヒト卵巣3胚葉性 teratoma から樹立した多分化能を有する (ES 細胞様) cell line とその分化様式。第56回日本産婦人科学会学術講演会。東京、4月。
 - 7) 田部井功, 大井 聡, 京田茂也, 小菅 允, 薄葉輝之, 橋本尚詞, 柏木秀幸, 山崎洋次, 矢永勝彦, 石川 博。内視鏡生検検体を用いた抗癌剤に対する酸素電極感受性試験の有用性。第8回多目的酸素電極研究会。東京、9月。
 - 8) 石川 博, 田部井功。ヒト乳癌の抗癌剤感受性と病理診断との比較。第8回多目的酸素電極研究会。東京、9月。
 - 9) 鈴木永純, 三沢昭彦, 上田 和, 齋藤元章, 山田恭輔, 小林重光, 木村英三, 安田 充, 田中忠雄, 石川 博。酸素電極を用いた抗癌剤感受性試験が有効であった難治性未分化胚細胞腫瘍の一例。第8回多目的酸素電極研究会。東京、9月。
 - 10) 石川 博。early ES 細胞由来の肝細胞株の樹立とその移植, ハイブリッド型バイオ人工肝臓の作製とその機能評価。第8回多目的酸素電極研究会。東京、9月。
 - 11) 佐藤悦子, 本山聖子, 立花利公, 橋本尚詞, 石川 博, 鴨井久一。培養によるヒト羊膜細胞の硬組織細胞への分化誘導-再生医療をめざして。第47回日本歯周病学会学術大会。仙台、10月。
 - 12) 石川 博。再生医療は歯科医療をどのように変えるか ヒト組織幹細胞のエナメル芽細胞への分化誘導とそのエナメル形成。第24回日本歯科薬物医療法学会。東京、2月。
 - 13) 石渡 勇, 玉川朝治, 齋藤成夫, 石川 博。(ポスター) ヒト羊膜由来幹細胞とマウス EES 細胞混在胚様体からの器官原基形成 (II)。第4回日本再生医療学会総会。大阪、3月。
 - 14) 日下部守昭¹⁾, 橋本尚詞¹⁾, 青塚 聡¹⁾, 井上多佳子¹⁾, 井上 循¹⁾, 松葉恭一¹⁾ (ANB 研究所), 田部井功, 木村英三, 安田 允, 石川 博。薬剤感受性・耐性因子・遺伝子発現解析。第63回日本癌学会。福岡、9月。
 - 15) 玉川朝治, 石渡 勇, 齋藤成夫, 佐藤嘉兵, 石川 博。マウス胎仔心臓からの幹細胞樹立。第4回日本再生医療学会総会。大阪、3月。
 - 16) 田部井功, 石渡 勇, 黒田勇二, 大井 聡, 立花利公, 中島昌子, 二宮幸三, 矢永勝彦, 橋本尚詞, 石川 博。(ポスター) レチノイン酸添加培養によるヒト羊膜細胞の神経系細胞への分化。第4回日本再生医療学会総会。大阪、3月。
 - 17) Tachibana T, Ishikawa H. Comparison of immunoreactivity on specimens prepared for TEM by different methods. 8th Asia-Pacific Conference on Electron Microscopy. Kanazawa, Aug.
 - 18) 立花利公。TEM 試料作製法の基礎テクニック。日本顕微鏡学会・第29回関東支部講演会。東京、3月。
 - 19) 大井 聡, 石川 博, 佐藤嘉兵。Nuclear elimination and transplantation in the mouse oocytes using chemical treatments. 第22回日本ヒト細胞学会。東京、8月。
 - 20) Kusakabe M, Hashimoto H, Inoue J, Aotsuka S, Matsuba K, Inoue T, Ishikawa H. The fine histological gene expression map by in situ hybridization. 16th International Congress of the IFAA. Kyoto, Aug.
 - 21) Kusakabe M, Matsuba K, Inoue J, Aotsuka S, Hokao R, Hashimoto H, Ishikawa H. Study of the genes involved in the hypertrophic Langerhans island of the KK-Ay mouse and their histological localization. 18th International Mouse Genome Conference. Seattle, Oct.
 - 22) 佐々木直一, 青塚 聡, 松葉恭一, 井上 循, 石川 博, 日下部守昭。HiCEP を用いたシスプラチン耐性がん細胞の網羅的発現プロファイリング。14回乳癌基礎研究会。土浦、8月。
 - 23) 日下部守昭, 橋本尚詞, 青塚 聡, 井上多佳子, 井上 循, 松葉恭一, 田部井功, 木村英三, 安田 允, 石川 博。溶存酸素測定法によるシスプラチン感受性および耐性卵巣腫瘍の遺伝子発現に与える環境因子の影響に関する研究。第63回日本癌学会。福岡、8月。
 - 24) 佐々木直一, 松本和子, 中原麻希, 青塚 聡, 松葉恭一, 井上 循, 磯西成治, 安田 允, 石川 博, 日下部守昭。HiCEP 法を用いたシスプラチン耐性卵巣癌細胞株に特異的に発現する遺伝子群の同定。第27回日本分子生物学会。神戸、10月。
 - 25) 大井 聡, 新美茂樹, 山田恭輔, 安田 允, 立花利公, 橋本尚詞, 田中忠夫, 石川 博。Establishment and characterization of a human ovarian small cell carcinoma cell line (OS-1) secreting PTH, PTHrP and ACTH. 第22回日本ヒト細胞学会。東京、12月。

IV. 著 書

- 1) 立花利公。3章・1節固定, 2節脱水・包埋, 5節電

生理学講座第1

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

研究概要

I. 「superfast」ミオシンフィラメントの構造解析
「superfast」ミオシンは肉食動物の咬筋に特異的に発現し, 張力は速筋の2倍弱, ATP分解活性は速筋の2~3倍と, 獲物の補足に適応した高い収縮パフォーマンスを持つ。しかしその構造研究は未だなされていない。そこでこの「superfast」ミオシンを発現するイヌ咬筋のX線(シンクロトロン放射光)回折像を取得し, 「superfast」ミオシンフィラメントの構造を解析した。

弛緩状態では, ロッドからミオシン頭部への距離の指標である第一層線のピーク座標はイヌ咬筋線維では対照とした速筋線維と比べて小さく, 「superfast」ミオシンでは頭部がロッドから突き出してアクチン側へ変位していることが示唆された。また咬筋では速筋よりも筋フィラメントのつくる六方格子間隔が広く, 筋節長依存性も小さかった。更に, これらの構造的差異は, ミオシン頭部をATP分解前状態(MATP状態)に固定するとされるNPM処理によって減少した。これらのことから, 「superfast」ミオシン頭部はロッドから突き出してアクチン側に変位しており, その化学状態はMATP状態である可能性が示された。この構造的特徴が, アクチンとの親和性を増し, 高い収縮パフォーマンスの原因となっている可能性がある。

II. 変異型心筋トロポニンTの動的構造

家族性肥大型心筋症をひきおこすトロポニンTのアミノ酸変異体のうち, 244GLU→244ASPの変異体はカルシウム感受性の増大を起こす。この変異体の動的構造を分子動力学シミュレーションによって求め, 機能変化の原因となる構造要因を探った。計算にはソフトウェア「アンバー」を用い, X線結晶構造解析により解かれたトロポニンC・I・T複合体(部分)の三次元構造に人為的に変異を導入したモデル構造を, 定温(310K)条件下で野生型のものと比較した。1ns相当のシミュレーションの結果, 244アミノ酸の変異により, 主鎖の構造には大きな変化はおこらなかったが, 野生型でトロポニンI・Tサブユ

ニット間のコイルドコイル構造形成に参与していた結合のうちの一つが変異型では失われることがわかった。また、両トロポニンI末端にアクチン側へ向かう力を強制的に加えたところ、変異型では野生型に比べてトロポニンTのトロポニンIへの追従の程度が大きかった。

このことから、変異型ではコイルドコイルの力学的特性が変調され、トロポニンIの抑制領域が弛緩時にアクチン側へ向かうとき、トロポニンTに引きおこされる変化が正常範囲を超えることが張力増強の一因となる可能性が示唆された。

III. ミオシン中間体の水中構造

ミオシンATP加水分解反応のエネルギー収支に対する水分子の関与を知ることをめざして、①硬直状態のミオシン分子の三次元構造(部分)の水中での安定構造を求め、②ミオシンを弱結合状態にするとされる特異薬N-benzyl-p-toluene sulphonamide (BTS)の結合部位を探索した。BTSはミオシン表面と非特異的に疎水結合する可能性が示唆された。

IV. 骨格筋中の水の挙動

骨格筋細胞内の水は強いプロトンNMR信号を与え、その横緩和経過は少なくとも4つ以上の指数成分に分解できる。筋収縮に伴ってこの水成分の分布が変化することから、筋収縮機構とりわけ筋疲労の発現に、筋線維内外の水性状が重要な役割を担っているという仮説をたて、筋原線維、有機分子溶液、脱鞘筋線維、生筋組織の幅広い標本を対象に研究を進めている。

1) 筋原線維周囲の水

筋細胞内で観察された4つの指数成分のうち遅い2つの成分が筋原線維懸濁液で観察された。このうち遅いほうの成分は筋原線維周辺に局在していることが考えられるので、2つの成分比からその局在範囲を見積もったところ、筋原線維表面から数100nmに及ぶことが示唆された。一般的に分子間の静電的あるいは疎水の相互作用の及ぶ距離は数nm程度であることを考えるとこの距離は数100倍遠くに及んでいることになる。環境温度が上昇するとこの距離が長くなることから、この束縛力は疎水性相互作用が関与することが考えられる。長距離に及ぶ機序は現在検討中である。

2) 長鎖有機分子溶液

筋フィラメント格子内に十分入ると期待できる小分子量ポリエチレングリコールが、高濃度で顕著に

脱鞘筋線維を圧縮する。長鎖有機分子が筋タンパク表面を覆う水を減少させることによって、より多くの水分子を自らの影響下に獲得するものと考えられる。これまでに浸透圧と平衡蒸気圧によって筋線維内の水成分とそのポテンシャルの関係を調べてきているが、長鎖有機分子溶液中との平衡は、筋フィラメント格子内の状態と対応付けがしやすく、分子動力学計算による水の状態評価もしやすい。そこで長鎖有機分子の構造と筋フィラメント格子からの脱水効果との相関を検討した。結果は分子濃度ではなく、水酸基を持たないエチレンユニット濃度が筋フィラメント格子からの脱水効果とよく相関した。隣接分子間の距離に比して隣接するエチレンユニット間の距離ははるかに短いこと、またエチレンユニット間に水酸基をもつエチレンユニットが挿入されていても隔てられた二つのエチレンユニットの相加効果はほとんど影響されないことから、各エチレンユニットの効果は低次元の広がりを持った効果を水分子に及ぼしていることが期待される。

3) 疲労骨格筋の水挙動

カエル縫工筋を坐骨神経束付きで取り出し、経神経刺激をしながら収縮中とその直前直後の弛緩状態での筋肉の中の水を見たところ、収縮に伴い0.25msのCPMGパルス列による横緩和では見られなかった水成分が見えるようになった。その他の水成分についても全体として緩和が遅くなる方向に変化した。この収縮に伴う変化の大きさは、繰り返し収縮による収縮張力減少につれて小さくなった。温血動物の骨格筋でも同様の減少が見られるかどうかを摘出したラット足底の虫様筋で調べた。カエル縫工筋のときと同様に強縮刺激の繰り返しによって強縮張力が減少するにつれてCPMGで見える横緩和成分は徐々に増大し、しばらく筋肉を休ませて疲労を回復させると見える水成分が幾分減少した。筋疲労現象に伴う筋タンパクの化学力学変換効率の低下が、筋タンパクとそれを取り巻く水のダイナミクスに反映されているのだろう。

「点検・評価」

「superfast」ミオシンフィラメントの構造解析は前年度から試験的に実験を始めていたが、本年度はデータの質の向上と蓄積、ベーシックプログラムによる解析法の改良により、未だほとんど知見が得られていないこのミオシン頭部の構造的特徴を抽出することに成功した。

トロポニンの変異体解析では研究室配属の学生の成果により定常状態のみならずカルシウムによる構

造変化時の違いを予想する段階まで解析が可能となった。ミオシン中間体の解析は、ミオシン分子の構造未決定部分の推測に時間を費やし、中間体構造と構造水との関わりについての詳細な議論は来年度に持ち越した。

CPMG 法での核磁気共鳴の横緩和経過測定は、高感度、高時間分解能で生理的筋標本の水の状態変化を検出できるところに特徴がある。しかしその情報だけではどのような水状態が観測されているのかを特定できないことが欠点である。昨年度からこの弱点を補うために、測定対象を筋原線維から長鎖有機分子溶液にまで広げ、分子動力学とラマン分光法を組み合わせて骨格筋細胞内の水の状態を多角的に捉えようとしている。疲労筋と筋原線維での測定、長鎖有機分子溶液での構造活性相関、その結果を踏まえた分子動力学で進展を見たが、ラマン分光法での測定については本年度は測定法の評価を行うにとどまった。来年度は骨格筋での測定を本格化する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kobayashi M (Tokyo Med Univ), Takemori S, Yamaguchi M. Differential rigor development in red and white muscle revealed by simultaneous measurement of tension and stiffness. *Forensic Sci Int* 2004; 140: 79-84.
- 2) Komatsu H¹⁾, Shigeoka T¹⁾, Ohno T, Kaseda K²⁾, Kanno T¹⁾, Matsumoto Y¹⁾, Suzuki M²⁾ (²Tohoku Univ), Kodama T¹⁾ (¹Kyusyu Inst Tech). Modulation of actomyosin motor function by 1-hexanol. *J Muscle Cell Res Motil* 2004; 25: 77-85.

III. 学会発表

- 1) 木村雅子, 大野哲生, 千葉允文, 山口真紀, 竹森 重. 筋原線維の水の束縛力. 日本生物物理学会第 42 回年会. 京都, 12 月.
- 2) 木村雅子, 鈴木優一, 高岸勝繁, 竹森 重. 骨格筋スキンドファイバー断面積に対するポリオールの効果. 日本生物物理学会第 42 回年会. 京都, 12 月.
- 3) 木村雅子, 鈴木優一, 高岸勝繁, 竹森 重. スキンド骨格筋ファイバーの体積に対するポリオールの効果. 第 81 回日本生理学会大会. 札幌, 6 月.
- 4) 竹森 重, 桑原政成(鳥取医大), 山口真紀. 骨格筋スキンドファイバー内の水活性. 第 81 回日本生理学会大会. 札幌, 6 月.
- 5) 山口真紀, 草刈洋一郎. トロポニン T ミュータントの分子動力学解析. 第 81 回日本生理学会大会. 札幌, 6 月.

- 6) 渡邊由陽¹⁾, 田中陽子¹⁾ (¹成城大学), 馬詰良樹, 竹森 重. 安価・軽量の直腸温モニタで見たバドミントン競技者と長距離走者の長距離走後の体温回復過程. 第 59 回日本体力医学会. 大宮, 9 月. [体力科学 2004; 53(6): 792]
- 7) 渡邊由陽(成城大学), 竹森 重, 巽 申直(茨城大学). 安価・軽量の直腸温モニタによる剣道稽古時の体温変動測定. 日本武道学会第 37 回大会. 高松, 8 月.
- 8) 須田憲男, 松葉道知, 竹森 重, 小川 渉¹⁾, 春日雅人¹⁾ (¹神戸大院), 赤澤 宏²⁾, 小室一成²⁾ (²千葉大院). PDK1 欠損マウス心臓では β 受容体刺激応答性が低下する. 第 78 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月.

生理学講座第2

- 教授： 栗原 敏 心筋の興奮収縮連関
体力医学
- 客員教授：大槻 磐男 トロポニンの研究
- 客員教授：小西 真人 心筋の興奮収縮連関
- 講師： 須田 憲男 骨格筋・心筋の興奮収縮連関
- 講師： 草刈洋一郎 心筋の興奮収縮連関

研究概要

生理学講座第2の主要研究テーマは、心筋・骨格筋の細胞内 Ca^{2+} 動態と収縮調節機構、及びそれに関連した研究である。

I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

- 1) ラット心室筋の L 型 Ca^{2+} 電流に対するアドレナリン α_1 受容体刺激効果

L 型 Ca^{2+} 電流は、 α_1 受容体刺激によって二相性の変化を示す。穿孔パッチクランプ法を用いて、アドレナリン α_1 受容体刺激による L 型 Ca^{2+} 電流 ($I_{\text{Ca,L}}$) の増加機序を調べた。高濃度フェニレフリン ($\geq 10 \mu\text{M}$) を作用させると、 $I_{\text{Ca,L}}$ は約2分間で10%減少した後、徐々に増加した。この増加相には、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性蛋白キナーゼ (CaMK II) が関与しており、蛍光免疫染色法、免疫電顕法で観察するとフェニレフリン作用後、 Ca^{2+} チャンネルが豊富に存在する T 管が濃染された。 α_1 受容体刺激は、CaMK II を介して Ca^{2+} チャンネルが活性化され L 型 Ca^{2+} 電流が増加することを証明した。

- 2) マウス心筋に対する angiotensin-II (ANG-II) の作用機序

Angiotensin-II (ANG-II) は心臓の生理機能や病態に深く関与しているため、マウス心室筋の Ca^{2+} transient (Ca^{2+} トランジェント) と張力に対する ANG-II の効果を調べた。ANG-II は Ca^{2+} トランジェントと張力を抑制したが、張力抑制の方が顕著だった。ANG-II 受容体には AT1 と AT2 の二種類の受容体が存在するが、陰性変力作用は AT1 受容体拮抗薬の candesartan でブロックされ、AT2 受容体拮抗薬の PD-123319 ではブロックされなかった。張力の抑制効果は、主として AT1 受容体を介したものであり、今後、細胞内機序を解明する。

- 3) 心不全発症遺伝子改変マウス心筋に関する研究

3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1

(PDK1) の遺伝子をノックアウトしたマウス (千葉大学大学院循環病態医学が作成) の心臓は β 受容体刺激応答性が著しく低い。アデニレートシクルラーゼをホルスコリンで活性化しても陽性変力作用はみられず、各種蛋白脱リン酸化酵素阻害薬のうち、心筋 L 型 Ca^{2+} チャンネルの脱リン酸化阻害薬である calyculin A 存在下でのみイソプロテレノールによる陽性変力作用が観察された。PDK1-KO マウス心臓では、L 型 Ca^{2+} チャンネルがリン酸化されにくい状態にあることが示唆された。

- 4) 筋小胞体関連蛋白遺伝子変異マウスを用いた研究

我々はリアノジン受容体 (RyR) 関連蛋白であるプレセナリン 2 (PS2) に着目し、この蛋白による Ca^{2+} 放出機能の制御機序をエクオリンを用いて調べた。PS2 欠損マウス (PS2KO) 心筋の Ca^{2+} トランジェントと張力は、野生型 (WT) 心筋に比べ、外液 Ca^{2+} 濃度が低いとき (1 mM) には大きかった。しかし、外液 Ca^{2+} 濃度が高い時 (4 mM) には Ca^{2+} トランジェントと張力は PS2KO と WT で有意差がなかった。PS2 は何らかの機序を介して RyR の Ca^{2+} 放出を調節していることが考えられた (大阪大学大学院病態情報内科学との共同研究)。

- 5) アシドーシスに関する研究

アシドーシス時には Ca^{2+} 感受性が低下して張力が著しく抑制される。マウス乳頭筋を用いて、刺激頻度を 2 Hz から 0.2 Hz に減少させ、筋小胞体が Ca^{2+} を十分に取り込めるように刺激間隔をあけると、アシドーシスによる張力低下が抑制された。また、筋小胞体 Ca^{2+} 取り込みを担っている SERCA2a を過剰発現させたマウスでは、同じ刺激頻度でもアシドーシス時の張力低下が抑制された。これらの結果は、 Ca^{2+} 感受性低下を凌駕できる十分な Ca^{2+} の供給があれば、アシドーシスによる収縮力低下を軽減できることを示唆している。

II. 骨格筋の興奮収縮連関に関する研究

Myotube を対象に、カフェイン拘縮中に強縮刺激を与えると、強縮刺激停止直後に Ca^{2+} 放出は一過性に抑制された。強縮刺激を与えてから、刺激停止直後に初めてカフェインを投与すると Ca^{2+} 放出 (Ca^{2+} 誘発 Ca^{2+} 放出, CICR) は抑制された。20 秒間の強縮刺激直後にカフェインを投与すると Ca^{2+} 放出は完全に抑制された。一方、脱分極による Ca^{2+} 放出は、強縮刺激直後も抑制されなかった。以上より、脱分極による Ca^{2+} 放出と CICR は異なるメカニズムで、骨格筋の myotube では両モードが機能

していることが示唆された。

III. 筋萎縮に関する研究

骨格筋の廃用性萎縮のメカニズムを調べている。ラット後肢下腿をギプス固定して筋萎縮を誘起した。萎縮筋と対側の健常筋を摘出し、単一筋線維のスキンド標本を作製して、pCa-張力関係を測定し、萎縮筋のCa²⁺感受性を測定した。今後、トロポニンを入れ替える実験を計画している。

IV. トロポニンの生理機能に関する研究

拘束型心筋症を引き起こすトロポニンIの変異タンパク6種類を発現精製し、心筋スキンドファイバーのpCa-張力関係、およびアクトミオシンATPaseを測定した結果、全ての変異が著しいCa²⁺感受性増大効果を示した。アカザラ貝閉殻横紋筋は脊椎動物トロポニンと異なり活性化型制御を示す。ウサギ骨格筋トロポニンIでは抑制領域のC端側部位にCa²⁺調節能があるのに対して、アカザラトロポニンではCa²⁺調節がトロポニンIの抑制領域のN端側部位で行われていることが判明した。活性化と脱抑制の両調節機能がトロポニン分子内でそれぞれ全く異なる経路を介して行われていることが示唆された。

V. 組み換えエクオリンを用いた研究

新規組み換えエクオリンの生体応用について検討した。*In vitro*でCa²⁺濃度-発光強度関係を、天然エクオリンと組み換えエクオリンで比較した。組み換えエクオリンのほうが有意に単位蛋白当りの発光強度は強く、Ca²⁺濃度-発光強度関係は天然のそれと比べ、やや左方に移動していた。またMg²⁺、pHの影響は天然のエクオリンとほぼ同様であった。組み換えエクオリンをマウス乳頭筋表層細胞内に圧注入しCa²⁺トランジェントを測定した。Caトランジェントのピークの絶対値は天然エクオリンの結果と同じであったが、組み換えエクオリンで測定したCa²⁺濃度減衰相の末尾で減衰速度が天然エクオリンのそれよりも速かった。

VI. 副甲状腺細胞に発現する心筋L型Ca²⁺チャンネルに関する研究

血中PTHが高値を示す透析患者を対象とした遺伝子統計解析の結果、心筋L型Ca²⁺チャンネル(CACNA1C)が⁵、副甲状腺細胞に発現していることが示唆された(本学、腎臓・高血圧内科、臨床研究開発室との共同研究)。手術で摘出された副甲状腺組

織から副甲状腺細胞の単離培養系を確立し、膜の脱分極による細胞外から細胞内へのCa²⁺流入を、fluo-3の蛍光強度変化、およびパッチクランプ法による内向き電流として検出した。これらの信号は各種Ca²⁺チャンネル阻害薬で強く抑制され、Ca²⁺チャンネル作用薬で増加した。機能亢進状態の副甲状腺細胞には心筋L型Ca²⁺チャンネルが発現し、Ca²⁺流入経路の一つとして機能していることが示唆された。

「点検・評価」

研究は心筋の興奮収縮連関を中心に行われており、 α_1 受容体刺激効果発現の細胞内機序が明らかになりつつある。また、マウスの心筋を対象とした、興奮収縮連関とその修飾メカニズムに関する研究が進行している。病態生理学的な側面からの研究が、本学循環器内科や、他大学循環器内科との共同研究として行われている。収縮調節で重要な役割を果たしているトロポニンと拘束型心筋症との関係が明らかになりつつある。病態の機序解明に生理学的手法が用いられていることは意義深い。また、骨格筋の興奮収縮連関や、組み換えイクオリンの生体応用、副甲状腺細胞のCa²⁺チャンネルの特性など研究範囲が拡大している。今後はそれぞれの研究の質を高めることが必要である。

教育として生理学講座第2が担当しているのは医学科の基礎医科学II、症候学演習、臨床疫学I、生理学実習、看護学科の講義、看護専門学校の講義などである。医学科以外の教育負担が多いが、教員は積極的に協力している。また、時間外に生理学教室を訪れ、研究に興味を示す学生もいるので、より興味を惹くように対応に務めている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Asahi M¹⁾, Otsu K¹⁾, Nakayama H¹⁾, Hikoso S¹⁾, Takeda T¹⁾, Gramolini A²⁾, Trivieri M²⁾, Oudit G²⁾, Morita T¹⁾, Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Hirotsu S¹⁾, Yamaguchi O¹⁾, Peterson A (Royal Victoria Hospital, Montreal), Backx P²⁾, Kurihara S, Hori M¹⁾ (¹Osaka University Graduate School of Medicine), MacLennan D²⁾ (²Univ of Toronto). Cardiac-specific overexpression of sarcolipin inhibits sarco (endo) plasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA2a) activity and impairs cardiac function in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101(25): 9199-204.
- 2) Nishida K¹⁾, Yamaguchi O¹⁾, Hirotsu S¹⁾, Hi-

- koso S¹⁾, Higuchi Y¹⁾, Watanabe T¹⁾, Takeda T¹⁾, Osuka S²⁾, Morita T¹⁾, Kondoh G¹⁾, Uno Y¹⁾, Kashiwase K¹⁾, Taniike M¹⁾, Nakai A¹⁾, Matsumura Y¹⁾, Miyazaki J¹⁾, Sudo T²⁾, Hongo K, Kusakari Y, Kurihara S, Chien KR²⁾ (²Riken), Takeda J¹⁾, Hori M¹⁾, Otsu K¹⁾ (¹Osaka University Graduate School of Medicine). p38 α mitogen-activated protein kinase plays a critical role in cardiomyocyte survival but not in cardiac hypertrophic growth in response to pressure overload. *Mol Cell Biol* 2004; 24(24): 10611-20.
- 3) Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Amaki Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Comparative effects of bupivacaine and ropivacaine on intracellular calcium transients and tension in ferret ventricular muscle. *Anesthesiology* 2004; 101(4): 888-94.
- 4) Ishikawa T, O-Uchi J, Mochizuki S, Kuriara S. Evaluation of the cross-bridge dependent change in the Ca²⁺ affinity of troponin C in aequorin-injected ferret ventricular muscles. *Cell Calcium* 2005; 37(2): 153-62.
- 5) Fukuda N, Wu Y¹⁾, Farman G²⁾, Irving TC²⁾, Granzier H¹⁾ (¹Washington State Univ, ²Illinois Institute of Technology). Titin-based modulation of active tension and interfilament lattice spacing in skinned rat cardiac muscle. *Pflugers Arch* 2005; 449: 449-57.
- 6) Fukuda N, Wu Y¹⁾, Nair P¹⁾, Granzier HL¹⁾ (¹Washington State Univ). Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *J Gen Physiol* 2005; 125: 257-71.

III. 学会発表

- 1) 須田憲男, 松葉道知. 幼若マウス心筋細胞の収縮特性. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(Suppl.): S122]
- 2) 草刈洋一郎, 平野周太, 大内 仁, 小武海公明, 川井 真, 中山博之¹⁾, 大津欣也¹⁾ (¹阪大院) 本郷賢一, 栗原 敏. 選択的筋小胞体 Ca ポンプ活性化によるアシドーシス中での張力保護効果. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(Suppl.): S97]
- 3) 平野周太, 草刈洋一郎, 大内 仁, 小武海公明, 川井 真, 本郷賢一, 栗原 敏. マウス心筋における alpha₁ 受容体刺激の陰性変力作用は PKC が調節している. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(Suppl.): S97]
- 4) 大内 仁, 小武海公明, 草刈洋一郎, 平野周太, 川井 真, 本郷賢一, 栗原 敏. ラット心室筋 alpha₁ 受容体刺激における L 型 Ca²⁺ 電流の細胞内調節機構. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(Suppl.): S96]
- 5) 保科俊之, 草刈洋一郎, 平野周太, 大内 仁, 小武海公明, 川井 真, 中山博之¹⁾, 大津欣也¹⁾ (¹阪大院), 本郷賢一, 栗原 敏. マウス心筋アシドーシス後の発生張力減少における SERCA2a の過剰発現と筋長の影響. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(Suppl.): S97]
- 6) 山口真紀, 草刈洋一郎. トロポニン T ミュータントの分子動力学解析. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(Suppl.): S121]
- 7) 栗原 敏. (特別講演)日本体力医学会と慈恵医大. 第131回日本体力医学会関東地方会. 東京, 7月. [*体力科学* 2004; 53(5): 598-9]
- 8) 大内 仁, 小武海公明, 草刈洋一郎, 平野周太, 川井 真, 本郷賢一, 栗原 敏. α_1 アドレナリン受容体刺激によるラット心室筋 L 型 Ca²⁺ 電流の増大は Ca²⁺/カルモジュリン依存性キナーゼ II (CaMK II) によって調節されている. 第240回生理学東京談話会. 東京, 9月.
- 9) 草刈洋一郎, 平野周太, 大内 仁, 富沢直子, 井上敏(チッソ), 栗原 敏. 新規組み換えエクオリンの生体応用に関する研究. 第121回成医学会総会. 東京, 10月.
- 10) 大内 仁. α_1 アドレナリン受容体刺激時におけるラット心室筋 L 型 Ca²⁺ 電流の制御. 第2回東京慈恵会医科大学大学院研究発表会. 東京, 10月.
- 11) Fukuda N. Role of titin in the Frank-Starling mechanism of the heart. International Symposium on Muscle Elastic Proteins: Koscak Maruyama Memorial Meeting. Chiba, Nov.
- 12) Fukuda N, Wu Y, Granzier HL. Role of the giant elastic protein titin/connectin in the Frank-Starling mechanism of the heart. 筋生理の集い. 東京, 12月.
- 13) Fukuda N, Wu Y¹⁾, Granzier HL¹⁾. (¹Washington State Univ). Protein kinase A (PKA) reduces myocardial passive stiffness in a titin isoform-dependent manner. Biophysical Society 49th Annual Meeting. Long Beach, Feb. [*Biophys J* 2005; 88(1): 119a]
- 14) Matsuba D, Takemori S, Suda N, Ogawa W¹⁾, Kasuga M¹⁾ (¹Kobe Univ), Akazawa H²⁾, Komuro I²⁾ (²Chiba Univ). Reduced beta-adrenergic response in mouse hearts lacking PDK1. Biophysical Society 49th Annual Meeting. Long Beach, Feb. [*Biophys J* 2005; 88(1): 310a]

- 15) Yokoyama K, Suda N, Adachi-Akahane S (Tokyo Univ), Matsuba D, Takeyama H, Ohkido I, Iida R, Hara S, Urashima M. Parathyroid cells in patients with secondary hyperparathyroidism express functional alpha 1C subunit of L-type calcium channel. Biophysical Society 49th Annual Meeting. Long Beach, Feb. [Biophys J 2005; 88(1): 435a]
- 16) Matsuba D, Suda N. Inhibition of calcium-induced calcium release by tetanic stimulation in skeletal myotubes. Biophysical Society 49th Annual Meeting. Long Beach, Feb. [Biophys J 2005; 88(1): 488a]
- 17) Kawai M, Morimoto S, Hirano S, O-Uchi J, Kusakari Y, Komukai K, Hongo K, Kurihara S, Mochizuki S. A directly measurement of SR Ca²⁺ content in mouse ventricular muscle-not vesicular SR. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar. [Circ J 2005; 69(Suppl. I): 521]
- 18) Takeda T¹⁾, Asahi M¹⁾, Yamaguchi O¹⁾, Hikoso S¹⁾, Nakayama H¹⁾, Higuchi Y¹⁾, Kashiwase K¹⁾, Watanabe T¹⁾, Taniike M¹⁾, Tsujimoto I¹⁾, Nakai A¹⁾, Matsumura Y¹⁾, Nishida K¹⁾, Kusakari Y, Kawai M, Hirano S, Hongo K, Kurihara S, Otsu K¹⁾, Hori M¹⁾ (¹Osaka Univ). Presenilin 2 regulates excitation-contraction coupling in hearts. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar. [Circ J 2005; 69(Suppl. I): 193]
- 19) Matsuba D, Suzuki A, Suda N, Adachi-Akahane S (Tokyo Univ), Yokoyama K, Iida R, Ohkido I, Hara S, Urashima M, Takeyama H. Parathyroid cells express functional alpha 1C subunit of L-Type calcium channel (CACNA1C). The 78th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Yokohama, Mar. [J Pharmacol Sci 2005; 97(Suppl. I): 92P]
- 20) Suda N, Matsuba D, Takemori S, Ogawa W¹⁾, Kasuga M¹⁾ (¹Kobe Univ), Akazawa H²⁾, Komuro I²⁾ (²Chiba Univ). Reduced beta-adrenergic response in the mouse whole hearts lacking PDK1. The 78th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Yokohama, Mar. [J Pharmacol Sci 2005; 97(Suppl. I): 180P]
- 東京：丸善，2005. p.89-106.
- 2) 宇高 潤，大下聖治，鈴木政登，栗原 敏. Chapter 25 運動の生理学. 植村慶一. オックスフォード生理学. 原書2版. 東京：丸善，2005. p.533-41.

V. その他

- 1) 宇高 潤，大下聖治，本郷賢一，栗原 敏. Chapter 7 筋肉. 植村慶一. オックスフォード生理学. 原書2版.

生化学講座第1

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

研究概要

I. がんの生化学

1 多剤耐性克服のための研究

1) 独自に開発した高分子化アドリアマイシンの細胞内 active adducts を解析した結果からアドリアマイシン (DXR) のパートナーとして選択したグルタチオン (GSH) 結合 DXR (GSH-DXR) は DXR に比較し約 1,000 倍強いアポトーシス誘導効果を発揮し，しかもこの複合体は多くの癌に高発現し，MRP 関連多剤耐性にも深く関与する分子の Glutathione S-transferase P1-1 (GST-P) の活性中心を標的として強く分子相互作用することが GST-P の活性中心にアミノ酸 1 残基変異を導入した変異 GST-P (W38H/GST-P, C47S/GST-P) の発現細胞の研究から判明した。あわせて本剤誘導のアポトーシスは GST-P との分子相互作用にもとづく c-Jun amino terminal kinase (JNK) 活性化を介してミトコンドリア経路 (ミトコンドリア膜電位の消失，ミトコンドリアから細胞質への cytochrome C 放出，caspase-9 活性化) のアポトーシスとの結果が，C 末端変異導入や活性中心変異導入 GST-P を用いた実験 JNK 活性阻害剤 SP600125 そして JNK ドミナントネガティブ (K55R, JNK-DN) 実験で明らかにした。このように際立った抗腫瘍効果を示す GSH-DXR の強いアポトーシス誘導に今回さらに Bcl-2 family の一つ Bcl-xL の脱アミド化 (N52D, N66D) と GSTP1-1 による脱アミド化抑制が観察された。また，脱アミド部位の変異体 N52, 66A-Bcl-xL の細胞内発現 (脱アミド化抑制) はアポトーシス誘導において，Bcl-xL 脱アミド化と GSTP1-1 による抑制が関わることを明らかにした。

2) 臨床応用が期待されるプロテアソーム阻害剤の腫瘍細胞への効果を知るためプロテアソーム阻害剤の epoxomicin (EXM) に対し通常と比して 6.1 ~ 14.5 倍の耐性を示すプロテアソーム活性の亢進した二種の A431 耐性亜株を樹立した。本細胞の性格を詳細に検討した結果から本細胞を用い臨床にお

ける耐性克服のための有効な併用化学療法の探索実験を行っている。

2 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

神経変性疾患，脳虚血や重金属中毒などの細胞ストレス負荷後の変化や一部の悪性腫瘍の病変部位ではユビキチン化蛋白質が蓄積し病態への関与が推定されている。そこで，生体内ユビキチン化蛋白質を網羅的に精製・同定するための方法を確立し，まず，マウス中大脳動脈閉塞モデルを用い，脳虚血ストレスに応答するユビキチン結合酵素 (E2) 分子種を検索した。その結果，脳虚血再灌流は特定の E2 分子種へのユビキチン転移 (ユビキチンチオエステル形成) を促進すること，中でも脳に豊富な UBE2D2 (UbcH5b) の利用が顕著であることが判明した。この結果を確認するためヒト神経芽細胞腫 SHSY-5Y 細胞の UBE2D2 発現を siRNA で抑制したところ，細胞は化学的虚血様ストレスに対し極めて脆弱化した。現在，これらの生物科学的意義の解明を行っている。組換え蛋白質を用いた研究では，ヒストンのマルチユビキチン化におけるヒストンシャペロン，NAP1 の阻害効果を数種の変異体導入実験で検討し NAP1 分子の C 末端領域がヒストンと結合することにより，ヒストンを誤った修飾反応や分解から保護していると考えられる。そこでヒトヒストンシャペロンである NAP1L1 (L1)，(L1)，NAP1L2 (L2)，NAP1L3 (L3)，NAP1L4 (L4) の機能解析のため，各々の組換えタンパク質を作成し，*in vitro* でヒストンのユビキチン化に対する抑制能を検討した。NAP1, L1, L4 と L2, L3 の間で抑制能に相異が見られ，L1, L4 と L2, L3 ではドメイン構造や発現の組織特異性が異なっており，これらの間に機能の相異がある可能性が示唆されさらに検討中である。

II. 細胞運動・細胞内蛋白・輸送とカルパイン

Epidermal growth factor receptor (EGFR) の internalize, lysosomal degradation・細胞の運動関連分子種制御へのカルパインの関与をみるため human EGFR 遺伝子導入細胞の作製を行っている。

III. ハイブリッド人工臓器の開発と応用

平成 11 年から 3 年間，日本私立学校振興・共済事業団・特別補助「新技術開発研究」と平成 14 年度から 3 年間の，文部科学省「産学官連携イノベーション創出事業費補助金」での研究プロジェクトで，生体構築に近い細胞培養系を再現できるラジアルフロー型バイオリアクターを用いた検定，生産システ

ム開発をテーマにプロジェクト代表研究者として研究推進し、ウイルス学、薬剤代謝や効果検定、癌の耐性、転移能獲得機序と治療の研究へ本システム応用範囲の拡大(臨床検査医学講座松浦との共同研究, DDW-2003 ワーク ショップ, Hepatol 2003; 37: 665-673, Virol 2003; 314: 16-25)や、細胞の大量培養と物質生産性の向上に新知見を得、多数の知的所有権獲得のための申請を行っている(第3回医学連携フォーラム2004, 第3/4回国際バイオEXPO2004/2005, イノベーション・ジャパン2004)。あわせて従来からの研究テーマ“抗癌剤の薬物耐性機序解明と克服”を、P糖タンパク質、プロテアソームの面から追求しており(特許公開平5-286868), 独自に開発した各種分子標的耐性克服薬剤の効果検定を動物実験に先立ちより生体に近い環境での再現のためミニ人工肝臓・腫瘍モデルを組み込んだ薬効・薬物代謝評価システムの応用を計っている。このような研究を行う中で、山田(産科婦人科学講座)とは、癌早期診断治療に特異抗体を用いた個別化、特異化を目指し、癌細胞膜表面に局在し腫瘍特異性の高い分子の認識抗体(Mab12C3)作製と組織発現を検討(Am. J. Clin. Pathol. 1995), この研究を木村(産科婦人科学講座), 山田, 石橋(外科学講座)と更に発展し2004年までの研究でMab12C3認識分子がCD147(emmprin)と同一分子であることを決定し、本分子が癌転移, 浸潤に深くかかわるMMPのインデューサーであること, しかも日本人に多い食道癌等での腫瘍の広がりやCD147発現の強い相関をつきとめた(Cancer 2004)。

「点検・評価」

本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアできる臨床利用可能な薬剤の性質を確立するための作用機序の検討が重点的に行われ、臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。また、臨床利用が間近に迫っているプロテアソーム阻害剤に対する耐性細胞をいち早く樹立し、その細胞性格の解析から治療上の注意を喚起する論文を発表した。一方、ユビキチン化蛋白の解析も新しいコンセプトのもと開始された。ユニークな発想と展開であるが医学への応用を視野に入れた展望と主導性の発揮そして今後の方向づけが必須である。新しいユビキチン化蛋白の検索から虚血脳再還流時において特定のE2が働いている事実が判明、今後他臓器の虚血再還流時の関連酵素に興味がある。CD147は以前我々は確立したマウス単クローン抗体認識抗原であり転移の初期マーカーとして注目できる結果が得られ、臨床応用を視

野に入れたバイオリクターを用いた *in vitro* 研究につなげて行く予定である。

昨年度と比較しほとんど進展のない研究もあり、次年度の一層の努力が必要と思われる。教育面では、主に、2年生そして3年生の一部にかかわっている。従来の生化学講義(分子から生命へ)の1/3を対象に少人数教育の手法を取り入れた演習形式を実施した結果、生化学1,2両講座の教員に多大な負担をかけたが教育効果判定にはまだ時間がかかると思うがアンケート結果からは学生の評価が良いものであった。両講座とも新しい試み、実習を含め多くの時間をこれに傾注した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishibashi Y, Hanyu N, Suzuki Y, Yanai S, Tashiro K, Usuba T, Iwabuchi S, Takahashi T, Takada K, Ohkawa K, Urashima M, Yanaga K. Quantitative analysis of free ubiquitin and multi-ubiquitin chain in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2004; 211: 111-7.
- 2) Ishibashi Y, Matsumoto T, Niwa M, Suzuki Y, Omura N, Hanyu N, Nakada K, Yanaga K, Yamada K, Ohkawa K, Kawakami M, Urashima M. CD147 and matrix metalloproteinase-2 protein expression as significant prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1994-2000.
- 3) Wada A, Kunieda T, Nishimura M, Kakizoe-Ishida Y, Watanabe N, Ohkawa K, Tsudzuki M. A nucleotide substitution responsible for the tawny coat color mutation carried by the MSKR inbred strain of mice. *J Hered* 2005; 96: 145-9.

II. 総説

- 1) Asakura T, Ohkawa K. Chemotherapeutic agent that induced mitochondrial apoptosis. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4: 577-90.

III. 学会発表

- 1) 朝倉 正, 丸島秀樹, 大川 清. GST P1-1はBclxL脱アミド化を介したアポトーシス誘導の抑制に関与する。第63回日本癌学会総会, 福岡, 9月。[日癌会63回総会記2004; 95(Supple): 473-4]
- 2) 大川 清, 朝倉 正, 丸島秀樹, 柴田俊一. プロテアソーム阻害剤耐性株の性格と抗癌剤感受性の検討。第63回日本癌学会総会, 福岡, 9月。[日癌会63回総会記2004; 95(Supple): 473-4]

生化学講座第2

- 3) 和田あづみ, 齊藤三郎, 池島宏子, 石渡賢治, 都築政起, 大川 清, 渡辺直熙. MSKR マウスの 1L4 産生量低値に関する遺伝的解析. 第 76 回日本遺伝学会大会. 大阪, 9 月.
- 4) 青木勝彦, 江田 誉, 南 次郎, 高田耕司, 大川 清. ヒストンシャペロン NAP-1 によるヒストン修飾抑制機構. 第 121 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) Shimada Y¹⁾, Iwamuro S¹⁾ (¹Toho Univ), Shibasaki T (Kyoritsu Col Pharm), Ohkawa K, Takada K. Immunoaffinity separation of SDS-solubilized ubiquitin-protein conjugates accumulated in neuroblastoma cells exposed to cadmium. 第 77 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 2004; 76: 1062]
- 6) Takahashi S¹⁾, Ohtaki H²⁾, Shioda S²⁾ (²Showa Univ), Kobayashi T¹⁾, Machida T¹⁾ (¹Saitama Univ), Ohkawa K, Takada K. Ubiquitin-E2 thioester formation; relevance to cerebral ischemia-reperfusion injury. 第 77 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 2004; 76: 1059]
- 7) Asakura T, Iidaka Y (Kyoritsu Col Pharm), Marushima H, Ohkawa K. Doxorubicin conjugated with glutathione induced apoptosis via Bcl-x1 deamidation. 第 77 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 2004; 76: 1090]
- 8) Takada K, Sakaji T¹⁾, Hara T¹⁾, Shibasaki T¹⁾ (¹Kyoritsu Col Pharm), Ohkawa K. Cadmium-induced accumulation of ubiquitinated fibroblast growth factor receptor 2 in neuroblastoma cells. 第 77 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 2004; 76: 1062]
- 9) Minami J, Takada K, Aoki K, Usui N, Kobayashi M, Ohkawa K. Signal-dependent truncation of histone H2A suppressed with proteasome inhibitor. 第 77 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 2004; 76: 951]
- 10) 和田あづみ, 西村正彦, 大川 清, 都築政起. 日本産野生マウス由来近交系 MSKR, KK-Ay 系統に対する糖代謝異常モデルとしての検討. 第 21 回日本疾患モデル学会総会. 京都, 11 月.
- 11) 江田 誉, 青木勝彦, 南 次郎, 高田耕司, 大川 清. NAP-1 ファミリータンパク質とヒストンの相互作用. 第 27 回日本分子生物学会. 神戸, 12 月. [第 27 回日本分子生物学会年会プログラム・講演要旨集 2004; 226]

教授: 大川 清 癌の生化学, 病態生化学
(兼任)
教授: 松藤 千弥 生化学, 分子生物学

研究概要

I. 翻訳フレームシフトの分子機構

1. 翻訳フレームシフトの信号配列の解析

真核細胞におけるポリアミン調節タンパク質アンチザイム (AZ) の +1 翻訳フレームシフト信号配列の解析によりこの特異な現象の分子機構解明をめざしている。今年度はシフト部位上流のフレームシフト促進配列が, ウイルス由来の -1 フレームシフトに与える影響を検討した。AZ の上流促進配列はレトロウイルス Mouse mammary tumor virus (MMTV) あるいは SARS ウイルス近縁のコロナウイルスである Infectious bronchitis virus (IBV) のフレームシフトを促進することが示され, 上流促進配列と翻訳装置との相互作用の存在が示唆された。

2. アンチザイム翻訳フレームシフトの分子遺伝学的解析

AZ のフレームシフトの分子機構を翻訳装置の側から明らかにする目的で, 分子遺伝学的解析を継続した。AZ-CANI 融合遺伝子を導入した分裂酵母指示株に, ヒドロキシルアミンによる化学変異原処理を行った。リボソーム RNA 遺伝子プラスミドを導入しフレームシフトサプレッサーを検索したが, 未だ目的とする変異体は得られていない。解析が難航している原因のひとつに分裂酵母というモデル生物の制約が考えられたが, 2004 年に遺伝学的解析手段の充実している出芽酵母の AZ 遺伝子が同定され, 出芽酵母における遺伝学的解析のためスクリーニング系の構築に着手した (広島大学, 水田啓子博士らとの共同研究)。

3. 翻訳フレームシフトに対する mRNA 品質管理機構の影響

真核細胞には, コード領域内に終止コドンを持つ mRNA を分解する RNA 品質管理機構が存在し Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) と呼ばれる。AZ mRNA のフレームシフト部位には翻訳読み枠に合致する終止コドンが存在するため, その発現は翻訳フレームシフトに加え NMD を介した mRNA 量の変動による調節を受ける可能性がある。そこで NMD に必須の遺伝子の破壊分裂酵母株を作製し, この株を用いて翻訳フレームシフト効率

と mRNA 量の相関を調べている。また、分裂酵母遺伝子のマイクロアレイを用いて、NMD 破壊株において発現量が上昇する遺伝子群を探索し、終止コドンの位置で起こる新規リーディングの候補遺伝子を見いだした。

4. 大腸菌における哺乳動物アンチザイムフレームシフト信号の解析

大腸菌内で、ラット由来アンチザイム 1 (AZ1) のフレームシフト信号配列は、シフト部位周辺の塩基配列に依存して 5' 側へのリボソームホッピングによる -5 や -8 翻訳フレームシフトを引き起こすことを報告した。今年度はシフト部位の上流にリボソームと相互作用する Shine-Dalgarno 様配列 (AGG GGG) を挿入したコンストラクトを作製し、ホッピングに与える影響を検討している。また、翻訳終結因子 RF2, RF3 ならびにリボソーム再生因子 RRF 欠損株を用いたフレームシフト活性測定により、ホッピングが翻訳終結のどの段階で起こるかを調べている (ユタ大学・J.F. Atkins 博士, 東京大学・伊藤耕一博士との共同研究)。

5. 大腸菌の翻訳フレームシフト候補遺伝子の探索

UGA 終結コドンの位置で +1 翻訳フレームシフトを引き起こすランダム化配列の大腸菌内選別スクリーニングシステムを確立した。得られた陽性クローンの中でも効率が高い配列について大腸菌ゲノムデータベースを検索したところ、UGA コドンを含めて 8~10 塩基の同一配列を終端にもつ複数のオープン・リーディング・フレームが見つかった。これらが、大腸菌内で実際にフレームシフトを起こしているかどうか、発現実験により確認を行っている。

6. 翻訳フレームシフトを標的とした RNA 結合ペプチドのスクリーニング

エイズウイルス (HIV) の翻訳フレームシフトを促進する RNA 構造に結合するペプチドを引き続き検索した。HIV *gag-pol* フレームシフト部位の RNA 構造やその部分構造を導入した指示プラスミドを作製し、大腸菌 λ N タンパク質の系を用いてそれぞれ約 10^8 配列の中から結合ペプチドの検索を行った。その結果 HIV の RNA ステムと、熱力学的に安定な二次構造を形成し自然界に多数存在する GNRA (N; G, A, U or C, R; G or A) 型テトラループに分類される 5'-GCAA-3' ループを含有する RNA ヘアピンのキメラ構造に結合する新規ペプチドが同定された (学芸大学・原田和雄博士らとの共同研究)。

II. ノックアウトマウスの解析

1. AZ1 欠損体の造血細胞分化異常の解析

AZ1 ノックアウトマウスのホモ接合体では、組織ポリアミン濃度が高値を示し、胎仔肝での赤芽球系細胞分化に障害をきたす。本年度は造血幹細胞の発生部位とされる Aorta-Gonad-Mesonephros (AGM) 領域における造血細胞分化の解析を行った。その結果、AGM 初代培養より得られる浮遊血球細胞において、すでに細胞分化異常が認められた。

2. AZ1 欠損体の致死率に影響を与える遺伝背景の解析

AZ1 ホモ欠損体の致死率は遺伝背景によって異なる。今年度は実験動物研究施設の和田あづみ博士との共同研究により、致死率に影響を及ぼす遺伝子 (modifier gene) が複数存在する可能性が示された。今後、量的形質遺伝子座 (QTL) 解析を用いて modifier gene の同定をめざす。

3. アンチザイム・インヒビター欠損マウスの解析

アンチザイム・インヒビター (AZIn) は、AZ の標的であるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) と競合的に AZ と結合し、AZ の働きを阻害する調節タンパク質である。AZIn の生体内における機能を明らかにするために、プロモーターラップ変異マウスライブラリー中に見いだされた AZIn 欠損マウスを入手し、表現型を検討した。変異アレルのホモ接合体は部分胎生致死で、AZ 欠損マウスとは逆に組織ポリアミン濃度が低値を示すことが明らかとなった。ポリアミン濃度に異常をきたすモデルマウスとして有用であると考えられる。

III. アンチザイム 2 の相互作用分子の探索

アンチザイム 2 (AZ2) は、細胞内局在やリン酸化など AZ1 とは異なる性質を持つことを明らかにしてきた。マウス AZ2 と相互作用する細胞内分子を探索するため、酵母 Two hybrid 法によりマウス肝臓および脳の cDNA ライブラリー (1×10^7 クローン) をスクリーニングした。脳由来の陽性クローン 18 個のうち 7 個が小脳変性疾患 (Paraneoplastic cerebellar degeneration; PCD) に関連する Cerebellar degeneration related protein 2 (CDR2) 遺伝子クローン、6 個がプロテアソーム調節因子 PA28 γ 遺伝子クローンであった。CDR2 と AZ2 の相互作用は特に強く、Two hybrid 法を用いた欠失変異体解析の結果 CDR2 の 62~185 番目のアミノ酸残基を含む領域が AZ2 との結合に必要であることが明らかとなった。

「点検・評価」

1. 教育

主として2年生前期の基礎医科学I, 分子から生命へ, 講義・演習・実習を生化学講座第1と共に担当した。演習は1学年を8グループに分け, それぞれ教員が担当して自己学習の成果を発表するセミナー形式をとった。実習では昨年までと同様にマウス皮膚チロシナーゼ欠損をテーマとして問題解決型の実験を組み, 効果をあげていると思われる。この他, 医学総論I演習, 臨床基礎医学(代謝栄養学, 症候学演習) および研究室配属の各カリキュラムを担当した。

2. 研究

アンチザイムのフレームシフトの分子機構と生理機能, それぞれの分野で, 研究が進展し新たな知見が得られた。その一方で, タイムリーな論文発表ができていないことが課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matveeva OV¹⁾, Foley BT (Los Alamos National Laborator), Nemtsov VA (MGIT, Ul. Lavochkina), Gesteland RF¹⁾, Matsufuji S, Atkins JF¹⁾ (¹Univ of Utah), Ogurtsov AY²⁾, Shabalina SA²⁾ (²NIH). Identification of regions in multiple sequence alignments thermodynamically suitable for targeting by consensus oligonucleotides: application to HIV genome. BMC Bioinformatics 2004; 5: 44.
- 2) Shinoda M¹⁾, Tanaka Y¹⁾, Kuno T¹⁾, Matsufuji T, Matsufuji S, Murakami Y, Mizutani T¹⁾ (¹Nagoya City Univ). High levels of autoantibodies against drug-metabolizing enzymes in SLA/LP-positive AIH-1 sera. Autoimmunity 2004; 37: 473-80.
- 3) Higashi K¹⁾, Yoshida K¹⁾, Nishimura K¹⁾, Momiyama E¹⁾, Kashiwagi K¹⁾, Matsufuji S, Shirahata A (Josai Univ), Igarashi K¹⁾ (¹Chiba Univ). Structural and functional relationship among diamines in terms of inhibition of cell growth. J Biochem 2004; 136: 533-9.
- 4) Nakamatsu Y, Matsufuji S. Selection of translational frameshift signals in *E. coli*. Jikeikai Med J 2004; 51: 113-21.
- 5) Matsufuji S. (Special Lecture) Translational frameshift control of antizyme. 第22回日本ヒト細胞学会大会. 東京, 8月. [Hum Cell 2004; 17(2): 26]
- 6) 松藤千弥. (宿題報告) フレームシフトタンパク質アンチザイム. 第121回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 中松友花, Wills NM¹⁾, Gesteland RF¹⁾, Atkins JF¹⁾ (¹Univ of Utah), 松藤千弥. アンチザイム信号配列が指示する大腸菌リボソームの逆走. 第121回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) 渡邊ユキノ, 滝澤浩子, 松藤千弥. (ワークショップ) アンチザイムフレームシフト上流促進配列のキメラフレームシフト信号に対する効果. 第77回日本生化学会大会. 横浜, 10月. [生化学 2004; 76: 858]
- 9) Matsufuji S, Murai N, Ohkido M, Murakami Y. (Invited lecture) Distribution of antizyme 1 and 2. 2004 International Conference on Polyamines: Functions and Clinical Application. Kazusa, Nov.
- 10) Ohkido M, Noda T, Matsufuji S. (Invited lecture) Heterozygous knockout of antizyme 1 enhances tumorigenesis in min mouse. 2004 International Conference on Polyamines: Functions and Clinical Application. Kazusa, Nov.
- 11) Murai N, Matsufuji S. Subcellular localization and phosphorylation of antizyme 2. 2004 International Conference on Polyamines: Functions and Clinical Application. Kazusa, Nov.
- 12) Murakami Y, Kikuchi K, Hascilowicz T, Murai N, Matsufuji S. Possible function of antizyme inhibitor as a positive regulator of polyamines in HTC cells. 2004 International Conference on Polyamines: Functions and Clinical Application. Kazusa, Nov.
- 13) 村井法之, 松藤千弥. アンチザイム2の相互作用分子の探索. 第27回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.

III. 学会発表

- 1) Matsufuji S. (Symposium) Knockout mice of the frameshift gene, antizyme. 第6回RNAミーティング. 熊本, 8月.

薬理学講座第1

教授：川村 将弘 内分泌薬理学
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

研究概要

I. P2受容体の細胞機能調節における生理的役割に関する研究

ATP, ADP および UTP は細胞膜に局在する P2 受容体に作用し, 細胞機能の調節に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。P2 受容体はイオンチャネル内蔵型の P2X 受容体 (P2X) と G タンパク共役型の P2Y 受容体 (P2Y) に大別される。我々はウシ副腎皮質束状層細胞 (bovine adrenocortical fasciculate cells: BAFCs) において糖質コルチコイド産生を促進する P2Y の存在を認め, その性質および生理的役割について初代培養ウシ副腎皮質束状層細胞を用いて明らかにしようとしている。

1. UTP による副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) の作用増強効果に関する研究

副腎皮質束状層細胞の生理的役割の一つは, ストレス負荷時に糖質コルチコイド産生を介して生体の恒常性を維持することにある。生体がストレスを受けると, 脳下垂体前葉より ACTH が分泌される。ACTH は血行を介して副腎皮質束状層細胞の Gs タンパクに共役した ACTH 受容体に作用する。その結果, アデニル酸シクラーゼが活性化され細胞内 cAMP 濃度が上昇, 糖質コルチコイド産生が刺激される。我々は以前, 細胞外に添加した ATP が ACTH の糖質コルチコイド産生促進作用を相乗的に増強することを報告した。BAFCs には Gq タンパクとリンクし IP3 を介して細胞外からの Ca²⁺ の流入を刺激する P2Y2 受容体と未だサブタイプは不明の Gs タンパクとリンクし cAMP 産生を刺激する P2Y 受容体が存在する。そして ATP 両者に結合し Ca²⁺ 流入と共に cAMP 産生も引き起こす。そこで, cAMP 産生と関連していない P2Y2 受容体だけに結合する UTP を用いて検討したところ, UTP は ACTH による糖質コルチコイド産生および cAMP 産生を増強した。その機序の詳細は不明であるが, P2Y2 受容体と結合することにより, UTP が Gs タンパクとアデニル酸シクラーゼ間の相互作用に影響

を与えている可能性が示唆された。それに関連しているのが Ca²⁺ 流入なのか, P2Y2 受容体と共役した Gq タンパクの β, γ サブユニットなのか検討を加えている。

2. BAFCs における容量依存性 Ca²⁺ 流入 (SOC) 機構に関する研究

細胞内への Ca²⁺ 流入機構の一つに, 小胞体内の Ca²⁺ が枯渇することにより活性化する SOC がある。しかしながら, その機序については不明な点が多い。BAFCs には ATP や UTP により活性化される, 糖質コルチコイド産生と連関した SOC が存在する。我々は, SOC 活性と細胞骨格, 特にアクチン線維との間に密接な時間空間的關係があることをしめしたが, 近年, TRP の SOC への関与を示唆する報告が散見する。そこで, BAFCs における TRP サブタイプの検討と SOC との關係の有無について検討を始めている。

II. キノロン系抗菌薬 (キノロン薬) のマウス血糖値に及ぼす影響に関する研究

キノロン薬の一部に血糖値を低下させる作用があることがいわれている。そこでマウス血糖値を指標にして各種キノロン薬について検討した。ガチフロキサシン, ロメフロキサシン, エノキサシンは投与量依存的に血糖値を低下させた。しかしながら, シプロフロキサシン, レボフロキサシン, モキシフロキサシンは血糖値に影響を与えなかった。以上の結果は, キノロン薬の血糖下降作用には構造活性相関があることを示している。また, ガチフロキサシン, ロメフロキサシンによる血糖下降作用は, 投与量, および血糖値測定までの AUC と良い相関が認められたが, 血糖値測定時点での血中薬物濃度との相関は低かった。これらの結果より, キノロン薬の血糖下降作用は, 薬物の暴露量に依存する可能性が示された。この研究は, 共立薬科大学実務薬学講座 (木津純子教授) との共同研究である。

III. システイン誘導体の抗炎症作用機序に関する研究

去痰薬として臨床使用されているシステイン誘導体であるカルボシステインに, 抗炎症作用を有する可能性が言われているが実験的には証明されていない。そこで, 炎症モデルとしてマウス foot pad におけるカラゲニン誘発浮腫を用いて, カルボシステインの抗炎症作用を *in vivo* で検討した。カルボシステインは投与量依存的にカラゲニン誘発浮腫を抑制した。この抗炎症作用は, 糖質コルチコイド受容体

拮抗薬であるミフェプリストン、および糖質コルチコイド合成阻害薬であるアミノグルテチミドの前投与により抑制された。これらの結果はカルボシステインが抗炎症作用を有すること、およびその作用は糖質コルチコイドを介している可能性を示唆している。今回は、システイン誘導体を種々用いて、それらの抗炎症作用における構造活性相関について検討した。s-カルボキシメチルシステインは投与量依存的にカラゲニン誘発浮腫を抑制した。しかし、s-メチルシステイン、s-エチルシステイン、N-アセチルシステインは抑制しなかった。これらの結果よりシステイン誘導体のうちs-カルボキシメチルシステインが抗炎症作用を発現することが示された。

IV. 心血管作動物質に関する研究

これまでラット新生仔より得た培養心筋細胞において、ウロコルチン(Ucn)が心筋細胞タンパク合成を促進し、かつ心筋細胞からも分泌されオートクリン、パラクリン的に心筋に作用する心血管作動物質であることを明らかにして来た。また、UcnのサブタイプにUcn II、およびUcn IIIがあることが報告されている。そして我々は、両サブタイプともUcnと同様に心血管作動物質として、生理的に重要な役割を果たしている可能性を示唆した。一方、セロトニンが心臓において産生分泌されていることが示唆されている。今年度はラット初代培養心筋細胞以外に、最近開発された細胞株HL-1心筋細胞を用い、セロトニンが心筋細胞において産生分泌されることを証明し、セロトニンが生理的な心血管作動物質である可能性を示唆した。

V. 海苔オリゴペプチド(NOP)の組織血流に及ぼす影響に関する研究

海苔をプロテアーゼ処理して得られたNOPはアンジオテンシン変換酵素阻害作用を有していることを示唆する結果を以前報告した。今回はラット、ウサギを用いた動物実験において認められた、組織血流量増加作用から期待される臨床の効果について、ヒトにおける探索的な検討を行った。健康成人ボランティアおよび“冷え”の訴えのあるボランティアにおいて、プラセボ対照臨床試験を行ったところ、NOP服用後、四肢末梢において皮膚温上昇作用が、“冷え”の訴えを有する被験者において観察された。今回の検討では自覚症状の改善は明確に確認できなかったが、NOPには、以前より報告されている降圧作用以外に、末梢血管拡張作用に起因する組織血流量増加効果という新たな作用があることが示唆され

た。なおNOPを含む健康食品は血圧が高めの人たち服用の特定保健用食品として認可された。

「点検・評価」

1. 教育

講師以上は全員、講義・実習および症候学演習に参加している。川村は教学委員長、医学総論と基礎医科学IIのコース責任者、生体と薬物、循環器系、生殖器系、内分泌系のユニット責任者をつとめた。堀はカリキュラム委員、基礎医科学II・泌尿器系、機能系実習のユニット責任者、臨床基礎医学IIのコース責任者、生体と微生物、感染・免疫チュートリアルユニット責任者および試験委員をつとめた。しかしながら、中堅層の研究者が過密な教育義務を負わされ、本来の研究に支障を来していることは大きな問題である。薬理学実習に関しては、大学1号館の共用実習室の使用にも慣れ *in vitro*, *in vivo* の実習共に充実している。

2. 研究

本講座は開設以来一貫して内分泌薬理学をその研究の中心におき、最近30年間には副腎皮質細胞の機能調節機序について、Ca²⁺の重要性を裏付ける研究を続けてきた。そして、初代培養ウシ副腎皮質束状層細胞において、非興奮性細胞における細胞内Ca²⁺濃度調節に重要な関与をしている容量依存性カルシウムチャンネルに関して、生物学研究室の寺坂 治教授との共同研究により、その活性と細胞骨格、特にアクチンネットワークとの間に密接な関係があることを見いだした。しかし、2002年10月の狂牛病の発生により、感染牛有無の検査のため、一晚冷蔵保存した副腎しか手に入らなくなった。そのため、副腎皮質細胞の採集率が低下し研究の進行に支障を来している状態が続いているが、単一細胞を用いる研究は行えるので工夫をしながら行っている。しかしながら、比較的多量の細胞が必要なUTPのACTHによるcAMP産生増強効果の機序の解明には一層の努力が必要と感じている。一方これからの研究は中枢神経系が中心となってくるので、中枢神経系の研究も行っている。中枢神経系の研究では、キノロン薬と非ステロイド性抗炎症薬の痙攣誘発に関する薬物相互作用を検討した。さらに、大学院生1名を総合医科学センターの神経生理研究室に派遣し、中枢神経系の電気生理的な研究に従事させている。また、2年前より新しい内分泌臓器である心臓についての研究も行っている。今年度から大学院生が入学してきたので、脂肪細胞の機能におけるCa²⁺の関与に関する研究を開始した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawamura M-Jr, Gachet C (INSERM), Inoue K (NIHS), Kato F. Direct excitation of inhibitory interneurons by extracellular ATP mediated by P2Y1 receptors in the hippocampal slice. *J Neurosci* 2004; 24(48): 10835-45.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Otsubo C, Udagawa T, Kumazawa K, Ishikawa M, Tokudome G, Hosoya T, Tajima N, Claycomb WC (LSU), Nakao K (Kyoto Univ), Kawamura M. 5-Hydroxytryptamine synthesis in HL-1 cells and neonatal rat cardiocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 522-5.
- 3) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, 細谷龍男, 川村将弘, 中尾一和 (京大). 心臓における Urocortin II の cAMP および natriuretic peptide 産生に関する検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2004; 15: 13-9.
- 4) 池田恵一, 東條克能, 肥塚直美 (女子医大), 田嶋尚子, 笹野公伸 (東北大), 細谷龍男. 低血糖で発症し, non-islet cell tumor hypoglycemia の関与が示唆された preclinical Cushing 症候群の一例. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2004; 15: 99-103.
- 5) 松本康訓, 利田美幸. ウシ副腎皮質細胞における cyclic AMP による糖質コルチコイド産生への Ca²⁺ の関与に関する研究. *慈恵医大誌* 2005; 120(1): 1-8.

II. 総説

- 1) 堀誠治. 臨床薬理シリーズ 221 薬剤: ケテック錠 300 mg. *化療の領域* 2004; 20(5): 753-62.
- 2) 堀誠治. 抗菌薬の副作用とその発現機序—濃度依存的な副作用を中心に—. *日化療会誌* 2004; 52(6): 293-303.
- 3) 池田恵一, 川村将弘. Urocortin および関連ペプチド: 神経ペプチドと心血管系の新しい関係. *日薬理誌* 2004; 124: 59.
- 4) 池田恵一, 東條克能. 臨床分子内分泌学 (1)—心血管内分泌代謝系 (上)— VI. ウロテンシン 薬理作用と生理作用 血管収縮作用. *日臨* 2004; 62(増刊): 709-10.
- 5) 池田恵一, 東條克能. 臨床分子内分泌学 (1)—心血管内分泌代謝系 (上)— VI. ウロテンシン 病態と疾患からみたウロテンシン 本態性高血圧. *日臨* 2004; 62(増刊): 727-9.
- 6) 東條克能, 池田恵一. 臨床分子内分泌学 (1)—心血管内分泌代謝系 (上)— VI. ウロテンシン 基礎研究の進展 ウロテンシンの体内分布と分泌調節. *日臨* 2004; 62(増刊): 702-4.
- 7) 堀誠治. 抗菌薬による副作用と PK/PD. *薬事*

2004; 46(12): 33-8.

- 8) 堀誠治. 抗菌薬の副作用と相互作用. *臨と微生物* 2004; 31(6): 697-703.
- 9) 堀誠治. 副作用の PK/PD と投与法の理論. *化療の領域* 2004; 20(12): 1805-12.

III. 学会発表

- 1) 堀誠治. (ティータイムセミナー5) キノロン薬をめぐる最近の話題—体内動態・安全性から見た使い方—. 第108回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 2) 堀誠治, 木津純子 (共立薬大), 川村将弘. キノロン薬の血漿グルコースレベルに及ぼす影響—マウスにおける血漿中キノロン薬濃度とグルコースレベルの相関性について—. 第52回日本化学療法学会総会. 宜野湾, 6月.
- 3) 堀誠治, 木津純子 (共立薬大), 川村将弘. 各種キノロン薬の血糖値に及ぼす影響—キノロン薬による差異について—. 第52回日本化学療法学会総会. 宜野湾, 6月.
- 4) 堀誠治. (シンポジウム) PK/PD 分析からの抗菌薬の評価 I. 基礎編 3. 副作用. 第52回日本化学療法学会総会. 宜野湾, 6月.
- 5) 池田恵一, 東條克能, 肥塚直美 (女子医大), 田嶋尚子, 細谷龍男. 低血糖で発症し, non-islet cell tumor hypoglycemia の関与が示唆された preclinical Cushing 症候群の一例. 第77回日本内分泌学会学術総会. 京都, 6月.
- 6) 池田恵一, 東條克能. 心臓における Urocortin II の cAMP および natriuretic peptide 産生に関する検討. 第77回日本内分泌学会学術総会. 京都, 6月.
- 7) 池田恵一, 東條克能. (シンポジウム) 心臓における Urocortin およびその関連 peptide 作用と臨床応用. 第77回日本内分泌学会学術総会. 京都, 6月.
- 8) Ikeda K, Tojo K, Ishikawa M, Tokudome G, Tajima N, Hosoya T, Kawamura M. Effects of Urocortin II on cAMP production and secretion of natriuretic peptides in rat cardiomyocytes. The 86th Annual Meeting of the Endocrine Society. New Orleans, June.
- 9) 川村将弘, 加藤総夫. P2Y1 受容体の活性化を介した海馬抑制性介在ニューロンの興奮. 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 7月. [*Neurosci Res* 2004; 50(Suppl): S118]
- 10) Ikeda K, Tojo K, Tajima N, Hosoya T, Nakao K (Kyoto Univ), Kawamura M. Urocortin II increases in protein synthesis, secretion of atrial natriuretic peptide, and cAMP production in rat cardiomyocytes. 12th International Congress of Endocrinology. Lisbon, Aug.

- 11) 川村将仁, 加藤総夫. 海馬ネットワーク興奮性制御における介在ニューロン P2Y1 受容体の役割とその機構. 平成 16 年度生理学研究所研究会「痛み情報伝達における ATP およびアデノシンの生理機能」. 岡崎, 8 月.
- 12) 堀 誠治. (ランチョンセミナー) 体内動態・薬物相互作用・安全性からみたキノロン薬の特徴—キノロン薬の個別化は可能か?—. 第 67 回九州山口薬学大会. 佐賀, 9 月.
- 13) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, 川村将弘. Urocortin II のラット心筋細胞・非心筋細胞単独および共培養系における作用の検討. 第 31 回日本神経内分泌学会. 弘前, 10 月.
- 14) 荻野弘美¹⁾, 堀 誠治, 木津純子¹⁾ (共立薬大), 川村将弘. Garifloxacin の血糖降下作用と薬物体内動態 (PK) パラメーター—糖負荷マウスにおける検討—. 第 51 回日本化学療法学会東日本支部総会. 新潟, 10 月.
- 15) 奈良部修弘¹⁾, 小林洋一¹⁾ (小林病院), 木津純子 (共立薬大), 堀 誠治. 一般市中病院における抗菌薬使用実態調査. 第 51 回日本化学療法学会東日本支部総会. 新潟, 10 月.
- 16) 石川匡洋, 原洋一郎, 近藤 誠, 遠藤 聡, 菅野直希, 栗山 哲, 池田恵一, 東條克能, 徳留悟朗, 細谷龍男. ホモシステインの培養心筋細胞に対する作用について. 第 8 回日本心血管内分泌代謝学会. 宮崎, 11 月.
- 17) 堀 誠治, 二階堂恵子¹⁾, 木津純子¹⁾ (共立薬大), 川村将弘. S-Carboxymethyl cysteine ならびに cysteine 誘導体の抗炎症作用に関する研究. 日本薬学会第 125 年会. 東京, 3 月.
- 18) 堀 誠治. (ランチョンセミナー) いまキノロン薬の個別化を考える—安全性・薬物相互作用を中心に—. 日本薬学会第 125 年会. 東京, 3 月.
- 19) 池田恵一, 大坪主税, 宇田川崇, 川村将弘. Olmesartan の *in vitro* 心肥大モデルにおける作用の検討. 第 78 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月.
- 20) 川村将仁, 加藤総夫. 海馬抑制性介在ニューロン P2Y1 受容体の活性化によるカチオン・チャンネル開口. 第 78 回日本薬理学会. 横浜, 3 月. [J Pharmacol Sci 2005; 97(S1): 264P]
- ロック会第 86 回研修会. 瑞浪, 12 月.
- 3) 堀 誠治. キノロン薬の個別化は可能か—薬物相互作用. 安全性から PK/PD まで—. 東京都病院薬剤師会臨床薬学研究会. 東京, 3 月.
- 4) 池田恵一, 東條克能, 石川匡洋, 徳留悟朗, 細谷龍男, 田嶋尚子, Claycomb WC (LSU), 川村将弘. HL-1 心筋細胞株における CRH 受容体および Urocortin 関連 peptide の発現. 第 16 回 CRH・ACTH 研究会. 大阪, 3 月.

V. その他

- 1) 中道 昇, 斎藤雅信¹⁾, 萩野浩志¹⁾ (白子研究開発センター). 臨床におけるサプリメント [II] 各論: 臨床におけるサプリメント; 私はこのように指導する 10. 海苔オリゴペプチド. Prog Med 2004; 24(6): 1497-502.
- 2) 堀 誠治. 薬物相互作用・安全性からみてキノロン薬の個別化は可能か? 岐阜県病院薬剤師会東濃ブ

薬理学講座第2

教授：川村 将弘 (兼任)	内分泌薬理学
教授：木村 直史	呼吸・循環調節の生理学・薬理学，医学教育
講師：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

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. 呼吸リズム形成におけるオッシレータ結合仮説の検証

我々は、哺乳類の呼吸リズムの中樞パターン形成機構が進化の過程において初期両生類の口腔呼吸運動（または鰓呼吸運動）のオッシレータと肺呼吸運動のオッシレータという2つのオッシレータの結合の結果生じたという仮説（オッシレータ結合説，カップルドオッシレータ仮説）を提唱してきた。羊膜類と両生類の換気運動の力学的機構は基本的に異なるが，そのリズム形成機構は肺呼吸を行う脊椎動物に共通しており，相同である可能性がある。今回，我々はこれらのオッシレータ間のカップリングを機能的に分離するためにオピオイドを用い，カエルおよびラットにおいて検討した成果を総括した。

無麻酔のカエル *Rana catesbeiana* に μ -オピオイド・アゴニスト（morphine）を適用すると，肺換気運動は著しく抑制され，その周期は延長するが，口腔呼吸運動は残存し，その周期は影響を受けない。またカエルを高炭酸下に曝すと，その直後に間歇的であった肺換気運動は連続的となり，口腔換気運動の周期にほぼ一致した周期となる。カエルの摘出脳幹標本においても，同様に肺呼吸バーストは高炭酸下では連続的となり，口腔呼吸バーストの周期に一致した周期を示した。同標本に μ -オピオイド・アゴニストの DAMGO を適用すると，肺呼吸バーストは口腔呼吸周期の整数倍の周期をとりながら延長し，間歇的となった。 μ -オピオイド・アゴニストの作用は，いずれの場合もナロキソンで拮抗された。一方で我々は麻酔下のラットで， μ -オピオイド・アゴニスト（fentanyl）を適用すると吸息性活動は抑制されるが，回復期にその周期は基本周期の整数倍の周期が発現することを示した。以上の事実は，オピオイドにより吸息性活動のリズムを停止させても，PreI（前吸息性）ニューロンの活動は停止しないと

いう他の研究者の知見とよく対応する。そこで我々は両生類の口腔呼吸（幼生時の鰓呼吸）運動のオッシレータが，哺乳類の PreI オッシレータに相同であり，両生類の肺換気運動のオッシレータが，哺乳類の仮想的な I-オッシレータ（おそらく pre-Bötzinger complex のオッシレータ）に相同であると考え，これらのオッシレータの結合により今日の哺乳類の呼吸リズムが形成されているという仮説を立てた。両生類と哺乳類の系統関係から，すべての肺呼吸を行う脊椎動物の呼吸リズムは結合した2つのオッシレータによって形成されている可能性が考えられる。

この仮説に基づくと，ヒトの睡眠時無呼吸症候群の呼吸パターンなど，異常呼吸の発現をうまく説明できる可能性がある。（Calgary 大学，呼吸研究グループとの共同研究）。

2. 円口類および肺魚の呼吸パターンに関する研究

系統発生的に，純粋に鰓呼吸運動のオッシレータのみをもつと考えられる円口類ヤツメウナギの鰓呼吸パターンと，肺呼吸および鰓呼吸の両方を行う肺魚の鰓呼吸パターンを水中下，無麻酔・無拘束下において記録する装置を開発中である。

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と孤束核 P2X 受容体の機能的意義に関する研究

呼吸反射のうち，迷走神経吸息促進反射の発現に孤束核内の ATP-P2X 受容体系が関与する可能性を検討した。迷走神経求心路の興奮により発現する吸息促進反射が一側の尾側孤束核への P2X 受容体遮断薬 PPADS の微量注入により抑制され，一方，吸息抑制反射がグルタミン酸受容体遮断薬キヌレン酸の微量注入により抑制される事実が見出された。この迷走神経求心路興奮により発現する吸息促進および吸息抑制はそれぞれ迷走神経刺激周波数依存のかつ薬物注入側選択的であった。このことから，Hering-Breuer 反射の吸息促進反射には P2X 受容体が関与し，吸息抑制反射にはグルタミン酸受容体が関与することが示された（総合医科研・神経生理学研究室との共同研究）。

III. 実験的肝不全モデル動物の脳波の解析

重篤な肝不全治療における重要課題は，肝機能改善のみならず，肝性脳症による脳機能障害の発現を防ぐことである。バイオ人工肝臓等による肝不全治療の有効性を検討するために，我々は硬膜外埋め込

み電極を装着したミニプタ (CSK) にキノコ毒の α -amanitin (RNA ポリメラーゼ阻害薬) とエンドトキシンを脾静脈内投与することにより、実験的肝不全を誘発せしめ、これに伴う脳機能障害を、脳波を指標としてモニターした。生化学的検査上の肝不全発症 (トランスアミナーゼの著明な増加, アンモニア濃度の上昇) にともない、脳波上 α 波に相当すると考えられる成分 (7~11 Hz) は消失、徐波成分が増大し、末期には低電位となった脳波に心電図の重畳 (脳浮腫を示唆する所見) が認められた。急速に肝不全が進行した例では、投与後 7 時間から 48 時間以内に死亡し、剖検の結果、肝臓の広汎な出血性壊死と強い脳浮腫を認めた。昨年度までに、バイオ人工肝臓を装着した例において、重篤な肝不全の進行をきたさず、3 日間以上生存・回復する例をみることに成功し、今年度はさらに実験例を追加した。人工肝臓を装着した例では、脳浮腫は認められず、脳波上の異常所見は可逆的であった。(臨床検査医学講座および実験動物研究施設との共同研究)。

IV. マルチフォーム多肢選択問題試験に向けた知識レベル推定評価システムの開発

平成 13 年度より、医学部・歯学部において試験的に導入された全国共用試験 CBT には、従来の単純 5 肢択一形式の A タイプに加えて、米国の USMLE 等において採用されているタイプ R (4 肢以上の選択肢について、複数の設問があり、順次一肢を選択させる問題) 等の新しい問題形式が導入された。このような多形式 (マルチフォーム) の多肢選択問題試験においても知識レベルの推定を可能にするためには、機能的により拡張された評価システムが必要となる。本年度は最大 3,000 題までの n 肢択一問題 ($n=2\sim 26$) および n 肢択二問題 ($n=3\sim 26$) の正解率から知識レベルを同時に推定するシステムを汎用性の高いエクセル上に構築し、実際の学内試験結果の分析を行って、その有用性を検証した。

「点検・評価」

教育面では、医学総論 I 演習 (1 年), 医学総論 II 演習 (2 年), 医学総論 III 演習 (3 年), コース基礎医科学 II のユニット「生体調節のしくみ」(2 年), コース基礎医科学 II のユニット「呼吸器系」および「神経系」を担当し、ユニット「循環器系」(2 年), 機能系実習 (薬理学) (2 年), コース研究室配属 (3 年) およびコース選択実習 (6 年) を分担した。医学総論 I 演習のバイタルサインを診る体験的演習は 3 年目を迎え、宇宙医学研究室および体力医学研究室より

演習指導者を募ることができ、ユニットとして定着した。機能系実習については、実習データのデジタル化を図ることができ、レポートも約半数近くを電子化できた。機能系実習 (薬理学) 本講座分担テーマは現在本学で唯一残っている *in vivo* の動物実験系による実習であり、医学教育上、重要であるが、後継担当者の養成が今後の課題である。

研究面では、呼吸リズム形成機構のカップルドオッシレータ仮説を支持する成果を公表した。また哺乳類の吸息促進反射への P2X 受容体遮断薬の関与、吸息抑制反射へのグルタミン酸受容体の関与を示唆する実験成果を得た。今後も他に例を見ない独創的な研究を継続し新たな研究領域を開拓していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Vasilakos K¹⁾, Wilson RJA¹⁾, Kimura N, Remmers JE¹⁾ (¹Univ Calgary). Ancient gill and lung oscillators may generate the respiratory rhythm of frogs and rats. *J Neurobiol* 2004; 62: 369-85.
- 2) Kato F, Shigetomi E, Yamazaki K, Tsuji N, Takano K. A dual-role played by extracellular ATP in frequency-filtering of the nucleus tractus solitarius network. *Adv Exp Med Biol* 2004; 551: 151-6.

II. 総説

- 1) 木村直史. 呼吸調節: 呼吸リズム生成とカオス. *LiSA* 2004; 増刊 (呼吸のバイオロジー: なぜ呼吸は止められるか): 42-8.
- 2) 木村直史. 比較呼吸生理学. *LiSA* 2004; 増刊 (呼吸のバイオロジー: なぜ呼吸は止められるか): 90-7.

III. 学会発表

- 1) 高野一夫, 加藤総夫. 孤束核 P2X 受容体遮断による迷走神経吸息促進反射の抑制. 第 81 回日本生理学会大会. 札幌, 6 月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(suppl.): s111]
- 2) 高野一夫, 繁富英治, 加藤総夫. ウサギ迷走神経吸息促進反射は孤束核 P2X 受容体を介する. 第 27 回日本神経科学学会大会・第 47 回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 9 月. [*Neurosci Res* 2004; 50(suppl. 1): s78]
- 3) 高野一夫, 加藤総夫. Hering-Breuer 反射の吸息促進から吸息抑制への切り替えに関する神経機構. 第 121 回成医会総会. 東京, 10 月. [*慈恵医大誌* 2004; 119(6): 406]

- 4) Takano K, Shigetomi E, Kato F. P2X receptors mediate central inspiratory facilitation by low frequency vagal afferent inputs in the rabbit. 34th Annual Meeting of Neuroscience. San Diego, Oct.

V. その他

- 1) 木村直史, マルチフォーム多肢選択問題試験に向けた知識レベル推定評価システムの開発. 平成15年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書2005; 1-59.

病 理 学 講 座

教 授：羽野 寛	人体病理学：特に肺・肝の臓器病理学
教 授：徳田 忠昭	人体病理学：特に肺・肝疾患の病理
教 授：浜口 欣一	人体病理学：特に腎疾患の病理
教 授：山口 裕 <small>(病院病理部に出自中)</small>	人体病理学：特に腎泌尿器の病理・移植臓器の病理
助教授：林 博隆	人体病理学：特に肝の臓器病理学
助教授：城 謙輔	人体病理学：特に腎疾患の病理
助教授：福永 真治 <small>(病院病理部に出自中)</small>	人体病理学：特に軟部腫瘍と産婦人科の病理
助教授：酒田 昭彦 <small>(病院病理部に出自中)</small>	人体病理学：特に肺と心の病理
助教授：鈴木 正章 <small>(病院病理部に出自中)</small>	人体病理学：特に泌尿生殖器・腎細胞癌・乳癌の病理
助教授：池上 雅博	人体病理学：特に消化管の病理
講 師：古里 征國	人体病理学：特に泌尿生殖器と産婦人科病理・超微細胞病理と微小循環の病理
講 師：高崎 健	人体病理学：特に肝・造血器の臓器病理学
講 師：千葉 諭	人体病理学：特に肝の臓器病理学・細胞診断学
講 師：菊地 泰	実験病理学および分子病理学：特に腫瘍学
講 師：二階堂 孝	人体病理学：特に骨軟部腫瘍・リンパ節の病理診断学
講 師：加藤 弘之 <small>(病院病理部に出自中)</small>	人体病理学：特に泌尿生殖器の病理・細胞診断学
講 師：鷹橋 浩幸 <small>(病院病理部に出自中)</small>	泌尿生殖器の分子病理学と診断学
講 師：清川 貴子	外科病理学：特に婦人科の病理・細胞診断学
講 師：野村 浩一	外科病理学：特に婦人科の病理

研 究 概 要

I. 肝臓に関する研究

- 慢性肝炎における，門脈域と中心静脈の線維性架橋の意味を明らかにするため，組織連続切片を

用いて血管の3次元観察を行った。血管構築の変化から、線維性架橋は小葉の骨格をなす門脈第3段階枝の消失とこれによる1次小葉の崩壊、線維化により惹起され、肝小葉改築の初期変化と考えられた。

2. 非アルコール性脂肪性肝炎の組織学的特徴を解析した結果、中心静脈周囲線維化と共に、肝細胞の水腫変性、好中球の目立つ非特異的炎症が、疾患の成立に重要であると考えられた。

3. 肝硬変結節再生機序を探る目的で、細胞周期に関連する核蛋白(PCNA, Ki-67, topoisomerase II α)の肝硬変結節内における局在と分布を検討した。その発現状況は、肝硬変の成因によらず、PCNAは結節内部・周縁いずれにも広範に分布し、Ki-67とtopoisomerase II α は散発的に結節内部・周縁に分布していた。

II. 腎に関する研究

1. 悪性高血圧性腎症の組織学的解析を、画像解析ソフトにより定量的に行った。細動脈病変は糸球体硬化に関係し、小葉間動脈病変は尿管間質病変と相関し、予後に強く関係した。

2. MPO-ANCA関連腎炎の腎組織障害の推移を重複生検により検討した。糸球体や尿管間質の活動性病変は治療に反応して減少或いは消失し、発症から治療までの期間が長いものと高齢者ほど慢性病変が進展していた。早期診断が望まれた。

3. 移植腎に関する研究：抗体関連拒絶反応例の組織学的検索では、peritubular capillaryにC4d陽性が必須であるが、血液型不適合移植では組織反応なく見られ、accommodationによると思われた。

4. 慢性拒絶反応例の組織学的解析からperitubular capillaryと基底膜肥厚の重要性が示唆された。

5. 腎細胞癌；規約のstage分類に変更があり、症例の再評価を行っている。腎細胞癌と腎腺腫について組織化学的比較を行った。腎癌の核DNAプロイディーパターンを、細胞分析システム(CAS)により検討している。嚢胞状腎癌は全体が嚢胞状であるものから、一部が嚢胞状であるものまで、スペクトラムがある。嚢胞状の部分が50%以上である場合、転移例はなく、予後は極めて良好である。腎癌が肺の気管支内に転移することがある。表層上皮が扁平上皮化生を示すと、生検時の診断が難しくなる。

6. 腎尿管進行性病変；過形成・異形成・腺腫を持つ例が教室に約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った。

III. 消化管に関する研究

1. 消化管間葉系腫瘍の組織診断：GISTを除く消化管の間葉系腫瘍の組織診断法について検討した。免疫染色は診断に際して極めて有効であるが、目的をもって染色を実行し、また慎重な評価が重要である。

2. 胃：噴門部癌の粘液形質について検討中。現時点で噴門部から発生した癌は、分化型腺癌が多く、粘膜内では胃型形質を示すものが多いことが判明。

3. 大腸：(1) 10 mm以上の表面陥凹型腫瘍を、陥凹型癌とLST pseudo-depressed typeに分類し検討した。前者は小さい病変にもかかわらずsmに浸潤しやすく、後者は側方に発育し浸潤しにくい病変であった。

4. 潰瘍性大腸炎におけるdysplasiaと癌の診断について検討した。腺管上皮が暗調で表層分化のない腺管がdysplasiaとして誤りのない腺管と考えられた。DALMは浸潤している頻度が高く見逃してはならない病変と考えられた。

5. 鬱血性(静脈性)虚血性腸炎について、臨床病理学的、組織学的特性を柏病院における症例について検討を行った。

IV. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. G-CSF産生骨軟部腫瘍および破骨細胞様多核巨細胞の出現をみる悪性腫瘍について腫瘍形態に加えて、腫瘍の産生するサイトカインについても検討している。

V. 産婦人科に関する研究

1. 産婦人科学講座と共同でヒト卵巣上皮細胞株の樹立と形質確認について、免疫細胞化学のおよび電顕的に検索を行った。細胞形質として8種類の細胞骨格、カルレチニンをはじめとする中皮細胞関連の糖タンパクを検索した。形態的および細胞形質の点で樹立された細胞は単層円柱上皮の性格が明らかで、中皮細胞とは異なる細胞であった。

2. 生検、剖検材料を用いて、特に女性生殖器腫瘍の性状の検討を行う。

3. 外陰部滑膜肉腫と思われる外陰部腫瘍を経験し、組織学的検討を加え報告した。2層性があり、皮膚付属器由来の腫瘍である可能性も考えられた。

4. 上皮内癌成分を伴わない卵巣腸上皮型粘液性境界悪性腫瘍を臨床病理学的に検討した。十分なサンプリングの上で、上皮内癌を除外した症例では転移や腫瘍死はなく、この腫瘍が低悪性度病変ではなく、良性であることを示した。

5. カルチノイド様構造を示す乳腺神経内分泌癌の1例を、細胞像を中心として報告した。

6. 子宮頸部腺癌およびその前駆病変における粘液形質の発現と間質の変化

7. 転移性卵巣癌の病理

8. 若年性体癌の病理

9. 早期の胞状奇胎の組織診断における interobserver and intraobserver variations について日米の多施設の婦人科病理医で行った。診断一致率は予想以上に低く、診断基準見直しが必要と考えられた。

VI. 泌尿生殖器の病理に関する研究

1. 2000年からの496症例の前立腺癌針生検診断例に関して Gleason score (G.S.) 分布、PSA値との関連、被膜外浸潤の有無につき検討した。欧米と比較して日本では未だに PSA値が100 ng/ml以上で G.S.: 9, 10の症例が占める割合が多く、被膜外浸潤陽性例が多いことが判明した。ただし最近例では臓器限局性の病変や PSAが gray zoneで診断される症例が増加していることが明らかになった。

2. 副腎外褐色細胞腫は、これによる高血圧症あるいは抗圧剤により脾ペリオシスを合併する可能性や、また臨床上脾ペリオシスは悪性リンパ腫の転移との鑑別が重要であることが示唆された。精巢の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍の上皮成分は奇形腫の悪性転化から、そして骨成分は二次性の化生から発生したものが考えられた。

VII. 呼吸器の病理に関する研究

1. 肺癌臓器転移の実態を解明するべく解析を行った。785例の肺癌剖検症例をデータ化し、臓器遠隔転移、直接進展の頻度、更に臓器転移が年齢、性別、大きさ、組織型等様々な要素(mode)にどのように影響されるかを検索した。頻度とmode解析に関しては終了し、更に肺癌の組織発生及び転移論、他の臓器腫瘍との違いを検索する。

VIII. その他

1. 実験腫瘍病理学：過去、PCB126胎生期曝露次世代ラットを対象としたDMBA誘発乳腺発癌率が逆U字型を示すことを明らかにした。本年度の検討では、高発癌率を示す比較的低用量PCB126胎生期曝露ラットで低用量群・高用量群と比較してProcarcinogenであるDMBAをCarcinogenに代謝するCYP1B1の誘導発現が有意に亢進することを明らかにした。

2. 正常のリンパ管と軟部血管性腫瘍における

D2-40発現について免疫組織学的に検索した。D2-40はリンパ管のマーカーとして優れ、血管性腫瘍の鑑別、組織発生の検索に有用であることが判明した。

「点検・評価」

スタッフおよび基本的業務：今年度の病理学講座のスタッフは、教授1人、助教授1人、講師2人、助手2人でスタートした。助手のうち1人は4月採用である。また4月にはそれまで病院病理に出向していた助手が一旦講座に戻ったあと、1年間の予定で米国に留学している。病院病理部には最終的に出向は教授1人、助教授3人、講師3人、助手4人となった。また加えて講座のスタッフ2人が週1日病院病理にでて業務を行っている。業務は例年通りで、教育、研究、病理診断業務である。

教育：座講については、3年生コース臨床基礎医学、4年生コース臨床医学Iを中心に病理学関連科目の講義を行っている。3年生では主に病態病理学を教え、疾病の基本的成り立ちについて理解してもらう様に、努めている。臨床医学Iでは、学生に疾患の全体的把握が可能となるように、臨床との連携のもとに、病理に課せられた責務を果たすため、多くのユニットに参加している。演習、実習関係では大きなものとして、3年ユニット病理学総論実習、4年ユニット病理学各論実習がある。それぞれ週1回、前者は4月-7月、後者は4月-1月までの、長丁場の実習である。今年も学生をグループ分けして、教員それぞれが小グループを担当して、学生に対して出来るだけ木目細かく対応出来るようにした。その他、3年症候学演習、研究室配属、6年CPC、選択実習にも関わった。選択実習では4フェーズに渡って学生がきており、例年通りにKursusを中心に、実践的な病理を適宜入れて、行われた。学生にはそれなりの評価を得ていると思っている。CPCについては、本年度も学生の関心を強めるために第1回目にモデルCPCを行った。それなりの効果があったと思われるが、時期的に卒業試験前ということで、低調なCPCもみられた。

研究：病理学講座は、分子病理学などの援用を受けながら、本校の伝統である人体病理を中心に研究活動を行っている。その詳細は研究概要を参照して頂きたい。各個人から提出してもらった自己点検・評価を踏まえて述べると、教育、病理業務の負担は例年と左程変わらないと思うが、全体に研究に対する姿勢が弱まっている印象がある。勿論個人により差があるが、業務が多少なりとも研究時間を圧迫していることも否めない。しかし研究なしには、良い

教育も生まれにくいし、病理学の発展も望めない。関心を失わずに、出来るだけ研究に時間を割くように努力する以外にはないだろう。診断業務、剖検とのバランスを取り、講座としての特徴を生かし息の長い、originalityのある研究を期待したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamada H (Kawaguchi Municipal Med Cent), Ikegami M, Shimoda T (Nat'l Cancer Cent), Takagi N¹⁾, Maruyama M¹⁾ ('Foud for the Detection of Early Gastric Carcinoma). Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004; 36: 390-6.
- 2) Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: Correlation of vascular pattern with histopathology. *Endoscopy* 2004; 36: 1080-4.
- 3) Furuya M¹⁾, Nishiyama M¹⁾, Kimura S¹⁾, Suyama T¹⁾, Naya Y¹⁾, Ito H¹⁾, Nikaido T, Ishikura H¹⁾ ('Chiba Univ). Expression of regulator of G protein signalling protein 5 (RGS 5) in the tumour vasculature of human renal cell carcinoma. *J Pathol* 2004; 203: 551-8.
- 4) Suyama T¹⁾, Furuya M¹⁾, Nishiyama M¹⁾, Kasuya Y¹⁾, Kimura S¹⁾, Ichikawa T¹⁾, Ueda T¹⁾, Nikaido T, Ito H¹⁾, Ishikura H¹⁾ ('Chiba Univ). Up-regulation of the interferon γ (IFN- γ)-inducible chemokines IFN-inducible T-cell α chemoattractant and monokine induced by IFN- γ and of their receptor CXCR3 in human renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 258-67.
- 5) Shida T¹⁾, Furuya M¹⁾, Nikaido T, Kishimoto T¹⁾, Koda K¹⁾, Oda K¹⁾, Nakatani Y¹⁾, Miyazaki M¹⁾, Ishikura H¹⁾ ('Chiba Univ). Aberrant expression of human achaete-scute homologue gene 1 in the gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 450-8.
- 6) Nomura K, Aizawa S, Hano H. Ovarian mucinous borderline tumors of intestinal type without intraepithelial carcinoma: Are they still tumors of low malignant potential? *Pathol Int* 2004; 54: 420-4.
- 7) Mikami Y¹⁾, Kiyokawa T, Moriya T¹⁾, Sasano H¹⁾ ('Tohoku Univ). Immunophenotypic alteration of the stromal component in minimal deviation adenocarcinoma ('adenoma malignum') and endocervical glandular hyperplasia: a study using oestrogen receptor and α -smooth muscle actin double immunostaining. *Histopathology* 2005; 46: 130-6.
- 8) Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, Fujiwara K, Moriya T, Sasano H, Manabe T, Akahira J, Ito K, Tase T, Yaegashi N, Sato I, Tateno H, Naganuma H. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. *Mod Pathol* 2004; 17: 962-72.
- 9) Aita K (Toranomon Hosp), Yamaguchi Y, Shimizu T¹⁾, Horita S¹⁾, Furusawa M¹⁾, Tanabe K¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Toma H¹⁾ ('Tokyo Women's Med Coll). Histological analysis of late renal allografts of antidonor antibody positive patients with C4d deposits in peritubular capillaries. *Clin Transplant* 2004; 18(Suppl 11): 7-12.
- 10) Kanetsuna Y, Yamaguchi Y, Horita S¹⁾, Tanabe K¹⁾, Toma H¹⁾ ('Tokyo Women's Med Coll). C4d and/or immunoglobulins deposition in peritubular capillaries in perioperative graft biopsies in ABO-incompatible renal transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18(Suppl 11): 13-7.
- 11) Shimizu T¹⁾, Tanabe K¹⁾, Ishida H¹⁾, Toma H¹⁾ ('Tokyo Women's Med Coll), Yamaguchi Y. Histopathological evaluation of 0-h biopsy specimens of donor kidney procured by laparoscopic donor nephrectomy. *Clin Transplant* 2004; 18 (Suppl 11): 24-8.
- 12) Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of cyclin E and p27KIP1 expression in early hydatidiform moles. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 259-64.
- 13) Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57KIP2 expression in tetraploid hydropic placentas. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 897-900.
- 14) Fukunaga M. Hemangioendothelioma of soft tissue: Vascular tumors of low-grade or borderline malignancy. *Pathol Int* 2004; 54: S589-91.
- 15) Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology* 2005; 46: 396-402.
- 16) Saito N, Tajiri H, Nakayoshi T, Matsuda K, Mochizuki K, Fujisaki J, Ikegami M. The usefulness of magnifying endoscopy using a narrow-band

- imaging system for detecting Barrett's Mucosa. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 55-66.
- 17) Wakui S. Toxicology education in university undergraduate program in Japan. *J Toxicol Sci* 2004; 29: 377.
- 18) Yamada K, Tachibana T, Iida Y, Ueda K, Misawa A, Suzuki N, Takahashi H, Kato H, Kimura E, Yasuda M, Tanaka T, Ishikawa H. Establishment and characterization of JHUCS-1 cell line derived from carcinosarcoma of the human uterus. *Hum Cell* 2004; 17: 139-44.
- 19) 郷田憲一, 田尻久雄, 仲吉 隆, 炭山和毅, 斎藤彰一, 松田浩二, 望月恵子, 加藤智弘, 貝瀬 満, 池上雅博. Barrett 粘膜・食道に対する狭帯域フィルター内視鏡システム併用拡大内視鏡観察の意義. *胃と腸* 2004; 39: 1297-307.
- 20) 齋藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志, 山崎洋次, 原田 徹, 河上牧夫. 皮膚筋炎に合併した肺癌の臨床病理学的検討 (手術および剖検から). *肺癌* 2004; 44: 763-6.
- 21) 林 典宏, 浅野晃司, 古田 昭, 池本 庸, 岸本幸一, 山崎春城, 大西哲郎, 鷹橋浩幸, 大石幸彦. 浸潤性膀胱扁平上皮癌 18 例の臨床的検討. *日泌会誌* 2004; 95: 711-7.
- 22) 木下智樹, 京田茂也, 柏木秀幸, 鳥海弥寿雄, 武山浩, 吉田和彦, 内田 賢, 山崎洋次, 小峯多雅, 加藤美由紀. 乳癌剖検例に見る転移巣における HER-2 蛋白の発現. *乳癌の臨* 2004; 19: 276-80.

II. 総 説

- 1) 池上雅博, 劉 鉄成, 小林裕彦, 小山友己, 石井宏則, 斎藤彰一, 二村 聡, 鷹橋伸子. 潰瘍性大腸炎における dysplasia および colitic cancer の病理学. *消内視鏡* 2004; 16: 1148-58.
- 2) 斎藤彰一, 池上雅博, 藤原 淳, 田尻久雄, 羽野 寛. 10 mm 以上の表面陥凹型腫瘍 形態学的特徴 (3) 病理学的特徴. *早期大腸癌* 2004; 8: 205-14.
- 3) 二村 聡, 池上雅博. 悪性リンパ腫との鑑別を要するリンパ増殖性病変(非腫瘍性). *早期大腸癌* 2004; 8: 379-90.
- 4) 神津照雄¹⁾, 時田健二¹⁾, 渡辺良之¹⁾, 菱川悦男¹⁾, 平野和哉¹⁾, 青木泰斗¹⁾, 宮崎信一¹⁾, 松原久裕¹⁾, 落合武徳¹⁾ (千葉大), 二階堂孝. 特殊組織型の食道癌 内視鏡の立場から (EUS も含めて). *胃と腸* 2005; 40: 337-53.
- 5) 清川貴子. 子宮内膜増殖症の分類. *病理と臨* 2004; 22: 351-5.
- 6) 清川貴子. 病理医のための組織学の基礎 子宮. *病理と臨* 2004; 22: 715-23.
- 7) 山口 裕. パンプの分類 腎移植. *日移植学会雑誌* 2005; 39: 121-6.
- 8) 山口 裕. 動脈硬化による腎障害の病理像. *Nephrol Fronti* 2004; 3: 175-9.
- 9) 山口 裕. 移植腎病理診断の推移と最新の話. *日腎会誌* 2005; 47: 26-31.
- 10) 福永真治. 病理医のための組織学の基礎 卵巣・卵管. *病理と臨* 2004; 22: 1059-64.

III. 学会発表

- 1) 羽野 寛, 原田 徹, 二村 聡, 加藤美由紀, 中野雅貴, 池上雅博, 高崎 捷, 千葉 諭. ウイルス性慢性肝炎における架橋性線維化の再検討—特に末梢門脈枝と中心静脈枝の変化を中心に. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 325]
- 2) Hano H, Harada T, Nikaido T, Ikegami M, Kanai H. Histologic and electron microscopic features of damaged liver of miniature swine induced by administration of a-amanitin: An animal model of fulminant hepatic failure. XXV Congress of the International Academy of Pathology. Brisbane, Oct. [Pathol Int 2004; 54(Suppl 2): A92]
- 3) 小林裕彦, 小山友己, 二村 聡, 池上雅博, 羽野 寛. 潰瘍性大腸炎における dysplasia 病変の評価. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 273]
- 4) 羽野 寛, 原田 徹, 二村 聡, 加藤美由紀, 中野雅貴, 池上雅博, 高崎 捷, 千葉 諭. ウイルス性慢性肝炎における架橋性線維化の再検討—特に末梢門脈枝と中心静脈枝の変化を中心に. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 325]
- 5) 原田 徹, 清川貴子, 鈴木正章, 河上牧夫, 加藤美由紀, 二村聡, 池上雅博, 羽野 寛. 肺癌の転移モードに関する解析. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 381]
- 6) Nikaido T, Nimura S, Ikegami M, Harada T, Ishikura H (Chiba Univ), Hano H. A Japanese case of widespread epitheliotropic gastrointestinal T-cell lymphoma. XXV Congress of the International Academy of Pathology. Brisbane, Oct. [Pathol Int 2004; 54(Suppl 2): A81]
- 7) 原田 徹, 羽野 寛, 河上牧夫. 肺癌の転移モードに関する解析. 第 121 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2004; 119: 399-400]
- 8) 清川貴子, 濱田智美, 池田奈麻子, 山田恭輔, 鷹橋浩幸, 河上牧夫. (シンポジウム) 子宮頸部早期腺癌細胞診の課題 上皮内腺癌, 微小浸潤腺癌, 絨毛腺管状乳頭腺癌の病理学的特徴と問題点. 第 43 回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京, 11 月. [日臨細胞会誌 2004; 43

- (Suppl 2) : 373]
- 9) Wakui S, Furusato M (Kyorin Univ). Glycogen granules and glycogen phosphorylase, and CYP1 after exposure to 7,12-dimethylbenz [a] anthracene in rat liver. Joint International Meeting of Japanese Society of Toxicologic Pathology & the International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists. Kobe, Feb.
 - 10) 中野雅貴, 鷹橋浩幸, 鈴木正章, 小峯多雅, 古里征國¹⁾ (杏林大), 羽野 寛, 河上牧夫. Werner 症候群に膀胱癌を併発した一例. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 289]
 - 11) 鹿 巍, 鷹橋浩幸, 古里文吾 (AFIP), 前川 傑 (小川赤十字病院), 中野雅貴, 石井高暁 (国際病理ラボ), 羽野 寛. 前立腺 PIN, 偶発癌, ラテント癌及び臨床癌における 8 p 領域 LOH の比較. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 298]
 - 12) 鷹橋浩幸, 鹿 巍, 中野雅貴, 古里征國, 羽野 寛. 各種悪性腫瘍と p 27 非翻訳領域 Single nucleotide polymorphism (SNP) の関係. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 217]
 - 13) Takahashi H, Lu W, Nakano M, Furusato M, Hano H. Allelotyping of clinical and pre-clinical prostatic carcinomas. 94th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, Feb. [Lab Invest 2005; 85 (Suppl 1) : 165A-6A]
 - 14) Kiyokawa T, Suzuki M, Takahashi H, Sasaki M, Kawakami M. Ovarian involvement in extragenital neoplasia: Single institution autopsy experience over a 60-year period in Japan. XXV International Congress of the International Academy of Pathology. Brisbane, Oct. [Pathol Int 2004; 54(Suppl 2) : A13]
 - 15) Kiyokawa T, Hamada T, Takahashi H, Sasaki M, Suzuki M, Kawakami M. Endometrial adenocarcinoma in women under 30 years of age with long follow-up. 94th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, Feb. [Lab Invest 2005; 85 (Suppl 1) : 188A-9A]
 - 16) 酒田昭彦, 遠藤泰彦, 佐多徹太郎, 片野晴隆 (国立感染症研究所). 消化管カポジ肉腫から HIV 感染症および HHV-8 感染症が発見された一例. 第 93 回日本病理学会総会. 札幌, 6 月. [日病理会誌 2004; 93: 260]
 - 17) 山口 裕. (ワークショップ)腎硬化の指標と治療戦略 腎硬化の定義と病理から見た病態. 第 47 回日本腎臓学会学術総会. 宇都宮, 5 月. [日腎会誌 2004; 46: 113]
 - 18) Fukunaga M. (Slide seminar) Soft tissue pathology; A memorable mistake and what I learnt from it. Extrapneumonic solid-cystic tumour. XXV International Congress of the International Academy of Pathology. Brisbane, Oct.
 - 19) Fukunaga M. Early complete hydatidiform mole: A clinicopathologic study of 21 cases. 94th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, Feb. [Lab Invest 2005; 85(Suppl 1) : 183A]
 - 20) Fukunaga M, Katabuchi H (Kumamoto Univ), Nagasaka T (Nagoya Univ), Mikami Y (Tohoku Univ), Minamiguchi S (Nat'l Kyoto Med Cent), Lage JM (Med Univ of South Carolina). Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. 94th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, Feb. [Lab Invest 2005; 85 (Suppl 1) : 184A]
- #### IV. 著 書
- 1) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 大橋十也, 宇都宮 保典, 細谷龍男, 望月正武, 衛藤義勝. ファブリー病の診断 組織病理学的診断. 衛藤義勝. ファブリー病: 基礎から臨床までの最近の知見. 東京: プレーン出版, 2004. p. 77-88.
 - 2) 河上牧夫, 鈴木正章. 腫瘍の形. 形の科学会. 形の科学百科事典. 東京: 朝倉書店, 2004. p. 17-9.
 - 3) 清川貴子. 悪性プレッナー腫瘍および移行上皮癌. 石倉 浩, 手島伸一. 卵巣腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2004. p. 168-71.
 - 4) 清川貴子. 境界悪性プレッナー腫瘍 (増殖性プレッナー腫瘍) 石倉 浩, 手島伸一. 卵巣腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2004. p. 172-3.
 - 5) 山口 裕. 新しい免疫抑制療法の効果. 伊藤克己, 遠藤 仁, 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男. Annual Review 腎臓 2005. 東京: 中外医学社, 2005. p. 159-62.
- #### V. その他
- 1) Nikaido T, Endo Y, Nimura S, Ishikura H (Chiba Univ Hosp), Ushigome S. Dumbbell-shaped leiomyosarcoma of the inferior vena cava with foci of rhabdoid changes and osteoclast-type giant cells. Pathol Int 2004; 54: 256-60.
 - 2) 舍利弗都々子¹⁾, 野村浩一, 長岡 豊¹⁾ (佼成病院), 原田 徹. カルチノイド様構造を示す乳腺神経内分泌癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2004; 43: 386-9.
 - 3) 小林久仁子, 福永真治, 本間隆志, 塩森由季子, 加

藤弘之. Diabetic mastopathy の 1 例. 日臨細胞会誌 2005; 44: 98-9.

4) 梅澤 敬, 宇都宮忠彦(日大松戸歯学部), 山口 裕, 原田博史(久留米大), 大村光浩, 中島 研, 春間節子, 小峯多雅. 乳頭・嚢胞状パターンを呈する耳下腺の腺房細胞癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2004; 43: 295-8.

5) Fukunaga M, Kato H. Histiocytic sarcoma associated with idiopathic myelofibrosis. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 1167-70.

微生物学講座第 1

教授: 近藤 一博 ウイルス学・分子生物学

助教授: 中村真里子

講師: 大橋 隆明 ウイルス学・生化学

研究概要

I. 教育概要

1. 医学科講義・実習

3 年時学生の「ウイルスと感染」の講義を 16 コマ担当し, ウイルス学とウイルスによって生じる疾患の基礎に関する講義を行なった。実習は, 1 学年を 2 グループに分け, 1 クール 5 コマの実習を 2 クール行なった。講義・実習ともに, 将来医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習するとともに, 新しい感染症の出現やウイルスを利用した医療に対応するための基礎力をつけられる様に配慮した。

2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を 6 コマ担当した。

3. 大学院教育

大学院教育としては, 初期コースとして, 約 3 か月間, 分子生物学的研究に必要な技術のトレーニングを行なった。大学院生としては, ウイルス学の研鑽を積みたいとするもの他, 短期間で分子生物学の基礎を学びたいとする者も受け入れた。

II. 研究概要

2003 年度より講座担当教授が変更となったため, 講座の研究テーマも大幅に変更された。また, 2004 年度からウイルスと疲労の関係に関する研究を新たなテーマとして研究を開始した。

1. ウイルスと疲労との関係に関する研究

ヒトのヘルペスウイルスは, 8 種類同定されているが, ヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus: HCMV), ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6: HHV-6), HHV-7 は, 互いに近縁で, β -ヘルペスウイルス亜科に分類される。

全てのヘルペスウイルスに共通する性質として, 潜伏感染と再活性化が挙げられる。ヘルペスウイルスは, 小児期に初感染を生じた後, 一生継続く潜伏感染を成立し, 何らかの機会に再活性化を生じるという共通した性質を持つ。この再活性化の誘因は, 何れのヘルペスウイルスに関してもほとんど解明されていないが, 強いストレスや疲労が再活性化と関係

することは、経験的に良く知られている。

我々は、唾液中に再活性化ウイルスが高頻度に放出されるヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)、HHV-7 に関して、生理的な疲労および病的な疲労との関係を検討し、再活性化と疲労との関係を検討した。この結果、HHV-6 の唾液中への再活性化が、健康人の仕事による疲労によって誘導される事を見出した。病的な疲労である慢性疲労症候群 (CFS) 患者では、HHV-6 の再活性化は関係せず、HHV-7 の唾液中への放出率が誘導されることが判明した。

このことは、HHV-6 の唾液中への再活性化を定量することによって、疲労の測定ができる可能性が示唆するとともに、健康人の仕事による疲労と CFS 患者の疲労を HHV-6 と HHV-7 の動態によって区別できることも示していた。このことは、ヘルペスウイルスが、ほとんど明らかにされていない疲労のメカニズムを、科学的に捉えるための良い手段となる事を示すものと考えられる。

2. β -ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の研究

当講座の様々な研究テーマの根底となるのが、 β -ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化である。本年度は、HHV-6 の潜伏感染時と増殖感染時に発現する IE2 蛋白の機能に関する研究に進展があった。

単純ヘルペスウイルス (HSV) に代表される α -ヘルペスウイルスでは、調節タンパク質、DNA 複製に関わるタンパク質、構造タンパク質が順序よく発現し、効率的にウイルスを産生しており、転写の段階でこのカスケードが調節されている。しかし、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 及び、HHV-6 を含む β -ヘルペスウイルスでは、転写のカスケードがあまり明確ではなく、遺伝子発現の調節機構が明確ではなかった。この様な調節機構は、 β -ヘルペスウイルスの再活性化機構の解明においても重要であるため、HHV-6 の IE2 蛋白が細胞内で相互作用する因子の同定、及び IE2 の転写後調節について検討した。

HHV-6 IE2 の細胞内で相互作用する因子を yeast two-hybrid 法を用いて検討した結果、squamous-cell carcinoma antigen recognized by T cells-3 (SART 3) と HHV-6 IE2 が相互作用することを同定した。また、IE2 による転写後調節を検討するために、選択的スプライシングを示す HHV-6 ie1/ie2 に対する SART 3 の影響を検討し、SART 3 の添加によって ie1/ie2 の転写量が増加している事を見出した。この結果は、HHV-6 IE2 と SART 3 が相互作用することによって、ie1/ie2

の選択的スプライシングを促進し、発現調節を行っていることを示すものと考えられた。

3. HHV-6 と HHV-7 を用いた新規遺伝子治療ベクターの開発

難治性疾患の治療法として、患者の血液細胞を *ex vivo* で操作して再び患者に戻す細胞治療が有力視されている。この時血液細胞に遺伝子導入し、その機能を修飾できれば、その応用の幅が広がる。しかし、現行の遺伝子導入法は、血液細胞への低導入高率や細胞毒性などの問題を抱えている。我々は昨年、HHV-6 と HHV-7 の組み換えウイルスを作成する事に、世界に先駆けて成功した。HHV-6 と HHV-7 は、元来リンパ向性のウイルスであり、一般的に病原性も低いので、上記の様な問題を解決できる良いベクターとなると期待される。本年度は、HHV-6 と HHV-7 の細胞治療への応用範囲を検討するために、green fluorescent protein (EGFP) を組み込んだウイルスを用いて、遺伝子導入が可能な細胞の種類と導入効率の検討を行なった。

この結果、HHV-6 及び HHV-7 は、CD4 陽性 T 細胞に効率良く遺伝子導入ができ、細胞毒性も低いこと、HHV-6 は、ナチュラルキラー (NK) 細胞に 90% 程度の効率で遺伝子導入が可能であること、HHV-7 は、マクロファージに 70% 程度の効率で遺伝子導入できる事が判明した。このことは、HHV-6 や HHV-7 を利用したウイルスベクターが、他の方法では遺伝子導入が極めて困難な、T 細胞、NK 細胞、マクロファージなどへの遺伝子導入に非常に有効である事を示し、新たな細胞治療の開発に道を開くものであると考えられた。なおこの研究は、本学・産婦人科学の田中忠夫教授と外科の矢永勝彦教授との共同研究で行なった。

「点検・評価」

1. 教育

ウイルスの講義・実習に関しては、一昨年度までのものを改正し、ウイルス学および臨床ウイルス学を学ぶことができる様に配慮した。本年度もこれを継続し、ウイルス学に関する正しい知識を身につけてもらえる様に配慮した。看護学科の講義に関しては、限られた時間の中で、臨床ウイルス学の重要な部分の講義ができる様に配慮した。

2. 研究など

当教室では、これまでにウイルス学や分子生物学の研究が根付いていなかったため、本格的な実験を行なうためには設備や研究者の教育など多くの問題があったが、研究に意欲を持つ教室員に関しては、生

化学、血液学など、それぞれの分野での能力を活かして、微生物学研究、特にヘルペスウイルス研究に関する様々なアプローチを行なうことができるようになってきた。このことにより、疲労の研究など本学が歴史的に得意とする分野と、ヘルペスウイルス研究を結びつけるなど、新たな研究分野が開けつつあると考えている。

また当教室では、ヘルペスウイルスの基礎研究を臨床研究と結びつけ、様々な疾患の原因究明や治療法の開発に繋げていくことも大きな目標として掲げている。これに関しても、臨床講座との共同研究によって、新たな遺伝子治療用ベクター開発などの研究が進行しつつある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka-Taya T^{1,2)} (²National Institute of Infectious Diseases), Sashihara J¹⁾, Kurahashi H¹⁾, Amo K¹⁾, Miyagawa H¹⁾, Kondo K, Okada S¹⁾, Yamanishi K¹⁾ (¹Osaka University Graduate School of Medicine). Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol* 2004; 73(3): 465-73.
- 2) Takemoto M¹⁾, Mori Y¹⁾, Ueda K¹⁾, Kondo K, Yamanishi K¹⁾ (¹Osaka University Graduate School of Medicine). Productive human herpesvirus 6 infection causes aberrant accumulation of p53 and prevents apoptosis. *J Gen Virol* 2004; 85(4): 869-79.
- 3) Shimada K¹⁾, Kondo K, Yamanishi K¹⁾ (¹Osaka University Medical School). Human herpesvirus 6 immediate-early 2 protein interacts with heterogeneous ribonucleoprotein k and casein kinase 2. *Microbiol Immunol* 2004; 48(3): 205-10.
- 4) Nakamura M, Ogawa T, Yokono A¹⁾, Nakamori S¹⁾ (¹Solvay Seiyaku), Ohno T, Umezawa K (Keio Univ). Synergistic antiviral effect of oxanosine and ddI against human immunodeficiency virus. *Biomed Pharmacother* 2005; 59(1-2): 47-50.

II. 総説

- 1) 近藤一博. ウイルスの潜伏感染タンパク質と疲労. *Mol Med* 2004; 41(10): 1216-21.
- 2) Kondo K, Ohashi T, Kuratune H. Enhancement of human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation during the work-induced fatigue. 2nd Interna-

tional congress of fatigue science. Karuizawa, Feb.

- 3) 近藤一博, 大橋隆明, 倉恒弘彦. 生理的疲労とヒトヘルペスウイルス (HHV-)6 の再活性化との関係. 第52回日本ウイルス学会. 横浜, 11月.
- 4) 船水尚武, 嶋田和也, 武本眞清, 鎌田美乃里, 山西弘一, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス (HHV-)6 の細胞特異性に関わる遺伝子の同定と機能解析. 第52回日本ウイルス学会. 横浜, 11月.
- 5) 近藤一博, 鎌田美乃里, 渡辺美智子, 船水尚武, 山西弘一. ヒトヘルペスウイルス (HHV-)6 および HHV-7 の細胞治療への応用. 第52回日本ウイルス学会. 横浜, 11月.
- 6) 嶋田和也, 山西弘一, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 前初期遺伝子 IE2 とスプライシング関連因子 SART 3 の相互作用によるウイルス遺伝子の転写後調節. 第52回日本ウイルス学会. 横浜, 11月.
- 7) 伊藤恭子, 中村真理子, 鳥居 明, 根岸道子, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 原発性肝癌, 転移性肝癌における *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の検索: 肝癌への *H. pylori* の関与. 第101回日本内科学会総会. 東京, 4月.
- 8) Nakamura M, Ohno T, Shiba K (Japanese Foundation for Cancer Therapy). A novel method (Craftgen) for induction of strong humoral and cellular immune responses by using artificial proteins-application to the HIV gp120 V3 epitope XV. International AIDS conference. Bangkok, July.
- 9) 中村真理子, 芝 清隆 (癌研究会附属癌研究所). gp120 V3 エピトープ分子内提示法により惹起される免疫の抗原特異性. 第52回日本ウイルス学会. 横浜, 11月.
- 10) 中村真理子, 芝 清隆 (癌研究会附属癌研究所). 「分子内提示法」により惹起される免疫反応の抗原特異性. 第18回日本エイズ学会. 静岡, 12月. [*Journal of AIDS Research* 2004; 6(4): 409]

V. その他

- 1) 中村真理子, 川嶋一成 (五の橋産婦人科). 母体の喫煙習慣による胎児免疫担当細胞機能への影響. 平成16年度喫煙科学研究財団研究年報 2005; 679-83.

微生物学講座第2

教授：益田 昭吾 細菌学
助教授：関 啓子 細菌学
講師：進士ひとみ 細菌学

研究概要

I. 黄色ブドウ球菌の定着阻害因子の探索

常在性のブドウ球菌 *Staphylococcus hominis* が、keratin や fibronectin をコートしたシャーレへの黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む) の定着を阻害するという現象を見出した。常在性のブドウ球菌には数多くの種が存在するが、黄色ブドウ球菌の定着を阻害する作用を持つものは、*S. hominis* のみであった。*S. hominis* によるこの作用は、競争的な結合阻害や結合部位の分解、黄色ブドウ球菌の生育阻害によるものではなかった。この現象を引き起こす *S. hominis* の作用因子は、耐熱性の液性因子であり、55%~60% 硫酸沈殿画分に強い活性が見られた。一方、細菌学実習に参加した 106 名の学生の鼻腔の細菌を調査したところ、*S. hominis* が存在する場合、黄色ブドウ球菌の存在率が低いことが確認された。この知見は、常在性のブドウ球菌 *S. hominis* が、実際の生態においても黄色ブドウ球菌の定着を阻害していることを示唆するものと考えられる。今後、本作用因子の同定と作用メカニズムの解明を行う予定である。

II. 黄色ブドウ球菌感染による血管内皮細胞 IL-8 発現への作用

黄色ブドウ球菌の感染において、白血球は重要な役割を果たしている。血管から炎症組織への白血球浸潤にはいくつかのステップがあるが、血管内皮細胞は、接着分子やケモカインの発現を介してこれを調節している。血管内皮細胞が産生する IL-8 は、ケモカインとして白血球の血管外への浸潤を促進する働きをもつ。そこで、菌の感染による血管内皮細胞の IL-8 発現への影響について、常在性とアトピー患部由来の黄色ブドウ球菌を用いて比較検討した。アトピー株では常在株と比べて血管内皮細胞における IL-8 の発現が低下しており、この現象は、サイトカラシン D の添加により菌の細胞内侵入を阻害した場合や菌の培養上清を添加した場合でもみられた。このことから黄色ブドウ球菌のアトピー株では、血管内皮細胞の IL-8 発現を減少させる因子を産生している可能性が示唆された。現在この菌の培養上

清の血管内皮細胞への作用について更に調べるとともに因子の解析を行っている。

III. アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌の感染に伴う線維芽細胞のアポトーシス

これまでと同様に、線維芽細胞による黄色ブドウ球菌の取り込みと、それに続くアポトーシスについて検討した。アトピー性皮膚炎患部から分離した黄色ブドウ球菌 OK1 および OK11 株を使用した。10% ウシ胎児血清含有あるいは無血清の抗生物質不含 RPMI 1640 に懸濁した菌を、L929 線維芽細胞 (以下、L929 細胞) が接着しているディッシュに入れ、一定時間後に細胞内菌数を測定した。血清の有無にかかわらず OK11 の細胞への感染率は OK1 よりも有意に高かったが、同一菌株内では血清存在下での感染率の方が高値を示し、細菌の感染には菌表面物質および血清中の物質が関与すると推測された。細胞のなかには、菌の感染により形状が著しく損なわれ、ディッシュから剥がれたものもあった。ディッシュ上に生残した細胞を電子顕微鏡で観察したところ、細胞質が著しく損傷を受けているものがある一方、核の断片化やクロマチン凝集を示す細胞も多く認められた。DNA の電気泳動パターンはラダー像を示し、クロマチンの規則的な断片化を示唆したが、菌との接触時間の長さによってアポトーシスが誘導されやすくなり、また、血清存在下では強く誘導されることが明らかであった。培地中の TNF- α 量は培養 6 時間まで経時的に増加したが、IL-6 は培養 3 時間までは検出されなかった。いずれの場合も血清存在下で OK11 を感染させた場合に最も多かった。

以上のことから、細胞内に侵入した細菌の産生物質により細胞内でアポトーシス経路が刺激される一方、細菌感染細胞が放出した TNF- α によりさらにアポトーシスが亢進すると考えられた。他のサイトカインも TNF- α と相加的あるいは相乗的に作用するのではないかと推測した。

IV. 黄色ブドウ球菌 fibronectin-binding protein

A (FnBPA) 欠損株に対する宿主細胞の応答

黄色ブドウ球菌には数種類の細胞壁結合型 fibronectin 結合因子が知られている。この中で殆どの菌に発現が認められ fibronectin に対する親和性も高い事から、主要な病原性因子と考えられるものが FnBP である。FnBP には *fnb A*・*fnb B* 遺伝子にコードされた 2 つのホモログが存在し、黄色ブドウ球菌の多くは両方を早期対数増殖期に発現する。菌

はこの因子を介して細胞外マトリクスに結合し組織に定着する他、上皮細胞・繊維芽細胞・血管内皮細胞などにも取り込まれ、細胞内で増殖あるいは細胞死を誘導する事が報告されている。また、FnBPは*in vivo* 感染実験において心内膜炎の発症を助長させるとの報告がある一方、FnBP欠損株で肺炎の誘導が顕著である等、病原因子としての作用は複雑である。

我々は以前、黄色ブドウ球菌 Cowan I 株由来の自然発生 FnBPA 欠損株を用いて検討を行い、この変異株を尾静脈内に強制感染させたマウスでは親株に比べて菌の組織定着能が著しく低い事を報告した。また、培養繊維芽細胞に菌を加えた場合の細胞内感染菌数も欠損株で顕著に低下した。一方、マウス腹腔より調製した炎症性マクロファージによる貪食では、fibronectin を結合させた欠損株の食菌数が親株に比べて低下した。これらの結果は、FnBPA が宿主組織・細胞への結合や感染に深く関わっている可能性を示唆する。そこで今回、黄色ブドウ球菌株 SH1000 より、温度感受性プラスミドを用いて *fnbA* 欠損株を作成しその性状について検討した。

その結果、炎症性マクロファージによる食菌数は fibronectin を結合した親株に比べて変異株では著しく低下した。これまでの我々の知見から、fibronectin を結合した黄色ブドウ球菌は炎症性マクロファージの fibronectin 受容体 VLA-5 に認識され大量に貪食される事が判っているので、これは FnBPA がこの認識機構に重要である事を示唆する。さらに、fibronectin を結合した親株を貪食中のマクロファージでは、VLA-5 の細胞内局在に顕著な変化が観察されたが、この変化も変異株では認められなかった。また、変異株では繊維芽細胞、血管内皮細胞内に取り込まれる菌数も顕著に減少したことから、FnBPA が細胞への菌の定着・細胞内感染にも関与する事が明らかになった。更にこれらの結果は、FnBPA が菌の組織への定着や感染を助長する一方で、食細胞による排除も促進することを意味し、病原因子としての作用の複雑さを示していると考えられる。

「点検・評価」

本年度も昨年度に引き続き、主として黄色ブドウ球菌の病原性について検討を続けた。

フィブロネクチンが関係する現象において変異株を使った研究が行われた。アトピー性疾患における黄色ブドウ球菌の病原性に関連して血管内皮細胞の反応の新しい側面が解明される糸口が出てきた。従

来、典型的な細胞外増殖性寄生体と考えられてきた黄色ブドウ球菌を取り込んだ繊維芽細胞がアポトーシスを起こすという現象については上記の血管内皮細胞とともに研究が引き続き行われている。黄色ブドウ球菌による感染症の原型は傷部位における同菌の生態と関係した現象と考えられるという基本的な姿勢には変わりがないが、本年度も講義や実習の充実と、活発な研究との調和的両立が大きな課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sekizuka T¹⁾, Seki K, Hayakawa T, Moore JE (Belfast City Hospital), Murayama O²⁾, Matsuda M¹⁾ (¹Azabu Univ). Phenotypic characterization of flagellin and flagella of urease-positive thermophilic *Campylobacter*. Brit J Biomed Sci 2004; 61: 186-9.
- 2) Seki K, Shinji H, Murai M (Saitama Prefectural Univ), Tajima A, Masuda S. Effect of lysostaphin on establishment of staphylococcal infectious foci in mouse kidney. Jikeikai Med J 2005; 52: 21-9.
- 3) 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 益田昭吾. アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌感染に伴う繊維芽細胞のアポトーシス. Bacterial Adherence & Biofilm 2004; 18: 32-6.

III. 学会発表

- 1) 関塚剛史¹⁾, 松田基夫¹⁾ (¹麻布大学), 関 啓子. 高温性 *Campylobacter lari* のフラジェリンとべん毛. 第 77 回日本細菌学会総会. 大阪, 4 月. [日細菌誌 2004; 59: 167]
- 2) 関 啓子, 進士ひとみ, 益田昭吾. アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌の病原性と宿主応答—繊維芽細胞のアポトーシス誘導—. 第 77 回日本細菌学会総会. 大阪, 4 月. [日細菌誌 2004; 59: 193]
- 3) 進士ひとみ, 関 啓子, 村井美代(埼玉県大), 益田昭吾. アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌の病原性と宿主応答—FnBP と炎症性細胞応答について—. 第 77 回日本細菌学会総会. 大阪, 4 月. [日細菌誌 2004; 59: 194]
- 4) 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌変異株の解析. 第 77 回日本細菌学会総会. 大阪, 4 月. [日細菌誌 2004; 59: 244]
- 5) 関 啓子, 益田昭吾, 佐々木博之. プロテイン A の作用を介した非貪食細胞による細菌の取り込み. 医学微生物学電子顕微鏡技術学会 第 20 回学術講演会および総会. 大阪, 4 月.

- 6) 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 益田昭吾. アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌感染に伴う線維芽細胞のアポトーシス, *Bacterial Adheren & Biofilm* 第 18 回学術集会. 東京, 7月.
- 7) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 村井美代 (埼玉県大), 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 益田昭吾. アトピー性皮膚炎局所から単離された黄色ブドウ球菌株 OK1・OK11 の fibronectin (FN) 結合性と macrophage (MΦ) の応答. 第 49 回ブドウ球菌研究会, つくば, 9月.
- 8) 岩瀬忠行, 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の病原性因子の発現に対するコアグラーゼ陰性ブドウ球菌の干渉作用の解析. 第 87 回日本細菌学会関東支部総会. 東京, 9月.
- 9) 田嶋亜紀子, 関 啓子, 進士ひとみ, 岩瀬忠行, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌感染による血管内皮細胞のケモカイン発現変化. 第 121 回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2004; 119: 406-7]
- 10) Seki K, Shinji H, Tajima A, Iwase T, Masuda S. Apoptosis induced in fibroblasts infected by *Staphylococcus aureus*. 44th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology. Washington, DC, Dec.
- 11) 岩瀬忠行, 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌に対するコアグラーゼ陰性ブドウ球菌による干渉作用の解析. 日本農芸化学会 2005 年度大会. 札幌, 3月.

環境保健医学講座

- 教授: 清水 英佑 職業性および環境化学物質の発癌性, 変異原性および磁場の生体影響
- 助教授: 鈴木 勇司 環境化学物質の変異原性
- 助教授: 縣 俊彦 疫学方法論, 医療情報処理, 地域保健, EBM

研究概要

I. 実験医学

1. CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 小核試験

1-bromopropane について小核試験(連続処理法, 短時間処理法)を行った結果, いずれの条件においても溶媒対照値と比較して小核の誘発は顕著に認められなかった。

2. Cyclic AMP の染色体異常 (小核) 誘発能に及ぼす影響

臓器組織の低酸素状態が, 変異原物質による染色体異常 (小核) 誘発を亢進した。メカニズムを解明するために, cAMP が変異原物質による小核誘発頻度を亢進させるかを検討した。

マウスに cAMP を投与後 vincristine, 5-fluorouracil または carboquone を投与し, 小核を有した多染性赤血球の割合を求めたところ, 小核誘発頻度が亢進した。また, cAMP 投与により EPO が誘導された。この結果は, EPO の誘導により erythropoiesis が盛んになり, 変異原物質による小核誘発頻度が亢進したものと考えられる。

3. 電磁場曝露によるアストロサイトの染色体異常誘発性の検討

新生仔ラットアストロサイト *in vivo* 小核試験を用いて電磁場の染色体異常誘発性を検討した。電磁場単独曝露 (50 Hz・10 mT・72 時間) では小核は増加しなかったが, 電磁場と化学物質との複合曝露 (50 Hz・10 mT・72 時間) においては, 化学物質単独曝露と比較して, シスプラチンでは 1.9 倍, 5-フルオロウラシルでは 1.6 倍の有意な小核の増加を示した。

4. コメットアッセイを用いた DNA 損傷の検出

DNA 損傷を検出する実験系として, コメットアッセイ実験法は近年注目されている。本実験法は DNA 鎖切断とアルカリ感受性部位の形成を指標とするものである。我々はグリア細胞の一つであるアストロサイトを用いて, 五種類の動物に脳腫瘍を誘発する物質を用いて検討実験を行った。結果, 5 種類の物質とも低濃度, 短時間曝露の条件で, 有意差が

みられた。他の細胞株と比べ、今回検討した物質はアストロサイトに対して低濃度で検出できた。

5. 合成麻薬の遺伝毒性について

昨今、合成麻薬(MDMA)の乱用が叫ばれており、我が国でも看過できない状況にある。MDMAの神経毒性についての研究報告はあるが遺伝毒性についてはほとんど行われていない。

厚生労働省関東信越厚生局麻薬取締部より入手したMDMAから不純物を除去しMDMA塩酸塩を抽出し、*in vitro*小核試験によりMDMA自体の染色体異常誘発性を検討している。

6. 「尿中代謝物分析におけるアヘン又はヘロイン摂取の推定」

アヘン又はヘロイン乱用者の尿中代謝物を分析し摂取薬物を特定することを目的とし、いろいろなケースを想定して動物による薬物投与実験を行い、尿中代謝物のガスクロマトグラフィー/質量分析法によるクロマトパターンを分類し摂取薬物の推定方法を確立した。現在、ヒト尿においての応用について検討を行っている。

7. 乱用薬物の生体と与える影響

社会的に大きな問題である薬物乱用を撲滅する一環として、政府は乱用薬物の毒性に関する新たな研究を提唱している。日本の薬物乱用は覚せい剤のメタンフェタミンが非常に多く、最近ではケタミン錠剤の乱用が広がっていることから、乱用方法の実態に着目して毒性の研究を行っている。メタンフェタミンの毒性については肝障害増悪、高体温による死亡、酸素ストレスの面から研究を行っている。ケタミンについては、N-ニトロソケタミンを合成してCHL細胞を用いて小核試験を行ったところ、短時間処理法において有意な小核の誘発が認められ、さらに、染色体構造異常試験を行っている。

II. 疫学・ストレス解析評価・情報処理

1. 疫学方法論・EBM・医療情報処理・地域保健

疾病の発症形式の解明、病因論の追求手法として膨大なケース数で、多変量のデータを用いた疫学方法論の開発を行って来た。一方、医療分野で多用されるノンパラメトリック法の開発、有効活用の研究も検討した。

EBM (Evidence-Based Medicine) の方法論、実践方法を検討している。地域保健分野として東山梨コホートなどのデータから各種疾患リスクファクターの検討をしている。全国レベルでは、特定疾患の疫学調査(発生率、発症要因)、収集医療情報の有効活用、対象に即した医療情報処理教育の方法論も

検討した。

2. 糖尿病治療薬グリベンクラミド/グリクラジドからグリメピリドへの至適変更量とその効果に関する研究

第2世代SU薬単独投与2型糖尿病患者75名を対象に前治療薬の種類と服薬量からA群:グリベンクラミド2.5mg→グリメピリド2mg, B群:グリベンクラミド5.0mg→グリメピリド3~4mg, C群:グリクラジド40mg→グリメピリド1mg, など4群の変更量を設定し変更前と6ヶ月後の服薬量, HbA1c値等を比較した。血糖悪化時は服薬量を増量した。グリメピリド服薬量は全群で増加し, B群C群で有意であった。HbA1c値はA群で有意に低下したが, 他群では有意差はなかった。

3. 日本における1型糖尿病患者の疫学的研究

日本における1型糖尿病の死亡調査と慢性合併症の進展を観察した。この研究から, 日本人における1型糖尿病患者の予後と合併症に関する多くの情報が得られ続けている。

4. 日本人小児肥満の実態調査—各種肥満関連データの検討—

肥満に関連する各種パラメーターを血液サンプルや小児に関する情報から抽出し, 日本人小児における肥満とインスリン抵抗性との関連を評価した。肥満関連データをさらに蓄積して, 様々な方面からの検討を加えていく必要がある。

5. 電磁場の健康影響に関する疫学的研究

電磁場の健康影響を検討する目的で, 血液, 尿などの生化学検査を含む健康診断, 磁場発生装置の強度, 磁場環境測定, 磁場曝露個人モニタリング, 磁場関連作業も含む日常生活時間調査などを実施している。現在, 20名弱の磁場作業者の資料を収集し, 詳細な解析を進めている。

「点検・評価」

1. 教育について

教育に関しては, 社会医学IおよびII, 臨床基礎医学I(3年生中毒学), 臨床基礎医学II(感染症), 臨床医学I(4年生中毒学), 臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで学生にとって理解しやすくなったと思われる。実習に関しては「平成16年度環境保健医学実習報告書第19号」を発行した。

2. 研究について

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

実験的研究は, 化学物質の神経毒性評価について

検討がなされた。DNA 損傷の検出系としてコメントアッセイの手法の開発が行われ、基本的な部分は確立できた。アストロサイトをを用いた電磁場の曝露影響研究は着実に結果を出している。さらにメカニズムの機序にまで進むことを期待したい。合成麻薬 MDMA の非合法的使用が増えていて社会問題となっているが、乱用を抑止できるような成果に結びつく研究を検討している。さらに、麻酔薬として用いられているケタミンについても、違法な使用実態があり、ニトロソ化した物質の遺伝毒性について検討している。

疫学研究・情報処理については、地域コホート研究から各種疾患のリスク評価の検討、EBM 方法論や実践方法の検討、1 型糖尿病患者や小児肥満の疫学的研究、糖尿病治療薬の検討、電磁場の疫学的研究等、幅広い研究が行われ、これらは学会発表や論文として公表されている。

本年度は科学研究費として、基盤研究 B(清水)、基盤研究 C(鈴木)、萌芽研究(清水)の 3 課題が交付を受けた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 井坂 剛, 荏原 太, 阿久津寿江, 染谷泰寿, 坂本敬子, 相原一夫, 吉澤祥子, 山崎博之, 畑 章一, 成宮 学, 前田俊彦, 横山淳一, 池本 卓, 縣 俊彦, 阪本要一, 清水英佑, 田嶋尚子. グリベンクラミド/グリクラジドからグリメピリドへの至適変更量とその効果の検討. 糖尿病 2005; 48(3): 159-64.
- 2) 縣 俊彦. 人工呼吸 6 療法の患者数推計に関する研究. 医と生物 2004; 148(12): 43-7.
- 3) 縣 俊彦. 入試制度変更と入学後の医療情報学の知識. 行動力に関する研究. 医療情報学 2004; 24: 610-1.
- 4) 西岡真樹子, 佐久間亨, 佐野浩斎, 宇都宮一典, 縣俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子. 2 型糖尿病患者の冠動脈硬化症をもたらす危険因子について MDCT による冠動脈石灰化指数との対比. 日医放会誌 2004; 64(5): 288-93.
- 5) 縣 俊彦, 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑, 成瀬昭二, 中村義之. 強磁場作業者の健康状況に関する研究. 第 23 回 SAS ユーザー会総会研究発表論文集 2004; 23: 367-76.

II. 総 説

- 1) Sano H, Nishimura R, Tajima N. International comparison of diabetes. Question How about the

international comparison of Type 1 diabetes? Obesity and Diabetes 2004; 628-30.

- 2) 松平 透, 西村理明, 田嶋尚子. 世界の肥満と糖尿病 Q&A 1 型糖尿病の予後の国際比較は? 肥満と糖尿病 2004; 3(4): 634-5.
- 3) 佐野浩斎, 西村理明, 田嶋尚子. 世界の肥満と糖尿病 Q&A 1 型糖尿病の国際比較は? 肥満と糖尿病 2004; 3(4): 628-30.
- 4) 縣 俊彦. 臨床研究倫理指針の熟読. 臨床医 2004; 30(4): 522-7.
- 5) 縣 俊彦. 臨床データを読むための統計パラメータの基礎知識 t 検定 平均値の検定. 薬局 2004; 55(10): 2699-706.
- 6) 縣 俊彦. 医史百年, 20 世紀の医学・医療を振り返る 84. わが国の近代臨床疫学の礎・麦飯男爵高木兼寛先生は多才の士 臨床疫学の歴史. 日医ニュース 2004; 1024: 7.

III. 学会発表

- 1) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 井坂 剛, 荏原 太, 阿久津寿江, 染谷泰寿, 坂本敬子, 相原一夫, 吉澤祥子, 山崎博之, 畑 章一, 成宮 学, 前田俊彦, 横山淳一, 池本 卓, 縣 俊彦, 阪本要一, 清水英佑, 田嶋尚子. グリベンクラミド/グリクラジドからグリメピリドへの至適変更量とその効果の検討. 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月.
- 2) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 田嶋尚子, DERI 研究班. 小児期発症 1 型糖尿病における死因不明症例の検討. 小児・思春期糖尿病研究会. 大阪, 8 月.
- 3) 劉 丹, 宮越雄一, 清水英佑. アストロサイトをを用いたコメントアッセイによる脳腫瘍誘発物質の DNA 損傷の検出. 第 33 回日本環境変異原学会. 長崎, 11 月.
- 4) 鈴木勇司, 清水英佑. Erythropoiesis から見た小核試験—Cyclic AMP の小核誘発メカニズムの検討—. 第 33 回日本環境変異原学会. 長崎, 11 月.
- 5) 佐野浩斎, 浅尾啓子, 西村理明, 松平 透, 縣 俊彦, 清水英佑, Orchard T (ピッツバーグ大学), Tuomilehto J(フィンランド国立公衆衛生機関), 田嶋尚子, DERI 研究班. 1 型糖尿病患者の心血管死に関する国際比較研究—日本, フィンランド, アメリカの比較—第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月.
- 6) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場曝露の脳腫瘍誘発性の検討 (第 3 報)—*in vivo* 新生仔ラットアストロサイト小核試験を用いて—. 第 77 回日本産業衛生学会. 名古屋, 4 月. [産業衛誌 2004; 46(臨時増刊号): 558]
- 7) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場の変異原性の検討 (第 3 報)—*in vivo* ラット・アストロサイト染色

体異常試験を用いて。第75回日本衛生学会総会。新潟。3月。[日衛誌2005;60(2):238]

- 8) Sano H, Asao K, Nishimura R, Matsudaira T, Agata T, Shimizu H, Orchard T (Univ of Pittsburgh), Tuomilehto J (National Public Health Institute, Finland), Tajima N, DERI Mortality Study Group. Causes of death by gender, duration of diabetes, and age at death among patients with type 1 diabetes in Japan. 64th American Diabetes Association. Orlando, June.
- 9) Sano H, Asao K, Nishimura R, Matsudaira T, Agata T, Shimizu H, Orchard T (Univ of Pittsburgh), Tuomilehto J (National Public Health Institute, Finland), Tajima N, DERI Mortality Study Group. Epidemiology of death from cardiovascular diseases among Type 1 diabetes-comparison in three countries. 47th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society. Tokyo, May.
- 10) 縣 俊彦, 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑, 成瀬昭二, 中村義之. 強磁場作業者の健康状況に関する研究. 第23回SASユーザー会総会(sas forum). 東京, 7月.
- 11) Agata T, Shimizu H, Nakamura K, Nishioka M, Sano H, Tamakoshi A, Saiki K, Inaba Y, Kurosawa M, Ishihara H, Kimura K, Kuriyama T. A epidemiological and statistical study of HVM in Japan. 14th ERS (European Respiratory Society) Annual Congress. Glasgow, Sept. [Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 145s]
- 12) 縣 俊彦, 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場の健康影響に関する疫学的研究. 第121回成医会総会. 東京, 10月.
- 13) 縣 俊彦. 入試制度変更と入学後の医療情報学の知識, 行動力に関する研究. 第24回医療情報学連合大会. 名古屋, 11月.
- 14) 縣 俊彦, 高木廣文, 金城芳秀, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 三宅吉博. 個人情報保護と疫学研究. 第15回日本疫学会学術総会. 大津, 1月.
- 15) Agata T, Shimizu H, Takagi H, Hayakawa T, Ryuu S, Saiki K, Kinjo Y, Inaba Y, Otsuka F, Niimura M. A study of lish nodules (LN) of NF1 (neurofibromatosis 1) in Japan. the 20th APOO (Asia Pacific Academy of Ophthalmology) Congress. Kuala Lumpur, Mar.

IV. 著 書

- 1) 清水英佑, 福本正勝(航空医学研究センター)編. 必修・公衆衛生7(アプローチシリーズ'05). 東京: 医学評論社, 2004.
- 2) 清水英佑. 第98回再現医師国家試験問題解説書. 東

京: 医学評論社, 2004.

- 3) 清水英佑, 福本正勝(航空医学研究センター)編. 国試看護シリーズ イラストで見る診る見る 社会保障と公衆衛生2005. 東京: 医学評論社, 2004.
- 4) 縣 俊彦. 基本医学統計学: EBM・医学研究・SASへの応用. 4版. 東京: 中外医学社, 2004.
- 5) 清水英佑. 磁場・電場・電磁場の影響. 建築物の環境衛生管理(上). 東京: (財)ビル管理教育センター, 2004. p. 318-24.
- 6) 清水英佑. 化学物質の許容濃度. 文部科学省国立天文台編. 理科年表2005, 第77冊. 東京: 丸善, 2004. p. 963-70.

V. その他

- 1) 佐野浩斎. 食後血糖管理の理由 その4—メガスターディー 欧米のエビデンスから—. DITN 2004; 317: 5.
- 2) 宮越雄一, 清水英佑. 有機スズ化合物の毒性—トリメチルスズ化合物とトリフェニルスズ化合物について—. 産業医ジャーナル2004; 27(3): 61-3.
- 3) 清水英佑他. 化学物質変異原性試験実施機関に対する精度管理の実施 平成16年度. 東京: 中央労働災害防止協会, 2004.
- 4) 清水英佑. 携帯電話等の電磁場で脳腫瘍が発生するか—疫学的研究—(平成13年度~平成15年度科学研究費補助金基盤研究(B)(2)). 2005.
- 5) 縣 俊彦, 中村晃士, 西岡真樹子, 佐野浩斎, 清水英佑, 高木廣文, 河 正子, 早川東作, 柳 修平, 金城芳秀, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 大塚藤男, 新村真人, 三宅吉博, 中山樹一郎. 定点モニタリングのあり方の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治生疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成15年度研究業績. 2004. p. 105-11.
- 6) 縣 俊彦, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 中村晃士, 西岡真樹子, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 古村南夫, 中山樹一郎, 三宅吉博, 高木廣文, 金城芳秀, 柳 修平, 河 正子. 神経線維腫症1定点モニタリング2003. 厚生労働科学研究費補助金 難治生疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成15年度研究業績. 2004. p. 99-104.
- 7) 縣 俊彦, 清水英佑, 松平 透, 佐野浩斎, 中村晃士, 西岡真樹子, 稲葉 裕, 黒沢美智子, 古村南夫, 中山樹一郎, 三宅吉博, 高木廣文, 金城芳秀, 柳 修平, 河 正子. 神経線維腫症1モニタリング研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治生疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成15年度研究業績. 2004. p. 9-15.

法 医 学 講 座

教 授：高津 光洋 法医学病理学，交通外傷

研 究 概 要

I. 法医学病理学

1. 乳幼児突然死

病院や保育所での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。このような問題の解決を目指して、平成 12 年および 16 年に文科省科研費の補助を受けて、SIDS の国際的定義に従った SIDS の診断の法医学病理学原則に関する提言をまとめ公表した。この提言は社会的に認知され、厚労省科研費補助金のもとに継続して研究されている。

1) 乳幼児法医学剖検例の実態について

わが国では乳幼児突然死の剖検率が低く、剖検例の詳細な検討が困難である。当教室では乳幼児の剖検例が比較的多いので、病死、外因死を含めて剖検所見のみならず、病歴、生前の健康状態、死亡時の状況等も加味して詳細に検討している。今回は乳幼児法医学剖検例 100 例について提言を参考に分析し報告した。

2) 乳幼児急死例における窒息死の重要性に関する研究

乳幼児急死に関して社会的に SIDS か窒息死かが問題となる事が多い。しかし、SIDS に関心の高い小児科医や病理学者は典型的な乳幼児の窒息死を経験する機会が少ない。そこで法医学解剖された乳幼児窒息死 44 例について分析した。その結果、軟らかな寝具、添い寝、うつ伏せ寝、身体状況などの要因が複合的に競合して窒息する事が示唆された。

3) 乳幼児突然死の病態解明に関する研究

乳幼児突然死の剖検例について、心臓刺激伝導系の検索、ウイルス抗原の検出、臨床検査学的分析、乳幼児死体血からプロスタグランジンやトロンボキサン等を測定し、生前の動向を推測する研究に着手している。

2. 交通外傷の分析

1) 頭部外傷の生体工学的研究

交通事故における頭部外傷の生体工学的分析の一環として有限要素法によるコンピュータシミュレーションについて研究している。今回の研究はその延長線上にあり、臓器の物理特性の測定と有限要素法によるコンピュータ解析に焦点を合わせて研究している。この研究は脳神経外科村上助教授、日大工学

部との共同研究である。

2) 交通事故剖検例の分析

本学で解剖された交通事故死について、二輪車事故、高齢者、自転車事故、解剖学的重症度評価に焦点を絞り分析している。

II. DNA 分析

1. ヒトミトコンドリア DNA の欠失レベルによる法医学的年齢推定

法医学解剖時に得られたヒト胸筋及び心筋の 4,977 bp ミトコンドリア DNA の欠失レベルから法医学的年齢推定が可能かを検討した。この結果、4,977 bp ミトコンドリア DNA の欠失レベルは年齢と共に上昇する事が明らかにされた。今回の方法は微量の DNA で簡便に応用でき、法医学的应用が期待された。

2. MALDI-TOF MS を利用した DNA 多型の検出

40 bp 以下の PCR 産物を対象にして、MALDI-TOF MS を使用した DNA 鎖長多型の検出方法を検討した。これまでのところ良好な結果は得られていないが、PCR 産物の精製方法を中心に改良し解析条件を検討していく予定である。

3. 個人識別実務への応用

身元不明の白骨死体、戦時埋葬遺骨等の同胞鑑定、親子鑑定等の法医学実務に DNA 分析をいかに応用するか常に検討している。

III. 法医学中毒学

1. 抗生物質の分析方法の検討

今までガスクロマトグラフ (GC) およびガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC/MS) では分析不能であった抗生物質について、液体クロマトグラフ質量分析装置 (LC/MS) を利用した分析方法を検討した。

2. 薬毒物分析の法医学剖検例への応用

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

3. アルコール、アセトアルデヒド代謝

アルコール代謝関連酵素のうち主に ALDH2 によるアルコール、アセトアルデヒド代謝の研究を行っている。ALDH2 promoter 領域には変異が報告されており、変異の有無によって ALDH2 mRNA の

発現量が飲酒によってどのように影響を受けるか調査検討を行っている。

「点検・評価」

1. 教育について

コース社会医学IおよびII及びコース臨床基礎医学I創傷学の講義、演習の他、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年生の選択実習の学生を受け入れた。少ない教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。

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の分野では厚生省科研費及び文科省科研費の研究報告書を発表し専門領域での高い評価を受けた。しかし、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。

3. 実務について

年間180体前後の法医解剖を年中無休で行い、そのいくつかについては症例報告を行った。また、親子鑑定、物件鑑定、再鑑定、裁判所への意見書等の依頼に対しても積極的に対応した。その他、警察大学校、消防庁などでの法医学の講義、国立病院災害医療従事者研修での特別講義(年4回)、他学会での教育講演や医師会での特別講演を行った。社会に対する当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, Shigeta A, Takatsu A, Yokoyama T, Tokudome S. Analysis of fatal injuries to motorcyclists by helmet type. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 125-8.
- 2) Fukui K. Forensic age estimation by detection of deletion level in human mitochondrial DNA. *Jikeikai Med J* 2004; 51(4): 123-8.

II. 総説

- 1) 高津光洋. 法医鑑定の問題点—乳幼児突然死症候群(SIDS)にみる課題. *科学* 2004; 74: 1305-10.

III. 学会発表

- 1) 高津光洋. (特別講演)法医からみた小児の急死. 第101回日本小児科学会栃木県地方会. 壬生, 3月.
- 2) 高津光洋. 死体検案. 平成16年度国立病院災害医療従事者研修会. 立川, 11月.
- 3) 高津光洋. (特別講演)異状死, 死体検案, 死体検案

書—医療関連氏を中心に. 富士市立中央病院研究会. 富士, 1月.

- 4) 高津光洋. (特別講演)死体現象・発生機序と観察のポイント. 第12回東京救助救急研究会. 東京, 3月.
- 5) 前橋恭子, 重田聡男, 福井謙二, 村田須美枝, 高津光洋. LC/MSを用いた血清中抗生物質の定性・定量分析. 第88次日本法医学会総会. 旭川, 6月. [日法医誌 2004; 58(1): 101]
- 6) 阿部俊太郎, 福永龍繁(東京都監察医務院), 重田聡男, 福井謙二, 前橋恭子, 村田須美枝, 高津光洋. 成人型ライ症候群が疑われた一例. 第73回日本法医学会関東地方会. 東京, 11月. [講演要旨集 2004; 23]
- 7) 阿部俊太郎, 西村房枝¹⁾, 木村友伎子¹⁾, 福永龍繁¹⁾(三重大). 三重大学における10年間の鑑定例. 第88次日本法医学会総会. 旭川, 6月. [日法医誌 2004; 58(1): 108]
- 8) 木村友伎子¹⁾, 西村房枝¹⁾, 阿部俊太郎, 福永龍繁¹⁾(三重大). アルコール代謝に及ぼすALDH2 promoter領域遺伝子変異の影響の検討. 第88次日本法医学会総会. 旭川, 6月. [日法医誌 2004; 58(1): 95]
- 9) Nishimura FT¹⁾, Abe S, Kimura Y¹⁾, Saijo K¹⁾, Fukunaga T¹⁾(¹⁾Mie Univ). Effect on alcohol metabolism in Japanese men of an A/G polymorphism in the promoter of the aldehyde dehydrogenase-2 gene. *International Society for Biomedical Research on Alcoholism*. Heidelberg, Oct.
- 10) 高津光洋, 重田聡男, 福井謙二, 前橋恭子, 村田須美枝. 乳幼児急死剖検例の検討. 第88次日本法医学会総会. 旭川, 6月. [日法医誌 2004; 58(1): 63]

IV. 著書

- 1) 高津光洋. 救急医療に必要な法律と倫理. 日本救急医学会認定医認定委員会編. 救急診療指針. 東京: へるす出版, 2004. p. 561-71.
- 2) 高津光洋. 救急医療における法律. 有賀徹編. 脳神経外科救急. 東京: 中山書店, 2005. p. 428-39.

V. その他

- 1) 高津光洋. 異状死体の取り扱い・死亡診断書の書き方. 東京慈恵会医科大学付属病院編. 診療の手引き. 東京: 東京慈恵会医科大学付属病院, 2005. p. 108-19.
- 2) 高津光洋. 乳幼児突然死症候群(SIDS)診断に関する提言の検証と病理学的基準の構築. 文科省科学研究費研究成果報告書. 2004. p. 11-4.
- 3) 高津光洋, 吉岡尚文(秋田大), 中園一郎(長崎大), 前田均(大阪市大), 佐藤喜宣(杏林大), 西克治(滋賀医大), 福永龍繁(三重大). 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・補遺.

文科省科学研究費研究成果報告書, 2004. p. 17-34.

4) 高津光洋, 重田聡男, 阿部俊太郎, 村田須美枝. 乳幼児法医剖検例の法医学的分析. 文科省科学研究費研究成果報告書, 2004. p. 40-53.

5) 高津光洋, 重田聡男, 阿部俊太郎. 乳幼児法医剖検例における窒息死の実態. 厚生労働省科学研究費研究成果報告書, 2005. p. 49-55.

熱帯医学講座

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

研究概要

I. マラリアの脾腫とマスト細胞

マラリアはエイズや結核とともに対策が最も急がれる疾患である。赤血球内発育型マラリア原虫に対する病態発現には TNF が主要なサイトカインとして関与することがよく知られている。我々は TNF を多量に含み血管周囲に多く分布するマスト細胞がマラリア原虫に対する防御に関与することを世界に先がけて見出した。本年度はこの視点をさらに発展させるべく、マラリアの特徴的病態の1つである脾腫に注目し、マスト細胞由来 TNF の関与について検討した。実験はマスト細胞欠損マウスにネズミマラリア原虫を感染させ、脾重量と組織反応をみた。脾腫はマスト細胞欠損マウスで正常マウスに比して低下する。マラリア原虫感染マスト細胞欠損マウスの脾腫の低下は、正常マウス由来培養マスト細胞の移入で回復するが、TNF 欠損マウス由来培養マスト細胞の移入では回復しない。マラリアの脾腫については不明な点が多いが、マスト細胞由来 TNF による機序はこの分野に新たな考えを提供する。

II. 消化管寄生虫感染に対する防御機構の解析

消化管寄生虫感染に対する防御は、感染によって誘導される Th2 免疫応答に大きく依存している。我々は実験モデルを用いて寄生虫の排除に関わるエフェクター細胞と分子の解析を行っている。*Nippostrongylus brasiliensis* の感染では、Th2 サイトカインである IL-13 によって杯細胞内で粘液ムチンへのシアル酸の付加（シアル化）が起り、これが排除に関与している可能性を示唆した。そこで、*N. brasiliensis* のマウス小腸絨毛への定着をシアル酸分子が直接阻止することで排除が起きていると考えたが、実際にはシアル酸を含む三単糖分子は *N. brasiliensis* の定着を阻止しなかった。次に、予め *N. brasiliensis* を感染させて粘液ムチンのシアル化を誘導させたマウスに *N. brasiliensis* を外科的に移入したところ、虫体移入 6 時間後まではムチンが杯細胞より放出されている状態であっても定着し、移入後 24 時間以内に排除された。このことは、シアル化

ムチンは *N. brasiliensis* の定着の初期段階を阻止するのではなく、定着の持続を阻止することで排除していることを示唆している。この結果は、虫体排除が粘液による虫体の初期定着阻止によるとする、従来ラットで知られてきた機序とは別の機序がマウスで機能していることを示している。人獣共通寄生虫である小形条虫の実験系では、IL-4 受容体欠損マウスは消化管からの成虫の排除ができず、条虫の排除においても Th2 免疫応答が重要であることがわかった。一方、小形条虫の虫卵感染に対する再感染防御では Th2 は Th1 とともに必須ではなく、Th1/Th2 応答という概念とは無関係な新たな感染防御の機序が考えられる。

III. アメーバの脱嚢と発育の機序

アメーバのヒトへの感染は摂取された嚢子の小腸での脱嚢および脱嚢したアメーバの発育により成立する。この機構は寄生性アメーバの病原性と病態を解析する上で重要である。この過程におよぼす DNA ポリメラーゼの関与を阻害剤であるアフィディコリンを用いて調べた。アフィディコリン存在下で脱嚢したアメーバ虫体数はアフィディコリン濃度に依存して減少した。アフィディコリンはアメーバの核数で判定した発育を阻害した。アフィディコリンによる阻害効果は可逆的であった。栄養型または嚢子に対する抗体を用いたイムノプロットングにより、脱嚢した直後の 4 核のアメーバに存在する 88 kDa および 66 kDa の嚢子特異的タンパク質は、発育の進んだ 1 核のアメーバには存在せず、この過程で遺伝子発現の変化が起こっていることが明らかになった。以上の結果から、アフィディコリンがアメーバの脱嚢および発育を阻害し、それにより遺伝子発現の変化も阻害することが示唆された。

先にアクチン重合阻害剤 cytochalasin D がアメーバの増殖および嚢子形成は阻害するが、脱嚢は著しく促進することを明らかにした。この効果が他の cytochalasin にも共通に認められるのかどうかを調べた結果、cytochalasin B, E および dihydrocytochalasin B は増殖および嚢子形成を阻害したが、cytochalasin A にこの効果は認められなかった。また、脱嚢に対して cytochalasin A, B および dihydrocytochalasin B に促進効果はほとんど認められず、cytochalasin E は逆に阻害効果を示した。cytochalasin B と D の基本構造は共通であることから、cytochalasin D に特有のごくわずかな化学構造の違いによりこの促進効果が引き起こされることが示唆された。

IV. 赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素 II 型の解析

細胞内小胞輸送の情報伝達の分子スイッチである Rab の機能発現には、ゲラニルゲラニル化と呼ばれる翻訳後脂質修飾が必須である。この修飾を触媒するゲラニルゲラニル転移酵素 II 型 (GGT-II) は、Rab escort protein (REP) の存在下で酵素活性を示し、小胞輸送の重要な制御因子として注目されている。我々は、赤痢アメーバの GGT-II (*EhGGT-II*) と REP (*EhREP*) の生化学的特性を明らかにするため、それぞれの遺伝子のクローニング・塩基配列の決定を行い、組換え酵素の性状を調べた。*EhGGT-II* の α, β サブユニットおよび *EhREP* は、それぞれ 317, 315, 480 アミノ酸からなり、それぞれに特有のドメインをもち、他種生物と 14-34, 42-49, 18-23% の相同性を示した。大腸菌を用いて発現させた *EhGGT-II* は α, β サブユニットの 2 量体を形成した。この組換え *EhGGT-II* の REP 依存性の酵素活性は、赤痢アメーバの Rab5 を基質として、 ^3H ゲラニルゲラニルピロリン酸の取り込みによって確認された。*EhGGT-II* は、ラット GGT-II と比較した場合、用いた赤痢アメーバの Rab の種類によって酵素活性に相違が認められた。また、*EhGGT-II* とラット GGT-II では、抗原性の相違が認められた。

「点検・評価」

研究では、宿主寄生体関係の理解に重要な視点を提供する独創的な研究を旨としている。このような視点から見るとマラリアの病態発現におけるマスト細胞の関与の知見は成果の 1 つでさらなる発展が期待できる。消化管寄生虫に対する粘膜免疫の研究は、防御にかかわる分子の同定とそれによる虫体への影響を明らかにすることが課題であるが、防御免疫の発現を理解する新たな試みである。アメーバにおける分子生物学的解析では、これまでの知見を集約し、総合的な理解に向けた概念の構築が望まれる。これらは国内の多くの研究者との共同研究として行われたことを評価し、学術交流をより一層深めたい。臨床にすぐに役立つ研究として、わが国で独自に開発されたマラリア治療薬の海外での臨床研究は、研究者同士の国際的な交流は行われたものの、研究費が充分ではなく、実践できなかった。公的研究費としては文部科学省 3 件、厚生労働省 2 件を受け一応の充実をみた。

教育ではこれまでと同様に寄生虫感染症を題材に国際社会で日本人が医学を通して何ができるかを問うことを試みている。また、学生が自ら考え学ぶ姿

勢を習得できるよう配慮した。寄生虫学の教育では実物を前に感性をもって学習する態度の重要性を強調した。これらについては一応評価が得られたと考えているが、講義の内容および実習との連携について再点検が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe N, Matsuda E, Masuda A, Nariai K, Shibasaki T. The effects of fexofenadine on eosinophilia and systemic anaphylaxis in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Int Immunopharmacol* 2004; 4(3): 367-75.
- 2) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Different effects of cytochalasins on the growth and differentiation of *Entamoeba invadens*. *Parasitol Res* 2004; 93(1): 68-71.
- 3) Kumagai M, Makioka A, Takeuchi T (Keio Univ), Nozaki T (Nat Inst Infect Dis). Molecular cloning and characterization of a protein farnesyltransferase from the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J Biol Chem* 2004; 279(3): 2316-23.
- 4) Sakamoto Y¹⁾, Hiromatsu K¹⁾, Ishiwata K, Inagaki-Ohara K¹⁾, Ikeda T¹⁾, Nakamura-Uchiyama F¹⁾, Nawa Y¹⁾ (Miyazaki Med Coll). Chronic intestinal nematode infection induces Stat6-independent interleukin-5 production and causes eosinophilic inflammatory responses in mice. *Immunology* 2004; 112: 615-23.
- 5) 坂本光男, 佐藤文哉, 水野孝泰, 小松崎眞, 吉川晃司, 吉田正樹, 柴孝也, 小野寺昭一, 細谷龍男, 熊谷正広. 患者自身が虫体を摘出しえた有棘顎口虫症の1例. *感染症誌* 2004; 78(5): 442-5.
- 6) 南部典彦, 敷島敬悟, 大西弘太郎, 熊谷正広. 吸引試験後の plate-ELISA によって最終診断がえられたイヌ蛔虫による視神経網膜炎の1症例. *神経眼科* 2004; 21(3): 313-8.

II. 総説

- 1) 渡辺直熙. 寄生虫疾患とアレルギー. *Pharma Med* 2004; 23(4): 33-6.
- 2) 遠藤朝彦, 今井透, 渡辺直熙, 名和行文(宮崎医大), 本田靖, 新田裕史. 臨床医に必要なアレルギーの基礎的知識 疫学 寄生虫とアレルギー. *耳鼻・頭頸外科* 2004; 76(5): 213.
- 3) 渡辺直熙. マスト細胞を見直す. *アレルギー免疫* 2004; 11(7): 879.

- 4) 牧岡朝夫. [潜伏感染の発見時対応と発症要因/治療の現況] トキソプラズマ症. *臨と微生物* 2005; 32(1): 47-50.
- 5) 嶋田雅暁(長崎大), 赤尾信明(東京医科歯科大), 石渡賢治, 奥祐三郎(北大), 奥沢英一¹⁾, 竹内勤(慶応大), 名和行文(宮崎大), 西山利正(関西医大), 原樹(久留米大), 濱田篤郎¹⁾ (労働省健康福祉機構海外勤務健康管理センター), 堀尾政博(ヤマザキ動物専門学校). 日常診療で役に立つ寄生虫情報システム. *治療* 2004; 86(10): 2653-8.

III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 古田隆久(東大医科研). ネズミマラリアにおける病態発現とマスト細胞. 第73回日本寄生虫学会大会. 前橋, 4月. [第73回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2004; 91]
- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba* の脱糞・発育に対する DNA ポリメラーゼ阻害剤アフィディコリンの効果. 第73回日本寄生虫学会大会. 前橋, 4月. [第73回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2004; 57]
- 3) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 渡辺直熙, 竹内勤(慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素 I 型の解析. 第73回日本寄生虫学会大会. 前橋, 4月. [第73回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2004; 7]
- 4) 石渡賢治, 渡辺直熙. マウス腸管粘膜への *Nippostrongylus brasiliensis* の定着をシアル酸は阻止できるか? 第73回日本寄生虫学会大会. 前橋, 4月. [第73回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2004; 85]
- 5) 大西弘太郎, 浅野和仁¹⁾ (昭和大), 石渡賢治, 渡辺直熙. 小形条虫虫卵に対する再感染防御における補助シグナル分子. 第73回日本寄生虫学会大会. 前橋, 4月. [第73回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集 2004; 70]
- 6) Watanabe N, Tamauchi H, Ozawa H, Ito M, Habu S. Th2 immune response in GATA-3 transgenic mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS. Montreal, July. [12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS Program 2004; 125]
- 7) Ishiwata K, Urban J.F., Jr. (U.S. Department of Agriculture), Nawa Y (Miyazaki Univ), Watanabe N. Expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* from small intestine of mice is mediated by sialic acid-linked mucins derived from goblet cells. 12th International Congress of Immunology and 4th

- Annual Conference of FOCIS. Montreal, July. [12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS Program 2004; 125]
- 8) 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦, 石渡賢治, 名和行文(宮崎医大). 寄生虫感染とアレルギー性鼻炎. 第15回日本生体防御学会. 長崎, 7月.
- 9) 石渡賢治. (シンポジウム)哺乳類の腸管からの寄生虫の排除機構. 第16回比較免疫学会学術集会. 沖縄, 8月. [日本比較免疫学会第16回学術集会講演要旨2004; 30]
- 10) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Molecular cloning and characterization of a protein geranyl geranyltransferase type I from *Entamoeba histolytica*. 14th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases. Dusseldorf, Sept.
- 11) Kumagai M, Makioka A, Takeuchi T (Keio Univ), Nozaki T (Natl Inst Infect Dis). Molecular cloning and characterization of a protein geranyl geranyltransferase type II from *Entamoeba histolytica*. 14th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases. Dusseldorf, Sept.
- 12) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba* の脱嚢および発育過程に対するDNAポリメラーゼ阻害剤アフィディコリンの効果. 第45回日本熱帯医学会大会. 東京, 10月. [Trop Med Health 2004; 32(suppl): 80]
- 13) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素I型の解析. 第45回日本熱帯医学会大会. 東京, 10月. [Trop Med Health 2004; 32(suppl): 81]
- 14) Ishiwata K, Urban J.F., Jr. (U.S. Department of Agriculture), Nawa Y (Miyazaki Univ), Watanabe N. Immune-mediated up-regulation of sialic acid-linked mucins associate with host protection against gastrointestinal nematode infection in mice. 第77回日本生化学会大会. 横浜, 10月.
- 15) Onishi K, Asano K (Showa Univ), Ishiwata K, Watanabe N. Role of costimulatory molecules in host resistance to re-infection with *Hymenolepis nana oncosphere*. 45th Annual Meeting of Japanese Society of Tropical Medicine. Tokyo, Oct. [Tropical Med Health 2005; 33(1): 46]
- 16) 渡辺直熙. (シンポジウム) hygiene hypothesis とアレルギー 寄生虫感染とアレルギー疾患. 第54回日本アレルギー学会総会. 横浜, 11月. [アレルギー2004; 53(8-9): 823]
- 17) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾ (慶応大). *Entamoeba* の脱嚢・発育に対するDNAポリメラーゼ阻害剤アフィディコリンの効果. 第37回日本原生動物学会大会. 山口, 11月. [原生動物学会誌2005; 38: 18-9]
- 18) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素I型の解析. 第37回日本原生動物学会大会. 山口, 11月. [原生動物学会誌2005; 38: 21-2]
- 19) 大西弘太郎, 浅野和仁(昭和大), 石渡賢治, 渡辺直熙. 小形糸虫虫卵に対する再感染防御における補助シグナル分子. 第34回日本免疫学会総会. 札幌, 12月. [日免疫学会学術記録2004; 34: 171]
- 20) Onishi K. Cathepsin L is crucial for Th1-type immune response during *Leishmania major* infection. The 13th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience. Tokyo, Dec.

IV. 著 書

- 1) 渡辺直熙. 寄生虫アレルギー. 山口徹他編. 今日の治療指針: 第46巻. 東京: 医学書院, 2004. p. 563-4.
- 2) 熊谷正広. 蛔虫症. 山口徹他編. 今日の治療指針: 第46巻. 東京: 医学書院, 2004. p. 180.
- 3) 濱田篤郎. 鉤虫症(十二指腸虫症). 山口徹他編. 今日の治療指針: 第46巻. 東京: 医学書院, 2004. p. 180-1.

V. その他

- 1) 渡辺直熙. マラリアの重症化を制御する因子の実験的臨床的解析. 厚生労働省・国際医療協力研究委託費・13公5 地域特性を考慮した地球規模のマラリア制圧戦略に関する研究2004; 92-7.
- 2) 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大). アメーバの嚢子形成, 脱嚢機構, 及び関連の研究を通じたアメーバ感染予防法確立に関する研究. 平成15年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業. [赤痢アメーバ症等寄生虫症ハイリスク群に対する予防法等の開発に関する研究] 総括・分担研究報告書2004; 19-23.

臨床検査医学講座

教授：町田 勝彦	臨床微生物学 臨床免疫学
助教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
助教授：鈴木 政登	臨床生理学
講師：保科 定頼	臨床微生物学
講師：太田 真	臨床生理学
講師：海渡 健	臨床血液学
講師：須江 洋成	精神神経医学
講師：松浦 知和	臨床細胞生物学
講師：田村 忠司	臨床心臓病学

研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

1. 運動負荷時腎機能変化に及ぼす加齢の影響を調べた。8~76歳の健康男女352名を対象に、トレッドミルによる負荷漸増法で最大運動を負荷し、内因性クレアチンクリアランス (Ccr) の他に血圧、血中・尿中乳酸濃度 (uLA) および尿蛋白排泄量 (uTP) の変化を観察した。男女共安静時 Ccr は40歳代まで殆ど差異はなく、運動直後の低下は若年者程顕著で加齢に伴い僅少化した。運動後の uTP 排泄量も加齢により少なくなった。運動直後の Ccr 低下 (Δ Ccr) と最高心拍数 (HRmax) との間には高い負相関 ($r = -0.695, p < 0.001, n = 352$) が示された。

以上の結果から、若年者程運動時に生理的限界まで追い込むことができ、その結果心拍数、血圧、血中乳酸濃度の上昇が著しく、腎血流量および糸球体濾過量が減少したことが推測される。

2. 年齢31~64歳の24時間持続ランニング参加者15名(男性12名、女性3名)を対象に、走行前、16時間後および24時間後に採血、採尿を行い血清セロトニン、メラトニン、遊離型トリプトファン、遊離脂肪酸濃度および酸化ストレスマーカー尿中バイオピリン濃度を測定した。さらに、血液サンプリングと同時にPOMSテストを用い感情プロフィール検査を行った。POMSテストの結果、24時間運動後、疲労得点(因子F)が増加し、怒り、敵意等を示す因子の得点は低下していた。血清メラトニン、遊離型トリプトファン濃度が上昇し、脳疲労を示唆する諸測定値と酸化ストレス指標との間に有意な関連性が示された。

3. 赤外光スペクトル装置をファイバー化し、非観血血糖測定の定量化が可能になった。さらに装置化を進めている。

4. Uremic Cardiomyopathy 患者において、臨床的特徴を検討し、ドライウエイト低下の効果を心エコー法を用いて評価した。

10年以上の長期血液透析患者の臨床像および心エコー所見を10年未満の血液透析患者と比較し心合併症について検討した。

拡張型心筋症と虚血性心筋症の鑑別における頸動脈エコー法の有用性を、全身および冠状動脈硬化症の指標として用いられている内膜中膜複合体 (IMT) を計測し検討した。

II. 臨床細菌学に関する研究

1. 細菌リボソームの塩基配列を比較し、登録配列と照らし合わせて、同定困難菌の菌種を確定した。

2. 非チフス性サルモネラ強毒株の有する全身性感染症を選び出し、特異プラスミドを解析した。

3. *Helicobacter pylori* 外膜タンパク質 OMP19 に対するモノクローナル抗体をプロテインチップ化し、抗原検出系を作製した。

4. 多チャンネル酸素電極装置を用い、尿中細菌数を直接測定する系を作成した。

III. 臨床化学に関する研究

血清コリンエステラーゼ (butyrylcholinesterase ; ChE, EC3.1.1.8) が低値を示す低 ChE 血症の遺伝子解析は多数行われているが、高 ChE 血症の遺伝子については詳細な報告は少ない。ChE が高値を呈するのはネフローゼ症候群、甲状腺機能亢進症、脂肪肝、糖尿病等が知られているが、これらの疾患を認めない患者においても ChE 高活性例があり、その原因については未だ明確な回答は出ていない。高 ChE 血症の中にアイソザイム分析で通常検出されない C5 バンドを認める C5 変異 (C5+) が含まれる。我々は高 ChE 血症4例について、アイソザイム分析、抗血清抗体反応、遺伝子解析、抗ヒト ChE モノクローナル抗体を用いた蛋白量の測定を実施し、C5+ を伴う高 ChE 血症の詳細について検討を行った。

対象として基礎疾患の認められない高 ChE 血症4例および ChE 正常活値を示すコントロール1例について polyacrylamide gel 電気泳動法にてアイソザイム分析を行い C5+ の有無を確認した。遺伝子検査は、抽出 DNA を ChE 遺伝子全翻訳領域 Exon 2 (1,525 bp), Exon 3 (167 bp), Exon 4 (604 bp) およびプロモーターを含む 3' 非翻訳領域について特異的プライマーを用い PCR 増幅し、直接シーケンス反応で塩基配列を決定した。ChE 蛋白量は、抗ヒト ChE モノクローナル抗体を用い ELISA にてコ

ントロールを対照として蛋白量を測定し、単位蛋白量当たりの比活性を求めた。また抗IgA抗体、抗IgG抗体、抗IgM抗体、抗アルブミン抗体について抗血清抗体反応後に、C5バンドが消失するか否かを検討した。

その結果、アイソザイム分析で高ChE血症4例中3例にC5+を認めた。遺伝子検査では、ChEの構造遺伝子および調節遺伝子に高ChEに繋がる遺伝的変異は見当たらなかった。また単位蛋白量当たりの比活性を測定した結果、C5+ではコントロールやC5+を伴わない高ChE血症例に比して30~54%高活性を示すことがわかった。C5バンドには未確認の物質がC4に結合しているとの報告があるが、免疫グロブリンやアルブミンの可能性は否定的であり、未確認物質の特定には至らなかった。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

血小板指数の臨床的意義に関する検討

平均血小板容積(MPV)、血小板分布幅(PDW)、血小板大型細胞比率(P-LCR)などの血小板指数が血小板減少症の鑑別に有意義か否かを検討した。再生不良性貧血(AA)と特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を対象として、疾患を診断するための血小板指数の持つ感度・特異度、ROC曲線におけるAUCを検討した。その結果、AAなど血小板産生低下病態では指数が低く、逆に血小板破壊亢進病態では指数が高値であった。また、血小板指数の感度・特異度は非常に高く、ROC曲線より算出したAUCは非常に高い値を示しており、日常診療に有効に活用されるべき指数であると思われた。

V. 精神神経医学に関する研究

薬物による脳波変化について、いままでてんかん例を中心に報告を行ってきたが、本年度は非定型抗精神病薬における脳波変化について検討する機会を得たので報告をした。さらに、古典的脳波の再考を引き続き行っており、6 Hz棘徐波複合の臨床特徴についてこちらも学会にて報告を行った。さらにパニック障害として治療をされていた側頭葉てんかん例についての報告やてんかん例にみられた引きこもりの特徴についての検討がそれぞれなされた。なお、以前からの重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床症状との相関および睡眠時無呼吸の臨床的研究については引き続き検討を行っている。

VI. 臨床細胞生物学に関する研究

1. 急性肝不全の病態解明とバイオ人工肝臓の開発

① プタ急性肝不全モデルを用いた体外循環型バイオ人工肝臓の装着実験：高機能ヒト肝細胞癌細胞FLC-4を培養したラジアルフロー型バイオリクター(RFB)を本体とした体外循環型バイオ人工肝臓補助装置を作成し、キノコ毒で惹起したプタ急性肝不全モデルに装着した。致命的肝性脳症の改善に対する効果を確認した。また、本研究から血漿S-100 β 蛋白が脳症判定に有用であることを証明した。② 肝臓オルガノイドの作成：不死化肝細胞、内皮細胞、伊東細胞をRFBで共培養し、肝臓組織構築に類似の組織を作成することができた。内皮細胞には篩板状小孔が再現されたが、肝細胞のgap-junction機能を薬剤で下げると、小孔も消失した。③ バイオ人工肝臓を利用した薬物相互作用の検討：バイオ人工肝臓では、CYP3A4が強力に誘導されるが、モデリングとの組み合わせで、CYP3A4の相互作用判定のためのコンピューターシミュレーションシステムの構築をめざしている。

2. 肝臓におけるレチノイド代謝に関する研究

肝臓に発現するレチノールエステル化酵素lecithin:retinol acyltransferase(LRAT)の細胞内分布に関して、免疫組織化学的に検討した。LRATは内皮細胞と伊東細胞に分布していたが、細胞内分布が異なり、エステル化酵素としての活性は伊東細胞にあると考えられた。

3. 血漿アルブミン産生機構の解明

最も重要で大量に肝臓から産生される血漿蛋白であるアルブミンの産生機構に関して、FLC-4細胞を用いて検討した。アルブミン産生にはプロモーター内の4箇所のC/EBP結合部位をもつnt-367/-167の領域が重要であることを明らかにした。

「点検・評価」

1. 研究に関する点検・評価

当講座の研究領域は概ね臨床検査領域を網羅している。今年度の臨床生理学領域に於ける研究成果として、1)加齢に伴い運動負荷時の腎機能変化が僅少化する、2)24時間ランニングの中核性疲労には参加ストレスが関与している、3)赤外光スペクトル装置をファイバー化し、非観血的血糖測定の定量化を可能にした、4)Uremic Cardiomyopathy患者のドライウエイト低下効果を心エコー法で評価した、などが報告された。臨床細菌学に関する研究領域では、1)細菌リボソームの塩基配列を比較し、同

定困難菌の菌種確定, 2) 非チフス性サルモネラ強毒株の有する全身性感染症を選出し, 特異プラスミドを解析, 3) *Helicobacter pylori* 外膜蛋白質 OMP19 に対するモノクローナル抗体をプロテインチップ化し, 抗原検出系を作成, 4) 多チャンネル酸素電極装置による尿中細菌数の直接測定系の作成, などの成果が目ざされる。臨床化学領域の研究では, 基礎疾患の認められない高 ChE 血症例についてアイソザイム分析を行い高 ChE 血症 4 例中 3 例に C5 変異 (C5+) を認めている。臨床血液学・免疫学研究では, 平均血小板容積 (MPV), 血小板分布幅 (PDW), 血小板大型細胞比率 (P-LCR) などの血小板指数を用い, 再生不良性貧血 (AA) と突発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の鑑別ができ, しかも感度・特異度が高いことを報告している。精神神経医学領域では, 非定型抗精神病薬における脳波変化および重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床症状との相関および睡眠時無呼吸の臨床的研究を行っている。臨床細胞生物学領域では, 1) 急性肝不全の病態解明およびバイオ人工肝臓の開発, 2) 肝臓におけるレチノイド代謝に関する研究, 3) 血漿アルブミン産生機構の解明, などの研究が行われている。

本講座の研究は, 多領域に及んでおり興味のもたれる成果が幾つか報告された。とくに, 検査法の吟味を基盤とし, 簡便で, 信頼性の高い臨床応用の確立を目指している点が評価される。しかし, いずれも研究途上にあり原著論文としての報告例が少ない事は反省点として挙げられる。

2. 教育に関する点検・評価

当講座の教育は, 実習が主であり, 4 年生対象の臨床系実習 30 回 (13:00~16:10), 5 年生対象の臨床実習 18 回 (09:00~17:00) および 6 年生対象の CPC を 1 回行った。その他に, 3 年生対象の医学英語専門文献抄読 I 演習前期 10 回, 後期 10 回行った。

3. その他

研究室配属学生 6 名受け入れ, 臨床検査, スポーツ医学に関する研究・実習を指導した。

また, 社会的活動として, 平成 16 年 7 月 17 日 (土) に大学 1 号館において第 131 回日本体力医学会関東地方会 (当番幹事鈴木政登) を開催した。また, 多目的酸素電極装置研究会事務局 (事務局長保科定頼) を設置し, 当該研究領域の発展および管理・運営に貢献している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, Matsumoto K, Hirata R, Domitsu K, Kobayashi M. Platelet size deviation width (PDW), platelet large cell ratio (P-LCR), and mean platelet volume (MPV) have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005; 128(5): 698-702.
- 2) Akizuki S, Ohnishi A, Kotani K, Sudo K. Genetic and immunological analyses of patients with increased serum butyrylcholinesterase activity and its C5 variant form. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 991-6.
- 3) Kimura M¹⁾, Tateishi N¹⁾, Shiota T¹⁾, Yoshie F¹⁾, Yamauchi H, Suzuki M, Shibasaki T¹⁾ (Kyoritsu College of Pharmacy). Long-term exercise down-regulates leptin receptor mRNA in the arcuate nucleus. *Neuroreport* 2004; 15: 713-6.
- 4) Ito S, Kurasawa G, Yamamoto K, Furuta I, Ishihara F (Atsugi Prefecture Hosp), Matsuura T, Yamauchi M, Kobayashi K, Saeki T (Kagoshima Univ). A pregnant patient with fulminant hepatic failure was found to carry a novel missense mutation in the argininosuccinate synthetase. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1115-7.
- 5) Shoda T, Ooyama N, Furutani N. Ultrasonography of the carotid and popliteal artery to predict coronary artery disease. *Jikeikai Med J* 2005; 52(1): 39.
- 6) Fukushima K, Sakurai S (Kohno Clinical Medicine Research Institute). Regulation of α -toxin, staphylokinase and staphylococcal exfoliative toxin B gene expression by ET Aexp, which regulates expression of staphylococcal exfoliative toxin A gene in *Staphylococcus aureus*. *Arch Kohno Clin Med Res Inst* 2004; 20: 7-18.
- 7) 明石 敏, 河野 緑, 保科定頼, 金田佳枝¹⁾, 河内弘行¹⁾ (大正製薬医薬研). 小規模医療施設から分離された肺炎球菌の疫学的研究. *慈恵医大誌* 2005; 120(1): 19-33.
- 8) 奥村千晶, 保科定頼, 河野 緑, 槌谷恵美, 町田勝彦. 酸素電極法を用いた迅速細菌薬剤感受性測定法の開発. *慈恵医大誌* 2004; 119(6): 455-62.
- 9) 保科定頼, 河野 緑, 町田勝彦, 兼本園美, 海渡 健. 同定困難菌を 16S リボソーム RNA 共通配列で同定する方法. *慈恵医大誌* 2004; 119(6): 408.

- 10) 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. 新ファージセットによる MRSA 型別. 日臨微生物誌 2004; 14(2): 92-8.
- 11) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦. 発作性健忘と速度感覚の異常がみられたてんかんの一例. 臨脳波 2004; 46(10): 681-4.
- 12) Kaito K, Otsubo H, Usui N, Kobayashi M. Th 1/Th 2 lymphocyte balance in patients with aplastic anemia. 臨病理 2004; 52(7): 569-73.
- 13) 宮永 哲, 林 洋介, 橋本浩一, 小武海公明, 芝田貴裕, 谷口郁夫, 望月正武, 海渡 健, 薄井紀子. 運動時に胸が痛む初老期男性 (不安定狭心症を契機に診断された多発性骨髄腫の 1 症例). 日未病システム会誌 2004; 10: 171-6.
- 14) 長谷川美幸, 阿部正樹, 芳村浩明, 鈴木晴美, 畑木尚子, 堂満憲一, 海渡 健. AIA-360 による PSA 測定法の基礎的検討. 医療と検機器・試薬 2004; 27(6): 431-6.
- 15) 戸口 恵, 海渡 健, 丹野純子, 吉田美雪, 栗原悦子, 松本 梢, 小林 清, 小池 優, 平田龍三, 堂満憲一, 小林正之. APL における CD2 発現の臨床的意義の検討, CD2 陽性 tetraploid APL variant の報告を含めて. 日検血会誌 2005; 6(1): 35-40.
- 16) 福島慶子, 桜井 進 (河野臨床医学研究所), 河野緑, 保科定頼. Ritter 病, ブドウ球菌性膿痂疹の病原因子である黄色ブドウ球菌表皮剥脱毒素が切断する細胞接着因子. 河医研年報 2004; 54: 3-12.
- 17) 清野哲也 (木更津高専), 鈴木政登, 須藤正道, 横田邦信. 運動療法による降圧効果出現機序の解明—Force-Arterial pressure 応答定量化装置の開発—. デサントスポーツ科 2004; 25: 103-12.

II. 総 説

- 1) 林田健一, 井上雄一 (神経研究所附属睡眠学センター). 睡眠時無呼吸症候群—精神生理機能に及ぼす影響. こころの科学 2005; 119: 63-7.
- 2) 松久明生 (扶桑薬品工業株式会社研究開発センター), 保科定頼. 敗血症の起因菌診断法の課題. 日細菌誌 2004; 59(4): 551-63.
- 3) 保科定頼. 16S リボソーム RNA 保存領域研究の進展. 日臨微生物誌 2004; 14(2): 79-91.
- 4) 保科定頼. 感染性廃棄物処理マニュアル改定—感染症法の観点からみた, 改定マニュアルのポイント—. 日臨微生物誌 2004; 30(6): 38-43.
- 5) 保科定頼. 多目的酸素電極装置の将来展望. 未来材料 2004; 4(4): 8-13.
- 6) 鈴木政登. 心電図のととり方. 体育の科学 2004; 54(5): 393-9.
- 7) 鈴木政登, 石山育朗 (國學院栃木短大). 腎機能の老

化と運動. 体育の科学 2004; 54(9): 731-5.

- 8) 鈴木政登. 血液性状の分析のしかた. 体育の科学 2004; 54(9): 731-5.

III. 学会発表

- 1) 兼本園美, 堂満憲一, 海渡 健, 河野 緑, 保科定頼. *Pseudomonas aeruginosa* の分離状況と薬剤感受性について. 第 16 回日本臨床微生物学会. 京都, 2 月. [日臨微生物誌 2004; 14(4): 134]
- 2) 井上 薫, 河野 緑, 保科定頼. *Salmonella* 属特有配列 *iteron/sal* を用いたビルレントプラスミドの型別. 第 16 回日本臨床微生物学会. 京都, 2 月. [日臨微生物誌 2004; 14(4): 114]
- 3) 槌谷恵美, 保科定頼, 河野 緑, 伊藤博之, 小野寺昭一. 溶存酸素濃度測定装置を用いた複雑性尿路感染症の直接尿中薬剤感受性試験法. 第 16 回日本臨床微生物学会. 京都, 2 月. [日臨微生物誌 2004; 14(4): 96]
- 4) 河野 緑, 保科定頼, 明石 敏, 山口 裕, 小倉 誠. 同定困難な真菌症に応用した遺伝子検査が有用であった 1 例. 第 16 回日本臨床微生物学会. 京都, 2 月. [日臨微生物誌 2004; 14(4): 85]
- 5) 町田勝彦, 河野 緑, 保科定頼, 兼本園美. 同定困難菌の 16S rRNA の配列を利用した菌種同定方法の有用性. 第 17 回臨床微生物迅速診断研究会. 大阪, 7 月. [第 17 回臨床微生物迅速診断研究会総会プログラム・講演要旨集 2004; 35]
- 6) 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. 経時的に検出された MRSA の性状の多様性について. 第 49 回日本ブドウ球菌研究会. つくば, 9 月. [第 49 回ブドウ球菌研究会・講演抄録集 2004; 31]
- 7) Kondo I, Imai S¹⁾, Tsuchitani E, Hoshina S, Kikuchi S (Biomedical Institute), Kitayama M (International Pacific Institute of Indiana), Miki K¹⁾ (¹⁾BIOS Research Laboratories). Chlomolysin, a bactericidal substance purified from bamboo grass extracts. European Helicobacter Study Group XVII International Workshop. Vienna, Sept. [Helicobacter 2004; 9: 491]
- 8) 保科定頼, 伊藤博之, 槌谷恵美, 河野 緑, 小野寺昭一, 町田勝彦. 電極式溶存酸素測定装置 DOX-96 および DOX-30F を用いた尿中細菌の直接定量法—酸素消費曲線の考察. 第 51 回日本臨床検査医学会. 東京, 9 月. [臨病理 2004; 52(補冊): 139]
- 9) 保科定頼, 大塚祐一郎 (森林総合研究所), 郷田浩志 (東和科学). Examination of dioxin degradation conditons for *geobacillus midousuji* SH2B-J2. Dioxin 2004. Berlin, Sept.
- 10) 福島慶子, 河野 緑, 保科定頼, 桜井 進 (河野臨床医学研究所). Ritter 病, ブドウ球菌性膿痂疹の病原

因子である黄色ブドウ球菌表皮剥脱毒素が切断する細胞接着因子. 第44回河医研医学会総会. 東京, 12月. [河医研年報 2004; 57: 43]

11) 高橋千佳子, 須江洋成, 秋山恵一, 三宮正久, 中山和彦. 非定型抗精神病薬服用中に脳波異常やけいれん発作の出現をみた症例. 第38回日本てんかん学会. 静岡, 9月.

12) 三宮正久, 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦. 6 Hz 棘・徐波複合の臨床的特徴の再考. 第38回日本てんかん学会. 静岡, 9月.

13) 戸口 恵, 荒木早紀子, 木村寛子, 吉田美雪, 栗原悦子, 松本 梢, 渡辺孝子, 小林 清, 小池 優, 平田龍三, 堂満憲一, 海渡 健, 小林正之. ふたつの15;17転座を有する tetraploid APL variant. 第5回日本検査血液学会総会. 札幌, 7月. [日検血会誌 2004; 5: 57]

14) 富永健司, 坂本和美, 兼本園美, 堂満憲一, 海渡健. 当院における診療科別血液培養菌検出状況にかんする検討. 第51回日本臨床検査医学会総会. 東京, 11月. [臨病理 2004; 52(suppl): 260]

15) 中川享子, 池田勇一, 堂満憲一, 海渡 健, 鈴木政登, 町田勝彦. 負荷漸増運動時肺拡散能 (DLCO), 心拍出量 (CO) および血圧応答. 第51回日本臨床検査医学会総会. 東京, 11月. [臨病理 2004; 52(suppl): 187]

16) 林田健一, 千葉伸太郎, 八木朝子¹⁾, 伊藤 洋, 山寺亘, 小曾根基裕, 佐藤 幹, 中山和彦, 井上雄一, 太田正治¹⁾, 佐々木三男¹⁾ (1太田睡眠科学センター). 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者の Epworth Sleepiness Scale に影響を与える要因. 第29回日本睡眠学会. 東京, 7月.

17) 秋月摂子, 釘持一美¹⁾, 山口敏和¹⁾ (1ビー・エム・エル), 望月順子, 村上重人, 大西明弘. C型肝炎ウイルス由来肝癌患者における肝解毒酵素 (GST, DPD) の遺伝的多型頻度. 第51回日本臨床検査医学会総会. 東京, 9月. [臨病理 2004; 52 (捕冊): 111]

18) Suzuki M, Hozumi N, Kimura M¹⁾, Yamauchi H, Shibasaki T¹⁾ (1Kyoritsu Coll Pharm). Effects of ACE-Inhibitor on diabetic nephropathy during exercise therapy in OLETF rats. American College of Sports Medicine 51st Annual Meeting. Indianapolis, June. [Med Sci Sports Exerc 2004; 36 (5 Suppl): S251-2]

19) 太田 眞, 小原 誠 (フォレストタワー健康相談クリニック), 河野照茂, 中島幸則, 鈴木政登, 町田勝彦. 長時間持続運動は中枢性疲労 (脳疲労) をもたらすか?. 第59回日本体力医学会. さいたま, 9月. [体力科学 2004; 52: 973]

20) 太田 眞, 小原 誠 (フォレストタワー健康相談クリニック), 今西昭雄, 平井徳幸, 鈴木政登, 町田勝彦. 超長時間持続的運動における中枢性疲労の生化学的検

討 (24時間ランニングの脳疲労). 第51回臨床検査医学会. 東京, 9月. [臨病理 2004; 51(suppl): 217]

21) Matsuura T, Hayashi Y, Saito M, Maehashi H, Masaki T, Enzan H. Immunohistochemical distribution of lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) in the liver. 2004 FASEB Summer Research Conference "Retinoids". Colorado, June.

22) Matsuura T, Hayashi Y, Saito M, Maehashi H, Masaki T, Suzuki K, Maeda M, Enzan H. The immunohistochemical cellular distribution of lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) in the liver of rodent and human. 12th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid. Bilbao, Sept.

IV. 著 書

1) 町田勝彦, 保科定頼, 淋菌核酸同定検査. 和田 攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義. 臨床検査ガイド 2005~2006. 東京: 文光堂, 2005. p. 737-9.

2) 林田健一. 精神生理性不眠症. 樋口輝彦, 不安・抑うつ臨床研究会編著. 睡眠障害: 心地よい睡眠を取り戻すために. 東京: 日本評論社, 2004. p. 186-97.

V. その他

1) 大川 清, 松浦知和. ラジアルフロー型バイオリアクターを用いたバイオ検定及びバイオ生産システムの開発. 文部科学省・産学官連携イノベーション創出事業費補助金 (大学発ベンチャー創出支援制度) 報告書 2005; 1-164.

2) 田中 勝¹⁾, アショク シュクダール¹⁾, 青山 勲¹⁾, 吉良尚平¹⁾ (1岡山大学), 保科定頼, 高原成明 (コシダテック). 医療廃棄物の戦略的マネジメントに関する研究. 第4回廃棄物対策研究発表会成果発表抄録集 2004; II 40-2.

3) 高橋 惇¹⁾, 飯山 登¹⁾ (1高砂熱学工業), 片山義博 (東京農工大), 中村雅哉 (森林総合研究所), 保科定頼, 峯木 茂 (東京理科大), 渡辺一哉 (海洋バイオテクノロジー研究所). ダイオキシン類汚染水質・土壌のバイオリアクター構築のための研究. 第4回廃棄物対策研究発表会成果発表抄録集 2004; I1-3.

臨床医学

内科学講座 消化器・肝臓内科

教授(外): 藤瀬 清隆	消化器病学(肝臓)
助教授: 銭谷 幹男	消化器病学(肝臓)
助教授: 相澤 良夫	消化器病学(肝臓)
助教授(外): 伊坪真理子	消化器病学(肝臓)
助教授(外): 高木 一郎	消化器病学(胆道)
助教授(外): 西野 博一	消化器病学(膵臓)
助教授(外): 鳥居 明	消化器病学(消化管)
助教授(無): 山内 眞義	消化器病学(肝臓)
講師: 中島 尚登	消化器病学(肝臓)
講師: 山根 建樹	消化器病学(消化管)
講師: 松藤 民子	消化器病学(肝臓)
講師: 渡辺 文時	消化器病学(肝臓)
講師: 村上 重人	消化器病学(肝臓)
講師: 高橋 宏樹	消化器病学(肝臓)

研究概要

I. 消化管に関する研究

機能性胃腸障害・炎症性腸疾患: Corticotropin-releasing factor (CRF) family であり、ストレス関連ペプチドとして認識されている Urocortin 3 と、その受容体である CRF2 の正常腸管における発現を免疫組織化学, *In situ* hybridization, および Radioimmunoassay を用いて検討した。アウエルバッハ神経叢や粘膜下神経叢を中心に発現し、平滑筋層、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞でも発現が確認された。消化管蠕動運動、排便機能などにおける関与も示唆された。Urocortin 1 (Ucn 1) の潰瘍性大腸炎(UC)での発現についても同様に検討した。UC では大腸粘膜の Ucn 1 の発現は形質細胞が主体であり、炎症の増悪に伴い陽性細胞数も有意に増加しており、この病態において炎症を惹起させている可能性が考えられた。

炎症性腸疾患の免疫遺伝学的背景因子について、IL-18 遺伝子の 5' 領域およびプロモーター2 領域の SNPs について検討し、5' 領域の +113 および +127 SNPs が炎症性腸疾患に関連し、特に +127 の SNP はクローン病と強く関連していることが判明した。

消化管腫瘍免疫: 強力な抗原提示細胞である樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いて、ヒト家族性大腸腺腫症モデルマウスに自然発症する消化管癌に対し

免疫療法を用いた研究を行った。融合細胞の投与により、腸管内腫瘍に対する治療・予防効果が認められ、そのメカニズムには腫瘍特異的な抗体が関与することが示された。樹状細胞と癌細胞(乳癌、卵巣癌や AML)の融合細胞を用いて検討したところ、癌細胞由来の腫瘍抗原(MUC1)を樹状細胞の MHC Class I と II に提示でき、CD4 と CD8T 細胞を刺激することが判明した。さらに刺激された T 細胞は IFN- γ の産生がみられ、腫瘍抗原特異的な CTL が誘導されることがわかった。

II. 肝臓に関する研究

B 型肝炎ウイルス: B 型肝炎ウイルス(HBV) DNA 定量法として新たに開発された超高感検出系の HBV RTD-PCR direct (DIRECT) 法の有用性を検討した。抗ウイルス剤のラミブジンを長期投与している B 型慢性肝炎症例において、長期経過後に DNA 量の再上昇および YMDD 変異株の出現を予測する上で DIRECT 法によってのみ HBV DNA の変動を捉えることができる症例がみられた。

HCV トランスジェニックマウスにおける初期免疫応答の解析: HCV のコア, E1, E2, NS2 タンパクを Cre/*loxP* スイッチングシステムを用いて発現させたトランスジェニックマウスの免疫応答を経時的に解析した。初期免疫応答は NK 細胞が関与する第 1 期, CD4 細胞が関与する第 2 期, マクロファージ細胞が関与する第 3 期, CD8 細胞が関与する第 4 期からなることが明らかにされ、ごく初期には HCV コア特異的 NK 細胞の関与が重要であることが示された。

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の病態と遺伝子多型の関連: PBC 症例 102 例, 健康人 100 例を対象に, NOS3 のイントロン 4 の 4a/b とエクソン 7 の 894G/T の遺伝子型を解析した。イントロン 4 が a-かつエクソン 7 が T+ の群では全例平均と比較して治療前の ALT, ALP, γ GTP, 総ビリルビン値が有意に低値だった。NOS3 の遺伝子多型が治療前の臨床病態と関係することが示された。

SNP ハプロタイプと病態との関連: PBC 症例 102 例を対象に, CTLA-4 のエクソン 1 の 49A/G, IL-12 の 3' UTR の A/C, IFN- γ のイントロン 1 の 874A/T, TGF- β のコドン 10 の C/T, NOS3 のイントロン 4 の 4a/b とエクソン 7 の 894G/T を解析した。その結果, 診断時の ALP 値は全例平均に比し

CTLA-4/AG: TGF- β /CT: NOSA/GG, TGF- β /CT: NOSA/GG: NOSB/ab ハプロタイプ群で有意に高く、これらハプロタイプの UDCA 治療抵抗例や肝硬変例の割合は全例のそれに比し高かった。PBC の臨床像は SNP ハプロタイプにより異なり治療反応性や予後との関連も示されたことから、SNP ハプロタイプ解析の臨床的有用性が明らかとなった。

自己免疫性肝疾患における補助刺激分子の動態: 自己免疫性肝炎 (AIH) 5 症例, PBC 6 症例の肝内における補助刺激分子 PD-1, PD-L1, PD-L2 の発現動態を免疫組織化学的手法により解析した。自己免疫性肝疾患においては肝内の門脈域浸潤 T 細胞に PD-1, Kupffer 細胞, 類洞内皮細胞に PD-L1, PD-L2 が発現していることが明らかになった。

肝細胞癌において高発現を示す新規分泌タンパクの解析: Gene Chip HG-U133 を用いた肝癌高発現遺伝子の網羅的解析にて、肝細胞癌および大腸癌において高発現する新規遺伝子を見いだした。その遺伝子が翻訳するタンパクの特異的モノクローナル抗体を作成し、本タンパクの肝癌検体における癌部発現亢進が約 40% であることをウェスタンブロットで確認した。また転写制御解析により本タンパクの発現は b-Catenin の mutation と相関し、高発現細胞株に TCF4 の dominant negative コンストラクトを infection した際にその発現が低下したことから、b-Catenin/TCF Pathway の下流遺伝子であると考えられた。

急性肝不全の病態解明とバイオ人工肝臓の開発:

① ブタ急性肝不全モデルを用いた体外循環型バイオ人工肝臓の装着実験: 高機能ヒト肝細胞癌細胞 FLC-4 を培養したラジアルフロー型バイオリクター (RFB) を本体とした体外循環型バイオ人工肝臓補助装置を作成し、キノコ毒で惹起したブタ急性肝不全モデルに装着した。致死性肝性脳症の改善に対する効果を確認した。また、本研究から血漿 S-100 β 蛋白が脳症判定に有用であることを証明した。

② 肝臓オルガノイドの作成: 不死化肝細胞, 内皮細胞, 伊東細胞を RFB で共培養し, 肝臓組織構築に類似の組織を作成することができた。内皮細胞には篩板状小孔が再現されたが, 肝細胞の gap-junction 機能を薬剤で下げると, 小孔も消失した。

肝臓におけるレチノイド代謝に関する研究:

肝臓に発現するレチノールエステル化酵素 lecithin: retinol acyltransferase (LRAT) の細胞内分布に関して, 免疫組織化学的に検討した。LRAT は内皮細胞と伊東細胞に分布していたが, 細胞内分布

が異なり, エステル化酵素としての活性は伊東細胞にあると考えられた。

肝癌合併 C 型肝炎患者におけるチトクローム P 450 分子種の遺伝的多型頻度解析: 肝癌合併 C 型肝炎患者 44 例について主に肝に発現し人種的差異が明らかな CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6 について変異アレルの出現頻度を検討した。CYP2A6*4C および CYP2C19 PM の発現頻度が高い傾向を示した。今後, large scale study や他の発癌因子等を検討する必要がある。

III. 膵臓に関する研究

ラット浮腫性膵炎 Caerulein (Cn) モデルを用いて Aquaporin (AQP) 発現とその変動を検討した。急性膵炎期 (Cn3h 群), 治癒期 (Cn72h 群) にそれぞれ定量的 RT-PCR (TaqMan 法), 免疫組織化学染色, Western blot 法を用いて, AQP1, AQP8 の発現を検討した。AQP1 は血管内皮細胞と膵管上皮に発現を認めた。AQP8 は膵腺房細胞の腺腔側に発現を認め, 染色強度は対象群に比し, Cn3 群で低下していたが, Cn72h 群では回復していた。ラット膵炎モデルにおいて AQP8 が膵房細胞の障害を反映することを明らかにした。

IV. Mahalanobis-Taguchi 法 (MT 法)

医師が疾患を評価する場合, 多くの所見・検査結果により総合的な診断がされるが, この思考過程は一種のパターン認識である。この認識に共通の評価尺度を与えるのが MT 法である。正常者で単位空間を作成し, 個々の症例の多数項目の臨床検査値から Mahalanobis の距離 D^2 を計算する。 D^2 という一つの数値で肝疾患の病状が判定可能であり, EBM の実践においても共通の評価尺度として病態の評価が可能なることを明らかにした。

「点検・評価」

平成 16 年度は, 戸田剛太郎教授が退任された後に藤瀬清隆教授が消化器・肝臓内科の 4 病院統括責任者として, 各病院の診療部長の協力のもとに教育・研究・診療・運営が行われた。原著論文は計 35 編, 総説 33 編, 著書 7 冊, その他 13 編, 学会発表は 99 件であった。とくに原著論文の内訳をみると peer review journal の英文原著が 19 編と 5 割を超え, その多くが impact factor 3~4 以上の国際的評価の高い journal である。

臨床研究について, 消化器病の疾病構造の変化も分析した上で今後の展開を進める必要がある。

GERDを含む酸関連疾患，機能的胃腸障害，炎症性腸疾患，食道・大腸をはじめ肝胆膵の悪性腫瘍の増加などに対して重点目標を定めることも検討しなければならない。例えば膵疾患の入院例を調査すると近年，急性膵炎，慢性膵炎，膵癌の症例は著しく増加してきている。特記すべきこととして，重症急性膵炎に対して抗生物質併用蛋白分解酵素持続動注療法，持続血液浄化療法を積極的に施行し，平成10年1月～平成16年6月までの致死率は12.1% (4/33)であり，全国的にみてもきわめて良好な治癒成績を得ている。また膵癌症例が増加しているが，その早期診断ならびに集学的治療体系の確立に向けて，4附属病院と関連病院を含めた内科，外科，放射線科，臨床腫瘍部，内視鏡科など診療部門と関連する基礎・研究部門が協力して，戦略作りをする必要がある。肝・胆道疾患，消化管疾患についてもトランスレーショナルリサーチを含めて各科と十分に論議していくべきであると考え。

大学病院のもっとも重要な使命のひとつは次世代を担う若者の教育であり，当科ではこれまでも今後も卒前・卒後教育の充実に努めていく。学生教育の実習について，学生担当係がマンツーマンで回診に同行し，諸種の検査・講義にも配慮を行い，疾患に対する知識と理解を深めるべく工夫と努力をしており，学生からの評価も良好である。また助教授の伊坪真理子先生は，医学教育研究室を兼任しており，良医育成のカリキュラム策定をはじめとする教育の基礎作り貢献している。さらに臨床医学I，医学総論IV演習「患者・医師関係と面接」のユニット責任者として，臨床実習への橋渡しを行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ito S¹⁾, Kurasawa G¹⁾, Yamamoto K¹⁾, Furuta I¹⁾ (¹Atsugi Kanagawa Prefecture Hosp), Ishihara F, Kobayashi K²⁾, Saheki T²⁾ (²Kagoshima Univ Graduate Sch Med Dental Sci), Matsuura T, Yamauchi M, Kakinoki H (Kakinoki Hosp). A pregnant patient with fulminant hepatic failure was found to carry a novel missense mutation in the argininosuccinate synthetase gene. *J Gastroenterol* 2004; 39(11): 1115-7.
- 2) Ohata M, Suzuki H, Sakamoto K, Hashimoto K, Nakajima H, Yamauchi M, Hokkyo K, Yamada H, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). Pioglitazone prevents acute liver injury induced by ethanol and lipopolysaccharide through the suppres-

sion of tumor necrosis factor- α . *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28(8 Suppl Proceedings): 139S-44S.

- 3) Koido S, Ohana M¹⁾, Liu C¹⁾, Nikrui N (Massachusetts General Hosp), Durfee J¹⁾, Lerner A¹⁾ (¹Boston Univ Sch Med), Gong J^{1,2,3)} (²Dana-Farber Cancer Inst, ³Beth Israel Deaconess Med Center). Dendritic cells fused with human cancer cells: Morphology, antigen expression, and T cell stimulation. *Clin Immunol* 2004; 113(3): 261-9.
- 4) Tanaka Y¹⁾, Koido S, Xia J^{1,2)}, Ohana M²⁾, Liu C²⁾, Cote GM²⁾, Sawyer DB²⁾, Calderwood S²⁾ (²Boston Univ Sch Med), Gong J^{1,2,3)} (¹Dana-Farber Cancer Inst, ³Beth Israel Deaconess Med Center). Development of antigen-specific CD8+ CTL in MHC class I-deficient mice through CD4 to CD8 conversion. *J Immunol* 2004; 172(12): 7848-58.
- 5) Tanaka Y¹⁾, Koido S, Ohana M²⁾, Liu C²⁾ (²Boston Univ Sch Med), Gong J^{1,2,3)} (¹Dana-Farber Cancer Inst, ³Beth Israel Deaconess Med Center). Induction of impaired antitumor immunity by fusion of MHC class II-deficient dendritic cells with tumor cells. *J Immunol* 2005; 174(3): 1274-80.
- 6) Gong J^{1,2)}, Koido S, Kato Y¹⁾, Tanaka Y¹⁾, Chen D¹⁾, Jonas A¹⁾, Galinsky I¹⁾, DeAngelo D¹⁾, Avigan D²⁾ (²Beth Israel Deaconess Med Center), Kufe D¹⁾, Stone R¹⁾ (¹Dana-Farber Cancer Inst). Induction of anti-leukemic cytotoxic T lymphocytes by fusion of patient-derived dendritic cells with autologous myeloblasts. *Leuk Res* 2004; 28(12): 1303-12.
- 7) Ishikawa T, Zeniya M, Fujise K, Hokari A, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). Clinical application of Nd: YAG laser for the treatment of small hepatocellular carcinoma with new shaped laser probe. *Lasers Surg Med* 2004; 35(2): 135-9.
- 8) Kuniyasu Y, Marfani SM¹⁾, Inayat IB¹⁾, Sheikh SZ¹⁾, Mehal WZ¹⁾ (¹Yale Univ). Kupffer cells required for high affinity peptide-induced deletion, not retention, of activated CD8+ T cells by mouse liver. *Hepatology* 2004; 39(4): 1017-27.
- 9) Irie M, Homma S, Komita H, Zeniya M, Kufe D (Dana-Farber Cancer Inst), Ohno T, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). Inhibition of spontaneous development of liver tumors by inoculation with dendritic cells loaded with hepatocellular carcinoma cells in C3H/HeNcrj mice. *Int J Cancer* 2004; 111(2): 238-45.
- 10) Inuma T, Homma S, Noda T (Cancer Inst),

- Kufe D (Dana-Farber Cancer Inst), Ohno T, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). Prevention of gastrointestinal tumors based on adenomatous polyposis coli gene mutation by dendritic cell vaccine. *J Clin Invest* 2004; 113(9): 1307-17.
- 11) Amano K, Leung PSC¹⁾, Xu Q²⁾, Marik J²⁾, Quan C¹⁾, Kurth MJ¹⁾, Nantz MH¹⁾, Ansari AA (Emory Univ), Lam KS²⁾ (²Univ of California Davis Cancer Center), Zeniya M, Coppel RL (Monash Univ), Gershwin ME¹⁾ (¹Univ of California, Davis). Xenobiotic-induced loss of tolerance in rabbits to the mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis is reversible. *J Immunol* 2004; 172(10): 6444-52.
 - 12) Olafsson S¹⁾, Gudjonsson H¹⁾, Selmi C¹⁾, Amano K, Invernizzi P¹⁾, Podda M¹⁾, Gershwin ME¹⁾ (¹Landsdipitali Univ Hosp; Univ of California at Davis; San Paolo Sch Med, Univ of Milan). Antimitochondrial antibodies and reactivity to N. aromaticivorans proteins in Icelandic patients with primary biliary cirrhosis and their relatives. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(11): 2143-6.
 - 13) Saruta M, Takahashi K¹⁾, Suzuki T¹⁾, Torii A, Kawakami M, Sasano H¹⁾ (¹Tohoku Univ Sch Med). Urocortin 1 in colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5352-61.
 - 14) Takahashi K¹⁾, Totsune K¹⁾, Murakami O¹⁾, Saruta M, Nakabayashi M¹⁾, Suzuki T¹⁾, Sasano H¹⁾, Shibahara S¹⁾ (¹Tohoku Univ). Expression of urocortin III/stresscopin in human heart and kidney. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1897-903.
 - 15) Nakamura Y¹⁾, Igarashi K²⁾, Suzuki T¹⁾, Kanno J²⁾, Inoue T²⁾, Tazawa C¹⁾, Saruta M, Ando T²⁾, Moriyama N²⁾ (²NIHS), Furukawa T¹⁾, Ono M¹⁾, Moriya T¹⁾, Ito K¹⁾, Saito H¹⁾, Ishibashi T¹⁾, Takahashi S¹⁾, Yamada S¹⁾, Sasano H¹⁾ (¹Tohoku Univ). E4F1, a novel estrogen-responsive gene in possible atheroprotection, revealed by microarray analysis. *Am J Pathol* 2004; 165(6): 2019-31.
 - 16) Aizawa Y, Sutoh S, Matsuoka M, Negishi M, Torii A, Miyagawa Y, Sugisaka H, Nakamura M, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). Association of interleukin-18 gene single-nucleotide polymorphisms with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 2005; 65(1): 88-92.
 - 17) Mukaide M¹⁾, Tanaka Y²⁾, Kakuda H¹⁾, Fujiwara K²⁾, Kurbanov F²⁾, Orito E²⁾, Yoshioka K (Nagoya Univ), Fujise K, Harada S¹⁾, Kozaki T¹⁾, Takemura K¹⁾, Hikiji K¹⁾ (¹SRL), Mizokami M²⁾ (²Nagoya City Univ). New combination test for hepatitis C virus genotype and viral load determination using Amplicor GT HCV MONTEC test v 2.0. *World J Gastroenterol* 2005; 11(4): 469-75.
 - 18) Czaja AJ¹⁾, Bianchi FB (Universita di Bologna), Carpenter HA¹⁾ (¹Mayo Clinic), Krawitt EL (Univ of Vermont), Lohse AW (Johannes Gutenberg Universitat), Manns MP (Medizinische Hochschule), McFarlane IG, Mieli-Vergani G, Toda G, Vergani D, Vierling J, Zeniya M. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2005; 41(1): 207-15.
 - 19) Sakauchi F¹⁾, Mori M¹⁾ (¹Sapporo Medical Univ Sch Med), Zeniya M, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). A cross-sectional study of primary biliary cirrhosis in Japan: Utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 2005; 15(1): 24-8.
 - 20) 竿代丈夫, 小室朋子, 二上敏樹, 有廣誠二, 久保山健一(西埼玉中央病院), 瀬嵐康之. インターフェロン治療が著効を呈したC型慢性肝炎における肝細胞癌症例の検討. 埼玉医会誌 2004; 39(3): 367-71.
 - 21) 銭谷幹男, 第120回成医会総会宿題報告 自己免疫性肝疾患の臨床—自己免疫性肝炎を中心に—. 慈恵医大誌 2004; 119(3): 229-41.
 - 22) 穂苺厚史, 中野真範, 河辺朋信, 石川智久, 長田正久, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 銭谷幹男. C型慢性肝炎に対するコンセンサスインターフェロン単独療法の有用性. 医と薬学 2005; 53(1): 139-49.
 - 23) 小室 理, 高橋宏樹, 佐藤憲一, 玉城成雄, 銭谷幹男, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 原発性胆汁性肝硬変症における血中酸化ストレス関連マーカーの動態およびGST遺伝子型と病態の関連. 日臨免会誌 2004; 27(5): 322-9.
 - 24) 小野田泰, 高橋宏樹, 長田正久, 齋藤 晃, 銭谷幹男, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). HCV陽性慢性肝疾患における免疫細胞内のレドックス動態と疾患活動性の関連. 日臨免会誌 2004; 27(5): 315-21.
 - 25) 猿田雅之, 高橋和広¹⁾, 鈴木 貴¹⁾, 鳥居 明, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院), 河上牧夫, 笹野公伸¹⁾(¹東北大). 潰瘍性大腸炎におけるurocortin 1の検討. ACTH RELATED PEPTIDES 2004; 15: 21-7.
 - 26) 中島尚登, 矢野耕也(ツムラ製剤品質研究所), 小宮佐和子, 坂本和彦, 高木一郎, 橋本健一, 大畑 充, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 医療のIT化とMT法を用いたEBMの実践. 品質工学 2004; 12(4):

578-85.

- 27) 中島尚登, 矢野耕也(ツムラ製剤品質研究所), 高田圭(セイコーエプソン), 高木一郎, 小宮佐和子, 大畑充, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 各種肝疾患に対するマハラノビスの距離による病態評価. 品質工学 2004; 12(3): 405-11.
- 28) 藤瀬清隆, 新谷 稔, 高木 優, 荒木 崇, 武田邦彦, 鈴木憲治, 春日葉子, 内藤嘉彦, 向出雅一(SRL, Inc), 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). ラミブジン長期投与のB型慢性肝炎症例における高感度定量法を用いたHBV DNAの推移. 肝臓 2005; 46(2): 64-70.
- 29) 銭谷幹男. 小児期発症自己免疫性肝炎をめぐる問題 内科側から. 日小児栄消肝会誌 2004; 18(1): 24.
- 30) 山尾瑞奈, 宮川佳也, 松岡美佳, 須藤 訓, 中村 眞, 杉坂宏明, 根岸道子, 鳥居 明, 相澤良夫. クロウン病の発症に関与するIL-18遺伝子5'末端領域のhaplotype解析. 消化器と免疫 2004; 41: 110-3.

II. 総 説

- 1) Torii A, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). Management of irritable bowel syndrome. Internal Med 2004; 43(5): 353-9.
- 2) 銭谷幹男. ウイルス肝炎 今後の展開 C型肝炎の治療 C型慢性肝炎の治療 コンセンサスインターフェロン療法. 臨床医 2004; 30(8): 1627-30.
- 3) 銭谷幹男, 高橋宏樹. プライマリケア医のための肝臓疾患診療マニュアル 自己免疫性肝炎の動向. 治療 2004; 86(9): 2547-54.
- 4) 相澤良夫, 北原拓也, 安部 宏, 池本 庸. 薬物性肝障害 最近の動向と新たな診断基準の検討 注目すべき症例報告 フルタミドによる薬物性肝障害. 肝・胆・膵 2004; 48(6): 763-7.
- 5) 西野博一, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 急性膵炎重症化機序 重症化にかかわる免疫能障害. 日臨 2004; 62(11): 2009-14.
- 6) 渡辺文時, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 検査値を読む 血液生化学 総タンパク. 内科 2004; 93(6): 1045-6.
- 7) 高橋宏樹, 銭谷幹男. PBC, PSCの最近の話題 PBC, PSCとAIHのオーバーラップ. 肝・胆・膵 2004; 49(2): 235-43.
- 8) 穂苅厚史, 銭谷幹男. C型肝炎ウイルス(HCV)特殊型C型肝炎の臨床特論 HCV関連マーカー陽性自己免疫性肝炎の臨床像および免疫遺伝学的背景—HCVマーカー陰性群との比較—. 日臨 2004; 62(増刊7 ウイルス性肝炎 上): 658-62.
- 9) 石川智久, 銭谷幹男. プライマリケアのコツ 疾患 肝・胆疾患 自己免疫性肝障害. 臨床医 2004; 30

(増刊): 1054-7.

- 10) 伊坪真理子, 河上牧夫. 肝細胞癌破裂例. 肝・胆・膵 2004; 49(5): 751-4.

III. 学会発表

- 1) 伊藤恭子, 中村真理子, 鳥居 明, 根岸道子, 銭谷幹男, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 肝原発性, 転移性癌におけるHelicobacter pylori (H. pylori)の検索: 肝発癌へのH. pyloriの関与. 第101回日本内科学会講演会. 東京, 4月. [日内会誌 2004; 93(臨増): 157]
- 2) 會澤亮一, 安部 宏, 馬場 仁, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 慢性C型肝炎(CH-C)に対する抗ウイルス療法の工夫—血小板減少例に対する部分的脾塞栓術(PSE)とインターフェロン(IFN)リバビリン療法(併用療法)後再発例に対するIFN単独追加療法の意義—. 第90回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月. [日消誌 2004; 101(臨増): A364]
- 3) 松岡美佳, 相澤良夫, 馬場 仁, 安部 宏, 會澤亮一, 宮川佳也, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 潰瘍性大腸炎の白血球除去療法における樹状細胞サブセットの動態. 第90回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月. [日消誌 2004; 101(臨増): A307]
- 4) 武田邦彦, 大畑 充, 橋本健一, 荒木 崇, 上竹慎一郎, 高松正視, 瀬嵐康之, 坂本和彦, 高木 優, 佐藤俊哉, 中島尚登, 山内眞義, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 肝炎ウイルス以外のウイルスによる散発性急性肝炎67例の臨床的検討. 第90回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月. [日消誌 2004; 101(臨増): A159]
- 5) 宮川佳也, 相澤良夫, 須藤 訓, 馬場 仁, 安部 宏, 會澤亮一, 松岡美佳, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 潰瘍性大腸炎の発症と病態に関与するHLA-DR遺伝子の再検討. 第90回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月. [日消誌 2004; 101(臨増): A307]
- 6) 益井芳文, 齋藤 敦, 中村 眞, 小井戸薫雄, 齋藤晃, 佐藤泰弘, 山根建樹, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 大村光浩, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 当施設で最近経験した好酸球胃腸炎症例についての検討. 第90回日本消化器病学会総会. 仙台, 4月. [日消誌 2004; 101(臨増): A321]
- 7) Ito K, Nakamura M, Torii A, Negishi M, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). Evidence for a role of Helicobacter pylori in hepatocarcinogenesis associated with hepatitis B or C virus infections. Digestive Disease Week 2004 (105th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association). New Orleans, May. [Gastroenterology 2004; 126(4) Suppl 2: A-678]

- 8) Sawada K, Masaki N, Hayashi S, Zeniya M, Ishikawa T, Takahashi H, Ohnishi K, Fukunaga K, Hara N, Yamamoto T, Hada T, Toda G (Sempos Tokyo Takanawa Hosp). A prospective multicenter study to enhance the efficacy of Interferon-(IFN)alpha 2b+Ribavirin combination therapy in patients with high plasma HCV viraemia by selective depletion of infected leukocytes. Digestive Disease Week 2004. New Orleans, May. [Gastroenterology 2004; 126(4) Suppl 2: A-694]
- 9) 松浦知和, 林 芳弘¹⁾, 円山英昭¹⁾(高知医大), 前橋はるか, 齋藤勝也, 政木隆博(神奈川県立がんセンター). 肝臓における Lecithin: retinol acyltransferase (LRAT)の免疫電子顕微鏡による細胞および細胞内分布の観察. 第40回日本肝臓学会総会. 浦安, 6月. [肝臓 2004; 45(Suppl 1): A138]
- 10) 小室 理, 高橋宏樹, 長田正久, 小野田泰, 石川智久, 穂苅厚史, 河辺朋信, 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). (ワークショップ)原発性胆汁性肝硬変症における血中酸化ストレス関連マーカーの動態およびGST 遺伝子型と病態の関連. 第40回日本肝臓学会総会. 浦安, 6月. [肝臓 2004; 45(Suppl 1): A37]
- 11) 小野田泰, 高橋宏樹, 長田正久, 小室 理, 石川智久, 穂苅厚史, 河辺朋信, 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). HCV 陽性慢性肝疾患における免疫細胞内のレドックス動態と疾患活動性の関連. 第40回日本肝臓学会総会. 浦安, 6月. [肝臓 2004; 45(Suppl 1): A265]
- 12) 猿田雅之, 高橋和広¹⁾, 鈴木 貴¹⁾, 鳥居 明, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院), 河上牧夫, 笹野公伸¹⁾(東北大). 潰瘍性大腸炎における Urocortin 1 の検討. 第77回日本内分泌学会学術総会. 京都, 6月. [日内分泌誌 2004; 80(1): 142]
- 13) 小井戸薫雄, 原 栄一(埼玉県立がんセンター), 鳥居 明, 本間 定, 遠山洋一, 河原秀次郎, 小川匡市, Gong J (ポストン大), 藤瀬清隆. (ワークショップ)転移性大腸癌と自己樹状細胞の融合細胞を用いた腫瘍抗原特異的な CD4, CD8 T cell の誘導. 第63回日本癌学会学術総会. 福岡, 9月. [Cancer Sci 2004; 95(Suppl): 435]
- 14) 穂苅厚史, 石川智久, 長田正久, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時, 銭谷幹男. 内皮型一酸化窒素合成酵素(NOS3)の遺伝子多型と原発性胆汁性肝硬変(PBC)の疾患感受性, 病態との関連. 第8回日本肝臓学会大会第12回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2004). 福岡, 10月. [肝臓 2004; 45(Suppl 2): A480]
- 15) 石川智久, 銭谷幹男, 穂苅厚史, 長田正久, 小池和彦, 高橋宏樹, 渡辺文時. 自己免疫性肝炎における臨床背景と組織学的所見の比較検討. 第8回日本肝臓学会大会第12回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2004). 福岡, 10月. [肝臓 2004; 45(Suppl 2): A477]
- 16) Amano K, Leung PS¹⁾, Quan C¹⁾, Marik J²⁾, Suen YF¹⁾, Kurth MJ¹⁾, Nantz MH¹⁾, Ansari AA (Emory Univ Sch Med), Lam KS²⁾ (²⁾Univ of California at Davis, Sacramento), Zeniya M, Coppel RL (Monash Univ), Gershwin ME¹⁾ (¹⁾Univ of California at Davis, Davis). Quantitative structural relationship analysis of chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: Is PBC caused by a chemical exposure? 55th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Boston, Oct. [Hepatology 2004; 40(4 Suppl 1): 206A]
- 17) 銭谷幹男. (up-to-date レクチャー)AIH, PBC および周辺疾患の臨床像, 自然経過と診断. 平成16年度日本肝臓学会教育講演会. 東京, 12月. [肝臓 2004; 45(Suppl 3): A548]
- 18) 松浦知和, 石川周太郎. (日本バイオマテリアル学会・日本細胞工学会・日本再生医療学会3学会共催シンポジウム)ラジアルフロー型バイオリアクターを用いたバイオ人工肝臓開発における医工連携. 第4回日本再生医療学会総会. 大阪, 3月.
- 19) 鳥居 明. 過敏性腸症候群患者のQOL 評価と心理的要因の影響—ポリカルボフィルカルシウムの効果の要因. 第3回 Neurogastroenterology (神経消化器病)学会. 大阪, 11月. [消化管運動 2004; 7(1): 42-3]
- 20) Nishino H. (Symposium) Pancreatic microcirculation and function in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. The 6th Asian Congress for Microcirculation. Tokyo, Feb.

IV. 著 書

- 1) 中島尚登, 矢野耕也(ツムラ製剤品質研究所). 医療のIT化とMT法によるEBMの実践. 田口玄一, 矢野宏編. 品質工学応用講座: コンピュータによる情報設計の技術開発. 東京: 日本規格協会, 2004. p. 338-52.
- 2) 高木一郎, 戸田剛太郎(せんぼ東京高輪病院). 先天性胆道拡張症. 黒川 清, 寺本民生編. EBM 内科処方指針. 東京: 中外医学社, 2004. p. 488-90.
- 3) 中島尚登, 矢野耕也(ツムラ製剤品質研究所). MT法による健康状態の予測と健康診断の経費削減. 田口玄一, 矢野 宏編. 品質工学応用講座: コンピュータによる情報設計の技術開発. 東京: 日本規格協会, 2004. p. 319-37.
- 4) 西野博一. 慢性膵炎. 山口 徹, 北原光夫, 相沢好治編. 今日の治療指針—私はこう治療している. 東京: 医学書院, 2005. p. 406-7.

5) 高木一郎, 胆道感染症. 戸田剛太郎, 菅野健太郎, 上西紀夫. 消化器疾患最新の治療 2005-2006. 東京: 南江堂, 2005. p. 394-6.

V. その他

- 1) 安部 宏, 山尾瑞奈, 湯川豊一, 北原拓也, 馬場 仁, 宮川佳也, 會澤亮一, 松岡美佳, 相澤良夫. 胸部単純 X線写真の異常を契機に発見された肝左葉欠損・前区域低形成の 1 例. 日消誌 2005; 102(1): 48-52.
- 2) 齋藤 晃, 須藤 訓, 鶴田由美, 奥 秋晴, 相澤良夫. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN)・リバビリン療法により著明に改善した晩発性皮膚ポルフィリア (PCT) 合併多発限局性脂肪肝の 1 例. 肝臓 2004; 45(5): 261-7.
- 3) 馬場 仁, 會澤亮一, 山尾瑞奈, 安部 宏, 宮川佳也, 松岡美佳, 相澤良夫. 画像所見上腫瘍性病変の同定が困難であったびまん型肝血管肉腫の 1 例. 日消誌 2004; 101(12): 1325-31.
- 4) 山根建樹, 齋藤 敦, 丸茂健一, 小井戸薫雄, 中村真, 古谷 徹, 新谷 稔, 鬼澤信明, 藤瀬清隆, 柏木秀幸, 大村光浩, 石井隆幸, 加藤智弘, 小林正之, 戸田剛太郎 (せんぼ東京高輪病院). 難治性の下痢を呈し内視鏡検査が診断の契機となった十二指腸ガストリノーマによる Zollinger-Ellison 症候群の 1 例. 日消誌 2004; 101(10): 1095-101.
- 5) 鈴木英明, 大畑 充, 坂本和彦, 法橋 建, 戸田剛太郎. パラインフルエンザ 3 型ウイルスによる肝炎の 1 例. 内科 2004; 93(5): 987-9.

神 経 内 科

- 教授: 井上 聖啓 末梢神経, 脊髄疾患の神経病理学的研究
- 教授: 持尾聰一郎 神経変性疾患の運動機能に関する神経生理学的研究
- 助教授: 本田英比古 脳血管障害に関する研究
- 助教授: 岡 尚省 神経変性疾患の運動機能に関する神経生理学的研究, 自律神経機能に関する神経生理学的研究
- 助教授: 栗田 正 神経変性疾患の高次脳機能に関する神経生理学的研究, 末梢神経疾患の神経生理学的研究
- 講師: 松井 和隆 脳卒中と高血圧治療に関する研究

研究概要

I. 教 育

平成 16 年, 当科は開設 8 年目を迎え, 教育, 診療, 研究面とも安定し充実したものとなった。

教育面では, 前年度に続き卒前の臨床実習, 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でき, 内容的に充実したものになった。とくに本年度は卒後研修が義務化された初年度であったが, 従来通りの研修を行うことができた。

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 16 年度には, 367 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 45% (164 人) を占めた。また, 重症筋無力症, 多発性硬化症, 脊髄小脳変性症, 筋萎縮性側索硬化症といった特定疾患の入院患者は 65 名 (18%) と前年度より減少したが, 特定機能病院の役割を考える上で重要であると思われる。これらの各種疾患の精神・神経症候, 病態生理や機能解剖, 新しい治療法など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, 今後, 順次当科の診断・治療成績として集計される予定である。

学会・研究活動では, 前年度に続き当科に集積しつつある症例を対象に臨床研究を行い, その病態を

解明する上で更なる知見を得た。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、とくに相貌認知機能を神経生理学的に評価することを目的に、レビー小体型痴呆、アルツハイマー病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。本研究については、これまでの一連の研究成果が評価され、16年度日本臨床神経生理学学会における教育講演に指名された。また、前年度に続き新しい末梢神経伝導検査法の末梢神経疾患における有用性を検討した。さらに、新しく開発したタッピング装置を用いて、脊髄小脳変性症の運動失調症状を定量的に解析し他の症候と比較検討した。また、パーキンソン病、レビー小体型痴呆、多系統萎縮症などの神経変性疾患を対象に¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィにより心臓交感神経機能を、発汗機能検査により汗腺の皮膚交感神経機能を評価し、温冷覚についても検討した。また、新たに集積しつつある神経変性疾患を対象に、ドパミン系ニューロンの機能をPositron Emission Tomography (PET)により検討し、早期の鑑別診断における有用性を報告した。

「点検・評価」

相貌刺激による視覚性事象関連電位の痴呆性疾患への臨床応用、タッピング装置による小脳失調の定量化、MIBG心筋シンチグラフィや発汗機能検査を用いたパーキンソン病の自律神経障害の検討、PETを用いた神経変性疾患におけるドパミン系ニューロンの機能評価に関する研究は国内外で極めて少ない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki M, Hattori N, Orimo S, Fukumitsu N, Abo M, Kono Y, Sengoku R, Kurita A, Honda H, Inoue K. Preserved myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in autosomal recessive juvenile parkinsonism: first case report. *Mov Disord* 2005; 20: 634-6.
- 2) Abo M, Suzuki M, Senoo A, Miyano S, Yamachi H, Yonemoto K, Watanabe S, Edstrom L. Influence of isoflurane concentration and hypoxia on functional magnetic resonance imaging for the detection of bicuculline-induced neuronal activation. *Neurosignals* 2004; 13: 144-9.
- 3) Inui K¹⁾, Wang X¹⁾, Tamura Y, Kaneoke Y¹⁾, Kakigi R¹⁾ (¹Natl Inst for Physiol Sci). Serial processing in the human somatosensory system. *Cereb Cortex* 2004; 14(8): 851-7.
- 4) Morita M, Onouchi K, Oka H, Inoue K. Two cases of status epilepticus showing changes on transient diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 2004; 46: 19.
- 5) Satoh M¹⁾, Takeda K (Japanese Red Cross Medical Center), Murakami Y, Onouchi K, Inoue K, Kuzuhara S¹⁾ (¹Mie University). A case of amusia caused by the infarction anterior portion of bilateral temporal lobes. *Cortex* 2005; 41: 77-83.
- 6) Tamura Y, Hoshiyama M¹⁾, Inui K¹⁾, Nakata H¹⁾, Qiu Y¹⁾, Ugawa Y (Univ Tokyo), Inoue K, Kakigi R¹⁾ (¹Natl Inst for Physiol Sci). Facilitation of A δ -fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2004; 62(12): 2176-81.
- 7) Tamura Y, Hoshiyama M¹⁾, Inui K¹⁾, Nakata H¹⁾, Wasaka T¹⁾, Ojima S¹⁾, Inoue K, Kakigi R¹⁾ (¹Natl Inst for Physiol Sci). Cognitive processes in two-point discrimination: an ERP study. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(8): 1875-84.
- 8) Tamura Y, Matsui K, Yaguchi H, Hashimoto M, Inoue K. Nemaline rods in chorea-acanthocytosis. *Muscle Nerve* 2005; 31: 516-9.
- 9) Onouchi K, Takeda K (Japanese Red Cross Medical Center), Tobimatsu H (Fuchu Hosp), Kimura M (Nansho Hosp). Can Japanese patients with aphasia who can read individual kana characters correctly also read kana nonwords correctly? *Jikeikai Med J* 2005; 52: 1-6.
- 10) 谷口 洋, 松井和隆, 國本雅也, 井上聖啓. 有痛性外眼筋麻痺の2例—Tolosa-Hunt症候群の診断根拠としてのステロイドの有効性についての一考察—. *神経内科* 2004; 60(5): 535-8.
- 11) 岡 尚省, 吉岡雅之, 森田昌代, 持尾聰一郎, 井上聖啓. パーキンソン病および多系統萎縮症における¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィとValsalva試験による自律神経機能評価. *自律神経* 2004; 41(2): 181-8.
- 12) 栗田 正, 中村舞子, 伊藤保彦, 村川祐一, 豊原敬三, 川口祥子, 村上泰生, 橋本昌也, 鈴木正彦, 井上聖啓. 糖尿病患者における背側腓腹神経, 足底神経伝導検査の臨床的有用性—日本人の正常値と糖尿病神経障害への応用—. *末梢神経* 2004; 15(1): 47-54.
- 13) 高橋博達 (聖隷三方原病院), 藤島一郎, 稲生 綾, 黒田百合, 谷口 洋, 木口らん, 行功一郎, 岡田芳郎, 西村伸介. 在宅障害者に役立つ住環境整備 屋内移動 (2) 平面移動. *J Clin Rehabil* 2005; 14(3): 282-8.
- 14) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 栗田 正, 佐藤浩則, 片山

- 晃. 小脳性運動失調の定量的解析: 圧力センサーを内蔵した指 tapping 装置による検討. 神経内科 2004; 61: 99-101.
- 15) 仙石鍊平, 星野晴彦, 高木 誠, 折笠英紀, 山崎一人. 大動脈内バルーンパンピング後にコレステロール塞栓による脊髄梗塞を合併した 1 例. 臨神経 2004; 44(9): 604-8.
- 16) 村上泰生, 谷口 洋, 松井和隆, 増田洋一郎, 井上聖啓. Behcet 病との鑑別を要し, 硝子体生検により診断し得た眼・脳悪性リンパ腫の 1 例. 神経内科 2005; 62(2): 168-72.
- 17) 谷口 洋, 三村秀毅, 小澤律子, 佐藤浩則, 井上聖啓. ヘパリン起因性血小板減少症により悪化した脳血栓症の 1 例. 臨神経 2004; 44(9): 636-8.
- 18) 谷口 洋, 山口いづみ, 村上泰生, 佐藤浩則, 井上聖啓. 症状とは無関係に MRI 異常が進行した急性散在性脳脊髄炎の 1 例. 神経内科 2004; 60(6): 671-3.
- 19) 谷口 洋, 村上泰生, 仙石鍊平, 佐藤浩則, 井上聖啓. 髄液 interleukin-6 の高値をみとめた心臓粘液腫による多発性小脳出血の 1 例. 臨神経 2004; 44(10): 677-81.
- 20) 栗田 正, 中村舞子, 鈴木正彦, 井上聖啓. 塩酸 donepezil が幻視, 認知機能障害に奏効し, SPECT, 視覚性事象関連電位に改善を認めた Lewy 小体型痴呆の 72 歳女性例. 日薬物脳波会誌 2004; 6(1): 6-11.
- 21) 栗田 正, 米澤 仁, 鈴木正彦, 川口祥子, 伊藤保彦, 井上聖啓. 解離性健忘を呈した 29 歳男性例の事象関連電位と SPECT による検討. 臨神経 2004; 44(1): 14-9.

II. 総 説

- 1) 持尾聰一郎. 糖尿病性神経障害の病態生理. 日医新報 2004; 4173: 91-2.
- 2) 持尾聰一郎. 脳血管障害. 臨床医 2005; 31: 330-1.
- 3) 小澤律子, 西野一三, 桒中征哉 (国立精神・神経センター神経研究所). 筋炎をめぐるキーワード IBM. Clin Neurosci 2004; 22(10): 1198-9.
- 4) 本田英比古. 末梢神経障害の症状と診断. 医と薬学 2004; 51: 521-7.
- 5) 本田英比古. 手指屈筋反射. Clin Neurosci 2004; 22: 946-7.
- 6) 鈴木正彦. Lewy 小体型痴呆. Rad Fun 2004; 2: 102.

III. 学会発表

- 1) 岡 尚省, 森田昌代, 小野内健司, 吉岡雅之, 持尾聰一郎, 井上聖啓. パーキンソン病の幻覚と自律神経機能障害—¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ—および Valsalva 試験による検討—, 第 57 回日本自律神経学

会総会, 長崎, 10 月.

- 2) 栗田 正. パーキンソン病の認知機能の神経生理学的研究. 第 34 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 東京, 11 月. [臨神生 2004; 32(5): 400]
- 3) 仙石鍊平, 佐藤浩則, 大本周作, 長谷川節, 本田英比古, 井上聖啓, 尾野精一. 頸頭部動脈解離に皮膚膠原線維異常を認めた 3 例. 第 32 回日本頭痛学会総会. 鹿児島, 11 月.
- 4) 谷口 洋, 黒田百合, 稲生 綾, 高橋博達, 藤島一郎, 前田広士. 臨床経過から Zoster sine herpete が疑われた第 IX, X 脳神経麻痺の 60 歳女性例—Zoster sine herpete の診断に関する一考察—. 第 28 回日本嚥下医学会. 浜松, 2 月.
- 5) 鈴木正彦, 井上聖啓, 三品雅洋, 三谷和子, 石井賢二. PET による Lewy 小体型痴呆と Parkinson 病の線条体ドパミン機能の相関的解析. 第 27 回日本脳神経 CI 学会総会. 名古屋, 4 月.
- 6) 持尾聰一郎, 橋本昌也, 豊田千純子, 岡 尚省, 栗田 正, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓. 小脳性運動失調の定量的解析: 指 tapping 装置による検討 (第二報). 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 7) 岡 尚省, 吉岡雅之, 森田昌代, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 早期未治療パーキンソン病の ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィと自律神経機能障害. 第 45 回日本神経学会. 東京, 5 月.
- 8) 河野 優, 伊藤保彦. 橋における進行性梗塞の臨床的特徴. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 9) 吉岡雅之, 森田昌代, 岡 尚省, 井上聖啓. パーキンソン病とレビー小体型痴呆の発汗障害についての検討. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月. [臨神経 2004; 44: 1184]
- 10) 栗田 正, 中村舞子, 鈴木正彦, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 事象関連電位による Lewy 小体型および Alzheimer 型痴呆患者の相貌認知機能の比較. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 11) 坂本 剛¹⁾, 渡部和彦¹⁾, 川添陽子¹⁾, 三五一憲¹⁾ (都神経研), 桜庭 均 (都臨床研). Sandhoff 病, Fabry 病モデルマウスからの培養シュワン細胞株の樹立. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 12) 小野内健司, 三村秀毅, 西尾慶之, 長谷川節, 鈴木正彦, 井上聖啓. 緩徐に進行する bradylalia を主症状とした 2 症例. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 13) 中村舞子, 栗田 正, 鈴木正彦, 持尾聰一郎, 井上聖啓. Lewy 小体型痴呆と Alzheimer 型痴呆患者における相貌に関する視覚情報処理機能の比較. 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 14) 本田英比古, 長谷川節, 豊田千純子, 岡 尚省, 井上聖啓. 椎骨動脈解離における凝血学的分子マーカーの検討. 2004 第 45 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.

- 15) Suzuki M, Ishii K, Inoue K, Mishina M. Regional imbalance of striatal dopaminergic function in Parkinson's disease visualized with 11C-CFT and 11C-raclopride PET. The 1st International Symposium on Dopaminergic and Non-dopaminergic Mechanisms in Parkinson's Disease. Osaka, Dec.
- 16) Kurita A, Nakamura M, Suzuki M, Mochio S, Inoue K. Multimodal event-related potential comparisons between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. The 7th International Conference AD-PD 2005. Sorrento, Mar.
- 17) Suzuki M, Ishii K, Inoue K, Mishina M, Ishiwata K. Regional correlation of pre- and post-synaptic dopaminergic function in striatum of Lewy body disease. Society for Neuroscience's 34th Annual Meeting. San Diego, Nov. [Abstract Viewer/Itinerary Planner 1014.11]
- 18) Kurita A, Nakamura M, Suzuki M, Mochio S, Inoue K. Visual and auditory event-related potential comparisons between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. The 8th International Evoked Potentials Symposium. Fukuoka, Oct.
- 19) Suzuki M. Regional correlation of pre- and post-synaptic dopaminergic function in striatum of Lewy body disease—a voxel based analysis—. 2004 Society of Nuclear Medicine 51st Annual Meeting. Philadelphia, June. [Society of Nuclear Medicine 51st Annual Meeting abstract]
- 20) Nakamura M, Kurita A, Suzuki M, Kakigi R (National Institute for Physiological Sciences), Inoue K. Face perception is specifically impaired in dementia with Lewy body compared with Alzheimer's disease. Asian and Oceanian Symposium on Clinical Neurophysiology. Chiang Mai, Feb.

IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎. 脳神経障害(単一神経障害)の症状と対策, 糖尿病性筋萎縮症の症状と対策. 繁田幸男, 景山茂, 石井 均. 糖尿病診療事典. 第2版. 東京: 医学書院, 2004. p. 333-5.
- 2) 持尾聰一郎. 代謝性ニューロパチー, 系統疾患または内科疾患に伴う神経障害(吸収不良に伴うもの, 膠原病に伴うもの, 妊娠に伴うもの, 肺疾患). 豊倉康夫. 神経内科学書. 第2版. 東京: 朝倉書店, 2004. p. 781-8, 951-9.
- 3) 持尾聰一郎. 頭が痛い, めまいがする, 顔がひきつる, ろれつが回らない, 首が痛い. 橋本信也. 未病クリ

ニック. 東京: 中央法規出版, 2004. p. 118-23, 124-31, 142-5, 162-6, 216-9.

- 4) 岡 尚省. 立てない, 歩けない. 橋本信也. 未病クリニック. 東京: 中央法規出版, 2004. p. 318-25.
- 5) 岡 尚省. 立ちくらみがする. 橋本信也. 未病クリニック. 東京: 中央法規出版, 2004. p. 308-17.

V. その他

- 1) 磯部建夫, 村上泰生, 松井和隆. パーキンソン病患者の消化管機能について. 第4回東葛パーキンソン地域医療フォーラム. 柏, 10月.
- 2) 松井和隆. まだまだ多い脳卒中. 第6回地域医療連携フォーラム. 柏, 11月.
- 3) 栗田 正. 糖尿病神経障害の早期診断 —どこに着目すべきか—. 第4回横浜北部生活習慣病・糖尿病カンファレンス. 横浜, 2月.
- 4) 谷口 洋, 仙石錬平, 村上泰生, 佐藤浩則, 松井和隆. 脳梗塞治療薬であるヘパリン投与により症状が進行した1例. 第16回東葛神経地域セミナー. 柏, 4月.
- 5) 持尾聰一郎. 糖尿病性神経障害の診断と治療. 調布市医師会講演会. 東京, 9月.

腎臓・高血圧内科

教授：細谷 龍男 尿酸代謝・腎臓病学

教授：柴 孝也 感染症・化学療法
(医療保険指導室に外向)

助教授：川村 哲也 腎臓病学

助教授：大野 岩男 腎臓病学・リウマチ学

講師：重松 隆 腎臓病学

講師：徳留 悟朗 高血圧・腎臓病学

講師：市田 公美 尿酸代謝

講師：宇都宮保典 腎臓病学

講師：中山 昌明 腎臓病学

講師：横山啓太郎 腎臓病学

講師：山本 裕康 腎臓病学

講師：小倉 誠 腎臓病学

研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1) IgA 腎症の進行過程における腎間質微小循環について

進行性 IgA 腎症では退縮したネフロンと障害を免れたネフロンが混在しており、残存ネフロンの機能保持のためには peritubular capillary (PTC) に代表される微小血管系がいかに効率的に再構築されるかが重要と考えられる。そこで、進行性 IgA 腎症患者腎生検組織における PTC の密度とサイズを画像解析装置にて検討した。その結果、進行性 IgA 腎症において、尿管肥大と関連した PTC の再構築が腎機能保持に重要な役割をはたしている可能性が示唆された。

2) 糖尿病性腎症の尿管間質病変発症における尿管上皮細胞内 p27 発現の意義について

糖尿病性腎症 (DM 腎症) では尿管上皮細胞 (TEC) での cyclin-dependent kinase inhibitor, p27 発現が増強し G1 期静止状態にあることが報告されている。そこで、糖尿病発症マウスで片側尿管結紮モデルを作成し、TEC 内の p27 発現を解析し尿管間質病変におけるその意義を検討した。その結果、DM 腎症において尿管結紮により TEC に p27 発現増強を認め、その発現は尿管肥大とともに間質病変の発症に関与していることが示唆された。

3) 糸球体毛細血管係蹄形成における BMP4 の役割について

糸球体障害やその修復機序を考えるうえで糸球体血管係蹄の発生調節機序の解明は重要である。われわれは糸球体上皮細胞に発現する TGF- β super-

family の member である Bone morphogenetic protein (BMP) 4 に注目し、糸球体特異的に BMP4 を過剰発現 (Nephrin-Bmp 4)、あるいは拮抗阻害する (Nephrin-Noggin) トランスジェニックマウスの作成・解析を行った。その結果、Nephrin-Bmp 4 では内皮細胞の欠如による糸球体血管係蹄の形成不全が生じ、また Nephrin-Noggin ではメサンジウム細胞の欠如により虚脱した血管係蹄が認められる事がわかった。糸球体血管係蹄の重要な調節分子である Vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現を調べてみると Nephrin-Bmp 4 では VEGF の発現低下を、Nephrin-Noggin では逆に発現増強を認めた。以上から、BMP 4 は VEGF の発現調節を介して糸球体血管係蹄や糸球体・尿管周囲毛細血管の形成に寄与すると理解された。

4) 間葉系幹細胞による腎臓再生

これまで臓器幹細胞の同定とともに、これを用いて臓器そのものを再生させ移植することにより臓器不全を治癒させるという再生医療が目ざされ精力的に研究が進められている。しかし腎臓などの複雑な構造をもった臓器の再生は、それぞれの構成細胞の再生のみならずそれらを再構築させなければ臓器としての機能を持たないため、非常に難しいと考えられていた。今回我々はこの難題に挑むべく、臓器幹細胞を発育中の胎児体内の臓器発生部位に置くことで、発生段階の種々の刺激を時間的・空間的に正確に加え臓器そのものを体内で再生できないか検討した。この方法によりヒト間葉系幹細胞から複雑な構造をもった腎臓の一部の再生に成功した。

5) 腎性骨症関連

慢性透析患者の合併症である二次性副甲状腺機能亢進症の病態、治療にかんする臨床的検討が以下のように進展した。

透析患者において、カルシウム濃度上昇による副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌抑制効果には、心筋型カルシウムチャネルの遺伝子型によりその程度に差が認められる事実から、PTH 分泌制御機序には同遺伝子多型が関与している可能性が示唆されたため、培養ヒト副甲状腺細胞系を用いその事実を明らかにした。二次性副甲状腺機能亢進状態にある腫大副甲状腺に対するインターベンションとしてエタノールまたは活性型ビタミン D 誘導体であるオキサロールの直接注入を行い、その抑制効果より適応と限界について解析した。

6) 腹膜透析関連

連続携行式腹膜透析 (CAPD) の重篤な合併症である被嚢性腹膜硬化症 (EPS)、ならびにその基本的病

態の素地となる腹膜硬化症に関する基礎的、臨床的検討が以下のように進展した。

腹膜障害機序に対するブドウ糖分解物 (GDP) の関与をラットモデルにて検討した結果、GDP 投与により腹膜組織には炎症反応が惹起され、かつまた Advanced glycation end products (AGE) が形成されること、そして、抗酸化剤である sodium bisulfite がその生体反応を抑制することが明らかとなった。CAPD を離脱した長期 CAPD 患者の腹腔内所見を腹腔鏡にて観察した結果、腹膜では炎症性浸出性変化を基礎に、腹膜の癒着性病変が形成されてゆく過程が観察された。CAPD 患者の一部に非特異的に認められる炎症反応の原因の一部に、腹膜透析液の bio-incompatibility (酸性、GDP) が関与している可能性を示唆された。

7) 腎生理関連

Na 依存性マグネシウム輸送系のクローニングを行う目的で、腎尿細管培養細胞のマグネシウム耐性株の樹立を試み成功した。この耐性株は、ナトリウム依存的なマグネシウムの汲み出し機構が亢進していることを証明した。

II. 高血圧に関する研究

1) ホモシステインの培養心筋細胞に対する作用について

ホモシステイン (Hcy) は冠動脈疾患の新たな危険因子として注目されている。これまで培養心筋細胞への Hcy 刺激で蛋白合成が増加することについて報告してきたが、今回、Hcy による培養心筋細胞への直接作用及び心筋線維芽細胞との相互作用について詳細に検討した。その結果、Hcy は心筋細胞に対する直接作用のみならず、心筋線維芽細胞を介して心筋細胞の肥大に関与している可能性が示唆された。

2) 早朝高血圧は腎障害を伴う高血圧患者の臓器障害を予測する一糖尿病性腎症患者の強化降圧療法の効果一

軽度から中等度の腎障害を伴う高血圧特に糖尿病性腎症患者に自己血圧測定を指導し、従来治療に加えて早朝高血圧をより効果的に下げるために強化療法を行った。その結果、多くの腎障害患者が心血管疾患のハイリスクである早朝高血圧を持ち合わせていることが示唆された。また早朝高血圧を是正するためにはカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬として $\alpha 1$ 遮断薬の併用療法が糖尿病性腎症患者の罹患や予後に実益をもたらす得ることが示唆された。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

神経症状などを伴うキサンチン尿症タイプ II として報告されたイタリアの症例の遺伝子解析を行った。その結果、元々家系内にモリブデンコファクターサルファレースの遺伝子異常を持ち、更に神経症状などの原因となる遺伝子異常が重複発生したと考えられた。

ドイツのキサンチン尿症タイプ I の遺伝子解析を行った。複数のアミノ酸置換のため、日本医大で変異酵素を発現させ、原因となったアミノ酸置換を同定した。

腎機能障害を合併する高尿酸血症に対して、ベンズプロマロン・アロプリノール併用療法は安全で有用であることが明らかとなった。

航空機乗員における高尿酸血症を中心とした生活習慣病の変化について 3 年計画で検討を開始し、一般集団と同様に高尿酸血症の増加傾向が明らかとなった。

IV. 血管新生療法に関する研究

慢性動脈閉塞症に対する自己骨髄細胞移植による血管新生療法を開始した。

「点検・評価」

I. 腎臓病学に関する研究

1) これまで、IgA 腎症ならびに糖尿病性腎症における腎障害進展機序に関する新たな知見を報告してきた。さらに糸球体血管係蹄の再生過程における重要な分子の解明を行った。最近では間葉系幹細胞による腎再生の可能性も報告し、今後臨床応用への残された課題を解明していきたい。

2) 従来からの研究テーマである、腎性骨症と腹膜透析、腎生理にかんして、一定の成果を達成する事ができたと考える。また新規研究テーマとして慢性動脈閉塞症に対する自己骨髄細胞移植による血管新生療法を開始した。

3) 腎性骨症では、他施設と共同研究によって病態の成立機序における遺伝子を明らかにし、機能解析を行っている。研究成果の一部は特許申請が行われている。

4) 腹膜透析では、最大の合併症である被嚢性腹膜硬化症の基礎的、臨床的知見を重ねることができた。

5) 腎生理の分野では、他大学との共同研究により、優れた業績を達成する事ができた。

II. 高血圧に関する研究

2004 年度は臨床研究においては、腎障害を伴う高

血圧患者特に糖尿病性腎症で早朝高血圧がコントロールされていない患者が多いこと、これらの患者に強化降圧療法を行い厳格に血圧をコントロールすることが腎障害の進行予後を左右する可能性があることを明らかにした。さらに基礎研究では心血管疾患の独立した危険因子と考えられているホモシステインの心臓への作用を *in vitro* で検討し、ホモシステインが心筋細胞に対する直接作用のみならず、心筋線維芽細胞を介して心筋細胞の肥大に関与している可能性を明らかにした。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

各種キサンチン尿症の遺伝子解析については今後とも諸外国と共同で行っていく予定である。

アロプリノールの副作用の点から、治療に制約の多い腎機能障害を合併する高尿酸血症に対して、ベンズプロマロン・アロプリノール併用療法が有用であることが明らかとなったことは、臨床的に重要なエビデンスを与えるものといえる。

今後ともある一定の母集団である航空機乗員において、高尿酸血症を中心とした生活習慣病の変化について継続して調査を行っていく予定である。

IV. 血管新生療法に関する研究

今後、自己骨髄細胞移植および自己抹消血幹細胞移植による血管新生療法を末期腎不全患者の慢性動脈閉塞症に応用していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kobayashi S, Ohnuma K¹⁾, Uchiyama M¹⁾, Iino K¹⁾, Iwata S¹⁾, Dang NH (Univ of Texas), Morimoto C¹⁾ (Tokyo Univ). Association of CD26 with CD45RA outside lipid rafts attenuates cord blood T-cell activation. *Blood* 2004; 103: 1002-10.
- 2) Ohta T¹⁾, Sakano T¹⁾ (Hiroshima Prefectural Hosp), Igarashi T (Tokyo Univ), Itami N²⁾, Ogawa T²⁾ (Nikko Memorial Hosp), Members of the ARF associated with renal hypouricemia research group (Ichida K et al). Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1447-53.
- 3) Murata C¹⁾, Taniyama M¹⁾, Kuriyama S, Muramatsu T, Atsumi Y¹⁾ (Saiseikai Chuou Hosp), Matsuoka K, Suzuki Y. Meta-analysis of three diabetes population studies; association of an active ALDH2 genotype with maternal inheritance of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66

(Suppl 1): s45-7.

- 4) Yamashita H¹⁾, Yamashita T¹⁾, Miyamoto M (Tokushima Univ), Shigematsu T, Kazama JJ (Niigata Univ), Shimada T²⁾, Yamazaki Y²⁾ (KirinBeer), Fukumoto S (Tokyo Univ), Fukagawa M (Kobe Univ), Noguchi S¹⁾ (Beppunoguchi Hosp). Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 51: 55-60.
- 5) Shigematsu T, Kazama JJ¹⁾, Yamashita T (KirinBeer), Fukumoto S (Tokyo Univ), Hosoya T, Gejyo F¹⁾ (Niigata Univ), Fukagawa M (Kobe Univ). Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 250-6.
- 6) Yokoyama K, Katoh N, Kubo H (Aoto Jin Clinic), Murai S (Murai Clinic), Imamura N (Minami Tamachi Clinic), Shoji R (Minami Ooi Clinic), Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S (Takasu Clinic), Yoshida Y¹⁾, Kono T¹⁾ (Mihama Hosp), Hosoya T. Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 383-4.
- 7) Takemoto F¹⁾, Hoshino J¹⁾, Sawa N¹⁾, Tamura Y¹⁾, Tagami T¹⁾, Yokota M¹⁾, Katori H¹⁾, Yokoyama K, Ubara Y¹⁾, Hara S¹⁾, Takaichi K¹⁾, Yamada A¹⁾ (Toranomom Hosp), Uchida S (Teikyo Univ). Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjögren syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 181-4.
- 8) Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H, Kim K, Nakamoto M, Ohira S, Shoji T. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 729-37.
- 9) Ito M, Iidawa S, Izuka M, Haito S, Segawa H, Kuwahata M, Ohkido I, Ohno H, Miyamoto K. Interaction of a farnesylated protein with renal type IIa Na/Pi co-transporter in response to parathyroid hormone and dietary phosphate. *Biochem J* 2004; 377(Pt 3): 607-16.
- 10) Numata M, Nakayama M, Hosoya T, Hoff CM¹⁾, Holmes CJ¹⁾ (Baxter Healthcare Corporation), Schalling M²⁾, Nordfors L²⁾ (Karolinska Institutet), Lindholm B (Huddinge Univ Hosp). Possible pathological involvement of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) for

- development of encapsulating peritoneal sclerosis in Japanese CAPD patients. *Clin Nephrol* 2004; 6: 455-60.
- 11) Nutahara K¹⁾, Higashihara E¹⁾, Horie S (Teikyo Univ School of Med), Kamura K (Sakura National Hosp), Tsuchiya K (Kidney Center, Tokyo Women's Medical Univ), Mochizuki T (Hokkaido Univ Graduate School of Med), Hosoya T, Nakayama T (Nihon Univ School of Med), Yamamoto N (Hikari City General Hosp), Higaki Y (National Hosp, Tokyo Disaster Medical Center), Shimizu T¹⁾ (Kyorin Univ School of Med), Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c18-23.
 - 12) Nakayama M, Yoshimura K, Maruyama Y, Numata M, Hosoya T, Izumi G. Possible involvement of cross-linking advanced glycation end-products in long-term CAPD peritoneal degeneration. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1664-5.
 - 13) Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, Matsuyama Y, Negawa T, Yamada K, Matsushima M, Nakayama M, Hosoya T, Era E. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: Examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66(5): 1988-93.
 - 14) Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, Kobayashi S, Yamagishi H, Hosoya T. Reduction of peritoneal membrane permeability by long-term use of neutral pH peritoneal dialysis solution: a preliminary report in high transporters. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 392-3.
 - 15) Mitome J, Kawaguchi Y, Arase S, Okada H, Osaka N, Hanaoka K, Shimada T, Kawamura T, Hosoya T, Yamaguchi Y, Hano H. A case of renal sarcoidosis: a special reference to calcium metabolism as a diagnostic and the therapeutic implications. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 375-9.
 - 16) Kawamoto S, Yamamoto H, Nakayama M, Kawaguti Y, Hosoya T. Correction of CAPD catheter displacement using alpha-replacement method. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(1): 53-7.
 - 17) Iino Y (Nippon Medical School), Hayashi M (Keio Univ Hosp), Kawamura T, Shiigai T (Toride Kyodo General Hosp I), Tomino Y (Juntendo Univ School of Med), Yamada K (Sakura National Hosp), Kitajima T, Ideura T (Showa Univ Fujigao-ka Hosp), Koyama A (Univ of Tsukuba), Sugisaki T (Showa Univ School of Med), Suzuki H (Saitama Medical School), Umemura S (Yokohama City Univ School of Med), Kawaguchi Y, Uchida S (Teikyo Univ Hosp), Kuwahara M (Tokyo Medical and Dental Univ), Yamazaki T (Univ of Tokyo). Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. *Hypertens Res* 2004; 27: 21-30.
 - 18) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, Koda Y, Suzuki M, Kanaeda H, Kishimoto H, Oda M, Ei K, Miyazaki R, Maruyama H, Arakawa M, Hara M. Arresting dialysis related-amyloidosis: A prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a β 2 microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004; 28: 371-81.
 - 19) Hashiba H¹⁾, Aizawa S (Nakanoekota Hosp), Tamura K¹⁾, Shigematsu T, Kogo H¹⁾ (Tokuyokaka Univ). Inhibitory effects of etidronate on the progression of vascular calcification in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 241-7.
 - 20) Terawaki H, Nakayama M, Seto K, Yoshimura K, Hasegawa T. Measurement of translymphatic fluid absorption using technetium-99m human serum albumin diethylenetriamine pentaacetic acid in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8(4): 305-12.
 - 21) Hosokawa K¹⁾, Kuriyama S, Atsumi Y¹⁾, Kaneda S¹⁾ (Saiseikai Chuou Hosp), Matsuoka K. Incidence of peripheral vascular complications of the lower extremities in diabetic patients with chronic renal failure. *Ther Apheresis Dial* 2005; 9(2): 161-6.
 - 22) 五味秀穂, 山口雄一郎, 西川 元, 木村弘章, 上竹大二郎, 疋田美穂, 岡部英明, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. 10年間の継続調査をし得た健康診断例での高尿酸血症を中心とした生活習慣病の推移. *痛風と核酸代謝* 2004; 28(1): 13-8.
 - 23) 岡部英明, 水口正人, 細谷龍男, 山口雄一郎, 西川元, 木村弘章, 上竹大二郎, 疋田美穂, 五味秀穂, 市田公美, 大野岩男. Down症候群に合併する痛風, 高尿酸血症の検討. *痛風と核酸代謝* 2004; 28: 19-26.
 - 24) 栗山 哲, 大塚泰史, 飯田里菜子, 小林政司, 山岸弘子, 細谷龍男. 腹膜透析患者における早朝高血圧と降圧療法. *日腎会誌* 2005; 47: 38-45.

- 25) Kuriyama S, Yamagishi H, Otsuka Y, Iida R, Kobayashi S, Hosoya T. Ratio of prorenin to plasma renin activity as a surrogate marker for local renin angiotensin activity of the kidney in renal diseases. *Jikeikai Med J* 2004; 51(4): 105-11.
- 26) 近藤 誠, 山本裕康, 池田雅人, 堀口 誠, 宇都宮保典, 細谷龍男. 透析導入後に著しい高アンモニア血症を呈し portal-systemic shunt が発見された1例. *日内会誌* 2004; 93(8): 1637-8.
- 27) 笠井健司, 石井健夫. CAPD 中止後腹水貯留症例の予後の検討. *日透析医学会誌* 2004; 37: 977.
- 28) 川本進也, 伊藤順子, 上竹大二郎, 一之瀬方由利, 沼田美和子, 高橋 創, 川村哲也. 高脂血症合併腎疾患患者におけるアトルバスタチンの有効性と安全性に関する検討. *Ther Res* 2004; 25(9): 1839-43.
- 29) 笠井健司, 石井健夫, 小此木英男, 川口良人, 細谷龍男. 超音波検査による腸間膜肥厚の進展様式に関する検討. *腎と透析* 2004; 57(別冊 腹膜透析 2004): 392-5.
- 30) 小坂直之, 川口良人. 被嚢性腹膜硬化症 (EPS) に対する長期 N-G tube 挿入により黄視症をきたした一症例. *日透析医学会誌* 2004; 37: 2079-81.

II. 総 説

- 1) Yokoyama K. Problems in adapting the K/DOQI guidelines for Japanese patients with end stage renal failure. *Ther Apher Dial* 2004; 9: 9.
- 2) Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P (Karolinska Institutet). Inflammation and oxidative stress in ESRD—the role of myeloperoxidase. *J Nephrol* 2004; 17(Suppl 8): S72-6.
- 3) 大野岩男. 二次性ネフローゼ症候群—原因病態別考察—, 薬物. *日臨* 2004; 62: 1919-24.
- 4) 細谷龍男. 心血管リスクとしての高尿酸血症. *内科* 2004; 94(2): 257-60.
- 5) 徳留悟朗, 林 松彦(慶応大), 下澤達雄(東大), 七里眞義(東京医科歯科大). ハイリスク高血圧治療に求められるもの—大規模臨床試験 VALUE の結果を検証する—. *Pharm Med* 2004; 22(10): 59-67.
- 6) 宇都宮保典. IgA 腎症. *腎と透析* 2004; 57(6): 793-8.
- 7) 横尾 隆. 腎再生と再生医療の展望. *腎と透析* 2005; 58: 224-8.
- 8) 川村哲也, 伊藤順子, 小倉 誠, 宇都宮保典. 進行性腎障害の治療の進歩—IgA 腎症—. *日内会誌* 2004; 93: 912-22.
- 9) 山本裕康, 細谷龍男. 高血圧の病態と特徴, CAPD 患者の血圧日内変動. *血圧* 2004; 11: 1094-7.

- 10) 中山昌明, 河上牧夫. 腹膜病理組織検討会議「腹膜組織分類の現況と問題点」CAPD 患者腹膜の新たな組織分類(慈恵分類). *腎と透析* 2004; 57(別冊 腹膜透析 2004): 114-7.

III. 学会発表

- 1) Yokoo T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. *Ex vivo* regeneration of the murine kidney from human mesenchymal stem cells in cultured whole rodent embryos. The 37th Annual Meeting American Society of Nephrology. St. Louis, Nov.
- 2) Yokoyama K, Katoh N, Kubo H (Aoto Jin Clinic), Murai S (Murai Clinic), Imamura N (Minami Tamachi Clinic), ShojiR (Minami Ooi Clinic), Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S (Takasu Clinic), Yoshida Y¹⁾, Kono T¹⁾ (¹⁾Mihama Hosp), Hosoya T. Clinical significance of the K/DOQI guidelines in Japan and the schedule for blood sample collection in hemodialysis patients. The 37th Annual meeting American Society of Nephrology. St. Louis, Nov.
- 3) Maruyama Y, Numata M, Nakayama M, Lindholm B (Karolinska Institutet). Peritoneal transport character and single nucleotide polymorphisms analysis of vascular and inflammatory molecules. International Society for Peritoneal Dialysis Second Asian Chapter Meeting. India, Jan.
- 4) Kawaguchi Y. Symposium: Expanding horizons in PD: Increasing evidence that PD is a critical first-line option for your patients. The 1st Joint ISPD/EuroPD Congress on Peritoneal Dialysis. Amsterdam, Aug.
- 5) 横山啓太郎. (ワークショップ) 巣状糸球体硬化症と血漿交換療法. 第 20 回医工学治療学会. 広島, 4 月.
- 6) 笠井健司. (ワークショップ) <中性透析液, イコデキストリン透析液による腹膜透析療法の新たな展開> オーバービュー. 20 回日本医工学治療学会学術大会. 広島, 4 月.
- 7) 小此木英男, 宇都宮保典, 山岸弘子, 川村哲也, 細谷龍男. 糖尿病性腎症におけるメサンギウム細胞の泡沫化の意義について. 第 47 回日本腎臓学会学術総会. 宇都宮, 5 月.
- 8) 川村哲也. (公開シンポジウム) 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 進行性腎障害に関する調査研究「IgA 腎症の総括」. 第 47 回日本腎臓学会学術総会. 宇都宮, 5 月.
- 9) 中野広文. (シンポジウム) 要介護患者の在宅支援. 第 49 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.

- 10) 栗山 哲, 大塚泰史, 飯田里菜子, 小林政司, 細谷龍男. PD 患者における仮面高血圧の頻度と降圧療法的重要性. 第 49 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
- 11) Yokoyama K. (国際シンポジウム) The evaluation of coronary artery stenosis and calcification by 16-slices multislice CT in ESRD patients. 第 49 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
- 12) 川口良人. (ワークショップ) 腹膜保全～CAPD 患者の明日のために; 限外濾過不全の診断と対策. 第 49 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
- 13) 中山昌明. (教育講演) 腹膜透析療法の現状と治療の位置づけ. 第 49 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
- 14) 重松 隆. (シンポジウム 04-6) リンバランスと塩酸セペラマー. 第 49 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
- 15) 栗山 哲, 大塚泰史, 飯田里菜子, 小林政司, 徳留悟朗, 細谷龍男. 顕性糖尿病性腎症における ARB/Ace-I と α 遮断薬併用療法の早期高血圧に対する降圧作用と線溶系因子に与える影響. 第 27 回日本高血圧学会総会. 宇都宮, 10 月.
- 16) 石川匡洋, 原洋一郎, 近藤 誠, 遠藤 聡, 林 文宏, 栗山 哲, 徳留悟朗, 細谷龍男. 培養心筋細胞に対するホモシステインの作用についての検討. 第 27 回日本高血圧学会総会. 栃木, 10 月.
- 17) 細谷龍男. (教育講演) 高尿酸血症と腎障害. 第 34 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 11 月.
- 18) 菅野直希, 林 晃一¹⁾, 脇野 修¹⁾, 高松一郎¹⁾, 立松 覚¹⁾, 神田武志¹⁾, 徳留悟朗, 細谷龍男, 猿田享男¹⁾ (慶應大). T 型 Ca チャネル抑制薬が Rho/Rho-kinase 系に与える多様性. 第 8 回日本心血管内分泌代謝学会総会. 宮崎, 11 月.
- 19) 市田公美. (ワークショップ) 低尿酸血症は, 生体に影響を及ぼすか? 第 38 回日本痛風・核酸代謝学会. 東京, 2 月.
- 20) 重松 隆. (教育講演) 高リン血症の病態と治療. 第 34 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 大野岩男, 細谷龍男. 高尿酸血症と腎障害. 富田公夫, 下条文武, 秋澤忠男編. 腎臓病, 診断と治療の最前線. 東京: 先端医療技術研究所, 2005. p. 129-33.
- 2) 細谷龍男. 腎障害, 尿路結石. 細谷龍男編. 実地医家にすぐ役立つ高尿酸血症・痛風診療ハンドブック. 東京: 文光堂, 2004. p. 70-3.
- 3) 宮崎陽一. 腎発生と BMP4. 伊藤克己編. Annual Review 2005 腎臓. 東京: 中外医学社, 2005. p. 1-6.
- 4) 横尾 隆. 発生プロセスを用いた腎臓再生法の開

- 発. 浅野 泰, 下条文武, 秋澤忠男編. 先端医療シリーズ 31: 腎臓病一診断と治療の最前線. 東京: 先端医療技術研究所, 2005. p. 150-4.
- 5) 川村哲也. 紫斑病性腎炎. 富野康日己編. 図解 腎臓内科学テキスト. 東京: 中外医学社, 2004. p. 186-7.

V. その他

- 1) 細谷龍男. 高尿酸血症と腎障害. 平成 17 年度日本内科学会生涯教育講演会. 大阪, 3 月.
- 2) 横山啓太郎. (ワークショップ) K/DOQI ガイドラインの日本における臨床的意義. 第 23 回腎と骨代謝研究会学術集会. 東京, 9 月.
- 3) 川口良人. (特別講演) CAPD の現状と将来の展望. 第 20 回新潟 CAPD セミナー. 新潟, 11 月.
- 4) 川村哲也. IgA 腎症の総括. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 2004; 7-13.
- 5) 川村哲也. ヒト間葉系幹細胞を用いた腎臓遺伝子治療法の開発. 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「進行性腎障害に対する腎機能維持・回復療法に関する研究」平成 15 年度研究業績 2004; 27-9.

リウマチ・膠原病内科

教授：山田 昭夫 リウマチ膠原病内科

講師：黒坂大太郎 リウマチ膠原病内科

研究概要

リウマチ膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

I. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

近年，リンパ球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。また同時にテロメア長においても測定し，比較検討している。

II. 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，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。

III. 膠原病患者に対する免疫抑制剤の投与法に関する研究

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の投与法を検討した。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成している。

IV. 関節リウマチに対する血管新生抑制療法に関する研究

近年，悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目され，欧米ではすでに臨床試験も始まっている。関節リウマチにおいても，その関節炎や関節破壊のメカニズムには血管新生が大きな役割を担っている。よって血管新生抑制療法は，悪性腫

瘍の分野のみならず，関節リウマチにとっても新しい治療戦略となる可能性がある。そこで我々は，このことを検証すべく実験動物モデルを用いて，血管新生抑制物質エンドスタチンの投与実験を行い，その有用性や作用機序を詳細に検討している。

「点検・評価」

全身性エリテマトーデス，膠原病患者の末梢血リンパ球におけるテロメラーゼ活性の研究は，多くの患者さんの協力を得て展開中である。その成果の一部は日本リウマチ学会総会および日本臨床免疫学会総会に採択され，学会発表することができた。またさらにこのことを論文化し，海外欧文誌に掲載された。現在，さらにどの分画のリンパ球においてテロメラーゼ活性の上昇が起こっているのかを検討中である。関節リウマチ動物モデルにおける血管新生抑制療法についても，その有用性が確認され，現在論文を進めている。当内科はスタッフが少ないなど困難な点もあるが，徐々に体制が整いつつある。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

II. 総説

- 1) 山田昭夫.【プライマリーケアの実際 臨床研修マニュアル】プライマリーケアのコツ 疾患 アレルギー，膠原病 関節リウマチ.臨床医 2004；30(増刊)：1113-5.
- 2) 山田昭夫. 抗リウマチ薬の副作用の早期発見と治療—胃腸障害. リウマチ科 2004；32(2)：157-60.

III. 学会発表

- 1) 豊川泰彦, 安田千穂, 安田 淳, 吉田 健, 金月 勇, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. シクロスポリンが著効した赤芽球癆と自己免疫性溶血性貧血を合併した一例. 第48回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4月.
- 2) 安田 淳, 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田千穂, 豊川泰彦, 金月 勇, 横山 徹, 米田麻子, 斉藤三郎, 山田昭夫. SLE患者における末梢血リンパ球テロメラーゼ活性の臨床的意義(第4報). 第48回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4月.
- 3) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 横山 徹, 金月 勇, 豊川泰彦, 山口典子, 城 謙輔, 斉藤三郎, 山田昭夫. エンドスタチンの関節炎抑制効果における連続投与法と持続投与法の比較検討. 第48回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4月.
- 4) 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田 淳, 安田千穂, 横山 徹, 金月 勇, 豊川泰彦, 山口典子, 城 謙輔, 斉藤三

郎, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎に対するエンドスタチンの効果(第3報)血管新生関連因子の検討. 第48回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4月.

- 5) 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田 淳, 安田千穂, 横山 徹, 金月 勇, 豊川泰彦, 山口典子, 城 謙輔, 齊藤三郎, 山田昭夫. マウスコラーゲン誘導性関節炎に対するエンドスタチンの効果 血管新生関連因子の検討. 第25回日本炎症・再生医学会. 東京, 6月.

IV. 著 書

- 1) 山田昭夫. 分類不能結合組織症候群. 越智隆弘, 菊地臣一編. NEW MOOK 整形外科14: 膠原病類縁疾患. 東京: 金原出版, 2004. p.193-6.
- 2) 山田昭夫. 再発性多発軟骨炎. 越智隆弘, 菊地臣一編. NEW MOOK 整形外科14: 膠原病類縁疾患. 東京: 金原出版, 2004. p.197-200.
- 3) 山田昭夫. リウマチ性多発筋痛症. 山口 徹, 北原光夫総編集. 今日の治療指針2005. 東京: 医学書院, 2004. p.589-90.
- 4) 山田昭夫. 検査項目の選択と臨床検査の総合評価—膠原病. 和田 攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義編. 臨床検査ガイド2005-006. 東京: 文光堂, 2005. p.51-7.

V. その他

- 1) 山田昭夫. 関節リウマチの免疫学的治療. オホーツク臨床免疫フォーラム. 北見, 7月.
- 2) 山田昭夫. 膠原病ははたして難病か? 朝日新聞市民講座「いのちふくらまそう健康フォーラム」. 東京, 11月.
- 3) 山田昭夫. 関節リウマチの免疫学的治療法. 新潟リウマチ医の会. 新潟, 2月.
- 4) 山田昭夫. 難病相談会. 東京都難病団体連絡協議会, 膠原病友の会主催難病相談会. 小金井, 2月.

循 環 器 内 科

教授: 望月 正武	循環器学
教授: 清水 光行	循環器学
助教授: 谷口 郁夫	循環器学
助教授: 池脇 克則	循環器学
講師: 谷口 正幸	循環器学
講師: 関 晋吾	循環器学
講師: 杉本 健一	循環器学
講師: 小川 和彦	循環器学
講師: 吉田 哲	循環器学
講師: 芝田 貴裕	循環器学
講師: 本郷 賢一	循環器学
講師: 佐々木英樹	循環器学
講師: 山根 禎一	循環器学
講師: 川井 真	循環器学
講師: 小武海公明	循環器学

研 究 概 要

I. 臨床研究

1. 大規模臨床試験

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

JIKEI HEART Study は ACE 阻害薬を含む従来治療を受けている虚血性心疾患, または心不全を伴う日本人の高血圧患者を対象に, バルサルタン内服の予後改善効果を調べる大規模臨床試験 (PROBE 法) で, 本邦におけるこの分野での初めての臨床試験であり, 慈恵独自に目標登録数 3,000 症例を目指し登録を行ってきた。

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

日本心電学会の主催で日本循環器学会の協賛のもと開始された, 心房細動の薬物療法に関する多施設共同無作為化比較試験—洞調律維持治療と心拍数調節治療との比較試験—である。本学でも倫理委員会の承認を受けて 2004 年 4 月より, 不整脈班を中心として登録参加を行っている。先の欧州にて行われた AFFIRM 試験で指摘された種々の問題点を解決する目的で, 本邦での症例登録を前提にしてリズムコントロールとレートコントロールの選択肢のいずれを選択すべきか, という質問への回答を明確に提示する目的である。

3) J-CHF (Assessment of Beta-Blocker Treatment in Japanese Patients with Chronic Heart Failure)

慢性心不全における β 遮断薬による治療確立のための大規模臨床試験であり、非盲検無作為化並行群間比較試験の方式をとり慢性心不全患者を対象として、 β 遮断薬カルベジロール3用量群(2.5 mg, 5 mg, 20 mg)の有効性、安全性の比較により至適用量を知り、レスポnder、ノンレスポnder患者の背景検索を行い、本治療法におけるテーラー・メード医療を確立することを目的とする。登録期間は2003年7月5日から2007年12月で現在進行中である。

2. 不整脈

心房細動に対するカテーテルアブレーション治療を積極的に推進している。未だ未知の事柄が多く、治療方法や治療適応の拡大、治療効果の評価など幅広く検討を加えて学会に提言している。今年度は以下の検討を行った。1. 洞機能不全を伴う発作性心房細動に対するカテーテル肺静脈隔離術の効果と自律神経系への影響 2. 肺静脈隔離術後の心房細動誘発性と長期予後の関係 3. 慢性心房細動への肺静脈隔離術の治療効果 4. 上室性期外収縮に対する肺静脈隔離術の抑制効果。

3. 脂質代謝

安定同位体を使ったトリプルトレーサースタディー

昨年確立したトリプルトレーサースタディーを使って、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の脂質代謝、糖代謝に及ぼす影響を検討している。また、インスブルグ大学、マールブルグ大学とは腎不全患者におけるスタチンの脂質代謝に及ぼす効果を、ペンシルベニア大とは家族性高コレステロール血症ホモ接合体でのMTP阻害薬、糖尿病患者でのロシグリタゾン、HIV患者でのプロテアーゼ阻害薬の効果を検討する共同研究が進行中である。さらに、ハーバード大学公衆衛生院とは、アポ蛋白AII, CI, CIIのTG-richリポ蛋白代謝における意義と題するNIH grant(HL69376)の共同研究者として参加している。

4. 核医学

QGSによる虚血性心疾患の予後予測試験であるJ-ACCESSに参加。多施設共同研究(117施設, 4,670例)で当科症例の30例に関して現在調査中。

II. 基礎研究

1. 心筋細胞生理

我々のグループでは、心筋収縮・弛緩の調節メカニズムにつき、生理学的手法及び分子生物学的手法を用いて検討を行っている。本年度は、筋小胞体よりのCa放出機構測定装置が新たに使用可能となり、筋小胞体Caポンプ機能改変マウスを用いた研究を行っている。また、体液性因子として交感神経 α 受容体刺激及びアンジオテンシンIIの心筋細胞内Ca動態へ及ぼす影響についても検討している。特に α 受容体刺激については、L型Caチャネルに対する新たな情報伝達系の関与につき確立・報告した。

2. 心筋代謝

糖尿病ラット摘出灌流心における虚血再灌流障害とそのメカニズムの検討: 薬剤(STZ)誘発性糖尿病ラットにおいては心筋虚血耐性が亢進しており、虚血プレコンディショニングの心筋保護効果も保持されていることが判明。今後この機序を解明するために、インスリン治療糖尿病ラットを作成し、摘出灌流心における虚血耐性の検討を予定。また選択的、非選択的SU受容体拮抗薬をもちいて心筋ミトコンドリア K_{ATP} 阻害の違いから虚血プレコンディショニングの機序を解明する予定。

3. 不整脈

心房細動は心不全や高血圧としばしば合併し、病態を増悪させる因子の一つである。心房細動の発生基盤の一つとして、コネキシン発現の異常が重要であると考えられる。そこで、心筋特に心房筋でのコネキシン発現を蛍光免疫染色等の手法を用いて検討を行っている。高血圧ラットやウサギ高頻度ペースングによる疾患モデルを用いて検討を行った。コネキシン40, 43といったタンパク質の局在、分布を検討し、さらにはRAA系との関わりについても検討する予定である。

「点検・評価」

2002年1月より症例登録を開始した、慈恵医大循環器内科独自のJIKEI HEART Studyは2004年11月末日にて新規症例登録が完了となり、目標登録数を上回る3,085症例に上った。今後は半年と1年後のフォローアップ検査を着実にを行い、結果の集計となる予定である。また、不整脈班が中心となり参加しているJ-RHYTHMは徐々に登録症例数を伸ばしており、2005年度中には登録終了を迎える予定で結果の集計待ちとなる。J-CHFは心不全の未治療症例を選ぶ必要があり、症例登録が比較的伸び悩ん

でいるが着実に症例数を増やし進めていく予定である。

各研究班での研究は臨床・基礎共に、確実な結果を踏まえながら日々推進されている。

心臓カテーテル班では、附属4病院間のネットワークシステム構築によって統合されたデータの管理と利用が可能となり、臨床研究のデータ解析を行っている。不整脈班では過去3年間における心房細動根治術（カテーテル肺静脈隔離術）の症例数が150例を超え、国内でも有数の施設として認知されている。治療効果は発作性心房細動で約93%、慢性心房細動で約80%と良好な結果を得ている。また本年度の臨床論文として、英文3報、邦文5報を出版した。脂質代謝班は、今年度も海外との共同研究を含む幾つかの研究の成果を海外原著論文として発表することができた。また、安定同位体の代謝実験を実施しているのは国内では当施設だけであり、この領域の中心的存在として評価されるように学会発表、論文報告を通してアピールする。基礎研究においても各班共に独自の実験系で基礎研究を推進しており、次年度の循環器学会や心不全学会、ISHR、AHA等の学会発表に向けて準備を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mochizuki S, Shimizu M, Taniguchi I, Kanae K, Yoshida S, Tajima N, Dahlof B. JIKEI HEART Study—A morbi-mortality and remodeling study with valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Drug Ther* 2004; 18: 305-9.
- 2) Yamane T, Miyanaga S, Inada K, Matsuo S, Miyazaki H, Date T, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. A focal source of atrial fibrillation in the superior vena cava: Isolation and elimination by radiofrequency ablation with the guide of basket catheter mapping. *KL-JICE* 2004; 11: 1-4.
- 3) Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, Watanabe H, Endo A, Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J, Mochizuki S. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apo A-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 172: 39-45.
- 4) Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y, Wakikawa T, Kido T, Mochizuki S. Fenofibrate effectively reduces remnants, small dense LDL, and increases HDL particle number in hypertriglyceridemic men—a nuclear magnetic resonance study. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 278-85.
- 5) Onoda S, Mutoh M, Ishikawa T, Sakamoto H, Yamaguchi J, Okada H, Tsurusaki T, Kubota T, Takizawa S, Yagi H, Mori C, Nagasawa H, Shibata T, Yoshida S, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Usefulness of 6 Fr right Judkins catheter for mechanically extracting a massive intracoronary thrombus from an ectatic right coronary artery. A report on two different cases of thrombectomy. *Jpn Heart J* 2004; 45: 673-8.
- 6) Okumura H, Nagaya N, Itoh T, Okano I, Hino J, Mori K, Tsukamoto Y, Ishibashi-Ueda H, Miwa S, Tambara K, Toyokuni S, Yutani C, Kangawa K. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation* 2004; 109(2): 242-8.
- 7) Nagai M, Horikoshi K, Izumi T, Seki S, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Cardioprotective action of an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker in renovascular hypertensive rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18(5): 353-62.
- 8) Shibata T, Watanabe H, Tsurusaki T, Minai K, Ogawa T, Iwano K, Tamura T, Yoshida S, Mutoh M, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Do indices of coronary conductance after reperfusion reflect the extent of salvaged myocardium? *Jpn Heart J* 2004; 45(3): 387-96.
- 9) Tanaka Y, Nagai M, Date T, Okada T, Abe Y, Seki S, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Effects of bradykinin on cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats. *Hypertens Res* 2004; 27: 865-75.
- 10) Ishikawa T, Mori C, Abe Y, Aramaki K, Takeda H, Tanaka Y, Sugiura T, Yagi H, Seo A, Shibata T, Yoshida S, Mochizuki S. A case report of late coronary stent thrombosis manifested as acute myocardial infarction 19 months after stenting. *Jpn Heart J* 2004; 45(1): 147-52.
- 11) Nishida K, Yamaguchi O, Hirotsani S, Hikoso S, Higuchi Y, Watanabe T, Takeda T, Otsuka S, Morita T, Kondoh G, Uno Y, Kashiwase K, Taniike M, Nakai A, Matsumura Y, Miyazaki J, Sudo T, Hongo K, Kusakari Y, Kurihara S, Chien KR, Takeda J, Hori M, Otsu K. p38alpha mitogen-activated protein kinase plays a critical role in cardiomyocyte survival but not in cardiac hypertro-

- phic growth in response to pressure overload. *Mol Cell Biol* 2004; 24(24) : 10611-20.
- 12) Asahi M, Otsu K, Nakayama H, Hikoso S, Takeda T, Gramolini AO, Trivieri MG, Oudit GY, Morita T, Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Hiro-tani S, Yamaguchi O, Peterson A, Backx PH, Kurihara S, Hori M, MacLennan DH. Cardiac-specific overexpression of sarcolipin inhibits sarco (endo) plasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA2a) activity and impairs cardiac function in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(25) : 9199-204.
 - 13) Ikewaki K, Cain W¹⁾, Thomas F²⁾, Shamburek R²⁾, Zech LA²⁾, Usher D¹⁾ (¹Univ Delaware), Brewer, HB Jr.²⁾ (²NIH), Rader DJ (Univ Pennsylvania Medical Center). Abnormal *in vivo* metabolism of apoB-containing lipoproteins in human apoE deficiency. *J Lipid Res* 2004; 45: 1302-11.
 - 14) Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1008-15.
 - 15) Yamane T, Date T, Sugimoto K, Mochizuki S. Confluent inferior pulmonary veins in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 107.
 - 16) Shah D, Yamane T, Choi KJ, Haissaguerre M. QRS subtraction and the ECG analysis of atrial ectopics. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9 (4) : 389-98.
 - 17) Yamane T, Miyanaga S, Inada K, Matsuo S, Miyazaki H, Date T, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. A focal source of atrial fibrillation in the superior vena cava: isolation and elimination by radiofrequency ablation with the guide of basket catheter mapping. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11: 131-4.
 - 18) Yamakawa M, Liu LX, Belanger AJ, Date T, Kuriyama T, Goldberg MA, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Expression of angiopoietins in renal epithelial and clear cell carcinoma cells: regulation by hypoxia and participation in angiogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F649-57.
 - 19) Yamazaki T, Taniguchi I, Kurusu T, Shimazu Y, Hashizume Y, Takikawa K, Kuwata M, Onodera T, Yoshikawa M, Mochizuki S. Effect of amlodipine on vascular responses after coronary stenting compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circ J* 2004; 68: 328-33.
 - 20) Taniguchi I. Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Int Med* 2005; 44: 89-90.
 - 21) Ikewaki K, Millar JS¹⁾, Maugeais C¹⁾, Kolansky DM¹⁾, Barrett PHR (Univ Western Australia), Budreck EC¹⁾, Boston RC¹⁾, Tada N, Mochizuki S, Defesche JC¹⁾, Wilson JM¹⁾, Rader DJ¹⁾ (¹Univ Pennsylvania Medical Center). Complete deficiency of the LDL receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 560-5.
 - 22) Ishikawa T, O-Uchi J, Mochizuki S, Kurihara S. Evaluation of the cross-bridge-dependent change in the Ca^{2+} affinity of troponin C in aequorin-injected ferret ventricular muscles. *Cell Calcium* 2005; 3: 153-62.
 - 23) Ishikawa T, Yagi H, Ogawa T, Mori C, Takeda H, Sakamoto H, Mutoh M, Seo A, Shibata T, Yoshida S, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Deteriorative effect of smoking on target lesion revascularization after implantation of coronary stents with diameter of 3.0 mm or less. *Circ J* 2005; 69: 227-31.
 - 24) Luo Z, Akita GY, Date T, Treleaven C, Vincent KA, Woodcock D, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Adenovirus-mediated expression of beta-adrenergic receptor kinase C-terminus reduces intimal hyperplasia and luminal stenosis of arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts in pigs. *Circulation* 2005; 111(13) : 1679-84.
 - 25) Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, Yamakawa M, Luo Z, Vincent KA, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Expression of constitutively stable hybrid hypoxia-inducible factor-1 protects cultured rat cardiomyocytes against simulated ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C314-20.
 - 26) Kasai T, DePuey EG, Sponder I. "W-shaped" volume curve with gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med* 2005; 19(1) : 59-64.
 - 27) 古賀 純. 虚血性心疾患に対する骨髄単核球移植に all trans retinoic acid を併用した選択的冠細動脈新生療法に関する基礎的検討. *慈恵医大誌* 2004; 119 (6) : 413-9.
 - 28) 久保田建之, 山口淳一, 東谷迪昭, 松嶋秀和, 阪本宏志, 石川哲也, 岡田尚之, 遠田賢治, 滝沢信一郎, 仲

- 野陽介, 鈴木輝彦, 水野雅之, 鶴崎哲士, 小野田学, 布田有司, 武藤 誠, 今井嘉門, 堀江俊伸. 急性心筋梗塞発症により心原性ショックを呈した Churg-Strauss 症候群の救命例: 慢性期冠動脈造影により梗塞責任血管の再疎通を確認した 1 例. J Cardiol 2004; 44: 153-9.
- 29) 遠田賢治, 布田有司, 滝沢信一郎, 東谷昭昭, 水野雅之, 阪本宏志, 石川哲也, 岡田尚之, 山口淳一, 武藤誠, 今井嘉門, 堀江俊伸. 下壁誘導にて ST 上昇を認めた特異性心室細動の 1 症例. 不整脈 2005; 21: 79-82.
- 30) 池脇克則, 中田佳延, 遠山潤一郎, 脇川友宏, 貴堂としみ, 望月正武. 高用量シンバスタチンの脂質改善効果の検討—プラバスタチンとの比較. Prog Med 2004; 24: 1743-9.
- 31) 井上彰雅, 阿部祐一, 橋本浩一, 笠井督雄, 小武海公明, 芝田貴裕, 望月正武, 横井良彦, 川口 聡, 石丸新. 神経線維腫症に腹部大動脈一下大静脈瘻を合併しステントグラフト内挿術が有用であった 1 例. 心臓 2005; 37: 478-82.
- 32) 宮崎秀和, 柴山健理, 古賀 純, 久能 守, 武田 聡, 岩野圭二, 関 晋吾, 野間健司, 伊達太郎, 稲田慶一, 松尾征一郎, 宮永 哲, 山根禎一, 杉本健一, 阿部邦彦, 望月正武. 心房細動抑制を目的とした両心房連結部位からの持続的心房中隔ペーシング. 不整脈 2004; 20 (3): 211.
- 33) 稲田慶一, 山根禎一, 阿部裕一, 松尾征一郎, 宮永哲, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. 失神を繰り返す脚枝間リエントリー性心室頻拍に対してカテーテルアブレーションが有効であった肥大型心筋症の 1 例. 心臓 2004; 36(Suppl. 4): 95-100.
- 34) 宮永 哲, 山根禎一, 稲田慶一, 松尾征一郎, 宮崎秀和, 伊達太郎, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. 心房細動停止時に洞停止を伴う徐脈頻脈症候群に対するカテーテル肺静脈隔離術の効果の検討. 心電図 2005; 25 (3): 205-9.
- 35) 宮崎秀和, 柴山健理, 古賀 純, 久能 守, 武田 聡, 岩野圭二, 関 晋吾, 野間健司, 伊達太郎, 稲田慶一, 松尾征一郎, 宮永 哲, 山根禎一, 杉本健一, 望月正武, 阿部邦彦. 心房細動抑制を目的とした両心房連結部位からの持続的心房中隔ペーシング. 不整脈 2004; 20 (3): 367-74.
- 36) 山根禎一. 【危険な不整脈】長期的対策 心不全治療薬の突然死予防効果. 臨床医 2005; 31(2): 235-7.
- 37) 阿部邦彦, 松尾征一郎, 宮永 哲, 宮崎秀和, 伊達太郎, 山根禎一, 杉本健一, 望月正武. 通常型心房粗動に対するカテーテルアブレーション時に冠状静脈洞近位部で分裂電位が記録される症例の電気生理学的検討. 心臓 2004; 36(Suppl. 4): 24-30.
- 38) 山根禎一. 【心房細動 UPDATE】肺静脈起源の心房細動に対するカテーテルアブレーション (解説/特集). 医のあゆみ 2004; 211(12-13): 1127-31.
- 39) 山根禎一. 肺静脈アブレーションによる心房細動の治療. 心臓 2004; 36(5): 383-9.
- 40) 桑田雅雄, 岡崎史子, 西林由美, 小野寺達之. 副腎ステロイド使用下の DIC を伴う敗血症に対して BIPM が著功した一症例. 今日の感染症 2004; 23: 10-11.
- 41) 川井 真, 太田正人, 野尻明由美, 栗須 修, 田村忠司, 望月正武. 内臓心房錯位症候群に合併した両大血管右室起始症 (ファロータイプ) の 1 例. 心臓 2005; 37: 322-7.

II. 総 説

- 1) 谷口郁夫, 藤田敏郎, 竹内和久, 宝金清博, 馬場園哲也. ハイリスク高血圧患者の大規模臨床試験; VALUE Study から何をまなぶか? Pharm Med 2005; 23: 61-3.
- 2) 中田佳延, 池脇克則. メタボリック症候群のパラダイムシフト. 治療 2004; 86: 2157-63.
- 3) 遠山潤一郎, 池脇克則. 糖尿病・高血圧を合併した高脂血症の治療. Complication 2004; 9: 163-8.
- 4) 中田佳延, 脇川友宏, 池脇克則. コレステロール逆転送系関連因子. 臨検 2004; 48: 1271-6.
- 5) 中田佳延, 池脇克則. 高脂血症. ファーマステージ 2004; 12: 45-54.
- 6) 谷口郁夫, 望月正武. 循環器疾患治療スタンダード; 妊娠と心疾患. 今月の治療 2004; 11: S336-8.
- 7) 谷口郁夫, 望月正武. 高齢者の降圧薬の選択は? 肥満と糖尿病 2004; 3: 142-3.
- 8) 谷口郁夫, 西崎 統, 青木 誠, 橋本信也. 臨床医へのパスポート; 診療に臨むための知・情・技. 臨床医 2004; 30: 502-16.
- 9) 上原良樹, 清水光行. 慢性心不全患者—外来管理のコツ—. 診断と治療 2005; 93: 63-8.
- 10) 清水光行, 望月正武. 心疾患—ARB を優先する. 呼吸と循環 2004; 52: 1131-7.
- 11) 清水光行. T 型 Ca チャネル抑制薬の心拍数に及ぼす影響. 血圧 2004; 11: 38-41.
- 12) 岡崎史子, 望月正武. インフルエンザワクチンの勧め. Med Pract 2004; 12: 2104.

III. 学会発表

- 1) Takeda T, Asahi M, Yamaguchi O, Hikoso S, Nakayama H, Higuchi Y, Kashiwase K, Watanabe T, Taniike M, Tsujimoto I, Nakai A, Matsumura Y, Nishida K, Kusakari Y, Kawai M, Hirano S, Hongo K, Kurihara S, Otsu K, Hori M (Osaka Univ Grad Schl of Med). Presenilin 2 regulates excita-

- tion-contraction coupling in hearts. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar. [Circ J 2005; 69 (Suppl): 193]
- 2) Kawai M, Morimoto S, Hirano S, Ohuchi J, Kusakari Y, Komukai K, Hongo K, Kurihara S, Mochizuki S. A directly measurement of SR Ca²⁺ content in mouse ventricular muscle—not vesicular SR—. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar. [Circ J 2005; 69(Suppl): 521]
 - 3) 武藤 誠¹⁾, 阪本宏志¹⁾, 石川哲也¹⁾, 岡田尚之¹⁾, 小野田学¹⁾, 鶴崎哲士¹⁾, 東谷迪昭¹⁾, 今井嘉門¹⁾, 堀江俊伸¹⁾, 山口淳一¹⁾ (埼玉循環器・呼吸器センター), 永澤英孝, 芝田貴裕, 望月正武. Multi-Link Penta stentの初期および慢性期治療成績. 第13回日本心臓血管インターベンション学会学術集会. 名古屋, 7月.
 - 4) 武藤 誠¹⁾, 石川哲也¹⁾, 阪本宏志¹⁾, 岡田尚之¹⁾, 山口淳一¹⁾, 鶴崎哲士¹⁾, 東谷迪昭¹⁾, 遠田賢治¹⁾, 今井嘉門¹⁾, 堀江俊伸¹⁾, 小野田学¹⁾ (埼玉循環器・呼吸器センター), 望月正武. 総ステント長30 mm以上のPCIにおける再狭窄規定因子の検討. 第52回日本心臓病学会学術集会. 京都, 9月.
 - 5) 石川哲也¹⁾, 武藤 誠¹⁾, 阪本宏志¹⁾, 小野田学¹⁾, 鶴崎哲士¹⁾, 今井嘉門¹⁾, 堀江俊伸¹⁾ (埼玉循環器・呼吸器センター), 望月正武. 血行再建術後の陳旧性心筋梗塞の心原性入院規定因子. 第52回日本心臓病学会. 京都, 9月.
 - 6) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Cross-bridge-dependent change of Ca affinity of troponin C during relaxation studied in aequorin-injected tetanized ferret papillary muscles. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar.
 - 7) Ishikawa T, Muto M, Fuda Y, Sakamoto H, Enta K, Okada H, Onoda S, Tsurusaki T, Higa-shitani M, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Differential impact of PercuSurge between successfully reperfused LAD- and RCA-related acute myocardial infarction detected with TL/BMIPP dual SPECT. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar.
 - 8) Ishikawa T, Muto M, Sakamoto H, Onoda S, Tsurusaki T, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Renal insufficiency predicts cardiac event in revascularized old myocardial infarction during long-term nitrates. The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar.
 - 9) 遠山潤一郎, 中田佳延, 貴堂としみ, 望月正武, 池脇克則. 高度の冠動脈病変によって発見されたシトステロール血症の1症例. 平成16年度日本動脈硬化学会総会 (第36回). 福岡, 7月.
 - 10) 池脇克則, 遠山潤一郎, 中田佳延, 貴堂としみ, 望月正武. アトロバスタチンの高脂血症改善効果—核磁気共鳴 (NMR) を使った解析. 平成16年度日本動脈硬化学会総会 (第36回). 福岡, 7月.
 - 11) Ikewaki K, Brewer HB Jr (NIH). (シンポジウム2 HDL増加療法) HDL increasing therapy: present and future. 第5回動脈硬化教育フォーラム. 金沢, 2月.
 - 12) Shibata T, Watanabe H, Inoue T, Onoda S, Hashimoto K, Komukai K, Yagi H, Ikewaki K, Ishikawa T, Muto M, Mochizuki S. What is an important factor for the late left ventricular remodeling? The 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar. [Circ J 2004; 68(Suppl I)]
 - 13) 笠井督雄. 「心臓核医学ガイドラインからみた虚血性心疾患: 診療に活かすEBM」—慢性期の診療—. 第12回日本心臓核医学会総会. 京都, 11月. [日心臓核医2004; 6(5): 31-2]
 - 14) Seki S, Nagai M, Takeda S, Taniguchi M, Mochizuki S. Effect of beta-blocker on sarcoplasmic reticulum Ca handling and contractility in Ca-force-frequency relationship in perfused rat heart. The 68th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004; 68 (Suppl I): 188]
 - 15) Seki S, Koga A, Miyazaki H, Kunoh M, Iwano K, Takeda S, Satoh C, Nagai M, Kanae K, Mochizuki S. Clinical significance of brain natriuretic peptide level in essential hypertensive patients. The 68th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004; 68 (Suppl I): 630]
 - 16) Seki S, Horikoshi K, Nagai M, Mochizuki S. Beta-blockers improve sarcoplasmic reticulum Ca handling and myocardial contractility in Ca-force-frequency relationship in perfused rat heart. 26th Annual Congress of European Society of Cardiology. Munich, Aug.
 - 17) Seki S, Miyanaga S, Kunoh M, Iwano K, Takeda S, Yokomizo E, Satoh C, Imamoto S, Yamazaki T, Nagai M, Mochizuki S. Brain natriuretic peptide as an indicator for severity of essential hypertensive patients. The 69th Annual Scientific

Meeting of Japanese Circulation Society. Yokohama, Mar. [Circ J 2005; 69(Suppl I): 188]

- 18) Yamane T, Miyazaki H, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Date T, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Quantitative assessment of the effect of pulmonary vein isolation on the trigger and maintenance of atrial fibrillation. The 31st International Congress on Electrophysiology. Kyoto, June.
- 19) Matsuo S, Yamane T, Inada K, Miyanaga S, Miyazaki H, Date T, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Clinical outcome of 4-pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. The 31st International Congress on Electrophysiology. Kyoto, June.
- 20) Date T, Mochizuki S, Jiang C. Adenovirus-mediated expression of p35 prevents hypoxia-reoxygenation injury. The 21st Annual Meeting of the Japanese Section of the International Society for Heart Research. Yamanashi, Nov. [J Mol Cell Cardiol 2004; 37: 1073-4]

IV. 著 書

- 1) 山根禎一, 不整脈診療のコツと落とし穴. 東京: 中山書店, 2004.
- 2) 山根禎一. 心房細動. 東京: メジカルビュー社, 2004.
- 3) 遠山潤一郎, 池脇克則. ニコチン酸. 門脇孝, 小川佳宏, 下村伊一郎. 別冊・医学のあゆみ: 糖尿病・代謝症候群 state of arts 2004-2006. 東京: 医歯薬出版, 2004. p. 769-71.
- 4) 谷口郁夫, 望月正武. β 遮断薬と臨床試験. 東京慈恵会医科大学循環器内科. COMET に学ぶ心不全治療における β 遮断薬療法のポイント. 大阪: Office 10, 2005. p. 1-4.
- 5) 谷口郁夫. 血行再建術 (PCI, CABG, 血栓溶解療法). 繁田幸男, 景山 茂, 石井 均編. 糖尿病診療事典. 第2版. 東京: 医学書院, 2004. p. 360-1.
- 6) 谷口郁夫. 心不全とその対策. 繁田幸男, 景山 茂, 石井 均編. 糖尿病診療事典. 第2版. 東京: 医学書院, 2004. p. 361-2.
- 7) 川井 真, 望月正武. 予後と QOL. 代田浩之, 野出孝一. 循環器医が診療する糖尿病と大血管障害. 東京: メジカルビュー社, 2004. p. 302-9.
- 8) 川井 真, 望月正武. 若い頃から毎日 3~4 合, 最近足にむくみが...?: アルコール性心筋症. 堀 正二, シュミレーション内科: 心不全を探る. 大阪: 永井書店, 2005. p. 136-41.
- 9) 川井 真, 望月正武. β 遮断薬 (カルベジロール) による心不全治療. 東京慈恵会医科大学循環器内科.

COMET に学ぶ心不全治療における β 遮断薬療法のポイント. 大阪: Office 10, 2005. p. 23-4.

V. その他

- 1) 笠井督雄. 『心筋シンチの活かし方』—Gated SPECT の有用性について—. 第5回道東循環画像研究会. 釧路, 4月.
- 2) 久能 守. 99m-Tc 製剤を用いた ATP 負荷心筋 SPECT における運動負荷併用による画質改善効果について. 第6回心臓核医学セミナー. 東京, 10月.
- 3) 久能 守. 脂質代謝異常を有した若年性虚血性心疾患~急性心筋梗塞を発症した左室内血栓から全身塞栓症を併発し死亡した1例~. Lipitor 4th Anniversary Lecture. 東京, 9月.
- 4) 武田 聡. 救急治療, 心肺蘇生法. 第92回成医会. 東京, 6月.
- 5) 関 晋吾. (特別講演)循環器疾患のトピックス. 第92回成医会. 東京, 6月.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授：田嶋 尚子	糖尿病学，臨床疫学
教授：阪本 要一	糖尿病学
助教授：横山 淳一	糖尿病学，内分泌学，臨床栄養学
助教授：池本 卓	血液レオロジー，糖尿病学
助教授：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
助教授：宇都宮一典	糖尿病学，血管生物学
助教授：佐々木 敬	糖尿病学，臨床遺伝学
助教授：東條 克能	内分泌学
講師：蔵田 英明	糖尿病学，代謝学
講師：根本 昌実	糖尿病学，臨床遺伝学

研究概要

I. 疫学とEBM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ならびに、小児約3,500名を対象とする肥満とその病態に関する地域調査を継続している。臨床研究にはインスリン強化療法および経口薬と心血管イベントに関する前向き研究を開始した。

II. 糖尿病の遺伝疫学的研究

糖尿病における心血管系合併症について分子遺伝学的オーダーメイド医療をめざした研究をすすめている。これまでに Multi-slice CT を用いて非観血的に測定した coronary calcification score に対し、抗酸化酵素の遺伝子群の一部に遺伝的関連性を見出した。

III. 糖尿病の再生・遺伝子治療に関する研究

僻ランゲルハンス島(膵島)，特にインスリン分泌能を有するベータ (β) 細胞は1型，2型糖尿病ともに障害されている。この β 細胞の細胞周期での G1/S transition を活性化して β 細胞の増殖を促すため、*in vivo* にて活性型 CDK4 遺伝子を β 細胞に導入する動物実験を開始した。

IV. 糖尿病の食事療法に関する研究

糖尿病の食事療法の目指すところはより良い血糖コントロールと同時に、進行しやすい血管合併症の抑止である。総摂取エネルギーの適正化とともに食事の内容もそれらの目的に沿ったものではなくてはならない。最近、血管合併症の抑止の観点から食後高血糖の改善、インスリン分泌を過度に促進させな

い事に関心が集まっている。多くの日本人が主食としている白米は食後の高血糖を助長することを明らかにし、主食の摂り方として玄米とくに発芽玄米の有用性について検討した。

V. 内分泌学に関する研究

心臓に発現する CRH type 2 β 受容体の特異的内因性リガンドであるウロコルチン II (Ucn II) の作用を心筋・非心筋細胞培養系を用いて検討した。

副腎良性腫瘍組織よりヒト癌関連遺伝子の発現プロフィールを作成し、腺腫および過形成等の病理学的相違、分泌されるホルモンの相違、腫瘍の増殖速度、サイズの違い等から遺伝子発現パターンに差異があるか否かを検討し、有意な差をみた遺伝子につき、更に RT-PCR 法にて定量的に解析した。

視床下部ペプチドである CART peptide とその前駆体 CART propeptide の下垂体における分布の比較検討を Immunoblot 法及び免疫組織化学を用いて施行した。

抗アルドステロン作用を併せ持つ新規ループ利尿薬トラセミドの作用について Dahl 食塩感受性ラットを用いた実験的心不全モデルを用いて検討した。

心筋におけるセロトニン合成系の存在の有無を継代可能な心筋細胞株である HL-1 細胞を用いて検討した。

VI. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性血管障害の研究は、分子血管生物学的検討として培養血管平滑筋細胞、メサンギウム細胞ならびに網膜上皮細胞を対象とし、糖尿病状態におけるシグナル伝達系の変化を中心に展開している。特に、低分子量 G 蛋白 Rho が動脈硬化症ならびに糖尿病性腎症の発症機転に関与することを明らかにした。また、炎症マーカーである CRP およびアディポサイトカインのレジスチンが動脈硬化を促進する分子メカニズムを検討した。

酸化変性 LDL の細胞生物学的意義につき国内外との共同研究を継続中である。また、MSCT を用いた冠動脈石灰化指数とエストロゲン受容体の遺伝的多型との関連を検討中である。臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

「点検・評価」

1. 臨床疫学

生命予後及び下肢切断の国内成績がまとまった。

2. 糖尿病の遺伝疫学的研究

MSCTによるCalcium Scoreと抗酸化酵素遺伝子SNPsとの間に関連を認め、学会および英文誌での発表準備中である。

3. 糖尿病の再生・遺伝子治療に関する研究

膵島への遺伝子導入ベクターの検討を行った。また膵島を単離し観察を行った。今後、目的の遺伝子発現、膵島の細胞増殖等の検討を行い、発表する予定である。

4. 糖尿病の食事療法に関する研究

糖尿病の食事療法に関しては古い病態理論と経験に基づいて行われ、総摂取エネルギーの適正化に主眼がおかれて行われているに過ぎなかった。食後高血糖の是正、インスリン分泌への負担軽減に向けた食事内容の検討は血糖コントロールのみならず血管合併症抑止の観点からも極めて重要であると思われる。

5. 内分泌学に関する研究

UcnIIはmRNA 心筋細胞、非心筋細胞の双方に発現しており、用量依存性に³H-leucineの取り込みを増加させた。

良性副腎腫瘍の中で、同一疾患では共通した遺伝子発現パターンを見ており、増殖速度の速い腫瘍組織では、ある単一の遺伝子が過剰に発現していることが判明した。

CART peptideは主に下垂体前葉ではgonadotroph cellにpropeptideの形で共存し、細胞内でbioactive peptideとなった後、細胞外へ分泌されることが示唆された。

抗アルドステロン作用を併せ持つループ利尿薬トラセミドはフロセミドと比べて心筋の繊維化の進行を抑制し、心保護的に働いている可能性が示唆された。

HL-1細胞において、5-HT合成酵素であるTPH、AADCおよび5-HT₂型受容体の存在がRT-PCRにより確認され、また細胞抽出物中に5-HTが検出された。以上の結果より心臓においては心筋細胞に5-HT合成系が存在し、autocrineないしparacrine的に5-HT₂型受容体に作用して心臓におけるhomeostasisの一端を担う可能性が示唆された。

6. 糖尿病性血管障害に関する研究

培養網膜上皮細胞を対象とした糖尿病状態におけるVEGFの発現機構に関する研究はDiabetes誌に

2報発表された。また、血管平滑筋の細胞増殖機序に関わるRho-Rho kinase系の意義に関する研究、レジスチンに関する研究も英文誌に成果を発表した。糖尿病性腎症における低蛋白食の栄養評価に関する研究は現在投稿中でありいずれも一定の成果を得ている。

研究業績

1. 原著論文

- 1) Akamizu T¹⁾, Shinomiya T¹⁾, Irako T, Fukunaga M¹⁾, Nakai Y¹⁾, Nakai Y¹⁾, Kangawa K¹⁾ (Kyoto Univ School of Medicine). Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 6-9.
- 2) Akamizu T¹⁾, Takaya K¹⁾, Irako T, Hosoda H¹⁾, Teramukai S¹⁾, Matsuyama A¹⁾, Tada H¹⁾, Miura K¹⁾, Shimizu A¹⁾, Fukushima M¹⁾, Yokode M¹⁾, Tanaka K¹⁾, Kangawa K¹⁾ (Kyoto Univ School of Medicine). Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(4): 447-55.
- 3) Bastepe M¹⁾, Frohlich LF¹⁾, Linglart A¹⁾, Abu-Zahra HS¹⁾, Tojo K, Ward LM (Children's Hosp of Eastern Ontario), Juppner H¹⁾ (Massachusetts General Hosp and Harvard Medical School). Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS imprints and pseudohypoparathyroidism type 1b. *Nat Genet* 2005; 37(1): 25-7.
- 4) Fujimoto K, Sasaki T, Nemoto M, Nakai N, Sakai K, Yamasaki K, Hiki Y, Ohashi T, Eto Y, Tajima N. Enhanced insulin secretion from engineered 3T3-L1 preadipocytes by induction of cellular differentiation. *Mol Cell Biol* 2005; 26(1-2): 1-8.
- 5) Harjutsalo V¹⁾, Katoh S, Sarti C¹⁾, Tajima N, Tuomilehto J¹⁾ (National Public Health Institute). Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(9): 2449-54.
- 6) Ikeda K, Tojo K, Otsubo C, Udagawa T, Kumazawa K, Ishikawa M, Tokudome G, Hosoya T, Tajima N, Claycomb WC (Louisiana State Univ Health Sciences Center), Nakao K (Kyoto Univ Graduate School of Medicine), Kawamura M. 5-hydroxytryptamine synthesis in HL-1 cells and neonatal rat cardiocytes. *Biochem Biophys Res*

- Commun 2005 ; 328(2) : 522-5.
- 7) Katoh S, Lehtovirta M (Helsinki Univ Hosp), Kaprio J¹⁾, Harjutsalo V¹⁾, Koskenvuo M (Univ of Turku), Eriksson J¹⁾, Tajima N, Tuomilehto J¹⁾ (¹National Public Health Institute). Genetic and environmental effects on fasting and postchallenge plasma glucose and serum insulin values in Finnish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90(5) : 2642-7.
 - 8) Kuriyama G, Takekoshi S¹⁾, Tojo K, Nakai Y (Kyoto Univ), Kuhar MJ (Yerkes Regional Primate Research Center of Emory Univ), Osamura Y¹⁾ (¹Tokai Univ School of Medicine). CART peptide in the rat anterior pituitary gland is localized in gonadotrophs and suppresses prolactin secretion. *Endocrinology* 2004 ; 145(5) : 2542-50.
 - 9) Management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA) study group. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J* 2004 ; 68(9) : 860-7.
 - 10) Mochizuki S, Shimizu M, Taniguchi I, Kanae K, Yoshida S, Tajima N, Dahlof B (Sahlgrenska Univ Hosp) ; The JIKEI HEART Study Group. JIKEI HEART Study—a morbidity and remodeling study with valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004 ; 18(4) : 305-9.
 - 11) Saito T¹⁾, Itoh H¹⁾, Yamashita J¹⁾, Doi K¹⁾, Chun TH¹⁾, Tanaka T¹⁾, Inoue M¹⁾, Masatsugu K¹⁾, Fukunaga Y¹⁾, Sawada N¹⁾, Sakaguchi S¹⁾, Arai H¹⁾, Tojo K, Tajima N, Hosoya T, Nakao K¹⁾ (¹Kyoto Univ Graduate School of Medicine). Angiotensin II suppresses growth arrest specific homeobox (Gax) expression via redox-sensitive mitogen-activated protein kinase (MAPK). *Regul Pept* 2005 ; 127(1-3) : 159-67.
 - 12) Saito T, Tojo K, Kuriyama G, Murakawa Y, Fujimoto K, Taniguchi K, Tanii K, Katakami H (Miyazaki Univ), Hashimoto K (Kochi Univ), Tajima N. A case of acquired deficiency of pituitary GH, PRL and TSH, associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* 2004 ; 51(3) : 287-93.
 - 13) Uchigata Y¹⁾, Asao K, Matsushima M, Sato A¹⁾, Yokoyama H (Jiyugaoka Clinic of Internal Medicine), Otani T¹⁾, Kasahara T¹⁾, Takaike H¹⁾, Okudaira M¹⁾, Miura J¹⁾, Takada H¹⁾, Muto K¹⁾, Osawa M¹⁾, Matsuura N¹⁾, Maruyama H (Matsudo Clinic), Iwamoto Y¹⁾ (¹Tokyo Women's Medical Univ School of Medicine). Impact on mortality and incidence of end-stage renal disease of education and treatment at a diabetes center among patients with type 1 diabetes: comparison of two subgroups in the Japanese DERI cohort. *J Diabetes Complications* 2004 ; 18(3) : 155-9.
 - 14) Walsh MG¹⁾, Zgibor J¹⁾, Borch-Johnsen K (Steno Memorial Hosp), Orchard TJ¹⁾ (¹Univ of Pittsburgh), Tajima N ; DiaMond Investigators. A multinational comparison of complications assessment in type 1 diabetes: the DiaMond substudy of complications (DiaComp) level 2. *Diabetes Care* 2004 ; 27(7) : 1610-7.
 - 15) Yokota K, Kato M, Lister F (WA Salt Supply), Ii H, Hayakawa T, Kikuta T, Kageyama S, Tajima N. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004 ; 23(5) : 506S-9S.
- ## II. 総 説
- 1) Ceriello A (Univ of Udine), Hanefeld M (Technical Univ), Leiter L (Univ of Toronto), Monnier L (Lapeyronie Hosp), Moses A (Joslin Diabetes Center), Owens D (Llandough Hosp), Tajima N, Tuomilehto J (National Public Health Institute). Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004 ; 164(19) : 2090-5.
 - 2) 阪本要一, 斎藤礼郎. インスリン製剤の意義と使い分け, 2型糖尿病のインスリン療法. *医薬ジャーナル* 2004 ; 40(10) : 103-8.
 - 3) 阪本要一. 肥満のコントロール, 肥満の度合いはどのように測るか, 体組成から見た体脂肪量の見方. *からだの科学* 2005 ; 241(3) : 30-4.
 - 4) 東條克能, 池田恵一. ウロテンシンの体内分布と分泌調節. *日臨* 2004 ; 62(増刊9 臨床分子内分泌学—心血管内分泌代謝系 (上)) : 702-4.
 - 5) 吉原理恵, 染谷泰寿, 横山淳一, 田嶋尚子. 【糖尿病薬の効果的な使い方】経口薬のラインアップ ビグアナイド薬. *臨床医* 2005 ; 31(3) : 296-9.
 - 6) 根本昌実, 田嶋尚子. 【糖尿病の検査とその読み方】糖尿病の病型の診断に関する検査ならびに診療にかかわる検査. *プラクティス* 2004 ; 21(6) : 650-5.
 - 7) 坂本敬子, 田嶋尚子. 【耐糖能障害 基礎・臨床研究の最新情報】治療 薬物療法 IGT・境界型に用いられる経口糖尿病用薬の特徴 α -グルコシダーゼ阻害薬 アカルボース. *日臨* 2005 ; 63(増刊2) : 451-6.

- 8) 西村理明, 田嶋尚子. 【糖尿病診療の現状 1型糖尿病】1型糖尿病の現状と疫学. *Mebio* 2005; 22(3): 61-7.
- 9) 西村理明, 田嶋尚子. 糖尿病・代謝症候群の成因と病態 1型糖尿病の疫学(解説). *医のあゆみ* 2004; 別冊(糖尿病・代謝症候群—state of arts 2004-2006): 157-60.
- 10) 田嶋尚子. 【糖尿病発症予防のエビデンスと治療の実際】糖尿病ハイリスク群の効率的なスクリーニング. *Prog Med* 2005; 25(1): 15-21.
- 11) 田嶋尚子. 【Up dateな糖尿病対策へのナビゲーション 治療から予防への発想転換】病態からみた治療から予防への糖尿病 2型糖尿病の特徴と軽症糖尿病のフォローアップ. *糖尿病 Up-date* 2004; 19: 24-33.

III. 学会発表

- 1) Ebisawa T, Nagao K (Center for Molecular Biology and Cytogenetics, SRL Inc.), Hisatomi H (Analytical Center for Medical Science, SRL Inc.), Toda T (Proteomics Collaboration Research Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Tojo K, Tajima N. Expression profiles of patients derived from ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) and from cortisol-producing adrenocortical adenoma (CPA): two-dimensional map of human adrenal gland protein. 86th Annual Meeting of The Endocrine Society. New Orleans, June.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Ishikawa M, Tokudome G, Tajima N, Hosoya T, Nakao K (Kyoto Univ), Kawamura M. Urocortin II increases in protein synthesis, secretion of atrial natriuretic peptide, and cAMP production in rat cardiomyocytes. 12nd International Congress of Endocrinology. Lisbon, Sept.
- 3) Katakami H (Miyazaki Univ), Tojo K, Kikuchi K (Shimane Prefectural Central Hosp), Nose O (Nose Clinic), Fujimoto S (National Miyakonojyou Hosp), Hayashida CY (San Paulo Univ, Brasil), Toledo SPA (San Paulo Univ), Hashida S (Miyazaki Univ). Low level of GH and PRL release are responsive to hypothalamic factors in PROP-1 deficient, but not Pit-1 deficient patients. 86th Annual Meeting of the Endocrine Society. New Orleans, June.
- 4) Matsudaira T, Nishimura R, Sano H, Tajima N. Appropriate dosage of glimepiride when switching from glibenclamide/gliclazide in type 2 diabetes in Japanese. 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association Orlando, June.
- 5) Nishimura R, Sano H, Kanda A, Matsudaira T, Sato M, Kawaguchi T, Tajima N. Serum adiponectin and leptin levels and its relationship to obesity in Japanese children. A report from a population based study. 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association Orlando, June.
- 6) Sakamoto M, Minamino T¹⁾, Harada M¹⁾, Tojo K, Komuro I¹⁾ (Chiba Univ), Tajima N. The role of 12-lipoxygenase in the heart. 86th Annual Meeting of the Endocrine Society. New Orleans, June.
- 7) Sakamoto M, Toukou H, Zou Y-Z, Akazawa H, Sano M, Harada M, Takano H, Nagai T, Komuro I. Exercise-induced upregulation of α -adrenergic receptor is involved in the upregulation of Hsp 70 through enhanced activity of ERKs. 第68回日本循環器学会総会. 東京, 3月.
- 8) Sano H, Asao K, Nishimura R, Matsudaira T, Agata T, Shimizu H, Tuomilehto J (National Public Health Institute), Orchard T (Univ of Pittsburgh), Tajima N, DERI MORTALITY STUDY GROUP. Causes of death by gender, duration of diabetes, and age at death among patients with type 1 diabetes in Japan. 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association Orlando, June.
- 9) Taniguchi K, Utsunomiya K, Yokota T, Gojo A, Kurata H, Tajima N. Contribution of rho A and rho-kinase signaling to platelet-derived growth factor (PDGF)-BB-induced expression of TGF- β in the cultured rat mesangial cells. 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Orlando, June.
- 10) Yokota T, Utsunomiya K, Taniguchi K, Gojo A, Kurata H, Tajima N. Involvement of rho/rho-kinase signaling in PDGF-BB-induced VEGF expression in diabetic retina. 64th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Orlando, June.
- 11) 海老沢高憲, 長尾久美 (SRL 遺伝子・染色体解析センター), 久富 寿 (SRL 技術開発部), 戸田総応 (東京都老人総合研究所プロテオーム共同研究グループ), 東條克能, 田嶋尚子. 2次元電気泳動によるプロテオーム解析を用いた ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH), コルチゾール産生性副腎皮質腺腫 (CPA) および正常副腎における蛋白発現パターンの

比較. 第 77 回日本内分泌学会総会. 京都, 6 月.

- 12) 岡 瑞穂, 東條克能, 井坂 剛, 坂本敬子, 吉村弘¹⁾, 伊藤公一¹⁾ (伊藤病院), 田嶋尚子. ¹³¹I 治療後, Methimazole 5 mg の再開により AST 並びに ALT の著明な上昇を呈したバセドウ病の 1 例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 京都, 6 月.
- 13) 坂本敬子, 井坂 剛, 海老沢高憲, 斎藤隆俊, 佐々木敬, 東條克能, 田嶋尚子. 下垂体の著明な腫大を呈した著しい甲状腺機能低下症の 1 例. 第 5 回日本内分泌学会関東甲信越地方会. 宇都宮, 2 月.
- 14) 坂本昌也, 南野 徹¹⁾, 原田睦生¹⁾, 東口治広¹⁾, 佐野雅則¹⁾, 坂本敬子, 東條克能, 小室一成¹⁾ (千葉大学循環病態医科学), 田嶋尚子. 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) は低酸素により誘導され, 心筋梗塞後のリモデリングに関与している. 第 77 回日本内分泌学会総会. 京都, 6 月.
- 15) 谷口幹太, 海老沢高憲, 井坂 剛, 東條克能, 田嶋尚子. Octreotide による保存的治療により成長ホルモンの著明な低下と下垂体腫瘍の縮小を認めた先端巨大症の 1 例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 京都, 6 月.
- 16) 三留寛子, 栗山源慎, 東條克能, 田嶋尚子, 神尾正巳, 山崎道生¹⁾, 寺本 明¹⁾ (日本医科大), 長村義之 (東海大). 術前オクトレオチド投与が著効したアクロメガリー症例の病理学的検討. 第 77 回日本内分泌学会総会. 京都, 6 月.
- 17) 吉原理恵, 横山淳一, 松浦憲一, 染谷泰寿, 大川 武, 藤山康広, 田嶋尚子, 伊藤幸彦, 水口 彩, 喜瀬光男, 青砥弘道, 白米飯, 発芽玄米の各食摂取後の健常者, 2 型糖尿病患者における血糖上昇及びインスリン反応. 第 47 回日本糖尿病学会総会. 東京, 4 月.
- 18) 根本昌実, 佐々木敬, 中井 望, 藤本 啓, 大橋十也, 衛藤義勝, 田嶋尚子. SiRNA を用いた脂肪細胞における PPAR 作用の検討. 第 47 回日本糖尿病学会学術集会. 東京, 4 月.
- 19) 西村理明. 小児におけるレプチン, アディポネクチンと肥満度及び生活習慣病の指標に関する検討. 第 47 回日本糖尿病学会学術集会. 東京, 4 月.
- 20) 中井 望, 佐々木敬, 根本昌実, 藤本 啓, 大橋十也, 柳田保子, 衛藤義勝, 田嶋尚子. 物理刺激応答性プロモータ (HSE) を用いたインスリン分泌調節性の検討. 第 47 回日本糖尿病学会学術集会. 東京, 4 月.

IV. 著 書

- 1) 坂本敬子, 田嶋尚子. インスリン. 岡 芳知編. 糖尿病カレントライブラリー 2: インスリン分泌. 東京: 文光堂, 2004. p. 167-71.
- 2) 佐々木敬. チアゾリジン誘導体. 河盛隆造編. 見直されたピグアナイド一塩酸メトホルミン. 大阪: フジメディカル出版, 2005. p. 124-6.

V. その他

- 1) 森本 彩, 菅 一成, 井坂 剛, 吉田 博, 佐々木敬. よくある軽症高血圧, 耐糖能障害と思われる外来通院していた 66 歳男性 (プレクリニカルクッシング症候群の 1 症例). 日未病システム会誌 2004; 10(2): 303-7.
- 2) 谷口幹太, 宇都宮保典, 染谷泰寿, 横山淳一, 田嶋尚子. 糖尿病性腎症に合併した MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例. Diabetes J 2005; 32(4): 116-21.
- 3) 赤司俊彦, 東條克能, 井坂 剛, 坂本敬子, 田嶋尚子, 神尾正巳. 特異なホルモン動態を示した, 周期性クッシング病の 1 例. ACTH RELATED PEPTIDES 2004; 15: 179-86.
- 4) 海老沢高憲, 松本 啓, 小菅玄晴, 林真由理, 西村理明, 東條克能, 田嶋尚子. メチラポン投与により血漿 ACTH 値の著明な改善を認めた原発巣不明の異所性 ACTH 症候群の 1 例. ACTH RELATED PEPTIDES 2004; 15: 205-12.
- 5) 井坂 剛, 谷口幹太, 東條克能, 田嶋尚子. 重症筋無力症に合併した多腺性自己免疫症候群 (APS) type 2 の 1 例. ACTH RELATED PEPTIDES 2004; 15: 307-15.

血液・腫瘍内科

教授：小林 正之	血液病学，造血環境
助教授：溝呂木ふみ	血液病学，化学療法
助教授：薄井 紀子	血液病学，化学療法
助教授：山崎 博之 (川口医療センター)	血液病学，癌化学療法
講師：片山 俊夫	血液病学，幹細胞移植
講師：岩瀬さつき	血液病学，分子腫瘍学
講師：島田 貴	血液病学，造血環境
講師：浅井 治	血液病学，幹細胞移植
講師：土橋 史明	血液病学，化学療法

研究概要

I. 臨床研究

1. Ph陽性急性リンパ性白血病：造血器腫瘍の白血病およびリンパ腫の治療研究を中心に臨床研究を展開した。当科独自の治療プロトコルに加えて，多施設共同研究の臨床第III相試験あるいはII相試験プロトコル（JALSGのAML201，ALL202，CML202，APL204とJCOG-LSGのNHL203MF）を用いた臨床研究の成果が蓄積されつつある。

特にBCR-ABL陽性（Philadelphia=Ph陽性）急性リンパ性白血病に対する分子標的薬imatinib（選択的BCR-ABLタンパクキナーゼ阻害剤）と強力な化学療法の併用療法（臨床第II相試験）は，当科の3症例が含まれ，高い完全寛解率とBCR-ABL消失率が得られ，速やかな同種造血幹細胞移植への移行を可能にした。この治療プロトコルの中間結果が解析され，世界的に優れた治療法となる可能性が示唆され，米国臨床腫瘍学会と血液学会で発表，結果の一部はBloodに掲載された。（新橋グループ）

2. 慢性骨髄性白血病：慢性骨髄性白血病（Chronic myeloid leukemia=CML）は，imatinibの導入で治療パラダイムは大きく変遷した。JALSGのCMLに対するinterferon- α （IFN）と同種造血幹細胞移植療法（allo-HSCT）の比較試験では，HLA一致の血縁および非血縁ドナーからの移植の長期成績はIFNの成績を上回り，allo-HSCTの優位性が示され，Int J Hematolに掲載された。現在allo-HSCT，IFNそしてimatinibがCML治療でどのような役割を果たすべきかについて臨床研究を継続している。（新橋グループ）

3. 非腫瘍性血液疾患：再生不良性貧血におけるTh1/Th2比が示す役割，および血小板減少症における血小板サイズの意義について検討し，それぞれ

Rinsho Byori と Brit J Hematol に掲載された。（新橋グループ）

4. 慢性リンパ性白血病：慢性リンパ性白血病（CLL）の腫瘍化は一様ではないといわれており，胚中心通過前後におけるB細胞性CLLの免疫グロブリンVHの体細胞変異を確認し予後との関連を研究した。（青戸グループ）

5. 非ホジキンリンパ腫：難治・再発低悪性度B細胞リンパ腫に対するクラドリビン療法は奏効率40%と有望であったが，骨髄抑制が遷延する例があった。

形質転換しCD7の発現と染色体異常を認めた濾胞性リンパ腫症例，Intravascular large B cell lymphomaの4例を報告した。

Japan Clinical Oncology Groupリンパ腫グループの共同研究JCOG9203の研究事務局を担当し，高齢者非ホジキンリンパ腫に対するLSG12療法の最終解析結果を報告した。（粕江グループ）

6. 急性非リンパ性白血病：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，MDSに対してG-CSFプライミング療法を行っている。AML-M3に対してはRT-PCR法により，minimal residual disease（MRD）をモニターし，早期に白血病細胞をirradiateすることにより当施設での31例のAML-M3症例では無病生存率83.4%（観察期間112ヶ月）と優れた治療成績が得られている。また不要な化学療法を過度に加えることなく治療を終了できるため，2次発癌のリスクも少なく抑えられる可能性が期待される。（柏グループ）

7. 骨髄異形成症候群（MDS）：移植片対腫瘍反応を期待した骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植は，臓器障害の合併症例や高齢者を対象とした移植法として期待されている。当科では，高齢者MDSで化学療法により寛解の得られた症例を対象に，完治をめざして骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植を積極的に実施している。幹細胞のソースとしては，同胞の骨髄あるいは末梢血幹細胞，骨髄バンクによる非血縁者骨髄，および臍帯血移植を適宜選択している。（柏グループ）

II. 基礎研究

1. リンパ系腫瘍細胞の分子生物学的研究：米国加齢研究所のDan L. Longo博士のグループとの共同研究により，リンパ系腫瘍細胞の分子生物学的研究を行っている。昨年度は細胞増殖に関わるp53遺伝子の役割についての研究結果の一部がCancer Researchに掲載された。（新橋グループ）

2. Imatinibの耐性機序とその克服に関する研究：チロシンキナーゼ阻害剤 imatinibはBCR-ABLキメラ蛋白からのシグナル阻害剤で、現在CML治療の第一選択薬である。しかし、それと共に薬剤耐性も問題化してきている。今回、BCR-ABL保有細胞を対象に imatinib とヒストン・デアセチレース・インヒビターである depsipeptide の併用効果を検討した結果、併用により細胞死を有意に増加させることが証明された。また、Cyclin D1 や MAP kinase の修飾により併用効果が消失したことから、耐性化にはこれらが関与している可能性が示唆された。(青戸グループ)

3. 移植関連 Thrombotic Microangiopathy (TMA) に関する研究：TMAは移植後急激な経過をとる劇症型をはじめ、cyclosporine Aの関与するタイプに分かれ、致死的な予後不良の合併症である。重度の感染症を契機に発症することからサイトカイン・ストームの関与が示唆され、患者血清の各種サイトカイン・バランスを検討中である。(柏グループ)

「点検・評価」

血液・腫瘍内科の主たる研究テーマは4附属病院の豊富な臨床症例を主軸とした臨床研究であり、また血液より容易に得られる研究素材を駆使した基礎研究である。

臨床研究の主体は造血器悪性腫瘍に対する多剤併用化学療法の標準的治療法を確立し、寛解・無病生存率の成績を向上させることである。このためには集学的研究が必須であり、急性骨髄性白血病については附属病院の4グループともJALSGに参加している。

新橋グループは殊に多施設共同研究に積極的であり、JALSG、JCOGの5プロトコールに参加し同時進行している状況である。その中で、BCR-ABL陽性急性リンパ性白血病に対する分子標的薬 imatinib と強力な化学療法の併用療法プロトコールでは、他施設に先駆け良好な成績を得、今年度報告された。また、柏江グループはJCOGの高齢者非ホジキンリンパ腫に対するLSG12療法の研究事務局を担当し、最終解析結果を報告している。

造血器悪性腫瘍に対する独自の治療研究では、柏江グループの難治・再発低悪性度B細胞リンパ腫に対するクラドリビン療法が良好な成績を得、Rituximabとの併用療法として柏グループとの共同研究が始まっている。また、造血器疾患に対する造血幹細胞移植は新橋および柏グループを中心に現在積極的に行われているが、柏グループで行われている高

齢者MDSを対象とした骨髄非破壊的造血幹細胞移植は高齢者造血器悪性腫瘍の予後改善を目指して今後臨床成績の蓄積が期待される。

非腫瘍性血液疾患では新橋グループの再生不良性貧血におけるTh1/Th2比の意義に関する研究は本症の病態解明を目指すのもであり、今後のさらなる進展が期待される。

基礎研究では、新橋グループが米国との共同研究で行っていた細胞増殖におけるp53の役割に関する研究が一応の成果を得、その一部が今年度Cancer Researchに掲載された。また、青戸グループのBCR-ABL保有細胞を用いた imatinib の耐性機序に関する研究、あるいは柏グループの移植関連Thrombotic Microangiopathyの発症機序に関する研究などは臨床に基づいた非常にユニークな研究であり、今後さらなる展開が期待される。

血液・腫瘍内科は慈恵附属4病院の血液研究グループが大同合併して発足した内科であるが、各々の研究グループはまた個々の歴史的特徴を有しており、お互いに切磋琢磨し、刺激しあって多くの業績を築いてきた。今後は次世代を担う若き臨床医と研究者を育むためにお互いが融和し協力して、さらなる発展を遂げるものと確信している。

研究業績

1. 原著論文

- 1) Kaito K, Otsubo H, Dobashi N, Usui N, Kobayashi M. CD2+ tetraploid acute promyelocytic leukemia variant with double (15;17) translocations. *Int J Hematol* 2005; 81: 29-31.
- 2) Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, Mtsumoto K, Hirata R, Domitsu K, Kobayashi M. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005; 128: 698-702.
- 3) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Akiyama M, Furukawa Y, Kan Y (Jichi Med School), Yamada H. Depsipeptide enhances imatinib mesylate-induced apoptosis of Bcr-Abl-positive cells and ectopic expression of cyclin D1, c-Myc or active MEK abrogates this effect. *Anticancer Res* 2004; 24: 2705-12.
- 4) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Akiyama M, Furukawa Y, Kan Y, Yamada H. Ectopic cyclic D1 expression blocks STI571-induced erythroid differentiation of K562 cells. *Leuk*

- Res 2004 ; 28 : 623-9.
- 5) Kusumoto S¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Tanimoto TE¹⁾, Hasegawa T¹⁾, Yokota Y¹⁾, Tanimoto K¹⁾, Sekiguchi N, Narabayashi M¹⁾, Watanabe T¹⁾, Matsuno Y¹⁾, Tobinai K.¹⁾ (¹National Cancer Center). T (11;18)-bearing pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma responding to cladribine. *Int J Hematol* 2004 ; 80 : 70-4.
 - 6) Mizukami H¹⁾, Okada T¹⁾, Ogasawara Y, Matsushita T¹⁾, Urabe M¹⁾, Kume A¹⁾, Ozawa K¹⁾ (¹Jichi Med School). Separate control of Rep and Cap expression using mutant and wild-type loxP sequences and improved packaging system for adeno-associated virus vector production. *Mol Biotechnol* 2004 ; 27 : 7-14.
 - 7) O'Farrell TJ¹⁾, Ghosh P¹⁾, Dobashi N, Sasaki CY¹⁾, Longo DL¹⁾ (¹NIA/NIH). Comparison of the effect of mutant and wild-type p53 on global gene expression. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 8199-207.
 - 8) Ohnishi K¹⁾, Ino A¹⁾, Kishimoto Y¹⁾, Usui N, Shimazaki C¹⁾, Ohtake S¹⁾, Taguchi H¹⁾, Yagasaki F¹⁾, Tomonaga M¹⁾, Hotta T¹⁾, Ohno R¹⁾ (¹JALSG). Multicenter prospective study of interferon alpha versus allogeneic stem cell transplantation for patients with new diagnoses of chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 345-53.
 - 9) Onishi Y¹⁾, Matsuno Y¹⁾, Tateishi U¹⁾, Maeshima AM¹⁾, Kusumoto M¹⁾, Terauchi T¹⁾, Kusumoto S¹⁾, Sekiguchi N, Tanimoto K¹⁾, Watanabe T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Tobinai K.¹⁾ (¹National Cancer Center). Two entities of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma based on radiologic and immunophenotypic findings. *Int J Hematol* 2004 ; 80 : 43-51.
 - 10) Sekiguchi N, Nishimoto J¹⁾, Tanimoto K¹⁾, Kusumoto S¹⁾, Onishi Y¹⁾, Watanabe T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Asamura H¹⁾, Kagami Y¹⁾, Matsuno Y¹⁾, Tobinai K¹⁾ (¹National Cancer Center). Primary mediastinal large B-cell lymphoma : a single-institution clinical study in Japan. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 465-71.
 - 11) Sekiguchi N, Nishimoto J¹⁾, Tanosaki R¹⁾, Kubota N¹⁾, Yokota Y¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Watanabe T¹⁾, Kami M¹⁾, Takaue Y¹⁾, Matsuno Y¹⁾, Tobinai K¹⁾ (¹National Cancer Center). EBV-positive Burkitt lymphoma as a late-onset posttransplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 387-9.
 - 12) Takenaka T, Itoh K, Suzuki T, Utsunomiya A, Matsuda S, Chou T, Sai T, Sano M, Konda S, Ohno T, Mikuni C, Deura K, Yamada T, Mizorogi F, Nagoshi H, Tomonaga M, Hotta T, Kawano K, Tsushita K, Hirano M, Shimoyama M ; Lymphoma Study Group of JCOG. Phase III study of ranimustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan, and prednisolone (MCNU-CIO/MP) versus nidufued COMP/MP in multiple myeloma : a Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9301. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 165-73.
 - 13) Towatari M¹⁾, Yanada M¹⁾, Usui N, Takeuchi J¹⁾, Sugiura I¹⁾, Takeuchi M¹⁾, Yagasaki F¹⁾, Kawai Y¹⁾, Miyawaki S¹⁾, Ohtake S¹⁾, Jinnai I¹⁾, Matsui K¹⁾, Naoe T¹⁾, Ohno R¹⁾ (¹JALSG). Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004 ; 104 : 3507-12.
 - 14) Kaito K, Otsubo H, Usui N, Kobayashi M. Th 1/Th 2 lymphocyte balance in patients with aplastic anemia. *臨病理* 2004 ; 52 : 569-73.
 - 15) Okawa Y, Sugiyama K, Aiba K, Hirano A, Uno S, Hagino T, Kawase K, Shioya H, Yoshida K, Kobayashi M, Usui N, Kobayashi T. Successful combination therapy with trastuzumab and paclitaxel for adriamycin-and docetaxel-resistant inflammatory breast cancer. *Breast Cancer* 2004 ; 11 : 309-12.
 - 16) Saito T, Usui N, Asai O, Yano S, Sugiyama K, Hisatomi M, Ueda K, Dobashi N, Kobayashi M. Toxicity and outcome of intensive chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia complicated with turner's syndrome. *Intern Med* 2005 ; 44 : 145-8.
 - 17) Sekiguchi N, Kobayashi Y¹⁾, Yokota Y¹⁾, Kusumoto S¹⁾, Tanimoto K¹⁾, Watanabe T¹⁾, Matsuno Y¹⁾, Tobinai K¹⁾ (¹National Cancer Center). Follicular lymphoma subgrouping by fluorescence *in situ* hybridization analysis. *Cancer Sci* 2005 ; 96 : 77-82.
 - 18) Yano S, Usui N, Asai O, Dobashi N, Sugiyama K, Saito T, Sekiguchi N, Shimizu A, Iwase S, Kobayashi M. Early cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal disease that developed 19 days after bone marrow transplantation, with a high-level of CMV antigenemia, of up to 1120 cells/slide. *J Infect Chemother* 2004 ; 10 : 121-4.

- 19) 戸口 恵, 海渡 健, 丹野純子, 吉田美雪, 栗原悦子, 松本 梢, 小林 清, 小池 優, 平田龍三, 堂満健一, 小林正之. APLにおけるCD2発現の臨床的意義の検討, CD2陽性tetraploid APL variantの報告を含めて. 日検血会誌 2005; 6: 35-40.
- 20) 正田 暢, 大山典明, 古谷伸之, 吉田 博, 清水光行, 多田紀夫, 小林正之, 町田勝彦. Quinaprilによる早期血圧抑制効果の検討. Prog Med 2004; 24: 2531-7.

II. 総 説

- 1) 薄井紀子. 特集: 悪性リンパ腫の診断と治療—最近の進歩— マントル細胞リンパ腫の治療法. 最新医 2004; 59: 1204-12.
- 2) 薄井紀子. Imatinib mesylateを用いたPh陽性急性リンパ性白血病の治療. 血液・腫瘍科 2004; 49: 295-302.
- 3) 薄井紀子. まれな節外性リンパ腫—中枢神経, 骨, 生殖器. 医のあゆみ 2005; 212: 491-8.
- 4) 薄井紀子. 難治性造血器疾患と造血器腫瘍治療の進歩—慢性骨髄性白血病. 癌と化療 2005; 32: 297-303.
- 5) 薄井紀子. 血液3: 慢性骨髄増殖性疾患—本態性血小板血症. 最新医 2004; 別冊: 196-206.
- 6) 薄井紀子. 新しい治療法とその具体例 imatinib. 臨床医 2004; 30: 2188-90.
- 7) 薄井紀子. 慢性骨髄性白血病とイマチニブ(グリベック). 治療学 2004; 30: 1351-5.
- 8) 浅井 治, 星 順隆. 移植医療の実際—薬剤選択を中心に. 薬事 2004; 46(10): 1793-7.

III. 学会発表

- 1) Usui N, Towatari M¹⁾, Yanada M¹⁾, Takeuchi J¹⁾, Yagasaki F¹⁾, Takeshita A¹⁾, Sugiura I¹⁾, Takeuchi M, Ohno R¹⁾ (¹JALSG). Concurrent combination of high dose-intensive chemotherapy for patients with newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: Promising preliminary results of JALSG Ph+ALL202 study. American Society of Clinical Oncology, 40th Annual Meeting. New Orleans, June. [Program/proceedings]
- 2) Yano S, Usui N, Asai O, Dobashi N, Ichiba T, Takei Y, Sugiyama K, Saito T, Okawa Y, Kobayashi M. Patterns of recurrence after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for refractory lymphoma. American Society of Clinical Oncology, 40th Annual Meeting. New Orleans, June. [Program/proceedings]
- 3) Ogasawara Y, Nakayama K¹⁾, Tarnowka M¹⁾,

- McCoy JP¹⁾, Mollidrem JJ¹⁾, Levin BC¹⁾, Kajigaya S¹⁾, Young NS¹⁾ (¹NIH). Mitochondrial DNA (mDNA) sequence heterogeneity among and within single human CD34 cells, T cells, B cells and granulocytes. American Society of Hematology, 46th Annual Meeting. San Diego, Dec. [Blood]
- 4) Saito T, Asai O, Dobashi N, Yano S, Ichiba T, Osawa H, Takei Y, Sugiyama K, Okawa Y, Takahara S, Yamaguchi Y, Minami J, Usui N, Kobayashi M. Etoposide containing preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. American Society of Hematology, 46th Annual Meeting. San Diego, Dec. [Blood]
 - 5) Asai O, Usui N, Yano S, Dobashi N, Ichiba T, Saito T, Minami J, Otsubo H, Hoshi Y, Kobayashi M. Adding busulfan with cyclophosphamide/total body irradiation as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation improve survival in advanced myeloid leukaemia. 31st Annual Meeting of the Europan Group for Bilood and Marrow Transplantation. Prague, Mar.
 - 6) 薄井紀子, 浅井 治, 海渡 健, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 市場 保, 杉山勝紀, 大坪寛子, 関口直宏, 相羽恵介, 小林 直, 小林正之. 慢性期慢性骨髄性白血病に対するImatinib療法—自験37例と至適投与量の検討—. 第66回日本血液学会総会. 第46回日本臨床血液学会総会. 京都, 9月.
 - 7) 溝呂木ふみ, 飛内賢正¹⁾, 廣瀬優子(金沢医大), 佐野雅之(佐賀大), 中田匡信, 谷脇雅史(京都府立大), 河野文夫(国立熊本病院), 魚住公治(鹿児島大学), 澤田賢一²⁾, 福原資郎²⁾, 那須芳²⁾, 大野陽一郎²⁾, 土岐博信²⁾, 戸川 敦²⁾, 福田治彦¹⁾, 下山正徳¹⁾ (¹国立がんセンター), 堀田友光^{2,3)} (²JCOGリンパ腫研究グループ, ³東海大学). 高齢者進行期NHLに対するVEPA/FEPP療法の田施設共同第II相試験(JCOG9203): 最終解析報告. 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会. 京都, 9月. [臨床血液 2004; 45(8): 758]
 - 8) 片山俊夫, 清水昭博, 丸山 大, 萩野剛史, 佐野公司, 西脇嘉一, 増岡秀一, 小林正之. 再生不良性貧血に対する抗ヒト胸腺リンパ球グロブリン, サイクロスポリン療法の治療成績. 第66回日本血液学会・第46回日本臨床血液学会総会. 京都, 9月.
 - 9) 島田 貴, 福味禎子, 野里明代, 溝呂木ふみ, 小林正之. 当科におけるB細胞リンパ腫に対するクラドリビンの使用経験. 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会. 京都, 9月.
 - 10) 土橋史明, 薄井紀子, 浅井 治, 海渡 健, 矢野真

- 吾, 市場 保, 大澤 浩, 高原 忍, 大坪寛子, 山口祐子, 萩野剛史, 南 次郎, 小林正之. 再発・治療抵抗性非ホジキンリンパ種に対する R-EPOCE 療法. 第 66 回日本血液学会総会. 第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 11) 西脇嘉一, 丸山 大, 萩野剛史, 清水昭宏, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. 骨髄異形成症候群に対する非血縁造血幹細胞を用いた reduced-intensity stem cell transplantation の検討. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 12) 武井 豊, 薄井紀子, 牧 信子, 土橋史明, 浅井 治, 大澤 浩, 矢萩裕一, 福味禎子, 山口祐子, 相羽恵介, 小林 直, 小林正之. t(8; 21) 核型異常を有す急性骨髄性白血病の予後一自験 30 例の解析. 第 66 回日本血液学会総会. 第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 13) 大坪寛子, 浅井 治, 矢野真吾, 杉山勝紀, 市場 保, 武井 豊, 山口祐子, 齋藤 健, 大川 豊, 萩野剛史, 薄井紀子, 小林正之. 造血幹細胞移植における末梢血有核赤血球出現の臨床的意義. 第 66 回日本血液学会総会. 第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 14) 高原 忍, 薄井紀子, 大川 豊, 福味禎子, 大坪寛子, 武井豊, 矢野真吾, 土橋史明, 浅井 治, 海渡 健, 小林正之. A 型肝炎後, 自己免疫性溶血性貧血に続いて発症した赤芽球癆の一例. 第 66 回日本血液学会総会. 第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 15) 大川 豊, 薄井紀子, 鈴木正章, 二村 聡, 浅井 治, 土橋史明, 矢野真吾, 市場 保, 杉山勝紀, 武井 豊, 高原 忍, 齋藤 健, 永崎栄次郎, 島田 貴, 溝呂木ふみ, 小林正之. Intravascular large B-cell lymphoma における臨床病理学的検討. 第 66 回日本血液学会総会. 第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 16) 永崎栄次郎, 西森久和¹⁾, 横山雅大¹⁾, 三嶋裕子¹⁾, 照井康仁¹⁾, 高橋俊二¹⁾, 溝呂木ふみ, 薄井紀子, 小林正之, 畠 清彦¹⁾ (癌研). Follicular Lymphoma が形質転換し CD7 発現と付加染色体 t(8; 22) を認めた一例. 第 66 回日本血液学会総会. 第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 17) 泉福恭敬, 関川哲明, 岩瀬さつき, 山田順子, 山崎泰範, 山田 尚, 小林正之. 過凝固状態に呈し, リツキシマブ単独治療が有効であった aplenic marginal zone lymphoma の一症例. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月.
- 18) 大澤 浩, 薄井紀子, 土橋史明, 武井 豊, 矢萩裕一, 宇野澤俊夫, 杉山勝紀, 山口祐子, 齋藤 健, 大川 豊, 相羽恵介, 浅井 治, 小林正之, 兼平千裕. 胃原発非ホジキンリンパ腫に対する多剤併用療法+放射線療法 の検討. 第 42 回日本癌治療学会総会. 京都, 9 月.
- 19) 南 次郎, 浅井 治, 土橋史明, 矢野真吾, 市場 保, 武井 豊, 大坪寛子, 山口祐子, 薄井紀子, 小林正之. 臍帯血移植後に B 細胞系芽球の増加を認めた AML の 1 例. 第 27 回日本造血細胞移植学会総会. 岡山, 12 月.
- 20) 萩野剛史, 西脇嘉一, 清水昭宏, 関口直宏, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. 非血縁臍帯血を輸注中にアナフィラキシーショックをおこした骨髄異形成症候群の一例. 第 27 回日本造血細胞移植学会総会. 岡山, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 薄井紀子. 慢性白血病・多発性骨髄腫. 小川一誠. 抗癌剤の選び方と使い方. 改訂第 3 版. 東京: 南江堂, 2004. p. 212-28.
- 2) 浅井 治. 慢性期 CML の治療で imatinib の dose-escalation は予後の改善につながるか? 押味和夫, 別所正美, 岡本真一郎, 加藤 淳. EBM 血液疾患の治療 2005-2006. 東京: 中外医学社, 2004. p. 308-13.

V. その他

- 1) 山根建樹, 齋藤 敦, 丸茂健一, 小井戸薫雄, 中村真, 古谷 徹, 新谷 稔, 鬼沢信明, 藤瀬清隆, 柏木秀幸, 大村光浩, 石井隆幸, 加藤智弘, 小林正之, 戸田剛太郎. 難治性の下痢を呈し内視鏡検査が診断の契機となった十二指腸ガストリノーマによる Zollinger-Ellison 症候群の 1 例. 日消誌 2004; 101: 1095-101.
- 2) 宮永 哲, 林 洋介, 橋本浩一, 小武海公明, 芝田貴裕, 谷口郁夫, 望月正武, 海渡 健, 薄井紀子. 運動時に胸が痛む初老期男性 (不安定狭心症を契機に診断された多発性骨髄腫の 1 症例). 日未病システム会誌 2004; 10(1): 171-6.
- 3) 田屋圭介, 寺尾 亨, 田中俊英, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 西脇嘉一. 自然消失を来した中枢神経系原発悪性リンパ腫の 1 例. 脳神経外科 2004; 32: 637-42.
- 4) 小椋美知則 (愛知がんセンター), 薄井紀子, 鶴池直邦 (九州がんセンター). 再発・再燃または治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ種の治療戦略におけるロイスタチンの位置づけと将来展望. 血液フロンティア 2004; 14(10): 125-37.

呼 吸 器 内 科

助教授：田井 久量	呼吸器病学
助教授：佐藤 哲夫	呼吸器病学
講 師：矢野 平一	呼吸器病学
講 師：児島 章	呼吸器病学
講 師：竹田 宏	呼吸器病学
講 師：青木 薫	呼吸器病学 (市立富士中央病院へ出向)
講 師：古田島 太	呼吸器病学 (英国王立科学技術医科大学へ出向)
講 師：望月 太一	呼吸器病学

研 究 概 要

I. 肺胞再生の分子機序の解析による肺気腫症再生治療の基礎的検討

肺気腫症の肺胞再生を目指した再生治療に向けて、レチノイン酸 (retinoic acid; RA) により惹起される肺胞形成において発現調節される遺伝子群を同定し、さらにニコチン投与が、それら遺伝子群の発現、さらには肺胞の形成に及ぼす影響を詳細に検討することを目的とする。*In vitro* で、肺を構成する諸細胞の細胞株を用い、RA 投与により、発現調節される遺伝子群を cDNA microarray 法にて継続して検討中である。

II. ADP-ribosylarginine hydrolase 過剰発現 Hela 細胞の characterization

ADP-ribosylarginine hydrolase (ADPRH) が、コレラ毒素により ADP リボシル化された Gsa を切離するかどうかを *in vitro* で検討した。その結果、コレラ毒素で培養した HA-mutant ADPRH 発現細胞の Gsa は ADPRH により ADP リボシル化され、0.5 kDa 分子量の増加をみたことより、ADPRH が効果的に作用することが確認された。

III. 肺癌細胞株における細胞増殖速度と TATA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA 発現量の相関

肺癌細胞株 6 株において、細胞増殖速度と転写因子 (TATA binding protein), 細胞増殖のマーカー (PCNA, Ki-67) の関係を検討した。その結果、各 mRNA 発現量は細胞増殖速度と相関する傾向があり、特に TATA binding protein では統計上有意であった。

IV. 肺癌細胞株における EGFR 変異の解析と gefitinib 感受性の検討

肺癌細胞株 11 株において Epidermal growth factor receptor (EGFR) の codon 19-21 のシークエンスを行った。その結果、1 細胞株において、10 塩基の欠損がみられ、さらに MTT アッセイによる薬剤感受性試験では gefitinib に対する感受性が有意に上昇していた。今後、分子標的のモデルとして期待される。

V. 切除不能非小細胞肺癌に於ける化学療法 (Carboplatin: CBDCA + Paclitaxel: TXL) と gefitinib の投与タイミングに関する検討

非小細胞肺癌の患者を対象とした無作為化第二層臨床試験である。患者を A 群 (Carboplatin: CBDCA + Paclitaxel: TXL を 4 コース施行直後から gefitinib を開始) および B 群 Carboplatin: CBDCA + Paclitaxel: TXL を 4 コース施行後 progressive disease となつてから gefitinib を開始) に無作為に割り付け、その生存率の比較を行う。

VI. 既治療例小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンの第 I 相試験

化学療法前治療歴のある小細胞肺癌患者を対象に、塩酸アムルピシンの用量規制毒性 (dose limiting toxicity; DLT) を観察し、その発現例数をもとに最大耐量 (maximum tolerated dose; MTD) を推定する。更に、第 II 相試験における推奨用量 (recommended dose; RD) を決定することを目的とし、臨床第 I 相試験を行う。現在 2 例がエントリーしている。

VII. 肺癌に対するカルボニル還元酵素遺伝子導入による塩酸アムルピシンの抗腫瘍効果の検討

アデノウイルスベクターを用いてカルボニル還元酵素遺伝子を肺癌細胞に導入することによって、腫瘍特異的に活性代謝体アムルピシノールに変換させ、さらに高い抗腫瘍効果が得られるかを検証し、臨床応用への検討を行うことを目的とする。現在、肺癌細胞においての *in vitro* の実験が進行中である。

VIII. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析および心血管合併症に関する研究

睡眠時無呼吸症候群の患者には、心血管系疾患の合併頻度が高いことが報告されている。その原因として、無呼吸による低酸素または高炭酸ガス血症の影響、胸腔内圧の陰圧増大、覚醒反応によって起

る交感神経緊張などが推測されるが明らかでない。われわれは心血管合併症の有無と病態の関連について検討している。

IX. 睡眠時無呼吸症候群の n-CPAP 適正圧の予測式作成

n-CPAP 適正圧の予測式を作成することは、CPAP のマニュアル・タイトレーションにおける圧設定において、圧設定までの時間を短縮することにつながり、その結果として n-CPAP 療法のコンプライアンスに大きな影響を与える可能性が示唆される。耳鼻科、歯科の協力のもと、総合鼻腔抵抗値、BMI、AHI、顎顔面形態分析を行い、適正圧を目的に多変量解析を行い n-CPAP 適正圧の予測式作成を行う。

X. 市中肺炎に占めるレジオネラ、肺炎球菌、マイコプラズマの頻度、臨床像等の検討と各種迅速診断キットの有効性の検討

レジオネラ尿中抗原迅速検出キット、肺炎球菌尿中抗原迅速検出キット、血清抗マイコプラズマ抗体迅速検出キットを用いて、市中肺炎におけるレジオネラ肺炎、肺炎球菌肺炎、マイコプラズマ肺炎の頻度、各種迅速診断キットの有効性、感受性、その他の検査法との感度、特異度の差を明らかにすることを目的とする。

XI. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

活動性肺結核患者の血清 Eosinophil cationic protein (ECP) 値を測定した。血清 ECP 値が肺結核病勢を反映する可能性が示唆された。肺結核治療後の病態変化と血清 ECP 値の相関、さらに非結核性抗酸菌症における血清 ECP 値と疾患の関連性の有無についても引き続き検討中である。

XII. 肺アスペルギローマに関する臨床的検討

1) 治療経過・画像所見と細胞性免疫応答との関連
2) dynamic MRI による画像解析 3) micafangin の臨床効果、について検討中である。

XIII. 急性肺炎に対する抗菌薬とステロイド薬の併用効果に関する臨床的検討

ステロイド薬の薬用量・投与期間について検討中である。

XIV. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究

難治性呼吸器疾患を対象に代替療法の探索を行

い、その探索システムの精度向上について検討した。

「点検・評価」

- I. 肺胞再生の分子機序の解析による肺気腫症再発治療の基礎的検討
発現される遺伝子群を検討中である。
- II. ADP-ribosylarginine hydrolase 過剰発現 Hela 細胞の characterization
論文にて発表の準備中である。
- III. 肺癌細胞株における細胞増殖速度と TATA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA 発現量の相関
論文にて発表の準備中である。
- IV. 肺癌細胞株における EGFR 変異の解析と gefitinib 感受性の検討
感受性の上昇をみたメカニズムを究明し、動物モデルにて検証予定である。
- V. 切除不能非小細胞肺癌に於ける化学療法 (Carboplatin : CBDCA + Paclitaxel : TXL) と gefitinib の投与タイミングに関する検討
引き続き症例の集積中である。
- VI. 既治療例小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンの第 I 相試験
現在までに重篤な副作用の発現例はみられず、今後も症例を集積していく予定である。
- VII. 肺癌に対するカルボニル還元酵素遺伝子導入による塩酸アムルピシンの抗腫瘍効果の検討
検証実験が進行中である。
- VIII. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析および心血管合併症に関する研究
症例数を増やし検討中である。
- IX. 睡眠時無呼吸症候群の n-CPAP 適正圧の予測式作成
n-CPAP 適正圧の予測式を作成し、学会発表した。論文予定である。
- X. 市中肺炎に占めるレジオネラ、肺炎球菌、マイコプラズマの頻度、臨床像等の検討と各種迅速診断キットの有効性の検討
現在までに 45 例がエントリーしている。さらに症例を増やし解析予定である。
- XI. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討
引き続き症例を増やし検討中である。
- XII. 肺アスペルギローマに関する臨床的検討
さらに症例を集積中である。

XIII. 急性肺炎に対する抗菌薬とステロイド薬の併用効果に関する臨床的検討

引き続き症例を集積して検討中である。

XIV. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究

代替療法の探索システムの診断精度向上につながる知見が得られた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Morokawa N, Kojima A, Aoki K, Uchida K, Anzai C, Eto Y, Yoshimura K. Adenovirus-mediated specific expression of the Bax gene using the Cre/lox P system to induce apoptosis in small cell lung cancer cells. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 77-89.
- 2) 原 弘道, 永井英明¹⁾, 田村厚久¹⁾, 赤川志のぶ¹⁾, 川辺芳子¹⁾, 長山直弘¹⁾, 町田和子¹⁾, 倉島篤行¹⁾, 小松彦太郎¹⁾, 四元秀毅¹⁾, 蛇沢 晶¹⁾ (1)国立東京病院). 肋骨の浸潤, 破壊をきたした AIDS 合併肺アスペルギルス症の 1 例. *日呼吸会誌* 2004; 42(9): 854-8.
- 3) 原 弘道, 村松弘康, 望月太一, 井上 寧, 古田島太. びまん性肺出血を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 例. *内科* 2004; 93(3): 574-7.
- 3) 井上 寧, 木下 陽, 望月太一, 村松弘康, 古田島太, 佐藤哲夫, 和田弘太, 谷口雄一郎, 佐々木三男, 千葉幸子, 千葉伸太郎, 佐野真一, 佐野典子, 片岡 護. 治療に難渋した症例からの教訓 閉塞型睡眠時無呼吸症候群とリズム障害を合併した症例. *慈大呼吸疾研会誌* 2004; 16(3): 25-8.
- 4) 望月太一, 沼田尊功, 木村 啓, 小野寺玲利, 児島章, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量, 佐藤修二, 秋葉直志, 吉村邦彦, 伊藤秀幸, 岡 輝明. 当院で経験した胸腺癌 7 症例の検討. *日呼吸会誌* 2004; 42(7): 634-9.
- 5) 村松弘康, 木下 陽, 井上 寧, 望月太一, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量, 佐野真一, 佐野典子, 片岡 護, 和田弘太, 谷口雄一郎, 千葉伸太郎, 佐々木三男. 陳旧性心筋梗塞及び先端巨大症に合併した睡眠時無呼吸症候群の 1 例. *慈大呼吸疾研会誌* 2004; 16(3): 49-53.
- 6) 佐野典子, 佐野真一, 片岡 護, 千葉伸太郎, 八木朝子, 大櫛哲史, 遠藤 誠, 和田弘太, 谷口雄一郎, 古田島太, 望月太一, 木下 陽, 杉崎正志. OSAS 患者における CPAP コンプライアンス CPAP 使用履歴からの検討. *慈大呼吸疾研会誌* 2004; 16(3): 16(3).
- 7) 佐野真一, 佐野典子, 片岡 護, 千葉伸太郎, 八木朝子, 大櫛哲史, 遠藤 誠, 和田弘太, 谷口雄一郎, 古田島太, 望月太一, 木下 陽, 杉崎正志. 耳鼻咽喉科診療所における簡易睡眠検査の精度と使用に関する検討. *慈大呼吸疾研会誌* 2004; 16(3): 37-42.

8) 木下 陽, 望月太一, 井上 寧, 村松弘康, 井上 寧, 村松弘康, 古田島太, 佐藤哲夫, 和田弘太, 谷口雄一郎, 佐野真一, 佐野典子, 片岡 護, 千葉伸太郎, 佐々木三男. 本学付属病院呼吸器内科を受診した閉塞性睡眠時無呼吸患者の患者背景 包括的睡眠センターとの比較. *慈大呼吸疾研会誌* 2004; 16(3): 29-32.

II. 総 説

- 1) 高木正道. 最近の気管支喘息治療一喘息死ゼロをめざして一. *慈恵医大柏病医報* 2005; 12(1): 59-60.

III. 学会発表

- 1) 望月英明, 木村 啓, 館野 直, 岡本與平, 児島 章, 田井久量. 原発性肺癌症例における全身骨シンチグラフィの有用性について. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 5 月. [*日呼吸会誌* 2004; 42: 193]
- 2) 館野 直, 望月英明, 木村 啓, 岡本與平, 児島 章, 田井久量. 当院における終末期肺癌症例の臨床的検討. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 5 月. [*日呼吸会誌* 2004; 42: 182]
- 3) 内田和弘, 吉村邦彦, 児島 章, 衛藤義勝, 佐藤哲夫, 田井久量, Moss J. ADP-ribosylarginine hydrolase 過剰発現 Hela 細胞の characterization. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 5 月. [*日呼吸会誌* 2004; 42: 232]
- 4) 内田和弘, 児島 章, 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 田井久量, 衛藤義勝. 肺癌細胞株における細胞増殖速度と TATA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA 発現量の相関. 第 45 回日本肺癌学会総会. 東京, 10 月. [*肺癌* 2004; 44: 630]
- 5) 米田紘一郎, 木村 啓, 望月英明, 館野 直, 多田浩子, 児島 章, 田井久量. マイコプラズマ肺炎を合併し, 家族発症の過敏性肺炎炎と考えられた 1 例. 第 161 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 6) 清水健一郎, 北村英也, 安久昌吾, 清水久裕, 木村哲夫, 牛尾龍朗, 竹田 宏, 田井久量, 戸崎光宏, 野村友清¹⁾, 藤井丈士¹⁾ (1)国立国際医療センター). Dynamic MRI が有用であった肺アスペルギローマの 1 手術例. 第 161 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 7) 佐藤陽子, 清水健一郎, 清水久裕, 竹田 宏, 田井久量. 気管支粘膜に縦走裂創をみとめた気管支結核の一例. 第 110 回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会. 東京, 9 月.
- 8) 岡本與平, 清水健一郎, 清水久裕, 竹田 宏, 田井久量, 平野 純, 蛇沢 晶 (独立法人行政機構東京病院). 感染を契機に発見された先天性気管支閉鎖症の一例. 第 163 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 2 月.
- 9) 宮原庸介, 高柳 昇¹⁾, 窪田素子¹⁾, 原健一郎¹⁾, 斎

- 藤大雄¹⁾, 徳永大道¹⁾, 倉島一喜¹⁾, 生方幹夫¹⁾, 柳沢勉¹⁾, 杉田 裕¹⁾, 川端美則¹⁾ (埼玉県立循環器呼吸器病センター). TBLB で診断した肺好酸球性肉芽腫症 (ランゲルハンス細胞組織球症) の 1 例. 第 110 回日本呼吸器内視鏡学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 10) 原 弘道, 皆川俊介, 望月英明, 木下 陽, 齋藤桂介, 清水久裕, 木村 啓, 井上 寧, 橋本希代子, 望月太一, 児島 章, 佐藤哲夫, 田井久量. 抗アミノアシル-t-RNA 合成酵素抗体陽性の肺病変. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 43 (臨増): 175]
- 11) Kotajima F, Meadows GE, Morrell MJ, Corfield DR. Regulation of cerebral blood flow during spontaneous fluctuations in alpha and theta rhythm during sleep onset in healthy humans. 9th International Symposium on Sleep and Breathing. Newport, Oct.
- 12) 原 弘道, 皆川俊介, 佐藤敬太, 山路朋久, 沼田尊功, 木下 陽, 齋藤桂介, 小野寺玲利, 望月太一, 佐藤哲夫. 肺出血をきたした ANCA 関連血管炎の 2 例. 第 161 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 13) Noeth U, Meadows G, Kotajima F, Deichmann R, Turner R, Corfield D. Comparison of quantitative grey matter perfusion at 1.5 T and 3.0 T under normo- and hypercapnia. 21st European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology Annual Meeting. Copenhagen, Sept.
- 14) 皆川俊介, 原 弘道, 佐藤敬太, 山路朋久, 木下 陽, 齋藤桂介, 小野寺玲利, 望月太一, 佐藤哲夫. 胸腔鏡下胸膜生検にて確定診断にいたった悪性胸膜中皮腫 4 例の検討. 第 163 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 2 月.
- 15) 佐藤敬太, 木下 陽, 皆川俊介, 山路朋久, 原 弘道, 齋藤桂介, 小野寺玲利, 内田和宏, 望月太一, 佐藤哲夫, 田井久量. 胸部異常影で発見されたイヌ蛔虫幼虫移行症の 1 例. 第 162 回日本呼吸器学会関東地方会. 千葉, 11 月.
- 16) 中村陽子, 沼田尊功, 原 弘道, 望月太一, 木下 陽, 皆川俊介, 齋藤桂介, 山路朋久, 佐藤哲夫, 田井久量. 中耳結核の 4 例. 第 160 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7 月.
- 17) 清水健一郎, 竹田 宏, 北村英也, 佐藤敬太, 安久昌吾, 沼田尊功, 木村哲夫, 牛尾龍朗, 田井久量, 野呂隆彦, 福永真治. Heerfordt 症候群を呈した家族性サルコイドーシスの一例. 第 159 回日本呼吸器学会関東地方会・第 145 回日本結核病学会関東支部会. 東京, 5 月.
- 18) 木下 陽, 千葉伸太郎, 望月太一, 森脇宏人, 八木朝子, 太田正治, 井上 寧, 佐藤哲夫, 田井久量, 千葉幸子, 佐々木三男. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の胃食道逆流症 (GERD) 合併. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 43 (増刊): 271]
- 19) 望月太一, 千葉伸太郎, 森脇宏人, 八木朝子, 太田正治, 井上 寧, 佐藤哲夫, 田井久量, 千葉幸子, 佐々木三男. n-CPAP 圧設定における適正圧予測式作成による有効性の検討第 44 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 43 (増刊): 270]
- 20) 山路朋久, 小野寺玲利, 齋藤桂介, 木下 陽, 原 弘道, 佐藤敬太, 皆川俊介, 内田和宏, 望月太一, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量. 進行性非小細胞肺癌の gefitinib 投与における皮膚症状と無増悪期間についての検討. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 4 月. [日呼吸会誌 2005; 43 (増刊): 197]

IV. 著 書

- 1) 佐藤哲夫. 本当に喘息ですか. 福地義之助. 呼吸器診療二ページの秘密. 東京: 金原出版, 2004. p. 178.
- 2) 佐藤哲夫. 肺炎球菌性肺炎. 近藤哲理. 呼吸器ケア. 第 13 版. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 63.

V. その他

- 1) 竹田 宏. 呼吸器の病気の理解と日常生活の過ごし方. 慢性呼吸器機能障害者の方の呼吸器教室講演会 (世田谷保健所健康推進課主催). 東京, 10 月.
- 2) 竹田 宏. どうしてなるの? どうつきあうの? - 呼吸器疾患の理解と生活上の留意点 -. 呼吸器機能障害者のための講習会 (調布市社会福祉協議会主催). 東京, 10 月.
- 3) 竹田 宏. 喘息・COPD の指導と管理 ~ 吸入療法を中心に ~. 東京都薬剤師会京王支部学術講演会 (東京都薬剤師会京王支部主催). 東京, 11 月.
- 4) 清水久裕. 院内感染制御に向けて - MRSA 感染を中心に -. 第 96 回成医会第三支部例会. 東京, 12 月.
- 5) 竹田 宏. 院内感染制御に向けて - 第三病院における院内感染の現状 -. 第 96 回成医会第三支部例会. 東京, 12 月.

総合診療部

教授：法橋 建	総合診療，臨床神経学，脳血管障害の病態生理，頭痛
教授：永山 和男	総合診療，消化器内科学，肝臓病学，消化器内視鏡学
教授：多田 紀夫	総合診療，脂質代謝学，高齢医学，医学教育，臨床栄養学，臨床検査学
教授：武田 信彬	総合診療，循環器病学，糖尿病学
講師：西山 晃弘	総合診療，循環器病学，脂質代謝
講師：大畑 充	総合診療，消化器病学，肝臓病学
講師：鈴木 英明	総合診療，循環器病学
講師：松島 雅人	総合診療，疫学，臨床疫学，EBM 教育，糖尿病，代謝学
講師：吉田 博	総合診療，脂質代謝学，動脈硬化，臨床栄養学，臨床検査学
講師：平本 淳	総合診療，消化器内科学，肝臓病学
講師：古谷 伸之	総合診療，医学教育

研究概要

【本院】

I. 総合診療・プライマリケア領域におけるうつ病性障害と健康関連 QOL との関連

本研究は総合診療・プライマリケア領域におけるうつ病性障害の実態を明らかにし，健康関連 QOL (health-related quality of life) 障害度への影響を評価することを目的とし本年より開始された。具体的には以下の3点である。まず大学病院総合診療部の初診患者におけるうつ病，抑うつ状態およびその重症度について記述的研究を行う。すなわちうつ病と診断された患者の重症度別有病率，初診時に患者が訴えた身体的症状の数，種類の頻度を明らかにする。次いで身体的症状別にうつ病の有病率を算出し，うつ病診断の症状による感度，特異度，陽性予測値を算出する。そしてさらに包括的健康関連 QOL 尺度である SF-36 を使用し，うつ病性障害がその重症度によって，特に比較的軽症な病態においても患者の生活の質に影響を及ぼしているか検討する。現在もデータ取集中である。

II. 血清尿酸値による痛風関節炎，腎結石の発生率に関する後ろ向き追跡研究

わが国における血清尿酸値レベルによる痛風関節炎および尿路結石の発生率は，よく知られていない。そこで今回，民間航空運航乗務員を対象に後ろ向きコホート研究によって痛風関節炎および症候性，無症候性の尿路結石の発生率が，血清尿酸値 (S-UA) によってどのように影響を受けるか検討した。痛風関節炎および腎結石の新規発症者はそれぞれ 13 名，80 名であった。痛風関節炎の発生率は，S-UA < 8 mg/dl では 0.40/1,000 人年，> = 8 mg/dl では 12.3/1,000 人年であった。S-UA < 8 mg/dl を基準にした S-UA > = 8 mg/dl の痛風関節炎についての incidence rate ratio は 27.3 (95% CI: 8.7-86.1) となった。また腎結石の発生率 (/1,000 人年) も 4.0 (S-UA < 7 mg/dl)，11.6 (7 < = S-UA < 8)，33.8 (8 < = S-UA) と S-UA とともに上昇傾向を認めた。S-UA < 7 mg/dl を基準とした 7 < = S-UA < 8，および S-UA > = 8 の incidence rate ratio は 2.9 (95% CI: 1.8-4.7)，8.3 (4.9-14.1) となった。

【青戸病院】

I. 高血圧症患者の心機能に対する降圧薬治療の効果

心不全の早期診断や心不全に対する治療効果の判定に血中脳性利尿ペプチド (BNP) の測定が役に立つ。高血圧が長期間続く心臓への圧負荷に対する適応として心肥大を生じ，この適応が破綻すると心不全を生じる。降圧薬による治療で十分な降圧を得るには何種類の降圧薬が必要で，その時血中 BNP はどのように影響を受けるかについて，糖尿病合併の有無でも差があるかについて検討した。その結果，糖尿病の有無に関わらず，十分な降圧効果を得るためには 2~3 剤の降圧薬が必要であった。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬にカルシウム拮抗薬の併用が中心で，十分な降圧と同時に血中 BNP 濃度も有意に低下していた。

II. 糖尿病における冠動脈硬化の危険因子について

糖尿病における冠動脈硬化の危険因子について検討した。糖尿病患者を心電図上虚血性変化の有無で 2 群に分け以下の比較をしたところ，心電図上虚血性変化が有る群の方が無い群に比べて血圧は有意に高く，他の危険因子，すなわちセロトニン，ホモシステイン，PAI-1 などには差はなかったが，BMI，HbA1c，総コレステロール，LDL-コレステロール，

トリグリセリドには有意差はないものの心電図変化のある群で高い傾向があった。

III. 心筋症における基礎的研究

心筋症ハムスターJ2N-kを用いて、心筋細胞内微小器官の変化を検討した。サルコレンマや筋小胞体の機能障害、収縮蛋白などの変化、間質の線維化などが認められた。

【第三病院】

I. 慢性ウイルス性肝炎についての検討

ここ数年、C型慢性肝炎における宿主の免疫状態とインターフェロン治療効果との関連についてTh1/Th2比とTc1/Tc2比を主たる指標として検討を続けている。平成16年度は特にPEGインターフェロン+リバビリン投与症例について検討し、これまでの治療に比し高い有効率を示す本療法について宿主の免疫学的変化からの検討を開始し、その効果について症例を集積し検討中である。

II. ‘入院すること’が患者に与える影響

昨年に引き続き、特に高齢の入院患者を対象に、入院中の痴呆状態の進行度合いを中心に栄養状態、筋肉量、精神状態の変化を加えて検討を続けている。

III. 不明熱に関する検討

当科では、発熱症例に関して院内外より診療依頼を受けることが多く、当科開設から5年間で約330症例の発熱を主訴とする入院症例を経験した。これらの例の大半が不明熱にはいるが、初診時にその成因の大まかな(ウイルス性、細菌性、免疫・アレルギー性など)診断を明らかにする方法について従来の方法(白血球とその分類、CRP、血沈など)といくつかの指標(ADA, 25A活性, IL2Receptorなど)との比較検討を開始した。現検討段階では、従来の指標はウイルス性と細菌性の分離に関しては意外と良好な分離能を示している。

【柏病院】

I. 地域医療における総合診療部のあり方に関する研究

地区医師会に生涯・教育担当理事として参画、また千葉県医師会の勤務医部会に幹事として参画し、地区医療の中での大学総合診療部のあり方と病病・病診連携を含む地域における包括医療のあり方を探った。また、高脂血症診療、薬物療法の実態を全国規模のアンケート調査にて検索した(第37回日本

動脈硬化学会にて報告)。

II. 新規開発したリポ蛋白分離法による動脈硬化性疾患リスクの評価

我々が開発した新規HPLCリポ蛋白定量法(J Lipid Res 2003; 44: 1404-12)を用いて、糖尿病性脂質代謝異常の病態を検討した結果、IIb型高脂血症を呈する2型糖尿病ではアディポネクチンが顕著に低下しており、この現象はVLDLコレステロールの増加と関連することが判明した(Clinical Scienceに掲載予定)。また、当HPLC法で得られたTGリッチリポ蛋白の評価は、従来法(電気泳動法におけるmidbandやRLPコレステロール測定)による評価と概ね一致しているが、空腹時におけるRLPは主にVLDLと関連することを明らかとした(臨床病理に掲載)。

III. 臨床医学研究所における動脈硬化メカニズムに関連する研究

喫煙者における酸化ストレスの亢進はリポキシゲナーゼの増大とカタラーゼの減衰によることが認められ、本成績はClin Chim Acta (2004; 345: 161-70)に掲載された。

脳梗塞治療薬であるエダラボンの作用機序を示唆する成績として、エダラボンのLDL酸化抑制効果および血管内皮細胞NO合成酵素の上昇調節が明らかとなり、本成績はAtherosclerosis (2005; 179: 97-102)に掲載された。

スタチンによるHDL増加のメカニズムを検討した結果、マクロファージにおけるLXR- α を介したABCA1の発現上昇が認められ、そのためにHDLによる細胞内コレステロールの引き抜きが亢進することが示唆された。本成績は第15回DALMシンポジウム(イタリア)で発表した。

IV. 動脈硬化の治療に関する疫学的研究

我々は厚生労働省の科学研究DISCOVER(高レムナント蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質低下薬の前向き追跡ランダム化比較試験)に参画し、本年度の主な研究成果として「糖尿病患者における食後高脂血症の改善に及ぼすジアチルグリセロールの効用(Clin Chim Acta 2005; 353(1-2): 87-94)」を報告した。

V. 医学教育手法の開拓

身体診察法教育の検討: minimum surveyとしてのスクリーニング身体診察を検討した。OSCEによる

る実践上の問題点の抽出を行い、これまでの評価表を修正した。

診療録記載教育の検討：内科の新しい診療録の開発を行い、ビデオなどを使った見学記載型の診療録記載教育や学生間 Audit の新たな検討を行った。

「点検・評価」

【本院】

EBM はプライマリケア領域で特に活用されるスキルである。EBM を行う際に求められるのは質の高い evidence であるため、研究機関である大学においては evidence を使うだけでなく、臨床研究によってそれを構築していく義務がある。本年度までに行ってきた研究を、総合診療やプライマリケアの領域での evidence 構築の礎としたい。

また大学附属病院は教育機関として医療面接や身体診察の技能を EBM のスキルと有機的に関連付けそれを駆使できるような臨床医を育成する必要もある。現在のところ、4 年生に EBM 教育を行っているが、本年度より本院においては 6 年生の外来実習が開始された。今後は研修医に対しても外来研修および教育の場として活用されることを望む。

【青戸病院】

高血圧症における十分な降圧が心機能障害の予防や改善に必要であることが証明できた。糖尿病患者の冠動脈硬化の進展における高血圧の影響が示された。心筋症モデルとしての心筋症ハムスター J2N-k の有用性が示された。

【第三病院】

慢性肝炎についての検討：インターフェロンによる C 型慢性肝炎の治療は、なお十分な治療方法とは言い難く、いまなお多くの検討がなされている。中でもウイルス側要因についての検討に比べ、宿主要因から検討した報告は少ない。これまでの検討で Th 1/Th 2 比を指標とすることの有用性については明らかに出来たので、現在未だ評価が定まっていない Tc 1/Tc 2 についての検討を進めているところである。

‘入院’が患者に与える影響の検討：多くの要因が関与するため容易ではないが、疾病の経過でなく、患者全体の状態を把握するという総合診療部の目的にも合致した検討課題であると考えている。

不明熱に関する検討：初診時に診断をとという意味では、かなり困難といわざるを得ないが、総合診療部でしか出来ない課題であると考えている。

【柏病院】

柏病院での新設以来 5 年を迎え、月間症例数は他

附属病院に肩を並べられるようになった。同時に研究面でも、英文誌へ掲載できるプロダクトが次第に増えてきた。教育手法の開拓も方向性が固まってきたと思える。今後は、協を固めながらも診療、研究、教育の 3 分野において、他領域との連携を密にしてゆく方策の展開が重要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Uchigata Y, Asao K, Matsushima M, Sato A, Yokoyama H, Otani T, Kasahara T, Takaike H, Okudaira M, Miura J, Maruyama H, Iwamoto Y. Impact on mortality and incidence of end-stage renal disease of education and treatment at a diabetes center among patients with type 1 diabetes: comparison of two subgroups in the Japanese DERI cohort. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 155-9.
- 2) Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, Matsuyama Y, Negawa T, Yamada K, Matsushima M, Nakayama M, Hosoya T, Era S. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: Examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66: 1988-93.
- 3) Masaki E, Saito H, Shoji K, Matsushima M. Postoperative analgesic effect of epidural neostigmine and plasma cortisol and IL-6 responses. *J Clin Anesth* 2004; 16: 488-92.
- 4) Saini HK, Takeda N, Goyal RK, Kumamoto H, Ameja AS, Dhalla NS. Therapeutic potentials of sapogrelatein cardiovascular disease. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 27-54.
- 5) Sethi R, Shao O, Ren B, Saini HK, Takeda N, Dhalla NS. Changes of beta-adrenoceptors in heart failure due to myocardial infarction are attenuated by blockade of renin-angiotensin system. *Mol Cell Biochem* 2004; 263: 11-20.
- 6) Baick AP, Cantor EJ, Babick JT, Takeda N, Dhalla NS. Cardiac contractile dysfunction in J2N-k cardiomyopathic hamsters is associated with impaired SR dysfunction and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1202-8.
- 7) Ren B, Shao O, Ganguly PK, Tappia PS, Takeda N, Dhalla NS. Influence of long-term treatment of imidapril on mortality, cardiac function, and gene expression in congestive heart failure due to myocardial infarction. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82: 1118-27.
- 8) Tada N, Shoji K, Takeshita M, Watanabe H,

- Yoshida H, Hase T, Matsuo N, Tokimitsu I. Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes. *Clin Chim Acta* 2005; 353(1-2): 87-94.
- 9) Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(4): 1008-15.
- 10) Yoshida H, Sasaki K, Hirowatari Y, Kurosawa H, Sato N, Furutani N, Tada N. Increased serum iron may contribute to enhanced oxidation of low-density lipoprotein in smokers in part through changes in lipoxygenase and catalase. *Clin Chim Acta* 2004; 345(1-2): 161-70.
- 11) Yoshida H, Sasaki K, Namiki Y, Sato N, Tada N. Edaravone, a novel radical scavenger, inhibits oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) and reverses oxidized LDL-mediated reduction in the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Atherosclerosis* 2005; 179: 97-102.
- 12) Millar JS, Maugeais C, Ikewaki K, Kolansky DM, Barrett PHR, Budreck EC, Boston RC, Tada N, Mochizuki S, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ. Complete deficiency of the low-density lipoprotein receptor is associated: with increased apolipoprotein B-100 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 560-5.
- 13) Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Yanai H, Fujisawa T, Kosugiyama K, Matsui A, Hasegawa M, Okada T, Takayanagi M, Chiba H, Kobayashi K. Evaluation of risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis: two congenital cholestatic diseases with different lipoprotein metabolisms. *J Pediatr* 2005; 146(3): 329-35.
- 14) Fujiwara H, Yanai H, Morimoto M. Significant influence of smoking on the mood in volunteers who had the common cold. *J Affect Disord* 2004; 81(3): 293-4.
- 15) Higashi Y, Fuda H, Yanai H, Lee Y, Fukushige T, Kanzaki T, Strott CA. Expression of cholesterol sulfotransferase (SULT2B1b) in human skin and primary cultures of human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004; 122(5): 1207-13.
- 16) 伊藤正臣, 中野 匠, 高橋現一郎, 松島雅人, 北原健. 非穿孔性線維柱帯切除およびサイヌソトミーを併用した線維柱帯切開術の術後4年の成績. *眼科手術* 2004; 17: 557-62.
- 17) 正田 暢, 大山典明, 古谷伸之, 吉田 博, 清水光行, 多田紀夫, 小林正之, 町田勝彦. Quinaprilによる早朝血圧抑制効果の検討. *Prog Med* 2004; 10: 145-51.
- 18) 山田信博, 多田紀夫, 江草玄士, 川上忠志. 日本における高脂血症診療の現状: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版に対するアンケート調査より. *成人病と生活習慣病* 2004; 34(12): 1635-44.
- 19) 望月正武, 川島 治, 谷口郁夫, 多田紀夫, 小野寺達之, 有野 亨, 永田晶子, 関 晋吾, 谷口正幸, 岡崎史子, 永井 誠, 岩瀬さつき, 関川哲明, 武田信彬, 山田 尚, 山田順子, 河野 毅, 永野 允. 内科学における剖検の意義—東京慈恵会医科大学・旧青戸病院内科学講座における剖検五三一例の検討—. *日医新報* 2005; 4213: 35-42.
- 20) 黒澤秀夫, 堂満憲一, 小林正之, 廣渡祐史, 吉田 博, 多田紀夫. 新規 HPLC 法により分離定量された各リポ蛋白中コレステロール値と midband, RLP コレステロールとの関連性臨病理 2004; 52: 737-41.

II. 総 説

- 1) Tada N. Physiological actions of diacylglycerol outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 145-9.
- 2) 多田紀夫. 高脂血症と生活習慣病—ライフスタイルのなかでの予防対策—. *慈恵医大柏病医報* 2004; 11(1): 45-50.
- 3) 松島雅人. EBMと臨床薬理 エビデンスをどう使う *臨床研究デザイン 観察研究・ケースコントロール研究のすすめ. 薬理と治療* 2004; 32: 607-10.
- 4) 松島雅人. 糖尿病診療の進め方 科学的根拠に基づいた糖尿病治療の基本戦略 *Beyond the guidelines. レジデントノート* 2004; 6: 917-23.
- 5) 松島雅人. 【世界の肥満と糖尿病】 Q&A 糖尿病性足病変の国際比較は? *肥満と糖尿* 2004; 3: 659-61.
- 6) 平本 淳, 平川吾郎, 永山和男. 体液性免疫の面から見た HCV 持続感染機構. *日臨* 2004; 62(増刊7): 151-4.
- 7) 多田紀夫. メタボリックシンドロームにおけるジアシルグリセロール油摂取の意義. *栄評治* 2004; 21(3): 35-9.
- 8) 吉田 博. 腎障害での抗高脂血症薬. *ドクターサロン* 2004; 48: 664-8.
- 9) 吉田 博, 多田紀夫. 第一世代スタチン(メバロチン, リポバス). *成人病と生活習慣病* 2005; 35(1): 73-4.
- 10) 柳内秀勝, 多田紀夫. 高脂血症と食事療法<1>.

Complication 2005 ; 10(1) : 65-70.

III. 学会発表

- 1) 細谷 工, 松島雅人, 法橋 建. 東京慈恵会医科大学総合診療部における頭痛の現状. 日本家庭医療学会. 大宮, 11月.
- 2) Tada N, Yoshida H, Okazaki M. Changes in serum lipoproteins separated by HPLC after loading of diacylglycerol oil in man. XV Drugs Affecting Lipid Metabolism. Venice, Oct.
- 3) Yoshida H, Sato N, Tada N. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors enhance HDL-mediated cholesterol efflux from macrophages in part through ABCA1 pathway. XV Drugs Affecting Lipid Metabolism. Venice, Oct.
- 4) 吉田 博. 薬物有害反応の最新情報「糖尿病治療薬・高脂血症治療薬」. 第25回日本臨床薬理学会年会. 静岡, 9月.
- 5) 吉田 博, 黒澤秀夫, 堂満憲一, 多田紀夫, 廣渡祐史. 2型糖尿病の高脂血症診療におけるVLDLコレステロール測定の有用性. 第36回日本動脈硬化学会総会. 福岡, 7月.
- 6) 吉田 博. 血液サラサラと食物繊維. 日本食物繊維学会第9回公開講演会. 千葉, 2月.
- 7) 古谷伸之, 吉田 博, 多田紀夫. 多面的フィードバックによる外来診療実習の試み. 第36回医学教育学会. 高知, 7月.

IV. 著 書

- 1) Tada N. Influence of diacylglycerol oil on postprandial serum increase in triglyceride and remnant lipoproteins in humans. in Diacylglycerol Oil Illinois: AOCS PRESS, 2004.
- 2) 武田信彬. ミトコンドリア遺伝子異常. 永井良三, 堀正二, 三田村秀雄, 高野照夫, 友池仁暢, 小室一成, 佐野俊二編. 心臓病: 診断と治療の最前線. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2004. p.75-8.
- 3) 武田信彬. 心不全: 基礎. 代田浩之, 野出孝一編. 循環器医が治療する糖尿病と大血管障害. 東京: メジカルビュー社, 2004. p.49-53.
- 4) 松島雅人. 血管合併症の疫. 河盛隆造, 春日雅人, 田嶋尚子編. KEY WORD 糖尿病. 第2版. 東京: 先端医学社, 2004. p.132-3.
- 5) 古谷伸之. 身体診察. 畑尾正彦編. 臨床研修指導医のためのポケットマニュアル2004. 東京: 羊土社, 2004. p.102-27.

V. その他

- 1) 多田紀夫. Sar 1 GTPase. Med View Point 2004 ; 25(9) : 7.
- 2) 多田紀夫. 食事処方箋「高脂血症を防ぐ食習慣」. 日医雑誌 2005 ; 133 : RS189-90.
- 3) 古谷伸之. 良いシナリオの作り方. 自治医科大学教育ワークショップ報告書 2004.
- 4) 古谷伸之. 総合診療部の学生教育. 医教育 2004 ; 36(4) : 19.

精神医学講座

教授：中山 和彦	精神薬理学，てんかん学
教授：笠原 洋勇	老年精神医学，総合病院 精神医学，心身医学
助教授：伊藤 洋	精神生理学，睡眠学
助教授：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：須江 洋成 (兼任)	臨床脳波学，てんかん学
講師：忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師：山寺 亘	精神生理学，睡眠学
講師：小曾根基裕	精神生理学，睡眠学
講師：小野 和哉	精神病理学，児童精神医学

研究概要

I. 精神病理・精神療法研究会

精神療法学および精神病理学分野の研究として、まず、境界性人格障害の新しい治療システムの開発に関する研究を行い、特に新しい入院治療システムとして短期型の入院治療法を開発した。また、国際比較研究として中国と日本における神経症の病態比較を北京大学との共同研究にて行い、中国人では強迫性障害が多いことを明らかにした。さらに、身体表現性障害と性格傾向の関係に関する研究を行い、身体表現性障害の人格構造が3種類に分類されることを明らかにした。

次に、児童精神医学に関して、小児精神医学分野の基礎知識の習得を開始し、研究の目標と計画を立案した。

II. 森田療法研究会

日本森田療法学会のプロジェクトとして「森田療法の効果に関する研究」を継続してきたが、今年度から新たに厚生労働科学研究費補助金を受け、「精神療法の実施方法と有効性に関する研究」の一環として社会不安障害の森田療法の有効性に関する研究に着手した。

また、森田療法と認知行動療法について理論と実践の両面から比較検討し、世界行動療法認知療法会議において発表した。樋之口は慢性抑うつ患者の性格学的研究を継続し、鹿島は入院森田療法により改善した患者の退院後フォローアップ調査を質的研究方法に基づいて開始した。さらに、矢野はパニック障害と全般性不安障害の関係について性格学および共存障害の観点から研究を開始したところである。

III. 薬理生化学研究会

基礎、臨床の両分野から薬理生化学的研究を行った。基礎研究では、1) 脳内透析法による非定型抗精神病薬や新規抗うつ薬の脳内作用機序に関する研究、2) 薬物依存の形成、維持、再発における脳内神経学的機序と新規治療の開発に関する研究を行った。臨床研究では、1) 薬物依存の摂取欲求と病態に関する研究、2) Positron computed tomography (PET) を用いた強迫性障害の脳内受容体に関する研究、3) 摂食障害などの精神疾患の認知機能に関する研究、4) 非定型精神病の病態と薬物療法に関する研究、5) 統合失調症の合理的な薬物療法に関する研究、6) せん妄の薬物療法に関する研究を行った。

薬理生化学研究会では、精神疾患の脳内神経学的機序解明を中心とした基礎研究と、症候学、臨床精神薬理学などの臨床研究の統合を試み、疾患の機序解明や治療にとどまらず、患者の日常生活機能の向上をめざした治療法の開発を目標としている。

IV. 精神生理学

時差症候群に関するフィールド実験、ベンゾジアゼピン (BZ) 受容体選択性 (ω -1 ω -2) の差異による BZ 系・非 BZ 系睡眠薬の副作用特性に関する研究、閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の治療効果に関する研究、閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する経鼻的持続陽圧呼吸 (N-CPAP) 治療コンプライアンスの向上に関する研究、活動計を用いた精神生理性不眠症に対する外来森田療法の治療効果に関する研究、活動計を用いた精神性不眠症に対する認知行動療法の治療効果に関する研究など、従来から行われている研究が継続された。本年度は以下の研究課題が開始され、データ解析が進行している。

(1) Cyclic Alternating pattern (CAP) を指標とした、ビタミン B12 静脈内投与による夜間睡眠内容に与える影響、(2) 活動計を用いた慢性精神分裂病生活療法導入例に関する精神生理・時間生物学的研究、(3) アミノ酸 (グリシン) の夜間睡眠及び起床時の気分に関する影響に関する検討である。

V. 老年精神医学

本年度は、平成 10 年度に新潟県糸川市で実施した高齢者の痴呆性疾患の疫学調査で痴呆あるいは痴呆疑いと判断された対象について追跡調査を行った。その結果から、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の社会資源利用の実態と必要性に関して解析

する予定である。また、軽度認知障害と判断された場合の痴呆への移行の頻度やその要因について検討していく計画である。平成12年度から継続している中国の遼寧省との共同研究においても、同様の方法で疫学調査を行っており、結果を比較検討する。また、愛媛大学医学部との共同研究で前頭側頭型痴呆の食行動異常についてのデータを集積している。フランスのモンペリエ第1大学医学部においても「神経心理学的資源を用いた軽度認知障害に関する研究」を開始した。

VI. 総合病院精神医学研究会

本研究班は、身体医学の診断、治療の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。先進医療を提供する特定機能病院では、治療者・患者関係における人間学的な配慮が後手になりやすい面がある。その点に着目した末期患者に対する終末期医療（緩和ケア）の分野においては、今年度は、数年来継続している癌センター東病院との共同研究である、がん患者、その家族、および遺族の心理的課題に関する研究をさらに進めている。また、当大学における緩和ケアチームにも参加し、臨床的実践を積み重ねている。

一方、外来通院中のうつ病患者への心理教育のプログラム(DPP)は、今年度より改訂版を使用し、新たな成果が積み重ねられている。プログラムの参加希望患者数は年々増加しており、またプログラム終了後の患者からもその効果についての反響が大きく、心理教育の必要性が認識され、うつ病への認知行動療法の実践が当大学で定着しつつある。今後さらに研究を進め、対象患者をうつ病以外にも広げていく方針である。

VII. 臨床脳波学

薬物による脳波変化について、従来、てんかんを中心に報告を行ってきたが、本年度は非定型抗精神病薬における脳波変化について検討する機会を得たので報告した。さらに、古典的脳波の再考を引き続き行っており、6 Hz 棘徐波複合の臨床特徴について学会にて報告を行った。さらに、パニック障害として治療をされていた側頭葉てんかん例についての報告がなされた。この他にてんかんの前駆症状について、てんかん例にみられた引きこもりの特徴についての検討がなされた。以前からの研究である、重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床

症状との相関は引き続き検討している。

VIII. 臨床心理学

今年度も心理療法の技法の向上を図るために、症例検討とディスカッションを継続して行った。また精神分析的療法、森田療法、カウンセリングの技法についても学習を深めた。さらに、心理テストについては、人格障害を中心に研究をすすめた。関連病院も含め、広く参加者を呼びかけている慈恵心理臨床の集いでは、母性や女性性の理解と治療的機能について討論し、多くの参加者を得た。さらにターミナルケアなど、他科との共同研究も継続して行っている。このような臨床・研究活動のみならず、心理研修生を積極的に受け入れ、心理学的教育に積極的に取り組んだ。

「点検・評価」

本年度においても、当教室の特色である基礎的研究（薬理生化学、精神生理など）から臨床研究（精神療法、リエゾン、臨床脳波、認知症の疫学研究、臨床心理など）まで全領域にわたった研究が行われていることは心強い。研究班も従来通り8部門から形成され、それぞれが積極的に研究費を獲得し、活発な学会発表がなされている。この点では、特に、患者を全人格的に診ることが重要な精神医学においては、望ましい研究体勢にあるといえる。しかし、原著論文、特に、学術的に権威のある国際誌などへの投稿は多いとはいえず、今後、より厳密な研究計画に基づいた独創的な研究が求められる。さらに、各研究部門での独立した研究テーマにとどまらず、教室全体として大きな研究目標を設け、基礎と臨床のジョイントした研究を計画する必要があると感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakayama K, Sakurai T, Katsu H. Mirtazapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT_{1a} receptor activation. *Brain Res Bull* 2004; 63: 237-41.
- 2) Miyata H, Kono J, Ushijima S, Yanagita T, Miyasato K, Fukui K. Clinical features of nicotine dependence compared with those of alcohol, methamphetamine, and inhalant dependence. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1025: 481-8.
- 3) Kamibeppu K. Reconsideration of "motherhood" in contemporary Japan. *Am J Psychoanal* 2004; 65(1): 13-29.

- 4) Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L. Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1016-22.
- 5) Maeda J, Suhara T, Zhang MR, Okauchi T, Yasuno F, Ikoma Y, Inaji M, Nagai Y, Takano A, Obayashi S, Suzuki K. Novel peripheral benzodiazepine receptor ligand [11C] DAA1106 for PET: an imaging tool for glial cells in the brain. *Synapse* 2004; 52: 283-91.
- 6) Shigeta M. Rapid increase in Alzheimer's disease prevalence in Japan. *PSYCHOGERIATRICS* 2004; 4(4): 117-9.
- 7) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦. 発作性健忘と速度感覚の異常がみられたてんかんの一例. *臨脳波* 2004; 46(10): 681-4.
- 8) 中村 敬. 森田療法における個人と集団の交点—森田正馬の治療とその後—. *日森田療会誌* 2004; 15: 39-43.
- 9) 中村 敬. 不安の薬と精神療法—主体の経験を視座にして—. *精神誌* 2004; 106: 582-6.
- 10) 中村 敬. 不安障害の森田療法. *精神誌* 2004; 106: 1291-6.
- 11) 岩木久満子, 中村 敬, 牛島定信, 立松一徳. 外来森田療法における「生き方の問題」の取り扱いについて—パニック障害の治療経験から—. *日森田療会誌* 2004; 15: 93-9.
- 12) 塩路理恵子, 中村 敬, 中山和彦. 対人恐怖症の治療過程で見られる「自己の振り返り」について—外来森田療法を行なった自己視線恐怖の一例の検討を通して—. *日森田療会誌* 2004; 15(2): 129-35.
- 13) 館野 歩, 久保田幹子, 浦島充佳, 中村 敬, 中山和彦. 強迫性障害に対する入院森田療法と薬物療法の併用に関する研究. *日森田療会誌* 2004; 15(2): 119-28.
- 14) 伊藤 洋. 精神医学と時間生物学. *精神誌* 2004; 106(7): 944-9.
- 15) 高橋敏治. 2交代制シフト時の高照度光による睡眠と眠気・気分の変化. *宇宙航空環境医* 2004; 41(4): 128.
- 16) 松永直樹. 航空会社における睡眠時無呼吸症候群の現状. *宇宙航空環境医* 2004; 41(2): 91-4.
- 17) 山寺 亘. フルボキサミンとクエチアピンの併用によって改善を示した慢性統合失調症患者の1例—強迫症状に注目して. *Pharm Med* 2004; 22(7): 141-5.
- 18) 小野和哉, 大島一成, 石黒大輔, 和久津里行, 額原禎人, 藤本浩之, 森 美加, 中村晃士, 黄菊 坤, 牛島定信. 境界性人格障害の入院治療に関する研究. *精神誌* 2004; 106(10): 1266-9.
- 19) 石黒大輔, 牛島定信. 解離性同一性障害の3類型について. *社精医研紀* 2004; 33(1): 33-43.
- 20) 小林伸行, 宮田久嗣, 中村晃士, 勝 久寿, 中山和彦, 廣中直行(専修). 摂食障害における身体イメージの障害と認知機能障害の関連—予備的研究. *東京精神学会誌* 2004; 22(1): 21-5.
- 21) 繁田雅弘. 痴呆性疾患に対するコリンエステラーゼ阻害薬臨床試験のメタ分析. *Dementia Jpn* 2004; 18: 199-204.
- 22) 橋爪敏彦, 笠原洋勇. アルツハイマー病の前駆状態. *老年精医誌* 2005; 16: 315-21.
- 23) 昼間洋平, 笠原洋勇. 抗うつ薬の適応. *総合臨* 2004; 53(8): 2341-5.
- 24) 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. 摂食障害に対する森田療法的アプローチ. *日本サイコセラピー学会雑誌* 2004; 5(1): 39-44.
- 25) 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. 摂食障害に対する森田療法的アプローチ. *日本サイコセラピー学会雑誌* 2004; 5: 39-44.
- 26) 森 美加, 小野和哉. Dialectical Behavior Therapy (DBT: 弁証法的行動療法) による Borderline Personality Disorder (境界性人格障害) の治療: The DBT Skill Training Workshop を受講して. *こころの健康* 2004; 19(2): 72-6.
- 27) 樋口英二郎, 和久津里行, 牛島定信. DUP(Duration of Untreated Psychosis) が初発統合失調症の1年後転帰に及ぼす影響について. *臨精医* 2005; 34(2): 215-23.
- 28) 樋口英二郎, 渡辺哲也, 井上亜紀, 坂田成輝, 牛島定信. 新病棟開設後3年経過した時点での復光会総武病院の現状と課題. *社精医研紀* 2004; 33(1): 21-37.
- 29) 西村 浩, 鹿島直之. Paroxetine 単剤による悪性症候群と考えられた1例. *精神誌* 2004; 106(6): 723-6.
- 30) 佐藤伊織(東京大), 星 順隆, 上別府圭子. 同胞を小児がんでなくした青年期女性の語りにみる悲哀の仕事. *児童青年精医と近接領域* 2005; 46(1): 56-64.

II. 総 説

- 1) 伊藤 洋, 青木公義. 睡眠の評価法とその問題点. *Mod Physician* 2005; 25(1): 15-21.
- 2) 山寺 亘, 千葉伸太郎. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)について. *宇宙航空環境医* 2004; 41(2): 81-6.
- 3) 小曾根基裕, 佐藤 幹. 不眠症治療の最前線—睡眠学—こころの科学および精神科臨床への貢献. *分子精神医* 2005; 40-6.
- 4) 中山和彦, 勝 久寿. 抗不安薬の分類とその特徴. 精神障害への対応の基礎知識, 精神症状の治療法とケア. *日医師会誌* 2004; 131(12): S91-4.

- 5) 宮田久嗣, 石黒大輔, 中山和彦. GABA と精神疾患. *Life Support and Anesthesia* 2005; 12(4): 322-5.
 - 6) 古賀聖名子. 統合失調症におけるメタボリックシンドローム—その疾患自体と抗精神病薬の関与について—. *精神科治療* 2005; 20: 165-73.
 - 7) 中村 敬. 日常臨床に生かす森田療法. *精神* 2004; 5: 343-8.
 - 8) 石黒大輔. 児童青年期の解離・転換性障害. *日医師会誌* 2004; 131(12): S212.
 - 9) 中村晃士, 牛島定信. 強迫性障害のパーソナリティー. *精神科治療* 2004; 5(2): 116-21.
 - 10) 古川はるこ, 真鍋貴子, 笠原洋勇. うつ病の治療と認知行動療法の活用. *精神療法* 2004; 30: 631-8.
 - 11) 古川はるこ, 真鍋貴子, 笠原洋勇. うつ病の治療と認知行動療法の活用. *精神療法* 2004; 30(6): 631-8.
 - 12) 上別府圭子. 「サイコセラピューティックな看護/Psychotherapeutic Nursing」の展望. *精神療法* 2004; 30(6): 675-82.
 - 13) 上別府圭子. 医療領域におけるサイコセラピューティックケアのトレーニング. *日本サイコセラピー学会雑誌* 2004; 5(1): 12-7.
 - 14) 増井起代子(東京通信病院), 上別府圭子. *精神科臨床評価検査法マニュアル VI 心理・神経心理学的検査 6. 診療的検査<バウムテスト・HTP・家族画・風景構成法・スクリブルとスキグル・箱庭療法>. 臨精医* 2004; 増刊: 405-13.
 - 15) 上別府圭子. 心理教育的アプローチの現在—家族看護における心理教育的アプローチ. *現代のエスプリ* 2005; 451: 127-38.
- ### III. 学会発表
- 1) 伊藤 洋. (シンポジウム) 運動負荷と睡眠. *日本体力学会*. 東京, 7月.
 - 2) 高橋敏治. (シンポジウム) 睡眠時無呼吸症候群の治療—医科との連携・精神科. 第35回国際歯科学士会冬期大会. 東京, 2月.
 - 3) 山寺 亘, 佐藤 幹, 林田健一, 原田大輔, 青木公義, 小曾根基裕, 中村 敬, 伊藤 洋, 牛島定信, 中山和彦. 精神生理性不眠症に対する森田療法の治療効果に関する精神生理学的検討. 第100回日本精神神経学会総会. 札幌, 5月.
 - 4) 小曾根基裕. 時差5時間地域(ハワイ)への東方飛行による精神作業能力に与える影響. 第29回日本睡眠学会. 東京, 7月.
 - 5) 高橋千佳子, 須江洋成, 秋山恵一, 三宮正久, 中山和彦. 非定型抗精神病薬服用中に脳波異常やけいれん発作の出現をみた症例. 第38回日本てんかん学会. 静岡, 9月.
 - 6) 笠原洋勇. (シンポジウム) 同居人妄想の臨床的背景. 第19回日本老年精神医学会. 松本, 6月.
 - 7) 宮田久嗣, 坂坂典郎¹⁾, 孫 香花¹⁾, 中山和彦, 廣中直行¹⁾ (専修). (シンポジウム) ニコチン依存における環境刺激の関与と脳内神経学的機序. 第8回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会. 名古屋, 3月.
 - 8) Miyata H, Yanagita T. Nucleus accumbens and ventral tegmental area, but not medial prefrontal cortex, are involved in nicotine-induced conditioned place preference in rats. 66th Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence. San Juan, June.
 - 9) Nakamura K. (Symposium) Extended application and technical modification of Morita therapy. The 5th International Meeting of Morita Therapy. Shanghai, Oct.
 - 10) 中村 敬. (シンポジウム) 不安障害の森田療法. 第100回日本精神神経学会総会. 札幌, 5月.
 - 11) 塩路理恵子, 中村 敬, 中山和彦. (シンポジウム) 対人恐怖症に対する森田療法の基本戦略. 第22回日本森田療法学会. 千葉, 12月.
 - 12) Kubota M. (Symposium) Morita therapy of an obsessive compulsive female case with the middle age onset. A Meeting of East and West in the Treatment of Anxiety Disorder. World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies. Kobe, July.
 - 13) 小野和哉, 大島一成, 石黒大輔, 和久津里行, 額原禎人, 藤本浩之, 森 美加, 中村晃士, 黄菊 坤, 牛島定信. 境界性人格障害の入院治療に関する研究. 第100回精神神経学会総会. 札幌, 5月.
 - 14) 石黒大輔. (シンポジウム) 解離性障害の病理: 解離性障害. 第45回日本児童青年精神医学会総会. 名古屋, 11月.
 - 15) 中村晃士, 牛島定信, 中山和彦. 社会恐怖における完全主義傾向の男女比較. 第100回日本精神神経学会. 札幌, 5月.
 - 16) 須江洋成, 高橋千佳子, 海渡信義, 中山和彦. てんかんの3症例にみた引きこもり傾向. 第20回「てんかんの精神症状と行動」研究会. 東京, 3月.
 - 17) 三宮正久, 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦. 6 Hz 棘・徐波複合の臨床的検討の再考. 第38回日本てんかん学会. 静岡, 10月.
 - 18) Hashidume T, Kodaka F, Kada H, Furukawa H, Kasahara H, Nakayama K. Severity of Alzheimer's disease and the significance of dementia test battery. International Psychogeriatric Association Asia Pacific Regional Meeting. Seoul, 9月.
 - 19) 森 美加, 高橋道子(学習院大), 牛島定信(三田精神療法研究所). 性同一性障害における性役割志向. 第

23 回日本心理臨床学会。埼玉，9 月。

- 20) 小林伸行，中村兎士，勝 久寿，宮田久嗣，牛島定信，中山和彦，廣中直行(専修)。神経性無食欲症における身体イメージの障害と認知機能障害の関連。第 100 回日本精神神経学会総会。札幌，5 月。

IV. 著 書

- 1) 笠原洋勇。高齢者の精神療法。日本老年精神医学会編。老年精神医学講座；総論。東京：ワールドプランニング，2004。p.133-47。
- 2) 中村 敬。社会恐怖と対人恐怖症。日本不安抑うつ精神科ネットワーク。The 1st Symposium of Japan Psychiatric Network on Depression and Anxiety；Focus on Social Anxiety Disorder。東京：アルタ出版，2004。p.41-7。
- 3) 忽滑谷和孝。うつ病の治療 家族や周囲の人々の対応。上島国利，樋口輝彦，野村総一郎。治療と研究への最新アプローチ。今日のうつ病。東京：アルタ出版，2004。p.70-5。
- 4) 林田健一。精神性不眠症。樋口輝彦。睡眠障害。東京：日本評論社，2004。p.186-97。
- 5) 品川俊一郎，繁田雅弘。アルツハイマー病の治療 中核症状に対して。中野今治，水澤栄洋。よくわかるアルツハイマー病—実際に関わる人のために—。大阪：永井書店，2004。p.245-57。
- 6) 上別府圭子。5 家族の特性・機能と負担感。坂田三允総編集。精神看護エキスパート 4：長期在院患者の社会参加とアセスメントツール。東京：中山書店，2004。p.144-50。

V. その他

- 1) 笠原洋勇，加田博秀，小林 充，橋爪敏彦。健常老人の画像追跡研究。「老人性痴呆に関する総合的研究」平成 16 年度成果報告書。東京：東京都老人総合研究所，2005。p.37-44。
- 2) 伊藤 洋。時差による認知機能低下と睡眠の障害。24 時間社会における睡眠不足・睡眠障害による事故および健康被害の実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究。厚生労働科学研究補助金・健康科学総合研究事業 平成 15 年度報告書 2004；58-9。
- 3) 高橋敏治。2 交代制シフトの客観的眠気評価とその対策としての高照度光療法。基礎研究 c(2) 実績報告書 2004；1-16。
- 4) 宮田久嗣，古賀聖名子。ニコチン依存の形成と維持における環境刺激の関与についての研究—学習・記憶の脳内機構の観点から。平成 16 年度喫煙科学研究財団研究年報 2005；687-92。
- 5) 小野和哉，額原禎人。身体的愁訴を主訴とする患者の性格傾向に関する研究(第 1 報)。メンタルヘルス岡本財研報 2004；47-50。

小 児 科 学 講 座

教授：衛藤 義勝	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：久保 政勝	小児感染免疫学
教授：星 順隆 (輸血部へ出向)	小児血液腫瘍学，輸血学
教授：伊藤 文之	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：臼井 信男	小児腎臓病学
助教授：藤沢 康司	小児血液腫瘍学
助教授：大橋 十也 (DNA 研に出向)	先天代謝異常
助教授：井田 博幸	先天代謝異常
講師：玉置 尚司	小児感染免疫学
講師：和田 靖之	小児感染免疫学
講師：勝沼 俊雄	小児アレルギー学
講師：浦島 充佳 (臨床研究開発室へ出向)	小児腫瘍学，臨床疫学
講師：宮田 市郎	小児内分泌学
講師：林 良寛	新生児学
講師：津田 隆	先天代謝異常
講師：柳澤 隆昭	小児腫瘍学
講師：加藤 陽子	小児血液病学・腫瘍学
講師：小林 尚明	小児血液病学

研 究 概 要

I. 代謝研究班

代謝研究班は先天代謝異常症，内分泌疾患，消化器疾患，臨床遺伝の四つのメインテーマに沿って研究を進めている。2004 年度は先天代謝異常症に関してはレンチウイルスを用いたムコ多糖症 I 型に対する遺伝子治療，ムコ多糖症 VII 型に対する細胞治療，化学シャペロンによるゴーシェ病に対する治療という動物モデルや細胞レベルの治療法に関する論文とゴーシェ病の酵素補充療法の臨床効果の論文を発表した。内分泌疾患に関しては腎性尿崩症と Pit I 異常症の遺伝子変異とその機能に関する論文を発表した。消化器疾患に関してはヘリコバクター・ピロリの診断法，その臨床像などの論文を発表した。臨床遺伝についてはマイクロアレイを用いた原因不明の奇形症候群の診断，種々の染色体異常症の臨床解析に関する論文を発表した。

II. 神経研究班

神奈川リハビリテーションセンターで，後天性脳損傷に対して入院によるリハビリテーションを施行

し、復学に向けての支援を行った小児 27 例を対象とし、後遺症の内容・発症から当院に入院するまでの日数・当院入院日数・当院入院時および退院時の機能的自立度・院内学級の利用状況・復学支援の内容・復学先・退院後の状況などを調査した。そして、2002 年から導入した後天性脳損傷に対するクリニカルパス（学童用）の導入後の変化を比較した。パス導入後は復学支援が系統的に行われるようになり、入院期間の短縮が得られ、より順調な学校生活が行われていた。一方、埼玉県立小児医療センターで嚥下摂食障害を有する重症心身障害児に腹腔鏡下胃瘻造設術（+噴門形成）を実施するにあたりその有効性と問題点について検討した。今年度は特に経過観察中に死亡した 6 症例について検討を加えた。胃瘻造設の理由は全例繰り返す肺炎・無気肺などの呼吸器感染症であった。死亡 6 例のうち 4 例で体重が増加し、2 例で食形態が向上していた。基礎疾患、障害の重症度、術後の体重増加、経口摂取の開始を含め死亡群で特徴はなかった。死亡の原因について肺炎は 2 例で、発熱後 24 時間以内の急変死は 2 例、全くの突然死は 2 例であった。肺炎で死亡した 2 例は共に術後お楽しみ程度の経口摂取が開始され、体重増加もみられていた。胃瘻造設の理由が繰り返す肺炎・無気肺の症例は術後の経過が順調であっても慎重な経過観察を心がけるべきと思われた。

III. アレルギー班

小児アレルギー疾患の病態を解明し、新たな治療戦略に役立てる、という基本理念を持って日々研究を進めている。喘息に関して我々はここ数年、病態関連遺伝子解析を行い数編の英語論文にまとめた。2004～05 年にかけては機能解析に関する臨床研究を推進してきた。すなわち呼気中のロイコトリエンや NO、血清 ECP 等は鋭敏な病態マーカーであり、6 歳以下の喘息児における臨床応用を念頭に研究を進めている。この他、上気道ウイルス感染と喘息との関連に関する研究、低年齢児における吸入ステロイドの成長抑制効果に関する研究、末梢血単核球のライノウイルス反応性、テオフィリンの気管支拡張効果に関する再検討、蛍光マイクロビーズアレイシステムを用いた喘息児呼気凝集液の解析等についても進めている。アトピー性皮膚炎の病態に関しては、アトピー性皮膚炎児を持つ家族の QOL 研究を皮膚科との共同研究で進めている。

IV. 循環研究班

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) multi-detector row CT scan による先天性心疾患の画像診断の研究、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) 先天性心疾患児における呼吸機能の評価、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) 川崎病の疫学、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。現在、1 名が Stanford 大学に留学し肺血管とアドリアマイシン心筋毒性について研究中である。

V. 血液研究班

血液研究班の研究テーマは、(1) 特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）の病態研究、(2) 小児悪性腫瘍の新しい治療法と (3) QOL の改善に関する基礎的・臨床的検討である。ITP では、日本小児血液学会としての小児 ITP 診断・治療ガイドライン策定に参画して完成させた。この結果、血小板著減の小児 ITP 新規例での積極治療介入が、大勢の意見として認知された。小児緩和医療に関しては、予後にかかわらず最善の QOL を追及することを基本理念とする欧米の取り組みは、本邦では普及しているとは言いがたく、文化や社会システムの相違もあり、欧米のガイドラインをそのまま導入するには不十分である。そこで、欧米での小児緩和医療の基本理念を学ぶとともに、本邦での現状と問題点を把握し、日本の文化、社会環境、患者家族の意見を尊重し、現状に即した実践的な小児緩和医療提供をめざす。

小児悪性腫瘍に関する研究では、眼球内網膜芽細胞腫に対する眼球温存を目的とした化学療法の有効性の研究が進行中である。本症に対する全身化学療法と局所療法の併用が、放射線照射を回避して眼球を温存するために有効であるかどうかを検証するために、臨床研究を行ってきた。本年はこれまでの 13 例に加え 16 例の患者が加わった。化学療法が初期治療として行われた場合には、全眼球が後に行われた局所療法のみで温存可能であり、化学療法と局所療法の併用療法は、症例により眼球内網膜芽細胞腫患者の有効な眼球温存療法となりうる可能性がある。

腫瘍性疾患における基礎的研究では、小児腫瘍でのテロメラーゼ阻害剤の臨床応用の可能性を探るため、テロメラーゼ活性の制御機構や、治療・再発に

ともなうテロメレース活性の変化を検討した。さらに、炎症や腫瘍の病態に深く関係する TNF α を正常リンパ球に作用させ、テロメレース活性化の機序を検討した。

VI. 感染研究班

感染免疫研究班は、(1) 免疫ならびに免疫不全症を中心とした研究、(2) 細菌・ウイルスなどの感染症を中心とした研究、(3) 膠原病を中心とした研究の3つの柱より成り立っている。免疫不全症についての研究は、好中球機能異常を中心に行っており、特に慢性肉芽腫症 (CGD) については骨髄移植などの豊富な治療経験を生かし、現在は遺伝子治療を目標に研究を行っている。特に CGD の欠損遺伝子を stem cell に導入したあとの Homing 効率をあげるために、retrovirus vector を用いて CD34 陽性細胞に CXCR4 遺伝子を過剰発現させ、CXCR4 の作用についての詳細な検討を行っている。また短時間で精度の高い CGD の診断法についても継続して検討している。感染症の研究では、細菌性髄膜炎や敗血症などの豊富な臨床症例を基にした臨床研究に着手している。膠原病の研究についても同様で、臨床経験を生かした研究、特に種々の治療に対する個々の症例における疾患活動性を示す検査の評価なども行っている。

「点検・評価」

代謝研究班では学会発表した多くの研究が論文にされたが、ファブリ病に関する発表、論文が少なかった点、消化管機能の発達と GLP-2 濃度についての論文が発表されていない点が反省材料である。神経研究班では、小児のリハビリテーションに関して臨床的観点から広く検討し、関連各学会で多数の発表を行い論文にできた。これに対し他分野での業績は極めて乏しく、今後の一層の努力が望まれる。アレルギー班では、今後は喘息、アトピー性皮膚炎ともに、臨床病型を遺伝子表現型や関連マーカーを用いて表現できるよう研究を進める予定でいる。循環研究班では日常臨床に追われることが多く、研究がなかなか進まないのが現状である。そうしたなかでも学会発表は積極的に取り組むことができている。論文にすることが大切である。血液研究班では、臨床研究を早期に論文化することの重要性和その成否が問われている。感染研究班では、特に臨床研究を中心に本年度も積極的に学会活動に参加できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Eto Y, Shen JS, Meng XL, Ohashi T. Treatment of lysosomal storage disorders: Cell therapy and gene therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27 (3): 411-5.
- 2) Lin H, Sugimoto Y, Ohsaki Y, Ninomiya H, Oka A, Taniguchi M, Ida H, Eto Y, Ogawa S, Matusuzaki Y, Sawa M, Inoue T, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y. N-Octyl- β -valienamine up-regulates activity of F213I mutant β -glucosidase in cultured cells: a potential chemical chaperone therapy for Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689: 219-28.
- 3) Miyata I, Yoshikawa H, Eto Y. Constitutionally tall stature with morphological abnormality of the pituitary gland. *Endocr J* 2004; 51(2): 189-95.
- 4) Kuroki Y, Kurosawa K. No sex differences in 18 trisomy births in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program. *Congenit Anom (Kyoto)* 2004; 44: 97-8.
- 5) Kurosawa K, Harada N, Sosonkina N, Niikawa N, Matsumoto N, Saitoh S. Unmasking 15q12 deletion using microarray-based comparative genomic hybridization in a mentally retarded boy with r(Y). *Am J Med Genet* 2004; 130A(3): 322-4.
- 6) Kobayashi H, Carbonaro D, Pepper K, Petersen D, Ge S, Jackson H, Shimada H, Moats R, Kohn D. B. Neonatal gene therapy of MPS I mice by intravenous injection of a lentiviral vector. *Mol Ther* 2005; 11(5): 776-89.
- 7) Sakurai K, Iizuka S, Shen J-S, Meng X-L, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Brain transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects CNS pathology and cognitive function in MPS VII mice. *Gene Therapy* 2004; 11: 1475-81.
- 8) Tajima A, Miyata I, Katayama A, Toyoda S, Eto Y. A novel mutation of the arginine vasopressin receptor 2 gene in a patient with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14(1): 27-33.
- 9) Kagaya S, Hashida R, Ohkura N, Tsukada T, Sugita Y, Terakawa M, Tsujimoto G, Katsunuma T, Akasawa A, Matsumoto K, Saito H. NR4A orphan nuclear receptor family in peripheral blood eosinophils from patients with atopic dermatitis

- and apoptotic eosinophils *in vitro*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 35-44.
- 10) Katsunuma T, Kawahara H, Yuki K, Akasawa A, Saito H. Impaired interferon-gamma production in a subset population of severe atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134(3): 240-7.
 - 11) Ogawa K, Itoh M, Miyagawa M, Nagasu T, Sugita Y, Katsunuma T, Akasawa A, Matsumoto K, Tsujimoto G, Saito H, Hashida R. Expression of a human SOCS protein, HSOCP-1, in peripheral blood eosinophils from patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134(Suppl 1): 2-6.
 - 12) Katsunuma T, Kawahara H, Suda T, Ishii T, Ohya Y, Akasawa A, Saito H, Oshida T, Sugita Y. Analysis of gene expressions of T cells from children with acute exacerbations of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134(1): 29-33.
 - 13) Hishitani T, Ogawa K, Hoshino K. Secondary cardiomyopathy due to incessant supraventricular tachycardia in a child. *Pediatr Int* 2004; 46: 490-1.
 - 14) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Isobe T, Eto Y. Optimal administration dosage of magnesium sulfate for Torsades de Pointes in children with Long QT syndrome. *J Am Coll Nutrition* 2004; 23: 497S-500S.
 - 15) Ohga S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K, Higashigawa M, Tsukimoto I. Diamond-blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004; 79: 22-30.
 - 16) Akiyama M, Yamada O, Hideshima T, Yanagisawa T, Yoki K, Fujisawa K, Eto Y, Yamada H, Anderson K. TNF alpha induces rapid activation and nuclear translocation of telomerase in human lymphocytes. *Biochem Biophys Res Com* 2004; 316: 528-32.
 - 17) Kato Y, Yano I, Ito F, Yanagisawa T, Hoshi Y, Eto Y. Home-based palliative care for children with cancer in Japan, present issues and future prospects. *Pediatr Int* 2004; 46: 478-9.
 - 18) Kawai T, Choi U, Whiting-Theobald NL, Linton GF, Brenner S, Sechler JM, Murphy PM, Malech HL. Enhanced function with decreased internalization of carboxy-terminus truncated CXCR4 responsible for WHIM syndrome. *Exp Hematol* 2005; 33: 460-8.
 - 19) 山本 拓,阿部哲士,井田博幸,梁京 賢,松下 隆. Gaucher 病骨病変に対する酵素補充療法. 整形外科誌 2004; 55: 264-7.
 - 20) 宮田市郎, 竹内瑞穂, 吉川秀樹, 東條克能, 田嶋尚子, 衛藤義勝. 【内分泌 興味ある症例】 間脳・下垂体新しい Pit-1 機能喪失型劣性変異 S179R を有する Pit-1 異常症の 1 例 Pit-1 機能解析による検討. ホルモンと臨 2004; 52(夏季増刊): 10-4.
 - 21) 宮田市郎. 先天性 GH, PRL, TSH 複合欠損症に認められた新しい Pit-1 遺伝子変異 S179R の機能的意義に関する研究. 成長科協会研年報 2004; 27: 311-20.
 - 22) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 急性脳症罹患児における熱性けいれんの既往に関する検討. 脳と発達 2004; 36: 80-1.
 - 23) 井上有史, 伊藤正利, 栗原まな, 森本 清. 道路交通法改正後のてんかんをもつ人における運転免許～医師・公安委員会へのアンケート調査からみた問題点と課題. てんかん研 2004; 22: 120-7.
 - 24) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝, 岡田晴恵, 田代真人. 重症心身障害児(者)における麻疹予防接種の検討. 日小児会誌 2004; 108: 1372-8.
 - 25) 栗原まな, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 小児後天性脳損傷ークリニカルパスの導入に基づく復学支援一. リハ医 2005; 42: 131-7.
 - 26) 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中 学, 山下進太郎, 南谷幹之, 齋藤美香, 衛藤義勝. West 症候群の死亡に関する臨床的検討. 日小児会誌 2004; 108: 859-63.
 - 27) 富川盛光, 勝沼俊雄, 柴田 淳, 衛藤義勝. 学童期におけるシックハウス症候群実態解明の試み. 日小児会誌 2005; 109(5): 638-43.
 - 28) 徳山研一, 梅野英輔, 勝沼俊雄, 亀田 誠, 坂本龍雄, 濱崎雄平, 増田 敬, 吉原重美. 小児気管支喘息に対する吸入抗コリン薬の使用状況 アレルギー専門小児科医を対象とした質問表による調査. 日小児アレルギー会誌 2004; 18(3): 270-8.
 - 29) 藤沢康司. 小児 ITP に対する治療ガイドラインの現況とその検証. 臨血 2004; 45: 428-35.
 - 30) 白幡 聡, 石井榮一, 江口春彦, 大川洋二, 太田 茂, 金子 隆, 小西省三郎, 迫 正廣, 関根勇夫, 高橋幸博, 瀧 正志, 土屋 滋, 藤沢康司, 別所文雄, 堀越泰雄, 三間屋純一, 赤塚順一, 宮崎澄雄. 小児特発性血小板減少性紫斑病一診断・治療・管理ガイドライン一. 日小児血液会誌 2004; 18: 210-8.

II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 【疾患モデル動物 病因解析での役割と限界】 先天性代謝異常症. 医のあゆみ 2004; 別冊(疾患モデル動物一病因解析での役割と限界): 73-5.

- 2) 井田博幸. 酵素補充療法. 小児診療 2004; 67(増刊号): 533-7.
- 3) 大橋十也. ファブリー病の治療, 酵素補充療法. ファブリー病, 基礎から臨床までの最近の知見 2004; 144-55.
- 4) 宮田市郎. 成長ホルモン欠損症. 今日の治療と看護(改訂第2版) 2004; 1435-7.
- 5) 南谷幹之. 学習障害・行動異常の評価とその対応. 周産期医 2005; 35: 543-7.
- 6) 栗原まな. 後天性脳損傷. リハビリテーションMOOK No. 8 小児のリハビリテーション 2004; 12-22.
- 7) 勝沼俊雄, 柴田 淳, 丹 愛子. アレルギー治療薬の上手な使い方 気管支喘息 小児 吸入ステロイド薬. Medicina 2004; 41: 396-8.
- 8) 小川 潔. 心室中隔欠損症. 疾患・症状別. 今日の治療と看護 2004; 1375-7.
- 9) 藤沢康司. 小児ITPの現状と治療. 医のあゆみ 2004; 209: 99-103.
- 10) 加藤陽子. パルボウイルス感染症と血液異常. 小児内科 2005; 37: 71-3.

III. 学会発表

- 1) Eto Y. Urinary screening of Fabry disease and clinical trial phase III enzyme therapy in Japan. International Workshop of Fabry Disease. Paris, Oct.
- 2) Ida H. Lysosomal storage disease in Japan. 1st Annual Meeting of Hong Kong Society of Inborn Errors of Metabolism. Hong Kong, Sept.
- 3) Ohashi T. Cell and gene therapy for neuropathic lysosomal storage disease. The 6th Ajou Brain Conference, From Neuron To Brain. Yongin, Apr.
- 4) Miyata I, Yoshikawa H, Oka M, Tojo K, Tajima N, Brue T, Eto Y. Functional analysis of the novel S179R Pit-1 mutant. The 36th International Symposium, GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism. Geneva, May.
- 5) Kobayashi H, Petersen D, Carbonaro D, Skelton D, Pepper K, Lutzko C, Ge S, Jackson H, Moats R, Rosol M, Shimada H, Kohn DB. Lentivirus mediated gene therapy for MPS I: comparative study in neonatal and young-adult by a single intravenous injection. 7th Annual meeting of American Society of Gene Therapy (ASGT). Minnesota, June.
- 6) Kobayashi M. Clinical manifestations of female heterozygotes with Fabry disease in Japan. 4th International Symposium on Lysosomal Storage Disease. Sville, Apr.
- 7) Sakurai K, Iizuka S, Meng XL, Shen JS, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Correction of the CNS pathology and function of MPS VII mice by intraventricular transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells. The American Society of Gene Therapy's 7th Annual Meeting. Minneapolis, June.
- 8) Tajima A. A case report of congenital nephrogenic diabetes insipidus with a novel AVPR2 Mutation. 5th GeNeSIS Symposium and Investigators Meeting. Florence, May.
- 9) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 吉成聡, 山下進太郎. MRIにもとづく限局性の大脳皮質形成異常の局在およびてんかん臨床像と薬物治療の有効性についての検討. 第38回日本てんかん学会. 静岡, 10月.
- 10) 栗原まな, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 小児外傷性脳損傷・復学への支援. 第41回日本リハビリテーション医学会. 東京, 6月.
- 11) 丹 愛子, 勝沼俊雄, 阿部法子, 赤司賢一, 柴田 淳, 結城啓介, 今村直人, 橋本光司, 衛藤義勝. 小児気管支喘息増悪時における気道ウイルスの関与. 第17回日本アレルギー学会春季大会. 岡山, 5月.
- 12) 柴田 淳, 勝沼俊雄, 赤司賢一, 衛藤義勝. 軽症気管支喘息児における呼気中ロイコトリエンレベルの検討. 第41回日本小児アレルギー学会. 東京, 11月.
- 13) 勝沼俊雄. (シンポジウム)抗喘息薬の効果とその限界 EBMからの解析 吸入ステロイド薬. 第41回日本小児アレルギー学会. 東京, 11月.
- 14) Akashi K, Katsunuma T, Shibata A, Tan A, Abe N, Eto Y. Exhaled nitric oxide and other noninvasive markers in preschool-aged children with asthma. ATS. San Diego, May.
- 15) 小川 潔, 浦島 崇, 安藤達也, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 木ノ内勝士, 黄義 浩, 野村耕司, 中村 譲. 小児期心疾患における一酸化窒素関連物質の検討—左右短絡疾患について—. 第40回日本小児循環器学会. 東京, 7月.
- 16) 安藤達也, 河井容子, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔, 中村 譲, 野村耕司, 宇野義雅, 山城理仁. 先天性心疾患に対する姑息手術後に肺静脈狭窄を来した2症例. 第40回日本小児循環器学会. 東京, 6月.
- 17) 藤原優子, 寺野和宏, 浦島 崇, 齊藤亮太, 河内貞貴, 大橋十也, 衛藤義勝. 日本人ファブリー病患者における酵素補充療法による心血管病変の変化. 第40回日本小児循環器学会総会. 東京, 7月.
- 18) 寺野和宏, 河内貞貴, 斎藤亮太, 浦島 崇, 藤原優

子, 衛藤義勝, 木ノ内勝士, 松村洋高, 宇野吉雅, 森田紀代造. 自己心膜による心室中隔欠損閉鎖術の術後遠隔成績. 第40回日本小児循環器学会学術集会. 東京, 7月.

- 19) Fujisawa K. Current diagnostic and management strategy for childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. Recent advances in pediatric hematology. The Xth Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division. Nagoya, Sept.
- 20) Akiyama M, Yamada H, Yamada O. Telomerase activity is a useful marker for the early phase of granulocytic differentiation induced by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. American Association for cancer research special conference in cancer research—The role of telomeres and telomerase in cancer. San Francisco, Nov.

IV. 著書

- 1) 栗原まな. 眼で見る小児のリハビリテーション. 東京: 診断と治療社, 2004.
- 2) 藤沢康司. 新生児血小板減少症. 池田康夫, 丸山征郎. 血小板生物化学. 東京: メディカルレビュー社, 2004. p. 499-509.
- 3) 藤沢康司. ウイルス感染症と血小板. 池田康夫, 丸山征郎. 血小板生物学. 東京: メディカルレビュー社, 2004. p. 609-15.

皮膚科学講座

- | | |
|--------------------------|---------------------|
| 教授: 中川 秀己
(平成16年5月より) | アトピー性皮膚炎, 乾癬, 色素異常症 |
| 教授: 上出 良一
(平成17年2月より) | 光線過敏症 |
| 助教授: 本田まりこ | ヘルペスウイルス感染症 |
| 講師: 太田 有史 | 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: 竹内 常道 | 光皮膚科学 |

研究概要

I. 神経線維腫症

約350名の患者を登録できた。この数は本邦で一番多く、その臨床分類、合併症などの解析を継続している。

基礎研究の内容は神経線維腫症1(NF1)患者に生じるびまん性神経線維腫にはNF1遺伝子両アレルの不活化が報告されており、悪性転化には未知の遺伝子変異が予想される。常染色体の長短腕の遠位端近傍にtetra-nucleotide markerを設定し、悪性末梢神経鞘腫瘍とびまん性神経線維腫の血液・腫瘍のDNAにおける両アレルのピークをGenotype Softwareを用いて比較検討している。びまん性神経線維腫ではLOHは認められず、アレル不均等もあり認められていないことを確認でき、びまん性神経線維腫はなんらかの悪性転化の引き金がかかれるまでは、比較的安定な腫瘍であると考えた。対照的にMalignant peripheral nerve sheath tumorではアレル不均等、LOHの確率が増加しており、このGenome-wide genotype analysisが悪性転化の早期発見にも有効である可能性が示唆された。更に症例が増えたため、検索を継続している。

治療は患者のQOLを損ねるびまん性神経線維腫の切除を積極的に行っているが、出血量が少なく、整容的な面からも隆起が少ない早期手術の適応を推奨できる結果を得ている。

II. ヘルペスウイルス感染症

性器ヘルペスは感染症サーベイランスによると近年急激に増加している。性器ヘルペスを含む性行為感染症の診断法は血清抗体価、抗原の検出、PCRなど様々な方法があるものの、その特異性、感度が問題となることが多い。更に、臨床の現場においては迅速な診断が必要となることも少なくない。そこで、新たな核酸増幅法であるLAMP(loop-mediated

isothermal amplification) 法による病原体検出を試みている。この方法は標的 DNA 6 カ所の領域に対する 4 つのプライマーを用いるため、特異性が高く、その反応は 65°C 付近の等温で進行する。従来の PCR 法に比べ、増幅産物が多いため、30-60 分で可視下でも増幅の有無が確認できるという特徴を有する。今回、20 名の帯状疱疹、2 名の水痘の水疱・膿疱、単純ヘルペスまたは単純ヘルペスが疑われた 33 名の口唇・外陰部の拭い液、痂皮を検体とした。更に、性器ヘルペス患者からのウイルスの無症候性排泄も検体から検討している。その結果、その特異性、高感度を実証することができ、その迅速性、簡便性は十分に評価に耐えうるものであった。今後、LAMP 法は性行為感染症のみならず、その他の感染症においても病原体の検出法として応用できるものと考えられる。

III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅専門外来にて、人乳頭腫ウイルス感染症の治療を行った。主なものは尋常性疣贅であり、一般的な液体窒素凍結療法に加え、難治例では SADBE による接触免疫療法も施行し、治療効果を挙げることができた。尖圭コンジロームに対しては、人乳頭腫ウイルスの DNA を PCR で調べるとともに、LAMP 法との比較も行っている。治療は液体窒素凍結療法、ポドフィリン塗布、重症例には CO₂ レーザー照射を行った。現在、尖圭コンジロームには欧米において 5% イミキモッドクリームが使用されており、この薬剤の臨床試験も行っている。

IV. 光線過敏症

光線過敏症専門外来では 1983 年以降、種々の光線過敏症患者 1,000 名以上(慢性多形日光疹、光線過敏型薬疹を含む)の診断、治療を行った。この結果に基づき、教科書等において光線過敏症のスタンダードな診断・治療の概説を掲載した。また、紫外線の有害性に加え、光老化、光発癌についてインターネット、新聞、TV などを通じて一般への啓発を行うと共に、光線過敏症患者向けのサンスクリーン剤の使用法の詳細な説明を行った。

基礎研究では色素性乾皮症 E 群の責任遺伝子である DDB2 遺伝子(紫外線による DNA 損傷を修復する作用を有する)の働きを、ノックアウトマウスを用いた実験で確認した。その結果、紫外線照射による p53 遺伝子を介したアポトーシスを調整する癌抑制作用を有することが判明した。

V. パッチテスト

本年度も各種の薬疹および接触皮膚炎の原因薬剤、物質のパッチテストを積極的に施行した。皮膚科で問題となっている非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)外用薬の接触皮膚炎は今年度も多かった。NSAIDs 外用薬はアトピー性皮膚炎の乳幼児・小児患者において多用されており、この使用がアトピー性皮膚炎の遷延化に関与しているという報告を指示する結果と考えられ、今後のことも考え、NSAIDs 外用薬の使用を中止するように働きかけて行きたい。

VI. アトピー性皮膚炎

近年、アトピー性皮膚炎の発症、増悪に精神的ストレスが関与していることが指摘されている。当科では EBM に則った適正な薬物療法の選択と外用・内服指導に加え、詳細な問診と患者さんに応じて傾聴を主体とした心身学的アプローチを加えた全人的な治療を行っている。また、教育指導を兼ねた入院治療も積極的に行っている。

アトピー性皮膚炎に対する心身医学的治療の一環として、患者教育を目的とした講義と、患者によるグループ治療を行う「アトピー性皮膚炎フォーラム」を毎月開催している(<http://atopy.com>)。毎回 10 人前後の患者、家族が参加し、活発な意見交換が交わされている。

新しい治療薬の開発として難治性重症成人アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服第 III 相臨床治験を実施した。また全国規模のアトピー性皮膚炎 QOL 調査も行った。小児アトピー性皮膚炎患者保護者の QOL 評価尺度の開発を行うための予備調査も行う予定である。

VII. 乾癬

乾癬治療の選択肢が増えつつあり、内服療法としてシクロスポリン MEPC、エトレチネートがあり、さらに紫外線療法や外用療法として従来より行われていたステロイド外用薬に替わり近年様々な活性型ビタミン D₃ 製剤が使われるようになった。しかし、それらの適応には患者をめぐる身体的、社会的、経済的要因を考慮した治療が求められ、専門外来において患者との対話に重点を置き、患者の生活の質を高める診療を行っている。現在、患者の重症度判定基準および QOL 評価尺度の作成を行うためのデータを集積している。また、乾癬患者を対象として年に 2 回、東京地区乾癬学習懇談会を開催している。また、Narrow-band UVB の導入も予定されている。

VIII. 皮膚悪性腫瘍

皮膚に生ずる悪性腫瘍の術前・術後管理を総合的に行った。皮膚悪性腫瘍の内容は悪性黒色腫、乳房外 Paget 病、有棘細胞癌、基底細胞癌などである。その他、皮膚 T 細胞性リンパ腫の生物学的製剤、電子線、PUVA 療法による治療も行った。

皮膚悪性黒色腫の Stage IV の 5 症例に対しては、樹状細胞と黒色腫細胞のハイブリドーマと IL-12 を用いた免疫療法を患者の同意を得て施行した。この療法の安全性には問題はなかったが、進行期の患者が対象であったためか、存在している腫瘍または転移巣の進行を食い止めることはできなかった。おそらく Stage II/III の患者がこの治療の対象になるものと考えられる。

IX. レーザー治療

Q-スイッチルビーレーザーは太田母斑、日光黒子、雀卵斑、老人性色素斑に対しては治療成績が良かった。日光黒子、老人性色素斑ではほとんど 1 回の照射で改善した。扁平母斑に対しては、再発する例や、色調が改善されない例も多く、あまり治療成績は良くない。

パルス色素レーザーは単純性血管腫や莓状血管腫に対して有効であるが、単純性血管腫では、病型、病変部位、治療開始年齢などで治療成績が異なり、若年者の顔面、頸部にあるもので治療効果が高かった。莓状血管腫においては、生後半年以内に早期に治療を始めることによって腫瘤の増大を抑え、色調も薄くすることが可能であった。

ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、脂漏性角化症、日光角化症、汗管腫、表皮母斑などに対し高い治療効果が得られた。

「点検・評価」

神経線維腫症に関しては当科における専門外来の存在が知られているためか、これまで以上に多くの患者が受診し、遺伝相談も積極的に行っている。基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる悪性末梢神経鞘腫瘍について遺伝子異常の検索を続けている。その結果アレル不均等や LOH が高頻度に検出された。現時点では遺伝子異常の部位に一定の傾向はみられないものの、更に検討を加え、臨床型との相関も検討していく予定である。患者の QOL を著しく損ねるびまん性神経線維腫の手術も積極的に行っている。

ヘルペスウィルスの基礎研究では高感度の迅速診

断法の有用性を証明しえたので、更に性行為感染症を含めた分野にも応用していきたい。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症の治療法も重症度に応じて、行っているが、新しい外用療法も加えた治療研究も行って生きたい。今後は樹状細胞を用いた免疫療法の応用も期待される。

光線過敏症では特異な症例における検討をもとに光線増悪性疾患の機序解明が期待される。また、紫外線の有害性について社会的啓蒙を様々なメディアを用いて積極的に行ったことは、高齢化社会における光発癌予防において有意義である。

パッチテスト専門外来では生命の危険を伴う食物によるアナフィラキシーの原因追及を積極的に行い、また市販薬にも使用される NSAIDs による重症の接触皮膚炎例を積極的に検索し、その安易な使用に警鐘を鳴らしたことは社会的に意義深い。

臨床面では患者の QOL の障害の程度に加え、心身医学的配慮をした日常診療の普及に努め、本学独自に患者の会を中心に息の長い活動を行っていることが評価される。また、成人型重症アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法の臨床治験も行っており、診療の場への導入が期待されている。

乾癬外来では各治療法の Risk/Benefit Ratio を考慮し、患者の QOL を高める治療計画確立のための臨床研究を行う必要があり、現在、検討中である。乾癬患者を対象に学習懇談会を開催したが、今後も継続して行う予定である。

皮膚悪性腫瘍に関する臨床研究では、樹状細胞と IL-12 を用いた免疫療法の研究に積極的に参加しており、その成果が期待される。手術症例も相変わらず多く、悪性黒色腫、乳房外 Paget 病について国内でも屈指の経験例を有する。

レーザー治療外来では、数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになってきている。さらにその治療成績を更に向上させるべく臨床研究を行っていく必要がある。

全体として、皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え、臨床に還元できる基礎的研究が進行していることが特徴である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ito H, Sommer MH¹⁾, Zerboni L¹⁾, Baiker A¹⁾, Sato B¹⁾, Liang R¹⁾, Hay J¹⁾, Ruyechan W¹⁾, Arvin AM¹⁾ (¹⁾Stanford Univ). Role of the varicella-zoster virus gene product encoded by open reading

- frame 35 in viral replication *in vitro* and in differentiated human skin and T cells *in vivo*. J Virol 2005; 79(8) : 4819-27.
- 2) Yanaba K, Mukaida N¹⁾, Matsushima K (Tokyo Univ), Murphy PM (NIH), Takehara K¹⁾, Sato S¹⁾ (¹Kanazawa Univ). Role of C-C chemokine receptors 1 and 5 and CCL3/macrophage inflammatory protein-1alpha on the cutaneous Arthus reaction: possible attenuation of their inhibitory effects by compensatory chemokine. Eur J Immunol 2004; 34(12) : 3553-61.
- 3) Takagi Y (自治医大), Nakagawa H, Kondo H¹⁾, Takema Y¹⁾, Imokawa G¹⁾ (¹花王). Decreased levels of covalently bound ceramide are associated with ultraviolet B-induced perturbation of the skin barrier. J Invest Dermatol 2004; 123 : 1102-9.
- 4) Takagi Y (自治医大), Nakagawa H, Matuso N¹⁾, Nomura T¹⁾, Takizawa M¹⁾, Imokawa G¹⁾ (¹花王). Biosynthesis of acylceramide in murine epidermis: characterization by inhibition of glucosylation and deglycosylation, and by substrate specificity. J Invest Dermatol 2004; 122 : 722-9.
- 5) Yanaba K, Komura K¹⁾, Hamaguchi Y¹⁾, Hori-kawa M¹⁾, Matsushita Y¹⁾, Takehara M¹⁾, Sato S¹⁾ (¹Kanazawa Univ). P-selectin glycoprotein ligand-1 is required for the development of cutaneous vasculitis induced by immune complex deposition. J Leukocyte Biol 2004; 76(2) : 374-82.
- 6) Yanaba K, Takehara K¹⁾, Sato S¹⁾ (¹Kanazawa Univ). Serum concentrations of soluble P-selectin glycoprotein ligand-1 are increased in patients with systemic sclerosis: Association with the lower frequency of pulmonary fibrosis. Ann Rheum Dis 2004; 63(5) : 583-7.
- 7) Yanaba K, Hasegawa M¹⁾, Takehara K¹⁾, Sato S¹⁾ (¹Kanazawa Univ). Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 levels in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. J Rheumatol 2004; 31(6) : 1112-20.
- 8) Takagi Y, Kikuchi T, Niimura M, Ohno T. Anti-tumor effects of dendritic and tumor cell fusions are not dependent on expression of MHC class I and II by dendritic cells. Cancer Lett 2004; 213 : 49-55.
- 9) Tsukahara K (自治医大), Nakagawa H, Mori-waki S¹⁾, Kakuo S¹⁾, Ohuchi A¹⁾, Takema Y¹⁾, Imokawa G¹⁾ (¹花王). Ovariectomy is sufficient to accelerate spontaneous skin aging and to stimulate ultra-violet irradiation-induced photoageing of murine skin. Brit J Dermatol 2004; 151 : 984-94.
- 10) Katayama H, Hattori Y¹⁾, Sato E (Tokyo Med Dent Univ), Yan E¹⁾, Teramoto S¹⁾, Kamide R, Nakagawa H, Kimura H¹⁾ (¹Nat Res Ctr for Child Health Develop). Phenotype and functional identity of GM-CSF independent dendritic cells generated by long-term propagation of DC progenitor cells in bone marrow cells and skin Langerhans cells. Transplant Proc 2005; 37(1) : 17-9.
- 11) 本田まりこ. 腎機能低下患者における抗ウイルス薬アシクロビル・バラシクロビルの使い方. 臨医薬 2004; 20(5) : 579-86.
- 12) 中川秀己, 相場節也(東北大), 朝比奈昭彦(東大), 飯塚一(旭川医大), 五十嵐敦之(NTT 東日本), 梅沢慶紀¹⁾, 大槻マミ太郎(自治医大), 小澤 明¹⁾(東海大), 滝川雅浩(浜松医大), 中山樹一郎(福岡医大), 水谷 仁(三重大), 根本 治(札幌皮膚科), 古江増隆(九大), 古川福実(和歌山医大), 森田明理(名市医大), 矢口 均(自衛隊中央), 両角國男(名古屋第二赤十字). シクロスポリンMEPCによる乾癬治療のガイドライン 2004 年度版コンセンサス会議報告. 日皮会誌 2004; 114 : 1093-105.

II. 総 説

- 1) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎に対する外用療法の現況と将来. 日小児皮膚学誌 2004; 23 : 17-22.
- 2) 中川秀己. アトピー性皮膚炎の奏効例 小児アトピー性皮膚炎. Visual Dermatol 2004; 3(8) : 800-1.
- 3) 中川秀己. タクロリムス外用薬. 皮膚臨床 2004; 3(増刊 4) : 63-7.
- 4) 中川秀己. 皮膚疾患の性差. 成人病と生活習慣病 2004; 34(12) : 1630-4.
- 5) 上出良一. 光線過敏症診断のフローチャート. MB Derma 2005; 96 : 1-12.
- 6) 本田まりこ. ヘルペス. MB Derma 2004; 93 : 94-9.
- 7) 本田まりこ. 小児用タクロリムス軟膏の使い方. 日小児皮膚学誌 2004; 23(1) : 11-5.
- 8) 石地尚興. 小児に多い感染症. 水痘, 帯状疱疹. MB Derma 2004; 93 : 100-6.
- 9) 松尾光馬. ヒトヘルペスウイルス感染症とその治療. 耳鼻展望 2004; 47(4) : 46-52.
- 10) 萩原正則. 皮膚症状を主訴として来院した HIV 感染者について. 日性感染症会誌 2004; 15 : 87-9.

III. 学会発表

- 1) Nakagawa H. The practical use of tacrolimus for treating atopic dermatitis in Japan. The Ko-

- rean Association of Practitioners Dermatology, 7th Spring Symposium: Luncheon Seminar. Seoul, Mar.
- 2) 中川秀己. アトピー性皮膚炎の新しい治療: 免疫調整外用薬の効果と安全性. 第41回日本小児アレルギー学会教育セミナー. 東京, 11月.
 - 3) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎の最近の薬物療法. 第21回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会セミナー. 宇都宮, 6月.
 - 4) Kamide R. (Symposium: Photosensitizers in Diseases and for therapeutic use) Drug-induced photosensitivity. 14th International Congress on Photobiology. Jeju, June.
 - 5) 上出良一. (基礎教育講座) 褥瘡の保存療法: 軟膏剤と被覆材の使い分け. 第1回日本褥瘡学会関東甲信越地方会. 東京, 5月.
 - 6) 石地尚興, 高木祐子, 萩原正則, 五十嵐努, 上出良一, 新村真人, 本間 定. 黒色腫に対する樹状細胞/腫瘍細胞融合細胞と rhIL-12 併用特異的免疫療法. 第103回日本皮膚科学会総会. 京都, 4月. [日皮会誌 2004; 114(3): 567]
 - 7) Honda M, Hayashi M, Sasaki H, Hagiwara M, Matsuo K, Niimura M. Postherpetic Itch. 第8回日中皮膚科学会. 昆明, 11月.
 - 8) Komatsuzaki M, Nakagawa H, Ohtomo H. Safety and efficacy of oral ivermectin in common scabies and crusted scabies. 第8回日中合同皮膚科学術会議. 昆明, 11月.
 - 9) 小松崎眞, 中川秀己, 大友弘士. 疥癬に対するイベルメクチンの安全性と有効性に関する検討. 第68回日本皮膚科学会東部支部総会. 新潟, 10月.
 - 10) 松尾光馬, 海老原紀子, 尾上智彦, 佐々木一, 萩原正則, 本田まりこ, 中川秀己. DNA診断で何が言えるか: 性器ヘルペス. 第17回日本性感染症学会. 東京, 12月.
 - 11) 萩原正則, 佐々木一, 松尾光馬, 本田まりこ, 新村真人. 新規核酸増幅(LAMP)法による尖圭コンジローマ(HPV感染症)の検討. 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業研究成果発表会. 東京, 7月.
 - 12) 福地 修, 上出良一, 衛藤 光(聖路加), 江藤隆文(東京通信), 中川秀己. 患者アンケートによる乾癬の重症度調査. 第19回日本乾癬学会. 山形, 9月.
 - 13) Yanaba K, Sato S¹⁾, Takehara K¹⁾ (1Kanazawa Univ). P-selectin glycoprotein ligand-1 is required for the development of cutaneous vasculitis induced by immune complex deposition. 第29回日本研究皮膚科学会年次学術大会・総会. 京都, 4月.
 - 14) 築場広一, 中川秀己, 佐藤伸一¹⁾, 竹原和彦¹⁾, 向田直史¹⁾, 松島綱治, Murphy PM¹⁾ (1金沢大). (ワークショップ)ケモカイン・ケモカインレセプター: 皮膚アルサス反応においてCCR1, CCR5, CCL3/MIP-1alphaの抑制効果は他のケモカインの代償的産生によって減弱される. 第34回日本免疫学会総会・学術大会. 札幌, 12月.
 - 15) 築場広一, 中川秀己, 長谷川稔¹⁾, 竹原和彦¹⁾, 佐藤伸一¹⁾ (1金沢大). 全身性強皮症において血清 MCP-3/CCL7値は皮膚硬化, 肺線維症の重症度と相関する. 厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班, 第8回強皮症研究会議合同会議. 東京, 1月.
 - 16) 築場広一, 佐藤伸一¹⁾, 長谷川稔¹⁾, 竹原和彦¹⁾ (1金沢大). 全身性強皮症に伴う肺線維症の臨床的評価における血清 SP-D, KL-6値の比較的研究. 第32回日本臨床免疫学会総会. 東京, 10月.
 - 17) 築場広一, 中川秀己, 長谷川稔¹⁾, 竹原和彦¹⁾, 佐藤伸一¹⁾ (1金沢大). 全身性強皮症において血清 MCP-3/CCL7は皮膚硬化, 肺線維症の重症度と相関する. 第28回皮膚脈管膠原病研究会. 東京, 1月.
 - 18) Katayama H, Sato E (Tokyo Med Dental Univ), Kimura H (Nat Res Ctr for Child Health Develop). Phenotype and functional identity of GM-CSF independent dendritic cells generated by long-term propagation of DC progenitor cells in bone marrow cells and skin langerhans cells. XX International Congress of the Transplantation Society. Vienna, Sept.
 - 19) 片山宏賢, 佐藤栄吾(医科歯科), 緒方敬一¹⁾, 木村廣光¹⁾, 上出良一, 中川秀己 (1成育医療). ランゲルハンス細胞と GM-CSF 非依存性樹状細胞の表現型と機能解析. 第68回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) Ishiji T. Sexually transmitted infections related genital neoplasia. In: Kumar B, Gupta S. Sexually Transmitted Infections. New Delhi: Elsevier, 2005. p. 1001-10.
- 2) 中川秀己. アトピー性皮膚炎治療の目的とは何か. 中川秀己. アトピー性皮膚炎治療の実際. 東京: 診断と治療社, 2005. p. 1-8.
- 3) 中川秀己. アトピー性皮膚炎に対する特殊な治療法. 中川秀己. アトピー性皮膚炎治療の実際. 東京: 診断と治療社, 2005. p. 127-30.
- 4) 中川秀己. プロトピック軟膏の警告等について. 中川秀己. アトピー性皮膚炎治療の実際. 東京: 診断と治療社, 2005. p. 219-25.
- 5) 中川秀己. 湿疹(アトピー性皮膚炎・接触皮膚炎).

泉 孝英. ガイドライン外来診療 2005. 東京: 日経メ
ディカル開発, 2005. p. 244-56.

6) 中川秀己. 滴状類乾癬. 瀧川雅浩, 渡辺晋一. 皮膚
疾患最新の治療 2005-2006. 東京: 南江堂, 2005. p.
121.

7) 本田まりこ, 新村真人. 新生児の皮膚疾患 ウイル
ス性疾患. 玉置邦彦. 最新皮膚科学大系特別巻 1. 東京:
中山書店, 2004. p. 82-5.

V. その他

1) 五十嵐努, 新村真人. 思春期のレックリングハウゼ
ン病. Visual Dermatol 2004; 3(7): 694-5.

2) 小林康隆, 上出良一. 中年太りと思っていた胸腺腫
による上大静脈症候群の 1 例. Visual Dermatol 2004;
3(6): 612-3.

3) 吉田寿斗志, 福地 修, 幸田公人, 石地尚興, 上出
良一. 血中 PTHrP, G-CSF 高値を示し高 Ca 血症, 血
球増多を生じた殿部熱傷癒痕癌の 1 例. 臨皮 2005;
59: 81-3.

4) 永森克志, 上出良一. chronic actinic dermatitis.
皮膚診療 2004; 26(1): 31-4.

放射線医学講座

教授: 福田 国彦	放射線診断学
教授: 兼平 千裕	放射線治療学
教授: 原田 潤太	放射線診断学
助教授: 畑 雄一	放射線診断学
助教授: 関谷 透	放射線診断学
助教授: 貞岡 俊一	IVR インターベンシヨナ ルラジオロジー
助教授: 関根 広	放射線治療学
講師: 福田 安	放射線診断学
講師: 森 豊	核医学
講師: 宮本 幸夫	超音波診断学
講師: 内山 眞幸	核医学
講師: 辰野 聡	放射線診断学
講師: 尾尻 博也	放射線診断学
講師: 中田 典生	放射線診断学

研究概要

I. 画像診断

1. 高性能 MR 装置の臨床応用

Total imaging matrix システムや均一で高い静
磁場強度の獲得によって全身の高分解能 MR 画像
が得られるようになり, 種々の領域・疾患において
臨床的有用性を報告してきた。拡散強調画像は, 悪
性腫瘍の存在あるいは広がり診断において CT また
は PET を超える診断能を有する撮影法である。ま
た, マイクロスコープコイルにより, 関節, 眼球, 乳
腺など体表に近い臓器, 病理像に匹敵する高分解能
画像が得られる。さらに, PACE 併用 3D-T2 強調像
による胸管・乳糜槽・腰リンパ本幹の描出能は非常
に高く, リンパ系の障害に由来する疾患や合併症の
診断における有用性が期待できる。

2. マルチスライス CT における非肝硬変患者, 側副血行路を伴わない肝硬変患者, および側 副血行路を伴う肝硬変患者における造影能の 比較検討

非肝硬変患者 (A 群), 側副血行路を伴わない肝硬
変患者 (B 群), 著明な肝外側副血行路を伴う肝硬変
患者 (C 群) の間でダイナミック CT の門脈相, 後期
相における肝実質の濃染を比較検討した。門脈相に
おける, 肝実質の濃染に B, C 群は A 群に比し有意
に低値であった ($p < 0.001$)。体重当たりの投与ヨ
ード量と門脈相における肝実質の濃染との関係を比較
では, C 群は A, B 群に比し体重当たりの投与ヨ
ード量が増えても肝実質の濃染の上昇は低値であった。

肝腫瘍検出のためのダイナミック CT における背景肝の病態に応じた投与ヨード量調節の必要性が示唆された。

3. 前立腺癌の局在診断における拡散強調画像の有用性

前立腺癌の MRI 検査において、拡散強調画像が、診断に寄与するかどうかについて検討した。対象は針生検にて前立腺癌と診断された 50 症例であり、後ろ向きに画像を評価した。拡散強調像はルーティンの T1 強調、T2 強調に加え、b-factor を変化させ、検討した。拡散強調像が悪性腫瘍の診断に寄与していると思われた症例は 38% であった。62% は、既知の前立腺癌の描出が困難であった。しかし、描出された前立腺癌は高率に b-factor の変化によって正常外腺と異なる信号変化を呈し、良好な画像を得られた状態での拡散強調画像は、ルーティンの画像診断に加え、補助的な画像として有用であると考えられた。

II. 超音波診断

1. ドプラ超音波装置による軟部組織腫瘍の良悪性鑑別における腫瘍血流解析

表在軟部腫瘍の血流パターンを 4 型 (I: 血流表示なし。II: 辺縁に一部血流表示あり。III: 辺縁に多数、内部に一部血流表示あり。IV: 辺縁、内部ともに多数の血流表示あり) に分類した。I と II は良性、IV は悪性腫瘍で多い傾向であった。ドプラスペクトル解析上、悪性腫瘍では pulsatility index = 2.0, resistive index = 0.8 以上を示す傾向がみられた。

III. 核医学

1. 小型ガンマ線検出装置 (ガンマプローブ) の性能評価—ガンマカメラとの比較—

乳癌や皮膚癌のセンチネルリンパ節生検において放射性核種を検出するガンマプローブの果たす役割は大きい。一方従来のガンマカメラによる腫瘍の局在の描出は術者に視覚的情報を与えるという点では意義深い。今回プローブとカメラの性能の基礎的実験を行ったところ、感度はプローブは対バック比 1.45、カメラは対バック比 6.45 でプローブの方が Tc-99m の点状線源の描出に優れていた。FWHM はプローブ 7.1 mm、カメラ 7.2 mm とほぼ同等であった。プローブは良好な指向性を有しているがカメラによる視覚的評価も併せて評価することでより安全確実な手術が施行できると考えられた。

2. 副甲状腺摘出術におけるガンマプローブの有用性

副甲状腺摘出術においてガンマプローブによる腫瘍描出率と手術直前の Tc-99m MIBI (200 MBq) によるシンチグラム (15 分像) での腫瘍描出率を比較した。対象は副甲状腺機能亢進症 26 例 75 病変 (原発性副甲状腺機能亢進症 10 例 10 病変および二次性副甲状腺機能亢進症 16 例 65 病変)。描出率はガンマプローブ 75/75 (100%)、手術直前 MIBI シンチ 53/75 (70.7%) でガンマプローブの腫瘍描出率は優れていた。また、異所性副甲状腺例では手術直前の MIBI シンチに加えそれより以前に通常の MIBI シンチを施行しておくことが望ましいと考えられた。

3. 脳血流シンチグラフィによる線維筋痛症の画像診断

線維筋痛症を対象として痛みの中核とされている視床の脳血流定量評価を施行した。対象は ACR の診断基準を満たし、器質的疾患が除外された 36 例。Tc-99m ECD 600 MBq による脳血流シンチグラフィにおける 3D-SRT 解析において 36 例中 22 例において視床領域の血流低下を認めた。CT、MRI でとらえられなかった視床の異常を脳血流シンチにおいて指摘することが可能であり、診断に有用な検査のひとつになりうると考えられた。

IV. IVR

1. 腎腫瘍に対する経皮的凍結治療後の CT 所見の経時的変化

我々は腎腫瘍に対する経皮的凍結治療後の CT 所見の経時的変化について検討を行った。

対象は 13 例 (男性 9 例、女性 4 例、年齢: 46 から 73 歳、平均 61.9 歳)、13 病変であり、最大腫瘍径は 2.0 から 4.0 cm、平均 2.7 cm であった。凍結治療は MRI ガイド下に経皮的に行った。治療後 2-4 週後、6-8 後、その後は 3-6 カ月ごとに 3 相造影ダイナミック CT にて評価を行った。

経過観察期間は 20 から 34 カ月、平均 24.3 カ月である。経過観察の CT で凍結領域は造影効果が消失し、腫瘍壊死と確認された。13 例中 3 例 (23.1%) で凍結域の辺縁部に造影効果がみられ、再発腫瘍と考えられた。13 例中 5 例 (38.5%) で凍結域に脂肪浸潤がみられ、その CT 値は -11.36 から -88.19 HU (mean -37.97 HU) で脂肪の CT 値に一致した。経皮的は局所治療では、多くの場合線維性の癒痕組織となるが、凍結治療後では脂肪浸潤が多くの割合で見られることが明らかとなった。また、このうち 3 例 (23.1%) では凍結域を含めた腫瘍組織がほぼ消失し

た。

V. 放射線治療

1. 皮膚放射線耐容量の研究

放射線体外照射で皮膚は放射線進入路となるため、皮膚放射線耐容量を知ることは放射線治療の完遂の上で重要である。皮膚の機能上、皮膚付属器である汗腺の放射線感受性を知ることが重要と考え、愛知医科大学第2生理学教室との共同研究として機能的パラメータを用い、付属器を含めた皮膚の感受性を検討している。

2. 血管内放射線照射の冠動脈狭窄に対するPTCA後の再狭窄予防について

血管内放射線照射の冠動脈狭窄に対するPTCA後の再狭窄予防の作用機序についてはまだ確定していない。我々は家兎の血管内膜損傷モデルを用い、高線量率血管内照射で有意に内膜増殖を抑制できることを証明した。電子顕微鏡下で内膜の経時的变化を検討している。

3. ヨード125を用いた前立腺小線源療法の最適化に関する研究

2003年10月より泌尿器科と共同で限局性前立腺癌に対するヨード125を用いた前立腺小線源療法を開始した。これまで刺入後に起こる前立腺浮腫の経時的变化をCTを用いて観察し、最適な術後CTの時期および術後に発生する前立腺浮腫に伴うV100, D90の経時的变化について検討し関連学会で報告した。今後は刺入中に生じる線源配置エラーを補正するために、術中にreal timeで線量分布を作成し、より最適な線源配置を決定する手法を検討する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tozaki M, Ichiba N, Fukuda K. Dynamic magnetic resonance imaging of solitary pulmonary nodules: utility of kinetic patterns in differential diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 13-9.
- 2) Tozaki N, Igarashi T, Matsushima S, Fukuda K. High-spatial-resolution MR imaging of focal breast masses: interpretation model based on kinetic and morphological parameters. *Radiat Med* 2005; 23: 43-50.
- 3) Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: peribubular pattern at thin-section CT. *Radiology*

2004; 232(3): 757-61.

II. 総説

- 1) Nakata N, Kandatsu S, Suzuki N, Fukuda K. Informatics in Radiology (info RAD): mobile wireless DICOM server system and PDA with high-resolution display: feasibility of group work for radiologists. *Radiographics* 2005; 25: 273-83.
- 2) 北井里実, 福田国彦. 画像診断上の特徴. 産と婦 2005; 72(5): 579-84.
- 3) 福田国彦, 辰野 聡, 入江健夫, 児山 健, 水沼仁孝. 肩関節外傷の画像診断. 臨放線 2004; 49(12): 1639-50.
- 4) 豊田圭子, 田中章文, 山田敏之, 清水 桜, 青柳 裕. Balanced-FFEを用いた喉頭シネ MRI の試み. 臨放線 2004; 49(12): 1679-86.
- 5) 辰野 聡, 福田国彦. スポーツ外傷・障害のMRI検査のコツと診断のピットフォール⑧膝関節—伸展機構障害. 臨スポーツ医 2004; 21(11): 1263-71.
- 6) 佐久間亨, 原田潤太. 心大血管疾患 単純 X 線撮影でここまで読める. *medicina* 2004; 41(12): 188-193.
- 7) 辰野 聡, 福田国彦. マルチスライス CT と MRI の臨床応用 骨・関節・軟部組織疾患. 診断と治療 2004; 92(9): 303-11.
- 8) 原田潤太, 最上拓児. MRI ガイドによる凍結治療〈特集1〉最先端のIVR. 映像情報 Med 2004; 36(7): 606-11.
- 9) 最上拓児, 原田潤太, 土肥美智子, 福田国彦. オープンMRIガイドによる腎細胞癌に対する経皮的凍結治療. 臨放線 2004; 49(4): 513-8.
- 10) 市場文功, 福田国彦. Timを用いた全身撮像. 映像情報 Med 2004; 36(14): 74-92.
- 11) 土肥美智子, 島雄大介, 福田国彦. スポーツ外傷・障害のMRI検査のコツと診断のピットフォール 足関節・足部. 臨スポーツ医 2004; 21(12): 1355-67.
- 12) 松島理士, 福田国彦. 骨格系 骨腫瘍 症例から学ぶ骨腫瘍とその鑑別疾患. *medicina* 2004; 41(12): 281-7.
- 13) 豊田圭子. 頭頸部画像診断に必要な不可欠な臨床・画像解剖(1)鼻腔・副鼻腔(正常解剖). 画像診断 2004; 24(11): 1311-22.
- 14) 宮本幸夫, 佐久間亨, 白川崇子, 中田典生, 入江健夫, 福田国彦, 外科医必携 最新の画像診断—超音波検査の最近の進歩. 外科 2004; 66(12): 1390-7.
- 15) 五十嵐隆朗, 細沼知則, 福田国彦. 4. 大腸スクリーニング Fecal tagging 法によるMR colonography. *Innervision* 2004; 19(9): 15-7.
- 16) 尾尻博也. マルチスライス CT と MRI の臨床応用 頭部・頭頸部 頭頸部疾患. 診断と治療 2004; 92(9):

105-14.

- 17) 尾尻博也. 中耳, 側頭骨. 臨画像 2004; 20(6): 50-69.

III. 学会発表

- 1) Mogami T, Harada J, Dohi M, Fukuda K, Kishimoto K. MR-guided percutaneous cryoablation of renal tumors: Results of midterm follow up. 2004 SIR. Phoenix, Mar.
- 2) Kida Y, Fukuda K, Soshi S, Fujii K, Mizunuma K, Tatsuno S. β -tricalcium phosphate as bone substitute for posterior lumbar interbody fusion: usefulness of multiplanar reconstruction on multi-slice CT for postoperative evaluation. RSNA 2004. Chicago, Nov.
- 3) Nkata N, Kandatsu S, Sakurai T, Suzuki N, Fukuda K. Mobile wireless DICOM server and viewer system using web-based collaboration tools and voice control personal digital assistants. RSNA 2004. Chicago, Nov.
- 4) Shirakawa T, Miyamoto Y, Fukuda K, Shirakawa T. Evaluation of usefulness of a blood flow index, pulsatile flow/nonpulsatile flow ratio, for classification between Graves' disease and chronic thyroiditis by pulsatile flow detection ultrasonography. RSNA 2004. Chicago, Nov.
- 5) 小林雅夫, 福田一郎, 青木 学, 中川昌之, 砂川好光, 大脇和彦, 本田 力, 関根 広, 兼平千裕, 声門上部癌の放射線治療成績. 第 17 回日本放射線腫瘍学会. 千葉, 11 月.
- 6) 北井里実, 市場文功, 福田国彦, 山田恭輔, 落合和徳, 清川貴子. 卵管癌および卵巣外原発性腹膜癌の画像診断. JSAWI2004. 淡路, 9 月.
- 7) Uchiyama M, Mori Y, Fukumitsu N, Ogi S, Tsuchida D, Harada J, Sunagawa Y, Namiki T, Mogami T, Koyama K. Evaluation of airway obstruction and altered pulmonary permeability with lung scintigraphy in young patients with juvenile rheumatoid arthritis and MCTD. SNM 51st Annual Meeting. Philadelphia, June.
- 8) Fukumitsu N, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y, Suzuki M, Kiyono Y, Sagi H. Norepinephrine turnover and I-125 MIBG in the heart of parkinson model mouse. SNM 51st Annual Meeting. Philadelphia, June.
- 9) Misumi S. Radiologic Findings of Thymic Hodgkin's Disease. THORACIC IMAGING 2004. Awazi, June.
- 10) Misumi S, Sato M, Fukuda K. Radiographic findings of plmonary embolism: Correlation of chest plaon film with multiplanar reconstruction imaging using MDCT. European Society of Thoracic Imaging. Bordeaux, June.
- 11) 五十嵐隆朗, 三角茂樹, 山崎亜加里, 佐藤哲夫, 松島理士, 市場文功, 福田国彦. Pulmonary hyalinizing granuloma の 1 例. 第 31 回胸部放射線研究会東京部会. 東京, 6 月.
- 12) 松島理士, 尾尻博也, 福田国彦. 口蓋神経 (V2) に沿った神経周囲進展を示した 4 例における画像所見. 第 31 回頭頸部放射線研究会東京部会. 東京, 6 月.
- 13) 荻 成行, 福光延吉, 内山真幸, 森 豊. 小児リンパ管シンチグラフィの経験. 第 4 回関東小児核医学研究会. 東京, 5 月.
- 14) Naruo K, Miyamoto Y, Sakuma T, Nakata N, Shirakawa T, Takeuchi H, Irie T, Fukuda K. B-flow sonographic enalnation of superficial soft tissue tumors. Seventh Congress of the Asian Federation of Societier for Ultrasound in Medicine and Biology (AFSUMB 2004). Utsunomiya, May.
- 15) Kitai S, Miyamaoto Y, Fukuda K. New Technology of Ultrasonography; Clinical Usefulness of SonoCT and XRES. 日本超音波医学会第 77 回学術集会・第 29 回日本超音波検査学会. 宇都宮, 5 月.
- 16) Tozaki M, Nishikawa K, Fukuda K. VIBE with parallel acquisition technique: efficacy of MR mammography in the surgical position. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 12th Scientific Meeting. Kyoto, May.
- 17) 戸崎光宏, 福田国彦. 孤立性肺腫瘍における 3D-VIBE を用いたダイナミック MRI: 造影パターンと病理組織との対比. 第 63 回日本医学放射線学会. 横浜, 4 月.
- 18) 川上 剛, 山田哲久, 小船井知子, 三廻部肇, 蘆田浩一, 松島理士. 3D-FLASH 法を用いた足部 dynamic MRA の有用性について. 第 63 回日本医学放射線学会. 横浜, 4 月.
- 19) 福田国彦. 膝関節の画像診断. 第 63 回日本医学放射線学会. 横浜, 4 月.
- 20) 辰野 聡. カテゴリーカルコース骨軟部 足関節. 第 32 回日本磁気共鳴医学会大会. 大津, 9 月.

IV. 著 書

- 1) 多田信平監修, 福田国彦編集, 関谷 透, 畑 雄一, 辰野 聡, 田中 宏, 尾尻博也, 佐久間亨, 西岡真樹子, 市場文功著. CT 免許皆伝. 第 2 版. 東京: 日本医事新報社, 2004.
- 2) 福田国彦, 北井里実, 高木佐矢子. II 骨粗鬆症の診断のための脊椎画像診断: 1 検査方法と評価法: (2)

CT. 福永仁夫編. 骨粗鬆症の診断と鑑別: 骨密度測定と脊椎画像診断. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2005. p. 156-62.

- 3) 入江健夫, 福田国彦, MRI 画像診断. 松本俊夫, 福永仁夫, 米田俊之. 癌と骨病変. 東京: メディカルビュー社, 2004. p. 165-70.
- 4) 内山真幸. 核医学: ⑤骨軟部. 日本放射線科専門医会. 放射線科学 TEXTBOOK OF RADIOLOGY 基礎・治療・核医学. 第6版. 東京: メディカル教育研究社, 2004. p. 125-9.

V. その他

- 1) 北井里実, 福田国彦, 河野照茂, 白石 稔. 膝蓋骨疲労骨折の1例. 日画像医誌 2004; 23(1): 39-42.
- 2) 内山真幸, 原田潤太, 砂川好光, 並木 珠, 最上拓児, 児山 健, 森 豊, 福光延吉, 荻 成行, 土田大輔. 若年発症した多発性骨髄腫症例. 千葉核医学研究会誌 2004; 20(1): 18-20.
- 3) 尾尻博也. 画像診断—内反性乳頭腫 (inverted papilloma) の画像所見と臨床. 耳鼻展望 2004; 47(4): 267-9.
- 4) 児山 健, 荻 成行, 福光延吉, 森 豊. 201TI 心筋シンチグラフィで肝腫瘍を指摘できた1例. 臨核医 2004; 37(4): 56-8.

外 科 学 講 座

教授: 矢永 勝彦	肝胆膵外科
教授: 山崎 洋次	小児外科
教授: 平井 勝也	消化管外科
教授: 穴澤 貞夫	消化管外科
助教授: 小林 進	肝胆膵外科
助教授: 柏木 秀幸	消化管外科
助教授: 内田 賢	乳腺内分泌外科
助教授: 羽生 信義	消化管外科
助教授: 吉田 和彦	乳腺内分泌外科
助教授: 藤田 哲二	消化管外科
講師: 又井 一雄	消化管外科
講師: 高尾 良彦	消化管外科
講師: 黒田 徹	消化管外科
講師: 柵山 年和	消化管外科
講師: 秋葉 直志	呼吸器外科
講師: 柳澤 暁	肝胆膵外科
講師: 三森 教雄	消化管外科
講師: 古川 良幸	消化管外科
講師: 畷村 泰樹	肝胆膵外科
講師: 武山 浩	乳腺内分泌外科
講師: 石井 雄二	肝胆膵外科
講師: 鳥海弥寿雄	乳腺内分泌外科
講師: 中田 浩二	消化管外科
講師: 木下 智樹	乳腺内分泌外科
講師: 河野 修三	消化管外科
講師: 佐藤 修二	呼吸器外科
講師: 石田 祐一	肝胆膵外科
講師: 岡本 友好	肝胆膵外科
講師: 三澤 健之	肝胆膵外科
講師: 鈴木 裕	消化管外科
講師: 小村 伸朗	消化管外科
講師: 吉澤 穰治	小児外科

研 究 概 要

I. 消化管外科

アカラシア, 逆流性食道炎にたいする鏡視下手術は全国的に知名度が高く, 良好な成績である。術前後の消化管機能評価について主に研究している。食道癌手術に対する鏡視下低侵襲手術法の開発に力を入れており, 特に鎖骨挙上による頸部, 上縦隔リンパ節郭清法は学会でも高い評価を得ている。早期胃癌に対する色素と近赤外線内視鏡を利用した Sentinel リンパ節描出法を開発し, 従来の方法より簡便かつ有用な方法として, 現在多施設での臨床研究を

行っている。進行胃癌に対しては多施設共同研究により標準的補助化学療法の確立を目指し検討している。また基礎的臨床研究として、呼気試験を用いた新しい消化管機能評価の検討や周術期経腸栄養管理による消化管機能への影響といった生理学的な研究を行うとともに、食道癌や胃癌の予後に相関する分子マーカーの検討といった分子生物学的側面を持つ研究も行われている。

直腸癌術前放射線化学療法の効果判定は、食道癌術前放射線化学療法に準じた方法が用いられている。しかしながら、癌取り扱い規約では明確な規定はない。今後、同治療法が標準治療となる可能性は高く、昨年からルーチンとしてRb症例全例に施行している。現時点での効果判定基準を明確にすることの意義は極めて高いと考え、Diffusion-MRI(慈恵医大放射線科とタイアップ)を使用し、前後の腫瘍量を計測し、効果判定に用いている。

Diffusion-MRI陽性リンパ節の真偽率に関しても検討している。Stage II, III術後補助療法に関して、慈恵医大外科多施設協同によりTS-1のfeasibilityに関して検討中である。また、Stage IVの治療法の確立を臨床腫瘍部とタイアップし施行している。現行でのregimenはFL→CPT-11→FOLFOX4であり、随時治療成績を報告する。また、肝単独転移に関しては、Jaccro他施設協同試験phase IIIに参加、また、肝転移肝切除後再発予防治療として、JFMC32-0401多施設協同試験phase IIIに4院合同試験として参加している。

II. 肝胆膵外科

肝胆膵外科診療部の主な臨床および基礎研究は、以下の如くである。1) 移植・再生および人工肝臓、2) 膵臓癌の化学療法(浸潤性膵管癌切除例に対するGemcitabineを用いた術後補助化学療法の有用性および進行・再発膵癌症例におけるGemcitabineとCisplatin併用療法)、3) 肝腫瘍に対する体外循環併用高用量化学療法(Percutaneous isolated hepatic perfusion; PIHP)、4) 肝細胞癌・肝不全における内因性カンナビノイドの意義。1)については、14例が生体肝移植レシピエント候補となったが、当病院における軌道に乗るまでの移植適応、ドナー側の問題、レシピエントの術前死亡などで実施には至っていない。この間のモチベーションの維持と整備体制の再点検に努め万全を期している。再生医学および人工臓器分野では、ES細胞、不死化肝細胞を細胞源として、当施設で開発した高密度、三次元培養が可能なラジアルフロー型バイオリクターを用

いた肝再構築をめざした研究が進行中である。また、ヒト由来の胆道上皮を用いた人工胆道再生も試みている。今後は細胞移植・再生医学への展開を期している。これらの研究が、当科における移植医療とリンクし、特色が出せればと考えている。2)と3)については、当院の倫理委員会の承諾を得て現在進行中である。4)については、さらなる詳細な検討のため倫理委員会に申請中である。

III. 呼吸器外科

IFN- β 遺伝子を導入したadenovirus(Ad-muIFN- β)は固形癌の腹腔内腫瘍モデルで非常に強い抗腫瘍効果を示した。その強い抗腫瘍効果の中心はclonal expansionを呈した非常に強いCTL活性を有するCD8⁺ T-cellであること解明した。PTEN遺伝子は第10染色体長腕に位置し腫瘍抑制遺伝子として知られている。我々は、野生型PTENを有する各種癌細胞に対するadenovirus vector-PTEN(Ad-PTEN)による抗腫瘍効果の原因の一つに、DNA障害により細胞周期をG2期に停止させるPTENの作用を新たに証明した。G2/M期停止阻害作用を示すUCN-01(7-hydroxystaurosporine)(Chk1/Chk2阻害剤)をAd-PTENと併用し肺癌細胞株(A549, Calu-1)に作用させた結果、腫瘍選択的に相乗的抑制効果を示した。以上より、このAd-PTENとUCN-01の併用療法は、従来難治性である野生型PTENを有する各種肺癌細胞に対し、副作用の少ない画期的な治療法につながると考えられる。

IV. 乳腺内分泌外科

1. マイクロアレー遺伝子解析を用いた抗がん剤感受性判定

癌の治療には現在手術、放射線治療と抗癌剤治療があるが、その中で抗癌剤治療は個々の癌によって効果に差があり副作用が効果を上回ることもなにかねない症例も存在する。このためその癌に効果のある抗癌剤を選択するために抗がん剤の感受性に関与する遺伝子を癌から抽出しDNA chipsを用いてマイクロアレーを解析することにより各生体・細胞に効く薬を判定することを他施設と共同で研究中である。

2. 乳癌手術におけるセンチネルリンパ節郭清の有用性

手術負担を軽減する目的にて、センチネルリンパ節郭清は欧米では日常的に行われている。本邦ではまだ標準的術式と認められておらず当院ではその有

用性を確認すべく臨床研究を進めている。

3. アロマトーゼ阻害薬による骨塩減少作用に対する至適治療法の臨床研究

ホルモン陽性乳癌における術後内分泌治療は必至といってよいほど予後を改善してきた。しかしこの治療法により想定される骨折等の副作用に対し最良の予防、治療法はまだ確立されておらずこれを解明すべく臨床研究を計画している。

4. 乳癌の術前化学療法（臨床腫瘍部との共同研究）

乳癌の術前化学療法により、生存率の向上と乳房温存率の向上を目指し、至適用法を検討している。

V. 小児外科

進行神経芽腫に対する新たな治療法として、マウス神経芽腫肝転移モデルを用いてハイブリッドリポソーム (HL) の転移抑制効果を検討した。本研究は崇城大学工学部応用生命科学科との共同研究であり、3種類のHL (L- α -simyristoylphosphatidylcholine と polyoxyethylenedodecyl ether からなり、ミセル分子の分子量の異なる3種類を用いた。)の神経芽腫に対する抗腫瘍効果・転移抑制効果を検討した結果、2種類のHLでは、コントロールと比較して有意に肝転移を抑制し、生存率の改善が認められた。

また、経口可能な血管新生抑制薬であるPTK787 (Norvartisより供与)の神経芽腫増殖・転移抑制効果を担癌マウスモデルにおいて検討した結果、投与薬の濃度依存的に有意差をもって、増殖・転移抑制効果を示した。

VI. 血管外科

1. 動脈瘤、動脈硬化の分子病態の解明とその治療

食生活の欧米化に伴い日本でも動脈瘤患者数が増加しているが、その成因については明らかではない。最近では動脈硬化の進展にRAS (Renin-Angiotensin System) の関係、細胞外基質とMMP (matrix metalloproteinase) の関係などが解明されつつある。現在、マウス動脈瘤モデルを作成しその成因と抑制を検討しているが、臨床症例においても分子病態の解明とその治療について検討を行っていく。

2. 下肢バイパス術後の抗血小板療法に関する検討

閉塞性動脈硬化症は全身の血管病変の一部分症と考えられており、下肢のみならず心血管系の管理が重要である。バイパス術後に抗血小板療法を行うことにより、開存状況と心血管事故（心筋梗塞，狭心

症，脳卒中）に及ぼす影響を検討するとともに、活性化血小板マーカーが心血管事故の予測因子となるかどうかを検討する予定である。

「点検・評価」

食道良性疾患では術式の評価がなされ、数々の学会で報告された。また食道癌手術でのビデオクリニカル・パスの導入が行われ、入院期間の短縮、周術期管理の標準化に有用であることが分かった。胃癌手術では独自のSentinel node navigation surgery systemを開発することができた。

外科統合に際し、肝胆膵の各疾患のデータベースの整備が遅れていたが、肝細胞癌、膵臓癌、胆道癌および転移性肝癌のデータベースの完成に至ったことは、今後の肝胆膵診療部の発展に大きく貢献すると期待している。全体的にグループ再編への時間が費やされ、論文や学会発表は減少したが、肝胆膵診療部の今後の発展のための土台が築き上げられたことは評価に値する。

乳癌の新しい治療法に積極的にチャレンジし、かつglobal standardな治療を実践し国内では相応の評価を得ている。今後はマンパワー人員を増やしさらにacademicな方面での活躍が期待される。

小児固形腫瘍に対する新たな治療法の開発と胎児手術の基礎的研究が小児外科の2大研究テーマである。今年度掲載された腫瘍関連英文論文が4編、胎児治療に関する英文論文が2編であり、今年度は十分な研究成果が得られたと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishibashi Y, Hanyu N, Suzuki Y, Yanai S, Tashiro K, Usuba T, Iwabuchi S, Takahashi T, Takada K, Ohkawa K, Urashima M, Yanaga K. Quantitative analysis of free ubiquitin and multi-ubiquitin chain in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2004; 211(1): 111-7.
- 2) Ishibashi Y, Matsumoto T, Niwa M, Suzuki Y, Omura N, Hanyu N, Nakada K, Yanaga K, Yamada K, Ohkawa K, Kawakami M, Urashima M. CD147 and matrix metalloproteinase-2 protein expression as significant prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101(9): 1994-2000.
- 3) Suzuki Y, Fukushima S, Iwai T, Ishibashi Y, Omura N, Hanyu N, Kashiwagi H, Yanaga K, Urashima M. Bisphosphonate incadronate pre-

- vents total gastrectomy-induced osteopenia in rats. *Bone* 2004 ; 35 : 1346-52.
- 4) Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga K, Urashima M. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2004 ; 91(5) : 575-9.
 - 5) Kobayashi K, O'Driscoll M, Macpherson P, Mullenders L, Vreeswijk M, Karran P. XPC lymphoblastoid cells defective in the hMutS α DNA mismatch repair complex exhibit normal sensitivity to UVC radiation and normal transcription-coupled excision repair of DNA cyclobutane pyrimidine dimers. *DNA Repair* 2004 ; 3(6) : 649-57.
 - 6) Ogawa M, Ikeuchi K, Watanabe M, Etoh K, Kobayashi T, Takao Y, Anazawa S, Yamazaki Y. Expression of matrix metalloproteinase 7, laminin and type IV collagen-associated liver metastasis in human colorectal cancer: immunohistochemical approach. *Hepatogastroenterology* 2005 ; 52(63) : 875-80.
 - 7) Fujioka S, Niu J, Schmidt C, Sclabas GM, Peng B, Uwagawa T, Li Z, Evans DB, Abbruzzese JL, Chiao PJ. NF-kappa band AP-1 connection: mechanism of NF-kappa B-dependent regulation of AP-1 activity. *Mol Cell Biol* 2004 ; 24 : 7806-19.
 - 8) Fujioka S, Schmidt C, Sclabas GM, Li Z, Pelicano H, Peng B, Yao A, Niu J, Zhang W, Evans DB, Abbruzzese JL, Huang P, Chiao PJ. Stabilization of p53: a novel mechanism for proapoptotic function of NF-kappa B. *J Biol Chem* 2004 ; 279(26) : 27549-59.
 - 9) Yoshida S, Yokota T, Ujiki M, Ding XZ, Pelham C, Adrian TE, Talamonti MS, Bell RH Jr, Denham W. Pancreatic cancer stimulates pancreatic stellate cell proliferation and TIMP-1 production through the MAP kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 323(4) : 1241-5.
 - 10) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I, Tokieda Y, Tachibana T, Akahori M, Kyouda S, Kubo H, Yanaga K, Yamazaki Y, Takahashi S, Sato K, Ishikawa H. New approach for the establishment of an hepatocyte cell line derived from rat early embryonic stem cells. *Human Cell* 2004 ; 16(1) : 39-46.
 - 11) Saito Y, Miyahara R, Gopalan B, Litvak A, Inoue S, Shanker M, Branch C, Mhashilkar AM, Roth JA, Chada S, Ramesh R. Selective induction of cell cycle arrest and apoptosis in human prostate cancer cells through adenoviral transfer of the melanoma differentiation-associated -7(mda-7)/interleukin-24(IL-24) gene. *Cancer Gene Ther* 2005 ; 12(3) : 340.
 - 12) Tanaka K, Hiraiwa N, Hashimoto H, Yamazaki Y, Kusakabe M. Tenascin-C regulates angiogenesis in tumor through the regulation of vascular endothelial growth factor expression. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 31-40.
 - 13) Takeyama H, Shioya H, Mori Y, Ogi S, Yamamoto H, Kato N, Kinoshita S, Yoshida K, Uchida K, Yamazaki Y. Usefulness of radio-guided surgery using Technetium-99m methoxyisobutylsinitrile for primary and secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004 ; 28 : 576-82.
 - 14) Agata N, Nogi H, Milhollenn M, Kharbanda S, Kufe D. 2-(8-Hydroxy-6-methoxy-1-oxo-1H-2-benzopyran-3-yl) propionic acid, a small molecule isocoumarin, potentiates dexamethasone-induced apoptosis of human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2004 ; 64(23) : 8512-6.
 - 15) Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Babiera G, Ames FC, Singletary SE, Hunt KK. Paget's disease of the breast: there is a role for breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 : 391-7.
 - 16) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I, Tachibana T, Akahori M, Ohi S, Kubo H, Satou K, Yamazaki Y, Yanaga K, Ishikawa H. Characteristics of hepatocytes derived from early es cells and treatment of surgically induced liver failure rats by transplantation. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 262-4.
 - 17) Hatano M, Kuwashima N, Tatsumi T, Dusak JE, Nishimura F, Reilly KM, Storkus WJ, Okada H. Vaccination with EphA2-derived T cell-epitopes promotes immunity against both EphA2-expressing and EphA2-negative tumors. *J Transl Med* 2004 ; 24(2) : 40.
 - 18) Yoshizawa J, Li XK, Fujino M, Kimura H, Mizuno R, Hara A, Ashizuka S, Kanai M, Kuwashima N, Kurobe M, Yamazaki Y. Successful in utero gene transfer using a gene gun in midgestational mouse fetuses. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39(1) : 81-4.
 - 19) Yoshizawa J, Sbragia L, Paek BW, Sydorak RM, Yamazaki Y, Harrison MR, Farmer DL. Fetal surgery for repair of myelomeningocele

- allows normal development of anal sphincter muscles in sheep. *Pediatr Surg Int* 2004; 20(1): 14-8.
- 20) Akiba T, Saito Y, Odaka M, Sato S, Yamazaki Y. What does the public ask of the JATS?: Results and feedback about insufficient public information distribution. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 688-92.
- 21) Okada H, Tsugawa T, Sato H, Kuwashima N, Gambotto A, Okada K, Dusak JE, Fellows-Mayle WK, Papworth GD, Watkins SC, Chambers WH, Potter DM, Storkus WJ, Pollack IF. Delivery of interferon-alpha transfected dendritic cells into central nervous system tumors enhances the antitumor efficacy of peripheral peptide-based vaccines. *Cancer Res* 2004; 64(16): 5830-8.
- 22) Ramesh R, Ito I, Saito Y, Wu Z, Mhashikar AM, Wilson DR, Branch CD, Roth JA, Chada S. Local and systemic inhibition of lung tumor growth after nanoparticle-mediated mda-7/IL-24 gene delivery. *DNA Cell Biol* 2004; 23(12): 850-7.
- 23) Ito I, Ji L, Tanaka F, Saito Y, Gopalan B, Branch CD, Xu K, Atkinson EN, Bekele BN, Stephens LC, Minna JD, Roth JA, Ramesh R. Liposomal vector mediated delivery of the 3p FUS1 gene demonstrates potent antitumor activity against human lung cancer *in vivo*. *Cancer Gene Ther* 2004; 11(11): 733-9.
- 24) Ramesh R, Ito I, Gopalan B, Saito Y, Mhashikar AM, Chada S. Ectopic production of MDA-7/IL-24 inhibits invasion and migration of human lung cancer cells. *Mol Ther* 2004; 9(4): 510-8.
- 25) Ito I, Saeki T, Mohuidin I, Saito Y, Branch CD, Vaporciyan A, Roth JA, Ramesh R. Persistent transgene expression following intravenous administration of a liposomal complex: role of interleukin-10-mediated immune suppression. *Mol Ther* 2004; 9(3): 318-27.
- 26) 戸谷直樹, 鳥海久乃, 墨 誠, 黒沢弘二, 根岸由香, 石井義縁, 立原啓正, 矢永勝彦, 山崎洋次. 感染性腹部大動脈瘤の外科治療. *日血管外会誌* 2004; 13(6): 585-9.
- 27) 石井雄二, 矢永勝彦. 慢性肝疾患・肝細胞癌と内因性カンナビノイド. *癌の臨* 2004; 50: 895-904.
- 28) 岡本友好, 二川康郎, 柳澤 暁, 小林 進, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 膵頭部領域疾患による消化管閉塞に対する Devine 変法胃空腸吻合術. *手術* 2004; 58: 75-7.
- 29) 武山 浩. 甲状腺乳頭癌転移巣におけるアイソトープ集積増加をめざした, 甲状腺癌モノクローナル抗体 JT-95 と 131I の結合物 (JT-95-131I) による選択的分子標的療法の試み. *癌の臨* 2004; 50: 825-30.
- 30) 木下智樹, 京田茂也, 柏木秀幸, 武山 浩, 内田 賢, 山崎洋次, 小峯多雅, 坂元吾偉. 乳癌剖検例における原発巣の HER-2 蛋白発現と組織学的悪性度. *癌の臨* 2004; 19(1): 72-5.

II. 総 説

- 1) Yanaga K. Current status of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39: 919-26.
- 2) Kashiwagi H. Ulcers and gastritis. *Endoscopy* 2005; 37(2): 132-7.
- 3) 矢永勝彦. 特集 癌治療における最近のトピックス 7. 肝細胞癌—肝移植を考慮して—. *日外会誌* 2004; 105(9): 151-5.
- 4) 柏木秀幸, 小村伸朗. 腹腔鏡下迷走神経切離術. *消外* 2004; 27(6): 774-84.
- 5) 柏木秀幸. 消化性潰瘍穿孔に対する腹腔鏡下大網被覆術を安全に行うために. *臨外* 2004; 59(6): 705-11.
- 6) 吉澤穰治, 大橋伸介, 桑島成央, 芦塚修一, 原 章彦, 山崎洋次. 小児外科手術に役立つ材料, 器具, 装置—癒着防止材料—. *小児外科* 2004; 36: 1029-33.
- 7) 秋葉直志. 肺癌治療のストラテジー, 樹状細胞と新しい免疫治療. *Med Pract* 2004; 21(8): 1281-6.
- 8) 高尾良彦, 小菅 誠, 野呂拓史, 穴沢貞夫, 山崎洋次, 矢永勝彦. 【炎症性腸疾患における最近の進歩】 周術期管理と外科療法 Crohn 病の外科療法 (解説/特集). *外科* 2004; 66(7): 795-9.
- 9) 柵山年和, 福島 統, 山崎洋次. 海外選択制臨床実習の効果と問題点. *医教育* 2004; 35(2): 105-9.
- 10) 田部井功, 山崎洋次. 特集 外科医のための輸液・栄養管理 経腸栄養法の合併症と対策. *外科* 2004; 66(10): 1130-6.

III. 学会発表

- 1) Ishii Y, Kanai H, Marushima H, Yokota T, Matsuura T, Kobayashi S, Yamazaki Y, Yanaga K. Hybrid artificial liver and reconstruction of mini-liver from porcine fetal using radial-flow bio-reactor. The 6th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Washington DC, June.
- 2) Yokota T, Ishii Y, Nakasato Y, Ohkubo T, Kobayashi S, Yamazaki Y, Yanaga K. Clinical application of anti-angiogenic treatment for hepatocellular carcinoma—With special reference to matrix metalloproteinases and cytokine network. The 6th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Washington

- DC, June.
- 3) Kurobe M, Xu Y, Longaker MT, Sylvester KG. Wnt Expression in Liver Regeneration. California Tissue Engineering Third Annual Meeting. California, Oct.
 - 4) Kurobe M, Xu Y, Staahl BT, Albanese CT, Longaker MT, Sylvester KG. Differential Wnt signaling in liver homeostasis and regulation. AAP 2004 National Conference Program, Section of Surgery. San Francisco, Oct.
 - 5) Negishi Y, Yoshizawa J, Matsumoto Y, Ueoka R, Yamazaki Y. Inhibitory effect of hybrid liposomes on hepatic metastasis of mouse neuroblastoma. AAP 2004 National Conference Program, Section of Surgery. San Francisco, Oct.
 - 6) Kashiwagi H. Viewpoint: What's new in esophageal anastomosis? Instrumental anastomosis. IXth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Madrid, May.
 - 7) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Omura N, Yamada K, Ohkawa K, Urashima M, Kawakami M, Yanaga K. CD147 and matrix metalloproteinase 2 protein expression as significant prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. DDW2004 (ASGE). New Orleans, May.
 - 8) Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Yanaga K. Clinical significance of sentinel node navigation surgery using infrared ray for examination in gastric cancer. 4th International Sentinel Node Congress. Los Angeles, Dec.
 - 9) Nimura H, Takahashi N, Koyama T, Mitsumori N, Yanaga K. Comparison of the infrared ray method and the radio-isotope method for examining sentinel node biopsies for gastric cancer. 4th International Sentinel Node Congress. Los Angeles, Dec.
 - 10) Watanabe M, Mitsumori N, Masubuchi M, Ogawa M, Anazawa S, Yanaga K. Significance of palliative surgery for gastrointestinal obstruction in patients with unresectable malignant tumors. The 9th China-Japan-Korea Colorectal Cancer Symposium. Shanghai, Sept.
 - 11) Watanabe M, Mukai M, Yamazaki K, Ushigome T, Etoh K, Ogawa M, Takao Y, Nakayama M, Anazawa S, Yanaga K. Surgical approach for recurrent encapsulating peritoneal sclerosis (EPS): a case report. 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery. Yokohama, Dec.
 - 12) Ogawa M, Takao Y, Watanabe M, Eto K, Kosuge M, Tsujinaka S, Yamagata T, Anazawa S, Yamazaki Y, Yanaga K. Experience with Irinotecan (CPT-11) in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin for unresectable or metastatic colorectal carcinoma in Japan. The 9th China-Japan-Korea Colorectal Cancer Symposium. Shanghai, Sept.
 - 13) Ogawa M, Takao Y, Watanabe M, Eto K, Kosuge M, Tsujinaka S, Yamagata T, Anazawa S, Yamazaki S, Yanaga K. Experience with Irinotecan (CPT-11) in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin for unresectable or metastatic colorectal carcinoma in Japan. The 15th international congress on Anti-Cancer-Treatment. Paris, Feb.
 - 14) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Kashiwagi H, Yanaga K. Intractable high gastric ulcer after laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a case report. IXth World Congress of the international Society for Diseases of the Esophagus. Madrid, May.
 - 15) Koyama T, Yoshikawa T, Mitsunaga M, Sumi M, Nariai K, Takahashi H. Development of highly sensitive method to detect sentinel-node (SN) of human gastric cancer *In vivo*. DDW2004 (AGA). New Orleans, May.
 - 16) Toya N, Tachihara H, Kurosawa K, Toriumi H, Sumi M, Yanaga K, Yamazaki Y. The upper arm arteriovenous hemoaccess: transposed basilic vein and polytetrafluorethylene (PTFE) for brachial-axillary fistula. Shanghai international vascular conference. Shanghai, Nov.
 - 17) Toriumi H, Hanai S, Toya N, Kurosawa K, Yamazaki Y. A case of spontaneous rupture of the external iliac artery. Shanghai International Vascular Conference. Shanghai, Nov.
 - 18) Tsujinaka S, Ruiz D, Baig MK, Sands DR, Weiss EG, Nogueras JJ, Efron JE, Vernava III AM, Wexner SD. Surgical management of pouch vaginal fistula (PVF) after restorative proctocolectomy. Association of Coloproctology in Great Britain and Ireland' Annual Meeting. Edingburgh, July.
 - 19) 武山 浩, 塩谷尚志, 内田 賢, 山崎洋次. 甲状腺乳頭癌転移巣におけるアイソトープ集積症例増加をめざした, 甲状腺癌モノクローナル抗体 JT-95 と 131I との結合物質 (JT-95-131I) による選択的分子標的治

療の試み。第 104 回日本外科学会総会。大阪、4 月。

- 20) 内田 賢, 山下晃徳. 乳癌センチネルリンパ節(SN)の 3 次元画像標示ーリンパシンチと MDCT 合成画像による SN の同一性。第 104 回日本外科学会総会。大阪、4 月。

IV. 著 書

- 1) 矢永勝彦. 肝腫瘍の鑑別診断。2004 年(平成 16 年)度後期日本消化器外科学会教育集会テキスト 2004; 27-32.
- 2) 秋葉直志. 肺癌の手術適応決定因子。藤村重文編. 肺癌診療 2 頁の秘訣。東京: 金原出版, 2004. p. 136-7.
- 3) 小村伸朗, 柏木幸幸, 矢永勝彦. 胃切除後の逆流の病態。本郷道夫編. GERD 治療の新たなストラテジー。東京: 先端医学社, 2005. p. 42-7.
- 4) 池内健二, 穴沢貞夫. 人工肛門・腸瘻造設術。日本消化器病学会監修. 消化器病診療(良きインフォームドコンセントに向けて)。東京: 金原出版, 2004. p. 351-3.
- 5) 内田 賢. 乳房切除後の皮膚弁壊死の予防と対策。霞富士雄. 乳癌治療のコツと落とし穴。東京: 中山書店, 2004. p. 116-7.

V. その他

- 1) 藤田哲二. 胆道疾患随伴炎症性腸疾患モデルにおける分泌型 IgA, アポリポ蛋白投与の効果。文部科学省研究補助金研究成果報告書 2004; 1-5.
- 2) 石橋由朗. 食道癌における E2-EPF の意義とその発現抑制による抗癌作用の解析。文部科学省科学研究補助金研究成果報告書 2005; 1-14.
- 3) 清澤研道, 市田隆文, 梅下浩司, 川崎誠治, 溝上雅史, 持田 智, 矢永勝彦, 米本昌平, 中沼安二. 生体肝移植ドナーが肝不全に陥った事例の検証と再発予防への提言。移植 2004; 39(1): 47-55.
- 4) 三澤健之. Annual Scientific Congress of Royal Australasian College of Surgeons, Melbourne 2004 に出席して。日外科系連会誌 2004; 29: 659-60.
- 5) 二村浩史, 矢永勝彦. 赤外線腹腔鏡によるセンチネルノードナビゲーションを用いた胃鏡鏡視下手術。第 8 回「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」班会議。大分, 12 月。

整形外科学講座

助教授: 蔡 詩岳	手の外科
助教授: 丸毛 啓史	膝関節外科
助教授: 田中 孝昭	膝関節外科
<small>(国立病院機構 宇都宮病院へ出向)</small>	バイオマテリアル
講 師: 浅沼 和生	骨腫瘍
講 師: 大谷 卓也	股関節外科
講 師: 辻 美智子	リウマチ
講 師: 舟崎 裕記	肩関節外科
講 師: 曾雌 茂	脊椎外科
講 師: 窪田 誠	足の外科
講 師: 小谷野康彦	膝関節外科
<small>(東急病院へ出向)</small>	
講 師: 増井 文昭	骨腫瘍

研究概要

I. 基礎的研究

1. β -リン酸 3 カルシウム (TCP) 顆粒・コラーゲン・FGF-2 を用いた皮質骨欠損の修復

顆粒状に成型した β -TCP に骨基質成分である I 型コラーゲンを混合することにより injectable type に開発した。骨補填材に骨形成の促進を目的とした成長因子 FGF2 を加え皮質骨欠損の修復を試みた。ウサギ脛骨骨幹部に作製した 5 mm の完全皮質骨欠損部に複合体を注入した結果、術後 12 週で β -TCP は完全に吸収され骨に置換されていたのに対して欠損部に何も充填しなかった対照群では殆ど骨は形成されなかった。本複合体の開発は、経皮的投与可能な新たな骨折治療法の確立につながるものと考えられる。

2. 骨質因子としてのコラーゲン架橋代謝とビタミン B6 の効果

近年、骨粗鬆症治療においては、骨密度以上に骨の質的特性(材質特性、構造特性)が重要視されている。我々は、種々の病態における骨コラーゲンの分子間架橋のパターン・量・成熟速度の変化について引き続き検討した。その結果、骨粗鬆症性の大腿骨頸部骨折には酵素反応を介して形成される善玉架橋の低形成と、非酵素的糖化反応により形成される悪玉架橋 (AGEs) の過形成が関与していた。また、骨密度低下を伴わない糖尿病性骨脆弱化には糖新生の亢進に伴う Vitamin B6 の潜在的欠乏が存在し、これが善玉架橋の低形成と悪玉架橋の過形成を誘導していたが、Vitamin B6 の投与は、こうした骨コラーゲン架橋パターンを改善し骨の脆弱性を回避さ

せることを見いだした。骨コラーゲン架橋代謝と骨質低下との関連の解明は、骨代謝疾患に対する新たな治療法の確立につながると考える。

3. 関節リウマチ患者からのシトルリン化 II 型コラーゲンに対する自己抗体の検出

関節リウマチ (RA) 患者の血清 (RA 130 例, 健常ボランティア 40 例), 膝関節貯留液 (RA 15 例, 変形性関節症 41 例), 膝関節炎症滑膜 (RA 8 例, 変形性関節症 11 例) を対象に, シトルリン化 II 型コラーゲンに対する自己抗体測定を行った結果, RA 患者では, シトルリン化 II 型コラーゲンに対する自己抗体が産生 (78.5%) され, これを含む免疫複合体が関節滑膜に沈着していることが判明した。組織に沈着した免疫複合体は, 捕体の活性化などを経て炎症を誘導し本症の病態形成に関与するものと考えられる。

4. ヒトアキレス腱組織の加齢に伴う変化についての研究

各年代別に採取したヒトアキレス腱について生化学的, 組織学的分析を行った。アキレス腱は, 歩行前の乳児期には, 組織学的に均一な微細構造を有し, 未熟なコラーゲン線維で構成されていた。一方, それ以降では, 太い線維径が混在し, 成熟架橋が増加することから, コラーゲン線維は安定化し, 様々な力学的負荷に対応するものと考えられる。しかし, 壮年期以降は老化架橋が増加することにより, コラーゲン線維の強度や弾性・張力に対する抵抗性が失われるものと推察された。アキレス腱は, 加齢に伴い力学的特性が変化するが, こうした変化は, 腱組織の主要な構成成分であるコラーゲンの質的变化によるものと考えられる。

II. 臨床的研究

1. 母指 CM 関節症に対する tendon suspension sling arthroplasty の術後長期成績

母指 CM 関節症に対し tendon suspension sling arthroplasty を施行してきたが, 本法の長期成績については明らかではない。そこで, 術後 5 年以上経過した 22 例の術後成績について Eaton の評価法で検討した。

その結果, 疼痛がほとんど無いものは 18 例, 手の酷使で軽度の疼痛を訴えるものが 4 例であった。第 1 中手骨の支持性は 20 例で得られ, 全例において本法に対する高い満足度が得られた。母指の関節可動域はほぼ正常に回復し, 握力は健側の 98% を示した。大菱形骨の切除空隙は術前の 56% に減少しており, 平均で 6.4 mm の母指列の短縮が観察された。Eaton の評価法では excellent が 8 例, good が 14

例であった。

本法は母指 CM 関節症の手術法として比較的容易な手技で優れた除痛効果を示し, 母指の良好な運動性と支持性が得られる術式であると考えられる。

2. 変形性膝関節症に対する鏡視下半月板全切除術の中・長期的除痛効果

内側型膝 OA 患者 (107 例, 117 膝) に対して, 鏡視下内側半月板全切除術を施行し, 術後 6~12 年 (平均 7.8 年) で除痛効果を調査した。追跡調査率は 54.7% で, 77% の症例で手術に対する満足感が得られ, 75% の症例で疼痛が半分以下に軽減していた。追跡調査率を勘案すると, 本術式により, 症例全体としては, 中・長期的に約半数の症例で満足できる疼痛の改善が得られたものと推測した。本術式は, 高位脛骨骨切り術を必要とするまでもない, 膝の変形が比較的軽度の症例に適応があり, 膝 OA の first surgical treatment として位置づけされるものと考えられる。

3. 横止め螺子機構を有するステムを用いた大腿骨再建術の短期成績

末梢部に複数の横止め螺子機構をもつ大腿骨ステムを用いた再建術の短期成績を調査した。対象は, 転子部の転移癌切除後の再建が 7 例, 高度骨欠損を伴う人工股関節再置換術が 18 例 (大腿骨骨折合併例 5 例を含む) で, 手術時年齢は平均 66 歳, 術後経過観察期間は平均 28 か月である。その結果, 腫瘍例では術後早期死亡と感染をそれぞれ 1 例に認めたが, 残る 5 例はいずれも 1 本杖~杖なしでの外来通院が可能となった。再置換例では, 深部感染の既往のある 3 例中 2 例で感染の再発を生じたが, その他の症例では全例合併症なく歩行機能の回復が得られた。両群に共通した本再建法の利点は, 術直後から確実に強固な固定性が得られ, 早期に歩行機能の回復が得られることであり, 他の再建法と比較して手術手技による成績のばらつきが少ないことと思われる。

4. β -TCP の腰椎椎体間固定術への有用性

腸骨採取の回避など手術侵襲の軽減を目的として β -TCP を用いた腰椎椎体間固定術を行っているが, その臨床成績と MSCT を用いた β -TCP の経時的变化について評価した。その結果, 良好な臨床成績が得られ, 術後約 1 年で β -TCP の自家骨への置換と上下椎体との連続性が確認でき, 有用な方法であることが判明した。

5. 四肢長管骨に発生した良性骨腫瘍の搔爬後の骨欠損部に対する β -TCP 充填の臨床成績

骨巨細胞腫, 軟骨芽細胞腫などの局所浸潤性の強い症例に対して拡大搔爬術後の骨欠損部に自家骨移

植を回避するために β -TCPを充填した。 β -TCPは、力学的強度が弱い欠点があるが、生体内で吸収され生体親和性と骨伝導性に優れ、さらに早期から自家骨へ置換される利点により、搔爬術後の欠損部の補填材として非常に有用であった。しかし、初期強度が期待できないため、補填部位や充填方法には十分な注意が必要であり、特に拡大搔爬術は力学的強度が弱い欠点を補うための内固定の併用を行うことが重要と考える。

6. 各種骨補填材を用いた脛骨高原骨折の治療成績

脛骨高原骨折はしばしば骨欠損を伴い、自家骨もしくは骨補填材の充填が必要となるため、本症の治療におけるハイドロキシアパタイト(HA)、CPC、 β -TCPの3つの異なった骨補填材移植後の変化について検討した。臨床成績では3群間に優位差はなく、いずれも良好な結果であった。X線写真による検討では、HAは術後5年経過時でも全く吸収されず、CPCは5年で約1/4が吸収されるに過ぎなかった。一方、 β -TCPは術後3年で殆ど消失し、骨に置換されていた。以上の結果から、年齢と各骨補填材の特性を考慮した使用方法が重要と考える。

7. 脛骨天蓋骨折の治療成績

脛骨天蓋骨折は治療に難渋する関節内骨折のひとつである。脛骨天蓋骨折における解剖学的な整復と強固な内固定にとくに留意し、脛骨天蓋骨折用プレートを用いて治療した11例の術後成績を検討した。疼痛、可動域など全ての項目で従来法の成績を上回り、日常生活レベルでの機能障害を残したものはなかった。このことから骨膜の保護による血流の温存は成績向上の重要な要素と考えられた。

「点検・評価」

1. 基礎的研究

教室では、これまでに、 β -TCPを顆粒状に成型したものにI型コラーゲン溶液を加えることによりペースト状としinjectableな骨補填材料として開発することに成功した。さらに、本補填材に成長因子を加え骨欠損部に注入したところ、早期に良好な骨への置換が確認された。 β -TCPについては、単なる補填材料としてばかりでなく、サイトカインなどのキャリアーとしても、整形外科治療における更なる有用性が期待される。

骨代謝においては、骨粗鬆症の大腿頸部骨折患者ならびに糖尿病性骨脆弱化などの病態における骨コラーゲンの分子間架橋の分析より、骨の密度以上に骨の質的特性が骨の生物学的・力学的特性に影響を

及ぼす事実が確認された。今後の骨粗鬆症患者の治療ならびに骨折予防に結びつくものとする。

我々は、これまでに、軟骨で合成されるII型コラーゲンに対する自己抗体の血清からの検出がRAの早期診断に有用であることを見出してきたが、さらなる検討より、これらの自己抗体はシトルリン化されたII型コラーゲンに対する抗体として、RA患者の78.5%に産生されていることが確認された。今後のRA病態の解明と早期診断法の確立への糸口になるものとする。

ヒトアキレス腱組織の加齢に伴う変化についての生化学的・組織学的検討は、アキレス腱断裂をはじめとする疾患に対する治療法を選択してゆく上での重要な示唆を与えてくれる。

2. 臨床的研究

1989年以降、骨補填材料として教室で開発した β -TCPについて、これまでの経験と基礎データをもとに、形状の工夫開発ならびにさまざまな分野での臨床応用を展開しその成績について検討を行っている。その一環として、腰椎椎体間固定術、脛骨高原骨折手術、四肢長管骨に発生した良性骨腫瘍搔爬後の骨欠損部への応用においても良好な成績が得られている。

内側型変形性膝関節症に対して鏡視下内側半月板切除術を施行した患者の術後6~12年の中・長期の除痛効果の調査より、約半数の症例で満足できる疼痛の改善が得られていたことから、本術式の変形性膝関節症に対する治療での位置づけが確認された。

母指CM関節症に対してtendon suspension sling arthroplastyを施行した患者の術後5年以上の成績調査より、ほぼ全例で満足できる疼痛の改善と機能回復が得られていたことから、本術式の母指CM関節症に対する治療での位置づけが確認された。

その他、多くの手術症例について各領域でこれまでの成績を詳細に分析し、成績不良因子の検討結果を踏まえて新たな治療方法を確立することで、手術成績の向上に繋がっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida M, Sai S, Marumo K, Tanaka T, Itano N, Kimata K, Fujii K. Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluronidase in the synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

- Arthritis Res Ther 2004; 6: 514-20.
- 2) Saito M, Soshi S, Tanaka T, Fujii K. Intensity-related differences in collagen post-translational modification in MC3T3-E1 osteoblasts after exposure to low- and high-intensity pulsed ultrasound. Bone 2004; 35: 644-55.
 - 3) Saito M, Fujii K, Tanaka T, Soshi, S. Effects of low- and high-intensity pulsed ultrasound on collagen post-translational modifications in MC3T3-E1 osteoblasts. Calcified Tissue Int 2004; 75: 384-95.
 - 4) Chazono M, Tanaka T, Komaki H, Fujii K. Bone formation and bioresorption after implantation of injectable β -tricalcium phosphate (β -TCP) granules-hyaluronate complex in rabbit bone defects. J Biomed Mater Res 2004; 70A(4): 542-9.
 - 5) Sai S, Fujii K, Chino H, Inoue J, Ishizaka J. Old rupture of the triceps tendon with unique pathology: a case report. J Orthop Sci 2004; 9(6): 654-6.
 - 6) Sai S, Fujii K, Chino H, Inoue J. Tendon suspension sling arthroplasty for degenerative arthritis of the thumb trapeziometacarpal joint: Long term follow-up. J Orthop Sci 2004; 9(6): 576-80.
 - 7) Nishizawa T, Kawamura T, Izumi N, Kawamura H, Fujii K, Abo T. No mixing of granulocytes and other lymphocytes in the inflamed joints of parabiosis mice with collagen-induced arthritis: possible *in situ* generation. Immunology 2005; 114(1): 133-8.
 - 8) Sai S, Fujii K, Chino H, Inoue J. Radial head dislocation with acute elastic bowing of the ulna. J Orthop Sci 2005; 10(1): 103-7.
 - 9) Sai S, Fujii K, Masui F, Kida Y. Solitary eosinophilic granuloma of sternum: a case report. J Orthop Sci 2005; 10(1): 108-11.
 - 10) Tanaka T, Komaki H, Chazono M, Fujii K. Use of biphasic graft constructed with chondrocytes overlying a β -tricalcium phosphate block in the treatment of rabbit osteochondral defects. Tissue Eng 2005; 11(1): 331-9.
 - 11) 大谷卓也, 斎藤 充, 川口泰彦, 青柳 充, 加藤 努, 鈴木恵介, 石川義久, 藤井克之. 大腿骨頭すべり症に対する徒手整復治療の短期成績. Hip Joint 2004; 30: 223-5.
 - 12) 大谷卓也, 斎藤 充, 上野 豊, 加藤章嘉, 林 大, 為貝秀明, 藤井克之. 両側変形性股関節症に対する一側人工股関節置換術, 他側筋解離術同時施行例の検討. Hip Joint 2004; 30: 105-7.
 - 13) 舟崎裕記. レックリングハウゼン病にみられる脊椎の変形. Visual Dermatol 2004; 3: 718-9.
 - 14) 神前智一. 脳性麻痺の整形外科的対応—手術を中心に—各論 2. 膝関節屈曲変形への対応. はげみ 2004; 298: 18-23.
 - 15) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 斎藤 充, 大森俊行, 鈴木恵介, 諸橋正行, 上野博嗣. β -リン酸3カルシウムとPuuduプレートをを用いた高位脛骨骨切り術. 医療 2004; 58(6): 341-4.
 - 16) 丸毛啓史, 藤井克之. 変形性膝関節症に対する鏡視下半月板全切除術—術後4~8年の治療成績—. 関節鏡 2004; 29: 35-8.
 - 17) 加藤 努, 勝又壮一, 林 靖人, 望月一成, 藤井克之. 股関節手術後に発症した肺梗塞, 深部静脈血栓症の検討. 関東整災外会誌 2004; 35(3): 173-7.
 - 18) 舟崎裕記, 吉田 衛, 片山英昭, 荒尾 誠, 管 巖, 藤井克之. 肩関節前方不安定症におけるMS-CT arthrographyの有用性. 肩関節 2004; 28(2): 397-401.
 - 19) 小澤美貴, 勝又壮一, 林 靖人, 為貝秀明, 藤井克之. 脳損傷患者における股関節周囲異所性骨化の治療経験. 整災外 2004; 47(3): 291-5.
 - 20) 大谷卓也, 鈴木秀彦, 加藤章嘉, 石川義久, 藤井克之, 田中孝昭, 斎藤 充. 急性大腿骨頭すべり症不安定型に対する徒手整復治療例の検討. 整形外科 2004; 55(7): 771-7.
 - 21) 井上 雄, 曾雌 茂, 茶藪昌明, 石井文久, 木田吉城, 藤井克之. 高度後弯変形を伴う強直性脊椎炎に対する後方矯正骨切り術の経験. 脊柱変形 2004; 19(1): 103-7.
 - 22) 辻美智子, 田邊登崇, 藤井克之. RAに対するヒアルロン酸ナトリウム関節内注入の効果. 臨リウマチ 2004; 16: 406-11.
 - 23) 大谷卓也, 林 靖人, 斎藤 充, 加藤章嘉, 上野 豊, 藤井克之. 変形性股関節症に対する筋解離術の長期成績—初期・進後期例と末期例との比較検討—. 臨整外 2004; 39(6): 775-9.
 - 24) 山岸恒雄. スポーツ整形外科 21 日常診療のチェックポイント. 関節外科 2005; 24(1): 100-10.
 - 25) 大森俊行, 大谷卓也, 小牧宏和, 荒尾 誠, 藤井克之. 術後膝関節拘縮に対する早期授動術の検討. 整形外科 2005; 56: 137-40.
 - 26) 茶藪昌明, 曾雌 茂, 木田吉城, 藤井克之. 腰椎後方剪断脱臼骨折の1例. 脊椎脊髄ジャーナル 2005; 18: 255-9.
 - 27) 伊藤吉賢, 高橋幸洋, 澤井高志. 関節リウマチの成因と病態整理 病理学的特徴. 日臨 2005; 63(1): 96-9.
 - 28) 茶藪昌明, 田中孝昭, 小牧宏和, 藤井克之. β -trical-

cium phosphate 移植後の骨形成過程に関する組織学的検討。別冊整形外 2005 ; 47 : 137-43.

- 29) 小牧宏和, 茶藪昌明, 田中孝昭, 藤井克之. β -リン酸 3 カルシウム (β -TCP)・コラーゲン・線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 複合体を用いた皮質骨欠損の修復。別冊整形外 2005 ; 47 : 150-6.
- 30) 田中孝昭, 茶藪昌明, 小牧宏和, 藤井克之. 骨補填材移植後の臨床成績— β -リン酸 3 カルシウム (β -TCP) を中心に—. 別冊整形外 2005 ; 47 : 177-85.

II. 総 説

- 1) 林 靖人, RAO のポイント経大転子法. 関節外科 2004 ; 23 : 120-7.
- 2) 大谷卓也, 藤井克之. 50 歳以下の進行期・末期変形性股関節症に対する筋解離術の適応. 骨・関節・靭帯 2004 ; 17(10) : 1085-92.
- 3) 斎藤 充, 曾雌 茂, 藤井克之. Secondary mineralization (第 2 次石灰化). 骨粗鬆症治療 2004 ; 3(2) : 166-9.
- 4) 斎藤 充, 藤井克之. 骨粗鬆症のニューパラダイム—骨質をめぐって—. 骨質の石灰化と骨質. Clin Calcium 2005 ; 5(6) : 29-35.

III. 学会発表

- 1) 吉田 衛, 辻美智子, 舟木清美, 林 大, 向千恵美, 黒坂大三郎, 藤井克之. 関節リウマチ患者血清からのシトルリン化 II 型コラーゲンに対する自己抗体の検出. 第 48 回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4 月.
- 2) Otani T, Ueno Y, Kato A, Hayashi H, Fujii K. Muscle release operation for terminal-stage hip osteoarthritis in patients younger than fifty years of age followed for 11-31 years. 78th. Japanese Orthopaedic Association. Kobe, May.
- 3) 曾雌 茂, 藤井克之, 加藤 武, 茶藪昌明, 井上 雄, 中村陽介, 石井文久, 木田吉城, 牛久智加良. 腰椎変性疾患に対する固定術後の矯正損失と隣接椎間の変化. 第 77 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5 月.
- 4) 蔡 詩岳, 藤井克之, 佐藤 吏, 千野博之, 根本高幸, 井上淳一, 平出 周, 斎藤 滋. 母指 CM 関節症に対する tendon suspension sling arthroplasty—5 年以上経過例の術後成績—. 第 77 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5 月.
- 5) 林 靖人, 勝又壮一, 藤井克之. 「寛骨臼回転骨切り術の適応と限界」大転子切離法による臼蓋回転骨切り術. 第 77 回日本整形外科学会学術集會. 神戸, 5 月.
- 6) 油井直子, 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 中野信宏, 望月一成, 藤井克之. 変形性距舟関節症の 4 例. 第 29 回日本足の外科学会学術集會. 東京, 6 月.
- 7) 田中孝昭, 茶藪昌明, 小牧宏和, 鈴木 貴, 間 浩

通, 菊地隆宏, 丸毛啓史, 藤井克之. 脛骨顆部骨折に用いた各種骨補填材の経時的变化. 第 30 回日本骨折治療学会. 東京, 7 月.

- 8) Otani T. History and experience of our cementless prosthetic surgery. Utah Hip and Knee Arthroplasty Symposium. Salt Lake City, July.
- 9) 斎藤 充, 田中孝昭, 曾雌 茂, 森 豊, 藤井克之. 自然発症糖尿病ラット (WBN/Kob) における骨脆弱機序の解明. 第 22 回日本骨代謝学会. 大阪, 8 月.
- 10) 大谷卓也, 加藤章嘉, 林 大, 為貝秀明, 藤井克之. (パネルディスカッション) 50 歳以下の進行期・末期股関節症治療における筋解離術の位置づけ. 第 53 回東日本整形災害外科学会. 山形, 9 月.
- 11) Komaki H, Tanaka T, Chazono M, Fujii K. Healing of bone gaps around porous-coated titanium implants in rabbits using an injectable complex of beta-tricalcium phosphate granules and collagen gel. 5th Combined Meeting of Orthopaedic Reseach Society. Banff, Oct.
- 12) Yoshida M, Sai S, Marumo K, Tanaka T, Fujii K. Message expressions for three isoforms of hyaluronan synthases and hyaluronidases in the synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. 5th Combined ORS Meeting. Banff, Oct.
- 13) 田口哲也, 窪田 誠, 斎藤 充, 辻美智子, 丸毛啓史, 藤井克之. アキレス腱の加齢変化に関する生化学的, 組織学的研究. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集會. 東京, 10 月.
- 14) 植田純子, 増井文昭, 吉田 衛, 神谷耕次郎, 浅沼和生, 藤井克之. ヒトの腫瘍浸潤において主要な役割を果たす膜型マトリックスメタロプロテアーゼ 1 の解析. 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集會. 東京, 10 月.
- 15) 舟崎裕記, 藤井克之, 吉田 衛, 菅 巖, 片山英昭, 荒尾 誠. 肩鎖関節脱臼に対するポリ乳酸性靭帯補強材を用いた手術法. 第 31 回日本肩関節学会. 横浜, 10 月.
- 16) Masui F, Yokoyama R, Kamitani K, Asanuma K, Ushigome S, Fujii K. Epithelioid sarcoma : Anaysis of twenty-nine cases. 第 25 回国際病理学会. プリスベン, 10 月.
- 17) Sai S, Fujii K, Chino H, Inoue J. Tendon suspension sling arthroplasty for degenerative arthritis of the trapeziometacarpal joint of the thumb : long-term follow-up. The 5th Congress of the Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand (APFSSH). Osaka, Nob.
- 18) 小谷野康彦, 丸毛啓史, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 黒坂

大三郎, 大森俊行, 藤井克之. 高度外反変形膝を呈した滑膜性骨軟骨腫症の1例. 第30回日本膝関節学会. 東京, 2月.

19) Tanaka T, Kumagae Y, Saito M, Marumo K, Omori T, Fujii K. A new landmark for femoral rotational alignment in total knee arthroplasty. 51th ORS. Washington DC, Feb.

20) Chazono M, Tanaka T, Komaki H, Fujii K. Bone formation and Bioresorption after implantation of beta-tricalcium phosphate in rabbits: an ultrastructural study. 51th ORS. Washington DC, Feb.

IV. 著 書

1) 蔡 詩岳, 上腕骨上顆炎, ニノ宮節夫, 富士川恭輔, 越智隆弘, 国分正一, 岩谷 力編. 今日の整形外科治療指針. 第5版. 東京: 医学書院, 2004. p. 434.

2) 蔡 詩岳, 内反肘, 外反肘, ニノ宮節夫, 富士川恭輔, 越智隆弘, 国分正一, 岩谷 力編. 今日の整形外科治療指針. 第5版. 東京: 医学書院, 2004. p. 434-6.

3) 蔡 詩岳, 肘関節の離断性骨軟骨炎, ニノ宮節夫, 富士川恭輔, 越智隆弘, 国分正一, 岩谷 力編. 今日の整形外科治療指針. 第5版. 東京: 医学書院, 2004. p. 436-7.

4) 勝又壮一, 股関節の仕組みと働き, 勝又壮一監修. 変形性股関節症のリハビリテーション. 東京: 医歯薬出版社, 2005. p. 1-2.

5) 勝又壮一, 変形性股関節症とは, 勝又壮一監修. 変形性股関節症のリハビリテーション. 東京: 医歯薬出版社, 2005. p. 3-7.

脳神経外科学講座

主任教授: 阿部 俊昭 脊髓空洞症, 脊椎脊髓疾患

教授: 坂井 春男 頭蓋底外科

教授: 大井 静雄 小児脳神経外科

教授: 小川 武希 神経救急

(救急部へ出向)

教授: 村山 雄一 血管内治療

助教授: 小山 勉 神経救急

(救急部へ出向)

助教授: 谷 論 脊椎脊髓疾患, スポーツ外傷

助教授: 尾上 尚志 脳血管障害

助教授: 村上 成之 神経外傷

講師: 神尾 正巳 間脳下垂体疾患

講師: 池内 聡 頭蓋底外科, 脊椎脊椎疾患

講師: 菊池 哲郎 脳腫瘍

講師: 中島 真人 脳血管障害, 頭蓋底外科

講師: 常喜 達裕 脳腫瘍

講師: 沢内 聡 神経外傷

研究概要

I. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし, 実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化や血管径を測定する薬理学的研究を継続している. 近年, 血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており, クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した. その結果, イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では, 血管拡張薬 (NO donor etc.) に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった. 文部科学省科学研究費の助成を受け, 主幹脳動脈以外の微小血管系 (穿通動脈など) におけるポタシウムチャネル機能の解析を行った. 微小血管系では, 主幹動脈と比較して, 血管拡張機能におけるポタシウムチャネルの役割がより重要であることが示された.

また, 総合医科学研究センター ME 研究室と共同実験で, 以下の実験を施行した. 経頭蓋的超音波照射を用いた血栓溶解療法の臨床応用に向けての基礎的実験を施行した. 以前からの研究により, 低周波数超音波は頭蓋骨透過性が良好なため, 血栓溶解効果が大きいことが実証されている. ラット脳塞栓モデルを用いた実験から, 虚血モデルに出現する神経

学的脱落症状の軽減に経頭蓋超音波照射が有用であることが示された。現在、超音波照射による正常な頭蓋内脳血管への影響を検討するために *in vivo* モデルを用いて超音波照射の安全性を確認するとともに、臨床応用を視野に専用の超音波照射プローブの開発に着手している。

II. 血管内手術

我々は新しい脳血管内治療システムの開発、動脈瘤の臨床研究、動脈瘤動物実験モデルの研究を行っている。

脳動脈瘤治療：過去2年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は400個を越え世界有数の症例数である。脳動脈瘤の破裂危険予測のデータベースとして症例を重ねている。

マトリックスコイルの開発：FDAの認可を得、欧米ではすでに1万例を超える症例に対し臨床応用されている。現在日本国内での臨床応用に向け、トレーニングコースを開催する予定である。メビオールゲルの開発：常温では液体で体内の温度で暖められると固体となる Thermo reversible polymer に抗癌剤や生体反応物質を組み合わせた塞栓物質を早稲田大学理工総研と共同で開発した。この研究により新エネルギー開発機構 (NEDO) の研究費を獲得している。こうした治療法は21世紀の治療法として注目され2004年日本脳神経血管内治療学会で最優秀ポスター賞を受賞した (高尾)。

III. 脳腫瘍

脳腫瘍の局所再発は予後を決定する大きな要因の一つである。有効な局所療法を開発する為に我々は、文部科学省科学研究費の助成を受け、温度可変性ポリマーを用いた新たな局所療法の開発を試みた。本ポリマーにこれまで脳血管閉鎖の影響で使用することが出来なかった薬剤を包埋し腫瘍摘出局所で徐放させた。アドリアマイシンを包埋した検討では、*In vitro* でポリマーから徐放した薬剤により抗腫瘍効果が得られることがわかった。現在、徐放速度を調節するためアドリアマイシンをリポソームで包みさらにポリマーに包埋し薬剤の排出時間の延長をはかれないか検討中である。

さらに、学内倫理委員会承認のもとに行われた樹状細胞にインターロイキン12を併用した免疫療法は再発悪性脳腫瘍に対して良好な効果を示し第三相多施設大規模試験に向けて準備中である。

IV. 神経外傷

近年、頭部MRIの撮影方法の進歩により、神経外傷における様々な病態を解析することが可能となってきた。画像での評価が困難であったびまん性脳損傷、脳挫傷の急性期頭部MRIの拡散強調画像を用いて、その病変部位、脳浮腫の病態を検討した。その結果、従来のMRI撮影方法では、描出困難であった細胞性脳浮腫の病変を拡散強調画像では認識することが可能であった。

また、神経損傷の定量的指標として、神経外傷症例において急性期の血清S-100蛋白およびNeuron Specific Enolase (NSE)を測定した。これらの測定値と外傷の重症度、転帰および頭部CT、MRIなどの画像所見と比較し、局所性、びまん性脳損傷の病態を解析した。その結果、血清S-100蛋白およびNSEは、重症度、転帰を反映し、画像では認識できない病変の評価に有用であると考えられた。

V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間約50件の脊髄空洞症の手術を行っている。豊富な症例を基に以下のような、臨床研究を中心に行っている。

1) 髄液流通障害の評価

キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。頭蓋を含む硬膜内腔の圧緩衝能の指標となるpressure volume index (PVI), out flow resistance (Ro)を術前後、および術中に測定する事により、流通障害の存在を証明し、どの程度外科的に障害を解除すれば十分に効果が得られるかを解明することを目的とした研究を行っている。

2) 電気生理学的評価と痛みについて

外科的治療により空洞の縮小が得られても、残存する難治性の痛みを苦しむ患者が多いのが現状である。痛みを有する脊髄空洞症患者のSEPを測定する事により、電気生理学的に脊髄後角をgeneratorとするN13を測定し痛みとの相関を検討している。

3) 空洞内容液の解析

空洞の発生機序はまだまだ解明に至っていない。また空洞内溶液の組成については、髄液と同じとされているが、由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが、結論に至っていない。我々は手術中、空洞内溶液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内溶液中の抗生剤濃度を比較検討している。

4) 脊髄空洞症患者の手術予後因子に対する解析 脊髄空洞症患者の予後に影響を与える因子を多変

量解析の手法を用いて検討している。

VI. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は、2002年10月診療部として独立、2001年1月より2005年6月の期間内に600件の新患登録があり、水頭症(27%)、二分脊椎(25%)、脳腫瘍(13%)、頭蓋顔面奇形(8%)などを主体として、診療部データベースに登録した。2003年4月から、国内他大学より8名、国外より6名(ドイツ、イタリア、オーストリア、ヨルダン等)のvisiting fellowが加わり、活発なる臨床活動をベースに臨床研究を推進している。水頭症では胎児水頭症病態分析が推進され、さらに幼若脳における髄液循環動態解析では、新たな学説の提唱に至っている。さらにはドイツとの共同研究で神経内視鏡の開発が進められてきたが、遂にその完成と共に、臨床上にも新たな手術手技を開発するに至った(J. Neurosurg 102: 2005)。さらに頭蓋内嚢胞の手術も新たなアプローチを提唱した(J. Neurosurg 103: 2005)。二分脊椎研究では年間全国トップの症例数をもとに国立精神・神経センター委託の班研究を主宰し私どもの提唱してきた二分脊椎・外科解剖学的分類法(EPSC-SB)に基づいて、国内での前方視的共同調査を開始し、現在、国際共同調査も進行させている。頭蓋顔面外科では、これもまた、全国一の症例数から年齢に対応した手術手技の開発をテーマにチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会(ISPN)の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞を受賞するに至っている。さらにドイツ・国際神経科学研究所(INI)との共同臨床活動・研究でも私どものスタッフをハノーバーに常時配置し、成果が上がっている。医学界での他の活動としては、国際小児脳神経外科学会(ISPN)の学会理事長に続き、世界神経内視鏡会議の理事長を務め、また、国内においても日本医学英語教育学会(JASMEE)の理事長の立場から本邦における医学英語検定試験の企画を立ち上げた。また国際内視鏡研究会(ISGNE)の世界会議の理事長・日本小児脳神経外科学会(JSPN)の学会誌編集を主宰している。

VII. 脊椎脊髄疾患

情報社会に伴い、全国各地より患者さんが集まってきた脊髄空洞症の手術件数は飛躍的増加をみている。治療機会が圧倒的に全国一位であることの責任を全うするために、手術療法の探求に関しては牽引車となっているが、これまで以上に本症の病態生理の究明がさらに推し進めねばならないと考え

る。

一般の脊椎脊髄疾患の臨床活動も年毎に増している。日本脊髄外科学会の認定医も今年3名誕生し、全国で有数の脊髄外科医の研修拠点となった。研究課題としては、脊髄損傷、脊髄再生に取り組みが始められている。臨床的には、手術法に関する発表のほか、独自のものとして、手術中のCT scanのモニターや脊髄腫瘍の摘出の際の5-ALAを用いた補助診断を行っている。

今後の展望としては、患者側にたった大学病院のモデルとして、神経内科、整形外科、リハビリテーション、ペインクリニックなどとのmulti-disciplinaryな治療体系を持ち、基礎研究もあわせ行う、脊椎脊髄センターの構想を掲げている。

VIII. 間脳下垂体疾患

耳鼻咽喉科との協力により開発した下垂体近傍疾患に対する新しい到達法である内視鏡下両側経鼻道経篩骨洞経蝶形骨洞手術はこれまでに160例を越す経験し手術法として概ね確立されたと考える。この機能的内視鏡下副鼻腔手術の理論と手技を導入した本法は従来法と異なり、内視鏡のみを使用して鼻道経由で篩骨洞を経て蝶形骨洞内に至る新しい到達法である。鼻内手術用ナビゲーションシステムの導入や専用手術器具の開発を進めることにより安全で確実な手術法となった。

ホルモン産性下垂体腺腫に対する治療薬剤が次々と開発されている。特にプロラクチン産生下垂体腺腫の治療は薬物療法が主体となっている。治療薬もプロモクリプチン、テルグリド次いでカベルゴリンと選択肢が増えているが決定的な治療選択基準は明らかでない。薬剤負荷試験結果と治療効果の関連、多数例の長期経過解析、薬物療法の問題点等について報告した。これらは薬物療法の治療選択基準の作成に重要となるであろう。これら薬剤使用に伴う有害事象が認められるため、五苓散を用いた軽減策について報告した。成長ホルモン産生下垂体腺腫に対するソマトスタチンアナログの作用機序の解明を行なって細胞内での作用機序の一部を明らかにした。更に甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腺腫での作用機序についても検討中である。

「点検・評価」

脳および脊椎・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神経外科学講座では、早くから脊椎・脊髄疾患の臨床、研究への取り組みを開始し、本邦において有数の施設へと成長した。これに加え、世界に先駆け平成15

年度に脳血管内治療センターを立ち上げ、世界初の開頭手術および血管内手術どちらにも対応できる手術システムを開発し、最先端治療の教育・研究とその実施におおいに貢献している。さらに、神経外傷、小児脳神経、脳腫瘍の研究・教育においても世界水準の研究が行われ成果を報告してきた。これらの成果は、教育にもおおいに生かされ、正確で新しい知識としてフィードバックされている。

日進月歩の医療現場で世界水準の教育と研究の質を確保継続するためには飽くなき探究心と忍耐が必要とされる。多様な難治疾患を抱える当講座にとって細分化された疾患概念の研究を統合し互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは、今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会的責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の教育・研究はさらに発展していくものと確信する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Sakai H, Miyazaki Y, Abe T. Imaging intracranial haemangiopericytomas: study of seven cases. *Neuroradiology* 2004; 46: 194-7.
- 2) Tateshima S, Grinstead J, Shinha S, Nien Y, Murayama Y, Villablanca JP, Tanishita K, Vinuela F. Intara-aneurysmal flow visualization by phase contrast MRI: feasibility *in vitro* study using a geometrically-realistic aneurysm model. *J Neurosurg* 2004; 100: 1041-8.
- 3) Numoto RT, Takeda M, Tani S, Abe T. Fractures of the lumbar and sacral superior articular processes. *Neurosurgery* 2005; 56: 193-7.
- 4) Sawauchi S, Marmarou A, Beaumont A, Signorretti S, Fukui S. Acute subdural hematoma associated with diffuse brain injury and hypoxemia in the rat: Effect of surgical evacuation of the hematoma. *J Neurotrauma* 2004; 21: 563-7.
- 5) Akasaki Y, Liu G, Chung N, Ehtesham M, Black K, Yu JS. Induction of a CD4+T regulatory type 1 response by cyclooxygenase2-overexpressing glioma1. *J Immunol* 2004; 4352-9.
- 6) Ehtesham M, Yuan X, Kabos P, Chung NHC, Liu G, Akasaki Y, Black KL, Yu JS. Glioma tropic neural stem cells consist of astrocytic precursors and their migratory capacity is mediated by CXCR41. *Neoplasia* 2004; 6: 287-93.
- 7) Oi S, Abbott R. Loculated ventricles and isolated compartments in hydrocephalus: their pathophysiology and the efficacy of neuroendoscopic surgery. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15: 77-87.
- 8) Nonaka Y, Oi S, Miyawakki T, Shinoda A, Kurihara K. Indication for and surgical outcomes of the distraction method in various types of craniosynostosis. Advantages, disadvantages, and current concepts for surgical strategy in the treatment of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 702-9.
- 9) Tanaka T, Hasegawa Y, Kanki T, Akasaki Y, Morooka S, Yuhki K, Abe T. Effects of low-dose aspirin and ticlopidine on β -thromboglobulin and platelet factor 4 plasma levels in lacunar infarctions. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 67-75.
- 10) 谷 諭. 脊椎管内における髄液循環動態. 小児の脳神 2005; 30: 6-11.
- 11) 谷 諭. 脊髄血管芽腫の外科的治療—特に深部に存在するタイプについて—. 脊髄外科 2005; 19: 39-45.
- 12) 寺尾 亨, 田屋圭介, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 阿部俊昭, 橋本卓雄. 低酸素脳症後の攣縮に脊髄刺激療法が奏効した1例—攣縮の改善機序に関する検討—. 脳神外科 2004; 32: 613-8.
- 13) 郭 樟吾, 寺尾 亨, 田屋圭介, 大塚俊宏, 田中俊英, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 大村光浩, 阿部俊昭. 組織学的悪性度の異なった multicentric glioma の1例. 脳神外科 2005; 32: 501-6.
- 14) 田屋圭介, 寺尾 亨, 田中俊英, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 西脇嘉一, 橋本卓雄, 阿部俊昭. 自然消失を来した中枢神経系原発悪性リンパ腫の1例. 脳神外科 2004; 32: 637-42.
- 15) 荒井隆雄, 藤ヶ崎純子, 荒川秀樹, 長島弘泰, 常喜達裕, 村上成之, 福田隆浩, 杉田 隆, 阿部俊昭. 中枢神経 histoplasmoma の1剖検例. 脳と神 2004; 56: 795-800.
- 16) 荒井隆雄, 常喜達裕, 藤ヶ崎純子, 福田隆浩, 阿部俊昭. 5-aminolevulinic acid を用いた術中蛍光診断で陽性像を呈した非腫瘍性病変の2例. 脳外速報 2005; 15: 277-82.
- 17) 荒井隆雄, 高尾洋之, 村上成之, 常喜達裕, 田中俊英, 菊池哲郎, 阿部俊昭. 三次元再構築ソフトウェア Zed View を用いた脳腫瘍計測. CI研 2004; 26: 73-83.
- 18) 郭 樟吾, 寺尾 亨, 田屋圭介, 大塚俊宏, 田中俊英, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 大村光浩, 阿部俊昭. 組織学的悪性度の異なった multicentric glioma の1例. 脳神外科 2004; 32: 501-6.
- 19) 郭 樟吾, 沢内 聡, 大塚俊宏, 田中俊英, 沼本ロ

- バート知彦, 村上成之, 阿部俊昭. 前下小脳動脈症候群の2例. 脳外速報 2004; 14: 805-10.
- 20) 寺尾 亨, 高橋 宏¹⁾, 谷口 真¹⁾, 岩室宏一¹⁾, 横地房子¹⁾, 沖山亮一¹⁾, 志知隆雄¹⁾ (1都立神経病院), 浜田生馬 (東京都神経科学総合研究システム). 視床腹中間核における kinesthetic neuron の体部位局在についての検討. 機能脳神外 2004; 43: 162-3.
- 21) 野田靖人, 阿部俊昭, 谷 諭, 磯島 晃, 長島弘泰, 奥田芳士. Chiari I 型奇形に伴う脊髄空洞症における難治性感覚障害例の形態学的・電気生理学的検討. 脊髄外科 2004; 18: 13-20.
- 22) 入江是明, 荒井隆雄, 結城一郎, 飛田敏郎, 中島真人, 坂井春男. 海綿状血管腫に起因する橋出血に対する手術治療. 東京医師会誌 2004; 57: 743-6.
- 23) 常喜達裕, 荒井隆雄, 田中俊英, 赤崎安晴, 菊池哲郎, 阿部俊昭. 当科における悪性神経膠腫に対する最近の治療戦略と成績. Neuro-oncol 2004; 14: 35-40.
- 24) 神尾正巳. 特集 脳神経外科と漢方 脳血管障害後遺症—血管性痴呆・抑うつ状態・アパシー. 漢方と最新治療 2004; 13: 241-6.
- 25) 大橋元一郎, 谷 諭, 阿部俊昭, 大槻穰治 (日大). プロボクシング競技における事故防止のためのルール改正の効果について. 神経外傷 2004; 27: 120-3.
- 26) 谷 諭. コンタクトスポーツで問題となる頭頸部の異常 基礎的疾患を持つ人のコンタクトスポーツ—頭蓋内過剰髄液腔について—. 脊椎脊髄 2004; 12: 1145-50.
- 27) 田屋圭介, 沢内 聡, 寺尾 亨, 中崎浩道, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 山口由太郎, 橋本卓雄, 阿部俊昭. 肝細胞癌の頭蓋骨転移の2例. 脳外速報 2004; 14: 1126-30.
- 28) 田屋圭介, 寺尾 亨, 中崎浩道, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 山口由太郎, 橋本卓雄, 阿部俊昭. 頭蓋内転移を来たした下垂体腺腫の1例. 脳神外科 2004; 32: 279-84.
- 29) 大井静雄. 小児脳腫瘍の外科治療. 小児科診療 2004; 67: 558-64.
- 30) 石井卓也, 沢内 聡, 田屋圭介, 大塚俊宏, 高尾洋之, 村上成之, 諸岡 暁, 結城研司, 阿部俊昭. 皮質動脈破綻による急性特発性硬膜下血腫の検討. 脳神外科 2004; 32: 1239-44.

II. 総 説

- 1) 荒井隆雄, 高尾洋之, 小川武希. 急変の見極め—ドクターコール時に伝えなければならないこと—. プレインナーシング 2004; 20: 38-46.
- 2) 田中俊英, 長谷川譲, 神吉利典, 赤崎安晴, 諸岡 暁, 結城研司. 慢性型筋緊張性頭痛に対する釣藤散と西洋薬の臨床効果の比較—435例の検討. 痛みと漢方 2004;

- 14: 31-5.
- 3) 寺尾 亨, 田屋圭介, 沢内 聡, 沼本ロバート知彦, 村上成之, 橋本卓雄, 阿部俊昭. 低酸素脳症後の攣縮に脊髄刺激療法が奏効した1例—攣縮の改善機序に関する検討—. 脳神外科 2004; 32: 613-8.
- 4) 小山 勉, 大橋一善, 原田潤太, 土肥美智子, 阿部俊昭. 腰椎椎間ヘルニアレーザー治療のモニタリング—CT/CT透視下とMRI透視下の比較検討—脊椎脊髄ジャーナル 2005; 18: 157-61.
- 5) 大橋元一郎, 谷 諭, 阿部俊昭. 神経外傷のキーワード ボクシング脳症. Clin Neurosci 2004; 22: 530-1.
- 6) 荒井隆雄, 常喜達裕, 菊池哲郎, 阿部俊昭, 丸尾さやか, 荒川久美子, 原田優子, 友田安政, 石神麻実. 悪性脳腫瘍患者の在宅医療—在宅医療を終えた家族のアンケート結果より—. Neuro-oncol 2004; 14: 57-64.
- 7) 小山 勉, 原田潤太. Open MRI を用いた腰椎椎間板ヘルニアに対する Yag Laser による経皮的椎間板減圧術 (CT透視下法を用いた場合を含む) からだの科学 2004; 増刊: 118-23.
- 8) 田中俊英, 長谷川譲, 神吉利典, 赤崎安晴, 諸岡 暁, 結城研司. 釣藤散と西洋薬による慢性筋緊張性頭痛に対する臨床効果の比較. 痛みと漢方 2004; 14: 31-35.
- 9) 荏原正幸, 村山雄一. 包括医療 (DPC) から見た術式の選択—疾患別 IVR vs. 手術の比較— ケース 1: 脳動脈瘤の治療. Innervision 2005; 20: 14-8.

III. 学会発表

- 1) 佐口隆之, 村山雄一, 古幡博, 石橋敏寛, 荏原正幸, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. ラット中大脳動脈閉塞モデルにおける再還流時の治療用超音波—動物 MRI による安全性の検討—. 第 63 回日本脳神経外科学会総会. 名古屋, 10 月.
- 2) 村上成之, 西本哲也¹⁾, 江島 晋¹⁾ (1日本自動車研究所), 弓削康平 (成蹊大), 渡辺 大, 高尾洋之, 阿部俊昭. ボクセル法を用いた頭部三次元有限要素モデルの検証. 第 63 回日本脳神経外科学会総会. 名古屋, 10 月.
- 3) 寺尾 亨, 高橋 宏¹⁾, 岩室宏一¹⁾, 横地房子¹⁾, 沖山亮一¹⁾, 志知隆雄¹⁾, 浜田生馬¹⁾ (1都立神経病院). 視床腹中間核における kinaesthetic neuron の体部位局在についての検討. 第 63 回日本脳神経外科学会総会. 名古屋, 10 月.
- 4) 福住曜子, 谷 諭, 磯島 晃, 飛田敏郎, 奥田芳士, 阿部俊昭. キアリ I 型奇形における大孔減圧術治療効果—脊髄空洞症の臨床症状分類を用いた各病型間の手術効果の違い—. 第 63 回日本脳神経外科学会総会. 名古屋, 10 月.
- 5) 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. 脳動脈瘤に対するコイル塞栓

- 術の新しいトレンド。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
- 6) 荒井隆雄，常喜達裕，菊池哲郎，丸尾さやか，原田優子，友田安政，荒川久美子，石神麻美。阿部俊昭。悪性脳腫瘍患者の在宅医療—在宅医療を終えた家族のアンケート結果より—。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 7) 常喜達裕，荒井隆雄，菊池哲郎，田中俊英，阿部俊昭。当施設における悪性神経腫瘍に対する最近の治療戦略と成績。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 8) 石橋敏寛，村山雄一，佐口隆之，荏原正幸，入江是明，高尾洋之，阿部俊昭。Endovascular OR で脳動脈瘤治療<塞栓術第一選択での治療成績>。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 9) 田中俊英，沢内 聡，郭 樟吾，土橋久士，村上成之，荒井隆雄，常喜達裕，阿部俊昭。脳腫瘍初代培養細胞を用いた分子標的治療薬 (STI-571) と cisplatin temozolomide on short-term cultures derived from human brain tumors。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 10) 荒井隆雄，藤ヶ崎純子，荒川秀樹，長島弘泰，常喜達裕，村上成之，遠藤泰彦，福田隆浩，杉田 隆(明治薬大)，阿部俊昭。中枢神経系 Histoplasma の 1 剖検例。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 11) 村山雄一。脳動脈瘤に対する脳血管内治療の新しい展開。第 24 回日本脳神経外科コンgres。徳島，5 月。
 - 12) 阿部俊昭。脊髄空洞症の外科的治療。第 24 回日本脳神経外科コンgres。徳島，5 月。
 - 13) Saguchi T, Gerriets T, Barberer M, Furuhashi H, Bachmann G, Kaps M. Therapeutic ultrasound in a rat middle cerebral artery stroke model—a safety study—。9th meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Wetzlar, May.
 - 14) Shimizu J, Nakano M, Matsuyama H, Ishibashi T, Saguchi T, Onoue H, Abe T, Furuhashi H, Moehring MA, Voie AH, Spencer MP. Alternating low frequency ultrasound-enhanced thrombolysis with monitoring by power m-mode doppler. 9th meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Wetzlar, May.
 - 15) Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, Ebara M, Irie K, Saguchi T, Mori Y, Abe T, Vinuela F. Thermo reversible liquid embolic agent for treatment of vascular disease. The American Society of Neuroradiology 42nd Annual Meeting. Seattle, June.
 - 16) 高尾洋之，村山雄一，入江是明，石橋敏寛，荏原正幸，佐口隆之，森 有一，吉岡浩，阿部俊昭。新しい塞栓物質の開発 Thermo-reversible Gelation Polymer (TGP)。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 17) Ebara M, Murayama Y, Saguchi T, Ishibashi T, Irie K, Takao H, Sadaoka S, Klotz E, Phys D, Abe T. Balloon test occlusion with perfusion CT imaging utilizing intraarterial contrast injecton. The American Society of Neuroradiology 42nd Annual Meeting. Seattle, June.
 - 18) 荏原正幸，村山雄一，佐口隆之，石橋敏寛，入江是明，高尾洋之，貞岡俊一，Ernest K, 阿部俊昭。経動脈的造影剤投与法による Perfusion CT を用いた，内頸動脈試験閉塞時の脳血流の評価。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 19) 沢内 聡，村上成之，阿部俊昭。急性硬膜下血腫における脳腫脹の病態生理。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
 - 20) 入江是明，村山雄一，佐口隆之，石橋敏寛，荏原正幸，高尾洋之，阿部俊昭。3 次元脳血管撮影装置による CT スキャン機能の有用性。第 63 回日本脳神経外科学会総会。名古屋，10 月。
- #### IV. 著 書
- 1) 谷 諭。知ってるつもり脳神経外科の常識非常識。東京：三輪書店，2004。
 - 2) 常喜達裕，阿部俊昭。脂肪腫，脂肪肉腫。山浦 晶，児玉南海雄，河瀬 斌，吉田 純，橋本信夫。脳神経外科学大系：第 7 巻：脳腫瘍 II。東京：中山書店，2004。p. 208-12。
 - 3) 坂井春男。顔面神経腫瘍。山浦 晶，児玉南海雄，河瀬 斌，吉田 純，橋本信夫。脳神経外科学大系：第 7 巻：脳腫瘍 II。東京：中山書店，2004。p. 24-31。
 - 4) 谷 諭。変性疾患 頸椎。山浦 晶，児玉南海雄，吉田 純，橋本信夫。脳神経外科学大系：第 11 巻：脊椎・脊髄疾患 末梢神経・自律神経疾患。東京：中山書店，2004。p. 257-67。
 - 5) 谷 諭。脊髄血管障害，その他。山浦 晶，児玉南海雄，吉田 純，橋本信夫。脳神経外科学大系：第 13 巻：小児脳神経外科。東京：中山書店，2004。p. 343-6。
- #### V. その他
- 1) 谷 諭，阿部俊昭，磯島 晃，長島弘泰，池内 聡，畑 雄一。総会発表座長推薦ビデオ 脊髄血管性病変の外科的治療 (12 分 46 秒)。日本脳神経外科学会 日本脳神経外科コンgres企画・監修。Video Journal of Japan Neurosurgery 13。東京：メディカルリサーチセンター，2005。
 - 2) 阿部俊昭，高橋浩一，中崎浩道，菊池哲郎，福田隆

浩. Protein Chip を利用した Splotch delayed mouse 羊水の生化学的検討. 厚生労働省班研究二分脊椎症の診断・及び治療システムに関する研究平成 16 年度研究報告会. 東京, 12 月.

3) 寺尾 亨, 高橋 宏. 安静時振戦および動作時振戦を有する患者の視床腹中間核における感覚運動細胞の局在に関する比較, 検討. 東京都神経科学総合研究所プロジェクト研究 重度パーキンソン病患者の治療のための視床下核刺激術の確立と発展 平成 16 年報告会. 東京, 3 月.

4) 阿部俊昭. 脳動脈瘤の治療最前線. 第 16 回名古屋市民公開講座. 名古屋, 7 月.

形成外科学講座

主任教授: 栗原 邦弘 頭蓋・顎・顔面先天異常
教授: 内田 満 四肢先天異常
助教授: 武石 明精 再建外科 マイクロサー
ジャー
講師: 岸 陽子 レーザー
講師: 二ノ宮邦稔 顔面外傷 口唇顎口蓋裂
講師: 宮脇 剛司 頭蓋・顎・顔面先天異常

研究概要

I. 基礎研究

1. Neovascularization による部分生体臍臓移植に関する研究

重症糖尿病の治療は, インスリン投与だけでは困難な場合があり, 重症例では臍ランゲルハンス島移植や, 臍臓移植が行われる。しかし, 臍臓移植はその解剖学的構造から臍臓全体を移植する必要がある, ドナーの制限がある。サルを用い同一個体内で筋肉や筋膜をキャリアーとして臍体尾部を異所性に移植し, 血糖値を通して移植したランゲルハンス島が正常に機能しているかを観察する。

ラットを用いた予備実験の結果より, キャリアーとしては腹壁筋膜が良好な成績を得ている。腹壁筋膜をキャリアーとして用い, 臍体尾部を包むように縫着する。術後 2 週経過した時点で臍体尾部を切り離し, 臍頭部を切除する。その後 2 週間にわたって血糖値を計測する。死亡時もしくは 2 週経過後に移植した臍臓をキャリアーごと摘出し, 病理組織標本を作製し新生血管の状態を観察した結果, キャリアーとしては腹壁筋膜が最も良い結果が出た。これは臍臓を完全に包める組織であり, 臍臓への縫合時の侵襲が少ないためと考える。この結果をふまえ, サルで同様の実験を行った。サルでは, キャリアーとして腹直筋を用い, ラット同様臍臓を腹直筋で包む方法で行った。術後 2 週間, 良好な血糖値を保っていた。

2. 頭蓋骨の骨伝導能に関する実験的研究

頭蓋・顔面領域では, 四肢長管骨が内軟骨性骨化をしめすのと異なり膜性骨化により骨の新生吸収がみられる。四肢長管骨で臨床的に応用された人工骨を, 頭蓋・顔面領域で基礎的実験を行い骨の伝導能を検索することで, 臨床応用を行うとともに, 頭蓋骨の治癒過程・骨の新生吸収を解明する。骨の伝導能に優れていると言われる β -3 リン酸カルシウムを用いて, 骨の伝導能がどの部位からみられかを観

察する。頭蓋骨には、骨膜、硬膜、頭蓋骨の各縫合部がその機転に大きく関与していると推察されており、この実験をおこなうことで、これらの役割が明確となると思われる。

日本白色家兔を用いて以下の如く5群に分類し実験を行った。

I群：コントロール群、II群：骨膜欠損群、III群：硬膜欠損群、IV群：骨膜・硬膜欠損群

1群5羽とし、それぞれのI~IV群に対して1, 2, 4, 6, 12週後に標本を作製。

標本は、アルコール固定、樹脂包埋を行い組織学的に観察。包埋は、GMA包埋またはMMA包埋を行い、トルイジンブルー染色を行う。破骨細胞はTRAP染色、骨芽細胞はALP染色を行い β -TCPが骨に置換される様子を観察した。短期群に関しては平成16年形成外科基礎学会で報告を行った。現在長期群の実験を行っている。

3. マウス全胚培養への遺伝子導入による四肢形態形成メカニズムの解明

1) 目的；エレクトロポレーション法を用いマウス肢芽に遺伝子を導入する方法を確立する。

2) 方法；マウス妊娠11日胚を母体から取り出し、GFPを組み込んだプラスミドを羊膜内に注入し、ネッパジーン社製CUY21EDITを用いエレクトロポレーションを行い、全胚培養装置にて2日間37度で培養し、DNAがマウス胎児手部に導入できたか否かを確認した。同様にGFPと遺伝子のソニックヘッジホッグ(SHH)を混入したものを胎児の手足部に導入し、2日間の母体外培養の結果を実体蛍光顕微鏡で観察した。

3) 結果；GFPは手部に導入されていることが確認できた。そのほかに関しては現在研究中である。

4. 粘膜培養細胞の筋肉内注入により粘膜面を有する人工膀胱作成に関する実験的研究

粘膜の裏打ち複合組織による再建は、鼻や口腔、あるいは食道、生殖泌尿器領域において必要であり、特に膀胱癌切除後の膀胱再建においては粘膜面の内腔をもつ組織が必要とされる。われわれは犬モデルにおいて動脈皮弁に粘膜裏打ち皮弁の作成に成功し、さらにその皮弁を血管柄付遊離組織移植によって犬の頰部に作成した医原性全層組織欠損の被覆再建に成功を収めた。しかし、膀胱や食道などのcavityを有する組織の再建に応用するにはさらに解決すべき問題があげられる。今回の実験は、第一に粘膜細胞の培養法の確立、第二に培養粘膜細胞が筋層内に注入された後筋層に生着し、膀胱のような筋層に包まれた粘膜裏打ちを有するcavityが形成されるかを

確認すること、第三に遊離移植後、膀胱としての機能を獲得しえるかを見極めることを目的とした。このなかで粘膜細胞培養法は確立され、組織内注入移植を行っている段階である。

5. ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の人工真皮・自家遊離皮膚同時移植に対する効果

線維芽細胞増殖作用と血管新生促進作用を持つbFGFを、遊離植皮時及び人工真皮との同時移植時に局所投与しその効果を検討した。ラットの背部を用いて①通常に分層植皮②移植床にbFGFを投与後分層植皮③人工真皮貼付後同時に分層植皮④bFGF含浸人工真皮を貼付後同時に分層植皮、の4つの実験系を作成し術後2週まで経時的に観察した。bFGFを併用した植皮では通常に分層植皮に比較し、血流の再開が24時間早い段階で確認された。また術後2週の段階ではbFGFを用いた実験系で移植片の拘縮が少ない傾向がみられた。この結果をふまえ、拘縮の原因と考えられる筋線維芽細胞を免疫組織化学的手法で検索し、術後1週と2週間でbFGF併用モデルに筋線維芽細胞の発現が少ない結果が得られた。

II. 臨床研究

1. 骨盤内リンパ管静脈吻合による下肢リンパ浮腫の予防

下肢のリンパ浮腫は骨盤内リンパ節郭清術後の合併症のうちでも長期にわたり患者を悩ます問題の一つで、その発症率は30%を超えている。われわれは骨盤内リンパ節郭清後に骨盤内でのリンパ管静脈吻合治療を本学倫理委員会の決議を経て開始している。

方法：骨盤内リンパ節郭清後に腸骨動静脈の両側でリンパ管の断端を確認し、下腹壁静脈の分枝か周囲の腹壁の静脈と顕微鏡下に10-0ナイロン糸で端々吻合を行う。この操作を左右の腸骨動脈の内外側に行い合計4本の吻合を行う。

結果：症例は8例。4箇所吻合に要する時間は100~120分。経過観察期間は1~7カ月である。1例で右下肢の軽度リンパ浮腫を認める以外リンパ浮腫の発生はない。1年以上の経過観察症例も7例になり、これらもリンパ浮腫の発生はない。

2. 唇裂・口蓋裂

口唇口蓋裂においては上顎の劣成長や組織欠損の他に手術の侵襲による顎発育異常を認めることが多く、構音機能障害を示すことも少なくない。そのため様々な治療を組み合わせる最適システムを構築することが必要で、出生直後からのHotz床による

授乳管理、鼻や歯槽の変形に対する術前矯正、口唇形成術、口蓋形成術、顎裂部骨移植、成長発育期の顎矯正、成長終了後の顎骨移動術あるいは distraction osteogenesis 等の治療を行っている。本疾患は裂型の他に組織欠損の程度により手術結果が異なると考えられ、必要に応じて術前顎矯正を併用して手術条件の平均化を行っている。さらに、我々は歯槽の collapse を防止し、矯正装置を装着しなくても良好な歯槽形態が維持することを目的として早期顎裂部骨移植を行い、良好な結果を得ている。今後、手術回数を減らし、顎発育を障害しない治療システムを構築することにより、より質の高い医療サービスを提供することを行っていく。

3. 絞扼輪症候群の病態について

1968年から2003年までに当科を訪れた絞扼輪症候群症例は201例であった。昨年の先天異常学会にて報告した。男女比は91対110で男性に多く、多数肢罹患が多く(単肢:2肢以上=70:131)、上下肢(上肢:上下肢:下肢=64:82:25)、両側(両側:片側=113:98)に多くみられた。左右の別は左上肢:左下肢:右上肢:右下肢=133:95:123:88と左に多く見られた。同一肢に多数の罹患が見られた症例は、少なかった。発症部位はMP関節より遠位部に見られる事が多く、手では85.9%、足では63.1%をしめた。家族歴は2家系に、合併異常は25例12.4%に見られ、四肢が多く50%を占めた。指では示・中・環指、足ではII・III・IV趾に多く、手では3指罹患が最も多く、足では2趾、3趾罹患が同数見られた。表現型では手指は先端合指が、足では切断型が最も多かった。発生原因は局所の圧迫ではなく、エコーで全周性に induration が検出されている症例もあることから内因性の可能性も示唆された。

4. 頭蓋顎顔面外科治療

下顎骨関節突起骨折109例の検討を行い、下顎骨頭頸部と関節突起低位の骨折は手術成績が良好であったが、関節内骨折の手術例は骨頭吸収が高率に見られ、現在この結果をもとに関節内骨折は保存療法を原則とし、この結果を第47回日本形成外科学会で報告した。眼窩底骨折の眼窩内容の脱出量をCTデータから計測し健側眼球容積と比較した結果、眼窩容積の拡大が健側比10%以上あるいは2.95ml以上で眼球陥凹が発症していた。この検討にあたり健側眼窩容積のみを取り出し、正常眼窩容積についても検討を開始した。頭蓋縫合早期癒合症例についても頭蓋容積の成長や手術に伴う変化をCT画像を用いて計測している。これら容積解析の結果と前頭骨骨折の検討結果を第22回日本頭蓋顎顔面外科学

会で報告した。2000年より開始した頭蓋顎顔面先天異常に対するチームアプローチについて第29回外科系連合学会で報告した。2005年3月に中国北京の協和病院を訪問した際、当講座で行っている頭蓋顎顔面領域の骨延長法による治療術式を報告した。

5. 巨指症の臨床と治療

過去36年間に巨指症と診断した症例をTentamy分類に基づき分類し、術後経過及び機能評価から分類別の治療法について検討した。first type の治療法は①成長とともに過度な肥大は少なく、骨長軸短縮の骨切り術をある程度の年齢になってから行う。②骨横軸の縮小はほとんどの例で必要としない。③生下時にタイプ別診断は困難であり、長期の経過観察は必須である。second type の治療法は①初回骨長軸短縮は1歳前後に津下法で行う。②発育線固定に肥大抑制効果は期待できない。③骨横軸縮小は中央での長軸方向の骨切りを行い、側副靭帯や関節包を温存する。両タイプ共通の治療法は①骨棘形成などのOA様変化を伴う症例の変形矯正は骨切り、骨切除術などで対応する。②軟部脂肪組織切除は初回手術時に出来るだけ行い、繰り返しての軟部脂肪組織切除は指神経温存を目的としてその切除は避ける。以上を第47回日本手の外科学会で報告した。

6. レーザー治療

平成16年度より外来棟レーザー治療センターが拡大し、積極的に治療を行っている。太田母斑、扁平母斑などの小児例に対するQスイッチルビーレーザー治療は、就学前にある程度治療を終えることを目標とし、さらに1歳前後の早期より治療を開始することで比較的良好な結果を得ている。血管腫に関しては、莓状血管腫に対する早期レーザー照射の結果の追跡、海綿状血管腫に対する血管内照射の検討などが課題となると思われる。レーザーセンターが拡大し治療を行いやすい環境が調いつつあり、レーザー治療と外科的治療の違いを説明し、外来治療か入院治療かなど十分に患者様と話し合いを行い治療を進めている。

「点検・評価」

基礎・臨床研究ともに単年度の研究テーマはなく長期の研究継続を目標にして活動している。各関連学会・学術集会で報告を行っている。マイクロサージャリ、頭蓋顎顔面外科領域の研究では学会・研究会や国外施設での講演を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyawaki T, Mori K, Nishioka H, Kojima M, Kishi Y, Kurihara K. Metacarpal-Bone-Lengthening for congenital anomaly of the hand with callus distraction. 9th Congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand 2004.
- 2) Ozturk S, Hoopman J, Brown S, Nojima K, Saboorian H, Acikel C, Kenkel J. A useful algorithm for determining fluence and pulse width for vascular targets using 1,064 nm ND: YAG laser in animal model. Lasers Surg Med 2004; 34(4): 420-5.
- 3) Kurihara K, Miyawaki T, Kojima M. Long-term follow up study of symbrachydactyly—classification and out-come analysis—. 9th congress IFSSH. Proceeding 2004; 439-41.
- 4) Tsukuno M (Fuji General Hosp), Kishi Y, Miyawaki T, Kurihara K. Straight-line method and modified Buck-Gramcko method for the phallogization of Apert syndrome patients. Proc 9th Int Fed Soc Hand 2004; 443-46.
- 5) Tsukuno M (Fuji General Hosp), Mori K, Miyawaki T, Kurihara K. Our modified Buck-Gramcko method for the separation of bony syndactylies of Apert Syndrome. Proc 5th Cong Asian Pacif Fed Soc Surg Hand 2004; 153-5.
- 6) 栗原邦弘. 指尖部損傷の修復. 形成外科 2004; 47 (増刊): S337-49.
- 7) 栗原邦弘. われわれの漏斗胸手術. 形成外科 2004; 47: 1015-24.
- 8) 内田 満. 形成外科手術の基本手技 1. 縫合法
- 6) 腱縫合のコツ. 形成外科 2004; 47(増刊): S173-7.
- 9) 内田 満. Dupuytren 拘縮. 新 OS NOW 新世代の整形外科手術 2004; 22.
- 10) 武石明精, 篠田明彦, 小林正大, 平川正彦. 上肢に生じた糖尿病性壊疽の検討. Prog Med 2004; 24; 2019-24.
- 11) 武石明精, 原田潤太, 中田典生. 3次元CT血管造影法による内胸・胸背動脈, 下腹壁静脈の解剖学的検討—画像診断の穿通枝皮弁への応用—. 日本マイクロ会誌 2004; 17: 233-8.
- 12) ニノ宮邦稔. 石灰化・脂肪壊死を伴った脂肪注入による豊胸の術の1例. 形成外科 2004; 47: 1147-52.
- 13) ニノ宮邦稔. 顔面骨折における吸収性プレートの応用. 形成外科 2004; 47: 1375-85.
- 14) 宮脇剛司, 酒井新介, 大村愉己, 黒木知子, 栗原邦弘. 先天異常手に対する中手骨延長. 日手の外科会誌

2004; 21: 630-4.

- 15) 野嶋公博. 仙骨部褥瘡の外科的治療—92症例の解析—. 慈恵医大誌 2004; 119(6): 441-53.
- 16) 大村愉己, 宮脇剛司, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘. 巨大粉瘤の治療経験. 日形会誌 2004; 24: 664-8.
- 17) 大村愉己, 松井瑞子, 松浦慎太郎, 栗原邦弘. 顔面に発生した皮下脂肪織炎の一例. 日頭顎顔会誌 2004; 20: 257-62.
- 18) 大村愉己, 岸 陽子, 栗原邦弘. 巨指症の治療とその長期経過. 日手の外科会誌 2004; 21: 271-5.
- 19) 平川正彦, 築野真理, 鈴木文恵. 中央病院における褥瘡対策へのとりくみ. 富士市立中央病院学術雑誌 2004; 19: 6-8.
- 20) 鈴木文恵, 築野真理, 平川正彦. Florid Reactive Periostitis の一例. 日形会誌 2004; 11: 718-21.
- 21) 宇井啓人, 村井繁廣, 栗原邦弘. 基底細胞母斑症候群の3例. 日形会誌 2004; 6: 372-8.
- 22) 栗原邦弘. 瘰癧, 陥入爪の治療. 外科 2005; 67: 64-9.
- 23) ニノ宮邦稔. 【口唇裂初回手術マニュアル】 片側唇裂 片側唇裂外鼻形成術. PEPARS 2005; 1: 30-8.
- 24) 北村珠希, 松浦慎太郎, 篠田明彦, 黒木知子. 色素性隆起性皮膚線維肉腫 (pigmented dermatofibrosarcoma protuberance; Bednar tumor) の1例. 形成外科 2005; 48(1): 85-9.

III. 学会発表

- 1) 武石明精, 栗原邦弘, 小島正裕, 森 克哉, 佐々木 寛. (ワークショップ) 婦人科領域の悪性腫瘍手術後の骨盤内での即時リンパ管静脈吻合. 第29回日本外科学系連合学会学術集会. 東京, 7月.
- 2) Kurihara K, Miyawaki T, Kojima M. Long-term follow-up study of symbrachydactyly—Classification and outcome analysis—. 9th Congress of the international federation of societies for surgery of the hand (IFSSH2004). Budapest, June.
- 3) Kishi Y, Mori K, Kurihara K. Our concept and outcome for longitudinal deficiencies of the upper extremity. 9th Congress of the international federation of societies for surgery of the hand (IFSSH2004). Budapest, June.
- 4) Tsukumo M (Fuji General Hosp), Kishi Y, Miyawaki T, Kurihara K. Straight-line method and modified Buck-Gramcko method for the phallogization of Apert syndrome patients. 9th Congress of the international federation of societies for surgery of the hand (IFSSH2004). Budapest, June.
- 5) Miyawaki T, Mori K, Nishioka H, Kojima M, Kishi Y, Kurihara K. Metacarpal-bone-lengthen-

- ing for congenital anomaly of the hand with callus distraction. 5th congress of Asian-Pacific federation of societies for surgery of the hand (APFS-SH2004). Osaka, Nov.
- 6) Tsukumo M (Fuji General Hosp), Mori K, Kishi Y, Miyawaki T, Kurihara K. Our modified Buck-Gramcko method for the separation of syndactylies of Apert syndrome. 5th congress of Asian-Pacific federation of societies for surgery of the hand (APFSSH2004). Osaka, Nov.
- 7) 栗原邦弘. Rhinoplasty for oriental people. ブラジル形成外科学会. ブラジル, 11月.
- 8) 栗原邦弘. Two step laser treatment for congenital giant pig, ented nevus. 第5回ブラジルレーザー学会. 11月.
- 9) 内田 満, 松浦慎太郎, 篠田明彦, ニノ宮邦稔, 武石明精, 栗原邦弘. 糖尿病壊疽に対する下肢切断の検討. 第47回日本形成外科学会学術集会. 東京, 4月.
- 10) 武石明精, 林 淳也, 杉山敦樹. 3次元CT血管造影法による内胸, 胸背動脈, 下腹壁静脈の解析と臨床. 第47回日本形成外科学会学術集会. 東京, 4月.
- 11) 岸 陽子, 栗原邦弘, 大村愉己, 酒井新介. Ilizarov式骨延長器を用いた絞扼輪症候群の下肢仮骨延長. 第47回日本形成外科学会学術集会. 東京, 4月.
- 12) 宮脇剛司, 酒井新介, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘, 大井静雄. 吸収性プレートを裏打ちとした頭蓋再建法. 第47回日本形成外科学会学術集会. 東京, 4月.
- 13) 宮脇剛司, 酒井新介, 小林正大, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘, 渡辺規光. 下顎骨関節突起部骨折の治療. 第47回日本形成外科学会学術集会. 東京, 4月.
- 14) 宮脇剛司, 岸 陽子, 栗原邦弘. 先天異常手に対する中手骨延長. 第47回日本手の外科学会学術集会. 大阪, 4月.
- 15) 大村愉己, 岸 陽子, 栗原邦弘. 巨指症の治療とその長期経過. 第47回日本手の外科学会学術集会. 大阪, 4月.
- 16) ニノ宮邦稔, 大村愉己, 栗原邦弘, 森 克哉, 宮脇剛司, 小森 成(日本歯科大学). 当講座における口蓋裂手術. 第28回日本口蓋裂学会. 鹿児島, 5月.
- 17) 武石明精, 上羽理恵, 林 淳也, 杉山敦樹, Harada J. Clinical application of threedimensional CT angiographic analysis of internal mammary thoracodorsal arteries and inferior epigastric vein. 第23回シミュレーション学会. 東京, 11月.
- 18) 武石明精. 遊離腹直筋皮弁と深下腹壁動脈穿通枝皮弁による乳房再建. 第12回乳癌手術研究会. 盛岡, 11月.
- 19) 武石明精, 石田勝大, 上羽理恵, 杉山敦樹, 林 淳也. 遊離腹直筋皮弁と DIEP-flap による乳房再建: 合併症の検討. 第31回日本マイクロサージャリー学会. 熊本, 11月.
- 20) 武石明精, 森 克哉, 小島正裕, 小林正大, 石田勝大, 栗原邦弘, 佐々木寛. 一期的骨盤内リンパ管静脈吻合. 第31回日本マイクロサージャリー学会. 熊本, 11月.

心臓外科学講座

教授：橋本 和弘	後天性心疾患の外科・体外循環の研究
助教授：森田紀代造	先天性心疾患・心筋保護・骨格筋の心筋への応用
助教授：益子 健男	大動脈外科・虚血性心疾患
助教授：中村 譲	先天性心疾患
助教授：佐々木達海	後天性心疾患
講師：坂本 吉正	後天性心疾患・弁膜症の外科
講師：高倉 宏充	後天性心疾患・弁膜症の外科

研究概要

I. 遺伝子治療による心筋虚血および不全心に対する血管新生・心臓再生の研究

1) HIF-1 遺伝子導入に関する研究

心臓は、個体の生命維持の中核と位置づけられる。しかし、特異的に分化した機能を有する心臓には、再生能がない。現在、障害心筋の機能代償の確立された治療法は、移植以外にないと言えるが、移植医療はドナー不足などの問題により、円滑に機能していないのが現状である。ここで、我々は障害心筋を再生するために、遺伝子導入による治療法の確立を試みた。慢性虚血心の大動物モデルを作製し、虚血心筋に直接 HIF-1 (HIF-1: 虚血応答因子であり、VEGF 等を誘導する) の遺伝子導入を行い、血管新生を促す。遺伝子導入により、血管新生を促進させ、虚血にさらされ死に瀕している心筋細胞に新しい血管による再循環を巡らせ、その心筋機能を再生させるというアプローチである。

本研究の目的は、HIF-1 の遺伝子導入による虚血心筋の機能代償法を確立し、心臓再生のための HIF-1 遺伝子治療を開発することである。加えて、その方法論を用いて、臨床応用を行うことである。

慢性虚血心モデルを用いて、低酸素応答系転写因子 HIF-1 の gene を直接心筋に注入する方法を実験的に行い、遺伝子治療による血管新生について検討した。血流の測定には、colored microsphere を用いた。左開胸下に Cx 起始部に Ameroid 装着。モデルの確認の選択的冠動脈造影 (CAG) を 3-4 週後施行、その後再開胸し、虚血部位に HIF-1 遺伝子を直接注入。投与後一ヶ月評価 (microsphere で局所心筋血流量測定、CAG) を施行。造影結果より、アメロイド周囲のブリッジコラテラルを中心とした細冠動

脈の増勢所見が認められた。これは、HIF-1 導入による血管新生効果を示している。さらに、VEGF 抗体による免疫組織化学染色像で、VEGF が著明に合成されていたことを示唆する所見を認めた。血管新生効果による局所心筋血流量においては、HIF-1 遺伝子注入群と、control 群 (gene と同部位・同容量の生食の注入を施行) との最大虚血域における血流量の比較により、最大虚血域において、HIF-1 遺伝子導入効果による血流増加が示唆された。

2) satellite cell, stem cell を用いた細胞療法による心筋再生

梗塞心筋モデルに、再生能力があるとされる satellite cell および多分化能を有する stem cell の自己細胞を投与することにより、梗塞に陥った心筋機能を再生させることを目的とする。

今までの結果より、自己の骨格筋細胞の培養系を構築し、その細胞群の梗塞モデルでの生着を証明できた。これは、多分化能を有する骨格筋細胞である可能性をひめている。成果として一番期待される点は、自己の骨格筋細胞が、梗塞心筋細胞の機能的代償を果たすことであるが、そのために骨格筋細胞を心筋細胞に分化させることが一番望ましい。

しかし、心筋への分化は、非常に難しい問題を山積している。このため、自己の培養骨格筋細胞が壊死心筋細胞部位に生着して、その周辺の生きている心筋細胞と融合して、その機能を代償することができれば、第一ステップとしては完了であると考えられる。

次に、自己の骨格筋細胞が、長期に渡って自己の心筋細胞と融合生着できるかどうかという問題点のこっている。

多分化能を有する stem cell を分離培養し、梗塞心モデルに投与する検討を準備している。また、細胞デリバリーの新しい可能性の検討に入っている。

さらに、細胞投与による心筋再生に加え、虚血部に対する血管新生療法を付加することを検討する。

II. 開心術中心筋保護法および肺保護法に関する実験的研究

開心術中外科的心筋/肺障害とその予防法ことに心筋保護法 cardioplegia の改良に関して、ブタ *in vivo* Cardiopulmonary bypass model を用いた基礎的実験的研究を行った。体重 25~28 kg のブタを対象に胸骨正中切開アプローチ、人工心肺を用いた体外循環下に大動脈遮断を行い心停止とし、各種心筋保護法を比較検討した。この結果 (1) PDE III 阻害剤アムリノンの抗活性酸素作用による再還流障害防

止に起因する心機能保護と心機能改善効果を明らかにし、さらに現在 (2) post conditioning の効果に関する検討を行っている。その結果を踏まえて新生児期の未熟心筋に対する心筋保護法および肺保護法に関する臨床的研究を開始している。小児開心術ことに新生児重症先天性心疾患に対する一期的心内修復術が増加するに伴い、今後さらに安全な心筋肺保護法の開発が必要であるため、長時間体外循環による肺血管内皮細胞障害の機序解明とその予防法の実験的研究を開始する予定である。

III. 自己骨格筋グラフトの心機能補助, 心室再建術への応用に関する実験的研究

従来より本教室では電氣的トレーニング後の自己骨格筋をペースメーカーによる自己心拍動同期駆動することによる不全心筋の心機能補助法の開発に関する一連の研究を行ってきた。自己心拍動同期駆動自己骨格筋による先天性心疾患の機能的再建は新たな心臓外科手技として前臨床的、実験研究の段階にある。現在、骨格筋グラフトによる右心室再建術の可能性を検討する目的で Rastelli 手術にかわる術式を想定して骨格筋グラフト右室流出路移植後の慢性電気刺激とこれによる術後慢性期に於ける心機能補助の実験的研究 (すなわち Dynamic Rastelli 型右室肺動脈再建術) を行っている。さらに完全右心バイパスとして骨格筋導管 (ポンプ) 駆動による心外導管型フォンタン手術を検討中である。

IV. 先天性心疾患外科治療に関する臨床研究

(1) 複雑心奇形に対する Fontan 型手術の治療戦略, 術式と適応条件の検討

解剖学的根治手術が困難な各種複雑心奇形に対する機能的修復術として Fontan 型手術が唯一可能な術式であるが、様々な危険因子を有する適応条件境界領域のハイリスク例ではその適応は容易ではない。当教室ではこれまでの retrospective な臨床研究により (1) Fontan 適応境界症例に対する段階的アプローチすなわち両方向性 Glenn 手術を先行した二次的治療戦略の臨床的意義と機序解明 (2) 段階的手術の手術方針選択基準に関する総合的 Fontan 適応危険度の定量的評価法の確立 (3) Glenn 循環における上大静脈圧 (肺動脈圧) による段階的アプローチ後の最終 Fontan 術の適応決定の有用性などを明らかにした。さらに現在では、Fontan 適応除外例 (drop out) の可及的減少すなわち Fontan 適応条件の最適正化を目的として (1) Fontan 適応疾患例の新生児期、乳児期の治療方針

における Early Volume Reduction Strategy (早期に Glenn 手術を施行し心室容量負荷, 高肺血流とこれによる心室機能障害, 房室弁逆流を回避する戦略) の効果 (2) Glenn 手術から最終 Fontan 手術までの至適時期の検討を行っている。また Fontan 手術術式として自己組織を用いた autotissue Fontan と Extracardiac Conduit Fontan の比較について慢性期血行動態や凝固活性, 慢性期 QOL morbidity の観点から検討中である。

(2) Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) の術式適応に関する臨床研究

中期遠隔期成績を検討した結果 (1) Ross 手術適応として成人小児ともに先天性 AS では遠隔期 AR 発生は少なく最も理想的適応である (2) 一方大動脈肺動脈弁輪径サイズミスマッチを有する AR 合併例では遠隔期 AR 発生は少なくなく、適切な autograft 弁輪部補強などの手技の改良が必要であること (3) 大動脈拡大著明な成人例では Ross 手術は適応とすべきでないことが明らかになった。さらに Autograft failure による AR 発生の因子を検討した結果、術前から大動脈弁輪拡大を伴う Pure AR 例が高率であった。また発生様式としては (1) ST junction 拡大をとまなう弁接合の不全、続発する大動脈拡大に加え大動脈弁自体の変性病変が関与していることが示唆された。右室流出路再建術式として Cryopreserved Pulmonary Homograft およびその他の術式 (3 弁付き Xenopericardial conduit または自己組織による後壁形成 + 流出路 Patch 拡大術) の比較検討を施行した。

V. 弁膜症における研究

1. 本院および関連 5 施設における感染性心内膜炎の外科治療成績とその危険因子の多変量解析

過去 25 年間に経験した活動期 IE の手術症例 94 例について治療成績およびその危険因子を検討した。【対象】1980 年 1 月から 2004 年 12 月までに経験した東京慈恵会医科大学関連施設 5 病院における活動期 IE に対する手術症例 94 例を対象とした。男性 72 例, 女性 22 例, 手術時年齢は 3-77 歳 (平均 46.7 歳)。在院死亡に及ぼす危険因子として年齢, 性別, 術前心不全 (NYHA III-IV), PVE, 罹患部位, 起炎菌, 起炎菌未同定, 脳梗塞合併, 尤贅, 弁穿孔, 弁輪部膿瘍, mycotic aneurysm, 追加手術 (補填, 閉鎖, 基部置換など), 再手術について単変量解析, 多変量解析を行った。【結果】手術適応 (重複あり) は

心不全 44 例, 尤贅 69 例, 感染制御不能 16 例, 塞栓症 22 例。術前の血液培養陽性例は 60 例 (64%)。起炎菌は Streptococcus 35 例, Staphylococcus 16 例, Candida 2 例, 他 9 例であった。起炎菌未同定は 34 例 (36%)。病変部位は大動脈弁 28 例, 僧帽弁 31 例, 三尖弁 5 例, 多弁 14 例。PVE は 16 例で大動脈弁位 12 例, 僧帽弁位 5 例に認められた。使用した材料は機械弁 70 例, 生体弁 16 例, フリースタイル弁 2 例, ホモグラフト 1 例, pulmonary autograft 1 例, 他 3 例に僧帽弁形成術を施行した。弁輪部膿瘍, mycotic aneurysm を有する 25 例に対し追加手術 (直接閉鎖 7 例, patch 閉鎖 5 例, 基部置換 4 例, Manouguian 法 6 例) を施行した。病院死は 15 例 (15.9%)。術後感染再発 4 例, そして感染再発による再手術を 3 例 4 回施行した。単変量解析では術前心不全 (NYHA III-IV) ($p=0.016$), PVE ($p=0.035$), 弁輪部膿瘍 ($p=0.011$), mycotic aneurysm ($p=0.096$) が有意な危険因子であった。また多変量解析にて心不全 ($p=0.047$) が独立した有意な危険因子として同定された。

2. 大動脈弁疾患に関する研究 (至適人工弁サイズについての検討)

大動脈弁膜症に対する外科治療は単に病状改善を求めるのではなく, 個々の患者の術後生活の質的向上を念頭におく時代となった。抗凝固療法, prosthesis-patient mismatch (PPM) の回避, 随伴する疾患への対応を考慮した上で術式・人工弁選択がなされなければならない。今回我々は 1991 年から 2002 年までの解離症例を除く成人 (20 歳以上) 大動脈弁疾患に対する外科治療の結果から手術術式選択の妥当性を検討した。大動脈弁置換手術 (AVR) は単独 AVR 85 例 (内 Nicks 6 例), Konno 3 例, Ross 手術 8 例, DVR (AVR+MVR) 21 例, Manouguian DVR 18 例, AVR+MVP 4 例, TVR (AVR+MVR+TAP) 15 例であった。[結果] (1) 手術死亡は AVR で 1 例, DVR で 1 例, Manouguian で 1 例, 3 弁疾患で 0 例であった。(2) 人工弁選択: (M) 164 例 (SJM 161, CM 3; 75%), (B) 56 例 (CEP; 25%) であったが, 近年は B が 76%, M が 24% と逆転している。(3) 人工弁サイズ (mm): M では SJM Standard 25 が最も多く 70 例 (45%), ついで SJM 23 が 65 例 (42%) で平均は 24.3 ± 1.6 (女: 23.3, 男: 24.8), 19 以下の使用はなかった。B は CEP 21 が最も多く 21 例 (38%), ついで 19, 23 が 12 例ずつ (21%) で平均 21.8 ± 2.4 (女: 21.0, 男: 22.7) であった。19 mm 使用例は女 8 例, 男 4 例で平均年齢 71 歳であった。(3) BSA (m²): M では $1.64 \pm$

0.14 (女: 1.43, 男: 1.67), B では 1.53 ± 0.17 (女: 1.44, 男: 1.63) であり CEP 19 症例の BSA は 1.43 ± 0.14 と小さかった。(4) 遠隔生存率 (%) 10 年で AVR 96.7 ± 2.0 , DVR 85.9 ± 9.3 , Manouguian 88.5 ± 7.6 , 三弁 77.8 ± 11.7 であり, 再手術回避率 (%) は順に 100, 93.3 ± 6.4 , 93.8 ± 6.1 , 100 であり, 全群間で差異は認めなかった。

(5) 人工弁使用では PPM は Manouguian, Nicks, DVR 群では認められず, 唯一 CEP 19 mm を用いた 2 例に EOAI < 0.85 が見られた。(6) 血栓塞栓症回避率は M: 98 ± 1.4 (10 年), B 98.0 ± 1.9 (8 年), 自己弁 100% (8 年) であった。

結論として, 1. AVR は 65 歳以上では生体弁 (CEP) を使用し, 遠隔成績が良いことから, 適応年齢の若年化を検討している。2. SJM standard 21 以下は使用しない方針で弁輪拡大術を施行してきたが, これまでのところ BSA と使用人工弁サイズからみた PPM は起きていない。但し, 老年女性の狭小弁輪例での CEP 19 mm は多くの例で acceptable と考えている。3. 成人に対する Ross, Yacoub 手術は拳児希望の女性, 抗凝固回避を強く求める成人には適応と考えている。

VI. 冠動脈バイパス手術術後の心房細動に対する, Amiodarone の予防的投与に関する検討

冠動脈バイパス手術 (CABG) 後における心房細動 (Af) の発生予防を目的としての Amiodarone の術前後投与効果を検討した。対象は A(+) 群: Amiodarone 投与群 40 例 (1 群: on pump CABG 20 例, 2 群: off pump CABG 20 例), A(-) 群: Amiodarone 非投与群 40 例 (3 群: on pump CABG 20 例, 4 群: off pump CABG 20 例) を無作為に抽出し, Af の発現率, 発現時の最高心拍数, Af 発現までの期間, Af の持続時間について比較検討した。Amiodarone 投与群では CABG 術前に $400 \text{ mg}/2 \times$ を 3 日間経口にて, 術後は胃管チューブより $400 \text{ mg}/2 \times$ を 3 日間, その後 $200 \text{ mg}/2 \times$ を 4 日間投与した。各群における (1) Af の発現率, (2) 発現時の最高心拍数, (3) Af 発現までの期間 (4) Af の持続時間について比較検討した。結果としては (1) Af の発現に関しては, 1 群では 5 例 (25%), 2 群では 4 例 (20%), 3 群では 7 例 (35%), 4 群では 6 例 (30%) であった。(2) Af 発現時の最高心拍数に関しては, 1 群では $110.8 \pm 14.0 \text{ bpm}$, 2 群では $111.0 \pm 15.4 \text{ bpm}$, 3 群で $137.1 \pm 7.0 \text{ bpm}$, 4 群では $133.3 \pm 7.8 \text{ bpm}$ であった。(3) 術後 Af 発現までの期間は, 1 群では 3.4 ± 0.7 日, 2 群では 3.5 ± 1.4 日, 3 群では

2.1±0.7日, 4群では2.4±1.3日であった。(4) Afの持続時間は1群では12.4±7.0時間, 2群では10.5±6.1時間, 3群では30.0±14.7時間, 4群では28.0±17.8時間であった。統計解析の結果, Afの発現率は4群間の有意差は認めなかったが, A+群とA-群の比較ではA+群が有意に低かった。またAf発現時の最高心拍数に関しては, 1群は3群に比較し, また2群は4群に対し有意に低く(各々 $p < 0.01$, $p < 0.05$), A+群はA-群に比較して有意に低かった($p < 0.01$)。術後のAf発現までの期間は, 1群は3群に比較し有意に短く($p < 0.01$), A+群はA-群に比較して有意に短かった($p < 0.01$)。Af発現後の持続時間は, 1群は3群に比較し有意に短く($p < 0.05$), A+群はA-群に比較して有意に短かった($p < 0.01$)。以上により, CABGの周術期におけるAfの予防には, Amiodaroneの予防的投与は有効であると考えられた。またAfが発現した際も, 最高心拍数を投与群において抑制し, さらには持続時間をも減少させることは, 頻脈による心筋酸素消費量増大を防ぐ点において虚血性心疾患の周術期管理に有利であると考えられる。

VII. 開心術における体外循環に関する研究

人工心肺装置は心臓手術に欠くことのできない補助手段であるとはいえ, 術後に見られるsystemic inflammatory response (SIRS)の主たる原因であるとされている。従ってSIRSを軽減するという目的においての心拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)の導入は臨床的な意義が生じる。我々は昨年度, 一般的SIRS指標に加え, 好中球活性(エラスターゼ活性), 補体値, 血小板活性(thromboxane A2), インターロイキン産生(IL6, IL8, TNF- α), prostacyclin産生, エンドセリン産生, 酸化ストレス産生の相違をOPCABとONCAB群において比較検討した。今回, エラスターゼ活性阻害剤であるエラスポールの投与を人工心肺使用群にて術中より投与することで, SIRSの発生を軽減できるか, 臨床治験を開始した。

「点検・評価」

本年度における臨床研究は当教室の過去のデータを解析し, 実績の解析と今後の方向性を探ることを主眼とした。結果として弁膜症の分野においては心臓血管外科領域でのトップジャーナルに2編掲載されたことはこれまでの当科の臨床実績が認められたものである。基礎研究においては現在最も注目度の高い心筋再生, 血管新生の動物実験を行っており, 期

待された結果を得つつあり, 今後は臨床への応用を考えていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Hashimoto K, Okuyama H, Ishii S, Hanai M, Inoue T, Shinohara G, Morita K, Kurosawa H. Long-term assessment of mitral valve reconstruction with resection of the leaflets: Triangular and quadrangular resection. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 475-9.
- 2) Okuyama H, Hashimoto K, Kurosawa H, Tanaka K, Sakamoto Y, Shiratori K. Midterm results of manouguian double valve replacement: Comparison with standard double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(4): 869-74.
- 3) Sakamoto Y, Hashimoto K. Changes in surgical treatment of mitral valve disease in our department. *Jikeikai Med J* 2004; 51(4): 97-103.
- 4) Tanaka K, Kurosawa H, Morita K, Nomura K. Double switch with reversed Patric-McGoan for corrected transposition of the great arteries with double outlet right ventricle. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 300-4.
- 5) Kawada N, Yamagishi M, Morita K, Kanazawa T, Nakamura Y. Extracardiac rerouting of the persistent left superior vena cava in the left isomerism heart. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52(2): 88-90.
- 6) 森田紀代造. Ross手術の適応, 術式と遠隔成績. *循環器* 2004; 55(2): 138-45.
- 7) 益子健男, 田中 圭. 二期の大動脈垂全置換を施行した一例. *胸部外科* 2004; 57(2): 139-42.
- 8) 篤海元博, 橋本和弘, 奥山 浩, 長堀隆一, 篠原 玄, 中野雅道. 右房内に限局した巨大冠動脈瘤を伴う右冠動脈-右房瘻の一例. *日心臓血管外会誌* 2004; 33(5): 352-55.
- 9) 田中 圭, 益子健男, 金澤俊行, 藤井常宏. 緊急手術後に血球貪食症候群を呈した全身性エリテマトーデスおよび閉塞性動脈硬化症合併不安定狭心症の一例. *胸部外科* 2004; 57(5): 381-4.
- 10) 田中 圭, 益子健男, 川田典靖. 高齢者僧帽弁置換後左室破裂の一例. *胸部外科* 2004; 57(9): 885-8.
- 11) 木ノ内勝士, 黒澤博身, 森田紀代造, 野村耕司, 長沼宏邦, 松村洋高. 右冠冠動脈に伴う冠動脈瘻に対する1手術治験. *日心臓血管外会誌* 2004; 33(4): 252-54.
- 12) 田口真吾, 佐々木達海, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 高

倉宏充, 森 厚夫, 儀武路雄. 当センターにおける心臓弁膜症に対する生体弁置換術の中期成績. 埼玉医会誌 2005; 39(4): 431-434.

- 13) 黄 義浩, 中村 讓, 儀武路雄, 井上天宏. 高度三尖弁機能不全を呈した修正大血管転位症に対する人工弁置換術. 日心臓血管外会誌 2005; 34(1): 70-73.
- 14) 井上天宏, 坂本吉正, 奥山 浩, 花井 信, 川田典靖, 篠原 玄, 橋本和弘. 妊娠後期に急性大動脈解離を発症した Marfan 症候群の 1 例. 日心臓血管外会誌 2005; 34(2): 116-9.
- 15) 田口真吾, 坂本吉正, 高倉宏充. 大動脈高度石灰化を伴う僧帽弁閉鎖不全症, 三尖弁閉鎖不全症に対し心室細動下に再手術を施行した 1 例. 日心臓血管外会誌 2005; 34(3): 212-5.

II. 総 説

- 1) 森田紀代造. Ross 手術, 大動脈弁疾患診断, 治療の最前線. *Cardiovasc Med-Surg* 2005; 7(1): 93-100.
- 2) 橋本和弘. Manouguian 法による二弁置換術. *Cardiovasc Med-Surg* 2005; 7(1): 71-5.

III. 学会発表

- 1) 坂本吉正, 橋本和弘, 森田紀代造, 奥山 浩, 宇野吉雅, 駕海元博, 花井 信, 松村洋高, 井上天宏, 木ノ内勝士. 成人僧帽弁閉鎖不全症に対する形成術: 病変から見た遠隔成績の検討. 第 104 回日本外科学会総会. 大阪, 4 月.
- 2) 森田紀代造, 橋本和弘, 宇野吉雅, 松村洋高, 木ノ内勝士, 井上天宏, 中村 賢. Bidirectional Glenn 後の PA Index の推移と最終 Fontan までの至適 interval の検討. 第 40 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 3) Morita K, Matsumura Y, Hashimoto K. Atrioventricular groove patch plasty for anatomically corrected malposition of the great arteries. 17th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Japan Chapter. Yokohama, July.
- 4) 宇野吉雅, 森田紀代造, 橋本和弘, 松村洋高, 木ノ内勝士, 篠原 玄. TOF+PA に対する Rastell 型右室流出路再建法の遠隔成績. 第 40 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 5) Oshiumi M. Hemodynamic and cardiac motion analysis an experimental model of off-pump coronary bypass surgery. 17th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Japan Chapter. Yokohama, July.
- 6) 木ノ内勝士. Ross 手術における pulmonary homograft を使用した右室流出再建術式の中期遠隔成績. 第

40 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.

- 7) Sakamoto Y, Hashimoto K, Ishii S, Inoue T, Kinouchi K. Long-term assessment of mitral valve reconstruction with resection of the leaflets. 17th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Japan Chapter. Yokohama, July.
- 8) 篠原 玄. 修正大血管転位症における解剖学的右室機能の経年的変化. 第 40 回日本小児循環器学会総会. 東京, 7 月.
- 9) 坂本吉正, 橋本和弘, 森田紀代造, 奥山 浩, 石井信一, 井上天宏, 木ノ内勝士, 中村 賢. 当科における大動脈弁手術について. 第 42 回日本人工臓器学会総会シンポジウム. 東京, 10 月.
- 10) 坂本吉正, 橋本和弘, 奥山 浩, 石井信一, 井上天宏, 木ノ内勝士, 木村昌平, 阿部貴行. 僧帽弁形成術における遠隔成績から見た形成リングの選択と至適サイズの決定. 第 57 回日本胸部外科学会総会. 札幌, 10 月.
- 11) 花井 信, 橋本和弘, 益子健男, 坂本吉正, 奥山 浩, 石井信一, 長沼宏邦, 井上天宏, 木村昌平. 感染性心内膜炎の外科治療成績とその危険因子の検討. 第 57 回日本胸部外科学会総会. 札幌, 10 月.
- 12) 宇野吉雅, 森田紀代造, 橋本和弘, 駕海元博, 松村洋高, 木ノ内勝士. 低年齢 Fontan 症例における術後の凝固・線容系機能の評価と検討. 第 57 回日本胸部外科学会総会. 札幌, 10 月.
- 13) 木ノ内勝士. 三弁同時手術の長期遠隔成績についての検討. 第 57 回日本胸部外科学会総会. 札幌, 10 月.
- 14) 森田紀代造, 橋本和弘, 駕海元博, 松村洋高, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 中村 賢. Fontan 手術を目指した乳児期治療戦略における早期 volume reduction strategy (乳児期 Glenn 手術) の意義. 第 57 回日本胸部外科学会総会. 札幌, 10 月.
- 15) 井上天宏. 心停止下, 心拍動下バイパス術における SIRS, 血管作動性物質の推移に関する検討. 第 57 回日本胸部外科学会総会. 札幌, 10 月.
- 16) 森田紀代造, 橋本和弘, 松村洋高, 黄 義浩, 中村 賢. Ross 手術遠隔成績における Autograft の形態と弁機能から見た適応と術式の検討. 第 35 回日本心臓血管外科学会総会. 浜松, 2 月.
- 17) 黄 義浩. Result of Manouguian's DVR. 13th ASCVS. Chiang Mai, 2 月.
- 18) 中村 賢. 先天性心疾患の形態診断および術式決定における 16 列 MDCT の有用性. 第 35 回日本心臓血管外科学会総会. 浜松, 2 月.
- 19) 橋本和弘, 坂本吉正, 森田紀代造, 奥山 浩, 石井信一, 黄 義浩, 松村洋高, 井上天宏, 木ノ内勝士, 中村 賢, 阿部貴之, 長堀隆一, 松井道大. (シンポジウム) 大動脈弁膜症に対する外科治療成績. 第 35 回日本

心臓血管外科学会総会、浜松、2月。

20) Hashimoto K. Long term results of mitral valve plasty. 13th ASCVS. Chiang Mai, Feb.

21) 奥山 浩. On-pump, Off-pump バイパス術における血管作動物質の変動と相違. 第9回日本冠動脈外科学会総会. 熊本, 7月.

22) 石井信一. 成人 Ross 手術における Autograft 機能の遠隔成績. 第57回日本胸部外科学会総会. 札幌, 10月.

IV. 著 書

1) 森田紀代造. 大動脈縮窄. 稲田英一編. 麻酔科診療プラクティス 16: これだけは知っておきたい術後管理. 東京: 文光堂, 2004. p. 90-1.

産 婦 人 科 学 講 座

教 授: 田中 忠夫	生殖免疫学・出生前診断学
教 授: 落合 和徳	婦人科腫瘍学・腫瘍内分泌学・中高年女性医学・産婦人科手術
教 授: 安田 允	婦人科腫瘍学・婦人科病理学
教 授: 落合 和彦	周産期の生理と病理・婦人科細胞診・更年期医学・スポーツ医学
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: 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
助教授: 神谷 直樹	生殖内分泌 (骨代謝)
助教授: 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: 岡本 愛光	婦人科腫瘍学・分子産婦人科学
講 師: 斎藤 隆和	生殖内分泌・不妊
講 師: 渡辺 明彦	婦人科腫瘍学・内視鏡
講 師: 大浦 訓章	周産期学
講 師: 山田 恭輔	婦人科腫瘍学
講 師: 西井 寛	婦人科腫瘍学

研 究 概 要

I. 婦人科腫瘍学

① 漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析によるタキソール (TXL) 耐性関連遺伝子の検討

オーダーメイド医療を目指した基礎的検討の一環として、包括的ヒトゲノム発現解析により TXL 耐性関連遺伝子を検索した。

卵巣癌細胞株 2008 を用い TXL 耐性株 2 株を樹立した。また患者の同意を得て採取された漿液性卵巣癌 IIIc 期手術検体で臨床的 TXL 耐性と診断された 4 例および TXL 感受性 4 例を選別した。全株、全症例より total RNA を抽出し、約 33,000 遺伝子の発現プロファイリングを行った。Hierarchical clustering 解析を行い、TXL 耐性群と TXL 感受性群間で有意水準 5% で発現差が認められた遺伝子は 44 種類であった。リアルタイム RT-PCR により再現性が確認されたのは IDO (Indoleamine-2, 3-diox-

ygenase) 遺伝子を含む 11 種類であった。漿液性卵巣癌 III-IV 期症例 24 症例における IDO 蛋白発現を免疫組織学的に検討し、染色パターンおよび強度を考慮したスコアリングを行った。Kaplan-Meier 解析によりスコアと予後に有意差をもって相関が認められた ($p=0.000$)。IDO は漿液性卵巣癌における TXL 耐性獲得能に関与し、IDO 蛋白発現パターンは予後の指標となることが示唆された。

② 婦人科腫瘍における 12C3 認識抗原および MMP 発現の検討

モノクローナル抗体 (12C3) は抗原に卵巣未分化胚細胞腫細胞株 (JOHYC-2) を用いているにもかかわらず、その認識抗原は予想に反し上皮性腫瘍に局在性が高く、上皮細胞の多層化、腫瘍細胞集団の内腔への分離増殖、核異型など悪性が疑われる領域にのみ反応を認めることが特色と言える。その認識抗原が癌細胞の浸潤・転移における細胞外基質分解に中心的役割を果たしている matrix metalloproteinase (MMP) の inducer であることが判明した。婦人科腫瘍手術検体において、12C3 認識抗原および MMP の発現とその予後との関連について検討中である。

③ CGH を用いた卵巣癌予後因子の検索

対象は FIGO Stage III-IV の進行卵巣癌、病理組織は漿液性嚢胞腺癌の 50 例。このうち予後の良好であった 23 例 (mean 111 ケ月 range 67-185 ケ月)、と予後の不良であった 27 例 (mean 20 ケ月 range 6-36 ケ月) との二つの集団における CGH の結果の相違点より、19 番染色体長腕に CCNE1 AKT2 PAK4 の 3 遺伝子を candidate gene として見いだした。これらの遺伝子について機能解析を目的とし、SiRNA を用いて細胞周期およびアポトーシスに対する作用を検討中である。

④ 卵巣癌における KGFR をターゲットとした分子標的治療薬の開発

ポジショナルクローニングで単離した FGF7 およびその受容体である KGFR の発現を卵巣がん手術症例を用い RT-PCR、免疫組織学的検討した結果、70% と高頻度に卵巣癌組織で高発現を示した。トランスフェクション、siRNA により卵巣がんにおける KGFR の機能解析および KGFR インヒビターをスクリーニングしている。また卵巣がん症例末梢血 RNA を用い RT-PCR 法により KGFR の発現を検討した結果、陽性率は卵巣がんで 94%、コントロールの正常健康人ではすべて陰性であり、新しい遺伝子腫瘍マーカーとして注目される。

⑤ 卵巣明細胞腺癌における巨核細胞の存在とその臨床的意義についての検討

予後不良である卵巣明細胞腺癌の組織所見や細胞診所見における巨核細胞の存在に注目し、再発・予後との関連につき検討した。

卵巣明細胞腺癌症例 pT1 期 51 症例の病理組織標本および捺印細胞診標本 (タッチスメア) を検討した結果、巨核細胞 (不整巨核細胞を含む) を有する 21 例中、再発 6 例、癌死 4 例が存在した。反対にそれらを認めなかった 30 例中には再発や癌死例がなかった (再発、癌死とも有意差あり)。生存曲線においても 5 年生存率で巨核細胞ありの群の 71% に対し、巨核細胞なしの群では 100% の生存率であった (カプランマイヤー法)。またタッチスメアにより巨核細胞を検出できることが示された。以上より、卵巣明細胞腺癌 pT1 症例において、巨核細胞を有する症例は再発例も多く、予後不良であった。タッチスメアにより、巨核細胞に関して術中迅速診断ができることが示された。これを術中迅速診断へ応用し、症例の選別をしたうえで、より根治的なリンパ節郭清を施行し、予後の改善に役立てていきたい。

⑥ 進行卵巣癌に対する系統的リンパ節郭清術の検討

卵巣癌に対する系統的リンパ節郭清術は慈恵医大を中心に全国的に広まったが進行卵巣癌における本術式の意義は未だ明らかではない。今日では卵巣癌に対する薬物療法はめざましく改善し、微小腫瘍は抗癌剤治療のみで消失しうる。そこで、本術式の進行卵巣癌に対する有用性について検討した。薬物療法に感受性を有する卵巣癌では本術式による延命効果は認められなかったが、薬物療法耐性卵巣癌では著しい無病期間と生存率の改善を認めた。

II. 周産期母子医学

① 妊娠維持に関与する IDO およびプロラクチンの検討

細胞内発現である IDO がどのようにして細胞外で作用するかを解明する。プロラクチンが IDO 発現のプライマーとして働き、妊娠維持に貢献している可能性が示唆された。今後はマクロファージの cell line を用いて、IDO の発現の機序を解明したい。

② 抗リン脂質抗体 (APA) による妊娠合併症の機序の解明

APA は人生高血圧症を本体とする重症妊娠中毒症をひきおこすことが知られている。APA である抗カルジオリピン抗体のマウスモノクローナル抗体と FC レセプター KO マウスが入手し、その抗体で

マウスの妊娠合併症（妊娠中毒症，子宮内胎児発育不全など）をおこさせ，理学的，生化学的，病理学的に検討している。

③ 抗リン脂質抗体症候群における周産期予後の検討

抗リン脂質抗体症候群（anti-phospholipids antibody，以下 APA）症例では，習慣性流産だけでなく，妊娠高血圧症候群（PIH）や常位胎盤早期剝離，子宮内胎児発育遅延（IUGR）などの poor pregnancy history の率が高いことが知られている。当院周産期母子センターでは，これらの APA 症例が妊娠した場合のプロトコールを作成し，その管理に用いている。その周産期予後を検討し，有用性を評価した。

2001 年 11 月から 2004 年 12 月の期間の当院で分娩した APA 症例（ $n=81$ ）とコントロール群（ $n=277$ ）での周産予後の比較を行い，以下の結果を得た。APA 群においては，その抗体の種類によって，低用量アスピリン，ヘパリン，および漢方（紫菀湯）を妊娠中にプロトコールに従って投与した。誘発分娩率（40.5% vs 18.0%， $p=0.0001$ ），帝王切開率（29.7% vs 19.5%， $p=0.012$ ）は有意に APA 群で高値を認めたが，児体重および死産率，常位胎盤早期剝離，PIH については両群において有意差はなかった。以上より，当院において行っている APA 症例に対するプロトコールは周産期予後の改善に有用と考えられた。

III. 生殖内分泌学

Laparoscopic ovarian drilling の有効性に影響を及ぼす因子の検討

クロミフェン抵抗性の多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）不妊症例は排卵誘発に難渋することが少なくない。通常ゴナドトロピン療法が選択されることが多いが，卵巣過剰刺激症候群，多胎妊娠などの問題をを含む治療法である。一方外科的治療として古くは開腹手術による ovarian wedge resection，近年では laparoscopic ovarian drilling（LOD）が行われ，良好な排卵率，妊娠率が報告されている。しかし，LOD の詳細な適応についてはまだ検討の余地がある。今回我々は，どのような症例に LOD が有効であるかを検討した。

術前 LH 濃度は PCOS 患者の LOD 効果を予期する上で重要な指標となることが判明した。

「点検・評価」

当教室では，産婦人科学の 3 本柱である 1) 婦人

科腫瘍学，2) 周産期母子医学，そして 3) 生殖内分泌学の分野を中心として，幅広く基礎的および臨床的研究が継続的に展開されている。

婦人科腫瘍学の分野においては，主に卵巣癌を対象とし，その発生と進展の機序，そして抗癌剤の耐性機構に係わる研究などが，CGH マイクロアレイなどの新しい分子生物学的手法を用いて行われ，そこに係わるいくつかの遺伝子が同定され，その意義が検討された。中でも，免疫応答機構に深く関与する IDO 遺伝子がクローズアップされたことは，妊娠免疫との関わりもあり興味深く，今後の進展が期待できる。また，教室で作成した卵巣癌に特異的に反応するモノクローナル抗体（12C3）は MMP-inducer であることが分かり，腫瘍のみならず，胎盤などを材料とする周産期分野への応用も可能である。さらに，蒐集した多くの腫瘍関連臨床データの解析が継続されている。周産期母子医学の分野では，胎盤の発育とアポトーシス，および胎児発育に関与する遺伝子解析が進められ，IGFBP-1 あるいは Forstatin like-3 遺伝子が有力な候補遺伝子として示唆されている。また，IDO と prolactin の免疫学的妊娠維持機構への関わり，抗リン脂質抗体（APS）が関与する妊娠高血圧・胎盤早期剝離・胎児発育遅延などの母体あるいは胎児に対する病態の修飾などについて研究を進めている。生殖内分泌学の分野では，不妊と強く関連する多嚢胞性卵巣に対する腹腔鏡下卵巣穿刺術の有効性が臨床的にも確認された。また，当院で特徴的である高齢患者に対する治療戦略が検討されている。さらに，不育症に対する免疫療法，アスピリン-ヘパリンでの血栓溶解療法はすでに多くの患者に適用され，成果を挙げている。

このように，translational あるいは reverse translational に基礎的研究と臨床的研究が進められているが，その目的は「患者さんへの還元」であり，そのことを常に視野に捉えて研究を展開して欲しい。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たい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Cheng KW, Land JP, Kuo W, Lapuk A, Yamada K, Auerspeg N, Liu J, Smith-McCune K, Lu KH, Fishman D, Gray JW, Mills GB. The RAB25 small GTPase determines aggressiveness of ovarian and breast cancers. *Nat Med* 2004; 10: 1251-6.
- 2) Ishibashi Y, Matsumoto T, Niwa M, Suzuki Y, Omura N, Hanyu N, Nakada K, Yanaga K,

- Yamada K, Ohkawa K, Kawakami M, Urashima M. CD147 and matrix metalloproteinase-2 protein expression as significant prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1994-2000.
- 3) Tanabe H, Nishii H, Sakata A, Suzuki K, Mori Y, Shinozaki H, Watanabe A, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Overexpression of HER-2/neu is not a risk factor in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 735-9.
 - 4) Isonishi S, Niimi S, Sasaki H, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 647-52.
 - 5) Yanaihara N, Nishioka M, Kohno T, Otsuka A, Okamoto A, Ochiai K, Tanaka T, Yokota J. Reduced expression of Myo18B, a candidate tumor-suppressor gene on chromosome arm 22q, in ovarian cancer. *Int J Cancer* 2004; 112: 150-4.
 - 6) Shinya M, Okamoto A, Sago H, Saito M, Akiyama Y, Kitagawa M, Tanaka T. Analysis of fetal DNA from maternal peripheral blood by lectin-polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism. *Congenit Anom* 2004; 44: 142-6.
 - 7) Yasuhara T, Okamoto A, Kitagawa T, Nikaido T, Yoshimura T, Yanaihara N, Takakura S, Ochiai K, Ohtake Y. FGF7-like gene associated with a pericentric inversion of chromosome 9, and FGF-7 plays a significant role in the development of ovarian cancer. *Int J Oncol* 2005; 26: 1209-16.
 - 8) Saito E, Okamoto A, Saito M, Shinozaki H, Takakura S, Ochiai K, Tanaka T. Genes associated with the genesis of leiomyoma of the uterus in a commonly deleted chromosomal region at 7q22. *Oncol Rep* 2005; 3: 469-72.
 - 9) Homma S, Kikuchi T, Ishiji N, Ochiai K, Takeyama H, Saotome H (AHP Service, Japan Co., Ltd.), Sagawa Y, Hara E (Saitama Cancer Center Research Institute for Clinical Oncology), Kufe D (Dana-Farber Cancer Institute), Ryan JL (Wyeth Pharmaceuticals), Ohno T, Toda G. Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumor cells and rh-IL-12. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 279-86.
 - 10) Hirai Y, Hasumi K, Onose R, Kuramoto H, Kuzuya K, Tatae M, Ochiai K, Nozawa S, Noda K. Phase II trial of 3-h infusion of paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium: Japanese Multicenter Study Group. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 471-6.
 - 11) Wachi T, Kitagawa M. Studies on preliminary concentration methods for recovery of fetal nucleated red blood cells in maternal blood. *Congenit Anom* 2004; 44: 196-203.
 - 12) Miyagi E¹⁾, Onose R¹⁾ (¹Yokohama City Univ), Ochiai K, Nozawa S (Keio Univ), Noda K (Kinki Univ), Japan Multicenter Study Group. Phase II trial of paclitaxel in patients with adenocarcinoma of endometrium. *J Clin Oncol* 2004; 22: 479s.
 - 13) Ochiai K, Kuramoto H, Yamashita K, Tanaka KI, Saito T, Hiura M, Mizutani K, Hoshiai H, Teramukai S, Tada H. The impact of therapeutic modalities on the outcome of advanced epithelial ovarian cancer patients treated in Japan. A JMTO study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 473s.
 - 14) Yamada K, Tachibana T, Iida Y, Ueda K, Misawa A, Suzuki N, Takahashi H, Kato H, Yasuda M, Tanaka T, Ishikawa H. Establishment and characterization of JHUCS-1 cell line derived from carcinosarcoma of the human uterus. *Human Cell* 2004; 17: 139-44.
 - 15) Yokose T, Hashimoto H, Tachibana T, Ohi S, Kuroda Y, Sato K, Yasuda M. Establishment and characterization of a nerve cell line from HIMT cells derived from a human ovarian immature teratoma with special reference to the induction of neuron differentiation by retinoic acid. *Human Cell* 2004; 17: 59-66.
 - 17) 磯西成治, 齊藤元章, 平間正規. 新しい集学的治療最近の分子標的薬剤の役割 卵巣癌分子標的治療の役割と現状. *Biother* 2005; 19: 55-62.
 - 18) 三沢裕子, 上田 和, 三沢昭彦, 齊藤元章, 安田 允. 上皮性卵巣癌における Docetaxil, Carboplatin (DJ) 療法の検討. *癌と化療* 2004; 31: 903-6.
 - 19) 三沢裕子, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣がんの診断と治療. *日臨* 2004; 62: 546-9.
 - 20) 杉本公平, 遠藤尚江, 廣島牧子, 江崎 敬, 舞床和洋, 大浦訓章, 田中忠夫, 林 博. 高齢不妊患者の体外受精周期における排卵誘発法の検討. *日受精着床会誌* 2004; 21: 160-2.
 - 21) 和田誠司, 左合治彦, 松本隆万, 川口里恵, 杉本公平, 尾見裕子, 林 聡, 小澤伸晃, 藤井絵里子, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 田中忠夫, 名取道也. 妊娠中期胎児超音波スクリーニング検査による胎児異常検出率. *日周産期・新生児会誌* 2004; 40: 24-7.

II. 総 説

- 1) 山田恭輔, 上田 和, 矢内原臨, 茂木 真, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌の発癌機構・注目の遺伝子. 日臨 2004; 62(増刊号 10): 454-7.
- 2) 安田 允, 上田 和, 斉藤元章, 鈴木永純. 細胞診, 体胞診 (胸水, 腹水). 産と婦 2004; 71: 320-4.
- 3) 池谷美樹, 田中忠夫. 血清マーカーテスト (出生前診断). 周産期医 2004; 34: 612-6.
- 4) 川口里恵, 村尾明美, 小澤真帆, 秋山芳晃, 田中忠夫. 不育症スクリーニングのポイント. 産婦の実際 2004; 53: 971-81.
- 5) 落合和彦, 森裕紀子. 更年期と婦人科検診. 臨病理レビュー 2004; 131: 79-83.
- 6) 磯西成治. バイオマーカーの意義と問題点 婦人科腫瘍におけるバイオマーカーの意義と問題点. 癌と治療 2004; 7: 1003-7.
- 7) Yanaiharu N, Okamoto A, Takakura S, Yamada K, Ochiai K, Tanaka T. Molecular genetics of ovarian cancer. 日臨 2004; 10: 441-8.
- 8) 落合和徳. 卵巣がんとその早期発見法—スクリーニングの意義について—. 産婦治療 2004; 89(3): 313-7.
- 9) 新美茂樹, 落合和徳. 外来化学療法はどうあるべきか. 臨婦産 2004; 58(10): 1284-7.
- 10) 川口里恵, 小澤真帆, 田中忠夫. 脱落膜マクロファージのIDOによるT細胞抑制機能. 臨免疫 2004; 42(6): 711-7.

III. 学会発表

- 1) 山田恭輔, 岡本愛光, 斎藤美里, 上田 和, 矢内原臨, 高倉 聡, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣明細胞腺癌の分子標的治療を目指したDNA Microarray-based comparative genomic hybridization (CGH) 解析の検討. 第56回日本産科婦人科学会総会. 東京, 4月.
- 2) Yamada K, Ueda K, Misawa A, Okamoto A, Kimura E, Yasuda M, Tanaka T. (ワークショップ) Genomic profiling of ovarian cancer by array-CGH (Comparative Genomic Hybridization). 第22回日本ヒト細胞学会大会. 東京, 8月.
- 3) Yamada K, Endo H, Okamoto A, Tanaka T. Study on the localization of apoptosis in placental villi of normal pregnancy and intrauterine growth restriction (IUGR) without any maternal symptoms. 8th Asia-Pacific Conference on Electron Microscopy (8APEM). Kanazawa, Aug.
- 4) 中島邦宣, 飯田泰志, 安西範晃, 松本隆万, 高田 全, 篠崎英雄, 鈴木永純, 小林重光, 安田 允, 田中忠夫. 当科における卵巣明細胞腺癌症例の検討. 第42回日本産科婦人科学会. 京都, 10月.
- 5) Ueda K, Okamoto A, Yamada K, Saito M,

Takakura S, Tanaka T, Ochiai K. Nonpuerperal inversion of the uterus associated with endometrial cancer: a case report. 第50回国際外科学会日本部会総会. 久留米, 6月.

- 6) Endo H, Okamoto A, Saito M, Ikeya M, Yamada K, Kikaido T, Tanaka T. Expression of IGFBP 1 and follistatin genes in IUGR placenta. 10th International Federation of Placenta Associations Meeting. Asilomar, Sept.
- 7) 田部 宏, 田中邦治, 福田貴則, 鈴木啓太郎, 森裕紀子, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫. 卵巣癌におけるc-erb-B2陽性率と治療成績の検討. 第56回日本産科婦人科学会. 東京, 4月.
- 8) 堀江裕美子, 鈴木啓太郎, 田部 宏, 森裕紀子, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 江間律子, 遠藤泰彦, 田中忠夫. 子宮動脈塞栓療法(UAE)施行後の子宮内膜細胞診の変化. 第45回日本臨床細胞学会総会. 東京, 7月.
- 9) Watanabe A, Nishii H, Ochiai K, Tanaka T. Endometrial cell image after uterine artery embolization. Global congress of gynecologic endoscopy 33rd annual meeting. San Francisco, Nov.
- 10) Saito M, Ueda K, Takakura S, Yamada K, Okamoto A, Tanaka T, Ochiai K. Dose lymphadenectomy have positive impact on survival of stage Ia epithelial ovarian cancer patients? The 50th Annual Congress of the Japan Section, The International College of Surgeons. Kurume, June.
- 11) 岡本愛光, 浦島充佳, 石井 也, 二階堂孝, 斎藤美里, 青木裕子, 高倉 聡, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫. (ワークショップ) 漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析によるタキソール(TXL)耐性遺伝子の検討. 第36回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 広島, 7月.
- 12) 岡本愛光, 浦島充佳, 石井 也, 二階堂孝, 斎藤美里, 青木裕子, 高倉 聡, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫. (ワークショップ) 漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析によるタキソール(TXL)耐性遺伝子の検討. 第63回日本癌学会学術集会. 福岡, 9月.
- 13) 落合和徳, 福島雅典, 蔵本博行, 山下幸紀, 田中憲一, 斉藤俊章, 日浦昌道, 水谷勝美, 星合 昊, 岡本愛光, 磯西成治, 手良向聡, 多田春江. (ワークショップ) 婦人科がんの発生機構解明と治療戦略の最先端 卵巣がんの予後調査8JMTO outcome study) からみたこれらの治療戦略. 第63回日本癌学会学術総会. 福岡, 9月.
- 14) 高倉 聡, 茂木 真, 上田 和, 斉藤元章, 山田恭

輔, 岡本愛光, 木村英三, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫。(ワークショップ) 妊娠中のシスプラチン (CDDP) 薬物動態. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 9月.

- 15) 茂木 真, 新美茂樹, 高倉 聡, 柳田 聡, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫。(ワークショップ) 子宮内膜癌細胞株における抗癌剤感受性の検討. 第 37 回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 東京, 11月.
- 16) Okamoto A. Molecular approach for individualized therapy for ovarian cancer. International symposium of Chosun Univ Hosp. Gyongju, May.
- 17) 和知敏樹, 尾見裕子, 山本阿紀子, 和田誠司, 渡辺典芳, 牧野郁子, 林 聡, 小澤伸晃, 左合治彦, 久保隆彦, 名取道也. 羊水染色体検査 203 例の検討. 第 56 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会. 東京, 4月.
- 18) 西井 寛. (シンポジウム) 子宮体癌 I 期における治療法の選択. 第 37 回日本婦人科腫瘍学会. 東京, 11月.
- 19) Kawaguchi R, Hayakawa S, Tanaka T. Estrogen inhibits IFN-gamma production of CD 16 neg CD 56 bright natural killer cells. 24th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Immunology. St. Louis, June.
- 20) Kawaguchi R, Murao A, Ozawa A, Ikeya M, Endo H, Akiyama Y, Okamoto A, Tanaka T. Recurrent spontaneous abortion with antiphospholipid antibodies; Incidence and therapeutic outcome. 10th IFPA meeting. Aslimor, Sept.

IV. 著 書

- 1) 田中忠夫, 梅原永能. 妊産婦, 授乳婦の疾患. 鈴木博, 中村丁次. 臨床栄養学 II. 東京: 建帛社, 2005. p. 247-55.
- 2) 小林重光. 不正性器出血の鑑別. 鈴木 博, 中村丁次. 不正性器出血. 東京, 建帛社, 2004. p. 10-26.
- 3) 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 総論 2. 卵巣癌の発生・進展に関与する遺伝子. 石倉 浩, 手島伸一. 卵巣腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2004. p. 17-24.

V. その他

- 1) 田中忠夫. 母性血清マーカーによる妊娠中期胎児二分脊椎症のスクリーニング効率に関する研究. 平成 16 年度精神・神経疾患研究委託費研究報告書 2005; 77-81.
- 2) 落合和徳. 卵巣癌治療の個別化に関する基礎的研究. 厚生労働化学研究費補助金が臨床研究事業平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005; 35-6.

泌尿器科学講座

- 教授: 颯川 晋 前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
- 教授: 小野寺昭一 尿路感染, 前立腺癌
- 助教授: 池本 庸 男性科学, 前立腺癌
- 助教授: 山崎 春城 前立腺癌, 腫瘍生化学
- 助教授: 岸本 幸一 尿路感染, 老人泌尿器科学
- 助教授: 和田 鉄郎 尿路性器腫瘍, 癌化学療法
- 助教授: 清田 浩 尿路感染, 膀胱癌
- 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: 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
- 講師: 波多野孝史 腎細胞癌

研究概要

I. 画像研究班

1. マルチスライス CT (MSCT)

画像再構築法のひとつである curved planar reconstruction を用い, 腎盂尿管腫瘍および放射線透過性尿路結石における局在診断や質的診断の有用性を, 昨年に引き続き検討している。

2. MRI

1) EPI を利用した拡散強調画像が分腎機能の評価に応用できないか検討中である。

2) 前立腺癌の局在診断および治療効果判定における MR スペクトロスコピーの有用性を昨年に引き続き検討中である。

II. 腫瘍研究班

1. 基礎的研究

1) 膀胱腫瘍細胞に対する CD40 リガンド遺伝子導入の, 膀胱がん全身療法としての有用性を検討している。われわれの実験系では CD40 リガンドによる抗腫瘍効果はワクチンモデルにおいては効果的であり, CD40 リガンドを用いた免疫遺伝子治療は膀胱がんに対する新たな治療法となりうる可能性が示された。さらにこの実験系を, 膀胱がん同所移植モデルに対する膀胱注入型の系を用いて検討中である。

2) 日本人の前立腺がんの発生における HPC2/ELAC22 遺伝子の役割を明らかにする目的で, 98 例の前立腺がん, ならびに 143 例の前立腺肥大症における HPC2/ELAC2 遺伝子の変異を検索した。その結果, Ser 217 Leupolymorphism が前立腺がんのリ

スクファクターとなりうることを示され、Int. J. Cancer に発表した。

3) マウス精巢腫瘍モデルに対して、HST-1/FGF-4 遺伝子のアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与したところ、著明な抗腫瘍効果を認めたため、J. Gene Medicine に発表した。

2. 臨床的研究

1) 過去 26 年間に経験した尿路 Inverted papilloma 48 例をまとめ、J. Urol に発表した。

2) 浸潤性膀胱がんに対する、温存を目的とした教室独自のプロトコール(動注十静注十放射線療法)を 5 例に施行し、良好な結果を得た。

III. 腎臓班

1. 基礎的検討

腎細胞癌における WT1 遺伝子 mRNA 発現とその生物学的特徴に関する研究を行っている。腎細胞癌患者は健常人に比較し、WT1mRNA の発現が著しく低下することから、腎細胞癌においては、Wilms' tumor で考えられているような腫瘍抑制に関与する可能性が示唆された。さらに WT1mRNA の発現は、腎細胞癌のなかでも subtype によって差があることも予測された。

2. 臨床的研究

腎細胞癌に対する低用量 IL-2 と IFN α 併用療法の抗腫瘍効果、免疫学的効果を研究している。IL-270 万 JRU+IFN α 300 万 IU 併用療法は肺転移のみを有する腎細胞癌症例において、有効で安全な治療法であることが示唆された。

IV. 感染症・STD 研究班

1. 基礎的検討

淋菌の薬剤耐性、特にセフェム系薬剤耐性淋菌の耐性メカニズムについて検討を継続している。「東京泌尿器科 STD 研究会」を組織し、その参加施設にて 1999 年から 2003 年の間に分離された淋菌臨床分離株のうち、セフィキシム(CFIX)に対して MIC \geq 0.5 μ g/ml の 10 株に対し、PFGE(パルスフィールドゲル電気泳動法)タイプを検討した。その結果、4 種類のパターンが認められ、このうち同パターンの株が 10 株中 7 株認められ、唯一このパターンが各年度から分離されていた。この株の蔓延がセフェム系薬剤耐性化の要因のひとつとなっている可能性が示唆された。

2. 臨床的検討

「東京泌尿器科 STD 研究会」を組織して、首都圏における淋菌性尿道炎の動向について調査を継続し

ている。各種抗菌薬の淋菌に対する感受性の検討でニューキノロン薬に対する耐性化がさらに強まったことが示唆された。また第一選択薬であるセフェム系薬剤のうち内服薬であるセフィキシム(CFIX)の感受性率の低下が認められ、セフェム系薬剤に対する耐性化傾向が強まっていることが示唆された。今後はセフェム系薬剤のうち注射剤による単回投与の必要性が高まることが示唆された。

V. 排尿障害・ED 研究班

1. 高齢男性の頻尿治療の検討

下部尿路閉塞に過活動膀胱を伴う患者に対する α 遮断薬と抗コリン薬の併用効果に関する検討を行い約半数に有効であることを証明した。

2. 下部尿路の自覚症状の加齢変化の検討

建常と診断された外来受診者の国際前立腺症状スコア、QOL スコア、前立腺肥大症による影響指数(BPH-II)を年代別に比較し加齢変化について老年泌尿器科学会(松本)と国際禁制学会(イタリア)にて発表した。

3. 排尿障害と睡眠障害の関連

排尿障害と睡眠の関係を国際前立腺症状スコアとピッツバーグ睡眠質問票を用い比較検討を開始した。

VI. 腎・内分泌・副腎腫瘍研究班

1. MRI 拡散強調画像による移植腎機能の評価

MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)は、既に脳神経領域で臨床応用されており、高速撮像法の進歩により腹部臓器にも応用されるようになった。MRI-DWI では水分子の動きの画像化、定量化が可能で、拡散の程度をみかけの拡散係数(apparent diffusion coefficient: AD)として算出し、腎機能を評価することができるため、移植腎機能における新しいパラメーターとなる可能性が示唆された。

2. 術後対側副腎に孤立性転移をきたした腎細胞癌の検討

Stage IV を除いた腎癌腎摘除症例のうち、術後に対側副腎に孤立性転移し、副腎摘除術を施行した 8 例を対象とした。副腎への転移は、腎摘後 14~132 ケ月(中央値 96 ケ月)で認められた。副腎摘除後の生存期間は 120~2,816 日(中央値 570 日)であり、3 例が癌なし生存であった。生存率は 5 年で 100%、7 年 75%、10 年で 50% であった。副腎摘除後 7 年生存した症例もあり積極的に手術を検討すべきだが、ステロイド補充に十分な注意が必要と思われた。

テロイド補充に十分な注意が必要と思われた。

VII. Endourology & ESWL 研究班

1. 上部尿路結石に対する体外衝撃波結石破碎術
2002年7月に新たに導入した体外衝撃波結石破碎装置ドルニエDにより治療を行った上部尿路結石300結石に対する治療効果を検討し、2003年10月のEE学会にて報告した。大きさ別の完全排石率および有効率は、長径5~10mm, 11~20mm, そして21mm以上の結石に対し各々65.0%と88.3%, 55.8%と94.5%, 29.4%と91.2%であり、結石が大きい程完全排石率は低下したものの、4mm以下まで破碎された有効率は高い傾向があった。部位別の完全排石率および有効率は腎結石、腎盂尿管移行部結石、上部尿管結石、中部尿管結石、そして下部尿管結石に対し各々41.8%と88-6%, 47-8%と91-3%, 62.7%と96.4%, 62.5%と87.5%, 70.7%と90.2%と結石が下方にある程完全排石率が高くなる傾向を認めた。

2. パイロニー病に対する体外衝撃波治療

2003年7月に高度先進医療として認められたのうち、ドルニエDをもちいて治療したパイロニー病症例は1例のみであるが、治療により陰茎の硬結と勃起時の陰茎の疼痛は消失し、有効であった。

VIII. 手術

1. 附属病院の倫理委員会の認証を受けて腹腔鏡下に行う前立腺全摘術を2004年10月より開始している。本治療は低侵襲であることより注目されている治療であるが、保険適応がなく、現在は一律100万円の治療費でこの治療を行っている。今後症例を重ね高度先進医療の申請を予定している。

2. 早期前立腺癌に対する放射線治療のひとつとしてヨウ素125密封小線源を前立腺に挿入する治療を2003年10月より行っている。当院は国内2番目に同治療を開始しており、症例数が多い。現在、治療計画法による線量計算の違いや、副作用の発生頻度につき研究中である。

「点検・評価」

多忙な臨床と教育の合間をぬっての研究活動は容易ではない。画像研究班は放射線科との連携で今年のテーマを引き続き検討中である。腫瘍研究班も他大学との連携で遺伝子を中心とした多くの基礎研究が進行している。また、膀胱腫瘍の治療における独自のプロトコールにより、比較的良好な治療成績を得ることができた。腎臓班は、昨年に引き続き腎癌

における遺伝子レベルの解析を継続中である。感染班は、昨年に引き続き、薬剤耐性淋菌を基礎と臨床の両面から検討中である。排尿障害・ED班は排尿症状の客観的評価法を確立し、加齢や睡眠障害と排尿状態との関係を比較検討した。腎・内分泌・副腎腫瘍研究班は、腎臓班と共同で腎癌の副腎転移症例について検討を行った。

Endourology & ESWL 研究班は、2002年に導入された結石破碎装置による治療成績を発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Egawa S, Matsui Y, Matsumoto K, Suyama K, Arai Y, Kuwao S, Baba S. Impact of biochemical failure on long-term clinical outcome after radical prostatectomy for prostate cancer in Japan. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 152-7.
- 2) Suzuki Y, Kishimoto K, Takasaka S, Suzuki H, Furuta A, Yamada H, Hasegawa Y, Miki J, Numazaki S. Bone metabolism in benign prostate hyperplasia (BPH) patients on antiandrogen therapy. *BJU Int* 2004; 94(Suppl 2): 145-6.
- 3) 鈴木康之, 小野寺昭一, 岸本幸一, 郡司久人. 角膜潰瘍に進行した難治性角結膜炎の1例. *日性感染症会誌* 2004; 15(2): 74-6.
- 4) 富田雅之, 大石幸彦. 腎細胞癌における Thymidine Phosphorylase (TdRPase) および核DNA量の臨床病理的検討. *慈恵医大誌* 2004; 119(2): 159-63.
- 5) 林典宏, 浅野晃司, 古田昭, 池本庸, 岸本幸一. 膀胱扁平上皮癌18例の臨床的検討. *日泌会誌* 2004; 95(5): 711-7.
- 6) 佐々木裕, 三木淳, 長谷川太郎, 長谷川倫男, 池本庸, 大石幸彦. 若年性前立腺癌の2例. *泌紀* 2004; 50(3): 207-9.
- 7) 小出晴久, 古田希, 山田裕紀, 伊藤博之, 岸本幸一, 池本庸, 大石幸彦. プレクリニカルクッシング症候群が疑われた16例の臨床的検討. *日泌会誌* 2004; 95(1): 1-7.
- 8) 各務裕, 山口泰広, 長谷川雄一, 三木淳, 長谷川倫男, 清田浩, 池本庸, 額川晋. 肺癌精査中に発見された腎腺腫の1例. *日画像医誌* 2004; 23(3): 96-101.

II. 総説

- 1) 額川晋. 前立腺癌に対するブラキセラピー: 永久挿入密封小線源治療と高線量率組織内照射による一時刺入療法. *泌科* 2004; 17(4): 293-9.
- 2) 岸本幸一. 高齢者の癌一診断—高齢者の再診の診断

- とそのピットホール. *Geriatr Med* 2004; 42(11): 1473-8.
- 3) 鈴木康之. 特集: イラストレティッド泌尿器科手術 18 膀胱瘤の手術. *臨泌* 2004; 58: 147-58.
 - 4) 鈴木康之. 特集: 排尿ケア: こんなときどうする 12 「膀胱内留置カテーテル」. *臨看* 2004; 30(11): 1676-9.
 - 5) 鈴木康之. 特集: 排尿ケア: こんなときどうする 13 「前立腺肥大症の排泄障害」. *臨看* 2004; 30(11): 1680-4.
 - 6) 鈴木康之, 小野寺昭一. 特集: 要介護高齢者の感染症 6 排尿障害患者の尿路感染症・カテーテル留置例. *Geriatr Med* 2004; 42(3): 310-4.
 - 7) 鈴木康之. 薬物療法. プライマリケアのための高齢者尿失禁マネジメント 2004: 48-9.
 - 8) 鈴木康之. 尿失禁治療カテーテル排尿(留置, 間欠). 女性の泌尿器障害と骨盤底再建 2004: 151-60.
 - 9) 長谷川倫男, 大石幸彦, 福田国彦. 3D 画像医学の進歩 腎・泌尿器科領域. *日臨* 2004; 62(4): 781-9.
 - 10) 遠藤勝久, 小野寺昭一. 淋菌感染症に対する薬物療法. *医薬ジャーナル* 2004; 40(3): 86-91.
 - 11) 遠藤勝久. (執筆部分不明). 外科研修なんでも質問箱 100 2004: 104-12.
 - 12) 三木健太. 腎腫瘍に対する MRI ガイド下経皮的凍結治療. *Jpn J Endourol ESWL* 2004; 17(2): 119-26.
 - 6) 山崎春城. (特別講演) PSA と前立腺癌. 地域薬剤合同勉強会. 東京, 2 月.
 - 7) 池本 庸. 前立腺肥大症症例における国際前立腺症状スコア (IPSS) とその日常生活支障度調査. 第 92 回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4 月.
 - 8) 清田 浩. (セミナー) 尿路・性器感染症 慢性前立腺炎の最近の話題. 第 92 回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4 月.
 - 9) 清田 浩, 三木健太, 長谷川倫男, 浅野晃司, 柚須恒, 小野寺昭一, 大石幸彦. パイロニー病に対する体外衝撃波治療. 第 14 回日本性機能学会東部総会. 東京, 2 月.
 - 10) 清田 浩, 小野寺昭一, 額川 晋. 保険診療における慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群に対する診断・治療の現状について. 第 53 回日本感染症学会東日本地方会総会・第 51 回日本化学療法学会東日本支部総会・合同学会, 新潟, 10 月.
 - 11) 清田 浩, 小野寺昭一, 三木健太, 額川 晋. ESWL 術後抗菌薬の使用状況に関する全国アンケート. 第 18 回日本 Endourology・ESWL 学会総会. 岡山, 11 月.
 - 12) Suzuki Y, Takasaka S, Kishimoto K, Suzuki H, Furuta A, Hasegawa Y, Yamada H, Miki J, Numazaki S, Egawa S. Combination treatment with an alpha1-blocker plus an anticholinergic for the patients with suspected bladder outlet obstruction (BOO) concomitant with over active bladder (OAB). *International Continence Society 34rd Annual Meeting*. Paris, Aug.

III. 学会発表

- 1) Egawa S, Suyama K, Miller GJ, Hassan Y, Tazaki E, Takahashi A, Tanaka M, Nakashima J, Sumiyoshi Y, Arai Y, Tsukamoto T, Murai M, Shimazaki J. (ワークショップ) 「前立腺癌の病理—最新の知見—」 Prediction of pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically respectable prostate cancer in Japanese men. 第 92 回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4 月.
- 2) Egawa S. The present status of intermittent androgen suppression therapy in Japan. *Intermittent Androgen Suppression Therapy Workshops with Prof. Bruchofsky*. Tokyo, Sept.
- 3) 額川 晋. (シンポジウム) 総合企画 3 前立腺肥大症を検証する TUR の長期成績. 第 92 回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4 月.
- 4) 額川 晋, 松井喜之, 荒井陽一, 須山一穂, 馬場志郎, 桑尾定仁. 根治的前立腺癌摘除術後の長期成績—PSA failure と overall survival—. 第 92 回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4 月.
- 5) 小野寺昭一. (セミナー) 泌尿器 STD 研究会. 第 92 回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4 月.
- 13) Suzuki Y, Kishimoto K, Takasaka S, Suzuki H, Furuta A, Hasegawa Y, Yamada H, Hasegawa Y, Miki J, Numazaki S. Bone metabolism in benign prostatic hyperplasia (BPH) patients on antiandrogen therapy. *27th Congress of the Societe International d'Urologie*. Honolulu, Oct.
- 14) Suzuki S. Clinical application of urodynamics. *The 2nd All China Neuro-Urology & Urodynamics Training*. Changshi, Sept.
- 15) 長谷川倫男. 泌尿器画像診断「尿路造影」DIP & RP. 第 92 回日本泌尿器科学会総会. 大阪, 4 月.
- 16) 波多野孝史, 伊藤博之. 前立腺肥大症に対する塩酸タムスロシンおよびナフトビジルの即効性に対する検討. 第 5 回西湘泌尿器科懇話会. 神奈川, 8 月.
- 17) 波多野孝史, 伊藤博之, 池本 庸, 額川 晋. (シンポジウム) 前立腺肥大症に対するナフトビジル投与例の長期予後に関する検討. 第 69 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9 月.
- 18) 築田周一, 池本 庸, 岸本幸一, 鈴木康之, 梅津清和, 山口泰広, 浅野晃司, 長谷川倫男, 清田 浩, 額川 晋, 鈴木正章. (シンポジウム) 腎腺腫の 3 例. 第 69 回

日本泌尿器科学会東部総会。東京，9月。

- 19) 築田周一， 瀬川 晋， 岸本幸一。ステージI精巣腫瘍再発症例における臨床および病理学的特性。第92回日本泌尿器科学会総会。大阪，4月。
- 20) 三木健太。(セミナー)腎・副腎の画像診断—これをどう読むか—。第92回日本泌尿器科学会総会。大阪，4月。
- 21) 三木健太。(シンポジウム)前立腺癌に対するI-125を用いたBrachytherapyの初期経験。第29回日本外科系連合学会。東京，7月。
- 22) 三木健太。(フォーラム)前立腺癌のBrachytherapy。第11回東京前立腺癌フォーラム。東京，10月。
- 23) 三木健太，清田 浩，瀬川 晋。前立腺小線源治療の初期経験。第18回日本Endourology・ESWL学会。岡山，11月。
- 24) 三木健太。前立腺癌に対するI-125を用いた小線源療法—治療までの経過を中心に—。第35回泌尿器科手術手技関東地区研究会。東京，8月。

IV. 著 書

- 1) 清田 浩，小野寺昭一。尿路カテーテル関連感染とその対策。ICDテキスト編集委員会編。ICDテキスト：プラクティカルな病院感染制御。大阪：メディカ出版，2004。p.152-5。
- 2) 清田 浩，小野寺昭一。尿路カテーテル関連感染サーベイランス。ICDテキスト編集委員会編。ICDテキスト：プラクティカルな病院感染制御。大阪：メディカ出版，2004。p.56-8。

V. その他

- 1) 鈴木和浩，瀬川 晋。座談会 前立腺癌の早期診断をめぐって。カレントセラピー 2004；22(9)：88-94。

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
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：敷島 敬悟	神経眼科，眼病理，眼腫瘍
助教授：郡司 久人	硝子体，網膜剝離，分子生物学
講 師：高橋現一郎	緑内障，神経眼科，視野
講 師：吉田 正樹	神経眼科，眼球運動，斜視，視機能
講 師：中野 匡	緑内障，視野
講 師：渡辺 朗	硝子体，網膜剝離，視覚電気生理
講 師：林 孝彰	色覚，遺伝子
講 師：三戸岡克哉	角膜，白内障

研 究 概 要

I. 視覚・遺伝子研究部門

(先天色覚異常および遺伝性網脈絡膜疾患の分子生物学・分子遺伝学)

先天赤緑異常に関連している赤・緑視物質遺伝子(以下，赤・緑遺伝子)は，X染色体上(Xq28)に存在し，1つの赤遺伝子の下流に1つもしくは複数存在する緑遺伝子が直列に配列している。今年度は，女性保因者および女性色覚異常の遺伝子診断の可能性について検討した。定量的 polymerase chain reaction (PCR)-single-strand conformation polymorphism 法を用い赤・緑視物質遺伝子の総数を調べ，long-range PCR 法で，赤緑融合遺伝子および緑赤融合遺伝子の検出を試みた。現在までの解析結果で，保因者および色覚異常の遺伝子診断は，第2異常に比べ第1異常で検出率が高かった。

遺伝性網膜疾患のなかで，X連鎖若年網膜分離症(以下XLRS)とEnhanced S-cone syndrome(以下ESCS)は，共通した特徴として黄斑分離を伴う。光干渉断層像(以下OCT)の普及に伴い，黄斑分離の診断は容易になった。申請者は，2002年より本格的に網膜色素変性を含めた遺伝性網膜・視神経疾患の遺伝子型と表現型の関連性について，学内倫理委員会の承認を得て研究を継続してきた。このなかで，特にXLRSとESCSに注目し，視力・視野の経過だけでなく全視野網膜電図(ERG)検査，スペクトラルERG検査，分光感度測定などの解析から病態解明を目指してきた。これまでにXLRSと診断された

4 症例に対し、XLRS の原因と考えられている RS1 遺伝子の変異解析を行った。3 症例で 3 つのミスセンス変異を検出した。このうち、73 番セリンのプロリンへの変異は新規であった。RS1 遺伝子変異が検出されなかった症例の臨床像は、X 連鎖若年網膜分離症のものと同じであった。RS1 遺伝子以外の原因を示唆する重要な証拠 (T. Hayashi et al, 2004) として報告した。一方 ESCS は、ERG 検査で、フラッシュ ERG と錐体 ERG の波形が類似し、青色刺激に対して正常より過剰に反応する疾患として、1990 年に報告された。10 年後の 2000 年に、欧米人を対象とした研究で、その原因として NR2E3 遺伝子変異が報告され、2003 年にはこの遺伝子異常が、網膜色素変性の原因の 1 つであることも示された。NR2E3 遺伝子は、杆体特異的に発現している核内リセプターの 1 つで、杆体の分化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。2004 年、日本人の ESCS で、我が国で初めての新規 NR2E3 遺伝子変異 (p. Q350X) を報告 (Y. Nakamura, T. Hayashi et al, 2004) した。ESCS の OCT で特徴的黃斑分離症の所見 (T. Hayashi & K. Kitahara, in press) を捉え、若年網膜分離症の黄斑部所見に類似していることを報告した。また、これまでに NR2E3 遺伝子変異による網膜色素変性の報告や、ESCS に中心窩下脈絡膜新生血管が合併した症例の報告もあり、病因について不明な点が多い。今後の研究で、ERG 検査及び OCT 検査から ESCS もしくは XLRS が疑われた症例 (ESCS: 2 症例, XLRS: 2 症例) に対し、RS1 および NR2E3 遺伝子解析を行い、表現型と遺伝子型の関連性について研究を継続していく予定である。

II. 眼腫瘍・病理・形態部門

ぶどう膜悪性黒色腫の実験動物モデルは眼球保存療法の利点を評価する際に有用な情報を与えてくれる。Greene melanoma は最も確立された動物モデルで、多くの治療法の評価に用いられている。他にも、家兎の前房内に黒色腫の cell line を移植した実験モデルが報告されている。家兎におけるこれらのヒトぶどう膜悪性黒色腫の実験モデルの長所と短所について概説し、当研究室で使用されている黒色腫細胞の改良型脈絡膜下移植法について報告した。本法によって、巨大な脈絡膜悪性黒色腫の動物モデルを効果的に、効率よく、安定して供給できるようになった。結果的に本改良法は新しい治療法の開発に最適であると考えられた。

網膜と脈絡膜に発生する腫瘍の検眼鏡的特徴に関

する総説を公表した。

早期治療が奏効したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による眼瞼膿瘍の 1 例を報告した。

III. 生化学部門

1. 実験的ぶどう膜炎 (EAU) に対して 0.5% メチルセルロース (MC) に溶解したアトルバスタチンを経口投与することでスタチンの抗炎症効果を検討した。その結果、アトルバスタチン経口投与は EAU の炎症を対照群に比して有意に抑制した。スタチン製剤は血中脂質低下だけではなく内眼炎の治療に有用である可能性がある。

2. 塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor; bFGF) の徐放化システムを用いて、視細胞変性モデルにおける保護効果について調べた。その結果、徐放性 bFGF マイクロスフェアは、視細胞変性モデルにおいて free bFGF より長期の視細胞保護効果を示すことが明らかとなった。その効果は錐体において顕著であった。

IV. 眼球運動部門

フレネル膜プリズムにより、片眼の網膜像を鼻側に移動させ、人工的同側性複視を作成した。そのときの脳皮質活動を functional Magnetic resonance imaging (fMRI) にて検討した。プリズム無し条件と比較し、プリズム有り条件では、背側視覚経路に一致する後頭葉から頭頂葉に広がる賦活と、前頭眼野に一致する中心前回の賦活が観察された。本結果は、複視による異常な空間情報を、開散による眼球運動にて補正しようとする過程を反映するものと推察された。

V. 神経眼科部門

日本人における血管内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子多型と非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) との関連を調べた。Glu298Asp 変異は NAION 患者は正常群と比較して差がなかったが、T(-786)C 遺伝子多型のうち CC が NAION の 15.38% にみられ、正常群と有意な差であった ($p < 0.05$)。

神経眼科疾患における視野検査法と脳神経外科領域における神経眼科的な注意点について概説した。

甲状腺機能亢進症と非特異的な前頭葉病変を合併した頭痛、神経麻痺、脳脊髄液リンパ球増殖症を有する症候群での眼合併症について報告した。吸収試験後の plate-ELISA によって最終診断がえられたイヌ蛔虫による視神経網膜炎の 1 症例を報告した。

従来の磁気共鳴映像法 (MRI) は、側頭葉病変に起因した視覚放射線のワーラー変性を、直接視覚化することができなかった。拡散テンソル画像検査 (DTI) は、新しいテクニックで、白質内での軸索繊維の走行を可視化することができる。機能的 MRI (fMRI) と DTI が、側頭葉病変患者における同名半盲とで視放線と皮質の賦活を同時に評価するために施行された。左の後頭葉皮質が解剖学的に保たれていたにもかかわらず、fMRI は右側でより弱い左側の皮質の賦活を示した。DT tractography は、患側の視放線が後頭葉極に達しないことを示した。我々の技術は、この患者の半盲が視放線のワーラー変性に起因することを示唆することができた。fMRI と DTI は、脳視覚障害の臨床評価に役立った。

VI. 角膜・屈折矯正部門

現在有効とされている殆ど全ての屈折矯正手術 (LASIK・LASEK・PRK・AK・有水晶体眼内レンズ) の中から各症例に最も適している術式を施行している。そのために、角膜拡張症は現在までに当科では認めていない。角膜厚の薄い症例や 10D を超えるような強度近視症例では、有水晶体眼内レンズ挿入手術が適応になることが多い。術後 5 年を経過した結果では、角膜内皮細胞数、前房内炎症ともに病的所見は認めていない。

VII. 白内障部門

現在約 3 mm の創口からの超音波乳化吸引術が主流である。しかし、我々は灌流系と吸引系を別々に分けることにより、1.5 mm 以下の創口 (サイドポート) から、水晶体を乳化吸引する極小切開白内障手術を考案した。本術式は、単に小さい創口から白内障手術が可能というばかりでなく、従来の超音波乳化吸引装置を使用して行えることが可能で、新たに高価で特別な器具を購入する必要がないというメリットがある。

残念ながら、現在は 1.5 mm 以下の創口から水晶体摘出が可能であっても、眼内レンズを挿入するには、2.2~3.0 mm 程度に創口を拡大する必要がある。今後、極小切開白内障手術用に、1.5 mm 以下から眼内レンズを挿入可能になれば、本術式が中心となることが予想される。しかし、未だに完成された術式ではなく、今後も使用器具、および器械の改良をすすめ、より安全で、効率の良い極小切開白内障手術を目指す。

VIII. 緑内障部門

Frequency Doubling Technology (FDT) perimetry と 24-2 stimulus pattern を用いた FDT により通常の静的視野の異常を予測可能か検討した。その結果、通常の静的視野の異常を数年前に FDT や 24-2FDT により予測できた。

静的視野検査のあたらしいプログラムである Swedish interactive threshold algorithm (SITA) と通常の全点閾値検査 (FT) における視野異常の検出能力を検討した。SITA では FT より感度低下部位が浅く測定されていた。

眼底所見と視野の種々のパラメータから緑内障を検出する方法を検討した。正常範囲内にある視野のパラメータでも、眼底所見と組み合わせることで、有効に緑内障が検出できた。

正常日本人と正常白人における Frequency Doubling Illusion (FDI) 応答に対する人種差の有無を検討した。日本人と白人では FDI に対する応答が異なる可能性が示唆された。

眼底写真による新たな緑内障判定法として、乳頭辺縁部の形状から緑内障性視神経乳頭を病期分類する J-DDLS を開発し、その有効性を検討した。既存の判定法よりも、より客観的で再現性があり、緑内障の重症度分類も同時に予測可能であった。

FDT のスクリーニングモード、および閾値検査の陽性例に対し、縦断調査を行い、緑内障の発症予測について検討した。陽性例は陰性例に比べ、より早期に緑内障を発症する可能性が示唆された。

無作為に選ばれた 10,202 人を対象に、FDT とアンケート調査の結果から、視野障害とコンピューターの長時間使用の関連性を検討した。その結果、屈折異常があるものみにコンピューターの長時間使用と視野障害に有意な関連性がみられた。

IX. 電気生理部門

ヒト ERG の b 波のクライテリア振幅から分光感度を測定した。この結果を用いたヒトにおけるマックスウェル視光学系での研究において、心理物理学的に十分に杆体を抑制しうる背景光を用いると ERG では錐体反応のみでなく杆体反応が混入することを ERG の b 波による分光感度より確認した。その理由として、杆体ロドプシンが十分に褪色していなかったこと、網膜内やそれ以降の視路での視覚情報の修飾があること、さらに眼内での刺激光の散乱が原因として考えられた。

X. 糖尿病・網膜硝子体部門

黄斑上膜, 黄斑円孔および糖尿病黄斑浮腫の症例に対しては, トリアムシノロンアセトニドを網膜面に塗布し, 網膜の一部である内境界膜を染色し切除する方法を取り入れている。術前後の視機能評価として, 走査型レーザー検眼鏡を用いた微小視野検査では, 術後3週間ごろより黄斑部の感度上昇を認めるが, 多局所網膜電図では術後1ヶ月ごろ一時的に網膜応答密度は低下を認め, その後上昇することがわかった。黄斑浮腫においては術前後とも網膜感度は低かったが, 必ずしも視力と一致するものではなかった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tatemichi M¹⁾, Nakao T, Tanaka K (Kitasato Univ), Hayashi T²⁾, Nawa T²⁾ (Hitachi Health Centre), Miyamoto T (Adecco Health Support Centre), Hiro H (Koukankai), Sugita T¹⁾ (Toho Univ). Possible association between heavy computer users and glaucomatous visual field abnormalities: A cross sectional study in Japanese workers. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 1021-7.
- 2) Shikishima K. Methods for subchoroidal implantation of Greene melanoma in rabbits. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 79-84.
- 3) Shikishima K, Kitahara K, Inoue K. Ophthalmologic manifestations in headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) syndrome with nonspecific frontal lesions and hyperthyroidism. *Neuroophthalmology* 2004; 28: 112.
- 4) Yoshida M, Ida M¹⁾, Nguyen TH²⁾, Stievenart JL²⁾, Iba-Zizen MT²⁾, Bellinger L²⁾, Nagao T¹⁾ (Tokyo Metropolitan Ebara Hosp), Kikuchi S, Hara T, Kubo H, Shiba T, Kandatsu A, Kitahara K, Cabanis EA²⁾ (C.H.N.O. des XV-XX). Axonal degeneration in optic radiations demonstrated with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroophthalmology* 2004; 28: 25.
- 5) Cabanis EA, Iba-zizen MT, Nguyen TH, Bellinger L, Stienert JL, Yoshida M, Hamard H. Les voies de la vision, de l'IRM anatomique a la physiologie (IRM(f)) et IRM en tenseur de diffusion (IRMTD) ou tractographie Tractographie des voies visuelles: évaluation en routine en imagerie par résonance magnétique. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188: 1153-72.
- 6) Sakai T, Shikishima K, Mizobuchi T, Yoshida Y, Kamada M, Kitahara K. Association between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Neuroophthalmology* 2004; 28: 43.
- 7) Tsuneoka H. Bimanual microincision phacoemulsification for brunescant nuclei. *Cataract & Refractive Surgery Today* 2004; 4: 72-4.
- 8) Hayashi T, Omoto S, Takeuchi T, Kozaki K, Ueoka Y, Kitahara K. Four Japanese male patients with juvenile retinoschisis: only three have mutations in the RS1 gene. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 788-98.
- 9) Omoto S, Hayashi T, Kitahara K, Takeuchi T, Ueoka Y. Autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy in two Japanese families with FZD 4 mutations (H69Y and C181R). *Ophthalmic Genet* 2004; 25: 81-90.
- 10) Hayashi T, Kozaki K, Kitahara K, Kubo A, Nishio Y, Omoto S, Nakamura Y, Watanabe A, Toda K, Ueoka Y. Clinical heterogeneity between two Japanese siblings with congenital achromatopsia. *Vis Neurosci* 2004; 21: 413-20.
- 11) Young TL, Deeb SS, Ronan SM, Dewan AT, Alvear AB, Scavello GS, Paluru PC, Brott MS, Hayashi T, Holleschau AM, Benegas N, Schwartz M, Atwood LD, Oetting WS, Rosenberg T, Motulsky AG, King RA. X-linked cone dysfunction associated with high myopia. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 897-908.
- 12) Aoki Y, Nakano T, Koike T, Kumegawa K, Takahashi G, Kitahara K. Structural and functional parameters for detecting a glaucomatous visual field defects. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 37-42.
- 13) Nakano T, Tatemichi M¹⁾, Kubo H, Takahashi G, Sugita M¹⁾ (Toho Univ School of Medicine), Kitahara K. Possible increase in false-positive results during mass screening for glaucoma using frequency-doubling technology perimetry and new software: comparison with older software. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 43-51.
- 14) Hayashi T, Huang J, Deeb SS. Expression of Rinx/Vsx 1 during postnatal eye development in cone-bipolar, differentiating ganglion, and lens fiber cells. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 93-105.
- 15) 常岡 寛. Micro Incision Bimanual Phaco Surgery. *あたらしい眼科* 2004; 21: 571-6.
- 16) 常岡 寛. 術中合併症の予防と対策—皮質吸引困

難. 臨眼 2004; 58: 84-9.

- 17) 常岡 寛. Refractive Cataract Surgery 極小切開白内障手術. IOL & RS 2004; 18: 372-8.
- 18) 伊藤正臣, 中野 匡, 高橋現一郎, 松島雅人, 北原健二. 非穿孔性線維柱帯切除術およびサイヌソトミーを併用した線維柱帯切除術の術後4年の成績. 眼科手術 2004; 17: 557-62.
- 19) 伊藤正臣, 中野 匡, 高橋現一郎, 浅川晋宏, 佐藤文哉, 北原健二. 進行性多巣性白質脳症による視力障害を初発とした AIDS の1例. 眼科 2004; 46: 479-83.
- 20) 原 崇彰, 西尾佳晃, 上岡康雄, 浪川雄一, 吉田正樹, 北原健二. 右眼に増殖性硝子体網膜症, 左眼に多発裂孔をきたした Kniest dysplasia の一例. 眼科 2004; 46: 725-8.
- 21) 平岡美依奈, 渡辺とよ子, 川上 義, 伊藤 玲, 瀧川逸郎, 鈴木弘隆, 多田 裕, 久保田芳美, 林 良寛, 吉田正樹, 加藤一郎, 西田 朗, 近藤昌敏, 竹内敏雄, 植田俊彦, 宮島 祐, 村松大式, 佐久間泉, 豊口光子, 島義雄, 高田昌亮, 中山玲慧, 保坂篤人, 横山利幸, 長谷川廉, 星 順, 副田敦裕, 豊田美穂子, 斉藤友博. 超低出生体重児における未熟児網膜症: 東京都多施設研究. 日眼会誌 2004; 108: 600-5.
- 22) 南部典彦, 敷島敬悟, 大西弘太郎, 熊谷正弘. 吸収試験後の plate-ELISA によって最終診断がえられたイヌ蛔虫による視神経網膜炎の1症例. 神経眼科 2004; 21: 313-8.
- 23) 田中 格, 林 孝彰, 敷島敬悟, 南部典彦, 高濱倫子, 飯野弘之. 早期治療が奏効したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による眼瞼膿瘍の1例. 眼臨医報 2005; 99: 18-21.
- 24) 神前賢一, 佐野雄太, 戸田和重, 三戸岡克哉, 中村曜祐, 北原健二. Laser in situ keratomileusis 施行眼に発症した両眼網膜剝離の検討. 日眼会誌 2004; 108: 566-71.
- 25) 加藤秀紀, 尾本 聡, 久保寛之, 西尾佳晃, 上岡康雄, 北原健二, 小林 直. ドセタキセルによって涙道閉塞をきたした3例. 臨眼 2004; 58: 1463-6.
- 26) 竹内智一, 田中雄一郎, 浅川晋宏, 神前賢一, 飯田和之, 北原健二, 野地 潤. 前房出血を伴った虹彩毛様体炎後に急速に増殖糖尿病網膜症へ進行した1型糖尿病の1例. 日眼紀 2004; 55: 270-4.
- 27) 林 孝彰, 尾本 聡, 久保朗子, 西尾佳晃, 北原健二. 家系調査から可能であった第1色弱女児の赤・緑視物質遺伝子型の同定. 日眼会誌 2004; 108: 489-95.

II. 総 説

- 1) 北原健二. 身体障害者福祉法. 眼科 2004; 46: 417-21.
- 2) 仲泊 聡, 北原健二. 大脳性色覚異常・視野障害・

立体視異常. Clin Neurosci 2004; 22: 1422-5.

- 3) 敷島敬悟. 網脈絡膜腫瘍. 眼科 2004; 46: 1625-34.
- 4) 高橋現一郎. FDT. 眼科 2005; 47: 293-302.
- 5) 中野 匡. 視野所見と EBM. 眼科 2004; 46: 1143-50.
- 6) 酒井 勉. ようこそ! 眼科研究室へ. 眼ケア 2004; 8: 64-5.
- 7) 吉田正樹, 井田正博. MRI による視覚機能画像検査法 (1). 日医新報 2004; 4183: 33-6.
- 8) 三戸岡克哉. 着色眼内レンズ. あたらしい眼科 2004; 21: 601-5.
- 9) 常岡 寛. 極小切開白内障手術—1 mm の創口で白内障手術を完成させる. 医のあゆみ 2004; 211: 973-8.
- 10) 林 孝彰. 眼科医のための先端医療 VSX1 遺伝子の不思議. あたらしい眼科 2004; 21(12): 1663-5.

III. 学会発表

- 1) 北原健二. (シンポジウム) 角膜から大脳視覚野における情報伝達特性—網膜から視覚中枢にいたる情報伝達特性. 第58回日本臨床眼科学会. 東京, 11月.
- 2) 常岡 寛. 超音波乳化吸引術—いわゆるバイマニユアルシステムを検証する. 第108回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 3) Tsuneoka H. Micro incision cataract surgery should be minimal invasive cataract surgery. American Society of Cataract and Refractive Surgery 2004. San Diego, May.
- 4) Tsuneoka H. How to make micro incision cataract surgery minimally invasive. European Society of Cataract and Refractive Surgery 2004. Paris, Sept.
- 5) Tsuneoka H. Minimally invasive bimanual phaco surgery. American Academy of Ophthalmology 2004. New Orleans, Oct.
- 6) Tsuneoka H. Micro incision cataract surgery. American Academy of Ophthalmology 2004. New Orleans, Oct.
- 7) 敷島敬悟. 他科とも連携すべき症候. 日本眼科医会第48回生涯教育講座. 東京, 7月.
- 8) Shikishima K, Kitahara K, Inoue K. Ophthalmologic manifestations in headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) syndrome with nonspecific frontal lesions and hyperthyroidism. The 15th Meeting of the INOS (International Neuro-ophthalmology Society). Geneva, July.
- 9) 高橋現一郎. (シンポジウム) 青錐体と視覚情報処理. 第108回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 10) 高橋現一郎. (シンポジウム) Frequency doubling

- perimetry (FDT). 第 108 回日本眼科学会総会, 東京, 4 月.
- 11) 高橋現一郎. (シンポジウム)新しい視野計の評価. 第 40 回眼科学学会, 横浜, 9 月.
 - 12) 高橋現一郎. (シンポジウム) FDT は緑内障診断・治療を変えうるか. 第 15 回日本緑内障学会. 新潟, 9 月.
 - 13) 高橋現一郎. (インストラクションコース)新しい視野計 (FDT, Matrix) のみかた—FDT の原理と緑内障性視野異常の予測—. 第 58 回日本臨床眼科学会, 東京, 11 月.
 - 14) 高橋現一郎. (シンポジウム)再手術の適応とタイミング. 第 28 回日本眼科手術学会. 大阪, 1 月.
 - 15) 中野 匡. (シンポジウム) 正常者における Frequency Doubling Illusion (FDI) 応答に対する人種差の検討. 第 108 回日本眼科学会総会. 東京, 4 月.
 - 16) 中野 匡. (シンポジウム) 新しい視野計の評価スクリーニングツールとしての FDT 活用法. 第 40 回日本眼科学学会・第 19 回眼科 ME 学会合同学会総会. 横浜, 9 月.
 - 17) 中野 匡. (インストラクションコース) 神経眼科外来と緑内障外来を行き来した症例. 第 15 回日本緑内障学会. 新潟, 9 月.
 - 18) 中野 匡. (インストラクションコース) 新しい視野計 (FDT, Matrix) のみかた. 第 58 回日本臨床眼科学会. 東京, 11 月.
 - 19) 中野 匡. (シンポジウム)GP 最高. 神経眼科領域の有効性. 第 109 回日本眼科学会総会. 京都, 3 月.
 - 20) 吉田正樹. (シンポジウム)fMRI の臨床応用 2. 第 108 回日本眼科学会総会. 東京, 4 月.
 - 21) 吉田正樹. (シンポジウム)functional MRI (fMRI) Diffusion Tensor Imaging (DTI) による視覚脳機能画像検査法. 第 109 回日本眼科学会総会. 京都, 3 月.

IV. 著 書

- 1) Tsuneoka H. Fundamentals and Basic Experimental Studies of MICS with Ultrasounds. In: Alio J, et al eds. Micro-Incision Cataract Surgery. Clayton: Highlights of Ophthalmology International, 2004. p. 5-11.
- 2) Tsuneoka H. La Evidencia Experimental. In: Ferrandez F, et al eds. Cirugia Microincisional De La Cataract. Madrid: Sociedad Espanola de Cirugia Ocular Implanto-Refractiva, 2004. p. 57-64.
- 3) 北原健二. 色覚. 丸尾敏夫, 久保田伸枝, 深井小久子編. 視能学. 東京: 文光堂, 2005. p. 75-83.
- 4) 敷島敬悟. 神経眼科. 谷 諭編. 知ってるつむりの脳神経外科の常識非常識. 東京: 三輪書店, 2004. p. 328-32.
- 5) 常岡 寛. 核片処理—分割された核片を処理しよう. 黒坂大次郎, 白神史雄編. 白内障手術核分割完全マスター: 速報 トリアムシノロン (眼科インストラクションコース 1). 東京: メジカルビュー社, 2004. p. 70-7.

V. その他

- 1) 常岡 寛. 質疑応答—白内障手術の安全性. 日医新報 2004; 4170: 107.
- 2) Tsuneoka H. Reply-Phakonit : Incisions and use of a pressurized inflow system. J Cataract Refract Surg 2004; 30: 939-40.
- 3) Tsuneoka H. (Skill Transfer Course) Micro incision cataract surgery. American Academy of Ophthalmology 2004. New Orleans, Oct.
- 4) 常岡 寛. (冊子)新たな選択肢 スリープレスバイマニュアル極小切開白内障手術. Ocular Surgery News 2005; 1: 1-15.
- 5) 敷島敬悟. 臨床討議: 乳頭浮腫でみつきり, 多彩な症状を呈した, 甲状腺機能異常を合併した HaNDL の 1 例. 神経眼科 2004; 21: 191-7.

耳鼻咽喉科学講座

- 教授：森山 寛 中耳疾患の病態とその手術的治療、副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術法の開発
- 教授：梅澤 祐二 中耳真珠腫の病態・中耳伝音系の手術的再建
- 教授：加藤 孝邦 頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断
- 助教授：波多野 篤 頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法
- 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：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
- 講師：辻 富彦 中耳疾患の治療・耳管機能の研究
- 講師：富谷 義徳 感染症の研究
- 講師：鴻 信義 鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療
- 講師：飯田 誠 アレルギー疾患の基礎的研究、鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療
- 講師：添田 一弘 身体動揺・平衡機能障害の基礎的・臨床的研究
- 講師：田中 康広 中耳疾患の病態と手術治療、中耳真珠腫の基礎的研究

研究概要

I. 耳科領域

後天性真珠腫の発症・進展機序に関する病理学的検討では、上皮下の間質の肥大により上鼓室腔の粘膜上皮が複雑な構造がみられ、扁平上皮が粘膜上皮に置換されるという興味深い結果が得られた。また真珠腫上皮のバリアー機構の破綻、および基底膜の構造的変化についてもこれまで正常表皮では見られなかった新しい知見を得ることができた。さらに真珠腫では上皮下線維芽細胞の性格が他の部位での線維芽細胞のそれとは異なることも示された。加えて真珠腫上皮が陥凹する機序や上皮の性格などについて人工三次元皮膚を応用した真珠腫モデルを用い検討を行った。

当院で1988年～2003年に行った真珠腫手術につ

いて術後成績の検討において1988～1995年までの聴力改善成績は後天性真珠腫で56.7%である。また真珠腫全体の再発率（遺残性、再形成性）は10.9%であった。1996年以降は真珠腫の病態にあわせた手術法が確立され、その結果術後聴力成績65.3%、再発率5.1%と改善を認めている。また将来の治療戦略として中耳粘膜再生の基礎的実験と臨床応用に向けての実験をはじめとして、真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の研究、安全な手術を行うことを目的としたバーチャルリアリティ技術を用いたナビゲーションシステムの開発も行っている。

慢性中耳炎炎症性疾患の代表的疾患である滲出性中耳炎と乳突蜂巣発育の関係について研究を行い、蜂巣発育の抑制状態にある症例は治療に抵抗することが多いことが理解された。現在中耳粘膜の血流動態とガス換気との関係や成人滲出性中耳炎の成因と病態解明について研究を行っている。

また臨床的には鼓室換気チューブ留置患者において、中耳含気腔圧測定などの特殊検査や耳管機能検査を組み合わせ、最適なチューブ抜去時期の検討を行っている。滲出性中耳炎やアテレクターシスから中耳真珠腫や鼓膜癒着症が形成される過程での耳管と中耳病態との関わり合いにつき検討を行っている。近年鼻すすりや中耳疾患との関与が指摘されるが、中耳真珠腫症例において鼻すすり癖の有無、耳管開放症様の症状の有無についてアンケート調査、鼓膜所見より検討を行っている。中耳真珠腫における耳管の状態を客観的に把握するため、CTを利用したMPR画像により耳管の走行に沿った切断面を設定し、さらにその断面像を耳管ターゲットCTとして作製した。特に、耳管開放症患者と正常者の耳管CTによる形態的差異、バルサルバ手技下での耳管形態について検討を行っている。

昨年度に引き続き、病院内の転倒・連絡事故という医療事故に大きく関連する研究として精神神経科との共同研究である超短時間作動型と短時間作動型睡眠導入剤の内服後の転倒傾向を大規模な人員と日程で、静的・動的に研究を行った。

16個のフォースプレートを応用した動的解析装置を利用して本年度にはフィルム型の圧センサーを応用したHuge MatやMat Scanの開発をてがけた。これらは睡眠実験と臨床患者のデータから有用な検査解析装置になりうる実証されている。

難聴に対して最近では出生直後の聴力スクリーニングが広まってきており、難聴の疑いある乳児に対してABR、COR等の聴力検査、診断、補聴器指導を含む治療および生活指導を行っている。また標準純

音聴力検査, 語音聴力検査, UCL, SISI を測定し, 補聴器適応の診断, 補聴器の長所, 短所の説明など補聴器指導, フィッティングを行っている。信州大学との提携にて遺伝性難聴を精査している。

II. 鼻科領域

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡手術の全体的な術後評価では, 術後6ヶ月~約12年間の期間で症状改善度は非常に良好な結果を得ている。また鼻副鼻腔疾患はもとより, 眼窩, 頭蓋内疾患に内視鏡下手術が応用されている。さらにシェーバシステムを用いた powered surgery やナビゲーションシステムを利用した computer assisted surgery を積極的に導入し解剖学的メルクマールが消失した再手術例, 難治症例に対しても的確にかつ安全な手術を行っている。術前後の慢性副鼻腔炎の臨床の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, 保存的治療, 手術的治療前後を上記の因子に照合してきた。今後, 術後所見の stage 分類の確立を検討している。

最近増加傾向にある副鼻腔粘膜中に好酸球浸潤が浸潤した症例は難治性であり, そのような副鼻腔炎を好酸球性副鼻腔炎と提唱した。術前に好酸球性副鼻腔炎を把握するために内視鏡による病態分類と好酸球顆粒蛋白の eosinophil cationic protein (ECP) を計測しており, 術前の重症度の高度なものや ECP 高値例では明らかに術後の予後不良であり, その臨床的特徴を評価している。一方では欧米にて好酸球浸潤の強い副鼻腔炎と真菌との関連 (Allergic fungal sinusitis) が指摘されており日本における罹患状況を検討している。

基礎的研究として, 副鼻腔粘膜における種々のサイトカインやケモカインを免疫組織学的に検討したところ, 好酸球の活性化や組織への遊走に関する分子の発現が増強している症例は手術後の経過が不良であった。また, 副鼻腔粘膜に存在する好酸球はアポトーシスの延長を呈しており, さらなる障害の一因であると推測した。また包括的に遺伝子発現解析が可能な DNA マイクロアレイ (GeneChip) を用いて慢性副鼻腔炎における予後不良因子の網羅的な解析を行ったところ, 自然免疫に関する分子の発現が気管支喘息合併症例などの難治性症例において減弱していた。

さらに近年アレルギー疾患の発症に関して SNP などの遺伝子配列の個体差以外に, 遺伝子を含むゲノム構造の変化も関与することが報告されており, しかもこの様な遺伝子配列以外のゲノム構造のエピ

ジェネティックな変化は環境により影響を受け, その状態が長い時間が持続することが判明してきた。そこで, 鼻アレルギーの病態形成因子の解明を目的として, 通年性アレルギー性鼻炎症例と正常例の下鼻甲介から培養した線維芽細胞を包括的に遺伝子発現解析することによって, 細胞の表現型と臨床病型の関連を比較検討したところ, 多くの遺伝子発現のパターンがアレルギーの有無によって異なっていた。

アレルギー性鼻炎に対する治療の評価として, Quality of Life (QOL) スコアを用いた評価法が普及しつつある。従ってアレルギー性鼻炎に対する薬物療法や手術療法の治療効果の指標として, 従来の症状重症度 (symptom score) に加えて QOL スコアによる評価を日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ) を用いて行った。その結果 QOL スコアは症状重症度との相関性が認められ, 本評価法は治療効果の指標として有用であることが確認された。スギ花粉は平成12年より平成15年まで4年連続して大量飛散が続き, 平成16年春はスギ花粉飛散数が非常に少ない状況であった。そこで連続大量飛散後の少量花粉飛散年におけるスギ花粉症患者血清特異 IgE 抗体値の推移について検討した。その結果, 少量飛散年では特異 IgE 抗体値は大量飛散前のレベルにまで戻ることが確認された。

III. 頭頸部腫瘍領域

頭頸部癌の治療に直結する因子としては, ① 診断 ② 患者因子(身体的因子, 職業, 患者のニーズ) ③ 標準的治療 ④ 予後因子が挙げられる。

① 診断に関しては, 狭帯化 RGB filter 内臓 narrow band imaging (NBI) system を用いた電子内視鏡検査の登場により, 喫煙歴・飲酒歴・食道癌の既往などの high risk 群における咽喉頭異常感症例や, 頭頸部領域における second primary のがん腫早期発見に大きく寄与するものと考え, 今後, その臨床応用に関する検討を進める。

② 患者因子 ③ 標準的治療 ④ 予後因子に関しては, EBM (evidence-based medicine) に基づく標準的治療の確立のため多施設における治療ガイドラインを考慮しこのガイドラインの検討に協力している。一方患者のニーズも多様化してきており, 進行癌であっても機能温存を重視した治療選択のケースも多く, こうしたケースに対しては化学療法と放射線療法の同時併用療法を主体としての治療を行っている。下咽頭・喉頭がん進展症例に対して経口抗がん剤である S-1 と放射線治療との併用療法を外来

通院にて行い良い結果を得ている。

IV. 音声・嚥下機能に関する研究

現在まで多くの Professional Singer に手術および voice training を行ってきた。その 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、声帯の形態的变化の観察と音響分析を併用することにより、音声医学の観点から長期的にアドバイスをしている。

痙攣性発声障害は非常に稀な疾患だが、近年増加しつつある。世界的にみて治療の第一選択はボツリヌムトキシンの声帯筋内注射であるが、我が国では未だ認められていない。このため今の所喉頭外来では、大学倫理委員会の承認を得て臨床研究という形式でボツリヌス治療を行っている。

嚥下障害の診療において、ビデオ嚥下造影やファイバースコープによる嚥下機能の評価を行い、その検査所見にもとづいて嚥下訓練にあたっている。現在の研究課題は、嚥下造影などの検査における、嚥下障害の重症度評価や治療効果の判定、嚥下機能改善手術の適応の判断などに有用な客観的指標について検討することである。また誤嚥性肺炎の発症に関して、睡眠時の嚥下機能についての研究を開始した。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

睡眠呼吸障害が疑われた患者に対し、終夜睡眠ポリグラフ検査および Acoustic Rhinometry, Rhinomanometry を用いて鼻腔抵抗・鼻腔形態についての検査を行い(2003年5月~2004年12月)、鼻呼吸障害が睡眠呼吸障害の重症度に与える影響について検討した。これらのデータから多変量解析を行った結果、重症度予測式の有意な要因となったのは、肥満度、年齢、鼻腔容積であった。この検討において、鼻腔容積が小さいほど AHI が高い、すなわち睡眠呼吸障害が重症化しやすいという結果が得られた。

「点検・評価」

耳科領域(中耳疾患、平衡障害、聴覚障害)に関しては、中耳手術の新たな手技の開発や成績の評価を行った。同時に真珠腫の病態や癒着性中耳炎の成因ならびに治療において、中耳粘膜機能や耳管機能などについて臨床統計などの研究が計画どおりに行われた。基礎面では中耳粘膜再生の研究、表皮細胞の三次元培養法の確立など行えた。また森山の日本耳鼻咽喉科学会の宿題報告では高い評価を得た。同時に国内外の学会よりシンポジウムやパネルへの参

加要請も増えている。両側高度難聴者に対する人工内耳植え込み術は順調に推移し、現在まで8例を経験した。

また鼻科領域については、Gene Chip を用いた鼻茸の網羅的遺伝子解析を行い、難治化の要因の検討を行った。当教室で開発した内視鏡下鼻内手術(ESS: Endoscopic Sinus Surgery)の術式の適応拡大を行い、眼窩壁骨折、下垂体手術、鼻・副鼻腔腫瘍なども対象疾患とし得た。また Navigation surgery も多数経験できた。海外から高い評価をうけ講演要請が多く、多数の国内外の耳鼻咽喉科医師が見学や訪れ、本学への留学希望が多い現状である。またアレルギーの分野では学内や国内のアレルギー研究施設との連携で、スギ花粉症の治療や好酸球の研究も行えた。当教室で開発された ESS の普及のため、全国から医師 32 名の参加のもと手術研修会を開催した(2004年で第12回を数える)。また韓国の医師のための ESS 研修会も 2004年で第8回目が開催され 14名の参加があった。

頭頸部腫瘍領域では免疫治療へ端緒となる研究が順調に進んでいる。血管内治療(interventional radiology: IVR)の頭頸部癌への応用を行うと同時に、化学療法同時併用放射線療法を行い、機能温存を図る工夫も行っている。また外来での治療が可能な内服薬の治験にも取り組んでいる。

また睡眠時無呼吸においては精神神経科、呼吸器外科、歯科などと総合的な診断と治療を行うべく体制が病院内で整った。また顎顔面形態について画像処理を行い、軟組織と骨組織の点から分析を行った。また文部省科研費も基盤研究、若手研究と計9題が交付を受けた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakajima T, Hayama T, Okushi T, Nagatomo M, Ohkawa, T (Tokyo Dental College), Ohta F, Matsuwaki Y, Asaka D, Chiba S, Endo M. Approach to obstructive sleep apnea syndrome at Tokyo Dental College Ichikawa General Hosp. Bull Tokyo Denta Coll 2004; 45: 181-7.
- 2) Takeda T¹⁾, Ishigami K¹⁾, Hoshina S¹⁾, Ogawa T¹⁾, Handa J¹⁾, Nakajima K¹⁾, Shimada A¹⁾, Nakajima T, Regner CW¹⁾ (Tokyo Dental College). Can mouthguards prevent mandibular bone fractures and concussions? A laboratory study with an artificial skull model. Dent Traumatol 2005; 21: 134-40.

- 3) Taruishi M¹⁾, Terashima K¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ), Yamazaki M, Ishii M, Kitamura K, Yamamoto N. Role of follicular dendritic cells in the early HIV-1 infection: *In vitro* model without specific antibody. *Microbiol Immunol* 2004; 48: 693-702.
- 4) Haruna S, Sawada K, Nakajima T, Moriyama H. Relationship between pediatric sinusitis and middle turbinate pneumatization—ethmoidal sinus pyocele thought to be caused by middle turbinate pneumatization—. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 375-9.
- 5) Haruna S, Nakanishi M, Otori N, Moriyama H. Histopathological features of nasal polyps with asthma association: an immunohistochemical study. *Am J Rhinol* 2004; 18: 165-72.
- 6) Nakanishi M, Haruna S, Wada K, Otori N, Moriyama H. Outcome of frontal mucocele marsupialization: Endonasal and external approaches. *Am J Rhinol* 2004; 18(4): 247-52.
- 7) Iida M, Kojima H, Miyazaki H, Manome Y. Enhancement of cyclophosphamide sensitivity in squamous cell carcinoma transfected with cytochrome P 450 2B1. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 22-7.
- 8) Tanaka Y, Koido S¹⁾, Xia J¹⁾, Ohana M¹⁾ (¹Dana Farber Cancer Institute), Liu C²⁾, Cote GM²⁾, Sawyer DB²⁾, Calderwood S²⁾, Gong J²⁾ (²Boston Univ). Development of antigen-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in MHC class I-deficient mice through CD4 to CD8 conversion. *J Immunol* 2004; 172: 7848-58.
- 9) Tanaka Y, Koido S¹⁾, Ohana M¹⁾ (¹Dana Farber Cancer Institute), Liu C²⁾, Gong J²⁾ (²Boston Univ). Induction of impaired antitumor immunity by fusion of MHC class II-deficient dendritic cells with tumor cells. *J Immunol* 2005; 174: 1274-80.
- 10) Gong J¹⁾ (¹Dana Farber Cancer Institute), Koido S²⁾, Kato Y²⁾, Tanaka Y, Chen D²⁾, Jonas A²⁾, Galinsky I²⁾, DeAngelo D²⁾, Avigan D²⁾, Kufe D²⁾, Stone R²⁾ (²Boston Univ). Induction of anti-leukemic cytotoxic T lymphocytes by fusion of patient-derived dendritic cells with autologous myeloblasts. *Leuk Res* 2004; 28(12): 1303-12.
- 11) Homma T¹⁾, Kato A¹⁾, Hashimoto N¹⁾, Batchelor J¹⁾, Yoshikawa M, Imai S²⁾, Wakiguchi H²⁾, Saito H^{1,2)} (²RIKEN Research Center for Allergy and Immunology), Matsumoto K¹⁾ (¹National Research Institute for Child Health and Development). Corticosteroid and cytokines synergistically enhance toll-like receptor 2 expression in respiratory epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 463-9.
- 12) Matsuwaki Y, Nakajima T, Nakagawa M (Junten Univ), Kuno K, Iimura J, Okushi T, Shintani M¹⁾, Moriyama H, Ishikawa T¹⁾ (¹Tokyo Dental College). Evaluation of missing fundamental phenomenon in the human auditory cortex. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 208-11.
- 13) Nakamura H (Kochi Univ), Higashikawa F¹⁾, Miyagawa K¹⁾, Nobukuni Y¹⁾, Endo T, Imai T, Ozasa K (Kyoto Prefl Univ), Motohashi Y (Akita), Matsuzaki I²⁾, Sasahara S²⁾ (²Tsukuba Univ), Hatta K (Junten Univ), Ogino K (Kanazawa Univ), Eboshida A¹⁾ (¹Hiroshima Univ). Association of single nucleotide polymorphisms in the eosinophil peroxidase gene with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 40-3.
- 14) Nakamura H (Kochi Univ), Matsuzaki I¹⁾, Sahara S¹⁾ (¹Tsukuba Univ), Hatta K (Junten Univ), Endo T, Imai T, Ozasa K (Kyoto Univ), Motohashi Y (Akita Univ), Ogino K (Kanazawa Univ), Eboshida A (Hiroshima Univ). Higher sense of coherence as a psychological factor responsible for elevated natural killer cell activity in patients with cedar pollinosis. *J Phys Fit Nutr Immunol* 2004; 14: 25-32.
- 15) Okushi T, Matsuwaki Y, Nakajima T, Iimura J, Nakagawa M (Junten Univ), Shintani M¹⁾, Moriyama H and Ishikawa T¹⁾ (Tokyo Dental College). Evaluation of missing fundamental phenomenon with auditory selective attention in the human auditory cortex. *Int Congr Ser* 2004; 1270: 370-3.
- 16) 森山 寛, 小島博己, 志和成紀, 田中康広, 宮崎日出海, 吉田隆一, 谷口雄一郎, 弛緩部型真珠腫に対する適切な術式選択の基準について. *耳鼻展望* 2005; 48(1): 18-27.
- 17) 中島庸也, 小島純也, 浅香大也, 葉山貴司, 杉田記代子 (東京歯科大). 耳性髄液漏を疑わせた乳児反復性髄膜炎の1症例—乳児IgG3欠損症の1症例—. *日耳鼻感染症研会誌* 2004; 22: 124-9.
- 18) 石井正則. 空間識と動揺病—空間識の変化による実験的動揺病とその発症過程の考察—. *Equilibrium Res* 2004; 63: 67-80.
- 19) 波多野篤, 大橋正嗣, 中村将裕, 月館利治, 米本友明, 三谷幸恵, 梅澤祐二. 当科における声門下狭窄症例の臨床的検討. *耳鼻展望* 2004; 47: 292-30.

- 20) 柳 清. 喘息および副鼻腔気管支症候群に対する副鼻腔手術の治療とその管理. 都耳鼻会報 2005; 116: 39-44.
- 21) 野原 修, 中村将裕, 丹羽洋二. スギ花粉症初期療法における第2世代抗ヒスタミン薬の投与法に関する検討. 同愛医誌 2004; 23: 16-21.
- 22) 鴻 信義. 慢性副鼻腔炎手術後のマクロライド療法. Jpn J Antibiot 2005; 58(suppl A): 119-22.
- 23) 太田史一, 遠藤 誠, 千葉伸太郎, 佐野真一, 佐野典子, 大櫛哲史, 部坂弘彦, 森山 寛. 披裂軟骨切除術を要した両側声帯外転障害を有する睡眠時無呼吸症の1例. 耳鼻展望 2005; 48: 33-40.
- 24) 谷口雄一郎, 千葉伸太郎, 山口展正, 遠藤 誠, 和田弘太, 森脇宏人, 森山 寛. Nasal CPAP 使用時に耳管開放症の症状を呈した睡眠時無呼吸症の1症例. 耳鼻展望 2005; 48(1): 41-5.
- 25) 和田弘太, 森脇宏人, 遠藤 誠, 谷口雄一郎, 太田史一, 千葉伸太郎, 宮脇剛司. 睡眠呼吸障害を認めたApert症候群の1例. 耳鼻展望 2005; 48: 53-9.
- 26) 遠藤 誠, 千葉伸太郎, 和田弘太, 谷口雄一郎, 太田史一, 大櫛哲史, 中島庸也, 森山 寛. 終夜睡眠ポリグラフ検査と簡易検査の比較検討. 耳鼻展望 2004; 47(6): 424-31.
- 27) 丹羽洋二, 野原 修, 福田佳三, 中村将裕. 耳下腺MALTリンパ腫の一例. 耳鼻展望 2004; 47(4): 231-6.
- 28) 鈴木理恵, 鴻 信義, 春名眞一. 蝶形洞内髄膜瘤の1例. 耳鼻展望 2004; 47(2): 30-4.
- 29) 力武正浩, 石井正則, 須田稔士, 石井彩子, 歌橋弘哉. 経口的内視鏡下喉頭蓋嚢胞摘出術について. 耳鼻展望 2004; 47(6): 438-42.
- 30) 中山次久, 鴻 信義, 加藤孝邦. 前篩骨洞に発生した髄膜腫の1症例. 耳鼻展望 2004; 47(4): 237-42.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 術式の選択(その2). 鼓室形成術 私のコツ・私の工夫. ENTONI 2004; 36: 7-12.
- 2) 加藤孝邦, 斎藤孝夫, 波多野篤, 飯塚雄志, 清野洋一, 飯野 孝, 青木謙祐, 小林雅夫, 兼平千裕. 下咽頭癌 喉頭温存治療. 頭頸部癌 2004; 30(3): 468-74.
- 3) 加藤孝邦, 波多野篤, 斎藤孝夫, 清野洋一. 上顎全摘術. 頭頸部外 2005; 15(1): 17-22.
- 4) 今井 透. 花粉情報の現状と将来 花粉情報の現状と将来. アレルギーの臨 2004; 24(5): 417-8.
- 5) 中島庸也. 急性中耳炎と中耳ドレナージ. 日医新報 2004; 4179: 19-26.
- 6) 春名眞一. 鼻性髄液漏. 手術範囲と術式. JOHNS 2004; 20(9): 1737-43.
- 7) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. ENT

Today 2004; 14: 1-3.

- 8) 鴻 信義. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科手術とクリニカルパス 一眼窩壁骨折整復術一. JOHNS 2004; 120: 1091-4.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. (Luncheon Seminar) ESS: Concepts and clinical practice. 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. Tokyo, Apr.
- 2) 森山 寛. (宿題報告)中耳真珠腫の病態と治療. 第105回日本耳鼻咽喉科学会. 広島, 5月. [日耳鼻会報 2004; 107(4): 287-8]
- 3) Moriyama H. (Panel Discussion) Complications and their management in ESS. 20th ERS & 23rd ISIAN. Istanbul, June.
- 4) Moriyama H. (Roundtable Discussion: Pathogenesis of cholesteatoma) The role of inflammation in pathogenesis of cholesteatoma. 7th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Hague, June.
- 5) Moriyama H. (Instruction Course) Pearls and Pitfalls in the management of difficult to treat sinus disease. AAO-HNS. New York, Sept.
- 6) 森山 寛. (特別講演)内視鏡下鼻内手術(ESS)をめぐって. 第5回上気道疾患研究会. 横浜, 10月.
- 7) Okushi T, Nakajima T, Chiba S. Effect of tonsillar hypertrophy on sleep breathing disorders in Japanese patients. 3rd Sleep Respiration Forum. Taipei, Mar. [3rd Sleep Respiration Forum in Taipei 2005; 38]
- 8) 加藤孝邦. (スポンサードセミナー)下咽頭癌における喉頭温存治療. 第28回日本頭頸部腫瘍学会. 福岡, 6月. [頭頸部腫瘍 2004; 30(2): 182]
- 9) 加藤孝邦. 効率的な手術のための臨床解剖一副鼻腔一. 日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会. 岡山, 11月.
- 10) 加藤孝邦. (シンポジウム)上顎洞手術術式をめぐって一上顎全摘術一. 第15回日本頭頸部外科学会. 新潟, 1月. [第15回日本頭頸部外科学会予稿集 2005; 61]
- 11) 波多野篤, 青木謙祐, 飯野 孝, 飯塚雄志, 斎藤孝夫, 加藤孝邦, 森山 寛. 内視鏡を補助的に使用した前頭蓋底手術症例. 第28回日本頭頸部腫瘍学会. 福岡, 6月. [頭頸部腫瘍 2004; 30: 224]
- 12) 春名眞一. (イブニングシンポジウム: アスピリン不耐症)アスピリン不耐症と好酸球性副鼻腔炎. 第54回日本アレルギー学会. 横浜, 11月.
- 13) 春名眞一. 画像診断～症状・所見に応じた適切な選択～鼻副鼻腔. 第18回日耳鼻専門医講習会. 岡山, 11月.

- 14) 小島博己, 志和成紀, 宮崎日出海, 鈴木理恵, 吉田隆一, 森山 寛. 後天性真珠腫の臨床病態—後天性真珠腫(一次性)について—. 第14回日本耳科学会. 京都, 10月. [Otol Jpn 2004; 14(4): 506]
- 15) 田中康広, 小島博己, 谷口雄一郎, 和田弘太, 森山寛. 三次元培養皮膚を用いた実験的真珠腫モデルの作製. 第14回日本耳科学会. 京都, 10月. [Otol Jpn 2004; 14(4): 410]
- 16) 鴻 信義. (シンポジウム)慢性副鼻腔炎術後のマクロライド療法. 第11回マクロライド新作用研究会. 東京, 7月.
- 17) 鴻 信義. (特別講演)鼻科領域手術の最前線. 耳鼻咽喉科地域医療研究会. 東京, 8月.
- 18) 千葉伸太郎. (シンポジウム: いびき・睡眠時無呼吸症候群の診療ガイドラインをめぐる)成人の睡眠障害—治療について—. 第17回日本口腔・咽頭科学会. 神戸, 9月. [口腔咽頭科2004; 17(1): 7]
- 19) 吉川 衛. (シンポジウム)第40回鼻科学基礎問題研究会「鼻アレルギー病態形成因子と治療戦略」. 第43回日本鼻科学会. 東京, 9月. [日鼻科会誌2004; 43(3): 247]
- 20) Tsukidate T, Nakajima T¹⁾, Baba N¹⁾, Moriyama H, Saito H¹⁾ (¹⁾National Research Institute for Child Health and Development). Induction of Macrophage-Derived Chemokine (MDC/CCL22) in human CD4+ T cells by Th2 cytokines. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS. Montreal, July.
- 2) 春名眞一. 画像診断—症状・所見に応じた適切な選択. 鼻・副鼻腔. 2004 第18回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会. 岡山, 11月. [第18回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会テキスト2004; 121-5]
- 3) 柳 清. 内視鏡下鼻内手術における合併症. 東邦大学大学院講義. 東京, 3月.
- 4) 今井 透. 病態・治療 Q & A アレルギー性鼻炎・花粉症 ここ10年のスギ花粉の飛散状況についてお教えください. 臨のあゆみ2004; 62: 17.
- 5) 石井正則. 飛行機酔い—動揺病—. 石井正則監修. 米国内航空医学協会 (FAA) 航空医学ビデオ. 2004.

IV. 著 書

- 1) 石井正則. 鼻の病気はこれで治せる. 東京: 二見書房, 2004.
- 2) 中島庸也. 扁桃炎, 扁桃周囲炎/扁桃周囲膿瘍, 口蓋扁桃炎/アデノイド, 咽頭炎. 新星出版社編. 家庭医学事典: 知りたいことがすぐわかる. 改訂第2版. 東京: 新星出版社, 2004. p. 592-7.
- 3) 中島庸也. 口内炎, 口腔カンジダ症, 味覚障害. 新星出版社編. 家庭医学事典: 知りたいことがすぐわかる. 改訂第2版. 東京: 新星出版社, 2004. p. 606-8.
- 4) 石井正則. 航空性中耳炎. 岸本誠司編. 耳鼻咽喉科診療プラクティス13: 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の外傷と異物. 東京: 文光堂, 2004. p. 74-6.
- 5) 齋藤孝夫. 咽頭・喉頭癌. 佐藤哲男監修. わかりやすい疾患と処方薬の解説2005. 東京: アークメディア, 2005. p. 375-7.

V. その他

- 1) 森山 寛. (サテライトセミナー会議録)側頭骨手術解剖実習. Otol Jpn 2004; 14(4): 653.

麻 醉 科 学 講 座

教授：谷藤 泰正	MAC, 肝・腎障害
教授：根津 武彦	集中治療, 心臓麻酔
助教授：近江 禎子	局所麻酔
講師：羽尻 裕美	ペインクリニック
講師：正木 英二	麻酔機序
講師：瀧浪 将典	安全管理
講師：尾崎 雅美	呼吸, 肺循環
講師：藤原千江子	呼吸モニター
講師：三尾 寧	循環薬理

研 究 概 要

I. 臨床研究

1. 経皮炭酸ガスモニターの評価

手術室および回復室の患者において、経皮炭酸ガスモニター(ラジオメータ製 TCM3 およびリンデ製 TOSCA)、呼気炭酸ガスモニター(デーテックス製 Ultima) および経鼻炭酸ガスモニター(日本光電製 TG-920P)の精度を Bland and Altman 分析を用いて比較した。測定の精度は高い順に経皮炭酸ガスモニター、呼気炭酸ガスモニター、経鼻炭酸ガスモニターであった。

また耳介で測定する経皮炭酸ガスモニター(リンデ製 TOSCA)の、初期に一時的に測定値が上昇する現象について調査を行った。気管挿管による全身麻酔下の成人の左右の耳介に経皮炭酸ガスモニター(リンデ製 TOSCA)のセンサーを貼付した。設定温 42 度では測定開始から 8.2 ± 1.1 分(平均 \pm 標準偏差, $N=5$)後をピークとする 44 ± 5.5 mmHg に達する数値の上昇がみられその後低下し 19 ± 1.3 分後には安定し 39 ± 4.0 mmHg となった。初期の 15 分間を 45 度に設定しその後 42 度とした他方のセンサーでは 8 ± 1.7 分($N=8$)後に 38 ± 4.0 mmHg で安定した。初期に設定温を上昇させることにより安定な測定が可能であった。

2. 小児患者における術後の精神的ストレス

小児にとって、病院や手術は“恐ろしいもの”であり、術後の行動障害を高率に引き起こすことが知られている。この研究では、全身麻酔をうけた小児患者 200 例を対象に、術後(1, 6, 12 ケ月)3 回のアンケート調査を実施し、多変量解析を用いて、術後行動障害の予測因子を求めた。現在結果を解析中である。

II. 基礎研究

1. 痛刺激による脊髄レベルでの神経伝達物質放出に対する、鎮静・鎮痛剤・揮発性吸入麻酔薬の作用について

疼痛侵害刺激は A δ や C ファイバーのような痛覚軸索を特異的に活性化し、脊髄後角へ投射している。その際、様々な神経伝達物質が脊髄後角において一次ニューロンより放出される。特に疼痛伝達物質であるサブスタンス P の放出は神経の脱分極をトリガーし、C 線維からの input に対する反応や wind up を増強し、痛覚過敏などの原因となる。放出されたサブスタンス P は NK1 レセプターに結合後、internalization を引き起こす。それゆえに NK1R internalization の定量化は内因性サブスタンス P 放出の測定法となる。そこで、強い侵害刺激によって生じた脊髄後角の NK1R internalization と c-Fos(神経活動)を、免疫蛍光染色法を用いて評価した。そしてこれらに対する鎮痛、鎮静剤(プロポフォール, ペントバルビタール, オピオイド), 吸入麻酔薬(イソフルレン, セボフルレン)の抑制作用を調べた。オピオイドは全身投与、髄腔内投与で internalization, c-Fos 発現を抑制したが、イソフルレン, セボフルレンは c-Fos 発現のみを抑制した。以上より、オピオイドは脊髄レベルにおいて一次ニューロンからのサブスタンス P の放出を抑制し、神経活動を抑制するがイソフルレン, セボフルレンは別の機序で脊髄レベルでの神経活動性を抑制すると考えられた。

2. 先取り鎮痛のシナプス、細胞内レベルでの作用機序解明と麻酔法への応用

先取り鎮痛の細胞内のメカニズムは不明である。本研究では、三叉神経脊髄路核を含む脳スライスを作製し、グルタミン酸やカプサイシンなどを直接投与し、37°C でインキュベートしたスライスからタンパク質を抽出した後、ウエスタンブロット法にて MAPK ファミリーの活性を調べた。その後、同様のスライスを作製し、局所麻酔薬を使用した場合と比較してどのように MAPK の活性が抑えられるかを調べた。現在までに、MAPK ファミリーのうち ERK, JUNK, p38 の活性を調べたが、ERK, JUNK は活性化するが p38 は活性化しないという知見を得た。最近の報告では痛みに関して p38 の活性が最も関係している可能性があると言われているが、我々の実験では p38 に関してはカプサイシンに対しては活性化しなかった。問題点として脳スライスが作成の段階で死亡してしまう事が多く、結果が出るまでその死亡が判らない事である。そのため、脳

保護のため4°C, 20°Cなどでインキュベイトした低温モデルを新たに検討している。

3. β_1 -blockerが吸入麻酔薬のMACに及ぼす影響

短時間作用型 β_1 -blockerである塩酸ランジオロール及びエスモロールの、犬における吸入麻酔薬のMACへの影響を調べた。また、その作用部位の特定するために脳脊髄液への薬剤移行を測定した。年齢約1.5歳、体重10~13kgの雄性ビーグル犬4頭を使用した。ランジオロール投与群(low dose 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, high dose 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), エスモロール投与群(low dose 0.3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$, high dose 0.9 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$)に分けて測定を行った。麻酔はマスクによる100%酸素・セボフルランのみによる緩徐導入、挿管、麻酔維持を行った。MACの測定は、呼気ガス濃度が15分以上一定に安定した後、tail clamp法(1分間)で行った。セボフルランMACはランジオロール群、エスモロール群ともにcontrol, low dose, high doseにおいて有意差は認められなかった。両薬剤の血液から脳脊髄液への移行は、ランジオロールでlow dose, high dose共に20%, エスモロールでは50%の移行をしたが、セボフルランMACには影響がみられなかった。以上より β_1 -blockerが脳内に移行しても、MACに影響を及ぼさないことが示唆された。

4. 麻酔薬の細胞興奮抑制機構に関する研究

この研究の最終目標は、麻酔薬の作用機序を解明することであり、そのために脳スライスを用いて中枢神経系のシナプス伝達および細胞興奮制御機構について、電気生理学的解析を試みた。まず、中枢神経系のほとんどのニューロンを抑制(脱分極)する吸入麻酔薬が、橋青斑核のノルアドレナリン作動性ニューロンだけは一過性に興奮させる、ということを用いて、脳スライスにおけるパッチクランプ法を用いて証明した。しかも、この現象は、吸入麻酔薬であるセボフルランで最も強く、静脈麻酔であるプロポフォールやペントバルビタールではまったく生じなかった。このような一過性興奮は、青斑核においてのみ観察され、周囲の感覚・運動に与える神経系ではまったく見られなかった。

「点検・評価」

麻酔科の研究目標は、科全体として、臨床研究と基礎研究のバランスをとることにおいている。その意味では、現時点では、基礎研究のほうが臨床研究よりも量・質の面で上まわっている。今後は、豊富な臨床症例をもとにした、臨床研究にも力を入れる

べきだと考える。基礎研究では、麻酔科単独で研究を行うには、時間・設備・研究費の面で不足しがちである。さらに、それだけでなく、基礎系の先生方の知識・技術を取り込まないと、英文論文になりにくいという現実がある。今後は、これまで以上に、基礎系の教室との交流を深め、共同研究という形をとって行きたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Masaki E, Kawamura M, Kato F. Attenuation of gap-junction-mediated signaling facilitated anesthetic effect of sevoflurane in the central nervous system of rats. *Anesthe Analg* 2004; 98: 647-52.
- 2) Masaki E, Yamazaki K, Hori S, Kawamura M. [^3H] α , β -methylene ATP binding to P2X purinoceptor is unaffected by volatile anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 221-5.
- 3) Masaki E, Shoji K, Saito H, Yamazaki K, Kawamura M. Effect of volatile anesthetics on steroidogenesis in isolated bovine adrenocortical fasciculate cells. *J Pharmacol Sci* 2004; 93: 210-3.
- 4) Masaki E, Saito H, Shoji K, Matsushima M. Postoperative analgesic effect of epidural neostigmine and plasma cortisol and IL-6 responses. *J Clin Anesth* 2004; 16(7): 488-92.
- 5) Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Amaki Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Comparative effects of bupivacaine and ropivacaine on intracellular calcium transients and tension in ferret ventricular muscle. *Anesthesiology* 2004; 101: 888-94.
- 6) Shoji K, Saito H, Masaki E. Epidural neostigmine Co-administered with ropivacaine does not improve stress responses or postoperative pain status. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 91-6.
- 7) Saito H, Shoji K, Masaki E. Effects of continuous epidural infusion of neostigmine on postoperative pain status and inflammatory responses. *Jikeikai Med J* 2005; 52: 7-13.
- 8) 桜井淑男, 小幡 徹, 堀口 徹, 鳥海和弘, 鹿瀬陽一, 谷藤泰正. 食道癌, 肺癌患者の周術期血中エンドカンナビノイドの変動について. *日集中治療医学会誌* 2004; 11: 143-4.
- 9) 鹿瀬陽一, 加藤尚彦, 小幡 徹, 西田英明, 堀口 徹, 笠井健司, 正木英二, 谷藤泰正. 敗血症患者の酸化ストレスの推移. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2004; 8(1): 84-8.

II. 総 説

- 1) 正木英二, 齊藤洋一, 小笠原幹英, 大橋伸介, 金子健二郎. 気管挿管時に筋弛緩薬あるいはスタイレットを使用する意義. 日臨麻会誌 2004; 24(4): 162-8.

II. 学会発表

- 1) 尾崎雅美, 鳥海和弘, 加賀谷慎, 井上大輔, 田中正史, 蓼 英和. 日帰り経尿道的前立腺切除術に対する脊椎麻酔施行後の硬膜穿刺後頭痛の発生率について. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 2) 河村優子, 鹿瀬陽一, 庄司和広, 村山雄一, 阿部俊昭, 谷藤泰正. 脳血管内手術とクリッピング手術の比較. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 3) 照井貴子, 松田苑生, 太田修司, 藤原千江子, 香川草平, 谷藤泰正. 術後回復室における経鼻呼吸炭酸ガス分圧測定の有用性の検討. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 4) 松田苑生, 小崎佑吾, 河村優子, 安藤和美, 藤原千江子, 谷藤泰正. 経鼻終末呼吸炭酸ガスモニターを用いた慢性閉塞性肺障害合併患者の開腹術の麻酔管理. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 5) 長沼恵子, 近江禎子, 柴崎敬乃, 三尾 寧, 小野沢裕史. 巨大腹部腫瘍に対する麻酔管理—7 症例の報告— . 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 6) 太田修司, 吉川 衛, 庄司和広, 杉崎正志, 谷藤泰正. 鼻内前処置に使用するエビネフリンおよびフェニレフリンの鼻粘膜収縮から観た至適濃度の検討. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 7) 甫母章太郎, 平林万紀彦, 安藤和美, 井上大輔, 羽尻裕美, 谷藤泰正. 脊髄癆に伴う疼痛にオピオイドが著効した一例. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 8) 鹿瀬陽一, 河村優子, 高尾洋之, 村山雄一, 阿部俊昭, 谷藤泰正. 手術室内に開設した脳血管内治療センター. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 9) 木田康太郎, 照井貴子, 太田修司, 藤原千江子, 香川草平, 谷藤泰正. 回復室における経皮的炭酸ガス分圧測定の有用性の検討. 日本麻酔科学会第 51 回学術集会. 名古屋, 5 月.
- 10) 小崎佑吾, 木口貴夫, 内海 功, 松田苑生, 平林万紀彦, 甫母章太郎. ペインクリニックに於ける東洋医学の検討. 日本ペインクリニック学会第 38 回大会. 東京, 7 月.
- 11) Masaki E, Yasui Y, Saito H, Mio Y, Kato F. Esmolol facilitates inhibitory neurotransmission in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus of the rat. ASA 2004 Annual meeting. Las Vegas, Oct.
- 12) Akai R, Kaneko M, Utsumi I, Takinami M, Tanifuji Y. Longitudinal study about postanesthetic mental damage of pediatric patients. ASA 2004 Annual meeting. Las Vegas, Oct.
- 13) Yasui Y, Shoji K, Kato F, Masaki E. Sevoflurane affects multiple membrane conductance underlying excitability control in the locus coeruleus of the rat. ASA 2004 Annual meeting. Las Vegas, Oct.
- 14) 内海 功, 羽尻裕美, 安藤和美, 木口貴夫, 谷藤泰正. 気象変化と痛みの相関性について. 第 24 回日本臨床麻酔学会. 大阪, 10 月.
- 15) 湯本正寿, 松田苑生, 木田康太郎, 内海 功, 小崎佑吾, 藤原千江子, 香川草平, 谷藤泰正. 2 種類の非侵襲的炭酸ガス分圧測定を併用したプロポフォール鎮静下硬膜外併用脊椎麻酔の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会第 24 回大会. 大阪, 10 月.
- 16) 小崎佑吾, 安藤和美, 大友博之, 谷藤泰正, 首藤義幸. 整形外科手術における駆血帯使用前後の血液凝固能の変化についての検討. 第 24 回日本臨床麻酔学会. 大阪, 10 月.
- 17) 岩井健一, 生田目英樹, 根津武彦, 鹿瀬陽一, 瀧川和俊, 陳劉一, 谷口正幸. 術中肺血栓症を発症し, 外科的血栓除去術を要した一症例. 日本臨床麻酔学会. 大阪, 10 月.
- 18) 鹿瀬陽一, 齊藤敬太, 岩井健一, 堀口 徹, 岡本靖久, 根津武彦, 谷藤泰正. 敗血症患者の内因性大麻の推移からみた新たな治療の方向性. 第 32 回日本集中治療医学会学術集会. 東京, 2 月.
- 19) Kase Y, Tanifuji Y. Removing endogenous cannabinoids using direct hemoperfusion therapy with polymyxin-B immobilized fiber in septic patients. IARS 79th Clinical & Scientific Congress. Honolulu, Mar.
- 20) Ota S, Utumi I, Takinami M, Tanifuji Y. Effect of landiolol, a new ultra short-acting beta-blocker, on minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. IARS 79th Clinical & Scientific Congress. Honolulu, Mar.
- 21) 木田康太郎, 河村優子, 齊藤洋一, 庄司和広, 正木英二, 谷藤泰正. 呼吸不全患者に対して, 鎮痛薬にデクスメトミジンを使用して安全に管理できた症例. 第 17 回日本老年麻酔学会. 金沢, 3 月.

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
助教授：猪飼 哲夫	リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、骨・関節疾患
講師：安保 雅博	リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、高次脳機能、運動生理

研究概要

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

Photothrombosis 手法を用い右感覚運動野に脳損傷を生じさせるこのモデルラットは非常に高い生存率を示し、損傷部位の浮腫は作成後 6 時間以内に安定し、また感覚運動野の損傷により生じる左下肢麻痺は有意差を持って損傷作成後 10 日で完全回復することを報告してきた。今回はこのモデルラットを用いて、麻痺の回復した下肢筋の評価を行った。下肢筋の中で soleus muscle のみがコントロールと比べ湿重量ならびにタイプ I の断面積の増加が見られた。脳の可塑性の影響と考えられた。

II. 失語症

ブローカー失語ならびにウエルニッケ失語からの完全回復例に対して、復唱課題を用いて FMRI を施行し、健常者と比較することにより、回復に関わる部位同定を行った。両失語症患者とも右半球のみの賦活が見られ、言語機能が右半球に移っていることが示唆された。

III. 高齢者における下り傾斜面の障害物越え歩行の四次元解析

転倒はスリップやつまずきにより体のバランスを崩すことにより生じる。そこで、転倒しやすい条件下である下り坂において、高齢者の障害物越え歩行を解析し、平地及び若年者の結果と比較して高齢者の転倒予防対策を検討した。

平均年齢 70 歳の健常高齢男性 13 名と平均年齢 24 歳の健常若年男性 12 名を対象とした。約 3 m の平地または下り傾斜角 5 度の斜面上で、被験者に自由歩行させ 3 歩目で越えるように障害物を設置した。赤外線カメラを用い反射マーカの位置を捉え、被験者の動きをコンピューター上で解析した。

足部クリアランスは下り坂と平地、高齢者と若年者間において差はなかった。歩幅は平地よりも下り坂で、また高齢者のほうが若年者に比べ短縮していた。高齢者は若年者に比べ股関節の最大伸展は小さく、足関節の背屈は大きく底屈が小さかった。体幹の前屈は下り坂よりも平地が、若年者よりも高齢者のほうが大きかった。歩隔は高齢者のほうが短かった。以上の結果より、高齢者でもある程度の適応は認めるが、転倒のリスクは高いと考えられた。高齢者の転倒を予防するためには、歩容の改善や関節可動域の拡大の必要性が示唆された。

IV. クエン酸ネブライザーによる喉頭感覚および反射的咳嗽力の検討

誤嚥性肺炎を生じる原因として、喉頭感覚の低下と気道異物に対する反射的咳嗽力低下が挙げられる。安全に摂食を開始するための指標として、喉頭感覚の定量的評価と反射的咳嗽力の測定が必要と考えられる。指標の基準値を作成するため、クエン酸溶液ネブライザーを使用し喉頭感覚および反射的咳嗽力の検査を行った。対象は健常成人男性 14 名、女性 11 名。はじめに最大吸気後の随意咳嗽による peak cough flow (PCF) を測定し、その後 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30% の濃度の各クエン酸溶液ネブライザー吸入を行った。全例において随意的咳嗽の PCF は、反射的咳嗽の PCF に比べ有意に高値であった。反射的咳嗽の PCF はクエン酸濃度間で有意差はみられなかった。全例で 10% 以下の濃度で初発咳嗽を生じた。今後症例数を増やし嚥下障害患者との比較検討を行うことにより摂食開始の新たな指標として利用可能と考えられた。

V. 小型三次元加速度計を用いた歩行評価の臨床的有用性の検討

小型の三次元加速度計を使用した歩行の評価は、既存の歩行分析機器による評価と比較すると簡便で、安価に行うことができる。また、非拘束で測定環境の制約も少なく、臨床場面において活用が期待できる。

健常成人の自由歩行を小型三次元加速度計と床反力計で同時に計測し、得られた加速度波形、床反力波形を比較検討し、加速度計による歩行評価の臨床的有用性を検討した。その結果、加速度計により測定された加速度の上下成分、前後成分については良好な再現性を得られた。加速度波形、床反力波形それぞれから求めた歩行周期、立脚時間は統計学的に一致し、加速度波形単独から踵接地、爪先離地、歩

行周期、立脚期、遊脚期が特定され、歩行の推進、制動についても評価することが可能となった。このことから、小型三次元加速度計を用いた簡便な歩行評価は臨床場面で有用であると考えられた。

VI. 原発性脳腫瘍入院患者におけるリハビリテーション効果に関する研究

脳腫瘍の発生頻度は、脳腫瘍全国集計調査に登録された症例数と人口動態統計（厚生労働省）によると、人口10万人あたり年間8人～10人とされている。近年、脳腫瘍の治療技術の進歩に伴いADLおよびQOLの向上にリハビリテーション（以下リハ）の早期介入が重要視されているが、本邦での報告は見当たらない。Huang, O'Dellらは、急性期リハ施設入院中における脳腫瘍患者のFunctional Independence Measure（以下FIM）、FIM efficiency（以下FIMe）を検討し、脳外傷、脳卒中患者の両者ともに差がなかったとした。本研究は、その結果をふまえて入院リハ効果について、急性期加療を終えた原発性脳腫瘍患者の機能予後について後方視的に検討した。特に病理学的診断から神経膠腫群、髄膜腫群についての入院期間、入院時のFIMおよびFIMeを比較検討した。

VII. 心臓手術後の心臓リハビリテーションの現状—アンケート調査

1999年に全国の心臓外科医に心臓手術後の心臓リハビリテーション（以下心リハ）についてアンケート調査を行った。その結果、術後の心リハを行っている施設はほぼ半数で、残りの半数は、人員不足や施設の都合により行っていなかった。そこでその後約5年経過したので、その後の状況を調査した。対象は日本胸部外科学会の認定施設のうち任意の262施設で、アンケート用紙を郵送し、郵送で回収した。回答率は54.2%であった。心臓術後の心リハは66%の施設で行われていた。心臓リハは誰が行っているかという質問に、理学療法士64%、看護師51%、心臓外科医20%、循環器内科医14%、リハ科医9%であった。心臓リハは誰が行うのが良いかという質問に、理学療法士85%（前回回答64%）、リハ科医54%（57%）、循環器内科医42%（48%）、看護師41%（47%）、心臓外科医15%（23%）という回答であった。理学療法士は前回に比べ21%も増加しており、医師、看護師だけでなく、理学療法士によるリハの必要性・有用性がさらに認識されてきていた。

VIII. 健常者嚥下における食道入口部通過の左右差

健常成人109人を対象に40% w/v 硫酸バリウム溶液5mlの嚥下造影を施行、正面像を検討し、食道入口部通過の左右差を反映していると考えられる、上部食道造影パターン分類を考案した。造影パターンは梨状窩通過直下での左右差より左（右）梨状窩のみ通過、左（右）梨状窩優位通過、両側梨状窩通過に大分類した。さらに上部食道内で左右に分かれて流れる造影剤の合流の有無から細分化し、合計13種類の造影パターンを定義した。両側梨状窩通過のパターンに分類された対象者が60%で、40%は左右差のあるパターンに分類された。左右差がある場合には、左優位の造影パターンに分類されることが多かった。

IX. リハビリテーション専門病院における脳外傷リハビリテーション—就労・就学予後予測因子の検討—

リハビリテーション（以下リハ）専門病院における脳外傷者の就労及び就学予後予測因子を検討した。対象は2000年7月～2003年6月の3年間に神奈川県リハ病院を退院した脳外傷者204名（平均年齢39.4歳、男性175名、女性29名）。入院時診療録より後方視的に、対象者の①急性期の脳外傷重症度分類、②受傷後2ヶ月・当院入院時・退院時のGOS、③当院入院時のMMSE、④当院入院時FIM、⑤当院退院時転帰を、電話調査により、⑥当院退院後1年～4年経過時の就労加状況について、それぞれ調査した。当院退院後1～4年経過時、204名中154名（75.5%）が追跡可能で、就労群34名（22.1%）、福祉就労群19名（12.3%）、非就労群101名（65.6%）。就労予後予測に有用な因子として、受傷後2ヶ月・当院入院時のGOS、当院入院時年齢、当院入院時MMSE、当院入院時FIMなどが挙げられた。

「点検・評価」

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

損傷部位周囲をDNAチップを使用し解析評価し、検討をする。また、臨床応用に向けて基盤を作っていく。

II. 失語症

失語症の訓練効果について検討をする。また、経時的変化を検討する。

III. 高齢者における下り傾斜面の障害物越え歩行の四次元解析

研究により高齢者における転倒リスクの解明と対策が検討できた。今後は性差について、脳卒中患者などの障害者の転倒対策について検討していく予定である。

IV. クエン酸ネブライザーによる喉頭感覚および反射的咳嗽力の検討

検査の再現性および加齢による影響、嚥下障害患者と健常者の比較を行う必要がある。嚥下障害患者の嚥下造影検査や嚥下内視鏡検査の所見を検討し、ベッドサイドでの摂食訓練の指標や誤嚥性肺炎予防の基盤を作っていく。

V. 小型三次元加速度計を用いた歩行評価の臨床的有用性の検討

小型三次元加速度計を用いた歩行評価は臨床場面で有用であると考えられた。今後は小型三次元加速度計の特徴を生かして、測定環境の制約を受けない長時間歩行のモニタリング・評価システムの開発などを検討していきたいと考えている。

VI. 原発性脳腫瘍入院患者におけるリハビリテーション効果に関する研究

入院リハによりどの腫瘍群でもFIMの総点は向上することがわかった。FIMの認知項目では、神経膠腫群が入院時とともに髄膜腫群に比べ低値であった。しかし入院期間、入院時のFIMの総点数、FIM効率のすべてにおいて2群間に差はなかった。

VII. 心臓手術後の心臓リハビリテーションの現状—アンケート調査

短い入院期間で退院させ、元の生活を送れるようにするためには、体力低下の予防、合併症の予防、早期離床など日常生活動作も含めたチームによる広義のリハが必要とされてきている。

VIII. 健常者嚥下における食道入口部通過の左右差

左右差の生じる理由は、下咽頭流入量の左右差が、下咽頭収縮圧や食道入口部開口状態に影響を与えている可能性や、正中よりやや左を走行する上部食道の解剖学的位置などが考えられたが、さらなる解剖学的・機能的な理由を踏まえた検討が必要である。

IX. リハビリテーション専門病院における脳外傷リハビリテーション—就労・就学予後予測因子の検討—

今後の課題として、①画像所見の無いびまん性軸索損傷者の客観的診断、②神経心理学的検査には表れない社会的行動障害の客観的評価、③リハビリテーション医療・身体障害者福祉と精神医療・

精神保健福祉分野との連携、などが挙げられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takehara I, Chu J¹⁾, Schwartz I¹⁾, Aye HH¹⁾ (Hosp of the Univ of Pennsylvania). Motor unit action potential (MUAP) parameters affected by editing duration cursors. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004; 44: 265-9.
- 2) Takehara I, Jennifer C. Pharynx and oesophagus evaluation during the swallow using helical computerized tomography. *Disabil Rehabil* 2004; 26(12): 733-8.
- 3) Takehara I, Jennifer C¹⁾, Tung-Chou Li¹⁾, Schwartz I¹⁾ (Hosp of the Univ of Pennsylvania). Reliability of quantitative motor unit action potential parameters. *Muscle Nerve* 2004; 30(1): 111-3.
- 4) Abo M, Senoo A¹⁾, Watanabe S¹⁾, Miyano S, Doseki K, Sasaki N, Kobayashi K (Tokyo Women's Medical College), Kikuchi Y¹⁾, Yonemoto K¹⁾ (Tokyo Metropolitan Univ of Health Science). Language-related brain function during word repetition in post-stroke aphasics. *Neuroreport* 2004; 15(12): 1891-4.
- 5) Abo M, Miyano S, Eun SS, Yamauchi H. Histochemical characterization of skeletal muscles in rats with photochemically-induced stroke. *Brain Inj* 2004; 18(10): 1017-24.
- 6) Abo M, Suzuki M, Senoo A¹⁾, Miyano S, Yamauchi H, Yonemoto K¹⁾, Watanabe S¹⁾ (Tokyo Metropolitan Univ of Health Science), Edstorm L (Karolinska Hosp). Influence of isoflurane concentration and hypoxia on functional magnetic resonance imaging for the detection of bicuculline-induced neuronal activation. *Neurosignals* 2004; 13(3): 144-9.
- 7) 瀬田 拓, 稲田晴生, 安保雅博, 杉本 淳, 宮野佐年. 正常嚥下の検討により考案された「上部食道造影パターン分類」の信頼性. *日摂食嚥下リハ会誌* 2004; 8(2): 127-34.
- 8) 橋本圭司, 保坂俊晴¹⁾, 村野政則¹⁾ (世田谷区立岡本福祉作業ホーム玉堤分場), 大橋正洋, 宮野佐年. 身体障害者通所授産施設「玉堤分場」における高次脳機能障害者の利用実態調査. *J Clin Rehabil* 2004; 13(4): 378-82.
- 9) 瀬田 拓, 稲田晴生, 安保雅博, 杉本 淳 (城山病院), 宮野佐年. 嚥下造影正面像における健常者上部食道の造影パターン分類—食道入口部通過の左右差—.

- リハ医 2004 ; 41(5) : 307-12.
- 10) 岡本隆嗣, 橋本圭司, 大橋正洋, 宮野佐年. 復職を妨げた高次脳機能障害を診断しえたびま慢性軸索損傷の1例. 総合リハ 2004 ; 32(6) : 583-7.
 - 11) 岡本隆嗣, 橋本圭司, 大橋正洋, 宮野佐年. 外傷性脳損傷長期支援システムとしての再評価入院プログラムの検討. リハ医 2004 ; 41(6) : 413-20.
 - 12) 渡邊 修¹⁾, 安保雅博, 菊地吉晃¹⁾, 妹尾淳史¹⁾, 来間弘展(越谷市立病院), 宮野佐年, 米本恭三¹⁾(¹都立保健科学大学). 手指対立運動に関するページング音の影響—機能的MRIによる前補足運動野および補足運動野賦活について—. リハ医 2004 ; 41(7) : 472-8.
 - 13) 瀬田 拓, 安保雅博. 安易な摂食開始により合併した誤嚥性肺炎によって嚥下訓練を拒絶するようになったパーキンソン病の1例. J Clin Rehabil 2004 ; 13(8) : 766-7.
 - 14) 西 将則, 船越政範, 猪飼哲夫, 車椅子・座位保持装置外来における粗大運動能力分類システム(GMFCS)の有用性の検討—脳性麻痺児の評価について—. リハ医 2004 ; 41(8) : 548-54.
 - 15) 瀬田 拓, 安保雅博. 感染症をきっかけに障害が重度化したムコ多糖症患者の母親の心理的問題—機能維持への強い使命感に対し十分な対応ができなかった例—. J Clin Rehabil 2004 ; 13(10) : 952-3.
 - 16) 岡本隆嗣, 橋本圭司, 大橋正洋, 中地照子¹⁾, 石井明美¹⁾(¹神奈川リハ病院), 宮野佐年. EuroQOLを用いたリハビリテーション病院入院患者の健康関連QOLと費用対効果. リハ医 2004 ; 41(10) : 678-85.
 - 17) 小山照幸. 心臓リハビリテーション リハビリテーション医学との新たな連携—心臓手術後の心臓リハビリテーションの現状 アンケート調査から—. リハ医 2004 ; 41(10) : 654-9.
 - 18) 上久保毅, 大橋正洋, 橋本圭司, 岡本隆嗣, 宮野佐年. 外傷性脳損傷における言語性IQ低下因子についての検討. 脳と神 2004 ; 56(11) : 952-6.
 - 19) 渡邊 修¹⁾, 米本恭三¹⁾(¹都立保健科学大学), 大橋正洋, 宮野佐年. 脳外傷者リハビリテーションの費用対効果解析—病院リハから地域リハへ—. リハ医 2004 ; 41(11) : 761-7.
 - 20) 大橋正洋, 橋本圭司, 岡本隆嗣, 渡邊 修(都立保健科学大学), 上久保毅. 高次脳機能障害を持つ脳外傷者への専門病院におけるリハビリテーション. リハ医 2004 ; 41(11) : 751-7.
 - 21) 岡本隆嗣, 橋本圭司, 大橋正洋, 宮野佐年. 蘇生後脳症: 機能予後と問題点. リハ医 2004 ; 41(12) : 868-74.
 - 22) 岡本隆嗣¹⁾, 青木重陽¹⁾, 小林美佐子¹⁾, 藤森弘子¹⁾, 橋本圭司(東京医科歯科大学), 大橋正洋¹⁾(¹神奈川リハ病院). 在宅介護を希望する重度障害者への家族教育. 総合リハ 2005 ; 33(3) : 247-56.
 - 23) 渡邊 修¹⁾, 米本恭三¹⁾, 中嶋真理子(調布ドリ—ム), 一場道緒¹⁾(¹東京都立保健科学大学), 安保雅博, 宮野佐年. いわゆる高次脳機能障害者に対する地域リハビリテーションの試み. 認知神経学 2005 ; 7(1) : 59-65.

II. 総 説

- 1) 猪飼哲夫. 脳卒中後の大腿骨頸部骨折 オーバービュー. J Clin Rehabil 2004 ; 13(4) : 304-8.
- 2) 宮野佐年. 心筋梗塞と運動療法. 痛みと臨 2004 ; 4(2) : 39-45.
- 3) 渡邊 修(都立保健科学大学). 前頭葉障害. J Clin Rehabil 2004 ; 13(5) : 421-8.
- 4) 小山照幸, 宮野佐年. 食道癌手術とリハビリテーション. Med Rehabil 2004 ; 41 : 44-50.
- 5) 高田耕太郎, 安保雅博. 前庭機能障害と協調運動障害のリハビリテーション. 神経内科 2004 ; 60(6) : 644-51.
- 6) 大橋正洋. 歩行障害の解析とリハビリテーション. 神経内科 2004 ; 60(6) : 592-9.
- 7) 猪飼哲夫. (特集 高齢者の転倒を考える) 高齢者における転倒の要因と対策. 福祉のまちづくり研究 2004 ; 6(1) : 1-5.
- 8) 植松海雲. 脳卒中片麻痺患者に対する金属支柱付き短下肢装具とプラスチック短下肢装具の種類と選択の目安. Med Rehabil 2004 ; 48 : 26-32.
- 9) 猪飼哲夫. 筋萎縮と筋力低下. 日医師会誌 2004 ; 132(11) : 1397-400.
- 10) 猪飼哲夫. 肩の痛み. 痛みと臨 2004 ; 5(1) : 55-9.
- 11) 西 将則, 武原 格, 猪飼哲夫. 脳卒中患者の食事・更衣・整容時の自助具. Med Rehabil 2004 ; 49 : 33-7.

III. 学会発表

- 1) Hashimoto K, Otsuka Y (Traumatic Brain Injury Association NANA), Ono Y (Kumon Toru Research Institute of Education), Miura Y (Showa Women's Univ), Watanabe S (Tokyo Metropolitan Univ), Ohashi M. Effectiveness of cognitive training by paper drills issued by Kumon Institute of Education in adult with traumatic brain injury. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 118]
- 2) Watanabe S¹⁾, Yonemoto K¹⁾(¹Tokyo Metropolitan Univ), Ohashi M, Hashimoto K, Abo M, Miyano S. Outpatient rehabilitation program for persons with traumatic brain injury. Japanese-

Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 121]

- 3) Okamoto T, Hashimoto K, Ohashi M, Miyano S. Computer imaging in 12 diffuse axonal injury cases. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 122]
- 4) Abo M, Yamauchi H, Yonemoto K¹⁾, Watanabe S¹⁾ (1Tokyo Metropolitan College of Health Science), Miyano S. Characterization of the early brain lesion in the rat evaluated by MRI and motor recovery using behavioral methods. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 135]
- 5) Ohashi M, Ito H¹⁾, Adachi Y¹⁾, Takayama M, Maruta K (1Kanagawa Rehab Hosp). A Locked-in-syndrome patient due to TBI, who has been followed for 23 years. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 17]
- 6) Takekawa T¹⁾, Uemastu M, Abo M, Eun SS, Miyano S, Mihara M¹⁾, Fuyuki H¹⁾ (1Tokyo Medical Univ Hosp). A case of paraneoplastic limbic encephalitis. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 45]
- 7) Eun SS, Miyano S, Otake Y, Hattori A, Suzuki N, Chang-il Park¹⁾, Park ES¹⁾ (1Yonsei Univ College of Med). The changes of three-dimensional ankle kinematics in children with cerebral palsy between before and after BTX-A injection. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 61-2]
- 8) Ikai T, Otake Y, Hattori A, Suzuki N, Kumazawa Y, Miyano S. 4D analysis of downhill walking when stepping over obstacles of different heights. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine. Kyoto, Apr. [New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia 2004 : 65]
- 9) 佐々木信幸, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 大脳深部血管障害における遠隔効果. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S163]
- 10) 中澤征人, 高田耕太郎, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 入院

脳血管障害患者における心電図異常と心合併症. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S236]

- 11) 鈴木 禎, 曾田玉美¹⁾, 矢野光秋¹⁾, 相馬有美¹⁾, 加藤和奈¹⁾, 宮野佐年, 原田敦子¹⁾ (1都立豊島病院), 巷野昌子. 患者家族参加のケースカンファレンスを試みて. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S213] 49]
- 12) 船越政範, 西 将則, 大山輝夫¹⁾, 川田英樹¹⁾ (1とちぎリハセンター), 宮野佐年. 若年脳血管障害患者のリハビリテーション. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S251]
- 13) 片桐伯真, 藤島一郎¹⁾, 高橋博達¹⁾ (1聖隷三方原病院). 静岡県における高次脳機能障害相談窓口の試み (第2報) 静岡県における相談事業の成果と課題. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S260]
- 14) 菅原英和, 鄭 健錫, 音 琴勝 (中伊豆リハセンター), 稲田晴生, 宮野佐年. 回復期リハビリテーション病棟における転倒事故調査. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S266]
- 15) 鄭 健錫, 稲田晴生, 音 琴勝 (中伊豆リハセンター), 菅原英和, 宮野佐年. 非外傷性脊髄損傷の機能予後に関する調査. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S283]
- 16) 辰濃 尚, 小林健太郎, 青木重陽, 宮野佐年. 当院における回復期リハビリテーション病棟の現状と検討. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S296]
- 17) 小林健太郎, 辰濃 尚, 青木重陽, 宮野佐年. 当院における回復期リハビリテーション病棟. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S296]
- 18) 杉本 淳 (城山病院). 発症後数年経過し ADL 全介助に近い状態にもかかわらずリハビリテーションが有効であった症例の検討. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S337]
- 19) 巷野昌子, 鈴木 禎, 小林一成 (東京女子医大), 宮野佐年. 脳腫瘍患者のリハビリテーションの現状. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004 ; 41 (SUPPL) : S360]

IV. 著 書

- 1) 猪飼哲夫. 物理療法. 日本臨牀 増刊: 関節リウマチ一成因研究から治療の新時代へ. 大阪: 日本臨牀社,

V. その他

- 1) 武原 格. ペンシルバニア大学病院およびフィラデルフィア小児病院におけるリハビリテーション. J Clin Rehabil 2004; 13(4): 354-7.
- 2) 道関京子. 全体構造法による失語症訓練. The JIKEI 2004; 6: 8-9.
- 3) 船越政範. 回復期リハビリテーション病棟紹介とちぎりリハビリテーションセンター. J Clin Rehabil 2004; 13(12): 1148-52.
- 4) 辰濃 尚. 回復期リハビリテーション病棟紹介—大塚病院—. J Clin Rehabil 2005; 14(3): 290-3.

内 視 鏡 科

- | | |
|-----------|--|
| 教 授：田尻 久雄 | 消化器内視鏡診断・治療，胆
膵内視鏡診断と治療 |
| 助教授：貝瀬 満 | 消化器内視鏡診断・治療，
<i>H. pylori</i> ・消化管発癌の基
礎的臨床的研究 |
| 講 師：角谷 宏 | 胆道内視鏡，門脈圧亢進症
の画像診断 |
| 講 師：加藤 智弘 | 消化器内視鏡診断・治療，
Peyer's patch，特に M 細
胞を中心とした消化管免疫
機構 |
| 講 師：鈴木 武志 | 消化器内視鏡，消化器癌・
大腸腫瘍の診断及び治療，
赤外線内視鏡 |

研 究 概 要

I. 上部消化管および咽頭悪性疾患に関する研究

1. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究

食道癌，胃癌を早期に発見し正確な診断をすることは，適切な治療を選択，実行する上で重要である。従来の内視鏡診断に加え，以下の新たな取り組みを行っている。

1) 狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システムを併用した拡大内視鏡観察：80 倍の拡大観察に特殊な光源システムを併用したもので，粘膜表層の微細模様や毛細血管を観察できる。生検によらない胃癌の組織型・深達度診断や病巣の進展範囲の診断，Barrett 食道における癌の発生源地としての特殊円柱上皮の同定に関して検討し，それらの成果はすでに国内外の学会，論文にて報告している。

2) 超音波内視鏡下穿刺，吸引法：食道，胃の粘膜下腫瘍，縦隔や腹部の腫大リンパ節など内視鏡では直視下に観察が不可能な病変に対し，超音波画像で病変を確認しながら針を穿刺して細胞を直接採取し，病変の組織診断をする超音波内視鏡下穿刺，吸引法を行い，安全性ならびに有用性を評価している。

3) Optical coherence tomography (OCT)

光干渉技術による生体の精密断層像撮像装置 (OCT) が国内で初めて本施設に導入された。現在，基礎的および臨床的研究を行っている。内視鏡を介して使用できるプローブが開発され，超音波内視鏡 (EUS) 以上に，組織構築に一致した詳細かつ正確な

断層画像が得られることが期待されている。現在、胆道・膵疾患を中心に検討中であるが、表在型食道癌など消化管癌の深達度診断についても検討を進めている。

2. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡治療に関する研究

近年、内視鏡診断技術や治療用処置具の向上により、内視鏡治療可能な早期胃癌、食道癌の症例が増加している。内視鏡治療の発展に寄与すべく以下の研究を行っている。

1) 内視鏡的粘膜切除術 (EMR) の適応拡大: 早期胃癌については EMR の絶対適応に加え、潰瘍非合併の低分化型腺癌、20 mm 以上の粘膜内の高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例の適応拡大について、病理学的背景をもとに検討を行っている。食道癌では、リンパ節転移の解析から、上皮内癌 (m1)、粘膜固有層癌 (m2) まだが EMR の適応であるが、粘膜筋板癌 (m3) および sm1 に対する適応について検討している。

2) 新しい機器を用いた治療: multi-bending scope (M-scope) は従来の内視鏡に可変構造が追加されたもので、胃体部小弯および大弯、噴門部など、従来の内視鏡では治療困難であった部位に有効であることを報告した。さらに、拡大観察機能をもつ M-scope を用いることにより、安全で確実な内視鏡治療を行う検討を前向きに行っている。また、最近では挙上および左右可動鉗子が M-scope に追加装着された特殊なスコープを開発し、先進的内視鏡治療を目指し、臨床研究を推進している。

3. 胃癌と *Helicobacter pylori* の関与に関する研究

Helicobacter pylori (*H. pylori*) と胃癌の密接な関連は、疫学的・実験的・臨床的にも明らかとなっており、日常的に胃癌臨床に携わる当科においては、必要不可欠な研究テーマである。そこで我々は、東芝病院研究部との共同研究により、胃発癌と *H. pylori* の関連を明らかにすべく実験を行っており、特に *H. pylori* と遺伝子メチル化について取り組んでいる。これまでに *H. pylori* 除菌治療により遺伝子メチル化が改善することを明らかにしており、国内外の学会にて発表を行っている。また、iNOS 遺伝子多型が *H. pylori* 感染による胃発癌に関与する可能性を検討し、報告した。

4. 中・下咽頭悪性疾患に対する研究

ヨード色素内視鏡により、食道癌の約半数は早期に発見されるようになり、その予後は著しく改善した。食道癌の治療成績の向上に伴い、高頻度に同時・異時性に重複する中・下咽頭癌が食道癌患者の予後

や生活の質 (Quality of life: QOL) の低下に大きく関わってくるようになった。中・下咽頭癌においても食道癌や胃癌と同様に早期診断・早期治療が何よりも重要なのであるが、食道癌と異なり、ヨード染色の実施が著しく制約されるため、早期の発見が極めて困難とされてきた。しかし、NBI システムと拡大内視鏡との併用により、ヨードを用いることなく、早期の中・下咽頭癌の拾い上げが可能になった。現在、当科では中・下咽頭表在癌に対する NBI システム併用拡大内視鏡の有用性について、Randomized controlled study (部外施設との多施設検討) を開始し、詳細な検討を行っている。

II. 胃食道静脈瘤の診断と治療

主としてカラードプラー超音波内視鏡 (CD-EUS) を用いて門脈血行動態を分析している。食道静脈瘤では、内視鏡治療後の再発に関与する因子が明らかになり、早期再発例の予測が可能である。また、胃静脈瘤において胃腎短絡路の存在を高い精度で診断でき、IVR 適応症例の決定とその効果を予測する上で有用である。

III. 大腸内視鏡に関する研究

1. 診断に関する研究

大腸腫瘍性病変の治療方針決定には正確な深達度診断が不可欠である。術前の通常観察はもとより、拡大内視鏡検査・超音波内視鏡検査・NBI システムを併用し、術前診断能の向上を目指している。

NBI システムにより、腫瘍性病変にみられる毛細血管パターンについて詳細な所見の検討中である。

一方、共焦点レーザーシステムを組み込んだ、いわゆる共焦点内視鏡では 1,000 倍の高拡大率・1 μm の高解像度を有しており、細胞レベルでのデジタル画像がリアルタイムで描出可能である。すなわち、共焦点内視鏡では病変の全景から細胞レベルまで一貫して観察でき、かつその質的診断もできる可能性があり、現在、病理組織学的所見と対比して解析を進めている。

2. 手技・治療に関する研究

昨今の内視鏡治療機器の進歩には、めざましいものがある。これは消化器癌の治療分野において縮小手術が主流となり、可能な限り内視鏡治療が第一選択とされ、腫瘍浸潤度に応じて、腹腔鏡下補助腸切除術が選択されることによる。このことから、腫瘍径の大きいものでも、内視鏡下で一括切除が望まれる今日である。当科ではより安全に、確実な治療法を目指し、症例に応じて上部消化管グループと共に

粘膜剝離術を含めた一括切除による治療法にも取り組んでいる。

また内視鏡治療の際に腫瘍遺残が疑われる症例に対してアルゴンプラズマ凝固法 (APC) を追加することで、残存腫瘍の焼灼や処置中の止血に対する有用性について検討している。また内視鏡治療前に赤外線内視鏡による粘膜下の腫瘍血管の走行や径を観察し、治療後の出血対策やその予防の可能性を評価している。

IV. 胆膵内視鏡に関する研究

1. 診断に関する研究

MRCP や MDCT の登場により診断的 ERCP の占める割合は以前より減少しているが、EUS を含むほかの modality を併用して総合的に診断を行っている。画像のみでは診断に苦慮する膵腫瘍や膵周囲の腫瘍性病変に対してはコンベックス型超音波内視鏡 (CLA-EUS) を用いた穿刺吸引細胞診を積極的にを行い、特に、膵・胆道系悪性腫瘍の staging に関して EUS, EUS-FNA と ERCP 等の他の検査法との比較検討を行っている。

乳頭部腫瘍の診断では NBI システムを併用した拡大観察による表面微細構造の特徴像から良悪性を鑑別し、CLA-EUS にて深達度診断を行っている。この診断結果に基づき内視鏡的乳頭切除術の適応を決定し良好な成績を得ている。

OCT 技術を臨床応用し、膵胆管の狭窄における良悪性の鑑別など、膵胆道疾患の診断における有用性を検討している。

2. 治療に関する研究

総胆管結石に対する最適な内視鏡治療法を検討するため、randomized study による内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) と内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) との比較検討を行ってきた。その結果にもとづき、適応を決定して治療を行っている。現在、症状や結石の再発を含めた長期成績を検討している。

閉塞性黄疸に対する内視鏡的減黄法として外瘻術 (内視鏡的経鼻胆道ドレナージ: ENBD) と内瘻術 (内視鏡的胆道ドレナージ: EBD) が広く行われているが、両者の使い分けに関して明確な基準はない。両者の特徴を明らかにするために、randomized study による比較検討を行っている。

V. 緩和医療に関する研究

近年、社会的に緩和医療への関心が高まり、緩和医療に貢献する手技も多く開発されている。特に消化管における緩和的治療は内視鏡を使用したものが

主役となっている。当科では、従来から経口摂取不能の患者に対して PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) を施行してきた。さらに胃手術既往のある患者に対して PEE (Percutaneous Endoscopic Enterostomy) を 1994 年より積極的に施行し、その臨床的有用性について報告を続けている。また新しい感染防止造設キットの開発にも取り組んでおり、合併症の軽減などの成果を上げた。

消化管癌、胆管癌に対して、バルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また手術不能膵癌患者の疼痛に対して経胃的腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者の QOL 改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

「点検・評価」

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、青戸病院の 4 病院の内視鏡部のほかに晴海トリートメントクリニック、健康医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容のより充実と効率化を図っている。本院では診療内容の改善と安全管理の観点から部門別に責任者をおいて日常の問題に対して迅速な対応を行っている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として定着してきた内視鏡教育システムを継続している。すなわち、各々の内視鏡領域における研修取得目標を立て、ステップごとの研修内容と各段階での指導医による評価を実践している。コンピュータによって virtual endoscopy を可能とした computer based simulator を有効に活用している。

臨床研究面では、内視鏡科の専門領域学会である日本消化器内視鏡学会における演題とくにシンポジウムなど主題への採択数は名実ともにわが国のトップに位置し、また米国消化器病学会採択演題数もわが国のトップレベルに達した。研究の成果を問うためには、学会で発表する形式と論文発表を行う二通りの方法がある。われわれが学会発表している独創的な研究成果の質・量から考えてみても impact factor の高い英文誌に投稿することが課題と強調しており、英文原著に採用される論文数が増加傾向にある。

附属 4 病院および関連クリニックでの内視鏡検査件数は、年間 35,000~40,000 件に及び、その検査数は国内外でも有数である。これらを臨床研究に応用していくためにはデータベース化の構築が必要であ

る。本院を中心にデータベースを作成しているが、全体の統一したデータベース化を実現させていきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Isshi K, Tajiri H, Fujisaki J, Mochizuki K, Matsuda K, Nakamura Y, Saito N, Narimiya N. The effectiveness of a new multibending scope for endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2004; 36: 294-7.
- 2) Marotta F¹⁾, Barreto R (Instituto Nacional de la Nutricion S. Zubiran), Tajiri H, Bertuccelli J²⁾, Safran P²⁾, Yoshida C²⁾ (²Bioscience Laboratory), Fesce E¹⁾ (¹S. Giuseppe Hosp). The aging/precancerous gastric mucosa: a pilot nutraceutical trial. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 195-9.
- 3) Sumiyama K, Kaise M, Nakayoshi T, Kato M, Mashiko T, Uchiyama Y, Goda K, Hino S, Nakamura Y, Matsuda K, Mochizuki K, Kawamura M, Tajiri H. Combined use of a magnifying endoscope with a narrow band imaging system and multibending endoscope for en bloc EMR of early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 79-84.
- 4) Kakutani H, Hino S, Ikeda K, Mashiko T, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Kitamura Y, Matsuda K, Kawamura M, Tajiri H, Urashima M. Use of the curved linear-array echo endoscope to identify gastroduodenal shunts in patients with gastric fundal varices. *Endoscopy* 2004; 36: 710-4.
- 5) Hirasaki S¹⁾, Tanimizu M¹⁾, Tszuki T¹⁾, Tsubouchi E¹⁾, Hidaka S¹⁾, Hyodo I¹⁾ (¹National Shikoku Cancer Center), Tajiri H. Seronegative Alpha-Fetoprotein-Producing early gastric cancer treated with endoscopic mucosal resection and additional surgery. *Intern Med* 2004; 43: 926-30.
- 6) Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrowband imaging system for early gastric cancer: Correlation of vascular pattern with histopathology. *Endoscopy* 2004; 36: 1080-4.
- 7) Machida H¹⁾, Sano Y¹⁾, Hamamoto Y¹⁾, Muto M¹⁾, Kozu T (National Cancer Center Hosp), Tajiri H, Yoshida S¹⁾ (¹National Cancer Center Hosp East). Narrow band imaging for difficult diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36: 1094-8.
- 8) Hayashi T¹⁾, Matsuyama T²⁾, Hanada K (Japan Self Defense Central Hosp), Nakayoshi K²⁾, Uenoyama M¹⁾, Fujita M²⁾, Ishihara M¹⁾, Kikuchi M²⁾ (²National Defense Medical College), Ikeda T¹⁾, Tajiri H (¹National Defense Medical College Research Institute). Usefulness of photocrosslinkable chitosan for endoscopic cancer treatment in alimentary tract. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004; 71(2): 367-72.
- 9) Kaneko K¹⁾, Kurahashi T¹⁾, Makino R¹⁾, Konishi K¹⁾, Ito H¹⁾, Katagiri A¹⁾, Kumekawa Y¹⁾, Hirayama Y¹⁾, Yoneyama K¹⁾, Kushima M¹⁾, Kusano M¹⁾, Tajiri H, Rembackman BJ (The General Infirmary), Mitamura K¹⁾, Iwatani M¹⁾ (¹Showa Univ School of Medicine). Pathological features and genetic alterations in colorectal carcinomas with characteristics of nonpolypoid growth. *Br J Cancer* 2004; 91(2): 312-8.
- 10) Saito N, Tajiri H, Nakayoshi T, Matsuda K, Mochizuki K, Fujisaki J, Ikegami M. The usefulness of magnifying endoscopy using a narrow-band imaging system for detecting barrett's mucosa. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 55-66.
- 11) Oda Y¹⁾, Miwa J¹⁾, Kaise M, Suzuki N¹⁾, Ohta Y¹⁾ (¹Toshiba General Hosp). A five years follow-up study on histological and endoscopic alterations in the gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *Dig Endosc* 2004; 16: 213-8.
- 12) 鈴木武志, 一志公夫, 中村靖幸, 齋藤彰一, 松田浩二, 荒川廣志, 加藤智弘, 野沢 博, 西野晴夫, 成宮徳親, 田尻久雄. 内視鏡的大腸腫瘍摘除術後の後出血症例の検討. *Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩* 2004; 64: 42-5.
- 13) 加藤正之, 田尻久雄, 仲吉 隆, 齋藤彰一, 炭山和毅, 郷田憲一, 松田浩二, 望月恵子, 貝瀬 満, 池上雅博. 胃隆起型腫瘍性病変に対する EMR の適応—Narrow Band Imaging System (NBI) 併用拡大観察の有用性—*消化器医* 2004; 2: 39-47.
- 14) 郷田憲一, 田尻久雄, 仲吉 隆, 炭山和毅, 齋藤彰一, 松田浩二, 望月恵子, 加藤智弘, 貝瀬 満, 池上雅博. Barrett 粘膜・食道に対する狭帯域フィルター内視鏡システム併用拡大内視鏡観察の意義胃と腸 2004; 39: 1297-307.
- 15) 仲吉 隆, 郷田憲一, 貝瀬 満, 炭山和毅, 山崎琢士, 望月恵子, 松田浩二, 田尻久雄. 毛細血管像からみた胃癌の特徴—陥凹型早期胃癌を中心に—. *消内視鏡* 2004; 16: 1699-703.
- 16) 田尻久雄, 加藤智弘, 貝瀬 満, 郷田憲一, 松田浩

二, 斎藤彰一, 荒川廣志, 鈴木武志, 角谷 宏, 川村統勇. 電子内視鏡の新展開—スクリーニングから精密診断まで—. 胃と腸 2004; 39: 1635-42.

II. 総 説

- 1) Tajiri H. Complication associated with endoscopic mucosal resection: Definition of bleeding that can be viewed as accidental. Dig Endosc 2004; 16: s134-6.
- 2) Matsuda K, Tajiri H, Hawes R (Medical Univ of South Carolina) How shall we experience EUS and EUS-FNA before the first procedure?: the development of learning tools. Dig Endosc 2004; 16: 236-9.
- 3) 田尻久雄, 真船健一(東京大学大学院). 消化器内視鏡の新しい診断・治療法の展開 Prog Dig Endosc 消化器内視鏡の進歩 2004; 65: 23-4.
- 4) 加藤智弘, 田尻久雄. 消化管の異物除去. 総合臨床 2004; 53: 753-6.
- 5) 貝瀬 満, 田尻久雄. 内視鏡的粘膜切除術—手技, knack and pitfall, 偶発症の処置について. 臨消内科 2004; 19: 858-66.
- 6) 田尻久雄. 消化器内視鏡教育研修システムのあり方. Gastroenterol Endosc 2004; 46: 1153-9.
- 7) 斎藤彰一, 池上雅博, 藤原 淳, 田尻久雄, 羽野 寛. 10 mm 以上の表面陥凹型腫瘍—病理学的特徴—. 早期大腸癌 2004; 8: 205-14.
- 8) 貝瀬 満, 炭山和毅, 仲吉 隆, 山崎琢士, 郷田憲一, 田尻久雄. 拡大機能付き multibending scope と強剛性スネアを用いた内視鏡的粘膜切除術 (EMR-MS 法)—簡便, 安全, 確実な EMR を目指して—. 癌の臨床 2004; 50: 699-705.
- 9) 田尻久雄, 貝瀬 満, 加藤智弘. 内視鏡診断の進歩. 日内会誌 2005; 94: 43-9.
- 10) 角谷 宏, 田尻久雄. 診断的 ERCP を行うためのトレーニングシステムの確立. 消内視鏡 2005; 17: 213-8.

III. 学会発表

- 1) 郷田憲一, 貝瀬 満, 田尻久雄. (パネルディスカッション) Barret 食道・粘膜に対する狭帯域フィルター内視鏡 (narrow-band imaging: NBI) システム併用拡大観察の有用性—表在型 Barrett 腫瘍を含めて—第 90 回日本消化器病学会総会. 仙台, 4 月.
- 2) Arakawa H, Kaise M, Tajiri H, Isshi K, Saito S, Suzuki T, Kato T. Non-intubated capnography is an earlier indicator of hypoventilation than pulse oximeter during sedation for colonoscopy. Digestive Disease Week 2004. New Orleans, May.

- 3) Kato M, Matsuda K, Honda C, Tajiri H. The efficacy of a new bees-like disposable brush for the scope cleaning. Digestive Disease Week 2004. New Orleans, May.
- 4) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Kitamura Y, Kawamura M, Tajiri H, Urashima M. Prediction of recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment using color doppler endoscopic ultrasonography. Digestive Disease Week 2004. New Orleans, May.
- 5) 鈴木武志, 中村靖幸, 成宮徳親. (ワークショップ) 消化器癌治療時の赤外線観察. 第 67 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 6) 貝瀬 満, 炭山和毅, 田尻久雄. (パネルディスカッション) 早期胃癌に対する切開・剝離法と非切開・剝離法の比較. 第 67 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 7) 内山勇二郎, 角谷 宏, 田尻久雄. (ビデオワークショップ) OCT を用いた胆膵疾患の管腔内診断における有用性の検討. 第 67 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 8) 池田圭一, Swain CP, 田尻久雄. (ビデオワークショップ) カプセル内視鏡の開発と臨床応用—現状と新技術の開発研究動向—. 第 67 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 9) 田尻久雄. (シンポジウム) 最新の内視鏡検査・診断による腫瘍学への貢献—Optical Biopsy の実現に向けて—. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 10 月.
- 10) 貝瀬 満, 三輪 純, 鈴木伸明, 田尻久雄. (ワークショップ) 誘導型一酸化窒素合成酵素遺伝子多型と胃癌の関係. 第 68 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10 月.
- 11) 加藤正之, 郷田憲一, 田尻久雄. (シンポジウム) 食道表在癌の深達度診断における狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システム併用拡大内視鏡の有用性. 第 68 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10 月.
- 12) 松田浩二, 田尻久雄. (ワークショップ) 超音波内視鏡下穿刺の現状と効果的な教育用シミュレーターの開発. 第 68 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10 月.
- 13) 郷田憲一, 田尻久雄, 池上雅博. (ワークショップ) Barrett 食道・腺癌に対する狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システム併用拡大観察の有用性. 第 68 回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10 月.
- 14) 米澤 仁, 貝瀬 満, 仲吉 隆, 加藤正之, 炭山和毅, 郷田憲一, 田尻久雄. (プレナリーセッション) 病変変上機構および処置具横振り機構を備えた処置用ス

コープを用いた内視鏡の切開剝離術—基礎的検討ならびに臨床応用—。第 68 回日本消化器内視鏡学会総会。福岡，10 月。

- 15) 炭山和毅，貝瀬 満，田尻久雄。(シンポジウム) 早期胃癌に対する安全確実な手技を目指した切開・剝離法—従来法と比較して—。第 68 回日本消化器内視鏡学会総会。福岡，10 月。
- 16) 池田圭一，田尻久雄，Fritscher-Ravens A, Swain CP. (課題講演) EUS-FNA の手技を応用した新しい経消化管内視鏡手術—Incisionless transgastric surgery, suturing and anastomosis under EUS control—。第 5 回超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) の臨床応用に関する研究会。福岡，10 月。
- 17) Tajiri H. (特別講演) Narrow band imaging. 9th Annual Advanced Endoscopy Update at the Beach. Charston, May.
- 18) Tajiri H. Endoscopic diagnosis and treatment of pancreatic disease. Asia Pacific Digestive Week 2004. Beijing, Oct.

IV. 著 書

- 1) Kato T, Owen RL (Univ of California). Structure and function of intestinal mucosal epithelium. In: Meteky J, Lamm ME, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR, Mayer L. Mucosal Immunology. 3rd ed. Burlington: Elsevier Academic Press, 2004. p. 131-51.
- 2) 貝瀬 満，田尻久雄。内視鏡診断。丹羽寛文監修，田尻久雄，松井敏幸，藤田直孝，北野正剛編。消化器内視鏡 NOW。東京：日本メディカルセンター，2004。p. 69-73。
- 3) 松田浩二，加藤正之，田尻久雄。内視鏡機器の洗浄・消毒。丹羽寛文監修，田尻久雄，松井敏幸，藤田直孝，北野正剛編。消化器内視鏡 NOW。東京：日本メディカルセンター，2004。p. 229-31。
- 4) 仲吉 隆，田尻久雄。狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システム。田尻久雄，田中信治。消化管拡大内視鏡診断の実際—観察のコツと診断のポイント—。東京：金原出版，2004。p. 60-1。
- 5) 炭山和毅，田尻久雄。診断の動向 胆膵領域における画像診断。戸田剛太郎，税所宏光，寺野 彰，幕内雅敏編。Annual Review 消化器 2004。東京：中外医学社，2004。p. 132-6。

V. その他

- 1) Kakutani H, Hino S, Ikeda K, Uchiyama Y, Sumiyama K, Kuramochi A, Kawamura M, Tajiri H. A case of pancreatic pseudocyst successfully treated with endoscopic cystgastrostomy using a

new therapeutic echoendoscope. Dig Endosc 2004; 16: 337-9.

歯 科

教授：田辺 晴康 口腔外科学 顎発育 口腔修復
教授：杉崎 正志 口腔外科学 顎関節疾患
助教授：伊介 昭弘 歯科学 口腔解剖
助教授：五百蔵一男 口腔外科学 口腔腫瘍
(町田市民病院へ出向)
講師：鈴木 茂 歯科口腔外科

研究概要

I. 顎関節症患者用日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) を用いた顎関節症亜分類間の比較

【目的】LDF-TMDQ の3潜在変数と疼痛、摂食困難度および心理状態との関連性を Research Diagnostic Criteria of Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) を規準とした顎関節症亜分類間で比較する。【方法】456例 (85%抽出率) の顎関節症患者から得られた多次元評価質問票データベースを用いた。LDF-TMDQ は大開口障害、生活活動障害、睡眠障害の3潜在変数を有し、これら潜在変数と摂食困難度 (口入れ困難、かみきり困難、すりつぶし困難)、疼痛 (疼痛持続期間、現在疼痛強度 (VAS)) および心理状態 (マギル疼痛質問票歯科用版の情動表現点数、HADS 不安・抑うつ得点、SEPQ 神経症・外向性性格点数) との関連性を Spearman 相関係数で、RDC/TMD 分類 (筋性障害、関節円板障害、関節障害) 間について調査した。【結果】筋性障害群では潜在変数「開口障害」は口入れと噛みきり困難に、「生活活動障害」はかみきり困難とすりつぶし困難とに相関が認められた。潜在変数「生活活動障害」と心理状態との相関が他の群より多数観察された。潜在変数「睡眠障害」が「生活活動障害」と相関していた。関節円板障害群では潜在変数「開口障害」は口入れ困難のみに相関が見られたが、かみきり困難とすりつぶし困難は「生活活動障害」と相関が見られた。潜在変数「睡眠障害」は「生活活動障害」および抑うつ得点と相関が見られた。関節障害群では潜在変数「生活活動障害」と「開口障害」とが相関していた。潜在変数「睡眠障害」は相関項目が見られなかった。【結論】筋性障害群は日常生活での開口障害に対し、関節円板障害群や関節障害群とは異なった感じ方をしており、また、精神状態の関与が示唆された。関節円板障害群は筋性障害群同様に睡眠障害と生活活動性が相関を認め、睡眠障害の詳細な研究が必要と考えられた。関節障害群は開

口障害を直接的に生活活動上の障害として感じており、その障害の強さが示唆された。

II. 日本語版マギル疼痛質問票歯科用版理論構造の交差検定

【目的】1997年に報告した日本語版マギル疼痛質問票から選択した歯科用版 (JDMPQ: 24 表現用語) が2000年の集団にも当てはまるか、JDMPQの交差妥当性を検討する。【方法】探索的因子分析と構造方程式モデリング (SEM) を用いた検証的因子分析で交差妥当性を検証する。【結果】1997年データからはMPQオリジナル用語を用いたモデルと探索的因子分析によって作製された概念用語モデルの2種類の予測モデルを作製した。2000年データを用いて2種類のモデルで行われたSEMの結果、ともに優れた適合度を示した。【結論】JDMPQの交差妥当性が示された。

III. 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS) の診断・治療—歯科の立場から—

<診断について>

【背景】欧米と比較し、日本人のOSAHS患者には著しい肥満者が少ない。しかし、その有病率は欧米とほぼ同等である。その原因の一つとして、小下顎症に代表される顎顔面形態の特徴が考えられている。【目的】OSAHSの重症度に顎顔面形態がどの程度関与するのかを確認する。【対象】2004年度太田睡眠科学センターを受診し、終夜睡眠ポリグラフ検査 (以下n-PSG) を行い、頭部X線規格写真 (以下セファロ) を撮影し評価された成人403例。統計学的検討には2項ロジスティック回帰分析を用いた。OSAHSの重症度の評価項目である無呼吸低呼吸指数 (以下AHI) を30未満/以上の2値変数とし目的変数とした。また、患者背景および各セファロ分析結果を説明変数として用いた。【結果】年齢、BMI、Facial-axis、MP-H、PNS-Pが重症度に影響を及ぼす要因として選択された。すなわち、高齢で肥満、小下顎傾向で舌骨の位置が後下方および軟口蓋の長い症例がAHI30以上となる可能性が高いことが示唆された。なお、適中精度は72.5%であった。【結論】OSAHSの重症度を予測する際、顎顔面形態・BMI・を把握することにより約70%の確立で予測可能である。

<治療について>

【背景】欧米では口腔内装置 (以下PMA) の適応や治療成績に関する報告が多数見受けられるが、本邦ではその報告は未だ乏しい。【目的】PMAの治

療効果の評価。【対象および方法】1997年から2003年までの間、当科を受診し、口腔内装置前後にn-PSGを行い評価し得た86例を対象とした。AHI20未満を軽症群、AHI20以上を重症群とした。治療効果の有効/無効の基準として軽症群はAHIが5未満に、重症群はAHIが20未満かつ50%以上のAHI減少を認めた場合を有効とした。【結果】両群ともほぼ60%の有効率であった。【結論】本治療法単独での効果の限界が示唆された。今後、他科との連携を確実にし、治療法の組み合わせを考慮する必要がある。

IV. 歯科医師の救急蘇生意識ならびに研修方法に関する検討

【目的】歯科医師の救急蘇生意識調査ならびに研修方式の改善方法について検討をする。【方法および対象】東京都港区区内の開業歯科医、総数400名を対象に「歯科治療中の急変」をテーマに開業歯科医の救急蘇生に関する意識調査を行った。設問内容は1.「患者が急変した時にどのような対応をしますか?」2.「患者の急変に対する危機感について」3.「救急蘇生法について」4.「救急蘇生法の研修について」5.「あなたは慈恵医大の歯科麻酔医との連携をどのように希望しますか?」の計5問について多岐選択方式で行った。【結果】回答数は137名、34.3%であった。アンケートの結果から、危機管理に対する意識は高いが、対応能力の不足から、一般開業歯科医の治療中の救急蘇生に対する不安があると思われた。【結論】アンケートの回答をもとに、歯科医師に対して当院BLSコースに沿った救急蘇生研修のプログラムを導入した。地域歯科医療機関との病診連携ならびに研修協力体制を確立する必要性が示唆された。

「点検・評価」

顎関節症患者の日常に見られる行動、癖など、日常生活障害度として検討し、発症の要因に挙げて、治療の中で患者に示唆していることは研究と臨床が結びついたものとして評価される。

閉鎖性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)について呼吸器内科、精神科、耳鼻科との連携の中で歯科としての原因究明の検討がなされ、患者背景とセファロ分析の結果重症度に関する要因を選択できた。その結果、今後の治療法に反映させることが考慮される。

歯科治療中の急変に対する危機管理について、近隣の歯科医師会と病診連携において、いかなる対応

能力をつけることができるか急ぎ検討を必要とする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Honda K¹⁾, Kawashima S¹⁾, Kashima M¹⁾, Sawada K¹⁾, Shinoda K¹⁾ (¹Nihon Univ), Sugisaki M. Relationship between sex, age, and the minimum thickness of the roof of the glenoid fossa in normal joints. Clin Anat 2005; 18: 23-6.
- 2) Chiba S, Sugisaki M, Tanabe H, Chiba S¹⁾, Takahashi Y¹⁾ (¹Sleep Disorder Center of the Neuropsychiatric Research Institute). Cephalometric analysis parameters related to the severity of sleep-breathing disorders. Sleep and Biological Rhythms 2004; 2: 43-7.
- 3) 太田修司, 庄司和広, 杉崎正志, 田辺晴康, 谷藤泰正. 開業歯科医の救急蘇生に関する意識調査. 日歯麻会誌 2004; 32(2): 209-13.
- 4) 杉崎正志, 千葉幸子. 睡眠呼吸障害患者における重症度判定と頭部X線規格写真分析項目の関連性～多重指標モデル(構造方程式モデリング)による検討～. 慈大呼吸疾研会誌 2004; 16(3): 33-6.
- 5) 杉崎正志, 木野孔司(東医歯大), 吉田奈穂子, 来間恵里, 田辺晴康. 日本語版マギル疼痛質問票歯科領域版理論構造の交差検定. 日口腔科会誌 2005; 54(2): 220-9.

III. 学会発表

- 1) 入江 功, 玉井和樹, 権宅 成, 伊介昭弘. 高齢者の顎関節症について. 第95回成医会第三支部例会. 東京, 7月. [慈恵医大誌 2004; 119(5): 351]
- 2) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 羽毛田匡¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 石川高行¹⁾, 伊介昭弘, 吉田奈穂子, 田辺晴康, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 青山 繁¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 坂本一郎¹⁾, 小村 健¹⁾ (¹東医歯大), 依田哲也(埼玉医大). 多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果 第11報 RDC/TMD 症型間比較. 第17回日本顎関節学会総会. 新潟, 7月.
- 3) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 吉田奈穂子, 伊介昭弘, 羽毛田匡¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 石川高行¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 青山 繁¹⁾, 田辺晴康, 天笠光雄¹⁾, 坂本一郎¹⁾, 小村 健¹⁾ (¹東医歯大), 依田哲也(埼玉医大). 多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果 第12報 RDC/TMD 症型間での関連項目. 第17回日本顎関節学会総会. 新潟, 7月.
- 4) 田辺晴康, 杉崎正志, 鈴木 茂, 吉田奈穂子, 千葉幸子, 西村 康, 太田修司, 来間恵里. 口唇顎口蓋裂患者の歯科補綴治療. 第121回成医会総会. 東京, 10月.

- 5) 杉崎正志, 吉田奈穂子, 小川 匠(鶴見大), 木野孔司(東医歯大). 顎関節症患者における客観的疼痛評価法に関する研究—疼痛評価, 心理的評価および生物学的評価の因果推論—. 第6回アジア口腔顎顔面外科学会総会・第49回日本口腔外科学会総会(共催). 千葉, 10月. [日口腔外会誌2004; 50(総会号): 942]
- 6) 吉田奈穂子, 杉崎正志, 駒井信也¹⁾, 笹野高嗣¹⁾(東北大). 片側性筋痛顎関節症患者の実験的噛みしめ時咬筋血流変化. 第6回アジア口腔顎顔面外科学会総会・第49回日本口腔外科学会総会(共催). 千葉, 10月. [日口腔外会誌2004; 50(総会号): 943-4]
- 7) 小泉桃子, 竹内陽子, 玉井和樹, 吉田奈穂子, 鈴木茂, 杉崎正志, 田辺晴康. 下顎骨下顎角部骨折に対する口内法によるミニプレート1枚固定の症例検討. 第9日本頭部顔面外傷研究会. 東京, 11月.
- 8) 杉崎正志, 吉田奈穂子, 西村 康, 木野孔司¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 石川高行¹⁾(東医歯大), 福島俊士²⁾, 小川匠²⁾, 重田優子²⁾(鶴見大), 宮岡 等(北里大). 顎関節症患者の筋痛における心理的背景と筋血流動態の因果推論. 第21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.
- 9) Ota S, Utsumi I, Takinami M, Tanifuji Y. Effect of landiolol, a new ultra short-acting beta-blocker, on minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. IARS 79th Clinical & Scientific Congress. Honolulu, Mar.
- 10) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 石川高行¹⁾(東医歯大), 吉田奈穂子, 来間恵里, 田辺晴康. 日本語版マギル疼痛質問票歯科領域版理論構造の交叉検定. 第58回日本口腔外科学会総会. 横浜, 5月. [日口腔科会誌2005; 54(1): 156]
- 11) 丹野万理子, 吉田奈穂子, 鈴木 茂, 杉崎正志, 田辺晴康. 急性リンパ性白血病患児にみられた化膿性顎関節炎の1症例. 第38回日本口腔外科学会関東地方部会. 東京, 11月. [日口腔科会誌2005; 54(2): 297]

IV. 著 書

- 1) 千葉幸子, 杉崎正志. 第II章: 臨床における「正常と異常」の判断 いびき. 杉崎正志監修. 臨床における不安と疑問. 東京: ヒョーロン・パブリッシャーズ, 2004. p. 111-7.
- 2) 杉崎正志. 第4章: 2現代・口腔外科治療のクライテリア 慢性顔面痛のクライテリアとその対応と管理. 瀬戸皖一, 野間弘康, 香月 武編. 口腔外科 YEAR BOOK 一般臨床家, 口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル'05. 東京: クインテッセンス出版, 2004. p. 131-5.
- 3) 千葉幸子. 第9章: これが口腔内装置(治療法, 効果, 製作法など)国内外の口腔内装置. 塩見利明, 菊池

哲編著. 睡眠医歯学の臨床 睡眠時無呼吸症候群と口腔内装置. 東京: ヒョーロン・パブリッシャーズ, 2004. p. 158-61.

V. その他

- 1) 杉崎正志. 統計と経験. 日歯評論2004; 64(4): 94-8.
- 2) 千葉幸子, 杉崎正志, 田辺晴康. 睡眠呼吸障害の診断と治療における歯科医師の役割および今後の展望. 耳鼻展望2004; 47(4): 253-9.
- 3) 吉田奈穂子. 抗凝固療法患者の抜歯. 日歯評論2004; 64(4): 80-3.
- 4) 伊介昭弘, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康. 下顎骨炎を併発した関節突起部を含む下顎骨線維性骨異形成症の1例. 日顎関節会誌2004; 16(2): 137-40.
- 5) 高橋朋子, 鈴木 茂, 児玉純子, 渡辺宏樹, 伊介昭弘, 田辺晴康, 森 国和(開業). 甲状腺機能亢進症様症状が下顎骨骨髄炎の予後に影響したと考えられた1例. 有病者歯医療2004; 13(1): 1-5.
- 6) Hayashi K, Ikai A, Sugisaki M, Tanabe H. Localised amyloidosis of the palate: multislice helical computed tomography and magnetic resonance imaging findings. Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2004; 16(4): 255-9.
- 7) 杉崎正志. 今だからこぞできる「安全医療」一力を蓄えましょう!—. 日歯評論2005; 65(1): 89-92.

輸 血 部

教授：	星 順隆	輸血免疫学，輸血管理学，造血細胞移植
医員：	長谷川 望 (小児科)	小児血液学，小児自己血輸血の適応
医員：	大坪 寛子 (血液・腫瘍内科)	血液学，貧血の解析
非常勤講師：	長田 広司	輸血医学，小児科学

研究概要

I. 輸血および造血細胞移植に関する教育

輸血教育は前年と同様に，4年生で卒前教育として講義2コマ，実習2コマを実施した。卒前教育の不足を補うと共に，新研修カリキュラムに従って，7時間2日の輸血部研修を従来通り行い，安全対策と確認記録，および適性輸血の推進に努力している。平成13年度より開始した，初期研修を附属病院で行わなかったレジデントに対する輸血教育を引き続き実施した。これら医師教育に加え，輸血専任技師の教育に長田講師（非常勤）に参加を願い，教育内容も充実した。その結果，輸血過誤の減少と，血液使用量の減少が認められた。さらに，平成16年4月1日より，アルブミンを輸血部で管理し，10月より，製剤オーダー時の適応チェックを行うことで，適正使用の推進を試みている。改正薬事法，血液法に従った輸血管理体制の構築に努めるとともに，その周知徹底を行った。

II. 輸血医療に関する研究

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継続している。また長谷川が，小児に対する自己血貯血の問題点を解析し，第17回日本自己血輸血学会で報告した。

2) 輸血機器および製剤の開発検討

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。無侵傷のHb測定機器（アストリム）を使用し，自己血貯血時の水分補給のタイミングと血液希釈の検討を行っている。

血小板製剤の長期保存法の検討を長田が行い，2004年米国血液銀行協会総会において報告した。

3) インフォームド・コンセント

改正薬事法および血液法が制定され，平成15年7月より施行された。診療体制の見直しとともに，説明文，同意書の変更を検討し変更した。さらに，GMP

対応の管理体制の構築を検討している。

4) I & Aの実施

日本輸血学会I & A委員会委員長として，全国展開の準備を行った。全国的な規模でI & Aを実施するためにインスペクターの教育プログラムを作成し，講習会を開催している。

17年度より，同一基準でのI & Aを実施することが，輸血学会幹事会で了承されており，委員長は引き続き星が担当することとなった。

III. 造血細胞治療に関する研究と体制整備

骨髄移植センター（現：造血細胞治療センター）が設置され15年目の本年度は，造血細胞移植のみならず，血管再生の試みが開始され，造血細胞の処理および管理体制を整備した。

1) 臍帯血幹細胞移植

星は引き続き，東京臍帯血バンクの医療判定委員，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，外部からの適応対応に貢献している。また，造血細胞移植センターでは，臍帯血幹細胞移植を開始し，症例数も増加傾向にある。

3) 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。

「点検・評価」

輸血部は病院の中央診療部門に属する。最も大きな仕事は，輸血の安全を保証することである。リスク回避および，適性輸血の推進を4病院共通の問題として検討していた。しかし，附属病院以外の3病院の輸血体制の整備は必ずしも十分でなかった。青戸病院の事故を契機に，4病院の輸血管理体制を再チェックし，4病院に輸血部と輸血部診療部長が必要であることを訴え，4月より，全附属病院に輸血部が設置され，輸血部診療部長が任命された。今後，4病院共通の教育および安全管理が実施できる基盤が整備された。しかしながら，規模および診療内容が大きく異なり，輸血用血液の使用量も異なる4病院を統一基準で管理することは容易でないことを実感した。各病院の診療部長の協力を得て，迅速に管理体制を整備したいと考えている。

大学教官の一員として研究業績が十分でないことを反省している。研究業績が上がらなかった理由に，他部署の都合で人事異動が行われ，医員の定着がないことが挙げられる。しかし，今年度に限っては，輸血学会総会を開催するにあたって，準備のため，診

療部長自らが研究活動を停止していることである。院内の体制整備および研究の再開に努める決意をして、2004年3月末に骨髄バンクの委員をすべて辞退した。

15年度と異なり、附属病院、各分院においても大きな輸血事故の発生をみなかったことは評価できると思う。さらに各病院に、輸血部診療部長が任命され責任の分担がはかられたが、統括責任者として4病院の安全体制構築に努力する所存である。

総説および著書の分担執筆で、輸血医療と造血細胞治療の啓蒙に、輸血学会総会において「ドナーからレシピエントへの橋渡し」と題したテーマ展示を行い、輸血医療の啓蒙に努めたことは多少評価に値すると思う。従って、平成16年度の総合的な目標達成率は80%と考えている。個人的努力のみならず、社会的理解が得られるよう問題点を開示し理解を得る努力を継続することが必要と考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kato Y, Yano I, Ito F, Yanagisawa T, Hoshi Y, Eto Y. Home-based palliative care for children with cancer in Japan, present issues and future prospects. *Pediatr Int* 2004; 46(4): 478-9.
- 2) Takeda A, Komita H, Takagi Y, Kikuchi T, Homma S, Hoshi Y, Ohno T, Horiguchi-Yamada J. Repeated administration of cytokines improve the *ex-vivo* generation of human dendritic cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23(4): 617-23.
- 3) 伊藤武善(日大), 金井ひろみ(北海道赤十字血液センター), 高井きよ(新潟県赤十字血液センター), 林ミキ子(大阪府北大阪赤十字血液センター), 星 順隆, 大戸 斉(福島県立医大), 輸血採血業務に携わる輸血部門看護師の現状と問題点—認定輸血看護師(仮称)に向けて—. *日輸血会誌* 2004; 50(4): 596-604.
- 4) 上別府圭子¹⁾, 星 順隆, 戸邊さえ子¹⁾, 亀口憲治¹⁾, 尾関志保¹⁾, 深堀浩樹¹⁾, 杉浦仁美¹⁾(¹⁾東大). 小児がん治療中の子どもの家族ケア実践をめぐる検討. *家族看護* 2004; 2(1): 140-6.
- 5) 佐藤伊織¹⁾, 上別府圭子¹⁾(¹⁾東大), 星 順隆. 同胞を小児がんでなくした青年期女性の語りに見る悲哀の仕事. *児童青年精神医学とその近接領域* 2005; 46(1): 56-64.

II. 総 説

- 1) 星 順隆. 固形腫瘍の新しい治療 小児固形腫瘍患者・家族へのサポート. *小児診療* 2004; 67(4): 651-6.
- 2) 星 順隆. 特集 輸血の有効性と安全性 医療機関

の対応. *日医師会誌* 2004; 131(7): 872-4.

- 3) 大坂顯通(順大), 大戸 斉(福島県立医大), 菊田敦(福島県立医大), 小原 明¹⁾, 月本一郎¹⁾(¹⁾東邦大), 石田 明(慶大), 前川 平(京大), 長田広司, 星 順隆. 安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成. *日輸血会誌* 2004; 50(6): 739-45.

III. 学会発表

- 1) Kamibeppu K¹⁾, Sato I¹⁾(¹⁾Tokyo Univ), Hoshi Y. Qualitative study on mourning word of adolescents bereaved of siblings by childhood cancer. The 16th World congress of IACAPAP. Berlin, Aug.
- 2) 佐藤伊織¹⁾, 上別府圭子¹⁾(¹⁾東大), 星 順隆. 小児がんで亡くなった子どものきょうだい—青年期女性の語りに見る悲哀の仕事. 日本家族看護学会第11回学術集会. 神戸, 9月.
- 3) 星 順隆. (シンポジウム)医療機関における輸血副作用・事故の報告システム. 第52回日本輸血学会総会. 札幌, 6月. [*日輸血会誌* 2004; 50(2): 205]
- 4) 星 順隆, 大戸 斉(福島県立医大). (シンポジウム)アフレルシスナースワークショップ. 第52回日本輸血学会総会. 札幌, 6月.

病 院 病 理 部

教授：河上 牧夫	人体病理学：諸臓器の基本構築変容学，腫瘍病理
教授：山口 裕 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に腎・泌尿器の病理，移植臓器の病理
助教授：福永 真治 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に軟部腫瘍と産婦人科の病理
助教授：酒田 昭彦 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に肝とリンパ網内系の病理
助教授：鈴木 正章 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に泌尿生殖器・乳腺の病理
講師：加藤 弘之 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に泌尿生殖器の病理
講師：清川 貴子 (病理学講座より出向)	外科病理学：特に産婦人科病理・細胞診断学
講師：鷹橋 浩幸 (病理学講座より出向)	泌尿生殖器の分子病理学と診断学

研究概要

研究環境の改善は何よりも個々人の motivation 開発の在り方に求められる。本年も基本的な変革が成されないまま，研究年報が編集されようとしている事に一抹の不安を感じている。それは依然として loan person による人事管理と学術活動の個人性尊重に対する取り組みがないまま，ひたすら「研究促進」が叫ばれている点に端的に現れている。従って本年も河上と佐々木以外の業績は同様の講座との重複報告に成らざるを得ない。

【本院】

1. 河上の研究は多年の延長で聊か加速した。1) 正常心の各部の筋原線維のあり方：a) 筋原線維の配置は大きく三型に分類出来た。洞房，房室結節と右房は軸集約型，左房はびまん型，右室，左室はともに周縁型であった。この事は刺激伝導機能が軸性にレイアウトするのに対し，両室では捻り応力に強い monocock 構造を示す点で対照的である。b) 胎生期の海綿筋では十数個の原線維が細胞膜直下の鉄骨の如く分布する。これを“原線維ユニット”として不断に筋原線維は加齢増加する。c) 原線維は不断にチャージされるが，4歳前後で海綿から不完全独立心筋線維へと脱皮し，更に進むと再び原線維ユニット化が生じ，それを単位に細胞膜の一部がシャープに陥入し，遂には縦分裂 (longitudinal splitting) する。この縦分裂は60歳前後までは漸増

するが，それ以降は比較的速やかに減速する。必然的に平均横断面が増加する。

2. 鈴木の研究は引き続き腎細胞癌に関するものが主である。組織化学的検討による腎細胞癌と腎腺腫との比較，細胞分析システム (CAS) による腎細胞癌の核 DNA のプロイディーパターンの検討である。腎ペリニ管癌(病理学会，成医会)，嫌色素性腎癌の分析(病理学会，成医会，IAP)。嚢胞状腎癌(病理学会)が主体である。ほかに尿管細管マーカーの開発，正常尿管細管の分析(病理学会，成医会)で発表してきた。慈恵本院の乳癌症例の電算化を行い目下ハーセプテストの実施と評価方法を検討している。

3. 清川は子宮頸部腺癌およびその前駆病変における粘液形質の発現と間質の変化，転移性卵巣癌の病理 (XXV International Congress of the International Academy of Pathology)，若年性子宮体癌の臨床病理学的側面 (94th annual meeting of United States and Canadian academy of pathology) を研究した。

4. 鷹橋は泌尿生殖器腫瘍の分子病理学と診断学に従事した。496症例の前立腺癌針生検で Gleason score (G.S.) 分布，PSA 値との関連，被膜外浸潤の有無につき検討し，欧米と比較して日本では未だに PSA 値が 100 ng/ml 以上で G.S.: 9, 10 の症例が占める割合が多く，被膜外浸潤陽性例が多いことが判明した。ただし最近例では gray zone で診断される症例が増加している。

5. 佐々木は引き続き皮膚病理学に従事し，今年は毛巣洞の研究を行い病理学会で発表した。

「点検・評価」

幸い本年度は文科省の科研費の支持を得て心筋に関する上記の認識が促進された。続いてこれをベースに肥大心の研究に移りたい(河上)。その他，研究時間が足りない，他施設との協同研究や海外での活躍を期待する声がある。

【青戸病院】

1. 酒田は肝硬変結節を取り上げ，細胞周期に関連する核蛋白，PCNA, Ki-67, topoisomerase II α の発現状況から，肝硬変結節内における再生肝細胞の局在と分布を検討した。肝硬変の成因によらず，PCNA は広範にしかも結節内部・周縁いずれにも分布し，Ki-67 と topoisomerase II α は散発的に結節内部あるいは周縁に分布していた。Ki-67 と topoisomerase II α は，細胞周期を直接反映したが，PCNA は，細胞周期のみならず DNA 修復にも関与

するとされており、このことを踏まえると、肝硬変結節ではDNA修復肝細胞が主体を占めていると推定された。

2. 遠藤はG-CSF産生骨軟部腫瘍および破骨細胞様多核巨細胞の出現をみる悪性腫瘍について腫瘍形態、性格だけではなく、腫瘍細胞の産生するサイトカインについての検討した(病理学会)。

「点検・評価」

上記の意味について、今後も検討を続けたい。

【第三病院】

1. 福永はa)正常のリンパ管と軟部血管性腫瘍におけるD2-40発現について免疫組織学的に検索した。D2-40はリンパ管のマーカーとして優れ、血管性腫瘍の鑑別、組織発生の検索に有用であることが判明した。b)早期の胞状奇胎の組織診断におけるinterobserver and intraobserver variationsについて日米の多施設の婦人科病理医で行った。診断一致率は予想以上に低く、診断基準見直しが必要と考えられた。

2. 加藤は泌尿生殖器の病理、特に後腹膜副腎外褐色細胞腫、精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍(粘液嚢胞腺癌)や、精巣ライデック細胞腫の3つのテーマについて研究した。副腎外褐色細胞腫は、これによる高血圧症あるいは抗圧剤により脾ペリオシスを合併する可能性や、脾ペリオシスの悪性リンパ腫との鑑別に関し英論文投稿予定である。精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍の上皮成分は奇形腫の悪性転化から、そして骨成分は二次性の化生から発生したものが考えられた(投稿予定)。

「点検・評価」

一施設での検索では症例数、方法論に限られ他施設との共同研究が必要である。特に海外との共同研究に努力した。また分子生物学的技法の動員なしには研究に限界が感じられた。今後病理部での診断補助として分子生物学的技法の導入、ルーチン化が切に望まれる。社会的活動としてPathology International査読委員、日本病理学会：国際交流会委員、選挙管理委員、東京軟部腫瘍談話会世話人を勤めた。加藤は研究が評価され、International Journal of UrologyのReviewerを依頼された。

【柏病院】

1. 山口は腎関係の研究で、a)悪性高血圧性腎症の細動脈病変は糸球体硬化に関係し、小葉間動脈

病変は尿細管間質病変と相関し、腎予後に強く関係する。b)MPO-ANCA関連腎炎の重複生検による腎組織障害の推移を検討し、糸球体や尿細管間質の活動性病変は治療に反応して減少或いは消失し、発症から治療までの期間と高齢者ほど慢性病変が進展している。この事から早期診断が望まれた。c)移植腎に関し、1)抗体関連拒絶反応例ではperitubular capillaryにC4dが陽性であるが、血液型不適合移植では組織反応なく見られ、accommodationによると思われた。2)peritubular capillaryと基底膜の肥厚が共通してみられた。

2. 大村は鬱血性(静脈性)の虚血性腸炎について、臨床病理学的、組織学的検討を行った(IAP総会)。

3. 小峯は慢性胸腺炎が重症筋無力症の発生要因としてcardinal roleを果たしている事を実証した。

「点検・評価」

古典的な方法であるが症例を集めて纏めて見るのは病理の基礎と思われる。また抗体関連拒絶反応と慢性拒絶反応の性格や内容について他施設共同で検討しているが、今後も横の連帯で進行し行く事は重要と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mikami Y¹⁾, Kiyokawa T, Moriya T¹⁾, Sasano H¹⁾ (Tohoku Univ). Immunophenotypic alteration of the stromal component in minimal deviation adenocarcinoma ('adenoma malignum') and endocervical glandular hyperplasia: a study using oestrogen receptor and α -smooth muscle actin double immunostaining. Histopathology 2005; 46: 130-6.
- 2) Mikami Y¹⁾, Kiyokawa T, Hata S²⁾, Fujiwara K²⁾ (Kawasaki Med), Moriya T¹⁾, Sasano H¹⁾, Manabe T³⁾, Akahira J³⁾, Ito K³⁾ (Kyoto Univ), Tase T¹⁾, Yaegashi N¹⁾ (Tohoku Univ), Sato I⁴⁾, Tateno H⁴⁾ (Miyagi Ca Canter), Naganuma H⁵⁾ (Sendai City Hosp). Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. Mod Pathol 2004; 17: 962-72.
- 3) Aita K (Toranomon Hosp), Yamaguchi Y, Shimizu T¹⁾, Horita S¹⁾, Furusawa M¹⁾, Tanabe K¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Toma H¹⁾ (Tokyo Women's Med

- Coll). Histological analysis of late renal allografts of antidonor antibody positive patients with C4d deposits in peritubular capillaries. *Clin Transplant* 2004; 18(Suppl 11): 7-12.
- 4) Kanetsuna Y, Yamaguchi Y, Horita S¹⁾, Tanabe K¹⁾, Toma H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll). C4d and/or immunoglobulins deposition in peritubular capillaries in perioperative graft biopsies in ABO-incompatible renal transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18(Suppl 11): 13-7.
 - 5) Shimizu T¹⁾, Tanabe K¹⁾, Ishida H¹⁾, Toma H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll), Yamaguchi Y. Histopathological evaluation of 0-h biopsy specimens of donor kidney procured by laparoscopic donor nephrectomy. *Clin Transplant* 2004; 18 (Suppl 11): 24-8.
 - 6) Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of cyclin E and p27KIP1 expression in early hydatidiform moles. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 259-64.
 - 7) Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57KIP2 expression in tetraploid hydropic placentas. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 897-900.
 - 8) Fukunaga M. Hemangioendothelioma of soft tissue: Vascular tumors of low-grade or borderline malignancy. *Pathol Int* 2004; 54: S589-91.
 - 9) Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology* 2005; 46: 396-402.
 - 10) Eto Y, Ohashi Y, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A (Chubu Hosp), Inui K¹⁾, Sakai N¹⁾ (¹Osaka Univ), Kitagawa T²⁾, Suzuki Y (International Univ), Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M²⁾ (²Nihon Univ), Sakuraba H (Tokyo metropolitan), Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: The results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis* 2005; 28(4): 575-83.
 - 11) Saruta M¹⁾, Takahashi K¹⁾, Suzuki T¹⁾, Torii A, Kawakami M, and Sasano H¹⁾ (¹Tohoku Univ). Urocortin 1 in colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5352-61.
 - 12) Ishibashi Y, Matsumoto T¹⁾, Niwa M¹⁾ (¹Toaosei Co Ltd), Suzuki Y, Omura N, Hanyu N, Nakada K, Yanaga K, Yamada K, Ohkawa K, Kawakami M, Urashima M. CD147 and matrix metalloproteinase-2 protein expression as significant prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101(9): 1994-2000.
 - 13) Yamada K, Tachibana T, Iida Y, Ueda K, Misawa A, Suzuki N, Takahashi H, Kato H, Kimura E, Yasuda M, Tanaka T, Ishikawa H. Establishment and characterization of JHUCS-1 cell line derived from carcinosarcoma of the human uterus. *Hum Cell* 2004; 17: 139-44.
 - 14) 齋藤祐二, 尾高 真, 佐藤修二, 秋葉直志, 山崎洋次, 原田 徹, 河上牧夫. 皮膚筋炎に合併した肺癌の臨床病理学的検討 (手術および剖検から). *肺癌* 2004; 44: 763-6.
 - 15) 林 典宏, 浅野晃司, 古田 昭, 池本 庸, 岸本幸一, 山崎春城, 大西哲郎, 鷹橋浩幸, 大石幸彦. 浸潤性膀胱扁平上皮癌 18 例の臨床的検討. *日泌会誌* 2004; 95: 711-7.
 - 16) 木下智樹, 京田茂也, 柏木秀幸, 鳥海弥寿雄, 武山浩, 吉田和彦, 内田 賢, 山崎洋次, 小峯多雅, 加藤美由紀. 乳癌剖検例に見る転移巣における HER-2 蛋白の発現. *乳癌の臨* 2004; 19: 276-80.
 - 17) 猿田雅之¹⁾, 高橋和広¹⁾, 鈴木 貴¹⁾, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 河上牧夫, 笹野公伸¹⁾ (¹東北大). 潰瘍性大腸炎における urocortin 1 の検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2004; 15: 21-7.

II. 総 説

- 1) Tozaki M, Uno S, Kobayashi T, Aiba K, Yoshida K, Takeyama H, Shioya H, Tabei I, Toriumi Y, Suzuki M, Kawakami M, Fukuda K. Histologic breast cancer extent after neoadjuvant chemotherapy: comparison with multidetector-row CT and dynamic MRI. *Radiat Med* 2004; 22: 246-53.
- 2) 河上牧夫, 鈴木正章, 佐々木學, 丹野有道¹⁾, 川口良人¹⁾ (¹神奈川衛生付属病院). 腎不全関連皮膚症の病理学. *透析フロンテ* 2005; 64: 2-6.
- 3) 鈴木正章. 放射線医学と病理学 膀胱癌 病理診断. *病理と臨* 2004; 22: 954-7.
- 4) 清川貴子. 子宮内膜増殖症の分類. *病理と臨* 2004; 22: 351-5.
- 5) 清川貴子. 病理医のための組織学の基礎 子宮. *病理と臨* 2004; 22: 715-23.
- 6) 山口 裕. パンフの分類 腎移植. *日移植学会雑誌* 2005; 39: 121-6.
- 7) 山口 裕. 動脈硬化による腎障害の病理像. *Nephrol Fronti* 2004; 3: 175-9.
- 8) 山口 裕. 移植腎病理診断の推移と最新の話. *日腎会誌* 2005; 47: 26-31.
- 9) 福永真治. 病理医のための組織学の基礎 卵巣・卵

管. 病理と臨 2004; 22: 1059-64.

- 10) 伊坪真理子, 河上牧夫. 【肝胆膵領域における腫瘍性病変の画像と病理】 特異な病態を伴う腫瘍の画像と病理 肝臓 肝細胞癌破裂例. 肝・胆・膵 2004; 49(5): 3: 751-4.

III. 学会発表

- 1) 鈴木正章, 河上牧夫, 原田 徹, 佐々木學, 清川貴子, 遠藤泰彦, 加藤弘之, 福永真治, 山口 裕, 池上雅博, 羽野 寛, 高崎 健, 千葉 諭, 宮沢善夫(茅ヶ崎徳州会病院), 浜口欣一. 乳腺良悪問題例の分析. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 282]
- 2) 河上牧夫, 鈴木正章, 佐々木學, 清川貴子, 金網友木子, 原田 徹, 岩淵 馨, 中野雅貴. 悪性リンパ腫の incidence. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 266]
- 3) 鈴木正章, 加藤弘之, 原田 徹, 清川貴子, 佐々木學, 河上牧夫. 腎細胞癌の気管支内転移. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 284]
- 4) 佐々木學, 鈴木正章, 加藤美由紀, 原田 徹, 河上牧夫. 先天性皮膚洞 (congenital dermal sinus) の組織学的検討. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 380]
- 5) 清川貴子, 金網友木子, 原田 徹, 河上牧夫. 卵巣上皮性腫瘍と子宮内膜漿液性腺癌における WT-1 の免疫組織学的検討. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 417]
- 6) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 鳥海弥寿雄, 塩谷尚志, 田部井功, 武山 浩, 吉田和彦, 山崎洋次. 乳癌の転移. 第12回日本乳癌学会. 北九州, 6月. [日乳癌会プログラム抄集 2004: 174]
- 7) 加藤弘之, 鈴木正章, 遠藤泰彦, 河上牧夫, 羽野 寛. 精巢ライディック細胞腫/過形成の臨床病理学的検討. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 396]
- 8) 鷹橋浩幸, 鹿 巍, 中野雅貴, 古里征國, 羽野 寛. 各種悪性腫瘍と p27 非翻訳領域 Single nucleotide polymorphism (SNP) の関係. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 217]
- 9) Takahashi H, Lu W, Nakano M, Furusato M, Hano H. Allelotyping of clinical and pre-clinical prostatic carcinomas. 94th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, Feb. [Lab Invest 2005; 85 (Suppl 1): 165A-6A]
- 10) Kiyokawa T, Suzuki M, Takahashi H, Sasaki M, Kawakami M. Ovarian involvement in

extragenital neoplasia: Single institution autopsy experience over a 60-year period in Japan. XXV International Congress of the International Academy of Pathology. Brisbane, Oct. [Pathol Int 2004; 54(Suppl 2): A13]

- 11) 遠藤泰彦, 酒田昭彦. G-CSF 産生肉腫の臨床病理学的検討. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 376]
- 12) 酒田昭彦, 遠藤泰彦, 佐多徹太郎, 片野晴隆 (国立感染症研究所). 消化管カポジ肉腫から HIV 感染症および HHV-8 感染症が発見された一例. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 260]
- 13) 酒田昭彦. 膠原病に合併した肥大型心筋症の一例. 足立区内科医会臨床検討会. 東京, 10月.
- 14) 山口 裕. (ワークショップ)腎硬化の指標と治療戦略 腎硬化の定義と病理から見た病態. 第47回日本腎臓学会学術総会. 宇都宮, 5月. [日腎会誌 2004; 46: 113]
- 15) 大村光浩, 小峯多雅, 山口 裕. 静脈系の障害に起因する腸管循環障害における組織像の検討. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 258]
- 16) 小峯多雅, 山口 裕, 大村光浩. 腎腫瘍3例における凍結療法に伴う組織変化の検討. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 285]
- 17) 山口 裕, 金網友木子, 小峯多雅, 大村光浩, 河上牧夫. 高血圧性腎症による腎機能低下の主な原因は虚血性尿管障害であるか? 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 290]
- 18) 福永真治. p57KIP2 immunohistochemistry is useful in the differential diagnosis of hydatidiform moles. 第93回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2004; 93: 251]
- 19) Fukunaga M. (Slide seminar) Soft tissue pathology: a memorable mistake and what I learnt from it. Extrapancreatic solid-cystic tumour. XXV International Congress of the International Academy of Pathology. Brisbane, Oct.
- 20) Fukunaga M. Early complete hydatidiform mole: a clinicopathologic study of 21 cases. 94th Annual meeting of United States and Canadian academy of pathology. San Antonio, Feb. [Lab Invest 2005; 85(Suppl 1): 183A]

IV. 著 書

- 1) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 大橋十也, 宇都宮保典, 細谷龍男, 望月正武, 衛藤義勝. ファブリー病の診断 組織病理学的診断. 衛藤義勝. ファブリー病: 基礎から臨床までの最近の知見. 東京: プレーン出版,

2004. p. 77-88.

- 2) 河上牧夫, 鈴木正章. 腫瘍の形. 形の科学会編. 形の科学百科事典. 東京: 朝倉書店, 2004. p. 17-9.
- 3) 清川貴子. 悪性ブレンナー腫瘍および移行上皮癌. 石倉 浩, 手島伸一. 卵巣腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2004. p. 168-71.
- 4) 清川貴子. 境界悪性ブレンナー腫瘍(増殖性ブレンナー腫瘍). 石倉 浩, 手島伸一. 卵巣腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2004. p. 172-3.
- 5) 山口 裕. 新しい免疫抑制療法の効果. 伊藤克己, 遠藤仁, 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男. Annual Review 腎臓 2005. 東京: 中外医学社, 2005. p. 159-62.

V. その他

- 1) 鈴木正章, 加藤弘之, 加藤美由紀. 多発性腎腺腫に合併した多発性腎細胞癌. 病理と臨 2004; 22: 1204-5.
- 2) Fukunaga M. Palisading subcutaneous fibrous histiocytoma. Pathol Int 2004; 54: 360-3.
- 3) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: A case report. Int J Gynecol Pathol 2004; 23: 287-91.
- 4) Fukunaga M. Gastric fibromyxoma, a distinct entity of pure fibroblastic tumor—an ultrastructural study. APMIS 2004; 112: 304-8.
- 5) Fukunaga M, Bisceglia M¹⁾, Dimitri L¹⁾ (1Casa Sollievo della Sofferenza hosp). Endometrioid carcinoma of the fallopian tube resembling a female adnexal tumor of probable wolffian origin. Adv Anat Pathol 2004; 11: 269-72.
- 6) Fukunaga M, Kato H. Histiocytic sarcoma associated with idiopathic myelofibrosis. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 1167-70.
- 7) Fukunaga M, Nomura K. Epithelioid variant of pleomorphic liposarcoma: report of a case. Pathol Res Pract 2004; 200: 545-9.

救 急 部

教授: 小川 武希 脳代謝・頭部外傷
助教授: 小山 勉 外傷

研究概要

I. 救急部の概略

本学では平成12年度より,新しい救急体制が発足した。救急部は,これまでの中央診療部門から病院長直属の診療部として独立し,診療部門に位置付けされた。また,従来の救急診療部という呼称は廃止され「救急部」と統一され,本院,柏病院において本格的に稼動している。本院は初期治療室7床と14床のオーバーナイトベッドを有し,初期救急から神経,循環器を中心とする3次救急の一部を担っている。柏病院は15床の病室を持ち初期救急から地域の3次救急までを担っている。

II. 教 育

学生教育: ① 講義。救急部は「ユニット救急医学」全体を担い,創傷学,外科学入門,神経,中毒のユニットの一部を担っている。② 臨床実習。5年生の救急医学臨床実習期間は1週間である。前半を柏病院,後半を本院で実施している。日勤,夜勤をマンツーマン方式の教育を行っている。

初期研修医教育: 本学の初期研修医はスーパーローテート方式を採用していたため,本年度からの厚生労働省の指導による新初期臨床研修制度の施行後も本質的に指導方式は変わらない。救急部研修は全診療科の全面的なバックアップの元に専属医と研修医のOJT (on the job training) と屋根瓦方式によるマンツーマン方式で行われている。

教職員教育: CPR教育委員会を設立し,心肺蘇生教育の一環として,教職員を対照に,定期的に慈恵ACLSコース,慈恵BLSコースを主導開催している。

III. 研 究

臨床例に基づく研究発表が中心である。現在,急性冠症候群,頭部外傷の初期病態に関する疫学的調査を行っている。全国規模の頭部外傷データベース検討委員会(日本神経外傷学会事務局所属)の主管幹事を担当している。文献検索を中心とする「頭部外傷の治療・管理に関する治療のガイドライン」の改訂作業を行っている。

救急医療のあり方に関する学際的な研究。本院は

首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行っている。

医療連携における救急医療のあり方に関する検討。救急部門は24時間継続的に稼動する病院機能の実働部分を担うと考え各医療機関との連携を図っている。都心部の大規模病院と合同で「救急診療を考える会」を設立している。また「救急」は医師における生涯教育の臨床現場としても有用であると考え医師会を中心に啓発活動を行っている。院内における救急体制(スタットコール体制)の整備を随時行っている。

IV. 診療

全診療科の全面的な協力の元に初期救急から3次救急までを担う。柏病院では地域の3次救急医療施設の役割を担い、本院は特定機能病院としての高度なプライマリケアを主体とし、特に消化器、呼吸器、循環器、神経系、感染症の救急医療を中心に展開を試みている。

研究概要

I. 原著論文

- 1) 小川武希. わが国における頭部外傷データバンクの試み. 脳神外ジャーナル 2004; 13(2): 73-9.
- 2) 小川武希, 平沼浩一, 竹川 允. 重症頭部外傷ガイドライン. Clin Neurosci 2004; 22(5): 514-5.
- 3) 小川武希, 平沼浩一, 松本孝嗣. 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン. プレインナーシング 2004; 20(10): 23-9.
- 4) 小川武希, 平沼浩一, 松本孝嗣. わが国における頭部外傷に関する臨床研究の現状. リハ医学 2004; 41(11): 740-7.
- 5) 荒川隆雄, 高尾洋之, 小川武希. 急変の見極め. プレインナーシング 2004; 20(6): 38-46.
- 6) 上出良一, 小川武希. 救急外来における蕁麻疹患者の治療. 皮膚アレルギーフロンテ 2004; 12: 256-1.
- 7) 小野純一, 小川武希, 坂本哲也, 川又達朗, 徳富孝志, 片山溶一, 重森 稔, 山浦 晶, 中村紀夫. 頭部外傷データバンクに登録された重症頭部外傷の検討—交通事故例の疫学的・臨床的特徴. Neurosurg Emerg 2004; 9(2): 103-8.
- 8) 小川武希, 徳富孝志, 小野純一, 川又達朗, 坂本哲也, 重森 稔, 山浦 晶, 中村紀夫. 頭部外傷データバンク委員会: 1998-2001 最終報告. 神経外傷 2004; 27(2): 149-54.

II. 総説

- 1) 平川公義 (日本交通科学協議会), 山浦 晶 (千葉大), 河野守正 (自動車事故対策機構千葉療護セ), 富田博樹 (日赤武蔵野赤十字病院), 片山溶一 (日本大), 有賀 徹 (昭和大), 小川武希, 中村 弘 (千葉県救急医療セ), 中村紀夫. 交通事故における高次脳機能障害の実態—予備調査—. 交通科学研究資料 2004; 45: 42-5.

III. 学会発表

- 1) 小川武希. わが国における頭部外傷に関する臨床研究の現状. 第41回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 4月.
- 2) 平川公義, 山浦 晶, 河野守正, 富田博樹, 片山溶一, 有賀 徹, 小川武希, 中村 弘, 中村紀夫. 交通事故による高次脳機能障害の実態—予備調査—. 第40回日本交通科学協議会総会学術講演会. 東京, 6月. [交通科学研究資料 2004; 45]
- 3) 小川武希. 頭部外傷データバンク検討委員会に登録する第2次頭部外傷データバンクの最終報告. 第63回日本脳神経外科学会総会. 名古屋, 10月.
- 4) 小川武希. 頭部外傷データバンク検討委員会新プロジェクトの概要—新データシートを中心に—. 第63回日本脳神経外科学会総会. 名古屋, 10月.
- 5) 小川武希. わが国における重症頭部外傷診療の現状 院内2次救命処置コース (慈恵 ACLS コース) の報告. 第121回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 小川武希. 頭部外傷データバンク第2次スタディー—最終報告—. 第10回日本脳神経外科救急学会. 名古屋, 1月.
- 7) 奥野憲司, 木下浩作, 小川武希, 林 成之. 脳低温療法患者の腸管運動について—早期経腸栄養の有用性—. 第10回日本脳代謝モニタリング学会. 東京, 7月.
- 8) 小川武希. 救急医療の現況について—慈恵医大本院の現況から—. 港区医師会三田地区学術講演会. 東京, 4月.
- 9) 小川武希. 慈恵医大における CPR 教育. 千代田区神田医師会. 東京, 1月.
- 10) 小川武希. 慈恵医大病院における救急医療システムの現状. 慈恵医大同窓会品川支部総会. 東京, 2月.
- 11) 小川武希. 本学における心肺蘇生教育の現状. 慈恵医大同窓会京慈奈支部総会. 東京, 3月.
- 12) 沢内 聡, 田屋圭介, 石井卓也, 大塚俊宏, 奥野憲司, 村上成之, 小川武希. 急性硬膜下血腫治療のゴールデンタイム. 第10回日本脳神経外科救急学会. 東京, 1月. [日脳神外救急会10回プログラム・抄集]
- 13) 萩原栄一郎, 奥野憲司, 平沼浩一, 安澤龍宏, 片山晃, 武田 聡, 小川武希. 保存的治療にて軽快した突発性血小板減少性紫斑病合併外傷性硬膜下血腫の一例. 第7回日本臨床救急医学会総会. 横浜, 5月. [日臨救

急医会誌 2004 ; 7 (2)]

- 14) 小川武希, 重森 稔, 山浦 晶, 中村紀夫. 頭部外傷データベース研究「プロジェクト 2004」. 第 28 回日本神経外傷学会. さいたま, 3 月.
- 15) 川又達朗, 片山容一, 小川武希, 小野純一, 坂本哲也, 徳富孝志, 重森 稔, 山浦 晶, 中村紀夫. 頭部外傷データベースにおける初診時 GCS9-15 の症例の分析: 軽症から中等症頭部外傷の転帰を改善するためにはどうしたらよいか. 第 28 回日本神経外傷学会. さいたま, 3 月.
- 16) 小野純一, 小川武希, 坂本哲也, 川又達朗, 徳富孝志, 片山容一, 重森 稔, 山浦 晶, 中村紀夫. 頭部外傷データベースにおける重症頭部外傷の検討—交通事故重症例における頭蓋外損傷, 転帰の分析—. 第 28 回日本神経外傷学会. さいたま, 3 月.

V. その他

- 1) 奥野憲司, 片山 晃, 平沼浩一, 小川武希. 本邦における頭部外傷の特徴—頭部外傷データベースを試みて—. 脳外速報 2004 ; 14 (7) : 678-84.

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 衛 藤 義 勝

遺伝子治療研究部

教授：衛藤 義勝 小児科学・先天代謝異常症・遺伝子治療
助教授：大橋 十也 小児科学・先天代謝異常症・遺伝子治療

研究概要

I. ライソゾーム病の遺伝子治療研究

本年度はレトロウイルスベクターを用いた Krabbe 病の遺伝子治療法の開発を行った。本症の欠損酵素である galactocerebrosidase を発現するレトロウイルスベクターを作成し、そのベクターを高度に濃縮後、Krabbe 病のモデルマウスである Twitcher マウスの脳室下層に生直後に注入した。本ウイルスベクターはオリゴデンドロサイトに効率よく感染し、欠損酵素を発現した。Twitcher マウスのオリゴデンドロサイトは形態学的に変形が著しいが、遺伝子が導入される事により、その変形が有意に改善された。臨床症状の改善は認められなかったが、これは遺伝子導入されたオリゴデンドロサイトが少ないためと思われた。今後はより、多くのオリゴデンドロサイトに遺伝子が導入できる技術の開発が重要であると思われた。

II. 染色体分配制御機構の解明

紡錘糸の動原体への両極性接着の成立は、均等な染色体分配を行うための中心的な機構と考えられる。以前より姉妹セントロメア (CM) 間に張力が生ずると動原体-紡錘糸接着が安定化することが知られていたが、その機序については不明であった。今回我々は、姉妹セントロメアの分離抑制蛋白であり紡錘糸安定化因子でもある Sgo が、張力と動原体-紡錘糸接着を協調させていることを見出した。Sgo の CM への親和性と局在の安定性は張力に依存しており、張力が存在しない時には Sgo と CM の親和性は高いものの、Sgo の局在化は不安定となる。こ

れにより CM 周囲の遊離 Sgo が高濃度となり、Sgo の紡錘糸重合促進活性により紡錘糸が動原体へ向かって成長する。この時動原体-紡錘糸接着は不安定である。偶然に張力が生ずると Sgo の CM 局在は安定化し親和性が低下する。この時動原体-紡錘糸接着は初めて安定化し、一方異常な動原体-紡錘糸接着はその後抑制される。この Sgo と CM の親和性と Sgo 局在の安定化は、Aurora B キナーゼ及び Bub1 経路によって調節されている。Sgo は乳がんなどで過剰発現している蛋白として最初に断片が同定されており、chromosome instability との関連が注目される。

III. 呼吸器疾患の分子生物学的検討

本年度は (i) ADP-ribosylarginine hydrolase 過剰発現 Hela 細胞の characterization, (ii) 肺癌細胞株における細胞増殖速度と TATA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA 発現量の相関, (iii) 肺癌細胞株における EGFR 変異の解析とイレッサ感受性について検討を行った。

IV. 糖尿病における再生医学的研究

主に糖尿病における膵ランゲルハンス島の傷害とこれに基づく再生能の低下に焦点を当てた。ランゲルハンス島内におけるインスリン産生性ベータ細胞の増殖能を高め、またこのアポトーシスを予防するために、細胞周期に関与する律速蛋白 CDK の constitutive active form である R24C の遺伝子をアデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどを用いて導入を図った。

V. 産婦人科疾患の分子生物学的検討

本年度は子宮筋腫の発生、増大に関与する遺伝子について検討した。我々が見出した子宮筋腫における第 7 染色体 7q22 領域の共通欠失領域 (D7S2545 と D7S2420) に存在する 47 遺伝子について子宮筋腫と同一患者正常筋層の発現変化を検討した。細胞の接着、遊走、成長のほか、細胞分化、神経突起の成育、

腫瘍細胞の転移促進に関与する LAMB1 (Laminin beta1) 遺伝子変化が 57% と高頻度に検出された。さらに DCC11, Hypothetical 遺伝子においても高頻度の発現変化をみいだしており、子宮筋腫におけるこれらの遺伝子機能解析を検討している。さらにスクリーニングを行い子宮筋腫の分子標的治療のターゲットを検索している。

VI. 腎再生に対する新たな試み

これまで臓器幹細胞の同定とともに、これを用いて臓器そのものを再生させ移植することにより臓器不全を治癒させるという再生医療が注目され精力的に研究が進められている。しかし腎臓などの複雑な構造をもった臓器の再生は、それぞれの構成細胞の再生のみならずそれらを再構築させなければ臓器としての機能を持たないため、非常に難しいと考えられていた。今回我々はこの難題に挑むべく、臓器幹細胞を発育中の胎児体内の臓器発生部位に置くことで、発生段階の種々の刺激を時間的空間的に正確に加え臓器そのものを体内で再生できないか検討した。この方法によりヒト間葉系幹細胞から複雑な構造をもった腎臓の一部の再生に成功した。

「点検・評価」

2004 年度も引き続き、様々な難病に対する治療法の開発を主に行った。大半の実験は疾患モデルマウスを用いて行い、一定の成果を得た。我々の研究室の最終的な目的はヒトへの治療法を開発することであり、今後はよりいっそう、臨床応用を視野にいれた研究を行うことが重要と考えられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tajima A, Miyata I, Katayama A, Toyoda S, Eto Y. A novel mutation of the arginine vasopressin receptor 2 gene in a patient with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14(1): 27-33.
- 2) Meng XL, Shen JS, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. GALC transduction leads to morphological improvement of the twitcher oligodendrocytes *in vivo*. *Mol Genet Metab* 2005; 84(4): 332-43.
- 3) Shen JS, Meng XL, Yokoo T, Sakurai K, Watabe K, Ohashi T, Eto Y. Widespread and highly persistent gene transfer to the CNS by retrovirus vector in utero: implication for gene therapy to Krabbe disease. *J Gene Med* 2005; 7

(5): 540-51.

- 4) Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Mills K, Winchester. Non-Invasive mass screening method for fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2005; 85(3): 196-202.
- 5) Fujimoto K, Sasaki T, Nemoto M, Nakai N, Sakai K, Yamasaki K, Hiki Y, Ohash Ti, Eto Y, Tajima N. Enhanced insulin secretion from engineered 3T3-L1 preadipocytes by induction of cellular differentiation. *Mol Cell Biochem* 2005; 268: 1-8.
- 6) Yasuhara T, Okamoto A, Kitagawa T, Nikaido T, Yoshimura T, Yanaihara N, Takakura S, Tanaka T, Ochiai K, Ohtake Y. FGF7-like gene associated with a pericentric inversion of chromosome 9, and FGF-7 plays a significant role in the development of ovarian cancer. *Int J Oncol* 2005; 26: 1209-16.
- 7) Saito E, Okamoto A, Saito M, Shinozaki H, Takakura S, Ochiai K, Tanaka T. Genes associated with the genesis of leiomyoma of the uterus in a commonly deleted chromosomal region at 7q22. *Oncol Rep* 2005; 3: 469-72.
- 8) Yokoo T, Ohashi T, Shen J-S, Sakurai, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Takahashi M, Terada Y, Eto Y, Kawamura T, Osumi N, Hosoya T. Human mesenchymal stem cells in rodent whole embryo culture are reprogrammed to contribute to kidney tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3296-300.
- 9) Shen JS, Meng XL, Maeda H, Ohashi T, Eto Y. Widespread gene transduction to the central nervous system by adenovirus in utero: Implication for prenatal gene therapy to brain involvement of lysosomal storage disease. *J Gene Med* 2004; 6(11): 1206-15.
- 10) Sakurai K, Iizuka S, Shen JS, Meng XL, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Brain transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects CNS pathology and cognitive function in MPS VII mice. *Gene Ther* 2004; 11(19): 1475-81.
- 11) Lin H, Sugimoto Y, Ohsaki Y, Ninomiya H, Oka A, Taniguchi M, Ida H, Eto Y, Ogawa S, Matsuzaki Y, Sawa M, Inoue T, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y. N-octyl-beta-valienamine up-regu-

lates activity of F213I mutant beta-glucosidase in cultured cells: a potential chemical chaperone therapy for Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689(3): 219-28.

- 12) Morokawa N, Kojima A, Aoki K, Uchida K, Anzai C, Eto Y, Yoshimura K. Adenovirus-mediated specific expression of the Bax gene using the Cre/lox P system to induce apoptosis in small cell lung cancer cells. *Jikeikai Med J* 2004; 51: 77-89.
- 13) Yanaihara N, Nishioka M, Kohno T, Otsuka A, Okamoto A, Ochiai K, Tanaka T, Yokota J. Reduced expression of MYO18B, a candidate tumor-suppressor gene on chromosome arm 22q, in ovarian cancer. *Int J Cancer* 2004; 112: 150-4.
- 14) Shinya M, Okamoto A, Sago H, Saito M, Akiyama Y, Kitagawa M, Tanaka T. Analysis of fetal DNA from maternal peripheral blood by lectin-polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism. *Congenit Anom (Kyoto)* 2004; 44: 142-6.
- 15) Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sasaki N, Kitagawa T, Suauki Y, Mochizuki S, Kawakami T, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: The results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 575-83.
- 16) 藤原優子, 大橋十也, 衛藤義勝. Fabry 病の心血管病変に対する酵素補充療法の評価. *神経内科* 2005; 62(1): 49-55.

II. 総 説

- 1) Eto Y, Shen JS, Meng XL, Ohashi T. Treatment of lysosomal storage disorders: Cell therapy and gene therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(3): 411-5.
- 2) 山田恭輔, 上田 和, 矢内原臨, 茂木 真, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 【子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌の診断と治療. 最新の研究動向】卵巣癌. 卵巣癌の発癌機構. 注目の遺伝子. *日臨* 2004; 62(増刊 10): 454-7.
- 3) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症. 医のあゆみ 2004; 別冊 (疾患モデル動物一病因解析での役割と限界): 73-5.
- 4) 衛藤義勝. 肺癌の遺伝子治療の効果と可能性. *新医療* 2004; 33: 1457-60.
- 5) 横尾 隆. 腎再生と再生医療の展望. *腎と透析* 2005; 58(2): 224-8.

- 6) 横尾 隆. Up Date Nephrology 腎研究最前線 レトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入. *Nephrol Fronti* 2004; 3(4): 314-7.
- 7) 大橋十也. 最新の遺伝子診断と治療. Gaucher 病の遺伝子変異. *日臨* 2005; 63(3): 498-500.

III. 学会発表

- 1) 衛藤義勝. リソソーム病の酵素補充療法. 第 1 回熊本先天代謝異常学会. 熊本, 5 月.
- 2) 衛藤義勝. 遺伝性疾患の最近の進歩, ゲノム医療. 九州大学小児科 100 周年記念大会. 福岡, 6 月.
- 3) 衛藤義勝. MPS-I clinical trial, Japanese case. MPS International Workshop. Amsterdam, Sept.
- 4) Eto Y. Urinary screening of Fabry disease and clinical trial phase III enzyme therapy in Japan. International Workshop of Fabry disease. Paris, Oct.
- 5) 大橋十也. (総合シンポジウム) 小児科領域における再生医療の現状と将来遺伝性神経疾患の細胞/遺伝子治療. 第 107 回日本小児科学会学術集会. 岡山, 4 月.
- 6) Ohashi T. Cell and gene therapy for neuropathic lysosomal storage disease, from neuron to brain. The 6th Ajou Brain Conference. South Korea, Apr.
- 7) 大橋十也. ライソゾーム病の酵素補充療法の進歩. 平成 16 年度第 32 回遺伝カウンセリングセミナー. 東京, 8 月.
- 8) Ohashi T. Fabry disease-phase IV study. 7th Annual Asia LSD Symposium. Hong Kong, Sept.
- 9) 大橋十也. (特別講演) 遺伝子治療の現状. 第 127 回日本小児科学会鹿児島地方会. 鹿児島, 10 月.
- 10) Ida H. Current status of management for Gaucher disease in Japan. 13th International Conference of Gaucher Disease Group Meeting. Washington D.C., May.
- 11) Ida H. Lysosomal storage disease in Japan. 1st Annual Meeting of Hong Kong Society of Inborn Errors of Metabolism. Hong Kong, Sept.
- 12) Sasaki T, Nemoto M. "Surrogate cell therapy" for diabetes and "regeneration" of pancreas. 1st joint meeting, The University of Sydney. Sydney, May.
- 13) 根本昌実, 佐々木敬, 中井 望, 藤本 啓, 大橋十也, 衛藤義勝, 田嶋尚子. SiRNA を用いた脂肪細胞における PPAR 作用の検討. 第 47 回日本糖尿病学会学術集会. 東京, 5 月.
- 14) Okamoto A. (Invited) Molecular approach for individualized therapy for ovarian cancer. International Symposium of Chosun University Hospi-

tal. Gyeongju, Sept.

- 15) Yokoo T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. *Ev vivo* regeneration of the murine kidney from human mesenchymal stem cells in cultured rodent embryos. American Society of Nephrology 37th Annual Meeting. St. Louis, Nov.
- 16) Yokoo T, Utsunomiya Y, Suzuki T, Shen JS, Kawamura T, Hosoya T. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. 7th Research Forum on Progressive Renal Diseases. Nagoya, Jan.
- 17) Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Eto Y. Retrovirus mediated in utero gene therapy to the CNS. The Japanese Society of Gene Therapy's 10th Annual Meeting. Tokyo, Aug.
- 18) Sakurai K. Ene and cell therapy for lysosomal storage diseases. Research Seminar in Childrens Hospital Los Angeles. Los Angeles, June.
- 19) Sakurai K, Iizuka S, Meng XL, Shen JS, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Correction of the CNS pathology and function of MPS VII mice by intraventricular transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells. The American Society of Gene Therapy's 7th Annual Meeting at Minneapolis, the United State. Minneapolis, June.
- 20) 田嶋朝子, 伊東 建, 飯塚佐代子, 沈勁 松, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. *In vitro* におけるゴーシェ病モデルの細胞の作成およびその評価. 第47回日本先天代謝異常学会. 宇都宮, 11月.

IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝, 井田博幸. ファブリー病について. 衛藤義勝総監修. ファブリー病: 基礎から臨床までの最近の知見東京: プレーン出版, 2004. p. 3-11.
- 2) 大橋十也. ファブリー病の診断, リソソーム病の医療費等助成認定基準(ファブリー病を中心に). 衛藤義勝総監修. ファブリー病: 基礎から臨床までの最近の知見東京: プレーン出版, 2004. p. 98-107.
- 3) 大橋十也. ファブリー病の治療, 遺伝子治療. 衛藤義勝総監修. ファブリー病: 基礎から臨床までの最近の知見. 東京: プレーン出版, 2004. p. 156-62.
- 4) 大橋十也. ファブリー病の治療, 酵素補充療法. 衛藤義勝総監修. ファブリー病: 基礎から臨床までの最近の知見. 東京: プレーン出版, 2004. p. 144-55.
- 5) 井田博幸. ファブリー病の臨床診断. 衛藤義勝総監修. ファブリー病: 基礎から臨床までの最近の知見. 東京: プレーン出版, 2004. p. 75-6.

悪性腫瘍治療研究部

教授: 衛藤 義勝 遺伝子治療
助教授: 銭谷 幹男 肝臓病学・肝疾患の細胞生物学
助教授: 本間 定 腫瘍免疫学・肝臓病学
助教授: 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

研究概要

I. 悪性脳腫瘍に対する樹状細胞/腫瘍細胞との融合細胞と rIL-12 併用特異的免疫療法の効果と安全性に関する研究試験

樹状細胞/腫瘍細胞との融合細胞を用いた抗腫瘍免疫の基礎的研究結果をふまえ, 平成13年6月より「悪性腫瘍に対する樹状細胞/腫瘍細胞との融合細胞と rIL-12 併用特異的免疫療法の効果と安全性に関する研究試験」(研究代表者 内科学講座第一教授 戸田剛太郎ならびに脳神経外科学講座教授 阿部俊昭) を実施し終了した。研究対象症例は悪性脳腫瘍16例であり, 重篤な副作用は認められなかった。試験終了時の効果として, 4症例(33%)で部分寛解が得られた。対象症例が進行末期であることを考慮すると, 脳腫瘍に対しての効果は予想を超えるものであり, 期待できる治療法といえる。悪性脳腫瘍, 特に悪性神経膠腫の予後は依然として不良であり, 5年生存率はいまだに10%に充たない。現在はさらに初発脳腫瘍症例を含め, さらに症例数を重ねて治療効果, および抗腫瘍メカニズムを検討中である。

II. IL-12のマウス肝癌に対する抗腫瘍効果とその機序

マウス肝癌 MIH-2 を同系 C3H/HeN マウスに移植し, この担癌マウスに IL-12 (500 ng/mouse, 4 times/2 weeks) を投与すると, 著明な腫瘍増殖抑制効果が認められ, 約半数のマウスで腫瘍は消失した。この IL-12 の抗腫瘍効果は抗 IFN- γ 抗体, 抗 CD8 抗体の併用投与により消失し, CD8⁺T 細胞の産生する IFN- γ が抗腫瘍効果に関与することが示された。しかし, IL-12 投与で腫瘍が消失したマウスには MIH-2 の再移植が可能で, IL-12 により MIH-2 に対する特異的 CTL も誘導されなかった。一方, MIH-2 は *in vitro* で極めて低濃度の IFN- γ で apoptosis に陥ることが判明した。IL-12 処理された MIH-2 腫瘍組織内には CD8⁺T 細胞が多数浸潤し, 免疫組織化学的検討により, これらの CD8⁺T

細胞は IFN- γ を活発に産生していることが認められた。以上より、腫瘍内浸潤 CD8⁺T 細胞が IL-12 刺激に反応して産生する IFN- γ が、MIH-2 肝癌細胞を直接的にアポトーシスに陥れ障害する機序が示唆された (CD8⁺T 細胞による MIH-2 肝癌細胞の特異的抗原認識の関与はないと考えられる)。また、IFN- γ の MIH-2 に対するアポトーシス誘発機序は mitochondria-caspase-9 のシグナル伝達系に依存しており、caspase-8 を介する従来の IFN- γ のアポトーシス誘発シグナル伝達経路とは異なっていた。これに関連して、IFN- γ 処理された MIH-2 は *in vitro* においてアポトーシス誘発活性を示す液性因子を産生することが明らかとなり、この物質は IFN- γ 抵抗性の腫瘍細胞さえ障害し得ることが示された。

III. OK-432 による樹状細胞ワクチン効果の増強

OK-432 は溶血性連鎖球菌の細胞成分から抽出された Biological Response Modifier であり、Toll Like Receptor 4 の ligand として作用し、抗原提示細胞を活性化する効果を示すことが明らかにされた。樹状細胞と癌細胞の融合細胞ワクチンを OK-432 で処理すると、MHC class I, II, CD80, CD86 などの機能分子の発現の増強が認められた。また、マウスの移植腫瘍を用いた実験では、OK-432 処理樹状細胞ワクチンは未処理樹状細胞ワクチンに比較して、より強い抗腫瘍効果を示した。

IV. 白血病細胞の増殖・細胞死・分化についての細胞生物学的検討

骨髄球系細胞の分化は増殖停止を伴う。逆に増殖シグナルが活性化されると分化誘導が抑制されてしまう。この関係について癌遺伝子 c-Myc, 細胞周期 G1 期サイクリンである cyclinD1, 細胞周期抑制因子 p21Cip1/WAF1, 増殖シグナルのキープレーヤー Erk1/2, およびそのリン酸化酵素 MEK に着目し検討した。株化された白血病細胞はキナーゼ阻害剤により分化傾向を示すが、c-Myc や cyclinD1 過剰発現株では分化しない。この際不活性化されるべき Erk1/2 活性が抑制されておらず、分化誘導には MAPK の抑制が必要だった。臨床において分子標的治療薬が役立っているが、ひとつの薬剤だけで悪性化した白血病細胞を分化に導くことのできる状況は数少ない。治療効果を最大にするために腫瘍細胞の性格・薬剤特性の論理的組み合わせを理解することが重要である。

「点検・評価」

今年度は大型研究プロジェクト文部科学省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業「患者のための DNA・タンパク質・細胞科学の推進」の最終年度に当たった。私たちはプロジェクト当初より柱 II 細胞治療に参加してきたが、基礎研究から臨床研究まで細胞療法として遂行できたことはプロジェクト全体にとって大きな成果であった。無論、大学 1 号館の建設とヒト患者培養室の完備がこの臨床研究に寄与したことは言うまでも無い。臨床研究の実施は多数の医師・薬剤師・研究技術員に支えられた大学単位の研究だった。脳腫瘍症例で有意に予後を改善できたことは明るい材料となった。免疫療法は腫瘍に対する第四の治療法として期待されているが、個人による免疫反応の相違が大きく、また化学療法とは性質を異にする点多々あり、個別化が前提の治療法である。固形癌に有効な治療法に発展させるべく基礎研究に立ち返って取り組んでいきたい。

研究所の設立から 8 年を経て、ハード・ソフト・構成メンバーの面は組織として安定化した。反面、ハイテクリサーチ・バイオベンチャーで購入した大型機器が故障するようになった。研究課題としては一貫して腫瘍免疫療法と白血病分化療法を目指した細胞生物学的検討を行っている。前者について今年度はこれまでの基礎研究成果が論文となり、また臨床研究結果のまとめができた有意義な年となった。後者についてはより具体的な目標を設定し成果を積み重ねていく必要性を実感した。長期目標と短期目標を見据える予定である。研究部は大学院生の卒業につれ若いエネルギーという点で翳りがでてきている。今後は学外との交流・共同研究に積極的に目を向けていく必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iinuma T, Homma S, Noda T (Cancer Institute), Kufe DW (Dana-Farber Cancer Institute), Ohno T, Toda G. Prevention of gastrointestinal tumors based on adenomatous polyposis coli gene mutation by dendritic cell vaccine. *J Clin Invest* 2004; 113: 1307-17.
- 2) Irie M, Homma S, Komita H, Zeniya M, Kufe DW, Ohno T, Toda G. Inhibition of spontaneous development of liver tumors by inoculation with dendritic cells loaded with hepatocellular carcinoma cells in C3H/HeNcrj mice. *Int J Cancer* 2004; 111: 238-45.

- 3) Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, Fukuda T, Saotome H¹⁾, Ryan JL¹⁾ (¹ Wyeth Research Department), Kufe DW (Dana-Farber Cancer Institute), Ohno T. Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. *J Immunother* 2004; 27: 452-9.
- 4) Takagi Y, Kikuchi T, Niimura M, Ohno T. Antitumor effects of dendritic and tumor cell fusions are not dependent on expression of MHC class I and II by dendritic cells. *Cancer Lett* 2004; 213: 49-55.
- 5) Takeda A, Komita H, Takagi Y, Kikuchi T, Homma S, Hoshi Y, Ohno T, Horiguchi-Yamada J. Repeated administration of cytokines improve the *ex-vivo* generation of human dendritic cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23: 617-23.
- 6) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Iwase S, Furukawa Y (Jichi Med Sch), Kano Y (Tochigi Cancer Center), Yamada H. Ectopic cyclin D1 expression blocks STI571-induced erythroid differentiation of K562 cells. *Leukemia Res* 2004; 28: 623-9.
- 7) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Akiyama M, Furukawa Y (Jichi Med Sch), Kano Y (Tochigi Cancer Center), Yamada H. Depsipeptide enhances imatinib mesylate-induced apoptosis of Bcr-Abl-positive cells and ectopic expression of cyclin D1, c-Myc or active MRK abrogates this effect. *Anticancer Res* 2004; 24: 2705-12.
- 8) 榎本康之, 本間 定, 幡場良明, 原 栄一, 銭谷幹男, 大野典也. 消化器癌に対する新たな免疫療法をめざしたヒト樹状細胞/癌細胞融合ワクチンの作製に関する基礎的研究. *慈恵医大誌* 2004; 119: 99-115.
- 9) 鈴木英明, 荒川泰弘, 山田順子. アルコールと血液疾患. *成人病と生活習慣病* 2004; 34: 1472-5.
- 2) 本間 定, 込田英夫, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞ワクチンにより誘導される CD4⁺CTL の MHC class II 非発現腫瘍に対する障害活性. 第 8 回基盤的癌免疫療法研究会総会. 札幌, 7 月.
- 3) 本間 定. 樹状細胞ワクチン療法を施行し, 興味ある所見を示した頬状皮膚腫の 1 例. 第 14 回東日本癌免疫療法研究会. 東京, 9 月.
- 4) 込田英夫, 本間 定, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. IL-12 の肝臓に対する抗腫瘍効果の基礎的検討. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 9 月.
- 5) 本間 定, 込田英夫, 大野典也, 戸田剛太郎. マウス肝臓に対する樹状細胞ワクチンによる CD4⁺CTL の誘導と抗腫瘍効果. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 10 月.
- 6) 小井戸薫雄, 原 栄一, 鳥居 明, 本間 定, 遠山洋一, 河原秀次郎, 小川匡市, Gong J, 藤瀬清隆. 転移性大腸癌と自己樹状細胞の融合細胞を用いた腫瘍抗原特異的な CD4, CD8T cell の誘導. 第 63 回日本癌学会学術総会. 福岡, 9 月.
- 7) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 込田英夫, 野田哲生, 大野典也, 戸田剛太郎. APC 遺伝子異常に起因する消化管腫瘍の樹状細胞ワクチンによる発生予防. 第 121 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 8) 本間 定, 込田英夫, 戸田剛太郎. (ワークショップ「消化器癌の免疫化学療法」) インターフェロン- γ の肝臓増殖抑制作用と免疫化学療法への応用. 第 46 回日本消化器病学会大会. 福岡, 10 月.
- 9) 込田英夫, 本間 定, 戸田剛太郎. 樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルマウスにおけるインターフェロン- γ の重要性. DDW-Japan 合同プレナリーセッション. 福岡, 10 月.
- 10) 本間 定, 飯沼敏朗, 伊藤正紀, 込田英夫, 大野典也, 戸田剛太郎. (ワークショップ「Cell therapy—展望と問題点」) 樹状細胞ワクチンによる家族性大腸腺腫症からの腫瘍発生予防. 第 17 回日本バイオセラピー学会. 北九州, 11 月.
- 11) 泉福恭敬, 関川哲明, 岩瀬さつき, 山田順子, 山崎泰範, 山田 尚, 小林正之. 過凝固状態を呈し, リツキシマブ単独治療が有効であった splenic marginal zone lymphoma の一例. 第 46 回日本臨床血液学会総会. 京都, 9 月. [臨血 2004; 8(総会抄録号): PS-2-188]

II. 総 説

- 1) 菊池哲郎. 悪性脳腫瘍に対する免疫療法. *脳外速報* 2005; 15: 141-6.

III. 学会発表

- 1) Koido S, Hara E, Homma S, Torii A, Fujise K, Ogawa M, Yanagisawa S, Jianlin G, Toda G. Fusions of human metastatic colon cancer with autologous dendritic cells induce antitumor immunity. *American Association for Cancer research. Orlando, Mar.*

分子遺伝学研究部

部長・助教授：山田 尚 分子腫瘍学

研究概要

I. 細胞増殖制御機構を基盤とした疾病の解明と治療法の開発

細胞の分化・増殖およびアポトーシスの制御機構を解明することは疾患の病因解明や診断法の開発、さらには新規治療法の開拓上、極めて重要な点である。我々の研究部はこれらの問題を分子生物学的に解明することである。

1. 細胞の分化・増殖および細胞死

テロメアは染色体末端を構成する DNA・タンパク質の複合体である。DNA 部分は TTAGGG を基本単位とする塩基配列の繰り返しで成り立ち、最末端では環状構造をなしている。一般にテロメアの短縮は細胞の寿命を調節していると考えられている。テロメア長の維持は鋳型となる RNA から、DNA を合成するテロメラーゼによって行われている。テロメラーゼは酵素活性部位を有する hTERT を含む、三量体よりなる。末梢血リンパ球は TNF- α の刺激によってテロメラーゼが活性化されるが、その過程が PI3K/AKT/NF- κ B の情報伝達系によって制御されていることを示した。

Imatinib mesylate (STI571) は慢性骨髄性白血病の病因遺伝子である bcr-abl 融合遺伝子のチロシンキナーゼ活性を抑制する分子標的薬である。臨床的効果も良好だが耐性問題も含め、より臨床効果を高めるための努力が必要である。我々はその問題に対応する目的で、STI571 による分化誘導及び細胞死誘導機構と腫瘍細胞固有の因子との関連を検討した。はじめに、MAPK 系情報伝達機構と STI571 の関連を検討した。STI571 は慢性骨髄性白血病細胞株 K562 を赤芽球系に分化誘導した。このとき、MAPK 系は強く抑制された。そこで、MAPK 系の活性を遺伝学的に修飾することを試みた。MAPK 系の亢進には MEK の恒常的活性型を導入し、抑制には発現誘導が可能な ERK 特異的フォスファターゼ CL100 を用いた。その結果、MAPK 系の修飾は STI571 の分化誘導効果に極めて強い修飾作用を有することが判明した。

MAPK 系のさらに下流には cyclin D1 や c-Myc が存在している。そこで、これらの遺伝子に関してもその関与を同様に検討した。その結果、cyclin D1 や c-Myc の過剰発現細胞においては STI571 の作

用が強く抑制されることが判明した。

これらの結果を基に、STI571 の更なる効果増強を得るために、作用機序の異なる分子標的薬との併用効果を検討した。Histone deacetylase inhibitor (HDACI) はヒストンの脱アセチル化を抑制する新規の分子標的薬である。そこで HDACI の一つである depsipeptide との併用効果を検討した。depsipeptide は STI571 で誘導される細胞死を相乗的に増加したがこの相乗効果も cyclin D1 や c-Myc の過剰発現で抑制されることが判明した。この様な相乗効果がどのような分子機構によって制御されているのか現在検討中である。

II. 遺伝子不安定性と DNA 損傷に関する研究

1. DNA Topoisomerase I (Top1) の構造解析

Top1 は DNA の複製や転写調節に重要な働きを持つ酵素である。現在、Top1 を分子標的とする複数の抗腫瘍薬が開発され、固形腫瘍に対しては特にその重要性が高い。我々は Top1 阻害薬に対する耐性株細胞を作成し、その分子構造と Top1 阻害薬の機能的な関連について研究を進めている。

III. 分子生物学的悪性腫瘍の診断

1. 赤芽球・巨核球系白血病細胞株 JAS-R の分子生物学的解析

巨核球系白血病は予後の悪い疾患であり、その腫瘍生物学的な特徴も十分には解明されていない。我々は、巨核球系白血病の患者より腫瘍細胞を分離し、新規に細胞株 JAS-R を樹立した。現在、JAS-R の腫瘍生物学的特徴を他の白血病細胞株と比較検討している。また、同細胞を用いて白血病における赤芽球及び巨核球への分化の制御機構を研究している。

「点検・評価」

I. 点検

1. 研究の現状

研究課題は細胞の分化・増殖・アポトーシスおよび DNA 修復・ゲノム不安定性である。これらの生物学的現象の解明を通して、疾病の原因探求および治療法の開発を最終目標としている。今年度もこれらの課題に対して基礎から臨床に及ぶ成果を上げることが出来た。

2. 学内への貢献

DNA シーケンシングおよびジーンチップ解析、さらに一般研究員の募集を通して学内への貢献を果たしてきた。シーケンスの依頼件数は順調に増加し

ており期待に答えることができています。また、新たなサービスの提供としてマイクロサテライトの解析を開始した。この方法を導入することによって、学内外で樹立された細胞株の属性を明確にし、研究に使用されている細胞の正確性の向上に寄与できるものと期待している。

3. 教育

教育は大学院生が中心であった。研究指導から論文の指導まで、十分な教育ができたと考えている。学部学生に対する教育は、講義が中心であった。

II. 評価

今年度も研究・教育・学内よりの受託業務の各分野において十分な成果を得ることができたと考えている。さらに、新規技術の導入により、広く学内のニーズに応えることができた。これからも積極的に新技術導入を進め、国内外の多くの研究者・医師と接点を保ち、最新医学を発信できるように努めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Furukawa Y (Jichi Medical School), Kano Y (Tochigi Cancer Center), Yamada H. Inactivation of ERK accelerates erythroid differentiation of K562 cells induced by herbimycin A and STI571 while activation of MEK1 interferes with it. *Mol Cell Biochem* 2004; 258: 25-33.
- 2) Akiyama M, Yamada O (Tokyo Women's Med Collage), Hideshima T (Harvard Medical School), Yanagisawa T, Yokoi K, Fujisawa K, Eto Y, Yamada H, Anderson KC (Harvard Medical School). TNFalpha induces rapid activation and nuclear translocation of telomerase in human lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 528-32.
- 3) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Iwase S, Furukawa Y (Jichi Med School), Kano Y (Tochigi Cancer Center), Yamada H. Ectopic cyclin D1 expression blocks STI571-induced erythroid differentiation of K562 cells. *Leukemia Res* 2004; 28: 623-9.
- 4) Ohata M, Suzuki H, Sakamoto K, Hashimoto K, Nakajima H, Yamauchi M, Hokkyo K, Yamada H, Toda G. Pioglitazone prevents acute liver injury induced by ethanol and lopopolysaccharide through the suppression of tumor necrosis factor-alpha. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 139S-44S.
- 5) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Akiyama M, Furukawa Y (Jichi Med School), Kano Y (Tochigi Cancer Center), Yamada H. Depsipeptide enhances imatinib mesylate-induced apoptosis of Bcr-Abl-positive cells and ectopic expression of cyclin D1, c-Myc or active MEK abrogates this effect. *Anticancer Res* 2004; 24: 2705-12.

III. 学会発表

- 1) 荒川泰弘, 斉藤 忍, 河野 毅, 山田順子, 岩瀬さつき, 古川雄祐 (自治医大), 加納康彦 (栃木がんセンター), 小林正之, 山田 尚. FK228 (depsipeptide) 耐性ヒト白血病細胞株の性状解析. 第66回日本血液学会総会. 京都, 9月. [臨血2004; 45: 825]
- 2) 山田 修¹⁾, 中武真由香²⁾, 川内喜代隆³⁾, 秋山政晴, 山田尚, 泉二登志子⁴⁾ (女子医大). K562細胞の分化誘導に伴うテロメラーゼ蛋白の局在と変動. 第66回日本血液学会総会. 京都, 9月. [臨血2004; 45: 813]
- 3) 泉福恭敬, 関川哲明, 岩瀬さつき, 山田順子, 山崎泰範, 山田 尚, 小林正之. 過凝固状態を呈し, リツキシマブ単独治療が有効であった splenic marginal zone lymphoma の一症例. 第46回日本臨床血液学会総会. 京都, 9月. [臨血2004; 45: 916]
- 4) 荒川泰弘, 斉藤 忍, 山田順子, 山田 尚. SN-38 耐性大腸癌細胞株における DNA トポイソメラーゼ I の変異第63回日本癌学会総会. 福岡, 9月. [Cancer Sci 2005; 95(Suppl): 462]
- 5) Yamada H, Horiguchi-Yamada J. Depsipeptide-resistant KU812 cells express p-glycoprotein, but possess hyperacetylated histones. An AACR Special Conference in Cancer Research, Chromatin, Chromosomes and Cancer Epigenetics. Hawaii, Nov. [Conference proceedings 2004; B25]

分子免疫学研究部

助教授：斎藤 三郎	免疫学，アレルギー学
講師：大野 裕治 (兼任)	免疫薬理学
講師：黒坂大太郎 (兼任)	臨床免疫学

研究概要

I. T細胞から分泌される新規サイトカイン IL-31の解析

我々は、免疫応答の中心的な役割を担っていると推測される新規サイトカインを同定し、この約 16 キロダルトンの蛋白質を遺伝子工学的に発現精製しその機能を解析している。この新規サイトカインは、極最近 ZymoGenetics のグループより報告された IL-31 と同一の分子であることが分かった。

これまでに判明した IL-31 の主な生理活性は以下のようである。1) 抗原特異的 Th2 刺激に反応して IL-31 は分泌されるが、Th1 刺激では分泌されない。2) 抗原特異的抗体産生の増強作用が *in vitro* および *in vivo* において認められる。3) マウスでは皮膚炎を誘発するサイトカインの可能性が示唆される。4) 健康人末梢血単核球を用いた解析では、喘息患者やアトピー患者で分泌能が高い傾向にある。

今後、IL-31 のサイトカインとしての生理活性を評価すると共に、レセプターを同定し免疫応答の情報伝達機構を明らかにする。さらには、アレルギー疾患との関連を追及する。

II. スギ花粉症緩和米を用いた食べるワクチンの開発

スギ花粉アレルゲン発現組換え米を用いたスギ花粉症に対する食べる免疫療法の開発を進めている。以前から、副作用の少ない免疫療法としてペプチド療法の開発を進めてきたが、この組み換え米は、ヒト用に開発した連結ペプチドを発現した米である。古くから、経口摂取した蛋白に対し免疫応答は抑制される現象が知られており、この治療法は、ペプチド療法と経口免疫寛容を融合させた治療法と考えられる。これまでの研究により以下のことが判明した。1) モノクローナル抗体を用いた解析により一粒子あたり数十 μg と大量のペプチドが米種子に発現している。2) この発現は、世代間で安定しており、イネの栽培場所にも影響されない。3) 種子の成熟度により発現量は変わるが十分成熟した種子で分解されることはない。4) 炊飯しても T 細胞に対する抗

原性は低下しない。5) マウスを用いた経口摂取投与と実験では、予防投与、治療投与のいずれにおいても免疫応答は抑制される。

米は日本人の主食であり、加工する必要もなく単に炊飯するだけで直接摂取できる利点がある。経口免疫寛容を誘導するためには、大量の抗原が必要なのが動物実験で示唆されており、大量に発現できる遺伝子組み換え米は食べるワクチンにとって大変有効となるであろう。

「点検・評価」

免疫の基礎研究として免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてスギ花粉症に対する治療法の開発および自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究では研究室一丸となって免疫応答を調節する新規遺伝子およびその蛋白質の機能解析を進めることができた。

応用研究においても、学内外の多くの研究者との共同研究によりスギ花粉症に対するペプチド療法を新たに展開したスギ花粉アレルゲン発現組換え米を用いた食べるワクチンの開発、さらには自己免疫疾患に対する病態および発症機構の解明などの研究を進展させることができた。

本年度も、研究室としていくつかのテーマに集約して研究を進めることができたが、研究量に比べ得られる成果が少なく形として残すことができなかった。論文発表を積極的にする努力が必要と思われた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyazawa H, Sakaguchi M, Yasueda H, Saito S, Tanaka K, Nagata K, Inouye S. Non-IgE, -IgG4 antibody to Japanese cedar pollen allergens: comparison of its prevalence and titers between pollinosis patients and non-patients. *Allergol Int* 2004; 54(1): 159-66.
- 2) Masuda K, Sakaguchi M, Saito S, Yasueda H, Iwabuchi S, Tsukuki T, Hayashi N, Nakao Y, Kurata K, Maeda S, Ohono K, Tsujimoto H. Identification of peptides containing T-cell epitopes of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergen (Cry j 1) in dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2004; 102: 45-52.
- 3) Watanabe M, Akiyama N, Hasegawa N, Manome Y. Progressive degeneration of stereocilia in cochlear hair cells in hearing-impaired

Kuru2 mice. *In Vivo* 2005; 19: 675-82.

- 4) Kurosaka D, Yasuda J, Kingetsu I, Yasuda C, Yoshida K, Toyokawa Y, Yokoyama T, Yamada A. Two cases of adult Still's disease with abnormally high level of telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 394-8.
- 5) 吉田 健, エンドスタチンの全身投与による血管新生阻害作用を介した関節炎抑制効果. *慈恵医大誌* 2004; 119(5): 315-29.

III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 池島宏子, 大野裕治. 新規サイトカイン IL-31 は抗体産生を増強する. 第 34 回日本免疫学会総会学術集会. 札幌, 12 月. [日免疫学会学術記録 2004; 34: 188]
- 2) 鈴木久皇, 岩崎国洋, 小川一行, 永田欽也(BML), 秋山暢丈, 斎藤三郎, 山本直樹(東京医科歯科大), 山本三毅男(防衛医大). 新規サイトカイン IL-31 の発現解析. 第 34 回日本免疫学会総会学術集会. 札幌, 12 月. [日免疫学会学術記録 2004; 34: 188]
- 3) 和田あづみ, 斎藤三郎, 池島宏子, 石渡賢治, 都築政起, 大川 清, 渡辺直熙. MSKR マウスの IL-4 生産量低値に関する遺伝的解析. 第 76 回日本遺伝学会. 大阪, 9 月.
- 4) 池島(片岡)宏子, 沈勁 松, 名竹洋子, 斎藤三郎, 湯浅茂樹. 中枢神経系発生段階におけるアストログリアサブセットの機能解析. 第 27 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月.
- 5) 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田 淳, 安田千穂, 横山徹, 金月 勇, 豊川泰彦, 山口典子, 城 謙輔, 斎藤三郎, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎に対するエンドスタチンの効果(第 3 報)血管新生関連因子の検討. 第 48 回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4 月.
- 6) 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 吉田 健, 金月勇, 横山 徹, 山田昭夫. SLE 患者における末梢血リンパ球細胞テロメラーゼ活性の臨床的意義(第 3 報). 第 48 回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4 月.
- 7) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 横山徹, 金月 勇, 豊川泰彦, 山口典子, 城 謙輔, 斎藤三郎, 山田昭夫. エンドスタチンの関節炎抑制効果における連続投与法と持続投与法の比較検討. 第 48 回日本リウマチ学会総会. 岡山, 4 月.
- 8) 池島(片岡)宏子, 沈 勁松, 名竹洋子, 斎藤三郎, 湯浅茂樹. ノックアウトマウスを用いた損傷脳組織におけるアストロサイトの機能解析. 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学大会合同大会. 大阪, 9 月.
- 9) Ikeshima-Kataoka H, Shen J, Natake Y, Saito

S, Yuasa S. Functional analysis of astroglia subset in knockout mice. 34th Society for Neuroscience Annual Meeting. San Diego, Oct.

分子細胞生物学研究部

助教授：馬目 佳信	分子細胞生物学
助教授：幡場 良明	微細形態学，細胞生物学
助教授：小幡 徹	生化学，内分泌学，機器分析
助教授：佐々木博之	細胞生物学，微細形態学

研究概要

I. 中枢神経系細胞への遺伝子導入のための音響ベクター法の開発

これまで悪性腫瘍に対する様々な遺伝子治療用ベクターを開発してきたが、これらベクターは腫瘍以外の疾患にも応用が可能である。臨床で遺伝子治療の需要が高い対象として中枢神経系疾患があり、この際は安全性を考慮した上で効率の良いベクターを求める必要がある。超音波は広く疾患の診断用として医療界で用いられ安全性が確立している。一方、超音波は音響エネルギーを体深部に伝えることができるため、音響を用いた中枢神経系への遺伝子導入法を検討した。その結果、*in vitro*、*in vivo* 共に 5W/cm²、5 秒の超音波照射で遺伝子の導入が最適に行われることを見出した。

「点検・評価」

中枢神経への遺伝子治療の開発の際に重要なことは、とにかく安全な方法を開発するという点である。ウイルスを用いない音響ベクター法は、安全性の面ではウイルスベクターを用いる方法より利点が高く効率の面では他の多くの非ウイルスベクター法より優れている。今後はこの方法を実験モデルにより検証して行きたい。前年度までは導入効率を追及するあまりウイルスベクターを用いた研究を主に進めてきたが、将来の臨床への応用を考えると本法のような非ウイルスベクターを中心に開発を進める必要性があることを強く認識した。

II. 熱帯熱マラリア感染リスザルの組織学的検討

ヒトマラリアの動物疾患モデルであるリスザルの重症マラリアモデルについて熱帯熱マラリア感染リスザルの感染 14 日目の脾臓、肝臓、腎臓における微細形態学的検討を行った。リスザルは動脈圧負荷灌流洗浄固定を行い、凍結割断試料を作製し、走査電顕で観察した。感染赤血球表面には knob 状の突起が認められた。脾臓は肥大し、灌流したにも関わ

らず感染赤血球の変形能低下により脾洞内皮細胞間隙を通過できず脾索内に赤血球の鬱滞が著しかった。感染赤血球を貪食した脾索内マクロファージが多数認められた。肝臓は肝細胞内には空胞やマラリア原虫の娘虫体が多数認められ、クッパ細胞内には貪食された感染赤血球や娘虫体が多数認められ肥大していた。腎臓は糸球体毛細血管腔は殆ど赤血球により閉塞していた。感染赤血球が糸球体内皮細胞に接着し連鎖化して閉塞を起こした為と考えられる。近位尿管は上皮細胞が細胞単位で脱落しているのが顕著に認められた。

熱帯熱マラリア原虫は種特異性があり、ヒトに感染する熱帯熱マラリア原虫はリスザルにも感染する為、熱帯熱マラリアの感染実験としてリスザルを使用した。前回はネズミマラリア感染実験と同様に感染後時間と共に著しい脾腫、肝腫を起こした。現在これら重症マラリアモデルのリスザルを用いて薬剤耐性マラリア原虫にも有効なマラリアワクチンの開発を目指して検索中である。

III. 体内の酸化ストレスは制御出来るか？

抗酸化サプリメントの摂食実験を行い、体内酸化レベルの変化を、酸化ストレスのマーカーとして知られる F2-イソプロスタンの排泄量を指標に検討した。実験は 47 人のボランティア(全て女性)で行い、2 週間の摂食期間と摂食終了後の変化を追跡し、サプリメント摂食に伴う体内変化を、個人の変化でとらえ、群全体を平均化して全体の傾向を検討した。またアンケートによる自覚症状の変化の資料を得た。その結果、47 人中の試料が得られ、酸化ストレスマーカーの排泄量で見ると、抗酸化サプリメントの摂食開始 5 日目に摂食前の約 1/3 まで減少し、摂食終了後速やかに排泄量が回復することが分かった。

またボランティア群の約 60% が、摂食による変化が見られず、酸化ストレスのレベルが変化しないグループの存在が明らかになった。

医薬品ではないにもかかわらず、医療効果を謳った安易なサプリメント摂取が流行っているが、実際にどれほど人で効果があるのか、メーカーですら実は分からないものが多い。今まで酸化ストレスを研究してきた事を応用し、人でこの酸化ストレス評価法を行ったもので、今後の活用の可能性を示している。

IV. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

一貫してタイトジャンクション (TJ) の機能と構

造の研究プロジェクトを推進しているが、本年度は C 末側細胞内領域の中間位置に GFP を組み込んだタイトジャンクション (TJ) 構成分子クローディン-1 の強制発現細胞株 (L 細胞および MDCK 細胞) を作成した。L 細胞および MDCK 細胞において、この GFP-クローディン-1/GFP 融合たんぱく質は細胞膜へ挿入され、TJ を細胞間で形成されていることが凍結割断免疫標識レプリカの電子顕微鏡観察により確認された。さらに、この GFP-クローディン-1/GFP 融合たんぱく質はクローディンの裏打ちタンパク質である ZO-1 をリクルートし、これを介してアクチン線維と結合している事も免疫組織化学的に確認された。この裏打ちタンパク質 ZO-1 とアクチン線維が結合しているクローディン-1/GFP から成る TJ ストラッドネットワークの動的解析を行った。その結果、裏打ちを介してアクチン線維が結合している TJ ストラッドは活発に融合・乖離を繰り返しながら、動いている事が確認された。Latrunculin A 処理によりアクチン線維を脱重合して TJ ストラッドネットワークの動的解析を行ったところ、ネットワークは ZO-1/アクチン線維で裏打ちされているものと同様の速度で融合・乖離を行っているのが確認された。

TJ 裏打ちタンパク質が結合できるアミノ酸配列位置に GFP を挿入した *cln-1*/GFP 強制発現 L 細胞および MDCK 細胞が完成したことは、今後強力な TJ 機能解析ツールになるものと評価している。これらの結果は英文学術雑誌に投稿準備中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sasaki H, Ozaki H, Karaki H, Nonomura Y. Actin filaments play an essential role for transport of nascent HIV-1 proteins in host cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 588-93.
- 2) Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; 36(12): 1080-4.
- 3) Kitajiri S, Miyamoto T, Mineharu A, Sonoda N, Furuse K, Hata M, Sasaki H, Mori Y, Kubota T, Ito J, Furuse M, Tsukita S. Compartmentalization established by claudin-11-based tight junctions in stria vascularis is required for hearing through generation of endocochlear potential. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 21): 5087-96.
- 4) Suzuki H, Kadowaki T, Maeda M, Sasaki H, Nabekura J, Sakaguchi M, Mihara K. Membrane-embedded C-terminal segment of rat mitochondrial TOM40 constitutes protein-conducting pore with enriched beta-structure. *J Biol Chem* 2004; 279(48): 50619-29.
- 5) Hachiya N, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Tsukita S, Kaneko K. Oligomeric Aip2p/D1d2p modifies the protein conformation of both properly folded and misfolded substrates *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323(1): 339-44.
- 6) Umeda K, Matsui T, Nakayama M, Furuse K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S. Establishment and characterization of cultured epithelial cells lacking expression of ZO-1. *J Biol Chem* 2004; 279(43): 44785-94.
- 7) Kitajiri S, Fukumoto K, Hata M, Sasaki H, Katsuno T, Nakagawa T, Ito J, Tsukita S, Tsukita S. Radixin deficiency causes deafness associated with progressive degeneration of cochlear stereocilia. *J Cell Biol* 2004; 166(4): 559-70.
- 8) Ohnishi H, Nakahara T, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Furuse M. JACOP: A novel plaque protein localizing at the apical junctional complex with sequence similarity to cingulin. *J Biol Chem* 2004; 279(44): 46014-22.
- 9) Liu J, Reedy MC, Goldman YE, Franzini-Armstrong C, Sasaki H, Tregear C, Winkler H, Baumann BA, Squire JM, Irving TC, Reedy MK, Taylor KA. Electron tomography of fast frozen, stretched rigor fibers reveals elastic distortions in the myosin crossbridges. *J Struct Biol* 2004; 147(3): 268-82.
- 10) Hachiya N, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Yuasa S, Kozuka Y, Tsukita S, Kaneko K. Oligomeric Aip2p/D1d2p has an unusual ATP-dependent protein conformation modifying activity *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323(1): 339-44.
- 11) Tregear RT, Reedy MC, Goldman YE, Taylor KA, Winkler H, Franzini-Armstrong C, Sasaki H, Lucaveche C, Reedy MK. Cross-bridge number, position, and angle in target zones of cryofixed isometrically active insect flight muscle. *Biophys J* 2004; 86: 3009-19.
- 12) 榎本康之, 本間 定, 幡場良明, 原 栄一, 銭谷幹男, 大野典也. 消化器癌に対する免疫療法をめざしたヒト樹状細胞/癌細胞融合ワクチンの作製に関する基礎

的研究—融合細胞作製の融合効率, 融合細胞の機能的, 形態的特徴を中心に. 慈恵医大誌 2004; 119: 99-115.

- 13) 桜井淑男, 小幡 徹, 堀口 徹, 鳥海和弘, 鹿瀬陽一, 谷藤泰正. 食道癌, 肺癌患者の周術期血中エンドカンナビノイドの変動について. 日集中治療医学会誌 2004; 11: 143-4.

III. 学会発表

- 1) 渡辺美智子, 長谷川紀子, 馬目佳信. 自然発生難聴モデルマウス“Kuru”の繁殖・維持と機能の解析. 第121回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2004; 119(6): 407-8]
- 2) 中山尚人, 馬目佳信, 古畑 博. エグラボン投与下における経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の安全評価. 第121回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2004; 119(6): 410]
- 3) Manome Y. (指定演者) Ultrasonic transduction of DNA into the central nervous system cells. The 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (ISTU2004). Kyoto, Sept.
- 4) Nakayama N, Furuhashi H, Manome Y. Construction of ultrasonic apparatus for gene delivery of naked plasmid DNA into the central nervous system. The 10th Annual Meeting 2004, the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Aug. [The 10th Annual Meeting 2004, The Japan Society of Gene Therapy 2004; 82]
- 5) Hayashi N, Asano K, Suzuki H, Ohashi T, Manome Y. Adenoviral infection of survivin antisense enhanced chemosensitization of etoposide to human prostate cancer DU145 *in vitro* and *in vivo*. The 10th Annual Meeting 2004, The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Aug. [The 10th Annual Meeting 2004, The Japan Society of Gene Therapy 2004; 75]
- 6) 馬目佳信. (シンポジウム)「神経超音波の基礎と臨床」超音波による中枢神経系細胞への遺伝子導入. 第23回日本脳神経超音波学会. 久留米, 6月. [Neurosonol 2004; 17(Suppl): 56]
- 7) 中山尚人, 馬目佳信, 中野みどり, 水野聡子, 古畑博. フリーラディカルスカベンジャー薬剤投与時における超音波血栓溶解療法の安全性評価—*in vitro* 実験による検討—第23回日本脳神経超音波学会. 久留米, 6月. [Neurosonol 2004; 17(Suppl): 88]
- 8) Manome Y, Nakayama N, Nakano M, Mizuno S, Furuhashi H. Safety evaluation of insonation for thrombolysis with a free radical scavenger, edaravone. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology Cerebral Hemodynamics. Germany, May. [Cerebrovasc Dis 2004; 17(Suppl4): 26-7]
- 9) 吉永久生, 米原澄子, 馬目佳信. 印刷作業従業者を対象とした有機溶剤に関する意識調査. 第77回日本産業衛生学会. 名古屋, 4月. [産業衛誌 2004; 46(臨時増刊): 521]
- 10) 米原澄子, 慶永久生, 馬目佳信. 印刷事業所における有機溶剤管理に関する調査報告. 第77回日本産業衛生学会. 名古屋, 4月. [産業衛誌 2004; 46(臨時増刊): 521]
- 11) 小幡 徹, 野村真弓, 鹿瀬陽一, 谷藤泰正. LCMSを用いた内因性カンナビノイド一斉分析法の検討. 第29回日本医用マススペクトル学会年会. 出雲, 9月.
- 12) 遠藤新太, 斎藤敬太, 鹿瀬陽一, 加藤尚彦, 横山啓太郎, 笠井健司, 堀口 徹, 正木英二, 小幡 徹, 谷藤泰正. PMX 前後での血小板及び内因性大麻の推移. 第9回エンドトキシン血症救命治療研究会. 盛岡, 2月.
- 13) 岩井健一, 小幡 徹, 鹿瀬陽一, 根岸武彦, 谷藤泰正, 斎藤敬太, 杉田苑生, 尾崎雅美. 使用後ポリミキシンB固定化カラムにおける内因性大麻とイソプロスタンの吸着分布の検討. 第9回エンドトキシン血症救命治療研究会. 盛岡, 2月.
- 14) 斎藤敬太, 鹿瀬陽一, 遠藤新太, 小幡徹, 正木英二, 谷藤泰正. 感染モデル兔におけるアナンダマイド, COX 阻害薬投与の影響. 第9回エンドトキシン血症救命治療研究会. 盛岡, 2月.
- 15) Sasaki H. (Invited lecture) Cell structure and function revealed by cryo-techniques. 第31回日本低温医学会総会“Cryomedicine 2004”. Tokyo, Nov.
- 16) 佐々木博之. (特別講演) クローディンの動的解析から見えてきたタイトジャンクションの機能. 日本解剖学会第59回中国・四国地方会. 岡山, 11月.
- 17) Sasaki H, Matsui C, Tsukita S. Live dynamics of tight junction strands reconstituted from GFP-claudin-1 within apposing plasma membranes. American Society for Cell Biology 44th Annual Meeting. Washington DC, Dec.
- 18) Sasaki H, Tsukita S. Dynamic behavior of paired claudin strands within apposing plasma membranes. 22nd Annual Meeting of Japan Human Cell Society (第22回日本ヒト細胞学会大会). Tokyo, Aug.

IV. 著 書

- 1) 幡場良明. 走査電子顕微鏡試料作製法. (社)日本顕微鏡学会編. 電顕入門ガイドブック. 東京: 学会出版センター, 2004 p.99-104.

V. その他

- 1) 馬目佳信, ヒト培養神経芽細胞, 内皮細胞を用いた安全性の評価 *in vitro* 実験. 厚生労働科学研究費補助金基礎研究成果の臨床応用推進研究事業経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的臨床研究班会議. 東京, 9月.
- 2) 中山尚人, 阿部優子, 馬目佳信. tPA 及び Edaravone 投与と超音波作用の安全性評価—器官培養マウス脳を用いた正常, 虚血モデルにおける *in vitro* 評価—. 厚生労働科学研究費補助金基礎研究成果の臨床応用推進研究事業経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的臨床研究班会議. 東京, 9月.
- 3) 馬目佳信. ウイルスペクターから音響ベクターへ. バイオ・ベンチャー研究開発拠点整備事業平成 16 年度公開セミナー. 東京, 7月.

神経科学研究部・神経病理学研究室

教授: 栗原 敏 (センター長)
(兼任)

講師: 福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学

講師: 藤ヶ崎純子 神経病理学

研究概要

I. 老齡ザルの淡蒼球黒質スフェロイドにおける熱ショック蛋白の過剰発現

老齡ザルの淡蒼球および黒質網状帯にスフェロイドが出現することが知られているがその起源に関しては様々である。超微細構造および免疫組織化学的検索により変性軸索あるいはグリア細胞がその起源と報告されている。今回、我々は老齡ザル (*Macaca fascicularis* と *Macaca mulatta*) の淡蒼球と黒質網状帯を検索し、スフェロイドは微小管関連蛋白 1A, タウ, アミロイド前駆蛋白, シナプトフィジン, リン酸化ニューロフィラメントに陽性で、微小管関連蛋白 1B と微小管関連蛋白 2 には陰性であった。これらの結果より、スフェロイドは軸索の特徴を持っていることを確認した。これらスフェロイドは、ユビキチンや α B クリスタリンや熱ショック蛋白 27 など熱ショック蛋白が陽性であることが知られている。我々はさらに、他の熱ショック蛋白の検索を行った。スフェロイドはユビキチン, α B クリスタリン, 熱ショック蛋白 27, 熱ショック蛋白 70 に強陽性で、熱ショック蛋白 32, 熱ショック蛋白 40, 熱ショック蛋白 60, 熱ショック蛋白 90 に陽性であった。熱ショック蛋白 32 陽性であることから、スフェロイド形成に酸化ストレスの関与が示唆され、他の熱ショック蛋白発現により、ニューロフィラメントや微小管関連蛋白などの蛋白凝集による障害から軸索を保護し、防御不能と判断された場合はユビキチンプロテアソームシステムによるタンパク分解を調節しているものと考えられた。

II. Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) と脊髄小脳失調症 3 型 (SCA3) の核内封入体における SUMO 化基質蛋白の関与

目的: NIID の孤発症例を検索し、神経細胞の核内封入体が Small ubiquitin modifier-1 (SUMO-1) 陽性であり、SUMO 化基質蛋白, histone deacetylase (HDAC) 4 を構成成分とすることを明らかにしてきた。更に家族性の NIID2 症例を加えて封入体の構成成分を検討し、更に脊髄小脳変性症 3

型 (SCA3) の核内封入体と比較した。

対象と方法: ホルマリン固定後パラフィン包埋された NIID (3 例) の海馬, SCA3 (6 例) の橋, 正常対照 (4 例) の同部位を対象として SUMO-1 および 4 種類の SUMO 化基質蛋白, HDAC1, HDAC4, RanGAP-1, RanBP2 に対する抗体を用いて免疫染色を行った。また, 各種抗体による蛍光二重染色を行い, 共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。

結果: NIID, SCA3 全症例で核内封入体は SUMO-1 陽性であった。HDAC4 陽性封入体はすべての NIID 症例で観察されたが, RanGAP-1 陽性封入体は家族性 NIID1 症例のみで認められた。

考察: NIID と SCA3 の核内封入体に共通した構成成分としてユビキチン関連蛋白や転写調節因子が知られている。今回の検索ではいずれの症例の封入体も SUMO-1 陽性であったが, HDAC4 は NIID の, RanGAP-1 は家族性 NIID の封入体のみ認められた。これらの SUMO 化基質蛋白の封入体形成への関与は疾患により異なる可能性が考えられた。

「点検・評価」

1) 老齡ザルの淡蒼球と黒質網状帯を検索し, スフェロイドは軸索の特徴を持っていることを確認した。これまで, スフェロイドは星状膠細胞由来の構造物であると報告されており, 我々の研究は, 神経細胞由来であることを証明した。また, これらのスフェロイドは, ユビキチンや熱ショックが関与し, ニューロフィラメントや微小管関連蛋白などの蛋白凝集による障害から軸索を保護し, 防御不能と判断された場合はユビキチンプロテアソームシステムによるタンパク分解を調節している可能性を研究結果は示していた。

2) 核内封入体が形成される神経変性疾患をテーマに研究を継続しているが, 本年度は SUMO とその関連蛋白に注目した研究を行い一定の成果をあげた。今後は SUMO 関連蛋白の細胞内での局在変化, 特に核-細胞質間輸送過程に注目して研究を進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takikita S, Fukuda T, Mohri I, Yagi T, Suzuki K. Perturbed myelination process of premyelinating oligodendrocyte in Niemann-Pick type C mouse. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63(6): 660-73.
- 2) Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, Fukuda T,

Saotome H, Ryan JL, Kufe DW, Ohno T. Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. *J Immunother* 2004; 27(6): 452-9.

- 3) Bruni AC, Takahashi-Fujigasaki J, Maltecca F, Foncin JF, Servadio A, Casari G, D'Adamo P, Maletta R, Curcio SA, De Michele G, Filla A, El Hachimi KH, Duyckaerts C. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation. *Arch Neurol* 2004; 61(8): 1314-20.
- 4) Seilhean D, Takahashi J, El Hachimi KH, Fujigasaki H, Lebre AS, Biancalana V, Durr A, Salachas F, Hogenhuis J, de The H, Hauw JJ, Meininger V, Brice A, Duyckaerts C. Amyotrophic lateral sclerosis with neuronal intranuclear protein inclusions. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108(1): 81-7.
- 5) 荒井隆雄, 藤ヶ崎純子, 荒川秀樹, 長島弘泰, 常喜達裕, 村上成之, 遠藤泰彦, 福田隆浩, 杉田 隆, 阿部俊昭. 中枢神経系 histoplasma の 1 剖検例. *脳と神* 2004; 56(9): 795-800.
- 6) 荒井隆雄, 常喜達裕, 藤ヶ崎純子, 福田隆浩, 阿部俊昭. 5-aminolevulinic acid を用いた術中蛍光診断で陽性像を呈した非腫瘍性病変の 2 例. *脳外速報* 2005; 15(3): 277-82.

II. 総説

- 1) 藤ヶ崎純子. 臨床医のための神経病理 Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Clin Neurosci* 2004; 22(6): 642-3.

III. 学会発表

- 1) 藤ヶ崎純子. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease における SUMO 化基質蛋白の細胞内分布. 第 45 回日本神経病理学会総会. 群馬, 5 月.
- 2) 荒井隆雄, 常喜達裕, 藤ヶ崎純子, 福田隆浩, 阿部俊昭. 5-ALA を用いた術中脳腫瘍蛍光診断—当院での使用経験—. 第 8 回 5-ALA 研究会. 札幌, 8 月.

神経科学研究部・神経生理学研究室

助教授(室長): 加藤 総夫 神経生理学・神経薬理学

研究概要

I. 中枢神経系シナプス伝達制御機構に関する研究

1. 延髄孤束核神経回路シナプス伝達制御分子細胞機構に関する研究

内臓性一次求心情報の中継・統合核である孤束核におけるシナプス伝達の制御に関与する分子機構について研究をさらに進め下記の重要な新知見を得た。

(1) 孤束終末-孤束核二次ニューロン間のグルタミン酸放出に関与する電位依存性カルシウムチャネルを各種特異的遮断薬を用いて同定した。約45%の放出がN型電位依存性カルシウムチャネルを介して生ずる事実、約50%が現在までに同定されているどのタイプとも異なる薬理的性質を持つ電位依存性カルシウムチャネルを介して生じる事実、ならびに、シナプス前Gタンパク共役型受容体活性化によるシナプス伝達抑制が、通常はN型カルシウムチャネルを標的分子として生じるのに対し、N型カルシウムチャネル欠損動物においてはL型、P/Q型、R型、あるいはT型のいずれでもない機構を標的として生じる新事実を明らかにした。

(2) 孤束核における自発的活動電位非依存的放出が各種カルシウムチャネル遮断薬の影響をほとんど受けず、細胞外カルシウム除去下、および、細胞内カルシウム濃度変動を抑制した状態でも残存する事実を証明した。未知の放出制御機構の存在を示唆する重要な発見である。

(3) 孤束核ネットワーク小型二次ニューロンのグルタミン作動性興奮性ニューロンならびにGABA作動性抑制性ニューロンからの弁別的記録を行い、両者の電気生理学的性質の差異を明らかにし報告した。

(4) 孤束終末からのグルタミン酸放出の短期抑制を示した。この短期抑制特性は、標的細胞依存的であり、孤束-迷走神経背側運動核シナプスと異なる特性を示す事実を見出した。

(5) 蛍光色素トレーサーを用いて、消化器情報を受容する孤束核ニューロンの標識とそのシナプス特性を解析する新手法を確立した。特に、長期間にわたり安定した蛍光色素の供給を可能にするシリコンアプリケーションを開発した。

(6) 麻酔下ウサギから横隔神経遠心性発射を記録し、肺萎縮および迷走神経求心路低頻度電気刺激によって誘発される中枢性吸息活動促進(VIP反射)反射の発現に孤束核P2受容体が特異的に関与している可能性を局所微量適用法によって示した(薬理学講座第2高野講師との共同研究)。

2. 海馬ネットワーク・シナプス伝達におけるプリン受容体の機能に関する研究

発達期海馬におけるプリン受容体の機能は大部分未確定である。海馬抑制性介在ニューロンがP2Y₁受容体を発現し、その活性化が未同定カチオンチャネルを直接活性化して介在ニューロンに内向き電流を発生させ、脱分極を引き起こし活動電位を生じさせる事実を証明した。また海馬スライスにおける共焦点Ca²⁺イメージングの結果、これらの介在ニューロンがCA3上昇層および放射層に局在する事実を証明し、国際一流誌に報告した。

3. 青斑核ニューロンにおける吸入麻酔薬感受性チャネル機構の解明

麻酔効果の標的分子はまだ十分に同定されていない。ラット脳幹青斑核ニューロンにおいて、吸入麻酔薬がtwo-pore domain acid-sensitive K(TASK)チャネル開口による外向き電流を誘発するより早期に、未同定の内向き電流を活性化し、細胞に2相性の影響を及ぼすことを証明した。このような初期一過性興奮応答は青斑核ニューロンの特徴である事実を示した。

4. 痛覚と情動を結ぶネットワークにおけるシナプス伝達制御機構の解明

神経因性疼痛によって誘発される不快な情動応答の中枢内神経機構を明らかにする目的で、脊髄神経結紮神経因性疼痛モデルを作成し、異痛症の定量的評価を行うとともに、痛覚関連情動情報の処理に関与する扁桃体中心核の興奮性シナプス伝達を脳スライス標本を用いて解析したところ、異痛症の形成と扁桃体中心核シナプス伝達増強の間に相関があるという重要な新事実を見出した。

II. 神経疾患発症の病態生理学的過程の解明と治療法の開発に関する基礎的研究

1. 運動神経軸索損傷による神経細胞変性の機序に関する病態生理学的研究

幼若ラット顔面神経切断モデルを作成し、顔面神経運動ニューロンに収束する興奮性シナプス入力切断側特異的増大が切断1日後に起きる事実を見出し、国際誌に投稿した。

2. 運動ニューロンの選択的脆弱性の細胞・分子機構に関する研究

運動ニューロン疾患において選択的運動ニューロン細胞死が生じる機構は未解明である。この問題に答えるために、大型のコリン作動性脳外投射型細胞群である舌下神経核と迷走神経背側核のニューロンから膜電流およびシナプス後電流を記録し、低酸素、虚血、シアン化合物投与の影響を比較検討した。舌下神経核ニューロンは、低酸素負荷に対し、特異的な応答を示す事実を見出した(神経内科学、共立薬科大学との共同研究)。

「点検・評価」

本年度も、研究成果が国際的一流誌に発表され、当神経生理学研究室の高い国際的評価が確立した。さらに本年度は、当研究室に再派遣された本学院生、当研究室を主たる研究場所として研究を進めてきた本学院生、および、当研究室でデータ収集と指導を受けてきた他学院生が、年度末までにいずれも高インパクト誌に掲載された論文を主論文として学位を取得した。さらに、うち1名は、日本学術振興会特別博士研究員に面接免除で採用され、1名は本学助手、もう1名は、理化学研究所博士研究員に採用され、いずれも一流の研究者としてのキャリアを歩み始めるに至った。これらの事実は、当研究室が医学研究者を養成する大学院機関として高い教育指導能力を有する事実を証明するものである。本稿執筆時点までに国際誌に受理されている論文および投稿中の論文が複数あり、研究成果は順調に上がっている。また、本年度および昨年度に室長が担当した神経生理学の講義、研究室配属、あるいはそれ以外の機会に神経機能に興味を持った学部学生が多く実験や勉強会に参加した。本研究室の使命は十分に果たされているものと評価する。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを学内で開催した(演者：ニューヨーク医科大学ウィリアム・ロス博士、6月7日)。主に研究室内外の学部学生および院生を対象に、輪読勉強会を週1回主催した(参加者：6~12人)。

室長・加藤は、第32回自律神経生理研究会の世話人幹事、日本プリンクラブ(ATPアデノシン研究会)幹事、ならびに、第27回日本神経科学学会第47回日本神経化学学会大会シンポジウム「局所回路ネットワークとしての孤束核複合体-発生・発達から機能分子まで」のオルガナイザーを務めた。本年度も

Journal of Physiology (London)をはじめとする生理学関連の一流国際誌およびJikeikai Medical Journalの論文査読を数多く務めた。

研究資金として、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業補助金、文部科学省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業、ならびに、ダノン学術研究助成金からの補助を得て研究を推進した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kato F, Shigetomi E, Yamazaki K, Tsuji N, Takano K. A dual-role played by extracellular ATP in frequency-filtering of the nucleus tractus solitarius network. *Adv Exp Med Biol* 2004; 551: 151-6.
- 2) Kawamura M, Gachet C (INSERM), Inoue K (National Institute of Health Sciences), Kato F. Direct excitation of inhibitory interneurons by extracellular ATP mediated by P2Y1 receptors in the hippocampal slice. *J Neurosci* 2004; 24: 10835-45.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. Igor Proを用いた生理学データ解析: 第1回. *日生理誌* 2005; 67: 3-8.
- 2) 加藤総夫. Igor Proを用いた生理学データ解析: 第2回. *日生理誌* 2005; 67: 38-49.

III. 学会発表

- 1) 繁富英治, 山崎弘二, 西田基宏, 森 泰生, 加藤総夫. N型電位依存性Caチャンネル欠損マウスの孤束核シナプス伝達. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(suppl.): 229P]
- 2) 高野一夫, 加藤総夫, 孤束核P2X受容体遮断による迷走神経吸息促進反射の抑制. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(suppl.): S111]
- 3) 加藤総夫, 川村将仁, 繁富英治, 小泉修一(国立衛研), 井上和秀(九大大学院). 脳スライスにおける細胞外ATPの可視化. 第81回日本生理学会大会. 札幌, 6月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(suppl.): S150]
- 4) 安井 豊, 正木英二, 谷藤泰正, 加藤総夫. エスモロールによる三叉神経脊髄路核尾側亜核の痛み情報伝達の修飾. 第22回麻酔メカニズム研究会. 大阪, 7月.
- 5) Kato F. ATP- and adenosine-mediated signaling in the central network: possible molecular sensors for urgent events in the CNS. 3rd Workshop for Adult Neurogenesis. Tokyo, July.

- 6) Kato F. Distinct dual roles played by ATP on distinct purinoceptors in the brainstem and hippocampal networks. Invited Seminar at Universitaetsklinikum, Physiologische Institut, Frankfurt. Frankfurt, July.
- 7) Kato F, Shigetomi E, Yanagawa Y (Gumma University Graduate School), Obata K (Riken BSI). Distinct post- and presynaptic properties between GABAergic and non-GABAergic small diameter interneurons in the caudal nucleus of the solitary tract network of the GAD67-GFP mice. 4th Forum of European Neuroscience. Lisbon, July. [Abstract CD]
- 8) 池田 亮, 藤井克之, 加藤総夫. 神経因性慢性疼痛による扁桃体シナプスの可塑的变化. 平成16年度生理学研究所研究会「痛み情報伝達におけるATPおよびアデノシンの生理機能」. 岡崎, 8月.
- 9) 繁富英治, 山崎弘二, 西田基宏, 森 泰生, 加藤総夫. 孤束核シナプス伝達制御におけるアデノシン受容体の下流機構: Ca channel is all? 平成16年度生理学研究所研究会「痛み情報伝達におけるATPおよびアデノシンの生理機能」. 岡崎, 8月.
- 10) 川村将仁, 加藤総夫. 海馬ネットワーク興奮性制御における介在ニューロン P2Y1 受容体の役割とその機構. 平成16年度生理学研究所研究会「痛み情報伝達におけるATPおよびアデノシンの生理機能」. 岡崎, 8月.
- 11) 池田 亮, 藤井克之, 加藤総夫. ラット運動神経切断後の機能的シナプス再構築. 第27回日本神経学会大会第47回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 9月. [Neurosci Res 2004; 50(Suppl): S150]
- 12) 繁富英治, 山崎弘二, 西田基宏, 森 泰生, 加藤総夫. N型電位依存性カルシウムチャネル欠損マウスにおける孤束核シナプス伝達のGタンパク質共役型受容体による制御. 第27回日本神経学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 9月. [Neurosci Res 2004; 50(Suppl): S119]
- 13) 高野一夫, 繁富英治, 加藤総夫. ウサギ迷走神経吸気促進反射は孤束核 P2X 受容体を介する. 第27回日本神経学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 9月. [Neurosci Res 2004; 50(Suppl): S78]
- 14) 川村将仁, 加藤総夫. P2Y1 受容体の活性化を介した海馬抑制性介在ニューロンの興奮. 第27回日本神経学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 9月. [Neurosci Res 2004; 50(Suppl): S118]
- 15) 安井 豊, 正木英二, 加藤総夫. ラット青斑核ニューロン興奮性に及ぼすセボフルレンの作用の分子標的. 第27回日本神経学会大会・第47回日本神経化学学会大会合同大会. 大阪, 9月. [Neurosci Res 2004; 50(Suppl): S119]
- 16) Kato F. (シンポジウム) Transmitter release regulation in the nucleus of the solitary tract. 第27回日本神経学会大会・第47回日本神経化学学会大会「局所回路ネットワークとしての孤束核複合体—発生・発達から機能分子まで」. 大阪, 9月. [Neurosci Res 2004; 50(Suppl): S13]
- 17) 高野一夫, 加藤総夫. Hering-Breuer 反射の吸気促進から吸気抑制への切り替えに関与する神経機構. 第121回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2004; 119(6): 406]
- 18) 川村将仁, 加藤総夫. 異なる代謝型プリン受容体を介した細胞外 ATP による海馬錐体細胞興奮性の多重制御. 第121回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2004; 119(6): 406]
- 19) Takano K, Shigetomi E, Kato F. P2X receptors mediate central inspiratory facilitation by low frequency vagal afferent inputs in the rabbit. 34th Annual Meeting for Neuroscience 2004. San Diego, Oct.
- 20) Yasui Y, Shoji K, Kato F, Masaki E. Sevoflurane affects multiple membrane conductance underlying excitability control in the locus coeruleus of the rat. 2004 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. Las Vegas, Oct.
- 21) Masaki E, Yasui Y, Saito H, Mio Y, Kato F. Esmolol facilitates inhibitory neurotransmission in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus of the rat. 2004 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. Las Vegas, Oct.
- 22) 繁富英治, 山崎弘二, 西田基弘, 森 泰生, 加藤総夫. 孤束核シナプス伝達に及ぼす N 型電位依存性カルシウムチャネル欠損の影響. 第32回自律神経生理研究会. 東京, 12月.
- 23) 加藤総夫. (特別招待教育講演) 中枢シナプス伝達の制御—「痛み」情報の伝達をめぐる最前線の話題—. 第19回日本ペインクリニック学会東京地方会. 東京, 2月.
- 24) 川村将仁, 加藤総夫. 海馬抑制性介在ニューロン P2Y1 受容体の活性化によるカチオン・チャンネル開口. 第78回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. [J Pharmacol Sci 2005; 97(S1): 264P]
- 25) 加藤総夫, 川村将仁, 繁富英治. 脳スライスにおける細胞外 ATP 動態の可視化. 第78回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. [J Pharmacol Sci 2005; 97(S1): 117P]
- 26) 加藤総夫, 河野 優, 鈴木岳之(共立薬科大学). 運

動ニューロン選択的脆弱性の細胞機構。東京慈恵会医科大学・共立薬科大学 2004 年度研究科共同研究報告会。東京，3 月。

- 27) 池田 亮，藤井克之，加藤総夫。神経因性慢性疼痛モデル扁桃体中心核興奮シナプス伝達に及ぼすアデノシンの作用の疼痛依存性。第 78 回日本薬理学会年会。横浜，3 月。[J Pharmacol Sci 2005 ; 97(S1) : 202P]

高次元医用画像工学研究所

所長・教授：鈴木 直樹 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ，生物工程学，生物学

講師：服部 麻木 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ

研究概要

I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

無侵襲に得た生体の機能的，形態的データを用いた医用高次元画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では，リアルタイム三次元超音波内視鏡システムと穿刺術ナビゲーションシステム，および心血管系の四次元的動態の可視化に関する研究などを行い，臨床に即した三次元・四次元画像処理およびその表示法の開発を行っている。いずれも本学各講座ほか，北米メイヨークリニック医科大学などとの共同研究として進められている。

II. ロボット手術・ナビゲーション手術等の新技術開発のための高度な動物実験が可能な動物実験室の設計・建設

本研究所で開発を進めている触覚提示・画像誘導機能を持つ内視鏡型手術ロボットや，リアルタイムイメージング技術を応用したナビゲーション手術等の新しい技術を用いた手術法の開発のために，手術台や无影灯，麻酔器といった通常の手術室と同等の設備を有し，かつ本研究所のビジュアルスーパーコンピュータと直結した，高度な動物実験を可能とする動物実験室を設計，建設した。また，本実験室では新システムの開発を目的とした実験だけでなく，da Vinci や Zeus といった既存のロボット手術システムの機能検証実験や，ロボット手術のためのトレーニングセンターとしても機能することが可能である。本実験室は平成 16 年度文部科学省 科学研究費補助金基盤研究 (S) の助成を受け完成した。

III. 術中支援用 Data fusion システムの開発

術中に肉眼では見ることができない皮膚や臓器の下の血管や腫瘍等の内部構造を三次元像として術野に重畳表示するシステムの開発を行っている。これまでにレーザスキャンによる腹腔鏡下手術用 Data

fusion システム、九州大学との共同研究でロボット手術用 Data fusion システムの開発を行った。また、手術室において術者の視野の実空間内に仮想空間上の臓器内部のモデルを提示し、計画通りの手術へと導くイメージガイド手術支援システムの開発も行った。本デバイスは術中自由に誘導可能なアーム型モニタおよび手術室天井に常設した光学式位置計測装置 Optotrak を用いるものとした。ビデオシースルー方式、およびオプティカルシースルー方式の2種類のイメージガイド手術のための提示装置を開発し設置した。本研究は文部科学省ハイテクリサーチ整備事業の助成を受け行っている。

IV. 無拘束計測による人体動作の時空間的解析システムの開発

人体の全身動作の時空間的計測に焦点を置き、動作の定量的な時空間的解析に関する研究を行っている。ハイテクリサーチ整備事業の初年度に開発した Dynamic Spatial Video Camera (DSVC) を用いて被験者の全身運動を計測し、MRI から再構築した被験者自身の骨格および骨格筋モデルを DSVC の画像内に重畳表示することにより、外形形状だけでなく、内部構造の四次元的な変化を任意の方向から観察することが可能になった。現在、本システムを用いて、整形外科領域、リハビリテーションおよびスポーツ医学での臨床利用を目指し、処理の高速化および精度の向上を行っている。

V. 内視鏡ロボットシステムの開発

内視鏡的粘膜切除 (EMR) において内視鏡の自由度、創閉鎖範囲の制限や鉗子許容トルクにより制限のあった作業可能範囲を拡大し広範囲の病変を安全に一括切除すると共に、その広範囲な粘膜欠損部の閉鎖を行うことが可能な内視鏡ロボットの開発を行っている。これまでに左右の鉗子アームにより自由な外科的処置が消化管内で可能な内視鏡ロボットの設計、製作を行った。高トルクを発生可能な2本の腕を用い目標の軟組織をつかむ、持ち上げる等の開腹手術と同様な操作による手術作業が可能となった。現在、本年度本研究所に建設した高度な動物実験が可能な実験室を用いてより実際の手術に近い状況での動物実験を繰り返し行うことで、臨床利用に向けたデータの蓄積を行っている。

VI. ロボット手術のための動作プランニングおよび手術シミュレーションシステムの開発

外科処置における術式の決定や手術手技の習得を

目的に、これまでに仮想空間内で現実感のある手術作業を可能とする手術シミュレーションシステムの開発を行ってきた。昨年度は九州大学との共同研究においてロボット手術システム da Vinci™ のための最適な動作計画を行う術前プランニングシステムの開発とリアルタイムな変形処理が可能な臓器モデルを用いロボット手術のトレーニングを行う手術シミュレーションシステムの開発を行った。

VII. 設置人工関節動作の可視化とその解析システムの開発

人工股関節全置換術後、脱臼防止のため医師は患者に対し日常動作や肢位の制限の指導を行うが、各患者骨格の個体差や設置位置などを反映した個別の指導は難しい。そこで人工股関節設置後患者の下肢骨格の CT データより骨格モデルを再構築し患者の日常動作データをその骨格モデルに与え駆動することで、動作時の人工股関節周辺の状況をリアルタイムかつ定量的に解析するシステムの開発を行っている。動作する患者のビデオ画像に駆動した骨格モデルを重畳表示可能なシステムを開発し、各動作時の患者の外形状および内部骨格と人工股関節の様子を同時にかつリアルタイムに観察可能となった。本研究は大阪大学医学部との共同研究として行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A, Uchiyama A, Kobayashi S. Sphere-filled organ model for virtual surgery system. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 23(6) : 714-22.
- 2) Hagio K, Sugano N, Nishii T, Miki H, Otake Y, Hattori A, Suzuki N, Yonenobu K, Yoshikawa H, Ochi T. A novel system of four-dimensional motion analysis after total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2004; 22(3) : 665-70.
- 3) Kawakami H, Sugano N, Yonenobu K, Yoshikawa H, Ochi T, Hattori A, Suzuki N. Effects of rotation on measurement of lower limb alignment for knee osteotomy. *J Orthop Res* 2004; 22(6) : 1248-53.
- 4) Nakata N, Kandatsu S, Suzuki N, Fukuda K. Informatics in radiology (infoRAD) : mobile wireless DICOM server system and PDA with high-resolution display : feasibility of group work for radiologists. *Radiographics* 2005; 25(1) : 273-83.
- 5) Kawakami H, Sugano N, Yonenobu K, Yoshi-

- kawa H, Ochi T, Hattori A, Suzuki N. Gait analysis system for assessment of dynamic loading axis of the knee. *Gait Posture* 2005; 21(1) : 125-30.
- 6) Mori S, Kondo C, Suzuki N, Yamashita H, Hattori A, Kusakabe M, Endo M. Volumetric cine imaging for cardiovascular circulation using prototype 256-detector row computed tomography scanner (4-dimensional computed tomography) : a preliminary study with a porcine model. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(1) : 26-30.
 - 7) Hayashibe M, Suzuki N, Hashizume M, Kakeji Y, Konishi K, Suzuki S, Hattori A. Preoperative planning system for surgical robotics setup with kinematics and haptics. *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 2005; 1(2) : 76-85.
 - 8) Hattori A, Suzuki N, Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y, Sumiyama K, Tajiri H, Kobayashi S. Navigation system for a developed endoscopic surgical robot system. *Int Congr Ser* 2004; 1268 : 539-44.
 - 9) Nakata N, Suzuki N, Fukuda Y, Fukuda K. Accessible web-based collaborative tools and wireless personal PACS : feasibility of group work for radiologists. *Int Congr Ser* 2004; 1268 : 260-4.
 - 10) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Miki H, Yamamura M, Nakamura N, Sugano N, Yonenobu K, Ochi T. Four-dimensional patient-specific musculoskeletal model of the patient after Total Hip Arthroplasty. *Int Congr Ser* 2004; 1268 : 591-6.
 - 11) Suzuki S, Suzuki N, Hashizume M, Kakeji Y, Konishi K, Hattori A, Hayashibe M. Tele-training simulation for the surgical robot system "da Vinci". *Int Congr Ser* 2004; 1268 : 86-91.
 - 12) Takimoto T, Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Hayashibe M, Otake Y, Uchiyama A, Kobayashi S. Development of an elastic organ model containing voxel information. *Int Congr Ser* 2004; 1268 : 395-400.
 - 13) Uematsu M, Suzuki N, Hattori A, Otake Y, Suzuki S, Hayashibe M, Kobayashi S, Uchiyama A. A real-time data fusion system updating 3D organ shapes using color information from multi-directional cameras. *Int Congr Ser* 2004; 1268 : 741-6.
 - 14) Hattori A, Suzuki N, Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y, Tajiri H, Kobayashi S. Development of a navigation function for an endoscopic robot surgery system. *Stud Health Technol Inform* 2005; 111 : 167-71.
 - 15) Hayashibe M, Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Konishi K, Kakeji Y, Hashizume M. Surgical robot setup simulation with consistent kinematics and haptics for abdominal surgery. *Stud Health Technol Inform* 2005; 111 : 164-6.
 - 16) Hayashibe M, Suzuki N, Kobayashi S, Nakata N, Hattori A, Nakamura Y. Development of a 3D visualization system for surgical field deformation with geometric pattern projection. *Stud Health Technol Inform* 2005; 111 : 172-7.
 - 17) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Miki H, Yamamura M, Nakamura N, Sugano N, Yonenobu K, Ochi T. Estimation of dislocation after total hip arthroplasty by 4-dimensional. *Stud Health Technol Inform* 2005; 111 : 372-7.
 - 18) Shigeta Y, Ogawa T, Ando E, Fukushima S, Suzuki N, Otake Y, Hattori A. Analysis of masticatory muscle condition using the 4-dimensional muscle model for a patient with square mandible. *Stud Health Technol Inform* 2005; 111 : 468-72.
 - 19) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Otake Y, Hayashibe M, Kobayashi S, Nezu T, Sakai H, Umezawa Y. Construction of a high-tech operating room for image-guided surgery using VR. *Stud Health Technol Inform* 2005; 111 : 538-42.
 - 20) Suzuki S, Suzuki N, Hayashibe M, Hattori A, Konishi K, Kakeji Y, Hashizume M. Tele-surgical simulation system for training in the use of da Vinci surgery. *Stud Health Technol Inform* 2005; 111 : 543-8.
 - 21) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A, Uchiyama A. Virtual surgery using a deformable organ model created by the sphere-filled method. *Systems and Computers in Japan* 2004; 35(13) : 1-9.
 - 22) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 大竹義人, 小西晃造, 掛地吉弘, 橋爪 誠. VR 技術の医学応用 : 手術シミュレーションシステムの開発. *福岡医誌* 2005; 96(2) : 44-8.
 - 23) 林部充宏, 鈴木直樹, 中田典生, 服部麻木, 鈴木薫之, 大竹義人, 小林 進, 中村仁彦. 幾何学パターン投影法による術中変形を伴う生体の形状計測法の開発, Development of a 3D measurement system for surgical field deformation with geometric pattern projection. *電子情報通信会論誌* 2005; J88-D-2(1) : 133-41.
 - 24) 林部充宏, 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 小西晃造, 掛地吉弘, 橋爪 誠. 手術ロボットの最適運動・機器配置のための術前プランニングシステムの開発, Development of preoperative planning system for

optimal motion and device placement of surgical robot. 電子情報通信会論誌 2004; J87-D-2(12): 2262-70.

- 25) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 大竹義人, 小林 進, 橋爪 誠. 臓器変形モデルと力覚フィードバックデバイスを用いた手術シミュレータの開発. 日本バーチャルリアリティ学会誌 2004; 9(2): 97-102.
- 26) 小川 匠, 重田優子, 安藤栄里子, 須摩真由美, 福島俊士, 大竹義人, 服部麻木, 鈴木直樹, 小林 馨, 三島章. 四次元下顎運動解析システムの精度についての検証. 日補綴歯会誌 2004; 48(5): 761-70.
- 27) 重田優子, 小川 匠, 福島俊士, 鈴木直樹, 大竹義人, 服部麻木. 四次元咀嚼筋モデルの提案. 日歯医教会誌 2004; 20(1): 231-4.
- 28) 重田優子, 小川 匠, 福島俊士, 鈴木直樹, 大竹義人, 服部麻木. 四次元筋肉モデルを用いた Square Mandible 患者の咀嚼筋動態分析. 日コンピュータ外会誌 2004; 5(4): 441-7.
- 29) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 三木秀宣, 山村在慶, 中村宣雄, 菅野伸彦, 米延策雄, 越智隆弘. 四次元骨格・骨格筋モデルを用いた人工股関節設置後患者の術後動作解析システム. 日コンピュータ外会誌 2004; 6(1): 13-21.
- 30) 林部充宏, 鈴木直樹, 服部麻木, 小林 進, 中村仁彦. 術中臓器形状に基づく腹腔鏡下 Data-Fusion システムの開発. 日コンピュータ外会誌 2004; 6(1): 31-8.

II. 総 説

- 1) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 菅野伸彦, 米延策雄, 小林 進. 四次元画像技術を用いた骨関節駆動の可視化とその臨床応用. 骨・関節・靭帯 2004; 17(6): 703-6.
- 2) 服部麻木, 鈴木直樹, 鈴木薫之. バーチャルリアリティ技術を応用した手術シミュレーションシステム. 耳鼻展望 2004; 47(5): 345-7.
- 3) 猪飼哲夫, 大竹義人, 服部麻木, 鈴木直樹, 熊澤裕輔, 宮野佐年. 下り傾斜面の障害物越え歩行の四次元解析. 慈恵医大誌 2004; 119(3): 259.
- 4) 服部麻木, 鈴木直樹, 林部充宏, 鈴木薫之, 大竹義人, 田尻久雄. 内視鏡ロボットシステムの開発. 慈恵医大誌 2004; 119(5): 359.
- 5) 林部充宏, 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 大竹義人, 根津武彦, 坂井春男, 梅沢祐二. ハイテクナビゲーション手術室(第三病院手術室 No. 9)の構造とイメージガイド手術支援システムの開発. 慈恵医大誌 2004; 119(6): 395.
- 6) 福島俊士, 重田優子, 小川 匠, 安藤栄里子, 鈴木直樹, 大竹義人, 小林 馨. 4次元下顎運動. 日歯医師

会誌 2004; 57(4): 389.

- 7) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 大竹義人, 小林 進, 橋爪 誠. Virtual Surgery, Tele-Virtual Surgery システムの現状と展望. 日臨 2004; 62(4): 815-23.

III. 学会発表

- 1) Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Otake Y, Suzuki S, Kobayashi S. 4D analysis of skeletal and muscular system during locomotion using dynamic spatial video camera system. Computer Assisted Radiology and Surgery 19th International Congress and Exhibition. Chicago, June. [Int Congr Ser 2004; 1268: 1239]
- 2) Hayashibe M, Suzuki N, Hashizume M, Hattori A, Suzuki S, Kakeji Y, Konishi K. An interactive planning system for optimal trocar site placement of surgical robot da Vinci. Computer Assisted Radiology and Surgery 19th International Congress and Exhibition. Chicago, June. [Int Congr Ser 2004; 1268: 1336]
- 3) 猪飼哲夫, 大竹義人, 服部麻木, 鈴木直樹, 熊澤裕輔, 宮野佐年. 下り傾斜面の障害物越え歩行の四次元解析. 第 41 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 6月. [リハ医 2004; 41(Suppl): S268]
- 4) 花房昭彦, 菅原基棋, 不破輝彦, 磯村 恒, 鈴木直樹, 大竹義人. 筋を定義した人体モデルによる体幹前傾時の車いす駆動動作解析. 第 13 回日本コンピュータ外科学会. 東京, 12月. [日コンピュータ外会誌 2004; 6(3): 241-2]
- 5) 三木秀宣, 菅野伸彦, 大竹義人, 山村在慶, 鈴木直樹, 米延策雄, 吉川秀樹, 越智隆弘. 四次元動作解析システムによる人工股関節全置換術後患者のリアルタイム脱臼予防動作指導. 第 13 回日本コンピュータ外科学会. 東京, 12月. [日コンピュータ外会誌 2004; 6(3): 375-6]
- 6) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 三木秀宣, 山村在慶, 菅野伸彦, 米延策雄, 越智隆弘. 下肢骨格系の動的状況のリアルタイム表示法の開発. 第 13 回日本コンピュータ外科学会. 東京, 12月. [日コンピュータ外会誌 2004; 6(3): 401-2]
- 7) 瀧本崇博, 鈴木直樹, 服部麻木, 鈴木薫之, 林部充宏, 大竹義人, 小林 進, 内山明彦. Volume Data を対象としたリアルタイム変形処理法(第 3 報) 対象臓器の切離・摘出機能の追加. 第 13 回日本コンピュータ外科学会. 東京, 12月. [日コンピュータ外会誌 2004; 6(3): 373-4]
- 8) 中田典生, 服部麻木, 鈴木薫之, 大竹義人, 林部充宏, 鈴木直樹. 医用画像を用いた臨床医共同作業にお

- る personal area network (PAN) の有用性の検討。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：335-6]
- 9) 日下部正宏，近藤千里，日下部きよ子，鈴木直樹，服部麻木，森慎一郎。高速コーンビーム CT を用いたヒト心動態の四次元計測。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：379-80]
- 10) 服部麻木，鈴木直樹，林部充宏，鈴木薫之，大竹義人，田尻久雄，小林 進。臨床応用を目指した内視鏡ロボットシステム。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：265-6]
- 11) 林部充宏，鈴木直樹，服部麻木，大竹義人，鈴木薫之，小林 進，篠田明彦，二ノ宮邦稔。モバイル C-arm CT によるポリウムデータを用いた術中ナビゲーションシステム。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：359-60]
- 12) 鈴木薫之，鈴木直樹，服部麻木，林部充宏，大竹義人，小西晃造，掛地吉弘，橋爪 誠。腹部ロボット手術トレーニングのための患者臓器モデルを用いた手術シミュレーションシステム。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：187-8]
- 13) 鈴木直樹，服部麻木，林部充宏，鈴木薫之，大竹義人，原田潤太，中田典生。MR 対応型透明スクリーンの作製。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：343-4]
- 14) 鈴木直樹，服部麻木，林部充宏，鈴木薫之，大竹義人，日下部正宏，近藤千里，日下部きよ子，森慎一郎。高速コーンビーム装置を用いた心動態 4D データセットの表示装置。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：409-10]
- 15) 齋藤俊邦，鈴木直樹，服部麻木，鈴木薫之，林部充宏，大竹義人，内山明彦。Dynamic Spatial Video Camera (DSVC) を用いた全身動作解析システムの開発骨格駆動系の動態推定のための体表面形状の取得。第 13 回日本コンピュータ外科学会。東京，12 月。[日コンピュータ外会誌 2004；6(3)：381-2]
- 16) 中田典生，円川 勉，渋谷一敬，福田 安，福田国彦，鈴木直樹。Mobile Dicom Wiki Server の開発ウェブ管理編集システムの医療分野での有用性について。第 61 回日本放射線技術学会総会学術大会。横浜，4 月。[日医放会誌 2005；65(臨増)：S400-1]
- 17) 中田典生，鈴木直樹，福田 安，宮本幸夫，福田国彦。ネットワーク技術を用いた超音波電子教科書および専門医相談システムの開発(第一報)。日本超音波医学会関東甲信越地方会第 16 回学術集会。東京，11 月 [日本超音波医学会関東甲信越地方会第 16 回学術集会抄録集 2004；74]
- 18) 鈴木直樹。医用四次元画像技術の現状と人体動作の可視化と定量化への応用。第 58 回日本口腔科学会総会。横浜，5 月。[日口腔科会誌 2005；54(1)：54]
- 19) 鈴木直樹。先端的知見を臨床へ生かす高次元医用画像技術を用いた手術支援システム。第 107 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会学術集会。東京，6 月。[日産婦関東連会報 2004；41(2)：106]
- 20) 鈴木直樹。(教育講演)整形外科学における四次元画像技術。第 8 回日本整形外科学会学術総会。横浜，5 月。[日整会誌 2005；79(3)：S11]

IV. 著 書

- 1) 福島俊士，鈴木直樹，重田優子，大竹義人，小川 匠，小林 馨，服部麻木。4 次元下顎運動アトラス。東京：医歯薬出版，2004。

DDS 研究所

客員教授・所長：水島 裕	内科学・DDS 学
客員教授：檜垣 惠	内科学・生化学・DDS 学
客員教授：上野 晃憲	薬理学・DDS 学
客員教授：五十嵐理慧	生化学・DDS 学
専任講師：木村 道夫	たんぱく化学・DDS 学
専任講師：石原 務	製剤学・DDS 学

研究概要

昨年度までと同様に、本年度においても引き続き新しい薬物送達システム（ドラッグデリバリーシステム）の開発へ向けて研究を推進した。主要研究テーマとして、(1) ターゲティングと徐放性を併せ持つポリマーを利用したナノ粒子の開発、(2) タンパク医薬の徐放性沈殿製剤、(3) 歯・骨の成分である生分解性のあるハイドロキシアパタイトの粒子製剤、(4) 皮膚吸収を目的とした炭酸カルシウムによるナノ粒子製剤の4つの製剤開発を目標とした。また、この研究内容の一部は厚生労働科学研究費(H14 ナノ 017 および H16 トランス 007) によった。

(1) の製剤については、燐酸ベタメタゾンを含むさせた PLA (ポリ乳酸) のナノ粒子 (約直径 150 nm) を作製して検討を行った。この製剤を静脈内投与した動物実験により、炎症巣へターゲティングすること並びに 1 週間にわたる徐放性ばかりでなく、抗炎症効果の持続性も持つことが確認された。その薬理学的効力についても十分な抗炎症効果としての強さであることが明らかとなった。最終的な処方について検討を行っているが、現在、燐酸ベタメタゾン含有量の増量を図っているところである。国内製薬企業 (塩野義製薬) による開発研究に向けて準備を推進している。工業的生産についても、見通しが立つ状況になっている。

(2) については、G-CSF を薬物とした沈殿製剤作製における亜鉛濃度の条件設定についての検討をほぼ終えた。この製剤は、25G 針を用いて容易に皮下投与が可能であるものであった。その徐放性および薬理学的作用の持続性については明らかとなったので、国内製薬企業 (中外製薬) と共同での開発研究へ向けての検討を開始した。これまでに最終的な製剤の処方について目処が立った状況となっている。大動物における局所刺激性の確認する実験について準備を行っている。

(3) については、ハイドロキシアパタイト粒子が非常にたんぱく質の吸着に優れていることが明らか

となり、いくつかのたんぱく質医薬について検討を行った。また、注射するのに困難である脂溶性薬物についても吸着が優れていることも判明した。この粒子は容易に皮下投与が可能であるので、脂溶性薬物の投与方法が相当改善されるものと考えられる。さらに、この薬物含有ハイドロキシアパタイト粒子に徐放性を持たせるための、基礎的な検討を行った。その結果としてある程度の徐放性を持たせることが可能となった。しかしながら、徐放性製剤として完成させるには更なる条件設定が必須であると考えられた。

(4) の炭酸カルシウムでできたナノ粒子 (直径約 100 nm) の製剤については、今年度はレチノールを含むさせたものとインスリンを含むさせたものを作製した。この製剤においては、非常に不安定な物質であるレチノールの化学安定性が増大した。動物実験から、この粒子は皮膚からの吸収 (経皮吸収) が優れていることが判明した。また、製剤化したことにより低刺激性が実現したばかりでなく、十分な薬理的效果を示すことも明らかにした。このレチノール含有炭酸カルシウムナノ粒子は、ロート製薬においてしみ・しわ取りを目的とした化粧品としての開発が進行中であり、平成 17 年度に商品化 (発売) する準備が着々と進められている。この粒子において、たんぱく質としてのいくつかの薬物について、検討した。そのひとつとしてインスリンであった。このナノ粒子内にインスリンを取り込ませることができた。今年度は予備的な検討の結果として、動物における血糖降下作用の確認がなされた。経皮吸収する可能性を示す結果も得られた。まだ、改良すべき点もあると思われるが、ある程度実験的に調べるレベルの製剤が作製できたと考えている。今後更に改良を加えて、トランスレーショナルな研究へ発展させていくつもりである。

「点検・評価」

研究内容については、当初の計画以上に進捗したと考える。いくつかの製剤については、今年度の成果によって製薬企業の開発研究への進展していく可能性が見えて来たので、今後に期待が持てよう。新しいナノ粒子としての炭酸カルシウムについては、化粧品としてはあるが、発売 (上市) に向けての進捗が望まれるところである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishihara T, Izumo N, Higaki M, Shimada E,

- Hagi T, Mine L, Ogawa Y, Mizushima Y. Role of zinc in formulation of PLGA/PLA nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate and its release profile. *J Control Release* 2005; 105(1-2): 68-76.
- 2) Yamaguchi Y, Nagasawa T, Nakamura N, Takenaga Mizoguchi M, Kawai S, Mizushima Y, Igarashi R. Successful treatment of photo-damaged skin of nano-scale atRA particles using a novel transdermal delivery. *J Control Release* 2005; 104(1): 29-40.
 - 3) Kitagawa A, Nakayama T, Takenaga M, Matsumoto K, Tokura Y, Ohta Y, Ichinohe M, Yamaguchi Y, Suzuki N, Okano H, Igarashi R. Lecithinized brain-derived neurotrophic factor promotes the differentiation of embryonic stem cells *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328(4): 1051-7.
 - 4) Ueno Y, Futagawa H, Takagi Y, Ueno A, Mizushima Y. Drug-incorporating calcium carbonate nanoparticles for a new delivery system *J Control Release* 2005; 103: 93-8.
 - 5) Higaki M, Ishihara T, Izumo N, Takatsu M, Mizushima Y. Treatment of experimental arthritis with poly (D, L-lactic/glycolic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone sodium phosphate. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8): 1132-6.
 - 6) Igarashi R, Nakayama T, Takenaga M, Ichinohe M, Yamaguchi Y, Matsumoto K, Kitagawa A, Nakamura N, Kawai S, Nakagawa T, Taiji M, Nakayama C, Mizushima Y. Brain-derived neurotrophic factor bound with lecithin derivative showed a markedly enhanced pharmacological potency due to its potent cell membrane affinity followed by prolonged MAPK activation. *J Control Release* 2005; 102(2): 463-73.
 - 7) Takatsu M, Higaki M, Kinoshita M, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with Rheumatoid Arthritis. *Otol Neurotol* 2005; 26(4): 610-5.
 - 8) Yuhki K, Ueno A, Naraba H, Kojima F, Ushikubi F, Narumiya S, Oh-ishi S. Prostaglandin receptors EP2, EP3, and IP mediate exudate formation in carrageenin-induced mouse pleurisy. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311(3): 1218-24.
 - 9) Ohta M, Suzuki Y, Chou H, Ishikawa N, Suzuki S, Tanihara M, Suzuki Y, Mizushima Y, Dezawa M, Ide C. Novel heparin/alginate gel combined with basic fibroblast growth factor promotes nerve regeneration in rat sciatic nerve. *J Biomed Mater Res A* 2004; 71(4): 661-8.
 - 10) Takenaga M, Tamamura H, Hiramatsu K, Nakamura N, Yamaguchi Y, Kitagawa A, Kawai S, Nakashima H, Fujii N, Igarashi R. A single treatment with microcapsules containing a CXCR4 antagonist suppresses pulmonary metastasis of murine melanoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320(1): 226-32.
 - 11) Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, Mizushima Y, Holmgren J, Lehner T. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(1): 201-8.
 - 12) Kanazawa H, Okada A, Igarashi E, Higaki M, Miyabe T, Sano T, Nishimura R. Determination of midazolam and its metabolite as a probe for Cyp3A4 phenotype by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2004; 1031(1-2): 213-8.
- ## II. 総 説
- 1) Mizushima Y. Extragonadal germ cell tumors. *Intern Med* 2004; 43(12): 1099-100.
 - 2) 檜垣 恵. 乾癬性関節炎の臨床. *リウマチ科* 2004; 31: 94-100.
 - 3) 出雲信夫, 石原 務. 新規ステロイド DDS 製剤 PLGA/PLA ナノスフェア. *医のあゆみ* 2004; 209(3): 184-5.
 - 4) 石原 務, 出雲信夫, 水島裕. ナノ微粒子製剤の開発とその DDS への応用. *Pharm Tech Jpn* 2004; 20(13): 2621-2627.
 - 5) 石原 務. 徐放性ナノ微粒子製剤の開発. *Drug Delivery Syst* 2004; 19(2): 136-7.
 - 6) 石原 務, 出雲信夫, 檜垣 恵, 水島 裕. 新しく開発中の薬剤①-ナノステロイド-. *炎症と免疫* 2005; 13(2): 143-7.
 - 7) 石原 務, 出雲信夫, 檜垣 恵, 水島 裕. 新しく開発中の薬剤-ナノステロイド-. *炎症と免疫* 2005; 13: 31-5.
- ## III. 学会発表
- 1) 水島 裕. (会長講演)新規テクノロジーによる抗加齢医療の進歩と学会の役割. 第4回日本抗加齢医学会総会. 東京, 6月.
 - 2) 水島 裕. (特別講演)日本 DDS 学会および私どもの研究の20年のあゆみ. 第20回日本 DDS 学会. 東京, 7月.

- 3) Mizushima Y. (Special Lecture) Trends of anti-aging medicine in Japan. The 1st AOFAAM Scientific Conference & the 5th KA3M Annual Conference. Seoul, Sept.
 - 4) 水島 裕. (特別講演) 21世紀のライフサイエンスと臨床検査. 第36回日本臨床検査自動化学会大会. 横浜, 9月.
 - 5) Mizushima Y. Problems in drug development in Japan. The 8th New Study Group Meeting "Managing Changes in the Pharmaceutical Affairs Law". Tokyo, Feb.
 - 6) 檜垣 恵, 石原 務, 高津光春, 浅野聡子, 峰 リサ, 水島 裕. 実験的関節炎モデルにおけるナノステロイドの作用. 第48回日本リウマチ学会. 岡山, 4月.
 - 7) 浅野聡子, 峰 リサ, 田村幸久, 坪井政治, 檜垣 恵, 水島 裕. 関節リウマチ患者におけるTLR発現とインターフェロン産生. 第48回日本リウマチ学会. 岡山, 4月.
 - 8) 石原 務, 井上圭子, 嶋田恵美, 檜垣 恵, 水島 裕. 医薬品封入ナノ粒子の皮膚組織への移行・効果と経皮吸収. 第20回日本DDS学会. 東京, 7月.
 - 9) 田村哲也, 喜多知子, 遠藤 剛, 金 泰秀, 中川隆之, 石原 務, 檜垣 恵, 伊藤壽一. ナノ微粒子製剤の内耳移行性に関する検討. 第20回日本DDS学会. 東京, 7月.
 - 10) 後藤真央子, 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕, 金澤秀子. 硬質ナノ微粒子の調製とその薬物キャリアとしての評価. 第20回日本DDS学会. 東京, 7月.
 - 11) 石原 務, 出雲信夫, 酒井 勉, 上野晃憲, 檜垣 恵, 神野英生, 北原健二, 水島 裕. (ワークショップ) ターゲット・徐放性ナノステロイド粒子による抗炎症効果. 第25回日本炎症・再生医学会. 東京, 7月.
 - 12) 木村道夫, 江藤智子, 出雲信夫, 水島 裕. G-CSF徐放製剤による白血球増多効果の維持. 第25回日本炎症・再生医学会. 東京, 7月.
- 第9版. 東京: 南江堂, 2005.
- 4) 水島 裕, 宮本昭正編著. 今日の治療薬: 解説と便覧. 2005年版(第27版). 東京: 南江堂, 2005.
 - 5) 水島 裕. 厚生労働科学研究費補助金 萌芽的医療技術推進事業平成16年度報告書 ナノテクノロジーを用いた新規DDS製剤の研究開発.
 - 6) 水島 裕. 厚生労働科学研究費補助金基礎的研究成果の臨床応用推進事業平成16年度報告書 活性タンパクの非注射ナノDDS製剤.

IV. 著 書

- 1) 上野晃憲, 水島 裕. I. 呼吸器系の生物学 9. 医療におけるナノテクノロジー. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢実, 大田 健. Annual Review 呼吸器 2005. 東京: 中外医学社, 2005. p. 58-63.

V. その他

- 1) 上野晃憲. 大学発ベンチャー企業最前線 DDS 医薬開発と医療技術推進. 新医療 2004: 31(6): 137.
- 2) 水島 裕, 久保田恵理. 高齢者バックアップ NGO, NPO, ボランティア活動紹介 日本抗加齢協会の活動. Gerontology: new horizon 2004: 17(1): 68-70.
- 3) 河合 忠, 水島裕監修. 今日の臨床検査 2005-2006.

臨床医学研究所

教授：藤瀬 清隆 (兼任)	肝臓病学・消化器病学
講師：里井 重仁	肝臓病学・消化器病学
講師：坪田 昭人	肝臓病学・消化器病学
講師：成相 孝一	生殖生理学・実験動物学

研究概要

I. 胃癌に対する光感受性ドラックデリバリーシステムの開発

疎水性光感受性物質のリポソーム化を行い、リポソーム表面をポリエチレングリコール修飾することにより、低毒性で高い腫瘍集積性をもつステルス能(細網内皮系による排除回避能)を付加した‘光感受性ステルスリポソーム’の有用性を確認した。さらに、低酸素環境下における photodynamic effect の改善を目的として、同リポソームの基本骨格を有する‘低酸素環境対応型光感受性ステルスリポソーム’を新たに設計・作製し、光感受性物質の低酸素環境対応化による胃癌に対する Photodynamic effect の相加・相乗効果の有無について検討を行っている。

II. 活性酸素センサーの医学・生物学への応用—排卵時の卵巣におけるスーパーオキシドの検出—

排卵には活性酸素種の一つであるスーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$) が深く関わるとされている。しかしながらこれまでに排卵時の卵巣において $O_2^{\cdot-}$ が遊離していることを直接観察した報告はない。一方、これまで東京理科大学と共同で、生体組織内において活性酸素の測定が可能なポルフィリン修飾電極(センサー)を応用した活性酸素センシングシステムの開発と医学生物学への応用を進めてきた。今回、このセンサーを卵巣実質に装着して排卵時の卵巣における $O_2^{\cdot-}$ の発生を観察したところ、排卵中の卵巣では $O_2^{\cdot-}$ が発生することが明らかとなった。

III. 慢性肝障害に関与する酸化ストレスの網羅的・包括的遺伝子発現解析ならびに新規抗酸化剤の開発

持続的な活性酸素の曝露状態にある動物モデルにおいて、その肝炎発症・肝炎重症化・劇症化及び肝発癌を詳細に検討した。肝組織内の遺伝子発現を網羅的かつ包括的に解析することで病態解明の一助にしたいと考え、現在解析中である。一方、ベンチャー

企業が開発した薬剤を新規抗酸化剤として酸化ストレス状態にある動物モデルに投与し、その効果についても検討した。得られた有意な結果を基に特許申請中である。

IV. 実験自己免疫性肝炎の作製と解析

マウス肝の可溶性分画(S-100)を Syngeneic マウスの腹腔内に投与することにより、実験自己免疫性肝炎を作製しその病態を解析した。このマウスでは肝臓に単核球浸潤を認め、血清トランスアミナーゼの上昇を伴い、自己免疫性肝炎と矛盾しない病態を示した。免疫組織学的解析により、肝浸潤単核球は主に CD4 陽性リンパ球であることが示された。このマウスモデルに対して HGF を発現するアデノウイルスベクターを投与し、肝臓浸潤リンパ球の変動を観察することにより治療効果を検討する予定である。

V. ウイルス性慢性肝疾患に対する病態解析と治療法の確立

現代の国民病とも言われる C 型慢性肝疾患や B 型慢性肝疾患に対する治療効果の向上を目的に、附属柏病院の消化器・肝臓内科と共同でウイルス動態の解析や新規プロトコールによる抗ウイルス療法の臨床研究を行っている。

VI. スキルス胃癌に対するテラメイド遺伝子化学療法の開発

スキルス胃癌腹水動物モデルに対し、遺伝子発現効率を最適化したリポソームベクターを用いた遺伝子治療、および抗腫瘍効果を最適化した化学療法を併用した‘テラメイド遺伝子化学療法’の前臨床試験を行った。

VII. 加齢指標蛋白質 SMP30 欠損により発症する加齢病態の解析

加齢指標蛋白質 SMP30 はラット肝臓のプロテオーム解析により加齢に伴い著しく減少するタンパク質として同定され、SMP30 ノックアウトマウス(SMP30-KO)は新しい老化モデルマウスと考えられている。SMP30 は加齢に伴い肝臓や腎臓で減少し、SMP30-KO は、体重増加が少なく早期に死亡する。脂質成分の詳細な解析により、SMP30-KO の肝臓では、中性脂肪、コレステロール、リン脂質などの脂質成分が異常に増加していることが示された。

「点検・評価」

臨床医学研究所は平成16年度で5年目となります。開所以来、当研究所においての研究は常に臨床応用を念頭に行うとする基本的な姿勢は変わっていません。従って、平成16年度も難治性疾患の病因解明や診断・治療に結びつく先端的な医学研究を行いました。その一端として、光線力学療法による癌の治療法を開発するための基礎的検討や東京理科大学理工学部と共同で開発した *in vivo* で活性酸素を測定できるセンサーの疾患動物モデルを用いたの検討などの研究が行われました。その他、酸化ストレスの遺伝子発現解析や抗酸化剤の開発、自己免疫性肝炎やウイルス肝炎など肝臓疾患の病態解明、がんに対する遺伝子化学療法の開発、がん免疫ワクチンの開発、動脈硬化や心疾患といった循環器病の病態解明などの研究が行われました。これら研究は専任の研究者ならびに柏病院の消化器・肝臓内科、総合診療部、循環器内科、脳神経外科などに所属する兼任の研究者により行われました。(但し、本年報には専任の研究者により行われた研究概要ならびに研究業績のみ記載し、兼任の研究者により行われた研究は各科の報告に譲ります。)本年度の研究は15年度末の前所長の突然の退職の後、所長不在のまま副所長が所長を代行する体制のもと、研究資金が不足するなかで行われました。しかし、研究者の頑張りや臨床医学研究所の状況をご理解頂いた学内外の諸先生方のご支援により不十分ではありますが、研究成果は始まっており、次年度以降に期待が持てる状態になってきています。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe N, Matsuda E¹⁾, Masuda A¹⁾, Nariai K, Sibasaki T¹⁾ (¹Kyoritsu Univ of Pharmacy). The effect of fexofenadine on eosinophilia and systemic anaphylaxis in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 367-75.
- 2) Tsubota A, Arase Y¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Suzuki F¹⁾, Hosaka T¹⁾, Akuta N¹⁾, Someya T¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Saitoh S¹⁾, Ikeda K¹⁾, Kumada H¹⁾ (¹Toranomon Hosp). Benefit of lamivudine therapy and factors associated with clinical outcome in spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2004; 47: 335-41.
- 3) Takaki S¹⁾, Tsubota A, Hosaka T¹⁾, Akuta N¹⁾, Someya T¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Suzuki F¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Saitoh S¹⁾, Arase Y¹⁾, Ikeda K¹⁾, Kumada H¹⁾ (¹Toranomon Hosp). Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004; 39: 668-73.
- 4) Tsubota A, Arase Y¹⁾, Suzuki F¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Akuta N¹⁾, Hosaka T¹⁾, Someya T¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Saitoh S¹⁾, Ikeda K¹⁾, Kumada H¹⁾ (¹Toranomon Hosp). High-dose interferon alpha-2b induction therapy in combination with ribavirin for Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b with a high baseline viral load. *J Gastroenterol* 2004; 39: 155-61.
- 5) Tsubota A, Arase Y¹⁾, Suzuki F¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Matsuda M¹⁾, Sato J¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Akuta N¹⁾, Sezaki H¹⁾, Hosaka T¹⁾, Someya T¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Saitoh S¹⁾, Ikeda K¹⁾, Kumada H¹⁾ (¹Toranomon Hosp). Severe acute exacerbation of liver disease may reduce or delay emergence of YMDD motif mutants in long-term lamivudine therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2004; 73: 7-12.
- 6) Namiki Y, Takahashi-Namiki T, Date M, Yanagihara K, Yashiro M. Enhanced photodynamic anti-tumor effect on gastric cancer by a novel photosensitive stealth liposome. *Pharmacol Res* 2004; 50: 65-76.
- 7) Tsubota A, Arase Y¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Suzuki F¹⁾, Sezaki H¹⁾, Hosaka T¹⁾, Akuta N¹⁾, Someya T¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Saitoh S¹⁾, Ikeda K¹⁾, Kumada H¹⁾ (¹Toranomon Hosp). Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 426-32.
- 8) Tsubota A, Arase Y¹⁾, Someya T¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Suzuki F¹⁾, Saitoh S¹⁾, Ikeda K¹⁾, Akuta N¹⁾, Hosaka T¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Kumada H¹⁾ (¹Toranomon Hosp). Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naïve patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2005; 75: 27-34.
- 9) Nariai K, Ishinazaka T¹⁾, Suzuki K¹⁾, Uchiyama H¹⁾, Sato K¹⁾, Asano R¹⁾, Tsumagari S¹⁾, Yukawa M¹⁾, Kanayama K¹⁾ (¹Nihon Univ). Optimum dose of LH-RH analogue Fertirelin Acetate for the induction of superovulation in mice. *Exp Anim*

2005; 54: 97-9.

- 10) 坪田昭人, 荒瀬康司¹⁾, 小林万利子¹⁾, 鈴木義之¹⁾, 鈴木文孝¹⁾, 芥田憲夫¹⁾, 瀬崎ひとみ¹⁾, 保坂哲也¹⁾, 染谷貴志¹⁾, 小林正宏¹⁾, 斎藤 聡¹⁾, 池田健次¹⁾, 熊田博光¹⁾ (虎の門病院). 高 HCV 量 C 型慢性肝炎に対応した高濃度領域測定用アンプリコア HCV モニター-v2.0 (ハイレンジ法) の検討. 肝臓 2004; 45: 223.
- 11) 坪田昭人, 荒瀬康司¹⁾, 小林万利子¹⁾, 鈴木義之¹⁾, 鈴木文孝¹⁾, 芥田憲夫¹⁾, 瀬崎ひとみ¹⁾, 保坂哲也¹⁾, 染谷貴志¹⁾, 小林正宏¹⁾, 斎藤 聡¹⁾, 池田健次¹⁾, 熊田博光¹⁾ (虎の門病院). 高濃度領域測定用アンプリコア HCV モニター-v2.0 (ハイレンジ法) による血中 HCV 動態—第 I 相でのウイルス学的不応例の同定: 高 HCV 量かつ HCV genotype 1b の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b/IFN α -2b+リバビリン併用 48 週間投与での検討. 肝臓 2004; 45: 280-1.

II. 総 説

- 1) 坪田旭史. C 型肝炎: Interferon+ribavirin 併用療法. 医のあゆみ 2004; 別冊 (ウイルス性肝炎の現況と展望): 87-90.
- 2) 坪田昭人. B 型慢性肝疾患からの“劇症化”・“重症化”の臨床像—臨床からみた terminology の確立へ向けて. 消化器科 2004; 38: 105-10.
- 3) 坪田昭人, 熊田博光 (虎の門病院). ウイルス肝炎の抗ウイルス療法: C 型慢性肝炎の ribavirin 併用療法. 内科 2004; 93: 463-70.
- 4) 坪田昭人. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法—その治療効果と問題点—. 最新医 2004; 59: 1924-30.
- 5) 坪田昭人. RFLP (restriction fragment length polymorphism) による遺伝子分類. 日臨 2004; 62 (増刊 8): 160-2.
- 6) 坪田昭人, 高橋 弘. HBV のヒト肝細胞への感染機序. 日臨 2004; 62 (増刊 8): 58-61.
- 7) 坪田昭人, 熊田博光 (虎の門病院). 【ウイルス性肝炎 基礎・臨床研究の進歩】 C 型肝炎ウイルス (HCV) C 型慢性肝炎の治療 C 型肝炎の治療戦略. 日臨 2004; 62 (増刊 7): 441-7.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 吉川哲矢, 宇賀英子, 湯本陽子, 馬橋康雄, 墨 誠, 光永真人, 高橋 弘. 光線力学療法 (PDT) による肝細胞癌のアポトーシス誘導と動物モデルを用いた治療効果. 第 137 回日本獣医学会. 藤沢, 4 月.
- 2) Nariai K, Yoshikawa T, Sumi M, Mitsunaga M, Mabashi Y, Takahashi H. Treatment of human hepatocellular carcinoma by intratumor laser irra-

diation using a novel photosensitizer, ATX-S10. US-DDW 2004. New Orleans, May.

- 3) Koyama T, Yoshikawa T, Mitsunaga M, Sumi M, Nariai K, Takahashi H. Development of high sensitive method to direct sentinel-node (SN) of human gastric cancer *in vivo*. US-DDW 2004. New Orleans, May.
- 4) 里井重仁, 郡司俊秋. Conditional expression of full-length hepatitis C virus polyprotein develops inflammation, steatosis and hepatocellular injury in transgenic mice liver, resembling human HCV infection. 第 30 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 5) 福本梨沙, 大野田晋, 渡辺 憲, 成相孝一. 虚血-再灌流障害が卵巣機能に及ぼす影響. 第 30 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 6) Nariai K, Fukumoto R, Onoto S, Watanabe K, Uchiyama H¹⁾, Kanayama K¹⁾, Sato K¹⁾ (Nihon Univ). Influence of ischemia-reperfusion treatment on ovarian functions. 第 16 回日本生殖免疫学会. 箱根, 10 月. [Reprod Immunol Biol 2004; 20(1): 55]
- 7) 成相孝一, 石川満寿英¹⁾, 江口勝哉¹⁾, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 小柳津研一¹⁾, 湯浅 真¹⁾ (東京理大). 活性酸素センシングシステムを用いた排卵期の卵巣におけるスーパーオキシドの検出. 第 131 回日本不妊学会関東支部会. 東京, 2 月.
- 8) 江口勝哉¹⁾, 石川満寿英¹⁾, 小林朋広¹⁾, 筒井 暁¹⁾, 豊田裕次郎¹⁾, 山口有朋¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 湯浅 真¹⁾ (東京理大). レドックス活性なポルフィリン電解重合膜を用いた活性酸素種の検出法の検討. 第 85 回日本化学会春季年会. 横浜, 3 月.
- 9) 石川満寿英¹⁾, 江口勝哉¹⁾, 小林朋広¹⁾, 筒井 暁¹⁾, 豊田裕次郎¹⁾, 山口有朋¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 湯浅 真¹⁾ (東京理大). 導電性鉄チオフリルポルフィリン重合膜を用いた活性酸素センサーの応答特性. 第 85 回日本化学会春季年会. 横浜, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 坪田昭人, 熊田博光 (虎の門病院). C 型肝炎のインターフェロン治療. 戸田剛太郎, 沖田 極, 松野正紀編. 先端医療シリーズ 25: 肝・胆・膵疾患 肝・胆・膵疾患の最新医療. 東京: 先端医療技術研究所, 2004. p. 116-22.

医用エンジニアリング研究室

室長・教授：古幡 博 生体医工学, 血行力学, 超音波診断学, 超音波治療学, 分子医工学, 薬物投与法, 医療電磁環境工学

研究概要

I. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究

血栓溶解剤を静注（又は動注）すると共に、経頭蓋的に血栓状態を超音波画像で監視・診断し、その標的血栓部に向けて低周波超音波を照射する脳血栓溶解装置を開発した。その有効性及び、安全性の評価を霊長類を含む各種動物実験等で確認した。（脳外, 神内, 救急, 麻酔, 分細生, 神病, 実験動物, 日立メディコ, 日立中研, 国立循環器病センター, Gissen 大（ドイツ）との共同研究）

1) 治療診断複合プローブの開発

経頭蓋カラードプラ断層用の振動子配列の後方に血栓溶解用の振動子配列(500 KHz)を積層した治療診断一体化プローブを開発した。治療用ビーム2次元指向性の有効性を検証した。

2) 超音波プローブ頭部固定具の開発

治療・診断複合プローブを頭部に安定に固定するヘッドバンド型や枕型の保持具を開発し、その安全性を健常者の経頭蓋画像を以って評価した。

3) 治療用システムの開発

診断部, 治療部, 複合化プローブ, 頭部固定具など一体化したシステムを, 臨床適用可能な形に完成した。

4) 開発装置の有効性評価

装置の臨床試験に向け, その血栓溶解効率を具体的にヒト血液を用いた血栓塞栓 *in vitro* モデル実験で検証し, 著しい溶解効果を確認した。

5) 血液脳関門 BBB への超音波作用

経頭蓋低周波超音波血栓溶解法の BBB への安全性を, ラット脳梗塞モデルを用い, 病理組織学的に評価した。梗塞群, 非梗塞群共に, 経頭蓋超音波照射による傷害増高を認めず, その安全性が示唆された。

6) 神経保護薬使用下の安全評価

神経保護薬 edaravone の薬効を低周波治療用超音波 (500 KHz) が阻害しないことをラット脳梗塞/再灌流モデル, 及びマウス脳スライス器官培養モデル (低酸素実験) で検証した。

7) MRI による脳梗塞領域への影響評価

ラット脳梗塞モデルに対する低周波超音波 500 KHz, 最大出力条件が梗塞領域を拡大しないことを動物用 MRI 画像で示した。

8) 霊長類での安全性評価

開発装置を霊長類 (健常) に適用し, 経頭蓋的超音波画像ガイド下に治療用ビームを照射し, 翌日または7日後の神経学的所見及び摘出脳病理学的評価で, その無害性を示した。

9) 頭蓋内超音波の音響学的安全性検討

低周波超音波は頭蓋骨での減衰が少ないため, 頭蓋内で定在波発生, また, パースト波によるキャビテーション発生の可能性を示した。

II. 超音波遺伝子導入法

中枢神経系への超音波による遺伝子導入を可能とした。更に Micro bubble の併用が効率を向上させることを明らかにした。新たな超音波 DDS を開拓しつつある。(分細生との共同研究)

III. 超音波組織 NO 産生の検討

ウサギ大腿部内転筋群に経皮的に超音波を照射すると, 超音波強度に比例した筋組織から NO が産生するという新知見を得た。NO の直接定量測定の結果, 筋組織 NO 濃度のパーセント増加率は $20.1 \pm 3.6\%$ (1.7 W/cm) に到達した。(実動との共同研究)

IV. 経頭蓋造影超音波断層法による脳血管障害の診断法の開発

超音波造影剤投与による経頭蓋超音波断層法における高次高調波成分像を元に, 脳血管障害などの新診断法を開発した。(京都武田病院, 京都府立医大との共同研究)

V. イオンビームを用いた新ステントの開発

形状記憶合金にコラーゲンコーティングをし, そこに He イオンを照射することにより, 血小板粘着抑制と細胞接着性亢進という相反する表面性状を兼ね備えた新しい人工材料ステントを開発中である。ビーグル犬の大腿動脈に植え込んだ慢性動物実験では, 抗凝固, 抗血小板薬無投与にも拘らず, 1ヶ月後の開存率は He 照射群で 80% と著しく良好な成績を得た。(理化学研, アクトメントとの共同研究)

VI. ナノメディシン・データ・ベース (DB) の構築

ナノメディシンの実用化を円滑に加速する一助と

して、ナノメディシンDBを構築中である。ナノテク・シーズと臨床シーズを連結させるインターネットフォーラムを企画した。(財)医療機器センター、東京女子医大、国立循環器病センター、三菱総研との共同研究)

VII. 医療電磁環境の安全確保の研究

医療現場で問題となる携帯電話等の医療機器への影響を調査し、新方式携帯電話や携帯電話抑止装置等実態調査から具体的な使用指針を検討した。(CE, 電波産業会、マクロスジャパンとの共同研究)

VIII. 医療用具不具合用語統一の確立

医療現場での不具合発生時に用いる用語の国際統一の動きや、我国の電子報告の実現に鑑み、不具合用語の体系化を提案した。(日医機協、薬剤協との共同研究)

IX. ロボット医療に関する調査研究

内視鏡型ロボットや人工関節手術用ロボットの内外の開発状況及び臨床使用状況を調査した。特に、ロボット治療経験者(患者)のアンケート調査を行い、ロボット医療の今後の発展に資する患者と医療との関係適正化策を検討した。

「点検・評価」

当研究室は総合医科学研究センターに属するので、研究面を先ず点検し、ついで教育面と社会的活動について述べる。

<研究面>

内容としては、概要及び業績リスト(学会発表は本誌未掲載を含め41件)に示されたとおり、限られたスタッフの状況下で、学内外の協力を得て極めて有益な研究成果を挙げた。ただし、一年前のものを学会発表はできても、データの蓄積が更に必要で、Fullpaperとしては次年度に持ち越すものばかりであった。三年続いた厚労科研の最終年度であったため、止むを得ないと評価する。

研究室スタッフはそれぞれ努力し、有益なデータを作成したが、Research mindの高低、研究時間不足、雇用期間制限などによってデータをまとめ、学会発表や論文発表に至らないという反省点もあった。又、特に室長が入院、手術のため現場を離れざるを得ない時期があり、研究の進捗にも障害を招いたことも反省される。研究室スペースとしては超音波照射実験室を新たに大学から借用でき、開発段階や開発装置の調整に助かった。しかし、一部学外へ

預けてある備品もあるなど、実験場所は不足し続け、移動などによる研究時間損失を指摘せざるを得ない。研究費は厚労科研費約5,022万円(大学への間接経費約567万円)[H14トランス016]を中心に委託研究費など約2,110万円(含大学管理経費)を合わせた総額7,773万円を学外から獲得し、大学からの85万円を合わせて運営した。大学支給額の約100倍近い学外からの研究資金獲得は評価に値した。

<教育面>

医工学に関する体系的な講義や実習がないため、電子通信情報化の進む今後の医療体制や人工臓器、マイクロ・ナノ医工学を活用する次世代の医学・医療に見識のない医師が育つ現状が問題と考えている。

<社会的評価>

行政への協力活動として、特に医療電磁環境関連の指針(総務省)、医療用具審査への協力、不具合報告の電子化(厚労省)、技術評価ガイドライン作成(経産省)、産業技術会議(内閣府)などへ協力した。また、国内外の学会活動に協力し、特にナノメディシンフォーラム開催や国際会議活動に参画した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kyo K¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Kaibara M¹⁾, Sugita Y, Nakamura S²⁾, Ogawa A²⁾ (²ACTMENT), Iwaki M¹⁾ (¹RIKEN). Ion beam modification of coronary stent grafts. Transactions of Materials Research Society of Japan 2004; 29: 595-8.

III. 学会発表

- 1) Kyo K¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Kaibara M¹⁾, Iwaki K¹⁾ (¹RIKEN), Sugita Y, Nakamura S²⁾, Ogawa A²⁾ (²ACTMENT). Ion beam modification of coronary stent grafts. The 8th IUMRS International Conference on Advanced Materials. Yokohama, Oct.
- 2) Kubota J¹⁾, Sasaki A¹⁾, Ogihara M¹⁾ (¹Hitachi Medical Corporation), Azuma T²⁾, Umemura S²⁾ (²Hitachi Ltd.), Furuhashi H. Concept of ultrasound cerebral infarction therapy equipment for early dissolution of thrombus. The 18th International Congress on Acoustics. Kyoto, Apr.
- 3) Furuhashi H. (Symposium) A non-invasive and quantitative method of measuring the cerebral arteriosclerosis by simulation technique. 7th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Utsunomiya,

- May.
- 4) Shiogai T¹⁾, Morisaka A¹⁾, Arima Y¹⁾ (¹Kyoto Takeda Hosp), Takayasu N²⁾, Yoshikawa K²⁾, Mizuno T²⁾, Nakagawa M²⁾ (²Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Furuhashi H. Acetazolamide vasoreactivity evaluated by transcranial power harmonic imaging and doppler sonography. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Emodynamics. Wetzlar, May.
 - 5) Furuhashi H, Abe T, Saguchi T, Ishibashi T, Nakano M, Umemura S¹⁾, Azuma T¹⁾ (¹Hitachi Ltd.), Kubota J²⁾, Ogihara M²⁾, Sasaki A²⁾ (²Hitachi Medical Cormoration), Ando K, Nakagawa K. Development of transcranial low frequency ultrasonic thrombolytic equipment with color flow imaging. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Emodynamics. Wetzlar, May.
 - 6) Manome Y, Nakayama N, Nakano M, Mizuno S, Furuhashi H. Safety evaluation of insonation for thrombolysis with a free radical scavenger, edaravone. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Emodynamics. Wetzlar, May.
 - 7) Azuma T¹⁾, Umemura S¹⁾ (¹Hitachi Ltd.), Ogihara M²⁾, Kubota J²⁾, Sasaki A²⁾ (²Hitachi Medical Cormoration), Furuhashi H. Dual frequency bilaminar transducer for ultrasound-enhanced transcranial thrombolysis with doppler monitoring. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Emodynamics. Wetzlar, May.
 - 8) Saguchi T, Gerriets T^{1,2)}, Walberer M^{1,2)}, Bachmann G²⁾ (²Kerckhoff-Klinik), Kaps M¹⁾ (¹Giessen Univ), Furuhashi H. Therapeutic ultrasound in a rat middle cerebral artery stroke model—a safety study—. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Emodynamics. Wetzlar, May.
 - 9) Shimizu J, Nakano M, Hattori Y, Ikegami M, Saguchi T, Abe T, Matsuyama H (Sophia Univ), Furuhashi H, Moehring MA¹⁾, Voie AH¹⁾, Spencer MP¹⁾ (¹Spencer Technologies). Alternating low frequency ultrasound-enhanced thrombolysis with monitoring by power M-mode doppler. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Emodynamics. Wetzlar, May.
 - 10) Azuma T¹⁾, Kawabata K¹⁾, Umemura S¹⁾ (¹Hitachi Ltd.), Ogihara M²⁾, Asafusa K²⁾, Kubota J²⁾, Sasaki A²⁾ (²Hitachi Medical Cormoration), Nakano M, Abe T, Furuhashi H. Standing-wave formation in water surrounded by cranium radiated from 500 kHz ultrasonic sector probe. 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Emodynamics. Wetzlar, May.
 - 11) Azuma T¹⁾, Umemura S¹⁾ (¹Hitachi Ltd.), Ogihara M²⁾, Kobayashi T²⁾, Izumi M²⁾, Kubota J²⁾, Sasaki A²⁾ (²Hitachi Medical Cormoration), Nakano M, Shimizu J, Abe T, Furuhashi H. Prototype dual frequency bilaminar array transducer capable of therapeutic exposure at 500 kHz and doppler monitoring at 2 MHz. IEEE International Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control 50th Anniversary Joint Conference. Montreal, Aug.
 - 12) Azuma T¹⁾, Kawabata K¹⁾, Umemura S¹⁾ (¹Hitachi Ltd.), Ogihara M²⁾, Asafusa K²⁾, Kubota J²⁾, Sasaki A²⁾ (²Hitachi Medical Cormoration), Furuhashi H. Schlieren observation of therapeutic field in water surrounded by cranium radiated from 500 kHz ultrasonic sector transducer. IEEE International Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control 50th Anniversary Joint Conference. Montreal, Aug.
 - 13) Azuma T¹⁾, Kawabata K¹⁾, Umemura S¹⁾ (¹Hitachi Ltd.), Ogihara M²⁾, Kubota J²⁾, Sasaki A²⁾ (²Hitachi Medical Cormoration), Shimizu J, Furuhashi H. Schlieren imaging of therapeutic field in water surrounded by cranium radiated from ultrasonic sector transducer for thrombolysis. 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Kyoto, Sept.
 - 14) Furuhashi H. (Invited) Transcranial ultrasonic thrombolysis. 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Kyoto, Sept.
 - 15) Manome Y, Nakayama N, Furuhashi H. Ultrasonic transduction of DNA into the central nervous system cells. 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Kyoto, Sept.
 - 16) Kubota J¹⁾, Ogihara M¹⁾, Sasaki A¹⁾ (¹Hitachi Medical Cormoration), Azuma T²⁾, Kawabata K²⁾, Umemura S²⁾ (²Hitachi Ltd.), Shimizu J, Ishibashi T, Ando K, Abe T, Furuhashi H. Development of transcranial ultrasonic thrombolysis system for ischemic stroke treatment. 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Kyoto, Sept.
 - 17) Saguchi T, Gerriets T^{1,2)}, Walberer M^{1,2)}, Abe T, Furuhashi H, Bachmann G²⁾ (²Kerckhoff-Klinik), Kaps M¹⁾ (¹Giessen Univ). Therapeutic ultra-

sound in a rat middle cerebral artery stroke model —a safety study—. 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Kyoto, Sept.

- 18) Nakayama N, Furuhashi H, Manome Y. Construction of ultrasonic apparatus for gene delivery of naked plasmid DNA into the central nerves system. The 10th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Aug.
- 19) 古幡 博. (ワークショップ) ナノメディシンの動向. 第43回日本ME学会. 金沢, 5月.

薬物治療学研究室

教授: 景山 茂 臨床薬理学, 糖尿病, 高血圧

講師: 浦島 充佳 パブリックヘルス
(臨床研究開発室に転出)

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。わが国では臨床薬理学という新薬開発のための臨床試験, すなわち治験を中心に扱う分野であるという誤った認識が一部にある。当研究室では, 治験に特に重点を置くのではなく, 内科薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

1) 薬物反応性遺伝子に関するフィールド研究

薬物の効果や副作用発現の有無を事前に知り, 各個人に適切な薬物療法を行うことは21世紀の大きなテーマである。このため, ある地域住民を対象とした薬物反応性遺伝子調査に関する準備を他学との共同研究で進めている。薬物代謝酵素 (CYP2C9 および CYP2C19) の遺伝子多型解析は終了した。

2) 降圧薬に関する大規模臨床試験

降圧療法の目的は, 血圧を下げることにより高血圧症の合併症である心血管イベントを減少させることである。しかしながら, 薬の発売の時点では降圧効果は確認されているが, 降圧療法の true endpoint である心血管イベントの抑制は確認されていない。

わが国ではカルシウム拮抗薬の降圧薬としての処方頻度は高く, 約7割の高血圧患者に投与されている。しかしながら, 心血管イベントの抑制という true endpoint の確認は欧米を中心にこの数年でようやく確認されたに過ぎない。そこで, 心血管イベントには民族差があるため, 日本人におけるカルシウム拮抗薬といずれの降圧薬との併用が望ましいかを検証する大規模臨床試験 (Optimal Combination of Effective Antihypertensives Study, OCEAN Study) のパイロット試験を200名対象に開始した。なお, 本研究は日中共同試験であり, 中国では400名が登録された。

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。現在7名の治験コーディネーターが, 活動して

いる。治験コーディネーターに対して治験、GCP、臨床試験、等の教育活動を行ってきた。これらは治験に留まらず、より質の高い臨床研究を行うためには不可欠のインフラストラクチャーである。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い、治験コーディネーターを導入した本学の治験は順調に進行している。2004年度の新規依頼の治験のすべてに治験コーディネーターを導入することができた。

また、厚生省班研究「治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究」の分担研究者として、欧州臨床試験指令施行後の英国とドイツの倫理委員会を視察した。

「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常者を対象に高血圧の治療薬に関する研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から6Aに移転したため、従来のようなヒトを対象とした研究の継続は困難となった。このような状況を踏まえ、研究活動の中心を降圧薬に関する大規模臨床試験へと移した。

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。

OCEAN研究では、主に実地医家の協力を得てパイロット試験の目標200例を期間内に登録することができた。

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。2002年度よりこの方面の研究を行うべく他学との共同研究を開始した。

2) 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9~10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが、1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活した。薬物療法抜きの現代医療は考え

られない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

2003年度以来、3年生の研究室配属の学生に対しては従来の臨床試験に関する教育のみでなく、第I相臨床試験および製薬企業の施設見学を取り入れたところ、学生には好評であったため、2004年度もこれらの施設見学を行った。これらの施設に関する情報は現行の医学教育には含まれていないが、今後はこの分野の教育の充実も必要と考えられる。

3) 治験管理室の運営

2004年度は治験コーディネーター10名(専任7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、本院の治験環境は満足すべき状況にある。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) Saruta T (Keio Univ), Kageyama S, Ogihara T (Osaka Univ), Hiwada K (Ehime Univ), Ogawa M¹⁾, Tawara K (Pfizer K K), Gatlin M¹⁾, Garthwaite S¹⁾, Bittman R¹⁾, Patrick J¹⁾ (Pfizer Corp). Efficacy and safety of the selective aldosterone blocker eplerenone in Japanese patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *J Clin Hypertens* 2004; 6(4): 175-85.
- 2) Yokota K, Kato M (Kato Medical Clinics), Lister F (WA Salt Supply), Ii H¹⁾, Hayakawa T, Kikuta T¹⁾ (Matier Co. Ltd.), Kageyama S, Tajima N. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(5): 506S-9S.

II. 総説

- 1) 相原一夫, 景山 茂. 糖尿病患者における血圧コントロール. *医と薬学* 2004; 52(1): 31-9.
- 2) 城戸秀倫, 佐々木洋平, 東 純史, 浦島充佳, 景山 茂. メタアナリシスによる高木兼寛の実験航海の再検証. *慈恵医大誌* 2004; 119(4): 279-85.
- 3) 学会発表景山茂, 植田真一郎(琉球大), 望月紘一(望月内科クリニック), 宮川政昭(宮川内科小児科医院), 菅原正弘(菅原医院), 中山脩郎(神奈川県内科医学会), 大橋靖雄¹⁾, 齋藤郁夫²⁾, 藤田敏郎¹⁾ (東大), 猿田享男²⁾ (慶應大). カルシウム拮抗薬アムロジピンの至適併用降圧療法に関する研究 (Optimal Combination of Effective Antihypertensives (OCEAN Study)). 第27

回日本高血圧学会総会。宇都宮，10月。

- 4) 田辺節子，川田温子，松本直美，渡邊 律，市蘭恵美，大石奈津子，廣瀬俊昭，川久保孝，戸川道子，田口亜佐子，松木祥子，澤村 正，景山 茂。医師からみたCRCに期待すること～当大学病院医師の治験に対する意識調査からの考察～。第121回成医会総会。東京，10月。
- 5) 景山 茂，大西明弘。(シンポジウム1)「薬物動態における基礎と臨床のbridgingとpitfall」：健常者の薬物動態から予測される薬力学反応と各種病態下での実測反応との乖離。第19回日本薬物動態学会年会。金沢，11月。
- 6) 景山 茂，堀内龍也(群馬大)。(シンポジウム7)医師主導の治験実施の現状と問題点：医師主導の治験実施の現状と問題点—Overview—。第25回日本臨床薬理学会年会。静岡，9月。[臨床薬理2005；36(2)：95S-6S]

IV. 著 書

- 1) 景山 茂。ケトアシドーシス，高浸透圧性非ケトン性昏睡，1型糖尿病の寛解導入，眼合併症 血糖コントロールと網膜症(内科)，眼合併症 血圧コントロールと網膜症，糖尿病性腎症 降圧薬の使い方，糖尿病性神経障害 自律神経障害の概念，糖尿病性神経障害 起立性低血圧とその治療，糖尿病性神経障害 心電図R-R間隔変動異常，高血圧 降圧目標と降圧薬の選択，HOT，4SとWOSCOPS。繁田幸雄，景山 茂，石井 均編。糖尿病診療事典。第2版。東京：医学書院，2004。p.96-8, 98-9, 225, 284, 285, 306, 323, 324, 330-2, 369-70, 489-90, 490-1。
- 2) 景山 茂。糖尿病と旅行，海外旅行。(社)日本糖尿病協会。よくわかる糖尿病生活セミナー：インスリンで治療している方々のために。東京：日本医学出版，2004。p.87-8。
- 3) 山本純子。スライディングスケール，輸液時のインスリン追加投与。繁田幸雄，景山 茂，石井 均編。糖尿病診療事典。第2版。東京：医学書院，2004。p.209-10, 226。

V. その他

- 1) 景山 茂。医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業 医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究 平成15年度 総括・分担研究報告書2004；10-1。
- 2) 景山 茂。厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書(総合報告書) 医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究。厚生科研補助金 医療技術評価総合研究事業 医薬品

の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究 平成13年度～平成15年度 研究報告書2004；16-8。

- 3) 上田慶二(東京都多摩老人医療センター)，景山 茂，大橋京一(浜松医大)，小野俊介(金沢大学)，渡邊裕司(浜松医大)，藤原康弘(国立がんセンター中央病院)，小林真一(聖マリアンナ医大)，妙中義之(国立循環器病センター)，堀内龍也(群馬大学)，長田徹人(ファイザー)，作広卓哉(三菱ウェルファーマ)，鈴木英明(協和発酵)，山本芳子(スリーエムヘルスケア)，厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成16年度総括報告書 治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業：治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究 平成16年度総括研究報告書 平成15年度-平成16年度総合研究報告書2005；1-5。
- 4) 景山 茂，渡邊裕司(浜松医大)，長田徹人(日本製薬工業協会)，栗原千絵子(科学技術文明研究所)。厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成16年度分担研究報告書 治験審査委員会の機能強化に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業：治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究 平成16年度総括研究報告書 平成15年度-平成16年度総合研究報告書2005；6-10。
- 5) 上田慶二(東京都多摩老人医療センター)，景山 茂，大橋京一(浜松医大)，小野俊介(金沢大学)，渡邊裕司(浜松医大)，藤原康弘(国立がんセンター中央病院)，小林真一(聖マリアンナ医大)，妙中義之(国立循環器病センター)，堀内龍也(群馬大学)，長田徹人(ファイザー)，作広卓哉(三菱ウェルファーマ)，鈴木英明(協和発酵)，山本芳子(スリーエムヘルスケア)，厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)平成15年度-16年度総合報告書 治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業：治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究 平成16年度総括研究報告書 平成15年度-平成16年度総合研究報告書2005；65-6。

臨床研究開発室

教授：栗原 敏
(兼任)

講師：浦島 充佳 癌分子分類, 臍帯血研究, 疾病素因
(兼任)

講師：松島 雅人 糖尿病合併症の診断精度
(兼任)

研究概要

I. 臨床研究開発室

我々のミッションは、各臨床部門と協力して慈恵から臨床エビデンスを世界に発信し、医療の進歩に貢献することにある。ミッションを遂行するための戦略として、プロジェクトベースの個別相談（直接支援）と、疫学・生物統計学コースを行うことによる教育（間接支援）がある。

II. 臨床研究開発室独自の研究

(1) 臍帯血研究

妊娠中、母親から胎児へ移行した重金属が小児の知的発育にどのような影響を与えるかを検証する。さらに tryptophan/kynurenin を測定して小児行動、アレルギー等との関連を調査している。

平成16年度で合計1,000以上の臍帯血サンプル収集を終了した。同時にアンケート調査を行い、継続中である。

(2) 双胎研究

臍帯血研究の sub-study として双胎研究（120組を外来フォロー中）も行っている。一卵性双胎と二卵性双胎の知能、行動を比較することにより、遺伝的要素がどの程度人の知的発達、行動、性格に影響を及ぼすかを研究している。Pediatric Research

(3) 気象と健康

- ① 病原大腸菌による出血性腸炎を流行させる要因について Emergent Infectious Disease 投稿中
- ② 暑熱ストレスが健康に及ぼす影響

III. 研究支援

臨床研究コンサルティング

臨床研究に関するデザイン、モニター、解析、論文執筆業務を行っている。

(1) 学内

- 1) 外科との共同研究
- ① 胃癌における赤外線を用いたセンチネルノード：多施設共同研究

- ② モルヒネ髄注の消化管運動に及ぼす影響
- ③ 経腸栄養が創傷治癒にもたらす効果
- ④ IDO 発現と食道がん予後の関連
- ⑤ IDO 発現と大腸がん予後の関連
- ⑥ 食道がんにおける鎖骨吊り上げ頸部リンパ節かくせいの効果
- ⑦ GIST の予後を決定する因子
- 2) 内視鏡部との共同研究
- ① 拡大内視鏡と腸上皮化生
- ② 食道静脈瘤患者における curved linear-array echo endoscope による胃腎シャント発見 Endoscopy
- 3) 腎臓内科
糖尿病患者の透析移行に影響する遺伝子探索 SNPs study
- 4) 消化器・肝臓内科
- 5) 循環器内科
- 6) 糖尿病・代謝・内分泌内科
- 7) 血液・腫瘍内科
- 8) 神経内科
- 9) 精神科
- 10) 小児科
- 11) 脳神経外科
- 12) 泌尿器科
- 13) 眼科
- 14) 麻酔科
- 15) リハビリテーション科
脳卒中ラットモデルの神経 DNA chip による解析研究
- 16) 産婦人科
卵巣がん化学療法感受性：DNA chip を用いた解析 Clin Cancer Res (in press)
- 17) 微生物学講座第1
サイトメガロウイルスの疫学研究：母子感染
- 18) 健康医学センター
- 19) 看護研究
- (2) 学外
- 1) 女子医大
- ① 心筋梗塞予後調査 循環器内科
- ② PCI 治療効果の評価 循環器内科
- ③ ニフェカラントの除細動効果 循環器内科
- ④ Drug Eluting Stent の研究 循環器内科
- ⑤ 狭心症におけるシンチの研究 循環器内科
- ⑥ 心不全の予後調査 循環器内科

IV. 教育活動

(1) 第4回慈恵クリニカルリサーチコース

平成16年度(第4回)は学内だけでなく学外も対象とし、臨床研究の方法論に関して30回(1回2時間)にわたり夜間セミナーを行っている。

(2) 大学附属病院における安全対策推進

臨床研究の実行可能性は1)患者さんに対して安全かつ質の高い医療が提供されること、2)患者側と医療者側に信頼関係が存在することが前提条件である。この条件を満たすためには医療提供者側の技術向上と倫理観の確認が必要である。そこで、当研究室は以下のプログラム発足推進に積極的に関与している。

- ① 医療安全管理と倫理のワークショップ
- ② 鏡視下手術トレーニングコース

V. 国家安全保障への関与

昨今のテロ、戦争、新興再興感染症を鑑みると国家が国民の安全を保障できるインフラ整備も急務である。当研究室ではパブリックヘルスの立場から、国家安全保障会議の作業部会発足推進に積極的に関与している。

「点検・評価」

平成16年度は臨床研究開発室が発足して実質3年目であった。依頼のあった臨床研究が確実に海外一流雑誌に掲載されるようになってきた。平成17年度の目標は

- ① 慈恵発の臨床研究を世界のトップジャーナルに報告することを目指す。
- ② 前向き臨床研究のモニタリング業務を柱の1つとする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga K, Urashima M. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2004; 91(5): 575-9.
- 2) Ishibashi Y, Hanyu N, Suzuki Y, Yanai S, Tashiro K, Usuba T, Iwabuchi S, Takahashi T, Takada K, Ohkawa K, Urashima M, Yanaga K. Quantitative analysis of free ubiquitin and multi-ubiquitin chain in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2004; 28(1): 111-7.
- 3) Kakutani H, Hino S, Ikeda K, Mashiko T, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Kitamura Y, Matsuda K, Kawamura M, Tajiri H, Urashima M. Use of the curved linear-array echo endoscope to identify gastroduodenal shunts in patients with gastric fundal varices. *Endoscopy* 2004; 36(8): 710-4.
- 4) Ishibashi Y, Matsumoto T, Niwa M, Suzuki Y, Omura N, Hanyu N, Nakada K, Yanaga K, Yamada K, Ohkawa K, Kawakami M, Urashima M. CD147 and matrix metalloproteinase-2 protein expression as significant prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101(9): 1994-2000.
- 5) Suzuki Y, Fukushima S, Iwai T, Ishibashi Y, Omura N, Hanyu N, Kashiwagi H, Yanaga K, Urashima M. Bisphosphonate incadronate prevents total gastrectomy-induced osteopenia in rats. *Bone* 2004; 35(6): 1346-52.
- 6) Masaki E, Saito H, Shoji K, Matsushima M. Postoperative analgesic effect of epidural neostigmine and plasma cortisol and IL-6 responses. *J Clin Anesth* 2004; 16(7): 488-92.
- 7) Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, Matsuyama Y, Negawa T, Yamada K, Matsushima M, Nakayama M, Hosoya T, Era S. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66(5): 1988-93.
- 8) Uchigata Y, Asao K, Matsushima M, Sato A, Yokoyama H, Otani T, Kasahara T, Takaike H, Okudaira M, Miura J, Takada H, Muto K, Osawa M, Matsuura N, Maruyama H, Iwamoto Y. Impact on mortality and incidence of end-stage renal disease of education and treatment at a diabetes center among patients with type 1 diabetes: comparison of two subgroups in the Japanese DERI cohort. *J Diabetes Complications* 2004; 18(3): 155-9.
- 9) Yamamoto R, Otsuka Y, Nakayama M, Maruyama Y, Katoh N, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Matsushima M. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(2): 148-52.
- 10) 上原 好, 宇都宮一典, 蒲池桂子, 吉原理恵, 谷口幹太, 横田太持, 蔵田英明, 松島雅人, 田嶋尚子. 糖尿病性腎症患者における摂取蛋白量の簡易指標の検討. *糖尿病* 2004; 47(4): 291-5.
- 11) 植松昌俊, 松島雅人. 慢性疾患における睡眠習慣, 睡

眠覚醒障害に関する臨床的研究。総病精医 2004; 16: 24-34.

- 12) 伊藤正臣, 中野 匠, 高橋現一郎, 松島雅人, 北原健二. 非穿孔性線維柱帯切除およびサイヌトミーを併用した線維柱帯切開術の術後4年の成績。眼科手術 2004; 17: 557-62.
- 13) 城戸秀倫, 佐々木洋平, 東 純史, 浦島充佳, 景山茂. メタアナリシスによる高木兼寛の実験航海の再検証。慈恵医大誌 2004; 119(4): 279-85.

II. 総 説

- 1) 和田高士, 福元 耕, 常喜真理, 吉澤祥子, 中崎 薫, 橋本博子, 栗栖敦子, 浦島充佳, 池田義雄. 肥満者の生活状況 22の生活要因による解析。肥満研究 2004; 10(3): 282-6.
- 2) 寺脇博之, 日下正久, 松尾七重, 濱口明彦, 池田雅人, 小倉 誠, 中山昌明, 細谷龍男, 松島雅人, 松山幸枝, 根川常夫, 恵良聖一. 腎機能低下と相関して酸化ストレスは亢進する ヒト血清アルブミンの redox state を用いた検討。慈恵医大誌 2004; 119(5): 365-6.

III. 学会発表

- 1) 作間未織, 浦島充佳. 小児気管支喘息発作に対する気象因子の及ぼす影響についての検討。第108回日本小児科学会学術集会。東京, 4月。[日小児会誌 2005; 109(2): 223]
- 2) 布山裕一¹⁾, 島 義雄¹⁾ (葛飾赤十字産院), 中島瑞恵¹⁾, 新藤史子¹⁾, 衛藤義勝, 作間未織, 浦島充佳. 呼吸窮迫症候群発症予知における臍帯動脈血乳酸値の有用性の検討第108回日本小児科学会学術集会。東京, 4月。[日小児会誌 2005; 109(2): 204]
- 3) 鹿島直之, 久保田幹子, 塩路理恵子, 中村 敬, 中山和彦, 浦島充佳. 入院森田療法を受けた患者の主観的体験についての質的研究。第100回日本精神神経学会総会。札幌, 5月。[精神誌 2004; 106(12): 1636]
- 4) 岡本愛光, 浦島充佳, 石井暢也, 青木裕子, 高倉 聡, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫. 漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析によるタキソール (TXL) 耐性関連遺伝子の検討。第63回日本癌学会学術総会。福岡, 9月。[Cancer Sci 2004; 95: 246]
- 5) 石橋由朗, 鈴木 裕, 薄葉輝之, 田代健一, 柏木秀幸, 羽生信義, 高尾良彦, 高田耕司, 浦島充佳, 矢永勝彦. 大腸癌ユビキチン値の定量的解析。第59回日本消化器外科学会定期学術総会。鹿児島, 7月。[日消外会誌 2004; 37(7): 1242]
- 6) 小池 健, 高橋現一郎, 浦島充佳, 中野 匠, 北原健二. 初回視野検査で正常内と判定された例における視野進行の予測。第15回日本緑内障学会。新潟, 9月。[緑内障 2004; 14: 117]

- 7) 岡本愛光, 齊藤美里, 高倉 聡, 山田恭輔, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫, 浦島充佳, 石井暢也, 青木裕子. 癌化学療法の個別化要因。漿液性卵巣癌における包括的ヒトゲノム発現解析によるタキソール (TXL) 耐性関連遺伝子の検討。第36回日本婦人科腫瘍学会学術集会。広島, 7月。[日婦腫瘍会誌 2004; 22(3): 199]
- 8) 横山啓太郎, 浦島充佳, 大城戸一郎, 原 志野, 重松隆, 加藤尚彦, 山本裕康, 中山昌明, 弓田 滋, 中野広文, 細谷龍男. 遺伝子多型ハプロタイプ分析による二次性副甲状腺機能亢進症危険因子の探索。第47回日本腎臓学会学術総会。宇都宮, 5月。[日腎学会 2004; 46(3): 218]
- 9) 浦島充佳. (教育講演)産婦人科診療におけるEBMエビデンスの伝え方。第107回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会。東京, 6月。[日産婦関東連合会報 2004; 41(2): 104]

V. その他

- 1) 浦島充佳. 研究デザインQ&Aによる実践! チーム・アプローチによるリハビリテーション効果。後ろ向きコホート研究 (1)。J Clin Rehabil 2005; 14(4): 388-92.
- 2) 浦島充佳. 【先生! ご存知ですか? 知って得する各科の“ノウハウ”日常診療で役立つ, 各専門領域のコツや定石を集めました!】血液 幼児の歩行障害では白血病を疑う。治療 2005; 87(3月増刊): 1202-4.
- 3) 浦島充佳. 【先生! ご存知ですか? 知って得する各科の“ノウハウ”日常診療で役立つ, 各専門領域のコツや定石を集めました!】血液 幼児の皮下腫瘍では悪性リンパ腫あるいは急性リンパ性白血病を疑う。治療 2005; 87(3月増刊): 1197-8.
- 4) 浦島充佳. 病院改革。患者さんの期待を超越せよ! To Err Is Human Building a Safer Health System ダナ・ファーマー癌研究所の事例から学ぶ (1)。病院 2005; 64(4): 1197-8.
- 5) 日野昌力, 角谷 宏, 田尻久雄, 炭山和毅, 内山勇二郎, 池田圭一, 佐藤泰弘, 加藤智弘, 浦島充佳. 肝外閉塞性黄疸に対する初期治療としての経鼻ドレナージならびに胆管ステント。臨消内科 2005; 64(4): 316-21.
- 6) 浦島充佳. Q&Aによる実践! 研究デザイン. 薬物による治療効果。二重盲検ランダム化臨床試験 (3)。J Clin Rehabil 2005; 14(3): 294-7.
- 7) 浦島充佳. Q&Aによる実践! 研究デザイン. 薬物による治療効果。二重盲検ランダム化臨床試験 (2)。J Clin Rehabil 2005; 14(2): 190-3.
- 8) 浦島充佳. Q&Aによる実践! 研究デザイン. 薬物による治療効果。二重盲検ランダム化臨床試験 (1)。J Clin Rehabil 2005; 14(1): 92-4.

- 9) 浦島充佳. EBM を考えるパピローマウイルスを検査する質的研究. 産婦の実際 2004; 53(13): 2069-72.
- 10) 浦島充佳. EBM を考える子宮頸癌のスクリーニング検査. 産婦の実際 2004; 53(13): 2069-72.
- 11) 浦島充佳. EBM を考えるパピローマウイルスに対するワクチンの効果は? 産婦の実際 2004; 53(9): 1383-6.
- 12) 浦島充佳. EBM を考えるメタアナリシス. 産婦の実際 2004; 53(8): 1183-5.
- 13) 浦島充佳. 【小児科・小児外科領域における臨床試験】臨床試験デザインのコツ. 小児外科 2004; 36(7): 868-77.
- 14) 浦島充佳. EBM を考える臨床研究デザインのヒエラルキー. 産婦の実際 2004; 53(7): 1077-81.
- 15) 浦島充佳. EBM を考えるバイアス, 交絡, そして層化. 産婦の実際 2004; 53(6): 913-7.
- 16) 浦島充佳. EBM を考える対象の選定. 産婦の実際 2004; 53(5): 775-8.
- 17) 浦島充佳. EBM を考える臨床研究のデザイン. 産婦の実際 2004; 53(4): 593-6.
- 18) 松島雅人. 【ひと目でわかる糖尿病ケア Q&A】糖尿病とはどのような病気か. 糖尿病の概念. 糖尿病予備軍といわれる人がいますが, 治療は必要ないのでしょうか? ナーシングケア Q&A 2004; 1(2): 10-1.
- 19) 松島雅人. 【ひと目でわかる糖尿病ケア Q&A】糖尿病とはどのような病気か. 糖尿病の概念. 糖尿病はどのような病気ですか? また, 1 型と 2 型はどう違うのですか? ナーシングケア Q&A 2004; 1(2): 6-7.
- 20) 松島雅人. 【ひと目でわかる糖尿病ケア Q&A】糖尿病とはどのような病気か. 糖尿病の概念. 糖尿病は国民病だといわれていますが, 患者数は? また日本人の健康にどのような影響を及ぼしていますか? ナーシングケア Q&A 2004; 1(2): 4-5.
- 21) 松島雅人. EBM と臨床薬理. エビデンスをどう使う. 臨床研究デザイン. 観察研究・ケースコントロール研究のすすめ. 薬理と治療 2004; 32(9): 607-10.
- 22) 松島雅人. 【糖尿病診療の進め方】科学的根拠に基づいた糖尿病治療の基本戦略 Beyond the guidelines. レジデントノート 2004; 6(7): 917-23.
- 23) 松島雅人. 【世界の肥満と糖尿病】Q&A. 糖尿病性足病変の国際比較は? 肥満と糖尿病 2004; 3(4): 659-61.

実験動物研究施設

- 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 (特に齧歯類の解剖学, 実験動物関連器具・装置の開発, ビーグル犬の繁殖生理学)
- 講師: 成相 孝一 実験動物学, 生殖生物学

研究概要

I. ラット解剖アトラス国際版の出版

現在, 実験動物の断面解剖アトラス・ラット編の国際版を出版するための準備を解剖学 1 と共同で進めている。

II. 安定化二酸化塩素の消毒効果と安全性の検討

近年, シックハウス問題や発ガン性の問題でホルマリンガスが病院や研究施設等の消毒に使用しづらい状況が生じている。そこでアンチューム・ディオキサイドゲルより二酸化塩素ガス (以下 C ガスと略す) を発生させ, その消毒効果と安全性について検討し, 以下の結果が得られた。

1) C ガスは僅かに塩素臭がするものの, ホルマリンに比べると, 刺激臭が無いに等しかった。我々が開発したガス発生器で C ガスを発生させると, 短時間に気層中濃度が 30 ppm~40 ppm まで上昇, その値は約 2 時間維持したが, 24 時間後には 0.2 ppm まで減少した。

2) C ガス濃度 2 ppm 1 時間で空中浮遊細菌数を 98% 減少, インフルエンザウイルスを大幅に減少 (10^6 PFU を 10 PFU 以下まで) させた。30 ppm 2 時間 C ガス濃度を上昇すると, 芽胞菌の *Bacillus atrophaeus* の 4.3×10^7 CFU を完全に滅菌できた。

3) 二酸化塩素ガスを曝露 (2~40 ppm 2 時間以内) したラットやマウスに肝障害像と GOT, GPT の上昇および血小板減少等が認められた。しかしながら滅菌消毒するエリアを密閉することで安全に滅菌作業が可能と思われた。以上のことから, C ガスはホルマリンガスに代わる有力な消毒滅菌剤候補の一つになると思われた。

III. 虚血-再灌流障害が卵巣機能に及ぼす影響

スーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$) をはじめとする活性酸素種 (ROS) は, 外来異物の排除や血管収縮などの恒常性維持に働く分子として重要であるが, 過剰

な ROS が生体内で発生した場合、強い酸化作用によって器官・組織を構成する細胞が破壊、あるいは遺伝子変異が起こり様々な疾病を引き起こす。O₂・⁻は加齢、喫煙、大気汚染、組織の虚血・再灌流などによって過剰に産生される。現在、脳梗塞や心筋梗塞に代表される脳血管障害あるいは心疾患が増加傾向にあるが、O₂・⁻はこれらの疾患の発生要因となることはすでに知られている。しかしながら、女性不妊と ROS との関連について検討した報告は未だに少なく、卵巣機能に至っては国内外の文献をあたっても極めて少ない。そこでラットを用いて活性酸素、とりわけ O₂・⁻を局所で過剰に発生させることのできる虚血-再灌流(I/R)障害を卵巣に与えた場合、卵巣および排卵卵子の性状にどのような影響を及ぼすかについて検討した。ラット (Wister 系 12~15 週齢) に全身麻酔を施し、臍部から正中後方に 3 cm 程度開腹した。左右子宮角および卵巣を露出し、左卵巣門において卵巣動静脈の血流を遮断(虚血)し、4 時間後に遮断を解除(再灌流)し、閉腹した。なお右卵巣は I/R 処置は行わず対照とした。この 24 時間後に PMSG 50 iu を皮下投与し、さらに 48 時間後に hCG 50 iu を皮下投与することで過排卵を誘起した。hCG 投与後 24 時間で左右卵巣および卵管を摘出した。摘出した卵巣は重量および排卵数を計測後、直ちに固定し、H-E 染色を施して組織学的検索を行った。卵管はスライドグラスによるサンドウィッチ法により圧扁標本を作成し、卵管膨大部内の排卵卵子の個数、および形態を実体顕微鏡下で観察した。I/R 処置ラットの過排卵時における卵巣重量は I/R を行った左卵巣で 38.1±9.4 mg、対照の右卵巣では 63.1±12.2 mg であり左卵巣の有意 ($p < 0.05$) な重量減少が観察された。排卵数は左卵巣で 15.0±5.0 mg、右卵巣では 40.5±15.2 mg であり、左卵巣における排卵数は対照である右卵巣に比べて有意 ($p < 0.05$) に低下していた。排卵卵子中の変性卵子の出現率は左で 22.0%、右では 1.8% であり、左卵巣では変性卵の出現率が有意 ($p < 0.05$) に高かった。また、I/R 処置後の卵巣では、卵胞腔内へ顆粒層が剝離し、細胞質の断片化した卵母細胞を持つ卵胞が多く観察された。以上の結果から、卵巣組織は I/R を行うことにより組織傷害を受け、PMSG および hCG に対する感受性が低下していること、また卵母細胞の変性を招来することが明らかとなった。

IV. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus campbelli* を用いた実験用系統の育成と有用性探索

近年の多岐にわたる医科学研究領域に貢献するため、従来の実験用マウスと遺伝的な隔たりが大きい日本産野生マウス (*Mus musculus molossinus*) 近交系育成、ならびに多様な実験動物確保のために非ネズミ亜科の *Phodopus* ハムスターからの実験用系統開発と、それらの有用性探索を行っている。*Phodopus* ハムスターは、従来実験動物として用いられてきたシリアンハムスターとは別属の小型のハムスターであり、実験動物として好適な種である事が判明しつつある。我々はすでに、この属のハムスターでは世界初となる近交系を確立し、生物学的基礎特性データの収集を行っている。現在さらに新たな近交系の育成、すでに確立した近交系を用いたコンジェニック系統の育成、疾患モデルの開発、さらなる生物学的基礎特性データの調査を行っている。

また、生化学講座第 2 との共同研究として、独自に育成した日本産野生マウス由来近交系の一つ; MSKR をドナー系統に用い、ポリアミンの負の調節因子; アンチザイム 1 遺伝子をノックアウトしたアリル (以下 AZ1⁻) をもつコンジェニック系統と、AZ1⁻ をもつ C57BL/6J 系統由来第 10 番染色体をもつコンソミック系統を作成した。これら遺伝的背景を変更した系統を用いて AZ1⁻ のヘテロ接合体同志から産子を得ると、それぞれ異なった AZ1⁻ ホモ接合体死亡率が観察されることから、この現象が生じさせる要因を現在探索中である。また、熱帯医学講座との共同研究としてアトピー性皮膚炎モデルマウスの改良を行っている。

V. 実験動物研究施設を利用する講座等との共同研究

本年度は ME 研究室、内科(循環器)、生化学 1&2、内科学(消化器・肝臓)・臨床検査医学、脳外科学、病理学、薬理学と以下の共同研究を行った。

1) 超音波照射による筋組織からの一酸化窒素の産生に関する研究 (ME 研究室)

2) G-CSF とレチノイン酸 (活性型ビタミン A) の併用投与による進行性心不全防止効果に関する研究 (内科・循環器)

3) ラジアルフロー型バイオリアクターによる人工肝の開発と応用に関する研究 (生化学 1&2、内科学・臨床検査医学、脳外科学、病理学、薬理学)。

「点検・評価」

解剖学第1と共同で製作したマウスの断面解剖アトラスは、三作目の解剖アトラスで、現在入手可能なマウスアトラスとして最高の出版物であると内外の実験動物関係者から称され、日本を含め内外15ヶ国で販売されている。さらにこれが発端となり、平成9年に国内で出版したラットアトラスが海外で注目され、この国際版の発行が決定し、現在その完成に努力している。

従来多用していたホルマリンガス薫蒸が病院や研究施設等の消毒に使用しづらい状況が生じている。一方、二酸化塩素は古くから滅菌消毒剤として知られていたが、短時間で分解不活化すること、殺菌濃度を得るためには、爆発事故の危険性が指摘されている高濃度発生からの希釈しか方法がないとされ、一般的に使用されなかった。我々は直接滅菌濃度を安全に発生させる方法の開発に成功し、現在その消毒・滅菌効果と安全性を検討している。

他教室との共同研究は、動物実験の経験を生かした協力により、毎年多くの成果が着実に生まれている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wada A, Kunieda T, Nishimura M, Kakizoe-Ishida Y, Watanabe N, Ohkawa K, Tsudzuki M. A nucleotide substitution responsible for the tawny coat color mutation carried by the MSKR inbred strain of mice. *J Hered* 2005; 96(2): 145-9.
 - 2) Iwaki T, Hayakawa T, Yokota S. Publishing the anatomic color atlas of the laboratory rat. *Exp Anim* 2004; 53(3): 183.
 - 3) Iwaki T, Minekawa T¹⁾, Minekawa M¹⁾ (¹TOKIWA KAGAKU KIKAI), Mori K²⁾, Aoyagi K²⁾ (²SANSEAL), Hano H. Bactericidal activities and safety of Chlorine Dioxide. *Exp Anim* 2005; 54(3): 211.
 - 4) Uchida Y, Koga A, Matsuyama A, Mochizuki S, Iwaki T. Combined administration of G-CSF and all trans retinoic acid (ATRA) prevents progression of heart failure by cardiomyogenesis. *Circ Journal* 2005; 69: 194.
 - 5) Nariai K, Ishinazaka T¹⁾, Suzuki K¹⁾, Uchiyama H¹⁾, Sato K¹⁾, Asano R¹⁾, Tsumagari S¹⁾, Yukawa M¹⁾, Kanayama K¹⁾ (¹Nihon Univ). Optimum dose of LH-RH analogue fertirelin acetate for the induction of superovulation in mice. *Exp Anim* 2005; 54: 97-9.
 - 6) 岩城隆昌, 今井那美, 柳沢 毅, 森 啓輔¹⁾, 青柳耕平¹⁾ (¹サンシール). 安定化二酸化塩素の消毒効果と安全性の検討. *実験動物と環境* 2004; 12(1): 54-8.
- ### III. 学会発表
- 1) 岩城隆昌, 早川敏之, 横田節子. 実験動物の断面解剖アトラス(ラット編)国際版の出版について. 第51回日本実験動物学会総会. 長崎, 5月.
 - 2) 成相孝一, 吉川哲矢, 宇賀英子, 湯本陽子, 馬橋康雄, 墨 誠, 光永真人, 高橋弘光線力学療法(PDT)による肝細胞癌のアポトーシス誘導と動物モデルを用いた治療効果. 第137回日本獣医学会. 藤沢, 4月.
 - 3) Nariai K, Yoshikawa T, Sumi M, Mitsunaga M, Mabashi Y, Takahashi H. Treatment of human hepatocellular carcinoma by intratumor laser irradiation using a novel photosensitizer, ATX-S10. US-DDW 2004. New Orleans, May.
 - 4) Koyama T, Yoshikawa T, Mitsunaga M, Sumi M, Nariai K, Takahashi H. Development of high sensitive method to direct sentinel-node (SN) of human gastric cancer *in vivo*. US-DDW 2004. New Orleans, May.
 - 5) 福本梨沙, 大野田晋, 渡辺 憲, 成相孝一. 虚血-再灌流障害が卵巣機能に及ぼす影響. 第30回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
 - 6) Nariai K, Fukumoto R, Onoto S, Watanabe K, Uchiyama H¹⁾, Kanayama K¹⁾, Sato K¹⁾ (¹Nihon Univ) Influence of ischemia-reperfusion treatment on ovarian functions. 第16回日本生殖免疫学会. 箱根, 10月.
 - 7) 成相孝一, 石川満寿英, 江口勝哉, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 小柳津研一¹⁾, 湯浅 真¹⁾ (¹東京理大). 活性酸素センシングシステムを用いた排卵期の卵巣におけるスーパーオキシドの検出. 第131回日本不妊学会関東支部会. 東京, 2月.
 - 8) 江口勝哉¹⁾, 石川満寿英¹⁾, 小林朋広¹⁾, 筒井 暁¹⁾, 豊田裕次郎¹⁾, 山口有朋¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 湯浅 真¹⁾ (¹東京理大). レドックス活性なポルフィリン電解重合膜を用いた活性酸素種の検出法の検討. 第85回日本化学会春季年会. 横浜, 3月.
 - 9) 石川満寿英¹⁾, 江口勝哉¹⁾, 小林朋広¹⁾, 筒井 暁¹⁾, 豊田裕次郎¹⁾, 山口有朋¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 湯浅 真¹⁾ (¹東京理大) 導電性鉄チオフリルポルフィリン重合膜を用いた活性酸素センサーの応答特性. 第85回日本化学会春季年会. 横浜, 3月.
 - 10) 和田あづみ, 西村正彦, 大川 清, 都築政起. *Phodopus* 属ハムスター由来近交系 PMI の発展-コ

ンジェニック系統 PMI-Y の育成。第 51 回日本実験動物学会。長崎，5 月。

- 11) 和田あづみ，斎藤三郎，池島宏子，石渡賢治，都築政起，渡辺直熙。MSKR マウスの IL4 産生量低値に関する遺伝的解析。日本遺伝学会第 76 回大会。吹田，9 月。
- 12) 和田あづみ，西村正彦，大川 清，都築政起。日本産野生マウス由来近交系 MSKR および MSKR. KK-A³ 系統に関する糖代謝異常モデルとしての検討。第 21 回日本疾患モデル学会総会。京都，9 月。
- 13) 渡辺直熙，和田あづみ，池島宏子，石渡賢治，斎藤三郎。MSKR マウスにおける Th2 免疫応答の遺伝支配。第 121 回成医学会総会。東京，10 月。

アイソトープ実験研究施設

教授：福田 国彦 放射線診断学
(兼任)
講師：吉田 幸夫 分子遺伝学

研究概要

I. 黄色ブドウ球菌に関する研究

野生株より突然変異率が $10^3 \sim 10^5$ 倍高い変異株をミュテーターという。我々は、黄色ブドウ球菌ミュテーターの分離を試みる過程で、ストレプトマイシン耐性 (Str) を獲得した株の約 1% が 42 度で生育できない温度感受性 (Tsp) 株であることを見いだした。10 株の Tsp 株が分離され、そのうち 2 株についてファージ 80 α を用いた形質導入を行ったところ、*str* と *tsp* は 8% の確率で同時に導入された。従って、両遺伝子は比較的近い場所に存在する別々の遺伝子であると推測された。ミュテーターの遺伝的背景としては、DNA 合成酵素や DNA 修復酵素の変異が考えられるが、*str* 遺伝子の本体であると推測される *rpsL* 遺伝子の近傍には、変異によりミュテーターとなることが知られている既知の遺伝子は存在せず、新規ミュテーター遺伝子の可能性がある。現在、*rpsL* 遺伝子の DNA 塩基配列の解析中である。

黄色ブドウ球菌の産生する表皮剥脱毒素 exfoliative toxin A (ETA) の遺伝子は、血清型 B のファージに担われている。*eta* 遺伝子の上流には *ETA^{exp}* 遺伝子が存在し、*eta* 遺伝子の発現を調節している。このため、*eta* 遺伝子のみが存在する場合、毒素の産生量は著しく低い。しかし、*ETA^{exp}* 遺伝子を共存させると、ETA を多量に産生ようになる。最近、*eta* 遺伝子を保有する血清型 A のファージが分離されたが、このファージの溶原菌は ETA を産生しなかった。そこで、ETA 変換ファージとして ϕ ZM-1、血清型 F のファージとして ϕ N315 を用いて DNA 組換えを行い、血清型 F の組換え型ファージの ETA 産生能を調べた。その結果、ETA の産生は見られず、血清型 F ファージが ETA 産生能を獲得する頻度は 10^{-5} 以下であると推測された。この値は、他の遺伝子を用いた組換え頻度がおよそ 2% であるのに比べ著しく低い。

黄色ブドウ球菌の保有する数種類の細胞壁結合型 fibronectin 結合因子のうち、FnBPA の欠損株を作成し、感染における FnBPA の役割を調べた。*fnbA* 欠損株は、温度感受性プラスミドを用いて、黄色ブ

ドウ球菌 SH1000 株の *fnbA* 遺伝子に薬剤耐性遺伝子を挿入することにより作成した。fibronectin を共存させた場合、*fnbA* 欠損株ではマウス腹腔より調製した炎症性マクロファージによる貪食が著しく低下した。fibronectin を結合した黄色ブドウ球菌は炎症性マクロファージの fibronectin 受容体 VLA-5 に認識され大量に貪食される事が判っているので、この結果は、この認識機構において FnBPA が重要である事を示唆する。また、*fnbA* 欠損株では繊維芽細胞、血管内皮細胞内への感染も顕著に減少したことから、FnBPA が細胞への菌の定着・侵入にも関与する事が明らかになった。

II. 放射線測定法

村田製作所により開発された高屈折率セラミックを媒体として用いて、低エネルギー β 線放出核種である ^{14}C のチェレンコフ測定を行った。高屈折率セラミック (大きさ: 25 mm \times 10 mm) で測定試料をはさみ、スタンドを用いて液シン用測定バイアル中に固定した場合、ガラスバイアルの方がポリエチレンバイアルを用いるよりも 20~30% 高い計数効率であった。また、セラミックの厚さは 0.9 mm よりも 0.4 mm の方が 3.5 倍高い計数効率を得られた。セラミックの密度 7.5 g/cm 3 から計算すると、チェレンコフ光の発生に必要なセラミックの厚さは 0.1 mm 以下であり、薄いセラミックを用いることによりチェレンコフ光子の吸収を抑え、計数効率が改善されると考えられる。

III. 環境微生物に関する研究

東京大学海洋研究所の研究調査船「淡青丸」における研究航海 KT-04-09 において、相模湾沖より海水・海底泥および魚・イカなどの生物から細菌を採取し、発光細菌を単離した。海洋性発光細菌の 16S rDNA の塩基配列を解析し、種の同定を行った。その結果、海洋環境中に *Vibrio harveyi*, *Photobacterium leignathi* の 2 種の発光細菌が存在することを確認した。

IV. 中性子放射化分析法による微量元素分析

中性子放射化分析法を用いた微量希土類元素の定量法を確立し、これをカンラン石 (San Carlos, Arizona, USA) の分析に適用した。約 100 mg の試料から ppt レベルの微量希土類元素 (La, Ce, Nd, Sm, Tb, Yb, Lu) を定量し、REE パターンを求めることができた。結晶粒の酸溶解により、軽希土類元素が特に表面に濃集していることを示し、これまで

天然試料で求められていなかったカンラン石結晶時の希土類元素濃度を推定した。

「点検・評価」

I. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素 (RI) を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。

従来の利用時間 7:00~24:00 に加えて、「24 時間使用申請書」を提出し、許可を受けることにより火、木曜日は翌朝まで使用が可能になり、利便性が向上した。本年度は 20 講座において 44 課題のもとに実験が行われた。施設の使用状況は、RI 搬入 68 件、使用量 2.75 GBq であった。(平成 16 年 4 月~平成 17 年 3 月)

労働安全衛生規則に定められた労働基準監督署長への施設の届け出を行った。また、電離放射線障害防止規則の規定に従い、電離放射線健康診断結果報告書を年 2 回提出するようになった。これにより、新施設の諸法令への対応がほぼ完了した。

II. 研究

1) 黄色ブドウ球菌とそのファージを材料に、細菌遺伝学の研究を学内外の研究者と共同で行っている。今年度はチャールストンでの学会に出席し、刺激を受けることができた。今後は、国外の研究者ともさらに積極的に交流を図りたい。

2) 我々の論文に対し、放射線計測法分野で定評ある教科書の著者より「画期的な成果であり、研究を継続して欲しい」との手紙を受け取った。高屈折率セラミックを用いた低エネルギー β 線放出核種のチェレンコフ測定をさらに発展させて行きたい。

3) 環境微生物に汎用可能な 16S rDNA を用いた種の同定法を確立した。これを用いて発光細菌の海洋環境中での分布調査を行う予定である。さらにこの手法を他の微生物に適用することも計画している。

4) 中性子放射化分析法を用いた極微量希土類元素分析法をカンラン石試料に適用し、従来得られなかったデータを得ることができた。これらのデータは、地球形成進化モデルにおける微量元素分配の考察に利用可能である。

III. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年 7 回実施し 151 名が受講した。16 講座 2 カリキュラム 97 名が放射線業務従事者として当施設に登録した。大学院共通カリキュラムにおいて RI 基礎技術の取得を目的とした実習を行い、2 コース 32 名が受講した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakurai S (Kohno Clinical Medicine Research Institute), Suzuki H (Hokkaido Univ), Hata T, Yoshizawa Y, Nakayama R, Machida K, Masuda S, Tsukiyama T. A novel positive regulatory element for exfoliative toxin A gene expression in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology* 2004; 150 (Pt 4) : 945-52.
- 2) Takiue M, Yoshizawa Y, Fujii H (Tokyo Medical and Dental Univ). Cerenkov counting of low energy beta-emitters using a new ceramic with high refractive index. *Appl Radiat Isot* 2004; 61 : 1335-7.
- 3) 箕輪はるか, 中性子放射化分析法に基づく小惑星天体中でのパラサイト隕石の進化に関する研究. *地球化学* 2004; 38(2) : 114.
- 4) 吉沢幸夫, 藤井張生(東京医科歯科大), 滝上 誠, 高屈折率透光性セラミックによる低エネルギー β 放出核種のチェレンコフ測定. *Radioisotopes* 2004; 53 (12) : 629-33.

III. 学会発表

- 1) 箕輪はるか, 吉沢幸夫. 海洋性バクテリアの調査・研究. 第121回成医会. 東京, 10月.
- 2) 吉沢幸夫, 滝上 誠, 藤井張生(東京医科歯科大). 高屈折率透光性セラミックによる低エネルギー β 放出核種のチェレンコフ測定. 第41回理工学における同位元素・放射線研究発表会. 東京, 7月.
- 3) 進士ひとみ, 関 啓子, 吉沢幸夫, 村井美代(埼玉県大), 田嶋亜紀子, 岩瀬忠行, 益田昭吾. アトピー皮膚炎局所から単離された黄色ブドウ球菌株OK1・OK11のfibronectin (FN) 結合性とmacrophage (M ϕ)の応答. 第49回ブドウ球菌研究会. つくば, 9月.
- 4) Yoshizawa Y, Hada E. Genetic crosses between ETA-converting phage ϕ ZM-1 and ϕ N315. 11th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections. Charleston, Oct.
- 5) 羽田枝美, 吉沢幸夫. ストレプトマイシン耐性かつ温度感受性となった黄色ブドウ球菌のStr遺伝子の解析. 第77回日本細菌学会総会. 大阪, 4月. [日細菌誌 2004; 59(1) : 95]

研 究 室

体 力 医 学 研 究 室

教 授：宮野 佐年 リハビリテーション一般
講 師：山内 秀樹 骨格筋の運動生理学

研 究 概 要

I. 骨格筋熱ショック蛋白質 70 に関する研究

廃用性筋萎縮や筋抵抗運動に対する熱ショック蛋白質 (HSP) 70 の発現変化と筋量変化との関係を異なる加齢段階で検討した。廃用によるヒラメ筋の最大張力と筋原線維蛋白含量の低下率を比較すると、4 カ月齢に比べて 10, 20 カ月齢で大きい傾向がみられた。等尺性抵抗運動は廃用による最大張力と筋原線維蛋白含量の低下を抑制したが、その抑制効果は加齢に伴い低下傾向を示した。廃用による HSP70 含量の低下率は 4, 10 カ月齢に比べ 20 カ月齢で少なかった。等尺性抵抗運動による HSP70 含量の低下抑制は 4, 10 カ月齢に比べ 20 カ月齢で顕著であった。筋萎縮や筋萎縮に対する運動の抑制効果の加齢差を HSP70 の発現変化のみでは説明できなかった結果から、HSP70 は筋量保持作用を示すものの、筋量調節に重要な役割を演じている PI3-Akt 経路など細胞内シグナル伝達系からの検討を要すると考えられた。

II. 加負荷式自発走運動による骨格筋適応

電磁制御方式によって回転車輪軸に任意の負荷が加えられる加負荷式自発運動装置内で 8 週間飼育したラット骨格筋の特徴を調べた。トレーニング期間中の回転車輪への加負荷は体重の 30% とした。運動群の足底筋では対照群に比べ筋量 (8.6%), CS 活性 (56%), β -HADH 活性 (57.6%) の増加がみられ、ミオシン重鎖 IIb の低値と IIa の高値を認めた。運動群のヒラメ筋は対照群に比べ 27.4% の筋量増加がみられたが、ミオシン重鎖分子種組成, CS, β -HADH 活性に対照群と差を認めなかった。以上の結果から、加負荷式自発走運動による骨格筋適応の特徴は筋肥大であることが示された。

III. 運動麻痺回復後の骨格筋の変化

ラットにおいて右感覚運動野にローズベンガル血栓を作成すると片麻痺がおこるが、Beam walking test により麻痺の程度を評価すると、血栓作成後約

10 日で回復する。この麻痺回復は神経回路の再構築により生じると考えられるが、回復過程における骨格筋の変化に関しては明らかではない。そこで、血栓作成から 3 週間後の麻痺肢の骨格筋の特徴を調べた。麻痺肢の腓腹筋と足底筋に重量変化はみられなかったが、ヒラメ筋では対照に比べて重量増加が認められた。組織化学的評価の結果、ヒラメ筋で type I 線維の横断面積の増加が認められたが、筋線維タイプ移行は認められなかった。したがって、麻痺回復に対して遅筋の機能増強が重要である可能性が示唆された。

IV. 摂食行動調節に対する自発運動の影響

脂肪細胞から分泌されるレプチンは視床下部弓状核 (ARC) のレプチン受容体に作用して摂食行動を抑制する。しかし、肥満者の多くは血中レプチン濃度が高値であるにも関わらず、摂食行動が抑制されず、レプチン抵抗性を呈している。習慣的な運動は体脂肪量を減少させ、血中レプチン濃度を低下させるが、ARC でのレプチンを介する摂食行動調節に与える影響について明らかでない。そこで、レプチン抵抗性肥満雄性 Wistar ラットに長期自発走運動を行い、ARC におけるレプチン受容体遺伝子発現を検討した。結果として、運動は血中レプチン濃度を減少させたが、摂餌量に変化はみられず、レプチン抵抗性を認めた。また、運動によって ARC のレプチン受容体遺伝子発現は減少した。この遺伝子発現に関与する血漿コルチコステロンやインスリン濃度に運動による変化はみられなかったが、エストロジオールとテストステロン濃度の上昇が確認された。したがって、運動は性ホルモン分泌上昇によりレプチン受容体遺伝子発現を抑制し、レプチンを介する摂食行動調節に影響している可能性が示唆された。

V. 運動後の疲労と免疫能低下回復に対する高炭水化物食の影響

近年、運動前・中のグルコース摂取が運動後の免疫低下を防ぐことが報告されており、運動後の免疫低下に対する栄養学的効果が示されつつある。しかし、運動後の疲労回復と免疫との関係についての検討はほとんどない。そこで、高炭水化物食が疲労困憊運動後の免疫応答と疲労回復に及ぼす影響をラットを用いて検討したところ、疲労困憊運動前 1 週間の高炭水化物食摂取は、運動後の免疫応答や疲労回

復には影響しないことが示唆された。

「点検・評価」

看護学科の体育実技と講義，第三看護専門学校の体育実技と教育キャンプ，医学科の医学総論 I 演習（1 学年）と研究室配属（3 学年）を担当し，学生教育に成果をあげた。また，医学科 1 年生学生生活アドバイザーとして学生にアドバイスした。学外との共同研究も積極的に実施し，成果を上げている。本年度の研究実績は原著論文 5，学会発表 12 であった。今後も研究成果の論文発表を継続するよう努力したいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Abo M, Suzuki M, Senoo A¹⁾, Miyano S, Yamauchi H, Yonemoto K¹⁾, Watanabe S¹⁾ (1Tokyo Metrop Univ Health Sci), Edstrom L (Karolinska Hosp). Influence of isoflurane concentration and hypoxia on functional magnetic resonance imaging for the detection of bicuculline-induced neuronal activation. *Neurosignals* 2004; 13(3): 144-9.
- 2) Kariya F¹⁾, Yamauchi H, Kobayashi K¹⁾, Narusawa M¹⁾ (1Inter Budo Univ), Nakahara Y (Tokyo Institute Technol). Effects of prolonged voluntary wheel-running on muscle structure and function in rat skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92: 90-7.
- 3) Abo M, Miyano S, Eun SS, Yamauchi H. Histochemical characterization of skeletal muscles in rats with photochemically-induced stroke. *Brain Inj* 2004; 18: 1017-24.
- 4) 山内秀樹, 三上俊夫 (日本医大), 刈谷文彦 (国武大), 木村真規 (共薬大), 宮野佐年. 筋萎縮に対する運動の抑制効果と熱ショック蛋白質 70 との関連性. *デサントスポーツ科学* 2004; 25: 191-6.
- 5) 山内秀樹, 小山照幸, 宮野佐年. 長期臥床による身体活動低減が活性酸素ストレスと抗酸化能力に及ぼす影響. *ビタミン E 研究の進歩* 2004; 11: 207-12.
- 2) Yamauchi H, Kariya F (Inter Budo Univ), Abo M, Miyano S. Effect of vitamin E supplementation on skeletal muscle atrophy induced by hindlimb unloading in young and old rats. *Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine* 2004. Kyoto, Apr.
- 3) 山内秀樹, 三上俊夫 (日本医大), 刈谷文彦 (国武大), 宮野佐年. 萎縮ラットヒラメ筋の熱ショック蛋白質 70 の発現に及ぼす加齢と等尺性抵抗運動の影響. 第 81 回日本生理学会. 札幌, 6 月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54 (S): 239]
- 4) 山内秀樹, 湊久美子¹⁾, 北村裕美¹⁾, 代谷陽子¹⁾ (1和洋女子大), 刈谷文彦 (国武大), 木村真規 (共薬大), 宮野佐年. 加負荷式自発運動による骨格筋適応の特徴. 第 59 回日本体力医学会. 大宮, 9 月. [*体力科学* 2003; 53 (6): 686]
- 5) 山内秀樹, 宮野佐年. 荷重条件の変化に対する骨格筋熱ショック蛋白質 70 の変化と加齢の影響. 第 121 回成医会総会. 東京, 10 月. [*慈恵医大誌* 2004; 119(6): 402]
- 6) Abo M, Yamauchi H, Yonemoto K¹⁾, Watanabe S¹⁾ (1Tokyo Metrop Univ Health Sci), Miyano S. Characterization of the early brain lesion in the rat evaluated by MRI and motor recovery using behavioral methods. *Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine* 2004. Kyoto, Apr.
- 7) 木村真規¹⁾, 篠崎智一¹⁾, 依田絵美¹⁾, 立石直人¹⁾, 塩田友栄¹⁾, 吉江文彦¹⁾, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭¹⁾ (1共薬大). 自発的長期間運動は Wistar ラットの視床下部弓状核における Ob-Rb 遺伝子を低下させるが, 過食性肥満モデル OLETF ラットではそのような減少は観察されない. 第 81 回日本生理学会. 札幌, 6 月. [*Jpn J Physiol* 2004; 54(S): 239]
- 8) 木村真規¹⁾, 篠崎智一¹⁾, 依田絵美¹⁾, 立石直人¹⁾, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭¹⁾ (1共薬大). 自発的長期間運動と視床下部弓状核における Ob-Rb 遺伝子発現の変化. 第 131 回日本体力医学会関東地方会. 東京, 7 月. [*体力科学* 2004; 53(5): 591]
- 9) 木村真規¹⁾, 篠崎智一¹⁾, 立石直人¹⁾, 依田絵美¹⁾, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭¹⁾ (1共薬大). レプチン抵抗性モデル Wistar ラットに対する長期間の自発運動は視床下部弓状核における Ob-Rb 遺伝子発現を減少させる. 第 59 回日本体力医学会. 大宮, 9 月. [*体力科学* 2004; 53(6): 636]
- 10) 北村裕美¹⁾, 湊久美子¹⁾ (1和洋女子大), 木村真規 (共薬大), 山内秀樹, 矢野博巳 (川崎医療福祉大). 高炭水化物食が疲労困憊運動後の LPS 刺激に対する TNF- α 産生および疲労回復に及ぼす影響. 第 59 回日本体力医学会. 大宮, 9 月. [*体力科学* 2004; 53(6): 718]

III. 学会発表

- 1) Yamauchi H, Mikami T (Nippon Med School), Kariya F (Interl Budo Univ), Abo M, Miyano S. Effect of isometric resistance exercise on atrophy and heat-shock protein 70 expression of the soleus muscle in hindlimb-unloaded rat. *Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine* 2004. Kyoto, Apr.

- 11) 依田絵美¹⁾, 篠崎智一¹⁾, 立石直人¹⁾, 木村真規¹⁾, 山内秀樹, 柴崎敏昭¹⁾ (1共薬大). 動脈硬化症モデルハムスターにおける脂質代謝改善とアディポネクチン分泌の変化. 第59回日本体力医学会. 大宮, 9月. [体力科学 2004; 53(6): 746]
- 12) 木村真規¹⁾, 立石直人¹⁾, 篠崎智一¹⁾, 依田絵美¹⁾, 吉江文彦¹⁾, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭¹⁾ (1共薬大). 過食性肥満モデル OLETF ラットの アディポサイトカイン分泌に及ぼす運動療法および食事療法の比較. 第25回日本肥満学会. 大阪, 9月. [肥満研究 2004; 10: 209]

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: 豊島 裕子 神経内科・ストレス科学

研究概要

I. 微小重力環境における体液分布の変化に関する生理学的研究

宇宙環境利用に関する公募地上研究として以下の研究を行った。

健康男性6名を被験者(25.3±3.4歳)として, 6° head-down bed rest による模擬微小重力環境に6時間暴露した時の体液分布の変化を観察した。また, 6名のうち5名に対し, 航空機による微小重力実験を行い, 体液分布の変化を観察した。体液分布は, インピーダンス法により胸部, 腹部, 大腿部, 下腿部の4部位を連続測定した。

胸部の体液はベッドレスト開始直後より増加し30分で約5%増加し, その後その値で安定した。腹部, 大腿部の体液はベッドレスト直後より減少し, 30分で約5%減少し, その後ほぼその値で安定した。

下腿部の体液はベッドレスト2時間目まで減少し続け, 約15%減少した後はほぼその値を維持した。以上のことよりベッドレストにより腹部以下の体液は胸部方向へ移動していることが推測できる。また, 胸部, 腹部, 大腿部の体液はベッドレスト後ほぼ30分で安定するのにに対し, 下腿部の体液量の変化が安定するまでには約2時間を要した。

航空機実験では, 座位にて体液分布の測定を行った。連続して記録したデータより, 各パラボリックフライトでの1G, 高G, μ G, 高G, 1Gの安定した箇所約10~15秒間のインピーダンス値および重力値の平均を求めた。重力値の平均は1G, 1.8G, 0G, 1.6G, 1Gとなった。胸部の体液は, 最初の高Gで減少, μ Gで増加, 次の高Gで減少し, 1Gで元に戻った。腹部および下腿部の体液は, 最初の高Gで僅かに増加, μ Gで減少し, 次の高Gでは腹部は僅かに増加, 下腿部は僅かに減少し, 1Gでは元のレベルに戻った。今回の航空機実験での体液分布の測定は座位で行ったため, 大腿部は床面に水平になり, 大腿部の体液量の変化は見られなかった。

以上の結果より, ベッドレストによる模擬微小重力および航空機による短時間の微小重力暴露により腹部以下の体液は胸部より上へシフトすることが示

唆された。

II. 90日間の6度ヘッドダウンベッドレストによる身体組成の変化

健康なコーカシアン成人男性25名を対象群、運動負荷群、薬剤投与群の3群に分け、90日間の6度ヘッドダウンベッドレストによる模擬微小重力実験をフランスで行った。その間、生体インピーダンス、身長、体重の変化を測定し、体液量、体脂肪率、推定筋肉量の変化を観察した。またDXA法(二重エネルギーエックス線吸収測定法)による測定結果と比較検討し生体インピーダンス法による身体組成計測の有用性を検討した。

上半身の体液量は、対象群と運動群はベッドレスト開始直後に増加し、ベッドレスト期間中増加したままであった。ベッドレスト後、回復期では1週間ほどでベッドレスト前値に戻った。下半身の体液量は、対象群と運動群はベッドレスト開始直後に減少し、ベッドレスト期間中減少したままであった。薬剤投与群の、上半身および下半身の体液量は対象群、運動群より変化は少なかった。

脂肪率は、対象群と運動群はベッドレスト中増加したが、薬剤投与群には変化が見られなかった。

推定筋肉量は、全ての群がベッドレスト中低下した。

インピーダンス法により求めた体脂肪率と筋肉量の値の信頼性を検討するためにDEXA法で求めた値とインピーダンス法により算出した値との相関を調べた。

その結果、脂肪率にはDEXA法とインピーダンス法に0.615の相関があり、筋肉量に関しては0.853と高い相関が見られた。

III. ストレス科学

ストレス曝露とストレス関連疾患発症の関係を研究している。健康人に暗算負荷、鏡映描写試験などで人為的にストレスを負荷し、それに対する身体反応を①我々が開発した指尖容積脈波を応用した自律神経機能測定法②事象関連電位P300を用いて定量的に測定し、ストレス耐性の個体差を評価する研究を行った。

「点検・評価」

本年度はベッドレスト実験と航空機実験で得られたデータを解析した。また、フランスで行った国際共同ベッドレスト研究のデータについて解析処理を行った。上記研究成果に対し学会発表は行っている

が、データ解析に時間がかかり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6年生の社会医学II、3年生の社会医学I、臨床疫学II、症候学演習、研究室配属、2年生の臨床疫学I、基礎医科学II、1年生の臨床疫学I(コンピュータ演習)などの講義および実習を担当した。また、看護学科、慈恵看護専門学校、慈恵青戸看護専門学校、慈恵第三看護専門学校の1,2年生の講義を担当し、生理学、情報科学、公衆衛生学、コンピュータ演習の講義・演習を行った。教育面に関しては教育成果をあげていると思われる。

このほかに、医学科1,2年生の学生生活アドバイザーとして学生と会食し、学校生活、学業などについて話し合いを行った。

社会的活動としては、日本宇宙航空環境医学会の事務局として、学会運営、事務、会計、学会誌編集などの作業を行い、学会に対する貢献をした。また、平成16年11月に開催された第50回日本宇宙航空環境医学会総会の総会会長を栗原敏教授が務め、向井千秋宇宙飛行士をシンポジストに迎え盛會裡に終わった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 清野哲也, 鈴木政登, 須藤正道, 横田邦信. 運動療法による降圧効果出現機序の解明—Force-Arterial pressure 応答定量化装置の開発—. デザントスポーツ科学2004; 25: 103-12.
- 2) 豊島裕子. 内科系産業医が現場で出会った精神疾患. 心身医2004; 44(6): 433-41.
- 3) 山田浩史¹⁾, 平山俊和²⁾, 杉原 浩³⁾, 矢崎直子¹⁾, 高橋洋一¹⁾ (¹⁾聖マリアンナ医科大学, 豊島裕子. 散乱光粒子測定装置を用いた脳梗塞急性期の血小板自然凝集に関する検討. 脳卒中2004; 26(2): 364-70.
- 4) 豊島裕子, 中村晃士, 西岡真樹子, 清水英佑. 某アパレル企業のメンタルヘルスの現状と対策, およびその効果. 産業衛誌2004; 47(2): 70-8.

III. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 江口 晃(新潟こぼり病院). 健康診断で親子二代にわたり記録した心電図におけるQT時間の遺伝的素因に関する疫学的検討. 第101回日本内科学会講演会. 東京, 4月. [日内会誌2004; 93(Suppl): 215]
- 2) 豊島裕子, 藤本義隆, 小池正嘉, 瀧澤玲央, 栗原 敏. 情動ストレス負荷による事象関連電位P300潜時の短縮. 第45回日本神経学会総会. 東京, 5月. [臨神経2004; 44(12): 1050]

- 3) 豊島裕子, 津久井充広(西東京警察病院), 栗原 敏. タイプ A 行動パターンにおける大腸内視鏡検査侵襲. 第 8 回日本適応医学会. 福島, 6 月. [適応医 2004; 8(1): 43]
- 4) 豊島裕子, 遠藤陽一, 宇高 潤, 栗原 敏. 3 次元加速度計で測定した日常動作および運動による消費熱量, 生活習慣病の関連. 第 59 回日本体力医学会大会. さいたま, 9 月. [体力科学 2004; 53(6): 826]
- 5) 豊島裕子, 遠藤陽一, 栗原 敏. 全身振動の自律神経系におよぼす影響. 第 57 回日本自律神経学会総会. 長崎, 10 月.
- 6) 豊島裕子, 藤本義隆, 小池正嘉, 瀧澤玲央, 栗原 敏. ストレス負荷事象関連電位の反応パターン. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会. 東京, 11 月. [臨神生 2004; 32(5): 570]
- 7) 豊島裕子. 指尖容積脈波を応用した非侵襲的ストレス耐性評価法. 第 20 回日本ストレス学会学術総会. 横浜, 11 月. [ストレス科 2004; 19(2): 115]
- 8) 須藤正道. (シンポジウム) 日本の宇宙航空医学 50 年のあゆみとこれから—日本宇宙航空環境医学会の場合—. 第 50 回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11 月. [宇宙航空環境医 2004; 41(4): 182]
- 9) 須藤正道, 多田 章(宇宙航空研究開発機構), 杉山由樹(木戸病院), 野村泰之¹⁾, 肥田和恵¹⁾(¹⁾日本大学), 栗原 敏. 微小重力環境における手動制御特性の変化に関する研究. 第 50 回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11 月. [宇宙航空環境医 2004; 41(4): 162]
- 10) 肥田和恵¹⁾, 野村泰之¹⁾, 五十嵐眞¹⁾, 須藤正道, 多田 章(宇宙航空研究開発機構), 杉山由樹(木戸病院), 鳴原俊太郎¹⁾(¹⁾日本大学). 6 時間ベッドレスト実験における視運動性眼振および後眼振の適応動態. 第 50 回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11 月. [宇宙航空環境医 2004; 41(4): 163]
- 11) 多田 章(宇宙航空研究開発機構), 須藤正道, 杉山由樹(木戸病院), 野村泰之¹⁾, 肥田和恵¹⁾(¹⁾日本大学). Bed Rest 実験および航空機実験による重力変化に伴う手動制御特性の変化. 第 50 回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11 月. [宇宙航空環境医 2004; 41(4): 164]
- 12) 杉山由樹(木戸病院), 須藤正道, 多田 章(宇宙航空研究開発機構), 野村泰之¹⁾, 肥田和恵¹⁾(¹⁾日本大学). 航空機実験による重力変化に伴う模倣運動の制御精度. 第 50 回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11 月. [宇宙航空環境医 2004; 41(4): 165]
- 13) 須藤正道, 関口千春, 渡辺友紀子(宇宙航空研究開発機構). 90 日間の 6 度ヘッドダウンベッドレストによる身体組成の変化. 第 50 回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11 月. [宇宙航空環境医 2004; 41(4): 179]
- 14) Tada A (JAXA), Sudoh M, Sugiyama Y (Kido

Hosp), Nomura Y (Nihon Univ). Microgravity effect on manual control function in bed rest and parabolic flight experiments. 24th International Symposium on Space Technology and Science. Miyazaki, June. [Proceeding of the 24th International Symposium on Space Technology and Science 2004; 920-5]

V. その他

- 1) Ohira Y, Nomura T, Kawano F, Sudoh M, Ishihara A. Resoinse of Hoffman-reflex in human soleus to gravity and/or fluid shift. J Gravit Physiol 2004; 9(1): 129-30.
- 2) Tada A, Sudoh M, Sugiyama Y, Nomura Y. Microgravity effect on manual control function in bed rest and parabolic flight experiments. Proceeding of the 24th International Symposium on Space Technology and Science 2004; 9: 20-5.

医学教育研究室

室長・教授：	川村 将弘 (薬理学第1・第2)	医学教育学
専任・国領分室長・教授：		
	木村 直史 (薬理学第2)	医学教育学
専任・教授：	福島 統 (解剖学第1)	医学教育学
兼任・助教授：	伊坪真理子 (内科学(消化器・肝臓))	医学教育学
兼任・助教授：	柏木 秀幸 (外科学)	医学教育学
兼任・助教授：	川村 哲也 (内科学(腎臓・高血圧))	医学教育学
兼任・助教授：	尾上 尚志 (脳神経外科学)	医学教育学
兼任・講師：	柵山 年和 (臨床腫瘍部)	医学教育学
兼任・講師：	畝村 泰樹 (外科学)	医学教育学
兼任・講師：	松島 雅人 (内科学(総合診療部))	医学教育学
兼任・講師：	佐々木英樹 (内科学(循環器))	医学教育学
兼任・講師：	鷹橋 浩幸 (病理学)	医学教育学
兼任・講師：	古谷 伸之 (内科学(総合診療部))	医学教育学

研究概要

平成11年4月1日に教学委員長を室長に医学教育研究室が新設され、学内公募により専任・兼任教員が2年任期で任命された。平成13年度に任期3年で新たに教員が公募され、14名の教員が任命された。平成14年4月に、木村直史教授が医学教育研究室国領分室長として、さらに病理学講座から鷹橋浩幸講師が加わった。平成16年度に任期3年で教員の公募があり、現体制になった。医学教育研究室はカリキュラム構造の複雑化に伴い、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、膨大化する教育業務をサポートする専門機関として設置されている。主な業務は、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(医学教育セミナー、FD、学内説明会など)の実施、④ 学外実習支援、⑤ OSCE実施支援、⑥ テュートリアル教育支援、⑦ 学内外での大学説明、⑧ 文部科学省、厚生労働省、医学教育振興財団、全国医学部長病院長会議、私立医科大学協会などからの医学教育関係資料の分析。上記公募書類

に記載されている業務以外に、⑨ 教育関係補助金の獲得、⑩ 教育関係システムの開発、⑪ 共用試験実施機構への協力、⑫ 国家試験OSCE研究班、国家試験コンピュータ研究班(厚生労働科研究費)への協力、⑬ 私立医科大学協会、全国医学部長病院長会議、日本医学教育振興財団への協力などの学外業務が追加されてきている。

I. 家庭医実習の新設

昭和61年に開設された選択科目「家庭医実習」を5年次コース臨床医学II(臨床実習)内の必修ユニットに改変した。

II. 医療の安全管理と倫理ワークショップ

平成16年1月から附属4病院で開催されている医療の安全管理と倫理ワークショップを平成16年度は、① 4月17日(附属病院)、② 5月15日(青戸病院)、③ 6月26日(第三病院)、④ 7月17日(柏病院)、⑤ 8月7日(附属病院)、⑥ 9月18日(附属病院)、⑦ 10月16日(青戸病院)、⑧ 11月20日(附属病院)、⑨ 12月11日(第三病院)、⑩ 1月15日(柏病院)、⑪ 2月19日(附属病院)の計11回開催した。

III. 医学教育関係の研究内容

1) 国家試験OSCEトライアルに係る研究：厚生労働科学研究として、国家試験OSCE導入のためのトライアルを行い、得られたデータの解析を行った。その成果は医学教育学会に発表しただけでなく、報告書冊子として全国医学部に配布した(平成16年度厚生労働科学研究「OSCEトライアルの実施等医師国家試験の改善にかかる研究」)。

2) 国家試験のコンピュータ化の研究：厚生労働科学研究として国家試験をコンピュータ化する基礎的研究を行った。従来の「紙と鉛筆」の試験と「コンピュータ試験」とでどのような受験者回答パターンの違いがあるかを検討するため、平成16年度は5大学でトライアルを行った。(平成16年度厚生労働科学研究費医療技術評価総合研究事業「医師国家試験コンピュータ化に関する研究」)。

3) 英国GKTの卒業試験OSCEの調査：平成16年6月に英国キングス大学医学部(GKT)の卒業試験OSCEのオンサイト調査を行い、わが国との医学教育の違いについてまとめた。

IV. 学内ワークショップ、オープンキャンパスなど

- 1) 慈恵医大家庭医実習指導医ワークショップ: 6月27日
- 2) 学生会主催慈恵祭ワークショップ「医学生に求められるもの」: 10月31日
- 3) 第29回東京慈恵会医科大学FD「OSCE評価者とレーニング」12月11日
- 4) オープンキャンパスでの講演: 9月4日, 10月2日
- 5) 高校生への大学説明: 11月9日(沖縄県立球陽高等学校), 11月10日(山形県立米沢興譲館高等学校), 12月8日(大分県立杵築高等学校)

V. 共用試験モニターおよび外部評価者

1. 共用試験実施機構モニター

福島は下記の共用試験 CBT, OSCE にモニターとして派遣された。① 平成16年9月4日 島根大学医学部共用試験 OSCE モニター, ② 平成17年1月8日 獨協医科大学共用試験 OSCE モニター, ③ 平成17年2月1日 大分大学医学部共用試験 CBT モニター, ④ 平成17年2月22日 山梨大学医学部共用試験 OSCE モニター, ⑤ 平成17年3月15日 熊本大学医学部 CBT モニター, ⑥ 平成17年3月18日 岩手医科大学 OSCE モニター, ⑦ 平成17年3月25日 香川大学医学部 OSCE モニター,

2. 共用試験 OSCE 外部評価者

伊坪は下記の共用試験 OSCE に外部評価者として派遣された。① 平成16年12月19日 日本大学医学部 OSCE 外部評価者

VI. 学外での教育関係講演

下記の学外教育講演を行った。① Capability を育てる。21世紀 COE プログラム九州大学大学院医学研究院・医学教育講座講演会「21世紀医学教育の道」4月9日。福岡, ② 東邦大学医学部教育ワークショップ(第13回「MCQ作成技術向上のためのワークショップ」)5月29日。東京, ③ 関西医科大学「医科客観試験(CBT共用試験)問題作成のためのワークショップ」6月28日。守口市, ④ 共立薬科大学FD講演「全国医学部・歯学部が参加する共用試験とは一わが国の医療者教育の方向性」6月29日。東京, ⑤ 埼玉県立循環器・呼吸器病センター「医療安全管理研修会: 医療安全管理一チームワーキングの視点から」7月1日。埼玉, ⑥ 福井大学医学部「医科客観試験問題(共用試験 CBT 医学系試験問

題等)作成のためのワークショップ」7月2日。福井市, ⑦ 京都大学医学部FD講演「共用試験とは一その目的と意義」7月9日。京都, ⑧ 第17回医学教育指導者フォーラム「第3回共用試験医学系 OSCE トライアルの結果報告」7月23日。⑨ 金沢医科大学ワークショップ「参加型臨床実習のあり方」8月6日。⑩ 文部科学省平成16年度文部科学省臨地実習責任者研修「専門職人材育成論II」8月19日。千葉大学看護学部, ⑪ 山形大学医学部ワークショップ「良い問題と悪い問題の実例」2004年8月21日, 「共用試験が目指すもの」8月22日。⑫ 川崎医科大学「医科客観試験問題作成のためのワークショップ」10月23日。⑬ あはき教育研究懇話会「医学教育におけるコアカリキュラムの導入の背景と現状」11月27日。⑭ 第31回医学教育者のためのワークショップ(富士研)「医療安全管理一慈恵医大病院でのワークショップ」12月7日。⑮ 関東甲信越地区盲学校理療科教員研修会「専門職業職教育におけるコアカリキュラムについて一医学教育を例に一」12月9日。⑯ 第5回熊本大学医学部ワークショップ「テュートリアル教育実施プランニング」12月25日, 26日。⑰ 第31回理学療法士・作業療法士養成施設等教員講習会(医療研修推進財団)11月11日, 12日, 18日。⑱ 金沢医科大学医療安全に関する講演会「異職種間コミュニケーション一医療の安全管理への試み」2月23日。金沢医科大学病院, ⑲ 自衛隊中央病院医療安全に関する講演会「異職種間コミュニケーション一医療の安全管理への慈恵医大の試み」3月1日。自衛隊中央病院, ⑳ 日本大学医学部「PBL テュートリアルワークショップ一事例の作り方」3月19日。日本大学医学部

VII. 大学説明・入試説明など

1. 大学ガイダンス: ① 7月8日。駿台予備校市谷校舎, ② 7月8日。駿台予備校四谷校舎, ③ 8月11日。駿台予備校市谷校舎, ④ 8月11日。駿台予備校四谷校舎, ⑤ 9月19日。平成16年度全国医科歯科薬科大学進路相談会, ⑥ 9月26日。平成16年度全国医科歯科薬科大学進路相談会: 大阪, ⑦ 10月22日。北九州予備校小倉駅校, ⑧ 10月28日。駿台予備校大宮校, ⑨ 11月25日。駿台予備校横浜校

「点検・評価」

医学教育研究室は、全国医学部の中では比較的早い時期に医学教育の専門ユニットとして発足したが、国立大学の法人化にともない、多くの医学部で医学教育ユニットが立ち上がっている。平成15年度

までは学内の講座横断的授業の支援が中心であったが、平成16年度は文部科学省、厚生労働省、共用試験実施機構、全国医学部長病院長会議、私立医科大学協会、日本医学教育振興財団などの学外での活動が中心となってきている。学内では、教育関係補助金獲得のための業務や医療の安全管理と倫理ワークショップのように、大学や病院の他部署との業務が増大している。今後は、医学教育研究室が卒前教育、卒業後・生涯教育でどのような役割を担っていくべきか検討していく必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 柵山年和, 福島 統, 山崎洋次. 海外選択制臨床実習の効果と問題点. 医教育 2004; 35(2): 105-9.
- 2) 仁田善雄, 奈良信雄, 石田達樹, 福島 統, 斎藤宣彦, 福田康一郎, 高久史麿, 佐藤達雄(共用試験実施機構). 第1回共用試験 CBT トライアルの統計解析. 医教育 2004; 35(2): 111-8.
- 3) 畝村泰樹, 石橋由朗, 山崎洋次, 福島 統. 卒業生による診療参加型臨床実習の評価. 医教育 2004; 35(3): 213-8.
- 4) 福島 統. 東京慈恵会医科大学多目的 IT 化小グループ演習室 (OSCE センター). 大学教育と情報 2004; 13(1): 23-6.
- 5) 柵山年和, 福島 統. 在宅ケア実習について. 癌と化療 2004; 31(Suppl 1): 204-7.
- 6) 仁田善雄, 前川真一, 柳本武美, 前田忠彦, 吉田素文, 奈良信雄, 石田達樹, 福島 統, 斎藤宣彦, 福田康一郎, 高久史麿, 麻生武志(共用試験実施機構). 項目反応理論を用いた第1回共用試験医学系 CBT の統計解析. 医教育 2005; 36(1): 3-9.
- 7) 奈良信雄, 斎藤宣彦, 倉本 秋, 後藤英司, 中島宏昭, 福島 統, 堀内三郎, 吉岡俊正, 仁田善雄, 石田達樹, 麻生武志, 福田康一郎, 高久史麿(共用試験実施機構). 全国共用試験 CBT 問題作成向上に対する学内講習会の効果. 医教育 2005; 36(1): 11-6.
- 8) 福島 統. 教育評価への新しい試み. 大学評価研究 2005; 4: 34-9.
- 9) 福島 統. Computer-based Testing (CBT). 医図書館 2005; 52(1): 11-3.
- 10) 石橋由朗, 鈴木 裕, 畝村泰樹, 山崎洋次, 矢永勝彦, 福島 統. 食道癌に対するビジュアルクリニカルパスの試み. 第36回日本医学教育学会大会. 高知, 7月. [医教育 2004; 35(Suppl): 71-2]
- 11) 福島 統, 飛内峰和, 綱川ルリ子, 南波 勉, 小松一祐. 慈恵医大総合試験システム—Web-based Training—への道一. 平成16年度大学情報化全国大会. 東京, 9月.
- 12) 福島 統. (シンポジウム) Capability を育てる教育学会学術大会. 新潟, 7月.
- 3) 福島 統. (特別講演) 医学教育の方向性—Capability を育てる—. 日本医学英語教育学会第7回学術集会. 東京, 7月.
- 4) 福島 統, 阿部好文, 犬塚裕樹, 大滝純司, 大野良三, 倉本 秋, 斎藤宣彦, 田辺政裕, 津田 司, 出口寛文, 中島宏昭, 伴信太郎, 藤崎和彦, 吉田一郎, 吉田素文, 畑尾雅彦(厚生労働科研). 2003 Advanced OSCE (東京, 大阪, 九州) トライアルの概要. 第36回日本医学教育学会大会. 高知, 7月. [医教育 2004; 35(Suppl): 37]
- 5) 犬塚裕樹, 阿部好文, 大滝純司, 大野良三, 倉本 秋, 斎藤宣彦, 田辺政裕, 津田 司, 出口寛文, 中島宏昭, 伴信太郎, 福島 統, 藤崎和彦, 吉田一郎, 吉田素文, 畑尾雅彦(厚生労働科研). 2003 Advanced OSCE 大阪 トライアルにおける評点データの解析. 第36回日本医学教育学会大会. 高知, 7月. [医教育 2004; 35(Suppl): 37-8]
- 6) 寺尾俊哉, 吉田素文, 仁田善雄, 奈良信雄, 石田達樹, 福島 統, 阿部好文, 山崎洋次, 高久史麿, 麻生武志(共用試験実施機構). 共用試験 OSCE 医学系第2回 トライアルの評点データ解析の報告. 第36回日本医学教育学会大会. 高知, 7月. [医教育 2004; 35(Suppl): 64]
- 7) 吉田素文, 福島 統, 田辺政裕(共用試験実施機構). 共用試験 OSCE の公平性の確保に関する検討. 第36回日本医学教育学会大会. 高知, 7月. [医教育 2004; 35(Suppl): 66]
- 8) 奈良信雄, 斎藤宣彦, 倉本 秋, 後藤英司, 中島宏昭, 福島 統, 堀内三郎, 吉岡俊正, 仁田善雄, 石田達樹, 麻生武志, 福田康一郎, 高久史麿(共用試験実施機構). 全国共用試験 CBT 問題作成向上に対する学内教育者講習会 (FD) の効果. 第36回日本医学教育学会大会. 高知, 7月. [医教育 2004; 35(Suppl): 70]
- 9) 仁田善雄, 前川真一, 柳本武美, 前田忠彦, 奈良信雄, 石田達樹, 福島 統, 斎藤宣彦, 福田康一郎, 高久史麿, 麻生武志(共用試験実施機構). 項目反応理論を用いた共用試験医学系 CBT トライアルの解析. 第36回日本医学教育学会大会. 高知, 7月. [医教育 2004; 35(Suppl): 70-1]

III. 学会発表

- 1) 福島 統. (特別講演) 医療系教育における統合型カリキュラム. 薬学教育フォーラム 2004. 東京, 6月.
- 2) 河田英司, 一戸達也, 石井拓男, 井出吉信, 下野正基, 荒木孝二, 福島 統(共用試験実施機構). 共用試験 CBT で総括的評価は可能か. 第23回日本歯科医学

—社会の変化に対応する医師の養成—第22回産業医科大学学会総会、北九州、10月。

- 13) 福島 統。(パネル・ディスカッション) Capability を育てる教育: 基礎医学教育の責任。第110回日本解剖学会総会・全国学術集会。富山、3月。[解剖誌2005; 80(Suppl): 57]

IV. 著 書

- 1) 福島 統. 呼吸器系(症例5-6, 17, 38-40, 46, 50). 阿部好文, 福田康一郎監訳. 臨床実習へのステップアップ: 臨床症例から基礎を学ぶ. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2004. p. 23-36, 96-102, 213-30, 264-69, 287-92.
- 2) 古谷伸之, 石橋由朗, 福島 統. 日本でのPBLチュートリアルの実例—東京慈恵会医科大学. 吉田一郎, 大西弘高編著. 実践PBLチュートリアルガイド. 東京: 南山堂, 2004. p. 125-50.

V. その他

- 1) 福島 統. 巻頭言: 医学教育での学習評価について. 医学振興2004; 58: 2-3.
- 2) 2004年度厚生労働科学研究「OSCEトライアルの実施等医師国家試験の改善に係る研究」分担研究「国家試験OSCEトライアルの実施に係る研究」2004 Advanced OSCE シンポジウム報告書. 2005.
- 3) 2004年度厚生労働科学研究「OSCEトライアルの実施等医師国家試験の改善に係る研究」分担研究「国家試験OSCEトライアルの実施に係る研究」2004 Advanced OSCE (研修医レベル) 東京トライアル報告書(第15回医学教育セミナーとワークショップにて実施). 2005.
- 4) 平成15年度～平成16年度科学研究費補助金(特別研究促進費(1))研究成果報告書「共用試験正式実施に向けての医歯学教育システム開発と学習到達度評価法確立の調査研究(課題番号15800004)」平成17年3月(研究代表者 奈良信雄 東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センター教授). 2005.
- 5) 平成14年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))研究成果報告書「看護系大学生の知識・問題解決能力に関わるコンピュータを利用した評価システムの開発(課題番号14370808)」平成17年3月(研究代表者 川村佐和子 東京都立保健科学大学保健科学部教授). 2005.

スポーツ医学研究室

助教授: 河野 照茂 スポーツ外傷・障害, リハビリテーション

講 師: 白石 稔 スポーツ外傷・障害

研究概要

1985年10月, 現在のスポーツ医学研究室がスポーツ外来部として開設以来, 一貫して下記の研究を行っている。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, 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の子どもたち, そして4) 女子の競技選手の4群である。

1) 大学アメリカンフットボール選手の6年間の体力の推移について検討した。6年間で膝伸展筋力, 体幹屈曲筋力, 足関節外返し筋力が増加した。高校, 大学陸上長距離選手の股関節筋力と競技成績の関連について検討し, 股関節外転筋力が優れている選手の記録がよいことがわかった。また, 大学陸上長距離選手のエクセントリックとコンセントリック筋力について検討し, エクセントリック筋力の評価が必要であること, コンセントリック筋力に対するエクセントリック筋力の値が低い選手にスポーツ障害の発生が多い傾向であることを報告した。高校・大学陸上長距離選手の血液性状について検討し, 高校, 大学ともにフェリチンが低下している選手が多いことを報告した。Jリーグクラブにおける医学管理では, 医師が中心となり, それぞれの医療スタッフの役割分担を確立すること, 選手の自己管理法を習得させることが重要であると報告した。さらに, Jリーグ所属選手の外傷・障害後のリハビリテーションの問題点について検討した。日本サッカー代表チームの年間を通しての医事活動について報告した。スポーツ選手の足関節不安定症の効果的リハビリテーション方法, 肉離れのリハビリテーション, サッカー選手の頭頸部障害について報告した。

2) 中高年については, 24時間マラソン後に, 遊離型トリプトファンが増加し中枢性疲労が惹起されることを報告した。

3) 12歳以下のナショナルトレーニングセンターに参加した発育期サッカー選手の外傷・障害について調査した。約半数が何らかの疼痛を訴えながら練習を続行していることが明らかになり, 練習時間や指導者への啓蒙が必要であることが分かった。

発育期サッカー選手に対する日本サッカー協会の安全対策の取り組みについて報告した。

4) 女子ではバレリーナにおこった膝蓋骨疲労骨折についてMRI検査の有用性について報告した。また、今年度も日本女子サッカー代表選手の栄養摂取状況について報告した。

5) その他として高所環境が生体に及ぼす影響について調査した。2年間で3回計4回の8,000m以上の登頂に成功した登山家の骨塩、体脂肪量、除脂肪組織量について検討した。高所登山後では筋力の低下に伴い除脂肪組織量の減少が見られたが、これらの変化には個人差がみられた。海外遠征時の健康管理について報告した。スポーツにおける突然死の予防対策を検討し、日本サッカー協会の指針を作成した。

「点検・評価」

競技選手に対しては、プロサッカー選手の外傷・障害やリハビリテーションについての研究が実施できた。発育期のスポーツでは継続して外傷・障害についての調査が実施できた。女子についてはサッカー選手と栄養に関する研究を行った。特殊環境下での研究では、高所環境が生体に及ぼす影響について骨塩、体脂肪、除脂肪組織の研究が実施できた。しかしながら、今後のスポーツ医学の研究で重要な部分を占めると考えられる中高年の健康づくりに関する研究は実施できなかった。次年度は、高齢化社会に伴う中高年と健康についての研究を実施したいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Aoki H, Kohno T, Yatabe K. Head and neck injuries in football. Sports Medical Journal, Asian Football Confederation 2004; 3: 2-4.
- 2) 河野照茂. 下腿の肉離れの適切な応急処置, 治療法, 再発防止について. 臨スポーツ医 2004; 21(3): 286-9.
- 3) 河野照茂. 肉離れの慢性期の治療. 臨スポーツ医 2004; 21(10): 1145-50.
- 4) 河野照茂. 肉離れのリハビリテーション. Med Rehabil 2004; 45: 1-6.
- 5) 酒井健介, 深川史麻, 杉浦克己, 小田治男, 諸川 玄, 河野照茂, 青木治人. サッカー女子日本代表選手の栄養摂取状況. 日臨スポーツ医会誌 2004; 12(3): 521-7.
- 6) 青木治人, 河野照茂, 森川嗣夫. スポーツ時の心臓突然死とその予防, 日本サッカー協会の場合. 救急医療ジャーナル 2004; 12: 17-9.
- 7) 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. 高所登山後の骨塩, 体脂肪量, 除脂肪組織量の変化. 体力科学 2004; 53(6): 798.
- 8) 中村 豊, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 河野照茂. 大学アメリカンフットボールチーム6年間の体力の変化. 体力科学 2004; 53(6): 809.
- 9) 中島幸則, 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中村 豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の股関節筋力. 体力科学 2004; 53(6): 808.
- 10) 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 今西昭雄, 平井徳幸, 中島幸則, 中村 豊, 阿部美弥子, 渡辺雅之(東学大), 井上明宏(東医歯大), 小堀悦孝(藤沢市保健医療センター), 鈴木政登, 町田勝彦, 塩地 出(シノテスト). 長時間持続運動は中枢性疲労(脳疲労)をもたらすか? 体力科学 2004; 53(6): 873.
- 11) 白石 稔, 河野照茂, 熊澤祐輔, 中島幸則, 佐藤美弥子, 中村 豊, 川崎勇二(中央学院大学). 男子陸上長距離選手の下肢筋力特性. 体力科学 2004; 53(6): 663.
- 12) 白石 稔. プロサッカークラブにおける医学管理の要点. 日整外スポーツ医会誌 2004; 24: 28.
- 13) 白石 稔. プロスポーツ選手の下肢外傷・障害のリハビリテーションと問題点. Med Rehabil 2004; 45: 22-33.
- 14) 白石 稔, 河野照茂, 中島幸則, 佐藤美弥子, 中村豊, 熊澤祐輔. 陸上長距離選手の遠心性筋力と障害の関連性について. 日臨スポーツ医会誌 2004; 12: s84.
- 15) 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. 大学, 高校男子陸上長距離選手の血液性状. 日臨スポーツ医会誌 2004; 12: s110.
- 16) 中島秀彰(福岡歯大), 三好敢太(鹿児島大), 白石稔, 河野照茂¹⁾, 青木治人¹⁾(¹日サ協会). サッカー・ナショナルトレーニングセンター U-12におけるスポーツ障害調査. 日臨スポーツ医会誌 2004; 12: s100.
- 17) 森川嗣夫¹⁾, 青木治人¹⁾, 河野照茂¹⁾, 宮川俊平¹⁾, 関純¹⁾(¹日サ協会), 白石 稔. サッカー協会における安全対策の取り組み. 日整外スポーツ医会誌 2004; 24: 30.
- 18) 清水邦明¹⁾, 加藤晴康¹⁾, 諸川 玄¹⁾, 大沼弘幸¹⁾, 奥山涼子¹⁾, 稲福全人¹⁾, 青木治人¹⁾(¹聖マ大), 森川嗣夫²⁾, 白石 稔, 河野照茂²⁾, 早川直樹²⁾, 並木麿去光²⁾(²日サ協会). サッカー日本代表チームにおける医事活動. 日整外スポーツ医会誌 2004; 24: 30.
- 19) 北井里実, 福田国彦, 河野照茂, 白石 稔. Stress Fracture of Patella in a Woman Athlete. 画像医学誌 2004; 23: 39-42.
- 20) 中島秀彰(福岡歯大), 三好敢太(鹿児島大), 白石稔, 河野照茂¹⁾, 青木治人¹⁾(¹日サ協会). サッカー・ナショナルトレーニングセンター U-12(九州地区)に

おける医事報告.九州・山口スポーツ医・科学研究会誌 2005; 17: 66-8.

III. 学会発表

- 1) 白石 稔, 河野照茂, 熊澤祐輔, 中島幸則, 佐藤美弥子, 中村 豊, 川崎勇二(中央学院大学). 男子陸上長距離選手の下肢筋力特性. 第 59 回日本体力医学会大会. 大宮, 9 月.
- 2) 中村 豊, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 河野照茂. 大学アメリカンフットボールチーム 6 年間の体力の変化. 第 59 回日本体力医学会大会. 大宮, 9 月.
- 3) 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 今西昭雄, 平井徳幸, 中島幸則, 中村 豊, 阿部美弥子, 渡辺雅之(東学大), 井上明宏(東医歯大), 小堀悦孝(藤沢市保健医療センター), 鈴木政登, 町田勝彦, 塩地 出(シノテスト). 長時間持続運動は中枢性疲労(脳疲労)をもたらすか? 第 59 回日本体力医学会大会. 大宮, 9 月.
- 4) 中島幸則, 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中村 豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の股関節筋力. 第 59 回日本体力医学会大会. 大宮, 9 月.
- 5) 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. 高所登山前後の骨塩, 体脂肪量, 除脂肪組織量の変化. 第 59 回日本体力医学会大会. 大宮, 9 月.
- 6) 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. 大学, 高校陸上長距離選手の血液性状. 第 15 回日本臨床スポーツ医学会. 大阪, 10 月. [日臨スポーツ医学会誌 2004; 12: S110]
- 7) Shiraishi M. Condition deteriorating factors of J-league professional football players. 1st International Football Medicine Congress. Munich, June.
- 8) 白石 稔. プロサッカークラブにおける医学管理の要点. 第 30 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 東京, 7 月. [日整外スポーツ医学会誌 2004; 24: 28]
- 9) 森川嗣夫¹⁾, 青木治人¹⁾, 河野照茂¹⁾, 宮川俊平¹⁾, 関純¹⁾ (日サ協会), 白石稔. サッカー協会における安全対策の取り組み. 第 30 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 東京, 7 月. [日整外スポーツ医学会誌 2004; 24: 95]
- 10) 清水邦明¹⁾, 加藤晴康¹⁾, 諸川 玄¹⁾, 大沼弘幸¹⁾, 奥山涼子¹⁾, 稲福全人¹⁾, 青木治人¹⁾ (聖マ大), 森川嗣夫²⁾, 白石 稔, 河野照茂²⁾, 早川直樹²⁾, 並木麿去光²⁾ (日サ協会). サッカー日本代表チームにおける医事活動. 第 30 回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 東京, 7 月. [日整外スポーツ医学会誌 2004; 24: 30]
- 11) 白石 稔, 河野照茂, 中島幸則, 佐藤美弥子, 中村豊, 熊澤祐輔. 陸上長距離選手の遠心性筋力と障害の関

連性について. 第 15 回日本臨床スポーツ医学会. 大阪, 10 月. [日臨スポーツ医学会誌 2004; 12: S84]

- 12) 中島秀彰(福岡歯大), 三好敢太(鹿児島大), 白石稔, 河野照茂¹⁾, 青木治人¹⁾ (日サ協会). サッカー・ナショナルトレーニングセンター U-12 におけるスポーツ障害調査第 15 回日本臨床スポーツ医学会. 大阪, 10 月. [日臨スポーツ医学会誌 2004; 12: S100]
- 13) 中島秀彰(福岡歯大), 三好敢太(鹿児島大), 白石稔, 河野照茂¹⁾, 青木治人¹⁾ (日サ協会). サッカー・ナショナルトレーニングセンター U-12 (九州地区) における医事報告. 第 17 回九州・山口スポーツ医・科学研究会. 福岡, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 河野照茂. 慢性足関節不安定症. 青木治人編. 実践アトラスでわかるスポーツ外傷・障害診療マニュアル. 東京: 全日本病院出版会, 2004. p. 247-53.
- 2) 河野照茂. 海外遠征時の健康管理. 日本体育協会指導者育成専門委員会スポーツドクター部会監修. スポーツドクター研修マニュアル(応用科目). 東京: 文光堂, 2004. p. 192-5.

健康医学センター

センター長 和田 高士

助教授：和田 高士 健康医学
助教授：恩田 威一 周産期医学
(産婦人科学より出向)
助教授：宮本 幸夫 放射線診断学
(放射線医学より出向)
講師：前田 俊彦 糖尿病
(糖尿病・代謝・内分泌内科より出向)
講師：尾尻 博也 放射線診断学
(放射線医学より出向)

研究概要

I. 健康習慣と動脈硬化

健康医学センターでは、「一無・二少・三多」の健康標語を提唱している。一無とは無煙つまりタバコを吸わない。二少とは、少食、少酒で、食事と飲酒量は少なめにする。三多とは、多動、多休、多接である。多動とは多く動くつまり身体活動量は多くする。多休とは多く休むつまり、睡眠、休息、仕事をしない休日日数は多く取り、心身ともに疲労をためない。多接とは、趣味を実践する、社会ネットワークに参加するなどにより多くの人や物に接してストレスを発散し、創造的な人生を送ることである。これらの6つの健康習慣をより多く実践することが、身体にどのような影響を及ぼしているのかを研究している。昨年度に引き続き東邦大学臨床生理機能学研究室との共同により、健康習慣と動脈硬化の関係の調査研究を行ってきた。東邦大学附属病院で動脈硬化の定量的検査である大動脈脈波速度を受けた者に対して、調査用紙を用いて、上記の6つの健康習慣の実践状況を調べた。脈波速度でプラーク（動脈硬化病変）の存在を調べた。大動脈脈波速度値は加齢により上昇するため、年齢別に基準値を設定し、この基準値との差異を調査した。「一無・二少・三多」の6つの健康習慣のうち、4種類以上実行している群では基準値より -0.38 ± 1.19 m/s、3種類以下しか実行していない群では基準値に比べ -0.10 ± 1.09 m/sであった。多実践群は少実践群に比べ年齢基準値との差異が有意に大きく低値であった ($p=0.0045$)。つまり6つの健康習慣の実践が動脈硬化を予防していることが立証された。

II. 肥満による健康障害

肥満度を表わす指標は、身長と体重から算出するBMI値が一般的であるが、近年内臓脂肪蓄積の指標となるウエスト周囲径が注目されている。内臓脂肪は多種類の生理活性物質を分泌し、血圧上昇、脂質代謝異常、糖代謝異常を引き起こす。内臓脂肪の蓄積度を正確に診断するにはX線CT検査が必要であるが、簡易法としてウエスト周囲測定が日本肥満学会で推奨されている。

人間ドック受診者13,693名を対象としてウエスト周囲径を増加させる生活習慣は何かを検討した。その結果、男性では食事量過多(オッズ比2.6-3.1)、早食い(1.6-1.9)、動物性脂肪過多(1.4-1.7)などの食事に関係する要因が強かった。ウエスト周囲径を減少させている要因は歯磨き習慣(0.7-0.8)、定期的運動(0.8-0.9)であった。一方女性では家族関係良好が負の要因として特徴的であった(肥満研究10:282-286)。

III. 糖尿病リスクシミュレーション

日立製作所との共同研究により、糖尿病発症の定量的評価を開始した。本研究は、生活者が健康診断結果を通して、糖尿病に罹患しないようにする教育的コンピュータソフトの開発である。家族歴、飲酒などのライフスタイル、血糖検査値など10項目の医学情報から今後6年以内に糖尿病発症率を算出するリスクシミュレーションを開発している。

IV. ライフスタイル問診

日本総合健診医学会の分科会としてライフスタイルに関する問診検討委員会のメンバーとなり、健康日本21の実践、生活習慣病予防を視野にいたれた問診票作製を行った。

V. セルフメディケーション

医療費高騰の抑制の一つとして、軽症な段階でのあるいは重症化の予防には「自らの健康は自らが守る」というセルフメディケーションという考えは、予防医療として重要な位置を占める。このセルフメディケーションを推進すべく、セルフメディケー

ション推進協議会生活改善対策委員会として研究してきた。その研究成果を「セルフメディケーションで治す未病145」(じほう社)から出版した。

VI. 平均赤血球容積(=MCV)・ γ -GTP・質問紙法による飲酒量指標

健康日本21はエタノール量20g/日の飲酒を勧めている。過量飲酒者はしばしば過小申告をするため、MCV・ γ -GTPの検査値から飲酒指導を適切に行えるかを検証した。対象は人間ドック受診者6,989名である。MCVは男女ともに、 γ -GTPは男性で飲酒量の増加に伴い増加した。男性の適正飲酒量(エタノール量150g/週)に見合うMCVは92fL/L、 γ -GTPは40IU/L、女性のそれ(エタノール量50g/週)に見合うMCVは90fL/L、 γ -GTPは17IU/Lであった(Health Evaluation and Promotion, 31: 6-10)。

「点検・評価」

昨年の本点検・評価では、「impact factorがゼロという厳しい状況を反省しなくてはならない。来年度はこの点を改善する。」と記述した。残念ながら2004年3月までには達成できなかったが、現在印刷中のものでimpact factorを有するものが2篇あり、実現しえたと考えている。

学外共同研究として、昨年に引き続き東邦大学医学部と、さらに今年は日立製作所中央研究所との共同研究が開始された。また、学会活動として、日本総合健診委員会のライフスタイル把握のための問診検討委員会、日本人間ドック学会の学術図書委員会のメンバーとなり、学術面での協力を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 和田高士, 福元 耕, 常喜真理, 吉澤祥子, 中崎 薫, 橋本博子, 栗栖敦子, 浦島允佳, 池田義雄(タニタ体重科学研究所). 肥満者の生活状況 22の生活要因による解析. 肥満研 2004; 10: 282-6.
- 2) 和田高士, 福元 耕, 藤代健太郎(東邦大学). 日本人のための健康習慣「一無・二少・三多」. 循環器医 2004; 12: 235-40.
- 3) 深田薫里, 櫻井尚子, 和田高士. ウェスト周囲径に影響を及ぼす生活習慣は何か? 日未病システム会誌 2004; 10: 67-8.
- 4) 尾尻博也. 頭蓋顔面領域悪性腫瘍神経周囲進展の画像診断. 日医放会誌 2005; 65(増刊): S89.
- 5) 尾尻博也. 頸部嚢胞性疾患の画像診断と臨床. 日医

放会誌 2004; 64: S433.

- 6) 谷口幹太, 根本昌実, 杉浦健太郎, 新家 秀, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫, 菅野啓一, 林 良寛, 田嶋尚子, 衛藤義勝. 糖尿病腎症合併妊娠の1出産例. Diabetes J 2004; 32: 45-8.
- 7) 尾尻博也. 上顎洞炎の画像診断 治療法決定に必要な画像情報. 日画像医誌 2005; 23: 24.
- 8) 野澤幸代, 肥留間理枝子, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 恩田威一, 落合和徳, 田中忠夫. 児頭蓋内未熟奇形腫の1例. 日産婦東京会誌 2004; 53: 528-31.
- 9) 尾尻博也. 頭蓋顔面領域悪性腫瘍における神経周囲進展の画像診断. 日頭頸顔会誌 2004; 20: 39-40.
- 10) 西岡真樹子, 白濱 淳, 佐久間亨, 吉田 哲, 谷口郁夫, 望月正武, 福田国彦. 心臓CTとしてのマルチスライスCTの臨床的位置づけについて. 日医放会誌 2005; 65(増刊): S325-6.
- 11) 杉浦健太郎, 野澤幸代, 肥留間理枝子, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 新生児子後からみた早期発症の妊娠中毒症および発育遅延児の適切な Termination 時期. 日妊娠高血圧症会誌 2004; 12: 181-2.
- 12) 西岡真樹子, 佐久間亨, 佐野浩斎, 宇都宮一典, 縣俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者の冠動脈硬化症をもたらす危険因子について MDCTによる冠動脈石灰化指数との対比. 日医放会誌 2004; 64: 288-93.
- 13) 石橋健一, 岡 瑞穂, 峰谷正博, 前田俊彦, 田嶋尚子. グァバ茶(蕃爽麗茶)とボグリボース(ベイスン)の食後過血糖抑制効果の比較検討. プラクティス 2004; 21: 455-8.
- 14) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 井坂 剛, 荏原 太, 阿久津寿江, 染谷泰寿, 坂本敬子, 相原一夫, 吉澤祥子, 山崎博之, 畑 章一, 成宮 学, 前田俊彦, 横山淳一, 池本 卓, 縣 俊彦, 阪本要一, 清水英佑, 田嶋尚子. グリベンクラミド/グリクラジドからグリメピリドへの至適変更量とその効果の検討. 糖尿病 2005; 48: 159-64.
- 15) 田嶋敏秀(慈誠会病院), 田嶋 恵, 田嶋敏樹, 田嶋富美子, 田嶋敏久, 恩田威一. 母体血クワトロテストがスクリーン陽性を示した胎児69, XXXの1例. 日産婦神奈川会誌 2004; 41: 19-22.

II. 総 説

- 1) 和田高士. ライフスタイルと肥満予防戦略「一無・二少・三多」の効果. からだの科学 2005; 241: 45-8.
- 2) 恩田威一, 和田誠二, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 田中忠夫, 左合治彦, 北川道弘. 産科編 妊娠・診察一初期

から中期 母体血清マーカー検査は日本人のダウン症などの診断に有用性はあるか？ 周産期医 2004；34：68-73.

- 3) 尾尻博也. 頭部・頭頸部 頭頸部疾患. 診断と治療 2004；92：1561-70.
- 4) 宮本幸夫, 佐久間亨, 白川崇子, 中田典生, 入江健夫, 福田国彦. 超音波検査の最近の進歩. 外科 2004；66：1390-7.
- 5) 宮本幸夫. 超音波診断の進歩 3次元超音波診断. 日医放会誌 2004；64：S397-8.
- 6) 尾尻博也. 若年性血管線維腫 (juvenile angiofibroma) の画像所見と臨床. 展望 2004；47：188-0.
- 7) 尾尻博也. 中耳, 側頭骨. 臨画像 2004；20：666-85.
- 8) 尾尻博也. 膿性咽頭後リンパ節炎及び咽後膿瘍の画像所見と臨床. 耳鼻展望 2004；47：328-30.
- 9) 佐久間亨, 西岡真樹子, 福田国彦循環器疾患の画像診断 CTを中心に, 呼吸と循環 2004；52：517-21.
- 10) 佐久間亨, 福田国彦. マルチスライス CT Sensation 16の臨床応用. 映像情報 Med 2004；36：66-72.

III. 学会発表

- 1) 和田高士. 九味半夏湯加減方の脂質代謝異常の改善効果. 第11回日本未病システム学会. 大宮, 1月.
- 2) 和田高士. 九味半夏湯加減方の降圧作用の有効性. 第11回日本未病システム学会. 大宮, 1月.
- 3) 和田高士. 九味半夏湯加減方の肥満改善の有効性. 第11回日本未病システム学会. 大宮, 1月.
- 4) 福元 耕, 和田高士, 常喜真理, 前田俊彦, 橋本博子, 小田 彩. 早食いと身体計測データとの関連. 第11回日本未病システム学会. 大宮, 1月.
- 5) 福元 耕, 和田高士, 常喜真理, 前田俊彦, 橋本博子, 小田 彩. 早食いと生活習慣病との関連. 第11回日本未病システム学会. 大宮, 1月.
- 6) 寒河江京子, 和田高士, 一里塚敏子, 近藤敏江, 田崎雅子, 堂満憲一. 心拍数の基準範囲設定と心拍数の増加に影響を及ぼす生活習慣. 第11回日本未病システム学会. 大宮, 1月.
- 7) 藤代健太郎(東邦大学), 和田高士, 榎谷直司, 林 京子, 宮坂 匠. 一無二少三多の健康標語は大動脈硬化度を改善するか. 第101回日本内科学会講演会. 東京, 4月.
- 8) 藤代健太郎(東邦大学), 和田高士. 健康標語一無二少三多と大動脈脈波速度. 頸動脈壁厚との関係. 第36回日本動脈硬化学会総会. 福岡, 7月.
- 9) 松平 透, 西村理明, 佐野浩斎, 井坂剛, 荏原 太, 阿久津寿江, 染谷泰寿, 坂本敬子, 相原一夫, 吉澤祥子, 山崎博之, 川上 哲, 成宮 学, 前田俊彦, 横山淳一, 池本 卓, 阪本要一, 清水英佑, 田嶋尚子. グリベンク

ラミド/グリクラジドからグリメピリドへの至適変更量とその効果の検討. 第47回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 和田高士. セルフメディケーションで治す未病 145. 東京：じほう, 2004.
- 2) 和田高士. 肥満・やせの評価 フォローの仕方. 日本総合健診医学会. 総合健診ハンドブック. 第2版. 東京：中外医学社, 2005. p. 66-73.
- 3) 和田高士. どの統計手法を用いるとよい？ 縣 俊彦. 基本医学統計学. 第4版. 東京：中外医学社, 2004. p. 245-6.

V. その他

- 1) 菱沢利行, 堀 三郎, 和田高士, 樫原英俊. 健診におけるライフスタイル把握のための問診検討委員会. 総合健診 2004；31：770-1.
- 2) 和田高士. 定期健康診断・健診データの読み方と事後措置. 慈恵医師会産業医研修会. 東京, 7月.
- 3) 和田高士. 生活習慣病を防ぐ一食事と疾病の関係から食生活のあり方を考える. 千葉県平成16年度健康づくり教室. 柏, 2月.
- 4) 和田高士. 高血圧. 東京都平成16年度生活習慣改善推進事業講習会. 東京, 2月.

医 学 科 国 領 校

人文・社会科学

日本語教育

助教授：野呂幾久子 医療コミュニケーション

研究概要

I. 医療コミュニケーション分析法 (RIAS) の研究

平成 16 年度は米国 Johns Hopkins Univ, School of Public Health に留学し、医療コミュニケーション分析方法“RIAS (The Roter Method of Interaction Process Analysis)”の習得および研究を行った。RIAS は上記大学の Dr. Debra Roter によって開発された分析法で、現在欧米で最も汎用されている。これを習得するとともに、日本の医療コミュニケーション研究に応用する方法について研究した。

II. 米国医学部における医療コミュニケーション教育の研究

留学中、Johns Hopkins Univ School of Medicine, Harvard Medical School, Drexel Univ College of Medicine における医学生を対象としたコミュニケーション教育を視察し、日本の医学教育への応用可能性について検討した。

III. 米国 Providence Hosp における患者教育・医療者教育の研究

また Providence Hosp において、糖尿病患者に対する患者教育、看護師を中心とした医療スタッフへの研修を視察・研究した。

「点検・評価」

上記のうち、特に医療コミュニケーション分析法 (RIAS) の研究に関しては、日米の文化・言語の差異を考慮してオリジナルに数点の改変を行い、「RIAS 改訂版」を作成した。これにより、今後日本での医療コミュニケーション研究に寄与できるものとする。

研究業績

VI. 著 書

- 1) 野呂幾久子, 患者中心の医療への転換—医療サービ

スにおける患者向けの文章の分析—, 片桐恭弘, 片岡邦好. 講座 社会言語学会 5: 社会・行動システム. 東京: ひつじ書房, 2005. p. 128-40.

法 学

教授：村上 義和 イタリア法史学

研究概要

I. イタリアにおける生命倫理と法

本研究は、イタリアにおける医学 (生物医学) や生物工学の急速な展開と、そのもとで展開される生命倫理、職業倫理、医の倫理に関する論争を介して、それらの基本的原理を析出しようとするものである。

本年度は、Codice di Deontologia medica の歴史的経緯、システムと役割及び具体的分析とまとめが行われた。

II. イタリアにおける政教分離主義

近代憲法の原理の一つに政教分離主義があるが、イタリアにおいては、1984 年のコンコルダート (Concordato) によってカトリックは国教ではなくなるものの、イタリア王国憲法 (1848 年) からイタリア共和国憲法 (1948 年) に至るまで同宗教は国教と位置づけられた。

本研究は、イタリアの歴史的位相において、政教分離の問題を解明しようとするものである。

「点検・評価」

I. イタリアにおける生命倫理と法に関する諸原理を、共和国憲法および実定法に存在する規範においてはじめて明らかにするとともに、問題点と課題を提起し得た。

II. カヴール (Cavour) が下院演説において表明した定式「自由な国家の中の自由な教会 libera Chiesa in libero Stato」(1861 年) の分析を介して、国家統一期における政教分離主義 separatismo と国家統制主義 giurisdizionalismo の実態とその歴史的意義をあきらかにした。

外国語系

英語

助教授：小原 平 英語視聴覚教育，英語史
助教授：藤井 哲郎 英語コミュニケーション教育，英語学習教材の分析と開発

研究概要ならびに点検・評価

I. 英語視聴覚教育・英語史 (小原)

15世紀英国のマーガレットパストンの書簡に関するグラフィロジーの研究を引き続き行い、リーズ大学における国際中世学会2004において、Nederlands Instituut voor Wetenschappelijke InformatiedienstenのDr. Karina H. van Dalen-OskamとともにOLD TEXTS, NEW METHODSというタイトルのセッションを開催した。彼女とのデジタル画像を用いたマニスクリプト分析，およびテキストのXML化の2点に関する意見，情報交換を引き続き行い，同じく中世の私的書簡集である*The Cely Letters*のコーパス作成にこの成果を応用した。この経過はカラマズーでの国際中世学会2005のセッションで発表する予定である。

II. 英語コミュニケーション教育，英語学習教材の分析と開発 (藤井)

A. 英語コミュニケーション教育

将来医療に携わる学習者にとって，チームで働き，他者とコミュニケーションを図ろうとする態度，及び技能の習得は必須である。また英語をクラスルームで学ぶ条件下では，他の学習者と協働することで，個人で学ぶ時よりも学習効果を高められるとされている。そこで，独自に開発した，協働学習を基にした英語教授法の実践とその効果について，シンガポールの教育省協賛の国際共同学習研究学会にて発表した。

B. 英語学習題材の分析と開発

1. 英語はことばであり，何らかのコンテンツを伝える道具として使われる。また，ことばと文化は切り離せないものであり，ことばを学ぶことは文化をも同時に学ぶことを意味する。ではどんな文化が英語教材を通じて唱道されているのだろうか。もっとも普及している国際コミュニケーション(English for International Communication)の教科書，すなわちTOEIC TEST向けの大学教科書を比較対照

し，そこに発見された文化的バイアスについて，大学英語教育学会で発表した。

2. 英語専攻でもなく文化系でもない学生，または英語を苦手にさえ感じている大学生が一最小限の文法知識と，英語の音を聞き取る技能と，日常会話でよく使われるフレーズと，教養を含んだ名言と名文一を習得することを目標にした，大学英語演習向けの教科書「英語コミュニケーションの基礎」を開発，執筆した。

両者ともに，ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) Ohara O. Re-Examination of the Amanuenses of Margaret Paston: Using the digital images of graphemes of the letters. International Medieval Congress 2004. Leeds, July.
- 2) Fujii T. Learning to cooperate and communicate through game-format classroom: a method of teaching foreign language for college students. The International Association for the Study of Cooperation in Education (IASCE). Singapore, June.
- 3) Fujii T. What is a de facto approach to English for "International" Communication? An analysis of TOEIC textbooks. 第43回大学英語教育学会全国大会. 名古屋, 9月.

IV. 著書

- 1) Fujii T. *Fist Things First-Essential English Elements for College Students*. Tokyo: Macmillan Languagehouse, 2004.

ドイツ語

助教授：白崎 嘉昭 詩的リアリズムの文学，シラー研究，能とドイツ文学

研究概要

I. 詩的リアリズムの文学

従来からの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，汎ヨーロッパ的概念としての《リアリズム》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を継続中。

II. 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、もっぱらゲーテ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。

III. 能とドイツ文学

我が国の伝統文化として、もっとも強固な様式と高度な芸術性を備えた演劇形式である能は、またその抽象的性格から、西欧世界にも直接関与しうる普遍的性格も内在させている。この点に関して従来は、主に近代フランス演劇との相関が論じられ、また実際に創作活動においても、ポール・クローデルおよび W.B. イエイツらに、能との密接な関わりを示す、優れた作品が生み出されてきた。しかし、そうした直接的体験に基づく成果と並んで、たとえば Brecht の教育劇、また Hofmannsthal における世界演劇の理念などに明らかなように、ドイツ演劇においても能との密接な関係が見て取られる。ここで私は、バロック演劇と能との関連について、構造的比較を通じて考察を試みてみたいと考えている。

「点検・評価」

研究状況にかんしては、I, II について既に数年間におよぶプロジェクトの一応の成果が、論文集ならびに翻訳の形で公刊をみている。III は今後2カ年以内に、成果を発表する予定。ドイツ語教育にかんしては、英語教育との差異化を念頭に置きつつ、言語習得の根幹に立ち返った実践を目指したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 白崎嘉昭. いわゆる「新正書法」についての疑問. Brunnen 2004; 430: 9-12.

自然科学系

数 学

教 授: 鈴木 暁之 代数学, 統計学, 数学教育

研究概要

I. 統計教育

統計学の二つの項目の指導法を提案した。一つは不偏分散と不偏推定値の理解に関することであり、もう一つ小標本の場合の 2×2 分割表による検定に関することである。

1. コンピュータソフトであるエクセルでの実験により、学生は不偏分散の平均が母分散に等しいことを困難なくできると思われる。

合成関数 $\text{int}(\text{rand}() * 100) + 1$ を 10 回実行し、二つの分散 var と varp を得る。この手順を 200 回繰り返し、 var 達の平均と varp 達の平均を比較すれば、学生は前者が後者より母分散をよく近似することを理解することができる。

2. 二つの比率の同一性の検定と二つの変数の独立性の検定を同時に指導するのが有益である。これらは母比率に関する十分統計量の応用とみなされる。

すなわち、この方法は次の事実に依存する。

- (1) $X_1 \sim B(N_1, p)$, $X_2 \sim B(N_2, p)$ でこれらは互いに独立と仮定する。このとき、 $X_1 + X_2$ は p に関する十分統計量である。

- (2) 確率変数 $(X_1, X_{12}, X_{21}, X_{22})$ が多項分布 $M(N, p_1 q_1, p_1 q_2, p_2 q_1, p_2 q_2)$ にしたがうとする、このとき、 $X_{11} + X_{12}$ は p_1 に関する十分統計量であり、さらに、条件 $X_{11} + X_{12} = N_1$ のもとでの条件つき確率分布について、 $X_{11} + X_{21}$ は q_1 に関する十分統計量である。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 鈴木暁之, 福田賢一 (首都大学東京). 2×2 分割表による検定は 2 つある. 2004 年度数学教育学会秋季例会. 札幌, 9 月. [数学教育学会誌 (臨時増刊)]
- 2) 鈴木暁之. 不偏分散の指導について. 2005 年度数学教育学会春季年会. 東京, 3 月. [数学教育学会誌 (臨時増刊)]

物 理 学

助教授：佐藤 幸一 生物物理学
講 師：加園 克己 統計物理学

教育・研究概要

教育：医学科の「自然科学入門」「生命の物理学」「生命基礎科学実習」「コンピュータ演習アドヴァンス(加園)」, 看護学科の「物理学(実習を含む)」を担当。

研究：

I. リン脂質膜

リン脂質多重層膜を二価カチオン含有水溶液に分散させ、温度変化させると表面電位が変化する。電位に影響を与える主因はイオンの膜への結合定数の変化と思われる。その原因として考えられる、分子の構造変化と膜構造変化との対応関係を検討している。また、二つの装置間の換算式、イオン濃度が溶液の誘電率および粘性係数へ与える影響等を検討している。

II. 短冊形液晶分子の相転移のシミュレーション

液晶分子の体積一定モンテカルロシミュレーションを行った。剛体相互作用を仮定し、液晶相転移を調べた。球を 5×2 個ならべ、短冊形分子とした。分子濃度を変えてシミュレーションを行い、等方液体相、ネマチック相、スメクチック相、2軸性スメクチック相が現れることを確認した。

「点検・評価」

教育：医学科の「生命の物理学」では、物理受験者と非受験者の差が前期に目立ったが、再試験後に目的のレベルに達した。講義内容の事前提示、講義内容のプリント化、演習問題の改良等を試みた。また、テキストも生命や医学との関連性を記しているものを次年度は使用する。看護科の「物理学」では、選択者が16名と多く、工夫を要した。

研究：

I. 電気泳動法による表面電位を決定するときにおく仮定により解析結果が異なる。整合性のある仮定を提唱するよう努力したい。

II. 液晶分子の数値的研究を始めたばかりである。対象は複雑な分子で、研究の歴史も長い。今後、長期的に取り組む必要がある。

研 究 業 績

I. 学会発表

- 1) Ono I (Housei Univ), Kasono K. Investigations on biaxial liquid crystal phase of rectangular molecules by numerical simulation. Abstracts of IUPAP 22nd International Conference on Statistical Physics. Bangalore, July.
- 2) 小野いく郎(法政大), 加園克己. 短冊形液晶分子の相転移のシミュレーション. 日本液晶学会. 名古屋, 10月.
- 3) 加園克己, 小野いく郎(法政大). 短冊形分子の液晶相転移のシミュレーション II. 日本物理学会. 青森, 9月.
- 4) 小野いく郎(法政大), 加園克己. 短冊型分子の液晶相転移のシミュレーション. 日本物理学会. 福岡, 3月.

VI. 著 書

- 1) 佐藤幸一. 脂質膜チューブの形成. 形の科学会編. 形の科学百科事典. 東京: 朝倉書店, 2004. p. 127-9.
- 2) 佐藤幸一. コロイド粒子と電気泳動. 形の科学会編. 形の科学百科事典. 東京: 朝倉書店, 2004. p. 372-3.

化 学

教授：高橋 知義 有機化学
助教授：橋元 親夫 有機化学

研 究 概 要

I. イソキサゾリンを配位子にした Pt(IV) 錯体の合成と構造

Pt(IV) 錯体は色々な薬理作用や生理作用を有している。当研究室ではイソキサゾリン誘導体を容易に合成できる方法を開発した。この方法により合成した誘導体が Pt に対して強い錯体形成能力を持つことが判明し、まず初めにイソキサゾリン誘導体と PdCl_2 および K_2PtCl_4 を反応させると短時間で Pd(II), Pt(IV) 錯体の形成が確認された。また、これらの錯体の構造は X 線構造解析により、trans 異性体であることが判明した。現在、さらに cis 異性体の合成を検討中である。ちなみにシスプラチンは cis の白金錯体である。

II. アミノ酸の金属塩を利用したペプチド合成

ペプチド合成では一般的に、アミン成分のアミノ酸のカルボキシル基はエステルとして保護される。

しかし、エステルでのカルボキシル基の保護は、保護基の導入および除去が面倒である。カルボキシル基の保護基としてのアミノ酸の金属塩の利用はエステルの利用に比べ、保護基の導入・除去に要する時間を節約できるだけでなく、副反応も抑制できると考えられる。そこで、種々のアミノ酸の金属塩と Boc-アミノ酸の活性エステルとのカップリングの可能性について調べた、一つのモデルとし、Boc-Ala-ONp と H₂N-Leu-COONa のカップリングを種々の条件下で行った。その結果、DMF-水の溶媒系を用いることで高収率で目的ペプチド、Boc-Ala-Leu-OH、が得られることが判った。

「点検・評価」

上記 I, II の研究は、生理活性を有する化合物の構造決定と合成法の開発であるが、利用されている反応、また合成法の手段自身新奇なものであり、反応機構の研究においても興味を持たれる。しかし、今迄に得られている結果は、応用において限界があるので、さらに汎用化するべく努力する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Horiuchi A, Horn E, Ito K, Nakahodo T, Watanabe M, Takahashi T, Horiuchi C.A. Crystal structure of dichlorobis (3, 5-dimethylisoxazolato) palladium (II), PdCl₂ (C₅H₇NO). Zeitschrift fur Kristallographie 2005; 220: 27-8.

III. 学会発表

- 1) 桑原圭輔¹⁾, 野村剛史¹⁾, 小泊満生¹⁾ (¹⁾芝浦工大), 橋元親夫. 塩化アセチル-ZnCl₂/SiO₂ を用いたアルドール縮合反応. 平成 16 年度化学系学協会東北大会. 盛岡, 9 月.
- 2) Hashimoto C, Suzuki T¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹⁾Shibaura Inst Technol). An efficient method for the peptide synthesis using phenacyl ester. 1st Asia-Pacific International Peptide Symposium 41st Japanese Peptide Symposium. Fukuoka, Oct.
- 3) 佐藤豪仁¹⁾, 中野 亮¹⁾, 橋元親夫, 小泊満生¹⁾ (¹⁾芝浦工大). 無機固体を用いたチアゾリンおよびチアゾリジン類の無溶媒合成. 第 34 回複素環化学討論会. 金沢, 11 月.
- 4) 清水洋平¹⁾, 宮本恵理¹⁾, 松下正寿¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (¹⁾立教大理). マイクロウェーブを利用したチアジン誘導体の合成. 第 34 回複素環化学討論会. 金沢, 11 月.

生物学

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. アカマツの花粉管伸長にともなう珠心細胞内オルガネラの動態

本年度は、裸子植物における花粉管と珠心組織の細胞間コミュニケーション解析の一環として、花粉管伸長にともなう珠心細胞内オルガネラの動態を、加圧凍結固定法を用いた電顕観察により明らかにすることを目的とした。その結果 (1) 細胞死過程にある珠心細胞からの小胞の放出、およびそれら小胞のエンドサイトーシスによる花粉管への取り込みが観察された。小胞の大きさは 200~400 nm で一重膜を持つ。このことから、珠心細胞から花粉管への物質の移動方法の一つとして、小胞輸送が存在することが明らかになった。(2) 未受粉の珠心では全域の細胞に存在するデンプン粒は少量であるが、受粉を引き金として、花粉粒側数層の珠心細胞中に大量に出現する。花粉管が通過した領域では珠心細胞中のデンプンは著しく減少し、花粉管先端から造卵器方向に順次多量のデンプン粒が現れた。デンプン粒は花粉管の通過に伴い色素体内で分解され、徐々に小型になり消失する。分解中のデンプンを含む色素体は、しばしば粗面小胞体や液胞で取り巻かれていた。(3) 細胞死中の珠心細胞では他の部分とは異なる種類の液胞が観察された。それらの液胞は液胞膜、液胞内共に電子密度が高く、タンパク質貯蔵型液胞に類似していた。液胞内にはミトコンドリアや色素体などのオルガネラを含む多くの膜構造が観察され、オートファジーが起こっていることが明らかとなった。細胞死初期には小型で多数の液胞が現れるが、細胞死が進むに従い、融合し大型化していく。大型化した液胞はその後崩壊し、液胞内物質は細胞外に放出される。

以上、花粉管の侵入に伴い、細胞死中の珠心細胞におけるデンプン粒および液胞貯蔵物質の量的消長が観察された。デンプン粒の消失はグルコースへの分解の後、花粉管へ供給されたこと、また、液胞貯蔵物質は小胞輸送によって花粉管にもたらされたことを示し、共に花粉管の伸長に寄与することを示唆している。

II. ミズニラ属の茎頂構造と原形質連絡ネットワーク

頂端分裂組織の構造はシダ段階から裸子、被子段階へ進化するにつれ大きく変わり複雑さを増してきた。これら茎頂構造の進化過程を明らかにするため、茎頂構成細胞の原形質連絡(PD)密度の比較を行い、これまでにシダ綱(頂端細胞型)では頂端細胞 PD 密度が高く茎頂周辺部にいくに従い、低くなること、裸子植物と被子植物(頂端細胞群型)では PD 密度が茎頂全域で低いことが明らかとなった。小葉綱に属するイワヒバ属(頂端細胞型)は多数の PD をもつシダ綱型であり、ヒカゲノカズラ科(頂端細胞群型)は裸子・被子植物型であった。本研究では、イワヒバ科に近縁のミズニラ科ミズニラ属3種(ミズニラ、ヒメミズニラ、ミズニラモドキ)について検討を行った。その結果、① 茎頂にはやや大形の細胞が見られるが、明らかな頂端細胞は観察されない。② 茎頂 PD 密度 (number/ μm^2) の範囲はミズニラ; 0-10, ヒメミズニラ; 0-5, ミズニラモドキ; 0-11 であり、ヒカゲノカズラ科同様低いことが明らかとなった。ミズニラ科は系統解析からイワヒバ科に近縁とされるが、その茎頂はむしろヒカゲノカズラ科と同様に低い PD 密度をもつことが示された。小葉綱においても、茎頂が頂端細胞か頂端細胞群型かで PD ネットワークが大きく異なることが明らかとなった。

「点検・評価」

今年度までの研究により、PCD の情報を与える花粉管と情報を受け取り細胞死を遂げる珠心細胞との間の形態学的関係の概略をほぼ明らかにすることができた。今後は、植物における PCD に重要な役割を果たす液胞のより詳細な形態学的解析および生化学的関与の仕方の解明を目指す。

研 究 業 績

III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 今市涼子(日女大). ミズニラ属の茎頂構造と原形質連絡ネットワーク. 第 68 回日本植物学会. 藤沢, 9 月.
- 2) 平塚理恵, 寺坂 治. アカマツの花粉管伸長にともなう珠心細胞内オルガネラの動態. 第 45 回日本花粉学会. 熊本, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 寺坂 治. 細胞周期. 山岸昌一編. 酸化ストレスナビゲーター(Medical navigator series). 東京: メディカルレビュー社, 2005. p. 110-1.

〈看護学科〉

基礎看護学 I

教授：芳賀佐和子
助教授：平尾真智子
講師：菊池麻由美

教育・研究概要

I. フィジカルアセスメントに関する研究

- 1) 学内演習におけるフィジカルアセスメントの習得に関する評価

フィジカルアセスメントの実技試験終了時に、学生と教員で同時に習得状況を評価した結果、教員と学生とで評価に差はみられなかった。また、学生が習得に対して難しさを感じる項目が明らかになった。

- 2) フィジカルアセスメント教育を受けた看護師のアセスメント活用状況

フィジカルアセスメントの教育を受けて卒業した看護師 10 名の 50 看護場面を参加観察し、臨床で多く用いられているアセスメント項目とその目的を分析した。フィジカルアセスメントが用いられた看護実践は、「患者の状態から変化を検出する」など 19 のカテゴリーが抽出された。

- 3) 看護実践におけるフィジカルアセスメントの効果—老人ホーム入居者の調査より—

老人ホームに入居している男女 50 名（平均年齢 78 歳）にフィジカルアセスメントを実施し、対象者との相互関係のなかで健康な生活にむけての自己決定と行動変容を支えることが示唆された。

II. 看護歴史に関する研究

- 1) 日本看護歴史研究

① 日本で最初の看護婦留学生は高木兼寛が派遣した慈恵の看護婦 2 名で明治 20 年にイギリスのセント・トマス病院に留学している。

留学に際し仲介の労をとった高木の恩師アンダーソンの手紙から派遣にいたる経緯を分析した。② 高木兼寛が大正 6 年の政府の臨時教育会議で発言した内容から高木兼寛の教育観を分析した。③ 看護婦教育所 31 回生の保良せきはアメリカに看護留学し、帰国後日本で公衆衛生看護活動を開始し、厚生省の初代看護課長になった。課長時代の活動内容を

GHQ と日本の資料から分析した。④ 江戸時代後期の町医者で看護に関する著作『病家須知』を著わした平野重誠の家系について明らかにした。

- 2) 看護歴史研究の方法論

看護歴史研究を志す看護学生や看護実践家を対象に『看護歴史研究入門』について、看護系雑誌に 9 回シリーズで解説した。

III. 学習内容・指導方法に関する研究

- 1) 学習内容に関する研究

① リハビリテーション病院での見学実習において、学習内容には疾病や入院患者の特性が影響するが、学生はリハビリテーション看護の特性を全般的に学習することが明らかになった。しかし、家族看護や在宅生活支援の学習は困難であった。これらにより、今後の実習を含む授業における課題を示した。

② 「看護技術」における学生の実践力を高める授業の工夫として、実験や演習など「学生が体験する授業」を多く取り入れている。「清潔」の単元の授業の展開と学生の反応をまとめ報告した。

- 2) プリセプターシップに関する研究

看護現場でのケアリング行動の観点から、プリセプターとプリセプティの相互関係を質的に分析し、プリセプターとプリセプティの関係の現実には、相手に対する理解の不足や第一義的に目標とされる業務修得を重視することから、人間尊重を阻害する状況が起こることが明らかになった。プリセプターシップを効果的に実施するには、相手の体験を尊重した人間交流がなされることが必要であると考えられた。

また臨床現場における仲間集団のケアリング行動の視点から、ケアリングの組織風土の基盤となる要因について明らかにした。ケアリング教育に求められる組織風土の要因の 1 つは自己の存在を肯定的に受け止められる思いやりからくる尊敬・信頼といえた。

IV. 看護診断に関する研究

- 1) 看護師の看護診断の正確性に関する研究

日本語版の正確度尺度（Ordinal Scale for Degree of Accuracy OSDA）を使用して、看護診断「非効果的治療計画管理」の正確性の実態を明らかにした。その結果、正確度にはばらつきが多い。看護診断の

正確性は、中堅以上の指導者の立場にある年齢層で高い。看護診断の正確性には施設間差異が見られ、院内/自己学習群より院外学習群が有意に高いことがわかった。

「点検・評価」

それぞれが研究テーマをもち継続的に研究する一方で、基礎看護学領域としてのフィジカルアセスメントについての学習内容/方法に関するテーマで共同研究を行った。今後教育内容/方法については、さらにテーマを広げ継続し協力しながら研究を進めていきたい。また慈恵の看護歴史研究は、本学のスクールミッションにも関係しているので継続していきたい。

研究業績

II. 総説

- 1) 大石杉乃, 芳賀佐和子, 保良せきと第二次世界大戦後の看護改革. 慈恵医大誌 2004; 119(4): 303-13.

III. 学会発表

- 1) 芳賀佐和子, 平尾真智子, 住吉蝶子. 日本で最初の看護婦留学生とセント・トマス病院. 第 105 回日本医史学会. 横浜, 5 月. [日医史誌 2004; 50(1): 28-9]
- 2) 中村節子, 平尾真智子. 江戸時代の看護書『病家須知』の著者平野重誠の背景一家系を中心に. 第 105 回日本医史学会. 横浜, 5 月. [日医史誌 2004; 50(1): 22-3]
- 3) 羽入千悦子, 芳賀佐和子, 喜多加奈子. 看護実践におけるフィジカルアセスメントの効果—老人ホーム入居者の調査より—. 第 30 回日本看護研究学会学術集会. 大宮, 7 月. [日看研会誌 2004; 27(3): 143]
- 4) 羽入千悦子, 芳賀佐和子, 喜多加奈子, 平尾真智子, 菊池麻由美. 学内演習におけるフィジカルアセスメントの習得に関する評価. 日本看護技術学会第 3 回学術集会. 東京, 10 月. [講演抄録]
- 5) 喜多加奈子, 芳賀佐和子, 羽入千悦子. フィジカルアセスメント教育を受けた看護師のアセスメントの活用状況—看護場面の分析より—. 日本看護技術学会第 3 回学術集会. 東京, 10 月. [講演抄録]
- 6) 平尾真智子, 芳賀佐和子, 蝦名総子. 日本で最初の看護婦教育所設立者高木兼寛の教育観. 第 24 回日本看護科学学会学術集会. 東京, 11 月. [日看科学会講集 2004; 24: 206]
- 7) 岩谷正美, 棚橋泰之, 黒田裕子, 松浦真理子, 齊藤紋子, 原田竜三, 菊池麻由美. 看護診断“非効果的治療計画管理”の正確性の実態と影響要因の探索. 第 10 回看護診断学会. 大阪, 6 月. [看護診断 2004; 9(2): 80-1]

- 8) 菊池麻由美, 池尾久美. プリセプターシップにみられる相互作用に関する研究 (1)—ケアリング行動の観点からの分析—. 第 14 回看護学教育学会. 山形, 7 月. [日看教会誌 2004; 14: 260]
- 9) 池尾久美, 菊池麻由美. 臨床でケアリングが育つ環境要因に関する研究—プリセプティとプリセプターの事例分析から—. ヒューマンケア学会. 仙台, 8 月. [講演抄録]
- 10) 菊池麻由美, 梅村美代志. リハビリテーション病院見学実習における学びと課題. 第 30 回日本看護研究学会学術集会. 大宮, 7 月. [日看研会誌 2004; 27(3): 178]

V. その他

- 1) 菊池麻由美. 臨地実習で挫折しかけた学生のフォロー. 看教員と実習指導者 2004; 1(1): 52-61.
- 2) 菊池麻由美, 平尾真智子, 羽入千悦子, 喜多加奈子, 芳賀佐和子. 学生の実践力を高める授業の工夫—“清潔”の授業について—. 看教員と実習指導者 2004; 1(3): 22-9.
- 3) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 1: なぜ看護者は自分たちの歴史を研究する必要があるのでしょうか. 看実践の科学 2004; 29(8): 77-9.
- 4) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 2: 看護歴史研究の意義. 看実践の科学 2004; 29(9): 78-80.
- 5) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 3: テーマの見つめ方 (1). 看実践の科学 2004; 29(10): 88-90.
- 6) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 4: テーマの見つめ方 (2). 看実践の科学 2004; 29(11): 77-8.
- 7) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 5: 歴史研究の方法 (1). 看実践の科学 2004; 29(12): 77-9.
- 8) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 6: 歴史研究の方法 (2). 看実践の科学 2005; 29(13): 69-71.
- 9) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 7: 看護歴史関係学会. 看実践の科学 2005; 30(2): 77-9.
- 10) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 8: 看護歴史関係雑誌. 看実践の科学 2005; 30(3): 69-71.
- 11) 平尾真智子. 看護歴史研究入門 9: 看護歴史資料館. 看実践の科学 2005; 30(4): 98-100.

基礎看護学 II

助教授: 大石 杉乃

研究概要

I. 看護情報管理学に関する研究

医療・看護・看護教育の実態, 地域における医療・看護の需給関係や地域の特性などの情報に関する

データ・ベースを作成し、内容を毎年更新している。看護・看護教育の実態の経年的変化や各要因との関連を継続的に分析している。研究の目的は、将来の看護教育や看護制度のあるべき姿を予測することである。本校の教育においては、「情報科学」の講義の中で、研究方法と成果を紹介した。

II. 第二次世界大戦後の看護改革に関する研究

現在の看護の法律や教育制度の基礎は、連合国軍最高司令官総司令部 (GHQ) 看護課により、占領下に築かれた。しかし、わが国の実情などに応じて様々な改変が行われている。GHQ が行った看護の変革が現在までどのように変遷してきたかを、社会的な要因、アメリカの国立公文書館や日本の国会図書館などで収集した史料、GHQ 関係者からのインタビューや書簡などの情報にもとづいて分析している。研究の目的は、GHQ が理想とした看護の理想像と日本の実情とに乖離が生じた要因、GHQ と日本側関係者がこれらの問題をどのように解決していったかを明らかにすることである。本校の教育においては、「看護管理」の講義の中で、研究方法と成果を紹介した。

III. ゴードン・W・ブランゲ文庫所蔵検閲史料の分析による占領下日本の医療・看護の状況とGHQによる検閲の実情に関する研究

米国メリーランド大学図書館ゴードン・W・ブランゲ文庫 (以下、ブランゲ文庫) には占領下日本において 1945 年から 1949 年に出版された刊行物のすべてとその検閲記録が所蔵されているとされているが、実際にはすべてが所蔵されているわけではない。本研究の目的は GHQ 文書 (GHQ/SCAP Records) の公衆衛生福祉局に関する記録 (PH & W Records) からは評価出来なかった、医療および看護に関する GHQ の方針と実態を明らかにするとともに、当時の日本における医療・看護関係書物の発刊状況を明らかにすることである。この研究は、2004 年から 2007 年の文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (C)) を得ている。初年度にあたる本年度は、「看護婦」「保健婦」「助産婦」に関する雑誌の検閲内容、出版の実態などについて、情報を収集した。

「点検・評価」

看護情報管理学に関しては、常に情報を更新し、研究を継続している。また、看護および看護教育の実態分析と、歴史研究により、看護管理に関する情報の収集分析を継続している。

講義において、これらの研究方法と成果を紹介し、学生に看護研究の必要性を伝えるとともに看護研究に対する興味を喚起するように努力している。

研究業績

II. 総説

- 1) 大石杉乃, 芳賀佐和子, 保良せきと第二次世界大戦後の看護改革. 慈恵医大誌 2004; 119(4): 303-13.

III. 学会発表

- 1) 大石杉乃. GHQ による看護改革の流れ—GHQ 看護課 G.E. Alt 課長に対する協調と対立の構図. 第 105 回日本医史学会. 神奈川, 4 月. [日医史誌 2004; 50(1): 26-7]
- 2) 大石杉乃. G.E. Alt による占領下の看護改革 (3) —アメリカにおける協力者 Isabel M. Stewart. 第 24 回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12 月. [日看科学会講集 2004; 24: 516]

IV. 著書

- 1) 大石杉乃. バージニア・オルソン物語. 東京: 原書房, 2004.

V. その他

- 1) 大石杉乃. オルソンと「バージニア・オルソン物語」. 看教 2005; 46(2): 172-3.

成人看護学

教授 深谷智恵子
助教授 藤野 彰子
講師 北山 幸枝

研究概要

成人看護学では看護実習における学生の学びをどのように評価するかについて研究を続けている。

昨年度は成人看護実習 I のカンファレンス内容を分析し、学生の学びを明らかにした。今年度も継続して、成人看護実習 II のカンファレンスの内容を分析した。さらに I (3 年次), II (4 年次) の実習カンファレンスの内容を縦断的に比較し、学びがどのように変化したかを明らかにし、実習指導の示唆を得た。この成果を日本看護学教育学会第 15 回学術集会で発表する予定である。

「点検・評価」

教育に関する研究が多くなっているが、成人看護学としては臨床研究にも力を入れていきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Marui W, Iseki E (Juntendo Univ), Kato M (Soga hosp), Akatsu H¹⁾, Kosaka K¹⁾ (¹Fukushima Hosp). Pathological entity of dementia with Lewy bodies and its differentiation from Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108(2): 121-8.
- 2) 丸井和美, 井関栄三(順大), 松本俊彦¹⁾, 小阪憲司¹⁾ (¹横市大). 塩酸 donepezil の痴呆性変性疾患における錐体外路症状の惹起作用. *精神科治療* 2004; 19(2): 211-7.

II. 総説

- 1) 丸井和美, 井関栄三(順大). 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病. *Clin Neurosci* 2005; 23(3): 330-1.
- 2) 井関栄三(順大), 丸井和美. レビー小体型痴呆の臨床徴候・診断基準. *臨精医* 2004; 33(1): 45-51.
- 3) 井関栄三(順大), 丸井和美. レビー小体病 神経病理学的再評価. *神研の進歩* 2004; 48(3): 399-408.

III. 学会発表

- 1) 丸井和美, 日野博昭¹⁾, 森美登里¹⁾ (¹横市大), 木村通宏²⁾, 伊藤慶²⁾, 井関栄三²⁾ (²順大). 異なる臨床経過を示し, 皮質基底核変性症の疑われた4例. 第19回老年精神医学会. 松本, 6月. [*老年精医誌* 2004; 15: 617]
- 2) 丸井和美, 井関栄三(順大), 赤津裕泰¹⁾, 小坂憲司¹⁾ (¹福祉村病院), 加藤雅紀(曾我病院). レビー小体型痴呆における黒質線条体路と黒質扁桃核路は異なる変性過程を示す? 第45回神経病理学会. 前橋, 5月. [*Neuropathology* 2004; 24(Suppl): 57]
- 3) 小柳陽子, 藤野彰子, 深谷智恵子. 成人看護実習における学生の思いを尊重した教員の関り. 第14回日本看護学教育学会. 福島, 7月. [*日看教会誌* 2004; 14: 166]
- 4) 小柳陽子, 宮崎麻里, 藤野彰子, 深谷智恵子, 阿部三千代, 山田秀樹. 成人看護実習カンファレンスの発言からみた学生の学び. 第14回日本看護学教育学会. 福島, 7月. [*日看教会誌* 2004; 14: 167]

IV. 著書

- 1) 藤野彰子. 継続看護と患者教育. 大西和子, 岡部聡子編. 成人看護概論. 東京: ヌーヴェルヒロカワ, 2005.

p. 280-94.

- 2) 藤野彰子. リラクゼーション, マッサージ. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 266-75.
- 3) 藤野彰子. 救命・救急. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 492-519.
- 4) 藤野彰子. 抗がん薬治療中の看護. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 562-75.
- 5) 藤野彰子. セルフケア能力の獲得. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 576-85.
- 6) 藤野彰子. 終末期の看護と最期の別れ. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 586-93.
- 7) 小柳陽子, 藤野彰子. ストーマケア. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 144-51.
- 8) 小柳陽子, 藤野彰子. 周手術の看護. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 520-43.
- 9) 小柳陽子, 藤野彰子. 創傷に関する技術. 藤野彰子, 長谷部佳子監修. 看護技術ベーシックス. 東京: 医学芸術社, 2005. p. 544-56.

V. その他

- 1) 藤野彰子. 【臨床に活かす補完・代替医療】さまざまな補完・代替療法 セラピューティックタッチ. *臨看* 2005; 31(3): 359-63.
- 2) 藤野彰子. 書評「よくわかる癌放射線治療の基本と実際」兼平千裕編. *がん看護* 2004; 9(4): 339.

老年看護学

教授: 櫻井美代子 老年看護学
講師: 佐藤 玲子 地域老年看護学

研究概要

老年看護学領域では, リハビリテーション治療を受けて自宅退院した高齢患者の退院後の ADL 変化とその要因に関する調査結果の一部を第3回日本リハビリテーション看護学会に発表した。引き続き家族介護者の疲労状態についての分析を行い, 家族の疲労状況が自宅介護継続に与える影響について検討を行っている。また佐藤は若年層中途障害者の活動拠点作りにおける保健師の支援について調査研究を

行った。

「点検・評価」

研究については研究成果のまとめを行うことが課題である。教育面では、学生から新カリキュラムにおける老年看護学の講義内容が分かりにくいとの指摘があったため、次年度に向けて進捗の見直しを行う必要がある。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 池田千賀子, 櫻井美代子, 高野美百合. 脳血管障害高齢患者の退院後の ADL 変化と退院時指導との関連. 第3回日本リハビリテーション看護学会. 相模原, 10月.

IV. 著書

- 1) 櫻井美代子. 高齢者の生活理解. 堀内ふき, 高齢者の健康と障害. 大阪: メディカ出版, 2005. p. 20-38.

精神看護学

助教授: 出口 禎子

講師: 松本 弘子

研究概要

I. 民生委員が医療拒否の強い在宅精神障害者へ行う早期介入に伴う困難

在宅精神障害者を地域で支える民生委員の活動について 21 名の民生委員に対して聞き取りを行った。その結果、民生委員が保健所や役所に相談しても解決できず、家族とともに仕方なく民間の搬送会社に連絡をして強制的に入院をさせた事例や、精神障害者の行動に異常を感じた民生委員が警察に連絡したにも関わらず対応が遅れて事件に発展した事例などが含まれていた。これらの事例の分析から、民生委員が在宅精神障害者に対して早期に予防的に介入しているにも関わらず、関係職種との連携がうまくいかずに対応が遅れてしまっていることや、精神障害者の事例を扱う際の連携や対応に精神的な負担を感じていることが明らかになった。

「点検・評価」

精神障害者に関する介入については、より早期に介入すれば後になって起こる能力障害の程度を軽減できるが、実際には援助を得るまでに遅延がみられ

ることが明らかになっている。本研究では民生委員が在宅精神障害者へ早期介入が可能であることが示唆されたが、関わり過程において多くの困難を抱えていることも明らかになった。今後さらに聞き取りを継続するとともに、特に医療拒否の強い「未治療もしくは治療中断中の精神障害者」への援助を検討する必要があると考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Morita T, Matsumoto H, Ishikawa Y, Hatashita H, Yamazaki H, Yamaguchi S. Nationwide study of environmental assessment for people with schizophrenia in Japan. Nurs Health Sci 2004; 6(3): 181-91.

II. 総説

- 1) 村上雅昭, 水野雅文, 稲井友理子, 高橋佳代, 三浦勇太, 茅野 分, 松本弘子, 松本 中. 精神障害者の地域生活を支援するためのプログラム開発～島根県社会福祉法人「桑友」における OTP の実際～. 明治学院大学社会学部附属研究所年報 2005; 35: 89-98.
- 2) 松本弘子. これだけは知っておきたい精神保健のトピックス. 保健師ジャーナル 2005; 61(2): 102-7.

III. 学会発表

- 1) Ishikawa Y, Morita T, Hatashita H, Matsumoto H, Yamazaki H, Yamaguchi S, Arai N, Kudo K, Takahashi I. Japan's environment condition for people with psychological impairment healthcare workers' perception. 6th Nursing Academic International Congress on Mind and Body. Seoul, June. [Proceedings of the 6th Nursing Academic International Congress on Mind and Body 2004; 154]

IV. 著書

- 1) 松本弘子. 看護師・保健師の役割. 水野雅文, 村上雅昭, 佐久間啓編. 精神科地域ケアの新展開: OTP の理論と実際. 東京: 星和書店, 2004. p. 17-22.

小児看護学

教授：濱中 喜代

講師：長 佳代

研究概要

I. 気管切開を行って退院する子どもと家族へのケア提供者の教育と教育効果の評価に関する研究

濱中は厚生労働省科学研究費補助金を頂いて、代表者として昨年からの継続の研究事業を推進した。ケア提供者のための研修会の実施およびケアマニュアルの改訂版の作成の2つが主な活動であった。研修会は全国3ヶ所で行い、研修直後、数か月に調査を行い、教育の効果を明らかにした。改訂版ケアマニュアルは気管切開術・管理に精通した医師11名、気管切開している子どもと在宅で生活している家族8名の聞き取りを行い、その結果をもとに加筆修正し作成した。今後は改訂版ケアマニュアルの普及を通して、慢性疾患や障害をもつ子どもと家族のQOLのさらなる向上に努めたい。

II. 小児看護領域における卒後教育の現状と課題

昨年度の卒業生への調査を発表するとともに、それを基盤に小児看護領域における卒後教育の現状と課題を明らかにする研究を進めた。今年度は全国の総合病院の小児・小児科病棟に勤務する卒後1年目の新人およびプリセプター経験者に対する質問紙調査を実施し、新人看護師92名、プリセプター102名のデータを得た。今後は結果を分析して学会等で発表する予定である。

III. 小児腎移植後患者の服薬コンプライアンスに関する研究

長は、昨年度に引き続き、思春期にさしかかった小児腎移植後患者のノンコンプライアンスの問題に着目した。そこで、小児腎移植後患者の服薬をはじめとする療養行動の、小児期から成人期に至るまでの変化と関連する要因を明らかにするために、小児腎移植外来におけるフィールドワークを行なっている。今後もフィールドワークを継続し、その中で患者への非構成的な面接を積み重ねていく必要があると考えている。

「点検・評価」

今年度は助手の着任により、さらに教育・研究に丁寧に取り組むことができた。また厚生労働科学研

究費の助成をうけて、全国レベルの研修会や調査ができたことは意義深いものであった。今後も実践的な活動に結びつく研究を進めていきたい。

研究業績

II. 総説

- 1) 濱中喜代. 小児看護師に必要な知識と看護ケア技術：子どもにあった看護を行うために. 小児看護 2004；27(5)：513-8.
- 2) 長 佳代. 小児看護師に必要な知識と看護ケア技術：フィジカルアセスメント. 小児看護 2004；27(5)：548-52.

III. 学会発表

- 1) 濱中喜代. 難病の子どもを養育し看取った体験をもつ両親の語り. 日本小児看護学会第14回学術集会. 宮崎, 7月.
- 2) 濱中喜代. 小児看護の臨床に携わった卒業生の調査からみた教育評価. 日本看護学教育学会第14回学術集会. 山形, 7月.

IV. 著書

- 1) 濱中喜代. 家庭のなかの子どもの健康. 及川郁子. 小児看護学叢書1：健康な子どもの看護. 東京：メヂカルフレンド社, 2005. p.257-80.
- 2) 濱中喜代. 現代社会と子どもの健康. 及川郁子. 小児看護学叢書1：健康な子どもの看護. 東京：メヂカルフレンド社, 2005. p.354-65.

V. その他

- 1) 濱中喜代, 及川郁子(聖路加看護大学), 武田淳子(宮崎大学), 勝田仁美(兵庫県立大学), 長 佳代. 気管切開を行って退院する子どもと家族へのケア提供者の教育と教育効果の評価に関する研究報告書：平成16年度総括研究報告書：厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業. 2005.

母性看護学

教授：茅島 江子 女性の健康と看護

助教授：島田真理恵 周産期ケア

研究概要

I. 日中インターネットにて表現された不妊治療者のセクシュアリティについての比較

不妊に関するwebでの相談内容を分類し、特にセクシュアリティに関する問題を抽出し、日本と中国

の文化的背景との関連を探った。その結果、セクシュアリティに関する問題として、① 不妊治療による自己やパートナーの傷ついた身体、② 不妊を背景とした性行為の困難さ、③ 不妊を背景とした倫理観が抽出された。日本の web では、女性の相談者が中心で、① 不妊治療による身体的な傷つき体験、② 性行為の不成立、夫の協力のなさ、③ 不妊治療後の羊水分析等に関する倫理的悩みが多かった。一方、中国の web では、男女ともに相談者となり、① ② といった不妊治療によるセクシュアリティへの影響に関する記述はほとんどみられず、③ パソコン、有機溶剤、薬物の使用等による胎児への影響といった胎児の「優生性」に関する悩みが多かった。

II. 初産婦における妊娠期会陰部自己マッサージの効果検討

現在、欧米諸国では、分娩時の会陰損傷をできるだけ防止するための一方策として、妊娠末期に行う会陰部自己マッサージが注目されており、日本の産院、助産院でも、その指導が行われつつある。このような流れをうけ、会陰部自己マッサージの効果を検討する無作為化比較試験を行った。第1のエンドポイントを会陰切開率の減少とし、比較を行ったが、効果は検証されなかった。これには、検出力の不足が大きく関係していると考えられ、今後更なる追試を行う予定である。

III. 30～40 歳代の乳幼児を育児する母親の月経周期症状と子どもに対する敵意行動との関連

現在、乳幼児を育児中の母親が子どもをきつく叱ってしまうという悩みをもつことが多くなっていると言われる。そして、月経周期症状がその悩みに関連しているのではないかと推測されている。しかし、育児世代である 30～40 歳代の母親に対し、その検証を行っていないのが現状である。このため、母親から子どもへの敵意行動と月経周期症状とは関連があるのかどうかを明らかにするために縦断的調査を行った。今後、その分析と更なる調査を進めていく予定である。

「点検・評価」

I. 不妊治療者のセクシュアリティへの影響については、生殖補助医療が急速に進歩する中で、今後、ますます大きな問題として顕在化してくる可能性が高い。不妊治療者の生活の質 (QOL) を高めるためにも、看護援助方法の開発は必要であり、研究を進めていきたい。

II. 会陰部自己マッサージの効果検討については、対象施設の諸事情や研究期間が限られていたことから、予定対象者数を確保できずに研究を終えた。そして、結果としては、効果の検証ができなかったわけであるが、これには検出力の不足が大きく関係しているため、今後追試を行っていきたい。

III. 30 歳代の乳幼児を育児する母親の月経周期症状と子どもに対する敵意行動に関する調査に関しては、分析途中ではあるものの、育児中の母親は様々な心身の愁訴をもっていることが明らかとなった。今後は、母親達の援助の在り方に関する検討を含めた研究を進めていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 藤原聡子(長野県看護大学), 茅島江子, 陳霞芬, 江幡芳枝, 日高陵好, 小川景子(国際医療福祉大学). 日中インターネットにて表現された不妊症治療者のセクシュアリティについての比較. 日性科会誌 2004; 22: 28-38.
- 2) 島田真理恵. 分娩時の会陰損傷による後遺症の経過に関する研究. 母性衛生 2005; 45(4): 454-63.
- 3) 鈴木美和, 茅島江子, 河野洋子. 初妊婦の分娩に関する情報と出産に対する自己効力感との関連. 慈恵医大看護学科研究報告書 2005; 27-33.

II. 総説

- 1) 茅島江子, 島田真理恵. 助産師数の現状と今後の展望. 周産期医 2004; 34(10): 1480-5.

III. 学会発表

- 1) 高橋 都¹⁾, 渡邊知映¹⁾ (1東京大学), 茅島江子. 医療者向け「がん患者」の性相談研修プログラム報告 (1) —プログラム開発・実施・参加者による評価—. 第17回日本サイコオンコロジー学会. 福岡, 5月. [第17回日本サイコオンコロジー学会プログラム抄録集 2004; 54]
- 2) 高橋 都¹⁾, 渡邊知映¹⁾ (1東京大学), 茅島江子. 医療者向け「がん患者」の性相談研修プログラム報告 (2) —受講者の研修前後の知識・態度・自己効力感の変化—. 第17回日本サイコオンコロジー学会. 福岡, 5月. [第17回日本サイコオンコロジー学会プログラム抄録集 2004; 55]
- 3) 阿部三千代, 小柳陽子, 鈴木美和, 高橋良子, 宮崎麻里, 佐藤玲子, 長 佳代, 茅島江子, 濱中喜代. 臨地実習における形成的な評価表の作成の試み～第一報～. 第14回日本看護学教育学会. 山形, 7月. [日看学会誌 2004; 14: 246]

4) 前田麻子, 茅島江子. 若者の産婦人科受診に対する認識と行動との関連. 第23回日本思春期学会. つくば, 8月. [思春期学 2004; 23(1): 83]

5) Kayashima K, Takahashi M, Watanabe C, Kai I (Univ of Tokyo), Ohkawa R (National Hosp Organization Chiba Medical Center), Kaneko K, Watanabe K (Japanese Red Cross Medical Center), Ohtani M (Chiba College of Health Science). The effect of the educational program about Female Cancer and Sexuality for medical health-care providers. First Asia Pacific Conference of Sexology. Mumbai, Nov.

6) 島田真理恵. 妊娠中に会陰部自己マッサージを行った褥婦がマッサージに対して抱いた気持ち. 第19回日本助産学会学術集会. 京都, 3月. [日助産会誌 2005; 18(3): 272-3]

7) 島田真理恵. (ワークショップ発表) 分娩時の会陰損傷をできるだけ防止するために. 第19回日本助産学会学術集会. 京都, 3月. [日助産会誌 2005; 18(3): 56]

IV. 著 書

1) 茅島江子. 第1章 女性が月経で悩むとき ⑥ 運動の月経への影響. 松本清一監修. 月経らくらく講座: もっと上手に付き合い, 素敵に生きるために. 東京: 文光堂, 2004. p. 78-85.

2) 茅島江子. 第3章 月経と上手に付き合う ステップ 2 自分に合ったセルフケアをみつける ② こうすれば楽になる簡単セルフケア II. 月経と栄養・排泄 [Topics. 14] サプリメントの活用. 松本清一監修. 月経らくらく講座: もっと上手に付き合い, 素敵に生きるために. 東京: 文光堂, 2004. p. 201-3.

3) 茅島江子. 第3章 月経と上手に付き合う ステップ 2 自分に合ったセルフケアをみつける ② こうすれば楽になる簡単セルフケア IV. 月経と運動. 松本清一監修. 月経らくらく講座: もっと上手に付き合い, 素敵に生きるために. 東京: 文光堂, 2004. p. 214-7.

4) 茅島江子. 第3章 月経と上手に付き合う ステップ 2 自分に合ったセルフケアをみつける ② こうすれば楽になる簡単セルフケア V. 月経と性生活. 松本清一監修. 月経らくらく講座: もっと上手に付き合い, 素敵に生きるために. 東京: 文光堂, 2004. p. 220-7.

5) 島田真理恵. IX 性一生殖 22 節女性, 23 節男性. G suppl 編集委員会編. やってみよう! ヘルスアセスメント: 演習・実習チェック学習. 大阪: メディカ出版, 2005. p. 105-16.

地域看護学

教授: 奥山 則子 地域看護学

助教授: 桜井 尚子 地域看護学

研究概要

I. ヘルスプロモーションの考えに基づいた地域保健活動の研究

高齢者の介護予防や在宅療養者に関する調査研究, また, 住民と行政職員がエンパワメントするグループ支援活動や保健計画作成に関してなど, 住民をはじめ, 行政の保健医療従事者と協働しながら研究をした。

II. 地域看護教育に関する研究

地域看護学の教育方法や教育効果について, 今年度は「保健師学生の実習指導に関するあり方」や「統合カリキュラムにおける地域看護学の履修時期の検討」を臨床現場や他大学と共同研究することができた。

「点検・評価」

研究については, 地域保健活動の「都市部における母子保健活動とその発展過程」について公衆衛生学会で学会報告することができた。臨床現場や他大学と共同研究した「保健師学生の実習指導に関するあり方調査研究事業」は, 報告書としてまとまった。今後も現場との協働を大事にしながら研究活動を継続していきたい。地域看護学教育は大学教育が多くなってからさまざまな課題を抱えている。本学では新カリキュラムでの教育が始まったばかりであるがその教育方法や効果について今後も継続して探求していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

1) 山本千紗子¹⁾, 巴山玉蓮¹⁾, 桜井尚子, 藤原佳典(都老人研), 星 亘²⁾ (1東京都立大). 16市町村における在宅高齢者の知的能動性低下と家族の痴呆判断に関する研究. 日痴呆ケア会誌 2004; 3(1): 13-20.

2) 武田順子(川崎市多摩区保健福祉センター), 桜井尚子, 武田敏夫(前川崎市保健所). 都市部におけるコミュニティ活性化—中高年の健康づくりを通じた地域ネットワークの構築. 保健師ジャーナル 2004; 60(8): 742-5.

III. 学会発表

- 1) 清水由美子, 桜井尚子, 奥山則子. 都市における母子保健活動の発展過程. 第63回日本公衆衛生学会総会. 松江, 10月. [日公衛誌2004; 51(10特別附録): 598]
- 2) 高橋俊彦¹⁾, 桜井尚子, 星 且二¹⁾ (東京都立大). 高齢者のQOLと社会参加に関する構造分析. 第63回日本公衆衛生学会総会. 松江, 10月. [日公衛誌2004; 51(10特別附録): 299]

IV. 著 書

- 1) 奥山則子. 第1章 人々の基本的な生活と人間のあり方. 清水英佑, 福本正勝編. 社会保障と公衆衛生(国試看護シリーズ イラストで見る診る看る). 東京: TECOM, 2004. p. 3-19.
- 2) 奥山則子. 序章 地域看護とは. 奥山則子. 標準保健師講座1: 地域看護学概論. 東京: 医学書院, 2004. p. 2-5.
- 3) 奥山則子. 1章 地域看護の理念と活動分野 A 地域看護の理念. 奥山則子. 標準保健師講座1: 地域看護学概論. 東京: 医学書院, 2004. p. 8-12.
- 4) 奥山則子. 3章 地域看護の対象 A 対象としての個人・家族. 奥山則子. 標準保健師講座1: 地域看護学概論. 東京: 医学書院, 2004. p. 46-54.
- 5) 奥山則子. 6章 地域看護活動の展開 B 地域看護活動の計画・実践・評価, C 地域診断演習. 奥山則子. 標準保健師講座1: 地域看護学概論. 東京: 医学書院, 2004. p. 101-24.
- 6) 奥山則子. 8章 地域看護管理 D 新しい保健政策と地域看護活動. 奥山則子. 標準保健師講座1: 地域看護学概論. 東京: 医学書院, 2004. p. 168-70.
- 7) 奥山則子. 第I章 II-1 地域保健活動分野・対象・方法. 荒賀直子, 後閑容子編. 地域看護学. jp: Community health nursing in Japan. 東京: インターメディカル, 2004. p. 51-9.
- 8) 奥山則子. 1章 保健指導の基本 B 保健指導の基本. 中村裕美子. 標準保健師講座2: 地域看護技術. 東京: 医学書院, 2004. p. 6-12.
- 9) 桜井尚子. 第1章 6 人間の集団としての動き. 清水英佑, 福本正勝編. 社会保障と公衆衛生(国試看護シリーズ イラストで見る診る看る). 東京: TECOM, 2004. p. 22-5.
- 10) 桜井尚子. 9章 学校保健・看護. 松田正巳. 標準保健師講座3: 対象別地域看護活動. 東京: 医学書院, 2004. p. 196-217.
- 11) 桜井尚子. 第9章 7 職場の健康管理. 清水英佑, 福本正勝編. 社会保障と公衆衛生(国試看護シリーズ イラストで見る診る看る). 東京: TECOM, 2004. p. 234-8.
- 12) 桜井尚子. 地域看護学 II (6 母子保健). 星 且二. 2005年度出題基準別保健師国家試験予想問題集. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 17-27.
- 13) 桜井尚子. 地域看護学 II (10 障害者児保健指導). 星 且二. 2005年度出題基準別保健師国家試験予想問題集. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 44-7.
- 14) 桜井尚子. 地域看護学 IV (1 学校保健・看護). 星 且二. 2005年度出題基準別保健師国家試験予想問題集. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 75-6.
- 15) 桜井尚子. 地域看護学 IV (2 産業保健・看護). 星 且二. 2005年度出題基準別保健師国家試験予想問題集. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 77-8.
- 16) 桜井尚子. 保健医療福祉行政論. 星 且二. 2005年度出題基準別保健師国家試験予想問題集. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 90-102.
- 17) 桜井尚子. 第1章 地域看護学 II-6 母子保健指導. 星 且二監修. 新・国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 57-84.
- 18) 桜井尚子. 第1章 地域看護学 II-10 障害者児保健指導. 星 且二監修. 新・国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 133-41.
- 19) 桜井尚子. 第1章 地域看護学 IV-1 学校保健指導. 星 且二監修. 新・国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 205-25.
- 20) 桜井尚子. 第1章 地域看護学 IV-2 産業保健指導. 星 且二監修. 新・国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス. 大阪: メディカ出版, 2004. p. 226-50.

V. その他

- 1) 平沢敏子¹⁾, 浅野純子¹⁾, 海法澄子¹⁾, 川又協子 (東京都), 柴田則子¹⁾ (1 神奈川県), 村田昌子 (茨城県), 荒賀直子 (順天堂大学), 奥山則子, 佐伯和子 (金沢大学), 野村陽子 (厚生労働省), 平山朝子 (県立岐阜大学), 宮崎美砂子 (千葉大学). 保健師学生の実習指導に関するあり方調査研究事業. 平成16年度地域保健推進事業報告書. 2004.
- 2) 川村佐和子¹⁾, 猫田泰敏¹⁾, 勝野とわ子¹⁾, 福井小紀子¹⁾, 米本恭三¹⁾ (1 都立保健科学大学), 福島 統, 奥山則子. 看護系大学生の知識・問題解決能力にかかわるコンピューターを利用した評価システムの開発. 平成14年~16年度科学研究費補助金(基盤研究)B(2) 研究成果報告書. 2004.

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の倫理委員会を設置し審査を行っている。

2004年度の申請件数は197件、うち承認181件、修正を要する13件、審査不可3件であった。前年度と比較して申請件数が4件減少しているが、臨床研究の件数が顕著である。倫理委員会では1ヶ月平均約18件の新規研究を審査しており、この他に再申請

や内容変更申請を加えると毎月30件前後の申請を処理している事になる。このように膨大な申請を整然と審査することができているのは、事前審査制度が機能しているためであり、各倫理委員の献身的な協力に依るものであることを強調したい。

倫理委員会が承認した臨床研究の安全かつ適正な実施のため、平成16年度から各附属病院に臨床研究審査委員会が設置され、当委員会と連携をとることで研究の管理体制を強化している。

2004年度倫理委員会審査結果

申請区分	承認	不承認	修正を要する	審査不可	申請の必要なし	計
新しい診療手技	11		1			12
移植・人工臓器	1					1
人為的受精操作						0
その他の臨床研究	122		7	2		131
遺伝子操作	2					2
R I 基礎研究						0
病原微生物						0
人細胞融合						0
人癌細胞						0
発癌研究						0
遺伝子解析	17		1			18
その他	28		4	1		33
合計	181	0	13	3	0	197

学外共同研究

平成 16 年度 学外共同研究費補助金申請一覧表

I. 学外共同研究費補助

所 属	研究代表者	研 究 題 目	申請額
1-1 生理学講座 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研究	(50 万円)
1-2 生化学講座 第 1	大川 清 教授	ラジアルフロー型バイオリアクターを用いたバイオ検定及びバイオ生産システムの開発	(50 万円)
1-3 生化学講座 第 2	松藤千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化	(50 万円)
1-4 リハビリテーション 医学講座	宮野佐年 教授	脳外傷患者と健常者における拡散テンソルを用いた大脳白質損傷の定量化と高次脳機能障害の比較	(50 万円)

合 計 200 万円

平成 16 年度 東京慈恵会医科大学 研究振興費採択者一覧

基礎的研究（新規分）（応募件数 6 件）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	16年度申請額	17年度申請額	総額
1	村井 法之	生化学第2	助手	36	ポリアミン制御タンパク質アンチザイム (AZ2) の核内機能	16.4.1~18.3.31	2,000	2,000	4,000
2	成相 孝一	実験動物研究施設(柏)	講師	37	スーパーオキシダの過剰発生が卵巣機能におよぼす影響	16.4.1~18.3.31	1,500	1,500	3,000
3	大西弘太郎	熱帯医学	助手	34	小型糸虫卵に対する再感染防御に關与する細胞と分子の同定とその機能解析	16.4.1~18.3.31	1,500	1,500	3,000
合計							5,000	5,000	10,000

基礎的研究（継続分）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	15年度申請額	16年度申請額	総額
1	青木 勝彦	生化学第1	助手	32	神経細胞に特異的なヒストンシャペロン NAPIL2 の機能解析	15.4.1~17.3.31	2,000	2,000	4,000
2	大城戸真喜子	生化学第2	助手	36	アンチザイム, ポリアミンによる造血分化の転写後調節	15.6.1~17.5.31	2,000	2,000	4,000
3	藤ヶ崎純子	神経病理	助手	32	神経細胞内における核内, 細胞質内封入体の形成と sumo 蛋白の関連	15.4.1~17.3.31	1,366	1,155	2,521
合計							5,366	5,155	10,521

臨床応用を目指す研究（新規分）（応募件数 1 件）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	16年度申請額	17年度申請額	総額
1	安部 宏	消化器内科	助手	36	自己抗体, 遺伝子発現の包括的解析による自己免疫性肝疾患の疾病プロファイル解析	16.9.1~18.8.31	2,000	2,000	4,000
合計							2,000	2,000	4,000

臨床応用を目指す研究（継続分）

	氏名	所属	職名	年齢	研究課題	研究期間	15年度申請額	16年度申請額	総額
1	小野田 泰	消化器内科	助手	34	肝臓における抗原特異的免疫寛容誘導機構の解析	15.6.1~17.5.31	2,000	2,000	4,000
2	田部 宏	産婦人科	助手	33	卵巣癌における c-erbB-2 の発現と予後の後方視的検討	16.1.1~17.12.31	600	600	1,200
合計							2,600	2,600	5,200

臨床疫学的研究（新規分）（応募件数 1 件） 採択者なし

臨床疫学的研究（継続分）採択者なし

あ と が き

編集委員長 清水英佑

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2004 年版(第 24 号)』の刊行の運びとなりました。執筆にご尽力いただいた皆様にお礼申し上げます。

本年報は、教育の現状と研究概要を記録として残すことにより、教育・研究活動の取り組みを把握し、改善や向上をはかることを目的として、1981 年版から発行されております。また、各講座・研究施設の活動内容を理解することは、学内での共同研究の促進にもつながることと思われまます。

発刊から 25 年近く経過しましたが、この間、教育カリキュラムや研究体制、大学・病院組織に変化が生じております。このような変化を反映した要望の

1 つとして、講座、研究施設を単位とした報告のみでなく診療部門での活動も包括した内容とすることが挙げられており、今後の課題として受けとめております。

本年報が研究・教育活動の現状を効果的に報告するものとなるように編集委員一同検討を進めてまいりますので、構成内容につきましてご意見がございましたらお寄せいただけると幸いに存じます。

平成 18 年 3 月 1 日

編集委員長：清水英佑

編集委員：高木敬三、石渡憲一、北川正路

索 引

0~9

1 型糖尿病	[糖 内]	108
1 型糖尿病患者	[環 保 医]	69
16S rDNA	[R 1]	260
2 次発癌	[血 内]	113
2 細胞期胚	[解 2]	35
24 時間持続ランニング	[臨 検 医]	79
24 時間マラソン	[ス ポ 医 研]	271
3 次元培養	[解 2]	35
3-Phosphoinositide-dependent protein kinase	[生 2]	43

記号

α1 遮断薬	[腎 内]	94
α-波	[薬 2]	56
α 受容体	[循 内]	101
α-amanitin	[薬 2]	56
β1-Blocker	[麻 酔]	193
β-ヘルペスウイルス亜科	[微 1]	64
β-リン酸 3 カルシウム (TCP)	[整 形]	151
β 遮断薬	[循 内]	101
β-TCP	[形 成]	162
γ サブユニット	[解 1]	33
λN タンパク質	[生 化 2]	49
A 型 GABA 受容体	[解 1]	33

A

ACE 阻害薬	[循 内]	101
ADP-ribosylarginine hydrolase	[呼 内]	118
AGE	[腎 内]	94
AHI	[呼 内]	118
amiodarone	[心 外]	167
AML-M3	[血 内]	113
angiotensin-II	[生 2]	43
Aorta-Gonad-Mesonephros	[生 化 2]	49
apuaporin (AQP)	[消 内]	84
AZ2	[生 化 2]	49
アデノシン受容体	[神 經 生 理]	234
アデノウイルスベクター	[呼 内]	118
アデノ随伴ウィルスベクター	[D N A]	219
アディポネクチン	[総 診]	122
アドレナリン α1 受容体	[生 2]	43
アフィディコリン	[熱 医]	75
アイソザイム	[臨 検 医]	79
アカマツ	[医 国 領]	277
アカラシア	[外 科]	145
アキレス腱	[整 形]	151
アクチン	[生 1]	40
アクチン重合阻害剤	[熱 医]	75
悪性高血圧	[病 院 病 理]	212
悪性高血圧性腎症	[病 理]	58

悪性黒色腫	[皮]	136
	[眼]	181
	[皮]	136
悪性末梢神経鞘腫瘍	[熱 医]	75
アマーバ	[ス ポ 医 研]	271
アメリカンフットボール	[生 1]	40
アミノ酸	[医 国 領]	277
	[腎 内]	94
アミノ酸置換	[生 化 2]	49
アンチザイム	[生 化 2]	49
アンチザイム・インヒビター	[腎 内]	94
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[循 内]	101
アンジオテンシン II	[字 宙]	265
暗算負荷	[微 2]	67
アポトーシス	[D N A]	219
	[D N A]	219
アレルゲン	[臨床研究]	254
アレルギー	[耳 鼻]	187
アレルギー性鼻炎	[小 児]	131
アレルギー疾患	[外 科]	145
アロマターゼ阻害薬	[腎 内]	94
アロプリノール	[解 2]	35
アルブミン	[臨 検 医]	79
	[内 視]	201
アルゴンプラズマ凝固法 (APC)	[法 医]	73
アルコール	[神 内]	90
アルツハイマー病	[精 神]	127
アルツハイマー型痴呆	[微 2]	67
アトピー性皮膚炎	[小 児]	131
	[皮]	136
	[解 1]	33
圧受容反射	[解 1]	33

B

b-factor	[放]	141
B 型肝炎ウイルス (HBV)	[消 内]	84
Barrett 食道	[内 視]	201
b-Catenin	[消 内]	84
Bcl-xL	[生 化 1]	47
Bcr-Abl	[D N A]	219
BCR-ABL 保有細胞	[血 内]	113
BCR-ABL 消失率	[血 内]	113
BCR-ABL 陽性急性リンパ性白血病	[血 内]	113
bed rest	[字 宙]	265
bFGF	[形 成]	162
BLS	[歯]	207
BMI	[呼 内]	118
BMP4	[腎 内]	94
BTS	[生 1]	40
バイオ人工肝臓	[消 内]	84
培養血管平滑筋細胞	[糖 内]	108
培養網膜上皮細胞	[糖 内]	108
弁輪部膿瘍	[心 外]	167

血管内皮細胞	[微 2]	67	骨格筋	[生 1]	40
血管性痴呆	[精 神]	127		[体 力]	263
血管新生	[リ 内]	100	骨格筋細胞	[解 2]	35
	[心 外]	167	国家試験	[医学教育]	268
血管新生療法	[腎 内]	94	航空機	[宇 宙]	265
血管腫	[皮]	136	口腔呼吸	[薬 2]	56
ケモカイン	[微 2]	67	口腔内装置	[歯]	207
健康標語	[健 医]	274	黒質	[神経病理]	232
嫌色素性腎癌	[病院病理]	212	呼吸反射	[薬 2]	56
検証の因子分析	[歯]	207	呼吸リズム	[薬 2]	56
血清	[微 2]	67	コンベックス型超音波内視鏡	[内 視]	201
血清コリンエステラーゼ	[臨 検 医]	79	(CLA-EUS)		
血栓溶解効果	[M E]	248	コネキシン	[循 内]	101
血小板減少症	[臨 検 医]	79	高尿酸血症	[腎 内]	94
	[血 内]	113	コラーゲン	[整 形]	151
血小板サイズ	[血 内]	113	コラーゲン誘発性関節炎モデル	[リ 内]	100
血小板指数	[臨 検 医]	79	高齢患者	[看 護 学]	283
血液透析	[臨 検 医]	79	高齢者	[リ ハ]	196
血流脳関門	[M E]	248	抗リン脂質抗体	[産 婦]	172
血糖値	[薬 1]	52	コイルドコイル	[生 1]	40
気管切開	[看 護 学]	283	コロナウイルス	[生 化 2]	49
奇形腫	[病院病理]	212	交差検定	[歯]	207
筋原線維	[生 1]	40	抗酸化酵素	[糖 内]	108
	[病院病理]	212	抗酸化剤	[腎 内]	94
	[微 2]	67		[臨床医研]	245
菌表層物質	[薬 2]	56	好酸球性副鼻腔炎	[耳 鼻]	187
キノコ毒	[薬 1]	52	光線過敏症	[皮]	136
キノロン系抗菌薬	[消 内]	84	格子	[生 1]	40
機能的胃腸障害	[眼]	181	口唇裂	[形 成]	162
機能的磁気共鳴映像法	[リ ハ]	196	高所環境	[スポ医研]	271
機能予後	[形 成]	162	孤束核	[解 1]	33
筋線維芽細胞	[体 力]	263		[薬 2]	56
筋線維サイズ	[生 2]	43		[神経生理]	234
筋小胞体	[循 内]	101	拘束性心筋症	[生 2]	43
	[腎 内]	94	骨折	[整 形]	151
キサントニン尿症	[臨床研究]	254	高炭酸	[薬 2]	56
気象	[総 診]	122	高炭水化物食	[体 力]	263
喫煙	[糖 内]	108	後天性脳損傷	[小 児]	131
抗アルドステロン作用	[薬 治]	251	後天性真珠腫	[耳 鼻]	187
降圧薬	[放]	141	骨塩	[スポ医研]	271
高分解能 MRI	[臨床研究]	254	交通外傷	[法 医]	73
行動	[薬 1]	52	骨質	[整 形]	151
抗炎症作用	[解 1]	33	骨粗鬆症	[整 形]	151
興奮性シナプス	[形 成]	162	骨髄非破壊的造血幹細胞移植	[血 内]	113
口蓋裂	[解 2]	35	骨髄異型性症候群	[血 内]	113
抗癌剤	[解 2]	35	骨髄細胞	[リ 内]	100
抗癌剤感受性	[熱 医]	75	高血圧症	[循 内]	101
小形条虫	[小 児]	131	絞扼輪症候群	[形 成]	162
膠原病	[循 内]	101	構造方程式モデリング	[歯]	207
高頻度ベージング	[精 神]	127	下り斜面	[リ ハ]	196
効果研究	[スポ医研]	271	クエン酸溶液ネブライザー	[リ ハ]	196
股関節筋力	[総 診]	122	組み換えエクオリン	[生 2]	43
高血圧	[薬 治]	251	組み換え米	[D N A]	219
	[生 1]	40	クラッペ病	[D N A]	219
咬筋	[麻 酔]	193	クラドリピン	[血 内]	113
呼気炭酸ガスモニター	[臨床研究]	254	クリニカルパス	[小 児]	131
国家安全保障					

無呼吸低呼吸指数	[歯]	207	嚢胞状腎癌	[病 理]	58
ミュテーター	[R I]	260	脳血管系分布	[解 2]	35
N					
N-ニトロソケタミン	[環 保 医]	69	脳血流シンチグラフィ	[放]	141
NAP1	[生 化 1]	47	ノックアウトマウス	[生 化 2]	49
n-CPAP	[呼 内]	118	脳梗塞領域	[臨床医研]	245
neovascularization	[形 成]	162	脳内受容体	[M E]	248
Nephrin	[腎 内]	94	脳内透析法	[精 神]	127
Nippostrongylus brasiliensis	[腎 内]	94	脳の組織構築	[精 神]	127
NK 細胞	[熱 医]	75	海苔オリゴペプチド	[解 2]	35
NMD	[消 内]	84	嚢子	[薬 1]	52
NMR	[生 化 2]	49	脳腫瘍	[熱 医]	75
Noggin	[生 1]	40		[環 保 医]	69
NOS3	[腎 内]	94	脳卒中	[D N A]	219
NPM	[消 内]	84	脳卒中モデルラット	[体 力]	263
MPO-ANCA 関連腎炎	[生 1]	40	脳スライス	[リ ハ]	196
NSE	[生 1]	40	尿中バイオピリン	[神 經 生 理]	234
ナビゲーションシステム	[病 院 病 理]	212	尿管結紮モデル	[臨 検 医]	79
ナチュラルキラー細胞	[解 2]	35	尿管管肥大	[腎 内]	94
内分泌疾患	[耳 鼻]	187	尿管管上皮細胞	[腎 内]	94
内皮細胞	[微 1]	64	尿蛋白排泄量(uTP)	[腎 内]	94
内皮細胞 NO 合成酵素	[小 児]	131	入院	[臨 検 医]	79
内因性クレアチニンクリアランス (Ccr)	[臨 検 医]	79	入院期間	[総 診]	122
内視鏡治療	[臨 検 医]	79	ニューロン	[リ ハ]	196
内視鏡ロボット	[内 視]	201	乳腺神経内分泌癌	[解 1]	33
内視鏡診断	[高 医 研]	237	乳幼児窒息死	[病 理]	58
内視鏡手術	[内 視]	201	乳幼児突然死	[法 医]	73
内視鏡的減黄法	[耳 鼻]	187	乳幼児突然死症候群	[法 医]	73
内視鏡的経鼻胆道ドレナージ (ENBD)	[内 視]	201			
内視鏡的粘膜切除術 (EMR)	[内 視]	201	O		
内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD)	[内 視]	201	Off-pump バイパス術	[心 外]	167
内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST)	[内 視]	201	OK-432	[D N A]	219
内視鏡的乳頭切除術	[内 視]	201	Optical coherence tomography	[内 視]	201
内視鏡的胆道ドレナージ (EBD)	[内 視]	201	(OCT)精密断層像撮像装置		
内視鏡的粘膜切除	[内 視]	201	OS-1	[解 2]	35
内臓知覚	[高 医 研]	237	オキサロール	[腎 内]	94
ナノメディシン・データ・ベース	[解 1]	33	温度感受性プラスミド	[微 2]	67
ナノ粒子	[M E]	248	音響ベクター	[D N A]	219
ナノテクノロジー	[D D S]	242	音声嚙下機能	[耳 鼻]	187
粘膜培養	[D D S]	242	オピオイド	[薬 2]	56
粘膜再生	[形 成]	162	オリゴデンドロサイト	[D N A]	219
粘液ムチン	[耳 鼻]	187	オルニチン脱炭酸酵素 (ODC)	[生 化 2]	49
熱ショック蛋白質	[熱 医]	75	黄色ブドウ球菌	[微 2]	67
熱帯熱マラリア	[体 力]	263		[R I]	260
ネズミマラリア	[D N A]	219	オッシレータ結合説	[薬 2]	56
日本語版マギル疼痛質問票歯科用版	[熱 医]	75	太田母斑	[形 成]	162
ニコチン	[歯]	207	オートファジー	[医 国 領]	277
認知機能	[呼 内]	118			
認知行動療法	[神 内]	90	P		
妊娠末期	[精 神]	127	P2 受容体	[薬 1]	52
脳浮腫	[看 護 学]	283	p27	[腎 内]	94
脳外傷者	[薬 2]	56	P2X 受容体	[薬 2]	56
脳波	[リ ハ]	196	P2Y 受容体	[神 經 生 理]	234
	[薬 2]	56	p53 遺伝子	[血 内]	113
	[臨 検 医]	79	Patient-prosthetic-mismatch	[心 外]	167
	[精 神]	127	pCa-張力関係	[生 2]	43

両生類	[薬 2]	56			[臨床医研]	245
量的形質遺伝子座解析	[生 化 2]	49	酸素電極		[解 2]	35
療養行動	[看護学]	283	サル		[神経病理]	232
硫安沈殿	[微 2]	67	左右差		[リ ハ]	196
			接着分子		[微 2]	67
			生分解性		[D D S]	242
			生後発達		[解 1]	33
			青斑核		[神経生理]	234
			性ホルモン		[体力]	263
			正解率		[薬 2]	56
			生活習慣病		[腎 内]	94
					[健 医]	274
			性器ヘルペス		[皮]	136
			生筋		[生 1]	40
			生命予後		[糖 内]	108
			精神分析的精神療法		[精 神]	127
			精神療法		[精 神]	127
			精神障害者		[看護学]	283
			精神腫瘍学		[精 神]	127
			生殖免疫		[産 婦]	172
			精神生理性不眠症		[精 神]	127
			精巣ライデック細胞腫		[病院病理]	212
			生体インピーダンス		[宇 宙]	265
			生体工学的研究		[法 医]	73
			製剤		[D D S]	242
			赤外線内視鏡		[内 視]	201
			赤芽球系細胞分化		[生 化 2]	49
			赤痢アメーバ		[熱 医]	75
			脊髄小脳変性症		[神 内]	90
			セクシュアリティ		[看護学]	283
			潜伏感染		[微 1]	64
			センチネルリンパ節		[外 科]	145
			線維芽細胞		[微 2]	67
					[形 成]	162
			線維筋痛症		[放]	141
			線維性架橋		[病 理]	58
			染色体		[D N A]	219
			染色体不安定性		[D N A]	219
			染色体異常		[環 保 医]	69
			先天性心疾患		[小 児]	131
			先天代謝異常症		[小 児]	131
					[D N A]	219
			セロトニン		[臨 検 医]	79
			セルフメディケーション		[健 医]	274
			社会不安障害		[精 神]	127
			シアル化		[熱 医]	75
			脂肪細胞		[解 2]	35
			刺激伝導		[病院病理]	212
			視覚性事象関連電位		[神 内]	90
			色覚		[眼]	181
			子宮頸部腺癌		[病 理]	58
					[病院病理]	212
			心拍数調節治療		[D N A]	219
			シナプス伝達		[循 内]	101
			シナプス除去		[神経生理]	234
					[解 1]	33

シナプス後電流	[解 1]	33	小児	[小 児]	131
シナプス後膜	[解 1]	33	小児悪性腫瘍	[小 児]	131
シナプス強化	[解 1]	33	小児肥満	[環 保 医]	69
シナプス前抑制	[神経生理]	234		[糖 内]	108
心房細動	[循 内]	101	小児腎移植後患者	[看 護 学]	283
	[心 外]	167	小児緩和医療	[小 児]	131
心不全	[循 内]	101	小脳変性疾患	[生 化 2]	49
進化	[薬 2]	56	心臓リハビリテーション	[リ ハ]	196
神経芽腫	[外 科]	145	小細胞肺癌	[呼 内]	118
神経変性疾患	[神経病理]	232	シトルリン	[整 形]	151
神経保護薬使用	[M E]	248	就学	[リ ハ]	196
神経因性疼痛	[神経生理]	234	手術シミュレーション	[高 医 研]	237
神経回路	[解 1]	33	出血性腸炎	[臨床研究]	254
神経細胞	[解 2]	35	宿主免疫	[総 診]	122
神経線維腫症	[皮]	136	縮退	[解 1]	33
心血管合併症	[呼 内]	118	就労	[リ ハ]	196
心血管作動物質	[薬 1]	52	集積化	[解 1]	33
心筋保護	[心 外]	167	珠心細胞	[医 国 領]	277
心筋ミトコンドリア	[循 内]	101	収縮	[生 1]	40
心筋内カルシウム動態	[循 内]	101	出土標本	[解 1]	33
心筋細胞	[循 内]	101	出芽酵母	[生 化 2]	49
心筋細胞生理	[循 内]	101	終夜睡眠ポリグラフ	[歯]	207
心筋代謝	[循 内]	101	腫瘍抗原	[消 内]	84
心理教育	[精 神]	127	心筋症	[総 診]	122
心理的介入	[精 神]	127	膝蓋骨疲労骨折	[スポ医研]	271
心理テスト	[精 神]	127	僧帽弁	[心 外]	167
滲出性中耳炎	[耳 鼻]	187	僧帽弁形成術	[心 外]	167
身体表現性障害	[精 神]	127	早朝高血圧	[腎 内]	94
身体組成	[宇 宙]	265	相同	[薬 2]	56
深達度診断	[内 視]	201	総合鼻腔抵抗値	[呼 内]	118
浸透圧	[生 1]	40	総合病院精神医学	[精 神]	127
心臓カテーテル	[循 内]	101	総合診療	[総 診]	122
心臓交感神経機能	[神 内]	90	総合診療部	[総 診]	122
心臓刺激伝導系	[法 医]	73	添い寝	[法 医]	73
心臓手術	[リ ハ]	196	損傷	[解 1]	33
指尖容積脈波	[宇 宙]	265	組織血流量	[薬 1]	52
脂質	[臨床医研]	245	疎水性相互作用	[生 1]	40
脂質代謝	[循 内]	101	双胎	[臨床研究]	254
脂質代謝異常	[総 診]	122	総胆管結石	[内 視]	201
視床下部	[解 1]	33	卒後教育	[看 護 学]	283
視床下部弓状核	[体 力]	263	スフェロイド	[神経病理]	232
システイン誘導体	[薬 1]	52	スギ花粉症	[耳 鼻]	187
失語症	[リ ハ]	196		[D N A]	219
小腸絨毛	[熱 医]	75	臍β細胞	[解 2]	35
障害物越え歩行	[リ ハ]	196	睡眠時無呼吸	[臨 検 医]	79
小胞輸送	[熱 医]	75	睡眠時無呼吸症候群	[呼 内]	118
	[医 国 領]	277		[耳 鼻]	187
消化管間葉系腫瘍	[病 理]	58	睡眠時無呼吸低呼吸症候群	[精 神]	127
消化管寄生虫	[熱 医]	75	水酸基	[生 1]	40
消化器疾患	[小 児]	131	臍胆道疾患	[内 視]	201
小核試験	[環 保 医]	69	推定筋肉量	[宇 宙]	265
食道入口部	[リ ハ]	196	スメクティック	[医 国 領]	277
食後高血糖	[糖 内]	108	スーパーオキシド	[臨床医研]	245
食事療法	[糖 内]	108	スタチン	[循 内]	101
食細胞	[微 2]	67		[総 診]	122
正面像	[リ ハ]	196	ステント	[M E]	248

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第24号 (平成16年4月～平成17年3月)
(2004年4月～2005年3月)

〔非売品〕

平成18年3月1日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 清水 英 佑

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)

