

研究外部評価報告書

平成15年8月



香川医科大学



全体会議で挨拶する齋藤委員長



開会にあたり挨拶する田邊学長



討論を行う外部評価委員



目 次

研究外部評価報告書の刊行に当たって

学長 田 邊 正 忠

I 研究外部評価実施の概要

研究外部評価委員	1
学内委員会委員	1
実施の経緯	2
実施要領	2
委員別評価担当研究組織	4

II 全体会議

実施要領	5
日程表	6

III 研究外部評価報告

委員長による総評	7
各委員による分担領域全般及び研究組織ごとの評価	
生理学領域 小川 紀雄 委 員	10
真崎 知生 委 員	13
病理学領域 赤木 忠厚 委 員	15
林 英生 委 員	17
内科学領域 伊東 進 委 員	19
清野 佳紀 委 員	21
外科学領域 江里 健輔 委 員	23
小越 章平 委 員	26
社会医学領域 多田羅浩三 委 員	29
その他領域 齋藤 史郎 委員長	31

IV 全体会議議事録

33

V 研究発表の要旨

「21世紀 COE プログラム申請プロジェクトについて」	平島光臣免疫病理学教授	47
「希少糖研究の現状」	徳田雅明細胞情報生理学教授	49

VI 研究組織の紹介（「研究活動外部評価資料集」からの抜粋）

凡例	53
医学科	
基礎医学系	
第一解剖学	55
第二解剖学	57
第一生理学	59
第二生理学	62
生 化 学	64
内 分 泌 学	66
第一病理学	68
第二病理学	70
免疫病理学	72
医 動 物 学	74
薬 理 学	76
微 生 物 学	78
社会医学系	
衛生・公衆衛生学	80
法 医 学	83
臨床医学系	
第一内科学	85
第二内科学	88
第三内科学	91
皮 膚 科 学	93
精神神経医学	95
小 児 科 学	97
周産期学婦人科学	100
小児外科学	102
第一外科学	104
第二外科学	107
整形外科学	110
形成外科学	112
泌尿器科学	114
脳神経外科学	116
眼 科 学	118
耳鼻咽喉科学	119
放射線医学	121
麻酔・救急医学	123
歯科口腔外科学	125
臨床検査医学	127

学科目

心 理 学	129
物 理 学	130
化 学	132
生 物 学	134
分子生物学	136
数 学	138
英 語	139
ド イ ツ 語	142
基礎スポーツ医学	143

医学部附属病院

総合診療部	145
病 理 部	148
医療情報部	150
薬 剤 部	153

寄附講座

薬物生体情報学（帝國製薬寄附講座）	155
-------------------------	-----

共同施設

放射性同位元素実験室	157
附属実験実習機器センター	159
附属動物実験施設	161

研究外部評価報告書の刊行に当たって

香川医科大学長 田 邊 正 忠

このたび、医学部医学科の研究活動について外部評価を受け、研究外部評価報告書を刊行する運びとなりました。

大学の自己点検・評価は、平成3年の大学設置基準における制度化以降、順次定着しており、文部科学省の調査によると、平成12年10月現在、国公立大学全651校のうち、92%の大学で実施されております。しかし、自己点検・評価は実質的な評価を行う上で限界があり、事実、各大学の教育研究活動の質的な充実につながっていないとの指摘もなされ公共的な機関である大学としては、その責務を果たしていくために、自己点検・評価の結果について学外者による検証を行うことが必要とされております。上記調査においては、外部の第三者による評価は全体では33%の実施率であります。国立大学においては83%に当たる82大学が実施しており、国立大学の外部評価に対する姿勢がうかがえるものであります。

本学においては、平成3年11月に自己点検評価委員会を設置し、以来、2,3年ごとに研究業績集を刊行し、開講以来の総括となる「平成8年度自己点検評価報告書『讃岐の丘から - 現状・課題と展望』」、「平成8年度自己点検評価報告書『病院の現状と課題』」を刊行し、以来、平成10年度の「医学部附属病院自己点検評価報告書『地域医療における特定機能病院としての役割と患者本位の医療を目指して』」、平成11年度の「香川医科大学医学部附属病院改革の目標と行動計画」、平成11年度の「香川医科大学医学部医学科外部評価報告書」、平成13年度の「教育・研究・社会貢献活動報告」の刊行など、大学における教育、研究及び診療水準の向上を図る観点から積極的に自己点検及び教育外部評価に取り組んでまいりました。これに続き、今回は外部評価を受けていなかった研究活動について、更なる活性化を図るため、外部の先生方による客観的評価を受けることとしました。

香川医科大学は国立単科医科大学12大学の中で、最後発大学の一つであり、昭和53年10月の開学以来、今春には18期生が巣立ち、1,713名の卒業生を送り出し、556名に医学博士の学位を授与いたしました。県内で本学を含めて528名が医療従事者として活躍しております。更に、香川医科大学は平成15年10月に香川大学と統合し、新大学として発足し、その半年後の平成16年4月には国立大学法人化を控えております。この様に、大学改革が進む中、研究活動の総決算として外部の先生方による外部評価が実施でき、客観的御意見がいただけるということは、私にとりましては大変意義深いものがあると思っております。このたびの評価をバネとして、統合、そして、法人化を見据えて今後の研究の発展・推進を図り、大学審議会から答申された「21世紀の大学像と今後の改革方策について」の中で言われております「競争的環境の中で個性輝く大学」、そして、「国際的競争力のある世界レベルである大学」を目標として、本学の教育・研究の改善に真摯に取り組んで参りたいと考えております。

最後に、御多用の所、外部評価委員をお引き受けいただいた齋藤史郎委員長をはじめ委員の方々に厚く御礼申し上げますとともに、報告書の刊行に御尽力いただいた教職員及び関係各位に対し、心から感謝の意を表します。

I 研究外部評価実施の概要

1 研究外部評価委員

委員長	齋藤 史郎	その他領域	前 徳島大学長
委員	小川 紀雄	生理学領域	岡山大学大学院医歯学総合研究科教授
委員	真崎 知生	生理学領域	大阪成蹊大学長 (京都大学名誉教授)
委員	赤木 忠厚	病理学領域	中国中央病院病院長 (前 岡山大学医学部長)
委員	林 英生	病理学領域	中国学園大学現代生活学部教授 (前 筑波大学医学専門学群基礎医学系教授)
委員	伊東 進	内科学領域	徳島大学医学部教授
委員	清野 佳紀	内科学領域	大阪厚生年金病院病院長 (前 岡山大学大学院医歯学総合研究科長)
委員	江里 健輔	外科学領域	山口県立中央病院長
委員	小越 章平	外科学領域	高知医科大学副学長
委員	多田羅浩三	社会医学領域	大阪大学大学院医学系研究科教授

注) 領域ごと五十音順, 敬称略

2 学内委員会委員

(研究外部評価委員会委員)

総括	委員長	田邊 正忠	学長
臨床系総括	副委員長	高原 二郎	副学長
基礎系総括	副委員長	安部 陽一	図書館長(薬理学教授)
生理学領域	委員	上田 夏生	(生化学教授)
病理学領域	委員	岡部 昭延	(分子微生物学教授)
社会医学領域	委員	實成 文彦	(衛生・公衆衛生学教授)
内科学領域	委員	石田 俊彦	(第一内科学教授)
外科学領域	委員	前田 肇	(第一外科学教授)
その他領域	委員	田中 輝和	(基礎看護学教授)

(全体会議における学内協力者)

視察及びヒアリングの案内	今井田克己	(腫瘍病理学教授)
視察及びヒアリングの案内	栗山 茂樹	(第三内科学教授)
全体会議における研究説明	平島 光臣	(免疫病理学教授)
全体会議における研究説明	徳田 雅明	(細胞情報生理学教授)

3 実施の経緯

平成14年	3月20日	教授会において研究業績評価委員会の下に 研究外部評価ワーキンググループの設置
平成14年	4月10日	第1回研究外部評価検討会
平成14年	5月29日	第2回研究外部評価検討会
平成14年	6月19日	教授会において研究外部評価「中間まとめ」を報告
平成14年	7月2日	第3回研究外部評価検討会
平成14年	7月17日	教授会において研究外部評価の経過を報告
平成14年	8月28日	研究外部評価に関する説明会
平成14年	9月4日	教授会において「研究外部評価委員候補者」を報告 並びに「研究外部評価委員会」を設置
平成14年	10月28日	研究外部評価委員の就任依頼
平成14年	11月20日	第1回研究外部評価委員会
平成14年	12月中旬	研究活動外部評価資料集の刊行
平成14年	12月17日	研究外部評価委員へ評価の実施依頼（評価資料送付）
平成15年	1月15日	教授会において「外部評価委員及び領域別研究組織」を報告
平成15年	2月19日	教授会において「全体会議開催」をアナウンス
平成15年	4月4日	第2回研究外部評価委員会
平成15年	4月11日	研究外部評価全体会議の開催
平成15年	4月16日	教授会において「全体会議」の報告
平成15年	4月下旬	研究外部評価委員から評価報告
平成15年	5月中旬	各研究組織へ評価報告に対する意見申立てについて照会
平成15年	5月13日	第3回研究外部評価委員会
平成15年	5月下旬	研究外部評価委員から意見申立てに対する最終報告
平成15年	6月初旬	齋藤研究外部評価委員長から総評提出
平成15年	6月中旬	研究外部評価委員会委員にて研究外部評価報告書（案）の検討
平成15年	7月16日	教授会において「研究外部評価報告書（案）」の報告
平成15年	8月	研究外部評価報告書の刊行

4 実施要領

1) 評価対象期間

1997年1月から2002年8月まで

2) 評価対象分野：「研究活動」に限定し、「教育」、「診療」等は含めなかった。

3) 評価対象単位

研究組織（講座等）ごと

医学科（旧学科目及び寄附講座を含む）の全講座及び医学部附属病院のうち専任教授の配置されて

いる部署を対象とした。大講座においては各講座をひとつの研究組織とした。研究支援組織としては、実験実習機器センター、動物実験施設、放射性同位元素実験室を対象とした。看護学科は今回含めなかった。

4) 評価項目

以下の観点により評価を実施した。

- (1) 活動性 (Activity)
- (2) 水準
- (3) 国際性
- (4) 独創性
- (5) 将来性
- (6) 社会貢献

5) 評価の方法

- (1) 資料による評価
- (2) 視察とヒアリングによる評価

6) 評価報告

- (1) 分担領域全体を対象とした総論的な意見
- (2) 各研究組織を対象とした評価の観点(前述4)を踏まえての簡潔な意見(5行程度)
上記について各外部評価委員ごとに記述
- (3) 全体会議の議事録(平成15年4月11日開催)

7) 各外部評価委員への事前送付資料一覧

評価資料

- ① 研究活動外部評価資料集(平成14年12月発行)
- ② 研究活動外部評価資料集(全学データ)

参考資料

- ① 平成14年度香川医科大学概要
- ② 平成13年度自己点検評価報告書「教育・研究・社会貢献活動報告」
- ③ 平成8年度自己点検評価報告書「讃岐の丘から - 現状・課題と展望」
- ④ 全学テーマ別評価自己評価報告書「研究活動面における社会との連携及び協力」
全体会議時に同報告書(大学評価・学位授与機構,平成15年3月発行)配布
- ⑤ 香川医科大学医学部医学科外部評価報告書(平成12年3月発行)
- ⑥ 平成10年度医学部附属病院自己点検評価報告書
「地域医療における特定機能病院としての役割と患者本位の医療を目指して」
- ⑦ 「香川医科大学医学部附属病院改革の目標と行動計画」
- 少子・高齢化への対応と高度医療の提供を目指して - (平成11年10月発行)
- ⑧ 病院機能評価審査結果報告書(日本医療機能評価機構,平成13年3月発行)

5 委員別評価担当研究組織

領域等	委員氏名	研究組織等
生理学領域	小川 紀雄	第一解剖学，第二解剖学，第一生理学，生化学， 内分泌学，基礎スポーツ医学， 放射性同位元素実験室，実験実習機器センター
	真崎 知生	第二生理学，薬理学，物理学，化学，生物学， 分子生物学，薬物生体情報学
病理学領域	赤木 忠厚	第一病理学，第二病理学，免疫病理学，病理部
	林 英生	医動物学，微生物学，動物実験施設
内科学領域	伊東 進	第二内科学，第三内科学，精神神経医学， 放射線医学，総合診療部
	清野 佳紀	第一内科学，皮膚科学，小児科学，臨床検査医学，薬剤部
外科学領域	江里 健輔	周産期学婦人科学，小児外科学，第一外科学， 第二外科学，整形外科，眼科学
	小越 章平	泌尿器科学，脳神経外科学，形成外科学， 耳鼻咽喉科学，麻酔・救急医学，歯科口腔外科学
社会医学領域	多田 羅浩三	衛生・公衆衛生学，法医学，心理学，医療情報部
その他領域	齋藤 史郎	数学，英語，ドイツ語

委員の敬称略

Ⅱ 全体会議

研究外部評価全体会議実施要領

- 1 実施日 平成15年4月11日(金)
- 2 場 所 香川医科大学病院2階会議室他
- 3 日 程 9:30~ 受付
10:00~ 開会
10:20~ 視察及びヒアリング(領域ごとに実施)
12:00~ 昼食,休憩
13:00~ 全体会議
15:00 閉会
- 4 出席者(評価委員) 齋藤 史郎 委員長(その他領域担当)
小川 紀雄 委員(生理学領域担当)
真崎 知生 委員(同上)
赤木 忠厚 委員(病理学領域担当)
林 英生 委員(同上)
伊東 進 委員(内科学領域担当)
清野 佳紀 委員(同上)
江里 健輔 委員(外科学領域担当)
多田羅浩三 委員(社会医学領域担当)
委員の氏名は領域ごとの五十音順

(学内者) 田邊 正忠 学 長(研究外部評価委員会委員)
高原 二郎 副学長(同上)
安部 陽一 図書館長(同上)
上田 夏生 教 授(同上)
岡部 昭延 教 授(同上)
實成 文彦 教 授(同上)
石田 俊彦 教 授(同上)
前田 肇 教 授(同上)
田中 輝和 教 授(同上)
今井田克己 教 授(視察及びヒアリングの案内)
栗山 茂樹 教 授(同上)
平島 光臣 教 授(全体会議における研究説明)
徳田 雅明 教 授(同上)
高岩 堯 病院長
事務局長, 総務部長, 庶務課長他
- 5 欠席者(評価委員) 小越 章平 委員(外科学領域担当)
4月17日(木) 午後に視察及びヒアリングを実施
- 6 当日配付資料 研究外部評価全体会議実施日程表・座席表
研究外部評価(冊子)
評価報告書の作成について
全学テーマ別評価「研究活動面における社会との連携及び協力」評価報告書

研究外部評価全体会議日程表

1) 日時 平成15年4月11日(金) 10:00~15:00

2) 場所 香川医科大学病院2階会議室他

3) スケジュール

時 間	事 項	学内担当者等	会 場 等
10:00	1 開会 2 学長挨拶 3 外部評価委員紹介 4 学内関係者紹介 5 外部評価委員長挨拶 6 配付資料確認・日程説明		病院2階会議室
10:20	視察及びヒアリング ① 生理学領域 小川紀雄 委員 真崎知生 委員 ② 病理学領域 赤木忠厚 委員 林 英生 委員 ③ 内科学領域 伊東 進 委員 清野佳紀 委員 ④ 外科学領域 江里健輔 委員 小越章平 委員 ⑤ 社会医学領域 多田羅浩三 委員 ⑥ その他領域 齋藤史郎 委員長 小越委員の担当領域は4月17日実施	上田夏生 教授 安部陽一 教授 今井田克己 教授 岡部昭延 教授 栗山茂樹 教授 石田俊彦 教授 前田 肇 教授 " 實成文彦 教授 田中輝和 教授	学内各講座等
12:00	昼食・休憩		本部管理棟5階 小会議室
13:00	全体会議 1 研究活動における大学の現状説明 ・COE プログラム申請プロジェクトについて 説明 13:35 ・希少糖研究について説明 2 外部評価委員による意見交換 ① 全学的活動についての討論 ② 領域ごとの活動についての討論	田邊正忠 学長 平島光臣 教授 徳田雅明 教授	病院2階会議室
15:00	1 閉会 2 外部評価委員長挨拶 3 学長挨拶		病院2階会議室

Ⅲ 研究外部評価報告

研究外部評価委員長による総評

委員長 齋藤史郎

はじめに

香川医科大学は1978年に開学し、医学部附属病院、大学院医学研究科、医学部看護学科、大学院医学系研究科看護学専攻、2共同教育研究センター、3共同施設、及び2寄附講座などが次々と設置され、教職員約900名、学生約1,000名を擁する大学に発展してきた。本学は基本理念として、(1)世界に通ずる医学の教育研究、(2)人間性に対する思索を基調とした「人間性の医学の確立」、(3)地域医療の向上と医学の進歩・人類の福祉に貢献の3つをあげ、この理念のもとに、①生命科学の基本的研究、②臨床科学的分野の研究、③環境的・社会的存在としての人間研究、④これらの研究成果を具体的に医療や社会に還元していく活動、の4つを研究の基本方針としている。本学の研究成果は23年ごとに刊行されている研究業績集や自己点検評価報告書「讃岐の丘から一現状・課題と展望」にまとめられているが、研究活動に関しては外部評価を受けたことがなかった。しかし、研究のいっそうの活性化をはかることは、特に国立大学の法人化並びに本年10月の香川医科大学と香川大学との統合を控えている本学としてはきわめて重要であることから、田邊正忠学長より我々10名が研究外部評価委員に委嘱された。

研究外部評価報告書を作成するまでの経緯

各委員は大学側より送付された、研究外部評価資料集（平成14年12月）などの資料10冊を調査・検討したのち大学に実地調査に赴き、それぞれ分担領域の講座を訪問し、ヒアリングを行った。

その後、全体会議で田邊学長より本学の現状、特に限られた人的資源を最大限に活用して質の高い研究成果をあげるための戦略と、4つの具体的方策について説明を受けた。さらに本学の特色である2つの研究プロジェクトについて、平島光臣教授（ガレクチンの研究）及び徳田雅明教授（希少糖の研究）が報告された。これらに対して各委員から活発な質問と意見が述べられたが、これに対し、大学院の再編に関しては高原二郎副学長が、関連病院に関しては田邊学長が回答された。この全体会議の内容は議事録に記載されている。

各委員はそれぞれの分担領域全般及び研究組織ごとに、定められた評価項目と評価方法に準じて評価報告書を作成し、委員長は研究全般についての総評をまとめた。

国立大学を取り巻く環境

日本の国立大学は、科学技術の急速な進歩と激しい国際競争のもとで、トップランナーとしての役割を期待されているだけでなく、国内的にも大学改革と法人化という大きな課題に直面している。各国立大学は教育研究システムの改革、大学運営方法の改善、教育研究施設・設備の充実を図りながら、大学としての特色を打ち出し、高い評価が得られるように努力を続けている。香川医科大学は歴史が浅いがゆえに、国立大学の中でもきびしい環境のもとにあることは否めないが、英知を集めて研究・教育に特色を打ち出し、存在価値を高めるために最大限の努力を払う必要がある。香川大学との統合は両大学にとって教育研究の活性化のために絶好のチャンスと考えられる。

研究活動の現状と課題

研究活動を評価する指標にはいろいろあるが、国際的専門誌に掲載された論文数、研究者あたりの論文数、インパクトファクター、学術賞などの受賞件数、主要な国際・国内学会における特別講演・教育講演・シンポジウムへの参加数や主催数、科学研究費補助金等の公的研究費、奨学寄附金及び受託研究費の助成額、特許の申請件数及び取得件数、企業との共同研究数、大学発ベンチャーの設立件数、寄附講座の設置数、社会活動への参画などである。

本学では最近5年間に英文学術論文は恒常的に相当数発表されており、作成論文係数（論文数/教授十助教授十講師）は平均1.28で、水準以上に達している。論文あたりのインパクトファクターも2.0以上で、質の高い論文が多いことを示している。国際学会における受賞は少ないが、国内学会では毎年、数件受賞している。国内学会に比べ国際学会の主催がほとんど無いのは残念である。

文部科学省科学研究費補助金の採択率が次第に向上し助成額も増加していることは、研究成果が評価されてきたためと思われる。特に、2002年度から知的クラスター創生事業費が助成されることになったので、希少糖研究が加速され、大きな成果をあげるものと期待される。民間資金についても年々受入額が増え、研究活動に役立てられているが、共同研究については件数を増やす努力が必要である。特許取得件数は相応であり、ベンチャー企業（ガルフアーム）設立や3つの寄附講座の設置は特記すべき成果と考えられ、今後の発展が期待される。本学の「研究活動面における社会との連携及び協力」については大学評価・学位授与機構より平成15年3月に評価報告書が発表され、目的及び目標の達成に充分貢献していると判定されている。

このように本学の研究活動は着実に成果をあげてきているが、課題もまた少なくない。大学側も認識し、研究外部評価委員の全員もまた指摘したように、第1は卒業生の定着率が著しく低いこと、大学院定員が充足されていないこと、ポストドクトラル・フェローが少ないことなどによるマンパワーの不足である。第2は研究費、特に大型研究費の獲得が不十分なことである。これは歴史が浅いためのハンディキャップが大きい大学にとってやむをえないことかもしれないが、立派な業績をあげている講座もあるので、研究活動が不活発であると指摘された講座には今一段の努力が求められる。一般的に講座間や学外の研究機関と連携した大型のプロジェクト研究が少ないことも問題である。しかし、ガレクチンや希少糖に関する研究のようなプロジェクトが進行していることや、平成13年度より競争重点化経費を措置して講座連携によるプロジェクト研究を推進している試みは高く評価される。

研究活動の活性化に向けての提言

研究者の不足は地方に位置する大学に共通する悩みであるが、当面は講座の再編成により大講座を設置して人材の集中化を図ること、講座間の連携を強化してプロジェクト研究を増やすこと、研究テーマを重点的課題に集中すること、関連病院を増やして卒業生の定着率を高めること、などが考えられる。もちろんその場合でも、個々の研究者の独創性は尊重することは当然である。次に、若手研究者を育成し独創性を発揮させるために大学院の充実が必要で、優秀なスタッフを揃え、カリキュラムや研究設備を充実させなければならない。MD・PhDコース、医学修士、外国人留学生の招致なども考慮する価値がある。さらに重要なことは、香川大学との統合に際して大学院研究科を統合して、いわゆる部局化を図り、科学の進歩の10年後、20年後を展望した新しい研究分野を開拓することであろう。

研究業績は研究者の活躍如何にかかっているため、教授選考に当たっては広く国内外より公募し、必要があればスカウトまでして優秀な人材の獲得に努めなければならない。優秀な研究者のもとには研究費も集まり、若手研究者も育ち、研究業績もあがるからである。なお、若手研究者に研究費を支援し、できるだけ独創性を発揮できるような環境作りも望まれる。プロジェクトチームの編成に関しては、ムービングスタッフ、流動研

究員などと呼ばれる制度の活用もすすめられる。

研究費の獲得に関しては、国の科学技術研究予算に組み込まれている大型研究費に対して、新たに研究チームを組織して応募すること、産学官連携活動を強化して民間資金の導入を増やすことなどが考えられる。これらの活動を香川大学との統合後も強化し、統合の成果が挙げられるような計画を進めてほしい。

一般教育の教員など、研究の場があまり与えられていない領域も見出されたので、両大学の統合後にはこれらの人材の活用方法についても考慮すべきである。

おわりに

香川医科大学が、高く掲げた理念・目標に向けて開学以来、地域社会と国際社会に貢献してきたことに対して、あらためて敬意を表したい。本学にとって人的並びに研究資源の不足が最大の課題であるが、厳しい経済環境のもとでは国の支援だけでなく、自助努力が何よりも重要であることは言うまでもない。香川大学との統合を前にして、本学の将来計画が策定されつつあるが、研究外部評価委員会による本学の現状分析と提言が何らかの参考になれば幸いである。

各委員による担当領域全般及び研究組織ごとの評価

評価委員 小川紀雄 担当領域 生理学

担当領域全般の評価

平成15年4月11日、香川医科大学を訪れ、生理系6講座ならびに研究支援組織（学内共同施設）2施設の研究活動について丁寧かつ熱心な説明を受けた。生理系の各講座とも熱意をもってさまざまな取り組みを展開していることに加えて、共同研究が多く、しかも成果があがっていることに感銘を受けた。各講座毎の個別の評価については下記に記載する。

また、学内共同施設については、よく整備されており、ことに実験実習機器センターは優秀な専門職員を配置して機能的に運営されていて、各講座の研究の推進に対する支援組織として十分に機能してきたものだと高く評価できる。

研究のさらなる推進を図るためには、何よりも人材の確保・育成が重要である。これは香川医科大学のみならず日本の国立医科系大学に共通する問題であると認識しているが、その解決策としては、(1)研究の核となる人材育成のための助手ポストの確保、(2)臨床講座との連携による基礎医学系大学院のさらなる活性化、の2点が必要だと考える。

とくに即効性のある施策として後者が有効だと考える。すなわち、基礎医学の研究のより一層の活性化のために、臨床講座の大学院生の多くを一定期間基礎講座の研究に参加させることを義務化する等の改革を考慮すべきであろう。このような大学院生を介する基礎系講座と臨床系講座との連携の一層の強化は、基礎系、臨床系の双方にとってメリットが大きいと思われる。加えて、現在進行中の基礎系の共同プロジェクトの臨床応用研究へのスムーズな拡大移行にとっても好ましいと考えられる。

第一解剖学

研究テーマとしては臨床医学に貢献できることを強く意識したヒトの疾患の発症機序や、予防・治療に関わりを持つ領域が選ばれている。その第一として、アルコール依存症や胎児性アルコール症候群などの疾患モデルの研究に大きな重点が置かれ、学内複数講座、さらには海外・国内と広く共同研究を行って優れた成果が上げられている。このテーマについては論文成果も多く、科学研究費やその他の研究助成金が数多く交付されており高く評価でき、さらなる発展を期待したい。その他、ともすれば静的になりやすい神経回路網の研究について、血圧調節や内臓知覚など機能や臨床医学に密接に関係した研究が行われていることが注目される。大学院生の数も多く、海外・国内・学内と幅広い共同研究が展開されている。

第二解剖学

マクロファージを中心としたファゴサイトーシスとマクロパイオサイトーシスの機械的分子機構の研究は、本格的な「動的」解剖学の先進的、かつ独創的な研究として国内外で高い評価を受けている業績であり、さらなる飛躍的な発展を期待する。その他、長年にわたって当教室で行われてきた伝統的な研究テーマであるエンドソームの微細構造と膜のリサイクリングの研究も優れたものといえる。きわめて質の高い論文を公表していることは評価できるが、研究を推進するための大学院生などマンパワーが不足している。活動性を高めて新しい動的解剖学を飛躍的に推進するために、他の講座との連携や臨床講座の大学院生の積極的な受け入れなど、

人材の獲得のための工夫と実行の努力が求められる。

第一生理学

神経細胞の可塑性のメカニズム，ことに記憶・学習のシグナリング機構に関する研究で優れた先端的な成果をあげていることは評価できる。一方，自然界には微量しか存在していない希少糖の研究に関する最近の積極的な取り組みは大きな成果をあげており，希少糖の生理的機能の解明や応用に関する学内共同研究の中心教室となっている。この希少糖の研究は文部科学省の知的クラスター創成事業の全国10力所のうちの一つに選定されており，また，経産省による産業クラスター（地域新生コンソーシアム）にも採択されている。さらに産学協同研究の要として学内に設置された希少糖応用研究センターのセンター長に徳田教授が就任するなど，研究と社会貢献の両面での活動性と成果には卓越したものがある。

また，大学院生などの研究者数や科学研究費の採択件数が多く，外国との共同研究も積極的に展開するなど研究活動はたいへん充実している。

生化学

講座全体として，エイコサノイドやステロイドホルモンなどの生理活性脂質の代謝に関する研究に取り組んでいる。前教授の定年に伴い2001年1月に就任した新教授が前任地より引き続き行っているカンナビノイド受容体に対する内因性リガンドであるエンドカンナビノイドの生合成と分解に関与する酵素群の研究は，先駆的な研究として高く評価されると共に，マリファナ関連の研究として特に欧米の研究者からの注目度が高い。さらに同酵素群の特異的阻害薬の研究がヨーロッパの研究者と共同で展開されている。

また，先代教授時代からの研究テーマである脳内ステロイド合成に関する研究，ことにその生合成の律速となるシトクロム P450と StAR タンパク質の酵素化学的，分子生物学的研究も着実に成果をあげており，CREST プロジェクトの一員にも選ばれている。また，大学院生や外国人研究者も多く，教室全体の活動性は高く，上述の2テーマはともに海外・国内・学内と広く共同研究として成し遂げられていることに加えて，多くの論文を公表し，科学研究費等の交付も受けており高く評価できる。

内分泌学

最近の中心はガレクチン 9の研究で，本学の基礎系教室が多数参加して行われている共同研究プロジェクトの中で，生理活性と認識する β ガラクシド構造との構造活性相関の研究などの推進に主要な役割を果たしている。昨年から今年にかけて11編の英文原著論文を発表しており，比較的最近になって開始されたこのプロジェクトが軌道に乗ったことを伺わせる。

また，免疫病理学の教官とともに大学発ベンチャー企業を設立し，新規レクチンであるガレクチン 9の診断薬への実用化に向けての開発研究への取り組みも高く評価できる。さらに，従来より継続して行ってきたアクチビンや EGF などの細胞増殖因子の研究も着実に成果を上げており，その成果をふまえてコラーゲン結合ドメインを利用した drug delivery system の開発というユニークな研究が展開されており，特許の出願件数も多く実用化されることを期待したい。

基礎スポーツ医学

学科目の担当教室であるので，研究は必ずしも第一義的なものではないにも拘わらず，将来医療に携わる者

にとって重要な健康の維持・管理に直結したスポーツ医学の科学的基礎研究を積極的に行っている努力を評価したい。必要な実験設備を自己の教室に備えた研究に加えて、学外1施設、学内6教室と共同して多くの研究活動に積極的に参加している姿勢は評価できる。ことに、長期的持久運動が脳神経に及ぼす影響とそのメカニズムの研究は、単にスポーツ医学だけでなくリハビリテーションのための運動強度決定にも活用できる基礎研究で、教室の研究テーマの選択として優れていることに加えて、着実に成果をあげている。

放射性同位元素実験室

通常実験室から遺伝子工学実験室まで34室を擁する学内共同利用施設で、利用者が必要とする実験機器はほぼすべて取りそろえられており、研究推進のための学内基盤としての機能は満たしている。しかし、世界的な非アイソトープ化の流れの中で、新しい機器の導入が抑えられているようにも見える点があり、的を絞って新規機器の導入を図るなどの大学全体としての取り組みを検討すべきであろう。例えば、現有のRIイメージアナライザーなどは他大学に先駆けて導入されたことは評価できるが、その反面、すでに機能的には十分でなく、より高機能の新しい機種に更新する努力が必要ではないかと感じた。

運営に関しては、研究者の便をはかるために非接触型カード管理システムを完備して夜間・休日も実験ができるよう配慮されている。また、法令で定められた教育訓練に加えて、医学部学生を対象に放射性同位元素を用いた実験技術を学ばせており、次世代の研究者への積極的な先行教育を評価したい。

実験実習機器センター

総床面積1,435㎡に7部門50室の研究室を有し、大型機器約110点、小型機器約60点が設置されている学内共同利用施設である。特筆すべき点は、8名もの常勤の専門職員が配置されていることで、厳重な機器の維持・管理が行われており、加えて研究者のための種々のサポートが質・量ともに高いレベルで行われていることは賞賛に値する。各機器は予約制で24時間自由に利用することができ、しかも利用者の便利のために、ネットワークを通じて各教室からオンラインで予約できるように配慮されている。

本センターは中央化された学内共同利用施設としては卓越した成功例の一つに数えられるべきセンターとして高く評価でき、香川医科大学全体の研究活動に大きく貢献してきたことは疑いのないところである。今後もこれまでの実績を維持して頂くよう期待する。

担当領域全般の評価

他のいわゆる新設医大と同様に、香川医科大学では医師養成のために必要な教育単位を基本とした講座制の枠内で研究を遂行している。この枠内では概ね十二分に活発な研究活動が行なわれている。その研究成果も総じて独自性があり、国際レベルに達していると判断される。しかし昨今のアメリカ型の競争原理に基づく資源配分による大型のプロジェクト研究の推進には不向な点があると言わざるを得ない。プロジェクト型の研究推進には人と設備などの研究資源の有効な配分がポイントである。

また、最近の大型の研究プロジェクトは新しい分子をクローニングして、それを中心に分子・細胞レベル、遺伝子改変マウスなどを用いる仕事が多いが、香川医大の基礎領域ではそのようなプロジェクトがそれほど目立たない。その良し悪しは別にして、そのような研究プロジェクトも有ってよいのではないが。

設備については機器がセンター化されており、効果的な体制がとられているが、人については卒業生の定着率が悪いなどの条件があり研究活動の制限となっているようである。限られた資源の中でこれを活性化するためには、流動性をもった研究組織の導入、例えば大講座制を入れた大学院の再編、他の研究機関との人的交流のシステムなどが考えられるが、即効性を期待するならばプロジェクト研究を進めるのが良いと思われる。その意味でガレクチンおよび希少糖のプロジェクトには大きな期待が持てる。共に基礎研究の進展が期待される。ガレクチンプロジェクトは診断薬への応用が期待されるが、希少糖プロジェクトには当面基礎的研究を期待したい。

しかし、プロジェクト研究は有期限であるので、次のプロジェクトの核となる萌芽的研究を育てる組織を残さねばならない。一方、大学では教育面の配慮をしながら、研究の自由を考えねばならず、結局従来の講座制の体制を維持しながら、プロジェクト組織を組みやすい体制を考えねばならないのではないが。

研究面における社会貢献についてはあまり配慮がなされていないが、プロジェクト研究を通しての産学連帯以外は大学全体として地域住民への情報発信などに取り組みられれば良いと思う。

第二生理学

内皮細胞における弛緩因子、収縮因子のホメオスタシスに関する独自の一貫したテーマで研究を推進している。特に一酸化窒素合成酵素の活性とスーパーオキシド産生機構の関係、およびアルギニンによる病態改善のメカニズムについて、分子レベルから個体レベルまでの一貫した研究がこの研究室の柱である。研究水準、国際性は高いと考えられる。学会においても活発な活動を行っている。社会との直接の接触はないが、このように学問に集中することも大切である。大学全体として社会への広報活動の道があればと思う。

薬理学

腎血流の自己調節機構のメカニズムに関して一貫した研究を行っている。特にその因子解析のために独自の観察装置を開発し、それをを用いて得られた最近の結果には極めて興味深いものがある。研究成果の発表は国際的に一流の専門誌に発表されている。

また、高血圧症における酸化ストレスおよびその際の循環病態の研究、腎交感神経活動および腎求心性神経活動の研究でも成果を挙げている。安部教授の研究室は腎の生理・薬理学の分野でわが国の中心的存在。学会活動は活発で、わが国ではリーダー的存在である。薬物開発にも関与、この意味での社会貢献をしている。

物理学

平成10年より、放射線科、第一外科、福井大学工学部との共同研究でジャイロトロンを光源とするミリ波サブミリ波照射装置の開発を行い、それによる癌病巣破壊などの医学応用への研究が進行。また新たな発振装置、照射装置を開発、基礎研究を行っている。極めてユニークな研究と思われる。少人数のグループでよく仕事をしている。将来どの程度有用な治療法になると期待されているのか不明な点もあるが、福井新聞などでも取り上げられ、社会的にも注目されている。

化学

長年細胞内カルシウム信号伝達系の機構の研究に従事しているグループである。カルシウムを結合する構造であるEFハンドを持っている蛋白質が全て同じようにカルシウムによって何らかの調節機能をもっているのではないことが分かっているが、その機構と機能の解明を行っている。また、教室の構成員のひとりによってクローニングされたカルモジュリン依存性キナーゼの細胞内信号伝達系の解明を行っている。いずれも質の高い研究であり、国際的レベルの研究である。

生物学

神経損傷、脳虚血などに伴う神経細胞死などを中心に研究を進めている。また脳梁欠損マウスの維持と研究、マトリックス関連蛋白の研究、停留睾丸の研究など多彩なテーマを抱えている。テーマを持った臨床の大学院生を支援するためにこのような状況に陥るといふ止むを得ない事情があるようである。しかし研究者が少ない研究室でこれだけの研究を遂行するのは無理であると思われる。テーマの統一化、効率化を期待したい。一般教養の研究者を活性化するための大学全体の組織再編の検討をお願いしたい。社会的貢献は特にない。

分子生物学

研究構成員は一人で非効率的である。他のグループとの共同研究などで活性化できればよいのではないか。それでも重金属結合性蛋白質のうちメタロチオネイン様遺伝子を単離し、これに関する研究を精力的に進めているようであるが、その結果の評価については不明であった。ファーストオーサー、ラストオーサーの論文がない。

薬物生体情報学

寄附講座である。会社と大学との共同研究、香川医大の皮膚科との共同研究が進行している。今までにガリシボトリオール、アスピリン軟膏の開発などで実績を挙げてきた。

現在、培養内皮細胞の管腔形成に対して影響を与える物質のスクリーニングを行っている。血管形成に影響を与える薬物の探索を行っているのであるが、基礎的に興味を持てる。

また、希少糖の生理作用を調べ、希少糖プロジェクト遂行の一翼を担っている。研究室は一室だけで設備も少ないが、大学内の臨床講座、基礎講座、会社の研究所の間のトランスレーショナルリサーチのプラットフォームとして十分機能しているようである。寄附講座に対する大学の期待はそれぞれ異なるのかもしれないが、人の交流、施設設備を含めて、大学・企業間の連携がもう少し見えてもよいような気がする。

担当領域全般の評価

大学院生を含む研究者の数が少ない割には、優れた研究業績を残しているところが多い。科研費を含む外部資金を比較的潤沢に獲得している講座がある一方で、獲得に向けて努力を要するところもある。最も大きな問題は研究者数の不足であり、大学院生の獲得に向けて努力を要する。臨床講座からも、もっと多くの大学院生、あるいは研究生を受け入れる必要があるが、そもそも卒業生の残留率が40%程度と低いことが問題である。残留率を上げるためには、関連病院を増やす必要があるが、残留率の低さが障害となり悪循環に陥っている。

病理学講座では、病理診断学と研究のバランスをとることが重要であり、病理学講座であるためには診断病理学あるいは人体病理学は不可欠である。学際的な研究が盛んに行われている今日では、あまりに実験病理学的研究に偏った場合には、その講座は病理学講座である必要がなくなる恐れがある。香川医科大学では、病理部を院内措置で充実させており、臨床各科の要望にこたえているという点では評価できる。しかし、講座の方は病理解剖しか担当しておらず、病理部との連携がうまくいかない場合には、病理医の養成という点で支障が出る恐れがある。大講座制をとって、大講座の中で教育、診断、研究のバランスをとる工夫も一考の余地があると思う。とくにマンパワーの面で不足している現状ではなおさらである。

マンパワー不足を補う意味では、学内・学外共同研究を活発に行うことも有効である。免疫病理学を中心として、ガレクチンを核としたグライコミクス拠点を形成するという構想は素晴らしい。すでに実績も上がりつつあるようで、これからの発展が期待できる。

欲をいえばもうひとつ位、病理学領域が中心的役割を果たす学内共同研究プロジェクトないし研究拠点が形成されることが望ましい。

第一病理学

前任者の時代には、研究の活動性、水準においてやや劣り、科学研究費の獲得もない。

新体制になって日が浅く、いまだ十分な研究実績をあげるには至っていないが、遺伝子改変動物を用いた発癌機構解明、環境因子や電磁波の発癌リスクの研究など、学問的意義も社会的貢献度も高い研究を展開しており、今後の研究の進展が期待できる。いまだ十分とはいえないが、研究費も得られつつある。教官については近々定員の充足が行われる予定と聞いているが、大学院生が不足しており獲得に努める必要がある。

第二病理学

トランスフェリン関連貧食亢進因子の研究は独創性の高い研究であるが、研究の進展が十分とはいえない。血液脳関門に関する研究も独創性が高く、インパクトファクターの比較的高い雑誌に掲載されている。しかし、科学研究費の取得がなく、国際学会での発表は不十分である。

免疫病理学

アレルギー炎症遅延相局所における抗原 T 細胞由来好酸球遊走因子を同定、遺伝子のクローニングに成功してガレクチン9であることを証明した研究は、きわめて独創性が高い。ガレクチン9の機能に関する研究を、トランスレーショナル・リサーチとして学内で共同研究を進め、さらにガレクチン9に関する特許をもとに、ベンチャーとして株式会社ガルファーマを設立したことは、社会貢献として特記すべきである。インパクト・

ファクターの高い論文を多く発表しており、十分な研究費も獲得している。

病理部

病理診断業務が中心である。研究面では、中枢神経系腫瘍の細胞診断学や、細胞診への細胞計測学的方法の導入を行っているが、論文発表は症例報告が主体である。病理診断への貢献という点で社会的貢献度は高いが、研究評価の他の観点では不十分であり、改善を要する。

担当領域全般の評価

平成8年以降14年度までの評価資料を参照し、今回は現時点の活動状況を実地に拝見すると、目標の達成に精力的に努力された跡が明確で、研究活動は概ね所期の目標を達成されていると評価できる。

限られた人材と財政で、一つの医科大学が全ての分野を偏り無く充足することは不可能であり、研究分野では臨床・基礎・社会医学が一体となって取り組むことができる、2-3の課題を設定することが望ましいと思われる。希少糖研究を柱とした「希少糖応用研究センター」構想は地方大学の産学官協力体制のあり方として高く評価でき、今後は臨床および社会医学系が参画し、さらなる展開が期待される。

研究従事人材の確保、特に卒業生の定着率と学位取得率が低いことは、単科大学の宿命とも言える。しかし、平成15年10月からの香川大学との合併を機会に、医学のみならず広く分野を越えた大学院を拡充し、人材の養成と確保を図ることが望まれる。学部教育の6年制、4年制の問題は医科学修士課程などの設置を考慮して、総合大学院計画を具体的に推進する必要がある。

医動物学

この分野の研究は、論文業績に関する限り、我が国国内ではかなり低調であるが、国際協力事業で研究を展開させることが多い。特にマラリア、住血吸虫、オンコセリカ、トリパンノゾーマなどの寄生虫疾患に関する我が国の研究プロジェクトは国際的に高く評価されている。本講座もそのような研究の一端を担っているようであるが、研究論文としては現れていない。掲載されている研究論文にも本研究者のオリジナリティーが明瞭でなく、取り上げている課題も散漫としている感がある。リーシュマニアやマラリア原虫の酵素ないし遺伝子による再分類を試みているが、エビデンス、プロスペクトともに弱い感がある。研究室スタッフ数が少なく、研究推進が難しいことは理解できるが、研究としてはオリジナリティーの明瞭な課題、例えばマラリア媒介蚊の撲滅に関する生態的な研究、のような焦点を絞った課題として展開させることが望まれる。国際貢献を推進するためには、大学全体が拠点となるようなプロジェクトの設定か、大学間国際交流協定などに基づいた展開が望まれる。

微生物学

クロストリジウムに特化した研究を行っており、総体的にはオリジナリティーのある優れた業績を挙げている。国際的にも国際クロストリジウム研究会の組織委員をしており、業績は高く評価されている。特に細菌性コラゲナーゼの結晶構造解析と機能の解明、およびその応用研究には高い評価があり、また今後の発展に期待が寄せられる。イブシロン毒素の神経毒作用は他の医学生物学分野との共同展開として評価できるが、本講座の医学細菌学研究、臨床感染症研究への支援ないし貢献が、やや見え難い。感染制御室および病院検査部が感染症の問題を担当している由であるが、臨床・社会医学との連携で研究を振興する観点からは、目にみえる形で感染対策・研究にも取り組むべきではなかろうか。研究スタッフは助教授、助手を栄転させた後、直ちに後任を補充し研究展開を図っているが、大学院・研究生・ポスドクなどの後継者養成にも努力されたい。

動物実験施設

研究支援施設であり、施設の管理・運営、各種動物の飼育・管理、および利用者教育を主たる業務としてい

る。研究活動外部評価資料集からのみでは明らかではないが、独自の研究課題として、野生の変異実験動物の蒐集・遺伝子解析、および肺ガン抑制遺伝子機構の解明の研究を行っている。これらは優れたオリジナリティーがあり、今後の展開が期待でき、高く評価できる。遺伝子改変動物の作成、遺伝子改変動物を利用した研究などの可能性と限界を見極めて、施設独自で研究を推進している方針も高く評価できる。また、動物実験は全国的に市民から情報公開を求められるターゲットとなっているが、本施設では動物実験の妥当性の監視、実験動物委員会、安全委員会などを運営しながら、適切に対処している。香川大学との統合後は全学の動物実験を管理しなければならないことを考慮すると、大学としては教授職を充てる計画を具体化する必要があるだろう。

担当領域全般の評価

香川医科大学においては、既に何回か外部評価を受け、それぞれの基準が満たされていることが証明されており、さらに、学内に自己点検評価委員会を設置し、大学の管理運営の改善に努めてきている。その集大成が「讃岐の丘から - 現状・課題と展望（平成8年度自己点検評価報告書）」であり、将来展望が縷々述べられている。

21世紀を迎え、大学制度および医療制度の改革が進む中、評価基準も少なからず変遷しつつある。したがって、今回の外部評価は平成16年からの独立行政法人化も含め、これらの改革を踏まえた評価が必要と思われる。すなわち、競争的環境の中で個性に輝く大学として発展するための条件は何か検討する必要がある。有能な人材を多く集め、限られた人材で効率的な共同作業を行い、独創的な発想のもとに研究を行えば個性に輝く大学として発展することは疑いがない。その点、本学で進められている希少糖の研究は、有能な人材が講座横断的な効率的共同作業を行い、独創的な研究成果を上げており、個性輝く大学として発展することに寄与しており高く評価されるものと思われる。

しかし、標記担当講座にあっては、各講座で個々に独創的な研究を進め成果を上げているが、希少糖の研究にみられるような、講座横断的な効率的共同研究は行われておらず、今後、限られた人材で効率的な成果を上げるためにも講座横断的な効率的共同研究が望まれる。

その点、総合診療部では、遠隔画像診断システムの開発や QOL 改善のための在宅癌化学療法の研究を共同研究としてすすめており、今後の発展が期待される。

そのためには、有能な人材の確保が必要と思われるが、一部の講座を除き慢性的な人材不足に悩まされているのが実状のようである。しかし、少ない大学院生、研究生を指導し、独創的な研究成果を上げていることは評価されるものと考えられる。今後、卒後臨床実習必修が実践されれば卒業生の都市部への流出はさらに拍車がかかり、本学への入局者がさらに減ることが危惧され、講座単位の努力ではなく大学としての対応が望まれる。

精神神経医学や総合診療部では、社会のニーズに応え外来重視の診療を企図しているが、これから行政法人化を迎え新たな問題点が生じる可能性があり、医療制度改革に伴う対策を検討する必要があると考えられる。

第二内科学

欧文原著数がやや少ないが、国内のみならず国際学会発表数は多く活発に学会活動をしており、国際的研究であることが窺える。HGF の naked plasmid を用いた重症虚血性心疾患の治療法の開発、微小気泡超音波エネルギーに関する研究や超音波を用いた脳血流動態の定量的評価に関する研究は独創的かつ高い水準を維持しており、臨床応用も期待できる研究と思われる。

診療部門では、循環器、腎臓病、脳血管疾患等を中心に診療している。腎臓内科を最初に標榜したのは四国の大学病院にあっては本院が最初であり、本院の特徴であり、将来へ向けての発展が期待される。心筋梗塞、急性腎不全、脳梗塞などに対する救急医療はされているが、最近増加しつつある不整脈に対する診療の充実が望まれる。

第三内科学

100編近い欧文原著を公表し、平均 IF は2.8であり、高水準な国際的研究であることが窺える。特に、自己

免疫性肝炎の病態に関する研究および肝がんに対する免疫遺伝子治療に関する研究では多くの業績を上げている。これらの研究については、文部科学省および厚生労働省科学研究費の補助を多く受けており、社会的貢献も顕著と思われる。

診療部門では、肝疾患、消化管疾患、胆膵疾患および神経内科系疾患を中心に診療しており、多くの患者の診療にあたっている。肝がん発生の抑制のための治療や自己免疫性肝疾患のターゲット療法の確立を目指しておりその将来性が期待される。

精神神経医学

欧文原著がやや少ないが、平均 IF は2.0であり、高水準な国際的研究であることが窺える。国際学会および国内学会発表も発表数が少ないが、医員数を勘案すると積極的な学会活動が行われているものと思われる。特に、てんかんの病態解明を目的として行っている扁桃核キンドリングモデルに関する研究は国の内外から高い評価を得ている。特別講演10回の実績から、これらの研究が高水準な国際的研究であることが窺える。

診療部門では、精神神経科に関連した多岐にわたる疾患を担当しており、入院では急性期治療を要する疾患に重点を置き診療を行っている。現行の診療状況を踏まえ、コ・メディカル・ワーカーとのチーム医療、開放病棟の拡充、関連病院とのネットワーク作りなど将来へ向けての目標を定め診療に当たっており今後の発展が期待される。

社会のニーズに応え外来重視の診療を企図しているが、これから行政法人化を迎え新たな問題点が生じる可能性がある。

放射線医学

欧文原著がやや少なく、平均 IF は1.2である。国際学会と国内学会の発表数がほぼ同じであり、国際学会への積極的な発表姿勢が窺える。医員、大学院生、研究生が少ないが、放射線部の教官数を勘案するとさらなる積極的な研究・学会活動が望まれる。

診療部門では、種々画像診断、核医学診療、放射線治療、IVR 等、放射線科に関わる広範な領域を放射線部と一体となって担当し、病院における重責を果たしている。

放射線診療は全科と関連し、広範囲の知識と専門的技術を有する専門医を必要とすることから、若手医師を確保し、専門医・認定医を養成することを目標に上げており、その成果が望まれる。

総合診療部

欧文原著数は57であるが、教官数を勘案すると活発な研究・学会活動をしていることが窺える。多くは母教室との共同研究であるが、遠隔画像診断システムの開発や QOL 改善のための在宅癌化学療法の研究は総合診療部が主体の研究であり多くの業績を上げている。これらの研究について、文部科学省科学研究費の補助を受けており、社会的貢献も顕著と思われる。

診療部門では、全科対象の振り分け業務は行わず、受診すべき診療科が分からない患者、心因性の問題がある患者等への対応を主に行っており、適切な対応と考えられる。診療科の特性から外来重視の診療を余儀なくされているが、これから行政法人化を迎え新たな問題が生じる可能性がある。今後、生活習慣病を主たる対象とし、予防医学的見地から患者教育・指導の評価研究、地域連携診療の促進、地域住民への高度医療提供システムの構築等を企画しており、今後の発展が期待される。

担当領域全般の評価

- ① 一般的に第一内科を中心として質的に高い研究が多い。
- ② あまりにもスタッフの少ない教室（臨床検査医学ならびに薬剤部など）は、それなりには評価ができるが、このスタッフではどうにもならないと思われる。
- ③ 内科学は臓器別に再編されるべきである。そうしなければ研究の遂行が極めて非効率になってしまう。これらの問題を解決するためには、研究業績が十分にある教室を中心として大学院の再編と、病院のサービス部門に徹する教室に特化する必要があると思います。さらに、内科系はナンバー内科を廃止し、臓器別に再編する必要があると思いました。

第一内科学

研究対象は、糖尿病ならびに内分泌疾患では、各種転写因子や CLA・I 遺伝子を中心にしている。それ以外の研究対象には、血液疾患における細胞内シグナル伝達や、呼吸器疾患におけるサイトケラチンに関するもので研究の質は極めて優れている。また、多くの論文において質的にも優れており、量的にも豊富であり、インパクトファクターの高い雑誌に報告しているものが多いことが特徴である。

過去の日本の大学の内科学教室の特徴ではあるが、臓器別に編成されていないため、整合性の取れない疾患を対象とする教室となっているので、他の教室も含めてこれらの専門分野の再編成が今後の課題となる。

なお、科学研究費補助金も恒常的に取得されているが、より大型の科学研究費の取得が望まれる。

皮膚科学

研究対象は皮膚の血管新生に関する細胞生物学的研究、皮膚ランゲルハンス細胞における立体配置の画像解析に関する研究ならびにアレルギー性皮膚炎の病態の解析などに関するものである。また、乾癬におけるビタミン D の研究なども評価が高いと思われる。さらに、皮膚腫瘍でガレクチンの発現が低下している成績なども興味深い。

科学研究費補助金も恒常的に取得されている。

論文は質的には高いが、より一層の質的ならびに量的な公表が望まれる。

小児科学

研究対象は、伝統的に新生児学を中心にしたものが多い。特にビリルビン代謝や薬物代謝に関する業績が優れている。その他にも脳内の血流に関する研究も手がけられている。

研究業績は、地味ではあるが長期に継続されており、新生児学の基盤的研究として優れたものが多い。論文も多くのは英文雑誌に公表されており、国際的な評価も得られやすくなっている。

文部省科学研究費補助金も恒常的に取得されているし、若手の奨励研究から基盤研究（B）までバランスよく取得されている。

小児科教室ということ考えると、小児科の研究対象は極めて広く、あまり新生児学ばかりに偏ると「小児科医の育成」という意味ではバランスに欠ける恐れがある。従って、小児科学としてのバランスの良い研究分野の拡大が将来の課題である。

臨床検査医学

研究対象は糖尿病に関するもの、食欲調節に関するものなどである。

本教室は、構成員が3名であることを考えれば、特に糖尿病に関する業績は極めて優れている。

論文の質も高い上に、量的にも非常に努力がなされている。論文もインパクトファクターの高い雑誌に多数公表されている。

科学研究費補助金の取得も、構成員の数から見れば優秀である。

将来的な課題としては、構成員の数を考慮すれば糖尿病を中心としたことに、より一層テーマを絞った方が、効率的であると思われる。

薬剤部

研究対象は、小児の薬物療法に関するもの、薬物の体内動態解析に基づくもの、臨床薬剤業務に関するもの、さらには院内感染防止対策に関するものなどである。

研究業績は、それぞれに日常の業務に直接関わるもので、極めて実用的であることは評価される。論文については、スタッフが一人であることを考えれば英文で恒常的に公表されていることは極めて優秀であるが、より一層質的に高い雑誌に公表されることが望まれる。

科学研究費補助金は取得されていないが、厚生労働科学研究費補助金が恒常的に取得されているので、これもスタッフが一人ということを考えれば評価できる。

今後の課題としては、スタッフの充実である。

担当領域全般の評価

昭和63年10月開学で、わずか25年という短期間にこれだけ充実した研究体制が構築されたことは高く評価される。1県1医大構想で設立という理念に基づけば自ずからそのあり様は限定されてくる。すなわち、既存在の大学医学部と異なり、地域に密着することを基本構想の中に一つの命題とし、「地域医療の向上と医学の進歩・人類の福祉に貢献（讃岐に広がる医療ネットワーク）」を高らかに掲げられ、それに向かった25年のたくましいエネルギーを感じとれる。

しかし、大学というタイトルを肩書きにしているからには「世界に通じる医学研究を目指す」ことを見落とし出来ない。研究と地域医療の狭間で苦渋の研究活動が行われている姿を見ることが出来る。私が評価担当した講座はいずれもスタッフが極めて少ないことである。いずれの講座でもスタッフ、大学院生、医員を含めて多くて十数人に過ぎない。これで、大学に課せられた教育・研究・診療を既存の大学医学部と対等に競争することは不可能である。研究には「人材のゆとり」、「時間のゆとり」が必要である。「ゆとり」の中に素晴らしい発想が生まれ、濃厚な時間で驚嘆すべき研究成果が得られる。香川医科大学ではそれらの成果を上げるには環境があまりに厳しいといえる。しかしながら、各分野では可能性に挑戦され、評価すべき研究成果が得られている。

今後の発展には少ない陣容で戦力をアップする方策を構築する必要がある。このために、しばしば、云われていることには基礎と臨床との横断的な組織形成がある。しかし、多くの医師は優れた臨床医を目指しているのであり、基礎研究をすること、あるいは補佐することを大学という命題でも彼らに強いることは得策でない。彼らが満足して協力する体制には、臨床研究が自由に出来る効率の組織を構築するほうが賢明である。

それには、それぞれの講座間で人事の交流するムービング・スタッフを設けることである。このスタッフは時間がゆるされる範囲で、どの診療科にも出向いて診療を補佐する。これで、少ないスタッフの知力・能力を倍加させることが出来る。現在のスタッフの容量で倍加の効力を上げるにはこのような方策しかないと考える。

10年先の香川医科大学の青写真を描き、それに沿った研究体制を構築されることを期待したい。

周産期学婦人科学

多方面にわたる研究が精力的に行われている。その結果が着実に形として表現されていることを高く評価したい。三次元超音波に関する研究は教室のメインテーマとされ、その実績には目を見張るものがある。特に、子宮内超音波は少子高齢化社会に向かいつつある本邦の社会環境に則した研究である。今後の発展が期待される。

しかし、これらの研究が海外で多く引用されているとしながら、国際学会での特別講演、シンポジウムが少なすぎる。研究成果の公表に工夫が欲しい。研究、診療、教育が義務づけられている大学ではスタッフ数が11名では少なく、その割に研究分野が多岐に亘っていることは高く評価するが、深みのある研究が可能かどうかとの危惧を感じさせる。

小児外科学

香川医科大学小児外科と言えば、膵・胆管合流異常、先天性胆道拡張症に関する研究が脳裏に浮かぶほど、日本でこの領域をリードしてきた研究機関として有名である。この研究が引き継がれ、さらに発展されているのは高く評価されるが、今後の研究をどのように発展させるかが資料だけでは見えてこない。短腸症候群、停

留精巢に関する研究はユニークで、小児外科領域では最重要事項で今後の発展が期待される。その意味で教室のテーマとして興味深い。発表論文数は必ずしも多くない。特に、欧文論文が1997年以来、20編と少ない。更なる、研究促進が図られるべきであろう。

しかし、スタッフがあまりに少なく、また、診療科長が助教授では予算をはじめ、あらゆる面で制約は生じ、発展が難しい状況といえる。日本で小児外科をリードしてきた診療科だけに、香川医科大学を少しでも特化することが必要であるとするならば、現体制は不十分といえる。大学の「横並び」思想、平等思想がここに生きている感はいなめない。

第一外科学

研究対象が外科手術に関係した内容で興味深い。最近の傾向として外科学の看板でありながら、外科学とは関係ない研究内容が多すぎるからである。外科は手術という手段を用いて患者を治療する学問である。臓器再灌流障害は手術の成否を決定する大きな因子で、これを消化器外科領域、循環器外科領域から解決しようとする研究体制はユニークである。臓器再灌流障害の原因あるいは現象の本質は消化器であれ、循環器であれ、同一と想像される。多くの研究施設はこの問題を一方面からのみ研究しているが、このように同一施設で多角的視点から研究することは研究効率から優れた戦略と思われる。

論文数、発表などが精力的に行われ、評価に値する。問題は Am J Physiol のような基礎雑誌に発表された論文が業績に含まれ、第一外科でなされた研究かどうか疑問が持たれる。研究者が第一外科教室員であっても、他施設で、他の教授の指導下に行われた研究は第一外科の研究業績の範疇に入らないと理解する。

第二外科学

呼吸器外科を主たる研究領域としている講座で、研究対象は多くあるが、論文数（欧文23編、和文53編）が少ない。5年7ヶ月間に作成された欧文論文数が23編であることは年に4編に相当し、第二外科のようなナンバー講座としては十分な努力が為されているとは言い難い。肺癌の集学的治療、遺伝子、再生医学等いずれも21世紀にとって重要な研究テーマであり、雑誌をめくると最初に目にする日常題目である。研究内容が最先端であるだけに、研究題目命名には工夫が欲しい。国際学会で特別講演がゼロで、シンポジウム・ワークショップが1回であることは研究内容が国際的評価を受けていないと判断されてもやむを得ない。

主任教授のインタビューではエネルギーを感じ、今後の発展が期待される。したがって、主任教授の交代など時間的ロスがあらゆる面で後退を余儀なくされている。

整形外科

研究対象が骨、関節、脊髄、手とバランスが取れている。教室員の指導が着実にに行われていると考えられる。いずれもテーマも整形外科領域では主題であり、今後の発展が期待される。

問題は欧文論文数が25編と少なく、国際学会での特別講演、シンポジウム・ワークショップがゼロであることは極めて憂慮すべきことである。21世紀、グローバルな時代では世界に情報発信が求められていることを考慮すると、この方面にさらに目を向けて欲しい。

特筆すべきことは学会等の主催が多すぎる。勿論、学会などを主催することは重要であるが、適当な取捨選択が大切である。1997年1月から5年7ヶ月の間で43回は、年に7回の学会・研究会主催という計算になり、日夜これらに追われ、教育・研究・診療の三つのバランスを保ちながら教室を運営することは不可能と言わざるをえない。

眼科学

新任教授の赴任直後であるために、研究成果がない。前任教授の業績があえて記載されていないのか、為されていないのか知るよしもない。この業績では評価出来ない。医学部教授専任には慎重を期するために、長い時間を要して選考する。その間、教室の運営は殆ど中断されるため、講座の業績が全くないという現象が発生する。香川医科大学医学部眼科学教室は教授交代の時期であったので見るべき業績がないのであろう。その意味では組織の犠牲になったといえる。新任教授の奮闘を期待したい。

担当領域全般の評価

今回の外科系教室のヒアリングを通して感じたことは、単科医科大学共通の悩みである、少ない教室人数をやりくりしながら、特に最近の教育重視の社会情勢の中、研究に対する使命感を持ち続け、臨床・研究・教育のバランスをとろうという意欲は各教室とも共通していた。

泌尿器科学

(1) 活動性

教室開設以来、教室員ならびに大学院生全員で取り組んでいる基礎ならびに臨床研究は盛んであり、教室独自のヒトゲノム解析ならびに分子生物学的研究は活発である。厚生労働省がん研究助成研究班の主任研究者あるいは班員として幅広く活躍している。

(2) 水準・国際性・独創性

とくにゲノム解析研究は、わが国のみならず米国ピッツバーグ大学などとの共同研究も進めており国際性ある研究で、これは独創性豊かな多くの英文論文が見られる。また、本テーマで留学生を育てていることがわかる。

(3) 将来性・社会貢献

ヒトゲノム解析の進行に伴い明らかになった遺伝情報は機能解析への発展、さらには臨床での新しい診断法、治療法へと繋がるために、とくに泌尿器科だけの問題ではないが、その意義は大きく近い将来の社会貢献が期待される。

形成外科学

(1) 活動性

皮膚の再生医学と創傷治癒に関する基礎ならびに臨床研究と皮弁の微小循環の研究を柱に活発に行なわれている。英文論文の発表も多く、国際学会での発表も盛んである。

(2) 水準・国際性・独創性

教室独自に開発されたコラーゲンスポンジとシリコンフィルムからなる2層構造の人工真皮の開発ならびに臨床応用は独創性が高く、材料の改良により製品は市販されている。皮弁の微小循環を高める化学的研究、微小血管吻合に用いられる小口径人工血管の開発も行なわれている。

(3) 将来性・社会貢献

人工真皮については改良が重ねられ、例えばゼラチン微粒子を担体として線維芽細胞増殖因子を取り込み徐放化することに成功するなど、さらにはサイトカインの徐放化、ケミカルファクターの添加の研究も続けられ、さらなる改良が続けられている。また、より正常皮膚に近い培養皮膚の開発、遺伝子導入の細胞を組み込んだ培養皮膚の開発も進められ、近い将来の臨床応用が期待され、実現すれば社会への貢献度も高いと思われる。

脳神経外科学

(1) 活動性

重症脳損傷に対する脳低温療法に関しては、多くの基礎・臨床研究がなされている。てんかんに対して海馬への GABA，アルツハイマー症に対する基底核部へのアセチルコリン作動性胚性幹細胞（ニューロスフェア）の移植など独自性に富んだ研究が盛んに行なわれている。また、最近では ES 細胞に移植による再生医学の研究も試みられており、基礎的・臨床的研究もバランスよく活発で英文発表も多い。

(2) 水準・国際性・独創性

主要な研究課題である低体温療法に対する研究は基礎研究においてその有効性を確認し約100例を超える臨床応用され、多くの国際学会、英文論文にて発表され国際的に高い評価を受けており、本研究のリーダー的立場にいる。

(3) 将来性・社会貢献

脳腫瘍に対する薬剤耐性遺伝子の解析によりとくに予後不良の悪性脳腫瘍に対して、抗生物質の耐性菌スペクトル決定のような適正なる抗がん剤選択投与を行い、さらに遺伝子治療により薬剤耐性克服の可能性も探られている。また最近の ES 細胞移植により破壊された神経活動を再生させる再生医療にも積極的に取り組み臨床応用が楽しみである。

耳鼻咽喉科学

(1) 活動性

メニエール病の大きな原因の一つとして内リンパ嚢のイオン輸送の研究ならびに鼻アレルギーにおける IL 16 の役割、そして頭頸部扁平上皮癌発癌における COX の役割の研究がメインテーマであるが、やや発表論文の数に物足りなさを感じたが、教授の説明は部外者にも分かり易く研究に対する思い入れ、熱意が感じ取れた。

(2) 水準・国際性・独創性

メニエール病の原因解明のために10年以上にわたり電気生理・形態学・分子生物学的な多方面からのアプローチによる内リンパ嚢上皮細胞における各種イオンチャネルならびにイオン輸送の調節因子の存在を明らかにしていることはユニークな研究と言える。

(3) 将来性・社会貢献

インターロイキン 16 と他のアレルギー性疾患との関連において花粉症などとの関連の解明により臨床応用に繋がれば多くの悩む人達に福音となる。また、扁平上皮癌発癌機構は多くの研究がされているが将来の遺伝子治療に発展する可能性も秘めている。

歯科口腔外科学

(1) 活動性

口腔悪性腫瘍の診断・治療ならびに骨代謝と口腔インプラントに関する研究、歯牙エナメル組織と放射線被曝線量との関係など主な研究テーマとして進められている。論文数に物足りなさを感じるが、少ない構成員で良くやっているとされる。

(2) 水準・国際性・独創性

放射線被曝によりエナメル組織に発生する安定なフリーラジカルを測定することにより生体被曝線量を知る方法は米国ダートマス大学との共同研究として進められ国際性がある。

(3) 将来性・社会貢献

重症の糖尿病，高齢者や骨そしょう症患者に対する口腔インプラント治療は現在動物実験の段階であるが，骨代謝の解明に伴い相応しいインプラント開発に繋がれば臨床応用に繋がる可能性があるので期待できる。

また，歯牙エナメルでの被爆量測定は今後被爆事故，医療被爆線量測定に貢献できる可能性が期待される。

麻酔・救急医学

(1) 活動性

最近は少人数で臨床に追われているという説明であるが，前半期には英文論文も国際学会での発表も多い。基礎研究は難しいかも知れないが臨床研究でも一層の奮起を期待したい。単科医科大学の麻酔・救急医学の共通した悩みであろうが，大学である以上多忙な臨床活動の中，少ない医局員で研究にも頑張ってほしい。

(2) 水準・国際性・独創性

虚血性障害などの臓器保護作用の分子生物学的研究，侵襲時の指標になる生物内物質の発見により侵襲野程度の定量化の試みも国際性・独創性に富み興味深い。

(3) 将来性・社会貢献

当教室は全臨床科に対して，臨床でのサービス，また救急医療としての社会貢献は当然であるが大学としての研究は臨床治験などを通じての社会貢献も期待されている。

担当領域全般の評価

心理学講座では被害者支援センターの発足，法医学講座では多数の司法・行政解剖の実施，医療情報部では遠隔医療ネットワークの構築，衛生・公衆衛生学講座では市町村の多様な保健福祉事業への支援活動の実施，環境有害物質への取り組みなど，社会医学領域の各部門においては，全般としてとくに社会貢献という面において顕著な成果をあげていることを評価したい。そしてその実績をもとに多様な研究活動が遂行され，固有の知見が多数報告されていることは貴重である。

今日，人々の健康状態は，疾病の「あり」か「なし」の二者択一の状態にあるのではなく，健康から不健康へ，連続したものであるという理解が一般的となっている。例えば，かつては成人病と呼ばれていたのが，生活習慣病と呼ばれるようになり，今日ではさらに多因子症候群，Multiple Risk Factor Syndromeと呼ばれている。こうした中で臨床領域における診療，あるいは研究も社会医学領域の知見との密接な連携の上に構築されることが強く求められるようになってきていると思われる。にもかかわらず社会医学領域の各部門の現状として，スタッフの体制に限界があり，各部門の活動は「孤軍奮闘」という状況にあるといえる。この点，社会医学領域は，社会にある人々の健康により近いところで仕事をしているという認識に立ち，一般の臨床部門との関係において，重層的で連続した関係をもつことができるよう意識的な努力をする必要があると思われる。

とくに近年，社会医学領域への期待が大きくなる中で，School of Public Healthの創設ということが強く要望されていることは周知のとおりである。本学においても社会医学領域の現存の各部門を核として，新しい大学院専攻課程設立の可能性を検討いただきたい。これによって社会医学領域の大同団結がすすめば，新しい人材の養成も可能となり，社会からの期待にも直接応えられる，意欲的な取り組みも可能になると思われる。

心理学

児童精神保健を専門領域として，児童の自閉症，多動児などを対象にした臨床，および研究活動に取り組んでいる。とくにこれらの活動において，児童の生活の現場において取り組んでいくという考えから，学校を訪れ，家族との面接を基本として治療をすすめている。また扉を閉ざした子供の心に迫る具体的技術として描画療法に取り組みられ，貴重な成果をあげている。また，被害者支援センターを創設して，ユニークな実践に取り組まれている。今日，患者中心の医療の推進ということがいわれる中で，患者中心の医療とは，どのような医療によって実現されるものであるか，具体的に明らかにするような研究成果をあげていただくよう期待したい。

法医学

司法・行政解剖が，近年では年間100～120例になっており，その実績の増加はきわめて大きいものがある。研究面ではアルコール依存に関連した研究において優れた業績をあげており，本講座の出身者が全国の法医学教室でも多く活躍していることは有名である。その背景には，学生実習や基礎配を基盤として法医学教室と接触するようになる者が多く，後継者の育成に大きな成果をあげているということがある。今日，先端医療の推進，平均寿命世界一の記録達成というようなことに眼を奪われがちである。そのような社会にあって，人間の死亡の現実をフォローしていくという作業はきわめて重要である。固有の伝統を発展させて，その体制の充実に尽力いただくよう要望したい。

医療情報部

近年における IT 技術の進歩に目覚ましいものがあることはいうまでもない。医療の中でその技術をどのように生かしていくかは、現代の大きな課題である。本講座では、そのような時代の要請を受けて意欲的に、CATV 回線を用いた在宅健康管理システム、周産期医療ネットワーク、また香川県は瀬戸内海に面しており、島々の住民の医療をも対象とした遠隔医療ネットワークなどの構築に意欲的に取り組み、着実な成果をあげている。また、最近話題になっている睡眠障害に取り組み、優れたモニターマシンの開発にも成功している。近年課題となっている、病院におけるリスクマネジメント体制の構築に対しても、成果をあげていただくよう、今後の一層の活躍に期待したい。

衛生・公衆衛生学（医療管理学）

本講座では、地域保健、学校保健、産業保健、障害福祉の地域・施設の現場にあって、事業の推進、成果の分析、研究、またシステムの構築に対し、非常に身近に、綿密に取り組み、膨大な研究業績を発表されている。これらの成果をもとに「香川環境保健福祉学会」を立ち上げ、機関誌「地域環境保健福祉研究」を発刊している。また、農薬や内分泌攪乱化学物質等の生体影響の研究にも取り組み、貴重な成果をあげている。こうして対人と対物の研究を合わせて推進しているということで、本講座は School of Public Health の形を先取りしているとも考えられる。そういう優れた実績をもとに、わが国の保健事業の現実を紹介し、国際的にも指針となるよう研究成果を発表していただきたい。

担当領域全般の評価

一般教育は3講座(9教室)が担当し、その教員構成は教授・助教授・教務職員(物理学, 化学, 生物学), 教授・教務職員(心理学, 基礎スポーツ学)教授のみ(心理学, 英語)または助教授のみ(分子生物学, 数学)となっている。大学院生は6名(心理学), 4名(生物学)及び3名(化学)であり、他の6教室にはいない。一般教育の場合は教育が優先するため、研究については人的並びに時間的余裕が乏しいというのが実状と思われる。その中で、別途に研究評価を受けている6教室を除き、数学, 英語, 及びドイツ語の3教室について全般的な研究評価を述べる。

3教室とも教育に熱心に取り組み、相当の成果をあげていることが推察される。しかし、論文発表や学会発表は少なく、研究活動は活発とは言いがたい。研究対象は教育方法に関するものが多く、専門性や国際性は高いとは言えない。教員が極めて少ないという大きなハンディキャップのもとで研究成果をあげるためには、テーマの選択や共同研究の推進を考えることもひとつの手段であろう。

数学

研究対象は再生核の理論と応用で、特に Nehari 問題を解決するため斬新な方法を用いて理論の構築を進めており、この問題が解決されれば数学以外にも広い分野に応用が可能と考えられる。しかし、欧文原著、分担執筆著書、国際学会発表は各1編のみで、十分な成果はまだ得られていない。学生に対する数学教育には特色が見られるが、研究活動を活発化するためには、学内または学外との共同研究が考慮されてよい。

社会活動としては、Mathematical Reviews に5編の review を執筆しており、この面での貢献が認められる。

英語

研究対象は英語教育学で、特に教育方法と医学英語教材の開発に熱心に取り組んでおり、その成果は学生の英語学習意欲や、TOEIC テストの得点向上に示されている。研究業績としては、短文の報告書は見られるものの、専門誌への投稿や研究費の取得はない。英語教員2名という現状では困難が予想されるが、研究時間を工夫して、専門誌への研究発表にも努めるべきである。

社会活動としては、学内はもとより他大学などで開催される研究集会で、英語教育に関する発表や講演を行っているほか、日本ロマンス語学会第39回大会を主催するなど、相応の貢献をしている。

ドイツ語

研究対象は、①Adalbert Stifter 研究と、②ドイツ語教育法である。前者は Stifter の年譜をまとめ、この作家の主に色彩感覚について考察したもので、3編の論文に発表されている。後者は医学科及び看護学科におけるドイツ語教育のあり方を検討したもので、その成果を教科書「みんなのドイツ語(Deutscha fur alle)」にまとめ、授業に用いて効果をあげている。社会活動としては、日本独文学会中国・四国支部研究発表会を主催しているが、今後、ドイツ語ならびにドイツ文学の普及についての活躍が望まれる。

IV 全体会議議事録

全体会議議事録（一部省略）

議事進行：齋藤委員長

田邊学長挨拶

本学はどこの大学にも見られますように自己点検評価委員会を設置いたしまして、平成3年以来、2、3年ごとに研究業績集を刊行しております。そしてまた、お手元にお配りしておりますが、この委員会の主導のもとに、平成8年度自己点検評価報告書「讃岐の丘から - 現状・課題と展望」を刊行しました。

そして、平成11年度に教育活動については外部評価を実施しました。研究活動についての評価はこれまで受けておりませんでした。そこで昨年3月に自己点検評価委員会で研究の外部評価を受けることを決定、そして、今日に至ったわけでございます。その目的といたしますところは、やはり、法人化を見越して、今後の研究の活性化をさらに図っていくために、研究についての評価を客観的に行って頂きたいということでございます。

次に、研究活性化と将来構想でございますが、それについて御説明させて頂きたいと思えます。本学のような国立医科大学は、非常に限られた資源、背景があります。いわば、医師養成に必要な最低限の人員配置であるという現状であります。そして、なお、卒業生の定着率が低い。そこで、限られた人的資源を最大限に活用して質の高い研究を行うために、大学としてどのような戦略を持ち、研究テーマの重点化を図るかということについて、私どもなりに方策を実施してきたわけでございます。

まず第一は、平成13年度から学内に競争的研究資金配分を導入いたしまして、学内研究プロジェクトを立ち上げて、研究の重点化を図るというものでございます。これは各教室に配分しております研究費をオーバーヘッドで5%吸い上げ、と同時に学長裁量経費から配分いたしまして、約3,500万円の資金を用意、それらを重点的に配分していくという方策を講じています。

二番目は、基礎医学、臨床医学、社会医学系の連携を強化いたしまして、トランスレーショナルリサーチに対応すべく、大学院の医学系研究科博士課程の再編を行いまして、今年の4月から実施しております。

三番目は、香川県の産業育成支援構想との連携であります産学官共同研究を推進しております。具体的には、本日、徳田教授から紹介がありますが、平成14年度文部科学省の知的クラスター創成事業の全国10クラスターの一つとして、香川希少糖ランウェイ構想が採択されました。香川大学と共同研究を続けていくことになっております。また、香川県が推進しております糖質バイオクラスター形成事業も本学が香川大学とともに中心的な役割を担っております。また、香川県から、国の構造改革特区として、糖質バイオクラスター特区を現在、内閣府に申請中でございます。

四番目は、寄附講座の設置でございます。既に寄附講座は、平成3年4月に薬物生体情報学講座（帝国製薬）平成14年10月に細胞制御医学講座（ガルファーマ）を開設し、現在、二つの寄附講座を持っておりますが、さらに、今年の10月に、香川県より、糖鎖解析寄附講座が設置される予定になっております。

五番目は、糖質バイオロジーの分野の研究成果と現在進行中の計画に基づきまして、平成15年度の21世紀COEプログラムとして、医学系分野に「グライコミクスによる医の新パラダイム」というタイトルで拠点申請を行っております。これについては、後ほど平島教授から紹介をしていただきます。このグライコミクスの研究拠点、そして、先に申しました高松地域知的クラスター創成事業及び香川県が推進しております糖質バイオクラスター形成事業、これらがトライアングルを形成して、糖質バイオ研究の世界的拠点を目指すこととなります。

将来構想としましては、私見ではありますが、まず第一は、香川大学との統合後に、これらの独創的研究を核として他学部の研究者を集結させた香川新大学大学院独立研究科を立ち上げ、世界水準の研究者の育成、世

界の研究拠点としての研究者の集合体の形成を掲げたいと考えております。二つ目といたしましては、国立大学で11番目に設置され昨年6月から診療開始したPETを核としたバイオメディカルイメージングセンターを設置して、各種疾患の病態生理、生化学的機序の解明に役立てたいと考えております。

それでは、引き続きまして、本学の特徴ある二つの研究プロジェクトについて、研究担当教授から、それぞれ紹介させていただきます。

では、齋藤委員長先生、よろしく申し上げます。

平島教授及び徳田教授による研究発表，並びに質疑応答

- 記載省略 -

研究活動全体について

齋藤委員長

時間が限られていますので、全体会議に入りたいと思います。

全体会議において、二つの御指摘がございまして、一つは香川医科大学における研究活動全体についての討議、二番目は領域別の研究活動についての御意見ということですので、相互に関係はありますが、まず最初に全学的な研究活動についての御意見を頂きたいと思います。

どなたかございませんか。

それでは、委員の先生皆様方からすべて御意見を頂きたいと思いますので、はじめに小川先生からお願いいたします。

小川委員

小川でございます。詳しい資料を前もってお送り頂き、今日は詳しく学内を拝見させて頂きました。一言で申し上げますと、各教室講座が協力しあって、より特化した特色のある研究を強力に推し進めている、共同研究が非常にうまくいっているという印象を持ちました。大変結構なことだと感銘を受けました。よく協力している点と、いくつかの、他の施設にないような特化した研究が重点的に行われてきたということは高く評価できると思います。

すばらしい研究を成し遂げられてきたという点にも関わらず、はっきり申しまして、所帯が小さく、学長先生からの御説明にもありましたように卒業生の定着率が悪い。その中でこれだけのことを成し遂げられたことはすばらしいのですが、今後のことを考えますと、やはり、どうしても人的資源をできるだけ獲得しなければならない。その方策をどうするかという問題は、単に香川医科大学だけの問題ではなくて、日本全国の国立大学共通の悩みであると思います。

その人材を集める方法としていくつか考えられます。もちろん資金があれば、若い方々が仕事をし易いようなポストを獲得する、また、法人化されましたら、今、御説明がありましたような、いくつかのプロジェクトが軌道にのって、収入が多くなれば、ポストを増やすこともできるようになりますので、それが一つ期待できると思います。

もう一つは、大学院生の配置の問題があります。臨床の教室に大学院生が入った場合に、どのくらいのパーセンテージの方たちが基礎の教室に再配属されるのか存じませんが、いろいろなオプションがあると思います。

臨床の大学院生を強制的に半分以上とか3分の2位を基礎に再配属するという手段もございます。それから、一部の公立の医科大学で行われているように、臨床の講座での大学院生の募集は行わず、大学院生は全員基礎、という方法もあります。これだけせっかくよい仕事をされていますので、何らかの方策でマンパワーの内の大学院生の再配置を考えられてはいかがかということを感じました。

齋藤委員長

大学からのお答えがありましたら、最後にお聞かせ頂きたいと思います。
それでは真崎先生、お願いします。

真崎委員

私が申し上げたいことは、今、小川先生がかなり具体的におっしゃってくださったと思います。私は生理系を中心に拝見させていただきました。一番の問題は、今までご苦労なされて組織された、講座制を中心とした研究単位は非常にこじんまりしている。したがって、いわゆる大型のプロジェクトは動いていないという印象が、非常に強かったのですが、今、平島先生、徳田先生のお話を伺って、これからそれがスタートするということがわかりました。非常にいいことだと思います。

その、こじんまりとした理由に関してですが、一つは、学長先生がおっしゃったような、大学院の定着率が少ないという点があると思います。これを解決するひとつの方法は、大学院をもう少しうまく使われたらいいのではないかといった気がします。

となりに赤木先生がいらっしゃいますけれども、私は、昨年、大学評価・学位授与機構で岡山大学を拝見させていただいたのですが、岡山大学は、大学院を、新しく医歯学総合研究科として、二つの学問領域を共通の新しい大学院として立ち上げられて、そこで、大きなプロジェクトを行える可能性を作られたのです。それが、今どのくらい動いているかはわからないのですが、そういうような大学院の改革によってかなりマンパワーが足りないということを補えるのではないかと思います。現在、香川大学との統合を予定されているようですので、他学部との交流ということも含めてやられてみたらいいのではないかという印象を受けました。

それから、もう一つの問題として申し上げたいと思いますが、これは、各領域別の評価になるかもしれませんが、いわゆる一般教養の先生方が孤立してらっしゃるようです。研究組織をもう少しフレキシブルに組み立て、どこかとの共同研究という形で研究を育成できるようなシステムをお作りになったらいいのではないかと感じます。以上です。

齋藤委員長

ありがとうございました。それでは、赤木先生お願いします。

赤木委員

小川先生、真崎先生が、私の言いたいことは殆ど言われたのですけれども、基本的には、やはり、学長の御説明にもあったように、古い大学と違って学生の定着率が悪い、したがって各教室のマンパワーが不足している、ということが基本的に弱点になっていると思います。その中で何をするかということになりますと、やはり、その少ないマンパワーで今日御説明のあったような形の学内の共同研究、あるいは、他の大学との共同研究、という形によってマンパワーの不足を補っていくということが必要になってくると思います。

そういうことで、希少糖研究、ガレクチンを中心とした、こういう学内共同研究、あるいは地域との連携、香川大学との連携という形で研究を進めていることは、非常に魅力的であり、発展性があると思いますが、できれば、さらにもう少しいくつかこのようなものがあればいいのではないのでしょうか。

また、マンパワーの点で、やはり、いわゆる新設医科大学に学生が定着しないというのは、学生の卒業後のポスト、つまり就職口が非常に限られている、これはまあ、にわとりが先か卵が先かといったことになってしまうわけですが、将来働ける場所の開拓ということをやっけていかないと、なかなか定着していかない。定着しないことが、研究面でひびいてきますので、積極的に就職口を開拓するということも大事ではないかと思えます。

それから、私は病理系を見させて頂きましたけれども、病理系の場合は、診断病理と研究の両方をやらなくてはならない。そういう点でもこのマンパワーの不足ということがこたえてくるわけです。やはり、これが病理系の場合、非常に苦しいかなと思えます。

その点について、ここでは病理部が学内措置で作られており、このことは、診断病理を病理部でという形で、カバーしていくという点で非常にいいのですが、逆に今度は、病理部と講座の病理とが遊離する危険性をはらんでいる。そうすると、病理の後継者を育てる点で問題が出てまいります。病理の後継者は病理部でも出来るでしょうけれど、やはり、主体は講座の病理が担うものだと思います。そこをうまくやられることが必要ではないかと思えます。

齋藤委員長

ありがとうございました。次は林先生お願いします。

林委員

林でございます。この度送っていただきました資料、平成8年からの過去6年間の発展のあとを見せていただきましたが、非常にすばらしい発展をなさっていると思えます。特に、平成8年の現状と課題、展望というところから今日をもう一度見直してみると、予想以上の急上昇の発展があったと思えます。私ごとですが、私が筑波大学へまいったときに一番感銘を受けたのは、ここにいらっしゃる真崎先生が発見なさったエンドセリンでございます。このエンドセリンを中心に単に薬理学だけではなく、他の、臨床も基礎の教室も何か一体となって仕事が進んでいました。それゆえに筑波大学の基礎医学系というのは今も土台があり、同時に、臨床系との、特に循環器系とは強いつながりをもって発展しています。それが先端学際領域研究センター（TARA）として発展しています。それまでに15年かかっているわけですから、長期的な計画の基はといえば、真崎先生のエンドセリンの発見であったと思えます。

同じようなことで、一つの大学が一つの宣伝する時は、一つないしは二つのウリのプロジェクトがなくてはいけないというのが感想であったのですが、このたび希少糖とガレクチンの話をお聞きして、最初、希少糖とは何だろうかと数年前は思ったのですが、本日、徳田先生のお話をお聞きし、よくわかりました。またガレクチンの話は免疫関係から以前よりお聞きしていたのですが、このような方向で発展しているということは、予想も立たなかったもので、お二人の先生方のご努力、非常に大きいものであったかと思えますし、それを中心にこれから香川医科大学を建てて行かれるということは大変結構ではないのでしょうか。ぜひこれは臨床からも社会医学からも、これを軸に発展できるような方向を考えられたらどうかということを感じました。非常に感銘を受けた次第です。

大学院の学位授与数が、学長のお話ですと、1800人の卒業で約550人、ちょっと少ないようですが、これはおそらく大学院進学が少ないからだと思えます。ここらをもう少し改革して学位の授与数を増やす、大学院生

を増やす、そのためには3人の先生方がおっしゃったように他学部との大学院の一本化を行うことが必要だと思います。

これも一例を申し上げますと、筑波大学が大学院を改革いたしまして、医学専攻の学位課程は4年でございますが、他の専攻は5年で、この4年と5年をどう帳尻を合わせるかということが問題だったのですが、医学研究科を解体いたしまして人間総合科学とし、体育も教育も芸術もひっくるめて大学院化いたしました。そうしますと、体育や芸術の大学院は5年、医学は4年なのですが、ここをとにかく合体化してすすめました。そうすることによってお互いの大学院生の交流もよくなりましたし、それから芸術関係の方々が例えば感性、美しさとは何か、美の認識は何であるか、と言ったことを精神科神経科及びいわゆる芸術と一緒にやることが出来るようになりました。

このような方向で、既に糖の話で、農学部を軸にも進められているということで、大変結構だと思いますが、ぜひそれを活用されて、教育レベル、大学院レベルでの統合といったところも具体的な視野に入れてはいかかと思えます。全国の医科大学が医科学修士というものを作っておりますが、これはどちらかというと古いわけで、大学院は前期後期制にするなり、あるいは5年4年に改編するなり、策はあると思えますが、大学院を一本化した形が、3先生がおっしゃるように今後の課題だという気がします。

過去の研究について、全体として20周年近くなる流れを背景にして、大変すばらしい発展をされていると思えます。

齋藤委員長

伊東先生、お願いします。

伊東委員

私は内科系を担当させて頂きました。今、お話にもありましたように、やはり、マンパワー不足というのが内科系の講座でも大きな問題点ではないかと思えます。

その中であって、少ない人材を活用して世界水準の研究活動をされているのは評価されると思われま

す。内科系でも、このマンパワーをいかに活用して効率のいい共同研究を行うかということが課題であります。今、お聞かせいただきました希少糖のような大きなプロジェクト、これは、内科領域ではまだこれからというお話でしたけれども、そういったことが期待されると思えます。

今日、私の聞き方が悪かったかもわかりませんが、内科領域では、そうした共同研究というのは見受けられませんでしたので、内科系の効率的な共同研究プロジェクトができれば、より発展されるのではないかと思えます。

マンパワーが少ないという点では、個別の評価の時に話すべきことなのでしょうけれども、総合診療部における遠隔画像診断システムあるいは在宅健康管理システム等、これは、かなり地域医療への貢献度も高く、共同研究がうまく進められているのではないかと思えます。

齋藤委員長

ありがとうございました。清野先生お願いします。

清野委員

同じようなことになるのですけれども、全体的に言えば少ないスタッフでただ今お聞かせいただいたような大型研究プロジェクトも進んでいますし、私が評価した、例えば、高原先生がいらっしゃった第一内科は非常に研究の内容は高いです。

ただ、こういう大型研究プロジェクトも、やはり、5～6年の中期目標で期限を切ってやらないと、ずるずるいってしまう可能性がありますので、その辺の退く時というのも大事かと、このような共同研究を恒常的にやるためには、いわゆる学部というよりは、大学院を再編する必要があると思います。今のような小さい構造の大学院ではなくて、やはり研究業績を基盤とした大講座制に移って、研究は大学院でやる、大講座の数をできるだけ少なくして、大学院生を有効に利用していく、研究はそちらで、それから病院部門を分けて病院部門は患者サービスを中心として、特に、第一内科、第二内科、第三内科というのではなくて、臓器別にしていただかないといけないかと思えます。

例えば、糖尿病の研究は優れているのですけれども第一内科でやっていますし、臨床検査医学でもやっていると、非常にわかりにくい。だから、やはりその辺の臨床の統合再編というのは、避けられないような気がします。

岡山大学が医歯学の大学院にした一番大きな理由は、リストラなのです。集まった教室が五つになりますので、それを将来二つか三つにして、他の方に振り向けてほしいというのが私の願いであったので、そういうふうにして資源を有効に活用しないと、とてもやっていけないのではないかと、それが全体としての評価です。

齋藤委員長

ありがとうございました。それでは、江里先生。

江里委員

外科を担当しておりますが、私、長い間大学におりまして、退官して今の山口県立中央病院に出てまいりまして、かなり両方がよく見えるのですね。

大学の一番の欠点は物事を横断的に施行できないことです。

だから、学長先生がいわれた、人が非常に少ないというときに、例えば外科学、第一外科で人が足りなくて手術ができないといった時に、第二外科のスタッフをそちらの方へ一時的に移動して手術を補佐するなどということは、大学では不可能です。これをやれば、大学は人が少なくても効率的な運営ができると思います。

ムービングスタッフと言っていますが、教授、助教授、講師まではどうしようもないと思います。助手レベルはある意味でムービングスタッフという形にして、臨床をさせる。外科という基盤で、その、ムービングスタッフにすれば、人が少ないところをカバーできるのではないかと思う。

それは臨床においても研究においても同じだと思います。とにかく大学は教授という権威者がおられますので、物事が横断的に出来ません。一般病院では非常にそれが横断的に物事がよく出来ていますね。例えば、NST（ニュートリションサポートチーム）を設けるのが社会的な情勢になっているのですが、大学はそれが出来ません。一般病院ですと、2日もあればチームが作れますが、大学はまず無理ですね。小児外科で今、NSTを立ち上げるという話がございますが、全学的にこれができるかという疑問だと思います。それが一つです。

それから、定着率が悪いのは、関連病院がないからです。関連病院が出来れば必ずと定着率は増えます。私が山口におりましたので、苦労したのですが、大学卒業一期生がまだ41、2歳ということを学長先生が言われていましたから、もう少し時間を待たなくてはしょうがないと思いますが、今から、香川医科大学（香川大

学医学部)が関連病院を増やして行く,獲得していくにはどうするか戦略をたてるべきです。香川県立中央病院がよその大学の関連病院である限りは,この大学の発展はないと思います。

現役の教授がどのように思われているのか,岡山大学出身だから岡山大学,徳島大学出身だから徳島大学,阪大だから阪大を優先するというようなお考えならば,この大学の将来は,私は,ないと思います。かなり具体的に申しましたが,私が苦勞してきた本音をここで述べたと思って下さい。

齋藤委員長

ありがとうございました。それでは多田羅先生。

多田羅委員

私は,社会医学領域を担当させていただきました。事前に送っていただいた資料などを見せていただき,特に香川医科大学研究外部評価資料集という大きいものですが,実は我々社会医学領域といいますのは,いつも業績が少ないというようなことで,おしかりを受けるのですが,この部門では,特に公衆衛生学,法医学など非常にたくさんの業績を発表されておられて,限られた人材だと思いますけれど,立派な成果を収められているのは敬意を表したいと思います。

本日,社会医学領域として,心理学,医療情報部,公衆衛生学等をヒアリングさせていただいて,全体的意見としてでございますが,この評価項目に6つの項目が上げられていますが,最後に社会貢献という項目をあげていただいております。社会医学系といいますのは,社会という言葉がついているわけで,やはり,社会との関連が非常に強いということが特徴かと思えます。もちろん,臨床も強いのですが,臨床の方は来る患者を診るという感じが強い,社会医学の方は,まだ,来る以前の方たちを診ているということから,より社会に近いのかなという感じがします。

そういう点で,各部門とも,非常に,心理学部門でも被害者支援センターを設置されたり,法医学でも最近非常に法医解剖の数が増えたそうで本当に大変だということをおっしゃっていました。

また,医療情報部でも総合情報ネットワークといったシステムを組んでいらっしゃる,また公衆衛生学では,最近,健康21など地域での活動が非常に活発化しています。そうした事業を基にその成果をまとめて地域の会誌に発表され蓄積されている,というようなことで,社会貢献といった点で,大きな役割を果たしておられると思います。

COEを基盤にした,希少糖研究であるとか,ガレクチン研究など,世界に伍するあるいは世界に挑戦するという大学全体の姿勢に対して,社会に貢献するという姿勢も忘れずに着実な取り組みをされていると感じました。

そういった中で,全体として,先程,林先生や清野先生も大学院の一本化ということをおっしゃっておられるのですが,私どもの大学でも衛生・公衆衛生というものを中心に検討を進めておりますが,かつて文部省からスクールオブパブリックヘルスを作るようにとの動きが非常に強烈にございました。そのおかげで京都大学に,英語で言うとSchool of Public Health,日本語では社会健康医学専攻というものができました。そういう格好で大学院,特に衛生・公衆衛生学等,社会医学部門の大学院一本化というのは期待されているものであります。

大阪大学でも衛生・公衆衛生学に止まらず社会医学系さらに微生物病研究所,あるいは医学部の細菌学教室等も包摂して,例えば,人間環境医学専攻というような形で大学院化を進めていくというような動向もあります。そういうことで,一方では社会貢献として修士の学生などをとるといったようなことも可能ですので,そういうことを基盤にしながら,さらに大きな,1+1を2から3,4にしていくというような時代にかかっている

のではないかとということで、こちらの大学でもスクールオブパブリックヘルス構想というような形で社会医学系の団結した新しい展開というものも、この実績からみて御検討頂けるのではないかと気がいたしました。以上でございます。

齋藤委員長

ありがとうございました。わたしからも一言申し上げたいと思います。

研究にとって第一に重要なことが人材ですが、先生方がおっしゃいましたように、そのためには人材有効活用が必要です。大学院の統合、MD PhD 構想、香川大学と統合後の構想などはいずれも重要だと思います。

ただ、これからの医学、生命科学関係の研究者を MD だけに頼るのは無理だと思いますので、最初から医学部に来る人の中から研究者をセレクションすることを考えなければなりません。教官選考の時に医学部はとかく MD を優先してきたわけですが、いつまでも MD だけに頼る時代はもう過ぎていると思います。

次に大学では教授選考が非常に大切で、いい教授をたくさん集めれば、当然、業績があがり、研究費も入ることになります。本学がどのようにやってらっしゃるか存じませんが、私の経験では、教授選考は公募だけではだめで、積極的に海外も含めて人材スカウトすることが重要と思います。

さらに、研究体制として、若い研究者が自由に研究をやるような体制、施設設備の充実化などの体制づくりが大切です。

第三は研究テーマですね。研究者が少ない時は連携した研究も考える必要があります。産学連携関係の会議で聞く話ですが、日本の企業は、海外の大学との共同研究の場合は、数千万円の研究費を出す、ところが日本の大学の場合は数百万円しか出せない。その理由は、日本の大学ですと一教室しか対応してくれないけれど、海外では大学あげて対応してくれる。このように、連携的な研究も必要であって、それがまた業績の向上にもつながると考えます。

齋藤委員長

全体的に、先生方から何か、追加されることはございませんか。

赤木委員

大学院研究棟の使い方がどうなっているのか、見せていただかなかったのですが、以前、高知医大におりましたけれども、その時の経験で言いますと、大学院研究棟は講座の出店のような形で、小さな部屋がいくつかあり、機能的に非常に悪い状況にある、どのような使い方をされているのかはわかりませんが、共同プロジェクトの研究の場にするのか、あるいはそれを各講座の中に取り込んだような形で再編成するのか、どちらかにする必要があると思います。

大学側からの意見

高原副学長

大学院関係のことがだいぶ出ておりましたので、お答えになるかどうかわかりませんが、答えさせていただきます。

まず、大学院の再編でございますけど、昨年、実は、軽微な再編を行いました。これは COE 対策というこ

ともございまして、概算要求を介するような大きな改変が時期的に間に合わないということで、名称の変更等を中心として、人員の配置も殆ど変えないというような再編をしたわけでございますが、学長の気持ちもそうでございますけれど、今後、今お話いただきましたような大きな再編をしなくてはいけないと考えております。

それから、他の大学院とについてですが、今、香川大学の大学院が修士課程しかもっていない、工学部が来年に博士課程が立ち上がる、統合時にもシンボリックに新しい大学院を立ち上げようとしたのですが、工学部と一緒にやろうと考えていたのですが、なかなかできないということで、現在のところ出来ないということですが、将来的には是非そういうふうなものをやっていきたいと思っております。

今、いただいた御意見は本当にそのとおりでございますが、今後、そのような方向で考えさせていただきたいと思っております。

田邊学長

最初にも申しましたように、卒業生の定着率が低い、その原因として江里先生から、関連病院の問題を御指摘いただきましたが、まったくそのとおりだと思います。

言い訳になるのですが、地の利というのが香川医大にとってマイナス要因になる。JRで岡山から1時間、徳島からも1時間ということで、関連病院として、近隣大学にとって非常にいい位置にあるのです。現在、香川県と香川医科大学の病院長レベルで協議会を作り、そこで、いろいろと人的な派遣について協議しております。

卒業生の定着率が低い原因として、もう一つは、地元高校出身の入学者が少ないことがあげられます。3年前までは地元高校の入学者の占める割合は10%位であったのです。地元高校の出身者を増やすために、高原副学長を中心として、昨年「香川医大知っとんな」という大学紹介パンフレットを作り、県内の進学校を訪問し本学の現在の状況を説明するという活動を実施いたしました。そうしましたところ、今年と去年の2年ですけれども、今、大体20%位に上がって来ました。

定着率を増やすために、学生にとり、やはり、魅力ある大学、魅力ある教官でなくてはならないし、御指摘の関連病院の充実など、努力していかなければならないと思っております。

各領域ごとの研究活動について

齋藤委員長

それでは、これまで全学的な活動についての御意見を頂きましたが、これから各領域別の研究活動についての御意見、特に御提言を中心にお話頂きたいと思っております。

では、真崎先生からお願いします。

真崎委員

先程申し上げましたように、講座制の組織に縛られて大きな研究組織を組みにくいという点で、今まで苦勞されてきている。その中でかなり国際性を持った活動を活発にされている。その成果は国際的なジャーナルに出しておられますし、立派な研究だと思います。その点では問題ないと思っておりますが、これ以上に発展するには、枠がきつすぎるのではないかと感じられます。この点は、おそらく大学院の改革といったことにより、さらに発展できるのではないかと感じます。

それから、一般教養の先生方ですが、研究室のスタッフとして一人だけでおられてたくさんのお仕事をかか

えておられる、そういう状況です。教育も大変です。システムを変えることにより先生方が一層 happy な状況をつくれるのではないかと思います。

小川委員

先程申し上げましたように、共同研究がうまく機能しているという印象を受けました。少ないスタッフ・大学院生で非常によくやってらっしゃる、論文も高いレベルのものをたくさん発表されている。

個別の講座を拝見してみますと、ごく一部ですけれども、研究の activity は高いと理解されるのですけれども、タイムラグかもしれないが、論文の数がもう少し多くてもいいのかなと思うところがありました。

また、真崎先生の御指摘にもありましたが、私が担当しましたところは幸いと申しますか、他の教室との共同研究を非常に active になさっているのですが、一方ではそれぞれの教室単位で研究をやっているところもございました。

大学院生の学生の件ですが、先程も改組というお話がでておりましたけれども、高原副学長の御説明によりますと、香川大学と合併した後も新しい大学院構想を立てるのは当面難しいということでありました。そこで、一つの考え方としては、マスターコースを作るか、法学部あるいは理工系のマスターコースの一部に相乗りをさせて頂くというのはいかがでしょうか。私どもの大学ではこの4月から医歯科学専攻の修士課程を発足いたしましたので、マスターコースというのも一つの案かと思えます。特に担当させていただきました生理系ですと基礎系でございますので、生理系全体をひっくるめて、そういう枠で大学として大学院生の枠を重点的に配置するというのを考えてはいかがかと感じました。

実験実習機器センターについて、簡単に触れさせていただきます。通常、センターとは名ばかりで本当の意味ではセンター化されていない大学が多いのですが、香川医科大学では、見事に、それが非常にうまくいっていると感銘を受けました。おそらく設立当初のアイデアだったと思うのですが、専任スタッフが8名もおられる。先ほどスタッフの数が少ないと申し上げたのですが、ここだけは潤沢にスタッフが揃ってしまっていて、機械のメンテナンスもやってらっしゃる。

また、利用者のために、機器の予約を各教室からオンラインでしているということでサービスも非常にいい。しかも、大変おどろきましたことは、機械の修理のほとんどをスタッフの方がなさっているので、これだけの施設で、年間の修理費が100~200万円であるという驚くべき安さです、大変よくやってらっしゃる。

おそらくこれが、いくつかのプロジェクトにおいて縁の下力持ちとして機能しているのではないかと理解しました。ぜひ、これまでの状況を維持していただきたいということを申し上げたいと思います。

赤木委員

先程全体のところで少しふれましたけれども、病理の場合はやはり、診断業務というのが非常に大きなウエイトを示します。そういうことで、この、診断業務においては、それぞれの講座ないし病理がやるというよりも、やはり、共通の部門、病理部も講座も含めて、全体として対応するシステムが必要ではないかと思えます。

病理系の中では、特に免疫病理、医動物が半講座になっておりまして、マンパワーが少ない中、さらに少ない中で、よくやっていらっしゃると思えますが、半講座のマイナス点を解消するためには、やはり、出来るだけ共通にやれる部門は共通でやるという体制が、これから必要かと思えます。

研究面でももちろん、プロジェクト対応のシステムが必要でしょうし、教育あるいは診断病理といった点では共通にやれる部分ですから、そこはやはり、大講座の考え方で個々に対応するのではなくてやっていく、そういうことで、少し研究に回せるパワーも浮いてくるのではないかと思えます。

それから病理系ということ言えば、病理系というのをどう捉えるか、大学のポリシーの問題ですけれど、ただ、病理と名前がつく以上は、診断病理、人体病理といったものが無いと病理としての identity がなくなりますので、そういうものを全く取り払ってしまうのでは、別に病理でなくても構わないということになります。少なくとも病理と名がつく以上は、病理というものをいかに取り入れていくか、そうしないと、先に申しあげましたように病理の後継者が育たないということもございますので、その辺のところをお考え頂いたらと思います。

林委員

一つ感じたことは、医動物学は助教授と助手がスタッフですが、かなりなプロジェクトをかかえていらっしゃるの、研究が断片的になりやすい。その理由は、寄生虫あるいは医動物の研究というのは国内では非常に低調であり、国際協力の中で発展してきている。マラリアなど国際協力の中で日本の研究レベルが評価されている。それを考えますと、今の医動物学を元気づけるには、どこか拠点を持つ、すなわち、国際交流協定あるいは研究プロジェクトなどといったものをあげて、拠点を作り、感染生物を主とした研究を推進すると業績があがるのではとの印象を持ちました。

動物実験施設は宮下助教授を中心に非常に活発にやっておられ、業績集を拝見した限りでは見えなかったことを非常に積極的にされており、特に実験動物は情報公開と動物実験の中止を求める動物愛護団体の活動等がありますので、それを処理しながらよくやっておられると感心しました。それに加えて、現在、トランスジェニックあるいはノックアウトマウス、それからラット、ウサギなどいわゆる遺伝子改変動物の飼育あるいは作成が問題であります。作成に関しては全国で3大学しかやらないという基本方針が立てられているので、それらを見越してむしろ、ネットワークというものの管理の中で遺伝子背景の動物のネットワークを中心に作っておられる、また、ノックアウトをつくるのではなくて野生動物の中から遺伝子の違う動物を集めてきてそれを登録するというような作業をされている、その研究及び組立の方法にすばらしいものを感じました。

おそらく、これも大学が統合すると、大学の施設としての動物実験施設（センター）になるものと思われるのですが、医学部以外の動物実験というのは極めてずさんで管理に困るので、望むらくはセンターとするならば、教授職を一人置かないと管理ができないのではないかと思います。

三講座ともそれなりに高いレベルのいい仕事をされているという感じをうけました。

伊東委員

第二内科につきましては、国際的な水準の研究を進めておられます。特に HGF、あるいは、微小気泡超音波エネルギーに関する研究や、超音波を用いた脳血管血流動態の定量的評価に関する研究、これらの研究は独創的かつ高い水準を持っていると思います。

診療部門では、腎臓内科は四国で最初に標榜されたものであり、今後の発展が期待されます。心筋梗塞、急性リンパ腫、脳梗塞などに対する急性医療は十分されているようですが、最近増加しつつある不整脈に対する診療がもう少し充実することが望まれるのではないかと思います。

第三内科は欧文原著も非常に多く高水準であると思います。特に自己免疫性肝炎に関する研究及び肝癌の免疫遺伝子治療に関する研究、また、これらの社会的貢献についても顕著だと思えます。これらに関連して肝癌発生の抑制のための治療や自己免疫性疾患のターゲット療法を確立していく将来性が期待されるものであると考えます。

精神神経科は、論文の数だけを見ますと少ないのではないかと思います。国際学会、国内学会についても少し少ないと思われませんが、扁桃核キンドリングモデルに関する研究、あるいは、特別講演10回の実績を

みせていただきますと、国際的な研究をされていることがうかがえます。

臨床部門では、外来診療の充実、コメディカルワーカーとのチーム医療、関連病院とのネットワーク作り等を企画されております。これらは現在の社会ニーズに応じた適切な対応と思われませんが、特定機能病院としての病院全体の運営として、今後、独立行政法人化を迎えて、一考の余地があるのではないかと思います。

放射線科につきましては、国際学会と国内学会の発表数がほぼ同数という、かなり国際性を重視した教育がなされているのではないかとこのように拝察します。診療部門では、常々、田邊先生もいわれておりますけれど、全科にまたがる放射線関連の診療、ということでマンパワーが必要になるということで、少ない人材をカバーするのにご苦労なさっているようです。

総合診療部につきましては、教官数が非常に少ないにも関わらず、業績数が非常に多くございます。お伺いしますと、出身講座との共同研究がうまくできており現在もそれを進めておられるという状況でした。

内科系全般に通じますと、大きな研究プロジェクトというのは未だ確立されておりませんが、総合診療部は先程申し上げましたような新しい企画によるシステムの構築ということで、地域に密着した共同研究が進められております。

清野委員

まず第一内科は、それぞれ非常に貴重な業績があります。ただ、いわゆる古い第一内科という総称がまだ残っていて、やはり、臓器別に再編することが必要だと思われれます。岡山大学のような古い大学でもすべての書類から第一内科というような名前は消えましたので、臓器別に再編しますと、やはり、それしか研究ができなくなるし、他の事を考えて入ってくる人もいなくなるというわけで、何年か後には整理されてくると信じています。

皮膚科、小児科はよく似ていて、入局者が毎年1～3人程度で、ある程度研究を特化しないと無理だということで、どちらも研究を特化されています。ただ、こういう講座こそ大学院を再編されてその協力講座とかが入っていけばもう少し広い研究が手がけられるのではないかと思います。例えば、小児科。新生児だけでやっていたは、地域の小児科医として育つ場合に、ある程度問題ではないかと思います。小児科というのは非常に広い科ですので、ある程度いろいろなことに対応する必要があると考えます。

臨床検査医学講座は、極めて雑誌のインパクトが高く、田港先生はよくやってらっしゃるのですが、お気の毒としかいいようがありません。例えば助手二人か三人でそれぞれ第一内科、第二内科出身者でいてそちらの研究をやっている、極めて不合理な状態で、田港先生は第一内科の方と研究すべきであるし、細切れに一人ずつ研究しているということが本当にいいことかどうかわかりませんでした。

薬剤部の先生もお一人で、研究業績評価をするというのは本当にお気の毒ですが、薬剤師を中心に臨床研究をしないと仕方がない。研究面では、以前おられた倉敷中央病院といまだに共同研究を進めておりそちらの協力が非常に重要であるとおっしゃっているのは、やはり、この辺が病院部門の再編といったことにつながっていかないと、研究という意味では非常に無理ではないかと思います。

先程、赤木先生がおっしゃったことと同じようなことですが、将来の人材の育成と病院のサービスという機能をどうやってつなげるかということが問題であると思えます。

江里委員

結論的に言えば、よくやってらっしゃるなという感想です。このスタッフで、これだけの業績をあげるのはおそらく限界でしょう。涙がでるほど私はすごいと思います。ある診療科では、一年間に当直を96日、つまり3日に1回やっているのです。そんなスタッフがこの大学にはおられるのです。話を聞くだけで涙が出ますね。

それを教授の先生方には再認識していただきたいと思います。

周産期学婦人科学については、世界にリードするような、超音波の研究とか、小児外科につきましては、胆・膵外科の研究は非常に有名でございます。第一外科は前田教授を中心として消化器はかなりリードしていますし、第二外科は呼吸器外科、整形外科は脊髄等と代謝をやっておられる、そういう意味で、このスタッフでこれだけのことをされているのは何も言うことはありません。

ただ、眼科はどうしたのでしょうか。眼科学は。前田教授に伺いますと、今は白神先生に交代されているとのことですが、それにしても、前任教授の時期に3編しか（欧文）論文がないわけですね。こういう教授が大学にいるから大学がだめになる。

白神先生という新しい先生を迎え、それ以来の業績をみせていただきましたが、よく仕事をなさっておられるようですので、眼科学もこれからどんどん伸びるのではないかと期待しております。

香川医科大学の小児外科は胆嚢外科がキーワードになっているわけです。その主任が助教授である、こういう“ウリ”になっている講座の主任をなぜ教授にしないのかということをお不思議に思います。大学にも事情があるのでしょうかけれども、もう少し今まで“ウリ”になさったところを大事にされたらと思いました。

どこの大学でもそうですけれども独立行政法人となると収入をあげなくてはいけない、外科はどんどん手術をしなくてはいけない、ということになりますと、手術件数をどんどん増やすようになりますから、研究とのバランスをどのようにするか、各科の先生は悩んでいらっしゃると思います。これはやはり病院首脳、大学首脳部がある程度今後の指針を明確に立てられるとかなり楽になるのではないかと思います。

多田羅委員

先ほども申し上げたのですけれども、社会医学という点、特に地域に根ざした研究を推進されていると思います。心理学では特に臨床描画、また、児童の虐待、自閉症、こういったことに取り組んでおられるということも非常にマイノリティだと思いますけれども、大学という考えの中では、こういう学問に取り組んで下さっている先生がおられるということは非常に大事なことではないかと思いました。

法医学も、涙が出るとおっしゃいましたけれども、こちらも本当に大変なようで、数年前は年間20～30例であった法医学解剖が年間100～120例ということで寝ている暇がないということをおっしゃっていました。そういう意味で、非常に大きな社会貢献を果たされていると思います。そうした中で、論文も書かれておられ、敬意を表したいと思います。

医療情報部はもちろん、IT時代ですので、時代の先端を行くような感がございます。そうした技術を非常に上手に使われて、特にこのような地域、島もあるようなところで医療情報ネットワークシステム、あるいは遠隔画像診断という形のことも取り組まれており、まさに社会貢献、そしてそうした中から業績も出されています。

衛生・公衆衛生学は特に、實成先生ともお話したのですけれども、全国の医科大学、医学部では衛生と公衆衛生学、二つあるわけです。多くのところはそうなんですけれども、こちらの大学では衛生・公衆衛生学と一本化されているというので、お話を伺って、われわれは二つある方が充実していると思いたいのですが、いい面として、一人の教授の下で、多様なものが組織的に運営されているという点で、多様性というものが、二元的になると、どうも、必ずしも1 + 1にならないということがございますけれども、一本化されていることも、結果的に生かされているのではないかと思いました。そういう意味で、環境部門及び地域保健、地域福祉というものがひとつの教室として統合されているというのは、将来の school of public health のあり方というものを、先取的に示していただいているのかと思います。

結論として、社会医学系は、私どもの大学でもそうなのですが、どうしても孤軍奮闘型という感じがあるような気がいたします。それぞれの先生の個性で役割を果たしていらっしゃるというのは非常に貴重かと思いま

す。しかし、それが社会に対するひとつの力になっていくためには、一つは school of public health のような形で大学院の大きな改革期でもございますので、そういう情勢を利用して、大きく大同団結していくような試みも考えないといけないのではないかと思います。

もうひとつ、社会医学系というのはどうも、内科、外科、臨床があって、並列的に隅の方に、同じ平面向こうの方に押しやられてしまっているという状況があるのかと思いますが、これからは重層的といいますか社会医学の方がより社会に近いという自負と自覚を持って、重層的に考えていく心構えをわれわれもしていかななくてはならない、特に疾病概念につきましては、今までですと疾病の有り無しということでしたが、病気ひとつとりましても、それまでは成人病といわれていたのが生活習慣病と言われ、今ではそれもマルチプルリスクファクターシンドローム、多因子症候群という言い方になっており、リスクファクターというところまで絞り込まれてきておりますし、蛇足ですけれども、例えば高血圧は160以上90以上というのが WHO 基準であったのが140以上90以上となり、さらに140でも高いといわれる状態で、つまり、疾病の有り無しということは、そのように線引きすることは非常に難しい。そういうことから健康というような概念の中で考えるとすれば、公衆衛生と臨床というものが、重層的な関係になっていくことを考えていかななくてはならないということだと思います。

そういう点をわれわれも認識しながらやっていかななくてはならない。これは私どもの課題でもありまして、實成先生ともいつも議論している点ですが、そういう点をぜひ臨床の先生方にもご理解いただいて何とか重層的な試みができていくような、取り組みをいろんなところで進めていただけたらと思います。

齋藤委員長

ありがとうございました。

私は、一般教育の内、数学、英語、ドイツ語の3教室を担当しましたが、各先生方は教育に対して非常に熱心でおられ、成果はあがっていると思えました。研究面では、スタッフがお一人か二人なのでなかなか大変だと思いましたが、その中で相応の活動をされているという印象を受けました。

大学側からの意見

田邊学長

特にご指摘の多かった臨床講座の一部のナンバー制ですが、これにつきましては、ご指摘のとおりでございます。私どもは、単科医科大学において年次進行で行われる病棟再開発に合わせて大学院と診療科の再編をやって、臓器別で一本化しようということを考えました。ところが、病棟再開発がかなり遅れておりまして、これを待っているのでは時期を逸するのではないかと考え、現在検討しております。

なお、診療科についてはナンバー制はとっておらず、臓器別診療を行っております。

V 研究発表の要旨

「21世紀 COE プログラム申請プロジェクトについて」

- グライコミクスによる医の新パラダイム -

免疫病理学教授 平 島 光 臣

ガレクチンはベータガラクトシドに特異的に結合する糖認識ドメインを保存している動物レクチンの総称であり、哺乳動物では14種類、ヒトでは10種類のガレクチンが見いだされている。ガレクチン遺伝子は真菌、茸類、海綿等の下等動物からヒトに至る殆どの多細胞生物に保存されており、細胞-細胞、細胞-細胞外マトリックス間の接着因子として作用すると考えられる。発生、分化、細胞増殖、アポトーシス、炎症の修飾や腫瘍細胞の浸潤転移に関与するなど多彩かつ重要な生理活性を示す。分子構築の様式により、プロト型、キメラ型、及び直列反復型の3種に分類される。

世界におけるガレクチン研究は1994年まではその構造や糖鎖結合性の点での研究が主で発表論文数も少なかったが、ガレクチン1に胸腺細胞やT細胞のアポトーシスを誘導する効果があることから研究者が増加した。我々はアレルギー遅延反応局所の好酸球遊走因子の精製を続けていたが、1998年その精製とクローニングに成功し、エカレクチン/ガレクチン9が好酸球遊走因子であることを明らかにした。生理活性物質としてガレクチンが精製されたことから、生理活性物質としてのガレクチンの地位が明らかになった。我々の研究以外に生理活性物質としてガレクチンを同定した研究はなく、その点での評価は高い。

香川医科大学でのガレクチン研究グループによる発表論文はガレクチン9においては世界の発表論文数の過半数を占め、ガレクチン、特にガレクチン9研究では世界をリードする中心の一つであると自負している。その間、現在までに特許も9件申請し、そのうち一件はPCT出願である。

さて、ガレクチン9の生物作用に関しては、ユニークな好酸球活性化因子として好酸球の遊走、接着、活性化、生存に関与するが、その後の我々の研究でアレルギーやリュウマチの惹起に関与する活性化T細胞のアポトーシスを誘導すること、さらにはガン細胞の凝集や接着に関与すると同時にガン細胞のアポトーシスを誘導することを明らかにした。これらを利用して臨床に応用可能かどうかについて検討を進めた。

我々はガレクチン9がメラノーマ細胞の凝集とそれに続くアポトーシスの誘導効果があること、メラノーマ患者の腫瘍細胞にはガレクチン9高発現例と低発現例が存在し、高発現例では予後が極めて良好であることを報告している。さらに乳がん細胞に対しても凝集やアポトーシスを誘導することを認めた。乳がん患者の腫瘍摘出標本でがん細胞におけるガレクチン9発現を検討すると、図1のように陰性例と陽性例が存在した。臨床経過との相関を統計学的に検討した。

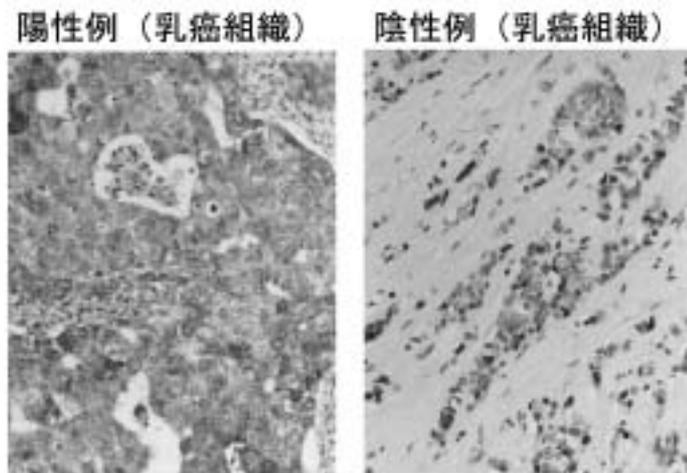


図1

結果は図2に示されているようにガレクチン9陽性例ではリンパ節転移の有無にかかわらず遠隔転移した症例は殆ど見られず、ガレクチン9陰性例ではリンパ節転移の見られない症例でも4割程度の患者において遠隔転移が見られた。このことはガレクチン9の発現を検討することでリンパ節転移と独立した、しかもリンパ節転移よりも優れた転移予知診断が可能となることを示している。すなわち、未だその機構は完全な解明には至っていないが、ガレクチン9陽性の乳がん細胞は遠隔転移しないことを示している。

現在では乳がんの術後補助療法に関してはリンパ節転移の有無を根拠として行われているのが現状であるが、このガレクチン9を利用した診断法により、リンパ節に転移していなくても5～10年転移するかしないか心配しなければいけないような患者の精神的な負担の軽減はもちろん経済的、肉体的負担の軽減と同時に医療費の削減につながりテーラーメイド療法が可能となることを示している。

現在、メラノーマや乳がん以外の悪性腫瘍についても検討を進めているが、甲状腺癌、膀胱癌、陰茎癌、皮膚癌等では同様に予後との関連が見られることが明らか

らかにされている。さらに大腸癌、前立腺癌、肺癌、肝癌などについても検討を進めつつある。

近年、国際共同研究に基づく全ヒトゲノム解析によって得られた膨大なヒトの生命（遺伝）情報は、今後の基礎・臨床の学問に活かされることはもちろん、各種疾患の診断・治療の具体的なツールとしての利用が想定され、それが巨大な新産業の創出にも結びつくと考えられている。本学では、すでに知的クラスター創成事業として採択を受けた希少糖プロジェクト（高松地域知的クラスター創成事業）を香川大学との間で進めているが、これはゲノム研究の直接の成果から漏れた糖質研究に着目して、主に農業や医療分野に活かす事を目的としたユニークな研究領域であり、香川県や地域の企業などとの強力な連携のもとに進めている。

ガレクチン研究を中心として、ゲノム研究の成果だけでは解明の難しい、高次の生命情報の担い手としての糖質（糖鎖）やこれらの翻訳者として情報伝達に関わるゲノム、蛋白質、脂質などを総合的に解析することにより、医学領域において、世界に向けて発信できるユニークな糖鎖に関するトランスレーショナルリサーチを展開する。すなわち、各種細胞や組織で発現している複合糖質の精製、糖鎖の構造解析、糖鎖を含有している蛋白質、脂質の同定などを実施して、糖鎖の関わる生命情報の全体像を明らかにするとともに、癌、アレルギー、自己免疫疾患等、細胞応答の異常や増殖異常に起因するような難治性疾患と糖鎖の構造や発現変異などとの関連についても基盤研究グループ、病態解析グループおよび臨床研究グループの密接なトライアングル研究を実施する。また、この研究プロジェクトチーム「グライコミクスによる医の新パラダイム」（診断・治療を目指すガレクチンを核とした糖鎖機能解析）は香川県による糖質バイオクラスター形成事業、前述した希少糖プロジェクト（高松地域知的クラスター創成事業）とともに、トライアングルを形成し密接な協力関係のもとで遂行される。

研究課題としては、

各種動物/植物レクチン（単糖、糖鎖を認識して結合する蛋白質の総称）を利用して、網羅的に複合糖質を精製しその糖鎖構造を明らかにする。特定の細胞/組織で主に生合成されている糖鎖分子種を分類する。同時にその糖鎖を含有している蛋白質や脂質分子を同定し分類する。

正常細胞や組織と疾患（病態）を呈する細胞・組織に発現している糖鎖分子種のマッピングを行って、疾患と糖鎖構造の関係を明らかにする。

疾患の診断や治療に有益であると予想される糖鎖分子をピックアップして、臨床応用への展開を図る。

その成果から糖鎖情報の新しい概念や糖鎖修飾による各種疾患の診断・治療薬開発等の臨床応用の道が開けると考える。また、他の研究機関との共同研究の発展など研究領域の拡大といった波及効果も期待できる。

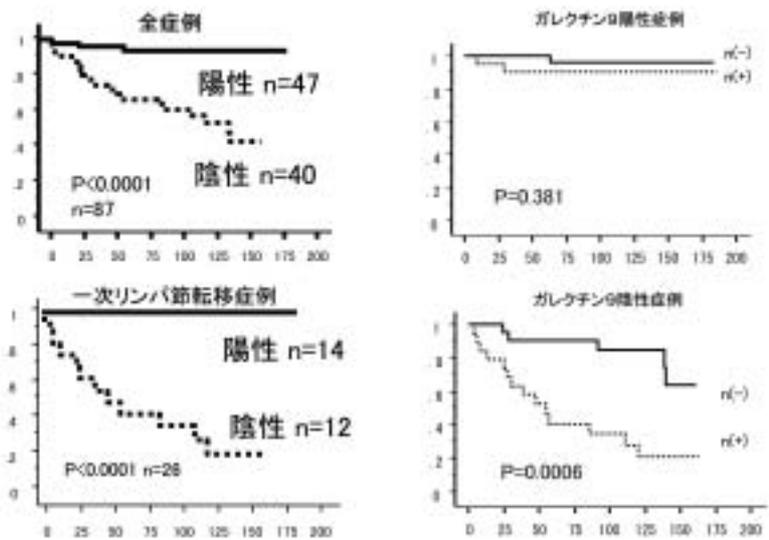


図2

「希少糖研究の現状」

細胞情報生理学教授 徳田雅明

1) はじめに

香川医科大学では香川大学と協力しながら、香川県下を中心とする研究機関や企業と連携しながら希少糖研究を推進している。

希少糖は図1に示すように、自然界に微量にしか存在しない単糖（糖の機能的最小単位）と定義付けられる。大きな灰色の円で示しているのが自然界に多量に存在する単糖（ブドウ糖、果糖など7種類）である。小さな黒い円が希少糖である。希少糖の種類は約50種類ある。これらの希少糖のほとんどのものは市販されていないか、大変高価であるため、研究はほとんど進んでいなかった。

このような希少糖を自然界に多量に存在する単糖から生産し、その機能を解明しその成果を事業化に連結するプロジェクトである。

通常低分子の有機物は高分子の有機物の構成成分となり、機能（生理活性）を持たないと考えられていた。単糖は、エネルギー源となるか甘みの源になることは知られていても、それ以上の働きはないという思い込みがあった。我々はこのような思い込みを打破する研究を開始し成果を得ている。

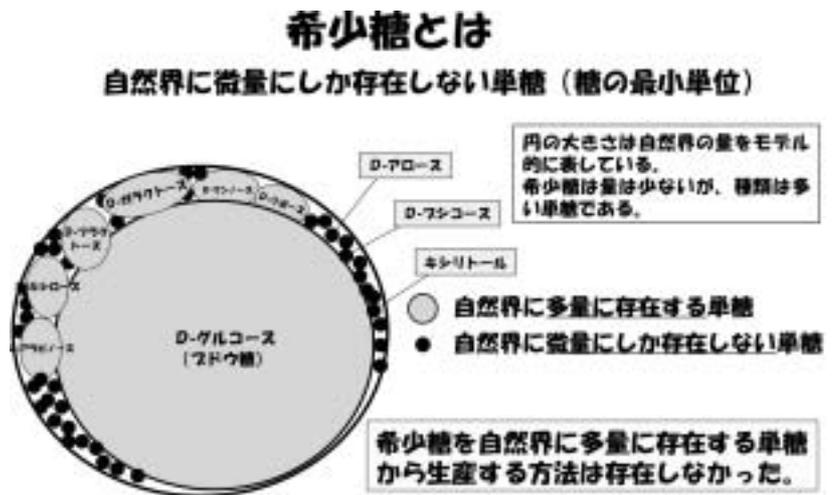


図1

2) 希少糖の生産

希少糖プロジェクトは、まず希少糖を作ることから始まる。その生産戦略を保証しているのは、Izumoring イズモリングと呼んでいる、全単糖の構造化である（図2）。基幹酵素DTE（D-タガトース3-エピメラーゼ）は、自然界に多量に存在するD-フラクトース（果糖）を希少糖D-プシコースに変換する。さらにDTEは全8種類のケトースに働くので全単糖が酵素反応で連結され、構造化が完成し

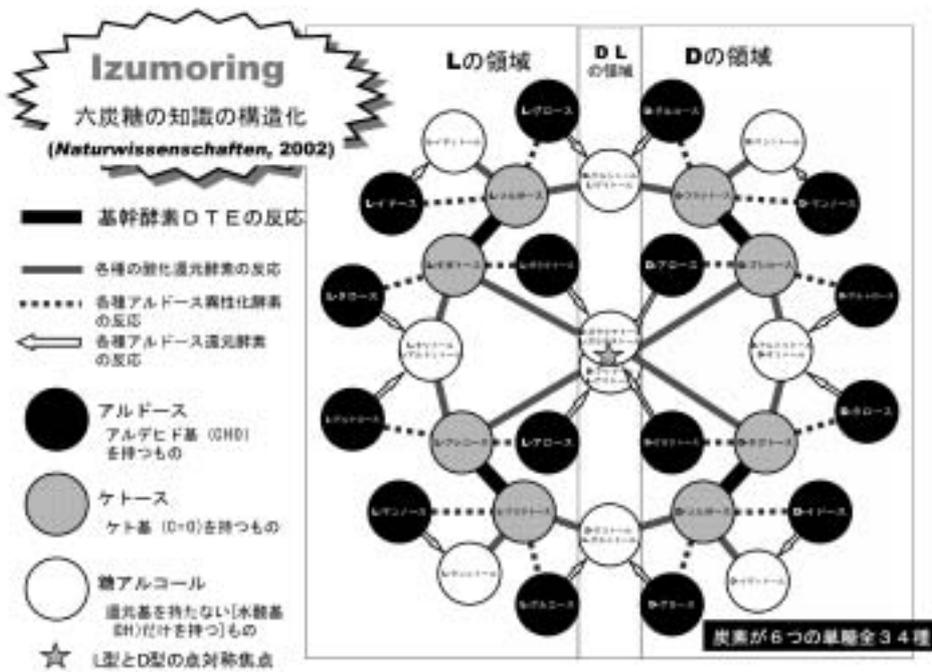


図2

D-プシコースの生産工程

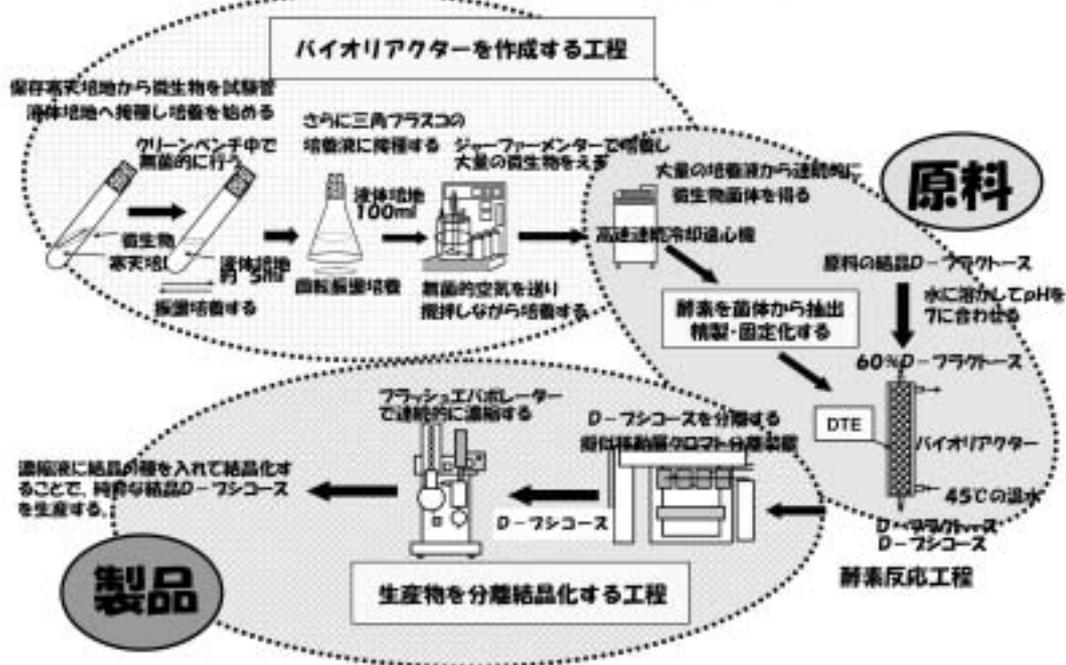


図3

た。

イズモリングの意義は、①全単糖の分子構造が構造的に整理できる、②研究の効率的アプローチが可能、③最適な生産経路の設計が可能、④欠落している部分について予見が可能、など大きい。我々はイズモリングにより全ての希少糖を順次合成している。図3に示すD プシコースの生産工程は3段階に大別される。第一は酵素DTEを微生物により生産・精製しバイオリアクターを作るステップ。第二はバイオリアクターの酵素反応によりD プシコースに変換するステップ。第三はD プシコースを精製するステップである。活性の高い酵素を安定的に産生し、バイオリアクターの酵素活性を長期間維持する方法の開発にも成功した。連続的にD プシコースを分離する擬似移動クロマト法の分離条件も確立でき、年間100kg以上の生産ラインが確立できた。D プシコースの生産での成果は、D アロースをはじめ他の希少糖の生産のプロトタイプとして活用できる。

D-アロースは虚血による脳神経細胞死を保護する

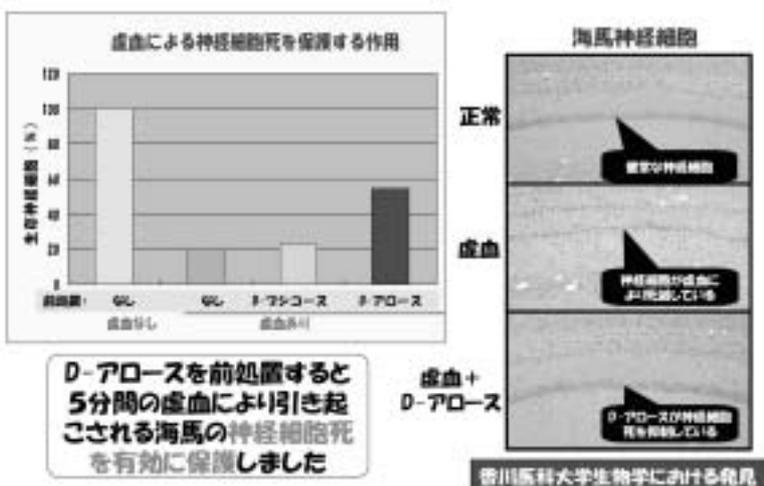


図4

3) 希少糖の応用

(1) D アロースの生理活性

図4に示すように、D アロースには虚血（血流量が低下した状態）により生じるダメージから臓器を保護する働きがある。特に虚血に弱い神経細胞は5分間の虚血で障害され死んでしまう。D アロースの虚血前注射で、神経細胞死が大幅に減少した。同様の作用は、肝臓、心臓などでも見られている。このメカニズムは、D アロースが活性酸素の産生を抑制し、また活性酸素を消去する作用も有することによる。その応用性は大変広

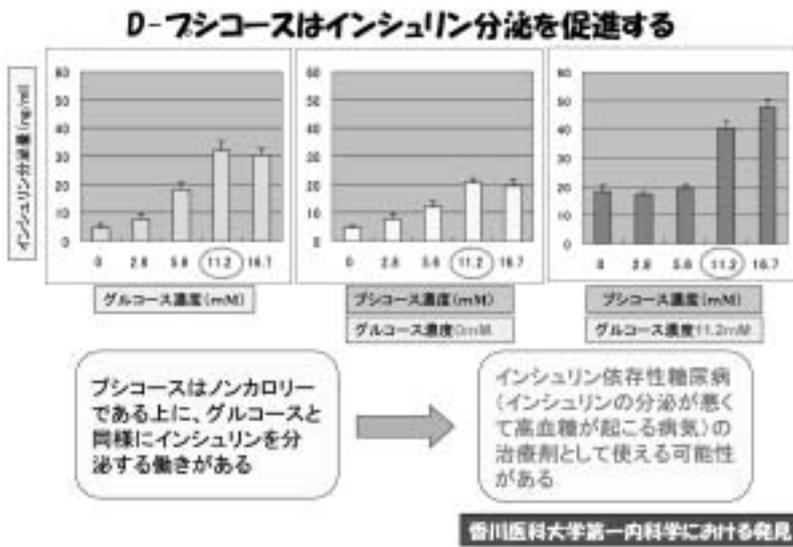


図 5

D プシコースにより起こることを示している（中図）。右図は、D グルコースとD プシコースの相加的分泌を示している。従って、D グルコースで分泌するメカニズムとD プシコースにより分泌するメカニズムが異なるものと考えられる。この効果は、糖尿病への治療の可能性を示している。最近の研究でラットを用いた動物実験においても、D プシコースの血糖降下作用が認められ、その有効性が示された。

また、D プシコースが動脈硬化の開始因子である MCP 1 (monocyte chemo-attractant protein-1) の血管内皮細胞からの分泌を抑制することが示された。MCP 1 は動脈硬化発症の初期において働く因子である。D プシコースにはこの他に、肝臓での脂肪の合成を抑制する効果があることも判明し、その結果として血中の脂質を低下させる。これらの効果を合わせると、動脈硬化を防止する医薬品あるいは機能性食品としての応用が考えられ、現在その方向性を持って研究を展開している。

4) 希少糖の他の用途への応用と事業化

希少糖研究の最大の特徴は、幅広い応用性にある。医薬品・機能性食品・化粧品など人体への応用のみならず、他の動物、昆虫、微生物などへの応用、さらには植物への応用のほか、工業材料としての応用も可能である。図 6 にはその広がりを示している。全希少糖を生産し、その物性や活性解析を行う。さらに動物への影響、植物への影響、そしてそれ以外の分野への働きに関する研究を推進している。希少糖研究を産業化につなげるために、生産面での目標は、D プシコースとD アロースの生



図 6

いものと考えられる。

このほかD アロースには抗癌作用（癌細胞増殖抑制作用）も認められた。癌細胞は適切な培養環境で急速に増殖するが、D アロースの添加で増殖が明らかに抑えられた。一方D プシコースでは増殖抑制作用はほとんどなかった。今後は他の抗癌剤との併用での効果なども検討していく。

(2) D プシコースの生理活性

図 5 には、D プシコースが、ラットの膵臓β細胞からのインシュリン分泌を促進するという実験結果を示している。左図のD グルコースによるインシュリンの分泌と同様の反応が、

産ラインの確立を最優先させることである。特にD ブシコースは、用途開発目的への使用とともに多くの希少糖の生産の開始物質として重要である。この生産ラインについてはほぼ確立できた。D アロースは、D ブシコースに次いで大量生産化を進めている。その他の希少糖の生産は、実験室レベルからセミプラントレベルにおいて多くのものが可能となっている。実用化・事業化にかかる時間は、何を指すかにより大きく異なる。希少糖の種類別、また用途別に事業化戦略を立てながら進めているところである。

5) 希少糖研究体制

現在香川においては希少糖研究を支える3つのクラスターが存在する。文部科学省の知的クラスター創成事業（平成14年度より5年間）経済産業省の産業クラスター地域新生コンソーシアム事業（平成14年度から2年間）とともに、香川県の進める糖質バイオクラスター構想である。また産業クラスターと知的クラスターの連携は、生産された希少糖の共有や、情報の交換を行い、成果や特許の共有も行っている。両クラスターは戦略委員会においてその方向性を確認し連携体制を強化している。香川医科大学と香川大学においては、全学部がそれぞれ特徴を生かした貢献のできる体制の構築を進めている。特に香川医科大学には「希少糖応用研究センター」が設置され、100名に及ぶ研究者を束ねている。

香川地域の希少糖研究は、世界を見ても他に追随を見ない研究であり、希少糖研究の拠点としての優位性を有している。本地域の希少糖研究の目標は以下のスローガンに集約される。

1. 希少糖（生理活性単糖）から新しいライフサイエンス（糖生命科学）の創出を。
2. 讃岐三白（砂糖，塩，綿）を希少糖でパワーアップ，香川を糖質バイオ産業の拠点に。
3. 生態系にやさしい「糖」に潜む新機能で，人類の健康・福祉への貢献を。

Ⅵ 研究組織の紹介

(「研究活動外部評価資料集」からの抜粋)

凡 例

研究組 職

項目 1 . 研究組職名

旧学科目を含む基礎医学講座は，旧名称の後に平成14年 6 月19日付講座再編後の新名称を（ ）内に記入した。

項目 2 . 構成員

2002年 8 月 1 日現在で，教授，助教授，講師，学内講師，助手，教務職員については，全員の職名と氏名を記載した。大学院生（当該研究組織に籍はないが，他講座や他大学から継続的に研究に参加している大学院生については内数で括弧内に記入）, 研究生，医員，外国人研究者については，それぞれの項目と員数のみを記入した。非常勤講師，事務官，技官，旧在籍者，学部学生は含めなかった。

項目 3 . 研究対象

1997年以降の研究課題で主なものを箇条書きで記載した。

項目 4 . 研究概要

1997年以降の研究活動の概要を記載した。学内外との共同研究である場合にはその旨を記載した。1997年以降に研究対象の大幅な変更を伴うような研究者の異動があった場合は，その年月を記載し，また，旧在籍者の研究概要も記載し，研究対象と研究代表者（旧在籍者を含む）との関係を明らかにした。

項目 5 . 代表的論文

1997年 1 月から2002年 8 月までに発表された論文及び著書から10編以内を選定した（in press を含む）。現在籍者が実施したものであっても，前任地や留学先で行った研究である等の理由で，所属が当該講座とは異なっているものは含めなかった。

研究支援組織

項目 1 . 研究支援組織名

項目 2 . 構成員

2002年 8 月 1 日現在で，センター長（施設長，室長）, 教官，主任については，職名と氏名を記載した。その他の職員（技術専門職員，技官など）については，職種ごとに員数のみを記入した。

項目 3 . 施設・設備・サービス内容・利用状況の概要

1997年以降の動向を中心に記載した。

項目 4 . 代表的論文

第一解剖学

1. 研究組織名 第一解剖学（形態・機能医学講座神経機能形態学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授 竹内 義喜
助教授 三木 崇範
助手 松本 由樹, IRAWAN SATRIOTOMO
大学院生 4 (2)

3. 研究対象

- (1) 胸部内臓求心線維の中枢内分布に関する研究
- (2) 環境有害因子（アルコールや放射線など）による脳障害に関する研究
- (3) 免疫性造精障害における精巣マクロファージの役割に関する研究

4. 研究概要

(1) 現在職者

胸部内臓知覚のうち、肺と心臓の求心線維の中枢性投射について研究を行った。肺知覚については、孤束核における肺区域による部位局在性の有無、および c-fos 発現による解析を行い、呼吸器系の感覚情報伝導路に関して新しい所見を得た。また、X 線による呼吸器関連中枢領域の発生・発達への影響を形態学的に明らかにするため、妊娠動物を使用し、とくに孤束核の各亜核における神経細胞障害をグリア反応の面から解析した。心臓求心線維の中枢内分布の検索においては、同じ胸部内臓である肺求心線維の分布領域との差異、冠状動脈結紮による心筋梗塞モデル実験動物による c-fos 発現等の観察により、臨床的にも重要な意味をもつ詳細な中枢性投射領域が決定された。

アルコールが脳に与える影響についての研究では、アルコール関連疾患（胎児性アルコール症候群、アルコール依存症）のモデル実験動物の作製に成功した。この疾患による脳障害は、健忘・記名力障害及び内分泌機能障害を主とした高次脳機能障害を呈することから、大脳・視床下部・下垂体・海馬・小脳を研究対象とした。特に海馬においては、アミノ酸、特にタウリンの動態変化が、神経保護作用を有する生理活性物質としての特性を示す興味深いデータを得た。一方、歯状回門領域の神経細胞に、アルコールによる発達遅延を示唆する結果を得た。このような一部の領域の発育の遅れは将来、注意欠如多動障害に代表される微細脳障害となって現れ、行動異常を惹起するものと考えられる。アルコールが内分泌系に与える作用として、視床下部視交叉上核の神経細胞とグリア細胞の相互作用の観点から、内分泌機能障害の原因を明らかにした。放射線による小脳の発生・発達異常の研究では、ステレオロジーを用いて組織定量を行い、小脳神経細胞が放射線に対して脆弱な時期（臨界期）を決定した。

(2) 旧在籍者：伊藤正裕助教授（平成13年4月1日付で東京医科大学第一解剖学講座教授として転任）

免疫系の研究においては、精子自己免疫および環境ホルモンなどによる精子形成障害と、それに対する精巣系防護機構に関して機能形態学的に解析を行った。これらの研究では、主として精巣へのリンパ球浸潤と精巣マクロファージの組織動態及び免疫・内分泌反応の検索を通して精巣マクロファージの免疫的役割を明らかにし、特に精巣系 - 免疫系関連による免疫性男性不妊症の発症機序を解明して予防・治療研究の基礎確立に貢献した。

5 . 代表的論文

- 1 Li HP, Miki T, Gu H, Satriotomo I, Mastumoto Y, Kuma H, Gonzalez D, Bedi KS, Suwaki H, Takeuchi Y, The effect of the timing of prenatal X-irradiation on Purkinje cell numbers in rat cerebellum. Dev Brain Res in press
- 2 Miki T, Harris SJ, Wilce PA, Takeuchi Y, Bedi KS, The effects of alcohol exposure during early life on neuron numbers in the rat hippocampus: I) hilus neurons and granule cells. Hippocampus in press
- 3 Sakurai T, Miki T, Li HP, Miyatake A, Satriotomo I, Takeuchi Y, Colocalization of taurine and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in mouse hippocampus induced by short-term ethanol exposure. Brain Res in press
- 4 Itoh M, Moriyama H, Tokunaga Y, Miyamoto K, Nagata W, Satriotomo I, Shimada K, Takeuchi Y, Embryological consideration of drainage of the left testicular vein into ipsilateral renal vein : analysis of cases of a double inferior vena cava. Int J Androl 24:142 152 2001
- 5 Jacquin TD, Xie Q, Miki T, Satriotomo I, Itoh M, Takeuchi Y, Prenatal X-irradiation increases GFAP-and calbindin D28k-immunoreactivity in the medial subdivision of the nucleus of solitary tract in the rat. J Autonom Nerv Syst 80: 8 13 2000
- 6 Miki T, Harris SJ, Wilce PA, Takeuchi Y, Bedi KS, Neurons in the hilus region of the rat hippocampus are depleted in number by exposure to alcohol during early postnatal life. Hippocampus 10:284 295 2000
- 7 Miki T, Harris SJ, Wilce PA, Takeuchi Y, Bedi KS, A stereological analysis of the effect of early postnatal ethanol exposure on neuronal numbers in rat dentate gyrus. Image Analysis and Stereology 19:99 104 2000
- 8 Satriotomo I, Miki T, Itoh M, Ameno K, Ijiri I, Takeuchi Y, Short-term ethanol exposure alters calbindin D28k and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in hippocampus of mice. Brain Res 879:55 64 2000
- 9 Itoh M, Miyamoto K, Satriotomo I, Takeuchi Y, Spermatic granulomata are experimentally induced in epididymides of mice receiving high-dose testosterone implants. I. A light microscopical study. J Androl 20:551 558 ,1999
- 10 Satriotomo I, Miki T, Itoh M, Xie Q, Ameno K, Takeuchi Y, Effect of short-term ethanol exposure on the suprachiasmatic nucleus of hypothalamus : immunohistochemical study in mice. Brain Res 847:124 129 ,1999

第二解剖学

1. 研究組織名 第二解剖学（形態・機能医学講座 組織細胞生物学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授 波多江 種宣
助教授 荒木 伸一
助手 石田 哲也, 濱崎 正雄

3. 研究対象

- (1) エンドゾームの微細構造と膜のリサイクリング
- (2) ファゴサイトーシスとマクロパイノサイトーシスの機械的分子機構と情報伝達

4. 研究概要

市村孝雄前助教授（現山口県立大教授）が1997年9月に退職し、代わって同年10月に荒木が着任した。1998年10月に濱崎が助手として着任した。

- (1) エンドゾームの微細構造と膜のリサイクリング：当教室の開設以来のテーマであり、波多江が中心となって行っている。活発なエンドサイトーシスをおこなう腎近位尿細管などの上皮細胞では初期エンドゾームに属する頂部細管が発達している。我々は、この頂部細管が、エンドゾームから細胞膜への膜のリサイクリングと膜の貯蔵に働く構造であることを解明し、電子顕微鏡によりその3次元構造解析を行ってきた。現在、石田が、膜受容体であるキューピリンとそのリガンドの抗体を用いエンドゾームの免疫組織化学的解析を進めている。
- (2) ファゴサイトーシスとマクロパイノサイトーシスの機械的分子機構と情報伝達：荒木が中心となって継続している研究テーマであり、一部はミシガン大学の Joel A Swanson 教授との共同研究で行っている。現在、濱崎もマクロパイノサイトーシスの研究に参加している。細胞免疫の重要な現象であるファゴサイトーシスとマクロパイノサイトーシスは、アクチン線維の重合・再配列による細胞表層の運動であり、多くのアクチン結合蛋白が関与し、複雑且つ巧妙に制御されている。我々は、生きた細胞でのイメージング技術などを駆使し、その機械的な分子機構とそれを制御するシグナル伝達の解析を進めている。最近では、 α -actinin の新しいアイソフォームである actinin-4 がマクロパイノサイトーシスに関与していることやファゴサイトーシス過程での myosin による新たな収縮運動を見出した。

5. 代表的論文

- 1 Araki N, Hatae T, A new application of fluorescence ratio imaging to in situ demonstration of protein phosphorylation. *Acta Histochem Cytochem* 33: 5-10, 2000
- 2 Araki N, Hatae T, Yamada T, Hirohashi S, Actinin-4 is preferentially involved in circular ruffling and macropinocytosis in mouse macrophages: analysis by fluorescence ratio imaging. *J Cell Sci* 113: 3329-3340, 2000
- 3 Swanson JA, Johnson MT, Beningo K, Post P, Mooseker M, Araki N, A contractile activity that closes phagosomes in macrophages. *J Cell Sci* 112:307-316, 1999
- 4 Takechi S, Yokoyama M, Tanji N, Nishio S, Araki N, Nonbacterial prostatitis caused by partial urethral obstruction in the rat. *Urol Res* 27:346-350, 1999
- 5 Sakurai T, Hatae T, Ichimura T, Ishida T, Scanning electron microscopic study of the cytoplasmic tubules in lamprey chloride cells. *J Electron Microsc* 46:93-95, 1997

- 6 Hatae T, Ichimura T, Ishida T, Sakurai T, Apical tubular network in the rat kidney proximal tubule cells studied by thick-section and scanning electron microscopy. *Cell Tissue Res* 288:317-325, 1997
- 7 Ichimura T, Hatae T, Ishida T, Direct measurement of endosomal pH in living cells of the rat yolk sac epithelium by laser confocal microscopy. *Eur J Cell Biol* 74:41-48, 1997
- 8 市村孝雄, エンドゾーム・アップデート . *医学のあゆみ*180:174-175, 1997
- 9 Araki N, Hatae T, Electron microscopic enzyme cytochemistry. *Methods in Molecular Biology* vol .117: Electron Microscopy Methods and Protocols (Hajibagheri N, ed) Humana Press, Totowa, 159-165, 1999
- 10 Araki N, Swanson JA, Labeling of endocytic vesicles using fluorescent probes for fluid-phase endocytosis. *Cell Biology : A Laboratory Handbook Second Edition, Vol 2* (Celis JE, ed) Academic Press, San Diego, 495-500, 1998

第一生理学

1. 研究組織名 第一生理学（形態・機能医学講座細胞情報生理学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授 徳田 雅明
助教授 渡邊 泰男
助手 山口 文徳, 杉本 勝良
大学院生 2
外国人研究者 2

3. 研究対象

- (1) 神経細胞のシグナリング機構
- (2) 癌細胞増殖制御機構の解明（細胞周期関連蛋白質を中心に）
- (3) 希少糖の生理活性の解析

4. 研究概要

(1) 神経細胞のシグナリング機構

我々の研究の中心は「神経細胞の可塑性」のメカニズムの解明について、特に可塑性の中でも「記憶・学習」および「神経分化」におけるメカニズムの解明である。我々はそれらを物質レベルからのアプローチで解き明かそうとしている。従来より我々のテーマであった、カルシウムシグナリングおよびリン酸化・脱リン酸化を介する情報伝達系を解析の柱に据え、それに関与する蛋白質レベルでのアプローチを手がけている。

長期記憶増強（long-term potentiation, LTP）や長期記憶抑制（long-term depression, LTD）は記憶のメカニズムを解明する系としてよく研究されているが、我々も LTP, LTD をラットの海馬において作成し、それらの形成過程における情報伝達系関連蛋白質（特にカルモデュリン依存性酵素）を追跡し、各種の薬物を用いてこれらの形成がどのように促進ないし阻害されるかを研究している。また神経系に特異的に発現する蛋白質を発見し、その機能解析を目指している。以下に述べるいくつかのリン酸化調節酵素やレセプターに注目し、その構造と機能、あるいは病気の成り立ちとの関連を解析している。

● 神経系特異的な蛋白質 Phosphohippolin の解析

海馬や小脳の神経細胞の小胞体に存在する蛋白質をクローニングにより発見し、Phosphohippolin と名付けた。分子量約10,000で1回膜貫通型のこの蛋白質は細胞膜に存在している。機能はまだ不明だが、その構造はfyxdファミリーとしての共通性を有し、phospholemman に似るため、オリゴマーとしてチャネルを形成している可能性や、ATPase などの膜蛋白質の制御活性を持つことが推察される。また神経細胞の分化との関連があると予測される興味深い蛋白質である。小脳においては特に顆粒細胞に多く存在することを示した。パッチクランプ法やカルシウム画像解析法を用いて、さらに詳しい解析を精力的に行っていく計画である。

● 神経型一酸化窒素合成酵素（Neuronal Nitric Oxide Synthase: nNOS）の制御機構の解析

nNOS はカルシウム/カルモデュリン依存性酵素であるが、セカンドメッセンジャーである NO を合成する。この NO は LTP の際にシナプス後部からシナプス前部に調節情報を伝達しているといわれている。我々は、nNOS がカルモデュリン依存性リン酸化酵素によりリン酸化を受けることで活性の負の調節を受けていること、また PSD95 という蛋白質とのコンプレックスの形成が活性に影響することを示してきた。リン酸化型 nNOS の抗体を作製し、リン酸化と活性の相関の詳細な解明に取り組んでおり、神経系における生理機能の解明を目指している。また病態（脳虚血）における役割の解析を行い、海馬においては虚血時に nNOS のリン酸化が

起こることで神経細胞死を防御している可能性を明らかにした。

- 神経細胞に存在する AMPA 型グルタミン酸受容体の機能調節

神経細胞に存在する AMPA 型グルタミン酸受容体の機能調節にはさまざまな因子が関与しているが、我々は mRNA ができてすぐに起こる RNA-editing により、受容体の機能が調節されることを発見した。この editing は RNA de-aminase という酵素により神経細胞核内でおこるが、その酵素活性を調節する因子を目下検索中である。

(2) 癌細胞増殖制御機構の解明（細胞周期関連蛋白質を中心に）

癌細胞では正常細胞とは異なる情報伝達機構が機能していると考えられている。その解析を進めることは癌の発生・増殖・増悪・転移・浸潤などのメカニズムの解明に寄与するだけでなく、診断・治療や予防にも貢献できると期待される。我々は肝臓癌、卵巣癌、喉頭癌においてこれら細胞周期関連蛋白質のうち、サイクリン / CDK や、CDK 抑制蛋白質に注目し、これらの蛋白質が癌病態において変動することを発見し、その詳細な解析を行っている。特に、G 1-S 変換期に起こる事象に注目して解析を進め、上記の癌では、CDK 2 / CyclinE, CDK 4 / Cyclin D 1 などの活性が上昇し細胞周期の回転を早めていることを明らかにした。さらにこれらの活性を抑制する因子である、Cip/Kip ファミリー蛋白質である p21 p27 p57や Ink 4 ファミリー蛋白質である p16 p15 p18 p19などの発現量に多くの場合減少が見られることを示し、これが第一義的な原因である可能性を示した。現在はこれらの因子をさらに上流で制御する蛋白質因子の働きについて解析を進めている。

(3) 希少糖の生理活性の解析

希少糖とは、自然界に微量にしか存在しない単糖と定義づけることができる。自然界に多量に存在する単糖は、D グルコース、D ガラクトース、D フラクースなど7種類あるが、一方、自然界に微量にしか存在しない単糖、すなわち希少糖は約50種類存在する。希少糖は、これまで入手自体が困難であった。自然界に多量に存在する単糖から希少糖を生産する方法が存在しなかったため、希少糖は大変高価であり、このため、ほとんど研究はされていなかった。それが香川大学の農学部での希少糖の生産に関する網羅的な研究により、近年になり一部の希少糖の大量生産技術が確立され供給されるようになり研究が進んできた。

本学第一外科のチームによる、D アロースの肝臓や心臓の虚血障害に対する保護作用や、生物学チームとの共同研究による、D アロースの神経細胞死の防護作用などの現象が明らかになってきた。

我々はこれらの作用が D アロースの持つ抗酸化作用に起因するのではないかと仮説のもとに、これを実証するために白血球での活性酸素産生系を用い、様々な希少糖および現在自然界に多量に存在する糖（ブドウ糖など）に白血球からの活性酸素の産生を抑える効果があるかどうかについて調べた。その結果、D アロースのみが非常に強い活性酸素の産生抑制効果を示した。また活性酸素の消去作用についても確認でき、D アロースは特に抗酸化作用が強いことが判明した。

次に、ヒトがん由来の株化細胞を用いたがん細胞の増殖に対する効果を調べた結果、D アロースには癌細胞の増殖を強力に抑制する効果があることが分かった。この効果は肝臓がんや皮膚がんの細胞においても同様に認められた。

今後は、マイクロアレイによる遺伝子の網羅的解析や、プロテオーム解析による蛋白質の網羅的解析法などを駆使して、さらに詳細なメカニズムの解析を目指す。

5 . 代表的論文

- 1 Yamaguchi F, Yamaguchi F, Tai Y, Sugimoto K, Tokuda M, Molecular cloning and characterization of a novel phospholemman like protein from rat hippocampus. Mol Brain Res 86:189 192 2001
- 2 Dong Y, Sui L, Sugimoto K, Tai Y, Tokuda M, Cyclin D 1 -CDK 4 complex, a possible critical factor

- for cell proliferation and prognosis in laryngeal squamous cell carcinomas *Int J Cancer* 95 4 • 209 215 2001
- 3 Sui L, Dong Y, Ohno M, Watanabe Y, Sugimoto K, Tai Y, Tokuda M, Jab 1 expression is associated with inverse expression of p27kip 1 and poor prognosis in epithelial ovarian tumors *Clin Cancer Res* 7 • 4130 4135 2001
 - 4 Yamaguchi F, Yamaguchi K, Tokuda M, Presenilin- 1 protein specifically expressed in Leydig cells with its expression level increased during rat testis development. *Int J Biochem Cell Biol* 32(1):81 87 2000
 - 5 Tamura N, Tai Y, Sugimoto K, Kobayashi R, Konishi R, Nishioka M, Masaki T, Nagahata S, Tokuda M, Enhanced Expression and Activation of Ca²⁺ / calmodulin-dependent protein kinase IV in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89:1910 1916 2000
 - 6 Dong Y, Sui L, Tai Y, Sugimoto K, Hirao T, Tokuda M, Prognostic significance of cyclin E overexpression in laryngeal squamous cell carcinomas *Clin Cancer Res* 6 :4253 4258 2000
 - 7 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Miyamoto O, Hatase O, Tokuda M, The reversible change of GluR 2 RNA editing in gerbil hippocampus in course of ischemic tolerance. *J Crbr Blood F Met* 19:370 375 ,1999
 - 8 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Miyamoto O, Sugimoto K, Konishi R, Hatase O, Tokuda M, Calbrain, a novel two EF-hand calcium-binding protein that suppresses Ca²⁺ / calmodulin-dependent protein kinase II activity in the brain. *J Biol Chem* 274:3610 3616 ,1999
 - 9 Ogawa T, Tokuda M, Tomizawa K, Matsui H, Itano T, Konishi R, Nagahata S, Hatase O, Osteoblastic differentiation is enhanced by rapamycin in rat osteoblast-like osteosarcoma (ROS17 / 2 8) Cells. *Biochem Bioph Res Commun* 249:226 230 ,1998
 - 10 Tokuda M, Bushra Y. Ahmed, Lu Y, Matsui H, Miyamoto O, Yamaguchi F, Konishi R, Hatase O, Involvement of calmodulin-dependent protein kinases • and • in long term potentiation. *Brain Res* 755:162 166 ,1997

第二生理学

1. 研究組織名 第二生理学（形態・機能医学講座自律機能生理学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授 小坂 博昭
助教授 五十嵐 淳介
助手 山本 憲, 藤井 重元
大学院生 2 (1)

3. 研究対象

- (1) 血管内皮細胞内における一酸化窒素合成酵素の活性制御に関する研究
- (2) 細胞内生活性酸素の、血管に及ぼす生理的効果に関する研究
- (3) 病態モデル動物血管での一酸化窒素合成酵素・活性酸素に関する研究

4. 研究概要

一酸化窒素は単なる血管弛緩因子にとどまらず、内皮機能の恒常性維持、動脈硬化防止にとっても重要な分子であるため、これを産生する一酸化窒素合成酵素の調節機構について研究を進めてきた。(1)内皮型一酸化窒素合成酵素は、血管トーンスを下げ過ぎないように、必要最小限の一酸化窒素を必要な時だけ作るように酵素活性に強いブレーキがかけられている。しかし、ブレーキがかかり過ぎると、血管トーンスが高くなりすぎてしまう。このブレーキをかけたり、はずしたりする仕組みを明らかにし、血管病との関連を調べたい。(2)これまでの研究で、一酸化窒素合成酵素がL アルギニン等がないとそのヘム部分においてスーパーオキシドを産生する事を明らかにしてきた。また、NADPH オキシダーゼという活性酸素産生酵素が、血管にあることも報告されている。これらの仕組みは短期的に血管トーンスを上昇させるが、長期的にも血管組織に何を伝えているのかを明らかにしてゆきたい。(3)これらの結果を *in vivo* で検証する病態モデル動物として食塩負荷によって高血圧を発症するラットを用い一酸化窒素合成酵素と活性酸素産生酵素について解析を行っている。食塩感受性高血圧ラットにおいて、食塩負荷による血圧の上昇に伴い腎血管で内皮由来血管弛緩因子、一酸化窒素が減少し内皮由来血管収縮因子(EDCF)が産生されることを初めて明らかにした。さらに、この高血圧モデルラットにL アルギニンを投与することにより、EDCFの産生が減少し内皮由来血管弛緩因子が改善することを明らかにしてきた。今後の課題は、(A)食塩感受性高血圧におけるL アルギニンの病態改善作用の分子機構の解明、および(B)抗酸化剤による治療実験を行い、高血圧病態および内皮機能変化における活性酸素、一酸化窒素の役割を明らかにすること、である。

5. 代表的論文

- 1 K. Mizoguchi, H. Maeta, A. Yamamoto, M Oe, H. Kosaka. Amelioration of Myocardial Global Ischemia/Reperfusion Injury with Volume-Regulatory Chloride Channel Inhibitors *In Vivo*. *Transplantation*. 73: 1185-93 2002
- 2 L Zhang and H Kosaka. Gender Specific Acute Effect of Estrogen on Endothelium Derived Contracting Factor in the Renal Artery of Hypertensive Dahl Rats. *J. Hypertens*. 20:237-246 2002
- 3 Yoneyama H, A Yamamoto and Kosaka H. Neuronal nitric oxide synthase generates superoxide from the oxygenase domain. *Biochem. J* 360:247-253 2001
- 4 M-S Zhou, H Kosaka, R-X Tian, Y Abe, Q-H Chen, H Yoneyama, A Yamamoto and L Zhang. L-Arginine Improve Endothelial Function in Renal Artery of Hypertensive Dahl Rats. *J. Hypertens*. 19:

421 429 2001

- 5 M. S. Zhou, Y. Nishida, Q. H. Chen, H. Kosaka. Endothelium-derived contracting factor in carotid artery of hypertensive rat. *Hypertention* ; 34 ; 39 43 ,1999
- 6 Yoneyama H, Kosaka H, Ohnishi T, Kawazoe, T, Mizoguchi K, Ichikawa Y. Reaction of neuronal nitric oxide synthase with nitric oxide spin trapping agent, ironcomplex with N-dithiocarbonylsarcosine. *European J Biochemistry* 266:771 777 ,1999
- 7 K. Okada, Y. Nishida, H. Murakami, I. Sugimoto, H. Kosaka, H. Morita, C. Yamashita, M. Okada. Role of Endogenous Endothelin in the Development of Graft Arteriosclerosis in Rat Cardiac Allografts: Anti-Proliferative Effects of Bosentan, a Nonselective Endothelin Receptor Antagonist. *Circulation* 97 2346 2351 ,1998
- 8 Kosaka H., Seiyama A., Terada N., Yoneyama H., Hirota S., and Kitamura Y. Absence of mast cell involvement in leukocyte adhesion and emigration induced by inhibition of nitric oxide synthase. *Lab Invest* 77 / 6 :575 580 ,1997
- 9 H Kosaka. Nitric oxide and hemoglobin interactions in the vasculature. *Biochim. Biophys. Acta- Bioenergetics*. Volume 1411, Issue 2 3 pp 370 377 ,1999
- 10 小坂 博昭, 標準生理学第5版,(本郷利憲,廣重 力監修)医学書院,東京,第8章 血液(A-C)455 471 第10章 呼吸(G.1)625 629 2000

生 化 学

1. 研究組織名 生化学（生体分子医学講座生化学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教 授 上田 夏生
助 教 授 大西 平
助 手 坪井 一人，岡本 安雄
大学院生 2（0）
外国人研究者 1

3. 研究対象

- (1) 脂質メディエーターの代謝酵素に関する酵素学および分子生物学的研究
- (2) 脂溶性ビタミン代謝酵素に関する酵素学および分子生物学的研究
- (3) シトクロム P-450と薬物代謝に関する研究

4. 研究概要

市川佳幸前教授（現名誉教授）が2000年3月に定年により退職し，後任として2001年1月に上田が着任した。また，定員2の助手についても入れ替り，坪井と岡本が2002年2月と7月にそれぞれ着任した。

- (1) 脂質メディエーターの代謝酵素に関する酵素学および分子生物学的研究：上田が前任地より引き続き行っている研究テーマで，現在，坪井と岡本も参加している。マリファナ中の精神活性物質のカンナビノイドに対する特異的受容体の内因性リガンド（エンドカンナビノイド）は不飽和脂肪酸のアラキドン酸の誘導体であり，その生合成と分解に關与する酵素群の解析をタンパクレベルと遺伝子レベルで進めている。同酵素群の特異的阻害剤の開発については，イタリア共和国生体分子化学研究所の Di Marzo 博士と共同研究を行っている。また，脂肪酸シクロオキシゲナーゼ（COX）は，プロスタグランジン（PG）生合成経路の律速酵素で2種類のアイソザイム（COX-1と-2）が存在するが，近年 COX-2 のガンの発生進展への関与が注目されている。現在，本学耳鼻咽喉科学講座および病理学講座（腫瘍病理学）と共同研究を行い，種々のガン組織とガン細胞における COX-1 および-2 の発現動態と，生成する PG の分子種および発現している PG 受容体の種類を調べるなどして，COX と発癌との関連を分子レベルで解明することを目指している。
- (2) 脂溶性ビタミン代謝酵素に関する酵素学および分子生物学的研究：ビタミン A の生合成に關与する short-chain dehydrogenase/reductase の新たな分子種がペルオキシゾームシグナルとともに核移行シグナルを持っていることを見いだした。この酵素の基質特異性等の酵素化学的性質とともに，細胞内局在，さらに，核移行に伴って観察されたアポトーシスの発生機序について大西が研究を進めている。
- (3) シトクロム P-450と薬物代謝に関する研究：当講座の市川前教授以来のテーマであり，ステロイド合成に關わるシトクロム P-450の脳内での発現や，ステロイド合成の律速段階である StAR タンパクの発現など酵素化学，分子生物学的研究を進めてきた。このテーマでは，CREST プロジェクトの一環として東京大学川戸研究室との共同研究も行ってきた。また，薬物代謝に關わるシトクロム P-450や NOS に関しても，発ガン物質代謝との関連，抗てんかん剤の薬物相互作用については本学薬剤部との共同研究も含めて研究を行ってきた。

5. 代表的論文

- 1 Liu Q, Tonai T, Ueda N, Activation of N-acyl ethanolamine-releasing phospholipase D by polyamines. Chem Phys Lipids 115 : 77-84, 2002

- 2 Ueda N, Yamanaka K, Yamamoto S, Purification and characterization of an acid amidase selective for N-palmitoylethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *J Biol Chem* 276 : 35552-35557 2001
- 3 Jiang H-B, Ichikawa M, Furukawa A, Tomita S, Ohnishi T, Ichikawa Y, The optical interconversion of the P-450 and P-420 forms of neuronal nitric oxide synthase: effects of sodium cholate, mercury chloride and urea. *Int J Biochem Cell Biol* 33 : 155-162 2001
- 4 Jiang H-B, Ichikawa M, Furukawa A, Tomita S, Ichikawa Y, Reductive activation of mitomycin C by neuronal nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 60 : 571-579 2000
- 5 Huang D-Y, Furukawa A, Ichikawa Y, Molecular cloning of retinal oxidase/aldehyde oxidase cDNAs from rabbit and mouse livers and functional expression of recombinant mouse retinal oxidase cDNA in *Escherichia coli*. *Arch Biochem Biophys* 364 : 264-272, 1999
- 6 Furukawa A, Miyatake A, Ohnishi T, Ichikawa Y, Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) transcripts constitutively expressed in the adult rat central nervous system: colocalization of StAR, cytochrome P-450_{scc} (CYP 11A1), and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the rat brain. *J Neurochem* 71 : 2231-2238, 1998
- 7 Ohnishi T, Ichikawa Y, Direct inhibitions of the activities of steroidogenic cytochrome P-450 monooxygenase systems by anticonvulsants. *J Steroid Biochem Molec Biol* 60 : 77-85, 1997
- 8 Furukawa A, Okuyama E, Sumi T, Ichikawa Y, Molecular cloning of sheep and goat ferredoxin reductase messenger ribonucleic acids, and identification of an alternatively spliced form of sheep ferredoxin reductase. *Biol Reprod* 56 : 1336-1342, 1997
- 9 Deutsch DG, Ueda N, Yamamoto S, The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 66 : 201-210 2002
- 10 Ueda N, Endocannabinoid hydrolases. *Prostag Oth Lipid Mediators* 68-69 : 521-534 2002

内分泌学

1. 研究組織名 内分泌学 (生体分子医学講座分子細胞機能学)

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

教授 中村 隆範
助手 西 望, 東海林 博樹
研究生 1

3. 研究対象

- (1) 新規動物レクチン (ガレクチン) の構造と機能解析
- (2) アクチビン / アクチビン受容体 - フォリスタチン系を介した細胞増殖・分化機構の解析
- (3) コラーゲン結合ドメインを利用した新規 drug delivery system の開発
- (4) 前立腺細胞の増殖・分化に関する因子の機能解析

4. 研究概要

- (1) β ガラクシド構造を持った糖鎖を特異的に認識する動物レクチンファミリー (ガレクチン) は, 無脊椎動物から脊椎動物に広く分布する蛋白質である。現在, 哺乳動物では14種のガレクチン (galectin-1 ~ -14) が知られているが, このうち, 炎症, 癌の発症・転移などに関与すると考えられる galectin-8, -9 を中心にその構造と機能解析を進めた。galectin-9 の免疫細胞 (好酸球) 遊走には2つの糖認識領域 (CRD) が必要で, どちらの CRD も好酸球上の同じ受容体を認識し, この受容体の会合が遊走作用の引き金になっていると考えられた。galectin-8 が特異的に好中球の活性化 (接着活性の誘導, スーパーオキシド産生亢進) を惹起することを見出し, また好中球上の galectin-8 受容体候補分子を精製した。また, ガレクチンの生物種を越えた機能解析のため, モデル動物 (アフリカツメガエル) より12種類の新規ガレクチン遺伝子の cDNA クローニングに成功し, 哺乳類と比較した (本学免疫病理学講座等との共同研究)。
- (2) アクチビンは, TGF- β スーパーファミリーに属する細胞増殖・分化因子の一つで, ホルモン分泌や発生に関わるタンパク因子である。アクチビンの情報伝達に関わる受容体 (I型, II型) や結合蛋白質 (フォリスタチン) が同定されているが, 我々は, 徳島大学, 東京大学などと共同研究を進め, 脳神経系で特異的に発現する新規アクチビン受容体 (IIA-N) を見出すとともに, アクチビンが I型受容体を介して B細胞の細胞死の制御に関わることも明らかにした。また, II型受容体と結合してアクチビンの細胞内情報伝達系を制御する, 新規細胞内 PDZ 蛋白質 (ARIP-1) を発見した。
- (3) 細菌性コラゲナーゼのコラーゲン結合ドメイン (CBD) は単独で強いコラーゲン結合能を持つ。CBD と細胞成長因子の融合蛋白質を作製することで, 動物の皮下に投与した場合に投与部位に長期間留まり, 細胞増殖活性を発揮する新規人工タンパク質の合成に成功した (本学微生物学講座との共同研究)。
- (4) 前立腺はその発生から分化機能の発現と維持までを男性ホルモンに強く依存している。前立腺細胞の男性ホルモン依存性増殖機構を解析して, 前立腺における EGF-EGF 受容体系の重要性を明らかにした。また, 去勢ラット前立腺において, 男性ホルモンによって一過的に誘導される遺伝子のスクリーニングを行い, 新規アルデヒド還元酵素の一種 (aldo-keto reductase) を発見し, 前立腺細胞増殖過程における変異抑制機能との関連を指摘した。

5. 代表的論文

- 1 Sato M, Nishi N, Shoji H, Kumagai M, Imaizumi T, Hata Y, Hirashima M, Suzuki S, Nakamura T,

Quantification of galectin-7 and its localization in adult mouse tissues.

J Biochem 131:255 260 2002

- 2 Shoji H, Nishi N, Hirashima M, Nakamura T, Purification and cDNA cloning of *Xenopus* liver galectins, and their expression. *Glycobiology* 12:163 172 2002
- 3 Sato M, Nishi N, Shoji H, Seki M, Hashidate T, Hirabayashi J, Kasai K, Hata Y, Suzuki S, Hirashima M, Nakamura T, Functional analysis of the carbohydrate recognition domains and a linker peptide of galectin-9 as to eosinophil chemoattractant activity. *Glycobiology* 12:191 197 2002
- 4 Shoji H, Tsuchida K, Kishi H, Yamakawa N, Matsuzaki T, Liu Z, Nakamura T, Sugino H, Identification and characterization of a PDZ protein that interacts with activin type II receptors. *J Biol Chem* 275:5485 5492 2000
- 5 Nishi N, Shoji H, Miyanaka H, Nakamura T, Androgen-regulated expression of a novel member of the aldo-keto reductase superfamily in regrowing rat prostate. *Endocrinology* 141:3194 3199 2000
- 6 Nishi N, Matsushita K, Yuube K, Miyanaka T, Okabe A, Wada F, Collagen-binding growth factors: Production and characterization of functional fusion proteins having a collagen-binding domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:7018 7023 ,1998
- 7 Nishi N, Inui M, Kishi Y, Miyanaka H, Wada F, Isolation and characterization of invasive and noninvasive variants of a rat bladder cell line. *Jpn J Cancer Res* 88:831 838 ,1997

第一病理学

1. 研究組織名 第一病理学（病理病態・生体防御医学講座腫瘍病理学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授 今井田 克己
学内講師 竿尾 光祐
大学院生 1（1）
外国人研究者 1

3. 研究対象

- (1) 遺伝子改変動物を用いた発がん機構解明に関する研究
- (2) 環境因子のヒトへのリスク評価に関する研究
- (3) 電磁波による生体への影響に関する研究
- (4) 腫瘍病理診断学およびヒト腫瘍組織を用いた分子病理学的解析

4. 研究概要

大森正樹前教授（現名誉教授）が2000年3月に定年退官し、代って2001年9月より今井田が着任した。助手の竿尾は2002年4月より学内講師となった。

- (1) 遺伝子改変動物を用いた発がん機構解明に関する研究：

今井田が前任地より引き続き行っている研究テーマであり、現在、複数の遺伝子改変動物を用いた研究が教室の新しいテーマとして開始されている。具体的にはSV/40 T antigen に probasin を promoter とした gene を導入した transgenic rat を当大学動物実験施設に導入し、ラット前立腺発がんモデルの確立とこのラットを用いた環境中の内分泌かく乱化合物による前立腺発がん修飾作用の有無に関する研究を行っている。さらに、今後はこの transgenic rat を用いて、当大学の他教室との共同研究も予定している。

また、細胞増殖の制御因子の一つである p27 を knockout した p27 knockout mouse も同様に当大学動物実験施設に導入しており、この knockout mouse での肝部分切除後の再生肝での過剰再生・増殖作用を応用し、被験物質の肝発がん修飾作用の有無に関する研究を検討しており、発がんもしくは発がん修飾作用の bioassay 系の確立を目指している。

- (2) 環境因子のヒトへのリスク評価に関する研究：

現在、食品添加物として指定されているものの中に、例えば天然物ということで十分な毒性評価がなされないまま放置されている「既存添加物」の毒性病理学的評価を早期に行うことが求められている。そこで、厚生労働省科学研究補助金により既存添加物の毒性評価として90日間反復投与毒性試験を行い、国民の添加物の安全性に関する不安に少しでも答えられるような基礎的な資料を提供できるものと考えている。

- (3) 電磁波による生体への影響に関する研究：

このテーマも今井田が前任地より行ってきたものである。携帯電話で使用されている900MHz や1.5GHz の高周波電磁波による生体への影響、特に発がんに関するリスクを検討している。今後は、携帯電話で使用されている高周波電磁波だけではなく、さらにその基地局や衛生通信用の高周波電磁波による生体への影響も検討していく予定である。

- (4) 腫瘍病理診断学およびヒト腫瘍組織を用いた分子病理学的解析：

前任教授からの教室のテーマであり、今後も引き続き研究、検討を行っていきたい。ヒト大腸の病理組織材料を用いて、cyclin A や p27 など細胞増殖関連因子とがん発生、進展、転移との関連性を検討している。

5 . 代表的論文

- 1 Li J, Miki H, Wu F, Sao K, Nishioka M, Ohmori, Imaida K, Cyclin A Correlates with carcinogenesis and metastasis, and p27^{kip1} correlates with lymphatic invasion in colorectal neoplasms. *Hum Pathol* 33: 1006 1015, 2002
- 2 Wu F, Fujita J, Murota M, Li J, Ishida T, Nishioka M, Imaida K, Kuriyama S, CYFRA 21 1 is released in TNF- α -induced apoptosis in the hepatocellular carcinoma cell line HuH-7. *Int J Oncol* 21:441 445, 2002
- 3 Li J, Miki H, Ohmori M, Wu F, Funamoto Y, Expression of Cyclin E and Cyclin-Dependent Kinase 2 Correlates With Metastasis and Prognosis in Colorectal Carcinoma. *Hum Pathol* 32:945 953, 2001
- 4 Kushida Y, Miki H, Ohmori M, Loss of heterozygosity in actinic keratosis, squamous cell carcinoma and sun-exposed normal-appearing skin in Japanese :difference between Japanese and Caucasians. *Cancer Lett* 140:169 175, 1999
- 5 Miki H, Ohmori M, Hirakawa E, Winters W, Effects of environmental level magnetic field exposures on transcription of CMV immediate early promoter DNA in a cell free in vitro transcription system. *Bioelectromagnetics* 20:519 521, 1999
- 6 Fujiwara R, Shibata H, Komori T, Yokoyama M, Okazaki Y, Ohmori M, The Mechanisms of Immune Suppression by High-pressure Stress in Mice. *J Pharm Pharmacol* 51:1397 1404, 1999
- 7 Riaz C, Ochi K, Tanaka J, Harada H, Ichimura M, Miki H, Dose Recurrent Acute Pancreatitis Lead to Chronic Pancreatitis? Sequential Morphological and Biochemical Studies. *Pancreas* 14:334 341, 1997
- 8 Hirakawa E, Miki H, Ohmori M, Kobayashi S, Haba R, Nagai Y, Melanin pigmented oncocytic metaplasia of the nasopharynx. *Virchows Arch* 434:455 457, 1999
- 9 Miki H, Kobayashi S, Kushida Y, Sasaki M, Haba R, Hirakawa E, Ogura K, Ohmori M, A case of infantile rhabdomyofibrosarcoma with immunohistochemical, electronmicroscopical and genetic analyses. *Hum Pathol* 30:1519 1522, 1999
- 10 Hirakawa E, Miki H, Kobayashi S, Nomura Y, Ohmori M, Collision Tumor of Cutaneous Malignant Melanoma and Basal Cell Carcinoma. *Pathol Res Pract* 194:649 653, 1998

第二病理学

1. 研究組織名 第二病理学 (病理病態・生体防御医学講座 炎症病理学)

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

教授 阪本 晴彦
助教授 上野 正樹
学内講師 山内 周
助手 田中 澄子
大学院生 3 (1)

3. 研究対象

- (1) ヒト血小板の好中球，単球 (マクロファージ) との機能的関連 - 特にトランスフェリンおよびトランスフェリン関連貪食能亢進因子 (MAPP) を介する反応について -
- (2) 血液脳関門 (BBB) の研究
- (3) malignant lymphoma, その他疾患の分子病理学的診断
- (4) 樹状細胞に関する研究

4. 研究概要

- (1) ヒト血小板の好中球，単球 (マクロファージ) との機能的関連 - 特にトランスフェリンおよびトランスフェリン関連貪食能亢進因子 (MAPP) を介する反応について：炎症病巣には好中球，macrophage，リンパ球等種々の細胞の浸潤，血栓の形成がみられ，血小板は放出物質を介して炎症反応に関与しているものと考えられる。阪本らは血小板より放出される物質内に種々の好中球や単球の貪食能を亢進させる物質を見出している (Sakamoto H et al. Br J Haematol 60 : 173, 1985)。最近では FcγR-II を介する貪食を亢進させる MAPP について構造や血小板内での活性化の機構が明らかにされつつある。MAPP はトランスフェリン (TF) の二量体或いは四量体が前駆物質となり (Sakamoto H et al. Biochem Biophys Res Commun 230 : 270, 1997) 血小板内でトロンビンの作用により生成され放出される (Ogawa Y et al. Thromb Res 97 : 297, 2000; Sakamoto H et al. Biochem. Biophys Res Commun 270 : 377, 2000)。一方，TF には糖鎖の違い等により多くの microheterogeneity が存在し，MAPP を形成する TF は TF のごく一部 (1000分の1位) と考えられる。その白血球への作用は TF 受容体 (TFR) を介して起るため，現在は TFR の構造と MAPP の結合様式が精力的に検索されている。さらに MAPP および各種 TF の好中球，単球 (マクロファージ)，リンパ球，樹状細胞等の炎症，免疫関連細胞や TFR を多量に有する細胞組織 (赤芽球，腫瘍細胞，胎盤) の機能や増殖との関係についても検索が進められている。
- (2) 血液脳関門 (BBB) の研究：BBB は脳内への物質の移送の調節に不可欠な構造である。これにより脳は有害な物質から守られている。上野らはマウス，ジャービル等の動物を使って，先ず海馬，扁桃体，脳質周囲といった痴呆で障害されやすい部位の BBB がもともと脆弱であることを示し (Ueno M et al. Acta Neuropathol 99 : 385, 2000)，そして BBB の加齢による変化や虚血時の変化 (Ueno M et al. Neurobiol Aging 22 : 469, 2001; Shinnou M et al. Acta Neurol Scand 98 : 406, 1998)，さらには BBB の異常と血管性痴呆との関係 (Ueno M et al. J Cerebr Blood F Met 22 : 97, 2002) について検索を行っている。
- (3) malignant lymphoma, その他疾患の分子病理学的診断：molecular biology は近年，急速な進歩を遂げている。ホルマリン固定パラフィン切片を使っても PCR 法で DNA を増幅し診断に応用することが可能である。山内は悪性リンパ腫を中心に分子病理学的診断を行う一方，胃や甲状腺の MALToma, large cell lymphoma

Follicular lymphoma 等の clonality の検索 , 比較を行い , lymphoma 発生の機序の検索をおこなっている。更に , Clonality のパターンと臨床像との関連についても検索している (Yamauchi A et al. Modern Pathology 14 : 957 2001 ; Yamauchi A et al. Int J Mol Med 10 : 113 2002)

- (4) 樹状細胞に関する研究 : 初代教授の宇多以来行われている。教室ではヌードマウスリンパ節より採取した interdigitating cells を使用してマウスの Langerhans 細胞や IDC 上の抗原と特異的に反応する単クローン抗体 (M1 8) を作成した (Maruyama T et al. Lab Inv 61 : 98 ,1989)。この抗原は IDC と T リンパ球の反応に関与し , 樹状細胞の抗原呈示能に関与している可能性が示唆された。さらに骨髄および末梢血中 M1 8 陽性細胞は幼若な単 (芽) 球であり , 末梢の樹状細胞の前駆細胞であることが示唆された (Tanaka S et al. Cell Vision 3 : 113 ,1996)。

5 . 代表的論文

- 1 Ueno M, Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Sakamoto H, Blood-brain barrier disruption in white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. J Cerebr Blood F Met 22:97 104, 2002
- 2 Ueno M, Sakamoto H, Kanenishi K, Onodera M, Akiguchi I, Hosokawa M, Ultrastructural and permeability features of microvessels in the hippocampus, cerebellum and pons of senescence-accelerated mice (SAM). Neurobiol Aging 22:469 478, 2001
- 3 Yamauchi A, Tomita Y, Miwa H, Sakamoto H, Sugiyama H, Aozasa K, Clonal evolution of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. Modern Pathology 14:957 962, 2001
- 4 Sakamoto H, Ueno M, Wu Y, Khatun R, Tanaka S, Miyabe K, Ogawa Y, Onodera M, Glycoprotein I α -bound thrombin functions as a serine protease to produce macromolecular activators of phagocytosis from platelets. Biochem Biophys Res Commun 270:377 382, 2000
- 5 Ueno M, Akiguchi I, Hosokawa M, Kotani H, Kanenishi K, Sakamoto H, Blood-brain barrier permeability in the periventricular areas of the normal mouse brain. Acta Neuropathol 99:385 392, 2000
- 6 Ogawa Y, Sakamoto H, Oryu M, Shinnou M, Sakamoto N, Wu Y, Khatun R, Nishioka M, Production of macromolecular activators of phagocytosis by lysed platelets. Thromb Res 97:297 306, 2000
- 7 Hosokawa M, Ueno M, Aging of blood-brain barrier and neuronal cells of eye and ear in SAM mice. Neurobiol Aging 20:117 123, 1999
- 8 Sakamoto N, Sakamoto H, Tanaka S, Oryu M, Ogawa Y, Effects of platelet release products on neutrophilic Fc γ receptors. J Leukoc Biol 64:631 635, 1998
- 9 Shinnou M, Ueno M, Sakamoto H, Ide M, Blood-brain barrier damage in reperfusion following ischemia in the hippocampus of the Mongolian gerbil brain. Acta Neurol Scand 98:406 411, 1998
- 10 Sakamoto H, Sakamoto N, Oryu M, Kobayashi T, Ogawa Y, Ueno M, Shinnou M, A novel function of transferrin as a constituent of macromolecular activators of phagocytosis from platelets and their precursors. Biochem Biophys Res Commun 230:270 274, 1997

免疫病理学

1. 研究組織名 免疫病理学（病理病態・生体防御医学講座免疫病理学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	平島 光臣
助手	中村 和史
大学院生	4（2）
研究生	4

3. 研究対象

- (1) 癌，自己免疫疾患，アレルギー疾患に対するガレクチン9の作用と臨床応用。
- (2) ガレクチンの産生調節機構および生物作用発現機構の解析。
- (3) ガレクチン9受容体の精製と同定。
- (4) ガレクチン9誘導因子の精製と生物学的効果の判定。
- (5) ガレクチン9の特異的糖鎖結合性と生物学的意義。
- (6) 酸素ストレスの細胞，生体への影響とその防御に関する分子機構の解析。

4. 研究概要

1994年4月平島の赴任以来，アレルギー炎症遅延相局所における抗原刺激T細胞由来好酸球遊走因子を精製していたが，1998年その同定とクローニングに成功し，ガレクチン9に類似したエカレクチンであることを発見した（J. Biol. Chem. ,1998）。その後の研究でガレクチン9とエカレクチンは同一の物質であることを証明した（J. Biol. Chem. , 2000）。さらにガレクチン9の研究が精力的に進められ以下のような結果が得られ，それぞれ論文発表を行った。すなわち，好酸球遊走活性発現におけるガレクチン9の構造と特異的結合糖鎖の解析（Glycobiology 2002），T細胞からの分泌機構（Glycobiology 2002），サイトカインによるガレクチン9発現とその生物学的意義（Neuroreport 2001； J. Leukocyte Biol. 2002； J. Immunol. 2002），骨髄細胞系細胞の分化における各種ガレクチンの重要性（J. Leukocyte Biol. 2002）が報告された。

さらに細胞表面におけるガレクチン9発現の研究の過程でガレクチン9が種々の細胞，とくにT細胞のアポトーシスを誘導することを明らかにし，そのアポトーシス誘導がグルコシルコリドと同様な経路，すなわちカルシウム-カルパイン-キヌナーゼ1の経路の活性化によって誘導されることを明らかにしており，現在論文投稿中である。現在，このアポトーシスに関連したガレクチン9結合タンパク質の精製を行っている。

また，ガレクチン9が種々の腫瘍細胞において凝集ないし接着因子として機能したり，アポトーシスを誘導したりすることが分かり，悪性腫瘍におけるガレクチン9発現と患者の予後との関連を検討すると，悪性メラノーマにおいてはこれまで予後決定因子として最高であった腫瘍の Thickness よりも有意な予後決定因子であることが明らかになった（Int. J. Cancer 2002）。すなわち，ガレクチン9高発現例ではリンパ節転移，再発，生死において極めて良好であった。また5年生存率や5年非疾病生存率でも明らかに良好であった。この事実は乳癌患者でも明らかで，ガレクチン9陽性患者では遠隔転移した例はほとんど無かった。また，ガレクチン9はリンパ節転移とは完全に独立した予後決定因子で，ガレクチン9の有無を検討することで，「癌転移予知診断」が可能であることを示している（論文準備中）。その間，英文の総説4編が書かれた。

これらの研究結果は大学院共同研究グループとして香川医科大学の複数の基礎講座と臨床講座による横断的研究によってなされた点は極めて興味深いものと考えられる。

また中村は，酸化ストレスの細胞，生体への影響を細胞内シグナル伝達の酸化ストレスによる制御という視点か

ら解析を目指す。

5 . 代表的論文

- 1 Matsumoto R, Hirashima M, Kita H, Gleich GJ, Biological activities of ecalectin: a novel eosinophil-activating factor. *J Immunol* 168:1961-1967 2002
- 2 Chabot S, Kashio Y, Seki M, Shirato Y, Nakamura K, Nishi N, Nakamura T, Matsumoto R, Hirashima M, Regulation of galectin-9 expression and release in Jurkat T cell line cells. *Glycobiology* 12:111-118 2002
- 3 Sato M, Nishi N, Shoji H, Seki M, Hashidate T, Hirabayashi J, Kasai K, Hata Y, Suzuki S, Hirashima M, Nakamura T, Functional analysis of the carbohydrate recognition domains and a linker peptide of galectin-9 as to eosinophil chemoattractant activity. *Glycobiology* 12:191-197 2002
- 4 Kageshita T, Kashio Y, Yamauchi A, Seki M, Abedin MJ, Nishi N, Shoji H, Nakamura T, Ono T, Hirashima M, Possible role of galectin-9 in cell aggregation and apoptosis of human melanoma cell lines and its clinical significance. *Int J Cancer* 99:809-816 2002
- 5 Saita N, Goto E, Yamamoto T, Cho I, Tsumori K, Kohrogi H, Maruo K, Ono T, Takeya M, Kashio Y, Nakamura K, Hirashima M, Association of galectin-9 with eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* 128:42-50 2002
- 6 Imaizumi T, Kumagai M, Sasaki N, Kurotaki H, Mori F, Seki M, Nishi N, Fujimoto K, Tanji K, Shibata T, Tamo W, Matsumiya T, Yoshida H, Cui X-F, Takanashi S, Hanada K, Okumura K, Yagihashi S, Wakabayashi K, Nakamura T, Hirashima M, Satoh K, Interferon- γ stimulates the expression of galectin-9 in cultured human endothelial cells. *J Leukoc Biol* 72:486-491 2002
- 7 Asakura H, Seki M, Dai S, Shirato Y, Abedin MJ, Kashio Y, Yoshida N, Nakamura K, Nishi N, Imaizumi T, Takashima H, Nakamura T, Ohkawa M, Hirashima M, Selective eosinophil adhesion to fibroblast via interferon- γ -induced galectin-9. *J Immunol* in press
- 8 Abedin MJ, Kashio Y, Seki M, Nakamura K, Hirashima M, Potential roles of galectins in myeloid differentiation into three different lineages. *J Leukoc Biol* in press
- 9 Matsushita N, Nishi N, Seki M, Matsumoto R, Kuwabara I, Liu F-T, Hata Y, Nakamura T, Hirashima M, Requirement of divalent galactoside-binding activity of Ecalectin/galectin-9 for eosinophil chemoattraction. *J Biol Chem* 275:8355-8360 2000
- 10 Matsumoto R, Matsumoto H, Seki M, Hata M, Asano Y, Kanegasaki S, Stevens RL, Hirashima M, Human ecalectin, a variant of human galectin-9, is a novel eosinophil chemoattractant produced by T lymphocytes. *J Biol Chem* 273:16976-16984, 1998

医動物学

1. 研究組織名 医動物学（病理病態・生体防御医学講座国際医動物学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

助教授 村主 節雄
助手 原田 正和
研究生 （1）

3. 研究対象

- (1) リーシュマニア属原虫の分子系統樹の作成および種同定法の開発
- (2) 吸血性昆虫類の分子系統樹の作成および種同定法の開発
- (3) 蚊のマラリア媒介機構に関する研究
- (4) 汽水産セルカリアの分類学的，生態学的研究

4. 研究概要

- (1) 高知医科大学との共同研究により提供された原虫のリファレンス株12種16株のシトクローム C オキシダーゼサブユニット 1（CO1）遺伝子の841塩基の配列を読み取り系統樹を作成した。さらにこの結果から新たに設計したプライマーを用いてシカゴ大学との共同研究により提供された世界各地のフィールド株 8 種54株についても塩基配列を読み取り系統樹を作成した。その結果フィールド株の種分類は混乱している事が判明し、我々の方法により見直す研究を続けている。また、ニューヨークロックフェラー大学に留学し、ランブル鞭毛虫の4種の解糖系酵素遺伝子の全塩基配列を読み取り、ジーンバンクへの登録を行なうと共にこの原虫の分類学的位置の特異性を明らかにした。
- (2) エクワドルの調査によりサシチョウバエ類を、ケニアの調査によりサシガメを採集して帰り、CO1 遺伝子領域の塩基配列を明らかにした。その結果サシチョウバエでは現在の受精嚢の形態による種同定は不正確であり、我々の方法による分類体系の確立が重要である事が分かった。一方、サシガメ類においては形態的分類と我々の結果が良く一致した。また、現在 JICA が東京女子医科大学に依頼したマラリア防圧の事業に参加しパプア・ニューギニアより持ち帰ったハマダラカの種内変異を数種の遺伝子領域の塩基配列により解明すると共にマラリア原虫保有率を求める分子生物学的新手法を開発中である。
- (3) マラリア伝播阻止の糸口を見つけるべくマラリア原虫と蚊の相互作用の研究を行っている。蚊体内のマラリア原虫を PCR により検出する方法を確立し、それにモデルを併用することにより蚊の sporozoite rate を算出する方法を開発した。また、蚊への感染実験により活性酸素がマラリア原虫の蚊への伝播を抑制している事を明らかにしたが、さらに徳島大学との共同研究によりその他の要因について研究している。
- (4) 香川県を中心として干潟の巻貝類に寄生するセルカリアの分類学的，生態学的研究を行って来た。日本の干潟のセルカリアはこれまでほとんど研究されておらず、干潟も著しく減少しているため、今の内にセルカリアの種類相を記録しておく必要が有るため、全国の干潟に生息する巻貝類のセルカリアの分類学的，生態学的研究を行っている。

5. 代表的論文

- 1 Harada M, Suguri S, A histochemical study of the secretory gland cells of *Cercaria shikokuensis* and their role during development from cercaria to metacercaria. *Parasitol Int* 50:149-156 2001
- 2 Owhashi M, Harada M, Suguri S, Ohmae H, Ishii A, The role of saliva of *Anopheles stephensi* in in-

- inflammatory response: identification of a high molecular weight neutrophil chemotactic factor. *Parasitol Res* 87:376 382 2001
- 3 Suguri S, Henze K, Sanchez L B, Moore D V, Muller M, Archaeobacterial relationships of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene reveal mosaicism of *Giardia intestinalis* core metabolism. *J Eukaryot Microbiol* 48:493 497 2001
 - 4 Henze K, Horner D S, Suguri S, Moore D V, Sanchez L B, Muller M, Embley T M, Unique phylogenetic relationships of glucokinase and glucosephosphate isomerase of the amitochondriate eukaryotes *Giardia intestinalis*, *Spironucleus barkhanus* and *Trichomonas vaginalis*. *Gene* 281:123 131 2001
 - 5 Harada M, Owhashi M, Suguri S, Kumatori A, Nakamura M, Kanbara H, Matsuoka H, Ishii A, Superoxide-dependent and -independent pathways are involved in the transmission blocking of malaria. *Parasitol Res* 87:605 608 2001
 - 6 Harada M, Ishikawa H, Matsuoka H, Ishii A, Suguri S, Estimation of the sporozoite rate of malaria vectors using the polymerase chain reaction and a mathematical model. *Acta Med Okayama* 54:165 171 2000
 - 7 Miyawaki H, Fujita J, Yamadori I, Hojo S, Obayashi Y, Nakamura Y, Yamaji Y, Suemitsu I, Harada M, Suguri S, Takahara J, Detection of *Pneumocystis carinii* sequences in serum by polymerase chain reaction: clinical application in two patients with *P. carinii* pneumonia. *J Infect Chemother* 4:36 39 1998
 - 8 張霞, 飴野節子, 飴野清, 木下博之, 井尻巖, 村主節雄, CYP 2A6 遺伝子多型の日本人および中国人における分布. *DNA 多型* 7:166 167 1999
 - 9 森誠治, 前場隆志, 関亦丈夫, 小林省二, 村主節雄, 原田正和, 影井昇, 胃癌手術で偶然発見された *Bolbosoma* 属鉤頭虫の人体感染の 1 例. *Clin Parasitol* 9:35 37 1998
 - 10 原田正和, 稻臣成一, 平尾智広, 実成文彦, 村主節雄, 日本脳炎患者数の変動要因に関する一考察 - 特に 藺草栽培との関係について -. *四国公衆衛生学会雑誌* 43:206 212 1998

薬 理 学

1. 研究組織名 薬理学（形態・機能医学講座薬理学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教 授	安部 陽一
助 教 授	木村 正司
学内講師	西山 成
助 手	人見 浩史
大学院生	3（0）

3. 研究対象

- (1) 尿細管・糸球体フィードバック機構の解明 - 糸球体血行動態の *in vivo* dynamic analysis 法の確立と伝達物質の特定 -
- (2) 高血圧症，糖尿病に伴う臓器障害と酸化ストレス
- (3) 循環臓器リモデリングにおける酸化ストレスとミトコンドリア機能
- (4) 血管遺伝子治療

4. 研究概要

当研究室では，腎循環調節機構に付いての研究を中心研究課題として行っている。同時に，高血圧，糖尿病に伴う腎臓，心臓，血管障害と酸化ストレスおよび活性酸素産生と密に関連するミトコンドリアの脱共役蛋白の研究も合わせ進行させている。(1)尿細管・糸球体フィードバック機構の解明 - 糸球体血行動態の *in vivo* dynamic analysis 法の確立と伝達物質の特定 - : 腎動脈圧を変動させても腎血流量は一定に保たれる。この機構は自動性調節と呼ばれているが，これに関与する血管は糸球体前部に位置する輸入細動脈であることを我々は明らかにしている。何故，輸入細動脈のみが選択的に血圧変動に反応するかが本研究目的である。そこで，単離糸球体灌流法を開発し検討を重ねたが，*in vitro* の実験系では伝達物質の採取，特定が困難であるため，*in situ* 実験法も必要とされる。そこで，最近開発された CCD カメラを導入して，各種刺激時の輸入・輸出細動脈の反応性を探ると共に，マクラデンサ細胞から輸入細動脈への情報伝達物質の特定を，本研究室で開発したファイバー型微小透析プローブを用い，アデノシン，ATP，一酸化窒素に焦点を当て検討を続けている。(2)高血圧症，糖尿病に伴う臓器障害と酸化ストレス：高血圧症，糖尿病における血管病変の進展への酸化ストレスの影響について，レニン・アンジオテンシン系との関連から研究を継続している。糖尿病モデル動物を用いて，その初期糖尿病の段階より酸化ストレスの上昇があり，この原因のひとつに血管壁での SOD 活性の低下があること明らかにした。アンジオテンシン II による高血圧モデルでは，活性酸素スカベンジャーであるテンポールで高血圧が軽減されること，さらに一酸化窒素産生を抑制するとテンポールの効果が消失することから，血管壁での活性酸素と一酸化窒素 産生の関連の検討を行っている。さらに，心臓，腎臓における活性酸素産生酵素 - NADPH オキシダーゼ構成サブユニット (p22-phox and gp91-phox) の遺伝子発現の検討も同時に行い，臓器障害および臓器リモデリングと活性酸素の関係を明らかにする結果を得ている。(3)循環臓器リモデリングにおける酸化ストレスとミトコンドリア機能：生体において活性酸素は，ミトコンドリア呼吸鎖，NADPH オキシダーゼ，キサンチンオキシダーゼあるいは一酸化窒素を介して産生されるものであるが，個々の産生系と各種病態における寄与の度合いは不明である。当研究室では，ミトコンドリアに局在する脱共役タンパク (uncoupling protein: UCP) に注目し，心不全病態生理を UCP と関連づけた心筋エネルギー代謝の面から検討報告し，次いでミトコンドリアにおける活性酸素産生に関わる UCP の働きに付いて検討を進めている。(4)血管遺伝子治療：生体組織への遺伝子導入方法として HVJ リポソームを用いる治療法の確立を

目指している。また心血管系のリモデリングに対する転写因子導入による実験的遺伝子治療の研究継続しており，転写因子 B-myb が障害血管に対して強力な細胞外基質の産生抑制を伴う新生内膜生成抑制作用があることを認めた。

5 . 代表的論文

- 1 Tian R, Kimura S, Kondou N, Fujisawa Y, Zhou M, Yoneyama H, Kosaka H, Rahman M, Nishiyama A, Abe Y, DOI, 5-HT₂ receptor agonist, induces renal vasodilation via nitric oxide in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 437:79-84 2002
- 2 Nishiyama A, Kimura S, Fukui T, Rahman M, Yoneyama H, Kosaka H, Abe Y, Blood flow-dependent changes in renal interstitial guanosine 3',5'-cyclic monophosphate in rabbits. *Am J Physiol* 282:F238-F244 2002
- 3 Aki Y, Nishiyama A, Miyatake A, Kimura S, Kohno M, Abe Y, Role of adenosine A₁ receptor in angiotensin II and norepinephrine-induced renal vasoconstriction. *J Pharmacol Exp Ther* 303:117-123 2002
- 4 Nishiyama A, Fukui T, Fujisawa Y, Rahman M, Tian R, Kimura S, Abe Y, Systemic and Regional Hemodynamic Responses to Tempol in Angiotensin II-Infused Hypertensive Rats. *Hypertension* 37:77-83 2001
- 5 Nishiyama A, Kimura S, He H, Miura K, Rahman M, Fujisawa Y, Fukui T, Abe Y, Renal interstitial adenosine metabolism during ischemia in dogs. *Am J Physiol* 280:F231-F238 2001
- 6 Fukui T, Yoshiyama M, Hanatani A, Omura T, Yoshikawa J, Abe Y, Expression of p22-phox and gp91-phox, essential components of NADPH oxidase, increases after myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 281:1200-1206 2001
- 7 Noma T, Nishiyama A, Mizushige K, Murakami K, Tsuji T, Kohno M, Rahman M, Fukui T, Abe Y, Kimura S, Possible role of uncoupling protein in regulation of myocardial energy metabolism in aortic regurgitation model rats. *FASEB J* 15:1206-1208 2001
- 8 Nishiyama A, Fujisawa Y, Fukui T, Rahman M, Kondo N, Ogawa Y, Li F, Zhang G, Kimura S, Abe Y, Role of nitric oxide in regional blood flow in angiotensin II-induced Hypertensive rats. *Hypertens Res* 24:421-428 2001
- 9 Yue W, Kimura S, Fujisawa Y, Tian R, Li F, Rahman M, Nishiyama A, Fukui T, Abe Y, Benidipine dilates both pre-glomerular arteriole in the kidney. *Hypertens Res* 24:429-436 2001
- 10 Rahman M, Kimura S, Yoneyama H, Kosaka H, Nishiyama A, Fukui T, Abe Y, Effects of furosemide on the tubular reabsorption of nitrates in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 428:113-119 2001

微生物学

1. 研究組織名 微生物学（病理病態・生体制御医学講座分子微生物学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	岡部 昭延
助教授	松下 治
助手	宮田 茂, 玉井 栄治
大学院生	1
研究生	1

3. 研究対象

- (1) ベント DNA による細菌遺伝子の転写活性化に関する研究
- (2) 細菌性コラゲナーゼの構造・活性相関ならびに遺伝子進化に関する研究
- (3) イプシロン毒素の神経細胞障害作用の分子機構に関する研究

4. 研究概要

Clostridium perfringens の特質を、遺伝生化学的アプローチより明らかにすることを目的に、ホスホリパーゼ C, コラゲナーゼ, イプシロン毒素の各遺伝子, ヒドロゲナーゼ関連遺伝子, 硝酸還元酵素遺伝子群, ヘム合成酵素遺伝子群を対象として遺伝子解析を行った。このうち以下の3つの主要課題については、応用を視野に入れた基礎的研究として進展させた。

(1) ベント DNA による転写活性化に関する研究

C. perfringens のホスホリパーゼ C 遺伝子は、プロモーター上流にポリ A トラクトを有し、この部位の DNA は折れ曲がり（ベント）構造をとる。このベント DNA が、低温依存的にプロモーターを活性化すること、活性化は RNA ポリメラーゼの α サブユニットとの結合を強めることによることを明らかにした。最近、他の遺伝子のプロモーター内に新しいタイプのベント DNA を発見した。これらのベント DNA と RNA ポリメラーゼの相互作用を、構造生物学的アプローチにより解明することが今後の課題である。

(2) 細菌性コラゲナーゼの構造・活性相関ならびに遺伝子進化に関する研究

Clostridium histolyticum のコラゲナーゼ遺伝子とその産物の解析により、2種類の遺伝子の存在と、C 末端プロセッシングによる多様な collagenase/gelatinase 群の生成機構を明らかにした。これらの遺伝子と *C. perfringens* のコラゲナーゼ遺伝子の比較から、細菌性コラゲナーゼに特徴的なドメイン構造を見いだすとともに、他の菌種の遺伝子の解析を行って本酵素群の分子進化モデルを提示した。触媒部位については、部位特異的変異酵素の性状解析より、活性中心の Zn^{2+} の結合に関与するアミノ酸残基を特定し、触媒機構におけるそれらの役割を考証した。

一次構造の比較より想定されたコラーゲン結合ドメインを実験的に証明し、本ドメインは基質の三重らせん構造を認識することを種々の合成ペプチドを用いた実験で明らかにした。薬物搬送システム (DDS) への応用を目的に、本ドメインと fibroblast growth factor との融合蛋白を構築し、in vitro, in vivo の実験で、その効果を明らかにした。DDS としての利用には、結合様式を模倣する合理的薬物設計が必要となる。そのために、結合ドメインの結晶構造、コラーゲン様ペプチドとの共結晶の構造についてアーカンソー大学と共同研究を行い、前者については解析を完了したところである。今後、共結晶ならびに触媒ドメインについての構造解析を継続する。

(3) イブシロン毒素の毒素作用の分子機構に関する研究

我々は、学内共同研究により *C. perfringens* の産生するイブシロン毒素が、海馬の神経細胞よりグルタミン酸の過剰放出を起こし、神経細胞を変性させることを明らかにした。さらに、シナプトソーム膜のラフト膜ドメインに7量体からなる透過孔を形成することを明らかにした。レセプターの同定と毒素の構造解析が今後の課題となる。

5 . 代表的論文

- 1 Miyata S, Minami J, Tamai E, Matsushita O, Shimamoto S, Okabe A, Clostridium perfringens epsilon-toxin forms a heptameric pore within the detergent-insoluble microdomains of MDCK cells and rat synaptosomes. J Biol Chem 277 : 39463 39468 2002
- 2 Matsushita O, Koide T, Kobayashi R, Nagata K, Okabe A, Substrate recognition by the collagen-binding domain of Clostridium histolyticum class I collagenase. J Biol Chem 276:8761 8770 2001
- 3 Miyata S, Matsushita O, Minami J, Katayama S, Shimamoto S, Okabe A, Cleavage of a C-terminal peptide is essential for heptamerization of Clostridium perfringens ϵ -toxin in the synaptosomal membrane. J Biol Chem 276:13778 13783 2001
- 4 Katayama S, Matsushita O, Tamai E, Miyata S, Okabe A, Phased A-tracts bind to the α subunit of RNA polymerase with increased affinity at low temperature. FEBS Lett 509:235 238 2001
- 5 Matsushita O, Jung C-M, Katayama S, Minami J, Takahashi Y, Okabe A, Gene duplication and multiplicity of collagenases in Clostridium histolyticum. J Bacteriol 181:923 933 ,1999
- 6 Jung C-M, Matsushita O, Katayama S, Minami J, Sakurai J, Okabe A, Identification of metal ligands in the Clostridium histolyticum ColH collagenase. J Bacteriol 181:2816 2822 ,1999
- 7 Katayama S, Matsushita O, Jung C-M, Minami J, Okabe A, Promoter upstream bent DNA activates the transcription of the Clostridium perfringens phospholipase C gene in a low temperature-dependent manner. EMBO J 18:3442 3450 ,1999
- 8 Matsushita O, Jung C-M, Minami J, Katayama S, Nishi N, Okabe A, A study of the collagen-binding domain of a 116-kDa Clostridium histolyticum collagenase. J Biol Chem 273:3643 3648 ,1998
- 9 Miyamoto O, Minami J, Toyoshima T, Nakamura T, Masada T, Nagao S, Negi T, Itano T, Okabe A, Neurotoxicity of Clostridium perfringens epsilon-toxin for the rat hippocampus via the glutamatergic system. Infect Immun 66:2501 2508 ,1998
- 10 Nishi N, Matsushita O, Yuube K, Miyanaka H, Okabe A, Wada F, Collagen-binding growth factors: Production and characterization of functional fusion proteins having a collagen-binding domain. Proc Natl Acad Sci USA 95:7018 7023 ,1998

衛生・公衆衛生学

1. 研究組織名 衛生・公衆衛生学 (人間社会環境医学講座 衛生・公衆衛生学)

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

教授	實成 文彦
助教授	福永 一郎
助手	須那 滋, 平尾 智広
大学院生	3
研究生	9

3. 研究対象

- (1) 環境汚染物質の曝露と影響に関する研究
- (2) 労働者の健康保持・増進と社会・環境要因に関する研究
- (3) 各種健康問題(疾病・QOL等)と人々の保健意識・行動・生活習慣に関する予防医学的研究
- (4) 保健医療福祉政策の科学的展開方法と地域における実践活動に関する研究

4. 研究概要

平成10年3月に武田講師が医療管理学助教授として昇任・転出し、同年7月に厚生省より北窓が講師として着任した。平成11年1月に福永が香川県庁より助教授として着任、平成12年8月に北窓が厚生省へ転任した。助手では、平成12年3月、合田が退職し後任に平尾が就任、同年10月に厚生省から大西が着任、平成13年4月に大西が高松市に転出し、同年7月に藤田が就任。平成14年4月に藤田が高松市へ転出した。

以下、研究概要を研究対象順に概括して記述する。

- (1) 従来より二酸化窒素による個人曝露とその要因調査、香川県下の経時的な浮遊粒子状物質の粒径別濃度(特にPM_{2.5})の検討等、大気汚染物質の曝露と影響に関する調査研究を行ってきたが、近年はシックハウス症候群等として社会問題化している室内環境汚染問題に力点を置いている。ペルメトリン等の防虫・殺虫剤、クワテル、クワテルピロホス等の白アリ防除剤、ホルムアルデヒド、ベンゼン等の揮発性有機物質、各種金属、タバコ煙等について各種生活条件下における室内環境汚染の実態と生体の曝露・影響状況を明らかにし、その予防方法・対策等に言及してきた。またこれらの過程において必要に応じて動物曝露実験やヒトの生体内代謝物質を測定することなどによって、これらの物質の環境モニタリング手法及び生物学的モニタリング手法の開発と確立に努めてきた。さらに、これまで扱ってきた物質の多くが環境省の環境ホルモン(内分泌攪乱化学物質)リストに載っていることにより、環境ホルモン問題に取り組み、現在は、環境省が緊急対応物質に指定しているフタル酸エステル(DEHP)の生殖毒性の検出方法を確立し、その抑制にはビタミンC・Eやアルコール、カフェイン等の投与が有効であることを見出している。これらは環境ホルモンの予防方策のひとつを示唆するものであると考えている。
- (2) 個別性の強い農業労働に生物学的モニタリングの考え方を導入し手法を開発し、フェンプロパトリン等による農薬曝露の実態と健康影響を明らかにするとともに、保護衣の農薬防護性等の研究を行うなど、予防対策についても提言してきた。トルエン等有機溶剤及び鉛取扱事業所において生物学的モニタリングを活用した労働衛生管理を試み、作業者の尿中代謝産物の継続的測定を指標に健康管理を行うとともに、メンテナンスに伴う鉛曝露という新たな汚染ルートを発見するなど、作業環境の改善に寄与した。また、携帯型ガスクロマトグラフを用いたVOCオンサイトバイオロジカルモニタリング法を開発し、現場での血中ベンゼン等の測定を可能とした。従来から行ってきた過労死予防を目指した脳血管疾患の疫学調査結果と健診のフォローアップ情報を

ベースとして、事業場における総合的な健康づくり（THP）に取り組み、生活習慣と健康事象、職場のストレスの測定・評価と対策、歯科保健活動、産業保健従事者の育成と評価、保健情報管理、健康教育等について報告してきた。

- (3) 結核、エイズ、タバコ問題、虐待、う蝕、栄養、肥満、骨密度、脳血管疾患、老人問題、障害者、環境問題、QOL等の健康問題と人々の意識・行動・生活習慣に関し、主として疫学・人間生態学的手法によって地域、職域、学校の集団を対象として調査研究を行い、健康問題の原因として、また改善・予防・向上の要因として、人々の意識・行動・生活習慣が深くかかわることを明らかにした。また一次予防行動、二次予防行動及び健康感の相互関連性や、各世代における健康教育・啓発の必要性や地域、学校、職域における保健活動の展開についても言及した。
- (4) 政策の科学的展開には根拠に基づいた指標、計画、活動、評価と実践の繰り返しが必要であり、また疫学・人間生態学的手法の導入や人材・社会資源の実態把握と整備・充実等が不可欠であり、これらの視点を持った研究と実践活動を行ってきた。このうち健康指標に関しては、国立保健医療科学院との共同研究のもとに、早世死亡の指標である区間死亡確率（LSM）を開発するとともに、生存可能年損失（PYLL）や死亡と障害を統合した指標（DALY等）を用いて集団の健康状態を評価する試みを行ってきた。さらに指標間の比較を行い、妥当性や現場での応用性について検討を行っており、これらの研究はわが国でも先駆的であり、健康寿命や保健医療システムの評価をめぐる国際的な舞台でも活躍中である。また Health Related QOL（HRQOL）を地域集団において測定し、妥当性と現場での応用性について検討を行っている。

地域における実践活動に関しては、ヘルスプロモーションの地域での展開と保健計画推進の基礎的な研究及び実態調査、行政医師、保健師、栄養士、養護教諭等の役割や専門職の養成・再教育に関する研究、住民の地区組織活動やNPOに関する理論構築と実証・評価、地域における保健・医療・福祉の連携の必要性の実証、医療需給・市町間依存度分析・患者受療行動調査、福祉に関連する社会資源・人材に関する実態調査等を行ってきた。さらにこれらを基盤として、健康日本21や健やか親子21等の地方計画の推進について各地のコンサルテーションに応ずるとともに、各種モデルを構築し、香川県下及び全国各地の多数の自治体において試行している。

5. 代表的な論文

- 1 Ishihara M, Itoe M, Miyamoto K, Suna S, Takeuchi Y, Takenaka I, Jitsunari F, Spermatogenic disturbance induced by di-(2-ethylhexyl)phthalate is significantly prevented by treatment with antioxidant vitamins in the rat. international journal of andrology 23 : 85 94 2000
- 2 Tadokoro M, Sato C, Takeda N, Suna S, Asakawa F, Jitsunari F, Analysis of Beta 3 Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Using Noninvasive samples Obtained at Scheduled Infant Health Checkups. Environmental Health and Preventive medicine 4 : 190 198 2000
- 3 Hirao T, Jitsunari F, Asakawa F, Suna S, Kitamado T, Fukunaga I, Takeda N, Kageyama H, Impact of Health Professionals on Health Promotion Activities in Japanese Worksites. Journal of Occupational Health 42 : 96 104 2000
- 4 Jitsunari F, Asakawa F, Shiraiishi H, Choi J, Suna S, Yoshihara K, Fukunaga I, Takeda N, Tissue Concentrations of Chlordanes in Mice after Long-term Exposures to Technical Grade Chlordane at Indoor Air Levels. Environmental Health and Preventive Medicine 3 : 184 189 ,1999
- 5 Asakawa F, Jitsunari F, Choi J, Suna S, Takeda N, Kitamado T, Method for Analyzing Urinary Toluene and Xylene by Solid-Phase Microextraction (SPME), and Its Application to Workers Using Organic Solvents. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 62 : 109 116 ,1999
- 6 Choi J, Jitsunari F, Asakawa F, Suna S, Manabe K, Takeda N, Study on Biological Monitoring of

- Fenpropathrin Exposure in Application by Utilizing Urinary 3-Phenoxybenzoic Acid Level. Environ. Health Prev. Med. 2 : 145 150 ,1998
- 7 Hirao T, Health systems reform in Japan. International Conference on Health System Reform in Asia 2000
 - 8 實成文彦,【21世紀の注目される医学医療動向のキーワード】 - 基本的考え方と現状の問題点, そして将来展望, 内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン)と健康(解説/特集).クリニシアン47: 69 74 2000
 - 9 實成文彦,「香川環境保健福祉学会の課題と展望」香川の地に包括的保健医療福祉の確立は可能か - 健康にして文化的, かつ福祉的生活を求めて - . 地域環境保健福祉研究 1 : 1 11 ,1999
 - 10 實成文彦, 平尾智広, 福永一郎, 特別報告「21世紀の社会と公衆衛生」に関する会員の意識と展望 - 「21世紀の社会と公衆衛生」に関するアンケート集計結果 - . 日本公衆衛生雑誌48 : 139 145 2001

法 医 学

1．研究組織名 法医学（人間社会環境医学講座法医学）

2．構成員（2002年8月1日現在）

教 授	井 尻 巖
助 教 授	飴 野 清
学内講師	飴 野 節子
助 手	岡 田 尚子
大学院生	1
研 究 生	2
外国人研究者	1

3．研究対象

- (1) アルコール関連 - 特にアセトアルデヒドと生体との反応 -
- (2) DNA 多型を基礎とした個人識別
- (3) 薬毒物代謝と DNA 多型
- (4) Lewis 式血液型の発現
- (5) 薬毒物中毒およびそれらの機器分析法の開発

4．研究概要

- (1) アルコール関連 - 特にアセトアルデヒドと生体との反応 -

飲酒後のアルコール（エタノール）は代謝され、エタノールよりも100倍以上毒性の高いアセトアルデヒドを産生する。日本人の約半数は、このアセトアルデヒドを代謝する酵素（アセトアルデヒド脱水素酵素）活性が弱く、飲酒後に高アセトアルデヒドが血中に産生する。高アセトアルデヒド産生ラットモデルを作成し、高アセトアルデヒドがエタノールの腸管からの吸収を抑制し、この抑制が末梢神経系のコリン作動性神経系を介した腸管の血流抑制と分泌亢進によることを解明した。アセトアルデヒドが脳内で神経毒を有するとされるサルソリノール（アセトアルデヒドとドーパミンの縮合体）を産生し、この産生がアセトアルデヒドの血中濃度依存性であること、さらに、 β カルボリン（アセトアルデヒドとセロトニンの縮合体）の産生を示唆しているデータも得ている。

アセトアルデヒドが視床下部 - 下垂体 - 副腎軸に影響し、血中のコルチコステロンの上昇、室傍核のコルチコステロン放出因子 mRNA の下垂体前葉のプロオピオメラノコルチコン mRNA の上昇することも明らかにした。（学外共同研究）

- (2) DNA 多型を基礎とした個人識別

CYP 2 A 6 の遺伝子型の測定法を確立し、日本人、中国人での頻度、個人識別の有用な指標になることを明らかにした。

爪からの ABO 式血液型の簡便な判定法も開発した。（学外共同研究）

- (3) 薬毒物代謝と DNA 多型

ヒトにおいて、CYP 2 A 6 遺伝子の欠損タイプではニコチンからコチニンへの代謝が遅延すること、さらにコチニンから trans-3'-ハイドロオキシコチニンへの代謝にも影響することを明らかにした。

CYP 2 E 1 の遺伝子多型がエタノール代謝やアセトアルデヒド産生に影響すること、CYP 2 D 6 の遺伝子多型がハロペリドールとその代謝産物に影響することを明らかにした。（学外共同研究）

(4) Lewis 式血液型の発現

Lewis 式血液型は乳幼児期から成人に達する間に変化することについて，その成因を，表現型，遺伝子型，抗原量から研究し，すべて $Le^{(a \cdot b \cdot)}$ である臍帯血の Le^a 抗原量は成人の $Le^{(a+b \cdot)}$ と同程度の量であること，生後 6 ヶ月で表現型と遺伝子型と一致することを明らかにした。(学外共同研究)

(5) 薬毒物中毒およびそれらの機器分析法の開発

固相マイクロ抽出法による簡便な覚せい剤の測定法，各種カルバメート系農薬の測定法ならびに急性死例を報告し，クロムの組織化学的検出法をヒト中毒例への応用を世界で最初に報告した。

FT-IR を用いた呼気中のトルエン，エタノール，メタノールの簡便な定性，定量分析法も開発した。(学内共同研究)

ジクワットを含有する除草剤を摂取した場合，ジクワットとその代謝産物ジクワットモノピリドンの濃度比が摂取後の経過時間推定に役立つことを明らかにした。(学外共同研究)

5 . 代表的論文

- 1 Zhang X, Ameno K, Ameno S, Kinoshita H, Kubota T, Kumihashi M, Mostofa J, Iwahashi K, Ijiri I, Effects of whole deletion of CYP 2 A 6 on nicotine metabolism in humans. Drug & Chem Toxicol 25: 203 213 2002
- 2 Ameno S, Kimura H, Ameno K, Zhang X, Kinoshita H, Kubota T, Ijiri I, Lewis and secretor gene effects on Lewis antigen and postnatal development of Lewis blood type. Biol Neonate 79:91 96 2001
- 3 Kinoshita H, Ijiri I, Ameno S, Kubota T, Zhang X, Hishida S, Ameno K, Cholinergic nerves mediate acetaldehyde action in the gastrointestinal tract. Alcohol & Alcoholism 36:377 380 2001
- 4 Nishiyama T, Tsukamoto I, Shirakawa Y, Komatsu H, Maekawa N, Kinoshita H, Ameno K, Ijiri I, Fourier transform infrared (FTIR) analysis of volatile compounds in expired gas for the monitoring of poisonings 1 .Ethanol. Pharmaceut Res 18:125 128 2001
- 5 Ameno K, Lee SK, Ameno S, Kinoshita H, Kubota T, Zhang X, Ijiri I, Application of solid phase microextraction (SPME) technique for the detection of carbofuran in serum. Can Soc Forens Sci J 34: 23 26 2001
- 6 Ameno K, Lee SK, In SW, Yang JY, Yoo YC, Ameno S, Kubota T, Kinoshita H, Ijiri I, Blood carbofuran concentrations in suicidal ingestion cases. Forensic Sci Int 116:59 61 2001
- 7 Kinoshita H, Harbuz MS, Jessop DS, Finn DP, Ameno S, Ameno K, Kubota T, Ijiri I, Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation by administratin of cyanamide:a potent inhibitor of aldehyde dehydrogenase. Forensic Sci Int 113:397 402 2000
- 8 Kinoshita H, Jessop DS, Finn DP, Coventry TL, Roberts DJ, Ameno K, Ijiri I, Harbuz MS, Acute ethanol decrease NPY mRNA but not POMC mRNA in the arcuate nucleus. Neuroreport 11:3517 3519 2000
- 9 Ameno S, Ameno K, Kinoshita H, Ijiri I, Lewis genotyping by the PCR-RFLP method in a Japanese population and its evaluation in forensic analysis. Int J Legal Med 110:232 234 ,1997
- 10 井尻 巖 , アセトアルデヒドの生体に及ぼす影響 . 日本法医学雑誌 53:285 295 ,1999

第一内科学

1. 研究組織名 第一内科学

2. 構成員（2002年9月20日現在）

教授	石田 俊彦
助教授	永井 雅巳
講師	藤田 次郎, 徳田 道昭
学内講師	大西 宏明, 村尾 孝児
助手	田坂 大象, 坂東 修二, 佐用 義孝, 松原 修司
大学院生	4 (1)
研究生	14

3. 研究対象

- (1) 膵β細胞におけるインスリン遺伝子転写調節機構の解明
- (2) 糖尿病における動脈硬化症発症のメカニズム
- (3) HDL 受容体の生理機能および臨床応用
- (4) 多腺性内分泌腺腫症の病態解明
- (5) 臓器別の糖代謝解析とその臨床応用
- (6) 造血細胞におけるサイトカインのシグナル伝達の解析
- (7) 二次性白血病の成因・病態に関する解析
- (8) 間質性肺炎の病態生理
- (9) 肺癌細胞株における細胞骨格蛋白の解析
- (10) リンパ球機能に対するホルモンの影響
- (11) 膠原病肺の病態生理

4. 研究概要

高原二郎前教授（現教育研究及び厚生補導担当副学長）が2000年4月に副学長就任したことにより、同年12月に石田（前助教授）が教授に昇任した。

- (1) インスリンは糖代謝の master regulator であり、インスリンの発現調節は糖尿病の成因を考えるうえで重要である。我々は、インスリン遺伝子転写を制御する転写因子、PDX-1, PREB, IB-1, menin の機能についてサイトカインの影響も含めて分子生物学的に検討している。また検討してきたインスリン転写のメカニズムを利用して、膵β細胞の再生研究を進めている。
- (2) 糖尿病の血管合併症の解明として転写因子 PPAREs に注目し、主に血管内皮細胞におけるケモカインの動態を検討している。また動脈硬化における血管平滑筋細胞の増殖、泡沫化に増殖因子 Gas 6 が関与することを明らかに細胞内情報伝達系も含めて解析している。
- (3) ヒト遺伝子 CLA-1 を HDL 受容体として同定し、HDL 受容体の副腎におけるステロイドホルモン合成、動脈硬化症の抑制機構の解明、アポトーシス細胞認識機能について検討している。
- (4) 多発性内分泌腺腫症の遺伝子診断を確立し、原因遺伝子 menin の下垂体、膵内分泌、副甲状腺における役割について検討している。
- (5) 肝臓と末梢組織における糖代謝を臓器別に解析し、肝臓における糖取り込み機構の解明を試みると共に、臨

床症例では耐糖能異常の治療方針に役立てている。

- (6) 造血器の増殖・分化に重要な働きをするサイトカインの受容体からの細胞内シグナル伝達系に関して、主にチロシンリン酸化カスケードを中心として解析を行った。
- (7) 化学療法や放射線治療後に発症した二次性白血病の症例について分子生物学的手法を用いて、腫瘍化に関わる種々の遺伝子の変化について検討を行った。さらに、これらを含め、新規造血器腫瘍由来細胞株の樹立に成功し、疾患特異性変異の検討を行った。
- (8) 間質性肺炎の病態生理に関しては、間質性肺炎病態の鍵は上皮細胞にあるとの仮説の下、上皮細胞特有の細胞骨格蛋白であるサイトケラチンに着目し、サイトケラチンの病態への関与を臨床的、および基礎的研究を展開してきた。
- (9) 肺癌細胞株における細胞骨格蛋白の解析に関しては、同じくサイトケラチン8,および19の発現機構、およびサイトケラチン19フラグメントであるシフラ産生機構についての基礎的研究を展開してきた。
- (10) 膠原病を主とする自己免疫疾患において、病態の主役を果たすリンパ球の機能に影響を及ぼす諸因子(サイトカイン, ケモカイン, ホルモンなど)の中から、成長ホルモンがTおよびBリンパ球機能に対する影響について検討した。
- (11) 膠原病の予後を決定する肺病変の病態について、治療前後の末梢血リンパ球(特にT細胞)分画の変化を、表面抗原解析にて検討した。

5. 代表的論文

- 1 Sayo Y, Murao K, Imachi H, Cao WM, Sato M, Dobashi H, Wong NCW, Ishida T, The multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin, inhibits insulin production in rat insulinoma cells. *Endocrinology* Jun ; 143 : 2437-2440, 2002
- 2 Okutani Y, Kitanaka A, Tanaka T, Kamano H, Ohnishi H, Kubota Y, Ishida T, Takahara J, Src directly tyrosine-phosphorylates STAT5 on its activation site and involves in erythropoietin-induced signaling pathway. *Oncogene* 20 : 6643-6650, 2001
- 3 Dobashi H, Sato M, Tanaka T, Tokuda M, Ishida T, Growth hormone restores glucocorticoid-induced T cell suppression. *FASEB J* 15 : 1861-1863, 2001
- 4 Dohmoto K, Hojo S, Fujita J, Yang Y, Ueda Y, Bandoh S, Yamaji Y, Ohtsuki Y, Dobashi N, Ishida T, Takahara J, The role of caspase 3 in producing cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1) in human lung cancer cell lines. *Int J Cancer* 91 : 468-473, 2001
- 5 Fujita J, Kamei T, Takahara J, Japan lags behind in classroom comfort. *Lancet* 355 : 1372, 2000
- 6 Ueda Y, Fujita J, Bandoh S, Hojo S, Yamaji Y, Ohtsuki Y, Dobashi N, Takahara J, Expression of cytokeratin 19 mRNA in human lung cancer cell lines. *Int J Cancer* 81 : 939-943, 1999
- 7 Ikeda T, Sasaki K, Ikeda K, Yamaoka G, Kawanishi K, Kawauchi Y, Uchida T, Takahara J, Irino S, A new cytokine-dependent monoblastic cell line with t(9;11)(p22;q23) differentiates to macrophages with macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and to osteoclast-like cells with M-CSF and interleukin-4. *Blood* 91 : 4543-4553, 1998
- 8 Sato M, Matsubara S, Miyauchi A, Ohye H, Imachi H, Murao K, Takahara J, Identification of five novel germline mutations of MEN1 gene in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) families. *J Med Genet* 35 : 915-919, 1998
- 9 Yamaguchi M, Tanaka T, Waki M, Kitanaka A, Kamano H, Kubota Y, Ohnishi H, Takahara J, Irino S, Antisense src expression inhibits tyrosine phosphorylation of Shc and its association with Grb2 and Sos which leads to MAP kinase activation in U937 human leukemia. *Leukemia* 11 : 497-503, 1997

- 10 Ueda Y, Bandoh S, Fujita J, Sato M, Yamaji Y, Takahara J, Expression of the NGFI-B subfamily and POMC gene in lung cancer cell lines. *Am J Resp Cell Mol Biol* 20 : 1319 1325 ,1999

第二内科学

1. 研究組織名 第二内科学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	河野 雅和
助教授	水重 克文
講師	大森 浩二，高橋 則尋
学内講師	舩形 尚
助手	清元 秀泰，高橋 務，藤岡 宏，高木雄一郎，雪入 一志
大学院生	12（0）
研究生	5（0）
医員	10（0）
外国人研究者	1

3. 研究対象

- (1) 動脈硬化性血管病変に対する遺伝子治療
- (2) 超音波法の治療への応用
- (3) 糖尿病発症前期における代謝異常と心血管障害の解明と治療
- (4) 心筋エネルギー代謝からみた心不全の病態解析と治療
- (5) 虚血性脳血管障害での脳血管・神経細胞ダメージの研究
- (6) 腎メサンギウム細胞における活性酸素産生機序の解明
- (7) 腎透析患者での酸化ストレス軽減効果の動脈硬化進展抑制効果の検討

4. 研究概要

松尾裕英前教授（現名誉教授）が2000年3月に定年退職し、代わって同年4月に河野雅和教授が着任した。動脈硬化、超音波医学、血液浄化法や脳血管障害に関連した研究テーマに新しく遺伝子関連や血管作動物質関連のテーマも加えて、研究領域を継続的に拡大している。

- ① Hepaticyete growth factor (HGF) の naked plasmid を重症虚血性心疾患の治療に応用し得るか否かの検討を行なっている。HGF は培養内皮細胞に特異的に遊走・増殖を促進することを認めているが、NO 阻害重症下肢虚血モデルにおいても血管新生を促進させた。さらに、心筋への HGF 遺伝子導入法として、超音波と微小気泡を用いており、カテーテルを使用し、直接心筋に naked plamid を注入する方法や冠動脈注入法ベクターを使用する方法に比べて、安全性や導入効率の点で優れている成績を得ている。
- ② 超音波法の治療への応用：超音波照射による心血管内血栓溶解療法の効率化をはかることを目的として、微小気泡を血栓に対する超音波照射と同時に注入する方法を開発した。この機序について、微小気泡の血栓表面への直接的な作用や微小気泡が超音波によって破壊される際に生じるエネルギーの血栓への作用などを考えている。超音波と微小気泡の生体作用を、さらに CNP などの血管作動物質を血管壁導入の効率化にも応用して、動脈硬化治療の新しい分野を開拓しつつある。
- ③ 糖尿病発症前期における代謝異常と心血管障害の解明と治療：2型糖尿病モデルラットを対象として、超音波法を用いて心機能や心血管弾性を経時的に観察した。その結果 2型糖尿病発症前、高インスリン血症を呈する時期、既にコラーゲンの増生とともに左室拡張性や血管壁弾性が障害されており、これに酸化ストレスや TGF- β の増加が関与することを明らかにした。さらに、インスリン感受性改善剤であるトログリタゾンやピ

オグリタゾンの早期投与によってこれらの障害を予防できることを示した。

- ④ 心筋エネルギー代謝からみた心不全の病態解析と治療：心不全の病態を形成する一要因として心筋エネルギー代謝効率が挙げられる。大動脈閉鎖不全モデルラットを用いて、その病勢の変化に伴ってクレアチニン酸やATPの測定とともに、ミトコンドリア膜を構成するUncoupling Proteinの経時的变化を観察した。その結果、心機能の低下にともなってエネルギー効率の低下とUncoupling Proteinの増加が見いだされ、心不全の進行と心筋エネルギー代謝の関連を明らかにした（本学薬理学教室との共同研究）。さらに、アンジオテンシン変換酵素阻害薬によって、これらの心筋エネルギー制御機構の効率化が期待できることを示している。
- ⑤ 虚血性脳血管障害での脳血管・神経細胞ダメージの研究：脳血管障害に際してのangiotensin IIの脳浮腫や生命予後の増悪作用を明らかにし、さらに蛋白分解酵素の虚血性神経細胞死・脳浮腫への関与について、産学協同のテーマとして取り組んでいる。一方、これに関連したテーマとして糖尿病性動脈硬化の成因へのangiotensin IIやTGF- β 1などの関与について明らかにし、ACE阻害薬の糖尿病性動脈硬化進展抑制効果を明らかにするなど、本疾患の治療についての成果をあげている。
- ⑥ メサングウム細胞における活性酸素産生機序の解明：メサングウム細胞への機械伸展刺激や炎症性サイトカイン等によって活性酸素が産生され、これが腎機能障害の病態として重要視されている。そこで、メサングウム培養細胞にこれらの刺激を加え、NADPH oxidaseのサブコンポーネントであるp22-phox, Nox-1 mRNAの発現でそれらの活性酸素産生への関与を評価する実験系を作成して、その機序について解明しつつある。
- ⑦ 透析患者における酸化ストレス軽減の動脈硬化抑制効果の検討：透析患者では、心筋梗塞や脳梗塞などの重症の動脈硬化性疾患が合併することが多い。そこで、慢性透析患者にビタミンE（150～300mg）などの抗酸化剤を投与し、その際の頸動脈超音波像の観察や動脈硬化性疾患発生頻度の変化を長期間にわたって観察し、酸化ストレス軽減の動脈硬化進展抑制への有用性を検討している。

5. 代表的論文

- 1 Yu Y, Ohmori K, Kondo I, Li Y, Noma T, Tsuji T, Mizushige K, Kohno M, Correlation of functional and structural alterations of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats. *Cardiovasc Res* 56:303-311 2002
- 2 Tokudome T, Horio T, Yoshihara F, Suga S, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K, Adrenomedullin Inhibits Doxorubicin-Induced Cultured Rat Cardiac Myocyte Apoptosis via a cAMP-Dependent Mechanism. *Endocrinology* 143:3515-3521 2002
- 3 Murakami K, Mizushige K, Noma T, Tsuji T, Kimura S, Kohno M. Effects of Perindopril on Uncoupling Proteins and Energy Metabolism in Failing Rat Heart. *Pioglitazone: Cardiovascular effects in prestage of type II diabetes mellitus. Hypertension* 40:251-255 2002
- 4 Hosomi N, Noma T, Ohyama H, Takahashi T, Mizushige K, Kohno M, Vascular proliferation and transforming growth factor- β expression in pre-and early stage of diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Atherosclerosis* 162:69-76 2002
- 5 Yukiiri K, Ohmori K, Kondo I, Tanimoto K, Iwado Y, Oshita A, Yu Y, Wada Y, Mizushige K, Kohno M, Assessment of myocardial viability in prior myocardial infarction by intravenous microbubble injection: a new time domain index to estimate regional relative myocardial blood volume. *J Am Soc Echocardiogr* 15:798-806 2002
- 6 Shinomiya K, Ohmori K, Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Osaka K, Kohno M, Association of plasma adrenomedullin with carotid atherosclerosis in chronic ischemic stroke. *Peptides* 2001
- 7 Kohno M, Ohmori K, Wada Y, Kondo I, Noma T, Fujita N, Mizushige K, Mandal AK, Inhibition by eicosapentaenoic acid of oxidized LDL-and lysophosphatidylcholine-induced human coronary artery smooth

muscle cell production of endothelin. *J Vasc Res* 38:379-388 2001

- 8 Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, Takahashi T, Kitadai M, Hatanaka Y, Matsuo M, Kohno M, Koziol JA, Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 32:1539-1545 2001
- 9 Noma T, Nishiyama A, Mizushige K, Murakami K, Tsuji T, Kohno M, Rahman M, Fukui T, Abe Y, Kimura S, Possible role of uncoupling protein in regulation of myocardial energy metabolism in aortic regurgitation model rats. *FASEB J* 15:1206-1208 2001
- 10 Yukiiri K, Mizushige K, Ueda T, Nishiyama Y, Aoyama T, Kohno M, Effects of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on regional cerebral blood flow of cerebral cortex in stroke patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 37:375-380 2001

第三内科学

1. 研究組織名 第三内科学

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

教授	栗山 茂樹
助教授	渡邊精四郎
講師	峠 哲男, 内田 尚仁
学内講師	出口 一志
助手	黒河内和貴, 樋本 尚志 (休職中), 佐々原勝幸, 塚口 眞砂, 正木 勉, 舟木 利治
医員	11
大学院生	12
研究生	18
外国人研究者	1

3. 研究対象

- (1) 肝疾患の分子生物学的解析と治療
- (2) 胃の微小血管病変の臨床的研究
- (3) 術前胆嚢癌診断のための胆嚢胆汁を用いた分子生物学的アプローチ
- (4) 反復経頭蓋磁気刺激法の脳神経に及ぼす影響と、難治性神経変性疾患の治療法への応用に関する研究

4. 研究概要

西岡幹夫教授 (現名誉教授) が2001年3月に定年により退職し、同年4月に栗山茂樹教授が着任した。

第三内科は肝臓、消化管、胆膵、神経の4つのグループからなる。

- (1) 肝疾患の研究としては、自己免疫性肝疾患では肝細胞におけるサイトケラチンの発現型が変化しており、このことが疾患の発生に関与していることを示した。また、肝癌に関する基礎研究として、肝硬変の存在は肝癌発生の危険因子であるばかりでなく、肝癌発育の促進因子であること、肝癌発生には種々の細胞周期関連分子の発現変化が関与していること、肝癌発育には血管内皮増殖因子の発現が大きく関与していることなどを示した。また、肝癌に対する遺伝子治療に関する基礎的検討として、サイトカイン遺伝子や自殺遺伝子を用いれば、動物モデルにおいては有効な抗腫瘍効果が得られることを示した。さらに、肝癌に対する臨床研究としては、肝動注化学療法やエタノール注入併用ラジオ波凝固療法の有効性を報告している。また、超音波やCT画像による肝硬変や肝癌の診断を通じて、肝硬変の予後や食道静脈瘤破裂の危険性を画像から予測できる可能性を示した。
- (2) 消化管では胃の微小血管性病変を対象として臨床研究を行ってきた。とくに、gastric antral vascular ectasia (GAVE) と diffuse antral vascular ectasia (DAVE) の内視鏡的鑑別を明確にするとともに、基礎疾患との関連についても検討した。さらに、これらの病変に対する内視鏡的治療の成績をまとめ、この治療が臨床的に有用であることを示した。また、胃癌および大腸癌に対する新たな内視鏡的治療法として、消化器癌に対する電気化学療法の有用性に関する基礎研究を開始している。
- (3) 早期胆嚢癌も含めた胆嚢小隆起病変の質的診断は、画像診断への依存が大きい。形態的診断アプローチのみでは限界があり、その診断に難渋することもある。播種の危険のない経乳頭的な胆嚢へのカニューレシヨンより採取した胆嚢胆汁を用い、テロメラーゼの触媒サブユニットである human telomerase reverse transcriptase の mRNA (hTERT mRNA) を測定した。胆嚢癌症例の約40%において hTERT mRNA が検出され、細胞診

と併用することにより感度は約90%に上昇した。したがって、両者の併用は、胆嚢癌診断における新たなアプローチになり得ることを示した。

- (4) 最近の動物およびヒトにおける研究では、反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) により、一過性に刺激部位とその神経線維結合のある部位で脳神経活動が変化することが明らかとなった。このことより、rTMS を薬剤や外科的治療の困難な神経変性疾患の治療法として応用する研究が始められた。我々の教室では、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、皮質反射性ミオクローヌス、脊髄神経根障害のある患者で、rTMS の効果を検討している。またその作用機序について、ラットを用いた研究や、ヒトでは運動誘発電位、SPECT、PET を用いて、その作用機序の解明を行っている。

5 . 代表的論文

- 1 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin DJ, Huber J, Nakatani T, Tsujinoue H, Yanase K, Imazu H, Fukui H, Synergistic effect of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in murine hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 : 834 842 2002
- 2 Ishizaka S, Shiroy A, Kanda S, Yoshikawa M, Tsujinoue H, Kuriyama S, Hasuma T, Nakatani K, Takahashi K, Development of hepatocytes from ES cells after transfection with the HNF-3beta gene. *FASEB J* 16 : 1444 1446 2002
- 3 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Yanase K, Namisaki T, Imazu H, Fukui H, Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 attenuates spontaneous liver fibrosis resolution in the transgenic mouse. *Hepatology* in press, 2002
- 4 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 34 : 745 750 2001
- 5 Masaki T, Shiratori Y, Reginfo W, Igarashi K, Matsumoto K, Nishioka M, Hatanaka Y, Omata M, Hepatocellular Carcinoma Cell Cycle : Study of Long-Evans Cinnamon Rats. *Hepatology* 32 : 711 720 2000
- 6 Masaki T, Okada M, Tokuda M, Shiratori Y, Hatase O, Shirai M, Nishioka M, Omata M, Reduced C-terminal Src kinase (Csk) activities in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 29 : 379 384 ,1999
- 7 Masaki T, Okada M, Shiratori Y, Rengifo W, Matsumoto K, Maeda S, Kato N, Kanai F, Komatsu Y, Nishioka M, Omata M, pp60c-src Activation in Hepatocellular Carcinoma of Human and LEC Rats. *Hepatology* 27 : 1257 1264 ,1998
- 8 Czaja AJ, Morshed SA, Parveen S, Nishioka M, Antibodies to Single-Stranded and Double-Stranded DNA in Antinuclear Antibody Positive Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 26 : 567 572 ,1997
- 9 Covini G, Chan E.KL, Nishioka M, Morshed SA, Reed SI, Tan EM, Immune Response to Cyclin B 1 in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 25 : 75 80 ,1997
- 10 Yuki N, Takahashi M, Tagawa Y, Kashiwase K, Tadokoro K, Saito K, Association of Campylobacter jejuni serotype with anti-ganglioside antibody in Guillain-Barre syndrome and Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 42 : 28 33 ,1997

皮膚科学

1. 研究組織名 皮膚科学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	窪田 泰夫
講師	沼原 利彦, 吉田 智子
助手	森上 徹也, 勝浦 純子, 松岡 由恵, 杉村 知江子, 大角 佳代子
大学院生	1 (0)
研究生	4

3. 研究対象

- (1) 皮膚の血管新生に関する細胞生物学的研究およびガレクチンの作用。
- (2) 表皮ランゲルハンス細胞の空間配置に及ぼす諸因子の検討
- (3) アトピー性皮膚炎病態の免疫学的解析
- (4) 抗アレルギー薬を用いた S100蛋白を介した細胞シグナル伝達の解析
- (5) ビタミン D3 外用薬による新たな尋常性乾癬治療法の確立とその評価

4. 研究概要

高岩堯前教授（現名誉教授）が1999年3月に定年退職し、代わって1999年4月に窪田が着任した。また、松岡が2000年に、また、大角が2002年にそれぞれ助手となった。

- (1) 皮膚の血管新生に関する細胞生物学的研究：窪田が前任地より引き続き行なっている研究テーマで、現在は大角助手が参加している。学内薬物生体情報学講座と協力し、血管内皮細胞と線維芽細胞の共生培養系にコンピュータ画像解析を組み合わせた血管新生の定量システムを使って各種物質の血管新生作用を検討している。現在、本学免疫病理学教室との共同研究によりガレクチンに著明な血管新生作用のあることが判明し、癌の転移機構の解明につながるものと期待されている。
- (2) 表皮ランゲルハンス細胞の空間配置に及ぼす諸因子の検討：皮膚の免疫担当細胞として重要なランゲルハンス細胞の3次元的配置に注目した研究で、各種の薬物や皮膚疾患におけるランゲルハンス細胞の3次元的配置をコンピュータによる数理統計学的処理により解析している。実験は部分的に勝浦、松岡助手が行なっている。
- (3) アトピー性皮膚炎病態の免疫学的解析：本学免疫病理学教室との共同研究によりアトピー性皮膚炎患者の好中球ならびに好酸球表面の補体受容体（CR1）の発現を解析し、本患者に特徴的とされる細菌感染に対する脆弱性ならびに皮膚病変の重症度と補体受容体（CR1）の発現との関連性を検討し、アトピー性皮膚炎の病態解明を目指している。アトピー性皮膚炎患者からの検体採取は勝浦、松岡助手も行なっている。
- (4) 抗アレルギー薬を用いた S100蛋白を介した細胞シグナル伝達の解析：本学生体情報分子教室との共同研究により、カルシウムシグナル伝達因子である S100A 蛋白に特定の抗アレルギー薬が結合することから、抗アレルギー薬を分子ツールとして細胞情報伝達機構の解明を行なっている。また、S100A 蛋白に対する結合性から各種の抗アレルギー薬の特性を分類し、細分化を試みている。
- (5) ビタミン D3 外用薬による新たな尋常性乾癬治療法の確立とその評価：ビタミン D3 の表皮細胞増殖抑制および血管新生抑制作用に注目し、国内ではじめてステロイド外用薬との併用による外用連続療法を行ない、その臨床的效果とともに患者の QOL 改善と維持についても検討している。対象となった乾癬患者の経過観察と評価は勝浦、松岡助手も行なっている。

5 . 代表的論文

- 1 Yoshida T, Kubota Y, Nishimoto M, Okada H, Hirashima M, CD35 expression on peripheral blood granulocytes of patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 28:42 47 2002
- 2 Numahara T, From the Standpoint of Dermatology. Digital Color Imaging in Biomedicine 67 72 2001
- 3 Numahara T, Tanemura M, Nakagawa T, Takaiwa T, Spatial data analysis by epidermal Langerhans cells reveals an elegant system. J Dermatol Sci 25:219 228 2001
- 4 窪田泰夫, 蕁麻疹治療の継続性について . 日本医事新報 4085:17 23 2002
- 5 沼原紀予, 中川俊文, 沼原利彦, 高岩 堯, 河田真由美, 大西鐘壽, 結節性黄色腫を伴った Prader-Willi 症候群の 1 例 . 日皮会誌 110:41 46 2000
- 6 窪田泰夫, 溝口昌子, 後藤雄一, ミトコンドリア脳筋症と皮膚病変 . 日本臨床 60:632 635 2002
- 7 沼原利彦, 画像処理 . 日皮会誌 111:1931 1935 2001
- 8 窪田泰夫, 血管内皮細胞の皮膚生物学 . 日皮会誌 110:2099 2106 2000
- 9 沼原利彦, 西堀真弘, 田中 博, デジタルバイオカラー研究会 . 日皮会誌 110:2051 2053 2000
- 10 沼原利彦, 研究・教育の場におけるフォトタッチソフトの活用法 - 効率的に図や書類を作成するために - . 日皮会誌107:1808 1810 ,1998

精神神経医学

1. 研究組織名 精神神経医学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	洲脇 寛
助教授	森本 清
講師	中村 光夫
助手	川西 聖子, 宮武 良輔, 渡邊 岳海, 土井 朋子, 平尾 徹, 伊達 健司
大学院生	6 (0)
医員	1

3. 研究対象

- (1) 側頭葉てんかんの実験動物モデルを用いた研究
- (2) アルコール依存症における臨床および分子生物学的研究
- (3) 精神分裂病など内因性精神病の遺伝子解析研究

4. 研究概要

- (1) ヒトの側頭葉てんかんの病態を解明する目的で、扁桃核キンドリングモデルを使用した研究をおこなってきた。このモデルにおける興奮性アミノ酸受容体の役割を、受容体サブタイプ別に特異的受容体拮抗薬を用いて検討し、てんかん原性獲得機序や、AMPA 受容体の発作発現機序への関与を明確にした。また、興奮性アミノ酸トランスポーターの役割について、それらの mRNA 発現やノックアウトマウスを用い、グリア型が重要な役割を担うことを見出した。GABA 受容体作動薬・合成酵素阻害薬・取り込み阻害薬など、異なる作用機序の GABA 作動薬いずれも強力な抗けいれん効果を有し、新しい抗てんかん薬候補であることを指摘した。また発作発現機序に GABA トランスポーターが調節的関与をすることも報告した。新しい辺縁系発作重積の動物モデルを開発し、神経細胞死の成因として NMDA 受容体の過剰賦活が関与することを明らかにした。側頭葉てんかんの興奮性神経回路の成立機構に、細胞内 2 次神経伝達系の賦活、神経栄養因子の発現など、一連の分子生物学的変化が関与している可能性を示した。
- (2) 物質依存に関する臨床的研究として、精神疾患を合併する物質依存の多施設における大規模疫学的研究を行った。そして、各精神疾患に特徴的な物質依存の傾向を明らかにした。また、分子生物学的手法を用いて、アルコール依存症とアルコール代謝酵素（アルデヒド脱水素酵素、シトクローム P4502E 1）の遺伝子多型との関連について検討した。その結果、アルコール依存症患者の飲酒量、性格傾向、肝障害とこれらの遺伝子多型が関連していた。また、sigma 1 受容体遺伝子多型とアルコール離脱症状との相関が示された。
- (3) 妄想性障害患者のドパミン神経機構に着目し、受容体および合成酵素遺伝子の多型性を分子生物学的に解析し、臨床像や血漿ホモバニリン酸値（pHVA 値）と比較検討を加え、幻覚妄想症状の生物学的成因究明を目的として研究をおこなっている。われわれの研究では 23 例の妄想性障害患者のなかで 4 例に D2 受容体遺伝子 311 番セリンの点突然変異が発見されており、これらの患者ではいずれも血漿ホモバニリン酸値が対照に比して異常高値を示していた。また、これらの患者では 8 週間の抗精神病薬治療後には幻覚妄想状態の完全な消失と、血漿ホモバニリン酸値の正常レベルへの回復がみられた。

5. 代表的論文

- 1 Morimoto K, Miyatake R, Nakamura M, Watanabe T, Hirao T, Suwaki H, Delusional disorder: Mo-

- lecular genetic evidence for dopamine psychosis. *Neuropsychopharmacology* 26 : 794 801 ,2002
- 2 Miyatake R, Furukawa A, Suwaki H, Identification of a novel variant of the human NR2B gene promoter region and its possible association with schizophrenia. *Mol Psychiatry* in press 2002
 - 3 Watanabe T, Morimoto K, Hirao T, Suwaki H, Watase K, Tanaka K, Amygdala-kindled and pentylentetrazole-induced seizures in glutamate transporter GLAST-deficient mice. *Brain Res* 845 : 92 96 ,1999
 - 4 Nakamura K, Kugoh T, Watababe M, Suwaki H, Iwata Y, Sato M, Ishida T, Takahara J, Iwahashi K, Antipsychotic drugs and endocrinosise *Int Clin Psychopharm* 14 : 47 ,1999
 - 5 Iwahashi K, Yoshihara E, Nakamura K, Ameno K, Watanabe M, Tsuneoka Y, Ichikawa Y, Igarashi K, CYP2D6 HhaI genotype and the neuroleptic malignant syndrome *Neuropsychobiology* 39 : 33 37 ,1999
 - 6 Morimoto K, Sato K, Sato S, Yamada N, Hayabara T, Time-dependent changes in rat hippocampal synapsin I mRNA expression during long-term potentiation. *Brain Res* 783 : 57 62 ,1998
 - 7 Hirao T, Morimoto K, Yamamoto Y, Watanabe T, Sato H, Sato K, Sato S, Yamada N, Tanaka K, Suwaki H, Time-dependent and regional expression of GABA transporter mRNAs following amygdala-kindled seizures in rats. *Mol Brain Res* 54 : 49 55 ,1998
 - 8 Watanabe T, Morimoto K, Nakamura M, Suwaki H , Modification of behavioral responses induced by electrical stimulation of the ventral tegmental area in rats. *Behav Brain Res* 93 : 119 129 ,1998
 - 9 Morimoto K, Sato K, Sato S, Hayabara T, Time-dependent changes in neurotrophic factor mRNA expression after kindling and long-term potentiation in rats. *Brain Res Bull* 783 : 599 605 ,1998
 - 10 Nakamura K, Ameno K, Itoh M, Watanabe M, Suwaki H, Takeuchi Y, Ameno S, Ichikawa Y, Ijiri Y, Iwahashi K, Acetaldehyde adducts in the cerebral cortex of etanol-fed mice (withdrawal) *Alcohol Clin Exp Res* 22 : 187A ,1998

小児科学

1. 研究組織名 小児科学

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

教授	伊藤 進
助教授	磯部 健一
講師	今井 正, 日下 隆
助手	難波 正則, 河田 興, 岡田 仁, 大久保賢介, 長野 恵子
大学院生	1 (0)
研究生	4
医員	3
外国人研究者	1

3. 研究対象

- (1) ビリルビン代謝に関する研究
- (2) 薬物代謝に関する研究
- (3) 非侵襲的脳内酸素化・循環測定に関する研究
- (4) 新生児仮死における脳内エネルギー代謝に関する研究

4. 研究概要

高速液体クロマトグラフィーを用いて、新生児期を中心としたビリルビン代謝および薬物代謝などの研究を行っている。新生児高ビリルビン血症の光療法におけるビリルビン代謝の研究においては、(EZ)-cyclobilirubin がその主要な光異性体であり、その構造決定も¹³C-NMR を用いてなされている。そして、血清中で多く存在する(ZE)-bilirubin を含めて(ZZ)-bilirubin の光化学反応代謝経路の全容を解明して報告している。薬物代謝については diazepam, carbamazepine や chloramphenicol などの薬物を基質として胎児期から成人までの剖検肝や生検肝を用いて発達薬理学的検討を行ってきた。また、新生児期中枢神経障害の病態解明およびその後遺症予防のために、近赤外光測定法による非侵襲的脳エネルギー代謝のモニタリング法の開発に関する研究を行い、さらに低酸素性虚血性脳症の病態解明とその治療法としての低体温療法の基礎的検討を行ってきた。

(1) ビリルビン代謝

ビリルビンの立体異性体および構造異性体は、同一波長で検出した場合同じ分子吸光係数を持たないためその補正が必要である。ビリルビン・ヒト血清アルブミン複合体への照射光源や時間を変化させ、高速液体クロマトグラフィー条件下での分子吸光係数を決定した。そして、この測定法を用いて臨床検査で直接ビリルビンの測定に用いているビリルビンオキシダーゼ法に対する光異性体の分子種の反応性を検討した。新生児高ビリルビン血症の生理的意義を検討するために、ビリルビンの酸化物質を検討した。一ヶ月健診児の生理的状態では血清 biliverdin および尿中 propentdyopents 共に血清 (ZZ)-bilirubin と有意な正の相関をもって変動した。生後5日目の病的新生児で酸素投与の有無とビリルビンとその酸化物質との関係を検討した結果、今回の検討では有意な結果を得ることは出来なかったが、biliverdin / (ZZ)-bilirubin より尿中 propentdyopents / (ZZ)-bilirubinの方がその指標として良いことが見出された。さらにUBアナライザーによるアンバウンドビリルビンの測定に影響するビリルビンの光異性体の研究において、(EZ)-cyclobilirubin は非常に影響して、(ZE)-bilirubin は殆ど影響しないことを見出した。このことは、臨床の試料においても証明し、(EZ)-cyclobilirubin の高濃度の検体の簡単な検出法を見出した。今後、臨床化学検査と正確なビリルビン測定法との関係やビリル

ビンの酸化物質の意義などについて研究を発展させる。

(2) 薬物代謝など

胆汁酸：胎児期の剖検肝を用いて、タウリン、グリシンおよび各種胆汁酸を高速液体クロマトグラフィーで測定した。その結果、胎生期での胆汁酸プールとしての肝臓の意義とタウリン濃度に依存したタウリン抱合型胆汁酸濃度の増加を証明した。

ビタミンKサイクルの酵素の発達変化：胎児期の剖検肝と新生児期から青年期までの突然死に近い症例の剖検肝を用いて、vitamin K epoxidase とその reductase 酵素活性を検討した。vitamin K epoxidase は胎生期に高い特徴的パターンをその reductase は生後増加するパターンを示した。その原因として、その reductase が胎生期におけるビタミンK依存性の成長因子の生成に関与していることが考えられた。

新生児静脈管閉鎖時期：薬物代謝で重要な肝循環に影響する静脈管の生後の閉鎖を未熟児で検討し、その閉鎖は在胎や出生体重が増すに従って早くなり、出生前のステロイドの母体投与はそれを早めた。

活性酸素の役割：新生仔豚を用いて、無呼吸負荷後100%酸素蘇生時の肺でのO₂の生成を21%酸素蘇生時と比較した。その結果、100%酸素蘇生時の方が有意にO₂の生成は増加した。正期産新生児における分娩時において、臍帯血と母体血を採血して酸化ストレスに対する赤血球膜からのO₂の生成を検討した結果、新生児血が母体血の2倍のO₂の生成をみた。また、児の生成とその母体の生成の間に有意な正の相関をみた。

この分野に関しては、出生を転機としたダイナミックに変化する薬物代謝の発達変化や活性酸素の影響を今後検討する。

(3) 非侵襲的脳内酸素化・循環測定

脳内ヘモグロビン(Hb)の定量化に関する基礎的研究：非侵襲的に近赤外光を用いて脳組織のスペクトル測定を頭皮上より行うため受光部を2点とし、その差スペクトルを解析するtwo-point methodを確立し、脳組織を測定したスペクトルを透過型スペクトルとして解析する方法を開発し、ベッドサイドでの脳組織内Hb量とHb酸素飽和度(SbO₂)を測定する方法を確立した。

新生児の脳内Hb量とSbO₂に関する研究：正期産児における出生後の経時的変化を検討した結果、脳内Hb量は生後早期で高値を示し25~48時間以降有意に減少した。SbO₂は日齢6までは殆ど一定(60~70%)であった。出生直後の検討では、脳内血液量は生後2~3分以内に一過性に増加した。SbO₂は生後5~6分には55%まで急速に上昇し、その後ゆっくり約10%増加し、正常分娩と帝王切開児の比較では、正常分娩が生後15分で高値を示した。生後早期の脳循環のダイナミックな変動を捕えることに成功し報告した。

近赤外光トポグラフィーを用いた研究：非侵襲的でベッドサイドでも利用可能な脳循環近赤外光モニターとして、24箇所同時測定可能な光トポグラフィーを利用し、新生児での光刺激による視覚野での反応パターンを検討した結果、新生児は成人と異なっており、発達による反応の変化をみた。未熟児・成熟児を対象に上、下肢の運動感覚刺激では、成人と異なり広範囲の運動感覚野が活性化されること、および上、下肢刺激で局所的な脳血液量反応の相違が認められることを報告した。indocyanine green(ICG)を利用して、未熟児における脳内出血でのエコー診断領域に比較し、より広範囲に血流低下を来していることを立証し、脳循環、機能モニターとしての有用性を報告した。

新生児・小児用無侵襲診断システムの開発に関する研究：脳循環・代謝を測定する方法として、マッチング・ファンド方式による産学連携研究により多チャンネル近赤外光測定装置を使用し、頭部全体の変化や肝臓・循環器系をリアルタイムで測定できる新生児・小児用無侵襲診断システムを開発した。臨床応用として①自発的または他覚的刺激による脳機能モニター、②ICGを利用した局所脳血流イメージング、③ICGを用いた肝臓での摂取・排泄機能評価などの研究を行っている。

(4) 新生児仮死における脳内エネルギー代謝

新生仔豚を対象に³¹P-Magnetic Resonance Spectroscopy(MRS)を用いて、低酸素性虚血性脳症の遅発性エネルギー障害のモデルを作成した。その病態解明のため大脳皮質の興奮性アミノ酸をマイクロダイアリーシ

ス法にて測定した結果，負荷時のグルタミン酸の上昇が遅発性エネルギー不全の原因と考えられた。また近赤外光測定を利用し，脳内血液量，Hb 酸素飽和度，脳血流が real time に測定可能であり，それらが脳組織のエネルギー代謝の指標となることを報告した。さらに中等度低体温療法中の脳温測定の確立と脳循環，脳内代謝状態の基礎的検討を行った。

5 . 代表的論文

- 1 Kusaka T, Isobe K, Nagano K, Okubo K, Yasuda S, Kondo M, Itoh S, Hirao K, Onishi S, Quantification of cerebral oxygenation by full-spectrum near-infrared spectroscopy using a two-point method. *Comp Biochem Phys A* 132 : 121 132 2002
- 2 Itoh S, Kondo M, Imai T, Kusaka T, Isobe K, Onishi S, Relationships between serum (ZZ) -bilirubin, its subfractions, and biliverdin concentrations in infants at one-month check-ups. *Ann Clin Biochem* 38 : 323 328 2001
- 3 Kondo M, Itoh S, Kunikata T, Ozaki T, Isobe K, Onishi S, Time of closure of ductus venosus in term and preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85 : F57-F59 2001
- 4 Kusaka T, Isobe K, Nagano K, Okubo K, Yasuda S, Kondo M, Itoh S, Onishi S, Estimation of regional cerebral blood flow distribution in infants by near-infrared topography using indocyanine green. *NeuroImage* 13 : 944 952 2001
- 5 Isobe K, Kusaka T, Nagano K, Okubo K, Yasuda S, Kondo M, Itoh S, Onishi S, Functional imaging of the brain in sedated newborn infants using near infrared topography during passive knee movement. *Neurosci Lett* 299 : 221 224 2001
- 6 Itoh S, Kondo M, Kusaka T, Isobe K, Onishi S, Differences in transcutaneous bilirubin readings in japanese term infants according to feeding method. *Pediatr Int* 43 : 12 15 2001
- 7 Itoh S, Onishi S, Hepatic taurine, glycine and individual bile acids in early human fetus. *Early Hum Dev* 57 : 71 77 2000
- 8 Itoh S, Onishi S, Developmental changes of vitamin K epoxidase and reductase activities involved in the vitamin K cycle in human liver. *Early Hum Dev* 57 : 15 23 2000
- 9 Kondo M, Isobe K, Itoh S, Kondo M, Kunikata T, Imai T, Onishi S, Chemiluminescence due to the production of reactive oxygen species in the lungs of newborn piglets during resuscitation periods after asphyxiation load. *Pediatric Res* 47 : 524 527 2000
- 10 Itoh S, Isobe K, Onishi S, Accurate and sensitive high-performance liquid chromatographic method for geometrical and structural photoisomers of bilirubin IX α using the relative molar absorptivity values. *J Chromatogr A* 848 : 169 177 ,1999

周産期学婦人科学

1. 研究組織名 周産期学婦人科学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	秦 利之
助教授	大野 正文, 柳原 敏宏 (周産母子センター)
講師	黒瀬 高明
学内講師	塩田 敦子, 田中 宏和
助手	秋山 正史, 金西 賢治, 花岡有為子
大学院生	2 (0)
研究生	1

3. 研究対象

- (1) 周産期情報ネットワークシステムの構築に関する研究
- (2) 胎児染色体診断・胎児遺伝子診断に関する研究
- (3) 産婦人科領域における超音波診断に関する研究
- (4) 妊娠とアドレノメデュリンに関する研究
- (5) 卵巣癌と p27^{kip1} に関する研究
- (6) 婦人科細胞診断学に関する研究

4. 研究概要

周産（生）期学の神保利春前教授（現名誉教授）が1997年4月より副学長に昇任し、1998年4月よりその後任として秦が着任した。2000年4月に神保前教授、並びに産科婦人科学の半藤 保前教授（現名誉教授）がともに退職した。その後2001年6月に周産（生）期学と産科婦人科学が統合されて周産期学婦人科学となり、その主任教授として秦が任命された。

- (1) 周産期情報ネットワークシステムの構築に関する研究：従来よりコンピュータを利用した周産期医療情報システムを開発してきたが、さらに発展させインターネットを用いて香川県下の基幹病院と接続し、相互に医療情報を共有するシステムを構築した。本システムにより香川県の周産期死亡率、妊産婦死亡率は著しく改善してきている。また電子カルテの導入にも積極的に取り組んでおり、関連病院ですでに運用を始めている。
- (2) 胎児染色体診断・胎児遺伝子診断に関する研究：当教室の神保前教授以来のテーマであり、妊娠初期の羊水穿刺、染色体検査をすべて教室で行っており、症例は香川県にとどまらず四国全県より集まってくる。さらに、最近では胎児遺伝子診断、とくに先天性水頭症の遺伝子診断をはじめ、秦は厚生労働科学研究 特定疾患対策研究事業「先天性水頭症」調査研究班の分担研究者として精力的に研究を行っている。
- (3) 産婦人科領域における超音波診断に関する研究：教室のメインテーマであり、三次元超音波法、高周波細径プローブを用いた子宮腔内超音波法、胎児の個別発育評価法、胎児および母体の血流診断など世界のトップレベルの研究を行っている。現在、well-being の新しい評価法、胎児行動学に関する研究、子宮内胎児発育遅延の新しい発育評価法の確立など精力的に研究を進めているところである。
- (4) 妊娠とアドレノメデュリンに関する研究：秦が前任地より引き続き行っている研究テーマで、Lancet にその第1報が掲載され、その後継続して行っており、現在、金西が中心となって研究を行っている。正常妊娠におけるその局在、産生を明らかにし、妊娠中毒症でその産生が減少していることを見いだした。現在、動物実験にてアドレノメデュリンが妊娠高血圧の治療薬として使用できるか否かについての可能性について研究を進

めているところである。

- (5) 卵巣癌と p27^{kip1} に関する研究：本学第一生理学教室との共同研究で，卵巣癌の悪性度やその予後との関連が認められ，現在卵巣癌の病態解明にむけ研究を行っているところである。
- (6) 婦人科細胞診断学に関する研究：当教室の半藤前教授以来のテーマであり，乳癌患者に対するタモキシフェン投与中の子宮内膜細胞診の変化に関する研究，卵巣癌術後患者における再発の早期発見のための腹水細胞診および腹水中テロメラーゼ活性測定の意義など現在注目されているところである。

5 . 代表的論文

- 1 Hanaoka U, Yanagihara T, Tanaka H, Hata T, Comparison of three-dimensional, two-dimensional sonographic and color Doppler ultrasound in predicting the presence of a nuchal cord at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:471 474 2002
- 2 Sui L, Dong Y, Ohno M, Sugimoto K, Tai U, Hando T, Tokuda M, Implication of malignancy and prognosis of p27^{kip1}, cyclin E, and Cdk2 expression in epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 83:56 63 2001
- 3 Sui L, Dong Y, Ohno M, Goto M, Inohara M, Tai U, Hando T, Tokuda M, Jab 1 Expression Is Associated with Inverse Expression of p27^{kip1} and Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Tumors. *Clinical Cancer Res* 7 :4130 4135 2001
- 4 Tanaka H, Senoh D, Yanagihara T, Hata T, Intrauterine sonographic measurement of embryonic brain vesicle. *Hum Reprod* 15:1407 1412 2000
- 5 Matsumoto M, Yanagihara T, Hata T, Three-dimensional qualitative sonographic evaluation of fetal soft tissue. *Hum Reprod* 15:2438 2442 2000
- 6 Kuno A, Akiyama M, Yanagihara T, Hata T, Comparison of fetal growth in singleton, twin, and triplet pregnancies. *Hum Reprod* 14:1352 1360,1999
- 7 Senoh D, Yanagihara T, Akiyama M, Ohnishi Y, Yamashiro C, Tanaka H, Hayashi K, Hata T, Laparoscopy assisted intrapelvic sonography with high-frequency, real-time miniature transducer for assessments of the fallopian tube : A preliminary report. *Hum Reprod* 14:704 706,1999
- 8 Akiyama M, Kuno A, Tanaka Y, Tanaka H, Hayashi K, Yanagihara T, Hata T, Comparison of alteration in fetal regional vascular resistance in singleton, twin, and triplet pregnancies. *Hum Reprod* 14: 2635 2643,1999
- 9 Yanagihara T, Hata T, Comparison of late second-trimester nonstress test characteristics between small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants. *Obstet Gynecol* 94:921 924,1999
- 10 Hata T, Aoki S, Akiyama M, Yanagihara T, Miyazaki K, Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal hands and feet. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:235 239,1998

小児外科学

1. 研究組織名 小児外科学

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

助教授 渡邊 泰宏
講師 佐々木 潔
助手 王 仲秋, 谷 守通, 小倉 薫

3. 研究対象

- (1) 膵・胆管合流異常, 先天性胆道拡張症に関する実験的・臨床的研究
- (2) 外科栄養学に関する実験的研究
- (3) 消化管機能に関する基礎的・臨床的研究
- (4) 小児外科学全般にわたる臨床的研究

4. 研究概要

- (1) 前任の戸谷拓二教授 (1997年3月退官) による膵・胆管合流異常, 先天性胆道拡張症に関する研究を引き継ぎ, さらに継続中である。本症に高率に伴う発癌の問題に着目し, 本症に対する標準術式としての分流手術の概念を超えた, 肝外胆道全切除という概念を確立し, それに伴う病態, 長期予後, 術式の工夫などにつき臨床的解析をすすめ, この概念の普及に精力的に取り組んでいる。また, 合流異常環境下での胆道上皮の生物学的動向の研究から phospholipase A₂に胆道上皮増殖作用のあることを実験的に証明するとともに, 胆道上皮の継代培養の技術を確立した。
- (2) 短腸症候群への対策として小腸移植および小腸再生に関する実験的研究を継続中である。小腸粘膜下層組織 (SIS) は組織工学において腹壁, 膀胱, 腱, 血管などの器官再生の足場として用いられる。SIS を用いることにより形態学的に正常小腸と近似の小腸再生が可能であることを実験的に証明した。現在, この再生小腸の生理学的機能について検討をすすめている。また, 小腸粘膜幹細胞による大腸の小腸化についても検討中である。
- (3) 慢性仮性腸閉塞症腸管筋層において細胞骨格 (desmin) の異常分布を新知見として, NO と c-kit 陽性細胞の分布異常についての新知見を報告した。また, 小腸移植と関連して再還流時腸管のエネルギー代謝についての実験的研究を行った。
- (4) 停留精巣における造精機能低下に関する実験的研究を行った。実験的に作成した停留精巣ラットにおいて, Sertoli 細胞の細胞骨格, とくに vimentin の分布に異常をきたすこと, この異常と精母細胞のアポトーシス増加の間に密接な関連があることを証明した。また, 胆道閉鎖症葛西手術後の代謝, 栄養に関する臨床的研究を継続している。潜在性鼠径ヘルニアの診断への超音波検査の応用について臨床的に検討を進め, 診断基準を確立し, その普及および診断精度の向上につき精力的に研究を継続している。また, 稀少糖の膵島細胞増殖への応用についての研究に着手したところである。

5. 代表的論文

- 1 Wang ZQ, Watanabe Y, Toki A, Itano T, Altered distribution of Sertoli cell vimentin and increased apoptosis in cryptorchid rats. J Pediatr Surg 37:648-652, 2002
- 2 Wang ZQ, Watanabe Y, Toki A, Kohno S, Hasegawa S, Hamazaki M, Involvement of endogenous nitric oxide and c-kit-expressing cells in chronic intestinal pseudo-obstruction. J Pediatr Surg 35:539

544 2000

- 3 Watanabe Y, Toki A, Todani T, Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6 :207 212 ,1999
- 4 Wang ZQ, Todani T, Watanabe Y, Toki A, Ogura K, Miyamoto O, Toyoshima T, Itano T, Germ-cell degeneration in experimental unilateral cryptorchidism: role of apoptosis. Pediatr Surg Int 14: 9 13 ,1998
- 5 Wang ZQ, Todani T, Watanabe Y, Sasaki K, Hong H, Abe Y, Effects of adenosine on systemic and splanchnic hemodynamics in conscious rats. Asia Pacific J Pharmacol 12:45 50 ,1997
- 6 Toki A, Todani T, Watanabe Y, Sato Y, Ogura K, Yoshikawa M, Yamamoto S, Wang ZQ, Bone mineral analysis in patients with biliary atresia after successful Kasai procedure. Tohoku J Exp Med 181: 213 216 ,1997
- 7 小倉 薫, 渡辺泰宏, 平峯千春, 中川利孝, 土岐 彰, 徳田雅明, D バリン培地法により選択的に初代培養したラット胆管上皮細胞に対する phospholipase A 2 の細胞増殖促進効果の解析 .岡山医学会雑誌 in press
- 8 渡辺泰宏, 土岐 彰, 野田卓男, 植村貞繁, 戸谷拓二, 肝外胆道全切除 (いわゆる分流手術) とその考え方 - 小児外科の立場から - . 胆と膵22:489 492 2001
- 9 Todani T, Choledochal cyst and pancreatobiliary maljunction. Hepato-Biliary, Pancreatic and Splenic Disease in Children: Medical and Surgical Managements (Balistreri W, Ohi R, Todani T, Tsuchida Y, eds) Elsevier Science BV, Amsterdam, 261 286 ,1997
- 10 渡辺泰宏, 戸谷拓二, 土岐 彰, 治療:再建術式 - とくに十二指腸吻合 - . 膵胆管合流異常 - その Consensus と Controversy - (船曳孝彦編) 医学図書出版 , 東京 ,333 336 ,1997

第一外科学

1. 研究組織名 第一外科学

2. 構成員 (2002年 8月 1日現在)

教授	前田 肇
講師	臼杵 尚志, 小江 雅弘
助手	唐澤 幸彦, 出石 邦彦, 岡野 圭一, 石村 健, Mohammad Akram Hossain 王 幼平
医員	4
研修医	5
大学院生	8

3. 研究対象

- (1) 過大侵襲下における創傷治癒障害発生機序の分子生物学的研究
- (2) 臓器再灌流障害の予防に関する研究
- (3) In vivo ESR の臨床応用に関する研究
- (4) 腫瘍組織内の酵素活性と抗癌剤の有効性に関する研究
- (5) ショック時における腎交感神経活動に関する研究

4. 研究概要

- (1) 過大侵襲下における創傷治癒障害発生機序の分子生物学的研究：岡野を中心として平成5年から開始した研究であり、石村、諸口らが引き継いで行っている。消化器癌の拡大手術後に感染を契機として重要臓器不全や組織の治癒遷延化が高率に発生する。この術後合併症の原因と対策を明らかにすることを目的としている。1997年度日本創傷治癒学会研究助成金を得てマウスを用いた LPS 投与下の消化管吻合を過大侵襲モデルとした実験で、1 過大侵襲下における消化管吻合部で炎症性細胞の遊走が抑制され、線維芽細胞の発現・増殖が遅延しており、吻合部での IL-6 の発現も抑制されていた。2 肺を中心とした重要臓器に炎症細胞の遊走・浸潤が認められ、同時に IL-6 が発現していた。これらが組織治癒遷延化や臓器不全の原因と考えられた。そこでサイトカインの動向を in vivo および in vitro の実験で追求した結果、1 過大侵襲では局所に術後早期に IL-10 および TNF- α の過剰発現が見られ、両者が創傷治癒過程の抑制に働いている可能性が示唆された。2 線維芽細胞培養系において IL-10 は TNF- α 刺激下に TGF- β を介して細胞増殖を濃度依存性に抑制し、線維芽細胞からの I 型コラーゲンの産生を抑制するとともに、MMP-1 の発現を亢進させた。このことから IL-10 が創傷治癒過程において細胞外基質の再構築を抑制している可能性が示唆されるに至った。
- (2) 臓器再灌流障害の予防に関する研究：Hossain を中心とした研究で、希少糖の 1 種である D-allose の肝臓虚血・再灌流障害抑制効果を検討するため、ラットの肝虚血・再灌流時に UW 液に D-allose を加えて灌流し、SOD やアロプリノール添加時と比較検討した。その結果 D-allose 群では肝臓の静脈うっ血が他の 2 群に比べ有意に軽度であり、白血球の浸潤を抑制しており、活性酸素の産生を抑制していた。また、心臓と肝臓の移植実験に関しても、D-allose は FK506 の投与と比較して生存率を有意に増加させ、D-allose の虚血・再灌流障害抑制効果と臓器移植の成績向上効果が証明された。出石らは短時間の全肝虚血による preconditioning を行い、温虚血再灌流時の Akt 発現量とそのリン酸化量を Western Blotting で調べ、Akt を介した 1 つのシグナルにより、再灌流直後の肝臓へのグルコースやアミノ酸の取込み促進と、apoptosis 抑制がなされていることを証明した。2002年から科学研究費基盤研究 C を受けて肝温虚血再灌流における preconditioning のメカニズ

ム解明に努力している。溝口らは虚血再灌流障害として起る apoptosis を抑止する薬剤として caspase と共に volume-regulatory Cl-channel 阻害薬も有効であることを証明し、新しい心筋保護薬の可能性を見つけた。王らは麻酔下家兎を用いて心筋虚血再灌流時には腎交感神経の動脈圧受容器反射が抑制されることを証明し、その機序は虚血心筋から分泌される prostaglandins により迷走神経が刺激されるためであると推察した。また、remote organ preconditioning の概念に注目して、腸管の短時間の虚血が24時間後の心筋梗塞の範囲を縮小させることを証明し、腸管虚血後の心筋梗塞では iNOS 活性が亢進しており、aminoguanidine や S-methylisothiourrea sulfate を投与すると iNOS 活性が消失することから、この現象は iNOS の作用によることを証明した。さらに、南海育英会教育助成金を受けて LPS による iNOS mRNA 発現効果を利用した late preconditioning 効果も証明し、LPS を用いた新たな心筋保護薬の開発に向けて研究している。

- (3) In vivo ESR の臨床応用に関する研究：合田らが Dartmouth 大学の H.M.Swartz との共同研究として進めてきたが、1997年5月に in vivo ESR spectrometer が当大学に設置され、装置の改良を行ってきた。1998年の科学研究費基盤 C1999年の科学研究費奨励 A および1998年の本学学術振興財団研究助成金を受けて改良に努め、生体における組織酸素濃度の測定が可能となり、腫瘍や虚血部位の治療効果や予後の判定に用いることを可能にした。
- (4) 腫瘍組織内の酵素活性と抗癌剤の有効性に関する研究：臼杵を中心に固形癌に主として用いられるフッ化ピリミジン系抗癌剤の代謝と密接な関係がある酵素である thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase の発現量・活性と各種抗癌剤の有効性との比較を行っている。癌細胞における各酵素活性の発現量によって有効抗癌剤を特定することが可能となりつつある。
- (5) ショック時における腎交感神経活動に関する研究：前田が行ってきた研究の延長であり、科学研究費補助金を受けて山下、萩池、王らが引き継いで行った。家兎を用いて意識下に行った実験で腎交感神経活動は血压低下が起らないレベルでは増加するが、高度なショックに陥ると逆に急速に減少するという二相性の反応を示すことが判明した。その増加には頸動脈・大動脈弓圧受容器が関与し、その減少には心臓神経が関与していることが解った。さらに腎交感神経活動の急激な減少反応は脳内オピオイドないしは中枢神経系の NO が関与していることが示唆された。王らは出血性ショックと心臓性ショックの交感神経活動の差異を研究し、心臓性ショック時には迷走神経を求心路として圧受容器反射が抑制されたが、出血性ショックでは抑制が見られなかった。すなわち心臓性ショックでは交感神経活動が強く抑制され、ショック解除後でも抑制は長く持続することが明らかになった。

5 . 代表的論文

- 1 Wakabayashi H, Ishimura K, Okano K, Karasawa Y, Goda F, Maeba T, Maeta H.
Application of preoperative portal vein embolization before major hepatic resection in patients with normal or abnormal liver parenchyma. *Surgery* 131:26-33 2002
- 2 Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, Usuki H, Maeta H, Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 235:86-91 2002
- 3 Ishimura K, Moroguchi A, Okano K, Maeba T, Maeta H, Local expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 on wound healing of intestinal anastomosis during endotoxemia in mice. *J Surg Res* (in press)
- 4 Wakabayashi H, Ishimura K, Okano K, Izuishi K, Karasawa Y, Goda F, Maeba T, Maeta H, Is preoperative portal vein embolization effective in improving prognosis after major hepatic resection in patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma? *Cancer* 92:2384-2390 2001
- 5 Wang Y-P, Xu H, Mizoguchi K, Oe M, Maeta H, Intestinal ischemia induces late preconditioning against myocardial infarction : a role for inducible nitric oxide synthase. *Cardiovasc Res* 49:391

398 2001

- 6 Yachida S, Wakabayashi H, Kokudo Y, Goda F, Okada S, Maeba T, Maeta H, Measurement of serum hyaluronate as a predictor of human liver failure after major hepatectomy. *World J Surg* 24:359-364 2000
- 7 Yachida S, Ikeda K, Kanda K, Goda F, Maeba T, Maeta H, Preventive effect of preoperative portal vein ligation on endotoxin-induced hepatic failure in hepatectomized rat is associated with reduced tumor necrosis factor alpha production. *Br J Surg* 87:1382-1390 2000
- 8 Hagiike M, Maeta H, Murakami H, Okada K, Morita H, Mechanism of biphasic response of renal nerve activity during acute cardiac tamponade in conscious rabbits. *Am J Physiol* 276:R1232-1240,1999
- 9 Hossain MA, Hamamoto I, Wakabayashi H, Goda F, Kobayashi S, Maeba T, Maeta H, Experimental study of intraportal prostaglandin E1 on hepatic blood flow during reperfusion following ischemia and partial hepatectomy. *Br J Surg* 86:776-783,1999
- 10 Wang Y-P, Murakami H, Kosaka H, Yoneyama H, Hagiike M, Nishida Y, Maeta H, Effects of 7-nitroindazole on renal sympathetic nerve activity during acute cardiac tamponade in conscious rabbits. *J Auton Nerv Syst* 75:116-122,1999

第二外科学

1. 研究組織名 第二外科学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	横見瀬 裕保
助教授	黄 政龍
講師	山内 清明, 山本 恭通
助手	林 栄一, 亀山 耕太郎, 木原 実, 岡本 卓, 劉 大革
大学院生	3 (0)
研究生	3
医員	1
外国人研究者	0

3. 研究対象

- (1) 肺癌の集学的治療
- (2) 肺癌の遺伝子診断・遺伝子治療
- (3) 呼吸器外科における再生医学
- (4) 呼吸器外科における移植医療
- (5) 赤外線内視鏡の開発と気腫性肺疾患診断への応用
- (6) 乳癌の集学的治療
- (7) 乳癌の転移とガレクチン9の関連
- (8) 乳癌の抗癌剤耐性におけるチオレドキシンの解析
- (9) メニンによるエストロゲンレセプター機能制御
- (10) バセドウ病におけるチオレドキシンの発現解析
- (11) 樹状細胞を活性化する新しい癌免疫療法
- (12) 転写阻害因子 NAC の移植や抗炎症治療への応用

4. 研究概要

肺癌の集学的治療：

非小細胞肺癌の治療成績は未だに不十分で新しい治療法の開発が期待されている。我々は従来より進行N2肺癌に対し抗癌剤、放射線療法を併用した後に手術を行い組織学的著効率17%、3年生存率37%と比較的良好な成績を示してきた。しかしながら長期観察の結果、5年生存率は20%と低下しており治療法の再考が必要となった。そこで、いわゆる新規抗癌剤：タキサン系抗癌剤とプラチナ製剤を併用した術前放射線化学療法を行ったところ組織学的著効率40%が可能となった。前述の療法の長期生存例に組織学的著効例が多い事より、長期生存が期待できる。

肺癌の病期分類について新しい提唱を行った。気管気管支浸潤例、同一肺葉内転移症例を再分類することにより従来の分類の合理性が明らかになった (J Thorac Cardiovasc Surg 124 : 503 10 2002)。

また気道内多発扁平上皮癌に対し induction chemotherapy 後に手術を行い、良好な成績を得た。この方法により従来治療が困難であったこの稀な病態に対する新しい治療の可能性が明らかになった (Ann Thorac Surg 74:1008 10 2002)。

肺癌に対する基礎的研究：

肺癌は組織学的に、あるいは同一組織型内においても多様性を持つことが知られている。したがって近年提唱されている、オーダーメイドの治療が最も必要とされる。我々はまず肺癌における5-FUの効果に対するTS,DPDの関わりを検討し、これらが非小細胞肺癌の治療成績に大きく関係することを報告した(Int J Oncol 17:47-54 2000)。さらに肺癌において癌抑制遺伝子p-53変異によりTopoisomerase II 発現が異常亢進しており、この酵素の阻害剤である抗腫瘍剤VP-16の有効性を示唆した(Cancer 94:2239-47 2002)。

腫瘍細胞の転移能に関しては、肺癌手術患者において、接着分子E-Cadherinの発現が腫瘍の分化、リンパ節転移、予後に関係することを明らかにした(Ann Thorac Surg 71:949-55 2001)。また腫瘍内のVEGFとIL-8の発現が血管新生と肺癌の予後に強く影響することを明らかにした(Cancer 2001:92-2628-38)。これらの結果から転移抑制遺伝子を応用した遺伝子治療の基礎的研究を開始し、現在、ベクターの開発、改良を行っている。

呼吸器外科における移植・再生医療の研究：

気管移植の研究も継続し、我々が開発した保存液で現在2つの気管を冷凍保存中である。従来の気管形成術で対処できない患者が現れた場合、移植を行う予定である。移植の他に再生医療の研究も行ってきた。気管・気管支軟化症は呼吸困難を主症状とする難治疾患である。犬気管軟化症モデルにおいて徐放性BMP-2を含むコラーゲンスポンジにより、気管軟化症の治療が可能となることを明らかにした(J Thorac Cardiovasc Surg -in press)。現在は同様のコンセプトで気管全体を再生する実験を行っており、preliminary studyで十分可能なことを明らかにした。さらに呼吸不全の誘因になる横隔神経麻痺に対する治療として神経再生の実験も開始している。

気腫性肺疾患の内視鏡的診断方法の研究：

肺気腫に対する肺容量減量手術はそのブームは去ったものの、その適応患者は依然として多い。この術式の問題点は摘出部分の決定がカンに頼らなくてはならないことである。気腫化部分を定量的に判定することにより、この問題は解決される。我々は犬において初めて肺気腫モデルを作成し赤外線内視鏡により気腫化部分を定量的に認識できることを明らかにした(2002,日本外科学会総会)。

乳癌の集学的治療：

乳癌は単に外科的疾患であるというより全身疾患であるという認識が必要である。いかにして再発させないか、これが大切である。我々は進行乳癌に対してはタキサン系抗癌剤を術前に投与し手術を行ってきた。組織学的著効の症例も増えており、長期・無再発生存が期待される。

乳癌の転移とガレクチン 9

細胞接着能を促進する糖タンパクガレクチン9と乳癌の転移を検討したところ、ガレクチン陽性例は有意に転移が少なく、また生存率も有意に良好であった。またガレクチン陰性腫瘍細胞にガレクチン 9 遺伝子をトランスフェクションしたところ、細胞接着能は明らかに改善した。

5. 代表的論文

- 1 Liu D, Huang C, Kameyama K, Hayashi E, Yamauchi A, Sumitomo S, Yokomise H, Topoisomerase IIa gene expression is regulated by the p53 tumor suppressor gene in nonsmall cell lung carcinoma patients. Cancer 94:2239-2247 2002
- 2 Kameyama K, Huang C, Liu D, Okamoto T, Hayashi E, Yamamoto Y, Yokomise H, Problems related to TNM staging: Patients with stage III non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 124:503-510 2002

- 3 Okamoto T, Yamamoto Y, Gotoh M, Liu D, Kihara Mi, Kameyama K, Hayashi E, Nakamura K, Yamauchi A, Huang C, Yokomise H, Yamamoto M, Nakamura T, Shimizu Y, Tabata Y, Cartilage regeneration using slow release of bone morphogenetic protein (BMP) -2 from a gelatin sponge to treat experimental canine tracheomalacia : a preliminary report. *ASAIO J* in press
- 4 Kameyama K, Huang C, Hayashi E, Liu D, Okamoto T, Yamamoto Y, Yokomise H, Induction chemotherapy before surgery for multiple endobronchial squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 74:1008 10 2002
- 5 Liu D, Huang C, Kameyama K, Hayash E, Yamauchi A, Kobayashi S, Yokomise H, E-Cadherin expression associated with differentiation and prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 71:949 955 2001
- 6 Masuya D, Huang C, Liu D, Kameyama K, Hayashi E, Yamauchi A, Kobayashi S, Haba R, Yokomise H, The intratumoral expression of vesicular endothelial growth factor and interleukin-8 associated with angiogenesis in non-small cell lung cancer patients. *Cancer* 92:2628 2638 2001
- 7 Kihara M, Yokomise H, Miyauchi A, Matsusaka K, Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy. *Surgery Today* 30:333 338 2000
- 8 Huang C, Yokomise H, Kobayashi S, Fukushima M, Hitomi S, Wada H, Intratumoral expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in non-small cell lung cancer patients treated with 5-FU-based chemotherapy. *Int J Oncol* 17:47 54 2000
- 9 Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Sur* 115:70 73 ,1998
- 10 Miyauchi A, Matsusaka K, Kihara M, Matuzuka F, Hirai K, Yokozawa T, The Role of Ansa-to-Recurrent-Laryngeal Nerve Anastomosis in Operations for Thyroid Cancer. *Eur J Surg* 164:927 933 ,1998

整形外科

1. 研究組織名 整形外科

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	乗松 尋道
助教授	森 諭史
講師	真柴 賛
助手	五味 徳之, 川口 洋二, 香川 好男, 東藤 智, 加地 良雄
大学院生	7 (0)
研究生	4
医員	6

3. 研究対象

- (1) 骨代謝関連研究（骨粗鬆症治療薬に関する研究，破骨細胞分化に関する研究，スポーツ選手の骨密度特性）
- (2) 関節外科関連研究（骨切り術の長期成績，人工関節の長期成績，同種骨移植，骨強度試験）
- (3) 有痛性疾患（有痛性骨腫瘍など）における cyclooxygenase- 2 の発現
- (4) 脊髄損傷後の低体温療法，脊髄損傷後の神経再生，神経修復
- (5) 手の3次元運動解析
絞扼性神経障害における振動覚閾値

4. 研究概要

- (1) 骨代謝関連の研究は乗松，森，真柴，加地が中心となり研究活動を行っている。骨粗鬆症治療薬に関する研究は近年開発された強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートを中心に，骨量の増加効果，骨折治癒に及ぼす影響，骨の microdamage に及ぼす影響，慢性関節リウマチによる関節破壊の抑制効果等に関して研究を行った。破骨細胞の分化に関する研究は加地が中心となり本学第1内科との共同研究として研究を進めた。この研究ではヒトの末梢血単球や細胞株から破骨細胞を形成する実験系を確立し，この実験系を種々の実験に活用した。その他，種々のスポーツ種目における下肢運動特性や骨密度特性およびこれらの関連についての評価を行っている。
- (2) 骨切り術の長期成績は森，岩田を中心に研究を行っている。変形性股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術，キアリ骨盤骨切り術，大腿骨内反，外反骨切り術，大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術，大腿骨頭すべり症に対する3次元骨切り術の長期成績について研究を行っている。人工関節の長期成績は森，岩田を中心に変形性股関節症に対するセメントレス人工股関節置換術の長期成績や，森，東藤を中心に慢性関節リウマチや透析アミロイド股関節症に対する人工関節について研究を行っている。同種骨移植は森，川口，岩田を中心に日本整形外科学会のガイドラインに則った県内初の骨バンク開設と運用を行っており，人工関節再置換術に威力を発揮している。今後は腫瘍切除後の再建術にも適応を広げていく方針である。骨強度試験は森，真柴，岩田を中心に試験機の開発と変形性関節症，骨粗鬆症における骨強度試験を行い，その病態解明や臨床応用を目標に研究を行っている。
- (3) 腫瘍関連の研究は岡，川口が中心となり，疼痛の発現に重要な役割を果たす cyclooxygenase- 2 に関する研究を主に行っている。有痛性骨腫瘍等における cyclooxygenase- 2 の発現や局在，その意義などについて研究を進めている。本研究は国立がんセンターとの共同研究として行った。
- (4) 脊椎外科関連ではラットを用いた脊髄損傷モデルを作成し，脊髄損傷後の変化を組織形態学および運動機

能学的に評価する実験系を大学院生の渋谷が確立した。この実験系を用い、低体温療法に関する研究では脊髄損傷後に低体温療法を行うことにより神経細胞の apoptosis が抑制効果されることを証明した。また、現在脊髄損傷後の神経再生、修復については nestin の発現について解析し、脊髄における神経系前駆細胞の局在とその細胞系譜について新たな治験を得ている。そして、さらに再生に関わる因子について研究を継続中である。本研究は本学生物学教室との共同研究である。

- (5) 手の3次元運動解析は本年3月まで在籍した田中が中心となり研究を進めた。手指の動態の3次元画像解析が可能なビデオシステムとデバイスを確立し、絞扼性神経障害における手指の動態や機能再建後手指の動態を3次元的に解析した。

糖尿病などによる末梢神経障害の発現を振動覚閾値検査が鋭敏に捉えることに着目し、上肢絞扼性神経障害の検査に振動覚閾値計を導入し、年齢別の正常範囲決定および診断感度を高める試みを行った。また、術後の神経回復の評価にも取り入れ、その有用性を明らかにした

5. 代表的論文

- 1 Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Ito M, Akiyama T, Miyamoto K, Cao Y, Norimatsu H, Long-term Treatment of Incadronate Disodium Accumulate Microdamage But Improve the Trabecular Bone Microarchitecture in Dog Vertebra. J Bone Miner Res in press 2002
- 2 Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, Akiyama T, Shi L, Komatsubara S, Miyamoto K, Norimatsu H, Raloxifene, Estrogen, and Alendronate Affect the Processes of Fracture Repair Differently in Ovariectomized Rats. J Bone Miner Res in press 2002
- 3 Shibuya S, Miyamoto O, Itano T, Auer NR, Mori S, Norimatsu H, Embryonic intermediate filament, nestin, expression following traumatic spinal cord injury in adult rats. Neuroscience in press 2002
- 4 Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, Norimatsu H, Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femur in rats. J Bone Miner Res 16 : 429-436 2001
- 5 Kawaguchi Y, Sato C, Hasagawa T, Oka S, Kuwahara H, Norimatsu H, Intraarticular osteoid osteoma associated with synovitis: a possible role of cyclooxygenase-2 expression by osteoblasts in the nidus. Modern Pathology 13 : 1086-1091 2000
- 6 Mori S, Li J, Kawaguchi Y, The Histological Appearance of Stress Fractures. Musculoskeletal Fatigue and Stress Fractures 10 : 151-159 2000
- 7 Kaji Y, Ikeda T, Ikeda T, Kawakami K, Mori S, Norimatsu H, IL-1 β but not Vitamin D $_3$ induces monocyte/macrophages to differentiate into multinucleated giant cell on osteoclast lineage. Journal of Cellular Physiology 182 : 214-221 2000
- 8 Norimatsu H, Immobilization as the pathogenesis of osteoporosis-Experimental and clinical studies. Osteoporosis int 7 : S69, 1997
- 9 Kawasaki K, Gao Y, Yokose S, Kaji Y, Nakamura T, Suda T, Yoshida K, Taga T, Norimatsu H, Yamaguchi A, Osteoclasts Are Present in gp 130-Deficient Mice. Endocrinology 138 : 4959-4965, 1997
- 10 Mori S, Harruff R, Ambrosius W, Burr D.B, Trabecular bone volume and microdamage accumulation in the femoral heads with and without femoral neck fractures. Bone 121 : 521-526, 1997

形成外科学

1. 研究組織名 形成外科学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	鈴木 茂彦
助手	宗内 巖, 川添 剛
大学院生	4 (0)
研究生	1
医員 (研修医)	1

3. 研究対象

- (1) 皮膚の再生医学と創傷治癒に関する基礎, 臨床研究
- (2) 皮弁微小循環研究
- (3) 形成外科学臨床研究

4. 研究概要

秦維郎前教授が1999年4月に東京医科歯科大学に異動（同年9月まで香川医科大学教授併任）し,11月に鈴木が着任した。

(1) 皮膚の再生医学と創傷治癒に関する基礎, 臨床研究

皮膚の再生医学は鈴木が, 京都大学再生医学研究所, グンゼ(株)研究所と共同して, 前任地より引き続いて行っている研究テーマである。鈴木らはコラーゲンスポンジとシリコンフィルムからなる2層構造をもった人工真皮を開発した。開発当初から材料の改良を重ね, 現在では製品化され市販されている。基礎研究のほか, 長期フォローアップ成績も報告している。擬似真皮再生期間を短縮するために, ゼラチン微粒子を担体として線維芽細胞増殖因子 (FGF) を人工真皮に取り込み徐放化することに成功している。現在は他のサイトカインの徐放化や遺伝子導入, ケミカルファクターの添加の研究を行っている。

培養皮膚は作製に数週間を要することから臨床応用は広がっていない。そこで作製期間を短縮するために2種類のコラーゲンスポンジを組み合わせると表皮細胞を同時に播種する方法を開発した。さらに, 細胞播種後すぐの表皮細胞が重層化していない状態で移植し, 生体内で表皮細胞を増殖させることにも成功した。この新しい培養皮膚は, 倫理委員会の承認を得て臨床使用を開始している。一方, 生着率の向上, 上皮化までの期間短縮のため, 徐放性線維芽細胞増殖因子 (FGF) の添加などの基礎研究も継続して行っている。さらに, 正常皮膚により近い培養皮膚の開発をめざしている。また疾患治療目的に遺伝子導入した細胞を組み込んだ培養皮膚の開発にも取り組んでいる。

軟骨や骨などの再生に関しても研究を進めている。

また創傷治癒研究として異常創傷治癒により生じるケロイド, 肥厚性瘢痕の病態解明, 治療法の開発に関する基礎研究ならびに臨床研究を行っている。さらに種々のケミカルファクターの創傷治癒における影響を調べている。

(2) 皮弁微小循環研究

皮弁遠位部の虚血性壊死および皮膚虚血再灌流障害による壊死の発現メカニズムの解明と壊死予防法の開発, 皮弁微小循環におけるアンジオテンシン II, 活性酸素, 一酸化窒素の関与に関する研究を行ってきた。微小血管吻合に用いられる小口径人工血管の開発も行っている。また臨床研究として, 皮弁移植後の知覚快復に関する臨床研究を行った。

(3) 形成外科学臨床研究

癍痕拘縮形成修復や皮膚欠損修復のための新しい皮弁術式を考案し，臨床応用し効果を明らかにした。口唇裂手術についても筋肉解剖所見に基づく新しい術式を考案し，臨床応用で好結果を得ている。

5 . 代表的論文

- 1 Sato M, Nishi N, Shoji H, Seki M, Hashidate T, Hirabayashi J, Kasai K, Hata Y, Suzuki S, Hirashima M, Nakamura T, Functional analysis of the carbohydrate recognition domains and a linker peptide of galectin-9 as to eosinophil chemoattractant activity. *Glycobiology* 12:191-197 2002
- 2 Sato M, Nishi N, Shoji H, Kumagai M, Imaizumi T, Hata Y, Hirashima M, Suzuki S, Nakamura T, Quantification of Galectin-7 and Its Localization in Adult Mouse Tissues. *J BIOCHEM* 131:255-260 2002
- 3 Ito O, Suzuki S, Park S, Kawazoe T, Sato M, Saso Y, Iwasaki Y, Hata Y, Eyelid reconstruction using a hard palate mucoperiosteal graft combined with a V-Y subcutaneously pedicled flap. *BRIT J PLAST SURG* 54:106-111 2001
- 4 Furuichi H, Yamashita K, Okada M, Toyoshima T, Hata Y, Suzuki S, Itano T, Shishibori T, Tokumitsu H, Kobayashi R, Identification of tranilast-binding protein as 36-kDa microfibril-associated glycoprotein by drug affinity chromatography, and its localization in human skin. *BIOCHEM BIOPH RES CO* 270:1002-1008 2000
- 5 Park S, Saso Y, Ito O, Tokioka K, Takato T, Kato K, Kitano I, The outcome of long-term follow-up after palatoplasty. *PLAST RECONSTR SURG* 105:12-17 2000
- 6 Suzuki S, Shinya K, UmSC, Nishimura Y, Reconstruction of orbicularis oris and levator labii superioris muscles in secondary repair of unilateral cleft lip. *SCANDJ PLAST RECONS* 34:121-129 2000
- 7 Matsushita N, Nishi N, Seki M, Matsumoto R, Kuwabara I, Liu F T, Hata Y, Nakamura T, Hirashima M, Requirement of divalent galactoside-binding activity of ecalectin/galectin-9 for eosinophil chemoattraction. *J BIOLCHEM* 275:8355-8360 2000
- 8 Suzuki S, Kawai K, Ashoori F, Nishimura Y, Ikada Y Long-term follow-up study of artificial dermis composed of outer silicone layer and inner collagen sponge. *BRIT J PLAST SURG* 53:659-666 2000
- 9 Battal N, Hata Y, Matsuka K, Ito O, Matsuda H, Yoshida Y, Kawazoe T, Nagao M, Effect of a prostaglandin I₂ analogue, beraprost sodium, on burn-induced gastric mucosal injury in rats. *Burns* 23:232-237, 1997
- 10 Suzuki S, Ito O, Muneuchi G, Kawazoe T, Biomaterials for plastic and reconstructive surgery. *Recent Research Developments in Biomaterials, (Ikada Y, eds) Research Sign Post, 253-274 2002*

泌尿器科学

1. 研究組織名 泌尿器科学

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

(併) 教授 筧 善行
(兼) 講師 武田 繁雄, 桑田 善弘
学内講師 乾 政志
助手 佃 文夫, 山下 資樹, 張 祥華, 吳 秀賢
大学院生 3
医 員 (研修医) 3

3. 研究対象

- (1) 泌尿生殖器悪性腫瘍の発生・進展に関する分子生物学的研究に基づいた新規診断法および治療法の開発
- (2) 泌尿生殖器悪性腫瘍患者の医療成果評価としての QOL 研究
- (3) 最小侵襲・機能温存治療法の開発
- (4) 腎移植治療成績向上のための新規灌流液の開発
- (5) 男子性機能不全の研究

4. 研究概要

1983年教室の開設以来, 竹中生昌前教授 (現名誉教授) のもとで前立腺上皮細胞株の培養 (久米 隆) 無血清初代培養 (武田繁雄), BBN ラット膀胱癌の細胞表面糖鎖抗原の発現 (小林勲勇), 発生初期の細胞表面糖鎖の免疫電顕的研究 (松岡則良), 慢性腎不全患者の固有腎の検討 (藤田 潔), ラット精巣からのカルシニューリン制御サブユニット cDNA を単離解析 (杉元幹史), ラット前立腺分泌タンパク質プロバジンの局在と関連抗原の精製 (香川賢一), HCG によるラット精巣内レニンの発現調節 (安元章浩), マウスの実験的自己免疫性精巣炎 (空本慎慈), ウサギ輸出動脈に対するアンジオテンシン II の影響 (吉田裕之), BBN 発癌の膀胱癌基底膜の電顕検討 (張 祥華), ラット膀胱癌における TGF- α と c-met の発現増強 (乾 政志) などの研究が行われてきた。

97年以降では, 転移を有する前立腺癌における免疫組織化学的検討 (山岡伸好), マウス腎組織におけるシスプラチンの毒性の検討 (佃 文夫), シスプラチンによるマウス精巣障害のアポトーシスとサイクリン D 1 発現 (山本謙仁), フタル酸ジエステルによるラット造精能障害の予防 (石原 勝), In vivo における IFN- α による Apoptosis の誘導 (黒田 功), 前立腺組織における p27 cyclin D 1 の発現に関する免疫組織学的検討 (上田修史), 前立腺癌細胞株 PC-3 における CD44 の発現と各種薬剤による変化 (野村伊作) などの研究を発表し, 特に, 香川・張・山岡・佃・野村は当該研究論文などで西日本泌尿器科学会賞 (重松賞) に選出された。

また, 海外からの留学生としては Fathel Rahuman M.Musa 先生をスーダンから, 孔 垂澤先生を中国から教室に迎えてきた。

2001年4月, 筧 善行教授が着任し, 泌尿生殖器悪性腫瘍の分子生物学的研究や前立腺肥大症に関する日米共同ゲノム解析を含む医療成果評価としての QOL 解析を前任地よりのテーマとして開始したところである。腎不全腎移植についても, 腎不全モデルによる研究を開始したところである。

さらに筧は, 厚生労働省がん研究助成金研究班の主任研究者として「良好な生検所見を有する前立腺がんの臨床的追跡を基盤とした病態に関する研究」の研究を遂行中で, その他に2001年より厚生科学研究「浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究」(主任研究者: 塚本泰司) の班員として 2002年より厚生科学研究「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」(主任研究者: 内藤誠二) の班員と

して研究を遂行している。

5 . 代表的論文

- 1 Kakehi Y, Kamoto T, Ogawa O, Arai Y, Mark S. Litwin, Suzukamo Y, Fukuhara S, Development of Japanese version of the UCLA Prostate Cancer Index :a pilot validation study. *Int J Clin Oncol* 7 : 306 311 2002
- 2 Prakash K, Pirozzi G, Elashoff M, Munger W, Waga I, Dhir R, Kakehi Y, Getzenberg RH, Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia :molecular differentiation by using microarrays. *P Natl Acad Sci USA* 99:7598 7603 2002
- 3 Wang L, Habuchi T, Takahashi T, Mitsumori K, Kamoto T, Kakehi Y, Kakinuma H, Sato K, Nakamura A, Ogawa O, Kato T, Cyclin D1 gene polymorphism is associated with an increased risk of urinary bladder cancer. *Carcinogenesis* 23:257 264 2002
- 4 Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, Kato T, Tobisu K, Akakura K, Egawa S, Maeda O, Sumiyoshi Y, Arai Y, Ogawa O, Correlation of initial PSA level and biopsy features with PSA-doubling time in early stage prostate cancers in Japanese men. *Eur Urol* 41:47 53 2002
- 5 Yamashita M, Zhang X, Shiraishi T, Uetsuki H, Kakehi Y, Determination of percent area density of epithelial and stromal components in the development of prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats. *Urology* in press
- 6 Zhang X, Takenaka I, Evaluation of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Urology* 57:981 985 2001
- 7 Zhang X, Takenaka I, Cell proliferation and apoptosis with bcl-2 expression in renal cell carcinoma. *Urology* 56:510 515 2000
- 8 Zhang X, Jin L, Takenaka I, MVAC chemotherapy-induced apoptosis and p53 alterations in the rat model of bladder cancer. *Urology* 52:925 931 ,1998
- 9 Zhang X, Takenaka I, Sato C, Sakamoto H, p53 and HER-2 alterations in renal cell carcinoma. *Urology* 50:636 642 ,1997
- 10 Zhang X, Takenaka I, Morphological changes in the basement membrane during progression from non-invasive to invasive rat bladder cancer induced by N-butyl-N- (4 -hydroxy-butyl) nitrosamine. *BJU Int* 79:378 382 ,1997

脳神経外科学

1. 研究組織名 脳神経外科学

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

教授	長尾 省吾
助教授	國塩 勝三
講師	河井 信行
助手	松本 義人, 香川 昌弘, 神内 隆宏, 川西 正彦
大学院生	4
研究生	3
医員	2
外国人研究者	1

3. 研究対象

- (1) 重症脳損傷に対する低体温療法の基礎的研究および臨床応用
- (2) 悪性脳腫瘍患者に発現する薬剤耐性遺伝子の分子生物学的検討
- (3) 脳動脈瘤患者や脳血管狭窄性障害に対し脳血管内手術による塞栓術や拡張術
- (4) アルツハイマー病やてんかんモデルに対する神経移植の基礎的研究

4. 研究概要

当科の主要な研究課題である重症脳損傷に対する脳低温療法に関しては、多くの基礎研究とともに臨床応用がなされている。また悪性脳腫瘍に発現する薬剤耐性遺伝子を分子生物学的な手法を用いて検索し、得られた結果にもとづき悪性脳腫瘍患者ごとに有効と考えられる抗癌剤を選択し投与して、その有効性を報告している。さらに脳動脈瘤患者や脳血管狭窄性障害に対し脳血管内手術による脳動脈瘤塞栓術や拡張術を施行し良好な成績を治めている。

- (1) 急性硬膜下血腫モデルにおいて33 前後の脳低温療法が、頭蓋内圧や脳灌流圧に影響することなく血腫直下の脳浮腫を軽減することを確認した。また凍結脳損傷モデルにおいては、損傷作成後の脳低温療法が海馬領域でのアポトーシスを抑制することを確認した。さらに局所脳虚血モデルを用いて、再灌流後の脳低温療法が脳梗塞の進展を有意に軽減することを認め、この軽減に炎症反応の抑制（細胞間接着因子 ICAM-1 の発現と多核白血球の浸潤）が深く関与することを報告した。さらに低体温からの復温方法が前脳虚血後の海馬の神経細胞生存に影響することを報告した。一方で脳低温療法の合併症の軽減を可能にする目的で35 の極軽度の脳低温療法にアルカリ化剤である THAM を併用することにより、急性硬膜下血腫モデルにおいて33 の脳低温療法で得られるものと同程度の脳保護効果を確認した。さらにはラットの脳内基底核部に自家動脈血を注入し脳内出血モデルを作成し、その後脳低温療法を加える事により血腫周辺の脳浮腫に対する軽減効果が得られるかどうかを検討中である。
- (2) 手術時摘出する悪性脳腫瘍より超高速遠心機等を用いグアニジン超遠心法で RNA を抽出し、その RNA を用いて RT-PCR 法を用い、各種の薬剤耐性遺伝子の発現程度を測定し、デンシトメトリーにより定量化した。また、同時に、培養脳腫瘍細胞にピンクリスチン、シスプラチン、ニトロソウレア、ミトキサントロン、エトポシドなどの抗癌剤を作用させ、それぞれの薬剤に対する耐性細胞を作成した。これらの耐性細胞においても以上の薬剤耐性遺伝子の RNA 発現量を RT-PCR 法にて測定した。その結果、MDR-1 はピンクリスチン、MRP1、MRP2、topoII はエトポシド、MXR はミトキサントロン、GST はシスプラチンの耐性に関することが確かめられた。また、MRP に対するアンチセンスオリゴを用いて MRP の発現を抑制するとエトポシドの感受性

が上昇した。

- (3) 脳血管障害，特に重症くも膜下出血や高齢者頸部内頸動脈狭窄症に対してより低侵襲の治療法として積極的に脳血管内手術を行っている。脳動脈瘤については破裂・未破裂にかかわらず，1997年より保健適応の認められた離脱式コイル (Guglielmi detachable coil : GDC) を用いて瘤内塞栓術を施行している。動脈瘤茎部の大きいものではバルーンやステントまたは3D-GDCを用いて瘤茎部を形成するような方法を用いて瘤内塞栓術を行っている。現在までに75症例以上の瘤内塞栓を行い，術中破裂や再出血例は認めず，morbidityは7%(いずれも一過性)，mortalityは0%と良好な成績を治めている。さらに高齢者や冠動脈病変合併例あるいは両側病変の認められる頸部内頸動脈狭窄症についても，自己拡張型ステントを使用し，より短時間で低侵襲な血管拡張術を行っている。一方，脳血管内手術による治療が第一選択とされる硬膜動静脈瘻ではコイルや液体塞栓物質を使用し，経動脈の塞栓術と経静脈の塞栓術の併用により安全で効果的な治療法を行っている。
- (4) 胎児性幹細胞より神経幹細胞を誘導し，さまざまな脳神経疾患(アルツハイマー病など)に移植しその有効性を確認する基礎的実験を開始している。

5 . 代表的論文

- 1 Okauchi M, Kawai N, Nakamura T, Kawanishi M, Nagao S, Effects of mild hypothermia and alkalizing agents on brain injuries in rats with acute subdural hematomas. J Neurotraum 19:741 751 2002
- 2 Kawai N, Kawanishi M, Okauchi M, Nagao S, Effect of hypothermia on thrombin-induced brain edema formation. Brain Res 895:50 58 2001
- 3 Irie K, Kawanishi M, Kunishio K, Nagao S, The efficacy and safety of transvenous embolization in the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. J Clin Neurosci 8 :92 96 2001
- 4 Matsumoto Y, Takano H, Kunishio K, Nagao S, Fojo T, Expression of drug resistance genes in VP-16 and mAMSA-selected human carcinoma cells. Jpn J Cancer Res 92:778 784 2001
- 5 Matsumoto Y, Takano H, Nagao S, Fojo T, Altered topoisomerase II α and multidrug resistance-associated protein levels during drug selection: Adaptation to increasing drug. Jpn J Cancer Res 92: 968 974 2001
- 6 Nakamura T, Miyamoto O, Kawai N, Negi T, Itano T, Nagao S, The long-term activation of glutamatergic system associated with NMDA receptor following post-ischemic hypothermia in gerbils. Neurosurgery 49:706 714 2001
- 7 Kawai N, Nakamura T, Okauchi M, Nagao S, Effects of hypothermia on intracranial pressure and brain edema formation : studies in a rat acute subdural hematoma model. J Neurotraum 17:193 02 2000
- 8 Nakamura T, Miyamoto O, Yamagami S, Hayashida Y, Itano T, Nagao S, Influence of rewarming conditions after hypothermia in gerbils with transient forebrain ischemia. J Neurosurg 91:114 120 ,1999
- 9 Matsumoto Y, Takano H, Fojo T, Cellular adaptation to drug exposure : Evolution of the drug-resistant phenotype. Cancer Res 57:5086 5092 ,1997
- 10 松本義人，森崎訓明，三宅啓介，川西正彦，河井信行，小川智也，入江恵子，國塩勝三，長尾省吾，悪性脳腫瘍における薬剤耐性遺伝子解析に基づいた抗癌剤治療 . 脳神経外科 29:625 630 2001

眼 科 学

1 . 研究組織名 眼科学

2 . 構成員 (2002年 8 月 1 日現在)

教 授	白神 史雄
助 手	広岡 一行, 玉井 ゆさ, 阿部 通子, 山内 一司, 田中 茂登
大学院生	1
研 究 生	10
医 員	5

3 . 研究対象

- (1) 脈絡膜新生血管に対する外科治療
- (2) 緑内障における神経保護治療の可能性

4 . 研究概要

2002年 4 月に白神が教授として赴任したのに伴い, 網膜・硝子体疾患に関する研究が活発に行われるようになった。増殖性糖尿病網膜症, 難治性網膜剥離などの重篤な網膜硝子体疾患, 加齢黄斑変性, 黄斑円孔などの黄斑疾患に対する先端医療の可能性を追求し, 放置すれば失明にいたるこれらの疾患に悩む人々に少しでも恩恵をもたらすことができるよう努めている。また, 臨床に密接に関連した基礎研究もおこなっており, 網膜静脈閉塞症や加齢黄斑変性における病態解明, 治療効果に関して微小循環の面からビデオ蛍光造影と画像解析を使って研究を行っている。

緑内障視神経障害のメカニズムを考えた場合, 眼圧異常は重要な要因であるが, 虚血や遺伝的要因と並んで視神経障害をもたらす危険因子の 1 つにすぎないともいえる。また一次障害をもたらす危険因子の全てを解除できたとしても, すでに生じた神経細胞死を抑制, 停止させる“神経保護”という治療概念が注目されるようになった。基礎研究レベルで積極的に研究されている緑内障に対する神経保護治療薬の流れとしては, グルタミン酸受容体拮抗剤, アポトーシス分子機構を抑制する神経栄養因子や bcl-2 ファミリー, NO 合成酵素阻害薬など, 多様な候補分子群が考えられている。しかし, これらのほとんどは副作用も多く一生涯に渡って使用しなければならない緑内障患者にとっては, それらの薬剤の使用は非現実的なものであると思われる。我々の教室では現在, 臨床における神経保護治療の可能性を探究している。

5 . 代表的論文

- 1 K Hirooka, F Shiraga, E Hasegawa, Sensitivity to Bradykinin in Primary-Open Angle Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma Patients. AM J OPHTHALMOL in press, 2002
- 2 T Tsumura, A Murata, F Yamaguchi, K Sugimoto, E Hasegawa, O Hatase, A C.Nairn, M Tokuda, The expression of Ca²⁺ / calmodulin-dependent protein kinase I in rat retina is regulated by light stimulation. VISION RES 39 3165 3173 ,1999
- 3 K Hirooka, M Tokuda, T Tsumura, T Itano, H Matsui, R Konishi, E Hasegawa, S Okuno, T Kintani, H Fujisawa, O Hatase, Reticalmin: A Novel Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase I V-like Protein in Rat Retina. VISION RES 37 2029 2033 ,1997

耳鼻咽喉科学

1. 研究組織名 耳鼻咽喉科学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	森 望
助教授	古田 浩
講師	星川 広史
助手	宮部 和徳, 唐木 将行, 後藤理恵子, 小林 隆一
研究生	5
医員	4

3. 研究対象

- (1) 内リンパ嚢におけるイオン輸送に関する研究
- (2) 鼻アレルギーにおける IL-16の役割に関する研究
- (3) 頭頸部扁平上皮癌の発癌における COX-1 および COX-2 の役割に関する研究

4. 研究概要

- (1) 内耳の内リンパシステムの恒常性に関与しているとされる内リンパ嚢におけるイオン輸送とその調節機構の解明を行っている。メニエール病の大きな原因の一つとして内リンパ嚢の機能異常が考えられているので、内リンパ嚢のイオン輸送を明らかにすることは難病であるメニエール病の病態解明さらには治療法の開発に繋がるものと考えられる。10年以上、電気生理学的・形態学的・分子生物学的アプローチにて研究を続けており、森と古田が研究を行っている。電気生理学的研究は森が担当し、形態学的・分子生物学的研究は古田が担当している。内リンパ嚢上皮細胞において各種イオンチャンネルおよびイオン輸送の調節因子（ATP, aldosterone, ANP, catecholamine）の存在を明らかにしてきている。今後も各種アプローチを用い、研究を継続する予定である。
- (2) インターロイキン 16(IL 16)は CD4 + T リンパ球の遊走因子として発見された pro-inflammatory cytokine であり、近年、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患や SLE, RA などの自己免疫疾患において、その病態形成に関与していることが報告されている。鼻アレルギーの病態形成における IL-16の関与についてはほとんど知られていないので 2 3年前から研究を進めている。研究は唐木, 小林が行っている。現在, IL-16は鼻アレルギー患者の末梢血中好酸球数との相関が高く、遅延反応に関係していることが明らかになってきた。今後、モデル動物を用いた実験も計画中であり、IL-16の鼻アレルギーにおける役割を解明する予定である。
- (3) 非ステロイド系抗炎症剤の長期常用者には大腸癌の発症が少ないとの疫学的調査が発表されてから、プロスタグランジン (PG) の合成酵素である脂肪酸シクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) による癌細胞増殖作用が大腸癌をはじめ各種腫瘍で報告されているが、頭頸部扁平上皮癌での検討はまだ少ない。頭頸部扁平上皮癌の発症に慢性炎症が関与していることは以前から疫学的に示されており、COX の扁平上皮癌の発症機序への関与を調べることは臨床的側面からも重要と考えられる。本研究は開始してからまだ 1 2年であり、本大学の生化学講座・腫瘍病理学講座、ならびに大阪成人病センター耳鼻咽喉科と共同研究を行っている。当講座では星川, 後藤が研究を進めている。現在, RT-PCR 法などの各種定量法, 免疫組織学的手法を用いてヒト頭頸部扁平上皮癌標本での COX-1, COX-2 の発現を調べている。

5 . 代表的論文

- 1 Miyashita T, Tatsumi H, Furuta H, Mori N, Sokabe M, Calcium-sensitive nonselective cation channel identified in the epithelial cells isolated from the endolymphatic sac of guinea pigs. *J Membrane Biol* 182 : 113 122 2001
- 2 Furuta H, Sato C, Kawaguchi Y, Miyashita T, Mori N, Expression of mRNAs encoding hormone receptors in the endolymphatic sac of the rat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 119 : 53 57 ,1999
- 3 Wu D, Mori N, Extracellular ATP-induced inward current in isolated epithelial cells of the endolymphatic sac. *Biochim Biophys Acta (Biomembranes)* 1419 : 33 42 ,1999
- 4 Furuta H, Luo L, Ryan A, Mori N, Expression of mRNA encoding vasopressin V1a, vasopressin V2, and ANP-B receptors in the rat cochlea. *Hear Res* 117 : 140 148 ,1998
- 5 Mori N, Wu D, Furuta H, Membrane potential in isolated epithelial cells of the endolymphatic sac in the guinea-pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 118 : 192 197 ,1998
- 6 Wu D, Mori N, Evidence for the presence of a Na⁺-H⁺ exchanger in the endolymphatic sac epithelium of guinea-pigs. *Pflug Arch Eur J Physiol* 436 : 182 188 ,1998
- 7 Furuta H, Luo L, Hepler K, Ryan A, Evidence for differential regulation of calcium by outer versus inner hair cells : plasma membrane Ca-ATPase gene expression. *Hear Res* 123 : 10 26 ,1998
- 8 星川広史, 藤原聖子, 古田 浩, 森 望, 真珠腫性中耳炎手術症例の長期成績 - 5年以上経過例の検討 - . *Otology Japan* 12 : 176 180 2002
- 9 唐木將行, 小林英治, 小林隆一, 森 望, 鈴木りえ, 当科における鼻副鼻腔真菌症の検討 . *日本鼻科学会誌* 41 : 123 127 2002
- 10 後藤理恵子, 星川広史, 森 望, 頭頸部悪性黒色腫 8 例の臨床的検討 *耳鼻咽喉科臨床* 92 : 1007 1011 ,1999

放射線医学

1. 研究組織名 放射線医学

2. 構成員（2002年8月1日現在）放射線科・放射線部教官を含む。

教授	大川 元臣
助教授	高島 均, 佐藤 功 (放射線部)
講師	日野 一郎
助手	細川 敦之 (放射線部), 森 泰胤, 外山 芳弘, 西山 佳宏 (放射線部), 本城 尚美, 三谷 昌弘 (放射線部), 中野 覚, 山本 由佳
大学院生	2 (0)
研究生	1

3. 研究対象

- (1) 種々の modality を用いた画像診断の基礎的, 臨床的研究
- (2) Interventional radiology (IVR) に関する基礎的, 臨床的研究
- (3) 核医学的手法を用いた診断, 治療に関する基礎的, 臨床的研究
- (4) 放射線治療に関する基礎的・臨床的研究

4. 研究概要

放射線医学講座は初代田邊正忠教授に引き継いで1998年から大川元臣が担当しているが、講座の教官は附属病院放射線科および放射線部の教官と一体となって研究を行っており、研究内容では臨床研究を主体として行い、あわせて基礎的研究も行っている。

まず、種々の modality を用いた画像診断の研究では、MDCT を用いた CT 血管造影の研究や 3D 画像再構成や画像処理の研究を行い、香川県立がん検診センターでのヘリカル CT を用いた検診に関与し、喫煙と肺気腫、肺がん発生の関係に関する研究も行っている。

MRI を用いた研究では血流測定の研究、MR cisternography の基礎的・臨床的研究、MR venography による脳室上衣下静脈描出に関する研究、MR 3次元 T2 画像による直腸癌進達度診断に関する研究を行っている。

一方、IVR に関する基礎的、臨床的研究では透析シャント狭窄に対する血管拡張術および血管内ステント留置に関する研究、血管内ステント留置後の内膜増殖に対する放射線照射による抑制効果の実験的研究をも行っている。核医学に関する研究では種々の radioisotope を用いた腫瘍の良・悪性鑑別に関する研究や radioisotope を用いた化学療法の効果予測に関する研究を行い、治療領域では I-131 を用いた分化型甲状腺がんの再発、転移に対する内用療法の研究も行っている。さらに平成14年度の PET 検査装置の導入とともに PET 検査による腫瘍の良・悪性の鑑別診断および悪性腫瘍の staging 等に関する研究を行っている。

放射線治療に関する基礎的・臨床的研究では、平成12年度に更新された Lineac 装置を用いて脳腫瘍に対する Lineac knife 治療の研究、肺がんに対する呼吸同期下放射線治療に関する研究や Intensity modulated radiation therapy (IMRT) に関する研究を行い、マイクロセレクトロンを用いた高線量率治療では頭頸部や骨盤領域の悪性腫瘍に対して腔内照射や組織内照射の研究を行っている。基礎的領域では放射線肺臓炎に関する実験的研究も行っている。

5. 代表的論文

- 1 Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ono Y, Irie A, Yamauchi A, Satoh K, Ohkawa M, Comparative evaluation

- of ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-HMDP scintimammography for the diagnosis of breast cancer and its axillary metastases. *Eur J Nucl Med* 28 : 522 528 2001
- 2 Satoh K, Kobayashi T, Misao T, Hitani Y, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ohkawa M, CT assessment of subtypes of pulmonary emphysema in smokers. *Chest* 120 : 725 729 2001
 - 3 Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Satoh K, Ohkawa M, Kunishio K, Tanabe M, Visualization of the motor activation area using SPECT in neurosurgical patients with lesions near the central sulcus. *J Nucl Med* 41 : 411 415 2000
 - 4 Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Kiuchi T, Satoh K, Takashima H, Ohkawa M, Tanabe M, Evaluation of radiotherapeutic response in non-small cell lung cancer patients by technetium-99m MIBT and thallium-201chloride SPET. *Eur J Nucl Med* 27 : 536 541 2000
 - 5 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Satoh K, Takashima H, Ohkawa M, Fujita J, Kishi T, Matsuno S, Tanabe M, Comparative study of Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201SPECT in predicting chemotherapeutic response in small cell lung cancer. *J Nucl Med* 39 : 1626 1629 ,1998
 - 6 Fujiwara N, Honjo Y, Ohkawa M, Tanabe M, Irie K, Nagao S, Takashima H, Satoh K, Kojima K, Intraarterial infusion of papaverine in experimental cerebral vasospasm. *Am J Neuroradiol* 18 : 255 262 ,1997
 - 7 Satoh K, Kobayashi T, Ohkawa M, Tanabe M, Preparation of human whole lungs inflated and fixed for radiologic-pathologic correlation. *Acad Radiol* 4 : 374 379 ,1997
 - 8 Nishiyama Y, Kawasaki Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Satoh K, Takashima H, Ohkawa M, Tanabe M, Technetium-99m-MIBI and Thallium-201scintigraphy of primary lung cancer. *J Nucl Med* 38 : 1358 1361 ,1997
 - 9 Ohkawa M, Katoh T, Nakano S, Fujiwara N, Mori Y, Hino I, Tanabe M, Use of fluid-attenuated Inversion recovery (FLAIR) pulses sequences for differential diagnosis of hepatic hemangiomas and hepatic cysts. *Acta Med Okayama* 51 : 275 278 ,1997
 - 10 Hino I, Tamai T, Satoh K, Takashima H, Ohkawa M, Tanabe M, Index for predicting post-operative residual liver function by pre-operative dynamic liver SPECT. *Nucl Med Commun* 18 : 1040 1048 ,1997

麻醉・救急医学

1. 研究組織名 麻醉・救急医学講座

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	前川	信博
助教授	植木	正明
講師	野萱	純子
助手	穴吹 大介, 中條 浩介, 山木 良一, 岩永 康之	
医員	5	

3. 研究対象

- (1) 虚血性障害, ショック時の臓器保護作用の分子生物学的研究
- (2) 侵襲制御に関する研究
- (3) 麻醉のメカニズムの研究
- (4) 末梢作用性鎮痛薬の開発

4. 研究概要

小栗頭二前教授（現名誉教授）が2000年3月に定年により退職し、代わって2000年4月に前川が着任した。助教授、助手4人についても1999年8月から順次入れ替わった。

- (1) 虚血性障害, ショック時の臓器保護作用の分子生物学的研究：各臓器の虚血性障害, 敗血症モデルにおける各種薬剤の臓器保護作用としての有用性を炎症性サイトカインの発現から検討して, 新しい治療法の開発を進めてきた。
- (2) 侵襲制御に関する研究：新しい手術侵襲の指標となる生体内物質を発見し, 手術侵襲の定量化を試み, 麻醉方法, 各種薬剤の手術侵襲に対する影響を検討し, 患者にとって低手術侵襲方法を検討してきた。また, 最近, GVHD などの輸血合併症の予防のため, 自己血輸血が脚光を浴びてきている。しかし, 自己血輸血といえども, 輸血後に高サイトカインイン, 高エラスターゼ血症を呈する。その予防策としての白血球除去フィルターや放射線照射の有効性の理論的根拠を研究している。さらに, 蘇生後および虚血性脳障害に対する脳低温療法や重症肺炎に対する腹膜灌流療法の有用性を検討してきた。
- (3) 麻醉のメカニズムの研究：小栗前教授以来のテーマであり, 麻醉の作用機序を物理化学的手法を用いて, 医学部のみならず, 薬学, 工学部などと学際的な共同研究を立ち上げ, 進めてきた。特に麻醉薬に対する感受性の違うマウスを当教室で開発し, 麻醉薬に対する感受性の差から, 麻醉の作用メカニズムの研究を進めてきた。
- (4) 末梢作用性鎮痛薬の開発：ペインクリニックの領域では, 慢性難治性疼痛疾患の発生機序について様々な知見が集まってきている。特に一次知覚神経の形態, 機能的変化が疼痛発生の重要な因子になっていると推測されているが, この末梢神経の機能異常の発生に末梢神経終末からの情報入力の変化が影響することが知られている。末梢神経終末の周辺環境を変化させることによって, 機能形態異常の発生, 進行を防止できる可能性がある。また, 末梢組織は比較的低侵襲的に薬物投与が可能な組織であり, 患者のQOLを損なわずに治療継続する手段として優れている。これまでにNMDA レセプターアンタゴニストの末梢作用をボランテイアを対象として（香川医科大学倫理委員会承認）検討し, 有効性を認めた（未発表）。動物を用いた組織学的検討による裏付けを進めている段階である。

5 . 代表的論文

- 1 Xu H, Aibiki M, Nogaya J. Neuroprotective effects of hyperthermic preconditioning on infarcted volume after middle cerebral artery occlusion in rats: Role of adenosine receptors. *Crit Care Med* 30 (5) : 1126 30 2002
- 2 Taie S, Yokono S, Ueki M, Ogli K, Effects of ulinastatin (urinary trypsin inhibitor) on ATP, intracellular pH, and intracellular sodium transients during ischemia and reperfusion in the rat kidney in vivo. *J of Anesthesia* 15 : 33 38 2001
- 3 Iwanaga Y, Komatsu H, Yokono S, Ogli K, Serum glutathione s-transferase alpha as a measure of hepatocellular function following prolonged anaesthesia with sevoflurane and halothane in paediatric patients. *Paediatric Anaesthesia* 10 : 395 398 2000
- 4 Hui Xu, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Yokono S, Ogli K, Effects of moderate hypothermia on renal nerve activity, baroreceptor reflex and plasma catecholamine levels in urethane-anesthetized rabbits. *Critical Care Medicine* 28 : 3854 3860 2000
- 5 Taie S, Leichyweis S, Liu KJ, Miyake M, Grinberg O, Demidenko E, Swartz HM, The Effects of Ketamine/xylazine and Pentobarbital Anesthesia on Cerebral Tissue Oxygen Tension, Blood Pressure, and Arterial Blood Gas in Rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 471 : 189 198 ,1999
- 6 Komatsu H, Nogaya J, Kuratani N, Ueki M, Yokono S, Ogli K, Repetitive post-training exposure to enflurane modifies spatial memory in mice. *Anesthesiology* 89 : 1184 1190 ,1998
- 7 Hui Xu, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogli K, Effects of Dexmedetomidine, an α_2 adrenoceptor Agonist, on Renal Sympathetic Nerve Activity, Blood Pressure, Heart Rate and Central Venous Pressure in Urethane-anesthetized Rabbits. *Journal of Autonomic Nervous System* 71 : 48 54 ,1998
- 8 Komatsu H, Nogaya J, Kuratani N, Yokono S, Ogli K, Repetitive post-training exposure to enflurane modifies spatial memory in mice. *Anesthesiology* 89 : 1184 1190 ,1998
- 9 Komatsu H, Nogaya J, Kuratani N, Ueki M, Yokono S, Ogli K, Psychomotor performance during initial stage of exposure to halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane in mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 24 : 706 709 ,1997
- 10 Komatsu H, Chojo K, Morita J, Ogawa H, Ueki M, Yokono S, Ogli K, Spontaneous breathing with the use of a laryngeal mask airway in children: comparison of sevoflurane and isoflurane. *Paediatric Anaesthesia* 7 : 111 115 ,1997

歯科口腔外科学

1. 研究組織名 歯科口腔外科学

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	長畠 駿一郎
助教授	三宅 実
学内講師	大林 由美子
助手	谷崎 明弘, 小川 尊明
大学院生	2 (0)
研究生	9
医員	5
外国人研究者	1

3. 研究対象

- (1) 骨の代謝と口腔インプラントに関する基礎的・臨床的研究
- (2) 口腔悪性腫瘍の診断・治療法に関する研究
- (3) 障害者・有病者・高齢者の歯科治療と福祉に関する研究
- (4) ESR を用いた放射線被曝線量評価に関する研究

4. 研究概要

- (1) 骨の代謝と口腔インプラントに関する基礎的・臨床的研究

顎骨欠損部への骨補填法，歯の欠損に対するインプラントの研究を行っており，基礎的研究としては，骨芽細胞様細胞の増殖や分化に対する免疫抑制剤の影響を明らかにした。また，総頸動脈血管壁でのヒドロキシアパタイトの異所性骨形成，インプラントの洞底挙上の有用性に関する基礎的研究，臨床的研究結果を報告した。さらにストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットモデル，卵巣摘出による骨粗鬆症ラットモデルを用いたインプラント実験を行い，不利な条件下におけるインプラント体と骨とのオッセオインテグレーションの可能性について研究を進め，臨床への応用を目指している。これらの研究は長畠，小川に大学院生が加わり行っている。

- (2) 口腔悪性腫瘍の診断・治療法に関する研究

口腔悪性腫瘍の診断，治療法に関する基礎的，臨床的研究を大林，三宅が中心に行っており，特に治療法については，多剤併用白金製剤による超選択的動注化学療法の効果と薬剤血中濃度，放射線と化学療法の同時併用，悪性黒色腫に対するインターフェロン療法の効果について検討している。これらの一部は本学放射線科との共同臨床研究である。

- (3) 障害者・有病者・高齢者の歯科治療と福祉に関する研究

少子・高齢化社会に突入した我が国にとって要介護者・高齢者の歯科医療と福祉の問題がクローズアップされている。このようななか，長畠，谷崎らは歯科医療福祉の観点から有病者，高齢者，障害者の歯科医療の重要性を検討し，本学医療管理学講座との共同研究により要介護高齢者の口腔保健・衛生とADL，QOL，咀嚼能率，咬合力との関係を調査している。

- (4) EPR を用いた放射線被曝線量評価に関する研究

歯牙エナメル組織では，解離性放射線照射によりヒドロキシアパタイト結晶格子内部に極めて安定なフリーラジカル ($\text{CO}_3^{\cdot-}$) が形成される。ラジカル量は被曝線量に相関することより，EPR (Electron Paramagnetic Resonance) Spectrometer で定量することで，被曝線量を知ることができる。この原理は，原爆や原発事故に

よる被爆者の線量測定に使われ、生体被曝線量モニターとして有用な方法である。三宅、大林らは、山形大学工学部電子情報学科（平田 拓助教授）、米国ダートマス大学医学部放射線 EPR センター（Harold M. Swartz 教授）との共同研究により、EPR を用いた in vivo Dosimetry の研究を行っており、EPR 機器の改良、特に最適化された共振器の開発、既存被曝線量の分離評価、補正法を検討している。ラット脳虚血性梗塞モデル・肝臓虚血モデルでのフリーラジカルと酸素分圧の計測、EPR を用いた歯牙エナメルでの in vivo Spectrometer の開発に取り組み、医用被曝、特に歯科放射線の既存被曝による歯牙エナメルの EPR シグナルの解析・補正に関する研究を行っている。

5 . 代表的論文

- 1 Ohbayashi Y, Miyake M, Nagahata S, A long-term study of implanted artificial hydroxyapatite particles surrounding the carotid artery in adult dogs. *Biomaterials* 21 : 501 509 2000
- 2 Ogawa T, Tokuda M, Tomizawa K, Matsui H, Itano T, Konishi R, Nagahata S, Hatase O, Osteoblastic differentiation is enhanced by Rapamycin in rat osteoblast-Like osteosarcoma (ROS17 / 2 8) cells. *Biochem Biophys Res Co* 249 : 226 230 ,1998
- 3 大林由美子, 三宅 実, 岩崎昭憲, 今川尚子, 山本由佳, 小川尊明, 谷崎明弘, 長畠駿一郎, 口腔悪性黒色腫のインターフェロン治療による免疫動態と臨床像の検討 . 日本口腔科学会雑誌 in press
- 4 岩崎昭憲, 外山芳弘, 齋藤仁美, 大久保直尚, 今川尚子, 小川尊明, 大林由美子, 谷崎明弘, 三宅 実, 長畠駿一郎, 日野一郎, 大川元臣, 口腔癌に対する Nedaplatin を用いたターゲティング動注療法の検討 . 癌と化学療法28 : 1027 1033 2001
- 5 岩田哲郎, 谷崎明弘, 大林由美子, 西原実男, 三宅 実, 長畠駿一郎, 診断に苦慮した転移性舌癌の 1 剖検例 . 日本口腔診断学会雑誌14 : 103 108 2001
- 6 大林由美子, 岩崎昭憲, 小川尊明, 三宅 実, 長畠駿一郎, 口腔悪性黒色腫に対し Dacarbazine, Cisplatin 超選択的動注, Nimustine, Tamoxifen 併用化学療法と interferon 腫瘍内局注を施行した 1 例 . 歯科薬物療法学会20 : 143 147 2001
- 7 三宅 実, 岩田哲郎, 大林由美子, 谷崎明弘, 長畠駿一郎, 未分化癌との鑑別が困難であった上顎に発生した悪性リンパ腫の 1 例 . 日本口腔診断学会雑誌13 : 407 410 2000
- 8 岩崎昭憲, 谷崎明弘, 大林由美子, 三宅 実, 長畠駿一郎, 高橋則尋, 維持透析患者に生じた口底癌に対する癌化学療法の経験 - Nedaplatin の体内動態の検討 - . 癌と化学療法27 : 2231 2234 2000
- 9 細川朋子, 三宅 実, 藤島嘉昭, 大林由美子, 西原実男, 谷崎明弘, 長畠駿一郎, 香川医科大学歯科口腔外科における最近 5 年間の高齢者についての臨床統計的検討 . 日本歯科医療福祉学会雑誌 5 : 1 5 2000
- 10 藤島嘉昭, 西原実男, 三宅 実, 長畠駿一郎, インプラント経過不良例における臨床的検討 . 日本口腔インプラント学会誌13 : 30 40 2000

臨床検査医学

1. 研究組織名 臨床検査医学

2. 構成員 (2002年8月1日現在)

教授 田港 朝彦
助教授 新見 道夫
助手 北中 明

3. 研究対象

- (1) 糖尿病の成因に関する研究 (田港)
- (2) 糖尿病の発症前・早期診断に関する研究 (田港)
- (3) 食欲調節に関する研究 (新見)
- (4) 造血管腫瘍細胞の増殖におけるチロシンキナーゼの役割に関する研究 (北中)

4. 研究概要

研究⁽¹⁾⁽²⁾は、糖尿病患者はインスリン分泌の不全を背景として起こる。インスリン分泌における種々のステップで重要かつ不可欠な細胞内カルシウム反応が、糖尿病状態では特にグルコースに対して減弱するメカニズムについての研究を行っている。最近、リアノジン反応性細胞内プールから Ca^{2+} を放出させる物質、環状 ADP リボース (cADPR) が発見され注目されている。cADPR は膵島細胞においても、 Ca^{2+} 放出を促し、インスリン分泌を促進することが報告された。我々は膵島細胞において CD38 が細胞膜に発現していること、インスリン分泌刺激の情報伝達系として重要であること、また Ecto 型酵素である CD38 が環状 ADP リボース合成酵素としての作用を細胞内に及ぼしている可能性などを示した。さらに、1 型糖尿病のモデル動物である NOD マウスにおいて、細胞表面蛋白であり、Ecto 型酵素である CD38 に対する自己抗体が、糖尿病発病前から、膵島炎？膵島破壊とともにするとともに明らかにしたが、この抗体がヒトの糖尿病に自己抗体として出現する頻度と、その抗体の性格づけ、および、それが糖尿病特にインスリン依存度の高い糖尿病 (1 型またはインスリン治療 2 型) の早期診断に有用か否かについて検討している。

研究⁽³⁾は肥満遺伝子産物レプチンの血中濃度は肥満の程度と正の相関を示し、レプチン抵抗性である。新見らはこのメカニズムについて肥満動物モデルである OLETF ラットを用いて研究を進めてきた。また、摂食調節ペプチドとして最近注目されているニューロペプチド Y、オレキシン、ニューロメジン U の摂食調節機構についても明らかにしてきた。第一内科との共同研究では、成長ホルモン分泌調節 (ラット growth hormone secretagogue-receptor の構造と分布、糖質コルチコイドの役割) 、menin の機能、HDL 受容体について行ってきた。

研究⁽⁴⁾は、造血管腫瘍細胞表面に存在するレセプター分子刺激後に誘起される細胞内チロシンキナーゼ活性化の意義についての研究である。特に未熟 B 細胞表面 CD38 分子の架橋刺激後に認められる細胞増殖抑制とチロシンキナーゼ群活性化の関連についての検討から、Src ファミリー、Tec ファミリー、下流分子としての PI3 キナーゼの重要性が明らかとなってきている。

5. 代表的論文

- 1 Fujita J, Nanki N, Negayama K, Tsutsui S, Taminato T, Ishida T, Nosocomial contamination by *Mycobacterium gordonae* in hospital water supply and super-oxidized water. *J Hosp Infect* 51 : 65-8 (2002)
- 2 Kubota Y, Tanaka T, Kitanaka A, Ohnishi H, Okutani Y, Waki M, Ishida T, Kamano H, Src transduces erythropoietin-induced differentiation signals through phosphatidylinositol 3-kinase. *EMBO J*

20 : 5666 5667 2001

- 3 Niimi M, Sato M, Taminato T, Neuropeptide Y in the central control of feeding and interactions with orexin and leptin. *Endocrine* 14 : 269 273 2001
- 4 Niimi M, Muraio K, Taminato T, Central administration of Neuromedin U activates neurons in ventro-basal hypothalamus and brainstem. *Endocrine* 16 : 201 206 2001
- 5 Suzuki Y, Urano T, Ihara H, Nakajima T, Nagai N, Takada Y, Taminato T, Takada A, Bezafibrate attenuates the overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 messenger RNA by a combination of mono-unsaturated fatty acid and insulin in hepG 2 cells. *Life Sci* 68 : 1827 37 2001
- 6 Ikegaya N, Yonemura K, Suzuki T, Kato-Ohishi H, Taminato T, Hishida A, Impairment of ventilatory response to metabolic acidosis in insulin-dependent diabetic patients with advanced nephropathy. *Ren Fail* 21 : 495 8 ,1999
- 7 Niimi M, Sato M, Yokote R, Tada S, Takahara J, Effects of central and peripheral injection of leptin on food intake and on brain c-fos expression in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat with hyperleptinemia. *Journal of Neuroendocrinology* 11 : 605 611 ,1999
- 8 Kitanaka A, Suzuki T, Ito C, Nishigaki H, Coustan-Smith E, Tanaka T, Kubota Y, Campana D, CD38-mediated signaling events in murine pro-B cells expressing human CD38 with or without its cytoplasmic domain. *J Immunol.* 162 : 1952 1958 ,1999
- 9 Rydzewski A, Urano T, Nagai N, Takada Y, Katoh-Oishi Y, Taminato T, Yoshimi T, Takada A, Diurnal variation in serum remnant-like lipoproteins, platelet aggregation and fibrinolysis in healthy volunteers. *Haemostasis* 27 : 305 14 ,1997
- 10 Niimi M, Wada Y, Sato M, Takahara J, Kawanishi K, Effect of continuous intravenous injection of interleukin-6 and pretreatment with cyclooxygenase inhibitor on brain c-fos expression in the rat. *Neuroendocrinol* 66 : 47 53 ,1997

心 理 学

1．研究組織名 心理学（人間社会環境医学講座児童・思春期医学）

2．構成員

教 授 石川 元
大学院生 6（4）

3．研究対象

- 1) 軽度発達障害の調査研究と臨床実践
- 2) 学校・医療・家族連携システムの模索
- 3) 犯罪被害者に対する精神医学的・臨床心理学的アプローチ

4．研究概要

石川は児童・思春期精神医学の専門医として、これまで25年間に亘って、児童期から思春期青年期に及ぶ広範で多様な精神障害・発達障害・情緒障害に対する臨床実践を積んで来た。ここ数年は、LD,ADHD,高機能自閉症,アスペルガー症候群といった、軽度発達障害に活動の主眼を置いている。軽度発達障害には近年、脳機能障害の関与が示唆されており、また、「いじめ」や「学級崩壊」や「十七歳問題」の背景として注目されつつあるが、その病態解明を目指し、大学附属病院での臨床実践を通じて、認知科学的アプローチによる研究を行っている。また、石川は家族精神医学のエキスパートとして、これまで日本における家族療法の普及や家族研究・家族療法学会の設立に貢献して来たが、その経験を活かして、軽度発達障害への取り組み際は、現場を重視する姿勢から、外来診療だけでなく、スタッフと家庭訪問・学校訪問を積極的に行っており、同様に「児童虐待」を含む犯罪被害者への対策として家族ケアを重視するなどユニークな活動を展開している。

5．代表的論文

- 1 石川 元,「アスペルガー症候群と描画」をめぐる,ある見方・考え方.臨床描画研究17:47-68,2002
- 2 嶋原良仁,石川 元,注意欠陥多動性障害(ADHD)児における文字画像.臨床描画研究17:69-80,2002
- 3 鈴江 毅,石川 元,エリクソン派アプローチによる描画法-学校臨床での応用を中心に.臨床描画研究14:87-103,1999
- 4 石川 元,マンガ表現としての棒人間(stick man)臨床描画研究12:61-71,1997
- 5 石川 元,精神病状態・抑うつ・自殺の転帰を辿り遡及的にPRS(LD児診断のためのスクリーニング・テスト)で非言語性LDが示唆された一青年女性の病理と描画.臨床描画研究13:114-146,1998
- 6 石川 元,“非凡な”脳とつきあう方法.中央公論1422:214-223,2002
- 7 玉真慎子,石川 元,鈴江 毅,嶋原良仁,RCCCSによる面接の数量的解析-文献展望による施行の実際と変法の進展.家族療法研究,17:169-173,2000
- 8 石川 元,隠蔽された障害 マンガ家山田花子と非言語性LD.岩波書店,東京,2001
- 9 石川 元,家族療法.臨床精神医学講座 第7巻 人格障害,中山書店,東京,383-392,1999
- 10 石川 元,こころの時限爆弾.岩波書店,東京,1998

物 理 学

1. 研究組織名 物理学（生体分子医学講座基礎放射線学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教 授	立川 敏明
助 教 授	土井 昭孚
教務職員	寺中 正人

3. 研究対象

- (1) ジャイロトロンを光源とするサブミリ波カテーテル生体照射装置の開発研究
- (2) ミリ波生体誘電率測定とカテーテル生体照射装置アンテナの基礎研究
- (3) 高周波ジャイロトロンの開発

4. 研究概要

物理学教室では、平成9年3月、これまで永年勤務されていた中原壽喜太教授が定年退官され、変わって、平成9年6月、寺中正人教務職員（香川医科大学卒）が着任し、同年9月、立川敏明教授が福井大学工学部応用物理学科より、転・着任した。従って、これ以後の物理学教室では、従来から在籍している土井昭孚助教授との3名で上記の共同研究が行われている。研究は、大きく分けて二つの項目からなり、(a) ミリ波・サブミリ波カテーテル照射装置の開発と、これに必要な、(b) ミリ波帯における組織や生体に関する物性測定である。

平成10年以降においては、スタッフ全員は、香川医科大学放射線科、第一外科および福井大学との共同研究により、科学研究費の支援を受けて、研究テーマ「ジャイロトロンを光源とするサブミリ波カテーテル照射装置の開発研究」を行っている。ジャイロトロンは、超伝導磁石による強磁場中をサイクロトロン旋回運動する高速ビーム電子のシンクロトロン輻射を原理とする次世代の高出力ミリ波サブミリ波発振器である。特に、サブミリ波ジャイロトロンは福井大学で開発されたもので、本研究テーマは、これの医療応用の世界で初めてのケースである。本研究は、波長1mm以下の電磁波をカテーテルにより生体内の各部に導き、ガン等の疾患部に照射して破壊する装置であり、この研究の実験場所は、ジャイロトロンが設置されている福井大学遠赤外領域開発研究センターである。また、この放射線治療器の特徴点は、1) 照射電磁波の波長と同程度の物体とのサイズの共鳴効果による照射が可能であること。2) 照射効果は加熱効果であること 3) カテーテル電磁波電送により他の部位への漏れ照射がないこと 4) 照射部は浸透深さが0.2mm程度で、照射スポット範囲の最小値は1mm径程度のサイズであること 5) 照射はマイクロ秒程度程度の時間コントロールが可能であること等である。

研究テーマ「ミリ波生体誘電率測定とカテーテル生体照射装置の基礎研究」は、前記した照射装置の支援的なものである。電磁波照射は、生体内でアンテナから照射部位へ直接行われるものであるため、新たなアンテナの開発と共に、この周波数帯域における複素屈折率、反射率および電気伝導率などの知見が必要である。これらのアンテナ開発と物性定数を得るため、当物理学教室では90GHz帯発振器2台(90GHz, 10mW Gunn Osc. および94GHz, 0.3W Impatt Osc.)を含むミリ波測定装置と生体用簡易照射装置を試作設置し、日常的な基礎研究を行っている。また、「高周波ジャイロトロンの開発」は、研究者の一人（立川敏明）が、福井大学時代から継続している研究で、近年、医療用のジャイロトロンを検討している。

5. 代表的論文

- 1 T Tatsukawa, A Doi, M Teranaka, H Takashima, F Gdoa, T Idehara, I Ogawa, T Kanemaki, S Nisizawa, Submillimeter Wave Irradiation of Living Bodies using a Gyrotron and a Catheter. Jpn J

Appl Phys 41 : 5486 5489 2002

- 2 T Tatsukawa, A Doi, M Teranaka, H Takashima, T Idehara, I Ogawa, S Nishizawa, Submillimeter wave irradiation on living bodies through a catheter transmitter Procd. 26th Int. conf. Infrared and Millimeter Waves in press
- 3 T Tatsukawa, A Doi, M Teranaka, H Takashima, F Goda, T Idehara, I Ogawa, S Mitsudo, T Kanemaki, Development of submillimeter wave catheter transmitting a gyrotron output for irradiation on living bodies. Int J Infrared and Millimeter Waves 21 : 1155 1167 2000
- 4 T Tatsukawa, T Shirai, T Imaizumi, T Idehara, I Ogawa, T Kanemaki, Ruby ESR over a wide frequency range in the millimeter wave region. Int J Infrared and Millimeter Waves 19 : 859 874 ,1998
- 5 寺中正人, 土井昭孚, 清水 渉, 小幡 愛, 立川敏明, 印牧知廣, 出原敏孝, インパット・オシレーターを光源とするミリ波照射による動物組織の熱変性. 福井大学遠赤外領域開発研究センター報告書 3 : 244 253 2002
- 6 土井昭孚, 寺中正人, 立川敏明, 出原敏孝, 新しく開発したミリ波誘電率測定装置によるテフロン誘電率の測定. 福井大学遠赤外領域開発研究センター報告書 3 : 237 243 2002
- 7 立川敏明, 土井昭孚, 寺中正人, 高島 均, 出原敏孝, 小川 勇, 西澤誠治, ジャイロトロンを光源とするサブミリ波生体用カテーテル照射装置の開発. 電子情報通信学会 信学技報 ED-164 : 1 6 2001
- 8 立川敏明, 寺中正人, 土井昭孚, 光藤誠太郎, 小川 勇, 出原敏孝, 生体用ミリ波・サブミリ波誘電率測定装置の開発. 第6回中国・四国・北九州地区誘電体セミナー要項集 1 4 2001

化 学

1. 研究組織名 化学（生体分子医学講座生体情報分子学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教 授	小林 良二
助 授	徳光 浩
教務職員	犬塚 博之
大学院生	3

3. 研究対象

- (1) カルシウム受容タンパク質を介する細胞内信号系の生物学的意義（分子生物学的，分子薬理学的および生化学的研究）
- (2) カルモデュリン依存性リン酸化酵素カスケードの生物学的意義（分子生物学的，構造生物学的，分子薬理学的および生化学的研究）
- (3) 低分子プローブ（阻害薬，拮抗薬）の開発と利用に関する研究

4. 研究概要

基本的な研究課題は細胞内信号系（細胞内情報伝達系）の生物学的意義を解明することであり，小林，徳光は研究開始以来このテーマに取り組んでいる。ここ数年においては，その中でもとりわけ，細胞内カルシウムイオンを介する細胞内信号系に焦点を絞り，質の高い研究を目指している。中期的目標としては相互に関連する上記の3課題を設定しているが，これらは共に従来からの小林，徳光の研究背景に根ざすものである。

- (1) カルシウム受容タンパク質を介する細胞内信号系の生物学的意義（分子生物学的，分子薬理学的および生化学的研究）：Calmodulin に関する従来の研究経過を踏まえ，新しいEF-hand タンパク質の役割を解明することを目的としている。S100 protein family（約20種），Neuronal Calcium Sensors について研究を進めこれらが calmodulin とは異なった新規の信号系を形成することを証明しつつある。本研究についてはカルガリー大学理学部（Vogel），メルボルン大学（Heierhorst），北海道大学低温研（竹澤），大阪大学理学部（河村）などと共同研究が進行中である。
- (2) カルモデュリン依存性リン酸化酵素カスケードの生物学的意義（分子生物学的，構造生物学的，分子薬理学的および生化学的研究）：徳光がカスケードの key step である CaM kinase kinase（CaMKK）を国際的競争下で世界に先駆けて精製しクローン化した所に原点があり，以後一貫してこの分野で国際的にリードしている。現在は，CaMKK pathway を介する転写調節，CaMKK isozyme の生理的意義，CaMKK の構造と機能などについて精力的な研究を展開している。本研究については，Duke 大学（Means），Toronto 大学（伊倉），OHSU（Soderling），広島大学理学部（細谷），東京医科歯科大学難治研（木村）などと共同研究が進んでいる。
- (3) 低分子プローブ（阻害薬，拮抗薬）の開発と利用に関する研究：細胞内カルシウム受容タンパク質（S100 protein family，Neuronal Calcium Sensor）の拮抗薬および CaMKK の阻害薬の開発と，これらを利用した細胞内カルシウム信号系の解明を進めている。数種の S100 antagonist を見い出すとともに，CaMKK inhibitor については新規合成に成功した。Neuronal Calcium Sensors の antagonist については，近日中に公表できるレベルに到っている。本研究については，住友製薬，協和発酵などを含む数社の企業研究者との共同研究が行われている。

5 . 代表的論文

- 1 Inuzuka H, Tokumitsu H, Ohkura N, Kobayashi R, Transcriptional regulation of nuclear orphan receptor, NOR-1, by Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase cascade. FEBS Lett 522:88 92 2002
- 2 Tokumitsu H, Inuzuka H, Ishikawa Y, Ikeda M, Saji I, Kobayashi R, STO-609, a specific inhibitor of the Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase kinase. J Biol Chem 277:15813 15818 2002
- 3 Okada M, Tokumitsu H, Kubota Y, Kobayashi R, Interaction of S100 Proteins with the Antiallergic-Drugs, Olopatadine, Amlexanox, and Cromolyn: Identification of Putative Drug Binding Sites on S100A1 Protein. Biochem Biophys Res Commun 292:1023 1030 2002
- 4 Tokumitsu H, Iwabu M, Ishikawa Y, Kobayashi R, Differential regulatory mechanism of Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase kinase isoforms. Biochemistry 40:13925 13932 2001
- 5 Tokumitsu H, Muramatsu M, Ikura M, Kobayashi R, Regulatory mechanism of Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase kinase. J Biol Chem 275:20090 20095 2000
- 6 Furuichi H, Yamashita K, Okada M, Toyoshima T, Hata Y, Suzuki S, Itano T, Shishibori T, Tokumitsu H, Kobayashi R, Identification of tranilast-binding protein as 36-kDa microfibril-associated glycoprotein by drug affinity chromatography, and its localization in human skin. Biochem Biophys Res Commun 270:1002 1008 2000
- 7 Yamashita K, Oyama Y, Shishibori T, Matsushita O, Okabe A, Kobayashi R, Purification of bovine S100A12 from recombinant Escherichia coli. Protein Expr Purif 16:47 52 1999
- 8 Toyoshima T, Yamashita K, Furuichi H, Shishibori T, Itano T, Kobayashi R, Ultrastructural distribution of 36-kD microfibril-associated glycoprotein (MAGP-36) in human and bovine tissues. J Histochem Cytochem 47:1049 1056 1999
- 9 Shishibori T, Oyama Y, Matsushita O, Yamashita K, Furuichi H, Okabe A, Maeta H, Hata Y, Kobayashi R, Three distinct anti-allergic drugs, amlexanox, cromolyn and tranilast, bind to S100A12 and S100A13 of the S100 protein family. Biochem J 338:583 539 1999
- 10 Oyama Y, Shishibori T, Yamashita K, Naya T, Nakagiri S, Maeta H, Kobayashi R, Two distinct anti-allergic drugs, amlexanox and cromolyn, bind to the same kinds of calcium binding proteins, except calmodulin, in bovine lung extract. Biochem Biophys Res Commun 240:341 347 1997

生 物 学

1 . 研究組織名 生物学（形態機能医学講座脳神経生物学）

2 . 構成員（2002年 8 月 1 日現在）

教 授	板野 俊文
助 教 授	宮本 修
教務職員	豊島 哲彦
大学院生	4（3）
研 究 生	1

3 . 研究対象

- (1) 神経外傷および変性疾患のモデル動物の作成と治療法の開発
- (2) 脳梁欠損マウスの開発と脳梁の機能に関する解析
- (3) MAGP-36の組織の局在とその機能の解析
- (4) 停留睾丸における精原細胞死とアポトーシス

4 . 研究概要

- (1) 神経外傷および変性疾患のモデル動物の作成と治療法の開発という主テーマで研究を進めてきている。各種モデル動物を作成することで、その病気の原因や病状の進行、増悪の過程を明らかにしている。さらにそのモデル動物を用いて新しい治療法を開発することで、臨床応用をはかることを目標としている。今期間中で行った疾患モデルとしては脳虚血、イプシロン毒素投与、てんかん、脳及び脊髄外傷等である。治療法としては中等度低体温療法や各種薬剤を用いて有効性の検討を行なっている。薬剤を用いた実験では非ステロイド性抗炎症薬や希少糖を用いており、それぞれに神経細胞死を抑制する効果を明らかにした。これらの研究は学内、学外、国外の臨床医学の教室と他の数種のテーマで共同研究を行っている。
- (2) 前任の村上哲英名誉教授が純系マウス種を近交系交配の研究中に顔面偏平マウスを発見した。このマウスは先天性の脳梁欠損であり、その種を保持して研究を行なっている。

このことから脳梁の機能や性差について解析を行なっている。ヒトの脳梁を MRI で解析を行い、従来報告されているような男女間での面積や形態では統計上有意差を認めないが、男性の脳梁が女性に較べてより背側に位置する事を明らかにした

- (3) ミクロフィブリルに結合する分子量 3 万 6 千のグリコプロテインである MAGP-36の薬物結合性とヒトや他の動物における組織の局在を免疫組織学的に解析した。動脈の弾性と関連があり、エラスチンと結合して、胎生期より生後に発達していく血圧の強度や血管弾性の形成とこのタンパク質の含量がよい相関関係を示すことを明らかにした。
- (4) 停留睾丸におけるラットのモデルを作成し、停留睾丸ではことに精原細胞での細胞死が多くおこり、この細胞が温度感受性の高いことを明らかにした。またこの細胞死はアポトーシスであることを明らかにした。

5 . 代表的論文

- 1 Shibuya S, Miyamoto O, Auer RN, Itano T, Mori S, Norimastu H, An embryonic Intermediate filament, nestin, expression following traumatic spinal cord injury in adult rats. Neuroscience 114:905-916, 2002
- 2 Nakamura T, Miyamoto O, Kawai N, Negi T, Itano T, Nagao S, Long-term activation of the glutamatergic system associated with N-methyl-D-aspartate receptors after postischemic hypothermia in gerbils.

Neurosurgery 49:706 713 2001

- 3 Umeoka S, Miyamoto O, Nakagawa T, Janjua NA, Nagao S, Itano T, Expression of an embryonic intermediate filament protein in amygdaloid kindled rats. *Epilepsy Res* 43:249 253 2001
- 4 Umeoka S, Miyamoto O, Janjua NA, Nagao S, Itano T, Appearance and alteration of TUNEL positive cells through epileptogenesis in amygdaloid kindled rat. *Epilepsy Res* 42:97 103 2000
- 5 Miyamoto O, Nakamura T, Yamagami S, Negi T, Tokuda M, Matsui H, Itano T, Depression of long term potentiation in gerbil hippocampus following postischemic hypothermia. *Brain Res* 873:168 172 2000
- 6 Miyamoto O, Auer RN, Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis. *Neurology* 54:362 370 2000
- 7 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Miyamoto O, Hatase O, Tokuda M, The reversible changes of GluR2 RNA editing in gerbil hippocampus in course of ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:370 375 ,1999
- 8 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Miyamoto O, Sugimoto K, Konishi R, Hatase O, Tokuda M, Calbrain, a novel two EF-hand calcium-binding protein that suppresses Ca²⁺ / Calmodulin-dependent protein kinase II activity in the brain. *J Biol Chem* 274:3610 3616 ,1999
- 9 Nakamura T, Miyamoto O, Yamagami S, Hayashida Y, Itano T, Nagao S, Influence of rearing conditions after hypothermia in gerbils with transient forebrain ischemia. *J Neurosurg* 91:114 120 ,1999
- 10 Yamagami S, Miyamoto O, Nakamura T, Okada Y, Negi T, Hayashida Y, Nagao S, Itano T, Suppression of hyperemia after brain ischemia by L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine. *NeuroReport* 9 :2939 2943 ,1998

分子生物学

1. 研究組織名 分子生物学（生体分子医学講座分子生物学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

助教授 佐藤 忠文

3. 研究対象

- (1) 単細胞真核生物クラミドモナスの遺伝・細胞学的研究
- (2) 炭化水素分解菌 ODB の系統発生的位置づけとそれら菌株の分解能の利用
- (3) DNA 多型分析と特殊刺激下での遺伝子発現変動

4. 研究概要

- (1) 重金属結合性タンパクの遺伝子の分離とその改変を試みており, *C.reinhardtii* の細胞分裂, べん毛再生能に対する Cu,Zn,Cd 等の阻害効果と閾値を決定した。重金属結合性タンパクのうちメタロチオネイン様蛋白遺伝子を単離し, 一部塩基配列を決定した。また, 重金属耐性変異および高感受性変異を作出し, それら変異株の諸形質および遺伝的挙動を明らかにした。前者は環境をモニターする指標として, 後者は重金属汚染の生物的除去に有効である。このテーマは富山大学理学部環境生物学研究室との共同研究として行われた。
- (2) 新規に分離した石油（炭化水素）分解菌の内 ODB-G 1 と G 2 は特に従来分解が困難であった重質油をを効率よく分解する。DNA を抽出し rDNA 他二三の遺伝子領域についてシーケンスを行い, 系統発生的位置を決定し, ODB を利用した環境修復の可能性を提案している。
- (3) 臨床部門と協力して肥満関連遺伝子, 癌抑制遺伝子などについて塩基配列の変異を検索し遺伝子多型のタイピングを行っている。また, 炎症, 加圧, 発熱などの刺激に対応して発現する遺伝子の変動を容易に検知し定量化する方法の改良を進めている。

5. 代表的論文

- 1 Wang Y P, Sato C, Mizoguchi K, Yamashita Y, Oe M, Maeta H, Lipopolysaccharide triggers late preconditioning against myocardial infarction via inducible oxide synthase. *Cardiovascul Res* 56:33 42, 2002
- 2 Kanenishi K, Kuwabara H, Ueno M, Sato C, Sakamoto H, Hata T, Change of adrenomedullin concentrations in plasma and amniotic fluid, and human placental adrenomedullin expression with advancing gestation. *Placenta* 22:244 250 2001
- 3 Kunii K, Nakamura S, Sato C, Fukuoka S, A new extraction method for Acinetobacter species ODB-L 2 rough from lipopolysaccharide from culture broth. *Microbios* 105:153 161 2001
- 4 Kawaguchi Y, Hasegawa, T, Oka S, Sato C, Arima N, Norimatsu H, Mechanism of intramedullary high intensity area on T2-weighted magnetic resonance imaging in osteoid osteoma: A possible role of COX-2 expression. *Phasol Internat* 51:933 9378 2001
- 5 Kawaguchi Y, Sato C, Hasegawa T, Oka S, Kuwahara H, Norimatsu H, Intraarticular osteoid osteoma associated with synovitis: A possible role of cyclooxygenase-2 expression by osteoblasts in the nidus. *Mod Phasol* 13:1086 1091 2000
- 6 Tadokoro M, Sato C, Takeda N, Suna S, Asakawa F, Jitsunari F, Analysis of beta3 adrenergic receptor gene polymorphism using non invasive samples obtained at scheduled infant health checkups. En-

virology Health Preven Med, 4 :190 198 2000

- 7 Furuta H, Sato C, Kawaguchi Y, Miyashita T, Mori N, Expression of mNRAs encoding hormone receptors in the endolymphatic sac of the rat. *Acta Otolaryngol* 119: 3 57 ,1999
- 8 Shirai F, Kunii K, Sato C Teramoto Y, Mizuki E, Murao S Nakayama S, Cultivation of microalgae in the solution from the desalting process of soy sauce waste treatment and utilization of the algal biomass for ethanol fermentation. *World J Microbiol Biotech* 14:839 842 ,1998
- 9 Zhang X H, Takenaka I, Sato C, Sakamoto H, p53 and HER-2 alterations in renal cell carcinoma. *Urology* 50:636 642 ,1997
- 10 Ishiyama M, Matsui N, Kunii K, Kubo K, Sato C, Nakamura S, Degradation of heavy oil by bacteria isolated from the NAKHODKA oil spill. *Proceeding of the International Symposium on Earth-Water-Human* 97 103 ,1999

数 学

1. 研究組織名 数学（人間社会環境医学講座医療情報数理学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

助教授 上原 正宏

3. 研究対象

(1) 再生核の理論と応用

4. 研究概要

本学開学と同時に上原が数学担当の助教授として着任した。

研究は、数学の中でも複素解析の分野に属する等角写像論の一角である再生核の理論とその応用を中心とした研究活動を行っている。等角写像は、その理論自信の研究は勿論、物理学、電子工学、電気工学など広い分野で応用されている複素解析の中心的な研究分野である。

再生核の理論は 20世紀中ごろに、Nehari, Bergman, Schiffer, Szegő 等により提唱された数学においては比較的新しい研究分野である。再生核の理論は等角写像論を一層深める理論ではあるが、一方、楕円型の微分方程式論、極値問題、調和関数論など多くの分野にも応用され、新しい論理展開を見るに至っている。

再生核の応用は分かり易く言えば次のようである。多くの自然現象において、境界だけの情報から、内部の状態を知りたいことが必要となる場合がある。（これを数学では境界値問題と呼んでいる）このとき、ある種の状態方程式を満たす現象については、そのようなことが可能であることが数学的考察から分かる。境界値問題の解法は幾つか知られているが、再生核はこの種の理論の中心的役割を果すものの一つである。

5. 代表的論文

- 1 Uehara M, Pictures by Conformal Mapping. Forma 16: 1 15 2001
- 2 Uehara M, The Nehari Problem for the weighted Szegő kernels. Reproducing kernels and their applications (Saitoh S, Osawa T) Academic Publishers, New York, 213 221 ,1999

英 語

1. 研究組織名 英語（人間社会環境講座国際医療文化学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教 授：芝田 征二 教育学博士

旧 所 属：関西学院大学総合政策学部（三田キャンパス）

本学着任期：平成9年（1997）9月1日

主な研究テーマ（複数可）：（教育・言語）政策論，社会言語学（特に多言語修得論），ロマンス語学（特に中世ポルトガル語）英語教育学，カリキュラムとデザイン

外国人教師：Robert Brantley 英語教育学修士

本学着任期：平成14年（2002）4月1日

主な研究テーマ：英語教育学

3. 研究対象

- (1) 英語教育一般にわたる教育方法 - TOEIC TEST
- (2) 英語教育一般にわたる教材開発方法
- 授業外『医学・看護単語集』の作成と実施
- (3) 地域貢献という形で，地域の教育委員会の要望に応じて講演を行う。
- (4) 教養特別講義プログラムや特別講演等を通じて多くの著名人を招待し，1学年の医学生を啓蒙活動する。

4. 研究概要

平成13年度までの外国人教師（客員助教授）が退職し，後任として平成14年（2002）4月から Robert Brantley 氏が着任した。

- (1) 私の着任当時の英語教育は 3学期制の中で 4月～11月までの英語教育が行われているにすぎなかった。3学期（12月～2月）は，留年が予定される学生の補習授業にあてがわれていた。そのため，とりあえずこのような英語教育を1年間を通して行えるように修復すること。それから，クラスサイズを2クラスの1クラス50人から 4クラスの各クラス25名に作り替えた。

翌年には，1クラス12～13名の8クラスへと再編成し，非常勤をさらに3名要請した。その後，大学の理解を得て TOEIC TEST を1年次の入学時の4月，および1年間の授業終了後の翌年1月に公開試験の実地を行える体制をつくった。

- (2) 医学教育には，日本の英語教育で欠けている『医学にかかわる身体用語』の語彙集を早急に作成する必要があるため，学内資金（約30万位）を申請し，医学生の英語の語彙集の作成にかかった。

2年目の年は，とりあえず1学期に医学の根幹にかかわる必須語彙として『医学系大学のインフラと病院』に関する用語集を作成し，1学期のみ学期末試験の一部として実地。3年目からは『身体にかかわる用語集』を作成，その後まもなく『疾患用語集』も作成し，1学期～3学期まで1,500～2,000単度を一年で学習できるところまでになった。

その結果 4月の入学当時には TOEIC TEST 平均350点であったが，1年の学習終了時には平均500点と急上昇した。すなわち，入学当初は，TOEIC TEST の 2 / 3 が300～450点内であったが，1年後にはこの 2 / 3 が500～700点幅を占めるまでになった。このことも後に TOEIC 財団が主催し開催されたセミナーで発表する機会をえた。

- (3) 上記の結果が他大学にも評価を受け、平成13年～14年までの2年間、徳島大学薬学部へ出講を依頼され2年間において香川医科大学での成果を他大学においても実証することができた。

また、香川県教育センターが主催した、中学校および高等学校の英語教師の研修会でもそれに沿った報告と、医大における成果を研鑽の場において発表することができた。

- (4) 過去4年間に御招待を受け、1年生の『教養特別講義』と大学が行った『特別講演』に講師として参加された著名人、専門家達は以下の通りである。

教養特別講義

平成11年度：

江川 清（国立国語研究所情報資料研究部部長）『日本語の国際化』

尾崎 明夫（カトリック教会司祭）『倫理とは何か』

渡邊 寛治（文部省国立教育研究所）『21世紀の英語教育はどうなるのか』

後藤田 輝雄（相愛大学教授・政治学）『アメリカン・エリートの構造』

平成12年度：

川崎 誠一（名古屋大学教授・経済学）『日本のコンピューターネットワーク』

等松 春夫（玉川大学講師・国際政治学）『国際行政の可能性と限界：民族・地域紛争へ一処方箋』

尾崎 明夫（カトリック教会司祭）『倫理とは何か：カトリックの倫理思想を中心に』

平成13年度：

有馬 朗人（参議院議員：元文部大臣，元東大総長）『私の人生』

ホアン・マシア（上智大学教授・イエズス会）『いのちを守る医療と倫理』

渡辺 真理子（スペイン料理文化アカデミー社長）『歴史と風土から見たスペイン料理』

柴田 多恵（全国ポリオ会連絡会議準備室）『ポリオが私にくれたもの』

金田 新（トヨタ自動車株式会社取締役）『私が会社の後輩に薦める本』

木下 幸治（辻料理専門学校フランス料理主任教授）『Etude de l'histoire Cuisine』

平成14年度：

柴田 多恵（全国ポリオ会連絡会議準備室）『ポリオが私にくれたもの』

田中 克（日本銀行高松支店長）『新しい金融経済社会と医療システム』

A. デーケン（上智大学教授・イエズス会）『生と死とユーモア』

東関大五郎・曙太郎（日本相撲協会）『私と相撲』

加藤 幸男（早稲田大学・事務局長）『大学国際化の実際』

金子 尚志（NEC 相談役・前社長）『情報化の進展と創造性開拓』

特別講演：

平成11年度：

桐谷 滋（東京大学大学院医学系研究科・認知・言語医学講座教授）『言葉のしくみと脳』

平成12年度：

遠藤 哲也（原子力委員会）『国際社会と原子力使用』

平成13年度：

明石 康（元国連事務次長）『国際化の中の日本』

平成14年度：

福井 尚弘（広島市立大学広島平和研究所所長）『私の平和観』

集中特別講演：

平成12年度：

村田 忠男（九州工業大学・教授・評議員）『ワインテイスティング』

集中講義：日本文学

平成14年度：

高野志 隆光 東京大学大学院総合文化研究所教授

品田 悦一 聖心女子大学助教授

5. 代表的論文

- 1 『米国の大学で受けた教育 - 授業以外の勉強を提供する教育サービス』

単著：芝田 征二 p 4

ページ数：1ページ

発行日：平成11年（1999）10月

発行所，発表雑誌，または発表学会等の名称：

Tokai University Faculty Development 第22号

東海大学教育研究所・授業開発研究部門

- 2 『英語カリキュラム改定と TOEIC 導入の成果』

単著：芝田 征二 pp 4～19

ページ数：16ページ

発行日：平成13年（2001）5月

発行所，発表雑誌，または発表学会等の名称：

「変革期における英語教育と TOEIC の活用」

第83回 TOEIC 研究会 報告書

TOEIC 運営委員会

- 3 『英語カリキュラム改定と TOEIC 導入の成果』

単著：芝田 征二 p .19

ページ数：1ページ

発行日：平成13年（2001）10月1日

発行所，発表雑誌，または発表学会等の名称：

徳島大学広報委員会

- 4 『グローバル化教育に向けた取り組み』

単著：芝田 征二 pp 6～7P

ページ数：2ページ

発行日：平成14年（2002）10月1日

発行所，発表雑誌，または発表学会等の名称：

徳島大学広報委員会

ドイツ語

1. 研究組織名 ドイツ語（人間社会環境医学講座国際医療文化学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

助教授 羽白 洋

3. 研究対象

- (1) Adalbert Stifter 研究
- (2) ドイツ語教育法研究

4. 研究概要

- (1) Adalbert Stifter の著作のうち，“Bunte Steine”全編及び“Aus dem Bayerischen Wald”を中心に主にこの作家の色彩感覚についての考察を行ってきた。またこの作家の全生涯を彼とかかわりのあった人物を網羅し、彼の著作（絵画作品を含む）との関連を含めて考察し、年譜としてまとめた。現在この年譜を基礎として、Stifter の大作“Der Nachsommer”の分析に入っている。
- (2) 医学分野におけるドイツ語教育の役割・使命・存在価値の面から、医学科・看護学科においてのドイツ語教育はいかにあるべきかを日本独文学会教育部会と密接な連絡を取りながら研究し、その成果を下記に挙げる教科書で具現化した。第二外国語としてのドイツ語授業コマ数が減っている現状において、いかにドイツ語を教授していくか、この教科書を実際の教室で使用しながら検討しより良き教育法を追及している。

5. 代表的論文

- 1 羽白洋，みんなのドイツ語（Deutsch für alle）白水社，東京 2002

基礎スポーツ医学

1. 研究組織名 基礎スポーツ医学（形態・機能医学講座スポーツ生理学）

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授 根木 哲郎

教務職員 住谷 和則

3. 研究対象

- (1) 長期的持久運動がマウス海馬神経細胞に及ぼす影響とそのメカニズム
- (2) 先天性脳梁欠損マウスの開発と遺伝的解析
- (3) 依存性物質による高次神経機能への影響

4. 研究概要

- (1) 持久運動は筋骨格系及び呼吸循環機能に良い影響をもたらすが、脳神経細胞にどのような影響を与えるかを本研究で検討している。激しい持久運動により、マウス海馬神経細胞が障害を受け、その錐体細胞や核が萎縮変形することが認められた。電子顕微鏡においてもミトコンドリアの膨化及びクレステの破壊が観察された。そこでその要因として活性酸素が考えられ、酸化ストレスのマーカーである4-HNE（4-hydroxynonenal）抗体や抗酸化防御酵素の一つであるチオレドキシン（thioredoxin: Trx）抗体による免疫染色を行っている。同時に回転かご式自発運動量測定装置を用いてマウスに自発運動を行わせ、脳神経細胞への影響を検証している。この研究は、スポーツ生理学・脳神経生物学・産業医大（健康開発科学）の共同研究である。
- (2) 1984年、頭部形成に突然変異をもたらすマウスを香川医科大学の ddN 系統で発見した。解析の結果、フラットフェイス（FF）の外貌を呈するマウスは脳梁の形成過程に異常を生じており、現存する FF マウスでは single gene が関与していると判断ができる。この貴重な資源の開発と系統の異なるマウス系統（BALB・B57・C3H・DBA2）と交配することにより、F1・F2 Back cross でミュータント形質を増している。この研究は、スポーツ生理学・神経機能形態学の共同研究である。
- (3) 「アルコール曝露実験モデル動物」を使ったプロジェクトを組み、このモデルを用いてレセプター、細胞内情報伝達系、新規遺伝子、海馬 LTP、行動・学習、アポトーシス、脳内ペプチド、ホルモン、フリーラジカル、微細構造変化等を多方面からアプローチする。この研究は、精神神経医学、細胞情報生理学、スポーツ生理学、脳神経生物学、機器センター、法医学、神経機能形態学の共同研究である。

5. 代表的論文

- 1 Nakamura T, Miyamoto O, Kawai N, Negi T, Itano T, Nagao S. Long-term activation of the glutamatergic system associated with N-methyl-D-aspartate receptors after postischemic hypothermia in gerbils. *Neurosurgery* 49,706-713 2001
- 2 Miyamoto O, Sumitani K, Nakamura T, Yamagami S, Miyata S, Itano T, Negi T, Okabe A. Clostridium perfringens epsilon-toxin causes excessive release of glutamate in the mouse hippocampus. *FEMS Microbiol Lett* 189,109-113 2000
- 3 Miyamoto O, Nakamura T, Yamagami S, Negi T, Tokuda M, Matsui H, Itano T. Depression of long term potentiation in gerbil hippocampus following postischemic hypothermia. *Brain Res* 873,168-172 2000
- 4 Miyamoto O, Auer R.N. Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis. *Neurology* 54,362-370 2000

- 5 Nakamura T, Miyamoto O, Yamagami S, Toyoshima T, Negi T, Itano T, Nagao S. The chronical cell death with DNA fragmentation after post-ischemic hypothermia in the gerbil hippocampus. *Acta Neurochir* 141 407 413 ,1999
- 6 Nakamura T, Miyamoto O, Yamagami S, Sumitani K, Kawai N, Negi T, Itano T, Nagao S. The effects of hypothermia after cold-induced injury on neuronal damage in mice. *Advances in Neurotrauma Research* 10 23 26 ,1998
- 7 Miyawaki M, Toyoshima T, Negi T, Nagahata S, Ozaki H.S, Shimada M, Murakami H, Miyamoto O. Gender development of corpus callosum and other commissures in the mouse. *Journal of Brain Science* 24 ,19 25 ,1998
- 8 Miyamoto O, Minami J, Toyoshima T, Nakamura T, Masada T, Nagao S, Negi T, ItanoT, Okabe A. *Infect Immun* 66 2501 2508 ,1998
- 9 Shimada M, Negi T, Itano T, Hayasaki H, Konishi M, Watanabe M, Murakami T. Changes in the spine density on apical dendrites of pyramidal neurons in the motor area of the cerebral cortex after callosotomy: A study by a modified Golgi-Cox method in the mouse. *Acta Anatomica Nipponica* 72 545 552 ,1997
- 10 住谷和則，宮本修，山神眞一，岡田泰士，板野俊文，村上哲英，根木哲郎．長期的持久運動がマウス海馬神経細胞に及ぼす影響について．*日本生理学雑誌*（in press）

総合診療部

1. 研究組織名 総合診療部

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授	千田 彰一
助教授	岡田 宏基（医療情報部）
講師	内田 善仁，福永 恵，細川 等
学内講師	合田 文則
助手	岩藤 泰慶
大学院生	1

3. 研究対象

- (1) 総合診療医学的研究
- (2) 心疾患と心エコーに関する研究
- (3) 内視鏡的治療に関する研究
- (4) 気管支喘息に関する研究
- (5) 遠隔医療に関する研究
- (6) 在宅健康管理システムに関する研究
- (7) 酸化ストレスに関する研究
- (8) 術後 QOL と在宅癌化学療法に関する研究

4. 研究概要

戸谷拓二前教授（現名誉教授）が1997年3月に定年により退職し、代わって1997年7月に千田が助教授から教授に昇格した。1999年1月、2001年8月、2002年7月に福永、細川、岩藤がそれぞれ着任し、2002年5月に合田が学内講師に昇格した。また、2001年3月に岡田が医療情報部助教授に昇格したが、引き続き総合診療部において研究活動に従事している。

(1) 総合診療医学的研究

総合診療部ではその発足以来、病診連携、遠隔診断システム、高齢者在宅健康管理システム、卒前医学教育、卒後研修など、総合診療医学に関する様々な分野での研究を進めてきた。

(2) 心疾患と心エコーに関する研究

千田彰一は心臓超音波検査の世界的第一人者であり、従来より、超音波を用いた診断法の開発、新しい診断機器開発に携わってきた。既に多くの業績があるが、近年超音波顕微鏡を用いた病変組織の音響学的診断法の開発で業績を挙げた。また最近では、超音波ドプラ法により計測する局所脈波速度を用いた動脈硬化度定量評価の研究、さらに超音波の音響力学特性を応用した治療研究にも着手している。本年6月12、3日に日本超音波医学会第75回総会・学術集會を、7月6日には日本循環器学会四国地方会第80回学術集會を主催し、各々2,000余人、300余人の参加者を数えて成功を収め、学会運営手腕を高く評価されている。

(3) 内視鏡的治療に関する研究

日本消化器内視鏡学会指導医である内田善仁は、従来から行われてきた消化管腫瘍の切除術（ポリペクトミーや粘膜切除術）の改良を研究課題の一つとしてきており、切除の適応を明確にする non-lifting sign の解析を行って報告した。また、切除標本を効率的に回収する処置具の開発にも成功している。消化管出血の内視鏡的治療についてはその止血効果の臨床成績を発表した。

(4) 気管支喘息に関する研究

岡田宏基が中心となって喘息の臨床研究を行ってきており、最近では喘息発作を早期に発見するための遠隔モニタリングシステムの開発に重点を置いて研究をすすめ、その成績を学会発表した。

(5) 遠隔医療に関する研究

岡田宏基が中心となって、IT 技術・コンピュータ通信技術を駆使した遠隔画像診断システム開発とその実用化研究にも展開を広げ、学会および論文で数多く報告している。

(6) 在宅健康管理システムに関する研究

千田彰一が中心となって、さぬき市に合併する前の大川町・寒川町・長尾町においてケーブルテレビ回線を利用した在宅健康管理システムを構築し、独居高齢者や高齢者夫婦の健康管理を検討した。

(7) 酸化ストレスに関する研究

福永 恵は、酸化ストレスで産生されるアラキドン酸代謝物であり、血管収縮作用・血管平滑筋細胞増殖促進作用等多くの生理活性を有する 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ の、動脈硬化性疾患を始めとする各種循環器系疾患における病態生理学的役割を検討している。その研究内容は、培養細胞で本物質の産生機構や細胞内情報伝達機構を解析した基礎的研究から、経皮経管冠動脈血管形成術で治療された急性心筋梗塞患者や維持透析患者を対象とした臨床研究まで幅広い内容を包含し、多くの成果を上げている。

(8) 術後 QOL と在宅癌化学療法に関する研究

合田文則は、外科の立場から種々の手術後の遠隔成績と QOL の詳細な解析を行い、学会等で発表した。更に QOL 改善の一端としての在宅療法とくに癌化学療法の有用性を検討し報告した。

5 . 代表的論文

- 1 Shinomiya K, Fukunaga M, Kiyomoto H, Mizushige K, Tsuji T, Noma T, Ohmori K, Kohno M, Senda S, A role of oxidative stress-generated eicosanoid in the progression of arteriosclerosis in type 2 diabetes mellitus model rats. *Hypertens Res* 25:91 98 2002
- 2 Yachida S, Wakabayashi H, Kokudo Y, Goda F, Okada S, Maeba T, Maeta H, Measurement of serum hyaluronate as a predictor of human liver failure after major hepatectomy. *World J. Surg.* 24:359 364 2000
- 3 Sayo Y, Hosokawa H, Imachi H, Murao K, Sato M, Norman C.W. Wong, Ishida T, Takahara J, Transforming growth factor β induction of insulin gene expression is mediated by pancreatic and duodenal homeobox gene-1 in rat insulinoma cells. *Eur. J. Biochem* 267:971 978 2000
- 4 Dohmato K, Hojo S, Fujita J, Kamei T, Ueda Y, Miyawaki H, Bandoh S, Okada H, Takahara J, Circulating bronchoepithelial cells expressing mRNA for surfactant protein A in patients with pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 94:475 481 2000
- 5 Hitomi H, Kiyomoto H, Hashimoto M, Aki Y, Uchida K, Takahashi N, Fukunaga M, Mizushige K, Senda S, Sakamoto H, Matsuo H, Yuasa S, A new approach for glomerular lesions: evaluation of scanning acoustic microscopy (SAM) for experimental glomerular disease in rats. *Ultrasound Med Biol* 26: 571 577 2000
- 6 Masugata H, Mizushige K, Senda S, Lu X, Kinoshita A, Sakamoto H, Matsuo H, Physical properties of the mitral valve tissue assessed by tissue sound speed in cardiac amyloidosis: relationship to the severity of mitral regurgitation. *Ultrasound Med Biol* 26:563 569 2000
- 7 Lu X, Senda S, Mizushige K, Masugata H, Sakamoto S, Sakamoto H, Matsuo H, Evaluation of progression in nonrheumatic aortic valvular stenosis by scanning acoustic microscopy. *Ultrasound Med Biol* 26:563 569 2000

- 8 Masugata H, Mizushige K, Senda S, Kinoshita A, Sakamoto H, Sakamoto S, Matsuo H, Relationship between myocardial tissue density measured by microgravimetry and sound speed measured by acoustic microscopy. *Ultrasound Med Biol* 25:1459-1463, 1999
- 9 Ohnishi T, Okada H, Terai M, Takahara J, Hirashima M, Heterogeneous chemotactic response of eosinophils in patients with bronchial asthma: Its association with disease severity. *Allergology International* 46:227-235, 1997
- 10 Mizushige K, Ohyama H, Kitadai M, Senda S, Matsuo H, Ulceration and stenosis of internal carotid artery imaged by convergent color Doppler. *Circulation* 100:1761 (e82-83), 1999

病 理 部

1 . 研究組織名 病理部

2 . 構成員 (2002年 8 月 1 日現在)

助教授 (部長)	小林 省二
講 師 (副部長)	羽場 礼次
助 手	石川 雅士
臨床検査技師 (細胞検査士)	4 人
非常勤臨床検査技師	1 人

3 . 研究対象

- (1) 中枢神経系の細胞診断学的研究
- (2) 肝腫瘍の組織細胞診断学的研究
- (3) 肺腫瘍の組織細胞診断学的研究
- (4) 消化管腫瘍の細胞診断学的研究
- (5) 悪性リンパ腫の細胞学的研究

4 . 研究概要

- (1) 中枢神経系の腫瘍では、術中迅速診断において凍結薄切のみでは正確な診断が得難い。そのため圧挫細胞診標本を作製し細胞学的特徴を明らかにし、圧挫細胞診を併用することにより、術中迅速組織標本の欠点を補い、術中迅速病理診断の正診率を高めた。
- (2) 肝臓腫瘍の細胞診断、特に 2 cm 以下の小結節性の初期癌での細胞像の特徴を細胞計測学的に明らかにすると同時に、進行癌や他の類似病変との違いを明確にすることにより、治療前診断の正診率を高めた。
- (3) CT 画像の急速な進歩により肺の小型腫瘍の発見される頻度が増加している。この小型腫瘍には非常に多くの疾患が含まれており、これらの全ての細胞学的特徴を明らかにすると同時に、浸潤度や再発率に関して細胞学的に検討し、術前の生診率の向上や治療方針の決定、予後推定に寄与した。
- (4) 消化管病変の細胞学的特徴を明確にすることにより、手術中の迅速診断の補助診断法として非常に有用であることを明らかにし、術前および術中の正診率の向上に寄与した。
- (5) 悪性リンパ腫の捺印による細胞学的特徴を明確にすることにより、従来から行われている組織像では得られない細胞学的特徴を明らかにし、生診率の向上や治療方針、予後推定に寄与した。

5 . 代表的論文

- 1 M. A. Hossain, Hamamoto I, Kobayashi S, Maeba T, Maeta H, The effects of intraportal administration of prostaglandin E 1 on liver ischemia and hepatectomy in rats. J Hepatobiliary Pancreat Surg 5 :437 444 ,1998
- 2 Funamoto Y, Nagai M, Haba R, Kohno K, Kishida F, Kobayashi S, Hyaluronan synthesis by anaplastic large cell lymphoma with massive lymphomatous effusion Acta Cytologica in press
- 3 Haba R, Miki H, Kobayashi S, Kushida Y, Saoo K, Hirakawa E, Oomori M, Intrathyroidal branchial cleft-like cyst in chronic thyroiditis. Pathology International 50:934 938 ,2000
- 4 Kobayashi S, Hirakawa E, Haba R, Squash cytology of pleomorphic xanthoastrocytoma mimicking glioblastoma. A case report. Acta Cytologica 43:652 658 ,1999

- 5 Kobayashi S, Squash cytology of pleomorphic xanthoastrocytoma mimicking glioblastoma. *Acta Cytologica* 43:652-658, 1999
- 6 小林省二, 1 脳:脳腫瘍迅速診断での対応. *臨床検査* 44:1274-1278,
- 7 羽場礼次, 小林省二, 三木洋, 串田吉生, 竿尾光祐, 野間勝之, 矢野好人, 山川けいこ, 大網原発の悪性 gastro intestinal stromal tumor (GIST) の一例. *日本臨床細胞学会雑誌* 40:76-80, 2001
- 8 羽場礼次, 小林省二, 三木洋, 野間勝之, 矢野好人, 串田吉生, 竿尾光祐, 大森正樹, 迅速細胞診にて診断可能であった Brunner's gland hamartoma の一例. *日本臨床細胞学会雑誌* 38:441-444, 1999
- 9 小林省二, 脳腫瘍の細胞診. *日本臨床細胞学会雑誌* 36:636-645, 1997
- 10 小林省二 消化器:高分化型肝細胞癌の鑑別. *臨床検査* 44:1319-1322, 2000

医療情報部

1. 研究組織名 医療情報部

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授 原 量宏
助教授 岡田 宏基

3. 研究対象

- (1) 双方向 CATV 回線を用いた在宅健康管理システムに関する研究
- (2) 周産期医療情報ネットワーク（香川県母子保健医療支援システム）の構築に関する研究
- (3) モバイル端末による在宅妊婦管理システムの開発
- (4) 画像系の遠隔診断システム開発
- (5) 通信・放送機構による列島縦断ギガビットネットワーク（JGN）を用いた研究および医療分野における次世代インターネットプロトコール（IPv6）に関する研究
- (6) 経済産業省による四国4県電子カルテネットワーク連携プロジェクト
- (7) 呼吸器系指標の在宅モニタリングシステムの研究

4. 研究概要

医学部附属病院医療情報部は2000年度に訓令化され、初代部長（教授）として、原量宏が着任した。また 2001年3月1日より岡田宏基が副部長（専任助教授）に着任した。専任教官として就任以前より、原、岡田はいずれも医療情報部副部長（兼任）として当該研究に従事してきたため、就任以前の研究内容も併せて記載する。

(1) 双方向 CATV 回線を用いた在宅健康管理システムに関する研究

1995年から旧寒川町を中心に、旧大川町、旧長尾町において、高齢者を対象とした CATV を用いた在宅健康管理システムを全国にさきがけて構築・導入しており、医療情報部はシステム構築とその運営にあたり全面的に支援してきた。これらの地域では保健師のサポートのもとに、高齢者が自分で血圧や脈拍、心電図など毎日定時に測定を行うことで、自らの健康に関心を持ち自宅で健康管理を行っている。本システムは香川医大附属病院総合診療部ともネットワークで接続されており、必要な症例については遅滞なく専門医に相談できる体制になっている。

この度合併したさぬき市においては、医療と福祉の IT に重点が置かれており、在宅健康管理システムのさらなる拡充が期待されている。

(2) 周産期医療情報ネットワーク（香川県母子保健医療支援システム）の構築に関する研究

1998年度から香川県のモデル事業として香川医大母子センターと町立内海病院、坂出市立病院、県立津田病院の4施設の周産期管理用電子カルテを ISDN で常時接続し、周産期医療情報をネットワークを介して円滑に伝送できるシステムを構築し、病・病連携、病・診連携に威力を発揮している。2000年には民間病院（林病院、琴平町）2001年度には高松市の住友産婦人科、鈴木レディースクリニック、香川町の杉上産婦人科にも導入された。同様のシステムが石川県、山梨県、川口市にも導入されており、今後これらの地域が相互にネットワーク化されることにより全国への展開が期待されている。

(3) モバイル端末による在宅妊婦管理システムの開発

妊娠中毒症や切迫早産などいわゆるハイリスクの妊婦管理においては胎児心拍数の連続モニタリングが最も重要である。現在開発しているパケット通信を用いたモバイル端末のシステム（iMode と同様の DoPa 技術を採用）では、妊婦および医師側が病院、診療所以外のどこにいても、胎児モニタリングを可能にした。

本システムにより妊婦ならびに医師の両者が全国どこへ移動しても胎児の状態を観察することができる。また受信側は必要に応じて複数の医師、医療機関が観察することも可能であるため、病・診連携の面においても威力を発揮し、その臨床的意義は非常に高い。

(4) 画像系の遠隔診断システム開発

文部科学省の1998年度の補正予算により、香川医大への遠隔診断システム設置が認められたため、システム構築を行い、1999年10月より稼働させた。本システムでは、ISDN回線等を用いて、医大以外の地域医療機関から、画像情報（単純X線画像、CT、MR）などを送り、担当の専門医が診断を行うシステムである。文部科学省の予算は学内での施設整備にしか利用できないため、外部との接続、および他の医療機関の機器整備に課題が残されたが、幸い通信・放送機構による研究費、ならびに香川県による離島・へき地遠隔医療システム補助事業により、県内医療機関の機器整備を急速に進めることができた。

2001年度、2002年度には、厚生労働省による遠隔診断システムの補助金も多数採択され、2002年度中には合計40以上の医療機関が参画すると思われる。

2002年6月より香川医大に中四国で初めてPET（ポジトロンCT）が稼働し始めたが、これら遠隔診断システムシステムと連携することにより、広域における医療画像センターとしての機能が期待されている。

(5) 通信・放送機構による列島縦断ギガビットネットワーク（JGN）を用いた研究および医療分野における次世代インターネットプロトコル（IPv6）に関する研究

通信・放送機構において1998年度の補正予算（約570億円）により、21世紀の次世代超高速ネットワークとして、全国縦断ギガビットネットワークの実験構想がスタートしたが、香川医科大学ではJGNを活用し、東京大学、北海道大学との間で高速高精細画像（動画を含む）伝送によるリアルタイムコラボレーション実用化の研究に取り組んできた。本ネットワークでは従来のインターネットの100～1000倍の速度で情報を送れるため、画像情報の伝送（遠隔画像診断、遠隔病理診断、遠隔会議・講義など）が容易となる。

更に次世代インターネットの技術的基盤であるIPv6に関して、通信・放送機構の研究プロジェクトとして、医療分野における応用に関して研究をスタートしている。

(6) 電子カルテネットワーク連携に関する研究

香川県医師会、香川医科大学では、2000年度に（財）四国産業・技術振興センターが香川県をはじめ西日本地域で実施した診療所用電子カルテの開発・機能検証に参画した。香川県医師会の20の医療機関では、実際の診療現場での活用により実務的な検証を実施し機能的なカルテ開発に成果をあげた。2001年度は経済産業省のプロジェクトとして、さらに徳島県、高知県、愛媛県と協力し、四国4県電子カルテネットワーク連携についての研究を行い、データ構造・内容、通信手段の決定などにおいて、当部は指導的役割を果たした。

(7) 呼吸器系指標の在宅モニタリングシステムの研究

従来、血圧や心電図など循環器系測定指標の在宅モニタリングシステムは種々のものが作られ、既に実用化されている。しかしながら、呼吸器系測定指標については利用できるものが少なかった。我々は、まず、気管支喘息患者の呼吸状態増悪時の早期介入を目的とし、ピークフロー値と経皮酸素飽和度を公衆電話回線を用いて医療機関に伝送するシステムを開発した。

次いで、睡眠時無呼吸症候群の日常生活下でのスクリーニング検査を目的として、自宅での測定データを同様に公衆電話回線を用いて伝送するシステムを開発した。自宅で測定する場合は、センサー類の装着不全などで再測定が必要となる場合が予測されるが、本システムを用いると患者が再来院することなく再検査の指示を行うことができる。本研究に対しては文部科学省科学研究費補助金が交付された。

5. 代表的論文

- 1 原量宏, 近藤博史, 石原謙, 瀬戸山元一, 四国4県電子カルテネットワーク連携プロジェクト. INNERVISION 17:99-101, 2002

- 2 岡田宏基, 香川医科大学における遠隔医療実践の概要と展望. 新医療 28:124 127 2001
- 3 岡田宏基, 喘息テレメディシンにおけるピークフロー値と SpO₂ の同時測定の意義について. 循環器情報処理 16:69 74 2001
- 4 岡田宏基, 原量宏, 香川医科大学を中心とした遠隔医療システムの現状と将来. DIGITAL MEDICINE 7:54 58 2001
- 5 原 量宏, 岡田宏基, 木村敏章, 千田彰一, 梶原明美, 木村イツ子, 医療ネットワークにおけるモバイル機器の活用. 臨床外科 57:1241 1249 2002
- 6 原量宏, 岡田宏基, 近藤博史, 石原謙, 瀬戸山元一, 電子カルテ - 医療機器システム白書. 月刊新医療 15 19 2002
- 7 木村敏章, 千田彰一, 原 量宏, 在宅医療と情報ネットワーク. 治療学 36:283 284 2001
- 8 原量宏, 岡田宏基, 倉本幹也, 医療における広域ネットワークシステムの構築. Digital Medicine 5:17 21 2000
- 9 原量宏, 四国4県電子カルテネットワーク連携プロジェクト. 電子カルテネットワーク - 医療の新しい風(武田裕, 財団法人四国産業技術振興センター編) エムイー振興会 - 東京 2001
- 10 岡田宏基, 千田彰一, 遠隔医療 - 在宅ケア - . 生体計測の機器とシステム(岡田正彦編) コロナ社 - 東京 ,156 168 2000

薬 剤 部

1．研究組織名 薬剤部

2．構成員（2002年8月1日現在）

教 授 森田 修之
大学院生 2（1）

3．研究対象

- (1) 小児薬物療法における医薬品の適正使用に関する研究
- (2) 薬物の体内動態解析に基づく処方設計に関する研究
- (3) 適正な薬物治療を目的とした臨床薬剤業務に関する研究
- (4) 抗生物質の適正使用による院内感染防止対策に関する研究

4．研究概要

- (1) 小児薬物療法における医薬品の適正使用に関する研究：小児薬物療法における医薬品の適応外使用の問題点を把握しその対策を講ずることを目的として、本邦における小児処方の実態調査及び解析を行っている。小児に使用される医薬品の約75%は適応外であり、また、添付文書における小児への使用に関する記載が極めて曖昧で実地医療に混乱をきたしている実態を明らかにした。小児に対し未承認であるが小児に汎用されている医薬品の用法・用量の確立に向けて、海外の承認状況をも踏まえた調査研究を進めている。
- (2) 薬物の体内動態解析に基づく処方設計に関する研究：主として3つのテーマで研究を行っている。抗てんかん薬の相互作用に関する研究は、倉敷中央病院薬剤部との共同研究であり、抗てんかん薬の投与量と血中濃度との関係を良好に係づける個人因子の模索、併用抗てんかん薬の主抗てんかん薬血中濃度への影響を定量的に捉えることを目的としている。低体温時の薬物動態に関する研究は、本院集中治療部との共同研究であり、低体温療法時における鎮静薬ミダゾラムが通常体温時では認められない体内動態を示すことを明らかにした。さらに他薬剤についても検討し、同療法における薬物動態の解明を目指している。白金製剤の効果と安全性に関する研究は、白金の血中濃度を指標として抗癌剤 5-fluorouracil の効果増強剤としての cis-platin の効果および安全性を評価することを目的として、本院第一外科と共同で研究を行っている。
- (3) 適正な薬物治療を目的とした臨床薬剤業務に関する研究：有効かつ安全で効率的な薬物治療の実施を目的として、薬剤師による患者への服薬指導ならびに薬剤管理指導業務のあり方に関する研究、及び薬物治療評価（医薬品使用評価）に関する研究を行っている。患者の服薬に関する考え方や知識の理解度から服薬コンプライアンスを診断するためのスケールの開発、患者の不安に配慮した服薬コンプライアンス向上のための患者教育方法の開発、服薬指導時に発生した問題点の解析に基づいた標準薬剤管理指導計画の開発を行っている。また、薬剤疫学的手法を用いた市販後医薬品の有害事象の評価について各診療科の協力を得て進めている。
- (4) 抗生物質の適正使用による院内感染防止対策に関する研究：広域抗生物質の長期漫然投与は多剤耐性菌を出現させ、院内の易感染患者に日和見感染症を発生させる原因となることから、これを防止することは極めて重要である。易感染患者の投与日数が長期化していることを薬剤師から処方医に知らせることが、長期投与が必要な患者の治療を妨げることなく、院内全体の抗生物質投与日数を減少させることが明らかとなった。また、抗生物質の適正使用のため、薬剤師の更なる関わりについて検討を進めている。

5．代表的論文

- 1 Fukuoka N, Tsukamoto T, Uno J, Kimura M, Morita S, Advantage of Extracellular Water Volume for

- the Relation between Serum Carbamazepine Concentration and Transformed Daily Dose. *Jpn J Hosp Pharm* 26:135 144 ,2000
- 2 Kaji M, Taniguchi Y, Matsushita O, Katayama S, Miyata S, Morita S, Okabe A, The hydA gene encoding the H₂-evolving hydrogenase of *Clostridium perfringens*: molecular characterization and expression of the gene. *FEMS Microbiology Letters* 181:329 336 ,1999
 - 3 Koyama M, Katayama S, Kaji M, Taniguchi Y, Matsushita O, Minami J, Morita S, Okabe S, A *Clostridium perfringens* hem Gene Cluster Contains a cysGB Homologue That Is Involved in Cobalamin Biosynthesis. *Microbiol Immunol* 43:947 957 ,1999
 - 4 Fukuoka N, Tsukamoto T, Uno J, Kimura M, Morita S, Factors Influencing the Serum Concentration of Antiepileptic Drugs-Relationship between the Serum Valproic Acid Concentration and Daily Dose in Epileptic Patients-. *Jpn J Hosp Pharm* 24:652 660 ,1998
 - 5 Fukuoka N, Tsukamoto T, Uno J, Kimura M, Morita S, Factors Influencing the Serum Concentration of Antiepileptic Drugs-Effects of Concomitant Antiepileptic Drugs on the Serum Valproic Acid Concentration in Epileptic Patients-. *Jpn J Hosp Pharm* 24:642 651 ,1998
 - 6 樋口和子, 久保智美, 向井栄治, 二宮昌樹, 塚本豊久, 森田修之, 易感染患者に対する抗生物質投与期間の適正化のための監視. *薬学雑誌* 122:192 201 ,2002
 - 7 福岡憲泰, 森田修之, 濱谷舟, 岡田仁, 近藤眞弓, 今井正, 大西鐘壽, 伊藤進, 尿中銅排泄量に基づく小児ウイルソン病患者での適切な D ペニシラミン服用方法. *薬学雑誌* 122:585 588 ,2002
 - 8 飯原なおみ, 三木一美, 高畑 聖, 竹中千佳, 塚本豊久, 森田修之, 慢性肝疾患患者における服薬自己調節の要因解析と患者教育情報の構築. *薬学雑誌* 120:644 651 ,2000
 - 9 久保智美, 加地雅人, 辻繁子, 朝倉正登, 樋口和子, 向井栄治, 塚本豊久, 森田修之, 服薬指導における評価方法と標準薬剤管理指導計画の試作. *薬学雑誌* 120:644 651 ,2000
 - 10 飯原なおみ, 塚本豊久, 森田修之, 個々の患者に応じた服薬指導のための服薬自己調節判別スケールの検討. *病院薬学* 25:138 148 ,1999

薬物生体情報学（帝國製薬寄附講座）

1．研究組織名 薬物生体情報学（帝國製薬寄附講座）

2．構成員（2002年8月1日現在）

教授（客員）小西 良士

助教授（客員）塚本 郁子

3．研究対象

- (1) ヒスタミン D3 誘導体カルシポトリオール（MC903）の前臨床及び臨床研究
- (2) アスピリンの新効能に関する研究
- (3) 希少糖の生理作用の解明および抗炎症剤の虚血性脳疾患への応用の研究

4．研究概要

- (1) 本講座開設当時より取り組んできた本薬剤が、難治性皮膚疾患のひとつである尋常性乾癬に対する新薬（軟膏）として承認を取得（平成12年1月，商品名：ドボネックス軟膏）し，同年6月より上市された。乾癬治療剤として重要な地位を占めつつある。
- (2) 本研究も本講座開設直後より取り組んだ研究テーマであるが，アスピリンに皮膚損傷修復作用があることを世界で初めて見出した。この知見に関して，まず日本を含む世界各国で特許出願を行い，現在多くの国で登録されつつある。また，アスピリン軟膏について学内（皮膚科学講座，形成外科学講座，第一生理学講座）および学外（九州大学，熊本大学，富山医科薬科大学，東北大学等）との共同研究体制を組み，その効能・効果および作用機序についての検討を行っている。
- (3) これは，文部科学省・科学技術総合研究委託費を受けた地域先導研究，および香川県産業支援財団からの支援を受けた学内外との共同研究である。2002年には知的クラスター事業にも採択され，本学にもその研究拠点として希少糖応用研究センターが設置される運びとなった。現在，創薬に向けて，さまざまな生理活性の検討をおこなっている。

5．代表的論文

- 1 Yoshii K, Sugimoto K, Tai Y, Konishi R, Tokuda M, Purification, identification and phosphorylation of annexin I from rat liver mitochondria. *Acta Med Okayama* 54:57-65 2000
- 2 Tamura N, Tai Y, Sugimoto K, Kobayashi R, Konishi R, Nishioka M, Masaki T, Nagahata S, Tokuda M, Enhanced Expression and Activation of Ca²⁺ / Calmodulin-Dependent Protein Kinase VI in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 89:1910-1916 2000
- 3 Ahmed B Y, Yamaguchi F, Tsuura T, Gotoh T, Sugimoto K, Tai Y, Konishi R, Kobayashi R, Tokuda M, Expression and subcellular localization of multifunctional calmodulin-dependent protein kinases-I, -II and IV are altered in rat hippocampal CA1 neurons after induction of long-term potentiation. *Neuroscience Letters* 290:149-153 2000
- 4 Masaki T, Hatanaka Y, Nishioka M, Tokuda M, Shiratori Y, Reginfo W, Omata M, Activation of Epidermal Growth Factor Receptor Kinase in Gastric Carcinoma: A Preliminary Study. *Am J Gastroenterol* 95:2135-2136 2000
- 5 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Tokuda M, Konishi R, Hatase O, Brenner S, Molecular cloning of NPY receptor genes using highly degenerate primers from Fugu rubripes. *J Biochem Mol Biol* 2:293

299 ,1999

- 6 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Miyamoto O, Sugimoto K, Konishi R, Hatase O, Tokuda M, Calbrain, a Novel two EF-hand Calcium-binding Protein That Suppresses Ca^{2+} / Calmodulin-dependent Protein Kinase Activity in the Brain. J Biol Chem 274:3610 3616 ,1999
- 7 Tsumura T, Murata A, Yamaguchi F, Sugimoto K, Hasegawa E, Hatase O, Nairn A C, Tokuda M, The expression of Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase I in rat retina is regulated by light stimulation. Vision Res 39:3165 3173 ,1999
- 8 Musa F R M, Tokuda M, Kuwata Y, Ogawa T, Tomizawa K, Konishi R, Takenaka I, Hatase O, Expression of Cyclin-Dependent Kinase 5 and Associated Cyclins in Leyding and sertoli cells of the testis. J Androl 19:657 666 ,1998 2
- 9 Ogawa T, Tokuda M, Tomizawa K, Matsui H, Itano T, Konishi R, Nagahata S, Hatase O, Osteoblastic Differentiation is Enhanced by Rapamycin in Rat Osteoblast -like Osteosarcom (ROS 17 / 2 8) Cells. Biochem Bioph Res Co 249:226 230 ,1998
- 10 FIP との係わり - 今こそ , 国際活動のあり方を考える時 . 小西 良士 , Pharmavision 2 :41 44 1998

放射性同位元素実験室

1. 研究支援組織名 放射性同位元素実験室

2. 構成員（2002年8月1日現在）

室長（兼）	中村 隆範
主任	須田 博文
技官	2

3. 施設・設備・サービス内容・利用状況の概要

(1) 施設

本施設は、文部科学省の使用承認を受けた施設であり、放射線障害防止法の適用を受けている。そのため、兼任の室長1名、技官3名、非常勤職員1名により、施設の維持管理並びに、学内における放射線障害の発生を未然に防止し、併せて公共の安全の確保に最大限の努力をしている。施設は、平成6年3月の増築によって設備施設を除いた、のべ床面積が1,111㎡となり、管理室、汚染検査室、測定室、洗浄室、RI保管庫、廃棄物保管庫、機能系実験室、形態系実験室、中大動物実験室、教育訓練室、遺伝子工学実験室などを備えている。

(2) 設備

施設内では常にRIによる汚染を考慮しなければならないため、利用者が自由に必要な機器類を搬入出することはできない。また、許可されたRIであっても施設外へ持ち出して使用することは絶対にできない。したがって、利用頻度の高い低いに係わらず、研究に必要な機器は施設内に常備している。主なものは、液体シンチレーション測定器、ガンマカウンタ、ゲルマニウム半導体検出器、シンチカメラ、パイオイメージングアナライザ、全身クライオトームなどである。

(3) サービス内容

本施設は前述のとおり関係法令で厳しく規制されているが、常時利用できる体制を維持しておくことが最高のサービスであるため、法令に基づく申請・届出、個人の管理、環境の管理、放射性同位元素等の管理、施設の管理、機器設備等の管理、安全取り扱いの指導、その他放射線障害の防止に必要な事項を遵守しつつ、利用者へ便宜を図っている。

(4) 利用状況

本施設を利用できる者は、教職員（非常勤職員を含む）大学院生、研究生、その他主任者が認めた者（学生など）である。また、本実験室を利用するためには、健康診断、教育訓練等法令に定められた手続きを経なければならない。実際の利用に際してはさらに実験計画書の提出が必要である。そのうち、平成13年度における利用講座は14講座であった。年間利用日数を250日とすると、過去5年間の1日当たりの利用人数及び利用時間はそれぞれ約5人、約8時間となっており、ほぼ毎日利用されている。なお、出入り方法については、夜間・休日の利用者の便を考慮して非接触型カードによる出入り管理システムを導入している。

(5) RI 使用量

本施設で使用の承認を受けている核種は19種類であるが5年間に使用された核種は14種類である。最も多く使用された核種は³Hと³²Pであり全体の50%を占め、次に³⁵Sと¹⁴Cが多く使用された。年度によって核種の使用量が大きく変動するが、主な要因は、(1)無機標識化合物によるラベリングを省き、目的の有機標識化合物購入の増加、(2)研究従事者の学外への異動に伴う実験テーマの変化、(3)医学系実験における非RI実験システムの進歩、によるものと考えられる。

(6) 教育

放射線業務に従事するに当たっては、法令により定められた教育・訓練を受講することが義務付けられてい

る。これに伴い当実験室では、新規者を対象に年に2回、また、更新者を対象に年に1回の教育・訓練を実施している。内容としては、新規者には、規定に沿って作成された教育・訓練の手引きを元に、講義と実技を実施している。また、更新者に対しては毎年内容を変え、ただ漠然と講義を受けるのではなく関心を持って聴講してもらえよう内容を厳選して実施している。

また、教育訓練だけではなく、医学部学生を対象とした”課題実習”も行っている。興味を持って当実験室にやってくる学生に応えるべく、五感で捕らえることができない放射線を、その特徴的な性質を持って視覚的に捉えたり、音として捉えたりの基礎的なことを初め、医学領域に欠かせない動物や培養細胞などを用いた特色のある実験を加えるなど、内容的に広範囲に学習できるようにしている。

(7) 地域への貢献

原子力関連施設の相次ぐ事故の中、地域の一般公衆の方々は、自分たちの近くでRIを使った研究施設があることや、自然界や人体にもRIは存在し、放射線は案外身近なものであることを知らない者がほとんどであろう。そこで、地域の高校生や保護者が放射線・放射能という言葉にどのようなイメージをもっているかを把握し、将来必要に応じて我々専門家の知識を、特に高校の教育の場で活かしてもらうための基礎資料を得る目的で、1万人規模の放射線意識調査を行った。この結果を元に、一般公衆に対し放射線の基礎知識を画像や動画等を用い、インターネット等を利用し、放射線について正しく理解してもらうための啓発活動を行うべく準備を進めている。

4. 代表的論文

- 1 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Miyamoto O, Sugimoto K, Konishi R, Hatase O, Tokuda M, Calbrin, a novel two EF-hand calcium-binding protein that suppresses Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase II activity in the brain. *J Biol Chem* 274(6) : 3610-3616, 1999
- 2 Matsumoto R, Matsumoto H, Seki M, Hata M, Asano Y, Kanegasaki S, Stevens RL, Hirashima M, Human ecalectin, a variant of human galectin-9, is a novel eosinophil chemoattractant produced by T lymphocytes. *J Biol Chem* 273(27):16976-16984, 1998
- 3 Katayama S, Matsushita O, Jung CM, Minami J, Okabe A, Promoter upstream bent DNA activates the transcription of the *Clostridium perfringens* phospholipase C gene in a low temperature-dependent manner. *EMBO J* 18 : 3442-3450, 1999
- 4 Ueda N, Yamanaka K, Yamamoto S, Purification and characterization of an acid amidase selective for N-palmitoylethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *J Biol Chem* 275(12) : 8355-8360, 2000
- 5 Nishiyama A, Fukui T, Fujisawa Y, Rahman M, Tian RX, Kimura S, Abe Y, Systemic and Regional Hemodynamic Responses to Tempol in Angiotensin II-Infused Hypertensive Rats. *Hypertension* 37 : 77-83, 2001
- 6 Tokumitsu H, Inuzuka H, Ishikawa Y, Ikeda M, Saji I, Kobayashi R, STO-609, a specific inhibitor of the Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 277 : 15813-15818, 2002

附属実験実習機器センター

1. 研究支援組織名 附属実験実習機器センター

2. 構成員（2002年8月1日現在）

センター長（教授）（併）	平島 光臣
助 教 授	宮武 明
教務職員	永井由紀子
技術専門職員	4
技 官	2

3. 施設・設備・サービス内容・利用状況の概要

- (1) 機器センターは基礎臨床研究棟，院生研究棟，臨床研究棟にわたって研究室を50室有し，総面積は1435㎡である。
- (2) 機器センターには以下の部門が設置されている。
 - ①微細構造部門，②情報処理部門，③培養部門，④分析機能部門，⑤生理部門，⑥工作部門，⑦写真部門
- (3) 大型機器は約110点，小型機器は約60点設置されている。その他低温室（4℃，-20℃）が2ヶ所，恒温室（37℃）が1ヶ所設置されている。2002年度には概算要求申請機器が予算化され，TOF-MASS，ピアコア，キャピラリー DNA シーケンサーを設置した。また2001年には泌尿器科算教授の科学研究費より購入した RT-PCR，二次元電気泳動装置，マイクロダイセクションが共同利用機器として設置され多くの研究者の研究に役立っている。
- (4) 機器センターの運営には機器センター運営委員会があたり，設備の新設に関すること並びに機器購入に関すること等を審議している。機器購入に関しては，運営委員会のもとに設けられている利用者会で検討した意見を更に運営委員会で検討している。
- (5) 1998年度までは各施設（動物実験施設，放射線同位元素実験室，機器センター）で機器設置希望アンケート調査を行って，それぞれの利用者会議を経て各施設の機器希望を決定していたが，平成11年度より3施設のアンケート調査及び利用者会を一元化して，機器購入，利用方法等，各講座の利害を超えた共同利益のための民主的な運営が行われている。
- (6) 機器センターは予約制で24時間自由に利用することができる。原則として研究者自身が操作することとしているが，アミノ酸分析計，蛋白質一次構造解析装置，DNA 解析装置，核磁気共鳴装置，細胞自動解析分離装置，カテコールアミン分析計，TOF-MS，ピアコア等はオペレートシステムをとっている。その他，電子顕微鏡のような機器の場合，常時使用しない研究者には試料作成から現像までをセンター職員が行っている。
- (7) 新しい機器が設置されれば各講座に説明会の通知をだし，操作法，試料の前処理の仕方，データ解析等の講習会を行っている。
- (8) 今迄は機器予約表への記入による機器予約を行っていたが 2002年9月から機器予約はネットワークを通じて各教室からオンラインで予約できるようになる。
- (9) 地域社会への積極的な貢献として，中学生を対象とした「2002年度（大学等地域開放特別事業・大学 jr・サイエンス&ものづくり）」が 2002年10月26日～11月16日（3日間）に行われる。機器センターもこの計画に参画している。また，機器センター独自で 2003年1月上旬に高校生を対象とし，蛋白質，遺伝子解析をすることにより何が分かるかを主とした体験学習「（仮称）蛋白質・核酸とは」を計画している。
- (10) 機器センター職員は利用者に対して次の業務を行っている。
 - ①機器操作の説明，②研究方法の助言，③機器の保守管理，④実験室の管理運営，⑤実習補助，⑥研究機器の

開発, ⑦他講座との共同研究

(11) 年間大型機器利用回数は,1999年度 6622回,2000年度 8137回,2001年度 6897回であった。(別紙参考資料添付)

4. 代表的論文

- 1 Ueda N, Yamanaka K, Yamamoto S, Purification and characterization of an acid amidase selective for N-palmitoylethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *J Biol Chem* 276 : 35552-35557, 2001
- 2 Noma T, Nishiyama A, Mizushige K, Murakami K, Tsuji T, Kohno M, Rahman M, Fukui T, Abe Y, Kimura S, Possible role of uncoupling protein in regulation of myocardial energy metabolism in aortic regurgitation model rats. *FASEB J* 15 : 1206-1208, 2001
- 3 Miyata S, Matsushita O, Minami J, Katayama S, Shimamoto S, Okabe A, Cleavage of a C-terminal peptide is essential for heptamerization of *Clostridium perfringens* epsilon-toxin in the synaptosomal membrane. *J Biol Chem* 276 : 13778-13783, 2001
- 4 Matsushita N, Nishi N, Seki M, Matsumoto R, Kuwabara I, Liu FT, Hata Y, Nakamura T, Hirashima M, Requirement of divalent galactoside-binding activity of ecalectin/galectin-9 for eosinophil chemoattraction. *J Biol Chem* 275 : 8355-8360, 2000
- 5 Nishiyama A, Majid DS, Taher KA, Miyatake A, Navar LG, Relation between renal interstitial ATP concentrations and autoregulation-mediated changes in renal vascular resistance. *Circ Res* 86 : 656-662, 2000
- 6 Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, Hirashima M, Liu FT, Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 165 : 2156-2164, 2000
- 7 Tokumitsu H, Muramatsu M, Ikura M, Kobayashi R, Regulatory mechanism of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase. *J Biol Chem* 275 : 20090-20095, 2000
- 8 Yamaguchi K, Yamaguchi F, Miyamoto O, Sugimoto K, Konishi R, Hatase O, Tokuda M, Calbrain, a novel two EF-hand calcium-binding protein that suppresses Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II activity in the brain. *J Biol Chem* 274 : 3610-3616, 1999
- 9 Matsushita O, Jung CM, Minami J, Katayama S, Nishi N, Okabe A, A study of the collagen-binding domain of a 116-kDa *Clostridium histolyticum* collagenase. *J Biol Chem* 273 : 3643-3648, 1998
- 10 Matsumoto R, Matsumoto H, Seki M, Hata M, Asano Y, Kanegasaki S, Stevens RL, Hirashima M, Human ecalectin, a variant of human galectin-9, is a novel eosinophil chemoattractant produced by T lymphocytes. *J Biol Chem* 273 : 16976-16984, 1998

附属動物実験施設

1. 研究支援組織名 附属動物実験施設

2. 構成員（2002年8月1日現在）

教授（施設長）（併）	阪本 晴彦
助教授	宮下 信泉
教務職員（主任）	久城 憲壽
技官	4名
事務補佐員	1名
技能補佐員	1名

3. 施設・設備・サービス内容・利用状況の概要

はじめに

実験動物の飼育管理において統御すべき飼育環境には、気候的要因（温度・湿度・気流・風速等）物理・化学的要因（換気・粉塵・臭気・騒音・照明等）、住居的要因（建物・ケージ・床敷・給餌器・給水器等）、栄養的要因（飼料・水）、生物的要因：同種動物要因（社会的順位・なわばり・闘争・収容密度等）および異種生物要因（微生物・ヒトおよび他種動物等）が挙げられる。これらの要因を一定の条件に保つことで周囲環境からの影響を極力抑え、生体本来の反応を観察し、正しい実験データを得ようとする目的で、動物実験施設は設置された。したがって、動物実験施設は上記環境要因の統御のため、可能な限りのハード、ソフト両面を備えた施設となっている。

<施設>（平面図参照）

延べ床面積約3,000㎡の3階建て建築で、各階に飼育区域、実験区域、作業区域などを配置し、当大学の動物実験の中核となっている。特徴としては動物を処置する区域（手術室、実験処置室等）の全体に占める割合が、他機関の動物実験施設に比べて大きいことが挙げられる。その中でも遺伝子工学実験区域等、近年盛んとなっているゲノム科学研究に即応できる特殊な実験室も設置されている。このことにより、実験動物の飼育のみならず同じ建物内で、実験研究も行えるようになっている。

<設備>（空調系統図参照）

気候的要因を統御する目的で、空気調和機（12台）が設置され、最適の温度・湿度に調整されたフィルター濾過後の空気が各飼育室、実験室等に供給されている。また換気により粉塵・臭気の停留を防止することで、実験動物の健康保持に役立っている。その他大型のオートクレーブにより飼育器具類、専用白衣等の滅菌が行われ細菌・ウイルス等の排除に役立っている。また動物の飼育については、室内に供給された空気を再度フィルター濾過し、ほぼ無菌の空気を飼育ラック内に供給する清浄飼育装置、糞尿を自動で洗い流す自動洗浄式飼育装置等が各飼育室に設置されており、実験室には動物実験に必要な機器類が整備されている。さらに糞尿の処理において固体部分を遠心分離し回収する固液分離機が汚水槽に設置されている。

<サービス内容>

(1) 実験動物飼育管理

当施設に搬入された実験動物は実験終了時まで、実験処置以外のパラメーターが実験データを修飾することが無いよう同一基準で以下のような飼育管理が行われている。

（動物搬入時）検収，ケージ収容，飼育室搬入，検収，ケージ収容，飼育室搬入，給餌・給水，実験担当者への連絡等。

（実験中）給餌，給水，ケージ交換，糞尿処理，異常動物の実験者への連絡等。

(2) 休日飼育管理

土日，祝日，年末年始等の休日にも，施設職員が交代で必要最小限の次のような管理を行っている。大動物の給餌給水，糞処理，その他の動物種の餌，水確認・補給，動物状態観察，温・湿度確認，空調機器運転確認等。

(3) 飼育環境管理

飼育・実験中の実験動物の品質（特に微生物学的品質）の維持及び飼育環境の統御の為に以下の作業を行っている。

飼育室温・湿度チェック，建物内の床消毒，使用済みケージ処理，ケージ洗浄，飼育器具の滅菌，微生物学的品質モニタリング（感染性微生物の有無の検査）等。

(4) 機器管理

設備の項に記されたとおり，当施設には大型の機器類が多数設置されている。これらの機器類が正常に維持されて初めて実験動物の適正な飼育管理が行える。したがって以下のとおり，機器類の保守管理を行っている。空調機のフィルター交換，清浄飼育装置のフィルター交換，自動給水ノズルのチェック，自動洗浄飼育機の水洗盤洗浄，実験機器類の整備・操作説明等。

(5) 教育・啓蒙

学部学生の教育としては現在 2年次生2,3学期の課題実習をマウス遺伝学を主たるテーマとして行っている。大学院生では,1年次にガイダンスを行っている。また，動物を実験に使うことに関しては，特に倫理的側面において社会から厳しい眼が向けられており，施設新規利用者に対して利用者講習会を定期的に行い，その中で動物実験における倫理，関連する法規等を説明し，科学的・倫理的に適正な動物実験を実験者に行っていただく為の一助としている。

(6) 情報提供，初心者への技術指導

施設には実験者から実験動物の系統情報，実験処置に関する情報等の問い合わせが多数有り，それらの問い合わせには可能な限り回答している。また関係するウェブ上のサイト情報も施設ホームページにて提供している。さらに求めに応じて動物の保定，実験手技の指導を行っている。

(7) マウス近交系統維持，供給

利用の手引にあるとおり，主に腫瘍研究に適したマウス系統（Kirschbaum Memorial Mouse Colony）を維持しており，利用者の求めに応じて無償で供給を行っている。

<利用状況>（別紙参照）

当施設は原則として本学教職員及び大学院生が利用者の範囲となっているが，利用内規にあるとおり「その他施設長が認めたもの」という一項があることから，現在は，資料にあるとおり本学教官，附属病院職員，大学院生，一部学部学生，学外共同研究者等，利用申請を行って講習会を受講すればすべてが利用できるようになっており，利用者は，指紋識別型の入退室装置を用いて年間を通していつでも施設に入館することが可能である。

また，実験動物の飼育依頼件数は2001年度においては,743件あり，最近は疾患モデル動物，遺伝子改変動物等の飼育依頼が増加している。

4．代表的論文

- 1 Ueda Y, Miyashita N, Imai K, Yamaguchi Y, Takamura K, Notohara M, Shiroishi T, Kawashima T, Ning L, Wang C, Wu X, Moriwaki K. Nucleotide sequences of the mouse globin beta gene cDNAs in a wild derived new haplotype Hbb (w1) Mamm Genome 10 : 879-882 1999
- 2 Koide T, Moriwaki K, Uchida K, Mita A, Sagai T, Yonekawa H, Katoh H, Miyashita N, Tsuchiya K, Nielsen TJ, Shiroishi T. A new inbred strain JF1 established from Japanese fancy mouse carrying

the classic piebald allele. Mamm Genome 9 : 15 19 1998

- 3 Masui T, Tezuka N, Nakanishi H, Inada K, Miyashita N, Tatematsu M. Induction of invasive squamous cell carcinomas in the forestomach of (C3H x MSM) F1, MSM, and C3H mice by N-methyl-N-nitrosourea and mutational analysis of the H-ras and p53 genes. Cancer Lett 111 : 97 104 1997

香川医科大学研究外部評価報告書

平成15年8月発行

編 集 香川医科大学研究外部評価委員会

発 行 香川医科大学

香川県木田郡三木町大字池戸1750 1

TEL (087) 898 5111(代)

印 刷 (株)成光社
