

---

---

# 大学院医学研究科

---

---

# 1 大学院教育について

---

## (1) 医学研究科の教育・理念

昭和 36 年 5 月に大学院医学研究科（博士課程）が設置されている。

医学研究科は医学に関する高度な教育・研究組織で、先端的な医学研究の遂行を通して、独創的な研究能力と共に豊かな学識と人芸性を備えた医学教育者・研究者の養成を行うものである。また、医療において地域社会をリードし、学術研究において常に国際的水準を追求し、これを維持することにある。

岐阜大学医学研究科が他の大学院医学研究科に伍して発展し、かつ国際社会にも積極的に貢献していくためには、近年の学術研究の進展や社会・経済の変化に対応しつつも、特色のある創造的な研究の推進とその成果の多様な応用・展開を可能とする創造性豊かな優れた研究者の確保と養成が急務であり、そのために医学研究科の果たすべき役割は極めて重要である。

## (2) 理念等達成にかかる問題点

大学院の現状と将来像については、昭和 61 年 6 月以来国立大学協会大学院問題特別委員会を中心に幅広く検討されてきた。これと歩調を合わせて全国国立大学医学部長会議でも「医学系大学院の現状と将来像」について検討を重ね、平成 2 年 10 月開催の第 50 回国立大学医学部長会議に答申が行われた。

他方、昭和 62 年 10 月大学審議会は「大学における教育の高度化・個性化及び活性化などのための具体的方策について」の諮問を受け、昭和 63 年 3 月に大学院部会を設置し、大学院の充実と改革、学部教育の充実と改革等について調査審議を進め、昭和 63 年 12 月に「大学院制度の弾力化について」の答申を提出した。更に、平成元年 9 月文部省は大学院設置基準を一部改正し、夜間大学院の基準、修業年限の短縮、教員資格、大学院入学資格、独立大学院の基準、等について弾力化が図られた。大学院の整備充実については昭和 62 年以来大学審議会等で審議され、平成 3 年 5 月に答申されている。基本的考え方として A) 大学院に期待される役割の増大；(a) 学術研究の推進と国際的貢献，(b) 優れた研究者の養成，(c) 高度な専門的知識・能力を持つ職業人の養成と再教育，(d) 国際化の進展への対応，B) 我が国の大学院の現状及び整備充実の必要性；(a) 大学院の教育研究組織の整備，(b) 大学院学生の処遇の改善，(c) 留学生の教育体制の整備，(d) 大学院の量的整備，(e) 大学院に関する財政措置の充実，などの施策進め、量的並びに質的に大学院の飛躍的充実を図っていくことが必要があると述べられている。

## (3) 21 世紀の大学像

平成 10 年 6 月、大学審議会は「21 世紀の大学像と今後の改革方策について」

- 競争的環境の中で個性が輝く大学 - の副題のもと、中間まとめの要旨を公開した。大学院教育の理念等達成に係る問題として、主に大学院に係る部分を要約して理解のためここに掲載する。

### 1) 高等教育改革進展の現状と問題

大学院については、研究者養成、高度専門職業人養成等の目的に即した体系的カリキュラムが編成されていない。大学間の学生及び教官の交流が少なく、学問的刺激が十分でない。さらに大学院独自の教官組織が弱く、学生に対する経済的支援が不十分であるなどの問題点が指摘されている。

## 2) 21 世紀の社会状況の展望と高等教育

### a 高等教育を取り巻く 21 世紀の社会状況

これからの社会をどのように展望するかは難しいが、変化が激しく複雑化した不透明な時代、地球規模での競争と強調・共生が求められる時代を迎える中で、少子高齢化が進行し、職業人の再学習などの生涯学習ニーズが増大する、他方、学術研究の進歩が加速されると同時に、学際化・総合化の必要性が生ずるなど、高等教育を取り巻く状況が大きく転換していくものと考えられる。また、産業や雇用の空洞化、少子高齢化による経済成長力の低下と社会保険給付の増大など、当面は、厳しい財政状況が続くことが予想される。

### b 大学院の拡充

平成 22 年度における大学院の在学者数は 25 万人程度になると推計されるが、社会の高度化・複雑化・専門化の進展や生涯学習ニーズの増大を受けた大学院入学基準の弾力化等の影響から、全体としてはそれ以上の規模に拡大していくと見込まれる。国にあってはこの規模を念頭に置きつつ、特に大学院修士課程における高度専門職業人の養成を中心に量的な拡大を図り、大学院の質の維持向上と教育研究条件の充実のための措置を講じる必要がある。

なお、国立大学については、今後大学院の規模の拡大に重点を置く必要があるが、関連して状況に応じ学部段階の規模の縮小も検討していくことが必要である。

## 3) 21 世紀の大学像と今後の改革方策

21 世紀において、我が国の高等教育が世界的水準の教育研究を展開し、その求められる役割を十分に果たしていくため、次の 4 つの基本理念に沿って、国際的通用性・共通性の確保、大学等の自立性に基づく個性化・多様化の推進の観点を踏まえつつ、現行の高等教育システム全体を大胆に見直し、新しい高等教育システムへと転換していかなければならない。

課題探究能力の育成 - 教育研究の質の向上 -

教育研究システムの柔構造化 - 大学の自律性の確保 -

責任ある意思決定と実行 - 組織運営体制の整備 -

多元的な評価システムの確立 - 教育研究の質の向上 -

## 4) 大学院独立専攻の設置

21 世紀における医学・医療の中心課題である幹細胞発生・制御に基づく再生医学の分子メカニズムの解明などに取組むとともに、臨床応用のための教育・研究を通じて高度の専門的知識と経験を有する研究者及び高等専門職業人を育成するため、「幹細胞発生・制御医科学系」(独立専攻科)の設置を構想している。

## 2 カリキュラムの編成方針

医学研究科では講座単位で学生の教育・研究指導にあたっているが、研究テーマによっては臨床系講座及び基礎系講座が共同して学生の研究指導を行うなど、カリキュラムの柔軟な運用を実施している。また、平成 12 年度からは大学院設置基準第 14 条特例の昼夜開講制を実施するに伴い、今日の医科学系研究に共通性の高い分子生物学特論や構造解析学特論等を、学部学生を含めた学生全般の共通科目として開講するなど、大学院の質的向上に一丸となって取り組んでいる。他方、内外の大学・研究機関との共同研究並びに留学生交換も積極的に押し進め、学際的・総合的研究の推進とともに国際的通用性・共通性の確保にも力を注いでいる。

昼夜開講制の実施に伴って平成 12 年度医学研究科の入学学生数は 107% となり、大学院の活性化にむけて漸次改善が進められている。今後は大講座制も視野に入れた、社会の高度化・複雑化に対応しつつ個性化・多様化を実現した教育研究システムの確立を目指している。

(1) 医学研究科の各専攻と学生定員

医学研究科は次の表のように 5 専攻からなり、入学定員は 56 名、総定員は 224 名である。

医学研究科の学生定員

研究科	課程	専攻	入学定員	収容定員
医学研究科	博士課程	形態系専攻	10 人	40 人
		機能系専攻	8	32
		社会医学系専攻	8	32
		内科系専攻	12	48
		外科系専攻	18	72
		計	56	224

(2) 必修科目の修得単位数

医学研究科の専攻における授業科目は必修科目及び選択科目としており、必修単位数は 30 単位以上とし、そのうち必修科目は、20 単位以上を修得しなければならない。

(3) 各専攻における必修科目，指導教官

各専攻における必修科目，指導教官，主な研究内容は次の表のとおりである。

研究指導教官及び研究内容（2000 年 7 月現在）

専攻	必修科目	指導教官（教授）	主な研究内容
形態系	解剖学特論（ ）	正村 静子	内分泌器官の電子顕微鏡的実験
	解剖学特論（ ）	伊藤 和夫	感覚情報処理機構の形態学的解析
	病理学特論（ ）	森 秀樹	消火器癌発生機構に関する実験病理学的研究
	病理学特論（ ）	高見 剛	リンパ増殖系疾患の分化抗原，DNA の解析
	微生物学特論	江崎 孝行	細菌分類と微生物の系統発生に関する研究
	嫌気性菌学特論	渡邊 邦友	嫌気性菌と固有細菌叢
機能系	生理学特論（ ）	森田 啓之	循環生理：血圧調節系のシステム解析
	生理学特論（ ）	恵 良 聖一	血清アルブミン分子の構造と機能及び病態に関する研究
	生化学特論	中島 茂	膜脂質シグナリングの分子メカニズム
	分子病態学特論	岡野 幸雄	細胞分裂に関与する遺伝子ヒトキナーゼ AIK ファミリーの機能解析
	薬理学特論	植松 俊彦	病態動物の作成とその循環調節機構の解明
	反射生理学特論	松波 謙一	前庭機能の脳・中枢性機序の研究

専攻	必修科目	指導教官(教授)	主な研究内容
社会学系	衛生学特論	(選考中)	振動障害・騒音性難聴に関する産業保健的研究
	公衆衛生学特論	清水弘之	食習慣を中心としたライフスタイルと癌発生に関する疫学的研究
	法医学特論	大谷勲	肺を中心とする insitu 観察と各死因の法医病理学的研究
	寄生虫学特論	高橋優三	宿主 - 寄生体相互関係の細胞生物的研究
	スポーツ医・科学特論	松岡敏男	運動処方における運動強度の有効性
内科系	内科学特論( )	森脇久隆	急性・慢性肝不全の病態と治療に関する研究
	内科学特論( )	藤原久義	狭心症・心筋梗塞の発症のメカニズムと治療
	内科学特論( )	安田圭吾	各種下垂体疾患の診断・治療に関する研究 a. クッシング病の病態と治療に関する研究 b. 下垂体疾患と自己免疫機序との関連についての研究
	高齢医学特論	犬塚貴	白質性痴呆疾患の診断と治療に関する研究
	皮膚科学特論	北島康雄	自己免疫性水疱症の発症機序とシグナル伝達
	神経精神医学特論	小出浩之	精神分裂病, 躁うつ病, 非定型精神病の精神病理学的研究
	小児科学特論	近藤直実	先天性免疫不全症の病因病態に関する遺伝子学的, 構造生物学的研究
	放射線医学特論	星博昭	消化管悪性腫瘍の X 線診断及び前臨床期癌の効率的集団検診法の開発
	臨床検査医学特論	清島満	血清リポ蛋白代謝
外科系	外科学特論( )	廣瀬一	心臓・血管・呼吸器及び消化器外科学の臨床研究
	外科学特論( )	佐治重豊	消化器・一般外科, 乳腺・甲状腺を中心とした内分泌外科, 人工臓器の各分野での臨床的・基礎的研究を行う。 腫瘍免疫部門 担癌生体の免疫活性の新しい評価法, 手術侵襲や癌強力化学療法などに伴う生体環境の変化と転移促進機序の解明, ヒト癌を対象とした免疫療法, サイトカイン療法, 免疫遺伝子療法などの基礎的・臨床的研究, モノクローナル抗体を用いた癌の診断と標的臓器治療
	産科学婦人科学特論	玉舎輝彦	婦人科腫瘍のオンコジーンと性ステロイド作用との関連性の研究
	整形外科学特論	清水克時	自己血を利用した椎間板内注射療法の研究
	脳神経外科学特論	坂井昇	悪性脳腫瘍の病態と治療に関する研究
	眼科学特論	山本哲也	縁内障性視神経障害の病態生理に関する研究
	耳鼻咽喉科学特論	伊藤八次	めまい・平衡障害の基礎的・臨床的研究
	泌尿器科学特論	出口隆	尿路感染症の基礎的・臨床的研究
	麻酔・蘇生学特論	土肥修司	麻酔・ストレス中の呼吸・循環反射に関する臨床的研究
	口腔外科学特論	立松憲親	炎症性骨吸収に関する実験的研究

(4) 基礎技術トレーニングコース

必修単位のほかに、次のような基礎技術トレーニングコースを設けている。(1)1 コースは原則として1 週間とするが、期間と内容については担当教官と相談の上決める。(2) 教官，研究生の希望者も，本コースに参加できる。

基礎技術トレーニングコース

項 目	専 攻 分 野 等
1) 免疫組織化学 A. 腫瘍マーカー B. 神経活性物質	病 理 学 第 2
	解 剖 学 第 2
2) 電子顕微鏡基礎技術	解 剖 学 第 1
3) RI 実験法	薬 理 学
4) 遺伝子操作基礎技術 A. クローリング B. 塩基配列決定法	生 化 学
	微 生 物 学
5) 無麻酔無拘束動物での実験法	生 理 学 第 1
6) 中枢神経実験法 A. 生理学的手法 B. 形態学的手法	反 射 生 理 学
	解 剖 学 第 2
7) 情報処理基礎	公 衆 衛 生 学
8) 組織培養技術 A. 非上皮性細胞 B. 上皮性細胞	病 理 学 第 2
	分 子 病 態 学
9) 蛋白質分析法 A. 立体構造解析 B. 精製・電気泳動基礎技術	生 理 学 第 2
	法 医 学
10) 生体内物質分析法 薬毒物固定	法 医 学
11) 微生物培養技術	嫌 気 性 菌 学
12) 公衆衛生診断学	衛 生 学
13) 発癌実験法	病 理 学 第 1
14) シグナル伝達実験法	生 化 学
15) 抗体作製法	寄 生 虫 学
16) 運動生理学基礎実験	ス ポ ー ツ 医 ・ 科 学

(5) 大学院特別講義

大学院特別講義は，随時，主として基礎医学講座を中心に実施されている。

(6) その他大学院関連事項

- ・ 博士（医学）の学位授与

医学研究科に4年以上在学し，専攻分野において30 単位以上を修得し，学位論文の審査に合格した者には学位を授与する。

ただし優れた研究業績を上げた者の在学期間については，3 年以上在学すれば足りるものとする。これに該当する者の論文を優秀論文と称しており，制度の施行後，本年6 月現在，22 名に甲博士号が授与されている。

- ・ 医学博士の英文名  
医学博士の英文名を Doctor of philosophy ( Ph. D ) とすることが承認された。
- ・ 医学研究科医学外国語試験要領  
医学研究科入学志願者の試験は，第一外国語試験（英語）の1か国語を課すものとする。
- ・ 大学院学生の外国における研究指導に関する申し合わせ  
外国での研究指導を受ける期間は2年以内とする。
- ・ 外国人留学生のための医学研究科（博士課程）案内  
外国人留学生の受入れの増加に資するために，平成9年7月，INFORMATION OF GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE と題して，英文及び和文併記による大学紹介資料を小冊子にまとめて刊行した。

## 形 態 系 解剖学特論（ ）

### 1. カルシウム代謝に関わる内分泌器官，特に上皮小体及び骨の電子顕微鏡的研究

魚類を除く脊椎動物においてカルシウム代謝で重い役目を果たす上皮小体と骨について形態学的に追求する。

#### 1) 系統発生学的研究

系統発生学的に両生類から哺乳類までの多くの動物の上皮小体の位置，数，形態，細胞の微細構造を明らかにしてきた。

現在，系統発生学的研究は大型哺乳類に取り組んでいる。入手困難な大型哺乳類の試料は中部各県のみでなく関西・関東の一部にも食い込んで動物園，水族館，はてはビーチランドや漁協に依頼して死んだ動物の組織を採らせてもらう。特殊な外国産の動物（コアラ）の場合は原産国の政府の許可を必要とするそうであるが，岐阜大学農学部出身の獣医師の方々が各所で重要なポストを占めて活躍しておられ，行く先々でたいそう親切に対応して下さり，便宜を図っていただけることは誠に有り難い。小型クジラの場合は漁があったと聞くと駆けつけて漁師さんに大体の場所を言っただまかに組織をとってもらい，あとは港の解体場の片隅で目指す組織をとりだす。水生哺乳類の王者クジラに迫ることは系統発生学的見地からのみでなく，地上に出したら自らの重さでつぶれるんでは...と言われる巨大水棲動物のカルシウム代謝と重力負荷との関係を知る上でも興味は尽きない。

動物種ごとに上皮小体を構成する細胞の種類や，配置，細胞の微細構造の違いがあり，これらを追求することによりホルモンの合成・放出・分泌調節のメカニズムに迫る。

#### 2) 実験的研究

(1) 現代人の生活習慣病のもとになると言われる喫煙・アルコール・食生活・運動不足・ストレス等について負荷をかけた実験動物の上皮小体，甲状腺，骨を検討してカルシウム代謝の面から生活習慣にアプローチする。

(2) 老化促進マウスの系統を用いて骨粗鬆症発症とその抑制のメカニズムに迫る。

(3) 電顕的免疫組織化学により，細胞内のホルモン局在をマークし，同時に電顕ラジオオートグラフで細胞内のホルモンの合成，果粒形成，果粒放出について時間的な経過を追う。

(4) 甲状腺もしくは胸腺，上皮小体の近くにカルシトニン分泌細胞（C 細胞）がある。哺乳類以外の動物では C 細胞はしばしば独立して鰓後体をつくる。血中カルシウムを変動させる実験的研究では上皮小体と，この C 細胞を同時に観察して血中カルシウム上昇ホルモンを分泌する器官と低下させるホルモンを出す器官の関係を形態的に追求する。

(5) 組織・器官培養により，上皮小体を構成する細胞の由来を研究する。

## 2. ヒトの血管系についての解剖学的研究

系統解剖実習から貴重なヒトの症例を豊富にじっくり見ることができる。ヒトの主要血管の分枝パタンの集積と分析（700 例以上の腹腔動脈，大腿動脈，内腸骨動脈）を継続しているが，実習中に見つかった珍しい変異例としては重複上大静脈 4 例，下大静脈異常 3 例，右鎖骨下動脈を最終枝とする大動脈弓 4 例，嗅脳欠如例 1 例，痕跡的嗅脳 1 例，2 弁肺動脈 1 例，馬蹄腎 4 例，坐骨動脈 1 例，その他腹腔動脈分枝型の種々の変異である。

## 3. 血管鑄型による内臓・関節の血管支配の研究

血管から色素や樹脂を注入して関節や内臓における微細血管構築を走査型電子顕微鏡で観察する。

# 形態系 解剖学特論（ ）

極微にして壮大な世界，ニューロンが綾なす神経回路網がヒトの思考，記憶，喜怒哀楽，行動の源となっている。この神経回路網を解析するのが我々の楽しみでもあり，また苦しみでもある。学生時代の神経解剖の講義から受けた印象とは全く異なる世界である。

さて，知りたいのはホモサピエンスの神経系であるが，ほとんどの場合，この種での実験的操作は許されていない。それ故に，いわゆる系統発生的視点が必要となる。すなわち，比較解剖学の登場である。医学部を卒業した人は，おそらく，誰も，魚，蜥蜴の脳を本気で知りたいとは思わなかったであろう。ただ，このような種でも，ヒトの神経系の構成原則が具現化されていることを期待したにすぎなかったに違いない。しかし，外国に出ると，日本が視えてくるのと同じように，ヒト以外の種の脳を知ることがヒトの脳への理解を深めてきたのも事実である。幾多の進化論が語るごとく，もし，ヒトも魚も鳥も，みな common ancestor から発展してきたのだとすれば，魚は我々にとって胃袋を満たすのみの対象では，もはやあり得ない。

我々は，視覚，体性感覚などに関わる構造と神経回路の構成を系統発生的視点に立って，解析している。現在，最も関心があるのは，モジュール構造である。これは，従来の細胞構築では，決して描出することが出来ないものであり，神経活性物質の免疫組織化学，標識法などのテクニック（といえるほどのものではないが），それと些かの insight をもって，初めて可視化できる。

神経解剖学の分野もご多分に漏れず，学際的になりつつある。1980 年頃から，解剖屋さんが，CRT，Stimulator だのを備えて，intracellular injection に血道を上げ，生理屋さんが，HRP，PHA-L と騒ぎだすようになった。今は，解剖の教室で，酵素精製，受容体のクローニングなどが routine に行われる，神経科学の時代である。解剖学第二講座でも，感覚系，前庭系，小脳系の形態学的解析に加えて，神経生理的，神経薬理的，神経化学的，行動学的アプローチが行われている。



## 形態系 病理学特論 ( )

当講座においては、(1) 癌研究者の育成と(2) 病理医の養成を主として行い、病理学的立場に立脚して発癌研究を強力に推し進めている。そのため発癌研究にあたって、病理学的知識と診断力が必須であり、その修得のために最低限、人体病理学、実験病理学、毒性病理学、分子病理学の技術、知識の修得及び研究が出来るように指導を行っている。病理解剖、病理組織診断、細胞診断及びそのための検体処理方法、固定、標本作製方法、H.E. 染色、種々の特殊染色、免疫染色、in situ hybridization、電子顕微鏡標本作製と診断といった通常の病理診断学全般の技術、知識の修得という病理学全般に共通する基本的事項を身に付ける。実験病理学においては急性、亜急性、慢性毒性試験法及び発癌試験の修得と判定、実験動物の維持、処理、解剖、実験動物の病理診断といった in vivo 実験法と培養細胞株樹立や培養細胞株、初代培養細胞を用いた in vitro 実験法と DNA、RNA 及びタンパクレベルの発現を確認する分子病理学的手法の修得を基礎とした上で研究を行っている。以下に主な研究の外郭並びに概要を述べる。

当講座は、発癌研究において先代教授より 30 年近い歴史を有し、過去に幾多の天然性発癌物質の発見を行い、国際的にも評価を受けてきた。またそれに伴った、癌発生の病理組織形態学的及び細胞学的研究を光学レベルから電子顕微鏡レベル迄行ってきた。さらに、下剤としてよく使用されてきたアンスラキノン系物質の発癌性を発見し、その発癌を抑制する物質も突き止めた。しかし、ここ 10 年の歩みの中で、発癌研究において大きな二つの潮流が出てきた。一つは、発癌の分子生物、分子病理学的アプローチであり、もう一つは、癌の化学予防である。前者には癌遺伝子、癌抑制遺伝子から細胞間接着因子、サイトカイン、細胞間結合との関わり、酵素活性変化の遺伝子レベルでの解析などが行われ、後者においては漢方由来の物質、ビタミン類、微量必須元素、食物繊維、植物由来の物質、合成化学物質、海洋生物由来の物質などを用いて種々の発癌抑制実験を行っている。現在、この両方面から消化器癌、特に大腸癌及び肝癌を中心に研究を行っている。また、国立がんセンター、静岡県立大学、岐阜薬科大学、名古屋市立大学、中京女子大学等とも幅広く共同研究を行っている。主なものを項目としてあげると

### 1. 消化器癌発生機構に関する実験病理学的研究

- (1) 大腸発癌 (a) ラット大腸発癌モデルを用いて、発癌過程におけるアポトーシス、サイトカインの役割の解析。(b) 主にアンスラキノン系物質を用いて、大腸の炎症の発生とその発癌、発癌促進作用の解明。(c) ラット大腸発癌モデルにおける前癌性病変での癌遺伝子と抑制遺伝子の発現、酵素活性の変異の発見、解析。
- (2) 肝発癌 ラット肝発癌モデルを用いて、発癌プロモーションに於けるギャップ結合を主体として細胞間結合、細胞間接着の役割と発癌過程での変動の解析。

### 2. 癌の発生予防、発生要因検出のための病理学的研究

- (1) 大腸発癌 (a) 大腸発癌モデルを用いて、そのイニシエーション、プロモーションを夫々抑制する物質の検出とその機序の解明。(b) 大腸前癌性病変を指標として大腸に対する発癌性の短期試験と大腸発癌モデルを用いて短期に大腸前癌性病変を指標として発癌抑制物質の検索。
- (2) 肝発癌 肝発癌モデルを用いて、腫瘍発生、前癌性病変の発生を比較解析し、イニシエーション、プロモーションを夫々抑制する物質の検出とその機序の解明。
- (3) 口腔発癌 4NQO 誘発ラット口腔発癌モデルを用いて、そのイニシエーション、プロモーションを夫々抑制する物質の検出とその機序の解明。
- (4) 乳癌 MNU 又は PhIP 誘発乳癌モデルにおける、種々の化学予防実験。

(5) HPC/UDS test ラット並びにマウスの初代培養肝細胞に癌原物質ないし被検物質を投与して DNA 損傷による不定期 DNA 合成の有無を調べ、癌原物質や変異原物質の検出。このシステムを応用した抗変異原物質の検出。

### 3. 悪性細胞及び前駆病変診断の細胞病理学的研究

(1) 大腸癌 大腸癌の前駆病変早期発見のため、ラット大腸発癌モデルにおける前癌性病変での癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発現やその変化、酵素活性の変異の発見解析、細胞周期の変動の検索を行い、ヒト大腸癌、腺腫、過形成性病変おいての癌遺伝子、癌抑制遺伝子、酵素、蛋白、粘液等の発現、消退、変異の解析。

(2) 肝癌 肝細胞癌、腺腫、肝前癌性病変における細胞間結合装置の量的、質的変動の解析。

(3) 細胞学 良悪性病変診断や境界病変診断のために悪性腫瘍、良性腫瘍、境界病変、炎症性病変等の細胞形態、細胞周期、AgNOR などその診断指標となりうるマーカーの量的質的变化を画像解析装置を用いた定量化の試みや分子病理学的研究。

この他、胃、膵、膀胱、脳、上気道等他の臓器においても同様の研究、トライアルを行っている。

## 形態系 病理学特論 ( )

第2病理では免疫と腫瘍を研究しています。現在、免疫学は情報伝達や増殖反応の制御といった生化学的・分子生物学的な研究が主流となっていますが、私達は主として疾患における免疫反応を研究し疾病の治療や診断に役立てようと考えています。腫瘍はその転移機構や免疫学的排除機構、診断に興味をもっています。具体的には以下のような研究を進めています。

### 1. 単クローン抗体の作製

免疫反応が関与した疾患の理解には病巣にどのような細胞が集まり、どのような分子を発現あるいは分泌しているのかを知ることが必要です。このためには、病巣に出現した細胞の、免疫反応に関与する分子を組織標本上で同定することが有用です。必要な試薬、すなわち特異抗体は今日では多数が市販されています。しかしながら、新しい現象を発見するためには自分で未知の分子と反応する抗体を作製する必要があります。特異抗体は単クローン抗体の形で作製しますが、培養と抗体を選別する方法がキーポイントになります。私達の教室では約1ヶ月という短期間に必要な単クローン抗体を作り出すという優れた手技が完成されています。研究の1つの柱はリンパ増殖性疾患の解析ですが、具体的には種々のリンパ球分化抗原に対する抗体を作製し、腫瘍の診断、予後の判定、組織発生の解析を行なうものです。最近ではジーンテクノロジーを用いて特異的なペプチドを作製し、これを免疫原として使う方法も開発しました。これにより必要な単クローン抗体がより確実に作製可能になっています。

### 2. リンパ増殖性疾患、自己免疫疾患、その他の研究

前述のようにして作製された抗体はTリンパ球、Bリンパ球、マクロファージといった免疫担当細胞に特徴的な分布を示すことから、これはそのまま悪性リンパ腫やリンパ性白血病の診断ならびに組織発生の研究に使うことができます。単クローン抗体の作製、リンパ増殖性疾患の研究は1982年来の実績があり、このような研究は国内でもトップグループのものと自負できます。自己免疫疾患は慢性関節リウマチの研究を進めたいのですが、人手不足で今のところ休業中です。そのかわり、アルツハイマー病の発症機序の研究を免疫組織化学的に行なっています。アルツハイマー病は今後の高齢化社会の到来とともに深刻な疾患として問題になるのですから、何とかしてその解決の手掛りをつかみたいと思っています。ある病院を中心に数人の研究者と学際的に研究する体制を作

りましたので、成果があがる研究領域と考えています。これらと同時平行的にラットやマウスを用いた実験的研究も進めています。とくに、ラットは国内で研究者が少なく、私達が作る単クローン抗体は有用なものとして使用されています。

### 3. 分子病理学

今日では医学のあらゆる領域で遺伝子が解析され、その研究手法は非常に簡便なものとなっています。私達もリンパ性腫瘍、癌の転移、アルツハイマー病の研究に、免疫組織化学に加えて遺伝子の解析を試みています。例えば、皮膚に原発する T 細胞リンパ腫の初期では炎症反応なのかリンパ腫なのか明確でないことが多いのですが、DNA を解析することで腫瘍としての性格を同定することができます。これは、診断や治療のみならず、腫瘍の組織発生を研究するのに有力な武器となります。また、私達が作製した抗体が認識する分子が重要な生物学的活性を持つことがわかれば、その遺伝子を取り出して染色体上の位置を決定することにも必要であり、現在はその手技的熟練度を高めるよう努力しながら研究に用いています。とくに、組織切片上で遺伝子の発現を見ることを中心に研究を行なっています。

### 4. 血清学的な腫瘍の診断と治療の研究

前述のような単クローン抗体作製技術の発展は、腫瘍の診断や治療に有効な抗体の作成を飛躍的に発展させている。即ち、クローニングされた遺伝子の配列情報を元に、特異的に反応する抗体を比較的簡単に作りだすことが可能になったのです。このような方法を用いて、色々な腫瘍の診断、さらには治療に役立つ抗体を開発したいと考えています。

### 5. 分子生物学的な腫瘍の治療

1990 年にはいり、T 細胞の活性化機構が明らかになり、腫瘍の免疫治療にも再度可能性ができました。私たちは免疫反応に必須の分子をジーンテクノロジーで腫瘍細胞に導入し、腫瘍細胞に対するより強い免疫反応を実験動物に惹起させることから始めています。そして、十分な情報が蓄積されたところでヒトの免疫療法に取り組みたいと考えています。そのために、現在、ヒト腫瘍細胞の特異的な抗原を、やはり分子生物学的手法で解析しています。このような方法は既にマウスや一部のヒトの腫瘍で実施され始めており、成果が期待される領域です。

## 形態系 微生物学特論

微生物学講座では感染症の専門医を目指す学生と医学細菌学の研究者を目指すための学生のための 2 つの教育カリキュラムを作製しています。

どちらを目指す学生にも大学院の 1 年目では全般的な細菌、菌類、及びウイルスの病原体について一定のレベルに到達させるための教育カリキュラムを完成しました。このカリキュラムを通じて、学生には感染症の病原体の分離培養法、同定方法、診断方法、予防方法、及び治療方法について基礎的な知識を身につけて貰います。また、研究者として自立するための基本的な研究技術の教育もこの時期に集中して行います。研究室ではこれらを効果的に学生に教育するために常に新しい研究分野を開拓し、時代に合った新しい観点から教育を進めて行かなければなりません。そのために教室では次の 2 つの研究テーマを持っています。

1. 細菌の分子系統進化学；この研究では、地球の 45 億年の歴史のなかで、生物誕生から現在までの様々な原核生物の進化を遺伝子を使い系統的に解析し、地球規模の生物の進化と多様性を研究しています。病原微生物を取り扱う医学部ではこの研究は異質に見えますが、最近の感染症は健康な人には病気を起こさない環境微生物や常在菌による感染がほとんどで環境微生物に関する幅広い知識

が要求されます。教室では3代にわたって分類学を研究テーマにした教授が就任しており、系統分類学の研究では設備、業績、知識のすべての分野で世界のトップレベルを維持しています。これらの研究成果は基礎研究にとどまらず、感染症診断や病原体の検出を遺伝子で迅速に行う方法に応用されるようになっていきます。またこれらの分子系統の研究にはコンピューターを使いこなすことが不可欠で、大学院学生は各人専用のコンピューターを使い、遺伝子解析と、世界の研究者の最新研究情報をいつでも引き出せる国際ネットワーク環境を提供しています。原核生物から真核生物の進化、単細胞から多細胞生物への進化などに夢をさせて研究できる学生の養成を行っています。

2. 食細胞寄生細菌と宿主の感染防御機構；食細胞内寄生細菌にはサルモネラ、在郷軍人病の病原体、結核菌、プルセラ、リケッチア等があります。これらの細菌が本来殺菌作用の強い貪食細胞に食べられても生存する共生現象を分子生物学的の手法で解明していくのが教室の2番目のテーマです。このテーマは1990年代になって飛躍的に研究成果が蓄積されました。これには癌の研究を通じて細胞生物学が進歩し、細胞応答が詳細に分析できるようになったという時代背景があります。この分野は微生物学より従来の生化学に近い研究分野ですが、今や細菌、免疫、癌病理、生化学の研究分野の枠が取り除かれ、これらの分野が細胞分子生物学という言葉で総括される時代になっています。従ってどの分野の研究者も総合的な細胞機能を理解し研究を行う必要があります、細胞研究の黄金時代を迎えています。この分野は国際競争が特に激しく、教室の研究レベルを高めるのに貢献しています。

## 形態系 嫌気性菌学特論

本施設は、嫌気性菌及び嫌気性菌感染症に関する研究・教育、嫌気性菌の菌株の保存、嫌気性菌同定のレファレンスセンター、嫌気性菌検査技術講習会の開催を目的として、昭和53年10月に開設され、現在に至っている。今日の医療水準の向上に伴う感染防御機構の低下した宿主の増加や、延命処理、抗生物質の使用増加に伴う耐性菌の出現、生活慣習の変化に伴う糖尿病の増加などによる易感染宿主の増加を背景にし、ますますその重要性が指摘されている日和見感染症の原因菌の一つとしての嫌気性細菌がその研究対象である。国際的に見ても、感染症を、臨床細菌学的観点から嫌気性菌を含めて適格に解析する能力を備えた施設は少ない。日本における感染症の研究の水準を国際的なレベルに保ち、世界をリードするために、本施設の活動は今後も重要である。

さて、嫌気性菌学では、先ず、破傷風、ガス壊疽、ボツリヌス中毒、ウエルシュ菌食中毒、クロストリジウムデフィチレ症など環境に棲息する、また、人の常在菌でもある有芽胞嫌気性菌による感染及び中毒、そして、人の各部位の正常細菌叢を構成している無芽胞嫌気性菌がかかわる各種感染症について、臨床との密接な連携の下で、臨床細菌学的研究を行う。特に、これらの感染症の変遷する細菌学と分離菌の抗菌薬感受性を正確に捕らえることは、これらの感染症の治療あるいは予防に極めて重要である。例えば、感染症に深く関わる嫌気性菌の中で抗菌薬耐性傾向の強いバクテロイデスやプレボテラなどを中心とする無芽胞嫌気性菌の抗菌薬に対する耐性率の経年的にモニターリングを実施するとともに、それら耐性菌の抗嫌気性菌薬に対する耐性機構・耐性伝達機構を基礎的に研究し、新しい抗菌薬の開発に利用できる新情報を提供する。ちなみに、耐性嫌気性菌には嫌気性菌独特の抗菌薬耐性伝達機構を有している証拠が得られており、好気性菌とは異なる立場からの解析が求められている。

また、無芽胞嫌気性菌による感染症の多くは複数菌感染症の形態をとるが、詳細な発症のメカニズムは殆どわかっていない。嫌気性菌感染症はコッホの三原則に合致しない感染症であるので、感

染巣から分離される無芽胞嫌気性菌を，同時に分離される好気性菌との関わりの中で研究しなければならない。分子生物学的アプローチを加えて総合的な解析を行う。

最後に，今後の医療制度の将来の変革の方向性によっては，医学的に適正な検査計画が必要となる。解析に時間と手間がかかる細菌検査，中でも嫌気性菌に関する検査をどのように組み立てていくかの研究は，質の高い医療を行っていく上で極めて重要である。

## 機能系 生理学特論（ ）

生理学的研究法には，analytical な方法と integrative な方法の 2 種類がある。Analytical な研究方法は，生体を構成する個々の element の性質を研究する。生体を理解するためには，当然 elements の性質を理解する必要がある。しかし，個々の element が多数集まって生体を構成した時には，elements の性質だけでは想像できない性質が生まれてくる。したがって，生体を研究するためには，個々の element に分けることなく，ひとつの system と考え，生体内での情報伝達及び機能発現を調べるという integrative な研究方法の必要性が生じる。我々の講座では analytical な方法と integrative な方法を組み合わせ循環生理学的研究，神経細胞の生理学的研究を行っている。

analytical な方法： 摘出臓器，培養細胞などを用い情報伝達及び機能発現を調べる。

integrative な方法： 麻酔下あるいは意識下の動物を用い whole body での情報の流れを調べる。

入学から卒業までの指導方針：

医学部の基礎系講座は何らかの意味で生体および病態の理解，あるいは病気の治療に結びつくような研究をするべきであるというのが我々の基本的な考えである。また，個人の研究については，その領域ではその人間が世界で最も豊富な知識と見識を持っていると自負することができるようになるというのが目標である。そのためには，着目の斬新さと大いなる筋肉労働が必要であるというのが我々の講座のポリシーである。

- ・ 1 年は臨床研修を行い，病態を視る目を養う。
- ・ 2 年は指導者に付き一般的な実験方法を学ぶ。この時期に予備的な実験及び抄読会等を通じ自分の研究テーマを決定する。
- ・ 2 年の途中で研究テーマが決まり次第，自分自身の実験を行う。
- ・ 3 年及び 4 年は研究の完成と論文の作成に当てる。
- ・ 余裕があれば大学院途中でも海外に留学が可能である。

## 機能系 生理学特論（ ）

生命現象に関する研究を機能的側面から捉える生理学を大別すると，動物性機能生理学と植物性機能生理学とに分けられ，生理学特論（ ）では主に後者の研究領域を担当している。しかし，近年，学問体系自体も大きく変化し，特に体系の境界領域である学際領域の研究の進展が盛んになってきて，研究体系の分類自体も難しくなっている。このような中，生理学特論（ ）において研究している領域は「分子生理学」若しくは「生物物理学」と呼ばれている研究領域である。

生命現象を理解するには、遺伝子が持っている情報から生み出される種々のタンパク質のそれぞれの構造と機能との関連を理解しなければならない。即ち、生体内ではタンパク質の多様な立体構造が巧妙に変化することによって種々の生理機能が営まれている（即ち、“生きている”状態）。一方、このバランスが大きく崩れた状態が病理病態である。しかし、研究方法が大きく進歩し科学の水準が飛躍的に進歩した現在でも、未解決の正常機能は多く存在している。

生理学特論（ ）では、「研究内容」の項にもあるように、タンパク質の構造と機能の関連を知るために、具体的には、血中に最も多く存在している血清アルブミンの構造と機能及びその病態に関する研究を行っている。タンパク質という非常にミクロな物質の特性を知るためには、通常、より大規模な研究・測定手段を必要とする。即ち、核磁気共鳴測定装置を初めとして、種々の物理化学的研究方法を用いて、タンパク質の立体構造と機能との関連を研究して行く。院生としてこの時期にこれらの解析テクニックをマスターできれば、将来的にそれを種々の病態解析に応用することも可能であろう。

このように本講座では、タンパク質自身の物理化学的研究を進めているが、その一方で、「研究内容」の項にもあるように、生体組織内における水分子の存在状態の解析も並行して行っている。即ち、近年臨床医学の分野で磁気共鳴画像診断法（MRI）が、生体の非侵襲的早期診断法として威力を発揮している。このMRIにしても、どうして磁気共鳴現象によって生体組織が画像化できるのかと考える場合、その基本的問題として、実は、生体組織内の水分子の挙動を解析しなければ解決できない。これには、核磁気共鳴測定装置を用いて、生体高分子、特にタンパク質と水分子との相互作用を調べねばならない。このように、本講座では、臨床応用が非常に可能な基礎テクニックが修得できるものと考えられる。仮に将来臨床医学を専攻するにしても、本講座で修得した基本的な考え方やテクニックは、そのまま臨床医学における諸問題を解決するのに有力な手段となり得るであろう。

実際には院生としての研究は、年限の制約もあり、十分に踏み込んで行っていくことはできないが、将来的応用や展望も鑑み、まず初年度は研究遂行のための基礎力修得に従事し、次第に専門領域に移行して行く。大学院修了後はさらなる技術修得のために海外留学できることが最も望ましい道と考えられる。

## 機 能 系 生化学特論

### 1. 研究内容

#### イ) 膜脂質シグナリングの分子メカニズム

膜リン脂質からはさまざまな情報伝達分子（ジアシルグリセロール（DG）、（リゾ）ホスファチジン酸（PA）、イノシトール三リン酸（IP3）など）が生成されるが、扱う相手が疎水性であるために、脂質を介する情報伝達系の研究は、水と親和性が高い遺伝子やタンパク質を対象とする研究に比べて遅れている。しかし、脂質から情報伝達分子を産生する酵素に遺伝子レベルでアプローチする研究がようやく盛んになってきた。我々の研究室は、膜脂質を介する情報伝達メカニズムの解析をメインテーマとして研究を行ってきたが、ここ数年はホスホリパーゼ D（PLD）を中心に細胞応答における役割を研究している。PLD は分泌のような即時型応答から、細胞増殖・分化といった中・長期的応答など多彩な細胞応答に關与する情報変換酵素として位置づけられ、注目されている。しかしながら、PLD の活性化メカニズムあるいは個々の細胞応答での役割についての詳細は、未だ謎に包まれている。そこで、我々はラット PLD 遺伝子を 2 種クローニングし、培養細胞への遺伝子導入

あるいはアンチセンス、リボザイムなどにより遺伝子の発現を抑制する手法を用いて、現在その機能解析を行っている。

#### ロ) 細胞・死(アポトーシス)のシグナル伝達メカニズム

アポトーシスによる細胞死は個体の発生分化や各種病態の形成に深く関与することが明らかにされてきた。しかし、Fas や TNF- $\alpha$  が細胞外のアポトーシス誘発分子として固定されたのに対して、細胞内の情報伝達メカニズムには不明な点が多い。カスパーゼや Bcl-2 ファミリーあるいはスフィンゴミエリナーゼ(SM アーゼ)活性化により産生されるセラミドがアポトーシスのシグナル伝達分子として機能することが示唆されているが、これら分子の相互関係は必ずしも明らかではない。また、SM アーゼの活性制御機構についても定説はない。そこで、我々の研究室では SM アーゼの活性化メカニズム、セラミドと他のアポトーシス関連分子との相互作用の解析を中心に、アポトーシスのシグナル伝達メカニズムの解明を目指している。一方、生存シグナルとしてスフィンゴシン 1-リン酸や PLD を介する PA 産生が注目されているが、これらが死のシグナル系とどのようにクロストークし、生・死のバランスが保たれているのか、また生存シグナル系で重要視されている Akt キナーゼ活性化にどのように関与しているのかを解析している。

#### ハ) 細胞の分化・アポトーシスに関与する遺伝子の探索

mRNA の発現量の差異を PCR を用いて解析するディファレンシャルディスプレイ(differential display)法、あるいはその変法である RAP 法や RAGE 法を用いて、神経細胞の分化・アポトーシスに関与する新規遺伝子の探索を進めています。現在までに、グリア細胞の分化に関与すると考えられる新規セリンプロテアーゼ、抗アポトーシス作用を持つと考えられるセレノプロテインをクローニングし、培養細胞への遺伝子導入あるいはアンチセンス等の手法を用いて機能解析を行っている。ヒト全ゲノムシークエンスの解読もほぼ完了していますが、ゲノム情報から機能単位としての遺伝子を同定することは必ずしも用ではなく、細胞機能の面から遺伝子を解析していくアプローチは今後ますます重要になっていくと思われま。

#### 二) 線虫を用いたホスホリパーゼ D 関連遺伝子の機能解析

線虫(C. elegans)は動物細胞、多細胞生物としてはじめてその全ゲノムの配列が決定され、また様々な遺伝学的手法を用いてタンパク質の機能解析が個体レベルで可能なモデル系として注目されている。そこで、PLD 機能解析の良いモデル系と考え、すでに PLDcDNA をクローニングした。線虫では触媒部位である HKD 領域を 2 つ持つタンパク質はゲノム解析上 1 つしか見られず、個体レベルでの PLD の機能解析を行うには哺乳動物よりも良いモデルと考えられる。また、HKD と HKE 領域を 1 つずつ持つ PLD ホモログについては、哺乳動物細胞でクローニングの報告はあるが、その機能は不明である。線虫全ゲノム上には 4 種類の PLD ホモログがコードされており、すべての全長 cDNA をクローニングした。しかし、それぞれをクローニングしたライブラリーの性質から、これらは発生・成長過程における発現の時期が異なっていることが予想され、発生・成長過程に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。したがって、PLD とともにこれら PLD ホモログの機能解析を行っている。

## 2. 教育内容

教育・研究の基本方針は「臨床医学に役立つ基礎研究」です。最初の約 1 年間は基本的な手技・知識を習得するために、教官がマンツーマンで指導します。その後は、自分の研究テーマに沿った実験を進め、教官が適宜指導、助言を与えます。また、新しい実験手技を習得するために、一定期間他の研究機関で指導を受けることも可能であり、そういうケースもかなりあります。学位取得も大切ですが、基本的には、大学院修了後は一人前の分子生物学・細胞生物学を理解できる医学者と

して臨床医学で活躍できることを目指しています。医学部医学科以外の出身者には、修得した分子生物学・細胞生物学的知識を生かして、医学の療域で活躍できる研究者となることを期待しています。臨床科からも多くの大学院生を受け入れており、研究面での臨床的知識が生かされています。勉強会としては、全体のランチセミナー（外国文献紹介）とデータセミナーが週1回あり、大学院生を中心にプログレスセミナーも行っています。また、外来講師によるセミナーも積極的に行われています。学会・研究会への参加も奨励しており、国際学会や海外での研究会へ在学中に一度は参加することを勧めています。

## 機能系 分子病態学特論

分子病態学教室ではこれまで two-hybrid system を用いたスクリーニングを行い、いくつかの新しいヒト遺伝子をクローニングしてきた。Two-hybrid system とは転写因子の融合タンパク質をコードする cDNA ライブラリーを用いて酵母の細胞内でタンパク - タンパク相互作用があればこれを直接クローニングできるシステムである。現在、two-hybrid system から得られた興味深い遺伝子 2 つについてその機能の解析を進めている。以下にその研究内容の概要を述べる。

### 1. 細胞周期に依存するキナーゼ AIKファミリーの機能解析 - 癌化にも関連して

Two-hybrid system のライブラリーをスクリーニングして得られたクローンの 1 つは、酵母の IPL1 及びショウジョウバエの aurora と呼ばれるキナーゼとアミノ酸配列上 50% 以上の高い相同性を示した。酵母の IPL1 およびショウジョウバエの aurora の変異遺伝子は、いずれも細胞分裂の過程で染色体の分配がうまくできず、染色体の倍数性の異常や細胞死をもたらす。

我々はこの遺伝子を AIK (aurora/IPL1-related kinase) と命名したが、database の検索から酵母からヒトに至るまで多くの生物種に存在し、これらが 1 つのキナーゼファミリーを形成することが明らかとなった。我々はいくつかのヒト aurora 関連遺伝子をクローニングし、最初にクローニングされたものを AIK1、続いて AIK2 及び AIK3 と命名した。いずれの mRNAs も細胞周期に依存して M 期に高発現され、3 種の AIKs それぞれに特異的な抗体を用いてタンパク質レベルでも細胞周期に依存して M 期に増加することが明らかにされた。さらに蛍光抗体を用いた顕微鏡観察によって、AIK1 と AIK3 は M 期特異的に中心体に局在することを明らかにした。一方、AIK2 は細胞分裂の分裂溝に局在することが他の研究者らによって報告された。

我々はこれら 3 種の AIK 遺伝子のヒト染色体座位を決定した。AIK1 は 20q13.2-3 に、AIK2 は 17p13.1 に、AIK3 は 19q13.43 にマップされた。AIK1 遺伝子がマップされる染色体座位 20q13 は、ある種の癌で増幅されているとの報告があり、最近米国のグループは乳癌の培養細胞株で遺伝子増幅と mRNA の過剰発現を認め、ラットの培養細胞に AIK1 遺伝子を導入すると細胞が癌化すると報告した。我々も本学第 1 病理学教室とともに患者の乳癌組織における AIK タンパク質がきわめて高頻度で高発現していることを免疫組織学的に初めて明らかにした。AIK2 は大腸癌などで進行度に応じて発現が高まることが報告されている。AIK3 は、ある種の培養癌細胞株で高い発現を認める。

ショウジョウバエや酵母の類似遺伝子の変異株の解析からも AIK(s) が細胞の分裂に深く関与している可能性がきわめて高く、単に発現が高いことに留まらず、AIK(s) がある種の細胞の癌化に重要な働きをしている可能性も考えられる。細胞分裂の分子機構はほとんど未解明であり、AIKs は単に細胞生物学的に興味深いのみならず、癌化における役割という分子病態学的にも意味がある。癌に興味のある諸君には魅力的なテーマに違いない。現在、AIKs 遺伝子に変異を導入した cDNA を培養 HeLa 細胞に導入して AIKs タンパク質の機能解析とくに形態学的な変化を蛍光抗体法により観察し



ている。同時に AKTs キナーゼはどのように活性化され、どのような基質をリン酸化するのか？という大きな課題にも挑戦している。

## 2. 新規ヒトユビキチン結合酵素遺伝子の単離とその機能解析

寿命の短い細胞内タンパク質は、アミノ酸 76 個からなるユビキチンと呼ばれるペプチドを付加され、ユビキチン化されたタンパク質はこれを目印としてプロテアソームと呼ばれる複合体に運ばれてそこでエネルギー依存性に分解される。このユビキチン化には、3 つの酵素が関与している。すなわち、ユビキチンを活性化する E1 酵素 (Uba)、ユビキチンをイソペプチド結合により基質タンパク質に付加する E2 酵素 (Ubc)、及び基質を認識する E3 酵素 (Ubr) である。この E2 酵素は、酵母では 13 種類がクローニングされており、ヒトではそれ以上存在すると予測され、多数のタンパク質の特異的な認識に重要な役割を果たすと考えられる。我々は、これまでの E2 酵素に共通する部分 (UBC domain) に加えて N 末側に伸長したグループ に属するヒト遺伝子 *UbcH8* および *UbcH9c* DNA をクローニングし、FISH 法により *UbcH8* 遺伝子がヒト染色体 3p24.2 に、*UbcH9c* 遺伝子が 2q32.1 にマップされることを明らかにした。

転写因子の IκB や癌遺伝子の *myc* また癌抑制遺伝子の p53、あるいは細胞周期の進行に中心的に働く各種サイクリンなど寿命の短い細胞内タンパク質がユビキチン化されて分解される。また、DNA 修復、抗原提示あるいはエンドサイトーシスにおけるユビキチン化を介した制御メカニズムの解析や種々の疾患との関連についての研究が世界中で注目を集めている。しかし、どの基質タンパク質のユビキチン化にどの E2 酵素が関与するかは一部の基質について明らかにされているにすぎず、我々がクローニングした E2 酵素が細胞内でどのような機能を発揮するかは全く解明されていない。

そこで、我々は two-hybrid system を用いたスクリーニングによってこれらの E2 酵素と相互作用するタンパク質の遺伝子を幾つかクローニングした。極めて興味深いことに、RING finger タンパク質の cDNAs が数種得られた。RING finger は、転写因子 zinc finger に類似して Zn を 2 原子挟むような Really Interesting New Genes としてクローニングされ、転写に関わっていると考えられてきた。最近、RING finger が E3 酵素の 1 つとして作用することが相次いで報告された。E2 酵素をもとに拾えた RING finger は、E3 酵素として働く可能性が十分考えられる。さらに興味深いことは、我々が得た RING fingers の 1 つは androgen receptor と会合する分子であり、受容体の転写活性を高めることが報告された。このように *UbcH8* がステロイド受容体の活性を調節する上で重要な役割を果たす可能性が示唆された。現在、我々が拾った RING finger が果たして E3 酵素として作用しているのか？ *UbcH8* の最終的なユビキチン化の基質は何なのか？果たしてステロイド受容体のユビキチン化に関与しているのか？などについて日夜頑張っているところです。

## 機能系 薬理学特論

### 1. はじめに

薬理学の領域は、基礎薬理学と臨床薬理学の二つに大別できる。岐阜大学を含む多くの医学部では基礎医学系に属する薬理学教室としてのみ存在する。しかしイヌやラットに如何に有効な薬であっても、その結果はヒトにそのまま演繹できず（種差の問題）、最終的にはヒトに投薬され有効性を示す薬物でなくてはならず、それを研究・解明することが薬理学の本来の使命であると考えている。又、投薬と注射にかかる費用が国民医療費の 3 割を占めていることから分かるように、現代の医学において薬物治療は大きな比重を占めており、“匙加減”と言われる「経験学」ではない、科

学的で合理的な「薬物治療学」を確立することは急務である。従って、少なくとも医学部に存在する薬理学教室においては臨床薬理学的な研究が不可欠なものと考えている。

## 2. 研究方針

当教室における研究基本方針を一言でいえば、動物実験とヒト試験とを有機的に結合することである。即ち動物で得られた結果をヒトへ feedforward し、また、ヒトでの実験結果を動物へ feedback することにより、ヒトでの薬物の効果とその作用機序を評価しより深く理解すること、真に有用な薬物を開発すること、を基本方針とする。従って、研究活動としては、動物を用いた基礎薬理学研究とヒトでの臨床薬理学研究とを行う。

## 3. 研究概要

### (1) 基礎薬理学研究

作用も副作用も未知な薬物をいきなりヒトに投薬することは科学的にも倫理的にも問題であり、動物を用いた研究も又必要である。動物を用いた研究は、薬物の効果を評価するために必須な病態モデル動物を作製すること、及びそれを用いて各種作用薬のスクリーニングを行うこと、その作用機序の解明、病態そのものの解明を行うことに主眼を置いている。特に欧米におけるペット動物を実験に用いることへの批判は想像を絶するものがあり、日本においてもこの世界的趨勢から逃れることができない。従って、ラット、モルモット、せいぜいウサギまでの小動物を用いた、ヒトでの病態に近い病態モデル動物の作製に力を入れている。以前より当教室において確立していた炎症モデルとラット大動脈弁閉鎖不全モデルは世界的レベルで共同研究を行ったものの一つである。その他、冠動脈結紮によるラット心筋梗塞モデルや心不全モデル、近年は、光増感反応を利用した血栓モデルが内外の注目を集めている。これは目的とする血管或いは血管床に選択的に再現性良く血栓を作製することができる方法である。本モデルを用いて血栓溶解薬、抗血栓薬の作用機序の解明、血栓溶解後の血管再閉塞、内膜肥厚の解明などが期待される。以前より当教室では活性酸素の測定や、活性酸素産生を指標とした白血球機能の生化学的解明を精力的に行っており、血栓に伴う白血球の活性化と組織障害機序、脳梗塞時の細胞障害と白血球の関係などといった分野へ研究が発展することを期待している。

更に種々培養細胞系を用いて細胞の活性化・増殖機構の解明をシグナル伝達に関連して精力的に行っている。

### (2) 臨床薬理学研究

ヒトにおける研究としては、まず、新薬の第 I 相試験を主とした臨床試験の実施や、非侵襲的薬効評価法の開発などがあり、更にそれらを通してヒトにおける薬効評価を実際に行うことである。

第 I 相試験は、健常人（主に男性）を対象に薬物の安全性と体内動態、可能ならば薬理作用を解明することを目的としている。対象が健常人であり、動物の場合とは違って非侵襲的な方法で薬理作用を検知し定量的に評価する必要がある、新たな評価法の開発に結びつけるように努力する。又、このサービスを通して、作用機序の新たな新薬を獲得し動物実験に feedback することによって発表に値する新しい知見を得たり、これ自体が動物実験等を行うための研究費を獲得する手段でもある。

当教室で開発した独自の薬物治療モニタリング法として毛髪を利用したものがある。多くの薬物は投与量に応じて毛髪へ取り込まれ、取り込まれた部位に留まるため、毛髪の成長（約 1cm / 月）に合わせて毛根側から先端側へ移動していく。即ち、毛髪が一か月に 1cm のスピードで薬物治療の歴史を記録してくれている「テープレコーダー」であることを定量的に証明した。このことを利用して、薬物治療を行う上で最も重要な情報であり、今まで知る手段の無かった「患者が本当に服薬しているか否か = 患者コンプライアンス」を知ることができることから、本毛髪分析の手法は内外

から大いなる注目を集めている。本手法を武器に、第 II 相以降の臨床試験にも積極的に参画し、薬効評価のための臨床試験モデルを確立することを目的に研究を行っている。更に、毛髪分析の手法を薬物のみでなく、生体内物質や生理活性物質、遺伝子関連物質にまで応用することにより、毛髪を臨床検査のための有用な試料として活用することを目指し研究を行っている。

又、合理的薬物投与設計のための理論的研究とその実践を、新しい方法論である母集団薬物動態学 (Population pharmacokinetics) とベイズ理論を用いて行っている。これは、薬物の投与対象である実際の患者群において体内動態を測定し、その体内動態パラメーターの平均とばらつきに関する情報を得て、それから、新たな患者個人の体内動態パラメーターをベイズ理論を用いた予測プログラムによって予測すると共に投与量を適正に調整するものである。

## 機能系 反射生理学特論

反射研究施設反射生理学部門で行っている研究課題を岐阜大学大学院学生募集要項の「研究内容」の内容に基づき、具体的に述べる。

### 1. 前庭機能の脳・中枢性機序の研究

前庭器は前庭・姿勢反射、前庭・動眼反射により、姿勢の制御を行っている。この反射経路は小脳も含む非常に複雑なものであるが、先人達の努力により脳幹部についてはかなり明らかにされてきた。しかし、視床、辺縁系、大脳皮質、大脳基底核については前庭系の経路及びそのシグナルがどのように処理されているのかは、ほとんど不明である。そこで大脳皮質について、研究している。

### 2. 前庭・自律神経反射に対する無重力模擬実験

船酔い、車酔い、宇宙酔いを起こすと、胸がむかつき、ひどければ嘔吐する。その他、冷汗、頻脈又は徐脈がみられる事もある。これは前庭・自律反射と呼ばれる。こうした宇宙酔い等の基本的な神経機構は不明である。反射研究施設には、幸い空間認識実験装置室に優れた人工過重力装置があるのでこれを使って、人工過重力やコリオリの力が、前庭器を介して、どのように自律神経調節を狂わせるのかを研究している。

### 3. 随意運動の高次運動領による調節機序の解明

運動野又は運動前野から 2 個の単一細胞活動 (ユニット) を分離・記録する。そして、その二個のユニット活動の相互相関係数、自己相関係数を計算し、そこから左右両肢を使った時の大脳ニューロンの相互作用の様子、強さ、それらの経時変化を明らかにしようとしている。

### 4. 左右の大脳皮質の協調機構の生理的・薬理的研究

一側の大脳の運動野から多連ガラス微小電極を使って、ユニットを分離・記録し、このユニットが他側の運動野を刺激してどんな応答をするかを調べた後、DOPA 及び拮抗剤を電気泳動的に投与して、DOPA が左右の大脳の協調機構にどの様に関与しているかを研究している。

## 社会医学系 衛生学特論

衛生学は広い意味での環境とヒトとの関わりを解析し、ヒトの健康の保持・増進に寄与することを目的とした実学である。従って、社会の要請に積極的に答えていかなくてはならない宿命がある。その意味で衛生学として取り組まなければならない課題は山ほどある。現在の衛生学講座の研究内容は主として職場における実践活動を通じたもので、限られた常勤研究者、各人各様に研究活動を

している。原則的に大学院生も自主的に研究テーマを設定し研究できる。以下、参考のために現在行っている研究について紹介する。

産業保健関係では、振動障害、騒音性難聴の予防について追究している。屋外労働者の健康問題、労働条件の検討については苺や大根などの栽培者について行ってきたが、最近では遺跡発掘作業者を対象に大かがりな調査等を行っている。この研究は衛生学講座の中心的課題であり、長年月にわたって行っている。

不慮の事故関係では、乳幼児の事故、交通事故、労働災害、浴室における溺水事故などの予防について追究している。

子供の肥満や高脂血症が将来、生活習慣病につながる可能性があるといわれ問題になっている。そこで、衛生学講座では市町村の協力を得て学童の肥満や高脂血症の社会的環境要因の検討を行っている。同時に加速度脈波が動脈硬化の指標になりうるかどうか多角的に検討している。

目下、大学院生や研究生は職場のストレス問題、乳幼児の事故、ウイルス性肝炎、運動と栄養、高尿酸血症などに関して研究している。

## 社会医学系 公衆衛生学特論

この特論においては主として、次の課題に関して教官とともに、あるいは自分で調査研究し、論文としてまとめる能力を養う。また、手段としてのコンピューター操作（統計分析処理）に習熟してもらおう。

### 1. 食習慣を中心としたライフスタイルと癌発生に関する疫学的研究

これまでの疫学研究により、全癌の約 1/3 は喫煙に起因し、約 1/3 は食生活に起因していることが明らかにされた。しかし、特定の栄養素と癌との因果関係が究明されたわけではない。ライフスタイルを介した癌の予防を最終目標として、栄養評価の方法論的検討をも含めた大規模追跡調査（岐阜県高山市、対象約 35,000 人）を継続中である。特に、大豆製品摂取と血清エストロゲン値の關係に焦点を当てている。

### 2. 日系米人の癌発生パターンとその背景因子に関する疫学的研究

ハワイ、カリフォルニアに移民した日本人の癌のパターンは、現地の白人のパターンに近づく。これは、癌発生においては素因より環境因子の関与の強いことを意味している。つまり、両国の生活習慣の比較研究、あるいは癌の発生要因の比較疫学的研究を通じて、発癌の機序解明のための基本的事項を明らかにできそうである。現在、南カリフォルニア大学、ハワイ大学と共同研究を実施している。

### 3. 地域・職場における精神保健ならびに健康教育に関する研究

職場と地域は、それぞれに異なる目的及び組織を有する一つのコミュニティである。各コミュニティには特有の物理・化学的要因、心理・社会的要因が複雑に絡み合い、心身の健康に影響を及ぼしている。これらの要因と健康事象との関連性に関する疫学研究に始まり、現場における保健活動までを行っている。また、地域におけるうつ病の頻度調査を、国際比較研究の一環として岐阜県内の2市で行っている。

### 4. 日本人の健康観、医療行動、地域医療システムに関する研究

地域や職場で有効に機能する医療システムを構築するためには、人が健康に対してどのような概念及び価値観を持ち、どのような受療行動をとるかを把握しておかなければならない。現在、日米の健康イメージの差の比較研究、医師・患者関係及び家族・患者関係の研究を行っている。

### 1. 法医学とは

法医学を履修して学部を卒業した諸兄姉に、法医学とは何かを説明することもなからうが、とにかく試験に合格することにのみ意が注がれて、ともすると木をみて森をみなかったとのたとえもあるので、ここで、次のような実例から解説しよう。

ある夜、人家の庭先で、小肥りの中年女性の死体が発見された。警察は病死と考えたが、検案した医師は、何かすっきりしない思いがあり、念のため行政解剖を実施した。結果は扼死であり、殺人であることが判明し、数か月後に容疑者が逮捕された。医師が「法医学」の知識を発揮して、隠された犯罪を暴き出したのである。 - この文章は、実はさる医学雑誌のジュニア版の連載記事、「私は何故現在の科目を選んだか」で、さる大学の法医学教授が語ったところの書き出しを引用したものである。

岐阜では残念乍ら行政解剖はなされていないが、「何かすっきりしない思いがあり」とあるように、この感覚を身につけるよう学部教育に法医学は必須科目として存在している。つまり、法医学は「医学的説明、助言を必要とする法律上の案件、事項について、科学的で公正な医学的判断をくだすことによって、個人の基本的人権の擁護、社会の安全、福祉の維持に寄与することを目的とする医学」であると定義される。その法医学の代表的な実務としては、医師法に定められた検死（検案）の義務から、より専門的には司法面における「法医学鑑定」があげられ、これは臨床科における患者の診断に相当する。この診断は鑑定となって法廷に持ち出され、被告や原告の利益、不利益に深くかかわり、その後、係わった人々の一生を左右することとなる。しかし、そこには正しい医学的判断のみが要求され、その事実の解明のためには、鑑定人には憎むべき犯人もあらず、哀れむべき被害者もない。

そこで、法医学を目指す若き研究者としては医学的真実により近づくために日頃から研究に親しみ、法医学鑑定にあたって研究に裏打ちされた知識と経験を重ねることが必要となる。年間 50 ~ 60 例の司法解剖のある当講座は大学院入学によって諸兄姉に格好の研究の場を提供し、経験を積む格好の場となる。

### 2. 法医学の研究領域

法医学の研究領域はその必要性から大きく、法医病理学 (forensic pathology)、法医血清学 (forensic serology)、法医中毒学 (forensic toxicology) の 3 分野に分けられる。いずれも forensic と形容されるように、応用医学である。また、最近では民事法医学ともいえる賠償医学 (compensation medicine) が確立されつつある。つまり、外因と現存する障害との因果関係、外因と死亡との因果関係、これらに対する既往症の関与の程度などの判断にかかわる医学的事項を扱う分野であり、人体にかかわる民事責任の存否や責任の程度の決定に医学的知識を提供している。このなかでとくに損害賠償と関係のある医学的問題を扱う分野を賠償医学と呼んでいる。

### 3. 当講座の研究内容

#### (1) 法医病理学的研究

法医病理学は法医解剖と最も密接に結びついた分野であり、当講座の主要な研究テーマの一つでもある。法医解剖には人体病理に関する知識の修得が不可欠である。しかし、法医解剖では死因などに関して正確な判断が要求されるが、臨床所見が把握できないとか治療を受けずに死亡する例が多く、定型的な病理組織像が乏しいなど病理解剖にはみられない困難な面もある。そこで当講座では、肺を中心とする in situ 観察と各死因の法医病理学的研究や、ショック時早期に諸臓

器に発生する形態学的変化の研究を行い、肺の形態学的変化が死因を推定するうえで、一つの重要な手がかりになることや、肺がショック時最も早期に形態学的変化を引き起こし、とくに、肺胞の毛細血管内の好中球の増加がショック時最も早期に起こる診断上有用な所見であることなどを明らかにしてきた。また、現在法医学病理学領域の重要なテーマである乳児突然死症候群における肺の形態学的変化について電子顕微鏡による研究を含めて行っている。

### (2) 法医血清学的研究

法医血清学領域の研究は従来は血球型や血清型を中心として行われてきたが、最近の分子生物学の進歩とともに法医血清学分野でも DNA に関する研究が主体となっている。法医血清学領域の研究は個人識別や親子鑑定を主体としたものであり、現在は当講座でもミニサテライトの一つで繰り返し数の変異を示す MCT118(D1S80) が日本人集団において個人識別や親子鑑定のための有用な遺伝子マーカーであることを明らかにし、現在はこの遺伝子マーカーの人種識別に対する有用性を検討するとともに、MCT118 の塩基配列の違いに基づく多型についても研究している。また、2 ~ 4 塩基の繰り返し配列を示すマイクロサテライト DNA の個人識別や親子鑑定などへの法医学的応用に関しても研究を進めている。

### (3) 法医中毒学的研究

法医中毒学分野の研究としては薬毒物の定性・定量についての研究が多くの機関で行われており、当講座でも薬毒物の定性・定量は重要な法医鑑定の実務の一つになっている。しかし、毒物学においては毒物の毒性発現機序や解毒機序も重要なテーマである。カルボニル化合物は環境中に広く分布し、また、飲酒時や病態時において内因的に生じる化合物であり、一般に毒性は高い。カルボニル化合物の代謝に関与するカルボニル還元酵素やアルデヒド還元酵素、アルドース還元酵素、ジヒドロジオール脱水素酵素はカルボニル化合物を解毒する機能を有するが、これらの酵素の中には、逆に、薬毒物の代謝活性化にも関与するものがあることがわかってきた。そこで、カルボニル化合物の中毒発症機構とその解毒機構を明らかにする目的で、カルボニル還元酵素やアルデヒド還元酵素、アルドース還元酵素、ジヒドロジオール脱水素酵素の生化学的な研究とともにこれらの酵素の組織内局在や細胞内局在に関する研究を特異抗体を用いた免疫組織化学や免疫電子顕微鏡的手法を用いて行っている。

## 社会医学系 寄生虫学特論

当教室の大学院担当教官は高橋教授、長野講師、粕谷教授（地域科学部）の3名である。3名が独自のテーマで研究を遂行しているが、共通しているのは、疾病を宿主 - 寄生虫（環境生物）相互関係で捉える事である。これは、古くから盛んに研究がなされて来たテーマであるが、疾病を取り巻く社会状況や人類の居住環境が時代の流れと共に変わる事、研究・実験に利用すべき周辺科学が目ざましく進歩する事、などの理由で常に新しい視点での研究が要求されている。

大学院教育の目標は、経験年数相応に「世界のどこに出しても恥ずかしくない」能力を付与する事である。今まで、世界は日本に注目していたが、次は日本人に注目している。繁栄する日本を支える日本人が、やはりそれにふさわしく勤勉・努力家である事を世界に示せられるような人材を養成したい。具体的には、1) 臨床寄生虫学に関する水準的技能を身につけ、国内土着及び輸入寄生虫症に対応する能力を得る。2) 少なくともひとつの得意の実験技術を持つ、3) 自然現象に関する観察眼を養う、4) 科学的思考ができる、5) 他人と科学的コミュニケーションができる、6) 関連文献が読める、7) 関連の研究分野で十分な知識を持つ、事を目標にする。

高橋は細胞生物学を得意とし、ヒト及び寄生虫の生理や病理を細胞レベルで捉える事を目標としている。ヒトも寄生虫も地球型生命であり、互いに共有している、または相同の生命機序は多い。この視点に基づき、過去に行った血小板の凝集、皮膚の自己免疫疾患の研究の経験を生かし、現在は寄生虫の感染免疫、旋毛虫感染によって惹起される筋肉細胞の脱分化・再分化過程の解明、寄生虫DNAの多型性などを手がけている。実験技術として形態、免疫組織化学、遺伝子工学を持つ。

長野は主に遺伝子工学の手法を用いて寄生虫が分泌する蛋白を合成し、それら蛋白の機能及び寄生生存における役割を解析している。寄生虫は宿主の生体防御機構に拮抗する多くの物質を分泌し宿主体内での生存を可能にしているが、これらの物質の中には人の生体機能調節分子として重要性が認識されてきたプロテアーゼ及びプロテアーゼインヒビターなども含まれる。生体とこれら蛋白との相互作用など基礎的な解析以外に、新たな作用の医薬品への応用も視野にいれて研究を行っている。

粕谷は多方面の研究に興味を持つが、主なテーマはヒトの生活環境に密接に結びついた生物に起因する感染症（恙虫病など）及びアレルギー疾患（花粉症、ユスリカ・アレルギー）、などである。研究に個性ある視点、広い視野と活動力を持つ。寄生虫学の分野でいち早く好酸球に取り組んだ一人で、アニサキス症の特異的な免疫診断法の確立、サバ・アレルギーの解明などが学問上の功績である。

” 専門分野、国境、時代を越えて通用する人材を岐阜から ”

## 社会医学系 スポーツ医・科学特論

スポーツ医・科学講座はスポーツ全般に係わる問題についてスポーツ医学の分野とスポーツ科学の分野の両面からアプローチを行い、スポーツを通じて健康維持・増進や疾患予防としての健康科学や競技能力の開発向上のために学際的に総合的に、研究し解明を行う講座です。

研究内容は競技スポーツ選手では競技力向上のためにトレーニングによる形態的、生理的变化を測定し、能力開発に関する研究を行い、一般人は健康問題や体力の向上についてどのような運動方法・運動強度が適当であるかの検証を行っていくことです。これらの研究により、運動の身体に対する有効性や限界性を解明することができると考えられます。

また、増加しつつある高齢者に対して健康保持及び疾患予防のために適切な運動の方法や手段または強度を中心とした処方を研究することにより、より良い生活を過ごすための健康科学の研究です。最後はスポーツに伴う障害に関する問題と術後や回復期における運動の有効性の検証です。スポーツが高度になるに従い障害も増加する傾向にあり、また一般においてもスポーツによる障害は少なくない。障害の予防や現場への早期復帰は大変重要な問題であり、残されている問題も多い。また、スポーツに限らず、術後や病後のリハビリテーションにおいて、運動を中心とした療養は早期回復のための有効な手段です。それぞれの症状に応じて適切な運動強度の検証を行います。

主な研究テーマは下記の通りです。

1. 運動処方における運動強度の研究
2. 中・高齢者の健康の維持増進のための運動プログラム
3. 競技選手のトレーニング効果に関する研究  
(競技選手、青少年などの体力や競技能力の向上)
4. スポーツ障害・外傷の予防に関する研究  
種目、年齢、環境と障害の関係について

## 内 科 系 内科学特論 ( )

### 1. 研究内容の概要

#### (1) 急性・慢性肝不全の病態と治療に関する研究

急性肝不全の代表である劇症肝炎は、厚生省によっていわゆる難病に指定されているが、その生存率は肝移植の導入など様々な努力にもかかわらず未だ約 30%と低く、劇症肝炎のこのような治療成績を向上させるためには、劇症肝炎の病態を解明し、それに対応して新しい治療体系を開発するための研究が不可欠である。当講座では特に肝性昏睡、脳浮腫、凝固線溶異常など劇症肝炎の生命予後に直結する病態に着目し、その機序について基礎、臨床の両面から研究を進めている。これらの研究の結果、昏睡度に応じた詳細な治療マニュアルを作成し、劇症肝炎急性型については約 70%の救命率を得るに至っている。一方、劇症肝炎亜急性型は当講座も、また全国的にも生存率は 10%前後である。この対策は、抜本的には人工肝と肝移植である。当講座は、工学部など他学部や企業附属研究所等も含む学際的な研究組織をまとめ役として運営し、ハイブリッド型バイオ人工肝の開発にあたっている。この分野は国際的にも競争力を持つものである。さらに肝移植についても、すでに臨床例を積み重ねつつある。

慢性肝不全（非代償性肝硬変）の治療成績は、分枝鎖アミノ酸製剤（輸液，経口）の導入以後著明に改善した。これは、栄養サポートによって蛋白・アミノ酸栄養状態を改善し、慢性疾患の予後を向上させる典型的な例と認められている。また、さらに簡便な経口製剤の臨床開発にも成功した。特にこの治療法の作用機序の分子、遺伝子レベルでの研究は学会をリードするものである。また従来肝硬変の治療というと、安静と薬物療法が主流であったが、最近では上記の栄養サポートに加えスポーツ医学（スポーツ処方）も採り入れ、患者の Quality of Life を上昇させるべく、総合的な治療体系の確立を重要な研究課題としている。また栄養サポートについては医師のみでなく看護婦、薬剤師、栄養士からなるチーム医療（Nutritional Support Team: NST）を我が国に導入すべく国際的な協力の下に研究を進めている。

#### (2) 肝壊死と再生の病態連携とその制御機構に関する研究

劇症肝炎は、通常の急性肝炎とは異なり、広範肝壊死や肝再生不全が特徴である。これらの発生機序を解明し、その制御法を見出すことにより、劇症肝炎の新しい治療法の開発が期待できるのみでなく、肝炎の劇症化自体を防ぐことが可能となる。当講座では、このような戦略のもとに上記のテーマの研究を精力的に進めており、この分野で国内外をリードする立場にある。とくに遺伝子工学を駆使し、トランスジェニック・マウスやノックアウト・マウスを用いた研究が特色である。

まず広範肝壊死の発生機序については、エンドトキシンによるマクロファージの活性化、マクロファージからの TNF や IL-1 などのサイトカインの放出、アラキドン酸カスケードの異常、内皮細胞障害、微小循環障害といった細胞性免疫、サイトカイン - ネットワークの異常に始まる一連の機構に着目して、細胞生物学、分子生物学の手法を駆使して研究を進めている。また、これらの各ステップを制御する方法もいくつか発見しており、例えばプロスタグランジン E1 などは臨床応用まで進行している。

一方、肝再生の問題については、細胞性免疫の異常特に活性化 NK 細胞の役割が重要である。接着因子（LFA - 1）を表出したリンパ球が、ICAM-1 を表出した再生期の肝細胞を特異的に攻撃し、細胞死を惹起するという機序を見出し、さらに分子、遺伝子レベルでの検討を進めている。また、こ



のような再生肝細胞障害を免疫抑制剤によって治療する方法も大いに有望であり、臨床応用を目指している。

### (3) ビタミン A 類縁化合物による癌の化学予防と分化誘導療法に関する研究

ビタミン A 類縁化合物が個体発生と細胞分化を制御することが明らかにされて以来、その研究は科学全般の最先端のトピックの 1 つである。当講座は独自に開発した合成誘導体を手がかりとして、遺伝子組み替え技術などを駆使して研究を進め、国際的な雑誌に成果を報告してきている。

臨床的には、細胞分化を制御する作用を応用して、ビタミン A 類縁化合物による発癌の予防や固形癌・血液癌の分化誘導療法の開発を進めている。当教室として直接ターゲットとしている悪性腫瘍は肝癌、大腸癌、胃癌、急性前骨髄性白血病であるが、文部省、厚生省の共同研究班を通じて、研究対象はほぼ全身の癌腫に及んでいる。培養細胞や実験動物を用いた基礎的研究と共に、臨床導入も企業との共同研究として積極的に進行中である。すでに肝癌については臨床応用の目途が付き、市販を目指している。

## 内 科 系 内科学特論 ( )

### 1. 第二内科における研究内容

循環器・呼吸器、腎臓疾患の発症のメカニズム、病態生理の解明、治療法の確立について臨床並びに動物モデルを対象に、主に molecular biology, 免疫組織、並びに生化学的手法を用いて研究している。

#### (1) 循環器疾患

冠動脈疾患(狭心症, 心筋梗塞): 冠動脈疾患の発症のメカニズムには冠動脈壁の plaque の形成とその rupture が重要な役割をはたしており, plaque rupture の予防が今後の循環器学の最も重要なテーマである。これらについて臨床的に new onset angina における冠動脈造影所見や, アテレクトミーにより採取した冠動脈組織及び脂質代謝という観点より研究している。また, これらの研究は PTCA 後の再狭窄の原因解明と予防に役立つ。

他方, 虚血心筋保護という観点より ischemic preconditioning について研究している。ischemic preconditioning とは虚血の前に虚血を作ることが, 虚血心筋障害に対する最も良い治療法であるという新しい概念である。我々はこの ischemic preconditioning が虚血中のエネルギー代謝を著明に改善することを見出し, かつそのメカニズムの 1 つとして free radical 説, Noradrenaline 説を提唱している。現在, free radical, アデノシン, カテコラミン, エンドセリン等が preconditioning 効果には果たしている役割を検討している。

心筋症・心筋炎: 拡張型心筋症の本態は原因不明の収縮能の低下であり, 唯一の根治治療法は心移植である。他方肥大型心筋症の本態は原因不明の心筋細胞の肥大である。前者には free radical が, 後者には growth factor が重要な役割を演じていると考える。我々は ANP・BNP という Na 利尿ホルモンがこれらの心室心筋に発現していることを見出した。主に心筋生検組織を対象に免疫組織や in situ hybridization を用いて研究している。

成人の川崎病: 小児期に発症する本症の冠動脈病変を持った患者が多く成人に達している。これらの患者の長期の follow up と治療法の確立について検討している。

高血圧症: 高血圧症には交感神経系とレニン - アンジオテンシン系が深く関与している。主に pithed rat (除神経 rat) を用いて, 交感神経系とレニン - アンジオテンシン系が高血圧に及ぼす影響について研究を行っている。

不整脈：心臓電気生理学的検査と高周波を用いた頻拍症治療法としてのカテーテルアブレーション法について研究している。

#### (2) 呼吸器疾患

心不全の症状発現の場である肺循環系においては、血行動態的因子と透過性因子が複雑に関連し、種々の生理活性を持つ血管内循環物質が症状の発現に関与している。臨床並びに実験的に肺循環の面から心不全の治療法、予防法を検討している。

#### (3) 腎臓疾患

腎機能障害の進展には、糸球体硬化が関与している。糸球体硬化はメサンギウム基質の増加による糸球体構築の破壊で生じる。糸球体内細胞特にメサンギウム細胞の基質タンパク産生に関与するサイトカインや増殖因子の発現を、酵素抗体法、in situ hybridization 法を用い検出し、糸球体硬化のメカニズム及び治療に関し研究している。

### 内 科 系 内科学特論 ( )

当講座の研究グループは、下垂体・副腎、糖尿病、高血圧、甲状腺・免疫に大別される。

下垂体・副腎グループ：クッシング病の内科的治療に関する臨床研究をはじめ、下垂体・副腎ホルモンの分泌・作用に関する臨床研究を行っている。一方、基礎研究として、ACTHの分泌調節、副腎ステロイドホルモンの生合成・分泌、作用機序、下垂体・副腎腫瘍における情報伝達に関する研究などを行っている。更に、副腎ステロイドホルモン合成酵素、ステロイド代謝酵素に関する分子生物学的研究から、動脈硬化症、高血圧症の病因解明を目指している。

糖尿病グループ：二次性糖尿病に伴う糖代謝異常の病態や成因の研究として、耐糖能低下をきたす内分泌疾患における膵インスリン分泌、末梢インスリン感受性、インスリン受容体結合能等の解析や、糖質ステロイドや男性ホルモンの耐糖能に及ぼす影響、副腎皮質機能低下症でのインスリン感受性等の研究を行っている。また、臨床面では、インスリンの薬物動態や、インターフェロンの耐糖能に及ぼす影響、糖尿病性合併症と血小板凝集能亢進との関係などの研究や、糖尿病性神経症のMRI診断の開発、コンピューター解析モデルによる肝や末梢のインスリン感受性や膵インスリン分泌能の解析など幅広い研究を展開している。一方、基礎的研究としては、インスリン受容体のセカンドメッセンジャーに関する分子生物学的研究を展開し、インスリン情報伝達系の解明に力を注いでいる。

高血圧グループ：活性型・不活性型レニン分泌機構の解明や、腎以外から分泌される不活性型レニンの分泌に関する研究を独自で行っている他に、共同研究として、本学医学部第2内科とANPとレニンの分泌の関連性について、本学農学部とは顎下腺のレニン分泌促進物質について、本学工学部と高血圧症の診断・治療のためのエキスパートシステム作製などを行っている。

甲状腺・免疫グループ：抗甲状腺自己抗体の抗体産生機序に関する研究や、バセドウ病の病因に関する研究を展開する一方、甲状腺疾患の疫学研究も行っている。

### 内 科 系 高齢医学特論

#### 研究内容の概要

##### 1. 白質性痴呆疾患の診断と治療に関する研究

Binswanger病をはじめとする白質脳症の症例を集積し、その血圧変動、高次機能、MRI、SPECTの

画像，血清，髄液の解析を行う。剖検材料を用いて白質構成蛋白の変化，血管の変化，構成細胞の生存要因について調べる。CADASIL の原因遺伝子である notch3 や，他の遺伝性血管障害原因遺伝子の変異を検索する。

## 2. 中枢神経障害機序の解明と再生修復・神経保護薬の開発

脳外傷障害モデルラットを用いた修復病態と再生修復・神経保護薬の効果を検討する。神経成長抑制因子 (GIF)，インスリン様成長因子，アデノウイルスベクターに組み込んだ GDNF (グリア由来神経栄養因子)，Prosapsin などの臨床応用の可能性を探る。

## 3. 環境ホルモンによる脳傷害モデルの作製とその病態・治療に関する研究

胎仔・新生仔・脳外傷ラットに対する agent の影響を調べ傷害モデルを作製し，その病態・治療に関する研究を行う。

## 4. 脊髄小脳変性症 6 型の分子病態の解明と治療法の開発

脊髄小脳変性症 6 型 (SCA6) の原因遺伝子である Ca チャネル 1A サブユニットの変異を細胞系に発現させ，その機能変化，アポトーシスの有無，細胞死の抑制方法 (治療) を検討する。

## 5. 遺伝性神経疾患の診断法の改良と開発

遺伝性神経疾患の安全で効率的な遺伝診断の方法を開発する。

## 6. 免疫性神経疾患の成因と治療に関する研究

患者血清中の神経系に対する抗体の認識抗原分子の構造を解析する。免疫性神経疾患へのステロイド，血漿交換，免疫抑制剤投与による臨床効果と免疫学的因子の変移を調べる。

## 7. 高齢者の医療・介護に関する研究

平成 12 年度から実施された介護保険制度の問題点の抽出と解析を行う。(医学士以外の参加を歓迎する)

# 内 科 系 皮膚科学特論

## 研究テーマ

1. 表皮角化細胞の細胞骨格と細胞接着の構造と制御
2. 表皮細胞の分化 (角化) 制御とシグナル伝達
3. 天性表皮水疱症，角化異常症分子生物学
4. 自己免疫性水疱症の発症機序
5. 病原性真菌の構造と生化学
6. 強皮症の疫学 / 病態 / 治療
7. 線維芽細胞と真皮マトリックスの生化学及び分子生物学
8. 乾癬を含む角化異常症の発症機序
9. 皮膚腫瘍の分化と診断に関する免疫組織学と分子医科学
10. 皮膚悪性腫瘍の転移性に関する 1，2 及び 9 の観点からの研究
11. 皮膚アミロイドーシスの生化学
12. 症例研究及びその他

解説：表皮角化細胞は細胞骨格と細胞接着によって強靱なシート構造を形成するが，表皮の基底層で分裂増殖し，表層へ移動する動的な細胞でもある。したがって，一見強靱な細胞骨格や接着は絶えず，分散 / 形成を繰り返している。これらは，細胞外からの情報をシグナルとして感知し，増殖

分化を制御している。これらの正常と病的状態を観点にして上記テーマ1～4, 8～10を研究している。強皮症は臨床検査データを主体に解析している。テーマ7は線維芽細胞, 血管内皮細胞の増殖因子受容体, 接着分子の発現制御をサイトカインの関係から細胞生物学, 分子生物学的に研究する。

研究方法としては, 生化学, 分子生物学, 細胞生物学(細胞培養), 免疫組織学, 電子顕微鏡的観察, 免疫電顕法, 動物実験をおもに用いており, 当科にはこれらの方法を用いて国際専門雑誌に日常的に発表しているそれぞれの指導者が揃っている。院生はこれらのうち一つ又は複数を習得するが, さらに発展的には学内外留学によって習得する。

## 内 科 系 神 經 精 神 医 学 特 論

当科では

1. 精神分裂病, 躁うつ病, 非定型精神病の精神病理学的研究
2. 登校拒否, 摂食障害, 自閉症など児童・青年期の精神医学的諸問題に関する研究
3. 老年期の精神障害に関する研究
4. 心身症及びリエゾン精神医学に関する研究
5. アルコール・薬物関連障害並びに精神保健に関する研究

を行っていますが, これを見てお解りのようにすべて臨床研究です。

精神医学における研究は昨今では統計的研究や生物学的研究が流行していますが, 精神科の研究の基本はやはり, 個人個人の患者の精神病理をよく見て, そこから治療を考える臨床的研究でなくてはなりません。

当科でも以前生物学的研究一辺倒の時代があり, 不幸にも「胎児人体実験事件」を起こし学会で批判を受けました(1986)。これは研究中心主義・業績中心主義の結果といえましょう。この事件の反省の上に立って, 当科では前任の若林教授の着任以来もう一度精神医学の原点に立ち戻って地道な臨床精神病理学研究から出発することになりました。精神科の臨床研究は一人一人の患者の個別的な病理の研究が主体であり, 臨床以外に研究の場はありません。

## 内 科 系 小 児 科 学 特 論

小児科学講座では主として免疫アレルギー疾患及び先天代謝異常症の臨床的課題について最先端の分子生物学的かつ構造生物学的技術と理論を用いて研究を行っている。当教室は臨床の教室ではあるが, 基礎研究にも力を注ぎ, 国内外の研究機関と共同研究を活発に行い, 国際的な評価を得ている。大学院生に対しては, 研究室スタッフによる懇切な研究指導がなされ, 大学院修了までに研究成果を一流英文雑誌へ投稿できるように努め, 実地臨床医としても医学研究者としても通用できる人材の育成を図っている。

以下に各研究分野について紹介する。

1. 先天性免疫不全症の病因病態に関する遺伝子学的, 構造生物学的研究

原発性免疫不全症(Common variable immunodeficiency, Bloom 症候群, Wiskot-Aldrich 症候群, IgA 欠損症など)の免疫グロブリン遺伝子の構造と発現の異常を中心に解析が進められている。特に Bloom 症候群における IgM 欠損症や一部の Common variable immunodeficiency で  $\mu$  鎖遺伝子(IgM 重鎖)の膜型, 分泌型への転写段階での alternate splicing の異常の存在を世界で初めて解明した(Clin

Exp Immunol ) Ataxia-teleangiectasia の本邦患者での病因遺伝子変異を明らかにし、さらに T 細胞の細胞内刺激伝導機構に関し、protein kinase C や Ca 動態の研究も進められている。現在 cDNA を用いて germline transcript, class switching などの異常につき immunodeficiency の遺伝子レベル( B cell tyrosinase kinase 遺伝子, Vpre B 遺伝子など)での病因解明が精力的に進められている。また IgG サブクラス欠損症の病因遺伝子についても研究が進められ、世界にさきがけ画期的な成果が得られた ( J Clin Invest 1998 )。また構造生物学を導入し mutation experiment も行われている。スウェーデン、カロリンスカ研究所の Dr. Smith らプリズベンの Dr. Lavin らとも共同研究が行われている。

## 2. アレルギー疾患発症に関する免疫学的、遺伝子学的、構造生物学的研究

(1) 非即時型食物アレルギーの診断と病態解析を抗原特異的リンパ球幼若化反応から出発して進めている ( 2 種類のヘルパー T 細胞, Th1 と Th2 のバランスによるアレルギーの反応型の発現, サイトカイン産生, T 細胞抗原レセプター-食物抗原の受容, ペプチド MHC interaction や細胞内刺激伝達など molecular レベルでの解析 )。抗原特異的リンパ球幼若化反応に関する一連の研究( J Allergy Clin Immunol 1990 ~ ) では世界的な注目を集め、イギリスの Fisons 社 ( Dr. Edward ) らとの共同研究が 1993 年から開始され、年に数回の打合せが持たれている。また、1997 年及び 2000 年の国際アレルギー学会 ( 3 年に 1 回 ) でシンポジストとして招待されている。

(2) 気管支喘息などの IgE 産生異常の免疫遺伝学的分析や IgE 発現異常の遺伝子解析が進められ、現在世界的なトピックであるアトピー遺伝子の発見に力が注がれ、1999 年世界に先駆けアトピー遺伝子の 1 つ ( 抑制系 ) を明らかにすることができた ( Lancet, BBRC )。イギリス Oxford の研究者とも情報交換がなされている。さらに気管支喘息の病態でのアラキドン酸カスケードに関してや、臍帯血リンパ球を用いたアレルギー発症予知に関する世界に先駆けてその方法が開発されている ( Arch Dis Child )。現在までに 1 . 2 . あわせて国外欧文誌に 200 編以上の成果が発表されている。

## 3. 遺伝性ムコ多糖症の遺伝子レベルでの研究

遺伝性ムコ多糖代謝異常症はリソソーム加水分解酵素の異常により発症する代謝病である。発症頻度は 26000 人に 1 人であり、代謝異常症の中では多い疾患である。

本講座では 1978 年から本症のスクリーニングシステムを確立し、15 年の間に約 300 例の患者を酵素診断している。現在では全国的スクリーニングセンターの役割を担い、経験を積み上げている。このような基盤の上に本症の病因病態を分子生物学的手法を用いて解析している。1990 年にムコ多糖症 型 ( - グルクロニダーゼ欠損症 ) 患児の遺伝子変異を同定し、その後、ムコ多糖症 型 ( モルキオ病 ) の欠損酵素の精製、cDNA、ゲノム DNA のクローニング、染色体座位の決定、患者の遺伝子変異部位の同定、ムコ多糖症 型 ( ハンター病 ) の患児遺伝子変異部位の同定に先駆けた成功をおさめている。治療については本症の骨髄移植を東海大学との共同研究で進めている。また、遺伝子治療の開発に向けて、モデルマウスの作成を計画し、現在準備中である。

本講座における遺伝性ムコ多糖症の研究は確定診断、病因病態解析、治療を三本柱として柔軟な発想、経験、持続力を基に着実に発展し、国内外から高い評価を得ている。

## 4. ペルオキシソーム病での遺伝子レベルでの研究

細胞内小器官の一つであるペルオキシソームはかつては機能不明の痕跡的遺物と考えられていたが、最近、種々の重要な代謝経路が見出され、その先天的な酵素欠損やペルオキシソーム自身の遺伝的欠損症がこの 10 年ほどで相次いで発見され、先天代謝異常症の重要な一角を占めるようになった。当教室は日本におけるペルオキシソーム病研究のパイオニアで、現在、本邦唯一の診断センターとして全国からの分析依頼に応じ、多くの患者診断を行っている。また、ペルオキシソーム欠損症の病因遺伝子を世界に先駆けてクローニングし、米国の総合科学雑誌 Science に論文が掲載され、細

胞内小器官の形成機構という細胞生物学の課題の解明に貢献した。現在、当教室では 未だ原因不明のペルオキシソーム病の病因遺伝子のクローニング、 遺伝子工学によるモデルマウスの作製と病態解析、 遺伝子治療法の開発、 遺伝子診断法の開発などの研究課題に取り組んでいる。

#### 5. 有機酸代謝異常症の遺伝子レベルでの研究

有機酸代謝異常症はアミノ酸の中間代謝、脂肪酸代謝が障害される先天性代謝異常症である。乳幼児突然死症候群の原因となる疾患も含まれ、注目されている。当教室では GC/MS という装置を用いて全国から依頼を受けて有機酸代謝異常症のスクリーニングを行っている。また、代表的な有機酸代謝異常症の一つである ケトチオラーゼ欠損症の蛋白レベル、遺伝子レベルの研究を行ってきた。本症の研究では世界をリードし続けており、cDNA および遺伝子のクローニング、患者遺伝子変異の同定など報告してきた。最近では他の疾患についても解析を行っている。小さな研究グループではあるが、大学院卒業までに臨床的研究から蛋白、遺伝子解析まで、自分で研究の方針、計画、実施、論文作成まで指導できるようになれることを考えて研究を行っている。これまでの6年間に Journal of Clinical Investigation 4 編を含め 22 編を英文雑誌に発表した。

## 内 科 系 放射線医学特論

放射線の分野は、診断学（単純 X 線、超音波、胃透視、注腸、消化管内視鏡、気管支鏡、CT、MRI、血管造影、IVR）、核医学、放射線腫瘍学と複雑多岐にわたっており、しかもそれらが急速に発展を続けているので、その全体像を把握するのは容易ではない。

放射線科は診断学と治療学の大きく 2 つの分野に分かれる。放射線専門医もこれに伴い、放射線診断専門医と放射線治療医に分けられる。放射線科専門医は、必ずしも放射線のみを扱うばかりではなく、超音波、MRI といった各種の画像診断医としての診断部門を担い、他科に対して各画像診断法の欠点、利点及び効率的検査法を行う Doctors for doctors としての役割を果たすことになる。放射線治療専門医は単に腫瘍に放射線を照射するという作業ではなく、分子生物学、生理学、細胞レベルの生体及び腫瘍の性質に関する知識（放射線腫瘍学、Radiation Oncology）に基づいて治療を行うもので基礎的知識を必要とする。当教室では、まず、これらの放射線科全般にわたって診療レベルを備えた人材を育成し、次に先進的治療、研究ができる各専門領域の specialist を養成することを目標とする。日常の診療、研究に関して、主に 6 つのテーマに重点をおいている。いずれも、癌の診断と治療にかかわるものである。

#### 1. 消化管悪性腫瘍の X 線診断及び前臨床期癌の効率的集団検診法の開発

X 線二重造影法により消化管の微細病変の診断が可能となり、悪性腫瘍の早期診断にも大きな役割を果たしている。胃癌の集団検診は従来間接 X 線を用いて行われて来たが、近年ではペプシノーゲンやヘリコバクター・ピロリなどの血清診断が注目を集めつつある。これらの血清診断法と X 線による粘膜所見のコンピュータ解析を組み合わせるとより効率的なハイリスクグループの抽出を試みている。また、近年増加の著しい大腸癌においても、便潜血を用いた集団検診が普及し、精密検査で発見されるポリープの取り扱いが検討されている。注腸 X 線検査は精密検査としては不相当との意見もあるが、質の高い注腸 X 線検査は微細病変の発見や、処置を要するポリープと要さないものの判別を試みるべく検討している。

#### 2. 早期肺がんの画像診断及び肺癌集団検診法の開発

肺がんは、日本の悪性腫瘍による死亡中最多の位置を占めるに至った。しかも、発見の段階でその多くは進行がんである。肺がんの正確な病期診断は、治療指針決定の前提である。肺がんの診断

には、X線CTを初めとする各種画像診断 modality を適切に駆使しなければならない。同時に、気管支鏡を使った確定診断技術に習熟する必要がある。これらの臨床研究の進歩が今最も求められている。肺がんの一時予防とともに、二次予防すなわち早期発見技術の開発は火急の課題である。新たな肺がん集検法の開発は、肺がんの中で最も多くかつ早期診断困難な末梢発生腺癌を主なターゲットとして、近年急な進展をみせている。らせん型 X線CTを用いた肺がん集検のパイロット・スタディはこの分野のトピックスである。当講座においても、現在までの伝統を基礎に、最先端の研究開発グループとリンクし、新たな研究分野を切り開きつつある。

### 3. 画像診断による早期肝細胞癌の診断法の開発

通常のCT, MRI, 超音波検査では1cm以下の悪性肝腫瘍の発見は困難であるが、血管造影下螺旋走査CT, 高分解能ダイナミック造影MRI, 高分子能超音波ガイド下吸引針生検の三種の神器を組み合わせることにより、小悪性肝腫瘍の検出能力は飛躍的に向上する。さらに、外科手術の適応がない小肝癌に対し、超選択的肝動脈塞栓術, 超音波ガイド下エタノール局注療法の組み合わせにより著しい延命効果をあげている。

### 4. Interventional Radiology の臨床応用

頭頸部, 肺, 乳房, 腹部, 骨盤内, 上下肢の血管造影診断とカテーテルからコイル, スポンジエール, 薬剤を注入し, 腫瘍の治療, 止血などを行っている。対象となる疾患は次の通りである。すなわち, 頭頸部: 鼻出血, 舌癌; 肺: 肺癌, 咯血; 乳房: 乳癌; 腹部: 肝癌, 消化管出血; 骨盤内: 子宮癌; 上下肢: 骨腫瘍などであり, その適応は多岐にわたっており好成績を残している。

### 5. 難治性癌に対する放射線治療を主体とした集学的治療法の開発

白金製剤を中心とした化学療法と併用した放射線治療によって従来の放射線治療単独に比して治療効果が飛躍的に改善されることがいくつかの癌で明らかとなった。各臓器癌に対する最適な併用方法を確立することが進行癌の治療効果の向上のために要望される。また, 手術との併用では Quality of Life (QOL) の向上を図るために形態・機能の温存を計った縮小手術と併用して放射線治療が行われる。局所に対しては術中照射が, 領域に対しては術後照射がおもに適用されており, 特に悪性脳腫瘍の術中照射では症例数は多く, 全国的にみても高レベルの成果が得られている。

放射線治療の面では空間的・時間的線量分布の改善が最重要課題となっている。空間的線量分布の改善ではCT・MRIを用いた3次元放射線治療システムの構築と高線量率イリジウム後充填法による組織内照射・腔内照射の適応拡大が, 時間的線量分布の改善では分割照射法(特にHyperfractionation)の最適化が挙げられる。さらにHyperthermiaを中心とした増感療法の基礎的・臨床的検討についての課題を検討している。

### 6. 核医学による脳機能測定, 悪性腫瘍の診断

脳機能測定法には, 脳血流SPECT, 神経伝達機能測定がある。脳血流SPECTによる賦活試験は, 被検者にいろいろな刺激を与えて脳血流の変化を観察し, 脳のどの領域が賦活されるかを検査するものである。刺激としては, 光刺激, 痛み, 手指の運動, 音楽を聴かせるなどの聴覚刺激, 本の朗読など様々な方法がある。また, functional MRIでも臨床的応用が可能となってきた分野である。臨床的には脳腫瘍の術前症例で病変が手指の運動中枢の近くにあるときこの賦活試験を行い, あらかじめ中枢と病変との位置関係を明らかにし, 術後の麻痺を生じるかあるいはそれを防げるかなどの予測に利用することもできる。神経伝達機能測定には, レセプターイメージングと神経伝達物質の測定があり, 各種の神経疾患で機能の亢進, 低下が見られる。

腫瘍シンチグラフィとして広く行われているのは脳腫瘍に対するタリウムシンチグラフィで, 腫瘍の検出と鑑別診断, 炎症や良性腫瘍と悪性腫瘍との鑑別などに用いられる。他に, 脳腫瘍がソマ

トスタチンなど特定のレセプターを持つことから、ソマトスタチンなどのレセプターイメージングが腫瘍の検出に応用できるのではないかと考えられている。免疫シンチも、腫瘍シンチグラフィとして注目されている検査法であるが、腫瘍の抗原抗体反応を応用したもので、腫瘍の局所診断のみならず、治療への応用の可能性もあり興味深い。

## 内 科 系 臨 床 検 査 医 学 特 論

臨床検査医学の対象は多岐にわたるが、教室のメインテーマは大きく分けて アポ蛋白代謝 サイトカインの動脈硬化及び虚血性モデルに与える影響 トリプトファン代謝と脳神経系との関連性 新しい測定法の開発 腫瘍の免疫組織化学的研究などがある。以下これらについて簡単に紹介する。

動脈硬化の研究には様々な面からのアプローチがあるが、教室では伝統的にアポ蛋白代謝の面から研究を行っている。特に肝臓及び小腸粘膜におけるアポ蛋白合成について、動物モデルを用いて分子生物学的手法で検討している。また、血漿中に存在するアポ蛋白のリポ蛋白分画における分布を HPLC, ELISA など検査医学では必須の分析法を用いて検討し、動脈硬化との関連性を明らかにすべく動物実験も含めて検討している。また最近では、アポトーシスも動脈硬化に深く関与しているという観点からこの面からも追求している。もう一つは脳脊髄液中のアポ蛋白濃度を測定し、種々神経疾患との関連性について検討を行っている。さらに最近では動物モデルを用いて脳内におけるアポ蛋白合成についても研究している。

TNF- $\alpha$  ノックアウトマウスなど種々のサイトカインノックアウトマウスを用いて、動脈硬化発症機序について研究を行っている。また、虚血性心疾患あるいは脳虚血性モデルを作製し、各病態におけるサイトカインの役割りについて研究を行っている。

トリプトファン代謝産物と炎症との関係、あるいは肝・腎脳症の発症メカニズムについて研究している。すなわちトリプトファンの関連酵素を活性及び mRNA レベルにおいて測定し、主に動物モデルを用いて検討している。同時に種々サイトカインによるこれら酵素に対する影響についても研究している。また、トリプトファン代謝産物の新しい簡易測定法も開発した。

検査医学においては、診断・治療に役立つ新しい物質の測定法を開発するという事も重要なテーマである。最近ではアポトーシスの関連物質である可溶性 Fas の ELISA の構築に成功し、種々疾患における sFas を測定して病態との関連性について検討している。現在次のステップとして可溶性 Fas ligand の ELISA 構築を試みている。

癌の免疫組織学的手法を用いた診断基準の確立を試みている。癌には異型度が種々存在しており、その異型度をどのように判断するかが病理組織診断の最も重要な点である。現在までに種々の腫瘍マーカー、増殖関連抗原、癌遺伝子を用いた研究が数多くなされているが、その成果は十分ではない。教室においては特に大腸腺腫と大腸早期癌を材料として p53 の発現性と比較している。その他 Erb-B1, ras, Ki-63, BrdU, DNA polymerase, PCNA などの指標を用いたりして、診断基準の精度の向上を図っている。



## 外科系 外科学特論 ( )

### 1. 臨床研究

- a) 心臓外科：消化器及び血管疾患等の外科治療に際し，対象症例の高齢化に伴い虚血性心疾患の並存する症例が増加している。これらに対し，心疾患，血管性病変，腫瘍性病変の全てに対する確かな治療基準の確立に関する検討をしている。
- b) 血管外科：動脈硬化性血管病変の成因に関して，生化学的，病理学的，分子生物学的，免疫学的手法を用いて検討している。
- c) 呼吸器外科：従来手術非適応進行悪性腫瘍に対して，血管外科的手法を用いた適応の拡大と，その妥当性を検討している。また，気腫性肺疾患に対する外科的治療法の研究を行っている。
- d) 消化器外科：肝切除時における血流遮断を含む補助手段の開発・病的肝に対する臓器保護・肝血行動態等の面から検討している。
- e) 外科侵襲の生体反応：重症疾患術前・後の管理に重大な影響を及ぼす手術侵襲，周術期管理ならびに悪液質を中心とした多臓器不全，汎発性血管内凝固症候群等を集学的に検討している。

### 2. 外科腫瘍学

外科腫瘍学的研究では，1) 腹膜播種病巣における腫瘍血管の特性を CCD 顕微鏡を用いて検討する形態学的研究，2) 超音波振動子を利用した触覚センサーを用いて腫瘍病変の硬度より腫瘍の悪性を客観的に検討する指標を確立することを目標とした物理生理学的研究，3) 胃癌における細胞分化と転移，糖鎖抗原の発現についての免疫組織学的研究，4) 血中の遊離癌細胞の除去を目指した PCR 法を用いた分子生物学的研究等を行っている。

### 3. 虚血臓器の病態と臓器保護法の開発

心，肺，肝，腎等の実質臓器の虚血耐用能を検討し，その時間的延長を図ることにより，臓器移植を含めたより高度な手術侵襲に耐え得る手段を開発することが可能になると考えている。また，弓部大動脈瘤手術，並びに心臓手術時の上行大動脈高度硬化性病変例では循環停止下に手術操作を行うが，その際の臓器保護法が問題となる。そこで各臓器の虚血時の病態を生化学的に，電気生理的に，あるいは CCD 顕微鏡等を用いて形態学的に検討し，そこから新しい臓器保護法の開発に関する研究を行っている。

### 4. 移植免疫

移植医療において移植臓器に対する拒絶反応と臓器の絶対的な不足は非常に重要な課題である。これに対し移植免疫の機構解析とその制御を目的とした研究，並びに臓器不足を解決するためには異種移植の実現が必要不可欠であり，これまでに細胞免疫学的アプローチを用いてその詳細な機構を検討している。また，従来の免疫抑制剤に依らない拒絶反応の制御のために，CTLA4Ig 遺伝子などを遺伝子組み換え技術を用いて移植臓器に導入することでドナー特異的な免疫学的寛容を誘導することを試みている。遺伝子導入の方法としては電気穿孔法のほか，遺伝子導入効率が高く，in vivo で使用可能な遺伝子銃を用いた導入を行ってきており，他分野の研究に対しても有効な手段となっている。

### 5. 人工臓器の開発研究

開心術や重症心不全患者の救命に不可欠な体外循環，また，心臓移植までの管理に使用される補助人工心臓や，永久使用を目的とした完全置換型人工心臓の研究には医学と工学の高度な融合が要求される。このような新しい医学的，工学的テクノロジー応用し，人工臓器の開発，評価および臨床応用までの総合的集学的研究を行っている。また，cardiomyoplasty 等の生体の筋肉を駆動力とす

る循環補助法に関する基礎的実験に取り組んでいる。一方、従来より用いられている人工血管などに対して、組織寛容性のより高いハイブリッド材料の開発を免疫学的技術と集約し行っている。また感染に非常に弱い現在の人工材料に関して、より高度な耐感染能力をもった材料の開発及び感染した難治性の人工材料の治療法の開発を行っている。

## 外科系 外科学特論 ( )

### 研究分野

1. 癌免疫療法：特に抗腫瘍性サイトカインを用いた癌治療とサイトカイン遺伝子導入療法の開発。内因性 LAK (CTL) 誘導療法とその臨床応用
2. 担癌生体及び手術侵襲に対する宿主反応と BRM 療法有効症例の探索
3. 癌転移機構の解明と治療の応用：癌関連遺伝子として発癌遺伝子，増殖遺伝子，転移関連遺伝子などを手術時採取したヒト胃癌，大腸癌，乳癌，肝癌材料を用い，RT-PCR 法，cell hybridization 法，免疫組織化学的染色法などにより検索し，予後との関連から，転移高危険群や再発危険群を検出する。また，RT - PCR 法を用いた癌微小転移の遺伝子診断法を開発中である。
4. 血行性転移の機構と予防策：手術時腫瘍揉み出し操作による肝転移促進の有無，laminin, cadherin, type collagenase, ICAM-1, IG スーパーファミリーなどの転移に対する宿主反応や int-1/hst-2, nm23, p53 などの転移関連遺伝子の解析と血管新生阻害剤などによる転移防止策の開発
5. 癌悪性度の評価法：癌細胞の DNA プロイディ，PCNA, AgNORs, c-erbB-2, Ras, p53, bcl-2, Fas, CEA や CA19-9 などを免疫組織染色し，臨床病理所見と対比検討する。
6. 術前・中・後補助療法の開発：胃癌手術時のリンパ節転移に対する targeting chemotherapy, MTT assay 法による制癌剤感受性試験，転移性肝癌に対する動注療法，drug delivery system (lipiodol, OK-432, IL-2 封入薬剤) の開発，biochemichal double modulation 法による癌化学療法の有効性の評価
7. 術式の改良：胃全摘後再建術式に対する 型 Graham 変法を用いた Double tract 法，Rb 直腸癌に対する DST 超低位直腸前方切除術などの術式の改良とその臨床評価
8. 臓器サポートセラピー部門：硬変併存肝癌に対する手術法の改良と術後肝不全に対する人工肝臓の開発，ナチュラル型肝細胞増殖因子の開発，肝細胞封入人工透析法。膵全摘症例に対する膵 Langerhans 島細胞移植，腸管大量切除症例に対する腸管移植法の開発
9. その他：消化管機能に関する研究，乳癌補助療法の有効性に関する研究，ターミナルケア，人工肛門造設患者ケア，乳癌患者ケアなどに関する研究

## 外科系 産科学婦人科学特論

現在の教室の研究分野としては，内分泌学，周産期学，腫瘍学及び感染症学などがあり，極めて広範・多岐にわたっている。研究の具体的な内容は，婦人科腫瘍のオンコジーンの研究，性ステロイドレセプターの分子生物学的研究，膜レセプターの応答と婦人科腫瘍，細菌フローラと婦人科病変に関する研究，エストロゲンによる婦人科腫瘍発生・発育に関する機構，抗菌剤，抗癌剤の臨床応用の研究，漢方，胎児出生前診断と治療，などである。

教室のいずれの研究プロジェクトにおいても，近年，分子生物学的アプローチが必須のものとなっている。こうした情勢のなか，超遠心機，各種電気泳動装置，DNA Thermal Cycler などのバイオ研究機器の整備が最優先に行われた。現在，3 台ある DNA Thermal Cycler は昼夜フル稼働し，文部省

科学研究費により導入された画像解析装置は、DNA シークエンシングの迅速化に大いに役立っている。主要課題についてはプロジェクト制を取り入れ、その達成に向けて協力体制がとられているため、研究グループ間の障壁はまったくない。

グローバルな視野を持ち世界に通用する研究者を育てるべく国際交流にも力を入れてきた。海外留学は教室や留学先の実績に鑑み、学位論文の仕上がった者が対象となっており、留学により体得した知識・技術は、教室の研究水準の向上にフィードバックされる。外国からの研究者も積極的に受け入れ、これまで 11 名が当教室において研究に従事後、中である。

## 外 科 系 整形外科学特論

### 進行中の研究プロジェクト

#### 1. 自己血を利用した椎間板内注射療法の研究

椎間板ヘルニアの治療として椎間板内注射療法は侵襲が小さく有効な方法である。しかしキモバインをはじめ、この治療法に使われる酵素は異種プロテアーゼで、アナフィラキシーがおこる危険がある。特に本治療法は繰り返し実施することが多いため、この合併症は重大である。我々はこれまでカルパインが強力な軟骨プロテオグリカン分解活性を持つことを発見し (Biochem J, 1992)、家兎で実験的椎間板内注射療法が可能であることを報告した (Spine, 1993)。 $\mu$ -カルパインは患者自身の血液から同種プロテアーゼとして抽出可能なので、アナフィラキシーを回避できる可能性がある。今回の家兎を用いた実験では、このプロテアーゼを脊髄硬膜内、神経根に注入し、神経組織に対する副作用があるかどうかを調べる。我々の予備実験ではヒトの脊髄液中にはカルパインの特異的抑制蛋白であるカルパスタチンが過剰量存在しており、硬膜内にカルパインが入った場合に酵素活性が抑制され、神経損傷が起こりにくいことが予想される。カルパインを用いた椎間板内注射療法は我々が世界の研究をリードしており、類似の研究はない。

(平成 10 年度文部省科学研究費基盤研究 B)

#### 2. ヴァーチャルリアリティーによる整形外科手術支援システム

整形外科手術を受けようとする患者さんから得た MRI や CT の画像データを三次元化し、コンピューターを利用したヴァーチャルリアリティーによる手術支援システムを構築する。整形外科手術で骨の変形を矯正するためには、術前に三次元立体的なシミュレーションが必要である。皮膚や内臓の手術と異なり、骨の手術では手術中に術者が見えない部分があったり、硬組織であるため様々な操作上の困難が伴う。屍体による術前のシミュレーションは一つの解決方法であるが手間がかかるため、コンピューターを利用したヴァーチャルリアリティーによる整形外科手術支援システムが待望されている。本システムは実際の手術をより確実に安全なものとすることができるばかりでなく、研修医に対する技術習得の目的にも使用できる。このプロジェクトは岐阜大学工学部情報学科小鹿丈夫教授、岐阜大学バーチャルシステムラボラトリーとの共同研究である。

(平成 9 年度岐阜大学連携プロジェクト奨励経費、平成 11 年度文部省科学研究費一般研究 C)

#### 3. ユーイング肉腫に対する遺伝子治療の基礎研究

ユーイング肉腫は若年者に発生する悪性骨・軟部腫瘍で、現在でもなお極めて予後が悪い。近年、ユーイング肉腫の多くに EWS/Fli-1 等のキメラ遺伝子の存在が明らかになり、腫瘍発生への関与が注目されるようになってきた。しかし、ユーイング肉腫の組織発生的な起源及びそのキメラ遺伝子発現との関係などは未だに明らかにされていない。我々は、培養ユーイング肉腫細胞系列を用いて、サイクリック AMP や神経増殖因子 (NGF) を用いて、ユーイング肉腫細胞の神経様細胞への分化を

誘導し、それに伴う EWS/FLI-1 の発現の変化をノザンプロットティング、ウェスタンプロットティング、RT-PCR 法、免疫染色法などで解析し、分化への関与を検討している。この研究によってユーイング肉腫に対する新しい治療法が開発されることが期待できる。

(平成 10 年度文部省科学研究費基盤研究 C)

#### 4. 脊椎外科手術における結晶化ガラス製人工骨 (AW-GC) の結合性評価基準の開発

整形外科領域における生体材料 (人工骨) の研究は目覚ましいものがあり、自家骨や同種骨に代わるものとしてすでに結晶化ガラス製人工骨 (AW-GC, AW ガラスセラミック) が実用化されている。脊椎外科手術においても椎体置換術、椎体間固定術の際、骨結合、強度が優れた AW-GC が頻用されている。基礎実験において骨と化学的に結合することが証明されているが、可動性を有する椎体間に移植し臨床に準じた条件下での実験はほとんどされていない。また、臨床における骨結合の判定は X 線写真上の clear zone の存在で決定するが、その意義や結合判定指標については十分解明されていない。当講座では、AW-GC 開発グループの受託を受け、ビーグル犬で腰椎椎施行し、骨との結合状態、結合時期、また、臨床に応用可能な結合判定基準の作成を試みている。

(日本電気ガラス株式会社からの受託研究)

#### 5. ヒトの脊椎の生体力学的研究

2 本足歩行を行う人類の宿命として腰椎症等の脊椎関連疾患の罹患が挙げられる。脊椎及びその支持組織である体幹筋群・筋膜等の生体力学については未だ未知の領域が多く、本格的高齢化社会の到来に伴いその解明が望まれている。当講座では腰痛発症の原因として最も多い重量物挙上動作の分析を中心に、体幹装具装用の効果分析、脊柱起立筋の形態・内圧・筋活動の分析、腹腔内圧と腰仙部負荷との関連分析、また、MRI や CT 等の各種画像診断の脊椎動態分析への応用等のテーマについて研究を行っている。

(本研究は 1996 年度 American Society of Biomechanics, Clinical Biomechanics Award を受賞した。)

#### 6. 関節炎におけるカルパインの局在及び生理的機能の解明

従来細胞内プロテアーゼとして知られてきたカルパインは、強力な軟骨プロテオグリカン分解活性をもち (Biochem J, 1992)、慢性関節リウマチ (RA) や変形性関節症 (OA) などヒトの関節炎で、滑膜から関節液中にカルパインが分泌されていること (Arthritis Rheum, 1990, 1992)、コラーゲン誘発マウス関節炎 (CIA) の滑膜と軟骨にカルパインが発現すること (Z Rheumatol, 1994)、カルパインの発現が関節軟骨破壊と関連していること (Ann Rheum Dis, 1995) が明らかになった。そこで、コラーゲン誘発マウス関節炎 (CIA) や変形性関節症モデルの実験動物をもちいて、関節軟骨破壊におけるカルパインの役割を調べることを考えたのが本研究である。マトリックス分解酵素という側面からのカルパインの研究では、我々の研究グループが国内国外を通じて学会をリードしている。

#### 7. 卵巣摘出ラットの骨量減少に対するビタミン K の予防効果

ビタミン K は骨形成促進、骨吸収抑制の両面での骨量減少予防作用を持つ。卵巣摘出ラットを用いた実験では、DEXA による腰椎骨塩定量において実験開始後 24 週で卵巣摘出群との比較で骨量減少予防効果を示した。MD による皮質骨中心の骨塩定量では明らかな差は無く、主として海綿骨領域に作用すると考えられる。骨形態計測では卵巣摘出後は骨形成、吸収共に亢進する高回転型を示すが、骨吸収が著しいため骨量減少にいたる。ビタミン K 投与により石灰化が亢進傾向にある一方で破骨細胞数は減少していた。本研究は骨粗鬆症の予防につながる基礎的研究である。

(エーザイ株式会社からの受託研究)

## 8. カルパインによる特異的プロテオグリカン分解マーカー抗体の作成

慢性関節リウマチ (RA) や変形性関節症 (OA) などの関節炎では、滑膜・関節液中のプロテアーゼが軟骨基質の主要成分であるプロテオグリカンやコラーゲンを分解し、関節軟骨が破壊される。このようなプロテアーゼとして、従来 stromelysin や collagenase などのマトリックス分解酵素が知られている。我々は、RA や OA の関節で、中性システインプロテアーゼであるカルパイン滑膜から関節液中に分泌されていること、( Arthritis Rheum, 1990, 1992 ) カルパインが強力な軟骨プロテオグリカン分解活性をもつこと ( Biochem J, 1992 ) を報告した。さらに、我々はヒトの関節炎モデルであるコラーゲン誘発関節炎 ( CIA ) の滑膜と軟骨にカルパインが発現し ( Z Rheumatol, 1994 )、カルパインの発現が関節軟骨破壊と関連していることを報告した ( Ann Rheum Dis, 1995 )。したがって、従来知られているマトリックス分解酵素以外に、カルパインによる関節軟骨破壊機構が存在する。今回の研究では、カルパインによる特異的なプロテオグリカン分解産物と同じアミノ酸配列を持つペプチド ( 5 ~ 6 アミノ酸残基 ) を合成し、これに対する特異的抗体を作成する。カルパインはコア蛋白の特異的な部分を切断するが、この切断部位のアミノ酸配列は他のマトリックス分解酵素による切断部位とは異なっている。この切断端を認識する抗体が得られれば、カルパインが関節炎の軟骨破壊にどのように関与しているかが分かる。また、関節炎の診断や治療に結びつく研究が展開できる。マトリックス分解酵素としてのカルパインの研究では、我々の研究グループが国内国外を通じて学会をリードしている。今回の実験は、この一連の研究の延長上にあり、過去に類似した研究の報告はない。

## 9. 軟骨マトリックス、プロテオコンドロイチン硫酸の軟骨細胞への作用の研究

愛知医科大学分子医科学研究所 木全弘治教授のもとへ出向研究

## 10. プロスタグランジン E1 の軟骨内骨化に及ぼす影響

プロスタグランジン E1 ( 以下 PG-E1 ) は、血管拡張作用による血行改善や血管新生能が知られ、すでに臨床に使用されている。広範な皮膚欠損を有する開放性粉碎骨折の症例に対して PG-E1 の点滴投与を行い良好な経過を見た報告が散見され、こうした開放性骨折や、偽関節に対して PG-E1 をもっと積極的に使用することはできないものかと考えていた。当研究室では抗生剤を含浸させたハイドロキシアパタイト ( 以下 HA ) による骨髄炎治療や、抗癌剤を含浸させた HA の薬物の動態など *in vivo* で研究がなされている。同様の手技で PG-E1 を局所投与することで骨形成などに及ぼす影響を検討すべくこの研究を計画した。現在 pilot study としてラットの大腿骨顆部に PG-E1 を含浸した HA を埋め込んで軟線撮影にて経過を観察しているが、骨髄内での骨硬化像は PG-E1 群に旺盛なようである。PG-E1 により軟骨内骨化は促進されるのか、促進されるのに最適な PG-E1 の濃度はいくらかを明らかにする。また、PG-E1 投与により骨形成蛋白 ( BMP ) や、線維芽細胞増殖因子 ( FGF ) 等の発現状態も明らかにする。

## 外科系 脳神経外科学特論

### 1. 悪性脳腫瘍の病態と治療に関する研究

悪性脳腫瘍の大半を占める悪性 glioma に対して今日、手術、放射線、化学療法の併用による集学的治療がなされているが、依然として 2 年生存率が 50% に至らないのが現状である。本疾患は局所再発が 90% 以上であることから、1985 年以来、我々は脳腫瘍摘出部に術中照射 ( IORT ) を加えた集学的治療を行ってきた。その結果、IORT を加えることによって glioblastoma の 2 年生存率が 43% に、また、症例を選択すれば 78% と著明に向上した。しかしながら、腫瘍そのものについての解明は、

未だ十分でなく分子生物学的手法を応用し腫瘍細胞の増殖，分化，アポトーシスに注目した研究を積極的に行っている。すなわち，細胞の不死化に関わる酵素であるテロメラーゼ活性と悪性度との関連を追求し，さらにグリオーマ細胞分化に伴うテロメラーゼ活性の変化を観察し，将来的にはテロメラーゼ活性を抑制することによる悪性腫瘍治療を目指している。また，グリオーマ細胞分化により発現誘導される未知遺伝の探索と，そのグリオーマ細胞における機能の解明を行い，さらにグリオーマ細胞をアポトーシス誘導した際の増殖因子，転写因子，アポトーシス関連因子，膜リン脂質などのクロストークを mRNA 及び蛋白レベルで解析して，これらのシグナル因子をコントロールすることによるグリオーマ治療の可能性を検討している。さらに悪性グリオーマや悪性リンパ腫に特異的なモノクローナル抗体を免疫学的手法を用いて作成するとともに，腫瘍細胞の遺伝子レベルでの解析を組み合わせ，その診断法の確立と腫瘍特異的治療法の確立を目指している。

## 2. 脳の形態と機能の解析

最新のテクノロジーを駆使し脳神経外科（脳腫瘍，てんかん外科等）への応用を目指して，脳の形態と皮質野の同定法を発展させ，加えて脳の機能や脳循環代謝の解析を行っている。脳機能研究としては Functional MRI, MR Spectroscopy, Perfusion, Single Photon Emission CT (SPECT), Transcranial Doppler, Laser Flowmeter 等による脳循環代謝面からのアプローチと，EEG Dipole Tracing, 術中脳表 Somatosensory Evoked Potential の測定による電気生理学的からのアプローチを行っている。今後は種々の病態下においてこの両面よりのアプローチの有機的臨床応用を課題としている。

また，コンピューター，ネットワークシステムを利用し，CT, MRI, DSA の形態情報と前述の機能情報を三次元的に統合化して，正確かつ安全な脳外科手術のための，Virtual Reality による手術シミュレーション，ナビゲーションを検討している。

## 3. 脳虚血に関する研究

近年，虚血性神経細胞障害の病態における興奮性アミノ酸の関与と nitric oxide(NO) の神経伝達物質様作用が注目されており，ラット中大脳動脈閉塞再灌流モデルを用いて，虚血周辺部の遺伝子解析と，抗凝固剤投与による再灌流後の梗塞巣の保護に関する研究を行っている。また，培養したニューロン，アストロサイトを低酸素下におき，その変化と再酸素化による検討を加え神経細胞のアポトーシス誘導メカニズムの解明と神経細胞保護剤の開発を試みている。形態学的には，脳血管の拡張，収縮の神経性調節機構（脳血管の神経支配）の解明に取り組んでいる。即ち，自律神経節に由来する血管周囲神経は，古典的なアドレナリン作動性，コリン作動性のものに加えて VIP 作動性，NPY 作動性，CGRP 作動性，SP 作動性といったペプチド性のものが知られており，最近では NO 作動性，さらには CO 作動性神経まで報告されてきている。我々はこれら各種作動性物質をメディエーターとする血管周囲神経繊維について免疫組織学的，組織化学的手法を用いて研究している。生理的状态下で神経支配の形態学のみならず，くも膜下出血，及びこれに続発する血管攣縮，慢性低灌流状態といった病態下における神経支配の変化についても検討をしている。これらの結果は，脳梗塞の治療，また，手術時の一時的血流遮断における脳保護など臨床応用への期待がもたれる。

## 4. 脳動脈硬化に関する研究

虚血性病変の原因として脳動脈硬化症があげられる。この病態には複雑な要因がからみあっており，これを解明することは将来的に虚血性病変の予防に効果があると考えられる。これら要因の中で，刺激に対する血管壁反応性に注目し，転写因子等分子レベルでの解析検討を行っている。我々はまた，脳血管再構築にも着目し，バルーンやステントを用いた血管内手術治療の基礎的，臨床的研究を押し進めている。特に現在有効な治療法の見つかっていない血管拡張術後再狭窄の新しい治

療法として、転写因子の活性を調節するおとり型核酸医薬（デコイ）や、血管再生効果をもつ遺伝子を導入する治療法を検討している。

#### 5. 遺伝子治療の開発

3.及び4.の研究を基に虚血脳に対する治療法として、神経保護効果のあるペプチド、薬剤を用いた従来の治療法のみでなく、遺伝子を用いたあたらしい治療法を開発することを目的としている。血管内手術における技術も応用した中枢神経系への特異的な遺伝子導入法開発を行う一方、既知遺伝子を用いた小動物への遺伝子導入を行い、その脳保護効果を検討し、有効な結果を得つつある。

この研究により将来的には脳梗塞などに対する遺伝子治療が期待できると考えている。

#### 6. 閉塞性脳血管障害に関する疫学及び予防の研究

岐阜県のある特定地域をフィールドワークの対象地区として設定し住民アンケート調査を行い、この中より脳血管障害危険因子を有し、一過性脳虚血発作の既往を持つ患者を選出しMRI 検査と頭蓋内、頸部 MRA により精査し、脳卒中予防に向け前向きな調査を行う。これに加えてゲノム DNA の分析を行いその危険因子保有者の早期発見を試みる検討を開始した。

## 外 科 系 眼科学特論

私たちの教室では緑内障という眼疾患の病態生理の解明，診断法と治療法の確立を基本的なテーマとしています。緑内障になりますと視神経線維の減少が起こり，臨床的には視神経乳頭の陥凹拡大，網膜神経線維層の菲薄化，視野などの視機能の異常が生じます。私たちは緑内障眼における形態的な変化を各種の画像解析装置で記録し，一定の条件下での視神経障害の進行の有無，進行様式などを調べています。また，形態変化と視機能の関係について，各種の視野計データなどを解析しています。緑内障性視神経障害の成因として眼圧学説と血流動態異常学説がありますが，視神経近傍の血管系の鑄型標本作成，生体での非侵襲的血流動態測定を行い緑内障の発症機序を検討しています。治療面では各種眼圧下降薬の眼圧下降機序の検討，レーザー治療による眼圧下降，眼組織への影響の検討などを行っています。また，手術治療として代謝阻害薬を用いた基礎実験，臨床検討も行っています。さらに最近では，眼圧下降を介さない緑内障治療，緑内障遺伝子の解析などの研究も行っています。

## 外 科 系 耳鼻咽喉科学特論

当講座は昭和 27 年から一貫して運動と身体平衡生理，めまい・平衡障害の研究を主題としており，その業績は国内外に誇り得るものである。

#### 1. めまい・平衡障害の基礎的・臨床的研究

我々の日常活動に必要な姿勢を安定に維持し，運動を円滑に遂行するためには平衡系の働きが必要である。その中で，重要なのは平衡反射である。平衡反射は視器，迷路，自己・外受容器への刺激で誘発され，眼筋，頸筋，四肢・体幹筋に現われる。この反射には，中枢神経系が反射路，反射中枢，制御機構として密接に関係している。基礎的には，起立姿勢制御，歩行，前庭脊髄運動，前庭眼運動，視性眼運動の機構につき平衡反射の面，また，実験的循環動態の面から解析している。臨床的には，基礎的研究を土台として，めまい・平衡障害例の診断はどうするか，病因の解明，治療法の解明の面から研究している。

## 2. 平衡訓練と運動に関する研究

(1) めまい・平衡障害例は薬物，手術療法だけでは十分でない。そこで，最近の進歩をとり入れた平衡訓練を中心としたリハビリテーションを行い，迷路性及び中枢性平衡障害例の日常動作の能力低下に対する訓練経過とどうすれば治療向上が図れるかを検討している。

(2) 運動姿勢と平衡訓練についてはこれまでに教室での多くの成果があるが，姿勢反射学的な観察で平衡機能向上の神経機構の解明はされていなかった。その解明のために，動物を用いて視性及び回転などの訓練をし機能面（視性眼・脊髄運動，前庭眼・脊髄運動）と物質面（神経伝達物質，シグナル応答）から研究している。

ヒトにも視性・迷路性訓練を与え，視運動性眼振の Response increase 現象，視刺激による姿勢制御，前庭性眼振の Response decrease 現象，前庭性姿勢制御の面から解析を行っている。

### (3) 運動訓練とスポーツ医学の研究

平衡機能向上の研究を基礎として，スポーツを平衡生理学的に研究するとともに，優秀なスポーツ選手を見いだす適性検査の確立を目指している。

## 3. 平衡機能の発達と加齢変化の研究

高齢者時代を迎え，高齢者のめまい・平衡障害患者が増える傾向にあり，平衡機能の加齢変化に関心が高まっている。学童と成人，高齢者の直立，歩行，重心動揺，前庭性眼運動，視運動性眼振につき，発達と加齢変化の内容と機序につき研究している。

## 4. 宇宙における錯覚・失認対策法と平衡生理に関する研究

21世紀初頭に宇宙ステーションが計画されているが，長期に微小あるいは無重力環境下に滞在すると空間識喪失（錯覚，失認）が発生する。この機序解明とその対策法及び宇宙での平衡生理につき，宇宙環境利用フロンティア共同研究をしている。

## 5. 耳鼻咽喉科疾患の免疫反応における細胞応答についての研究

アレルギー性鼻炎の中心的役割を演じているマスト細胞のシグナル応答につき生化学講座の協力で研究している。

## 6. 頭頸部腫瘍に関する基礎的・臨床的研究

実験的腫瘍でガン抑制機構につき病理学第1講座の協力，また，ガン治療の問題である再発と遠隔転移を早期発見するための基準を確立するために免疫パラメータと免疫組織学的手法を用いて研究している。

## 7. 耳鼻咽喉科感染症に関する研究

当科に多い感染症の嫌気性菌の役割を解明することは重要で，実験的モデル，症例を用いて嫌気性菌実験施設の協力で研究している。

## 外科系 泌尿器科学特論

### 1. 尿路感染症の基礎的・臨床的研究

尿路感染症について教室に蓄積された豊富な know how を生かし，多方面にわたる研究を行っている。全国的にも貴重な調査として，尿路感染症の患者から分離された起炎菌の収集・蓄積が挙げられる。特に1988年以降は，関連病院を含めた大規模な検討を継続中で，起炎菌の分離頻度の変遷，背景因子の変動，薬剤感受性の変化のほか，新規抗菌性物質の有用性などを検討しており，これについては key man 的役割を担っている。また，蓄積された起炎菌を材料に，耐性菌の出現状況，耐



性機序の解明などの基礎的研究を行っている。以上と関連して、当教室は、尿路感染症の診断基準，特に薬効評価基準の作成においてイニシアティブを有している。

このほか、尿路感染症の実験的モデルの作成や、様々な難治性因子の検討、尿中白血球機能の評価など、基礎から臨床まで体系的に尿路感染症像を捉える研究を続けている。

## 2. 性行為感染症の診断法の改良に関する研究

男子尿道炎は淋菌による淋菌性尿道炎と淋菌によらない非淋菌性尿道炎に分けられる。非淋菌性尿道炎の 40% から 60% が *Chlamydia trachomatis* によるクラミジア性尿道炎であるが、その他の非淋菌性非クラミジア性尿道炎の起炎菌に関してはまだ不明な点が多い。当教室では DNA 診断法の 1 つである polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて、尿道炎患者より各種のマイコプラズマの検出を試みており、その中から *Mycoplasma genitalium* が非淋菌性尿道炎の 20% を占めることを明らかにした。しかしながら、なお非淋菌性尿道炎の約 30% は原因菌が不明であることから、新たな DNA 診断法を開発し、新たな起炎菌の検出とそれら起炎菌により引き起こされる非淋菌性尿道炎の病態を明らかにすることを目指している。

## 3. 尿路・性器腫瘍マーカーの確立に関する研究

他領域と同様に悪性腫瘍症例の増加は顕著であり、診断・治療方法の確立は急務である。腫瘍マーカーは、画像診断と並んでスクリーニング・診断・経過観察に必須となってきた。固形腫瘍の最古の腫瘍マーカーが酸性フォスファターゼであることは有名であり、前立腺癌の腫瘍マーカーとして用いられてきた。PAP 以外の前立腺癌腫瘍マーカーとして、前立腺特異抗原 (PSA) は、その意義が世界的にも認められているが、分離・精製当時から当教室員が米国 Roswell Park Memorial Institute に留学していたこともあり、その臨床的意義、測定法の開発と評価、生物学的意義、プロテアーゼインヒビターとの複合体の解析など全ての研究領域に関与し、本邦の最先端の位置にいる。現在、PSA の測定を中心とした前立腺癌集団検診の実施を試み、前立腺癌の早期発見、早期治療を目指している。一方、腎癌・尿路上皮腫瘍に関しては、確立された腫瘍マーカーがなく依然として研究途上である。腎癌における胎盤性ロイシンアミノペプチターゼ、腎癌・尿路上皮腫瘍のベーシックフィトプロテイン、PFK 抑制試験の意義に関して研究し一定の評価を挙げた。さらに、組織学的悪性度のマーカーとして、腎癌・尿路上皮腫瘍・前立腺癌・精巣腫瘍における各種蛋白の発現、各種遺伝子の発現・変異などの研究もっており、従来の病理学的核異型度の評価とともに臨床の場に生かし、患者の予後の改善に努めている。

## 4. 尿路・性器腫瘍の化学療法に関する基礎的・臨床的研究

尿路性器悪性腫瘍の治療においても他の固形腫瘍と同様に外科的処置が最優先される。しかしながら、進行癌あるいは術後の再発癌に対しては、化学療法が重要な役割を果たしている。当教室では、このような癌に対しては積極的な抗癌剤の全身投与のみならず、より効果的で副作用の少ない投与方法としての reservoir 設置による動脈内注入法を施行し、その臨床的意義を検討している。さらに、手術可能な尿路上皮腫瘍及び前立腺癌に対しても、術前化学療法あるいは術前内分泌化学療法いわゆる neoadjuvant therapy と術後化学療法あるいは術後内分泌化学療法 adjuvant therapy を組合せ、術後の再発を予防し予後の改善を目的とした至適な化学療法あるいは内分泌化学療法の確立を目指している。腎癌においては、術後のインターフェロンの至適投用法、精巣腫瘍においては、通常の化学療法に耐性化した腫瘍に対してより強力な化学療法の開発を試みている。以上の臨床的研究は、当教室の統一した protocol に則り施行されており、各々の検討の臨床的意義が明らかになりつつある。

臨床研究と対応し、外科的に切除された臨床材料を用いた *in vitro* 抗癌剤感受性試験、免疫組織化学的手法及び *in situ* hybridization、reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) などの分子生物学的手法による抗癌剤耐性に関わる因子 (P 糖蛋白など) についての基礎的研究を行っている。特に、RT-PCR 法による癌組織あるいは組織特異的な mRNA の発現の検出を指標とした微小癌転移の検出法の開発を行い臨床応用へ向けての検討を行っている。さらに、膀胱癌の上皮内癌の標準的治療法である BCG 膀胱内注入療法の未だ明らかでない抗腫瘍効果のメカニズムについて細胞免疫学的観点からの解明に力を注いでいる。

#### 5. 腎不全治療における臨床的研究

末期腎不全治療の最終目的は腎不全にならない予防法の確立であり、検診によって発見された蛋白尿・血尿患者に適切に対処する必要があるが、不幸にして末期腎不全にいたり、血液浄化療法が必要になった症例には、血液透析・CAPD・腎移植の3つのオプションの内、症例毎に最も適当な治療法の選択を行っている。透析症例では、ダイアライザーの膜成分と透析効率、低分子ヘパリンの投与方法が検討課題であり、CAPD について QOL の問題、腹膜炎の治療法の確立、腹膜機能の維持、アミノ酸透析液の意義など臨床的な課題と透析・移植患者を対象とした白血球機能 (スーパーオキシド産性能)、腹水中の細菌の発育様態など基礎的にも検討してきた。さらに、腎移植に関しては生体・死体腎移植の実施と普及に努めている。現在約 100 例の実績があり、免疫抑制法や拒絶反応の早期発見と治療、PCR 法によるウイルス・結核菌の早期同定などが課題であり、現在研究を進めている。

## 外科系 麻酔・蘇生学特論

### 麻酔・蘇生学の主な研究課題

麻酔・侵襲中の呼吸・循環反射性反応に関する臨床

脳・脊髄循環に対する麻酔及びその関連薬に関する研究

麻酔・疼痛シグナル伝達とその制御機構：神経化学的及びパッチクランプ法による電気生理学的研究

新しい心肺・脳蘇生法の開発に関する研究

心臓機能モニターの開発

とまとめられる。何れも臨床研究での観察を重視し、動物実験、そして *in vitro* の研究系でその機序や新しい治療法などを開発することに目標をおいている。

#### 1. 麻酔・侵襲中の呼吸・循環反応反射性反応に関する研究

これ関連する研究として、最も重要で瞬時的な血圧調節機構である動脈圧受容体反射に関する麻酔薬、及び局所麻酔薬の影響、気道麻酔と呼吸循環反応、麻酔・侵襲中の腎臓機能と alpha2- アゴニスト、早川 (院生) が高血糖時、星状神経節遮断時など呼吸循環反応に関して研究を進めている。

スウェーデンで開発された新しい局所麻酔薬、ロピバカインの血圧調節系への影響への観察する、局所麻酔の安全性を確認する上では重要な研究である。本講座もこの局所麻酔薬の国内での臨床研究に加わって、世界と競争して活発に研究している。主に局所麻酔薬中毒時あるいはアシドーシス時の循環反応を観察している。更に気道麻酔の呼吸・循環反応に対する影響に関して、麻酔薬との相互作用などの全く新しい視点からの臨床研究を行っている。

さらに、大島 (講師) を中心に、「麻酔中の呼吸シグナルの神経性調節機構」の研究に関して、麻酔、睡眠時の気道閉塞の問題も含めて臨床研究と動物実験によって解明を進めている。

このテーマでは、薬理学教室の指導で、in vitro 系で、培養血管平滑筋細胞を用いて、これへの麻酔薬の影響に関する研究を進めている。関連病院の田辺（大雄会病院）は既に Anesthesiology へ 4 編の論文としてまとめ発表している。

## 2. 及び 4, 脳・脊髄循環に対する麻酔, 及びその関連薬に関する研究

脳及び脊髄の微小血管の反応性を、直視下に（それも多くの生理学者や薬理学者が行っている摘出血管ではなく）生体のまま観察し、種々の薬への反応性を検討し、現在最も問題となっている脳蘇生に効果的な薬を開発することを目的としたものである（cranial window, vital microscopy）。この分野の研究は、当教室で石山（現在、山梨医大、麻酔科、講師）が最初に行った「K-チャンネル開口薬の脳血管拡張作用の機序」の論文はアメリカ心臓学会の Stroke 誌に受理され、ジョーンズ・ホプキンス大学の Traystman 教授の Editorial にて高く評価され、本人はもとより共同研究者も大変喜んでいる。

現在は飯田助教授が中心となって精力的に進め、大学院生の長瀬、内田が、脳低温における脳微小血管反応、虚血再灌流時、あるいは一過性 hyperemia の状態などの臨床的視点からの Cranial window 法を用いた動物実験で精力的研究している。更には、長瀬、内田は臨床麻酔中の脳血管の反応性を頭蓋内ドップラー法にて検討している。これら脳・脊髄循環に関する研究は、何れも 脳蘇生の問題と深くかかわっており、循環停止から回復後の、「reperfusion brain injury」の機序を、脳血管反応との関わりで、microcirculation のレベルから解明しようとするものである。大学院を終えた大畠が現在ジョーンズ・ホプキンス大学へ留学し、この分野の研究を行っている。

## 3. 麻酔・疼痛シグナル伝達とその制御機構：神経化学的及びパッチクランプ法による電気生理学的研究

「麻酔・疼痛シグナル伝達とその制御機構に関する研究」が科学研究費を得て、生化学中島教授の指導のもと壇（大学院生）が行った局所麻酔薬の MAP キナーゼ及びアポトーシスの誘発の一連の研究に加え、昨年教室の神経化学実験室に、Axopatch 社製のパッチクランプ法一式を導入し、神経細胞膜に到達した侵害刺激が、細胞内シグナル伝達系をどのように作動させていくか、の研究を開始した。疼痛制御機構の神経化学的研究とオピオイド、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\text{Na}^+$ チャンネル、 $\text{K}^+$ チャンネル開口薬、更には  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase などイオントランスポーターの麻酔、疼痛制御機構の面から検討している。これらの作用機構を研究に加え、教授を中心に、大学院の譚と陳、この春大学院を終えた織田（助手）や濱屋（千佳、助手）らが、ラットの後根神経節細胞の  $\text{Na}^+$ チャンネル  $\text{K}^+$ チャンネルの特性を研究している。

ニューロパシックペインの動物モデル作成し、それからの摘出した脊髄細胞や脊髄後根神経節細胞の  $\text{Na}^+$ チャンネルに特性などの研究も準備している。さらには、脊髄硬膜外へのカテーテルの慢性モデル、麻酔薬の中脳網様体への影響、特にムスカリン受容体の作用機序を開明するため、慢性動物モデルを作成し、行動科学の面から、麻酔薬、オピオイドの影響の解明を目指している。麻（大学院）の研究成果もまとめられた。

オピオイド、特にモルヒネの耐性に関するレセプターレベルの研究は、より臨床的な視点で、ポリマーに封入したオピオイドの臨床導入を目指しての研究が、科学研究費をインパクトの高い研究を目指している。

今年の日本麻酔学科会で、大学院の譚が、「局所麻酔薬のアポトーシス制御機構」に関する研究で若手研究者特別賞を受賞した。

## 5. 心臓機能モニターの開発

赤松講師(集中治療部)が進めているエコーによる連続心拍出量測定も科学研究費を得ている。この研究には、関連病院の寺澤, 鬼頭, 高田が, 臨床の視点から, NO 吸入時の連続的心拍出量のモニター, 選択的心臓交感神経ブロックの作用, など様々な視点から研究を行っている。赤松は, この研究のため, 現在エール大学のバラッシュ教授のもとで共同研究のために渡米した。

## 外科系 口腔外科学特論

### 骨代謝に関する研究

#### 1. 炎症性骨吸収に関する実験的研究

- (1) 当講座で確立した, 家兎下顎骨骨髓炎モデルを用いて, 炎症時に出現する各種ケミカル メディエーターと破骨細胞, 骨芽細胞の活性化との関連を検索し, 同時に種々な抗炎症剤の骨吸収抑制効果を比較検討する。
- (2) モルモットを用いた歯周疾患モデルの歯周ポケット内におけるPGSILSとさらに各種フリーラジカルの検出を行い, 骨吸収との関連を調査する。この結果からも最も有効な消炎, 抗酸化剤を模索する。
- (3) 上記実験モデルにおいて, 口腔内常在菌のうちから, 骨髓炎, 歯周疾患に主起炎菌と考えられている数種の菌を用いて, その毒性を比較し, これら細菌に対する最も有効な抗菌剤, 抗生剤を選択する。

#### 2. 代謝性骨吸収に関する研究

雌ラットを用いて, 卵巣摘出を行いエストロゲンの減少が骨吸収, 骨形成に及ぼす影響を骨塩量の変化から考察し, 同時に PTH との関連性を検索する。また, V・D3, 食餌中の Ca 量との関連についても検討する。

#### 3. 顎関節症の発症に関する研究

すでに確立したヒツジを用いた顎関節炎モデルをもとに, 外傷性顎関節炎における関節腔内ケミカル メディエーター, フリーラジカルを検出し, これに対する消炎, 抗酸化剤をした場合の回復機能を骨の形態変化から調査, 検討する。

顎関節症患者を対象に, 咬合状態の変化が関節に及ぼす影響, さらに咀嚼筋の機能障害と顎関節症の発症との関連を筋電計(図)を用いて調査, 検討する。

#### 4. 腫瘍細胞による間接的骨吸収に関する研究

扁平上皮癌 VX2 細胞を家兎下顎骨に移植し腫瘍増殖に伴う骨吸収を発生させ, 同時に骨吸収部位における PGE2, OAF, マクロファージの関与を実験的に証明する。

#### 5. 実験舌癌モデルにおける各種 BRM 製剤の抗腫瘍効果に関する研究

BRM 製剤と低用量の化学療法剤との併用療法により, 非特異的免疫療法単独では活性化されにくい免疫学的過程を補足することにより, 抗腫瘍効果の増強が得られる投与法を検索する。

### 3 教育・研究活動

---

#### (1) 教育・研究活動の実施内容与方法

医学系大学院は大学における医学に関する高度の教育・研究組織で、自ら先端的な医学研究を行うとともに、医学部卒後の水準において独創的な研究能力と共に豊かな学識と人間性を備えた医学教育者・研究者の養成を行うものである。

##### 教官組織の強化

従来医学系大学院の教官組織は医学部の教官組織をもとにこれに関係ある附置研究所及び他系からの併用教官を加えて構成されてきたが、医学系大学院の教育・研究機能を充実させるためには学部を超える配慮が必要となってきた。学部講座の教授を兼任しない大学院専任の教授、助教授、講師、助手をおくなど教官組織の充実が必要である。「良き研究者でない良き教育者にはなれない」という図式が学部レベルの教育では必ずしも成立しないことが指摘されているが、大学院レベルにあたってはこの図式は依然として真理である。

##### a) 医学部における教官数の絶対的不足

教官の持ち時間の、研究、教育、診療、管理・運営へのバランスのとれた配分など論外であり、学部での教育研究診療さえ満足に行えない状態で大学院の教員も併任させられている。さらに医学系大学院が整備・充実されていく段階においてますます教官が不足し深刻な問題となろう。

##### b) 有能な医学教育者・研究者の育成

個々の教官の教育研究活動が活性化して初めて組織としての大学院が活性化することであることに鑑み、医学部発展にもし停滞がみられるとしたならば、教授会並びに教授 1 人ひとりの責任であり、自己点検を基礎としつつ、組織としての自己点検・評価を行わねばならない。かつ教授選考にあたっては、より有能な研究者を選ばねばならない。

##### 研究機能の充実

##### a) 若手教官の育成

独創的で先端的な研究の遂行には日々新たな技術革新を取り入れ、それを武器として先見性をもってユニークな研究に取り組むことが望まれる。そのため国内並びに国外の研究機関と共同研究を行い、留学など積極的に人事の交流を行い、若手教官の育成を計画し、実績をあげている講座も少なくない。今後は医学研究科全体で取り組むことが望まれる。

##### b) 大学院学生の研究機能の充実

大学院学生の研究機能の充実を図る必要があるが、現状では大型設備が不足し、各種施設も不備の状態にある。この不備を補うため大学院学生を他講座、他学部あるいは他大学へ一定期間派遣し他大学との共同研究を行うなどして研究機能の充実を図っている。

##### c) 研究費の充実、大型設備の整備

大学院学生の指導教官には指導研究用の経費の大幅な増額が必要であるが、今日の社会経済状況では困難であり、大型設備の導入も不可能である。さらには狭隘なアイソトープ施設、動物飼育施設、P<sub>3</sub>レベルの実験室がないため、先端的な教育・研究は制限されている。

##### 教育機能の充実

医学研究科では、基礎技術トレーニングコース（別表・257 ページ）、大学院特別講義を実施してきているが、平成 12 年度からは共通科目を開講して、より先端的知識・技術の普遍化を試みている。

教育・研究活動の実績

過去8年間の学生定員充足状況

年 度	平成4年度	平成5年度	平成6年度	平成7年度	平成8年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度
入学定員	56人	56人	56人	56人	56人	56人	56人	56人
合格者数	21	28	49	42	32	36	44	36

過去8年間の合格者数を示したが、平均合格者数は36人で入学定員の64.3%である。

学位授与状況

年 度	甲	乙	合 計
平成4年度	17人	90人	107人
平成5年度	27	53	80
平成6年度	14	70	84
平成7年度	19	85	104
平成8年度	25	50	75
平成9年度	46	49	95
平成10年度	34	40	74
平成11年度	21	43	64

本学部の規模からすると学位の授与件数並びに博士課程（甲）の数は決して多いとはいえない。

奨学金，授業料免除の状況

日本育英会奨学生出願・採用状況

年 度	出願者数	採用者数	採用率
平成4年度	4人	2人	50%
平成5年度	8	5	63
平成6年度	14	14	100
平成7年度	5	3	60
平成8年度	2	2	100
平成9年度	3	3	100
平成10年度	3	3	100
平成11年度	4	4	100

授業料免除実施状況

年 度	在学生数 A	申請者数	免除者数 B	免除率 (B / A)
平成4年度	80人	13人	13人	16.3%
平成5年度	92	9	8	8.7
平成6年度	112	18	17	15.2
平成7年度	137	19	19	13.9

年 度	在学生数 A	申請者数	免除者数 B	免除率 ( B / A )
平成 8 年度	146	18	18	12.3
平成 9 年度	150	29	27	18.0
平成 10 年度	146	58	56	38.4
平成 11 年度	143	53	48	33.6

#### 国際交流

我が国の国際的立場から極めて時宜に適ったことである。医学研究科においても、外国人学生の受入れ、大学院学生の海外派遣を行っている。

外国人留学生の受入状況及び大学院学生の海外派遣の状況については、学部の国際交流に掲載している。

#### (2) 課題と展望

岐阜大学大学院医学研究科の役割の重要性をよく認識し、その整備・充実に全力を挙げねばならない。現有の組織、設備においてもより効率的運用により活動を高める努力を尽くすことは勿論であるが、更に将来の構想として、大学の活性化、論文審査の改革及び独立専攻科の設置について、平成 11 年 7 月に検討委員会 (WG) を組織し、検討を行った。更に平成 12 年 2 月に独立専攻設置準備 WG を設置、以後 10 回余の WG で検討し、「大学院医学研究科幹細胞発生・制御医科学系専攻 (独立)」の設置計画 (案) を作成した。その内容を以下に収録する。

#### (資料) 独立専攻「幹細胞発生・制御医科学系」の設置構想

人類はこれまで農業革命・産業革命・技術革命を経験してきたが、21 世紀はこれら 3 大革命に次ぐ第 4 次革命としての情報革命の時代と言われている。その特徴はインターネットを中心とする国際化、多様化、個別化、個性化である。また、生物の遺伝子構造の解析とその操作が自由になり、21 世紀は生命自体を創り出せる生命科学の時代でもある。

このような 21 世紀の潮流の中で、これまでの制度、組織、発想は厚い壁にぶつかり、大学審議会答申「21 世紀の大学像と今後の改革方策について 競争的現況の中で個性が輝く大学」で示されるように、高等教育においても抜本変革が求められている。その変革の方向の第 1 は旧来の研究領域にこだわった研究から相互乗り入れ (共同研究) へ、旧来の硬直化した基礎・臨床の小講座制から大講座制へ、そして様々な領域の専門家集団を結集した学際的・集学的研究へ、である。第 2 は予算配分、人員配分がこれまでの護送船団方式、年功序列、悪平等から自由競争へ、勤務場所や出身大学などの所属の重視から個々の研究能力の重視へ、である。第 3 は生命科学・医科学の急速な高度化・複雑化に対応するための、先端的医学教育・研究の大学院中心化である。したがって、本学においても岐阜大学の個性を生かした特定課題を先端的に担い、かつその領域を中心に地域社会、日本、世界に貢献しうる人材育成のための大学院専従の教育研究組織 = 独立専攻の設置が 21 世紀の医学・医療を担うためには不可欠である。

また、医科学の急速な高度化・先端化の中で、いまや医学教育・研究の中心が大学院であることには明らかである。従来国立大学における硬直化した小講座制では 21 世紀の医学・医療に対応できない。そこで、生命細胞医科学 / 高次情報統御学 / 臓器病態学 / 免疫・アレルギー内分科学 / 総合病態・予防医学の 5 つの大講座制に全医学部を改組する予定である。

それと共に、岐阜大学大学院医学研究科は、特定の研究課題を先端的に担い、かつその領域で地域社会、日本並びに世界に貢献しうる人材育成のため、本学独自の独立専攻系設置に向けて鋭意検討を重ね、社会的要請度の高さと緊急性、本学の実績、教官の陣容と研究遂行能力などを併せて勘案し、再生医学を標的とした独立専攻系である「幹細胞発生・制御医科学系」を今回の大講座制への改組に伴い設置することとした。

幹細胞発生・制御医科学系専攻の組織は6部門からなる大講座制を採る。これは、大講座の基に共同で先端的な再生医学研究のプロジェクトが円滑に行われるように整備したものである。これにより、研究をオープンにすることができ研究者間の相互チェック体制を整え、研究のレベルアップを図るものである。また、大学院生は自分の研究ばかりではなく、様々なプロジェクトの研究に接触することができ、広い視野と独創的な思考過程を持つ医科学研究者を養成することが可能となる。

(幹細胞発生・制御医科学系の部門)

- \* 細胞の発生・分化・アポトーシス
- \* 高次神経・反射再生医学
- \* 微生物バイオインフォマティクス
- \* 生命機能分子設計学
- \* 医用画像情報学
- \* 臨床再生医科学

本独立専攻科には岐阜大学大学院医学研究科の総力を結集して、細胞の発生・分化とアポトーシス、高次神経・反射再生、環境・微生物因子、標的創薬・医用工学及びバイオ工学倫理・社会医学それぞれの分野の専門家を配置する。専攻内における学際的プロジェクト研究の推進のために大講座制とする。これら各領域の専門家の共同による大学院学生教育カリキュラムの遂行は、分子生物学的アプローチから社学的アプローチに至る幅広い知識と経験を有する再生医学研究者の育成を可能とするものである。幹細胞の研究・教育を目的とした独立専攻は他大学にない。21世紀的課題である幹細胞発生・制御の基礎から臨床そして社会医学を中心的に担うことのできる人材を育成することが可能となろう。



