

第 77 回日本医科大学医学会総会 一般演題募集について

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第 77 回日本医科大学医学会総会を下記の要領により開催いたしますので、演題をご提出くださいますようお願い申し上げます。

記

日 時 平成 21 年 9 月 5 日（土）午前 9 時 00 分から

会 場 日本医科大学橘桜会館

講演会 1. 新任教授特別講演 2. 臨床教授特別講演 3. 一般演題発表（ポスター・展示）
4. 奨学賞受賞記念講演 5. 同窓会医学研究助成金受賞記念講演
6. 丸山記念助成金受賞記念講演 7. 海外留学生講演

総 会 昼休み終了後、会務ならびに会計報告

一般演題の申し込みについて

- (1) 発表内容は、原則として他の学会等で未発表のものに限ります。
- (2) 一般演題は、ポスター展示で筆頭発表者 1 名につき 1 題とします。なお、筆頭発表者は説明（2 分）・討論（1 分）のため、当日 11：30～12：50 の間、展示場所にお立ち会ください。
- (3) 演題申し込み希望者は、ホームページ http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/ より演題・抄録申込用紙(Windows Word)をダウンロードし、目的・対象および方法・結果・考察の順に本文 600 字以内を入力後、7 月 17 日（金）までに jnms@nms.ac.jp宛メールに添付してお申し込みください。
- (4) 演題の採否は、医学会役員会にご一任ください。採択演題の抄録原稿は、日本医科大学医学会雑誌（第 5 巻第 4 号）に掲載いたします。
- (5) 筆頭発表者（共同発表者も含む）が医学会に入会されていない場合には、演題申し込みと同時に、平成 21 年度会費 5,000 円を添えて、入会の手続きをしてください。
- (6) 一般演題の中から優秀なものに対して「優秀演題賞」を 3 題選出し、賞状ならびに副賞をもって表彰いたします。「優秀演題賞」に選出された演題は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたしますので英文での抄録とポイントとなる図表を後日、提出してください。「優秀演題賞」に応募される方は、演題申込用紙の所定欄にチェックしてください。

平成 21 年 6 月

日本医科大学医学会

会 長 田 尻 孝

日本医科大学医学雑誌

第5巻 2009年6月 第3号

目次

INDEX

● 橘桜だより		
日本医科大学付属病院に新設された総合診療センターの紹介	加藤 貴雄	146
● グラビア		
皮膚疾患の臨床診断におけるダーモスコピーの有用性	二神 綾子 他	148
● シリーズ カラーアトラス		
4. 冠動脈先端画像診断：光干渉断層法（Optical Coherence Tomography；OCT）（IV）	村上 大介 他	150
● 綜 説		
小脳GABA作動性シナプス伝達の修飾作用	齋藤 文仁	152
● 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）：共焦点レーザー顕微鏡による形態，機能解析：マルチモード顕微鏡による癌細胞の形態，機能解析の実例（2）	内藤 善哉	159
● 症例から学ぶ		
偽腔開存型急性大動脈解離に伴う慢性消費性凝固障害に対し抗線溶療法が著効した1例	坪井 一平 他	167
● 症例報告		
関節リウマチに合併した非定型抗酸菌感染による手関節腱鞘滑膜炎の1例	森下 実 他	172
● 話 題		
メタボを予防する：生活習慣を見直そう	川田 智之	176
● JNMSのページ		
Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 3 Summary		178
● 会 報		179



日本医科大学付属病院に新設された 総合診療センターの紹介

加藤 貴雄

日本医科大学付属病院総合診療センター センター長
医学部 教授〔内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）〕

日本医科大学付属病院では、去る平成20年10月1日（水）より新たに「総合診療センター」をA棟3階に開設・運営しております。なにぶんにもスタートしたばかりで、まだまだ本来の目的通りに十分に機能しているとは言えませんが、約6カ月が経過し、少しずつですが軌道に乗ってきましたので、現状を紹介するとともに、もう一度その目的と、今後の課題について述べさせていただきます。

この「日本医科大学付属病院総合診療センター」は、これまでの他施設における一般的な総合診療とは異なる独自の新しい観点から、大学病院ならではの高い専門性を持って最善の総合的かつ全人的医療を行うこと、ならびにこれを担う「システム統合医療専門医」ともいうべき新たな人材を育成することを大きな目標にしております。一朝一夕に達成できるものではありませんが、アクションプラン21における新病院の建築計画が進行しつつある中で、まずは現状でできるところから少しずつでも始めることとし、小さな一歩を踏み出しました。

現在、総合診療センター内に「総合診療科」と「救急診療科」の二つの診療科を併設し、それぞれに医師が常駐して、相互に連携しながら診療を進める体制を構築しております。「総合診療科」では、特定の診療科への紹介状を持たない外来受診新患患者および通院中であっても従来と異なる新たな病態が考えられる患者を主な対象として、それぞれ専門医資格を有する中堅ないしベテラン内科系医師が初診を担当します。詳細な問診と初期診察・検査に基づいて、適切な専門診療科へ院内紹介します。また直ちに診療科を特定できない複合病態患者に関しては、その初期診療を担い総合的な観点で病態の把握に努めます。

一方、「救急診療科」では救急医療専門医が常駐し、主として内科系・外科系の一次および二次救急患者の初期診療を担当します。初期診療後は、必要に応じて適切な専門診療科への院内紹介を行うほか、近隣の医療機関とも緊密な病診連携を取りスムーズな診療の継続を目指しております。また付属病院救命救急センター（CCM）、心疾患集中治療室（CCU）、脳血管疾患集中治療室（SCU）と連携して、重症度の高い患者にも早期に的確な治療が行えるよう対応しています。





さらに、早い段階から専門診療を必要とする場合には、各専門診療科の協力の下、当該領域の専門医が適宜に総合診療センターにおける診療に参加し、的確な総合診療・初期診療が行える院内高度連携システムが構築されつつあります。つまり総合診療センターにおいては、一部の特定の診療科が専任・主導するのではなく、日本医科大学付属病院のすべての診療科が一体になって運営していくことで、本当の意味での最適な総合診療が行えるものと考えております。

現在、医師スタッフのほか看護師3名、看護助手1名の態勢で、日中9:00～16:00、月間250名前後の外来初診患者の総合診療を行っておりますが、2009年5月からは常勤医師、看護師スタッフを増員し、診療時間を準夜間帯の22:00まで拡大する予定で準備を進めています。

また、総合診療センターは新病院における診療体制のコアとなる診療施設ではありますが、今後は総合的な臨床研修・臨床教育の場としての位置付けも考えられます。さまざまな訴えで来院する初診患者の総合的な病態の把握、迅速な診断の付け方、的確な検査の進め方、適切な初期診療など、総合診療センターでなければ学べないことも多くあります。研修医そして専修医の臨床研修、あるいは長期休職者の復職支援さらには開業の先生方の生涯教育などを担う中心的教育施設として、付属病院に「臨床研修センター」を立ち上げました。アクションプラン21における新病院の総合診療センターは、これと表裏一体の存在になることも想定され、診療のみならず教育や研修の場としての重要性もますます高まってくると考えられます。

日本医科大学付属病院総合診療センターの今後の飛躍・発展のためには、医師のみならずすべての病院職員の皆様の、一層のご支援とご協力が不可欠です。大きな目標に向かって、一步一步着実に歩みを進めていきたいと思っております。

—グラビアー—

皮膚疾患の臨床診断におけるダーモスコピーの有用性

二神 綾子 青木見佳子 川名 誠司

日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学

Efficiency of Dermoscopy for the Clinical Diagnosis of Skin Disease

Ayako Futagami, Mikako Aoki and Seiji Kawana

Department of Cutaneous and Mucosal Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

図1



ダーモスコピー (Dermoscopy) とは、光の乱反射をエコーゲルや偏光レンズを使って防止し、白色ダイオードなどの強い光線を照射しながら皮膚病変を10倍から30倍に拡大して観察する器械 (Dermoscope) を用いた診断法である。肉眼所見のみでは得られない詳細な画像を観察することにより、悪性皮膚腫瘍、特に悪性黒色腫の早期診断の確率を上げ、同時に不必要な皮膚生検を減らすことが可能となった。日本でも2006年より保険収載され、日常診療に導入されている。保険対象疾患は悪性黒色腫、基底細胞癌、色素性母斑、老人性色素斑、脂漏性角化症、血管腫など主に色素性病変であるが、そのほかの疾患でも有用性が報告されている。

図1 クリニカルサブライ社のダーモスコープ：デルタ20エコーゲル使用タイプ。デジタルカメラ (キャノンパワーショット) と接続して撮影、保存が可能である。

図2 悪性黒色腫 (MM) (a: 臨床像, b: ダーモスコピー像) 色素性母斑 (c: 臨床像, d: ダーモスコピー像)

特に日本人に好発する足底の色素性病変の診断に有用。掌蹠では皮表の溝 (皮溝) と丘 (皮丘) が平行に走行している。MMの色素斑部や早期病変では皮丘部に一致する平行な色素沈着 (b) を認める。病理組織学的には異型メラノサイトが皮丘の下部の表皮突起部に個別性増殖することと対応している。一方、色素性母斑では皮溝部に一致する平行な色素沈着 (d) を呈し、皮溝部の下部の表皮突起部に母斑細胞が存在することと対応している。

図3 爪甲下血腫 (a: 臨床像, b: ダーモスコピー像) 爪甲部のMMの鑑別疾患として重要。ダーモスコピーで血腫は境界明瞭な赤黒色調の均一の領域がみられる。一方、メラノサイト系病変では濃淡の褐色の細線条が縦に平

行に配列する。

図4 基底細胞癌 (BCC) (a: 臨床像, b: ダーモスコピー像) 有色人種では黒色を呈するため、MMと臨床的に鑑別困難な例も多い。臨床写真は顔面に生じた結節潰瘍型のBCC。ダーモスコピーでは樹枝状血管と呼ばれる拡張した樹枝状の血管の変化がみられる (b: 白矢印)。車軸様領域 (spoke wheel areas) は、病理組織学的に基底細胞癌が表皮の毛包漏斗部の腫瘍胞巣 (点状色素沈着) を中心に放射状に腫瘍胞巣 (放射状の色素沈着) が増生する像に対応してみられる (b: 黒矢印)。

図5 疥癬 (a: 臨床像, b: ダーモスコピー像) ダーモスコピーが最も有用である疾患の一つ。肉眼的に診断困難な症例でも、ダーモスコピーにより乳白色、線状、蛇行性の疥癬トンネル (a, b: 矢印) が明らかとなり、顕微鏡検査が容易となる。虫体も観察できれば確定診断となる。

連絡先: 二神綾子 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学付属病院皮膚科

E-mail: aya-f@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

図 2

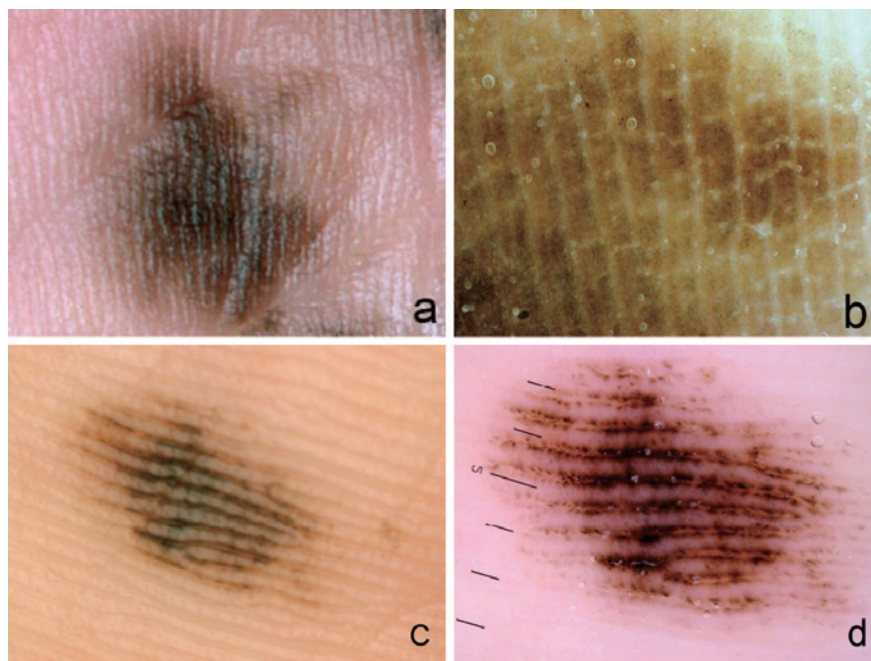


図 3

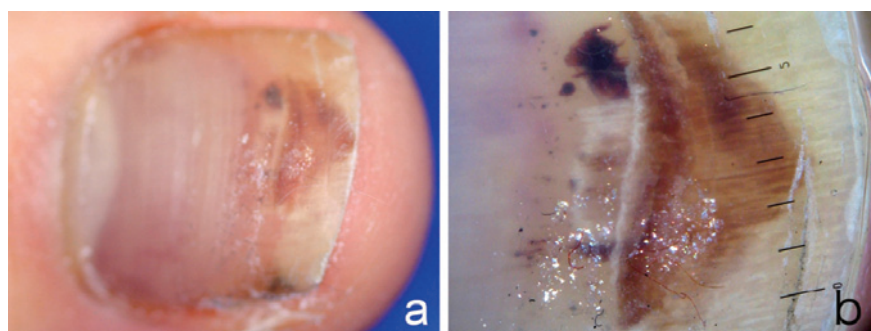


図 4

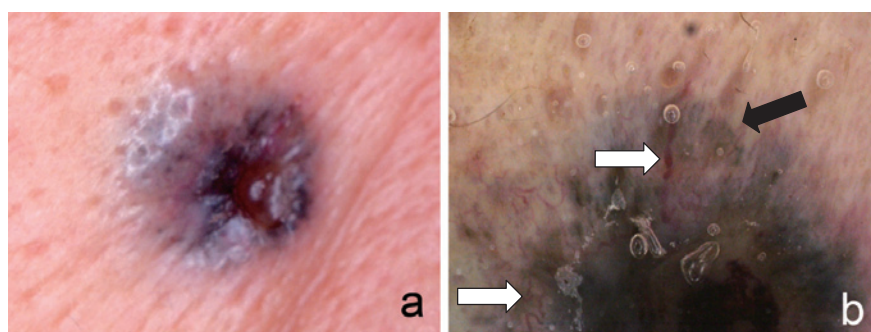
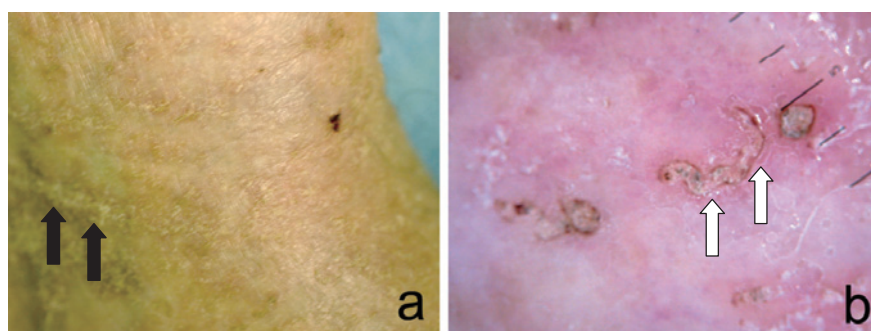


図 5



4. 冠動脈先端画像診断

光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography ; OCT) (IV)

村上 大介¹ 清野 精彦¹ 水野 杏一²

¹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

Optical Coherence Tomography (IV)

Daisuke Murakami¹, Yoshihiko Seino¹ and Kyoichi Mizuno²

¹Department of Cardiology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

²Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

【OCT とは】

光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography; OCT) は、近赤外線を用いた断層装置であり、既存の imaging modality の中で最も高度な空間分解能 (10~15 μm) を有している (図 1)。それにより、プラークの微細な組織性状や血栓の同定のみならず、ステント留置後の新生内膜被覆度、線維性被膜の厚さの計測などが容易となった。その反面、血流を一時的に遮断し、乳酸加リンゲル液などで血液を排除しないと良い画像が得られず、少なからず侵襲的な検査であること、近位部病変の評価が困難であること、近赤外線の深部到達度が 2 mm 程度と冠動脈全体の評価が難しいこと、など限界や問題点もあり、症例に応じた適切なデバイスの選択が望まれる。以下に、実際の症例を呈示する。

【OCT による画像分析】

(1) ステント新生内膜被覆度の評価

労作性狭心症に対して、薬剤溶出性ステント (Sirolimus-eluting stent; SES) を留置。3 カ月後の冠動脈造影ではステント内再狭窄を認めなかった。しかし、OCT でステント内を観察したところ、ステントストラットが露出された状態が多く (図 2A)、従来のベアメタルステント (bare metal stent; BMS) と比較し新生内膜によりほとんど被覆されていないことが理解できる (図 2B)。近年、SES などの薬剤溶出性ステント留置後の遅発性ステント血栓症 (late stent thrombosis; LST) が注目されている。LST の予防として最低 12 カ月以上の抗血小板薬併用が推奨されているが、同薬剤による出血性合併症や副作用などの弊害もあり、2 剤継続にも問題点がみられる。一方、まれではあるものの SES 留置 3 カ月後でほとんど完全被覆がなされる症例 (図 2C) もあり、かかる症例では抗血小板薬を単剤に変更可能である。このように、OCT によりステント留置後の評価を行うことで、確信をもって抗血小板薬併用の必要性を決定できる。

(2) 線維性被膜の評価

OCT では、脂質性プラーク表面の線維性被膜厚の厚さの正確な評価が可能であり、特に不安定プラーク (vulnerable plaque) の特徴とされる 65 μm 以下の薄い被膜 thin-cap fibroatheroma (TCFA) の同定に威力を発揮する (図 3)。TCFA が存在すると急性冠症候群に発展しうる可能性が高いと考えられており、そのような vulnerable plaque を事前に同定し、適切な治療を行うことで予後を改善しうる可能性がある。

Correspondence to Daisuke Murakami, MD, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Imba-mura, Imba-gun, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: parosuke@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

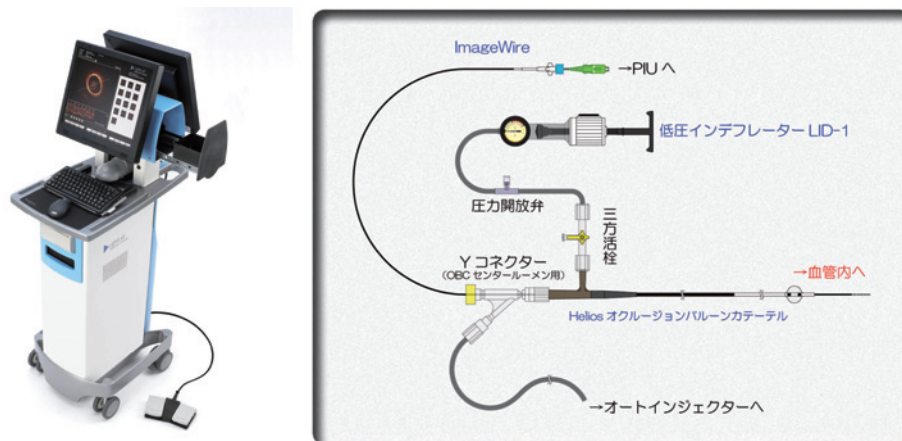


図 1

OCT システム (システム本体, イメージワイヤー, オクルージョンバルーンカテーテル)

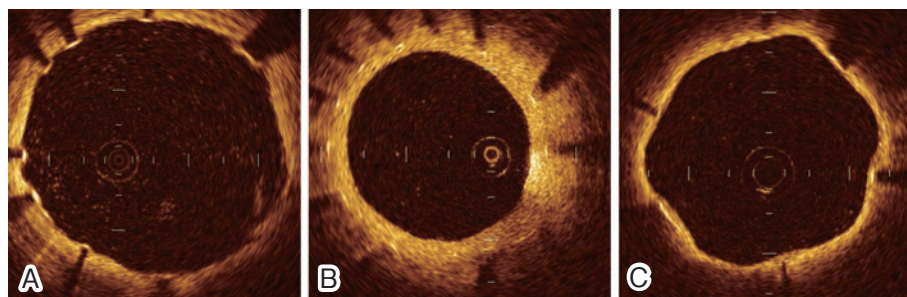


図 2

- A: SES 留置 3 カ月後の症例. ほとんどのストラットが完全に露出しており, 新生内膜の被覆はなされていない.
 B: BMS 留置 3 カ月後の症例. 著明な新生内膜の増殖を認める.
 C: SES 留置 3 カ月後の症例. 全周性に新生内膜の増殖を認める.

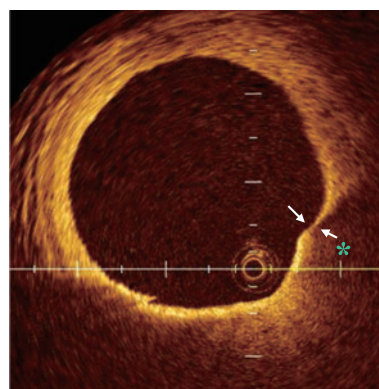


図 3

偏在性の脂質プラークを認め (*), 厚さ 20 μm の TCFA (矢印) が描出される.

— 綜 説 —

小脳 GABA 作動性シナプス伝達の修飾作用

齋藤 文仁

日本医科大学大学院医学研究科神経情報科学

Modulation of Cerebellar GABAergic Synaptic Transmission

Fumihito Saitow

Department of Neuropharmacology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Synapses are the site of connections between various nerve cells to interact, where neural information is processed through the mechanisms of synaptic transmission mediated by chemical messengers, including excitatory and inhibitory neurotransmitters. Whereas signals at excitatory synapses are mediated by the amino acid glutamate, inhibitory signals are mainly mediated by γ -aminobutyric acid (GABA). Exploring the mechanisms underlying the synaptic transmission and changes in its strength is, therefore, essential for our understanding of brain functions. The inhibitory synapse plays a critical role in controlling various functions of the brain. However, the mechanisms that regulate the strength of transmission at inhibitory synapses are poorly understood than those that regulate excitatory synapses. Therefore, I have been interested in the roles of neuromodulators on inhibitory GABAergic synapses in the cerebellum, whose basic neural circuits and synaptic mechanisms have been more thoroughly investigated than have those of other regions of the mammalian central nervous system. This knowledge base would allow results of experiments on cerebellar synapses to be interpreted more easily. Consequently, our studies have revealed that GABAergic synapses in the cerebellum are well modulated by different neuromodulators (monoamines and purines) liberated by different synaptic inputs converging on the same inhibitory synapses.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 152-158)

Key words: cerebellum, GABAergic synapses, modulation, plasticity

はじめに

脳の働きは興奮性および抑制性シナプスにおける化学物質で仲介される情報伝達によって成される。したがってシナプス伝達の仕組みを明らかにできれば脳に関する理解は著しく深まると期待できる。脳内シナプ

ス伝達の効率、すなわち情報処理の素過程は様々な脳内化学物質で仲介される調節機構によって制御されており、柔軟に変化する性質を有しており、この仕組みはシナプス可塑性と呼ばれる。脳の正常な機能および神経疾患において、シナプス伝達およびその可塑性がどのような役割を担い、こういった異常がみられるかという研究が精力的に行われている。一概に比較す

Correspondence to Fumihito Saitow, Department of Pharmacology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: f-saitow@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

るものではないが、抑制性シナプスは興奮性シナプスに劣らず重要な役割を果たしていると考えられるが、グルタミン酸を伝達物質とする興奮性シナプスにおける研究に比べると GABA 作動性抑制性シナプスの研究は分子生物学的あるいは薬理学的ツールが少ないなどの理由で立ち遅れている点がある。

これまで著者は小脳の抑制性 GABA 作動性シナプスにおいてモノアミン（セロトニン（5-HT）およびノルアドレナリン（NA））やプリン化合物（ATP や ADP など）を含む神経細胞あるいはグリア細胞などの活動により GABA シナプスの伝達効率が短期間あるいは長期間にわたり修飾、変調されることを見出した¹⁻⁵。本稿ではこれら小脳 GABA シナプスにおける修飾作用がどのようなものかを概観し、今後の課題について議論したい。

なぜ小脳なのか

この問いに正直に答えるならば、それは学位取得後に博士研究員として赴任した三菱化学生命科学研究所で小西史朗先生（現：徳島文理大学香川薬学部教授）に師事したことがきっかけである。後付けながらその理由を述べるのなら以下ようになる。小脳は大きく小脳皮質と深部小脳核（小脳核）によって構成され、運動制御・運動学習を行っている。この小脳のシナプスになんら異常がある場合には、個体レベルで行動などの表現系に異常がみられるかもしれない。シナプスレベルから行動レベルまでボトムアップの研究をするには比較的都合の良い実験系といえる。これが第一の理由である。もう一つの理由は、図 1A に示すように小脳皮質は顆粒層・プルキンエ細胞層・分子層と呼ばれる三層構造を示し、構成ニューロンおよび各ニューロン間のシナプス結合パターンは比較的よくわかっている⁶。このことはシナプスレベルで研究を行う際に、明確に細胞同定が可能で解剖学的知見を利用しやすい。小脳皮質において、最も大きい神経細胞であるプルキンエ細胞は非常によく発達させた樹状突起を分子層にのばして 10 万以上のシナプスを形成している（図 1B and 1C）。このプルキンエ細胞は小脳皮質からの唯一の出力細胞であり、小脳核に出力している。なお、プルキンエ細胞は GABA を伝達物質とする抑制性神経細胞であり抑制性神経伝達によりシナプス後細胞を支配するユニークな神経回路を形成している。

研究手法

ラットの小脳を速やかに摘出し、脳切片（スライス）を作製して人工脳脊髄液のなかで神経回路を活かしながら神経細胞の活動やシナプス活動を電氣的な信号として計測する。脳スライス標本は作製後、約 1 時間の回復期を経て、その後 7 時間は神経細胞を活かした状態で保持できる。このような脳スライスを用いた実験系ではいくつかの電気生理学的記録方法があるが、著者は主に微小ガラスキャピラリー電極と高利得低雑音増幅器を駆使した全細胞記録（Whole-cell patch-clamp）法を用いている。この記録法は細胞膜全体に存在するイオンチャネルや受容体の平均的な活性を記録する場合や膜容量の測定に用いられ、電気刺激や自発的に放出された神経伝達物質によって引き起こされるシナプス電位あるいはシナプス電流を記録することができる。

NA によるシナプス修飾作用

<アドレナリン受容体>

薬理学的実験に基づき交感神経節後線維から放出された NA が作用する受容体は α および β 型サブタイプに分類されることが提唱されて約 60 年が経過⁷。現在はその実態が分子クローニングによって明らかになっている。アドレナリン受容体はさらに細分化され α_1 、 α_2 および β_1 、 β_2 、 β_3 の 3 種類 β 型サブタイプが同定されている⁸。神経—平滑筋接合部の後膜側には α_1 型受容体が分布しておりこの受容体は IP_3 生成に関連している。 α_2 型受容体は主にシナプス前終末部に存在し自己受容体 autoreceptor として、一般に cAMP 生成を抑制して NA 放出を制御している。一方、 β 受容体はすべて Gs ファミリーの G タンパク質を介してアデニリルシクラーゼを活性化して cAMP 生成を高める。

<小脳皮質 GABA 作動性シナプスの β -アドレナリン受容体を介した増強作用>

小脳には青斑核からの NA 含有線維の投射を受けている。異なったシナプス入力の一つのシナプス標的に収束する場合にシナプス入力間で相互作用が認められることが中枢神経系の様々な部位で明らかにされつつあり、このようなシナプス間相互作用は異シナプス性（hetero-synaptic）調節機構と呼ばれる。バスケット細胞—プルキンエ細胞間の GABA シナプス（図 1①）の伝達効率は NA 作動性神経の活動に伴い長期

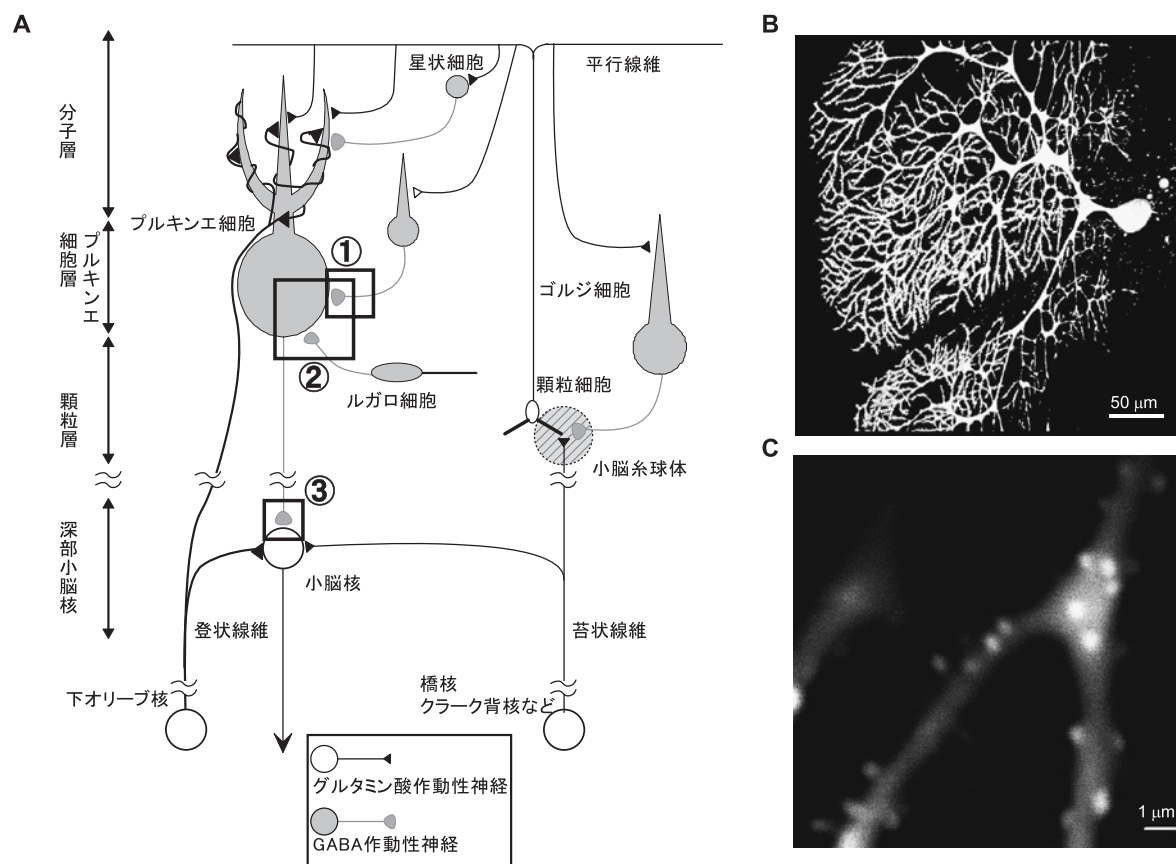


図1 A: 小脳神経回路の模式図 本稿で記載したシナプス部位を四角形の領域①～③で表している。①: β -アドレナリン受容体で仲介されるバスケット細胞—プルキンエ細胞間の GABA 作動性シナプス。②: 代謝調節型グルタミン酸受容体で仲介されるプルキンエ細胞における GABA 作動性シナプス。③: セロトニン受容体で仲介される小脳核における GABA 作動性シナプス。B: 小脳皮質からの唯一の出力細胞であるプルキンエ細胞の形態。パッチクランプ記録用ガラス電極から細胞内に蛍光色素 (Alexa Fluor 488) を拡散させ、共焦点顕微鏡を用いて画像取得した。樹状突起の伸長をみることができる。C: プルキンエ細胞樹上突起の拡大画像。数多くのスパイン (棘突起) が観察される。ここに興奮性シナプスを形成する。

増強を起し、この作用には β_2 -アドレナリン受容体が刺激されると少なくとも 2 種類の異なる情報伝達経路を介して GABA 伝達の増強が起こることを明らかにした。第一は、細胞内 cAMP 生成が高まり、これが過分極活性型陽イオンチャネル (HCN チャネル) の活性化を引き起こして BC に脱分極に続くスパイク発射の増加を起して自発的 GABA シナプス活動を増加させ抑制性シナプス後電流 (IPSC: inhibitory postsynaptic current) の頻度を増大させた (図 2: 作用 1)。第二は、上昇した細胞内 cAMP は cAMP 依存性キナーゼ (PKA) を活性化して BC 神経終末における GABA 放出プールを増大、さらに神経伝達物質の開口放出に関連する Ca^{2+} 感受性を増大することにより GABA 放出量の増大が起こり IPSC の振幅が大きくなった (図 2: 作用 2)。これら修飾作用は数的 (放出頻度) にも量的 (放出量) にも GABA 放出を増大させ PC に対して抑制をかける方向に働いている

(synergic effect) ことがわかった。

プリン化合物によるシナプス修飾作用

<プリン受容体>

アデノシンや ATP などのプリンヌクレオチドに対する受容体は 3 種類のサブタイプに分類することができる。アデノシンに感受性のある P1 受容体、ATP に選択的な P2 受容体に分類され、さらに P2 受容体は陽イオンチャネルと共役する P2X 受容体、そして代謝調節型で G タンパク質に共役する P2Y 受容体に分類される。P2 受容体は ATP をはじめ ATP の代謝物 (ADP や UTP などのヌクレオチド) に対しても親和性があるサブタイプがある⁹⁾。

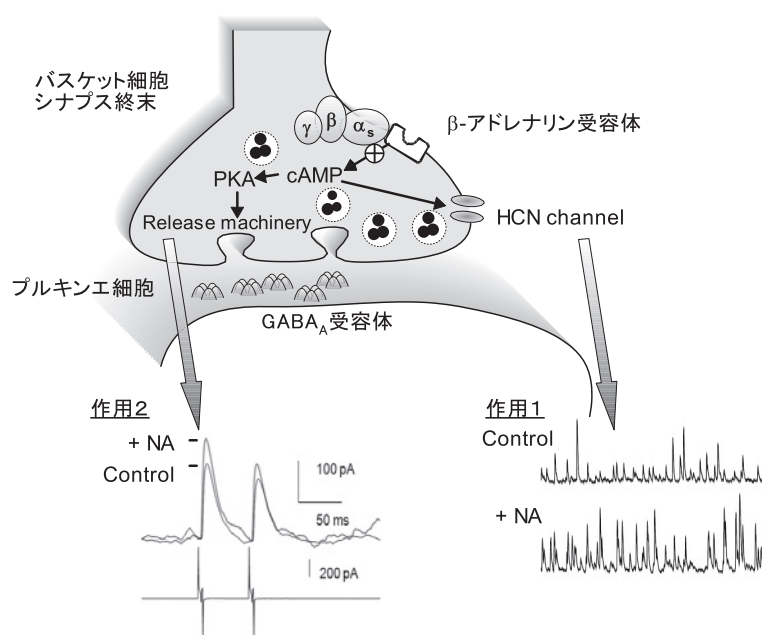


図2 β-アドレナリン受容体活性化に伴う GABA 作動性シナプス修飾の作用と情報伝達経路. バスケット細胞神経終末に存在する β-アドレナリン受容体は細胞内 cAMP を活性化し、その後2つの経路に分かれ、それぞれブルキンエ細胞に対する抑制を増大させる。

＜小脳皮質 GABA 作動性シナプスの P2Y 受容体を介した増強作用＞

免疫組織化学的実験によりブルキンエ細胞 (PC) には P2Y₁ 受容体が多く発現している^{10,11} ことが報告されていたが、その生理的作用を示した研究はなかった。当初、著者は PC 細胞内 Ca²⁺ 上昇と GABA 作動性シナプスの増強作用について研究をしていたことから、P2Y₁ 受容体活性化に伴う Ca²⁺ 上昇も GABA 伝達を増強するかもしれないという期待から着手した。その結果、一部予想以上の増強機構があることがわかった。すなわち小脳皮質の GABA 作動性シナプスに対して P2Y 受容体活性化が2つの異なる時間スケールで、異なる作用部位とともに GABA シナプスの伝達効率を増強することを見出した (図 1A ②; 図 3)。P2Y 受容体アゴニストである ADP および 2-methylthio ATP の灌流投与は、PC から記録される自発的抑制性後シナプス電流 (IPSC) の頻度と平均振幅を急速に増大させた (図 3: 作用 1)。この作用はアゴニストがなくなると急速に元に戻る可逆的な反応である。一方、フグ毒であるテトロドトキシンでシナプス活動を抑えた状態で記録される微小 IPSC および外来 GABA 投与の応答電流の振幅は、P2Y 受容体活性化により、ゆっくりとした立ち上がりで増大したが、微小 IPSC の頻度は変化しなかった (図 3: 作用 2)。図 3 に示すように作用 1 はシナプス前性機構により急速に GABA 放出頻度が上昇しており、小脳皮質において、

ルガロ細胞と一部のバスケット細胞が P2Y 受容体刺激により興奮性増大を引き起こす GABA 作動性介在ニューロンであった。作用 2 はシナプス後細胞である PC にその作用点があり、比較的ゆっくりとした時間経過で GABA_A 受容体感受性が変化したと考えられる。P2Y 受容体は G_q 型 G タンパク質と共役していることが知られているので PC 細胞内 Ca²⁺ 動態を調べると P2Y 受容体アゴニストによって Ca²⁺ 上昇がみられ、この Ca²⁺ 上昇は細胞外 Ca²⁺ をなくした条件でもみられたことから、ホスホリパーゼ C を介した細胞内 Ca²⁺ 動員系が関わっていると考えられる。プリン受容体による修飾作用も β-アドレナリン受容体の修飾作用と同様に、PC に対して抑制をかける方向に働いていた。

セロトニンによる GABA シナプス抑制作用

＜セロトニン受容体＞

5-HT₁ から 5-HT₇ まで 7 種類のサブタイプに分類されており、そのうち 5-HT₃ のみイオンチャネル共役型の受容体である。それ以外は G タンパク質に共役して、少なくとも 14 種類に細分化される神経伝達物質受容体の中でもっとも複雑なファミリーを形成している受容体である¹²。

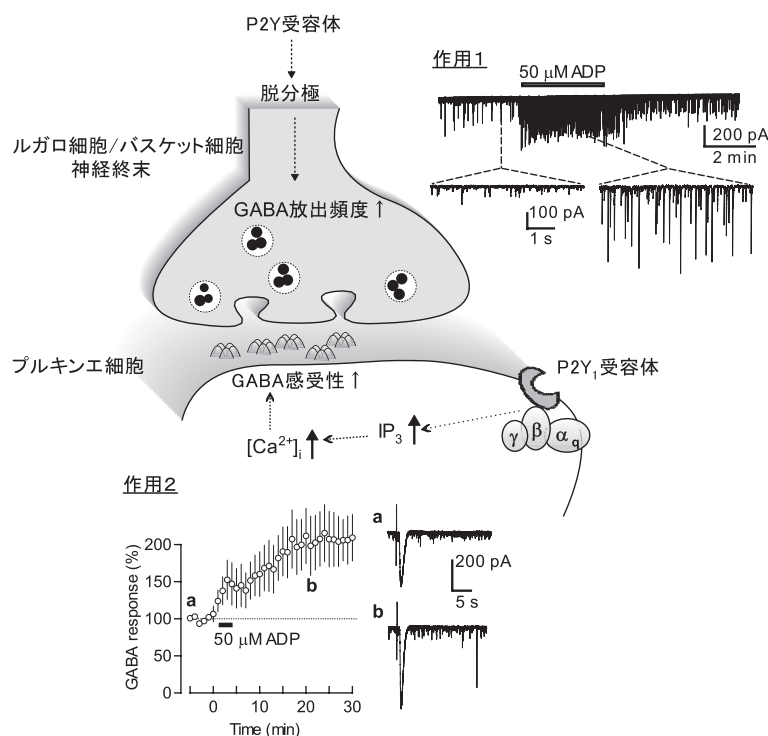


図3 代謝調節型プリン受容体P2Y受容体活性化に伴うGABA作動性シナプス修飾の作用部位とその効果。P2Y受容体アゴニストADPは異なる2つの部位でGABAシナプス修飾作用を引き起こす。作用1：プルキンエ細胞に入力するGABA作動性のルガロ細胞とバスケット細胞（一部）はADPにより脱分極を引き起こし、GABA放出頻度が上昇する。作用2：プルキンエ細胞膜上にあるP2Y₁受容体がADPにより活性化され、細胞内Ca²⁺上昇を起こす。このCa²⁺はGABA_A受容体に作用してGABA感受性を増大してGABAに対する応答を増強する。a：Control b：ADP灌流投与20分後のGABA応答。シナプス性にかかる変化を除外するために、外来性のGABAを投与してGABA応答を記録した。

<小脳核GABA作動性シナプスの5-HT_{1B}受容体を介した修飾作用>

小脳核は図1に示すように、小脳皮質において制御・統合された情報を皮質のプルキンエ細胞からGABA作動性伝達により受けとり、様々な運動野へと転送する小脳の最終出力神経細胞群であり、この情報は運動の出力とタイミングを制御している。また、修飾物質のセロトニンはセロトニン作動性線維が縫線核から入力している。小脳に投射する神経線維の中でグルタミン酸作動性の苔状線維、登状線維に次いで3番目に多く、小脳核にも5-HT含有線維が網目状に神経支配をしている。そこで小脳核神経細胞からGABA作動性シナプス電流を記録し、5-HTによる修飾作用を調べると図4に示すようにシナプス電流の振幅は抑制される（作用1）。この分子機構には5-HT_{1B}受容体が関与しており、GABA放出確率を低下させることにより抑制を引き起こしたと考えられている。また、

PC神経終末からのGABA放出を抑制するだけではなく、5-HTは小脳核神経細胞膜の興奮作用も有していた（図4：作用2）。この分子機構の一部にNAによる修飾作用で述べたHCNチャネルの活性化が関与していることがわかっている。この膜興奮性を変化させる受容体の種類は薬理学的実験に用いられるツールが不十分であるなど、いまだ明らかでない点が多いが、5-HT₅受容体が関与している可能性が最も高いと考えられている。これら小脳核におけるGABA作動性シナプス伝達の抑制と小脳核神経細胞の膜興奮性増大はどちらも小脳核において脱抑制の方向に働いているといえる。5-HTは小脳皮質からのGABA抑制の程度を制御（gain-control）し、同時に小脳核神経の発火頻度の調節も行っていると考えられる。

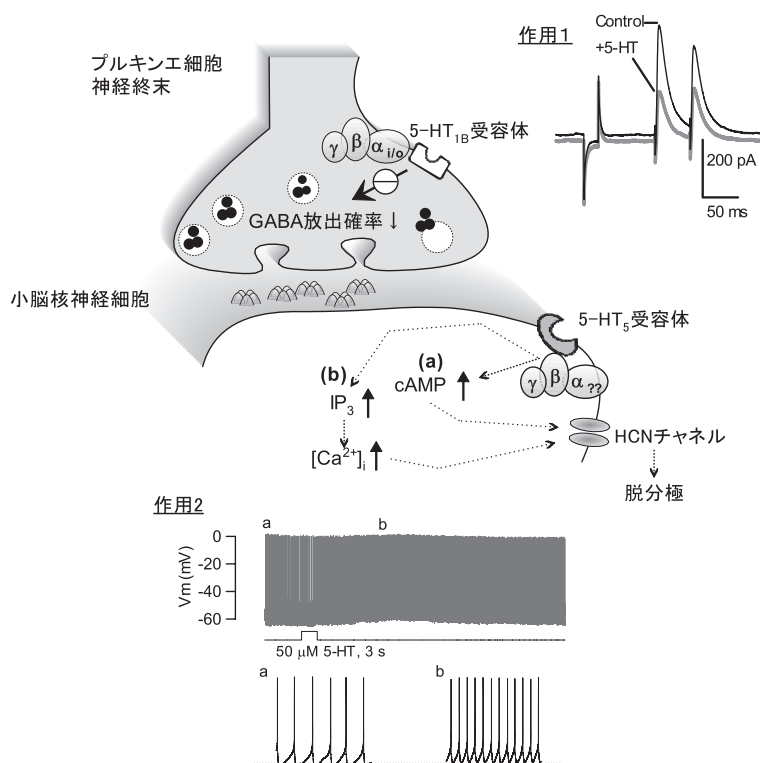


図4 深部小脳核における5-HT受容体活性化に伴うGABA作動性シナプス抑制作用と膜興奮作用。5-HTは異なる2つの部位でGABA作動性シナプスの抑制作用とシナプス後細胞での膜興奮を引き起こす。作用1：プルキンエ細胞に由来する神経終末において 5-HT_{1B} 受容体活性化に伴い、GABA放出確率の抑制が起こりIPSCの振幅が小さくなる。作用2：シナプス後細胞である小脳核神経細胞では5-HTにより膜が脱分極を起こして興奮性が上がる。a：静止状態の発火頻度。b： $50 \mu\text{M}$ 5-HTを投与したときの発火。情報伝達経路については不明点が多いがHCNチャンネルが脱分極を引き起こしている点は明らかにしている。(文献5を改変)

神経伝達修飾物質の役割

小脳GABAシナプスにおける3種類の修飾作用をごく簡単に記述したが、どの変調・修飾様式も一つ的作用にとどまらず、複数の作用点あるいはシグナル伝達経路をもって生理的な役割を果たしているようだ。ここで明らかになっていることは、ごく限られた方法論で見出されたものであり、実はもっと大きな変化をもたらしている可能性も否定できない。実際、 β -アドレナリン受容体で仲介されるGABAシナプスの増強にはタンパク質キナーゼAのリン酸化に続き、RNAおよびタンパク質合成に依存する長期増強が存在することを薬理的に明らかにしている(未発表データ)。このことは、記録している時間を大きく超える時間スケールで形態学的あるいは機能的な変化を及ぼす可能性も有している。さて、ここに示された結果からどの

ような医学的応用が考えられるだろうか。精神疾患の一つに不安障害がある。この症例に対してベンゾジアゼピン系薬物のようにGABAシナプス伝達を増強する薬物が処方される場合がある。もし、GABAシナプス伝達効率の低下がその原因であるならば、ここに述べたようなNAやプリン化合物のような内在性の物質により選択的に抑制性シナプス活動を修飾、増強することで症状を緩和させたりすることができないだろうか。また修飾物質としてとりあげた5-HTは、気分障害、不安障害や統合失調症などに関連があるとされている。5-HTとシナプス伝達制御の関連性を調べることはグルタミン酸作動性シナプス同様、GABA作動性シナプスについても大変意義深いものであり、知見の集積は病態解明、治療法の基盤造りに寄与すると考えられる。

今後の課題

ここで示した実験結果は生体内で営まれている生理的な現象としては即座に受け入れがたい点がある。なぜなら、実験で得られたシナプス伝達の変化はシナプス修飾物質を主に灌流投与することで観察しており、内在性のシステムで動員されたものではない。時間的にも空間的にもこれら実験が生理的なスケールをどの程度まで反映しているのかはわからない。今後、このような研究は比較的大きな系(個体・組織レベル)で、特定の神経活動とそれによって引き起こされるシナプス可塑性をみてゆく必要がある。また、シナプス伝達が増強される場合と抑制される場合を本稿で示したが、これらシナプス修飾作用は個体にとって良い方向に働いているものなのか、何かの病態を反映しているものなのかは不明である。これらの疑問に答えるためにも実験系のボトムアップをはかり個体レベルでの観察が必要になる。それと同時に修飾物質の動態解明も重要な課題である。個体レベルでどのような時にモノアミンやヌクレオチドなどの修飾物質が放出・動員されるのか、神経回路内で興奮性神経伝達とのバランスや時間的な情報や空間的な情報はどのように扱われているのかなど、素朴な問いかけであるがチャレンジングな課題は枚挙にいとまがない。

文 献

1. Saitow F, Konishi S: Excitability increase induced by β -adrenergic receptor-mediated activation of hyperpolarization-activated cation channels in rat cerebellar basket cells. *J Neurophysiol* 2000; 84: 2026-2034.
2. Saitow F, Satake S, Yamada J, Konishi S: β -Adrenergic receptor-mediated presynaptic facilitation of inhibitory GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurophysiol* 2000; 84: 2016-2025.
3. Saitow F, Suzuki H, Konishi S: β -Adrenoceptor-mediated long-term up-regulation of the release machinery at rat cerebellar GABAergic synapses. *J Physiol* 2005; 565: 487-502.
4. Saitow F, Murakoshi T, Suzuki H, Konishi S: Metabotropic P2Y purinoceptor-mediated presynaptic and postsynaptic enhancement of cerebellar GABAergic transmission. *J Neurosci* 2005; 25: 2108-2116.
5. Saitow F, Murano M, Suzuki H: Modulatory Effects of Serotonin on GABAergic Synaptic Transmission and Membrane Properties in the Deep Cerebellar Nuclei. *J Neurophysiol* 2009; 101: 1361-1374.
6. Palay SL, Chan-Palay V: Cerebellar cortex. Cytology and organization, 1974; Springer, Berlin.
7. Ahlquist RP: A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
8. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR Jr, Trendelenburg U: International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 121-136.
9. Ralevic V, Burnstock G: Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 413-492.
10. Simon J, Webb TE, Barnard EA: Characterization of a P2Y purinoceptor in the brain. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 302-307.
11. Moore D, Chambers J, Waldvogel H, Faull R, Emson P: Regional and cellular distribution of the P2Y1 purinergic receptor in the human brain: striking neuronal localisation. *J Comp Neurol* 2000; 421: 374-384.
12. Millan MJ, Marin P, Bockaert J, Mannoury la Cour C: Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 454-464.

(受付 : 2009 年 3 月 31 日)

(受理 : 2009 年 4 月 28 日)

—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）

共焦点レーザー顕微鏡による形態，機能解析

マルチモード顕微鏡による癌細胞の形態，機能解析の実際（2）

内藤 善哉

日本医科大学大学院医学研究科統御機構病理学

2. Histocytochemistry Series

Morphological and Functional Analyses of Cells, Using Confocal Laser Scanning Microscopy System:
Example for Morphological and Functional Analyses of Cancer Cells,
Using Multi-mode Microscopy System (2)

Zenya Naito

Department of Integrative Pathology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The confocal laser scanning microscope (CLSM) is a device for obtaining high-resolution optical images of immunofluorescent staining. The CLSM can produce in-focus images of thick specimens, a process known as optical sectioning. The images are reconstructed with a computer, using 3-dimensional image software, allowing 3-dimensional reconstructions of topologically complex objects. On the same tissue sections, the CLSM can obtain the images of differential interference contrast. Recently, a special inverted CLSM—the multimode microscopy system—has been used to examine the morphology and functions of cells. A multimode microscopy system can be used to obtain images of CLSM, total internal reflection fluorescence, time-lapse, and micromanipulation. In the present study, we show images of pancreatic cancer cells as an example.

（日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 159-166）

Key words: confocal laser scanning microscopy, immunofluorescence,
differential interference contrast, three-dimensional image, cancer

はじめに

医学研究は，日々めざましい発展を遂げており，近年では induced pluripotent stem cell (iPS) 細胞や癌幹細胞 (Cancer stem cell) といった，今までの常識を覆すような研究結果が報告されている．種々の疾患

においては，DNA，RNA，タンパク，タンパク結合糖鎖などの異常についての研究がなされ，DNA レベルでは，DNA の変異，欠損，増幅の解析，DNA を鋳型として作られる messenger RNA (mRNA) レベルの研究では mRNA の発現増加や発現抑制に加え，選択的スプライシング機構による様々なアイソフォーム mRNA の役割についての研究が盛んに行われている

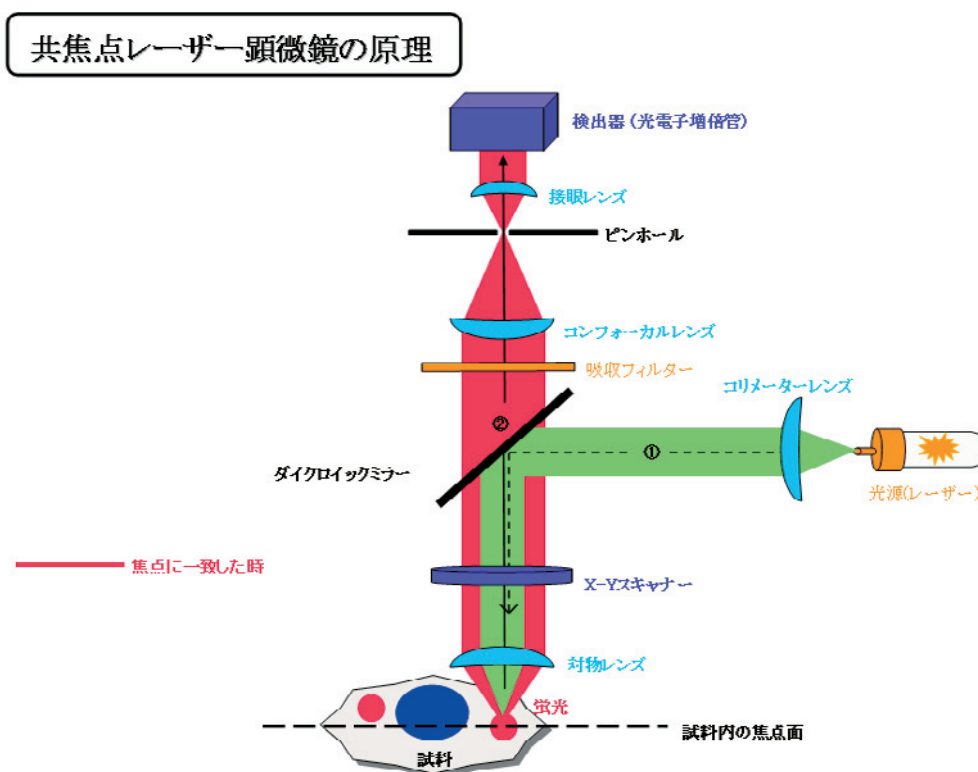


図1 共焦点レーザー顕微鏡の原理

レーザー光は①のようにダイクロイックミラーで反射した後、対物レンズを経て試料に照射される。その後反射したレーザー光は②のように検出器の前に設置されたピンホールにより焦点位置からのもののみが検出器に届く。

る。また、近年ではタンパクに翻訳されることなく、mRNA に直接作用する micro RNA が発見され、注目を集めている。これらの分子生物学的研究の多くは、培養細胞や組織標本をすり潰し、一様な溶液として調整し検討が行われている。しかしながら、実際のヒトの組織は単一の細胞から構成されるわけではなく、数種類また数十種類の細胞が複雑に混在し、それぞれが違った機能を果たしている。癌の組織でも、癌を栄養する毛細血管や癌周囲には線維化がみられ、多数の血管内皮細胞と線維芽細胞、炎症細胞が含まれている。これらの様々な細胞が産生する物質や、それを利用する細胞について検討を行うことが、疾患発生や進展の機序解明や疾患の治療へつながる基礎研究として重要である。このため、現在、組織標本上で細胞や周囲環境を観察する手段として、様々な組織細胞化学的な手法が開発され広く利用されている。組織をすり潰すことなくスライドガラス上の組織標本をそのままの状態、目的とする細胞の DNA の増幅、欠損を検討することができる蛍光インサイチュー・ハイブリダイゼーション fluorescent in situ hybridization (FISH) 法、目的細胞での mRNA 発現を検討することが可能な in situ hybridization (ISH) 法、目的タンパクの局

在している細胞を観察することができる免疫組織化学染色 (immunohistochemistry, IHC) 法などが研究に使われている。これらの異なった染色法を連続切片で行うことで、目的とするタンパクを産生する細胞と、その分泌状況や局在する部位、さらにはそれを利用する細胞などを顕微鏡下で観察、決定することが可能である¹⁴⁾。免疫組織化学法は、一般病理診断で広く使われている発色剤で陽性細胞を観察する酵素抗体法と、抗体に蛍光色素を結合させ蛍光顕微鏡で検出する蛍光抗体法に大別される。例えば、蛍光抗体法では、赤と緑など2種類の蛍光色素を同時に用いることで、目的とする2つのタンパクが陽性の細胞が黄色い蛍光を発し、両タンパクの局在を確認することができるという、酵素抗体法にはない特徴がある。しかし一方で蛍光抗体法では、形態像の詳細な観察が困難で、蛍光色素の退色による永久標本の作製が比較的困難である点や、蛍光色素同士の干渉により陽性細胞の正確な把握が困難などの問題もある。これらの問題への1つの解決策として、共焦点レーザー顕微鏡が開発され、現在広く研究に用いられるようになっている。今回、倒立共焦点レーザー顕微鏡を中心に、その原理と応用可能な形態・機能解析法について述べたい。

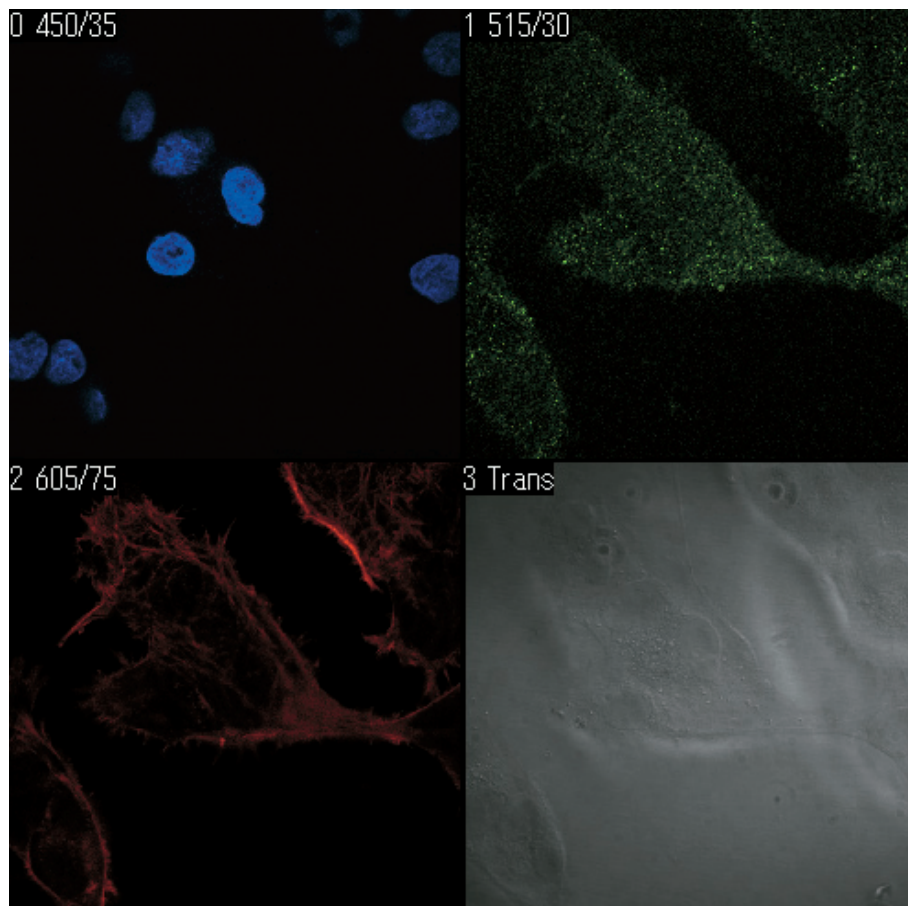


図2 共焦点レーザー顕微鏡による PANC-1 細胞像

共焦点顕微鏡により PANC-1 細胞の核が青色(左上), VI 型の間径フィラメントの Nestin が緑(右上)に, アクチンフィラメントが赤色(左下)に観察される. 微分干渉像により細胞質の輪郭, 核周囲が明らかである(右下). 倍率: $\times 1,000$

1. 共焦点レーザー顕微鏡の原理

共焦点レーザー顕微鏡とは, レーザー光を用いて「共焦点方式」という方式で 2 次元走査を行い, 細胞, 組織面からの反射や散乱光を光検出器で検出するものである。「共焦点」とは, 図 1 に示すように光源の一点から出た光が検出器の一点に集まる状態をいう. 共焦点レーザー顕微鏡で光源として用いるレーザーは理想的な点光源で, 強度が強いという特徴がある. 通常の光学顕微鏡では, 観察したい焦点とさらにその上下方向からの光も含まれるため, 観察像が不鮮明となることが多い. しかし共焦点レーザー顕微鏡では, 検出器の前にピンホールが設置されており, 焦点位置からのみの散乱光を選択し不鮮明な像の原因となる上下方向からの光を遮断することができる. さらに厚さのある細胞, 組織などについても, 様々な深度で XY 方向にスキャンし, 2 次元画像を得ることが可能である. これらの Z 方向に深度を変えて撮影した断層像を, パ

ソコン上で重ね合わせることで, 3 次元画像(細胞, 組織の立体像)を構築することができる. これにより, 細胞や組織の構造や物質の局在などを非破壊的・3 次元的に, 生きている状態でも観察することができる.

2. 共焦点顕微鏡で可能な形態, 機能解析

(1) 共焦点と微分干渉画像の重ね合わせ画像

共焦点顕微鏡では, 多種類の蛍光色素を使用することにより多数の目的物質を異なった色で観察することができる. 図 2 は膵臓癌細胞の PANC-1 細胞という, 腺癌細胞で, 核を青色に, 細胞の骨格タンパクの VI 型の間径フィラメントの Nestin を緑に, アクチンフィラメントを赤として観察したものである. さらに共焦点顕微鏡では, 微分干渉画像を撮影することが可能で, 無染色の状態でも癌細胞の細胞質の輪郭や, 核の周囲が明瞭に観察できる(図 2 右下). これらの画像を一枚の写真として合成することにより, 細胞質, 核といった細胞の構造, Nestin とアクチンといった

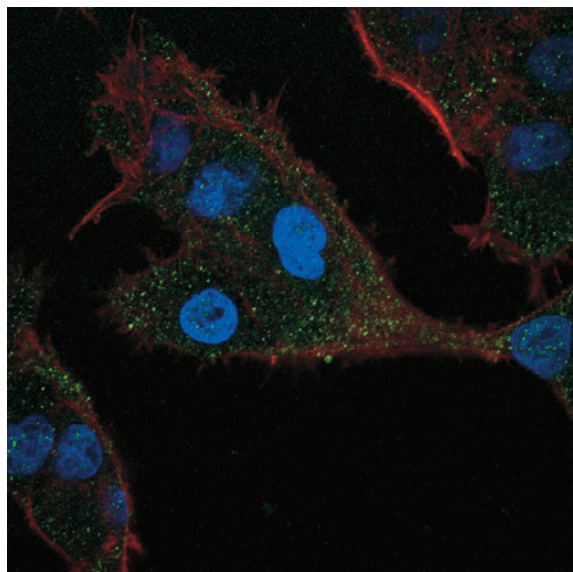


図3 共焦点レーザー顕微鏡による重ね合わせ画像
図2でみられた4枚の画像（細胞核, Nestin, アクチンフィラメント, 微分干渉）を重ね合わせ同一画像とすることができる。倍率： $\times 1,000$

細胞骨格タンパクの分布を明瞭に観察することができる（図3）。

(2) 連続断層画像

さらに、共焦点レーザー顕微鏡の特徴である、細胞の縦方向（Z軸方法）の画像を連続して撮影できる機能を利用することで、細胞の表層側から深層（ガラスやプラスチックとの接地面）までの断層画像を撮影することができる。このことによって、目的のタンパクが細胞の細胞膜表面に存在するのか、核内にあるのか、細胞質内に局在するのかなどを明確に検討することができる。図4では緑色のNestinと赤色のアクチンが細胞質に豊富に認められている。

(3) 3次元画像

これらの断層画像はVelocity（Perkin Elmer社）などの3次元画像構築、解析ソフトウェアを用いることにより立体画像としてコンピューター上で示すことができる。この3次元画像は、360度自由に回転して観察が可能であり、回転速度や移動方向、距離も自由に

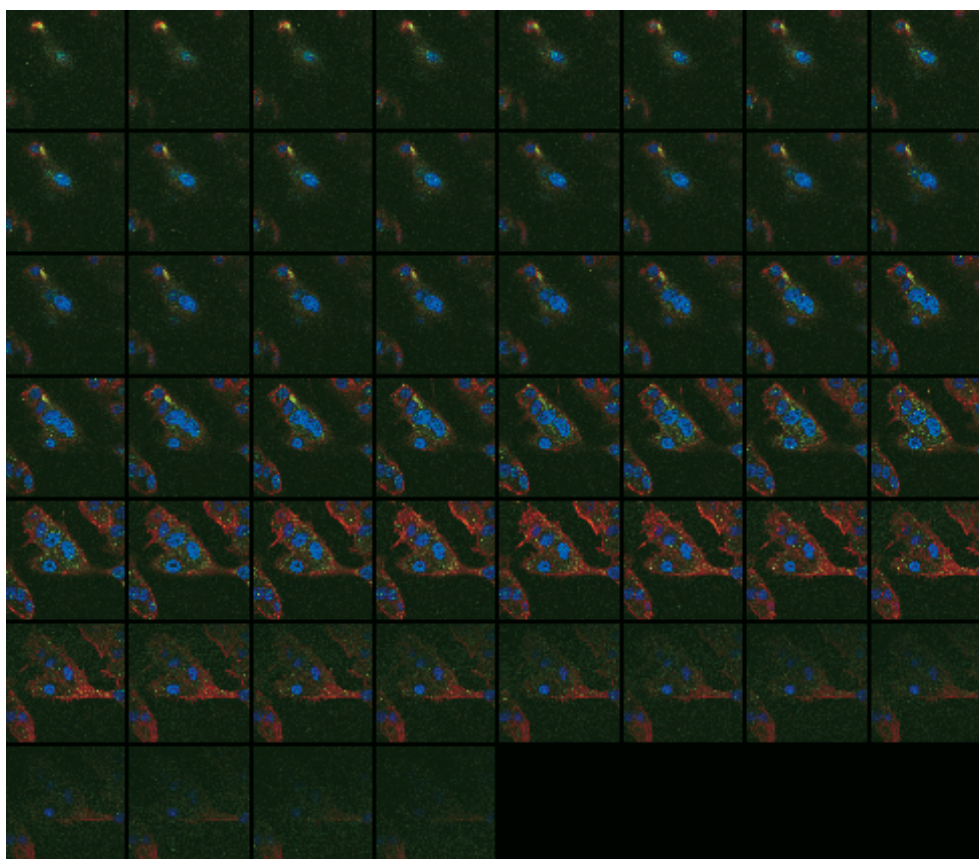


図4 共焦点レーザー顕微鏡によるPANC-1細胞の連続断層画像
PANC-1細胞の細胞表面（左上）からガラスとの接地面（右下）までの断層画像によりNestin（緑色）とアクチン（赤色）の細胞内での分布が明瞭となる。倍率： $\times 1,000$

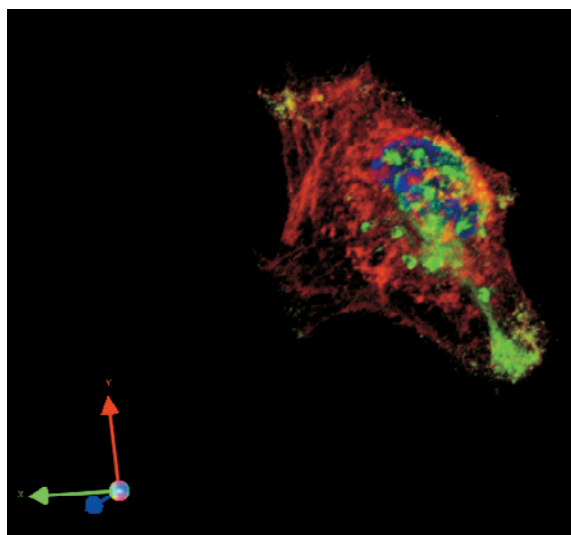


図5 共焦点レーザー顕微鏡で撮影された連続断層画像からの3次元画像の構築
PANC-1細胞内のNestin（緑色）とアクチン（赤色）、核（青色）の分布が立体的に観察できる。倍率：×1,000

設定することができるため、目的のタンパク局在を立体的に確認することができる（図5）。

3. マルチモード顕微鏡による膵臓癌の実際の解析例

本教室では共焦点レーザー顕微鏡を中心として、同一サンプルの同一視野で細胞、組織の機能、形態を様々

表1 マルチモード顕微鏡システムで可能な画像解析

1. 1分子蛍光観察；近接場エバネッセントイメージング（TIRF）
2. ライブCell観察；一般蛍光・微分干渉位相差イメージング
3. セクショニングイメージ観察；共焦点コンフォーカルイメージング
4. 多面的画像計測—処理，3D解析；蛍光イメージ画像解析
5. GFP発現などの時間軸記録；デジタルタイムラプス機能（T・λ・Z）
6. 各種試薬・遺伝子導入と細胞観察；マイクロマニピュレーションシステム

マルチモード顕微鏡システム構成図

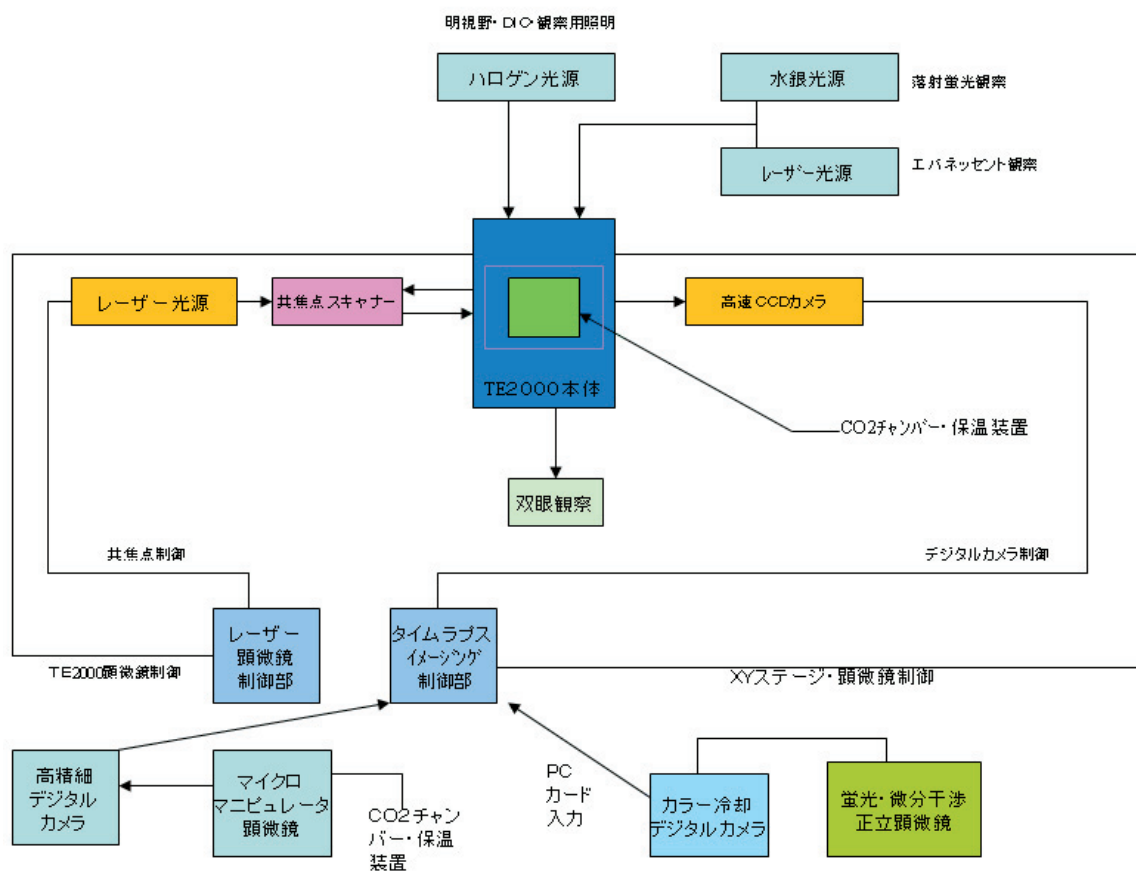


図6 マルチモード顕微鏡システム構成図

倒立型共焦点レーザー顕微鏡を中心に、タイムラプス撮影装置、マイクロマニピュレーター顕微鏡などからなり、細胞の形態、機能解析が多方面から可能である。



図7 マルチモード顕微鏡システム外観図
倒立型共焦点レーザー顕微鏡（中央）と解析用コンピュータ（右）とタイムラプス用の培養装置（左）などからなっている。

な方法で観察，解析することが可能なマルチモード顕微鏡システムを用いて，膵臓癌，大腸癌，子宮癌細胞などについて研究を行っている．マルチモード顕微鏡は表1に示すように目的物質について，一分子レベルで局在を観察したり（1分子蛍光観察），生きた細胞を固定せずそのまま観察すること（ライブ cell 観察），断層像（セクショニングイメージ観察），立体画像（3D解析），顕微鏡上で培養を行い経時的に細胞の動きを観察（タイムラプス観察），試薬や遺伝子導入とその後の細胞観察を，1つのシステムで行うことが可能な，多機能の顕微鏡である（図6，7）。

(1) Scratch assay による癌細胞の遊走能の検討

細胞の機能解析を行う上では，細胞の運動能を検討することが必要である．特に癌研究においては，癌細胞のプラスチックやガラス上での移動性（遊走能）や，細胞外基質上での移動性（浸潤能）を検討することが広く行われている．現在教室にあるマルチモード顕微鏡では，顕微鏡のステージ上に小型の細胞培養装置を設置することにより顕微鏡上で24時間程度の細胞培養が可能であり，時間ごとに写真撮影することができる．Scratch assay（別名 wound healing assay）は細胞を，細胞培養用のプレートにコンフルエントになるように培養し，それをピペットチップなどで一本の線となるように，細胞を剥離する．そのまま顕微鏡のステージ上で培養を行い，24時間後に再び同じ部分を撮影する．剥離直後と剥離してから24時間後の写真を比較し，剥離部分の距離や剥離後に回復した部分の細胞数を計測することで，細胞の遊走能を検討することができる（図8）．この方法では，あらかじめI型コラーゲンやフィブロネクチンなどの細胞外基質を

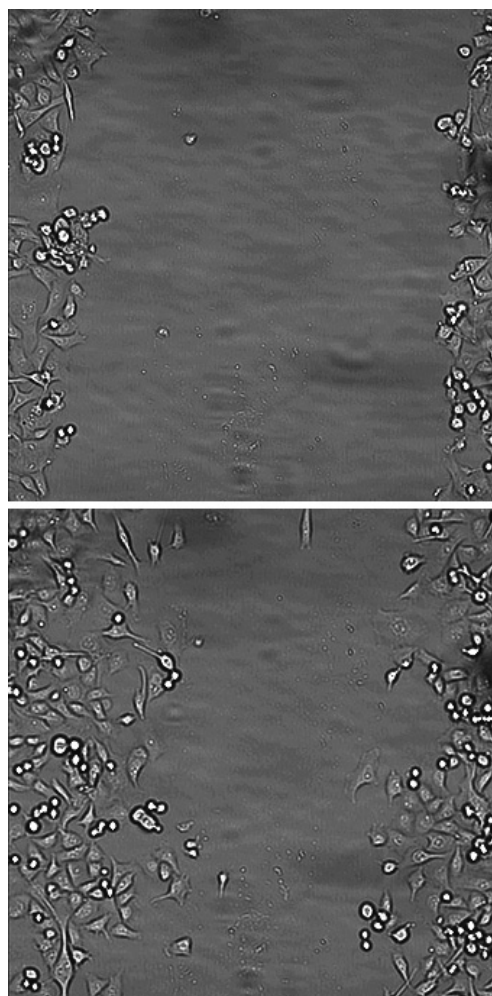


図8 Scratch assay による PANC-1 細胞の遊走能の検討

コンフルエントになった PANC-1 細胞をピペットの先で線状に剥離（上）した後，24時間後には，その部分に細胞が遊走して中央の剥離部分が狭くなっている．倍率：×100

コートすることで，癌細胞の細胞外基質への浸潤能の検討，またIV型コラーゲンやラミニンをコートし基底膜への浸潤能を *in vitro* で研究することも可能である．

(2) 軌跡解析による癌細胞の遊走能の検討

一つ一つの細胞の運動性についてさらに詳細に検討するためには，細胞の軌跡解析という方法を行うことがある．この方法では細胞同士の間隔が開いた状態で，顕微鏡上で培養を行い，5分ごとなど，定時的に顕微鏡写真を撮影する．この連続撮影された画像をもとに，数個の細胞を指定しそれらの平面的な動きの軌跡をソフトウェアで解析する（図9）．この解析方法では，細胞の移動距離，移動の方向，移動速度の変化などがそれぞれの細胞について解析可能である．癌細胞などに遺伝子操作を加えたり，抗癌剤を加えたりす

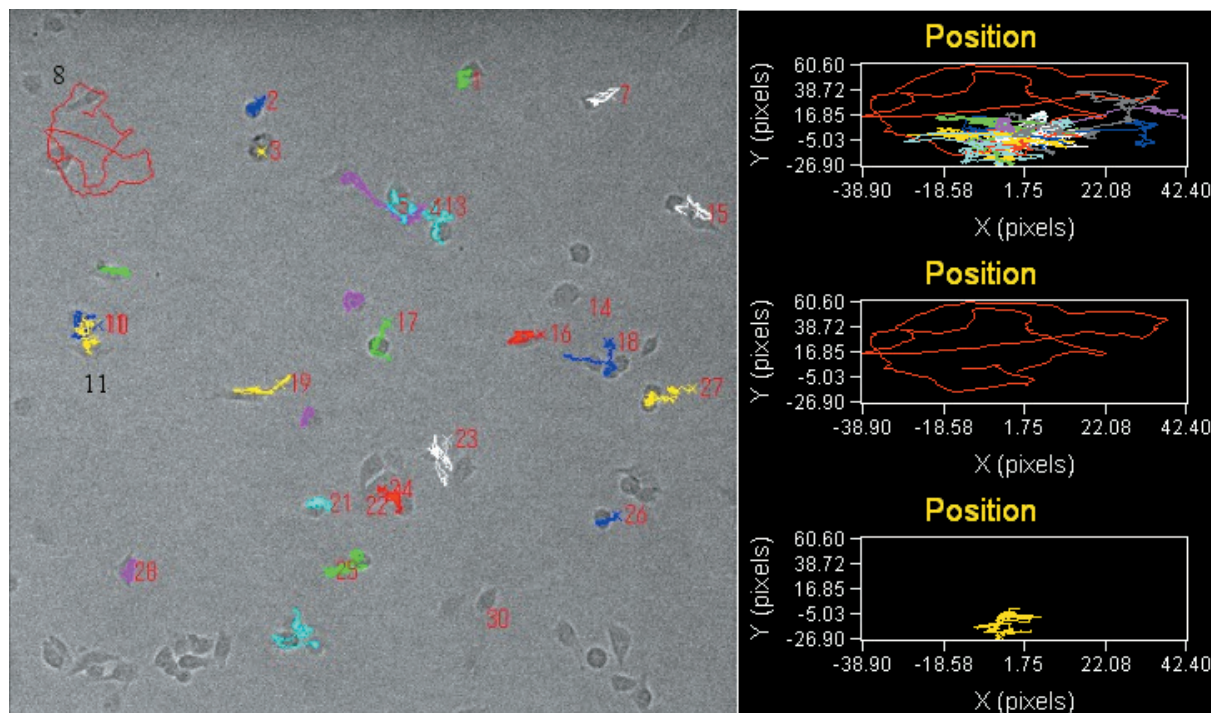


図9 軌跡解析によるPANC-1細胞の遊走能の検討

5分ごとに24時間、撮影したPANC-1細胞の移動した軌跡を示す(左、番号は解析した細胞)。解析した全細胞(右上)、8番(右中央)と11番(右下)の細胞の移動した軌跡。倍率:×100

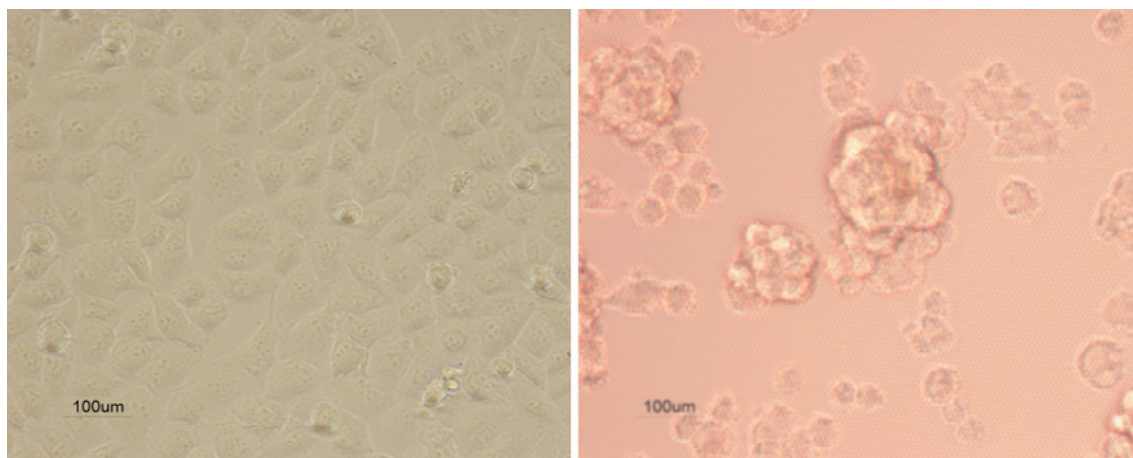


図10 通常の培養と3次元培養プレートでのPANC-1細胞の培養

通常培養では一層に増殖するPANC-1細胞も、3次元プレート上では多数の細胞が集まったコロニーとなり、立体的に増殖する。

ることで細胞の運動能の変化を検討することも可能である。この方法でも、プレート面に細胞外基質をコートし、癌細胞と基質との関連について解析したり、細胞増殖因子や薬剤などを離れた部位に置くことで、走化性について検討することも可能である。

4. マルチモード顕微鏡による最新の3次元培養細胞の解析

現在、幹細胞や、癌研究の分野において、培養細胞

を生体内の状態に近い3次元で(立体的に)培養する技術(スフェロイド)が注目されている。従来は2次元、すなわち単層(モノレイヤー)で培養していたが、生体内では大部分の細胞は3次元(立体的)に存在している。このため、生体環境に近い3次元細胞培養技術の開発が必要と考えられていたが、高度な技術が必要で、簡便かつ大量に、そして均一な接着スフェロイド形成できる培養手法の確立は困難であった。近年、最先端のナノテクノロジーを用いて、細胞培養プレートの細胞が接する面に、網目状などの隆起を作る

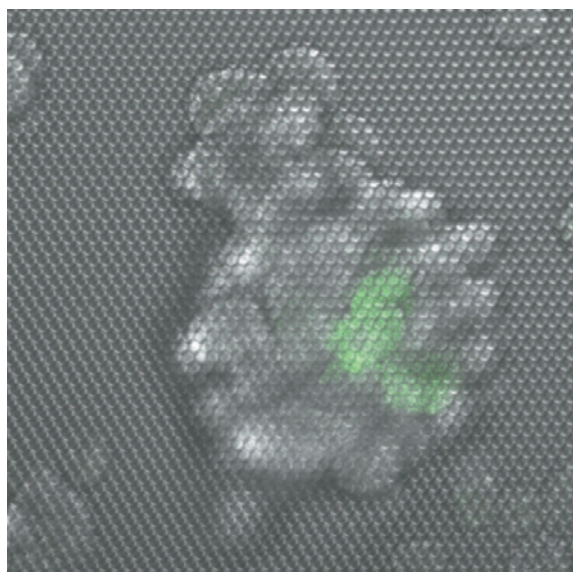


図11 共焦点レーザー顕微鏡による3次元プレート培養PANC-1細胞の検討
微分干渉像により立体的に増殖するコロニーに形態が観察され、遺伝子導入によりPANC-1細胞で発現するGFPがコロニーの中心部に認められる。網目状の模様は培養プレート上の隆起。倍率：×1,000

ことで安定的にスフェロイドを形成可能なプレート(NanoCulture®Plate, SCIVAX社)が開発された。このプレートの使用により、薬剤の感受性や細胞増殖因子の効果などについて同じ細胞でも平面的に培養された場合と3次元培養のスフェロイドでは異なるとの報告などもみられ、3次元培養の重要性が広く認識されてきている。膵臓癌細胞のPANC-1を培養すると、2次元培養と比較して隆起した多数の癌細胞塊(コロニー)が形成されてくる(図10)。染色体にGreen fluorescent Protein (GFP) 発現遺伝子を組み込み、GFPが安定的に細胞内に発現する無染色のPANC-1細胞を、マルチモード顕微鏡で観察した。隆起したコロニーの中央部の癌細胞ではGFPが多く発現し、増殖が盛んな周囲の癌細胞ではGFPの産生が少ないことが確認された(図11)。これらの細胞について、さらに蛍光染色を行うことでさらに多くの情報が得られる。図12は細胞核を青色、細胞内骨格のアクチンを赤色、細胞増殖因子受容体のfibroblast growth factor receptor (FGFR)-2を緑色で表した像で、コロニーの部位によりFGFR-2とアクチンの局在が異なっていることがわかる。

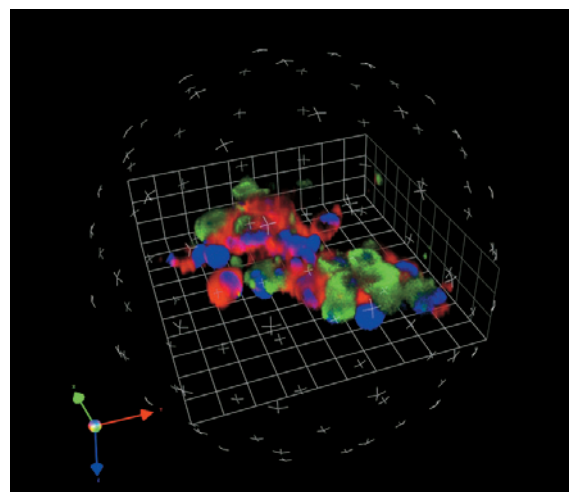


図12 3次元プレートで培養されたPANC-1細胞の立体画像
PANC-1のコロニーの表面ではFGFR2が豊富な部分(緑色)、アクチンが豊富な部分(赤色)、核が露出している部分(青色)がみられている。倍率：×1,000

まとめ

現在、広く組織細胞の形態、機能解析に用いられている倒立型共焦点レーザー顕微鏡と、多くの異なった機能解析法が可能なマルチモード顕微鏡について、原理と膵臓癌を具体的な解析例として示した。今後、このような研究を行う若手研究者の参考になることを期待している。

文 献

1. Ishiwata T: Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of lumican in colorectal carcinoma. In Handbook of immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas. Volume 2, Molecular Pathology, colorectal carcinoma and prostate carcinoma. (Hayat MA, ed), 2005; pp 237-243, Elsevier Academic Press.
2. Shinji S, Naito Z, Ishiwata T, Matsuda Y, Seya T, Tajiri T: Poorly differentiated colorectal adenocarcinoma : Histology and immunohistochemistry (Methodology). In Methods of cancer diagnosis, therapy, and prognosis. (Hayat MA, ed), Volume 1. Springer (in press).
3. 高田邦昭, 齊藤尚亮, 川上速人編: 染色・バイオイメージング実験ハンドブック. 2006, 羊土社.
4. 稲澤謙治, 津田 均, 小島清嗣監修: 顕微鏡フル活用術イラストレイテッド, 2007, 秀潤社.

(受付：2009年4月6日)

(受理：2009年4月16日)

—症例から学ぶ—

偽腔開存型急性大動脈解離に伴う慢性消費性凝固障害に対し
抗線溶療法が著効した1例坪井 一平¹ 平山 悦之¹ 村田 広茂¹ 高野 仁司¹ 高木 元¹
水野 杏一¹ 時田 祐吉² 田中 啓治² 汲田伸一郎³¹日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学²日本医科大学付属病院集中治療室³日本医科大学大学院医学研究科臨床放射線医学A Case of Acute Aortic Dissection with Chronic Consumption Coagulopathy Successfully Treated
with Antifibrinolytic TherapyIppei Tsuboi¹, Yoshiyuki Hirayama¹, Hirosige Murata¹,
Hitoshi Takano¹, Gen Takagi¹, Kyoichi Mizuno¹,
Yukichi Tokita², Keiji Tanaka² and Shinichiro Kumita³¹Division of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine, Department of Internal Medicine,
Graduate School of Medicine, Nippon Medical School²Coronary Care Unit, Nippon Medical School Hospital³Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

An 80-year old man with a history of abdominal aortic aneurysm was emergently admitted to our hospital with suspected ileus. The previous day he had had back pain and abdominal pain. A chest X-ray film showed widening of the aortic shadow. A computed tomography scan with contrast enhancement revealed aortic dissection (Stanford B, De Bakey IIb). We started conservative hypotensive therapy with nicardipine, without operation or stent grafting, because of the involvement of the major branches of the aortic arch. However, the false lumen was not thrombosed during conservative therapy. Three months later a computed tomography scan with contrast enhancement revealed aortic dissection with a false lumen from the left subclavian artery through the level of the diaphragm. Petechiae were noted over the skin of the thorax and abdomen. Coagulation studies revealed a low platelet count and increased levels of fibrin degradation products and thrombin-antithrombin, indicating disseminated intravascular coagulation due to chronic consumption coagulopathy associated with aortic dissection. Because the bleeding tendency persisted in spite of the initial hypotensive therapy and blood transfusion, we began antifibrinolytic therapy with tranexamic acid. After the antifibrinolytic therapy, the platelet count and levels of fibrinogen and fibrinogen degradation products improved, and the false lumen of the aortic dissection was thrombosed. We conclude that antifibrinolytic therapy with tranexamic acid is effective for treating disseminated intravascular coagulation and for thrombosing the false lumen of aortic dissection.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 167-171)

Key words: aortic dissection, chronic consumption coagulopathy, tranexamic acid

Correspondence to Ippei Tsuboi, Division of Cardiology, Hepatology, Geriatrics and Integrated Medicine, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s00-051@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

緒 言

急性大動脈解離は様々な合併症を引き起こす予後不良の疾患である。大動脈偽腔に血栓が形成されると、それがトリガーとなって線溶系と凝固系の活性化が連鎖的に繰り返れ起こり、播種性血管内凝固症候群(DIC)に至るケースがある。この場合の根本的な治療は凝固線溶系亢進の原因である解離腔を外科的に切除することである。しかし様々な臨床的理由から外科治療が行えず内科的に対応しなくてはならないことが少なからずある。その場合、抗凝固療法を行うか、抗線溶療法を行うか、いまだ一定の見解は得られていない。私たちは大動脈解離にDICを合併した症例にトラネキサム酸(トランサミン[®])による抗線溶療法が有効であった症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：80歳、男性

主訴：背部痛、腹痛

既往歴：79歳胃潰瘍(幽門側胃切除)、

79歳腹部大動脈瘤

家族歴：特記事項なし

嗜好歴：タバコ10本/日(30~80歳)、日本酒1合/日(20歳~80歳)

現病歴：2007年11月1日に食後背部痛を自覚したが数分で軽快したため放置していた。11月×日朝より背部痛を自覚、徐々に疼痛部位が背部から腰部、腹部へと広がっていくため近医を受診。腹部X線撮影し、術後の癒着性イレウスの疑いを指摘され当院紹介となった。

入院時現症：身長156cm、48kg、意識清明、血圧132/80mmHgで左右差なし、脈拍80/分整、呼吸数24/分、体温37.9℃、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、表在リンパ節触知せず、呼吸音清、心雑音なし、腹部平坦・軟だが腹部全体に圧痛あり、腸蠕動音低下あり、下腿浮腫なし、四肢軀幹に湿疹なし、神経学的異常所見を認めず。

入院時検査所見：表1のとおりで血小板が7.3万/ μ Lと低下し、プロトロンビン64.5%と延長、D-dimer 78.6 μ g/mL, FDP 189.7 μ g/mL, TATは61.4 ng/mL, PIC 3.3 μ g/mLであった。

心電図：洞調律、心拍数84/分整、左軸偏位、aVLにて陰性T波認めた。明らかなST変化は認めず。

胸部X線写真：縦隔陰影の拡大を認めた。左横隔膜下に結腸ガス貯留を認めた(図1)。

心臓超音波検査：左室駆出率62%、軽度僧帽弁閉鎖不全あり。

胸部造影CT：大動脈左鎖骨下動脈起始部から腹部大動脈の腎動脈分岐部まで広がる偽腔開存型の大動脈解離(Stanford B, De Bakey IIIb)を認めた。上腸間膜動脈・下腸間膜動脈の血流遮断は認めなかった。

臨床経過：入院後直ちにニカルジピンの持続静注による降圧を開始し血圧は100~120/60~70 mmHgに維持した。その後背部痛、腹痛は改善し、消化器症状も出現せず。入院7日目の造影CTで偽腔の血栓化傾向を認め、血液検査でも入院時認めた血小板減少、凝固線溶系の異常も改善したため安静度を徐々にゆるめ、降圧剤は内服薬(テノミン 25 mg[®])へ変更した。しかし入院14日目のCTでは胸部下行大動脈にulcer like projectionが出現したため、再びベッド上安静とした。しかし入院30日目に行ったCTでは左鎖骨下動脈起始部から腹部大動脈の腎動脈分岐部まで広範に偽腔内が造影され、胸部大動脈径は50 mmから55 mmへ拡大していた。そこで外科治療あるいはステントグラフト治療を検討したが、80歳と高齢であり、手術リスクが高く、偽腔は広範でしかも大動脈主要分岐血管に届くため、これら治療の適応はないと判断した。そこで引き続き降圧剤による血圧コントロールとベッド上安静を保ち偽腔の血栓化を待つ保存治療を行うことにした。しかしこれら治療は効果なく偽腔は慢性的開存状態として経過した(図2左)。すると入院3カ月頃より点状の皮下出血が四肢からやがて腹部と背部全体に認められるようになり、その際の血液検査で血小板が6.8万/ μ Lと減少し、D-dimer 65.4 μ g/mL, FDP 185.5 μ g/mL, TAT 125.4 ng/mLと上昇していた。これら所見より大動脈解離にDICを合併したと診断した(DICスコア10点)。血小板や凝固因子の減少に基づく出血症状に対症療法として濃厚赤血球、血小板、新鮮凍結血漿の輸血を行った。一時的な症状改善はみられたが皮下出血を繰り返し、血小板、凝固因子は徐々に減少し、DICスコアも徐々に増加していった。大動脈解離に合併するDICに抗線溶療法が有効で、DICの改善とともに出血症状は軽快し偽腔閉鎖が進行する¹²⁾という報告がみられたため、われわれも抗線溶薬であるトラネキサム酸(トランサミン[®]) 1,500 mg/日の内服を開始した。すると内服2週間後には点状の皮下出血は消失し、血小板とフィブリノーゲンは増加し、FDP、D-ダイマー、TAT、PICは減少した。DICスコアもトラネキサム酸内服直

表1 血液検査所見

血算		生化学		凝固	
WBC:	7,600 / μ L	AST:	25 U/L	PT (%) :	64.5 %
Neutro:	72.8 %	ALT:	15 U/L	PT-INR:	1.28
Lym:	19.0 %	LDH:	258 U/L	APTT:	34.5 sec
Mono:	5.6 %	CK:	162 U/L	Fib:	366 mg/dL
Eosino:	2.4 %	AMY:	45 U/L	HPT:	78.5 %
Baso:	0.2 %	T-Bil:	1.7 mg/dL	ATIII:	87.0 %
RBC:	406 万 / μ L	Na:	131 mEq/L	D-dimer:	78.6 μ g/mL
Hb:	12.5 g/dL	Cl:	103 mEq/L	FDP:	189.7 μ g/mL
Ht:	37.0 %	K:	4.3 mEq/L	TAT:	61.4 ng/mL
Plt:	7.3 万 μ L	BUN:	18.2 mg/dL	PIC:	3.3 μ g/mL
		CRE:	0.72 mg/dL		
		TP:	8.0 g/dL		
		Alb:	3.6 g/dL		
		ALP:	262 U/L		
		γ -GTP:	31 U/L		
		CRP:	10.96 mg/dL		



図1 胸部X線

縦隔陰影の拡大を認めた。左横隔膜下に結腸ガス貯留を認めた。

前は11点であったが、内服7日目には6点へ、さらに2カ月後には3点と著しく改善した(図3)。またトラネキサム酸内服開始2週間後に行ったCTでは偽腔の血栓閉鎖傾向を認めた(図2右)。そこでトラネキサム酸の内服をさらに継続したまま、嚴重に血圧を管理しつつ、入院10カ月後に退院することができた。

考 察

大動脈瘤にDICを合併した症例は1967年にFineらによって初めて報告³されており、その合併頻度は

4%⁴とされている。このようにDICの合併頻度は低いものの、その予後は不良である。沢田らの報告によれば25症例中生存例は12例⁵と約半数が死亡しており、大動脈解離ではDICの合併の有無を評価することは臨牀的にきわめて重要である。

大動脈が解離すると内皮下のコラーゲンが露出し、それに伴い内因系凝固因子の活性化と組織トロンボプラスチンによる外因系凝固因子の活性化が引き起こされ、偽腔内に血栓が形成される。血栓が形成されるとこれを処理するための生体防御機転として線溶系が活性化される。これら一連の反応が繰り返され、血小板や凝固線溶系因子の消費が進み、生体の持つ生産能力を上回ってしまうとDICに至る。特に本症例のように大動脈解離の範囲が広く、解離腔内での血栓形成が広範に及んだ場合、消費性凝固障害が強く引き起こされ、容易にDICに至ってしまうと考えられている。

DICは各臓器の微小血管に多発性に血栓が生じ、これが組織壊死を招き、様々な臓器不全を引き起こす致死的病態である。DICは悪性腫瘍、感染症など様々な疾患に合併し、その治療は抗凝固療法を行うことが一般的である。一方、抗線溶療法をDICの状態で行うと血栓形成を助長してさらに重篤な臓器障害を招いてしまう。そのため一般的にはDICに抗線溶療法を行うことは禁忌とされている。文献的にも大動脈解離に合併したDICではヘパリンによる抗凝固療法が80%に有効であった⁵と報告されている。しかしその一方でヘパリンを使用することでDICが改善したものの、解離腔が破裂して死亡したという例⁶も報告されている。また抗凝固療法ではなくむしろ抗線溶療法

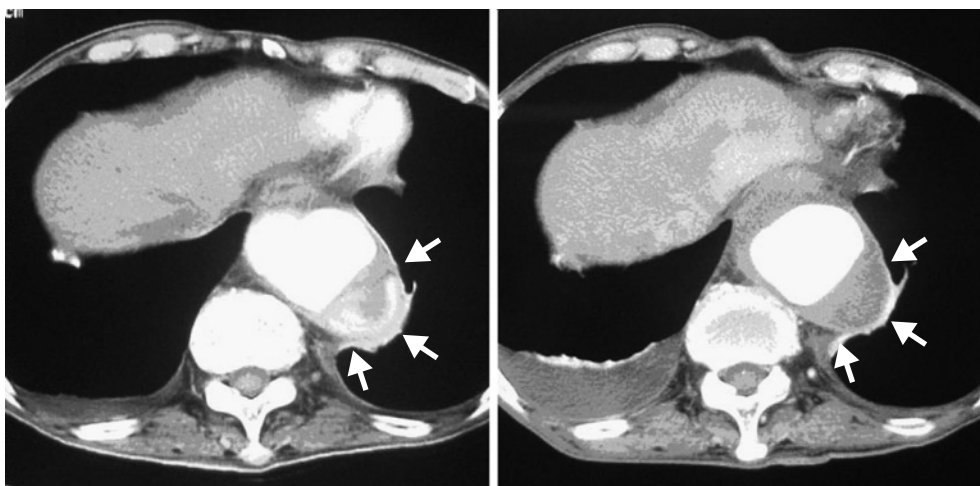


図2 胸腹部CT

左 トラネキサム酸内服前 横隔膜直下レベルの腹部大動脈偽腔で造影効果を認めた(矢印).
 右 トラネキサム酸内服2週間後 横隔膜直下レベルの腹部大動脈偽腔で血栓化の進行を認めた(矢印).

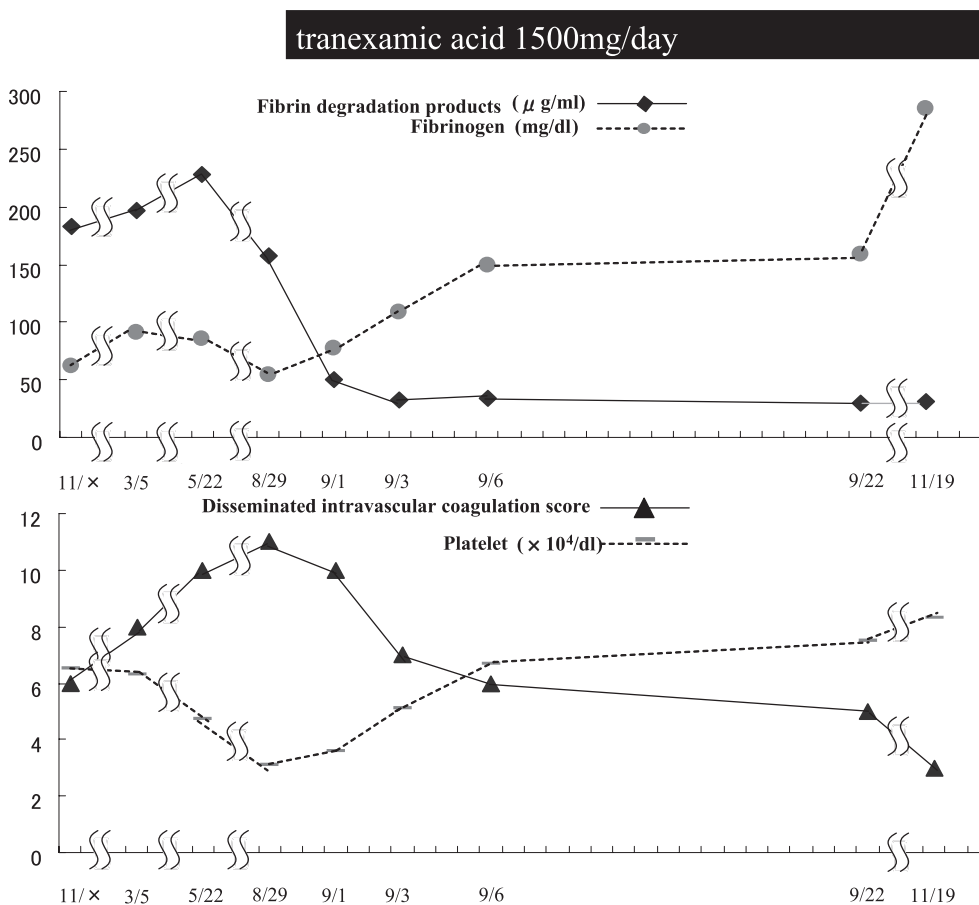


図3 入院後経過

を行い解離腔の血栓化を促すことの方が有用であるという報告^{1,29}もみられる. このように大動脈解離にDICを合併した場合の治療法に関しては, 抗凝固療法と抗線溶療法のどちらが望ましいのか, いまだ一定の見解

は得られていない.

本症例では文献報告に基づきトラネキサム酸による抗線溶療法を行った. トラネキサム酸はプラスミノゲンと結合してプラスミノゲンによるフィブリン分

表2 大動脈解離・腹部大動脈瘤に慢性消費性凝固障害を合併した国内の症例

患者	原疾患	治療法	転帰
① 65 M	大動脈解離	ヘパリン	皮下出血改善（血栓閉鎖不明）
② 76 M	腹部大動脈瘤	ダナゾール＋ メシル酸カモスタット	皮下出血改善（瘤の変化不明）
③ 75 M	腹部大動脈瘤	トラネキサム酸 →ヘパリン	皮下出血改善（瘤の変化不明）
④ 79 M	腹部大動脈瘤	vitK → ATⅢ＋ヘパリン	皮下出血改善（瘤の変化不明）
⑤ 83 F	腹部大動脈瘤	トラネキサム酸	DIC 改善（切迫破裂回避）
⑥ 78 M	大動脈解離	トラネキサム酸＋ FFP＋アプロチニン	DIC 改善（血栓化進行）
⑦ 56 M	大動脈解離	アプロチニン＋ トラネキサム酸	症状・DIC 改善（血栓閉鎖）
⑧ 67 M	大動脈解離	メシル酸ナファモスタット →トラネキサム酸	症状・DIC 改善（血栓閉鎖）

引用文献：①-5, ②-7, ③-8, ④-10, ⑤-9, ⑥-9, ⑦-1, ⑧-2

解を抑制することで抗線溶効果を発揮する薬剤である。本症例ではトラネキサム酸内服により症状消失、DIC の改善、同時に解離腔の血栓閉鎖傾向をもたらしうることができた。これはトラネキサム酸により線溶活性を抑制することで連鎖的に繰り返されていた凝固線溶系の亢進状態という悪循環を断ち切ることができたこと、それがまた偽腔内の血栓化を促進させたと考えた。

国内報告ではあるが、表2に急性大動脈解離・大動脈瘤にDICを合併した際の治療法に関する報告をまとめた^{1,2,5,7-10}。その中でトラネキサム酸を用いた症例は4例あり^{1,2,9}、そのうちの2症例^{1,2}で偽腔血栓化およびその進行が確認されている。このように抗線溶療法が急性大動脈解離に合併したDICに対する治療法になりうるものと考えられる。しかし急性大動脈解離を有する場合、動脈硬化性病変、心筋梗塞など合併しているケースもあり、抗線溶療法を行う際にはこれら疾患が合併していないか、本症例で心電図や心臓超音波検査などで評価したように注意しなくてはならない。当然DICの原因となるほかの基礎疾患がないかにも留意すべきである。トラネキサム酸の内服継続は、凝固障害の改善、偽腔血栓化を目標として継続するべきである。

診療のポイント：偽腔開存型大動脈解離にDICを合併した際は抗線溶療法を検討する。

文 献

- 津島義正, 畑 隆登, 難波宏文, 曾根良幸, 手塚光洋, 篠崎雅人, 村上貴志, 濱中莊平, 谷口 亮: A型急性大動脈解離の内科的治療の1例. 呼吸と循環 1992; 40: 695-698.
- 木村靖和, 大島俊克, 高田恵一, 上嶋健治, 平盛勝彦: 大動脈解離に合併した慢性消費性凝固障害に抗線溶療法が有効であった1例. 心臓 1998; 30: 245-250.
- Fine NL, Applebaum J, Elguezal A, Castleman L: Multiple Coagulation Defects in Association with Dissecting Aneurysm. Arch Intern Med 1967; 119: 522-526.
- Fisher DF, Yawn DH, Crawford ES: Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. Arch Surg 1983; 118: 1252-1255.
- 沢田賢一, 種市幸二, 知本武久, 今野孝彦, 中川昌一: ヘパリンの自己注射で良好な経過をとっている播種性血管内凝固症候群を伴った大動脈瘤の1例. 臨床血液 1986; 27: 570-575.
- Scott J, Humphreys DR: Dissecting aortic aneurysm and disseminated intravascular coagulation. Br Med J 1977; 11: 24-28.
- 網谷浩代子, 新名主宏一, 伊地知信二, 太良光利, 新名清成: 解離性大動脈瘤に伴った慢性消費性凝固障害の1例. 臨床血液 1987; 28: 917-923.
- 留奥 誠, 中瀬 勉, 森田孝一, 加藤正美: 慢性播種性血管内凝固症候群を伴った腹部真性動脈瘤の2例. 臨床血液 1989; 30: 2189-2193.
- 高橋俊明, 木村 衛, 吉田賢志, 木村 元, 植木 謙, 熊谷 肇, 伊藤百合子: 播種性血管内凝固をきたし、抗線溶療法にて瘤内血栓化の進行をみた大動脈瘤2例. 心臓 1994; 26: 1082-1086.
- 阪口周吉, 金子 寛, 小谷野憲一: 大動脈瘤手術とDIC. 外科治療 1996; 60: 3853-3860.

(受付: 2009年2月10日)

(受理: 2009年4月28日)

—症例報告—

関節リウマチに合併した非定型抗酸菌感染による手関節腱鞘滑膜炎の1例

森下 実 平井 博 吉岡 太郎

立原 章年 竹之内研二 中村 洋

日本医科大学大学院医学研究科神経・腎臓・膠原病リウマチ学

日本医科大学付属病院リウマチ科

A Case of Tenosynovitis Due to *Mycobacterium avium* Complex in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Minoru Morishita, Hiroshi Hirai, Taro Yoshioka,

Akitoshi Tachihara, Kenji Takenouchi and Hiroshi Nakamura

Department of Neurological, Nephrological and Rheumatological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Department of Joint Disease and Rheumatism, Nippon Medical School

Abstract

Synovitis due to atypical mycobacteriosis is often difficult to diagnose, because it presents with nonspecific clinical findings. We describe a case of wrist tendon sheath synovitis due to atypical mycobacteriosis, which was complicated by rheumatic arthritis. The patient was a 66-year-old woman with rheumatic arthritis. She was found to have synovitis on the palmar side of the right wrist in June 2006 and underwent synovectomy. Pathological examination of the synovial tissue extracted during surgery showed, only findings of rheumatic arthritis, and atypical mycobacteriosis was not diagnosed. Because swelling recurred after surgery, we performed synovectomy a second time. Culture for bacterial and the tubercle bacillus and the polymerase chain reaction for atypical mycobacteriosis were all negative. Swelling recurred after the second synovectomy. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* were identified in fluid obtained from puncture of the swollen wrist area, therefore, we started chemotherapy and performed synovectomy a third time. Swelling has not recurred in the year since the third synovectomy was performed. We believe that atypical mycobacteriosis should be considered when intractable wrist tendon sheath synovitis occurs.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 172-175)

Key words: rheumatic arthritis, synovitis, atypical mycobacteriosis

緒 言

非定型抗酸菌症は結核菌群を除いた培養可能な抗酸菌群を一括した総称であり、自然界に広く存在する弱毒菌である。そのほとんどが肺疾患であり、皮膚、骨関節、全身播種型感染症などは比較的少ない¹⁾。今回われわれは、関節リウマチ（以下RA）に合併した非

定型抗酸菌感染による手関節腱鞘滑膜炎の1例を経験したので報告する。

症例供覧

1) 患者背景

症例は67歳の女性で、RAの患者である。2005年1月11日当科受診しRAと診断され、定期的に当科

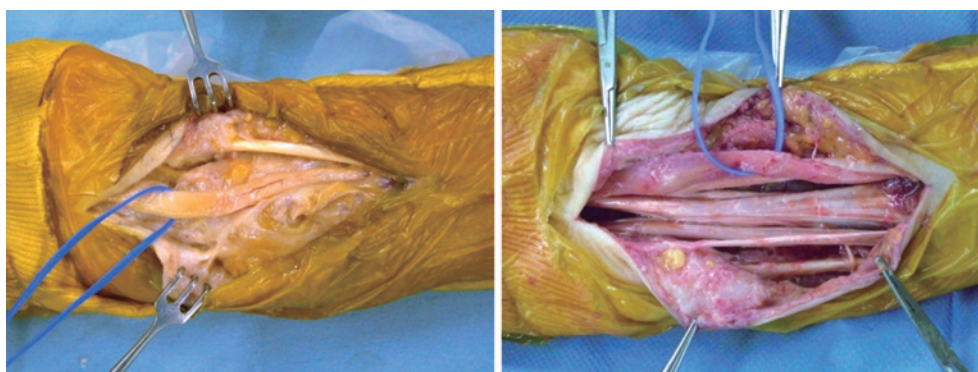
Correspondence to Minoru Morishita, Department of Joint Disease and Rheumatism, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: minoru3420@mail.goo.ne.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)



図1 第1回目滑膜切除術5週間後の右手関節の写真
右手関節掌側に腫脹が再発している



滑膜切除前

滑膜切除後

図2 第2回目滑膜切除術時の術中写真

通院中であった。既往歴に特記事項はない。RA に対して、Prednisolone 5 mg/day, Methotrexate 6 mg/week, Salazosulfapyridine 1,000 mg/day による薬物治療を行っていた。Steinbrocker 分類 (Stage II Class II)。

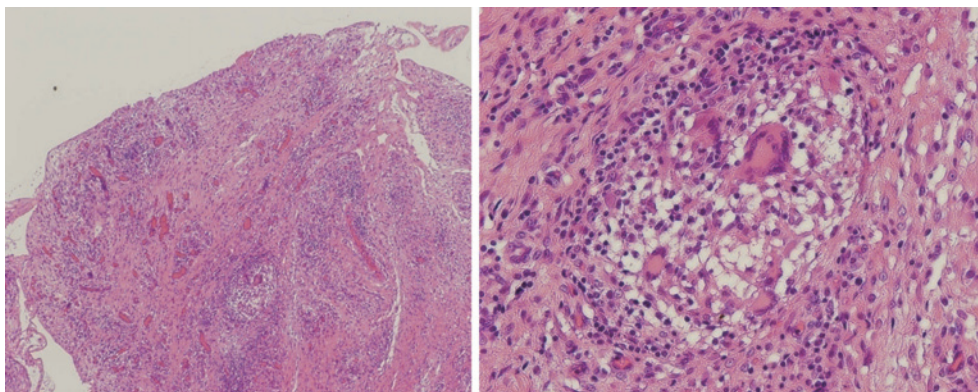
2) 現病歴

2006 年 6 月頃より右手関節掌側に腫脹を認めた。徐々に腫脹は増悪し、同年 9 月頃から正中神経領域にしびれを認めたため、右手関節腱鞘滑膜切除術目的で当科入院となった。

3) 入院時検査所見と経過

血液学的検査は、WBC 7,100/μL, RBC 387/μL, Hb 12.1 g/dL, Plt 37.2/μL, AST 23 IU/L, ALT 20 IU/L, BUN 14.7 mg/dL, CRE 0.53 mg/dL, CRP 3.18 mg/dL, MMP3 81.0 ng/mL, ツ反 陰性であった。胸部レントゲンでは異常所見はなかった。2006 年 9 月 22 日右手関節腱鞘滑膜切除術を施行した。術中所見では、右手屈筋腱群周囲に滑膜組織と思われる大量の軟部組織を認めた。術中採取した滑膜組織の病理所見では、RA 滑膜組織とともに乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫を認め、RA としては非典型的であり、サ

ルコイドーシスや抗酸菌症の診断には至らなかった。胸部 CT, Ga シンチグラム, ACE 検査を行ったが、いずれの検査にてもサルコイドーシスを疑う所見は認められなかった。手術 5 週間後頃より再び右手関節掌側の腫脹が認められ、徐々に腫脹は増悪した (図 1)。MRI では、右前腕掌側浅指屈筋腱周囲に造影効果を呈する膿瘍を疑う所見が認められた。このため、2007 年 5 月 23 日に 2 回目の右手関節腱鞘滑膜切除術を施行目的で再入院となった。術中写真では、前回の手術と同様に右手屈筋腱群周囲に増殖した滑膜組織と思われる大量の軟部組織が認められた (図 2)。可能な限り軟部組織を切除した。病理組織検査では、滑膜にフィブリンの析出と炎症性細胞浸潤がみられ、類上皮肉芽腫が認められたが (図 3)、多核巨細胞を伴う肉芽組織には明らかな乾酪壊死は認められなかった。抗酸菌症を疑い抗酸菌培養、Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare (以下 M. intracellulare) の PCR 検査を行ったが両者とも陰性であった。第 2 回目の手術 3 週間後頃より再び右手関節腫脹が出現した。外来時に施行した右手関節掌側穿刺液による抗酸菌培養検査、PCR 検査により M. intracellulare が同定された。薬剤感受性検査結果では、Ethambutol (以下 EB) に抵抗性を示したため、



HE染色 4x

HE染色 20x

図3 第2回目の滑膜切除術時に採取した滑膜組織の病理写真
滑膜にフィブリンの析出と炎症性細胞浸潤がみられ、類上皮肉芽腫を認める。
多核巨細胞を伴う肉芽組織部には、明らかな乾酪壊死は認めなかった。

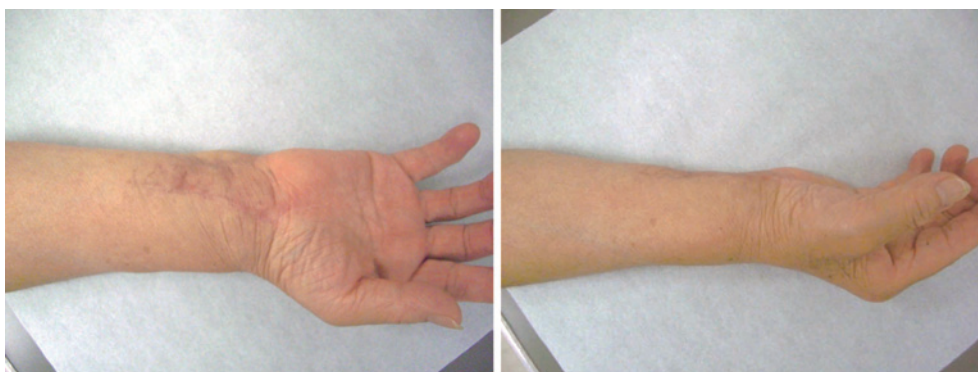


図4 第3回目の滑膜切除術後より約1年後の右手関節の写真。
右手関節腫脹の再発は認められていない。

Rifampicin (以下 RFP) 450 mg/day, Levofloxacin (以下 LVFX) 400 mg/day, Clarithromycin (以下 CAM) 800 mg/day による多剤併用療法を開始し、第3回目の右手関節腱鞘滑膜切除を施行した。術中に切除した滑膜組織のPCR検査にても *M. intracellulare* が検出された。術後2週間にて炎症反応は軽減したが、創部からの浸出が続いていたため、Ethambutol 1,000 mg/day を追加したところ創部浸出は著明に軽快した。術後多剤併用療法は継続しており、術後約1年の現在、右手関節掌側の腫脹は認められない(図4)。また、多剤併用療法による副作用も認められない。図5に臨床経過を示す。

考 察

非定型抗酸菌症は、抗酸菌の中で結核菌群を除いた培養可能な抗酸菌群の総称である。水中や土壌などの自然界に多く存在しており、通常病原性は弱く、本邦では15菌種による感染症が報告されている^{3,4}。ほぼ大半が肺感染症であり、肺外病変は全体の約3%とい

われている¹。肺外病変の約70%が今回同定された *Mycobacterium abium complex* (以下 MAC) であり、残りの大部分が *Mycobacterium kansasii* (以下 *M. kansasii*) といわれている⁵。肺外病変の中でも手掌腱膜滑膜炎の報告は本邦では比較的少なく、また、RAの合併例はわれわれの検索した範囲では1例のみであった²。非定型抗酸菌症と診断するには、菌が一定量以上複数回検出され、かつ臨床症状があることである⁶。例外的に本症例のように皮下膿瘍などの病変から菌が培養された場合には1回の菌検査で非定型抗酸菌症と診断してよいといわれている⁶。その診断基準として国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準に加え1997年に発表された American Thoracic Society の診断基準⁷を用いることが多い。

治療は外科的治療に加え化学療法を行う¹。*M. kansasii* などは化学療法が有効であるが、薬剤感受性の乏しいMACではその治療は困難といわれている¹。日本結核病学会の見解では、RFP, EB, SM, CAMの4剤併用を勧めている⁶。MACに対する治療期間については確立されていないが、American Thoracic

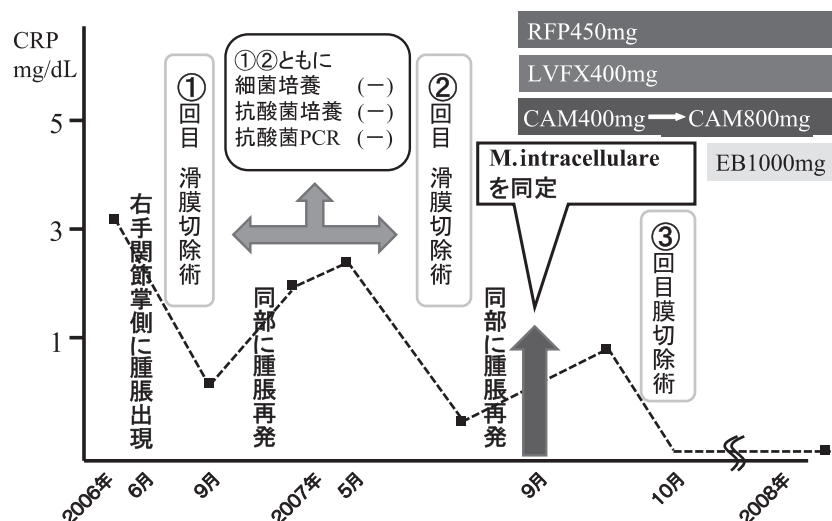


図5 約1年経過した現在でも、CRPは陰性となっている

Societyの指針⁷では菌陰性化後10～12カ月が適当と考えられている。ステロイド剤の長期投与、AIDS、白血病などの細胞性免疫が低下している状態では全身播種型の難治性となることが知られており⁸⁻¹⁰、全身播種型の場合、肺外病変が多いといわれている¹。本症例では、RAという基礎疾患に加え、Methotrexate(以下MTX)などの免疫抑制剤やステロイド剤の使用により通常よりも免疫力が低下していたため、肺外病変のMAC症をきたしたと考える。今回、MAC症の診断に難渋し初発から化学療法開始まで約1年を経過してしまった。その理由として早期より抗酸菌感染を疑っていたが、抗酸菌培養、PCR検査にても菌の同定がされず、関節リウマチの活動性上昇も否定できなかったため診断に難渋し結果として化学療法開始までに時間を要してしまったと思われる。それでは抗酸菌を疑った時点で化学療法を開始すべきであったのだろうか。

非定型抗酸菌症の中でもMAC症は、必ずしも進行する疾患ではなく、その治療効果は確実ではないといわれている⁶。また、化学療法は多剤併用療法であり、副作用も少なくないため、菌が同定される前に臨床症状だけで化学療法を開始することは難しいと考える。しかし、RA患者では、MTXやステロイド剤を服用しており通常よりも免疫力が低下している場合が少なくない。再発を繰り返す手関節腱鞘滑膜炎の場合には本症を念頭におくべきであると考え。また、外科的治療、化学療法を行いいったん沈静化した後に数年を

経て再発した報告もあり⁸、長期的な経過観察が必要である。

文 献

- 江口 愛, 原田真一, 宮崎洋一, 宮路剛史, 石井英樹, 西古亭太, 本川 哲: 非定型抗酸菌症による滑膜炎の2例. 整形外科と災害整形 2005; 54: 698-701.
- Kanik KS, Greenwald DP: Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare Complex-Associated Arthritis Masquerading as a Seronegative Rheumatoid Arthritis. J Clin Rheumatol 2000; 6: 154-157.
- 穴戸春海: 非定型抗酸菌症とその薬剤感受性. 結核 up to date, 2000; pp 190-194, 南江堂 東京.
- 堤 寛: 非定型抗酸菌症. 感染症病理アトラス, 2000; pp 80-82, 文光堂 東京.
- 久世文幸: 非定型抗酸菌症の基礎. 結核 (3), 1998; pp 273-285, 医学書院 東京.
- 重藤えり子: 非定型抗酸菌症 診断と治療. 臨床と研究 2007; 84: 546-549.
- American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculosis mycobacteria. Am Rev Respir Crit Care Med 1997; 156: S1-S25.
- McLaughlin JR, Tierney M, Harris WH: Mycobacterium avium intracellulare Infection of Hip Arthroplasty in an AIDS Patient. T. J Bone Joint Surg Br 1994; 76: 498-499.
- Nakamura T, Yamamura Y, Takao T, Tsuruta T, Tomoda K, Sakaguchi M, Tsukano M: Mycobacterium kansasii arthritis of the foot in a patient with systemic lupus erythematosus. Int Med 2001; 40: 1045-1049.
- 砂川秀之: 非定型抗酸菌症による滑膜炎の2例. 整形外科と災害整形 2000; 49: 1001-1014.

(受付: 2009年3月4日)

(受理: 2009年4月7日)

一話 題一

メタボを予防する：生活習慣を見直そう

日本医科大学大学院医学研究科環境医学

川田 智之

筆者が所属する分野（講座）は、社会医学の一部を担っており、人あるいは集団の健康に関連する要因を分析し、予防医学視点に立って、適切な介入による状態の健全化を目指しています。実験医学的方法による生物学的メカニズムを確定するアプローチ（要素還元主義）は医学研究の主流ですが、この研究方法は比較的単純化された仮説を設定してその妥当性を検証するため、時にいくつかの枝葉を切り取る必要があります。もう一つの研究方法である集団アプローチは、対象集団への介入とそれに伴う行動あるいは状態の変化を観察記述することが中心であり、衛生学・公衆衛生学的主要分野である疫学が採用する方法論です。両者は相補って進められるべきで、それが医学・医療全体の底上げにつながるものと考えます。

文京区では、区民の学ぶ機会を提供する事業として、「文京アカデミー」を立ち上げています。今回は日本医科大学と明治薬科大学の連携講座として、社会問題にもなっている「生活習慣病」の発症と関わりが深い「メタボリックシンドローム」にまつわる話題を4人の専門家が解説しました（2008年11月）。その第1回目に、筆者は病態発症の原因となる生活習慣を見直す必要性について情報提供を行いました。

昭和30年代以降、主として、脳血管疾患、悪性新生物、心臓病などの疾患への罹患およびそれらによる死亡が40歳以降の世代に多くみられ、加齢にともなった慢性疾患として「成人病」という用語が、しばしば使われるようになりました。関連用語として、米合衆国では「慢性疾患（Chronic disease）」、英国では「生活様式関連病（Lifestyle related disease）」が用いられてきましたが、わが国における生活習慣に着目した疾病の呼称としては、日野原重明氏の提唱された習慣病（1978年）や川久保清氏の提唱された生活習慣病（1991年）が挙げられます。

「生活習慣病」は生活習慣に着目した疾病概念として、「食習慣、運動習慣、睡眠を含む休養、喫煙・飲酒などの生活習慣が、その発症・進行に深く関与する疾患群」と定義されています。「成人病」と「生活習慣病」について、前者は加齢に着目した疾患群であり、後者は生活習慣に着目した疾患群で、異なる概念で定義されています。しかし、両者ともに生活の時間軸が疾病発症のアウトカムに深く関与する慢性疾患群であり、結果として重複する要因が少なくありません。

加齢現象は避けられないものですが、早期発見・早期治療主体の二次予防対策が「胃がん検診」という形で展開され、その効果はきわめて大きなものとなりました。一方で、

生活習慣病の発症を予防するあるいは健康増進というキーワードで一次予防の必要性が少しずつ行政施策にも求められるようになり、平成20年から特定健診という形で実施されています。疾病の罹患による「生活の質（QOL）」の低下を予防することで、政策的には国民医療費の抑制効果も狙っています。

ただし、それらの疾病発症には、「生活習慣要因」のみならず「遺伝要因」や「外部環境要因」など複数の要因が複雑に関連しているため、各人への生活習慣介入には十分配慮することが求められます。

具体的な「生活習慣病」の範囲ですが、以下に例示するような生活習慣と疾病との関連性が臨床疫学的に明らかになっています。

食習慣：2型糖尿病，肥満症，脂質異常症，高尿酸血症，心臓血管疾患，食道・胃・大腸癌，歯周病など

運動習慣：2型糖尿病，肥満症，脂質異常症，高血圧症など

喫煙：肺癌，喉頭癌，心臓血管疾患，慢性閉塞性肺疾患，歯周病など

飲酒：アルコール性肝障害など

肥満症や高血圧，高脂血症，糖尿病などの生活習慣病は，それぞれが相互に関連しており，内臓脂肪型肥満がそれらの主要な要因と考えられています。すなわち，内臓脂肪型肥満によって，さまざまな生活習慣病が引き起こされやすくなった状態を「メタボリックシンドローム（メタボ）」とよび，肥満を中心に各基礎病態の改善（治療）が必要であると考えられるようになっています。

筆者らは，平成20年度より，文部科学省科学研究費補助金（基盤研究C）を活用して，職域のメタボ発症に関連する生活要因のうち，睡眠や交替性勤務を取り上げ，断面調査および一部介入研究をすすめています。生活（睡眠・覚醒）リズムや休養という視点でメタボ対策に資するための情報を発信していきたいと考えています。

最後に，最近筆者の研究グループが報告したメタボ関連論文をリストアップしましたので参考にしてください¹⁻⁷。

文 献

1. Kawada T, Amezawa M: Effects of Exercise and Serum Uric Acid on the Metabolic Syndrome for Japanese Workers. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 137-141.
2. Kawada T, Okada K, Amezawa M: Components of the metabolic syndrome and lifestyle factors in Japanese male workers. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 263-266.
3. Kawada T, Morihashi M, Ueda H, Shirato T: Body mass index of 23 or more is an independent risk factor for hypertension and/or hyperlipidemia in Japanese manufacturing workers. *Percept Motor Skills* 2007; 104: 733-738.
4. Kawada T, Otsuka T, Katsumata M, Suzuki H: Serum Uric Acid is significantly related to the

- components of the Metabolic Syndrome in Japanese workingmen. J Cardiometab Syndr 2007; 2: 158-162.
5. Kawada T, Otsuka T: Relations of body mass index and coronary risk as estimated by the Framingham risk score. Percept Motor Skills 2006; 102: 254-258.
 6. Kawada T, Otsuka T, Katsumata M, Suzuki H: Association between components of the metabolic syndrome and serum levels of C-reactive protein in Japanese workingmen. J Cardiometab Syndr 2006; 1: 168-172.
 7. Kawada T, Okada K: The Metabolic Syndrome: Prevalence and Associated Lifestyles in Japanese Workingmen. J Cardiometab Syndr 2006; 1: 313-317.

(受付 : 2009 年 1 月 23 日)

(受理 : 2009 年 1 月 30 日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 76, No. 3 (2009 年 6 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。

Leukemogenesis of b2a2-type p210 BCR/ABL in a Bone Marrow Transplantation Mouse Model Using a Lentiviral Vector

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 134–147)

レンチウイルスベクターを用いた b2a2 型 p210 BCR/ABL キメラ遺伝子導入骨髓細胞移植マウスによる白血病化能の研究内田直也^{1,2} 塙 秀樹¹ 檀 和夫² 猪口孝一²
島田 隆¹¹日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学²日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

【背景】BCR/ABL 遺伝子は、Philadelphia 染色体陽性白血病から発見された癌遺伝子である。このキメラ遺伝子

は BCR 遺伝子の切断部位の違いにより p190, p210, p230 の 3 種類に大別され、各々臨床病形が異なる。その中でも p210 には b3a2 と b2a2 のサブタイプがあり、病形に差があることが報告されている。しかし、これまで b3a2 型は研究されてきたが、b2a2 型を調べた報告はない。

【目的】マウス骨髓移植モデルにて、b2a2 型 p210 BCR/ABL 遺伝子が白血病を引き起こす原因となるのか検証し、さらに、b3a2 型と b2a2 型の臨床病型を比較した。

【方法】b3a2 または b2a2 型 p210 BCR/ABL 遺伝子を、レンチウイルスベクターにより骨髓細胞へ遺伝子導入し、マウスに骨髓移植することで白血病発症モデルマウスを作成した。

【結果】移植後 26～82 日後に、b3a2 群で 30% (6/20)、b2a2 群で 45% (9/20) のマウスが白血病を発症した ($p > 0.05$)。b3a2 群と b2a2 群の末梢血白血球数 (34 ± 7 vs. $61 \pm 18 \times 10^3/\text{mm}^3$)、ヘモグロビン濃度、血小板数、芽球の割合に有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。白血病細胞の表面マーカー解析にて、GFP 陽性 B220 陽性細胞の単一な増生を認め、B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) と分類された。GFP 陽性細胞のうち B220 陽性率に有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。無白血病生存期間は b3a2 群で 82 ± 5 日、b2a2 群で 56 ± 3 日と有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。

【結論】今回初めて、b2a2 型 p210 BCR/ABL 遺伝子の白血病原性が示され、それは b3a2 型と同様であった。

— 会 報 —

定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 20 年 10 月 17 日（金）午後 3 時～4 時 35 分
 場 所 橋桜会館（1 階）第一会議室
 出席者 田尻会長、伊藤副会長、高橋（秀）、片山、弦間、
 加藤（貴）、内田各理事、平井、稲垣、福岡、松久、
 野中、ガジザデ、大澤各施設幹事、小林（義）、
 新谷、桂各会務幹事 以上 17 名
 欠席者 寺本副会長、水野、竹下、清水各理事、古川、内藤
 両監事、武田、三上、池園、宗像、高橋（弘）、
 清野、小林（士）各施設幹事、黒瀬、新田、臼杵、
 平山各会務幹事 以上 17 名
 事務局 大学院課（八木、金子、五箇） 以上 3 名

議事に先立ち、田尻会長より伊藤副会長へ委嘱状が交付された。

また、従来会長より庶務担当理事に議事録署名人を依頼していたが、本会がきちんと運営されていることを証明するためにも、多くの委員に依頼した方が良いのではないかと田尻会長の提案により、検討した結果、会長が順番に 2 名指名することになった。今回の議事録署名人は、高橋・片山両学術担当理事が指名された。

確認事項

1. 前回（7 月）の医学会理事会議事録確認
 前回医学会理事会（平成 20 年 7 月 18 日開催）の議事録が田尻会長により内容について報告され、了承された。
2. 前回（7 月）の定例医学会役員会の議事録確認
 田尻会長から、前回定例医学会役員会（平成 20 年 7 月 18 日開催）の議事録内容について報告され、了承された。また、田尻会長より前回、今回ともに両監事が欠席していることから、本来監事にはこのような会議の監督義務があり、2 名で足らなければ 1 名増員してでも必ず 1 名出席していただき、今後、監事の業務を明確にしていく必要がある旨、述べられた。

報告事項

1. 前回（7 月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 小林（義）庶務担当会務幹事、高橋学術担当理事、弦間会計担当理事、加藤編集担当理事より前回定例医学会役員会開催以降の内容について、それぞれ報告された。

審議事項

1. 平成 20 年度定年退職教授記念講演会・記念パーティーについて
 高橋学術担当理事から平成 20 年度末をもって定年退職される西野武士、川並汪一、岸田 浩、田尻 孝、西村泰司、吉田和弘各教授の記念講演会・記念パーティーについて資料により説明され、検討の結果、講演時間 30 分、紹介 5 分（合計 35 分）で実施することで了承された。

記

開催日：平成 21 年 3 月 7 日（土）

開催時間 講演会：午後 1 時 30 分～

パーティー：午後 5 時 15 分～

会 場 講演会：橋桜会館橋桜ホール

パーティー：教育棟講堂

西野 武士 教授（生化学・分子生物学（構造生物学・代謝学））

川並 汪一 教授（老人病研究所（病理部門））

岸田 浩 教授（内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門））

田尻 孝 教授（外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門））

西村 泰司 教授（泌尿器科学）

吉田 和弘 教授（泌尿器科学）

2. 平成 21 年度第 77 回医学会総会について

高橋学術担当理事から配布資料をもとに説明がなされ、検討の結果、下記のとおり開催することとした。

記

開催日：平成 21 年 9 月 5 日（土）

会 場：橋桜会館全館

3. 医学会名誉会員について

小林（義）庶務担当会務幹事から配布資料をもとに説明がなされ、検討の結果、下記のとおり決定した。また、実施時期・会費等について審議した結果、1) 名誉教授については従来どおり会費免除、2) 医学会役員経験者で下記表の年数を満たし、満 65 歳になった次の年度から名誉会員となり、会費免除とする。経験年数は通年で算定する。ただし、経験年数は、平成 22 年 4 月から算定する。

記

- (1) 名 称 日本医科大学医学会名誉会員
- (2) 該当者 1) 名誉教授、2) 医学会役員経験者
- (3) 年会費 免除
- (4) 実施時期 平成 22 年 4 月

職 名	経験年数
会長・副会長・理事	4 年以上
監事	6 年以上
会務幹事	6 年以上
施設幹事	6 年以上
編集委員（JNMS、日医大医会誌）	6 年以上

4. 医学会会員獲得について

小林（義）庶務担当会務幹事から配布資料をもとに説明がなされ、検討した結果、結論には至らず、田尻会長より、いつも継続審議になるため、庶務と会計の両担当理事に委員会を持ち検討し、1 月の役員会に案を提出して欲しい旨、要請された。

5. その他

- 1) 委任状の提出につき、検討した結果、欠席の場合は必ず委任状を提出することになった。また、田尻会長より、しばらく様子を見た後に、開会についての条文を入れて会則の変更をしていく必要がある旨、述べられた。
- 2) 付属病院の外来時間が変更になったことから、本会開始時間について検討した結果、午後 4 時開催で様子を見ることとした。
- 3) 次回、医学会役員会は 1 月 23 日（金）午後 4 時から開催することとした。

以上

議事録署名人 高 橋 秀 実議事録署名人 片 山 泰 朗

定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 21 年 1 月 23 日 (金) 16 時～17 時 10 分
 場 所 大学院棟 (地下 2 階) 第 1 演習室
 出席者 田尻会長, 伊藤副会長, 竹下, 高橋 (秀), 片山, 清水, 加藤, 内田各理事, 内藤監事, 平井, 稲垣, 福岡, 宗像, 高橋 (弘), 松久, 野中, 清野, ガジザデ, 大澤各施設幹事, 小林 (義), 黒瀬, 桂, 新田, 臼杵各会務幹事 以上 24 名
 委任出席者 寺本副会長, 水野, 弦間両理事, 古川監事, 武田, 三上, 池園, 小林 (士) 各施設幹事, 新谷会務幹事 以上 9 名
 欠席者 平山会務幹事 以上 1 名
 事務局 大学院課 (金子, 五箇) 以上 2 名

確認事項

1. 前回 (10 月) の医学会役員会議事録確認
 田尻会長から, 前回定例医学会役員会 (平成 20 年 10 月 17 日開催) の議事録内容について報告され, 了承された。

報告事項

1. 前回 (10 月) 定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 高橋学術担当理事, 加藤編集担当理事より前回 (平成 20 年 10 月 17 日開催) 定例医学会役員会開催以降の内容について, それぞれ報告された。
 なお, 竹下庶務担当理事が所用のため, 庶務関係の報告を高橋学術担当理事が代行し報告された。
 田尻会長より, 平成 17 年～平成 20 年度科学技術振興機構が行っている電子アーカイブ事業の対象誌に選ばれている医科系雑誌は 4 誌のみで, その中に本会機関誌の *Journal of Nippon Medical School* が選考されていることから, 宣伝していくようにと述べられ, 更には, 日医大医会誌第 5 巻第 1 号に 2007 年度第 4 学年臨床配属成果発表会抄録が掲載されることから, 是非, それを論文投稿に結びつけて欲しい旨要望された。

審議事項

1. 平成 20 年度定年退職教授記念講演会・記念パーティーについて
 高橋学術担当理事より, 平成 20 年度定年退職教授記念講演会・記念パーティー案内状および式次第を配布資料のように作成したい旨提案され, 検討の結果,
 1) 案内状と封筒の差出人を田尻会長が定年退職教授記念講演会・パーティーの対象者のため, 前回同様に医学会副会長 2 名の連名としたが, 他の学会でも同様なケースで, 会長が差出人になっていることがあるので従来どおり, 会長名で案内状を送付する。
 2) 講演会の挨拶と記念品贈呈は, 従来どおり会長が行うが, 田尻教授に贈呈する際は, 副会長が行う。
 3) 記念パーティーでの挨拶は会長・副会長ともに行わず, 乾杯の音頭は副会長が行うことで了承された。
2. 第 19 回公開「シンポジウム」について
 片山学術担当理事より, 第 19 回公開「シンポジウム」プログラム (案) について説明がされ, 検討の結果, 了承された。総合討論の司会は, 片山・清水

両学術担当理事が担当することになった。

田尻会長より, 本会シンポジウムが東京都医師会認定になっているので, 東京都医師会の後援が受けられないか質問があり, 医師会に確認することとなった。

また, 聴講者を増やすために現在送っている一覧を役員に送り, 今後追加した方がよい送付先を伺うこととなった。

記

開催日時: 平成 21 年 6 月 13 日 (土) 15 時～18 時 15 分
 会 場: 日本医科大学橘校会館橘校ホール
 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 (15:00～15:05)

日本医科大学医学会会長 田尻 孝 (15:05～15:35) (30 分)

1. 動脈硬化性疾患の疫学的現状

原 裕 先生
 九州大学大学院医学研究院環境医学・教授
 座長 片山 泰朗

本学・内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)・教授 (15:35～16:05) (30 分)

2. 動脈硬化の成因・update

(動脈硬化の危険因子や炎症・感染について, また update な話題)

北 徹 先生
 神戸市立医療センター中央市民病院・院長
 座長 高橋 秀実
 本学・微生物学・免疫学・教授

(16:05～16:35) (30 分)

3. 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
 座長 清水 一雄

本学・外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)・教授
 コーヒーブレイク (10 分)

(16:45～17:05) (20 分)

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
 座長 片山 泰朗

本学・内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)・教授 (17:05～17:25) (20 分)

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
 座長 高橋 秀実

本学・微生物学・免疫学・教授 (17:25～17:45) (20 分)

6. 慢性腎臓病 (CKD) の予防と治療

飯野 靖彦 先生
 本学・内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)・教授
 座長 清水 一雄

本学・外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)・教授

総合討論 (17:45~18:15) (30分)

主催 日本医科大学医学会

後援 日本医科大学同窓会

日本医科大学医師会

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。

* 講演会終了後、地下1階にて演者との懇親会を開催します。

- 平成20年度医学会奨学賞候補者募集(案)について
高橋学術担当理事より、奨学賞候補者募集について配布資料により説明がされ、検討の結果、了承された。

なお、田尻会長より学内の賞で奨学賞と同窓会医学研究助成金が大変似通っているので、来年度に向けて学術担当理事で奨学賞について検討して欲しい旨、要望された。

- 医学会会員獲得について

竹下庶務担当理事より、配布資料により説明がなされ、検討の結果、給与天引き対象の助教、大学院生が入会するよう制度を整えることになり、また、準会員は会費を安価にすることとしたが、田尻会長より正式なものを作成する必要があるので、引き続き庶務担当理事で検討し、役員会に提案して欲しい旨、要望された。

- 学位論文投稿時の大学院教授認め印の押印について

加藤編集主幹より、従来学位申請論文として本誌に投稿した場合には、慣例として表紙に大学院教授の確認印を押印することとされていたが、JNMS編集委員会・日医大医会誌編集委員会において、査読に際して著者名を伏せて査読を依頼している点、平

成20年11月より電子投稿が実施されている点などを踏まえて種々検討の結果、押印は投稿規程に定められていないこと、他の一般投稿と比して差別にあたる可能性があること、開かれた雑誌をめざす等の理由から、押印を廃止すべきであるとの共通の認識に至った旨報告され、検討の結果、廃止することで了承された。

また、本件を大学院教授会に報告するかどうか検討した結果、投稿規程にないのに押印を実施していたことはかえって不自然なので、特に報告は必要ないとの結論に至った。

- その他

- 医学会特別講演に出席した大学院生の出席簿について

田尻会長から本年4月から医学会特別講演会(午後5時以降に開催のもの)を大学院の特別講義の一つとして位置付けすることになり、講演担当の責任者に出席した大学院生の出席簿にサインする必要がある旨報告があり、実施について要請があった旨報告され、検討の結果、了承された。

- その他

今回の役員会は、平成21年4月17日(金)午後4時より橘桜会館(1階)第一会議室にて開催することになった。

以上

議事録署名人 加藤 貴雄

議事録署名人 内田 英二

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 語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語以内	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 語以内である。
☐ 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 を参考になっている。
☐ 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)