

日本医科大学医学雑誌

第5巻 2009年4月 第2号

目次

INDEX

● 橘桜だより 医師不足に、想う	伊藤 博元	73
● グラビア 心室細動中に認められたSpiral Wave	八島 正明 他	74
● シリーズ カラーアトラス 4. 冠動脈先端画像診断：冠動脈血管内超音波（IVUS：intravascular ultrasoundとVirtual Histology-IVUS：VH-IVUS）について（III）	山本 真功 他	75
● 定年退職教授記念講演会講演要旨 循環器疾患における病態把握の重要性とその臨床的意義 前立腺について“昔と今” 血液—組織関門（Blood-Tissue Barrier）の病理学 生物は蛋白分子を上手に使いわけ：哺乳類動物による蛋白工学と蛋白質の精緻さと柔らかさ 基礎研究と臨床研究の一部の紹介 私の歩んだ肝臓病学と内視鏡外科学	岸田 浩 吉田 和弘 川並 汪一 西野 武士 西村 泰司 田尻 孝	78 86 93 100 108 111
● 綜 説 細胞膜水チャネル，アクアポリン：腎臓を中心にして	松崎 利行	118
● 臨床医のために 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折 小腸疾患診療の進歩	元文 芳和 藤森 俊二 他	125 130
● 基礎研究から学ぶ 新シリーズ「組織細胞化学シリーズ（若手研究者へのヒント）」に向けての序言 2. 組織細胞化学シリーズ（若手研究者へのヒント）：光学免疫組織化学の基礎：固定と凍結切片を用いた蛍光免疫組織化学（1）	瀧澤 俊広 瀧澤 俊広	135 136
● 話 題 日本医科大学が行っているDA（Doctor Ambulance）制度の運用について	布施 明 他	141
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 2 Summary		142
● 集会記事 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨		144

日本医科大学医学会

第19回公開「シンポジウム」の開催について

平成21年4月15日

各 位

日本医科大学医学会
会 長 田 尻 孝

日本医科大学医学会では、第19回公開「シンポジウム」を日本医科大学医師会・同窓会の協力を得て、社会的にも関心が高いテーマ「増加する動脈硬化性疾患の予防と対策」を主題として、下記のように開催いたします。

記

日 時 平成21年6月13日（土）15:00～17:45
会 場 日本医科大学橋桜会館2階橋桜ホール
入場料 無料
後 援 日本医科大学医師会・日本医科大学同窓会
主 題 「増加する動脈硬化性疾患の予防と対策」

司会 片山 泰朗（本学・内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）・教授）
高橋 秀実（本学・微生物学・免疫学・教授）
清水 一雄（本学・外科学（内分泌・心臓血管・呼吸器部門）・教授）

開会挨拶

日本医科大学医学会会長 田尻 孝

1. 「動脈硬化の成因・update（動脈硬化の疫学的動向や危険因子および成因・update な話題）」
後藤 信哉 先生 東海大学医学部内科学系（循環器内科領域）・教授
2. 「スタチンの動脈硬化予防とその機序」
北川 一夫 先生 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学・准教授
3. 「慢性腎臓病（CKD）の予防と治療」
金子 朋広 先生 本学・内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）・講師
4. 「脳梗塞の予防と治療」
桂 研一郎 先生 本学・内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）・准教授
5. 「虚血性心疾患への予防と治療」
水野 杏一 先生 本学・内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）・教授

総合討論

司会 片山 泰朗、清水 一雄

本公開「シンポジウム」は、日本医師会生涯教育制度による講演会として認定されております。受講者には、東京都医師会認定の「生涯教育講座参加証（5単位）」を交付します。

会場までの交通機関：東京メトロ南北線東大前駅下車徒歩10分
東京メトロ千代田線千駄木駅・根津駅下車徒歩10分
都営地下鉄三田線白山駅下車徒歩10分

お問合せ：日本医科大学医学会事務局
〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
TEL 03-3822-2131（内線5314） FAX 03-3822-3759

平成 21 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 21 年 4 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 田 尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

- (1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- (2) 応募者（グループで応募する場合には研究代表者）は、応募締切日現在、原則として本会会員歴 3 年以上、満 45 歳以下とし、個人またはグループ¹⁾とします。
- (3) 授賞件数は 2 件以内とします。

2. 申込方法

応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および付置施設の専任の教授（診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請用紙²⁾に記入のうえ、お申し込み下さい。なお、申請書、推薦書、履歴書³⁾、主要論文⁴⁾（3 篇以内）のコピーを 12 部添付して下さい。

3. 締切期日：平成 21 年 5 月 15 日

4. 申込先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局*

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

- (1) 一次選考は、書類により審査し、5 名以内を選考する。
- (2) 二次選考は、6 月下旬に一次選考を通過した応募者が 10 分程度のプレゼンテーションを行い、その後選考委員会において選考する。

6. 授賞内定期日：平成 21 年 7 月下旬の予定

7. 授賞式は、第 77 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。

8. 平成 21 年度に同様の内容での学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮ください。

9. 奨学賞を受賞された場合は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたします医学会総会での記念講演の英文抄録とポイントとなる図表を後日提出して下さい。

¹⁾1 名が研究代表者となり、数名（8 名以内）を研究協力者（原則として満 45 歳以下）とする場合です。

²⁾用紙は本会ホームページから出力下さい。（http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/）

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

*持参の場合は日本医科大学大学院棟 2 階医学会事務局（2B03）へお越しください。

お問い合わせ先：医学会事務局 五箇（直通電話：03-5814-6183 内線：5314

Fax：03-3822-3759 E-mail：jnms@nms.ac.jp）



医師不足に、想う

伊藤博元

日本医科大学医学部医学部長
大学院医学研究科/医学部 教授（感覚運動機能再建学）

平成 21 年 4 月から全国の医科大学の定員の増加が認められ、本学も本年度入学者から 110 名の学生を受け入れることとなった。顕著となりつつある医師の不足を補うため、医療亡国論からの方針の大転換といえる。現厚労大臣は、「医者は 10 年後にしか育たない。今、足りない医師を増やしたら、10 年経って医師のホームレスが生まれるであろう。」と発言していた。しかし、世論には抗せず医科大学定員増が現実となった。言うまでもなく大学の入学定員の管轄は文科省であり、医師不足の管轄は厚労省である。しきりに叫ばれている医師不足の根本原因を厚労省が全く理解せず、国も各省の方針も明確でないことが、この迷走の根底にあると言わざるをえない。

政府は医師数を増やすことによって、医師不足を解消しようとしているが、原因が十分解明されていないことによる愚策とはいえないだろうか。現在の医師不足の原因の 1 つと位置付けられる新臨床研修制度は厚労省の愚策、入学定員増も同様の誹りを免れないかもしれない。根本原因は、医師を必要とする場所での医師不足の根本原因を理解していないためにとられた、目先だけの政策に過ぎないからである。そして、多くの現場の医師は、医学部定員を増しても医師不足は全く解消されないだろうと思っている筈である。

かつて、医師は聖職と考えられ、本学の学是の「克己殉公」にも通じている。患者を救いたいとの慈悲心、患者からの感謝と敬愛、仕事に対する誇り、矜持がその過酷な労働を支え、耐える基盤になっていた。そして、希望も満足も自信も得られるであろうと思っていた。現在では、医師に対するマスコミ報道、それに踊らされた訴訟の増加、患者の自己権利主義やクレームの嵐等の諸問題、一方では政府の削りやすい項目のみを対象とした医療費削減政策など、医師は聖職どころか労働者の一員としての扱いの様相すら呈している。その他、多くの社会要因と環境の中で、医師自身が聖職とは考えられない現状であれば、必要とされる場所での医師不足は、何ら不思議な現象でもないと思われる。

政府が、医師不足の根本原因を理解できていれば、解決の道も決して困難なものではない。そして、社会全体としても「医師を育ていく心」を取り戻して欲しいと願うものである。

—グラビアー—

心室細動中に認められた Spiral Wave

八島 正明 小原 俊彦 平山 悦之 加藤 貴雄 水野 杏一

日本医科大学大学院医学院医学研究科器官機能病態内科学

Spiral Wave during Ventricular Fibrillation

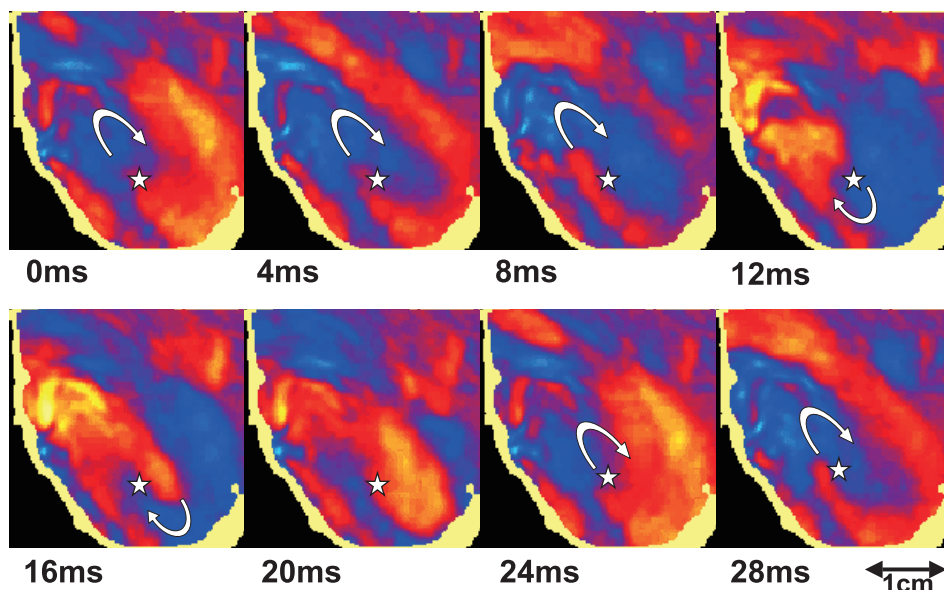
Masaaki Yashima, Toshihiko Ohara, Yoshiyuki Hirayama,
Takao Katoh and Kyoichi MizunoDivision of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine,
Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

図 1

心室細動は、心室筋が非同期的な痙攣状態となり、収縮力を失って心拍出量がゼロとなる。そのメカニズムとして、機能的な興奮旋回（機能的リエントリー）が重要な役割を果たすと考えられている。機能的リエントリーの機序として有力な仮説の一つが、コンピューターシミュレーションなどから導き出された渦巻き興奮波を呈するスパイラルリエントリー説である。これらを検証するために、光学的マッピングにより、詳細な細動波の動態を観察した。

雑種成犬の右室切り出し標本を観察槽に固定し、右冠動脈より組織液で還流し、電位感受性蛍光色素（Di-4-ANEPPES）で染色する。心筋が脱分極して活動電位を呈すると電位の上昇に応じて蛍光を発する。これをハイスピード CCD カメラで記録し、興奮波を可視化する。心筋に電気刺激を加え、心室細動を誘発して電位を記録した。

図 1 は、1 フレーム 4 ミリ秒毎（全部で 28 ミリ秒）の連続画像を示す。オレンジで示す部分が脱分極をしている興奮波であり、青い部分は非興奮心筋である。黄色は心筋組織の縁（エッジ）であり、黒は組織外エリアである。あたかも☆印で示す部分が中心になり、その周りをオレンジで示される大きな渦巻き状の興奮波（spiral wave）が矢印の方向へ回旋する様子が認められる。この「興奮中心（☆）」はメリーゴーランドの心棒のように固定的なものではなく、台風や竜巻などのように時々刻々移動し（“さまよい” meandering 現象）、興奮波は分裂、衝突して複雑な波形を呈した。

これらの知見は、心室細動のメカニズムとしてのスパイラルリエントリー仮説を示唆するものであった。

4. 冠動脈先端画像診断

冠動脈血管内超音波 (IVUS : intravascular ultrasound と
Virtual Histology-IVUS : VH-IVUS) について (III)山本 真功¹ 清野 精彦¹ 水野 杏一²¹日本医科大学千葉北総病院循環器内科²日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

4. Novel Coronary Imaging

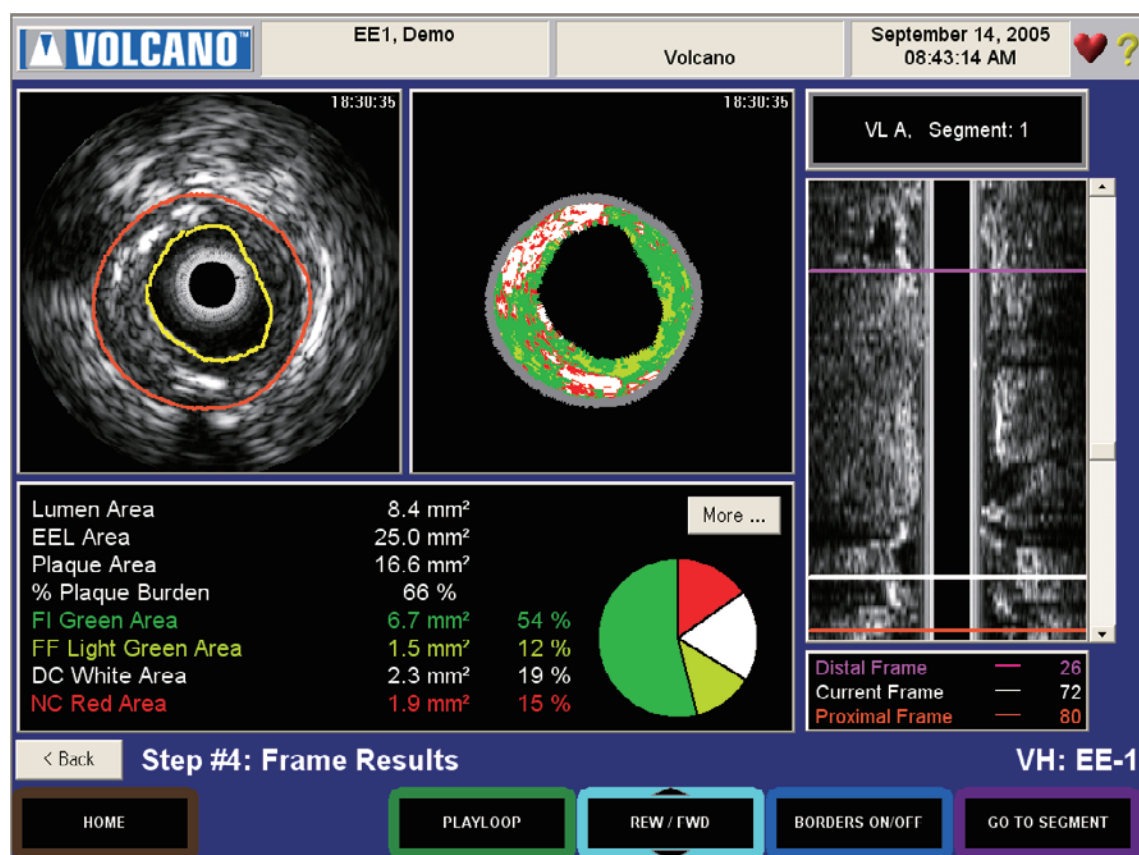
Coronary Intravascular Ultrasound Imaging: Application of Intravascular Ultrasound (IVUS)
and Virtual Histology IVUS (VH-IVUS) (III)Masanori Yamamoto¹, Yoshihiko Seino¹ and Kyoichi Mizuno²¹Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital²Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

図 1

IVUS と VH-IVUS 画像

【冠動脈領域における血管内超音波の特徴】

冠動脈を評価する血管内画像診断装置には、冠動脈造影法に加えて、血管内超音波（intravascular ultrasound：以下 IVUS）、血管内視鏡、光干渉断層法などがある。これらの診断法はそれぞれ特徴を有するが、臨床における心血管カテーテル治療の現場で最も汎用されているのは IVUS である。IVUS は血管断面を断層像として描出することで、血管径、病変長、プラーク量、プラーク分布など治療に必要な情報を得ることが可能であり、治療に必須の診断法と言っても過言でない。当院では、超音波高周波（RF）信号解析を解析しカラーマッピング表示したシステム、Virtual Histology™-IVUS（VH-IVUS）を使用してプラークの定量的組織診断を試みている。この装置は、通常の IVUS で得られるグレースケール表示の画像に加え、それらを 4 成分（緑：線維性組織、黄緑：線維脂質組織、白：石灰化組織、赤：壊死性組織）に分類し 4 つの色に分けて表示することが可能である（**図 1**）。VH-IVUS による定性的組織診断には問題点がないわけではないが、冠動脈疾患に対する新しい治療戦略の展開に貢献するところが大きい。

【症例提示】

症例は 79 歳女性、急性心筋梗塞の診断で当院に救急搬送された患者。急性心筋梗塞の責任病変では、豊富な血栓による血管内腔の閉塞により血流障害が生じている。冠動脈造影では右冠動脈の矢印部分での完全閉塞を示し、ガイドワイヤー通過後に末梢血管の描出が可能となり 99% の高度狭窄病変が確認された（**図 2**）。同部位を IVUS にてグレースケール表示すれば、血管形態の把握も可能となり、表在性の石灰化が豊富なプラークが確認された（**図 3 右**）。VH-IVUS では表在に白成分（石灰化組織）を認め、その周辺に赤成分（壊死性組織）が付着しており、さらにその周辺を緑成分（線維性組織）、黄緑成分（線維脂質組織）が埋めているのが観察される（**図 3 左**）。石灰化組織周辺の壊死性組織の存在は、急性心筋梗塞の責任病変に多く認められることが知られており、本症例の病態に矛盾しないと考えられる。グレースケール表示では、輝度の高い部分が石灰化として認知されるが、VH-IVUS では白成分（石灰化組織）は周波数解析に基づき表示される。よって客観性が高く、読み手の主観に依存しないところが特徴といえる。

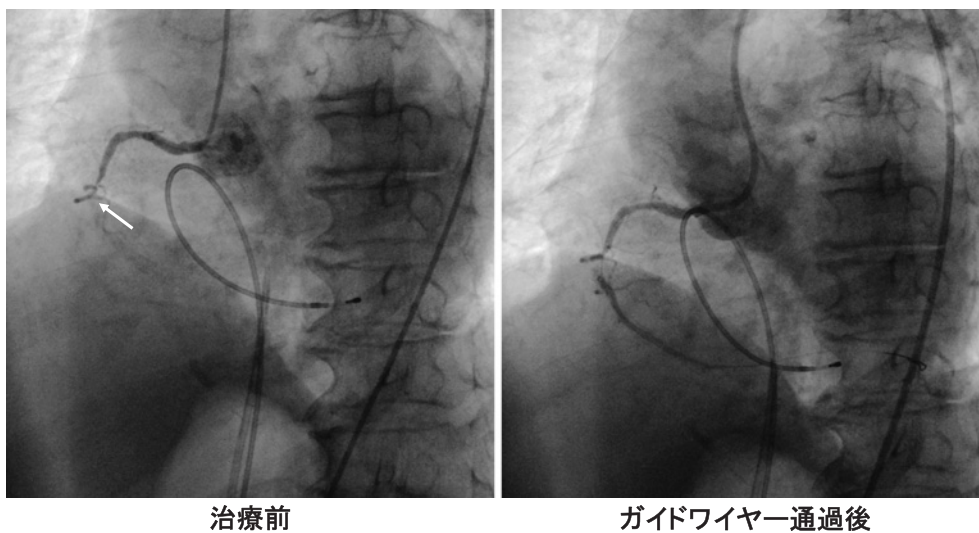


図2
79歳女性：急性心筋梗塞（下壁）

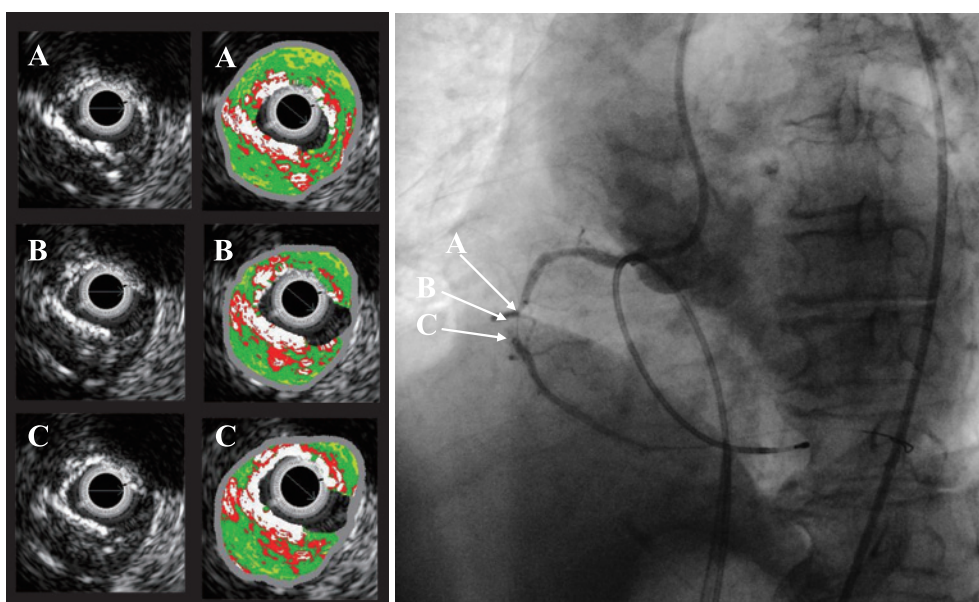


図3
責任病変のIVUS像とVH-IVUS像



岸田 浩 教授

略 歴

- | | | | |
|-------------|---|-------------|--|
| 1968 年 3 月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1992 年 4 月 | 日本医科大学教授（内科学第一） |
| 1968 年 7 月 | 第 45 回医師国家試験合格 | | （1991 年 7 月～1999 年 3 月 |
| 1968 年 8 月 | 日本医科大学研究生（第一内科入局，
木村栄一教授主宰） | | 付属病院循環器内科部長） |
| 1975 年 2 月 | 医学博士を授与される | 2001 年 9 月 | 日本医科大学多摩永山病院 |
| 1975 年 7 月 | 日本医科大学医員助手（内科学第一） | 2002 年 12 月 | （内科・循環器内科部長） |
| 1976 年 6 月 | 米国留学（University of Kentucky | 2006 年 4 月 | 所属名称変更により日本医科大学内科学講座（循環器・肝臓・老年・総合病態部門） |
| 1977 年 12 月 | Medical Center, Cardiovascular
Devision, Professor Borys Surawicz） | 2009 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1980 年 4 月 | 日本医科大学講師（内科学第一） | | |
| 1987 年 4 月 | 日本医科大学助教授（内科学第一） | | |

主な専門分野

内科学，循環器内科，臨床薬理学

学 会

- | | |
|---------------------------------|-------------------|
| 日本心臓リハビリテーション学会
（理事，監事，運営委員） | 日本循環器学会（評議員） |
| 日本心電学会（理事，評議員，編集委員） | 日本心臓病学会（評議員，編集委員） |
| 日本臨床薬理学会（理事，評議員） | 日本冠疾患学会（評議員） |
| 日本循環器心身医学会（理事，評議員） | 日本心臓核医学会（評議員） |
| 日本医科大学医学会（理事，評議員，編集委員） | 日本心不全学会（評議員） |
| | 日本不整脈学会（評議員） |

日本脈管学会（評議員）

日本老年医学会（評議員）

日本成人病（生活習慣病）学会（評議員）

日本集中治療学会（評議員）

日本適応学会（評議員）

日本内科学会（認定医試験委員）

主催学会等

第 163 回日本循環器学会関東甲信越地方会会長
(1997 年)

第 20 回日本心電学会学術集会会長（2003 年）

第 13 回日本心臓リハビリテーション学会会長
(2007 年)

団体・研究会等

財団法人日本心臓財団「心臓」（編集委員）

循環器学研究振興財団（評議員）

臨床薬理研究振興財団賞選考委員会（委員）

International Heart Journal (Editorial Board)

理論心電図研究会（世話人，代表幹事）

循環器負荷研究会（世話人，代表幹事）

指導医・専門医・認定医

日本内科学会認定医・指導医

日本循環器学会専門医・指導医

日本老年医学会認定医・指導医

日本臨床薬理学会指導医

心臓リハビリテーション指導士

日本医師会認定産業医

日本医師会認定健康スポーツ医

審議会等

日本電子機械工業会 ME-JIS 制定検討委員会委員

厚生省医薬局中央薬事審議会臨時委員

厚生省医薬局医薬品副作用被害者救済制度審査委員会
委員

厚生労働省医薬食品局薬事・食品衛生審議会臨時委員

厚生労働省医薬食品局医薬品等安全対策部会委員

独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員

研究班

1981 年～1982 年 厚生省循環器病委託研究班

「虚血性心疾患治療薬の臨床評価方法」

1992 年～1994 年 日本心臓財団研究助成

「無症候性心筋虚血の対策に関する研究」

1992 年～1995 年 厚生省循環器病委託研究班

「心筋虚血の治療・評価に関する研究」

1998 年～1999 年 厚生科学研究費補助金

「抗狭心症薬の臨床評価法に関する研究」

（主任研究者 岸田 浩）

2001 年 厚生科学研究費補助金

「有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定
と SNP の探索：薬剤 QT 延長症候群の診断基準の確
立，検体収集ネットワークの確立と実施」

2002 年～2004 年 厚生労働科学研究費補助金

「重篤な循環器系副作用（QT 延長症候群等）の症例
情報の収集・評価及びそれに基づく併用薬剤等のリス
ク因子の解明に関する研究」

記念講演会要旨

循環器疾患における病態把握の重要性とその臨床的意義

岸田 浩

内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

はじめに

循環器疾患の中で、とくに虚血性心疾患の診療にかかわる機会が多く、基礎研究も行ったが主に虚血性心疾患の臨床研究を多く手がけることができた。振り返ってみると米国への留学は私の人生にとって、その後の大学や様々な分野での仕事への取り組み方の基本をたたき込まれた貴重な機会であった。医療分野における様々な現象や結果を科学的に基礎的な立場から臨床をみつめることができるようになった。地道に調査・分析し、その結果を論文として発表するように努力してきたが、基礎研究のうち、電気生理学の分野では、 K^+ の心筋細胞におよぼす影響や新しい抗不整脈薬の作用機序について、また虚血再灌傷害の機序、独自に作成した低流量心筋虚血モデルによるATP感受性 K チャネル開口薬の心筋梗塞サイズ縮小効果、灌流心における一酸化窒素（NO）リアルタイム測定法の開発などきわめて興味のある研究にも恵まれた。本日は、とくに思い出深い臨床研究について話したい。

1. 患者携帯用心電計の試作と臨床応用

動悸、失神発作や胸痛などの心臓発作を主訴に来院する患者の診断には、患者携帯用心電計が有用であり、不整脈、虚血性心疾患、心不全、心筋症などの心疾患における病態解明、リスク評価、予後予測、治療方針の決定や治療効果の判定などにも有用である。著者らは、イベント・スイッチ方式による患者携帯用心電計を開発し、当時診断にもっとも困難であった異型狭心症を疑った患者に本装置を使用することによって、発作時心電図を容易に記録でき、正確に診断することができ、これを契機に多くの臨床研究を行うことができた。

2. U波の成因と陰性U波について

U波の成因は、後電位、プルキンエ線維再分極、心室筋再分極、M cellなどの説があるが、心室筋のストレッチによるmechano-electrical feedback theoryが注目されている。一方、陰性U波の臨床的意義は大きく、心筋虚血、高血圧、心臓弁膜症（大動脈弁閉鎖不全症など）などに多くみられ、陰性U波の出現は心疾患との関連性がきわめて高い。冠動脈疾患の診断精度として、感度は低いものの特異度は高く、運動負荷試験の陽性所見として重要な指標である。また、梗塞後でみられる陰性U波は、心筋viabilityの所見であり、予後の規定因子でもある。

3. 無症候性心筋虚血の病態、診断、予後、治療について

心筋虚血徴候には、冠動脈狭窄や閉塞によって心筋代謝障害が生じ、ついで局所左室壁運動異常、心電図異常、胸痛が発現する。それぞれの虚血徴候の診断には、これらの検出に適したそれぞれの検査法で評価するが、薬剤や運動負荷誘発による心エコー図検査、核医学検査などは無症候性心筋虚血の診断に有用である。胸部症状などの自覚症状がない原因として、心筋梗塞の既往、糖尿病、高齢者、狭い心筋虚血領域などである。無症候性心筋虚血の出現時間は、午前中にピークがあり、その治療薬には、 β -遮断薬がもっとも効果があり、心筋酸素需要の増加によって発症する心筋虚血閾値の高い例にとくに有効である。一方、主に酸素供給自体の減少によって生じる心筋虚血閾値の低い例には、カルシウム拮抗薬が有効である。無症候性心筋虚血出現群の予後は、非出現群よりも不良であり、積極的に冠血行再建術の適応を考慮すべきである。

4. 虚血性心疾患におよぼす自律神経系の影響について

自律神経機能は、ホルター心電図による心拍変動解析（HRV）で評価することができ、スペクトル分析によって副交感神経に修飾された交感神経活動の指標である低周波数成分（LF）と、副交感神経活動の指標である高周波数成分（HF）に分離できる。これらの成分は、 β -遮断薬とアトロピン静注投与による自律神経遮断によって消

失する。HF の変化は、健常者では夜間～深夜に著しく、日中に低下する日内リズムを示すが、冠動脈疾患例では、HF の日内リズムは消失する。心筋虚血や心室頻拍が発現する直前の HRV を分析すると、その発症機序に自律神経機能の関与が示唆された。冠動脈疾患の予後における規定因子のうち、HF 成分は有意な予後の独立因子である。このように、ホルター心電図による HRV は、虚血性心疾患患者の病態把握に有用な検査法である。

5. 心筋 viability とリスク評価について

心筋梗塞や慢性心不全患者は、多くの冠危険因子をもっており、とくに冠動脈疾患をもつハイリスク患者では、病態を十分把握してそれに適した治療法や心臓リハビリテーション（心リハ）を行うことが重要である。

心筋梗塞患者では、安静時にすでに梗塞部位に一致した領域に壁運動低下を認めるため、生存心筋（心筋 viability）の有無や梗塞領域の心筋虚血の評価・鑑別が重要である。その検査法としてドプタミン負荷心エコー図検査が有用である。心筋梗塞患者における心筋虚血の検査法として RI 検査も重要であり、心筋血流イメージによる心筋灌流低下部位や心機能イメージによる局所壁運動低下部位および左室駆出分画によって詳細な病態把握が可能である。急性心筋梗塞患者のインターベンション（PCI）治療後における改善効果の病態把握には、RI による BMIPP・TI 心筋 dual SPECT 所見と心拍変動解析による自律神経機能検査の組合わせによる評価法は有用である。

心血管疾患のリスク予測のために血液生化学的マーカーの有用性が指摘されている。現在、心血管リスクの予測因子として利用できるものには、接着因子、サイトカイン、急性期反応物質（CRP など）、白血球数などがある。炎症性サイトカインの中、血中マクロファージ・コロニー・stimulating factor (MCSF) を冠動脈疾患で調べると、この値は、対照群や安定狭心症群に比べて不安定狭心症群や活動性冠攣縮性狭心症で有意に高値を示した。このサイトカインの上昇機序は十分解明されていないが、不安定狭心症の病態に単球の産生能増加が関与していることが示唆された。

6. 冠攣縮性狭心症の成因、病態、治療、予後について

冠攣縮は、突然出現する冠動脈平滑筋の異常な過収縮による冠動脈内腔の閉塞または亜閉塞を来し、心筋虚血が発現する。冠攣縮の発症機序は、血管内皮一酸化窒素（nitric oxide, NO）活性の低下および平滑筋の収縮亢進が重要であるが、環境因子（飲酒、喫煙など）、薬剤、炎症性疾患、内分泌疾患、肥大型心筋症、遺伝など様々な要因が複雑に絡み合っその病態を形成している。その診断には、アセチルコリンの冠動脈内注入による誘発試験が行われるが、造影上正常冠動脈であっても内皮機能障害があると少量のアセチルコリンでも冠攣縮が誘発される。

冠攣縮性狭心症の発症頻度は、欧米人に比べて日本人に多く、その代表的疾患である異型狭心症患者の有意狭窄病変の占める頻度は、欧米人に比較し日本人は有意に少ない。冠動脈内皮 NOS 遺伝子異常も見いだされており、遺伝的・人種的な要因も冠攣縮の発症機序にかかわっている可能性がある。異型狭心症の発作の好発時間帯は、午前 4 時～5 時であり、発作時には一過性 ST 上昇が発現し、多枝冠攣縮では突然死がみられる。とくに ST 上昇時に電氣的 ST・T 交互脈や非発作時 early repolarization の出現は、心室性不整脈の予知所見として重要である。

この冠攣縮の治療薬には、カルシウム拮抗薬が著しい効果を有し、本剤によって急性心筋梗塞などの心血管イベントの発症率は減少した。また、日本で開発された ATP 感受性 K チャネル開口作用を有するニコランジル（硝酸薬作用も有する）も有用であり、新しい冠動脈拡張の機序解明に寄与した。最近、アゴニストによるミオシン軽鎖のリン酸化には細胞内 Ca^{2+} の増加のみではなく、ミオシン軽鎖リン酸化に対する Ca^{2+} 感受性の増加が関与することが明らかになった。この Ca^{2+} 感受性には低分子 G 蛋白 Rho の分子標的である Rho キナーゼが関与し、この Rho キナーゼ活性亢進によって冠動脈が過収縮に働き冠攣縮が生じることが証明された。Rho キナーゼ阻害薬であるファスジルがこの冠攣縮を著明に抑制する。

7. 薬剤による循環器系副作用のリスク因子と安全性対策について

薬剤性 QT 延長症候群は、薬剤がもたらす循環器系副作用の中でもっとも重篤な副作用の一つであり、QT 延長に基づいて torsade de pointes (TdP) などの致死的不整脈が惹起され、失神や突然死を来す。

抗不整脈薬は、QT 延長作用が不整脈の停止に最も重要な作用機序であるが、向精神薬、抗生物質、抗アレルギー薬、抗真菌薬等の非循環器用薬の中に QT 延長作用を来す薬剤が含まれる。QT 延長作用の有無は、新薬開発のスクリーニングとして重要な評価項目である。薬剤性 QT 延長症候群の原因薬剤としての QT 延長作用を有する非

循環器系薬剤に対する注意喚起が安全対策上重要である。とくに QT 延長作用の併用禁忌・注意薬剤の使用、低カリウム血症、基礎心疾患、性差（女性）、先天性 QT 延長症候群、肝・腎機能障害などの基質が備わっていると突然、Tdp などによる失神発作を伴った本症候群を発症する。これを未然に防ぐために QT 延長作用をもつ薬剤の処方時には、医師・薬剤師が患者へ厳格な服薬指導を行うことが大切である。米国 FDA は、承認後の新医薬品の前向きモニタリングを強化するとともに、市販後のリスク因子の特定と多くのソースから得られた安全性データをリンクし解析するシステムの確立を推進している。本邦でも医薬品の安全性対策としてその組織体制作りが重要である。

おわりに

本日の発表は、主に第一内科の仲間と一緒に行った研究であるが、学内や学外の諸先生の協力や支援があったからこそできた仕事でもある。とくに日本循環器学会、日本心電学会などの学術委員会で多くのガイドライン作成や評価委員として参加することができ、われわれの研究成果が少しでも役立つことができたように思う。今後も新しい知見やエビデンスを参考にしてより広い視野から医療に取り組んで社会へ貢献できるような仕事をしたいと思う。

主たる研究業績

論文

1. A pocket electrocardiograph carried by patient for observation of various cardiac attacks	Jpn Heart J	1973	14	326—334
2. Review of pocket-electrocardiograph (PECG) in a large general medical clinic	Circulation	1976	53	939—942
3. Reversal of the cardiovascular effects of verapamil by calcium and sodium: Differences between electrophysiological and hemodynamic responses	Circulation	1979	59	797—804
4. Effects of K^+ and K^+ -induced polarization on $(dV/dt)_{max}$, threshold potential, and membrane input resistance	Circ Res	1979	44	800—814
5. Treatment of variant angina with drugs: A survey of 11 cardiology institutes in Japan	Circulation	1981	63	844—848
6. Negative U wave: A highly specific but poorly understood sign of heart disease	Am J Cardiol	1982	49	2030—2036
7. Medical treatment of unstable angina: Effects of calcium antagonists	Jpn Circ J	1983	47	471—481
8. The effects of Mexiletine on action potential duration of its restitution in guinea pig ventricular muscles	Jpn Heart J	1985	26	271—287
9. Prominent negative U wave in variant angina pectoris	Jpn Heart J	1985	26	885—896
10. Prognosis of patients with persistent negative U wave following myocardial infarction	Jpn Heart J	1987	28	15—25
11. Hemodynamic characteristics of echocardiographic findings in hypertensive patients with negative U waves and effect of an antihypertensive drug	Jpn Heart J	1987	28	377—386
12. Factors influencing the clinical course and the long-term prognosis of patients with variant angina	Jpn Heart J	1987	28	293—306
13. Electrophysiological effects of flecainide on guinea pig ventricular muscle in high $[K^+]_o$, acidosis and hypoxia	Jpn Heart J	1987	28	539—554
14. Effect of new coronary vasodilator, nicorandil, on variant angina pectoris	Clin Pharmacol Ther	1987	42	166—174
15. Human leucocyte antigen in variant angina	Int J Cardiol	1987	14	47—53
16. Characteristics of symptomatic and asymptomatic myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with angina pectoris	Jpn Heart J	1989	30	151—162
17. The effect of nitroglycerin ointment on exercise-induced angina; A multicenter trial	Cardiovasc Drugs Ther	1989	2	831—836
18. Prognostic value of low-level exercise testing in patients with myocardial infarction	Jpn Heart J	1989	30	275—285
19. Clinical significance and management of silent myocardial ischemia in patients with angina pectoris and myocardial infarction	Jpn Circ J	1989	53	1444—1451
20. Angiographic response to a vasodilating drug, nicorandil, in patients with coronary artery disease	Jpn Heart J	1990	31	135—143
21. Evaluation of a new vasodilating β -blocking agent, carvedilol, in exertional angina using Holter monitoring	Jpn Heart J	1990	31	449—460
22. Combination of ambulatory electrocardiographic monitoring and psychological testing in coronary artery disease patients	Jpn J Med	1990	29	384—390
23. Role of perceptive threshold in myocardial infarction patients without previous angina	Jpn Circ J	1991	55	316—323
24. A new strategy for the reduction of myocardial infarction in variant angina	Am Heart J	1992	122	1554—1561
25. Cardiac events in patients with silent myocardial ischemia	Jpn Heart J	1992	33	1—13
26. Circadian variation of ischemic threshold in patients with chronic stable angina	Int J Cardiol	1992	35	65—70
27. Antianginal effects of amlodipine at a single dose on exertional angina pectoris using treadmill exercise testing—A randomized crossover study in comparison with placebo	Cardiovasc Drugs Ther	1992	6	481—487

- | | | | | |
|---|-----------------------------|------|-----|-------------|
| 28. Anticardiolipin antibody and cardiac disorders in collagen diseases | Int J Angiology | 1994 | 3 | 121—123 |
| 29. Prognostic indicators of major cardiac events in patients with asymptomatic coronary artery disease | Jpn Heart J | 1996 | 37 | 59—72 |
| 30. Significance of variant angina patients with associated syncope | Jpn Heart J | 1996 | 37 | 317—326 |
| 31. Adenosine mediates the antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning in isolated rat hearts | Jpn Circ J | 1996 | 60 | 341—348 |
| 32. Dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease and viable myocardium | Jpn Heart J | 1997 | 38 | 151—161 |
| 33. Non-linear pattern analysis of ventricular premature beats by mutual information | Meth Inform Med | 1997 | 36 | 257—260 |
| 34. Increased accumulation of acidic fibroblast growth factor in left ventricular myocytes of patients with idiopathic cardiomyopathy | Am Heart J | 1997 | 134 | 779—786 |
| 35. Curative percutaneous catheter ablation for various supraventricular and ventricular tachyarrhythmias | J Nippon Med Sch | 1997 | 64 | 546—565 |
| 36. Chronotropic effects of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradyarrhythmias | J Cardiovasc Pharmacol | 1998 | 31 | 534—539 |
| 37. Detection of a local slow potential preceding the surface QRS complex during non-preexcited impulse propagation—A phenomenon reflecting anterograde concealed conduction through the accessory pathway? | Jpn Circ J | 1998 | 62 | 760—764 |
| 38. Coronary hyperreactivity to adrenergic stimulation and increased nocturnal vagal tone trigger coronary vasospasm | Jpn Circ J | 1998 | 62 | 721—726 |
| 39. Usefulness of exercise Thallium-201 imaging in evaluation of low-and high-risk groups in coronary artery disease patients with disappearance of anginal episodes by anti-anginal drug therapy | Jpn Heart J | 1998 | 39 | 597—609 |
| 40. Assessment of relationship between hemodynamic variables in artificial-heart implanted dogs with mutual information | Am J Physiol | 1998 | 275 | H1419—H1433 |
| 41. Negative U-wave as a predictor of antihypertensive treatment effect on regression of echocardiographic hypertrophy in hypertensive patients | Jpn Heart J | 1999 | 40 | 31—44 |
| 42. Symbolic strings and spatial 1/f spectra | Physica D | 1999 | 125 | 142—154 |
| 43. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure | Am J Cardiol | 1999 | 84 | 608—611 |
| 44. Correlation between atrial natriuretic peptide and baroreflex sensitivity in patients with congestive heart failure | Jpn Circ J | 1999 | 63 | 893—899 |
| 45. Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris | J Am Coll Cardiol | 2000 | 35 | 655—665 |
| 46. Simultaneous assessment of Tc-99m-sestamibi and I-123-BMIPP myocardial distribution in patients with myocardial infarction: Evaluation of left ventricular function with ECG-gated myocardial SPECT | Ann Nucl Med | 2000 | 14 | 453—459 |
| 47. Resting ultrasonic tissue characterization and dobutamine stress echocardiography for prediction of functional recovery in chronic left ventricular ischemic dysfunction | Jpn Circ J | 2001 | 65 | 381—388 |
| 48. Lack of antagonism between nicorandil and sulfonylurea in stable angina pectoris | Int J Clin Pharm Res | 2001 | 21 | 59—63 |
| 49. Effects of a single oral dose of cilostazol on epicardial coronary arteries and hemodynamics in humans | Circ J | 2002 | 66 | 241—246 |
| 50. Osborn waves associated with ventricular fibrillation in a patient with vasospastic angina | J Cardiovasc Electrophysiol | 2002 | 13 | 486—489 |
| 51. Anti-anginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina: A multicenter study | J Cardiovasc Pharmacol | 2002 | 40 | 751—761 |
| 52. Clinical significance of wide QRS complexes at the termination of paroxysmal supraventricular tachycardias | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 525—533 |
| 53. Real-time measurement of nitric oxide by luminal-hydrogen peroxide reaction in crystalloid rat heart | Life Sci | 2003 | 72 | 989—1000 |
| 54. Characteristics of the electrical activity within the persistent left superior vena cava: Comparative view with reference to the ligament of Marshall | J Electrocardiol | 2003 | 36 | 53—57 |

- | | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|---------|
| 55. Is angiotensin-converting inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study | Am Heart J | 2004 | 128 | 1—8 |
| 56. Pharmacological preconditioning with bradykinin affords myocardial protection through NO-dependent mechanisms | Int Heart J | 2005 | 46 | 877—887 |
| 57. Relationship between the mismatch of I-123-BMIPP and 201 Tl myocardial single-photon emission computed tomography and autonomic nervous system activity in patients with acute myocardial infarction | Int Heart J | 2006 | 47 | 193—207 |
| 58. Vasodilator effect of subsequent administration of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, surpasses that of nitroglycerin at the concentric coronary stenosis in patients with stable angina pectoris | Circ J | 2006 | 70 | 402—408 |
| 59. Detecting restenosis after percutaneous coronary intervention using exercise-stress electrocardiographic findings including QT dispersion | J Arrhythmia | 2006 | 22 | 209—215 |
| 60. Administration of the Rho-kinase inhibitor Fasudil following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina | Coronary Artery Disease | 2008 | 19 | 105—110 |



吉田 和弘 教授

略 歴

- | | | | |
|-------------|---------------------------------|-------------|------------------------------|
| 1971 年 3 月 | 日本医科大学卒業 | 1989 年 4 月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科助教授 |
| 1975 年 3 月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学(外科系泌尿器科学専攻) 修了 | 1992 年 7 月 | 日本医科大学付属病院人工透析室(現血液浄化療法室) 室長 |
| 1975 年 4 月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科医員助手 | 1995 年 7 月 | Urology (USA) の編集委員委嘱(10年間) |
| 1977 年 4 月 | ミラノ大学薬理学研究所へ留学 | 1998 年 4 月 | 日本泌尿器科学会専門医制度審議会委員(6年間) |
| 1978 年 10 月 | ミラノ大学薬理学研究所への留学より帰国 | 1999 年 12 月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科診療教授 |
| 1980 年 4 月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科医局長 | 2001 年 4 月 | 更生医療機関代表指定医(腎臓) |
| 1980 年 10 月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科講師 | 2003 年 4 月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科教授 |
| 1981 年 7 月 | 国立東静岡病院へ出向(泌尿器科医長) | 2006 年 4 月 | 東洋大学客員教授兼任(生命倫理学)(現職) |
| 1981 年 9 月 | 日本医科大学退職
日本医科大学付属病院泌尿器科兼任講師 | 2006 年 11 月 | 国民健康保険診療報酬特別審査委員会委員(現職) |
| 1982 年 6 月 | 国立東静岡病院退職 | 2006 年 11 月 | 社会保険診療報酬請求書特別審査委員会審査委員(現職) |
| 1982 年 7 月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科講師再任 | 2009 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1984 年 3 月 | 身体障害者診断担当の指定医(腎臓機能障害者) | | |

所属学会（資格）

1971 年 4 月	日本医科大学医学会	1984 年 6 月	日本アンドロロジー学会
1971 年 10 月	日本泌尿器科学会（専門医・指導医）	1989 年 6 月	アメリカ泌尿器科学会 (Corresponding member)
1971 年 10 月	日本腎臓学会（認定専門医・指導医）	1990 年 2 月	泌尿器科細胞解析研究会
1971 年 10 月	日本人工臓器学会	1991 年 11 月	日本 Endourology & ESWL 学会
1971 年 10 月	日本移植学会	1994 年 4 月	日本透析医学会（透析認定医・指導医）
1983 年 10 月	日本癌学会	1994 年 4 月	東京泌尿器科医会
1983 年 10 月	日本癌治療学会	1997 年 4 月	国際泌尿器科学会（SIU）
1983 年 10 月	日本臨床電子顕微鏡学会		

所属学会役員

1981 年 5 月	日本泌尿器科学会評議員（現ボーディングメンバー）（27 年間）	1991 年 2 月	泌尿器科細胞解析研究会評議員・監事（7 年間）
1982 年 4 月	日本泌尿器科学会東京地方会運営委員（15 年間）	1991 年 11 月	日本 Endourology & ESWL 学会評議員（17 年間）
1984 年 6 月	日本アンドロロジー学会 評議員（25 年間）	1993 年 5 月	日本臨床電子顕微鏡学会 評議員（15 年間）

賞 罰

1991 年 2 月 内視鏡医学研究財団助成金

記念講演会要旨

前立腺について“昔と今”

吉田 和弘

泌尿器科学

前立腺との出会い

前立腺については、解体新書（1774年発行）の中に、その構造様式が記載されているだけで、正式な臓器名称は記載されていない。杉田玄白、前野良沢らの命をうけて発刊された重訂解体新書（1826年発行）において、前立腺は“摂護腺”という臓器名として記載されている。明治時代に発行された解剖学書では、すべてに“摂護腺”名が用いられている。精巣を護る働きとして命名されていた“摂護腺”名では、摂護が難しい許りでなく意味が不明瞭だとして、解剖学会（昭和22年）の用語委員会において“Vorstehdrüse”, Prostalen（前に立つ）のドイツ語訳から現在用いられている“前立腺”へと改名された。

私が泌尿器科に入局した当時、泌尿器外科の治療といえば、尿路結核に対する腎摘出術、結石症に対する開腹切石術と前立腺肥大症に対する恥骨後式・恥骨上式前立腺摘出術が盛んに行われていた。そして、諸先輩からの「摂護腺が云々で…」という紹介状も多数みられた。当時、日本病理学の神様ともいべき緒方知三郎先生は第一内科に入院されておられ、前立腺癌による排尿障害のため尿道留置カテーテルを利用されていた。若手の泌尿器科医は、緊張しながらそのカテーテル処置を行ってきた。大学院生として第一病理学教室に在籍していたため、先生のご臨終とともに行われた病理解剖のお手伝いをする事となった。また、去勢によって進行性前立腺癌の病態が改善されるという研究論文（Haggins & Hogges, 1941年ノーベル医学賞）を知る機会ともなり、こうしたきっかけが学位論文のテーマに前立腺を電子顕微鏡で観察することとなった。

前立腺細胞の特徴

正常前立腺の腺管上皮細胞は去勢により変性し、基底膜上にわずかに基底細胞が残る程度まで退縮する。当時、臨床において前立腺癌の病理組織診断がなされれば、治療のオプションとして根治手術はなく、両側の精巣摘出術（去勢術）が常識であった。男性ホルモンは性ホルモンであるとともに、蛋白同化作用も有する。男性のもつすべての生殖臓器は血中に放出された遊離型テストステロンを標的器官として取り込み、5- α 還元酵素により活性型テストステロンに変換し、アンドロゲン作用を示す。学位論文のテーマとした正常雄性ラットに対するエストロゲン投与実験では、前立腺細胞の変性がほぼ去勢と同様な影響であるばかりか、プロゲステロン投与においてもその変化は同じであった。微細形態学的所見として、女性ホルモン投与により正常前立腺細胞は核質濃染と、蛋白合成を専らとして発達している粗面小胞体やミトコンドリアなど細胞質内オルガネラの崩壊、そしてこうした変性・崩壊産物を喰食し肥大化する細胞内ライソゾームの出現が特徴的であった。ライソゾームが含有するおおよそ30種類の酵素の代表が酸性フォスファターゼである。当時、去勢による前立腺上皮細胞の崩壊過程はアポトーシスという語句では表現されていなかった。また、血清総酸性フォスファターゼが前立腺癌の腫瘍マーカーとして用いられていた。その後、前立腺性酸性フォスファターゼは特異分画されたが、前立腺癌診断の腫瘍特異性は認めなかった。前立腺は多臓器に比して、単一細胞内濃度として5- α 還元酵素、総酸性フォスファターゼ（Acid-P）、亜鉛（Zn）、および前立腺性特異抗原（PSA）の4項が最も高い臓器であるという大きな特徴がある。

前立腺細胞膜のホルモン反応

エストロゲンとプロゲステロンによる前立腺細胞の影響を電子顕微鏡的に研究した成果がイタリア留学の縁となった。招かれたミラノ大学薬理学研究所（Luciano Martini教授）の元では、放射同位元素をトレーサーとしてステロイドホルモンの作用機構を積極的に研究していた。自分には核医学に関する基礎知識が全くなかったばかりか、実験室では放射能物質の管理がきわめて杜撰であったことで狼狽していた。偶然にも上の階に電子顕微鏡室（主任 Fabio Clementi教授）があり、透過型電子顕微鏡とともに、最新の電顕技術であるフリーズ・フラクチャー

法による細胞膜の研究が行われていた。早速、私は Martini 教授に電子顕微鏡部門への移籍を了解していただき、前立腺上皮の細胞膜に対する去勢の影響を研究することができた。男性ホルモンの抑制により核機能を失ったラット前立腺上皮細胞は構成する形質二重膜の膜内外蛋白粒子の合成阻害と、細胞間結合様式の崩壊過程を明瞭に解析できた。また、この崩壊像はテストステロン投与において可逆的に修復される過程も観察できた。帰国（1978 年）し、幸いにも本学付属病院には臨床研究棟が建設され、1 階の電子顕微鏡室には透過型電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡とともに応募によりフリーズフラクチャー装置が設置された。本学では、フリーズフラクチャー装置の操作を私しかできなかったため、細胞膜に関する電顕的研究を継続できた。そして、後輩に対し、電子顕微鏡を用いた学位論文の研究をお世話をさせていただいた。

泌尿器科診療革命

画像検査法として膀胱腫瘍や前立腺疾患に対する経尿道のおよび経直腸の体腔内超音波検査装置はアロカ医科機械により開発（1971 年）・販売されていた。しかし、その解像度は的確に病巣を描出するほどのものではなかった。1980 年代途上になり、経皮的に腎瘻を設置したり尿管内を観察する尿路内視鏡技術の革新がにわかに始まった。また、内視鏡操作関連機器の開発、さらに体外衝撃波結石破碎装置（ESWL）の導入などといった検査と治療技術の画期的変革をもとに Endourology & ESWL 学会（1987 年設立）がアメリカで発足し、本邦でも追従した。私は、ファイバースコープで得られたイメージ（像）を CCD（charged coupled device）で電気信号としてとらえ、ビデオプロセッサを経てモニター画面に写し出すという斬新な細径軟性尿管鏡（4.0 Fr.）の開発に携わり、ガイドワイヤーや鉗子類を挿入するためのチャンネルを持つ内視鏡として 6.0 Fr. の細径軟性腎盂尿管鏡（電子スコープ）の開発と商品化に関わった。この細径内視鏡先端は対物レンズの代用がガラスファイバーであり、この繊維束を 18G 注射針に挿入する技法を利用して前立腺の嚢胞内を観察し、偶然にも嚢胞内癌の診断をするとともに、本例に対する開腹式根治的前立腺全摘術を行った。こうした経験が続き根治的前立腺全摘術を日常臨床に取り入れるきっかけとなった。また、先駆的である細径軟性腎盂尿管鏡技法の開発が縁で、泌尿器科英文誌 “Urology” の編集委員に推薦され、10 年間勤めた。

前立腺疾患に対する診断・治療に歴史的変化が 1990 年前後になり始まった。（1）McNeal JE（1987 年）による新たな前立腺腺葉の分類がなされた。（2）1979 年には Wrang らにより前立腺特異抗原（Prostatic Specific Antigen, PSA）が分離・生成され、臓器特異性を有することが知られて以来、血清 PSA 測定は前立腺癌診断の腫瘍マーカーとしてスクリーニングに用いられるようになった。現在、腫瘍マーカーの中で最も信頼度の高いものとなっている。また、亜鉛は *in vitro* の研究でアンドロゲン応答性だけでなく、非応答性の前立腺癌の増殖を抑制するとか、疫学的には抗菌作用があるとされる。（3）画像検査の中でも、体腔式超音波診断では high frequency 探触子やパイプレン探触子の開発、IC 機器によるコンピューター画像・解像の向上、パワードップラー法の臨床応用、超音波用造影剤の開発などと画期的な進化がみられた。それまで行われてきた前立腺針生検法が経会陰式に代わって（4）超音波ガイド下の経直腸的前立腺穿刺生検法が確立した。さらに、（5）MRI 検査と直腸コイルの開発（1990 年代半ば）が続いた。こうした多くの技術革新の成果により前立腺早期癌の診断効率が高まり、早期癌を対象とした根治手術の普及が急速に進んだ。

前立腺癌治療の進歩

歴史的に、前立腺癌に対する治療は去勢術か、女性ホルモン薬（主にエストロゲン剤）投与であったが、高齢者に対する女性ホルモン剤投与では副作用として血栓症の発生が重要であった。また、去勢に伴う男性の心理的影響が問題となり、去勢に代わる同等な治療として抗アンドロゲン剤の開発が続いた。アメリカでは、1980 年代に男性悪性腫瘍の第二位であった前立腺癌の罹患率が 1990 年代になり第一位となった。そのため、早期前立腺癌の診断と治療が最も注目すべき臨床課題として取り上げられ、根治的手術法が大々的に普及した。前立腺癌に対する外科的治療では、新たな腹腔鏡による手術ばかりでなく、後遺症となる尿失禁や勃起障害に対する神経温存法、さらにロボット利用の根治手術が積極的に行われるようになってきている。今日、日本は世界的に前例のない高齢化社会を迎え、戦後の欧米化した食文化の影響が示唆される中で、前立腺癌症例の増加はメキシコに次いで世界第二位を示している。この現象はアジア領域において日本のみであり、約 10 年以後に本邦の前立腺癌罹患率は男性悪性腫瘍の第一位となることが予測されている。

主たる研究実績

原 著

1. Longitudinal study of macrophages in prostatic fluid from nonbacterial prostatitis patients	Urology	1981	18	255—257
2. Subpopulation of macrophages in prostatic fluid	J Nippon Med Sch	1982	49	587—588
3. A case of bilateral oncocytoma	J Urol	1982	128	576—578
4. Ureteral stent encrustation	Acta Urol Jap	1983	29	937—939
5. Percutaneous nephrolithotomy, with emphasis on large renal stones	Urology	1985	26	43—158
6. Primary malignant melanoma of female urethra: report of a case and review of the literature	Acta Urol Jap	1986	32	105—110
7. Inverted papilloma of the ureter with malignant transformation; A case report and review of the literature	Urol Int	1987	40	30—36
8. Renal cell carcinoma with solitary contralateral adrenal metastasis	Urology	1988	32	52—53
9. Videomage ureteroscope	J Nippon Med Sch	1990	57	192—193
10. Clinical application of videomage flexible ureteronephroscope for the diagnosis of upper urinary tract disease	J Urol	1991	146	809—812
11. Development and limitation of semi-disposable thin ureteronephroscope	Jap J Endourol & ESWL	1991	4	107
12. Study of macrophages in prostatic fluid from nonbacterial prostatitis patients. V. Relation between activation of macrophagea and stage of prostatitis	Urol Int	1991	46	15—17
13. Recombinant interleukin-2-expanded tumor infiltrating lymphocytes from human renal cell cancer do not exhibit autologous tumor cell-specific cytotoxicity	Urol Int	1991	47	83—85
14. The survival rate of macrophages in prostatic fluid from non-bacterial prostatitis patients	J Nippon Med Sch	1992	59	274—275
15. Clinical experience with a small diameter rigid ureteroscope	Jap J Endourol & ESWL	1993	6	163—166
16. Day surgery for transurethral resection of the prostate with sevoflurane anesthesia	Jap J Endourol & ESWL	1993	6	170—174
17. Investigation of the clinical value of assessing renal size on computed tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease	Jap J Nephrol	1993	35	361—364
18. Long-term indwelling bilateral stents for bilateral hydronephrosis of unknown etiology	J Urol	1993	149	96—99
19. The role of macrophages in prostatic fluid in prolongation of nonbacterial prostatitis	J Nippon Med Sch	1994	61	59—61
20. Laparoscopic urological surgery: Experience at Nippon Medical School	Jap J Endourol & ESWL	1995	8	54—57
21. Clinical experiences with hyperthermia for benign prostatic hyperplasia using the Thermex-II: Results of 3 year follow-up	Jap J Endourol & ESWL	1995	8	76—78
22. Clinical evaluation of soluble cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) in serum and urine of patients with bladder cancer	Urology	1996	48	703—710
23. Development of technically simple ureteronephroscope	Jap J Endourol & ESWL	1998	11	23—29
24. Elimination of non-ionic contrast medium by hemodialysis in patients with impaired renal function	J Nippon Med Sch	1999	66	305—307
25. The short-term effect of tamsulosin in Japanese men with benign prostatic hyperplasia	J Nippon Med Sch	1999	66	382—387
26. The efficacy of Bacillus-Calmette Guérin instillation therapy of the upper urinary tract for carcinoma in situ	Intr J Clin Oncol	1999	4	295—297
27. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children with glutaraldehyde cross-linked dermal collagen short-term results	J Nippon Med Sch	2000	67	9—12

- | | | | | |
|---|--------------------------|------|----|-----------|
| 28. Usefulness of endoluminal ultrasonography in assessing the depth of Tumor invasion in the upper urinary tract; Comparison with pathologic assessment | Jap J Endourol and ESWL | 2000 | 13 | 108—112 |
| 29. High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder | Urology | 2000 | 56 | 404—407 |
| 30. High-frequency (20 MHz) endoluminal ultrasonography for assessing the depth of bladder tumor invasion | Jap J Endourol and ESWL | 2001 | 14 | 148—152 |
| 31. The short-term effects of terazosin in Japanese men with benign prostatic hyperplasia | J Nippon Med Sch | 2001 | 68 | 96—98 |
| 32. Three-year follow up of transurethral vaporization of the prostate with original rolle-type electrode | Jap J Endourol and ESWL | 2001 | 14 | 111—114 |
| 33. Cordless flexible urethrocystoscope with battery | Jap J Endourol and ESWL | 2001 | 14 | 169—172 |
| 34. Urothelial mucosal concentration of Levofloxacin administered before Transurethral resection: Is the mucosal concentration predictable ? | Int J Urol | 2001 | 8 | 171—176 |
| 35. Deformation of the bladder due to collateral circulation caused by Thrombosis of the left femoral vein | Int J Urol | 2001 | 8 | 254—256 |
| 36. Laparoscopic radical prostatectomy is possible to be standard therapy for early prostatic cancer | Int J Clin Oncol | 2003 | 8 | 312—316 |
| 37. High frequency (20 Mhz) endoluminal ultrasonography to assess the depth of invasion by superficial bladder tumors | Jap J Endourol ESWL | 2004 | 17 | 216—219 |
| 38. Identification of the layers of the bladder wall on high-frequency endoluminal ultrasonography by a needle puncture experiment | Ultrasound in Med & Biol | 2005 | 31 | 307—309 |
| 39. New ultrasonic cytofiberscope for staging bladder tumors | J Endourol | 2005 | 19 | 130—132 |
| 40. Random systematic biopsy versus power Doppler ultrasound-guided target biopsy in the diagnosis of prostate cancer: Positive rate and clinicopathological features | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 262—269 |
| 41. Utility of extracorporeal traction with nylon thread for earlier vesicourethral anastomosis in laparoscopic prostatectomy | Int J Urol | 2005 | 12 | 1082—1084 |
| 42. ラット前立腺前葉上皮細胞の超微細構造：第1報，エストロゲン投与による上皮細胞の初期変化を中心として | 日泌尿会誌 | 1975 | 66 | 383—399 |
| 43. 内分泌抵抗性前立腺癌および再燃前立腺癌。（1）経時的生検による悪性度評価と予後に関する意義 | 日泌尿会誌 | 1986 | 77 | 489—494 |
| 44. ラット膀胱の収縮・進展時における被蓋細胞の電顕的観察 | 日泌尿会誌 | 1987 | 77 | 1237—1244 |
| 45. ヒト膀胱移行上皮癌の細胞形質膜についての超微形態学的研究 | 日泌尿会誌 | 1994 | 85 | 261—270 |
| 46. 腎腫瘍内毛細血管の微細構造 | 日泌尿会誌 | 1997 | 89 | 14—22 |

著 書

- | | | | | |
|---|-------------------|-----------|--|-----------|
| 1. The significance of stamp cytology in prostatic cancer. Prostate Cancer (edited by J. P. Karr and Yamanaka H.) | Elsevier pub. Co. | 1989 | | 195—198 |
| 2. Computed tomographic evaluation on bone metastases in prostatic cancer patient. Prostate Cancer and Bone Metastasis (edited by J. P. Karr and Yamanaka H.) | Plenum press | 1992 | | 197—204 |
| 3. 腎泌尿器疾患，電子顕微鏡診断学，基礎と実際（日本医科大学 WHO 電顕診断センター編） | 藤田企画出版 | 1986 | | 530—543 |
| 4. 男性の生殖器とホルモン機能（および松果体）ガイトン臨床生理学 | 医学書院 | 1999 | | 1011—1023 |
| 5. 新泌尿器科学（吉田和弘編・秋元成太総監） | 医事新報 | 1999 | | |
| 6. 泌尿器科ベットのサイドマニュアル（秋元成太・西村泰司編） | 医学書院 | 1995&2001 | | |
| 7. 泌尿器科外来処方マニュアル（秋元成太・堀内和孝編） | 医学書院 | 2001 | | 91—92 |

English Proceedings

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|----|---------|
| 1. Cis-diamminedichloride platinum (DDP) nephrotoxicity | J Clin Electron Microscopy | 1983 | 16 | 701—702 |
| 2. Ultrastructural studies on the Gentamicin Nephrotoxicity in Mice | J Clin Electron Microscopy | 1984 | 17 | 765—766 |

3. Ultrastructural observations on the paratesticular rhabdomyosarcoma	J Clin Electron Microscopy	1985	18	848—849
4. Fine structural observations on the adenocarcinoma of urinary bladder Comparison between primary and secondary neoplasmas	J Clin Electron Microscopy	1985	18	856—857
5. Fine structure of prostate cancer in man	J Clin Electron Microscopy	1986	19	787—788
6. Fine structural analysis of the adrenal pheochromocytomas, with special references to both benign and malignant components	J Clin Electron Microscopy	1987	20	412—413
7. Ultrastructural studies on the membrane of the human transitional cell carcinoma of the bladder	J Clin Electron Microscopy	1989	22	965—966
8. Electron microscopic observation of benign neurofibroma in retroperitoneal space	J Clin Electron Microscopy	1989	23	1020—1021

海外出張（国際学会）/講演

1988年 6月 アメリカ泌尿器科学会（AUA） 出席・口演（Boston）	1996年 5月 アメリカ泌尿器科学会（AUA） 出席（AUA）・口演（Orland）
1988年 10月 国際泌尿器科学会（SIU）出席・ 口演（Buenos Aires）	1997年 4月 アメリカ泌尿器科学会（AUA）出席（New Orleans）
1989年 10月 第7回国際 Endourology&ESWL 学会出席 講演（Kyoto）	1998年 5月 アメリカ泌尿器科学会（AUA）出席（San Diego）
1990年 8月 国際 Endourology&ESWL 学会・ 招請講演（Washington）	1999年 5月 アメリカ泌尿器科学会（AUA）出席（Dallas）
1991年 3月 第5回国際アンドロロジー学会 出席・口演（Tokyo）	2000年 4月 アメリカ泌尿器科学会出席（Atlanta）
1994年 4月 アメリカ泌尿器科学会（AUA） 出席・口演（San Francisco）	2001年 4月 アメリカ泌尿器科学会出席（Anaheim）
1995年 4月 アメリカ泌尿器科学会（AUA） 出席・口演（Las Vegas）	2002年 5月 アメリカ泌尿器科学会出席（Orland）
	2003年 5月 アメリカ泌尿器科学会（AUA）出席 （Chicago）
	2004年 5月 アメリカ泌尿器科学会（AUA）出席（San Francisco）



川並 汪一 教授

略 歴

- | | | |
|-------------|---|---|
| 1969 年 3 月 | 日本医科大学卒業 | WHO 本部, フィリピン・マニラ |
| 1969 年 4 月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学
(第一病理学) | WHO-西太平洋事務局会議出席 |
| 1973 年 3 月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了 | 1997 年 4 月 日本医科大学病院病理部教授 |
| 1973 年 4 月 | 日本医科大学助手 (第一病理学教室) | 1997 年 6 月 日本医科大学教授 (老人病研究所病理
部門) ~加齢科学系大学院教授 |
| 1973 年 7 月 | ベルギー・ルーベンカトリック大学医
学部病理学教室助手 (2年間留学) | 1998 年 4 月 老人病研究所所長 |
| 1975 年 8 月 | 日本医科大学第一病理学教室助手復帰 | 2002 年 3 月 |
| 1977 年 7 月 | アメリカ合衆国国立衛生研究所 (NIH)
(4年間留学) 第一病理学復帰 | 2005 年 中国ハルビン医科大学学位審査委員長 |
| 1982 年 10 月 | 日本医科大学講師 (第一病理学教室) | 2006 年 |
| 1986 年 10 月 | 日本医科大学助教授
(第二病院・現武蔵小杉病院
病理部部長) | 2006 年 4 月 ~ 老人病研究所所長 (現在に至る) |
| 1987 年 | WHO-Temporary アドバイサー | 2007 年 5 月 ~ 文科省私立大学学術研究高度化推
進・社会連携研究推進事業 |
| 1998 年 | 中国北京大学第三医院, 中国上海市
労働衛生職業病研究所, 韓国ソウル市
カトリック大医学部,
スイスジュネーブ | 2007 年 12 月 認知症街ぐるみ支援ネットワーク
事業代表
認知症相談センターを設立し
川崎市, 市民との共同研究事業開始 |
| | | 2009 年 3 月 日本医科大学定年退職 |

学会その他の活動

日本病理学会評議員

日本アレルギー学会評議員

日本臨床電子顕微鏡学会

日本呼吸器学会, 国際呼吸器学会

日本老年精神医学会

社団法人老人病研究会会長

日本医科大学医学会理事

日本医科大学雑誌編集委員

ワーキンググループ代表

(英文雑誌 J Nippon Med Sch の Online Journal 化

1999, 12 その Pub Med への Full Text 掲載を 2000

年に実現)

日本医科大学馬術部部長 (在任中 1997~2009)

東日本医科学生総合体育大会 馬術部門総合優勝 2 回
(第 40 回, 46 回)

サルス准将杯争奪戦優勝 2 回 (第 50 回, 52 回)

全日本医歯薬学生障害飛越選手権優勝

全日本医歯薬学生馬術連盟ベストスクールランキング
1 位

文部科学省 私立大学学術研究高度化推進・社会連携研究推進事業

認知症街ぐるみ支援ネットワーク事業 (平成 19 年度
採択) 代表

認知症国際フォーラム開催 (平成 20 年 12 月 21 日:
東京国際フォーラム)

“ひとりで悩まない認知症: 予防, 診断, 治療と理想
の街ぐるみネットワーク”

記念講演会要旨

血液—組織関門 (Blood-Tissue Barrier) の病理学

川並 汪一

老人病研究所病理部門

病理学研究上のテーマと軌跡

医学部を卒業する際、水戸の先輩で以前からご指導いただいていた矢島権八教授にご相談したところ“君のゆくところは私の教室以外にはないだろう。行きたい内科は副科目にしろなさい。”とのことで、“やがて臨床家になる。”を心に秘めて第一病理学教室の大学院生となった。

“組織細胞と血液との境界領域（関門）の機能を超微形態学から検討しなさい。”とのお話で厚手のドイツ語原著論文を読むことから研究生生活が始まった。大学院時代は主として病理解剖学中心であった。その間中央電顕室の相原薫教授と共同研究をする機会に恵まれた。

留学と国際交流

ベルギーとアメリカへは肺の電子顕微鏡研究で留学する機会を得た。帰国して第二病院に異動してから文科省の助成金で電子顕微鏡を新規購入し研究を継続した。一方、アメリカで新規開発に手を染めた気管支肺胞洗浄法 (BAL) を本学で実施した。その際、日本医大方式としてオリジナル法と異なる fractional BAL (FBAL) を呼吸器内科の協力を得て実施してきた。呼吸器診断病理学として現在までの 25 年間に合計 2,550 例を行い、日常検査法として定着させた。老人病研究所に異動してからの研究は、文科省助成金で得た共焦点レーザー走査型顕微鏡を採用し、レーザー・マイクロダイセクション法を組み合わせ、採取した目的の細胞や生組織から RNA や DNA を抽出し分子生物学レベルで機能を解析してきた。

スタートから現在に至る血液—組織関門の病理学的研究

1: 肝臓の固有細胞と血管（類洞 sinusoid）とのバリア（Disse 腔）は、小孔の多い内皮細胞で構成され、基底膜 (BM) を欠如している。炎症で慢性肝炎から肝硬変に近づく、類洞壁内皮細胞は無孔性連続性となり基底膜を形成することを見出した。つまり類洞の毛細血管化、“capillarization”の過程を明らかにした。これは機能血管が特異性の低い単純な栄養血管に変化したことを示唆する。

2: 呼吸器の気管支上皮細胞は基底膜で裏打ちされ、ヘミデスモソーム (HD) とアンカリング・フィブリル (AF = type VII コラーゲン) が結合組織との連結を強固にしている。この HD-BM-AF 複合体は、皮膚の表皮と真皮を結合する基本構造である。気道ではその複合体の出現頻度が末梢で徐々に低下する傾向を示し、肺胞領域の Air-Blood Barrier で完全に消失する。この形態学的事実は、従来いわれてきた化生上皮細胞の起源を気道系上皮に結び付ける端緒を切り開いた。

3: 慢性炎症反応（肺線維症）において出現する異常な扁平上皮化生（類上皮化生）についても、肺胞上皮細胞の化生説を排し、気道系上皮由来であることを証明した。この現象は必ずしも前癌状態を示唆する訳ではなく、局所性の皮膚化反応といえることになった。私はこの形態学的現象をまとめ、“気道は潜在皮膚である”と提唱してきた。通常、扁平上皮細胞を持たない肺から扁平上皮癌が発生するのもうなずけることになる。

最近 10 年間は主として肺の血管内皮細胞に注目

血管は同じ内皮細胞の敷石状配列を示している。この内皮細胞が実は小さな領域単位で一定の特異抗原を発現していることを初めて明らかにした。とくに肺血流循環系と気道血流循環系では抗原性が顕著に異なり、その境界領域では美しいほどのモザイク模様の分布構成をなす事実を世界で始めて見出した。

1: マイクロダイセクション法を用いての mRNA 発現の分析から、毛細血管内皮細胞は炎症や線維化さらに癌化病巣において、敏速に反応してその抗原性を転換しつつ、特異的サイトカインとその受容体を機能させ微小環境

を調節することを明確にした。

2: 各種病的環境下で肺胞毛細血管は、空気血液関門としての機能を容易に消失する。そしてガス交換機能を失い形態学的には気道の毛細血管内皮型に転換し、栄養補給用血管になることを示した。この血管系の血流を断つことで癌の栄養補給路を断ち消滅させるという癌治療法に繋げる機序を研究してきた。

以上、病的組織（多くは線維症）において、肺胞レベルの毛細血管内皮細胞も気道型に変態し、肺胞壁が bronchiolization を惹起することになる。この現象は、肺胞領域が末梢気道型に転換することを意味する。つまり、本来のガス交換機能を消失し潜在皮膚として残存するにすぎない。これは臓器のサバイバルに寄与するものの本来の機能を喪失したことになる。

直近の研究は、ガジザデ・モハマッド准教授が脳血液関門の血管病理学、金恩京講師が内皮細胞増生因子である VEGFR プロモーター転写因子の解析、そして藤原正和助教が血管増生と新生時にその径の太さを規定する遺伝子の解析を推進中である。それぞれの研究がさらに発展することを期待している。

40 年前の 1969 年度卒業記念アルバムに私が記載した、“かなたを求めてここまで来た。かなたにもかなたがあると友は云った。どこまでも歩いて行こうと僕は思った。”との想いは今もそのまま健在であります。無事にここまで辿りつけたことに対し、日本医科大学に心から感謝する次第です。本当に有難うございました。

主たる研究業績

代表的論文 *Journals*

1. Electron microscopic study of mammalian liver with periodic acid methenamine silver stain.—Basement membrane structure and fibrogenesis in space of Disse—	Acta Pathol Jpn	1973	23	717—738
2. Anchoring fibrils. A new connective tissue structure in fibrotic lung disease	Am J Pathol	1978	92	389—410
3. Cells, collagen and idiopathic pulmonary fibrosis	Lung	1978	155	199—224
4. Nuclear inclusions in alveolar epithelium of patients with fibrotic lung disorders	Am J Pathol	1979	94	301—322
5. Ultrastructure of pulmonary mast cells in patients with fibrotic lung disorders	Lab Invest	1979	40	717—734
6. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage	Am J Pathol	1979	97	149—206
7. Anchoring fibrils in the normal canine respiratory system	Am Rev Respir Dis	1979	120	595—611
8. The fibroblast of the human lung alveolar structures: A differentiated cell with a major role in lung structures and function	Methods Cell Biol	1980	21	37—64
9. Subplasmalemmal linear densities in cells of the mononuclear phagocyte system in lung	Am J Pathol	1980	100	131—150
10. Maintenance of granuloma formation in pulmonary sarcoidosis by T lymphocytes within the lung	N Engl J Med	1980	13	594—859
11. Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease	Am Rev Respir Dis	1981	23	407—412
12. Hereditary emphysema in the tight-skin (Tsk/+) mouse	Am Rev Respir Dis	1981	123	680—685
13. Pulmonary Langerhans' cells in patients with fibrotic lung disorders	Lab Invest	1981	44	227—233
14. Pulmonary sarcoidosis: Pathogenesis and therapy, In basic and clinical aspects of granulomatous diseases	Elsevier North Holland	1981	46	275—287
15. Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders	Lab Invest	1982	110	39—53
16. Hypersensitivity pneumonitis in man. Light- and electron-microscopic studies of 18 lung biopsies	Am J Pathol	1983	130	275—289
17. Role of pleural mesothelial cells in the production of the submesothelial connective tissue matrix of lung	Am Rev Respir Dis	1984	17	267—274
18. Ultrastructural of marker study on the HRP absorption in small intestine of the endotoxin-induced school rats	J Clin Electron Microscopel	1984	85	873—874
19. A new bronchofiberscope for the study chest of diseases of very peripheral airways design and application	Chest	1984	129	590—594
20. Hereditary emphysema in the tight-skin mouse. Evaluation of pathogenesis	Am Rev Respir Dis	1984	131	850—855
21. Mottled mice—an animal model with an inherited form of interstitial lung disease	Am Rev Respir Dis	1985	126	150—158
22. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage	Am J Pathol	1987	126	171—182
23. Ultrastructure of the lung in health and in fibrotic diseases	Basic and clinical aspects of pulmonary fibrosis	1994		29—73
24. Alveolar fibrosis and capillary alteration in experimental pulmonary silicosis in rats	Am J Respir Crit Care Med	1995	151	1946—1955
25. Mosaic-like distribution of endothelial cell antigens in capillaries and juxta-alveolar microvessels in the normal human lung	Pathol Int	2000	50	136—141
26. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma	Br J Cancer	2000	83	196—203

- | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|-----------|
| 27. An in vitro model to evaluate regulatory mechanisms of antigen expression by normal pulmonary vessel endothelial cells | Microvasc Res | 2001 | 61 | 215—219 |
| 28. ABCA3 is a lamellar body membrane protein in human lung alveolar type II cells | FEBS Lett | 2001 | 16 | 221—225 |
| 29. Aerogenous spread of primary lung adenocarcinoma induces ultrastructural remodeling of the alveolar capillary endothelium | Hum Pathol | 2001 | 32 | 1050—1058 |
| 30. Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis | Eur Respir J | 2001 | 18 | 515—521 |
| 31. Angiogenesis and phenotypic alteration of alveolar capillary endothelium in areas of neoplastic cell spread in primary lung adenocarcinoma | Pathol Int | 2001 | 51 | 691—700 |
| 32. Antisense oligodeoxynucleotides against thrombomodulin suppress the cell growth of lung adenocarcinoma cell line A 549 | Pathol Int | 2002 | 52 | 204—213 |
| 33. Histological study of papillary thyroid carcinoma treated with percutaneous ethanol injection therapy | Pathol Int | 2002 | 52 | 406—409 |
| 34. Molecular cytogenetic characterization of drug-resistant leukemia cell lines by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization | Jpn.J. Cancer Res | 2002 | 93 | 902—910 |
| 35. Amplification, up-regulation and over-expression of (CRK SH 3 domain-binding guanine nucleotide-releasing factor) in non-small cell lung cancers | Journal of Human Genetics | 2004 | 49 | 290—295 |
| 36. Electron microscopic studies on the occurrence of activated neutrophils in peripheral blood of children with acute leukemias | J Submicrosc Cytol Pathol | 2005 | 37 | 13—18 |
| 37. Changes in coagulation- fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism | Acta Anaesthesiol Scand | 2005 | 49 | 510—516 |
| 38. Up-regulation of growth factor receptor-bound protein 10 in cervical squamous cell carcinoma | Oncol Rep | 2005 | 13 | 1069—1074 |
| 39. Characterization of the degradation of recombinant rat urate oxidase in tetracycline controlled gene expression cells | J Electron Microsc (Tokyo) | 2005 | 54 | 385—392 |
| 40. Reduplicated basal lamina of the peritubular capillaries in renal biopsy specimens | J Submicrosc Cytol Pathol | 2005 | 37 | 305—311 |
| 41. Demonstration of microvessel networks and endothelial cell phenotypes in the normal murine lung | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 314—315 |
| 42. Global gene expression analysis of keloid fibroblasts in response to electron beam irradiation reveals the involvement of interleukin-6 pathway | J Invest Dermatol | 2005 | 124 | 704—713 |
| 43. Role of cdk4, p16INK4, and Rb expressions in the prognosis of bronchioloalveolar carcinomas | Respiration | 2005 | 72 | 68—73 |
| 44. Activation of PAR4 induces a distinct antin fiber formation via p38 MAPK in human lung endothelial cells | J Histochem Cytochem | 2005 | 53 | 1121—1129 |
| 45. Potential role of the Slit/Robo signal pathway in angiogenesis | Vasc Med | 2006 | 11 | 115—121 |
| 46. Two types of autophagy by the podocytes in renal biopsy specimens: ultrastructural study | J Submicrosc Cytol Pathol | 2006 | 38 | |
| 47. Expression of nestin in rat and human glomerular podocytes | J Submicrosc Cytol Pathol | 2006 | 38 | |
| 48. Critical roles of capillary endothelial cells for alveolar remodeling in nonspecific and usual interstitial pneumonias | J Nippon Med Sch | 2006 | 73 | 203—213 |
| 49. Growth-suppressive function of phosphatidylethanolamine-binding protein in anaplastic thyroid cancer | Anticancer Res | 2006 | 26 | 4437—4442 |
| 50. Functional implications of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis | J Invest Dermatol | 2007 | 127 | 98—105 |
| 51. Angiogenic switching in the alveolar capillaries in primary lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma | J Nippon Med Sch | 2007 | 74 | 344—354 |
| 52. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma | Exp | 2007 | 74 | 344—354 |

- | | | | | |
|--|-------------------|------|-----|-----------|
| 53. Expression profiles of the duplicated matrix metalloproteinase-9 genes suggest their different roles in apoptosis of larval intestinal epithelial cells during <i>Xenopus laevis</i> metamorphosis | Dev Dyn | 2007 | 236 | 2338—2345 |
| 54. A three-kilobase fragment of the human Robo4 promoter directs cell type-specific expression in endothelium | Circ Res | 2007 | 100 | 1712—1722 |
| 55. Functional Implications of the IL-6 Signaling Pathway in Keloid Pathogenesis | J Invest Dermatol | 2007 | 127 | 98—105 |
| 56. Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis | J Nippon Med Sch | 2007 | 74 | 11—22 |
| 57. Anti-apoptotic PTD-FNK protein suppresses lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats | Exp Mol Pathol | 2008 | 75 | 42—56 |
| 58. Induction of pulmonary thromboembolism by neutrophil elastase in collagen induced arthritis mice and effect of recombinant human soluble thrombomodulin | Pathobiology | 2008 | 75 | 295—305 |
| 59. Interaction between β -amyloid protein and heparan sulfate proteoglycans from the cerebral capillary basement membrane in Alzheimer's disease | J Clin Neurosci | 2009 | 16 | 277—282 |
| 60. Evaluation of fractional analysis of bronchoalveolar lavage combined with cellular morphological features | Int J Med Sci | 2009 | 6 | 1—8 |



西野 武士 教授

略 歴

- | | | | |
|-------------|-------------------------------|-------------|----------------------|
| 1970 年 3 月 | 横浜市立大学医学部卒業 | 1976 年 9 月 | ミシガン大学医学部 |
| 1970 年 4 月 | 臨床研修 | 1978 年 8 月 | (V. Massey 教授) 博士研究員 |
| 1970 年 9 月 | | 1979 年 7 月 | 横浜市立大学医学部講師 |
| 1970 年 10 月 | 東京大学農学部農芸化学科 | 1988 年 11 月 | 横浜市立大学医学部助教授 |
| 1971 年 3 月 | (酵素化学研究室：今堀和友教授)
特別研究生 | 1992 年 10 月 | 日本医科大学助教授 |
| 1971 年 4 月 | 横浜市立大学大学院医学研究科
(津島慶三教授) 修了 | 1994 年 4 月 | 日本医科大学教授 |
| 1975 年 4 月 | 横浜市立大学医学部助手
(生化学) | 1996 年 5 月 | 日本医科大学主任教授 |
| | | 2009 年 3 月 | 日本医科大学退職 |

兼任・客員

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| ミシガン大学客員上級研究員
(1981 年および 1986 年) | 金沢医科大学非常勤講師
(1994 年度, 1997 年度) |
| 西独フライブルグ大学生化学研究所客員研究員
(1983 年) | 東京工業大学生命理工学部非常勤講師
(1996 年度) |
| 東京大学医学部非常勤講師
(1990 年～2008 年) | 大阪大学大学院非常勤講師 (2004 年度) |

学会等

- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| 日本生化学会評議員 (1994 年～) | 日本生化学会関東支部長 (2006 年～2007 年) |
| 第 75 回日本生化学会大会副会頭 (2002 年) | 日本生化学会医科生化学・ |

分子生物教育委員会委員長 (2007 年)
 日本ビタミン学会評議員 (1990 年～)
 日本ビタミン学会国際交流委員 (2005 年～)
 日本痛風核酸代謝学会評議員 (1990 年～)
 日本痛風核酸代謝学会理事 (1994 年～)
 日本痛風核酸代謝学会会長 (2001 年)
 第 11～16 回フラビン・フラビン蛋白質に

関する国際学会組織委員 (1991 年～2008 年)
 第 15 回フラビン・フラビン蛋白質に関する
 国際学会会長 (2002 年～)
 日本生化学会 JB 編集委員 (2003 年～2007 年)
 日本プリンピリジン代謝学会学会誌編集委員
 (1992 年～2000 年)

その他

文部省学術審議会専門委員 (1996 年～2001 年)
 日本学術審議会専門委員 (2002 年～2004 年)
 科学技術振興機構 (戦略的想像研究推進 CREST)

審査委員, 新エネルギー・産業技術総合開発機構
 (NEDO) 審査委員 (2000 年～2008 年)
 カナダ・カルガリー市 名誉市民 (1996 年)

文部科学省科学研究費補助金獲得 (代表者, 1992 年以降)

1992 年度 国際学術研究 (共同研究) (代表)
 1992 年度 重点領域研究
 ～ 1993 年度 「生物無機化学」 (公募班員)
 1993 年度 一般研究 (C) (代表)
 1993 年度 重点領域研究
 ～ 1995 年度 「動的蛋白結晶解析」 (計画班員)
 1995 年度 一般研究 (B) (代表)
 ～ 1996 年度
 1996 年度 重点領域研究
 ～ 1997 年度 「生体金属分子科学」 (総括班員) 「生体金
 属による情報変換」 (班長)
 1997 年度 基盤研究 (B) (代表)
 ～ 2000 年度

1998 年度 特定領域研究
 ～ 1999 年度 「生体金属分子科学」 (総括班員)
 「生体金属による情報変換」 (班長)
 1998 年度 国際学術研究 (代表)
 ～ 1999 年度
 2000 年度 特定領域研究「金属センサー」
 ～ 2004 年度 (総括班領域代表)
 2000 年度 特定領域研究「活性酸素種による遺伝子
 ～ 2004 年度 発現誘導の分子基盤」 (代表)
 2001 年度 基盤研究 (B) (代表)
 ～ 2003 年度
 2004 年度 基盤研究 (A) (代表)
 ～ 2007 年度

記念講演会要旨

生物は蛋白分子を上手に使わせる
哺乳類動物による蛋白工学と蛋白質の精緻さと柔らかさ

西野 武士

生化学・分子生物学（構造生物学・代謝学）

はじめに

HGP（ヒトゲノムプロジェクト）の解析が進むにつれ予想を超えて判明した事実は、遺伝子の数がほかの下等な生物に比して必ずしも多くなかったことである。ここでいう遺伝子の数とは蛋白質の設計図の数という意味である。原理的には高等生物のもつ複雑さ多様さは必ずしも部品の数によらなくてもよい。事実生物の構成原子はきわめて限られており、しかしその組合せで多様な物質を多数作り上げている。生物は限られた蛋白質分子を時間と空間により多様に配置し、細胞、臓器、固体という階層性を作り出し、多様性や高次の生物学的機能をもたらしている。とはいえ高等動物の高次機能には独自の機能も必要である。ここに示す一例は哺乳類動物に限ってほかの生物種ではみられない新たなスイッチとリレー系を生物による蛋白工学が行われ、特殊機能を獲得した例である。

キサンチン酸化還元酵素（XOR）は分子量 30 万の巨大な酵素であり、サブユニットあたり 2 種の金属（Mo & Fe）、2 種のビタミン誘導体（FAD & NAD）の併せて 4 種類の補酵素を使う。この酵素はプリン塩基の分解系で尿酸を生成する。哺乳動物の酵素は、様々な臓器以外に乳汁にも大量に含まれ、NAD⁺を補酵素（電子受容体）とする脱水素酵素型（XDH 型）から酸素を電子受容体とする酸化酵素型（XO 型）へと活性変換を行う独特の特徴を有する。その変換機構はきわめて精緻であり、単なる酵素蛋白質が壊れて自酸化性が高まった結果とはとてもいえない。最近この酵素がプリン塩基の分解系代謝のほかに乳汁分泌に機能していることが示唆されている。哺乳動物のみ脱水素酵素型から酸化酵素型へ変換する機能は哺乳類にとってきわめて象徴的な乳汁分泌に機能していることが明らかになりつつある。

酵素の分布と代謝機能その問題点と課題

キサンチン酸化還元酵素は細菌から高等植物、哺乳動物まで、広範囲の生物種が有している酵素である。本酵素は牛乳に大量に含まれているため発見されたのは早く、1902 年にアルデヒド酸化酵素として牛乳から抽出されたのが最初であり、のちにキサンチン酸化酵素と同定されている。以来、金属酵素、フラビン酵素の典型例として多くの研究が行われてきた。それは化学的、生物学的、医学的に様々な重要な問題が存在する難解ではあるが魅力的な酵素である。ヒトにおいてはプリン分解系の最終の 2 段階を触媒する酵素であり、ヒポキサンチンの 2 位炭素原子を水酸化してキサンチンに、さらにキサンチンの 8 位炭素原子を水酸化して尿酸に代謝する。

XOR は NAD⁺を電子受容体とする大部分 XDH 型として組織中に存在するが、哺乳動物の酵素は蛋白質分子の修飾により酸素を主な電子受容体とする XO 型へと変換する。XO は NAD⁺との反応性を失う一方で、酸素を還元してスーパーオキシドアニオン（O₂⁻）、過酸化水素を生ずる。このとき XO により産生されるこのような活性酸素種による組織障害が虚血再還流障害をはじめとする種々の病態生理の原因であるとする指摘が多数ある。乳汁中ではほかの組織とは異なり XO として存在すること、XOR のノックアウトマウスでは乳腺細胞内の脂肪滴の蓄積、子の発育異常などが観察されることから、脱水素酵素から酸化酵素への変換は乳汁分泌に必要なプロセスであると推測されている。

演者は、酵素の不活性型の存在、全活性型の精製と不活性型への変換機構、酵素の迅速反応速度論的解析による反応機構の解明、水酸化反応機構の解明、ラット、ニワトリ、ヒトの酵素の全一次構造、それぞれの X 線結晶解析による高次構造の解明、脱水素酵素型から酸化酵素型への変換機構、I 型 II 型酵素欠損症の提案とその証明、様々な阻害剤の阻害機構の解明、阻害剤の医学への応用など様々な角度の研究を行ってきた。本講演では特に日本医科大学において解明された研究の中で最も成熟した脱水素酵素型から酸化酵素型への変換機構を中心に紹介する。

哺乳類 XOR の結晶構造

われわれは牛乳由来の XOR の精製法に改良を加え、さらに温和な条件下で試料から脂質を取り除く処理（高純

度リパーゼ処理) をすることにより全活性型の質の良い結晶を作ること成功した。ウシ XOR の結晶構造を XDH として 1.6 Å, XO として 2.5 Å で決定することができた。決定された XOR の結晶構造は 155 Å × 90 Å × 70 Å の蝶型をしており, Mo を含むドメインを介して 2 つのサブユニットが対称的に結合している。一つのサブユニットは結晶構造上 3 個のドメイン構造にわけられている。それぞれのドメイン間は分子表面を走行するループで連結されており, プロテアーゼによる切断部位はこのループ上に位置する。さらにラット, ヒトの様々な変異体の構造を解いたが, 基本構造は牛脱水素酵素のそれと同じである。

活性変換に関わる分子スイッチとリレー系: その精緻な機構

酸化還元中心は直線上に配置されており, Mo 反応中心(モリブドプテリン), 2 つの鉄(Fe/S I, Fe/S II), FAD の順である。Mo 反応中心での基質水酸化の際に電子は Mo に渡され, 渡った電子は 2 つの鉄 (Fe/S I, Fe/S II) の順に經由して FAD に渡され, その還元型から NAD⁺あるいは O₂ 分子に渡される。それぞれのサブユニット間の酸化還元中心は約 50 Å 離れており, お互いのサブユニットが酵素活性において相互作用を及ぼしていないと考えられている。

脱水素酵素型から酸化酵素型への変換を引き起こす要因は酵素蛋白質において 2 つの分子内ジスルフィド結合を形成するか, または蛋白分解酵素による部分切断である。ラット XDH を修飾した場合, 基本的には Cys 535 と Cys 992 間のジスルフィド結合の形成である。

プロテアーゼによる分解ではラット酵素はトリプシンにより Lys 551 か, ウシ酵素はパンクレアチン(膵臓の抽出液)により Lys 569 が切断されることにより, 不可逆的に XO に変換する。

これら活性変換に関わる残基は FAD とモリブデンのドメインを連結するリンカー部分に集中している。すなわち, リンカーそのものの移動が引き金と考えられる。ジスルフィド結合を形成して活性変換に関わる Cys 535 と Cys 992 の距離は推定で 15 Å であり, 結合するには遠い。おそらく可動性の高いリンカー上に存在している Cys 535 のほうが Cys 992 に接近すると考えられる。その際, Cys 535 が存在しているリンカーは大きく位置移動をすると考えられる。

このリンカーの移動が活性変換を起こすとしても, 基質結合部位とは酵素分子の反対側であり, 最も近いところでも 16 Å 離れている。これら遠くの部位の変化が直接 FAD 周囲の環境の変化を起こすには, さらなる構造変化の連鎖が存在すると考えられる。われわれはコンフィメーション変化の連鎖が Phe 549 を介すと考えた。Phe 549 付近を詳細に観察すると, Arg 427 のほかにも Arg 335, Trp 336 を交えた緊密なクラスターの存在が分かった。それぞれの残基の側鎖はファンデルワールス相互作用, π -カチオン相互作用を取りうるようにパッキングされており, さらに Arg 335 と Phe 549, Glu 332 が水素結合を形成している。この特徴的なクラスターは XO では大きく異なった形をとっている。XO ではリンカー上の Phe 549 が消失している。それに伴って残基間の相互作用が消失し, Trp 336 の側鎖が 90° スイングして, Arg 335, Trp 336, Arg 427 の間隔は広がっている。このクラスターに属する残基を変異させると, いずれの変異酵素でも XDH, XO 間の活性変換は著しく阻害され, XO 型の活性を持つようになった。活性変換を起こさない細菌由来の XOR の結晶構造では, この酵素ではドメイン間のリンカー部が最初から存在しない。さらに Trp 336 に相当する残基がアルギニンであり, 周囲残基と多数の水素結合を形成している。すなわちそのようなシステムは持っていない。

XO ではクラスターの解離が起こるのに伴いチャネルが生じ, このチャネルは分子を貫通して FAD にまで達している。そして, このとき新たなチャネルに露出するのが酸素と反応部位にあたる C4 位で, XO においては新たに生じたこの裏口ともいべきチャネルの形成が FAD に対する酸素分子の接近経路であると考えられる。逆に XDH ではクラスターがこの間隙を閉鎖し, 酸素分子との反応が抑制原因の一つとなっていると考えられる。

反応性は巧妙かつ微妙に制御されている

熱力学的, 分光学的に XDH と XO 間では FAD の性質が大きく異なる。ウシ酵素の FAD/FADH の酸化還元電位は -270 mV であり, FADH₂/FADH 2 では -410 mV である。ほかの生物種の XDH でもおおむねこの値に近い。これは熱力学的に FAD の一電子還元型であるセミキノンが安定であることを示しており, 実際に酵素の還元途中, あるいは酸素とのターンオーバー中にはセミキノンに由来する吸収スペクトルが明確に観測される。一方 XO では FAD/FADH が -332 mV であり, FADH₂/FADH 2 が -234 mV であり, 2 電子還元型の FAD が安定である。実際に XO の還元, ターンオーバー中にセミキノン少量しか観察できない。FAD の反応性には制御には 3 つのアミノ酸残基が化学相互作用 (π - π 相互作用, =CH-O = 水素結合, + 電荷による作用) で微妙に制御されている。

主たる研究実績

代表的論文 *Journals*

- | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|-------------|
| 1. K. Ichida, Y. Amaya, K. Noda, S. Minoshima, T. Hosoya, O. Sakai, N. Shimizu and T. Nishino: Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase (oxidase): Structural analysis of the protein and chromosome location of the gene | Gene | 1993 | 133 | 279—284 |
| 2. K. Kobayashi, M. Miki, K. Okamoto, and T. Nishino: Electron transfer process in milk xanthine dehydrogenase as studied by pulse radiolysis | J Biol Chem | 1993 | 268 | 24642—24646 |
| 3. T. Nishino: The conversion xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase and the role of reperfusion injury [<i>Invited Review</i>] | J Biochem | 1994 | 116 | 1—6 |
| 4. H. Suzuki, M. Suematsu, H. Ishii, K. Kato, H. Miki, M. Mori, Y. Ishimura, T. Nishino and M. Tsuchiya: Prostaglandin E1 abrogates early reductive stress and zone-specific paradoxical oxidative injury in hypo-perfused rat liver | J Clin Invest | 1994 | 93 | 155—164 |
| 5. R. Hille and T. Nishino: Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase [<i>Invited Review</i>] | FASEB J | 1995 | 9 | 995—1003 |
| 6. K. Ohnishi, Y. Niimura, K. Yokoyama, M. Hidaka, H. Masaki, T. Uchimura, H. Suzuki, T. Uozumi, M. Kozaki, K. Komagata, and T. Nishino: Purification and analysis of a flavoprotein functional as NADH oxidase from <i>Amphibacillus xylanus</i> overexpressed in <i>Escherichia coli</i> | J Biol Chem | 1994 | 269 | 31418—31423 |
| 7. S. Minoshima, Y. Wang, K. Ichida, T. Nishino and N. Shimizu: Mapping of the gene for human xanthine dehydrogenase (oxidase) (XDH) to the band p 23 of chromosome 2 | Cytogenet Cell Genet | 1995 | 68 | 52—53 |
| 8. A. Sato, T. Nishino, K. Noda, Y. Amaya and T. Nishino: The structure of chicken liver xanthine dehydrogenase: cDNA cloning and the domain structure | J Biol Chem | 1995 | 270 | 2818—2826 |
| 9. K. Ohnishi, Y. Niimura, M. Hidaka, H. Masaki, T. Uozumi, and T. Nishino: Role of cysteine 337 and cysteine 340 in flavoprotein that functions as NADH oxidase from <i>Amphibacillus xylanus</i> studied by site-directed mutagenesis | J Biol Chem | 1995 | 270 | 5812—5817 |
| 10. K. Okamoto, and T. Nishino: Mechanism of inhibition of xanthine oxidase with a new tight binding inhibitor | J Biol Chem | 1995 | 270 | 7816—7821 |
| 11. N. Nagahara, T. Okazaki, and T. Nishino: Cytosolic mercaptopyruvate sulfur transferase is evolutionarily related to mitochondrial rhodanese: Striking similarity in active site amino acid sequence and the increase in the mercaptopyruvate sulfur transferase activity of rhodanese by site-directed mutagenesis | J Biol Chem | 1995 | 270 | 16230—16235 |
| 12. N. Nagahara and T. Nishino: Role of amino acid residues in the active site of rat liver mercaptopyruvate sulfurtransferase; cDNA cloning, overexpression and site-directed mutagenesis | J Biol Chem | 1996 | 271 | 27395—27401 |
| 13. H. Hori, T. Iwasaki, Y. Kurahashi, and T. Nishino: Calcium Dependent Inactivation of Neuronal Nitric Oxide Synthase: Evidence for the Existence of Stabilization/Activation Factor | Biochem Biophys Res Commun | 1997 | 234 | 476—480 |
| 14. K. Ichida, Y. Amaya, N. Kamatani, T. Nishino, T. Hosoya, and O. Sakai: Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria | J Clin Invest | 1997 | 99 | 2391—2397 |
| 15. T. Nishino, T. Nishino, K. Okamoto, S. Nakanishi, H. Hori, T. Iwasaki, Y. Ichimori and H. Nakazawa: Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase and role of reperfusion injury | Biochem Soc Trans | 1997 | 25 | 783—786 |
| 16. T. Nishino and T. Nishino: Conversion of the dehydrogenase type to the oxidase type of rat liver xanthine dehydrogenase by modification of cysteine residues with fluorodinitrobenzene | J Biol Chem | 1997 | 272 | 29859—29864 |
| 17. H. Miyoshi, K. Ito, N. Sakai, J. Mizushima, K. Okamoto, H. Hori, T. Nishino, M. Wakiyama, K. Miura: Expression of <i>Xenopus laevis</i> translation initiation factor 4E(eIF-4E) by baculovirus-insect cell system | Nucleic Acids Res | 1997 | 37 | 191—192 |

18. N. Nagahara, T. Ito, H. Kitamura and T. Nishino: Tissue and subcellular distribution of mercaptopyruvate sulfur transferase in rat: confocal laser fluorescence and immunoelectron microscopic studies combined with biochemical analysis
Histochem Cell Biol 1998 110 243—250
19. H. Matsumoto, T. Yoshizawa, H. Sorimachi, T. Nishino, S. Ishiura and K. Suzuki: Overexpression, purification, and characterization of human m-calpain and its active site mutant, m-C105S-calpain, using a baculovirus expression system
J Biochem 1998 124 957—961
20. K. Igarashi, M. Verhagen, M. Samejima, M. Schulein, K. L. Eriksson and T. Nishino: Cellobiose dehydrogenase from the fungi *Phanerochaete chrysosporium* and *Humicola insolens*: A flavoprotein from *Humicola insolens* contains 6- hydroxy-FAD as the dominant active cofactor
J Biol Chem 1999 274 3338—3344
21. T. Iwasaki, H. Hori, Y. Hayashi, T. Nishino: Modulation of the remote heme site geometry of recombinant mouse neuronal nitric oxide synthase by the N-terminal hook region
J Biol Chem 1999 274 7705—7713
22. K. Ichimori, M. Fukahori, H. Nakazawa, K. Okamoto and T. Nishino: Inhibition of xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase by nitric oxide; nitric oxide converts reduced xanthine oxidizing enzymes into the desulfo-type inactive form
J Biol Chem 1999 274 7763—7768
23. T. Iwasaki, H. Hori, Y. Hayashi, T. Nishino, K. Tamura, S. Oogami, T. Iizuka, T. Ogura and H. Esumi: Characterization of nNOS, a natural valiant of neuronal nitric oxide synthase constitutively produced in mouse brain by selective alternative splicing
J Biol Chem 1999 274 17559—17566
24. S. Hirotsu, Y. Abe, S. Iwahashi, H. Hori, T. Nishino, K. Okada, and T. Hakoshima: Crystallographic characterization of a stress-induced multifunctional protein, rat HBP23
J Struct Biol 1999 126 80—83
25. S. Hirotsu, Y. Abe, S. Iwahashi, K. Okada, H. Hori, T. Nishino and T. Hakoshima: Crystal structure of a multifunctional 2-Cys peroxiredoxin heme-binding protein 23 kDa/proliferation-associated gene product
Proc Natle Acad Sci USA 1999 96 12333—12338
26. H. Hori, T. Iwasaki, Y. Hayashi, Y. Kurahashi, T. Matsumura and T. Nishino: Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and phosphatidic acid
J Biochem 1999 126 829—837
27. H. Miyoshi, T. Youtani, H. Ide, H. Hori, K. Okamoto, M. Ishikawa, M. Wakiyama, T. Nishino, T. Ishida and K. Miura: Binding analysis of *Xenopus laevis* translation initiation factor 4E(eIF 4E) in initiation Complex formation
J Biochem 1999 126 897—904
28. T. Iwasaki, K. Okamoto, T. Nishino, J. Mizushima, H. Hori, and T. Nishino: Sequence Motif-specific Assignment of Two[2Fe-2 S]Clusters in Rat Xanthine Oxidoreductase Studied by Site-directed Mutagenesis
J Biochem 2000 127 771—778
29. C. Enroth, B. T. Eger, K. Okamoto, T. Nishino, T. Nishino and E. F. Pai: Crystal Structures of Bovine Milk Xanthine Dehydrogenase and Xanthine Oxidase: Structure-Based Mechanism of Conversion
Proc Natle Acad Sci USA 2000 97 10723—10728
30. B. T. Eger, K. Okamoto, C. Enroth, M. Sato, T. Nishino, E. F. Pai, and T. Nishino: Purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of xanthine Dehydrogenase and xanthine Oxidase isolated from bovine milk
Acta Cryst 2000 D56 1656—1658
31. T. Nishino and K. Okamoto: The Role of the[2Fe-2S]Cluster Centers in Xanthine Oxidoreductase[*Invited Review*]
J Inorg Biochem 2000 82 43—49
32. K. Ichida, T. Matsumura, R. Sakuma, T. Hosoya, T. Nishino: Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II
Biochem Biophys Res Commun 2001 282 1194—1200
33. N. J. Cosper, R. A. Scott, H. Hori, T. Nishino, T. Iwasaki: X-ray absorption spectroscopic analysis of the high-spin ferriheme site in substrate-bound neuronal nitric-oxide synthase
J Biochem 2001 130(2) 191—198
34. K. Igarashi, I. Momohara, T. Nishino and M. Samejima: Kinetics of inter-domain electron transfer in flavocytochrome cellobiose dehydrogenase from the white-rot fungus *Phanerochaete chrysosporium*
Biochem J 2002 365 521—526
35. A. Katayama, A. Tsujii, A. Wada, T. Nishino, A. Ishihama: Systematic search for zinc-binding proteins in *Escherichia coli*
Eur J Biochem 2002 269 2403—2413

36. N. C. Maiti, T. Tomita, T. Kitagawa, K. Okamoto, T. Nishino: Resonance Raman studies on xanthine oxidase: observation of Mo(VI)-ligand vibrations. *J Biol Inorg Chem* 2002 8(3) 327—333
37. T. Nishino, Y. Amaya, S. Kawamoto, Y. Kashima, K. Okamoto, T. Nishino: Purification and Characterization of Multiple-Forms of Rat Liver Xanthine Oxidoreductase Expressed in Baculovirus-Insect Cell System *J Biochem* 2002 132 597—606
38. K. Okamoto, B. T. Eger, T. Nishino, S. Kondo, E. F. Pai, T. Nishino: An Extremely Potent Inhibitor of Xanthine Oxidoreductase: Crystal Structure of the Enzyme-Inhibitor Complex and Mechanism of Inhibition *J Biol Chem* 2003 278 1848—1855
39. Y. Kuwabara, T. Nishino, K. Okamoto, T. Matsumura, B. T. Eger, E. F. Pai, T. Nishino: Unique amino acids cluster for switching from the dehydrogenase to oxidase form of xanthine oxidoreductase *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 100(14) 8170—8175
40. K. Okamoto, K. Matsumoto, R. Hille, B. T. Eger, E. F. Pai, T. Nishino: The crystal structure of xanthine oxidoreductase during catalysis: implications for reaction mechanism and enzyme inhibition *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 101(21) 7931—7936
41. A. Fukunari, K. Okamoto, T. Nishino, B. T. Eger, E. F. Pai, M. Kamezawa, I. Yamada, N. Kato: Y-700 [1-[3-Cyano-4-(2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-1 H-pyrazole-4-carboxylic acid]: a potent xanthine oxidoreductase inhibitor with hepatic excretion *J Pharmacol Exp Ther* 2004 311 519—528
42. S. Leimkuhler, A. L. Stokert, K. Igarashi, T. Nishino, R. Hille: The role of active site glutamate residues in catalysis of Rhodobacter capsulatus xanthine dehydrogenase *J Biol Chem* 2004 279 40437—40444
43. K. Igarashi, M. Yoshida, T. Matsumura, N. Nakamura, H. Ohno, M. Samejima, T. Nishino: Electron transfer chain reaction of the extracellular flavocytochrome cellobiose dehydrogenase from the basidiomycete *Phanerochaete chrysosporium* *FEBS J* 2005 272(11) 2869—2877
44. T. Nishino, K. Okamoto, Y. Kawaguchi, H. Hori, T. Matsumura, B. T. Eger, E. F. Pai, T. Nishino: Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant *J Biol Chem* 2005 280(26) 24888—24894
45. S. Kato, M. Kato, Y. Abe, T. Matsumura, T. Nishino, M. Aoki, Y. Itoyama, K. Asayama, A. Awaya, A. Hirano, E. Ohama: Redox system expression in the motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): immunohistochemical studies on sporadic ALS, superoxide dismutase 1(SOD 1)-mutated familial ALS, and SOD 1-mutated ALS animal models *Acta Neuropathol* 2005 110(2) 101—112
46. Y. Yamaguchi, T. Matsumura, K. Ichida, K. Okamoto and T. Nishino: Human xanthine oxidase changes its substrate specificity to aldehyde oxidase type upon mutation of amino acid residues in the active site: roles of active site residues in binding and activation of purine substrate *J Biochem* 2007 141 513—524
47. R. Asai, T. Nishino, T. Matsumura, K. Okamoto, K. Igarashi, E. F. Pai and T. Nishino: Two mutations convert mammalian xanthine oxidoreductase to highly superoxide-productive xanthine oxidase *J Biochem* 2007 141 525—534
48. T. Matsumura, K. Okamoto, S. Iwahara, H. Hori, Y. Takahashi, T. Nishino and Y. Abe: Dimer-oligomer interconversion of wild-type and mutant rat 2-Cys peroxiredoxin: disulfide formation at dimer-dimer interfaces is not essential for decamerization *J Biol Chem* 2008 283(1) 284—293
49. A. Tsujii, T. Nishino: Mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: effect of guanidine-HCl or urea on the activity *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008 27(6) 881—887
50. T. Nishino, K. Okamoto, B. T. Eger, E. F. Pai and T. Nishino: Mammalian xanthine oxidoreductase-mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase [Invited Review] *FEBS J* 2008 275(13) 3278—3289

代表的著書 Book Chapters

- | | | | |
|--|-------------------------------|------|-----------|
| 1. H. A. Simmonds, S. Reiter and T. Nishino: Hereditary Xanthinuria (Chapter 54), in <i>the Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease</i> (C. R. Scriver <i>et al.</i> , eds.), The 7th edition | McGraw Hill | 1995 | 1781—1797 |
| 2. E. F. Pai and T. Nishino: The molybdenum-containing xanthine and picolic acid dehydrogenase, In <i>Metal Ions in Biological Systems</i> (Eds. A. Siegel and H. Sigel) | Marcel Dekker, Inc., New York | 2002 | 431—454 |
| 3. T. Nishino and E. F. Pai: Xanthine Oxidoreductase in <i>Handbook of Metalloproteins</i> (Ed. A. Messerschmidt) | Wiley, New York | 2009 | 1—14 |

代表的海外招待講演

1. T. Nishino: Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase and its role in reperfusion injury. British Biochemical Society Symposium Bath, UK, 1997
2. T. Nishino: Site-directed mutagenesis studies of rat liver xanthine dehydrogenase/oxidase. Gordon Research Conference Plymouth, NH, 1998
3. T. Nishino: Crystal structure of bovine milk xanthine/dehydrogenase/oxidase International Symposium on Advances in Bioinorganic Chemistry Mumbai, India, 2000
4. T. Nishino: Xanthine Oxidase/Dehydrogenase. Gordon Research Conference Oxford, UK, 2001
5. T. Nishino: Mechanism of hydroxylation reaction: Crystal structure of reaction intermediate and roles of amino acid residues in the molybdenum active site. Gordon Research Conference Oxford, UK, 2005
6. T. Nishino: Mechanism of transition between xanthine dehydrogenase and oxidase [Plenary Session Lecture]. 12th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man Chicago, IL, 2007
7. T. Nishino: The inhibitors of xanthine oxidoreductase-Mechanism of inhibition and their application to disease [Key-note Lecture]. Gordon Research Conference Lucca, Italy, 2009



西村 泰司 教授

略 歴

1973 年 3 月	日本医科大学大学院医学研究科（泌尿器科）修了	2001 年 4 月	日本医科大学泌尿器科学主任教授代理
1974 年 7 月	米国 ECFMG 合格後，米国イリノイ州	2001 年 5 月	日本医科大学泌尿器科学主任教授
1976 年 6 月	クライスト病院（臨床）およびテキサス州ベイラー大学泌尿器科（研究）へ留学	2009 年 3 月	日本医科大学定年退職

主な学会活動

日本外科系連合学会理事	（2006 年～現在まで）	日本 Endourology・ESWL 学会理事
日本泌尿器科学会理事		（2002～2006 年，2 期 4 年）
	（2003～2007 年，2 期 4 年で任期満了）	

主催学会

第 96 回日本泌尿器科学会総会会長（2008）

記念講演会要旨

基礎研究と臨床研究の一部の紹介

西村 泰司

泌尿器科学

基礎研究の一部

前立腺炎における前立腺液中の白血球増多およびその存続の機序解明を、主に Mφ を中心に約 30 年間試みたがいまだに解明されないことを紹介した。研究におけるテーマと手法の移り変りとその研究結果は下記の通りである。

- 1) 前立腺液中の macrophages (Mφ) の検出法の検討と、その存在の確認。結論：それまでの考え方と異なり、急性細菌性前立腺炎 (ABP) の早期から多数の Mφ を認めた。
- 2) 非細菌性前立腺炎 (NBP) における前立腺液中の Mφ 数の経時的変化と症状との関係。結論：NBP においては両者間に関連性は認められなかった。
- 3) 前立腺液中の Mφ の培養による Mφ の分類；前立腺炎患者における前立腺液中の Mφ を Resident および Inflammatory Mφ に分類することを試み、前立腺液中の Mφ を培養した。結論：前立腺液中の Mφ を培養した論文はそれまでになく、この手法で、どちらの Mφ が多いか観察することで、前立腺炎の stage を知りうるのではないかと考えられた。
- 4) 前立腺液中の Mφ の活性化と NBP の stage との関係。結論：NBP の前立腺液中の Mφ は慢性期より急性期により活性化されていた。
- 5) 前立腺液中の Mφ を培養した際の燐脂質添加による Mφ の長期生存の試み。結論：燐脂質の添加により、より多くの Mφ が長期生存した。
- 6) 末梢血由来単球に前立腺液中の Mφ を添加した際の末梢血由来単球の長期生存の試み。結論：前立腺液中の Mφ と末梢血由来単球を培養するとより多くの末梢血由来単球が長期生存した。
- 7) 前立腺液中の IL-1 と IL-1 ra のバランスの検討。結論：長い経過の NBP において IL-1 に比し IL-1ra の割合が少ないということは認められなかった。
- 8) 前立腺液中の白血球における antiapoptosis の検討。結論：前立腺液中の白血球における antiapoptosis expression は ABP と長い経過を有する NBP 間に有意差を認めなかった。
- 9) 前立腺の全摘標本中、最も炎症の著しい部分の炎症の程度と前立腺液中の白血球増多との関連の検討。結論：両者間に相関は認められなかったが、前立腺液中の白血球における Mφ の割合と Mφ で埋め尽くされた前立腺 duct 数との間に相関が認められた。この所見は前立腺組織中に著しい炎症があれば前立腺液中の白血球における Mφ の割合が増加するという以前からの著者らの研究結果と一致した。

臨床研究の一部

当科の経皮的腎瘻を通しての腎結石の治療は「日経産業新聞」、「今日のソ連邦」で紹介され、一時期全国から患者が来院し、また演者がモスクワで手術を実施したという歴史を紹介した。

主たる研究実績

欧文原著の一部

1. Immunological studies in the multiple hemoglobins of tadpole and frog of <i>Rana catesbeiana</i>	FEBS Letter	1973	36	1
2. Immunoglobulin A in split ejaculates of patients with prostatitis	Urology	1977	9	186
3. Macrophages in prostatic fluid	Br J Urol	1979	52	381
4. Longitudinal study of macrophages in prostatic fluid from nonbacterial prostatitis patients	Urology	1981	18	255
5. Percutaneous nephrolithotomy with emphasis on large renal stone	Urology	1985	26	143
6. Study of macrophages in prostatic fluid from non-bacterial prostatitis patients. V. Relation between activation of macrophages and stage of prostatitis	Urol Int	1991	46	15
7. Recombinant interleukin-2-expanded tumor infiltrating lymphocytes from human renal cell cancers do not exhibit autologous tumor cell-specific cytotoxicity	Urol Int (suppl 1)	1991	47	83
8. Clinical application of video image flexible ureteronephroscope for diagnosis of upper urinary tract disorders	J Urol	1991	146	809
9. Long-term indwelling bilateral ureteral stents for bilateral hydronephrosis of unknown etiology	J Urol	1993	149	96
10. Different susceptibilities of lymphokine-activated killer cells (LAK cells) among primary and metastatic renal cell carcinoma derived from the same patient	Br J Urol	1995	75	448
11. IL-1 ra versus IL-1 levels in prostatic fluid from prostatitis patients	Urol Int	1998	60	92
12. Quantitative analysis of cytokine gene expression in the liver	Immunology and Cell Biology	1999	77	139
13. Bulous lesion in the prostatic urethra: Morphological change caused by putative Chlamydial infection	J Urol	2003	169	2203
14. A possible mechanism of intravesical BCG therapy for human bladder carcinoma: involvement of innate effector cells for the inhibition of tumor growth	Cancer Immunol Immunother	2009		in press



田尻 孝 教授

略 歴

1969 年 3 月	日本医科大学卒業	2003 年 4 月	日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学分野教授
1973 年 6 月	日本医科大学大学院医学研究科修了	2005 年 4 月	日本医科大学医学部長
1969 年 7 月	日本医科大学第 1 外科入局	2006 年 4 月	日本医科大学外科学主任教授（名称変更により）
1982 年 4 月	日本医科大学付属病院第 1 外科医局長	2008 年 10 月	日本医科大学学長
1983 年 10 月	日本医科大学講師		
1989 年 10 月	日本医科大学助教授		
2002 年 4 月	日本医科大学第 1 外科主任教授		

認定医・専門医・指導医

日本外科学会	専門医・指導医	日本消化器内視鏡学会	専門医・指導医
日本消化器外科学会	専門医・指導医	日本肝臓学会	認定医・指導医
日本消化器病学会	専門医・指導医	日本消化器内視鏡学会	専門医・指導医

学会等 (理事長)

日本門脈圧亢進症学会

(理 事)

日本消化器外科学会	日本消化器癌発生学会
日本胆道学会	日本高齢消化器病学会
日本手術医学会	

(監 事)

日本創傷治癒学会

日本外科感染症学会

(評議員)

日本外科学会

日本臨床外科学会

日本消化器病学会

日本消化器癌発生学会

日本消化器外科学会

日本食道学会

日本肝臓学会

日本レーザー学会

日本胆道学会

日本外科代謝栄養学会

日本膵臓学会

日本癌治療学会

日本門脈圧亢進症学会

日本移植学会

日本肝胆膵外科学会

日本手術医学会

日本腹部救急医学会

日本外科系連合学会

日本消化器内視鏡学会

日本高気圧環境・潜水医学会

日本内視鏡外科学会

日本外科感染症学会

(世話人)

手術手技研究会

門脈血行動態と治療研究会

肝移植研究会

癌リンパ節研究会

外科集談会

日本肝移植研究会

癌免疫外科研究会

日本消化器結石診療研究会

外科漢方研究会

Hepatology Research Co-editor

外科侵襲とサイトカイン研究会

Digestive Endoscopy Assistant Editor

潰瘍病態研究会

日本門脈圧亢進症学会編集委員

胃癌化学療法研究会

日本高等教育評価機構評価員

記念講演会要旨

私の歩んだ肝臓病学と内視鏡外科学

田尻 孝

外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門）

はじめに

私は昭和44年に片岡外科の門戸を叩いて以来、代田教授、そして先代恩田教授のもとで学び、平成14年より第1外科の主任教授を務めてまいりました。現在、私どもの教室は消化器外科を中心とした、食道から直腸肛門にいたる全消化管、肝胆膵と脾臓を含めた腹腔内実質臓器に加えて、乳腺および一般外科、さらに生体肝移植を含む移植外科を標榜しています。したがって取り扱う臓器も疾患も多岐にわたっており、それぞれの臓器別に専門の診療グループを構成して、各分野とも高い水準の医療が提供できるよう研鑽に努めております。私が第1外科学教室を預かり、全医局員の仕事を統括する立場となつてからは、臨床・研究・教育のバランスを重視してまいりましたが、入局以来を振り返りますと、消化器外科すべての手術に精通せんと臨床に勤しんだ時期、基礎研究に没頭した時期、後進の教育を真剣に考えた時期などいろいろなことが思い起こされます。

いまや目覚ましい臨床医学の日進月歩に伴い、診断・治療技術はますます緻密で専門性が高くなっております。それは外科手術手技においてもまたしかりであり、私が学び行ってきた手術は年々変化をとげています。その手術変遷の大きな流れとしては、以前は麻酔の発達とともに、根治性を追求した拡大手術が発達しましたが、必ずしも拡大手術が治療成績の向上に寄与せず、またQOLの重視や患者意識の高まりなどから、近年では治療成績を落とすことなく機能温存手術あるいは低侵襲手術が盛んに行われるようになってきました。

これまでに私が行ってきた、“Academic Surgeon”としての仕事を述べさせて頂きたいと思いますが、限られた時間ですから、本講演では臨床に焦点を絞り、かつ私の専門分野である肝臓病学と、近年教室の方針として推進してきました内視鏡外科学の2点についてお話しします。

【私と肝臓病学】

まず最初に肝臓病学ですが、門脈圧亢進症の治療を中心として述べ、さらに肝臓に対する外科治療、生体肝移植についても言及したいと思います。

門脈圧亢進症の主な病態としては、食道胃静脈瘤、難治性腹水、肝性脳症などが挙げられます。これらの病態は複合的に症状を呈しており、個々の症例における血行動態を考慮した上で、集学的な治療を選択することが重要です。近年、その治療成績は急速な向上をとげております。

教室の食道静脈瘤の治療は1975年救急医療センターが発足し、多くの緊急出血例が当科に搬送されてきたことより始まりました。当時は手術療法、特に直達手術が中心的治療法であった時代であり、全身状態不良のまま緊急手術を施行せざるをえず、その治療成績は惨憺たるものでした。1979年より門脈側副血行路塞栓術（PTO, TIO）を導入し、緊急例および高度肝障害例に対する保存的治療法として、その治療成績を向上させました。また1981年より部分的脾動脈塞栓術（PSE）を併用することにより汎血球減少の改善はもとより治療効果の持続性も得られるようになってきました。また1983年からは局所減圧法である遠位脾・腎静脈シャント術（DSRS）を導入しました。その後内視鏡的治療が発展普及して、今日では緊急出血例の死亡率は大幅に改善されています。2000年には“肝硬変末期の治療”、“難治性食道静脈瘤の治療”として生体肝移植を導入しました。現在までに15例の生体肝移植を行ってきました。

次に、肝臓に対する治療ですが、教室では門脈域に沿った系統的肝切除とCUSAを使用した肝離断を標準術式としています。術後の残肝容量が不十分な症例に対しては、術前に門脈塞栓術を行い、手術の適応を拡大してきました。さらに、進行肝臓癌（巨大肝臓癌、脈管浸潤肝臓癌）に対しても積極的外科治療を行い良好な成績を収めております。

肝臓病学は一つの治療に固執しないで柔軟な発想から個々の症例にあった集学的治療を行うことが重要であると思います。そして、その治療にあたっては多くの力が必要であり、チームワークが最も大切であると考えています。

【私と内視鏡外科学】

2つめのテーマ、鏡視下手術について述べたいと思います。

日本で最初に行われた腹腔鏡手術は、本学 OB である山川教授が 1990 年に帝京大学溝口病院で施行した腹腔鏡下胆嚢摘出術ですが、当院ではその翌年 4 月に山川先生にお越し頂き、最初の腹腔鏡下胆嚢摘出術を行いました。その後、デバイスの開発とともに内視鏡外科の発展は著しく、今や全国で年間 10 万件以上の鏡視下手術が行われています。

鏡視下手術の特徴ですが、まず第 1 に腹腔鏡による拡大視効果、そして平行視とも言えるべき通常の開腹手術では得られない角度からの近接視が可能であり、骨盤底部などの深部においても良好な視野が得られます。これにより非常に繊細な手技を行うことができ、ほとんど出血を見ずに手術を進めることができます。次に、術者と助手皆で同じ術野を共有することができ、さらにビデオによる検証が容易であることから、教育的であるとともに手技の普及に有用です。そして、術創が小さく整容性に勝ることから、術後創部痛の軽減と早期離床が望めます。

一方、開腹手術に比べて、準備も含め手術時間が長くなることから、従来ほど件数がこなせない点、特殊な機器が必要であり、高額機器の使用や高い医療材料費、空気塞栓、傾斜体位での神経圧迫による麻痺、ポート部ヘルニア、予期せぬ臓器損傷など気腹あるいは鏡視下手術特有の合併症などの問題点があります。

教室では全国でもいち早く導入した経緯もあり、私の方針として各臓器の手術に際し、積極的に取り入れてまいりました。現在では、当科施行の年間約 1,000 件におよぶ全身麻酔下手術のうち、350 件以上を鏡視下で行っています。

消化管における鏡視下手術

上部消化管（食道・胃）では、早期癌に対して、その壁深達度や組織型に応じ、内視鏡的粘膜切除術（EMR）や内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）、そして鏡視下手術を選択、施行しています。また食道良性疾患でも、これまでに食道アカラシアおよび逆流性食道炎に対する鏡視下手術を 20 例以上行ってきました。

下部消化管（大腸）では、減圧不良のイレウスや他臓器浸潤症例を除いて、腹腔鏡補助下手術を原則としており、すでに 300 例以上の鏡視下大腸癌手術を行っています。

また教室では、教育的観点から 3 年前より専修医に対して腹腔鏡下虫垂切除術を導入しています。従来、虫垂切除術は手術の基本手技を学ぶ消化器外科の導入として位置づけられていましたが、肥満者や高度炎症時の小開腹手術は難易度が高く、基本手技を逸脱する例も少なくありません。一方、腹腔鏡下手術では、解剖が把握しやすく、高度炎症時でも良好な視野のもとに術操作を行うことができ、腹腔鏡手術の基本手技も学べることから、積極的に行っております。

肝胆膵領域における鏡視下手術

良性胆のう疾患における腹腔鏡下胆嚢摘出術は、いまや全国的に標準術式となっておりますが、一方で肝臓や膵臓では高度な技術を要することもあり、鏡視下手術を導入している施設は限られているのが現状です。とりわけ腹腔鏡下膵切除術を積極的に行っている施設は少なく、20 例以上の件数をこなしているのは当院を含めて、全国で 5 施設しかありません。私どもは、当院倫理委員会の承認を得て 2004 年 1 月に導入して以来、症例を重ね、2007 年には（高度）先進医療の認可を受けて、すでに 40 例以上の腹腔鏡下膵切除術（全国最多）を行っています。開腹手術に比べて、有意に少ない出血量と合併症率、早期退院を認めており、今後標準化しうる手技になると考えています。

【これからの外科医】

これからの外科医は、ますます技術の高度化、細分化が進むなか、手術のみならず、発達する化学療法の知識も必要不可欠であり、より高度な専門性が求められます。しかし一方で、一般外科医としての技量や知識も必要となります。また今後さらに医療は個人からチームへと移行してゆくと思われ、チーム医療を支える協調性も要求されます。

外科医や救急医は年々減少傾向にあり、深刻な社会問題となりつつあるのが現状です。いまこそ外科医が不安や疲弊感ではなく、充足感を持って臨床の現場に立てるような環境作りが必要であり、そのための工夫や努力が私たちに課せられた重要な課題であると考えております。

主たる研究実績

代表的論文 *Journals*

(英文)

- | | | | | |
|--|------------------------|------|-----|-----------|
| 1. Long-term results of modified distal splenorenal shunts for the treatment of esophageal varices | Hepatogastroenterol | 2000 | 47 | 720—723 |
| 2. Comparison of the long-term results of distal splenorenal shunt and esophageal transection for the treatment of esophageal varices | Hepatogastroenterol | 2000 | 47 | 1619—1621 |
| 3. Endoscopic scleroligation is a superior new technique for preventing recurrence of esophageal varices | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 160—164 |
| 4. A comparison of combination endoscopic therapy and interventional radiology with esophageal transection for the treatment of esophageal varices | Hepatogastroenterol | 2002 | 49 | 1552—1554 |
| 5. Natural history of gastric varices | Hepatogastroenterol | 2002 | 49 | 1180—1182 |
| 6. Long-term hematological effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis | Hepatogastroenterol | 2002 | 49 | 1445—1448 |
| 7. Serum levels of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and endostatin in human metastatic liver tumors | Hepatogastroenterology | 2003 | 50 | 308—309 |
| 8. Long-term prognosis after arterio-portal embolization for hepatocellular carcinoma | Hepatogastroenterol | 2004 | 51 | 234—236 |
| 9. Inflammation of the gastric remnant after gastrectomy: mucosal erythema is associated with bile reflux and inflammatory cellular infiltration is associated with <i>Helicobacter pylori</i> infection | J Gastroenterol | 2004 | 39 | 520—526 |
| 10. Surgical outcome of 483 patients with early gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality, and gastric remnant cancer | Hepatogastroenterology | 2004 | 51 | 82—85 |
| 11. Tumor marker mesurment of cells in a fine needle used for aspiration cytology | Anal quant cytol | 2004 | 26 | 249—254 |
| 12. A randomized control trial of bi-monthly versus bi-weekly endoscopic variceal ligation of esophageal varice | Am J Gastroenterol | 2005 | 100 | 2005—2009 |
| 13. Short hairpin RNA modulates transforming growth factor Beta signaling in life-threatening liver failure in mice | Gastroenterology | 2005 | 129 | 1654—1662 |
| 14. Changes in distribution of splenic venous flow in the patients with cirrhotic liver | Hepatogastroenterol | 2005 | 52 | 1313—1319 |
| 15. Differential expression of TCEAL1 in esophageal cancers by custom cDNA microarray analysis | Dis Esophagus | 2005 | 18 | 37—40 |
| 16. Correlation of hypoxia inducible factor-1alpha with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer | Exp Mol Pathol | 2005 | 78 | 123—130 |
| 17. Effect of transforming growth factor-beta1 on human intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth | World J Gastroenterol | 2006 | 12 | 6316—6324 |
| 18. Clinicopathologic Study on Pancreatic Groove Carcinoma | Pancreas | 2006 | 33 | 255—259 |
| 19. Jejunectomy can reduce excessively elevated portal pressure after major hepatectomy in beagle dogs | J Surg Res | 2006 | 130 | 24—33 |
| 20. Efficacy and Safety of combined Trastuzumab and Paclitaxel therapy as a second-lone treatment in woman with metastatic breast cancer: a single institutional experience | Breast Cancer | 2006 | 13 | 329—333 |
| 21. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects Th1/Th2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer | Dis Colon Rectum | 2006 | 49 | 507—516 |
| 22. Neuroendocrine cell differentiation of poorly differentiated colorectal adenocarcinoma correlates with liver metastasis | Int J Oncol | 2006 | 29 | 357—364 |
| 23. Quantitative detection of p53 mutations in plasma DNA from tobacco smokers | Cancer Res | 2006 | 66 | 8309—8317 |
| 24. <i>Helicobacter pylori</i> infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics | Cancer Sci | 2007 | 98 | 790—794 |

- | | | | | |
|---|--------------------------------|------|-----|-----------|
| 25. <i>Helicobacter pylori</i> infection, but not genetic polymorphism of CYP 2E1, is highly prevalent in gastric cancer patients younger than 40 years | Gastric Cancer | 2007 | 10 | 98—103 |
| 26. Enhanced expression of Keratinocyte Growth Factor and Its receptor correlates with venous invasion in pancreatic cancer | Am J Pathol | 2007 | 170 | 1964—1974 |
| 27. Profiling of fluorouracil-related genes by microdissection technique in hepatocellular carcinoma | Hepatogastroenterol | 2007 | 54 | 1612—1616 |
| 28. Serum p53 antibody as a predictor of early recurrence in patients with postoperative esophageal squamous cell carcinoma | Dis Esophagus | 2007 | 20 | 117—122 |
| 29. Pancreatic cyst associated with pancreas divisum treated by laparoscopy-assisted cystgastrostomy in the intragastric approach: a case report and a review of the literature | J Laparoendosc Adv Surg Tech A | 2007 | 17 | 317—320 |
| 30. Identification of neovasculature using nestin in colorectal cancer | Int J Oncol | 2007 | 30 | 593—603 |
| 31. Diagnosis and initial management for cholangiocarcinoma with obstructive jaundice | World J J Hepatobiliary | 2008 | 14 | 3000—3005 |
| 32. Adaptation of hepatectomy for huge hepatocellular carcinoma | Pancreat Surg | 2008 | 15 | 410—416 |
| 33. Can interview prior to laparoscopic simulator training predict a trainee's skills? | J Surg Educ | 2008 | 65 | 335—339 |
| 34. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer | J Gastrointest Surg | 2008 | 12 | 1807—1811 |
| 35. SnoN overexpression is predictive of poor survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma | Ann Surg Oncol | 2008 | 15 | 2965—2975 |
| 36. Quantitative analysis of fluorouracil-related genes in chronic viral hepatitis using microdissection | Hepatogastroenterol | 2008 | 55 | 826—830 |
| 37. Nestin expression correlates with nerve and retroperitoneal tissue invasion in pancreatic cancer | Human Pathology | 2009 | 40 | 189—198 |

(和文)

- | | | | | |
|---|--------|------|-------|-----------|
| 1. 消化管出血—食道・胃静脈瘤：保存的治療の限界と手術のタイミング | 外科治療 | 1988 | 59 | 503—509 |
| 2. 食道静脈瘤出血に対する保存的治療 | 救急医学 | 1988 | 臨時増刊号 | 98—99 |
| 3. 食道静脈瘤破裂の緊急止血について—特に緊急塞栓術の有用性について— | 日外会誌 | 1989 | 90 | 1541—1544 |
| 4. 食道静脈瘤手術における肝障害と手術侵襲を考慮した手術適応基準 | 日消外会誌 | 1989 | 122 | 1018—1021 |
| 5. 食道胃静脈瘤治療における Controversy—特に塞栓術の位置づけについて— | 日外会誌 | 1992 | 93 | 1150—1152 |
| 6. 特集：門脈圧亢進症の治療—適応と限界・治療手技と成績—その7—BRT0 | 外科診療 | 1995 | 37 | 1085—1087 |
| 7. 門脈圧亢進症の臨床：IVR の治療への応用経門脈的副血行路塞栓療法 (PTO・TIO) 特集 “肝循環をめぐる最近のトピックス” | 肝胆脾 | 1996 | 33 | 1003—1008 |
| 8. 術式別：術前患者管理の実例—内視鏡的食道—胃静脈瘤硬化療法 (特集術前ワークアップマニュアル) | 臨床外科 | 1996 | 51 | 283—288 |
| 9. Interventional Radiology の現況 PTO・TIO | 日外会誌 | 1996 | 197 | 70—77 |
| 10. 胆嚢摘出後症候群とその取り扱い (診断の指針・治療の指針) | 総合臨床 | 1997 | 46 | 1853—1854 |
| 11. PTO・TIO (経門脈的食道・胃静脈瘤塞栓術) (特集：食道・胃静脈瘤攻略法) | 臨外 | 1998 | 53 | 169—174 |
| 12. 食道・胃静脈瘤に対する経カテーテル的処置 PTO・TIO (特集腹部・消化器における非観血的手技) | 外科治療 | 1998 | 78 | 156—162 |
| 13. TAE (経動脈的塞栓術) (薬物療法マニュアル II 検査・処置・内視鏡的治療に伴う薬物療法) | 臨床外科 | 1999 | 54 | 130—131 |
| 14. 最適な治療法の選択には効果の確実性と永続性も考慮 (食道静脈瘤患者の管理) | LiSA | 1999 | 6 | 692—695 |
| 15. IVR の適応疾患と実際—門脈圧亢進症 部分的脾動脈塞栓術 (PSE) (特集：消化器疾患の IVR) | 消化器の臨床 | 2000 | 3 | 555—559 |
| 16. 消化器外科領域における内視鏡下手術の現況：胆道疾患を中心に | 日医大誌 | 2001 | 68 | 530—533 |
| 17. 胆嚢ポリープ (EBM に基づく臨床データブック) | 臨床医 | 2001 | 27 | 1348—1351 |

18. ENBD, ERBD [内視鏡的アプローチ] (特集: 総胆管結石治療の最前線: 手技と周辺機器の進歩)	臨床外科	2001	53	299—301
19. 成人に対する生体肝移植	日医大誌	2002	69	83—83
20. 門脈本幹および下大静脈・右心房への腫瘍栓を伴う肝細胞癌の手術	消化器外科	2003	26	1571—1577
21. 肝硬変における部分的脾動脈塞栓術の意義	Cefiro	2007	6	34—37

著書

1. イレウス (監修 跡見 裕, 炭山嘉伸, 門田守人)	消化器外科 レビュー 2003	2003	3	180—183
2. 最近の内視鏡手術の動向と周術期合併症: 消化器外科領域. 内視鏡手術の術中管理とトラブルシューティング (監修小川 龍, 編著坂本篤裕)	真興交易 (株) 医書出版部	2000		53—68
3. V-脾機能亢進症 部分脾動脈塞栓術. 肝・脾疾患の IVR 治療. (税所宏光, 江原正明編)	メディカルビュー社	1999		148—152
4. IV 消化器疾患 5. 急性胆嚢炎, 経静脈治療オーダーマニュアル (和田孝雄, 小川 龍, 林田憲明, 島崎修次, 飯野靖彦編)	メディカルビュー社	1999		207—210
5. 内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) における手技の工夫—密集結紮法. 消化器内視鏡のコツと落とし穴. 上部消化管 2 (編集: 鈴木博昭)	中山書店	1997		140—141
6. 腹腔鏡下脾摘除術における術前脾動脈塞栓術. 消化器内視鏡のコツと落とし穴. 腹腔鏡下手術 (編集: 鈴木博昭)	中山書店	1997		132—133
7. 急性胆嚢炎, 経静脈治療オーダーマニュアル; (編集: 和田孝雄, 小川 龍, 林田憲明)	メディカルビュー社	1996		83—86
8. [分担] 経門脈的静脈瘤塞栓術 (PTO・TIO) —集学的治療の一環としての順行性塞栓術の意義. 食道・胃静脈瘤 (監修: 鈴木博昭)	日本メディカル センター	1996		220—226
9. [分担] 経門脈的副血行路塞栓療法 (PTO・TIO). 食道・胃静脈瘤の病態と治療 (青木春夫, 小林迪夫編)	医学書院	1996		218—223

— 総 説 —

細胞膜水チャネル, アクアポリン
腎臓を中心にして

松崎 利行

日本医科大学大学院医学研究科生体制御形態科学分野

Water Channel Aquaporins with a Special Focus on the Kidney

Toshiyuki Matsuzaki

Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School

Abstract

Aquaporins are membrane water channel proteins through which water permeates the lipid bilayer. So far 13 aquaporin isoforms, aquaporin-0 (AQP0) to AQP12, have been identified in mammals. They are classified into 3 subgroups: 1) aquaporins that selectively transfer water, 2) aquaglyceroporins that transfer some small solutes as well as water, and 3) unorthodox aquaporins. They are widely distributed in most water-handling organs, such as kidney, and play important roles in water transfer. For example, segment-specific expression of AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6, AQP7, and AQP11 in the renal tubular epithelium enables water reabsorption to produce concentrated urine. Aquaporins are usually localized to the plasma membrane. Some isoforms, such as AQP2, are present in the intracellular membrane compartment. AQP2 in collecting duct cells translocates between intracellular vesicles and the cell surface via a membrane trafficking mechanism. Mutations of AQP2 result in congenital nephrogenic diabetes insipidus. This review summarizes the distribution and physiological importance of aquaporins, with a special focus on the kidney.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 118-124)

Key words: aquaporin, water channel, kidney, vasopressin

はじめに

細胞膜は脂質二重層からなり、水の透過性は低い。そこで多くの水が細胞膜を瞬時に透過するには、水チャネルが必要である。細胞膜の水チャネルが最初に発見されたのは1992年のことであり、その業績は2003年、Peter Agreのノーベル化学賞受賞につなげた。筆者はこれまで水チャネルの生体内分布の解

析に携わってきた。本総説では腎臓を中心に、細胞膜水チャネルの分布とその役割を紹介したい。

水チャネルの発見

ヒトの腎臓の糸球体で濾過される原尿は、1日に約180リットルにも上るが、実際に尿として排出されるのは1.5~2リットルほどに過ぎない。つまり尿細管から集合管にかけて、多量の水が再吸収されているわ

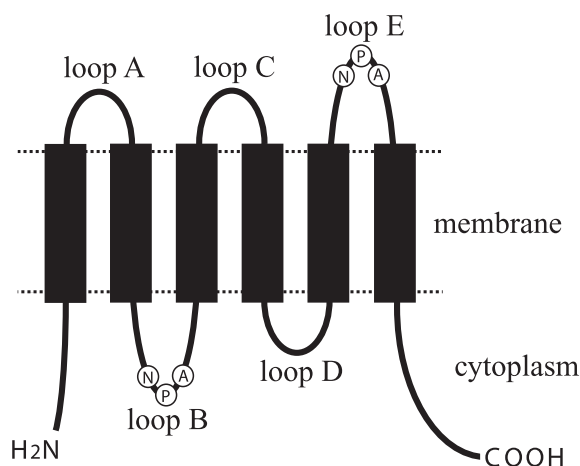


図1 アクアポリンの構造

アクアポリンはアミノ酸にして300以下の短い1本のポリペプチド鎖からなり、細胞膜を6回貫通する。N末端とC末端はいずれも細胞内に伸びている。細胞内のloop Bと細胞外のloop Eには、アスパラギン-プロリン-アラニン（アミノ酸の一文字表記によりNPA）からなる保存された領域（NPAボックス）がある。文献21から転載。

けである。経上皮細胞的に水が再吸収されるとなる。水は脂質二重層からなる細胞膜を透過しなければならない。脂質二重層そのものの水透過性は低く、尿細管から集合管にかけての上皮細胞の細胞膜には、水を透過させる特別な仕組みがあることが想定されていた。1992年、Peter Agreらのグループは、赤血球の細胞膜タンパク質として単離した28 kDaの膜タンパク質CHIP28(channel-like integral membrane protein of 28 kDa)が、水を透過させる水チャネルであることを発見した¹。特異抗体を用いた研究で、この水チャネルは赤血球のほかに腎臓の近位尿細管上皮細胞の細胞膜に分布することが明らかとなった。1993年にはSasakiらのグループが、CHIP28と相同性を示す新たな水チャネルを腎臓からクローニングした。この水チャネルは集合管に分布することから、WCH-CD(water channel of collecting duct)と名づけられた²。水チャネルは後にアクアポリン(aquaporin; AQP)と命名され、CHIP28はアクアポリン1(AQP1)、WCH-CDはアクアポリン2(AQP2)と呼ばれるようになった。水は生命にとって不可欠であり、その通過路であるアクアポリンは細菌から哺乳類、さらには植物にまで普遍的に存在していることがわかってきた。

哺乳類のアクアポリン

哺乳類では、現在までに13種類のアクアポリンアイソフォーム(AQP0-AQP12)が確認されている。

図1にアクアポリンの構造を示した。いずれのアイソフォームも細胞膜を6回貫通し、N末端とC末端は細胞内に伸びている。細胞内のloop Bと細胞外のloop Eは脂質二重層に入り込み、チャネルの透過路を形成している。透過路を形成する部分には、アスパラギン-プロリン-アラニンからなり、ほぼすべてのアイソフォームで保存されているNPAボックス（アミノ酸の一文字表記から名付けられた）が存在し、水の透過性を規定している。アクアポリンは「チャネル」とはいえ、水の透過路の開閉はおこらないとされる。水の透過は両方向に可能で、浸透圧や静水圧が原動力となり受動的におこなわれる。またアクアポリンは1つの分子が1つの透過路を形成するが、細胞膜では通常4量体を形成しているとされる。アクアポリンは通常は細胞表面の細胞膜に存在するが、AQP2, AQP6, AQP11などは細胞内に分布する。なかでもAQP2は腎臓の集合管主細胞に発現し、細胞内小胞と細胞膜との間をトラフィックするアクアポリンとして非常に興味深い。アクアポリンは大きく3つのグループに分けられる。すなわち、水を選択的に透過させるclassical aquaporins (AQP1, AQP2, AQP4, AQP5)と、水のほかにグリセリンや尿素などの小分子を透過させるaquaglyceroporins (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10)、さらには、いずれにも分類されがたいunorthodox aquaporins (AQP6, AQP8, AQP11, AQP12)である³。生体内で水の移動が盛んにおこなわれる器官には、いずれかのアクアポリンアイソフォームが分布していることが多い。

腎臓のアクアポリン

1. アクアポリンアイソフォームの分布局在と生理的役割

腎臓ではAQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6, AQP7, およびAQP11の発現が確認されている。これらのアイソフォームはおもに近位尿細管と集合管に分布する(図2A)。近位尿細管と集合管の間に位置する遠位尿細管は、水の透過性が低いことが知られており、いずれのアクアポリンアイソフォームもみられない。

(1) 近位尿細管、ヘンレのループの細い下行脚

近位尿細管からヘンレのループの細い下行脚にかけて、上皮細胞の細胞膜全周性にAQP1が分布している⁴(図2B)。腎臓での水の再吸収の約60%は近位尿細管でおこなわれる。近位尿細管ではナトリウムイオンの再吸収が盛んにおこなわれており、それによって

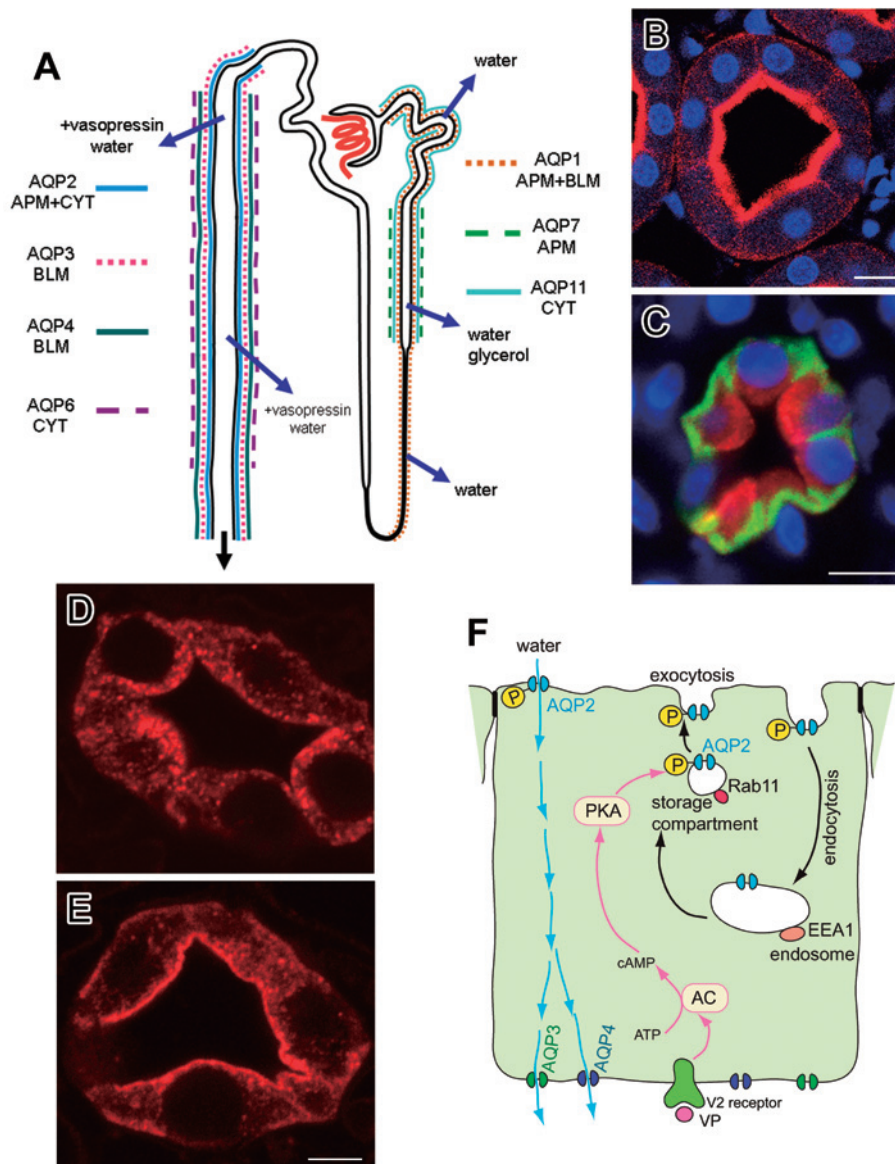


図2 腎臓のアクアポリン

A：尿細管および集合管におけるアクアポリンの分布の模式図。APM 頂部（管腔側）細胞膜，BLM 基底側壁部細胞膜，CYT 細胞内コンパートメント。 **B**：近位尿細管の管腔側細胞膜および基底側壁部細胞膜に局在する AQP1（赤）。青は核。スケールバーは 10 μ m。 **C**：髓質集合管の管腔側に局在する AQP2（赤）と，基底側壁部細胞膜に局在する AQP3（緑）。青は核。スケールバーは 10 μ m。 **D**, **E**：ラットに多量の水を摂取させ，血中バソプレッシン濃度を低下させた状態（**D**）と，多量の水を摂取させた後にバソプレッシンを投与して 1 時間後（**E**）の髓質集合管の AQP2 細胞内分布の変化。 **D** では細胞内に， **E** では管腔側細胞膜により多く AQP2 が分布する。スケールバーは 5 μ m。 **F**：バソプレッシンによる AQP2 トラフィッキングのメカニズム。バソプレッシン（VP）が基底側壁部細胞膜に分布する V2 受容体に結合すると，アデニル酸シクラーゼ（AC）を介して cAMP が上昇し，プロテインキナーゼ A（PKA）によって AQP2 がリン酸化（P）される。リン酸化された AQP2 は管腔側細胞膜へトラフィッキングされる。管腔側細胞膜からエンドサイトーシスによって細胞内へ取り込まれた AQP2 は，EEA1 陽性のエンドソームを経由して，Rab11 陽性の貯蔵コンパートメントへ戻る。

生ずる管腔内の原尿と間質液との間の浸透圧勾配が原動力となり水が移動する。すなわち，水は管腔から管腔側細胞膜の AQP1 を通って細胞内へ入り，基底側壁部細胞膜の AQP1 を通って間質へと再吸収される。またヘンレのループの細い下行脚の AQP1 は，直細動脈内皮細胞の細胞膜全周性に分布する AQP1

とともに，対向流増幅系の確立にあずかっている。近位尿細管のうち S3 領域では，その管腔側細胞膜に AQP1 に加えて AQP7 も分布している⁵。AQP7 は aquaglyceroporins に分類され，水のほかにグリセロールや尿素を通過させる。AQP7 ノックアウトマウスでは尿濃縮障害がみられない一方，尿中へのグリセロー

ルの排泄が上昇することが報告されており、AQP7はグリセロールの吸収にはたらくと考えられるが明らかではない。またマウスの腎臓ではS3領域の基底側壁部細胞膜にAQP4が分布するが、ラットの近位尿細管ではみられないことから、その役割および重要性は不明である。

さらに近位尿細管ではunorthodox aquaporinsに分類されるAQP11が発現している。筆者らはAQP11の特異抗体を作製し、免疫組織化学によりその局在を検討した⁶。その結果、AQP11は細胞内に分布することが判明した。さらにAQP11ノックアウトマウスを作製し、解析した結果、AQP11ノックアウトマウスは腎臓に嚢胞を多数形成し、重度の腎不全に陥り生後1カ月程度で死に至ることがわかった。腎臓の形態変化を詳細に検討した結果、嚢胞を形成する前段階として近位尿細管細胞の小胞体の内腔が拡張し、細胞が壊死に陥ることが判明した。このことから、AQP11は小胞体内外の水の移動に関与することが推測されるが詳細はわかっていない。免疫電顕によるAQP11の細胞内局在部位の同定は今後の重要な検討課題である。アクアポリンの多くのアイソフォームについてノックアウトマウスが作製され解析がおこなわれているが、AQP11ノックアウトマウスのような際立った表現型を示した例は少なく、AQP11の生理的役割が注目されている。

(2) ヘンレのループの細い上行脚、遠位尿細管

ヘンレのループの細い上行脚から遠位尿細管にかけては水透過性が低く、アクアポリンのいずれのアイソフォームも分布していない。

(3) 結合尿細管、集合管

集合管ではバソプレッションのコントロールのもとで尿の濃縮がおこなわれる。ここできわめて重要なはたらきをするのがAQP2である。AQP2は結合尿細管および皮質から髄質にかけての集合管主細胞に分布する(図2C)。AQP2は血中のバソプレッシン濃度が低いときには、細胞内の小胞により多く分布し(図2D)、血中のバソプレッシン濃度が上昇すると、小胞のエキソサイトーシスによって管腔側細胞膜により多く分布するようになる⁷(図2E)。これにより管腔側細胞膜の水透過性が著しく上昇する。

一方、AQP2が分布する集合管主細胞の基底側壁部細胞膜にはAQP3が(図2C)、さらに皮質から髄質にかけての集合管主細胞の基底側壁部細胞膜にはAQP4も分布しており、管腔の水は管腔側細胞膜のAQP2を通して細胞内に入り、基底側壁部細胞膜のAQP3およびAQP4を通して間質へと再吸収されて

いく^{8,9}。AQP3およびAQP4は、血中のバソプレッシン濃度とは関係なく常に基底側壁部細胞膜上に分布している。つまり血中バソプレッシン濃度の変化に反応し、管腔側細胞膜の水透過性が変化することで、水の再吸収量が調節されているわけである。集合管において基底側壁部細胞膜にAQP3とAQP4が共存するが、AQP3は皮質から髄質に向かうにつれてその発現量が減少し、AQP4は皮質から髄質に向かうにつれてその発現量が増加する。集合管は髄質の先端で腎杯に開口する。つまり集合管上皮は腎杯上皮、尿管上皮へと続いていく。AQP4の発現は集合管で終わっていて、腎杯上皮にはみられないが、AQP3は集合管から腎杯上皮、尿管上皮、膀胱上皮、尿道上皮へと連続的に分布している¹⁰。

皮質から髄質外層にかけての集合管にはAQP2、AQP3、AQP4を発現する主細胞(明調細胞)のほか介在細胞(暗調細胞)が存在する。介在細胞は酸を分泌し、体液の酸塩基平衡を調節しているとされる。介在細胞にはAQP2、AQP3、AQP4の発現は見られないがAQP6が細胞内に分布する¹¹。AQP6は常に細胞内に留まり、細胞膜に移行することはないとされている。AQP6の水透過性は低く、酸性環境下ではNO₃⁻やCl⁻といった陰イオン類を透過することが示され、介在細胞の持つ体液の酸塩基平衡調節機能と関係する可能性が示唆されている。

2. バソプレッシンによるAQP2細胞内分布の調節メカニズム

前述のとおり、AQP2は細胞内小胞と細胞膜との間で細胞内分布が変化する。AQP2細胞内分布の調節には、多くの因子が関与することがわかってきたが¹²、生理的状況下で最も重要な役割を果たすのはバソプレッシンである。

AQP2は、血中のバソプレッシン濃度が低いと細胞内の小胞により多く分布するが、血中のバソプレッシン濃度が上昇すると、小胞のエキソサイトーシスによって管腔側細胞膜により多く分布するようになる(図2D, E)。このバソプレッシン依存性のAQP2トラフィッキングには、プロテインキナーゼA(PKA)を介したAQP2のリン酸化が関与している¹³。バソプレッシンは、基底側壁部細胞膜に分布するバソプレッシンV2受容体に結合し、三量体Gタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックAMP(cAMP)を上昇させる。cAMPによってPKAが活性化され、AQP2の細胞内C末領域にある256番目のセリンがリン酸化される。AQP2のリン酸化に

より、リン酸化された AQP2 を含む細胞内小胞が、エキソサイトーシスで管腔側細胞膜へと運ばれる。培養細胞を用いた実験では、AQP2 の 256 番目のセリンをアラニンに置き換えた非リン酸化擬似体 AQP2 は、バソプレッシン存在下でも細胞内小胞に留まることから、256 番目のセリンのリン酸化が、バソプレッシンによる細胞膜への AQP2 トラフィッキングに必要であるといえる¹⁴。

バソプレッシン濃度が低下すると、管腔側細胞膜の AQP2 はクラスリン依存性エンドサイトーシスにより再び細胞内へ小胞として取り込まれる¹⁵。AQP2 のエンドサイトーシスは、256 番目のセリンのリン酸化状態とは関係なくおこるとされるが、不明な点が多い。エンドサイトーシスされた AQP2 は、EEA1（初期エンドソームのマーカー）陽性の初期エンドソームを経由して、Rab11（リサイクリングエンドソームのマーカー）陽性の貯蔵コンパートメントへ行き、再び管腔側細胞膜へのトラフィッキングが可能となる¹⁶（図2F）。

3. AQP2 と腎性尿崩症

AQP2 の遺伝子異常は尿崩症の原因となり得る。尿崩症は尿の濃縮がうまくおこなわれず低張な尿が多量に排泄される状態である。これはバソプレッシンの分泌障害による中枢性尿崩症と、バソプレッシンの分泌は正常でありながら、バソプレッシンに反応して尿濃縮ができない腎性尿崩症とに分けられる。腎性尿崩症は、低カリウム血症や高カルシウム血症のような電解質バランスの異常、リチウム剤投与、尿路系の閉塞などによって引き起こされる後天性のものと、先天性のものに分けられる。先天性腎性尿崩症のうち、約 90% はバソプレッシン V2 受容体遺伝子の異常によるもので、約 10% が AQP2 遺伝子の異常で引き起こされる。したがって、尿崩症のなかで AQP2 遺伝子の異常による症例はまれではある。AQP2 遺伝子の異常による尿崩症は現在までに 30 種類以上の変異が報告されているが、AQP2 のアミノ酸置換がおこり、翻訳されたタンパク質の折り畳みがうまくいかず細胞内で分解されてしまうタイプが多くみられる¹⁷。

4. 尿中に排泄される AQP2

バソプレッシンの作用で管腔側細胞膜にエキソサイトーシスされた AQP2 は、その一部が尿中に排泄される。健常者および中枢性尿崩症の患者では、バソプレッシンを投与することで尿中に排泄される AQP2 が増加するが、先天性腎性尿崩症の患者では、バソプレッシンを投与しても尿中に排泄される AQP2 は増

加しない¹⁸。つまりバソプレッシンを投与して尿中の AQP2 排泄量の変化を調べることで、バソプレッシンが集合管に作用しているか否かを知ることができる。

5. AQP1, AQP2, AQP3, および AQP4 ノックアウトマウスの解析

AQP2 ノックアウトマウスは生後まもなく死に至ることから、成獣での解析が不可能である。Cre/loxP システムを用いて結合尿細管の AQP2 を残し、集合管の AQP2 のみを選択的にノックアウトしたマウスは成獣まで維持することができる。このマウスを用いて解析すると、自由に飲水させた通常の飼育環境下での尿量は野生型に比べて約 10 倍に増加し、尿浸透圧が約 1/10 に低下することが示された¹⁹。AQP2 が尿濃縮においてきわめて重要であることはいままでもない。

集合管の AQP2 ノックアウトマウスに次いで尿量の増加がみられるのは AQP3 ノックアウトマウス、次いで AQP1 ノックアウトマウスである。AQP4 ノックアウトマウスでは野生型と比較して尿量の増加はほとんどみられない²⁰。

腎臓以外のアクアポリン

アクアポリンは腎臓以外にも、広く生体内組織に分布することがわかってきた。ここでは、筆者らが生体内分布を詳細に検討した AQP3、および AQP5 について紹介する。ほかのアクアポリンアイソフォームの生体内分布については、筆者らの総説^{21,22}を参照してもらいたい。

1. 上皮組織に広く分布する AQP3

筆者らは、腎臓集合管に分布する AQP3 が、腎杯上皮、尿管上皮、膀胱上皮、尿道上皮へと連続的に分布していることを見出し、ラット組織をさらに広範囲に検討した¹⁰。その結果、AQP3 は皮膚の表皮、口腔から食道までと遠位結腸から肛門にかけての消化管上皮、鼻腔から肺内気管支までの呼吸器上皮にかけて分布することが判明した（図 3）。これら AQP3 が分布する上皮は、いずれもその表面から水を失いやすい環境にある。例えば、膀胱上皮の表面は高張な尿と接しているし、表皮は空気と接している。AQP3 はこのような上皮細胞に上皮下から水、あるいはグリセロール（AQP3 はグリセロールも透過するので）を供給していると考えられる。ラット胎仔の皮膚では、出生直前になって表皮の AQP3 の発現が開始するが（図 3D）、これは羊水中の生活から出生後の陸上生活に備えてい

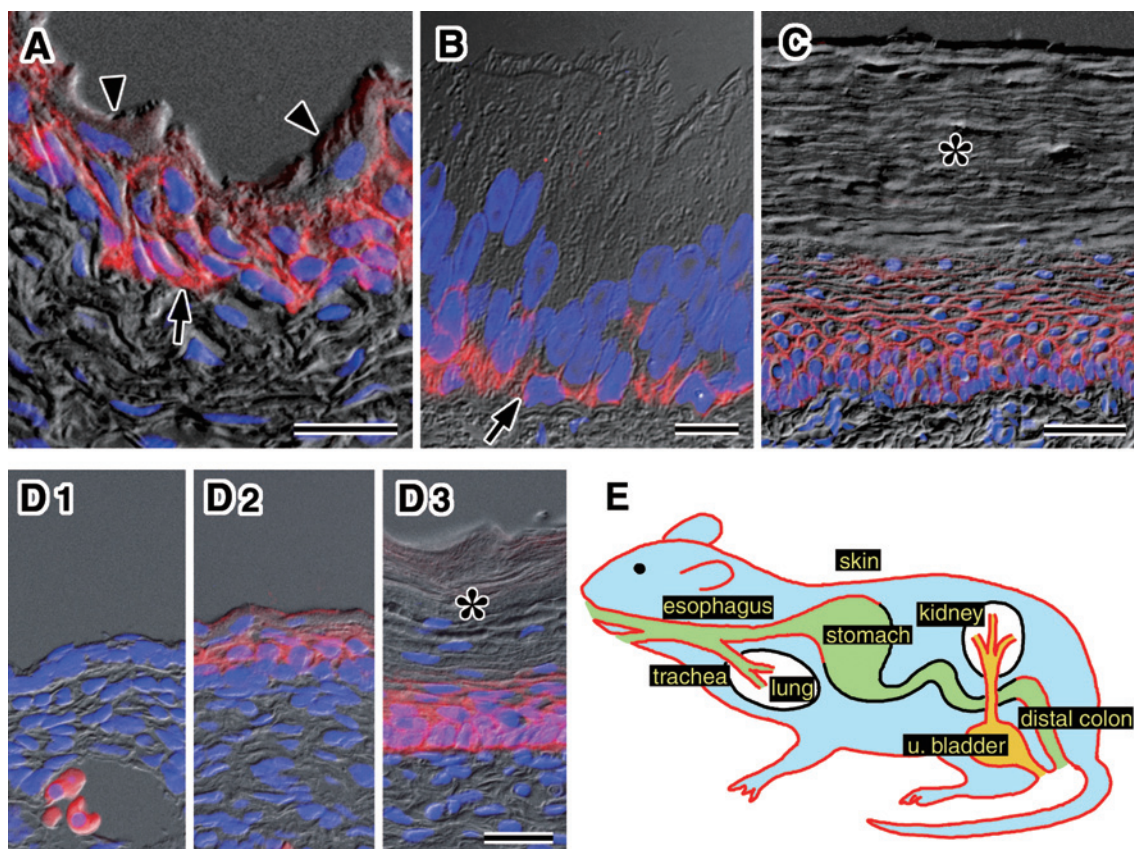


図3 ラット上皮組織における AQP3 の分布

A～D: AQP3 (赤) および核 (青) の蛍光像を微分干渉像に重ねて示した。A: 膀胱。上皮細胞の細胞膜に AQP3 が局在する (矢印) が、最表層に位置する細胞には分布しない (矢尻)。スケールバーは 20 μm 。B: 気管。多列線毛上皮の基底細胞の細胞膜に AQP3 が局在する (矢印)。スケールバーは 10 μm 。C: 皮膚。表皮の基底層から中間層にかけての細胞の細胞膜に AQP3 が局在する。表面を覆う角質層 (*) の細胞には分布しない。スケールバーは 20 μm 。D: 発生に伴う皮膚の AQP3 の変化。胎生 15 日 (D1) では表皮に AQP3 が検出されないが、胎生 18 日 (D2) および生後 4 日 (D3) では表皮に AQP3 の発現がみられる。スケールバーは 20 μm 。E: ラット上皮組織における AQP3 の分布の模式図。赤で示した上皮に AQP3 の発現がみられる。文献 21 から転載。

るものと考えられる。後に作製された AQP3 ノックアウトマウスでは、表皮のグリセロール保持量が低下し結果的に水保持量も低下することが報告され、AQP3 が表皮に水、またはグリセロールを供給していることが裏付けられた²³。

2. 外分泌腺に広く分布する AQP5

ヒトでは1日あたり約 1.5 リットルにも及ぶ唾液の分泌がおこなわれている。その唾液腺からは AQP5 がクローニングされた。特異抗体を用いた検討で、AQP5 は唾液腺をはじめ外分泌腺に広く分布していることが判明した。ラット耳下腺 (図 4)、顎下腺、舌下腺、および口腔内の小唾液腺では AQP5 は腺房細胞の頂部細胞膜に分布している^{24,25}。これら AQP5 は、唾液中の水の分泌に重要な役割を果たすと考えられる。また、顎下腺では腺房細胞に加え、介在部導管の頂部細胞膜にも多くの AQP5 が分布することがわ

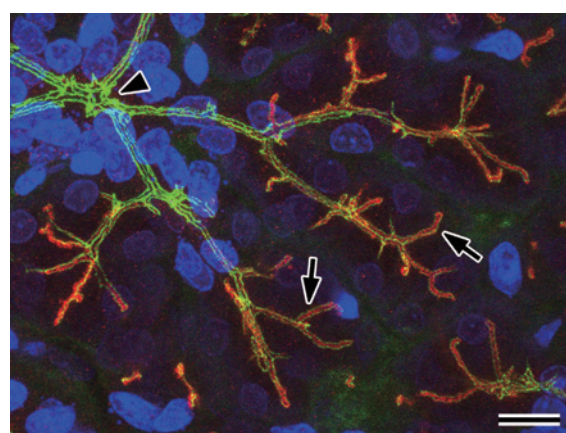


図4 ラット耳下腺における AQP5 の局在
赤が AQP5、緑がタイトジャンクションを構成する occludin、青が核を示す。AQP5 は occludin に沿うように、腺房細胞の頂部細胞膜に局在する (矢印)。矢尻は導管を示す。スケールバーは 10 μm 。文献 24 から許可を得て転載。

かった。介在部導管は、これまで唾液の通路として考えられていたが、積極的に水の分泌をおこなうことが示唆された。AQP5は唾液腺に加え、胃の幽門腺、十二指腸腺でも腺房細胞の頂部細胞膜に分布している。さらに涙腺や汗腺でも腺房細胞の頂部細胞膜に分布し、外分泌線での水の分泌に関与している。

おわりに

水の移動が盛んな組織・器官の細胞には、いずれかのアクアポリンアイソフォーム、あるいは複数のアイソフォームの発現が見られることが多い。AQP1からAQP6までは特異抗体が確立され、その分布局在の詳細もわかりつつあるが、AQP7からAQP12についてはいまだ不明な点が多い。これらのアイソフォームの分布局在を明らかにすることは、その生理的役割を理解する上で非常に重要であり、今後の課題である。

謝辞：本研究は、文部科学省科学研究費の補助を受けた。

文 献

1. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P: Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 1992; 256: 385-387.
2. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993; 361: 549-552.
3. Rojek A, Praetorius J, Frokiaer J, Nielsen S, Fenton RA: A Current view of the mammalian aquaglyceroporins. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 301-327.
4. Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Knepper MA, Agre P: CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *J Cell Biol* 1993; 120: 371-383.
5. Nejsum LN, Elkjaer ML, Hager H, Frokiaer J, Kwon TH, Nielsen S: Localization of aquaporin-7 in rat and mouse kidney using RT-PCR, immunoblotting, and immunocytochemistry. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 164-170.
6. Morishita Y, Matsuzaki T, Hara-Chikuma M, Andoo A, Shimono M, Matsuki A, Kobayashi K, Ikeda M, Yamamoto T, Verkman A, Kusano E, Ookawara S, Takata K, Sasaki S, Ishibashi K: Disruption of aquaporin-11 produces polycystic kidneys following vacuolization of the proximal tubule. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7770-7779.
7. Yamamoto T, Sasaki S, Fushimi K, Ishibashi K, Yaoita E, Kawasaki K, Marumo F, Kihara I: Vasopressin increases AQP-CD water channel in apical membrane of collecting duct cells in Brattleboro rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 1995; 268: C1546-C1551.
8. Ishibashi K, Sasaki S, Fushimi K, Uchida S, Kuwahara M, Saito H, Furukawa T, Nakajima K, Yamaguchi Y, Gojobori T, Marumo F: Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6269-6273.
9. Terris J, Ecelbarger CA, Marples D, Knepper MA, Nielsen S: Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1995; 269: F775-F785.
10. Matsuzaki T, Suzuki T, Koyama H, Tanaka S, Takata K: Water channel protein AQP3 is present in epithelia exposed to the environment of possible water loss. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1275-1286.
11. Yasui M, Hazama A, Kwon TH, Nielsen S, Guggino WB, Agre P: Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin. *Nature* 1999; 402: 184-187.
12. Brown D: The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F893-F901.
13. Fushimi K, Sasaki S, Marumo F: Phosphorylation of serine 256 is required for cAMP-dependent regulatory exocytosis of the aquaporin-2 water channel. *J Biol Chem* 1997; 272: 14800-14804.
14. Katsura T, Gustafson CE, Ausiello DA, Brown D: Protein kinase A phosphorylation is involved in regulated exocytosis of aquaporin-2 in transfected LLC-PK1 cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 1997; 272: F817-F822.
15. Sun TX, Van Hoek A, Huang Y, Bouley R, McLaughlin M, Brown D: Aquaporin-2 localization in clathrin-coated pits: inhibition of endocytosis by dominant-negative dynamin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F998-F1011.
16. Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A, Hasegawa T: Localization and trafficking of aquaporin 2 in the kidney. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 197-209.
17. Robben JH, Knoers NVAM, Deen PMT: Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F257-F270.
18. Kanno K, Sasaki S, Hirata Y, Ishikawa S, Fushimi K, Nakanishi S, Bichet DG, Marumo F: Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *New Engl J Med* 1995; 332: 1540-1545.
19. Rojek A, Fuchtbauer EM, Kwon TH, Frokiaer J, Nielsen S: Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6037-6042.
20. Verkman AS: Renal concentrating and diluting function in deficiency of specific aquaporin genes. *Exp Nephrol* 2002; 10: 235-240.
21. Matsuzaki T, Tajika Y, Tserentsoodol N, Suzuki T, Aoki T, Hagiwara H, Takata K: Aquaporins—a water channel family. *Anat Sci Int* 2002; 77: 85-93.
22. Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y: Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane. *Prog Histochem Cytochem* 2004; 39: 1-84.
23. Hara-Chikuma M, Verkman AS: Aquaporin-3 functions as a glycerol transporter in mammalian skin. *Biol Cell* 2005; 97: 479-486.
24. Matsuzaki T, Suzuki T, Koyama H, Tanaka S, Takata K: Aquaporin-5 (AQP5), a water channel protein, in the rat salivary and lacrimal glands: immunolocalization and effect of secretory stimulation. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 513-521.
25. Matsuzaki T, Tajika Y, Suzuki T, Aoki T, Hagiwara H, Takata K: Immunolocalization of the water channel, aquaporin-5 (AQP5), in the rat digestive system. *Arch Histol Cytol* 2003; 66: 307-315.

(受付：2008年12月1日)

(受理：2009年1月12日)

—臨床医のために—

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折

元文 芳和

日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学

Osteoporotic Vertebral Fracture

Yoshikazu Gembun

Division for Restorative medicine of neuro-musculoskeletal system, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

In Japan, the prevalence of vertebral fractures, which increases with age, is about 10% in persons in their 60s and 35% in persons in their 70s. Vertebral fracture is considered a fragility fracture, which can be caused even by minor trauma. Diagnosis tends to be difficult with plain x-ray films, and computed tomography and magnetic resonance are likely to be helpful. Prognoses are particularly poor in cases with low bone density, cases with fractures at the transition from thoracic to lumbar vertebrae, cases with injury to the posterior walls, and cases in which treatment is delayed. The most important issue is fracture prevention by appropriately treating osteoporosis. When fracture does occur, it must be diagnosed early and treated effectively.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 125-129)

Key words: spinal fracture, osteoporosis, diagnosis

はじめに

骨粗鬆症性骨折の一つとして脊椎椎体骨折は、最も頻度が高く、高齢化社会を反映してその数も増加している。本骨折はおおむね良好な経過をたどるが、適切な治療が行われないと、圧潰が進行し後弯変形、偽関節となり、頑固な疼痛の持続あるいは遅発性の脊髓麻痺を生じることがあり、患者に非常な苦痛を強いることがある。骨粗鬆症を治療することにより予防することが最も大事だが、骨折を起こしたら早期診断、適切な治療が重要である。そこで、骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の疫学、症状、診断、治療について述べる。

有病率

日本人の脊椎圧迫骨折の有病率は、広島¹、和歌山²、山梨³の住民を対象にした調査では、60歳代は8~13%、70歳代は30~40%と年齢とともに増加している。70歳を越えると急激に増加し、また、脊椎骨折が2椎以上におよぶ割合も増える。人種間の比較では、アジア人は欧米白人に比べて有病率は低いという報告⁴も、ほぼ同じであるとの報告⁵もあり、一定の見解が得られていない。これは調査により診断基準が異なるためで、今後、客観的、標準的診断方法が必要と思われる。

予測因子

年齢

年齢とともに脊椎骨折のリスクは高まる。

骨密度

骨密度の低下がどの程度骨折のリスクとなるかについて、欧米では骨密度が1標準偏差低いと脊椎骨折のリスクは1.7~2.4倍⁶、日本では1.5~1.8倍⁷という報告がある。

既存骨折

どこの部位でも既存骨折があると、骨折リスクは約2倍、脊椎に既存骨折がある場合は約4倍となる⁸。さらに、脊椎既存骨折の数が増えるほどそのリスクは増える。

受傷機転

しりもちなど転倒によるものが多いが、物を持ち上げた時、立ち上がり動作、前かがみになった時などの軽微なものや、あるいは「いつ骨折を起こしたのか解らない」などの受傷機転の不明なものも珍しくない。これは、骨脆弱性による本骨折の特徴であり、明らかな外傷の既往がないからといって本骨折を否定してはいけない。

症 状

椎体骨折の症状としては、初期は急性腰背部痛が主だが、椎体圧潰の進行により脊椎変形を起こしたり、椎体偽関節になると、慢性腰背部痛が遺残したり下肢麻痺が出現することもある。

急性期の腰背部痛は安静で軽快、体動で増強するので、多くの場合骨折部に一致して見られることが多いが、尾側にずれて見られることも少なくない。また、臀部などに放散痛として見られることもある⁹。このように骨折部位と疼痛を訴える部位が異なることもあるので注意を要する。骨折椎体の棘突起に叩打痛や圧痛を認めることが多く、高位診断の助けとなる。

慢性期には椎体骨折の圧潰が進行し楔状化し脊椎後弯変形や、骨癒合せず偽関節になると頑固な腰背部痛が遺残することがある。また、偽関節による脊椎不安定症や、椎体後壁の後方への突出により遅発性の麻痺が生じることがある。椎体骨折の好発部位の胸腰椎移行部では、円錐上部症状や、円錐部症状、馬尾症状など多彩な症状が見られる。

画像診断

単純X線

まず単純X線撮影が行われるが、椎体圧潰が見られないと骨折の有無を判定するのは困難である。また、椎体圧潰が見られても、新鮮骨折か、陳旧性骨折かの判定は難しい。数日後もう一度単純X線撮影を行い、経時的変化が見られれば新鮮骨折と判定する方法もあるが、早期診断という観点からは適さない。あるいは立位と臥位で、比較し立位で圧潰が見られれば新鮮骨折と判定する方法もある。しかし、受傷早期は疼痛も強く患者にかなりの苦痛を強いることになる。

CT

CTは椎体の骨梁などの微細構造を含め、骨を形態学的に捉えるのに適しており、椎体圧潰のない例でも、骨折線で新鮮骨折の判定を下せることが多い(図1)。特に後壁損傷の有無を見極めるのに有用である。われわれは、受傷後早期に3D-CTを撮影し椎体骨折を認めた25例を対象に、骨折の形態を後壁損傷のないもの、突出のみのもの、骨折線が後壁におよぶもの、後壁圧潰の見られるものに分類し(図2)、後壁損傷の頻度を調査した。結果はそれぞれ、8%、28%、40%、24%と後壁損傷は多くの例で見られた。しかし単純X線像では後壁損傷が疑われたのは17.4%しかなかった。

MRI

MRIは椎体内の血腫や浮腫も捉えることができるので圧潰や骨折線の不明瞭な骨折も診断できるため、非常に有用である。単純X線、CTでは骨折を同定不能でMRIでしか診断がつかないものもある(図3)。また、早期MRIの輝度変化からT1強調像で広範囲低輝度、T2強調像において広範囲低輝度または局所高輝度のものは偽関節になる危険因子であるという報告¹⁰がある。

予後不良因子

椎体骨折の予後を左右する因子として

- (1) 高齢
- (2) 軽微な受傷機転により発症
- (3) 治療開始時期
- (4) 後弯角
- (5) 椎体高位(胸腰椎移行部)

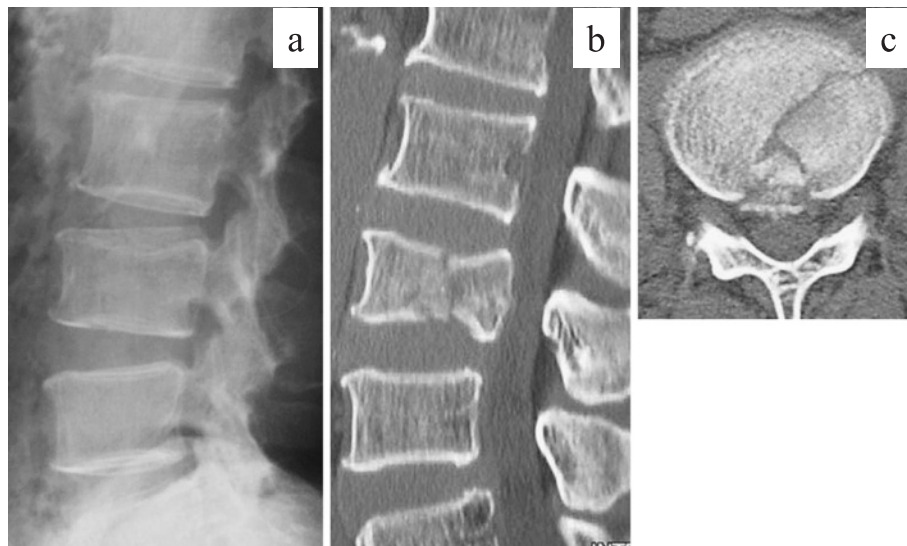


図1 第3腰椎圧迫骨折

a. 単純 X 線像 b. CT 矢状断 c. CT 水平断

単純 X 線像では骨折は不明瞭だが，CT 画像では細部まで明瞭に観察できる。

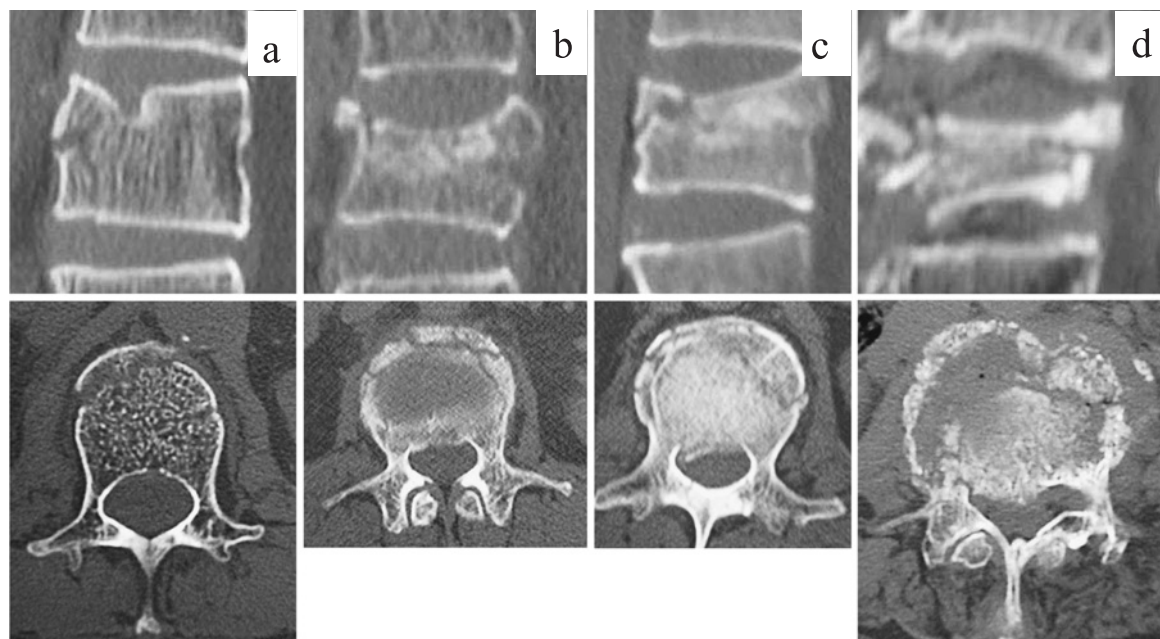


図2 CT 画像による椎体骨折後壁損傷の分類

a. なし b. 突出 c. 骨折線が後壁に達する d. 圧潰

(6) 後壁損傷

(7) MRI 低輝度変化の広がり

があげられる。すなわち，骨密度が低く，胸腰椎移行部のように後弯で前方につぶれやすい高位で，骨折が椎体全体におよび後壁損傷のあるもの，そして，早期に適切な治療が行われなかったものは予後不良となる。

治 療

原則は保存療法であるが，強度の後弯変形や偽関節のため，麻痺の見られる例や，耐え難い腰背部痛がある例では手術が選択されることもある。

保存療法

原則として，ベッド上安静とし，30度のギャッジ

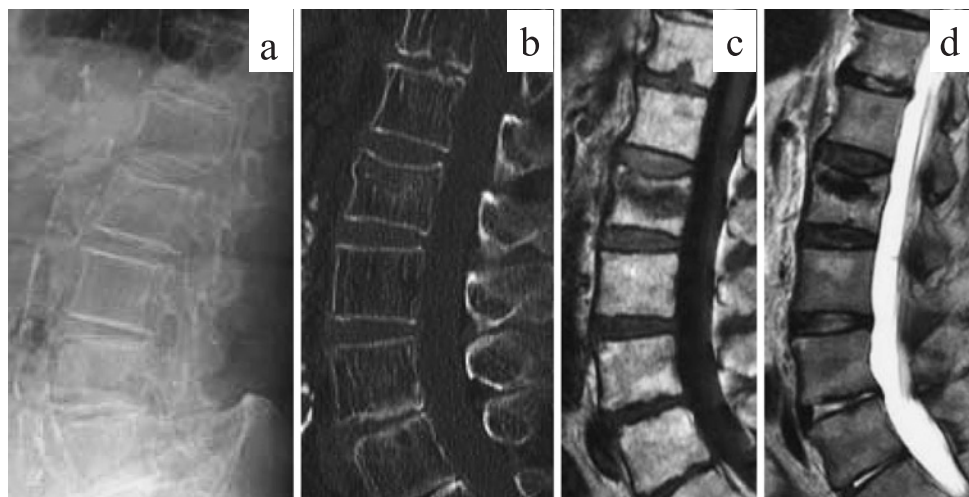


図3 第2腰椎圧迫骨折

a. 単純 X 線像 b. CT 矢状断 c. MRI (T1 強調画像) d. MRI (T2 強調画像)

単純 X 線像, CT 画像では骨折は不明瞭だが, MRI 画像の輝度変化で椎体骨折が診断できた。

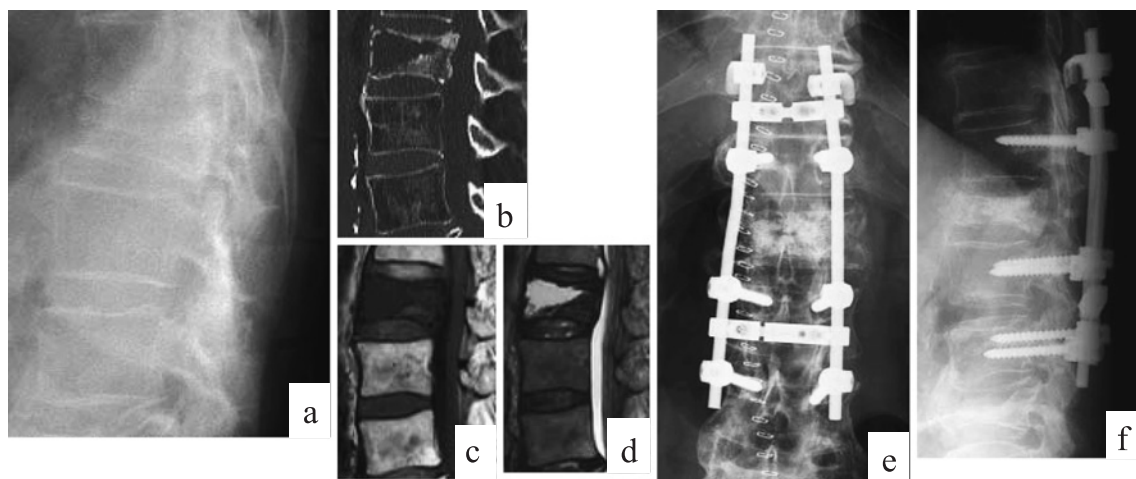


図4 87歳 男性 第1腰椎椎体偽関節

a. 単純 X 線像 b. CT 矢状断 c. MRI (T1 強調画像) d. MRI (T2 強調画像) e. f. 椎体形成術後単純 X 線像
第1腰椎は椎体内に水分が貯留し偽関節となっている。下肢麻痺が生じたため、椎体内に自家骨と人工骨を充填しインストゥルメンテーションを用いて椎体固定術を施行した。

アップは許可する。ベッド上では自動体交、四肢の ROM 運動などを促す。骨折の程度によりベッド上安静期間は異なるが最低でも2週間は必要である。その後装具を作成し座位、立位、歩行訓練とリハビリテーションを進める。装具は、症例により硬性、軟性コルセットを使い分けるが、前方は鎖骨下までにおよぶしっかりとした大きさのコルセットを作成する必要がある。骨癒合には約3カ月を要する。

手術療法

手術は、変形をきたした脊柱の矯正、偽関節などによる不安定脊椎を固定すること、脊柱管の狭窄がある

場合は神経除圧を目的とする。しかし、その手術法についてはいまだ統一見解が得られていない。

1. 前方脊柱再建術

前方より進入し、圧潰した椎体を切除、神経除圧を行い、骨移植または人工椎体を挿入しプレートなどで脊椎を固定する方法である。これは、前方支持機構の破綻、前方からの神経圧迫があることから、前方からの一期的な神経除圧と、脊柱再建を行うことが合理的と考えられて行われている。比較的骨密度の高い単椎体置換では良好な結果が報告されているが、骨密度が低く、骨脆弱性例ではスクリューのゆるみが生じたりして満足な結果が得られないことも少なくない。

2. 後方進入脊椎短縮固定術

後方から進入し、圧潰椎体の椎体後壁を切除し上下の終板を接合させるように椎体を短縮し、上下の椎体に椎弓根スクリューを挿入し脊椎固定を行う方法である。これは、後弯を矯正し固定すると椎体前方が空虚になり、前方に圧潰が進行しスクリューが逸脱したりして矯正位を維持できなくなることが多いために、上下の終板を平行にし圧着させることにより骨癒合させることを目的として行われる。良好な成績が報告されているが、手術時間、出血量など手術侵襲は高めである。

3. 椎体形成術

後方から進入し、圧潰椎体の経椎弓根的に自家骨または人口骨を椎体の欠損部に挿入、移植する方法である。骨を充填するだけなら経皮的に施行可能だが、インストゥルメンテーションを用いる観血的固定術が必要なこともある (図4)。

まとめ

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の疫学、症状、診断、予後不良因子、治療について述べたが、本骨折は骨脆弱性骨折であり、最も重要なことは骨粗鬆症の治療をしっかりと行い、骨折を予防することである。そして、不幸にして骨折が起きたときには、早期に診断し、的確な治療をすることである。

文 献

1. Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD, Kodama K, Melton LJ 3rd: Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in

the US. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1171-1177.

2. Yoshimura N, Kinoshita H, Danjyo S: Prevalence of vertebral fracture in a rural Japanese population. *J Epidemiol* 1995; 5: 171-175.
3. Kitazawa A, Kushida K, Yamazaki K, Inoue T: Prevalence of vertebral fractures in a population-based sample in Japan. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 115-118.
4. Lau EM, Chan HH, Woo J, Lin F, Black D, Nevitt M, Leung PC: Normal ranges for vertebral height ratios and prevalence of vertebral fracture in Hong Kong Chinese: a comparison with American Caucasians. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1364-1368.
5. Ling X, Cummings SR, Mingwei Q, Xihe Z, Xioashu C, Nevitt M, Stone K: Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing Osteoporosis Project. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2019-2025.
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Med J* 1996; 312: 1254-1259.
7. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1547-1553.
8. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M: Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-739.
9. 佐藤光三, 若松英吉, 笠間史夫, 井樋栄二: 脊椎骨粗鬆症における脊柱変形と腰背痛の検討. *整・災外* 1985; 28: 679-686.
10. 辻尾唯雄, 中村博亮, 星野雅俊, 寺井秀富, 松村 昭, 並川 崇, 鈴木亨暢, 高山和士, 高岡邦夫: 早期MRIからみた骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の予後不良因子. *骨・関節・靱帯* 2007; 20: 45-53.

(受付: 2008年12月1日)

(受理: 2009年2月12日)

—臨床医のために—

小腸疾患診療の進歩

藤森 俊二 高橋 陽子 江原 彰仁 小林 剛 瀬尾 継彦
三井 啓吾 米澤 真興 田中 周 辰口 篤志 坂本 長逸

日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

Progress of Diagnoses and Treatments for Small Intestinal Diseases

Shunji Fujimori, Yoko Takahashi, Akihito Ehara, Tsuyoshi Kobayashi,
Tsuguhiko Seo, Keigo Mitsui, Masaoki Yonezawa, Shu Tanaka,
Atsushi Tatsuguchi and Choitsu Sakamoto

Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The capsule endoscope (CE) and the double-balloon endoscope (DBE), were developed to visualize the entire small intestine, have substantially altered diagnostic options in patients with small intestinal diseases. The CE provides clear, natural images of the entire small intestine and allows for the visualization of even minute lesions, such as solitary red spots and minor erosions. However, the major disadvantages of the CE are that it sometimes fails to reach the cecum, can become trapped in the intestine, and does not allow biopsy or treatment. The DBE can reach beyond the ligament of Treitz when inserted orally, and can reach beyond the ileocecal valve when inserted anally; therefore, real-time visualization of the entire small intestine is possible when the oral and anal approaches are combined. The DBE provides sharp endoscopic images, but its main advantage lies in its four-directional angle of operation and special instrument channel that allow both directed biopsies and treatments, such as the resection of polyps and the dilation of strictures. However, the major disadvantages of examination with the DBE when compared with the CE are that it requires sedation, often requires fluoroscopy, and cannot be performed without additional support staff. Therefore, the CE can be used to screen for small intestinal pathologies, and the DBE can be used for the optimal diagnosis and treatment of these diseases. Both the CE and DBE should be established as gold standards in the diagnosis and treatment of small intestinal lesions.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 130-134)

Key words: capsule endoscopy, double balloon endoscopy, small intestinal disease,
non-steroidal anti-inflammatory drugs, obscure gastrointestinal bleeding



図1 小腸用カプセル内視鏡

はじめに

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡が今世紀に入って実用化され、暗黒大陸と呼ばれた小腸への内視鏡的アプローチが可能になった。侵襲と苦痛がないカプセル内視鏡は小腸スクリーニングに、通常内視鏡の能力を持つダブルバルーン内視鏡は精査、治療に有用で、両検査は相補的な関係にある。これらの新しい検査の登場により小腸診療は飛躍的に進歩してきている。ここでは、両検査法の方法および特徴と、実際の小腸診療、研究への応用について概説する。

カプセル内視鏡とは

従来の内視鏡は体外にある光源、ビデオ受像器と直接連結されているため、長い内視鏡を直接目的部位まで挿入する必要があり、ある程度の被検者の苦痛は避けられない。2000年にイスラエルのギブン社で開発発表されたカプセル内視鏡(図1)は、直径11mm、長さ26mmの小型のカプセル内に光源とデジタルカメラを内蔵し、映像の伝達を電波で行うことにより体外受像器との連結を不要とした¹。現代のテクノロジーにより小型化された独立撮影機(カプセル内視鏡)は口から飲み込むだけで腸管の映像を体外の受像器に送信する。この検査法により小腸という従来の内視鏡では検査が困難だった臓器の検査が被検者の苦痛なく施行できるようになった。ただし、現時点のカプセルは操縦不能であり、腸管の中を生理的に流れながら撮影するので治療などを行うことはできない。しかし、小腸を苦痛なく検査できる利点は大きく、一昨年日本でも小腸用カプセル内視鏡が認可され、原因不明の消化管出血に対して保険適応となり臨床で使用可能となった。カプセル内視鏡本体は図2のように構成されている。1: オプティカルドーム、2: レンズホルダー、3:



図2 カプセル内視鏡の構造

レンズ、4: 発光ダイオード(LED)および点滅回路、5: CMOSイメージセンサー、6: バッテリー、7: 送信機、8: ターンコイルアンテナとなっている。カプセルはカプセルホルダーに組み込まれた磁石によって電源が起動しないようにして出荷され、カプセルホルダーから外すと約8時間の間1秒に2回ずつLEDが発光し撮影送信する。患者にはセンサーが腹部に貼られ送信された電波を受信し、レコーダーに記録される。この映像記録をワークステーションで解析する。全システムを(図3)に示す。被験者は8時間以上の絶食の後、センサー、レコーダーを装着してカプセルを飲み込む。4時間後には食事が可能で、検査は8時間行う。その検査の間、被験者は軽作業を伴う仕事が可能であるなど自由に過ごすことができる。検査終了後レコーダーを回収して解析する。カプセル内視鏡の解析で小腸に見慣れない小病変を疑うことがあるが、精査が簡単ではない小腸では意義の少ない病変の検出は患者を不安がらせるだけであり、治療すべき病気、責任病変を見つけることが解析において最も重要なポイントとなる。詳細は成書の参考をお願いする²。最大の偶発症は、カプセルが予知しない腸管の狭窄などによりカプセルが腸管に詰まることで滞留(retention)と呼ばれる。滞留率は原因不明消化管出血に対してカプセル内視鏡をし移行した場合でおよそ1から2%との報告が多い³。滞留時小腸鏡などで内視鏡的に摘出できることが多いが⁴、内視鏡的に摘出できず手術が必要となることがある。滞留時の手術に合意を得ることが検査に前もって必要である。カプセル内視鏡は、現在日本では消化管出血があるにもかかわらず通常の上部、下部消化管内視鏡検査で原因がわからない原因不明消化管出血に保険適応がある。今後、小腸潰瘍性病変、ポリポシス症候群、移植片対宿主病などの診断、フォローアップにもカプセル内視鏡の保険適応範囲が拡大されることが望まれる。



図3 カプセル内視鏡システム

カプセル内視鏡を用いた臨床試験

カプセル内視鏡により、リウマチなどで非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）を常用する患者の60%以上に小腸傷害が生じていることがわかった⁵。カプセル内視鏡は苦痛がなく低侵襲性が高いことから複数回検査の受容性が高く、NSAIDsなどの薬剤の投薬前後に検査を行うことでその小腸傷害を高い精度で知ることができる。NSAIDsとプロトンポンプ阻害剤（PPI）の服用前後にカプセル内視鏡を施行した臨床試験で健康成人の53～80%に新たな小腸粘膜傷害が生じることがわかった⁶⁻⁹。さらに、COX-2選択的阻害剤が通常型NSAIDsの小腸傷害に比較して小腸傷害を抑制できる可能性が報告されるなど新たな知見が明らかにされてきている⁷。われわれの教室でもミソプロストールやレバミピドがNSAIDsの小腸傷害を抑制できる可能性を報告し^{8,9}、さらにこれらの試験により、NSAIDs2週間投与による潰瘍は小腸肛門側に多く、小腸潰瘍の治癒には3週間程度必要であることがわかった^{10,11}。十分安全性に配慮しつつ、以上のような臨床試験を行うのにカプセル内視鏡は最適であり、今後さらに多くのことが明らかになっていくことが期待される。

ダブルバルーン内視鏡とは

現在のカプセル内視鏡は、自然な状態の小腸腸管腔を観察できるが組織採取や治療を行うことはできない。カプセル内視鏡とほぼ同時期である2001年に自治医科大学の山本らにより開発されたダブルバルーン内視鏡¹²（図4）（フジノン東芝ESシステム社製）は、全小腸の内視鏡観察のみならず生検に加えて通常の直視型電子内視鏡で可能なほとんどすべての治療手技を行うことができる。システムはエアルートの内蔵した

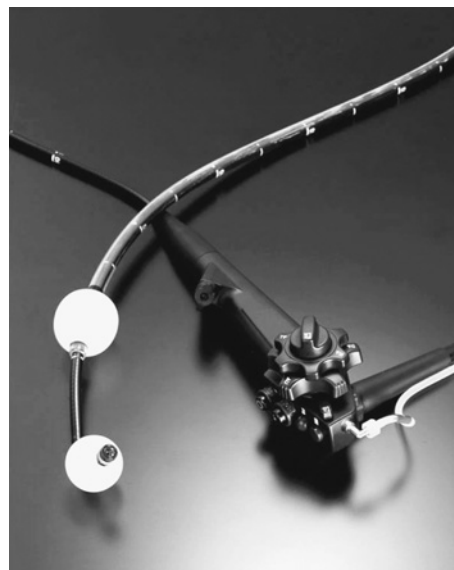
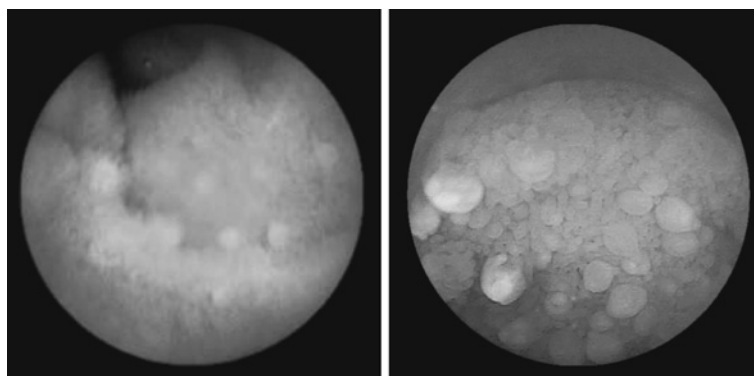


図4 ダブルバルーン内視鏡

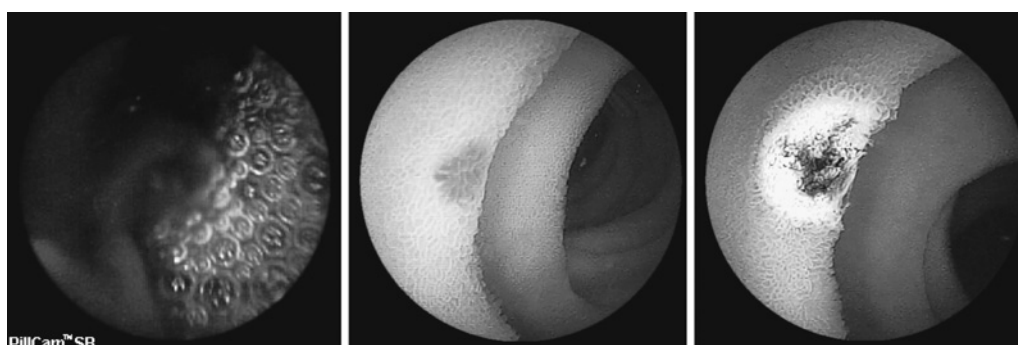
専用の細径スコープ、バルーン付き軟性オーバーチューブとそれぞれのバルーンへの送気、脱気をコントロールするバルーンポンプコントローラーから構成されている。ダブルバルーン内視鏡は内視鏡先端のバルーンとオーバーチューブ先端のバルーンを用いて小腸を短縮しながら挿入を行う。詳細は成書の参考をお願いする¹³。経口、経肛門的挿入が可能で、両ルートを用いて癒着や狭窄のないほとんどの症例で全小腸観察が可能である。通常の内視鏡と同様に用手的に4方向に向けることができ選択的挿入が可能であることから、術後腸管にも使用ができる。自然に流れていくカプセル内視鏡とは大きく異なっている。また、ダブルバルーン内視鏡には組織学的な確定診断や内視鏡治療が行える卓越した長所がある。ダブルバルーン内視鏡検査の第一の適応はカプセル内視鏡検査と同様に原因不明の消化管出血の精査と治療である。そのほかには小腸腫瘍の診断、腸閉塞の鑑別診断や治療、炎症性腸疾患の診断、手術によりバイパスされた腸管の精査などが適応として挙げられる。出血性病変に対しては焼灼術やクリッピングなどの止血処置、ポリープなどの腫瘍性病変に対してはポリペクトミーや粘膜切除術が可能である^{13,14}。また、小腸内の異物を回収することができ、カプセル内視鏡が小腸の狭窄部で滞留した場合にダブルバルーン内視鏡で回収することが多くの場合で可能である⁴。特に小腸腫瘍には上皮性、非上皮性を問わず有用であり、術前に組織診断を得ることも可能になった¹⁵。以上のようにダブルバルーン内視鏡の有用性は非常に高いが、検査時にほとんどの患者にセデーションが必要であり、偶発症として誤嚥性肺



a: カプセル内視鏡像

b: ダブルバルーン内視鏡像

図5 小腸濾胞性リンパ腫



a: カプセル内視鏡が捉えた活動性出血

b: ダブルバルーン内視鏡で確認した出血源

c: ダブルバルーン内視鏡で焼灼治療後

図6 血管拡張 (angiodysplasia) からの出血

炎、腭炎、穿孔などが報告されていることから、患者に対する侵襲はカプセル内視鏡と比較して大きい。また、検査に1時間以上を必要とすることが多く、検査時にパラメディカルを含めて3人必要であることから人的なコストも少なくないという短所がある。

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡とのコンビネーション

先に述べたようにカプセル内視鏡は患者に対する身体的な負担が少なく、偶発症も嚥下困難のない患者ではカプセルの滞留以外に重篤なものはない。スクリーニング検査には最適のモダリティである。カプセル内視鏡は病変を観察、指摘することに主な有用性があり、患者負担が少ないことから経過観察にも優れている。しかし、生検して組織学的に確定診断することや、内視鏡治療に用いることはできない。そこで、狭窄が認められない小腸では、カプセル内視鏡をスクリーニングに用いて病変を指摘し、ダブルバルーン内視鏡で指摘された病変に対して精査、治療を行うというのが両内視鏡を用いた基本的戦略である。カプセル内視鏡で病変の位置や性格を推定できれば、ダブルバルーン

内視鏡での精査、治療時の患者の負担、検査時の人的、時間的負担が減少しより適切なものとなる¹⁶⁻¹⁸。腹腔内リンパ節腫脹精査目的でカプセル内視鏡を施行して濾胞性リンパ腫を認め、ダブルバルーン内視鏡による組織生検で確定診断した症例のカプセル内視鏡像とダブルバルーン内視鏡像を提示する(図5a, b)。内視鏡診断では、ダブルバルーン内視鏡と比較してカプセル内視鏡は微小血管性病変の検出を得意とするが、粘膜に異常を認めない粘膜下腫瘍や憩室などでは病変を指摘できないことが少なくない^{16,17,19}。粗大病変を確実に指摘できるダブルバルーン内視鏡と診断面においても良い補完関係にあるといえる。

小腸出血は全消化管出血の約5%といわれている²⁰。上部・下部内視鏡検査で原因を特定できない原因不明消化管出血はカプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡の一番の適応と考えられている。われわれの施設では、持続的に出血している場合は一期的に診断・治療を完結しうるダブルバルーン内視鏡を積極的に行っている。この場合、血液残渣の影響を受けず、また病変部位に近づくと腸液が赤味を帯びてくることで出血部位の同定の助けになることから、前処置を施行

しない経口的挿入としている²¹。出血がすでに止まっている症例、または鉄欠乏性貧血に便潜血検査陽性を伴う症例のように非顕性出血症例では、カプセル内視鏡で病変の存在診断を行い、後日ダブルバルーン内視鏡で質的診断や治療を行うようにしている。硬いカプセルが病変に接触して出血を誘発し、責任病変が分かることも少なくなく、病変が確認できればダブルバルーン内視鏡で治療が可能な場合もある(図6)。われわれの施設では、検査後追跡調査を行った108例の原因不明消化管出血患者のうち52例で出血源を同定できたことを報告するなど²²、原因不明消化管出血として紹介された患者の約半数の症例の出血源を特定することができるようになった。

おわりに

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡について概説した。両検査の登場により、従来あまり病変はないものと考えられていた小腸に対する考え方は大きく変わった。消化吸収に不可欠で、人間最大の免疫器官ともいわれる小腸の解明は、診療、医学の進歩に大きく寄与できる可能性があり、さらなる発展が期待される。

文 献

- Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P: Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
- カプセル内視鏡研究会: カプセル内視鏡. (寺野 彰監修, 榎 信廣, 中村哲也編), 2006; 南江堂 東京.
- 田中 周, 藤森俊二, 坂本長逸: 小腸疾患—内視鏡診断の進歩. *日本消化器病学会誌* 2009; 106: 9-18.
- Mitsui K, Tanaka S, Fujimori S, Yamada Y, Takahashi Y, Ehara A, Kobayashi T, Seo T, Yonezawa M, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Usefulness of the double balloon endoscopy for retrieval of a retained capsule endoscopy. *Endoscopy* 2008; 40 (supple 1): A406.
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA: Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I: A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG: Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141.
- Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Prevention of NSAID-induced small intestinal injury by prostaglandin: A pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009 Epub ahead of print.
- Fujimori S, Mitsui K, Tatsuguchi A, Seo T, Takahashi Y, Yamada Y, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Tanaka S, Sakamoto C: Prevention of NSAID-induced small intestinal injury by rebamipide: A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Gut* 2008; 57(suppl 2): A221.
- 藤森俊二, 山田祐希江, 高橋陽子, 江原彰仁, 小林剛, 関田祥久, 瀬尾継彦, 三井啓吾, 米澤真興, 柴田喜明, 田中 周, 辰口篤志, 坂本長逸: 原因不明消化管出血とNSAIDs—上部消化管出血頻度を含めて—, *消化器内視鏡* 2008; 20: 154-161.
- Gudis K, Fujimori S, Yamada Y, Takahashi Y, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Small intestinal mucosal breaks with short-term administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB271-272.
- Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K: Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216-220.
- 山本博徳, 高野政由起, 山高修一, 宮田知彦, 関根豊, 矢野智則, 砂田圭二郎, 林 芳和, 佐藤博之, 東澤俊彦, 岩本美智子, 喜多宏人: ダブルバルーン内視鏡—理論と実際—, 山本博徳, 喜多宏人編. 菅野健太郎監修. 2005; 南江堂, 東京.
- 藤森俊二, 江原彰仁, 小林 剛, 瀬尾継彦, 三井啓吾, 田中 周, 辰口篤志, 坂本長逸: Peutz-Jeghers 症候群の小腸ポリープ. *日本医科大学医学会雑誌* 2007; 3: 164-165.
- Mitsui K, Tanaka S, Yamamoto H, Kobayashi T, Ehara A, Yano T, Goto H, Nakase H, Tanaka S, Matsui T, Iida M, Sugano K, Sakamoto C: The role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors: The first Japanese multicenter study. *Gastrointest Endosc* in press.
- Fujimori S, Seo T, Gudis K, Tanaka S, Mitsui K, Kobayashi T, Ehara A, Yonezawa M, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding using combined capsule endoscopy and double balloon endoscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2007; 39: 1053-1054.
- 藤森俊二, 坂本長逸: カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡を併用した小腸内視鏡診断, 治療の現況と将来. *医学のあゆみ* 2007; 220: 243-247.
- Gay G, Delvaux M, Fassler I: Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 49-58.
- 藤森俊二, 江原彰仁, 瀬尾継彦, 三井啓吾, 坂本長逸: 原発性小腸悪性腫瘍. *日本臨床* 2008; 66: 1286-1296.
- Lewis BS: Small intestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 67-91.
- Tanaka S, Mitsui K, Tatsuguchi A, Kobayashi T, Ehara A, Gudis K, Sakamoto C: Current status of double balloon endoscopy-indications, insertion route, sedation, complications, technical matters. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S30-33.
- Tanaka S, Mitsui K, Yamada Y, Ehara A, Kobayashi T, Seo T, Tatsuguchi A, Fujimori S, Gudis K, Sakamoto C: Diagnostic yield of double balloon endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 683-691.

(受付: 2009年2月24日)

(受理: 2009年3月5日)

—基礎研究から学ぶ—

新シリーズ「組織細胞化学シリーズ（若手研究者へのヒント）」
に向けての序言

瀧澤 俊広

日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学

組織細胞化学とは、研究者の対象とする生体分子の局在や動態を細胞、組織、臓器中で明らかにしようとする手法です。皆さんの研究において、組織細胞化学を行おうとした時、どのようにしたらよいのか、また、たくさん方法の中からどれを選択したらよいのか迷うことも多いかと思います。その解決法として、関連機関（解剖学教室、病理学教室、形態系研究施設等）に相談されてみるのがよいでしょう。長年、組織化学の経験を持たれる先生が必ずおられ、アドバイスをいただけることでしょう。しかし、どのような方法にも一長一短があり、このやり方ですべて上手くいくという方法はありません。その意味において、形態学の経験を有する先生からアドバイスをいただいても、そのやり方で上手くいかないことは起こりえます。大切なことは、そこを起点として、失敗しても諦めず、創意工夫を繰り返しながら研究を進めることであると考えます。

「基礎研究から学ぶ」シリーズの第二弾として、これから形態学的解析をはじめたいと考えている若手会員の方に、汎用される機会の多い組織化学手法を中心に、そのポイントと先端の技術情報を提供し、若手研究者の将来の医学研究に貢献することを目的にしています。第1回目は試料の固定と光学顕微鏡レベル、特に凍結切片（クリオスタット切片）を用いた蛍光免疫組織化学の技術、第2回目は共焦点顕微鏡の技術、第3回目は免疫電顕の解説を予定しています。第4回目は *in situ hybridization* の技術、第5回目は先端の緑色蛍光蛋白質（GFP）バイオイメージング技術の情報提供を企画しています。第6および第7回目は病理標本における免疫組織化学を中心とした技術、最終回の第8回目は組織化学データをどのように臨床統計解析するのか解説する予定です。このシリーズが、会員の皆様の医学研究にお役に立てたら幸いです。

—基礎研究から学ぶ—

2. 組織細胞化学シリーズ（若手研究者へのヒント）

光学免疫組織化学の基礎：固定と凍結切片を用いた蛍光免疫組織化学（1）

瀧澤 俊広

日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学

2. Histochemistry Series

Light Microscopic Immunohistochemistry: Fixation and Immunofluorescence
Microscopy Using Cryostat-sections (1)

Toshihiro Takizawa

Department of Molecular Anatomy and Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Histochemistry, especially immunohistochemistry, is a powerful and diverse set of methods for obtaining spatial and temporal information concerning the expression and distribution of biomolecules in situ. In this technical note, we describe procedures for fixation and immunofluorescence microscopy using cryostat sections.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 136-140)

Key words: fixation, immunohistochemistry, immunofluorescence microscopy

はじめに

今回は、1) 免疫組織化学を行うための試料固定のポイントと、2) 光学顕微鏡レベル、特に凍結切片（クリオスタット切片）を用いた蛍光免疫組織化学の基本技術について解説します。

免疫組織化学を行うための試料固定

試料作製過程で「固定」が最も大切である

どのように特異抗体で免疫染色を上手に行っても、最初の固定が適切でなければ、正確な局在解析を行うことはできません。例えば、マウス肝臓を固定する際、大きなブロックのまま固定液に漬けても（浸漬固定）、ブロックの中心部では十分な固定が行われません。デ

ンタルワックスの板上で、摘出した肝臓に固定液を少量垂らし、両刃のカミソリでスライスし、さらに必要ならばマッチの軸状に細切し（ここまで臓器を取り出してから5分以内）、その後、固定液の入ったピーカーに移して浸漬固定を行います（必要ならば、浸漬固定前に短時間、還流固定を行います）。スライス（少なくとも2~3ミリの厚さ）、またはマッチ棒の軸状にする理由は、できる限り均一に固定された試料から、さらに必要な場所を切り出せるようにするためです。「固定において、生体から臓器を取り出して5分以内の細切完了」が大切で、いくら綺麗なマッチの軸状の形に切り出せても、時間がかかっては、死後変化のアーチファクトの局在、構造を観察することとなります。手術や検査材料においても、可能な限り新鮮な試料から、すばやい固定のための切り出しと浸漬固定を行います。臨床の先生方から「手術材料をとりあえず-80℃

のフリーザーに保存してあるので何とかならないか」と相談を受けますが、保存する前のひと手間を加えておくことが大切です。

固定液の選択

免疫組織化学のためにどの固定液を選択するかは誰もが悩むところです。万能の固定液はありません。光顕レベルの解析だけでなく、将来の電子顕微鏡レベルの解析にも耐えうる最も弱い固定（目的とする標的分子がどこに局在しているのか判断できる超微形態が保存され、かつ、免疫染色のための抗原性が保持されている条件）は、4% パラフォルムアルデヒド（PFA）による室温2時間浸漬固定と考えられます¹。対象とする個々のサンプルで多少異なりますが、目安としてこの固定条件を基準にします。この固定条件で、光顕レベルの反応が十分確認できれば、次に同じ固定条件で免疫電顕も進めることが可能です。また、形態的解析の主眼が免疫電顕であったとしても、いきなり免疫電顕を行わず、光顕レベルで検出ができるのかどうか確認することが大切です。光顕レベルで検出できない分子の局在を、電顕レベルで検出することはできません。超微形態の保存がよいグルタルアルデヒドを少量添加するか否かについては、一般に、グルタルアルデヒドで固定した試料で検出に適した抗体が少ないため、PFA 単独固定を勧めます。また、使用する抗体が、PFA 固定した試料に適さないものも多々あります。その場合は、未固定包埋試料（新鮮な試料を凍結包埋剤に包埋・凍結した試料）からクリオスタット切片を作製し、アセトン固定またはメタノール固定（4℃、または-20℃で5~10分間）を施した後、免疫組織化学を行います。やり直しのきかない貴重な試料を免疫組織化学用に固定包埋する場合は、1) 未固定で包埋するとともに、2) 4%PFA 固定した試料も同時に準備する二段構えの試料調製をした方がよいでしょう。

PFA 固定液は、作り置きをせず、必ず使用当日（いたしかたない場合は、前日の夕方）に作製し、使用します。また、固定した試料は、（できればその日のうちに）速やかに緩衝液で洗浄した後、光顕レベルの場合は蔗糖浸漬、コンパウンドに包埋し、凍結保存します。固定後、緩衝液中に放置しておく、PFA 固定した試料が萎える（可逆性であり、固定効果が失われる）ので、緩衝液中で長く放置しないほうがよいでしょう。

実質臓器の固定

(1) 固定液の作製（*1 参照）。

(2) デンタルワックス上での試料細切（Fig. 1）：最初の5分以内で細切を完了させる。

(3) 固定：ビーカー中（50 mL~固定液/サンプル）で固定：室温、2時間。固定液量ですが、例えば、小豆ほどの総体積量の試料あたりに50 mLの固定液は無駄のように思えますが、固定液がサンプルに影響されず（萎えず）、十分固定してくれるための必要な目安量です。

(4) 包埋の課程に進みます。

浮遊細胞の固定

(1) 固定液の作製（*1 参照）

(2) 自分の必要とする細胞を1.5 mL マイクロチューブへ回収します。

(3) 例 PBS 洗浄（卓上小型遠心機で数秒遠心後、上清を廃棄し、約1.2 mL PBS で懸濁）：×3 回。カルシウム、マグネシウム、グルコースが入っていない pH 7.4 のリン酸緩衝生理食塩水を PBS^{-/-/-}と記しますが、本稿では PBS として略記します。

(4) 固定液（約1.2 mL）に懸濁のまま固定：室温、2時間。

(5) 手早く冷 PBS（4℃）で1~2回洗浄：PBS に長く放置しておく、ペレットになりにくくなるので注意。

(6) ゼラチン溶解後37℃に温めておいた10%ゼラチン-PBS（300 bloom；product No. G2500, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA）で、(5)の上清を捨てたペレットに加え懸濁し、再び手早く卓上小型遠心機で遠心してペレットにした後、氷冷して固化します。

(4)の固定中、遠心してペレットのまま固定する方法もありますが、PFA ではペレットが十分固まらないため、固定後、ゼラチンで固化させます。

(7) 包埋（蔗糖浸漬）の課程へ進みます。

培養細胞の固定

(1) 24 穴マルチプレート内で11~13 mm-径（厚さ No. 1）の丸カバーガラス（必要ならば事前にポリ-L-リジンなどのコーティングを行います）に細胞を培養します。

(2) 固定液の作製

(3) PBS 洗浄：×2 回

(4) 固定液（約1~2 mL/well）を入れて固定：室温、2時間

(5) 冷 PBS（4℃）で3回洗浄後、免疫染色の過程へ進みます。

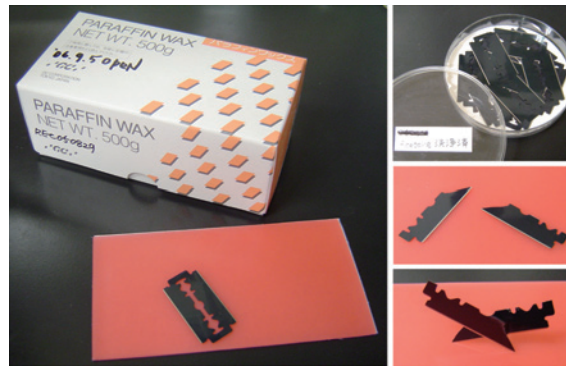


Fig. 1 デンタルワックス上での試料細切. アセトン洗浄した両刃のカミソリ刃（埃が入らないように 100 mm 径培養皿に保管）を 2 つに折り、さらに片端を鋭角に折り、細切用の刃、2 枚を用意します. 2 枚の刃をすり合わせるよう（隙間を作らないように）試料を薄く（少なくとも 2～3 ミリ厚に）スライスします. 押し切るのではなく、引き切ります.

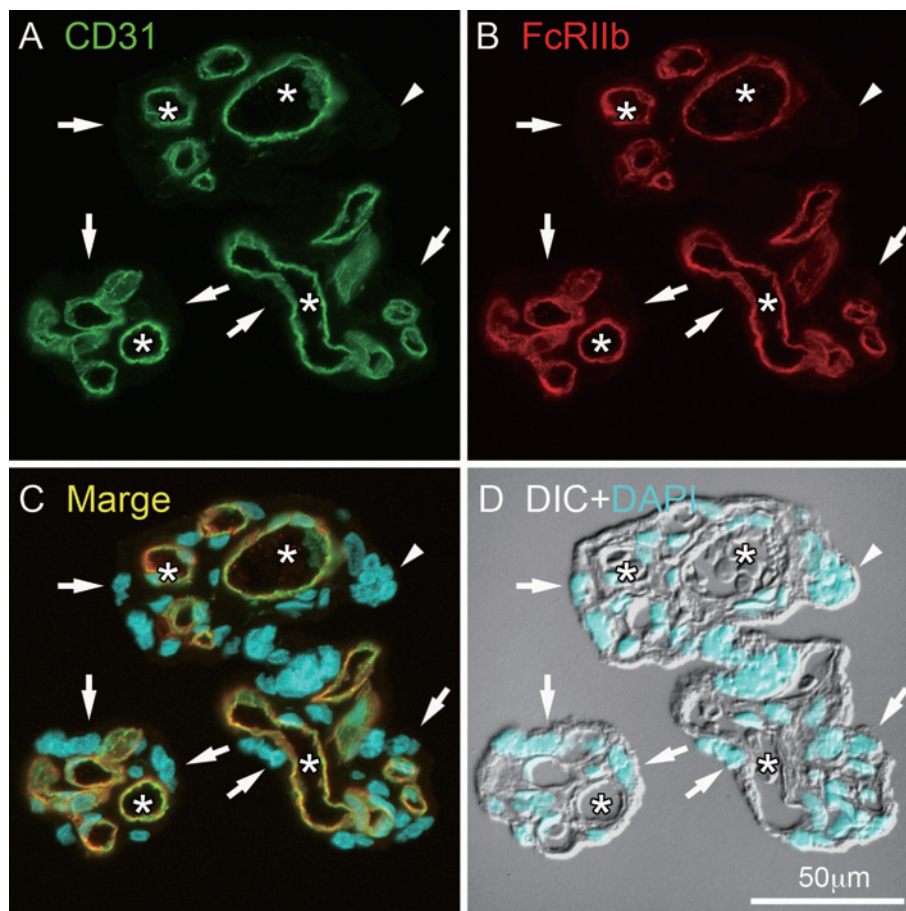


Fig. 2 クリオスタット切片を用いた蛍光免疫染色. ヒト満期胎盤組織における CD31 と IIb 型 Fc γ 受容体 (FcRIIb) の二重染色像. CD31 の局在をマウス抗ヒト CD31 モノクローナル抗体—ヤギ抗マウス Alexa-488 標識二次抗体 (パネル A 中の緑), FcRIIb をウサギ抗ヒト FcRIIb 抗体—ヤギ抗ウサギ Alexa-594 標識二次抗体 (パネル B 中の赤) で可視化してあります. 合成したパネル C と微分干渉像 (DIC) のパネル D から胎盤絨毛組織内の CD31 で染色された胎児血管内皮細胞 (*) に FcRIIb が特異的に陽性であることがわかります. 矢印は絨毛表面を覆っている栄養膜合体体層, 矢尻は syncytial knotting.

***1: 固定液 (4%PFA-PBS, pH 7.4) の作製法**

PFA 固定液は、保存により萎えてしまう (固定効果の低下) ため、当日 (もしくは、前日の夕方) に作製したものを使用します。

(1) 100 mL ビーカーを用意。

(2) 4 g の PFA (例: Cat. No. 104005, Merck, Darmstadt, Germany) を、ビーカーに直接計り採ります。

(3) 100 mL PBS を加え、スターラーで攪拌 (玉がないように懸濁) します。

(4) 懸濁しながら、ウォーターバスまたはガスバーナーで 70℃ に温め、液が完全に透明になるまで攪拌します (70℃ 以上にはあげないこと! 70℃ 以上に温度を上げると、これによっても固定液が萎えるので (固定効果が失活する) ので、目を放さないことが大切です)。

(5) 室温まで冷まします。

固定実質臓器の包埋と凍結

(1) 固定終了後、冷 PBS (4℃) で洗浄 (固定液を捨て (デカンタして)、およそ同量 (50 mL/サンプル) の PBS を注ぎ入れる)。

(2) 蔗糖浸漬:

10% 蔗糖-PBS: 15 分, 4℃

15% 蔗糖-PBS: 15 分, 4℃

20% 蔗糖-PBS: 60 分, 4℃

(3) 包埋直前に、少量 (例えば 35-mm 径培養皿を用いて) のクリオスタット用包埋剤 (例: サクラファインテック社ティッシュ・テック O.C.T. コンパウンド) に馴染ませます。

(4) 小さなガラスバイアルを型にして、アルミホイルの筒を作製し、(3) の試料を入れ、クリオスタット用包埋剤を試料が隠れる程度に入れ、サンプルが筒の底の中心にきていることを確認して (必要ならばピンセットで微調整する)、液体窒素中、またはドライアイス・アセトン液 (デュワー瓶の中でアセトンにドライアイスを加えたもの; 溶液作製時、ドライアイスを少量ずつ加えないと、突沸するので注意) 中で凍結させます。凍結する際は、コンパウンドの高さと凍結液の高さをそろえて (あまり深く入れすぎて、急速に凍結させると、包埋した試料に亀裂が入ることがあります)、デュワー瓶の中で試料の入ったアルミホイルの筒をゆすりながら (凍結液と試料の入ったアルミホイルの間で気泡が発生し、熱伝導が低下するため) 凍結させます (しばらくすると試料の周りで一過性に泡が立ちますので、それが落ち着けば、試料凍結が完了した目安となります)。

(5) クリオスタット切片を作製するまで、-80℃ フリーザーに保存。

注: 未固定包埋試料を作製する際は、新鮮な試料に対して、すばやく (3) からの包埋過程を行います。

免疫染色の手順

(1) クリオスタット切片 (5-μm 厚) の作製: 2% シラン (3-aminopropyltriethoxysilane) でコートしたスライドガラス、または 11~13 mm 径の丸カバースライドに切片を回収します。丸カバースリップに回収すると、24 穴マルチプレート内で免疫染色のブロッキングと PBS 洗浄の操作が行えます。その反面、ピンセットでカバースライドを割らないよう扱いに注意が必要です。

(2) 切片の風乾: 必要な枚数の切片が切り終わるまで、扇風機の微風程度で風乾させます。

(3) PBS 洗浄: 2 分×3 回。1 回に 2 分間、冷 PBS に漬け、その後、PBS を捨て、新しい冷 PBS を加え漬ける操作を 3 回行う。

(4) ブロッキング: 1 次抗体を作製する間、次のブロッキング液に漬けておきます。室温で約 30~60 分。1% ウシアルブミン-5% (二次抗体由来動物種の) 正常血清-PBS-0.05% アジ化ナトリウム。ブロッキング液のストックを作製する際、防腐剤としてアジ化ナトリウムを入れておきます。

(5) 一次抗体反応: 37℃ で 30 分間反応: 室温 (22℃) 反応の場合、2 時間程度、4℃ 反応の場合は一晩 (8 時間以上) の反応が目安です。一次抗体、二次抗体ともにブロッキング液と同じ組成液で抗体を希釈します。

(6) PBS 洗浄: 2 分×4 回。

(7) ブロッキング: 室温で 2 分~ (2 次抗体を作製する間、漬けておいてよい)。

(8) 二次抗体反応: 37℃ で 30 分間反応: 現在は、明るく退色しづらい蛍光試薬 (例: Invitrogen 社 Alexa Fluor 色素) が入手可能です。

(9) PBS 洗浄: 2 分×3 回。

(10) DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)-PBS: 室温で 15 分染色。

ストック液は、5 mg/mL になるように DAPI を蒸留水で溶解後、100 mL ずつ分注して -80℃ に保存し、使用するストック 1 本は 4℃、遮光保存しておきます。使用時にストック液を 2,500~5,00 倍に PBS で希釈して使用します。

(11) PBS 洗浄: 2 分×5 回。

(12) 退色防止剤入り封入剤 (例: Invitrogen 社プロロングゴールド退色防止剤) で封入します。

(13) 可能ならば, 十分な退色効果を得るため, 一晚放置 (封入剤を十分硬化) させます。

蛍光免疫顕微鏡による観察と画像取得

ひと昔前は, 購入した長巻きの高感度白黒ロールフィルムをパトローネに詰め, 撮影, 現像を行っていたため非常に手間がかかり, また, たくさんの画像取得も難しい状況でした。現在は, 優れた蛍光試薬と高感度かつ高解像度の Charge Coupled Device (CCD) カメラによるデジタル画像取得が可能となっています。しかし, 蛍光免疫染色した標本の永久保存は難しいので (退色および劣化は起こります), 標本作製した後でできる限りたくさんの画像の取得を行います。ハードディスクの容量もテラの時代が到来しており, 本人の努力次第で, 定量的画像解析を考慮に入れた十分なデータの取得が可能です。

(1) 低倍から高倍へと観察および画像取得を行います。

(2) 退色防止剤を使用していても退色は避けられません。最小限の観察 (照射) 時間にとどめ, 撮影部位を決め, 画像取得を優先します。画像の定量解析の場合, オートでなくマニュアル・モード (一定の露出時間) で撮影していきます。

(3) 必要な蛍光像のみだけでなく, 組織内のどこに目的とする分子が局在しているのか, 場所のオリエンテーションをつけるために, 微分干渉像 (または位相差像) と核染色 (DAPI または Hoechst 33342 など) も同じ視野で撮影しておきます (Fig. 2)。

(4) 画像解析ソフト (モレキュラーデバイス社 MetaMorph など) で様々な画像解析を行うことが可能です。

(5) データのバックアップ。ハードディスクだけでなく, DVD-R などにバックアップ, できれば同じものを2枚作成し保管しておきます。

Fig. 2 は, クリオスタット切片を用いたヒト満期胎盤組織の蛍光免疫染色像を示しています。CD31 は血管内皮細胞のマーカーとしてよく用いられます。胎盤組織における IIb 型 Fc γ 受容体 (FcRIIb) の局在は, CD31 で可視化された胎児血管内皮細胞に陽性であることがわかります。免疫抑制性に機能する FcRIIb は, 生体中の血管内皮細胞には発現しておらず, 通常, 免疫細胞に発現しています。FcRIIb が胎盤の胎児血管内皮細胞に発現していることは, 胎児・新生児の受動免疫を解明する上で大変興味深い所見です²。

謝辞: 研究遂行にご協力をいただいた竹下俊行教授 (日本医科大学産婦人科学講座), 日本医科大学解剖学講座 (分子解剖学) の教員・技術員の方々に深謝いたします。また, 本研究の一部は, 文部科学省科研費, 私学助成の補助を受けた。

文 献

1. Takizawa T, Robinson JM: Correlative microscopy of ultrathin cryosections in placental research. In Methods in Molecular Medicine, Placental and Trophoblast: Methods and Protocols, (Soares MJ, Hunt JS, eds), Vol. 121: 2006; pp 351-369, Humana Press, Totowa, NJ.
2. Mishima T, Kurasawa G, Ishikawa G, Mori M, Kawahigashi Y, Ishikawa T, Luo S-S, Takizawa T, Goto T, Matsubara S, Takeshita T, Robinson JM, Takizawa T: Endothelial Expression of Fc Gamma Receptor IIb in the Full-term Human Placenta. Placenta 2007; 28: 170-174.

(受付: 2009 年 3 月 4 日)

(受理: 2009 年 3 月 18 日)

一話 題一

日本医科大学が行っている DA (Doctor Ambulance)
制度の運用について

日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学

布施 明, 横田 裕行

「急病で救急車を呼んだときに、どうして日本では医師が来てくれないのですか？」2008年6月20日に日本医科大学橋桜会館で行われたフランス大使館領事部主催の日本における救急医療体制を解説する会合で、一人の在日フランス人がわれわれに質問をした。正論である。ヨーロッパでは救急要請をした際に、症状によって医師が現場に急行するシステムを取っている国が多い。そのフランス人はこう続けた。「現場に医師が来てくれればとても安心するし、診療をより早く始めてもらえるのに…」彼らにとって、重篤な急病の場合には医師は現場に来るものであり、その必要性を実感しているのだ。

日本では1991年に救急救命士法が制定され、その後、気管挿管や薬剤投与などの処置拡大がなされてきているが、このような処置を行えるのは、心肺停止状態の傷病者のみであり、生命徴候がある傷病者に対しては行うことができない。平たく言えば、急病で瀕死の状態にある傷病者の場合には、その傷病者のバイタルサインがなくなるまでは救急救命士は有効な処置を行うことができないということである。日本と同様に主に救命士が現場で活動する米国では、救命士の行える処置範囲は日本より広く、気管挿管、輸液、胸腔ドレナージなどが可能である。つまり、日本の救急現場は、いわば医療行為の「真空地帯」となっている。

日本医科大学では、この救急現場の現状に応えるために2001年12月3日より東京消防庁と協議のうえ、ドクターアンビュランス (Doctor Ambulance, 以下 DA) の運用を開始した。日本医科大学の近隣地域で重病患者が発生した際には、東京消防庁司令センターから出動依頼を受け、救命救急センターの医療スタッフ2~3名が現場に赴く。昨年は年215回の出動があり、増加してきている。出動の基準としては、心肺停止状態のほか、昏睡などの意識障害、外傷などで救出困難な場合などであるが、それ以外にも、指令センターで医師の現場診療が有効と思われるケースに関しては出動依頼を受けている。2008年の出動をみると心肺停止症例が83例 (38.6%) で最も多かった。出動依頼から出動までの時間は平均2分15秒で、現場へ平均6分22秒で到着しており、迅速に救命救急センターから医療スタッフが出動していることがわかる。ケースによっては、DA が最先着で、救急隊が後から到着する場合もあり、迅速に現場診療を開始することを心掛けている。

現場に医療チームが赴き診療を行う制度としては、都道

府県が行う「ドクターヘリ事業」が比較的良好に知られているが、この DA の制度は、ドクターヘリの「プロペラがタイヤに変わった」だけであり、基本的には同様のものと考えていただいて差支えない。都内では、一部の山間部を除けば、車両の方が運用しやすいという事情がある。しかし、この制度を運用しているのは、都内では、日本医科大学付属病院、日本医科大学多摩永山病院、東京医科歯科大学 (2009年3月1日より)、災害医療センターのみであり、都全域をカバーする制度には至っていない。

ひとつにはこの制度を担保する診療報酬が未整理であるためである。DA で出動した場合には、多くの場合、3次での治療が必要と判断され、本学救命救急センターへ搬入することになるが、現場での診療に対する診療報酬を含めた位置づけがまだ確立しておらず、運用が広がらないのが実情である。

しかし、現場では患者や家族から医療スタッフに対して肯定的な意見を頂戴することが多く、地域医療に益するものであり、DA は本学だからこそ行える運用制度である。今後も地域貢献の意味からも本制度の運用を継続していきたいと考えている。

救急医学は現在、3つの主な分野、すなわち、1) 重度・多発外傷を含めた集中治療、2) ER に代表される全次の救急初期診療、そして、3) プレホスピタルケアから成り立っている。この中で、プレホスピタルケアにおいては、救急救命士教育を含めたメディカルコントロール体制が充実してきている。DA の運用もプレホスピタルケアの一環であり、救急現場での医療行為の「真空地帯」をなくすとともに、救急隊、救急救命士と行う現場診療が、最も良質なオンラインメディカルコントロールとなっている。また、定期的に救急隊と DA 活動の検証や勉強会も行っており、より効果的で適正な DA 活動に努めている。

なぜ、現場に医師が来てくれないのかと尋ねた在日フランス人に、「自分は港区に住んでいるのだけれど、救急要請をすれば、日本医科大学の DA が来てくれるのか？」と尋ねられ、われわれは答えた。「DA の出動は119要請の中から、東京消防庁司令センターが、発生エリア (主に文京区)、重症度から判断し出動依頼するもので、個人から特別に要請できるものではありません。」もしかしたら、今頃、彼は文京区への転居を真剣に考えているのかもしれない。

文 献

1. Laborie J-M: Réanimation et Urgences Pré-hospitalières. (Frison-Roche ed), 2002; Paris.

(受付: 2009年2月24日)

(受理: 2009年3月5日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 76, No. 2 (2009 年 4 月発行)

Summary

Journal of Nippon Medical School に掲載しました Original 論文の英文「Abstract」を日本医科大学医学会雑誌に和文「Summary」として著者自身が簡潔にまとめたものです。

Evaluation of the Usefulness of Spectral Analysis of Inspiratory Lung Sounds Recorded with Phonopneumography in Patients with Interstitial Pneumonia

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 67–75)

間質性肺炎患者における、肺音計により記録された吸気肺音のスペクトル解析の有用性の検討

小野啓資 谷口泰之 篠田欣也 坂本 徹
工藤翔二 弦間昭彦
日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

目的：われわれは間質性肺炎（IP）患者の吸気肺音のスペクトル解析が、IP の診断、重症度の判定に有用か否かを検討した。

対象・方法：10 人の健常者（健常群）、21 人の IP 患者（IP 群）における、吸気肺音を肺音計（LSA2000®）に記録し、高速フーリエ変換を用いて周波数—音圧曲線（ALI）を作成、最大音圧を持つ周波数（Fmax）、4 分位点により求められた周波数（f25, f50, f75）を求めた。これらのデータに基づき、(1)両群で比較し、4 指標と 2 人の呼吸器医による吸気期の fine crackles（FC）の聴取の有無との間で ROC 曲線を作成して両群の鑑別能を比較し、(2) IP 群において 4 指標と肺機能（%肺活量、一秒率、%肺拡散能）間および、3 人の呼吸器医によって求められた肺高分解能 CT にて蜂巢肺の広がりを示すスコア（FS）間との相関を求めた。

結果：IP 群において f50 と f75 が有意に高かったが、鑑別能は聴診に劣っていた。f25, f50, f75 は %肺活量と負相関を示し、f50, f75 は FS と正相関を示した。

考察：上記の原因として FC の存在、肺線維化による肺の音響伝導性の変化が考えられ、改善の余地はあるものの肺音のスペクトル解析が間質性肺炎の診断、重症度判定に有用となり得ることが示唆された。

Sympathetic Excitation during Exercise as a Cause of Attenuated Heart Rate Recovery in Patients with Myocardial Infarction

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 76–83)

心筋梗塞例の運動負荷後心拍減衰遅延に対する交感神経系の影響

牛島明子 福間長知 加藤祐子 愛須紀子
水野杏一

日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学分野

【目的】運動負荷後の Heart Rate Recovery（HRR）低下は、負荷後の副交感神経再活性障害が関与するとされているが、ほかの機序の検討は十分でない。本研究では、HRR を規定する因子を調べるため、心肺運動負荷試験指標、脳性利尿ペプチド（BNP）、血漿ノルエピネフリン（NE）、乳酸と HRR との関連を検討した。

【方法】対象は、心筋梗塞発症後 1～6 カ月の男性患者 52 例。非代償性心不全、心房細動、残存虚血を有する症例は除外。全例に症候限界性心肺運動負荷試験を実施。BNP、NE、乳酸を安静時と最大負荷時に採血した。

【結果】1) 安静時から AT レベルの心拍数増加は HRR と関連なく、AT レベルから最大負荷時の心拍数増加は HRR と正相関（ $r=0.41$, $p<0.01$ ）。2) HRR は、左室駆出率、最高酸素摂取量、安静時と最大負荷時の log BNP および乳酸と関連なし。3) HRR は、安静時および最大負荷時の log NE とそれぞれ負相関（ $r=-0.29$ and $r=-0.31$, $p<0.05$ ）。HRR は、 $\Delta HR/\log \Delta NE$ と正相関（ $r=0.42$, $p<0.01$ ）。

【結論】HRR 低下には、AT レベル以降の HR 増加不良と、安静時と最大負荷時の NE 濃度および NE に対する感受性低下が関連した。これは、安静時の交感神経の持続的亢進と運動負荷時の過大な交感神経の活性化が HRR の延長をもたらすことを示唆する。

Bronchoalveolar Lavage Fluid Analysis Provides Diagnostic Information on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 84-92)

気管支肺胞洗浄液の分析による肺ランゲルハンス組織球症の診断

瀧澤優子¹ 谷内七三子^{1,2} ガジザデモハマッド¹
榎本達治³ 佐藤雅史⁴ 金 恩京¹ 吾妻安良太²
弦間昭彦² 工藤翔二² 川並汪一¹

¹日本医科大学大学院加齢科学系分子細胞構造学

²日本医科大学第4内科

³東京都立広尾病院呼吸器内科

⁴日本医科大学武蔵小杉病院放射線科

リスクの高い肺生検なしに気管支肺胞洗浄液 (BALF) の分析のみで肺ランゲルハンス組織球症 (PLCH) の診断情報を提供できるか否かを検討した。本学にて過去25年間に2,500例以上のBALを施行した。その内PLCHの臨床診断が合計20例あり、そのうち5症例は組織診で確定診断された。これらの例を臨床病理学的に再検討した。サルコイドーシス、過敏性肺炎、膠原病、特発性肺線維症、肺腺癌など23症例を対照群としてBALFの結果を比較検討した。

5症例に合計9回のBALFを施行した結果、BALFの平均回収率は42%、平均細胞数は $4.96 \times 10^5/\text{mL}$ であった。細胞分画比はマクロファージ75.2%、リンパ球8.8%、好中球3.3%、好酸球4.8%、ランゲルハンス細胞8.0%であった。好酸球の頻度は1から16%でばらつきが大きいもののBALF中に一貫して認められた。リンパ球と好中球には明らかな傾向を認めなかった。PLCHにおける500個の細胞中のランゲルハンス細胞 (LC) の平均出現率は $8.00 \pm 4.03\%$ であった。肺癌を含む対照群ではLCの比率は高くても1.6%であり、PLCH症例に比べ有意に低値であった ($p < 0.001$)。これらは、LC用特殊染色S100、ランゲリン、CD1aなどの陽性率に匹敵した。

結論：BALFの標本をギムザ染色することによりLCの評価は十分に可能であった。1) 重喫煙者、2) 空洞や小結節影を伴うレントゲン所見、3) 上・中肺野より始まる間質性線維化および結節影、4) 乾性咳嗽、軽度の呼吸困難、気胸以外に顕著な臨床所見に乏しい、といった臨床的特徴が存在すれば、合併症のリスクを伴う肺生検なしにBALにてPLCHの診断は確定できるとみなせた。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 437 回特別講演会

日 時：平成 20 年 9 月 12 日（金）午後 2 時

会 場：大学院棟地下 2 階第 3 演習室

担 当：生理学（システム生理）

第 438 回特別講演会

日 時：平成 20 年 9 月 25 日（木）午後 6 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：放射線医学

Recent Progress in Gonadotropin-Releasing Hormone Neuronal Migration

Stuart Tobet

Professor,

Department of Biomedical Sciences and School of
Biomedical Engineering, Colorado State University,
Fort Collins, USA

Gonadotropin releasing-hormone (GnRH or LHRH) regulates the hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis in vertebrates. GnRH neurons that regulate the HPG axis derive from progenitor cells in the nasal compartment and migrate along vomeronasal fibers across the cribriform plate into the forebrain. These neurons migrate over a long and varied route that provides different substrates to migrate upon and many molecular factors that may provide directional guidance. Early in their migration, fiber guides are particularly important; if fiber trajectories are altered, GnRH neurons follow the altered fiber trajectories. GnRH neuron migration can be viewed directly in vitro, in slices that include the nasal compartment, cribriform plate region, and basal forebrain. The integrity of vomeronasal fibers at the cribriform plate is critical for the pattern of migration throughout the nasal compartment. A number of secreted and diffusible factors may play key roles in attracting or slowing GnRH neuron migration. Experiments are showing potential roles for cytokines, particularly CXCL12 (also known as SDF-1), which is found along the migration route particular in regions close to the cribriform plate. GnRH neurons contain the receptor CXCR4 and when it was genetically disrupted GnRH neuron migration was disrupted. Members of the tyrosine kinase signaling family known as the TAM (tyro 3/axl/mer) family may play important roles in the survival of GnRH neurons during migration. The uniquely diverse and long migration routes of GnRH neurons make specific subpopulations of GnRH neurons vulnerable to endocrine disruption. The dicarboximide fungicide vinclozolin is widely used in agriculture and commercial horticulture. Vinclozolin administered to pregnant rabbits decreased immunoreactive GnRH neuron numbers in selected brain regions. The diversity of GnRH neuron locations is a testament to the different influences and choices foist upon individual neurons. Either genetic defects or chemical pollutants affecting migration and/or the development of GnRH neurons could disrupt endocrine milieu causing significant anomalies. Supported by DC009034, NIEHS ES013810.

The Future of Radiology

Peter Aspelin

Professor,

Department of Clinical Science Intervention and
Technology, Division of Radiology,
Karolinska Institutet, Sweden

世界規模で高齢化社会へと加速化している中、今後の医療の未来を考える上で重要な点は、健康保険などの経済的な問題を解決しつつ、さらに質の高い医療へと発展させていくことにある。このためには、放射線医学がますます重要な役割を担っていくものと予測される。まず重要な点として強調される点は予防医学であり、疾病をいかに早く発見し制御することこそが大切である。検診として今後も画像診断がスクリーニングとして大きな役割を担っていき、CT や MRI などの新しい診断装置を用いて、癌以外にも認知症や心疾患の疾病を早期に発見していく研究が進むことが予想される。反面、その有効性や経済効率についての検証を行うことを怠ってはならない。

次に、癌などに対して外科的手術が施行される場合には、バーチャルリアリティを含めた三次元・四次元画像の分野の研究が発展していくと予想される。安全に侵襲の少ない手術が施行されることが、高齢化社会において重要であり、これは経済的にも大きな期待が寄せられる。こうした見地からは、カテーテルを用いた Interventional Radiology (IVR) の分野も侵襲性の低い治療法として、ますます進化していくと予想される。新しい IVR 治療を確立していくためには、新しいデバイスの開発も重要である。手術ができない症例や手術後の経過観察において、化学療法、放射線治療などの治療効果判定や再発を有効にモニターする研究が重要である。従来の CT や MRI などで行ってきた形態診断だけではなく、CT 灌流画像や functional MRI, 拡散強調画像, PET などの疾病の機能を評価する画像診断の役割がますます大きくなっていくことが予想される。

今後、医療における画像診断に関する研究はますます盛んになり、画像診断を有効に用いていくことで、よりよい医療制度が確立されていくものと予想される。

(文責：高木 亮)

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日
 著者名： 所 属：
 表 題：

- ☐ 1. 日本医科大学医学会会員で会費が納入されている。
☐ 2. 著者数は 10 名以内である。（ただし、症例報告は 6 名以内）
☐ 3. 投稿論文は 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原 著	16,000 字以内	400 words 以内	制限なし
綜説（論説）	16,000 字以内	400 words 以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 words 以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 words 以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 words 以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 words 以内	原稿枚数に含む
話 題	2,200 字以内		

- ☐ 4. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
☐ 5. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英文） ⑤緒言
 ⑥研究材料および方法 ⑦結果（成績） ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
☐ 6. Abstract はネイティブチェックを受けている。
☐ 7. Abstract は double space で 400 words 以内である。
☐ 8. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Heading を参考にしている。
☐ 9. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
☐ 10. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
☐ 11. (1) 表・図は英文で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ（A4）にされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は 4 部とも鮮明である。
☐ 12. 誓約書・著作権委譲書がある。
☐ 13. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先
 E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採択された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」日医大医学会誌2008;4:161-166参照）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
また、平成17年4月1日に施行された個人情報保護法を遵守したものであること。
4. 本誌には次のものを掲載する。
①原著、②綜説（論説）、③臨床医のために、④臨床および実験報告、⑤症例報告、⑥CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、⑦話題、⑧その他編集委員会が認めたもの。

投稿要領	投稿要領	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著		40枚以内	400語以内 (和訳添付)	制限なし
綜説 (論説)		40枚以内	400語以内	12点以内
臨床医のために		10枚以内	400語以内	6点以内
臨床および 実験報告		8枚以内	400語以内	6点以内
症例報告		8枚以内	400語以内	6点以内
CPC・症例 から学ぶ・ 基礎研究 から学ぶ		16枚以内*	400語以内	
話題		6枚以内		

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当する。
(図・表・写真は原則として原稿用紙一枚と数える)。

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5cmずつ、左右を約3cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5個以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番

号、またはe-mail address)。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。ただし、症例報告は6名以内とする。

- 2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名全員と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は『医学中央雑誌・収載誌目録』、欧文誌では『Index Medicus』による。

i. 雑誌の記載例

片山泰朗, 大坪孝一：脳梗塞治療のTime Window. J Nippon Med Sch 2000; 67: 139-142.

Hiroyuki Takei, Yuichi Komaba, Toshihiko Araki, Yasuhiko Iino, Yasuo Katayama: Plasma Immunoabsorption Therapy for Guillain-Barré Syndrome: Critical Day for Initiation. J Nippon Med Sch 2002; 69: 557-563.

ii. 単行書の記載例

荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232, 文光堂 東京。

Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表・写真：

表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入個所を明示する。

表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。

4) 見出し符号：

1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究対象および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿原稿は原則として返却しない。
12. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
13. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
14. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
15. 投稿論文の提出先

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学事務局学事部大学院課内
日医大医学会誌編集委員会

(平成20年10月2日)