

共同研究 研究報告

目 次

I 研究報告

① 医学研究科

1 市中肺炎における抗 G-CSF 自己抗体の研究	209
2 細菌のストレス応答に関与する因子、SEp22 の局在性に関する研究	210
3 マラリア原虫感染における自然免疫リンパ球による造血調整機構の解明	212
4 妊娠マラリアの病態に関わる新たな宿主因子の探索	213
5 マラリア原虫感染における造血系変動の組織学的解析	215
6 マラリア原虫感染における IFN- γ とそのレセプターの役割	216
7 神経系腫瘍性疾患の研究	217
8 原発性肺高血圧症の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	218
9 稀な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	219
10 Probiotics による大腸発癌抑制についての臨床・病理学的検討	220
11 尿酸トランスポーター変異体の機能解析	222

② 国際協力研究科

12 日中韓 3 言語の文法構造対照研究	225
----------------------	-----

③ 医学部

13 糖尿病に伴う赤血球における O-GlcNAc 修飾タンパク質の変化の解析	229
14 アリールスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構	231
15 内在性レクチン、ムチン及び糖転移酵素に関する組織細胞化学的並びに糖鎖工学的研究	233
16 四量体 Na ⁺ /K ⁺ -ATPase 分子の単離とそのリガンド結合能	235
17 放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の基礎診断と治療研究	237
18 角質水分量および発汗が接触過敏反応に及ぼす影響	238
19 炎症性皮膚疾患におけるヘルペスウィルスの局在と病態の解明	239
20 制御性 T 細胞における糖転移酵素発現の検討	241
21 日本産タケ・ササ類数種の成立に関する遺伝資源学的研究	243
22 熱帯、亜熱帯種ショウジョウバエの北上と温暖化	244
23 関東地域に現存する湧水、雑木林に生息、生育する動植物の遺伝的変異	245
24 前立腺癌骨転移患者に対するゾレドロン酸の臨床試験	246

25	体外衝撃波碎石術後の $\alpha 1$ 遮断薬による排石効果に関する臨床研究	248
26	泌尿器科癌におけるオーファン核内受容体の発現に関する研究	249
27	膵 β 細胞における(プロ)レニン受容体を介したインスリン分泌調整機構の解明	250
28	ヒト胎児骨格の発生学的研究:マイクロCT撮影による画像解析	251
29	異文化食習慣圏における食と健康効用に関する臨床栄養学的検討	252
30	複数の地域全世帯コホートを利用した健康寿命延伸に寄与する食因子の検討	254
31	胆管癌に対する抗がん剤Axitinib(VEGFR阻害剤)の前臨床試験	256
32	プロバイオティクスによる下部消化管手術後の感染予防効果の検討	258
33	脂肪幹細胞の創傷治療への応用に関する基礎研究	259
34	当施設の羊水染色体分析の動向	260
35	肺癌患者における抗癌剤効果予測因子のmRNA発現分布調査	262
36	染色体異常のある子どもの保育 ―心疾患の影響―	263
37	慢性腎臓病のエピジェネティック異常の解明	264
④ 保健学部		
38	糖尿病における運動神経障害の病態生理	267
39	<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> 感染症診断イムノクロマトキットの開発	268
40	クマザサエキスのフリーラジカル捕捉能に関する速度論的研究	269
41	金属加工切削液の劣化に対する土壌菌生成物の効果に関する基礎的研究	270
⑤ 総合政策学部		
42	経済発展及び環境保護における地方政府の役割と機能―日中両国地方政策課程の比較研究	275
II	キーワード索引	279
III	研究分野索引	285

①医学研究科

1. 市中肺炎における抗 G-CSF 自己抗体の研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
渡辺 雅人	内科学 I	助教（任期制）	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
協和発酵キリン(株) 吉田 豊	営業本部	営業本部長	G-CSF 等の試料提供・G-CSF 解析の解析に関する助言

キーワード

①市中肺炎, ②抗 G-CSF 自己抗体, ③ G-CSF

研究分野

呼吸器 / 感染症

1. 研究目的

市中肺炎の免疫制御における抗 G-CSF 自己抗体の役割を明らかにする

2. 研究内容・計画

1. 共同研究の内容

本研究では, 市中肺炎患者の血清を用いて, 自然免疫における好中球の機能制御と抗 G-CSF 自己抗体の関係を解析する。

2. 共同研究の計画

(A) 抗 G-CSF 自己抗体の精製, (B) 抗 G-CSF 自己抗体の結合力の測定, (C) 抗 G-CSF 自己抗体のバイオアッセイによる G-CSF 中和活性を測定する, (D) 抗 G-CSF 自己抗体の測定方法の確立を行う。

3. 研究成果

1. 血清中に微量に存在する抗 G-CSF 自己抗体を測定するために, G-CSF - アフィニティークロマトグラフィーと高感度 ELISA を組み合わせた, 全く新しい測定系を開発した。γ - グロブリン製剤から抗 G-CSF 自己抗体を大量に精製し, 定量の標準抗体に用いた。

2. 健常者 (17 検体), 肺炎患者 (35 名, 治療開始前, 3, 7, 14 日後: 140 検体) で自己抗体を測定した。肺炎患者では, 急性期には抗 G-CSF 自己抗体価が低下し, 治癒過程で自己抗体価が回復した。自己抗体は健常者にも存在した。初期治療が奏功した肺炎患者の自己抗体価は健常者と同程度であるが, 初期治療に失敗または死亡した患者では自己抗体価が健常者よりも高値であった。これらの患者では, 血清中の自己抗体価は G-CSF 濃度と負の相関を示した。

3. 解析した全ての検体 (市中肺炎患者, 健常者) で G-CSF - 自己抗体免疫複合体が検出された。以上より, 市中肺炎では抗 G-CSF 自己抗体が G-CSF と相互作用を示し, 高濃度の自己抗体は G-CSF を中和する作用を有し, 持続的な G-CSF 刺激が自己抗体の産生を促す可能性が示された。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

2. 細菌のストレス応答に関与する因子, SEp22 の局在性に関する研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
神谷 茂	感染症学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
川上 速人	杏林大学・医・解剖学	教授	電子顕微鏡観察
天野 富美夫	大阪薬科大学大学院 薬学系研究科	教授	細菌等試料の提供および調製
花輪 智子	杏林大・医・感染症学	講師	電子顕微鏡用試料の調製

キーワード

①サルモネラ ②ストレス応答 ③ SEp22 (Dps) ④抗原分布 ⑤局在性

研究分野

生化学, 細胞生物学, 細菌学

1. 研究目的

共同研究者が新たに見出したサルモネラの病原因子, SEp22 は, 鉄に対する結合性と蓄積性をもつ, フェリチン様のタンパク質で, サルモネラの病原性菌株に特有に発現し, 非病原性菌株には発現しない。また, 病原性の菌株の内部においても, 酸化ストレスや乾燥ストレスを与えた時に発現が誘導され, 菌の生残性を高め, マクロファージや好中球等の免疫系の食細胞からの攻撃に対して抵抗性を与える。本研究では, このタンパク質のストレス応答における菌体内部での分布及び局在性の変化を, 免疫電子顕微鏡を用いて調べ, 病原性の発現および環境抵抗性の発現との関係を明らかにすることを目的にする。

2. 研究内容・計画

病原性のサルモネラ (*Salmonella* Enteritidis) の環境分離株を培養し, 過酸化水素を与えた時に誘導される SEp22 の菌体内での分布を調べる。また, 本菌を培養後, 乾燥させる実験を行い, 乾燥の時間経過をとって菌を回収して固定し, 菌体内部での分布及び局在性を調べる。さらに, 活性化マクロファージに本菌を貪食させ, マクロファージの貪食空胞内に取込まれた菌体内部における SEp22 の発現を調べる。実験法として, 免疫電子顕微鏡を用い, 固定・包埋して超薄切片にした検体に抗 SEp22 抗体を反応させ, 次に金コロイドを結合した二次抗体を反応させて, 菌体内部における SEp22 の分布と局在性を観察する。

3. 研究成果

サルモネラ (*Salmonella* Enteritidis; 以下 SE と略) は環境ストレス抵抗性, とくに乾燥耐性を示すが, その獲得機構については不明な点が多い。われわれは, 養鶏場から分離した SE を用いて乾燥耐性の評価系を確立し, 乾燥耐性獲得における LB 培地や卵黄抽出物等の栄養因子の必要性を示した。今年度は栄養因子に関するさらに詳細な検討を行い, 塩類等の要求性を調べた。M9 最少培地中で前培養して対数増殖期にした SE を生理食塩水で洗浄し, 塩類の成分及びグルコース含量を変化させた M9 培地に懸濁した。室温で一晩乾燥させた後, 氷冷した PBS を添加して菌を回収し, 希釈後, LB 寒天培地上に塗布してコロニー形成 (CFU) を見た。その結果, SE の乾燥耐性獲得には NaCl の他にリン酸が必要なこと, 二価金属イオンや NH₄Cl は必須ではないこと, およびグルコースが乾燥耐性獲得を促進することを示した。さらに, 栄養因子のほかに SE の宿主側要因として SEp22 (*Salmonella* Dps) の発現が必須であることを示唆する知見を得たので, *sep22* 遺伝子欠損変異株とこれに *sep22* 遺伝子を導入した復帰株を作成した。その結果, 栄養因子存在下で, *sep22* 遺伝子欠損変異株は乾燥耐性を獲得せず, *sep22* 遺伝子復帰株はほぼ野生株のレベルまで乾燥耐性を獲得することを示した。これより, SE の乾燥耐性は, 宿主要因 (SEp22) と環境要因 (栄養因子) によって制御されることを明らかにした。今後は, 乾燥耐性獲得における SEp22 の細胞内局在性の変化を免疫電子顕微鏡によって検討を行う予定である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Minami, N., Yasuda, T., Ishii, Y., Fujimori, K., and Amano, F. Regulatory role of cardiolipin in the activity of an ATP-dependent protease, Lon, from *Escherichia coli*. J. Biochem. (Tokyo) 149 (2011) 519-527.
- ② Pinto AF, Todorovic S, Hildebrandt P, Yamazaki M, Amano F, Igimi S, Romão CV, Teixeira M. Desulforubrythrin from *Campylobacter jejuni*, a novel multidomain protein. J Biol Inorg Chem. 16 (2011) 501-10.
- ③ Amano, F. SEp22, *Salmonella* Dps, a key molecule bearing both pathogenicity and resistance to environmental stresses in *Salmonella*. J. Health Sci. 57 (2011) 1-14.

(2) 口頭発表

- ① Fumio Amano, Ai Tamura, Ryota Kobayashi, Kazuya Kitahata, Ko Fujimori, Manabu Yamasaki, Shizunobu Igimi, Noriko Saito Dry-resistance of *Salmonella Enterica* subsp. *Enterica* Serovar *Enteritidis* is regulated by both SEp22, a novel pathogenicity-related factor of *Salmonella*, and nutrients XIII th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology 2011年9月, 札幌市
- ② 小林 亮太, 田村 愛, 藤森 功, 天野富美夫
サルモネラの乾燥耐性に影響を及ぼす栄養因子の研究
第84回 日本生化学会大会 2011年9月, 京都市

3. マラリア原虫感染における自然免疫リンパ球による造血調整機構の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
井上 信一	杏林大学医学部	助教	細胞調製, 宿主応答解析
内田 明彦	麻布大学 生命環境学部	教授	原虫感染動態
川上 泰	麻布大学 生命環境学部	准教授	原虫感染動態

キーワード

①マラリア ②防御免疫 ③幹細胞 ④前駆細胞 ⑤サイトカイン

研究分野

寄生虫免疫学, 分子細胞生物学

1. 研究目的

マラリアが発症したヒト体内では, マラリア原虫という侵入者を駆逐するために造血幹細胞が免疫細胞を大量生産している。したがって, 造血機能調節はマラリアに対する生体防御に非常に重要である。本研究の目的は, 自然免疫細胞の1つである $\gamma\delta$ T細胞が, 造血幹細胞による血液細胞の産生能を調節することによってマラリアに対する生体防御をおこなっているのを証明することにある。

2. 研究内容・計画

自然免疫リンパ球のうち, まず, $\gamma\delta$ T細胞がない遺伝子改変マウスと正常マウスにマラリア原虫を感染させ, 造血幹細胞による免疫細胞の産生とその機能変化を詳細に比較解析する。また, 非感染マウスを用いて, 正常状態においても造血幹細胞の造血能力に変化があるのか解析する。

3. 研究成果

現在までに, マラリア原虫感染させた野生型マウスでは, 通常大部分が骨髄に存在する造血幹細胞や前駆細胞が脾臓に動員されている事, つまり髄外造血が促進されている事がわかった。さらに, $\gamma\delta$ T細胞を欠損させることにより, 造血幹細胞や前駆細胞の脾臓への動員の割合が大きく低下することがわかった。この事から, $\gamma\delta$ T細胞が造血幹細胞や前駆細胞による効率的な造血を促進する機能をもつ事が示唆された。今後は, その具体的な機能を明らかにする予定である。また, $\gamma\delta$ T細胞の有無により造血幹細胞の造血機能が変化するかを調べる予定である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

- Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Natsuki Yokota, Yasushi Kawakami, Akihiko Uchida, Fumie Kobayashi: $\gamma\delta$ T cells regulate supply and activation of immune cells during blood-stage *Plasmodium berghei* XAT infection. The 17th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases. Nara, September 12th-17th, 2011.
- 井上信一, 新倉 保, 小林富美恵 (企画講演): マラリア原虫が明らかにする自然免疫リンパ球の新たな役割. 第71回日本寄生虫学会東日本支部大会, 東京, 平成23年10月1日.
- 井上信一, 新倉 保, 横田夏紀, 小林富美恵: $\gamma\delta$ T細胞による樹状細胞活性化を介したマラリア原虫感染防御機構の解明. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 平成23年12月13-16日.
- Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Natsuki Yokota, Yasushi Kawakami, Akihiko Uchida, Fumie Kobayashi: How $\gamma\delta$ T cells mediate protective immunity to *Plasmodium berghei* XAT. The 5th Immunoparasitology Meeting. Osaka, March 1st-2nd, 2012.
- 井上信一, 新倉 保, 川上 泰, 内田明彦, 小林富美恵: $\gamma\delta$ T細胞による樹状細胞活性化を介したマラリア原虫感染防御機構の解明. 第81回日本寄生虫学会大会, 西宮, 平成24年3月22-24日.

4. 妊娠マラリアの病態に関わる新たな宿主因子の探索

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
新倉 保	杏林大学医学部	助教	原虫感染動態, 宿主応答解析
峯尾 松一郎	杏林大学医学部	大学院生	原虫感染動態, 胎盤病理の解析
黒田 雅彦	東京医科大学 分子病理学	教授	胎盤病理の解析

キーワード

①妊娠マラリア ②胎盤病理 ③胎児発育遅延 ④肝障害

研究分野

寄生虫免疫学

1. 研究目的

妊娠マラリアは、妊婦の重症マラリアや胎児の生存率の低下、子宮内胎児発育遅延、低体重、乳児の高い死亡率を呈する重篤な合併症である。妊娠マラリアの病態生理や発症機構をヒトの系で精査することは困難であることから、それらについては未解明な部分が多い。本研究では、妊婦における重症マラリアの典型的な病理学的・臨床的な特徴を再現するマウスモデルを用いて、妊娠マラリアの病態に関わる新たな宿主因子を明らかにすることを目指す。

2. 研究内容・計画

以下の項目について解析を順次行う。

- 1) 妊娠中のマラリア原虫感染における母子マウスの病態と胎盤病理の解析
- 2) 妊娠中のマラリア原虫感染における免疫担当細胞とサイトカイン応答の解析
- 3) 妊娠マラリア発症に関与するサイトカインなど液性因子の探索
- 4) 妊娠マラリア発症に関与する細胞性因子の探索
- 5) 各種マラリア原虫複合感染における妊娠マラリアの病態とその発症機構の解析

3. 研究成果

1. 妊娠マラリアのマウスモデルにおいて死産仔が高率に認められることを明らかにした。
2. 妊娠マラリアにおいて死産や胎児発育遅延は胎盤病理に起因することから、感染マウスの胎盤について解析を行った。その結果、妊娠後期の胎盤にマラリア原虫感染赤血球の蓄積と胎盤絨毛構造の異常が認められた。

3. 妊娠マラリアのマウスモデルは、妊娠後期（妊娠後 16-19 日目）において原虫血症が急激に増悪し、貧血を引き起こした。さらなる母体の病態解析の結果、重度の肝障害が認められた。
4. マラリア原虫に対する抗体量について解析したところ、妊娠マウスの抗マラリア原虫抗体は非妊娠マウスと比較して有意に低下していた。この結果から妊娠後期における原虫血症の増悪は、妊娠による免疫抑制が関与していると推察することができた。現在、妊娠マラリアにおける肝障害と死産仔や胎児発育遅延との関係について解析を進めている。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- 1) Niikura M, Inoue S-I, Kobayashi F*: Role of IL-10 in malaria: focusing on coinfection with lethal and nonlethal murine malaria parasites. in special issue "Immunology and Cell Biology of Parasitic Diseases", J Biomed Biotech pp 1-8, 2011. doi:10.1155/2011/383962. (Epub 2011 Nov 13) (Article ID 383962)

(2) 口頭発表

- 1) Akira Ishih, Chiri Kawakami, Atsuko Todoroki, Hiroya Hirai, Fumie Kobayashi: Outcome of chloroquine treatment on malaria infection in mice. 第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会, 東京, 平成 23 年 7 月 17-18 日.

- 2) 新倉 保, 井上信一, 小林富美恵: マラリア原虫複合感染による原虫血症増悪機序の解析. 第 80 回日本寄生虫学会大会・第 22 回日本臨床寄生虫学会大会, 東京, 平成 23 年 7 月 17-18 日.
- 3) Mamoru Niikura, Shin-Ichi Inoue, Fumie Kobayashi: Spleen is not essential for development of liver injury during *Plasmodium berghei* infection. IUMS-International Union (of) Microbiological Societies Sapporo 2011, Sapporo, September 6th-10th, 2011.
- 4) Akira Ishih, Fumie Kobayashi: Production of malaria-specific antibodies in *Plasmodium yoelii* 17XNL-infected IFN- γ receptor-deficient mice after chloroquine treatment. 第 71 回日本寄生虫学会東日本大会, 東京, 平成 23 年 10 月 1 日.
- 5) 新倉 保, 井上信一, 小林富美恵: *Plasmodium berghei* ANKA が引き起こす脳症の抑制に関する研究. 第 40 回杏林医学会総会, 東京, 平成 23 年 11 月 19 日.

5. マラリア原虫感染における造血系変動の組織学的解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
井上 信一	杏林大学医学部	助教	細胞調製, 宿主応答解析
川本 忠文	鶴見大学歯学部	講師	切片作製, 免疫染色

キーワード

①マラリア ②造血幹細胞 ③造血前駆細胞 ④防御免疫 ⑤造血系

研究分野

寄生虫免疫学, 分子細胞生物学

1. 研究目的

マラリアが発症したヒト体内では、マラリア原虫を駆逐するために、造血幹細胞を頂点とする造血系が多く免疫細胞を生産増強してマラリア防御免疫を機能させている。しかし、感染時の造血系の増強にどのような細胞や因子が関連しているのかについては未解明な部分が多い。我々は、自然免疫細胞の1つである $\gamma\delta$ T細胞が造血系における各種免疫細胞の産生を調節する可能性を示唆するデータを得ており、 $\gamma\delta$ T細胞が造血系の調節によりマラリアに対する生体防御をおこなっていることの証明を本研究の目標としている。

2. 研究内容・計画

$\gamma\delta$ T細胞を欠損した遺伝子改変マウスと野生型マウスにマラリア原虫を感染させたものを用いて、造血幹細胞・造血前駆細胞による樹状細胞などの免疫細胞の産生能などの機能変化、さらには遺伝子発現変化を詳細に比較解析する(井上)。それと平行して、骨髄中に存在する造血幹細胞がマラリア原虫感染によってどのような変動をみせるのか、骨髄新鮮凍結切片からの免疫染色による解析をおこない、組織学的な知見を得る(井上 & 鶴見大学・川本氏: 硬組織の新鮮凍結切片技術の世界的スペシャリスト)。

3. 研究成果

現在までに、野生型マウスと $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスの比較解析によって、マラリア原虫感染後に、宿主体内では自然免疫細胞である樹状細胞が一次的に増加している事がわかった。また、 $\gamma\delta$ T細胞が欠損することにより、樹状細胞の増加の割合が低下することから、 $\gamma\delta$ T細胞が樹状細胞の前駆細胞に対して何かしらの影響を与えていることが示唆された。今後はその詳細を解析する予定である。また、 $\gamma\delta$ T細胞と造血幹細胞との直接的な細胞相互作用がみられるのかどうかを調べるため、現在、鶴見大学の川本先生により、未脱灰新鮮凍結切片技術を用いて骨髄組織における造血幹細胞の検出のための条件検討が行われている最中である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等
なし

(2) 口頭発表

- Shin-Ichi Inoue, Mamoru Niikura, Natsuki Yokota, Yasushi Kawakami, Akihiko Uchida, Fumie Kobayashi: How $\gamma\delta$ T cells mediate protective immunity to *Plasmodium berghei* XAT. The 5th Immunoparasitology Meeting. Osaka, March 1st-2nd, 2012.
- 井上信一, 新倉 保, 川上 泰, 内田明彦, 小林富美恵: $\gamma\delta$ T細胞による樹状細胞活性化を介したマラリア原虫感染防御機構の解明. 第81回日本寄生虫学会大会, 西宮, 平成24年3月22-24日.

6. マラリア原虫感染における IFN- γ とそのレセプターの役割

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 富美恵	感染症学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
新倉 保	杏林大学医学部	助教	原虫感染動態, 特異抗体アッセイ
井上 信一	杏林大学医学部	助教	細胞内サイトカインアッセイ
石井 明	浜松医大・感染症学	准教授	IFN- γ R KO マウス由来試料調製

キーワード

①マラリア ②重症病態 ③防御免疫 ④サイトカインレセプター

研究分野

寄生虫免疫学

1. 研究目的

マラリア原虫が感染すると宿主に様々なサイトカイン応答が惹起される。これらサイトカインのうち、IFN- γ は宿主にとって諸刃の剣である。即ち、その応答の度合いによって、ある時は宿主病態を増悪化させ、またある時は宿主を感染から防御する。本研究では、悪性マラリア感染モデルの *Plasmodium yoelii* 17XL 原虫を用いて、悪性マラリアにおける IFN- γ とそのレセプターの役割を明らかにすることを目的とする。

2. 研究内容・計画

以下の項目について解析を順次行う。

- 1) *P.yoelii* 17XL 感染 129S1 および IFN- γ R^{-/-} マウスにおける感染病態の解析
- 2) 原虫感染 129S1 および IFN- γ R^{-/-} マウスにおける免疫細胞, 特異抗体, サイトカイン応答の解析
- 3) 悪性マラリア発症に関与する液性因子および細胞性因子の探索

3. 研究成果

共同研究は開始してからまだ2ヶ月余と緒に就いたばかりであるが、これまで *Plasmodium yoelii* 17XL 原虫を感染させた 129S1 マウスと IFN- γ R^{-/-} マウスを用いた病態の解析が進みつつある。特に、それぞれのマウスにおける原虫血症, 免疫担当細胞, マラリア原虫特異抗体およびサイトカイン応答に注目して解析を進めている。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

7. 神経系腫瘍性疾患の研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
原由紀子	病理学教室	講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
西原 広史	北海道大学 大学院医学研究科	准教授	神経系腫瘍の分子病理学的解析
永根 基雄	脳神経外科学教室	教授	神経系腫瘍の臨床医学的解析
土屋 一洋	放射線医学教室	准教授	神経系腫瘍の画像診断
菅間 博	病理学教室	教授	神経系腫瘍の臨床病理学的解析

キーワード

①脳腫瘍 ②悪性リンパ腫 ③T細胞 ④遺伝子解析

研究分野

医学科

1. 研究目的

神経系の腫瘍性疾患は、悪性神経膠腫（グリオーマ）を含め、分子生物学的な特性や腫瘍発生の分子メカニズムが解明されつつあるとはいえ、未だ全貌は明らかになっていない。日常診療においても、発生母地や分化傾向が不明瞭な診断困難な腫瘍に遭遇することがある。本研究では、未だ腫瘍概念が明らかでない病変の特徴を、病理形態学的・分子生物学的に明らかにし、確実な病理・画像診断と、新たな治療戦略の確立へと発展させることを目的とする。

2. 研究内容・計画

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis: LYG) は、肺や皮膚に見られる血管中心性または破壊性の炎症細胞浸潤を特徴とした病変で、異型Bリンパ球の混在から、EBウイルス関連B細胞リンパ腫と考えられてきた。一方、Nishiharaらは、脳原発LYGは全身性LYGとは異なり、T細胞リンパ腫であるとの腫瘍概念を新たに提唱した (Neuropathology 2007: 27, 413-418)。当院において、この仮説を支持する症例を経験したことから、北海道大学の西原准教授と共同して、T細胞の遺伝子解析を含めた分子病理学的な解析を行い、その病理像の把握と画像診断への応用、さらに治療指針の樹立へと発展させることを計画している。

3. 研究成果

神経系の腫瘍性疾患は、悪性神経膠腫（グリオーマ）を含め、分子生物学的な特性や腫瘍発生の分子メカニズムが解明されつつある。しかし、今尚、日常診

療においては、発生母地や分化傾向が不明瞭な診断困難な腫瘍に遭遇することが多い。リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis: LYG) は、肺や皮膚に見られる血管中心性または破壊性の炎症細胞浸潤を特徴とした病変で、異型Bリンパ球の混在から、EBウイルス関連B細胞リンパ腫と考えられてきた。一方、Nishiharaらは、脳原発LYGは全身性LYGとは異なり、T細胞リンパ腫であるとの腫瘍概念を新たに提唱した (Neuropathology 2007: 27, 413-418)。当院において、この仮説を支持する症例を3例経験したことより、北海道大学の西原准教授と共同研究を開始した。

当院において脳原発LYGが疑われた3症例は、いずれも血管周囲腔にはBリンパ球、Tリンパ球双方の浸潤が見られるものの、脳実質への浸潤はTリンパ球が明らかに優位であること、炎症細胞浸潤による血管壁の破壊が疑われることなどが、組織化学的に確認された。現在、TcR-gene rearrangementをPCR-SSCPにより解析中である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

小林啓一、永根基雄、宍戸-原由紀子、土屋一洋、菅間博、塩川芳昭

ステロイド療法を施行した lymphomatoid granulomatosis を疑う2例

第29回日本脳腫瘍病理学会学術集会 平成23(2011)年5月21日 東京

8. 原発性肺高血圧症の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
菅間 博	病理学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
飯島 達生	茨城県立中央病院 病理診断科	部長	病理組織学的解析
佐藤 徹	杏林大学第二内科学教室	教授	臨床病理学的解析
下山田 博明	杏林大学病理学教室	学内講師	分子病理学的解析

キーワード

①原発性肺高血圧症 ②病理解剖 ③形態計測 ④免疫組織化学

研究分野

医学科

1. 研究目的

原発性肺高血圧症は極めて稀な難治性疾患で、原因は必ずしも良くわかっていない。杏林大学における原発性肺高血圧の病理解剖例を、臨床病理学的にならびに組織形態学的に再検討し、原発性肺高血圧の病態生理を明らかにする。さらに分子病理学的に解析して、原因ならびに治療法について考察する。

2. 研究内容・計画

杏林大学病院の循環器内科には原発性肺高血圧症の患者が集積し、病理解剖が多数行われている。肺高血圧症を専門とする飯島達生氏とともに、杏林大学で行われた原発性肺高血圧の病理解剖例を対象とした共同研究を行う。具体的には、

- 1) 臨床病理学的ならびに組織形態学的解析：臨床病理学的なデータと組織形態学的所見を比較解析するとともに、画像解析ソフトを用いた形態計測を行う。
- 2) 分子生物学的解析：病理組織標本の免疫組織化学解析をおこなうとともに、BMPR-II や ALK-1 の遺伝子を中心とした遺伝子解析をおこなう。

3. 研究成果

過去5年間に杏林大学で行われた原発性肺高血圧症の病理解剖例を、臨床病理学的にならびに組織形態学的に再検討した結果、

- 1) 肺動脈圧等の機能検査データの程度や罹患年齢や罹病期間と、Heath-Edwards 分類によりグレーディングされる肺動脈の形態変化は、概ね相関がみられるが、例外がみられることが明らかになった。
- 2) 臨床的な病因の違い、特発性肺高血圧症と膠原病に伴う肺高血圧症では肺血管病変の質的な違いがみられることを明らかにした。具体的には、膠原病のうち強皮症に伴う肺高血圧症の例には、肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease ; PVOD) や肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis ; PCH) がみられることを明らかにした。この点に関しては、平成24年5月の第101日本病理学会（東京）で演題発表した。今後、病理組織標本の免疫組織化学解析をおこなうとともに、BMPR-II や ALK-1 の遺伝子を中心とした遺伝子解析をおこなう予定である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表

藤原正親，氣賀澤秀明，大森嘉彦，矢澤卓也，下山田博明，平野和彦，寺戸雄一，宍戸一原由紀子，佐藤徹1，大倉康男，菅間博（1 杏林大・医・循環器内科）：縦隔・肺門部リンパ節腫大を呈した PSS 関連間質性肺炎疾患の1剖検例。第101回日本病理学会総会，東京，平成24年4月27日。

9. 稀な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
菅間 博	病理学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
廣川 満良	医療法人神甲会隈病院	病理細胞診断部長	免疫組織化学的解析
藤原 正親	杏林大学・病理学教室	講師	遺伝子工学的解析
宮内 昭	医療法人神甲会隈病院	院長	臨床病理学的解析

キーワード

①小児甲状腺癌 ②びまん性硬化型乳頭癌 ③充実型乳頭癌 ④硝子化索状腺腫

研究分野

医学科

1. 研究目的

甲状腺の腫瘍は、他臓器に比較して分子病理学的に特殊なものが多い。甲状腺専門病院である隈病院と共同して、頻度の少ない甲状腺腫瘍（低分化癌、未分化癌、好酸性腫瘍、ITT/CASTLE等）の症例、標本を集積し、その特徴を臨床病理学的ならびに分子病理学的に明らかにする。

2. 研究内容・計画

- 稀な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに病理組織学的検討
杏林大学付属病院ならびに隈病院で手術された低分化癌、未分化癌、好酸性腫瘍、ITT/CASTLE等の稀な腫瘍症例の、臨床病理学的ならびに病理組織学的なデータを解析する。
- 稀な甲状腺腫瘍の分子生物学的解析
各腫瘍の病理組織標本を対象として、免疫組織化学、生化学ならびにGeneチップを用いて蛋白、RNA、DNAレベルの解析をおこなう。さらに甲状腺腫瘍由来の培養細胞株を用いて遺伝子工学的ならびに生物学的な解析をおこなう。

3. 研究成果

今年度は、1) 小児甲状腺癌と2) 硝子化索状腫瘍を対象として、病理組織学的に研究した。

- 小児の甲状腺癌の組織型として、びまん性硬化型乳頭癌（DSPC）や充実型乳頭癌が多いことを明らかにした。DSPCは、甲状腺の癌性リンパ管浸潤状態であること、さらにその診断にはリンパ球浸潤は必要条件と考えられることを明らかにした。充実型乳頭癌は、低分化癌との鑑別が問題となるが、MIB-1インデックスを用いた増殖速度の評価が鑑別に有用であることを明らかにした。
- 硝子化索状腫瘍の特徴である硝子状に肥厚した細胞膜に発現されるKi-67陽性蛋白は、本来の核に発現されるKi-67蛋白（分子量395/345kd）とは異なることを明らかにした。今後、この蛋白のアミノ酸配列を解析し同定すること今後の課題として残された。
以上の成果は、平成24年5月の第101日本病理学会（東京）で演題発表した。

4. 研究発表

- 学会誌等
なし
- 口頭発表
 - 菅間博, 中村靖, 廣川満良: 小児の甲状腺癌の病理組織学的な特徴. 第101回日本病理学会総会 コンパニオンミーティング サイロイドクラブ 放射線被曝, 東京, 平成24年4月27日.
 - 住石歩, 廣川満良, 有益優, 小島薫子, 近藤凡子, 海野みちる, 菅間博: 甲状腺硝子化索状腫瘍におけるki-67タンパクの解析. 第101回日本病理学会総会, 東京, 平成24年4月28日.

10. Probioticsによる大腸発癌抑制についての臨床・病理学的検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
菅間 博	医学部 病理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
大原 正志	東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科	教授	臨床サンプル採取・腸内フローラ解析・ 研究総括
清水 金忠	森永乳業 食品基盤研究所	部長	動物実験・腸内フローラ解析

キーワード

①腸内フローラ ②腸内環境 ③機能乳酸菌食品 ④大腸癌

研究分野

医学科

1. 研究目的

腸内環境を悪化させるバクテロイデス・フラジリス菌 (ETBF) が、動物実験で大腸発癌を誘発し、結腸癌患者で健常人に比べ保有率が高いことが報告されている。本研究は、炎症から大腸発癌への過程を probiotics がいかに抑制するかを検討するため、実験動物モデルや臨床例において、正常幹細胞 (Wnt シグナル標的分子) の癌化過程とがん抑制遺伝子異常、癌性糖鎖変化や腸内フローラの解析などを行って検討する。

2. 研究内容・計画

- ETBF 感染マウスを probiotics (BB536) 投与群と非投与群に分けて、大腸発癌予防効果の検討を行い、発癌群と非発癌群について腸内フローラ・腸内環境の解析、Wnt シグナル標的分子の Lgr5 の陰窩底部から粘膜上部への移動と β カテニンの蓄積・腫瘍化及び APC の変異の検討、シアルルイス x/a や Sd^a などの癌性糖鎖変化の発現を検討する。
- 大腸癌臨床例での ETBF 検出率の検討を行う。また、ETBF 陽性と陰性の大腸癌患者の腸内フローラの解析を行い、その差異の検討を行う。ETBF 陽性の健常人に BB536 を摂取させて、摂取前後の腸内フローラの変化を検討する。

3. 研究成果

機能乳酸菌食品 (probiotics, prebiotics) による腸内環境改善と大腸発癌予防の関係を検討するために、健常成人 (27 人, 平均年齢:60.2y) に対して、probiotics (BB536), prebiotics (Fructo-Oligosaccharide:FOS) 併用摂取群と BB536 単独摂取群に分けて、それぞれ 5 週間摂取させ、摂取前後の腸内フローラと便中短鎖脂肪酸 (SCFA) の量と組成の解析を行った。結果は、摂取後両群ともに便中腐敗菌や *C. perfuringens*, ETBF 菌の生成は有意に抑制された。また、摂取後の SCFA についても両群ともに総量は増加し、中でも酪酸、イソ酪酸の有意な増加が認められた。そこで、SCFA をヒト大腸がん培養細胞に添加培養して細胞増殖抑制活性の測定を行った (WST-8 assay)。ヒト大腸がん培養細胞として、DLD-1 細胞, WiDr 細胞を用いた。SCFA は、酪酸、イソ酪酸、酢酸を添加培養し、添加濃度をそれぞれ 11 段階設定した容量反応曲線の IC50 値から細胞増殖阻害活性を算出した。結果は、酪酸、イソ酪酸、酢酸ともに大腸がん細胞に対して細胞増殖抑制活性が認められ、その増殖抑制活性の強さは、酪酸、イソ酪酸、酢酸の順に認められた。この成果は、平成 24 年 5 月のアメリカ消化器病学会 (San-Diego) で「Intake of BB536 and Fructo-Oligosaccharide may prevent colorectal carcinogenesis」の演題で発表した。

現在、ヒト大腸がん培養細胞と SCFA を添加培養した時に発現が変化する遺伝子群の探索を、DNA マイクロアレイで解析しているところである。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

1. 大原正志, 鈴木正徳, 松崎靖司: 消化器疾患における probiotics と機能性食品の有用性 Probiotics による大腸癌発症予防の有用性 日本消化器病学会 (JDDW2011 福岡), 2011 年 10 月 20-23 日
2. Ohhara M. et al.: Intake of BB536 and Fructo-Oligosaccharide may prevent colorectal carcinogenesis. Digestive Disease Week2012, San-Diego (USA)

1.1. 尿酸トランスポーター変異体の機能解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
櫻井 裕之	薬理学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
市田 公美	東京薬科大学	教授	研究取りまとめ
中村 真希子	東京薬科大学	助教	変異体作製, 発現
木村 徹	薬理学教室	助教	輸送実験

キーワード

①尿酸トランスポーター ②腎臓 ③低尿酸血症 ④高尿酸血症

研究分野

医学科

1. 研究目的

近年同定された urate transporter 1 (URAT1) および glucose transporter 9 (GLUT9) を中心とした尿酸トランスポーターは腎臓の尿細管に発現し、糸球体でろ過された尿酸を再吸収または分泌する。これらのトランスポーター遺伝子に変異が生じた場合、血清尿酸値が著しい異常値となることが推定される。よって本研究では血清尿酸値の異常値を示した症例の遺伝子解析から得られた情報を基にトランスポーターの変異体を作成、機能解析を行い、血清尿酸値の調節機構を明らかとすることを目的とする。

2. 研究内容・計画

変異を含むトランスポーター DNA は東京薬科大学薬学部病態生理学教室において RNA へと転写反応を行う。杏林大学においては、作製された RNA をアフリカツメガエル卵母細胞にマイクロインジェクションし、細胞表面に発現させる。トランスポーターを発現した卵母細胞に ^{14}C 標識尿酸を添加し、一定時間後に細胞内に取り込まれた尿酸量をシンチレーションカウンターにて放射定量する。

3. 研究成果

尿酸トランスポーターである urate transporter 1 (URAT1) は、腎臓の尿細管に発現し、糸球体でろ過された尿酸を再吸収する。このトランスポーター遺伝子に変異が生じた場合、血清尿酸値が著しい低値となり、腎性低尿酸血症を発症することが知られている。よって本研究では血清尿酸値の異常値を示した症例の遺伝子解析から得られた情報を基にトランスポーターの変異体を作成、機能解析を行い、血清尿酸値の調節機構を明らかとすることを目的とする。

腎性低尿酸血症の患者解析から、URAT1 の変異として新たに T467M という変異が見つかった。そこで、URAT1 の T467M 変異体遺伝子を作製し、その RNA をアフリカツメガエル卵母細胞にマイクロインジェクションすることによって発現させた。トランスポーターを発現した卵母細胞に ^{14}C 標識尿酸を添加し、一定時間後に細胞内に取り込まれた尿酸量をシンチレーションカウンターにて測定した。その結果、T467M 変異型 URAT1 は、尿酸輸送能を完全に消失していることが分かった。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

② 国際協力研究科

12. 日中韓3言語の文法構造対照研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
今泉 喜一	国際協力研究科	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
鄭 英淑	外国語学部	准教授	韓国語文法の構造の研究
蔣 家義		PD	中国語文法の構造の研究

キーワード

①日本語 ②韓国語 ③中国語 ④文法 ⑤構造

研究分野

言語学

1. 研究目的

日本語研究において開発された文法構造モデルの韓国語・中国語への適用の可能性を探ること

2. 研究内容・計画

今泉は研究代表として文法構造モデルの普遍性を研究し、鄭は韓国語への適用可能性を研究し、蔣は中国語への適用可能性を研究する。

4月～6月に基礎研究をし、7月～8月に研究（論文）テーマを確定し、9月～2月に論文執筆、3月に論文を完成する。

3. 研究成果

蔣は今泉の創出した文法理論である「日本語構造伝達文法」が中国語に適応できるかどうかを研究し、次の2本の論文を発表した。

①「日本語構造伝達文法の中国語への適用－予備的考察－」

『大学院論文集』第9号 杏林大学大学院国際協力研究科 2012年3月

②「日本語構造伝達文法の中国語への適用－主述句の記述的研究－」

『言語と交流』第15号 言語と交流研究会 凡人社 2012年発行予定（3月現在印刷中）

①では、日本語構造伝達文法の開発した構造モデルが旧来の4レベルを統合して扱えるモデルであることを明確にし、中国語の研究にもこの理論が適用できる見通しを得た。②では適用の第一段階として「主述句」と「述目句」において理論を適用して研究を進めた。

鄭は韓国語では格の使用、ハとガの表出に日本語との相違があることを示しつつも構造モデルが適用可能であることを確認した。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

蔣家義「日本語構造伝達文法の中国語への適用－予備的考察－」

『大学院論文集』第9号 杏林大学大学院国際協力研究科 2012年3月

(2) 口頭発表

なし

③ 医学部

13. 糖尿病に伴う赤血球における O-GlcNAc 修飾タンパク質の変化の解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
秋元 義弘	医学部解剖学教室	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
川上 速人	医学部解剖学教室	教授	研究の立案, 指導
遠藤 玉夫	東京都健康長寿医療センター研究所 老化ゲノム機能研究チーム	研究部長	研究の立案, 指導
戸田 年総	東京都健康長寿医療センター研究所 プロテオーム共同研究センター	センター長	研究の指導
三浦 ゆり	東京都健康長寿医療センター研究所 老化ゲノム機能研究チーム	主任研究員	研究の指導, 遂行

キーワード

①糖尿病 ② O-GlcNAc ③複合糖質 ④赤血球 ⑤グライコプロテオミクス

研究分野

組織化学

1. 研究目的

これまで我々は、細胞質の O-GlcNAc 修飾異常タンパク質の解析を行い、糖尿病に伴い腎臓において細胞骨格タンパク質であるアクチン、チューブリン、ミオシン、アクチニンなどに顕著な O-GlcNAc 修飾の変化が生ずることを明らかにしてきた。さらに本研究では、糖尿病により発現変動する赤血球の O-GlcNAc 化蛋白質をグライコプロテオミクス法により網羅的に解析し、糖尿病の診断、治療に役立つマーカーとなる蛋白質を明らかにする。

2. 研究内容・計画

糖尿病モデル動物 (GK ラット) の網膜、腎臓、神経、膵臓を用いて、蛋白質を 2 次元電気泳動後、O-GlcNAc に対するモノクローナル抗体により O-GlcNAc の修飾が変化する蛋白質を調べる。その後、MALDI-TOF 質量分析を用いたプロテオーム解析を行う。この際、都老人研プロテオミクス共同センターに設置されている機器 (Protean IEF/PSrotean II, PDQest/Molecular Imager FX, Spot Cutter, Xcise, AXIMA-CFR, AnaLight Bio 200) を使用して、実験を行う。

3. 研究成果

糖尿病モデル動物 (GK ラット) と正常ラット (対照, Wistar ラット) の赤血球を用いて、糖尿病マーカータンパク質を探索するための基礎実験を行った。まず赤血球の総タンパク質を 2 次元電気泳動後、O-GlcNAc に対するモノクローナル抗体により O-GlcNAc 修飾が変化するタンパク質の解析を試みた。その結果、O-GlcNAc 修飾タンパク質が量的に少ないため、現在市販されているモノクローナル O-GlcNAc 抗体では、感度が悪く検出できないことが判明した。次に、O-GlcNAc 抗体を用いて O-GlcNAc 修飾タンパク質を免疫沈降後、2 次元電気泳動にてタンパク質を分離してみた。その結果、スポットが検出され、O-GlcNAc 修飾タンパク質について解析することができることを確認した。現在、O-GlcNAc 修飾タンパク質を免疫沈降後、糖尿病と正常の検体を蛍光標識 IC3 または IC5 にてラベルし、2 次元電気泳動にてタンパク質を分離し、得られたスポットについて比較検討している。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① 秋元義弘, 川上速人 (杏林大・医・解剖): 糖の組織. 「組織細胞化学 2011」(日本組織細胞化学会編), 学際企画, 東京, pp. 141-153, 2011
- ② Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H : Morphological changes in diabetic kidney are associated with the increased O-GlcNAc-modification of the cytoskeletal proteins including α -actinin 4. Clin Proteom 2011, 8: 15, 2011.

(2) 口頭発表

- ① 秋元義弘: 糖の組織化学. 第36回組織細胞化学講習会, 三鷹, 平成23年8月3-5日
- ② Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H : Elevated O-GlcNAc modification of proteins in diabetic kidney. 21st International Symposium on Glycoconjugates (Glyco XXI) Vienna, Aug 21-26, 2011
- ③ 秋元義弘, 三浦ゆり, 戸田年総, Gerald W Hart, 遠藤玉夫, 川上速人: 糖尿病に伴う腎臓における α -アクチニン4の局在の変化. 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 甲府, 平成24年3月26-28日

14. アリールスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
川上 速人	解剖学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
秋元 義弘	解剖学教室	准教授	解剖学, 細胞生物学, 組織細胞化学
赤坂 甲治	東京大学大学院理学系研究科附属臨海実験所	教授・所長	分子発生学
近藤 真理子	東京大学大学院理学系研究科附属臨海実験所	准教授	再生生物学
光永 - 中坪 敬子	広島大学大学院理学研究科 数理分子生命理学専攻 分子遺伝学研究室	助教	分子遺伝学

キーワード

①アリールスルファターゼ ②抗体 ③細胞外基質 ④形態形成 ⑤免疫電顕

研究分野

組織細胞化学

1. 研究目的

ヒト・アリールスルファターゼの抗体を作製し、アリールスルファターゼ遺伝子疾患組織におけるアリールスルファターゼの量的変化と局在の変化を免疫組織化学的方法により解析することにより、アリールスルファターゼの機能と遺伝子疾患の分子機構について解析する。

2. 研究内容・計画

アリールスルファターゼはムコ多糖症をはじめとするさまざまな疾患に伴い、活性量と活性局在が変化することが知られている。しかし、多くの研究の蓄積があるにもかかわらず、機能と生体内の基質がいまだに明らかになっていない。最近、我々のグループは、アリールスルファターゼは酵素としてではなく、細胞外基質として形態形成運動にかかわることを見出した。本研究では、特異抗体を用いてヒト組織におけるアリールスルファターゼを検出することにより、従来は可視化できなかった非酵素型のアリールスルファターゼの局在を検討し、長年不明であったアリールスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構および、さまざまな疾患、再生過程におけるアリールスルファターゼの機能の解明を目指す。

3. 研究成果

アリールスルファターゼの欠損はムコ多糖症や異染色性白質変性症などのリソソーム病を引き起こすことが知られている。これまでの我々の研究からウニ胚では大部分のアリールスルファターゼは酵素活性を有さない状態で細胞外に存在することが明らかになっている。また、ラットとマウスの肝臓を用いその局在を免疫組織化学的に検討したところ、アリールスルファターゼ (ArsA, ArsB) はいずれも肝細胞のリソソームのみならず、毛細血管（類洞）の内皮細胞、肝細胞、クッパー細胞の表面に存在し、ヘパラン硫酸プロテオグリカンやコラーゲン等の細胞外基質と共局在していることが明らかになった。さらに、アリールスルファターゼ欠損モデルラットやアリールスルファターゼをノックダウンしたメダカなどを用いて、アリールスルファターゼの局在と機能的意義に関する研究を推し進めているが、現在までに、脳の形成異常など主として神経系の組織に顕著な異常が確認されている。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

秋元義弘, 川上速人: 糖の組織化学. 組織細胞化学 2011. 日本組織細胞化学会編. 学際企画, 東京, 2011, p. 141-153.

(2) 口頭発表

- ① 光永一 中坪敬子, 秋元義弘, 楠慎一郎, 山下一郎, 川上速人, 安増茂樹: アリールスルファターゼ B (ArsB) のメダカ胚形態形成における機能の解析. 日本動物学会第 82 回年次大会, 旭川, 平成 23 年 9 月 21-23 日.
- ② 高木春奈, 山本 卓, 赤坂甲治, 坂本尚昭: Ars インスレーター種間保存配列 (ArsInsC) のインスレーター活性の解析. Analyses of insulator activities of the Ars Insulator interspecies conserved region (ArsInsC). 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 平成 23 年 12 月 13 ~ 16 日.
- ③ 光永一 中坪敬子, 秋元義弘, 楠慎一郎, 山下一郎, 川上速人, 赤坂甲治, 安増茂樹: 細胞外基質アリールスルファターゼ B (ArsB) の発現と機能解析. 日本動物学会中国四国支部, 広島県例会, 東広島, 平成 24 年 3 月 3 日.

15. 内在性レクチン、ムチン及び糖転移酵素に関する組織細胞化学的並びに糖鎖工学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
川上 速人	解剖学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
秋元 義弘	解剖学教室	准教授	解剖学, 細胞生物学, 組織細胞化学
入村 達郎	東京大・薬・生体異物学	教授	生化学, 免疫学, 腫瘍学
東 伸昭	東京大・薬・生体異物学	准教授	生化学, 免疫学, 腫瘍学
早川 芳弘	東京大・薬・生体異物学	特任准教授	生化学, 免疫学, 腫瘍学
伝田 香里	東京大・薬・生体異物学	助教	生化学, 免疫学, 腫瘍学
石井 明奈	東京大・薬・生体異物学	大学院生	生化学, 免疫学, 腫瘍学
田 園	東京大・薬・生体異物学	大学院生	生化学, 免疫学, 腫瘍学
Jessica Zhao	東京大・薬・生体異物学	大学院生	生化学, 免疫学, 腫瘍学
小泉 亮太	東京大・薬・生体異物学	大学院生	生化学, 免疫学, 腫瘍学

キーワード

①レクチン ②ムチン ③グリコシレーション ④免疫組織化学 ⑤免疫制御

研究分野

組織細胞化学

1. 研究目的

内在性の糖鎖認識分子の組織特異性, 組織内局在, 炎症病態, 組織リモデリングにおける変化等を, マウスを材料に組織化学的に解析する。さらに, ムチン等の新規に同定した糖鎖認識分子のリガンド分子の組織内局在と病態における変化等についてもマウスを材料に組織化学的に解析する。これらの分子を強制発現した細胞の挙動を解析する。

2. 研究内容・計画

内在性レクチンの研究においては, それらの蛋白質レベル及び mRNA レベルにおいて組織化学的に検出方法を確立し, 正常マウス, マウス胚, 病態マウス等を対象に解析する。さらにレクチン遺伝子破壊マウスにおける変化に関して, 同分子の分布との関連を解析する。ムチンの研究においては, 新規のムチンを発現する細胞におけるムチンの組織化学的観察を行う。またグリコシレーションを異にするムチンの動態を明らかにする。さらに, これらのレクチンやムチンを強制発現または発現阻害した場合の細胞の変化及びノックアウトマウスにおける病態について解析する。

3. 研究成果

O-グリコンド結合型糖鎖の一種である O-GlcNAc 糖鎖とこれを合成する O-GlcNAc 転移酵素の機能に関し, 糖尿病との関連について検討を行なった。糖尿病モデルラットでは, 糖尿病合併症を発症する組織(神経, 腎臓, 眼など)において, O-GlcNAc 修飾異常が顕著に生ずること, さらにプロテオーム解析により, チューブリンなど各種細胞骨格タンパク質に O-GlcNAc 修飾異常が生ずることが明らかになった。特に角膜において, 抗 O-GlcNAc 抗体による免疫沈降によって得られたタンパク質のプロテオーム解析を行なったところ, 総タンパク質の約 1~2% のタンパク質に O-GlcNAc 修飾が起こっていること, また糖尿病では, 多数のタンパク質の O-GlcNAc 修飾レベルが上昇することが認められた。さらに, 基底膜を裏打ちしている細胞骨格タンパク質に O-GlcNAc 修飾の増加が観察された。以上のことから, 糖尿病に伴う基底膜の形態変化は, 基底膜を裏打ちしているタンパク質の糖修飾の異常が一因になっていることが推測された。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H: Morphological changes in diabetic kidney are associated with increased *O*-GlcNAcylation of cytoskeletal proteins including α -actinin 4. *Clin Proteom* 8: 15, 2011.
- ② Yamamoto K, Irimura T, Osawa T: Biochemistry of lectins and their applications in immunochemistry and cellular biology. *J Biochem* 150: 477-482, 2011.

(2) 口頭発表

- ① Kawakami H: Immunohistochemical detection of glycolipids in various tissues of rat. 21st International Symposium on Glycoconjugates (Glyco XXI), Vienna, August 21-26, 2011.
- ② Akimoto Y, Miura Y, Toda T, Wolfert MA, Wells L, Boons G-J, Hart GW, Endo T, Kawakami H: Elevated *O*-GlcNAc modification of proteins in diabetic kidney. 21st International Symposium on Glycoconjugates (Glyco XXI), Vienna, August 21-26, 2011.

16. 四量体 Na^+/K^+ -ATPase 分子の単離とそのリガンド結合能

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
竹中 均	杏林大・医・生化学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
田原 義和	杏林大学・医・生化学	講師	酵素標品の精製
林 雄太郎	理研・ケミカルバイオロジー 領域・糖鎖構造生物学	客員主管研究員	四次構造と機能の測定・解析糖鎖の 分析と糖鎖除去処理
山口 芳樹	理研・ケミカルバイオロジー 領域・糖鎖構造生物学	チームリーダー	四次構造と機能の測定・解析糖鎖の 分析と糖鎖除去処理
谷口 和弥	北大大学院	名誉教授	酵素反応と基質結合の解析

キーワード

① Na^+/K^+ -ATPase ② 四量体 ③ レクチン親和性クロマトグラフィー ④ 強心配糖体 ⑤ 基質結合

研究分野

生化学

1. 研究目的

当膜タンパク質 (E) は、あらゆる動物の、専ら細胞膜に存在し、ATP 加水分解と共役した機構で、カチオンの電気化学勾配を形成する。それにより、神経興奮、Na 再吸収などの生理機能を遂行している。また、この E は、本態性高血圧症や癌の発症に関与していると報告されている。これらの生理機能や疾病における、E の役割を解明するには、生理的な構造を保持した分子を、精製・単離することが不可欠である。この共同研究の主目的は、当タンパク質の四量体を、迅速かつ簡易に単離する方法を開発・整備することである。

2. 研究内容・計画

ブタ腎組織を直接、またはその膜粗標品を、四次構造が保持された状態で可溶化する。この E が糖タンパク質であることを利用して、レクチン・アフィニティクロマトグラフィーおよびゲルろ過法によって、四量体を単離する。さらに、二量体および単量体も単離し、それらを会合させることにより四量体を生成させる。それらのオリゴマー構造体と、放射性基質およびその類似体 (ATP, Rb^+ など) との結合や、特異的阻害剤 (ウアバイン) との結合をラジオ HPLC で定量する。さらに、ATPase 反応とリガンド結合を解析して、四量体が精製されたことを確認して研究目的を達成する。

3. 研究成果

ブタ腎髄質外層のマイクロゾーム分画から、非イオン性界面活性剤で可溶化される蛋白質を単離し、Lectin-Affinity Chromatography によって本 ATPase 分子を精製した。すなわち、対象蛋白質分子が含有する糖鎖と、アガロースに繋いだ Lectin 分子を結合させた後、非結合性夾雑物を洗い去り、その後、結合したタンパク質を Lectin の基質などを添加することにより、解離・収集して対象蛋白質標品を得た。サブユニット組成の分析などにより、標品の約 90% (A280 比) は本 ATPase で、そのうちの 3/4 は弱く結合したもの (Bw) で、1/4 は強く結合したもの (Bs) であった。Bw 標品のオリゴマー構造は、主に Diprotomer (D) であったが、Tetraprotomer (T) も Protomer (P) も、合わせて 40% ぐらい存在した。Bs 標品については、その帰属が不明な場合が多かった。一方、Bw のそれぞれのオリゴマー体のサブユニット組成は、 $\alpha : \beta : \gamma = 1 : 1 : 1$ (モル比) であると結論された。しかし、マイクロゾームの可溶化条件によっては、これらのサブユニットの溶出時間 (SEC の保持時間) が変化したものが生成し、上記のサブユニット組成の化学量論が得られなかった。これは、可溶化時に何らかの化学反応が誘発された結果と見て、その抑制法を試みている。

これまでの結果は、このプロジェクトの精製法は、微量の組織（～1/4個のブタ腎）から迅速に（8時間）、各オリゴマー体単離を可能にすることを示すものであった。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

「糖タンパク質 Na^+/K^+ -ATPase 四量体の単離」

林 雄太郎¹, 山口芳樹¹, 田原義和, 竹中 均¹,
理化学研究所, 糖鎖構造生物学チーム), システム糖鎖グループ Year End Seminar, 平成23年
12月21日, 和光市。

17. 放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の基礎診断と治療研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
山口 芳裕	救急医学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
宮内 洋	救急医学	助教	情報の収集, 基礎研究
山田 賢治	救急医学	准教授	情報の収集, 基礎研究
田嶋 克史	緊急被ばく医療研究センター	被ばく医療部長	情報の収集, 基礎研究

キーワード

①緊急被ばく医療 ②放射線障害 ③放射線障害の治療

研究分野

緊急被ばく医療

1. 研究目的

「放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の診断と治療のための基礎診断と治療研究」を共同研究課題とし、「放射線障害の高度な治療法の確立」を研究目的とする。

2. 研究内容・計画

通常の医療機関で経験することの少ない多発外傷や広範囲熱傷などとの比較、特に皮膚障害の実際の症例との比較や重症の各臓器不全の治療との比較を基盤に、放射線障害の治療法についての高度化にむけた、より多くの情報収集と基礎的研究を行う。

3. 研究成果

福島第一原発事故の対応作業中に発生する可能性のある放射線被ばくや火災・爆発等の事態に対応するためには、自衛隊、消防等の機関との連携や被ばく医療に精通した医師が医療監督に加わることが必須であった。研究代表者は、東京都の要請のもと特殊災害支援アドバイザーとして現地での作業に随行し、また、原子力災害現地対策本部長からの要請に基づき、複数被ばく者あるいは傷病者が発生した際に司令塔の役割を担いオペレーションの指導・助言等を行う初期のJビレッジ総括医師として、対策や診療に関わりながら、さらに、日本救急医学会の福島原発事故緊急ワーキンググループ委員長として、現地への医師派遣にむけて調整を行いながら、放射線障害の治療法についての高度化にむけた、多くの情報収集を行った。

共同研究者は、通常の医療機関で経験することの少ない多発外傷や広範囲熱傷、重症の各臓器不全の治療を通じて、放射線障害の治療法についての高度化にむけた、多くの情報収集を行った。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

- ① 山口芳裕, 福島原発事故緊急ワーキンググループ活動報告
平成23年10月19日, 第39回日本救急医学会総会(東京)
- ② 山口芳裕, 放射線の基礎知識と被ばく傷病者対応時の留意点
平成24年2月2日, 第20回全国救急隊員シンポジウム2012(浜松)

18. 角質水分量および発汗が接触過敏反応に及ぼす影響

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
塩原 哲夫	皮膚科学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
水川 良子	皮膚科学教室	講師	In vivoにおけるマウスモデルの作成
土肥 孝彰	マルホ株式会社	研究員	水分量などの評価

キーワード

①アトピー性皮膚炎 ②角質水分量 ③ TEWL ④接触過敏反応

研究分野

皮膚免疫学

1. 研究目的

昨年度の本研究において、湿度環境を変化させることにより角質水分量を変えることで、接触過敏反応 (contact hypersensitivity: CH) の程度を変えうることを明らかにした。そこで本年度の本研究では、角質水分量の変化によるこのCHの程度の変化がどのような機序によるかを明らかにしたいと考えている。この機序が明らかになれば、アトピー性皮膚炎をはじめとする炎症性皮膚疾患の治療にも新たな知見が得られる可能性があり、臨床的にも有用な研究であると考えている。

2. 研究内容・計画

- 1) 低湿度から高湿度環境下でのハプテン塗布によるCHを各種遺伝子改変マウスを用いて比較検討する。同時に、表皮シートを作成しLangerhans細胞およびgdT細胞の分布や数の検討も行い、角質水分量がCHに与える影響との関連を検討する。
- 2) 角質水分量の変化がハプテン塗布吸収に及ぼす影響を検討する。ハプテン塗布後の耳介を経時的に採取しその吸収量を測定する。これらの検討により角質水分量の変化が接触過敏反応に及ぼす影響を明かにできると考えている。

3. 研究成果

湿度環境の実験条件としてハプテン塗布から6時間を高湿度環境下にするすることで、CHの程度を減弱することが可能になった。そこで、ハプテン塗布から6時間、6-12時間、12-18時間、18-24時間の各条件におけるCHの程度を比較した。それぞれの条件においてもCHの減弱は確認されたが、塗布直後の条件が最も重要であることが確認さ

れた。次に、この時間での高湿度環境がなぜCHを減弱させるのかを明らかにするために、湿度環境変化によるLangerhans細胞や $\gamma\delta$ T細胞の動態の関与を考え、表皮シートを作成し検討した。湿度環境変化6時間による各細胞に有意な変動は認められなかった。そこで、湿度環境の変化による角質水分量の変化がハプテンの吸収に影響を及ぼしている可能性を考え、ハプテン塗布後の耳介を経時的に採取しその吸収量を測定した。その結果、角質水分量が上昇することによりハプテン吸収が経時的に減少していくことが明らかになった。以上の結果から、湿度環境の変化による角質水分量の上昇はアレルゲンの吸収に大きく関与することにより、CHの程度を左右していると考えられた。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① 堀江千穂, 水川良子, 塩原哲夫: 苔癬型組織反応における汗腺, 汗管の病理組織学的検討. 日皮会誌 121: 1869-1874, 2011.
- ② Horie C, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T: Varicella-zoster virus antigen expression of eccrine gland and duct epithelium in herpes zoster lesions. Br J Dermatol 165: 802-807, 2011.

(2) 口頭発表

- ① 水川良子: 角質水分量は皮膚アレルギー反応の強さを決めている. 第36回日本化粧品学会, 東京, 平成23年6月9日.
- ② 塩原哲夫: 常識(?)を見直そう: 汗とスキンケア. 第27回日本臨床皮膚科医会三ブロック合同学術集会, 東京, 平成23年11月23日.

19. 炎症性皮膚疾患におけるヘルペスウィルスの局在と病態の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
塩原 哲夫	皮膚科学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
小原 道法	東京都臨床医学総合研究所	室長	In-situ PCR
水川 良子	皮膚科学教室	講師	In-situ PCR, 免疫組織染色

キーワード

①炎症性皮膚疾患 ②ヘルペスウィルス ③ Langerhans 細胞

研究分野

皮膚免疫学

1. 研究目的

我々は昨年度の本研究において、各種炎症性皮膚疾患における HSV 陽性の Langerhans 細胞の発現を検討し、様々な疾患において HSV 陽性の Langerhans 細胞が表皮内に常在していることが明らかになった。そこで、本年度は疾患ごとによる発現の差およびこの HSV 発現の差による疾患の差を検討するとともに、この細胞の機能および意義を明らかにしたいと考えている。さらに、同じヘルペス群である水痘帯状疱疹ウィルス (VZV) に関する検討も行い、HSV/VZV の発現の違いについても明らかにする予定である。

2. 研究内容・計画

- 1) 前年度に得られた知見をもとに、各種炎症性疾患における Langerhans 細胞での HSV 発現の差を病理組織学的に検討する。疾患による差異はもちろんのこと、治療の有無や治療に対する反応性などについても検討を加える。
- 2) 治療による発現の変化は retrospective な検討のみでなく、prospectove にも行う。
- 3) 同様に皮膚における VZV の発現を検討する。今年度は水痘および帯状疱疹の検体を用いて局在を明らかにする。
これらの検討により各種ヘルペスウィルスが皮膚に感染する意義を明らかに出来ると考えている。

3. 研究成果

HSV 感染を繰り返し生じ重症化するカポジ水痘様発疹症 (EH) を対照に検討を行った。EH では、HSV+LCs が病変部において著明に減少しているのは勿論のこと、臨床症状は認められないにも拘らず、VZV 抗原が真皮の浸潤細胞に多数陽性であることが確認された。さらに、唾液中のウィルス DNA の検索においても、他疾患に比較し有意に高い検出率を認め、同じヘルペスウィルスである Epstein-Barr ウィルスや HHV-6 ウィルスも同時に検出される症例が少なからず確認され、多種類のウィルスの再活性化が同時期に生じている可能性が示唆された。これらの結果は、従来注目されていなかった様々なウィルスの同時あるいは連続性の再活性化が疾病の重症化に関与している可能性を示している。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① 平原和久：多様化するヘルペス感染症 免疫再構築症候群からみた帯状疱疹 . Derma. 178:16-21, 2011.
- ② Kanetaka Y, Kano Y, Hirahara K, Kurata M, Shiohara T. Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis. Eur J Dermatol 21:248-253, 2011.
- ③ 狩野葉子：DIHS の重症化因子としてのサイトメガロウイルス感染症 . Derma. 178:35-39, 2011.

- ④ Horie C, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T: Varicella-zoster virus antigen expression of eccrine gland and duct epithelium in herpes zoster lesions. *Br J Dermatol* 165:802-807, 2011.
- ⑤ Inaoka M, Kano Y, Horie C, Shiohara T: Cutaneous granulomatous reaction after herpes zoster in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Dermatopathol* 33:872-874, 2011.
- ⑥ 稲岡峰幸, 狩野葉子, 倉田麻衣子, 塩原哲夫: 帯状疱疹・水痘・Kaposi 水痘様発疹症患者における単純ヘルペスウイルスおよび水痘一帯状疱疹ウイルス抗体価の解析. *皮膚臨床* 54:67-72, 2012.
- ⑦ Hirahara K, Kano Y, Shiohara T: Diffuse large B-cell lymphoma as a sequela of Stevens-Johnson syndrome associated with the increased Epstein-Barr virus load. *Eur J Dermatol* 22:144-145, 2012.
- ⑧ Kano Y, Horie C, Inaoka M, Mizukawa Y, Ishida T, Shiohara T: Herpes zoster in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/DRESS. *Acta Derm Venereol* 92:193-220, 2012.

(2) 口頭発表

- ① 堀江千穂, 水川良子, 成田陽子, 塩原哲夫: 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) が発症に関与した急性苔癬状痘瘡状粗糠疹 (PLEVA) の1例. 日本皮膚科学会第837回東京地方会 (合同臨床地方会), 東京, 平成23年7月9日.
- ② 牛込悠紀子, 水川良子, 塩原哲夫: マイコプラズマ感染症の関与が考えられた皮膚型結節性多発動脈炎 (CPN). 第75回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 群馬, 平成23年9月18日.
- ③ 稲岡峰幸, 佐藤洋平, 狩野葉子, 塩原哲夫: 薬剤性過敏症候群後に帯状疱疹を生じサルコイドーシスを続発した1例. 第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 三重, 平成23年11月19日.
- ④ 狩野葉子: 教育コース 薬疹とウイルス感染は鑑別できるか. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 平成24年2月19日.
- ⑤ Shiohara T: Role of Viral Infection in Drug Allergy. The 2012 American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting, Orlando, Mar. 3, 2012.

20. 制御性T細胞における糖転移酵素発現の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
塩原 哲夫	皮膚科学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
水川 良子	皮膚科学教室	講師	皮膚局在での発現の検討
高橋 良	皮膚科学教室	助教	末梢血を用いた検討
古谷 安希子	協和発酵キリン株式会社	主任研究員	糖転移酵素抗体作成

キーワード

①糖転移酵素 ②制御性T細胞 ③E-selectin ④ホーミング

研究分野

皮膚免疫学

1. 研究目的

作年度の本研究では、Treg 陽性細胞が皮膚へのホーミングレセプターである CLA の発現を末梢血のみでなく組織検体を用いて総合的に検討した。本年度は、さらにこの CLA の発現を制御する糖転移酵素の発現と E-selectin 結合能との相関を見ることにより、詳細な検討を行いたいと考えている。

2. 研究内容・計画

我々は、各種皮膚疾患の末梢血をその病期ごとに採取している。それらの検体を用いて、Treg の発現とホーミングレセプターやケモカインレセプターの発現と E-selectin 結合能および糖転移酵素の発現を検討する。これにより、炎症を抑制する作用のある Treg 細胞が皮膚に遊走する機序を明らかにし、予後や治療との関係をあわせて検討する予定である。

3. 研究成果

今回は重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死症 (TEN) と同一の発症機序を有しながら、原因薬剤の中止のみで良好な経過を取る固定薬疹 (FDE) を対象とした。SJS/TEN の極期には末梢血中の Treg 陽性細胞の数は健常コントロールおよび FDE と同程度であったが、その機能は著明に低下し、皮膚へのホーミングレセプターの発現も減弱化していた。皮膚局所における Treg 陽性細胞数は SJS/TEN では CD8 陽性細胞に比較して少なく、皮膚障害を抑制することが出来ていない状態であることが明らかになった。一方、FDE 病変部では特に辺縁部において、CD8 陽性細胞数に対する Treg 陽性細

胞数が増加しており、各細胞のホーミングレセプターの発現がその疾患の予後を決める重要な因子であることが明らかになった。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Shiohara T, et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet 20: 1034-41, 2011.
- ② 佐藤洋平, 水川良子, 稲岡峰幸, 塩原哲夫: 薬剤投与なく再燃し, 色素沈着を伴った非色素沈着型固定薬疹の 1 例. 臨皮 65:478-481, 2011.
- ③ 塩原哲夫: 薬疹の最先端 - 最新の概念・病態・治療 薬疹の概念 - ここまで広がった薬疹の概念. 医のあゆみ 238(7,8): 755-760, 2011.
- ④ 水川良子: 薬疹の最先端 - 最新の概念・病態・治療 重症薬疹のモデルとしての固定薬疹. 医のあゆみ 238(7,8): 775-778, 2011.
- ⑤ 塩原哲夫: 総説 薬疹. 東京都病院薬剤師会雑誌 60(5): 5-12, 2011.
- ⑥ 塩原哲夫: 内科 疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか 皮膚疾患薬疹. Medicina 48 (11 増): 618-620, 2011.

- ⑦ 狩野葉子：薬剤アレルギー：この10年を振り返って．皮アレルギーフロンテ 9:31-36, 2011.
- ⑧ 石田正, 高橋良, 塩原哲夫：重症薬疹の最新知識 制御性T細胞と重症薬疹．日皮会誌 121: 2682-2685, 2011.

(2) 口頭発表

- ① Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Autoimmune diseases as sequelae of drug-induced hypersensitivity syndrome. 22th World Congress of Dermatology, Seoul, May 27, 2011.
- ② Mizukawa Y, Shiohara T: Multiple fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis. The 22th World Congress of Dermatology. Korea, May 29, 2011.
- ③ 塩原哲夫：DIHSの診療に欠かせない最新知識－免疫再構築症候群としてのDIHS－．第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会，甲府，平成23年7月16日．
- ④ 牛込悠紀子, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫：薬剤性過敏症症候群の治療群別の短期および長期的予後の検討．第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会，甲府，平成23年7月16日．

2 1. 日本産タケ・ササ類数種の成立に関する遺伝資源学的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松田 宗男	医学部生物学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
村松 幹夫	岡山大学	名誉教授	形態的解析
大塚 ちか子	自由学園最高学部 杏林大学医学部	教員 研究生	等電点電気泳動解析
佐藤 玄	杏林大学医学部	講師	PCR 解析

キーワード

①イネ科 ②周期的開花 ③葉緑体遺伝子 ④パーオキシダーゼ ⑤日本産タケ・ササ類

研究分野

保全遺伝学

1. 研究目的

イネのゲノム解析の進展によりゲノム情報の適用が近縁のタケ・ササ類に可能になった。タケ類は、開花周期など特異的な形質が多く、詳細な解明が待たれている。さらに、食材、生薬、林業素材、繊維原料、バイオエタノール原料の潜在性など、遺伝資源としての重要性が高い。しかし、種の成立や、生態遺伝学的解析は進んでいない。本研究は、タケ・ササ類を専門とする村松博士の協力により、日本産のタケ・ササ類の分布、開花現象、自然雑種などを形態形質とゲノム解析に依って明かにすることにある。

2. 研究内容・計画

供試各種が混生または隔離状態で分布する地域において、又、播種実生植物について、地域間の開花状況、稈長、葉数、生育密度などの学部形質の調査・測定し比較解析を行う。核遺伝子においては、種属間差異がみられるパーオキシダーゼ同位酵素の等電点電気泳動による集団解析、葉緑体 DNA の PCR 産物における塩基配列の比較解析を行う。供試植物の採集と解析は村松と大塚が、分子レベルの解析は、杏林大学にて行う。野外観察・調査は、実施中の神奈川県入生田、奥多摩、名栗地域に加え、自由学園敷地の植生、農場もフィールドとして利用する。

3. 研究成果

イネのゲノム解析の進展によりゲノム情報の適用が近縁のタケ・ササ類に可能になった。タケ類は、開花周期など特異的な形質が多く、詳細な解明が待たれている。23年度は、東久留米市の畑地以外の緑

地に広く分布するアズマネザサについて調査を行った。1960年代以降の都市化による大規模工事が行われた場所では、生育していなかった。また、1980年代から流路の直線化とコンクリート護岸工事の行われた河川では生育が認められないが、それらの河川の周辺の緑地には生育がみられた。市内の3河川流域でのアズマネザサの葉身の幅と長さについては河川間に有意差が見られたが、その比率は、ほぼ一定で、有意差は見られなかった。パーオキシダーゼの等電点電気泳動の結果は、3河川共通のバンドと河川固有のバンドが観察された。大きな河川改修が行われず、河川周辺の緑地、雑木林の残っている地域の集団では、バンドパターンの変異が多い傾向がみられた。

考察:河川改修等の人工的な工事が行われた集団と、比較的自然環境が保全されている集団では、アズマネザサの分布の有無や、パーオキシダーゼの変異量に差が認められた。今回の予備的な観察結果からもアズマネザサの生育が、都市化や、河川の護岸工事後の生態系の変化の指標となり得ることが示唆された。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

2.2. 熱帯、亜熱帯種ショウジョウバエの北上と温暖化

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松田 宗男	杏林大学医学部	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
澤村 京一	筑波大学大学院	講師	DNA 多型の解析
平井 和之	杏林大学	講師	DNA 多型の解析
富村 義彦	芝学園	元教諭	染色体多型の解析
戸張 よし子	NPO 科学教育研究所	理事長	雑種の妊性解析

キーワード

①染色体多型 ②核遺伝子多型 ③核外遺伝子多型 ④ショウジョウバエ近縁種

研究分野

進化遺伝学

1. 研究目的

2000年以降、従来生息の記載がない熱帯種のショウジョウバエが、亜熱帯の沖縄諸島だけでなく鹿児島でも採集されるようになった。温暖化の影響か、温度感受性などの遺伝的変異により生息域を拡大しているのかは不明である。熱帯種で近縁種でもある、*D.parapallidosa*, *D.aananassae*, *D.parabipectinata* の日本で採集された系統と熱帯で採集された系統の遺伝的変異を調べ、侵入種の特徴を明らかにすることを目的としている。

2. 研究内容・計画

既に維持されている系統を中心に上記3種の系統について、以下の遺伝的変異について調査をする。1) mtDNA の *COI* 領域, 2) Y-染色体上の *kl-1* 領域, 3) 唾腺染色体, 4) 寄生している細菌, *Wolbachia* の有無, 5) 生殖的隔離, 6) 外部形態。これらの遺伝的変異と、遺伝子頻度と遺伝子型頻度を推定し、種の分布域拡大化と、種分化の萌芽について研究を行う。

3. 研究成果

D.ananassae は、汎世界的に分布する種であるが、熱帯、亜熱帯地域のみで生息することが知られている。2000年以降、従来生息の記載がない熱帯種のショウジョウバエが、亜熱帯の沖縄諸島だけでなく鹿児島でも採集されるようになった。23年度は、この生息域拡大の遺伝的背景を、*D.ananassae* に特徴的な雄組換え（他のショウジョウバエでは観察されない）を3自然集団から採集した雌の子供について調査した。以下の表に示した様に、生息域拡大の見られる沖縄で、高頻度の組換えが見られ、多様性を生み出して新しい環境に適応する可能性を示した。

集団	逆位の頻度 (%)			雄組換え頻度 (%)
	<i>In(2L)A</i>	<i>In(3L)A</i>	<i>In(3R)A</i>	
Brazil	44	62	29	3.4 (2.8 ~ 3.8)
Indonesia	13	60	60	5.5 (1.7 ~ 10.9)
Japan (Okinawa)	74	86	40	12.5 (3.6 ~ 15.0)

4. 研究発表

(1) 学会誌等

Goni, B., Matsuda, M., Yamamoto, M., Viela, C., and Tobar, Y. N., 2012. Crossing over do occur in males of *Drosophila ananassae* natural populations. *Genome* 55 505-511.

(2) 口頭発表

なし

23. 関東地域に現存する湧水、雑木林に生息、生育する動植物の遺伝的変異

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松田 宗男	医学部生物学教室	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
大塚 ちか子	杏林大学医学部 自由学園最高学部	研究生 教諭	採集と DNA 多型の検出
落合 一成	自由学園最高学部	4 年	アイソザイムの解析
平松 祐子	自由学園最高学部	3 年	外部形態の計測と手法の会得
佐藤 玄	杏林大学医学部	講師	DNA 多型検出法の指導

キーワード

①ササ類 ②アイソザイム多型 ③パーオキシダーゼ ④クロロプラスト DNA

研究分野

自然史・保全遺伝学

1. 研究目的

関東地域は、宅地化が急激に進んでいるにもかかわらず、湧水が多く残されている。湧水起源の河川には、水生植物であるイネ目ミクラ科の植物が自生し、タカハヤ、アブラハヤなどのハヤ類が生息している。周辺の放置されたままの雑木林では、イネ目のササ類が、旺盛に生育し、水系による遺伝的変異も観察されている。生息・生育地域の環境変化に上記の生物がどのように適応しているのかを、生態遺伝学的手法を用いて豊かな自然環境の基礎データを集積する。

2. 研究内容・計画

関東地域、多摩川水系と荒川水系の河川に注目し、既に採集し保存されているササ類、ハヤ類に加え水生植物のミクリの採集を行い、その生態を記録する。これらの生物に関して、近縁種で報告されているゲノム情報をもとに、プライマーを設計し、mtDNA と葉緑体 DNA の遺伝子多型を PCR で増殖し塩基配列を決定する。ササ類では、水系により変異の見られたパーオキシダーゼのアイソザイム多型を等電点電気泳動法により解析を行う。雑種形成の有無、開花との関連に注目し、湧水、二次林で生息・生育している生物種の自然史を理解したい。

3. 研究成果

関東地域は、宅地化が急激に進んでいるにもかかわらず、湧水が多く残されている。湧水起源の河川には、水生植物であるイネ目ミクラ科の植物が自生し、

周辺の放置されたままの雑木林では、イネ目のササ類が、旺盛に生育し、水系による遺伝的変異も観察されている。多摩地区の豊かな自然環境の基礎データを集積する為に、23年度は、黒目川、立野川、落合川、白子川、石神井川、矢川に生息する、ナガエミクリとミクリの葉身の酵素中のパーオキシダーゼを等電点電気泳動法 (Iso Electric Focusing) で変異と外部形態を観察した。その結果 1) ナガエミクリとミクリは分子レベルでも異なっていた。2) ナガエミクリとミクリは、同所で生育している地点がほとんどだった。3) ナガエミクリとミクリの中間型は、外部形態でも分子レベルでもみられなかった。4) ナガエミクリの雌花の花柄に変異がみられた。5) 調査河川では、石神井川だけナガエミクリの NA 型のみが見られた。6) 石神井川はナガエミクリの生え方と水が濁っており臭いがしたことが他の河川と異なっていた。以上の結果から河川環境、生え方、分子レベルで河川毎に特徴が見られたことは今後、自然環境をどのように守るのかの指標になると思われる。本研究は、東久留米市の市民に公開される予定である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

2.4. 前立腺癌骨転移患者に対するゾレドロン酸の臨床試験

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
桶川 隆嗣	泌尿器科	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
松本 哲夫	東京医大八王子医療センター	教授	患者登録, 治療効果判定
長瀬 泰	多摩総合医療センター	部長	患者登録, 治療効果判定
村田 明弘	河北総合病院	部長	患者登録, 治療効果判定

キーワード

①前立腺癌 ②骨転移 ③ゾレドロン酸 ④内分泌療法

研究分野

臨床研究

1. 研究目的

ゾレドロン酸投与タイミングにより、骨転移骨病変に対する効果に差異が生ずるか否かについて調査し、本剤の最適な投与開始時期について検討する。また、骨代謝マーカー [NTX] についても併せて調査を行い、早期の効果判定および予後予測に有用であるか検討する。

2. 研究内容・計画

- 対象：骨転移を有する前立腺癌患者
- 試験デザイン：他施設，オープン比較試験
StageD2 症例に対して、患者の同意の得られた症例を登録し、ゾメタの投与を行う。その後、ホルモン療法への感受性の状況によりレトロスペクティブに解析を行う。
A 群：第一次ホルモン感受性時にゾメタ投与を開始した群
B 群：投与開始以前にホルモン不応性であった群
- 調査項目 ①患者背景 ②併用薬剤
③ SRE (骨関連事象) の発現 * ④ PSA
⑤骨代謝マーカー (NTX) ⑥ BPI (Pain Score)
⑦骨シンチ (EOD grade)
* 本試験で調査する SRE：病的骨折、骨病変に対する放射線照射、脊椎圧迫、外科手術
- 評価項目
主要評価項目：各群間の骨転移 EOD grade の変化
副次評価項目：各群間の SRE および BPI の変化

3. 研究成果

2007年5月より開始し、2010年3月まで10施設より、189例登録された。杏林大学での登録にて解析できた44例ではA群:19例,B群:25例で平均年齢はA群:73.6歳(59-87),B群:70.8歳(55-84),平均PSA値はA群:617 ng/ml(43-4500),B群:1143ng/ml(31-9200),平均血中NTXはA群:27.5nmolBCE/L(8.6-59.8),B群:32.6nmolBCE/L(15.9-68.2)であった。観察中に歯肉炎1例(2%),骨痛14例(32%),発熱17例(39%),下肢浮腫2例(5%),低Ca血症2例(5%)を認めた。SREの発現ではA群2例(10.5%),B群:4例(16.0%)で有意な差を認めた(p=0.023)。血中NTXは投与3ヶ月後に投与前よりA群:24%,B群:26%低下を認めた。血中NTXのcut-off値を18 nmolBCE/Lとし、投与3ヶ月以降18 nmolBCE/L以下を持続した群(14例)と18 nmolBCE/L以上を持続した群(9例)の癌特異的生存率を比較すると18 nmolBCE/L以下を持続した群は有意に良好な予後であった(p=0.027)。ゾレドロン酸投与では早期投与開始がSREの発現を予防する可能性が示唆された。さらに、ゾレドロン酸投与による血中NTX値の低値安定化が、生存期間延長の指標となる可能性が示唆された。各施設登録症例解析中である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

桶川隆嗣, 檜垣昌夫, 松本哲夫, 加瀬浩史, 村田明弘, 野田賢治郎, 野田治久, 朝岡博, 押正也, 友石純三, 内田博仁, 東原英二: 前立腺癌骨転移に対するゾレドロン酸の使用成績. 多摩前立腺癌骨転移研究会. 泌尿器外科 24(8): 1315-1318, 2011.

(2) 口頭発表

桶川隆嗣, 村田明弘¹, 朝岡博¹, 檜垣昌夫¹, 加瀬浩史¹, 野田治久¹, 押正也¹, 野田賢治郎¹, 松本哲夫¹, 東原英二 (¹多摩前立腺癌骨転移研究会): 前立腺癌骨転移に対するゾレドロン酸の使用成績 - 多摩前立腺癌骨転移研究会 -. 第99回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011年4月24日.

25. 体外衝撃波碎石術後の α 1遮断薬による排石効果に関する臨床研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
桶川 隆嗣	泌尿器科	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
太田 智則	亀田総合病院	部長	患者登録, 治療効果判定

キーワード

①尿管結石 ② α 1遮断薬 ③体外衝撃波碎石術後

研究分野

臨床研究

1. 研究目的

α 1遮断薬であるナフトピジルとシロドシンによる体外衝撃波碎石術後の排石効果について、

1. ナフトピジル投与群, 2. シロドシン投与群, 3. コントロール群間で比較検討する。

2. 研究内容・計画

患者の登録方法

患者さんから同意を得た後、層別ブロックの手法に基づき、フリバス投与群、ユリ〜フ投与群とコントロール群の無作為化割付を行う。

層別ブロックは、結石部位（交叉部で上下尿管結石に分類）、結石の長径（長径<7mm, 長径 \geq 7mm）水腎症の有無、施設間に分けて、無作為化割付を行う。

評価項目

1. Primary end point : 4週間目における結石排石率
2. Secondary end point : 4週間における疝痛発作の回数
発熱の有無
鎮痛剤の使用回数
(鎮痛剤はボルタレン(25mg)を使用)

3. 研究成果

α 1遮断薬であるナフトピジルとシロドシンによる体外衝撃波碎石術後の排石効果について、

1. ナフトピジル投与群, 2. シロドシン投与群, 3. コントロール群間で比較検討した。

現在、60症例登録されている。上部尿路結石：ナフトピジル投与群およびシロドシン投与群はコントロール群より有意に排石効果を認めた。現在、投稿準備中である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等

なし

- (2) 口頭発表

1. 板谷直, 菅田明子, 中村雄, 藤田直之, 林建二郎, 原秀彦, 多武保光宏, 宍戸俊英, 桶川隆嗣, 奴田原紀久雄, 東原英二, 江夏徳寿1, 太田智則1 (1 亀田総合病院) : 体外衝撃波破砕術後の α 1遮断薬による排石効果の比較検討. 第99回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011年4月24日.
2. 板谷直, 菅田明子, 林建二郎, 原秀彦, 多武保光宏, 宍戸俊英, 桶川隆嗣, 奴田原紀久雄, 東原英二, 太田智則1 (1 亀田総合病院) : 体外衝撃波碎石術後の α 1遮断薬による排石効果の比較検討. 第25回日本泌尿器内視鏡学会, 京都, 2011年11月30日.

26. 泌尿器科癌におけるオーファン核内受容体の発現に関する研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
桶川 隆嗣	泌尿器科	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
原 隆人	武田薬品 創薬第二研究所	主席研究員	選択したオーファン核内受容体について浸潤及び VEGF 産生への関与, 細胞局在解析, コファクター解析及び下流遺伝子解析
西脇 真由美	武田薬品 創薬第二研究所	主任研究員	癌組織, 正常組織からの mRNA の抽出および定量

キーワード

①膀胱癌 ②腎癌 ③オーファン核内受容体 ④定量的 PCR

研究分野

臨床研究

1. 研究目的

膀胱癌および腎癌におけるオーファン核内受容体の新規腫瘍マーカーあるいは新規創薬標的としての可能性を追究する。

2. 研究内容・計画

悪性度・ステージ・予後の情報がある臨床膀胱癌・腎癌の凍結組織, および対応する正常凍結組織より mRNA を抽出し, 各種オーファン核内受容体遺伝子発現量を定量的 PCR により測定する。臨床病理所見とオーファン核内受容体発現量との関係を解析し, 新規腫瘍マーカーあるいは新規創薬標的を見出す。

3. 研究成果

悪性度・ステージ・予後の情報がある臨床膀胱癌・腎癌の凍結組織, および対応する正常凍結組織より mRNA を抽出し, 各種オーファン核内受容体遺伝子発現量を定量的 PCR でおこなった。膀胱癌組織・正常組織 40 症例にてオーファン核内受容体発現量と癌との関係がある傾向を確認した。現在, 臨床データとの解析中である。今年度は論文作成予定である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表

桶川隆嗣, 奴田原紀久雄, 東原英二: 膀胱癌におけるオーファン核内受容体の発現と機能解析. 第 100 回日本泌尿器科学会総会, 横浜, 2012 年 4 月 21 日.

27. 膵β細胞における（プロ）レニン受容体を介したインスリン分泌調節機構の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
永松 信哉	生化学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
今泉 美佳	生化学	准教授	インスリン分泌の細胞生物学的解析
市原 淳弘	東京女子医科大学内科学（第2） 講座教授	教授	β細胞特異的（プロ）レニン受容体ノックアウトマウスの作成
黒澤 秀章	慶應義塾大学・医学部・腎臓内 分泌代謝内科	研究生	ラ氏島の単離, perfusion

キーワード

①糖尿病 ②インスリン分泌 ③（プロ）レニン受容体 ④レニン-アンジオテンシン系

研究分野

分子細胞生物学

1. 研究目的

レニン-アンジオテンシン系抑制薬で糖尿病の発症が抑制できるという研究結果が出ており、この過程に膵β細胞に存在する（プロ）レニン受容体が関与していることが強く示唆されているが、その詳細は明らかではない。本研究では、膵β細胞における（プロ）レニン受容体を介したインスリン分泌調節機構を明らかにする。

2. 研究内容・計画

（プロ）レニン受容体のインスリン分泌調節機構における役割を解明するために、（プロ）レニン受容体ノックアウトマウスより膵島を単離し、Batch incubation 及び perfusion によりブドウ糖刺激によるインスリン分泌反応を検討する。また、（プロ）レニン受容体は ATP6AP2 (V-ATPase 付随蛋白) であり、インスリン顆粒に局在する V-ATPase を介してインスリン顆粒開口放出を調節している可能性が示唆されており、TIRF システムを用いてインスリン顆粒開口放出を可視化定量解析する。

3. 研究成果

レニン・アンジオテンシン系抑制剤にて糖尿病の発症が抑制でき、この過程に膵β細胞に局在するであろうプロレニン受容体が関与していることが示唆されていた。そこで、本研究は、レニン受容体を介したインスリン分泌調節機構を解明することを目的として、当初着手した。しかしながら、レニン受容体に対する良質な抗体が得られず、レニン受容体の膵β細胞での局在がはっきりしなかった。又、共同研究者の市原氏が東京女子医大へ教授として転出され、慶応大学腎臓内分泌代謝内科教室との共同研究の維持が困難となったため、やむなく本研究は一時中断とした。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

28. ヒト胎児骨格の発生学的研究：マイクロCT撮影による画像解析

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
松村 譲児	杏林大学医学部	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
森山 浩志	昭和大学医学部	准教授	CT撮影・画像解析
三川 信之	千葉大学大学院	准教授	CT撮影・画像解析
天野 カオリ	杏林大学医学部	講師	CT撮影・画像解析

キーワード

①ヒト胎児 ②骨格標本 ③マイクロCT画像解析

研究分野

解剖学

1. 研究目的

杏林大学ならびに昭和大学に所蔵されている胎児標本ならびに胎児頭蓋晒骨標本は約1,000例を数える。世界でも類をみないこれらの標本を、マイクロCT撮影装置を用いて精細画像データとし、ヒト胎児骨格の発生過程における形態学的変化をコンピュータ上での計測を含めた画像解析手法によって追究し、データベース化する。

2. 研究内容・計画

杏林大学ならびに昭和大学所蔵の胎児標本・胎児頭蓋晒骨標本を、マイクロCT撮影装置を用いて精細画像データとし、ヒト胎児骨格発生過程における形態学的変化の画像解析を目的とする。平成22年度までに撮影条件を探索したが、さらに撮像データを収集し、記録する必要がある。なお、全国の大学で所蔵されているヒト胎児標本やヒト臓器標本の取り扱いについては、大学・研究施設・学術雑誌の倫理委員会ごとに対応が異なり、成果を発表できないケースもあるため、解剖学会を通じて「標本取り扱いに関するガイドライン」の設定を働きかけている。

3. 研究成果

杏林大学医学部・胎児頭蓋晒骨標本についてマイクロCT装置を用いて撮影し、ヒト胎児骨格発生過程における経時的形態変化について画像を基に解析することを目的とし、観察している。

今回、胎児顔面副鼻腔の形成過程について胎児頭蓋骨撮影を行った。胎児標本には胎齢3カ月（と推測される）から新生児まで、計10例を使用し、撮影には杏林大学所蔵マイクロCT（島津）を使用した。

副鼻腔は原則として胎生期には存在しないとされているが、今回マイクロCT撮影にて3カ月から9カ月までの胎児頭蓋標本を観察したところ、胎齢5カ月胎児において、眼窩底部と上顎天井部間（上顎大臼歯歯根尖上腔部）の小領域、つまり成人における上顎洞が存在すると考えられる領域にわずかな空間が認められた同空間は成人に認められるような周囲明瞭な境界により囲まれておらず、この時期において上顎洞領域では本来中鼻道に開口するべき部分以外も開放状態にあることが観察された。また、上顎洞の底部（眼窩底部）は形成過程の比較的早い段階で一定の厚さに達しており、その後上顎洞の発育は前後幅径が増していく（上顎骨は前下方方に発育する）ことが考えられる。今後、胎齢数と、個体数を増やし、研究を継続する。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

29. 異文化食習慣圏における食と健康効用に関する臨床栄養学的検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
上村 隆元	医学部衛生学公衆衛生学教室	講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
Ketut Nurbawa	Udayana 大学	研究員	フィールドマネジメント
I.G.P.Wirawan	Udayana 大学	副学長	治験の統括
Ketut Suastika	Udayana 大学	教授	疫学調査の統括

キーワード

①健康効用 ②高アミロース米 ③食後血糖上昇抑制作用 ④糖尿病合併症予防 ⑤機能性食品

研究分野

医学・栄養学

1. 研究目的

国際的にみて、米食を主菜とする民族のうち、我が国のように短粒米（ジャポニカ）を主菜とする民族の割合は少ない。研究代表者は平成15年より東南アジア地域で主食とされている長粒米（インディカ）に多く含まれるアミロースのレジスタントスターチ作用により炭水化物吸収速度の緩慢化に着目しインドネシア国立 Udayana 大学と共同で異文化食習慣を調査し赤米、古代米などすべて高アミロース系統を常食している群との生物学的特性に関する比較検討を行ってきた。本年度の継続により糖尿病臨床への応用を試みることを主目的とする。

2. 研究内容・計画

高アミロース米を摂取した後の食後血糖上昇速度において、現地健常群データと日本における治験参加者との間に有意差が確認されている。これがインディカ米の難消化性デキストリンとして機能する成分量の差によるものなのか人種的な消化酵素量の差によるものなのか更に詳細な検討をデザインする。本年度は共同研究者らと、現地での糖尿病の有病率や罹患率HbA1cの平均値に関する調査を行い、平均的な食後運動量や副食カロリーなどの交絡因子の差異を調査する。また、現地で「健康によい」とされる栄養素を含む、我が国にあまりなじみのない食材も多く存在するのでこれに関する調査も継続して行う。

Udayana 大学教職員のみでなく、現地での研究コーディネーターの臨時雇用により、より一層のデータやり取りの簡便性、研究計画の通達の徹底が可能にするべく組織づくりも同時に進めている。また、疫学的な視点から更なる指標追加を検討して研究発展を図る。

3. 研究成果

【本年度に関係する2005年～2010年までに得られた知見】

高アミロース系統であるインディカ米を常食している群にはアミロースを糖に分解する酵素が強いと考えられる。

インドネシアの中でも共同研究大学所在地周辺の糖尿病の有病率が公表データよりも高い。（詳細は昨年度 UNUD 機能性食材セミナーにて発表）

糖尿病予防に寄与する食生活因子を持つ集団がある。

北部地方都市に、古代米（赤米、黒米など）を頻食する村落があり、QOLの高い長寿高齢者が多く在住する。

現地研究組織を構築したことにより、地域へ出入りする調査がスムーズに行えるようになった。引き続き糖尿病の有病率の疫学的調査と、インドネシア人における糖尿病罹患者の食生活の特徴と日本のそれを疫学的に比較する。現地古代米の機能性の治験は継続し、新規平成22、23年度において健康効用値の測定を継続する。これは、QALYS 測定の研究基盤事業をインドネシアで初めて行うことになる。

また臨床治験結果を再解析し、日本の治験参加者との属性に関するマッチングを行い、交絡因子調整後ジャポニカ高アミロース系統米 (BKW)、通常のジャポニカ米 (魚沼産コシヒカリ)、現地インディカ米、3種の米に関して食後血糖値の推移に関する相違を精査比較し、より詳細な知見を得る。

【食後血糖上昇抑制効果に関する高アミロース米の寄与と人種差】

平成23年11月に2度目の臨床治験を行った。(初回は平成22年9月18日から23日)本年度はジャポニカ高アミロース系統米 (BKW)、通常のジャポニカ米 (魚沼産コシヒカリ)、現地インディカ米、古代米の4種の米に関して食後血糖値の推移に関する相違を精査比較した。

- ① インディカ米常食群を摂取頻度別に3群に分け食後血糖値上昇を測定し、GI (Glycemic Index) を算出し比較したが有意差はなかった。
- ② 古代米摂取後の血糖上昇は3群とも非常に緩やかであり、古代米に含有される単糖までの分解機序を阻害する物質の特定を行う。

インドネシア・ブキット郡在住の人口集団を母集団として、地域の基幹病院である Udayana 大学医学部病院のカルテデータから糖尿病の有病率を鋭意精査中である。また、糖尿病予防に寄与する食生活因子を持つ地域集団があることが判明しているため、「思い出し法」による食事内容を調査し、この結果を統計的に解析している。

平成22年度課題で目的とした、高アミロース系統のジャポニカ米の糖尿病臨床への応用は完遂できていないが、生まれつき難消化性デキストリンを多量に含むインディカ米常食者(インドネシア人)とジャポニカ米常食者(日本人)とで異なることのメカニズムの相違を検討し、疫学的手法を用いて人種差や食習慣の国際的相違で、糖尿病の発症が抑制される理由を検討している。平成22年度までに得られた臨床治験結果を再解析し、日本の治験参加者との交絡因子調整後データの再解析を行っている。また、健康効用値の測定結果においては集積されたデータがインドネシアの国民標準値となり得なかったため翌年における QALYS 測定の研究基盤を整備中である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Sato-Mito N, Sasaki S, Murakami K, Okubo H, Takahashi Y, Shibata S, Yamada K, Sato K, and the Freshmen in Dietetic Courses Study II group. The midpoint of sleep is associated with dietary intake and dietary behavior among young Japanese women. *Sleep Medicine* VOL5, No2; 2011.
- ② 泉 良太, 能登真一, 上村隆元, 佐野哲也, 美津島隆, 佐藤大樹, 崎村陽子: 健康関連 QOL における日本語版効用値尺度の信頼性の検討—本人回答と代理人回答の一致度について— *総合リハビリテーション* Vol39, No6; 569-575, 2011

(2) 口頭発表

- ① Takamoto Uemura, Ketut Swastica, Tomoko Matsui, Hiroteru Okamoto, Toru Tsunoda. Tai-rice, as the functioning food for suppression of GI (Glycemic Index) International workshop on marine genetic biodiversity. Udayana University. (UNUD) March 24-25th 2011, Denpasar, Indonesia.

30. 複数の地域全世帯コホートを利用した健康寿命延伸に寄与する食因子の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
上村 隆元	医学部衛生学公衆衛生学教室	講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
大前 和幸	慶應義塾大学医学部 衛生学教室	教授	フィールドマネジメント
道川 武紘	慶應義塾大学医学部 衛生学教室	助教	コホート研究の Validation
古庄 律	東京農業大学短期大学部 栄養学科	教授	食育プログラムの検討

キーワード

①健康日本21 ②コホート研究 ③QOL (Quality of life) ④地域保健と介入研究 ⑤食育

研究分野

臨床栄養学

1. 研究目的

食育の有効性に関する知見はまだ未熟である。給食残食率の低下などの短期的指標は報告されるものの、健康寿命の延伸等、効果に関するエビデンスにふさわしいものは少ない。平成22年度の研究成果を基盤にしてさらに知見を充足することを目的とする。

今年度は

1. 新しい食育プログラムの開発
2. 対象児童の追跡調査
3. 家庭内での食行動の変容

に関する調査を行って「初等教育食育」プログラムとタイアップした上での児童を足掛りに親や兄弟を参加させ世帯介入であるため長期的にみた上での結果を報告できるスキームを本年度も続行する。

2. 研究内容・計画

本年度は継続7年目に入る。平成16年より研究代表者が開始している群馬県のK地区における地域コホートは行政側との折衝で新たな研究協力が得られなくなったので従前より得られたデータの解析を行う。平成18年度より開始した東京都世田谷区Y小学校全児童およびその家族構成人員を対象（約3000名）とした研究は継続中。体組成計を用いた全児童を対象とした体組成の評価、その意味と食育の効果判定をフィードバック、また、PTAや授業内での食育プログラムの施行、効果の追跡調査を引き続き行う。高齢者の生活機能因子として、転倒予防、筋力アップ、適正な「見る、聞く、話す」能力の保持のためには、学童期からどのような栄養教育を行

うべきか、群馬県k地区の蓄積データを解析して有効活用する。高齢者群で得られた生活習慣の聞き取り調査結果と、自立高齢者との解析を行っておりこの中から、健康寿命延伸に寄与する食習慣の因子を抽出する。研究代表者は東京農業大学栄養学科教授（嘱託）を兼務しており、同大学における栄養学の専門家である共同研究者らとその食品学的意義、調理学的意義、栄養学的意義に関して健康寿命の延伸に関する要素を検討し、世田谷区のフィールドにおける食育講演の内容に盛り込み当該研究課題の遂行に取り組んでいる。

3. 研究成果

平成22年4月に研究対象としてきたG県K町がT市との合併により健康福祉行政の組織が変化した。本年度の研究はその状況下における3年目の追跡研究となる。行政側は事業計画の継続に対し益々消極的である。健康寿命の延伸の直接的なエビデンスは、経年的な調査が不可欠であるが、我々の介入によって変化した対象集団の生活様式の変化や食に対する理解度、健康に対するモチベーションの変化から間接的に健康寿命の延伸を評価する。したがってこれまでのコホート研究で得られた検診データを基に、疫学的な知見を得ることが主眼となった。k地区と、都会の集団を比較し、食事摂取の時間帯・状況・栄養バランスを始めとした食習慣の相違や歴史文化を対象として、両者を比較した動向の解析した結果、

① 平成19年度、20年度に行った学童への食育介入の効果がどのくらい継続しているか。

- ② それによって変化した生活様式が「健康寿命延伸に寄与する食習慣因子」としてどのくらい確実であるか。
- ③ K地区の成人集団と、児童を介して食教育を行った保護者の集団にどのくらいの食に関する理解度が深まったかの比較。

以上の3点について詳細な検討を加えた。

共同研究の計画変更と平成23年度中に得られた成果

K地区の健康づくりコホート研究および合併に伴う計画変更に関しては第一期総括報告書（G県T市K町における健康づくり事業支援活動と科学的評価活動）を参照されたい。

杏林大学との共同研究結果部分の成果を抜粋する。

- ① 給食残食率の減少、好き嫌いの改善は得られなかったが「かため食い」「不規則な食事時間」の改善がみられた。睡眠と食事摂取の関係について理解が深まり、児童同士で説明し合うことができるようになった。「嫌いな食べ物」にかんして、どうして嫌いなのか客観的に説明でき、その栄養学的な役割を説明できるようになった。
- ② 現在追跡中。このコホートが将来的に追跡可能であると考え、青年期から成人期に亘る情報を解析する。
- ③ 現在評価指標を検討中である。地区の特定健診時における聞き取り調査結果から世帯構成などのフォーマットを作成して、疫学に関する倫理審査の許容範囲内におき情報を集積する。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Sato-Mito N, Sasaki S, Murakami K, Okubo H, Takahashi Y, Shibata S, Yamada K, Sato K, and the Freshmen in Dietetic Courses Study II group. The midpoint of sleep is associated with dietary intake and dietary behavior among young Japanese women. *Sleep Medicine* VOL5, No2; 2011.
- ② 能登真一, 石川宏美, 上村隆元 ICFを用いた高齢者の生活機能低下の実態調査. 作業療法特別号, 235-238 2011
- ③ 泉 良太, 能登真一, 上村隆元, 佐野哲也, 美津島隆, 佐藤大樹, 崎村陽子: 健康関連 QOL における日本語版効用値尺度の信頼性の検討—本人回答と代理人回答の一致度について—*総合リハビリテーション* Vol139, No6 ; 569-575, 2011

(2) 口頭発表

なし

3 1. 胆管癌に対する抗がん剤 Axitinib (VEGFR 阻害剤) の前臨床試験

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
古瀬 純司	内科学腫瘍科	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
尾島 英知	国立がん研究センター研究所・分子病理分野	研究員	動物実験

キーワード

①胆管癌 ②細胞株 ③ Xenograft ④ Axitinib ⑤ VEGFR

研究分野

腫瘍病理学

1. 研究目的

胆道癌は予後が極めて不良な高悪性度腫瘍である。現時点では、切除不能症例や再発症例に対する有効な化学療法は確立されておらず、有効な新規抗がん剤の適用が急務である。しかし、抗がん剤の有効性を検証するための強力なツールとなる胆道癌の細胞株や Xenograft model は非常に限られているのが現状である。国立がん研究センター研究所では、日本人由来の新規胆道癌細胞株（亜型を含め6種）が確立されており、既に EGFR/VEGFR 阻害薬 (Vandetanib®) の胆道癌における抗腫瘍効果に関する動物実験を行った実績がある。本研究では、国立がん研究センター研究所と共同で新規抗がん剤 Axitinib (VEGFR 阻害剤) の抗腫瘍効果に関する動物実験を行い、臨床試験の基礎となるデータを収集することを目的とする。

2. 研究内容・計画

1. 予備実験

Axitinib は VEGFR 阻害剤であり、腫瘍細胞に対する直接作用よりは腫瘍周囲の新生血管を阻害する作用による抗腫瘍効果が発揮されることが予測される。従って、通常行われる in vitro での抗腫瘍効果実験による予備実験では、実際の有効性を推測するには充分ではないと推察されるため、全ての細胞株を用いた動物予備実験を行う。

実験には8週齢の免疫不全マウスに、ルシフェラーゼ導入済みの胆道癌細胞株9種（国立がん研究センター研究所で樹立；NCC-CC1, NCC-CC3-1, NCC-CC3-2, NCC-CC4-1, NCC-CC4-2, NCC-BD1, 市販細胞株；TKKK, OZ, Hucct1）を

それぞれ各マウスに 8×10^6 cell ずつ皮下組織に注入して作製した xenograft model を用いて行う。腫瘍径の測定は $\{(短径)^2 \times (長径)\} / 2$ で測定し、 20mm^3 となった時点で実験を開始する。マウスは各細胞株で次の2群に分けて実験を行う；① placebo（蒸留水）1匹 ② Axitinib 50mg/kg 2匹。Axitinib は一日2回（朝・昼）、1週間で6投1休の間隔で4週間経口投与を行う。実験期間中は週に2回腫瘍径の計測と in vivo imaging での定量をおこなう。実験終了後速やかにマウスを屠殺し腫瘍の摘出をおこなう。摘出検体の半分は HE 染色、免疫染色（VEGF, VEGFR 1/2/3, CD34, 等）をおこない、Axitinib の抗腫瘍効果を組織学的側面から検討する。さらに、残りの摘出検体では western blot により VEGFR1/2/3 の発現について分子病理学的側面からも検討をおこなう。

2. 薬剤の Dose response の検討

予備実験により得られた結果を基に、Axitinib 感受性細胞株と Axitinib 抵抗性細胞株をそれぞれ1株ずつ選択する。それぞれについて Axitinib の濃度を placebo, 12.5mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg の4群に割り付けし、placebo を含め各濃度にマウスを10匹ずつ使用する。予備実験と同様の方法で実験をおこない、Axitinib の抗腫瘍効果について検証する。

3. 研究成果

1. 背景

胆管癌は世界的に増加傾向にある難治癌であるが、その化学療法は現状では十分な治療効果が得られているとは言い難く、新規抗癌剤による治療成績の向上が強く求められている。

胆管癌の大部分は腫瘍浸潤の際に線維化を伴う。線維化の過程で毛細血管が誘導されることから、血管内皮成長因子 (VEGF) は腫瘍の発育・浸潤に重要な役割を担っていると考えられ、実際その遺伝子発現は胆管癌の進行や予後と関連することも分かっている。そこで、本研究は経口第2世代選択的 VEGFR1/2/3 阻害薬：Axitinib が胆管癌に対する有効な治療薬物としての可能性を持つか否かについて検討を行った。

2. 方法

8種の胆管癌細胞株 (NCC-BD1, NCC-BD2, NCC-CC1, NCC-CC3-1, NCC-CC3-2, NCC-CC4-1, OZ, TKKK) における血管新生関連分子の遺伝子発現プロファイルを作成し、3種の VEGF 発現の高い細胞株を同定した。これらのうち、Gemcitabine 感受性肝外胆管癌細胞株 (NCC-BD1) と Gemcitabine 抵抗性肝内胆管癌細胞株 (TKKK) に対する axitinib の *in vivo* での抗腫瘍効果を、皮下に細胞株を移植した xenograft モデルを用いて検討した。

投与方法は、各細胞株に対して腫瘍径 20mm³ 以上となった時点で、Placebo 投与群 : 10 匹, Axitinib 3mg/kg b.i.d 群 : 10 匹, Axitinib 15mg/kg b.i.d 群 : 10 匹, Axitinib 30mg/kg b.i.d 群 : 10 匹の4群の容量で投薬を行った。投薬期間は6投1休、28日間である。28日目に安楽死させて腫瘍を摘出し、免疫染色化学法を用いて抗腫瘍効果に関する病理学的検討を行った。

3. 結果

axitinib 経口投与をおこなうと、いずれの細胞株も Axitinib による容量依存性抗腫瘍効果が認められた。TKKK xenograft では 6mg/kg/day から ($p < 0.05$), NCC-BD1 xenograft では 30mg/kg/day で ($p < 0.05$) 腫瘍の発育が有意に抑制された。治療をおこなった腫瘍では未治療の腫瘍と比較して有意に微小血管密度と腫瘍細胞の増殖 index は減少し、これに対して apoptotic index は有意に増加した。従って、axitinib の投与により血管新生が阻害され、浸潤・発育が抑制されることが示唆された。また、VEGF は VEGFR 阻害剤 (Axitinib) の効果予測因子となる可能性が考えられた。

4. 結語

本研究は axitinib が腫瘍部位や gemcitabine 感受性に関係なく、VEGF を発現する胆管癌に対して有効な治療としての可能性を有することを示唆する。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3.2. プロバイオティクスによる下部消化管手術後の感染予防効果の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
小林 敬明	消化器一般外科	助教	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
正木 忠彦	消化器一般外科	教授	総括
松岡 弘芳	消化器一般外科	講師	データ処理
朝原 崇	ヤクルト本社中央研究所	主任研究員	便・細菌類の検査

キーワード

①プロバイオティクス ②下部消化管手術 ③SSI

研究分野

外科感染症

1. 研究目的

下部消化管手術は、他消化管手術よりも術後に創感染をはじめとするSSI (surgical site infection) が高率に発生し、患者の術後QOLを著しく低下させている。よってプロバイオティクスによるSSI予防効果を検討することを本研究の目的とし、副次的検査項目としての便の変化（細菌および有機酸など）をヤクルト中央研究所により解析して頂くことが共同研究の目的である。

2. 研究内容・計画

直腸癌手術、もしくは人工肛門閉鎖術予定患者を対象とし、服用有り群、服用無し群の2群に分け、服用有り群患者には手術前7日間、及び手術翌日から7日間乳酸菌飲料（ヤクルト65®）を服用して頂く。術後のSSI発生率、および便・血液検査の変化を比較検討する。

3. 研究成果

症例登録が始まり、現在登録数は4例である。今後も該当患者の登録数の増加に努める。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3.3. 脂肪幹細胞の創傷治療への応用に関する基礎研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
波利井 清紀	形成外科	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
栗田 昌和	形成外科	助教	実験の実際, データまとめ
村瀬 祥子	バイオマスター	主任研究員	実験の実際

キーワード

①間葉系幹細胞 ②創傷治癒 ③難治性潰瘍

研究分野

再生医療

1. 研究目的

脂肪吸引術によって得られた脂肪組織をコラゲナーゼ処理することによって、多方向性分化能をもつ脂肪由来幹細胞を採取することができる。褥瘡や、糖尿病性潰瘍など、慢性的に経過する皮膚潰瘍性病変に対し、低侵襲かつ容易に採取が可能な脂肪由来幹細胞を用いた新しい細胞治療の方法を開発、提供することを当研究の目的とする。

2. 研究内容・計画

褥瘡や、糖尿病性潰瘍など、慢性的に経過する難治性潰瘍に対して皮弁、筋皮弁などを用いた閉鎖手術が行われるが、多くの症例において全身状態が悪く、動脈硬化性病変などを有するため皮弁自体の安定性に欠く。閉鎖手術時の皮弁血流を安定化し、新規血行の確立による創傷治癒効果を高めるため、低侵襲かつ容易に採取が可能な脂肪由来幹細胞を皮弁に同時移植した際に皮弁におきる変化を調べる。健常ラットを用いた動物実験、遺伝的糖尿病マウスを用いた動物実験を主たる研究方法として計画している。

3. 研究成果

脂肪吸引術によって得られた脂肪組織をコラゲナーゼ処理することによって、多方向性分化能をもつ脂肪由来幹細胞を採取することができる。褥瘡や、糖尿病性潰瘍など、慢性的に経過する皮膚潰瘍性病変に対し、低侵襲かつ容易に採取が可能な脂肪由来幹細胞を用いた新しい細胞治療の方法を開発、提供することを当研究の目的とした。

現在までに10名12部位からの脂肪由来間葉系細胞を培養採取し、増殖曲線を調べた上、3rd passageの細胞を凍結保存している。

現在これら間葉系細胞を用いて、創傷の上皮化を促進する手法の検索を行っている。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

3 4. 当施設の羊水染色体分析の動向

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
谷垣 伸治	産科婦人科	講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
西山 深雪	ラボコープジャパン (旧 genzyme)	検査科 遺伝コーディネーター	全国の傾向の調査及び解析
岩下 光利	産科婦人科	教授	研究の統括

キーワード

①羊水染色体分析 ②母体血清マーカー ③超音波検査 ④出生前検査 ⑤高齢妊娠

研究分野

周産期遺伝学

1. 研究目的

諸外国における出生前診断は、超音波検査における異常所見と母体血清マーカーを組み合わせたスクリーニング検査が広く普及し、その後に確定診断として羊水染色体分析が行われる。一方本邦では、出生前診断に関するスクリーニング検査と確定診断の位置づけが明確でない。確定診断として行われる羊水染色体分析の被検者の動向の推移について当院と共同研究施設間で比較し、スクリーニング検査と確定診断の適切な関係を模索し、周産期医療の向上に寄与することを目的とした。

2. 研究内容・計画

1. 当院の患者背景及び羊水染色体分析検査の希望理由とその転帰について、年次推移を含め明らかにする。
2. 研究施設においても1と同内容を明らかにする。
3. 1と2を比較・検討し、当院に限らず出生前診断の問題点及び今後の改善点を明らかにする。高齢妊娠は特に注目し、高齢妊娠の増加が出生前診断に及ぼす影響について考察する。

3. 研究成果

【目的】

確定診断として行われる羊水染色体分析の被検者の動向の推移について当院と共同研究施設間で比較し、スクリーニング検査と確定診断の適切な関係を検討した。

【結果】

1. 共同研究施設 (LCJ) では、羊水検査の施行理由として、高齢妊娠 (AMA) が有意に増加している。 $(p < 0.05)$ 高齢妊婦の増加は、AMA を理由とした羊水検査の施行の増加と有意に関連している。LCJ ($p < 0.05$ $r^2: 0.925$), 杏林大学病院 ($p < 0.05$ $r^2: 0.934$)
2. 超音波異常 (US) を理由とした羊水検査の染色体異常の検出率は高いが、妊娠 22 週以降の初診が過半数を占め、US 単独では染色体異常検出の為のスクリーニング検査とはなり得ない。
AMA を理由とした羊水検査の染色体異常の検出率は、LCJ で 2.8% であり、US (25.8%) 及び MSS (5.0%) に比し低値である 35 歳以上では、検査希望理由の 60% 以上が AMA のみであり、35 歳以上の高齢妊婦は、AMA を理由とした羊水検査により染色体異常がスクリーニングされている可能性がある。

【結論】

MSS は、羊水検査に対するスクリーニング検査として一定の効果を有しているが、現状では染色体異常の検出率は低い。諸外国と同様、感度の高い MSS と超音波検査を組み合わせたスクリーニング検査が、本邦でも求められると思われた。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

平成23年4月1日から平成24年3月31日の発表はないが、参考として平成24年4月13日神戸市にて開催された第64回日本産科婦人科学会学術講演会における発表内容を示す。

①谷垣伸治, 西山深雪, 和田誠司, 上原一朗, 宮崎典子, 松島実穂, 上原彩子, 橋本玲子, 橋場剛士, 岡嶋正治, 田中忠夫, 岩下光利: 羊水染色体分析の動向と適切な出生前診断法の検討.

35. 肺癌患者における抗癌剤効果予測因子の mRNA 発現分布調査

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
呉屋 朝幸	外科（呼吸器・甲状腺）	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
中里 陽子	外科（呼吸器・甲状腺）	助教	研究実施責任者
菅間 博	病理学教室	教授	標本作成・研究指導
岡 俊範	大鵬薬品徳島研究センター ラーメード医療研究所	所長	研究補助

キーワード

①癌 ②化学療法 ③バイオマーカー

研究分野

呼吸器

1. 研究目的

非小細胞肺癌は予後不良悪性腫瘍の1つである。治療効果を向上させ、予後改善のために術前・術後の補助化学療法の効果が認められてきた。本研究では、肺癌患者の10種の抗癌剤感受性関連因子 mRNA の発現をホルマリン固定パラフィン包埋標本より解析し、5-FU 系薬剤を含む化学療法後の予後および臨床病理学的諸因子等の診療情報毎に分布を検討し、個別化治療に関する指針を目的とする。

2. 研究内容・計画

大鵬薬品との共同研究として行う。本研究に同意を得た肺癌患者の切除標本（ホルマリン固定パラフィン包埋標本）より抗癌剤感受性関連因子 mRNA の発現をより解析する。

手術切除組織標本の場合、5 μm 厚 x 1枚および10 μm 厚 x 4枚。および調査用紙に記載された個人識別情報を除く、診療情報の提供を受ける。

試料より total RNA を抽出し、10種の測定対象遺伝子（TS, DPD, TP, FPGS, GGH, DHFR, ERCC1, Topo1, EGFR, VEGF）の mRNA および対照として β-Actin mRNA の発現量を定量する。

3. 研究成果

大鵬薬品との共同研究として行う。本研究に同意を得た肺癌患者の切除標本（ホルマリン固定パラフィン包埋標本）より抗癌剤感受性関連因子 mRNA の発現をより解析する。

平成24年6月中に試料の作成が終了し、10種の測定対象遺伝子（TS, DPD, TP, FPGS, GGH, DHFR, ERCC1, Topo1, EGFR, VEGF）の mRNA および対照として β-Actin mRNA の発現量を定量する段階に入る。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

36. 染色体異常のある子どもの保育—心疾患の影響—

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
赤木 美智男	医学教育学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
高野 貴子	東京家政大学	教授	研究責任者
高木 晴良	帝京大学	講師	研究協力者

キーワード

①染色体異常 ②ダウン症候群 ③先天性心疾患 ④心臓手術

研究分野

小児科

1. 研究目的

本研究は平成23～27年度の科学研究費（基盤研究一般C課題番号23500893）を受けて行う研究〔染色体異常のある子どもの保育—心疾患の影響—，研究代表者東京家政大学高野貴子〕の一環としての調査である。染色体異常児の心疾患の合併（種類、重症度）、治療、転帰、死亡等に関して、大学付属病院の小児循環器専門医にアンケート調査を行うため、本学との共同研究が必要である。同様に帝京大学付属病院との共同研究も実施する。

2. 研究内容・計画

- 研究協力の得られる小児循環器専門医の所属する大学付属病院の倫理委員会に本研究の申請を行い、カルテ情報閲覧の許可を得る。
- 小児循環器専門医に調査票を郵送し、記入後、返送によるアンケート調査を行う。
- 調査票の結果の統計解析を行う。
- 合併する心疾患の種類、重症度や治療方法の予後に与える影響を分析し、公表する。
研究の実施期間は本学共同研究規定では原則3年間であるが、科学研究費（基盤研究一般C課題番号23500893）は平成23～27年度の5年間で予定されているため、上記研究期間として計画している。

3. 研究成果

- 研究代表者が診療を行っている施設の「ダウン症療育相談外来」の患者情報を収集した。ダウン症候群患者（DS）249人（男136人、女113人）中、先天性心疾患を合併している男は54人、女は56人であり、有意な性差はみられなかった。しかし、先天性心疾患で心臓手術を受けた割合は男の16%、女の26%と女で有意に高かった。
- 杏林大学医学部付属病院のオーダーリングシステムから、369人のDS（疑いを含む）の診療情報を得た。DSと確定している患者のうち、先天性心疾患を合併している男は113人、女は122人であり、有意な性差はみられなかった。先天性心疾患の重症度については、現在カルテを精査中である。

4. 研究発表

- 学会誌等
なし
- 口頭発表
高野貴子 先天性疾患の transition care—ダウン症候群をモデルとして— 第14回東京大学小児医学研究会 東京 2012年2月4日

37. 慢性腎臓病のエピジェネティック異常の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
丸茂 丈史	薬理学教室	講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
要 伸也	杏林大学第一内科	准教授	ヒト細胞の解析
八木 慎太郎	東京大学農学部	教授	DNA メチル化の解析
藤田 敏郎	東京大学内科	教授	腎臓障害モデル動物の作成

キーワード

①エピジェネティクス ②慢性腎臓病 ③糖尿病性腎症

研究分野

腎臓病学

1. 研究目的

慢性腎臓病は根本的な治療がなく、進行して腎不全、透析に至ると、患者の苦痛、社会的負担の面で大きな問題となっている。研究代表者は、慢性腎臓病の成因、増悪にエピジェネティックな要因が働いており、これを明らかにすることが、新規腎臓病治療薬の開発につながると考えている。本研究では、多施設の協力を得て、慢性腎臓病モデル動物や腎臓病患者のエピジェネティック異常の解析を行うことを目的とする。

2. 研究内容・計画

慢性腎臓病での腎臓エピジェネティック異常を各種腎臓障害モデルで解析する。アルブミン尿や腎臓の組織学的変化に伴ってエピジェネティック異常が生じるかどうか、経時的に検討する。DNA メチル化は、COBRA 法、バイサルファイトシークエンス法などを用いて解析し、ヒストン修飾は ChIP 法にて明らかにする。動物モデルで異常が明らかになったものについて、異常の生じる原因をヒト培養細胞などを用いて検討する。

3. 研究成果

慢性腎臓病での腎臓エピジェネティック異常を糖尿病マウスモデルで解析した。腎臓の組織学的変化に伴ってエピジェネティック異常が生じるかどうか、経時的に検討した。DNA メチル化は、八木教授のグループと共同で COBRA 法を用いて解析した。さまざまな腎臓障害初期に変化する遺伝子を検討した結果、腎臓での nox4 mRNA が増加するにしたがって、nox4 DNA の脱メチル化の傾向がみられることがわかった。

なお、腎臓のどの細胞でこうした変化が生じるか明らかにするために、腎臓構成細胞を分取する手法をセルソーターを用いて確立した。

今後は、ほかのメチル化異常を呈する遺伝子を同定するとともに、構成細胞ごとの検討も進める予定である。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

④ 保健学部

38. 糖尿病における運動神経障害の病態生理

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
丹羽 正利	保健学部	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
齋藤 利恵	保健学部	助教	共同実験者
村松 憲	健康科学大学	講師	共同実験者

キーワード

①糖尿病 ②運動ニューロン ③神経科学 ④リハビリテーション

研究分野

総合領域

1. 研究目的

糖尿病性神経障害は糖尿病発症直後から観察される障害の一つで、初期の遠心性・求心性線維の伝導速度の低下に始まり、慢性期には神経線維の脱落が生じる事が知られている。しかしながら、症候学的には糖尿病性神経障害の陽性症状の一つに四肢末端優位の感覚障害が挙げられる一方で、筋力低下などの運動神経障害は代表的な陰性症状の一つとして挙げられるという電気生理学的診断、病理学的診断と矛盾している。この矛盾の原因を明らかにすることを目的に糖尿病ラットを用いて糖尿病神経障害による運動神経線維の障害様式を調べる。

2. 研究内容・計画

実験にはストレプトゾドシンの投与によって7週齢にてI型糖尿病を発症したWister系ラット（糖尿病群）と健常なWister系ラット（対照群）を用いる。以下の手順で運動ニューロンを逆行性標識し、I型糖尿病発症後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月の生存期間をいた糖尿病群のラットと週齢をそろえた対照群のラットの運動ニューロンの数と大きさを比較する。

【運動ニューロンの標識方法】

運動ニューロンの標識はネブタール麻酔下で行う。麻酔下のラットの膝窩部を切開し、脛骨神経を剖出、内側腓腹筋筋枝を切断して、その断端を10%Dextran溶液に2時間浸す。その後、Dextranの拡散を防ぐために神経断端をスポンゼルで覆い、術創を縫合する。必要に応じてラットには輸液、消炎鎮痛剤、抗生物質を投与する。

2週間の生存期間の後、ネブタール麻酔による深麻酔下において10%パラフォルムアルデヒド溶液による灌流固定を行い、脊髄を取り出す。後固定の後、腰髄から仙髄までの脊髄の連続切片（100 μm）を作成し、蛍光顕微鏡下で標本を観察してDextranに

よって逆行性に標識された運動ニューロン像をデジタルカメラで撮影する。

【標識された運動ニューロンの解析方法】

パーソナルコンピューターを用いて運動ニューロン像のデジタルデータから逆行性表指揮された運動ニューロンの数と各々の細胞の長径と短径を計測する。

3. 研究成果

実験にはWister系ラットを用いた。ストレプトゾドシン（STZ）の投与によって7週齢にてI型糖尿病を発症したWister系ラット（糖尿病群）と健常なWister系ラット（対照群）を用いた。ネブタール麻酔後、下肢筋を支配する神経を剖出し、その断端を10% Dextran溶液に2時間浸すこと運動ニューロンの標識を行った。標識が確実に行われるように2週間の生存期間を置いた。灌流固定後、脊髄の連続切片を作成して逆行性に標識された運動ニューロンを観察した。

染色を終えた組織を蛍光顕微鏡で観察し、運動ニューロンの形態計測を行い、糖尿病群のラットと対照群のラットの運動ニューロンの数と大きさを比較した。

今後N数を増やし実験を継続していく予定である。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

① 村松 憲, 丹羽正利, 上村孝司, 永井正則, 石黒友康

慢性的な高血糖によって誘発される運動ニューロン障害

第43回 運動障害研究会 東京 2012.1

39. *Chlamydomydia pneumoniae* 感染症診断イムノクロマトキットの開発

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
坂内 久一	保健学部 臨床検査・臨床化学	教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
菰田 照子	保健学部 臨床検査・臨床化学	講師	菌体培養・精製および生菌調製等
松山 健二	旭化成（株）新事業本部 研究開発センター	主席研究員	測定系構築および製品化に向けた各種事項の統括
前花 浩志	旭化成（株）新事業本部 研究開発センター	研究員	製品化までの基礎的検討
鈴木 翔	旭化成（株）新事業本部 研究開発センター	研究員	製品化までの基礎的検討
菅田 三加	旭化成（株）新事業本部 研究開発センター	研究員	製品化までの基礎的検討

キーワード

① *C.pneumoniae* の検出と同定 ② イムノクロマト法 ③ POCT

研究分野

臨床検査

1. 研究目的

肺炎クラミジア (*C.pneumoniae*) は偏性細胞内寄生体で小児期～学童期の間に60%以上が感染する比較的ありふれた病原体である。しかし、乳幼児においては肺炎、気管支炎、喘息の増悪因子として知られ、また後期高齢者においては肺炎を発症し重症化する。診断には in-house PCR 法も用いられているが、一般的ではない。

本研究は旭化成により開発されたりコンビナント抗体を用い、POCT に供するためのイムノクロマト法を製品化することを目的とする。

2. 研究内容・計画

遺伝子クローニング L7/L12 タンパクを抗原（旭化成（株）特許取得）として、マウス IgG 免疫モノクローナル抗体を作成し、これをイムノクロマトキットに搭載し菌体の検出を行う。

クロマトキット構築のため臨床的検討に先立ち、共同研究者の鈴木 翔、菅田三加の2氏に細胞培養法、菌株の取り扱い、培養や精製法の技術提供を行い、各種検討（感度および特異度など）を行う。

3. 研究成果

遺伝子クローニング L7/L12 タンパクを抗原（旭化成（株）特許取得）として、マウス IgG 免疫モノクローナル抗体を作成し、これをイムノクロマトキットに搭載し、*C. pneumoniae* 検出用イムノクロマトキットを構築する。抗体の膜への接着条件や抗体の

他菌種との交差反応性、反応時間、市販の死菌体の溶解条件、等々の検討は旭化成で行なった。当研究室では、構築したキットの反応性を調べるための精製菌株の準備と持続的に菌体の培養を可能にするため、菌体の取り扱い（培養方法、精製法、各種性状知識、等々）について、鈴木 翔、菅田三加の両氏に準備期間を含め20日間の実施訓練を行なった。

これまでに測定法がほぼ構築されたことから、実際の患者検体を用いて、イムノクロマトキットによる *C. pneumoniae* 検出を行ない、その検出結果を、gold standard とされる分離培養法の結果と比較し感度、特異度を検討する。当研究室では分離培養法と PCR を実施する。現在、旭化成側で検体採取に協力いただける医療施設・医師に相談中である。採取法、保存法など具体的な手技が決定次第、分離培養を実施するため本学倫理委員会に審査を申請する予定である。

尚、以上の様な分担の中で合同会議をこれまでに4回、保健学部で開催し進捗状況を共有してきた。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

40. クマザサエキスのフリーラジカル捕捉能に関する速度論的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
岡田 洋二	保健学部 分析化学生化学	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
丘島 晴雄	保健学部分析化学生化学	教授	クマザサエキスの化学的解析
金森 政人	星製薬株式会社	研究顧問	クマザサエキスの抽出・調製
竹下 一夫	星製薬株式会社	取締役部長	クマザサエキスの抽出・調製

キーワード

①抗酸化物質 ②抗酸化活性評価 ③機能性食品

研究分野

機能性食品化学

1. 研究目的

近年、ストレス・タバコ・排気ガスなどの様々な因子により過剰に生成した活性酸素種（フリーラジカルを含む）が生体分子を攻撃し、種々の疾病、特にガン・老化などを誘発することが次第に明らかになってきた。したがって、これらの活性酸素種による酸化傷害を抑制する抗酸化物質の機能に注目が集まっている。そこで、我々は天然物由来の新規抗酸化物質を探索する目的で、今回クマザサエキスのフリーラジカル捕捉活性を速度論的に評価する。

2. 研究内容・計画

クマザサから熱湯抽出した混合液 (HSBE) のフリーラジカル捕捉能を評価するために、室温でも安定に存在するフリーラジカルである 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) と HSBE との反応性を stopped-flow spectrophotometer を使用して分析を行う。この分析結果から、HSBE の化学量数と DPPH に対する二次反応速度定数を得て、既知の抗酸化物質であるビタミン E のそれらと比較を行う。さらに、細胞膜の構成成分であるリノール酸の酸化反応に対する HSBE の抗酸化活性を求め、同様にビタミン E のそれと比較を行う。

3. 研究成果

HSBE のフリーラジカル捕捉能を評価するために、室温でも安定に存在するフリーラジカルである DPPH と HSBE との反応性を stopped-flow spectrophotometer を使用して分析を行った。その結果、HSBE は DPPH に対して既知の強力な抗酸化物質である α -トコフェロール (ビタミン E) と同程度の捕

捉性を示し、カフェイン酸やカテキンなどの抗酸化物質の 5～10 倍の捕捉性を示した。さらに、細胞膜の構成成分であるリノール酸で作製したミセルの酸化反応に対する HSBE の抗酸化活性を求めたところ、ビタミン E の抗酸化活性よりも低かったが、カフェイン酸やカテキンなどの抗酸化物質と比較して HSBE の抗酸化活性は高かった。

次に、HSBE 中に含まれるビタミン E・総ポリフェノール・総フラボノイド・縮合型タンニン含量を定量したところ、HSBE にはビタミン E はほとんど含まれていなかったが、ポリフェノール・フラボノイド・タンニンを多く含むことから、HSBE の抗酸化活性はこれらの物質のフェノール性水素がフリーラジカル捕捉能に関与している可能性が示唆された。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

Youji Okada, Haruo Okajima, Kazuo Takeshita and Masato Kanamori: Kinetic study of *Sasa veitchii* extract as a radical scavenger and an antioxidant. *J. Food Sci.*, 2012. (in press)

(2) 口頭発表

岡田洋二, 佐藤英助¹, 丘島晴雄, 竹内一夫², 金森政人² (¹青森大・薬・分析化学, ²星製薬): クマザサエキスのフリーラジカル捕捉能に関する速度論的研究.

日本薬学会第 132 年会, 札幌, 平成 24 年 3 月 28-31 日.

4 1. 金属加工切削液の劣化に対する土壌菌生成物の効果に関する基礎的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
関 健介	保健学部	学内講師	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
金子 哲也	保健学部	教授	労働環境の総括的評価
渡邊 登	保健学部	講師	切削液中の菌や腐敗抑制菌の培養及び単離方法の検討
中農 康久	株式会社 中農製作所	代表取締役	金属加工作業場での現状把握に関する作業
米野 敏史	株式会社 MK ボード関西	製品開発主任担当者	金属加工作業場での試料の採取や製品評価に関する作業

キーワード

①金属加工切削液 ②腐敗抑制効果 ③土壌菌生成物 ④製品管理 ⑤作業環境改善
--

研究分野

労働衛生

1. 研究目的

金属加工時に使用する水溶性切削液は、その腐敗が原因と思われる悪臭により作業環境が悪化している。これを抑制するために様々な薬品が使用されているが、環境負荷などを考慮し土壌菌生成物質の拮抗作用を利用した製品も開発されている。しかし、この場合、腐敗の抑制効果にばらつきが見られる事があり、品質管理上問題となっている。これは詳細な抑制機序が不明である事も一因と考えられる。よって、本研究は腐敗抑制効果の安定化を目標とし、その導入部として、関与している菌の同定及び定量的な抑制効果の評価を主とした腐敗抑制機序解明の為の基礎的な研究を行う。

2. 研究内容・計画

平成 21 年度：主に本件の概要把握のための研究を行う。切削液の劣化・腐敗と細菌増殖の関わりを検討するために、切削液中に存在する菌の菌種、菌数などを確認する。一方で土壌菌生成物による腐敗菌の生育抑制効果を確認する。また、実際の加工作業場等の視察を行い、作業環境の現状を把握する。

平成 22 年度：主に抑制効果物質の同定を目標とし、切削液の腐敗に関与する菌や腐敗抑制効果を示す菌の単離を試行する。また、それらの結果から、腐敗抑制効果に係わる因子についても検討を重ねる。

平成 23 年度：それまでの結果を総括し、腐敗抑制効果を安定化かつ効果を上げる方法等を検討する。また、実際の加工現場での使用効果についても検討する予定。

3. 研究成果

金属切削加工用水溶性潤滑油剤の劣化に伴う腐敗臭防止に関して、土壌菌生成物における抑制効果とその機序について 3 年間共同研究を行った。その結果、土壌菌生成物を利用した微生物資材により油剤中の嫌気性細菌増殖が抑制されている事が確認出来た。有効成分に関しては、土壌菌が増殖する際に生成する物質で比較的熱に強く、抗酸化作用を示すものである事等が分かった。また、抗酸化作用による相加的な効果により作業場の臭環境全体をコントロールしている可能性も示唆された。一方で腐敗原因菌や腐敗臭抑制有効菌は共に多種多様であり、この事が微生物資材の効果が不安定である一因であると推測された。逆に、土壌菌を単離し現場の状態にあったものを選択し微生物資材を作成する事で、高い効果で製品管理が可能になると思われた。このように雑多な菌群から切削油剤の腐敗抑制に特に有効な菌を選択し現場に応じたものを選択使用するシステムに関して共同研究者と共に特許出願を検討している。

4. 研究発表

(1) 学会誌等

なし

(2) 口頭発表

「金属加工切削油剤の腐敗に対する土壌由来有用菌群の効果に関する研究」

関 健介 1), 後藤恭一 2), 松塚雅博 1), 金子哲也 1, 2)

1) 杏林大学保健学部環境保健学・人類生態学研究室

2) 空港環境整備協会航空環境研究センター
第70回日本公衆衛生学会総会（秋田）

⑤ 総合政策学部

4.2. 経済発展及び環境保護における地方政府の役割と機能——日中両国地方政策過程の比較研究

研究代表者

氏名	所属	職名	研究分野
劉迪	総合政策学部	准教授	総括

共同研究者

氏名	所属	職名	研究分野
張雲閣	海南大学（中国）	教授	中国の地方政府の政策過程についての知識を提供する

キーワード

①政策過程 ②地方政府 ③日本 ④中国 ⑤比較研究

研究分野

比較政治学

1. 研究目的

この30年来、中国の高度成長の担い手は地方政府である。一方、多数の地方政府が高成長を求めるために環境汚染企業を導入し、生じた問題をそのまま放置した結果、環境問題は極めて深刻な社会問題となっている。

日本高度成長期にあたる1960年代にも深刻な環境汚染が発生したが、素早く対策を施し、比較的早期の段階にその影響拡大を食い止めた。これにはさまざまな背景挙げられるが、本研究は地方政府の役割と機能からこの問題にアプローチする。経済成長と環境保護における日中地方政府の役割と機能を考察し、両国の地方政府の政策過程を明らかにしたい。

2. 研究内容・計画

本研究は以下の3つの内容をめぐって展開する。

1. 高度成長期における日本地方自治体の環境政策の形成過程
 2. 中国地方政府の環境政策の形成過程
 3. 日中地方政府環境政策形成のそれぞれの特質
- 研究代表者及び共同研究者はそれぞれ以下の役割を分担しながら研究を進める。
1. 張氏は中国の地方政策過程の知識を提供する。
 2. 劉は比較政治学の視点から日本の地方政府の政策過程の知識を提供する。
 3. 二人は日本政治研究者、日本地方政府の実務者との意見交換を行う。
 4. 劉は最終的なまとめを担当する。

3. 研究成果

2012年2月15日から、張雲閣氏と共同研究を行ってきました。標記のテーマをめぐって意見交換を頻繁に行い、それぞれ日中両国の資料収集の作業を進めてきた。

この間、毎週定期的に関係課題をめぐって議論を行い、主に以下の2つの方面の資料を収集してきた。(1) 日本高度成長期の環境政策 (2) 海南省政府の経済成長と環境保護。

4. 研究発表

- (1) 学会誌等
なし
- (2) 口頭発表
なし

キーワード索引

共同研究

	キーワード	掲載場所		
あ	悪性リンパ腫	医学研究科	7	
	アトピー性皮膚炎	医学部	18	
	アリアルスルファターゼ	医学部	14	
	アイソザイム多型	医学部	23	
い	遺伝子解析	医学研究科	7	
	イネ科	医学部	21	
	インスリン分泌	医学部	27	
う	イムノクロマト法	保健学部	39	
	運動ニューロン	保健学部	38	
え	炎症性皮膚疾患	医学部	19	
	エピジェネティクス	医学部	37	
お	オーファン核内受容体	医学部	26	
か	幹細胞	医学研究科	3	
	肝障害	医学研究科	4	
	硝子化索状腺腫	医学研究科	9	
	韓国語	国際協力研究科	12	
	角質水分量	医学部	18	
	核遺伝子多型	医学部	22	
	核外遺伝子多型	医学部	22	
	下部消化管手術	医学部	32	
	間葉系幹細胞	医学部	33	
	癌	医学部	35	
	化学療法	医学部	35	
	き	局在性	医学研究科	2
		機能乳酸菌食品	医学研究科	10
		強心配糖体	医学部	16
		基質結合	医学部	16
		緊急被ばく医療	医学部	17
		機能性食品	医学部 保健学部	29 40
		金属加工切削液	保健学部	41
		く	グライコプロテオミクス	医学部

	キーワード	掲載場所	
け	グリコシレーション	医学部	15
	クロプラストDNA	医学部	23
	原発性肺高血圧症	医学研究科	8
	形態計測	医学研究科	8
	形態形成	医学部	14
	健康効用	医学部	29
こ	健康日本21	医学部	30
	抗G-CSF自己抗体	医学研究科	1
	抗原分布	医学研究科	2
さ	高尿酸血症	医学研究科	11
	構造	国際協力研究科	12
	抗体	医学部	14
	骨転移	医学部	24
	骨格標本	医学部	28
	高アミロース米	医学部	29
	コホート研究	医学部	30
	高齢妊娠	医学部	34
	抗酸化物質	保健学部	40
	抗酸化活性評価	保健学部	40
し	サルモネラ	医学研究科	2
	サイトカイン	医学研究科	3
	サイトカインレセプター	医学研究科	6
	細胞外基質	医学部	14
	ササ類	医学部	23
	細胞株	医学部	31
	作業環境改善	保健学部	41
	市中肺炎	医学研究科	1
	重症病態	医学研究科	6
	小児甲状腺癌	医学研究科	9
充実型乳頭癌	医学研究科	9	
腎臓	医学研究科	11	

	キーワード	掲載場所		
し	周期的開花	医学部	21	
	ショウジョウバエ近縁種	医学部	22	
	腎癌	医学部	26	
	食後血糖上昇抑制作用	医学部	29	
	食育	医学部	30	
	出生前検査	医学部	34	
	心臓手術	医学部	36	
	神経科学	保健学部	38	
す	ストレス応答	医学研究科	2	
	前駆細胞	医学研究科	3	
せ	赤血球	医学部	13	
	接触過敏反応	医学部	18	
	制御性 T 細胞	医学部	20	
	染色体多型	医学部	22	
	前立腺癌	医学部	24	
	染色体異常	医学部	36	
	先天性心疾患	医学部	36	
	製品管理	保健学部	41	
	政策過程	総合政策学部	42	
	そ	造血幹細胞	医学研究科	5
		造血前駆細胞	医学研究科	5
		造血系	医学研究科	5
		ゾレドロン酸	医学部	24
		創傷治癒	医学部	33
た	胎盤病理	医学研究科	4	
	胎児発育遅延	医学研究科	4	
	大腸癌	医学研究科	10	
	体外衝撃波砕石術後	医学部	25	
	胆管癌	医学部	31	
	ダウン症候群	医学部	36	
ち	腸内フローラ	医学研究科	10	

	キーワード	掲載場所		
て	腸内環境	医学研究科	10	
	中国語	国際協力研究科	12	
	地域保健と介入研究	医学部	30	
	超音波検査	医学部	34	
	地方政府	総合政策学部	42	
	中国	総合政策学部	42	
	低尿酸血症	医学研究科	11	
	定量的 PCR	医学部	26	
	と	糖尿病	医学部 保健学部	13. 27 38
		糖転移酵素	医学部	20
な	糖尿病合併症予防	医学部	29	
	糖尿病性腎症	医学部	37	
	土壌菌生成物	保健学部	41	
	内分泌療法	医学部	24	
	難治性潰瘍	医学部	33	
	に	妊娠マラリア	医学研究科	4
		尿酸トランスポーター	医学研究科	11
	の	日本語	国際協力研究	12
		日本産タケ・ササ類	医学部	21
		尿管結石	医学部	25
日本		総合政策学部	42	
脳腫瘍		医学研究科	7	
は		パーオキシダーゼ	医学部	21. 23
		バイオマーカー	医学部	35
ひ		病理解剖	医学研究科	8
		びまん性硬化型乳頭癌	医学研究科	9
		ヒト胎児	医学部	28
ふ	比較研究	総合政策学部	42	
	文法	国際協力研究科	12	
	複合糖質	医学部	13	
	(プロ) レニン受容体	医学部	27	

共同研究

	キーワード	掲載場所		
ふ	プロバイオティクス	医学部	32	
	腐敗抑制効果	保健学部	41	
へ	ヘルペスウイルス	医学部	19	
ほ	防御免疫	医学研究科	3. 5. 6	
	放射線障害	医学部	17	
	放射線障害の治療	医学部	17	
	ホーミング	医学部	20	
	膀胱癌	医学部	26	
	母体血清マーカー	医学部	34	
	ま	マラリア	医学研究科	3. 5. 6
		マイクロCT画像解析	医学部	28
慢性腎臓病		医学部	37	
む	ムチン	医学部	15	
め	免疫組織化学	医学研究科 医学部	8 15	
	免疫電顕	医学部	14	
	免疫制御	医学部	15	
よ	葉緑体遺伝子	医学部	21	
	羊水染色体分析	医学部	34	
	四量体	医学部	16	
	り	リハビリテーション	保健学部	38
レクチン		医学部	15	
レクチン親和性クロマトグラフィー		医学部	16	
レニン-アンジオテンシン系		医学部	27	
A		Axitinib	医学部	31
C	C.pneumoniae の検出と同定	保健学部	39	
E	E-selectin	医学部	20	
G	G-CSF	医学研究科	1	
L	Langerhans 細胞	医学部	19	
N	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	医学部	16	
O	O-GlcNAc	医学部	13	
P	POCT	保健学部	39	

	キーワード	掲載場所	
Q	QOL (Quality of life)	医学部	30
S	SEp22 (Dps)	医学研究科	2
S	SSI	医学部	32
T	T 細胞	医学研究科	7
	TEWL	医学部	18
V	VEGFR	医学部	31
X	Xenograft	医学部	31
α	α 1 遮断薬	医学部	25

研究分野索引

研究分野	共同研究課題	掲載場所
医学科	神経系腫瘍性疾患の研究	7
	原発性肺高血圧症の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	8
	稀な甲状腺腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的研究	9
	Probioticsによる大腸発癌抑制についての臨床・病理学的検討	10
	尿酸トランスポーター変異体の機能解析	11
医学・栄養学	異文化食習慣圏における食と健康効用に関する臨床栄養学的検討	29
解剖学	ヒト胎児骨格の発生学的研究：マイクロCT撮影による画像解析	28
寄生虫免疫学、分子細胞生物学	マラリア原虫感染における自然免疫リンパ球による造血調整機構の解明	3
	マラリア原虫感染における造血系変動の組織学的解析	5
寄生虫免疫学	妊娠マラリアの病態に関わる新たな宿主因子の探索	4
	マラリア原虫感染におけるIFN- γ とそのレセプターの役割	6
緊急被ばく医療	放射線被ばくや放射性核種による汚染を伴う外傷・熱傷の基礎診断と治療研究	17
機能性食品化学	クマザサエキスのフリーラジカル捕捉能に関する速度論的研究	40
言語学	日中韓3言語の文法構造対照研究	12
外科感染症	プロバイオティクスによる下部消化管手術後の感染予防効果の検討	32
呼吸器、感染症	市中肺炎における抗G-CSF自己抗体の研究	1
呼吸器	肺癌患者における抗癌剤効果予測因子のmRNA発現分布調査	35
再生医療	脂肪幹細胞の創傷治療への応用に関する基礎研究	33
進化遺伝学	熱帯、亜熱帯種シヨウジョウバエの北上と温暖化	22
自然史・保全遺伝学	関東地域に現存する湧水、雑木林に生息、生育する動植物の遺伝的変異	23
腫瘍病理学	胆管癌に対する抗がん剤Axitinib (VEGFR阻害剤)の前臨床試験	31
周産期遺伝学	当施設の羊水染色体分析の動向	34
小児科	染色体異常のある子どもの保育ー心疾患の影響ー	36
腎臓病学	慢性腎臓病のエピジェネティック異常の解明	37
生化学、細胞生物学、細菌学	細菌のストレス応答に関与する因子、SEp22の局在性に関する研究	2
生化学	四量体Na ⁺ /K ⁺ -ATPase分子の単離とそのリガンド結合能	16
組織化学	糖尿病に伴う赤血球におけるO-GlcNAc修飾タンパク質の変化の解析	13
組織細胞化学	アリールスルファターゼ遺伝子疾患の分子機構	14
	内在性レクチン、ムチン及び糖転移酵素に関する組織細胞化学的並びに糖鎖工学的研究	15
総合領域	糖尿病における運動神経障害の病態生理	38

研究分野	共同研究課題	掲載場所
皮膚免疫学	角質水分量および発汗が接触過敏反応に及ぼす影響	18
	炎症性皮膚疾患におけるヘルペスウィルスの局在と病態の解明	19
	制御性 T 細胞における糖転移酵素発現の検討	20
比較政治学	経済発展及び環境保護における地方政府の役割と機能—日中両国地方政策課程の比較研究	42
分子細胞生物学	膵β細胞における（プロ）レニン受容体を介したインスリン分泌調整機構の解明	27
保全遺伝学	日本産タケ・ササ類数種の成立に関する遺伝資源学的研究	21
臨床研究	前立腺癌骨転移患者に対するゾレドロン酸の臨床試験	24
	体外衝撃波碎石術後のα1遮断薬による排石効果に関する臨床研究	25
	泌尿器科癌におけるオーファン核内受容体の発現に関する研究	26
臨床栄養学	複数の地域全世帯コホートを利用した健康寿命延伸に寄与する食因子の検討	30
臨床検査	<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> 感染症診断イムノクロマトキットの開発	39
労働衛生	金属加工切削液の劣化に対する土壌菌生成物の効果に関する基礎的研究	41