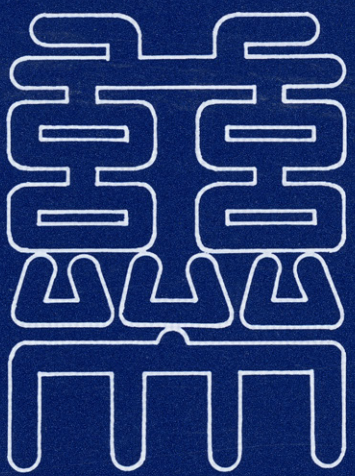
東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2003

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 23 号

平 成 15 年 4 月 ～ 平 成 16 年 3 月
(2003 年 4 月～2004 年 3 月)

2003

ま　え　が　き

学長　　栗　原　　敏

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2003 年版（平成 15 年度）』が発行されました。

この年報は本学の教育・研究の現状を報告し，教育と研究の改善と向上をはかるための資料として昭和 57 年（1981 年版）から刊行されております。近年，医科大学や医療に対する社会の目は厳しくなり，医科大学には特色を出すとともに一層の情報公開が求められています。また，自己点検・評価や第三者による評価など，大学の質を高めるための方策も導入されつつあります。

平成 15 年度には本学が取り組んできた「医療者（専門職業職者）育成のための学習評価システム」が，文部科学省の「特色ある大学教育支援プログラム」の選定を受けることができました。この取り組みは臨床実習前の学生の知識レベルを総合試験によって評価することにより，教育の質を保証することを目標としており，全国の医学部・歯学部で実施されている臨床実習開始前の共用試験システムの先駆的取り組みとして高い評価を得ております。

研究面では総合医科学研究センターにおける先端的研究と講座を中心とした本学の伝統的研究を推進しています。また，大学院を含む研究活動の支援体制の強化を図っています。

この年報が本学全体の取り組みとその成果を把握するためだけでなく，それぞれの部署における一年間の取り組みとその成果を知り，今後の教育･研究活動の改善･充実をはかるために活用されることを望んでおります。さらに，教員間の相互理解の資料としても利用され，新しい教育カリキュラムや共同研究の創出へとつなげていただければ幸いです。

今号の編集中，編集長の町田勝彦教授が急逝されましたので，今号は清水英佑新編集委員長のもとに編集し刊行いたしました。この年報を本学の研究の活性化に役立てたいという故町田教授のお考えが，今後の編集に引き継がれることを願っております。

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関係各位に厚くお礼申し上げます。

凡　例

●研究概要については，3,200 字以内，研究業績については，I 原著論文 30 編以内，II 総説 10 編以内，III 学会発表 20 編以内，IV 著書 5 冊以内，V その他 5 編以内とした。
●教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。

●索引の項で，各講座，各研究室の略名を以下の通りとした。

解剖学第 1……〔解　1〕
解剖学第 2……〔解　2〕
生理学第 1……〔生　1〕
生理学第 2……〔生　2〕
生化学第 1……〔生 化 1〕
生化学第 2……〔生 化 2〕
薬理学第 1……〔薬　1〕
薬理学第 2……〔薬　2〕
病理学……〔病　理〕
微生物学第 1……〔微　1〕
微生物学第 2……〔微　2〕
環境保健医学……〔環 保 医〕
法医学……〔法　医〕
熱帯医学……〔熱　医〕
臨床検査医学……〔臨 検 医〕
内科学（消化器・肝臓）……〔消　内〕
内科学（神経）……〔神　内〕
内科学（腎臓・高血圧）……〔腎　内〕
内科学（リウマチ・膠原病）……〔リ　内〕
内科学（循環器）……〔循　内〕
内科学（糖尿病・代謝・内分泌）〔糖　内〕
内科学（血液・腫瘍）……〔血　内〕
内科学（呼吸器）……〔呼　内〕
総合診療部……〔総　診〕
精神医学……〔精　神〕
小児科学……〔小　児〕
皮膚科学……〔　皮　〕
放射線医学……〔　放　〕
外科学……〔外　科〕
整形外科学……〔整　形〕
脳神経外科学……〔脳 外 科〕
形成外科学……〔形　成〕
心臓外科学……〔心　外〕
産婦人科学……〔産　婦〕
泌尿器科学……〔　泌　〕
眼科学……〔　眼　〕
耳鼻咽喉科学……〔耳　鼻〕
麻酔科学……〔麻　酔〕
リハビリテーション医学……〔リ　ハ〕
内視鏡科……〔内　視〕
歯科……〔　歯　〕
輸血部……〔輸　血〕
病院病理部……〔病院病理〕
救急部……〔救　急〕
DNA 医学研究所……〔D N A〕
神経病理学……〔神経病理〕
神経生理学……〔神経生理〕
高次元医用画像工学研究所……〔高 医 研〕
DDS 研究所……〔D D S〕
臨床医学研究所……〔臨床医研〕
医用エンジニアリング……〔M　E〕
薬物治療学……〔薬　治〕
臨床研究開発室……〔臨床研究〕
実験動物研究施設……〔実　動〕
アイソトープ実験研究施設……〔R　I〕
体力医学研究室……〔体　力〕
宇宙航空医学研究室……〔宇　宙〕
医学教育研究室……〔医学教育〕
スポーツ医学研究室……〔スポ医研〕
健康医学センター……〔健　医〕
医学情報センター……〔医　情〕
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　芳　賀　佐和子…… 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　村　上　義　和…… 8
　平成15年度カリキュラムの概要…… 9
　看護学科　教学委員長　芳　賀　佐和子…… 16
　大 学 院　大学院委員長　栗　原　　敏…… 18
医学情報センター ……センター長　清　水　英　佑…… 22
　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　森　山　　寛…… 27
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…… 28
Jikeikai Medical Journal（JMJ） ……編集委員長　望　月　正　武…… 29
講座，研究部および研究室の主要研究業績 …… 31
〈医　学　科〉
　講座（特設診療科を含む）
　　基礎医学 …… 31
　　解剖学第1　教授　河　合　良　訓…… 31
　　解剖学第2　教授　石　川　　博…… 34
　　生理学第1　教授　馬　詰　良　樹…… 38
　　生理学第2　教授　栗　原　　敏…… 40
　　生化学第1　教授　大　川　　清…… 44
　　生化学第2　教授　大　川　　清…… 47
　　薬理学第1　教授　川　村　将　弘…… 50
　　薬理学第2　教授　川　村　将　弘…… 54
　　病理学　教授　羽　野　　寛…… 56
　　微生物学第1　教授　近　藤　一　博…… 61
　　微生物学第2　教授　益　田　昭　吾…… 64
　　環境保健医学　教授　清　水　英　佑…… 66
　　法医学　教授　高　津　光　洋…… 70
　　熱帯医学　教授　渡　辺　直　熙…… 72
　　臨床検査医学　教授　町　田　勝　彦…… 76
　　臨床医学 …… 81
　　内科学（消化器・肝臓内科）　教授　戸　田　剛太郎…… 81
　　内科学（神経内科）　教授　井　上　聖　啓…… 88
　　内科学（腎臓・高血圧内科）　教授　細　谷　龍　男…… 92
　　内科学（リウマチ・膠原病内科）　教授　山　田　昭　夫…… 98
　　内科学（循環器内科）　教授　望　月　正　武……100
　　内科学（糖尿病・代謝・内分泌内科）　教授　田　嶼　尚　子……107
　　内科学（血液・腫瘍内科）　教授　小　林　正　之……112
　　内科学（呼吸器内科）　助教授　田　井　久　量……117
　　総合診療部　教授　法　橋　　建……121

精神医学　教授　牛島定信……127
小児科学　教授　衞藤義勝……132
皮膚科学　教授　栗原敏……137
放射線医学　教授　福田国彦……141
外科学　教授　矢永勝彦……146
整形外科学　教授　藤井克之……151
脳神経外科学　教授　阿部俊昭……156
形成外科学　教授　栗原邦弘……161
心臓外科学　教授　橋本和弘……166
産婦人科学　教授　田中忠夫……169
泌尿器科学　教授　大石幸彦……174
眼科学　教授　北原健二……178
耳鼻咽喉科学　教授　森山寛……183
麻酔科学　教授　天木嘉清……188
リハビリテーション医学　教授　宮野佐年……192
内視鏡科　教授　田尻久雄……197
歯　科　教授　田辺晴康……202
輸血部　教授　星順隆……205
病院病理部　教授　河上牧夫……207
救急部　教授　小川武希……212
総合医科学研究センター……215
DNA 医学研究所　所長　衞藤義勝……215
遺伝子治療研究部　助教授　大橋十也……215
悪性腫瘍治療研究部　助教授　山田順子……218
分子遺伝学研究部　助教授　山田尚……221
分子免疫学研究部　助教授　斎藤三郎……223
分子細胞生物学研究部　助教授　馬目佳信……224
神経科学研究部・神経病理学　講師　福田隆浩……227
神経科学研究部・神経生理学　助教授　加藤総夫……230
高次元医用画像工学研究所　教授　鈴木直樹……233
DDS 研究所　教授　水島裕……237
臨床医学研究所　教授　藤瀬清隆……240
医用エンジニアリング研究室　教授　古幡博……243
薬物治療学研究室　教授　景山茂……247
臨床研究開発室　講師　浦島充佳……249
実験動物研究施設　施設長　大川清……252
アイソトープ実験研究施設　施設長　福田国彦……255
研究室……257
体力医学研究室　教授　宮野佐年……257
宇宙航空医学研究室　教授　栗原敏……259
医学教育研究室　教授　福島統……261
スポーツ医学研究室　教授　宮野佐年……264
健康医学センター……センター長　和田高士……267
医学科国領校……270
〈看　護　学　科〉……276
倫理委員会の年間報告　倫理委員長　高津光洋……284
学外共同研究……285
あとがき……編集委員長　清水英佑……286

索　引……287

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鎗屋町11番地に成医会講習所を開設して西欧の医学を教授した。これが本学のはじまりである。

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

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

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

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

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

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

平成8年度にはカリキュラムの改訂が行われ，講座の枠にとらわれない統合型カリキュラムが導入された。新カリキュラムでは，講義に加えて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。

2. 歴代校長ならびに学長

歴代校長ならびに学長は次の通りである。

初代校長　　高木　兼寛　明治14年5月就任
第二代校長　実吉　安純
初代学長　　金杉　英五郎
第二代学長　高木　喜寛
第三代学長　永山　武美
第四代学長　寺田　正中
第五代学長　矢崎　芳夫
第六代学長　樋口　一成
第七代学長　名取　禮二
第八代学長　阿部　正和
第九代学長　岡村　哲夫
第十代学長　栗原　　敏　平成13年1月就任

3. 卒業者

本年度卒業試験に合格し，卒業証書・学位記を授与された者は，村上　穣 以下107人，うち男子93人，女子14人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は12,146人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成16年2月1日現在，医学科の教員･研究者数は2,170人で，その内訳は次の通りである。

名誉教授	32 人
教　　授	85 人
客員教授	83 人
助 教 授	157 人
講　　師	464 人
助　　手	1,033 人
専 攻 生	27 人
医　　員	289 人

一般職員数は4,076人である。

平成16年2月1日現在の学生数は，大学院生97人，医学科学生641人である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成15年度における教授,助教授の委嘱は次の通りである。

講座担当教授

近藤　一博　　微生物学第1

平成15年4月1日付

矢永　勝彦　外科学
平成15年4月1日付

教授

鈴木　皖之　数学
平成15年4月1日付

阪本　要一　内科学
平成15年4月1日付

法橋　　建　内科学
平成15年10月1日付

武田　信彬　内科学
平成15年10月1日付

清水　光行　内科学
平成15年12月1日付

内田　　満　形成外科学
平成15年12月1日付

山口　　裕　病理学
平成16年1月1日付

持尾聰一郎　内科学
平成16年3月1日付

特任教授

村山　雄一　脳神経外科学
平成16年1月1日付

客員教授

岡部　信彦　小児科学
平成15年4月1日付

上野　晃憲　DDS研究所
平成15年7月1日付

斎藤　博久　小児科学
平成15年8月1日付

鈴木　荘一　大学直属
平成15年8月1日付

松村　幸司　大学直属
平成15年8月1日付

山田　治男　内科学
平成15年12月1日付

津久井一平　内科学
平成16年2月1日付

助教授

藤井　哲郎　英語
平成15年4月1日付

村上　成之　脳神経外科学
平成15年4月1日付

髙木　一郎　内科学
平成15年7月1日付

敷島　敬悟　眼科学
平成15年8月1日付

尾上　尚志　脳神経外科学
平成15年10月1日付

馬目　佳信　DNA医学研究所
平成15年12月1日付

益子　健男　心臓外科学
平成15年12月1日付

河野　照茂　スポーツ医学研究室
平成16年2月1日付

貞岡　俊一　放射線医学
平成16年3月1日付

助教授（但し派遣中）

豊永　義清　小児科学
平成15年4月1日付

相原　一夫　内科学
平成15年5月1日付

加地　正伸　内科学
平成15年8月1日付

近藤　直弥　泌尿器科学
平成15年10月1日付

堀田　秀樹　小児科学
平成15年12月1日付

松浦慎太郎　形成外科学
平成16年1月1日付

鈴木　正泰　泌尿器科学
平成16年2月1日付

なお，平成15年3月31日付で定年により退職された大野典也，新村眞人両教授に名誉教授の称号をお贈りした。

6.　慈大賞・同窓賞・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60人に授与され，本年度は「村上穣」に授与された。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「中村陽子」に授与された。また，今年度から成績優秀者に対し父兄会賞が設けられ「荒井吉則」に授与された。

7.　大学院修了者

平成15年3月～平成16年2月までの大学院修了者は17人で，大学院設置以来現在までの修了者は750人である。

8.　学位受領者

平成15年3月～平成16年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め97人で，本学において現在までに医学博士，または博士（医学）の学位を授与された総数は6,099人である。

9. 解剖体数

平成15年10月28日，第99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170体，司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖118体，学生教育の教材として系統解剖52体，計340体である。現在までの本学取扱解剖対数は29,721体である。

10. 附属病院

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

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

大学附属病院の初代院長は高木喜寛教授，現在の附属病院長は北原健二教授である。

看　護　学　科

教学委員長　　芳　賀　佐和子

1.　本学科の沿革

明治18年より続く慈恵の看護教育の流れの中，本学医学部医学科とともに看護学科の設置が認可され，医学部看護学科が開設されたのは平成4年4月である。本年度は開設12年目となり，9回目の卒業生を送り出すに至った。

2.　学科長

初　代　吉武香代子　　平成　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25名である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業者総数は275人である。

4.　教員ならびに学生数

平成16年3月1日現在の教員数は28人で，その内訳は次の通りである。

教　授　7人
助教授　6人
講　師　5人
助　手　10人

平成16年3月1日現在の看護学科学生数は，全学年で124人である。

5.　教授・助教授任命

平成15年度における教授，助教授の任命は次の通りである。

助教授任命
　平尾真智子　基礎看護学
　　平成15年4月1日付
　大石　杉乃　基礎看護学2
　　平成15年10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「塩沢めぐみ」に授与された。また，同窓会賞は「秋満亜矢子」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3名および西新橋校選出委員12名，それにオブザーバー2名の計17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)，高津光洋（副教学委員長)，村上義和（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，臨床基礎医学口頭試験委員長)，高橋知義（副学生部長，学生担当副委員長)，寺坂　治（1学年担当)，清水英佑(3学年担当，社会医学I・II総合試験委員長)，馬詰良樹（教育予算委員長)，大川清（教育施設委員長，2学年担当)，牛島定信（学生相談室委員長)，望月正武(試験委員長，臨床医学総合試験II・III委員長，プライマリーケア・産業医実習担当)，田嶼尚子（4学年担当，カリキュラム委員長，4年次OSCE実施委員長)，山崎洋次(カリキュラム委員長，選択実習運営委員長)，細谷龍男（5学年担当，学生保健指導委員長，5年次OSCE実施委員長)，阿部俊昭（6学年担当，カリキュラム自己点検・評価委員長，テユートリアル委員長)，木村直史（オブザーバー)，福島　統（オブザーバー)

2. 平成14年度医学科の進級，卒業者

1年：進級　102人　留年　1人　休学　1人
2年：〃　111人　〃　4人　〃　1人
3年：〃　105人　〃　5人
4年：〃　91人　〃　6人
5年：〃　108人　〃　3人
6年：卒業　105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15年度の学生数は1年－105人，2年－107人，3年－116人，4年－111人，5年－94人，6年－108人，合計641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年次が見直されたが平成15年度は2年次が見直され新カリキュラムとなった。このことによって2年次は西新橋校で通年の教育が行なわれることとなった。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～II，生命基礎科学，基礎医科学I，基礎医科学II，臨床疫学I～III，臨床基礎医学，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15年7月8日(火)，第2回は平成15年12月16日(火)に開催された。学生会からの主な報告は平成15年度活動報告，会計報告，予算案，第44回京都府立医科大学定期戦成績（6勝12敗)，第46回東日本医科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25回および第26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25回 Faculty Development
日　時：平成15年5月24日(土)
場　所：西新橋校
テーマ：試験問題作成
修了証受領者（28名）
河合良訓，石川　博，須田憲男，朝倉　正，池田恵一，近藤一博，進士ひとみ，鈴木勇司，熊谷正広，高橋宏樹，長谷川節，赤司俊彦，岩瀬さつき，関　晋吾，小野寺玲利，矢永勝彦，山田恭輔，小曽根基裕，和田靖之，渡邉　朗，

斉藤孝夫，竹内常道，岸　陽子，河野照茂，
坂本吉正，三木健太，近江禎子，児島　章

第 26 回 Faculty Development

日　時：平成 15 年 12 月 13 日（土）

場　所：西新橋校

テーマ：OSCE 評価者トレーニング

修了証受領者（37 名）

銭谷幹男，渡邉文時，高橋宏樹，持尾聰一郎，松井和隆，鈴木正彦，宇都宮保典，徳留悟朗，阪本要一，横山淳一，横田邦信，池本　卓，谷口郁夫，根本昌実，浅井　治，清水光行，金江　清，児島　章，竹田　宏，佐藤修二，石井雄二，河野修三，中田浩二，柵山年和，宮田久嗣，鴻　信義，齊藤孝夫，松村洋高，丸毛啓史，宮脇剛司，尾上尚志，浅野晃司，正木英二，新美茂樹，片山　晃，大畑　充，吉田　博

6. 医学教育セミナー

第 33 回～第 35 回が開催された。講演者と演題は以下の通りである。

第 33 回医学教育セミナー

開催日：平成 15 年 1 月 23 日（木）

場　所：西新橋校 4 階講堂

テーマ：「6 年生への講義のあり方」

司　会：清水英佑教授（環境保健医学講座）
井上聖啓教授（内科学講座（神経））

「6 年生のアンケート結果から」：荒井保典（医学科 6 年生）

「社会医学系講義の立場から」：清水英佑教授（環境保健医学講座）

「内科学系講義の立場から」：望月正武教授（内科学講座(循環器)）

「外科学系講義の立場から」：柏木秀幸助教授（外科学講座）

「カリキュラムプランニングの観点から」：木村直史教授（医学教育研究室）

第 34 回医学教育セミナー

開催日：平成 15 年 9 月 4 日（木）

場　所：西新橋校大学 1 号館講堂

テーマ：「モデルコアカリキュラムと共用試験」

司　会：山崎洋次教授（外科学講座）

「モデルコアカリキュラムと共用試験 ― 我が国の医学教育の方向性 ―」
：福田康一郎教授
（千葉大学医学部長）

第 35 回医学教育セミナー

開催日：平成 15 年 12 月 5 日（金）

場　所：大学 1 号館講堂

テーマ：「魅惑的な講義デザインの秘訣」

司　会：木村直史教授（医学教育研究室）

「魅惑的な講義デザインの秘訣」
：池田輝政教授
（名古屋大学高等教育研究センター）

7. 病院実習・家庭医実習

夏季休暇を利用して病院実習および家庭医実習に参加した学生数は以下の通りである。

	4 年	5 年	6 年	合計
病院実習	1	35	33	69
家庭医実習	1	16	2	19
合計	2	51	35	88

8. 医師国家試験

第 98 回医師国家試験は平成 16 年 3 月 20 日(土)～22 日(月)の 3 日間に渡り実施され，結果が 4 月 22 日(木)に発表された。

本学からの受験者数は 111 人であり，合格者 105 人，合格率 94.6% であった。全国平均合格率は 88.4% であり，本学の合格率は全国 13 位，私立 3 位であった。新卒者については 107 人中合格者 103 人，合格率 96.3%(全国平均 92.9%)，既卒者については受験者 4 人中合格者 2 人が合格，合格率 50%（全国平均 46.4%）であった。

9. 退任記念講義

平成 16 年 1 月 31 日(土) 午後 2 時 30 分より中央講堂において開催された。

牛島定信教授（精神医学講座）
演題：森田療法と精神分析 ― 精神医学における精神療法の方向性 ―

戸田剛太郎教授（内科学講座消化器・肝臓内科）
演題：niche を求めて：Na-K ATPase から癌特異免疫療法へ

天木嘉清教授（麻酔科学講座）
演題：矢毒（クラーレ）のアマゾンより手術室への遥かな旅

臨床医学の分野で活躍された三教授の含蓄ある講義に学生および教職員一同感銘を受けた。

次いで真柄直郎教授（臨床検査医学講座）の略歴

が紹介された後，栗原　敏学長より挨拶があり記念品が贈呈された。また，学生会より記念品および花束贈呈があり，同窓会，父兄会より記念品の贈呈があった。引き続き，退任される4教授を囲んで退任記念パーティーが高木2号館のカフェテリア・リーベで開催され，多くの教職員および同窓，学生が参集し盛大であった。

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，中田哲也講師，畝村泰樹講師，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，浦島充佳講師，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15年4月4日(金)･5日(土）の両日，新1年生を対象にオリエンテーションが行われた。初日は学祖高木兼寛と建学の精神を主題に，ビデオ「麦飯男爵」を観て感想文を提出，自己紹介，グループ討論を行なった。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16年度入学試験のための医学科説明会は平成15年8月9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510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15年10月11日(土）に学祖高木兼寛先生の墓参を行なった。また墓参後，如水会館で懇親会を開催した。

4)　学生生活アドバイザー

2年生対象で2年目（制度発足後4年目）となる本年度は教員36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3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16年1月10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，本年度は東京女子医科大学，防衛医科大学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16年1月30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111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10回平成15年 5月7日(金)

東京医科大学 当番

第11回平成15年11月5日(水)

東邦大学　〃

医学科国領校

副教学委員長　村　上　義　和

1. 教学

6年一貫教育を目的とした新カリキュラムが開始となり，2年目を迎え国領校に在籍する学生は1年生だけとなった。ただし，2年生での外国語教育が開始され，西新橋校に国領校教員控室が設置された。

国領校に在籍する教員が担当するコースは，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，臨床疫学I，2年次：コース外国語IIの2学年6コースで構成され，スモールグループ学習を目的とした演習科目が多く導入されている。

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（2年生は14年度から）を今年度も継続し，主に1年生を国領校・第三病院の教員が担当し，2年生を西新橋校の教員が担当した。

2. 入学式およびオリエンテーション

平成15年度入学式は4月3日(木)に挙行され，103名の新入生を迎え，1年生105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4日(金)，5日(土)の両日に実施し，オリエンテーション終了後，学生会クラブ紹介が行われた。

3. 教学関係委員会

教学委員会；村上義和（副委員長・1学年試験実施委員長)・高橋知義（副学生部長)・寺坂　治（1年担当)，カリキュラム委員会；寺坂治（副委員長)・谷口清・小原平，学生相談室委員会；寺坂　治，教育施設委員会；寺坂　治，試験委員会；村上義和，第1学年試験実施委員会；村上義和（委員長)・高橋知義・寺坂　治，学生担当委員会；高橋知義（副委員長)・寺坂　治，学生保健指導委員会；田井久量（副委員長)・吉川　誠・中村　敬・福田　安，医学情報センター図書館国領分館運営委員会；村上義和（委員長)・佐藤幸一・鈴木晥之・平塚理恵

4. 教員の異動

教授委嘱；鈴木晥之 助教授

平成15年4月1日付

新任；藤井哲郎助教授(英語研究室)

平成15年4月1日付

小坂國繼(哲学)，兵藤宗吉(心理学)，山崎志郎(経済学)，北垣　潔(フランス語)，齋藤公一（フランス語)，ジョン・スーリア(英語)，M. オールダー(英語)，B. ライトン(英語)，D.A. ウエイド(英語)，國吉初美(英語)

以上講師(非常勤)（平成15年4月1日付)

平岡　牧(物理)，柴　　文(化学)

以上助手(非常勤)（平成15年4月1日付)

武藤陽子(ドイツ語)

以上講師(非常勤)（平成15年10月1日付)

退任；今井　敦(ドイツ語)

以上講師(非常勤)（平成15年9月30日付)

中野裕二（政治学)，山崎志郎(経済学)，杉村　宏(社会保障学)，高橋五江（社会福祉学)，兵藤宗吉(心理学)，B. ライトン(英語)

以上講師(非常勤)（平成16年3月31日付)

内村一幸（生物)，石川　麗（化学）和田数幸（物理)，平岡　牧（物理)

以上助手(非常勤)（平成16年3月31日付)

5. その他

外国語教室の教授が不在となったため，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，谷口　清（人間科学教室)，寺坂　治（自然科学教室）である。

結核予防対策としてツベルクリン反応検を実施した（1年生104名)。なお，国領キャンパスで，父兄会春季総会（6月14日)，慈恵祭（11月1日～2日)が開催された。

平成15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は対応できなかった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)	梅　沢　祐　二
	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	福　島　　統
	重度心身障害・難病医療体験実習	福　島　　統
3年次	医学総論III演習—グループスタディー	福　島　　統
	医学英語II演習	阿　部　俊　昭
	在宅ケア実習	福　島　　統
4年次	医学総論IV演習—医師・患者関係，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	北　原　健　二 小　路　美喜子
4・5・6年次	プライマリーケア・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. 86（2004年6月），福祉体験実習は同No. 83（2003年12月），在宅ケア実習は同No. 82（2003年12月），病院業務実習は同No. 85（2004年5月），プライマリーケア・産業医実習は同No. 84（2004年4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的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育は「数学」，「日本語教育」，「人文科学」，「社会科学」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：

「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1，心理学2，教育学

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

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
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，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す。2003年度の新設科目であり，演習場所も，国領校から西新橋校へ移動する。

4. **コースの教育活動の点検，評価**：英語Iは，昨年度に引き続き分かりやすく客観的な絶対評価を目指して，学生の成績評価シートの改良を行った。少人数クラスは，昨年同様好評で，また能力別編成も定着した感がある。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ている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いってよい英語とは，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，学生ともに西新橋という新しい教育環境に十分慣れていなかったため，多少暗中模索的な部分があったことは否めない。それにも拘わらず，とくに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。

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（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。毎月1回これらの教員による連絡会議を開催し，意思の疎通，問題点の抽出と解決に努力している。

自然科学入門では，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行い，好結果を得ている。今後，他の系間においても連携実習の拡大が望まれる。

1. コース名：臨床疫学

2. コース責任者：田嶼尚子

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。

このために，1年生から3年生前半でEBMの遂行に必要なコンピュータサイエンスと基本医学統計学の知識を学習した。3年生後半には，IT社会でいかに効率よく必要な医療情報を得てこれを臨床医学に応用できるようになるかを目標に演習を行った。1年生は90分×26回，90分×13回，2年生は90分×8回，3年生は90分×12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を十分習得しえたのは全学生のうち6割程度で，授業が難しいと評価する学生が多かった。授業内容を再検討する必要があると思われた。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。また，文献の批判的吟味，情報検索などに関しては，例年と同様に予習が十分行えていない，英文の論文の読解力が十分でないなどが目立った。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おこなった。

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。しかし本年度から第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 15 年 9 月 16 日から平成 16 年 1 月 16 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（田中悦子），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なっている。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

2. **コース責任者**：羽野　寛

3. **コースの教育活動概要**：臨床基礎医学は 19 のユニットからなり，平成 15 年 4 月より平成 16 年 2 月の間に行なわれた。ユニットの内容は講義系が 13，実習系が 6 である。講義系として 1. 病因・病態学総論，2. 炎症学，3. 創傷学，4. 腫瘍学，5. 代謝傷害学，6. 内分泌学，7. ヒトの時間生物学，8. 行動科学，9. 生体と感染，10. 臨床細菌学・真菌学，11. 臨床ウイルス学，12. 臨床寄生虫学，13. 免疫学であり，実習系は，14. 症候学演習，15. 病理学総論実習，16. 細菌学実習，17. ウイルス学実習，18. 寄生虫学実習，19. 免疫学実習である。昨年とほぼ同様であるが，実習系において昨年はウイルス学・免疫学実習が一緒に行われていたが，本年度はそれぞれが独立して行った。これは大野典也前教授の後任に近藤教授（ウイルス学）が就任されたことによる措置である。

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。更にコースの中で特徴的なのはヒトの時間生物学，行動科学というユニットである。前者はヒトの一生を時間軸で捉え，受精から始まり，個体発生，幼児期・学童期・思春期の成長と発達，経年性変化などが扱われており，生物としてそれぞれの時期に特異的に内在している問題について学んだ。また後者ではヒトの行動の心理的基礎，人格論，患者の持つ社会的，経済的背景，患者との面接などを取り上げ，臨床医としての日常の臨床に必須の基本事項を学んだ。

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，さらにシラバスでは講義内容が簡潔に示されており，これらによって学生の予習，復習の便宜を計った。評価は総合試験，口頭試験，実習試験の 3 つにより行われた。総合試験，口頭試験ともに前期，後期に分割して行い，両者を総合して最終判定を行った。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**：本コースの目的は前述したように，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，その目的に沿って概ね行われたと思われる。しかし学生の講義への出席率は高いとは言えず，これに関しては更なる学生の奮起と教員の意識改革が望まれる所である。

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：講義 6 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 疫学・感染症(15)，② 環境衛生(13)，③ 地域保健(4)，④ 保健統計(4)，⑤ 法医学(15)，⑥ 国際保健(4)，⑦ 法医学演習（28 h×2)，⑧ 環境保健医学演習(28 h×2）である。疫学・感染症は 15 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。法医学も 15 コマあり，Thanatology，血液，窒息，子殺し等が含まれる。

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清掃工場の見学，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：各ユニット毎に形成的に出席をとり，講義内容はシラバスおよびプリントを配布して補足した。出席は 4 月は比較的よかったが，以後徐々に減少し，その後は 30〜40% 位であった。評価は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。感染症の講義は，微生物学講義（後期授業）の前に行うため，学生の理解度に問題があった。また，病理学や免疫学が平行して行われ，臨床医学はまだ学んでいないため学生の講義内容に対する理解度が悪いように思えた。

1. コース名：社会医学 II

2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：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(4)，⑤ 医療事故(6)，⑥ 突然死(6)，⑦ 死体検案（4）である。産業保健の中には，医の倫理も含めた。

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 と合わせてコースが終了するものである。

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，ほぼ同じ顔ぶれで数人のことが多かった。

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 MCQ 100 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いるためか，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のあり方を再検討する必要性を感じた。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：益田昭吾

3. コースの教育活動概要：コース研究室配属は小人数を原則として，学生が自主的に学習態度と研究態度を育てることを目的として，医学研究や教育が行われている実際の場で指導者の直接的指導を原則として独立的に学習することにより，新規の創造を行う可能性を高めることがこのコースの教育研究目的である。

本コースは大人数では得にくいグループ学習の特徴を大切にしていろいろな活動に消極的にならないように努力してこれらの活動を通じて大いに成果をあげることを行動目的にしている。またカリキュラムの中で特別な位置にあるのでこれらの点も考慮して学生には努力してほしいと思う。

4. コースの教育活動の点検・評価

評価：学生の評価はコース責任者が統括して合否判定で評価した。判定の根拠は，各研究テーマ別の直接の指導者による評価によった。その基準としては，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伝え，コースを実行した。

点検：平成 15 年度は医学科 3 年生研究室配属のために多くの施設，講座と多くの研究員の参加，協力を得た。平成 15 年度医学科 3 年生研究室配属成果報告書を作成して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。発表は成医会などで行われ，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充実していくことが考えられるが，そのためには惰性にならないように，独自の発想で常に新しい構想が求めら

れると思う。この見地から，研究を旺盛に行っている研究者の講義を前もって聴講することは大きな意味があると考えられた。

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“医師として必要となる臨床医学知識の総論と各論を身につけ，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」，「消化器」，「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・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，昨年度と同様に「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。本コースの総括的評価は，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。
4. **コースの教育活動の点検・評価**：チュートリアル，総合試験，OSCE は，毎年 Faculty Development や医学教育セミナーなどで取り扱われており，十分に確立されたように思われる。

平成 15 年度の客観的臨床能力試験（4 年次 OSCE）は共用試験 OSCE の第 3 回トライアルであり，共用試験実施機構で作成された課題を用いて行われた。評価者は，東京女子医科大学，防衛医科大学校と相互乗り入れを行った。

最後に，平成 17 年度より共用試験が施行されるため，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していかなければならない。

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 2〜3 人毎の 36 グループに分け，各グループは，本院，分院各診療科で 1 週あるいは 2 週間の実習を行った。なお，保健所実習，リハビリテーションセンター見学実習および救急車体験同乗実習も含まれている。実習開始に先だって 3 月 31 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 1 日より学生は各診療科に配属され臨床実習を開始した。

4. **コースの教育活動の点検・評価**：各科実習の点検・評価について 9 月 6 日，5 年生と各診療科の臨床実習責任者を集め中間報告会を行った。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。

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問題数が減少されたのでマニアックな問題を出さないで欲しいとの要望があった。

実習のローテイ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。たとえば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。この問題の解決にはカリキュラムの見直し改革が必要と思われる。各科毎の評価の統一した基準がないことなども今後解決すべき問題であろう。

1. **コース名**：臨床医学 III

2. **コース責任者**：山崎洋次

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，全人的医療の観点から救急医学もまとめて講義を行っている。

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

1. **選択実習**

2. **コース責任者**：山崎洋次

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

この選択実習は 5 年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので，クリニカルクラークシップに則り実施している。医行為も厚生(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，必ずしも希望の科を選択できないこともある。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 63 名(34 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の他施設での実習希望者は増加しているが，その一方海外での実習希望者が減少している。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く，本学附属病院には併設されていない心療内科，和漢心療科などを選択した者も少数であるがいた。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　　芳　賀　佐和子

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：芳賀佐和子
教学委員　：深谷智恵子
　　：櫻井美代子
　　：茅島　江子
　　：奥山　則子

尚，教学委員会の下部組織として，カリキュラム委員会を継続した。

また，学生部長が委員長となり，学生保健指導，各学年担当から成る学生委員会を発足させた。

学生部長：学生委員長　櫻井美代子
学生委員：奥山　則子（学生保健指導）
　　：平尾真智子（1年担当）
　　：櫻井　尚子（2年担当）
　　：河野　洋子（3年担当）
　　：藤野　彰子（4年担当）
図書委員会：委員長　櫻井美代子
臨地実習委員会：委員長　藤野　彰子
実習室運営委員会：委員長　櫻井　尚子

その他，改組または新規に発足した委員会は次のとおりである。

広報委員会：委員長　河野　洋子
国際交流委員会：委員長　出口　禎子
研究委員会：委員長　茅島　江子
教室費・実習費運用委員会
　：委員長　濱中　喜代
看護学科修士課程設置準備委員会
　：委員長　芳賀佐和子

また，看護学科の課題を検討するために，次の委員会を継続させた。

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15年度の入学式は，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。

新入生へのオリエンテーションは，4月4日（金）～11日（金）の6日間で，そのうち7日（月），8日（火）の2日間は，新1年生と在学生，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。このようなオリエンテーションは6年目で，学生と教員で評価を行い，その結果を次年度の企画に反映させることとなった。

3.　科目の履修状況

平成15年度1年生より，次の分類による新カリキュラムを導入した。

（看護基礎科学）

人間と生活：1年次に開講された7単位の必修科目を30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年次に17科目が開講され，30名が4～6単位を履修した。

健康と環境：必修科目3単位が開講され，30名が履修した。

人間と健康：必修科目4単位，選択科目3　科目（各2単位）が開講され，30名が6単位を履修した。

（看護専門科学）

生活援助の基礎：必修科目4科目6単位を30名が履修した。

生活援助の方法：必修科目6科目12単位を30名が履修した。

生活援助の実践：「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単位が開講され，30名が履修した。

生活援助の展開：1年から4年まで継続して行なう「看護継続ゼミ」を新設し，「看護継続ゼミI」を30名が履修した。

2年生以上の学年は，旧カリキュラムを履修した。

2年生の人文・社会科学系の選択科目は，1年生次履修分と合計して全員が「日本語表現法」を含み所

定の 10 単位以上を修了した。

専門教育科目は，看護の 7 専門領域が実習を含めて科目を開講している。それらは，基礎看護学および成人・老人・精神・小児・母性・地域看護学である。

看護学演習は，選択科目として 3 年生に開講している。成人，老人，精神，小児，母性，地域看護学の 6 つの演習科目の中から，1 科目以上選択と規定している科目である。

2 年生以上の実習等は，次のとおり行なった。

① 基礎看護実習 I

2 年生（11 期生）にとっての最初の臨床実習である基礎看護実習（1 単位）を平成 15 年 9 月 22 日（月）～9 月 27 日（土）の 5 日間，慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。

② 基礎看護実習 II

2 年生（11 期生）の基礎看護実習 II（2 単位）を，平成 16 年 2 月 16 日（月）～2 月 27 日（金）までの 2 週間，慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。

③ 成人看護実習 I

3 年生（10 期生）の成人看護実習を平成 15 年 11 月 17 日（月）～11 月 28 日（金）の 2 週間，慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。

④ 老人看護実習 I

3 年生（10 期生）の老人看護実習を，平成 16 年 1 月 13 日（火）～1 月 17 日（土）の 5 日間，9 カ所の老人福祉施設で行った。

⑤ 領域別看護実習

4 年生（9 期生）の各領域看護実習である成人・老人・精神・小児・母性・地域看護実習を，平成 15 年 4 月 14 日（月）～平成 15 年 10 月 24 日（金）まで夏季休業をはさんで行った。4 年生 26 人を 5 グループに編成し，1 グループ 5～6 人とした。各グループに 1～2 人の教員が担当し実習指導を行った。主な実習施設は慈恵医大第三病院で，その他，本院，地域の保健施設，およびその他の施設において行われた。

⑥ 総合実習

4 年生（9 期生）の総合実習が平成 15 年 10 月 27 日（月）～11 月 7 日（金）の 2 週間実施された。看護の 7 領域で 11 の実習場を準備し，配置は学生の選択とした。

主な実習施設は慈恵医大第三病院，本院，地域の諸施設であった。

4. 卒業研究

4 年生（9 期生）の卒業研究が平成 15 年 6 月 9 日（月）～平成 15 年 12 月 13 日（土）の期間に実施された。平成 15 年 12 月 20 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 15 年 9 月 19 日（金）に 2 年生（11 期生）32 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しい進歩，情報量の増大，社会，経済構造の高度化，複雑化，技術革新の加速は必然的に大学の大衆化を招き，結果としてより高度の教育機関としての大学院はその重要性を増すとともに，その機能も変えていかざるを得ない状況にある。現在の本学の医科大学院は，昭和60年4月1日に新しく発足したもので，医学における優れた研究者養成を目的とするものである。しかし，単に研究者の養成のみでなく，高度の専門的知識，専門的技能を持つ人材の養成も大学院の重要な機能として求められており，このような状況を踏まえて，本学大学院も抜本的な改革を迫られている。

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。

修業年限は，4年である。本年度も例年のごとく第1年次は基盤的な教育期間である。研究を進める上で，どのような技術があり，これをどのように利用すればよいかを体得する期間として，共通カリキュラムと選択カリキュラムを行っている。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年目以降は，研究主題にふさわしい指導者のもとで研究に従事し，高度の研究能力を養う。

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

1. 平成15年度入学者選抜および入学生

1)　入学試験

第1次募集：

出願期間：平成14年8月5日から9月7日

試 験 日：平成14年9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18名・受験者18名

合格者16名・入学者15名

第2次募集：

出願期間：平成15年 1月 6日から2月8日

試 験 日：平成15年2月15日に小論文および，外国語（英語），午後に面接が行われた。

応募者14名・受験者14名

合格者14名・入学者14名

2)　入学生および派遣科：

平成15年度の入学者は合計29名となった。

また，大学院生総数（1年～4年）は97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）の修士課程課程修了者の応募状況の安定化

平成15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。

表1　平成15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
1	二木　　賢	皮膚科学	
2	荒川　泰弘	内科学（血液）	分子遺伝学研究部門
3	金　　松	形成外科	解剖学第2

番号	氏　　名	派　遣　科	再　派　遣　科
4	岡　　瑞穂	内科学（糖尿病）	伊藤病院
5	菅野　直希	内科学（腎臓）	
6	北川　貴明	眼科学	
7	松平　　透	内科学（糖尿）	環境保健医学
8	堀谷　　学	生化学第2	東京学芸大学
9	安田　千穂	内科学（リウマチ）	
10	浦部　晶博	内科学（循環器）	
11	及川　恒一	内科学（消化器）	東京医科歯科大学
12	大内　　仁	生理学第2	
13	高尾　洋之	脳神経外科	
14	細沼　知則	外科学	
15	平井　利明	内科学（神経）	
16	五條　　淳	内科学（糖尿病）	分子遺伝学
17	船水　尚武	外科学	微生物学第1
18	安井　　豊	麻酔科学	神経生理学研究室
19	中田　佳延	内科学（循環器）	
20	片山　宏賢	皮膚科学	国立成育医療センター
21	林　　典宏	泌尿器科学	遺伝子治療研究部門
22	墨　　誠	外科学	臨床医学研究所
23	井上　彰雅	内科学（循環器）	
24	作間　未織	小児科学	
25	岩渕　　馨	病理学（病院病理）	病院病理部
26	木村　貴純	内科学（消化器）	
27	稲田　慶一	内科学（循環器）	
28	北村　英也	内科学（呼吸器）	
29	丸島　秀樹	外科学	生化学第1

2. 平成15年度の主な行事・カリキュラム

1)　平成15年度大学院1年生の入学式は，平成15年4月1日(火）に行われ，4月2日から5月29日まで，約2ヵ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門，分子神経生物学研究部門，遺伝子治療研究部門，分子遺伝学研究部門，悪性腫瘍治療研究部門，分子免疫学研究部門，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30日より，平成16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門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15年5月16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)

表2　平成15年度　大学院共通カリキュラム特別講義

日　　時	講　　師	所　　属
4月18日（金）午後	河合　良訓　教授	脳神経外科学
4月25日（金）午後	橋本　和弘　教授	心臓外科学

5)　第1回大学院生研究発表会を平成15年10月9・10日の9時～12時に大学1号館講堂にて，成医会の午前中を利用して開催された。大学院生28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15年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成15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15年度における審議件数は大学院17件，論文審査86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15年度に2回実施した。第1回（通算31回目）は5月24日に行われ受験者47人，合格者42人（89.4%）であった。第2回（通算32回目）は11月1日に行われ受験者18人，合格者16人（88.8%）であった。

3)　平成15年度の学外共同研究費補助について審議した。また，14年度に学内共同研究費補助を廃止し，若手研究者の研究活性化を主目的に創設された研究振興費について，審議した（詳細は学外共同研究・研究振興費欄）。

4)　平成15年度の同窓会振興基金による海外派遣助成は，同窓会より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）

表3　平成15年度　東京慈恵会医科大学同窓会基金による海外派遣助成推薦者一覧

	所　　属	職　名	氏　名	国　名	派　遣　目　的
1	感染制御部	助手	吉川　晃司	韓国	第2回 東アジア感染制御カンファレンス 口頭発表
2	整形外科学	大学院4年	伊藤　吉賢	アメリカ	アメリカリウマチ学会 口頭発表
3	小児科	大学院3年	櫻井　謙	オーストラリア	国際先天代謝異常学会 口頭発表
4	生理学第2	大学院3年	平野　周太	オーストリア	欧州心臓病学会 展示発表
5	神経内科	大学院2年	田村　洋平	イタリア アメリカ	4th NFSI 展示発表 27th IFCN 展示発表

5)　平成15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，21人に交付した。（表4）

表4　平成15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1		3	木村　雅子	生体機能と細胞内の水構造との関係
2	放射線医学	放射線医学総合研究所	3	土田　大輔	Fusion画像によるイオン線の局所肺傷害の定量的評価に関する研究
3	内科学（消化器）	悪性腫瘍治療部門	3	込田　英夫	肝癌の発生再発予防を目的とした樹状細胞ワクチン療法
4	内科学（腎臓）	日本医大第一生化学	3	山口雄一郎	ヒトキサンチン脱水素酵素の基質特異性認識機構の解析
5	生化学第1	大阪大学大学院生化学	3	柴田　俊一	gamma-glutamyl transpeptidaseの破骨細胞分化誘導メカニズム

	派遣科	再派遣科	学年	氏　名	研　究　課　題
6	内科学 (血液)	生化学第1	3	南　　次郎	白血病細胞の分化誘導に関するヒストンH2A翻訳後修飾現象の解明
7	内科学 (循環器)	生理学第2	3	平野　周太	マウス心筋細胞における興奮収縮連関の特殊性
8	内科学 (リウマチ)	分子免疫学研究部門	3	安田　　淳	SLE患者の末梢血リンパ球におけるテロメア・テロメラーゼ活性の臨床的意義
9	内科学 (循環器)	マサチューセツ心臓病研究所	3	名越　智古	心筋における慢性持続的Akt発現によるインスリン抵抗性と虚血再灌流障害に対する影響
10	微生物学第1	慶應大学解剖学教室	2	工藤千加子	大脳皮質における層形成機構の解明
11	内科学 (消化器)	東北大学病理診断学	2	猿田　雅之	炎症性腸疾患と腸管ストレスについて
12	脳神経外科学		2	福住　曜子	脊髄空洞症の病態解明及びその治療法の確立
13	内科学 (消化器)	病理学	2	小林　裕彦	潰瘍性大腸炎におけるdysplasia病変の評価
14	外科学	臨床医学研究所	2	吉川　哲矢	光力学療法（PDT）によるヒト肝癌細胞アポトーシスの機序
15	内科学 (糖尿)	京都大学探索医療センター	2	五十子大雅	糖尿病モデル動物を用いた新規ペプチド-グレリンの病態生理作用に関する研究
16	内科学 (糖尿)	遺伝子治療研究部門	2	中井　　望	糖尿病治療のための膵内分泌細胞の再生
17	内科学 (循環器)	横浜市立大学	2	植村　信之	サルコリピン心臓特異的過剰発現マウスの解析
18	眼科学		2	青木　容子	緑内障における視野内の感度分布に関する法律
19	産婦人科	日大産婦人科	2	川口　里恵	ヒトにおけるIndleamine 2, 3-dioxygenase（IDO）の発現，特に妊娠維持への関与
20	外科学	病理学	2	小山　友己	①噴門部癌の発生背景粘膜と組織型の検討 ②胃癌におけるSentinel lymph node conceptの臨床応用の検討
21	病理学		2	中野　雅貴	前立腺癌の発生および進展と文し免疫学的解析

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2004を作成して活用した。

8)　平成15年度に大学院学則改訂を行った。

9)　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 大学院学生充足率改善問題
② 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
③ 学位論文審査体制について
④ 修士課程の設置について
⑤ 大学院授業科目・授業科目細目と担当教授について

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	冊	冊	冊	冊	冊	冊
56,949	38,477	52,451	89,952	237,829	4,868	1,422

カレント誌		電子ジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
種	種	種	種
727	475	3	1,750

2)　図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
13,549,011	74,808,094	88,357,105	6,074,390	3,270

3)　図書館利用状況

館外貸出冊数	相互利用件数		複写サービス		文献検索サービス
	貸	借	件数*	枚数	
冊	件	件	件	枚	件
12,592	13,257	6,266	11,578	1,276,032	6,611

* セルフサービス件数を除く

2. 主な事項

1)　図書館システムの利用

1980年以降発行の約2万冊の所蔵図書データを逐一確認し，和図書に関してはデータの整備が終了した。また，標本館で管理している視聴覚資料の所蔵データの入力も継続して行った。

2)　各種講習会の開催

各種データベースのほか，文献管理ツールや電子ジャーナルの利用法の講習会を実施した。さらに，図書館内のみならず，医局や研究室の要望に応え講習会を開催した。

3)　学内から要望の高い情報の収集・整理

本学に関連した新聞記事を整理し，学内からの要求に対応した。また，学内各部署，各委員会で必要

となる情報の収集，整理に努めた。

4) 国領保存書庫

西新橋図書館の資料収納スペース確保のため，国領保存書庫が設置された。英語以外の外国雑誌を中心に保存書庫に移動した。

5) 看護専門学校図書室への協力

昨年度に引き続き，看護専門学校4校図書館が購入した図書の整理作業を担当した。

図書館国領分館

分館長：村上　義和

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
63,451	13,040	7,634	5,054	89,179	1,648	3,331

カレント誌	
和	洋
種	種
270	70

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
6,724,547	6,495,453	13,220,000	1,050,000	430

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写サービス	
	学内	他大学
冊	件	件
5,935	236	483

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	402
	鋳型・乾燥標本	238
	パック標本	6
	包理標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
	樋口卵巣腫瘍コレクション	318
標本供覧室	液浸標本	46
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授解剖	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		2,055

2) 新規標本作成数

プラスティネーション標本	43点
アクリルプラスチック液浸標本	25点
修理標本	30点
合　計	98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	1,610	13
ビデオディスク（LD）	11	−
ビデオディスク（DVD）	13	13
スライド・テープ	103	−
スライド	422	
16 mm フィルム	36	−
学習ソフトウエア		
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	1
カセットテープ	212	−
レントゲンフィルム透かし絵	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）	4
オーバーヘッド・プロジェクター	1
8 mm 映写機	1
16 mm 映写機	1
テープレコーダー	3
カセットレコーダー	2
レタリング装置	1
単眼顕微鏡	25
双眼顕微鏡	27
実態顕微鏡	2
ディスカッション顕微鏡（2人用）	2
〃（3人用）	1
〃（5人用）	1
顕微鏡ビデオ	1
スクリーン	1
シャーカステン（大）	3
〃（小）	3
手術器具（講座）	7

2. 主な事項

1) プラスティネーション標本の展示

病理学講座・解剖学講座の協力を得て，プラスティネーション標本を作製し大学1号館1階ロビーに展示した。

2) 総合展示の開催

平成16年3月末に退任された真柄直郎教授（臨床検査医学講座・中央検査部部長）に担当を願い，1月28日から2月3日の間，「生物としての人間像 ― 人間理解の手がかりを求めて ―」を大学1号館ロビーにて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）
展　示　室 資　料　閲　覧	学　内	169	499
	学　外	330	
資　料　貸　出	学　内	21	39
	学　外	18	
資　料　検　索	学　内	20	52
	学　外	32	

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	949	0	9	4	2	2	22	988
ネ　ガ	75	0	0	15	0	0	0	90
ス　ラ　イ　ド	9	0	0	0	0	0	0	9
ポ　ジ	0	0	0	0	0	0	0	0
カラー・スライド	1,076	0	106	19	11	2	0	1,214
CG ス ラ イ ド	9,066	0	0	0	0	0	0	9,066
公　式　行　事	0	0	0	0	0	0	1,141	1,141
撮　影　の　み	0	0	0	0	0	0	0	0
合　計（枚　数）	10,226	0	106	34	11	2	1,141	11,520

2)　コンピュータによるスライド作成　350 件，9,066 枚

3)　X 線写真複製サービス　410 件，2,908 枚（外部貸出用 205 件，1,635 枚）

4)　ビデオ編集機の利用　107 件，306.5 時間

2. 主な事項

1)　情報技術支援業務

学事課，システム課，医学情報センターの職員により，大学 1 号館の各講堂，演習室の機器使用の支援業務を継続して行った。

2)　35 mm スライド画像入力サービスの実施

35 mm スライドを画像入力し，パワーポイントのファイルを作成するサービスを開始した。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 森田奈津子. 研究業績データベースの学内ネットワークでの公開. 医図書館 2003; 50(2): 126-30.
2) 阿部信一, 裏田和夫. 診療現場における臨床医の情報ニーズの発生と解決. 医図書館 2003; 50(3): 252-9.
3) 阿部信一, 武藤桃子. 看護師の情報ニーズと情報探索行動. 看と情報 2004; 11: 42-8.

II. 総 説

1) 阿部信一. 「図解 PubMed の使い方 第 2 版」改訂のポイント. 看と情報 2004; 11: 99-102.

III. 学会発表

1) 阿部信一. 医学教育における医学情報センターの役割. 第 74 回日本医学図書館協会総会館長司書会議. 大阪, 5 月.
2) Abe S, Yamada T. (Poster) Literature search for establishing of clinical guidelines for cataracts in Japan. Medical Library Association Annual Meeting 2003. San Diego, May.
3) 阿部信一. 医学・医療の現場で求められる情報サービスと情報専門職. INFOSTA シンポジウム 2003. 東京, 6 月.
4) 阿部信一, 裏田和夫. 外来診療時の臨床医の情報ニーズの発生と行動. 第 20 回医学情報サービス研究大会. 京都, 7 月.
5) 阿部信一. (ポスター発表)臨床医の EBM 実践のための二次情報源の比較研究. 第 20 回医学情報サービス研究大会. 京都, 7 月.
6) 阿部信一. 図書館員が身に付けたい医学用語の知識とツール. 日本看護図書館協会第 31 回研究会. 東京, 10 月.
7) 阿部信一. 病院図書館の医療担当者に対する情報提供活動および企業への要望. 東京医薬品工業協会くすり相談委員会平成 15 年度研修会. 東京, 10 月.
8) 阿部信一, 山田知子. 白内障ガイドライン作成のための文献検索. 第 40 回情報科学技術研究集会 (INFORUM2003). 東京, 10 月.
9) 阿部信一, 裏田和夫. 外来診療時の臨床医の情報ニーズの発生と行動. 第 23 回医療情報学連合大会. 千葉, 11 月.
10) 阿部信一. (ポスター発表)臨床医の EBM 実践のための二次情報源の比較研究. 第 23 回医療情報学連合大会. 千葉, 11 月.
11) 田中満恵. 本学のコア雑誌選定の経緯. 第 10 回医学図書館研究会. 東京, 11 月.
12) 細矢敬子. 著作権ワーキンググループ活動報告 ― 慈恵医大の事例. 第 3 回医療系図書館員学びネット. 東京, 3 月.

IV. 著 書

1) 阿部信一, 奥出麻里. 図解 PubMed の使い方: インターネットで医学文献を探す. 第 2 版. 東京: 日本医学図書館協会, 2003.
2) 宇山久美子, 大﨑 泉, 佐久間せつ子, 諏訪部直子, 平輪麻里子, 三浦裕子, 山口直比古. Minds 医療情報サービスのための文献検索マニュアル. Ver. 2.0. 東京: 日本医療評価機能評価機構文献評価選定委員会, 2003.

生涯学習センター

センター長　森　山　　寛

委員長：森山　　寛（センター長・耳鼻咽喉科学教授）
委　員：羽生　信義（外科学助教授）
　　東條　克能（内科学講師）
　　大野　昭彦（同窓会）
　　高木　敬三（専務理事）

1. 教材と施設（平成16年3月31日現在）

1)　教育用ビデオ：「糖尿病の予防と治療，21世紀日本人の健康を考える」ほかを慈恵医師会より寄贈された。

2. 年間の利用者

1)　平成16年3月末現在登録者は281名，（うち港区医師会37名，中央区医師会6名）である。この1年の新規登録者数は1名，物故者は3名である。年間の利用者は221名，延利用者数5,431名である。

2)　テレフォンサービスの利用は，146件，月平均12件で，発足以来の延利用件数は3,515件である。

3. 活動

1)　第24回夏季セミナー「ストレスと病気」は8月2日，司会者は牛島定信教授で6人の演者により開催された。出席者91人に受講証を交付した。また，テキストを作成配布した。

2)　月例セミナーは平成15年4・5・6・7・9・11月，平成15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　前立腺癌に対する組織内照射の現況
5月　胃食道逆流症の病態と治療
6月　冠動脈疾患　リスクファクターの管理
7月　睡眠障害の診断と治療
9月　変形性膝関節症の病態と薬物療法
11月　膠原病の多彩な臓器病変
2月　血液がんと日常診療ー増えている血液がんの現況ー
3月　嚥下障害の評価とリハビリテーション

3)　「生涯学習センターニュース」を発行し，利用の会員に発送している。平成16年3月で184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「逆流性食道炎」「内視鏡検査の予約にあたって　検査前の必要事項と注意点」「近視の手術について」「睡眠時無呼吸症候群」「糖尿病性血管障害の包括的治療」「脳血管内手術法について」「出生前診断」「痴呆について」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

編集委員長　川　村　将　弘

1. 編集委員会

委員長：川村　将弘（薬理学講座第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）
　　細谷　龍男（内科学講座教授）
　　臼井　信男（小児科学講座助教授）
　　宮野　佐年（リハビリテーション医学講座教授）
（平成16年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第118巻2号から第119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

掲載論文は56編，内訳は原著 34編，支部例会抄録11編，症例報告，成医会特別講演，資料が各2編，成医会総会宿題報告，総説，CPC記録，臨床研究のストラテジー，第120回成医会総会学術講演要旨が各1編であった。原著の科目別論文数の内訳は，消化器・肝臓内科15編，精神医学7編，麻酔科学3編，循環器内科2編，小児科学，泌尿器科学，整形外科学，脳神経外科学，耳鼻咽喉科学，整形外科学，環境保健医学が各1編であった。

4. 投稿規程の改訂

① 倫理的配慮の投稿規程の改訂

投稿論文の倫理的配慮について，近年の生命倫理の動向を鑑み，倫理委員会との調整を図り，JMJ編集委員会と統一をとり，投稿規程を改訂した。

＊投稿規程（改訂部分）

実験・研究面において生命倫理に十分な配慮がなされたものであり，ヒトを対象とする研究は「東京慈恵会医科大学倫理委員会規程」に，実験動物を用いた研究は「東京慈恵会医科大学動物実験指針」に従ったものとする。また，官公庁が告示した倫理指針に該当する研究は指針に従って行われたものとする。なお，本学以外の研究機関でなされた研究の場合，当該研究機関の倫理規程に従ったものであることとする。

② 投稿資格者に関する投稿規程の改訂

本誌への投稿資格者の許容範囲を拡大した。

＊投稿規程（改訂部分）

本誌への投稿は，原則として東京慈恵会医科大学成医会会員に限り，会員でない共著者は1年分の会費を納入する。ただし，編集委員会が特に認めたものはこの限りではない。

5. 慈恵医大誌の所属と著者名の表記について

慈恵医大誌の所属と著者名の表記は，これまで，著者名を所属ごとに分けて表記してきたが，近年，兼科している例や他機関での研究などの例が増加しており，従来の表記法では不都合が生じるようになってきた。第118巻5号より所属と著者名をそれぞれまとめた表記とし，番号で示す方式に変更した。

6. 慈恵医大誌の表紙の変更

昨年度デザインを学内公募したが応募がなかったため，編集委員会内でデザインを考案，第120巻1号より変更する予定で検討中である。

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教授）
清水　英佑（環境保健医学講座教授）
衞藤　義勝（小児科学講座教授）
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16年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第50巻2号から第51巻1号まで（季刊）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 2001）も編集・刊行し発行部数は700部であった。

3. 投稿状況

投稿総数は23編，うち原著20編，症例報告3編，科目別では原著は東宇都宮病院内科と糖尿病・代謝・内分泌内科の共著が7編，消化器・肝臓内科が5編，外科学4編，循環器内科，血液腫瘍内科，糖尿病・代謝・内分泌内科，脳神経外科が各1編，症例報告は循環器内科2編，小児科学1編という状況であった。

4. 国内・外への送付状況

海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は472通，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15年度も医学論文の書きかた講習会を以下のように開催した。講師の了承をとってビデオ撮影を行い，医学情報センター標本館にて保管し，当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。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に掲載，学内掲示板にポスター掲示，図書館等にチラシを設置，All userでの配信など広報活動を行った。

また，5月29日開催の「国際学会でのプレゼンテーション」は初めての試みとしてテレビ会議システムを活用して第三病院，青戸病院，柏病院にも配信した。

I.　平成15年5月20日(火）開催
英語論文の書きかた Part 1
出席：51名
講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）
場所：大学1号館5階講堂

II.　平成15年5月26日(月）開催
英語論文の書きかた Part 2
出席：47名
講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）
場所：大学1号館5階講堂

III.　平成15年5月29日(木）開催
国際学会でのプレゼンテーション
講師：大井静雄教授（脳神経外科学講座）
1.　講義
2.　Model Presentationと発表プラクティス
実践模範協力者：
高橋浩一（脳神経外科学講座）
常喜達裕（脳神経外科学講座）
実践プラクティス協力者：
斎藤祐二（外科学講座）
遠山裕一（内科学講座循環器内科）
阿部裕一（内科学講座循環器内科）
実践模範座長：
岡本愛光（産婦人科学講座）
実践プラクティス座長：
池脇克則（内科学講座循環器内科）
出席：西新橋；53名　青戸；4名
柏；6名　第三；18名
場所：大学1号館3階講堂
青戸；第1,2会議室
第三；会議室第1
柏；会議室G

6. 倫理的配慮に関する投稿規程の改訂

投稿論文の倫理的配慮について，近年の生命倫理の動向を鑑み，倫理委員会との調整を図り，慈恵医大誌編集委員会と統一をとり，投稿規程を改訂した。

＊投稿規程（改訂部分）

実験・研究面において生命倫理に十分な配慮がなされたものであり，ヒトを対象とする研究は「東京慈恵会医科大学倫理委員会規程」に，実験動物を用いた研究は「東京慈恵会医科大学動物実験指針」に従ったものとする。また，官公庁が告示した倫理指針に該当する研究は指針に従って行われたものとする。なお，本学以外の研究機関でなされた研究の場合，当該研究機関の倫理規程に従ったものであることとする。

講座，研究部および研究室の主要研究業績

〈医学科〉

講座（特設診療科を含む）

基 礎 医 学

解 剖 学 講 座 第 1

教　授：	河合　良訓	神経解剖学
教　授：	加藤　　征	肉眼解剖学
教　授：	福島　　統	（医学教育研究室に出向）
助教授：	小杉　一夫	肉眼解剖学
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に立って研究を推進している。

延髄孤束核の局所神経ネットワークの基本構成に関して，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，軸索側枝の広がりの違いも反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し，他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆している。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，その軸索側枝でお互いにシナプス結合して再帰性（共鳴性）興奮回路を形成する。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γ1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。

「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) Watanabe T, Kawai Y. Metallothionein mRNA expression on Gliosis-astrocytes induced deficiency of dopaminergic expression. Neurosci Res 2003 ; 27 : 1G-153.

2) Watanabe T, Kawai Y. The decreasing of astrocytic metallothionein mRNA-expression leads to survival situation of dopamine neuron on rotenone- and MPTP-induced neurotoxicity. The Abstract booklet of IBRO Sixth World Congress of Neuroscience 2003 ; 167.

3) Watanabe T, Kawai Y. Glial MT mRNA expression induced DA-scavenge. The Abstract Viewer CD-ROM of 33th Annual meeting of Society for Neuroscience 2003 ; 553(2).

4) 渡邊利明，河合良訓. The decrease of astrocytic metallothionein mRNA-expression leads to down regulation of TH- and DAT-immunoreactive dopamine neuron on rotenone- and MPTP-induced neurotoxicity. メタロチオネイン2003講演要旨集 2003 ; 50.

5) 渡邊利明，二宮幸三，河合良訓. The effect of insulin like growth factor-1 (IGF-1) and expression of MT-1, MT-2 mRNA on dopaminergic neuron. メタロチオネイン2003講演要旨集 2003 ; 118.

III. 学会発表

1) 國府田稔. 防腐固定処理時の感染防御について・慈恵医大における現状. 第108回日本解剖学会全国学術集会. 福岡，4月.

2) 國府田稔，星順隆，橋本透，河合良訓. 骨髄移植のための採取部位に関する解剖学的基礎. 第108回日本解剖学会全国学術集会. 福岡，4月.

3) 國府田稔.（シンポジウム）統合カリキュラムでの基礎系実習のあり方：解剖系実習での取り組みと将来計画. 第35回日本医学教育学会大会. 佐賀，7月.

4) 國府田稔. (特別企画「ドナーの安全確保のために」招待口演) 腸骨からの骨髄血採取に関わる解剖学的問題点. 第26回日本造血細胞移植学会総会. 横浜, 12月.
5) 竹内修二. (シンポジウム)骨の形, その変化と差異. 第12回三木成夫記念シンポジウム 発生と進化. 東京, 7月.
6) 竹内修二, 桝本豊彦[1], 影山幾男(日歯大), 葛西一貴[1] ([1]日本大), 加藤征. 下顎管の走行. 第57回日本人類学会. 伊達, 10月.
7) 渡邊利明, 河合良訓. Metallothionein mRNA expression on Gliosis-astrocytes induced deficiency of dopaminergic expression. 第26回日本神経科学会. 名古屋, 7月.
8) Toshiaki W, Yoshinori K. The decreasing of astrocytic metallothionein mRNA-expression leads to survival situation of dopamine neuron on rotenone- and MPTP-induced neurotoxicity. The IBRO Sixth World Congress of Neuroscience. Prague, July.
9) Toshiaki W, Yoshinori K. Glial MT mRNA expression induced DA-scavenge. The 33th Annual meeting of Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.
10) 渡邊利明, 河合良訓. The decrease of astrocytic metallothionein mRNA-expression leads to down regulation of TH- and DAT-immunoreactive dopamine neuron on rotenone-and MPTP-induced neurotoxicity. メタロチオネイン2003. 岐阜, 11月.
11) 渡邊利明, 二宮幸三, 河合良訓. The effect of insulin like growth factor-1 (IGF-1) and expression of MT-1, MT-2 mRNA on dopaminergic neuron. メタロチオネイン2003. 岐阜, 11月.
12) 加藤総夫, 繁富英治, 河合良訓. (シンポジウム)脳幹シナプス前P2X受容体. 第26回神経科学大会. 名古屋, 7月.

IV. 著 書

1) 竹内修二. クイックマスターブックス解剖生理学. 改訂版. 東京: 医学芸術社, 2003.
2) 竹内修二. 解剖トレーニングノート. 改訂第2版. 東京: 医学教育出版社, 2003.
3) 竹内修二. 准看護師全科総まとめ: 人体のしくみとはたらき. 東京: 医学芸術社, 2003.
4) 河合良訓. 細胞内記録・標識法を用いた交感神経節シナプスネットワークダイナミクスの研究. 塩坂貞夫. 動くシナプスと神経ネットワーク. 京都: 金芳堂, 2003. p. 35-44.
5) 河合良訓. 神経系. 遠山正彌, 大槻勝紀, 大谷 浩, 中島裕司. 人体発生学. 東京: 南江堂, 2003. p. 335-76.

V. その他

1) 竹内修二, 石井成克. 医学を垣間見る: 教育に生きる, 標本たち. 第2版. 東京: 東京慈恵会医科大学医学情報センター, 2003.
2) 竹内修二, 小林身哉(金城学院大), 中島功(昭和大), 坂井建雄(順天堂大). 形態科学. 第108回日本解剖学会全国学術大会・研究会・懇話会, 第6回標本展示に関する懇話会報告. 福岡, 7月.

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：権　　五徹　　下垂体細胞学
講　師：島田　　貴（兼任）　　血液学

研究概要

I. 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

21歳女性の卵巣に発生した良性 immature teratoma から長紡錘形細胞を主とする HIMT cell line を樹立した。HIMT 細胞は単層で増殖し正常2倍体性の核型を有し，contact inhibition が認められ，ヌードマウス皮下への移植により3胚葉性の teratoma を形成する。一方，HIMT 細胞に 10^{-7}M のレチノイン酸を培養下で作用させると神経様の細胞がコロニー状に出現する。ここから colonial cloning 法を用いて HIMT-NC cell line を樹立した。この cell line は球形細胞から多極の神経突起を持つ細胞まで種々の分化過程の細胞から成る。Cell line 中には NSE, internexin, peripherin, GFAP, S-100 蛋白の抗体に陽性の細胞が認められることから，HIMT 細胞はレチノイン酸によって神経細胞のみならずグリア細胞へと分化したものと思われる。次に HIMT-NC 細胞をヌードマウスの脳内に移植したところ移植細胞は腫瘍を形成することなくまた貪食されることもなく長期間存在した。移植された細胞は永い突起を持っていることから機能を有している可能性が高いと思われる。

II. 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

EGFP 遺伝子を導入したヒト羊膜由来幹細胞株 HAM-1 細胞と ddY マウス EES-7 細胞をそれぞれ100個混合し，胚子成長因子 embryotrophic factor (ETFs)，10% FBS 含有 αMEM 培養液を用いて2日間 hanging drop culture し，胚葉体［embryoid body (EB)］を形成させた。さらに，ETFs を添加した培養液で静置培養した。胚葉体は発育し，3胚葉由来の器官原基（血島，皮膚，消化器上皮，肺胞，血管，血球など）を形成した。これらの器官原基には蛍光が認められた。HAM-1 細胞が3胚葉由来原基へと分化する多分化能を有する幹細胞であることを示唆している。

III. ラット EES 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成とその機能評価

ラット2細胞期胚よりアメリカ Geron 社の特許に全く抵触しない独自の方法で EES 細胞を樹立し，それを3胚葉性胚子へと分化させる過程で原始肝組織を分離し肝細胞株を樹立する。肝細胞株の特性および肝不全ラットへの肝細胞移植，ハイブリッド型バイオ人工肝臓の開発を目的とし実験を行なう。

ラット EES 細胞に embryotrophic factors を作用させて作った3胚葉性胚子から樹立した肝細胞は，正常2倍体性の細胞で敷石状の単層細胞として増殖するが，接触阻害が認められる。単層の培養細胞は confluent に達した後もアルブミンや α-フェトプロテインをほとんど産生しない。しかし，この細胞をタイプⅠ-コラーゲン・スポンジ中で培養するとまず細胞増殖が認められ，次いで接触阻害が起き細胞増殖は抑制されて細胞は大型化し，肝臓様の索状構造を有する再構築肝を形成した。また免疫組織化学によりアルブミンと α-フェトプロテインの産生が確認された。一方 SDR の脾臓に移植された細胞にも，細胞の活着およびアルブミン産生が確認された。Rose の灌流培養装置を応用したハイブリッド型バイオ人工肝臓では投与した NH_4Cl が解毒分解され，尿素の発生を30日間以上にわたって確認できた，また胆汁の産生も確認できた。人工肝容器にはテフロン系線維により作製された径300 μm の細管を用い，この細管は0.3 μm 以上の大きさの物体は管壁を通過できない性質を持っている。この細管を径1 cm のガラス管内に300本充填し，細管外に EES 細胞由来の肝細胞を入れ，細管内を高濃度の酸素（溶存酸素）を含有した培養液で灌流した。電子顕微鏡による観察ではテフロン系線維と細胞の相性は非常に良く，細胞は細管の外壁に沿って単層に増殖するが，細管内に突起を伸ばすことはなかった。また CCl_4 誘発肝障害ラットの脾臓に上記肝細胞を移植したところ3日目生存率はコントロールの33%に対し移植群は64%であった。90%肝切除急性肝不全ラットは96時間以内に死亡するのに対し，脾臓内肝細胞移植群は3週間後犠死させるまで生存を確認できた。

IV. 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で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。これまでは血管内に墨汁を注入した全脳をパラフィン包埋し，千数百枚の連続画像をコンピューターに取り込み，脳血管系の三次元再構築を試みていたが，この方法では軸ずれや画像の歪みを生じないが，X軸やY軸方向から観察すると，Z軸上の深部にある血管の影が映り込んでいるため，表層に向かって流れたような像となっていた。そこで，この深部の血管の影を除去する方法として，墨汁の代わりに酸化亜鉛とゼラチンの懸濁液を注入し，脳全体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を取り込んだ。その結果，Z軸上の解像度が格段に上昇し，X軸やY軸方向から立体像を観察しても像の流れは認められなくなった。しかしながら，十分なコントラストのある像を得るために酸化亜鉛の濃度を高くすると粘稠度が増し，微細な血管まで灌流することができなかった。現在，灌流液中の酸化亜鉛とゼラチンの濃度を変え，より微細な血管までコントラストの高い像を得られる条件の検討を行っている。

V. 共同研究

1. Mn-SODノックアウトマウスの心筋および骨格筋のミトコンドリアの微細形態変化
((財) 東京都老人総合研究所・分子老化研究グループ・白澤卓二先生)

Mn-SOD (Mn-Superoxide dismutase) は主にミトコンドリア内に存在する酵素で，スーパーオキサイドなどの活性酸素を無毒化する酵素である。この酵素を全身的にノックアウトしたマウスでは拡張性心筋症，脂質蓄積，代謝性アシドーシスで新生児の時期に死んでしまう。また，骨格筋のMn-SODを組織特異的にノックアウトしたマウスは拡張性心筋症を呈し，16週程度は生存することができる。このマウスの心筋のミトコンドリアを電子顕微鏡レベルで観察すると，ノーマルのマウスと比較して，ミトコンドリアの数が増加し，ミトコンドリアのサイズは小型化していた。最も大きな相違点はノックアウトマウスではミトコンドリアのクリステの微細形態が異常を呈し，クリステが中央部分で接着しているような像が観察された。大腿部分の骨格筋についても同様な変化が認められた。

2. 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。現在のところ，まだ細胞内に散在性に存在するというデータしか得られていないが，インスリン添加などの実験を追加することによってIRS-1の細胞内動態に変化が現れる可能性があると思われる。

「点検・評価」

再生医療のための基礎実験としてラット2細胞期胚から我々独自の方法 (アメリカ・ジェロン社の特許に抵触しない) でearly ES細胞 (星野一正京大名誉教授命名) を作製し，これにETFを作用させて胚子へと分化させる過程で肝原基を採取し，ここから肝臓を構成する全ての細胞をone set得ることに成功した。これら細胞は正常細胞であるため接触阻害が認められ，種々の肝機能を有するハイブリッド型バイオ人工肝臓の作製を成功へと導いた。これら一連の研究は国内外から高く評価され今までに各種学会賞を受賞している。次に，上記early ES細胞からsalivary glandを分化させることに成功し，第21回日本ヒト細胞学会大会ポスター賞を授賞した。またヒトES細胞の代替細胞として石川らがヒト3胚葉性teratomaから樹立したHIMT細胞をレチノイン酸で神経細胞へと分化させ，これをヌードマウスの脳へ移植し，細胞の活着をみたことは近い将来，神経機能再生のための道を開くものと確信している。次に抗原性の低いヒト羊膜中に多分化能を有する細胞が存在することを確認した。再生医療のための材料として期待できると考えている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Ishikawa T[1], Miyaishi S[1], Tachibana T, Yamamoto Y[1], Ishizu H[1] ([1]Okayama Univ). Role of adenohypophyseal mixed cell-follicles in age estimation. Acta Med Okayama 2003; 57(2): 83-9.

2) Ishikawa T[1], Tachibana T, Ishikawa H, Miyaishi S[1], Ishizu H[1] ([1]Okayama Univ). Increase of S-100 protein-positive stellate cells in the anterior pituitary of chronic alcoholic patients with fatty liver or fatty cirrhosis. Acta Med Okayama 2003;

57(2) : 53-8.

3) Ishikawa T[1], Tachibana T, Miyaishi S[1], Ishizu H[1] ([1]Okayama Univ). Age etimation using S-100 protein-positive stellate cells in anterior pituitary. Kawasaki Med J 2003 ; 29 : 1.

4) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I[1], Tokieda Y[1] ([1]Ishiwata Ob & Gy Hosp), Tachibana T, Akahori M, Kyouda S, Kubo H, Yanaga K, Yamazaki Y, Takahashi S-i (Tokyo Univ), Sato K(Nihon Univ), Ishikawa H. New approach for the establishment of a hepatocyte cell line derived from rat early embryonic stem cells. Hum Cell 2003 ; 16 (1) : 39-46.

5) MizunoT, Tachibana T, Hashimoto H, Ohi S, Yamamoto M, Ishikawa H, Mega J (Nihon Univ). Differentiation and development of rat early ES cells into the salivary gland by ETFs, special reference to regenerative medicine. Hum Cell 2003 ; 16 (2) : 41.

6) Yamamoto M, Tachibana T, Hashimoto H, Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp), Ishikawa H. The differentiation of early embryonic stem cells into adipocytes-like cell. Hum Cell 2003 ; 16(3) : 117-22.

7) Tachibana T, Ito T. Immunocytochemical study of the GH cells in the anterior pituitary gland of human fetus II. Anencephalic fetus. Hum Cell 2003 ; 16(4) : 205-15.

8) Ishiwata I[1], Ishiwata C[1] ([1]Ishiwata Ob & Gy Hosp), Anzo M(Mito-Kyoudou Hospital), Minami R(Tukuba Univ), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Tachibana T, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human malignant mesothelioma cell line (HMMME). Hum Cell 2003 ; 16 (4) : 231-9.

9) 石川　博，田部井功，橋本尚詞，京田茂也，立花利公，金田利明，大井　聡，山本基佳，久保宏隆，山崎洋次，佐藤嘉兵(日大)，石渡　勇．ラットEES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（石渡産婦人科病院）．Journal of Mammalian Ova Research 2003 ; 20(2) : S2.

10) 石渡　勇[1]，時枝由布子[1]，井口めぐみ[1]，玉川朝治[1] ([1]石渡産婦人科病院)，橋本尚詞，石川　博，佐藤嘉兵(日大)．ES細胞から心脈管系への発生・分化誘導．Journal of Mammalian Ova Research 2003 ; 20(2) : S4.

III. 学会発表

1) 田部井功，石渡　勇(石渡産婦人科病院)，橋本尚詞，京田茂也，立花利公，金田利明，田畑泰博，久保宏隆，山崎洋次，佐藤嘉兵(日大)，石川　博．Embyonic Stem細胞より樹立した肝細胞の特性と細胞移植，ハイブリッド型人工肝への応用．第103回日本外科学会定期学術集会．札幌，6月．

2) 田部井功，石渡　勇(石渡産婦人科病院)，京田茂也，金田利明，橋本尚詞，田畑泰博，立花利公，大井　聡，山本基佳，久保宏隆，山崎洋次，佐藤嘉兵(日大)，石川博．ES細胞由来肝細胞のビリルビン産生能およびアンモニア代謝能の検討．第40回日本外科代謝栄養学会．福岡，7月．

3) Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp), Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. (Mini-symposiumu) Organogenesis of heart-vascular system derived from mouse 2 cell stage embryo and from early embryonic stem (EES) cells in vitro. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003 ; 16(2) : 20]

4) Ohi S, Hashimoto H, Tachibana T, Akahori M, Yokose T, Nakajim M, Tabei I, Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. (Oral) Effect of B lymphocyte on the growth of tumor tissue. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003 ; 16(2) : 40]

5) Motoyama S, Hashimoto H, Sato E, Tachibana T, Ishikawa H, Kamoi K(Nippon Dental Univ). (Oral) Periodontal tissue and regenerative medicine—Induction of differentiation of human periodontal ligament cells into osteoblasts—. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003 ; 16(2) : 41]

6) Ishiwata I[1], Iguchi M[1], Tokieda Y[1], Tamagawa T[1], Ishiwata C[1] ([1]Ishiwata Ob & Gy Hosp), Kiguchi K (St. Marianna), Sato K(Nihon Univ), Ishikawa H. (Oral) ETF promotes the differentiation of early ES cells into primordial organs, through the embryoid body. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003 ; 16(2) : 45]

7) Kusakabe M, Ishikawa H. (Oral) The cell identification system for transplantation regeneration medical research ; The establishment of the ES cells from the inbred mouse. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003 ; 16(2) : 45]

8) Yamamoto M, Tachibana T, Hashimoto H, Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp), Ishikawa H.

(Oral) The differentiation of early embryonic stem (EES) cells into the adipocytes-like cells. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003; 16(2): 53]

9) Ohi S, Hashimoto H, Tachibana T, Akahori M, Kuroda Y, Morimoto O (Oak Clinic), Sato K (Nihon Univ), Kimura E, Yamada K, Misawa A, Matsumoto Y, Nakajima K, Kobayashi S, Yasuda M, Ishikawa H. (Poster) Establishment and characterization of two cell lines derived from clear cell carcinoma of ovary. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003; 16(2): 59]

10) Suzuki N, Kimura E, Hashimoto H, Tachibana T, Kobayashi S, Matsumoto Y, Nakajima K, Misawa A, Isonishi S, Yasuda M, Ishikawa H. (Poster) Colonic cancer cell lines derived from metastatic foci in ovaries—interaction between colonic cancer cell and ovarian mesenchymal cell—. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003; 16(2): 59]

11) Ishiwata I[1], Iguchi M[1], Tokieda Y[1], Tamagawa T[1], Ishiwata C[1] ([1]Ishiwata Ob & Gy Hosp), Kiguchi K (St. Marianna), Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. (Poster) Study on the establishment of tissue stem cell lines derived from several kinds of organs of mouse fetus. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003; 16(2): 61]

12) Iguchi M[1], Ishiwata I[1], Tokieda Y[1], Tamagawa T[1], Ishiwata C[1] ([1]Ishiwata Ob & Gy Hosp), Kiguchi K (St. Marianna), Sato K(Nihon Univ), Ishikawa H. (Poster) Establishment of a novel method for making the mouse high quality blastocysts and cryopreservation and thawing of them. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003; 16(2): 61]

13) Ishikawa H, Hashimoto H, Tachibana T, Akahori M, Ohi S, Kuroda Y, Morimoto O (Oac Clinic), Nakajima M, Sato K (Nihon Univ), Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp) (Poster) Establishment of cardiac muscle cell line derived from early embryonic stem cells—special reference to the transplantation into the heart—. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003; 16(2): 62]

14) Ishikawa H, Hashimoto H, Tachibana T, Akahori M, Ohi S, Yokose T, Nakajima M, Kusakabe M, Sato K (Nihon Univ), Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp). (Poster) Establishment of nerve cell line derived from mouse early embryonic stem cells—special reference to the transplantation into the brain—. 21st Annual meeting of Japan human cell society. Saitama, Aug. [Hum Cel 2003; 16(2): 62]

15) 玉川朝治[1], 石渡　勇[1], 時枝由布子[1], 井口めぐみ[1], 石渡千恵子[1], 岡根夏美[1] ([1]石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ), 佐藤嘉兵(日大), 石川　博. マウス EES 細胞由来胚様体における器官形成. 第 49 回日本不妊学会総会・学術講演会, 第 22 回日本受精着床学会総会・学術講演会合同学会. 旭川, 9 月. [日不妊会誌 2003; 48(3-4): 340(420)]

16) 石渡　勇[1], 玉川朝治[1], 時枝由布子[1], 井口めぐみ[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), 佐藤嘉兵(日大), 石川　博. マウス EES 細胞由来心筋幹細胞の誘導と細胞系の樹立. 第 49 回日本不妊学会総会・学術講演会, 第 22 回日本受精着床学会総会・学術講演会合同学会. 旭川市, 9 月. [日不妊会誌 2003; 48(3-4): 340(420)]

17) 赤堀正和, 高橋伸一郎(東大), 権　五徹, 立花利公, 橋本尚詞, 石川　博. FGF ファミリーオートクリン因子により仲介される TSH と IGF-I による甲状腺細胞の相乗的な増殖誘導. 第 120 回成医会総会. 東京, 10 月.

18) 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, 3 月. [再生医療学会雑誌 2004; 3(Suppl): 73]

19) 石渡　勇[1], 玉川朝治[1] ([1]石渡産婦人科病院), 斎藤成夫(斎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. [再生医療学会雑誌 2004; 3(Suppl): 80]

19) 立花利公, 石川　博. (口演) エポン, LR-White, Lowicryl K4M 各樹脂の抗原性保持 (免疫染色性) の再検討. 医学生物学電子顕微鏡技術学会・第 19 回学術講演会. 東京, 4 月.

20) 立花利公, 石川　博. (口演)各種樹脂の抗原性保持に関する再検討. 日本顕微鏡学会・第 59 回学術講演会. 札幌, 6 月.

21) 立花利公. (シンポジウム) 包埋後免疫電顕法. 日本顕微鏡学会・第 28 回関東支部講演会. 東京, 3 月.

生理学講座第1

教　授：馬詰　良樹　　体力医学　骨格筋生理学
講　師：竹森　　重　　骨格筋生理学

研究概要

1. 骨格筋中の水の挙動

骨格筋細胞内の水はプロトンNMR信号の横緩和経過を指数成分に分解することによって，大きく4つ以上の成分に分けられる。筋収縮に伴ってこの水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の性状が重要な役割を担っているという仮説のもとに，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。

筋原線維周囲の水

筋原線維懸濁液中の水は，筋標本の中での遅いほうから二つの指数成分が主たる成分になっていた。筋原線維を遠沈濃縮するにつれて一番遅い成分の緩和は速くなりながら減少し，二番目に遅い成分が増加した。両成分量が急速に近づく7 mg/mlの筋原線維濃度での線維間距離は平均2.4ミクロン程度と計算され，筋原線維表面からかなり遠くまでの水分子が筋原線維との相互作用下にあることがわかった。

長鎖有機分子溶液

長鎖有機分子のうちポリエチレングリコールは，筋フィラメント格子内に十分入ると期待できる分子量のものでも，高濃度では顕著に脱鞘筋線維を圧縮することがわかった。このことはこれまで脱鞘筋線維を圧縮するのに使われてきた高分子物質溶液（デキストラン，PVP）の効果が，これらの分子のサイズのために筋フィラメント格子から排除されることによる浸透圧効果とは限らないことを示唆した。さらにこの現象は筋線維と有機分子との間の直接的な水分子の取り合いによると考えられることから，エチレングリコール系列の有機分子群について，脱鞘筋線維の圧縮効果，カルシウム活性化張力に対する効果，スチフネスに対する効果を調べて比較検討した。径の違う三種類の環状構造を作る有機分子（α, β, γシクロデキストリン）について調べたところ，わずかな径の違いで筋に対する作用が異なることがわかった。エチレングリコール以外の多価アルコールについても検討を進めている。

平衡蒸気圧測定

骨格筋からのプロトンNMR信号の横緩和経過を構成する指数成分は，緩和の速い成分ほど蒸発しにくいことをこれまでに観測していたが，これを定量評価して水分子のポテンシャルプロファイルに結び付けることを意図して，室温において湿度ほぼ100%から0%近くの広い範囲にわたって蒸気圧を制御し，各蒸気圧で平衡した時の筋肉の重量測定を行った。核磁気共鳴法で分解した各指数成分におよそ相当する成分が平衡蒸気圧の違いからも観測された。

2. 短縮中の筋原線維の熱測定

筋肉は，ATP分解の化学エネルギーを熱と仕事のエネルギーに転換する。等尺性収縮時にはこのエネルギー入出力は釣り合っている。しかし，速い短縮時には，一過性にこのバランスが崩れていることが示唆されている。しかしその測定に用いられた標本は，全筋であるため，収縮刺激による熱や，収縮タンパク以外の化学反応による熱など，収縮性タンパク質と関係のない熱を見積もって差し引いているとはいえ，一過性のエネルギーバランスの崩れが収縮系タンパク質本来の性質かどうかを，確定することができていない。

筋原線維標本は細胞膜や細胞内小器官がないため，収縮系タンパク質以外の熱産生が起こらない。また，収縮系タンパク質がサルコメア構造を保っているので，細胞内で起こる短縮と同様の速い短縮を観察できる。さらに直径1ミクロンの細い線維なので，速やかな溶質の拡散を期待できるから，もし筋原線維を試料とした熱測定ができれば速い短縮時のエネルギーバランスの崩れが収縮系タンパク質本来の性質かどうかをより細かく議論できる。そこでここ数年，短縮中の筋原線維が産生する熱量測定のため従来のストップトフロー熱量計装置の改良を試み，測定が可能となった。

サルコメア構造を保った筋原線維標本では，アクトミオシンが硬直から弛緩するときにタンパク質溶液で知られている結果と異なる熱産生経過を示した。このことは，タンパク質が密に存在するときには周りの水の構造を含めたエネルギーの入出経過が変化することを示唆する。

速い短縮中のエネルギー収支を解析するためには，短縮初期の熱の出入りを詳細に測定する必要がある。本年度の実験により反応初期に比較的大きな熱の出入りが起こっている可能性が示された。硬直から弛緩するときに大きな吸熱が起こることがわかっているので，短縮初期の熱の出入りにこの吸熱が寄与している可能性が考えられる。しかし，同じ吸熱過程が硬直状態から収縮を開始するときにも観

察される保証はない。そこで，今後さらにこの吸熱の原因をつまびらかにすることを目的として研究を進める。

3. トロポニンT変異体の分子動力学解析

家族性心筋症をひきおこすトロポニンTの1アミノ酸変異体のうち，244GLU → ASPの変異によりカルシウム感受性の増大を起こすG244A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的要因を探った。計算には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）の三次元構造を用いた。ソフトウェア「アンバー」を用いて5ns相当のシミュレーションを行った結果，244アミノ酸の変異により，野生型ではトロポニンI•Tサブユニット間でコイルドコイル構造の形成に参与していた結合が欠落し，かわって，トロポニンIのヘリックス間で新たな結合が生じていることがわかった。その結果，ヘアピン状に曲がったトロポニンIフラグメントのC端側とN端側が開いてしまうような構造変化がおきているらしい。トロポニンIのこれらの部位間にはトロポニンCが位置するため，この変化がトロポニンC分子を変形し，カルシウム感受性を変調している可能性が示唆された。

4. 骨格筋ミオシン軽鎖リン酸化に伴う分子構造変化

平滑筋では収縮調節の主役を演じるミオシン軽鎖が骨格筋ではどのような役割を担っているかについては，未だ議論が一致しない。Stullらは，強縮後の単収縮張力増大（Post tetanic potentiaion）に際してミオシン軽鎖のリン酸化が認められることなどから，ミオシン軽鎖はカルシウム濃度増大に反応してトロポニンとは別の経路でミオシンとアクチンの親和性を増大させているのではないかとの仮説を提唱した。この仮説はその後 電子顕微鏡による解析（Levine *et al*., 1998）や，アクトミオシンの生化学的架橋効率を調べる実験などにより間接的な支持を得たが，生理的条件下でそれを決定的に実証した報告はない。

X線回折法ではミオシン頭部のゆらぎの増大とアクチン側への移動は，六方格子構造由来の赤道反射（1, 0)/(1, 1）強度比の減少とミオシン由来の子午反射の減弱として捕らえられる。そこで本実験ではシンクロトロン放射光を用いて，ウサギ骨格筋脱鞘筋線維の回折像に対するミオシン軽鎖リン酸化の効果を調べた。

弛緩状態の線維にミオシン軽鎖キナーゼ，カルモデュリンと張力発生閾値以下のカルシウムを与えミオシン軽鎖をリン酸化すると，赤道反射強度比は有意に変化し，ミオシン頭部がロッドから離れてアクチン側に近づいたことを示した。またこのとき赤道反射間隔（1, 0 反射）が示すミオシンフィラメントの格子間隔が，減少した。この結果は，「リン酸化による負電荷の付加によりミオシン頭部がロッド部との間の静電反発力を増してアクチン側に移動し，その結果アクチンフィラメントをひきよせた」と説明できる。この状態はアクトミオシンの「弱結合状態」に類似するもので，ミオシン軽鎖リン酸化によりアクトミオシンの結合・解離の平衡が結合に偏り，張力発生を増強するというメカニズムが示唆される。

「点検・評価」

核磁気共鳴の横緩和経過によって組織内の水性状をみる手法は，その感度の高さと時間分解能の高さに利点があるが，その情報だけでは唯一的な水性状が指定されないのが弱みである。本年度は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，また新たに飽和蒸気圧測定を開始した。さらに原子レベルの情報である核磁気共鳴の結果を分子レベルの情報で補うためにラマン分光法を導入した。こちらは来年度から本格稼働する。

タンパクを主体にした構造•機能解析に関しては，今年度より分子動力学シミュレーション解析を導入し，手始めとして分子量の適当な変異トロポニンTタンパクの構造解析を試み，タンパクの機能変調に少数の静電相互作用の組み替えが鍵となる役割を果たしていることがわかった。しかし分子動力学法によるタンパク相互作用のシミュレーションには，結果の統計的有意性や初期構造の選択の方法など，解決しなければならない問題が多くある。これらを念頭におきながら来年度はタンパクと周囲の水の相互作用に着目し，NMR研究との理論的橋渡しをしたいと考えている。

X線回折法によるミオシンリン酸化による構造変化の測定は，昨年に引き続きデータを蓄積し，リン酸化による構造変化の実際が見えてきた。リン酸化による構造変化の主な原因もまた静電相互作用にあると考えるのが現段階では妥当であるが，筋原線維のNMR測定から示唆された水分子を介した長距離の遠達力もこれらのタンパク構造変化に関与しているのではないか。これは来年度以降の課題となる。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Horiuti K (Oita Med Univ), Yagi N (SPring-8), Takemori S, Yamaguchi M. An X-Ray Diffraction Study on the ADP-Induced Conformational Change in Skeletal Muscle Myosin. J Biochem 2003; 133: 207-10.

III. 学会発表

1) 千葉允文，竹森　重，大野哲生，山口眞紀．筋原線維近傍の水には，遠達する束縛力が及んでいる．日本生物物理学会第41回年会．新潟，9月．

2) 木村雅子，山口眞紀，竹森　重．skinned fiber 内水プロトンの NMR 横緩和経過に対する Polyethylene glycol（PEG）の効果．日本生物物理学会第41回年会．新潟，9月．

3) 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とその効用：バドミントン運動部員の部活動時の体温変動測定．第58回日本体力医学会．静岡，9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
講　師：	須田　憲男	骨格筋・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，心筋および骨格筋の細胞内 Ca^{2+} 濃度と興奮収縮連関である。

I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

1. マウス心室筋におけるアドレナリン受容体刺激効果に関する研究

マウス心室筋にアドレナリン α_1 受容体刺激薬を作用させると Ca^{2+} transient と張力が濃度依存性に減少し，収縮蛋白系 Ca^{2+} 感受性が低下した。この反応は他動物種心筋と異なるが，細胞内情報伝達系（PKC）を介していることが明らかになった。

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

L 型 Ca^{2+} 電流は筋小胞体から Ca^{2+} を放出させる重要な因子の一つである。細胞内 Ca^{2+} 濃度を生理的条件に維持できる穿孔パッチクランプ法を用いて，アドレナリン 1 受容体刺激による L 型 Ca^{2+} 電流（$I_{Ca,L}$）の細胞内調節機構を調べた。高濃度フェニレフリン（$\geq 10\,\mu M$）作用時には，$I_{Ca,L}$ は約2分間で10%減少した後，徐々に上昇する2相性変化が，低濃度（$1\,\mu M$）では上昇相のみの一相性変化が観察された。2つの作用のうち上昇相には PKC に加えて，Ca^{2+}/カルモジュリン依存性蛋白キナーゼ（CaMK II）が関与していることを見出した。

3. 筋小胞体関連蛋白遺伝子変異マウスを用いた研究

心筋の収縮を調節している細胞内 Ca^{2+} は主に筋小胞体から放出される。筋小胞体には Ca^{2+} 放出・取り込みに関連する様々な蛋白の存在が明らかになっている。我々は，大阪大学大学院・医学部・循環器内科と共同研究を行い，筋小胞体関連蛋白遺伝子変異マウスを用いて，細胞内 Ca^{2+} 濃度変化と収縮張力に関して詳細に調べた(以下の（1）から（3））。これらの研究ではエクオリンを用いて細胞内 Ca^{2+} transient と張力を同時測定した。また，千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学との共同研究も行った（(4)）。この研究ではランゲンドルフ潅流装置を

用いて全心臓心機能を測定した。

(1) 筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ蛋白（SERCA2a)過剰発現マウス

α-myosin heavy chain promoter を用いて筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ蛋白 SERCA2a を心筋特異的に過剰発現したマウス（SERCA TG）を得た。アシドーシス時において TG マウスは同腹の non-transgenic mouse（NTG）と比べ張力低下が有意に軽度であった。また，アシドーシスからの回復時には NTG 心筋で観察される自発収縮が TG では見られなかった。SERCA2a の選択的活性化は，虚血時の張力低下や不整脈発生を抑制することが示唆された。

(2) サルコリピン（SLN）過剰発現マウス

SLN は SERCA2a の活性を抑制する蛋白として最近その詳細が明らかになりつつある。α-myosin heavy chain promoter を用いて心筋特異的に SLN を過剰発現するマウス（SLN TG）を得た。SLN TG マウスは張力ならびに細胞内 Ca^{2+} transient のピーク値が同腹の NTG マウスに比べて低かった。SLN は心筋内で SERCA2a の活性を抑制し，収縮力にも影響を与えることが明らかになった。

(3) リアノジン受容体（RyR）関連蛋白に関する研究

筋小胞体からの Ca^{2+} 放出に関連する蛋白も重要である。Ca^{2+} 放出チャネルである RyR に関連した蛋白の遺伝子変異マウスを作成し，Ca^{2+}濃度変化・張力変化測定を検討している。

(4) PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1) ノックアウト（KO）マウスの心機能に関する研究

PDK1 KO マウスは生後 6 週以内に心不全となり死亡する。PDK1 KO マウスでは PDK1 に依存する Akt (protein kinase B) の活性が低下するため，心筋細胞の成長が抑制され，心室壁が正常マウスの心室と比べて異常に薄くなっていることが心不全の一因と考えられる。今回，我々は全心臓の収縮測定により，β 受容体刺激による収縮張力および心拍数に対する効果が PDK1 KO マウス心臓で消失していることを明らかにした。今後，心不全との因果関係を明らかにする。

II. 骨格筋細胞に発現する Ca^{2+} 透過性チャネルに関する研究

Ca^{2+} 透過性陽イオンチャネルとして機能し痛み受容器の一つであるカプサイシン受容体（ヴァニロイドリセプター1：VR1）が骨格筋細胞に発現していることを RT-PCR，蛍光抗体染色，ウエスタンブロット，および Ca^{2+} 感受性蛍光色素による細胞内 Ca^{2+} 濃度測定などを用いて検出した。このプロジェクトは群馬大学大学院医学系研究科・医学部・臓器病態薬理学との共同研究である。標本として，成熟骨格筋ならびに血管や神経の混入のない培養骨格筋筋管細胞を用いた。筋芽細胞からの筋管細胞形成過程において VR1 刺激（1 μM カプサイシンを pH 5.5 の温血動物用代用液に溶かしたもの）に対する応答性を検討した結果，VR1 は筋管細胞形成初期に強発現していることが示唆された。カプサイシンおよび低 pH 液をそれぞれ単独で投与した場合と比べて，VR1 刺激が誘発する Ca^{2+} transient の大きさは，単独投与に比べて相乗的に大きかった。また，この応答は細胞外からの Ca^{2+} 流入を反映していた。

III. 新規組み換えイクオリンに関する研究

天然発光クラゲの激減により天然イクオリンの入手が困難になってきた。2000 年より，組み換えイクオリンの供給が可能であるが，生体での Ca^{2+} 指示薬としての有用性はまだ充分に調べられていない。そこで今回我々は，組み換えイクオリンの発光の性質と生体応用の可能性について検討した。

1) 新規組み換えイクオリンの発光強度と Ca^{2+} 濃度-発光強度関係

天然イクオリンと新規組み換えイクオリンの同一蛋白量当たりの発光強度を測定したところ，組み換えイクオリンのほうが有意に発光強度が高かった。また，組み換えイクオリンの Ca^{2+} 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。しかし，高濃度 Ca^{2+} 溶液中における発光の減衰時間は両者に差はなく，新規組み換えイクオリンが天然イクオリンと同様のキネティクスを有しているらしいことがわかった。

天然イクオリンの発光強度には Mg^{2+} や pH が影響することが報告されている。天然イクオリンで観察されたと同様，組み換えイクオリンでも Ca^{2+} 濃度-発光強度関係が Mg^{2+} と pH の影響を受けた。

2) 心筋細胞内 Ca^{2+} transient 測定への応用

マウス乳頭筋に新規組み換えイクオリンを圧注入し細胞内 Ca^{2+} transient を測定した。その結果，天然イクオリンと同様に組み換えイクオリンでも Ca^{2+} transient を測定できた。

IV. トロポニンに関する研究

大槻客員教授，湯本助手による研究

1) 異種動物間のトロポニンの比較

骨格筋（ウサギ）および心筋（ヒト）のトロポニ

ンの Ca^{2+} 調節特性を生化学的に比較検討した。また，軟体動物貝類トロポニンについても検討を行った（北大水産・尾島孝男助教授との共同研究)。

2) トロポニンと病態との関係に関する研究

特発性拘束型心筋症を引き起こすヒト心筋トロポニンI変異蛋白質を発現精製し，機能・構造解析を行った。

「点検・評価」

我々は，医学科のコース基礎医科学IIにおける，ユニット・循環器系，呼吸器系，消化・吸収，機能系実習(生理学実習)，症候学演習を担当した。また，慈恵看護専門学校，青戸看護専門学校の講義を担当した。生理学実習は，宇宙航空医学研究室の須藤正道助教授，豊島裕子助手，臨床検査医学講座の鈴木政登講師の協力を得て行った。田中講師が横浜国立大学教授として転出したので，教育負担が多くなった。それに伴い，実習内容も一部変更した。大学院生はティーチングアシスタントとして協力した。

研究は，遺伝子改変マウスの心筋を対象として，興奮収縮連関と心筋病態のメカニズムの解明を目指して進められている。これらは，共同研究であるが，今後の展開が期待される。また，α_1 アドレナリン受容体刺激による細胞内情報伝達系を介した Ca^{2+} 電流の調節に CaMK II が関与していることが明らかになった。PKC を介した調節とのクロストークの解明が期待される。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Nakayama H[1], Otsu K[1], Yamaguchi O[1], Nishida K[1], Date M[1], Hongo K, Kusakari Y, Toyofuku T[1], Hikoso S[1], Kashiwase K[1], Takeda H[1], Matsumura Y[1], Kurihara S, Hori M[1], Toda M[1] ([1]Osaka Univ). Cardiac-specific overexpression of high Ca^{2+} affinity mutant of SERCA2a attenuates in vivo pressure overload cardiac hypertrophy. FASEB J 2003; 17(1): 61-3.

2) Yamaguchi O[1], Higuchi Y[1], Hirotani S[1], Kashiwase K[1], Nakayama H[1], Hikoso S[1], Takeda T[1], Watanabe T[1], Asahi M[1], Taniike M[1], Matsumura Y[1], Tsujimoto I[1], Hongo K, Kusakari Y, Kurihara S, Nishida K[1], Ichijo H (Tokyo Univ), Hori M[1], Otsu K[1] ([1]Osaka Univ). Targeted deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates left ventricular remodeling. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(26): 15883-8.

II. 総 説

1) 栗原 敏，福田紀男，田中悦子，草刈洋一郎，平野周太．細胞内 Ca^{2+} による心筋の収縮制御と病態．心臓 2003; 35(6): 428-33.

3) 草刈洋一郎，平野周太，本郷賢一，中山博之[1]，大津欣也[1] ([1]阪大)，栗原敏．不全心における収縮障害の細胞内メカニズム—SERCA2a を中心として．日薬理誌 2004; 123(2): 87-93.

III. 学会発表

1) 豊島裕子，遠藤陽一，鈴木政登，栗原 敏．多変量解析による最大酸素摂取量（Vo_2max）の制限因子に関する検討．第58回日本体力医学会大会．静岡，9月．[体力科学 2003; 52(6): 785]

2) Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Mochizuki S, Nakayama H[1], Otsu K[1] ([1]Osaka Univ), Kurihara S. Overexpression of SERCA2a modulates the effects of acidosis on E-C coupling in mouse myocardium. 20th Annual Meeting Japanese Section of the International Society for Heart Research. Tokyo, Nov. [J Mol Cell Cardiol 2003; 35(11): A6]

3) Hirano S, Kusakari Y, Hongo K, Ishikawa T, Komukai K, Kawai M, Mochizuki S, Kurihara S. Mechanisms of negative inotropic effect of α_1-adrenoceptor stimulation in mouse myocardium. 20th Annual Meeting Japanese Section of the International Society for Heart Research. Tokyo, Nov. [J Mol Cell Cardiol 2003; 35(11): A19]

4) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Properties of the decay time of the Ca^{2+} transient during isotonic contraction in ferret myocardium. 20th Annual Meeting Japanese Section of the International Society for Heart Research. Tokyo, Nov. [J Mol Cell Cardiol 2003; 35(11): A29]

5) Mizuno Ju[1], Hanaoka K[1] ([1]Tokyo Univ), Hirano S, Kusakari Y, Kurihara S, Suga H(国立循環器病センター研究所). Logistic characterization of isometric relaxation twitch force curve in isolated rabbit right ventricular papillary muscle. 20th Annual Meeting Japanese Section of the International Society for Heart Research. Tokyo, Nov. [J Mol Cell Cardiol 2003; 35(11): A29]

6) 栗原 敏．(市民公開シンポジウム)「元気な心臓，病気の心臓」，カルシウムが主役．第14回日本病態生理学会大会．東京，1月．

7) 大内 仁，小武海公明，草刈洋一郎，平野周太，本郷賢一，栗原 敏．ラット心室筋のL型 Ca^{2+} 電流に対する α 受容体刺激効果の細胞内 Ca^{2+} 依存性．第14回

日本病態生理学会大会．東京，1月．[日本病態生理学会雑誌 2004；12(2)：47]

8) 草刈洋一郎，平野周太，本郷賢一，中山博之[1]，大津欣也[1]([1]阪大)，栗原　敏．(シンポジウム 4)「Ca^{2+} ハンドリングの異常と病態」SERCA2a の過剰発現心筋におけるアシドーシスの効果．第 14 回日本病態生理学会大会．東京，1月．[日本病態生理学会雑誌 2004；12(2)：40]

9) Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Amaki Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Comparative effects of local anesthetics on intracellular Ca^{2+} transient and tension in ventricular myocardium. 48th Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Feb. [Biophys J 2004；86(1 Part 2)：50a]

10) Sasaki D[1], Fukuda N, Fujita H (Washington State Univ), Kurihara S, Ishiwata S[1] ([1]Waseda Univ). Length dependence of activation in actin filament-reconstituted skinned bovine myocardium. 48th Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Feb. [Biophys J 2004；86(1 Part 2)：386a]

11) Asahi M[1], Otsu K[1], Nakayama K[1], Hikoso S[1], Takeda T[1], Kusakari Y, Hongo K, Hirotani S[1], Gramorini A[2], Kurihara S, Hori M[1] ([1]Osaka Univ), MacLennan DH[2]([2]Univ of Toronto). Cardiac-specific over-expression of sarcolipin inhibits the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA2a) and reduces the cardiac function in mice. 48th Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Feb. [Biophys J 2004；86(1 Part 2)：386a]

12) Fukuda N, Wu Y[1], Granzier H[1] ([1]Washington State Univ). Effect of protein kinase(PKA) on passive tension in myocardium with different titin isoforms. 48th Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Feb. [Biophys J 2004；86(1 Part 2)：208a]

13) Fukuda N, Wu Y[1], Farman G[2], Irving T[2] ([2] Illinois Institute of Tech), Granzier H[1] ([1]Washington State Univ). Titin isoform variance and length dependence of activation in skinned bovine cardiac muscle. 48th Biophysical Society Annual Meeting. Baltimore, Feb. [Biophys J 2004；86(1 Part 2)：208a]

14) 水野　樹[1]，花岡一雄[1] ([1]東大付属病院)，草刈洋一郎，栗原　敏，菅　弘之(国立循環器病センター研究所)．ラビット摘出右室乳頭筋の等尺性弛緩時間曲線の始点変動における弛緩時定数の影響．第 31 回日本集中治療医学会学術集会．福岡，3月．[日集中治療医会誌 2004；11(Supplement)：204]

15) Mizuno Ju[1], Nishiyama T[1], Hanaoka K[1] ([1]Tokyo Univ), Hirano S, Kusakari S, Kurihara S, Suga H (国立循環器病センター研究所). Effect of changes of starting point of isometric relaxation on its twitch force curve fitting in isolated rabbit right ventricular papillary muscle. 第 4 回日韓集中治療専門医学会．福岡，3月．

16) Asahi M[1], Otsu K[1], Takeda T[1], Nakayama H[1], Hikosoh S[1] ([1]Osaka Univ), Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Hirotani S[1], Kurihara S, Hori M[1], MacLennan D (Univ of Toronto). Cardiac-specific over-expression of sarcolipin inhibits the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA2a) and reduces the cardiac function in mice. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004；68(Supplement I)：237]

17) Hirano S, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Hongo K, Mochizuki S, Kurihara S. PKC signaling pathway is involved in negative inotropic effect and decrease in Ca^{2+} sensitivity during α_1-adrenoceptor stimulation in mouse myocardium. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004；68 (Supplement I)：579]

IV. 著　書

1) Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Konishi M, Mochizuki S, Kurihara S. Relation between intracellular Ca^{2+} concentration in tetanized myocytes of rat and mouse. In：Dhalla NS, Rupp H, Angel A, Pierce GN, ed. Signal Transduction and Cardiac Hypertrophy. Boston：Kluwer Academic Publishers, 2003. p. 237-47.

2) Ohtsuki I, Morimoto S[1], Takahashi-Yanaga F[1] ([1]Kyushu Univ). Several aspects of calcium regulator mechanisms linked to troponin. In：Sugi H, ed. Molecular and Cellular Aspects of Muscle Contraction, New York：Kluwer Academic/Plenum Publisher, 2003. p. 221-9.

3) 栗原　敏，福田紀男．細胞内情報伝達系の疲労．吉岡利忠監修，山田　茂，後藤勝正編集．分子の目で見た骨格筋の疲労．東京：(有) ナップ，2003. p. 151-61.

4) 草刈洋一郎，平野周太，本郷賢一，栗原　敏．第 1 章心筋の病態生理 3．心筋収縮のメカニズム―興奮収縮連関―．小室一成．心不全フロンティア．東京：メディカルレビュー社，2003. p. 41-50.

V. その他

1) 栗原　敏，斎藤三郎，大野祐治訳．基礎．松尾　理監訳．カラー図解　症状の基礎からわかる病態生理．東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル，2003. p. 2-19.

2) Berne RM, Levy MN 編，坂東武彦，小山省三監訳，有田　順(山梨大)，有田秀穂(東邦大)，追手　巍(新潟大)，片山芳文(東京医科歯科大)，刈間理介[1]，栗原　敏，小山省三[1] ([1]信州大)，佐久間康夫 (日医大)，芝本利重(金沢医大)，坂東武彦(新潟大)，樋口　隆(福井医大)，宮崎俊一 (東女医大) 翻訳．カラー　基本生理学．東京：西村書店，2003.

3) 栗原　敏．医科大学の社会貢献．東医大誌 2003；61(4)：311-2.

4) 前田雄一郎(理化学研究所)，武田壮一(国立循環器病センター研究所)，森本幸生(九大院)，大槻磐男．トロポニンの結晶構造とカルシウム調節のメカニズム．蛋・核・酵 2003；48(14)：1877-89.

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 を用いた実験で明らかになった。JNK 介在アポトーシスを確実に証明するため JNK 活性阻害剤 SP600125 や JNK ドミナントネガティブ (K55R, JNK-DN) によるアポトーシス誘導の抑制，および GST-P 発現調節細胞での複合体によるアポトーシス誘導能から明らかにした。

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 倍の耐性を示す二種の A431 耐性亜株を樹立した。これらの細胞では，20S プロテアソームの β-サブユニット分子が増加し，活性もおよそ 2.5 倍に亢進していた。またユビキチン/プロテアソーム系を介し調節される分子で，増殖に関与するいくつかのものの発現を検討すると M 期通過に必要なサイクリン B と $P34^{cde2}$ (CDK1) は mRNA，蛋白質とも高発現していたが，サイクリン依存性蛋白リン酸化酵

素阻害蛋白の $P21^{WAF1}$ の蛋白発現は親細胞と変わらなかった。また，上皮細胞成長因子受容体（EGFR）はmRNA，蛋白質ともに高発現していたが，ユビキチンリガーゼ活性を持ちEGFR制御分子であるc-Cbl蛋白の軽度蓄積という興味ある結果を示した。c-Cblと相互作用するE2のUbcH7は親細胞と比して減少していた。また，抗アポトーシス分子Bcl-2は，プロテアソームによる分解に抵抗できるリン酸化された形態を示していた。以上の結果から本耐性細胞株はプロテアソーム阻害剤存在下に増殖を維持するための発現変化をきたしていることが示唆され臨床治療上の薬剤としてのプロテアソーム阻害剤の使用にかかわる注意などが明らかとなった。

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た。本法を用いユビキチン化蛋白質を解析したところ，現在までにいくつかの標的蛋白質候補が見出され，これらの生物学的意義の解明を行っている。また，昨年に引き続き細胞分裂関連遺伝子のサイレンシングなど多岐に渡り関与しているヒストンのユビキチン化は不明な点が多く培養白血病細胞を用いた研究と，出芽酵母の組換え蛋白質を用いた生化学的解析により研究を進めている。培養細胞を用いた研究ではある条件下でユビキチン化ヒストンH2Aのみならずユビキチン化されていないnativeヒストンH2Aでも限定分解がみられた。この2種類（9-および12-kDa）の得られた断片を精製し1次構造を解析したところ，いずれもH2A（14-kDa）のC末端側を欠いた限定分解産物であり，それぞれ，11e(87)-Arg(88)，およびVal(114)-Leu(115)間で切断されていた。また，ホルボールエステルによる両蛋白質の増加がプロテアソーム阻害剤によって部分抑制された。一方，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，NAP-1の阻害効果をさらに検討するため数種の変異体導入実験を行いNAP1分子のC末端領域の機能に注目し，NAP-1がユビキチン結合酵素Rad6によるヒストンのユビキチン化を抑制することを見出した。この抑制の生物学的意義を調べるため，NAP-1と結合させたヒストンのプロテアーゼ感受性を検討した結果，ヒストンはNAP-1と結合することでプロテアーゼから保護され，分解に対して耐性になることが明らかになった。NAP-1はヒストンと結合することで，p300によるヒストンのアセチル化を抑制することも知られている。したがって，NAP-1は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。

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. その他

肝由来糖蛋白質糖鎖合成にみられる等鎖の癌性変倚解析を肝細胞癌HepG2細胞，FLC7細胞で行っている。また，進行性運動神経変性疾患の筋萎縮性側策硬化症（Amyotorophic lateral sclerosis, ALS）患者血清中IV型コラーゲン濃度の変動がIV型コラーゲン等の細胞外マトリックス発達因子のTGF-β1血中濃度上昇と一致した。

「点検・評価」

本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアーできる臨床利用可能な薬剤の性質を確立するための作用機序の検討が重点的に行われ，臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。また，臨床利用が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。また，臨床治療での治療法ふるい分けのための貴重な指標となる可能性と発癌機構への関与が考えられる白血病に特異的に発現するユビキチン化ヒストンH2A断片化は新たに認められたnative H2Aの限定分解の可能性も含め今後生物活性の解明など医学への応用，細胞生物学的発展が注目される。また，本年以降もカルパインというあまり生体内での基質や機能のわかっていない酵素が多くの生命現象にかかわることを研究の一テーマとしていきたい。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) Okawa Y, Takada K, Minami J, Aoki K, Shibayama H, Ohkawa K. Purification of N-terminal truncated histone H2A-monoubiquitin conjugates from leukemic cell nuclei: probable proteolytic products of ubiquitinated H2A. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35: 1588-600.

2) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Yanaga K, Ohkawa K, Hashimoto N, Nakajima T, Saito H, Matsushima M, Urashima M. Profiling gene expression ratios of paired cancerous and normal tissue predicts relaps of esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res 2003; 63: 5159-64.

3) Osak H[1], Wang YL[1], Takada K, Takizawa S[1], Setsuie R[1], Li H[1], Sato Y[1], Nishikawa K[1], Sun YJ[1], Sakurai M[1], Harada T[1], Hara Y[1] ([1]National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry), Kimura I(Waseda Univ), Chiba S(Asahikawa Med Col), Namikawa K[2], Kiyama H[2] ([2]Osaka City Univ), Noda M (Kyushu Univ). Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron. Hum Mol Genet 2003; 12(16): 1945-58.

4) Ohkawa K, Asakura T, Aoki K, Shibata S, Minami J, Fujiwara C, Sai T, Marushima H, Kuzuu H. Establishment and some characteristics of epoxomicin (a proteasomeinhibitor) resistant variants of the human squamous cell carcinoma cell line, A431. Int J Oncol 2004; 24: 425-33.

III. 学会発表

1) 松浦知和，岩城隆昌，木村直史，小菅 誠，石井雄二，斎藤勝也，前橋はるか，横山啓太郎，松藤千弥，羽野 寛，大川 清，石川周太郎，中村正彦，石川陽一．ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた体外循環型バイオ人工肝臓の開発．第29回日本急性肝不全研究会．福岡，5月．

2) 福田隆治，髙田耕司，藤ケ崎（高橋）純子，田中順一．筋萎縮性側策硬化症大脳皮質ユビキチン化蛋白複合体の同定．第44回日本神経病理学会．名古屋，5月．

3) 朝倉 正，祭友 昭，丸島秀樹，大川 清．GSH結合DXRはGSTP1-1抑制とJNK活性化を介したアポトーシス誘導により抗腫瘍効果増強する．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．[日癌会62回総会記2003; 94 (Suppl): 455]

4) 高田耕司，高橋紗夜子，嶋田洋太，大川 清．細胞ストレスに応答するユビキチン結合酵素分子種の性状解析．第74回日本動物学会大会．函館，9月．

5) 和田あづみ，西村正彦，大川 清，都築政起．Phodopus campbelliのMitf遺伝子塩基配列決定の試み．第75回日本遺伝学会大会．仙台，9月．

6) 和田あづみ，大城戸真喜子，都築政起，大川 清，松藤千弥．日本産野性マウス由来近交系MSKRへのAntizyme 1 knockout allele導入の試み第2回ポリアミン研究会．東京，9月．

7) Minami J, Takada K, Aoki K, Usui N, Kobayashi M, Ohkawa K. Purification of putative truncated histone H2A from leukemia cells using immunoaffinity techniques. 第76回日本生化学会大会．東京，10月．[生化学 2003; 75: 1904]

8) Takahashi S, Takada K, Ohtaki H, Shioda S, Kobayashi T, Machida T, Ohkawa K. Purification and identification of ubiquitin-E2 (ubiquitin-conjugation enzyme) thioester from ischemic mouse brain. 第76回日本生化学会大会．横浜，10月．[生化学 2003; 75: 1003]

9) Asakura T, Sai T, Marushima H, Ohkawa K. Glutathione conjugated doxorubicin induces apoptosis by inhibition of GSTP1-1 activity via activation of c-Jun N-terminal kinase. 第76回日本生化学会大会．横浜，10月．[生化学 2003; 75: 1013]

10) Takada K, Ohkawa K, Fujigasaki-Takahashi J, Fukuda T. Attempt at purification and characterization of urea-solubilized ubiquitin-protein conjugates from amyotrophic lateral sclerosis (ALS) brain. 第76回日本生化学会大会．横浜，10月．[生化学 2003; 75: 861]

11) 朝倉 正，祭友 昭，丸島秀樹，青木勝彦，柴田俊一，柴崎敏昭（共薬），大川 清．グルタチオン結合アドリアマイシンのGSTP1阻害によるc-Jun N-terminal kinase活性化調節を介したアポトーシス誘導機構．第120回成医会総会．東京，10月．

12) Fukuda T, takada T, Fujigasaki-takahashi J. Ubiquitin-protein conjugataes in the cortex of amyotrophic lateral sclerosis. 33rd Annual Meeting Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.

13) Kaplan MP[1], Wood MA[1], Kurihara LJ (Princeton Univ), Wada K (Natl Cent Neurol Psychi), Takada KL, Abel T[1] ([1]Univ Pennsylvania). A Role for ubiquitin C-terminal hydrolase 3 (UCH-L3) in learning and memory. 33rd Annual Meet-

ing Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.

14) 和田あづみ，西村正彦，大川　清，都築政起．Phodopus属ハムスター近交系PMIのもつMi遺伝子の作用．第20回日本疾患モデル学会総会．大阪，11月．

15) 青木勝彦，髙田耕司，南　次郎，大川　清．ヒストンシャペロンNAP-1によるヒストンのユビキチン化抑制機構．第26回日本分子生物学会年会．神戸，12月．[第26回日本分子生物学会年会プログラム・講演要旨集 2003；12：576]

V. その他

1) 大川　清．グルタチオン結合アドリアマイシンン誘導アポトーシスのc-Jun N-terminal kinaseの関与．平成14年度ビタミンB研究委員会報告書 2003；42.

生化学講座第2

教　授：大川（兼任）　清　　癌の生化学，病態生化学

教　授：松藤　千弥　　生化学，分子生物学

研究概要

I. アンチザイムの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

アンチザイムはポリアミンの調節タンパク質であり，その発現とポリアミンによる誘導には翻訳フレームシフトが必要である。アンチザイムは広範な真核細胞に保存され，哺乳動物では3つのアイソフォーム(AZ1～3)が存在する。われわれはAZ1のフレームシフト信号配列として，UGAコドンを含むシフト部位，下流のシュードノット構造，および上流の促進配列を同定してきた。このうちシュードノットはレトロウイルスMouse mammary tumor virus (MMTV)の*gag-pol*遺伝子の−1フレームシフト信号との間で互換性があることを報告したが，今回はSARSウイルス近縁のコロナウイルスであるInfectious bronchitis virus (IBV) との互換性を検討した。その結果，ラットAZ1のシフト部位とIBVのシュードノット，あるいはIBVのシフト部位とAZ1のシュードノットいずれの組み合わせにおいても促進効果を認めたが，互換性はMMTVよりも弱かった。IBVのフレームシフト効率やIBVシュードノットの熱力学的安定性はMMTVよりも高いので，各シュードノットの効果は特異構造に依存していると考えられる。

2. 分子遺伝学的解析

アンチザイム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。すでに作成したAZ1-*URA4*またはAZ1-*CAN1*融合遺伝子を導入した分裂酵母指示株に，分裂酵母のゲノムまたはcDNAライブラリーをプラスミドで供給し，多コピーサプレッサーの分離を試みた。1×10^5のゲノムライブラリーおよび1×10^4のcDNAライブラリーからそれぞれ約200個のクローンを単離したが，プラスミドの脱落により表現型が復帰するものは得られていない。また翻訳フレームシフトに関与する可能性が高い翻訳伸長因子EF1A, EF2，およびリボソームタンパク質L5, S3の遺伝子をそれぞれ発現ベクターに組み込み，ヒドロキシルアミンによる化学変異原処理，あるいはerror-prone PCRによる変異導入を行い，上述のス

クリーニング系にてフレームシフトサプレッサー変異体を検索している。

3. 大腸菌における哺乳動物アンチザイムフレームシフトの解析

ラット AZ1 のフレームシフト信号配列を大腸菌で発現させると，シフト部位周辺の塩基配列に依存して 3′ 側へのリボソームホッピングによる−5 や−8 フレームシフトが起きることを報告したが，その分子機構をさらに検討した。フレームシフト頻度は，大腸菌内の平均フレームシフトエラー頻度（コドンあたり 10^{-5}）より有意に高い 0.3〜1.0% であった。またシフト部位が開始コドンの近傍にある条件だけでなく，シフト部位の上流に別の指示遺伝子を挿入した場合にもこの現象が確認された。UGA 終止コドンを認識する翻訳終結因子 RF2 の欠損株を用いた解析により，シフトはペプチジル-tRNA のスリップによることが示唆された。さらにペプチジル-tRNA の再対合部位を特定のコドンに変異させるとシフトが促進されることを見出した（ユタ大学・J.F. Atkins 博士，東京大学・伊藤耕一博士らとの共同研究）。

4. 翻訳フレームシフトを標的とした抗 HIV 薬の開発

エイズウイルス（HIV）の増殖に必須の翻訳フレームシフトを標的とした薬剤スクリーニングでは，昨年度までの陽性試料からは実用化につながる化合物は得られなかったが，本年度新たに供給された約 1,400 の微生物培養液を細胞発現系で検定し，HIV フレームシフトの促進活性を有する 2 検体を見出した。それぞれ有効成分をほぼ単離精製し，構造決定を試みている。（微生物化学研究所・村岡靖彦博士との共同研究）。

5. 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

翻訳フレームシフトを標的とする薬剤開発ならびに解析用プローブを得るため，アンチザイムのシュードノット構造と HIV フレームシフトに必須のステムループ構造に結合するペプチドを検索している。スクリーニングには，大腸菌 λ ファージ抗転写配列と λN タンパク質との相互作用を応用した細胞内系を用いた。標的 RNA にカナマイシン耐性遺伝子を連結した指示プラスミドと，N タンパク質の RNA 結合領域をアルギニン優位の配列で置き換えたコンビナトリアルライブラリーを大腸菌に導入して選別を実施中である（学芸大学・原田和雄博士らとの共同研究）。

II. AZ2 の細胞内局在

AZ2 は AZ1 と同様に全身に発現するが，その機能分担は明らかではない。先に両アンチザイムの細胞内局在を検討し，AZ1 に比較して AZ2 は核に優位に局在し，核と細胞質の両方に分布する状態との経時的な移行像が観察されることを明らかにした。今回，AZ2 の核内の局在部位を詳細に調べるため DNA 染色試薬の染色パターンと比較したところ，ユークロマチン領域と一致していることを見出した。さらに AZ2 の核局在はプロテアソーム阻害剤 MG132 を添加すると増加した。これらの結果は AZ2 が核内で何らかの分子と特異的に相互作用している可能性を示唆しており，Tandem affinity purification（TAP）法や Two hybrid 法を用いて相互作用タンパク質を検索している。

III. ノックアウトマウスを用いたアンチザイムの生物学的意義の解析

1. AZ1 欠損体の胎生致死の原因解析

AZ1 のホモ欠損体は C57BL/6 の遺伝背景でほぼ胎生致死となる。これまでに，AZ1 欠損胎仔では肝造血細胞が減少し肝低形成をきたすことを報告したが，本年度はその機序を検討した。その結果，赤芽球系細胞への分化が初期と後期の少なくとも 2 段階で影響を受けることが明らかとなった。現在，造血シグナル分子の差異とポリアミンによるタンパク質の翻訳後修飾の両面から解析を進めている。

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。そこで C57BL/6, 129/sv, BALB/c, MSKR 各系統の AZ1 ホモ欠損体を作出し，致死率に影響を与える可能性のあるポリアミン代謝系の解析と，Modifier gene の検索を行っている（実験動物研究施設・和田あづみ博士との共同研究）。

3. AZ1 欠損の発がん促進への関与

がん細胞ではアンチザイムの標的分子であるオルニチン脱炭酸酵素（ODC）が安定化し，ポリアミンが持続的に高濃度となることが知られている。AZ1 の欠損が発がんに与える影響を，発がんモデルマウスを用いて解析した。Min マウス（家族性大腸ポリポーシスの原因遺伝子 APC の変異マウス）において，AZ1 のヘテロ欠損が腫瘍形成に促進的に作用することが明らかとなった（癌研・理研・東北大・野田哲生博士らとの共同研究）。

「点検・評価」

1. 教育

主に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，講義時間を減らして新たに導入したもので，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，引き続き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アプローチをとった。教員の負担は大きいが，高い教育効果をあげていると思われる。この他，本講座では，医学総論I演習，臨床基礎医学（症候学演習）および研究室配属の各カリキュラムの一部を担当した。

2. 研究

アンチザイムによるポリアミン調節の生物学的意義に関して新たな展開があった一方，翻訳フレームシフト機構の研究ではスクリーニング段階で苦戦しているテーマが多く，工夫が必要である。論文発表のペースは目標に到達しなかった。研究指導者の努力不足であり反省する。今年度は生理学講座第1との研究交流や，学内外との新たな共同研究がスタートし，進展が楽しみである。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Yanaihara N, Okamoto A, Matsufuji S. A commonly deleted region in ovarian cancer on chromosome 19p13.3, not including the OAZ1 gene. Int J Oncol 2003; 23(3): 567-75.

2) Karamysheva ZN, Karamyshev AL[1)], Ito K[1)], Yokogawa T[1)], Nishikawa K[1)], Nakamura Y[1)] ([1)]Institute of Medical Sceience, Univ of Tokyo), Matsufuji S. Antizyme frameshifting as a functional probe of eukaryotic translational termination. Nucleic Acids Res 2003; 31(20): 5949-56.

3) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Identification of nuclear export signals in antizyme-1. J Biol Chem 2003; 278 (45): 44791-8.

III. 学会発表

1) Matsufuji S. Upstream stimulator of antizyme frameshifting. Gordon Research Conference on Polyamines. New London, June.

2) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Cellular localization of antizyme and identification of NES in antizyme 1. Gordon Research Conference on Polyamines. New London, June.

3) Ohkido M, Murakami Y, Matsufuji S. An essential role for antizyme 1 in the fetal liver hematopoiesis. Gordon Research Conference on Polyamines. New London, June.

4) Sato Y[1)], Terui Y[1)], Oshima T[1)] ([1)]Tokyo Univ, of Pharm & Life Sci), Matsufuji S. Effects of branched polyamines from *Thermus thermophilus* on mammalian antizyme frameshifting. Gordon Research Conference on Polyamines, New London, June.

5) 佐藤裕佳[1)]，照井祐介[1)]，大島泰郎[1)]([1)]東京薬科大学)，松藤千弥．(ポスター発表) アンチザイムフレームシフトに対する高度好熱菌由来分岐ポリアミンの効果．第120回成医会総会．東京，10月．

6) Matsufuji S. (シンポジウム) Antizymes are essential for embryonic development. 第76回日本生化学会大会．神戸，10月．[生化学 2003; 75: 687]

7) 大城戸真喜子，孟 興麗，杉谷善信[1,2)]，山中ひとみ[1)]，野田哲生[1,3)] ([1)]癌研，[2)]理研，[3)]東北大学院)，松藤千弥．(ポスター・口頭発表) アンチザイム1欠損マウスにおける胎仔肝赤血球系造血細胞の分化異常.第76回日本生化学会大会．神戸，10月．[生化学 2003; 75: 846]

8) Matsufuji S, Takizawa H. Mutations at an upstream region of the antizyme frameshift signal affecting polyamine stimulation. RNA 2003 Kyoto. Kyoto, 11月．[Abstract 2003; 128]

9) 村井法之，松藤千弥．アンチザイム2のリン酸化．第26回日本分子生物学会年会．神戸，12月．[講演要旨集 2003; 729]

10) 村井法之，松藤千弥．アンチザイム1,2の細胞内局在とリン酸化．日本ポリアミン研究会第19回研究発表会．札幌，2月．[講演要旨集 2004; 18]

11) 大城戸真喜子，松藤千弥．アンチザイム1ノックアウトマウスの発がんへの関与．日本ポリアミン研究会第19回研究発表会．札幌，2月．[講演要旨集 2004; 19]

IV. 著 書

1) 松藤千弥．タンパク質合成．中村義一編．RNAがわかる；多彩な生命現象を司るRNAの機能からRNAi，創薬への応用まで．東京：羊土社，2003. p. 59-69.

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を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. BAFCsのP2Yについて

P2Yサブタイプは P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12がクローニングされている。そのうち P2Y12 (Gqタンパク共役型) 以外はGqタンパクと共役しており細胞内 Ca^{2+} 動態に影響を与え，P2Y11がGqタンパクのみならずGsタンパクと共役しcAMP産生をも促進することは知られている。我々はBAFCsに糖質コルチコイド産生と連関したP2Y2以外に，P2Y11とは異なるcAMP産生を促進する新しいタイプのP2Yの存在を強く示唆する結果を得た。そして，この新規受容体のクローニングを試みているが，現在も成功していないのでこの新規受容体はヘテロマーの可能性がある。

2. UTPによる副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic 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UTP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。その機序の詳細は不明であるが，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を示唆する基礎的結果を得ている。さらに，UTPのACTHによるcAMP産生促進作用に対する影響を検討した結果，UTPはACTHによるcAMP産生も，同様に相乗的に増強することが明らかになった。そして，P2Y受容体と共役したGqタンパクの β,γ サブユニットの関与の可能性が示唆された。一方では，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る可能性のあるものとして，アクチン繊維を含む細胞骨格が考えられる。そこで，細胞骨格に影響を与える種々の薬物の影響を検討したが，アクチン繊維，ミクロフィラメントなどの細胞骨格は何ら影響を与えていないことが判明した。また，この研究を進展させるためには，どうしても単一細胞を用いざるを得ない状況に至ったため，昨年度開発した単一細胞におけるタンパクキナーゼA活性化のリアルタイム測定法を用いた研究を開始した。

3. BAFCsにおける容量依存性 Ca^{2+} 流入（SOC）機構に関する研究

細胞内への Ca^{2+} 流入機構の一つに，小胞体内の Ca^{2+} 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には糖質コルチコイド産生と連関したSOCが存在する。SOC活性化には細胞骨格特にアクチン線維が正常に保たれていることが必要であることは，ミオシン軽鎖キナーゼ阻害薬を用いて証明されたが，さらにこの酵素の活性化に必要なカルモジュリンの作用を阻害するW-7によっても，アクチン線維の乱れが引き起こされるとともにSOCが阻害された。また，アクチン重合を阻害するサイトカラシンDによってもSOCは抑制される。したがって，SOC活性とアクチン線維の間に，密接な時間空間的関係があることが示された。

II. キノロン系抗菌薬（キノロン薬）と非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の薬物相互作用における個別化に関する研究

キノロン薬の副作用の1つに痙攣誘発作用があり，それはNSAIDsとの併用により増強されることはよく知られている。しかし，この薬物相互作用は，NSAIDsの系統別に理解されており，キノロン薬を含む個々の薬物を個別化した報告はない。そこで，マウス脳室内投与による痙攣誘発作用を指標として，個々のキノロン薬およびNSAIDsについて薬物相

互作用の強さを検討した。その結果，キノロン薬の中でも薬物相互作用を受けやすいものと，受けにくいものがあることが明らかになった。さらに，NSAIDsから見ると，薬物相互作用を強く示すものと，相互作用を発現しないものがあることが判明した。中でも，アリール酢酸系，プロピオン酸系に属するNSAIDsには，キノロン薬との相互作用を強く発揮するものから，ほとんど相互作用を示さないものまで存在することが明らかとなった。これらの結果は，キノロン薬－NSAIDs間の薬物相互作用を明確にするには，薬物個々を“個別化”した把握が必要であることを示している。

III. カルボシステインの抗炎症作用機序に関する研究

システイン誘導体であるカルボシステインは，去痰薬として臨床使用されているが，抗炎症作用を有する可能性が以前から考えられている。しかし，カルボシステインの抗炎症作用およびその作用機序を実験的に示した報告はない。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，ミフェプリストンおよび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。

IV. CRH関連ペプチドであるウロコルチン（Ucn）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，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ことを明らかにして来た。一方，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。前年度はUcn IIの心筋細胞における発現の有無及び心筋細胞に対する作用を検討し，Ucnと同様Ucn IIもまた新たな心血管作動性ペプチドであることを示唆した。今回はUcn IIおよびUcn IIIの心筋細胞および非心筋細胞に対する作用を検討すると共に，両者のラット心臓における発現を検討している。その結果，Ucn IIIもまた心血管作動性ペプチドとして作用している可能性が示唆された。

V. 海苔オリゴペプチド（NOP）の血圧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はアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害作用を有している。そこで，今回正常血圧者および高血圧者に対する長期摂取による血圧に対する影響を検討した。正常血圧者を対象とした試験においては，収縮期血圧，拡張期血圧ともに若干の低下傾向がみられたが統計学的に有意な差は認められなかった。また，自覚症状，他覚的所見には何ら問題となるものは認められなかった。高血圧者を対象とした試験においては，プラセボ群に対して軽度であるが降圧作用が認められた。また，降圧薬服用者に対する摂取試験においては，更なる降圧，血圧安定化（日差の減少）等の効果が観察された症例が認められたが，過度の降圧を生じた例は無かった。服用していた降圧薬は種々であったが，ACE阻害薬を服用している症例においても降圧作用が認められたことは注目すべき点であると思われる。

以上の結果は，NOPの降圧作用機序はACE阻害作用のみではないことを示唆している。そして，NOPは生活習慣病である高血圧症において，適正カロリーの摂取，節酒，減塩などと並び，食養学的な位置付けでの活用が期待できる。

「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のコース責任者として，堀はカリキュラム委員，基礎医科学IIのユニット責任者，及び試験委員としての役割を果たした。最近，若い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た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たためか *in vitro, in vivo* の実習共に昨年に比して充実したと考えている。

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年間は副腎皮質細胞の機能調節機序について，Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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，一晩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きたしている状態が続いている。しかしながら，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が遅々として進まない。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(NSAIDs)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学研究室に派遣し，中枢神経系の電気生理的な研究に従事させている。また，昨年度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。これらの本講座にとっては新しい研究テーマであり，今後の発展が期待できる。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Nishi H, Hori S, Niitsu A, Kawamura M. Adenosine 5′-(γ-thio) triphosphate (ATPγS) stimulates both P2Y receptors linked to inositol phosphates production and cAMP accumulation in bovine adrenocortical fasciculate cells. Life Sci 2004; 74: 1181-90.

2) Masaki E, Yamazaki K, Hori S, Kawamura M. [^{3}H] α,β-methylene ATP binding to P2X purinoceptor Is unaffected by volatile anaesthetics. Eur J Anaesthesiol 2004; 21: 221-5.

3) Ikeda K, Tojo K, Tokudome G, Ohta M, Sugimoto K, Tamura T, Tajima N, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T. Cardiac expression of urocortin (Ucn) in diseased heart; preliminary results on possible involvement of Ucn in pathophysiology of cardiac diseases. Mol Cell Biochem 2003; 252: 25-32.

4) Masaki E, Kawamura M-Jr, Kato F. Attenuation of gap-junction-mediated signaling facilitated anesthetic effect of sevoflurane in the central nervous system of rats. Anesth Analg 2004; 98: 647-52.

5) Masaki E, Shoji K, Saito H, Yamazaki K, Kawamura M. Effect of volatile anesthetics on steroidogenesis in isotated bovin adrenocortical cells. J Pharmacol Sci 2003; 93: 210-3.

6) Hori S, Kizu J (Kyoritsu Univ of Pharmacy), Kawamura M. Effect of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. J Infect Chemother 2003; 9(4): 314-20.

7) Kizu J[1], Ichihara W[1], Tomonaga E[1], Abe J[1] ([1]Kyoritsu Univ of Pharmacy), Watanabe T[2], Inoue T[2] ([2]St. Luke's International Hospital), Hori S. Survey of mixing commercially available corticosteroid ointments with other ointments and the anti-inflammatory activity of the admixtures. Yakugaku Zasshi 2004; 124(2): 93-7.

8) Ikeda K, Mizuguchi M, Ebisawa T, Yoshida M, Uchida H, Okabe H, Sekita T, Tojo K, Tajima N, Hosoya T. Preclinical cushing's syndrome presenting with isolated adrenocorticotropin (ACTH) deficiency-like manifestations and severe hypoalbuminemia without overt adrenal masses in a patient with chilaiditi syndrome and mental retardation. Intern Med 2003; 42(5): 410-5.

9) Ikeda K, Mizuguchi M, Yoshida H, Tojo K, Hizuka N, Tajima N, Hosoya T. Preclinical cushing's syndrome associated with non-islet cell tumor hypoglycemia; an additional report. Intern Med 2003; 42(11): 1151-2.

10) Kato F, Kawamura M-Jr, Shigetomi E, Tanaka J, Inoue K. ATP-and adenosin-mediated signaling in the centaral nervous system: synaptic purinoceptors : the stage for ATP to play its "dual-role". J Pharmacol Sci 2004; 94: 107-11.

11) 金田充博[1]，津田順子[1]，飯田奈美[1]，五十嵐友美[1]，田博博樹[1] ([1]三楽病院)，木津純子(共立薬大)，堀　誠治．市中病院におけるキノロン薬と非ステロイド性抗炎症薬の併用に関する実態調査．Jpn J Antibiot 2003; 56(4): 272-80.

12) 木津純子(共立薬大)，金田充博(三楽病院)，青木一夫(三井記念病院)，宮崎美子(綜合高津中央病院)，太田隆文(東京理科大)，堀　誠治．市中病院における処方せんからみたキノロン系薬と非ステロイド性抗炎症薬・解熱鎮痛薬との併用に関する実態調査—中規模2市中病院を対象として—．日化療会誌 2003; 51(9): 561-8.

13) 木津純子[1]，新井あゆみ[1]，野出　忍[1]，牧村吏恵[1]，松下智子[1]，脇　祐子[1]，宮崎智雄[1]，巨勢典子[1] ([1]共立薬大)，堀　誠治．医療用医薬品添付文書情報に関する検討(その2)添付文書における相互作用情報—ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬の相互作用に関して—．医薬品情報 2003; 5(3): 181-6.

14) 池田恵一，川村将弘，東條克能，田嶼尚子，中尾一

和(京大). 心臓における Urocortin II の発現とその作用に関する検討. ACTH RELATED PEPTIDES 2003; 14: 15-9.

II. 総　説

1) Ikeda K, Tojo K. Urocortin actions on the heart. Current Topics in Peptide & Protein Research 2003; 5: 131-4.
2) 堀　誠治. 副作用・相互作用を考慮した投与計画. 化療の領域 2003; 19(4): 528-38.
3) 加藤総夫, 繁冨英治, 川村将仁, 池田　亮. 脳幹スライスにおけるパッチクランプ法を用いた脳幹ネットワークのシナップス伝達解析法. 日薬理誌 2003; 121: 255-63.

III. 学会発表

1) 堀　誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘. キノロン薬と非ステロイド薬の相互作用に関する研究 ― 相互作用の個別化に関する検討 ―. 第 51 回日本化学療法学会総会. 横浜, 5 月.
2) 池田惠一, 東條克能, 田嶋尚子, 川村将弘. 心臓における Urocortin II の発現とその作用に関する検討. 第 76 回日本内分泌学会学術総会. 横浜, 5 月.
3) Ikeda K, Tojo K, Ishikawa M, Tajima N, Hosoya T, Nakao K (Kyoto Univ), Kawamura M. Expression of Urocortin II (Ucn II) in cardiocytes. The 85th annual meeting of the Endocrine Society. Philadelphia, June.
4) Kawamura M(Jr), Kato F. (シンポジウム) What are the major consequences of the rise in extracellular ATP concentration in the hippocampus network activity? 第 46 回日本神経化学会大会. 新潟, 6 月.
5) 川村将仁, 井上和秀(国立衛研), 加藤総夫. 細胞外 ATP による海馬 CA3 錐体細胞への抑制性シナプス入力促進. 第 26 回日本神経科学大会. 名古屋, 7 月. [Neurosci Res 2003; 46(S1): 2 (P-034)]
6) 川村将仁, 加藤総夫. 海馬錐体細胞の興奮性制御における ATP およびアデノシン受容体のインタープレイ. 平成 15 年度生理研研究会「ATP・アデノシン受容体相互作用の解明」. 岡崎, 8 月.
7) 堀　誠治, 木津純子[1], 宮崎智雄[1], 巨勢典子[1]([1]共立薬大), 川村将弘. キノロン薬の血糖値に及ぼす影響 ― マウス in vivo モデルを用いた評価 ―. 第 13 回日本医療薬学会年会. 神戸, 9 月.
8) 堀　誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘. キノロン薬の血糖値に及ぼす影響 ― 空腹ならび糖負荷マウスにおける検討 ―. 第 50 回日本化学療法学会東日本支部総会. 横浜, 10 月.
9) 池田惠一, 東條克能, 石川匡洋, 徳留悟朗, 細谷龍男, 田嶋尚子, 中尾一和(京大), 川村将弘. 心臓における Urocortin および Urocortin II の作用について. 第 120 回成医会総会. 東京, 10 月.
10) 池田惠一, 東條克能, 石川匡洋, 徳留悟朗, 細谷龍男, 田嶋尚子, 中尾一和(京大), 川村将弘. 心臓局所における 5-hydroxytryptamine の産生. 第 7 回日本心血管内分泌代謝学会. 札幌, 11 月.
11) 堀　誠治. 体内動態と安全性からみた抗菌薬の使い方　キノロン薬を中心として. 第 22 回口腔腫瘍学会ランチョンセミナー. 金沢, 1 月.
12) 池田惠一, 東條克能, 田嶋尚子, 川村将弘. 心臓局所における 5-hydroxytryptamine の産生. 第 9 回関東甲信越セロトニン研究会学術集会. 東京, 2 月.
13) 池田惠一, 川村将弘. ウロコルチン II のラット心筋細胞に対する作用. 第 77 回日本薬理学会年会. 大阪, 3 月.
14) 池田惠一, 東條克能, 肥塚直美, 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 15 回 CRH・ACTH 研究会. 東京, 3 月.
15) 池田惠一, 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. 第 15 回 CRH・ACTH 研究会. 東京, 3 月.
16) 堀　誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘. S-Carboxymethyl cysteine の抗炎症作用に関する研究 ―Carrageenan 誘発浮腫抑制作用とその機序に関する検討 ―. 第 124 回日本薬学会. 大阪, 3 月.
17) 川村将仁, 加藤総夫. 細胞外 ATP による海馬抑制性介在ニューロンの興奮. 第 77 回日本薬理学会. 大阪, 3 月. [J Pharmacol Sci 2004; 94(S1): 179(P-10232)]

V. そ の 他

1) 木津純子(共立薬大), 堀　誠治. 調剤室は薬学の宝箱 13　薬をいやがる子どもには. 調剤と情報 2003; 9(4): 497-505.
2) 木津純子(共立薬大), 堀　誠治. 調剤室は薬学の宝箱 14　子どもに多い誤飲事故. 調剤と情報 2003; 9(5): 647-52.
3) 木津純子(共立薬大), 堀　誠治. 調剤室は薬学の宝箱 15 完　添付文書は万能? ―抗菌薬の薬物動態・相互作用を例に―. 調剤と情報 2003; 9(6): 805-14.
4) 堀　誠治. 感染症・抗菌薬療法をめぐる最近の話題. 千葉県病院薬剤師会北部支部中小病院委員会研修会. 柏, 2 月.

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　呼吸の中枢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学的研究

1. 呼吸リズム形成における2オッシレータ結合モデルの構築

我々はこれまでに哺乳類の呼吸リズムの中枢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底換気運動のオッシレータと肺呼吸運動のオッシレータとの結合の結果，生じたという仮説(2オッシレータ結合説）を提唱してきた．本年度はこれまでに得られた実験成績に基づき，この仮説に基くリズム形成機構のモデルの構築を試みた．グリシン拮抗薬であるストリキニーネ（または低塩素イオン濃度の灌流液）の適用は，著しい口腔呼吸→肺呼吸間のインターバルの変動を引き起こすのに対して，肺呼吸→口腔呼吸間のインターバルには影響しないことが明らかにされた．この事実から，口腔呼吸オッシレータと肺呼吸オッシレータが相互に結合するモデルを提案した．口腔呼吸オッシレータから肺呼吸オッシレータへの抑制性の結合があり（おそらくグリシン作動性），肺呼吸オッシレータから口腔呼吸オッシレータへの結合は，これとは異なる伝達機構を介していると考えられた．さらに高炭酸負荷あるいはpHの低下が，口腔呼吸の肺呼吸へのカップリングを促進すること，μ-オピオイドがこれを抑制することから，こられの作用点が肺呼吸オッシレータ側にあると考えた（Calgary大学，呼吸研究グループとの共同研究)。

2. 哺乳類の呼吸パターンに関する研究

正常および肝不全時のブタの呼吸パターンの変化を解析した（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)。

II. 呼吸の反射性調節に関する研究

1. 迷走神経吸息促進反射の神経機序に関する研究

橋吻側部の神経核（n. parabrachialis medialis およびKoelliker-Fuse nucleus）の呼吸性細胞群を外科的または薬理学的に破壊することにより迷走神経吸息促進反射が顕現する事実を示し，末梢性入力による延髄呼吸リズムの最適化が，より上位の呼吸調節中枢の影響下にあることを明らかにした（総合医科研・神経生理学研究室との共同研究)。

2. 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

迷走神経吸息促進反射発現に孤束核内のATP-P2X受容体系が関与する可能性を検討した．一側の尾側孤束核へのP2X受容体遮断薬PPADS微量注入により，迷走神経求心路興奮により発現する吸息促進反射が迷走神経求心刺激強度依存的かつPPADS注入側選択的に抑制される事実を見い出した（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ブタ（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同期的成分（7〜11 Hz）は消失し，徐波成分が増大，末期には脳波に心電図の重畳が認められた。急速に肝不全が進行した例では，投与後7時間から24時間以内に，肝臓の広汎な出血性壊死と強い脳浮腫を伴い死亡した。昨年度，バイオ人工肝臓を装着した例において，初めて重篤な肝不全の進行をきたさず，生存・回復した例をみることに成功した．今年度はさらに実験例追加し，同様の結果を得ることができた。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臨床実習開始前の全国共用試験には，平成15年度より単純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（5肢以上10肢程度の選択肢について，複数の問題があり，順次一肢を選ばせていく問題）の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，機能的により一般化（拡張）された評価システムが必要となる。本年度はエクセル上に作成したn肢択一問題（$n=2$～26）およびn肢択二問題（$n=3$～6）の期待正答率の算出式を用いて，実際の学内試験結果の分析を行なった。

「点検・評価」

教育面では，医学総論I演習（1年），コース基礎医科学IIの 各ユニット；呼吸器系，神経系，循環器系，機能系実習（薬理学）（2年），およびコース研究室配属（3年）に加えて平成15年度より新設されたユニット「生体調節のしくみ」を担当した。医学総論I演習のうち，学生間でバイタルサインを診る体験的演習は2年目を迎え，学生に好評であるが，演習担当者が少ないため，次年度はさらにその補充を図りたい。機能系実習については，新しく導入された実習用機器（PowerLab）により，実習データの完全なデジタル化を行い *in vivo* の実習形式を一新することができた。*In vivo* の動物実験による実習は他のユニットにはなく重要であるが，後継担当者の養成が今後の課題である。

研究面では，呼吸の反射性調節のメカニズムと，呼吸リズム形成機構の新しい仮説に基くモデリングについて進展をみた。前者については本年度公表し，後者については，次年度公表される予定である。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Takano K, Kato F. Inspiration-promoting vagal reflex in anaesthetized rabbits after rostral dorsilateral pons lesions. J Physiol 2003; 550(3): 973-83.

II. 学会発表

1) Kato F, Shigetomi E, Yamazaki K, Tsuji N, Takano K. Modulation of synaptic transmission by extracellular ATP and purinoceptors in the nucleus of the solitary tract: Possible involvement in the reflexogenic control of respiratory rhythm. IXth Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing. Paris, Sept.

2) Vasilakos K[1], Wilson RJA[1], Kimura N, Remmers JE[1] ([1]Univ Calgary). The evolution of air-breathing: How did the original tetrapod breathe? 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.

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（病院病理部に出向中）	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（病院病理部に出向中）	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（病院病理部に出向中）	人体病理学：特に肺と心の病理
助教授	鈴木　正章（病院病理部に出向中）	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	高崎　倢	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	加藤　弘之（病院病理部に出向中）	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（平成16年1月より病院病理部に出向中）	泌尿生殖器の分子病理学と診断学
講　師	清川　貴子（病院病理部に出向中）	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

1. 慢性肝炎における小葉血管構築の変化を，3次元的に観察した。血管構築の変化は，実質区間第2，第3段階枝に始まっていた。強い変化は門脈域と中心静脈の線維性架橋部分で，第2段階枝以降の門脈の分枝の減少，末梢枝の線維化域内埋没など，小葉血管構築骨格の破綻が示唆された。これは既に改築が進行している事を意味する。

2. アルコール性肝障害の形態変容を3次元的に観察した。再生結節の多くが門脈血管よりむしろ発達する肝動脈分枝に依存する結果が得られた。一方，肝静脈系は系統的に狭窄する傾向が強い。再生結節への流入，排出血管を確かめることによって硬変化する道筋を追求する。

3. 慢性肝炎における間質の炎症・線維化に注目し，流入・流出血管系への影響について検討した。新犬山分類病期F0～3の慢性肝炎生検例を対象に，正常肝と比較，検討した。その結果，間質内での線維化による門脈系の細血管化が，肝内血行動態に影響を及ぼす因子の一つであることが示唆された。

II. 腎に関する研究

1. 腎細胞癌；腎癌の集積を行い，種々の特徴ある病変について解析し発表した。また，腎細胞癌と腎腺腫との比較，細胞分析システム（CAS）により，腎細胞癌の核DNAのプロイディーパターンについて検討している。

2. 腎尿細管進行性病変・過形成・異形成・腺腫約150病変の臨床病理学的・組織化学的検討を行った。

3. 高血圧性腎症の病理学的解析。悪性腎硬化症ではonion-skin lesionなどの動脈病変と尿細管上皮傷害が腎機能に相関し，腎不全への進展因子と考えられた。

4. ミトコンドリア腎症の組織学的特徴は，初期に遠位尿細管上皮の孤立性好酸性腫大がみられ，それが全ての腎構成細胞に拡がり，動脈硬化や糸球体硬化と共にネフロン荒廃に至る。

III. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. G-CSF産生肉腫および破骨細胞様多核巨細胞を伴う悪性腫瘍について，多方面から検討中。

IV. 消化管に関する研究

1. 大腸内視鏡治療後の遺残・再発病変の特徴について，病理組織学的に解析した。再発率は4.2%であった。再発の危険因子としてm癌では断端判定不能，断端陽性，分割切除であった。Sm癌では一括切除が原則である。

2. 潰瘍性大腸炎に伴う異型腺管（dysplasia）について，どのような腺管が腫瘍性病変として評価可能か，増殖細胞およびアポトーシスの面から検討した。結果，暗調型表層分化のない腺管が癌あるいは最も癌に近い生物学的性状を有する病変と考えられた。

3. 大腸絨毛腺腫の特徴について増殖細胞マー

カーを用い臨床病理学的に検討した。絨毛腺腫は腺管腺腫を基盤として発生し，腺管腺腫よりむしろ悪性度は低いと考えられた。その中でも暗調型腺管を有するものが最も悪性度が高いと考えられた。

4. 初期浸潤しやすい早期大腸癌の特徴を細胞接着系の観点から解析した。

V. 産婦人科病理に関する研究

1. 4倍体の流産症例（胞状奇胎，水腫性流産）の絨毛における p57KIP 発現を検索した。4倍体の全胞状奇胎ではその発現はなく，水腫性流産では強く発現した。全胞状奇胎での cytotrophoblast の増生に p57KIP の misexpression が関与すると考えられた。

2. 早期胞状奇胎における cyclin E, Rb と p27 の発現について検索した。cyclin E では全胞状奇胎の合胞体栄養膜細胞に発現し，全胞状奇胎の発生に関与すると考えられた。Rb と p27 は非胞状奇胎絨毛と有意な差異はなかった。

3. 婦人科と軟部組織における極めて稀な腫瘍およびその類似腫瘍について臨床病理学的に検索し，その組織発生と鑑別診断について検討した。

VI. 泌尿生殖器の病理に関する研究

1. 前立腺ラテント癌，偶発癌などの前臨床ステージの癌および前癌病変とされる PIN に着目し，染色体 13q, 8p, 6q の LOH 解析を行った。その結果前臨床癌においても臨床癌と同程度の頻度に LOH が認められ，これらの染色体変化は癌の初期より起きていると考えられた。一方 PIN では上記 LOH は見られず，PIN から初期癌への連続性移行という概念に疑問符を打つ結果になった。

2. 後腎性腺腫は未熟な上皮性性格を有する良性腫瘍と考えられた。

3. 副腎外褐色細胞腫について検討し，これによる高血圧症あるいは抗圧剤により脾ペリオーシスを合併する可能性や，また臨床上脾ペリオーシスは悪性リンパ腫の転移との鑑別が重要であることを示唆した。

4. 精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍の上皮成分はミューラー管の遺残から，骨成分は二次性の化生から発生したと考えられ，奇形腫から発生したものではないことを示唆した。

VII. 呼吸器の病理に関する研究

1. 喀痰細胞診で発見され，組織診断の裏づけのできた約 100 例の肺癌症例の分析を行っている。

2. 肺癌臓器転移の実態を解明するべく解析を行った。1956～2003 年の肺癌剖検例 780 例をデータ化し，臓器遠隔転移，直接進展の頻度を算出した。更に臓器転移が年齢，性別，原発巣の大きさ，組織型等の要素にどのように影響されているかを検索した。今後は，肺癌の組織発生及び転移論，他臓器腫瘍との違いについて検索する。

VIII. そ の 他

1. Eker rat の発癌の系統差について研究を行った。本年度は国立がんセンターの協力を得て DNA-chip による解析を行い高発癌動物と低発癌動物の mRNA レベルの差を検討した。新たに培養細胞を材料とし DNAchip を探索方法として，癌組織と正常組織，原発巣より確立された転移巣からのものを mRNA レベルで比較する実験を始めた。

2. 分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断，とくに MALT リンパ腫の除菌抵抗性症例の組織学的特徴の抽出を行った。

3. 発がん性物質暴露に対する肝細胞の初期反応に関する実験病理学的検討；Procarcinogen である 7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) 暴露後のラット肝細胞の経時的変化に関して超微形態学的・生化学的に検討した。DMBA 投与後に一過性の glycogen phosphorylase の発現低下から，一過性の glycogen 顆粒貯留が認められた。しかし，投与後 2 日に CYP1 の発現と肝細胞での解糖系亢進が認められたことから，同時期に DMBA の ultimate carcinogen への代謝が進行することが示唆された。

「点検・評価」

スタッフおよび基本業務：今年度の病理学講座のスタッフは教授 1，助教授 1，講師 2，助手 1 でスタート，6 月より国内留学していた助手 1 人が加わった。また 1 月には講師 1 人が病院病理部に出向，それに代わって助手 1 人が病院病理部から講座に復帰した。病院病理部への出向は，最終的には教授 1(1 月に助教授より昇任)，助教授 3，講師 3，助手 3 となった。業務は例年と同様，教育，病理診断業務および研究が主体である。

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，それぞれの病理学関連項目について講義を行っている。演習・実習関係のユニットは 3 年病理学総論実習，4 年病理学各論実習を始めとして 3 年症候学演習，研究室配属，4 年検査系実習，6 年 CPC，6 年選択実習などである。病理学総論実習は 4 月-7 月まで，病理学各論

は4月から1月までそれぞれ週1回行われた。例年どおり学生をグループ分けして，教室スタッフ全員がグループ指導者として指導に当たった。学生とのコミュニケーションを出来るだけとり，積極的に学生からの質問を受け，学生の基礎学力の向上を計った。6年選択実習は4フェーズの全てに学生が来ており，非常勤講師，派遣中の先生にも参加して頂き，Kursusを中心に実地の病理を加えて殆どの領域を網羅する病理を勉強してもらった。国家試験を前にした学生から良い評価を得た。CPCは13回行われた。今年は医学教育研究室の先生の協力を得てモデルCPCを開催した。その後に開かれたCPCに良い影響を与えたと思っている。

研究：病理学講座は，人体病理学，実験病理学，分子病理学を主な柱として，研究を進めている。人体病理学では，肝臓では慢性肝炎から肝硬変における小葉改築の問題，腎臓，消化器，生殖器のそれぞれの病理診断上の問題，肺癌の転移モードの問題などに取り組んだ。また分子病理学，実験病理学の方面では前立腺の発癌機構，悪性腫瘍の転移に関する分子機構などについて研究が行われた。結果の出たものについては，学会発表や論文発表として公にされた。教育，病理診断などの日常業務を抱えながらの研究であり，時間的制約があるものの，概ね前向きに取り組んでいる様子が窺える。教育にしても診断にしても研究なくして進歩はありえないので，時間がかかっても研究課題と地道に取り組んでいく必要がある。

研究業績

I. 原著論文

1) Hano H, Takasaki S. Three-dimensional observations on the alterations of lobular architecture in chronic hepatitis with special reference to its angioarchitecture for a better understanding of the formal pathogenesis of liver cirrhosis. Virchows Arch 2003; 443: 655-63.

2) Kikuchi Y, Sudo A, Mitani H[1], Hino O[1] ([1]Cancer Inst). Presence of a modifier gene(s) affecting early renal carcinogenesis in the Tsc2 mutant (Eker) rat model. Int J Oncol 2004; 24 (1): 75-80.

3) Takahashi H, Lu W, Watanabe M (Mie Univ), Katoh T[1], Furusato M[2], Tsukino H[1], Nakao H[1] ([1]Miyazaki Med Coll), Sudo A, Suzuki H[3], Akakura K[3] ([3]Chiba Univ), Ikemoto I, Asano K, Ito T (Tokyo Med Univ), Wakui S, Muto T[2] ([2]Kyorin Univ), Hano H. Ser217Leu polymorphism of the HPC2/ELAC2 gene associated with prostatic cancer risk in Japanese men. Int J Cancer 2003; 107: 224-8.

4) Muto T[1], Imano N[2], Nakaaki K[2] ([2]Azabu Univ), Takahashi H, Hano H, Wakui S, Furusato M[1] ([1]Kyorin Univ). Estrous cyclicity and ovarian follicles in female rats after prenatal exposure to 3, 3′, 4, 4′, 5-pentachlorobiphenyl. Toxicol Lett 2003; 143: 271-7.

5) Yamanaka M[1], Watanabe M[1], Yamada Y[1], Takagi A[1], Murata T (JA Suzuka Hosp), Takahashi H, Suzuki H[2], Ito H[2] ([2]Chiba Univ), Tsukino H[3], Katoh T[3] ([3]Miyazaki Med Coll), Sugimura Y[1], Shiraishi T[1] ([1]Mie Univ). Altered methylation of multiple genes in carcinogenesis of the prostate. Int J Cancer 2003; 106: 382-7.

6) Nagashima T[1], Suzuki M[1], Yagata H[1], Nikaido T, Horiuchi F[1], Koda K[1], Miyazaki M[1] ([1]Chiba Univ). Intraoperative cytologic diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. Acta Cytol 2003; 47: 1028-32.

7) Nikaido T, Nakano M, Kato M, Suzuki M, Ishikura H (Chiba Univ), Aizawa S. Charactarization of smooth muscle components in renal angiomyolipomas: Histological and immunohistochemical comparison with renal capsular leiomyomas. Pathol Int 2004; 54: 1-9.

8) Fukunaga M. Myoepithelioma of the vulva. APMIS 2003; 111: 416-20.

9) Kato H, Suzuki M, Aizawa S, Hano H. Metanephric adenoma of the kidney with massive hemorrhage and necrosis: Immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric studies. Int J Surg Pathol 2003; 11: 345-52.

10) Takewa M[1], Hirohashi S[1], Takahama J[1], Ito T[1], Hiraoka K[1], Kiyokawa T, Ohishi H[1], Uchida H[1] ([1]Nara Univ). Atypical MR imaging of adenomyosis with endometrial polyp mimicking endometrial stromal sarcoma. Journal of Women's Imaging 2004; 6: 34-9.

11) Mikami Y[1], Kiyokawa T, Hata S[2], Fujiwara K[2] ([2]Kawasaki Univ), Moriya T[1], Sasano H[1], Manabe T[3] ([3]Kyoto Univ), Akahira J[1], Ito K[1], Tase T[4], Yaegashi N[1] ([1]Tohoku Univ), Sato I[4], Tateno H[4] ([4]Miyagi Cancer Hosp), Naganuma H[5] ([5]Sendai 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 malignant. Mod Pathol 2003; 16: 1-11.

12) Muto T(Azabu Univ), Takasaki S, Takahashi H, Hano H, Kanai Y, Wakui S, Endo H, Furusato M(Kyorin Univ). Initial changes of hepatic glycogen granules and glycogen phosphorylase a after exposure to 7,12-dimethylbenz [a] anthracene in rats. J Toxicol Pathol 2003; 16: 153-60.

13) Suzuki K[1], Honda K[1], Tanabe K[1], Toma H[1], Nihei H[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll), Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. Kidney Int 2003; 63: 2286-94.

14) Abe M[1], Sawada T[1], Horita S[1], Toma H[1], Yamaguchi Y, Teraoka S[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll). C4d deposition in peritubular capillary and alloantibody in the allografted kidney suffering severe acute rejection. Clin Transplant 2003; 17 (Suppl 10): 14-9.

15) Shimizu T[1], Tanabe K[1], Tokumoto T[1], Shimmura H[1], Ishikawa N[1], Ishida H[1], Toma H[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll), Tokiwa M[2], Kawaguchi H[2] ([2]Iwaki Hosp), Yamaguchi Y. Histological features of renal allogreft biopsies in ABO minor- mismatched kidney transplantation. Clin Transplant 2003; 17(Suppl 10): 9-13.

16) Kanetsuna Y, Yamaguchi Y, Toma H[1], Tanabe K[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll). Histological evaluation of renal allograft protocol biopsies in the early period and 1 year after transplantation. Clin Transplant 2003; 17(Suppl 10): 25-9.

17) Asano K, Miki J, Maeda S, Naruoka T, Takahashi H, Oishi Y. Clinical studies on inverted papilloma of the urinary tract: Report of 48 cases and review of the literature. J Urol 2003; 170: 1209-12.

18) Muto T[1], Kanai Y[1], Wakui S, Endou H[1] ([1]Kyorin Univ). Microarray analysis for angiogenesis in rat experimental granulation tissue. J Toxicol Sci 2003; 28: 361.

19) 成岡健人, 鷹橋浩幸, 古里征國(杏林大学), 浅野晃司, 古田 昭, 中野雅貴, 羽野 寛. 免疫組織化学的検討に基づく前立腺導管癌の独立性の意義. 診断病理 2003; 20: 217-22.

20) 下村達也, 清田 浩, 鷹橋浩幸, 斑目 旬, 木村高弘, 小野寺昭一. 前立腺6ヵ所針生検における前立腺炎NIH カテゴリーIVの病理組織像の解析. 感染症誌 2003; 77: 611-7.

21) 鈴木正人[1], 長嶋 健[1], 矢形 寛[1], 橋本秀行[1], 今中信弘[1], 笠川隆玄[1], 榊原雅裕[1], 二階堂孝, 石倉 浩[1], 宮崎 勝[1] ([1]千葉大). 乳腺硬癌の細胞像と鑑別診断—細胞採取から診断まで—. 日臨細胞会誌 2003; 42: 87-93.

22) 戸崎光宏, 鈴木正章, 竹田 宏, 田井久量, 朝倉 潤, 三好 勲, 加藤弘之, 福永真治, 成尾孝一郎, 福田安. 孤立性肺病変における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—. 日医放会誌 2004; 64: 13-21.

23) 杉坂宏明, 池上雅博, 木島洋征, 深田雅之, 古島寛之, 坂部俊一, 高木一郎, 土井健一(松島病院), 野沢博, 西野晴夫, 羽野 寛, 戸田剛太郎. 大腸内視鏡治療後の遺残・再発例の病理学的特徴像. 消内視鏡 2003; 15: 951-6.

24) 鷹橋伸子, 鳥居 明, 池上雅博. 潰瘍性大腸炎に合併した異型腺管における増殖細胞とアポトーシス細胞の検討. 慈恵医大誌 2003; 118: 261-71.

25) 田尻久雄, 仲吉 隆, 斎藤彰一, 炭山和毅, 加藤正之, 益子貴裕, 安達 世, 松田浩二, 望月恵子, 貝瀬 満, 池上雅博. 胃粘膜の拡大観察—早期胃癌に対する拡大内視鏡観察による分化度診断. 胃と腸 2003; 38: 1701-8.

26) 佐藤泰弘, 池上雅博, 鳥居 明, 小井戸薫雄. 大腸villous tumorの増殖細胞分布を用いた臨床病理学的検討. 慈恵医大誌 2003; 118: 359-73.

27) 横山 貴[1], 関川瑠美[1], 林 哲男[1], 堀田 茂[1], 金室俊子[1], 野並裕司[1], 澤田達男[1], 西川俊郎[1], 小林槇雄[1], 山口 裕, 石田英樹[1], 合谷信行[1], 中沢速和[1], 東間 紘[1] ([1]東女医大). 尿路上皮癌における迅速定性法Bladderチェック NMP22の有用性. 臨病理 2004; 52: 199-203.

II. 総 説

1) 二村 聡, 福嶋敬宜 (ジョンズ・ホプキンス大学医学研究所). 食道粘膜のルゴール不染帯. 消画像 2003; 5: 914-7.

2) 福永真治. 血管性腫瘍について. 病理と臨 2004; 22: 160-5.

3) 池上雅博, 二村 聡, 杉坂宏明. 特殊染色を用いた消化管の病理診断 間葉系腫瘍の診断 (1) 間葉系マーカー総論: 消化管に発生する間葉系腫瘍の組織診断. 臨消内科 2004; 19: 141-9.

4) 清川貴子. 子宮体癌の病理学的問題点と最近の話題. 産と婦 2004; 71: 167-71.

5) 清川貴子. 子宮内膜擦過細胞診における内膜増殖症とその鑑別診断. 病理と臨 2003; 21: 1302-3.

6) 山口 裕. 糸球体が硬化するってどのような病態をいうのですか? 小児内科 2004; 36: 274-5.

7) 山口 裕. 移植腎の病理 特に再発性, de novo 腎炎について. 泌外 2003; 16: 1080-1.
8) 山口 裕. ウイルス腎症. 腎と透析 2003; 55: 472-7.
9) 山口 裕. 尿細管炎. 腎と透析 2003; 55: 678-87.
10) 山口 裕. 移植腎生検の見方. 腎と透析 2003; 55: 576-80.

III. 学会発表

1) 鷹橋浩幸, 鹿巌, 古里征國(杏林大), 中野雅貴, 羽野寛. 前立腺ラテント癌, 偶発癌, 臨床癌における 13q, 6q 領域 LOH の比較解析. 第 62 回日本癌学会総会. 名古屋, 9 月. [日癌会 62 回総会記 2003: 192]
2) 鷹橋浩幸, 鹿 巌, 古里征國, 中野雅貴, 羽野 寛. (ワークショップ)前立腺前臨床ステージ癌(潜在癌, 偶発癌) と臨床癌の LOH および遺伝子発現解析. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 158]
3) 中野雅貴, 鷹橋浩幸, 会沢 治(大洗海岸病院), 池上雅博, 古里征國(杏林大), 羽野寛. 脾原発 intravascular large B cell lymphoma の一例. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 236]
4) 小峯多雅, 原田 徹, 清川貴子, 佐々木学, 鈴木正章, 河上牧夫. 重症筋無力症における摘出胸腺の検討. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 249]
5) 原田 徹, 小峯多雅, 清川貴子, 佐々木学, 鈴木正章, 河上牧夫. 肺癌剖検症例を用いた臓器転移の分布様式の解析. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 280]
6) 鈴木正章, 加藤弘之, 原田 徹, 小峯多雅, 佐々木学, 清川貴子, 河上牧夫. HMB45 が強陽性で, 高度の核異型を示した血管筋脂肪腫の 1 例. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 303]
7) 原田 徹, 小峯多雅, 清川貴子, 佐々木学, 鈴木正章, 河上牧夫. 脊髄の無形成に近い dysgenesis を伴った多発奇形児の 1 剖検例. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 400]
8) Fukunaga M. Expression of monoclonal antibody D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissue and vascular tumors. 93rd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Mar. [Mod Pathol 2004; 17 (Suppl): 14A]
9) Fukunaga M. Precancerous potential of ovarian atypical endometriosis. 93rd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Mar. [Mod Pathol 2004; 17 (Suppl): 196A]
10) Fukunaga M. Gastric carcinoma resembling pancreatic mixed acinar-endocrine carcinoma. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 378]
11) Fukunaga M, Masui F, Asanuma K. Extraskeletal osteosarcoma histologically mimicking parosteal osteosarcoma. 第 36 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会. 神戸, 7 月. [日整会誌 2003; 76: S846]
12) 加藤弘之, 鈴木正章, 遠藤泰彦, 河上牧夫, 羽野 寛. 精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍 (粘液嚢胞腺癌)の 1 例. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 307]
13) 清川貴子, 森谷鈴子(済生会滋賀県病院), 泉 美貴(東医大), 鈴木雅子(埼玉医大), 河上牧夫. Atypical polypoid adenomyoma of low malignant potential (APA-LMP). 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 202]
14) 加藤美由紀, 鈴木正章, 池本 庸, 羽野 寛. 微小腎細胞癌を合併した多発性腎腺腫の一例. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 299]
15) 酒田昭彦, 遠藤泰彦. 慢性肝炎における間質内での炎症・線維化と血管系変化. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 337]
16) 遠藤泰彦, 酒田昭彦. 骨外性骨肉腫(子宮原発骨肉腫)に関する臨床病理学的検討. 第 92 回日本病理学会総会. 福岡, 4 月. [日病理会誌 2003; 92: 313]
17) Kiyokawa T, Kanetsuna Y, Harada T, Sasaki M, Suzuki M, Kawakami M. WT-1 expression in ovarian epithelial tumors and endometrial serous carcinoma. 93rd Annual meeting of United states and Canadian academy of pathology. Vancouver, Feb.
18) Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Ishii S, Omura M, Kawakami M. Are there histological features suspected of mitochondrial nephropathy? Werlcl Cougress of Nephrology. Berlin, June.
19) Kanetsuna Y, Yamaguchi Y, Abe M[1], Horita S[1], Tanabe K[1] Fuchinobe S[1], Toma H[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll). Acute antibody-mediated humoral rejection in ABO-compatible and ABO-incompatible renal transplantations: Correlation between the histlogy, C4D deposits in peritubular capillaries and anti-HLA and anti-ABO antibodies. The Seventh Banff Conference On Allograft Pathology. Aberdeen, June.
20) 山口 裕. (パネルディスカッション)移植腎慢性機能障害の病態と対策. 第 46 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5 月. [日腎会誌 2003; 45(3): 188]

V. その他

1) 千葉　諭，増渕正隆(県立厚木病院)，加藤美由紀，池上雅博，福永真治，羽野　寛．腺管形成を伴うIntraabdominal desmoplastic small round cell tumorの1症例．厚木病医誌 2003；23：40-4.

2) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of soft tissue; case report with ultrastructural study. APMIS 2004；112：98-104.

3) 酒田昭彦，遠藤泰彦，高原　忍，岩瀬さつき，竹内常道，並木　珠．骨髄増殖性疾患(真性多血症)の経過中に後天性表皮水疱症・胃癌・膀胱癌を併発した1剖検例．慈恵医大誌 2003；118：385-95.

4) 山口　裕．尿細管病変と間質．第2回日本腎臓病理協会研究会．柏，1月．

5) Fukunaga M. Benign "metastasizing" lipoleiomyoma of the uterus. Int J Gynecol Pathol 2003；22：202-4.

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: 中村真理子
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年時学生の臨床ウイルス学の講義を20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。授業や実習の内容に，学習することによってウイルスに関する誤解を招く可能性のあるものが多くあったので，これをできるだけ改める様にした。

2. 看護学科講義

ウイルス学と免疫学の講義を担当した。

3. 大学院教育

平成15年4月～16年3月までの間に在籍した大学院生は3名，専攻生は1名であった。この内，新規受け入れの大学院生が1名，前任者が博士号を授与できなかった大学院生が2名，専攻生が1名であった。平成15年度の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。前任者が博士号を授与できなかった大学院生のうち1名は，分子生物学の基礎的なトレーニングを受けた後，米国留学した。また，専攻生には博士号を授与することができた。

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。

新しい研究テーマは以下の様である。

1. β-ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の研究

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。当講座の大きな研究テーマの一つが，β-ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構の解明と，潜伏感染によってもたらされる疾患の同定と解明で

ある。

i) β-ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構の解明

ヘルペスウイルスは,小児期に初感染を生じた後,一生涯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。β-ヘルペスウイルスは,その初感染時には重篤な疾患を生じないが,臓器移植や後天性免疫不全症候群(AIDS)の患者で再活性化が生じると,HCMVの肺炎や網膜炎,HHV-6の脳炎などの重篤な疾患を生じることがあり,潜伏感染・再活性化の機構を研究することは臨床的にも重要である。しかし,ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構には不明な点が多く,特にβ-ヘルペスウイルスでは研究が遅れている。

我々はこれまでに,HCMVが骨髄のmyeloid系未分化細胞で潜伏感染することを見出し,潜伏感染特異的に発現する遺伝子を同定した(Kondo et al. PNAS 1994, 1996)。また,HHV-6がマクロファージにおいて潜伏感染・再活性化を成立させることも見出していた(Kondo *et. al*. JGV 1991)。今回,世界に先駆けて開発したHHV-6の組み換えウイルス作成システム(下記参照)を用いて,HCMVの前初期遺伝子immediate earl 1 (IE1)のプロモーター下にenhanced green fluorescent protein (EGFP)を発現する遺伝子を組み込んだHHV-6を作成した。このウイルスをマクロファージにおいて潜伏感染させた場合,EGFPの発現が見られず,EGFPのmRNAがHCMVの潜伏感染時に使用される転写開始点latent transcription start site (Kondo *et. al*. PNAS 1996)から転写され,EGFPのopen reading frameの翻訳が抑制されていることが判明した(Kondo *et. al*. J. Virol. 2003)。このことは,HCMVの遺伝子発現が,HHV-6の潜伏感染状態において,HCMVの潜伏感染と同じ状態になっていることを示しており,HCMVとHHV-6の潜伏感染機構の共通性が示唆された。

また我々は,HHV-6の再活性化の初期段階をin vitroの潜伏感染システム(Kondo *et. al*. JGV 1991)と骨髄移植患者に関して検討し,HHV-6が潜伏感染と再活性化の間に比較的安定な中間状態(intermediate stage)が存在することを示した。また,HHV-6の再活性化は,この中間状態における潜伏感染特異的遺伝子(Kondo *et. al*. J. Virol. 2002)の転写亢進と翻訳抑制の解除によって生じることも示した。この様な再活性化の機構は,ヘルペスウイルス科の他のグループ(γ-ヘルペスウイルス亜科)に属するエプシュタイン・バーウイルス(EBV)とは全く異なる様式であり,HHV-6の属するβ-ヘルペスウイルス亜科に特徴的な機構であることが示唆された(Kondo *et. al*. J. Virol. 2003)。

また,β-ヘルペスウイルスは,ヒトの細胞にしか感染しないという特徴があるが,我々は,ヒトの血液幹細胞を移入したSCID-huマウスを用いた感染モデルマウスの作成を開始した。この系は,不明な点が多いβ-ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の機序の研究に非常に有用であると考えている。

ii) β-ヘルペスウイルスの潜伏感染によってもたらされる疾患の同定と解明

上記の研究によって,HHV-6などの潜伏感染の機序を解明し,潜伏感染特異的に発現する遺伝子などのマーカーを同定することにより,ヒトの体内における潜伏感染そのものを捉えることができる様になりつつある。これまでに,HHV-6の潜伏感染特異的に発現されるウイルス蛋白(潜伏感染蛋白)を抗原としたスクリーニングによって,慢性疲労症候群患者の約4割が潜伏感染蛋白に対する抗体を持つことが判明した。健常人では,この抗体を保有するものはほとんど見られないので,HHV-6の潜伏感染蛋白に対する抗体は,疾患特異的に出現するものと考えられた。現在,我々が同定したHHV-6, HHV-7, HCMVの潜伏感染蛋白を用いた抗体のスクリーニングを行い,β-ヘルペスウイルス潜伏感染に関連した疾患の同定を試みている。

2. HHV-6とHHV-7を用いた新しい遺伝子治療用ウイルスベクターの開発

上記の様に,HHV-6の潜伏感染が重篤な疾患を引き起こす可能性はあるが,基本的にはHHV-6とHHV-7は病原性の非常に低いウイルスである。HHV-6はCD4陽性T細胞で増殖しマクロファージで潜伏感染する。また,HHV-7はCD4陽性T細胞で増殖感染を生じる。このHHV-6とHHV-7の感染様式はAIDSの原因である,ヒト免疫不全ウイルス(HIV)と同じであるため,HHV-6とHHV-7は,AIDS治療用のウイルスベクターの基盤として最もふさわしいウイルスであると考えられていた。しかし,これまでにHHV-6とHHV-7の組み換えウイルスの作成は誰も成功しておらず,ベクターとしての応用が不可能であった。我々は,今年世界に先駆けてHHV-6とHHV-7の組み換えウイルスの作成に成功し(Kondo *et. al*. J. Virol. 2003),ウイルスベクターの開発の基盤を作ることができた。

3. 新しい概念を用いたヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬の開発

我々は，上記の様にβ-ヘルペスウイルスの潜伏感染によって引き起こされる疾患の研究に取り組んでいる。この様な疾患は，抗ウイルス薬を長期間投与することによって，潜伏感染ウイルス量を減少させれば，症状の軽減や発症予防につながると考えられる。しかし，β-ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬は，ガンシクロビルやフォスカルネットなどの副作用の強いものしか実用化されていないため，我々は，これらとは異なる作用機序を持つ抗ヘルペスウイルス薬の開発を開始した。

「点検・評価」

1. 教育

ウイルスの講義・実習に関しては，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。また，試験問題もこれに合わせて，全面的に改正した。しかし，ウイルスに関する誤解を生じさせる可能性があるなど，改善の余地のある実習や講義が残っているので，2004年度にはさらに改定を進める予定である。看護学科の講義に関しては，他大学の医学部・保健学科を想定した講義を行なったが，これが本学の看護学科にふさわしい講義内容であったかは，疑問を残した。

2. 研究など

2003年度より，近藤が講座担当教授として赴任したが，その後，教室員の訴えにより，教室内に多くの人間関係や研究体制に関するトラブルが存在していることが判明した。このトラブルは，教育・研究に関する支障をも生じさせているため，大学と相談しながら，早期解決に向けての努力を行なっている。

研究テーマに関しては，近藤の赴任後，ヘルペスウイルスと疾患に関する分子生物学的な手法を使った研究が教室のテーマとなった。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る。しかし，大部分の教室員は研究に協力的であり，生化学，血液学など，それぞれの分野で高い能力を持つ者もいるため，教室員の力を合わせれば，ヘルペスウイルス研究に関する様々なアプローチが可能となると考えている。

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て，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を大きな目標として掲げている。幸い，本学には臨床研究に熱心な先生方が多く，親切に研究協力もして頂けるので，新たな臨床ウイルス学研究が展開できるものと期待している。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) Manome Y, Saeki N, Yoshinaga H, Watanabe M, Mizuno S. A Culture Device Demonstrates that Hydrostatic Pressure Increases mRNA of RGS5 in Neuroblastoma and CHC1-L in Lymphocytic Cells. Cells Tissues Organs 2003; 174: 155-61.

2) Yoshinaga H, Watanabe M, Manome Y. Possible role of nicaraven in neuro-protective effect on hippocampal slice culture. Can J Physiol Pharmacol 2003; 81(7): 683-9.

3) Kondo K, Nozaki H, Shimada K, Yamanishi K. Detection of a gene cluster that is dispensable for human herpesvirus 6 replication and latency. J Virol 2003; 77(19): 10719-24.

4) Kondo K, Sashihara J, Shimada K, Amo K, Miyagawa H, Takemoto M, Yamanishi K. Recognition of a Novel Stage of Beta-Herpesvirus Latency. J Virol 2003; 77(3): 2258-64.

5) Nakamura M, Terada M, Kamada M, Yokono A, Nakamori S, Ohno T. Mechanisitic effect of NMS03 on replication of human immunodeficiency virus. Antivir Chem Chemother 2003; 14: 171-6.

6) Ito K, Nakamura M, Toda G, Negishi M, Torii A, Ohno T. Potenial role of hericobacter pylori in hepatocarcinogenesis. Int J Mol Med 2004; 13(2): 221-7.

7) 中村真理子，芝　清隆，大野典也．HIV V3エピトープを分子内提示した人工タンパク質の示す強い免疫誘導現象．Journal of AIDS Research 2003; 5(4): 415.

8) Nakamura M, Terada M, Yokono A, Nakamori S, Ohono T. Mechanistic effect of NMS03 on replication of human immunodeficiency virus. Antivir Chem Chemother 2003; 14(4): 171-6.

9) 鎌田美乃里，川嶋一成，大野典也．NOD/SCID マウスに臍帯血造血幹細胞を生着させる検討：移注方法による差異．日輸血会雑 2003; 49(2) : 345.

II. 総　説

1) 近藤一博．ヘルペスウイルス感染と慢性疲労．医のあゆみ 2003; 204(5): 398-402.

2) 宮地洋二郎，塩畑雅之，大野典也，中村真理子．UV面照射パスボックスの開発．クリーンテクノロジー 2003; 13(5): 47-50.

III. 学会発表

1) 近藤一博．ウイルス（HHV)-6及びHHV-7の遺伝ヒトヘルペス子治療用ベクターへの応用．第51回日本ウイルス学会．京都，10月．

2) Nakamura M, Kawaguchi M, Yamamoto N, Ohno T. Development of the DNA Micro Array for Identification of Infectious Disease Causative Bacteria in Human. 103rd ASM general meeting. Washington, D.C., May.

3) 中村真理子，芝　清隆，大野典也．分子内提示方によるHIVエピトープ免疫原性増強現象の分子解析.第51回日本ウイルス学会．京都，10月．

4) 中村真理子，芝　清隆，大野典也．HIV V3エピトープを分子内提示した人工タンパク質の示す強い免疫誘導現象．第17回日本エイズ学会．神戸，11月．

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. 黄色ブドウ球菌変異株の解析

黄色ブドウ球菌の病原性の解明を目的として，弱毒変異株の解析を行っている。これまで，黄色ブドウ球菌株Cowan I由来のファージ耐性変異株では，野生株と比べて細胞壁タンパクの顕著な減少がみられ，このことが変異株の病原性の低下を引き起こしていると考えられること，またこの細胞壁タンパクの減少は，既知のメカニズムとは異なる他の機構によって生じていることを報告した。この現象のメカニズムを解明するため，トランスポゾンを用いてファージ耐性変異株の作製を行った。得られたクローンについて細胞壁タンパク量を調べたところ，野生株と比べて減少しているものが見られた。トランスポゾン挿入部位の解析から，変異株ではいくつかの菌種で保存されている細胞膜貫通型タンパクに異常をきたしていることが示唆された。またこの株では，フィブロネクチン結合能や血管内皮細胞への浸潤能も著しく低下しており，その原因について解析を行っている。

II. アトピー性皮膚炎局所から単離された黄色ブドウ球菌の線維芽細胞による取り込みと，アポトーシス誘導能

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，それに続く細胞のアポトーシスについて検討を行った。菌株はアトピー性皮膚炎患部から分離したOK1およびOK11株を，また，細胞は10%ウシ胎児血清添加RPMI 1640（以下，RPMI）で継代培養したL929線維芽細胞（L929細胞）を用いた。抗生物質を含まない無血清条件下で菌を感染させた細胞について細胞内菌数およびアポトーシス関連事項を調べ，両菌株の病原性について検討した。

OK1がエンテロトキシンDを産生していたほかは，両菌株ともα毒素以外のおもな毒素を産生していなかった。細菌感染の時間を1, 3, および6時間で比較したところ，OK11では経過に従いディッシュから剝離する細胞が増加し，ディッシュに接着して残っていた細胞1個当りに存在する菌数も著しく増

加した。一方，OK1の場合はほとんどの細胞がディッシュに接着したままであり，細胞内菌数はOK11に比べると少なかった。アポトーシス誘導のマーカーとなるDNAラダーはOK11では3時間の時点ですでに認められ，6時間後にはいずれの菌株の場合も認められた。また，細胞から培養液中にTNF-αが時間依存的に放出されることも確認されたが，その量はOK11の場合のほうが多かった。電子顕微鏡により細胞核のクロマチン凝縮を比較したところ，菌株間で凝縮像が異なる傾向が認められた。細胞に菌を感染させてから細胞外の菌をリゾスタフィンで取り除き，抗生物質を添加したRPMIで引き続き培養したところ，1時間しか感染させていなくても24時間後にはアポトーシスが誘導され，菌株による差は認められなかった。

以上のことから，OK11の方が少なくともL929細胞に対するアポトーシス誘導性が強く，サイトカイン産生に及ぼす影響も大きいと考えられた。細胞は，感染した菌の産生物質により細胞内からアポトーシス誘導を受ける一方，感染によって自身が産生したサイトカインにより細胞外からも誘導される可能性があると考えられた。

III. アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌2株の性状と病原性

前述のアトピー性皮膚炎由来株（OK1，OK11）を用いて，その病原性の強さと宿主応答性，特に炎症応答及びこれらの反応におけるフィブロネクチン(FN)/VLA-5の関与について検討を加えた。PCRによる検索の結果，用いた黄色ブドウ球菌株は両株とも2つのFnBP遺伝子の保有を示唆する結果が得られたが，OK11はOK1に比べて極めて多量のFNを結合し，また，菌表面でのFNの存在様式も両株では異なっていた。PV-leukocidin遺伝子は両株ともに確認されなかった。BALB/c雌マウスの尾静脈より菌を投与し，その後の生残について感染実験を行った結果，マウスの生残率はOK1において顕著に高かった。同マウスより調整したチオグリコレート誘導腹腔炎症性マクロファージ，あるいは，ヒト前単球系細胞THP-1をPMAにより分化させたマクロファージを用いて，菌と共培養した細胞のTNF-α mRNAの発現をRT-PCRにより検討したところ発現は両株共に認められたが，OK1に比較してOK11で強い誘導能が認められた。L-929細胞においても，菌との共培養によってTNF-α mRNAの誘導が認められたが，この場合もOK11で顕著であった。上記のマクロファージによる食菌数を比較すると，OK1は殆ど貪食されないのに対してOK11は食菌され易く，特に血清（FN）存在下で良く貪食された。これらの結果から，両株では宿主組織や細胞に対する接着性等が異なるために宿主の応答性も異なること，FnBP/FN/VLA-5を介した反応も宿主の応答性に重要である事が示唆された。これら宿主応答性の相違が両菌の病原性（致死活性）の差に反映するものと考えられる。

「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。

ファージ受容体欠損変異株の低病原性について解析が進められたが，細胞壁タンパクの減少と病原性の低下との相関が推定されたものの，最終的な結論が得られるにはなお一層の解析が必要であるという状況である。今後この変異株を用いた検討を推進すると同時に，これと並行して，分子遺伝学的手法により病原性の低下した新しい変異株が分離されたのでこの線に沿った解析が進むと考えられる。

これまで黄色ブドウ球菌は典型的な細胞外増殖性寄生体と考えられており，黄色ブドウ球菌を取り込んだ線維芽細胞がアポトーシスを起こすという現象は従来の黄色ブドウ球菌感染症に関する一般的常識を覆すものであるが，創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。本年度もそれなりの結果が得られたが今後種々のサイトカイン存在下における線維芽細胞の反応を検討することにより，黄色ブドウ球菌が保有する病原性の本態が明らかになってくるであろう。

黄色ブドウ球菌感染症におけるマクロファージの役割は従来あまり注目されていなかったが，近年になってフィブロネクチンを介する両者の関係が示唆されるようになり，黄色ブドウ球菌による感染の過程にマクロファージが本質的な役割を果たしているのではないかという推測がなされるに至った。特にフィブロネクチンが関係する現象における黄色ブドウ球菌とコアグラーゼ陰性ブドウ球菌の反応性の違いにより黄色ブドウ球菌独自の特性が浮き彫りになっていると考えられる。アトピー性疾患における黄色ブドウ球菌の病原性などもマクロファージとの反応性を検討することにより新しい側面が解明されるであろう。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 弘田泰久，関　啓子，進士ひとみ．低ファイブロネクチン結合性黄色ブドウ球菌変異株における宿主細胞・組織との相互作用能の低下および感染性との関連．慈恵医大誌 2003；119(2)：149-57.

III. 学会発表

1) 関　啓子，進士ひとみ，田嶌亜紀子，益田昭吾．ブドウ球菌感染によって引き起こされる細胞内変化．第76回日本細菌学会総会．熊本，4月．
2) 関　啓子，進士ひとみ，田嶌亜紀子，益田昭吾．貪食および非貪食細胞への黄色ブドウ球菌感染による細胞内変化．第48回ブドウ球菌研究会．広島，9月．
3) 進士ひとみ，関　啓子，田嶌亜紀子，小林陽子，内田敦子，益田昭吾．アトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌に対するマクロファージおよび線維芽細胞の応答．第120回成医会総会．東京，10月．
4) 羽田枝美，吉沢幸夫，進士ひとみ，益田昭吾．PCR産物を用いたフィブロネクチン結合タンパク欠損株の作成．第86回日本細菌学会関東支部総会．横浜，10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. 化学物質の神経毒性評価法に関する研究

N18D2細胞（神経細胞と神経芽細胞種のハイブリッド株）の膜電位が神経毒性物質により修飾されることを報告してきた。今年度は，神経毒性物質として知られているエチルアルコール，メチルアルコール，ジメチルスルフォキシド，パラフォルムアルデヒド，ジクロルメタン，ジクロルエタンについて検討したところ用量依存的に膜電位が低くなった。これまでの結果を考慮すると，本方法により神経毒性物質を検出できることが明らかになった。

2. 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，抗癌剤などにより検討実験を行っている。

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

日常生活環境や職場における電磁場曝露により脳腫瘍の発症率が増加するという疫学調査結果が報告されている。そこで電磁場曝露が脳腫瘍発生に与える影響について，新生仔ラットアストロサイト *in vivo* 小核試験を用いて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，電磁場とシスプラチンの複合曝露（50 Hz・72時間）では，シスプラチン単独曝露と比較して7.5 mTでは2.0倍，10 mTでは1.9倍の有意な小核の増加を示した。

4. Ketamineの *in vitro* 小核試験

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いが，最近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。麻酔薬Ketamineおよびketamineより合成されたnitrosoketamine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，ketamine, nitroso-ketamine共に短時間処理法の代謝活性化系について，溶媒対照値と比較して小核の誘発が顕著に認められた。

5. 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，モルヒネ及びコデインが尿中代謝物として検出されるケースを想定してモルモットを用いた薬物投与実験を行い，尿から検出されたモルヒネ及びコデイン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. 摂食障害に関する調査

摂食障害の患者は近年増加傾向にあるが，その実態は明らかでなく，精神医学的位置付けも不明瞭である。摂食障害と他の神経症圏の病態の異同を完全主義傾向という視点から捉えることにより，現在の摂食障害，さらには女性の神経症圏の病態，背景因子を明らかにするため研究を行っている。

3. 動脈硬化に関する研究

冠状動脈の石灰化をCTで検出することは，冠状動脈の狭窄や閉塞枝を予測したり，動脈硬化症の進展の評価が可能である非侵襲的な方法である．当院に導入されたMSCT (multislice CT) により，撮像したデータから糖尿病患者などの冠状動脈指数を求め，動脈硬化症の重症度や進展を推測した。

4. 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。

5. 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。

6. 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2.5 mg →グリメピリド2 mg，B群：グリベンクラミド5.0 mg →グリメピリド3〜4 mg，C群：グリクラジド40 mg →グリメピリド1 mg，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。

7. 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疫学調査を実施し解析している。調査項目は対象プロフィール，携帯/PHSの所有，現在の専門分野，現在までに使用した装置・機器（機種，作業従事歴，磁場強度など)，作業中の体調変化(肩こり，のどの渇きなど)，長期的体調変化(血圧，飲酒喫煙量，記銘力の変化など)等である。調査対象は日本磁気共鳴学会会員とし郵送調査を実施した。

回答者は864名，回収率28%であった。対象者の性別は，男705名（88%)，女97名（12%）で，平均年齢は男42.0±7.9歳，女38.3±8.2歳であった。主要作業環境での磁場強度は0-0.49Tが91名(22%)，0.5-1.49Tが127名(30%)，1.5T-が201名(48%)であった。作業中の体調変化では，肩こりの増加140名（16%)，のどの渇きの増加96名（11%）等が見られたが，多くの項目で磁場強度との関連は見られなかった。

現在，携帯電話の影響調査も進行中であり，対象を限定した健康診断，血液検査，磁場曝露個人モニタリング，磁場環境測定なども実施している。これらの統合により，より質の高い正確な研究結果が得られるものと考えられる。

「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，中毒学，臨床疫学の講義を担当した。平成16年度から卒後臨床研修の義務化に伴い，「地域保健・医療」の研修も必修となり，保健所での研修を受ける研修医が増えるものと考えられる。そのため，学生の保健所実習の受け入れは難しくなることが予想され，本年度からの地域保健実習は廃止することにした。

なお，本年度は，「地域保健実習報告書2003」および「環境保健医学実習報告書第18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有機溶剤を中心に検討がなされた。DNA損傷の検出系としてコメッ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。麻薬類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。

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，摂食障害の疫学的検討，冠動脈硬化と石灰化のCTによる進展度評価の統計的検討，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），若手研究B（宮越），萌芽研究（清水）の4課題が交付を受けた。

研究業績

I. 原著論文

1) 中村晃士．摂食障害における完全主義傾向の意義について－対人恐怖症との異同をめぐって－．慈恵医大誌 2004；119：13-26.

2) 佐野浩斎，西村理明，松平 透，神田 晃[1]，縣 俊彦，清水英佑，川口 毅[1]（[1]昭和大学），田嶼尚子．日本人小児肥満の実態調査―各種肥満関連データの検討―．財）明治安田厚生事業団第19回健康医科学研究助成論文集健康医科学 2004；27-33.

3) 佐野浩斎，成宮 学（国立西埼玉中央病院），縣 俊彦，宇都宮一典，清水英佑，田嶼尚子．Prostaglandin E1製剤の短期間連絡投与が下肢自覚症状を伴う糖尿病患者の下肢血流循環に与える影響―Visual Analogue Scale（VAS）とサーモグラフィー検査による検討―．Ther Res 2003；24：1135-9.

II. 総説

1) 佐野浩斎，田嶼尚子．糖尿病の概念・定義 疫学．最新医 2003；別冊 新しい診断と治療のABC 18：19-27.

2) 鈴木勇司，清水英佑．化学物質の変異原性試験の現状と将来．産業医学レビュー2003；16：17-31.

3) 縣 俊彦．研究発表，論文の必要性．臨床医 2003；29(4)：538-42.

4) 縣 俊彦．論文のスタイル(1) 序文から謝辞．臨床医 2003；29(5)：666-72.

5) 縣 俊彦．論文のスタイル(2) 参考文献から雑誌への原稿送付．臨床医 2004；29(6)：1475-52.

6) 縣 俊彦．論文のスタイル(3) 別々に発表されたステートメントから謝辞まで．臨床医 2003；29(7)：1475-82.

7) 縣 俊彦．研究倫理．臨床医 2003；29(8)：1616-22.

8) 縣 俊彦．文献検索，情報検索．臨床医 2003；29(9)：1745-52.

9) 縣 俊彦．投稿と査読．臨床医 2003；29(10)：1885-9.

10) 清水英佑．エイズの現状と対策．人口と開発 2003；84：5-9.

III. 学会発表

1) 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2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76回日本産業衛生学会．山口，4月．［産業衛誌 2003；45(臨時増刊号)：532］

2) 宮越雄一，鈴木勇司，清水英佑．電磁場の変異原性の検討（第報）－*in vivo* ラット・アストロサイト染色体異常試験を用いて－．第74回日本衛生学会総会．東京，3月．［日衛誌 2004；59(2)：144］

3) 中村晃士，牛島定信．摂食障害における完全主義傾向の意義について－社会恐怖との異同をめぐって－．第99回日本精神神経学会．東京，5月．

4) 中村晃士，牛島定信，縣 俊彦，清水英佑．青年期女性の自意識と完全主義傾向の関連について．第22回日本SAS学会．東京，7月．

5) 中村晃士．両親からの自立をテーマとした中年男性の治療過程．第47回日本精神分析学会．札幌，10月．

6) 中村晃士，牛島定信．摂食障害患者における衝動性と完全主義傾向の関連について．第44回児童青年精神

医学会．福岡，11月．

7) 佐野浩斎，宇都宮一典，縣　俊彦，福田国彦，清水英佑，田嶼尚子．2型糖尿病患者の冠状動脈におけるCalcificationと糖尿病性腎症の進展についての検討．第100回日本内科学会講演会．福岡，3月．

8) 佐野浩斎，西村理明，松平　透，縣　俊彦，清水英佑，田嶼尚子．わが国の小児期発症1型糖尿病における細小血管障害および大血管障害の発達，進展に及ぼす性差の影響に関する検討．第46回日本糖尿病学会年次学術集会．富山，5月．

9) Sano H, Nishimura R, Toshihiko A, Hidesuke S, Tajima N. Cumulative Incidence and Its Time Trends of Advanced Retinopathy among Japanese Type 1 Diabetes. 63th American Diabetes Association. New Orleans, Mar.

10) Sano H, Nishimura R, Matsudaira T, Kanda A, Kawaguchi T, Tajima N. Association between Serum Adipocytokines and Obesity in Japanese Children—a Report from the Population-Based Study. 9th IDEG-38th EDEG meeting. Tours, Aug.

11) 冨山吉光，鈴木勇司，宮越雄一，清水英佑．N-ニトロソケタミンの染色体異常誘発について．第74回日本衛生学会総会．東京，3月．

12) 縣　俊彦．わが国のEBM活用の現状．日本麻酔科学会第50回学術集会．横浜，5月．

13) Agata T. The Existing Condition of Evidence Based Clinical Practice Guidelines (EBCPGs) in USA, European countries and Japan. 7th International Symposium for Clinical Epidemiology and Cochrane Collaboration. Madrid, Oct.

14) 縣　俊彦．日本でEBHC (Evidence-Based Health Care) は成立するのか？ 第67回日本民族衛生学会．熊本，11月．[民族衛生 2003；69 (付録)：86-7]

15) 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のあり方．第14回日本疫学会学術総会．山形，1月．

16) Agata T. The Epidemiological Study of HIV/AIDS Prevalence and Incidence in Japan and the World. 11th International Congress on Infectious Diseases. Cancun, Mar.

IV. 著　書

1) 清水英佑．必修・公衆衛生7．東京：医学評論社，2003.

2) 清水英佑，安達修一．環境医学入門．東京：中央法規出版，2003.

3) 縣　俊彦．やさしい保健統計学．改訂3版．東京：南江堂，2003.

4) 縣　俊彦．EBMのための臨床疫学．東京：中外医学社，2003.

5) 中村晃士，牛島定信．強迫性障害概論．牛島定信．別冊日本臨床　領域別症候群シリーズ．大阪：日本臨床社，2003. p. 430-3.

V. その他

1) 鈴木勇司，松島泰次郎(日本バイオアッセイ研究センター)，後藤純雄(国立環境研究所)，能美健彦(国立医薬品食品衛生研究所)，福島昭治(大阪市立大)，山崎洋(関西学院大)，宮川宗之(産業医学総合研究所)，土屋俊行(化学物質評価研究機構)．変異原性－がん原性評価データベース(平成14年度厚生労働省委託研究)．東京：日本化学物質安全・情報センター，2003.

2) 縣　俊彦，清水英佑，高木廣文，河　正子，早川東作，稲葉　裕，黒沢美智子，柳　修平，金城芳秀，新村眞人，大塚藤男．NF1 (neurofibromatosis 1)の1985-2000年での臨床疫学的傾向の研究．厚生労働科学研究研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成14年度研究業績 2003；103-12.

3) 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～15年度科学研究費補助金基盤研究 (B)(2)．2004.

4) 鈴木勇司．化学物質の神経毒性評価開発に関する研究－動物を用いない *in vitro* 試験法の開発－．平成13年度～15年度科学研究費補助金基盤研究 (C)(2)．2004.

5) 清水英佑，松島泰次郎(日本バイオアッセイ研究センター)，松下秀鶴(静岡大)．化学物質変異原性試験実施期間に対する精度管理の実施 平成15年度．東京：中央労働災害防止協会，2004.

法　医　学　講　座

教　授：高津　光洋　　法医病理学，交通外傷

研　究　概　要

I.　法医病理学

1.　乳幼児突然死

1)　提言の検証

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年に文科省の科学研究費の補助を受けて，SIDSの国際的定義に従ったSIDSの診断の法医病理学的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，その後文科省及び厚労省の補助金のもとに継続して研究されている。

その目的のひとつは，この提言を実際例に応用して精度を高めることにある。本年度は提言の検証内容を報告した．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。

2)　乳幼児突然死の病態解明に関する研究

乳幼児突然死の病態の解明や診断の精度を高めるための研究を行っている。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デインやトロンボキサン等を測定し，生前のその動向を推測する等の研究に着手している。

2.　交通外傷の分析

1)　解剖学的重症度評価法の応用

わが国では交通事故の剖検率は低く，その正確な分析は困難である。そこで，交通事故死剖検例に対して解剖学的重症度評価法（AIS, ISS）を応用して分析し，臨床医学，特に救急医学領域にもフィードバック出来る資料の集積を行っている。これまでに二輪車や乗用車乗員の死亡事故分析で乗員保護装置の着用によって頭部外傷や胸腹部外傷の重症度が軽減される事を明らかにした。又，損傷は軽度であっても合併症による死亡例も少なくないことを示した。

2)　乗車用ヘルメットの高次元画像解析

二輪車事故における乗車用ヘルメットの防御効果や事故分析のためには高次元画像解析の応用が有効である。日本交通科学協議会ヘルメット研究委員会の委員長としてこの領域の脳神経外科村上助教授の研究に協力し，高次元画像解析の応用を試みている。

II.　DNA分析

1.　同胞鑑定による個人識別

身元不明の白骨死体と，その兄弟の可能性のある被験者との間の同胞関係を調べ，個人識別を行った。試料は歯牙から抽出したDNAで，5種類のSTR及びミトコンドリアDNA・HV1の各システムをPCRとダイレクトシークエンスで検査した。

2.　部分死体の異同識別

身元不明の4部位に切断された白骨化した部分死体の異同識別を行った。試料は骨，歯牙から抽出したDNAで，ミトコンドリアDNA・HV1のダイレクトシークエンスで検査した。

III.　法医中毒学

1.　薬毒物の定性・定量分析

今までGCおよびGC/MSでは分析不能であった抗菌剤について，今年度から新たに導入された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。抗菌剤CTRXを点滴静脈注射中に死亡した剖検例について血清中のCTRXを分析した結果，定量可能であった。

2.　薬毒物中毒剖検例における定性，定量検査

薬毒物中毒あるいは薬毒物の摂取が考えられる剖検例について，2つに分けられる。薬物中毒が疑われた剖検例について，定性，定量検査法を検討し実務に応用した。

「点検・評価」

1.　教育について

コース社会医学IおよびIIの講義，演習の他，医学総論III，中毒などでも講義を担当した。また，3年生の研究室配属，6年生の選択実習，他大学の研究室配属でも各数名の学生を受け入れた。少ない教室員がフル回転で法医学教育を行い，教育目標は十分に達成できたと思われる。

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や交通外傷の分析などで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150体前後の法医解剖を年中無休で行い，そのいくつかについては症例報告を行った。また，親

子鑑定，物件鑑定，再鑑定，裁判所への意見書などの依頼に対しても積極的に対応した。その他，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。社会に対する本学法医学教室の責任は十分に果たしたと思われる。

研 究 業 績

I. 総　説

1) 高津光洋．ナースのための法医学．死から生をみる (8) 突然死の主な原因疾患について．臨看 2003；29：269-73.
2) 高津光洋．ナースのための法医学．死から生をみる (9) 赤ちゃんの急死．臨看 2003；29：558-62.
3) 高津光洋．ナースのための法医学．死から生をみる (10) 医療事故 (1)．臨看 2003；29：1277-80.

III. 学会発表

1) 高津光洋．(シンポジウム)飲酒による交通事故．第38回日本アルコール・薬物学会．東京，7月．
2) 高津光洋．(特別講演) 法医解剖と医事紛争について．埼玉県医師会医療事故防止対策セミナー．さいたま，2月．
3) 高津光洋．(特別講演)乳幼児の突然死．第50回日本法医学会近畿地方会．津，11月．
4) 高津光洋．(特別講演)突然死をめぐる法医学的諸問題―異状死体，死体検案を中心に―．長野県医師会臨床法医病理学会．松本，11月．
5) 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．
6) 高津光洋，重田聡男，有木則文，池上雅博，福井謙二，村田須美枝，前橋恭子．急性骨髄球性白血病による突然死．第87回日本法医学会総会．富山，5月．[日法医誌 2003；57：104]
7) 重田聡男，有木則文，福井謙二，高津光洋，前橋恭子，村田須美枝．咽頭喉頭炎による死亡例．第87回日本法医学会総会．富山，5月．[日法医誌 2003；57：104]
8) 有木則文，高津光洋，重田聡男，福井謙二，前橋恭子，村田須美枝．心刺激伝導系病変の関与が推測された突然死解剖例．第72回日本法医学会関東地方会．所沢，10月．[講演要旨集 2003；25]

IV. 著　書

1) 高津光洋．救急医療に必要な法律と倫理：救急診療指針．日本救急医学会認定医認定委員会．救急診療指針．東京；へるす出版，2003. p. 561-71.

V. そ の 他

1) 高津光洋．新生児・乳幼児の突然死例の鑑別診断に関する法医学的研究．乳幼児突然死症候群の診断のためのガイドライン作成及びその予防と発症軽減に関する研究報告書 2003；629-30.
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．文部科学省科学研究費研究成果報告書 2004；1-168.

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. マラリアとマスト細胞

マラリアは世界で最も注目される感染症の1つで，その病態解明とワクチン開発は急務である。赤血球内発育型マラリア原虫に対する病態発現にはTNFが重要な役割を果たすことがよく知られている。これまでTNFはT細胞とマクロファージの相互作用で誘導されるものと考えられてきた。我々はマラリアにおけるTNFがマスト細胞に由来することを証明するため，ネズミマラリア原虫感染マウスで実験を行った。マスト細胞欠損マウスでは感染後の血中虫体数が正常マウスに比べて有意に多く，死亡する時期も早い。TNF値は血中虫体数とは逆にマスト細胞欠損マウスで低かった。マスト細胞欠損マウスに正常マウスの培養マスト細胞を移入すると血中虫体数およびTNF値は正常マウスと同等の値に回復した。正常マウスに感染後，マスト細胞を抗IgE抗体またはcompound 48/80で刺激すると，いずれの場合もTNF値の上昇に伴う血中虫体数の減少がみられた。きわめて多量のTNFを顆粒内にもつマスト細胞が毛細血管周囲に多く分布することは，マラリアの病態との関連で理にかなっている。マラリアの病態発現におけるマスト細胞の関与はこれまでにない新たな視点といえる。

II. 寄生虫による免疫応答を調節する分子

寄生虫感染によるT細胞免疫応答を効率よく起こすには抗原刺激に加えて補助シグナル分子が必要である。これまでのいくつかの補助シグナル分子に加えて，今回T細胞上のICOSと抗原提示細胞上のB7RP-1との相互作用について検討した。ICOS欠損マウスおよび抗B7RP-1処理マウスでは*Leishmania major*感染によるTh2細胞主導の炎症反応が低下していた。これに伴ってTh2サイトカインであるIL4，IL5，IL10の産生も減少していた。また*Nippostrongylus brasiliensis*感染で誘導したIgE産生，好酸球増多，排虫などのTh2免疫応答もICOS欠損マウスおよび抗B7RP-1処理マウスで抑制されていた。このことから補助シグナル分子であるICOSとB7RP-1がTh2免疫応答に関与することが示された。

III. 腸管寄生虫の排除における粘液の役割

腸管粘膜を覆う粘液はムチンを主成分とし，粘膜保護のみならずウイルス・細菌の感染防御に関わる。寄生虫感染では，免疫応答によって産生亢進した粘液が寄生虫を包み込むことで物理的に寄生虫の定着を阻止していると考えられてきた。しかしながら我々は，ネズミの腸管寄生虫*Nippostrongylus brasiliensis*がマウスより排除される際，Th2免疫応答によって質的に変化した粘液が深く関わっていることを示した。糖タンパクの糖鎖末端に存在する糖鎖を特異的に認識して結合するタンパク質であるレクチンを用いて腸管組織の糖鎖変化を調べると，*N. brasiliensis*の成虫の排除に一致して杯細胞内のムチンの糖鎖末端にシアル酸が結合することが判った．この結合はTh2サイトカインであるIL-13を投与することで誘導され，またIL-13レセプターの細胞内シグナル伝達分子であるStat6を遺伝的に欠損したマウスで誘導されないことから，IL-13/Stat6依存的であることが確認された。さらに，シアル酸の異なる結合様式をそれぞれ認識するレクチンを用いて解析することで，シアル酸がα2,3位で結合することが*N. brasiliensis*の排除と相関することが判った．シアル酸をα2,3位で結合させるシアル酸転移酵素のうち，ST3Gal IVがIL-13の投与で強く転写誘導され，また*N. brasiliensis*の排除時期に一致して発現が認められた。粘膜上皮細胞のみをレーザーを用いて切り出して解析した結果，*N. brasiliensis*の排除時には通常時の100倍近くものST3Gal IV転写活性が認められた。このように，*N. brasiliensis*感染によって誘導されるTh2免疫応答によって腸管の粘液に質的な変化が起こり，成虫が排除されていることが明らかになった。

IV. 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初めて成立する。この機構は寄生性アメーバの病原性と病態を理解する上で重要である。アメーバの脱嚢・発育過程における情報伝達系を明らかにするため，アメーバのin vitro脱嚢系を用い，プロテインキナーゼC（PKC）およびフォスファチジルイノシトール3キナーゼ（PI3K）阻害剤の効果を検討した。PKC阻害剤staurosporin, chelerythrineおよびcalphostin Cは脱嚢したアメーバ虫体数を濃度に依

存して減少させた。これらの阻害剤は嚢子の生存率には影響を及ぼさなかった。虫体当りの核数により判定した発育もこれらの阻害剤は抑制した。次にPI3K阻害剤wortmanninのアメーバの脱嚢・発育に対する効果を検討した。wortmanninはアメーバ虫体数を濃度に依存して減少させ，PKC阻害剤の場合と同様に嚢子の生存率に対しては影響を及ぼさなかった。また，wortmanninは脱嚢したアメーバの発育も阻害した。以上の結果から，アメーバの脱嚢・発育の情報伝達にPKCならびにPI3Kの関与が示唆された。

V. 赤痢アメーバのゲラニルゲラニル転移酵素I型の解析

細胞内情報伝達の分子スイッチとして重要な低分子量Gタンパク質の膜への結合ならびに機能発現にはプレニル化が必須である。この修飾にはファルネシル化とゲラニルゲラニル化があり，それぞれファルネシル転移酵素（FT）とゲラニルゲラニル転移酵素IおよびII型（GGT-I, -II）によって触媒される。これらの酵素はαおよびβサブユニットからなり，FTとGGT-Iのαサブユニットは同一である。我々は，赤痢アメーバの増殖と分化における制御分子として，また，創薬の標的分子としてプレニル化酵素に注目しており，先に赤痢アメーバFT（*Eh*FT）につき解析した。本年度は，赤痢アメーバGGT-I（*Eh*GGT-I）の解析を行った。*Eh*GGT-Iβサブユニット（337アミノ酸）は他の生物GGT-Iβと22～28%の相同性を示した。FTの場合と同様に調製した組換え酵素（38 kDと35 kDの複合体）に対する抗血清は*Eh*GGT-Iと反応したが，ラットGGT-Iとは反応しなかった。ラットGGT-IはヒトH-Ras-CVLSを基質とせず，H-Ras-CVLLのみを基質としたのに対し，*Eh*GGT-Iは両方を基質とした。また，*Eh*GGT-Iは*Eh*Rasの大部分を基質とし，さらに*Eh*Racおよび*Eh*Rapも基質とした。哺乳類のGGT-I阻害剤に対して，*Eh*GGT-Iは著しい抵抗性を示した。以上の結果から，赤痢アメーバと高等生物GGT-Iの相違が明らかとなり，創薬標的分子としての可能性が示唆された。

「点検・評価」

本年度は講師と助手各1名見学生3名が加わり，補助金は文部科学省3件，厚生労働省2件，私学振興共済事業団1件を受け，人および予算が充実した。

研究では従来の寄生原虫に関する分子生物学的解析に加えて，寄生虫感染による消化管粘膜の免疫応答についての実験的解析が新たな展開をみせた。とくに分子と免疫応答との接点が重要と考えている。いずれにしても宿主寄生体関係に新たな概念を導入できるような独創的な研究に向けた努力が望まれる。国内の共同研究は一応の成果をみたが，タイや南アフリカなどの海外との共同研究は必ずしも順調に遂行されたとはいえない。

教育にあたっては，多様な価値観と貧富の差が大きい世界の中で医学によって何ができるかを考える機会を与えること，学生自らが積極的に学習する態度を身につけることなどに配慮した。寄生虫学の教育では実物をみることを重点に感性をもって学習することを強調した。実習では昨年度の反省をふまえて寄生虫標本および教員の充実を図った。本年度は新に免疫学を受け持ちカリキュラムの再検討を行った。実習内容も従来のものとは全く異なったものをとりあげた。免疫学の基本的概念と免疫学的検査法の両者を組みあわせた内容の実習は，その準備に多大な労力を要したものの学生からはよい評価を受けた。

臨床とのかかわりとして，とくにトキソプラズマ症やアメーバ症に関する問い合わせが学内外から多く寄せられ，助言と血清反応による診断を行った。寄生虫症全般についても中央検査部に協力してその検査診断技術の向上に努めた。また海外渡航者の寄生虫症に関する相談は増加の一途をたどっており，今後その対応が課題となろう。

研究業績

I. 原著論文

1) Watanabe N, Matsuda E[1], Masuda A[1], Nariai K, Shibasaki T[1] ([1]Kyoritsu Col Pharm). The effect of fexofenadine on eosinophilia snd systemic anaphylaxis in mice infected with *Trichinella spiralis*. Int Immunopharmacol 2003; 4: 367-75.

2) Watanabe N, Tamauchi H (Kitazato Univ), Ozawa H, Ito M (Inst Lab Animal), Ovary Z (New York Univ), Habu S (Tokai Univ). Th2 immune responses in GATA-3-transgenic mice infented with *Heligmosomoides polygyrus*. Int Arch Allergy Imuunol 2003; 131 (suppl): 11-4.

3) Miyahira Y[1], Akiba H[1], Ogawa SH[2], Ishi T[2], Watanabe S[2], Kobayashi S[3], Takeuchi T[3] ([3]Keio Univ), Aoki T[1], Tezuka K[2], Abe R[2] ([2]Science Univ, Tokyo), Okumura K[1], Yagita H[1] ([1]Juntendo Univ), Watanabe N. Involvement of ICOS-B7RP-

1 costimulatory pathway in the regulation of immune responses to *Leishmania major* and *Nippostrongylus brasiliensis* infection. Immunol Lett 2003; 89: 193-9.

4) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S[1], Takeuchi T[1] ([1]Keio Univ). Involvement of signaling through protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase in the excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. Parasitol Res 2003; 91: 204-8.

5) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S[1], Takeuchi T[1] ([1]Keio Univ) *Entamoeba invadens*: Inhibition of excystation and metacystic development by aphidicolin. Exp Parasitol 2003; 103: 61-7.

6) Nakamura-Uchiyama F[1], Hiromatsu K[1], Ishiwata K, Sakamoto Y[1], Nawa Y[1] ([1]Miyazaki Medical College). The Current Status of Parasitic Diseases in Japan. Intern Med 2003; 42(3): 222-36.

7) Ishiwata K, Camacho SPD (Universidad Autonama de Sinaloa), Ogata K[1], Nakamura-Uchiyama F[1], Hiromatsu K[1], Nawa Y[1] ([1]Miyazaki Medical College). Evaluation of the antigenic similarities of adult-worm extracts from three *Gnathostoma* species, using sera form Mexican and Janapnese patients with *Gnathostoma* infections. Ann Trop Med Parasitol 2003; 97: 629-37.

8) Ishiwata K, Shinohara A[1], Yagi K (Hokkaido Institute of Public Health), Horii Y(Miyazaki University), Tsuchiya K[1], Nawa Y[1]([1]Miyazaki Medical College). Identification of tissue-embedded ascaird larvae by ribosomal DNA sequencing. Parasitol Res 2004; 92: 50-2.

9) Mizuno Y, Kawazu I[1], Kano S[1] ([1]Int Med Centre Japan), Watanabe N, Matsuura T, Ohtomo H. *In-vitro* uptake of vitamin A by *Plasmodium falciparum*. Ann Trop Med Parasitol 2003; 3: 237-43.

10) 渡辺直熙，舘田智昭．掻破行動モデルマウスにおける塩酸フェキソフェナジンの抗そう痒作用．Pharm Med 2003; 21(5): 119-22.

II. 総　説

1) 石渡賢治，渡辺直熙．寄生虫症と液性免疫－防御とアレルギー．治療学 2003; 37(6): 581-5.

2) 牧岡朝夫．[病気のはなし]トキソプラズマ症．検と技 2003; 31(4): 302-5.

3) 熊谷正広，吉川晃司．海外渡航者の下痢への対応．Medicina 2003; 40(2): 272-5.

III. 学会発表

1) Watanabe N, Endo T, Imai T, Ozawa M, Nawa Y (Miyazaki Univ). Allergic rhinitis in Japanese infected with *Ascaris suum*. Keystone Symposia. Colorado, Apr.

2) Onishi K, Maekawa Y (Tokushima Univ), Hamano S[1], Li Y[1], Sato S[1], Ishii K[1], Zhang M[1], Tang L[1], Duan X[1], Dainichi T[1], Kathunuma N (Tokushima Bunri Univ), Himeno K[1] ([1]Kyushu Univ). Treatment with Cathepsin L inhibitor potentiates Th2-type immune response in *Leishmania major*-infected mice. The 5th Inter. Workshop on advanced Genomics. Yokohama, June.

3) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S[1], Takeuchi T[1] ([1]Keio Univ). Inhibitory effect of aphidicolin on the excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. International Conference on Anaerobic Protist. Hiro, July.

4) 渡辺直熙，古田隆久(東大)．マラリア原虫感染防御におけるIgEの関与．第14回日本生体防御学会学術総会．京都，7月．[第14回日本生態防御学会学術総会講演抄録集 2003; 37]

5) 石渡賢治．*Nippostrongylus brasiliensis* のマウス小腸粘膜への付着に対するシアル化糖鎖の影響．第11回分子寄生虫学ワークショップ．長野，8月．

6) Ishiwata K, Joseph, F. Urban, Jr. (U.S. Department of Agriculture), Nawa Y (Miyazaki Medical College), Watanabe N. Expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* from small intestine of mice is mediated by sialic acid-linked mucins derived from goblet cells. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program, Parasitic Diseases Panel Annual Meeting. Virginia, Sept.

7) Makioka A, Kumagai M, Takeuchi T (Keio Univ), Nozaki T (Natl Inst Infect Dis). Molecular cloning and characterization of geranylgeranyl transferase type I from *Entamoeba histolytica*. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program, Parasitic Diseases Panel Annual Meeting. Virginia, Sept.

8) Watanabe N, Wada A, Matsuda H, Takahashi H, Igarashi M. Fexofenadine effectively suppresses the spontaneous scratching behavior in NC/Nga mice (a model of human atopic dermatitis). 18th International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Vancouver, Sept.

9) 石渡賢治，Joseph, F. Urban, Jr. (U.S. Depart-

ment of Agriculture), 名和行文 (宮崎医大), 渡辺直熙. (シンポジウム)IL-13/Stat6 pathway 誘導性の杯細胞内ムチンのシアル化はマウスによる *Nippostrongylus brasiliensis* の排除に関与する. 第 63 回日本寄生虫学会東日本支部大会. 神奈川, 10 月. [第 63 回日本寄生虫学会東日本支部大会プログラム講演要旨 2003; 13]

10) 大西弘太郎, 前川洋一 (徳島大), 濱野真二郎[1], 李洋[1], 佐藤伸一郎[1], 姫野國祐[1] ([1]九州大). *Leishmania major* 感染時の Th1 型免疫応答をカテプシンLが規定する. 第 44 回日本熱帯医学会・第 18 回日本国際保健医療学会合同大会. 北九州, 10 月.

11) 渡辺直熙, 遠藤朝彦, 今井 透, 小沢 仁, 中村ふくみ[内山], 名和行文. アレルギー性鼻炎発症に及ぼす寄生虫感染の影響. 第 53 回アレルギー学会. 岐阜, 10 月. [アレルギー2003; 52 (8-9) : 919]

12) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 小林正規[1], 竹内勤[1] ([1]慶応大). *Entamoeba* の脱嚢および発育へのカルシウムイオンおよびカルモデュリンの関与. 第 44 回日本熱帯医学会大会. 北九州, 10 月. [日熱帯医会誌 2003; 31(増) : 301]

13) 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). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の特異性. 第 44 回日本熱帯医学会大会. 北九州市, 10 月. [日熱帯医会誌 2003; 31(増) : 302]

14) Makioka A, Kumagai M, Takeuchi T (Keio Univ), Nozaki T (Natl Inst Infect Dis). Molecular cloning and characterization of geranylgeranyl transferase-I from *Entamoeba histolytica*. 第 76 回日本生化学会大会. 横浜, 10 月. [生化学 2003; 75: 969]

15) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 竹内 勤 (慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の特性. 第 36 回日本原生動物学会大会. 東京, 11 月. [原生動物学会誌 2004; 37: 93-4]

16) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 小林正規[1], 竹内 勤[1] ([1]慶応大). *Entamoeba* の脱嚢および発育へのカルシウムイオンおよびカルモデュリン阻害剤の効果. 第 36 回日本原生動物学会大会. 東京, 11 月. [原生動物学会誌 2004; 37: 94-5]

17) 石渡賢治, 名和行文(宮崎医大), 渡辺直熙. マウス小腸粘膜への消化管寄生線虫の定着に関する因子の解析. 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会. 福岡, 12 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2003; 33: 86]

18) 大西弘太郎, 前川洋一(徳島大), 濱野真二郎[1], 李洋[1], 佐藤伸一郎[1], 石井一成[1], 張満 新[1], 唐 麗君[1], 段 学鋒[1], 大日輝記[1], 姫野國祐[1] ([1]九州大). カテプシンLは, *Leishmania major* 感染時の Th1 型免疫応答を規定する. 第 33 回日本免疫学会総会. 福岡, 12 月.

19) 斎藤三郎, 大野裕治, 池島宏子, 渡辺直熙. IL-1 は Th2 細胞への分化に関与する. 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会. 福岡, 12 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2003; 33: 208]

20) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の解析. 第 26 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月. [第 26 回日本分子生物学会年会プログラム・講演要旨集 2003; 513]

IV. 著 書

1) Watanabe N. IgE in helminth infections. Morishita K, Komiya Y, Matsubayashi H, ed.Progress of Medical Parasitology in Japan 7. Tokyo: Meguro Parasitological Museum, 2003. p. 321-38.

2) 渡辺直熙. トキソプラズマ症. 神山恒夫[1], 山田章雄[1](感染研). 動物由来感染症 その診断と対策. 東京: 真興交易医書出版部, 2003. p. 256-60.

V. その他

1) 渡辺直熙. アレルギーと寄生虫感染の関係についての疫学調査. 上原記念生命科学財団研究報告集 2003; 17: 97-8.

2) 牧岡朝夫. *Entamoeba* の脱嚢および後嚢子の発育に関する研究. 平成 13-15 年度科学研究費補助金基盤研究 C(2)研究成果報告書. 2004.

3) 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したアメーバ感染予防法確立に関する研究. 平成 14 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 2003; 20-4.

4) 石渡賢治. シアル酸の付加を受けた粘液多糖類による腸管寄生虫排除の発現. 平成 13-14 年度科学研究費補助金 研究成果報告書. 2003.

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
教　授：真柄　直郎　　臨床病理学
　　臨床血液学
助教授：大西　明弘　　臨床肝臓病学
講　師：鈴木　政登　　臨床生理学
講　師：保科　定頼　　臨床微生物学
講　師：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.　本年の250 kmウルトラマラソンではトップアスリートの2名が途中リタイアし，その原因を臨床検査学的に検討した。血液検査ではゴール直後でWBCは18,700±2,290(/μl)，CKは21,680±14,996(IU/L)，CK-MBは5,001±323(IU/L)，ミオグロビンは1,588±662（ng/ml)，ミオシンLC1は84±45(ng/ml)，AST（GOT）は625±340(IU/L)，ALT(GPT)は155±86（IU/L)，LDHは898±360(IU/L)，CRPは3.5±1.5(mg/dl)，IL-6は23±17.5(pg/ml）でいずれも高値を呈した。またF-T4は2.5±0.5（pg/ml)，TPは6.44±0.5 (g/dl)と低値であった(平均±標準偏差)。一方尿中バイオピリン(BPn)は競技前2.7±17.5（U/gCr)，ゴール直後は6.26±17.5（U/gCr)，12時間後では9.08±17.5（U/gCr)(平均）と競技終了翌日にさらに上昇した。8名が完走（平均約31時間）し，約150 km地点で2名（37歳，64歳男性）がリタイアした。この2例の数時間後の検査では同様に生化学的異常高値を認めるもIL-6は2.7, 5.8 (pg/ml)と低値で，BPnの再上昇も軽度であり検査時期と各指標の半減期の影響が示唆された。以上，血液生化学的変動はリタイア例でも著明であったが，酸化ストレス，サイトカイン指標は比較的安定していた。

2.　最大酸素摂取量($\dot{V}O_2max$)は重要な健康関連体力指標の1つであり，健康のための維持目標値が設定されている。しかし，実測$\dot{V}O_2max$の判定基準は厳しく低体力者や中・高年齢者には適用し難く，推定値に依存せざるを得ない。そこで，8～82歳の健康な男女合計548名を対象に被検者任意の最大努力によって得られた$\dot{V}O_2$の最大値を$\dot{V}O_2max$とし，反復切断法を適用して性別・年齢別$\dot{V}O2max$の基準域および健康のために維持すべきレベルを設定した。

3.　非観血血糖測定に用いる赤外光スペクトルを新たに選定した。定量化をめざし人体に赤外光を当てるためのプローブを含むインターフェイス部を改良した。特定の使用者を想定した繰り返し測定を行っている。

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頚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.　臨床微生物学に関する研究

1.　黄色ブドウ球菌性熱傷様表皮剝脱毒素（ET）の標的物質の解析：表皮の顆粒層，有棘皮層細胞間の接着分子デスモソームを切断するブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の病原因子ETは，ウエスタンブロットにより，デスモソーム構成蛋白のプラコグロビン切断活性をもつことが推定された。プラコグロビンはデスモソームカドヘリンのC末端に結合し，細胞間の接着とデスモソームの組み立て開始に関わる重要な因子として機能しているが，RT-PCRにより，プラコグロビンは新産マウスで強く発現し，生後7日を経過すると極めて低下することが確認された。

2.　サルモネラ強毒株の有するビルレントプラスミド内にグラム陰性桿菌を往来できるIncP複製領域塩基配列を見いだした。

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

1.　ビタミンA関連研究：肝臓に発現するビタミンA貯留酵素lecithin：retinol　acyltransferase（LRAT）の局在を免疫組織学的に明らかにした。LRATは伊東細胞と内皮細胞に局在することが確

かめられた。

2. 日常臨床で使用される薬物の使用のみならず多くの検査値が，肝薬物解毒酵素 P450 (CYP) の主 subtype である CYP3A4 の活性変化に左右される事が知られている。しかし，より臨床現場に簡便にこの変化を，薬物負荷テストをしないで知るには難しく，腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスの如きものがないのが現状である。我々は従来より内因性 cortisol (C) が CYP3A4 により代謝される 6β-hydroxycortisol (6β-HC) に着目し，この比や代謝クリアランスで CYP3A4 活性変化を捉えようと考え，研究を進めている。肝 CYP3A4 活性を低下させる一要因である肝障害（肝細胞数低下）がどの様に 6β-HC/C 比を変化させたかを 27 名の肝障害患者で実施した結果，明らかに($p<0.05$)6β-HC/C 比が半減している事が判明し，より簡便な指標となることが示唆された。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

急性前骨髄球性白血病 (APL) における CD2 発現の臨床的意義に関する検討：APL は CD13, 33 陽性 HLA-DR 陰性で，ATRA による分化誘導療法が奏功する疾患である。一部の APL では T リンパ球の特徴である CD2 を発現することを見いだしたので，CD2 陽性 APL の形態的特徴，他の表面形質，予後などを検討した。APL40 例中 11 例で CD2 が陽性で，CD2 陽性 APL は形態的に variant form であることが多く，幹細胞マーカーの CD34, NK 細胞マーカーの CD56 を共発現し，臨床的には低寛解率，高死亡率を示していた．以上より，CD2 陽性 APL はその他の APL から独立させて扱うべき疾患群であるものと考えられた。

V. 精神神経医学に関する研究

現在，非定型精神病薬のてんかん精神病に対する効果について考察を行っており，近く報告する予定である。さらに，古典的脳波の再考は引き続き行っている。この他に本年度は挿間性の精神症状，てんかんの前駆症状についての報告を行った。さらに，染色体異常をもち，非けいれん性発作重延状態を呈するてんかんの一例を治療する機会を得たが，この症例は近年のトピックスであり，加えてその治療経過は薬物のみならず QOL の立場からみて極めて興味深いものと考えられたので報告を行った。

VI. 臨床細胞生物学に関する研究

バイオ人工肝臓の開発：慈恵医大で樹立した高機能ヒト肝癌細胞株（FLC）をラジアルフロー型バイオリアクター（RFB）で高密度 3 次元還流培養し，バイオ人工肝臓を構築した。このバイオ人工肝臓を利用して，① CYP3A4 の誘導薬物相互作用検定系を開発した。② また，キノコ毒でブタに誘発した急性肝不全モデルに体外循環型バイオ人工肝臓として適用し，肝性脳症改善効果を確認し，肝不全ブタを救命した。③ さらに，不死化内皮細胞，伊東細胞，肝細胞の RFB での共培養では，肝組織として再構築を認めた。さらにマウス ES 細胞で肝臓オルガノイドの作成を試みている。④ HCV 感染・発現系としても有用であることを証明した。

VII. 病理形態学に関する研究

復構に基づく肝血管構築の三次元的な観察により，肝硬変の一連の形態特性を明らかにすることを意図している。肝硬変の構造的な成り立ちの解明のため，肝硬変に至る改築の途上にある慢性肝炎症例を追究中である。

「点検・評価」

1. 研究に関する点検・評価

当講座は概ね臨床検査領域を網羅する人員で構成され，研究領域も広範囲に及んでいる。今年度の臨床生理学領域に於ける研究成果として，超ウルトラマラソン後の尿中酸化ストレスマーカーの追跡，健康指標としての $\dot{V}O_2max$ 値の性・年齢別基準値の設定，および赤外線スペクトルを用いた非観血的血糖測定法の開発，および血液透析患者における拡張型心筋症と虚血性心筋症の鑑別には頚動脈エコー法の適用が有用であることなどが挙げられた。臨床細菌学領域では，Helicobacter pylori 外膜蛋白に対するモノクローナル抗体のプロテインチップ化，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確立が注目される。臨床化学領域では，肝薬物解毒酵素 CYP3A4 活性変化指標として 6β-HC/C 比の有用性を挙げている。臨床血液学・免疫学研究では，CD2 陽性を示す急性前骨髄球性白血病 (APL) は低寛解率，高死亡率を示すため，その対応の重要性を強調している。精神神経医学領域では，染色体異常を伴い非痙攣性発作重延状態を呈するてんかん症例の治療経過を報告している。臨床細胞生物学領域では，バイオ人工肝臓を構築し，CYP3A4 の誘導薬物相互検定系の開発やブタの肝性脳症改善効果を確認した。病理形態学的研究領域では，慢性肝炎症例を用い肝硬変に至る構造的成立の解明を行っている。

本講座の研究は，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，多くは研究開発途上にあり，速やかな原著論文による報告が望まれる。

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回行っている。講義は殆どなく，検査総論および検査法各論の講義が望まれる。また，実習は他教室を借用して行われ，その移動時間のロスの大きいことも改善点として挙げられる。

3. その他

選択実習1名，研究室配属学生6名受け入れ，臨床検査に関する実習を指導した。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Shibuya M[1], Echizen H[2], Kubo S[1], Tamura N[1], Suzuki K[1] ([1]National Hospital Tokyo Medical Center), Ushiama H, Ohnishi A. Reduced urinary 6β-hydrozycortisol to cortisol ratios in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2003; 26: 28-33.

2) Sanjo A, Satoni J, Ohnishi A, Maruno J, Fukuta M, Suzuki N. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 638-44.

3) Ohnishi A, Kato M (Kaizuka City Hospital), Kojima J[1], Ushiama H, Yoneko M[1], Kawai H ([1]Nikken Chemicals). Differential Pharmacokinetics of Theophylline in Elderly PatientsDrugs Aging 2003; 20: 71-84.

4) Kaito K, Otsubo H, Takei Y, Usui N, Kobayashi M. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine for prolonged marrow failure after hemophagocytic syndrome. Ann Hematol 2003; 82(11): 699-701.

5) Kaito K, Otsubo H, Ogasawara Y, Shimada T, Usui N, Kobayashi M. Adhesion molecule expression by bone marrow CD 34-positive stem cells in aplastic anemia before and after immunosuppressive therapy. Clin Lab Haematol 2003; 25(6): 393-6.

6) Kaito K, Otsubo H, Usui N, Kobayashi M. Secondary polycythemia as a paraneoplastic syndrome of testicular seminoma. Ann Hematol 2004; 83(1): 55-7.

7) Sugimori C[1], Kaito K, Nakao S[1] ([1]Kanazawa University). Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairly cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports. Int J Hematol 2003; 77(4): 391-4.

8) Hayashida K, Yamadera W, Sato M, Ohbuchi K, Ozone M, Itoh H, Sasaki M, Ushijima S, Chiba S. A Case of Obstructive Sleep Apnea Syndrome improved by administering Fluvoxamine. Sleep Biol Rhythms 2003; 1: 121-2.

9) Aizaki H, Nagamor S, Matsuda M, Kawakami H, Hashimoto O, Ishiko H, Kawada M, Matsuura T, Hasumura S, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T. Production and release of infectious hepatitis C virus from human liver cell cultures in the three-dimensional radial-flow bioreactor. Virology 2003; 314: 16-25.

10) Niiya M, Fujise K, Suzuki K, Kasuga Y, Naito Y, Kobayashi M, Hoshina S, Kono M, Machida K. Detection of Hepatitis B and G virus genomes in sera from patients with acute Non-A, Non-B, Non-C Hepatitis. Jikeikai Med J 2003; 50(3): 109-13.

11) 上井優佳，小室　理，古島寛之，秋月摂子，村上重人，高木一郎，大西明弘．<薬物性肝障害>抗癌攣薬およびダイエット食品摂取後の急性肝障害の2症例と診断基準について．臨薬理 2003; 35(2): 105-10.

12) 宇野光晴，新田　郷，藤田智則，平塚明倫，仁田坂謙一，加藤尚彦，横山啓太郎，中山昌明，細谷龍男，海渡　健．レビパリンナトリウム(低分子ヘパリン)の臨床効果一単回投与と持続投与での比較一．臨透析 2003; 19(11): 1525-9.

13) 石山育朗（國學院栃木短大），木村真規（共立薬科大），滝口俊男[1]，関　哲哉[1]([1]ロッテ中央研究所），鈴木政登．中高年齢者の噛みしめ強度の違いによる血圧，脳血流量応答．デサントスポーツ科学 2003; 24: 96-103.

14) 鈴木政登，石山育朗(國學院栃木短大），町田勝彦，塩田正俊（山口大）．健康人の性・年齢別最大酸素摂取量（$\dot{V}O_2max$）基準域および$\dot{V}O_2max$判定法一反復切断法による$\dot{V}O_2max$基準域の設定一．体力科学 2003; 52(5): 585-98.

15) 嶌田雅光[1]，日野文嗣[1]，山本純子[1]，向井博之[1] ([1]タカラバイオ），細部高英(細部医院），小野寺昭一，保科定頼，町田勝彦．The Isothermal and Chimeric Primer-Initiated Amplification of Nucleic Acids (ICAN法）によるChlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae同時DNA検出キットの基礎的検討．臨病理 2003; 51(11): 1061-7.

16) 片山俊夫，増岡秀一，西脇嘉一，佐野公司，萩野剛

史，小林正之，神谷昌弓，堂満憲一，立石　修，保科定頼，山口　裕．肺炎球菌に汚染された血小板濃厚液の輸血後，横紋筋融解症を併発し死亡した症例．慈恵医大誌 2003；118(3)：218.

17) 片山俊夫，神谷昌弓，保科定頼，増岡秀一，西脇恭一，佐野公司，萩野剛史，小林正之．肺炎球菌に汚染された血小板濃厚液の輸血直後に発症した敗血症性ショックと横紋筋融解症の致死的合併例．臨血 2003；44(6)：381-5.

18) 須江洋成，古賀聖名子，高橋千佳子，中山和彦，牛島定信．渇酒症（dipsomania）がみられた局在関連性てんかんの1例．精神医 2003；45(7)：759-62.

19) 須江洋成，真柄直郎，町田勝彦，高橋千佳子，牛島定信．けいれん性発声障害4例の治療経験—ロフラゼプ酸エチルの効果を中心に—．新薬と臨 2004；53(1)：33-6.

20) 須江洋成，牛島定信．Geschwind 症候群からみたてんかんの病跡学．社精医研紀 2003；32(1)：12-8.

21) 太田　眞，田中佳延，望月正武．透析患者の心筋症の成因と病態．腎と透析 2004；56：69-75.

II. 総　説

1) 秋月摂子，神田秀俊(栄研化学)，大西明弘．LAMP法のCYP遺伝子多型診断への臨床応用．臨検 2003；48(2)：205-11.

2) 大西明弘，戸田剛太郎．肝代謝酵素チトクロームP450遺伝的多型と臨床的意義．臨検 2003；48(2)：121-7.

3) 鈴木政登，石山育朗（國學院栃木短大），滝口俊男（ロッテ中央研究所）．生理機能に及ぼすチューイングガム咀嚼の影響．FFI ジャーナル 2003；208(8)：639-47.

4) 林田健一，伊藤　洋，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における薬物療法の意義．臨精薬理 2004；7(2)：201-7.

5) 林田健一，原田大輔．時差ぼけ．治療 2004；86：486-90.

6) 太田　眞．検査をうまく進める28の方法．エキスパートナース 2003；19：48-64.

7) 太田　眞．高血圧と水泳運動．School Science 2003；36：18-26.

III. 学会発表

1) Ohnishi A. Theophylline Pharmacokinetics and Therapeutic Dosage Regimen in Elderly Asthmatics. The 9th Southeast Asian-Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists. Busan, Aug.

2) 秋月摂子，釼持一美，山口敏和，大西明弘．C型慢性肝炎患者におけるCYP2D6遺伝子多型の検索．第50回日本臨床検査医学会総会．広島，10月．[臨病理 2003；51(補冊)：246]

3) 保科定頼，井上　薫，河野　緑，町田勝彦．サルモネラ属ビルレンスプラスミド複製領域共通配列を用いた検出と型別．第10回日本遺伝子診療学会大会．豊中，7月．[第10回日本遺伝子診療学会大会プログラム・抄録集]

4) 槌谷恵美，坂本和美，河野　緑，保科定頼，兼本園美，町田勝彦．DOX-96を利用したB. Catarrhalis とESBLs（基質拡張型β-ラクタマーゼ）の薬剤感受性検討．第7回多目的酸素電極装置研究会学術集会．東京，8月．[第7回多目的酸素電極装置研究会学術集会抄録]

5) 河野緑，兼本園美，保科定頼，町田勝彦．Acinetobacter baumannii/haemolyticus の型別方法の検討—REP-PCR法とPFGE法の比較．第50回日本臨床検査医学会総会．広島，10月．[臨病理 2003；51(補冊)：342]

6) 兼本園美，石井敬子，坂本和美，河野　緑，保科定頼，町田勝彦．HIV感染者から検出されたRhodococcus equi の感染病態と菌株の性状について．第15回日本臨床微生物学会総会．つくば，1月．[日臨微生物誌 2003；13(4)：108]

7) 河野　緑，保科定頼，明石　敏，兼本園美，町田勝彦．マウス腎臓への菌株の定着と附着性および溶血性関連遺伝子との関係について．第15回日本臨床微生物学会総会．つくば，1月．[日臨微生物誌 2003；13(4)：168]

8) 鈴木政登，穂積典子，木村真規(共立薬科大)．糖尿病モデルOLETFラットの運動療法時腎症（DN）におよぼすACE阻害剤投与の影響．第80回日本生理学会．福岡市，3月．[Program 2003；134]

9) 鈴木政登，柴崎敏昭(共立薬科大)．糖尿病性腎症に対する運動および薬物療法併用の影響．第46回日本腎臓学会学術総会．東京，5月．[日腎会誌 2003；45(3)：240]

10) 村井美代(埼玉県立大・短大)，関　啓子，保科定頼，河野　緑，町田勝彦，益田昭吾．黄色ブドウ球菌臨床分離株のBALB/3T3細胞への進入とアポトーシス誘導能の検索．第76回日本細菌学会総会．熊本，4月．[日細菌誌 2003；58(1)：305]

11) 町田勝彦，桜井　進(河野臨床研)，吉沢幸夫，福島慶子，保科定頼．黄色ブドウ球菌の菌体外毒素遺伝子発現におけるeta調節element（ETAexp）の特異性．第48回ブドウ球菌研究会．宮島，9月．[ブドウ球菌研究会 2003；48：26]

12) Iiyama N[1)], Takahashi A[1)], Inaba H[1)] ([1)]Takasago Thermal Engineering), Hoshina S.

An introduction of Biodegradation System of Dioxins in Contaminated Water and Soil. 23th international Symposium on Halogenated Enviromental Organic Pollutants and POPs. Boston, Aug.

13) 田村忠司, 栗須 修, 野尻明由美, 大塚由美, 阪本宏志, 後藤田聡子, 望月正武. Uremic Cardiomyopathy: 臨床的特徴とドライウエイト再評価の重要性. 第14回日本心エコー図学会. 神戸, 4月.

14) 田村忠司, 栗須 修, 吉田 哲, 芝田貴裕, 望月正武. 10年以上の長期血液透析患者における心合併症に関する検討. 第76回日本超音波学会. 札幌, 5月.

15) 正田 暢, 大山典明, 吉田 博, 古谷伸之, 多田紀夫, 小林正之. 頚動脈内膜中膜壁厚と大動脈脈波速度による冠動脈狭窄リスクの予測. 第50回日本臨床検査医学会総会. 広島, 10月. [臨病理 2003; 51(suppl): 312]

16) 林田健一, 山寺 亘, 佐藤 幹, 慎光 秀, 大渕敬太, 小曽根基裕, 伊藤 洋, 牛島定信, 千葉伸太郎. 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群に対するSSRIの効果. 第25回日本生物学的精神医学会. 金沢, 4月.

17) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦, 牛島定信. てんかん発作の前駆と思われる症状について. 第99回日本精神神経学会. 東京, 5月.

18) 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. 24時間走における酸化ストレス (250 kmウルトラマラソンとの相違点). 第58回日本体力医学会. 静岡, 9月. [体力科学 2003; 52: 973]

19) 松浦知和. バイオ人工肝臓のヒト薬物代謝評価系への応用, 「創薬研究・臨床開発促進のための Emerging Technology と Bioinformatics」. 日本薬物動態学会第17回ワークショップ. 東京, 4月.

20) 松浦知和, 岩城隆昌, 木村直史, 小菅 誠, 石井雄二, 斉藤勝也, 前橋はるか, 横山啓太郎, 松藤千弥, 羽野 寛, 大川 清, 石川周太郎, 中村正彦, 石川陽一. ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた体外循環型バイオ人工肝臓の開発. 第29回日本急性肝不全研究会. 福岡, 5月.

IV. 著 書

1) 大西明弘. 高齢者における薬物動態の特徴と用量設定. 石崎高志, 鎌滝哲也, 望月眞弓. 薬物治療学. 東京: 南江堂, 2003. p. 34-42.

2) 鈴木政登. 6. トレーニングと骨格筋でのエネルギー源の変化ー糖質代謝の変化ー. 山田 茂, 福永哲夫. 生化学, 生理学からみた骨格筋に対するトレーニング効果. 第2版. 東京: ナップ, 2003. p. 102-17.

3) 保科定頼. 白血球中細菌核酸検査. 櫻林郁之介(自治医大), 熊坂一成(日本大)監修. 臨床検査項辞典. 東京: 医歯薬出版, 2003. p. 967.

4) 保科定頼. 17章: 真核生物, 18章: 微生物の増殖コントロール, 21章: 臨床微生物学と免疫学, 22章: 疫学および公衆衛生微生物学, 23章: ヒトからヒトへ伝播する細菌感染症, 24章: 動物媒介性, 昆虫媒介性および共通経路型の微生物感染症. 室伏きみ子(お茶の水女女大), 関啓子監訳. Brock 微生物学. 東京: オーム社, 2003. p. 729-81.

5) 須江洋成. 抗てんかん薬の基礎知識. 山田寿子. 専門職のためのてんかん援助マニュアル. 東京: 日本てんかん協会東京都支部, 2003. p. 2-33.

V. その他

1) 高橋 惇[1], 飯山 登[1] ([1]高砂熱学), 片山義博 (東京農工大), 中村雅哉(森林総合研), 保科定頼, 峯木 茂 (東京理科大), 渡辺一哉(海洋バイオテク). ダイオキシン類汚染水質・土壌の浄化バイオリアクター構築のための研究 (K1513): ダイオキシン類分解菌としてのSH2B菌の特性. 高橋 惇 (高砂熱学) 編. 平成15年度廃棄物処理等科学研究研究報告書. 2004. p. 9-28.

2) 田中 勝[1], 青山 勲[1], 吉良尚平[1], シュクダール・アショク[1] ([1]岡山大), 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 (K1516). 田中 勝 (岡山大) 編. 平成15年度廃棄物処理等化学研究研究報告書. 2004. p. 63-74.

3) 林田健一. 睡眠障害の診断と治療. ヘルシスト 2003; 27(4): 22-3.

4) Saito M, Matsuura T, Masaki T, Maehashi H, Braet F. Study of the reappearance of sieve plate-like pores in immortalized sinusoidal endothelial cells-Effect of actin inhibitor in mixed perfusion cultures. Comp Hepatol 2004; 3(Suppl I): S28.

臨 床 医 学

内 科 学 講 座
消 化 器 ・ 肝 臓 内 科

教　授	戸田剛太郎	消化器病学
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)	髙木　一郎	消化器病学（胆道）
助教授(無)	山内　眞義	消化器病学（肝臓）
講　師	西野　博一	消化器病学（膵臓）
講　師	本間　　定	消化器病学（肝臓）
講　師	鳥居　　明	消化器病学（消化管）
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）
講　師	河辺　朋信	消化器病学（肝臓）

研 究 概 要

I. 消化管に関する研究

胃・食道逆流症(GERD)：内視鏡陰性のGERDを拾い上げるために，内視鏡検査に加えてQUEST質問票を用いてGERDの診断を行い，GERDと喫煙の関連性を検討した。その結果，内視鏡で診断した逆流性食道炎と喫煙の関連は認められなかったが，QUEST質問票で診断したGERDと喫煙には関連性が認められた。

消化性潰瘍：*Helicobacter pylori*（Hp）除菌抵抗性消化性潰瘍例について検討した。Hp除菌消化性潰瘍症例258例中4例が除菌後も再発を繰り返し，酸分泌抑制薬の継続投与が必要であった。4例の内訳は胃噴門部潰瘍2例と十二指腸球後部潰瘍2例であった。これら症例についてはHp感染以外の成因も推測され，除菌にあたり注意が必要と思われた。

消化管運動：corticotropin releasing factor (CRF) familyであり，CRF受容体2型に対する特異的リガンドであるUrocortin 3（Ucn 3）の正常大腸における発現を免疫組織化学，*in situ* hybridizatioにて検討したところ，Auerbachなどの消化管神経叢や，消化管平滑筋層などに発現が認められた。RIAでは，直腸とS状結腸において多量に発現していた。Ucn3は消化管蠕動運動などに関与している可能性が考えられた。

潰瘍性大腸炎(UC)：CRF familyであるUcn1の発現を免疫組織化学，*in situ* hybridization，RIAにて検討したところ，Ucn1は主に大腸粘膜固有層の形質細胞で産生，発現しており，その受容体も形質細胞やマクロファージ内に認められたことから，autocrineあるいはparacrine的に作用している可能性が考えられた。また，炎症に伴って発現細胞数の有意な増加が確認され，炎症を惹起させている可能性が考えられた。

UCの病態改善に用いられるLCAP，GCAP療法の有効例においては，好中球接着分子CD11bおよびCD62L mRNAの発現動態が病状の改善に関与することが示された。

UC患者において，入院後41症例中19例に一過性肝障害が認められ，その病態について臨床的に検討した。ロジスティック回帰分析にて，一過性肝障害の発症には，中心静脈栄養(IVH)，年齢が独立して影響を及ぼす因子であった。さらにUC activity index高値，鉄剤の投与も影響を及ぼす傾向が認められた。UCにみられる一過性肝障害の原因としては，IVHや活動性UCによる大腸粘膜透過性亢進の結果生じたbacterial translocationの関与や鉄剤投与による肝毒性が考えられた。

炎症性腸疾患におけるサイトカイン遺伝子のSNPSを検索した。UCの発症にはTNFα-857Cが，クローン病では-857Tが発症に関わっていると考えられた。またCD14-159のCホモは炎症性腸疾患の発症を抑制していると考えられた。

クローン病：クローン病患者46名において栄養指標の推移を検討することにより，ED，TPN，n-3系多価不飽和脂肪酸食品交換表による食事療法（n-3PUFA・DP）の3つの栄養療法の緩解導入における妥当性を評価した。その結果，小腸主体型においては緩解導入困難症例が多く，EDとn-3PUFA・DPを併用しながら外科的治療の時期を考慮する必要があり，一方，大腸主体型群では短期間のEDとn-3PUFA・DP中心の栄養療法により栄養状態の改善が可能であることが示唆された。

II. 肝臓に関する研究

急性肝炎：過去20年間535例の散発性急性肝炎の検討で，A型肝炎の特徴として，1990年代で最多

の発症であり，1980年代の2〜3月に比べ90年代は3〜4月の発症が多かった。B型肝炎の感染経路としては性交渉が有意に多く，90年代では女性例の若年化を認めた。

B型慢性肝炎：抗ウイルス剤のラミブジン（LAM）を長期投与している症例においてHBV DNAの推移を新たに開発された超高感度定量法のHBV RTD Direct（DIRECT）法を用いて検討した。その結果，LAM投与後の経過途中にDNA量の軽度上昇がみられた症例においては，長期経過後にDNA量の再上昇およびYMDD変異株の出現が認められた。また，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あり，DIRECT法の有用性が示唆された。

C型慢性肝炎：IL-10遺伝子プロモーターSNPSと病態との関連を検討した。ALT値が基準値内で推移する症例では，基準値をこえて推移する活動例に比しIL-10のプロモーター部位-819のT/T，-592のA/Aが占める割合が有意に低く，-1082とあわせたハプロタイプはATAが占める割合が有意に低いことが示された。

IFNα2b＋リバビリン療法についての検討で，治療効果に寄与する因子としてgenotype 2aまたは2b，4週目のHCV RNA陰性化が有意であり，HCV RNA量，Th1/Th2比，Th1細胞比率，Th2細胞比率は関係を認めなかった。

HCV陽性慢性肝疾患98例において，健常人29例を対象に末梢血CD3陽性T細胞およびCD14陽性マクロファージ内のGSH，GSSG濃度を測定し免疫細胞内のレドックス動態と病態の関連を解析した。その結果，HCV陽性慢性肝疾患における病期の進行や病態形成に免疫細胞内レドックス動態が関与している可能性が示された。また，免疫細胞内のGSH，GSSG濃度と鉄関連マーカーの相関は認めず，免疫細胞内のレドックス動態は鉄以外の因子により規定されると考えられた。

原発性胆汁性肝硬変（PBC）：PBC患者の血中酸化ストレスマーカー8-OHdG，抗酸化物質Mn-SOD，TRXを測定し病態との関連を検討した。その結果，PBC患者の血中8-OHdG，Mn-SOD，TRXは健常人に比しいずれも有意に高値だった。一方，自己免疫疾患の発症に関与するとされるGSTアイソファーム遺伝子型の解析ではGSTM1，GSTT1遺伝子両欠損群は非欠損群に比しAMA高力価症例が占める割合が有意に高かった。以上よりPBCでの血中酸化ストレス関連マーカー測定の臨床的意義が示され，GSTアイソフォームの遺伝子欠損がPBCの病態に関与する可能性が示唆された。

薬物性肝障害：フルタミド肝障害の実態を明らかにするため，フルタミドを投与した前立腺癌患者に前向き試験を実施した。12週以上経過した50例では，明らかなALT上昇を9例に認め，うち3例は中等度以上に上昇した。投与開始4週目に測定したフルタミド代謝産物のFLU-1血中濃度は，急激にALTが上昇し中等度の肝障害を呈した2例で高濃度を示し，FLU-1血中濃度はフルタミド肝障害を予測する因子となりうることが示唆された。

アルコール性肝障害：過去20年間の重症型アルコール性肝炎について臨床疫学的検討を行った結果，女性は男性に比べ積算飲酒量と飲酒期間は有意に少ないが，発症率は女性で高頻度であった。また，女性でピルの内服で肝硬変への進行が加速された例がみられた。

アルコール性肝障害の発症機序の一つとして，植物性脂肪が増悪因子となるが，過酸化脂質の増加とともにアラキドン酸カスケードを介するロイコトリエンの産生の亢進が関与することを明らかにした。

慢性肝疾患：グリシンは，HepG2細胞を用いた培養実験ではガラクトサミンの添加による細胞障害を抑制し，LI-90細胞を用いた培養実験では線維化を抑制し，慢性肝炎の治療薬となりうる可能性が示唆された。

血小板減少を伴う慢性肝疾患症例において，脾機能亢進に伴う血小板の除去の増加，PAIgGによる血小板破壊，Thrombopoietin（TPO）による血小板産生の減少の関与につき，肝容積，脾容積，血清PAIgG値，血清TPO値を測定し比較検討した。その結果，慢性肝疾患における血小板減少の原因として，脾機能亢進に伴う血小板の除去の増加とPAIgGによる血小板破壊が主要因と考えられた。

肝硬変：アルコール性肝硬変43例においてHBV occult infectionの影響，肝容積と脾容積の臨床的意義，予後に及ぼす影響について検討した。その結果，HBV occult infectionは肝容積を小さくする要因と考えられた。また脾容積は肝容積より，肝機能の指標となる生化学パラメーターと強く相関し，肝容積の増大は再生を表すのではなく肝機能低下状態を表し予後と相関すると考えられた。従って，アルコール性肝硬変における肝容積と脾容積の大きさの変化を観察することは，生命予後の予測に重要であると考えられた。

肝細胞癌：発症の危険因子を明らかにするために，HBV-DNAの検出を含む臨床的諸因子と肝発癌との関係をHBs抗原陰性の慢性肝疾患について

検討した。その結果，男性，総アルコール量，喫煙量，HBV-DNA 断片の存在が発癌と関連する因子であることが判った。さらに多変量解析の結果，血清中での HBV-DNA 断片の存在のみが肝細胞癌の発生に関与する独立した因子であることが明らかとなった。

HBs 抗原陰性でも，HBV-DNA 断片の存在は肝細胞癌の進行に関連する重要な因子の一つであった。また，HBs 抗原および HCV 抗体陰性の肝細胞癌合併アルコール性肝硬変でも，高率に HBV-DNA は陽性であった。

診断後 10 年以上の生存を確認しえた肝細胞癌 11 例を検討した結果，8 例が肝切除，3 例が肝動脈塞栓療法（TAE）施行例であった。切除 8 例中 5 例に再発を認めたが，いずれも多中心性発癌と考えられた。4 例は 10 年以上経過後であり，根治的治療後も長期に亘り再発を念頭においた経過観察が必要であることを示した。

TAE 単独により 7 年以上生存しえた 5 例を検討した結果，全例（chemo）lipiodolization 併用 TAE であった。初回治療で腫瘍部の完全壊死判定がなされれば，局所再発をきたしても適切に十分な追加 TAE を行なうことにより，非担癌状態を維持できない場合でも，長期生存が可能であることを示した。

バイオ人工肝臓の開発：ホローファイバー型の約 10 倍の高密度 3 次元培養ができる培養系であるラジアルフロー型バイオリアクター（RFB）を用いて高機能肝癌細胞株（FLC）を高密度 3 次元還流培養し，バイオ人工肝臓を構築した。これを利用し CYP3A4 の誘導薬物相互作用検定系を開発した。また体外循環型バイオ人工肝臓を作成し，キノコ毒でブタに誘発した急性肝不全モデルに適用し，体外循環させ延命させることに成功している。

FLC と不死化類洞内皮細胞，不死化伊東細胞を RFB 内で共培養し体外で肝組織の再構築を認めた。また ES 細胞を用いて肝細胞への分化を誘導した。HGF 等の細胞増殖因子を用いることにより connexin 32 や 26 の発現を認めた。ES 細胞を RFB 内で培養したところ，ES 細胞からいくつかの組織へと分化が認められた。

ビタミン A 関連研究：肝臓に発現するビタミン A 貯留酵素 lecithin：retinol acyl-transferase（LRAT）の局在を免疫組織学的に明らかにした。LRAT は伊東細胞に局在することが確かめられた。また，FLC-4 をレチノイン酸で処理するとアルブミン産生が大幅に低下するが，この制御機構に関して，肝特異的転写因子の発現より検討した。

III. 膵臓に関する研究

Caerulein 膵炎および総胆膵管 ligation 膵炎モデルを用いて水チャンネルである aquaporin（AQP）の発現，局在について研究した。両膵炎モデルでは AQP1,8mRNA 発現は減少するもののそれぞれの局在には相違を認める結果が得られた。さらに，AQP1,8 の蛋白発現も減少傾向を示すことが明らかとなった。

膵臓は肝臓に比べて，アルコール負荷時に微小循環障害が容易に惹起されること，また，急性膵炎モデルを用いて膵炎発症および回復時にも膵血流量の著明な低下が惹起されることを明らかにし，アルコール性膵障害の一因として膵微小循環障害の関与を示唆した。

1998 年 1 月以降の，急性および慢性膵炎症例について，成因およびその予後について追跡調査し，解析した。重症急性膵炎に対して特殊治療と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，致死率は 34 症例中 4 例と良好な成績が得られた。

IV. 消化器癌の免疫療法

樹状細胞（DC）と腫瘍細胞を融合させた DC ワクチンを投与すると，家族性大腸腺腫症のモデルである APC1309 マウスの腫瘍発生は有意に抑制されるが，その抗腫瘍免疫の機序は Th2 condition（抗体産生）が中心となっており，ELISPOT assay による検討でも IL-4，IL-5 など Th2 サイトカインの反応が主体であった。

BALB/c マウスの BNL 肝癌は DC ワクチンにより誘導される $CD4^+$CTL に障害されるが，BNL 細胞自身は MHC class II 分子を発現していない。この障害機序として，併用投与された IL-12 により活性化した tumor site の macrophage が，MHC class II 依存性に $CD4^+$CTL に抗原提示している可能性が示された。

C3H/HeN マウス由来の MIH-2 肝癌を移植した同系マウスに IL-12 を投与すると，強い抗腫瘍効果が得られる。この効果はマウス体内より $CD8^+$T 細胞の除去により著しく減弱した。MIH-2 腫瘍組織内には $CD8^+$T 細胞が浸潤し，IL-12 投与により強い IFN-γ 産生を認めた。MIH-2 は IFN-γ に対する感受性が高く，腫瘍内浸潤 $CD8^+$T 細胞産生の IFN-γ が直接 MIH-2 肝癌細胞を障害している可能性が示された。

大腸癌の肝転移に対する免疫療法の有効性を検討するため，自己の樹状細胞と肝転移大腸癌細胞を融

合して自己のPBMCと共培養したところ，CEAやMUC1などに対するpolyclonal CTLが誘導された。さらにこのCTLは自己の癌細胞に対し，細胞障害活性を有することを明らかにした。

「点検・評価」

戸田教授の最終年ということもあり，平成15年度は多くの論文，学会発表が行われた。原著論文は計51編で，内訳は海外欧文誌12編，国内欧文誌7編，国内和文誌32編であった。これらの中から，筆頭著者が当内科の医局員で海外・国内欧文誌に掲載された論文，筆頭著者が医局員で国内和文誌に掲載された論文，共著者が医局員で海外欧文誌に掲載された中でインパクトファクターの高い論文を30編選んだ。これら原著論文の中で，フルタミド代謝産物のFLU-1血中濃度がフルタミド肝障害を予測する因子となりうることを示唆した報告，慢性肝疾患における血小板減少は脾機能亢進に伴う血小板の除去の増加とPAIgGによる血小板破壊が主要因と考えられたとする報告，*Helicobacter pylori*が肝細胞癌発癌の一因子として働いている可能性が示唆された報告，HBs抗原陰性の慢性肝疾患について血清中でのHBV-DNA断片の存在が肝細胞癌の発生に関与する因子であることを明らかにしたとする報告，HBs抗原及びHCV抗体陰性の肝細胞癌合併アルコール性肝硬変において先行するHBV感染は肝細胞癌の危険因子の一つであるとする報告，進行胃癌症例に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞の投与が臨床的に有用であったことを確認したとする報告，などが当内科の医局員が筆頭著者でインパクトファクターのある欧文誌に掲載された論文であり，注目される。

総説は49編の中から，筆頭著者として2編以上書いている医局員の論文を優先して10編を選んだ。学会発表は地方会の症例報告，成医会の支部例会の発表などは除き，計120件であった。医局員が筆頭著者の発表の中から，国際学会での発表，シンポジウム・ワークショップでの発表を優先し，20件を選んだ。また，著書は10冊の中から5冊を，その他は20編の中から5編を選んだ。

当内科の研究は，戸田教授の指導のもと，本院の各研究班の班長，各分院の診療部長などが中心となり行われてきた。平成15年度は多数の論文および学会発表を行うことができた。しかし，これらの研究の中には，研究班，分院間の協力による成果も一部あるが，大部分は単独で行われている。従って，さらに欲を言うと研究テーマの中には，共通部分を有するものもあるので，各研究班，各病院間で連携し，パワーを集約して研究を進めていけば，意義の高い研究成果が得られ，よりレベルの高い欧文誌に採択されるようになっていくと思われる。次年度以降の進展に期待したい。

現在，戸田教授の後任を選考中で，講座は循環器内科の望月教授が兼任し，4病院の統轄責任者に柏病院の藤瀬が暫定的になっている。従って，本院の各研究班の担当者，各分院の担当者の協力を得て，藤瀬が平成15年度の年報をまとめた。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Aizawa Y, Ikemoto I, Kishimoto K, Wada T, Yamazaki H, Ohishi Y, Kiyota H, Furuta N, Suzuki H[1], Ueda M[1] ([1]Fuji City General Hosp). Flutamide-induced hepatic dysfunction in relation to steady-state plasma concentrations of flutamide and its metabolites. Mol Cell Biochem 2003; 252 (1-2): 149-56.

2) Homma S, Matai K, Irie M, Ohno T, Kufe D (Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch), Toda G. Immunotherapy using fusions of autologous dendritic cells and tumor cells showed effective clinical response in a patient with advanced gastric carcinoma. J Gastroenterol 2003; 38(10): 989-94.

3) Takeda A, Homma S, Okamoto T, Kufe D (Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch), Ohno T. Immature dendritic cell/tumor cell fusions induce potent antitumour immunity. Eur J Clin Invest 2003; 33(10): 897-904.

4) Chen D[1], Xia J[1)2)], Tanaka Y[1], Chen H[1], Koido S, Wermet O[1], Mukherjee P[3], Gendler SJ[3], Kufe D[1], Gong J[1)2)4)] ([1]Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch, [2]Boston Univ Sch Med, [3]Mayo Clinic, [4]Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Med Sch). Immunotherapy of spontaneous mammary carcinoma with fusions of dendritic cells and mucin 1-positive carcinoma cells. Immunology 2003; 109(2): 300-7.

5) Mita T, Kaneko A[1], Lum JK[1], Bwijo B[1], Takechi M[2], Zungu IL[2] ([2]Ministry of Health and Population, Lilongwe, Malaw), Tsukahara T[1], Tanabe K (Osaka Inst of Technology), Kobayakawa T[1] ([1]Tokyo Women's Med Univ Sch Med), Björkman A (Karolinska Inst). Recovery of chloroquine sensitivity and low prevalence of the *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter gene

mutation K76T following the discontinuance of chloroquine use in Malawi. Am J Trop Med Hyg 2003; 68(4): 413-5.
6) Ito K, Nakamura M, Toda G, Negishi M, Torii A, Ohno T. Potential role of *Helicobacter pylori* in hepatocarcinogenesis. Int J Mol Med 2004; 13(2): 221-7.
7) Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, Kawashima O, Takeda K, Ohata M. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcohol cirrhosis: Clinical significance of prior hepatitis B virus infection. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27(8 suppl): 47S-51S.
8) Sanjo A, Satoi J, Ohnishi A, Maruno J, Fukata M, Suzuki N. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. J Gastroen Hepatol 2003; 18(6): 638-44.
9) Aizaki H[1], Nagamori S[2], Matsuda M[1], Kawakami H[2] ([2]Kyorin Univ Sch Med), Hashimoto O[3], Ishiko H[3] ([3]Mitsubishi Kagaku Bio-clinical Lab, Inc), Kawada M[4], Matsuura T, Hasumura S[4] ([4]Kiba Hosp), Matsuura Y (Osaka Univ), Suzuki T[1], Miyamura T[1] ([1]NIID). Production and release of infectious hepatitis C virus from human liver cell cultures in the three-dimensional radial-flow bioreactor. Virology 2003; 314(1): 16-25.
10) Atarashi T, Zeniya M, Takahashi H, Koike K, Okuda J, Sakaguchi M. Cytokine profiles of hepatitis C virus carriers who show persistently normal aminotransferase levels. Jikeikai Med J 2004; 51(1): 1-11.
11) Shimada S, Aizawa R, Abe H, Sutoh S, Miyakawa Y, Aizawa Y. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma that is negative for hepatitis B surface antigen (HBsAg). Intern Med 2003; 42(5): 389-93.
12) Sutoh S, Aizawa Y, Matsuoka M, Nakamura M, Sugisaka H, Torii A. Analysis of single nucleotide polymorphisms in CD14 and tumor necrosis factor α gene promoters in inflammatory bowel disease. Jikeikai Med J 2003; 50(4): 149-58.
13) Nakazaki K, Hashimoto H, Torii A, Kurisu A, Wada T, Matsushima M. Correlation of reflux esophagitis and obesity: Quantitative and qualitative analysis. Jikeikai Med J 2003; 50(4): 167-72.
14) Abe H, Aizawa Y, Takahashi H, Amano K, Zeniya M. Single nucleotide polymorphisms in the Interleukin-10 gene promoter and clinical outcome of chronic hepatitis C virus infection. Jikeikai Med J 2003; 50(4): 159-66.
15) Niiya M, Fujise K, Suzuki K, Kasuga Y, Naito Y, Kobayashi M, Hoshina S, Kono M, Machida K. Detection of hepatitis B and G virus genomes in sera from patients with acute non-A, non-B, non-C hepatitis. Jikeikai Med J 2003; 50(3): 109-13.
16) 坂口正巳，銭谷幹男，高橋宏樹，河辺朋信，相澤良夫．慢性肝疾患における血清可溶性接着分子．慈恵医大誌 2004; 119(1): 117-27.
17) 佐藤俊哉，上竹慎一郎，大畑　充，中島尚登，山内眞義．アルコール性肝障害の進展における植物性脂肪の意義－ロイコトリエンの関与．日アルコール・薬物医会誌 2003; 38(4): 350-63.
18) 佐藤泰弘，池上雅博，鳥居　明，小井戸薫雄．大腸 villous tumor の増殖細胞分布を用いた臨床病理学的検討．慈恵医大誌 2003; 118(5): 359-73.
19) 田中文彦，中崎　薫，須藤　訓，江藤哲哉，橋本博子，鳥居　明．バリウム粒子を用いた腸管排出機能検査法の開発－その基礎的検討と臨床的有用性－．慈恵医大誌 2004; 119(1): 63-75.
20) 榎本康之，本間　定，幡場良明，原　栄一（埼玉県立がんセ），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－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(1): 99-115.
21) 奥田丈二，濱田広一郎[1]，土居達也[1]，桜井政夫[1]，菊地範昭[1] ([1]大塚製薬），銭谷幹男，飛鳥田一朗（日本航空）．長時間の航空機搭乗における糖電解質飲料摂取が血清，電解質および尿浸透圧に及ぼす影響．宇宙航空環境医 2003; 40(3): 117-24.
22) 鷹橋伸子，鳥居　明，池上雅博．潰瘍性大腸炎に合併した異型腺管における増殖細胞とアポトーシス細胞の検討．慈恵医大誌 2003; 118(4): 261-71.
23) 小池和彦，高橋宏樹，天野克之，長田正久，銭谷幹男．原発性胆汁性肝硬変における自己抗体および抗ミトコンドリア抗体サブタイプのプロファイルと病態との関連．慈恵医大誌 2004; 119(1): 51-62.
24) 宮川佳也，松岡美佳，須藤　訓，木村信明，相澤良夫．潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法（サイタフェレシス）の治療効果におよぼす好中球接着分子の意義．慈恵医大誌 2003; 118(6): 489-506.
25) 橋本博子，中崎　薫，根岸道子，鳥居　明，和田高士，松島雅人．胃食道逆流症に及ぼす嗜好品の影響に関する研究．慈恵医大誌 2004; 119(1): 77-85.
26) 會澤亮一，安部　宏，松岡美佳，西野博一，相澤良夫．C型慢性肝炎に対するインターフェロンおよびリ

バビリン併用療法の治療効果に関する検討－治療効果予測因子の解析と末梢血リンパ球 Th1/Th2 細胞比率の動態について－．慈恵医大誌 2004；119(1)：87-98.

27) 佐々木知也，池上雅博，鳥居　明，齋藤　敦，杉坂宏明，小井戸薫雄．大腸上皮性腫瘍の発育形態と cyclooxygenase-2(cox-2)の発現との関連．慈恵医大誌 2003；118(5)：375-83.

28) 橋本健一，大畑　充，中島尚登．散発性急性肝炎 535 例の疫学的ならびに臨床的検討．慈恵医大誌 2003；118(4)：273-87.

29) 古島寛之，伊藤周二，坂部俊一，金井英一，山内眞義．アルコール性肝硬変における肝臓と脾臓の容積の意義と臨床的背景に関する研究．日アルコール・薬物医会誌 2003；38(4)：321-34.

30) 木島洋征，杉坂宏明，深田雅之，村上重人，髙木一郎，山内眞義．潰瘍性大腸炎における一過性肝障害の病態に関する臨床的検討．慈恵医大誌 2003；118(3)：133-43.

II. 総　説

1) 戸田剛太郎．自己免疫疾患における分子擬態の意義 自己免疫と分子擬態．Bio Clin 2003；18(8)：676-7.

2) 戸田剛太郎．消化器領域における自己免疫性疾患 自己免疫性肝炎　概念と病態．臨消内科 2003；18(13)：1751-60.

3) 銭谷幹男．慢性肝炎　治療法の新たな展開　治療レビュー　自己免疫性肝炎の治療．今月の治療 2003；11(10)：1127-32.

4) 銭谷幹男．原発性胆汁性肝硬変　最近の話題　原発性胆汁性肝硬変の診断　自己免疫性胆管炎との異同，オーバーラップ症候群．臨消内科 2003；18(5)：539-44.

5) 銭谷幹男，戸田剛太郎．ペグインターフェロンによる肝炎治療．Bio Clin 2003；18(12)：1103-6.

6) 銭谷幹男，渡辺文時，高橋宏樹，戸田剛太郎．自己免疫性肝疾患－EBM に基づく診断と治療　専門医はこう診断し，治療する Variant forms の診断と治療－系統的総括と班会議の取り組み．Mod Physician 2003；23(4)：529-33.

7) 本間　定．細胞免疫療法の現状　腫瘍細胞ワクチン療法　腫瘍細胞・樹状細胞融合法による抗腫瘍免疫の誘導．医のあゆみ 2003；別冊（細胞免疫療法の現状）：31-5.

8) 鳥居　明．日常診療における過敏性腸症候群．診療研究 2003；389：16-20.

9) 鳥居　明，田中文彦．過敏性腸症候群の病態と治療．Bio Clin 2004；19(1)：63-7.

10) 高橋宏樹，戸田剛太郎．消化器疾患と免疫　臨床 自己免疫性肝炎の病因解明．現代医療 2003；35(11)：2587-91.

III. 学会発表

1) 高橋宏樹，天野克之，玉城成雄，穂苅厚史，石川智久，河辺朋信，渡辺文時，銭谷幹男，戸田剛太郎．HLA，非 HLA 遺伝因子の原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性への関与と病態との関連．第 100 回日本内科学会講演会．福岡，4 月．［日内会誌 2003；92 Suppl：102］

2) 銭谷幹男，渡辺文時，戸田剛太郎．（パネルディスカッション）わが国における非定型自己免疫性肝炎の現状．第 89 回日本消化器病学会総会．さいたま，4 月．［日消病会誌 2003；100(臨時増刊)：A76］

3) 本間　定，小井戸薫雄，戸田剛太郎．（シンポジウム）消化器癌のテーラーメイド医療としての樹状細胞ワクチン療法．第 89 回日本消化器病学会総会．さいたま，4 月．［日消病会誌 2003；100(臨時増刊)：A35］

4) 松浦知和．(ワークショップ)バイオ人工肝臓のヒト薬物代謝評価系への応用．第 17 回日本薬物動態学会ワークショップ「創薬研究・臨床開発促進のための Emerging Technology と Bioinformatics」．東京，4 月．

5) 相澤良夫，戸田剛太郎．フルタミドによる薬物性肝障害の実態とその発症機序に関する研究－特に薬物代謝との関連について．第 39 回日本肝臓学会総会．福岡，5 月．［肝臓 2003；44(Suppl 1)：A146］

6) 高橋宏樹，天野克之，玉城成雄，長田正久，小池和彦，穂苅厚史，石川智久，河辺朋信，渡辺文時，銭谷幹男，戸田剛太郎．原発性胆汁性肝硬変の発症に関与する遺伝子多型のゲノムワイド解析．第 39 回日本肝臓学会総会．福岡，5 月．［肝臓 2003；44(Suppl 1)：A109］

7) 會澤亮一，北原拓也，宮川佳也，松岡美佳，安部　宏，相澤良夫，戸田剛太郎．（ワークショップ）C 型慢性肝炎に対する IFN＋リバビリン併用療法の抗ウイルス効果および抗ウイルス効果に寄与する因子の検討．第 39 回日本肝臓学会総会．福岡，5 月．［肝臓 2003；44(Suppl 1)：A55］

8) 村上重人，丸野順子，三條明良，髙木一郎，秋月摂子，大西明弘，戸田剛太郎．肝癌合併 C 型肝硬変患者におけるチトクローム P450 分子種の遺伝的多型頻度解析．第 39 回日本肝臓学会総会．福岡，5 月．［肝臓 2003；44(Suppl 1)：A262］

9) 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，戸田剛太郎，向出雅一（SRL），村田充弘（JSR）．（ワークショップ）B 型慢性肝炎ラミブジン長期投与症例における高感度定量法を用いた HBV DNA の推移．第 39 回日本肝臓学会総会．福岡，5 月．［肝臓 2003；44(Suppl 1)：A46］

10) 高橋宏樹，小野田　泰，込田英夫，天野克之，佐藤憲一，玉城成雄，安部　宏，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．原発性胆汁性肝硬変症における血清チオレドキシン値の動態と病態との関連の検討．第40回日本消化器免疫学会総会．東京，8月．

11) 本間　定，玉城成雄，榎本康之，戸田剛太郎．高分化型肝癌細胞を取り込ませた樹状細胞ワクチンとIL-12の投与は自己免疫性肝炎を誘発する．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．[日癌会62回総会記2003；100]

12) 松浦知和，岩城隆昌，木村直史．(ワークショップ)急性肝不全治療における体外循環型バイオ人工肝臓の適応について－ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた体外循環研究から－．第7回日本肝臓学会大会・第11回日本消化器関連学会週間（DDW-Japan 2003)．大阪，10月．[肝臓2003；44(Suppl 2)：A363]

13) 齋藤勝也，松浦知和．(ワークショップ)ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた肝類洞壁細胞共培養下の肝組織再構築の試み．第7回日本肝臓学会大会・第11回日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 2003)．大阪，10月．[肝臓2003；44(Suppl 2)：A356]

14) 伊坪真理子，小池和彦，長田正久，河辺朋信，戸田剛太郎．TAEが治療の主体をなした肝細胞癌長期生存例．第45回日本消化器病学会大会・第11回日本消化器関連学会週間（DDW-Japan 2003)．大阪，10月．[日消病会誌2003；100(臨時増刊)：A743]

15) 伊坪真理子，小池和彦，長田正久，河辺朋信，戸田剛太郎．肝細胞癌治療後10年以上生存例の検討．第41回日本癌治療学会総会．札幌，10月．[日癌治療会誌2003；38(2)：758]

16) Tamaki S, Takahashi H, Homma S, Zeniya M, Toda G. The Immunological mechanism of liver injury induced by immunization of mice with dendritic cells loaded with well differentiated hepatoma cells and following IL-12 administration. 54th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Boston, Oct. [Hepatology 2003；34(4 Suppl 1)：488A]

17) 銭谷幹男．(シンポジウム)小児期発症自己免疫性肝炎をめぐる問題－内科側から．第30回日本小児栄養消化器肝臓学会．北九州，11月．[日小児栄消肝会誌2003；17 Suppl：39] [日小児栄消肝会誌2004；18(1)：24]

18) Koido S, Hara E (Saitama Prefectural Cancer Center), Homma S, Torii A, Fujise K, Toyama Y, Kawahara H, Ogawa M, Yanagisawa S, Gong J (Boston Univ Sch Med), Toda G. Fusions of human metastatic colon cancer cells with autologous dendritic cells induce antitumor immunity. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). Orlando, Mar. [Pro Am Assoc Cancer Res 2004；45：293]

19) Koido S, Tanaka Y[1], Ohana M[1], Liu C[1], Gong J[1] ([1]Dana-Farber Cancer Inst and Boston Univ Sch Med). Antigen presentation through MHC class I and class II pathways induced by various DC-tumor fusion cells. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR). Orlando, Mar. [Pro Am Assoc Cancer Res 2004；45：1088]

20) 中島尚登，矢野耕也(ツムラ製剤品質研)，小宮佐和子，坂本和彦，橋本健一，大畑　充，戸田剛太郎．(シンポジウム)医療のIT化とMT法を用いたEvidence-Based Medicineの実践．第11回品質工学研究発表大会．東京，6月．[第11回品質工学研究発表大会論文集2003；11：304-7]

IV. 著　書

1) 戸田剛太郎．自己免疫性肝炎．加嶋　敬編．消化器診療二頁の秘訣．東京：金原出版，2003. p. 208-9.

2) 銭谷幹男．肝疾患　自己免疫性肝炎．高久史麿総監修．溝口秀昭，矢崎義雄，狩野庄吾，武藤徹一郎監修．外来診療のすべて．改訂第3版．東京：メジカルビュー社，2003. p. 444-5.

3) 本間　定，込田英夫，玉城成雄，飯沼敏朗，武田有啓，戸田剛太郎．癌特異的免疫療法－肝癌の予防を中心に－．戸田剛太郎，沖田　極，松野正紀編集主幹．井廻道夫，河田純男，熊田博光，小菅智男，幕内雅敏，門田守人編．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：寺田国際事務所/先端医療技術研究所，2003. p. 36-40.

4) 高木一郎，戸田剛太郎．肝腫大．杉本恒明，小俣政男編．内科鑑別診断学．第2版．東京：朝倉書店，2003. p. 597-604.

5) 石川智久，銭谷幹男．腹腔鏡・肝生検像の読み方．黒川　清，松澤佑次編集主幹．北　徹，貫和敏博，永井良三，千葉　勉，井廻道夫，岡　芳知編．内科学I(総論，呼吸器疾患，循環器疾患，消化器疾患，肝臓・胆道系疾患，代謝・栄養疾患)．第2版．東京：文光堂，2003. p. 955-60.

V. その他

1) 戸田剛太郎．総括研究報告書：難治性の肝疾患に関する研究．厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業難治性の肝疾患に関する研究平成14年度総括・分担研究報告書2003；1-2.

2) 戸田剛太郎，鳥居　明，根岸道子，中崎　薫，橋本博子．胃食道逆流症(GERD)における喫煙の影響．平成14年度喫煙科学研究財団研究年報2003；545-9.

3) 山根建樹，大村光浩，中村　眞，櫻井俊之，佐藤泰

弘，小井戸薫雄，新谷　稔，藤瀬清隆，荒川廣志，小林正之，戸田剛太郎．短期間で形態の変化がみられた食道 pyogenic granuloma の1例．日消病会誌 2003；100(5)：562-6.
4) 中村　眞，内山　幹，白石弘美，丸尾さやか，前川厚子[1)]，神里みどり[1)]([1)]名大)，渋谷優子(藤田保健衛生大)，山崎京子(茨城キリスト教大)，錦織正子(茨城県立医療大)，小松喜子(水戸薬局)，佐々木敏(独立行政法人国立健康・栄養研)，片平洌彦(東洋大)．炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）患者の食事中 n-3・n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量をコントロールし，細胞膜中 n-3/n-6 比を1に近づけることによる緩解維持効果の検討．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究平成15年度総括・分担研究報告書 2004；147-53.
5) Zeniya M. New weapon for primary biliary cirrhosis from Japan. J Gastroenterol 2003；38(6)：619-20.

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
講　師：岡　尚省　神経変性疾患の自律神経機能に関する神経生理学的研究
講　師：栗田　正　神経変性疾患の高次大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

研　究　概　要

平成15年，当科は開設7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。

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15年度には，495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37%（183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患者が150名（30%）入院したことは，特定機能病院の役割を考える上で特記できる。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ある。

学会・研究活動では，特記事項として当科井上聖啓教授を会長に日本末梢神経学会総会を開催したことがあげられる。当科からは3つの研究発表と1つの教育講演がなされ，新しい神経伝導検査法に関する2つの発表は学会推薦論文となった。一方，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。また，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。さらに，パーキンソン病を対象に，^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィー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，他の自律神経機能検査結果との関係を検討した。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。これにより鈴木正彦は平成15年度東京都医師会医学研究賞を受賞した。

「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ー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) Oka H, Mochio S, Yoshioka M, Morita M, Inoue K. Evalutation of baroreflex sensitivity by the sequence method using blood pressure oscillations and R-R interval changes during deep breathing. Eur Neurol 2003; 50(4): 230-3.

2) Tamura Y, Hoshiyama M[1], Inui K[1], Kakigi R[1] ([1]Natl Inst of Physiol Sci). Central mechanisms for two-point discrimination in humans. Neurosci Lett 2003; 342(3): 187-90.

3) Tamura Y, Okabe S[1], Ohnishi T, Saito DN (Natl Inst of Physiol Sci), Mochio S, Inoue K, Ugawa Y (Univ Tokyo), Arai N[1] ([1]Natl Center Hosp of Mental, Nervous, and Muscular Disorders). Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. Pain 2004; 107: 107-15.

4) Hoshiyama M[1], Kakigi R[1] ([1]Natl Inst of Physiol Sci), Tamura Y. Temporal discrimination threshold on various parts of the body. Muscle Nerve 2004; 29(2): 243-7.

5) Nakata H[1], Inui K[1], Wasaka T[1], Tamura Y, Tran TD[1], Qiu Y[1], Wang X[1], Nguyen TB[1], Kakigi R[1] ([1]Natl Inst of Physiol Sci). Movements modulate cortical activities evoked by noxious stimulation. Pain 2004; 107: 91-8.

6) Inui K[1], Wang X[1], Qiu Y[1], Nguyen TB[1], Ojima S[1], Tamura Y, Nakata H[1], Wasaka T[1], Tran TD[1], Kakigi R[1] ([1]Natl Inst of Physiol Sci). Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. Eur J Neurosci 2003; 18(10): 2859-66.

7) Sakamoto T, Kawazoe Y[1], Yoko Uchida (Gene Expression Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Hozumi I[2], Inuzuka T[2], Watabe K[1] ([1]Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, [2]Gifu University School of Medicine) Growth inhibitory factor prevents degeneration of injured adult rat motoneurons. Neuroreport 2003; 14: 2147-51.

8) Ikeda K[1,2,3], Sakamoto T, Marubuchi S[4], Kawazoe Y[1], Terashima N[4], Iwasaki Y[3], Kinoshita M[3], Ono S[4], Nakagawa M[4], Watabe K[1] ([1]Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, [2]PL Tokyo Health Center, [3]Toho University Ohashi Hospital, [4]Reserch Laboratories Toyama Chemical Co. Ltd.).Oral administration of a neuroprotective compound T-588 prevents motoneuron degeneration after facial nerve avulsion in adult rat. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2003; 4: 74-80.

9) Abo M, Suzuki M, Senoo A, Miyano S, Yamauchi H, Yonemoto K, Watanabe S, Edström Lars. Influence of isoflurane concentration and hypoxia on functional magnetic resonance imaging for the detection of bicuculline-induced neuronal activation. Neurosignals 2004; 13: 144-9.

10) Kurita A, Ochiai Y, Kono Y, Suzuki M, Inoue K. The beneficial effect of donepezil on visual hallucinations in three patients with Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 2003; 16(3): 184-8.

11) Watabe K[1], Sakamoto T, Kawazoe Y[1], Michikawa M[1], Miyamoto K[1], Yamamura T[1], Saya H[1], Araki N[1] ([1]Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience). Tissue culture methods to study neurological disorders: establishment of immortalized Schwann cells from murine disease models. Neuropathology 2003; 23: 68-78.

12) 岡 尚省，吉岡雅之，森田昌代，持尾聰一郎，井上

聖啓．パーキンソン病における心臓自律神経障害—^{123}I-MIBG シンチグラフィーと Valsalva 試験のよる自律神経機能評価の対比—．臨神経 2003；43(8)：465-9.

13) 森田昌代，岡　尚省，吉岡雅之，井上聖啓．糖尿病患者の皮膚温度覚障害に関する検討．末梢神経 2003；14(2)：102-4.

14) 吉岡雅之，森田昌代，岡　尚省，井上聖啓．パーキンソン病の重症度と発汗機能障害—エバポリメーターを用いた検討—．臨神経 2003；43(7)：379-84.

15) 吉岡雅之，長谷川節，松井和隆，栗田　正，井上聖啓．Metronidazole 内服により高度の感覚性ポリニューロパチーを呈したにもかかわらず終始腱反射が良く保たれていた 48 歳男性例．神経内科 2003；60(1)：85-90.

16) 吉岡雅之，藤ヶ崎順子，大浜栄作，井田雅祥．妄想，幻視，幻聴などの精神症状で発症し，頭部 MRI で片側大脳半球にびまん性の病巣を認めた脳炎の 40 歳男性剖検例．脳と神 2003；55(12)：1087-98.

17) 吉岡雅之，森田昌代，岡　尚省，井上聖啓．パーキンソン病の発汗機能障害と心臓交感神経機能障害の関連性について．自律神経 2003；41(1)：61-7.

18) 松井和隆．カンデサルタンによる脳血流と認知機能への影響．Ther Res 2003；24：1081-6.

19) 中村舞子，伊藤保彦，松井和隆，小高文聰，本田英比古．両側下腿後面の筋肥大を呈した腰部脊柱管狭窄症に伴う S1 根症の 2 症例．神経内科 2003；58：197-205.

20) 中村舞子，松井和隆，小澤律子，井上聖啓．脊髄 MRI で灰白質を中心とする異常信号を呈し，高 IgE 血症を認めた多発性硬化症．神経内科 2003；59：61-7.

21) 栗田　正，村川祐一，中村舞子，伊藤保彦，川口祥子，村上泰生，橋本昌也，井上聖啓．糖尿病神経障害における背側腓腹神経，足底神経伝導検査の有用性．末梢神経 2003；14(2)：99-101.

22) 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.

23) 高木　聡，河野　優，仙石錬平，伊藤保彦，井上聖啓．多発性単皮神経炎の 31 歳男性例．末梢神経 2003；14(1)：72.

24) 橋本昌也，伊藤秀之，伊藤保彦，栗田　正，本田英比古，井上聖啓．約 6ヶ月の経過で歩行障害，両上肢のしびれ，巧緻運動障害が進行し MRI T2 強調画像で脊髄後索に「ハ」の字型の異常信号域を認めた 67 歳男性例．脊椎脊髄ジャーナル 2003；16：1127-30.

II. 総　説

1) Kakigi R[1], Naka D[1], Okusa T[1], Wang X[1], Inui K[1], Qiu Y[1], Tran TD[1], Miki K[1], Tamura Y, Nguyen TB[1], Watanabe S[1], Hoshimaya M[1]([1]Natl Inst of Physiol Sci). Sensory perception during sleep in humans: a magnetoencephalographic study. Sleep Med 2003；6：493-507.

2) 本田英比古．【重症筋無力症の治療　2003】重症筋無力症の副腎皮質ステロイド注射治療．神経内科 2003；59(3)：233-6.

3) 本田英比古．【多発性硬化症　最新の基礎・臨床研究】臨床研究の進歩　治療　対症療法．日臨 2003；61(8)：1355-60.

4) 栗田　正．P300　(P3)．日臨 2003；61(増刊 9)：412-5.

5) 栗田　正．神経生理検査を学ぶ人のために．末梢神経 2003；14(2)：90-5.

6) 松井和隆．脊髄髄内腫瘍と鑑別すべき疾患．脊椎脊髄ジャーナル 2003；16：647-55.

7) 福光延吉，鈴木正彦，荻　成行，内山眞幸，森　豊．3D-SSP による Lewy 小体型痴呆症の脳血流の評価．断層映像研会誌 2003；30：92-5.

8) 磯部建夫，川井　充（国立精神・神経センター武蔵病院）．都会の成人における睡眠呼吸障害の罹患率－睡眠呼吸障害発現に関する諸リスクファクターの相対的な重要性について—．JAMA 日本語版 2004；3：84-92.

9) 藤巻　博，粕谷　豊，各務志野，川口祥子，古賀史郎，高橋忠雄，水野正一．高齢の腎不全例における透析導入後の転帰の規定要因．日老医誌 2003；40(4)：368-74.

III. 学会発表

1) 岡　尚省，吉岡雅之，森田昌代，持尾聰一郎，井上聖啓．パーキンソン病と多系統萎縮症の心臓自律神経障害と^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィー．第 56 回日本自律神経学会総会．新潟，10 月．

2) 吉岡雅之，森田昌代，岡　尚省，井上聖啓．パーキンソン病患者の発汗機能障害と各種自律神経機能検査の関連性について(ポスター)．第 44 回日本神経学会総会．横浜，5 月．[臨神経 2003；43(12)：1071]

3) 森田昌代，岡　尚省，吉岡雅之，井上聖啓．糖尿病患者の皮膚温度覚障害に関する検討．第 14 回日本末梢神経学会総会．東京，8 月．

4) Suzuki M, Inoue K, Mishina M, Mitani K, Ishiwata K, Ishii K. Regional correlation of pre- and post-synaptic dopaminergic function in striatum of dementia with Lewy bodies: The comparison with Parkinson's disease －A voxel based analysis－.

Society for Neuroscience's 33rd Annual Meeting. New Orleans, Nov. [CD-ROM Abstract 2003]

5) Tamura Y, Hoshiyama M[1], Inui K[1], Kakigi R[1] ([1]Natl Inst of Physiol Sci). Two-point discrimination: psychophysical and event-related potentials studies. 27th International Congress of Clinical Neurophysiology. San Francisco, Sept. [Muscle Nerve 2003; S12: S161]

6) Tamura Y, Hoshiyama M[1], Inui K[1], Kakigi R[1] ([1]Natl Inst of Physiol Sci). Cognitive processes for two-point discrimination assessed by event-related potentials. 4th International Symposium on Non-invasive Functional Source Imaging within the Human Brain and Heart. Chieti, Sept.

7) 持尾聰一郎，西尾慶之，河野 優，岡 尚省，佐藤浩則，栗田 正，片山 晃，井上聖啓．パーキンソン病における瞬目回数．第100回内科学会講演会．福岡，4月．

8) 豊田千純子(国立精神・神経センター武蔵病院)．呼吸機能スクリーニングとしての最大発声時間．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．

9) 仙石錬平，中森知毅[1]，林 俊宏[1]，今福一郎[1] ([1]横浜労災病院)，斉藤祐子[2]，村山繁雄[2] ([2]東京都老人研) パーキンソン病・レビー小体型痴呆の死因．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．[臨神経 2003; 43(12): 1020]

10) 小澤律子，林由紀子，小川 恵，後藤加奈子，野口悟，西野一三(国立精神・神経センター神経研究所)．エメリン欠損マウスの解析．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．

11) 坂本 剛(都神経研，慈恵医大)，渡部和彦[1]，川添陽子[1] ([1]都神経研)，内田洋子(都老人研)，保住 功[2]，犬塚 貴[2] ([2]岐阜大学)，井上聖啓．成体ラット運動ニューロン死に対するGIF組換えアデノウイルスの保護効果．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．

12) 伊藤保彦，村上泰生，松井和隆，本田英比古，井上聖啓．約7年の経過で坐骨神経領域の筋萎縮・感覚障害を呈し，腓腹神経生検でintaraneural perineuriomaと診断した32歳女性例．第44回日本神経病理学会．名古屋，5月．

13) 松井和隆，伊藤保彦，鈴木正彦，井上聖啓．AII受容体拮抗薬が慢性期脳梗塞患者の認知機能・運動機能・脳循環に与える影響．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．

14) 栗田 正，中村舞子，鈴木正彦，持尾聰一郎，井上聖啓．痴呆を伴うParkinson病とAlzheimer病患者の視覚・聴覚情報処理機能の検討．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．

15) 高木 聡，上坂義和[1]，國本雅也[1] ([1]国立国際医療センター)．脳血管障害後の遅発性痙攣における意識障害遷延例の検討．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．

16) 川口祥子，伊藤保彦，長谷川節，井上聖啓．救急室での代謝性脳症の診断確定にあたっての問題点．第17回日本神経救急学会．相模原6月．

17) 橋本昌也，鈴木正彦，栗田 正，伊藤保彦，井上聖啓．シンナー濫用歴があり，消化器症状出現後に意識障害を呈した24歳女性例．第21回日本神経治療学会総会．郡山，6月．[神経治療 2003; 20: 332]

18) 中村舞子，栗田 正，伊藤保彦，川口祥子，井上聖啓，豊原敬三．日本人における背側腓腹神経，足底神経伝導検査の正常値.第14回日本末梢神経学会総会．東京，8月．

19) 栗田 正，中村舞子，鈴木正彦，川口祥子，持尾聰一郎，井上聖啓．事象関連電位によるLewy小体型痴呆(DLB)とAlzheimer型痴呆(AD)患者の視覚情報処理機能の検討．第33回日本臨床神経生理学会．旭川，10月．

20) 三村秀毅．塞栓術により一過性脳虚血発作が抑制された眼動脈分枝の硬膜動静脈瘻の1例．第29回日本脳卒中学会総会．名古屋，3月．

IV. 著 書

1) 森田昌代．神経疾患－脊椎・脊髄疾患．下条文武，斉藤 康．ダイナミックメディシン5巻．東京：西村書店，2003. p. (18)221-9.

2) 川口祥子．緊急・救急，院内感染！さてどうする？感染症から家族を守る．細田多穂，半田健壽，中山彰一，中谷久長．理学療法士プロフェッショナル・ガイド．東京：文光堂，2003. p. 542-6.

3) 持尾聰一郎．進行性腓骨部筋萎縮症．伊藤正男，井村裕夫，高久史麿編．医学書院医学大辞典．東京：医学書院，2003. p. 1250-1.

V. そ の 他

1) Suzuki M, Inoue K, Mishina M, Mitani K, Ishiwata K, Ishii K. Regional correlation of pre- and post-synaptic dopaminergic function in striatum of dementia with Lewy bodies: The comparison with Parkinson's disease —A Voxel Based Analysis—. 第3回 Parkinson's Disease Forum. 浦安，8月．

2) 栗田 正．Parkinson病の精神症状：幻覚を中心に．第4回多摩ムーブメント・ディスオーダーズ研究会．東京，10月．

3) 村上善勇，西尾慶之，長谷川節，栗田 正，本田英比古，井上聖啓，園生雅弘(帝京大)．右肩甲帯の痛み先行し，両側上肢遠位と右棘下筋の筋力低下を呈した57歳男性例．第25回 Spinal Cord Club. 東京，11月．

4) 筒井健介，小野内健司，西尾慶之，鈴木正彦，長谷

川節，松井和隆，井上聖啓．大腿・下腿後面に筋萎縮と筋力低下が強く，外側広筋（57歳の妹）と上腕二頭筋（65歳の姉）に rimmed vacuole を認めた姉妹例．第50回 NeuroMuscular Conference．東京，7月．

5) 中村舞子，栗田　正，鈴木直樹，井上聖啓．右手指巧緻運動障害と歩行障害を主症状とし，連合運動の関与が考えられた CBD の1例．第2回臨床神経ビデオフォーラム．東京，6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
（医療保険指導室に出向）
助教授：木村　靖夫　　腎臓病学
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
講　師：吉田　正樹　　感染症・化学療法

研　究　概　要

I. 腎臓病学に関する研究

1. 進行性 IgA 腎症に対するステロイド，抗凝固，ACE 阻害薬による多剤併用療法の有効性について

従来ステロイド単独療法のみでは予後を改善しえないと考えられている進行性 IgA 腎症に対するステロイド，抗凝固，ACE 阻害薬の併用療法による治療効果を検討した。その結果，進行例において，腎組織上糸球体内に活動性炎症性病変が認められる場合は，ステロイド，抗凝固，ACE 阻害薬の併用療法が腎機能保持に有効であると考えられた。

2. 糖尿病性腎症におけるメサンギウム細胞の泡沫化機構について

糖尿病性腎症（DN）におけるメサンギウム細胞の泡沫化の意義についてモデルマウスを用いて検討した。DN マウスではメサンギウム細胞のスカベンジャー受容体の発現が増強しており，高脂肪食の摂取はメサンギウム細胞の泡沫化を誘導し，糸球体硬化を促進させることが明らかになった。

3. 糸球体の発生過程および腎障害における BMP の役割

糸球体障害やその修復機序を考えるうえに糸球体発生の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-α superfamily の member である BMP4 および BMP7 に注目し，糸球体特異的にこれらの BMP の機能を阻害する Nephrin-Noggin transgenic mouse（Tg）の作成およ

び解析を行った。胎生期における解析の結果，BMP4は糸球体血管係蹄や糸球体・尿細管周囲毛細血管の形成に重要であることが明らかとなった。さらにadultのTgについて解析したところ，BMP7はメサンギウム細胞に作用し，基質代謝の調節に重要な役割を担うことが明らかとなった。すなわち糸球体に発現するBMPは，糸球体・近位尿細管を含む近位ネフロンの形態形成や正常構造の維持に必須であると考えられた。

4. 発生環境を用いた腎臓再生法の開発

これまで骨髄幹細胞を用いた遺伝子導入法の開発過程において得た骨髄細胞の知見を用いて現在腎臓再生に取り組んでいる。これまで得られた結果では，ヒト間葉系幹細胞を中腎管から尿管芽が発芽する部位に注入することにより，その後の発生のプロセスと同じ刺激を与えることでラット腎臓の一部を外来のヒト間葉系幹細胞由来のネフロンに置き換えることが可能であることが示された。また，このシステムは先天性遺伝子欠損による腎不全マウス（Fabryマウス）の腎臓原器の一部をワイルドタイプに置き換えることにより，蓄積した脂質を洗い出すことが示された。

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分泌抑制効果には，カルシウム感受性受容体の遺伝子型により，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。二次性副甲状腺機能亢進状態にある腫大した副甲状腺に活性型ビタミンD誘導体であるオキサロールの直接注入が臨床的に抑制効果があることを示し，さらに，その機序には，オキサロールによる組織壊死の誘導が関与している可能性を示した。

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が示唆された。

7. 腎生理関連

腎特異的なNa依存性リン輸送系のサブタイプが同定された。さらに，これは基本的には小児期にのみ発現し，成人例では低リン酸血症状態時に発現する特徴を有することが確認された。

II. 高血圧に関する研究

1. 慢性腎障害におけるプロレニンの研究

糖尿病性腎症，慢性糸球体腎炎，腎硬化症の三大腎疾患において全身RASとしてPRA，組織RASとしてプロレニンを測定し，その比に疾患特異性があるか否かについて検討した。その結果，プロレニン/PRA比は糖尿病性腎症，慢性糸球体腎炎，腎硬化症の順に亢進しており，糸球体内圧上昇腎疾患ではこのパラメーターをもって組織RAS活性が推定し得る可能性が考えられた。また，アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）はプロレニン/PRA比を低下させ，且つこの低下度と尿蛋白減少度は正相関を認める事からもプロレニン/PRA比は腎組織RAS活性の一部を反映している可能性が示唆された。

2. 慢性腎障害における塩分負荷の尿蛋白排泄量に及ぼす影響

慢性進行性腎疾患において，高塩下と低塩下において尿中蛋白排泄量を観察した結果，糖尿病性腎症と慢性糸球体腎炎では，塩分負荷により著しい蛋白尿排泄増加がみられた。一方，腎硬化症では塩分負荷の影響が軽微であった。これらから，糸球体内圧上昇性腎疾患においては減塩が特に重要な治療戦略となり得る可能性が示唆された。

3. 腎障害を伴う高血圧患者のインスリン抵抗性の腎機能に及ぼす影響

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象に，HOMA-Rの値によりインスリン抵抗性群（IR）およびインスリン感受性群（IS）に分け，腎機能，尿蛋白排泄量，血清脂質などの変化を比較検討した。血圧，尿蛋白，TCに差はなかったが，TGはIR群において有意に高値で，HDL-Cは有意に低値であった。IR群ではIS群に比べ有意に腎機能悪化速度が速かった。以上の結果からインスリン抵抗性は腎機能悪化の促進因子となる可能性が示唆された。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1. 活性部位変異体を用いたキサンチン酸化酵素基質特異性の変化

キサンチン酸化還元酵素とアルデヒド酸化酵素の基質特異性には，キサンチン酸化還元酵素の立体構造から考えられる活性中心のアミノ酸残基が関与していることが明らかとなった。

2. 腎性低尿酸血症の責任遺伝子

日本人における腎性低尿酸血症は，その93.8%が尿酸トランスポーターであるURAT1の突然変異であることが明らかとなった。

3. 末期腎不全患者における痛風発作状況

末期腎不全患者における痛風発作頻度は，透析導入2年前までは腎機能正常の高尿酸血症患者と同程度であったが，それ以降は減少し特に透析導入後には激減していることが明らかになった。

4. フェノフィブラートの尿酸代謝に及ぼす影響

健常者におけるフェノフィブラートの単回投与試験から，フェノフィブラートは尿中尿酸排泄促進作用により血清尿酸値を低下させることが明らかとなった。

IV. 臨床細菌学に関する研究

1. 抗菌薬の体内動態の検討

高齢者におけるpiperacillinの体内動態を検討した。高齢者において，全身クリアランスの低下する傾向を認めたが，蓄積性は認めなかった。

2. 迅速抗菌薬感受性検査の検討

Tetracolor oneを用いた吸光度測定によるMICの測定法は短時間で結果が判定でき，有用であることが判明した。

3. マラリアの臨床的検討

熱帯熱マラリアに対するアトバコン/プログアニルの治療成績を検討し，発熱消失時間，原虫消失時間は長い傾向にあったが，認容性が高く有効であった。

「点検・評価」

I. 腎臓病学に関する研究

1. 進行性腎障害の病態について腎糸球体の発生および再生の観点より基礎的研究を展開し新たな知見を見出している。現在，臨床研究についても独自の治療体系を検討している。今後も，腎臓病の根本的な治療の開発を目指し，さらなる基礎的・臨床的研究を継続していく。

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。腎性骨症では，病態の成立機序における遺伝子多型の関与を明らかにし，さらに，現在，本院外来で行っている経皮的ビタミンD注入療法の治療機序の一端を明らかにできた。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。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

1. プロレニン/PRA比は腎組織RAS活性の一部を反映している可能性が示唆された。

2. 慢性腎疾患における塩分負荷の結果は，糸球体内圧が上昇するような慢性進行性腎障害に食事療法が極めて有効であることを示すものである。

3. 現在インスリン抵抗性が腎機能悪化に寄与するメカニズムについて検討すべく，実験的検討を予定している。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1. 活性部位変異体を用いた本研究は，プリン基質の酸化反応における基質認識機構の解明に重要な示唆を与えるものと考えられた。

2. URAT1が，日本人における腎性低尿酸血症の責任遺伝子であること，および腎における尿酸再吸収の主要輸送体であることの解明は，腎の尿酸輸送機序の解析に重要な示唆を与えるものといえる。

3. 日本人における末期腎不全患者の痛風発作状況が明らかとなったことは，腎不全患者における高尿酸血症・痛風の取り扱いに重要な示唆を与えるものである。

4. 現在フェノフィブラートが最近クローニングされた尿酸トランスポーターに如何に作用しているかについて検討しているところである。

IV. 臨床細菌学に関する研究

1. 血中濃度上昇により副作用の出やすい他の薬剤についても体内動態を検討する必要がある。

2. Tetracolor oneを用いた測定は，限られた菌種で有効であることが分かっているが，今後菌種を増やして行く必要がある。

3. 今後，熱帯熱マラリアにおいてアトバコン/プログアニルと他剤の比較が必要となる。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Kazama JJ[1], Omori T[1], Ei I[1], Eo K[1], Oda M[1],

Matuyama H[1], Narita I[1], Gejyo F[1] ([1]Nigata Univ), Shigematsu T, Fukagawa M (Kobe Univ). Circulating 1-84 PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia. Clin Exp Nephrol 2003; 7: 144-9.

2) Ohkido I, Segawa H, Yanagida R, Nakamura M, Miyamoto K. Cloning, gene structure and dietary regulation of the type-IIc Na/Pi cotransporter in the mouse kidney. Pflugers Arch 2003; 446(1): 106-15.

3) Nakayama M, Sakai A, Numata M, Hosoya T. Hyper-cascular change and formation of advanced glycation endproducts in the peritoneum caused by methylglyoxal and the effect of an anti-oxidant, sodium sulfite. Am J Nephrol 2003; 23: 390-4.

4) Takemoto F[1], Shinki T (Shouwa Univ), Yokoyama K, Hara S[1], Yamada A[1] ([1]Taranomon Hosp), Kurokawa K (Tokai Univ), Uchida S (Teikyo Univ). Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. Kidney Int 2003; 64: 414-20.

5) Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T[1], Hara S[1], Ymamada A[1] ([1]Taranomon Hosp), Kawaguchi Y, Hosoya T. Calcium-sensing receptor gene polymorphism affects the parathyroid response to moderate hypercalcemic suppression in patients with end-stage renal disease. Clin Nephrol 2002; 57: 131-5.

6) Yamamoto H, Katoh N, Takeyama H, Ikeda M, Yokoyama K, Shigematsu T, Kawaguchi Y, Hosoya T. Surgical verification of percutaneous maxacalcitol injection therapy on enlarged parathyroid glands in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18(Suppl.3): iii50-2.

7) Ikeda K, Tojo K, Tokudome G, Ohta M, Sugimoto K, Tamura T, Tajima N, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya H. Cardiac Expression of Urocortin (Ucn) in Diseased Heart; Preliminary Results on Possible Involvement of Ucn in Pathophysiology of Cardiac Diseases. Mol Cell Biochem 2003; 252: 25-32.

8) Utsunomiya Y, Ishikawa Y, Hamaguchi A, Suzuki T, Hirano K, Ito Y, Yokoo T, Abe A, Miyazaki Y, Ogura M, Kawamura T, Hosoya T. Effect of steroid therapy on mesangial expression of alfa smooth muscle actin in IgA nephropathy patients. Nephrology (Carlton) 2003; 8: A112.

9) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Okamoto A, Suzuki T, Shen JS, Tanaka T, Kawamura T, Hosoya T. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. Kidney Int 2003; 64: 102-9.

10) Iino Y (Nippon Medical School), Hayashi M (Keio Univ Hosp), Kawamura T, Shiigai T (Toride Kyodo General Hosp), Tomino Y (Juntendo Univ School of Medicine), Yamada K(Sakura National Hosp), Kitajima T, Ideura T (Showa Univ Fujigaoka Hosp), Koyama A (Univ of Tsukuba), Sugisaki T (Showa Univ School of Medicine), Suzuki H (Saitama Medical School), Umemura S (Yokohama City Univ School of Medicine), Kawaguchi Y, Uchida S (Teikyo Univ Hosp), Kuwahara M (Tokyo Medical and Dental Univ), Yamazaki T (Univ of Tokyo). Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker 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. Clin Exp Nephrol 2003; 7: 221-30.

11) Iino Y (Nippon Medical School), Hayashi M (Keio Univ Hosp), Kawamura T, Shiigai T (Toride Kyodo General Hosp), Tomino Y (Juntendo Univ School of Medicine), Yamada K(Sakura National Hosp), Kitajima T, Ideura T(Showa Univ Fujigaoka Hosp), Koyama A (Univ of Tsukuba), Sugisaki T (Showa Univ School of Medicine), Suzuki H(Saitama Medical School), Umemura S (Yokohama City Univ School of Medicine), 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.

12) Gok F[1], Ichida K, Topaloglu R[1] ([1]Gulhane Military Medical School). Mutational analysis of the xanthine dehydrogenase gene in a Turkish family with autosomal recessive classical xanthinuria. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2278-83.

13) Ichida K, Hosoyamada M[1], Hisatome I(Tottori Univ), Enomoto A (Nagoya Univ), Hikita M,

Endou H[1] ([1]Kyourin Univ), Hosoya T. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 164-73.

14) Hosoyamada M[1], Ichida K, Enomoto A (Nagoya Univ), Hosoya T, Endou H[1] ([1]Kyourin Univ). Function and localization of urate transporter 1 in mouse kidney. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 261-8.

14) Ikeda K, Mizuguchi M, Ebisawa T, Yoshida M, Uchida H, Okabe H, Sekita T, Tojo K, Tajima N, Hosoya T. Preclinical Cushing's Syndrome Presenting with Isolated Adrenocorticotropin (ACTH) Deficiency-like Manifestations and Severe Hypoalbuminemia without Overt Adrenal Masses in a Patient with Chilaiditi Syndrome and Mental Retardation. Intern Med 2003; 42: 410-5.

15) Ikeda K, Mizuguchi M, Yoshida H, Tojo K, Hizuka N, Tajima N, Hosoya T. Preclinical Cushing's syndrome associated with non-islet cell tumor hypoglycemia; an additional report. Intern Med 2003; 42: 1151-2.

16) 柴　孝也. 高齢者における piperacillin の体内動態の検討. 日化療会誌 2003; 51(2): 76-86.

17) 寺脇博之, 吉村和修, 長谷川俊男, 中山昌明, 細谷龍男. 発症早期のステロイドパルス療法が奏効した, 慢性維持透析患者に発症した acute lung injury の一例. 日透析医学会誌 2004; 37(2): 157-62.

18) 山岸弘子, 大塚泰史, 友成治夫, 栗山　哲, 細谷龍男. 抗リン脂質抗体症候群を合併した Klinefelter 症候群の一例. 臨透析 2004; 20: 343-8.

19) 伊達敏行[1], 川上誉晃[1] ([1]だてクリニック), 重松隆. 新しい副甲状腺インターベンションの治療戦略－PECIT (ペキット: エタノール＋Calcitriol 注入療法) の有用性－. 日透析医学会誌 2003; 37: 50-2.

20) 村上康一[1], 猪又扶美[1], 奈良起代子[1], 武田稔男[1], 内野順司[1], 坂井武彦[1], 河野孝史[1], 重松　隆, 吉田豊彦[1] ([1]みはま病院). シャント管理における超音波パルスドップラー法の有用性について. 腎と透析 2003; 55 (アクセス 2003): 39-43.

21) 椿原美治[1], 高元俊彦 (北信総合病院), 栗山　哲, 重松　隆, 長谷川俊男, 青井直樹 (名古屋第一赤十字病院), 林　晃正[1] ([1]大阪府立病院), 春木繁一 (東京女子医大), 池田俊也 (慶応義塾大), 越川昭三 (昭和大学藤が丘病院). 保存期慢性腎不全患者に対するエポエチンベータ投与による腎性貧血改善の心機能に及ぼす効果. 腎と透析 2003; 54: 505-11.

22) 池田俊也 (慶応義塾大学), 春木繁一 (東京女子医大), 椿原美治[1], 栗山　哲, 重松　隆, 長谷川俊男, 青井直樹 (名古屋第一赤十字病院), 林　晃正[1] ([1]大阪府立病院), 高元俊彦 (北信総合病院), 越川昭三 (昭和大学藤が丘病院). 保存期慢性腎不全患者に対するエポエチンベータ投与による貧血改善効果の quality of life (QOL) に及ぼす影響. 腎と透析 2003; 55: 203-9.

23) 山本裕康, 中山昌明, 大塚泰史, 高橋　創, 早川　洋, 加藤尚彦, 池田雅人, 横山啓太郎, 川口良人, 細谷龍男. 長期 CAPD 症例における腹腔鏡所見. 腎と透析 2003; 55 (腹膜透析 2003): 155-7.

24) 栗山　哲, 友成治夫, 大塚泰史, 大城戸一郎, 細谷龍男. 糖尿病性腎症に対する低用量アンジオテンシン II 受容体拮抗薬・低用量利尿薬・カルシウム拮抗薬の三剤併用療法の腎保護作用. 日腎会誌 2003; 45: 367-71.

25) 栗山　哲, 友成治夫, 大塚泰史, 山岸弘子, 大城戸一郎, 細谷龍男. 慢性進行性腎疾患における減塩の腎障害進展に及ぼす影響. 日腎会誌 2003; 45: 751-8.

26) 衛藤義勝, 大橋十也, 宇都宮保典, 藤原優子, 水野愛子 (国立療養所中部病院), 乾　幸治[1], 酒井規夫[1] ([1]大阪大), 北川照男[2], 鈴木義之 (国際医療福祉大), 望月正武, 河上牧夫, 細谷龍男, 大和田操[2] ([2]日大), 桜庭　均 (東京都臨床医学総合研究所), 斉藤博久 (国立成育医療センター). 日本人ファブリー病患者における酵素補充療法: 第 II 相オープン試験の結果. 小児診療 2003; 66(8): 1435-44.

27) 栗山　哲, 宇都宮保典, 山岸弘子, 大城戸一郎, 友成治夫, 大塚泰史, 細谷龍男. ACE 阻害薬リシノプリルにより顕性蛋白尿が完全に陰性化した慢性腎炎の 2 症例. Ther Res 2004; 25: 735-41.

28) 上竹大二郎, 木村弘章, 疋田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症の治療中に, 腎尿路結石の形成, 消失を認めた症例の臨床的検討. 痛風と核酸代謝 2003; 27: 25-30.

II. 総　説

1) Yokoo T, Sakurai K, Ohashi T, Kawamura T. Stem cell gene therapy for chronic renal failure. Curr Gene Ther 2003; 3: 387-94.

2) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Role of glycolipids 'gangliosides' in mesangial cell growth control. Nephrology (Carlton) 2003; 8: A119.

3) 坂本光男, 柴　孝也. 薬物の代謝と排泄経路からみた使い方. 内科 2003; 92(5): 832-5.

4) 川口良人. 透析療法におけるさまざまなガイドラインを考える. 臨透析 2004; 29: 71-5.

5) 徳留悟朗, 菅野直希, 原洋一郎. 薬物性腎障害. 日臨 2004; 62(Suppl.3 高血圧と高血圧性臓器障害): 544-9.

6) 宇都宮保典. M蛋白血症. 腎と透析 2003; 増刊: 151-5.
7) 川村哲也. 高血圧治療における A-II 受容体拮抗薬の意義－臓器保護と降圧効果. 名古屋内科医会会誌 2004; 116: 21-32.
8) 大野岩男. 高尿酸血症と腎. Nephrol Fronti 2003; 28: 28-32.
9) 細谷龍男. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 最新医 2003; 59(増刊): 242-51.
10) 細谷龍男. 高尿酸血症の疫学と心筋梗塞と脳卒中. 循環器 2003; 54: 380-6.

III. 学会発表

1) 柴 孝也. (特別講演) 日本における院内感染の現状. The 2nd East Asian Conference on Infection Control and Prevention. Souel, Nov.
2) Yamamoto H, Hanaoka K, Osaka N, Kato N, Yokoyama K, Nakayama M, Kawaguchi Y, Hosoya T, Fujisaki J, Kaise M, Tajiri H. Current state of *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal lesions in chronic dialysis patients in Japan. World Congress of Nephrology. Berlin, June.
3) Okonogi H, Utsunomiya Y, Yamagishi H, Kawamura T, Hosoya T. Significance of transformation of mesangial cells to foam cells in the progresion of diabetic nephropathy. The 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Nov.
4) Yokoo T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Podocyte regeneration by human mesenchymal stem cells using a relay culture system. The 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Oct.
5) 柴 孝也. (特別講演)耐性菌抑制のための抗菌薬の適正使用. 第16回日本外科感染症学会. 横浜, 11月.
6) 三枝昭裕. (シンポジウム)勤労者におけるマルチプルリスクファクター症候群の概要「マルチプルリスクファクター症候群と高尿酸血症」. 第41回日本社会保険医学会総会. 仙台, 10月.
7) 加藤尚彦, 山本裕康, 高橋 創, 松尾七重, 横山啓太郎, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男. 腫大腺数からみた副甲状腺エタノール注入療法 (PEIT) の適応—10 mm超の副甲状腺 (PTG) が3腺以上でも副甲状腺機能亢進症のコントロールは可能か? 第48回日本透析医学会学術集会. 大阪, 6月.
8) 吉田 啓, 横山啓太郎, 加藤尚彦, 山本裕康, 中山昌明, 重松 隆, 川口良人, 細谷龍男, 河上牧夫. 164例の透析患者剖検例における心重量および血管石灰化に関する解析. 第46回日本腎臓学会学術大会. 東京, 5月.
9) 横山啓太郎. (シンポジウム)二次性副甲状腺機能亢進症に対するビタミン製剤の使用法. 第48回日本透析医学会学術集会. 東京, 5月.
10) 横山啓太郎, 吉田 啓, 細谷龍男. (ワークショップ) 透析患者の血管石灰化と心重量に関する検討. 第48回日本透析医学会学術集会. 大阪, 6月.
11) 栗山 哲, 友成治夫, 大塚泰史, 山岸弘子, 林 文宏, 石川匡洋, 堀口 誠, 原洋一郎, 近藤 誠, 小林英之, 徳留悟朗, 細谷龍男. 腎性高血圧患者の血中プロレニンの検討. 第26日本高血圧学会総会. 宮崎, 10月.
12) 宇都宮保典, 石井健夫, 小此木英男, 宮崎陽一, 川村哲也, 細谷龍男. ステロイド抵抗性原発性巣状糸球体硬化症 (FGS) におけるシクロスポリン (CyA) 反応性に関する検討. 第46回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.
13) 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46回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.
14) 大野岩男, 細谷龍男. (シンポジウム)「高尿酸血症におけるリスクマネージメント」—痛風・高尿酸血症の腎障害・尿路結石の管理—. 第37回日本痛風・核酸代謝学会総会. 鳥取, 2月.
15) 宮崎陽一, 浅野貴子[1], 松阪泰二[1], 上田裕之, 宇都宮保典, 川村哲也, 細谷龍男, 市川家國[1] ([1]東海大). BMP4による腎形態形成の調節機構. 第46回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月.
16) 上竹大二郎, 山口雄一郎, 西川 元, 木村弘章, 疋田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. フェノフィブラートの尿酸代謝に及ぼす影響－健常者における単回投与試験. 第37回日本痛風・核酸代謝学会総会. 米子, 2月.
17) 中山昌明, 池田雅人. (ワークショップ) (ランチョンセミナー) 中性透析液は被嚢性腹膜硬化症の予防に寄与するか? pH・ブドウ糖がフィブリン形成・線溶および線維芽細胞spreadingに与える影響について. 第48回日本透析医学会学術集会. 大阪, 6月.
18) 柴 孝也. (教育講演)耐性菌の現状とその対策. 第52回日本感染症学会東日本地方会 第50回日本化学療法学会東日本支部総会. 横浜, 10月.
19) 横尾 隆. (ワークショップ) 造血幹細胞を用いたex vivo遺伝子導入法. 第33回日本腎臓学会東部学術大会. 旭川, 9月.
20) 川村哲也, 小倉 誠, 宇都宮保典. (ワークショップ1)「IgA腎症診療のトピックス」IgA腎症におけるステロイド療法の適応と限界. 第33回日本腎臓学会東部学術大会. 旭川, 9月.

IV. 著　書

1) 川口良人. CAPD 合併症. 透析療法合同委員会編. 血液浄化療法ハンドブック. 改訂 3 版. 東京: 共同医書出版, 2003. p. 225-31.
2) 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.
3) 大野岩男. 検尿の現状. 飯野靖彦監修. 一般臨床医のための検尿の考え方・進め方. 東京: 社団法人日本腎臓学会, 2003. p. 6-9.
4) 細谷龍男. 腎障害の治療. 中村徹編. 改訂版－実地診療医家のための高尿酸血症・痛風の診療. 東京: メディカルレビュー社, 2003. p. 179-90.
5) 重松　隆, 伊達敏行（だてクリニック）. 第 III 部 透析骨症の予防と治療　6. リン低下薬. 黒川清監修, 深川雅史編. 新しい透析骨症. 東京: 日本メディカルセンター, 2003. p. 254-60.

V. そ の 他

1) 花岡一成. 嚢胞腎遺伝子産物ポリシスチン 1/2 の機能解析と多発性嚢胞腎における細胞異常について. 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 年度研究会. 東京, 1 月.
2) 小倉　誠, 伊藤順子, 宇都宮保典, 川村哲也, 細谷龍男. ステロイド, 抗凝固, ACE 阻害薬併用療法は IgA 腎症予後不良群の腎機能予後を改善する－5 年予後の解析－. 厚生労働省　進行性腎障害に関する調査研究平成 15 年度研究報告会. 東京, 1 月.
3) 細谷龍男. 腎障害と尿酸代謝. 第 29 回日本内科学会北海道支部生涯教育講演会. 札幌, 6 月.
4) 川村哲也. IgA 腎症分科会分担研究報告書「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) 石川匡洋. CARP による心血管系増殖抑制機序の解明. 上原記念生命科学財団研究報告書 2003; 17: 419-21.

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髄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, 骨髄が注目されている。我々は骨髄の間質系細胞（骨髄ストローマ細胞）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，現在論文化を進めている。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

I. 原著論文

1) Kurosaka D, Yoshida K, Yasuda J, Yokoyama T, Kingetsu I, Yamaguchi N, Joh K. Matsushima M, Saito S, Yamada A. Inhibition of arthritis by systemic administration of endostatin in passive murine collagen induced arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 677-9.

2) Kurosaka D, Yasuda J, Yoshida K, Yokoyama T, Ozawa Y, Obayashi Y, Kingetsu I, Saito S, Yamada A. Telomerase activity and telomere length of peripheral blood mononuclear cells in SLE patients. Lupus 2003; 12: 591-9.

II. 総　説

1) 山田昭夫. 膠原病における副腎皮質ステロイド薬の使いかた. Med Pract 2003; 20: 653-8.

2) 山田昭夫. 膠原病治療薬とその話題：副腎皮質ステロイド薬. J Jpn Soc Hosp Pharm 2003; 39: 149-52.

3) 山田昭夫. 病気と薬の説明ガイド 2003：骨・関節疾患　関節リウマチ. 薬局 2003; 54（増刊）: 453-9.

4) 山田昭夫. 関節リウマチの生命予後. リウマチ科 2003; 30(1): 1-4.

5) 山田昭夫. 薬剤性間質性肺炎－抗リウマチ薬. 呼吸器科 2003; 4(1): 34-9.

6) 山田昭夫. 関節リウマチの早期診断・早期治療はどこまで必要か？ Mod Physician 2003; 23(9): 1315-6.

7) 山田昭夫，山田　明，滝澤　始，近藤啓文. 座談会「リウマチ・膠原病治療のポイント」. 臨床医 2003; 29(12): 2128-42.

8) 山田昭夫. 血管炎におけるアフェレーシス療法. 呼吸器科 2003; 4(6): 546-9.

9) 横山　徹，山田昭夫. プライマリケアのたねび骨・関節疾患の診かた－骨・関節疾患の各種検査. 治療 2003; 85(3): 422-8.

III. 学会発表

1) 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. 不全型 Bechet 病の経過中，健忘症を呈し中枢神経ループスとの鑑別を要した一例，第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京，4 月.

2) 吉田　健，黒坂大太郎，安田　淳，横山　徹，金月　勇，山口典子，城　謙輔，斉藤三郎，山田昭夫. 関節炎モデルにおける osmotic pump を用いたエンドスタチンの全身持続投与の試み. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京，4 月.

3) 黒坂大太郎，吉田　健，安田　淳，横山　徹，金月　勇，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 2 報）病理組織学的検討. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京，4 月.

4) 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 47 回日本リウマチ学会総会. 東京，4 月.

5) 安田　淳，黒坂大太郎，安田千穂，吉田　健，金月　勇，横山　徹，山田昭夫. 成人発症スティル病患者の末梢血単核球細胞（PBMC）におけるテロメラーゼ活性. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 4 月.

6) 高根紘希，杉沢勇人，宇高　潤，皆川俊介，豊川泰彦，金月　勇，横山　徹，黒坂大太郎，山田昭夫. 筋膜炎，滑膜炎を発症した血管炎が疑われた 1 例. 第 9 回城南リウマチ会. 東京，6 月.

7) 杉沢勇人，高根紘希，井上康憲，山城秀樹，皆川俊介，豊川泰彦. 金月　勇，横山　徹，黒坂大太郎，山田昭夫. RS3PE 症候群の 1 症例. 第 1 回臨海リウマチ性疾患談話会. 東京，7 月.

8) 山田昭夫. 関節リウマチの免疫療法. 田辺製薬講習会. 東京，6 月.

9) 山田昭夫. 関節リウマチの生命予後について. 静岡県東部リウマチ膠原病医会. 三島，6 月.

10) 山田昭夫. 膠原病の多彩な臓器病変. 日本医師会生涯教育講座. 東京，11 月.

11) 山田昭夫.（ワークショップ）座長. 第 47 回日本リ

ウマチ学会総会．東京，4月．

IV．著　書

1) 山田昭夫．シェーグレン症候群．山口　徹，北原光雄総編集．今日の治療指針2003．東京：医学書院，2003. p. 548-9.
2) 山田昭夫．混合性結合組織病(MCTD)．森田　寛，永倉俊和．廣畑俊成，伊賀立編．治療薬ハンドブック－喘息・アレルギー・リウマチ疾患．東京：メディカルレビュー社，2003. p. 143-9.
3) 山田昭夫．関節リウマチ．三森経世編．膠原病　診断・治療の進歩．東京：医師薬出版，2003. p. 97-100.
4) 山田昭夫．単(発性)関節炎と多(発性)関節炎．黒川　清，松澤佑治編集主幹．内科学．第2版．東京：文光堂，2003. p. 2262-4.
5) 山田昭夫．回帰性リウマチ．山口　徹，北原光雄総編集．今日の治療指針2004．東京：医学書院，2004. p. 578-9.

V．その他

1) 山田昭夫．相談会．膠原病友の会 療養相談会．東京，6月．
2) 山田昭夫．相談会．東京都難病無料医療相談会．東京，11月．
3) 山田昭夫．膠原病の療養生活について．膠原病友の会　療養相談会．東京，6月．
4) 山田昭夫企画編集．関節リウマチ－ここが知りたい早期診断・早期治療のきめて．Mod Physician 2003; 23(9).
5) 山田昭夫企画編集．リウマチ・膠原病の患者を診たとき．臨床医 2003; 29(12).

循　環　器　内　科

教　授：望月　正武　　循環器病学
教　授：清水　光行　　循環器病学
助教授：谷口　郁夫　　循環器病学
講　師：金江　　清　　循環器病学
講　師：谷口　正幸　　循環器病学
講　師：吉川　　誠　　循環器病学
講　師：関　　晋吾　　循環器病学
講　師：杉本　健一　　循環器病学
講　師：池脇　克則　　循環器病学
講　師：山崎　辰男　　循環器病学
講　師：小川　和彦　　循環器病学
講　師：吉田　　哲　　循環器病学
講　師：芝田　貴裕　　循環器病学
講　師：本郷　賢一　　循環器病学
講　師：佐々木英樹　　循環器病学
講　師：山根　禎一　　循環器病学
講　師：山田　　拓　　循環器病学

研　究　概　要

I．臨床研究

1．大規模臨床試験

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

JIKEI HEART Study は，高血圧症，虚血性心疾患，心不全の通常治療へアンジオテンシンII受容体拮抗薬である Valsaltan を併用することが予後を改善するかどうかを検討する研究である。本邦において，この分野の大規模臨床研究は今までなされていない。日本人におけるこれら疾患の治療戦略にとって有用なエビデンスが得られることが期待されている。2002年1月より開始された。3,000人の患者を登録予定である。現在(2003年3月)2,600名が登録され，内訳は。高血圧症54%，虚血性心疾患35%，心不全12%である。2006年1月に終了予定である。

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

日本心電図学会および日本循環器学会主催で開始された，“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”で，洞調律維持治療と心拍数調節治療の有用性を比較検証することを目的としている。2002年3月，欧米を中心に行われた AFFIRM 試験の結果が発表され，両治療間に有意な差がないことが示されたが，AFFIRM 試験には種々の問題

点があることが指摘されており，J-RHYTHM の結果により，本邦における心房細動薬物療法の選択に対する有用な指針が示されると期待されている。2004 年 1 月の当院倫理委員会において本大規模臨床試験への参加が承認され，4 月より登録受付を開始した。

2. 不整脈

心房細動の非薬物療法をテーマに，1）カテーテルアブレーション（肺静脈隔離術），2）心房中隔ペーシングによる心房細動予防に関する臨床研究を行った。

1） カテーテルアブレーション（肺静脈隔離術）：心房細動に対するカテーテルアブレーション症例は約 100 例に達した。これらの症例を検討することにより，① カテーテルアブレーションの方法論として，両方向性ブロック確認の必要性，通電部位の局所電位の意義，左房との電気的交通部位（Breakthrough）の同定方法などを報告し，② アブレーションによる慢性心房細動の停止に関する検討やアブレーション前後の心房の vulnerability に関する検討で，心房細動の持続機構における肺静脈の役割を報告した。また，③ アブレーション後の長期経過観察のデータより，術後急性期の一過性心房細動再発は必ずしも長期予後を規定しないこと，慢性心房細動症例では根治率は発作性心房細動症例よりも低いが，薬物治療併用群も含めたアブレーションの有用性では発作性心房細動症例と同等であることが明らかとなった。

2） 心房中隔ペーシング：我々は，以前より P 波幅が最小になる部位での心房中隔ペーシングは，心房細動抑制効果がある可能性を報告してきたが，今回 2 年間の長期経過観察結果を検討し，従来療法（右心耳でのペーシング）と比べ，心房細動の抑制率でも（96%：45%），慢性心房細動への移行率でも（0%：20%），中隔ペーシングによる予防効果が有意に高いことが判明した。

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

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における MTP 阻害薬の効果をアミノ酸をトレーサーにしたアポ蛋白代謝検査で検討している。加えて，安定同位体ラベルブドウ糖とグリセロールによる糖，中性脂肪代謝の基礎実験を終了し次年度からはトリプルトレーサー試験を開始する予定である。

II. 基礎研究

1. 心筋細胞生理

心筋収縮調節機構とその病態への関与につき検討を行っている。本年度は，筋小胞体機能修飾による収縮調節及び病態形成への寄与につき，遺伝子改変マウス心筋を用いて検討を行った。筋小胞体 Ca ポンプ機能の選択的亢進及び抑制が細胞内 Ca 動態と心筋収縮に与える影響を，多細胞標本を用いて明らかにした。また，心筋細胞膜 L 型 Ca チャネルに対する交感神経 α 受容体刺激の効果を，ラット心室筋細胞に穿孔パッチクランプ法を適用して検討し，新たな情報伝達系に関する知見を得た。

2. 糖尿病ラット摘出灌流心における虚血再灌流障害に関する検討

薬剤誘発性 1 型糖尿病モデルの STZ 誘発糖尿病ラット，自然発症 2 型糖尿病モデルの OLETF ラットをそれぞれ用いて，各病型における虚血プレコンディショニングの効果を検討。再灌流性心室性不整脈を指標に見ると，1 型糖尿病では虚血プレコンディショニングの心筋保護効果は保持されているが，2 型糖尿病では減弱ないし消失していることが判明。インスリン抵抗性の関与を含め，今後これらの機序について検討を予定。

3. 心臓代謝 I

Ca-force-frequency relationship（心拍変化に対する収縮性の応答）

摘出灌流心臓を用いてペーシングにより心拍数を増加させ，心筋の収縮性と細胞内 Ca 濃度の変化（応答）を検討。正常心では心拍数増加とともに低頻度では陽性変力効果がみられ，高頻度では陰性に転ずる。細胞内 Ca 濃度は拡張期レベルは徐々に上昇し，筋小胞体が関与。Dahl ラット肥大心では低頻度より収縮性は陰性変力効果を示し，Ca 濃度の上昇も大きく Ca 過負荷の状態がみられた。今後心肥大・心不全モデルを用いて種々の薬物療法の Ca ハンドリングに対する薬効評価に用いる予定である。

4. 心臓代謝 II

1） Statin の心筋梗塞後心機能改善効果について

まず一点は Statin の Pleiotropic 効果についての検討である。心筋梗塞後の Statin の効果について，*In vivo* 及び *In vitro* にて検討を行っている。現在までの研究内容として，ラットを用いた動物実験モデルにおいて心筋梗塞を作成したところ，生存率の改善及び心機能改善効果が認められ，さらに左室リモデリングの抑制が認められた。また，血管内皮傷害の軽減効果も認められ，Statin の心筋梗塞後のリ

モデリング抑制・内皮細胞機能障害軽減効果以外に，血管新生という作用があることが報告されており，心筋梗塞後に血管新生が認められるか否かについて検討を行っている。

2) 抗アルドステロン薬による心筋梗塞後心機能改善効果について

心筋梗塞後のリモデリングにはレニン-アンジオテンシン系が関与すると言われていたが，最近になりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の関与が報告されてきた。さらにはアルドステロンによる心筋の線維化の報告も認められている。そこで選択的抗アルドステロン薬を心筋梗塞後に用いることによる予後改善効果を観察している。すなわちラット心筋梗塞後にエプレレノン(抗アルドステロン剤)投与群と非投与群にわけ，生存率・心機能・心筋線維化などの検討を行っている。

3) 骨髄細胞及びStatinを用いた心筋梗塞後心血管再生療法について

骨髄細胞内に認められる血管内皮前駆細胞が心筋梗塞後血管再生を惹起させ，心筋のSalvageにより心機能改善効果をもたらすことが言われており，我々は心筋梗塞後に骨髄細胞注入と，Statinを同時投与することにより，相乗的な血管新生効果が起こると思われ，現在マウスを用いて投与を行っている。

5. 心筋細胞リモデリング

自然発症高血圧ラットを用いて，高血圧性肥大心における心筋細胞リモデリングの評価を行った。その後細胞内カルシウムハンドリングのレギュレーターであるタウリンを使用してその効果について調べた。その結果，早期にタウリンを投与すると左室心筋細胞体積の増加を抑制し，心筋細胞リモデリングを抑制することが判明した。

「点検・評価」

昨年度より開始している慈恵医大循環器内科独自のJIKEI HEART Studyは，順調に症例登録が進んでおり，2,600例を超えて目標登録数まであと一歩の状況である。また，不整脈グループを中心にJ-RHYTHMへの参加も開始されている。

研究班毎の研究も従来通り精力的になされている。臨床研究班としては，心臓カテーテル班では4病院合同で行なっているJ-PACTを完結してヨーロッパ心臓病学会で発表し，不整脈班では心房細動の非薬物療法をテーマにカテーテルアブレーション(肺静脈隔離術)及び心房中隔ペーシングによる心房細動予防に関する研究を，脂質代謝班では安定同位体ラベルブドウ糖とグリセロールによる糖，中性脂肪代謝の基礎実験からトリプルトレーサーによる臨床試験を開始する予定である。

基礎研究班での個々の研究も，従来テーマ及び新規のテーマでの研究活動が行われており，臨床研究と共に国内外での学会発表に加えて論文発表もなされてきており，充実したものになってきていると考えている。

平成15年11月には，慈恵医大大学1号館において望月教授を会長に国際心臓研究学会日本部会が開催され，国外よりの20名以上の発表者を含め多数の研究者が参加し，大変有意義な学会となった。

研究業績

I. 原著論文

1) Yamaguchi O, Higuchi Y, Hirotani S, Kashiwase K, Nakayama H, Hikoso S, Takeda T, Watanabe T, Asahi M, Taniike M, Matsumura Y, Tsujimoto I, Hongo K, Kusakari Y, Kurihara S, Nishida K, Ichijo H, Hori M, Otsu K (Osaka Univ). Targeted deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates left ventricular remodeling. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(26): 15883-8.

2) Ikewaki K, Mabuchi H (Kanazawa Univ), Teramoto T (Teikyo Univ), Yamada N (Tsukuba Univ), Oikawa S (Japan Med College), Sasaki J (Fukuoka Univ), Takata K (Hiroshima railway hospital), Saito Y (Chiba Univ). Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects. Metabolism 2003; 52: 1564-70.

3) Ikewaki K, Schaefer JR[1], Okubo K, Schwarz S[1], Kronenberg F[2], Schweer H[1] ([1]Univ of Marburg), Koenig P[2], Hosoya T, Mochizuki S, Dieplinger H[2] ([2]Univ of Innsbruck). Accelerated apoA-I catabolism with decreased apoA-II production in patients with end-stage renal disease: stable isotope studies. Circulation 2003; 108: IV-132.

4) Ikewaki K, Tohyama J, Kido T, Mochizuki S. Effect of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammation markers in patients with hypertriglyceridemia.Atheroscler Suppl 2003; 4: 161.

5) Ikewaki K, Matsunaga A[1], Han H[1], Watanabe H, Endo A, Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J[1] (Fukuoka Univ), Mochizuki S. A novel two nucleotides deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthoma, and precocious coro-

nary artery disease. Atherosclerosis 2004; 172: 39-45.
6) Okubo K, Ikewaki K, Sakai S (Hibiya clinic), Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S. Abnormal high density lipoprotein apoliprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients-a stable isotope study. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1008-15.
7) Kasai T, DePuey EG, Shah AA, Merla VC. Impact of gating errors with ECG gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2003; 10: 709-11.
8) Kasai T, DePuey EG, Sha AA. Decreased Septal Wall Thickening In Patients With Left Bundle Branch Block. J Nucl Cardiol 2004; 11: 32-7.
9) Kasai T, DePuey EG, Shah AA. Compared to 3-D Analysis, 2-D Gated SPECT Analysis Overestimates LVEF In Patients With Regional Dyssynchrony. J Nucl Cardiol 2004; 11: 159-64.
10) Hanif MZ, Ghesani M, Shah AA, Kaai T. F-18 FDG Uptake in Atherosclerotic Plaque in the Mediastinum mimicking Malignancy; Another potential error. Clin Nucl Med 2004; 29: 93-5.
11) Seki S, Tribulova N, Manoach M, Mochizuki S. Modulation of intracellular Ca2+ concentration by tedisamil, a class III antiarrhythmic agent, in isolated heart preparation. Life Sci 2003; 73: 1805-11.
12) Takeda S, Prajapati D, Mochizuki S, Elimban V, Dhalla NS. Attenuaion of ischemia-reperfusion induced changes in cardiac performance and sarcoplasmic reticulum function by vanadate. Exp Clin Cardiol 2003; 8: 134-8.
13) Date T, Luo Z, Yamakawa M, Belanger AJ, Scaria A, Cheng SH, Gregory RJ, Mochizuki S, Jiang C. Myocardial expression of baculoviral p35 alleviates doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. Hum Gene Ther 2003; 14: 947-57.
14) Date T, Abe K, Miyazaki H, Yamane T, Sugimoto K, Mogi J, Honda Y, Noma K, Ishikawa S, Mochizuki S. Various routes of septal propagation in common atrial flutter. J Interv Card Electrophysiol 2003; 9: 317-26.
15) Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, Yamakawa M, Luo Z, Vincent KA, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Differential effects of membrane and soluble Fas ligand on cardiomyocytes: role in ischemia/reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 2003; 35: 811-21.
16) Yamakawa M, Liu LX, Date T, Belanger AJ, Vincent KA, Akita GY, Kuriyama T, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. Circ Res 2003; 93: 664-73.
17) Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, Miyatake K(National Cardiovascular Center). Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. Chest 2003; 123 (5): 1583-8.
18) Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, Uematsu M, Hori T, Fukuyama N, Hino J, Harada-Shibata M, Okumura H, Tabata Y, Mochizuki N, Chiba Y, Nishioka K, Miyatake K (National Cardiovascular Center). Hybrid Cell-Gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. Circulation 2003; 30: 89-95.
19) Nagaya N, Okumura H, Uematsu M, Shimizu W, Ono F, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K (National Cardiovascular Center). Repeated inhalation of adrenomedullin ameliorates pulmonary hypertension and survival in monocrotaline rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285 (5): H2125-31.
20) 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 (National Cardiovascular Center). Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injyury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. Circulation 2004; 109(2): 242-8.
21) Inada K, Komukai K, Mori C, Nagasawa H, Shibata T, Mochizuki S. Mitral regurgitation disappearance after cibenzoline treatment in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Intern Med 2004; 43(1): 55-8.
22) Ogawa K, Shimizu M, Sasaki H, Mori C, Takatsuka H, Mochizuki S. Effectiveness of a Pneumatic Compression Device and Coagulation-Fibrinolytic Factors on Hemostasis of the Femoral Artery after Cardiac Catheterization. Jikeikai Med J 2003; 50(2): 51-8.
23) Ishikawa T, Okabe T (National Tokyo Medical Center), Ogawa K, Fuse J, Oshiba Y, Ono A, Chino

M. Usefulness of secondary inferior vena cava filter for preventing from acute pulmonary thromboembolism. Circ J 2003; 67: 718-20.

24) Ishikawa T, Suzuki M, Tsurusaki T, Tanaka Y, Mutoh M, Yoshida M, Shibata T, Kawakami M, Mochizuki S. Unsuccessful reperfusion due to no-reflow phenomenon in acute inferior myocardial infarction—a case report with postmortem examination—. Jikeikai Med J 2003; 50: 189-94.

25) Ishikawa T, Mori C, Abe Y, Aramaki K, Takeda H, Tanaka Y, Suguira T, Yagi H, Seo A, Shibata T, Yoshida S, Mochizuki S. A case of late stent thrombosis manifested as acute myocardial infarction 19 months after stenting. Jpn Heart J 2004; 45: 147-52.

26) 宮永　哲，日下雅文，蓮田聡夫，山田　拓，清水光行，望月正武，安田　允，神谷直樹，水野朝敏，鴛海元博．子宮肉腫心転移巣摘出術後に血栓性細小血管障害を発症した1症例．心臓 2003; 35: 521-6.

27) 松原　修，平沼浩一，片山　晃，武田　聡，小川武希．当院における眼窩底吹き抜け骨折の臨床的特徴と治療方針．Neurosurg Emerg 2003; 8: 44-7.

28) 宮永　哲，山根禎一，宮崎秀和，杉本健一，望月正武.上大静脈起源の期外収縮と右上肺静脈起源の局所発生心房細動が引き金と維持に関与した発作性心房細動の一例．不整脈 2003; 19(3): 377-82.

29) 阿部邦彦，松尾征一郎，宮永　哲，宮崎秀和，山根禎一，杉本健一，望月正武．ATP 投与により室房伝導が消失した潜在性 WPW 症候群の1例．心臓 2003; 35 (Suppl.4): 104-10.

30) 宮永　哲，山根禎一，松尾征一郎，宮崎秀和，杉本健一，望月正武．上大静脈アプローチによる electroanatomical mapping を用いて根治に成功した大血管転位症術後の心房頻拍の1例．心臓 2003; 35 (Suppl.4): 74-9.

II. 総　説

1) 池脇克則．LDL-コレステロール．ドクターサロン 2004; 5: 11-4.

2) 池脇克則，遠山潤一郎．脂質代謝異常・メタボリック症候群．日臨 2004; 62: 1099-103.

3) 小川和彦，望月正武．心疾患と薬(眼科医に必要な他科の知識)．眼科 2004; 46(1): 79-86.

4) 清水光行．T 型・L 型デユアル Ca チャネル拮抗薬塩酸エフォニジピンの特徴と有用性．PTM (Physicians' Therapy Manual) 2003; 1(9): 1.

5) 吉田　哲，大貫勝美，太田正人，望月正武．Multi-Slice CT により冠動脈ステント内再狭窄を診断し得た1例．The Circulation Frontier 2003; 7(3): 51-4.

III. 学会発表

1) Kasai T, DePuey EG, Shah AA, Merla VC. Gating errors with ECG gated myocardial perfusion SPECT—identification and classification—. 6th International Canference of Nuclear Cardiology. Florence, Apr. [J Nucl Cardiol 2003; 10: S17]

2) Yamane T, Miyazaki H, Matsuo S, Miyanaga S, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Electrical Disconnection of Pulmonary Veins During Atrial Fibrillation with the Guide of Vectro-Mapping. North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE). San Diego, May. [Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1117]

3) Kasai T, DePuey EG, Shah AA, Valentine S, Merla VC. Left ventricular apical functional abnormalities induced by right ventricular pacing. 50th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. New Orleans, June. [J Nucl Med 2003; 44: 209P]

4) Date T, Luo Z, Yamakawa M, Belanger AJ, Scaria A, Cheng SH, Gregory RJ, Mochizuki S, Jiang C. Myocardial expression of baculoviral p35 alleviates doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. American Society of Gene Therapy 6th Meeting. Washington DC, June. [Mol Ther 2003]

5) Hirano S, Kusakari Y, Hongo K, Mochizuki S, Nakayama H, Otsu K, Kurihara S. Semi-quantitative analysis of SERCA2a activity during beta-adrenoceptor stimulation in intact mouse myocardium. European Society of Cardiology Congress 2003. Vienna, Sept.

6) Abe K, Date T, Miyazaki H, Miyanaga S, Matsuo S, Inada K, Yamane T, Sugimoto K, Mochizuki S. Conduction Property of Low Septal Isthmus in the Patients with Common Atrial Flutter. European Society of Cardiology Congress 2003. Vienna, Sept.

7) Hasuda T, Shimizu M, Kusaka F, Satoh C, Arino T, Kanae K, Yoshida S, Mochizuki S. Antecedent thrombolytic therapy follwed by planned resue percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction, compared with primary PCI. European Society of Cardiology Congress 2003. Vienna, Sept.

8) Kasai T, DePuey EG, Shah AA, Suma V. Threshold methods for myocardial edge detection with gated SPECT lead to underestimation of LVEF in patients with left ventricular hypertrophy. 8th Annual Symposium and Scientific Meeting of

the American Society of Nuclear Cardiology. Indianapolis, Sept. [J Nucl Cardiol 2003 ; 10 : S8]

9) Ikewaki K, Schaefer JR, Okubo K, Schwarz S, Kronenberg F, Schweer H, Koenig P, Hosoya T, Mochizuki S, Dieplinger H. Accelerated apoA-I catabolism with decreased apoA-II production in Patients with End-stage Renal Disease : Stable Isotope Studies. The 76th Scientific Sessions in the American Heart Association. Orlando, Nov.

10) Takeda S, Kashiwagi H, Kajiwara H, Miyanaga S, Shibata T, Ogawa T, Mochizuki S. Prognostic value of H-FABP for chest pain patient in Emergency room. The 76th Scientific Sessions in the American Heart Association. Orlando, Nov. [Circulation 2003 ; 108 : 17]

11) 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 (National Cardiovascular Center). Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injyury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. The 76th Scientific Sessions in the American Heart Association. Orland, Nov.

12) Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, Yamakawa M, Luo Z, Vincent KA, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Differential effects of membrane and soluble Fas ligand on cardiomyocytes : role in ischemia/reperfusion injury. The 76th Scientific Sessions in the American Heart Association. Orlando, Nov. [Circulation 2003]

13) Ikewaki K, Tohyama J, Kido T, Mochizuki S. Effect of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammation markers in patients with hypertriglyceridemia. The XIIIth international symposium on atherosclerosis. Kyoto, Sept.

14) Asahi M, Otsu K, Takeda T, Nakayama H, Hikoso S, Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Hirotani S, Kurihara S, Hori M, MacLennan DH. Cardiac-specific over-expression of salcolipin inhibits the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA2a) and reduces the cardiac function. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

15) Hirano S, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Hongo K, Mochizuki S, Kurihara S. PKC signaling pathway is involved in negative inotropic effect and decrease in Ca^{2+} sensitivity during α1-adrenoceptor stimulation in mouse myocardium. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

16) Ikewaki K, Tohyama J, Kido T, Mochizuki S. Abnormal *in vivo* metabolism of apoB-100 and HDL apolipoproteins in type III hyperlipidemia. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

17) 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 the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004 ; 68 : 188]

18) 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 the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004 ; 68 : 630]

19) Date T, Mochizuki S. Cardioprotective function of Hypoxic Inducible factor-1αagainst hypoxia-reoxygenation injury : Potential mechanism of hypoxic preconditioning. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004 ; 68 : 614]

20) Inada K, Yamane T, Abe Y, Matsuo S, Miyanaga S, Miyazaki H, Date T, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Long-term Follow-up of Early Recurrence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Cric J 2004 ; 68 : 98]

21) Miyazaki H, Noma K, Date T, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Abe K, Yamane T, Sugimoto K, Mochizuki S. Right Atrial Septal Pacing is Superior to Right Atrial Appendage Pacing in Patients with Atrial Fibrillation. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004 ; 68 : 99]

22) Matsuo S, Yamane T, Inada K, Abe Y, Miyanaga S, Date T, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Clinical Outcome of Pulmonary Vein Isolation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004 ; 68 : 519]

23) Yamane T, Miyazaki H, Inada K, Abe Y,

Matsuo S, Miyanaga S, Date T, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Discrepancy between the Entry and Exit Block from the Left Atrium to the Pulmonary Vein Revealed by Circumferential Ostial Pacings. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004; 68: 385]

24) Abe K, Date T, Miyazaki H, Yamane T, Inada K, Abe Y, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Mochizuki S. Morphological change in the flutter wave during catheter ablation in patients with common atrial flutter. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004; 68]

25) Miyazaki H, Noma K, Date T, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Abe K, Yamane T, Sugimoto K, Mochizuki S. Comparison between Conventional Overdrive Pacing Mode and Atrial Pacing Preference Mode in Prevention of Atrial Fibrillation. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004; 68]

26) Shibata T, Watanabe H, Komukai K, Yagi H, Hashimoto K, Onoda S, Mutoh M, Mochizuki S. Which statins have good effects in left ventricular remodeling?. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004; 68: 616]

27) Onoda S, Shibata T, Mutoh M, Ishikawa T, Sakamoto H, Yamaguchi J, Okada H, Tsurusaki T, Mizuno M, Kubota T, Imai K, Horie T, Hashimoto K, Watanabe H, Mochizuki S. Early elevation of serum interleulin 6 and high sensitive CRP predicts LV remodeling in reperfused myocardial infarction. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.[Circ J 2004; 68: 347]

28) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Properites of the decay time of Ca^{2+} transients during isotonic contraction in ferret myocardium. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

29) Ishikawa T, Muto M, Sakamoto H, Onoda S, Tsurusaki T, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Long term nitrates does not attribute to cardiogenic readmission in OMI who were medically followed up after revascularization. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

30) Onoda S, Shibata T, Muto M, Ishikawa T, Sakamoto H, Tsurusaki T, Imai K, Horie T, Ikewaki K, Mochizuki S. Early elevation of predicts LV remodeling in reperfused myocardial infarction. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

31) Imai K, Sakamoto H, Onoda S, Nakano Y, Takizawa S, Kubota K, Suluki T, Higasitani M, Mizuno M, Turusaki T, Okada N, Ishikawa T, Yamaguchi J, Enda K, Fuda Y, Mutoh M, Horie T, Nakajima T, Yarnazaki Y. Patients with remodeling have severe regional dysfunction a few days after onset of acute myocardial infarction. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

32) Yamazaki Y, Imai K, Sakamoto H, Onoda S, Mutoh M, Horie T, Kornaki K, Saitoh S, Kanmatsuse K. Usefulness of the combination of perfusion and function on ECG gated SPELT for diagnosis of patients with coronary artery disease. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

33) Koga A, Matsuyama A, Uchida Y, Mochizuki S. Selective coronary arteriogenesis induced by combined administration of bone marrow derived mononuclear cells and ATRA into ischemic myocardium. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar.

IV. 著　書

1) Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Konishi M, Mochizuki S, Kurihara S. Relation between intracellular Ca^{2+} concentration and contraction in tetanized myocytes of rat and mouse. Dahlla NS, Hryshko LV, Kardami E, Singal PK. Signal Transduction and Hypertrophy. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003. p. 237-47.

2) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Choi KJ, Garrigue S, Clementy J. Catheter ablation of atrial fibrillation: targeting the triggers. Zipes DP, Haissaguerre M. Catheter ablaiton of arrhythmias. 2nd edition. New York: Futura Publishing Company, 2003. p. 89-105.

3) 池脇克則. アトロバスタチン. 山田信博, 石橋　俊, 代田浩之編. 高脂血症ナビゲーター. 東京: メディカルレビュー社, 2003. p. 288-91.

4) 池脇克則, 遠山潤一郎. 高脂血症. 新薬開発・申請のポイントと疾病別ガイドライン. 東京: 情報機構, 2003. p. 105-14.

5) 山根禎一. 発作性心房細動は肺静脈由来の期外収縮から始まる. 小川 聡. 心電図検査のコツと落とし穴. 東京: 中山書店, 2003. p. 48-9.
6) 山根禎一, 望月正武. 不整脈薬物療法の実際: 併用薬がある場合の抗不整脈薬治療の問題点は? 相澤義房. 不整脈診療ガイダンス. 東京: メジカルビュー社, 2003. p. 101-3.
7) 小川和彦, 望月正武. 甲状腺疾患と心臓. 山口 徹, 堀 正二. 循環器疾患最新の治療 2004-2005. 東京: 南江堂, 2004. p. 448-51.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教 授: 田嶼 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
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
助教授: 佐々木 敬 糖尿病学, 臨床遺伝学
講 師: 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の分子的発症機序を明らかにし, さらにこの知見に基づいてハイリスク群における介入を行うことで, 動脈硬化症の発症・進展予防を最終目標とする研究を開始した。Multi-slice CT を用いて非観血的に測定した coronary calcification score に対し, インスリン作用発現に必須な遺伝子群, および抗酸化作用を持つ遺伝子群との関連分析を行った。

III. 糖尿病の遺伝子・細胞治療に関する研究

骨髄細胞では発現せず膵内分泌細胞で発現する LacZ-transgenic rat の骨髄細胞を, STZ により障害された膵と糖尿病を持つ LacZ (−) のラットへ移植した。レシピエントの膵を調べたところ, 膵内分泌細胞が再生・由来するとされる膵導管上皮のマーカーCK19 とドナー由来のマーカーLacZ がともに発現する細胞を認めた。さらに骨髄由来の細胞による膵内分泌の再生促進の機序を検討しつつある。

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。同じエネルギーでも高糖質食よりは高一価不飽和脂肪食のほうがそれらの目的に適していることを明らかにした。また，主食の摂り方についてはglycemic index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 type2β受容体の特異的内因性リガンドであるウロコルチンII (UcnII) 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ァイルを作成し，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。

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」

I. 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。

II. 糖尿病の遺伝疫学的研究

日本人と日系米人における代謝を調節するPPAR遺伝子が栄養・生活習慣などと相互作用して糖代謝に影響を及ぼしていることをつきとめ，これに関する原著論文が欧文誌に受理された。

III. 糖尿病の遺伝子・細胞治療に関する研究

遺伝子・細胞治療に関する研究ではtissue engineeringの手法による細胞治療に関する欧文誌の総説論文を発表することができた。原著論文もさらに投稿中である。

IV. 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。

V. 内分泌学に関する研究

Ucn II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〔^{3}H〕-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。

VI. 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も，英文誌にまとめられた。レジスチンに関する研究，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

I. 原著論文

1) The DECODA Study Group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. Diabetes Care 2003; 26: 1770-80.

2) Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, Tajima N, Becker DJ, Orchard TJ. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: a report from the Allegheny County Registry. Am J Kidney Dis 2003; 42: 117-24.

3) Asao K, Sarti C, Forsen T, Hyttinen V, Nishimura R, Matsushima M, Reunanen A, Tuomilehto J, Tajima N; Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. Long-term mortality in nationwide cohorts of childhood-onset type 1 diabetes in Japan and Finland. Diabetes Care 2003; 26: 2037-42.

4) Kamiyama M, Utsunomiya K, Taniguchi K, Yokota T, Kurata H, Tajima N, Kondo K. Contribution of Rho A and Rho kinase to platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. J Atheroscler Thromb 2003; 10: 117-23.

5) Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME,Tojo K, Robbins CM, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C, Arnold A. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med 2003; 349: 1722-9.

6) Ikeda K, Tojo K, Tokudome G, Ohta M, Sugimoto K, Tamura T, Tajima N, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T. Cardiac expression of urocortin (Ucn) in diseased heart; preliminary results on possible involvement of Ucn in pathophysiology of cardiac diseases. Mol Cell Biochem 2003; 252: 25-32.

7) Shattuck TM, Kim TS, Costa J, Yandell DW, Imanishi Y, Palanisamy N, Gaz RD, Shoback D, Clark OH, Monchik JM, Wierman ME, Hollenberg A, Tojo K, Chaganti RSK, Arnold A. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59: 180-9.

8) Costa J, Shattuck TM, Imanishi Y, palanisamy N, Gaz RD, Shoback D, Clark OH, Monchik JM, Wierman ME, Hollenberg A, Tojo K, Chaganti RSK, Arnold A. Mutational analysis of connexin 26, connexin 30 and connexin 46 as candidate tumor suppressor genes in parathyroid carcinoma. J Endocr Genet 2003; 3: 57-62.

9) Ikeda K, Tojo K. Urocortin actions on the heart. Current Topics in Peptide & Protein Research 2003; 5: 131-4.

10) Ikeda K, Mizuguchi M, Yoshida H, Tojo K, Hizuka N, Tajima N, Hosoya T. Preclinical Cushing's syndrome associated with non-islet cell tumor hypoglycemia: an additional report. Intern Med 2003; 42: 1151-2.

11) Ikeda K, Mizuguchi M, Ebisawa T, Yoshida M, Uchida H, Okabe H, Sekita T, Tojo K, Tajima N, Hosoya T. Preclinical Cushing's syndrome presenting with isolated adrenocorticotropin (ACTH) deficiency-like manifestations and severe hypoalbuminemia without overt adrenal masses in a patient with Chilaiditi syndrome and mental retardation. Intern Med 2003; 42: 410-5.

12) 森本 智，根本昌実，加藤秀一，蔵田英明，宇都宮一典，田嶋尚子．糖尿病と Basedow 病に併発したいわゆるエコノミークラス症候群の1例．日内会誌 2003; 92: 120-2.

13) 栗山源慎，竹腰 進，東條克能，田嶋尚子，長村義之．正常ラット脳および下垂体における Cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide の免疫組織学的検討．ホルモンと臨 2003; 51(Suppl): 48-52.

14) 池田恵一，川村将弘，東條克能，田嶋尚子，中尾一和．心臓における Urocortin II の発現とその作用に関する検討．ACTH RELATED PEPTIDES 2003; 14: 15-9.

15) 范 揚文，東條克能，赤司俊彦，田嶋尚子，藤澤一朗．下垂体機能低下症ならびに糖尿病を合併した特発性ヘモクロマトーシスの一例．ホルモンと臨 2003; 51 (Suppl): 22-6.

16) 岡 瑞穂，赤司俊彦，宮田市郎，東條克能，田嶋尚子，巽 圭太．PIT 1遺伝子に新たな変異を認めた先天性 GH, PRL, TSH 欠損症の1例．ホルモンと臨 2003; 51(Suppl): 18-21.

17) 三留寛子，東條克能，斉藤隆俊，田嶋尚子．嗅覚障害に対するステロイド点鼻治療により続発性副腎皮質機能低下症をきたした一例．ホルモンと臨 2003; 51: 829-32.

18) 赤司俊彦，東條克能，田嶋尚子，神尾正巳．下垂体腺腫摘出後8ヶ月で急激に再発し，ACTH，コルチゾールの著明な変動を示したクッシング病の一例．ACTH RELATED PEPTIDES 2003; 14: 231-7.

19) 赤司俊彦，東條克能，范　揚文，斉藤隆俊，田嶋尚子，神尾正巳．ACTH の周期性異常分泌を認めた，原発巣不明の異所性ACTH症候群の一例．ACTH RELATED PEPTIDES 2003；14：69-74.

20) 海老澤高憲，吉原理恵，西川哲男，笹野公伸，東條克能，田嶋尚子．非虚血性心不全を合併し，両側副腎摘出後に心機能の著明な改善を認めた AIMAH によるクッシング症候群の一例．ACTH RELATED PEPTIDES 2003；14：155-62.

21) 田嶋尚子，松島雅人，松岡健平，河盛隆造，岩本安彦，赤沼安夫，東京糖尿病合併症研究会．首都圏糖尿病患者における糖尿病性神経障害の実態調査．糖尿病 2003；46：301-10.

II. 総　説

1) Sasaki T, Fujimoto K, Sakai K, Nemoto M, Nakai N, Tajima N. Gene and cell-based therapy for diabetes mellitus: Endocrine Gene Therapeutics. Endocr Pathol 2003；14(2)：141-4.

2) 佐々木敬．インスリン分泌細胞の移植 Cell therapy for insulin secretion. 最新医 2003；52(12)：3275-6.

3) 田嶋尚子．軽症糖尿病－治療から予防への発想転換－．東京内科医会誌 2003；19：63-8.

4) 西村理明，田嶋尚子．糖尿病の頻度とその変遷．日医師会誌 2003；130：S30-1.

5) 西村理明，田嶋尚子．小児糖尿病の管理の現況と問題点　その治療内容の現状と患児のより良い予後のために何をすべきか．医のあゆみ 2003；207：763-8.

6) 宇都宮一典．専門医からみた糖尿病合併高血圧症の治療．Nikkei Medical 2003；9：61-4.

7) 宇都宮一典．糖尿病性合併症抑制の観点から　脳・心・腎シンポジウム東京．Med Tribune 2003；36(47)：29-3.

8) 宇都宮一典．糖尿病性腎症．血栓と循環 2003；11：34-7.

9) 横田太持，宇都宮一典．尿中Ⅳ型コラーゲンの測定について．内科診療 Q&A 2003；181：1052-3.

III. 学会発表

1) Utsunomiya K, Kamiyama M, Taniguchi K, Yokota T, Kurata H. Differential activation of small G proteins in the vascular smooth muscle cells exposed to oxidized LDL. The 63th Scientific Sessions of American Diabetes Association. New Orleans, June. [Diabetes 2003；52(Suppl 1)：A181]

2) Uehara K, Utsunomiya K, Yoshiwara R, Taniguchi K, Kurata H, Matsushima M, Tajima N. The simple method of estimating protein intake in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy in daily clinical practice. The 63th Scientific Sessions of American Diabetes Association. New Orleans, June. [Diabetes 2003；52(Suppl 1)：A387]

3) Nishimura R, Sano H, Asao K, Tajima N, DERI mortality study group. Is pubertal onset a risk factor for advanced microangiopathy in type 1 diabetes in Japan? 9th meeting international Diabetes Epidemiology Group & 38th meeting European Diabetes Epidemiology Group (IDEG-EDEG). Tours, Aug. [Diabetes Metab 2003；5S14]

4) Sano H, Nishimura R, Matsudaira T, Kanda A, Kawaguchi T, Tajima N. Association between serum adipocytokines and obesity in Japanese children—a report from the population-based study—. 9th meeting international Diabetes Epidemiology Group & 38th meeting European Diabetes Epidemiology Group (IDEG-EDEG). Tours, Aug. [Diabetes Metab 2003；5S14]

5) Yokota K, Kato M, Ii H, Shiraishi M, Hayakawa T, Kikuta T, Lister F, Akiyama, Kageyama S, Tajima N. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. The 10th International Magnesium Symposium. Cairns, Sept.

6) 片上秀喜，米川忠人，山口秀樹，東條克能，橋田誠一．ヒト下垂体転写因子異常症における GH 産生細胞群の同定．第100回日本内科学会総会．福岡，4月．

7) 宇都宮一典．(シンポジウム：卒後臨床研修を考える)内科からみた後期研修制度．第1348回成医会例会．東京，2月．

8) 三留寛子，栗山源慎，東條克能，田嶋尚子，神尾正巳，山崎道生，寺本　明，長村義之．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14回日本性機能学会東部総会．東京，2月．

9) 宇都宮一典，佐野浩斎，谷口幹太，横田太持，蔵田英明，田嶋尚子，福田国彦他．糖尿病性腎症における冠動脈石灰化指数の検討．第18回糖尿病合併症学会．京都，10月．

10) 岡瑞穂，吉村　弘，千野敏子，清水妙子，石川直文，東條克能，浜田昇，伊藤公一，田嶋尚子．妊娠可能年齢のバセドウ病患者における RI 治療後の TRAb の推移．第46回日本甲状腺学会．名古屋，11月．

11) 神山真澄，宇都宮一典，谷口幹太，横田太持，寺島正浩，蔵田英明，田嶋尚子．酸化 LDL による腎メサンギウム細胞の増殖機転の検討．第46回日本糖尿病学会年次学術総会．富山，5月．

12) 宇都宮一典，佐野浩斎，田嶋尚子，福田国彦．2型糖尿病患者の冠動脈石灰化指数と糖尿病性腎症の進展との関連についての検討．第46回日本糖尿病学会年次学術総会．富山，5月．

13) 上原　好，宇都宮一典，蒲池桂子，谷口幹太，寺島正浩，横田太持，蔵田英明，田嶋尚子，松島雅人．糖尿病性腎症における蛋白摂取量の簡易指標の検討．第46回日本糖尿病学会年次学術総会．富山，5月．

14) 佐々木敬．1型糖尿病におけるインスリン療法．第46回日本糖尿病学会年次学術総会．富山，5月．

15) 根本昌実，佐々木敬，中井　望，藤本　啓，酒井亨子，山前浩一郎，田嶋尚子，衛藤義勝．骨髄細胞を用いたラット膵内分泌細胞の *in vivo* 再生．第46回日本糖尿病学会年次学術総会．富山，5月．

16) 坂本敬子，寺島正浩，鶴岡　明，佐々木敬，坂本要一，高田和史，香取登久江，松島保久．糖尿病病診療連携の活性を目的とした臨床研究「東葛クリニカルスタディー」．第46回日本糖尿病学会年次学術総会．富山，5月．

17) 赤司俊彦，東條克能，井坂　剛，神尾正巳，田嶋尚子．クリニカルアワー4　興味ある症例－特異な臨床像を呈したCushing病(1)：Hardyの手術8ヶ月後に再発し異常な血中ACTH，コルチゾールの日内変動を確認しえたクッシング病の一例．第76回日本内分泌学会総会．横浜，6月．

18) 坂本昌也，東口治広，鄭　雲増，長谷川洋，東條克能，小室一成．ホットトッピクス9：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の心不全に対する効果．第76回日本内分泌学会総会．横浜，6月．

19) 海老澤高憲，長尾久美，久富　寿，東條克能，田嶋尚子．cDNAマクロアレイを用いた副腎腫瘍の新規確定診断法．第76回日本内分泌学会総会．横浜，6月．

20) 栗山源慎，東條克能，田嶋尚子，竹腰　進，長村義之，中井義勝．正常ラット下垂体前葉におけるCART peptideの検討．第76回日本内分泌学会総会．横浜，6月．

21) 坂本昌也，南野　徹，東口治広，佐野雅則，原田睦男，長谷川洋，赤澤　宏，東條克能，田嶋尚子，小室一成．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の心不全に対する効果．第7回日本心血管内分泌代謝学会．札幌，11月．

IV．著　書

1) 田嶋尚子．DPS, DPP, The Stop NIDDMから学ぶ．岡　芳知，谷澤幸生．糖尿病学2003．東京：診断と治療社，2003. p. 104-13.

2) 田嶋尚子．青年の糖尿病（2型糖尿病）．(社) 日本糖尿病協会．よくわかる糖尿病生活セミナー：食事と飲み薬で治療している方々のために．東京：日本医学出版，2003. p. 107-9.

3) 西村理明，田嶋尚子．糖尿病の予防．河盛隆造，岩本安彦編．糖尿病　最新の治療2004-2006．東京：南江堂，2004. p. 281-4.

4) 宇都宮一典．糖尿病性腎症の包括的治療．河盛隆造編．糖尿病診療のコツと落とし穴．東京：中山書店，2003. p. 134-5.

5) 宇都宮一典．糖尿病性腎症における蛋白制限食の有用性．富野康日己，秋葉　隆編．EBM腎臓病の治療．東京：中外医学社，2003. p. 241-8.

V．その他

1) 田嶋尚子．糖尿病と生活指導　子どもの糖尿病と食生活．クリニシアン2003；50：104-10.

2) 田嶋尚子．特集　糖尿病合併症と血栓　特集によせて．血栓と循環2003；11：91.

3) 田嶋尚子．実践！食後血糖管理④　ヒトインスリン混合製剤と超速効型インスリン製剤を組み合わせたインスリン療法．プラクティス2003；20：380-3.

4) 宇都宮一典．糖尿病性腎症の食品交換表第2版．Diabetes J 2003；31：31-3.

5) 田嶋尚子．メトホルミン・ルネッサンスをめぐってインスリン抵抗性の増加にともないわが国でも重要な糖尿病治療薬に．Nikkei Medical 2003；100-2.

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，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：増岡　秀一　　血液病学，化学療法
講　師：土橋　史明　　血液病学，癌化学療法

研　究　概　要

I. 造血器悪性腫瘍に対する臨床研究

1. 急性骨髄性白血病（AML）：65歳未満の成人未治療を対象に日本成人白血病研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group：JALSG）のJALSG AML201治療研究に慈恵4グループで参加している。従来のDouble-7療法で再発または難治性のAMLに対しては，再度寛解導入をはかり同種造血幹細胞移植を積極的に行う治療研究を継続している。さらに，65歳以上の高齢者AMLに対しては年齢を考慮したAged Double-7療法を継続している。また新規の抗腫瘍剤開発研究として，抗CD33モノクローナル抗体に抗がん剤を結合した分子標的薬剤mylotargの治験に参加し，対象となる再発・難治AMLの治療を行っている。（新橋グループ）

2. 急性リンパ性白血病（ALL）：JALSG ALL202治療研究に青戸グループと共に参加し，寛解導入例については速やかに同種造血幹細胞移植を行っている。予後不良なPh染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph＋ALL）の治療には，BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤imatinib mesylate併用化学療法であるJALSG Ph＋ALL202治療研究に参加し，3例が登録され全例で完全寛解を得て，うち2例には同種造血幹細胞移植が施行され良好な成績が得られている。（新橋グループ）

3. 慢性骨髄性白血病（CML）：未治療慢性期例を対象にJALSG CML-202治療研究のほか，imatinib mesylateの臨床第III相試験に参加して治療を行っている。さらに，本プロトコールに登録された症例のcDNAマイクロアレイを用いた遺伝子の網羅的研究および塩基置換の網羅的解析を多施設共同研究の一環として行っている。（新橋グループ）

4. 骨髄異形成症候群（MDS）：未治療および国際予後因子で合計1点以上の予後不良例を対象に当科独自の併用化学療法（VEGA療法）を臨床第II相試験として行っている。また，HLA一致同胞ドナーを有する高齢者MDS症例に対しては骨髄非破壊的移植療法を現在施行している。（新橋グループ）

5. 悪性リンパ腫：未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫については日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）のJCOG 0203-MF治療研究に狛江グループと共に参加している。再発・難治性B細胞リンパ腫に対しては抗CD20モノクローナル抗体（rituximab）併用EPOCH療法（R-EPOCH）の臨床第II相試験を施行している。（新橋グループ）

6. 多発性骨髄腫（MM）：JALSG MM-200治療研究に参加している。再発・難治性MMに対しては，thalidomide＋dexamethasone併用療法をパイロット治療研究として施行している。（新橋グループ）

7. B細胞性慢性リンパ性白血病（CLL）の免疫グロブリンVHの体細胞変異：Bリンパ球の成長過程において胚中心の通過は重要である。CLLの腫瘍化は一様ではないといわれているが，CLLの腫瘍化がどの段階で起こるのかを胚中心通過の前後で確認し，予後との関連を研究している。現在，予定症例の半数につき解析した。（青戸グループ）

8. MDS-RA患者に対する免疫抑制療法の有効性予知に関する研究：MDS-RAの治療にはシクロスポリンが有効であるが，HLA-DRタイプ判定が免疫抑制療法の有効性予知に有用であるか否かを現在検討している。（青戸グループ）

9. JCOG多施設共同研究への参加：リンパ腫グループ班員施設として未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対するRituximab＋[standard CHOP] vs [bi-weekly CHOP]の第II/III相ランダム化比較試験（JCOG 0203），および多発性骨髄腫に対する寛解導入療法患者を対象としたインターフェロンα，副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン）による維持療法の第III相ランダム化比較試験（JCOG 0112）に参加している。また，未治療限局期鼻T/NKリンパ腫に対する放射線治療とDeVIC同時併用療法の第I/II相試験が開始された。（狛江グループ）

10. 血球貪食症候群（HPS）を併発し，診断に苦慮したB細胞リンパ腫：敗血症による血球貪食症候群（HPS）の1年後に再びHPSを呈し，診断に苦慮したB細胞リンパ腫を報告した。診断にあたって末梢血の染色体分析が有用であった。（狛江グループ）

11. 急性非リンパ性白血病の治療成績の向上に関する検討：抗癌剤による抗白血病効果を高める目

的でハイリスクAML，AML-M3，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根絶することにより当施設での30例のAML-M3症例では無病生存率85.9%（観察期間11年）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できる。（柏グループ）

12. 高齢者MDSに対する骨髄非破壊的造血幹細胞移植の検討：現在60歳以上の高齢者造血器悪性腫瘍患者が増加している。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症例により適宜選択している。（柏グループ）

II. 基礎研究

1. ドナーT細胞に誘導されるGVHD発症機序の解明：同種造血幹細胞移植において認められるGVHDの発症にドナー由来T細胞が果している役割を解明し，治療への応用を検討している。（新橋グループ）

2. 白血病細胞の形質とその遺伝子プロファイルの関連に関する研究：急性白血病患者の初診時，治療経過中，再発時の白血病細胞がどのような遺伝子変化を起こしているかを，cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に解析し検討している。（新橋グループ）

3. プロテアソーム阻害剤により蓄積する新規標的蛋白質の同定（多発性骨髄腫による検討）：多発性骨髄腫の新たな抗腫瘍剤としてプロテアソーム阻害剤が有望視されている。この薬剤の作用機序の解明を分子レベルで検討している。（新橋グループ）

4. t（11；20）転座におけるNUP98/TOP1キメラ遺伝子の解析：AML症例にみられたt（11；20）転座において作られるNUP98/TOP1キメラ遺伝子の切断点を解析するとともに，reciprocal TOP1/NUP98キメラ遺伝子の新たな存在を確認した。（青戸グループ）

5. STI571の作用機序：STI571グリベックはチロシンキナーゼ阻害剤で，bcr-ablキメラ蛋白からのシグナル伝達を阻害する。しかしそのシグナルに関しては不明の点も多く，細胞周期関連遺伝子やMAP kinaseの関与につき検討した。（青戸グループ）

6. c-Mycによるp21の転写調節：高濃度エトポシド（200 μM）に曝露したMycトランスフェクタントK562細胞（Myc-K）は24時間で多くの細胞死が誘導される。Myc-KではP21は誘導されなかったが，p21はc-Mycにより転写が調節されており，エトポシド投与によりc-Mycが抑制され，その結果p21の発現と蛋白量が増量することが判明した。（狛江グループ）

7. 同種造血幹細胞移植における移植関連血栓性微小血管障害（TMA）の発症機序に関する検討：移植関連TMAは致死的な予後不良の合併症であり，早期診断・早期治療が必須である。重度の感染症を契機に発症することから過度のサイトカインの関与が示唆される。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附属病院で常に150床以上を有している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新橋グループを中心に4グループがJALSGに参加するなど，多施設共同研究がJCOGを含め現在8プロトコール同時進行している状況である。

再発難治性症例あるいは高齢者造血器悪性腫瘍例については独自の治療プロトコールが必要であり，新橋グループのAged Double-7療法，VEGA療法，柏グループのG-CSFプライミング療法などの試みが実施されておる。またMMに対するthalidomide療法は3グループで行なわれているが，今後は4機関共通のプロトコールとして実施し，症例の蓄積を図ることが必要であろう。

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なわれており，その臨床成績も本邦で特筆すべき域に達している。移植に関する臨床研究とし注目されるのは高齢者MDSなどを対象とした骨髄非破壊的造血幹細胞移植であるが，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。

基礎研究では新橋グループの白血病細胞の形質および遺伝子プロファイルをcDNAマイクロアレイ

を用いての網羅的解析，青戸グループのt(11;20)転座におけるNUP98/TOP1キメラ遺伝子の解析，狛江グループのエトポシドによるアポトーシス誘導に関する，Mycトランスフェクタント K562細胞を用いたc-Mycによるp21の転写調節機序の解析，柏グループの移植関連血栓性微小血管障害の発症機序に関する検討など，臨床に基づいた独創的基礎研究が展開されており，今後のさらなる進展が期待される。

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，刺激しあって融和し，さらに150床という日本有数の血液疾患病床を共有して，今後さらなる発展を遂げるものと確信している。

研究業績

I. 原著論文

1) Ichiba T, Teshima T, Kuick R, Misek DE, Liu C, Takada Y, Maeda Y, Reddy P, Williams DL, Hanash SM, Ferrara JL. Early changes in gene expression profiles of hepatic GVHD uncovered by oligonucleotide microarrays. Blood 2003; 102 (2): 763-71.

2) Iwase S, Akiyama N, Sekikawa T, Saito S, Arakawa Y, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Both NUP98/TOP1 and TOP1/NUP98 transcripts are detected in a de novo AML with t (11; 20) (p15; q11). Genes Chromosomes Cancer 2003; 38: 102-5.

3) Kaito K, Otsubo H, Ogasawara Y, Kimura H, Kurihara E, Koike M, Aiso M, Kobayashi M. Serum soluble interleukin-2 receptor in eosinophilia. Acta Haematol 2003; 109: 23-8.

4) Kaito K, Otsbo H, Ogasaawara Y, Shimada T, Usui N, Kobayashi M. Adhesion molecule expression by bone marrow CD 34-positive stem cells in aplastic anemia before and after immunosuppressive therapy. Clin Lab Haematol 2003; 25: 393-6.

5) Kaito K, Otsubo H, Takei Y, Usui N, Kobayashi M. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine for prolonged marrow failure after hemophagocytic syndrome. Ann Hematol 2003; 82: 699-701.

6) Kaito K, Otsubo H, Usui N, Kobayashi M. Secondary polycythemia as a paraneoplastic syndrome of testicular seminoma. Ann Hematol 2004; 83(1): 55-7.

7) Katayama T, Kamiya M, Hoshino S, Masuoka H, Nishiwaki K, Sano K, Hagino T, Kobayashi M. Fatal septic shock and rhabdomyolysis following transfusion of platelet concentrates contaminated with Streptococcus pneumoniae in Japan. Blood Transfus 2003; 4: 400-7.

8) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Furukawa Y, Kano Y, 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.

9) Mineishi S, Kanda Y, Saito T, Nakai K, Makimoto A, Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Tobinai K, Takaue Y. Impact of graft-versus-host disease in reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for patients with haematological malignancies. Br J Haematol 2003; 121(2): 296-303.

10) Nakai K, Mineishi S, Kami M, Saito T, Hori A, Kojima R, Imataki O, Hamaki T, Yoshihara S, Ohnishi M, Kim SW, Ando T, Fumitoh A, Kanda Y, Makimoto A, Tanosaki R, Kanai S, Heike Y, Ohnishi T, Kawano Y, Wakasugi H, Takaue Y. Antithymocyte globulin affects the occurrence after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstitution. Transplantation 2003; 75 (12): 2135-44.

11) Okawa Y, Takada K, Minami J, Aoki K, Shibayama H, Ohkawa K. Purification of N-terminally truncated histone H2A-monoubiquitin conjugates from leukemic cell nuclei: probable proteolytic products of ubiquitinated H2A. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35(11): 1588-600.

13) Saito T, Kanda Y, Nakai K, Kim SW, Arima F, Kami M, Tanosaki R, Tobinai K, Wakasugi H, Heike Y, Mineishi S, Takaue Y. Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with cladribine, busulfan, and anti-thymocyte globulin: serial comparison with conventional myeloablative transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 32: 601-8.

14) Yano S, Ghosh P, Kusaba H, Buchholz M, Longo DL. Effect of promoter methylation on the regulation of IFN-gamma gene during *in vitro* differentiation of human peripheral blood T cells into a Th2 population. J Immunol 2003; 171: 2150-6.

15) Sugimori C, Kaito K, Nakao S. Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairly cell leukemia mimicking aplastic anemia : two case reports. Int J Hematol 2003 ; 77 : 391-4.
16) Saito T, Asai O, Usui N. Infectious complications after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation compared with bone marrow transplantation. Jikeikai Med J 2003 ; 50 : 115-24.
17) Niiya M, Fujise K, Suzuki K, Kasuga Y, Naito Y, Kobayashi M, Hoshina S, Kono M, Machida K. Detection of hepatitis B and G virus genomes in sera from patrients with acute non-A, non-B, non-C hepatitis. Jikeikai Med J 2003 ; 50(3) : 109-13.
18) 大坪寛子，浅井　治，長田広司，星　順隆．貯血式自己血採血における未熟網赤血球分画の有用性．自己輸血 2003 ; 16(1) : 6-12.
19) 古谷伸之，吉田　博，多田紀夫，小林正之．問題基盤型内科臨床実習（プレ・クラークシップ）の試み．医教育 2004 ; 35(1) : 57-63.

II. 総　説

1) 薄井紀子．造血器腫瘍—慢性骨髄性白血病の新たな治療戦略—．臨病理 2004 ; 52 : 136-144.
2) 薄井紀子．自家造血幹細胞移植．内科 2003 ; 91(6) : 1359-60.
3) 薄井紀子．Burkitt リンパ腫．内科 2003 ; 91(6) : 1361-2.
4) 薄井紀子．Imatinib mesylate.　内科 2003 ; 91(6) : 1388-9.
5) 薄井紀子．慢性骨髄性白血病に対する分子標的治療．医のあゆみ 2004 ; 208(5) : 251-8.
6) 薄井紀子．未治療慢性期慢性骨髄性白血病に対する Imatinib Mesylate vs インターフェロン＋Ara-C のランダム化第 II 相比較試験．血腫瘍 2003 ; 46(1) : 1-9.
7) 関口直宏，小林幸夫(国立がんセンター)．低悪性度非ホジキンリンパ腫—rituximab 導入による変化—．Med Pract 2003 ; 20 : 1217-21.

III. 学会発表

1) Yano S, Usui N, Asai O, Dobashi N, Sugiyama K, Saito T, Sekiguchi N, Yahagi Y, Ogasawara Y, Kobayashi M. Long-term follow up of high-dose therapy (drug-only program) followed by autologous stem cell transplantation for aggressive non-hodgkin's lymphomas.American Society of Clinical Oncology, 40th Annual Meeting. New Orleans, June. [ASCO 2003 ; 22 : 612a]
2) Usui N, Asai O, Ken Kaito, Dobashi N, Yano S, Ichiba T, Yakei Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Okawa Y, Ohtsubo H, Hagino T, Maki N, Kobayashi M. Imaitinib messylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia-practical management in a single institute. American Society of Hematology, 46th Annual Meeting. San Diego, Dec. [Blood 2003 ; 102 : 315b]
3) Yano S, Sekiguchi N, Asai O, Dobashi N, Sugiyama K, Saito T, Yahagi Y, Osawa H, Okawa Y, Kasama K, Hisatomi M, Ueda K, Hoshi Y, Usui N, Kobayashi M. The role of salvage therapy post autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. American Society of Hematology, 46th Annual Meeting. San Diego, Dec. [Blood 2003 ; 102 : 483b]
4) Okawa Y, Usui N, Asai O, Dobashi N, Yano S, Ichiba T, Takei Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Hagino T, Kobayashi M. Clinical approach to three cases with intravascular large B cell lymphoma. American Society of Hematology, 46th Annual Meeting. San Diego, Dec. [Blood 2003 ; 102 : 285b]
5) Sekiguchi N, Kobayashi Y, Yokota Y, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai Y. Involvement of bcl-6 instead of bcl-2 gene detected by FISH analysis among cases of follicular lymphoma with faint CD10 and/or bcl-2 immunohistochemical staining. American Society of Hematology, 46th Annual Meeting. San Diego, Dec. [Blood 2003 ; 102 : 888a]
6) 薄井紀子，浅井　治，海渡　健，杉山勝紀，矢野真吾，丸山　大，大澤　浩，矢萩裕一，大坪寛子，牧　信子，土橋史明，小林　直，小林正之．慢性骨髄性白血病に対する Imatinib の治療—当科 31 症例の検討—．第 65 回日本血液学会総会．第 45 回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8 月．
7) 土橋史明，薄井紀子，矢野真吾，武井　豊，高原　忍，小笠原洋治，齋籐　健，市場　保，大川　豊，萩野剛史，相羽恵介，浅井　治，小林正之．再発，治療抵抗性非ホジキンリンパ腫に対する EPOCH-R 療法の試み．第 65 回日本血液学会総会．第 45 回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8 月．
8) 武井　豊，薄井紀子，土橋史明，岸　竜也，宇野真二，高原　忍，小笠原洋治，大川　豊，相羽恵介，海渡　健，浅井　治，小林正之．急性進行性外層性網膜壊死を発症した非ホジキンリンパ腫．第 65 回日本血液学会総会．第 45 回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8 月．
9) 市場　保，豊島崇徳，Kuick R, Misek DE, Liu C,

高田雄一郎，前田嘉信，Reddy P, Williams DE, Hanash SM, Ferrara JL. マイクロアレーを用いた肝GVHD発生機構の解析．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8月．

10) 大川 豊，薄井紀子，浅井 治，矢野真吾，市場 保，杉山勝紀，齋藤 健，矢萩裕一，丸山 大，海渡 健，土橋史明，小林正之．非血縁者間骨髄移植後早期に生着に伴うcapillary leak syndromeを発症した急性リンパ性白血病の一例．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8月．

11) 萩野剛史，矢野真吾，浅井 治，市場 保，武井 豊，杉山勝紀，高原 忍，齋藤 健，大川 豊，土橋史明，海渡 健，薄井紀子，小林正之．腫瘍崩壊症候群に伴う白血球断片化により白血球数，血小板数の偽性高値を示した急性リンパ性白血病．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8月．

12) 永崎栄次郎，八田善弘，三嶋裕子，照井康仁，高橋俊二，薄井紀子，畠 清彦．中枢神経浸潤を来たした顆粒球肉腫の一例．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8月．

13) 岩瀬さつき，関川哲明，荒川泰弘，山田順子，山田尚，小林正之．NUP98/TOP1およびTOP1/NUP98療法のキメラを検出したt（11；20）（p15；q11）のde novo AML第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8月．

14) 山田順子，福味禎子，岩瀬さつき，山田 尚．白血病細胞K562でのエトポシド投与後のP21WAF1Ciplの発現上昇はc-mycの低下に依る．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8月．［臨血液 2003；44：235］

15) 福味禎子，笠間絹代，野里明代，島田 貴，溝呂木ふみ，小林正之．敗血症による血球貪食症候群（HPS）の1年後に再びHPSを呈して発症したB細胞リンパ腫の1例第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，8月．［臨血液 2003；44：395］

16) 片山俊夫，増岡秀一，西脇嘉一，佐野公司，丸山 大，小林正之．Sweet病，間質性肺炎を併発した低形成性骨髄異形成症候群trisomy 8の2症例第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，9月．

17) 増岡秀一，萩野剛史，佐野公司，西脇嘉一，片山俊夫，小林正之．完全寛解にmonosomy7をともなったmyelodysplasia, AMLを合併した後に再発したALL．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，9月．

18) 西脇嘉一，佐野公司，丸山 大，増岡秀一，片山俊夫，小林正之．移植関連thrombotic microangiopathyに関する検討．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，9月．

19) 佐野公司，西脇嘉一，丸山 大，増岡秀一，片山俊夫，小林正之．レチノイン酸症候群後に細血管障害性溶血性貧血とネフローゼ症候群を併発した急性前骨髄球性白血病の1例．第65回日本血液学会総会．第45回日本臨床血液学会総会（同時開催）．大阪，9月．

20) 丸山 大，西脇嘉一，佐野公司，増岡秀一，片山俊夫，小林正之．骨髄非破壊的前処置としてTBI（4Gy）＋Fludarabine＋Busulfanを用いて非血縁者間骨髄移植を施行したmyeloid malignancyの2例．第26回日本造血細胞移植学会総会．横浜，12月．

IV. 著 書

1) 小林正之．再生不良性貧血，脾機能亢進症．日本検査血液学会編．スタンダード検査血液学．東京：医歯薬出版，2003. p. 222-6.

2) 小林正之．進行期におけるCHOP療法と第二・第三世代化学療法の比較検討とその成績．堀田知光．B細胞非ホジキンリンパ腫治療のストラテジー．東京：先端医学社，2003. p. 12-9.

3) 薄井紀子．未治療，再発予後不良例に対するリツキシマブ＋dose-adjusted EPOCH療法．堀田知光編．B細胞非ホジキンリンパ腫治療のストラテジー．東京：先端医学社，2003. p. 48-55.

4) 溝呂木ふみ，平本 淳．ウイルス肝炎合併の悪性リンパ腫．永野 允編．内科診療Q&A. 第38号．名古屋：六法出版，2004. p. 336-7.

5) 片山俊夫，小林正之．MGUSに対する治療の考え方．永野 允編．内科診療Q&A. 第38号．名古屋：六法出版，2004. p. 352-3.

V. その他

1) 片山俊夫，神谷昌弓，保科定頼，増岡秀一，西脇嘉一，佐野公司，萩野剛史，小林正之．肺炎球菌に汚染された血小板濃厚液の輸血直後に発症した敗血症性ショックと横紋筋融解症の致命的合併例．臨血液 2003 44(6)：381-5.

2) 杉山勝紀，薄井紀子，浅井 治，齋藤 健，矢野真吾，大川 豊，高原 忍，武井 豊，宇野真二，土橋史明，小林正之．高用量imatinib mesylate治療により細胞遺伝学的寛解後，同種造血幹細胞移植を施行した急性期慢性骨髄性白血病．臨血液 2003 44(6)：386-90.

3) 丸山 大，西脇嘉一，佐野公司，増岡秀一，横山洋紀，萩野剛史，片山俊夫，小林正之．免疫抑制療法および血漿交換療法が奏功した後天性血友病Aの1症例．日内会誌 2003 92(8)：1537-9.

4) 武井 豊，薄井紀子，萩野剛史，大川 豊，杉山勝

紀，宇野真二，土橋史明，小林正之．大量 methotrexate 療法で薬剤起因性肺臓炎を発症した中枢神経原発悪性リンパ腫．日化療会誌 2003 51(12)：758-61.
5) 武井 豊，薄井紀子，土橋史明，萩野剛史，大川 豊，高原 忍，浅井 治，小林正之．進行性網膜外層壊死を発症した悪性リンパ腫．臨血液 2004 45(3)：250-1.

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：竹田 宏 呼吸器病学
講 師：青木 薫 呼吸器病学
講 師：古田島 太 呼吸器病学

研 究 概 要

I. 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. 切除不能非小細胞肺癌に於ける化学療法（Carboplatin：CBDCA＋Paclitaxel：TXL）と gefinitib 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 gefinitib を開始）およびB群 Carboplatin：CBDCA＋Paclitaxel：TXL を 4 コース施行後 progressive disease となってから gefinitib を開始）に無作為に割り付け，その生存率の比較を行う。

III. 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こ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。

IV. 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・タイトレイ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。

V. 肺癌細胞株における細胞増殖速度とTATA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA発現量の相関に関する研究

TATA binding protein（TBP）は普遍的な転写因子，PCNA（proliferating cell nuclear antigen）とKi-67は細胞増殖のマーカーとして知られている。TBPは正常細胞に比べて，癌細胞で過剰発現しており，成人の肺に比べて胎児の肺では発現量が多いことは報告されている。肺癌細胞株において，TBP，PCNA，Ki-67のmRNA発現量と細胞増殖速度の相関の有無を検討している。方法としては，肺癌細胞株6株（SBC-3, SBC-5, A-549, HS-24, NCI-H226，NCI-H441）および不死化した胎児の肺上皮細胞株1株（L-132）を用い，それらのdoubling timeとTBP，PCNA，Ki-67 mRNA発現量の相関を解析するものである。なお，mRNA発現量はquantitative real time PCRにより測定し，ヒト成人および胎児肺のtotal RNA（BD Biosciences）を用い，それぞれのTBP，PCNA，Ki-67 mRNAの発現量についても同様に検討している。

VI. 既治療例小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシンの第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，塩酸アムルビ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相試験をおこなう。現在2例がエントリーしている。

VII. 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。

VIII. 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ビ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ビ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な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。

IX. 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。

X. 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。

XI. 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。

XII. 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. 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

発現される遺伝子群を検討中である。

II. 切除不能非小細胞肺癌に於ける化学療法（Carboplatin：CBDCA＋Paclitaxel：TXL）とgefinitib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。

III. 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。

IV. 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。

V. 肺癌細胞株における細胞増殖速度と TATA binding protein, PCNA, Ki-67 mRNA 発現量の相関に関する研究

TBP，PCNA，Ki-67 の mRNA 発現量は細胞増殖速度と相関する傾向がみられた。特に，TBP については有意な相関関係を認めた。

VI. 既治療例小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシンの第 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. 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。

VIII. 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ビシンの抗腫瘍効果の検討

検証実験が進行中である。

IX. 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。

X. 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。

XI. 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。

XII. 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に対する影響因子を回避することにより精度が向上した。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 佐藤哲夫. 肺炎における LVFX200 mg1 日 2 回投与の経験. 日化療会誌 2003 ; 51(11) : 711-3.

2) 清水久裕，川名明彦.【SARS への対応】SARS の臨床. 日胸臨 2003 ; 62(9) : 782-90.

3) 戸崎光宏，鈴木正章，竹田 宏，田井久量，朝倉 潤，三好 勲，加藤弘之，福永眞治，成尾孝一郎，福田 安. 孤立性肺病変における 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—. 日医放会誌 2004 ; 64 : 13-21.

3) 青木 薫. レチノイン酸と肺の再生治療. 日臨 2003 ; 61(12) : 2220-2.

II. 総 説

1) 清水久裕，小林信之，工藤宏一郎(国立国際医療センター).【好酸球性肺炎をめぐって】好酸球性肺炎の鑑別診断. 呼吸器科 2003 ; 3(4) : 310-6.

III. 学会発表

1) 原 弘道(国立療養所東京病院). 当院における若年性肺癌症例の検討. 第 44 回肺癌学会総会. 東京，11 月.

2) 望月太一，木下 陽，井上 寧，古田島太，佐藤哲夫，田井久量，山寺 亘，伊藤 洋，林田健一，千葉幸子，田辺晴康，森脇宏人，千葉伸太郎，八木朝子[1]，太田正治[1]([1]太田総合病院). 睡眠時無呼吸症候群の患者背景(包括的睡眠障害センターとの比較). 第 44 回日本呼吸器学会総会. 東京，3 月.[日呼吸会誌 2004 ; 42(増刊) : 89]

3) 皆川俊介，山崎亜加里，木下 陽，木村 啓，柳沼樹宏，望月太一，古田島太，佐藤哲夫，都築 閲[1]，吉澤篤人[1]，小林信之[1]，工藤宏一郎[1]([1]国立国際医療センター). 青塚新一，岡 輝明(関東中央病院). シエーグレン症候群に伴う肺嚢胞性陰影 6 例の検討. 第 44 回日本呼吸器学会総会. 東京，3 月.[日呼吸会誌 2004 ; 42(増刊) : 173]

4) 岡野恵里香，望月太一，小野寺玲利，田中寿一，坂本 晋，井上 寧，古田島太，佐藤哲夫，田井久量，小峯多雅，河上牧夫. 縦隔原発の混合型胚細胞性腫瘍の一例. 第 150 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京，7 月.

5) 井上 寧，望月太一，古田島太，木村 啓，橋本希代子，佐藤哲夫，田井久量. ANCA 陽性血管炎を合併したびまん性汎細気管支炎の一例. 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜，5 月.

6) 村上恭子[1]，石井孝司[1]，吉崎佐矢香[1]，井上 寧[1]，小俣和彦[1]，SuSuHmwe[1]，相崎英樹[1]，鈴木哲朗[1]，宮村達男[1]([1]国立感染症研究所). 三次元培養細胞を用いた感染 HCV クローンの経時的変化の解析. 第 51 回日本ウィルス学会学術集会総会. 京都，10 月.

7) Murakami K[1], Inoue Y[1], Ishii K[1], Yoshizaki S[1], Suzuki T[1], Miyamura T[1] ([1]National institute of infectious disease). Dynamics of HCV replication in the three-dimensional radial flow bioreactor system. 10th International Meetings on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Dec.

8) Satou T, Kotajima F, Kawabata Y[1], Takayanagi N[1], Sakai F[1], Ogura T[1], Goto T[1], Hachiyama T[1], Fukuda Y[1] ([1]Other Institution). Clinical and Pathological Findings of Multiple

Cystic Lesions Seen in the Lung Including Sjögren Syndrome American Thoracic Society International Conference. Seattle, May.

9) 石川威夫，北村英也，高久洋太郎，内田和宏，望月太一，佐藤哲夫，田井久量，斉藤祐二，佐藤修二，岡　輝明(関東中央病院)．VATS にて診断し得た MDS に伴う肺病変の一例．第 156 回日本呼吸器学会関東地方会．東京，9 月．

10) 山崎亜加里，木下　陽，井上　寧，内田和宏，望月太一，佐藤哲夫，田井久量，秋葉直志，岡　輝明(関東中央病院)，本間　栄(虎の門病院)．転移性腫瘍と疑われた pulmonary hyalinizing granuloma の一例．第 155 回日本呼吸器学会関東地方会．東京，7 月．

11) 宮原庸介，斉藤桂介，小野寺玲利，望月太一，佐藤哲夫，田井久量，斉藤祐二，尾高　真，岡　輝明(関東中央病院)．診断に苦労した肺サルコイドーシスの一例．第 158 回日本呼吸器学会関東地方会．東京，2 月．

12) 安久昌吾(国立国際医療センター)，清水健一郎，清水久裕，豊田恵美子，小林伸之，工藤宏一郎．肺結核治療経過中に縦隔リンパ節腫脹，無気肺を来した 1 症例．第 58 回慈大呼吸器疾患研究会．東京，4 月．

13) 神谷浩之[1]，清水久裕[1]，小林信之[1]，工藤宏一郎[1]，熊谷正広[1]([1]国立国際医療センター)，渡辺直熙．好酸球性胸水を伴ったマンソン孤虫症の 1 例第 60 回慈大呼吸器疾患研究会．東京，10 月．

14) 平林　優[1]，清水久裕[1]，小暮啓人[1]，上村光弘[1]，放生雅章[1]，小林信之[1]，工藤宏一郎[1]([1]国立国際医療センター)．レフルノミド (アラバ) による薬剤性肺臓炎の可能性が考えられた 1 剖検例．第 62 回慈大呼吸器疾患研究会．東京，3 月．

15) 牛尾龍朗，沼田尊功，佐藤敬太，北村英也，清水健一郎，安久昌吾，木村哲夫，竹田　宏，田井久量，大脇和彦，貞岡俊一，福田　安．肺癌に合併した上大静脈症候群に対する血管内ステント留置術施行症例の検討．第 62 回慈大呼吸器疾患研究会．東京，3 月．

16) 水谷英明[1]，清水久裕[1]，上村光弘[1]，放生雅章[1]，小林信之[1]，工藤宏一郎[1]([1]国立国際医療センター)．当院で経験した腺様嚢胞癌の 1 例．第 62 回慈大呼吸器疾患研究会．東京，3 月．

17) 小野麻紀子，伊藤理子，清水久裕，吉澤篤人，竹田雄一郎，小林信之，工藤宏一郎．レジオネラとマイコプラズマの混合感染による肺炎の 1 例．第 508 回日本内科学会関東地方会．東京，4 月．

18) 望月英明，望月英明，児島　章．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 回日本呼吸器学会総会．東京，3 月．

19) 館野　直，望月英明，児島　章．当院における終末期肺癌症例の臨床的検討．第 44 回日本呼吸器学会総会．東京，3 月．

IV. 著　書

1) 佐藤哲夫．本当に喘息ですか．福地義之助．呼吸器診療二頁の秘訣．東京：金原出版，2003. p. 178-9.

2) 佐藤哲夫．過誤腫性肺脈管筋腫症．山口　徹，北原光夫．今日の治療指針 2004 年版．東京：医学書院，2004. p. 228-9.

3) 竹田　宏．クラリスロマイシンが有効性に乏しかった起炎菌不明の急性市中肺炎に，メシル酸パズフロキサシンが著効した 1 例．松島敏春監修．実地医家のための感染症治療症例集 I　呼吸器編：～注射用ニューキノロン系薬/メシル酸パズフロキサシン～．大阪：医薬ジャーナル社，2004. p. 33-6.

V. その他

1) 田井久量．寒い季節と呼吸器の病気．調布市内近隣大学公開講座．東京，10 月．

2) 竹田　宏．呼吸器機能障害・疾病の理解と生活上の注意点．東京都調布市社会福祉協議会呼吸器機能障害講演会．東京，9 月．

3) 竹田　宏．呼吸器感染症の診断と治療．第 20 回多摩地区地域薬剤師会合同勉強会．東京，3 月．

4) 児島　章．呼吸器内科の立場からターミナルケアを考える．第 90 回成医会青戸支部会．東京，6 月．

5) 児島　章．「がんの早期発見と予防法」たばこと肺がん．第 14 回慈恵医大青戸病院公開講座．東京，11 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・消化器病学・消化器内視鏡学・肝臓病学
教　授：	多田　紀夫	総合診療・脂質代謝・医学教育・高齢医学・臨床栄養学・臨床検査医学
教　授：	武田　信彬	総合診療・循環器病学・糖尿病学
講　師：	西山　明弘	総合診療・循環器病学・脂質代謝
講　師：	中田　哲也	総合診療・消化器病学・臨床腫瘍学
講　師：	大畑　　充	総合診療・消化器病学・肝臓病学
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・動脈硬化・臨床栄養学・臨床検査医学
講　師：	古谷　伸之	総合診療・循環器病学・医学教育

研　究　概　要

【本院】

I.　外来患者に対する QOL および心理的側面に関する研究

特定機能病院での総合診療部はプライマリケアや振り分けなどの診断・初期治療が主な機能であることから，臨床研究における患者アウトカムの中でも比較的短期的に評価可能なアウトカム測定が重要視されている。その中でも健康関連 QOL は重要な評価項目であり総合診療の中で充分応用が可能であるといえる，そこでまず糖尿病に焦点をあて健康関連 QOL をアウトカムとした研究を行っている。

本年度は 2 型糖尿病との比較を行うために，性，現在年齢をマッチングさせた 2 型糖尿病患者，対照 80 名を受診者リストから抽出し，PAID（糖尿病関連 QOL 質問票）および SF-36（包括的 QOL 質問票）を調査した。PAID スコアは，1 型で疾病特異的 QOL が若干低い傾向であったが，有意差を認めなかった。また SF-36 の 8 つの下位尺度は，2 型糖尿病患者に比べて SF 社会生活機能，VT 活力および MH 心の健康において低いスコアを示す傾向であった（有意差なし）。以上得られた結果は 1 型糖尿病の QOL の特徴を示すものと考えられ，今後さらに検討していく課題であると言える。

II.　プライマリケア領域における症候・疾病頻度の関連する研究

特定機能病院である本院は，紹介率が高く 2 次，3 次医療機関としての色彩が強いが，英国などのシステムとは異なり実際には紹介状なしで受診する患者も多くプライマリケアを担当する必要がある。この社会のニーズに応えるために特に総合診療部は臓器別専門診療科で対応し切れない多くの患者について初診を中心に外来診療を行っている。ここではさまざまな症候に対する面接，身体診察，鑑別診断，初期治療に対する能力が必要とされるが，さらに今回初期研修義務化に伴い，大学病院として必修とされている common disease としての症候のどの程度をカバーしうるかを評価することは，プライマリケアが重要視された今回の研修必修化の波の中で必須の検討事項である。そこで総合診療部受診患者の受診理由，診断，診療行為をプライマリケア国際分類を用いてコード化し登録しすることを開始した。

【青戸病院】

I.　心機能障害に関する臨床的研究

高血圧が長期間持続すると心肥大を生じるがこれは心臓への圧負荷に対する適応現象である。この適応が破綻すると心不全に陥るが，心機能障害の早期診断として脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が有用である。高血圧症患者が心不全に陥るのを防ぐためには十分な降圧が必要であり，そのためには複数の降圧薬の併用が必要である。高血圧症患者を降圧薬の長期併用で十分な降圧を得ることにより，血中 BNP 濃度の低下が得られた。

II.　糖尿病患者の冠動脈硬化

糖尿病の冠動脈硬化におけるセロトニンの関与をしらべた。血清セロトニン，PAI-1，tPA，VEGF，トロンボモジュリン，接着分子 ICAM-1 などを測定した。糖尿病では血清セロトニン，PAI-1 などの上昇を認めた。

III.　心筋症ハムスターにおける心筋代謝

心筋症ハムスター J-2-Nk における心機能異常のメカニズム解明のため，心筋内微小器官の変化を検討した。サルコレンマ，筋小胞体のリモデリングが

関与していることが示唆された。

【第三病院】

I. 慢性ウイルス性肝炎についての検討

昨年に引き続き，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した。その結果，Th1/Th2 比が高値を示すような宿主免疫の状態では，IFN 単独療法に比べ治療効果がより良好となることが示唆されたため，現在いくつかの薬剤について併用療法を実施し，その効果について症例を集積して検討中である。

II. '入院すること' が患者に与える影響

特に高齢の入院患者においては，病気の軽重と関係なく，'入院という生活環境' そのものが筋力の低下，ひいては歩行障害を誘発することがあり，また，一日中ベッド上にいて話し相手もいないため急速に痴呆状態が進行することなどはよく経験することである。しかし，その実態・頻度については十分な検討報告はない。そこでこれらの実態を明らかにし，'高齢者の入院' の適応判定の1指標とするために，入院症例の栄養状態，筋肉量，精神状態の変化についての検討を開始した。

III. 終末期医療に関する検討

病院で終末期を迎える患者さんについて，よりよい看取りを目指しての現状分析をこれまでいくつかの視点から検討し発表して来たが，本年も引き続き症例を重ねて検討を実施した。

【柏病院】

I. 地域包括医療における大学附属病院総合診療部の在り方に関する研究

柏・東葛地区にあって近隣の主幹病院，診療所といった地域医療資源との連携のなかで生活習慣病の管理を模索する手段として「千葉臨床脂質研究会」を立ち上げ，その4年目として，高脂血症をめぐる代謝異常と糖尿病との関わりを中心に症例検討やアンケートを行った。さらに，柏地区医師会の後援のもと，第2回生活習慣病研究会を開催し，疾病の把握について当院紹介患者を中心に近隣医師を交えて症例検討を行った。また，脳卒中患者200名，心筋梗塞患者200名を対象に生活習慣の変遷についてのアンケート解析を行った。

II. 動脈硬化の新しい危険因子としての食後高脂血症の解明

脂質代謝異常と病態との関わりの解明の上で食後高脂血症に注目し，本年は下記の項目について臨床研究を展開した。

食後高脂血症が生体の脂質ならびに糖代謝におよぼす影響を検索（メタボリックシンドロームとの関わりを中心に：継続）。

食後高脂血症におよぼす diacylglycerol（DAG）の影響についての研究（花王株式会社との共同研究）。

DAG の食後高脂血症の改善のメカニズムについて詳細な検討を加え，

糖尿病患者の食後高脂血症に及ぼす DAG 摂取の影響についての成績を，第13回国際動脈硬化学会に発表した。

III. 新たな動脈硬化危険因子の道程と開発に関する研究

pre β1 HDL と成熟型 HDL との関係に注目し，血漿 preβ1-HDL/HDL-C が鋭敏な動脈硬化サロゲートマーカーとなりうる知見を得た（第13回国際動脈硬化学会にて発表）。

レムナントと動脈硬化性疾患発症との関わりを疫学的見地から本年度から以降5年間継続的に観察する DISCOVER 試験（厚生労働省長寿科学総合研究事業：H15-長寿-012）に中央委員として参加した。

レムナントの新たな測定法として HPLC を用いての測定法の開発（東ソ株式会社との共同開発）。陽イオンカラムを用いた成果は Analytical Biochemistry に掲載され，さらに陰イオンカラムを用いた新しいリポ蛋白分画法の成果が J Lipid Res に掲載された。この陰イオンカラムによる HPLC を活用し，糖尿病患者における脂質代謝異常の臨床評価の中で，VLDL コレステロールの測定の重要性を見出し，第13回国際動脈硬化学会および第50回日本臨床検査医学会総会で発表した。

IV. 動脈硬化の発症機構の解明に関する研究（臨床医学研究所との共同研究）

ヒト血漿において喫煙による酸化ストレスの増大を確認するとともに，この酸化ストレス亢進のメカニズムについて検討した。当研究成果の一部は Clinical Chimica Acta に原著論文として採択された。

脳梗塞治療薬のエダラボンの血管保護作用の解明として，エダラボンの脂質過酸化の抑制および血管内皮細胞の eNOS の発現上昇などを確認し，第45

回日本老年医学会総会にて発表した。

V. HMG CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の HDL 代謝への影響に関する研究

スタチンの多面的作用を検討する一環として，マクロファージを用いた基礎的実験にて，スタチンの HDL 増加作用の機構には ABCA1 の発現増大を介する細胞内コレステロールの引き抜き増加が関与している結果が得られた。

本研究の成績の一部はプロシーディングとして，Therapeutic Research に 掲載され，第 13 回国際動脈硬化学会においても発表した。

VI. 医薬品の適応外使用のエビデンス

厚生省班研究「医薬品の適応外使用のエビデンス」(聖マリアンナ医科大学の川合教授が班長) に参加し，ホルモン補充療法と高脂血症についてランダム化比較試験のメタアナリシスを行った (厚労省科学研究研究費補助金医療技術評価総合研究事業)。本研究の成績の一部をプロシーディングとして，臨床医薬に掲載された。

VII. 学生臨床教育法の開発

身体診察法教育の検討：スクリーニング身体診察の方法論の検討を厚労省 advanced OSCE 研究班とともに行なった。各種診察法の手技と有効性の再検討し，問診による身体スクリーニングと連携した診察法を開発し，OSCE での trial を予定している。

Practical EBM 理論の検討：PECO の実践的な抽出法，迅速で効果的な Critical Appraisal の新たな実践法，evidence の外挿法についての明快な理論構築を呈示し，学生臨床教育での実践を試みた。

「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，本院においては次年度より 6 年生の外来実習が予定されている。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】

高血圧における心臓合併症，特に心不全の予防に関して十分な降圧の重要性，降圧薬の併用の必要性が証明できた。また，糖尿病の冠動脈硬化におけるセロトニンの役割に着目したが，さらに今後の検討が必要である。心不全モデルとしての心筋症ハムスターJ-2-Nk の有用性についてデータが蓄積されつつある。

【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 Th1/Th2 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 Tc1/Tc2 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：検討結果の分析に関しては，多くの要因が関与するため容易ではないと思われるが，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。

終末期医療に関する検討：既にいくつかの学会に発表してきたが，今後も看護部と協力して検討を進めたい。

【柏病院】

平成 15 年度は柏病院における総合診療部創設 4 年目を向かえ，現在 3 名体制で臨床，研究，教育にあたっている。

臨床面においては，紹介患者に対応できる外来体制の拡充を図っており，柏・東葛地区近隣の医療施設および院内他科との医療連携に努め，とくに柏地区の研究会や柏市保健センター講習会を通して，近隣地区の医師あるいは患者を含む地域住民などを対象に，「高脂血症と動脈硬化」を中心に医学・健康教育を実施し，地域の健康・医療基盤の醸成に努めた。そうしたことから当総合診療部の初診患者，一日平均患者数ならびに紹介患者数は増加の傾向にある。しかし，診療部員数がまだ少ないこともあり総ての内科初診患者に対応できるまでには至っていない。これは今後の課題である。

教育面においては，昨年度より内科グランドカンファレンス委員を選任し，本院で実施される内科グランドカンファレンスにおいて適宜質問やコメントなどを通じて，レジデント教育に参画した。学生教育においては，医療面接，診療録記載法を中心とした基本的診療能力修得のためのより細かい実習指導を行い，昨年度同様，学生からの高い評価を得た。また臨床問題解決法，プレゼンテーション技術の修得支援においてもこれまで以上の充実が図れるようになった。総合診療部は病棟を持ってないが，柏救急部との密接な連携のもと，これをカバーし初期研修医の臨床教育にも参画できる体制作りを行っている。さらに本年度から看護教育にも参画し，看護学生を対象に代謝関連講義のコマ数を担当した。

研究面では，様々な研究施設との連携のもと基礎研究に根ざす臨床研究が進行しており，その成果はインパクトファクターの高い雑誌へ掲載されるようになった。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Asao K, Sarti C, Forsen T, Hyttinen V, Nishimura R, Matsushima M, Reunanen A, Tuomilehto J, Tajima N, Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. Long-term mortality in nationwide cohorts of childhood-onset type 1 diabetes in Japan and Finland. Diabetes Care 2003; 26(7): 2037-42.

2) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Yanaga K, Ohkawa K, Hashimoto N, Nakajima T, Saito H, Matsushima M, Urashima M, Profiling gene expression ratios of paired cancerous and normal tissue predicts relapse of esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res 2003; 63(16): 5159-64.

3) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Takahashi T, Kawasaki N, Kawakami M, Matsushima M, Urashima M. Endothelin protein expression as a significant prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 2003; 39(10): 1409-15.

4) Kurosaka D, Yoshida K, Yasuda J, Yokoyama T, Kingetsu I, Yamaguchi N, Joh K, Matsushima M, Saito S, Yamada A. Inhibition of arthritis by systemic administration of endostatin in passive murine collagen induced arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(7): 677-9.

5) Baba H, Stypmann J, Grabellus F, Kirchhof P, Sokoll A, Schafers M, Takeda A, Wilhelm MJ, Scheld HH, Takea N, Breitharde G, Levkau B. Dynamic regulation of MEK/Erks and Akt/GSK-3beta in human end-stage heart failure after left ventricular mechanical support: myocardial mechanotransduction-sensitivity as a possible molecular mechanism. Cardiovasc Res 2003; 59: 390-9.

6) Tada N, Yoshida H, Furutani N, Shouda N, Yamada T, Shimizu M, Miyazaki O[1], Fukamachi O[1], Nakamura Y[1] ([1]Daiichi Chemical Company). Clinical significance of plasma prebeta 1-HDL/HDL-C as a new surrogate marker for atherosclerosis. Atherosclerosis 2003; 4(2): 332.

7) Wang J, Liu X, Sentex E, Takeda N, Dhalla NS. Increased expression of protein kinase C isoforms in heart failure due to myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H2277-87.

8) Tada N, Yoshida H, Furutani N, Shoji K[1], Takeshita T[1], Watanabe H[1], Tokimitsu I[1] ([1]Kao Corporation). Effects of diacylglycerol loading on postprandial hyperlipidemia in diabetics. Atherosclerosis 2003; 4(2): 132.

9) Sethi R, Shao Q, Takeda N, Dhalla NS. Attenuation of changes in Gi-proteins and adenylyl cyclase in heart failure by an ACE inhibitor, imidapril. J Cell Mol Med 2003; 7: 277-86.

10) Yoshida H, Kurosawa H, Doumitsu K, Hirowatari Y, Tada N. Usefulness of measuring VLDL cholesterol in diabetic patients. Atherosclerosis 2003; 4(2): 133.

11) Saini HK, Scharma SK, Zahradka P, Kumamoto H, Takeda N, Dhalla NS. Attenuation of the serotonin-induced increase in intracellular calcium in rat aortic smooth muscle cells by sarpogrelate. Can J Physiol Pharm 2003; 81: 1056-63.

12) Yoshida H, Tada N. Effect of HMG CoA reductase inhibitor (statin) on ABCA1 expression and HDL-induced cholesterol efflux in macrophages. Atherosclerosis 2003; 4(2): 135-6.

13) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, Doumitsu K, Tada N. A new convenient HPLC method for determination of the cholesterol levels in HDL, LDL, IDL, VLDL, and chylomicron. Atherosclerosis 2003; 4(2): 220.

14) Homma Y (Tokai Univ), Yamashita T[1], Yoshida H, Tada N, Teramoto T (Teikyou Univ), Nakamura H[1] (Mitsukoshi Welfare Foundation). Relationship between changes in plasma atherosclerotic surrogate markers and changes in plasma

triglyceride-rich lipoproteins by bezafibrate treatment. Atherosclerosis 2003; 4(2): 330.
15) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, Doumitu KI, Tada N. Measurement of cholesterol of major serum lipoprotein classes by anion-exchange HPLC with perchlorate ion-containing eluent. J Lipid Res 2003; 44(7): 1404-12.
16) 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, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. Atherosclerosis 2004; 172(1): 39-45.
17) Nakazaki K, Hashimoto H, Torii A, Kurusu A, Wada T, Matsushima M. Correlation of Reflux Esophagitis and Obesity: Quantitative and Qualitative Analysis. Jikeikai Med J 2003; 50(4): 167-72.
18) Asao K, Matsushima M, Marumo K, Ushida M, Shimizu H. Prognosis after Lower Extremity Amputation in Patients with Diabetes. Jikeikai Med J 2003; 50(3): 131-40.
19) Suzuki H, Masayo M, Ohata M, Hokkyo K, Mochizuki S. A case in whom Wernicke's enchepahlopathy and alcoholic pellagra enchepahlopathy developed on separate occasions. Jikeikai Med J 2003; 50: 199-206.
20) Uetake S, Yamauchi M, Ito S, Kawashima O, Takeda K, Ohata M. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen and anti-HCV antibody negative alcoholic cirrohsis: Clinical significance of prior hepatitis B virus infection. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27: 47S-51S.
21) 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(1): 24-34.
22) 松島雅人, 浦島充佳. 研究デザイン入門1 ケースコントロール研究. 慈恵医大誌 2003; 118(4): 289-95.
23) 田嶼尚子, 松島雅人, 松岡健平, 河盛隆造, 岩本安彦, 赤沼 安. 首都圏糖尿病患者における糖尿病性神経障害の実態調査. 糖尿病 2003; 40(3): 301-10.
24) 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型ウイルスによる急性肝炎の1例. 内科 2004; 93(5): 987-9.
25) 大畑 充, 坂本和彦, 鈴木英明, 橋本健一, 中島尚登, 戸田剛太郎, 松島雅人, 法橋 建. 当院における肝膿瘍40例の臨床疫学的検討(細菌性肝膿瘍とアメーバ性肝膿瘍の比較). 胆と膵 2003; 24: 371-5.
26) 橋本健一, 大畑 充, 中島尚登. 東京慈恵会医科大学・消化器肝臓内科における散発性急性肝炎535例の疫学的並びに臨床的検討(1981年～2002年). 慈恵医大誌 2003; 118: 273-87.
27) 大畑 充, 鈴木英明, 坂本和彦, 橋本健一, 高松正視, 武田邦彦, 中島尚登, 山内眞義, 戸田剛太郎, 法橋 建, 山田 尚. アルコールおよびLPS投与による急性肝障害モデルに対するPPARγリガンドの効果. アルコールと医生物 2003; 23: 151-6.
28) 高松正視, 大畑 充, 坂本和彦, 瀬嵐康之, 武田邦彦, 鈴木英明, 中島尚登, 山内眞義, 法橋 建, 戸田剛太郎, 新貝憲利. ピルの常用により少量の飲酒で肝硬変へ進展した女性のアルコール依存症の一例. 日アルコール・薬物医会誌 2003; 38: 508-13.
29) 大畑 充, 川嶋 治, 坂本和彦, 武田邦彦, 高木 優, 橋本健一, 中島尚登, 法橋 建, 戸田剛太郎. 大酒家に合併したアメーバ性肝膿瘍の一例. 総合臨 2004; 93: 987-9.
30) 多田紀夫. 大学病院におけるEBMの実践と教育. イノベックス・プロフェッショナル・プログラム 循環器シリーズNo.6 生活習慣病とマルチプルリスクファクター症候群. クスリとEBM 2003; 6: 8-9.
31) 吉田 博, 多田紀夫. 高脂血症患者における高尿酸血症に対するフェノフィブラートの臨床的効果. Prog Med 2003; 23(1): 239-42.
32) 吉田 博, 多田紀夫. HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)はマクロファージにおけるPPAR-αの亢進とともにスカベンジャー受容体B1(SR-B1)およびカベオリン-1の発現を増大する. Ther Res 2003; 24(9): 1726-31.
33) 吉田 博, 大西明弘, 浦島充佳, 阿部信一, 古橋久乃, 須永光美, 景山 茂. 閉経後女性における結合型エストロゲン投与による血清脂質への影響に関する考察. 臨薬理 2003; 34: 515S-6S.
34) 吉田 博. 内分泌代謝疾患における適応外使用情報「閉経後女性における結合型エストロゲン投与による血清脂質への影響」. 臨医薬 2003; 19: 827-33.
35) 古谷伸之, 吉田 博, 多田紀夫, 小林正之. 問題解決基盤内科臨床実習(プレ・クラークシップ)の試み. 医教育 2004; 35(1): 57-63.

II. 総 説

1) 多田紀夫, 吉田 博, 古谷伸之. スタチンのpleiotropic effects. Prog Med 2003; 23(1): 83-9.
2) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの管理 メタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常とその管理. 日医師会誌 2004; 131(2): 186-92.

3) 松島雅人.【女性の肥満と糖尿病】Q&A 予後と性差の関係は? 1型糖尿病の予後に性差はありますか? 肥満と糖尿 2003; 2(5): 26-8.
4) 松島雅人.【糖尿病にどう対処するか】糖尿病とは 糖尿病の疫学. Medicina 2003; 40(3): 385-8.
5) 鈴木英明, 荒川泰弘, 山田順子. 軽度末梢血液検査異常をみた時. 成人病と生活習慣病 2004; 34(3): 450-4.
6) 鈴木英明, 望月正武. 心房細動治療の変遷. Med Pract 2004; 21(3): 486.
7) 武田信彬. Diabetic Cardiomyopathy. 内科診療Q&A 2003; 35: 496-7.
8) 武田信彬. 老人糖尿病の手術前後の注意. 老年病診療Q&A 2003; 39: 134-5.
9) 吉田 博, 多田紀夫. 高脂血症のエビデンスと今後の方向性. Atherothrombosis 2003; 6(2): 5-11.
10) 吉田 博, 多田紀夫. 高脂血症の薬物療法. 今月の治療 2003; 11(12): 83-90.

III. 学会発表

1) 松島雅人, 浅尾啓子, 法橋 建. 糖尿病患者における非外傷性下肢切断後の生命予後. 第11回総合診療医学会. 横浜, 2月. [日総合診療医会誌 2004; 9(1 Suppl.): 67]
2) 坂本和彦, 大畑 充, 橋本健一, 加藤慎一, 武田邦彦, 川嶋 治, 高木 優, 瀬嵐康之, 高松正視, 上竹慎一郎, 荒木 崇, 中島尚登, 山内眞義, 戸田剛太郎. 当院における過去10年間の肝膿瘍の臨床疫学的検討. 第89回日本消化器病学会総会. さいたま, 4月.
3) 大畑 充, 坂本和彦, 橋本健一, 高松正視, 武田邦彦, 中島尚登, 山内眞義, 戸田剛太郎. アルコールおよびLPS投与による急性肝障害に対するPioglitazoneの抑制効果. 第7回日本肝臓学会大会. 大阪, 10月.
4) 松島雅人. 臨床研究を目指す総合診療医に何が必要なのか? 第11回日本総合診療医学会. 横浜, [日総合診療医会誌 2004; 9(1 Suppl.): 48-9]
5) 山城健二, 平川吾郎, 平本 淳, 中田哲也, 永山和男. 特異な腎病理所見を呈したアレルギー性肉芽腫性血管炎の一例. 日本内科学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.
6) Tada N, Yoshida H, Furutani N, Shouda N, Yamada T, Shimizu M, Miyazaki O[1], Fukamachi O[1], Nakamura Y[1] ([1]Daiichi Chemical Company). Clinical significance of plasma prebeta 1-HDL/HDL-C as a new surrogate marker for atherosclerosis. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Sept.
7) Tada N, Yoshida H, Furutani N, Shoji K[1], Takeshita T[1], Watanabe H[1], Tokimitsu I[1] ([1]Kao Corporation). Effects of diacylglycerol loading on postprandial hyperlipidemia in diabetics. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Sept.
8) Tada N. Symposium: Diacylglycerol in the management of hyperlipidemia. Xlll Latin American Congress of Nutrition. Acapulco, Nov.
9) Yoshida H, Kurosawa H, Doumitsu K, Hirowatari Y, Tada N. Usefulness of measuring VLDL cholesterol in diabetic patients. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Sept.
10) Yoshida H, Tada N. Effect of HMG CoA reductase inhibitors (statin) on ABCA1 expression and HDL-induced cholesterol efflux in macrophages. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Sept.
11) 多田紀夫, 吉田 博, 古谷伸之, 小治健太郎[1], 竹下尚男[1], 長谷 正[1], 時光一郎[1] ([1]花王). ジアシルグリセロールの糖尿病患者における食後高脂血症に及ぼす影響. 第25回日本臨床栄養学会総会・第24回日本臨床栄養協会総会大連合大会. 横浜, 10月.
12) 多田紀夫. マルチプル・リスク・ファクター・シンドローム. 第189回ヘルスケア研修会. 東京, 5月.
13) 多田紀夫. 高脂血症治療薬の現状と今後の展望. 第29回千葉県動脈硬化セミナー. 千葉, 7月.
14) 吉田 博, 多田紀夫. マクロファージにおけるABCA1の発現とHDLによるコレステロール引き抜き能に及ぼすHMGCoA還元酵素阻害薬(スタチン)の影響. 第35回日本動脈硬化学会総会. 京都, 9月.
15) 吉田 博, 多田紀夫. 血管内皮細胞におけるLDL過酸化およびeNOS発現に対するエダラボンの影響. 第45回日本老年医学会. 名古屋, 6月.
16) 吉田 博, 多田紀夫. マクロファージにおけるABCA1の発現とHDLによるコレステロール引き抜き能に及ぼすHMG CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の影響. 第35回日本動脈硬化学会総会. 京都, 9月.
17) 吉田 博, 黒澤秀夫, 堂満憲一, 多田紀夫, 広渡祐史. 糖尿病診療におけるVLDLコレステロール測定の有用性. 第50回日本臨床検査医学会総会. 広島, 10月.
18) 古谷伸之, 小林正之. 問題基盤型学習(PBL)と学生間監査によるPOS教育(POSTs)を主体とした臨床実習入門の試み. 第35回日本医学教育学会. 佐賀, 7月.
19) 古谷伸之, 田村欣哉, 村上 穣, 川村哲也. 外来診療シミュレーションビデオによる見学記載(ベシュライバー)型外来診療録記載実習の試み. 第35回日本医学教育学会. 佐賀, 7月.
20) 古谷伸之. 素早く, 効果的な身体診察: 身体診察の

考え方と使い方．日本家庭医療学会第12回家庭医の生涯教育のためのワークショップ．愛知，3月．

IV．著　書

1) 多田紀夫，白石弘美，高橋敦子．健康21シリーズ6：高脂血症の人の食事．東京：女子栄養大学出版部，2003.
2) Tada N. Effects of oral diacylglycerol loading on postprandial hyperlipidemia in mem. In: Huang YS, Jin SJ, Huang PC. Essential fatty acids and eicosanoids. Illinois: AOCS Press, 2004. p. 321-7.
3) 松島雅人．生活習慣病の行動変容についての患者指導．福島　統．医療面接技法とコミュニケーションのとり方．東京：メジカルビュー社，2003. p. 60-79.
4) 永山和男．第2章　第1節　代謝性疾患．田中照二，久保宏隆．臨床栄養学概論．東京：同文書院，2004. p. 12-9.
5) 平本　淳．第2章　第4節　腎・尿路疾患．田中照二，久保宏隆．臨床栄養学概論．東京：同文書院，2004. p. 45-52.
6) 平川吾朗．第2章　第7節　呼吸器疾患．田中照二，久保宏隆．臨床栄養学概論．東京：同文書院，2004. p. 61-71.
7) 多田紀夫．高脂血症の管理・治療　治療薬剤：(2) フィブラート系薬剤　代謝1．山下静也．最新医学別冊　新しい診断と治療のABC 13：高脂血症．東京：最新医学社，2003. p. 168-75.

V．そ の 他

1) Hirowatari Y, Tada N, Yoshida H, Kurosaw H. A novel HPLC method for analysis of major lipoprotein classes. athero.org 2003.
2) 馬渕　宏，多田紀夫．動脈硬化の最前線「動脈硬化性疾患ガイドライン」を語る．Animus 2003；30：6-14.
3) 中村丁次，板倉弘重，多田紀夫．食後高脂血症をコントロールする重要性．メディカル朝日 2003；32(5)：48-51.
4) 多田紀夫，足立香代子．賢い食べ方をして生活習慣病を乗りきる．婦人公論 2003；1130(5/22)：94-5.
5) 多田紀夫．マルチプル・リスクファクターシンドローム．よぼう医学 2003；366：2-3.

精 神 医 学 講 座

教　授：牛島　定信　精神病理学，精神療法学
教　授：笠原　洋勇　老年精神医学，総合病院精神医学，心身医学
助教授：中山　和彦　精神薬理学，てんかん学
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：西村　　浩　総合病院精神医学
講　師：山寺　　亘　精神生理学，睡眠学
講　師：小曽根基裕　精神生理学，睡眠学

研 究 概 要

I．精神病理・精神療法

精神療法学および精神病理学分野の研究の主軸は境界性人格障害の新しい治療システムの開発に取り組んでいることである。特に新しい入院治療システムとして短期型の入院治療を開発した。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研究を北京大学と施行した。さらに身体表現性疾患と性格傾向の関係に関する研究を施行した。

II．森田療法

2000年に開始した「森田療法の治療効果に関する多施設共同研究」を今年度も継続し，慈恵医大と三聖病院の入院治療データを解析し結果を報告した。強迫性障害については森田療法の治療反応性に関係する要因の研究を完成した。また従来から森田療法の対象とされてきた神経症以外にも，摂食障害などの心身症，気分変調症，パーソナリティ障害などへ森田療法の適応を広げ治療技法の修正を行うと共に，森田療法と薬物療法の統合についても研究を進めた。さらに当研究班では質的研究方法に基づく精神病理学を推進しており，今年度は対人恐怖症女性例の自己像に関する研究を行った。その他入院森田療法の主観的体験に関する質的研究も進められた。

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ている。まず基礎研究では，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 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 N-CPAP（経鼻的持続陽圧呼吸）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性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など，従来から行な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）活動計を用いた精神性理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，（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）不眠症者の睡眠の質に対する zolpidem による改善効果に関する研究－Cyclic Alternating pattern（CAP）を用いた検討，(4) アミノ酸（グリシン）の夜間睡眠及び起床時の気分に与える影響に関する検討

V. 老年精神医学

本年度は，2 年前より継続している中国遼寧省の高齢者を対象とした痴呆性疾患の共同疫学調査の基礎となっている糸魚川での同様の調査結果がまとまり，「Prevalence and preeedominance of Alzheimer type dementia in rural Japane」という論文で報告した。またモンペリエ第 1 大学医学部において「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。本年度は従来の研究成果をまとめ報告する 1 年であった。そのためさらに新たなテーマとして，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する調査と軽度認知障害に関する調査を開始すべく，準備中である。

VI. 総合病院精神医学

身体疾患の診断や治療過程で観察される精神医学的，心理学的諸問題を多面的に研究することにより，総合病院における精神科の意義をあきらかにすることを目的としている。柏病院における精神科コンサルテーション件数は年々増加しており，その重要性は高まっている。身体疾患をもつ患者の精神医学的ケアの研究は，精神腫瘍学を中心に，がん患者家族の心理的問題を扱っている。先の研究報告により不安の強い家族に対し，早期の精神科的介入の必要性が示唆されている。また，今年度も外来うつ病患者への再発予防プログラムを継続し，認知行動療法を用いた手法によりうつ病患者の再発予防を目指す。先の研究報告により当プログラムのうつ病患者に対する有効性が示唆されており，今後もさらにエビデンスを積み上げてゆくことを目標としている。今後はさらに活動の場を広げ，以上の研究を推進してゆく方針である。

VII. 臨床脳波学

臨床脳波学・てんかん学の研究ではいままでてんかん例を対象に薬物による脳波変化と臨床経過そして予後などを検討しそのいくつかを報告してきたが，現在は非定型精神病薬とてんかんとの関連についての考察を行っており，今後，学会等で報告する予定である。さらに，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，および古典的脳波の再考の研究は引き続き行っており，こちらも一部は学会等での報告を予定している。この他に本年度は挿間性の精神症状，てんかんの前駆症状についての報告を行った。さらに，染色体異常をもち非けいれん性発作重延状態を呈するてんかんの一例を治療する機会を得たが，この症例は近年のトピックスであり，加えてその治療経過は薬物のみならず QOL の立場からみて極めて興味深いものと考えられたので報告を行った。

VIII. 臨床心理学

今年度も心理臨床の技法と理解の向上を図るために，症例の検討とディスカッションを継続して行った。春と秋には昨今注目されている広汎性発達障害や強迫性障害といった病態の理解を深めると共に，症例を通した牛島教授のオープン・スーパービジョンを開催した。治療技法に関する研究としては，精

神分析的精神療法，森田療法，箱庭療法など多岐に及んでいる。心理テストについては，引き続き摂食障害やDID症例の特徴について研究が進められた。またターミナルケアなど，他科との共同研究も継続して行った。大学病院の一つの役割でもある教育的な側面では，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。この他，産業・看護など心理学とは異なる領域においても，心理学的な見解や心理療法の可能性を呈示する等活発な参加がなされた。

「点検・評価」

本講座は特にここ十数年，研究分野が偏らず心理，社会及び生物学的観点の広い視点をもった活動を推進してきた。この一年はその成果が実績として実を結んだ年といる。特に精神病理，精神療法部門では，現在どうしてもはずすことのできない課題である，解離性同一障害についてはその類型化を試み，摂食障害ではMMPI導かれる病態水準，また完全主義的性格傾向の観点から類似する対人恐怖の比較による臨床的な研究を行ってきた。また「社会的引きこもり」，「女性の神経症」についても社会精神医学的な意義についてある程度の検討ができた。精神薬理部門では新しい抗精神病薬の治療効果と問題点を現実の医療に即した形でとらえ報告した。老年精神医学ではアルツハイマー病の疫学調査とその重要度評価法の開発に貢献した。睡眠研究でもリズム障害の観点から臨床研究がまとまった。また森田療法研究は継続した研究であるが，強迫性障害の治療成績に関与する諸因子を分析した。またてんかん脳波研究，総合病院精神医学研究も加わり，研究スペクトルはさらに広くなった。欲を言えば，発達障害だけでない精神障害も含む児童精神医学領域の研究がまだない。また老年精神医学では痴呆以外の疾患や問題点にも目をむける必要がある。今後のさらなる展開が期待される。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K, Faber PL, Lehmann D. Fluctuations of source locations of EEG activity during transition from alertness to sleep in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neuropsychobiology 2004; (in press)

2) Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto M, Tsuno N, Niina R, Homma A, Kawamuro Y. Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. PSYCHOGERIATRICS 2003; 3(3): 97-103.

3) Kamibeppu K, Ono K, Go T. Postnatal Depression with Consequent Difficulties in Child Rearing: Intervention through Psychotherapy and Support Systems. Japanese Journal of Child and Adolescent Psychiatry 2003; 43(Suppl.): 122-36.

4) Takahashi T, Sasaki M, Itoh H, Yamadera W, Ozone M, Obuchi K, Hayashida K, Matsunaga N, Sano H. Comparison of a westward flight and an eastward flight in the circadian rhythms of plasma melatonin. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 163-4.

5) Sato M, Yamadera W, Ozone M, Hayashida K, Ohbuchi K, Itoh H, Ushijima S. Correlations between subjective evaluation about own sleep and that of objective evaluation in psychophysiological insomnia. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 139-40.

6) Hayashida K, Yamadera W, Sato M, Ohbuchi K, Ozone M, Itoh H, Sasaki M, Ushijima S, Chiba S. A Case of Obstructive Sleep Apnea Syndrome improved by abministering Flvoxamine. Sleep and Biological Rhythms 2003; 1: 121-2.

7) 小高文聡，西村　浩，笠原洋勇．左側頭葉に強い萎縮を認めた61歳女性．総病精医 2004; 16(1): 62-4.

8) Kamibeppu K. Posttraumatic Stress Disorder in Children with Cancer: Process of Recovery and Preventive Intervention. Japanese Journal of Child and Adolescent Psychiatry 2003; 44(Suppl.): 136-52.

9) 牛島定信．個人精神療法における非面接的技法の活用．精神療法 2003; 29(2): 181-3.

10) 牛島定信．森田の人間理解と純な心．日森田療会誌 2003; 14: 73-6.

11) 小野和哉．境界性人格障害の同胞例について．臨精医 2003; 32(11): 1425-30.

12) 中村晃士．摂食障害における完全主義傾向の意義について－対人恐怖症との異同をめぐって－．慈恵医大誌 2004; 119: 13-26.

13) 小野和哉，石黒大輔，和久津里行，頴原貞人，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．精神療法 2003; 29(3): 293-300.

14) 宮田久嗣．境界性人格障害患者の薬物療法と逆転移．精神療法 2004; 30(2): 165-71.

15) 宮田久嗣，河野純子，柳田知司，牛島定信，宮里勝政(聖マリ医大)，福居顕二(京都府立医大)．ヒトの行動におけるニコチン依存－依存と依存症の観点からみ

た検討一．日神精薬理誌 2004；24(2)：61-6.
16) 角　徳文，宮田久嗣，中山和彦．向精神薬による排尿困難一排尿障害治療薬臭化ジスチグミン製剤（ウブレチド）の適正使用について．脳と精の医 2003；14：149-53.
17) 古賀聖名子．抗精神病薬長期服用者の body mass index（BMI）増加に関与する諸因子の検討．精神誌 2003；105：473-88.
18) 河野純子，宮田久嗣，柳田知司．依存と依存症の観点からみたニコチン依存の臨床像の検討一アルコールおよび覚せい剤依存との比較一．日神精薬理誌 2003；23：29-42.
19) 落合結介，勝　久寿，沖野慎治，和久津里行，中山和彦．paroxetine によるセロトニン症候群の遷延例一その回復過程について一．精神誌 2003；105(12)：1532-8.
20) 中村　敬．森田療法の適応拡大と技法の修正．臨精医 2003；32：1153-9.
21) 塩路理恵子．対人恐怖女性例の自己像に関する面接調査－質的研究法に則して－．日森田療会誌 2003；14(2)：197-213.
22) 舘野　歩．強迫性障害の入院森田療法における重症度変化とそれに及ぼす諸要因に関する研究．日森田療会誌 2003；14(2)：129-41.
23) 久保田幹子，中村　敬．日記を媒体とした森田療法のプロセス．精神療法 2003；29(2)：140-7.
24) 久保田幹子，中村　敬．森田療法の治療効果に関する検討　第二報．日森田療会誌 2003；14(1)：47-52.
25) 樋之口潤一郎，舘野　歩，中村　敬，牛島定信．性格因性の抑うつ症状に入院森田療法を施行した1例．日森田療会誌 2003；14(2)：187-95.
26) 山寺　亘，伊藤　洋，佐藤　幹，林田健一，大渕敬太，小曽根基裕，中村　敬，牛島定信．神経質性不眠症に対する入院森田療法による治療経験－携帯型活動計を用いた精神生理学的検討を主として－．精神医 2003；45(9)：927-36.
27) 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(1)：24-33.
28) 須江洋成，古賀聖名子，高橋千佳子，中山和彦，牛島定信．渇酒症（dipsomania）がみられた局在関連性てんかんの1例．精神医 2003；45(7)：759-62.
29) 橋爪敏彦．アルツハイマー型痴呆の重症度と痴呆テストバッテリーの意義．慈恵医大誌 2004；119(1)：41-50.
30) 伊藤達彦．非小細胞肺がん患者への医師のサポートと心理的適応に関する臨床的研究．慈恵医大誌 2003；118：321-32.

II. 総　説

1) 牛島定信．森田療法の歴史的変遷．精神療法 2003；29(1)：61-9.
2) 牛島定信．境界性人格障害治療の歴史的展望と現状．精神療法 2003；29：249-56.
3) 小野和哉，岩木久満子，森　美加，牛島定信．神経精神疾患の EBM　境界性人格障害．脳の科学 2003；25：1169-72.
4) 中山和彦．中村古峡について．日森田療会誌 2003；14(1)：8-25.
5) 中山和彦．女性の精神医学への提案．臨精医 2004；33(42)：131-3.
6) 中村　敬．心身医学と森田療法．心身医 2003；43：663-70.
7) 塩路理恵子，中村　敬．精神療法の広がりとカウンセリングとの重なり．こころの科学 2004；113：6-42.
8) 小高文聰，笠原洋勇．老年期の全般性不安性障害．最新精神医 2003；8(6)：567-71.
9) 品川俊一郎，繁田雅弘．老年精神医学の専門医のために　高齢者の不安障害．老年精医誌 2003；14(9)：1156-63.
10) 伊藤　洋．高齢者の不眠の治療．Geriatr Med 2003；41：465-9.

III. 学会発表

1) Sato M, Yamadera W, Oxone M, Hayashida K, Ohbuchi K, Hiroshi I, Ushijima S. Correlations between subjective evaluation about own sleep and that of objective evaluation in psychophysiological insomnia. The 4th ASRS CONGRESS. Zhu Hai, Feb.
2) Hayashida K, Harada D, Itoh H, Yamadera W, Ozone M, Obuchi K, Sato M, Shin M, Aoki K, Ushijima S, Yagi T, Chiba S. Psychological features of patients who are unable to tolerate nasal continuous positive airway pressure treatment. The 4th ASRS CONGRESS. Zhu Hai, Feb.
3) 牛島定信．(教育講演)うつと不安の境界領域を巡って．第44回日本心身医学会総会．宜野湾，5月．
4) 発表牛島定信．（会長講演）今後の精神医学を考える．第99回日本精神神経学会総会東京．東京，5月．
5) 中山和彦．月経関連症候群の臨床的位置づけ．第99回日本精神神経学会総会　シンポジウム20　女性精神医学の提案．東京，5月．
6) 中村　敬．(シンポジウム)不安の薬と精神療法－主体の経験を視座にして－．第99回日本精神神経学会総会．東京，5月．
7) Miyata H, Yanagita T. Decreases in brain reward function during nicotine- and metham-

phetamine-withdrawal aversions in rats. 65th Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence. Bal Harbour, June.

8) Miyata H, Kono J, Ushijima S, Yanagita T, Miyasato K (St Marianna University), Fukui K (Kyoto Prefectural University). (Panel Discussion) Clinical characteristics of nicotine dependence are different from those of alcohol, methamphetamine, inhalant, and benzodiazepine dependence. International Society for Neurochemistry and Japanese Forum on Nicotine and Drug Dependence Studies. Kyoto, July.

9) Nakamura K. (Symposium) Morita Therapy and Psychosomatic Medicine. 17th World Congress on Psychosomatic Medicine. Waikoloa, Aug.

10) 中山和彦. 女性精神医学の提案一基礎と臨床知見を踏まえて一. 第120回成医会総会 宿題報告. 東京, 10月.

11) 中村　敬. (特別講演)森田療法と認知療法. 第3回日本認知療法学会大会. 大阪, 10月.

12) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦, 牛島定信. 発作の前駆と思われる症状について. 第37回日本てんかん学会. 仙台, 10月.

13) 牛島定信. (教育講演)臨床現場で見る職場の人格障害. 日本産業保健学会. 東京, 11月.

14) 鹿島直之, 塩路理恵子, 久保田幹子, 中村　敬, 牛島定信. 入院森田療法における患者の主観的な変化についての研究. 第21回日本森田療法学会. 大阪, 11月.

15) Kamibeppu K, Sugiura H, Fukahori H. The Impact of Mobile Phone on the Junior High-School Students' Friendship in Metropolitan Area (Poster Session L: School & Community Mental Health). The 3rd Congress of the Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Taipei, Nov.

16) 真鍋貴子. 認知療法を用いた心理教育の効果について. 第16回日本総合病院精神医学会総会. 京都, 11月.

17) 中村文子, 高橋礼花, 笠原麻里, 奥山眞紀子. 奇異な言動と混沌としたファンタジーを呈した8歳女児例. 第17回日本小児精神医学研究会. 福島, 2月.

18) Ozone M. The effects of benzodiazepine hypnotics on static balance function in human—comparison between Quazepam and Triazolam—. The 4th ASRS CONGRESS. Zhu Hai, Feb.

18) 小幡こず恵, 山寺　亘, 佐藤　幹, 岩元　誠, 古賀聖名子, 頴原禎人, 和久津里行, 小曽根基裕, 牛島定信. (シンポジウム)塩酸ペロスピロンへの切り替えにより改善が得られた慢性統合失調症患者に関する臨床的検討. 第2回AAPシンポジウム. 東京, 2月.

19) Tateno A, Urashima M, Kubota M, Nakamura K, Sadanobu U. Combined Pharmacotherapy and Morita therapy for OCD (Symposium on Treatment of OCD). CINP Asia-Pacific Regional Meeting. Beijing, Mar.

IV. 著　書

1) 中山和彦. 中高年のうつ. 東京: 大泉書店, 2003.

2) Nakamura K. The Formation and Development of Morita Therapy. Hamanaka T, Berrios GE. Two Millennia of Psychiatry in West and East. Tokyo: Gakuju Shoin, 2003. p. 125-32.

3) 中村　敬. 心気神経症. 大塚俊男, 上林靖子, 福井進, 丸山晋編. こころの病気を知る事典. 東京: 弘文堂, 2003. p. 77-84.

4) 久保田幹子. パニック障害に対する認知行動療法と森田療法. 北西憲二. 森田療法で読む「パニック障害」その理解と治しかた. 東京: 白揚社, 2003. p. 85-104.

5) 繁田雅弘, 本間　昭. Mild Cognitive Impairment (軽度認知障害). 日本老年医学会雑誌編集委員会編. 老年医学 update 2004-05. 東京: メジカルビュー社, 2003. p. 88-94.

V. その他

1) 伊藤　洋. 睡眠障害の弊害とその治療. 日経CME 2003; 75-7.

2) 中山和彦. 月経関連症候群の臨床的位置づけ. 精神誌 2004; 106(2): 220-5.

3) 牛島定信, 笠原洋勇, 中山和彦, 伊藤　洋, 中村　敬, 宮田久嗣. (座談会)非定型抗精神病薬の使い方－特にペロスピロンを中心に－. Pharm Med 2003; 21: 79-91.

4) 塩路理恵子, 中村　敬, 牛島定信. 対人恐怖(社会恐怖)患者の「周囲と異なる」という訴えについて一女性症例の質的研究を基盤として一. 臨精病理 2003; 25(1): 61.

5) 山寺　亘. 睡眠障害は原因に応じた対応が必要－特に睡眠時無呼吸症候群について－. PSYCHO TOPICS 2004; 146: 1-3.

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　　小児血液腫瘍学，輸血学
　　（輸血部へ出向）
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　　先天代謝異常
　　（DNA 医学研究所へ出向）
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　　小児腫瘍学，臨床疫学
　　（臨床研究開発室へ出向）
講　師：宮田　市郎　　小児内分泌学
講　師：有田　二郎　　小児神経学
講　師：林　　良寛　　新生児学
講　師：津田　　隆　　先天代謝異常症

研 究 概 要

I. 代謝研究班

代謝研究班は（1）遺伝子治療に関する研究（2）先天代謝異常症に関する研究（3）内分泌疾患に関する研究（4）臨床遺伝に関する研究（5）消化器疾患に関する研究の主要テーマについて研究を進めている。遺伝子治療についてはアデノウイルスやレトロウイルスを用いて難聴，腎臓ガン，頭部外傷などの疾患モデルにおいての治療効果を発表した。また，神経細胞を用いての細胞治療が有効な事を示した。先天代謝異常症についてはファブリ病の酵素補充療法の臨床的有効性を明らかにした。内分泌疾患についてはCRF2α受容体の生体内分布・生理機能やPIT1遺伝子異常を明らかにした。臨床遺伝についてはSOTOS症候群について分子生物学的異常を明らかにした。消化器疾患についてはヘリコバクターの小児における病態・治療を明らかにした。

II. 神経研究班

神奈川リハビリテーションセンターで，急性脳症後遺症に対するリハビリテーションを行った小児21例の内，てんかんを発症した15例におけるてんかんの特徴を後方視的に検討した。てんかんの発症時期は急性期に引き続く例が半数，急性脳症罹患後3〜10カ月が半数であった。種々の治療にもかかわらず，急性脳症罹患2年後の時点で発作が毎日みられる例を難治例とすると，難治例は7例であった。難治例では急性期の意識障害が重度で長く，後遺症も重度であった。難治例では全般発作，特に複数の全般発作を示す例が多く，その他の例では1種類の部分発作が多かった。投薬されている抗てんかん薬は全体的にvalproateが多く，さらに難治例ではphenytoinが，その他の例ではphenobarbital, carbamazepine, zonisamideが多く用いられていた。頭部画像・脳波は難治例で異常の程度が強かった。

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。気管支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。2003年度は機能解析の領域に踏み込んで臨床研究を推進し，ようやく目に見える形にまとまってきた年であった。すなわち呼気中のロイコトリエンやNOは鋭敏な病態マーカーであり，これまで客観的な病勢判断が非常に困難であった低年齢層の喘息児においても応用が期待できるレベルに到達してきた。上気道ウィルス感染と喘息との関連に関しても研究が進んだ。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も進めている。ヒト気管支由来繊維芽細胞を用いた血管新生に関する研究も進行中である。アトピー性皮膚炎の病態に関しては，ステロイド抵抗性の重症アトピー性皮膚炎患者におけるinterferon産生能低下について論文報告した。

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。

V. 血液研究班

当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）の臨床病態の研究と自己抗体産生機構の解明，(2) 小児悪性腫瘍の新しい治療法と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．また，小児ITPにおけるHelicobacter pylori感染の関与が成人に比して低いことが判明し，小児に特化した治療基準の重要性が裏付けられた．基礎的研究では，ITP患者末梢血中に抗血小板抗体産生B細胞を同定することに成功し，自己抗体のクローナリティーが明らかになりつつある．

悪性腫瘍の研究では，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，ならびにテロメレースを標的とした癌の新しい診断・治療法に関する研究が進行している．前者については全身化学療法と局所療法の併用療法が，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，国立がんセンター眼科と共同で臨床研究を行ってきた。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った。化学療法と局所療法の併用は，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。次に，染色体末端に存在するテロメアを修復・安定化させることによって細胞の寿命をコントロールしているテロメレースに関しては，正常体細胞では発現がみられないのに対して，多くの腫瘍細胞では盛んな増殖を維持するためにテロメレースが強く発現する。このテロメレースを標的とした新たな治療・診断を，小児腫瘍領域に臨床応用させるために研究を行っている。一方，小児がんのQOL改善に関する研究では，まず化学療法による医学的問題（成長，内分泌学的，心毒性など），精神的問題，社会的問題（就学，就職，保険）について，TCCSG；QOL委員会とともに研究中である。さらに，治癒が望めないと判断された終末期に患児，家族の身体的，精神的，社会的，spiritualな苦痛をいかに軽減するか—小児緩和医療—について，欧米の現状を学び，いかに日本の社会に導入させるかに取り組んでいる。

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の他に，DNAワクチンについても着手している。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」

代謝研究室はDNA医学研究所を含む他施設との共同研究により多岐にわたる領域に関する論文を発表できたが，今年度遺伝子変異に関する業績は認められなかった。治療法の発展に伴い今後も治療に関する発表が主体をなすものと考えられる。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。その成果をアレルギー疾患の早期診断・早期介入に発展できるよう奮闘したい。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，多数の患者を対象とした臨床研究が主体であり，これらを早期に論文化することの重要性と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と考えている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Hakuba N, Watabe K, Hyodo J, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M, Yang L, Tanaka J, Hata R, Gyo K. Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. Gene Ther 2003; 10(5): 426-33.

2) Kimura T, Ohashi T, Kikuchi T, Kiyota H, Eto Y, Ohishi Y. Antitumor immunity against bladder cancer induced by ex vivo expression of CD40 ligand gene using retrovirus vector. Cancer Gene Ther 2003; 10(11): 833-9.

3) Kobayashi H, Fujisawa K, Saito Y, Kamijo M, Oshima S, Kubo M, Eto Y, Monma C, Kitamura M. A botulism case of a 12-year-old girl caused by intestinal colonization of clostridium botulinum type Ab. Jpn J Infect Dis 2003; 56(2): 73-4.

4) Meng XL, Shen JS, Ohashi T, Maeda H, Kim SU, Eto Y. Brain transplantation of genetically engineered human neural stem cells globally corrects brain lesions in the mucopolysaccharidosis type VII mouse. J Neurosci Res 2003; 74(2): 266-77.

5) Miyata I, Yoshikawa H, Eto Y. Constitutionally Tall Stature with Morphological Abnormality of the Pituitary Gland. Endocrine Journal 2004; 51(2): 189-95.

6) Sakamoto T, Kawazoe Y, Shen JS, Takeda Y, Arakawa Y, Ogawa J, Oyanagi K, Ohashi T, Watanabe K, Inoue K, Eto Y, Watabe K. Adenoviral gene transfer of GDNF, BDNF and TGF beta 2, but not CNTF, cardiotrophin-1 or IGF1, protects injured adult motoneurons after facial nerve avulsion. J Neurosci Res 2003; 72: 54-64.

7) Hamano S, Tanaka M, Mochizuki M, Sugiyama N, Eto Y. Long-term follow-up study of West syndrome: differences of outcome among symptomatic etiologies. J Pediatr 2003; 143: 231-5.

8) Uehara R, Okayama M, Kajii E, Nakamura Y, Eto Y. Factors associated with practice of procedures in pediatric-related areas among certified pediatricians. Pediatr Int 2003; 45: 80-5.

9) Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. Acta Paediatr 2003; 92: 694-7.

10) Uehara R, Yashiro M, Hayasaka S, et al. Serum alanine aminotransferase concentrations in patients with Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 839-42.

11) Tanaka M, Kamijo T, Koike K, Ueno I, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Sakashita K, Komiyama A, Fujisawa K. Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus-associated immune thrombocytopenia. Int J Hematol 2003; 78: 168-70.

12) 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.

13) Akiyama M, Hideshima T, Shammas AM, Hayashi T, Hamasaki M, Tai YT, Richardson P, Gryaznov S, Munshi NC, Anderson. Effects of oligonucleotide N3′→ P5′ phosphoramidate targeting telomerase RNA in human multiple myeloma cells. Cancer Res 2003; 63: 6187-94.

14) Shammas MA, Shmookler Reis RJ, Akiyama M, Koley H, Chauhan D, Hideshima T, Goyal RK, Hurley LH, Anderson KC, Munshi NC. Telomerase inhibition and cell growth arrest by G-quadruplex interactive agent in multiple myeloma. Mol Cancer Ther 2003; 2: 825-33.

15) Yamada O, Akiyama M, Kawauchi K, Adachi T, Yamada H, Kanda N, Aikawa E. Overexpression of telomerase confers a survival advantage through suppression of TRF1 gene expression while maintaining differentiation characteristics in K562 cells. Cell Transplant 2003; 12: 365-77.

16) Akiyama M, Hideshima T, Hayashi T, Tai YT, Mitsiades CS, Mitsiades N, Chauhan D, Richardson P, Munshi NC, Anderson. Nuclear factor-kappaB p65 mediates tumor necrosis factor alpha-induced nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase protein. Cancer Res 2003; 63: 18-21.

17) Akiyama M, Yamada O, Hideshima T, Yanagisawa T, Yoki K, Fujisawa K, Eto Y, Yamada H, Anderson K. TNFα induces rapid activation and nuclear translocation of telomerase in human lymphocytes. Biochem Biophys Res Com 2004; 316: 528-32.

18) Ogawa K, Hashida R, Kagaya S, Katsunuma T, Akasawa A, Saito H et al. Analysis of gene expression in peripheral blood eosinophils from patients with atopic dermatitis and in vitro cyto-

kine-stimulated blood eosinophils. Clin Exp Immunol 2003; 131: 436-45.
19) 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.
20) 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.
21) 宮田市郎, 茶木茂之, 奥山 茂, 稲上 正. CRF2α受容体 isoform (CRF2α-tr) の脳内組織分布と amygdala での生理的機能に関する検討. ACTH RELATED PEPTIDES 2003; 13: 75-81.
22) 有田二郎, 富川盛光, 松島 宏, 衛藤義勝, 森川建基. 律動性速波を呈した Mollaret 髄膜炎の1例. 脳と発達 2003; 35: 239-42.
23) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 急性脳症罹患後に発症したてんかん: 重度後遺症合併例における検討. 日小児会誌 2003; 107: 46-52.
24) 栗原まな. 重度心身障害児・者への支援. 成人期の支援－高齢化対策を中心に－. 発達障害研 2003; 25: 159-64.
25) 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.
26) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 杉山延喜, 衛藤義勝. 小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討. 脳と発達 2003; 35: 304-9.
27) 小川 潔, 安藤達也, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 増田和浩, 松本智尋, 川村耕司. 心臓カテーテル検査5000例の経験. 埼玉小児医療センター医誌 2003; 20: 44-51.
28) 小川 潔, 安藤達也, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司. 学校検診を契機に発見された小児特発性心室頻拍について. Ther Res 2003; 24: 25-7.
29) 藤沢康司. 小児 ITP 治療ガイドラインの現状とその検証. 臨血 2004; 45: 428-35.
30) 酒井道夫, 藤沢康司, 小原 明, 白幡 聡. 小児 ITP と Helicobacter Pylori. 日小児血液会誌 2003; 17: 413-17.

II. 総　説

1) Yanagisawa T. Systemic chemotherapy as a new conservative treatment for intraocular retinoblastoma. Int J Clin Oncol 2004; 9: 13-24.
2) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症. 医のあゆみ 2003; 204(8): 571-3.
3) 豊田 茂. 小児 Crohn 病の静脈栄養法. 日小児栄消肝会誌 2003; 17: 20-1.
4) 井田博幸. 酵素補充療法の現状と未来. 小児科 2003; 44: 1920-8.
5) 大橋十也. ロイコジストロフィー. 小児内科 2003; 35: 451-4.
5) 栗原まな. リハビリテーション. インフルエンザ脳症の手引き (厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班編) 2003; 35-8.
6) 浜野晋一郎. 結節性硬化症の診断基準と病態生理. 小児科 2003; 44: 51-7.
7) 星野健司. 小児心疾患に対する Interventional Radiology －手技の実際と問題点－. 循環器画像技術研究 2003; 21: 5-15.
8) 藤沢康司. 小児 ITP の現状と治療. 医のあゆみ 2004; 209: 99-103.
9) 勝沼俊雄. 小児気管支喘息の発症・増悪に及ぼす感染症の役割 基礎と臨床 気道感染と気管支喘息治療. 日小児アレルギー会誌 2004; 18: 37-40.

III. 学会発表

1) Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Eto Y. Mutation Analysis of 24 Japanese Patients with Fabry Disease. 9th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, Sept.
2) Sakurai K, Iizuka S, Shen J, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Correction of The CNS Pathology and Function of MPSVII Mice by Intraventricular Transplantation of Genetically Modified Marrow Stromal Cells. 9th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, Sept.
3) Tajima A, Ito T, Ida H, Eto Y. Clinical and Molecular Analysis of 105 Japanese Patients with Gaucher Disease. 9th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, Sept.
4) 小林正久, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. 日本人 Fabry 病 Heterozygote 女性の臨床症状についての研究. 第46回日本先天代謝異常学会. 松江, 11月.
5) 宮田市郎, 吉川秀樹, 岡 瑞穂, 東條克能, 田嶼尚子, 衛藤義勝. 先天性 GH, PRL, TSH 複合欠損症に認められた新しい PIT1 遺伝子変異 S179R の機能的意義. 第76回日本内分泌学会学術総会. 横浜, 5月.
6) 櫻井 謙, 飯塚佐代子, 沈 勁松, 孟 興麗, 森 泰昌, 梅沢明弘, 大橋十也, 衛藤義勝. MPS VII マウスの中枢神経系病変に対する骨髄間葉系細胞の脳室内移植による治療効果の検討. 第46回日本先天代謝異常学会. 松江, 11月.

7) 中江陽一郎，栗原まな，小萩沢利孝，衛藤義勝．後天性高次脳機能障害に対するフィールドワークの重要性．第106回日本小児科学会学術集会．福岡，4月．
8) 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．第45回日本小児神経学会総会．福岡，5月．
9) 浜野晋一郎，田中　学，望月美佳，南谷幹之，杉山延喜，山下進太郎．West症候群の病因：20年間の推移．第37回日本てんかん学会．仙台，10月．
10) 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血中一酸化窒素関連物質について．第39回日本小児循環器学会総会．神戸，7月．
11) 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. 10th International Magnesium Symposium. Cairns, Sept.
12) 星野健司，小川　潔，菱谷　隆，安藤達哉，菅本健司，藤原優子，寺野和宏．純型肺動脈閉鎖に対するカテーテル治療戦略．第39回日本小児循環器学会．神戸，7月．
13) 藤原優子，寺野和宏，浦島　崇，布山裕一，安藤達也，大橋十也，衛藤義勝．Fabry病ヘテロ接合の心血管病変．第39回日本小児循環器学会総会．神戸，7月．
14) Uehara R, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H. Estimation of dietary intake of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychrolinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls in Japanese infants. 23rd International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Boston, 8月.
15) 藤沢康司．小児ITP治療ガイドラインの現状とその検証．合同シンポジウム．血液疾患の治療ガイドラインを考える．第65回日本血液学会・第45回日本臨床血液学会．大阪，8月．
16) Fujisawa K, Bessho F, Shirahata A. Regional and cultural aspects in ITP in Japan. ITP-State of the Art Expert Meeting. Switzerland, Sept.
17) Yanagisawa T, Yuza Y, Katoh Y, Uchiyama H, Fujisawa K, Shikishima K, Kaneko A, Etoh Y. Combined chemoreduction and local treatment for intraocular retinoblastoma. 11th International Retinoblastoma Symposium. Paris, May.
18) 出口　靖，藤沢康司，伊従秀章，藤沢康司，衛藤義勝．小児期慢性ITP患者血清のTPO依存性巨核球血小板造血に及ぼす影響．第106回日本小児科学会学術集会．福岡，4月．
19) Nishino T, Tubb J, Nishino Y, Stamatoyannopoulos G, Emery DW. Functional analysis of an oncoretrovirus vector for human gamma-globin in mouse models of beta thalassemia. 6th annual meeting of The American society of gene therapy. Washington DC, June.
20) Katsunuma T, Katsunuma T, Shibata A, Tomikawa M, Eto Y. Increased leukotrieneE4 in exhaled breath condensate in children with mild asthma. ATS, Orlando, May.

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) 衛藤義勝．先天性脂質代謝異常症．杉本恒明，小俣政男，水野美邦総編集．内科学．第8版．東京：朝倉書店，2003. p. 1776-9.
3) 衛藤義勝．小児のエイズ．日野原重明，阿部正和監修．今日の治療指針．東京：医学書院，2003. p. 924-6.
4) 豊田　茂．細菌性胃腸炎．藤澤知雄，友政　剛編．小児消化器肝臓病マニュアル．東京：診断と治療社，2003. p. 179-83.
5) 藤沢康司．新生児血小板減少症．池田康夫，丸山征郎編集．血小板生物学．東京：メディカルレビュー社，2004. p. 499-509.

V. その他

1) 栗原まな．重症心身障害児（者）に対する予防接種状況．平成14年度厚生労働省ワクチン・接種方法研究班．研究成果報告書2003；154-6.
2) 中江陽一郎．プロジェクト報告書．教育ネットワーク支援．平成14年度高次脳機能障害支援モデル事業報告書2003；66.
3) 山野恒一，浜野晋一郎，金子堅一郎，吉川秀人，大塚頌子，泉　達郎，萩野谷和裕，相原正男，松倉　誠，三浦寿男，皆川公夫，山本　仁，須貝研司，林　北見，大澤真木子，山内秀雄，加藤郁子．後方視的研究による小児のけいれん重積に対するリドカインの効果に関する研究（後方視的多施設共同研究），小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究（H14-小児-004）．厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）総括/分担研究報告書2003；75-6.
4) 浜野晋一郎．ミダゾラムの小児けいれん重積症に対する臨床的有用性を明らかにするための文献的検討，小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究（H14-小児-004）．厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）総括/分担研究報告書2003；44-9.
5) 大澤真木子，林　北見，皆川公夫，吉川秀人，浜野

晋一郎，三浦寿男，萩野谷和裕，金子堅一郎，須貝研司，大塚頌子，松倉　誠，泉　達郎，相原正男，山本　仁，高橋孝雄，山内秀雄，加藤郁子．けいれん重積症，発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について（後方視的多施設共同研究），小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究（H14-小児-004）．厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）総括/分担研究報告書 2003；55-62.

皮 膚 科 学 講 座

教　授：栗原　敏（兼任）
助教授：上出　良一　　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：石地　尚興　　ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講　師：江畑　俊哉　　アトピー性皮膚炎
講　師：竹内　常道　　光皮膚科学
講　師：太田　有史　　神経線維腫症

研 究 概 要

I. 神経線維腫症

この1年間で約300名の患者を登録できた。現在，その臨床分類，合併症などを解析している。

基礎研究は昨年からの課題を更に探求している。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，アレル不均等もあま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ひかれるまでは，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の確率が増加していており，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。

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。我々は，新たな核酸増幅法であるLAMP（loop-mediated isothermal amplification）法による病原体検出を試みた。この方法は標的DNA 6カ所の領域に対する4つのプライマーを用いるため，特異性が高く，その反応は65°C付近の等温で進行する。従来の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。その結果，その特異性，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。尖形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，治療は液体窒素凍結療法，ポドフィリン塗布，重症例にはCO_2レーザー照射を行った。現在，尖形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う予定である。

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成人アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服ならびに小児アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス外用薬の第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。

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D_3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。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。

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StageII/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苺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。苺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を検索を続けている。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かいものの，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。

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発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ない，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，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，小児に対するタクロリムス外用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，計画中である。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) Takagi Y, Kikuchi T, Niimura M, Ohno T. Effects of glucocorticoids on antitumor effects of immunizations with fusions of dendritic and tumor cells. Anticancer Res 2003; 23(3B): 2553-8.

2) Yanaba K, Kaburagi Y[1], Takehara K[1], Steeber DA[2], Tedder TF[2], Sato S[1] ([1]Kanazawa Univ, [2]Duke Univ). Relative contributions of selectins and intercellular adhesion molecule-1 to tissue injury induced by immune complex deposition. Am J Pathol 2003; 162(5): 1463-73.

3) Yanaba K, Hasegawa M[1], Hamaguchi Y[1], Fujimoto M (International Medical Center of Japan), Takahara K[1], Sato S[1] ([1]Kanazawa Univ). Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients

with systemic sclerosis: Association with the activity of pulmonary fibrosis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(4): 429-36.

4) 延山嘉眞，新村眞人．伝染性膿痂疹の臨床的，細菌学的検討．臨皮 2004; 58: 83-5.

II. 総　説

1) 上出良一．EBM と NBM．臨皮 2003; 57(増5): 184-6.

2) 上出良一．皮膚そう痒症．日臨皮医会誌 2004; 79(1): 23-6.

3) 上出良一．光線過敏症．皮臨 2003; 45(11): 1319-30.

4) 本田まりこ，新村眞人．IFN のウイルス性疣贅への効果．綜合臨 2003; 52(9): 2532-5.

5) 本田まりこ．水痘・帯状疱疹．臨と微生物 2003; 30(6): 705-8.

6) 石地尚興．性感染症．今月の治療 2003; 11(8): 74-8.

7) 竹内常道，新村眞人．皮膚科領域の感染症．綜合臨 2003; 52(増刊): 786-92.

8) 江畑俊哉．アトピー性皮膚炎の痒み．日臨皮医会誌 2003; 78: 70-6.

9) 江畑俊哉．かゆみの評価法．日小児皮会誌 2003; 22(2): 78-81.

10) 五十嵐努，上出良一，新村眞人．神経線維腫症の治療方針と取り扱い．Derma. 2003; 81: 112-8.

III. 学会発表

1) Ebata T. Nocturnal itch and sleep disturbance of atopic dermatitis. ISAD2003 (International Symposium on Atopic Dermatitis). Roma, Aug.

2) Ebata T. (Invited lecture) Nocturnal scartch and sleep disturbances in atopic dermatitis. The 2nd International Workshop for the Study of Itch. Toyama, Oct.

3) Takagi Y, Kikuchi T, Ohno T, Niimura M. Antitumor immunity utilizing melanoma cells fused with dendritic cells derived from MHC class I & II knocked out mice. International Investigative Dermatology 2003. Florida, Apr.

4) Ito H, Sommer M, Zerboni L, Baiker A, Sato B, Arvin AM (Stanford Univ). Characterization of the varicella-zoster virus protein encoded by open reading frame 35 and its role in replication in vitro and in differentiated himan skin and T cells in vovo. The 28th International Herpesvirus Workshop. Wisconsin, July.

5) Ito H, Sommer M[1], Baiker A[1], Arvin AM[1] ([1]Stanford Univ). Characterization of the varicella-zoster virus protein encoded by open reading frame 39. The 28th International Herpesvirus Workshop. Wisconsin, July.

6) Yanaba K, Sato S[1], Takehara K[1] ([1]Kanazawa Univ). P-selectin glycoprotein ligand-1 is required for the development of the cutaneous vasculitis induced by immune-complex deposition. American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting. Orland, Oct.

7) 上出良一．(スポンサードシンポジウム 1) EBM 皮膚科診療におけるアートとはなにか？：皮膚そう痒症．第 19 回日本臨床皮膚科医学会総会・臨床学術大会．京都，4 月．

8) 本田まりこ，新村眞人．増え続ける性感染症　性器ヘルペス　尖形コンジローム：今，何をなすべきか．第 26 回日本医学会総会．博多，4 月．

9) 本田まりこ．悪性腫瘍患者におけるヘルペスウイルス感染症の治療．第 19 回日本悪性腫瘍学会．札幌，6 月．

10) 本田まりこ．(要望演題) 倫理．第 10 回ヘルペス感染症フォーラム．東京，8 月．

11) 本田まりこ，新村眞人．ヘルペスウイルス感染症の血清診断と疫学．JHIF Work Shop．大津，4 月．

12) 江畑俊哉．(教育講演) 痒みへの臨床的アプローチ．第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会．横浜，5 月．

13) 江畑俊哉．(シンポジウム) かゆみの評価法．第 27 回日本小児皮膚科学会．浦安，6 月．

14) 高木祐子，新村眞人，菊池哲郎，大野典也．メラノーマ細胞と MHC ノックアウトマウス由来の樹状細胞との融合細胞を用いた抗腫瘍免疫．第 102 回日本皮膚科学会総会．浦安，5 月．

15) 堀　和彦，橋本　透．大学病院における母斑・血管腫の治療方針．第 24 回日本レーザー医学会総会．岐阜，11 月．

16) 築場広一，佐藤伸一[1]，竹原和彦[1] ([1]金沢大)．皮膚アルサス反応におけるセレクチンと ICAM-1 の関与．第 102 回日本皮膚科学会総会．東京，5 月．

17) 築場広一，佐藤伸一[1]，竹原和彦[1] ([1]金沢大)．全身性強皮症において血清可溶性 PSGL-1 値は肺線維症の合併と相関する．第 54 回日本皮膚科学会中部支部学術大会．大阪，11 月．

18) 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 64 回日本皮膚科学会東京支部学術大会．東京，2 月．

IV. 著　書

1) Ebata T. Measuring nocturnal scratching in

atopic dermatitis. In: Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer AB, McGlone F, ed. Itch: Basic Mechanisms and Therapy. New York: Marcel Dekker, 2004. p. 161-7.
2) 上出良一. 光線による皮膚障害 総論. 玉置邦彦. 最新皮膚科学大系 第16巻. 東京: 中山書店, 2003. p. 250-7.
3) 上出良一. 疥癬. 玉置邦彦. 日本皮膚科白書. 東京: 日本皮膚科学会, 2003. p. 257-63.
4) 本田まりこ, 新村眞人. ウイルス性疾患総論. 玉置邦彦. 最新皮膚科学大系 第15巻. 東京: 中山書店, 2003. p. 2-6.
5) 石地尚興. HIV感染症. 玉置邦彦, 日野治子, 古江増隆. 皮膚科: 専門医に聞く最新の臨床. 東京: 中外医学社, 2003. p. 256-8.

V. その他

1) Ibe M, Kawase M, Ishiji T, Kamide R, Niimura M. A cardiac allograft recipient with Bowen's disease on a finger and concurrent perianal Bowenoid paulosis. J Dermatol 2003; 30(5): 389-94.
2) Nobeyama Y, Honda M, Niimura M. A case of galactosialidosis. Br J Dermatol 2003; 149: 405-9.
3) Nobeyama Y, Kamide R. Sweet's syndrome with neurologic manifestation: case report and literature review. Int J Dermatol 2003; 42: 438-43.

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インターベンショナルラジオロジー
講 師: 福田 安 放射線診断学
講 師: 森 豊 核医学
講 師: 関根 広 放射線治療学
講 師: 宮本 幸夫 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

研究概要

I. 画像診断

1. 冠動脈のMDCT

冠動脈狭窄の有無と程度を診断するために16列MDCTを用いている。非イオン性造影剤の急速静注前後に，20秒の息止めによる冠動脈の描出を行い，1mm厚再構成3次元画像で評価する。単純画像で冠動脈の石灰化を評価し，造影画像で冠動脈の狭窄を評価。ゴールドスタンダードとして血管撮影像と比較検討した結果85%の一致があった。冠動脈疾患の非侵襲的なスクリーニング法として利用している。

2. 乳癌のSentinel Node Biopsyにおけるリンパシンチグラフィとと MDCTの3次元合成画像

MDCTを用いた3次元画像とシンチグラムを合成することにより，乳癌患者におけるセンチネルリンパ節の解剖学的位置の把握を試みている．アイソトープおよびCTの検査体位は，傾き20度の自作の撮影台を使用して斜仰臥位で撮像した。解剖学的情報の乏しいシンチグラムにCT画像を重ね合わせることで，センチネルリンパ節の位置を正確に把握可能であった。

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，診断に寄与するか否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. 軟部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型に分類した。I型は血流表示なし，II型は辺縁に一部血流表示あり，III型は辺縁に多数，内部に一部血流表示あり，IV型は辺縁，内部ともに多数の血流表示あり，である。IとII型は良性，IV型は悪性腫瘍で多い傾向であった。

ドプラスペクトル解析ではpulsatility index＝2.0, resistive index＝0.8 cut offで悪性腫瘍で高い傾向にあった。

III. 核医学

1. 二次性副甲状腺機能亢進症患者におけるradio-guided surgeryの有用性について

7名の患者を対象に手術直前にTc-99m MIBI scintigraphyを施行し，術中ガンマプローブによる病変の検索を施行した。MIBIシンチのImageのみよりガンマプローブと合わせて評価した方が病変描出の感度が良かった。

2. パーキンソン病モデルマウスにおけるI-125 MIBG心集積低下について検討

原因として基底核におけるドーパミンの神経伝達減少による二次性交感神経機能障害によるものではなく，心臓交感神経終末のnorepinephrine transporterの減少によるものであると思われた。

3. 多発性骨髄腫の治療効果判定に対する画像評価の検討

多発性骨髄腫は多彩な画像所見を示す反面治療効果判定が画像上困難な疾患である。腫瘍シンチグラフィ製剤であるTl-201は骨髄内の形質細胞腫に集積する。この画像を追跡し臨床評価と比較し，集積の消失が腫瘍の消失に一致するかを検討した。本疾患病勢評価の画像診断パスウェイを組んでいる。

4. 脳血流自動解析ソフトウェアfine SRTの検証

西神戸医療センターとの共同研究として，脳血流解析ソフトウェアの公開に先立ち，ソフトウェア検証を当院にて行っている。今回血流支配領域のみならずブロードマン領域が正確に関心領域として設定され，領域内の平均血流が自動算出可能となった。

IV. IVR

1. 肺腫瘍に対するCTガイド下ラジオ波焼灼治療

当院放射線科では肺腫瘍に対するCTガイド下ラジオ波焼灼治療を，肺癌4例（原発性2例，転移性1例，不明1例）に対し行ってきた。最大腫瘍径は1.8から3.0 cm（平均2.5 cm）である。治療はCTガイド下に焼灼用LeVeen針を腫瘍に穿刺し，2回の焼灼を行った。安全マージンを確保するため，必要によりLeVeen針の位置を変え，オーバーラップ法により追加焼灼を行った。治療後はCTを中心に評価を行った。全例で手技的成功が得られた。経過観察のCTで，1例では腫瘍の完全消失が得られた。1例では腫瘍辺縁部に軽度の造影効果を認め，残存腫瘍が疑われた。合併症として，発熱1例，気胸2例，縦隔気腫1例がみられたが，すべて軽度のものであり，保存的に消失した。

肺腫瘍に対するCTガイド下ラジオ波焼灼治療は安全で有効な治療法であり，今後長期においての経過観察を行っていく予定である。

2. MRガイド下凍結手術（中期的予後の検討）

MRガイド下凍結手術の臨床治験を行った。腎腫瘍13例中10例で一回の治療で完全腫瘍壊死，1例で追加凍結手術で完全腫瘍壊死が得られた。肝腫瘍3例中2例で一回の治療で完全腫瘍壊死が得られた。子宮筋腫12例中全例で症状の改善があった。その後の経過観察中，1例で7カ月後に筋腫の増大があった。MRガイド下凍結手術は低侵襲的で有効な治療法で重篤な合併症も認めなかった。

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変化を検討している。

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変化を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の経時的変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) Kojima H, Miazaki H, Yosida R, Yosida S, Tanaka Y, Nakanisi M, Ojiri H, Moriyama H. Aberrant carotid artery in the middle ear: Multislice CT imaging aids in daignosis. Am J Otolaryngol 2003; 24(2): 33756.

2) Fukumitsu N, Tsuchida D, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y. Dynamic and static cerebral perfusion scintigraphy of cerebral arteriovenous malformations. Clin Nucl Med 2003; 28(1): 64-5.

3) Dohi M, Harada J, Mogami T, Fukuda K, Toyama Y. MRI-guided percutaneous cryosurgery of maligignant liver tumor under horizontal-magnetic open system: initial experience. J Hepato-Bilia-Pancr Surg 2003; 10: 360-5.

4) Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y, Kishimoto K, Nakada N. A comparative study of prostate specific antigen (PSA), C-terminal propeptide of blood type I procollagen (PICP) and urine type I collagen-crosslinked N telopeptide (NTx) levels using bone scintigraphy in prostate cancer patients. Ann Nucl Med 2003; 17(4): 297-303.

5) Ogi S, Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y, Takeyama H. The usefulness of radio-guided surgery in secondary hyperparathyroidism. Ann Nucl Med 2004; 18 (1) : 69-71.

6) Toyoda K. Kawakami G, Kanehira C, Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K, Tada S, Kato T. Enchanced Four-Detector Row Computed Tomography Imaging of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. J Comput Assist Tomogr 2003; 26(6): 912-21.

7) Tozaki M, Kawakami M, Suzuki M, Uchida K, Yamashita A, Fukuda K. Diagnosis of Tis/T1 Breast Cancer Extent by Multislice Helical CT: A Novel Classification of Tumor Distribution. Radiat Med 2003; 21: 187-92.

8) 長谷川太郎，長谷川倫男，入江健夫，福田国彦．MRI拡散強調画像による腎機能評価．日画像医誌 2003; 22(3): 101-6.

9) 最上拓児，土肥美智子，原田潤太，福田国彦，清水匡，宮坂和男．オープンMRIガイド下経皮的凍結手術—アルゴン凍結手術器による腎腫瘍，肝腫瘍，子宮筋腫の治療—．Intervent Radiol 2003; 18: 133-8.

10) 川上　剛，山田哲久，桑田知子，三廻部肇．150 ml製剤による下肢静脈血栓症の診断.映像情報 Med 2003; 35(9): 664-8.

11) 池窪勝治(神戸市民病院)，日下部きよ子[1]，金谷信一[1]([1]東京女子医大)，石川直文(伊藤病院)，中駄邦博(北大)，森　豊．本邦におけるバセドウ病の131I治療の現状．核医学 2003; 40(4): 457-63.

12) 二川康郎，岡本友好，山崎一也，渡部篤史，穴澤貞夫，矢永勝彦，角谷　宏，戸崎光宏，加藤弘之．診断に苦慮した乳頭浸潤型胆嚢癌の一例．胆道 2004; 18: 88-93.

13) 斎藤　勉，石橋了知，奥村敏之，唐沢克之，関根　広，高橋健夫，西口　郁，幡野和男，古川雅彦，村山重行．放射線治療における治療同意書－第2回放射線治療談話会アンケート調査結果－．日放線腫瘍会誌 2003; 15: 61-7.

14) 戸崎光宏，福田　安，福田国彦．乳腺腫瘤におけるMulti-section Magnetic Susceptibility Perfusion Echo-Planar Imaging．日本医放会誌 2003; 63(5): 214-20.

15) 戸崎光宏，内田　賢，山下晃徳，太田勝郎，竹内美幸，瀧本輝生，飯田哲也，長野伸也，福田　安．乳癌のSentinel Node BiopsyにおけるリンパシンチグラフィとMDCTの3次元合成画像．日本医放会誌 2003; 63(8): 412-4.

16) 戸崎光宏，鈴木正章，竹田　宏，田井久量，朝倉　潤，三好　勲，加藤弘之，福永眞治，成尾孝一郎，福田　安．孤立性肺病変における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．日本医放会誌 2004; 64(1): 13-21.

17) 瀧本輝生，長野伸也，戸崎光宏，植月勇雄，福田　安，福田国彦，村田勝俊，井村千明．肺腫瘤性病変における高分解能ダイナミックMRI－ファントム実験による3D-VIBEの至適撮像条件の検討．日磁気共鳴医会誌 2003; 23(2): 57-64.

18) 西川数幸，戸崎光宏，瀧本輝生，長野伸也，岸　孝

幸，柴田公望，福田国彦，井村千明．MR mammography における 3D-VIBE の至適撮像条件―ファントム実験と臨床評価―．日磁気共鳴医会誌 2003；23(3)：92-8.

19) 西川数幸，戸崎光宏，福田国彦．Parallel imaging を用いた仰臥位 MR mammography の検討．日磁気共鳴医会誌 2004；24(1)：34-9.

20) 山下晃徳，内田　賢，福永真治，戸崎光宏．硬癌と鑑別の困難だった radial scar の一例．乳癌の臨 2003；18(3)：231-4.

21) 長谷川倫男，長谷川太郎，大石幸彦，入江健夫，福田国彦．MRI 拡散強調画像による腎機能診断の可能性．泌外 2004；17(臨時増刊)：499-502.

22) 北井里実，氏田万寿夫，戸崎光宏，有泉光子，福田安，福田国彦．肺クリプトコッカス症の CT 所見の検討．臨放線 2003；48(1)：173-9.

23) 戸崎光宏，山下晃徳，内田　賢，安藤俊弘，瀧本輝生，田崎栄美，福田　安，福田国彦．CT-mammography における乳腺実質の造影パターン 月経周期と撮像条件との相関について．臨放線 2003；48(7)：862-7.

24) 白川崇子，宮本幸夫，中田典生，入江健夫，福田国彦．超音波検査によるリンパ節の質的診断　血流を中心に．臨放線 2003；48(11)：1445-8.

25) 戸崎光宏，五十嵐隆朗，児山　健，安藤俊弘，瀧本輝生，西川数幸，福田国彦．2 cm 以下の乳腺腫瘤における良悪性の鑑別 dynamicCT と dynamicMRI の比較．臨放線 2003；48(10)：1206-11.

II. 総　説

1) 原田潤太，最上拓児，土肥美智子．3. MRI による凍結治療の新しい展開〈特集〉低侵襲治療として期待される凍結治療の展望．Innervison 2003；18(5)：38272.

2) Harada J, Sewell PE, Shimizu T. History of open MRI system toward APERTO. Innervison(英語版) 2003；2-5.

3) 豊田圭子，清水　桜，田中博俊，田中章文，山田敏之，五十嵐時男，青柳　裕．フィリップス社製 16 列マルチスライス CT (IDT16) の臨床経験.映像情報 Med 2003；臨時増刊：67-71.

4) 最上拓児，土肥美智子，原田潤太，仲本秀和，高橋哲彦，大井征雄．7. MRI ガイド下クライオサージェリーにおける穿刺ナビゲーションシステム〈特集〉低侵襲治療として期待される凍結治療の展望．Innervison 2003；18(5)：27-30.

5) 尾尻博也．〈2003JOHNS 特集下咽頭癌の臨床〉下咽頭癌の画像診断．JOHNS 2003；19(8)：1053-9.

6) 辰野　聡，福田国彦．マルチスライス CT．関東整災外会誌 2003；46(13)：1595-9.

7) 佐久間亨，西岡真樹子，福田国彦．冠動脈の三次元 CT 評価．綜合臨 2003；52(5)：1796-802.

8) 福田国彦，二階堂孝．骨腫瘍．病理と臨 2003；21(6)：649-57.

9) 戸崎光宏，内田　賢，山下晃徳，塩谷尚志，田部井功，武山　浩，鳥海弥寿雄，吉田和彦，福田国彦．マルチスライス CT と高分解能 MRI の診断意義．臨画像 2003；19：988-97.

10) 白川崇子，福田国彦リンパ節炎の画像診断．臨画像 2004；20(4)：470-6.

11) 尾尻博也，福田国彦，Mancuso AA (University of Frorida)．Superior canal dehiscence syndrome の画像診断所見および臨床．臨放線 2003；48(10)：1222-5.

III. 学会発表

1) 井田正博．MRI diffusion,perfusion．第 39 回日本放射線学会秋季臨床大会．神戸，10 月．[日本医放会誌 2003；63(7)：355]

2) 原田潤太．MRI ガイドによる凍結治療．第 39 回日本放射線学会秋季臨床大会．神戸，10 月．[日本医放会誌 2003；63(7)：342]

3) 水沼仁孝．血管撮影・IVR(1)．第 39 回日本放射線学会秋季臨床大会．神戸，10 月．[日本医放会誌 2003；63(7)：347]

4) 福田国彦．肩関節外傷の画像診断．第 39 回日本放射線学会秋季臨床大会．神戸，10 月．[日本医放会誌 2003；63(7)：348]

5) 細沼智則．fecal tagging 法を用いた MR-colonography．日本腹部救急医学会．東京，2 月．[日腹部救急医会誌 2004；24(2)：229]

6) Nakata N, Kandatsu S, Suzuki N, Fukuda K. InfoRAD Theater Presentation, PDA with High-resolution Display and Mobile Wireless File Server System：Feasibility of Group Works in the Hospital. 89rd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA). Chicago, Nov.

7) Nakata N, Suzuki N, Fukuda K. Intraoperative Medical Image Viewer System using Digital Assistants. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2003. Sydney, Jan.

8) 尾尻博也，福田国彦，Mancuso AA (University of Frorida)．Lingual node 病変と推察される 4 例の CT 所見．第 30 回頭頸部放射線研究会東京部会．東京，12 月．

9) Mogami T, Dohi M, Harada J, Fukuda K, Nakamoto H, Takahashi T. MR-Guided Cryosurgery with New Image Navigatuion System. Combined Meeting of The International and European Societies of Cryosurgery. London, Sept.

10) Mogami T, Dohi M, Harada J, Fukuda K, Miki K, Furuta N, Kishimoto K. MRI-guided percutaneous cryosurgery for renal tumors. The 13th Japan-Korea Radiology Congress. Busan, June.

11) Sakuma T, Nishioka M, Fukuda K, Tatsuno S. Management of Sereve Calcified Lesions on Coronary CT Angiography Using 16-slice Multidetector CT : Is Severe Calcified Lesion High-grade Stenosis or Not?. 89rd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA). Chicago, Nov.

12) Takeuchi H, Yasutani Y, Aoki S, Abe O, Fukuda K. Okamoto J. Diffusion-Tensor MR Imaging of the Spinocererbellar Ataxia(SCA), Multiple System Atrophy(MSA), and Parkinson Disease : Evaluation by Both Fractinal Anisotoropy(FA) and Tractogrraphy in the Middle Cerebellar Peduncle. 89rd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA). Chicago, Nov.

13) Mogami T, Dohi M, Harada J, Fukuda K, Miki K, Furuta N, Kishimoto K. Percutaneous Renal Cryosurgery under Horizontal Open MRI Guidance. Combined Meeting of The International and European Societies of Cryosurgery. London, Sept.

14) Uchiyama M, Aihara T, Nozawa K, Oguma E. What kind of metastasis is 123I-MIBG whole-body scan for neuroblastoma less useful in detecting? 2003 EANM. Amsterdam, Aug.

15) 土田大輔, 荻　成行, 福光延吉, 内山眞幸, 森　豊, 成田浩一. テクネガス不均等分布の定量評価. 第8回呼吸器核医学研究会. 東京, 4月.

16) 我那覇文清, 児山　健, 貞岡俊一, 山田哲久, 兼平千裕. 肝細胞癌に対するTAE一連続100例での治療成績. 日本血管造影・IVR学会総会. 神戸, 5月.

17) 尾尻博也, 福田国彦, Mancuso AA (University of Frorida). 顔面神経頬枝に沿う神経周囲進展のCT/MRI所見第29回頭頸部放射線研究会. 東京, 6月.

18) 川上　剛, 山田哲久, 桑田知子, 三廻部肇(東京労災). 急性期肺塞栓・下肢静脈血栓症に対するカテーテル線溶療法一Günther tulip filter併用の有用性について. 第32回日本IVR学会. 神戸, 5月.

19) 福光延吉, 荻　成行, 土田大輔, 内山眞幸, 森　豊. 情動ストレスに伴うベンゾジアゼピン受容体と血中コルチコステロン濃度の変化. 第62回日本医学放射線学会. 横浜, 4月.

20) 小林雅夫, 兼平千裕, 関根　広, 青木　学, 福田一郎, 高木佐矢子, 砂川好光, 本田　力, 中川昌之. 当院における中下咽頭癌と食道癌の重複癌症例の検討. 第62回日本医学放射線学会. 横浜, 4月.

21) 蘆田浩一, 福光延吉, 荻　成行, 内山眞幸, 森　豊. 副腎皮質シンチグラフィ集積亢進を認めた副腎髄質腫瘍の症例. 第60回日本核医学会関東甲信越地方会. 東京, 1月.

V. その他

1) 畑　雄一. Factor Analysisを用いた3次元造影MRIにおける動静脈の分離描出. MRI in Medicine日本語抄訳版 No. 12 2003 ; 4(3) : 20-1.

2) 武内弘明. MRI拡散テンソルを用いた神経線維路の分類と定量化. MRI in Medicine日本語抄訳版 No. 12 2003 ; 4(3) : 18-9.

3) 福田国彦. 質の保証と安全の管理. MRI in Medicine日本語抄訳版 No. 12 2003 ; 4(3) : 3.

4) 兼平千裕. 治療成績の分析に役立つデータ解析言語「R」の使い方. 第5回放射線腫瘍夏季セミナー2003 ; 27-43.

5) 原田潤太. 画像診断における地域医療連携の現状と将来〔第2回地域医療連携フォーラム〕. 慈恵医大柏病院医学年報 2003 ; 10(1) : 40-3.

外　科　学　講　座

教　授：矢永　勝彦　　肝胆膵外科，消化管外科
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・消化管外科
助教授：藤田　哲二　　消化管外科，肝胆膵外科
講　師：長山　　瑛　　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・乳腺内分泌外科
講　師：栅山　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：畝村　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：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　穣治　　小児外科

研　究　概　要

I. 消化管外科

1. 食道

良性疾患であるアカラシア，逆流性食道炎に対する鏡視下手術を行い，術前後の機能評価を検討している。悪性疾患である食道癌に対しては鏡視下での手術を取り入れ，食道では扱いにくいと思われているビデオクリニカルパスを導入し入院期間の短縮，標準化を行っている。

2. 胃十二指腸

早期胃癌に対しては教室独自の近赤外線内視鏡を応用したセンチネルナビゲーションシステムを臨床研究として行い縮小手術の適応を検討している。迷走神経温存術，幽門輪温存胃切除後の機能評価を独自の検査法で検討している。

進行胃癌に対しては胃全摘出後の再建にボタン型腸瘻を造設し，化学療法併用時の有用性について検討している。

また，正常胃粘膜，胃癌組織の VGEF を定量しリンパ節転移，悪性度との相関性を検討している。

3. 大腸肛門

生理機能の視点から考える大腸肛門外科を基本理念に基礎，臨床研究を行っている。直腸進行癌に対しては術前放射線療法の有用性を検討している。また，癌細胞を培養し，免疫療法への応用を検討している。

II. 肝胆膵外科

1. 胎仔肝を用いたバイオ人工肝からの肝発生過程におけるイベント

ブタ胎仔肝を細胞腫とラジカルフロー型バイオリアクター（RFB）を用いバイオ人工肝を目指している。RFB の特徴は，円筒形のリアクター内に多孔性の細胞培養体ビーズ充填し，培養液を中心部に放射状に灌流することで，酸素・栄養素の偏向が小さい特徴を有し，このため肝細胞の三次元の高密度・大量培養が可能なシステム，酸素・栄養素の供給，温度，灌流速度がコンピューター管理されている。現在 5-8 週胎仔肝を肝細胞系と非実質細胞系に分離し，RFB で混合培養し，各成長因子の添加条件を変え，生化学的検査，尿素サイクル機能および形態学的検討を行ない，胆管様構造をもつミニ肝臓なるものが構築されている。

2. 肝細胞癌症例における内因性カンナビノイドの役割

Endotoxic shock の早期の mediator と考えられているカンナビノイド（cannabinoids：CB）がその多種多様の生理活性から注目されている。ウイルス性慢性肝疾患を背景として発癌した肝細胞癌症例の血清中の内因性 CB（anandamide：ANA，2-arachidonoyglycerol：2-AG）を測定し，慢性肝疾患を背景とした肝細胞癌症例において，2-AG はその病態を把握するのにひとつの指標となることが示唆されるとともに，新しい肝細胞癌治療への応用の可能性が期待されている。

III. 呼吸器外科

1. CA19-9 活性を通してみた肺の発癌特性

肺癌の分子遺伝学的進展に相応する形態的表現に関して確立したものはなく，発癌部の組織観察から分化上皮の癌発生と，胎児新生型（de novo）との鑑別の必要性を感じ，糖鎖抗原 CA19-9 を援用して癌組織の染色態度を検討した。実質の気道区間と肺胞区間の境界域は「介在部」と称し，呼吸細気管支に相当し，生理的にも CA19-9 の活性を有していた。約1割に CA19-9 陽性例がみられた。patchy 陽性型が少なくない。肺癌発生部は，多くの腺癌のみならずまれに扁平上皮においても介在部より末梢のことが遙に多く，CA19-9 は介在部における de novo 癌発生の重要な marker になりうると思われる。

2. web サイトに寄せられた腫瘍関連セカンドオピニオンの分析

患者は診断および治療を受ける立場である。医師に対して気兼ねし，自らの発言を制限する可能性がある。肺癌を中心とした腫瘍患者およびその家族の医療に対する疑問と要求を分析するために検討を行った。呼吸器 web サイトに寄せられた質問 809 人（875 回）を分析し，この結果，患者や家族の質問のほとんどは治療方針に関するものであり，悪性腫瘍の治療に満足できない実情が見られた。医師と患者や家族との関係は良好だか，特に子からの不満が目立ち，改善の余地がある。主治医の見解に不安があり，専門家の意見を切望している。

IV. 乳腺内分泌外科

1. 乳癌細胞に対する Herceptin の作用発現機構の検討

Her2/neu 遺伝子が過剰発現している乳癌に対して Her2 の特異抗体である Herceptin が有用であり，現在再発症例に対しての投与が開始されている。Herceptin の作用機序はまだ不明なところが多い。そこで現在 Her2/neu を過剰発現している乳癌細胞株 2 種類の Herceptin 処理後の変化を DNA chips を用いて約 8,600 の遺伝子発現を検討し，細胞内でのシグナル伝達経路を解析している。

2. 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にもなり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。

3. 甲状腺乳頭癌に対するモノクローナル抗体 JT-95 の細胞死誘導の検討

当科で開発された甲状腺乳頭癌に対するモノクローナル抗体（MoAb）JT-95 の認識する抗原物質が乳頭癌で広汎に存在することから，MoAb JT-95 自身が乳頭癌に細胞死を誘導できるかどうかを甲状腺癌細胞株 SW1736 を JT-95 と培養後 Tunel 法，電気泳動による DNA laddering 法を使用して apoptosis の有無を検討している。

V. 小児外科

1. IFN-alpha を遺伝子導入した樹状細胞を用いた治療法

Central nerve system はいわゆる Immunological privilege を有する部位であり，免疫誘導の困難な臓器である。このため，脳腫瘍また脳転移腫瘍は，他の臓器腫瘍に比べ腫瘍免疫が成立しづらく，従来の腫瘍ワクチンモデルでは十分な効果を得ることは難しい。そこで，ラットとマウスを用いた実験的脳腫瘍モデルにおいて，IFN-alpha を遺伝子導入した樹状細胞の腫瘍近傍への移植は，GM-CSF や IL-4 遺伝子を用いた腫瘍ワクチンの効果を増強して，約 50% のモデルで延命効果を得ている。

2. 血管新生抑制作用物質による治療法

腫瘍増殖過程においては，血管の新生が不可欠である。経口摂取が可能な血管新生抑制物質である PTK787 を用いて検討を行い，マウス神経芽腫皮下腫瘍モデルおよび肝転移モデルにおいて，増殖・転移抑制効果が認められている。

3. 胎児外科に関する基礎的研究

レシピエントの免疫抑制なしに，ドナーの特異的免疫寛容が得られることから，胎児骨髄移植の研究を行った。本方法を用いることにより，胎児骨髄移植に引き続いて，臓器移植を行うことで，重症の先天性奇形の治療の幅が広がる可能性も期待できる。

また，先天性横隔膜ヘルニア（CDH）のラットモデルを用いて，CDH の最大の問題点である胎児肺の低形成の原因について検討している。

VI. 血管外科

1. 重症下肢虚血に対する細胞治療

重症下肢虚血に対し，自己骨髄単核球移植，自己末梢血単核球移植，自己末梢血 CD34 細胞移植が行われているが，侵襲が高い点とコストの問題がある。

G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）の末梢血への骨髄幹細胞導入効果があることを応用し，重症下肢虚血の血管新生療法の基礎的研究と臨床応用を進めている。また，臍帯血幹細胞は，採取に対する患者への負担がないと同時に幹細胞が多く含まれているため幹細胞資源としても重要である。この臍帯血幹細胞を利用し血管再生の研究も進めていく方向である。

2. 臓器虚血再灌流に対する抗アポトーシス治療の開発

急性動脈閉塞，血管遮断後再灌流などの虚血再灌流障害は細胞レベルでのアポトーシスが原因と考えられている。現在低酸素下での抗アポトーシス遺伝子導入細胞における抗アポトーシス効果を検討している。今後，抗アポトーシス遺伝子を応用した遺伝子治療およびタンパク治療の研究を予定している。

3. 新規血管グラフトの基礎的研究と臨床応用

現在，小口径人工血管の開存率は低く自家静脈グラフトを使用せざるをえない状況にある。しかし，大伏在静脈等の自家静脈グラフトが使用できない場合も多々ある。そこで，臍帯静脈，臍帯動脈を使用し凍結保存などで抗原性をなくし，さらにグラフト血管内に自己幹細胞を増殖分化させ自己血管内皮細胞を定着させた新規血管グラフトの研究を行なっている。

「点検・評価」

平成13年に慈恵医大の外科学講座が一つに統合された。外科学講座における研究についても，新たな方向性が打ち出され，実際的な活動が始まっている。

講座統合前に引き続き，旧外科学講座第1，旧外科学講座第2，旧青戸病院外科学講座において行われていた基礎，ならびに臨床研究が更なる展開を続けている。一方，各旧講座間で人材の交流が進み，新たな大学院生あるいは医局員が加わることにより，外科学講座における研究が新たな時代迎えつつある。過去の資産，マンパワー，研究費などを統合し，効率的に配分することにより，研究の推進を図っている。

消化管外科(食道，胃十二指腸，大腸肛門)，肝胆膵外科，呼吸器外科，乳腺内分泌外科，小児外科，血管外科という臓器別のグループの再編成が進み，研究の核となっている。

また代謝，栄養，感染などの外科総論，腫瘍学，生理学，移植，人工臓器，再生医学，内視鏡手術などの分野を通して，臓器別グループが有機的な協力関係を築くことにより，資金とマンパワーの集中と効率化や研究のレベルアップを目指している。実際の研究に携わるのは大学院生，臨床を免除した若手教室員，海外ならびに国内留学からの帰局者などであるが，その指導体制についても構築されつつある。また講座の枠を超えて，DNA医学研究所，実験動物施設，アイソトープ実験施設，臨床医学研究所などの学内施設との共同研究を積極的に進めており，今後は国内外の他施設とも新たに人材の交流や共同プロジェクトを立ち上げ，研究の活性化を目指している。

研究業績

I. 原著論文

1) Fujita T, Imai T, Anazawa S. Influence of modest endotoxemia on postoperative antithrombin deficiency and circulating secretory immunoglobulin A levels. Ann Surg 2003; 238(2): 258-63.

2) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Yanaga K, Ohkawa K, Hashimoto N, Nakajima T, Saito H, Matsushima M, Urashima M. Profiling gene expression ratios of paired cancerous and normal tissue predicts relapse of esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res 2003; 63: 5159-64.

3) Yoshizawa J, Lourenco S, Paek BW, Sydorak RM, Yamazaki Y, Harrison MR, Farmer DL. Fetal surgery for repair of myelomeningocele allows normal development of the rectum in sheep. Pediatr Surg Int 2003; 19(3): 162-6.

4) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Takahashi T, Kawasaki N, Kawakami M, Matsushima M, Urashima M. Endothelin protein expression as a significant prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 2003; 39: 1409-15.

5) Murai R, Fujisaki J, Gotoda T, Rembacken BJ, Nimura S, Shimoda T, Matsumoto T, Chonan A, Okano A, Takakuwa H, Nishio A. Images of early gastric cancer. Endoscopy 2003; 35(7): 598-605.

6) Yoshizawa J, Chapin CJ, Sbragia L, Ertsey R, Gutierrez JA, Albanese CA, Kitterman JA. Tracheal occlusion stimulates cell cycle progression and type I cell differentiation in lungs of fetal rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 285(8): 344-53.

7) Fujita T, Nagayama A, Anazawa S. Circulating alpha-2-macroglobulin levels and depression scores in patients who underwent abdominal cancer

surgery. J Surg Res 2003; 114: 90-4.
8) Ikejiri M, Masaoka N, Iwase T, Hirohara S. Identification of Sentinel Lymph Node in Patients with Lymph Node-Negative(N0) Breast Cancer. Jikeikai Med J 2003; 50(3): 125-30.
9) Saito Y, Gopalan B, Mhashilkar AM, Roth JA, Chada S, Zumstein L, Ramesh R. Adenovirus-mediated PTEN treatment combined with caffeine produces a synergistic therapeutic effect in colorectal cancer cells. Cancer Gene Therapy 2003; 10(11): 803-13.
10) Saito Y, Swanson X, Mhashilkar AM, Oida Y, Schrock R, Branch CD, Chada S, Zumstein L, Ramesh R. Adenovirus-mediated transfer of the PTEN gene inhibits human colorectal cancer growth in vitro and in vivo. Gene Therapy 2003; 10(23): 1961-9.
11) 藤田哲二. 消化器外科手術後早期からの食物繊維と乳酸菌の投与効果: 無作為比較試験. Nutrition & Dietics 2003; 6(2): 2-3.
12) 藤田哲二. Endotoxin translocationの二面性. 消化器科 2003; 37(1): 20-5.
13) 村井隆三. 胃・十二指腸一消化性潰瘍穿孔の治療はいかに変わったか一. 消内視鏡 2003; 15(6): 843-9.
14) 二村浩史, 三森教雄, 塚越 茂, 中嶋正暢, 跡見 裕, 鈴木恵史, 草野満夫, 吉行俊郎, 徳永 昭. 切除不能・再発胃癌に対するTS-1とLentinanの併用療法—Pilot Study—. 癌と化療 2003; 30(9): 1289-96.
15) 吉田和彦, 山崎洋次. 腹腔鏡下脾臓摘出術のクリニカルパス. 臨外 2003; 58(11): 169-72.
16) 藤田哲二, 長山 瑛, 穴澤貞夫. 精神神経活動性が蛋白合成優先権に及ぼす影響. 消化と吸収 2003; 26(1): 57-9.
17) 河原秀次郎, 良元和久, 牛込琢郎, 柏木秀幸, 平井勝也, 矢永勝彦. 新しい機能的端々吻合法. 手術 2003; 57(13): 1677-82.
18) 山下晃徳, 野木裕子, 塩谷尚志, 川瀬和美, 武山 浩, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 吉田和彦, 内田 賢, 山崎洋次. MDCTによる微細石灰化の診断. 日医新報 2003; 4138: 24-8.
19) 小村伸朗. 逆流性食道炎とBarrett食道の病態比較(酸に注目して). クリニシアン 2003; 525: 989-95.
20) 二村浩史. 胃癌のセンチネルリンパ節. 従来より簡便な手法で同定. Nikkei Medical 2003; 8: 37.
21) 志田敦男, 三森教雄, 渡部通章, 羽田丈紀, 川野 勧, 山崎洋次. 大腸癌胃壁転移の1例. 日臨外会誌 2003; 64(4): 870-3.
22) 坪井一人, 小村伸朗, 矢野文章, 柏木秀幸. 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下Nissen噴門形成術施行後に難治性高位胃潰瘍をきたした1例. 日消外会誌 2003; 36(11): 1510-3.
23) 飯野年男, 加藤久美子, 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 成人の腸管出血性大腸菌O157感染症に合併した腸重積症の1例. 日腹部救急医会誌 2003; 23(6): 981-3.
24) 戸谷直樹, 大木隆生, 墨 誠, 鳥海久乃, 根岸由香. 腹部大動脈瘤ステントグラフト手術後のperigraft seroma. 日心臓血管外会誌 2003; 32(5): 285-7.
25) 河原秀次郎, 渡辺一裕, 牛込琢郎, 良元和久, 柏木秀幸, 平井勝也, 山崎洋次, 矢永勝彦, 並木 珠, 原田潤太, 田尻久雄. 進行大腸癌による腸管狭窄症例における術前virtual endoscopyの検討. 消内視鏡の進歩 2003; 63(2): 56-9.
26) 松田 実, 平松美也子, 中野聡子, 大塚正彦, 山本雅博. 輪状膵に合併した19歳の十二指腸癌の1例. 慈恵医大誌 2003; 118 (3): 165-70.
27) 栗原英明, 岡部紀正, 山本 尚, 吉永和史, 山崎洋次. 治療が遷延した術後深在性真菌症の1例. 日外感染症研 2003; 15: 77-80.
28) 坪井一人, 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章. Helicobacter pylori陰性十二指腸潰瘍の胃酸分泌の特徴. 胃分泌研会誌 2003; 35: 75-80.
29) 金井正樹, 秋山 太, 平松美也子, 小林大介, 中野聡子, 松田 実, 大塚正彦, 長谷川隆光, 山崎洋次. 胸腔鏡を用いたNuss法による漏斗胸手術. 埼玉医会誌 2003; 38(3): 260-3.
30) 山﨑一也, 岡本友好, 三浦英一朗, 二川康郎, 穴澤貞夫. 小腸原発GISTの肝転移に対するdegradable starch microspheres療法の著効例. 多摩消シンポ誌 2004; 18(1): 41-4.

II. 総 説

1) 吉澤穣治. 直視下胎児手術. 医のあゆみ 2003; 207(6): 415-8.

III. 学会発表

1) Nimura H, Ikegami M. Endocrine cell tumors of the stomach and mutations of c-KIT. 5th Gastric Cancer Congress. Rome, May.
2) Nimura H, Tsukagoshi S. Combined therapy with TS-1 and Lentinan for inoperable and recurrent gastric cancer pilot study. 5th Gastric Cancer Congress. Rome, May.
3) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Ohkawa K, Matsushima M, Urashima M, Hashimoto N, Nakajima T, Saitou H. Gene expression profile using paired normal and cancer tissue predicts clinical outcome of eso-

phageal cancer. DDW2003 American gastroenterological Association. Orlando, May.

4) Yoshizawa J, Lourenco S, Paek BW, Sydorak RM, Yamazaki Y, Harrison MR, Farmer DL. Fetal surgery for repair of myelomeningocele allows normal development of the rectum in sheep. American College of Surgeons. Chicago, Oct.

5) Saito Y, 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) gene. 94th American Association for Cancer Research. Toronto, Apr.

6) 三澤健之，笹屋一人，金井秀樹，藤岡秀一，横田徳靖，佐伯知行，岡本友好，石井雄二，畝村泰樹，小林　進，山崎洋次．胆道内瘻術としての総胆管十二指腸側々吻合術の評価．第103回日本外科学会．札幌，6月．

7) 吉田和彦，吉澤穣治，金井正樹，黒部　仁，原　章彦，山崎洋次．腹腔鏡下 Anderson-Hynes Dismembered 腎盂形成術におけるわれわれの工夫．第103回日本外科学会．札幌，6月．

8) 石橋由朗，浦島充佳，鈴木　裕，羽生信義，中田浩二，山本　尚，高橋朋子，川崎成郎．食道癌の予後と遺伝子発現プロフィル—正常組織とのペアリングによる解析—．第103回日本外科学会．札幌，6月．

9) 石田祐一，小林　進，山崎洋次．悪性閉塞性黄疸患者と末期肝障害患者の食菌プラーク法による食細胞機能の有用性について．第104回日本外科学会．札幌，6月．

10) 坪井一人，矢野文章，小村伸朗，柏木秀幸．急性逆流性食道炎モデルにおけるレバミピドの効果．第103回日本外科学会．札幌，6月．

11) 河原秀次郎，柏木秀幸，平井勝也．腹腔鏡下大腸手術における再建法と腸管切断法の工夫．第103回日本外科学会．札幌，6月．

12) 山本　尚，石橋由朗，高橋朋子，川崎成郎，田代健一，梁井真一郎，鈴木　裕，中田浩二，羽生信義．食道癌手術における手術侵襲軽減目的としての周術期 gabexate mesilate＋prostaglandin E1 投与の効果について．第103回日本外科学会．札幌，6月．

13) 二村浩史，三森教雄，小山友己，山下重雄，佐野芳史，羽生信義，山崎洋次．早期胃癌における腹腔鏡下手術に赤外法による Sentinel node navigation surgery は有用である．第103回日本外科学会．札幌，6月．

14) 保谷芳行，佐々木敏行，井上好央，山下　誠，山崎洋次．早期胃癌に対する内視鏡補助下経皮経胃的胃部分切除術の有用性：sentinel lymph node navigation surgery および後壁病変に対するテクニック．第103回日本外科学会．札幌，6月．

15) 櫻井みのり，三澤健之，金井秀樹，山崎洋次，矢永勝彦．Kugel 法 vs. Mesh Plug 法．手術成績と術後患者 QOL からみた成人鼠径ヘルニア修復術の比較．第103回日本外科学会．札幌，6月．

16) 田代健一，鈴木　裕，羽生信義，中田浩二，石橋由朗，小村伸朗．早期退院，早期社会復帰・継続を考慮した食道癌術後栄養管理．第103回日本外科学会．札幌，6月．

17) 小村伸朗，柏木秀幸，矢野文章，坪井一人，石橋由朗，鈴木　裕，阿部貞信．食道胃接合部近傍の胃粘膜下腫瘍に対する腹腔鏡（補助）下切除術．第58回日本消化器外科学会．東京，7月

18) 秋葉直志，齋藤祐二，尾高　真，佐藤修二，山崎洋次，原田　徹，鈴木正章，河上牧夫．CA19-9 活性を通してみた肺の発癌特性．第62回日本癌学会．名古屋，9月．

19) Saito Y, Mhashilkar AM, Yamazaki Y, Roth JA, Chada S, Ramesh R. アデノウィルス・ベクターを用いた mda-7 遺伝子導入によるヒト前立腺癌に対する腫瘍選択的アポトーシスの誘導．第62回日本癌学会．名古屋，9月．

20) 岡本友好，柳澤　暁，三澤健之，小林　進，穴澤貞夫，山崎洋次，矢永勝彦．QOL 維持のための胆道メタリックステント留置法の検討．第65回日本臨床外科学会．神戸，11月．

IV. 著　書

1) Yoshizawa J, Lourenco S, Harrison MR. Fetal surgery. Puri P ed. Newborn Surgery. London: Arnold, 2003. p. 189-98.

2) 三澤健之，山崎洋次．鼠径部ヘルニアの手術手技．Mesh-plug 法．沖永功太編．鼠径部ヘルニアの手術．東京：へるす出版，2003. p. 66-73.

3) 小村伸朗，青木照明．逆流性食道炎の24時間 pH 測定．幕内博康編．食道外科の要点と盲点．東京：文光堂，2003. p. 97-9.

4) 内田　賢．乳癌の発生と進展—基礎．内田　賢，秋山　太編．ナースのための最新乳癌テキスト．東京：真興交易医書出版部，2003. p. 12-7.

5) 中野聡子．再発．内田　賢，秋山　太編．ナースのための最新乳癌テキスト．東京：真興交易医書出版部，2003. p. 128-39.

V. そ の 他

1) 戸崎光宏，内田　賢，山下晃徳，塩谷尚志，田部井功，武山　浩，鳥海弥寿雄，吉田和彦，福田国彦．マルチスライス CT と高分解能 MRI の診断意義．臨画像 2003；19(9)：988-97.

2) 宇野真二，戸崎光宏，小林　直，相羽恵介，平野明夫，武山　浩，鳥海弥寿雄，吉田和彦，鈴木正章，河上牧夫，兼平千裕．術前化学療法症例におけるマルチスライスCTの有用性．臨画像 2003；19(9)：1010-7.
3) 成宮徳親，二村浩史，藤崎順子，荒川廣志，一志公夫，田尻久雄．赤外線内視鏡システムによるsentinel lymph node観察．消内視鏡 2003；45(12)：2338-45.
4) 矢島　浩，國土典宏，関　　誠，高橋　孝．特徴的なパワードプラエコー所見を呈した肝限局性結節性過形成（肝FNH）の2例．超音波医 2003；30(6)：743-8.
5) 大塚正彦，安藤精貴，宇野澤聡，黒部　仁，中野聡子，堀越　衛，松田　実，栗原和直，小笠原弘二，長谷川隆光．当院における腹腔鏡下大腸手術の検討．埼玉医会誌 2003；37(4)：444-7.

整形外科学講座

教　授：藤井　克之　　関節外科・リウマチ
助教授：蔡　　詩岳　　手の外科・リウマチ
助教授：丸毛　啓史　　膝関節外科
　　骨・靭帯の生化学
助教授：田中　孝昭　　膝関節外科
　　（国立病院機構東宇都宮病院へ出向）　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
　　人工関節
講　師：辻　美智子　　関節リウマチ
講　師：舟崎　裕記　　肩関節外科
講　師：曽雌　　茂　　脊椎外科・骨代謝
講　師：窪田　　誠　　足の外科
講　師：小谷野康彦　　膝関節外科，軟骨代謝
　　（東急病院へ出向）
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）・培養軟骨細胞複合体による関節軟骨の修復

培養関節軟骨細胞をコラーゲンゲル内に包埋したものを，骨補塡材，β-TCPブロック上に設置して，骨・軟骨柱をin vitroで作製した。これを，ウサギ関節軟骨欠損部に移植したところ，軟骨下骨と関節軟骨が修復された。本手技は，mosaicplastyの欠点であるdonorの問題を解決する可能性を示唆した。

2. RA早期滑膜における結合組織成長因子（CTGF）の関与と併体接合マウスを用いた関節炎発症時の顆粒球およびリンパ球の解析

RA患者の滑膜の病理組織学的検討を行った結果，RA早期滑膜には結合組織成長因子（CTGF）が発現しており本因子が滑膜炎の発症に関与する可能性が示唆された。また，抗II型コラーゲン抗体誘導関節炎発症モデルの研究より，関節近傍骨髄において顆粒球およびリンパ球の分画には特異的な変化がみられ，関節炎発症における骨髄の重要性が裏付けられた。

3. 肩峰下骨棘の発生機序
　－免疫組織学的，生化学的検討－

骨棘形成群では，肩峰下面の烏口肩峰靭帯（CAL）付着部において免疫組織学的検討により硝子軟骨様組織の出現が認められ，この層と骨組織との境界部の基質では軟骨代謝が行われていることが判明し

た。また，CALは，靭帯実質部より肩峰付着部分に硬組織パターンに類似したコラーゲンの還元性架橋結合形成を呈していた。これらの事実から，肩峰下骨棘は，CAL付着部を基盤として，機械的・化学的刺激が加わり，同部に軟骨基質が合成され，硝子軟骨様組織への仮生とこれに続く内軟骨骨化によって骨形成が惹起されるものと推察された。

4. 膜型マトリックスメタロプロテアーゼを用いたtarget therapy

膜型マトリックスメタロプロテアーゼ1（MT1-MMP）は多くの腫瘍細胞の細胞膜上に発現している蛋白質分解酵素である。ヒト線維肉腫細胞においてRNA interferenceを用いてこのMT1-MMPの発現を特異的に阻害したところ，腫瘍細胞の運動能，および基底膜浸潤能が顕著に阻害された。またヒト胃癌細胞を用いても同様の結果が得られた。よって，MT1-MMPは高い浸潤性を持つ腫瘍に対する治療の有効なターゲットとなりうる可能性が示唆された。

II. 臨床的研究

1. 生体内吸収性ポリ-L-乳酸製骨接合材の臨床成績と分解，吸収の過程についての検討

ポリ-L-乳酸製骨接合材（以下，PL接合材）を用いて骨接合術を行った症例の術後成績を検討した。感染，関節炎，皮膚症状やPL接合材の逸脱による軟部組織の刺激症状，関節運動痛などはなく骨癒合が得られたが，画像上，吸収，分解が示唆される輝度の変化は観察されず，骨組織への置換はみられなかった。一方，PL接合材の力学的強度は，経時的に減弱しており，骨接合面に比べて本材の断面積の占める割合が大きな部位での使用に際しては，同部の力学的脆弱性をきたす可能性があることを十分に留意する必要があることが判明した。

2. 腰椎変性疾患に対するpedicle screwを用いた固定術の臨床成績と問題点

腰椎変性疾患に対するpedicle screw当教室で行ったpedicle screwを用いた固定術（多椎間固定例を除く）120例についてretrospectiveに調査し，問題点について検討した。その結果，以下の点が明らかとなった。(1) 局所後弯位で固定されると隣接椎間の問題が惹起されやすい。(2) 後弯位固定を予防するためには，矯正損失を最小限にする必要があり，そのためには椎体間固定が従来の後側方固定より優れている。(3) 慈大式分類で2度以上の骨粗鬆症では矯正損失を生じる頻度が増加する。(4) 後側方固定の場合，骨癒合が完成しても局所のアライメントが変化し，後弯化する症例があり，注意する必要がある。

3. 両側変形性股関節症に対する人工股関節，筋解離術同時手術症例の長期成績

若年で進行した両側変形性股関節症例に対し一側のみに人工股関節手術（THA）を行い他側は同時に筋解離術を施行して術後10から20年が経過した27症例の長期成績を調査した。その結果，調査時までに筋解離側に疼痛が再発して人工関節手術を受けていたのは4例で，その時期は術後平均10年であった。筋解離側に追加手術を受けていない症例の調査時（術後平均13年）股関節機能スコアは平均75点，また，X線学的にも手術時と同等あるいは改善を呈したものが約6割と良好であった。筋解離術を有効に活用することで若年のうちに両側の人工関節となる症例を減少せしめ，良好な機能維持が可能なものと考えた。

4. 肩関節前方不安定症に対する術後の可動域とapprehension signの経時変化
—Modified inferior capsular shift法—

肩関節前方不安定症22例に対するModified inferior capsular shift法の術後の可動域やapprehension signの経時的変化を調査した。その結果，可動域は術後1年で有意に改善したが，90°外転時外旋(90ER)は他に比べて制限が残存した。Apprehension signは術後経年的に減少したが，消失するまでに1年以上を要するものもあり，これは90ERとの相関が認められた。従って，本疾患に対する術後評価には，90ERが重要な指標となるものと考えられた。

5. 踵骨骨折の手術におけるβ-TCPの有用性について

踵骨骨折を観血的に整復したときに生じた骨欠損部にβ-TCPを充填し，経時的変化を観察した．全例でβ-TCPは速やかに骨に置換され，術後1年ではほぼ完全に吸収され，骨梁構造が明瞭となっていた．β-TCPの充填により空洞で放置するよりも良好な骨形成が得られ，また，手術操作においても有用であると考えられた。

6. 類上皮肉腫の治療成績

類上皮肉腫29症例を対象とし，その臨床経過から予後因子を検討した。初回手術における切除縁（治癒的切除縁が妥当），初回手術時の腫瘍径（5 cm以下），リンパ節転移の有無が重要な予後因子であると考えられた。化学療法と放射線療法は再発や転移に対する局所制圧には有効であったが，全身への腫瘍播種を完全に制圧することはできなかった。

7. 大腿骨頸部骨折手術症例における後療法阻害因子の検討

大腿骨頸部骨折手術症例における後療法は，計画通りに進まないことが多いが，その理由を約150例について検討した。その結果，心不全と肺炎を除く内科的合併症は，直接の阻害因子ではないことがわかった。痴呆は大きな阻害因子であったが，従来指摘されていない因子として，変形性膝関節症が約1/3の症例で後療法を阻害していることが判明した。

「点検・評価」

I. 基礎的研究に関して

骨補填材として教室で開発したβ-TCPを応用してこれまでペースト状の骨補填材を開発してきたが，β-TCPブロックの上に培養関節軟骨細胞をコラーゲンゲル内に包埋したものを設置した骨軟骨柱を作製し，関節軟骨欠損部に移植し，軟骨下骨と関節軟骨が修復された。この手技は従来までの培養軟骨細胞のみの移植やmosaicplastyなどの欠点を凌駕するものであると考える。

教室ではこれまでRAの関節破壊のメカニズムについて研究を数多く行ってきた。特に関節リウマチの早期診断として滑膜付着部に結合組織成長因子(CTGF)が発現していることを見出し，抗II型コラーゲン抗体誘導関節炎発症モデルの研究から関節近傍の骨髄にあるリンパ球の分画に特異的な変化を認めることを突き止められたことはさらなるRAの病態解明の糸口となる。

II. 臨床的研究に関して

近年，整形外科領域では種々の生体材料が開発され臨床応用されているが，生体内吸収性骨接合材は術後抜去することなく患者の負担も少ないが，長期的な画像観察では吸収分解されず，骨組織への置換がみられなかった。一方，教室で開発したβ-TCPは外傷・脊椎・四肢の骨欠損や骨腫瘍手術後の骨補填材として広く臨床応用され，画像上，経時的に吸収され骨へ置換することが判明しており，自家骨移植に替わる新しい骨補填材であるといえる。

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) Masui F, Yokoyama R, Soshi S, Beppu Y, Asamuna K, Fujii K. A malignant peripheral nerve-sheath tumor responding to chemotherapy. J Bone Joint Surg Br 2004; 86-B(1): 113-5.

2) Asao K, Matsushima M, Marumo K, Uchida M, Shimizu H. Prognosis after lower extremity amputation in patients with diabetes. Jikeikai Med J 2003; 50: 131-40.

3) 菊地隆宏，窪田　誠，油井直子，佐藤　吏，田邊登崇，藤井克之．糖尿病性足部壊疽に対する切断術の経験．東日整災外会誌 2004; 16(1): 141-3.

II. 総　説

1) Yoshida M, Funasaki H, Saito M, Kajitani K, Fujii K. Pathologic Gene Expression in Adhesive Subacromial Bursae of Human Shoulder. Clin Orthop 2003; 412: 57-64.

2) Saito M, Soshi S, Fujii K. Effect of hyper- and microgravity on collagen post-translational controls of MC3T3-E1 osteoblasts. J Bone Miner Res 2003; 18: 1695-705.

3) 中村陽介，大谷卓也，小野直樹，加藤　武，荒尾　誠，荒川雄一郎，石坂　淳，加藤　努，藤井克之．両側大腿骨頸部にinsufficiency fractureをきたした1例．関東整災外会誌 2003; 34(3): 169-73.

4) 井上　雄，曽雌　茂，茶薗昌明，石井文久，藤井克之．特発性脊髄ヘルニアの1例．整形外科 2003; 54: 653-5.

5) 加藤章嘉，大谷卓也，上野　豊，青柳　充，鈴木恵介，藤井克之．変形性股関節症に対する下肢押し出し訓練の効果．Hip Joint 2003; 29: 660-2.

6) 牛久智加良，丸毛啓史，舟崎裕記，安岡晴海，藤井克之．高齢化社会における整形外科治療の問題点－大腿骨頸部骨折への対応－．慈恵医大誌 2003; 118(3): 129-32.

7) 荒尾　誠，大谷卓也，舟崎裕紀，小野直樹，加藤　武，芹沢康哲，藤井克之．肩甲骨頸部に生じた骨内ガングリオンの1例．関東整災外会誌 2003; 34(4): 239-42.

8) 斎藤　充，田中孝昭，大谷卓也，藤井克之．当科におけるオマリー筋解離術の術式と術後成績．Hip Joint 2003; 29: 98-101.

9) 舟崎裕記，藤井克之，菅　巌，片山英昭，荒尾　誠．上腕骨近位端骨折に対する手術成績．整形外科 2003; 54(10): 1247-51.

10) 諸橋正行，斉藤浩哉，井上　雄，柴田俊一，鈴木　貴，藤井克之．外傷性股関節脱臼骨折に同側の大腿骨骨折を合併した3例．関東整災外会誌 2003; 34(4): 223-8.

11) 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.

12) 上野　豊，大谷卓也，加藤章嘉，青柳　充，藤井克

之．寛骨臼移動術における移動臼周囲に補充したβ-TCPの骨増殖効果．Hip Joint 2003；29：161-4.

13) 菅　巌，舟崎裕記，片山英昭，荒尾　誠，藤井克之．肩峰下骨棘の発生機序　—免疫組織学的検討—（第1報）．肩関節 2003；27(2)：221-4.

14) 川田英樹，高柳慎八郎，神前智一，鈴木　貴．20年前の竹刺し事故による右第2中手骨慢性化膿性骨髄炎の1例．栃木整外医会誌 2004；18(1)：12-5.

15) 大森俊行，田中孝昭，熊谷吉夫，斎藤　充，石川義久，鈴木恵介，上野博嗣．下腿骨骨折後に発症した仮性動脈瘤の1例．栃木整外医会誌 2004；18：7-11.

16) 大谷卓也，藤井克之．股関節に対する下肢押し出し訓練の理論・基礎・臨床．Hip Joint 2003；29：655-9.

17) 茶薗昌明，曽雌　茂，井上　雄，石井文久，藤井克之，福田国彦．脊柱変形に対するマルチスライスCTを用いた脊椎・脊髄描出法．脊柱変形 2003；18(1)：14-21.

18) 茶薗昌明，曽雌　茂，井上　雄，木田吉城，藤井克之，福田国彦，吉野美津子．マルチスライスCTの脊椎・脊髄疾患への応用．骨・関節・靭帯 2003；16(5)：539-47.

19) 辻美智子，藤井克之．AP-1ヌクレオチドによる関節リウマチにおける骨・軟骨破壊の抑制—AP-1活性の抑制からみたステロイド剤の作用—．臨リウマチ 2003；15：113-9.

20) 田口哲也，辻美智子，窪田　誠，油井直子，中野信宏，藤井克之．尖足拘縮をきたした下腿筋肉内血管腫の1例．整形外科 2003；54(12)：1571-3.

21) 田中孝昭，熊谷吉夫，藤井克之，鈴木　貴，茶薗昌明，小牧宏和，間　浩通．β-TCPを用いた脛骨高原骨折の治療成績．骨折 2003；25(1)：325-8.

22) 田中孝昭，藤井克之，丸毛啓史，熊谷吉夫，小谷野康彦，鈴木秀彦．円板状半月を基盤とする変形性膝関節症．膝 2003；27(1)：255-7.

23) 田中孝昭，蔡　詩岳，藤井克之．欠損軟骨修復法の臨床—骨膜移植による欠損軟骨の修復．整災外 2003；46：105-8.

24) 林　大，曽雌　茂，舟木清美，佐藤　吏，根本高幸，木田吉城，鈴木恵介，諸橋正行，藤井克之．外傷性腸腰筋血腫により大腿神経麻痺をきたした1例．関東整災外会誌 2003；34(4)：220-2.

25) 鈴木　貴，田中孝昭，小牧宏和，間　浩通，藤井克之．上腕骨骨幹部骨折に対するTRUE/FLEX SYSTEMの治療経験．骨折 2003；25(2)：677-9.

26) 鈴木恵介，田中孝昭，熊谷吉夫，斎藤　充，大森俊行，諸橋正行，上野博嗣．外傷性痛風結節を生じた1例．栃木整外医会誌 2004；18：20-3.

III. 学会発表

1) 田邊登崇，辻美智子，舟木清美，田中真希，林　大，藤井克之．慢性関節リウマチに対する高分子ヒアルロン酸の治療効果—サルのコラーゲン関節炎の病理組織学的検討—．第47回日本リウマチ学会総会学術集会．東京，4月．［リウマチ 2003；43(2)：333］

2) Yamagishi t, Fujii K, Tsuji M, Kurosaka D, Katoh S, Saitoh S. Knee laxity analyzed histological and biochemical evaluation after ACL reconstruction with bone-patellar tendon-bone graft. 15th International Symposium on Ski Trauma and Skiing Safety. Pontresina St. Moritz, 5月．

3) 蔡　詩岳，藤井克之，浅沼和生，田中孝昭，茶薗昌明，小牧宏和．β-TCPの人工骨としての開発とその特性．第76回日本整形外科学会学術集会．金沢，5月．［日整会誌 2003；77(3)：S76］

4) 丸毛啓史，田中孝昭，小谷野康彦，鈴木秀彦，澤井崇博，佐藤康伴，檜山三葉子．ポリ乳酸製靭帯補強材を用いた膝前十字靭帯再建術の術後5年以上の成績．第76回日本整形外科学会学術集会．金沢，5月．［日整会誌 2003；77(3)：S326］

5) 山岸恒雄，辻美智子，根本高幸，笠間憲太郎，藤井克之，加藤壮紀，斎藤　滋．再鏡視所見から見た膝前十字靱帯再建術後のMRIの有用性．第76回日本整形外科学会学術集会．金沢，5月．［日整会誌 2003；77(4)：S672］

6) 田中孝昭，丸毛啓史，藤井克之，小谷野康彦，茶薗昌明，小牧宏和．各種人工骨を用いた脛骨顆部骨折の術後成績．第76回日本整形外科学会学術集会．金沢，5月．［日整会誌 2003；77(3)：S67］

7) 舟崎裕記，藤井克之，吉田　衛，菅　巌，片山英昭，荒尾誠．肩関節前方不安定症の術後の可動域とapprehension signの経時変化　—Modified inferior capsular shift法—．第76回日本整形外科学会学術集会．金沢，5月．［日整会誌 2003；77(3)：S305］

8) 窪田　誠，油井直子，田口哲也，田邊登崇，中野信宏，望月一成，藤井克之．靭帯再建術からみた足関節外側靭帯の解剖．第28回日本足の外科学会．高崎，6月．［日足の外科会誌 2003；24(1)：S92］

9) 曽雌　茂，藤井克之，加藤　武，茶薗昌明，井上　雄，石井文久，中村陽介，木田吉城．（シンポジウム）不安定性を有する腰椎変性疾患に対するpedicle screw fixation法の術後成績と問題点．第18回日本脊髄外科学会．東京，6月．［Spinal Surgery 2003；17：76］

10) 増井文昭，浅沼和生，植田純子，神谷耕次郎，川井章，横山良平，中馬広一，別府保男，藤井克之．類上皮肉腫の治療成績．第36回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会．神戸，7月．［日整会誌 2003；77(6)：S752］

11) 斎藤　充，田中孝昭，曽雌　茂，藤井克之．主題：骨折治癒の分子生物学的基礎　低出力超音波パルスが骨芽細胞のコラーゲン代謝に及ぼす影響　－Prostaglandin E2を介する機序について－．第29回日本骨折治療学会．神戸，8月．[第29回日本骨折治療学会誌2003；84]

12) 田中孝昭．(特別講演)骨補填材の基礎と臨床．栃木県整形外科医会研修会．小山，8月．

13) 小牧宏和，田中孝昭，大谷卓也，茶薗昌明，藤井克之．β-TCP顆粒・アテロコラーゲン複合体－Revision surgeryにおける骨補填材としての可能性－．第18回日本整形外科学会基礎学術集会．北九州，10月．[日整会誌2003；77(8)：S1035]

14) 吉田　衛，蔡　詩岳，丸毛啓史，田中孝昭，木全弘治，藤井克之．変形性関節症・関節リウマチの膝関節滑膜におけるヒアルロン酸代謝．第18回日本整形外科学会基礎学術集会．北九州，10月．[日整会誌2003；77(8)：S990]

15) 大谷卓也，斉藤　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例の検討．第30回日本股関節学会．東京，10月．

16) 井上　雄，曽雌　茂，茶薗昌明，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．第37回日本側弯症学会．千葉，11月．

17) 田中孝昭．各種人工骨の基礎と臨床.第21回頭蓋顎顔面額学会，教育研修講演．東京，11月．

18) 小谷野康彦，丸毛啓史，田中孝昭，佐藤康伴，黒坂大三郎，檜山三葉子，藤井克之．脛骨顆部骨折後の関節症変化についての検討．第29回日本膝関節学会学術集会．広島，2月．

19) Saito M, Tanaka T, Soshi S, Ohtani T, Fujii K. Correlations between degree of mineralization and collagen quality in bone from normal sujects and patients with hip fractures. The 50th Annual Meeting of American Orthopaedic Research Society. San Francisco, Mar.

20) 茶薗昌明，田中孝昭，小牧宏和，藤井克之．β-TCP充填後の骨形成と吸収に関する電子顕微鏡的検討．骨軟部吸収性材料フォーラム2004．札幌，3月．[骨軟部吸収性材料フォーラム2004；15]

21) 吉田　衛，丸毛啓史，藤井克之．ヒト関節軟骨におけるII型コラーゲン初期分解を担う主要なコラゲナーゼの解析．第17回日本軟骨代謝学会．東京，3月．[第17回日本軟骨代謝学会誌2004；104]

IV. 著　書

1) 藤井克之総監訳．Canale ST. キャンベル整形外科手術書．東京：エルゼビア・ジャパン，2003.

2) 曽雌　茂，舟崎裕記．Recklinghausen病．鈴木信正，中原進之介，野原　裕編．脊椎インストゥルメンテーション：基本手技とチェックポイント．東京：メジカルビュー社，2002. p. 142-3.

脳神経外科学講座

主任教授：	阿部　俊昭	脊髄空洞症，脊椎脊髄疾患
教　授：	坂井　春男	頭蓋底外科
教　授：	大井　静雄	小児脳神経外科
教　授：	小川　武希（救急部に出向）	神経救急
教　授：	村山　雄一	血管内治療
助教授：	小山　勉（救急部に出向）	神経救急
助教授：	谷　諭	脊椎脊髄疾患，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	脊椎脊髄疾患，頭蓋底外科
講　師：	菊池　哲郎	脳腫瘍
講　師：	中島　真人	脳血管障害
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。また，ウサギ大腿動脈塞栓モデルに経頭蓋的超音波照射を併用した血栓溶解効果の検討から，経頭蓋的超音波照射が血栓溶解剤の効果を増強し，低濃度の血栓溶解剤に超音波を併用することにより，高濃度の血栓溶解剤を使用した場合と同様の血栓溶解効果を得ることが可能であることを報告した。さらに，ラット脳塞栓モデルを用いた同様の実験でも良好な成績が得られており，虚血モデルに出現する神経学的脱落症状の軽減にも経頭蓋的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

カテーテルを利用した脳血管内治療は低侵襲な21世紀の医療として期待されている。我々は新しい脳血管内治療システムの開発，動脈瘤の血管内塞栓デバイスの開発，組織反応の研究，動脈瘤動物実験モデルの研究，脳動静脈奇形モデル，その塞栓療法の評価を行っている。

脳血管内手術室の開発：我々は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た。このシステムは脳血管内治療の安全性を高める画期的システムとして高い評価を得ている。

マトリックスコイルの開発：米国カリフォルニア大学において従来金属でできていた動脈瘤治療用のコイルに代わる，サイトカイン，Growthfactorなどを動脈瘤の中に放出することができる，高分子でできたコイルの開発に成功しており，FDAの認可を得，欧米ではすでに6,500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。さらに次世代コイルの開発を慈恵医大とカリフォルニア大共同で進行中である。

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，動静脈奇形，肝臓癌，子宮筋腫の塞栓療法，カテーテル治療後に使用する止血デバイスに応用すべく研究中である。特に止血デバイスに関しては新エネルギー開発機構(NEDO)の研究費を獲得している。また脳動脈瘤治療への応用実験にも成功した。こうし

た治療法は Tissue Engineering あるいは国内では再生医療ともいわれており単なる摘出手術や移植手術にかわる 21 世紀の治療法として注目されている。

III. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後は悪く，特に悪性神経膠腫の治療は外科的摘出，放射線治療，化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが，それにもかかわらず，いまだに 5 年生存率は 10% に満たない。悪性脳腫瘍の予後は，腫瘍の局所再発が大きな要因を占める。従って，有効な局所療法を開発することは患者にとって福音となることは間違いない。そこで我々は，ポリマーに化学療法を包埋した新たな局所療法の開発を試みている。我々が使用している温度可変性ポリマーは，常温では固形であるが低温になると液状化する。この温度可変性ポリマーにこれまで脳腫瘍に使用されてきた化学療法剤や脳血管関門の影響で使用することが出来なかった薬剤を包埋し徐放させることにより局所療法として使用出来ないかを検討している。現在，アドリアマイシンを温度可変性ポリマーに包埋し in-vitro, in-vivo 実験を行っている。In-vitro では，ポリマーから薬剤が早期に排出されてしまうため，現在，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，これまでも行ってきた樹状細胞にインターロイキン 12 を併用した免疫療法を再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに行っている。これまでに，約 20% の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めた。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

IV. 神経外傷

近年，神経損傷の指標として，血液中の S-100 蛋白および Neuron Specific Enolase が有用であると報告されている。頭部外傷後，急性期の血液中の S-100 蛋白，NSE と転帰および頭部 CT，MRI などの画像所見と比較することにより，これらの神経損傷マーカーが外傷による脳損傷の重症度，病態の指標となりうるか否かを臨床研究している。また，外傷性急性硬膜下血腫の臨床例における脳腫脹の発症要因の解析をおこなっている。さらに，脳腫脹を合併した急性硬膜下血腫に対する手術方法，手術時期，術後療法は，議論の分かれるところであり，その手術方法，時期の妥当性，神経保護療法について検討している。

V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間約 30 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，頭蓋頚移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。したがって，髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが，どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており，また，どの程度流通障害を解除すれば，空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。頭蓋を含む硬膜内腔の圧緩衝能の指標となる pressure volume index (PVI), out flow resistance (Ro) を術前後，および術中に測定する事により，流通障害の存在を証明し，どの程度外科的に障害を解除すれば十分に効果が得られるかを解明することを目的とした研究を行っている。

2) 電気生理学的評価と痛みについて

脊髄空洞症の病態には不明な部分は多いが，外科的治療法の効果については一定のコンセンサスが得られつつある。しかし，外科的治療により空洞の縮小が得られても，残存する感覚障害，特に難治性の痛みに苦しむ患者が多いのが現状である。この痛みは形態的に脊髄後角に伸展する空洞を有する場合に多く，後角の障害による deafferentation pain だと考えられている。痛みを有する脊髄空洞症患者の SEP を測定する事により，電気生理学的に脊髄後角を generator とする N13 を測定し痛みとの相関を検討している。

3) 空洞内容液の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内溶液の組成については，髄液と同じとされているが，由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが，結論に至っていない。我々は手術中，空洞内溶液を採取する際，抗生剤を投与し髄液と空洞内溶液中の抗生剤濃度を比較検討している。同時にサイトカインを測定し痛みとの関連を調べている。

4) 脊髄空洞症患者の手術予後因子に対する解析

脊髄空洞症の治療成績は MRI の導入，手術手技の確立で向上したといえる。しかし，多様な神経症状を呈する本疾患の予後に影響を与えるのは単に手術治療の成否だけではなく様々な要素が関わっている。われわれは，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2004年3月の期間内に水頭症122例，二分脊椎112例，脳腫瘍60例，頭蓋顔面奇形36例など計453例を診療部データバンクに登録した。2003年4月から，国内他大学より3名，国外より2名（イタリア，ヨルダン各1名）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 101 : in press, 2004）。水頭症の病態と治療に関する研究と共に二分脊椎の私どもの提唱してきた二分脊椎・外科解剖学的分類法（EPSAC-SB）に基づいて，国内での共同調査を完了し，現在，国際共同調査を進行させている。頭蓋顔面外科では，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。学会活動としては，国際小児脳神経外科学会（ISPN）の学会理事長を務め，また，国内においても日本医学英語教育学会（JASMEE）の理事長の役割を担うこととなった。また国際内視鏡研究会（ISGNE）の世界会議の事務局・日本小児神経外科学会（JSPN）の学会誌編集を主宰している。

VII. 脊椎脊髄疾患

脊椎脊髄疾患を扱う機会は年々増加の一途をたどっている。しかし，基礎的研究に関しては，遅れをとっているのが現状である。臨床的には，変形性頸椎症に対する手術法においては，スペーサーなどの人工物を用いない椎弓形成術を確立し，医療費の削減などの問題にも対応しえる状況を作ることが出来た。さらに，高齢者に対しては，より簡便で術後の安静も一切必要としない椎弓切除術に関して検討を加えた。これらの検討は関連学会においても評価を得ており，今後は，study designをprospectiveに作成し，よりよい臨床的検討を行いたいところである。

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140例を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。従来の経蝶形骨洞法手術時代からの最大合併症である髄液鼻漏を防止するため，これまで基礎的実験を行なってきたionized neon beam irradiated expanded polytetra-fluoroethyleneの臨床応用を倫理委員会の承諾を得て実行する予定である。

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。治療薬もブロモクリプチン，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。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ー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」

海外，国内留学による最先端研究への参加の結果として本学における新分野として紹介した脳血管内治療は，診療科として稼動を始めている。その実績は開始後間もない時期から国内外において評価されており，その評価は定着したものと思われる。さらに，マトリックコイルという新素材の人工塞栓物質の本邦における唯一のトレーニングセンターを立ち上げることもでき，実際に稼動をはじめ，全国から使用希望の医師の参加が見られている。その他の塞栓物質に関しても，早稲田大学などと共同研究が進んでいる。

他の分野においても，他施設との共同の研究などが脳腫瘍，神経外傷，脊髄空洞症，小児脳神経，脊椎脊髄疾患などで始められている。これは，本学のごとくの単科大学的なところでは，臨床研究においてはことさら重要なことではないかと考えている。診療科内の型にはまらず，互いの意見の交換を十分に行いながら，共同で大きなプロジェクトを遂行し

ていくことは，今後の医療現場の医師にとっては，重要な社会的責任と考える。その意味では，その方向性をもった当講座の診療研究は，黎明期を過ぎ，開花の時期を迎えているのではないかと思われる。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Tomii M, Onoue H, Yasue M, Tokudome S, Abe T. Microscopic measurement of the facial nerve root exit zone froma centralglial myelin to peripheral Schwann celll myelin. J Neurosurg 2003; 99: 121-4.

2) Akiyama M, Skai H, Onoue H, Miyazaki Y, Abe T. Imaging Intracranial Hamangiopericytomas: Study of Seven Cases.Neuroradiology 2004; 46: 194-7.

3) TeraoT, Takahasi H, Yokochi F, Taniguchi M, Okiyama R, Hamada I. Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. J Neurosurg 2003; 98: 1241-6.

4) Tateshima S, Vinuela F, Villablanca JP, Murayama Y, Morino T, Nomura K, Tanishita K. Three-dimensional blood flow analysis in a wide-necked internal carotid artery-ophthalmic artery aneurysm. J Neurosurg 2003; 99: 526-33.

5) Sawauchi S, Marmarou A, Beaumont A, Tomita Y, Fukui S. A New Rat Model of Diffuse Brain Injury Associated with Acute Subdural Hematoma: Assesment of Varying Hematoma Volume, Insult Severity, and the Presence of Hypoxemia. J Neurotrauma 2003; 20: 613-22.

6) Oi S. Diagnosis, outcome, and management of fetal abnormalities: fetal hydrocephalus. Childs Nerv Syst 2003; 19: 508-16.

7) Oi S. Currenr status of prenatal management of fetal spina in the world: worldwide cooperative survey on themedico-ethical issue. Childs Nerv Syst 2003; 19: 596-9.

8) Oi S, Samii A, Samii M. Variety of Tumor Extension and Selection of Surgical Approach in Craninopharyngioma. Nervous System 2003; 28: 77-81.

9) Oi S, Samii A, Samii M. Operative Techiniques for Tumors in the Third Ventricle. Operative Techniques in Neurosurgery 2003; 28: 77-81.

10) Oi S, Samii A, Samii M. Variety of Tumor Extension and Selection of Surgical Approach in Craniopharyngioma. Nervous System in Children 2003; 28: 77-81.

11) Oi S, Kim DS, Hidaka M. "Hydrocephalus-Parkinsonism Complex": Progressive hudrocephalus as a factor affecting extrapyramidal trac disorder—An experimental study—. Childs Nerv Syst 2004; 20: 37-40.

12) Tanaka T, Hasegawa Y, Kanki T, AkasakiY, Morooka S, Yuhki K, Abe T, Urashima M. Effects of Sodium Ozagrel on β- thromboglobulin and Platelet Factor 4 Plasma Levels in Lacuna Infarctions. Jikeikai Med J 2003; 50: 141-7.

13) Tani S, Okuda Y, Abe T. Surgical Strategy for Anterior Sacral Meningocele. Neurol Med Chir (Tokyo) 2003; 43: 204-9.

14) 寺尾 亨，田屋圭介，沢内 聡，中崎浩道，沼本ロバート知彦，山口由太郎，村上成之，阿部俊昭，橋本卓雄. Lymphocyitic infundibuloneurohypophysitis の2例. 脳神外科 2003; 31: 1229-35.

15) 富井雅人，結城一郎，入江是明，中島真人，坂井春男. 髄腔内播種を伴いつつも有意義な日常生活15年間経過する pineoblastoma (paewncyhmal pineal tumors: PPT) の1例. 脳外速報 2003; 13: 647-50.

16) 大橋元一郎. Cell immunoblqst assay による Prolactin-secreting adenoma における Bromocriptine 負荷試験の有用性の評価. 慈恵医大誌 2003; 118: 243-8.

17) 沢内 聡，田屋圭介，橋本卓雄，石井卓也，大塚俊宏，諸岡 暁，結城研司，高尾洋之，村上成之，阿部俊昭. 増悪型頭部外傷の検討. 脳神外科 2003; 31: 749-55.

18) 谷 諭. 専門医に求められる最新の知識 潜在性二分脊椎. 脳外速報 2003; 13: 1275-81.

19) 磯島 晃，阿部俊昭，谷 諭，奥田芳士. 延髄病変—病態と治療 頭蓋頚椎移行部の奇形 特にキアリ奇形と延髄空洞症について. 脊椎脊髄ジャーナル 2004; 17: 123-7.

20) 村山雄一，荏原正幸，立嶋 智，Duckwiler GR, Vinuela F. 脳動脈瘤に対する血管内手術—その現状と今後の展望. 脳神外ジャーナル 2003; 12(3): 173-8.

21) 沢内 聡，荒川秀樹，田屋圭介，寺尾 亨，中崎浩道，沼本ロバート知彦，山口由太郎，橋本卓雄，山口裕，阿部俊昭. 第4脳室内に発生した solitary fibrous tumor の1例. 脳神外科 2003; 31: 551-5.

22) 荒川秀樹，山口由太郎，沼本ロバート知彦，沢内聡，中崎浩道，寺尾 亨，橋本卓雄，阿部俊昭. 非典型的 MRI 所見をとった medulloblastoma の1例. 脳神外ジャーナル 2003; 12: 534-8.

23) 奥田芳士，阿部俊昭. 最新の脳髄液検査と治療の実際 Chiari 奇形. Clin Neurosci 2003; 21: 947-50.

24) 寺尾 亨，沖山亮一，高橋 宏，横地房子，谷口 真，

浜田生馬，長谷川有美．不随意運動に対する定位的温熱凝固術，脳深部電極留置術の合併症についての比較，検討．脳神外科 2003；31：629-36.

25) 村上成之，高尾洋之，中村紀夫，西本哲也，鈴木直樹，高津光洋，阿部俊昭．乗用車ヘルメットを着用した人体頭部三次元有限要素法モデルの開発について－第1報－．日交通科協会誌 2003；76-82.

26) 谷　諭，福住曜子，磯島　晃，長島弘泰，阿部俊昭．Chiari 奇形・脊髄空洞症による肩腕部痛．ペインクリニック 2003；24：1080-5.

27) 大井静雄．神経管閉鎖不全症術後例の長期経過と対応．発達障害医の進歩 2003；15：57-67.

28) 大井静雄．脳腫瘍・脊髄腫瘍　小児疾患診療のための病態生理 2.　小児内科 2003；35(増刊)：663-73.

29) 大井静雄．小児脳腫瘍の外科治療．小児診療 2004；67：558-64.

II. 総　説

1) 福住曜子，磯島　晃，長島弘泰，阿部俊昭．Chiari 奇形・脊髄空洞症による肩腕部痛．ペインクリニック 2003；24：1080-5.

2) 村上成之，高尾洋之，西本哲也，江島　晋，朝長浩平，弓削康平，阿部俊昭．乗用車ヘルメットを着用した人体頭部有限要素法モデルの開発について．交通科学研究資料 2003；40-1.

3) 村上成之．未破裂脳動脈瘤の治療方針．慈恵医大柏病院医学年報 2004；3：81-2.

4) 西本哲也，久保田正美，村上成之，高尾洋之．スポーツ用頭部保護帽の評価－少林寺拳法用フェイスガードを例にして．自動車研究 2004；29-32.

5) 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．漢方医 2003；27：111-4.

III. 学会発表

1) 沼本ロバート知彦，磯島　晃，長島弘泰，谷　諭，橋本卓雄，阿部俊昭．腰椎後方椎体固定術の治療成績．第18回日本脊髄外科学会．東京，6月．

2) 高橋浩一，大井静雄，入江是明，福住曜子，栃木　悟，高尾洋之，中崎浩道，阿部俊昭．神経管閉鎖不全症の新たな分類概念，ESPAC-dysr. に基づく幼弱期脳脊髄の発達過可逆性評価（第一報）：二分脊椎初期症例にける前方視的分析．第18回日本脊髄外科学会．東京，6月．

3) 菊池哲郎，赤碕安晴，常喜達裕，荒井隆雄，阿部俊昭，大野典也．悪性神経膠腫に対する新たな免疫療法－樹状・腫瘍細胞の融合細胞ならびに IL-12 併用療法－．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

4) 阿部俊昭．脳動脈瘤に対する治療戦略．施設代表講演「現状と展望」．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

5) 谷　諭，阿部俊昭，磯嶋　晃，長島弘泰，池内　聡，畑　雄一．脊髄血管性病変の外科的治療．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

6) 石井卓也，沢内　聡，村上成之，大塚俊宏，田屋圭介，高尾洋之，諸岡　暁，阿部俊昭．急性特発性硬膜下血腫の検討．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

7) 大橋元一郎，小嶋康弘，神尾正巳，阿部俊昭．Cell immunoblot assay による Prolacine-secreting adenoma における Bromocriptine 負荷試験の有用性の評価．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

8) 常喜達裕，荒井隆雄，菊池哲郎，阿部俊昭．再発悪性神経膠腫に対する Temozolomide での治療経験．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

9) 奥野憲司，小川武希，阿部俊昭．当院における飲酒頭部外傷患者治療．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

10) 村上成之，高尾洋之，西本哲也，江島　晋，藤田知史，朝長浩平，弓削康平，阿部俊昭．ボクセル法を用いた頭部三次元有限要素法モデル作成の試み．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

11) 村山雄一．脳動静脈奇形の治療．シンポジウム基調講演．第19回日本脳神経血管内治療学会総会．横浜，11月．

12) Tateshima S, Nien YL, Grinstead J, Sinha S, Villablanca JP, Mirayama Y, Yuuki I, Tanishita K, Vinuela F. Intraaneurysmal flow visualization using phase-contrast magnetic resonance imaging. 41st annual meeting of the American Society of Neuroradiology. Washington, Apr.

13) Tani S, Isoshima A, Numoto T, Oi S, Abe T. A case with tethered cord syndrome treated by shortening of the lumber spinal canal length with interbody fusion. The 31st Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery. Monaco, Sept.

14) Takahashi K, Nakaszaki H, Yoshino M, Nonaka Y, Oi S. Managenent and Treatment Modality for Feral Hydrocephalus: A Prospective Study based on the Perspective Classiifcation of Congenital Hydrocephalus. The 31st Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery. Monaco, Sept.

15) Sawauchi S, Dunbar J, Marmarou A, Signoretti S, Fukui S. Acute subdural hematoma assosiated with diffuse brain injury and hypoxemina in the rat: Effect of surgical evacuation of the hematoma. The 21st Annual National Neurotrauma Society

Symposium. Mississippi, Nov.
16) Tanaka T, Urashima M, Abe T. Therapeutic efficacy of c-kit and PDF receptor tyrosine kinae inhibitor STI 571 on glioma and metastic brain tumor. The 95th Annnural Meetiing of American Association for Cancer Reserch. Orland, Mar.
17) Tateshima S, Vinuela F, Tanishita K, Villablanca JP, Mirayama Y, Duckwiler GR, Yamauchi T, Grinstead J, Sinha S. Biofluid mechnics of cerebral aneurysms. 41st annual meeting of the American Society of Neuroradiology. Washington, Apr.
18) Tateshima S, Grinstead J, Nien YL, Sinha S, Zauner A, Villablanca JP, Dukwiler GR, Vinuela F. Intraaneurysmal flow visualization by phase-contrast MRI and catheter angiogram. 7th Annual Meeting of the American Assosiation of Neurological Surgeons. San Diego, Feb.
19) Nonaka Y, Oi S, Yoshino M, Nakazaki H, Takahashi K. Indication for and surgical outcomes of distraction method in various types of craniosynostosis: the advantage and disadvantage. 31st International society for Pediatric Neurosurgery. Monaco, Sept.
20) Oi S. Presentation of the Monograph on Fetal CNS Pathology. 31st International society for Pediatric Neurosurgery. Monaco, Sept.

形成外科学講座

教　授：栗原　邦弘　　頭蓋・顎・顔面先天異常
助教授：内田　　満　　軟部組織腫瘍
講　師：岸　　陽子　　四肢先天異常
講　師：松浦愼太郎　　四肢外傷再建
講　師：二ノ宮邦稔　　顔面・四肢外傷
講　師：武石　明精　　乳房再建，マイクロサージャリー
講　師：松井　瑞子　　四肢血行再建，レーザー治療
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による部分生体膵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，重症例では膵ランゲルハンス島移植や，膵臓移植が行われる。しかし，膵臓移植はその解剖学的構造から膵臓全体を移植する必要があり，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膵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，膵体尾部を包むように縫着する。術後2週経過した時点で膵体尾部を切り離し，膵頭部を切除する。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膵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する。

2. 頭蓋骨の骨伝導能に関する実験的研究

四肢長管骨で臨床応用された人工骨を頭蓋・顔面領域で基礎的実験を行い，頭蓋骨の治癒過程・骨の新生，吸収を解明する目的で実験を行った。頭蓋骨の伝導能は，骨膜，硬膜，頭蓋の各縫合部が関与すると言われている。骨伝導能に優れたβ-3リン酸カルシウム(以下，β-TCP：オリンパス光学工業製)を用い，骨の伝導能（骨芽細胞，破骨細胞など）がどの部位からみられるかを観察する。成熟日本家兎(体重3,000～3,500 g・雌）を用いた。塩酸ケタミン100 mgを筋肉内投与した後，ペントバルビタール40 mgを静脈内投与し麻酔を行った。頭頂部に正中縦切開を加え，骨膜を露出した。以下の4群に分類し

実験を行った。

I群（コントロール群）：頭頂骨に直径10 mm円形の骨欠損部を作成し，β-TCPのブロックを充填し，骨膜，硬膜を温存し縫合した。

II群（骨膜欠損群）：I群と同様に直径10 mmの円形の骨欠損を作成した。骨欠損部にはβ-TCPのブロックを充填するが，骨膜も骨欠損部と同じ大きさの欠損とし，皮膚縫合を行った。

III群（硬膜欠損群）：I群と同様に直径10 mmの円形の骨欠損を作成した。骨欠損部にはβ-TCPのブロックを充填するが，硬膜を骨欠損部と同じ大きさの欠損に作成したが，予備実験でこの操作が困難であったため自家遊離耳介軟骨を硬膜上に移植し硬膜とβ-TCPの間に介在させ硬膜欠損モデルとした。骨膜，皮膚縫合を行った。

IV群（骨膜・硬膜欠損群）：10 mmの骨膜・骨・硬膜（III群と同様）欠損を作成し，皮膚縫合のみを行った。骨欠損にはβ-TCPのブロックを充填した。

10羽の家兎を用い，実験モデル作製後1，2週で屠殺した。現在以下の方法で観察中である。

1. 肉眼的観察，2. レントゲンによる観察，3. 骨強度試験，4. 組織学的観察

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，Lac-Z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を確認した。同様にGFPを組み込んだプラスミドを用い，凍結切片を作成し，蛍光顕微鏡にて確認した。エレクトロポレーション電圧を60，50，40 Vに変えて上述の実験を行い，最適最低電圧を検索した。

3) 結果；Lac-Zは手部に導入されたことが確認できた。その他に関しては検索中である。

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

1) 粘膜培養法の確立

今年度は，粘膜細胞培養法の確立をめざした。日本白色種家兎の舌下面から全層粘膜を採取した。採取粘膜は無菌燐酸緩衝液で三回洗浄後，砕片にした。砕片は0.25%トリプシンでDigestionしてsingle cell suspensionとし培養液内で培養を行った。これらの操作により粘膜細胞は培養できることがわかった。しかし，絶対的な細胞数の確保，異型細胞への対処，不偏性の確立などといった問題が生じた。

2) 移植床の選択

実験計画では，家兎の腹直筋にシリコン製組織拡張器を挿入する予定であったが，家兎の腹直筋は非常に薄く挿入は不可能であった。従って筋体内に組織拡張器を用いて培養粘膜細胞裏打ち筋体の作製は大腿部に2×3 cmの組織拡張器を挿入する方法とした。

5. 創傷治癒メカニズムの解析と促進の研究
—アポトーシス阻害因子投与とケロイド形成—

我々は創傷治癒は生体内の相互反応なくして語れないという見地から，*in vivo*にこだわって研究を重ねている。その結果，これまで創傷治癒過程における経時的アポトーシス発現の特色を発見し，アポトーシスが基底膜誘導にかかわっているという事実をつきとめ各学会で発表してきた。ケロイドは創傷治癒におけるアポトーシスによる増殖抑制制御の異常の結果と考えるが，*in vivo*でそれを証明した報告はない。そこで各種のアポトーシス阻害因子をラット創傷治癒モデルに投与し，ケロイド発生モデルの作成を試みると同時に，ケロイド発生要因をつきとめようという診断的研究を計画した。

ケロイド発生モデルが作成できれば，ケロイド発生要因が明らかになるばかりでなく，ケロイド治療に関する*in vivo*の研究が可能になり，臨床におけるケロイド治療が飛躍的に進歩すると予想される。

bcl-2, IGFなどのアポトーシス抑制因子をラット創傷治癒モデルに投与し，創傷治癒過程に及ぼす影響を調べる。さらに投与時期，容量を変化させケロイド発生モデルの作成を試みると同時に，ケロイド発生要因について考察する。

この結果について平成16年10月の形成外科学会基礎学術集会での発表を予定している。

6. ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）の人口真皮・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 通常の分層植皮 ② 移植床にbFGFを投与後分層植皮 ③ 人口真皮貼付後同時に分層植皮 ④ bFGF含浸人口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を用いた植皮では通常の植皮より24時間早い術後48時間で血流の再開像が得られた。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は第12回日本形成外科学会基礎学術集会で報告した。引き続

き免疫組織化学的手法により血管新生の状態を検索する。

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で計4吻合を行う。

結果：症例は7例。4箇所の吻合に要する時間は100〜120分。経過観察期間は1〜7ヵ月である。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。

2. 唇裂・口蓋裂

片側性完全唇・顎・口蓋裂患者に対し，術後5年以上経過した症例についてその成績から，治療法の問題点・改善点について報告する。

1968年から当科および関連施設で手術を行った片側性完全唇・顎・口蓋裂患者で，5年以上経過観察が可能であった症例は177例で，男100例，女87例であった。初回手術時年齢は，1ヵ月から10ヵ月で平均3.6ヵ月であった。初回の手術方法はTenison法16例，Skoog法1例，Millard法170例であった。Millard法のうち10例に対してはlip adhesionを初回手術で行った。顎裂部に対しては，1985年より生後10ヵ月頃までに肋骨からの早期骨移植を開始した。口蓋裂に対しては，ほぼ全例に生後1歳6ヵ月から2歳に口蓋粘骨膜弁による閉鎖術を行った。4〜5歳で口唇・外鼻の二次修正術を行っている。当科の治療方針として，初回手術時にMillard法を行うと共に，硬口蓋前方部閉鎖を行っている。生後10ヵ月くらいまでに，上顎発育と歯槽弓形態から顎裂部早期骨移植を1985年から行っている。母子センターの開設と共に関連各科と総合的かつ周学的治療を行っている。

以上を第21回頭蓋顎顔面外科学会のシンポジウムで報告した。

更に，顎裂骨移植の長期成績についても同学会のシンポジウムで報告した。

3. 尺側裂形成障害例の手術成績

1968年11月から2002年10月までに当科を訪れた尺側列形成障害例は40例45手であった。昨年の日本手の外科学会学術集会ではその分類につき，報告した。手指に関して分岐，消失の程度を軽度のものから10型に分けた。手術例は男19例，女6例と男に多く，罹患側は右13例，左10例，両側2例と左右差はなかった。手術時年齢は1歳から8歳，平均3歳3ヵ月，経過観察期間は2年8ヵ月から24年11ヵ月，平均7年6ヵ月であった。合指の分離手術が最も多く，ついで第4，5中手骨癒合部の分離あるいは開大手術であった。合指を合併する場合隣接指とのoverlapに注意が必要であり，中手骨癒合例では中手骨骨頭間の開大を行い，MP関節の形態を整えることで，指屈伸運動が改善された。1指列欠損例に小指外転筋とほぼ解剖学的に一致する筋体が確認された。指列欠損数が増え病態が重度の方向へ進むにつれ，橈側列の母指の形態，機能障害も重篤になると共に肘関節強直も合併した。

4. 頭蓋顎顔面外科治療

小児脳神経外科とのチーム医療により頭蓋顎顔面先天異常外来を継続し，平均で月1例の割合で頭蓋形成術を行ってきた。平成15年度は今までに行ってきた骨延長器に頭蓋顔面形成術の問題点について検討し，中顔面は骨が脆弱なため骨延長に伴い骨形態の変化や骨折が生じる可能性があることを第46回日本形成外科学会に報告した。頭蓋形成術ならびに眼窩底骨折患者についてはZedViewコンピューターソフトを用いた頭蓋内容積，眼科容積の測定を行い第46回日本頭蓋顎顔面外科学会に報告した。頭蓋縫合早期癒合症患者に対しての手術術式としては吸収性プレートを裏打ちとした頭蓋再建を確立し8例に行ってきた。

5. 巨指症の臨床と治療

昭和43年から平成15年までの36年間で巨指症と診断した35例中，20例に手術治療を行った。各症例をTentamyの分類に基づき分類し，術後経過(最長33年，平均7年2ヵ月)から機能評価を行い，各タイプ別の治療法を決定する方向で検討した。第46回日本形成外科学会総会，第43回日本先天異常学会，第47回日本手の外科学会において報告した。更に，巨趾症についても検討を重ねる。

6. 裂手症の病態と治療—治療成績からの検討—

過去35年間に経験した裂手症症例を治療成績から検討し第47回日形会で報告した。症例は1968年7月から2003年6月に当科が経験した症例192例のうち長期経過観察ができた症例を対称とした。治

療法は，指間は一側の指側面の矩形弁か掌側三角弁で，裂隙は掌背側にZ形成を用い，中手骨間は現在，中手骨骨膜弁法を行っている。評価法はX線写真，機能面，形態・整容面から行った。結果は，隣接指との重なりは腱の偏位，MP関節を中心とした運動軸の異常により術後，高い率で見られた(28手中11手)。MP関節レベルでの開大方向への側方偏位および動揺性が見られ(36手中11手)，複数指列欠損例では機能面から裂隙閉鎖量を考慮する必要があった。

7. 先天異常手の手根骨異常

手先天異常に於ける手根骨の骨化発現について検索を行った。合短指症では手の表現型と手根骨の骨化・発現との間に相関は見られなかった。しかし，障害が重篤となるほど手根骨の形態は小さく観察された。橈側列形成障害，尺側列形成障害では手根骨の欠損や癒合が認められた。長軸形成障害の手根骨異常は縦軸性によく相関していた。また，尺側列形成障害であっても橈側の指骨・手根骨に異常を認める例も存在することから橈側にも形成障害を及ぼす場合があると考えられた。母指多指症では手根骨の異常は見られなかった。本検索結果について第47回日本形成外科学会総会・学術集会で報告した。

「点検・評価」

基礎・臨床研究は単年度の研究テーマはなく，長期の研究継続を目的として行っており，いずれも各関連学会学術集会で報告を行っている。頭蓋顔面，四肢先天異常の研究領域ではシンポジストとしても報告を行っている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Moreira-Gonzales A[1], Jackson IT[1], Miyawaki T, DiNick V[1], Yavuzer R[1] ([1]Institute for Craniofacial and Reconstructive Surgery). Augmentation of the craniomaxillofacial region using porous hydroxy-apatite granules. Plast Reconstr Surg 2003; 111(6): 1808-17.

2) Jackson AH[1], Degner DA[1], Jackson IT[1], Miyawaki T, Silverberg B[1], Bradfoed M[1], Andrus L[1] ([1]Michigan Veterinary Specialists). Deep circumflex iliac cutaneous free flap in cats. Vet Surg 2003; 32(4): 341-9.

3) Asao K, Matsushima M, Marumo K, Uchida M, Shimizu H. Prognosis after Lower Extremity Amputation in Patients with Diabetes. Jikeikai Med J 2003; 150(3): 131-40.

4) 武石明精，篠田明彦，小林正大，栗原邦弘．顔面骨骨折における内視鏡手術の問題点．形成外科 2003; 46(7): 685-90.

5) 松井瑞子，二ノ宮邦稔，栗原邦弘．特集【外鼻欠損の再建】悪性腫瘍切除後の外鼻再建．形成外科 2003; 46(9): 927-35.

6) 野嶋公博，小林正大，林 博之，栗原邦弘．レーザードップラー血流計による皮弁モニタリングの有用性．形成外科 2003; 46(9): 949-59.

7) 武石明精，二ノ宮邦稔，石田勝大，平川正彦，栗原邦弘．広範囲熱傷患者における社会復帰後の手の機能障害に対する検討．形成外科 2003; 46(10): 1067-73.

8) 二ノ宮邦稔，松井瑞子，宮脇剛司，渡辺規光，鈴木文恵，栗原邦弘，小峰多雅．顔面に発生した悪性末梢神経鞘腫の2例．形成外科 2003; 46(10): 1083-91.

9) 栗原邦弘．特集【形成外科の治療方針 update】四肢の疾患 母指多指症．形成外科 2003; 46(増): 179-81.

10) 栗原邦弘．特集【形成外科の治療方針 update】四肢の疾患 合短指症．形成外科 2003; 46(増): 184-6.

11) 栗原邦弘．特集【形成外科の治療方針 update】四肢の疾患 裂手，裂足症．形成外科 2003; 46(増): 187-8.

12) 栗原邦弘．特集【形成外科の治療方針 update】四肢の疾患 握り母指．形成外科 2003; 46(増): 189.

13) 栗原邦弘．特集【形成外科の治療方針 update】四肢の疾患 屈指症．形成外科 2003; 46(増): 190.

14) 栗原邦弘．特集【形成外科の治療方針 update】四肢の疾患 指節骨癒合症/斜指症．形成外科 2003; 46(増): 191.

15) 栗原邦弘．特集【形成外科の治療方針 update】四肢の疾患 外反母趾．形成外科 2003; 46(増): 231-3.

16) 武石明精，石田勝大．透析患者の動静脈シャントの合併症に対する治療経験．日形会誌 2003; 23(4): 240-5.

17) 森 克哉，築野真理，平川正彦，永井素大．爪部以外の四肢に発生したグロームス腫瘍の2例．日形会誌 2003; 23(11): 694-7.

18) 武石明精，篠田明彦，平川正彦．超音波診断法による乳房・腹壁の軟部組織厚の検討．日形会誌 2004; 24(1): 9-14.

19) 内田 満，栗原邦弘，篠田明彦，黒木知子，鈴木文恵．植皮片の位置と指のバランスを考慮した合指症手術．日手の外科会誌 2003; 20(3): 193-6.

20) 武石明精，林 淳也，杉山敦樹，上羽理恵，築野真理．指背側の皮弁欠損に対する皮弁症例の検討．日手の外科会誌 2003; 20(4): 362-64.

21) 栗原邦弘，二ノ宮邦稔，宮脇剛司，西岡弘記，北村珠希．上肢スポーツ損傷の治療経験．日手の外科会誌

2003; 20(4): 374-80.

22) 武石明精，篠田明彦．顔面神経下顎縁枝の endoscopic anatomy：神経刺激装置による術前検索との比較．日頭顎顔会誌 2003; 19(3): 220-24.

23) 宮脇剛司，篠田明彦，築野真理，二ノ宮邦稔，栗原邦弘，海渡信義，大井静雄．片側優位の冠状縫合早期癒合を呈し Apert 症候群が疑われた1例　遺伝子診断と臨床診断の解離につて．日頭顎顔会誌 2003; 19(3): 287-93.

24) 武石明精，石田勝大，栗原邦弘，久保宏隆．インプラントによる乳房再建不良例に対する遊離腹直筋皮弁の応用．日本マイクロ会誌 2004; 17(1): 8-15.

25) 松井瑞子．特集【糖尿病と足】糖尿病足病変の治療局所療法．Complication 2003; 8(1): 24-30.

26) 栗原邦弘．特集【プライマリケア医のための創傷治癒ガイド】Q&A　怪我で指先を落としたとき，爪はもとにもどるのかについて教えてください．治療 2003; 85(10): 2847-50.

27) 猪飼哲夫，宮野佐年，浅沼和生，松浦愼太郎．ハンドセラピーの現状と今後の課題　大学病院における調査報告．J Clin Rhabil 2003; 12(10): 932-5.

III. 学会発表

1) 二ノ宮邦稔，栗原邦弘，内田　満，宮脇剛司．(シンポジウム) 片側性完全唇・顎・口蓋裂の治療―術後5年以上の成績から―．第21回日本頭蓋顎顔面外科学会．東京，11月．

2) 寺尾保信，松井瑞子．(シンポジウム)中顔面再建後の整容的配慮―形成外科の役割―．第21回日本頭蓋顎顔面外科学会．東京，11月．

3) 宮脇剛司，栗原邦弘．(シンポジウム)唇顎口蓋裂に対する顎裂早期骨移植例の長期成績．第21回日本頭蓋顎顔面外科学会．東京，11月．

4) 松浦愼太郎．(シンポジウム)頬骨骨折の治療成績からの問題点．第21回日本頭蓋顎顔面外科学会．東京，11月．

5) 中村晶子．(シンポジウム)アポトーシス制御機構から考える創傷治癒．第77回日本薬理学会．大阪，3月．

6) 石田勝大，木股敬裕[1)]，櫻庭　実[1)]，門田英輝[1)]，海老原敏[1)] ([1)]国立がんセンター東中央病院)，波利井清紀(杏林大学)，中塚貴志(埼玉医大)．(パネルディスカッション)頭頚部腫瘍切除再建後の再発に対し，2回目の遊離移植を行った症例の検討．第30回日本マイクロサージャリー学会．岡山，11月．

7) 上羽理恵，杉山敦樹，林　淳也，武石明精，内田　満，栗原邦弘．正中唇裂，顔面正中裂の我々の経験．第46回日本形成外科学会学術集会．神戸，4月．

8) 林　淳也，栗原邦弘，武石明精，杉山敦樹，上羽理恵，村井繁廣，宇井啓人．Anchoring system と長掌筋腱を用いた眉毛挙上術．第46回日本形成外科学会学術集会．神戸，4月．

9) 小島正裕，黒木知子，宮脇剛司，松浦愼太郎，林　博之，栗原邦弘．手足の内果下部よりの全層植皮．第46回日本形成外科学会学術集会．神戸，4月．

10) 篠田明彦，北村珠希，森　克哉，二ノ宮邦稔，内田満，栗原邦弘．当科における両側唇裂に対する治療．第46回日本形成外科学会学術集会．神戸，4月．

11) 築野真理，森　克哉，宮脇剛司，岸　陽子，栗原邦弘．Apert 症候群の合指分離の直線法と Buck-Gramcko 法の比較．第46回日本形成外科学会学術集会．神戸，4月．

12) 内田　満，栗原邦弘，篠田明彦，黒木知子，鈴木文恵．植皮片の位置と指のバランスを考慮した合指症手術．第46回日本手の外科学会学術集会．名古屋，4月．

13) 杉山敦樹，岸　陽子，北村珠希，栗原邦弘．縦軸性形成障害における手根骨発現について．第46回日本手の外科学会学術集会．名古屋，4月．

14) 黒木知子，松浦愼太郎，北村珠希，栗原邦弘，増澤源造．裂手症の病態と治療．第46回日本手の外科学会学術集会．名古屋，4月．

15) 大村愉己，鈴木文恵，栗原邦弘，増澤源造．巨指(趾)症の病態と治療．第43回日本先天異常学会．大阪，7月．

16) 宇井啓人，村井繁廣，栗原邦弘．基底細胞母斑症候群の3例．第235回日本形成外科学会関東支部東京地方会．東京，9月．

17) 武石明精．エコー及び3次元 CT 血管造影法による内胸，胸背，下腹壁動脈の機能および形態的解析．第12回日本形成外科学会基礎学術集会．東京，10月．

18) 岸　陽子，築野真理，宮脇剛司，栗原邦弘．アペール症候群の臨床所見と DNA 解析の相関関係．第12回日本形成外科学会基礎学術集会．東京，10月．

19) Nojima K, Brown S[1)], Acikel C (Gulhane Military Medical Academy), Kurihara K, Rohrich R[1)] ([1)]UT Southwestren Medical Centre). Anatomical landmark indentidication perforator flaps vascular territory. 第30回日本マイクロサージャリー学会．岡山，11月．

20) 小林正大，中村晶子，栗原邦弘．ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の人工真皮・自家遊離同時移植後の拘縮に対する効果について．第10回ケロイド・肥厚性瘢痕研究会．東京，3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：	中村　　譲	先天性心疾患
助教授：	佐々木達海	後天性心疾患
助教授：	益子　健男	大動脈外科・虚血性心疾患
講　師：	高倉　宏充	弁膜症の外科・虚血性心疾患

研究概要

I. 遺伝子治療による血管新生・細胞移植による心臓再生に関する研究

低酸素応答系に関与したHIF-1遺伝子が血管新生を生じさせる。欧米においては，すでに人の虚血肢・虚血心に対する治験もはじめられている。日本での臨床応用に向けて，確実に効果が期待できるような方法の確立が急務である。本研究は，HIF-1導入により血管新生を誘導し，遺伝子注入の局在性と血管新生効果との関連を解明することを目的とした。

ブタでの虚血心筋モデルの作製と，遺伝子導入による血管新生の確認実験を施行した。左回旋枝にAmeroid constrictorを装着し虚血心を作製した。20-30 kgのミニブタに対して，1.9のサイズがモデル作製に適切であるという結果を得た。HIF-1遺伝子を直接心筋に注入し，血管新生が生じることを確認できた。遺伝子導入による血管新生がいかに局所血流量を増加させ心機能を改善させるかについての検討を行った。結果は，局所血流量の改善は，最大虚血領域において対照群に比して，血流増加傾向を示した。現在，さらに実験・検討中である。

II. 小児開心術中心筋保護法および肺保護法に関する研究

開心術中外科的心筋保護法cardioplegiaにする実験的基礎的研究を踏まえて高度冠動脈病変に対するバイパス手術や左室機能障害など重症後天性心疾患に対する統合的血液心筋保護戦略Integrated blood cardioplegiaを確立し，さらにmodified St Thomas solutionとoriginal BCPとの混合による変法の臨床的信頼性を示した。一方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これら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ついては解決すべき問題も多く，これら関する実験的臨床的研究を開始している。

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

電気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同期駆動することによる不全心筋の心機能補助および先天性心疾患に対する新たな心臓外科手技としての心室再建術の前臨床的，実験研究を継続している。さらに現在遊離骨格筋グラフトによる心再建術の可能性を検討する目的で除神経グラフトの慢性電気刺激法とこれによる骨格筋形質転換の基礎的研究を行った。

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

当教室ではこれまでのretrospectiveな臨床研究により，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aorticrootreplacement(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。

V. 弁膜症における研究

1. 感染性心内膜炎の外科治療成績とその危険因子の検討

今回我々は24年間に経験した手術症例について治療成績およびその危険因子をretrospectiveに検討した。対象は1980年1月から2004年4月までに経験したIEに対する手術症例114例である。単変量解析にて活動性($p=0.041$)，術前心不全(NYHA III～IV)($p=0.041$)，PVE ($p=0.001$)，起炎菌がStaphylococcus($p=0.019$)，弁輪部膿瘍($p=0.002$)，mycotic aneurysm ($p=0.036$)，再手術 ($p=0.009$)が有意な危険因子であった。

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

大動脈弁疾患に対する手術はPatient-prosthetic mismatchのないように至適人工弁サイズを決定することは置換術後の生活の質の向上という点で重要である。機械弁，生体弁の置換術後に心臓カテーテル検査やドブタミン負荷エコー検査を施行して左心室の圧，容量負荷の変化と体表面積の関係を調べ心機能評価，運動対応能の改善度を検討してきた。これらの研究成果をさらにすすめ遠隔期，さらに今後の治療方針の指標となるエビデンスを蓄積し，より適格な弁サイズを選択できるよう検討をすすめている。

3. 僧帽弁に関する研究

僧帽弁閉鎖不全症に対する手術は，1990年代より変性疾患の増加とともに自己弁を温存する形成術が主流となりその達成率も90%以上である。現在までに約140症例を経験し，2例を除き良好な早期手術成績を得ている。本手術法を普遍的な術式に確立する目的で，術前後に経食道エコー法ならびに心臓カテーテル検査を行い，形態学的，血行力学的な両面より手術法の詳細を術後早期に検討し良好な結果を報告してきた。現在は遠隔期における成績(弁機能，心機能）から，手術術式の細かい分析をすすめさらに弁形成術の確実性と安全性を検討している。

VI. 冠動脈バイパス術（CABG）に関する研究

Flow-mediated endothelial cell function after on-pump and off-pump CABG

従来の人工心肺下開心術（ONCAB）ではsystemic inflammatory response（SIRS）に伴う血管作動性物質の変化，再潅流障害に伴う冠動脈内膜の障害から術後にグラフト，冠動脈の痙攣が引き起こされる可能性が示唆されている。一方，拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)においてはそれらの変化が少ないことが期待できる。今回，我々はそれぞれのバイパス術後のSIRSの程度の相違，グラフトの血管緊張度及び冠動脈の血管内膜依存性拡張能が虚血，体外循環によりどのように影響を受けるかを検討した。(結果）手術終了時よりONCAB群でOPCAB群に対してIL6, エラスターゼの有意な上昇を認め，より高度のSIRSがONCAB群に生じたと推測された．しかし，血管平滑筋作動性物質（エンドセリン，トロンボキサン：TxB2，プロスタグランディン：PGF1α）は術中・後に両群で上昇を認め，その上昇に両群間に有意差は認められなかった。しかし，グラフトフローは有意にOPCAB群にて高値であった。(結語)OPCABの方がONCABよりもより高度のSIRSが術後に生じる可能性は示唆されたが，それに伴って増加する血管作動性物質の推移には両群間に差がなかった。それに反して，OPCAB群にて術直後のグラフト流量は有意に多く，この結果は内膜依存性拡張能の維持に起因する可能性が示唆される。

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。今回，我々は一般的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。(結果）一般的なSIRS指標では白血球数のみがONCAB群にて有意に高く，体温は逆にOPCAB群にて術後有意に高値（発熱あり）であった。CRP遊走因子のIL6は手術終了時ONCAB群にて有意に高値であったが，第1病日以降は逆に有意に低値となった。好中球活性化因子（IL8）においては両群間に差が見られなかったものの，エラスターゼ値は手術終了時ONCAB群にて有意に高値であった。酸化ストレスの指標である8-epi-prostaglandin F2αにおいては個体差が大きく，群間の差はみられなかった。補体値，血小板活性(thromboxane B2)，TNF-α，prostacyclin（prostaglandine F2α，PGE1，PGE2)，エンドセリン産生においては全く両群間に有意差を認めなかった。術後ICUでのPO2(FIO2：1.0)値，挿管時間，ICU stayにおいても両群間に差

はみられなかった。術後 Creatinine, BUN の推移においても同様に差を認めなかった。

「点検・評価」

当教室の研究の特徴としては心臓外科手術の成績のみならず遠隔期 QOL の向上を目指した retrospective および prospective な臨床研究を積極的に展開していることが挙げられる。また基礎的研究においても研究成果が速やかに臨床の場に還元可能な前臨床的研究や将来的臨床応用を視野に入れた萌芽的研究など，臨床医学の進歩に寄与しえる実験的研究テーマが推進されている。一昨年より臨床，基礎研究の指導者の固定を行い，教室内の研究プロジェクトの計画，実施の見直し，定期的進行度の把握を行った成果がみられ，国内外への原著論文の投稿，採択と着実にその実績が得られだしたことは評価される。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Ko Y, Nakamura Y, Yoshitake M, Inoue T. Aberrant Right Subclavian Artery with Preductal Coarctation of the Aorta. Ann Thorac Surg 2003; 76: 927-9.

2) Ko Y, Nakamura Y, Nomura K, Kinouchi K, Iwanaka T, Kawashima H. Congenital thoracoabdominal aortic aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 897-9.

3) 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.

4) 鴛海元博，石井信一，長沼宏邦，墨　誠，橋本和弘．術後麻痺を合併した待機的腹部大動脈瘤の一例．日心臓血管外会誌 2003; 32(6): 362-5.

5) 黄　義浩，中村　譲，儀武路雄，井上天宏，浦島　崇，小野　博，菱谷　隆，星野健司，小川　潔．呼吸器障害を伴う血管輪10例の治療経験．日小児循環器会誌 2003; 19(4): 389-93.

6) 益子健男，田中　圭．弓部全置換における分枝再建先行術式（Antlers graft technique）10例の検討．胸部外科 2003; 56(13): 1107-11.

7) 益子健男，田中　圭．二期的大動脈亜全置換を施行した一例．胸部外科 2003; 57(2): 139-42.

8) 黄　義浩，中村　譲，野村耕司，山城理仁．当施設における完全大血管転位症の外科治療．埼玉小児医療センター医誌 2003; 20: 92-6.

9) 高倉宏充，佐々木達海，儀武路雄，蜂谷　貴，小野口勝久，田口真吾．Cryoabblation のみを用いた左側簡略化メイズ手術の早期成績．埼玉医会誌 2003; 38(3): 251-4.

10) 松村洋高，佐々木達海，橋本和弘，蜂谷　貴，小野口勝久，高倉宏充．動悸，全身倦怠感，熱感を主訴に発見された左心室乳頭状線維弾性腫．胸部外科 2003; 56(9): 793-6.

11) 松村洋高，佐々木達海，蜂谷　貴，小野口勝久，高倉宏充，橋本和弘．本態性血小板血症を合併した大動脈弁置換術の1症例．日心臓血管外会誌 2004; 33: 129-32.

II. 総　説

1) 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.

III. 学会発表

1) 森田紀代造，橋本和弘，宇野吉雅，松村洋高，木ノ内勝士，松井道大．狭小大動脈弁輪に対する治療戦略：Ross 施術の遠隔成績と適応．第33回日本心臓血管外科学会総会．札幌，5月．

2) 松村洋高，橋本和弘，森田紀代造，木ノ内勝士．肺高血圧症を合併した心室中隔欠損症の術後管理における過去10年間の返遷．第33回日本心臓血管外科学会総会．札幌，5月．

3) 森田紀代造，橋本和弘，宇野吉雅，松村洋高，井上天宏，木ノ内勝士，松井道大．無脾・多脾を含む複雑心奇系に対する Fontan 型手術の長期成績：治療戦略の進歩と将来展望．第103回日本外科学会．札幌，6月．

4) 森田紀代造，宇野吉雅，橋本和弘，松村洋高，井上天宏，木ノ内勝士，松井道大．小児期 Ross 手術の中間遠隔成績．第39回小児循環器学会．神戸，7月．

5) 宇野吉雅．房室弁形成を伴う Fontan 術症例の術後中期遠隔成績．第39回日本小児循環器学会．神戸，7月．

6) 木ノ内勝士．TAPVR 術後遠隔成績の検討．第39回日本小児循環器学会総会．神戸，7月．

7) 松村洋高．心室形態からみた Fontan 手術後の遠隔期心機能の比較検討．第39回日本小児循環器学会総会．神戸，7月．

8) 黄　義浩．10kg 未満の乳幼児に対する体心室房室弁置換術．第39回日本小児循環器学会総会．神戸，7月．

9) 宇野吉雅．Fontan 術後の凝固線溶系機能の評価と術式による検討．第56回日本胸部外科学会総会．東京，10月．

10) 坂本吉正，橋本和弘，奥山　浩，花井　信，井上天宏，篠原　玄，阿部貴行，木村昌平．大動脈弁置換術早

期の血漿ＢＮＰ濃度から見た手術の妥当性についての検討．第41回日本人工臓器学会．仙台，10月．

11) 長堀隆一，森田紀代造，橋本和弘，鴛海元博，川田典靖，花井　信，井上天宏，木ノ内勝士，松井道大，篠原　玄．ブタ慢性虚血心におけるHIF遺伝子導入による血管新生療法．第56回日本胸部外科学会総会．東京，11月．

12) 坂本吉正，橋本和弘，森田紀代造，奥山　浩，宇野吉雅，鴛海元博，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56回日本胸部外科学会総会．東京，11月．

13) 奥山　浩．Manougutan法によるニ弁置換術の中間遠隔成績と今後の展望．第56回日本胸部外科学会総会．東京，11月．

14) 森田紀代造，宇野吉雅，橋本和弘，松村洋高，井上天宏，木ノ内勝士，松井道大．Isomerism. Non-Isomerismに対するFontan手術を目指した治療戦略の進歩とFontan非到達（drop-out）例の要因の検討．第56回日本胸部外科学会総会．東京，11月．

15) 木ノ内勝士．低年齢（1歳児）Fontan手術における術後急性期循環動態と手術成績：Fontan手術の低年齢化の妥当性についての検討．第56回日本胸部外科学会総会．東京，11月．

16) 鴛海元博，橋本和弘，長堀隆一，奥山　浩，坂本吉正，花井　信，井上天宏，篠原　玄，木村昌平．Off pump CABG術中の血行動態の変化の解明に関する研究．第34回日本心臓血管外科学会総会．福岡，2月．

17) 黄　義浩．小児大動脈疾患における人工血管手術．第34回日本心臓血管外科学会総会．福岡，2月．

18) 坂本吉正，橋本和弘，奥山　浩，花井　信，井上天宏，篠原　玄，木村昌平，佐々木達海，高倉宏充，田中圭．僧帽弁前尖に対する術式からみた治療成績の検討．第34回日本心臓血管外科学会総会．福岡，2月．

19) 森田紀代造，宇野吉雅，橋本和弘，松村洋高，井上天宏，木ノ内勝士，篠原　玄，木村昌平．小児および成人におけるRoss手術の遠隔成績と適応．第34回日本心臓血管外科学会総会．福岡，2月．

20) 儀武路雄，高倉宏充，佐々木達海，蜂谷　貴，小野口勝久，森　厚夫，田口真吾．EBCTによる計測を用いた僧帽弁閉鎖不全術前後における左心房機能の検討．第34回日本心臓血管外科学会総会．福岡，2月．

産婦人科学講座

教　授：	田中　忠夫	生殖免疫学・出生前診断学
教　授：	落合　和徳	婦人科腫瘍学・腫瘍内分泌学・中高年女性医学・産婦人科手術
教　授：	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：	木村　英三	婦人科腫瘍学・腫瘍マーカー・癌化学療法
講　師：	礒西　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：	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. 上皮性卵巣癌におけるcomparative genomic hybridization（CGH）マイクロアレイによるゲノム異常の解析

DNAマイクロアレイによる手法を用いて上皮性卵巣癌105例のゲノム異常の解析を行った。高頻度に見られる遺伝子異常が明らかになり，漿液性腺癌，類内膜腺癌，粘液性腺癌においては，ゲノム異常のスペクトルに類似性が認められた。一方，本邦において頻度が高いとされる明細胞腺癌はCYP24，ZNF217，NABC1（20q13）の増幅と4q21-q24領域の欠失が特徴的で他の組織型とは明らかに異なるゲノム異常を示した。

2. 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）耐性関連遺伝子のスクリーニング

卵巣癌の治療上TXL耐性の克服は重要な課題で

ある。卵巣癌細胞株2008およびTXL耐性株2株とTXLを用いた化学療法高感受性群，不応群手術検体それぞれ5例ずつを用い32,000遺伝子をcDNAマイクロアレイ解析でスクリーニングを行った。TXL感受性群・耐性群間で有意差5%で発現差が認められた遺伝子は67種類に絞られた。

3. 卵巣癌におけるFGF2R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FGF2Rの発現を卵巣癌手術症例を用い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。卵巣癌におけるFGF2Rをターゲットとした分子標的治療薬の開発を目的にトランスフェクション，siRNAにより卵巣がんにおけるFGF2Rの機能解析およびFGFR2インヒビターをスクリーニングしている。

4. 悪性卵巣腫瘍における12C3モノクローナル抗体を用いた血清腫瘍マーカーの有用性の検討

本学にて開発されすでに報告されたモノクローナル抗体（12C3）は，組織切片上において上皮性卵巣腫瘍のみ局在を示した点で注目される。悪性卵巣腫瘍血清腫瘍マーカーとしての有用性を検討している。

5. 卵巣明細胞腺癌（CCA）の予後因子におけるCA125の検討

化学療法の奏効率が低いCCAではCA125値が陰性である場合も多く，また初期癌での再発もしばしば経験する。CCA Ic期のCA125（免疫組織化学，血清値）と予後との関連性を後方視的に解析，検討している。

6. 卵巣明細胞腺癌におけるc-erb-B2の発現

我々は卵巣明細胞腺癌のc-erbB-2の免疫組織学的陽性率を調べ，予後との関連性を後方視野的に比較した。その結果，c-erbB-2陽性率と予後との相関に有意差は認めなかったが，陽性群の予後が悪い傾向にあった。進行期と陽性率，リンパ節転移の有無と陽性率に相関関係が認められなかったことより，c-erbB-2は独立した予後因子である可能性が示唆された。

7. 卵巣明細胞腺癌におけるBAX遺伝子の発現

アポトーシス関連するBAXに変異のあるものは抗悪性腫瘍剤による細胞死が誘導されず，したがって予後不良であるとの報告が消化器癌においてある。現在卵巣明細胞腺癌を，また，対照として抗悪性腫瘍剤の感受性が高い卵巣類内膜腺癌を用い，BAXの免疫組織化学による発現を検している。

8. 自己採取法，HPVハイブリットキャプチャーを使用した子宮癌検診の有用性に対する検討

子宮頚癌検診の問題点は40歳未満の未受診率の増加と細胞診の偽陰性である。受診率を上げるには受診の抵抗感の少ない自己採取法も一つの方法である。細胞診の偽陰性の改善にはヒトパピローマ・ウィルス検査（ハイブリッドキャプチャー法）の併用が考えられる。細胞診とHPV検査，自己採取と医師による検診の結果を比較して，今後の子宮癌検診について検討している。

9. 子宮頚部腺癌と子宮体癌におけるP 16免疫組織化学による鑑別診断

子宮頚部腺癌と子宮体癌は術後摘出標本における病理組織学的検査においても鑑別が難しい場合がある。両組織におけるP16の発現を調べることにより，両者の術前鑑別診断の補助となり得るかを検討している。

10. 子宮筋腫の発生に関与する遺伝子の検討

我々が見出した子宮筋腫における第7染色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，腫瘍細胞の転移促進などに関与するLAMB1（Laminin beta1）遺伝子発現変化が57%と高頻度に検出され，子宮筋腫の発生に関与する可能性が示唆された。

11. 卵巣癌細胞におけるOrobolの作用機序の解明

フォスファチジルイノシトール4キナーゼ（PI4K）活性阻害剤であるOrobolの卵巣癌細胞における白金製剤感受性増強能と，その作用機序を検討した。結果，Orobolは白金製剤の感受性を増強し本作用はMitochondria, Caspase-3を介するアポトーシスシグナルのコントロールによるものと考えられた。

12. 上皮性卵巣癌等におけるdose dense chemotherapyの臨床的有用性に関する研究

上皮性卵巣癌，腹膜癌，卵管癌のII～IV期初回化学療法におけるTri-weekly Paclitaxel/Carboplatin vs Weekly Paclitaxel/Carboplatin両療法のランダム化第III相試験を他施設共同研究として実施している。2003年4月より登録を開始し3年間で380症例を目標としたが2004年7月の時点ですでに247例が集積され早期に結果がでるものと思われる。本研究により世界で初めて婦人科領域でのdose dense chemotherapyとしてのweekly療法の有用性が実証される可能性がある。

II. 周産期母子医学

1. 切迫早産の原因の究明と治療

切迫早産の原因の多くは絨毛膜羊膜炎（CAM）に由来している。そこで，腹腔内に感染を起こしたモデルラット，グラム陰性菌の菌体毒素であるLPSを注入したモデルで，抗菌剤，ウリナスタチン，インドメサシンを投与，gap junction，オキシトシンレセプターなど，子宮易収縮性の状態を免疫組織学的および分子生物学的に検討している。

2. 子宮内胎児発育遅延（IUGR）胎盤における発現プロファイルの検討

Discordant twinのそれぞれの胎盤からRNAを抽出し，9121遺伝子のcDNAマイクロアレイを行い，IGFBP1遺伝子およびFellistatin like 3遺伝子がIUGR胎盤において10倍以上の高発現を呈した。さらに他のIUGR胎盤でも高発現が確認されておりIGF1，Activinの両シグナルパスウエイがIUGRの成因にきわめて密接に関与していることが示唆された。

III. 生殖内分泌学

1. 多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に対する腹腔鏡下卵巣穿孔術の効果

多嚢胞性卵巣症候群に対し施行される腹腔鏡下卵巣穿孔術は，その有効性が高いことを示してきた。特にLH基礎値の高い患者は治療後正常範囲に復し，自然排卵を認める者が多く，その結果自然妊娠に至る者が多数認められた。

2. 高齢者不妊症に対する治療戦略

当科に来院する不妊症患者は高齢者が多く，その治療には苦慮することが多い。これらの患者の多くは体外受精による治療を受ける機会をもつが，卵巣の低反応性や着床不全をはじめとする多くの問題に直面する。これらを克服するために新たな排卵誘発法，培養環境の改善を含めた新たな胚培養法を検討中である。

3. 習慣流産に対する治療

習慣流産の原因の一つである抗リン脂質抗体症候群に対する抗凝固療法は低容量のアスピリンの内服が一般的であるが，原因不明の習慣流産には確立された治療がないのが現状である。当院ではこの原因不明の習慣流産に対して夫リンパ球療法を先駆けてとりいれ，良好な成績を上げている。

「点検・評価」

研究概要にあるように，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で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，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た卵巣癌の発生と進展，そして抗癌剤の耐性機構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，予後の悪い卵巣明細胞腺癌を対象とした検索が進められている。また，抗癌化学療法に関しては，卵巣癌に対するPaclitaxelを用いたレジメの有用性が多くの施設とも共同して検討されており，新しい投与法であるweekly TJ療法についても検討を進めており，すでに臨床に還元されている。抗癌剤の新しい感受性試験・耐性機構についての研究は，近い将来の臨床応用を目指している。

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Fellistatin like-3遺伝子が有力な候補遺伝子として示唆されている。早産の大きな原因である絨毛膜羊膜炎の病態を解明するために，モデルラットを用いた子宮筋収縮機構が検討されている。いずれの研究も臨床への還元を目指している。

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，「患者さんのため」の基礎的・臨床的研究が展開されており，実際，その成果の一部は癌をはじめとする腫瘍症例・不妊症症例・妊婦あるいは胎児の治療成績はもとより，QOLの改善にも寄与している。また，国内外における学会での発表も積極的に行われ，教室の方針をアピールしている。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を求めたい。

研 究 業 績

I. 原著論文

1） Mori Y, Nishi H, Takabe K, Shinozaki H, Matsumoto N, Suzuki H, Matsumoto N, Suzuki K, Tanabe H, Watanabe A, Ochiai K, Tanaka T. Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. Gynecol Oncol 2003; 90: 338-41.

2） Yanaihara N, Okamoto A, Matsufuji S. A

commonly deleted region in ovarian cancer on chromosome 19p13. 3, not including the OAZ1 gene. Int J Oncol 2003; 23: 567-75.
3) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Okamoto A, Suzuki T, Shen JS, Tanaka T, Kawamura T, Hosoya T. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. Kidney Int 2003; 64: 102-9.
4) Isonishi S, Saitou M, Yasuda M, Ochiai K, Tanaka T. Enhancement of sensitivity to cisplatin by orobol is associated with increased mitochondrial cytochrome c release in human ovarian carcinoma cells. Gynecol Oncol 2003; 90(2): 413-20.
5) Isonishi S, Niimi S, Sasaki H, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Survival bebefit of systemic lymphadenectomy in drug—resistant advanced cancer (Stage III-IV)—. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 483.
6) 土肥美智子，最上拓児，原田潤太，福田国彦，安田 允，小林重光．子宮筋腫のMRIガイド下クライオサージェリーの実際．Innervison 2003; 18: 23-6.
7) 礒西成治，矢内原臨，落合和徳，安田 允，田中忠夫．高齢者の婦人科手術．日外科系連会誌 2003; 28(3): 438.
8) 高野浩邦，木村英三，三沢昭彦，岡本愛光，落合和徳，田中忠夫，田部 宏，西井 寛，落合和彦，柳田 聡，和知敏樹，安田 允．卵巣粘液性腺癌の臨床的検討－Retrospective Study－．日婦腫瘍会誌 2003; 21: 10-5.
9) 安田 允．卵巣癌・子宮体癌の細胞診．日本臨床細胞学会秋田県支部会誌 2003; 9: 48-56.
10) 石塚康夫，松本隆万，杉浦健太郎，篠崎英雄，西井寛，渡辺明彦，落合和彦，三沢昭彦，安田 允，田中忠夫．卵巣癌に対するPaclitaxelの腹腔内投与および静脈内投与時における薬物動態の比較検討．日産婦関東連会報 2003; 40: 469-75.
11) 落合和彦，渡辺明彦．子宮筋腫に対する新たなる治療戦略．日産婦東京会誌 2003; 52: 285-91.
12) 松本直樹，松本隆万，石塚康夫，杉浦健太郎，篠崎英雄，西井 寛，渡辺明彦，落合和彦，田中忠夫．婦人科癌におけるネダプラチンの有用性について．日産婦関東連会報 2003; 40: 31-7.
13) 杉浦健太郎，新家 秀，大浦訓章，恩田威一，田中忠夫．本邦における高年産婦の現状．産婦の実際 2003; 52: 1373-9.
14) 高野浩邦，木村英三，三沢昭彦，岡本愛光，落合和徳，田中忠夫，田部 宏，西井 寛，落合和彦，柳田聡，和知敏樹，安田 允．卵巣癌の組織型による抗癌剤の選択と投与方法の工夫，卵巣粘液性腺癌の臨床的検討 Retrospective Study．日婦腫瘍会誌 2003; 21: 10-5.
15) 礒西成治，佐々木寛，落合和徳，安田 允，田中忠夫．卵巣癌化学療法の耐性克服とsecond line chemotherapyの選択とその治療成績 タキサン耐性例における相反性白金感受性増感効果．日癌治療会誌 2003; 38(2): 217.
16) 清川貴子，礒西成治，斎藤元章，落合和徳，田中忠夫．若年者子宮体癌の臨床病理学的検討．日婦腫瘍会誌 2003; 21(3): 204.
17) 斎藤美里，岡本愛光，礒西成治，山田恭輔，高倉 聡，矢内原臨，落合和徳，田中忠夫．cDNAマイクロアレイ解析によるタキソール（TXL）耐性関連遺伝子のスクリーニング．日産婦会誌 2003; 55(2): 302.
18) 三沢昭彦，舞床和洋，礒西成治，田中忠夫，森裕紀子，渡辺明彦，落合和彦．子宮動脈塞栓術後の子宮筋腫核病理組織所見の検討．日産婦会誌 2003; 55(2): 218.
19) 木村英三．卵巣がんスクリーニングにおける腫瘍マーカーの有用性と問題点．日産婦会誌 2003; 55: 983-95.
20) 木村英三．婦人科悪性腫瘍における自己血輸血の有用性．検と技 2003; 13: 1422-4.

II. 総　説

1) 落合和徳．卵巣がん化学療法．化療の領域 2003; 19: 196-201.
2) 安田 允．樋口式横切開法と子宮単純全摘術．産婦手術 2003; 14: 27-35.
3) 山田恭輔，安田 允，三沢昭彦，上田 和，斎藤元章，西井 寛，田中忠夫．膣断端再発癌の根治手術と工夫．産婦手術 2003; 14: 47-52.
4) 落合和彦，森裕紀子，渡辺明彦．UAE-子宮動脈塞栓療法，術前の検査と準備．臨婦産 2003; 57: 906-9.
5) 子宮体癌の標準的治療－欧米のガイドラインから－．山田恭輔，上田 和，斎藤元章，落合和徳．産と婦 2003; 71: 173-7.
6) 大浦訓章，青木宏明，梅原永能，杉浦健太郎，新家秀，恩田威一，田中忠夫．早産原因に関連する病態とその管理－前期破水－．産と婦 2003; 37: 1819-26.
7) 矢内原臨，高倉 聡，茂木 真，岡本愛光，落合和徳．卵巣がんに対する自殺遺伝子治療 その開発と課題．産婦の世界 2003; 55 supp: 120-4.
8) 小澤真帆，田中忠夫．習慣流産と免疫．産婦の実際 2003; 52: 721-30.

III. 学会発表

1) 山田恭輔，岡本愛光，落合和徳，安田 允，田中忠夫．（ワークショップ）上皮性卵巣癌ゲノムワイドの遺伝子増幅，欠失の解析．第34回日本婦人科腫瘍学会．京

都，7月．

2) Ochiai K. (invited lecture) Surgical and Chemotherapeutic lssues on the Treatment of Ovarian Cancer. 9th Seoul International Symposium on Gynecologic Oncology 2003. Seoul, Oct.

3) 中島邦宣，高田　全，安田　允，柳田　聡，杉本公平，和知敏樹，平間正規，篠崎英雄，小林重光，神谷直樹，田中忠夫．子宮筋腫凍結療法に関する検討．第55回日本産婦人科学会総会．福岡，4月．

4) 柳田　聡，中島邦宣，高田　全，杉本公平，和知敏樹，平間正規，篠崎英雄，小林重光，神谷直樹，安田　允，田中忠夫．卵巣癌再発症例に対するTJ療法は期待できるか．第55回日本産婦人科学会総会．福岡，4月．

5) 高田　全，青木宏明，中島邦宣，柳田　聡，杉本公平，和知敏樹，平間正規，篠崎英雄，小林重光，神谷直樹，安田　允，田中忠夫．卵巣癌における末梢血中サイトケラチン20(CK20)は予後評価となり得るか．第55回日本産婦人科学会総会．福岡，4月．

6) 安田　允．上皮性卵巣癌に対するPTX180 mg/mとCBDCAAUC5の併用化学療法100症例の検討．第55回日本産婦人科学会総会．福岡，4月．

7) 新美茂樹，木村英三，安田　允，田中忠夫．症状緩和を目的とした化学療法．第55回日本産婦人科学会総会．福岡，4月．

8) Watanabe Y, Ishizuka T, Tanaka T. Determination of Effectiveness of Arterial Embolization for Uterine Myoma using Dynamic Contrast Enhanced MRI. 32th AAGL. Las Vegas, Nov.

9) 山田恭輔，田中忠夫．Array-CGH (Microarray-based Comparative Genomic Hybridization) による卵巣癌ゲノムワイド解析．第55回日本産科婦人科学会学術講演会．福岡，4月．

10) Yamada K, Ueda K, Misawa A, Takakura S, Okamoto A, Yasuda M, Ochiai K, Tanaka T, Gray JW. Genomic Profiling of Ovarian Cancer by Array-CGH (Microarray-based Comparative Genomic Hybridization. The 49th Annual Congress of the Japan Section. Tokyo, June.

11) 大浦訓章，杉浦健太郎，新家　秀，恩田威一，落合和徳，田中忠夫．産科手術における周術期予防的抗菌剤の使用－特に術後，妊娠継続する手術について－．第28回日本外科系連合学会．東京，6月．

12) 斎藤美里，岡本愛光，礒西成治，山田恭輔，高倉　聡，矢内原臨，落合和徳，田中忠夫．cDNAマイクロアレイ解析によるタキソール（TXL）耐性関連遺伝子のスクリーニング．第54回日本産科婦人科学会総会．福岡，4月．

13) 斎藤絵美，岡本愛光，斉藤美里，篠崎英雄，高倉　聡，矢内原臨，落合和徳，田中忠夫．子宮筋腫における第7染色体長腕22における共通欠失領域および遺伝子変化の検討．第54回日本産科婦人科学会総会．福岡，4月．

14) 遠藤尚江，岡本愛光，山田恭輔，小澤真帆，新家　秀，杉浦健太郎，大浦訓章，秋山芳晃，田中忠夫．cDNAマイクロアレイによる子宮内胎児発育遅延（IUGR）胎盤遺伝子発現プロフィールの検討．第54回日本産科婦人科学会総会．福岡，4月．

15) 石渡　厳，岡本愛光，斉藤美里，高野浩邦，山田恭輔，高倉　聡，矢内原臨，落合和徳，田中忠夫．KGFR (Keratinocyte growth factor receptor) は卵巣腫瘍の遺伝子腫瘍マーカーとなりえるか．第54回日本産科婦人科学会総会．福岡，4月．

16) 岡本愛光，遠藤尚江，山田恭輔，田中忠夫．(シンポジウム) IUGR (Intrauterine growth restriction) の発生機序の検討．第11回日本胎盤学会学術集会．東京，11月．

17) 木村英三．(会長指定シンポジウム1)「婦人科がんスクリーニングの有用性と問題点」卵巣がんスクリーニングにおける腫瘍マーカーの意義と問題点．第55回日本産科婦人科学会．福岡，4月．[日産婦会誌2003；55：155-6]

18) Kimura E, Yasuda M, Tanabe H, Tanaka T, Ishikawa H. New method for anticancer agent susceptibility test using oxygen electrodes in gynecologic malignancies. 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, May. [JCO 2003；22：472]

19) 鈴木永純，木村英三，三沢昭彦，上田　和，斉藤元章，小林重光，安田　允，石川　博，田中忠夫．卵巣癌培養細胞株より得たsubcloneにおける抗癌剤感受性の多様性と化学療法後再発との関連－酸素電極法を用いて感受性試験の応用．第41回日本癌治療学会．札幌，10月．[日癌治療会誌2003；38：712]

IV. 著　書

1) 落合和彦，西井　寛．第四章：婦人科腫瘍学　卵管．佐藤和雄，藤本征一郎．臨床エビデンス婦人科学．東京：メディカルビュー社，2003. p. 403-8.

2) 山田恭輔，田中忠夫．卵巣癌．泉孝英．ガイドライン外来診療．東京：日経メディカル開発，2003. p. 414-5.

3) 池谷美樹，木村英三．II 婦人科　B 産婦人科検査・治療　4. 癌化学療法．杉本充弘編．リスクマネジメントの実際　産婦人科領域－医療安全管理のポイント－．東京：医薬ジャーナル社，2003. p. 292-302.

V. その他

1) 福田貴則，松本直樹，鈴木啓太郎，田部　宏，森裕

紀子，西井　寛，渡辺明彦，落合和彦．血清 SCC 値異常高値を示し，特異な形態をとった dermoid cyst の 1 例．日産婦東京会誌 2003；52：218-21.
2)　鈴木啓太郎，福田貴則，松本直樹，田部　宏，森裕紀子，西井　寛，渡辺明彦，落合和彦，田中忠夫．子宮より発生した小細胞癌の 3 例．日産婦東京会誌 2004；41：3-7.
3)　国東志郎，内野麻美子，小田華子，松岡良衛，池谷美樹，鶴岡三知男，礒西成治，中林　豊，杉田　元，木村英三．術前に針生検を施行した子宮筋腫の一例．日産婦東京会誌 2004；53：68-71.
4)　青木宏明，小田華子，国東志郎，松岡良衛，池谷美樹，鶴岡三知男，礒西成治，杉田　元，中林　豊，木村英三．子宮体癌再発に対する化学療法中に Wernicke 脳症を発症した一例．日産婦東京会誌 2004；53：193-7.
5)　杉本公平，遠藤尚江，廣嶋牧子，江崎　敬，舞床和洋，許山浩司，落合和徳，田中忠夫．排卵後骨盤内膿瘍を形成した 2 症例．日産婦東京会誌 2003；52：501-3.

泌尿器科学講座

教　授：大石　幸彦　　泌尿器画像診断，尿路腫瘍
教　授：小野寺昭一　　尿路感染，前立腺癌
助教授：大西　哲郎　　腎細胞癌，腫瘍免疫
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：清田　　浩　　尿路感染，膀胱癌
講　師：和田　鉄郎　　尿路性器腫瘍，癌化学療法
講　師：後藤　博一　　尿路感染，尿路結石
講　師：古田　　希　　副腎腫瘍，尿路結石
講　師：鈴木　康之　　神経因性膀胱，尿失禁
講　師：浅野　晃司　　尿路上皮腫瘍，分子腫瘍学
講　師：長谷川倫男　　泌尿器画像診断，腎腫瘍

研　究　概　要

I.　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 reconstraction 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/ELAC2 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，Ser217Leu polymorphism が前立腺がんのリ

スクファクターとなりうることが示され，Int. J. Cancer に発表した。

3) マウス精巣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 papilloma48 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＋静注＋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，WT1 mRNA 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 WT1 mRNA 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 IFNα 併用療法の抗腫瘍効果，免疫学的効果を研究している。IL-2 70 万 JRU＋IFNα 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≧0.5 μg/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は，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 遮断剤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

健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ヶ月（中央値 96ヶ月）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 年で 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。

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砕術

2002年7月に新たに導入した体外衝撃波結石破砕装置ドルニエDにより治療をおこなった上部尿路結石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5～10 mm，11～20 mm，そして21 mm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，4 mm以下まで破砕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。

「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が，順調に行われている。画像研究班は放射線科との連携で昨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おこなった。Endourology & ESWL研究班は，2002年に導入された結石破砕装置による治療成績を発表した。

研究業績

I. 原著論文

1) Kiyota H, Furuta N, Suzuki H Ueda M. plasma concentration of flutamide and its metabolites. Mol Cell Biochm 2003; 252: 149-56.

2) Asano K, Miki J, Maeda S, Naruoka T, Takahashi H, Oishi Y. Clinical studies on inverted papilloma of the urinary tract: report of 48 cases and review of the literature. J Urol 2003; 170: 1209-12.

3) Madarame J, Higashiyama S (Ehime Univ), Kiyota H, Madachi A[1)], Toki F[1)], Shimomura T, Tani N[1)], Oishi Y, Matsuura N[1)] ([1)]Oosaka Univ). Transactivation of epidermal growth factor receptor after heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor shedding in the migration of prostate cancer cells promoted by bombesin. Prostate 2003; 57(3): 187-95.

4) Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, Abe K, Goto H, Kishimoto K, Miki K. Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with. Int J Urol 2003; 10: 587-94.

5) Kiyota H, Onodera S, Ohishi Y, Tsukamoto T, Matsumoto T. Questionnaire survey of Japanese urologists concerning the diagnosis and treatment of chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. Int J Urol 2003; 11 (2) : 135-40.

6) Hayashi N, Wada T, Kiyota H, Ueda M, Oishi Y. Xanthogranulomatous cystitis. Int J Urol 2003; 10(9): 498-500.

7) 小野寺昭一．男子尿道炎と耐性淋菌．腎と透析 2003; 55(1): 123-7.

8) 小野寺昭一．特異性前立腺炎（クラミジアなど）の治療法．臨泌 2003; 57(4): 285-9.

9) 池本　庸，下村達也，山田裕紀，木村高弘，長谷川太郎，阿部和弘，大石幸彦．近年の腎盂，尿管癌臨床像の検討　－単一施設の最近10年間99例の検討から－．泌紀 2003; 49: 451-9.

10) 浅野晃司，面野　寛，佐々木裕，三木　淳，成岡健人，山田裕紀，前田重孝，下村達也，塩野　裕，菅谷真吾，大石幸彦．クリニカルパスを導入したTUR-P50例の検討．日泌会誌 2003; 94(3): 413-9.

11) 浅野晃司，三木　淳，山田裕紀，前田重孝，阿部和弘，古田昭，鈴木正泰（県立厚木），大西哲郎，木戸　晃（国立西埼玉），上田正山（富士中央），河上牧夫，小野寺昭一，大石幸彦．尿膜管癌15例の臨床的検討－根治のために膀胱全摘除術は必須か－．日泌会誌 2003; 94(4): 487-94.

12) 古田　昭．グレーゾーンPSA患者における経直腸的超音波計測による前立腺体積，移行部体積の精度に関する検討．慈恵医大誌 2003; 118(2): 63-7.

13) 古田　昭，成岡健人，長谷川倫男，鈴木康之，池本　庸，大石幸彦．前立腺粘液癌の1例　自験例を含む32例の免疫組織化学的検討．日泌会誌 2003; 94: 570-3.

14) 川島　淳，木村高弘，吉野恭正．最近経験した性器

結核の3例．臨泌 2003；57(1)：55-8.

15) 成岡健人，鷹橋浩幸，浅野晃司，古田　昭，古里征国，中野雅貴，羽野　寛，大石幸彦．前立腺導管癌の病理学的意義についての検討．診断病理 2003；16(8)：879-82.

16) 林　典宏，和田鉄郎，池本　庸，大石幸彦，鈴木英訓，上田正山．Diethylstilbestrol-diphosphate による前立腺癌患者凝固抑制因子の低下　血栓症の発症機序の検討．日泌会誌 2003；94(3)：420-7.

17) 佐々木裕．若年性前立腺癌の2例．泌紀 2003；50：57-9.

18) 滝沢明利，池田直弥，河上　哲，三浦　猛(神奈川県立がんセンター)．がんセンターにおける高齢者のがん告知に対する意識調査．臨泌 2003；58(2)：137-41.

II. 総　説

1) 鈴木康之．「リハ医に必要な排尿障害のみかた」外科手術後（直腸癌など）．J Clin Rhabil 2003；12(6)：552-6.

2) 清田　浩，小野寺昭一，大石幸彦，近藤直弥．慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群に対する watchful waiting.　排尿障害 2003；11(2)：135-40.

3) 清田　浩，浅野晃司，木村高弘，近藤直弥．膀胱癌の治療方針．臨泌 2003；57(8)：623-7.

4) 清田　浩，小野寺昭一，大石幸彦，近藤直弥．淋菌感染症の治療．治療学 2003；37(8)：807-11.

5) 清田　浩，小野寺昭一，大石幸彦，近藤直弥．病院感染と感染制御．臨泌 2003；29(6)：1267-9.

6) 鈴木康之．前立腺癌に対するホルモン療法と骨粗鬆症．日医新報 2003；4142：35247.

7) 遠藤勝久，小野寺昭一．（性感染症-診断・治療）非クラミジア性非淋菌性尿道炎．臨と研 2003；80(5)：58-61.

8) 遠藤勝久，小野寺昭一．男性性殖器感染症の薬物治療．Medicament News 2003；29(5)：734-5.

9) 浅野晃司，大石幸彦．前立腺疾患に対するクリニカルパスの導入．臨泌 2003；57(4)：354-9.

III. 学会発表

1) 小野寺昭一．（特別講演）尿路・性器感染症の現状と対策．遠江泌尿器科懇話会．浜松，5月．

2) 小野寺昭一．（ワークショップ）「市販抗菌薬のその後の操薬」1. 経口キノロン系薬(泌尿器科)．第51回日本化学療法学会総会．横浜，5月．

3) 小野寺昭一．（特別講演）院内感染防御対策について．感染防止委員会院内講演会(厚木市立病院)．厚木，7月．

4) 清田　浩，小野寺昭一．(パネル・ディスカッション)慢性複雑性尿路感染症に対する抗菌薬の適正使用．第91回日本泌尿器科学会総会．徳島，4月．[日泌会誌 2003；94(2)：110]

5) 清田　浩．（シンポジウム）UTI研究会の指針ではどのように診断・治療判定を行うのか．第52回日本医学検査学会．さいたま，5月．[日本臨床衛生検査技師会誌 2003；54(4)：307]

6) Suzuki Y, Oishi Y, Onodera S, Ikemoto I, Onishi T, Yamazaki H, Wada T, Kiyota H, Asano K, Hasegawa N. Risk of bone loss for benign prostatic hyperplasia (BPH) patients on antiandrogen therapy. 98th AUA Annual Meeting. Chikago, Apr. [J Urol 2003；169(4 Suppl)：478-9]

7) 古田　希．(生涯教育)副腎腫瘍－画像診断－．第68回日本泌尿器科学会東部総会．弘前，10月．

8) 長谷川倫男，長谷川太郎，大石幸彦，入江健夫，福田国彦．（特別講演）MRI拡散強調画像（diffusion-weighted image：DWI）による腎機能診断の可能性．第68回日本泌尿器科学会東部総会．弘前，10月．[泌外 2003；17(臨時増刊)]

眼科学講座

教　授：北原　健二
助教授：河合　一重
助教授：谷内　　修
助教授：常岡　　寛
助教授：鎌田　芳夫
助教授：敷島　敬悟
講　師：郡司　久人
講　師：西尾　佳晃
講　師：佐野　雄太
講　師：高橋源一郎
講　師：林　　孝彰

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。我々は，発端者である第1色弱の女児における赤・緑視物質遺伝子の遺伝子型を決定するため，家族の協力を得て検討した。対象は，発端者およびその弟と両親である。色覚異常の程度判定にpanel D-15を用い，強度と軽度に分類した。異常3色型色覚と2色型色覚の診断にはアノマロスコープを用いた。定量的polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism法を用い赤・緑視物質遺伝子の遺伝子型を決定した。色覚検査の結果，発端者は軽度第1色弱，弟は第1色盲（強度），父親は強度第1色弱，母親は色覚正常と診断された。遺伝子解析で，弟は3つの緑視物質遺伝子に加え赤緑融合遺伝子（R1G2, セリン180）を有し，父親は1つの緑視物質遺伝子に加え赤緑融合遺伝子（R4G5, セリン180）を有していた。女性の赤・緑視物質遺伝子の遺伝子型を直接分離し同定することは不可能である。本研究で，発端者の遺伝子型が，吸収波長特性の異なる2種類（R1G2とR4G5）の複合ヘテロ接合体から成り立っていることを両親と弟の遺伝子解析により証明した。女性の先天赤緑異常の遺伝子型と表現型の関連性については，不明な点も多く，症例を重ねさらなる検討が必要と考えられた。

II. 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。

III. 眼球運動部門

眼位を自ら制御可能な間欠性外斜視患者において，皮質活動を機能的磁気共鳴画像法（fMRI）にて検討した。正位時では外斜視時に比較して後頭葉視覚領における賦活域が広汎であった。これは間欠性外斜視患者において，正位時には両眼視機能が行われていること，斜視時には片眼の視覚入力が皮質内の情報処理として抑制されていることを反映するものと推察された。

IV. 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なえることが可能で，新たに高価で特別な器具を購入する必要がないというメリットがある。

残念ながら，現在は1.5 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。

V. 眼腫瘍・病理・形態部門

網膜芽細胞腫に対する眼球温存のための全身化学療法（chemoreduction法）の有効性と全身合併症について報告した。

眼窩腫瘍の診断と治療法につて概説した。

VI. 神経眼科部門

新しいMRI撮像法である拡散テンソル画像法(Diffusion Tensor Imaging : DTI)を用いて視放線の可視化が可能となった。機能的磁気共鳴画像法(fMRI)による視覚皮質評価とDTIの同時施行が可能となり，より詳細な視覚機能画像評価が後頭葉病変において可能になった。

半盲を呈する後頭葉下面梗塞症例をfMRIとDTIで検討した。楔状回転格子縞反転視標による視覚刺激に対して，両側V1野の均一な賦活が確認された。また，DTIでは視放線に近接した病変であったが，視放線の構造は保たれていた。本症例における半盲は，後頭極に一致する有線野の障害ではなく，有線外野の障害によってもたらされたものと推定した。

非動脈炎性前部虚血性視神経症(NAION)における高血圧関連遺伝子多型との関連について検索した。NAIONでのACE遺伝子多型はIIが8例，IDが10例，DDが0例，AT1R遺伝子多型はAAが11例，CAが1例，CCが0例，eNOS遺伝子多型はGGが11例，TGが1例，TTが0例，eNOS promotor遺伝子多型はTTが9例，CTが2例，CCが1例であった。NAIONの発症と高血圧関連遺伝子多型との関連は示されなかった。

われわれは両側瞳孔緊張症を呈した神経梅毒の4例を報告した。両側瞳孔緊張症は神経梅毒の最初にみられる所見として重要である可能性が示唆された。

VII. 生化学部門

1. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)に対して，リン酸ベタメタゾン(BP)を封入したPLGA(ポリ乳酸グリコール酸)/PLA(ポリ乳酸)ナノスフェアの抗炎症作用を評価した。

その結果，BP封入ナノスフェアは実験的ぶどう膜炎の炎症をBP単独投与に比し有意に抑制した。BP封入ナノスフェアの持続性抗炎症作用はターゲッテイング効果と徐放効果によると考えられ，新規ステロイドDDS製剤として有用であることが示唆された。

2. 成体ラット網膜において，光凝固による網膜損傷時あるいはbFGF眼内投与時，ミュラー細胞に脱分化および増殖の所見がみられるか検討した。その結果，光凝固部のミュラー細胞あるいはbFGF眼内投与後の網膜全体のミュラー細胞にネスチンの発現が誘導され，光凝固部のミュラー細胞の核内にはMIB5，サイクリンD1の発現がみられた。以上より，光凝固による網膜損傷時あるいはbFGF眼内投与時，ミュラー細胞が脱分化および増殖していることが確認された。ミュラー細胞は網膜内における内在性神経幹細胞の可能性があり，増殖因子や神経栄養因子を用いたミュラー細胞の活性化は網膜保護，再生の新たな戦略となりうると考えられた。

VIII. 緑内障部門

1. 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。

2. 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。

3. 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。

4. 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。

IX. 角膜・屈折矯正部門

現在有効とされている殆ん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4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。

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，インドシアニングリーン色素(ICG)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) Tsuneoka H, Hayama A, Takahama M. Ultrasmall-incision bimanual phacoemulsification and AcrySof SA30AL implantation through a 2.2 mm incision. J Cataract Refract Surg 2003; 29: 1070-6.

2) Tsuneoka H, Hayama A, Takahama M, Takashina H. 6.5 mm optic Acrysof implantation through a 3.0 mm incision. J Cataract Refract Surg 2003; 29: 1869-73.

3) Shikishima K. Methods for subchoroidal implantation of Greene melanoma in rabbits. Int J Clin Oncol 2004; 9(2): 79-84.

4) Sakai T, Shikishima K, Mizobuchi T, Yoshida M, Kitahara K. Bilateral tonic pupils associated with neurosyphilis. Jpn J Ophthalmol 2003; 47(4): 368-71.

5) Shiba T, Mitooka K, Tsuneoka H. In vitro analysis of AcrySof intraocular lens glistening. Eur J Ophthalmol 2003; 13: 759-63.

6) Nguyen TH, Stievenart JL, Yoshida M, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Abanou A, Cabanis EA. Tractography of the visual pathways: routine examination in magnetic resonance imaging. J Fr Ophtalmol 2003; 26(9): 941-51.

7) Tatemichi M, Nakano T, Tanaka K, Hayashi T, Nawa T, Iwasaki A, Miyamoto T, Hiro H, Sugita M. Laterality of the performance of glaucoma mass screening using frequency-doubling technology. J Glaucoma 2003; 12(3): 221-5.

8) 鎌田芳夫，田中雄一郎，渡辺　朗，畑　雄一．MRIにおけるDuane症候群の外転神経欠損像．神経眼科 2004; 20(2): 174-7.

9) 鎌田芳夫．外転神経麻痺と上咽頭癌．神経眼科 2003; 20(4): 449-56.

10) 森本晶子，高橋洋子，堀　好子，戸田郁子，加藤直子，坪田一男．LASIK術後の矯正視力低下症例の検討．眼科 2003; 45(6): 901-5.

11) 柴　琢也，高橋洋子，常岡　寛．極小切開超音波白内障手術の臨床成績．IOL&RS 2003; 17: 278-83.

12) 柳沼昌也．15年後に再発を認めた眼窩筋円錐内腫瘍．神経眼科 2004; 21(1): 54-8.

13) 田島　寛，敷島敬悟，三宅　彰．Microphthalmos with cystの1例．日眼紀 2003; 54(5): 376-9.

14) 飯野弘之，並木美夏，永井祐喜子，酒井　勉，神前賢一，吉　利尚，鎌田芳夫，赤尾信明．トリアムシノロン併用硝子体手術が有効であった眼トキソカラ症の1例．あたらしい眼科 2004; 21: 385-8.

15) 並木美夏，増田洋一郎，浦島容子，田中雄一郎，渡邊　朗，鎌田芳夫，北原健二，中林　條，小林かおり．Polymerase chain reaction法で診断されたアカントアメーバ角膜縁の1例．臨眼 2003; 57(5): 777-80.

16) 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(4): 270-4.

17) 竹内智一，林　孝彰，増田洋一郎，並木美夏，浦島容子，田中雄一郎，渡邊　朗，鎌田芳夫．視力低下によって発見された再生不良性貧血(重症型)の1例．青戸メディカルジャーナル 2003; 3: 3.

18) 猪狩栄利子，水村幸之助，滝澤寛重，牧田あずさ，柴琢也，師　敏也，工藤春彦，大野卓治．小瞳孔白内障手術における瞳孔エキスパンダーの使用経験．眼科手術 2003; 16(2): 203-6.

II. 総　説

1) 北原健二．色覚異常の遺伝と対応．日の眼科 2003; 74(10): 1129-32.

2) 北原健二．小児色覚異常の対応．眼科診療プラクティス 2003; 100: 29.

3) 北原健二．Q13色覚異常者とカラーレンズの処方の注意点について教えてください．あたらしい眼科 2003; 20(臨増): 227-9.

3) 谷内　修．健康保険法．眼科 2004; 46: 407-10.

4) 常岡　寛．極小切開白内障手術．眼科手術 2003; 16: 179-82.

5) 鎌田芳夫，北原健二．白内障，緑内障，糖尿病網膜症．薬物療法学．敷島敬悟．視野検査の重要性．眼科 2003; 45(10): 1399-407.

6) 高橋洋子．目が疲れる「特集　労働者の体の症状の訴えへの対応」．治療 2004; 86(3): 135-8.

7) 吉田正樹，井田正博，Nguyen　TH，北原健二，Cabanis EA．磁気共鳴画像による機能画像検査法．眼科 2003; 45: 495-504.

8) 吉田正樹．複視　主訴からみた眼科疾患の診断と治療．眼科 2003; 45(11): 1597-606.

9) 久保朗子．色覚異常(含：色視症)主訴からみた眼科疾患の診断と治療．眼科 2003; 45(11): 1541-52.

10) 仲泊　聡．形態知覚異常と最近の話題．VISION 2003; 15: 79-86.

11) 仲泊　聡，北原健二．脳損傷と色覚．脳21 2003; 6: 407-11.

12) 仲泊　聡. 脳損傷者の視覚. 光学 2004; 33: 89-95.
13) 渡辺　朗. 主訴からみた眼科疾患の診断と治療 眼精疲労眼科 2003; 45(11): 1731-6.
14) 林　孝彰. 色覚異常—Color vision deficiencies—. 眼科 2003; 45(12): 1937-42.
15) 大野建治. 最近の屈折矯正手術—recent refractive surgery—. 眼科 2003; 45: 893-9.
16) 大野建治. 前眼部蛍光観察: ブルーフリーフィルター. 眼科診療プラクティス 2003; 97: 26-7.
17) 大野建治. スリットイメージの応用解析: スペキュラーマイクロスコープ. 眼科診療プラクティス 2003; 97: 118-9.

III. 学会発表

1) 河合一重. 複視の診断(教育セミナー1　複視の診断と治療). 第 69 回日本中部眼科学会・第 100 回中国四国眼科学会合同眼科学会. 岡山, 10 月.
2) 常岡　寛, 三戸岡克哉. 極小切開白内障手術の術中合併症とその予防法. 第 18 回日本眼内レンズ屈折手術学会. 京都, 6 月.
3) 高橋現一郎, Demirel S, Johnson CA, 北原健二. 24-2 テストパターンの FDT とスタンダード FDT による緑内障性視野異常の検出能. 第 57 回日本臨床眼科学会. 名古屋, 11 月.
4) 高橋洋子, 井垣通人, 鈴木　敦, 坪田一男, 北原健二. 老視年齢に対する眼周囲湿熱による調節力の変化. 第 107 回日本眼科学会総会. 福岡, 4 月.
5) 吉田正樹, 井田正博, 長尾毅彦, 菊池伸介, 原　崇彰, 久保寛之, Nguyen TH, 秋山邦彦, 北原健二, Iba-Zizen MT, Cababis EA, 野田　徹. 拡散テンソル画像にて視放線の変性が観察された脳出血の 1 例. 第 41 回日本神経眼科学会. 京都, 12 月.
6) 中野　匡, 青木容子, 久米川浩一, 伊藤正臣, 野呂隆彦, 高橋現一郎, 北原健二, 三浦靖彦, 立道昌幸, 杉田　稔. 健常眼における眼圧の 10 年間の経年変化. 第 107 回日本眼科学会総会. 福岡, 4 月.
7) 高橋寧子, 仲泊　聡, 神立　敦, 北原健二, 栗木一郎, 宮内　哲. 中心性漿液性網脈絡膜症にみられた機能的磁気共鳴画像法における色覚関連反応. 第 107 回日本眼科学会. 福岡, 4 月.
8) 渡辺　朗, 神前賢一, 林　敏信, 保坂大輔, 鎌田芳夫. トリアムシノロンを用いた硝子体手術の合併症の検討. 第 57 回日本臨床眼科学会. 名古屋, 10 月.
9) 林　孝彰, 尾本　聡, 竹内智一, 中村曜祐, 神前賢一, 渡辺　朗, 戸田和重, 久保朗子, 西尾佳晃, 北原健二. 新規 NR2E3 遺伝子変異を認めた Enhanced S-cone syndrome の 1 家系. 第 107 回日本眼科学会総会. 福岡, 4 月.
10) 仲泊　聡, 神立　敦, 北原健二, 橋本圭司, 大橋正洋, 山野内忠雄ほか. 損傷脳における事象関連機能的磁気共鳴画像法による視覚野の反応. 第 107 回日本眼科学会総会. 福岡, 4 月.
11) 酒井　勉, Calderone JB, Lewis GP, Linberg KA, Fisher SK, Jacobs GH. 実験的網膜剝離復位後の錐体の回復に関する免疫組織学的・形態学的・電気生理学的検討. 第 107 回日本眼科学会総会. 福岡, 4 月.
12) 大野建治, 野田　徹, 根岸一乃, 大沼一彦. 瞳孔中心と視線の瞳孔径による変化. 第 57 回日本臨床眼科学会. 名古屋, 10 月.
13) 青木容子, 高橋現一郎, 中野　匡, 滝澤寛重, 小池健, 北原健二. SITA と従来の閾値検査プログラムによる緑内障性視野異常の比較 専門別研究会「視野」. 第 107 回日本眼科学会総会. 福岡, 4 月.
14) 葉山章子, 常岡　寛, 北原健二. 眼内レンズ光学部エッジ形状の違いと後嚢混濁発生率. 第 18 回日本眼内レンズ屈折手術学会. 京都, 6 月.
15) 久米川浩一, 中野　匡, 北原健二, 浅川晋宏, 仲泊　聡, 栗木一郎, 宮内　哲, 三崎将也, 松本絵里子. FDT 刺激に対する頭頂視覚路の反応. 第 107 回日本眼科学会総会. 福岡, 4 月.
16) 柴　琢也, 井田正博, 長尾毅彦, 吉田正樹, Nguyen TH, Stievenart JL, 北原健二, Cabains EA. 脳機能画像を施行した急性期後頭葉梗塞の 1 例. 第 16 回臨床 MR 脳機能研究会. 東京, 3 月.
17) Tsuneoka H, Mitooka K, Kitahara K. Bimanual Phaco Surgery with WhiteStar and IOL Implantation Through a 2.2 mm Incision. American Society of Cataract and Refractive Surgery 2003. San Francisco, Apr.
18) Yanagisawa T, Yuza Y, Katoh Y, Uchiyama H, Fujisawa K, Shikishima K, Kaneko A, Etoh Y. Combined chemioreduction and local treatment for intraocular retinoblastoma. 14th Meeting of the International Society for Genetic Eye Disease & International Retinoblastoma Symposium. Paris, May.
19) Takahashi G, Demirel S, Johnson CA. Predicting Glaucomatous Visual Field Loss Using Short Wavelength Automated Perimetry. Association of Research in Vision and Ophthalmology. 2003 Annual meeting. Fort Lauderdale. Florida, May.
20) Takahashi Y, Igaki M, Suzuki A, Tsubota K. The effect on accommodation of warming the circumocular region. Association of Research in Vision and Ophthalmology 2003 Annual meeting. Fort Lauderdale. Florida, May.
21) Yoshida M, Ida M, Nguyen TH, Stievenart JL, Iba-Zizen MT, Bellinger L, Nagao T, Kikuchi S,

Hara T, Kubo H, Shiba T, Kandatsu A, Kitahara K, Cabanis EA. Évaluation en IRM fonctionnelle de l'actívite bilatérale des pôles occipitaux dans un cas d'hemianopsie. A case of homonymous hemianopia demonstrating bilateral occipital pole activation with functional magnetic resonance imaging. 109e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris, May.

22) 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. 2003 The 17th Symposium of the International Color Vision Society. Seattle, July.

23) Nakadomari S, Takahashi Y, Kitahara K, Kuriki I, Miyauchi S, Ichihara Y. Is red a special color for brain? International Colour Vision Society Symposium 2003. Seatlle, July.

24) Shiba T, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Stievenart JL, Leroux-les-Jardins S, Yoshida M, Ida M, Kikuchi S, Hara T, Kubo H, Cabanis EA, Kitahara K. Influence de l'astigmatisme réglé sur l'activation du cortex visuel : évaluation en IRM fonctionnelle. Influence of regular astigmatism on activation of visual cortex : an fMRI study. 109e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris, May.

IV. 著　書

1) Tsuneoka H. Ultrasmall Incision Bimanual Phaco Surgery and Foldable IOL. In : Agarwal S, Agarwal A, et al eds. Phacoemulsification. Third edition. New Delhi : Jaypee, 2004. p. 337-47.

2) 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.

3) 河合一重. 異常眼球運動. 山本　節編. 小児眼科・診療の最前線. 金原出版 : 東京, 2003. p. 83-9.

4) 河合一重. 眼球運動障害. 森山　寛, 岸本誠司, 小林俊光, 川内秀之編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第2版. 医学書院 : 東京, 2003. p. 38-9.

5) 敷島敬悟. optic disc 他. 日本神経眼科学会編. 神経眼科用語辞典. 東京 : メジカルビュー, 2003.

V. そ の 他

1) 中野　匡. 目の病気　水晶体・眼圧の異常. 吉　利和, 石川浩一, 豊川行平編. 新全科　家庭の医学. 東京 : 社会保険出版社, 2004. p. 632-8.

2) 久保朗子. 主訴からみた眼科疾患の診断と治療　色覚異常（含 : 色視症）. 眼科 2003 ; 45(11) : 1541-52.

3) 渡辺　朗. 眼の病気『近視』,『遠視』,『乱視』,『眼精疲労』,『眼の外傷』,『異物』,『網膜剝離』,『眼底出血』,『加齢黄斑変性』. 吉　利和, 石川浩一, 豊川行平編. 新全科　家庭の医学. 東京 : 社会保険出版社, 2004.

耳鼻咽喉科学講座

教　授	森山　寛	中耳疾患の病態とその手術的治療，副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術法の開発
教　授	梅澤　祐二	中耳真珠腫の病態・中耳伝音系の手術的再建
助教授	青木　和博	側頭骨の気胞化・滲出性中耳炎
助教授	加藤　孝邦	頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断
講　師	春名　眞一	難治性副鼻腔炎の病態と治療・小児副鼻腔炎の病態と手術療法
講　師	波多野　篤	頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法
講　師	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

研　究　概　要

I.　耳科領域

後天性中耳真珠腫の発症・進展機序に関して，真珠腫上皮の病理学的検討の結果，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を呈し，扁平上皮の侵入により粘膜上皮が扁平上皮に置換されるという結果が得られた。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新しい知見を得た。さらには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。また三次元皮膚モデルを用い真珠腫上皮が陥凹する機序や上皮の性格などについての研究も行っている。

過去15年間に行った真珠腫手術について検討を行い，術後聴力成績は後天性真珠腫全体で61.8%であり，再発率(遺残性，再形成性)は7.6%であった。特に1996年以降は真珠腫の病態にあわせた手術法が確立され，良い成績を残している。

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，真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の研究およびバーチャルリアリティー技術を用いたナビゲーションシステムの開発も行っている。

滲出性中耳炎による臨床的研究と基礎的研究から，蜂巣発育期における含気腔の炎症刺激が継続すると蜂巣発育が抑制され，発育抑制が強い症例では中耳粘膜の炎症性変化も強く，さらに中耳腔と中耳粘膜におけるガス交換が存在し，炎症病態によりガス交換は影響を受けることがわかった。粘膜の組織学的形態と粘膜におけるガス交換能は密接な関係にあり，粘膜の形態的機能的な正常化が滲出性中耳炎を代表する慢性中耳炎症性疾患の治癒に導く方法と考えられた。

神経耳科学的研究では，病院内の転倒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長時間作動型睡眠導入剤の内服後の転倒傾向を動的に解析する段階に入った。動的平衡機能検査をGANGASという歩行解析装置を使用し定性的な解析を行ってきたが，さらに詳細な解析が可能となる16個のフォースプレートを応用した動的解析装置も解析ソフトが完成しこれらを用いて動的平衡機能を定量化する研究を行っている。

また難聴の研究として，最近は出生直後の聴力スクリーニングが広まってきており，乳幼児に対して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。補聴器外来において難聴患者に対して，補聴器適応の診断および，フィッティングを行っている。現在まで人工内耳を8例手術し，今年から言語聴覚士による術後のマッピング，聴能訓練を外来で行い，信州大学と提携をして遺伝性難聴の精査を進める。

II.　鼻科領域

内視鏡手術のminimum invasive surgeryの延長として，鼻副鼻腔疾患はもとより，眼窩，頭蓋内疾患に鼻副鼻腔ルートを用い応用されている。またpowerd endoscopic sinus surgeryとしてシェーバシステムやコンピュータシステムを用いたナビゲーションシステムを導入し難治症例に対し，的確にかつ安全な手術方法を獲得している。

副鼻腔粘膜中に好酸球が浸潤した副鼻腔炎手術後では難治性であり，最近では好酸球性副鼻腔炎の増加が目立ち，術後不良例の増加することが予期されている。現在，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，術後の予後判定の指標としている。

DNA マイクロアレイ法の一つであるGeneChip®を用いて，慢性副鼻腔炎の難治化因子の解明を主な目的として鼻茸組織中約 30,000 の遺伝子の網羅的発現解析を行っている。種々の病態を呈する慢性副鼻腔炎患者群より採取し，鼻茸組織からメッセンジャーRNA を抽出後，各遺伝子発現量を定量した。その結果では種々の病態において遺伝子の有意な発現の差がサイトカイン，ケモカイン，および細胞外マトリックス関連の遺伝子等で存在した。さらに遺伝子発現パターンとアレルギー疾患の臨床病型による違いを検討している。

スギ花粉症患者における Quality of Life（QOL）の評価を試みた。スギ花粉症患者における QOL スコアは，花粉飛散数の影響を受けて変動し，また初期療法を行った群では QOL は低値を示し，治療法選択の上で QOL の評価は重要であることが示された。

また過去 10 年間におけるスギ花粉症患者の特異 IgE 抗体値の変動について検討した。その結果として，花粉飛散量の多い年にはスギ特異 IgE 抗体値は著明に増加し，その影響は翌年にまで残存することが認められた。逆に花粉飛散量が少ないと抗体値もそれに伴い減少していた。さらに，長期の減感作療法継続によって特異 IgE 抗体産生が抑制されることも示唆された。

III. 頭頸部腫瘍領域

進行癌あるいは手術困難症例に対する癌制御として，血管内治療(interventional radiology；IVR)の耳鼻咽喉科頭頸部癌への応用。手術適応のない癌症例，あるいは手術的根治性の乏しい進行癌に対して，これまでは neo-adjuvant chemotherapy（NAC）や concurrent chemoradiotherapy（化学療法同時併用放射線療法）等で治療を行ってきた。化学療法同時併用放射線療法については，対象を手術困難症例ではなく喉頭機能温存を目的とした喉頭，中・下咽頭進行癌症例に限定しているが「中・下咽頭，喉頭癌に対する TS-1® と放射線同時併用療法」に関して検討を行ってきた。第一相試験において TS-1® の至適投与期間が設定され現在第二相試験として至適投与法での腫瘍縮小効果，機能温存率および安全性について更なる検討を行っている。

一方，手術困難症例に対しては，化学療法同時併用放射線療法をしても延命治療を超えた根治治療が困難である。そこで IVR 殊に超選択的動注化学療法（super selective intra-arterial infusion chemotherapy）と放射線療法との併用が試みられてきており，手術可能となるケースも出ている。

IV. 音声嚥下機能に関する研究

音声障害についての研究は，片側声帯麻痺の治療として，ファイバースコープを用いた声帯内アテロコラーゲン注入療法を開発した。また脱神経や加齢による喉頭筋の変化について生理・組織化学的研究を行った。さらに気管内挿管や外科手術後の声帯麻痺に対する，筋電図による麻痺回復の予後判定についての研究を行った。

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が大学倫理委員会の承認を得て，ボツリヌス治療の臨床研究を開始した。

嚥下障害の診療は，高齢化社会の到来などによりその必要性が高まっている。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。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

我が国の睡眠呼吸障害が多くの要因が関わる多因子疾患との仮説をたて，その仮説を検証するため過去 2 年間臨床統計データから多変量解析をおこない，重症度に関する要因を検討した。特に，耳鼻咽喉科領域に関わるものとして上気道疾患と顎顔面形態の分析については MRI, XP の画像のデジタル処理を行い，軟組織と骨組織という観点から新しい分析を行っている。また睡眠呼吸障害患者の診断に最も信頼性の高い食道内圧測定を用いた終夜ポリグラフ検査をおこない，従来の他のパラメーターとの比較の臨床研究を施行している。

「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（2004 年 5 月予定）に向けてこれらの研究をスピードアップさせた。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。昨年スタートした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（2003 年で第 11 回を数える)。

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を作り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，奨励研究と計 6 題が交付を受けた。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) Kojima H, Miyazaki H, Yoshida R, Yoshida S, Tanaka Y, Nakanishi M, Ojiri H, Moriyama H. Aberrant carotid artery in the middle ear: multislice CT imaging aids in diagnosis. Am J Otolaryngol 2003; 24(2): 92-6.

2) Otori N, Haruna S, Moriyama H. Endoscopic endonasl or transmaxillary repair of orbital floor fracture: a study of 88 patients treated In our department. Acta Otolaryngol 2003; 123: 718-23.

3) Matsumoto K[1], Ogasawara T[1], Kato A[1], Homma T[1], Iida M, Akasawa A[1], Wakiguchi H[1] ([1]National Research Institute for Child Health and Development), Saito H. Eosinophil degranulation during Pregnancy and delivery by Cesarean section. Int Arch Allergy Immunol 2003; 13(suppl 1): 34-9.

4) Che D[1], Xia J[1], Tanaka Y, Chen H[1], Koido S[1], Wernet O[1], Mukherjee P[1], Gendler SJ[1], Kufe D[1], Gong J[1] ([1]Dana Faber Cancer Institute, Havard Medical School). Immunotherapy of spontaneous mammary carcinoma with fusions of dendritic cells and mucin 1-positive carcinoma cells. Immunology 2003; 109(2): 300-7.

5) Yoshikawa M, Nakajima T, Matsumoto K[1], Okada N[1], Tsukidate T, Iida M, Otori N, Haruna S, Moriyama H, Imai T (Kan Research Institute), Saito H[1] ([1]National Research Institute for Child Health and Development). TNF-alpha and IL-4 regulate expression of fractalkine (CX3CL1) as a membrane-anchored proadhesive protein and soluble chemotactic peptide on human fibroblasts. FEBS Lett 2004; 561: 105-10.

6) Yoshikawa M, Nakajima T, Tsukidate T, Matsumoto K[1], Iida M, Otori N, Haruna S, Moriyama H, Saito H[1] ([1]National Research Institute for Child Health and Development). TNF-alpha and IL-4 regulate expression of IL-13 receptor alpha2 on human fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun 2003; 312: 1248-55.

7) Ueki S[1], Matsuwaki Y, Kayaba H[1], Oyamada H[1], Kanda A[1], Usami A[1], Saito N[1], Chihara J[1] ([1]Akita Univ). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates eosinophil functions: a new therapeutic target for allergic airway inflammation. Int Arch Allergy Immunol 2004; 134(Suppl 1): 130-6.

8) Nakamura H[1], Miyagawa K[1], Ogino K[1], Endo T, Imai T, Ozasa K[1], Motohashi Y[1], Matsuzaki I[1], Sasahara S[1], Hatta K[1], Eboshida A[1] ([1]Kochi Medical School). High contribution contrast between the genes of eosinophil peroxidase and IL-4 receptor alpha-chain in Japanese cedar pollinosis. J Allergy Clin Immunol 2003; 112(6): 1127-31.

9) 波多野篤，加藤孝邦，青木謙祐，飯野　孝，飯塚雄志，佐藤英明，斉藤孝夫，森山　寛．内視鏡を補助的に使用した鼻副鼻腔悪性腫瘍手術症例の臨床的検討．頭頸部腫瘍 2004; 30: 1-7.

10) 春名眞一，大櫛哲史，鴻　信義，森山　寛．慢性副鼻腔炎再手術における解剖学的指標の変化について．日鼻科会誌 2004; 43(1): 26-30.

11) 春名眞一，吉川　衛，鴻　信義，森山　寛．好酸球性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎との関連性について．耳鼻展望 2003; 46(6): 472-80.

12) 春名眞一，森山　寛．好酸球性副鼻腔炎に対するトシル酸スプラタストの効果．耳鼻展望 2003; 46(3): 252-4.

13) 春名眞一，松脇由典．Allergic Fungal sinusitis による 1 症例．アレルギーの臨床．アレルギーの臨 2003; 23(2): 164-8.

14) 春名眞一．好酸球性副鼻腔炎の取り扱い－術前後の

管理．日鼻科会誌 2003；42(1)：90-1.
15) 柳　清，石井彩子，宇田川友克，春名眞一，森山寛．副鼻腔気管支症候群に対する内視鏡下鼻内副鼻腔手術の長期成績．日耳鼻会報 2003；106：1030-7.
16) 柳　清，石井彩子，宇田川友克，今井　透，森山寛．喘息を合併する慢性副鼻腔炎及び副鼻腔気管支症候群に対する副鼻腔手術後のマクロライド療法．Jpn J Antibiot 2003；56(suppl A)：149-53.
17) 小島博己，宮崎日出海，田中康広，志和成紀，本多芳男，森山　寛．先天性中耳真珠腫48例の検討－手術所見を中心として－．日耳鼻会報 2003；106：856-65.
18) 小島博己，波多野篤，小森敦史スギ花粉症患者の初期治療における第2世代抗ヒスタミン薬の有効性と併用薬剤使用量に及ぼす影響．耳鼻展望 2003；46(6)：518-27.
19) 鴻　信義．耳鼻咽喉科におけるナビゲーション手術のあり方－3．鼻科領域一．耳鼻展望 2003；46：402-4.
20) 辻　富彦，山口展正，森山　寛．中耳炎が誘因となる耳管開放症について．日耳鼻会報 2003；106：1023-9.
21) 千葉伸太郎．耳鼻咽喉科からみた睡眠呼吸障害の診断と治療．日呼吸管理会誌 2004；13：454-60.
22) 飯田　誠，吉川　衛，森山　寛，中島敏治，斎藤博久．GeneChip による鼻ポリープ由来の線維芽細胞から産生される fractalkine の同定．慈恵医大誌 2003；118：253-60.
23) 千葉伸太郎．耳鼻咽喉科からみた睡眠呼吸障害の診断と治療．耳鼻展望 2004；47(1)：53-9.
24) 歌橋弘哉，濱田幸雄，内水浩貴，辻　富彦，三谷幸恵，青木和博，森山　寛．小児滲出性中耳炎の予後と中耳腔全圧，耳管機能の関係．Otol Jpn 2003；13(2)：118-23.
25) 中村将裕，石井正則，近澤仁志，梅澤祐二，森山　寛．低音部に聴力低下を来す難聴患者の心理背景と聴力変動との関連について．耳鼻展望 2003；46(3)：199-206.
26) 中村将裕，石井正則，丹羽洋二，山崎ももこ，伊藤洋．長時間作動性睡眠薬における平衡機能障害の経時的変化の研究．日耳鼻会報 2004；107(2)：145-51.
27) 森脇宏人，千葉伸太郎，内田　亮，徳永雅一，千葉幸子，八木朝子[1]，太田正治[1]（[1]太田総合病院），森山寛．睡眠呼吸障害の診断・評価における Dynamic MRI の有用性．耳鼻展望 2003；46(2)：144-50.
28) 吉田拓人，大櫛哲史，谷口雄一郎，清野洋一，中村敏久，飯田　誠，富谷義徳．外耳道皮膚から鼓膜にかけて発生した耳垢腺癌の1症例．耳鼻展望 2003；46(5)：359-62.
29) 石井彩子，今井　透，野原　修，遠藤朝彦，森山　寛．在日外国人のスギ花粉症実態調査．耳鼻展望 2003；46：279-83.
30) 山本和央，辻　富彦，添田一弘，内田　亮，飯村慈朗，丹羽洋二．青戸病院耳鼻咽喉科における突発性難聴の現状について．慈恵医大誌 2003；118：178-9.

II. 総　説

1) 森山　寛．癒着性中耳炎．JOHNS 2003；19(5)：682-7.
2) 森山　寛．慢性副鼻腔炎の病態・治療．今日の感染症 2003；22(2)：18-9.
3) 青木和博．中耳炎と乳突蜂巣発育．JOHNS 2003；19：98-101.
4) 加藤孝邦，齊藤孝夫，波多野篤，飯塚雄司，佐藤英明，飯野　孝，青木謙祐．下咽頭癌と重複癌．JOHNS 2003；19：1045-8.
5) 今井　透．実地医家のための検査法　アレルゲン鼻誘発試験．JOHNS 2004；20：495-7.
6) 春名眞一．好酸球性副鼻腔炎の病態と治療．都耳鼻会報 2003；111：34-42.
7) 春名眞一．鼻・副鼻腔　鼻息検査．JOHNS 2004；20367-9.
8) 春名眞一，野中　学，間島雄一．鼻茸の病態と治療．鼻アレルギーフロンテ 2004；1(4)：10-20.
9) 鴻　信義．鼻手術におけるナビゲーションとその将来．耳鼻・頭頸外科 2003；75：787-92.
10) 鴻　信義．画像・動画の保存とプレゼンテーション－ビデオ作成（アナログから DV へ）－．耳鼻・頭頸外科 2004；76：265-71.

III. 学会発表

1) Moriyama H. (Instruction Course) Management of Difficult to Treat Sinus Disease：What Is New？108 AAO-HNSF. Orland, Sept.
2) Moriyama H. (Instruction Lecture) Revision endoscopic surgery. 22nd ISIAN. Seoul, Oct.
3) Moriyama H. (Symposium) Endoscopic approach to orbital and related structure. 22nd ISIAN. Seoul, Oct.
4) Moriyama H. (Symposium) Endoscopic sinus surgery-Indications, techniques, results and risk management. 7th Japan-Taiwan Conference In Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Tokyo, Oct.
5) 森山　寛．（パネルディスカッション：耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教育の課題）生涯教育．第104回日本耳鼻咽喉科学会．東京，5月．［日耳鼻会報 2003；106(4)：329］
6) 加藤孝邦，齊藤孝夫，波多野篤，飯塚雄司，佐藤英明，飯野　孝．下咽頭食道癌にたいする喉頭保存手術第104回日本耳鼻咽喉科学会．東京，5月．［日耳鼻会報

2003；106(4)：465]

7) 今井　透．(パネルディスカッション：小児のアレルギー疾患)アレルギー性鼻炎の問題点．日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会．東京，6月．

8) 中島庸也，小島純也，浅香大也，葉山貴司，杉田記代子(東歯大)．耳性髄液漏を疑わせた乳児反復性髄膜炎の1症例　－乳児医 IgG3 欠損症の1症例－．第33回日本耳鼻咽喉科感染症研究会．仙台，9月．

9) 石井正則，添田一弘，吉田　茂，中村将裕，近澤仁志，森山　寛．動揺病(乗り物酔い)患者の臨床的特徴とその治療．第104回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会．東京，5月．[日耳鼻会報 2003；107(4)：439]

10) 波多野篤，加藤孝邦，青木謙祐，飯野　孝，飯塚雄志，佐藤英明，斉藤孝夫，森山　寛．内視鏡を補助的に使用した鼻副鼻腔悪性腫瘍手術症例の臨床的検討．第27回日本頭頸部腫瘍学会．金沢，6月．

11) 春名眞一．鼻性視器障害．第29回日本耳鼻咽喉科夏期講習会．東京，7月．

12) 春名眞一．(パネルデスカッション：内視鏡下鼻内手術を安全に行うために)再手術の対応．第42回日本鼻科学会．東京，9月．[日鼻科会誌 2003；42(3)：208]

13) Yanagi K, Moriyama H. Hypertrophic posterior edges of the inferior meatus. 22nd ISIAN. Korea, Oct.

14) 小島博己．人工内耳について．東京都中途失聴・難聴者主催人工内耳説明会．東京，8月．

15) 鴻　信義．(シンポジウム)頭蓋底疾患に対するナビゲーションシステムを用いた経鼻的手術．第15回日本頭蓋底外科学会．東京，6月．

16) 鴻　信義．(パネルディスカッション)鼻副鼻腔乳頭腫に対する内視鏡手術－ESSの適応と限界について－．第42回日本鼻科学会．東京，10月．[日鼻科会誌 2003；42(3)：204]

17) 鴻　信義．(アドバンスドコース：ここまできたナビゲーション手術)鼻科手術におけるナビゲーション．第17回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会．仙台，11月．[第17回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会テキスト 2003；131-5]

18) 千葉伸太郎．(特別講演)睡眠呼吸障害診療における耳鼻咽喉科医の役割．日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会第158回学術講演会．東京，9月．

19) Matsuwaki Y, Adachi T, Ueki S, Oyamada H, Chihara J. Expression of PPAR in eosinophils and the effect of its agonisus on eosinophil function. 3rd Biennial Symposium of the International Eosinophil Society. Aspen, June.

20) Yoshida R, Kikuchi T[1)], Chiba T[1)], Moriyama H, Kobayashi T[1)] ([1)]Tohoku Univ). Immunohistochemical localization of voltage-gated sodium channel Nav1. 6 in the guinea pig cochlea. ARO 2004 MidWinter Meeting. Daytona Beach, Feb.

IV. 著　書

1) 森山　寛．呼吸困難．森山　寛，岸本誠司，小林俊光，川内秀之編．今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針．第2版．東京：医学書院，2003. p. 59-61.

2) 森山　寛．鼻性眼窩内合併症(眼窩蜂窩織炎)．森山寛，岸本誠司，小林俊光，川内秀之編．今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針．第2版．東京：医学書院，2003. p. 258-9.

3) 森山　寛．真珠腫性中耳炎．山口　徹，北原光夫総編集．今日の治療指針25　耳鼻咽喉科疾患．東京：医学書院，2004. p. 1012-3.

4) 青木和博．中耳手術における内視鏡使用．村上　泰監修，飯沼壽孝，木田亮紀，小林俊光，久　育男，森山寛編．イラスト手術手技のコツ：耳鼻咽喉科・頭頸部外科：耳・鼻編．東京：東京医学社，2003. p. 173-4.

5) 加藤孝邦．外耳道癌手術-en bloc 切除，外耳道骨前壁の切断法．村上　泰監修，飯沼壽孝，木田亮紀，小林俊光，久　育男，森山　寛編．イラスト手術手技のコツ：耳鼻咽喉科・頭頸部外科：耳・鼻編．東京：東京医学社，2003. p. 153-5.

V. その他

1) 森山　寛．鼻出血．ドクターサロン 2003；47(11)：846-9.

2) 森山　寛．鼓膜の陥凹・癒着と真珠腫進展への促進ならびに阻害因子の研究．平成13～15年度科学研究費補助金（基盤研究C成果報告書）．2004. p. 1-35.

3) 春名眞一．鼻性視器障害．第29回耳鼻咽喉科学講習会テキスト 2003；107-18.

4) 野原　修．スギ花粉症についての最近の話題．健教室 2004；55：8-9.

5) 田中康広．樹状細胞および腫瘍細胞による融合細胞を用いた腫瘍特異的免疫応答の誘導．平成14年度～平成15年度科学研究費補助金（若手研究B）報告書．2004. p. 1-15.

麻 酔 科 学 講 座

教　授：天木　嘉清　　筋弛緩薬，伝達麻酔
教　授：谷藤　泰正　　MAC，肝・腎障害
教　授：根津　武彦　　集中治療，心臓麻酔
講　師：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　將典　　安全管理，呼吸生理
講　師：尾崎　雅美　　呼吸中枢
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. 回復室における呼気炭酸ガス分圧測定の有用性の検討

全身麻酔の安全性は，パルスオキシメータによる経皮的酸素飽和度測定やカプノメータによる終末呼気炭酸ガス分圧を術中モニターとして採用することによって飛躍的に向上した。しかし，手術終了後回復室においては，経皮的酸素飽和度測定は行われるが，終末呼気炭酸ガス分圧測定を行うことはできない。覚醒遅延，再鎮静，喀痰による上気道閉塞，喉頭浮腫などにより換気困難や呼吸抑制となり回復室にて再度気道確保を余儀なくされることもある。殊に，酸素投与下では経皮的酸素飽和度測定の変化よりもより速く変化する炭酸ガス分圧を連続的に測定することで，低酸素血症をきたすことなく気道確保をすることができると考えられる。そこで，動脈血炭酸ガス分圧を連続的に測定する経皮的炭酸ガス分圧測定と，メインストリームのカプノメータを挿管していない状態でも鼻から測定できるように測定部分の形を改良した経鼻呼気炭酸ガス分圧測定装置を用いて回復室にて炭酸ガス分圧測定を行い，動脈血炭酸ガス分圧とどの程度正確に反映するかを現在検討中である。今後は，術後の呼吸器系トラブルの早期発見に炭酸ガス分圧連続測定が有用であるかどうかを明らかにする。

II. 敗血症患者の内因性大麻に関する研究

敗血症における血行動態に影響する原因の一つとして内因性大麻の関与が示唆されている。動物実験において，エンドトキシンを投与すると内因性大麻が上昇し，血行動態との間に相関関係のあることがわかってきた。そこで，健常人の内因性大麻の正常値を測定し，様々な周術期および敗血症患者の内因性大麻の推移を検討した。内因性大麻には，血小板由来の 2-AG とマクロファージ由来の anandamide があるが，両者ともに脂質メディエーターでありエイコサノイドの一種にあたる。当施設では，内因性大麻のガスクロマト質量分析法による測定方法を開発し，健常成人の内因性大麻の正常値を決定した。続いて，敗血症患者の内因性大麻の推移を計測し，エンドトキシン吸着療法の前後で内因性大麻がどのように変化するか検討したところ，敗血症患者では内因性大麻の産生量は増加し，そのまま高値で遷延していることが判明した。また，エンドトキシン吸着療法の前後では，内因性大麻が減少するとの結果が得られた。特に，エンドトキシン吸着療法に伴い，循環動態が改善され敗血症性ショックから開放された症例において 2-AG の著明な減少がみられた。現在は，敗血症の起因となる病態の差異，即ち基礎疾患，起因菌による内因性大麻の推移について症例を重ね検討中である。また，健常人で比較的手術侵襲の少ない婦人科手術と手術侵襲の大きな食道癌の周術期の内因性大麻の推移と敗血症患者の周術期の内因性大麻の推移を比較検討し，難渋する敗血症の病態の把握と治療法の開発に取り組んでいる。

III. 中枢神経系疼痛伝達経路における麻酔薬の作用と抑制機序

周術期の疼痛状態をコントロールすることは麻酔科にとって重要な事である。近年，疼痛管理とは関係していないとされていた薬物の脊髄，硬膜外腔投与により疼痛が緩和されることが明らかとなってきた。これらの薬剤としてネオスティグミン，アデノシン，クロニジンなどが挙げられ，これらが脊髄後角レベルに存在する様々な疼痛伝達，抑制機構に作用している可能性が示唆されている。そこで，脊髄後角レベルにおいての疼痛抑制作用機序を明らかにし，またこの系を活性化する薬剤を臨床使用し術後患者の疼痛が改善するかどうかを検討した。基礎実験としては，パッチクランプ法による脊髄後角レベルにおける研究で三叉神経脊髄路核を含んだ下部脳幹スライスを用い，各種薬剤に対する興奮性，抑制性入力への影響を調べた。ネオスティグミンではアセチルコリンの増加が GABA，グリシン作動性介在神経をそれぞれ活性化させ 2 次求心性ニューロンへの抑制性入力増加が認められた。一方，臨床研究は，術前合併症のない下部開腹術患者に対し，硬膜外腔に局所麻酔薬とともに各種薬剤を添加し，術後の鎮痛状態，鎮痛薬使用状況，術中のストレス反応を調べた。硬膜外ネオスティグミン，アデノシンの投与

により術中ストレス反応の抑制，ならびに術後鎮痛状態が改善された。

以上の結果から，脊髄後角レベルではさまざまな疼痛抑制機構が存在し，またこれらの機構に作用する薬剤を硬膜外腔に投与することで，疼痛反応が軽減することが明らかとなった。

IV. 小児手術・麻酔後の精神的ストレスについて

麻酔の安全性が確立された現在，その質が問われる時代となった。しかし小児にとって手術麻酔は依然ストレスフルなものと考えられる。そのストレスを反映する術後の行動障害は発生率において30年前と殆ど変わってない。一方，外傷後ストレス障害(以下PTSD)は，近年発症年齢及びストレス因子の内容や強さがPTSDを広げるとの考えがあり，医療行為による小児のPTSDも近年報告されている。そこで，我々は小児の麻酔手術による精神的ストレス発生について，その発生頻度，程度（PTSDへの発展），持続時間及び関係因子をアンケート調査した。年齢2～12歳，ASA physical status I～II，入院期間1週間以内の全麻手術症例約200例を対象にし，術後1，6，12ヶ月の計3回アンケートを施行しストレスを数量化，多変量解析にてpredictorを検討した。アンケート内容は，PTSDの先行研究に用いられたものを本調査に適合するよう改変したものを数量化し，合計点数をストレス度として表した。現時点の結果では低年齢，術前不安度の高い児は1ヶ月時点でのストレス度が有意に高く，症状としては再体験，分離不安が有意に高かった。6ヶ月以降については現在調査中である。

V. 筋弛緩薬の投与経路による薬力学と薬物動態学の相違

非脱分極性筋弛緩薬であるベクロニウム，ロクロニウムの投与経路による薬力学と薬物動態学の相違を比較検討した。ラットを麻酔後気管内挿管施行し，静脈内群，筋肉内群，気管内群の3群に分けてベクロニウム，ロクロニウムを投与した。次に坐骨神経に閾値上刺激を与え，それに対するmechanical twitch response (MTR) を前脛骨筋で測定した。投与後の最大ブロック，作用発現時間，作用持続時間，回復時間を比較検討し，また同時に血漿中濃度も測定した。

結果は，ベクロニウム，ロクロニウムともに，気管内群は筋肉内群より，50% 有効量は小さく，作用発現時間が速く，作用持続時間も短かった。これは静脈の確保できていない症例において，筋肉内投与に代わり非脱分極性筋弛緩薬の新しい投与経路となり得る可能性を示している。

VI. 超音波ドラッグデリバリーシステム(DDS)による無穿刺神経伝導制御法の開発

超音波DDSとは，超音波エネルギーを薬物のcontrolled releaseまたはtargetingの目的で利用する薬物導入法である。この超音波DDSのtargeting技術を用いた無穿刺神経ブロック法を開発中で，将来的には無痛ブロックを目指している。局所麻酔薬の経皮吸収を超音波により加速・増強させる試みは，現在まで数件の報告がなされている。しかしそれらは主に表面知覚消失の増強・加速に留まり，神経ブロックの段階には至っていない。我々は，ヘアレスマウスの背側尾根部に対し，塩酸リドカイン液を浸し，それと同時に経皮的超音波照射を行った。結果は，超音波によりリドカインの経皮吸収の深達度を高め，尾骨神経叢ブロックを無穿刺で行うことに成功した。現在さらに，本法の臨床応用に向けて，リドカイン・超音波照射部位の組織切片を作成し，本法のメカニズム及び安全性を評価・検討中である。

VII. 局所麻酔薬の心毒性に関する研究

局所麻酔薬であるブピバカインは，その作用時間の長さから，術後鎮痛にもっとも広く用いられている薬剤である。しかしながら一方で，誤って血管内注入した際の心停止症例が報告されているように，他の局所麻酔薬と比べ心毒性が高いとされている。一方ブピバカインと同効のロピバカインは心毒性が低いとされているが，ロピバカインの心毒性が低い機序の詳細についてはまだ不明な点が多い。そこで今回我々はフェレット右室乳頭筋を用い，エクオリン法にて細胞内カルシウム濃度変化と発生張力を同時に記録し，ブピバカインとロピバカインの持つ心抑制作用の比較検討を行った。結果はロピバカインの心筋のカルシウムチャンネル，筋小胞体，カルシウム応答性に対する抑制作用はいずれもブピバカインに比して軽度であった。ロピバカインの心毒性が低い機序の一部が明らかにされ，同剤の臨床上の有用点が明らかとなった。

VIII. 帝王切開に対する硬膜外併用脊椎麻酔

等比重と高比重0.5% ブピバカイン脊椎麻酔の比較

帝王切開に対して硬膜外併用脊椎麻酔を行う場合は，麻酔高の調節性の良さで高比重液を脊椎麻酔に使用する事が一般的であるが，脊椎麻酔後の一過性

神経症候群の発生は高比重液で頻度が高いことや，等比重液は高比重液に比べて麻酔の onset が遅く differential block がない事などにより，急激な血圧低下がない事が利点である。したがって，帝王切開術に対する硬膜外併用脊椎麻酔におけるブピバカイン脊椎麻酔の等比重液と高比重液を比較し報告した。麻酔高は等比重群に比べ高比重群が有意差をもって高位におよんでいた。また 両群間のエフェドリン使用量には差はなく，帝王切開に対する硬膜外併用脊椎麻酔に等比重ブピバカインが有用であった。

「点検・評価」

本年度は昨年からの継続している研究に加え，回復室での新しい呼吸モニターの有効性と適応，疼痛に対する鎮痛薬の作用機序，敗血症の作用機序と治療法，更に，穿刺のいらないブロック法の開発と広範囲に渡り，医局員の増加に伴い，研究に於いても活発になってきた。各内容については

抜管後で呼気ガス採取不能な回復室では，喀痰や喉頭浮腫による気道閉塞や呼吸抑制を感知するモニターとして，SaO_2 だけでは充分とはいえない。今回のメインストリームのカプノメーターが二酸化炭素モニターとして使用出来ることは，非常に有意義であり，今後適応範囲の検討が重要である。次に ICU での管理で問題となる敗血症患者の血行動態には，内因性大麻の関与が報告されていた。しかし，その測定方法に大きな問題があり，分子細胞生物学研究部門の小幡助教授との共同研究で，より正確で迅速な測定が可能となり，当 ICU を中心に他施設と共通の方法で敗血症におけるエンドトキシン吸着療法の効果判定が始まっている。

また，周術期の疼痛管理は，患者本人及び麻酔医にとっては大事な問題である。また，この進歩は，近年麻酔で最も進歩した部門とも云える。殊に硬膜外腔への種々の薬剤の投与は注目を集めている。その作用機序は不明な点が多く，これらを解明することは，各薬剤の臨床での効果，特に作用部位の違いによる組み合わせから，将来より効果があり，副作用の少ない鎮痛法の開発が期待出来る。

小児麻酔では，環境の変化や麻酔のストレスによる影響は，夜尿症や夜泣きなど想像を絶する合併症がおこると云われ，PTSD との関連さえ取り沙汰されている。将来のある小児では，是非，この点を解明し，ストレスの多い低年令に対するより安全な麻酔法の確立が待たれる。次に注射やブロックで針を刺すことは，患者にとっては，恐怖と不安がある。この事から針を刺さないで，薬剤を体内に注入する方法が開発出来れば，患者がどんなに喜ぶか医者の夢である。まだこの実験は，歩み出しただけだが，夢を追って行って欲しい。

局所麻酔薬は麻酔科や手術室だけで使用されるのではなく，色々な所で色々な科で使用される。殊に，局所麻酔薬の血管内誤注では，心毒性により，心停止など大きな問題となる。その安全性を追求する事は，医療事故，医療紛争を少なくする。この心毒性の少ない局所麻酔薬の機序解明をする事は大きな意義がある。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Masaki E, Shoji K, Saito H, Yamazaki K, Kawamura M. Effect of volatile anesthetics on steroidogenesis in isolated bovine adrenocortical fasciculate cells. J Pharm Sci 2003; 93: 210-3.

2) Obata T, Sakurai Y, Kase Y, Tanifuji Y, Horiguchi T. Simultaneous determination of endocannabinoids (arachidonylethanolamide and 2-arachidonylglycerol) and isoprostane (8-epiprostaglandin F2alpha) by gas chromatography-mass spectrometry-selected ion monitoring for medical samples. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003; 792(1): 131-40.

3) 丹羽晴久，Ahmed AAK，熊谷雅人，須永　宏，庄司和広．硬膜外麻酔における腹壁弛緩の客観的評価法に関する研究．慈恵医大誌 2003; 118(3): 145－51.

4) 須永　宏，金子仁久(東大)．筋肉内投与におけるベクロニウムの薬力学と薬物動態学－静脈内投与との比較－．慈恵医大誌 2003; 118(6): 481-7.

5) 葛田憲道，呉　浜陽，熊谷雅人．プロポフォールとチアミラールの脊髄前角細胞に及ぼす影響の比較．慈恵医大誌 2003; 118(6): 475-9.

6) 鹿瀬陽一，小幡　徹，西田英明，桜井淑男，堀口　徹，笠井健司，谷藤泰正．PMX-DHP 前後での内因性大麻と血行動態．エンドトキシン血症救命治療研会誌 2003; 792(1): 30-5.

7) 桜井淑男，米良泰彦，仁田坂謙一，谷藤泰正，古幡博．ICU 内における電磁波環境の測定　第2報．循環制御 2004; 25(1): 37-9.

8) 岩井健一，鹿瀬陽一，加藤尚彦，谷藤泰正．内因性カンナビノイドを測定した PMX 施行2症例．ICU と CCU 2003; 27: S157-9.

9) 小幡　徹，桜井淑男，鹿瀬陽一，鳥海和弘，加藤尚彦，中山昌明，山本裕康，堀口　徹，谷藤泰正．ガスクロマト質量分析法による臨床試料中の内因性カンナビ

ノイドおよびイソプロスタン一斉分析法の検討．エンドトキシン血症救命治療研会誌 2003；7(1)：153-60.

III. 学会発表

1) Kondo I, Hua XY, Yaksh TL. Spinal substance P release during withdrawal in morphine tolerant rats. 41st Annual Western Anesthesia Residents' Confence. Pal Alto, Apr.

2) 須永　宏．(シンポジウム)筋弛緩残存に対する中枢の影響．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：182]

3) 岡本靖久，安井　豊，太田修司，鹿瀬陽一，正木英二，谷藤泰正．食道癌手術におけるプロスタグランジン E1 誘導体およびプロテアーゼインヒビターの有用性についての検討．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：335]

4) 斎藤敬太，齋藤洋一，庄司和広，正木英二，谷藤泰正．ロピバカイン硬膜外麻酔におけるネオスティグミンのストレス，疼痛反応に与える影響．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：344]

5) 尾崎雅美，鳥海和弘，加賀谷慎，田中正史，寥　英和，井上大輔．日帰り経尿道的前立腺切除術の理想的な麻酔管理について．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：347]

6) 近江禎子，柴崎敬乃，横山和子，南須原宏城．帝王切開術に対する硬膜外併用 0.5% 等比重と高比重ブピバカイン脊椎麻酔の比較．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：393]

7) 大谷法理，安藤和美，大竹知子，羽尻裕美，谷藤泰正，天木嘉清．局所麻酔薬の BIS に及ぼす影響について．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：481]

8) 藤原千江子，安井　豊，庄司和広，香川草平，谷藤泰正．経皮的 PCO2 及び吸気 PCO2 測定による炭酸ガス換気応答の評価．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：444]

9) 照井貴子，青木彩子，岡本靖久，藤原千江子，香川草平，谷藤泰正．経皮的炭酸ガス分圧測定の有用性の検討．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：450]

10) 岩井健一，安井　豊，鹿瀬陽一，木口貴夫，正木英二，谷藤泰正．術後肺炎を契機として急性肺障害をきたした慢性呼吸不全患者の一例．日本麻酔科学学会第 50 回学術集会．横浜，5 月．[J Anesth 2003；17(Suppl.)：355]

11) 黒田彩子，岩井健一，生田目英樹，根津武彦．腹腔鏡下胆嚢摘出術後に著名な皮下気腫と両側気胸を発症した一例．日本臨床麻酔学会第 23 回大会．下関，10 月．[日臨麻会誌 2003；23(8)：s335]

12) 小崎佑吾，赤井良太，鹿瀬陽一，庄司和広，谷藤泰正．クループにより抜管困難を来した一例．日本臨床麻酔学会第 23 回大会．下関，10 月．[日臨麻会誌 2003；23(8)：s249]

13) 河村優子，照井貴子，赤井良太，鹿瀬陽一，庄司和広，正木英二，谷藤泰正．食道癌術後の全周性気管狭窄に対する気管支ステント挿入術の麻酔経験．日本臨床麻酔学会第 23 回大会．下関，10 月．[日臨麻会誌 2003；23(8)：s249]

14) 平林万紀彦，木口貴夫，羽尻裕美，谷藤泰正．食道癌胸腔内播腫による胸背部痛に対して高周波熱凝固法が有効だった 1 症例．日本ペインクリニック学会第 37 回大会．仙台，7 月．[日ペインクリニック会誌 2003；10(3)：143]

15) Omi S, Shibasaki Y, Yokoyama K (Nippon Medical School). Combined spinal and epidural anesthesia for caesarean section. XXII Annual ESRA Congress. Malta, Sept.

16) Sunaga H, Kaneko M, Amaki Y. Pharmacodynamics and pharmacokinetics study of vecuronium administered via intratracheal route. compared with intravenous and intramuscular route. ASA 2003 Annual Meeting. San Francisco, Oct. [Anesthesiology 2003；ASA Abstracts：A1129]

17) Nakagawa K, Hajiri H, Tanifuji Y, Amaki Y, Furuhata H. Non-Puncture Neural Blockade by Ultrasound：Prolongation of Blockade Duraion. ASA 2003 Annual Meeting. San Francisco. Oct. [Anesthesiology 2003；ASA Abstracts：A499]

18) Masaki E, Saito H, Shoji K, Saito K, Tanifuji Y. Postoperative Analgesic Interaction between Epidural Neostigmine and Adenosine. ASA 2003 Annual Meeting. San Francisco, Oct. [Anesthesiology 2003；ASA Abstracts：A1119]

19) Kase Y, Masaki E, Tanifuji Y. The usage of percutaneous cardio-pulmonary support (PCPS) to perform the synchronous resection of the bilateral lung metastases of hepatoblastoma. Joint meeting of the Society for Pediatric Anesthesia. San Francisco, Oct.

20) Mio Y, Fukuda N (Washington State University), Kusakari Y, Amaki Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Comparative effects of local anesthetics on intracellular Ca2+ transient and tension in ventricular myocardium. The 48th Annual meeting of the Biophysical Society. The 48th Annual meeting of the Biophysical Society. Baltimore,

Feb.

IV. 著　書

1) 羽尻裕美. 大腰筋筋溝ブロック. 高崎真弓編. 麻酔科診療プラクティス12: ペインクリニックに必要な局所解剖. 東京: 文光堂, 2003. p. 162-3.
2) 天木嘉清. 脱分極性と非脱分極性筋弛緩薬の使い方. 高崎真弓編. 麻酔科診療プラクティス9: 周術期治療薬ガイド. 東京: 文光堂, 2003. p. 36-7.
3) 谷藤泰正. 塩酸プロカイン. 日本麻酔科学会. 厚生労働省　医薬品等適正使用推進施行事業—麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン—. 東京: 日本麻酔科学会, 2003. p. 92.
4) 近江禎子. 塩酸テトラカイン. 日本麻酔科学会. 厚生労働省　医薬品等適正使用推進施行事業—麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン—. 東京: 日本麻酔科学会, 2003. p. 89.

V. その他

1) 首藤義幸(麻生病院), 安藤和美, 須永　宏. 102歳大腿骨骨折患者の周術期管理の経験. 臨麻 2003; 27(10): 1647-9.
2) 山室　誠(東北大), 松本真希(札幌医大), 岡田　弘(岩手医大), 北島敏光(獨協医大), 大瀬戸清茂(NTT東日本関東病院), 羽尻裕美. ペインクリニック　治療指針(案)第3報. 日ペインクリニック会誌 2003; 10: 94-105.

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手法をを用い右感覚運動野に脳損傷を生じさせ, 急性期から経時的に, MRI(T2強調像, 拡散強調像, 灌流画像)を用いて評価し, 脳損傷により生じる左下肢麻痺をBeam-walking scaleを用いて評価した。損傷部は, 約6時間で浮腫や損傷部のダメージがピークとなった。損傷部位は, 画像的に浮腫と壊死に分けることができ, 拡散係数は術後6時間後から上昇し偽正常化を経て24時間後には有意に上昇した。損傷部位における相対的脳血流量の経時的変化は認められなかった。T2強調像, 拡散強調像, 灌流画像を組み合わせた方法は, 急性期の脳損傷の評価に有効であり, このモデルラットは非常に高い生存率を示し損傷部位も早期に安定した。また, 右感覚運動野の損傷により生じる左下肢麻痺は有意差をもって損傷作成後10日で完全回復することがわかった。

II. 下り傾斜面の障害物越え歩行の四次元解析

傾斜面や障害物越え歩行では, バランスを崩しやすく転倒のリスクは高まる。そこで20歳台の健常若年男性12名を対象として, 下り傾斜面(傾斜5°)での障害物越え歩行を定量化して四次元動作解析を行った。障害物の高さは5, 10, 15 cmの3種類で, 3歩目で障害物を越える自由歩行とし, 各々3回測定した。体幹の前後動揺, 骨盤傾斜, 下肢関節の角度変化, 足部クリアランス, 歩幅などを測定した。足部クリアランスは後に越える脚が先に越える脚より大きく, 先に越える脚では障害物の高さの増加に伴って増大した。障害物を挟む歩幅は, 障害物の高さによる変化は認められずほぼ一定であった。股・膝・足関節の最大屈曲角度は障害物の高さの増加に伴い増大した。股・足関節では先に越える脚のほう

が，膝関節では後に越える脚のほうが有意に大きかった。体幹の前後動揺，骨盤傾斜は障害物の高さの増加に伴い増大した。今回の研究結果から，両下肢では異なった運動学的な調節機能が働いていることが示唆された。障害物の高さが増加すると越える際の体幹の動揺が増大した。

III. びまん性軸索損傷者の前頭葉機能の検討

脳血流の検査を非侵襲的に連続測定可能な近赤外線分光法（near infrared spectroscopy；NIRS）を用い，前頭葉機能検査時における，大脳前部領域の血液量の変化を，健常者とびまん性軸索損傷者（以下DAI患者）で比較し，その違いについて検討した。対象は，健常者14名，DAI患者7名。対象者について，Wisconsin Card Sorting Test（Keio Version）（以下KWCST）を脳賦活課題として，閉眼20秒，開眼20秒，WCST施行60秒を6回繰り返すブロックデザインで行った。KWCSTはコンピュータディスプレイ上で慶應F-S Versionを用いた。健常人では，びまん性軸索損傷者と比較して，KWCST施行時，大脳前部により広範な血液量の増加を認めた。NIRSは前頭葉機能検査における機能評価の客観的指標となる可能性が示唆された。

IV. 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－

車椅子・座位保持装置外来に判別的尺度である粗大運動能力分類システム（GMFCS）を導入し，処方を行った12歳未満の脳性麻痺児66例を対象に，シーティングアプローチにおけるその有用性を検討した。重症度をGMFCSにて評価し，診察で得たImpairment, Disability, Handicapの所見に沿って比較検討した。処方例はすべてGMFCSレベルIII以上と重度であり，レベルVが過半数を占めた。GMFCSは，FIM（WeeFIM）にて評価した移動能力，麻痺の程度，合併症の有無，処方した車椅子・座位保持装置の内容などに関連性を認めた。GMFCSを車椅子・座位保持装置外来に導入することは，療育における車椅子・座位保持装置の必要性をより客観的に評価することを可能とした。GMFCSは，車椅子・座位保持装置外来において適切な処方に役立つ重要な評価尺度と考えられた。

V. 高次脳機能障害・脳外傷に関する研究

平成14年度は高次脳機能障害者に対し，調布市社会福祉協議会の後援のもと，地域支援のモデル作成に着手した。また，心理社会的問題の評価尺度の策定を開始した。平成15年度はさらに，高次脳機能障害におけるリハビリテーション医療の妥当性を，① 病院リハビリテーションの方法論，② 地域リハビリテーションの方法論，③ 費用効果分析研究から進めた。また，MRI機器を使用して，脳損傷者の回復の客観的データの集積を進めた。さらに，リハビリテーション医学会の下部組織，関連専門職委員会の一員として，全国のリハビリテーション医療の実態を，チーム医療という視点から実態調査を行い報告した。また，リハビリテーション医療において，中心的位置をしめる筋力低下の問題に関し，文献的研究を行い，2編の論文にまとめた。

VI. 開胸・開腹術前リハビリテーションの効果に関する研究

開胸・開腹周術期へのリハビリテーション（以下リハ）介入には，肺炎，無気肺などの術後合併症の軽減や術後在院日数の短縮が期待されているが，効果に関するエビデンスは不十分である。術前リハの効果を明らかにすることを目的に，呼吸機能の変化を検討した。

外科より依頼され，術前よりリハ介入した患者17人を対象に，リハ訓練開始前および手術直前の2回呼吸機能検査を施行した。1秒量，1秒率，ピークフローには有意な変化が認められなかったが，肺活量は統計的に有意な増加が認められた。

呼吸機能の変化が，術後肺合併症発生率や在院日数などに影響を与えたか検討することが，今後の課題である。

VII. 食道癌手術患者の術前後の体力変化

入院期間の短縮化が当然のことのように行われているが，すべての患者が満足のいく体調で退院するわけではない。手術患者の体力について調査し，家庭復帰・社会復帰を早期に行える方法を検討することを目的とした。対象は食道癌手術患者12例(平均年齢60.3歳）であった。術前と退院時に自転車エルゴメーターを使用し，エアロビックパワー測定プログラムで症候限界運動負荷試験を行った。最大酸素摂取量は術前平均21.6±6.2 ml/kg/minで，術後4例は低下，1例は増加した。体力レベルは変化なし6例，低下3例，増加3例であった。最大運動能力は術前平均100.1±34.6 wattで，術後は低下9例，増加3例であった。カロリー消費量は術前24.1±9.2 kcalで，術後18.9±7.4 kcalであった。食道癌術後は体力低下がみられ，退院時の運動耐用能は術前より低下

傾向であった。早期家庭復帰・社会復帰のためには，術前全身調整運動および術後早期から離床し，効率的な体力増強運動を行い，退院後も体力増進プログラムを継続する必要があると考えられた。

「点検・評価」

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

損傷部位周囲の評価を組織免疫学的に行い,麻痺回復との関係を追及する。また，臨床応用に向けて基盤を作っていく。

II. 下り傾斜面の障害物越え歩行の四次元解析

若年健常者における下り傾斜面での障害物越え歩行の特徴が得られた。今後は種々の被験者（高齢者や障害者）で研究を施行し，転倒の予防や安全性の確保について検討して行きたい。

III. びまん性軸索損傷者の前頭葉機能の検討

CT や MRI などで明らかな異常を認めないびまん性軸策損傷者について，臨床場面で客観的な前頭葉機能低下をスクリーニングできる手法を確立する。また，前頭葉の活動が低下した脳外傷者が，どのような脳内メカニズムで，それを代償しているのかを検証する。

IV. 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－

本研究により GMFCS が車椅子・座位保持装置の処方において有用な評価尺度であることが証明されたが，対象が 12 歳未満の脳性麻痺児であるため，今後は更に対象を広げ，年齢・疾患を問わず利用できるような評価尺度を模索し検討をして行きたい。

V. 高次脳機能障害・脳外傷に関する研究

現在までに以下の内容を達成した。① 調布における地域リハプログラムの確立：高次脳機能障害者に対する一連の週間リハプログラムを，多職種の専門家（ボランティア）のもと構築した。② 脳外傷リハの費用対効果解析に関し，平成 15 年日本リハビリテーション医学会で発表した。さらに地域リハにおける費用対効果に関し，平成 16 年同学会で発表し，学会誌に掲載する予定である。③ 本研究テーマの一つは地域における高次脳機能障害に関する啓蒙と地域支援である。④ 高次脳機能障害者に対するリハの効果の解明：機能的 MRI により失語症者の脳血流の改善を確認することができ，今後さらに進める。

VI. 開胸・開腹術前リハビリテーションの効果に関する研究

術前リハが周術期管理に貢献しているとするエビデンスは不十分である。訓練方法や訓練期間の適切性に関する検討も必要である。今回，術前リハによって肺活量が増加したという結果が得られたが，肺活量増加が周術期管理に貢献しているか検討することが今後の課題である。

VII. 食道癌手術患者の術前後の体力変化

入院期間の短縮はどこでも行われているが，患者の体力回復もままならずに自宅退院することになり，生活の質は低下してしまう。患者は体力増強に対する気持ちはあるものの積極的に運動するところまでの行動力がない。そこで入院中に運動療法を行うことにより運動の意欲，方法を習得し，在宅での体力増進へ結びつけていく必要がある。今後そのプログラム，システムについて検討を要する。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Ikai T, Kamikubo T, Takehara I, Nishi M, Miyano S. Dynamic Postural Control in Patients with Hemiparesis. Am J Phys Med Rehabil 2003; 82(6): 463-72.

2) Miyano S, Uematus M, Eun SS. Functional evaluation of vascular hemiparetics and traditional Japanese houses. Disabil Rehabil 2003; 25(21): 1238-42.

3) Abo M, Yamauti H, Chen Z[1], Miyano S, Bjelke B[1] ([1]Karolinska Institute). Behavioural recovery correlated with MRI in a rat experimental stroke model. Brain Inj 2003; 17(9): 799-808.

4) Abo M, Suzuki M, Senoo A[1], Miyano S, Yamauti H, Yonemoto K[1], Watanabe O[1] ([1]Tokyo Metropolitan Univ of Health Science), Edstrom L (Karolinska Hosp). Influence of Isoflurane Concentration and Hypoxia on Functional Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bicuculline-Induced Neuronal ActivationNeurosignals 2004; 13(3): 144-9.

5) 橋本圭司，武内弘明(放射線科)，大橋正洋，渡邉 修(都立保健科学大)，上久保毅，宮野佐年，岡本 淳(シーメンス旭メディテック)．拡散テンソル MRI 抽出方による大脳白質損傷の定量化－慢性期脳外傷 2 例の比較－．J Clin Rehabil 2003; 12(4): 372-6.

6) 小山照幸，宮野佐年．硝子体出血を伴った小脳動静脈奇形破裂の1治験例．蘇生 2003；22(1)：39-42.
7) 西　将則，船越政範，中澤征人，宮野佐年．Critical illness polyneuropathy による両下肢麻痺をきたした症例のリハビリテーション経験．J Clin Rehabil 2003；12(5)：470-4.
8) 橋本圭司，大橋正洋，小林美佐子(神奈川リハビリテーション病院)，上久保毅，渡邉　修(都立保健科学大)，宮野佐年．脳損傷者の離棟・離院：第2報－当院における対策実施前後の比較－．リハ医 2003；40(6)：369-73.
9) 竹川　徹[1]，冬木寛義[1]，殷　祥洙，安保雅博，宮野佐年，今給黎篤弘([1]東京医科大学)．変形性膝関節症例における筋力強化訓練－セラバンド®による運動療法と膝屈伸両筋強化の意義－．日リウマチ・関節外会誌 2003；22(1)：23-8.
10) 渡邉修[1]，大橋正洋，橋本圭司，殿村　暁[2]，藤縄光留[2]，坂本久恵[2]，生方克之[2]([2]神奈川リハビリテーション病院)，安保雅博，宮野佐年，米本恭三[1]([1]都立保健科学大)．脳外傷者に対する通院リハビリテーションプログラムの試み．総合リハ 2003；31(7)：669-75.
11) 上久保毅，大橋正洋，橋本圭司，宮野佐年．びまん性軸索損傷32例における高次脳機能障害の検討．脳と神 2003；55(8)：669-73.
12) 猪飼哲夫，宮野佐年，浅沼和生，松浦慎太郎．ハンドセラピーの現状と今後の課題－大学病院における調査報告．J Clin Rehabil 2003；12(10)：932-5.
13) 橋本圭司，渡邉　修(都立保健科学大)，大橋正洋，殿村　暁[1]，藤縄光留[1]，生方克之[1]([1]神奈川リハビリテーションセンター)．脳外傷者に対する通院プログラムの試み．リハ医 2003；40(10)：699-706.
14) 岡本隆嗣，安保雅博，辰濃　尚，青木重陽，瀬田　拓，小林一成，宮野佐年．長期間の入院リハビリテーションを必要としたギランバレー症候群の1例．J Clin Rehabil 2004；13(1)：92-6.
15) 瀬田　拓，小林一成，宮野佐年．社会適応に難渋した重度多発性硬化症の一リハ経験．J Clin Rehabil 2004；13(3)：288-92.
16) 橋本圭司，大塚由美子(脳外傷友の会　ナナ)，大野好之(公文教育研究会)，三浦有紀(昭和女子大学)，渡邉　修(都立保健科学大)，大橋正洋．後天性脳損傷者に対する教科学習訓練の試み．認知神経科学 2004；6(1)：20-7.

II. 総　説

1) 渡邉　修[1]，米本恭三[1]([1]都立保健科学大)，橋本圭司，安保雅博．心理社会的問題と社会復帰支援．J Clin Rehabil 2003；12(4)：328-35.
2) 宮野佐年．心疾患のリハビリテーション．総合リハ 2003；52(4)：1563-4.
3) 星野寛倫，宮野佐年．心機能障害のリハビリテーション．治療 2003；85(5)：80-7.
3) 猪飼哲夫，植松海雲．転倒による大腿骨頸部骨折防止への運動療法と生活指導．Bone 2003；17(3)：43-8.
4) 猪飼哲夫．針筋電図．Med Rehabil 2003；29：10-7.
5) 植松海雲，猪飼哲夫，宮野佐年．転倒はどのような要因で発生するのか－リハビリテーションの視点から－．Med Rehabil 2003；31：33-40.
6) 船越政範．介護保険よ“若年障害者”をどうする？．Med Rehabil 2003；34(増刊)：137-43.
7) 佐々木信幸，宮野佐年．認知機能障害の全般的評価に関する神経心理学的検査　WAIS-R－その内容と痴呆症に対する使用について－．日臨 2003；61(9)：203-7.
8) 瀬田　拓，大澤智恵子，小川美緒，高田耕太郎，安保雅博．開胸開腹術前リハ．J Clin Rehabil 2004；13(2)：124.
9) 猪飼哲夫，宮野佐年．脳血管障害後の透析患者のリハビリテーションの実際．腎と透析 2004；56(2)：223-5.

III. 学会発表

1) 高田耕太郎，杉本　淳，宮野佐年，鄭　健錫，菅原英和．三次元加速度計による歩行評価－自由歩行における床反力データとの比較－．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：351]
2) 安保雅博．スウェーデンの高齢者医療―光と影について．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：119]
3) 佐々木信幸，猪飼哲夫，宮野佐年．視床・被殻出血慢性期患者のSPECT eZIS解析における対側小脳血流低下と機能の相関．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：178]
4) 星野寛倫，宮野佐年．左室機能低下患者に対する運動療法(第四報)．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：189]
5) 西　将則，船越政範，宮野佐年．栃木県における肢体不自由児への車椅子処方の現状．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：212]
6) 鈴木　禎，安保雅博，宮野佐年．生存中，死後における脳損傷ラットおよび健常ラットのMRIにおける検討．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：311]

7) 岡本隆嗣，辰濃　尚，青木重陽，宮野佐年．重症ギランバレー症候群患者の予後についての検討<その1・移動能力に注目して>．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：381]

8) 辰濃　尚，岡本隆嗣，青木重陽，宮野佐年．重症ギランバレー症候群患者の予後についての検討<その2・ADLに注目して>．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：381]

9) 津田昌子，佐々木信幸，宮野佐年．Locked in stateの患者の自宅退院へのリハビリテーション経験．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：404]

10) 鄭　健錫，稲田晴生，音　琴勝[1]，菅原英和，牛込伸行[1]([1]中伊豆リハビリテーションセンター)，宮野佐年．歩行分析の臨床への活用度調査．第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(Suppl)：410]

11) Takehara I, Chu J (Hosp of the Univ Pennsylvania). Pharynx and Esophagus Evaluation During the Swallow Using Helical Computerized Tomography. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；78]

12) Abo M, Yamauchi H, Watanabe S[1], Yonemoto K[1] ([1]Tokyo Metropolitan Univ of Health Sciences), Miyano S. Characteristics of Selletal Muscle in a Rat Experimental Stroke Model. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；109]

13) Hashimoto K, Ohashi M, Watanabe S (Tokyo Metropolitan Univ of Health And Science), Miyano S. Effectiveness of Cognitive rehabilitation by Paper Drills Printed by Kumon Insutitute of Education in Adult with Acquired Brain Damage. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；116]

14) Ikai T, Miyano S. Dynamic Postural Control in Patients with Hemiparesis. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；117]

15) Watanabe S[1], Ohashi M, Hashimoto K, Abo M, Miyano S, Yonemoto K[1] ([1]Tokyo Metropolitan Univ of Health Science). Analysys of Cost Effectiveness in a Post-Acute Brain Injury Rehabilitation. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；135]

16) Eun S, Abo M, Ikai T, Miyano S. Falls Among Hemiplegics. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；213]

17) Aoki S, Otake Y, Takeuchi S, Eun SS, Abo M, Miyano S, Suzuki N. Analysis of the Upper Extremity Movement in Post-Stroke Patients by Using Musculoskeltal Model. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；218]

18) Eun SS, Otake Y, Aoki S, Takeuchi R, Suzuki M, Abo M, Miyano S, Suzuki N. Quantative Kinematic Analysis for the Clinical Evaluation of Spinocerebellar Degeneration. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；220]

19) Takeuchi R, Otake Y, Aoki S, Abo M, Miyano S, Suzuki N, Eun SS. Evaluation of Upper Limb Coordination by Using Modified Virtual Reality Musculoskeltal Model. 2nd World Congress of the Inernational Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Prague, May. [ABSTRACTS 2003；227]

20) 渡邉　修[1]，米本恭三[1]([1]都立保健科学大)，大橋正洋，橋本圭司，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.第40回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6月．[リハ医 2003；40(9)：581-6]

IV. 著　書

1) 植松海雲．脳血管障害．石田　暉，宮野佐年監修，猪飼哲夫，出江紳一，小林一成，豊倉穣編集．リハビリテーション科臨床マニュアル．ポケット版．東京：医歯薬出版，2003. p. 110-21.

2) 宮野佐年．パーキンソン病．石田　暉，宮野佐年監修，猪飼哲夫，出江紳一，小林一成，豊倉穣編集．リハビリテーション科臨床マニュアル．ポケット版．東京：医歯薬出版，2003. p. 149-52.

3) 船越政範．脳性麻痺．石田　暉，宮野佐年監修，猪飼哲夫，出江紳一，小林一成，豊倉穣編集．リハビリテーション科臨床マニュアル．ポケット版．東京：医歯薬出版，2003. p. 180-8.

4) 菅原英和．切断．石田　暉，宮野佐年監修，猪飼哲

夫，出江紳一，小林一成，豊倉穣編集．リハビリテーション科臨床マニュアル．ポケット版．東京：医歯薬出版，2003. p. 262-9.
5) 武原 格．義肢装具のチェックポイント．石田 暉，宮野佐年監修，猪飼哲夫，出江紳一，小林一成，豊倉 穣編集．リハビリテーション科臨床マニュアル．ポケット版．東京：医歯薬出版，2003. p. 332-7.

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：成宮 徳親　消化管出血，食道静脈瘤治療，赤外線内視鏡
講 師：角谷 宏　胆道内視鏡，門脈圧亢進症の画像診断
講 師：貝瀬 満　消化器内視鏡診断・治療，*H.pylori* 及び消化管発癌の基礎研究および臨床
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

研 究 概 要

I. 胃食道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なっている。

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母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，膵胆道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なっている。

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なっている。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)までが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。

II. 胃食道静脈瘤の診断と治療

主としてカラードプラ超音波内視鏡（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。術前の通常観察の他に，拡大内視鏡検査，EUS，NBIシステムを使用し，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解析中である。狭焦点レーザー顕微鏡を併用した大腸内視鏡では，1,000倍に拡大された細胞のデジタル画像がリアルタイムで表示できる。通常内視鏡検査で病変の全景から細胞レベルまで一貫して観察でき，しかも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。

腫瘍腺管の遺伝子発現について，とくに早期大腸癌症例で各遺伝子の発現状況を免疫組織学的に検討している。

2. 手技・治療に関する研究

内視鏡治療では，屈曲の強い部位やbehind-foldタイプの大腸腫瘍では正面視での良好な視野をとることが困難である。このような場合には“ニューモフード®”（空気駆動式先端フード）の使用により，病変の正面視が可能となり，より有効かつ安全な治療が可能であり，有用性を評価している。

内視鏡治療の際に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しての有効性について検討している。さらに，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瘤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行い，診断の一助としている。

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。

randomized study による比較検討を行い，両者の特徴を明らかにしている。

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トンクリニック，健康医学センターにおける内視鏡検査を統括しており，診療内容のより充実と効率化を図っている。本院では診療内容の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的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てきた。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いる。同じ分野の複数の研究者によって，その客観性を判定される査読システムのあるジャーナルに掲載された論文は，比較的信頼性が高い。私（田尻）の友人である津金昌一郎氏（国立がんセンターがん予防・検診センター予防研究部長）は，「百聞は一見に如かず」ということわざをもじって，こと科学研究の報告に限っては，「百の口頭発表はひとつの論文に如かず」と常に科学的根拠の信頼性を評価している。

附属 4 病院および関連クリニックでの内視鏡検査件数は，年間 35,000～40,000 件に及び，その検査数は国内外でも有数である。これらを臨床研究に応用していくためにはデータベース化の構築が必要である。本院を中心にデータベースを作成しているが，全体の統一したデータベース化を実現させていきたいと考えている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Sumiyama K, Suzuki N, Tajiri H. A liner-array freehand 3-D endoscopic ultrasound. Ultrasound Med Biol 2003; 29: 1001-6.

2) Hyodo I[1], Nishina T[1], Moriwaki T[1], Endo S[1], Terao T[1], Hirao K[1], Nasu J[1], Hirasaki S[1], Endo H[1], Masumoto T[1], Tajiri H, Kurita A[1] ([1]National Shikoku Cancer Center). A phase I study of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer in an outpatient setting. Eur J Cancer 2003; 39: 2328-33.

3) Marotta F[1], Naito Y[1], Minelli E[1], Tajiri H, Bertucceli J[1], Wu CC[1], Min CH[1], Hotten P[1], Fesce E[1] ([1]University of Milan). Chemopreventive effect of a probiotic preparation on the development of preneoplastic and neoplastic colonic lesions; an exmerimental study. Hepatogastroenterology 2003; 50: 1914-8.

4) Hirasaki S[1], Endo H[1], Nishina T[1], Masumoto T[1], Tanimizu M[1], Hyodo I[1] ([1]National Shikoku Cancer Center), Tajiri H. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma occurring in the transverse colon. Dig Endsco 2003; 15: 219-23.

5) Fujisaki J, Matsuda K, Tajiri H. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: Aiming at safety, speed, and reliability. Dig Endsco 2003; 15: S8-11.

6) 河原秀次郎，渡辺一裕，牛込琢郎，吉元和久，柏木秀幸，平井勝也，山崎洋次，矢永勝彦，並木 珠，原田潤他，田尻久雄．進行大腸癌による腸管狭窄症例における術前 virtual endoscopy の検討．Prog Dig Endsc 消

内視鏡の進歩 2003；63：56-9.

7) 仲吉　隆，田尻久雄，斎藤彰一，松田浩二，望月恵子，貝瀬　満，池上雅博．胃腺腫の拡大内視鏡診断．胃と腸 2003；38：1401-9.

8) 田尻久雄，仲吉　隆，斎藤彰一，炭山和毅，加藤正之，益子貴博，安達　世，松田浩二，望月恵子，貝瀬　満，池上雅博．胃粘膜の拡大観察—早期胃癌に対する拡大内視鏡観察による分化度診断—．胃と腸 2003；38：1701-8.

II. 総　説

1) 成宮徳親，田尻久雄．門脈圧亢進症．胃と腸 2003；38：628-33.

2) 角谷宏，池田圭一，日野昌力，内山勇二郎，炭山和毅，田尻久雄．胆道癌の診断における ERCP の役割．臨消内科 2003；18：1135-42.

3) 貝瀬　満，田尻久雄．早期胃癌の治療：(3)特殊な内視鏡治療．最新医 2003；別冊　胃癌：158-66.

4) 斎藤彰一，田尻久雄．大腸．消病セミナー2003；92：85-9.

5) 田尻久雄．ライフスタイルの変遷と食道・胃疾患．消化器医 2003；1：8-14.

6) 加藤智弘，田尻久雄．胃癌，大腸癌の EMR の適応．医と薬学 2003；50：399-405.

7) 成宮徳親，二村浩史，藤崎順子，荒川廣志，一志公夫，田尻久雄．赤外線内視鏡システムによる sentinel lymph node 観察．Gastroenterol Endosc 2003；45：2338-45.

8) 炭山和毅，田尻久雄．胆，膵の内視鏡診断と画像診断．Annu Rev 消化器 2004；132-6.

9) 田尻久雄，荒川廣志．Sedation と術中モニタリング．消内視鏡 2004；16(3)：324-7.

10) 倉持　章，鈴木　裕，田尻久雄．緩和医療における内視鏡的胃瘻造設術．臨消内科 2004；19：73-9.

III. 学会発表

1) Yao K (Univ Fukuoka), Tajiri H, Fujisaki J, Matsuda K, Iwashita A. A new image-processing technique of adaptive hemoglobin index color enhancement : effectiveness for determining the horizontal extent of intramucosal gastric cancer. Digestive Desease Week 2003. Orlando, May.

2) Suzuki N, Tajiri H, Sumiyama K, Ikeda K, Murakami EA, Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y, Hattori A. Development of an endoscopic robot system with two hands for intraluminar gastrointestinal surgery. Digestive Desease Week 2003. Orlando, May.

3) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Kitamura Y, Kawamura M, Tajiri H. Prediction of recurrence after endoscopic treatment for esophageal varices using color doppler endoscopic ultrasonography. Digestive Desease Week 2003. Orlando, May.

4) Sumiyama K, Suzuki N, Uchiyama U, Ikeda K, Hino S, Kakutani H, Tajiri H. Preliminary experiences of observation of the pancreas and the splenic vein using convex type three deimentional endoscopic ultrasound. Digestive Desease Week 2003. Orlando, May.

5) Nakamura Y, Fujisaki J, Matsuda K, Mochizuki K, Saito N, Isshi K, Tajiri H. The efficacy of a new multi-bending sope (M-scope) for endoscopic mucosal resection (EMR) of early gastric cancer. Digestive Desease Week 2003. Orlando, May.

6) Suzuki T, Isshi K, Nishino H, Nozawa H, Arakawa H, Nakamura Y, Matsuda K, Kanamaru C, Narimiya N, Tajiri H. The usefulness of retractable, pneumatic, transparent hood (PNEUMOHOOD) for diagnostic and therapeutic colonoscopy. Digestive Desease Week 2003. Orlando, May.

7) 二村浩史，藤崎順子，田尻久雄．(ワークショップ)早期胃癌における治療戦略—EMR と腹腔鏡下手術の使い分けによる最適な治療方針—．第 65 回日本消化器内視鏡学会総会．福岡，5 月．

8) 一志公夫，成宮徳親，田尻久雄．(ビデオワークショップ) 内視鏡的大腸腫瘍摘除術の後出血予防—赤外線内視鏡を用いた破綻血管の診断と治療—．第 65 回日本消化器内視鏡学会総会．福岡，5 月．

9) 貝瀬　満，成宮徳親，田尻久雄．(ワークショップ)大学病院内視鏡部の役割—現状と今後の課題—．第 76 回日本消化器内視鏡学会関東地方会．東京，6 月．

10) 中村靖幸，成宮徳親，藤崎順子，一志公夫，田尻久雄．(シンポジウム)赤外線内視鏡を用いた新しい診断方法 (ICG dye enhanced endoscopy)．第 76 回日本消化器内視鏡学会関東地方会．東京，6 月．

11) 松田浩二，田尻久雄．(ワークショップ)消化器内視鏡診療の近未来．第 76 回日本消化器内視鏡学会関東地方会．東京，6 月．

12) 日野昌力，角谷　宏，内山勇二郎，炭山和毅，倉持章，荒川廣志，池田圭一，川村統勇，田尻久雄，西野博一．(ワークショップ)慢性膵炎に対する内視鏡的ステント治療の手技と治療成績．第 34 回日本膵臓学会大会．千葉，7 月．

13) 仲吉　隆，田尻久雄，池上雅博．(シンポジウム)早期胃癌および胃腺腫に対する狭帯域フィルター内視鏡システム併用による拡大電子内視鏡検査の有用性．第 66 回日本消化器内視鏡学会総会．大阪，10 月．

14) 内山勇二郎，角谷　宏，田尻久雄．（シンポジウム）Optical coherence tomography（OCT）による膵胆道疾患の診断―基礎的・臨床的検討―．第66回日本消化器内視鏡学会総会．大阪，10月．
15) 斎藤彰一，池上雅博，田尻久雄．（パネルディスカッション）陥凹型早期大腸癌の取り扱いの検討．第66回日本消化器内視鏡学会総会．大阪，10月．
16) 日野昌力，角谷　宏，田尻久雄．（ワークショップ）膵疾患に対する超音波内視鏡下穿刺術．第66回日本消化器内視鏡学会総会．大阪，10月．
17) 日野昌力，角谷　宏，田尻久雄．（ワークショップ）食道静脈瘤結紮術後の早期再発例に関する血行動態学的検討―カラードプラ超音波内視鏡を用いた検討―．第66回日本消化器内視鏡学会総会．大阪，10月．
18) 炭山和毅，貝瀬　満，田尻久雄．（ワークショップ）早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術の工夫―簡便，確実な一括切除をめざして―．第66回日本消化器内視鏡学会総会．大阪，10月．
19) 斎藤彰一，池上雅博，田尻久雄．（ワークショップ）早期大腸癌の治療方針における pit pattern の役割．第66回日本消化器内視鏡学会総会．大阪，10月．
20) 加藤正之，仲吉　隆，斎藤彰一，炭山和毅，郷田憲一，松田浩二，望月恵子，貝瀬　満，田尻久雄．（シンポジウム）胃腺腫に対するEMRの適応―Narrow Band Imaging System（NBI）併用拡大観察の有用性．第77回日本消化器内視鏡学会関東地方会．東京，11月．

IV．著　書

1) 田尻久雄．IT ナイフ insulation-tipped diathermic knife．下条文武，斉藤康．ダイナミック・メディシン．新潟：西村書店，2003. p. 256-7.
2) 鈴木武志，松田浩二，田尻久雄．挿入トレーニング法 ② ―教育カリキュラムとシミュレーター．神保勝一．大腸内視鏡の前処置と挿入．東京：中山書店，2003. p. 116-21.
3) 細川鎮史（国立病院四国がんセンター），田尻久雄．胃癌のマイクロ波治療，レーザー治療．多賀須幸男，三田村圭二，幕内雅敏編．今日の消化器疾患治療指針．第2版．東京：医学書院，2003. p. 403-5.
4) 内山勇二郎，角谷　宏，田尻久雄．EUS-FNA を用いた神経ブロック―超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック（EUS-CPN）．藤田直孝．胆道・膵疾患のインターベンション治療．東京：メジカルビュー社，2004. p. 13-8.
5) 松田浩二，田尻久雄．腹腔神経叢ブロック．村田洋子，峯　徹哉．超音波内視鏡 Up to Now．東京：メディカルビュー社，2004. p. 242-5.

V．その他

1) 安達　世，加藤智弘，益子貴博，炭山和毅，内山勇二郎，倉持　章，日野昌力，池田圭一，中村靖幸，鈴木武志，荒川廣志，松田浩二，一志公夫，角谷宏，貝瀬　満，成宮徳親，田尻久雄，池上雅博．後天性免疫不全症候群の経過中に上部消化管病変を認めた2症例．Prog Dig Endsc 消内視鏡の進歩 2003；6374-5.
2) 二川康郎，岡本友好，山崎一也，渡部篤史，穴沢貞夫，矢永勝彦，角谷　宏，戸崎光宏，加藤弘之．診断に苦慮した乳頭浸潤型胆嚢癌の一例．胆道 2003；18：88-93.

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（町田市民病院へ出向）　　口腔外科学，口腔腫瘍
講　師：鈴木　　茂　　歯科口腔外科

研　究　概　要

I. 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群（OSAHS）の診断治療における歯科の役割

OSAHSの原因には肥満，顎顔面形態，鼻疾患および上気道疾患等，多くの因子が存在することより，各診療科が連携して診療にあたっている。歯科の役割としては顎顔面形態異常の診断および口腔内装置による治療が主と考えられる。【目的】① OSAHSに対する口腔内装置の治療効果，② 口腔内装置の治療効果予測における顎顔面形態分析の位置づけについて検討した。【方法】対象は，1999年7月より2003年3月までの間に口腔内装置による治療を行い，終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）により口腔内装置の治療効果を評価し得た86名とした。口腔内装置はprosthetic mandibular advancement（PMA）を使用し，顎顔面形態分析はセファログラムで評価した。統計解析には ① Wilcoxonの符号付両側順位検定と ② 二項ロジスティック回帰分析を用いた。【結果】① AHI 20未満を軽症群（中央値：12.3），AHI 20以上を重症群（中央値：38.9）とすると，PMAにより軽症群ではAHIが12.3から3.9に，重症群は38.9から12.3へと有意に減少した。また，PMA有効度判定を軽症群ではPMA装着時AHI 5未満，重症群では20未満かつ50%以上のAHI減少を有効とした場合，86例中49例（57.0%）が有効と判定された。すなわちPMAの有効性は示されたが，重症群のPMA装着後AHI中央値は5以下にはいたらず，PMA単独治療の限界が示唆された。② 口腔内装置の治療効果予測におけるセファログラム分析では，目的変数をPMAの有効・無効（上記の判定基準）とし，説明変数には年齢，BMI，セファロ分析項目を用い，PMAの有効・無効に関わる要因について検討した。その結果，PASが小さく，ANBが大きくなるほど，すなわち，小下顎症で舌根部の位置での気道閉塞がある場合PMAが有効となる可能性が示唆された。

II. クエン酸タンドスピロンは顎関節症患者の疼痛抑制への影響

【目的】顎関節症と診断された疼痛を有する患者に対する選択的セロトニン作働性抗不安薬クエン酸タンドスピロンの抗不安効果および疼痛抑制効果をHospital Anxiety and Depression Scale，Eysenck Personality Questionnaire Short-form，歯科版マギル疼痛質問表，VASを用いて調査する。【結果】本剤は有痛顎関節症患者で，初診時に不安を有する患者の64%に疼痛抑制効果を持つと考えられた。

III. 第三病院における顎関節症患者背景

【目的】2002年1月から2003年5月までの間に第三病院歯科を受診した157名の顎関節症患者の患者背景を知る。【結果】50名（31.8%）に基礎疾患が認められ，循環器系24例（38.7%），精神神経系17例（27.4%），消化器系5例（8.1%），呼吸器系5例（8.1%）等であった。【結論】循環器系疾患について精神神経系疾患が多く見られたのが特徴的であった。

IV. 顎関節症患者多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果

【目的】顎関節症患者多次元評価プロトコールを作成するため，質問票の妥当性と信頼性を調査してきた。【方法】質問票には患者属性，疼痛期間，Visual Analog Scaleによる疼痛強度，日常生活障害度（LDF-TMDQ），アイゼンク性格質問票短縮型（SEPQ），マギル疼痛質問票歯科用版（JDMPQ），the Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS），職場環境，歯ぎしり状況，摂食食品困難度，慢性疼痛評価，頭痛評価，生活習慣，スポーツなどの趣味など約600問の質問からなっている。対象は顎関節症患者459名である。【結果】LDF-TMDQの理論構造を探索的および検証的因子分析で確認し，質問項目を13から11に減少した。またJDMPQ理論構造の交差検定を行い，妥当性を示すことが出来た。

V. 歯科治療における緊急時の対応

【目的】東京都港区開業歯科医400名を対象に，開業歯科医の救急蘇生に関する意識調査を行った。【方法】アンケート法を用い，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。【考察及び結論】回答数は137名，34.3%であった。アンケートの結果から，回答者については危機管理に対する意識は高いが，対応能力の不足から，治療中の救急蘇生に対する不安があると思われた。この背景には，歯科医業から逸脱する医療行為を禁止する現行法と医療保険機構に問題があると考えられた。これが一般歯科医の救急蘇生に対する意識および技能の向上を障害している一因と考えられた。

VI. 有病者歯科治療

基礎疾患を持つ患者の歯科治療を「有病者歯科治療」と表現し，基礎疾患を悪化させることなく，かつ十分な対応をもって歯科治療を修了し，口腔機能を改善させることを言う。

高齢者の人口増加とともに，該当する患者は増加する一方で，当科に来院する患者のおよそ80%に達しようとしている。そのため多くの課題を抱えている。

特に，観血的処置を行う時に配慮すべき対象疾患として以下の疾患がある。

- 心機能，循環器系疾患
- 高血圧症
- 肺機能疾患
- 腎機能障害
- 肝臓疾患
- 血液凝固障害と出血性素因
- 糖尿病
- 甲状腺機能障害
- 副腎機能障害，副腎皮質ホルモン服用患者
- 免疫機能障害
- HIV感染とAIDS

高齢者が全人口の20%を超えようとしている今日，歯科医療において新しい歯科医療に取り組む必要がある。

そのため，歯科診療への対応，卒後教育，研修など新たなカリキュラムの対策が考えられる。

「点検・評価」

当教室は臨床と直結したテーマで研究し，臨床に還元している。閉鎖性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)においては，口腔内装置を装着したときの効果とセファロ分析における評価で臨床的には役立っている。また，本年4月の社会保険診療点数の改定で口腔内装置の点数設定が新設されたことは，当科からの働きも関わりがあったものと自負している。

顎関節症患者の痛みに対する不安についての効果を探ることに種々の検査法を用いている。初診時における痛みの持続と再発時の痛み不安と時間の経過と共に続く痛みとでは心身的に心理状態が異なることが考えられる。今後，機能面からの疾患と心理面からの疾患に分けて，検討する必要もある。

歯科医療は一般的に他の疾患に比べて安全なものと考えられているが，歯の治療，特に痛みに対して恐怖に思っている患者は少なくない。いかに安全な歯科治療を目指すかがわれわれにとって最も重要な目的の一つになる。その中で歯科治療時における緊急時の対応と基礎疾患を持った高齢者は多くの時間と能力を払う必要がある。慈恵医大に近在する歯科医院は危機管理に対しての意識は高いが，対応能力不足を訴えているため，日常診療に医療連携室を通じて積極的に指導すべきと考える。

基礎疾患をもった患者への歯科治療は個々の疾患での歯科治療レベルを検討する必要性を自覚する。

研究業績

II. 総説

1) 千葉幸子．いびき．日歯評論2003；63(5)：89-94.
2) 杉崎正志．歴史からみた患者と医者関係（1）．日歯評論2003；63(4)：189-91.
3) 杉崎正志．歴史からみた患者と医者関係（2）．日歯評論2003；63(5)：195-7.
4) 杉崎正志．顎関節の進化と比較解剖I．顎関節の進化．日歯評論2003；63(9)：137-48.
5) 杉崎正志．患者と医者，その古くて新しい関係．日歯評論2003；63(4)：187-8.

III. 学会発表

1) 田中勝幸，高橋冬樹，千葉幸子，杉崎正志，田辺晴康，千葉伸太郎[1]，八木朝子[1]([1]太田総合病院)．睡眠時無呼吸低呼吸症候群に対し，下顎骨前方移動術およびオトガイ前方移動術を行い効果不十分であった1例．第57回日本口腔科学会総会．福岡，5月．[日口腔科会誌2003；52(6)：377]
2) 来間恵里，杉崎正志，木野孔司[1]，吉田奈穂子，児玉純子，羽毛田匡[1]，渋谷寿久[1]，佐藤文明[1]，渋谷智明(九歯大)，石川高行[1]，儀武啓幸[1]，天笠光雄[1]([1]東医歯大)，田辺晴康．クエン酸タンドスピロンは顎関節症患者の疼痛抑制に影響するか？ 第44回日本心身医学会総会．宜野湾，5月．
3) 杉崎正志，木野孔司[1]，伊介昭弘，田辺晴康，渋谷寿久[1]，羽毛田匡[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]，天笠光雄[1]，依田哲也(東大)，渋谷智明(九歯大)，和気裕之[1]([1]東医歯

大)，宮岡　等(北里大)．顎関節症患者の疼痛，生活障害，性格傾向，不安・抑うつ間の相互関係　第1報　日常生活障害の因子抽出．第44回日本心身医学会総会．宜野湾，5月．

4) 石川高行[1)]，木野孔司[1)]，杉崎正志，渋谷寿久[1)]，羽毛田匡[1)]，雨森陽子[1)]，伊介昭弘，児玉純子，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)]，依田哲也(東大)，渋谷智明(九歯大)，和気裕之[1)]([1)]東医歯大)，宮岡等(北里大)．顎関節症患者の疼痛，生活障害，性格傾向，不安・抑うつ間の相互関係　第2報　マギル疼痛質問票による因子抽出．第44回日本心身医学会総会．宜野湾，5月．

5) 児玉純子，杉崎正志，木野孔司[1)]，伊介昭弘，田辺晴康，渋谷寿久[1)]，羽毛田匡[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)]，天笠光雄[1)]，依田哲也(東大)，渋谷智明(九歯大)，和気裕之[1)]([1)]東医歯大)，宮岡　等(北里大)．顎関節症患者の疼痛，生活障害，性格傾向，不安・抑うつ間の相互関係　第3報　性格傾向と不安・抑うつの関係．第44回日本心身医学会総会．宜野湾，5月．

6) 木野孔司[1)]，杉崎正志，石川高行[1)]，渋谷寿久[1)]，羽毛田匡[1)]，雨森陽子[1)]，伊介昭弘，児玉純子，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)]，依田哲也(東大)，渋谷智明(九歯大)，和気裕之[1)]([1)]東医歯大)，宮岡　等(北里大)．顎関節症患者の疼痛，生活障害，性格傾向，不安・抑うつ間の相互関係　第4報　相互関係仮説の検証．第44回日本心身医学会総会．宜野湾，5月．

7) 岡本太一，斎藤敬太，太田修司，庄司和広，杉崎正志，田辺晴康，谷藤泰正．全身麻酔導入後，心室性頻拍が発生し心肺蘇生に難渋した1症例．日本麻酔・薬理学会第25回学術大会．さいたま，6月．

8) 千葉幸子，杉崎正志，田辺晴康，千葉伸太郎(太田総合病院)，高橋康郎(神経研究所)．睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)に対する口腔内装置(PMA)の治療効果予測にセファロ分析は役立つか？　日本睡眠学会第28回定期学術集会．名古屋，6月．

9) 高橋冬樹，伊介昭弘，小泉諭子，権　宅成，杉崎正志．顎関節症患者の臨床統計的観察．第93回成医会第三支部例会．東京，7月．[慈恵医大誌 2004；119(2)：189]

10) 杉崎正志，江里口彰(東京都開業)，木野孔司(東医歯大)，小川　匠[1)]，細田　裕[1)]，須磨真由美[1)]，衣松史恵[1)]([1)]鶴見大)．簡易圧痛検査器の信頼性．第16回日本顎関節学会総会．鹿児島，7月．

11) 羽毛田匡[1)]，木野孔司[1)]，杉崎正志，渋谷寿久[1)]，雨森陽子[1)]，石川高行[1)]，吉田茂治[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(東大)，渋谷智明(九歯大)．多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果　第6報：顎関節症患者のブラキシズムに関与する寄与因子の検討．第16回日本顎関節学会総会．鹿児島，7月．

12) 雨森陽子[1)]，木野孔司[1)]，杉崎正志，羽毛田匡[1)]，渋谷寿久[1)]，石川高行[1)]，吉田茂治[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(東大)，渋谷智明(九歯大)．多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果　第7報：ブラキシズムに関与する寄与因子の男女差について．第16回日本顎関節学会総会．鹿児島，7月．

13) 吉田奈穂子，杉崎正志，木野孔司[1)]，伊介昭弘，田辺晴康，渋谷寿久[1)]，佐藤文明[1)]，小林明子[1)]，儀武啓幸[1)]，石川高行[1)]，青山　繁[1)]，天笠光雄[1)]，羽毛田匡[1)]，雨森陽子[1)]，吉田茂治[1)]，坂本一郎[1)]，小村　健[1)]([1)]東医歯大)，依田哲也(東大)，渋谷智明(九歯大)．多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果　第8報：顎関節症患者の不安・抑うつに影響する因子の確定．第16回日本顎関節学会総会．鹿児島，7月．

14) 木野孔司[1)]，杉崎正志，吉田奈穂子，伊介昭弘，田辺晴康，渋谷寿久[1)]，佐藤文明[1)]，小林明子[1)]，儀武啓幸[1)]，石川高行[1)]，青山　繁[1)]，天笠光雄[1)]，羽毛田匡[1)]，雨森陽子[1)]，吉田茂治[1)]，坂本一郎[1)]，小村　健[1)]([1)]東医歯大)，依田哲也(東大)，渋谷智明(九歯大)．多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果　第9報：顎関節症患者の疼痛に影響する日常生活因子および職場因子について．第16回日本顎関節学会総会．鹿児島，7月．

15) 高橋朋子，太田修司，木口貴夫，谷藤泰正．鼻内前処置時に使用するエピネフリン使用の是非について．日本麻酔科学会東京・関東甲信越支部第43回合同学術集会．東京，9月．

16) 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．第31回日本歯科麻酔学会総会．倉敷，9月．

17) 杉崎正志，吉田奈穂子，小川　匠(鶴見大)，木野孔司(東医歯大)．顎関節症筋痛患者の客観的疼痛評価法の妥当性(中間解析)．第48回日本口腔外科学会総会．富山，10月．[日口外会誌 2003；49(13)：729]

18) 入江　功，岡本太一，鈴木　茂，杉崎正志，田辺晴康．下顎骨関節突起骨折に対する口内法による観血的整復固定術の経験．第8回日本頭部顔面外傷研究会．東京，11月．

19) 玉井和樹，伊介昭弘，林　勝彦，杉崎正志．開口障害を主訴とした線維性骨異形成症の1例．第94回成医会第三支部例会．東京，12月．

20) Sato F[1)], Kino K[1)], Sugisaki M, Haketa T[1)], Amagasa T[1)], Tanabe H, Ishikawa T[1)], Shibuya T[1)], Amemori Y[1)] ([1)]Tokyo Med & Dent Univ)．A study

of teeth contacting habit of TMD patients. International Association for Dental Research. Honolulu, Mar.

IV. 著　書

1) 杉崎正志. 切開と縫合の基本と臨床. 東京：ヒョーロン・パブリッシャーズ, 2003.
2) 杉崎正志. 主症状以外の症状. 日本顎関節学会編. 顎関節症. 京都：永末書店, 2003. p. 29-37.

V. その他

1) 田辺晴康. 有病者の歯科治療で配慮すべきこと〈その 1〉さまざまな疾患と歯科治療の関係. 日歯医師会誌 2003；56(4)：343-6.
2) 田辺晴康. 有病者の歯科治療で配慮すべきこと〈その 2〉有病者に投与されている薬剤と歯科治療. 日歯医師会誌 2003；56(5)：441-3.
3) 朝波惣一郎(慶応大), 田辺晴康, 河合康男(国際メディカルアーティストスクール), 妹尾輝明（元・広島大附属歯科技工士学校). (ディスカッション)わが国の顎顔面補綴の動向と指針－歯科技工士の職掌確立・拡大に向けて. 歯科技工 2003；31(10)：1197-220.

輸　血　部

教　授：星　順隆　造血細胞移植, 輸血免疫学, 輸血管理学
助　手：長谷川　望（小児科より出向）　小児血液学, 小児自己血輸血の適応
助　手：大坪　寛子（血液・腫瘍内科より出向）　血液学, 貧血の解析
講　師：長田　広司（非常勤）　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, 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。術前教育の不足を補いうことも考慮して, 卒後研修では, 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 年度に開始した, 初期研修を慈恵医大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 15 年 7 月 30 日施行された, 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, 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, EPO の使用なしに, どの程度の自己血貯血が可能か, また貯血開始時の Hb 値はどこまで低下できるのかを大坪が引き続き検討し, 第 51 回日本輸血学会総会で報告した。

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。無侵傷的 Hb 測定機器(アストリム）を使用し, 自己血貯血の可否を判定できるか否かの検討を行った。

血小板製剤の長期保存法の検討を長田が行い, 2003 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。輸血の安全を保証する方法の一つとして I&A は期待されているが，全国的な規模で I&A を実施する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。I&A に関しては，第 26 回医学会総会および第 51 回日本輸血学会総会で星が報告した。

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)が設置され累計移植数が 500 例を超過し，さらに適正な移植が実施できるよう体制整備を行っている。

1) 臍帯血幹細胞移植

星は東京臍帯血バンクの医療判定委員として協力体制の構築を継続すると共に，日本赤十字社中央血液センター臍帯血バンクの運営委員として，外部からの適正対応に関与している。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。

IV. 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。例会を開催して骨髄移植の普及に努めている。無菌病棟（26 床）の有効利用をめざし，症例数の増加に努力している。

「点検・評価」

輸血部は病院の中央診療部門に属する。最も大きな仕事が，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た。慈恵医大全体の安全確保のために，関係部署の理解を得る努力が必要であったが，私の努力不足で，十分に理解されていない部分があった。緊急輸血の対応が不十分であり，未然に事故防止ができなかったことを反省している。

また，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移動が行われ，医員の定着がないことが挙げられる。しかし，最も大きな問題は，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，2003 年 3 月末に骨髄バンクのドナー安全委員会委員長を辞退した。しかし，4 月から委員の継続および，資料・検体管理委員会の委員を兼任することとなった。さらに，6 月より日本輸血学会副会長となり，学会の舵取りが加わって，結局時間的余裕は変化なかった。

附属病院においては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。しかし，分院では，輸血が間に合わない，輸血用血液による感染事故など重大な問題も発生しており，輸血専門医としての対応が不十分であることを痛感している。

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努めたこと，わが国の移植医療にドナーの安全面から関与した事は，多少評価に値すると考える。従って，平成 15 年度の総合的な目標達成率は 70% 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説得を続けることが必要と考えている。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) 大坪寛子，浅井　治，長田広司，星　順隆．貯血式自己血採血における未熟網赤血球分画の有用性．自己輸血 2003；16(1)：6-12.

2) 上別府圭子，亀口憲治，深堀浩樹，星　順隆，尾関志保，杉浦仁美，戸邊さえ子．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.

II. 総　　説

1) 星　順隆．安全かつ適正な輸血療法を実施するために．医のあゆみ 2003；205(5)：295-9.

2) 星　順隆．赤血球輸血の手順と問題点．小児内科 2003；35(6)：968-75.

3) 星　順隆．血液・悪性腫瘍の問題点．治療 2003；85(9)：2564-8.

4) 星　順隆．輸血における incident と輸血療法委員会．Mod Physician 2003；23(10)：1525-31.

5) 星　順隆．トピックス　これからの展望　骨髄バンク．Med Technol 2003；31(13)：1591-5.

III. 学会発表

1) 星　順隆．輸血の I&A の現状と課題．第 26 回医学会総会．福岡，4 月．

2) 大坪寛子，浅井　治，星　順隆．造血幹細胞移植における末梢血有核赤血球出現の意義．第 51 回日本輸血学会総会．北九州，5 月．[日輸血会誌 2003；49(2)：335]

3) 星　順隆，浅井隆善，山内史朗，長田広司，倉田義

之，大戸　斉，佐川公矯（久留米大），塩原信太郎（金沢大），池田和真（岡山大），大塚節子（岐阜大），佐々木正照（札幌医科大），押田真知子（大阪大），神白和正（都立大塚病院），安田広康（福島県立医大）．日本輸血学会 I&A（Inspection & Accreditation）小委員会の活動（日本輸血学会 I&A 小委員会）．第 51 回日本輸血学会総会．北九州，5 月．［日輸血会誌 2003；49(2)：307］

4) 星　順隆，大坂顯通（順天堂大），大戸　斉[1]，菊田敦[1]（[1]福島県立医大），小原　明[2]，前川　平（京都大），長田広司，月本一郎[2]（[2]東邦大）．顆粒球輸血の実態調査（顆粒球輸血研究会）．第 51 回日本輸血学会総会．北九州，5 月．［日輸血会誌 2003；49(2)：253］

5) Osada K, Hoshi Y.Glycoprotein Iib/IIIa inhibitors' effect on CD62P expression, platelet aggregates, and microparticles in vitro. AABB Annual Meeting and TXPO 2003. San Diego, Nov.

IV. 著　書

1) 星　順隆．血漿分画製剤におけるインフォームド・コンセント．山本安博編．アルブミン臨床マニュアル適正使用の実際．東京：メディカルレビュー社，2003. p. 39-44.

2) 星　順隆．輸血療法．青木照明編．系統看護学講座別巻 1：臨床外科看護総論．第 8 版．東京：医学書院，2004. p. 107-26.

3) 星　順隆．造血幹細胞における輸血．小寺良尚，加藤俊一編．必携造血細胞移植．東京：医学書院，2004. p. 149-51.

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（2004 年 1.1 より教授任命）

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）　人体病理学と外科病理学

講　師：清川　貴子（病理学講座より出向）　臨床病理学：特に産婦人科病理

講　師：鷹橋　浩幸（病理学講座より出向）　分子病理学および外科病理学：特に泌尿生殖器・婦人科・消化管（2004 年 1.1 より病院病理部出向）

研　究　概　要

相変らず講座よりの出向体制の改善を見ず，本年度も講座と病理部の二重記載の幣を踏襲せざるを得ない状況で在る。研究体制の集約的な機能発揮の点からも少なくとも出向先記録の原則に切り替える事が切に期待される。

ここでは講座分記録との重複を避けるため最初に非出向者の研究を先行させ，他は研究のアウトラインのみを記載するので，関心のある読者は病理学講座の記録分を併読されたい。

【本院】

河上の研究は治療科学的な二題 A と臨床病理的観点課題二題 B，そして構造変容論の観点からの基礎研究 C に集約されている。

A. ① Fabry 病の ceramide 沈着の現象学と酵素置換療法による clearance に関する研究：米国と本邦例の療法前後の腎，皮膚生検の比較により酵素濃度の拡散勾配による clearance 依存性と血流離断に伴う ceramid の消失現象の可能性が示唆され，この結果により厚労省より療法が認可された。② 腹膜の透析疲弊の形態変容の要因分析的研究：患者の年齢，性，透析期間，PET 値と腹膜構造変容のパラメーターの相関解析により vasculopathy と脂肪織退縮の関与を指摘出来た。この方法論により無糖透

析液の導入と従来液との比較が可能となろう。

B. ① 食道癌，胃癌，結腸癌の転移分析：頻度，転移力，血流補正転移力，転移相関を多角的に分析した。② 腎不全と血液透析：内科吉田啓先生の研究の一環の中で，腎不全剖検例を検索して生体組織へのcalcium沈着の実態を調査し，血管壁へのCa沈着の実態と特に糖尿病におけるメンケベルグ型中膜Ca沈着の加速性が浮き彫りにされた。

C. ① 胃癌発生の構造的基盤である胃壁の在り方を探る目的でその加齢変容と腺様組織の構造分節，その間の炎症細胞の在り方を分析した。結果は粘筋比の加齢現象，陰窩/腺葉比の増大をbaseに増殖帯，陰窩上皮へのstress増大と間葉形質細胞の減少が発癌に強く関与している事が示唆された。

唯一の病理部所属者佐々木は軟部腫瘍の悪性度の評価を従来の形態学的観察(分化度，細胞の多形性，分裂像，周囲への増殖態度など）から免疫学的手法による増殖率の測定やp53蛋白の過剰発現の有無，フローサイトメトリーを用いての核DNA量の異常を検討している。

鈴木はA. 組織化学的検討を行ない，腎細胞癌と腎腺腫との比較：腎癌の細胞分析システム（CAS）により，腎細胞癌の核DNAのプロイディーパターンを検討し，またCA19-9が腎癌の特殊型で陽性所見を示すことがあることを報告した。B. 乳癌のハーセプテストの組織実態を検討し，分布と陽性度を勘案した評価方法を開発した。

清川は産婦人科臨床病理の講演活動に多忙であるが，目下はA. 卵巣の上皮性腫瘍におけるWT-1遺伝子産物の発現，B. 子宮頚部腺癌およびその前駆病変における粘液形質の発現の研究に没頭している。A. については93rd Annual meeting of United states and Canadian academy of pathologyで発表した。B. については東北大学と共同研究し結果の一部を投稿し，学会誌に論文が掲載された。

原田はこれまで肺癌臓器転移に関する研究を継承して今年はmode解析に重点を置いた。

【青戸病院病理部】

酒田は慢性肝炎におけるインフラ領域である間質域での炎症・線維化に注目し，これらによる流入・流出血管系への影響について検討した。新犬山分類病期F0からF3に相当する慢性肝炎生検例を対象に，Masson染色及び免疫染色（α-SMA，Factor VIII)標本を用いて，正常肝と比較，検討した。その結果，間質内での線維化に伴う門脈系の細血管化傾向が，肝内血行動態に影響を及ぼす因子の一つであることが示唆された。遠藤は引き続きG-CFS産生肉腫の臨床経過，細胞像，組織所見，電顕所見，免疫組織化学的検索，生化学的分析，破骨細胞様多核巨細胞を伴う悪性腫瘍の臨床病理学的検討を行った。

【第三病院病理部】

福永はA. 4倍体の流産症例(胞状奇胎，水腫性流産）における絨毛でのp57KIP発現について検索した。4倍体の全胞状奇胎ではその発現はなく，水腫状流産では強く発現した。全胞状奇胎でのcytotrophoblastの増生にp57KIPのmisexpressionが関与すると考えられた。

B. 早期胞状奇胎におけるclyclin E, Rbとp 27の発現について検索した。全胞状奇胎の合胞体栄養膜細胞に発現を認め，早期の全胞状奇胎の発生にその関与が考えられた。Rbとp27に関しては非胞状奇胎絨毛とに有意な差異はなかった。C. 胞状奇胎の組織診断について，interobserver and intraobserver variationsについて日米の病理医で行っている。

加藤は泌尿生殖器の病理，特に腎の後腎性腺腫，後腹膜副腎外褐色細胞腫と精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍（粘液嚢胞腺癌）の3つのテーマについて研究した。後腹膜副腎外褐色細胞腫の収集および検討過程で，脾ペリオーシスを合併する症例を経験した。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ーシスを合併する可能性や，また臨床上脾ペリオー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。精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍の上皮成分はミューラー管の遺残から，骨成分は二次性の化生から発生したものが考えられた。

【柏病院病理部】

山口の研究成果はA. 高血圧性腎症による腎障害の病理学的解析を通し悪性腎硬化症ではonion-skin lesionなどの動脈病変と尿細管上皮傷害が腎機能に相関し，それらが腎不全の進展因子と考えられる事，B. ミトコンドリア腎症の組織学的特徴は初期には遠位尿細管上皮の孤立性好酸性腫大を示し，その病変がすべての腎構成細胞に拡がって，動脈硬化や糸球体硬化を起こしネフロン荒廃に至る過程を解明したことである。

「点検・評価」

【本院】

各部員の評価は異口同音に病理診断業務を優先させるため，どうしても研究にかける時間が少ないと言う苦情を訴える反面，その義務の本末を取り違える事なく精励し，その間に生ずる疑問に熱心に取り組んでいるのが印象的である。一方，臨床研究にも賛助的に関与し，勉強になっている。あえて言えば，剖検の顕著な減少により，今後の研究の糧が減弱することに危機を感じている。また数年ぶりに病理部に出向した鷹橋は業務の進歩に驚き，病理解剖における観察力，外科病理診断力を回復させ，さらに能力を高めるために努力する決意を更めて表している。また原田は肺癌学を通して根気強くmegastudyを継続する事の意義を強調している。

【青戸病院病理部】

成書で言うところの門脈系の血管炎については確認できなかったが，各病期の生検例の比較から，経時的変化として間質の線維化に伴う門脈系の細血管化傾向が観察された。今後は，間質内での線維化によりどのような機序で門脈系の細血管化が生じるのかを検討する。

【第三病院病理部】

一施設での検索では症例数，方法論が限られ他施設との共同研究が必要である。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る。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。

このほか他科との共同研究にも参加できた。他科との共同研究やカンファレンス，および学生教育にも積極的に参加し，充実した満足のいく年であった。

【柏病院病理部】

十分な計画の下での研究活動が出来ず，その時々の要請に答えるのが現状である。今後残り少ない年数をもう少し重点的に深めて行く方向を考えたい。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) Kato H, Suzuki M, Aizawa S, Hano H. Metanephric Adenoma of the Kidney with Massive Hemorrhage and Necrosis: Immunohistochemical, Ultrastructural and Flow Cytometric Studies. Int J Surg Pathol 2003; 11: 345-52.

2) Takeda M[1], Hirohashi S[1], Takahama J[1], Ito T[1], Katsutada H[1], Kiyokawa T, Ohishi H[1], Uchida H[1] ([1]Nara Univ). Aypical MT Imaging of Adenomyosis with Endometrial Polyp Mimicking Endometrial Stromal Sarcoma. Journal of Women's Imaging 2004; 6: 34-9.

3) Mikami Y[1], Kiyokawa T, Hata S[2], Fujiwara K[2] ([2]Kawasaki Univ), Moriya T[1], Sasano H[1], Manabe T (Kyoto Univ), Akahira J[1], Ito K[1], Tase T[3], Yaegashi N[1] ([1] Tofoku Univ), Sato I[3], Tateno H[3] ([3]Miyagi Ca Hps), Naganuma H (Sendai Hsp). 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 2003; 17(8): 1-11.

4) Takahashi H, Lu W, Watanabe M (Mie Univ), Katoh T1), Furusato M (Kyorin Univ), Tsukino H1), Nakano H[1] ([1]Miyazaki Med Coll), Sudo A, Suzuki H[2], Akakura K[2] ([2]Chiba Univ), Ikemoto I, Asano K, Ito T. Ser217Leu Polymorphism of the HPC2/ELAC2 gene associated with prostatic cancer risk in Japanese men. Int J Cancer 2003; 107: 224-8.

5) Muto T[1], Takasaki S (Azabu Univ), Takahashi H, Hano H, Kanai Y, Wakui S, Endo H, Furusato M[2] ([1] Kyorin Univ). Initial Changes of Hepatic Glycogen Granules and Glycogen Phosphorylase a AfterExposure to 7,12-dimethylbenz [a] anthracene in Rats. J Toxicol Pathol 2003; 16: 153-60.

6) Asano K, Miki J, Maeda S, Naruoka T, Takahashi H, Oishi Y. Clinical studies on inverted papilloma of the urinary tract: Report of 48 cases and review of the literature. J Urol 2003; 170: 1209-12.

7) Yamanaka M[1], Watanabe M[1], Yamada Y[1], Takagi A[1], Murata T (JA Suzuka Hosp), Takahashi H, Syzuki H[2], Ito H[2] ([2]Chiba Univ), Tsukino H[3], Katoh T ([3]Miyazaki Med Coll), Sugimura Y[1] ([1]Mie Univ). Altered Methylation of Multiple Genes in Carsinogenesis of the Prostate. Int J Cancer 2003; 106: 382-7.

8) Fukunaga M. Benign "Metastasizing" Lipoleiomyoma of the Uterus. Int J Gynecol Pathol 2003; 22(2): 202-4.

9) Fukunaga M. Myoepithelioma of the vulva. APMIS 2003; 111: 416-20.

10) Fukunaga M. Tumor-like cystic endosalpingiosis of the uterus with florid epithelial prolifera-

tion. APMIS 2004; 112: 45-8.
11) Fukunaga M. Neuron-specific enolase-producing leiomyosarcoma of the mesentery. APMIS 2004; 112: 105-8.
12) Suzuki K[1], Honda K[1], Tanabe K[1], Toma H[1], Nihei H[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll), Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. Kidney Int 2003; 63: 2286-94.
13) Abe M[1], Sawada T[1], Horita S[1], Yamaguchi Y, Teraoka S[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll). C4d deposition in peritubular capillary and alloantibody in the allografted kidney suffering severe acute rejection. Clin Transplant 2003; 17(10): 14-9.
14) Shimizu T[1], Tanabe K[1], Tokumoto T[1], Shimura H[1], Ishikawa N[1], Ishida H[1], Toma H[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll), Tokiwa M[2], kawaguchi H[2] ([2]Iwaki Hosp), yamaguchi Y. Histological features of renal allogreft biopsies in ABO minor-mismatched kidney transplantation. Clin Transplant 2003; 17(10): 9-13.
15) Kanetsuna Y, Yamaguchi Y, Toma H[1], Tanabe K[1] ([1]Tokyo Women's Med Coll). Histological evaluation of renal allograft protocol biopsies in the early period and 1 year after transplantation. Clin Transplant 2003; 17(10): 25-9.
16) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Tajahashi T, Kawasaki N, Kawakami M, Mathushita M, Urashima M. Endothelin protein expression as a significant prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 2003; 39: 1409-15.
17) 衛藤義勝, 大橋十也, 宇都宮保典, 藤原優子, 水野愛子 (国立療養所中部病院), 乾　幸治[1], 酒井規夫[1] ([1]大阪大), 北川照男[2], 鈴木義之[2] ([2]国際医療福祉大), 望月正武, 河上牧夫, 細谷龍男, 大和田操(日大), 桜庭　均 (東京臨床医学研究所), 齋藤博久 (国立成育医療センター). 日本人ファブリー病患者における酵素補充療法: 第II相オープン試験の結果. 小児診療 2003; 66(8): 1435-44.
18) 成岡健人, 鷹橋浩幸, 古里征国(杏林大), 浅野晃司, 古田昭, 中野雅貴, 羽野　寛. 免疫組織化学検討に基づく前立腺導管癌の独立性の意義. 診断病理 2003; 20(3): 217-22.
19) 下村達也, 清田　浩, 鷹橋浩幸, 斑目　旬, 木村高弘, 小野寺昭一. 前立腺6ヶ所針生検における前立腺炎NIHカテゴリーIVの病理組織像の解析. 感染症誌 2003; 77(8): 611-7.
20) 戸崎光宏, 鈴木正章, 竹田　宏, 田井久量, 朝倉　潤, 三好　勲, 加藤弘之, 福永真治, 成尾孝一郎, 福田　安. 孤立性肺病変における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—. 日本医放会誌 2004; 64: 13-21.
21) 横山　貴[1], 関川瑠美[1], 林　哲男[1], 堀田　茂[1], 金室俊子[1], 野並裕司[1], 澤田達男[1], 西川俊郎[1], 小林槙雄[1], 山口　裕, 石田英樹[1], 合谷信行[1], 中沢速和, 東間　紘[1] ([1]東女医大). 尿路上皮癌における迅速定性法Bladderチェック NMP22の有用性. 臨病理 2004; 52(3): 199-203.
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, 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. 乳癌の臨 2004; 19(1): 72-5.
23) 木下智樹, 内田　賢, 野木裕子, 塩谷尚志, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山　浩, 吉田和彦, 永田　徹, 山崎洋次, 小峯多雅. 穿刺吸引細胞診から根治術に至る適切な期間に関する検討　時間差によるリンパ節微小転移発現を指標として. 日乳癌検診会誌 2003; 12(3): 266-70.
24) 秋岡祐子(千葉こども病院), 山口　裕. 血栓症. 腎と透析 2003; 55(増刊): 321-4.

II. 総　説

1) Kawakami M. Easier Detection of Amyloid in Systemic Accumulation. Intern Med 2003; 42(6): 453-4.
2) 戸崎光宏, 鈴木正章, 河上牧夫. 血流画像と病理. 病理と臨 2003; 21(12): 1417-22.
3) 河上牧夫, 島　穂高 (東女医大), 鈴木正章, 原田　徹, 清川貴子, 金綱友木子, 佐々木學. 【組織構築・改変と疾患】肝臓の組織構築と改変. 病理と臨 2003; 21(11): 1210-8.
4) 河上牧夫, 吉田　啓, 鈴木正章, 原田　徹, 岩渕　馨, 横山啓太郎, 川口良人. 【血管と骨代謝の接点】心・血管石灰化の病理　透析患者を中心に. 骨と骨代謝 2003; 16(4): 297-308.
5) 清川貴子. 子宮体癌の病理学的問題点と最近の話題. 産と婦 2004; 71(2): 167-71.
6) 清川貴子. 子宮内膜擦過細胞診における内膜増殖症とその鑑別診断. 病理と臨 2003; 21(11): 1302-4.
7) 福永真治. 血管性腫瘍について. 病理と臨 2004; 22: 160-5.
8) 山口　裕. 移植腎の病理　特に再発性, de novo 腎炎について. 泌外 2003; 16(10): 1080-1.
9) 山口　裕. 尿細管間質病変の成因と病像　ウイルス腎症. 腎と透析 2003; 55(3): 472-7.
10) 山口　裕. 移植腎生検の見方. 腎と透析 2003; 55(4): 576-80.

III. 学会発表

1) 原田　徹，小峯多雅，清川貴子，佐々木學，鈴木正章，河上牧夫．脊髄の無形性に近いdysgenesisを伴った多発奇形児の1剖検例．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：400]

2) 中山昌明，河上牧夫，池田雅人，沼田美和子，加藤尚彦，横山啓太郎，山本裕康，重松　隆，川口良人，細谷龍男．CAPD腹膜の組織－機能連関に関する検討．第48回日本透析医学会学術集会・総会．大阪，6月．[日透析医学会誌2003；36(Suppl.1)：785]

3) 加藤弘之，鈴木正章，遠藤泰彦，河上牧夫，羽野　寛．精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍（粘液嚢胞線癌）の1例．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：307]

4) 鈴木正章，加藤弘之，原田　徹，小峯多雅，佐々木學，清川貴子，河上牧夫．HMB45が強陽性で高度の核異型を示した血管筋脂肪腫の1例．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：303]

5) 山口　裕，金綱友木子，大村光浩，河上牧夫．ミトコンドリア腎症の組織学的特徴．第92回日本病理学会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：302]

6) 河上牧夫，小峯多雅，原田　徹，清川貴子，佐々木學，鈴木正章，中山昌明．長期透析に伴う腹膜変化．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：302]

7) 原田　徹，小峯多雅，清川貴子，佐々木學，鈴木正章，河上牧夫．肺癌剖検症例を用いた臓器転移の分布様式の解析．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：280]

8) 小峯多雅，原田　徹，清川貴子，佐々木學，鈴木正章，河上牧夫．重症筋無力症における摘出胸腺の検討．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：249]

9) 清川貴子，森谷鈴子(済生会滋賀病院)，泉　美貴(東京医大)，鈴木雅子（埼玉医大），河上牧夫．Atypical polypoid adenomyoma of low malignant potential (APA-LMP)．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：202]

10) 鈴木正章．腎結石，水腎症に合併した多発性小型腎腫瘤とその鑑別診断．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：188]

11) 鈴木正章，河上牧夫，佐藤　俊，河西美知子，新崎勤子，三浦幸子，西山博高．病院病理部におけるリスクマネージメントに関して．第120回成医会総会．東京，10月．[慈恵医大誌2003；118(6)：433-4]

12) Fukunaga M. Expression of monoclonal antibody D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissue and vascular tumors. 93rd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Mar. [Mod Pathol 2004；17 (Suppl)：14A]

13) Fukunaga M. Precancerous potential of ovarian atypical endometriosis. 93rd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Mar. [Mod Pathol 2004；17 (Suppl)：196A]

14) Fukunaga M. p21 WAF1/CIP1, p27KIP1, cyclin E, and Rb expression in early hydatidiform mole. 93rd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Mar. [Mod Pathol 2004；17(Suppl)：197A]

15) Fukunaga M. Gastric carcinoma resembling pancreatic mixed acinar-endocrine carcinoma. 第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：378]

16) 酒田昭彦，遠藤泰彦．慢性肝炎における間質内での炎症・線維化と血管系変化．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：337]

17) 遠藤泰彦，酒田昭彦．骨外性骨肉腫（子宮原発骨肉腫）に関する臨床病理学的検討．第92回日本病理学会総会．福岡，4月．[日病理会誌2003；92(1)：313]

18) Kiyokawa T, Kanetsuna Y, Harada T, Sasaki M , Suzuk Mi, Kawakami M. WT-1 Expression in Ovarian Epithelial Tumors and Endometrial Serous Carcinoma. 93rd Annual meeting of United states and Canadian academy of pathology. Vancouver, Feb.

19) 山口　裕．慢性移植腎機能症が樹の病理所見(2)非免疫学的因子の病理学的解析．第46回日本腎臓学会学術総会．東京，5月．[日腎会誌2003；45(3)：PD-5]

20) Kanetsuna Y, Yamaguchi Y, Abe M[1)], Horita S[1)], Tanabe K[1)] Fuchinobe S[1)], Toma H[1)] ([1)]Tokyou Women Med Coll). acute zntibody-mediated humoral rejection ABO-compatible and Abo-incompatible renal transplantations：correlation between the histlogy, C4D deposits in peritubular capillaries and anti-hla and anti-ABO antibodies. Abstracts for the Seventh Banff Conference On Allograft Pathology. Aberdeen, June.

21) 山口　裕．(パネルディスカッション)移植腎慢性機能障害の病態と対策．第46回日本腎臓学会学術総会．東京，5月．[日腎会誌2003；45(3)]

V. その他

1) Ishikawa T, Suzuki M, Tsurusaki T, Tanaka T, Mutoh M, Yoshida S, Shibata T, Kawakami M, Mochizuki S. Unsuccessful reperfursion due to no-reflow phenomenon in acute inferior myocardial

infarction : A case report wuth postmortem examination. Jikeikai Med J 2003 ; 50(4) : 189-94.
2) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of soft tissue ; case report with ultrastructural study. APMIS 2004 ; 112 : 98-104.
3) 本間隆志，福永真治，小林久仁子，塩森由季子，加藤弘之．乳腺 Radial scar の一例．日臨細胞会誌 2003 ; 42(3) : 231-4.
4) 酒田昭彦，遠藤泰彦，高原 忍，岩瀬さつき，竹内常道，並木 珠．骨髄増殖性疾患(真性多血症)の経過中に後天性表皮水疱症・胃癌・膀胱癌を併発した1剖検例．慈恵医大誌 2003 ; 118(5) : 385-95.
5) 山根建樹，小井戸薫雄，中村 眞，齋藤 敦，佐藤泰弘，新谷 稔，鬼沢信明，大村光浩，小林正之，戸田剛太郎．腸壁の著名な石灰化を認めた大腸アミロイドーシスの1例．日消病会誌 2004 ; 101(3) : 274-80.
6) 齋藤祐二，尾高 真，佐藤修二，秋葉直志，山崎洋次，小野寺玲利，原田 徹，河上牧夫．皮膚筋炎を合併した肺扁平上皮癌の1例．第137回日本肺癌学会関東支部会．東京，7月．[肺癌 2003 ; 43(4) : 368]

救　急　部

教　授：小川　武希　　救急医学
助教授：小山　　勉　　救急医学

研　究　概　要

I. 研究

頭部外傷に関しては頭部外傷データバンク検討委員会事務局（日本神経外傷学会，日本交通科学協議会）として，重症頭部外傷に関する全国的な臨床疫学調査を継続している。本年度は最終報告として1,002例の検討を行った。臨床症例に基づく，臨床研究発表が中心である。現在，急性冠症候群に関する超急性期の生化学的診断に関する臨床研究。本院は全国的にも急性アルコール患者の救急搬送数が多いため，救急搬送システムを考慮した疫学的研究。また，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できる運営形態を模索している。広域災害，スポーツ大会などのマスイベント，交通科学における災害対応への研究。

II. 教育

学生教育：① 講義。救急部はユニット「救急医学」を担い，ほか創傷学，外科学入門，神経，中毒のユニットの一部を担っている。② 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，後半を本院で行なっている。6年生は1ヶ月間の選択科目である。初期研修教育：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る。初期研修の必修科目に位置する「救急医学」は，平成15年度も救急部専属医の指導の元，全診療科の全面的な支持の元に専属医と研修医のマンツーマン方式で行なわれている。

学内救急蘇生教育；院内救急体制の充実の目的で，救急部が主体となり，スタットコール（学内救急）体制を構築した。慈恵4病院有志で2次救命処置コース（慈恵 ACLS コース）を平成15年7月に開始した。平成16年2月第1回慈恵 ACLS コースを開催した。教職員の実践的な臨床教育を行っている。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) 松原 修，小川武希．小児の頭部外傷．小児外科 2003 ; 35(8) : 906-10.
2) 松原 修，平沼浩一，片山 晃，武田 聡，小川武希．当院における眼窩底吹き抜け骨折の臨床的特徴と

治療内容. Neurosurg Emerg 2003; 8(1): 44-7.
3) 小川武希. 救急医療の新しい流れ－AHA ガイドライン 2000 を中心に. 耳鼻展望 2003; 46: 64-75.
4) 小川武希. 基本的なバイタルサイン（生命徴候）の診かた ①. 全老連 2003; 5 月号: 7.
5) 小川武希. 基本的なバイタルサイン（生命徴候）の診かた ②. 全老連 2003; 6 月号: 7.
6) 小川武希. 基本的なバイタルサイン（生命徴候）の診かた ③. 全老連 2003; 7 月号: 7.
7) 小川武希. 119 番通報と心臓マッサージ. 全老連 2003; 8 月号: 7.
8) 小川武希. 喉に物が詰まった時. 全老連 2003; 9 月号: 7.
9) 小川武希. 喉に物が詰まった時 ②. 全老連 2003; 10 月号: 7.
10) 小川武希. 嘔吐. 全老連 2003; 11 月号: 7.
11) 小川武希. 止血法. 全老連 2003; 12 月号: 7.
12) 小川武希. AED 自動体外式除細動器. 全老連 2004; 1 月号: 7.
13) 小川武希. 脳卒中と頭痛. 全老連 2004; 3 月号: 7.
14) 萩原栄一郎, 小川武希, 武田 聡, 平沼浩一. 真菌性胃潰瘍穿孔例の検討. 日救急医会関東誌 2003; 24: 170-1.
15) 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: 73-9.

III. 学会発表

1) 松原 修, 平沼浩一, 片山 晃, 武田 聡, 萩原栄一郎, 小川武希. 当院における眼窩底吹き抜け骨折の臨床的特徴と治療内容. 第 6 回日本臨床救急医学会総会. 横浜, 4 月.
2) 武田 聡, 柏木秀彦, 梶原秀俊, 片山 晃, 小川武希. 心臓由来脂肪酸結合蛋白の胸痛症例に対する早期トリアージにおける有効性. 第 6 回日本臨床救急医学会総会. 横浜, 4 月.
3) 小川武希. (座長) 中枢神経 2. 第 6 回日本臨床救急医学会総会. 横浜, 4 月.
4) 萩原栄一郎, 小川武希, 平沼浩一, 高尾洋之, 片山晃, 武田 聡. 消化性潰瘍穿孔性腹膜炎における腹水中細菌の検討. 第 6 回日本臨床救急医学会総会. 横浜, 4 月.
5) 小川武希. わが国における頭部外傷データバンクの試み. 第 23 回日本脳神経外科コングレス総会. 大阪, 5 月.
6) 小川武希. 頭部外傷における臨床研究の現状. 第 6 回信州神経救急フォーラム. 松本, 5 月.
7) 小川武希. 脳血管外科手術の現状. 渋谷 JK 会. 東京, 5 月.
8) 小川武希. 当院救急部における外科系教育の役割. 第 28 回日本外科系連合会学術集会. 東京, 6 月.
9) 小川武希, 小野純一, 川又達朗, 坂本哲也, 徳富孝志, 中村紀夫, 重森 稔, 山浦 晶. 頭部外傷データバンクに登録された交通事故症例の分析－総括－. 第 39 回日本交通科学協議会総会学術講演. 東京, 6 月.
10) 奥野憲司, 高尾洋之, 谷 諭, 小川武希, 阿部俊昭. ボクシングにおける重症頭部外傷患者に対する脳温管理の有用性－試合後の鼓膜温測定より検討して－. 第 9 回日本脳代謝モニタリング研究会. 東京, 7 月.
11) 小川武希. 学校における適切な応急処置の仕方. 港区中学校保健室講演会. 東京, 8 月.
12) 小川武希. 診療報酬包括制度導入後の本院救急医療の現状. 第 18 回日本救命医療学会. 札幌, 9 月.
13) 萩原栄一郎, 平沼浩一, 奥野憲司, 片山 晃, 小川武希. 当院救急部における外科系教育の役割. 第 28 回日本救急医学会総会. 東京, 11 月.
14) 小川武希. (座長) 頭部外傷. 第 28 回日本救急医学会総会. 東京, 11 月.
15) 小川武希. 教育講演脳神経外科救急における陥りやすいピットフォールとその克服; 頭部外傷. 第 9 回日本脳神経外科救急学会. 広島, 1 月.
16) Okuno K, Kinoshita K, Ogawa T, Hayashi N. Gut movement if patients treated with brain hypothermia.International Symposium 2004. Tokyo, Feb.
17) 小川武希, 有賀 徹. (座長) (シンポジウム I) 重症頭部外傷管理スタンダードと新しい試み. 第 27 回日本神経外傷学会. 東京, 3 月.
18) 小川武希. 頭部外傷データバンク報告; 1997-2001. 第 27 回日本神経外傷学会. 東京, 3 月.
19) 小野純一, 小川武希, 徳富孝志, 川又達朗, 山浦晶, 重森 稔, 中村紀夫. 頭部外傷データバンクにおける重症頭部外傷の検討－交通事故の受傷原因と頭蓋・頭蓋内損傷の関係－. 第 27 回日本神経外傷学会. 東京, 3 月.
20) 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. 富士宮市医師会. 富士宮, 3 月.
21) 萩原栄一郎, 武田 聡, 片山 晃, 小川武希. 食事中に発症した特発性縦隔気腫の 1 例. 第 54 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 3 月.
22) 平沼浩一, 萩原栄一郎, 安澤龍宏, 奥野憲司, 片山晃, 武田 聡, 小川武希. 輸入感染症の pitfall－複合感染の可能性－. 第 54 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 3 月.
23) 萩原栄一郎, 平沼浩一, 安澤龍宏, 奥野憲司, 片山晃, 武田 聡, 小川武希. pitfall に陥った Baltonella henselae 感染症 (猫ひっかき病) の 1 例. 第 54 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 3 月.

IV. 著　書

1) 小川武希. 硬膜下血腫. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史麿総編集. 医学書院医学大辞典. 東京: 医学書院, 2003. p. 837-8.

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長　衞藤義勝

遺伝子治療研究部

教　授：衞藤　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. 遺伝性疾患の遺伝子・細胞治療法の開発

昨年度，我々は遺伝子を導入した神経幹細胞，間葉系幹細胞の移植がムコ多糖症 VII 型の神経病理を改善させることを報告した。今年度は ES 細胞を用いた移植療法がムコ多糖症 VII 型の神経症状を改善させるか否かの検討を開始した。現時点ではある程度神経系細胞に分化させた ES 細胞をマウスの脳に移植し，その移動パターンを検討している。2 つ目のプロジェクトとして出生前遺伝子治療法の開発を行っている。昨年度はアデノウイルスベクターを用いての検討を行ったが，今年度は主にレトロウイルスベクターを用いて検討した。結果として神経細胞，アストログリア細胞，そしてアデノウイルスベクターでは遺伝子発現が確認できなかったオリゴデンドロサイトにも遺伝子発現が確認されて，発現期間もアデノウイルスベクターにくらべ長かった。現在，Krabbe 病のモデルマウスへの治療実験を行っている。

II. 有糸分列における姉妹セントロメアの早期分離抑制蛋白「守護神」

有糸分裂の際，複製された DNA ペアは分裂後期に姉妹染色分体の分配が開始されるまでコヒーシンと呼ばれる蛋白複合体によって接着している。この機構は染色体分配が正しく行われるために必須の機能である。脊椎動物では，有糸分裂の進行にともない 2 つの段階を経てコヒーシンが取り除かれる。第 1 段階は染色体腕部コヒーシンが Plk・auroraB によるリン酸化を受けて解離する段階で分裂前期・前中期におこる（この段階の染色体の形態は，いわゆる染色体分析における X 型，Y 型となる）。第 2 段階では分裂中期－後期移行期にセントロメアのコヒーシンがセパレースという蛋白分解酵素により分解除去される。

本年度，私は，第 1 段階にセントロメアのコヒーシンが解離するのを防いでいる新規たんぱく質・遺伝子を同定し human Shugoshin-like 1 と命名した。

III. 糖尿病における再生医学的研究

細胞工学的に作成したインスリン産生細胞における分泌調節につき検討した。HSP70 の遺伝子プロモータを連結し，furin でプロセッシングを受けるよう改変したインスリン cDNA (INS/fur) を組み込んだ C2C12 細胞では，42°C の熱刺激により 24 時間のインスリン分泌量が増加し，概日的分泌調節の可能性を示唆した。一方，G-coupled receptor である GLP-1 受容体遺伝子と INS/fur cDNA を導入した AtT20 細胞では，GLP-1 による刺激で 2 時間以内にインスリン分泌を亢進させ，開口放出レベルでの調節可能性を示唆した。tissue engineering の手法による細胞治療に関する欧文誌の総説論文を発表することができた．原著論文もさらに投稿中である。

IV. 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) 耐性関連遺伝子のスクリーニング

卵巣癌の治療上薬剤耐性の克服は重要な課題であり，オーダーメイド医療の基礎的検討の一環として 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。親株 2008 および TXL 耐性株 2 株と TXL を用いた化学療法高感受性群，不応群手術検体それぞれ 5 例ずつを用い 32,000 遺伝子を cDNA マイクロアレイ解析でスクリーニングを行った。TXL 感受性群・耐性群間で有意差 5% で発現差が認められた遺伝子は 67 種類に絞られた。

V. 腎の再生医療法の開発

これまで骨髄幹細胞を用いた遺伝子導入法の開発過程において得た骨髄細胞の知識を用いて現在腎臓再生に取り組んでいる。これまで得られた結果では，ヒト間葉系幹細胞を中腎管から尿管芽が発芽する部位に注入することにより，その後の発生のプロセスと同じ刺激を与えることでラット腎臓一部を外来のヒト間葉系幹細胞由来のネフロンに置き換えることが可能であることが示された。このシステムは先天性遺伝子欠損による腎不全マウス（Fabryマウス）の腎臓原器の一部をワイルドタイプに置き換え，蓄積した脂質を洗い出すことが示された。

VI. 肺癌に対する遺伝子治療法の開発

我が国における成人の死因の第1位は癌であり，中でも肺癌はその第1位を占める．我々は難治とされる肺癌に対する遺伝子治療の可能性について基礎的検討をおこなっている．研究課題は以下の通り．(1) 肺癌細胞に対するヒト・カルボニル還元酵素遺伝子導入による塩酸アムルビシンの抗腫瘍効果の検討 (2) 肺癌細胞株における増殖速度とTBP，PCNAとKi-67のmRNA発現量の相関の検討．各々につき興味深い結果が得られつつある．

「点検・評価」

2003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) Kimura T, Ohashi T, Kikuchi T, Kiyota H, Eto Y, Oishi Y. Antitumor immunity against bladder cancer induced by ex vivo expression of CD40 ligand gene using retrovirus vector. Cancer Gene Ther 2003; 10(11): 833-9.

2) Meng XL, Shen JS, Ohashi T, Maeda H, Kim SU, Eto Y. Brain transplantation of genetically engineered human neural stem cells globally corrects brain lesions in the mucopolysaccharidosis type VII mouse. J Neurosci Res 2003; 74(2): 266-77.

3) Kobayashi H, Fujisawa K, Saito Y, Kamijo M, Oshima S, Kubo M, Eto Y, Monma C, Kitamura M. A botulism case of a 12-year-old girl caused by intestinal colonization of Clostridium botulinum type Ab. Jpn J Infect Dis 2003; 56(2): 73-4.

4) Hakuba N, Watabe K, Hyodo J, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M, Yang L, Tanaka J, Hata R, Gyo K. Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. Gene Ther 2003; 10(5): 426-33.

5) Yanaihara N, Okamoto A, Matsufuji S. A commonly deleted region in ovarian cancer on chromosome 19p13. 3, not including the OAZ1 gene. Int J Oncol 2003; 23: 567-75.

6) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Okamoto A, Suzuki T, Shen JS, Tanaka T, Kawamura T, Hosoya T. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. Kidney Int 2003; 64: 102-9.

7) Arita J, Tomikawa M, Matsushima H, Eto Y, Morikawa T. Rhythmic fast activity on EEG in a patient with Mollaret's meningitis. 脳と発達 2003; 35(3): 239-42.

8) 衛藤義勝．ファブリー病患者に対するα-ガラクトシダーゼA補充療法の多施設臨床試験成績．小児臨 2003; 56(1): 133-43.

II. 総 説

1) Sasaki T, Fujimoto K, Sakai K, Nemoto M, Nakai N, Tajima N. Gene and Cell-Based Therapy for Diabetes Mellitus: Endocrine Gene Therapeutics. Endocr Pathol 2003; 14(2): 141-4.

2) 衛藤義勝．Fabry病小児疾患診療の為の病態生理．小児内科 2003; 35: 461-7.

3) 衛藤義勝．Fabry病 小児の疼痛のコントロール．小児内科 2003; 35(8): 1380-3.

4) 衛藤義勝．酵素補充療法の最近の進歩．小児科 2003; 44(9): 1342-52.

5) 大橋十也．ロイコジストロフィー．小児内科 2003; 35: 451-4.

6) 矢内原臨，岡本愛光，高倉 聡，斉藤美里，石渡 厳，茂木 真，篠崎英雄，高野浩邦，山田恭輔，落合和徳，田中忠夫．卵巣がんの遺伝子解析への道 その期待と問題点について．産婦の世界 2003; 55(Suppl): 120-4.

7) 高野浩邦，木村英三，三沢昭彦，岡本愛光，落合和徳，田中忠夫，田部 宏，西井 寛，落合和彦，柳田 聡，和知敏樹，安田 允．卵巣癌の組織型による抗癌剤の選択と投与方法の工夫 卵巣粘液性腺癌の臨床的検討 Retrospective Study 日婦腫瘍会誌 2003; 21: 10-5.

8) 横尾 隆, 細谷龍男. 造血幹細胞による慢性腎炎の遺伝子治療. 泌外 2003; 16(10): 1092-4.
9) 横尾 隆. 骨髄幹細胞を用いた糸球体腎炎治療法の開発. Bio Clin 2004; 19(8): 84-8.
10) 佐々木敬. インスリン分泌細胞の移植 "Cell therapy for insulin secretion". 最新医 2003; 52(12): 3275-6.

III. 学会発表

1) Eto Y. Cell therapy and gene therapy for Genetic Disease. The 11th Congress of Asian Society of Pediatrics. Thailand, Nov.
2) Eto Y. Cell therapy and gene therapy for Genetic Disease. 第36回中国小児化学会. 武漢, 9月.
3) Eto Y. Cell therapy and gene therapy in lysosomal storage disease. 9th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, Sept.
4) 衛藤義勝. Fabry 病の酵素補充療法. 第46回日本腎臓病学会. 東京, 5月.
5) 衛藤義勝. 先天代謝異常症の最近の進歩. 第26回日本医学総会. 福岡, 4月.
6) Ohashi T. Clinical outcome of ERT in Asian patients. 4th European Round Table on Fabry Disease. Munich, Sept.
7) 大橋十也. ライソゾーム病の酵素補充療法. 第31回遺伝相談 (医師) カウンセラー研修会. 東京, 8月.
8) 大橋十也. 遺伝子治療: 研究の展望. 第7回日本ムコ多糖症研究会. 大阪, 8月.
9) 佐々木敬. (シンポジウム)1型糖尿病におけるインスリン療法. 第46回日本糖尿病学会学術集会. 富山, 5月.
10) 根本昌実, 佐々木敬, 中井 望, 藤本 啓, 酒井亨子, 山前浩一郎, 田嶼尚子, 衛藤義勝. 骨髄細胞を用いたラット膵内分泌細胞の *in vivo* 再生. 第46回日本糖尿病学会学術集会. 富山, 5月.
11) 岡本愛光, 遠藤尚江, 山田恭輔, 田中忠夫. (ワークショップ) IUGR (Intrauterine growth restriction) の発生機序の検討. 第11回日本胎盤学会学術集会. 東京, 11月.
12) 斉藤美里, 岡本愛光, 磯西成治, 山田恭輔, 高倉 聡, 矢内原臨, 落合和徳, 田中忠夫. cDNA マイクロアレイ解析によるタキソール (TXL) 耐性関連遺伝子のスクリーニング. 第54回日本産科婦人科学会総会. 福岡, 4月.
13) 内田和弘, Moss J, 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 田井久量. ADP-ribosylarginine hydrolase 過剰発現 Hela 細胞の characterization. 第59回慈大呼吸器疾患研究会. 東京, 7月.
14) 田嶼朝子, 伊東 建, 井田博幸, 衛藤義勝. 日本人3型ゴーシェ病における遺伝子型および臨床型に関する研究. 第46回日本先天代謝異常学. 松江, 11月.
15) 沈 勁松, 孟 興麗, 大橋十也, 衛藤義勝. ウイルスベクターを用いた中枢神経系の出生前遺伝子治療の試み. 第46回日本先天代謝異常学会. 松江, 11月.
16) 櫻井 謙, 飯塚佐代子, 沈 勁松, 孟 興麗, 森 泰昌, 梅沢明弘, 大橋十也, 衛藤義勝. MPS VII マウスの中枢神経系病変に対する骨髄間葉系細胞の脳室内移植による治療効果の検討. 第46回日本先天代謝異常学会. 松江, 11月.
17) 孟 興麗, 沈 勁松, 大橋十也, 金 承業, 衛藤義勝. 人由来神経幹細胞を用いたムコ多糖症Ⅶ型モデルマウスの細胞治療. 第46回日本先天代謝異常学会. 松江, 11月.
18) Tajima A, Ito T, Ida H, Eto Y. Clinical and Moleculara Analysis of 105 Japanese Patients with Gaucher Desease. 9th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, Sept.
19) Sakurai K, Iizuka S, Shen J, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Correction of the CNS pathology and function of MPSVII nice by intraventricular transplantation of genetically modified marrow stromal cells. 9th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, Sept.
20) 藤本 啓, 斎藤隆俊, 村川祐一, 横田太持, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典, 田嶼朝子. 成人発症の下垂体複合ホルモン分泌不全を伴った1型糖尿病の一症例. 第40回日本糖尿病関東甲信越地方会. 横浜, 1月.

IV. 著 書

1) 衛藤義勝. Niemann-Pick 病. 大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎編. 今日の小児治療指針. 第13版. 東京: 医学書院, 2003. p. 161-2.
2) 衛藤義勝. 小児のエイズ. 日野原重明, 阿部正和監修. 今日の治療指針. 東京: 医学書院, 2003. p. 924-6.
3) 衛藤義勝. 先天性脂質代謝異常症. 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦総編集. 内科学. 第8版. 東京: 朝倉書店, 2003. p. 1776-9.

悪性腫瘍治療研究部

教　授：	衛藤　義勝（兼任）	遺伝子治療
助教授：	銭谷　幹男（兼任）	肝臓病学・肝疾患の細胞生物学
助教授：	山田　順子	血液学・分子腫瘍学
講　師：	本間　定	腫瘍免疫学・肝臓病学
講　師：	菊池　哲郎	脳腫瘍の治療・分子生物学

研　究　概　要

I. 消化器癌に対する抗腫瘍免疫の基礎的研究

1)　樹状細胞ワクチン

APC1309 マウスは APC 遺伝子異常を有し，家族性大腸腺腫症のモデルマウスとなっている。樹状細胞（以下 DC）と腫瘍細胞を融合させた DC ワクチンを投与すると同マウスの腫瘍発生は有意に抑制されるが，その抗腫瘍免疫の機序は Th2 condition（抗体産生）が中心となっており，ELISPOT assay による検討でも IL-4, IL-5 という Th2 サイトカインの反応が主体であった。一方，IFN-γ を中心とした Th1 サイトカインの反応は低かった。他方，BALB/c マウスの BNL 肝癌は DC ワクチンにより誘導される $CD4^+$CTL で障害されるが，BNL 細胞自身は MHC class II 分子を発現していない。この障害機序として，DC ワクチンと併用投与された IL-12 により活性化した腫瘍内のマクロファージが，MHC class II 依存性に $CD4^+$CTL に抗原提示している可能性が示された。

2)　インターロイキン 12（IL-12）の抗腫瘍効果

C3H/HeN マウス由来の MIH-2 肝癌を移植した同系マウスに IL-12 を投与すると，強い抗腫瘍効果が得られる。この効果はマウス体内より $CD8^+$T 細胞を除去すると著しく減弱した。MIH-2 腫瘍組織内には IL-12 投与前より $CD8^+$T 細胞が浸潤しており，IL-12 投与により強い IFN-γ 産生を認めた。MIH-2 は IFN-γ に対する感受性が高く，腫瘍内浸潤 $CD8^+$T 細胞が産生する IFN-γ が直接 MIH-2 肝癌細胞を障害している可能性が示された。

II. 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

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）を開始していたが，本年度 11 月で終了した。研究対象症例 35 例，うち適格例 32 例（悪性脳腫瘍 16 例・乳がん 2 例・胃癌/大腸癌 5 例，卵巣癌 5 例，皮膚がん 4 例）。1 例で Grade3 の腎障害が出現し rhIL-12 投与を中止した。また，Grade3 の白血球減少/リンパ球減少がみられたが，rhIL-12 の影響と判断し続行した。試験終了時の効果として，脳腫瘍 4 症例（33%）で部分寛解が得られ，皮膚がん以外の腫瘍で半数例に不変が得られた。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。現在は脳腫瘍症例に限り，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。

III. 抗腫瘍薬・放射線照射による細胞障害と細胞周期との関連

インターフェロン α（IFN-α）感受性バーキットリンパ腫細胞 Daudi は IFN-α 投与により細胞周期 G1 期に集中する。IFN-α と放射線照射の併用で細胞障害を増強する可能性について検討した。単独処理で細胞死を誘導しない用量でも IFN-α 前処理後に照射すると細胞生存率は著しく低下し，caspase3 活性が検出できる。逆に，照射を優先させると IFN-α の効果はまったく見られない。IFN-α が放射線増感薬として作用する機序を解明するために遺伝子発現を検討したところ，DNA single strand break, double strand break 修復に関与する遺伝子の約半数が IFN-α により減弱していた。ところが，巨大 DNA 分子を pulse-field agarose gel electrophoresis で検討してみても，大半の DNA 切断は IFN-α の投与に関係なく修復されていた。他方，アポトーシスの促進・抑制にかかわる分子を検討したところ，照射により誘導される p21Cip1/WAF1 の発現が IFN-α 前投与により抑制され，照射によって起こるりん酸化が阻害されていることが判明した。以前のエトポシドによる殺細胞効果でも p21Cip1/WAF1 の変動が著明であり，この分子が細胞の生死に果たす役割が注目される。

「点検・評価」

研究：当部門では抗腫瘍免疫と，抗腫瘍薬による細胞傷害の機序という 2 つのテーマについて検討し

ている。前者については，複数の基礎研究課題を論文としてまとめることができた。さらに基礎研究を追いかける形で臨床研究を実施してきたが，この臨床研究試験を大きな問題なく完遂できたことは意義深い。試験開始前から多くの臨床医・薬剤部スタッフ・研究者・試験薬提供者が討議を重ね慎重に準備したが，それでも安全に実施できたことは幸いであった。末期悪性腫瘍に苦しむ患者を対象としており，担当医は実施中神経をとがらせていた。少数例であったが，複数の診療科に亘る研究試験ができたことは研究所の成果と自負している。結果として，治療方法の安全性に大きな問題はなく，効果は脳腫瘍症例で明らかだった。この結果は，頭蓋内腫瘍が全身の免疫組織に未遭遇であるという特徴に起因していると捉えている。残念ながら，他の固形腫瘍での臨床効果は充分ではない。動物実験で観察された画期的効果との相違は，腫瘍量の問題や免疫反応を凌駕した腫瘍進行度などの要素から生じたと考察している。樹状細胞を用いた腫瘍免疫療法は細胞療法の主流の一つとして国内外から注目されており，現在試験結果を論文にまとめている。試験終了後も患者側から治療を求めてくる事実からも，さらなる治療法の開発が必要であることを感じる。今後も臨床応用に繋がる研究を意識していく。化学療法や放射線照射による治療効果を増強するための研究も持続している。このような基礎研究成果と臨床を繋ぐことは研究所の使命であり，この点で満足できる年であった。

研究費はバイオベンチャー研究開発拠点整備事業消耗品費柱IIに依った。研究者個人が研究費を獲得していくことは当面の大きな課題である。

教育：大学院生の研究指導が中心であるが，学部学生を対象として研究室配属・選択実習を担当し医学研究を実体験する場を提供した。教員は症候学演習のチューターを勤め，臨床系でも任に当たっている。大学1号館に移転後，特に人の交流（学生・医師を含めて）を心がけている。研究所のスタッフは臨床を兼務しているものも多い。この特徴をポジティブに活かして今後も医学研究活動を活性化したい。

研究業績

I. 原著論文

1) Takeda A, Homma S, Okamoto T, Kufe D, Ohno T. Immature dendritic cell/tumor cell fusions induce potent antitumor immunity. Eur J Clin Invest 2003; 33: 897-904.

2) Takagi Y, Kikuchi T, Niimura M, Ohno T. Effects of glucocorticoids on antitumor effects of immunizations with fusions of dendritic and tumor cells. Anticancer Res 2003; 23: 2553-8.

3) Homma S, Matai K, Irie M, Ohno T, Kufe D, Toda G. Immunotherapy using fusions of autologous dendritic cells and tumor cells showed effective clinical response in a patient with advanced gastric carcinoma. J Gastroenterol 2003; 38: 989-94.

4) Kitamura T[1], Itoh M, Noda T (Cancer Inst.), Matsuura M (Mitsubishi Pharma Corp), Wakabayashi K[1] ([1]Natl Cancer Center Res Inst). Combined effects of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in Adenomatous Polyposis Coli gene knockout mice. Int J Cancer 2003; 109: 576-80.

5) Iwase S, Akiyama N, Sekikawa T, Saito S, Arakawa Y, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Both NUP98/TOP1 and TOP1/NUP98 transcripts are detected in a de novo AML with t (11; 20) (p15; q11). Genes Chromosome Cancer 2003; 38: 102-5.

6) Kimura T, Ohashi T, Kikuchi T, Kiyota H, Eto Y, Ohishi Y. Anti-tumor immunity against bladder cancer induced by ex vivo expression of CD40 ligand gene using retrovirus vector. Cancer Gene Ther 2003; 10: 833-9.

7) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Furukawa Y (Jichi Med Sch), Kano Y (Tochigi Canc 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.

8) Nogi H, Takeyama H, Uchida K, Agata T, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Detection of MUC1 and Keratin 19 mRNAs in the bone marrow by quantitative RT-PCR predicts the risk of distant metastasis in breast cancer patients. Breast Cancer 2003; 10: 74-81.

9) 鈴木英明，荒川泰弘，山田順子．軽度末梢血液検査異常．成人病と生活習慣病 2004; 34: 450-4.

II. 総　説

1) 本間　定，込田英夫，玉城成雄，飯沼敏朗，武田有啓，戸田剛太郎．樹状細胞ワクチンによる肝発癌の抑制とその免疫学的機序．消化器科 2003; 36: 611-5.

2) 本間　定．腫瘍細胞・樹状細胞融合法による抗腫瘍免疫の誘導．医のあゆみ 2003; 別冊　細胞免疫療法の

現状：31-5.

3) 伊藤正紀．Wnt シグナル，APC, β-カテニンと癌．G.I.Res 2003；11：261-9.

III. 学会発表

1) 本間　定，小井戸薫雄，戸田剛太郎．消化器癌のテーラーメイド医療としての樹状細胞ワクチン療法．シンポジウム「消化器癌におけるテーラーメイド治療」．第89回日本消化器病学会総会．埼玉，4月．

2) 本間　定，玉城成雄，榎本康之，戸田剛太郎．高分化型肝癌細胞を取り込ませた樹状細胞ワクチンとIL-12投与による自己免疫性肝炎の誘発．第7回基盤的癌免疫研究会総会．岡山，7月．

3) 河野　毅，山田順子，関川哲明，岩瀬さつき，小林正之，山田　尚．慢性リンパ球性白血病9例での免疫グロブリン重鎖体細胞型変異の検討．第40回日本臨床分子医学会総会．東京，7月．

4) Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Yamada H. Pretreatment with Interferon-alfa enhanced the cytotoxic effect by irradiation. 2003 AACR Annual Meeting. Washington, DC, July.

5) 山田順子，福味禎子，山田　尚．白血病細胞K562でのエトポシド投与後のp21Cip1/WAF1の発現上昇はc-Mycの低下による．第65回日本血液学会総会．大阪，8月．

6) 本間　定，玉城成雄，榎本康之，戸田剛太郎．高分化型肝癌細胞を取り込ませた樹状細胞ワクチンとIL-12の投与は自己免疫性肝炎を誘発する．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．

7) 小井戸薫雄，藤瀬清隆，鳥居　明，本間　定，原　栄一，Jianlin Gong，戸田剛太郎．Muc-1 transgenic miceにおける樹状細胞/癌細胞の融合細胞ワクチンによるCD4とCD8T細胞のpriming．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．

8) 飯沼敏朗，本間　定，伊藤正紀，野田哲生，戸田剛太郎．家族性大腸腺腫症モデルマウスに対する樹状細胞を用いた抗腫瘍抗体誘導の検討．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．

9) 菊池哲郎，赤崎安晴，常喜達裕，阿部俊昭，大野典也．再発神経膠腫に対する新たな免疫療法―樹状・腫瘍細胞の融合細胞ならびにインターロイキン12の併用療法．第62回日本脳神経外科学会総会．仙台，10月．

10) 菊池哲郎，赤崎安晴，常喜達裕，荒井隆雄，阿部俊昭，大野典也．再発悪性神経膠腫に対する樹状・腫瘍細胞の融合細胞とIL-12を用いた免疫療法．第21回日本脳腫瘍学会．淡路島，11月．

11) 本間　定，又井和雄，戸田剛太郎．樹状細胞を用いた細胞療法が有効な反応を示した進行胃癌の一例．第27回お茶の水消化器病研究会．東京，2月．

12) Koido S, Hara E, Homma S, Torii A, Fujise K, Toyama Y, Kawahara H, Ogawa M, Yanagisawa S, Jainlin Gong (Boston Univ), Toda G. Fusions of human metastatic colon cancer cells with autologous dendritic cells induce antitumor immunity. 95th Annual Meeting of American Association of Cancer Research. Orland, Mar.

13) 菊池哲郎．悪性脳腫瘍に対する免疫療法．第17回悪性脳腫瘍化学療法研究会．横浜，3月．

IV. 著　書

1) 本間定，込田英夫，玉城成雄，飯沼敏朗，武田有啓，戸田剛太郎．癌特異的免疫療法－肝癌の予防を中心に－．戸田剛太郎，沖田　極，松野正紀編．先端医療シリーズ25　肝・胆・膵疾患の最新治療．東京：先端医療技術研究所，2003. p. 36-40.

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・増殖および細胞死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。我々の研究室では，これらに対して，細胞周期やアポトーシスに関連した遺伝子がどのように関与しているかを検討している。

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より成り立ち，最末端において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を合成するテロメレースによって行われている。テロメレースは酵素活性部位を有するhTERTを含む，三量体よりなる。我々はこのhTERTを白血病細胞に導入し，テロメレース活性を増強させた細胞を作成した。この細胞ではテロメレース活性が増強し，テロメアが伸長している。さらに。二重鎖DNA損傷を惹起する抗腫瘍薬に対しては抵抗性を保有している。今回の研究では，この白血病細胞株の分化に対する反応性を検討した。hTERTを過剰発現した細胞においてはテロメア結合タンパク質TRF1の発現が低下しておりcaspase-3の活性も低下していることが判明した。しかし，この白血病細胞のTPAによる分化誘導には親株との間に相違がなかった。

神経芽細胞腫は小児科領域ではしばしば遭遇する疾患である。その臨床像は多彩であり，治療では骨髄幹細胞移植を併用した化学療法などが行われている。我々は，神経芽細胞腫由来の細胞株を用いて，レチノイン酸による分化誘導時の遺伝子発現変化をDNAチップで網羅的に解析した。その結果，N-mycやcyclin D3が減少し，RBファミリー遺伝子群が増加することを見出した。これらの結果は分化誘導療法の基礎になるものと考えている。

2. $p21^{CIP1}$の機能解析

$p21^{CIP1}$は細胞周期抑制遺伝子として発見されたが，最近では細胞の生死にも深く関与していると考えられている。しかし，$p21^{CIP1}$と細胞死に関する詳細な機構は明らかでない。われわれは$p21^{CIP1}$の発現がc-Mycの発現と逆相関し，$p21^{CIP1}$はある状況下では細胞死を抑制するように働く可能性を見出した。そこで，$p21^{CIP1}$の変異遺伝子を細胞に導入してその機能を解析している。

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の複製や転写の調節に重要な働きを持つ酵素であり，抗腫瘍薬の標的としても注目されている。我々はTop1の構造に注目して，Top1阻害薬の機能的な相違に関して研究を進めている。

III. 分子生物学的悪性腫瘍の診断

1. 白血病におけるNUP98/TOP1のゲノム解析

NUP98/TOP1融合遺伝子は骨髄異型性症候群に関連した白血病において，稀に発生する変異である。我々は，この変異を有するde novo AMLに対してその転写産物の解析，およびゲノムレベルでの解析を行った。その結果，本融合遺伝子の成立に関連するであろうゲノム構造を明らかにした。

2. リンパ球系腫瘍の分子生物学的分類

悪性リンパ腫の診断は分子生物学的病因に基づいてなされようとしている。我々は，B細胞免疫グロブリン可変領域の超体細胞突然変異の有無に注目して疾患の亜分類を行うことを研究している。同一の診断カテゴリーでも治療に対する反応は多様であり，新たな疾患カテゴリーを超体細胞変異の有無から確立することができるかもしれないと考えている。

「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。今年度もこれらのテーマに関連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る。また，本年度は機器の講習会を開催した。この成果は部内の研

究装置を利用する学内教員，研究者の増加に繋がっている。

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，講義に加えて研究室配属および選択実習を通して行うことができた。

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，臨床的研究も行うことができた。また，新規に導入した研究機器に関しては，そのつど説明会を行っていたが，本年度はすでに導入して時間を経た機器についても講習会を実施し好評を得た。これからも新たなセミナーの開催などを積極的に進め，一段と高い質を求めて行きたいと考える。また，積極的に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) Iwase S, Akiyama N, Sekikawa T, Saito S, Arakawa Y, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Both NUP98/TOP1 and TOP1/NUP98 transcripts are detected in a de novo AML with t(11 ; 20) (p15 ; q11). Genes Chromosomes Cancer 2003 ; 38 : 102-5.

2) Yamada O[1], Akiyama M, Kawauchi K[1], Adachi T[1], Yamada H, Kanda N (Tokyo Univ of Agriculture), Aikawa E[1] ([1]Tokyo Women's Med Univ). Overexpression of telomerase confers a survival advantage through suppression of TRF1 gene expression while maintaining differentiation characteristics in K562 cells. Cell Transplant. Cell Transplant 2003 ; 12 : 365-77.

3) Yuza Y, Agawa M, Matsuzaki M, Yamada H, Urashima M. Gene and protein expression profiling during differentiation of neuroblastoma cells triggered by 13-cis retinoic acid. J Pediatr Hematol Oncol 2003 ; 25 : 715-20.

III. 学会発表

1) 山田 修[1]，秋山政晴，川内喜代隆[1]，山田 尚，泉二登志子[1]，溝口秀昭[1]([1]東京女子医大)．自爆テロ遺伝子によるK562細胞のアポトーシス．第65回日本血液学会総会．大阪，8月．[臨血 2003 ; 44 : 704]

2) 河野 毅，山田順子，斉藤 忍，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)，山田尚．Cyclin D1の過剰発現はSTI571によるK562細胞の赤芽球系への分化を抑制する．第65回日本血液学会総会．大阪，8月．[臨血 2003 ; 44 : 734]

3) 山田順子，福味禎子，岩瀬さつき，山田 尚．白血病細胞K562でのエトポシド投与後のp21WAF1/Cip1の発現上昇はc-Mycの低下に依る．第65回日本血液学会総会．大阪，8月．[臨血 2003 ; 44 : 735]

4) 岩瀬さつき，関川哲明，荒川泰弘，山田順子，山田尚，小林正之．NUP98/TOP1およびTOP1/NUP98両方のキメラを検出したt (11 ; 20) (p15 ; q11)のde novo AML．第45回日本臨床血液学会総会．大阪，8月．[臨血 2003 ; 44 : 794]

5) Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Yamada H. Pretreatment with interferon-alpha enhances the cytotoxic effect by irradiation. 94th Annual Meeting of American Association for Cancer Research. Washington, D.C., July. [Proc Am Assoc Cancer Res 2003 ; 44 (2nd ed) : 27]

6) 河野 毅，山田順子，古川雄祐(自治医大)，加納康彦(栃木がんセンター)，岩瀬さつき，山田 尚．BCR-ABL陽性細胞におけるSTI571およびヒストンデアセチラーゼ阻害薬によるapoptosis誘導効果の検討．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．[Cancer Sci 2003 ; 94(supplement) : 361]

7) Kawano T, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Co-treatment of Bcr-Abl positive cells with imatinib mesylate and histone deacetylase inhibitor. AACR-NCI-EIRTC International Conference, Molecular Targets and Cancer Therapeutics. Boston, Nov. [Proceedings 2003 ; 245]

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UNKを同定した（特許申請済み）。すでに，ヒト，マウスおよびラットの各スーパーファミリーを決定している。現在，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。

これまでに判明したUNKの主な生理活性は，以下の点が特徴的である。(1) シグナル配列により細胞外に放出され糖鎖等の修飾を受けるサイトカインである (2) B細胞に対しては増殖促進に働くが，ナイーブT細胞に対する増殖促進作用は弱い (3) In vitroおよび*in vivo*において抗原特異的抗体産生の増強作用がある (4) マウスUNKはヒトリンパ球を活性化しない。

今後，UNK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，UNKを用いた新たな免疫応答の制御法の開発を行なう予定である。

II.　スギ花粉症に対する免疫療法

1)　スギ花粉症に対するペプチド療法の効果を大型哺乳類の自然発症スギ花粉症ニホンザルで検討した結果，投与したペプチドに対してトレランスが誘導されていたが，血清中のスギ花粉アレルゲン特異的IgEの抑制および症状の緩和は認められなかった。これは，投与したペプチド以外にT細胞が反応するペプチド部分が存在するために生じることが判明した。このことは，ペプチド療法を実施する際には，投与すべきペプチドを慎重に選択しなければならないことを示唆している。

2)　スギ花粉症患者から同定したT細胞エピトープ部分を連結したペプチドは，優れたペプチド療法剤となりうることが以前の研究で判明している。このペプチドの一部分は，マウスT細胞エピトープと共通であることから，このペプチドの効果をマウスで解析できることが判明した。

3)　スギ花粉アレルゲン発現組換え米を用いて，組換え米の毒性および安全性，さらには経口摂取によるスギ花粉症に対する緩和米としての有効性について検討している。組換え米の利点は，大量にしかも同じ規格の蛋白が得られる点である。現在，一粒子あたり数十μg発現することが可能となり，発現したアレルゲンの抗原性，およびマウスを用いた経口摂取によるスギ花粉アレルゲンに対するトレランス誘導能を検討している。

「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および新た展開である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。

本年度は，研究室として一つのテーマに集中し研究を進めることができたが，研究量に対して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努力することが必要と思われた。

研　究　業　績

I.　原著論文

1) Kurosaka D, Yoshida K, Yasuda J, Yokoyama T, Kingetsu I, Yamaguchi N, Joh K, Matsushima M, Saito S, Yamada A. Inhibition of arthritis by systemic administration of endostatin in passive murine collagen induced arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 677-9.

2) Kurosaka D, Yasuda J, Yoshida K, Yokoyama T, Kingetsu I, Ozawa Y, Obayashi Y, Saito S, Yamada A. Telomerase activity and telomere length of peripheral blood mononuclear cells in SLE patients. Lupus 2003; 12: 591-9.

II.　総　　説

1) 斎藤三郎．花粉症に対する免疫療法．医のあゆみ 2003; 206(12): 926-7.

2) 斎藤三郎．新しい免疫療法－ペプチド療法・DNAワクチン療法－．アレルギーの臨 2003；23(12)：934-8.

III. 学会発表

1) 斎藤三郎，大野裕治，池島宏子，渡辺直熙．IL-1はTh2細胞への分化に関与する．第33回日本免疫学会総会・学術集会．福岡，12月．
2) Ikeshima-Kataoka H, Saito S, Yuasa S (National Inst Neuroscience). Selective ablation of astroglial subset using specific promoter activity. World Congress of Neuroscience. Praque, July.
3) Ikeshima-Kataoka H, Natake Y, Saito S, Yuasa S (National Inst Neuroscience). Expression analysis in lesion site of the adult knockout mouse. Society for Neuroscience; 33rd Annual Meeting. New Orleans, Nov.

分子細胞生物学研究部

教　授：衛藤　義勝　　小児科学，遺伝学
助教授：馬目　佳信　　細胞生物学
講　師：幡場　良明　　微細形態学，細胞生物学
講　師：小幡　　徹　　分析化学，生化学，アレルギー学
講　師：佐々木博之　　細胞生物学，微細形態学

研　究　概　要

I. 「サバイビン」のモデュレーションによる悪性腫瘍治療法の開発

サバイビンは悪性腫瘍細胞内で過剰発現している蛋白であり，細胞分裂やアポトーシスの抑制に直接関与する因子である。そこでサバイビンの発現を低下させることにより悪性腫瘍細胞のアポトーシスを効果的に誘導できるのではないかと考え，サバイビンのナチュラルアンチセンスであるEPR-1（エフェクターセル・プロテアーゼレセプター1）の一部をコードする増殖不能型組換えアデノウイルスを作製した。このウイルスの感染によりサバイビンに対するアンチセンスが転写され，最終的に悪性腫瘍細胞内のサバイビンの発現量を低下させることができた。これまで扁平上皮癌や前立腺癌を対象にタキソールなど細胞周期M期に作用する各種抗癌剤のアポトーシス誘導作用の促進が可能であることも判明した。これらの結果よりサバイビンのモデュレーションが悪性腫瘍治療法の戦略となることが示された。

II. 脾腫とマラリア

今まで各哺乳動物の脾臓末梢循環流床の比較形態学的な解析を進めて種々の知見を得てきたが，今回は東京大学大学院農学生命科学研究科松本芳嗣助教授との共同研究により，脾腫とマラリアについて検討した。脾臓はマラリアから生体を防御するのに必要不可欠な臓器である。即ち，マラリアに感染した赤血球とマラリア抗原に感作された赤血球を取り込んでマラリアから生体を防御する。これら感作赤血球は脾索のマクロファージにより処理させるが，この際，脾洞内皮細胞間隙がbarrierもしくはcheck pointとして機能している。可溶性のマラリア抗原に感作して感染した赤血球ばかりでなく，間違いなく感作してない赤血球も連銭化して脾腫を生じる。また，マラリア感作動物では脾腫以外の病態として病理学的に中枢神経系，骨髄，肝臓，腎臓，肺，心

臓，腸管に組織学的病変が見られるが，今回は熱熱帯マラリア感作の基礎実験として，ネズミマラリア感染実験を行い感染3日目，6日目，9日目の脾臓，肝臓，腎臓における形態学的解析を行った。

III. 内因性カンナビノイドの臨床的意義

内因性カンナビノイド測定法をGC/MS（ガスクロマト質量分析法）で開発した事で，様々な臨床試料において測定を行った。そのうちで，癌患者の病巣を手術で切除した前後で，大きく変動する事を見出した。ヒト由来の培養ガン細胞を用いて予備的な検索を行った結果，ある種のガン細胞株においては，細胞自身が盛んに内因性カンナビノイドを産生する事，またそれらの受容体が細胞表面に存在する事が分かり，オートクリン的に作用している可能性が示唆された。従来内因性カンナビノイドは2相性の作用が知られ，低濃度での成長促進，高濃度でのアポトーシスといった働きを行っている可能性について，さらに検討を加えている。

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きた。昨年度に引き続き，TJ機能解析を行った。

本年度は，(1) これまで用いてきたクローディン1(cln1)-GFPはZO-1等の裏打ちタンパク質をリクルートする事ができないため，裏打ち分子によるTJ動態の制御に関しては不明であった。そこで，cln1-GFPのC末にZO-1が結合可能なC末細胞内領域を追加したコンストラクトを作製し，マウス繊維芽細胞(cln1-GFP-C/L)およびイヌ腎尿細管由来上皮細胞（cln1-GFP-C/MDCK）におけるstable transformantを作成し，その動的解析を試みた。ZO-1のリクルートを免疫蛍光染色法により確認したところ，cln1-GFP-C/LおよびCln1-GFP-C/MDCKにおいてTJ様構造にはZO-1がリクルートされていることが確認できた。さらに，cln1-GFP-C/MDCKでは内因性occludinおよびclaudin-2とも共局在している事も確認された。これらの細胞を用いて蛍光顕微鏡によるtime-lapse観察を行ったところ，ストランドの末端と側面や側面と側面といった方式で離合し，短時間の間にも良く動くという結果が得られた。(2) 京都大学大学院医学研究科月田承一郎教授との共同研究により，claudinファミリーおよびその周辺蛋白質などのジーンターゲッティングを行なっており，それらのノックアウトマウス作製とそのフェノタイプ解析を行った。本年度はクローディン3種，Cln-2，Cln-11およびCln-19のノックアウトマウスが完成し，現在フェノタイプ解析を行っている。

「点検・評価」

1. 「サバイビン」のモデュレーションによる悪性腫瘍治療法の開発

悪性腫瘍の治療法の開発ではどの分子をターゲットにするかという問題が非常に重要である。数多く存在する抗アポトーシス蛋白の内からサバイビンをターゲットに選択したことに対して学会等で多くの研究者から良い選択であったことが指摘された。得られた成果をさらに確認，発展させるため今後，動物実験等を用い研究を進める予定である。また将来の臨床への応用を考えると非ウイルスベクターの利用の検討が必要であると認識している。

2. 脾腫とマラリア

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が，ネズミには感染しない。そこで，熱帯熱マラアリアの感染実験としてリスザルを使用する予定だが，リスザルは入手困難で貴重な実験動物の為に，先ず予備実験としてネズミマラリアの感染実験を行った。

ネズミマラリアにおいても，ヒトと同様に感染後時間と共に著しい脾腫を起こした。このネズミマラリアのデータを元に，現在はリスザルでの感染実験の解析を行っている。

3. 内因性カンナビノイドの臨床的意義

臨床の研究グループと多く交流し，分析や解析を行う事で，研究の成果を上げつつある。

また研究レベルの臨床試料での分析が学内ばかりでなく学外にも評価を受け，共同研究ら解析依頼を受けるに至っている。これらの活動が学内の研究グループとさらに結びつき，全国的な大きな研究プロジェクトが計画されるに至った。

4. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

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。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Manome Y, Saeki N, Watanabe M, Mizuno S.

A culture device demonstrates that hydrostatic pressure increases mRNA of RGS5 in neuroblastoma and CHC1-L in lymphocytic cells. Cells Tissues Organs 2003; 174: 155-61.
2) Yoshinaga H, Watanabe M, Manome Y. Possible role of nicaraven in neuroprotective effect on hippocampal slice culture. Can J Physiol Pharmacol 2003; 81: 683-9.
3) Obata T, Sakurai Y, Tanifuji Y, Horiguchi T. Simulataneous determination of endocannabinoids (arachidonylethanolamide and 2-arachidonylglycerol) and isoprostane (8-epiprostaglandin F2 α) by gas chromatography-mass spectrometry-selected ion monitoring for medical samples. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003; 792: 131-40.
4) Nitta T[1], Hata M (KAN Research Inst), Gotoh S[1], Seo Y[1], Sasaki H, Hashimoto N[1]([1]Kyoto Univ). Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. J Cell Biol 2003; 161: 653-60.
5) Morita K[1], Sasaki H, Furuse K (KAN Research Inst), Furuse M[1], Tsukita S[1], Miyachi Y[1] ([1]Kyoto Univ). Expression of claudin-5 in dermal vascular endothelia. Exp Dermatol 2003; 12: 289-95.
6) 山本哲久，馬目佳信，宮本亜紀子，谷川允彦．Survivin を標的にした遺伝子治療の基礎的研究．癌と化療 2003; 30(11): 1805-8.
7) 榎本康之，本間 定，幡場良明，原 栄一(埼玉がんセンター)，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.
8) 小幡 徹，桜井淑男，加瀬陽一，鳥海和弘，加藤尚彦，中山昌明，山本裕康，堀口 徹，谷藤泰正．ガスクロマト質量分析法による臨床試料中の内因性カンナビノイドおよびイソフ．ロスタン一斉分析法．エンドトキシン血症救命治療研会誌 2003; 7: 153-61.
9) 加瀬陽一，小幡 徹，西田英明，桜井淑男，堀口 徹，笠井健司，谷藤泰正．PMX-DHP 前後での内因性大麻と血行動態．エンドトキシン血症救命治療研会誌 2003; 7: 30-5.
10) 佐々木博之．細胞間結合の分子生物学．医生物電顕技術会誌 2003; 17(1): 8-9.
11) 佐々木博之．クローディンによるタイトジャンクションの自動開閉．Bio Med Qui Rev Net 2003; 19: 1-5.

III. 学会発表

1) Manome Y, Yoshinaga H, Yamamoto T, Tanigawa N, Watanabe M. Adenoviral transfer of a natural antisense to survivin mRNA downregulates survivin expression and promotes apoptosis in breast cancer. ECCO 12, the European cancer conference. Copenhagen, Sept. [Eur J Cancer 2003; 1 (Suppl. 5); S288]
2) 馬目佳信．超音波による中枢神経系への遺伝子導入．日本超音波医学会第 2 回超音波薬物遺伝子導入研究会．富山，10 月．
3) 斉藤三郎，大野祐治，池島宏子，馬目佳信，渡辺直熙．IL-1 は Th2 細胞への分化に関与する．第 120 回東京慈恵会医科大学成医会総会．東京，10 月．[第 120 回東京慈恵会医科大学成医会総会抄録集 2003; 10]
4) 米原澄子，吉永久生，馬目佳信．パッシブサンプラーを活用した印刷工場内の IPA と DCM の測定．第 76 回日本産業衛生学会．山口，4 月．[産業衛誌 2003; 45 (臨時増刊): 646]
5) 幡場良明，新垣奈々[1]，松本芳嗣[1]([1]東大)．リスザル脾臓の末梢循環流床の構造的特徴．日本顕微鏡学会第 59 回学術講演会．札幌，6 月．[Electron Microsc 2003; 38(Supple): 264]
6) 松浦知和，幡場良明．バイオ人工肝臓の開発と SEM．日本顕微鏡学会 SEM 研究分科会 SCANTECH2003．東京，9 月．[SCANTECH 2003; 3-4]
7) 幡場良明，新垣奈々[1]，松本芳嗣[1]([1]東大)．リスザル脾臓の末梢循環流床の構造的特徴．第 120 回成医会総会．東京，10 月．[慈恵医大誌 2003; 120(6): 275-6]
8) Obata T, Soga M, Nagakura T. Effect of anti-oxidation supplement with taking in nourishment in human body. 16th International Mass Spectrometry Conference 2003. Edingburg, Aug.
9) Obata T, Sakurai Y, Kase Y, Tanifuji Y, Horiguchi T. The role of endocannabinoids in clinical science. I. Simultaneous analysis of endocannabinoids and isoprostane in medical samples by GC/MS. 8th International Conference of Elicosanoids & Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases. Chicago, Sept.
10) Sakurai T, Obata T, Ishii Y, Tanifuji Y. The role of endocannabinoids in clinical science. II. Adverse effect of the serum endocannabinoids (anandamine & 2-arachidonyl-glycerol) on the liver cirrhosis and cancer patients. 8th International Conference of Elicosanoids & Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and

Related Diseases. Chicago, Sept.

11) 勝野達也[1], 田村 淳[1], 福本兼久[1], 秦 正樹（カン研究所), 佐々木博之, 月田承一郎[1], 月田早智子[1]（[1]京大). 卵細胞における ERM タンパク質の分布と微絨毛形成における役割. 第 26 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月.

12) 宮本達雄[1], 篠原隆司[1], 園田紀之[1], 秦 正樹（カン研究所), 佐々木博之, 古瀬幹夫[1], 月田承一郎[1]([1]京大). 精子形成におけるセルトリ細胞のタイトジャンクションの役割. 第 26 回分子生物学会年会. 神戸, 12 月.

13) 古瀬京子（カン研究所), 古瀬幹夫[1], 月田承一郎[1]（[1]京大), 佐々木博之. クローディンを発現させた繊維芽細胞に形成される TJ ストランドの形態解析. 日本顕微鏡学会第 59 回学術講演会. 札幌, 6 月.

14) 松井千幸(カン研究所), 佐々木博之, 月田承一郎(京大). タイトジャンクションの動的解析(第 3 報) －ZO-1 共存下における claudin-GFP の動態－. 日本顕微鏡学会第 59 回学術講演会. 札幌, 6 月.

IV. 著　書

1) Sasaki H. Freeze-Fracture Analysis of Renal Epithelial Tight Junctions. In: Goligorsky MS ed. Methods in Molecular Medicine: Vol. 86: Renal Disease: Techniques and Protocols. Totowa NJ: Humana Press, 2003. p. 155-66.

V. そ の 他

1) 渡辺美智子, 馬目佳信. 感染と予防　実力アップ! 資格試験実践教室　専門基礎科目. 看学生 2003; 51 (11): 17-23.

2) 米原澄子, 馬目佳信. 感染と予防 ①-④ 準看護士試験合格 V. 看学生 2003; 51(10 月臨時増刊号): 17-8.

3) 幡場良明, 古幡 博. ナノアナトミーデーターベース　ナノアナトミーの SEM 写真. 萌芽的先端医療技術推進研究事業(ナノメディシン分野) －ナノメデイシンの実用化基盤データーベース開発及び評価に関する研究報告書. 東京: 財団法人医療機器センター, 2004. p. 55-8, 207-9.

神経科学研究部・神経病理学研究室

教　授: 栗原　敏（兼任）　（センター長）

講　師: 福田 隆浩　専攻研究領域: 神経病理学, 神経内科学

研 究 概 要

I. 筋萎縮性側索硬化症大脳皮質ユビキチン化蛋白複合体の同定

【はじめに】 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の一部, 特に性格異常などの痴呆を伴う症例には大脳辺縁系神経細胞胞体内にユビキチン (UBQ) 陽性封入体が認められることが知られている。しかし, この UBQ 陽性封入体の構成成分は知られていない。今回, 抗 UBQ 抗体を用いた精製分画法にて脳組織非水溶性尿素可溶性 UBQ 化蛋白複合体の純化・同定を試み, UBQ 陽性封入体との関連を分析した。

【方法】 A. UBQ 陽性封入体の分布を検索するため ALS 剖検例 23 症例と, 明らかな病変を中枢神経系に認めない Control 5 例を対象とした。各剖検脳からホルマリン固定パラフィン包埋標本を作製し, 抗 UBQ 抗体免疫組織化学法にて封入体の分布を検索した。

B. UBQ 化蛋白複合体の分析に, UBQ 陽性封入体の存在する ALS (ALS UBQ(+)) 2 症例と UBQ 陽性封入体の存在しない ALS (ALS UBQ(−)) 1 症例, Control 1 症例の凍結脳組織 (海馬＋海馬傍回＋扁桃体), さらに ALS UBQ(+)2 症例の UBQ 陽性封入体が存在しない凍結脳組織 (後頭葉) を対象とした。組織にトリス緩衝液を加えた後ホモジナイズ, 遠心し, 水溶性画分を除いた沈殿に 8M 尿素含有緩衝液を加え可溶化した。尿素可溶化画分を抗 UBQ 抗体 (FK2)-Sepharose カラムで, UBQ 化蛋白複合体を精製した後, ゲルろ過でさらに分画し, 高分子量の UBQ 化蛋白複合体を得た後, endoproteinase Asp-N で消化し, UBQ-C 末端領域断片 (UCP) と結合するペプチド成分を抗 UCP 抗体 (UC1) を用いた免疫沈降で分離し, 逆相 HPLC を用いて分離・分析した。

【結果および考察】 A. ALS UBQ(+) は, 5 例あり, そのいずれも, 側頭極内側から脳梁膨大部近傍までの海馬傍回, 歯状回, 扁桃体, 短島回に高密度に, そして, 長島回, 帯状回, 下前頭回, 上側頭回に少数のユビキチン陽性封入体を認めた。ALS UBQ(−) 18 症例と Control 群では, 辺縁系に

UBQ陽性の神経原線維性変化や老人斑を，年齢相応に認める症例が存在するも，検索対象のUBQ陽性封入体は存在しなかった。

B. 対象症例の海馬傍回，海馬，扁桃体を含む凍結脳組織を抽出・精製した過程，すなわち，水溶性画分，8M尿素可溶化画分，透析後の4M尿素可溶化画分，FK2-Sepharoseカラムクロマトグラフィー時の非吸着画分と$MgCl_2$溶出画分のそれぞれについて含有する蛋白量とmultiubiquitin complex (MUC) 量を測定した。4M尿素可溶化画分までは蛋白量とMUC量の損失は少なく，クロマトグラフィーによって夾雑蛋白質は非吸着画分に除かれ，MUCのほとんどが$MgCl_2$溶出画分に回収され，十分な精製がなされたと判断された。次に，Control 1症例，ALS UBQ(−) 1症例，ALS UBQ(+) 2症例より得られたUCP結合性ペプチド断片の逆相HPLC結果を凍結脳組織重量で補正し分析した。逆相HPLC分画パターンは4症例とも類似していたが，各ペプチド量を反映するピークの高さは症例により異なっていた。ALS UBQ(+) 2症例において，ピークが必ずしも高いわけではなく，UBQ陽性封入体の有無だけではこの差異を説明することはできない。マウスの虚血実験ではMUCが脳内に増加することが知られている。死亡前の虚血などの条件が異なることにより，非封入体性のUBQ化蛋白複合体の代謝に差が生じ，ペプチド断片量の差異が生じた可能性もある。ALSでUBQ陽性封入体の存在する海馬傍回，海馬，扁桃体を含む凍結脳組織と，UBQ封入体の存在しない後頭葉の凍結脳組織を重量で補正し比較したところ，ペプチド断片の出現パターンは両者一致していたが，個々のピーク高を比較するとUBQ陽性封入体存在領域でより高値を示すものが複数見出された。UBQ化蛋白複合体の代謝に影響する虚血などへの反応が部位的に差のある可能性もあるが，UBQ陽性封入体由来のペプチド断片が存在していると推定される。

【結論】 UBQ陽性封入体を認める筋萎縮性側索硬化症において，抗UBQ抗体等を用いた精製分画法にて得られた非水溶性尿素可溶性のUBQ化蛋白複合体由来ペプチド断片を逆相HPLCにて検討した結果，UBQ陽性封入体の存在領域と非存在領域にペプチド断片の量的差異を認めた。今後，各ペプチド断片のアミノ酸配列の同定を行うと共に水溶性や非尿素溶性の蛋白質成分の解析も進め，UBQ陽性封入体を含む脳組織ユビキチン化蛋白複合体群の全容を明らかにしていく。

II. Neuronal intranuclear hyaline inclusion diseaseにおけるSUMO化基質蛋白の細胞内分布

【目的】 Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID) は神経細胞内でユビキチン化された好酸性核内封入体が形成される稀な神経変性疾患である。Small ubiquitin modifier-1 (SUMO-1) はユビキチンのモチーフ蛋白で，様々な蛋白に結合し(SUMO化)，蛋白の細胞内分布，機能を修飾している。昨年，NIHID封入体がSUMOを含むことを明らかにしたが，今回，SUMO化基質蛋白，特に細胞質から核内への蛋白輸送に関連する蛋白に注目し，NIHIDの神経細胞におけるそれらの分布を検討した。

【対象と方法】 ホルマリン固定後パラフィン包埋されたNIHID 1例，正常対照3例の視床を対象としてSUMO-1および4種類のSUMO化基質蛋白，histone deacetylase (HDAC)1，HDAC4，RanGAP1，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を用いて観察した。

【結果】 NIHIDの核内封入体は抗SUMO-1およびHDAC4抗体でびまん性，あるいは辺縁部に強調されて染色されたが，他の抗体による有意な染色性は確認されなかった。SUMO-1，RanBP2は正常対照およびNIHIDの神経細胞で核膜に分布していたが，NIHIDでは核膜の引き込みが目立ち，引き込み部でSUMO-1，RanBP2の集積を認めた。

【考察】 RanBP2は核膜のNuclear pore complexの構成蛋白でSUMO化基質蛋白であると同時にSUMO化リガーゼ活性を持ち，HDAC4は核膜でRanBP2をリガーゼとしてSUMO化をうけ核内に輸送される。核内封入体にHDAC4が含まれていたことからSUMO依存性の蛋白核内輸送系とNIHIDにおける核内封入体形成の関連が示唆された。また，転写活性に関連してヒストンアセチル化活性の低下がポリグルタミン病で注目されており，NIHIDでの封入体形成と転写活性に対する影響を考えるうえでも興味ある所見と考えられた。

「点検・評価」

1) 抗ユビキチン抗体を用いた精製分画法にて脳組織の非水溶性尿素可溶性ユビキチン化蛋白複合体の純化が可能であった。現在，ユビキチン化蛋白複合体の同定を進め，幾つか同定された蛋白の動態を，免疫組織化学的に検索している。今回は筋萎縮性側索硬化症の大脳辺縁系ユビキチン陽性封入体を対象

としたが，今後，他の神経変性疾患で認められるユビキチン陽性封入体に対象を広げ，神経変性疾患の病態生理解明と治療法開発へ発展可能な研究である。

2) SUMO-1基質蛋白が核内封入体を形成する神経変性疾患に関連していることを示した新しい知見である。SUMO化と神経変性との関連について更に研究を進めていく。

研究業績

I. 原著論文

1) Takahashi J, Fujigasaki H, Iwabuchi K, Bruni A C, Uchihara T, El Hachimi K H, Stevanin G, Dürr A, Lebre AS, Trottier Y, de Thé H, Tanaka J, Hauw JJ, Duyckaerts C, Brice A. PML nuclear bodies and neuronal intranuclear inclusion in polyglutamine diseases. Neurobiol Dis 2003; 13(3): 230-7.

2) Seilhean D, Takahashi J, El Hachimi KH, Fujigasaki H, Lebre AS, Biancalana V, Dürr 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.

3) Stevanin G, Fujigasaki H, Lebre AS, Camuzat A, Jeannequin C, Dode C, Takahashi J, San C, Bellance R, Brice A, Dürr A. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. Brain 2003; 126(Pt 7): 1599-603.

4) Bruni AC, Takahashi-Fujigasaki J, Maltecca F, Foncin JF, Servadio A, Casari G, Maletta R, Curcio SA, De Michele G, Filla S, El Hachimi KH, Duyckaerts C. Behavioral disorder, dementia, ataxia and rigidity in a large family with Tata box-Binding Protein mutation: a clinico-pathological study. Arch Neurol (in print)

5) Fukuda T, Takada K, Takahashi Fujigasaki J. Ubiquitin-protein conjugates in the cortex of ALS (Abstract). J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62(5): 555.

6) 吉岡雅之，藤ヶ崎純子，大浜栄作，井田雅祥．妄想，幻視，幻聴などの精神症状で発症し，頭部MRIで片側大脳半球皮質にびまん性の病巣を認めた脳炎の40歳男性剖検例．脳と神 2003; 55(12): 1087-98.

7) 長尾毅彦，船田信顕，高橋　学，森秀夫，河村　満，井上聖啓，横地雅之，高木　誠，織茂智之，藤ヶ崎順子．流暢性失語で発症し，左側頭葉に高度の萎縮を認めた1例．脳と神 2003; 55(12): 1073-85.

II. 総説

1) Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease.Neuropathology 2003; 23(4): 351-9.

III. 学会発表

1) Takikita S, Yagi T, Fukuda T, Suzuki K. Fas-L expression in the brain of Niemann-Pick type C mouse. The International Conference on Niemann-Pick type C disease. Arizona, May.

2) 藤ヶ崎純子．Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. 第44回日本神経学会総会．名古屋，5月．

3) 藤ヶ崎純子，福田隆浩，田中順一．SUMO, PMLとUbiquitin化封入体．第44回日本神経学会総会．名古屋，5月．

4) 福田隆浩，高田耕司，藤ヶ崎（高橋）純子，田中順一．筋萎縮性側索硬化症大脳皮質ユビキチン化蛋白複合体の同定．第44回日本神経学会総会．名古屋，5月．

5) Fukuda T, Takada K, Takahashi Fujigasaki J. Ubiquitin-protein conjugates in the cortex of ALS. 79th Annual Meeting of American Association of Neuropathologists. Florida, June.

6) Takahashi-Fujigasaki J, Fukuda T, Tanaka J. Association of SUMO and PML with ubiquitinated inclusions. XVth International Congress of Neuropathology. Turin, Sept.

7) Takikita S, Yagi T, Fukuda T, Suzuki K. Spaciotemporal localization of FAS ligand immunoreactivity in normal mouse brain. The 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.

8) Fukuda T, Takada K, Fujigasaki Takahashi J. Ubiquitin-protein conjugates in the cortex of amyotrophic lateral sclerosis. The 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.

9) Yagi T, Matsuda J, Takikita S, Fukuda T, Suzuki K, Suzuki KA SAP-A deficient mouse: Myelin basic protein expressed cells in the cerebellar molecular layers. The 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.

神経科学研究部・神経生理学研究室

室長・助教授：加藤総夫　　神経生理学

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前進させ下記の重要な新知見を得た。

(1)　孤束核シナプス前 P2X 受容体の活性化によって，活動電位の発生および電位依存性カルシウムチャネルの活性化なしにカルシウム依存性同期的複小胞放出が誘発される事実を脳スライスにおける微小シナプス後電流のパッチクランプ記録によって証明した。本報告は脳内シナプス伝達における新規のシナプス前機構を見出した重要な発見として一流国際誌に掲載された。

(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遮断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)　N 型カルシウムチャネル α サブユニット ($Ca_{v2.2}$) 欠損トランスジェニック・マウスにおいて，wild type 動物においては N 型カルシウムチャネルを標的分子として生じる 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，N 型はもちろん，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ことを明らかにした。G タンパク共役型受容体と標的分子との分子相互作用の根本問題に迫る重要な発見である。

(4)　GABA を合成する GAD67 酵素遺伝子配座に enhanced green fluorescent protein (GFP) を導入した GAD67-GFP ノックインマウスを用い，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た。

(5)　孤束終末からのグルタミン酸放出の短期抑制を示した。また，シナプス前アデノシン A_1 受容体の活性化が，グルタミン酸放出確率を低下させるとともに，Ca^{2+} 流入依存的にその短期抑制を緩和することを証明した。

(6)　消化器情報を受容する孤束核ニューロンを標識しそのシナプス特性の解析を試みた（味の素ライフサイエンス研究所との共同研究)。

(7)　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）の発現が橋呼吸中枢の制御下にある事実を内側結合腕傍核および Koelliker-Fuse 核の外科的ならびに薬理学的破壊によって証明した。反射性呼吸制御の脳内機構を理解する上での重要な知見として一流国際誌に掲載された。また，この VIP 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

海馬抑制性介在ニューロンが P2Y 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 Ca^{2+} 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

青斑核ニューロンおよびアストロサイト間のギャップジャンクション活動に依存する自発的発振を吸入麻酔薬が抑制する事実を証明し国際誌に報告した(麻酔科学講座との共同研究)。また，吸入麻酔薬が two-pore domain acid-sensitive K (TASK) チャネルを活性化させるとともに，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が明らかになった。

4.　痛覚情報ネットワークにおけるシナプス伝達制御機構の解明

難治性神経性疼痛の発現機構の解明を目標として，三叉神経脊髄路核水平断スライスでコリン受容体およびアドレナリン受容体による痛覚情報ネットワーク内シナプス伝達の修飾機構を解析し報告した(一部麻酔科学講座との共同研究)。

II.　中枢神経系ニューロンの機能的分化に関する再生医学的研究

マウス歯状回神経幹細胞(nestin 発現細胞)が，放射状グリアおよび未成熟ニューロンとしての機能的

発現形を示す二群に分かれる事実を証明した。成体における神経細胞新生過程を機能面から実証した重要な仕事として国際一流誌に掲載された（東京大学大学院先端生命科学研・東京大学医学部生理学との共同研究）。

III. 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の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. 軸索損傷によるイオンチャネル発現制御に関する研究

迷走神経軸索頚部切断後，迷走神経背側核細胞体のP2X受容体発現量およびパターンが大きく変化すること，さらに，機能的なP2X受容体による受容体電流の相対的増大が起きる事実を証明し国際誌に報告した（英国Leeds大学との共同研究）。

「点検・評価」

本研究室の一義的な使命は，(1) 生理学研究の歴史と伝統を持つ本学に相応しい，神経機能に関する最先端かつ国際水準の研究を推進して未来の医学の進歩に貢献しうる成果を本学から世界に向けて発信する，(2) その過程を通じて，高水準の研究を独立して推進する能力を持つ研究者を本学大学院教育の一環として養成する，そして，(3) 進歩の著しい神経機能の分野の最新の成果に基づいて体系化された神経生理学の基礎的な知識を本学学部学生に常に前進し続ける知の体系の一環として伝えることにある。

2003年度の当研究室からの報文は9編（うち原著5編），インパクトファクターの合計は28.5であった。発足2年目，教員1名の研究室としては満足の行く成果である。2004年度時点においても投稿中・投稿準備中の論文が数編あり，高い水準の研究活動を維持する体制が整った。論文公表に加え，昨年度来の世界各国での招聘セミナー，国際国内学会でのシンポジウムなどを通じ，慈恵の神経生理学研究室の名は国内外の知るところとなった。これらは，大学院生諸君（再派遣4名，受託1名，他学1名）の高いモチヴェーションと研究能力，ヨーロッパの大学院教育に携わった室長の経験を生かした研究者養成プログラムの高い効果，および，教員の研究推進・指導能力があいまった結果である。また，本年度および昨年度の神経生理学の講義，研究室配属，あるいはそれ以外の機会で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5回開催した（演者：コロンビア大学・黒川洵子博士，4月11日，北海道大学大学院・歯学研究科・村井恵良博士，7月31日，杏林大学・医学部・今泉美佳博士，10月21日，東京都神経科学総合研究所・塚元葉子博士・磯村宜和博士，11月26日，アルバータ大学生理学小児科学講座・クラウス・バラニ博士，3月2日）。

室長・加藤は，第31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，第26回日本神経科学学会シンポジウム「細胞外ATP活性化イオンチャネル（P2X受容体）の中枢神経系における機能と局在」のオルガナイザー，および，第9回呼吸調節とモデリングに関する国際シンポジウム（Paris）のセッション「リガンド活性化型チャネル」のオルガナイザー・座長を務めた。本年度も神経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，アストラゼネカ神経科学研究奨学補助金，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) Shigetomi E, Kato F. Action potential-independent release of glutamate by Ca^{2+} entry through presynaptic P2X receptors elicits postsynaptic firing in the brainstem autonomic network. J Neurosci 2004; 24: 3125-35.

2) Fukuda S[1], Kato F, Tozuka Y[1], Yamaguchi M[1], Miyamoto Y[1], Hisatsune T[1] ([1]Univ Tokyo). Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. J Neurosci 2003; 24: 9357-66.

3) Takano K, Kato F. Inspiration-promoting vagal reflex in anaesthetized rabbits after rostral dorsolateral pons lesions. J Physiol 2003; 550: 973-83.

4) Atkinson L[1], Shigetomi E, Kato F, Deuchars J[1] ([1]Univ Leeds). Differential increases in P2X receptor levels in rat vagal efferent neurons following a vagal nerve section. Brain Res 2003; 977: 112-8.
5) Masaki E, Kawamura M, Kato F. Attenuation of gap-junction-mediated signaling facilitated anesthetic effect of sevoflurane in the central nervous system of the rats. Anesth Analg 2004; 98: 647-52.

II. 総　説

1) Kato F, Kawamura M, Shigetomi E, Tanaka J, Inoue K[1] ([1]Natl Inst Health Sci). Synaptic purinoceptors-The stage for ATP to play its "dual-role". J Pharmacol Sci 2004; 94: 107-11.
2) Kato F. ATP- and adenosine-mediated signaling in the central nervous system. J Pharmacol Sci 2004; 94: 87.
3) 加藤総夫. 細胞外ATPと自律神経機能. Clin Neurosci 2003; 21: 1419-21.
4) 加藤総夫. 細胞外ATPと中枢性呼吸調節. 自律神経 2004; 41: 35-9.

III. 学会発表

1) 加藤総夫, 繁冨英治, 河合良訓. 脳幹シナプス前P2X受容体 (Presynaptic P2X receptors in the brainstem network). 第26回神経科学大会シンポジウム「細胞外ATP活性化イオンチャネル (P2X受容体)の中枢神経系における機能と局在」. 名古屋, 7月. [Neurosci Res 2003; 46(Suppl): S11]
2) 繁冨英治, 山﨑弘二, 柳川右千夫(生理研), 加藤総夫. GAD67-GFPマウス孤束核におけるシナプス前P2X受容体活性化グルタミン酸放出促進のシナプス後ニューロン依存性 (Target-specific facilitation of glutamate release by P2X receptor activation in the caudal NTS revealed in the GAD-GFP mice). 第26回神経科学会大会. 名古屋, 7月. [Neurosci Res 2003; 46(Suppl): S90]
3) 山﨑弘二, 繁冨英治, 加藤総夫. 孤束核興奮性シナプスにおけるカルシウム依存性および非依存性放出機構 (Ca^{2+}-dependent and independent glutamate release in the murine nucleus of the solitary tract). 第26回神経科学会大会. 名古屋, 7月. [Neurosci Res 2003; 46(Suppl): S90]
4) 川村将仁, 井上和秀, 加藤総夫. 細胞外ATPによる海馬CA3錐体細胞への抑制性シナプス入力促進. 第26回日本神経科学大会. 名古屋, 7月. [Neurosci Res 2003; 46(Suppl): P2-P-034]
5) 池田　亮, 藤井克之, 加藤総夫. ラット顔面神経切断直後の自発性シナプス入力一過性増加 (Early and transient increase in the spontaneous synaptic inputs after facial nerve axotomy in the rat). 第26回日本神経科学大会. 名古屋, 7月. [Neurosci Res 2003; 46(Suppl): S86]
6) 安井　豊, 川村将仁, 加藤総夫, 正木英二. 三叉神経脊髄路核尾側亜核グリシン作動性シナプス伝達のアセチルコリンによる促進と吸入麻酔薬の影響ー脳幹スライスにおけるパッチクランプ法を用いた検討. 第21回麻酔メカニズム研究会. 大阪, 7月.
7) 川村将仁, 加藤総夫. 海馬錐体細胞の興奮性制御におけるATPおよびアデノシン受容体のインタープレイ. 平成15年度生理学研究所研究会「ATP・アデノシン受容体相互作用の解明」. 岡崎, 8月.
8) 繁冨英治, 加藤総夫. 孤束核シナプス前P2X受容体活性化による高振幅EPSCの発生平成15年度生理学研究所研究会「ATP・アデノシン受容体相互作用の解明」. 岡崎, 8月.
9) 津氏典子, 繁冨英治, 加藤総夫. シナプス前アデノシン受容体による孤束核シナプス伝達短期可塑性の修飾. 平成15年度生理学研究所研究会「ATP・アデノシン受容体相互作用の解明」. 岡崎, 8月.
10) Kato F. Calcium-dependent large miniature EPSCs by activation of presynaptic ATP-gated channels in the nucleus of the solitary tract. Ecole Normale Superieure-Seminaire en Biologie. Paris, Sept.
11) Kato F, Shigetomi E, Yamazaki K, Tsuji N, Takano K. Modulation of synaptic transmission by extracellular ATP and purinoceptors in the nucleus of the solitary tract: Possible involvement in the reflexogenic control of respiratory rhythm. IX-th Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing. Paris, Sept.
12) 加藤総夫, 川村将仁. 海馬ネットワークのシナプス伝達制御における細胞外ATPの役割は何か? (Diverse consequences of the ATP application in the hippocampal synaptic transmission). 第46回日本神経化学会・第41回日本生物物理学会合同年会シンポジウム「神経系における細胞外ATP機能の多様性」. 新潟, 9月. [神経化学 2003; 42: 249]
13) 津氏典子, 繁冨英治, 加藤総夫. シナプス前アデノシン受容体による孤束核シナプス伝達短期可塑性の修飾 (Modulation of short-term synaptic plasticity by presynaptic adenosine receptors in the nucleus of the solitary tract). 第46回日本神経化学会・第41回日本生物物理学会合同年会. 新潟, 9月. [神経化学 2003; 42: 249]
14) 山﨑弘二, 繁冨英治, 望月正武, 加藤総夫. マウス

孤束核におけるカルシウム非依存性自発的グルタミン酸放出－脳幹スライス・パッチクランプ法を用いた検討－．第120回成医会総会．東京，10月．［慈恵医大誌 2003；118(6)：452-3］
15) 山崎弘二，繁冨英治，加藤総夫．マウス孤束核における誘発および自発グルタミン酸放出のカルシウム流入依存性の差異．第239回生理学東京談話会．東京，10月．［日生理誌 2004；66：40］
16) 繁冨英治，山崎弘二，加藤総夫．孤束核シナプス前P2X受容体活性化によって発現する高振幅 miniature EPSC のシナプス伝達における意義．第239回生理学東京談話会．東京，10月．［日生理誌 2004；66：38-9］
17) 加藤総夫．細胞外 ATP と中枢性呼吸調節．第56回日本自律神経学会総会シンポジウム「神経活性物質と呼吸」．新潟，10月．
18) Tsuji N, Shigetomi E, Yamazaki K, Kato F. Activation of presynaptic adenosine A_1 receptors in the nucleus of the solitary tract slows transmitter release adaptation during repeated stimulation of the primary afferents in the rat. Society for Neuroscience, 2004 Annual Meeting. New Orleans, Nov.
19) 山崎弘二，繁冨英治，加藤総夫．マウス孤束核における Ca^{2+} 非依存性の自発的グルタミン酸放出．第31回自律神経生理研究会．東京，12月．
20) 加藤総夫．成熟動物における機能的ニューロン新生．平成15年度バイオベンチャー研究開発拠点整備事業第4回講演会．東京，12月．
21) 加藤総夫，繁冨英治．脳幹シナプス前 P2X 受容体活性化によるグルタミン酸開口放出．第28回クロマフィン研究会．軽井沢，1月．
22) 繁冨英治，加藤総夫．孤束核 P2X 受容体活性化による高振幅 miniature EPSC はシナプス前機構に起因する（Presynaptic mechanism underlies large-amplitude miniature EPSCs during P2X receptor activation in the nucleus tractus solitarii）．第77回日本薬理学会大会．大阪，3月．［J Pharmacol Sci 2004；94(Suppl.I)：229P］
23) 津氏典子，加藤総夫．シナプス前アデノシン受容体による孤束核シナプス伝達の修飾機構（Modulation of the synaptic transmission by adenosine through presynaptic mechanisms in the nucleus of the solitary tract）．第77回日本薬理学会大会．大阪，3月．［J Pharmacol Sci 2004；94(Suppl.I)：228P］
24) 川村将仁，加藤総夫．細胞外 ATP による海馬抑制性介在ニューロンの興奮．第77回日本薬理学会．大阪，3月．［J Pharmacol Sci 2004；94(Suppl.I)：P-10232］

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. イメージガイド手術のためのハイテクナビゲーション手術室の設計・建設

リアルタイムイメージング技術を応用し，術中に患部構造を三次元，四次元像として把握しつつ手術を行うことができる手術室を本学第三病院新手術棟に設計，建設を行った．本手術室内には術中に術野の三次元構造を得るためのシステムとしてCアーム型CT装置を設備し，手術中に撮像を可能とするためにノンメタル素材を使用した電動式手術台を設置した．さらに光学式三次元位置センサ，術者視野用アーム型モニタ群，大型透明モニタ等を手術室天井面に組み込む形で設置し，多様なイメージガイド手術への対応を行った．本手術室の完成により，これまでの手術室の形態にとらわれない新しい治療法を研究可能な環境を構築できた．本手術室はハイテクリサーチ整備事業の一環として臨床研究可能な施設として完成したものである．

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。本年度は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を行った．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への応用を目指している。また昨年度，本研究の研究成果により特許出願を本学より行った。

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り，動物を用いた基礎実験を行っている。本研究の研究成果により昨年度本学より特許出願を行った。

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。本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。

「点検・評価」

「医用バーチャルリアリティによる医学・工学連係体制での新治療法の開発」の主テーマにて文部科学省より受託したハイテクリサーチセンター整備事業は3年目をむかえ，昨年度よりさらに研究開発システムの臨床的な検討を重視した研究作業となってきた。この過程において，第三病院梅沢院長（当時）の推進により，第三病院新手術棟第9手術室を当該研究プロジェクトにおける研究開発システムを設備できる新しい手術室とする計画が持ち上がった。この結果，「ハイテクナビゲーション手術室」と坂井教授（現第三病院院長）により命名された次世代高機能手術室を平成13年10月に完成することができた。この施設は高次元医用画像技術を活用し，近未来の外科手術を示唆する新しい治療法を研究することのできる現場としての設備を有する手術室をめざした。そしてこれまでに開発した各種のイメージガイド手術システム，ロボット手術機器を実際に臨床試験し評価できる場所としての機能を持ち，新しい方式のロボット手術，遠隔手術（Tele-surgery）等の運用をも想定した施設とすることができた。またハイテクリサーチセンター整備事業以外にも学内各施設との共同研究を増加させるべく活動を行ない，今年度

で4件の新しい学内共同研究が開始された。

競争的研究資金の獲得もできるだけ幅広い領域からの獲得を目指した結果，民間財団の研究助成からも新たに研究助成を受けることができた。

学内外との共同研究が増加し作業内容も多様化したため，研究所スタッフが西新橋校，その他の研究機関に移動して作業していても綿密なコミュニケーションとデータ共有ができるようなシステムの構築と運用を開始した。この過程での成果の一つとして九州大学先端工学診療部と本研究所を結ぶロボット手術トレーニング用遠隔手術シミュレーションネットワークが開通した。今後とも本研究所の設立当時より掲げている医学・工学連係体制での本格的な臨床研究体制を学内，学外ともにバランス良く進めて行きたいと考える。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) Suzuki N, Suzuki S. Surgery Simulation System with Haptic Sensation and Modeling of Elastic Organ That Reflect the Patients' Anatomy. LNCS2673/2003 Surgery Simulation and Soft Tissue Modeling 2003; 155-64.

2) Sumiyama K, Suzuki N, Tajiri H. A linear-array freehand 3-D endoscopic ultrasound. Ultrasound Med Biol 2003; 29(7): 1001-6.

3) Endo H (National Science Museum), Komiya T[1], Narushima E[1] ([1]Ueno Zoological Gardens), Suzuki N. Three-dimenisonal Analysis of a Head of the Giant Panda by the Cone-Beam Type CT. J Vet Med Sci 2003; 64(12): 1153-55.

3) Hagio K[1], Sugano N[1], Nishii T[1], Miki H[1], Otake Y, Hattori A, Suzuki N, Yonenobu K (Osaka Manami National Hospital), Yoshikawa H[1], Ochi T[1] ([1]Osaka Univ). A novel system of 4-dimensional motion analysis after total hip arthroplasty. J Orthop Res 2004; 22(3): 665-670.

4) 鈴木薫之，鈴木直樹，服部麻木，内山明彦(早大)．バーチャル手術システムに適した弾性臓器モデルの開発．電子情報通信会論誌 2003; J86-D-II(9): 1341-49.

5) 重田優子[1]，小川　匠[1]，福島俊士[1] ([1]鶴見大)，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 2003; 5(4): 441-447.

6) 重田優子[1]，小川　匠[1]，福島俊士[1] ([1]鶴見大)，大竹義人，服部麻木，鈴木直樹．側方滑走運動時の下顎頭運動の評価法に関する研究一従来法と四次元下顎運動解析法の比較一．日補綴歯会誌 2003; 47(5): 787-796.

7) 林部充宏，鈴木直樹，服部麻木，鈴木薫之，大竹義人，小林　進，橋爪　誠(九大)．内視鏡手術，ロボット手術のためのナビゲーション機能の開発．日本医用画像工学会誌 2004; 22(2): 68-73.

II. 総　説

1) 林部充宏，鈴木直樹，服部麻木．Virtual Realityと外科．医のあゆみ 2003; 9: 627-31.

2) 鈴木直樹．Tele-surgeryを実現するための高次元医用画像技術の基礎と応用．日コンピュータ外会誌 2003; 5(2): 81-94. 名古屋，12月．

III. 学会発表

1) Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Otake Y, Suzuki S. (Keynote lecture) Visualization of skeletal and muscular dynamics of human body locomotion using 4D imaging. 7th Asian Symposium on Visualization. Singapore, Nov. [7th Asian Symposium on Visualization CD-ROM]

2) Suzuki N, Tajiri H, Sumiyama K, Ikeda K, Murakami EAY[1], Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y, Hattori A ([1]Tokyo Inst of Technology). Development of an endoscopic robot system with two hands for intraluminar gastrointestinal surgery. Digestive Disease Week 2003. Orlando, May. [Gastroenterol Endosc 2003; 57(5): AB83]

3) 鈴木薫之，鈴木直樹，橋爪　誠[1]，掛地吉弘[1]，小西晃造[1]([1]九大)，服部麻木，大竹義人，林部充宏．ロボット手術システムda Vinciのための遠隔手術シミュレーションシステムの開発．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003; 5(3): 177-8]

4) 鈴木直樹，服部麻木，鈴木薫之，大竹義人，林部充宏，炭山和毅，田尻久雄，小林　進．内視鏡ロボットによる腹腔内臓器手術の試行．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003; 5(3): 223-4]

5) Edwardo Arata Yamamoto Murakami (東工大)，鈴木直樹，服部麻木，林部充宏，鈴木薫之，大竹義人，炭山和毅，小林　進．マスタ・スレーブ内視鏡手術ロボットに適した制御システムの開発．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003; 5(3): 225-6]

6) 鈴木直樹，服部麻木，鈴木薫之，大竹義人，林部充宏，小林　進，坂井春男，梅澤祐二．多様なイメージガイド手術を可能とするハイテクナビゲーション手術室の建設．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003; 5(3): 257-8]

7) 林部充宏，鈴木直樹，橋爪　誠[1]，掛地吉弘[1]，小西

晃造[1]([1]九大)，服部麻木，大竹義人，鈴木薫之．手術ロボット da Vinci の最適な動作・機器配置のための術前プランニングシステム．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003；5(3)：273-4]

8) 服部麻木，鈴木直樹，林部充宏，鈴木薫之，大竹義人，炭山和毅，田尻久雄，小林　進．内視鏡ロボットシステムのための術中ナビゲーション機能の開発．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003；5(3)：315-6]

9) 林部充宏，鈴木直樹，服部麻木，鈴木薫之，大竹義人，中田典夫，小林　進，中村仁彦[1]([1]東大)．PC プロジェクタと DV カメラを用いた術中での生体変形計測法の開発．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003；5(3)：317-8]

10) 鈴木薫之，鈴木直樹，服部麻木，林部充宏，大竹義人，瀧本崇博[1]，内山明彦[1]([1]早大)，小林　進．*In-vivo* 計測により得られた反力応答データベースを用いた軟組織モデルを有する手術シミュレーションシステム．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003；5(3)：387-8]

11) 大竹義人，三木秀宣[1]，山村在慶[2]，中村宣雄[2]([2]協和会病院)，鈴木直樹，服部麻木，菅野伸彦[1]，米延策雄(国立大阪南病院)，越智隆弘[1]([1]阪大)．四次元筋肉モデルを用いた人工股関節患者の股関節駆動シミュレーションシステム．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003；5(3)：395-6]

12) 竹内利江，大竹義人，鈴木直樹，青木重陽，殷　祥洙，安保雅博，宮野佐年．上肢協調運動障害の四次元的解析—Digital Dummy を用いて—．第37回日本作業療法学会．北九州，6月．[日本作業療法学会誌 2003；37：495]

13) 服部麻木．(教育講演)高次元画像を用いた生体の形態と機能の解析法．第21回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会．東京，11月．[第21回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会プログラム・抄録集 2003；110]

14) 中田典生，服部麻木，鈴木薫之，大竹義人，林部充宏，鈴木直樹．無線 LAN を用いた救急室のためのモバイルネットワークシステムの開発．第12回日本コンピュータ外科学会大会．名古屋，11月．[日コンピュータ外会誌 2003；5(3)：261-2]

15) 浜田隆士(放送大)，鈴木直樹，大野照文(京大総合博物館)．肉食節足動物アノマロカリスの口器構造と古生態復元．第12回日本バイオイメージング学会学術集会．横浜，10月．[第12回学術集会要旨集 2003；299-300]

16) 鈴木直樹，服部麻木，林部充宏，橋爪　誠(九州大)．(シンポジウム)ロボット手術，内視鏡手術のためのナビゲーション機能の開発．第22回日本医用画像工学会大会．東京，7月．[日本医用画像工学会誌 2003；21(4)：SY2-01]

17) 鈴木直樹．イメージガイド手術と手術ロボット支援．第58回日本消化器外科学会総会．東京，7月．

18) 鈴木直樹．(シンポジウム)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と術中イメージングナビゲーション．第28回日本外科系連合学会学術集会．東京，6月．[日外科系連会誌 2003；28(3)：422]

19) 鈴木直樹．(教育研修講演)骨関節外科における Virtual reality の活用．第18回日本整形外科学会基礎学術集会．小倉，10月．[第18回日本整形外科学会基礎学術集会抄録集]

20) 鈴木直樹，林部充宏，植松美幸(早大)，鈴木薫之，服部麻木，大竹義人．(オーガナイズドセッション)腹部領域におけるイメージガイド手術と内視鏡ロボット手術．第42回日本エム・イー学会大会．札幌，6月．[第42回日本エム・イー学会大会プログラム・論文集 2003；62]

V. その他

1) 鈴木直樹，服部麻木，大竹義人，鈴木薫之，林部充宏，植松美幸，重田優子，中田典生．ヒトを精密再現したサイバーヒューマン．Newton 2003：23(6)70-9.

2) 鈴木直樹．VR を利用したイメージガイド手術法とハイテクナビゲーション手術室の建設．第2回ハイテク・リサーチ整備事業特別講演会．東京，10月．[高次元医用画像工学研究所第2回ハイテク・リサーチ整備事業特別講演会抄録 2003；41-55]

3) 鈴木直樹．リアルタイムイメージングを活用したナビゲーション手術法の現状と将来．先端医用画像フォーラム—医療と可視化の最前線 2003—．東京，10月．

4) 鈴木直樹．特集・四次元画像が医療を変える．子供の科学 2003：74-13.

5) Suzuki N. Reconstruction of detailed anatomy and estimation of physiological functions of wooly mammoth—methods and future plans—. Sakutsk, Oct.

D D S 研 究 所

教　授：水島　　裕　　内科学，DDS 学
教　授：五十嵐理慧　　DDS 学
教　授：檜垣　　恵　　内科学，免疫学
教　授：上野　晃憲　　薬理学，DDS 学
講　師：木村　道夫　　タンパク化学，DDS 学

研 究 概 要

I. 研究方法

PGE1 のナノ粒子への封入の研究もある程度進めているが，最も実用化に向けて研究が進んだステロイドのナノ粒子について，ステロイドの種類，疎水性を増すための金属の種類，キャリア（PLGA，PLA）の種類，また実際の製剤にする場合の遊離ステロイドの除去や濃縮の効率的な方法を見出すことなどについて研究を行なった。この製剤を関節リウマチモデルに用いて，有効性および持続性についての確実性を検討した。次に，最終的な製剤に動物由来のたんぱくなどが入らない方法として，無機塩を用いる徐放製剤作製に関する研究を行った。種々の無機物質を用い，たんぱく質を含むものと同等ないしそれ以上製剤作製が可能となる組合せについて検討した。検討した試験としては，製剤作製法の検討，薬物動態試験，さらに薬効試験として末梢白血球数の変動や脾細胞中の幹細胞の数を測定などである。

II. 結果

(1)　ステロイド封入ナノ粒子について，最終的には QLA に亜鉛で疎水化した燐酸ベタメタゾンを封入した製剤で，粒子径が約 200 nm であるものが適しているとの結果が得られた。これは，タイプ II コラーゲン関節炎やアジュバント関節炎に本ナノ製剤を対照のベタメタゾンと比較して得られた実験結果からも強く示唆される。製剤的検討として，無菌室で製剤作製が容易にできるような簡便な製造法・精製法について種々検討を行ない，フリーのベタメタゾンの除去方法と作製粒子製剤の濃縮については充分可能な方法が得られている。(2) G-CSF の徐放製剤については，主として塩化亜鉛・炭酸ナトリウム・燐酸ナトリウムといった無機イオンを用いてその適切な配合を検討し，これまでと同様な形態で，長期の徐放性を示す製剤を作製した。血中白血球の増加作用についても，持続的な血中濃度上昇に平行して，同様の徐放性ならびに持続性を示す結果が得られた。最終的には大動物およびヒトにおける至適な投与量を決定する必要がある。現行の G-CSF 製剤連日 5 日間投与に比べ，本研究で作製した徐放製剤を 1 回投与のほうが幹細胞の産生効果が強い結果であった。(3) 破傷風トキソイドやヒト γ グロブリンなどのワクチン用の抗原やたんぱくをナノ粒子内に取り込ませる検討および樹状細胞など免疫細胞のナノ粒子の取り込みや抗体価の検討を行ったが，順調な進捗状況である。

III. 考察

作製したステロイド封入ナノ粒子について検討した結果，*in vitro* で一週間程度にわたる持続的徐放性を，また *in vivo* において持続性を示す結果であった。従って，本研究で作製した製剤は，充分なターゲット能および徐放性を併せ持っていると考えられる。現時点では最終的な最適作製条件でないが，臨床応用で現在のステロイド療法をはるかに凌ぐ良い成績が得られるものと考えている。また，製剤作製に使用した材料は常にすべて認可されているものばかりなので，実用化は早いと考えられる。今後実用化までに検討すべき点があるが，製品製造レベルへのスケールアップは容易であろう。この製剤によってステロイドの効果と副作用をかなり分離でき，しかも患者に負担をかけない 1〜2 週間に 1 回の注射ですむ製剤ができるものと考えている。G-CSF は，抗がん剤治療時の白血球減少の治療薬であり，薬物性無顆粒球症に対する救命的薬物であり，また心筋梗塞その他の治療薬としても有用であると考えられている。しかし，G-CSF 自身が短い半減期であるために，毎日の皮下注射を余儀なくされている。PEG 結合 G-CSF が検討されているが，さまざまな難点が考えられている。従って，現在使用されている G-CSF そのものを製剤化して徐放することが望まれる。本研究で，ほぼ問題のない無機物のみで作製した G-CSF 製剤の効果が一週間以上継続し，しかも再生医療に役立つ幹細胞の産生も従来の製剤より強いことが示された。この製剤作製のスケールアップについても大きな問題点はないと考えている。このほかの製剤の開発，即ち PGE1 の徐放性ターゲット製剤の開発，およびナノ粒子のワクチンへの応用については来年度も継続して研究推進を計るつもりである。

「点検・評価」

今年度については，ほぼ研究計画どおり順調に進展した。得られた成果は充分評価できるものと考える。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Chinen N, Tanihara M, Nakagawa M, Shinozaki K, Yamamoto E, Mizushima Y, Suzuki Y. Action of microparticles of heparin and alginate cross-linked gel when used as injectable artificial matrices to stabilize basic fobroblast growth factor and induce angiogenesis by controlling its release. J Biomed Mater Res 2003; 76A(1): 61-8.

2) Suzuki T, Ooto S, Akagi T, Amemiya K, Igarashi R, Mizushima Y, Takahashi M. Effects of prolonged delivery of brain-derived neutrophic factor on the fate of neural stem cells transplanted into the developing rat retina. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309(4): 843-7.

3) Lehner T, Stanford MR Phipps PA, Sun JB, Xiao BG, Holmgren J, Shinnick T, Hasan A, Mizushima Y. Immunopathogenesis and prevention of uveitis with the Bechet's disease-specfiv peptide linked to cholera toxin B. Adv Exp Med Biol 2003; 528: 173-80.

4) Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Bechet's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D 2003; 4(1): 19-28.

5) Shimmura S, Igarashi R, Yamaguchi H, Ohashi Y, Shimazaki J, Tsubota K. Lecithin-bound superoxide dismutase in the treatment of non-infectious corneal ulcers. Am J Ophthalmol 2003; 135(5): 613-9.

6) Kanazawa H, Okada A, Higaki M, Yokota H, Mashige F, Nakahara K. Stereospecific analysis of Omeprazole in human plasma as a probe for CYP2C19 phenotype. J Pharm Biomed Anal 2003; 30: 1817-24.

7) 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 Bechet's disease. Clin Exp Immunol 2004; 137(1): 201-8.

8) Takenaga M, Yamaguchi Y, Kitagawa A, Ogawa Y, Kawai S Mizushima Y, Igarashi R. Optimum formulation for sustained-release insulin. Int J Pharm 2004; 271(1-2): 85-94.

9) Kanazawa H, Okada A, Igarashi R, Higaki M, Miyabe T, Sano T, Nishimura R. Determination of midazolan and its metabolite as a probe for Cyp3A4 phenotype by liquid chromatography-mass spectrometry. J Chromatography A 2004; 1031: 213-8.

II. 総 説

1) Ueno A, Oh-ishi S. Roles for the kallikrein-kinin system in inflammatory exudation and pain: lessons from studies on kininogen-deficient rats. J Pharmacol Sci 2003; 93(1): 1-20.

2) 水島 裕. 細胞は薬か? 臨医薬 2003; 19(4): 296-8.

3) 水島 裕. 中国の医薬品開発における日本の協力. 日中医学 2003; 17(6): 2-8.

4) 水島 裕. 21世紀のDDS. 血・免疫・腫瘍 2003; 8(2): 109-11.

5) 水島 裕. 再生医療 官・学・産の取り組み 序. 炎症と免疫 2003; 11(2): 115-6.

6) 水島 裕. リポPGE1製剤開発から20年. Drug Delivery Syst 2003; 18(5): 426-30.

7) 五十嵐理慧. リピドマイクロスフェアー製剤「基礎から臨床へ」. 生物工会誌 2003; 81(5): 179-82.

8) 五十嵐理慧, 星 恵子, 松田隆秀, 水島 裕. リポPGE1製剤開発から20年ー日本発のDDS製剤を韓国, 中国, そして欧米へー. Drug Delivery Syst 2003; 18(5): 426-30.

9) 五十嵐理慧. DDSの素材としての糖. Drug Delivery Syst 2003; 19: 11.

10) 檜垣 恵. 炎症と栄養. Food Style 21 2003; 7: 39-42.

11) 檜垣 恵. 乾癬性関節炎の臨床. リウマチ科 2004; 31: 94-100.

III. 学会発表

1) 水島 裕. (特別講演)再生医療と行政「文部科学省の政策と今後の産官学連携の展望」. 第19回日本組織工学会. 東京, 6月.

2) 水島 裕 (特別講演) 新しいDDS製剤の基礎研究. 第19回日本DDS学会. 京都, 6月.

3) 水島 裕. (特別講演) 末梢血管の再生医療. 第20回日本サーモロジー学会. 東京, 6月.

4) 水島 裕. (特別講演) 再生医療と臨床薬理. 第24回日本臨床薬理学会年会. 横浜, 12月.

5) Mizushima Y, Igarashi R. (招待講演) Innovative nano-technology for drug delivery system. 7th US-Japan Symposium on Drug Delivery System. Honolulu, Dec.

6) 水島　裕.(特別講演)日本の医療と創薬研究の将来について.第3回創薬ビジョンシンポジウム(日本薬学会).東京,1月.

7) 五十嵐理慧.(シンポジウム)再生医療におけるDDS技術の有用性.第24回日本炎症・再生医学会.京都,11月.

8) 山口葉子,五十嵐理慧.(ワークショップ)レチノイン酸硬質ナノパーテイクルの皮膚再生への試み.第19回日本DDS学会.京都,6月.

9) 五十嵐理慧.(ワークショップ)レシチン化SODの臨床応用に向けて.第19回日本DDS学会.京都,6月.

10) 出雲信夫,石原　務,福慶あゆみ,榎本真理子,浅野聡子,高津光晴,檜垣　恵,上野晃憲,水島　裕.(ワークショップ)新規ステロイドDDS製剤(PLGA/PLAナノスフェア)の持続性抗炎症作用.第24回日本炎症・再生医学会.京都,11月.

11) 高津光晴,檜垣　恵,肥塚　泉,田村幸久,三宅信冒,坪井政治.関節症における生化学マーカーの検討.第47回日本リウマチ学会.東京,4月.

12) 五十嵐理慧,水島　裕,上野晃憲.レシチン化SODのポルフィリン症治療薬への可能性.第31回ポルフィリン研究会.東京,6月.

13) 石原　務,出雲信夫,浅野聡子,高津光晴,檜垣　恵,上野晃憲,水島　裕.水溶性薬物を封入した亜鉛/PLGAナノスフェアの開発.第19回日本DDS学会.京都,6月.[Drug Delivery Syst 2003; 18(3): 308P]

14) 出雲信夫,石原　務,福慶あゆみ,浅野聡子,高津光晴,檜垣　恵,上野晃憲,水島　裕.ステロイド封入亜鉛/PLGAナノスフェアを用いた抗炎症作用第19回日本DDS学会.京都,6月.[Drug Delivery Syst 2003; 18(3): 308P]

15) 武永美津子,都倉享恵,上野幸生,山口葉子,北川晶,川合眞一,水島　裕,五十嵐理慧.外傷性脊髄損傷後の運動機能障害修復におよぼすレシチン化superoxide dismutase (PC-SOD)の有用性.第19回日本DDS学会.京都,6月.

16) 山口葉子,中村なつみ,長澤輝明,武永美津子,川合眞一,水島　裕,五十嵐理慧.オールトランスレチノイン酸(ATRA)のナノ粒子化による加齢皮膚再生効果の増強.第24回日本炎症・再生医学会.京都,11月.

17) 武永美津子,都倉享恵,山口葉子,川合眞一,水島裕,岡野栄之,五十嵐理慧.外傷性脊髄損傷後の運動機能回復におよぼすレシチン化SOD (PCSOD)の有用性.第24回日本炎症・再生医学会.京都,11月.

18) Yamaguchi Y, Nagasawa T, Nakamura N, Takenaga M, Kawai S, Mizushima Y, Igarashi R. Nano atRA-New form of all-trans retinoic acid-. The 7th US-JAPAN symposium on drug delivery systems. Honolulu, Dec.

19) Takenaga M, Tokura Y, Yamaguchi Y, Kitagawa A, Kawai S, Mizushima Y, Igarashi R. Lecithinized-superoxide dismutase improved spinal cord injury-induced motor dysfunction. The 7th US-JAPAN symposium on drug delivery systems. Honolulu, Dec.

20) 水島　裕.ベーチェット病の免疫寛容による治療法の試みについて.厚生労働科学研究ベーチェット病に関する調査研究平成15年度第2回研究班会議.福島,1月.

21) 山口葉子,中村なつみ,長澤輝明,武永美津子,川合眞一,五十嵐理慧.ビタミンA活性体及びそのDDS製剤による体性幹細胞の膵β細胞への分化誘導の可能性.第3回日本再生医療学会.千葉,3月.

22) 武永美津子,都倉享恵,松本香代,北川　晶,山口葉子,川合眞一,水島　裕,鈴木　登,岡野栄之,五十嵐理慧.神経幹細胞による外傷性脊髄損傷後の運動機能回復—レシチン化タンパク製剤の有用性.第3回日本再生医療学会.千葉,3月.

IV. 著　書

1) 水島　裕編.今日の治療薬　解説と便覧2004.東京:南江堂,2004.

2) 水島　裕監修.今日の臨床検査2003-2004.改訂第8版.東京:南江堂,2003.

3) 水島　裕.第4章その他の重要な事項　A新薬開発の展望.日本臨床薬理学会.臨床薬理学.第2版.東京:医学書院,2003. p. 497-501.

V. その他

1) 水島　裕.厚生労働科学研究費補助金萌芽的先端医療技術推進研究事業平成14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」,2004.

臨床医学研究所

教　授	高橋　弘	肝臓病学・消化器病学
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・実験外科学

研究概要

I. 光線力学療法による肝細胞癌の治療法の開発と抗腫瘍の作用機序

肝細胞癌は癌抑制遺伝子 p53 の異常や Bcl-xL 等の抗アポトーシス蛋白の発現により，抗癌剤や放射線照射等の治療に対して抵抗性を示す。一方，光感受性物質を腫瘍細胞に取り込ませ，この物質に特有の吸収波長を有するレーザー光を照射し，細胞を死滅させる photodynamic therapy（PDT：光線力学療法）が抗癌剤や放射線治療に対して抵抗性を示す癌の治療法としても注目されている。しかし，実質臓器腫瘍である肝細胞癌に対する効果を検討した報告は極めて少なく，レーザー照射による光感受性物質の活性化が細胞死を惹起する機序も明らかでない。そこで腫瘍親和性を有する第2世代の光感受性物質 mono-L-aspartyl chlorin e6（NPe6）を用い，肝細胞癌に対する PDT の抗腫瘍効果を *in vitro* およびヒト肝癌を正所性に移植したラットモデルを用いた *in vivo* で検討した。ヒト肝癌細胞は PDT に感受性を示し，カスパーゼ活性の上昇からアポトーシスが誘導される事が明らかとなった。一方，動物を用いた腫瘍治療実験ではレーザー非照射の対照に比して PDT を行ったものでは腫瘍の成長が抑制され，血中 AFP 濃度も低下した。実質臓器内にできた腫瘍に対して直接レーザーを照射する今回の PDT の手法は肝細胞癌の新しい局所治療法の一つとして有用であることが示唆された。

II. 光感受性ステルスリポゾームを用いた胃癌に対する光線力学療法の基礎的研究

疎水性光感受性物質は親水性光感受性物質と比較して，*in vitro* において，高い腫瘍集積性を発揮し，その結果，強い photodynamic effect（光線力学的効果）を示すことが知られている。しかし，*in vivo* における疎水性光感受性物質の全身投与は，細網内皮系による排除により，腫瘍への疎水性光感受性物質の到達が大幅に制限されてしまう。そこで，我々は，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を付加した photosensitive stealth liposome（PSSL：光感受性ステルスリポゾーム）の作製を行った。さらに各種胃癌細胞株および担癌動物モデルにおいて，PSSL の photodynamic effect および，adverse effect について検討を行ったところ，親水性光感受性物質と比較して，photodynamic effect は非常に高く，励起光非照射群における毒性はほぼ同程度であった。現在，PSSL を基本構造とした，新規多機能リポソームを作製・開発を行っている。

III. C型肝炎マウスモデルの作製と解析

tet-off system を導入することにより，生後に HCV 遺伝子が誘導発現するトランスジェニックマウスを確立した。このマウスでは，HCV RNA transcripts および蛋白の発現を肝臓にのみ認め，さらには tetracycline の投与，非投与によって RNA，蛋白レベルにおける発現が厳密に調節されることが確認された。生後に HCV 遺伝子を誘導発現すると HCV 蛋白に対する免疫寛容は回避され，5カ月齢より ALT 値の上昇を伴う肝臓への炎症細胞浸潤と抗 HCV 抗体の出現を認め，ヒト C 型肝炎類似の病態を呈した。したがって，このマウスは C 型肝炎の病態を研究する上で有用なモデル動物であることが示された。

IV. 加齢指標蛋白質30の実験肝炎に及ぼす影響に関する研究

senescence marker protein-30（SMP30：加齢指標蛋白質 30）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。この SMP30-KO マウス由来の細胞や個体は，TNFα や抗 Fas 抗体誘導性アポトーシスに対して非常に感受性が高い。そこで，Concanavalin A を SMP30-KO マウスと野生型マウスに投与し肝炎を誘導し比較したところ，SMP30-KO マウスにおいて死亡率が高かった。今後この成因を検討すると共に，SMP30 を蛋白導入するシステムを構築し SMP30-KO マウスに投与することによる病態の可逆性を評価する予定である。

V. 活性酸素センサーの医学・生物学への応用

活性酸素は生体の恒常性維持に必要である一方，

過剰に発生した活性酸素は老化をはじめ，動脈硬化や心筋梗塞などの循環器疾患，脳梗塞などの脳血管障害，その他には消化器，泌尿生殖器，運動器など様々な場所で重篤な疾患の引き金となることが示唆されている。しかしながら，生体内で活性酸素を測定することのできるシステムはこれまでにはない。我々は，東京理科大学理工学部と共同で，*in vivo* で発生した活性酸素を測定できるセンサーを開発し，疾患等の動物モデルを用いてこの装置の医学・生物学への応用について研究を行っている。

VI. 癌特異的モノクローナル抗体 SF-25 を用いた光バイオプシーとその応用

胃癌の縮小手術や内視鏡的治療が進むなかで，癌病変部の広がりやその局在診断がますます重要となってきている。病理組織学的な検討は最も信頼性が高く重要であるが，肉眼的に癌と非癌部の鑑別や癌の広がり，そしてリンパ節転移の有無を臨床の場で確実かつ簡便に評価できる手法の開発が改めて必要となっている。SF-25 モノクローナル抗体(SF-25 Mab) はヒト肝癌培養株を免疫して得られた抗体で，癌細胞膜表面上に存在する 125 kDa の糖蛋白抗原 (SF-25 抗原) を認識する。また，SF-25 抗原は肝細胞癌だけでなく胃癌・大腸癌・大腸癌肝転移・胆嚢癌など各種の癌で強く発現している事が報告されている。我々は蛍光色素 FITC で標識した SF-25 Mab を用い，ヒト胃癌およびリンパ節転移の *in vivo* 検出を試みたところ，ヒト胃癌細胞株の細胞膜表面に限局した FITC の蛍光がみられた。FACS ではほぼ 100% のヒト胃癌細胞で SF-25 抗原が陽性であり，FITC 陽性細胞は一峰性の細胞群として観察された。また，正所性移植動物モデルにおいて，ヒト胃癌の原発巣およびリンパ節転移巣は FITC 標識 SF-25 Mab の静注投与により強い蛍光を発し，*in vivo* において病巣部を肉眼的に観察することが可能であった。以上より，SF-25 Mab を用いた光バイオプシーは，癌・非癌部の肉眼による鑑別やセンチネルリンパ節検出のような病変部同定の補助診断法として高い有用性が示された。

「点検・評価」

臨床医学研究所は平成 15 年度で 4 年目となりますが，当研究所における研究は常に臨床応用を念頭において行われてきました。平成 15 年度も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ての検討などの研究が活発に行われました。これら研究は高橋所長の他，3 名の所員と 4 名の大学院生により遂行され，研究費は主に「オープン・リサーチ・センター整備事業」や「新技術開発研究」の補助金により賄われました。得られた成果は国際学会を含め，積極的に学会に発表され，次年度以降に海外欧文誌に多数の論文が投稿できる準備状況が整えられました。また，平成 16 年 1 月より新たに所員として坪田講師が加わり，陣容も整えられました。一方，消化器・肝臓内科，総合診療部，外科，循環器内科などのスタッフが「オープン・リサーチ・センター整備事業」に関連して兼任研究員として登録し，当研究所を利用して研究を行いました。これら研究員の研究概要，業績については各科の報告に譲ります。

臨床医学研究所の現状は，高橋所長が年度末に退職し，前述の補助金は全額返還となり，次年度以降の補助金の獲得が不可能となっています。平成 15 年度までに得られた成果は次年度以降に生かしていきたいと思いますが，プロジェクトの多くは中断や改変を余儀なくされています。今後の臨床医学研究所については，新たな視点から将来構想の検討が必要な状態となっています。現在，臨床医学研究所は 3 月 23 日の総合医科学研究センター会議で消化器・肝臓内科の藤瀬が副所長に任命され，翌日の教授会議で承認され，所長代行として管理を行っています。従って，平成 15 年度の年報は藤瀬が所員の協力を得てまとめました。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Sanjo A, Satoi J, Ohnishi A, Maruno J, Fukata M, Suzuki N. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 2003 ; 18 : 638-44.

2) Date M, Sakata I[1], Fukuchi K[1], Ohura K[1], Azuma Y[1] ([1]Osaka Dental Univ), Shinohara M[2], Matsuzaki K[2] ([2]Kansai Med Univ), Namiki Y, Takahashi H. Photodynamic therapy for human oral squamous cell carcinoma and xenografts using a new photosensitizer PAD-S31. Lasers Surg Med 2003 ; 33 : 57-63.

3) Takehara T, Takahashi H. Suppression of Bcl-xL deamidation in human hepatocelluar carcinomas. Cancer Res 2003 ; 63 : 3054-7.

4) Fukuchi K, Date M, Azuma Y, Shinohara M,

Takahashi H, Ohura K. Apoptosis in human oral squanmous cell carcinomas is induced by 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 but not by troglitazone. J Dent Res 2003; 82: 802-6.

5) Date M, Fukuchi K, Morita S, Takahashi H, Ohura K. 15-deoxy-Δ 12,14-prostaglandin J2, a ligand for peroxisome proliferators-activated receptor-γ, induces apoptosis in human hepatoma cells. Liver Int 2003; 23: 460-6.

7) Tsuji N, Kondoh K, Furuya M, Kobayashi D, Yagihashi A, Inoue Y, Meguro T, Horita S, Takahashi H, Watanabe N. A novel aspartate protease gene, ALP56, is related to morphological features of colorectal adenomas. Int J Colorectal Dis 2004; 19: 43-8.

II. 総　説

1) 成相孝一，金山喜一[1]，佐藤嘉兵[1]([1]日大)．黄体の退行に関わる免疫系の働き．Reprod Immunol Biol 2003; 19: 1-4.

III. 学会発表

1) 成相孝一，吉川哲矢，湯本陽子，宇賀英子，馬橋康雄，並木禎尚，高橋　弘．ヌードラットにおけるヒト肝細胞癌の肝内移植法の確立と超音波画像診断による肝腫瘍の検出．第50回日本実験動物学会．埼玉，5月．

2) 成相孝一，吉川哲矢，墨　　誠，湯本陽子，宇賀英子，馬橋康雄，高橋　弘．光力学療法（PDT）による移植ヒト肝細胞癌の治療とアポトーシス誘導．第28回成医会柏支部例会．柏，7月．

3) 吉川哲矢，成相孝一，湯本陽子，宇賀英子，馬橋康雄，高橋　弘．光テクノロジーを用いた新しい抗がん療法：光力学療法（PDT）による化学療法の増感作用とPhotodynamic Chemotherapy (PDCT)の開発．第28回成医会柏支部例会．柏，7月．

4) 成相孝一，吉川哲矢，高橋　弘．Photodynamic Chemotherapy (PDCT)による肝内移植ヒト肝細胞癌の治療．第28回成医会柏支部例会．柏，7月．

5) 小山友己，吉川哲矢，光永眞人，並木禎尚，成相孝一，湯本陽子，高橋　弘．胃癌センチネル・リンパ節同定における新しいtracerの検討．第28回成医会柏支部例会．柏，7月．

6) 高橋　弘，成相孝一，石川満寿英[1]，江口勝哉[1]，吉川哲矢，藤瀬清隆，山口有朋[1]，湯浅　眞[1]([1]東京理科大)．活性酸素種バイオセンサーの開発と肝虚血再灌流障害における活性酸素の役割．第28回成医会柏支部例会．柏，7月．

7) 里井重仁，郡司俊秋（東大），斉藤三郎．Tet-off systemによりHCV遺伝子が誘導発現するトランスジェニックマウスの確立．第28回成医会柏支部例会．柏，7月．

8) Date M, Fukuchi K, Sakata I, Takahashi H, Ohura K. Photodynamic therapy for human liver cancer cells using a newphotosensitizer, PAD-S31. 38th Annual Meeting of European Association for the Study of the Liver (EASL). Geneve, Jul.

9) Date M, Fukuchi K, Morita S, Takahashi H, Ohura K. Therapeutic Effect of Photodynamic therapy Using PAD-S31 and Diode Laser on Human Liver Cancer Cells. 7th Biennial Congress of Asian Society of Hepato-Billiary Pancereatic Surgery. Chennnai, Aug.

10) 並木禎尚，並木　珠，柳原五吉(国立がんセンター研究所)，成相孝一，高橋　弘．カチオニックリポゾームを用いたスキルス胃癌細胞株に対する遺伝子導入の基礎的検討．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．

11) 高橋　弘，竹原徹郎．ヒト肝臓におけるBcl-xL脱アミノ化(deamidation)の抑制とアポトーシス抵抗性の獲得．第62回日本癌学会総会．名古屋，9月．

12) 吉川哲矢，成相孝一，湯本陽子，宇賀英子，高橋　弘．Photodynamic therapy (PDT) による肝癌細胞のアポトーシス誘導とcaspase 2活性化およびBcl-xL deamidationの関与．第120回成医会総会．東京，10月．

13) 高橋　弘，吉川哲矢，成相孝一．Photodynamic therapy (PDT) によるcaspase活性化とヒト肝癌細胞アポトーシス誘導．第45回日本消化器病学会大会(DDW-Japan2003)．大阪，10月．

14) Nariai K, Yoshikawa T, Takahashi H. Treatment of human hepatocellular carcinoma by intrahepatic laser irradiation using a tumor-localizing photosensitaizer. 54th Annual Meeting of AASLD. Boston, Oct.

15) Yoshikawa T, Nariai K, Uga H, Yumoto Y, Date M, Takahashi H. Induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma by photodynamic therapy is associated with the activation of caspase-2 and deamidation of Bcl-xL. 54th Annual Meeting of AASLD. Boston, Oct.

16) Date M, Fukuchi K, Morita S, Takahashi H, Ohura K. Effect of 15-deoxy-12,14-prostagiandin J2 on apoptosis of hepatocellular carcinomas. 11th Annual Meeting of United European Gastroenterology Federation (UEGW). Madrid, Nov.

17) Date M, Fukuchi K, Morita S, Takahashi H, Ohura K. Apoptosis in human hepatoma cells is induced by 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2. 11th Annual Meeting of United European Gas-

troenterology Federation(UEGW). Madrid, Nov.

18) 成相孝一, 吉川哲矢, 墨　誠, 馬橋康雄, 高橋　弘. 肝腫瘍内レーザー照射法の開発と正所性移植モデルを用いたヒト肝細胞癌の光線力学的療法(Photodynamic Therapy: PDT)の効果. 第24回日本レーザー学会総会. 岐阜, 11月.

19) 光永眞人, 小山友己, 吉川哲矢, 成相孝一, 高橋　弘. 癌特異的モノクローナル抗体SF-25を用いた光バイオプシーの開発と胃癌の検出. 第24回日本レーザー学会総会. 岐阜, 11月.

20) 小山友己, 吉川哲矢, 光永眞人, 墨　誠, 成相孝一, 高橋　弘. 胃癌転移Sentinel lymph nodeの *in vivo* 蛍光検出－ヒト胃癌正所性モデルを用いた検討－. 第24回日本レーザー学会総会. 岐阜, 11月.

21) 吉川哲矢, 湯本陽子, 宇賀英子, 成相孝一, 高橋　弘. Photodynamic therapy (PDT) による肝細胞のアポトーシス誘導とcaspase 2の活性化およびBcl-xL deamidationの促進. 第24回日本レーザー学会総会. 岐阜, 11月.

22) 光永眞人, 小山友己, 吉川哲矢, 成相孝一, 高橋　弘. 癌特異的モノクローナル抗体SF-25を用いた光バイオプシーの開発と胃癌の検出. 第29回成医会柏支部例会. 柏, 12月.

23) 小山友己, 吉川哲矢, 光永眞人, 墨　誠, 成相孝一, 高橋　弘. 胃癌転移Sentinel lymph nodeの *in vivo* 蛍光検出－ヒト胃癌正所性モデルを用いた検討－. 第29回成医会柏支部例会. 柏, 12月.

24) 並木禎尚, 並木　珠, 柳原五吉(国立がんセンター研究所), 伊達昌孝(大阪歯大), 高橋　弘. スキルス胃癌細胞株に対する各種カチオニックリピッドを用いた遺伝子導入の基礎的検討. 第29回成医会柏支部例会. 柏, 12月.

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装置の開発と探索的臨床研究

脳梗塞発症時の超急性期治療の第一選択は, 血栓溶解剤による血流再開通法である。この血栓溶解を加速し, 再開通率の向上と再開通までの時間短縮が超音波照射によって可能である。現在, 低周波数超音波を経頭蓋的に照射すると共に, 頭蓋内循環を監視できる「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」を開発中である。その特徴は, 経頭蓋カラー・ドプラ断層法で診断監視して, 標的血栓に治療用スキャンビームを局所照射すること, 診断用ビームと治療用の2種類のビームを同一プローブから発射できること, そして生体安全性を考慮した治療診断複合システムにある。臨床試験実施に向け, その安全性評価を霊長類等でも行っている。

(1) ヒト血栓による有効性評価 (*in vitro* 実験)

開発装置自体の有効性を具体的に検証するため, ヒト血液を用いて血栓溶解効果の加速増強程度を *in vitro* で行った。[麻酔科, 脳外科, (株)日立メディコとの共同研究]

(2) 霊長類による安全性の検証

経頭蓋的超音波color flow image法を組み合わせた積層式490 kHz/2 MHz sector scan型プローブを用いて, 健常脳組織に対する安全性を全身麻酔下カニクイザル成獣により検証した。[脳外科, 神病, 実動施, (株)日立メディコ, 日立中研との共同研究]

(3) 神経保護薬投与下虚血脳における超音波作用の検討

脳保護剤エダラボンと経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の相互作用について, マウス脳器官培養スライスを用いた *in vitro* 実験, ラット脳虚血モデルを用いた *in vivo* 実験を行った。正常スライス脳に対しては0.3 W/cm², 500 kHzの超音波照射が相互作用を生じないことを示した。[DNA研(分子細胞生物)との共同研究]

(4) 超音波によるBBBの開放制御に関する実験的研究

経頭蓋超音波照射によりBBBを開放損傷させるメカニズムを明らかにする実験的研究のため，BBBの構造的機能的特徴の調査に基づき，ラット脳梗塞モデルを用いた超音波適用安全限界をBBBレベルで評価開始した。[神病との共同研究]

(5) 経頭蓋超音波照射のMRIによる安全性評価

ラット脳梗塞モデルを作成し，再開通時の経頭蓋超音波照射が及ぼす梗塞領域への影響について，MRIで評価し，経頭蓋超音波照射が神経学的，病態学的に副作用を生じないことを示した。[脳外科，ギーセン大神内との共同研究科]

II. 治療・診断併用経頭蓋的超音波血栓溶解療法の実験的検討

治療用低周波超音波（500 kHz近傍）間歇照射法と診断用Power M-mode Doppler (PMD) 2 MHz超音波を同一のプローブより交互に発射し，組織プラスミノーゲン・アクチベーターを用いる血栓溶解効果の加速と再開通過程の監視を同時に行う方法を開発中ある。市販のPMDプローブと同サイズの500 kHz/2 MHz single beam型プローブを用いて，その有効性を家兎両側股動脈血栓モデルにより検証した。[脳外科，Spencer Technology Inc.，実動施との共同研究]

III. 中枢神経系への超音波遺伝子導入法の開発

マウス脳器官培養スライスおよびマウス新生児を対象に，超音波によるnaked DNAの導入実験を行った。200 kHzの連続波超音波によってルシフェラーゼ遺伝子を導入し，その発現量を測定して有効性を示した。またその際，含気製剤を用いることで導入効率の向上することを示した。さらに同条件における安全性も検討した。[DNA研（分子細胞生物），上智大学理工との共同研究]

IV. イオンビーム・ナノテクノロジーを応用した冠動脈ステントの開発

冠動脈ステントの再狭窄予防の目的で，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冠動脈ステントを開発中である。

Ti-Ni合金線（ϕ0.15 mm）を用い内径4 mm，長さ25 mmメッシュタイプのステントを作製し，タイプ1コラーゲンでコーティング後Heイオンビームを照射した。ビーグル犬の大腿動脈植え込み慢性動物実験で，1ケ月後の開存率がHe照射群では90%非照射群では10%であった。[独協医大，理化学研との共同研究]

V. 経皮的超音波神経ブロック法の実験的検討

リドカイン麻酔薬溶液のノズル噴射流体に重量させた超音波が，薬剤の皮下深達性を高め，しかも一過性の局所選択的麻酔時間の延長を招くことを無毛マウス尾根部で実験的に示した。[麻酔科との共同研究]

VI. 医療電磁環境の調査研究

移動体通信等外来電波が院内医療機器に及ぼす影響に関する研究に加え，電子商品監視装置やRFID機器が，埋込み型心臓ペースメーカや埋込み型除細動器に及ぼす影響についても実施した。また，監視装置内に長時間とどまると，埋込み機器が不具合事象を発生するので，使用安全指針の原案策定を行った。[総務省，電波産業会，日医機協，電子商品監視工業会，ペースメーカ協議会，ICカード協議会等との共同調査研究]

VII. ナノメディシン実用化基盤データベースの開発

ナノメディシンの発展し易い環境を作るための臨床ニーズと科学技術シーズのデータを蓄積し，両者を結合させるインターネットフォーラムを開催した。なお，その一部として，ナノアナトミーデータベースも構築中である。[(財) 医療機器センター，(株) 三菱総合研究所，DNA研(分子細胞生物)等との共同研究]

VIII. 医療用高濃度酸素濃縮装置の開発研究

在宅酸素濃縮装置の能力の限界を超える方式による医療用酸素ガス作成装置を開発すべく，基礎調査分析を行った。[麻酔科，東京電力 (株)，(株) UFJ総合研究所との共同研究]

「点検・評価」

研究面：厚労科研費を得て2年目になり，「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的研究」のテーマの下に，次のメンバーで研究推進することができた。

[非常勤講師] 杉田 洋一（心外）
[助手] 中野みどり（薬学）
[リサーチフェロー] 佐口 隆之（脳外）
[リサーチフェロー] 石橋 敏寛（脳外）

［リサーチフェロー］ 安藤　和美（麻酔）
［リサーチレジデント］清水　純（脳外）
［リサーチレジデント］中尾　誠利（外）
［リサーチレジデント］水野　聡子
（神内・女子医大）
［大学院生］ 中川　清隆（麻酔科）

この他，訪問研究員2名，アルバイト3名，計15名。また，学内脳外や神内はもとより，病理，神経病理，実験動物施設などの協力もいただいた。また，これに加え，学外より日立製作所中央研究所，日立メディコの10名前後を含む大協力体制となった。また，米国やドイツとの共同研究も，人材交流も含め積極的に展開できた。

成果：実験成果は着実にあげられてきたが，論文としての完成は次年度以降になる予想である。また，装置の完成に向け着実に歩を進め，1号試作機が完成し，物としての成果が出つつある。

教育面：研究室配属できた2名の学生指導を行った。充分な時間のない中で，ラット脳梗塞モデルをマイクロスコープを用いる動物実験に成功した。彼等についてはその将来の基礎になればと考える。

社会面：厚労省，総務省，経産省の関連委員会の委員を務めた。（薬事審の専門委員 JIS 原案作成委員，電波の医用機器への影響調査研究会座長代理，研究開発ガイドライン作成委員，NEDO 研究成果評価委員など）

研　究　業　績

I. 原著論文

1) Shiogai T (Kyoto Takeda Hospital), Takayasu N[1], Mizuno T[1], Nakagawa M[1] ([1]Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhata H. Comparison of transcranial brain tissue perfusion images between ultraharmonic, second harmonic, and power harmonic imaging. Stroke 2004; 35: 687-93.

2) Shiogai T[1], Koshimura M[1], Murata Y[1], Nomura H[1], Doi A[1] ([1]Kyoto Takeda Hospital), Makino M[2], Mizuno T[2], Nakajima K[2] ([2]Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhata H. Acetazolamide vasoreactivity evaluated by transcranial harmonic perfusion imaging: relationship with transcranial Doppler sonography and dynamic CT. Acta Neurochir (Wien) 2003; 86: 57-62.

3) Kyo K[1], Suzuki Y[1], Kaibara M[1], Sugita Y, Nakamura S[2], Ogawa A[2] ([2]ACTMENT), Iwaki M[1] ([1]RIKEN). Ion-Beam Modification of Coronary Stent Grafts. Transactions of Materials Research Society of Japan 2004; 29: 595-8.

4) 櫻井淑男，米良泰彦，仁田坂謙一，谷藤泰正，古幡博．ICU 内における電磁波環境の測定　第2報．循環制御 2004; 25: 37-40.

II. 総　説

1) 古幡博．電波の医用機器等への影響に関する調査研究―目的および植込み型心臓ペースメーカと除細動器の場合―．Clin Eng 2003; 14: 449-59.

2) 桜井淑男，古幡　博，谷藤泰正．観血的動脈血圧測定システムに対する電磁波の影響について．Clin Eng 2003; 14: 498-9.

3) 古幡　博．超音波と医学．最新医 2003; 6: 1425-39.

4) 古幡　博．不要電波問題の最近の知見―郵政省，総務省の調査活動報告を中心として―．病院設備 2003; 45: 391-8.

5) 古幡　博，中野みどり．超音波による血栓溶解．日音響会誌 2003; 59: 577-84.

6) 古幡　博．超音波診断装置と安全性．臨画像 2003; 19: 6-11.

7) 古幡　博，藤代健太郎（東邦大），塩貝敏之（京都武田病院）．頭頸部血流．臨画像 2003; 19: 6-11.

8) 古幡　博．EBM を考慮した開発評価．BME 2003; 17: 26-30.

III. 学会発表

1) Kyo K[1], Suzuki Y[1], Kaibara M[1], Iwaki M[1] ([1]RIKEN), Sugita Y, Nakamura S[2], Ogawa A[2] ([2]ACTMENT). Ion Beam Modification of Coronary Stent Grafts. The 8th IUMRS International Conference on Advanced Meterials. Yokohama, Oct.

2) 杉田洋一，許　健司[1]，鈴木嘉昭[1]（[1]理化学研究所），小川　明（アクトメント），古幡　博，三好新一郎（獨協医大）．留置位置の移動可能な新しい静脈ステントの長期（3年間）の組織学的検討．第41回日本人工臓器学会大会．仙台，10月．

3) 許　健司[1]，鈴木嘉昭[1]，貝原　真[1]（[1]理化学研究所），杉田洋一，中村志保[2]，小川　明[2]（[2]アクトメント）．ステント材料のイオンビーム照射による表面改質．第41回日本人工臓器学会大会．仙台，10月．

4) Shimizu J, Nakano M, Matsuyama H (Sophia University), SaguchiT, Abe T, Furuhata H, Moehring MA[1], Voie AH[1], Spencer MP[1] ([1]Spencer Technologies). In Vivo Trial of a Newly Developed Combination 500 kHz/2 MHz Therapy/Power M-mode Doppler Probe for Ultrasound Enhancement of t-PA Thrombolysis. 10th meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation

of Neurology. Bad Salzhauzen, July.

5) 清水　純，中野みどり，松山寛子(上智大)，佐口隆之，石橋敏寛，尾上尚志，阿部俊昭，古幡　博，Moehring MA[1]，Voie AH[1]，Spencer MP[1] ([1]スペンサーテクノロジー)．経頭蓋超音波治療・診断併用プローブによる脳血栓溶解療法の実験的検討－血流再開通過程の監視－．第6回日本栓子検出と治療学会．つくば，12月．

6) Furuhata H, Saguchi T. Experimental evaluation of transcranial ultrasonic thrombolysis in the acute inchemic stroke. 10th meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Bad Salzhausen, July.

7) Shiogai T[1], Morisaka A[1] ([1]Kyoto Takeda Hospital), Takayasu N[2], Mizuno T[2], Nakagawa M[2] ([2]Kyoto Prefectural University of Medicine), Furuhata H. Optimal transcranial perfusion images for acute ischemic stroke: Comparison between ultraharmonic, second harmonic, and power harmonic imaging. 10th meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Bad Salzhausen, July.

8) Nakagawa K, Hajiri H, Tanifuji Y, Amaki Y, Furuhata H. Non-puncture Neural Blockade by Ultrasound: Prolongation of Blockade Duration. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. San Francisco, Oct.

9) 馬目佳信，古幡　博．超音波による中枢神経系への遺伝子導入．第2回超音波薬物・遺伝子導入研究会．富山，10月．

10) 石橋敏寛，佐口隆之，清水　純，中野みどり，窪田純(日立メディコ)，秋山雅彦，尾上尚志，阿部俊昭，古幡　博．TC-CFIによる頭蓋内血流監視のための頭部用プローブ固定具の開発．第6回日本栓子検出と治療学会（エンボラス学会)．筑波，12月．

11) 古幡　博．最新の経頭蓋超音波法による診断・治療の動向．第15回日本脳循環代謝学会総会．大阪，10月．

12) 中川清隆，佐口隆之，羽尻裕美，谷藤泰正，天木嘉清，古幡　博．超音波ドラッグデリバリーシステムによる無穿刺神経ブロック～ブロック持続時間に関する検討～．第37回日本ペインクリニック学会．仙台，7月．

13) 中川清隆，羽尻裕美，谷藤泰正，天木嘉清，古幡　博．超音波無穿刺神経ブロック法の実験的研究．第21回麻酔メカニズム研究会．大阪，7月．

14) 中川清隆，羽尻裕美，天木嘉清，谷藤泰正，古幡　博．超音波ドラッグデリバリーシステムによる無穿刺神経ブロック法の開発基礎研究．第50回日本麻酔科学会．横浜，5月．

15) 古幡　博，仁田坂謙一，石井宜大，米良泰彦．携帯電話等機能抑止装置の医療機器への影響．第17回ME学会秋季大会．京都，10月．

16) 古幡　博．新型携帯電話等が及ぼす医療機器への影響．第42回日本ME学会．札幌，6月．

17) 古幡　博．経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の現状と展望．第2回日本脳神経外科術中画像研究会．札幌，7月．

18) 佐口隆之，古幡　博，石橋敏寛，尾上尚志，阿部俊昭．虚血時及び再灌流語のラット脳組織に対する経頭蓋超音波照射の安全性．第22回日本脳神経超音波学会．大阪，4月．

19) 藤本伸治[1]，福田純男[1]，戸苅　創[1] ([1]名古屋市大)，古幡　博．超音波造影剤を用いたSecond Harmonic imaging法による新生児の脳血流評価．第22回日本脳神経超音波学会．大阪，4月．

20) 塩貝敏之[1]，越村満里子[1]，森坂亜希[1] ([1]京都武田病院)，高安奈津子[2]，吉川健治[2]，水野敏樹[2]，中川正法[2] ([2]京都府医大)，古幡　博．経頭蓋Harmonic Perfusion ImagingのRefill Kinetic法による脳組織灌流の定量解析．第22回日本脳神経超音波学会．大阪，4月．

IV. 著　書

1) 古幡　博，堤由紀子(東京女子医大)，長束一行(国立循環器病センター)，榛沢和彦(東日本循環器病院心臓血管センター)，藤代健太郎(東邦大)．頚動脈エコー測定法とその意義．東京：ベクトル・コア，2004.

V. その他

1) 古幡　博．医療機器の安全使用と管理・今ある問題解決．医療機器安全対策セミナー．東京，6月．

2) 古幡　博．標的遺伝子治療の汎用音響ベクターの開発―中枢神経系への導入技術の最適化を目指して―．名古屋市立大学医学部小児科．名古屋，7月．

3) 古幡　博．携帯電話を中心として医療機器をとりまくEMC問題―総務省の最新の研究報告から―．第2回臨床ME専門認定士認定更新講習会．東京，6月．

4) 長谷川慧重(財団法人医療機器センター)，櫻井靖久(東京女子医大)，古幡　博，菅　弘之(国立循環器病センター)．ナノメディシンの実用化基盤データベース開発及び評価に関する研究報告書．東京；財団法人医療機器センター，2004.

5) 高倉公朋(東京女子医大)，古幡　博，他20名．電波の医用機器等への影響に関する調査研究報告書．東京：社団法人電波産業会，2004.

薬物治療学研究室

教　授：景山　　茂　　臨床薬理学，糖尿病，高血圧

研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学というと新薬開発のための臨床試験，すなわち治験を中心に扱う分野であるという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)　薬剤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剤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。既に一部の薬物代謝酵素の遺伝子多型の解析結果が出ている。

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。ところで，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のtrue endpointを確認すべく大規模臨床試験実施の準備を行い，2004年にパイロットスタディーを開始する。

3)　降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響と遺伝子多型に関する研究

インスリン抵抗性と高血圧との関係は私たちの長年の研究テーマである。降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響については既に多くの報告があり，私たちも多くの降圧薬について報告してきた。レニン・アンジオテンシン系を阻害する降圧薬のインスリン感受性に対する作用にはバラツキが認められた。そこで，レニン・アンジオテンシン系に影響する可能性のある遺伝子多型の同定を行い，降圧薬の作用を検討した。また，アンジオテンシンII受容体拮抗薬についての無作為化比較試験を終了し，論文化している。

4)　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。2003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，新GCP下で国際的な基準から見て批判に耐え得る臨床試験がわが国に定着するよう学内外で活動している。

「点検・評価」

1)　研究

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。F3病棟にclinical laboratoryがあり，ここで患者あるいは健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。しかし，治験管理室の活動を通じてこの点も解決したいと考えている。

ゲノム時代を迎えpatient-orientedの臨床研究においてもpharmacogenomicsの導入は不可欠である。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。

わが国では新GCP施行後，治験環境は整備されてきたが研究者の自主研究による臨床試験の環境は

まったく整っていない。自主研究としての大規模臨床試験を行うべく準備を開始した。

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年度の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。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

2003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，本院の治験環境は大概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) Matsuki S, Kawada A, Matsumoto N, Watanabe R, Ichizono E, Tanabe S, Oishi N, Kawakubo T, Hirose T, Togawa M, Hanai H, Sawamura T, Kageyama S. The present status and problems of clinical trials at The Jikei University Hospital: A report by clinical research coordinators. Jikeikai Med J 2003; 50(1): 103-7.

2) 吉田 博，大西明弘，浦島充佳，阿部信一，古橋久乃，須永光美（ライフサイエンス出版），景山 茂．閉経後女性における結合型エストロゲン投与による血清脂質への影響に関する考察．臨薬理 2003; 34(3): 515S-6S.

II. 総 説

1) 松木祥子，景山 茂．CRC養成講座シリーズ/3 CRCの役割．臨薬理 2003; 34(3): 103-7.

2) 景山 茂．1. 臨床試験プロトコル 1) 高血圧の臨床試験のデザイン—PROBEデザインを中心に—．臨薬理 2003; 36(6): 297-300.

3) 景山 茂．新薬展望2004. 第I部 治験情報を臨床の現場でどう生かすか．糖尿病専門医の立場から．医薬ジャーナル 2004; 40(S-1): 24-6.

III. 学会発表

1) Hirao K[1], Maeda H[1], Urata S[1], Takisawa Y[1] ([1]H.E.C. Science Clinic), Kageyama S. Pharmacokinetics and glucodynamics of Biphasic Insulin Aspart 30 and 50 in Japanese Type 2 diabetes. 18th International Daibetes Federation Congress. Paris, Aug.

2) 景山 茂．（シンポジウム）「研究者主導の臨床研究実施上の問題点—介入試験と観察研究—」Overview. 第24回日本臨床薬理学会．横浜，12月．

3) 景山 茂．ランチョンセミナー5: ALLHATの解釈-結果は日本人に適用できるか．第24回日本臨床薬理学会．横浜，12月．

IV. 著 書

1) 景山 茂．Part 3 虚血性心疾患のリスクファクターを知る．2. 糖尿病 虚血性心疾患を伴った場合，用いてはいけない経口血糖降下薬はありますか？上松瀬勝男編．虚血性心疾患 診療ガイダンス．東京: メジカルビュー社，2003. p. 87-8.

2) 景山 茂．糖尿病を合併する高血圧の治療．永野允，原田 尚，藤澤 洌，永野志朗．内科診療Q&A. 第36号．名古屋: 六法出版社，2003. p. 内36 32-5.

3) 景山 茂．内分泌・代謝疾患．石崎高志，鎌滝哲也，望月眞弓．薬物療法学．東京: 南江堂，2003. p. 439-64.

V. その他

1) 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 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．川合眞一．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14年度 総括・分担研究報告書．2003. p. 8-9.

2) 景山 茂．シンポジウム8: 研究者主導の臨床研究のあり方 6. 今後の糖尿病治療薬の臨床試験．第23回日本臨床薬理学会年会．大阪，12月．［臨薬理 2003; 34(3): 541S-2S］

3) 瀧下修一（琉球大），Oparil S (Univ. Alabama Birmingham Medical Center)，植田真一郎（琉球大），景山 茂．座談会 大規模介入試験の実施と問題点．臨高血圧 2004; 10(1): 7-15.

4) 景山 茂．（シンポジウム1）「研究者主導の臨床研究実施上の問題点－介入試験と観察研究－」1) Overview. 臨医薬 第24回日本臨床薬理学会年会．横浜，12月．［臨医薬 2004; 20(3): 272-5］

5) 景山 茂．治験審査委員会の運営に関する研究．上

田慶二．厚生労働科学研究費補助金　医薬品等医療技術リスク評価研究事業　治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究．2004. p. 7.

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
講　師：松島　雅人（兼任）　糖尿病合併症の診断精度

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ストラテジーとして，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なうことによる教育（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。

合計1,000近い臍帯血サンプル収集およびアンケート調査を行った。臍帯血研究のsub-studyとして双胎研究（100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

2) 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

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。

I. 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の発見 Br J Surg

② エンドセリン発現と食道癌予後 Eur J Cancer

③ CD143と食道癌予後との関連 Cancer

④ VEGF-D と食道癌予後との関連
⑤ Covered PEG による創部感染制御 Endoscopy
⑥ 胃癌切除後の骨障害と治療 Bone
⑦ Alendronate のビタミン D 抵抗性胃癌切除後骨障害に対する有効性
⑧ 食道癌における HALTS の有用性 BJS
⑨ 胃癌家族歴と組織型，年齢，部位との関係
⑩ ステントによる減黄術
⑪ DNA chip による食道癌予後判定 Cancer Res
⑫ 大腸がんにおけるユビキチン発現の臨床的意義 Cancer Let

2) 内視鏡部との共同研究
① 減黄術に対するステント対チューブによるランダム化臨床試験
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) 総合診療部
ホルモン補充療法の血清脂質濃度に及ぼす影響メタアナリシス

4) 腎臓内科
透析患者における，二次性副甲状腺機能亢進症と関連の深い SNPs study

5) 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

6) 産婦人科
卵巣がん化学療法感受性：DNA chip を用いた解析

7) 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

8) 看護研究

II. 学外

1) 女子医大
① propensity score を用いた ACEI の腎不全進行予防効果現在，腎臓内科
② PCI 治療効果の評価 循環器内科

IV. 教育活動

I. 第 3 回慈恵クリニカルリサーチコース
平成 15 年度（第 3 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 27 回（1 回 2 時間）にわたり夜間セミナーを行っている。120 名の定員に対し，多くの応募があった。第 4 回は 30 回に増やした。他大学にも類似のコースを設ける動きがみられる。

II. 研究室配属 学生 4 年
以下を論文発表した。
① 気象と喘息との関連 Ped Int
② 川崎病地理的集中性

III. 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

IV. 国家安全保障への関与
昨今のテロ，戦争，新興再興感染症を鑑みると，国家が国民の安全を保障できるインフラ整備も急務である。当研究室ではパブリックヘルスの立場から，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 15 年度は臨床研究開発室が発足して実質 2 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 16・17 年度は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。
平成 16 年度からは臨床系大学院生 2 名，明治薬科大学院修士学生 1 名を採用する予定である。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Hashimoto M, Fukuda T, Wtanabe S, Watanuki S, Eto Y, Urashima M. Influence of climate factors on emergency visits for childhood asthma attack. Pediatr Int 2004; 46(1): 48-52.
2) Ysza Y, Agawa M, Matsuzaki M, Yamada H, Urashima M. Gene and protein expression profiling during differentiation of neuroblastoma cells triggered by 13-cis retinoic acid. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25(9): 715-20.
3) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Ynaga K, Ohkawa K, Hashimoto N, Nakajima T, Saito H, Matsushima M, Urashima M. Profiling gene expression rations of paired cancerous and normal tissue predicts relapse of eso-

phageal squamous cell carcinome. Cancer Res 2003; 63(16): 519-64.

4) Ishibashi Y, Hanyu N, Nakada K, Suzuki Y, Yamamoto T, Takahashi T, Kawasaki N, Kawakami M, Matsushima M, Urashima M. Endothelin protein expression as a significant prognostid factor in oesophageal squamous cell carcinoma. Eur J Cancer 2003; 39(10): 1409-15.

5) Urashima M, Shindo N, Okabe N. Seasonal models of herpangina and hand-foot nouth disease to simulate annual fluctuations in urban warming in Tokyo. Jpn J Infect Dis 2003; 56(2): 48-53.

6) Urashima M, Shindo N, Okabe N. A seasonal model to simulate influenza oscillation in Tokyo. Jpn J infect Dis 2003; 56(2): 43-7.

7) Tanaka T[1)2)], Hasegawa Y[1)], Kanki T[1)] ([1]Atsugi Prefectural Hospital), Akasaki Y[2)], Morooka S[2)], Yuhki K[2)] ([2]Fuji City General Hospital), Abe T, Urashima M. Effects of Sodium Ozagrel on β-thromboglobulin and Platelet Factor 4 Plasma Levels in Lacune Infarction. Jikeikai Med J 2003; 50(4): 141-7.

8) 平林あゆみ(東京女子医大), 小川哲也, 浦島充佳, 曽根正好, 二瓶　宏. アンジオテンシン変換酵素阻害薬長期投与における腎障害進行の抑制効果　Propensity Score による検討. 日腎会誌 2004; 46(1): 35-42.

II. 総　説

1) 浦島充佳. EBM を考える　疾患頻度の数え方. 産婦の実際 2004; 53(3): 433-6.

2) 浦島充佳. EBM を考える　EBM を実践するための情報収集. 産婦の実際 2004; 53(2): 251-7.

3) 浦島充佳. エビデンス収集のための小児多施設共同臨床試験の推進　臨床研究デザインの方法論. 日小児臨薬理会誌 2003; 16(1): 70-5.

4) 浦島充佳. EBM を考える　EBM (Evidence-Based Medicine) とは? 産婦の実際 2004; 53(1): 114-4.

5) 松島雅人, 浦島充佳. 研究デザイン入門1　ケースコントロール研究. 慈恵医大誌 2003; 118(4): 289-95.

6) 浦島充佳. 変貌する臨床試験に対応する支援組織－問題点と解決法　教育と質の向上への努力　臨床研究に携わる医師・研究者への教育. 臨評価 2003; 31(1): 123-8.

7) 中田浩二, 川崎成郎, 高橋朋子, 小曽根基裕, 浦島充佳, 鳥居　明, 羽生信義, 矢永勝彦. 【Functional Dyspepsia (FD) の病態生理と治療】FD 患者の簡便な臨床病態検査法. 消化器科 2003; 37(3): 247-52.

8) 浦島充佳. 【医薬品情報と薬剤疫学】医薬品情報と薬剤疫学の関係を考える　疫学とは何か　脚気問題から. 薬局 2003; 54(9): 2461-8.

9) 浦島充佳. 【健康危機における情報ネットワーク】ハーバード公衆衛生大学院におけるクライシスマネジメント教育. 公衆衛生 2003; 67(7): 527-30.

III. 学会発表

1) 石橋由朗, 浦島充佳, 鈴木　裕, 小村伸朗, 中田浩二, 山本　尚, 高橋朋子, 川崎成郎, 羽生信義, 矢永勝彦. DNA チップのペアリング解析による効率的な癌個別化治療. 第65回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11月. [日臨外会誌 2003; 64(増刊): 586]

2) 石橋由朗, 浦島充佳, 鈴木　裕, 羽生信義, 中田浩二, 山本　尚, 高橋朋子, 川崎成郎. 食道癌の予後と遺伝子発現プロフィル　正常組織とのペアリングによる解析. 第103回日本外科学会定期学術集会. 札幌, 6月. [日外会誌 2003; 104(臨増): 417]

3) 高橋朋子, 石橋由朗, 浦島充佳, 鈴木　裕, 羽生信義, 中田浩二, 山本　尚, 川崎成郎. 食道扁平上皮癌における Endothelin 蛋白発現の検討. 第103回日本外科学会定期学術集会. 札幌, 6月. [日外会誌 2003; 104(臨増): 415]

4) 平林あゆみ(東京女子医大), 小川哲也, 大前清嗣, 曽根正好, 浦島充佳, 二瓶　宏. ARB・ACEI の単独療法及び併用療法における蛋白尿減少効果　Propensity score による検討(第2報). 第46回日本腎臓学会学術総会. 東京, 5月. [日腎会誌 2003; 45(3): 285]

実験動物研究施設

教　授：大川　清（兼任）　腫瘍生化学，病態生化学
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，生殖免疫学，肝癌細胞生物学

研　究　概　要

I.　ラット解剖アトラス国際版の出版

我々は平成5年に，実験動物の断面解剖アトラス・ウサギ編（チクサン出版社：英語，ラテン語，日本語併記）を，平成9年に実験動物の断面解剖アトラス・ラット編（チクサン出版社：英語，日本語併記）を，そして平成13年にマウスの断面解剖アトラス（アドスリー・丸善：英語，日本語併記）を作成出版した。

このマウスのアトラスは米国のライフサイエンスプロダクトの一つ Braintree Scientific, Inc. のホームページ上（http://www.braintreesci.com/）で世界初のカラー写真によるマウス解剖アトラスで，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紹介された。それを機会に海外から購入・委託販売依頼が入るようになり現在，日本を含め世界15カ国（日本，米国，カナダ，イギリス，フランス，ドイツ，スペイン，イタリア，スイス，スウェーデン，エストニア，オランダ，イスラエル，中国，韓国）で販売されている。この関係で，平成9年に国内向けに出版したラット解剖アトラスの海外向け出版要請が高まり，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を発生させ，その消毒効果と安全性についてマウスを使用して検討し，以下の結果が得られた。

1）　二酸化塩素ガスは僅かに塩素臭がするものの，ホルマリンに比べ遙かに刺激臭が少なく，しかも2 ppm　1時間で空中浮遊細菌数を98％減少させ，ホルマリンに代わる有力かつ有効なガス消毒剤になりうると思われた。2）二酸化塩素ガスを高濃度（2〜18 ppm）曝露（2時間以内）された幼弱・新生仔マウスに肝障害像とGOT，GPTの上昇および血小板減少が認められた。このことより二酸化塩素ガス消毒は人の出入りを制限した作業環境下で行うべきと思われた。3）二酸化塩素ガス発生器は完全無人コントロール下で消毒作業を行うことが可能で，しかも作業後は比較的短時間に自然分解除去することからホルマリン処理のような特別の中和作業やエアレーションが必要ないと思われた。

III.　ヌードラットにおけるヒト肝細胞癌の肝内移植法の確立

担癌モデル動物を作製する際，腫瘍の移植処置や発育観察が容易という理由から，腫瘍は皮下に移植されることが多い。しかし，腫瘍を由来臓器と大きく異なった場所に移植することは，腫瘍の発育に影響を及ぼす成長因子や，周囲の血管構造など臓器特異的な種々の条件が異なるため，腫瘍本来の増殖能や腫瘍特有の死の転帰を的確に観察することは難しい。これらの問題を解決するために，我々は専ら皮下移植されていたヒト肝細胞癌を本来，発生・発育する場である肝臓に移植する正所性移植モデルラットを作製した。同時に正所性移植モデルの問題点として，腫瘍の発育や治療処置後の経過をどのようにモニターするかという課題について，超音波画像診断（エコー）を応用することを試みた。エコー下における腫瘍診断は，腫瘍径が5〜6 mm以上で可能であり，正常肝組織との境界が明瞭化した時点でエコーによる診断が可能であった。また，腫瘍の実測値とエコーで得られた腫瘍サイズを比較した結果，強い相関を示した。以上のことから正所性移植によるラットのヒト肝癌モデルにおいて，エコーを用いた腫瘍の状態把握が可能であり，この肝癌正所性移植モデルおよびその検出法は肝癌治療の開発等に有用であると考えられた。

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対応した実験動物を育成するため，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。

本年度，第二生化学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たポリアミンの負の調節因子；アンチザイムノックアウトのスピードコンジェニック系統を完成させた。現在，MSKR.B6-AZ1-同士の交配により AZ1 ホモ接合体の表現型変化を調査中である。また，熱帯医学・分子免疫学との共同研究として Th2 免疫応答の遺伝支配を解析した。Th2 免疫応答の主導因子であるインターロイキン 4 が MSKR 系統において特異な低値であったため，高値を示す C57BL/6J 系統との間で F_1 を作成，この F_1 同士の交配から作成した F_2 世代を用いた連鎖解析を行った。その結果，1 番染色体と 11 番染色体に QTL の存在が示唆された。

V. 実験動物施設を利用する講座等との共同研究

本学において行われる動物実験に関するアドバイスなどの研究支援も我々の大切な研究教育活動の一つである。本年度に行われたこれらの研究支援は以下の通りである。

1) 超音波を用いた動物実験に関する研究（ME 研究室）

2) 漢方製剤を用いた腸管運動の制御に関する研究（外科学講座）

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，現在その制作に着手している。

社会的活動

当施設の岩城は日本実験動物技術者協会の理事・編集部長として実験動物技術誌の発行，また公私立大学実験動物施設協議会幹事・調査編集委員長とし同協議会記録 No. 11（平成 16 年 3 月発行）の作成を行った。また岩城は日本実験動物学会の評議委員，日本実験動物環境研究会の幹事，東京都獣医師会生物医学支部事務局，日本実験動物技術者協会関東支部幹事，日本実験動物医学会・認定試験問題作成委員等の社会的活動を行っている。一方成相は日本生殖免疫学会の幹事・評議員等の社会的活動を行っている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Nariai K, Yoshikawa T, Takahashi H. Treatment of human hepatocellular carcinoma by intrahepatic laser irradiation using a tumor-localizing photosensitaizer. Hepatology 2003; 38(4 suppl 1): 763.

2) Yoshikawa T, Nariai K, Takahashi H. Induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma by photodynamic therapy is associated with the activation of caspase-2 and deamidation of Bcl-xL. Hepatology 2003; 38(4 suppl 1): 761.

3) Iwaki T, Hayakawa T. Study for ultramicroscopic anatomy of the mouse II. Exp Anim 2003; 52(3): 226.

4) Kimura N, Iwaki T, Matsuura T. Electroencephalogram in a swine model of fulminant hepatic failure induced by α-amanitine and endotoxin. J Pharm Sci 2003; 91: 74.

5) 岩城隆昌，小林浩司，西村孝雄．新しい床敷としての消臭布に関するマウスを用いた予備試験的検討．実験動物と環境 2003; 11(1): 30-6.

II. 総 説

1) 成相孝一，金山喜一，佐藤嘉兵．黄体の退行に関わる免疫系の働き．Reprod Immunol Biol 2003; 19: 1-4.

III. 学会発表

1) 和田あづみ，西村正彦，大川 清，都築政起．*Phodopus* 属ハムスターから育成された近交系；PMI の基礎特性．第 50 回日本実験動物学会．大宮，5 月．

2) 岩城隆昌，早川敏之．マウスの顕微解剖画像情報に関する研究 II. 第 50 回日本実験動物学会．大宮，5 月．

3) 成相孝一，吉川哲矢，湯本陽子，宇賀英子，馬橋康雄，並木禎尚，高橋 弘．ヌードラットにおけるヒト肝細胞癌の肝内移植法の確立と超音波画像診断による肝腫瘍の検出．第 50 回日本実験動物学会．大宮，5 月．

4) 成相孝一，吉川哲矢，墨 誠，湯本陽子，宇賀英子，馬橋康雄，高橋 弘．光力学療法（PDT）による移植ヒト肝細胞癌の治療とアポトーシス誘導．第 28 回成医会柏支部例会．柏，7 月．

5) 成相孝一，湯本陽子，宇賀英子，馬橋康雄，高橋 弘，吉川哲矢．テクノロジーを用いた新しい抗ガン療法：光力学療法（PDT）による化学療法の増感作用と

Photodynamic Chemotherapy (PDCT) の開発．第 28 回成医会柏支部例会．柏，7 月．

6) 成相孝一，吉川哲矢，高橋　弘．Photodynamic Chemotherapy (PDCT) による肝内移植ヒト肝細胞癌の治療．第 28 回成医会柏支部例会．柏，7 月．

7) 小山友己，吉川哲矢，並木禎尚，成相孝一，湯本陽子，高橋　弘．胃癌センチネルリンパ節同定における新しいトレーサーの検討．第 28 回成医会柏支部例会．柏，7 月．

8) 高橋　弘，成相孝一，石川満寿英，江口克也，吉川哲矢，山口有朋，湯浅　眞．活性酸素種バイオセンサーの開発と肝虚血再潅流障害における活性酸素の役割．第 28 回成医会柏支部例会．柏，7 月．

9) 並木禎尚，並木　珠，柳原五吉，成相孝一，高橋　弘．カチオニックリポソームを用いたスキルス胃癌細胞株に対する遺伝子導入の基礎的検討．第 62 回日本癌学会総会．名古屋，9 月．

10) 和田あづみ，大城戸真喜子，都築政起，大川　清，松藤千弥．日本産野生マウス由来近交系 MSKR への antizyme 1 knockout allele 導入の試み．ポリアミンと核酸の共進化第二回合同シンポジウム．東京，9 月．

11) 和田あづみ，西村正彦，大川　清，都築政起．*Phodopus campbelli* の *Mitf* 遺伝子の塩基配列決定の試み．日本遺伝学会第 75 回大会．仙台，9 月．

12) Nariai K, Yoshikawa T, Takahashi H. Treatment of human hepatocellular carcinoma by intrahepatic laser irradiation using a tumor-localizing photosensitaizer. 54th Annual meeting of AASLD. Boston, Oct.

13) 成相孝一，吉川哲矢，墨　誠，馬橋康雄，高橋　弘．肝腫瘍内レーザー照射法の開発と正所性移植モデルを用いたヒト肝細胞癌の光線力学的療法 (Photodynamic Therapy : PDT) の効果．第 24 回日本レーザー学会総会．岐阜，11 月．

14) 吉川哲矢，湯本陽子，宇賀英子，成相孝一，高橋　弘．Photodynamic therapy (PDT) による肝癌細胞のアポトーシス誘導と caspase 2 の活性化および Bcl-xL deamidation の促進．第 24 回日本レーザー学会総会．岐阜，11 月．

15) 光永眞人，小山友己，吉川哲矢，成相孝一，高橋　弘．癌特異的モノクローナル抗体 SF-25 を用いた光バイオプシーの開発と胃癌の検出．第 24 回日本レーザー学会総会．岐阜，11 月．

16) 小山友己，吉川哲矢，光永眞人，墨　誠，成相孝一，高橋　弘．胃癌転移 Sentinel lymph node の *in vivo* 蛍光検出－ヒト胃癌正所性モデルを用いた検討．第 24 回日本レーザー学会総会．岐阜，11 月．

17) 和田あづみ，西村正彦，大川　清，都築政起．*Phodopus* 属ハムスター近交系 PMI のもつ *Mi* 遺伝子の作用．第 20 回日本疾患モデル学会．吹田，11 月．

V. その他

1) 岩城隆昌．東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター実験動物研究施設の紹介．公私立大学実験動物施設協議会記録 2004 ; 11 : 30-8.

2) 成相孝一．東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床医学研究所動物飼育施設．公私立大学実験動物施設協議会記録 2004 ; 11 : 40-2.

アイソトープ実験研究施設

教　授：福田　国彦（兼任）　放射線診断学
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

自然突然変異率が野生株の 10^3〜10^5 倍に上昇した変異株をミューテーターと呼ぶ。黄色ブドウ球菌では，多剤耐性菌が多く分離されるにもかかわらずミューテーターの報告はない。そこで，ストレプトマイシン（SM）耐性獲得を指標にミューテーターの分離を試みたところ，SM 耐性株の中から温度感受性株が高頻度で分離されることを見いだした。ニトロソグアニジン処理により変異を誘発した NCTC 8325 由来株 SH1000 を，5 μg/ml の SM を含む LB 寒天培地で 30 度 40 時間培養した。耐性株は 1×10^{-4} の頻度で分離され，900 株を調べたところ 10 株が温度感受性株であった。これに対し，SM 感受性株では 950 株中 1 株が温度感受性株であった。当初，ミューテーターが温度感受性株の中に存在し，培養を続けるうちに SM 耐性変異が起こると考えていたが，今回の実験の結果，SM 耐性株の中には約 1% の割合で温度感受性株が存在することが分かった。

ブドウ球菌は，種々の細胞外マトリックス成分や血漿タンパクに対する結合タンパクをその菌体表面に発現している。フィブロネクチン結合タンパク（FnBP）の発現が低下した株では，親株に比べ 1）マクロファージの貪食におけるフィブロネクチンのオプソニン様作用が消失する 2）マウス由来 L-929 繊維芽細胞による菌体の取り込みが著しく減少する 3）マウス尾静脈より静注した場合の腎臓への定着および増殖が著しく低下することが知られている。上記の 3 現象が FnBP A の消失により起こることを確認するために，PCR 産物を用いて，*fnbA* 遺伝子に *tet* 遺伝子を挿入した株を作成した。

表皮剥奪毒素 ETA は，*eta* 遺伝子の上流に存在する *eta* 調節 element（ETA^{exp}）により遺伝子発現が増強される。ETA 以外の菌体外毒素，ETB，α-Toxin，SEB，TSST-1 の産生に対する ETA^{exp} の影響を調べたところ，ETA^{exp} は ETA の産生のみを特異性に増強することが分かった。

II.　放射線測定法

液体シンチレーションカウンタを用いると微弱な光子の検出が可能である。この特性を生かして，比較的エネルギーの大きな β 線が水中で発するチェレンコフ光の測定が行われている。チェレンコフ光の発生には媒体の屈折率により決定されるしきいエネルギーが存在し，水中での β 線のしきいエネルギーは約 0.26 MeV である。このため，低エネルギー β 線放出核種である ^{14}C や ^{45}Ca 等のチェレンコフ測定はこれまで困難とされてきた。最近，屈折率が 2.1 と高く，かつ良好な透光性をもつセラミックが（株）村田製作所により開発された。この高屈折率セラミックを用いると，しきいエネルギーは水中でのそれと比べ 4 分の 1 である 0.07 MeV となり，^{14}C が放出する β 線の最大エネルギーの半分以下である。そこで，高屈折率セラミックを用いた ^{14}C および ^{45}Ca のチェレンコフ測定を試み，その特性を調べた。透明なポリエステルフィルム上に試料を滴下し，室温で乾燥した。これに同じフィルムを被せ，さらに 2 枚の高屈折率セラミック（大きさ：25 mm×10 mm）ではさみ，スタンドを用いて液シン用測定バイアル中に垂直に固定した。チェレンコフ測定は液体シンチレーションカウンタにより ^{3}H 測定の条件で行った。ガラスバイアルを用いて，0.4 mm 厚の高屈折率セラミックを光電子増倍管の光電面と平行に設定した場合，計数効率は ^{14}C で 1.5%，^{45}Ca で 2.3% であった。この値は GM 計数装置と比較して計数効率が高く，実用性が期待できる。

III.　中性子放射化分析法による微量元素の分析

中性子放射化分析法を用いた岩石試料中の微量元素の定量法を開発し，これを隕石に適用して惑星の化学進化について考察した。溶媒抽出クロマトグラフィーを利用した放射化学分離による微量希土類元素の測定法を開発した。これをパラサイト隕石に適用したところ，従来の報告値と異なる結果が得られ，従来法における地球物質による汚染の可能性を指摘した。この結果から，パラサイト隕石母天体における熔融過程を推定し，惑星の化学進化モデルに対する制約条件を与えた。

「点検・評価」

I.　施設

当施設での RI 実験に関するアドバイスおよび研究支援を行なっている。21 講座において 48 課題のもとに当施設で RI を用いた実験が行われた。使用状況は，RI 搬入 70 件，使用量 2.2 GBq であった。（平成 15 年 4 月〜平成 16 年 2 月）

II. 研究

1) 黄色ブドウ球菌の病原因子として働く様々な菌体外毒素や酵素，あるいは薬剤耐性の獲得機構に関して学内外の研究者と共同研究を行い，学会発表した。

2) 放射線測定法として高屈折率セラミックによるチェレンコフ測定法を開発し，実用性を検討した。新しい発想に基づく測定法として評価され，多方面への応用が可能となると思われる。

3) 開発した微量元素の分析法に関する論文は Anal. Chim. Acta 誌に掲載された。この定量法は，2003 年 5 月に打ち上げられた宇宙航空研究開発機構（JAXA）の探査機「はやぶさ」により小惑星 ITOKAWA から回収される予定の惑星表面試料に適用できる可能性がある。パラサイト隕石母天体の化学進化に対する考察については，Goldschmidt Conference 2003 において発表した。

III. 教育

放射線障害防止法令に基づく教育訓練を年 7 回実施し，144 名が受講した。21 講座 2 カリキュラム 96 名が使用者として登録した。RI 基礎技術の習得を目的として大学院共通カリキュラムを担当し，A・B の 2 コース（計 27 名）を実施した。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Minowa H, Ebihara M (Tokyo Metro Univ). Separation of rare earth elements from scandium by extraction chromatography: Applycation to radiochemical neutron activation analysis for trace rare earth elements in geological samples. Anal Chim Acta 2003; 498: 25-37.

II. 総 説

1) 吉沢幸夫. 放射線で殺したがん細胞を樹状細胞に食べさせるとワクチンになる. ファルマシア 2003; 39 (11): 1088-9.

III. 学会発表

1) 吉沢幸夫. 黄色ブドウ球菌ミューテーターの分離. 第 76 回日本細菌学会総会. 熊本, 4 月. [日細菌誌 2003; 58: 269]

2) 羽田枝美，吉沢幸夫. 黄色ブドウ球菌ミューテーターの分離. 第 32 回薬剤耐性菌シンポジウム. 東京, 8 月.

3) 町田勝彦，桜井 進（河野臨床医学研究所），吉沢幸夫，福島慶子，保科定頼. 黄色ブドウ球菌の菌体外毒素遺伝子発現における eta 調節 element (ETAexp) の特異性. 第 48 回ブドウ球菌研究会. 広島，9 月.

4) 羽田枝美，吉沢幸夫，進士ひとみ，益田昭吾. PCR 産物を用いたフィブロネクチン結合タンパク欠損株の作成. 第 86 回日本細菌学会関東支部会. 横浜，10 月.

5) Minowa H, Ebihara M (Tokyo Metro Univ). Rare earth elements, Ir and Au in pallasite olivines. The 13th V. M. Goldschmidt Conference. Kurashiki, Sept. [Geochim Cosmochim Acta 2003; 67(18S): A293]

研　究　室

体力医学研究室

教　授：宮野　佐年　　リハビリテーション医学一般，循環器疾患，中枢神経疾患
講　師：山内　秀樹　　骨格筋の可塑性

研究概要

I. 低蛋白食が運動による骨格筋適応に及ぼす影響

低蛋白食が骨格筋の機能発達や持久的走運動の効果に及ぼす影響を検討した。低蛋白食は発育に伴う筋線維サイズの増加を抑制したが，ミオシン重鎖分子種組成やCS，β-HADH活性には影響しなかった。低蛋白食においても普通食と同様，持久的運動は筋線維サイズの増加，ミオシン重鎖分子種組成のIIbからIIa方向へのシフト，CS，β-HADH活性の上昇を引き起こした。したがって，低蛋白食は骨格筋量の発達を抑制するが，有酸素性代謝能力や収縮蛋白組成の発育変化や持久的トレーニングに伴う骨格筋適応には影響しないと考えられた。

II. 抗酸化能力に及ぼすビタミンE補充の影響

長期臥床から日常生活復帰に伴う急激な酸素消費量の増加は，生体内酸化ストレスを増大させ，酸化的組織損傷を引き起こす可能性が憂慮される。そこで，臥床期間前・中のビタミンE補充が活性酸素ストレスと抗酸化能力に及ぼす影響について基礎実験モデルを用いて検討した。血清総抗酸化能力は長期臥床（3週間の後肢懸垂）により低下傾向を示した。長期臥床前・中のビタミンE（RRR-α-トコフェロール，50 mg/kg i.p. 隔日投与）補充により，血清ならびに組織内ビタミンE濃度は増加し，過酸化脂質は減少したが，血清総抗酸化能力の改善はみられなかった。以上の結果から，抗酸化能力の改善には種々の抗酸化剤をバランスよく補充する必要性が考えられた。

III. 荷重負荷に伴う骨塩応答と加齢の影響

荷重条件の変化に対する骨塩応答が加齢に伴い低下するか否かについてラットを用いて検討した。荷重負荷実験として，トレッドミル走運動（傾斜15%，1日60分間，週5日）を3カ月齢と23カ月齢から10週間負荷した。運動強度は各月齢で相対的に同じ（～77% VO_2peak）となるように走行速度を設定した。非荷重実験として，5，12，26カ月齢にて，尾部懸垂により後肢非荷重状態を作成し，3週間飼育した。実験期間終了後，摘出脛骨の骨塩量と骨密度をDXA法にて測定した。結果として，骨塩量，骨密度の荷重負荷による増加と非荷重による減少は若齢期でのみ観察されたことから，荷重条件の変化に対する骨塩応答は加齢に伴い低下すると結論された。

IV. レプチンの摂食，体組成制御に対する運動の影響

脂肪細胞から分泌されるレプチンは摂食行動の抑制やエネルギー代謝の亢進を惹起し，体脂肪量を一定に保つ。しかし，ヒト肥満者および肥満モデル動物の多くでは体脂肪量と血中レプチン濃度は正相関を示し，レプチン抵抗性を呈する。一方，運動はエネルギー代謝を負に導き，運動習慣の獲得によって体脂肪量は減少することから，レプチンを介する摂食行動調節に対して影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで，長期（12週間）自発的走運動が体脂肪量と血中レプチン濃度および脳内レプチンレセプター遺伝子発現との関係に及ぼす影響について検討した。その結果，運動により体脂肪量と血中レプチン濃度は有意に減少し，視床下部弓状核におけるレプチンレセプターの遺伝子発現にも減少傾向が観察されたことから，運動によりレプチンを介する摂食行動の抑制作用に対してダウンレギュレーションが生じた可能性が示唆された。

V. 急性運動後の免疫能変化に対する高炭水化物食の影響

一過性の疲労困憊運動はLPS投与によるTNF-α産生を抑制する。この機序にはコルチコステロンの分泌増加が関与している。他方，高炭水化物摂取は運動後の免疫能低下を抑制する可能性が報告されていることから，習慣的な高炭水化物食摂取は運動後のLPS投与によるTNF-α産生抑制を軽減する可能性が考えられる。この仮説を検証した結果，LPS投与後の血漿TNF-α濃度は，安静群と比較して疲労困憊運動群で低値を示したが，TNF-α濃度に対する高炭水化物食の影響は観察されなかった。

「点検・評価」

看護学科と第三看護専門学校の体育実技（第三看

護専門学校教育キャンプを含む）ならびに医学科の医学総論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。産業医科大学大学院障害機構概論Ⅱ（山内）を担当した。研究面ではデサントスポーツ科学振興財団から研究助成を受けた(山内)。また，日本リハビリテーション医学会論文賞最優秀賞（山内秀樹，刈谷文彦，田端淳一，宮野佐年。長期非荷重に伴う筋萎縮とミオシン重鎖分子種の発現変化。リハ医学 2002, 39：236-244）を受賞した。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2，総説1，分担執筆著書2，学会発表15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, Yamauchi H, Chen Z[1], Yonemoto K (Tokyo Metropolitan Univ of Health Sci), Miyano S, Bjelke B[1] ([1]Karolinska Institute). Behavioural recovery correlated with MRI in a rat experimental stroke model. Brain Inj 2003；17：799-808.

2) Kimura M[1], Tateishi N[1], Shiota T[1], Yoshie F[1], Yamauchi H, Suzuki M, Shibasaki T[1] ([1]Kyoritsu College of Pharmacy). Long-term exercise down-regulates leptin receptor mRNA in the arcuate nucleus. Neuroreport 2004；15：713-6.

II. 総　説

1) 渡邊　修[1]，山内秀樹，安保雅博，米本恭三[1]([1]都立保健科学大)．筋力低下のメカニズム．理学療法 2004；21：459-67.

III. 学会発表

1) 学会発表山内秀樹，安保雅博，宮野佐年．非荷重に伴う骨応答の加齢差に関する基礎的研究．第40回日本リハビリテーション医学会．札幌，6月．[リハ医 2003；40：S425]

2) 山内秀樹，宮野佐年，内藤久士(順大)．持久的トレーニングと非荷重に対する骨塩応答は加齢に伴い低下する．第11回日本運動生理学会．名古屋，8月．[Adv Exer Sport Physiol 2003；9(4)：212]

3) 山内秀樹，刈谷文彦，湊久美子[1]，代谷陽子[1]([1]和洋女子大)，木村真規(共立薬大)，宮野佐年．持久的走運動による骨格筋適応と摂取蛋白レベルの影響．第58回日本体力医学会．静岡，9月．[体力科学 2003；52(6)：859]

4) 山内秀樹，宮野佐年．廃用期間における筋抵抗運動の生理学的役割：熱ショック蛋白質70の発現からの検討．第120回成医会総会．東京，10月．[慈恵医大誌 2003；118 (6)：458-9]

5) 山内秀樹，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．第15回ビタミンE研究会．東京，1月．

6) 小川芳徳，山田　茂(東大)，宮野佐年．一過性の温水浴が骨格筋と肝臓に及ぼす影響．第58回日本体力医学会．静岡，9月．[体力科学 2003；52(6)：719]

7) 山田　茂(東大)，小川芳徳，後藤勝正(聖マリアンナ医科大)．骨格筋肥大に対する幹細胞の働き．第130回日本体力医学会関東地方会．川崎，3月．[体力科学 2004；53(3)：374]

8) 安保雅博，山内秀樹，鈴木　禎，宮野佐年．Photothrombosisによる両側感覚運動野損傷ラットの麻痺の経時変化．第40回日本リハビリテーション医学会．札幌，6月．[リハ医 2003；40：S408]

9) 木村真規(共立薬大)，山内秀樹，鈴木政登．自発的長期間運動が血中レプチン濃度と視床下部弓状核におけるレプチンレセプター遺伝子発現に及ぼす影響．第11回日本運動生理学会．名古屋，8月．[Adv Exer Sport Physiol 2003；9(4)：213]

10) 鈴木政登，穂積典子，木村真規(共立薬大)，山内秀樹，清野哲也（木更津高専)．肥満・糖尿病モデルラットの肝・骨格筋脂質含量および酵素活性に及ぼすトレーニング強度の影響．第11回日本運動生理学会．名古屋，8月．[Adv Exer Sport Physiol 2003；9(4)：155]

11) 木村真規[1]，山内秀樹，鈴木政登，柴崎敏昭[1]([1]共立薬大)．過食性肥満モデルOLETFラットに対する自発的長期間運動が血中レプチン濃度と視床下部弓状核におけるレプチンレセプター遺伝子発現に及ぼす影響．第58回日本体力医学会．静岡，9月．[体力科学 2003；52(6)：819]

12) 松嵜裕美[1]，湊久美子[1]([1]和洋女子大)，木村真規(共立薬大)，山内秀樹，矢野博巳(川崎医療福祉大)．高炭水化物食がラット疲労困憊運動に伴うTNF-α産生抑制に及ぼす影響．第58回日本体力医学会．静岡，9月．[体力科学 2003；52(6)：904]

13) 穂積典子，鈴木政登，木村真規[1]，山内秀樹，真柄直郎，柴崎敏昭[1]([1]共立薬大)，町田勝彦．糖尿病モデルOLETFラットの心血管系におよぼすACE阻害剤の影響－運動による心筋負荷軽減の試み－．第58回日本体力医学会．静岡，9月．[体力科学 2003；52(6)：1002]

14) 刈谷文彦[1]，山内秀樹，小林啓三[1]，成澤三雄[1]([1]国際武道大)，中原凱文（東工大)．自発運動量の違いがラット足底筋に及ぼす影響．第58回日本体力医学会．静岡，9月．[体力科学 2003；52(6)：848]

15) 代谷陽子[1], 山内秀樹, 松嵜裕美[1]([1]和洋女子大), 刈谷文彦(国際武道大). 持久的運動トレーニングと低蛋白がラット骨格筋に及ぼす影響. 第76回日本生化学会. 横浜, 10月. [生化学 2003; 75(8): 1129]

IV. 著　書

1) 山内秀樹. 収縮装置の疲労とトレーニング効果. 山田茂, 後藤勝正編. 分子の目でみた骨格筋の疲労. 東京: NAP, 2003. p. 217-27.
2) 山内秀樹. 筋収縮と筋力の多様性. 吉岡利忠, 後藤勝正, 石井直方編. 筋力をデザインする. 東京: 杏林書院, 2003. p. 21-32.

V. その他

1) 山内秀樹. ラットにおける下肢筋の廃用性変化とその防止策について. 第9回リハビリテーション研究会特別講演. 東京, 7月.

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

研　究　概　要

I. 微小重力環境における手動制御機能低下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。

1) ベッドレスト実験

健康男性6名を被験者とし, 昨年度製作した, 手動制御特性計測装置および位置覚刺激運動計測装置の操作を十分に練習させた後, 6度ヘッドダウンベッドレストによる模擬微小重力を6時間負荷した。ベッドレスト開始前, 直後, 2.5時間目, 5.5時間目に手動制御特性と位置覚刺激運動を計測した。また, 体液の移動を観察するため, 生体インピーダンス法により体液分布を測定した。模擬微小重力環境における前庭眼運動系の機能を測定するために視運動性眼振および後眼振をベッドレスト前, ベッドレスト30分目, 3時間目, 6時間目に測定した。またベッドレスト終了後1時間30分後の座位で同様の測定を行った。

その結果, ベッドレストにより胸部の体液は増加し, 大腿部, 下腿部は減少し, 腹部の体液は減少傾向にあるが大きな変化はなかった。下腿部の変化を除いては体液の移動は早くベッドレスト30分目にはほぼ安定していた。下腿部は安定するまでに時間がかかり3時間ほど要した。手動制御特性は, ベッドレスト直後に精度は悪くなる傾向を示すが, ベッドレスト2.5時間目, 5.5時間目はベッドレスト前よりやや向上する傾向を示した。しかし統計的には6時間のヘッドダウンベッドレストでは変化は見られなかった。位置覚刺激運動計測では, ベッドレスト開始後精度は低下するがその後は変化が見られなかった。操作精度に関しては練習の時と同様に固有感覚と視覚情報を入力した場合が一番よく, 視覚情報のみ, 固有感覚のみの順で精度は低下した。

視運動性眼振は水平および垂直方向とも側臥位によって抑制され, その変化は姿勢変換後の時間経過に伴い, それぞれ異なった機能調整が行われた。

2) 航空機実験

ベッドレスト実験を行った5名の被験者に対し航空機による微小重力実験を行った。測定は手動制御

特性と位置覚刺激運動の計測で，被験者は日を変えて2回搭乗し双方の測定を行った。また，手動制御特性の計測と同時に体液分布も記録した。その結果，体液分布は重力の変化に伴い，胸部では高重力で減少，微小重力では増加を示し，腹部，下腿部では高重力でやや増加，微小重力で減少が見られた。ともに変化は高重力より微小重力の方が大きかった。また，大腿部の体液は座位で，床面に対し水平になっていたため，重力に対する変化は見られなかった。

手動制御特性は，最初の高重力，微小重力で操作精度は低下し，後半の高重力および1Gでは元に戻る傾向を示した。位置覚刺激運動計測では，微小重力で操作精度が低下する傾向を示した。操作精度に関しては練習，ベッドレストと同様に固有感覚および視覚情報の入力，視覚情報のみ，固有感覚のみの順で精度は低下した。固有感覚のみの入力では微小重力での精度は最も低下した。

II. ヒトのストレス耐性に関する研究

ストレッサーが身体に作用した際の身体反応には個体差があり，全てのヒトにおいて，ストレッサー暴露がストレス関連疾患へは発展しない。このストレッサー耐性を測定し，個体ごとのストレス対策を講じれば，効率的にストレス関連疾患を予防できると考えた。そこで，個体のストレス耐性評価法を開発するための基礎的研究に取り組んでいる。現在は実験的に加えた情動ストレス，侵襲的な臨床検査時のストレスに対する生体反応を自律神経機能の変化で評価する方法について研究中である。

III. 生活習慣が全身持久性に及ぼす影響

労働者の総合的な健康管理指標に，最大酸素摂取量による全身持久性が用いられるようになったが，労働者の健康を左右する生活習慣と，全身持久性の関連について不明な点も多い。このため，産業保健の現場で，全身持久性維持のための生活指導が十分に行われているとは言えない。そこで，労働者の最大酸素摂取量を継続的に測定し，その他の健康指標，食事や運動などの生活習慣と比較検討し，全身持久性を維持するための良い生活習慣を検討している。

「点検・評価」

本年度の研究は学外での研究が主となり，ベッドレスト実験と航空機実験を行いデータを取得することができた。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。しかし臨床疫学I（コンピュータ演習）では学生のコンピュータ操作の習熟度が異なるため講義内容の検討が必要である。

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年に開催される第50回日本宇宙航空環境医学会総会の総会会長に栗原敏教授が選出され，学会開催に向けての準備を開始した。

研 究 業 績

I. 学会発表

1) Sudoh M, Miura Y, Sugiyama Y (Kido Hospital), Koga K (Nagoya Univ), Fukumoto M, Tsukui I, Kurihara S. Reologic changes in venous bood under simulated aircraft cabin environment during 6-hour sitting. 73rd Annual Scientifuc Meeting of the Aerospace Medical Association. San Antonio, May. [Aviat Space Environ Med 2003; 74(4): 423]

2) 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(日大)，栗原　敏．微小重力下における手動制御特性の変化．第49回日本宇宙航空環境医学会総会．青森，11月．[宇宙航空環境医 2003; 40(4): 167]

3) 王　暁東[1)]，河野史倫[1)]，藍　勇波[1)]，石原昭彦（京都大学），須藤正道，大平充宣[1)]([1)]大阪大学）．抗重力活動がWistar Hannoverラットヒラメ筋に及ぼす影響．第49回日本宇宙航空環境医学会総会．青森，11月．[宇宙航空環境医 2003; 40(4): 188]

4) 豊島裕子，津久井充広(西東京瞥察病院)．大腸内視鏡挿入時の自律神経機能の変動．第44回日本神経学会総会．横浜，5月．[臨神経 2003; 43(12): 1104]

5) 豊島裕子，遠藤陽一，鈴木政登，栗原　敏．多変量解析による最大酸素摂取量の制御因子に関する検討．

第58回日本体力医学会大会．静岡，9月．［体力科学 2003；52：785］
6) 豊島裕子，木村直史，栗原　敏．中高齢健常人と本態性高血圧症における暗算負荷指尖容積脈波検査．第56回日本自律神経学会総会．新潟，10月．［自律神経 2004；41(2)：225］

医学教育研究室

室長・教授：川村　将弘（教学委員長）
専任・国領分室長・教授：木村　直史
（薬理学第2より出向）
専任・教授：福島　　統
（解剖学第1より出向）
兼任・助教授：伊坪真理子
（内科学（消化器・肝臓）より出向）
兼任・助教授：柏木　秀幸
（外科学より出向）
兼任・助教授：川村　哲也
（内科学（腎臓・高血圧）より出向）
兼任・講師：栅山　年和
（外科学より出向）
兼任・講師：中田　哲也
（内科学（消化器・肝臓）より出向，7月31日まで）
兼任・講師：畝村　泰樹
（外科学より出向）
兼任・講師：尾上　尚志
（脳神経外科学より出向）
兼任・講師：松島　雅人
（総合診療部より出向）
兼任・講師：浦島　充佳
（薬物治療学研究室より出向）
兼任・講師：佐々木英樹
（内科（循環器）より出向）
兼任・講師：古谷　伸之
（総合診療部より出向）
兼任・講師：鷹橋　浩幸
（病理学より出向）

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12年度で任期が終了したため，平成13年度に任期3年で新たに教員が公募され，13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も加わり，現在，専任2名，兼任13名の体制となった。本年度で任期が修了した。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（Teacher Training，カリキュラム特別検討会，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と依頼業務の遂行などである。これからの医学教育は教員と学務事務職員との連携が重要な課題となる。少人数教育での学生・教員管理，個々の学生の成績管理など複雑化する教育業務に対応している。

I. 特色ある大学教育支援プログラム

「医療者（専門職業職者）育成のための学習評価システム」で平成15年特色ある大学教育支援プログラムの選定を受けた。これは，平成8年度以降，本学が行ってきた総合試験システムの取組を中心に申請を行ったものである。本学の医学教育での評価システムが他大学の参考事例として選定されたものである。

II. 医療の安全管理と倫理ワークショップ

青戸病院医療事故報道後，各附属病院で医療の安全管理と倫理ワークショップを開催することになり，1月17日青戸病院，2月14日附属病院，2月21日第三病院，3月13日柏病院で開催した。平成15年度中に4附属病院全てでワークショップを行った。

III. 医学教育関係の研究内容

1) Community-based Medical Education：現行のわが国での地域の教育力を卒前医学教育にどのように用いているかの調査を行い，英国GKTでの教育と比較検討を行っている。
2) 身体診察法教育の検討：各種診察法の手技と有効性の再検討を行い，問診による身体スクリーニングと連携した診察法の開発を行っている。この一部はAdvanced OSCEトライアルにも試行した。
3) 慈恵医大POSポリシーの提案：臨床医相互のauditと定期的な臨床医学教育を軸とした教育システムと医療のquality controlのためのPOS構築のための提案を行っている。
4) Practical EBM理論の検討：臨床実習で学生が実践できるEBMの方法論を開発し，臨床実習でその効果を検討している。

IV. 学内Faculty Development，医学教育セミナーの支援

1) 第25回Faculty Development「試験問題作成」平成15年5月24日
2) 第26回Faculty Development「OSCE評価者トレーニング」平成15年12月13日
3) 第34回医学教育セミナー「モデル・コア・カリキュラムと共用試験」平成15年9月4日
4) 第35回医学教育セミナー「魅惑的な講義デザイン」平成15年12月5日

V. 学内教育ユニット・教育関係委員会の支援

医学総論，症候学演習，臨床医学演習（チュートリアル），診断学OSCE，臨床実習OSCE，学外実習などの講座をまたがる教育ユニットの支援を行った。また，卒前教育に関係する委員会に参加した。

VI. 学外医学教育関係の活動

1) 共用試験実施機構：福島は医学系CBT委員，OSCE委員，CBT問題作成副分科会長，問題評価分科会員，OSCE分科会員として共用試験第3回トライアルに関与した。
2) 厚生労働科学研究費補助金医療技術評価研究事業：福島は「OSCEトライアルの実施等国家試験の改善にかかる研究」の班員としてAdvanced OSCEトライアルを平成15年9月21日に慈恵医大で行った。
3) 全国医学部長病院長会議：福島は医学教育委員会FD専門委員として全国医学部でのFD活動の調査を行った。

VII. 学外での教育関係講演

1) 東京慈恵会医科大学医学部看護学科ワークショップ（4月8日，5月10日，6月14日，7月23日）
2) 日本医科大学教育シンポジウム（5月13日）
3) 東京慈恵会医科大学四看護学校合同会議FD講演（5月24日）
4) 昭和大学医学部ワークショップ（5月31日）
5) 大分医科大学ワークショップ（6月4日）
6) 城西大学薬学部FD講演（6月6日）
7) 山口大学医学部ワークショップ（6月15日）
8) 全国作業療法士・理学療法士学校協議会FD講演（6月21日）
9) 北里大学医学部FD講演（6月25日）
10) 島根医科大学ワークショップ（6月29日）
11) 横浜市立大学医学部ワークショップ（7月17日）
12) 平成15年度医学・歯学教育指導者のためのワークショップ（7月18日）
13) 帝京大学医学部FD講演（8月9日）
14) 文部科学省平成15年度臨地実習責任者研修FD講演（8月21日）

15) 埼玉県立大学 FD 講演（10 月 6 日）
16) 日本大学薬学部 FD 講演（10 月 28 日）
17) 和歌山県立医科大学ワークショップ（12 月 20 日）
18) 金沢大学医学部ワークショップ(1 月 24 日，25 日）
19) 名古屋大学医学部ワークショップ（1 月 31 日，2 月 1 日）
20) 兵庫医科大学 FD 講演（2 月 17 日）

VIII. 大学説明・入試説明など

1) 駿台予備校大学ガイダンス（7 月 1 日，7 月 5 日，8 月 4 日，8 月 5 日）
2) オープン・キャンパス（7 月 26 日，9 月 6 日，10 月 4 日，11 月 8 日）

「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。従来の医学教育支援業務以外に，学外に発信できるような業務を行っていく必要がある。業務量が急速に増加しており，また医療の安全管理と倫理ワークショップのように，医学科教育だけでなく，附属病院に関する業務も増大している。また，医学部として，医学科単独だけでなく，看護学科との連携も今後視野に入れる必要がある。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 奈良信雄[1)]，仁田善雄[1)]，石田達樹[1)]，福島統，後藤英司(横浜市大)，斎藤宣彦(聖マリアンナ医大)，福田康一郎（千葉大)，高久史麿（自治医大)，佐藤達夫[1)]([1)]医科歯科大)．医科臨床実習開始前共用試験 CBT 問題作成における課題．医教育 2003；34(5)：335-41.
2) 福島 統．臨床実習開始前の共用試験－医学部・歯学部での教育改革の試み．大学時報 2003；293：78-81.
3) 阿部好文（東海大)，後藤英司（横浜市大)，江口光興(独協医大)，豊田長康(三重大)，伊藤和夫(岐阜大)，稲葉 裕(順天堂大)，大野良三(埼玉医大)，神津忠彦[1)]，高桑雄一[1)]([1)]女子医大)，武田裕子(琉球大)，田辺政裕（千葉大)，伴信太郎（名古屋大)，松尾 理（近畿大)，福島 統，山本博道（九大)．モデル・コア・カリキュラム G．臨床実習における到達目標の検討．医教育 2004；35(1)：3-7.
4) 山本博道(九大)，武田裕子(琉球大)，田辺政裕(千葉大)，阿部好文（東海大)，後藤英司（横浜市大)，神津忠彦[1)]，大野良三(埼玉医大)，伊藤和夫(岐阜大)，稲葉 裕（順天堂大)，江口光興（独協医大)，高桑雄一[1)]([1)]女子医大)，豊田長康(三重大)，伴信太郎(名古屋大)，福島 統，松尾 理(近畿大)．診療参加型臨床実習における望ましい教育体制のあり方．医教育 2004；35(1)：9-15.
5) 古谷伸之，吉田 博，多田紀夫，小林正之．問題基盤型内科臨床実習（プレ・クラークシップ）の試み．医教育 2004；35：57-63.

II. 総 説

1) 鈴木淳一(神尾記念病院)，相澤好治(北里医大)，福島 統，森田孝夫(埼玉医大)，松岡 健(東医大)，庄司進一（筑波大)，吉岡俊正（女子医大)，堀 原一（筑波大)．大学外卒前医学教育－地域での医学教育 Community-Based Medical Education－．医教育 2003；34(3)：141-6.
2) 福島 統．PBL チュートリアル教育．クリニシアン 2004；51(526)：17-21.
3) 福島 統．卒前医学教育の改革―モデル・コア・カリキュラムと共用試験―．リハ医 2004；41(1)：22-7.
4) 福島 統．臨床技術習得の基本的な考え方－卒前教育，新人教育そして生涯教育での技術教育．ナースデータ 2004；25(3)：5-9.
5) 福島 統．医学教育における新しい流れ．医歯薬進学 2004；4 月号：30-5.

III. 学会発表

1) 福島 統．（シンポジウム）卒前教育の改革―モデル・コア・カリキュラムと共用試験．第 40 回日本リハビリテーション医学会学術集会．札幌，6 月．[リハ医 2003；40（Suppl)：S124]
2) 福島 統．(教育講演)自らが学ぶ授業の展開と最近の医学教育の動向．第 37 回日本作業療法学会．北九州，6 月．[作業療法 2003；22(Suppl)：57]
3) 吉田素文[1)]，仁田善雄[1)]，奈良信雄[1)]，石田達樹[1)]，福島統，阿部好文（東海大)，山崎洋次，高久史麿（自治医大)，佐藤達夫[1)]([1)]医科歯科大)．第 1 回共用試験医科 OSCE トライアルの評価者相互乗り入れにおける内部評価者と外部評価者の評価結果の比較．第 35 回日本医学教育学会大会．佐賀，7 月．[医学教育 2003；34：55]
4) 奈良信雄[1)]，仁田善雄[1)]，石田達樹[1)]，吉田素文[1)]，福島 統，後藤英司（横浜市大)，斎藤宣彦（聖マリアンナ医大)，福田康一郎(千葉大)，高久史麿(自治医大)，佐藤達夫[1)]([1)]医科歯科大)．医科臨床実習開始前共用試験 CBT 問題作成における課題．第 35 回日本医学教育学会大会．佐賀，7 月．[医学教育 2003；34：55-6]
5) 仁田善雄[1)]，前川真一（東京工業大)，柳本武美（統

計数理研究所)，前田忠彦，奈良信雄[1]，吉田素文[1]，石田達樹[1]，福島　統，斎藤宣彦(聖マリアンナ医大)，福田康一郎(千葉大)，高久史麿(自治医大)，佐藤達夫[1]([1]医科歯科大)．第1回共用試験医科CBTの統計解析(項目反応理論の適用について)．第35回日本医学教育学会大会．佐賀，7月．[医学教育2003；34：56]

6) 福島　統．(教育講演)医療者コミュニケーション．第12回日本柔道整復接骨医学会総会．東京，10月．

7) 福島　統．教職員並びに学生に対する安全管理，倫理教育の徹底に関して．第1249回成医会例会．東京，2月．

8) 福島　統．医療の安全管理と倫理ワークショップの概要並びに本院実施報告．第11回4病院合同リスクマネージメントシンポジウム．東京，3月．

9) 古谷伸之，小林正之．問題基盤型学習(PBL)と学生間監査によるPOS教育(POSTs)を主体とした臨床実習入門の試み．第35回日本医学教育学会．佐賀，7月．

10) 古谷伸之，田村欣哉，村上　譲，川村哲也．外来診療シミュレーションビデオによる見学記載(ベシュライバー)型外来診療録記載実習の試み．第35回日本医学教育学会．佐賀，7月．

11) 古谷伸之．素早く，効果的な身体診察：身体診察の考え方と使い方．日本家庭医療学会第12回家庭医の生涯教育のためのワークショップ．愛知，3月．

IV. 著　書

1) 福島　統編．基礎臨床技能シリーズ1：医療面接技法とコミュニケーションの取り方．東京：メジカルビュー社，2003.

2) 福島　統．テーマ3．主として教育方法の工夫改善に関するテーマ ⑧ 東京慈恵会医科大学．大学基準協会「特色ある大学教育支援プログラム実施委員会」企画・編．特色ある大学教育支援プログラム事例集．東京：文部科学省，2004. p. 272-6.

V. その他

1) 福島　統．(イラストコラム) KnowledgeからCompetence，そしてCapabilityへ．医教育2003；34(5)：312-3.

2) 東京慈恵会医科大学．「医療者(専門職業職者)育成のための学習評価システム」(整理番号1-3-040)．平成15年度「特色ある大学教育教育支援プログラム」に選定．2003.

3) 福島　統．(表紙のことば)Inter-professional Education.　医教育2004；35(1)

スポーツ医学研究室

講　師：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，一貫して下記のような方向で研究を行っている。すなわち，対象とする群は1) プロフェッショナルを含む競技選手，2) 日常生活の中にスポーツを積極的に取り入れている中高年，3) 学校における部活動あるいはスポーツクラブ活動に積極的に取り組んでいる発育期の子供たち，そして4) 女子の競技選手の4群である。

1) 2003年度は前年度に引き続き大学アメリカンフットボール選手の4年間の体力の推移について検討した。膝伸展・屈曲筋力が4年間で増加した。高校，大学陸上長距離選手の体幹筋力と競技成績の関連について検討し，体幹筋力が優れている選手の記録がよいことがわかった。大学陸上長距離選手の行動パターンと外傷・傷害の関連について検討した。サッカー選手の健康管理について，あるJリーグクラブの医学管理について報告した。さらにプロサッカー選手の外傷について検討した。プロサッカー選手の下肢スポーツ傷害のリハビリテーションにおける問題点を報告した。選手の自己管理能力とリハビリテーションに関わるスタッフの役割分担を確立することで治療成績が向上することを示した。

2) 中高年については，中高年のウルトラマラソンにおける超長時間持久的有酸素負荷の生体応答について今年度も引き続き研究を行った。24時間走における酸化ストレスを尿中バイオピリンで測定し，ウルトラマラソンの結果と比較検討した。250 km距離走と24時間走の完走例と非完走例での医学管理上の問題点を検討した。

3) 発育期サッカー選手について，性格特性とシーズン中の感情の経時的変化を検討した。Y-G性格検査とPOMS検査を組み合わせて選手の性格，行動パターンを知ることが，長期間にわたる心理的コンディショニングの維持に有用であることが示された。

4) 女子陸上長距離選手におこった仙骨疲労骨折の症例報告を行った。仙骨疲労骨折の症例報告は少なく，発症機転についての検討を行った。また，日本女子サッカー代表選手の栄養摂取状況を1996年

の代表選手と2003年度の代表選手で比較検討した。2003年の代表選手ではたんぱく質とエネルギー摂取量の増加が認められた。

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年間で計4回の8,000 m以上の登頂に成功した登山家の体力と血液性状の変化を検討した。高所登山後では筋力が明らかに低下し，血液は低圧，低酸素の影響で著しく赤血球数やヘモグロビン濃度が増加したが，これらの変化には個人差がみられた。また，高所登山前後に心理的変化について検討した。

「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・障害と心理的変化の関連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体力，血液性状，心理的変化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

II. 総説

1) 白石 稔. サッカー選手の健康管理—ワールドカップを目指して—Jリーグクラブにおける医学的管理. 臨スポーツ医 2003; 20: 1039-47.

2) 白石 稔, 管 進吾[1], 佐保 豊[1], 村上祐二[1], 瀧圭介[1], 菊池 忍[1] ([1]名古屋グランパスエイト). プロサッカーにおけるスポーツ外傷治療の実際. 日臨スポーツ医会誌 2003; 11: 196-204.

3) 白石 稔, 高松浩一 (トヨタ記念病院). プロサッカー選手における下肢スポーツ傷害のリハビリテーション上の問題点と対策. 日臨スポーツ医会誌 2003; 11: s81.

4) 白石 稔, 河野照茂, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. 女子陸上長距離選手にみられた仙骨疲労骨折の1例. 日臨スポーツ医会誌 2003; 11: s122.

5) 矢田部かなか(日大), 河野照茂, 熊澤祐輔, 青木治人(聖マリ大). 発育期サッカー選手の性格特性とシーズン中における感情の経時的変化. 臨スポーツ医 2003; 20(10): 1237-42.

6) 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.

7) 中島幸則, 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中村豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の体幹筋力. 体力科学 2003; 52(6): 742.

8) 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 太田 真, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊, 谷田部かなか(日大). 高所登山における等速性筋力と心理的変化. 体力科学 2003; 52(6): 729.

9) 谷田部かなか[1], 河野照茂, 熊澤祐輔, 青木治人(聖マリ大), 真邉一近[1]([1]日大). 高校サッカー選手における心理的変化の研究. 体力科学 2003; 52(6): 1013.

10) 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選手の4年間の体力の推移 (第2報). 体力科学 2003; 52(6): 752.

11) 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). 24時間走における酸化ストレス (250 km ウルトラマラソンとの相違点). 体力科学 2003; 52(6): 973.

III. 学会発表

1) Shiraishi M. Analysis of Poor Condition in J-league Professional Football Players. International Society of Arthroscopy, Knee Surgery, and Orthropaedic Sports Medicine. Auckland, Apr.

2) Oishi K, Yasukawa M, Kohno T, Nakajima Y, Nigorikawa T, Kamimura M, Kawasaki Y. Sports injury frequency and type A behavior pattern in long distance male runners. 8th annual Congress of the European College of Sport Science. Salzburg, July.

3) 中島幸則, 河野照茂, 白石 稔, 佐藤美弥子, 中村豊, 川崎勇二(中央学院大). 陸上長距離選手の体幹筋力. 第58回日本体力医学会大会. 静岡, 9月.

4) 河野照茂, 白石 稔, 熊澤祐輔, 太田 真, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊, 谷田部かなか(日大). 高所登山における等速性筋力と心理的変化.第58回日本体力医学会大会. 静岡, 9月.

5) 谷田部かなか[1], 河野照茂, 熊澤祐輔, 青木治人(聖マリ大), 真邉一近[1] ([1]日大). 高校サッカー選手における心理的変化の研究. 第58回日本体力医学会大会. 静岡, 9月.

6) 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選手の4年間の体力の推移(第2報). 第58回日本体力医学会大会. 静岡, 9月.

7) 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)．24時間走における酸化ストレス (250 km ウルトラマラソンとの相違点)．第58回日本体力医学会大会．静岡，9月．

8) 太田　眞，小原　誠，河野照茂，中島幸則，中村　豊，佐藤美弥子，渡辺雅之(東学大)，井上明宏(東医歯大)，小笠原定雅 (おがさわらクリニック)，小堀悦孝 (藤沢市保健医療センター)，塩地　出(シノテスト)，野口照幸 (富士レビオ)．ウルトラマラソン国際大会 (250 km 距離走と24時間時間走) における医学管理上の問題点：完走例と非完走例．第14回日本臨床スポーツ医学会学術集会．千葉，11月．[臨スポ会誌 2003；11(4)：S109]

9) 白石　稔，河野照茂，中島幸則，中村　豊，佐藤美弥子，熊澤祐輔，福田国彦．女子陸上長距離選手にみられた仙骨疲労骨折の1例．第14回日本臨床スポーツ医学会学術集会．千葉，11月．[臨スポ会誌 2003；11(4)：S122]

10) 杉浦克己[1)]，深川史麻[1)]，酒井健介[1)]([1)]ザバス)，小田治男(小田医院)，諸川　玄(聖マリ大)，河野照茂，青木治人(日サ協会)．サッカー女子日本代表選手の栄養摂取状況．第14回日本臨床スポーツ医学会学術集会．千葉，11月．[臨スポ会誌 2003；11(4)：S104]

11) 河野照茂，太田　眞，白石　稔，熊澤祐輔，佐藤美弥子，中島幸則，中村　豊．連続した高所登山前後の血液性状の変化．第14回日本臨床スポーツ医学会学術集会．千葉，11月．[臨スポ会誌 2003；11(4)：S89]

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・産業医学
助教授：恩田　威一　　周産期医学
（産婦人科学より出向）
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：宮本　幸夫　　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。本年度は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た。東邦大学附属病院で頸動脈超音波検査を受ける者に対して，調査用紙を用いて，6つの健康習慣の実践状況を調べた。超音波検査でプラーク（動脈硬化病変）の存在を調べた。「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のプラーク指数4.9であり，それは3種類以下しか実行していない群のプラーク指数7.6に比べ有意に低値であった。つまり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。本内容は，日本動脈硬化学会シンポジウム（http://www.gclew.com/gakkai/35th_jas/），日本循環器学会プレナリーセッション（Japan Medical Society 93号57-60）で発表した。

II.　肥満と逆流性食道炎

逆流性食道炎の原因として，肥満が注目されている。これまでの研究では，身長と体重から算出される1）BMIを肥満の指標として解析されてきた。我々は，さらに質的な肥満の指標として，2）体脂肪率，内臓脂肪量を反映する3）ウエスト周囲径を指標に加えて検討した。また4）20歳時からの体重増加量も検討に加えた。逆流性食道炎の群では，健常群に比べ4つの指標全てが有意に高値であった。さらに，重症度別にみると，M（軽度）群に比べ，A群（中等症）では有意にウエスト周囲径が高値であった。体重増加は逆流性食道炎の危険因子であることが明らかにされた。

III.　嗜好品と胃食道逆流症

喫煙，飲酒の嗜好品が胃食道逆流症の危険因子であるか否かを研究した。飲酒量と本症とは無関係であった。胃食道逆流症を診断する問診票QUESTを用いて解析したところ，喫煙本数の増加が有意な危険因子（相関係数0.5）であり，喫煙本数が10本増えると，胃食道逆流症になる確率は1.5倍であった。

IV.　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。日本肥満学会は，BMIの基準値は18.5～24.9，25以上は肥満と定義している。それ以外の指標としては，体内脂肪比率を表わす体脂肪率，内臓脂肪蓄積の指標となるウエスト周囲径がある。

収縮期血圧，拡張期血圧，LDLコレステロール，血糖，クレアチニンなど15種類の検査項目について，基準値を超える，ある検査項目では下回る異常を示した場合1点とし，基準値内の場合を0点として，健康障害スコアを求めた。BMI，体脂肪率，ウエスト周囲径いずれもその増加によって，健康障害スコアの増加を示した。BMI 25 kg/m² を境界閾値とした場合，BMI 25 kg/m² の健康障害スコアは男性で2.38，女性では1.29であり，同じ健康障害スコアを示す体脂肪率は，男性では25%，女性では30%であった。同様にウエスト周囲径では男性では90 cm，女性では84 cmであった。ウエスト周囲径からみた場

合，日本肥満学会の提唱する男性基準上限 85 cm における健康障害スコア値と同等の BMI は 24 kg/m² であった。女性の場合は，女性基準上限の 90 cm における健康障害スコア値と同等の BMI は 26 kg/m² であった。以上より，概ね日本肥満学会が提唱するウエスト周囲径は妥当な数値であることが確認された。また体脂肪率も有用な指標であると考えられた。

「点検・評価」

今年は和田高士センター長が就任して 4 年目となるが，健康医学センターのデータを用いた始めての学位論文（Nakazaki K，橋本博子）が印刷公表された。学会発表においても，これまでの研究成果が実を結び，日本医学会分科会に所属する学会でシンポジウム，プレナリーセッションとして発表ができた。看護部門や東邦大学との共同研究も開始され，幅の広いものとなってきた。昨年と比較すると，原著論文は 3 つから 17 へ，総説は 7 つから 10 への著しい増加がみられた。昨年の「点検・評価」で原著論文が少ないという反省は，実績をもって回復した。学会発表数より原著論文数が多く，学会発表時に論文も書くという体制が確固たるものになったという証である。しかしながら，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。

また，今年は文部科学省の科学研究費申請が受理され，新しい研究が開始された。来年度以降にその成果が発表されることを期待する。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Nakazaki K, Hashimoto H, Torii A, Kurisu A, Wada T, Matsushima M. Correlation of reflux esophagitis and obesity: Quantitative and qualitative analysis. Jikeikai Med J 2003; 50: 167-72.

2) 和田高士，福元　耕，常喜真理，吉澤祥子，中崎　薫，橋本博子，池田義雄．一無・二少・三多の健康習慣と BMI，ウエスト周囲径，体脂肪率の関係．肥満研 2003; 9: 348-52.

3) 橋本博子，中崎　薫，根岸道子，鳥居　明，和田高士，松島雅人．胃食道逆流症に及ぼす嗜好品の影響に関する研究．慈恵医大誌 2004; 119: 77-85.

4) 栗栖敦子，佐々木温子，福元　耕，常喜真理，吉澤祥子，中崎　薫，和田高士．45 歳未満発症の男性心筋梗塞患者における危険因子．総合健診 2003; 30: 508-11.

5) 和田高士．未病対策としてのヘルスケアアドバイザー認定制度の有用性．日未病システム会誌 2003; 9: 222-4.

6) 豊原敬三．生活習慣要因からみた無症候性脳梗塞の成因と予防．宇宙航空環境医 2003; 40: 139-48.

7) 中崎　薫，鳥居　明，戸田剛太郎，和田高士．逆流性食道炎と肥満の関係について．成人病と生活習慣病 2003; 33: 582.

8) 恩田威一，杉浦健太郎，新家　秀，大浦訓章，落合和彦，木村英三，安田　允，下村勝則，飯沼和三，左合治彦，北川道弘，田中忠夫．単胎日本人妊婦 14,853 名のトリプルマーカーとクアトロテストの胎児スクリーニングに関する有用性の比較検討．日産婦関東連会報 2003; 40: 233.

9) 恩田威一，杉浦健太郎，新家　秀，大浦訓章，田中忠夫，石川悦久，宇都宮保典，細谷龍男，谷口幹太，根本昌実，田嶼尚子，菅野啓一，林　良寛，衞藤義勝．最近経験した糖尿病性腎症合併妊娠の 2 症例．糖尿病と妊娠 2003; 3: 54.

10) 塩谷尚志，武山　浩，内田　賢，田部井功，鳥海弥寿雄，木下智樹，山下晃徳，中野聡子，吉田和彦，山崎洋次．DNA chips を用いた乳癌細胞株に対する Trastuzumab の効果の基礎研究．日外会誌 2004; 105(増刊): 607.

11) 尾尻博也，福田国彦，Mancuso AA. Superior canal dehiscence syndrome の画像所見及び臨床．臨放線 2003; 48: 1222-5.

12) 鈴木武志，一志公夫，西野晴夫，杉坂宏明，加藤智弘，荒川　博，中村靖幸，野沢　博，成宮徳親，田尻久雄．早期大腸癌内視鏡治療後再発病変の検討と対策．日大腸肛門病会誌 2003; 56: 471.

13) 鈴木武志，一志公夫，斎藤彰一，中村靖幸，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．消化器内視鏡の進歩 2003; 64: 73.

14) 鈴木武志，一志公夫，西野晴夫，加藤智弘，荒川廣志，中村靖幸，松田浩二，野沢　博，成宮徳親，田尻久雄．大腸腫瘍性病変に対するニューモフードを用いた内視鏡治療の検討．日消内視鏡会誌 2003; 45(Suppl. 2): 1721.

15) 鈴木武志，一志公夫，西野晴夫，野沢　博，荒川廣志，中村靖幸，松田浩二，金丸千穂，奥脇秀一郎，加藤智弘，藤崎順子，貝瀬　満，成宮徳親，田尻久雄．大腸内視鏡検査における可動式透明フードであるニューモフード有用性の検討．日消内視鏡会誌 2003; 45(Suppl.1): 603.

16) 仲吉　隆，田尻久雄，池上雅博．早期胃癌及び胃腺腫に対する狭帯域フィルター内視鏡システム併用による拡大電子内視鏡検査の有用性．日消内視鏡会誌 2003; 45(Suppl.2): 1530.

17) 仲吉 隆，田尻久雄，斎藤彰一，松田浩二，望月恵子，貝瀬 満，池上雅博．胃腺腫の拡大内視鏡診断．胃と腸 2003；38：1401-9.

II. 総 説

1) 宮本幸夫．経験すべき診察法・検査・手技 基本的な臨床検査と画像診断法 腹部エコー．Medicina 2003；40：289-93.
2) 和田高士．ヘルスケアアドバイザー認定制度について．日未病システム会誌 2003；9：208-10.
3) 常喜真理，和田高士．高年女性の臓器機能．産婦の実際 2003；52：1381-6.
4) 成宮徳親，常喜真理，藤崎順子，仲吉 隆，鈴木武志，齋藤奈々子，荒川広志，望月恵子，中村靖幸，一志公夫，田尻久雄．Barrett 食道及び逆流性食道炎の病態生理・診断 赤外線電子内視鏡による食道胃接合部の診断．消化器医学 2003；1：64-8.
5) 宮本幸夫．本邦における超音波診療の問題点．Medicina 2004；41：306.
6) 宮本幸夫．最新超音波技術のトピック パワードプラと PFD(pulsatile flow detection)．Medicina 2004；41：297.
7) 宮本幸夫．超音波データブック 原理，技術，アーチファクト．臨画像 2003；19(増 11)：12-31.
8) 宮本幸夫，佐久間亨，白川崇子，中田典生，入江健夫，福田国彦．乳腺超音波の新技術と将来．映像情報 Med 2003；35：554-9.
9) 宮本幸夫．これだけは知っておきたい臨床医の画像診断 腹部 胆嚢，胆管 胆嚢炎(急性，慢性)．臨床医 2003；29(増刊)：1033-5.
10) 宮本幸夫．これだけは知っておきたい臨床医の画像診断 腹部 胆嚢，胆管 胆石．臨床医 2003；30(増刊)：1030-2.

III. 学会発表

1) 和田高士，藤代健太郎(東邦大学)．(シンポジウム) 動脈硬化性疾患のための生活習慣に関する EBM．第 35 回日本動脈硬化学会総会．京都，9 月．
2) Wada T, Fukumoto T, Joki, M, Yoshizawa N, Nakazaki K. Effective Prevention of Lifestyle Related Diseases When Following the Motto for Healthy Habits of "Give Up One, Reduce Two, and Increase Three". Internatinal conference on health promotion. Atlanta, Oct.
3) 中野 匡，和田高士，北原健二．FDT スクリーナーを用いた緑内障検診．日本総合健診医学会第 32 回大会．東京，1 月．[総合健診 2004；31：295]
4) 橋本博子，中崎 薫，和田高士．胃食道逆流症に及ぼす嗜好品の影響．日本総合健診医学会第 32 回大会．東京，1 月．[総合健診 2004；31：285]
5) Wada T, Fujishiro K (Toho Univ.). (Preliminary) Usefulness of the slogan "give up one, reduce two, increase three" for the prevention of atherosclerosis. The 68th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, Mar. [Circ J 2004；68(Suppl.1)：23]
6) 深田薫里，櫻井尚子，鳥取明代，鈴木玉江，岳可奈子，和田高士．ウエスト周囲径に及ぼす生活習慣は何か？ 第 10 回日本未病システム学会．川崎，1 月．
7) 和田高士．産業衛生管理上必要な心電図の読み方．慈恵医師会産業医研修会．東京，7 月．

IV. 著 書

1) 和田高士，大橋十也，恩田威一．和田高士．ベビーケアに関する基礎知識編 第 1 巻．横浜：日本チェーンドラッグストア協会，2004.
2) 和田高士，大橋十也，恩田威一．和田高士．ベビーケアに関する基礎知識編 第 2 巻．横浜：日本チェーンドラッグストア協会，2004.
3) 和田高士．ターゲットは成人病から生活習慣病へ．日野原茂雄，和田高士編．健康教育・栄養相談・生活習慣改善指導．横浜：ライフ・サイエンス・センター，2003. p. 3-8.
4) 和田高士．動脈硬化の予防と栄養指導・生活指導．日野原茂雄，和田高士編．健康教育・栄養相談・生活習慣改善指導．横浜：ライフ・サイエンス・センター，2003. p. 97-104.
5) 和田高士．肥満・やせの評価 フォローの仕方．小川哲平，猿田享男，田村政紀編健診・人間ドックハンドブック．東京：中外医学社，2004. p. 52-9.
6) 和田高士．補完・代替医療の教育・啓蒙．今西二郎．医療従事者のための補完・代替医療京都：金芳堂，2003. p. 60-7.

V. そ の 他

1) 尾尻博也．下咽頭癌の画像診断．JOHNS 2003；19：1053-9.
2) 佐久間亨．冠動脈の CT Angiography．綜合臨 2003；52：1796-802.
3) 尾尻博也．耳硬化症(otosclerosis)の画像所見と臨床．耳鼻展望 2004；47：66-9.
4) 和田高士．私たちのからだと栄養．東京慈恵会医科大学愛宕臨床栄養研究会市民公開講座．東京，3 月．
5) 和田高士．検査と数値を知る事典．東京：日本文芸社，2003.

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　　コミュニケーション教育

研究概要ならびに点検・評価

I.医学生を対象としたコミュニケーション教育

コミュニケーション能力は医師にとって必要な臨床能力の一つであり，それを育成することが医学教育における急務であると言われている。しかし，日本ではそのための研究・教育は緒についたばかりであり，体系的な教育方法を欠いているのが現状である。今後，医学生を対象としたコミュニケーション教育のための体系的なシラバス・教授法・教材を開発してゆく必要がある。

そこで，今年は昨年に続き，① これまで行われている医学生・一般大学生向けコミュニケーション教育に関する調査・研究 ② 一年生を対象とした教育実践 ③ 授業評価分析を行った。

II. 医療コミュニケーション分析の方法論の研究

現在医療コミュニケーション分析で行われている方法には，量的分析法，質的分析法がある。今年度は，欧米で広く用いられている量的分析法 RIAS (Roter Interaction Analysis Method) の研究を行ない，日本の医療コミュニケーションを分析する上での応用可能性について検討した。

研究業績

IV. 著書

1) 野呂幾久子. 文章でコミュニケーションをとろう. 福島 統. 基礎臨床技能シリーズ1：医療面接技法とコミュニケーションのとり方. 東京：メディカルビュー社，2003. p. 106-210.

法　　学

教　授：村上　義和　　イタリア法史学

研究概要ならびに点検・評価

I. イタリアにおける生命倫理と法

周知のごとく，Bioethics という用語はアングロ・サクソン的環境のもとで造語されたものであるが，イタリアの環境においても好意的に受け入れられた。と同時に，生命倫理（Bioetica），職業倫理（Deontologia），医の倫理（Etica medica）をめぐって鋭い対立を生出しているのも事実である。

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。またそれらの原理は共和国憲法や実定法に存在する規範に回復されなければ無意味であり，そのための問題点と課題を明らかにする。

本研究は昨年にひき続き，各概念の文化的，哲学的，イデオロギー的および宗教的意義，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。

心　理　学

教　授：谷口　　清　生理心理学，認知神経科学，発達臨床心理学

研究概要

I. 自閉症の社会性障害の他覚的指標の確立に関する基礎的研究

発達初期に自閉症児はなぜ人の話し声に興味を示さないか。われわれはその背後に注意，聴覚の統合機能（音韻認知）の問題を想定し，脳波・事象関連電位を記録してきた。これまで無音ビデオ鑑賞中の音刺激（言語・非言語音）に対するミスマッチネガティビティ（MMN）並びに P3a を記録し，入ってくる音のずれを無意識のうちに検出する受動的注意過程を分析した。その結果学齢後半の自閉症児では純音，合成音には P3a が記録されるのに対し，音声

(母音) には P3a が記録されないことが明かとなった。すなわち自閉症児は母音を知覚するにも関わらず,注意を向けることができないことが示唆された。N1 並びに MMN についてはいずれの音に対しても健常児との差は認められなかった。

つづいて母音に対する感受性の差を見るために日頃聞きなれている日本語母音と聞き慣れないフィンランド語母音の識別課題中の事象関連電位を記録した。その結果健常児では明瞭音で正答率の上昇が認められるのに自閉症児ではその効果が認められなかった。又自閉症児では明らかな P3b 低振幅が認められた。すなわち自閉症児は低頻度刺激間の差を識別し,反応抑制を行うに当たっての注意資源の配分に困難がある可能性がある。

「点検・評価」

教育面では少人数授業が学生の間でも定着し,効果をあげていると思われる。出席率は格段に向上した。

研究面では自閉症の認知障害に関する共同研究が進み具体的成果に結びついている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Ceponiene R, Lepistö T, Shestakova A, Vanhala R, Alku P, Näätänen R, Yaguchi K. Speech-sound selective auditory impairment in autism: can perceive but do not attend. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 5567-72.
2) Senju A, Yaguchi K, Tojo Y, Hasegawa T. Eye contact does not facilitate detection in children with autism. Cognition 2003; 89: B43-B51.

III. 学会発表

1) 谷口 清, 東條吉邦, 篠田晴男. 自閉症児の言語音識別と注意—P300 を指標として—. 第 21 回日本生理心理学会大会. つくば, 5 月.
2) 千住 淳, 谷口 清, 東條吉邦, 長谷川寿一. 自閉症児の視線情報処理: ERP を指標として. 日本心理学会第 67 回大会. 東京, 9 月.
3) 谷口 清, 東條吉邦, 千住 淳, 篠田晴男. 高機能自閉症児の語音弁別と注意—事象関連電位を指標として—. 日本心理学会第 67 回大会. 東京, 9 月.
4) 谷口 清. 情動・認知と社会脳: 自閉症の神経心理学. 日本発達心理学会第 15 回大会シンポジウム. 東京, 3 月.

V. そ の 他

1) 谷口 清. 注意とコミュニケーション: 自閉症を事例として. (シンポジウム) 第 4 回慈恵医大・上智大ジョイント. 東京, 4 月.
2) 山本優美, 千住 淳, 平井真洋, 谷口 清, 東條吉邦, 大六一志. 自閉症児は他者の動きをどのように知覚するか—事象関連電位法による検討—. 自閉症児・ADHD 児における社会的障害の特徴と教育的支援に関する研究 平成 13-15 年度科研費 (基盤 (B) (2)) 成果報告書 研究代表者 東條吉邦. 2004. p. 29-38.
3) 谷口 清, 千住 淳, 東條吉邦. 自閉症児の社会性障害に関する生理心理学的研究—語音識別反応と事象関連電位—. 自閉症児・ADHD 児における社会的障害の特徴と教育的支援に関する研究 平成 13 年度-15 年度科研費 (基盤 (B) (2)) 成果報告書 研究代表者 東條吉邦 2004. p. 39-46.

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ォ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 2003 において, The Paston Letters in XML: A New Style for the Electronic Medieval Text というタイトルのセッションをオーガナイズした。オランダ科学情報サービス協会のオランダ語学・文学研究部長であるドクター・カリナ・ファン・ダレン・オスカムとの共同研究を開始して, デジタル画像を用いたマニュスクリプト研究, およびテキストの XML 化に関する情報交換を開始した。この成果は国際中世学会 2004 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)

1. 英語コミュニケーション教育・英語学習教材の分析

英語はコトバであり, 何らかの内容を伝える道具

として使われる。では英語教育は何を伝えているのか。さらに，ことばと文化は切り離せないもので，コトバを学ぶ際には文化も一緒に学ばなければならないと言われる。では，具体的に大学の英語教科書は，どこの文化をどう扱い，どの程度伝えているのだろうか。日本と中国の大学英語教科書を比較対照し，その結果を発表した。

2. 英語学習教材の開発

学ぶことで人を自由にしてくれる，私たちを解放してくれる Liberate Us リベラルアーツ教育，教養教育，そこに必要な英語素材とは何かと問いをたてた。その答えが，一流の朗読で聴く名文，「教養ある英語」という著書の出版になった。

両者ともに，ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 小原 平. The *Paston Letters* の XML 版 corpus の作成とその課題・問題点. 英語コーパス研究 2003; 10: 125-35.

III. 学会発表

1) Fujii T, Shi J (The University of Electro-Communication). A Contrastive Analysis of College English Textbooks of Japan and China: The Embedded Cultures and Ideologies. The 42th Annual Convention of JACET (The Japan Association of College English Teachers). Sendai, Sept.
2) Fujii T, Shi J (The University of Electro-Communication). Unveiling the Chineseness In College English Textbooks in China. The 14th National Conference of the Japanese Association for Asian Englishes. Nagoya, Dec.
3) Fujii T, Shi J (The University of Electro-Communication). The Identification of Cultural Elements in EFL Textbooks. Japan Association of Language Teachers West Tokyo. Tokyo, Dec.
4) 小原 平. Margaret Paston の書簡中の LP と GP のデータベース化による書き手の再検証. 日本英文学会第 75 回全国研究大会. 東京，5 月.
5) Ohara O. Graphemic Features as Discourse Markers in the *Paston Letters*. International Medieval Congress 2004. Leeds, July.

IV. 著 書

1) Fujii T, Pronko M (Meiji Gakuin University). Liberating Masterpieces — Compelling Content [Ichiryu no Roudoku de Kiku Meibun Kyouyouaru Eigo-Chi o Motomeru]. Tokyo: Macmillan Languagehouse, 2003.
2) Fujii T, Pronko M (Meiji Gakuin University). Liberating Masterpieces — Fascinating Form [Ichiryu no Roudoku de Kiku Meibun Kyouyouaru Eigo-Kata o Manabu]. Tokyo: Macmillan Languagehouse, 2003.

ドイツ語

助教授：白崎 嘉昭　詩的レアリスムスの文学，現代スイス文学，シラー研究

研究概要ならびに点検・評価

I. 詩的レアリスムスの文学

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「レアリスムス」を，詩歌・小説・劇作品の具体的様相として探るとともに，その概念上の基盤をなす，古代ギリシア哲学における実在論，中世スコラ哲学における実念論等（いずれも原語は Realismus）との関連において，この文学現象の解明を継続中。

II. 現代スイス文学

おなじく継続的に取り上げてきたこの研究は，上記レアリスムス研究の延長線上に成立するものであるが，ここではむしろ純粋＝文学研究上の問題意識に先立って，現代ドイツ語表現の一様相としてのスイス圏ドイツ語を関心の対象にすえている。本テーマは，スイス文学研究会におけるプロジェクト『現代スイス短篇集』（鳥影社）の刊行によって，ひとつの結節点を閲したが，今後もスイス・ロマンドも視野に収めた研究の深化をめざす。

III. シラー研究

ドイツ文学最大の詩人のひとりフリードリヒ・シラーは，その旺盛な作家活動と高遠な思想・文学観にもかかわらず，これまでヴァイマル古典主義を代表する劇作家，ドイツ・イデアリスムの典型的詩人としてのみ評価の対象とされてきたと言って差し支えない。これはひとえに，シラーをドイツ文学という固有のカノンに当てはめ，もっぱらゲーテ追随者の像をことこととしてきたことに由来している。それはまた，その後の時代におけるドイツ・イデアリスムスの不幸な継承という問題にも直接関わっている。

本研究をとおしてわたしは，この詩人の多面的かつ豊富な作品世界を，当初は劇音楽との関係を通じて明らかにしてゆきたい。

自然科学系

数　　学

教　授：鈴木　晧之　　代数学，統計学，数学教育

研　究　概　要

I.　数学教育

この2年間で，数学Aと数学IIのいくつかの項目について教育方法を改良した。これらの項目を生徒が困難なく理解できるように，下記の教授資料に平易で明瞭な例を挙げた。これらの例を現場の教師はすぐにでも使うことができる。

1)　論理　次は対偶の証明と背理法の違いを理解するのに適切な例である。

「n^2 が2で割り切れる $\Rightarrow$ n が2で割り切れる」

2)　複素数　数の範囲は世界史の進展と歩調をあわせて拡張されてきた。虚数 i を導入したい場合，次の設問を考えるのが有益である：方程式 $x^2=9$ と $x^2=2$ の解を数学の古き先駆者達はどう答えるだろうか。

たとえば，ブラフマーグプタ（598-660），アル・フワーリズミ(780-850)，カルダノ(1501-1576)，デカルト（1596-1650）など。

3)　不等式の証明　なぜ‘順序環の公理’を設定することから出発するのか。その実践的な理由と理論的な理由を詳細に述べた。

研　究　業　績

IV.　著　　書

1)　安藤哲哉（千葉大学），鈴木晧之．数学Aの位置付け，数学の記述について，教科書改訂と検定の沿革，第2章　集合と論理，第3章　場合の数と確率．安藤哲哉（千葉大学），鈴木晧之編．数学A：教授資料．東京：桐原書店，2003. p. 1-13, 49-141.

2)　安藤哲哉（千葉大学），鈴木晧之．第1章　式と証明・高次方程式．安藤哲哉（千葉大学），鈴木晧之編．数学II：教授資料．東京：桐原書店，2003. p. 10-67.

物　理　学

助教授：佐藤　幸一　　生物物理学
講　師：加園　克己　　物性物理学

研　究　概　要

昨年同様，「自然科学入門(物理系)」(学生60名)，「生命の物理学」(105名)，生命基礎科学実習(104名，非常勤助手2名)，コンピュータ演習アドヴァンス(4名，加園担当）を担当した。

また，今年から選択科目となった看護学科の物理学(6名)を担当した。これは，講義と実習を含める形となったため，内容を大幅に変更した(新実験テーマを7つ)。

以下に，研究概要をテーマごとに示す。

I.　リン脂質膜

生体膜成分であるリン脂質の形成する多重層膜の表面電位は，二価カチオンを含む塩溶液中では，前転移と主転移で大きく変化する。

この変化は，カチオンの結合定数の変化で説明するモデルで説明できる。

II.　非平衡緩和法

温度に関する1次相転移を示す2次元ポッツ模型，特に5, 10, 20状態を対象に，初期状態を共存相の混合状態に選び(MPI法)，非平衡緩和の振舞いを調べた。

得られた転移点や疑似臨界指数は厳密解の結果と精度良く一致した。

「点検・評価」

教育；問題演習不足を補うため，宿題レポートの指導を行った。基礎知識の異なる二つの集団を対象とした講義には，物理受験者が非受験者を教えるというプラス面があるので，今後とも，教育技術も含めて，マイナス面をカバーする努力をしたい。

研究；IIについては，統計計算物理における有効なシミュレーション方法，MPI非平衡緩和法を完成させた。今後は未知の現象に関して応用することが課題となる。

研　究　業　績

I.　原著論文

1)　Ozeki Y (Tokyo Inst of tech), Kasono K. Nonequilibrium Relaxation Analysis for First

Order Phase Transitions. Physica A 2003; 321: 271-9.

III. 学会発表

1) 加園克己，小野いく郎（日本女子大）．棒状分子のSm相における双極子配向のシミュレーション.日本物理学会 秋季大会．岡山，9月．
2) 小野いく郎（日本女子大），加園克己．棒状分子のSm相における双極子配向のシミュレーション．日本液晶学会講演会・討論会．青森，10月．
3) Ono I (Japan Women's Univ), Kasono K. Investigations on the Sm phase of Polarized Rod-like Molecules. FLC2003: 9th International Conf. on Ferroelectric Liquid Crystals. Dublin, Aug.

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. イソオキサゾリジン誘導体の新合成法の一般化

一般にイソオキサゾリン誘導体は，還元的開環反応により様々な化合物への変換が可能であり，有機合成化学上重要な中間体である。また，その反応性の高さから薬理学的にも興味がもたれ，いくつかの実験結果から制ガン作用，免疫抑制作用を持つことが知られている。我々は硝酸セリウム（IV）アンモニウム〔CAN（IV)〕を用い，アルケンとアセトンおよびアセトフェノンを反応させたところ，高収率でイソオキサゾリン誘導体が生成することを見出した。また，CAN（IV）の代わりにCAN（III）とギ酸を用いても同様の化合物が得られ，さらにその収率を向上させることも新たに判明した。本反応をステロイド化合物に適用してステロイドイソオキサゾリン誘導体の新奇合成を検討する。

II. イソオキサゾリンを配位子にしたPt(IV)錯体の合成の試み

Pt（IV）錯体は色々な薬理作用や生理作用を有している。上記Iの研究でイソオキサゾリン誘導体を容易に合成できることが判明した。これらの化合物はN原子とO原子をもつ複素環を含む化合物であり，Ptに対して錯体形成能力を持つと考えられる。まず初めにイソオ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)錯体を形成することが判明した。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，さらに詳細な反応機構，構造について検討中である。ちなみにシスプラチンはcis異性体である。

III. 固体塩基を利用したフェナシルエステル含有ペプチドの合成

フェナシル（Pac）基は亜鉛-酢酸で容易に除去できるため，カルボキシル基の保護基として有用である。Pacエステルを用いたペプチド合成において，アミン成分のTFA塩（TFA・H-AA-OPac）は，一般にトリエチルアミン（Et_3N）のような有機塩基により対応する遊離のアミノ基をもつアミン成分（H-AA-OPac）に変換したのちカルボキシ成分と縮合する。しかし，塩基としてEt_3Nを用いた反応はPacエステルの分解生成物からもたらされる副生成物を生じ，目的ペプチドの収率が低い。本研究では，塩基として固体塩基であるアルミナ担持炭酸ナトリウムを用いてペプチドの合成をおこなった。アルミナ担持炭酸ナトリウムを用いた反応はEt_3Nを用いた反応に比べて，副反応が抑制され，良好な収率で目的ペプチドが得られることを見い出した。

「点検・評価」

上記II，IIIの研究は，生理活性を有する化合物の新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が持たれる。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[1], Fukushima T[1], Furuta N[1], Chai W[1], Ji S (Suzhou Univ), Saito Y[1], Hashimoto C, Takahashi T, Sugiyama T (Kyoto Univ), Muto A[2], Sakata Y[2] ([1]Rikkyo Univ, [2]Okayama Univ), Nozaki S (Josai Univ). Esterification of alkene with cerium (IV) sulfate in carboxylic acid. Journal of Chemical Research (Synopses) 2003; 270-2.
2) Horiuchi A[1], Takeda A[1], Chai W[1], Ohwada K[1] ([1]Rikkyo Univ), Ji S (Suzhou Univ), Takahashi T. A novel synthesis of α-hydroxy- and α,α′-dihydroxyketone from α-iodo and α,α′-diiodo ketone using photoirradiation. Tetrahedron Lett 2003; 44: 9307-11.

3) Hashimoto C, Suzuki T[1], Sugimoto K[1], Kodomari M[1] ([1]Shibaura Inst Technol). Stability of amino acid-phenacyl esters and an efficent method for the synthesis of peptides using phenacyl esters. Peptide Science 2003; 165-8.

III. 学会発表

1) 野口知洋[1]，橋元親夫，小泊満生[1] ([1]芝浦工大)．1,5-ベンゾチアジアゼピンおよび1,5-ベンゾジアゼピンの無溶媒合成．第33回複素環化学討論会．札幌，10月．
2) 橋元親夫，鈴木 喬[1]，杉本和宏[1]，小泊満生[1] ([1]芝浦工大)．アミノ酸フェナシルエステルの安定性とフェナシルエステルを用いたペプチドの有効な合成法．第40回ペプチド化学討論会．木更津，10月．
3) 橋元親夫，杉本和宏[1]，鈴木 喬[1]，小泊満生[1] ([1]芝浦工大)．水酸化カルシウムに担持した無保護のアミノ酸を用いたジペプチドの合成．日本化学会第84春季年会．西宮，3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. 原形質連絡密度にもとづく維管束植物の茎頂進化の解析

植物の茎と葉の分化に重要な役割を果たす茎頂の構造は，シダ植物から裸子，被子植物へと進化するにつれて複雑さを増してきた。これら茎頂構造の進化の過程を明らかにするため，シダ植物から被子植物までの各植物群の茎頂細胞間の原形質連絡（PD）密度およびその分布様式について，TEMにより解析した。その結果，① シダ植物のうち，頂端細胞が一個の頂端細胞型を示すマツバラン綱，トクサ綱，シダ綱の茎頂では，頂端細胞側壁のPD密度は非常に高く，周辺部の細胞ほどPD密度は低くなる。このようなPDの分布様式は，シダ植物が二次PDを作る能力をもたないことによる。② 頂端細胞が複数からなる頂端細胞群型で単層型を示す裸子植物および複層型の被子植物では，茎頂全域のPD密度は非常に低く，頂端から周辺細胞への密度勾配はみられなかった。これは裸子植物および被子植物が二次PD形成能をもつためと考えられるが，単層型と複層型の違いはPDの分布様式には反映されていない。③ 維管束植物の最初の分岐群であるシダ植物ヒカゲノカズラ綱（小葉類）では，頂端細胞型のマルテンシクラマゴケは非常に高いPD密度を示したが，頂端細胞群型のヒカゲノカズラでは裸子・被子植物に匹敵する低さのPD密度であった。ヒカゲノカズラ綱には，シダ植物であるにもかかわらず，二次PD形成能を獲得したと思われる分類群が含まれ，茎頂構造の進化解明の鍵をにぎる植物群と考えられる。

「点検・評価」

本年度，日本植物学会第67回大会（札幌）においてJournal of Plant Research Best Paper Award 2003を受賞し，これまでの研究の妥当性を確認することができた。また，今年度の研究内容は，本研究室の従来の主テーマ「種子植物の生殖機構」を拡大・発展させようとするものである。

研 究 業 績

III. 学会発表

1) 平塚理恵，今市涼子(日女大)．原形質連絡密度にもとづく維管束植物の茎頂構造進化の検討．第67回日本植物学会．札幌，9月．

V. そ の 他

1) Terasaka O. Technical note. Cytologia 2003; 68(4): i-ii.
2) Hiratsuka R, Imaichi R (Japan Women's Univ). Evolution of shoot apex structure and plasmodesmatal networks in vascular plants. J Plant Res 2003; 116: 320.

〈看護学科〉

基礎看護学

教　授：芳賀佐和子
助教授：平尾真智子
講　師：菊池麻由美

研　究　概　要

I.　フィジカルアセスメントに関する研究

1.　基礎看護学におけるフィジカルアセスメントの習得に関する検討

フィジカルアセスメントの授業終了後と基礎実習終了後に学生に対しフィジカルアセスメントの技術項目の習得状況について調査を行った。修得度の低い技術項目の教授法や実習での学習機会提供に課題が見いだされた。

2.　看護実践におけるフィジカルアセスメントの効果

上記研究テーマにおける平成14年度～平成15年度科学研究費補助金(基盤研究C)の研究成果報告書を作成した。「地域で生活している人へのフィジカルアセスメントの効果」と「病院に入院している人へのフィジカルアセスメントの効果」のテーマで研究を行いその成果をまとめた。

II.　看護思想・歴史に関する研究

1.　看護思想に関する研究

ナイチンゲールの『看護覚え書』には初版から第3版以外に，草稿段階の著作や第2版に追加したいと考えていた文章が発見されるなど，5種類がある。内容を比較し，主張したかった事柄を検討した。またナイチンゲールの行動の支柱となる宗教観について検討した。古代ギリシアの医学・看護思想について概説した。

2.　日本看護歴史研究

江戸時代後期の洋学者で医師の高野長英の著書『避疫要法』のなかに看護や訪問看護の文字がみられることを明らかにした。また本学での初期看護教育を含めた日本の看護教育の歴史について概説した。

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

学生は学外生活を含む長期間の障害者体験学習により，「身体障害」による負の側面を捉えるとともに，肯定的，建設的なとらえ方ができることを明らかにした。また短期大学の理念教育の場に位置づけられた朝礼の意義と課題を学生の反応の調査によって明らかにした。

2.　実習指導困難状況の要因

実習で教員が感じる「指導困難」の学生側の要因を明らかにし，各要因間の関連を検討した。

「点検・評価」

今年度より，新たに教員が2名加わり3名となった。それぞれが研究テーマをもち継続的に研究しているが，基礎看護学領域としての，フィジカルアセスメント，看護思想・歴史研究，学習内容・教育方法に関するテーマは，今後共同研究で進めるなど協力しながら研究を進めていきたい。

研　究　業　績

I.　原著論文

1)　清水裕子，東野妙子，菊池麻由美，丹木博一．理念教育としての朝礼の意義と課題．聖母女短期大紀 2003；16：91-100.
2)　平尾真智子．ナイチンゲールの『看護覚え書』への情熱－草稿から未出版の第4版までの改訂をとおして．日看歴史会誌 2003；16：2-23.
3)　菊池麻由美．「身体障害を持って生活する」体験学習で学習されている内容．聖母女短期大紀 2003；16：101-8.
4)　山本美津子，梅村美代志，菊池麻由美，土蔵愛子．成人看護学実習における指導困難状況の要因．聖母女短期大紀 2003；16：75-80.

III.　学会発表

1)　羽入千悦子，芳賀佐和子，喜多加奈子，前田雅美．基礎看護学におけるフィジカルアセスメントの習得に関する検討－教室内演習から基礎看護実習を通して．第2回日本看護技術学会．盛岡，10月．[講演抄録集 2003；63]
2)　平尾真智子．高野長英の『避疫要法』と看護．第104回日本医史学会．福岡，4月．[講演抄録集 2003；108-9]
3)　平尾真智子．未出版の著書『思索への示唆』にみるナイチンゲールの宗教観．第54回キリスト教史学会．大阪，10月．[講演抄録集 2003；42]

IV. 著　書

1) 芳賀佐和子. 身体の清潔の援助. 川村佐和子. 基礎看護学－基礎看護技術. 大阪：メディカ出版，2004. p. 194-220.
2) 平尾真智子. 日本における看護教育の歴史. 小山真理子. 看護教育の原理と実際. 東京：医学書院，2003. p. 68-86.
3) 平尾真智子. 古代ギリシアの医学思想. 田畑邦治，田中美恵子. 哲学－看護と人間に向かう哲学. 東京：ヌーヴェルヒロカワ，2003. p. 55-63.

V. その他

1) 芳賀佐和子. 看護実践におけるフィジカルアセスメントの効果. 平成14年度～平成15年度科学研究費補助金研究成果報告書. 2004. p. 24.

成人看護学

教　授：深谷智恵子
助教授：藤野　彰子
講　師：山田　秀樹

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。

患者の看護実習受け入れの様相を質的に研究し，その成果を日本看護学教育学会学術集会で発表した。また，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。さらに次年度も継続して，成人看護実習Ⅱのカンファレンスも分析する予定であり，その上でⅠ(3年次)，Ⅱ(4年次)の実習カンファレンスを比較し，縦断的に学生を見ることで学びがどのように変化したかを明らかにしたい。

「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) 間瀬由記（神奈川県立保健福祉大学)，墨由香里(元東京慈恵会医科大学)，小柳陽子，阿部三千代，藤野彰子，深谷智恵子. 学生の自己評価からみた成人看護実習到達目標の検討－内科系実習に焦点を合わせて－. 看展望 2003；28(12)：94-9.

III. 学会発表

1) 小柳陽子，墨由香里(元東京慈恵会医科大学)，阿部三千代，間瀬由記(神奈川県立保健福祉大学)，藤野彰子，深谷智恵子. 患者の看護実習受け入れの様相－実習終了後の面接調査より－. 日本看護学教育学会第13回学術集会. 長野，8月.［日看教会誌 2003；13：160］

IV. 著　書

1) 深谷智恵子. クリティカルケアにおける倫理的課題. 池松裕子. クリティカルケア看護の基礎. 東京：メヂカルフレンド社，2003. P. 50-9.
2) 深谷智恵子. クリティカルケアにおける将来の展望. 池松裕子. クリティカルケア看護の基礎. 東京：メヂカルフレンド社，2003. P. 60-4.
3) 深谷智恵子，阿部三千代. クリティカルな代謝・内分泌疾患患者の看護. 池松裕子. クリティカルケア看護の基礎. 東京：メヂカルフレンド社，2003. P. 285-300.
4) 藤野彰子. 体重異常と健康. 後閑容子，蝦名美智子，大西和子編. 健康科学概論. 3版. 東京：ヌーヴェルヒロカワ，2003. p. 211-9.

V. その他

1) 深谷智恵子. 周手術期看護の新しいスタンダード；周手術期看護のいま，未来. ナーシング 2003；23(11)：18-25.

老年看護学

教　授：櫻井美代子
講　師：佐藤　玲子

研究概要

1. 老年看護学領域では，臨地実習カリキュラムについての見直しを行なった。在宅への継続看護，他職種との連携についての学びが出来ていた。今後は実習前の技術指導方法について検討する予定である。

2. 高齢者の座位姿勢と安楽に関する研究

老人保健施設で長時間車椅子で過ごす高齢者を対象に，座位時の苦痛について調査を行なった。使用中の車椅子と身体のサイズが適合していない高齢者は，座位時の姿勢が悪く，腰痛を訴えていた。移送用車椅子での長時間座位姿勢の不適切性が示唆された。

3. 脳血管障害高齢患者の退院指導と家族の自宅

介護受容に関する研究については，27名を対象に調査を行なった。その結果，家族が「排泄動作の訓練と介助技術指導」を受けた患者は退院後のセルフケア能力が向上し，また家族の自宅介護受容意識も高まることが明らかになった。

「点検・評価」

老年看護学の領域としての研究成果をそれぞれ学会で発表したが，論文にまとめるには至らなかった。今後はこれまでのデータを分析し，論文として発表する予定である。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 眞船拓子，佐藤玲子．介護保険制度施行後の地域難病対策の課題．新潟医会誌 2003；115(5)：234-43.

III. 学会発表

1) 長根彩子，佐藤玲子，櫻井美代子．高齢者の座位姿勢と安楽に関する研究．第29回日本看護研究学会．大阪，7月．[日本看護研究学会学術集会講演集 2003；206]
2) 佐藤玲子，櫻井美代子．看護基礎教育における老年看護学臨地実習カリキュラムに関する検討．第23回日本看護科学学会．三重，12月．[日看科学会講集 2003；23：552]
3) 長根彩子，櫻井美代子，高野美百合，池田千賀子．自宅で介護をしている家族が医療者に求める退院時指導．第94回成医会第三支部例会．東京，12月．
4) 櫻井美代子，長根彩子．脳血管障害高齢患者家族の自宅介護受容と退院し道都の関連．第8回日本在宅ケア学会．東京，1月．[日本在宅ケア学会学術集会講演集 2004；70-1]
5) 杉山克己，山田典子(青森県立看護大)，佐藤玲子．老人保健法に基づく機能訓練事業における「機能低下」群の分析．第1回青森県立保健大学学術集会 1(1)．青森，9月．
6) 山田典子(青森県立看護大学)，杉山克己，佐藤玲子．老人保健法に基づく機能訓練事業の意義の再検討ー保健師の役割と参加者の自己評価よりー．第1回青森県立保健大学学術集会 1 (1)．青森，9月．
7) 佐藤玲子，長根彩子，櫻井美代子．老年看護学臨地実習の教育内容に関する検討ー看護技術の習得方法と実習評価について．第120回成医会総会．東京，10月．[慈恵医大誌 2003；118(6)：435]

IV. 著　書

1) 櫻井美代子．円背，白内障，補聴器，要介護老人，老人斑，老人福祉施設，老人福祉法，老人性掻痒症，老人保健福祉政策．見藤隆子，小玉香津子，菱沼典子．看護学事典．東京：日本看護協会出版会，2003. p. 57, 550, 633, 678, 709-712.

V. そ の 他

1) 佐藤玲子．通所介護施設の利用者達ー人生の時間に希望を見い出してほしいー．Qual Nurs 2003；9(7)：37.
2) 佐藤玲子．通所介護施設の最も危険な時間帯．Qual Nurs 2003；9(9)：33.
3) 佐藤玲子．介護保険制度移行期の混乱を乗り越え内部研修を積極的に展開する．Ms. Community 2003；6：20-3.
4) 佐藤玲子．人事考課制度を導入し，スタッフへのフィードバックを通して全職員の能力育成を行なう．Ms. Community 2003；9：26-9.
5) 佐藤玲子．ISO取得にむけて介護サービスの標準化に挑戦する．Ms. Community 2003；12：26-9.
6) 佐藤玲子．川崎市民が起こした活動の成果と発展性．Ms. Community 2004；3：26-9.

精神看護学

助教授：出口　禎子
講　師：松本　弘子

研 究 概 要

心的外傷の観点から見た学童疎開体験

わが国の学童疎開体験者は58万人以上に上るといわれる。私たちは，8歳から11, 12歳の頃に，家族から切り離され，集団生活を経験した7人の高齢者に聞き取りを行った。その結果，集団疎開は合法的な監禁状態にあったことが明らかになった。飢餓や寂しさだけではなく，盗みが日常的に見られ，安全保障感の失われた生活環境になっていった。今でも集団になじめない人やいじめに加担した罪悪を抱えている人もいた。これらはまさに外傷性の記憶と言える。中には新しい価値観を見いだし，学童疎開の経験を生かして社会活動に参加している人もいるが，生活レベルではその記憶は今も息づいているということがわかった。

「点検・評価」

1) 集団疎開を体験した高齢者への聞き取り調査を通して，一部の高齢者の中にはまだ語られていない背景や解決されていない心の傷が存在することが

わかった。これらは今後ケアの対象となってくる高齢者の療養環境を考える上で貴重な資料となった。

2) 引き続き地域で活躍する民生委員にその活動内容を聞き取ることにより，地域社会で生きる精神障害者への望ましい支援体制に関する研究を継続している。今後はこの結果を論文としてまとめることが課題となる。

3) 臨地実習を行う施設と教育施設との連携は学生の学習環境を整える上で重要である。今年度は実習のみならず，演習，卒業研究のためのフィールドワーク，研究発表会などを通して交流が充実してきた。このことは，本学の教育目標や実習方法への理解につながり，学生へ学習支援に良い影響を与えている。

研 究 業 績

III. 学会発表

1) 出口禎子，武井麻子．学童疎開体験がその後の人生に与えた影響～心的外傷の観点から見た子どもの戦争体験～．日本精神保健看護学会．東京，6月．
2) 柴田実地耕，根本裕充，六反邦裕，出口禎子，松本弘子．学習環境としての治療施設の現場～臨床指導者の役割に焦点をあてて～．日本精神保健看護学会．東京，6月．
3) 学会発表高橋佳代，稲井友理子，村上雅昭，山下千代，松本弘子他．OTP を用いた包括的地域精神科ケア～みなとネット 21 における ACT の実際～．日本病院・地域精神医学会．島根，10月．

IV. 著 書

1) 武井麻子．リハビリテーションへの看護と人間関係 I～IV．改訂版．東京：テクノコミュニケーションズ，2003.
2) 出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 32：精神看護学：情緒発達と看護の基本．大阪：メディカ出版，2004.
3) 出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 33：精神看護学：生活障害と看護の実践．大阪：メディカ出版，2004.
4) 松本弘子．4章：人生各期の発達課題 ライフサイクルとメンタルヘルス．出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 32：精神看護学：情緒発達と看護の基本．大阪：メディカ出版，2004. p. 54-67.
5) 松本弘子．「治療的関わり」の考え方．出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 33：精神看護学：生活障害と看護の実践．大阪：メディカ出版，2004. p. 16-23.
6) 松本弘子．服薬治療に関わる援助．出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 33：精神看護学：生活障害と看護の実践．大阪：メディカ出版，2004. p. 40-8.
7) 松本弘子．ストレスマネジメント．出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 33：精神看護学：生活障害と看護の実践．大阪：メディカ出版，2004. p. 49-53.
8) 松本弘子．リエゾン精神看護師．出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 33：精神看護学：生活障害と看護の実践．大阪：メディカ出版，2004. p. 54-5.
9) 松本弘子．CNS．出口禎子編．ナーシング・グラフィカ 33：精神看護学：生活障害と看護の実践．大阪：メディカ出版，2004. p. 56-9.

V. そ の 他

1) 村上雅昭，水野雅文，稲井友理子，高橋佳代，松本弘子，広瀬絵里，金田知子，山下千代．東京の都市部におけるほか包括的地域精神医療の実践．精神誌 2003；105(9)：1181-5.
2) 松本弘子．保健婦の地域精神衛生活動の歩みを振り返る～保健婦が当時悩んでいたこと～．保健師ジャーナル 2004；60(3)：296-301.

小児看護学

教 授：濱中 喜代
講 師：長 佳代

研 究 概 要

I. 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

カリキュラムの改訂にあたり，本学の小児看護の教育内容の卒後に及ぼす教育効果や適切性および今後の課題を明らかにする目的で，面接法および質問紙法による調査を行った。対象者は卒後5年未満で現在小児看護の臨床に携わっている者20名で，15名から回答があった。結果を分析し，カリキュラム改訂後の教育実践に役立てたいと考えている。

II. 難病の子どもをもつ家族の支援システム構築に関する研究

濱中は難病のお子さんをもつ家族の支援システムを構築するための研究に，今年度から着手した。難病の子どもの家族主に母親・父親を対象に半構成的面接ガイドを用いて，面接を開始した。今後，例数を増やし調査結果を質的に分析する予定である。

III. 小児慢性疾患患児の在宅療養のためのケアマニュアルの開発およびケア提供者の教育

濱中は日本小児看護学会の活動として，気管切開をしている小児と家族のためのケアマニュアルの開発をメンバーの一員として推進した。それと同時にケアマニュアルを使って，ケア提供者に2日間の研修会を実施し，在宅の意思決定を支える家族とのコミュニケーションについて，啓蒙活動を行い，報告書をまとめた。

IV. 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，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」

今年度は講師の着任により，教育・研究に丁寧に取り組めた。次年度はそれぞれの研究を一層発展させるとともに，グループでの取り組みも考えていきたい。

研 究 業 績

II. 総　説

1) 重田里栄，濱中喜代．子どもによく起こる症状・病気に関する母親の情報源と学習ニーズ．チャイルドヘルス 2003；6(4)：56-60.
2) 濱中喜代．気管支喘息；QOL の確保へ向けての管理とケア．小児看護 2003；26(11)：1537-42.
3) 長　佳代．子ども時代に腎移植を受けた患者さんへのインタビューから浮かび上がったこと．育療 2003；29：26-31.

III. 学会発表

1) 濱中喜代．保育器収容中の低出生体重児の清潔ケアに関する研究－保育器内沐浴の実態調査を中心に．日本小児看護学会第13回学術集会．千葉，7月．
2) 重田里栄，濱中喜代．乳幼児期に川崎病に罹患した児の母親の思い．日本小児看護学会第13回学術集会．千葉，7月．
3) 長　佳代．小児腎移植後患者の思春期における療養行動の変化．第25回日本小児腎不全学会．伊香保町，9月．

IV. 著　書

1) 濱中喜代．家族へのアプローチが必要な小児と家族．濱中喜代．事例で学ぶ小児看護学．東京：メヂカルフレンド社，2003. p. 47-62.
2) 濱中喜代．活動制限を必要とする小児と家族．濱中喜代．事例で学ぶ小児看護学．東京：メヂカルフレンド社，2003. p. 95-110.
3) 濱中喜代．治療・処置を受ける小児と家族．濱中喜代．事例で学ぶ小児看護学．東京：メヂカルフレンド社，2003. p. 111-25.
4) 濱中喜代．病気とともに生活している小児と家族．濱中喜代．事例で学ぶ小児看護学．東京：メヂカルフレンド社，2003. p. 126-41.

V. そ の 他

1) 濱中喜代．社会の変化に対応できる柔軟性を培う小児看護学教育を．看展望 2003；28(6)：1.

母性看護学

教　授：茅島　江子

研 究 概 要

I. 初妊婦の出産に関する情報と出産に対する自己効力感との関連について

初妊婦の出産に関する情報と出産に対する自己効力感との関連についてアンケート調査と面接調査を行った。その結果，妊娠中の自己効力感は32～35週が最も高く，36週以降で，やや低下する傾向を認めた。健康は自己の努力によって得られると考える妊婦は，妊娠中に積極的に情報を集め，自分なりに情報を解釈して活用し，自己効力感が高かった。一方，健康は運や偶然の影響があると考える妊婦は，自然に周囲から与えられる情報を得るだけで，それらを積極的に活用することは少なく，自己効力感も低いことを認めた。

II. 妊娠による嗅覚感受性の変化

妊婦に対して，臭いに関するアンケート調査と嗅覚感受性の測定を行った。その結果，妊婦の86％に嗅覚変化がみられ，そのうちの86％はつわり開始以降に変化が生じていた。嫌いになった臭いは，食べ物や人工的な香りで，嫌いな臭いについては，さらに強く嫌っていた。嗅覚変化のあった78％の者は食

事制限，86％は日常生活が制限されていた。嗅覚感受性では，花の香り，果実の香りの感受性が高く，不快臭の1つである焦げた臭いの感受性は低かった。妊娠初期よりも中期以降の感受性の方が高いことを認めた。

「点検・評価」

I. 出産が順調に経過するためには，妊婦が妊娠中の心身の変化を受け止め，コントロールできるようになることが重要だといわれている。本研究では，妊婦自身が自分の健康を自分で守ると考えるか，運や偶然と考えるかで，出産に向けての情報の収集や活用の違いがあり，それが自己効力感や保健行動と密接に結びついていることがわかった。今後，自己効力感の低い妊婦に対する援助の方法について検討していきたい。

II. 妊婦の嗅覚の変化と嗅覚感受性について検討し，多くの妊婦が嗅覚の変化を感じ，食事制限や日常生活の制限を余儀なくされていることがわかった。妊婦の嗅覚の変化や嗅覚感受性の変化について，基礎的なデータを得ることができた。今後，妊娠中の嗅覚の変化を考慮にいれた妊婦の生活環境を改善するための援助について研究を進めていきたい。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) 高橋 都(東京大学)，大川玲子(国立千葉病院)，金子和子(日本赤十字医療センター)，茅島江子，渡辺景子(日本性科学会)，渡邊知映，甲斐一郎(東京大学)．一般医療者向け「がん患者の性相談」研修プログラムの実施報告 助産師の役割に着目して．助産誌 2004；58(3)：70-5.

II. 総 説

1) 遠藤由美子(山形大学)，茅島江子．人工妊娠中絶を受ける思春期女子の看護 看護教育のポイント．思春期学 2003；21(2)：243-7.

III. 学会発表

1) 鈴木美和，河野洋子，茅島江子．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について．第44回日本母性衛生学会．宇都宮，10月．[母性衛生 2003；44(3)：167]
2) 川口友恵(前慈恵医大医学部看護学科)，河野洋子，茅島江子．妊娠による嗅覚感受性の変化．第44回日本母性衛生学会．宇都宮，10月．[母性衛生 2003；44(3)：125]
3) 茅島江子．(ワークショップ)「Women's Centered Careを創る」(4) お産サポートJAPAN．第44回日本母性衛生学会．宇都宮，10月．[母性衛生 2003；44(3)：77]

IV. 著 書

1) 茅島江子．思春期にある人の助産診断とケア．2003. p. 91-118. 青木康子，加藤尚美，平澤美恵子．助産学体系9：助産診断・技術学III．第3版．東京：日本看護協会出版会，

V. そ の 他

1) 茅島江子．第16回世界性科学会(WAS)報告 言葉に泣き，カリブの人情に感激．現代性教育研究月報 2003；21(5)：4-5.
2) 茅島江子．不妊治療患者へのアプローチ「外来での“かかわり”をとおして」を読んで．助産誌 2003；57(10)：35-40.
3) 針間克己(東京家庭裁判所)，池上千寿子(NPO法人ぷれいす東京)，荻野員也(成城大学)，茅島江子．座談会 ホスト国は「ライツ」より「ヘルス」を重視？第16回世界性科学会議．Medical Tribune online magazine Sexual Science 2003；1-10.
4) 茅島江子，鈴木美和．実習お助け虎の巻「これさえ押さえれば怖いものなし」母性看護学．ナーシングカレッジ 2004；8(4)49-54.

地域看護学

教 授：奥山 則子
助教授：櫻井 尚子

研 究 概 要

1. 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

健康な地域づくりを行う住民や，その援助をする保健医療従事者を，都市部や地方の自治体および職域で支援協働し研究している。奥山は，高齢者の介護予防や在宅療養者に関する調査研究を行い，櫻井は，住民と行政職員がエンパワーメントする保健計画作成に関する研究と，地域保健と産業保健の連携に関する研究を行っている。奥山・櫻井・清水で，東京都足立区の自主グループ活動について公衆衛生学会へ報告した。

2. 地域看護教育に関する研究

課題学習「私の健康モニタリング」の教育効果について，生活を振り返り自己決定した課題を学生が

行うことで，保健指導に必要な過程を学習できたことを，健康教育学会にて報告した。

「点検・評価」

地域看護学では，地域看護教育の効果に関する研究と地域の人々を対象にしたフィールドワークを伴った臨地支援の研究に努めている。今年度は，文部科学研究費（分担）1件，厚生科学研究費（分担）1件，看護学科経常費補助金1件の研究助成金を取得した。

研　究　業　績

I. 原著論文

1) 渡部月子(神奈川県立保健福祉大学)，櫻井尚子，奥山則子，清水由美子，星　旦二(東京都立大学)．都市におけるグループ活動の特徴に関する研究－健康づくりグループ支援－．運動とスポーツの科学 2003；19(1)：25-31.

2) 高橋俊彦[1)]，星　旦二[1)]，櫻井尚子，アイビン[1)]，市古太郎[1)]，竹宮健司[1)]，中林一樹[1)]([1]東京都立大学)．都市に居住する在宅高齢者の主観的健康感の実態とその構造．総合都市研究 2003；80：97-114.

II. 総　説

1) 櫻井尚子，星　旦二(東京都立大学)．「パートナーシップ」が保健師にもたらすもの 特集：わたしは住民のパートナー．保健婦誌 2003；59(6)：486-91.

2) 櫻井尚子，星　旦二（東京都立大学)．健康日本21のめざすもの 特集：健康増進法と健康日本21．保健の科学 2003；45(8)：552-7.

III. 学会発表

1) 奥山則子，清水由美子，渡部月子(神奈川県立保健福祉大学)．農村における男性介護者の介護状況．第6回日本地域看護学会．横浜，6月．[日本地域看護学会第6回学術集会講演集 2003；93]

2) 奥山則子，櫻井尚子，清水由美子．看護学生の健康課題とその対応－自分の健康モニタリングからの学び－．第12回日本健康教育学会．沖縄，6月．[第12回日本健康教育学会講演集 2003；232-3]

3) 櫻井尚子，渡部月子(神奈川県立保健福祉大)，清水由美子，奥山則子，佐々木峯子(東京都足立区保健師)，星　旦二(東京都立大学)．都市部A区におけるグループ活動（その1）ライフステージ別健康グループ活動の比較．第62回日本公衆衛生学会総会．京都，10月．[日公衛誌 2003；50(10特)：454]

4) 渡部月子(神奈川県立保健福祉大)，櫻井尚子，奥山則子，清水由美子，佐々木峯子(東京都足立区保健師)，星旦二(東京都立大学)．都市部A区におけるグループ活動（その2）育児グループの特徴．第62回日本公衆衛生学会総会．京都，10月．[日公衛誌 2003；50(10特)：454]

5) 山口佳子（杏林大学)，河野啓子（東海大学)，錦戸典子(東京大学)，佐々木美奈子(東京大学)，櫻井尚子，荒井澄子(東京都府中小金井保健所)．都道府県保健所，政令市保健所，市町村における職域保健との連携．第6回日本地域看護学会．横浜，6月．[日本地域看護学会第6回学術集会講演集 2003；53]

6) 清田京子(神奈川県津久井町健康課)，櫻井尚子，岩室紳也（地域医療振興協会ヘルスプロモーション研究センター)．津久井町保健計画－地域住民の主体的な参画で創った地区毎の健康なまちづくり行動計画．第62回日本公衆衛生学会．京都，10月．[日公衛誌 2003；50(10特)：292]

7) 高橋俊彦[1)]，櫻井尚子，星　旦二[1)]([1]東京都立大学)．都市高齢者の健康を規定する要因分析．第62回日本公衆衛生学会．京都，10月．[日公衛誌 2003；50(10特)：292]

8) 錦戸典子[1)]，佐々木美奈子[1)]([1]東京大学)，河野啓子（東海大学)，山口佳子(杏林大学)，櫻井尚子，荒井澄子（東京都府中小金井保健所)，倉下美和子（東京都健康局)．職域保健との連携に関する都道府県保健所と市町村の活動の関連．第62回日本公衆衛生学会．京都，10月．[日公衛誌 2003；50(10特)：889]

9) 深田薫里，櫻井尚子，鳥取明代，鈴木玉江，岳可奈子，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？　第10回日本未病システム学会．川崎，1月．[第10回日本未病システム学会抄録集 2004；46]

IV. 著　書

1) 奥山則子，松村美枝子（東京都荒川区役所)．3. 基本的生活行動と訪問看護とのかかわり．木下由美子．在宅看護論．第4版．東京：医歯薬出版，2003. p. 171-202.

2) 櫻井尚子．在宅ケアを支える制度と社会資源．中西睦子．在宅看護学 TACS シリーズ 12．東京：建帛社，2003. p. 96-124.

3) 櫻井尚子，藤原佳典．地域保健．星　旦二．系統看護学講座：専門基礎8：社会保障制度と生活者の健康[2]公衆衛生．第11版．東京：医学書院，2004. p. 108-20.

4) 櫻井尚子．学校保健．星　旦二．系統看護学講座：専門基礎8：社会保障制度と生活者の健康[2]公衆衛生．第11版．東京：医学書院，2004. p. 156-68.

5) 櫻井尚子．災害保健．星　旦二．系統看護学講座：専門基礎8：社会保障制度と生活者の健康[2]公衆衛生．第11版．東京：医学書院，2004. p. 273-80.

6) 櫻井尚子．母子保健指導：地域看護学II．星　旦二．

出題基準別 2004 年度保健師国家試験問題. 第 15 版. 大阪 : メディカ出版, 2003. p. 25-30.
7) 櫻井尚子. 障害者児保健指導 : 地域看護学 II. 星 旦二. 出題基準別 2004 年度保健師国家試験問題. 第 15 版. 大阪 : メディカ出版, 2003. p. 50-52.
8) 櫻井尚子. 産業保健指導 : 地域看護学 II. 星 旦二. 出題基準別 2004 年度保健師国家試験問題. 第 15 版. 大阪 : メディカ出版, 2003. p. 223.
9) 櫻井尚子. 学校保健指導. 地域看護学 II. 星 旦二. 出題基準別 2004 年度保健師国家試験問題. 第 15 版. 大阪 : メディカ出版, 2003. p. 58-64.

V. その他

1) 奥山則子. 書評 : 絵で見る老人介助の基本テクニック [第 2 版]. Qual Nurs 2003 ; 9(12) : 91.

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。

2003年度の申請件数は201件，うち承認182件，不承認3件，保留11件，取下げ4件，申請を要しない1件であった。前年度と比較して申請件数が46件増加しており，臨床研究（特に「新しい診療手技」）の増加が顕著である。倫理委員会では1ケ月平均18件の新規申請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。このように多数の申請を整然と審査することができているのは，前年から開始した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。

青戸病院医療事故に関しては「倫理調査会」（委員長：戸田剛太郎倫理委員会副委員長）を設置し，事故を倫理的側面から検証するとともに当倫理委員会のあり方について見直しを行なった。

倫理委員会が承認した臨床研究の実施状況と結果を把握するため，平成16年度から各附属病院に臨床研究審査委員会を設置し，当委員会と連携をとりながら研究の管理体制を強化することになっている。

2003年度倫理委員会審査結果

申請区分	承認	不承認	保留	取下げ	申請を要しない	計
新しい診療手技	32	1	1	2	1	37
移植・人工臓器	4		1			5
人為的受精操作	1					1
その他の臨床研究	101	1	3	2		107
遺伝子操作						
RI基礎研究	1					1
病原微生物	2					2
人細胞融合						
人癌細胞	1					1
発癌研究						
遺伝子解析	13		4			17
その他	27	1	2			30
合計	182	3	11	4	1	201

学 外 共 同 研 究

平成 15 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	B 群ビタミンの新しい機能の解析と検討	(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)

合　計　150 万円

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2003（第23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心からお礼を申し上げます。

本年報は，教育の現状と研究概要を年刊の形で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，改善と向上をはかることを目的に，昭和57年（1981年版）から発行されております。

本年報の内容は，紙面の都合から，教育・研究活動の要約にとどめさせていただいております。執筆された方々には，限られた字数でまとめていただくというご苦労をおかけしました。研究業績データにつきましても，提出データから掲載分として一定数を選択していただいておりますが，平成12年度以降は，本年報未収録分を含む全提出データが学内ネットワークで検索できるようになりました。また，現在学内において教員評価のシステム構築の検討がなされていますが，本年報の内容と連携させることも考慮に入れられているとのことです。

今号の編集中，編集委員長を務められていた町田勝彦教授が逝去されるという悲しい出来事がありました。故町田教授が抱かれていた「本年報を教育・研究体制の充実のために役立つものにしよう」というお考えを引き継ぐべく現体制で編集作業を進め，刊行にいたることができました。

本年報が，本学における教育・研究活動についての一年間の取り組みを把握し，今後の発展をはかるために活用されれば幸いに存じます。

平成17年3月1日

編集委員長：清水英佑

編 集 委 員：髙木敬三，西澤　勇，北川正路

索　　引

0～9

1型糖尿病 [糖　内] 107
1型糖尿病患者 [環保医] 66
2-AG [麻　酔] 188
2オッシレータ結合説 [薬　2] 54
20S プロテアソーム [生化 1] 44
3胚葉由来原基 [解　2] 34
3次元的 [病　理] 56
7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) [病　理] 56
90% 肝切除急性肝不全ラット [解　2] 34

記号

α-アマニチン [薬　2] 54
α毒素 [微　2] 64
α-フェトプロテイン [解　2] 34
α-波 [薬　2] 54
α遮断剤 [　泌　] 174
β-ヘルペスウイルス [微　1] 61
β-TCP [整　形] 151
γサブユニット [解　1] 31
μーオピオイド [薬　2] 54
λファージ抗転写配列 [生化 2] 47
λNタンパク質 [生化 2] 47

A

A431 耐性亜株 [生化 1] 44
A型 GABA 受容体 [解　1] 31
ACE 阻害薬 [腎　内] 92
ACTH [薬　1] 50
AGE [腎　内] 92
Aged Double-7 療法 [血　内] 112
AHI [呼　内] 117
AIDS [微　1] 61
AIS [法　医] 70
anandamide [麻　酔] 188
APC [生化 2] 47
apprehension sign [整　形] 151
ATP [生　1] 38
AZ2 [生化 2] 47
アドノシン [麻　酔] 188
アデノシン受容体 [神経生理] 230
悪性腎硬化症 [病院病理] 207
悪性黒色腫 [　皮　] 137
悪性末梢神経鞘腫瘍 [　皮　] 137
悪性脳腫瘍 [D N A] 215
悪性神経膠腫 [脳外科] 156
アメーバ [熱　医] 72
アメリカンフットボール [スポ医研] 264
アミノ酸 [生　1] 38
アンチセンスオリゴヌクレオチド [　泌　] 174
アンチザイム [生化 2] 47
アンジオテンシン [薬　治] 247
アンジオテンシンII受容体拮抗薬 [循　内] 100
[薬　治] 247
アンジオテンシン受容体拮抗薬 [腎　内] 92
アポトーシス [生化 1] 44
[微　2] 64
[D N A] 215
[臨床医研] 240
アレルギー [臨床研究] 249
アレルギー疾患 [小　児] 132
アルブミン [解　2] 34
アルデヒド酸化酵素 [腎　内] 92
アルゴンプラズマ凝固法（APC） [内　視] 197
アルコール性肝障害 [病　理] 56
[消　内] 81
アルツハイマー病 [神　内] 88
圧縮 [生　1] 38
アトバコン [腎　内] 92
アトピー性皮膚炎 [微　2] 64
[　皮　] 137
圧受容反射 [解　1] 31
アウトカム [総　診] 121

B

B型慢性肝炎 [消　内] 81
B7RP-1 [熱　医] 72
Barrett 食道 [内　視] 197
BAX [産　婦] 169
BBB [M　E] 243
bcr-abl キメラ蛋白 [血　内] 112
BMI [呼　内] 117
[健　医] 267
BMP [腎　内] 92
BNP [総　診] 121
バイオ人工肝臓 [臨検医] 76
[消　内] 81
培養血管平滑筋細胞 [糖　内] 107
培養骨格筋 [生　2] 40
培養網膜上皮細胞 [糖　内] 107
ベクロニウム [麻　酔] 188
びまん性軸索損傷 [リ　ハ] 192
微生物培養液 [生化 2] 47
微小循環障害 [消　内] 81
微小重力環境 [宇　宙] 259
微小シナプス後電流 [神経生理] 230
ビタミンA [消　内] 81
ビタミンD [腎　内] 92
ビタミンE [体　力] 257
膀胱腫瘍細胞 [　泌　] 174
ボツリヌス治療 [耳　鼻] 183
ぶどう膜炎 [　眼　] 178

分化 [熱 医] 72
分化誘導 [D N A] 215
分化誘導療法 [臨 検 医] 76
分裂酵母 [生 化 2] 47
分散化 [解 1] 31
分子動力学 [生 1] 38
分子遺伝学的解析 [生 化 2] 47
分子メカニズム [解 1] 31
分子生物学 [微 1] 61
ブピバカイン [麻 酔] 188
病原大腸菌 [臨床研究] 249
病原性 [微 2] 64
病院リハビリテーション [リ ハ] 192

C

C アーム型 CT 装置 [高 医 研] 233
C 型肝炎 [臨床医研] 240
C 型慢性肝炎 [消 内] 81
[総 診] 121
Ca 過負荷 [循 内] 100
CA125 [産 婦] 169
CA19-9 [病院病理] 207
Ca^{2+} [薬 1] 50
Ca^{2+} 濃度 [生 2] 40
Ca^{2+} transient [生 2] 40
calphostin C [熱 医] 72
CaMK II [生 2] 40
CAPD [腎 内] 92
cardioplegia [心 外] 166
CART peptide [糖 内] 107
CART propeptide [糖 内] 107
CCl4 誘発肝障害ラット [解 2] 34
CD2 [臨 検 医] 76
CD4 陽性 T 細胞 [微 1] 61
CD40 リガント [泌] 174
cDNA マイクロアレイ [血 内] 112
[産 婦] 169
[D N A] 215
cDNA microarray [呼 内] 117
ceramide [病院病理] 207
chelerythrine [熱 医] 72
CK19 [糖 内] 107
clearance [病院病理] 207
clyclin E [病院病理] 207
c-Myc [血 内] 112
comparative genomic hybridization [産 婦] 169
compound 48/80 [熱 医] 72
CRH type2β 受容体 [糖 内] 107
CRP [糖 内] 107
CT ガイド下ラジオ波焼灼治療 [放] 141
CTRX [法 医] 70
curved planar reconstraction [泌] 174
cyclin E [病 理] 56
cytomegalovirus [微 1] 61
cytotrophoblast [病院病理] 207
チェレンコフ測定 [R I] 255
痴呆 [精 神] 127
地域保健 [環 保 医] 66
[看 護 学] 276
治験 [薬 治] 247
治験管理室 [薬 治] 247
治験コーディネーター [薬 治] 247
致死活性 [微 2] 64
超音波ドラッグデリバリーシステム [麻 酔] 188
超音波内視鏡 (EUS) [内 視] 197
超音波内視鏡下穿刺，吸引法 [内 視] 197
超体細胞突然変異 [D N A] 215
頂端細胞 [医 国 領] 270
注意 [医 国 領] 270
中耳真珠腫 [耳 鼻] 183
中間状態 [微 1] 61
中高年 [スポ医研] 264
中性子放射化分析法 [R I] 255
中枢パターン形成機構 [薬 2] 54
中枢神経 [解 1] 31

D

Dahl 食塩感受性ラット [糖 内] 107
data fusion [高 医 研] 233
deafferentation pain [脳 外 科] 156
DeVIC [血 内] 112
DLT [呼 内] 117
DNA 解析 [法 医] 70
DNA ラダー [微 2] 64
DNA Topoisomerase I [D N A] 215
DNAchip [病 理] 56
Dynamic Spatial Video Camera [高 医 研] 233
大腸がん [臨床研究] 249
大腸絨毛腺腫 [病 理] 56
大腸菌 [生 化 2] 47
大腸内視鏡 [内 視] 197
大腸内視鏡治療後 [病 理] 56
大腸腫瘍 [内 視] 197
代替療法 [呼 内] 117
大規模臨床試験 [薬 治] 247
大腿骨頚部骨折 [整 形] 151
脱鞘筋線維 [生 1] 38
妥当性 [歯] 202
脱嚢 [熱 医] 72
デキストラン [生 1] 38
電位依存性カルシウムチャネル [神経生理] 230
電磁場 [環 保 医] 66
同胞鑑定 [法 医] 70
動脈硬化 [総 診] 121
[健 医] 267
同種造血幹細胞移植 [血 内] 112
動的平衡機能検査 [耳 鼻] 183

E

EBM [環 保 医] 66
ECP [呼 内] 117
EGFP [微 1] 61

Eker rat [病　理] 56
empowerment [看 護 学] 276
endothelial cell function [心　外] 166
enhanced green fluorescent protein [微　1] 61
eosinophilicationic protein (ECP) [耳　鼻] 183
EPOCH 療法 [血　内] 112
ERG [　眼　] 178
ES 細胞 [D N A] 215
エイコサノイド [麻　酔] 188
栄養療法 [消　内] 81
栄養摂取状況 [スポ医研] 264
エイズウイルス [生 化 2] 47
疫学 [臨床研究] 249
疫学調査 [環 保 医] 66
疫学方法論 [環 保 医] 66
疫学的研究 [糖　内] 107
エクオリン法 [麻　酔] 188
エンドセリン [心　外] 166
エンドトキシン [薬　2] 54
　[麻　酔] 188
塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) [形　成] 161
塩酸アムルビシン [呼　内] 117
塩酸アムルビシン [D N A] 215
炎症性腸疾患 [消　内] 81
炎症性マクロファージ [微　2] 64
エンテロトキシン [微　2] 64
延髄 [解　1] 31
エラスターゼ [心　外] 166
エストロゲン受容体 [糖　内] 107

F

Fabry 病 [病院病理] 207
Fabry マウス [腎　内] 92
　[D N A] 215
FGF2R [産　婦] 169
fMRI [　眼　] 178
FnBP 遺伝子 [微　2] 64
Fontan [心　外] 166
ファージ耐性変異株 [微　2] 64
ファルネシル化 [熱　医] 72
ファルネシル転移酵素 [熱　医] 72
フェナシルエステル [医 国 領] 270
フェノフィブラート [腎　内] 92
フィブロネクチン [微　2] 64
フィブロネクチン結合タンパク [R　I] 255
フォスファチジルイノシトール 3 キナーゼ [熱　医] 72
フォスファチジルイノシトール 4 キナーゼ [産　婦] 169
フォスカルネット [微　1] 61
復構 [臨 検 医] 76
腹外側延髄 [解　1] 31
副腎外褐色細胞腫 [病　理] 56
　[病院病理] 207
副腎皮質束状層細胞 [薬　1] 50
副腎良性腫瘍 [糖　内] 107
副甲状腺機能亢進症 [腎　内] 92
腹膜 [病院病理] 207
服薬コンプライアンス [看 護 学] 276
封入 [D D S] 237
封入体 [神経病理] 227
フルタミド [消　内] 81

G

GABA [解　1] 31
GAD67-GFP マウス [神経生理] 230
GC/MS [法　医] 70
　[D N A] 215
G-CFS 産生肉腫 [病院病理] 207
GCP [薬　治] 247
G-CSF [D D S] 237
G-CSF プライミング療法 [血　内] 112
G-CSF 産生肉腫 [病　理] 56
gefinitib [呼　内] 117
Gene Chip [耳　鼻] 183
GERD [消　内] 81
Glenn [心　外] 166
GLP-1 受容体 [D N A] 215
glutathione S-transferase P1-1 [生 化 1] 44
glutathione S-transferase P1-2 [生 化 1] 44
glycemic index [糖　内] 107
Green Fluorescent Protein (GFP) [神経生理] 230
GVHD [血　内] 112
外傷後ストレス障害 [麻　酔] 188
顎顔面形態分析 [呼　内] 117
顎関節症 [　歯　] 202
癌細胞 [呼　内] 117
ガンシクロビル [微　1] 61
ガス交換能 [耳　鼻] 183
原形質連絡 [医 国 領] 270
原始肝組織 [解　2] 34
ゲラニルゲラニル化 [熱　医] 72
ゲラニルゲラニル転移酵素 I 型 [熱　医] 72
極小切開白内障手術 [　眼　] 178
グラム陰性桿菌 [臨 検 医] 76
グリア [解　1] 31
グリア細胞 [解　2] 34
グリメピリド [環 保 医] 66
グリシン作動性 [薬　2] 54
グルタミン酸 [解　1] 31
グルタミン酸放出 [神経生理] 230
逆流性食道炎 [消　内] 81
　[健　医] 267
逆相 HPLC [神経病理] 227

H

HAM-1 細胞 [解　2] 34
hanging drop culture [解　2] 34
HBV-DNA [消　内] 81
HCMV [微　1] 61
HCV 遺伝子 [臨床医研] 240
$HDAC_4$ [神経病理] 227

healthpromotion [看 護 学] 276
Helicobacter pylori [臨 検 医] 76
[消 内] 81
HHV-6 [微 1] 61
HHV-7 [微 1] 61
HIF-1 遺伝子 [心 外] 166
HIMT cell line [解 2] 34
HIMT-NC cell line [解 2] 34
histone deacetylase (HDAC)1 [神経病理] 227
HIV [生 化 2] 47
[微 1] 61
HOMA-R [腎 内] 92
HPC2/ELAC2 遺伝子 [泌] 174
HSP70 [D N A] 215
HST-1/FGF-4 遺伝子 [泌] 174
human herpesvirus 6 [微 1] 61
肺アスペルギローマ [呼 内] 117
ハイブリッド型バイオ人工肝臓 [解 2] 34
肺炎球菌尿中抗原 [呼 内] 117
肺癌 [病 理] 56
[病院病理] 207
[D N A] 215
肺癌細胞株 [呼 内] 117
肺癌臓器転移 [病 理] 56
肺胞形成 [呼 内] 117
敗血症 [麻 酔] 188
肺気腫症 [呼 内] 117
肺呼吸 [薬 2] 54
排尿障害スコア [泌] 174
背理法 [医 国 領] 270
杯細胞 [熱 医] 72
肺胞再生 [呼 内] 117
胚子成長因子 embryotrophic factors (ETFs) [解 2] 34
ハイテクナビゲーション手術室 [高 医 研] 233
ハイテクリサーチ整備事業 [高 医 研] 233
胚葉体 [解 2] 34
発汗機能検査 [神 内] 88
破骨細胞様多核巨細胞を伴う悪性腫瘍 [病 理] 56
拍動下冠動脈バイパス術 [心 外] 166
反復切断法 [臨 検 医] 76
ハーセプテスト [病院病理] 207
発がんモデルマウス [生 化 2] 47
発現 [解 1] 31
発育 [熱 医] 72
発育期サッカー選手 [スポ医研] 264
ヘッドダウンベッドレスト [宇 宙] 259
平衡蒸気圧 [生 1] 38
閉塞性黄疸 [内 視] 197
閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 [歯] 202
変異 [解 1] 31
変形性股関節症 [整 形] 151
変性 [解 1] 31
扁桃体 [神経病理] 227
ヘルペス [皮] 137
ヘルペスウイルス [微 1] 61
非平衡緩和法 [医 国 領] 270
皮膚放射線耐容量 [放] 141
非荷重 [体 力] 257
光バイオプシー [臨床医研] 240
光感受性物質 [臨床医研] 240
非けいれん性発作 [臨 検 医] 76
肥満 [健 医] 267
被嚢性腹膜硬化症 [腎 内] 92
脾ペリオーシス [病院病理] 207
疲労困憊運動 [体 力] 257
被子植物 [医 国 領] 270
非小細胞肺癌 [呼 内] 117
ヒストン H2A [生 化 1] 44
ヒストンシャペロン [生 化 1] 44
非定型精神病薬 [臨 検 医] 76
ヒト癌関連遺伝子の発現プロファイル [糖 内] 107
ヒトヘルペスウイルス 6 [微 1] 61
ヒト免疫不全ウイルス [微 1] 61
ヒト乳頭腫ウィルス [皮] 137
ヒトパピローマウイルス [産 婦] 169
ヒトサイトメガロウイルス [微 1] 61
ヒト羊膜由来幹細胞株 [解 2] 34
ヒト前単球系細胞 [微 2] 64
費用効果分析 [リ ハ] 192
法医病理学 [法 医] 70
法医中毒学 [法 医] 70
胞状奇胎 [病 理] 56
[病院病理] 207
補助シグナル分子 [熱 医] 72
保健師 [看 護 学] 276
翻訳フレームシフト [生 化 2] 47
翻訳終結因子 [生 化 2] 47
ホルモン産性下垂体腺腫 [脳 外 科] 156
放射線透過性尿路結石 [泌] 174
放射線増感薬 [D N A] 215
表皮剝奪毒素 [R I] 255

I

I-125 MIBG [放] 141
ICOS [熱 医] 72
IgA 腎症 [腎 内] 92
IgE [熱 医] 72
IL-10 [消 内] 81
IL-12 [消 内] 81
IL-13 [熱 医] 72
imatinib mesylate [血 内] 112
immature teratoma [解 2] 34
in situ hybridization [解 1] 31
intermediate stage [微 1] 61
inverted papilloma [泌] 174
IRS-1 (Insulin receptor sabstrate-1) [解 2] 34
IRS-1 の細胞内動態 [解 2] 34
ISS [法 医] 70
IVR [放] 141
一次相転移 [医 国 領] 270
位置覚刺激運動計測 [宇 宙] 259

遺伝背景 [生 化 2] 47
遺伝性網脈絡膜疾患 [眼] 178
遺伝性難聴 [耳 鼻] 183
遺伝子治療 [微 1] 61
[小 児] 132
[心 外] 166
[耳 鼻] 183
[D N A] 215
遺伝子導入 [形 成] 161
[M E] 243
遺伝子群 [呼 内] 117
遺伝子発現 [内 視] 197
[R I] 255
遺伝子研究 [小 児] 132
遺伝子欠損 [消 内] 81
遺伝子プロファイル [血 内] 112
遺伝子多型 [腎 内] 92
[薬 治] 247
異同識別 [法 医] 70
胃癌 [病院病理] 207
[臨床医研] 240
[臨床研究] 249
維管束植物 [医 国 領] 270
異型腺管 [病 理] 56
イメージガイド手術 [高 医 研] 233
陰イオンカラム [総 診] 121
飲酒 [健 医] 267
インスリン [D N A] 215
インスリン感受性 [薬 治] 247
インスリン強化療法 [糖 内] 107
インスリン抵抗性 [腎 内] 92
インターフェロン [総 診] 121
インターフェロン α [D N A] 215
インターフェロン γ [D N A] 215
インターロイキン [心 外] 166
インターロイキン12 [D N A] 215
イオンビーム・ナノテクノロジー [M E] 243
医療情報処理 [環 保 医] 66
胃食道悪性腫瘍 [内 視] 197
胃食道逆流症 [健 医] 267
胃食道静脈瘤 [内 視] 197
移植関連血栓微小血管障害 [血 内] 112
イソオキサゾリン [医 国 領] 270
一酸化窒素 [小 児] 132
遺体 [解 1] 31
伊東細胞 [臨 検 医] 76
[消 内] 81
遺残・再発病変 [病 理] 56

J

JALSG ALL202 [血 内] 112
JALSG AML201 [血 内] 112
JALSG CML-202 [血 内] 112
JALSG MM-200 [血 内] 112
JALSG Ph+ALL202 [血 内] 112
JCOG 0112 [血 内] 112
JCOG 0203 [血 内] 112
弱毒変異株 [微 2] 64
弱結合 [生 1] 38
ジアシルグリセロ-ル [総 診] 121
自閉症 [医 国 領] 270
自己抗体 [小 児] 132
自己免疫疾患 [D N A] 215
軸索 [解 1] 31
軸索損傷 [神経生理] 230
人工膀胱 [形 成] 161
人工関節 [整 形] 151
人工肝臓 [薬 2] 54
腎硬化症 [腎 内] 92
人工股関節全置換術 [高 医 研] 233
人工内耳 [耳 鼻] 183
腎尿細管進行性病変 [病 理] 56
腎細胞癌 [病 理] 56
[泌] 174
[病院病理] 207
腎性低尿酸血症 [腎 内] 92
腎腺腫 [病院病理] 207
腎盂尿管腫瘍 [泌] 174
自律神経 [解 1] 31
事象関連電位 [医 国 領] 270
持続性 [D D S] 237
持続的徐放性 [D D S] 237
情報伝達 [熱 医] 72
徐放製剤 [D D S] 237
乗車用ヘルメット [法 医] 70
樹状細胞 [消 内] 81
[脳 外 科] 156
[D N A] 215
樹状細胞ワクチン [D N A] 215
順序環の公理 [医 国 領] 270
循環器系疾患 [歯] 202
術後肺合併症 [リ ハ] 192
術前リハ [リ ハ] 192

K

Ki-67 [呼 内] 117
Koelliker-Fuse nucleus [薬 2] 54
化学受容反射 [解 1] 31
海馬 [神経病理] 227
[神経生理] 230
海馬傍回 [神経病理] 227
解剖学的重症度評価法 [法 医] 70
回復室 [麻 酔] 188
開胸・開腹 [リ ハ] 192
潰瘍性大腸炎 [病 理] 56
[消 内] 81
過活動膀胱 [泌] 174
拡張型心筋症 [臨 検 医] 76
[解 2] 34
拡大内視鏡検査 [内 視] 197
核 DNA [病院病理] 207
拡散係数 [リ ハ] 192

拡散強調画像 [放] 141
[泌] 174
拡散テンソル画像法 [眼] 178
ラミニンベータ 1 [産婦] 169
冠動脈 [放] 141
冠動脈硬化 [総診] 121
冠動脈石灰化指数 [糖内] 107
肝炎 [臨床医研] 240
肝不全 [薬 2] 54
肝癌細胞株 [消内] 81
患者背景 [歯] 202
冠状動脈 [環保医] 66
冠状動脈指数 [環保医] 66
肝血管構築 [臨検医] 76
間欠性外斜視 [眼] 178
肝硬変 [臨検医] 76
[消内] 81
幹細胞 [D D S] 237
肝細胞移植 [解 2] 34
肝細胞癌 [消内] 81
[臨床医研] 240
乾癬 [皮] 137
感染性心内膜炎 [心外] 166
感染症 [小児] 132
肝切除 [消内] 81
関節リウマチ [整形] 151
肝低形成 [生化 2] 47
緩和的治療 [内視] 197
肝薬物解毒酵素 [臨検医] 76
間葉系幹細胞 [D N A] 215
肝容積 [消内] 81
肝造血細胞 [生化 2] 47
カップリング [薬 2] 54
カプノメータ [麻酔] 188
カプサイシン受容体 [生 2] 40
カラードプラ超音波内視鏡（CD-EUS） [内視] 197
加齢 [病院病理] 207
[体力] 257
加齢指標蛋白質 [臨床医研] 240
カルボニル還元酵素 [D N A] 215
カルボシステイン [薬 1] 50
カルモデュリン [生 1] 38
カルシウム [生 1] 38
カルシウム感受性受容体 [腎内] 92
カルシウム拮抗薬 [薬治] 247
過酸化脂質 [体力] 257
下肢切断 [糖内] 107
下肢スポーツ傷害 [スポ医研] 264
活性酸素 [解 2] 34
[臨床医研] 240
下垂体近傍疾患 [脳外科] 156
カスペース 3 [D N A] 215
肩関節 [整形] 151
カテーテルアブレーション [循内] 100
滑膜 [整形] 151
カウンセリング [精神] 127
川崎病 [小児] 132
家族性大腸ポリポーシス [生化 2] 47
家族性大腸線腫症 [D N A] 215
家族性心筋症 [生 1] 38
経鼻呼気炭酸ガス分圧測定 [麻酔] 188
茎頂 [医国領] 270
頚動脈エコー法 [臨検医] 76
経皮的超音波神経ブロック法 [M E] 243
経皮的炭酸ガス分圧測定 [麻酔] 188
経胃的腹腔神経叢ブロック [内視] 197
経口血糖降下薬 [糖内] 107
計測 [解 1] 31
経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 [M E] 243
経頭蓋的超音波照射 [脳外科] 156
血管合併症 [糖内] 107
血管構築 [病理] 56
血管内治療 [耳鼻] 183
血管内放射線照射 [放] 141
血管再生療法 [循内] 100
血管新生 [心外] 166
血管腫 [皮] 137
血球貧食症候群 [血内] 112
肩峰下骨棘 [整形] 151
健康影響 [環保医] 66
健康標語 [健医] 267
健康関連体力指標 [臨検医] 76
健康障害スコア [健医] 267
健康習慣 [健医] 267
検証的因子分析 [歯] 202
研修 [歯] 202
ケロイド [形成] 161
光線力学的効果 [臨床医研] 240
血栓溶解療法 [脳外科] 156
血圧 [薬 1] 50
[健医] 267
血液幹細胞 [微 1] 61
血液性状 [スポ医研] 264
血液生化学 [臨検医] 76
血液透析 [臨検医] 76
結合組織成長因子(CTGF) [整形] 151
血糖 [臨検医] 76
[健医] 267
希土類元素 [R I] 255
器官原基形成 [解 2] 34
筋原線維 [生 1] 38
筋疲労 [生 1] 38
筋萎縮性側索硬化症 [神経病理] 227
筋解離術 [整形] 151
キノコ毒 [薬 2] 54
キノロン薬 [薬 1] 50
近赤外線分光法 [リハ] 192
筋線維 [体力] 257
筋小胞体 [生 2] 40
キサンチン酸化還元酵素 [腎内] 92
キサンチン酸化酵素 [腎内] 92
寄生虫感染 [熱医] 72

気象 [臨床研究] 249
基礎疾患 [歯] 202
期待正答率 [薬 2] 54
喫煙 [健 医] 267
抗アルドステロン作用 [糖 内] 107
降圧薬 [薬 治] 247
硬直 [生 1] 38
好中球活性化因子 [心 外] 166
抗炎症作用 [薬 1] 50
抗不安効果 [歯] 202
興奮性シナプス [解 1] 31
興奮収縮連関 [生 2] 40
膠原病 [小 児] 132
コヒーシン [DNA] 215
高一価不飽和脂肪食 [糖 内] 107
コイルドコイル [生 1] 38
高次元画像解析 [法 医] 70
高次脳機能障害 [リ ハ] 192
後腎性腺腫 [病院病理] 207
股関節 [整 形] 151
高血圧 [総 診] 121
[薬 治] 247
高血圧性肥大心 [循 内] 100
高血圧性腎症 [病 理] 56
[病院病理] 207
高血圧症 [循 内] 100
骨格筋 [解 2] 34
[生 1] 38
[生 2] 40
抗コリン薬 [泌] 174
航空機 [宇 宙] 259
口腔呼吸 [薬 2] 54
口腔内装置 [歯] 202
高屈折率セラミック [RI] 255
呼吸機能 [リ ハ] 192
呼吸リズム [薬 2] 54
硬膜外併用脊椎麻酔 [麻 酔] 188
硬膜外空 [麻 酔] 188
コメットアッセイ [環保医] 66
コンベックス型超音波内視鏡（CLA-EUS） [内 視] 197
コンビナトリアルライブラリー [生化 2] 47
高濃度酸素濃縮装置 [ME] 243
コラーゲン [整 形] 151
高齢者 [歯] 202
高齢者 MDS [血 内] 112
高齢者の座位姿勢 [看 護 学] 276
コロナウイルス [生化 2] 47
コルチコステロン [体 力] 257
後療法 [整 形] 151
抗酸化能力 [体 力] 257
好酸球性副鼻腔炎 [耳 鼻] 183
光線過敏症 [皮] 137
光線力学療法 [臨床医研] 240
高所環境 [スポ医研] 264
抗腫瘍免疫 [DNA] 215
酵素置換療法 [病院病理] 207
孤束核 [解 1] 31
[神経生理] 230
[薬 2] 54
固体塩基 [医 国 領] 270
高炭水化物 [体 力] 257
固定術 [整 形] 151
後頭葉 [神経病理] 227
交通外傷 [法 医] 70
骨密度 [体 力] 257
骨軟骨柱 [整 形] 151
骨髄非破壊的造血幹細胞移植 [血 内] 112
骨髄異形成症候群 [血 内] 112
骨髄移植 [糖 内] 107
骨髄幹細胞 [腎 内] 92
抗ウイルス薬 [微 1] 61
後腎性腺腫 [病 理] 56
後天性免疫不全症候群 [微 1] 61
固有感覚 [宇 宙] 259
下り斜面 [リ ハ] 192
クエン酸タンドスピロン [歯] 202
組換え米 [DNA] 215
クレアチニン [健 医] 267
クレアチニンクリアランス [臨検医] 76
遊離骨格筋グラフト [心 外] 166
クロマチン凝縮 [微 2] 64
クローン病 [消 内] 81
車椅子 [リ ハ] 192
競技成績 [スポ医研] 264
教育 [看 護 学] 276
教育評価 [看 護 学] 276
境界性人格障害 [精 神] 127
虚血プレコンディショニング [循 内] 100
虚血再灌流障害 [循 内] 100
虚血性心筋症 [臨検医] 76
虚血性心疾患 [循 内] 100
局所神経 [解 1] 31
狭焦点レーザー顕微鏡 [内 視] 197
虚数 [医 国 領] 270
狭帯域フィルター内視鏡（Narrow Band Imaging：NBI） [内 視] 197
救急蘇生 [歯] 202
急性非リンパ性白血病 [血 内] 112
急性肝炎 [消 内] 81
急性脳症 [小 児] 132
急性前骨髄球性白血病 [臨検医] 76
吸息促進反射 [薬 2] 54

L

L 型 Ca^{2+} 電流 [生 2] 40
L929 線維芽細胞 [微 2] 64
LacZ-transgenic rat [糖 内] 107
LC/MS [法 医] 70
LDL コレステロール [健 医] 267
lecithin [臨検医] 76
Leishmania major [熱 医] 72

LOH 解析 [病　理] 56
LPS [体　力] 257

M

MALT リンパ腫 [病　理] 56
MAP kinase [血　内] 112
MDCT [　放　] 141
MDS-RA [血　内] 112
MIBG 心筋シンチグラフィー [神　内] 88
MIC [腎　内] 92
Min マウス [生 化 2] 47
misexpression [病院病理] 207
MMN [医 国 領] 270
Mn-SOD (Mn-Superoxide dismutase) [解　2] 34
modified inferior capsular shift [整　形] 151
modifier gene [生 化 2] 47
MR ガイド下凍結手術 [　放　] 141
MR スペクトロスコピー [　泌　] 174
MRI [　放　] 141
[　泌　] 174
mRNA [病　理] 56
[微　1] 61
mRNA 発現量 [呼　内] 117
MSCT (multislice CT) [環 保 医] 66
MSKR [生 化 2] 47
MTD [呼　内] 117
multi-bending scope (M-scope) [内　視] 197
Multi-Slice CT [糖　内] 107
myeloid [微　1] 61
mylotarg [血　内] 112
マグネシウム [小　児] 132
マイコプラズマ抗体 [呼　内] 117
末期腎不全 [腎　内] 92
膜 [医 国 領] 270
膜型マトリックスメタロプロテアーゼ 1 [整　形] 151
マクロファージ [微　1] 61
慢性副鼻腔炎 [耳　鼻] 183
慢性疲労症候群 [微　1] 61
慢性肝炎 [病　理] 56
[病院病理] 207
慢性肝疾患 [消　内] 81
慢性肉芽腫症 [小　児] 132
慢性リンパ性白血病 [血　内] 112
慢性糸球体腎炎 [腎　内] 92
マラリア [熱　医] 72
[D N A] 215
マルチスライス CT [　泌　] 174
マスト細胞 [熱　医] 72
マトリックスコイル [脳 外 科] 156
マウス [生　2] 40
メビオールゲル [脳 外 科] 156
迷走神経背側核 [神経生理] 230
免疫沈降 [神経病理] 227
免疫不全症 [小　児] 132
免疫学 [微　1] 61
免疫グロブリン VH [血　内] 112
免疫遺伝子治療 [　泌　] 174
免疫応答 [熱　医] 72
免疫療法 [消　内] 81
メンケベルグ型中膜 Ca [病院病理] 207
メサンギウム細胞 [腎　内] 92
[糖　内] 107
メタリックステント留置術 [内　視] 197
ミニブタ [薬　2] 54
ミオシン重鎖 [体　力] 257
ミオシン軽鎖 [生　1] 38
ミオシン軽鎖キナーゼ [生　1] 38
ミトコンドリア腎症 [病　理] 56
[病院病理] 207
水 [生　1] 38
網膜芽細胞腫 [小　児] 132
[　眼　] 178
門脈系の細血管化 [病　理] 56
モノクローナル抗体 [臨 検 医] 76
[臨床医研] 240
森田療法 [精　神] 127
毛細血管パターン [内　視] 197
ムチン [熱　医] 72
ムコ多糖症 VII 型 [D N A] 215
無穿刺神経ブロック法 [麻　酔] 188
ミューテーター [R　I] 255

N

n-CPAP [呼　内] 117
n. parabrachialis medialis [薬　2] 54
NAP-1 [生 化 1] 44
nestin [神経生理] 230
Neuron Specific Enolase [脳 外 科] 156
neuronal intranuclear hyaline inclusion disease [神経病理] 227
NH4Cl [解　2] 34
Nippostrongylus brasiliensis [熱　医] 72
nitrosoketamine [環 保 医] 66
NMR [生　1] 38
NSAID [薬　1] 50
NUP98/TOP1 [D N A] 215
NUP98/TOP1 キメラ遺伝子 [血　内] 112
ナビゲーションシステム [耳　鼻] 183
内分泌疾患 [小　児] 132
内皮細胞 [微　2] 64
[臨 検 医] 76
内因性大麻 [麻　酔] 188
内膜中膜複合体 [臨 検 医] 76
内視鏡治療 [内　視] 197
内視鏡ロボット [高 医 研] 233
内視鏡診断 [内　視] 197
内視鏡手術 [耳　鼻] 183
内視鏡的減黄法 [内　視] 197
内視鏡的経鼻胆道ドレナージ (ENBD) [内　視] 197
内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) [内　視] 197

内視鏡的乳頭括約筋切開術（EST） [内　視] 197
内視鏡的乳頭切除術 [内　視] 197
内視鏡的胆道ドレナージ（EBD） [内　視] 197
内視鏡的粘膜切除 [高医研] 233
内視鏡的粘膜切除術（EMR） [内　視] 197
内臓知覚 [解　1] 31
軟部腫瘍 [　放　] 141
ナノメディシン [M　E] 243
ナノ粒子 [D D S] 237
脳性麻痺 [リ　ハ] 192
ネフロン [腎　内] 92
[D N A] 215
粘膜培養細胞 [形　成] 161
粘膜再生 [耳　鼻] 183
粘液 [熱　医] 72
ネオスティグミン [麻　酔] 188
熱 [生　1] 38
熱帯熱マラリア [腎　内] 92
二分脊椎 [脳外科] 156
ニコチン [呼　内] 117
認知機能 [神　内] 88
認知行動療法 [精　神] 127
二輪車事故 [法　医] 70
脳浮腫 [薬　2] 54
脳外傷 [リ　ハ] 192
脳波 [薬　2] 54
[臨検医] 76
[精　神] 127
脳血管系分布 [解　2] 34
脳血管系の三次元再構築 [解　2] 34
脳血管内治療 [脳外科] 156
脳血管攣縮 [脳外科] 156
脳血流 [　放　] 141
脳血流量 [リ　ハ] 192
ノックアウトマウス [生化2] 47
[臨床医研] 240
脳の組織構築 [解　2] 34
海苔オリゴペプチド [薬　1] 50
脳損傷 [リ　ハ] 192
脳卒中 [臨床研究] 249
脳卒中モデルラット [リ　ハ] 192
脳スライス [神経生理] 230
尿中バイオピリン [スポ医研] 264
尿中代謝物分析 [環保医] 66
尿路結石 [　泌　] 174
尿素 [解　2] 34
乳癌 [　放　] 141
[病院病理] 207
入院 [総　診] 121
ニューモフード [内　視] 197
ニューロン [解　1] 31
乳幼児突然死 [法　医] 70
乳幼児突然死症候群 [法　医] 70

O

optical coherence tomography (OCT) 精密断層像撮像装置 [内　視] 197
Orobol [産　婦] 169
オキサロール [腎　内] 92
温度感受性株 [R　I] 255
音韻認知 [医国領] 270
音声嚥下機能 [耳　鼻] 183
オリゴデンドロサイト [D N A] 215
オルニチン脱炭酸酵素（ODC） [生化2] 47
黄色ブドウ球菌 [微　2] 64
[R　I] 255
黄色ブドウ球菌変異株 [微　2] 64
黄色ブドウ球菌性熱傷様表皮剝脱毒素 [臨検医] 76

P

P16 [産　婦] 169
P2 受容体 [薬　1] 50
p21 [血　内] 112
p21Cip1/WAF1 [D N A] 215
p27 [病　理] 56
p27 [病院病理] 207
P2X 受容体 [薬　2] 54
[神経生理] 230
P3a [医国領] 270
P3b [医国領] 270
p57KIP [病　理] 56
[病院病理] 207
PAID [総　診] 121
patient-prosthetic mismatch [心　外] 166
PBC [消　内] 81
PCNA [呼　内] 117
PCR 産物 [R　I] 255
PDK1 [生　2] 40
pedicle screw [整　形] 151
PEE（Percutaneous Endoscopic Enterostomy） [内　視] 197
PEG（Percutaneous Endoscopic Gastrostomy） [内　視] 197
PFGE（パルスフィールドゲル電気泳動法） [　泌　] 174
PGE1 [D D S] 237
Ph 染色体陽性急性リンパ性白血病 [血　内] 112
pharmacogenomics [薬　治] 247
PIN [病　理] 56
piperacillin [腎　内] 92
PLA [D D S] 237
PLGA [D D S] 237
POMS 検査 [スポ医研] 264
Positron Emission Tomography [神　内] 88
Power M-mode Doppler（PMD） [M　E] 243
PPADS [薬　2] 54
PPARg 遺伝子 [糖　内] 107
PRA [腎　内] 92
propensity score [臨床研究] 249

Pt (IV) 錯体 [医 国 領] 270
PTH [腎 内] 92
PV-leukocidin 遺伝子 [微 2] 64
PVP [生 1] 38
p21CIP 1 [D N A] 215
パイロニー病 [泌] 174
パーキンソン病 [神 内] 88
[放] 141
パラサイト隕石 [R I] 255
パルスオキシメータ [麻 酔] 188
パッチクランプ [解 1] 31
[神経生理] 230
パッチテスト [皮] 137
ペプチド合成 [医 国 領] 270
ペプチド療法 [D N A] 215
ポリ-L-乳酸製骨接合材 [整 形] 151
ポリアミン [生 化 2] 47
ポリエチレングリコール [生 1] 38
ポリグルタミン病 [神経病理] 227
ポタシウムチャネル機能 [脳 外 科] 156
プライマリケア [総 診] 121
プライマリケア国際分類 [総 診] 121
プラコグロビン [臨 検 医] 76
プログアニル [腎 内] 92
プロレニン [腎 内] 92
プロスタグランディン [心 外] 166
プロテアソーム阻害剤 [生 化 2] 47
[血 内] 112
プロテインキナーゼ C [熱 医] 72
プロトコール [泌] 174
プロトン [生 1] 38

Q

QOL [総 診] 121
quantitative real time PCR [呼 内] 117

R

RA [整 形] 151
radio-guided surgery [放] 141
RanBP2 [神経病理] 227
randomized study [内 視] 197
RanGAP1 [神経病理] 227
Rb [病 理] 56
[病院病理] 207
RD [呼 内] 117
RF2 [生 化 2] 47
Rho-Rho kinase 系 [糖 内] 107
rituximab [血 内] 112
RNA 結合ペプチド [生 化 2] 47
RNA ポリメラーゼ阻害薬 [薬 2] 54
Rose の潅流培養装置 [解 2] 34
Ross 手術 [心 外] 166
RT-PCR [微 2] 64
ラジアルフロー型バイオリアクター [臨 検 医] 76
ラミブジン [消 内] 81
卵巣癌 [産 婦] 169
卵巣癌 [D N A] 215
卵巣がん [臨床研究] 249
裸子植物 [医 国 領] 270
ラット [生 2] 40
レビー小体型痴呆 [神 内] 88
レチノイン酸 [解 2] 34
[呼 内] 117
レドックス動態 [消 内] 81
レジオネラ尿中抗原 [呼 内] 117
レジスチン [糖 内] 107
レクチン [熱 医] 72
レムナント [総 診] 121
レニン [薬 治] 247
連携 [歯] 202
レプチン [体 力] 257
レプチンレセプター遺伝子発現 [体 力] 257
レトロウイルス [生 化 2] 47
レトロウィルスベクター [D N A] 215
レーザー [皮] 137
レーザー照射 [臨床医研] 240
リアノジン受容体 [生 2] 40
リアルタイムイメージング [高 医 研] 233
リバビリン [消 内] 81
リボソームホッピング [生 化 2] 47
リハビリテーション [小 児] 132
[スポ医研] 264
陸上長距離 [スポ医研] 264
リンパ浮腫 [形 成] 161
淋菌 [泌] 174
リンパ球系腫瘍 [D N A] 215
リンパシンチグラフィ [放] 141
リン酸化 [生 1] 38
リン脂質 [医 国 領] 270
臨床遺伝 [小 児] 132
臨床教育 [総 診] 121
臨床精神薬理 [精 神] 127
臨床試験 [薬 治] 247
臨床心理学 [精 神] 127
臨床ウイルス学 [微 1] 61
臨床薬理学 [薬 治] 247
リスクファクター [泌] 174
リズム形成 [薬 2] 54
ロボット手術 [高 医 研] 233
老人性色素斑 [皮] 137
ロクロニウム [麻 酔] 188
ロピバカイン [麻 酔] 188
類上皮肉腫 [整 形] 151
両生類 [薬 2] 54
療養行動 [看 護 学] 276
流入・流出血管 [病 理] 56

S

S-100 蛋白 [脳 外 科] 156
SCID-hu マウス [微 1] 61
Sentinel Node Biopsy [放] 141
Ser217Leu polymorphism [泌] 174

SERCA2a [生 2] 40
SF-36 [総 診] 121
SIDS [法 医] 70
small ubiquitin modifier-1 [神経病理] 227
SNPS [消 内] 81
ST3Gal IV [熱 医] 72
Stat6 [熱 医] 72
staurosporin [熱 医] 72
STR [法 医] 70
systemic inflammatory response [心 外] 166
サバイビン [D N A] 215
サブユニット [解 1] 31
細胞骨格 [薬 1] 50
細胞内 Ca 動態 [循 内] 100
細胞内局在 [生 化 2] 47
細胞周期 [D N A] 215
細胞壁タンパク [微 2] 64
細胞増殖速度 [呼 内] 117
最大酸素摂取量 [臨 検 医] 76
[リ ハ] 192
再活性化 [微 1] 61
再構築肝 [解 2] 34
再生治療 [呼 内] 117
再生医療 [D N A] 215
[D D S] 237
再生結節 [病 理] 56
臍帯血 [臨床研究] 249
臍帯血移植 [血 内] 112
サイトカイン [D N A] 215
サイトカインバランス [血 内] 112
サイトカイン指標 [臨 検 医] 76
サイトメガロウイルス [微 1] 61
[臨床研究] 249
赤外光 [臨 検 医] 76
サッカー選手 [スポ医研] 264
酸化亜鉛とゼラチンの懸濁液 [解 2] 34
酸化変性 LDL [糖 内] 107
酸化ストレス [臨 検 医] 76
[総 診] 121
三叉神経脊髄路核 [神経生理] 230
酸素電極装置 [臨 検 医] 76
サプレッサー変異体 [生 化 2] 47
サルコリピン [生 2] 40
サルモネラ [臨 検 医] 76
細胞膜貫通型タンパク [微 2] 64
セフェム系薬剤 [泌] 174
生物統計学 [臨床研究] 249
静電反発力 [生 1] 38
生後発達 [解 1] 31
青斑核 [神経生理] 230
性器ヘルペス [皮] 137
生命予後 [糖 内] 107
精製分画法 [神経病理] 227
精神分析的精神療法 [精 神] 127
精神療法 [精 神] 127
精神神経系疾患 [歯] 202
精巣の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍 [病 理] 56
生体膵臓移植 [形 成] 161
赤道反射 [生 1] 38
赤外光スペクトル [臨 検 医] 76
赤外線内視鏡 [内 視] 197
赤芽球系 [生 化 2] 47
赤痢アメーバ [熱 医] 72
脊椎 [整 形] 151
脊髄後角 [麻 酔] 188
脊髄空洞症 [脳 外 科] 156
脊髄小脳変性症 [神 内] 88
石灰化 [環 保 医] 66
センチネルリンパ節 [臨床医研] 240
仙骨疲労骨折 [スポ医研] 264
潜伏感染 [微 1] 61
潜伏感染蛋白 [微 1] 61
センサー [臨床医研] 240
先天性心疾患 [小 児] 132
先天色覚異常 [眼] 178
先天代謝異常症 [小 児] 132
セントロメア [D N A] 215
セロトニン [総 診] 121
接触阻害 [解 2] 34
摂食障害 [環 保 医] 66
社会性障害 [医 国 領] 270
尺側裂形成障害 [形 成] 161
シアル酸 [熱 医] 72
シアル酸転移酵素 [熱 医] 72
シダ植物 [医 国 領] 270
支援システム構築 [看 護 学] 276
視覚情報 [宇 宙] 259
視覚性事象関連電位 [神 内] 88
弛緩 [生 1] 38
シクロデキストリン [生 1] 38
シクロスポリン [血 内] 112
子宮頸部腺癌 [産 婦] 169
[病院病理] 207
子宮内胎児発育遅延 [産 婦] 169
糸球体硬化 [腎 内] 92
シナプス伝達 [神経生理] 230
シナプス除去 [解 1] 31
シナプス後電流 [解 1] 31
シナプス後膜 [解 1] 31
シナプス強化 [解 1] 31
心房細動 [循 内] 100
心毒性 [麻 酔] 188
心エコー [臨 検 医] 76
心不全 [循 内] 100
[総 診] 121
心合併症 [臨 検 医] 76
浸潤性膀胱がん [泌] 174
神経芽細胞腫 [D N A] 215
神経毒性 [環 保 医] 66
神経保護薬 [M E] 243
神経回路 [解 1] 31

神経幹細胞 [神経生理] 230
神経内視鏡 [脳 外 科] 156
神経線維腫症 [皮] 137
心血管合併症 [呼 内] 117
新規組み換えイクオリン [生 2] 40
心筋 [生 2] 40
心筋のミトコンドリア [解 2] 34
心筋リモデリング [循 内] 100
心筋症ハムスター [総 診] 121
心筋収縮調節 [循 内] 100
シンクロトロン放射光 [生 1] 38
信頼性 [歯] 202
唇裂・口蓋裂 [形 成] 161
心理教育 [精 神] 127
滲出性中耳炎 [耳 鼻] 183
深達度診断 [内 視] 197
浸透圧 [生 1] 38
心臓交感神経機能 [神 内] 88
心臓刺激伝導系 [法 医] 70
四肢形態 [形 成] 161
脂質蓄積 [解 2] 34
脂質代謝 [循 内] 100
視床 [神経病理] 227
視床下部 [解 1] 31
視床下部弓状核 [体 力] 257
障害物越え歩行 [リ ハ] 192
消化管運動 [消 内] 81
消化器癌 [消 内] 81
消化器疾患 [小 児] 132
小核試験 [環 保 医] 66
初感染 [微 1] 61
消化性潰瘍 [消 内] 81
踵骨骨折 [整 形] 151
食道癌 [リ ハ] 192
[臨床研究] 249
食道静脈瘤 [臨床研究] 249
食後高脂血症 [総 診] 121
食事療法 [糖 内] 107
暑熱ストレス [臨床研究] 249
小児悪性腫瘍 [小 児] 132
小児肥満 [環 保 医] 66
[糖 内] 107
小児腎移植後患者 [看 護 学] 276
小児行動 [臨床研究] 249
小児の麻酔 [麻 酔] 188
小細胞肺癌 [呼 内] 117
シュードノット構造 [生 化 2] 47
手動制御特性 [宇 宙] 259
手術シミュレーション [高 医 研] 233
手根骨異常 [形 成] 161
宿主免疫 [総 診] 121
縮退 [解 1] 31
終末期医療 [総 診] 121
集積化 [解 1] 31
収縮 [生 1] 38
出土標本 [解 1] 31
腫瘍 [整 形] 151
腫瘍血流解析 [放] 141
子午反射 [生 1] 38
進化 [薬 2] 54
心筋細胞 [薬 1] 50
心筋症 [生 2] 40
僧帽弁閉鎖不全症 [心 外] 166
粗大運動能力システム [リ ハ] 192
総合鼻腔抵抗値 [呼 内] 117
総合病院精神医学 [精 神] 127
相互作用タンパク質 [生 化 2] 47
早期大腸癌 [病 理] 56
足部クリアランス [リ ハ] 192
塞栓物質 [脳 外 科] 156
損傷 [解 1] 31
蘇生法 [歯] 202
創傷治癒 [形 成] 161
疎水性 [D D S] 237
双胎 [臨床研究] 249
総胆管結石 [内 視] 197
早期胞状奇胎 [病 理] 56
スチフネス [生 1] 38
スギ花粉症 [耳 鼻] 183
[D N A] 215
膵炎 [消 内] 81
睡眠時無呼吸症候群 [呼 内] 117
[精 神] 127
[耳 鼻] 183
膵内分泌の再生 [糖 内] 107
水腫性流産 [病 理] 56
[病院病理] 207
膵胆道疾患 [内 視] 197
水頭症 [脳 外 科] 156
スカベンジャー受容体 [腎 内] 92
スタチン [循 内] 100
ステロイド [D D S] 237
ステロイド薬 [呼 内] 117
ステルスリボゾーム [臨床医研] 240
ストップトフロー [生 1] 38
ストレス [宇 宙] 259
ストレス耐性 [宇 宙] 259
ストリキニーネ [薬 2] 54

T

TAE [消 内] 81
TATA binding protein [呼 内] 117
TBP [呼 内] 117
Tc1/Tc2 比 [総 診] 121
Tc-99m MIBI scintigraphy [放] 141
tet-off system [臨床医研] 240
tetracolor one [腎 内] 92
Th1/Th2 比 [総 診] 121
Th2 [熱 医] 72
thalidomide [血 内] 112
TINF-α [体 力] 257
tissue engineering [糖 内] 107

TNF [熱 医] 72
TNF-α [微 2] 64
TNF-α m RNA [微 2] 64
true endpoint [薬 治] 247
tryptophan [臨床研究] 249
T細胞 [D N A] 215
ターゲット能 [D D S] 237
多発性骨髄腫 [放] 141
体液分布 [宇 宙] 259
体外衝撃波治療 [泌] 174
体外衝撃波結石破砕術 [泌] 174
対偶の証明 [医 国 領] 270
退院指導 [看 護 学] 276
体幹筋力 [スポ医研] 264
タイプR [薬 2] 54
体力 [スポ医研] 264
体力増強運動 [リ ハ] 192
胎生 [解 1] 31
胎生致死 [生 化 2] 47
代謝性アシドーシス [解 2] 34
体脂肪率 [健 医] 267
体脂肪量 [体 力] 257
対側副腎孤立性転移 [泌] 174
タイトジャンクション [D N A] 215
多価アルコール [生 1] 38
タキソール [産 婦] 169
[D N A] 215
多コピーサプレッサー [生 化 2] 47
たんぱく質 [D D S] 237
胆汁 [解 2] 34
短期抑制 [神経生理] 230
短縮 [生 1] 38
胆膵内視鏡 [内 視] 197
多肢選択問題 [薬 2] 54
低悪性度B細胞リンパ腫 [血 内] 112
低分子量G蛋白Rho [糖 内] 107
低分子量Gタンパク質 [熱 医] 72
低エネルギーβ線放出核種 [R I] 255
帝王切開 [麻 酔] 188
低蛋白 [体 力] 257
低蛋白食 [糖 内] 107
適応拡大 [内 視] 197
適正圧 [呼 内] 117
転移 [病院病理] 207
てんかん [臨 検 医] 76
[精 神] 127
[小 児] 132
テロメア [D N A] 215
テロメレース [小 児] 132
[D N A] 215
頭蓋・顎・顔面 [形 成] 161
頭蓋骨の骨伝導能 [形 成] 161
頭頸部癌 [耳 鼻] 183
特発性血小板減少性紫斑病 [小 児] 132
糖尿病 [総 診] 121
[薬 治] 247
糖尿病性腎症 [腎 内] 92
[糖 内] 107
トランスジェニックマウス [神経生理] 230
[臨床医研] 240
トランスポゾン [微 2] 64
トラセミド [糖 内] 107
トレランス [D N A] 215
トロンボキサン [心 外] 166
トロポニン [生 1] 38
[生 2] 40
透析 [臨床研究] 249
糖質コルチコイド [薬 1] 50
疼痛 [歯] 202
疼痛伝達経路 [麻 酔] 188
疼痛抑制効果 [歯] 202
痛風発作 [腎 内] 92
椎弓形成術 [脳 外 科] 156

U

URAT1 [腎 内] 92
Urocortin [消 内] 81
ウエスト周囲径 [健 医] 267
ウイルスベクター [微 1] 61
ウイルス学 [微 1] 61
運動 [体 力] 257
運動耐容能 [リ ハ] 192
ウロコルチン [薬 1] 50
ウロコルチンII [糖 内] 107
ウルトラマラソン [スポ医研] 264

V

vasculopathy [病院病理] 207
VEGA療法 [血 内] 112
vEGF [糖 内] 107
VLA-5 [微 2] 64
ヴァニロイドリセプター [生 2] 40

W

Wisconsin Card Sroting Test [リ ハ] 192
wortmannin [熱 医] 72
WT-1遺伝子 [病院病理] 207
WT1 mRNA [泌] 174
ワクチン [D D S] 237

X

X線回折法 [生 1] 38

Y

Y-G性格検査 [スポ医研] 264
薬効試験 [D D S] 237
薬物動態試験 [D D S] 237
薬物性肝障害 [消 内] 81
薬物相互作用 [薬 1] 50
薬物代謝酵素 [薬 治] 247
薬剤反応性遺伝子 [薬 治] 247
薬剤スクリーニング [生 化 2] 47

薬剤耐性 [泌] 174
ヨード 125 [放] 141
四次元動作解析 [リ ハ] 192
横緩和 [生 1] 38
抑制性シナプス [解 1] 31
予測式 [呼 内] 117
溶存酸素 [解 2] 34
ユビキチン/プロテアソーム系 [生 化 1] 44
ユビキチン化蛋白複合体 [神経病理] 227
ユビキチン化蛋白質 [生 化 1] 44
有病者歯科治療 [歯] 202
融合細胞 [D N A] 215
有効性 [D D S] 237
ユークロマチン領域 [生 化 2] 47
有酸素性代謝能力 [体 力] 257

Z

座位保持装置 [リ ハ] 192
全脳の血管系解析 [解 2] 34
前立腺癌 [放] 141
前立腺がん [泌] 174
前立腺ラテント癌，偶発癌 [病 理] 56
前立腺小線源療法 [放] 141
全身持久性 [宇 宙] 259
前初期遺伝子 [微 1] 61
喘息 [臨床研究] 249
前頭葉機能検査 [リ ハ] 192
増殖 [熱 医] 72
頭蓋頚移行部 [脳 外 科] 156

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第23号（平成15年4月～平成16年3月）
（2003年4月～2004年3月）

〔非売品〕

平成17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㈱
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）

