

[医学系研究科再生医科学専攻]

1. 教育・研究の理念, 目標

ヒト全遺伝子の塩基配列の解読が終了した 21 世紀における医学・医療の中心課題の一つは、間違いなく再生医学・医療である。

この領域は優れて学際的領域であり、再生医科学専攻は医学、生命・情報工学並びに生命倫理学とのユニークな連携の下、細胞生物学・分子遺伝医工学的の学問体系に加え、これを臨床に応用するための再生工学・再生応用・倫理学の学問体系からなる。医学部、工学部等の出身者に先端的再生医科学の研究とユニークなインターネット大学院教育 New Research Oriented Bidirectional Education Linkage(NOBEL)を行い、分子生物学、医用生命・情報工学、臨床医学および社会医学の各分野で再生医科学を中心的に担うことのできる知的創造性・専門性と共に倫理性・人間性・社会性の豊かな人材を育成することを目標としている。

2. 再生医科学専攻の構成

生物学的再生医科学を目指す独立専攻系再生医科学には社会的ニーズ、本学の実績と現状を考慮して 3 つの領域からなる組織を置いている。すなわち、分子生物学、発生学、遺伝子工学をベースとした再生分子統御学、最新の生命工学・情報工学をベースとした再生工学及びこれらをベースとした臨床応用とそれに伴う倫理的問題を扱う再生応用・倫理学である。そこで、本専攻は、以下の 3 つの講座から構成し、高度の研究能力がある研究者を分野別に 1 つの有機的統一体となるよう組織している。

(1) 再生分子統御学講座

再生分子統御学講座は、3 つの教育研究分野からなる。すなわち、幹細胞から組織・器官形成の分子制御を担当する組織・器官形成制御、本学における反射研究施設の伝統を踏まえた神経系の再生を担当する神経生物、再生における微生物の役割を担当する病原体制御学である。さらに、組織・器官制御には、その重要性を考慮して連携講座として岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所発生生物学研究系が参加している。

(2) 再生工学講座

再生工学講座(大講座)は、2 つの教育研究部門からなる。すなわち、遺伝子・蛋白の分子構造解析と、それに基づく再生医療に創薬や分子プローブの開発・応用を担当する生命機能分子設計と、細胞から組織・器官が形成されるプロセスの 3 次元構築のコンピュータによるイメージ化を主に中枢神経系で担当する知能イメージ情報である。

(3) 再生応用学講座

再生応用学講座は、3 つの教育研究分野からなる。すなわち、主に循環器・呼吸器系の再生医療を担当する循環病態学と呼吸病態学、ならびに医学系倫理・社会医学である。

これらの組織は、単に並列する硬直化した組織ではなく、患者並びに学生、企業を含む社会的ニーズに応える新しい再生医療の教育・研究を目指した 1 つの有機的統一体として組織されている。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、倫理を含めた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。

3. 学生定員と入学状況

再生医科学専攻の入学定員、収容定員及び過去 2 年間の入学状況は次表のとおりである。前期課程・後期課程ともに入学定員をはるかに超えた志願者がある。また、入学者は入学定員の約 1.5 倍であり、きわめて順調に推移している。

再生医科学専攻の学生定員及び収容定員

研究科	専攻	課程	入学定員	収容定員
医学系研究科	再生医科学専攻	博士前期課程	11	22
		博士後期課程	6	18
		計	17	40

再生医科学専攻の入学状況

過去 2 年間の入試統計（博士前期課程）

事項年度	募集人員	志願者数		受験者数		合格者数		入学者数	
平成 16 年度	11	23	(4)	22	(4)	22	(4)	21	(4)
		< 0 >		< 0 >		< 0 >		< 0 >	
		《 0 》		《 0 》		《 0 》		《 0 》	
平成 17 年度	11	(4)		(4)		(3)		(2)	
		< 2 >		< 2 >		< 1 >		< 1 >	
		《 1 》		《 1 》		《 0 》		《 0 》	

() は女子, < > は社会人, 《 》 は外国人留学生をすべて内数で表します。

過去 2 年間の入試統計（博士後期課程）

事項年度	募集人員	志願者数		受験者数		合格者数		入学者数	
平成 16 年度	6	19	(4)	18	(3)	18	(3)	18	(3)
平成 17 年度	6	15	(1)	15	(1)	15	(1)	15	(1)
		< 9 >		< 9 >		< 9 >		< 9 >	
		《 1 》		《 1 》		《 1 》		《 1 》	

() は女子, < > は社会人, 《 》 は外国人留学生をすべて内数で表します。

4. カリキュラムの編成方針

本専攻は、生命倫理・医学並びに生命・情報工学両分野が融合した新たな視点からの再生医科学に関する問題解決型能動教育を行い、高邁な生命倫理・社会性、再生医科学・医療の発展に貢献する判断力、実行力及び独創性に富む人間性豊かな研究者（博士後期課程）並びに高度専門職業人（前期課程、後期課程）を育成することを目標として教育課程を編成している。

このカリキュラム編成方針に基づき、生命倫理・再生医療の基本的教養を身に付け、かつ、再生医学の基礎・臨床並びに再生工学についての最先端の技術を有し、新たな再生医科学を先駆的に取り組む能力を有する研究者・高度専門職業人を育成する。

(1) 履修基準

① 博士前期課程

1年目に基礎科目（分子生物学、病理・病態医学、臨床再生医学、生命工学、情報工学）の教育を通じて医学・工学の基礎的知識と技術を身に付ける。ただし、医学部出身者は生命工学、情報工学を必修とし、他学部出身者は医学系科目 2 単位を必修とする。

前期課程の学生は、2年間の間に合計 30 単位以上を修得し学位論文審査に合格しなければならない。ただし 1 年以上在学し所定の要件を満たした場合は 2 年未満であっても学位を授与することがある。

② 博士後期課程

後期課程では、医学部出身者は再生工学から 6 単位以上、医学部以外の工学部等の出身者は医学系の再生分子統御および再生応用から 6 単位以上を必修とし、3 年間に最低限 10 単位を取得しなければならない。ただし、2 年以上在籍し所定の要件を満たした場合、3 年未満でも学位を授与することがある。

以上のとおり本専攻の学生が履修すべき単位数を一覧にすると、次表のとおりになる。

科目区分	最低履修単位数		
	博士前期課程	博士後期課程	
基礎科目	6 単位		
学際科目	4 単位	4 単位	
実習科目		2 単位	
コア科目	講義 10 単位及び演習・実習 2 単位	2 単位	講義 2 単位及び演習・実習 2 単位
専門科目		2 単位	
特別研究	8 単位		
合計	30 単位	10 単位	

(2) 教育研究分野, 指導教員

再生医科学専攻における各領域別の教育研究分野, 指導教員, 主な研究内容は次の表のとおりである。
研究指導教員及び研究内容 (2005年7月現在)

○再生分子統御学領域 (講座)

分 野	指導教員	研 究 内 容
組織・器官形成	國貞隆弘	胚性幹細胞 (ES 細胞) を含む幹細胞から組織・器官形成に至る細胞の増殖・分化のメカニズムについて, 細胞生物学的手法と分子生物学的手法を用いて研究を行う。特定の細胞・組織・臓器にとらわれることなく, 幹細胞からの組織・臓器の形成過程と幹細胞自身の分化・増殖・自己再生機構の解析を通して, 再生現象の分子制御機構の最終的な解明に向けて教育・研究を行う。ヒト ES 細胞から組織・臓器を誘導し再生医療へ適用する研究も進めている。
神経生物	中川敏幸	成人脳において未分化幹細胞の存在が証明され, 神経幹細胞の増殖・分化誘導・アポトーシス (変性) 機構の解明は神経疾患の治療法の開発にとり重要な課題である。ここでは神経変性 (アポトーシス) の分子制御機構に関与する遺伝子群を網羅的に同定する方法を確立し, 神経変性関連遺伝子の細胞から固体レベルでの作用機構につき, 分子生物学, 細胞生物学, 及びマウス遺伝学を駆使した研究を行う。さらに, アルツハイマー病に代表される神経変性疾患の病態の解明についても取り組む。
病原体制御学	江崎孝行	疾病及び高齢化により免疫系が破壊されていく中で, 1,000 種類を越す微生物病原体に対する個々の宿主の抵抗性のレベルを予測し定量化する方法を研究開発する。これにより高度の臓器再生医療が実行される場合に遭遇する感染を予測し, 微生物を使用した個々の個体独自の感染抵抗性の再生を行う治療法の確立を目指す。

○再生工学領域 (講座)

分 野	指導教員	研 究 内 容
生命機能分子設計	鈴木正昭	細胞再生に関する遺伝子並びに蛋白質の 3 次元分子構造の解析と精密分子設計及び最先端有機合成法を基に高生命機能分子を独自に創製する。学内外の生体 (in vivo) 指向型生物並びに医学系研究者との連携からなる化学/生物学/医学融合型研究システムを通じて, これまでに類例のない個体レベル (究極的にはヒトレベル) に適用できる新たな「分子プローブ概念」を提案する。本概念を基盤にして, 主に神経変性疾患をターゲットとした再生医学のための「創薬新パラダイム」の創造を目指した教育・研究を行う。
知能イメージ情報	藤田廣志	コンピュータを駆使して, 医用画像情報をいろいろな角度から処理・加工し, 再生医科学をはじめ様々な医療分野における画像情報を取り扱った教育・研究を行う。例えば, コンピュータ支援診断 (CAD) と呼ばれているが, 画像上のがん病変の位置をコンピュータで指摘したり, 病変部位のコンピュータ分析による結果を医師に提供することによって, より正確で確実な医師の画像診断が行えるように支援するシステムの開発である。画像情報処理技術, バーチャルリアリティ (VR, 仮想現実), 人工知能などの最先端の医療画像情報学に関する基礎研究を行い, また, 医工学分野の各種の学際領域の画像研究に応用する。

○ 再生応用学領域（講座）

分 野	指導教員	研 究 内 容
循環病態学	藤原久義	<p>ほとんど全ての疾患は器官（臓器）、組織、細胞の機能並びに形態の障害と障害を受けた細胞の死による。これらの原因は多彩である。一方、障害後の自然治癒のプロセスは一般に細胞の分化・増殖・アポトーシスという3つのメカニズムにより組織・器官はリフレッシュすなわち再生される。この再生のプロセスは、他組織・他器官の細胞の増殖・分化・アポトーシス及びそれらから分泌される分化・増殖・アポトーシスを誘導する物質による制御を受け、相補的に組織形成と置換が行われる。</p> <p>したがって再生応用とは幹細胞の誘導、細胞・組織・器官の移植、分化・増殖・アポトーシス関連因子の解析とそれらを直接用いたまたはそれらの転写因子を誘導する遺伝子治療により病的組織・器官の再生を行うことである。21世紀はこの自然治癒、すなわち再生のメカニズムを全面的に臨床応用する世紀である。これまで不可能とされてきた心・腎も今や再生可能となりつつある。ここでは心・血管・腎の疾患について培養系、動物モデル並びにヒトの疾患を対象に再生医学の先端的臨床応用を目指して教育と研究を行う。</p>
呼吸病態学	藤原久義	<p>外界と接している呼吸器系は種々の病原体や有害物質にさらされ、それにより多くの気道や肺胞の傷害を生じる。また免疫機構の発達している呼吸器系は、体内や外界からの種々の刺激による免疫応答の異常による傷害も生じる。</p> <p>一方、傷害後の修復のプロセスは分化、増殖、アポトーシスのプロセスにより再生される。傷害により生じる呼吸器系の代表的疾患として気道上皮の傷害を来す慢性気管支炎、肺胞傷害を来す肺気腫、細胞の遺伝子変異を来す肺がん、免疫機構の異常から生じる気管支喘息や間質性肺炎がある。これら傷害を受けた呼吸器系の細胞や組織を repair するため再生医学すなわち病的組織、器官の修復のため幹細胞誘導、移植、組織、器官の移植、分化、増殖、アポトーシス誘導を直接行うことや遺伝子治療により再生を行う。</p> <p>培養系として気道上皮や肺胞上皮細胞を用いた培養実験系、動物モデルとして肺気腫、肺線維症、肺がん、気管支喘息モデルを用いた実験系並びにヒトの疾患を対象とした研究を先端的臨床応用を目指して教育と研究を行う。</p>
医学系倫理・社会医学	塚田敬義	<p>1978年に「バイオエシックス百科事典」が出版されており、その頃に「生命倫理学」が成立したといわれている。もとより医の倫理学は、安楽死、脳死・臓器移植、人工妊娠中絶など、従来の医療行為の中では禁止されていた行為の許容基準を明らかにする目的で集約されてきたと解される。ところが、昨今クローン個体問題が浮上し、生命倫理の重心が個人の自己決定から公共選択に移動してきており、そこにはアメリカ型とヨーロッパ型の対立も近年しだいに明らかになってきている。医学・医療の実際を知る者が、再生医学に伴う全ての倫理的、社会医学的な問題をターゲットとして、日本での然るべき生命倫理を考究すべくその教育・研究を行う。</p>

(3) 基礎技術トレーニングコース

医科学専攻4の(3)で示した基礎技術トレーニングコースを行っている。

(4) 大学院特別講義

各講座の研究発表・特別講演からなる先端再生医科学セミナーを年6回、再生医科学専攻の全講座が参加して行っている。また大学院特別講義は、各講座を中心に随時実施している。

5. 教育活動

(1) 教育活動の実施内容と方法

再生医科学専攻が開講している講義科目を以下に示す。

① 博士前期課程

授 業 科 目	単位数	選択・必修の別	
基礎科目	分子生物科学	2	選択必修
	病理・病態医学	2	選択必修
	臨床再生医学	2	選択必修
	生命工学	2	選択必修
	情報工学	2	選択必修
コア科目	組織・器官発生	2	選択必修
	構造生物医学	2	選択必修
	医用情報処理	2	選択必修
学際科目	生命倫理・再生医科学倫理	2	必修
専 門 科 目	神経再生医科学	2	選択必修
	微生物遺伝情報	2	選択必修
	遺伝情報創薬	2	選択必修

② 博士後期課程

授 業 科 目	単位数	選択・必修の別	
コア科目	発生再生分子医学	2	選択必修
	幹細胞組織工学	2	選択必修
	細胞・組織・器官移植・遺伝子治療	2	選択必修
学際科目	再生医療倫理	2	必修
専 門 科 目	神経細胞分化制御	2	選択必修
	微生物バイオインフォマティクス	2	選択必修
	病原体制御学	2	選択必修
	創薬科学応用	2	選択必修
	免疫アレルギー・遺伝子再生物質構造	2	選択必修
	知能イメージ情報応用	2	選択必修

学生は、予め指導教員の指示を受けて履修する授業科目を決定する。また、指導教員が必要と認める時は、学部の授業科目、他の大学院等の授業科目を履修することができる。学生は指導教員の指導の下で研究計画書を作成の上、学位論文作成に必要な研究活動を行う。

再生医科学専攻では、教室での講義、実験室での実験指導、セミナー室での実験データの討論、論文の詳読会を毎週行っている。

博士前期課程及び後期課程の教育は、インターネット・ホームページ“NOBEL”を通じて行っている。開講期間中、各科目を選択した学生はインターネット上のホームページ及びメーリングリストを通じて教員と意見交換を行い、与えられた課題に関して教員及び学生が議論を積み重ねる。科目の修了時にはレポートを提出し、学習成果を、各科目を選択した学生と教員に対して講演し各科目を修了する。

- 1) 前期：4月－7月、NOBEL法にてインターネット上で課題を学習
9月に最終レポート提出と発表講演
- 2) 後期：10月－1月、NOBEL法にてインターネット上で課題を学習
2月に最終レポート提出し発表講演

また、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。

このほか、本専攻の教育・研究活動の特徴として以下のものを挙げることができる。

- ① 講座単位で学生の教育・研究指導に当たっているが、当専攻が学際的分野であることもあり、講座の枠にとらわれず医学基礎系・臨床系・工学系が共同して学生の研究指導を行うなど、柔軟な指導体制を採用
- ② 大学院設置基準第14条特例の昼夜開講制を実施
- ③ 生命・医療倫理を重視し、前期課程では社会・再生医科学を、後期課程では再生医療倫理の履修を必修化
- ④ 前期課程では細胞生物学、分子発生学、分子生物学等の基礎生命科学の教育・研究を、後期課程では再生応用等の応用生命科学の教育・研究を実施

6. 研究活動

〔再生分子統御学講座〕

(1) 組織・器官形成分野

1. 研究の概要

國貞と本橋は ES 細胞から誘導した細胞・組織・器官を再生医療に適用するための基礎研究を行っている。2000 年以降にマウス ES 細胞からレンズ、網膜細胞を含む眼様構造を誘導する技術の開発に成功し、ES 細胞から試験管内で組織・器官を誘導できるという前例のない可能性を示した。2003 年以降は、眼様構造の再生医療への適用をめざし、トリやマウスの眼球へ移植し生着することを確認した。最近、腫瘍病理、MEDC との共同研究で新しい網膜変性症のモデル動物の作成に成功したので、網膜再生医療モデルを様々な動物へ拡大したい。

神経堤細胞は神経管から発生する外胚葉由来の細胞であり、非常に多様な細胞（色素細胞、平滑筋、骨・軟骨などの間葉系細胞、神経細胞、グリア細胞などの末梢神経系細胞、内分泌器官構成細胞など）に分化増殖する多分化能を有している。ES 細胞からこの神経堤細胞を誘導することに最近成功し、この vitro の分化増殖を詳細に解析することで、現在までその全貌が明らかにされていない神経堤細胞の発生及び分化のメカニズムを明らかにしつつある。再生医療への取り組みとして、神経堤細胞の異常によって発症する重篤な末梢神経破綻である Hirschsprung disease や Waardenburg Syndrome などの神経堤症の細胞治療に結びつけたいと考えている。

ヒトへの応用を視野に入れ、2003 年にヒト ES 細胞の使用許可を受け（日本で 5 番目の使用機関）、現在までに心筋、血液細胞、網膜色素細胞などの誘導に成功している。

手塚は複雑系モデルのひとつである反応拡散系を用いて、仮想骨リモデリングモデル「iBone」を作製し、骨に存在する細胞が力学環境に適応した骨微細形態を形成する過程をシミュレートした。さきがけ研究などの大型学外個人研究費などを受け、本学整形外科、口腔外科の協力を得て、ヒト大腿骨近位端の形状の再現、顎骨の形成・修復過程や骨粗鬆症の再現にも成功している。最近、ベンチャー企業との共同で、iBone を計算機の専門知識のない現場の医師にも使いこなせるような洗練されたプログラムの作成を始めている。さらに、大理石病のモデルマウスを用いてこの病態の進行過程をシミュレートする研究も開始し、iBone の有効性をより詳細に検証している。

口腔外科により無菌的摘出された歯科手術時の医療廃棄物（親しらず）を用いて、手塚を中心に歯胚間葉系幹細胞の樹立に成功し（現時点で 30 例程）、岐阜大学歯胚幹細胞バンクの設立をめざしている。他のバンクに比べ安全・安価・効率良く細胞バンクが構成できる利点を生かし、世界で初めての実用的な幹細胞バンクに発展させたい。

2. 名簿

教授：	國貞隆弘	Takahiro Kunisada
助教授：	手塚建一	Ken-ichi Tezuka
助手：	本橋 力	Tsutomu Motohashi

3. 研究成果の発表

著書（和文）

- 1) 國貞隆弘. ヒト ES 細胞：黒木登志夫，許南浩編. 培養細胞実験ハンドブック，東京：羊土社；2004 年：235-238.
- 2) 手塚建一. ヒト間葉系幹細胞：黒木登志夫，許南浩編. 培養細胞実験ハンドブック，東京：羊土社；2004 年：244-248.
- 3) 國貞隆弘，青木仁美，本橋力. フィーダー細胞による ES 細胞の維持と分化誘導：黒木登志夫，許南浩編. 培養細胞実験ハンドブック，東京：羊土社；2004 年：260-263.

著書（欧文）

なし

総説（和文）

- 1) 國貞隆弘，平野真理子，川口敦司，本橋力. ES 細胞からの眼様構造の誘導，再生医療 2003 年；2 卷：59-63.
- 2) 國貞隆弘. 整形外科領域の再生医療（第一回基礎領域），臨床整形外科 2004 年；39 卷：1077-1081.

- 3) 高橋知之, 藤原久義, 國貞隆弘, 小財健一郎. ES 細胞の心筋分化と再生医学への技術開発, 最新医学 2005年; 60 巻: 1688-1694.

総説 (欧文)

なし

原著 (和文)

なし

原著 (欧文)

- 1) Watanabe N, Tezuka Y, Matsuno K, Miyatani S, Morimura N, Yasuda M, Fujimaki R, Kuroda K, Hiraki Y, Hozumi N, Tezuka K. Suppression of differentiation and proliferation of early chondrogenic cells by Notch. *J Bone Miner Metab.* 2003;21:344-352. IF 1.496
- 2) Tezuka K, Wada Y, Kikuchi M. iBone-a reaction diffusion based shape optimization method. *Key Engineering Materials.* 2003;243-244:601-606. IF 0.278
- 3) Kunisada T, Yamane T, Aoki H, Yoshimura N, Ishizaki K, Motohashi T. Development of melanocytes from ES cells. *Methods Enzymol.* 2003;365:341-349. IF 1.392
- 4) Kokuzawa J, Yoshimura S, Kitajima H, Shinoda J, Kaku Y, Iwama T, Morishita R, Shimazaki T, Okano H, Kunisada T, Sakai N. Hepatocyte growth factor promotes proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells from mouse embryos. *Mol Cell Neurosci.* 2003;24:190-197. IF 3.789
- 5) Hirano M, Yamamoto A, Yoshimura N, Tokunaga T, Motohashi T, Ishizaki K, Yoshida H, Okazaki K, Yamazaki H, Hayashi SI, Kunisada T. Generation of structures formed by lens and retinal cells differentiating from embryonic stem cells. *Dev Dyn.* 2003;228:664-671. IF 2.868
- 6) Hara A, Niwa M, Kunisada T, Yoshimura N, Katayama M, Kozawa O, Mori H. Embryonic stem cells are capable of generating a neuronal network in the adult mouse retina. *Brain Res.* 2004;999:216-221. IF 2.389
- 7) Pla P, Solovieva O, Moore R, Alberti C, Kunisada T, Larue L. Dct: lacZ ES Cells: Novel Cellular Model to Study Melanocyte Determination and Differentiation. *Pigment Cell Res.* 2004;17:1-8. IF 3.000
- 8) Kato M, Yoshimura S, Kokuzawa J, Kitajima H, Kaku Y, Iwama T, Shinoda J, Kunisada T, Sakai N. Hepatocyte growth factor promotes neuronal differentiation of neural stem cells derived from embryonic stem cells. *Neuro Report.* 2004;15:5-8. IF 2.351
- 9) Kato M, Takeda K, Kawamoto Y, Tsuzuki T, Hossain K, Tamakoshi A, Kunisada T, Kambayashi Y, Ogino K, Suzuki H, Takahashi M, Nakashima I. c-Kit-targeting immunotherapy for hereditary melanoma in a mouse model. *Cancer Res.* 2004;64:801-806. IF 7.690
- 10) Yanagitani A, Yamada S, Yasui S, Shimomura T, Murai R, Murawaki Y, Hashiguchi K, Kanbe T, Saeki T, Ichiba M, Tanabe Y, Yoshida Y, Morino S, Kurimasa A, Usuda N, Yamazaki H, Kunisada T, Ito H, Murawaki Y, Shiota G. Retinoic acid receptor alpha dominant negative form causes steatohepatitis and liver tumors in transgenic mice. *Hepatology.* 2004;40:366-375. IF 10.416
- 11) Yamazaki F, Okamoto H, Miyauchi-Hashimoto H, Matsumura Y, Itoh T, Tanaka K, Kunisada T, Horio T. XPA gene-deficient, SCF-transgenic mice with epidermal melanin are resistant to UV-induced carcinogenesis. *J Invest Dermat.* 2004;123:220-228. IF 4.238
- 12) Kitajima H, Yoshimura S, Kokuzawa J, Kato M, Iwama T, Motohashi T, Kunisada T, Sakai N. A culture method for the induction of neurospheres from mouse embryonic stem cells by co-culture with PA6 stromal cells. *Mol Cell Neurosci.* 2004;80:467-474. IF 3.789
- 13) Tezuka K, Wada Y, Takahashi A, Kikuchi M. Computer-simulated bone architecture in a simple bone-remodeling model based on a reaction-diffusion system. *J Bone Miner Metab.* 2005;23:1-7. IF 1.496
- 14) Tezuka K, Takeda T, Wada Y, Takahashi A, Kikuchi M. Computer simulation of human mandible bone structure by iBone, a novel reaction-diffusion bone remodeling model. *Key Engineering Materials.* 2005;306-308:1277-1282. IF 0.728
- 15) Fujimaki R, Hayashi K, Watanabe N, Yamada T, Toyama Y, Tezuka K, Hozumi N. Expression of Cre recombinase in the mouse developing chondrocytes driven by the mouse alpha2(XI) collagen promoter. *J Bone Miner Metab.* 2005;23:270-273. IF 1.496
- 16) Sugawara Y, Kamioka H, Honjo T, Tezuka K, Takano-Yamamoto T. Three-dimensional reconstruction of chick calvarial osteocytes and their cell processes using confocal microscopy. *Bone.* 2005;36:877-883. IF 3.530
- 17) Aoki H, Motohashi T, Yoshimura N, Yamazaki H, Yamane T, Jpanthier JJ, Kunisada T. Cooperative and indispensable roles of Endothelin 3 and KIT signalings in melanocyte development. *Dev Dyn.* 2005;233:407-417. IF 2.868
- 18) Kitajima H, Yoshimura S, Kokuzawa J, Kato M, Iwama T, Motohashi T, Kunisada T, Sakai N. Culture method for the induction of neurospheres from mouse embryonic stem cells by coculture with PA6 stromal cells. *J Neurosci Res.* 2005;80:467-474. IF 2.455
- 19) Yamazaki H, Sakata E, Yamane T, Yanagisawa A, Abe K, Yamamura KI, Hayashi SI, Kunisada T. Presence and distribution of neural crest-derived cells in the murine developing thymus and their

- potential for differentiation. *Int Immunol.* 2005;17:549-558. IF 3.543
- 20) Pla P, Alberti C, Solovieva O, Pasdar M, Kunisada T, Larue L. Ednrb2 orients cell migration towards the dorsolateral neural crest pathway and promotes melanocyte differentiation. *Pigment Cell Res.* 2005;18:181-187. IF 3.000
- 21) Kurita K, Nishito M, Shimogaki H, Takada K, Yamazaki H, Kunisada T. Suppression of progressive loss of coat color in microphthalmia-vitiligo mutant mice. *J Invest Dermatol.* 2005;12:538-544. IF 4.238
- 22) Noguchi A, Watanabe N, Fujimaki R, Kitamura T, Hayashizaki Y, Miyaki S, Tezuka K, Hozumi N. Identification of genes expressed at the condensation stage of a chondrogenic cell line, ATDC5, by the SST-REX method. *J Bone Miner Metab.* in press. IF 1.496
- 23) Fujimaki R, Toyama Y, Hozumi N, Tezuka K. Involvement of Notch signaling in initiation of prechondrogenic condensation and formation of nodules in limb bud micromass cultures. *J Bone Miner Metab.* in press. IF 1.496
- 24) Aoki H, Hara A, Nakagawa S, Motohashi T, Hirano M, Takahashi Y, Kunisada T. Embryonic stem cells that differentiate into RPE cell precursors in vitro develop into RPE cell monolayers in vivo. *Exp Eye Res.* in press. IF 2.846
- 25) Tosaki H, Kunisada T, Motohashi, Aoki H, Yoshida H, Kitajima Y. Expression of mutant receptor tyrosine kinase KIT(V620A) molecules in mice induced white spot phenotypes of corresponding human piebaldism but not their postnatal progression. *J Invest Dermatol.* in press. IF 4.238

4. 研究費獲得状況

1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：國貞隆弘，研究分担者：本橋力，稲富力，木下茂；科学研究費補助金基盤研究(B)(2)：ES細胞から誘導された眼様組織を利用した再生治療モデルの確立；平成15-17年度；16,500千円(9,500：3,200：3,800千円)
- 2) 研究代表者：手塚建一；科学研究費補助金萌芽研究：複雑系シミュレーションを基礎とした新しい骨再生ストラテジーの研究；平成14-15年度；3,400千円(2,400：1,000千円)
- 3) 研究代表者：本橋力；科学研究費補助金若手研究B：未熟な造血細胞に発現する新規の5回膜貫通型分子M83の機能解析；平成14-15年度；3,300千円(2,000：1,300千円)
- 4) 研究代表者：國貞隆弘，研究分担者：本橋力；科学研究費補助金特定領域研究(2)「幹細胞の可塑性と未分化性維持機構」：幹細胞の未分化性維持と自己再生の増殖因子による制御；平成15-16年度；4,900千円(2,500：2,400千円)
- 5) 研究代表者：國貞隆弘，研究分担者：本橋力；科学研究費補助金特定領域研究(2)「発生システムのダイナミクス」：ES細胞から誘導された眼様構造に存在する幹細胞の同定；平成15-17年度；6,100千円(2,200：2,100：1,800千円)
- 6) 研究代表者：手塚建一；岐阜大学活性化経費(研究)：人口再生骨を用いた造血幹細胞の増殖と維持に関する研究；平成15年度；1,200千円
- 7) 研究代表者：手塚建一；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：複雑系骨リモデリングシミュレーションを利用したヒト骨疾患モデルの解析；平成16-17年度；3,600千円(2,600：1,000千円)
- 8) 研究代表者：手塚建一；科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(さきがけ)：骨リモデリングシミュレーションで挑むテーラーメイド再生医療；平成16-19年度；40,000千円(20,000：10,000：5,000：5,000千円)
- 9) 研究代表者：本橋力；岐阜大学活性化研究費：ヒトES細胞の神経堤細胞-色素細胞の誘導及び分化機構の解析；平成16年度；1,200千円
- 10) 研究代表者：國貞隆弘，研究分担者：本橋力，副田明男；岐阜県脳医学研究振興補助金：ヒト胚性幹細胞から神経細胞への分化と移植治療；平成16-17年度；2,500千円(1,250：1,250：千円)
- 11) 研究代表者：國貞隆弘，研究分担者：瀧千智；東海産業技術振興財団研究助成金：網膜再生医療のための網膜細胞の分離・精製・移植技術の開発；平成17-18年度；2,500千円(1,500：1,000：千円)
- 12) 研究代表者：國貞隆弘；コスメトロジー研究振興財団助成金：色素細胞幹細胞の制御による白斑症治療モデルの開発；平成17年度；1,000千円

2) 受託研究

- 1) 國貞隆弘：ES細胞を用いた器官形成モデルの開発に関する研究；平成15年度；13,890千円：科学技術総合研究委託費「新たな脳細胞移植法の確立と障害機能の再建のための研究」
- 2) 手塚建一：生体シミュレーションを利用した次世代CTデータ解析システムの実用化；平成17年度；2,000千円：ラトックシステムエンジニアリング(株)

3) 共同研究

なし

5. 発明・特許出願状況

なし

6. 学会活動

1) 学会役員

國貞隆弘：

- 1) 日本色素細胞学会理事(～現在)
- 2) 日本再生医療学会評議員(平成 15 年 1 月～現在)

2) 学会開催

なし

3) 学術雑誌

なし

7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

國貞隆弘：

- 1) 第 3 回東海再生医学研究会(平成 15 年 1 月, 浜松, 招待シンポジスト「ES 細胞から試験管内で組織・器官を誘導する」演者)
- 2) 第 2 回鶴見大学歯学部顎機能研究センター公開シンポジウム(平成 15 年 2 月 15 日, 横浜, 招待講演「ES 細胞から試験管内で組織・器官を誘導する」演者)
- 3) 第 2 回日本再生医療学会(平成 15 年 3 月, 神戸, 招待シンポジスト「ES 細胞から誘導された眼様構造」演者)
- 4) 日本薬学会東海支部特別講演会(平成 15 年 5 月, 岐阜, 招待講演「ES 細胞からの組織・器官の誘導と再生医学」演者)
- 5) 第 43 回日本白内障学会第 30 回水晶体研究会合同学会(平成 16 年 3 月 6 日, 千葉, 特別講演「ES 細胞からのレンズ・網膜細胞の誘導」演者)
- 6) Nagoya Symposium: Neural transplantation and repair of disturbed brain function(2004. 02, Nagoya, Invited symposist: Generation of structures formed by lens and retinal cells differentiating from embryonic stem cells; Speaker)
- 7) XVI International congress of eye research(2004. 08, Sydney, Invited symposist: Generation of structures formed by lens and retinal cells differentiating from embryonic stem cells; Speaker)
- 8) ぎふライフサイエンスフォーラム(平成 17 年 2 月, 各務原, 特別講演「再生医療の現状と展望」演者)
- 9) 東京理科大学再生工学研究センター公開シンポジウム「発生と再生」(平成 17 年 9 月, 野田, 特別講演「ES 細胞からの体細胞の誘導と再生医療への適用」演者)
- 10) 19th International Pigment Cell Conference(2005. 09, Reston, Invited symposist: Developmental Biology of Melanocytes; Speaker)
- 11) 19th International Pigment Cell Conference(2005. 09, Reston, Invited symposist: Signals regulating development of melanocyte stem cells and their effect on microphthalmia-associated transcription factor; Speaker)

手塚建一：

- 1) 第 49 回日本唾液腺学会(平成 16 年 12 月, 東京, 教育講演「骨リモデリングシミュレーションで挑むテーラーメイド再生医療」演者)
- 2) The international symposium for the assessment of bone strength(2005. 06, Tokyo, Symposium: Computer simulation of bone structure by iBone, a novel reaction-diffusion bone remodeling model; Speaker)

本橋 力：

- 1) 大学 21 世紀 COE プログラム リエゾンラボ研究会(平成 17 年 10 月, 熊本, 招待講演「マウス ES

細胞の色素細胞分化誘導で発生する神経堤細胞の解析」演者)

8. 学術賞等の受賞状況

なし

9. 社会活動

なし

10. 報告書

- 1) 國貞隆弘: ES 細胞からの目に類似した構造の誘導:平成 15 年度文部科学省研究補助金特定研究 (A) 報告書 (研究領域代表者 上野直人): 221-225(2003 年 3 月)
- 2) 國貞隆弘: ES 細胞からの目に類似した構造の誘導:平成 15 年度文部科学省研究補助金特定研究 (A) 報告書 (研究領域代表者 上野直人): 335-337(2004 年 3 月)

11. 報道

- 1) 國貞隆弘: ES 細胞使い目の組織を再生:日刊工業新聞(2003 年 7 月 3 日)
- 2) Ken-ichi Tezuka: Junior faculty hope name change will lead to greater independence: Science 2004; 306, 2025.
- 3) 手塚建一: 骨折治療, きめ細かく:朝日新聞(2005 年 7 月 8 日)
- 4) 柴田敏之, 手塚建一, 島山大二郎: 親知らずから間葉系幹細胞:朝日新聞(2005 年 10 月 25 日)
- 5) 手塚建一: 親知らずから幹細胞: CBC ラジオ(2005 年 11 月 9 日)

12. 自己評価

評価

前回の報告で再生医療の基礎研究としての問題点として“ES 細胞から誘導された細胞や組織・器官様構造を再生医療モデルとして確立するには生体への移植が不可欠である。眼様構造に関してはこれをトリプシンで解離させたものを眼球に移植する実験を行っているが、増殖・分化の制御が難しく、組織になじむ移植には成功していない。移植時期や移植前の細胞の分画と選別などを行う必要がある。また、通常のディッシュと培地を使った培養の他、コラーゲンゲルなどの半固形培地あるいは酵素で解離させずにそのまま皮膚や腎皮膜下へ移植することなどでさらに成熟した組織へと分化させる工夫が必要である”と指摘したが、移植操作の改良により、眼様構造由来の細胞をトリマウスの網膜にある程度同化させることができるようになった。

岐阜大学ヒト ES 細胞倫理審査委員長を含む関係者の努力によりいち早くヒト ES 細胞研究を行える体制を築いたこと、神経堤細胞という将来性のある細胞をマウス ES 細胞から誘導し精製することに成功したこと、iBone が着実に進歩し、ユニークな再生医療の研究手段として市民権を得たこと、歯胚幹細胞バンクという斬新な試みを岐阜大学医学部の共同プロジェクトとして進める基盤が確立されつつあることなど本分野の研究のアクティビティーは高く維持できていると考える。特に、詳細は略すが学内の基礎臨床を含む多数の研究室と大学院生の一方通行ではない、アイデアや物も実際に共有した共同研究を進め、それぞれが学会報告や論文として結実していることは、今後地方大学が独自性を保ちながらなるべく質の高い研究を維持するにはどうしたらよいかという命題への一つの回答として特筆に値すると思う。

ただ、IF の高い雑誌へのなるべく多数の投稿という物差しで成果を厳しく問われた場合、必ずしも十分な成果は挙げていないことは十分認識している。これに対しては、様々な反論も用意しているが、国際的な研究活動の客観的な評価としては決して高くないことを反省し、次回までに挽回をはかりたい。

研究に関する特筆すべき点として、我々は学内の多くの分野との共同研究体制を築いてきた(医学部 9 分野、応用生命科学部 1 分野、生命科学総合研究支援センター 1 分野)。その成果は今のところ未知数ではあるが、複数の分野が共同で効率的に研究を進め素早く成果を挙げるというスタイルは今後の岐阜大学医学部における研究の進め方の一つと考えている。

教育に関しては、独立専攻科の性格を考慮していただき、学部の担当講義は無い。ただ、厚意を受けるだけでなく、チュートリアル遺伝・発生・発達コースの一部講義の担当、全学共通教育で「現代医療の最先端」のコーディネーターとして当分野で 3 回の講義担当、本学農学部、岐阜薬科大学、名古屋大学、京都大学などでの大学院生向けの講義担当(期間中年 3 回程度)、岐山高校のスーパーサイエンススクールの講師、など積極的に教育へ関わる姿勢を保っている。当分野というより、医学部講師陣の努力

の賜ではあるが現代医療の最先端は平成 17 年度教養課程の人気ベスト 5 に入る講義に成長した。学部入学試験に関しても当講座の複数のスタッフは長期にわたり貢献してきた。当教室が教育に直接割いている実際の時間はトータルでは決して長くはないが、その不足を密度で十二分に補っていると考える。

現状の問題点及びその対応策

網膜再生医療モデルに関して、前回“コラーゲンゲルなどの半固形培地あるいは酵素で解離させずにそのまま皮膚や腎皮膜下へ移植することなどでさらに成熟した組織へと分化させる工夫が必要である”とした部分は、さまざま試みたものの未だに満足のいく結果を得ていないが、巡回培養という新たな手法を導入してディッシュ上の培養では決して形成されなかった、ある程度網膜の層状構造の再現に成功し、論文を準備している。ヒト ES 細胞は細胞数が大変少ないという初期に導入した ESI 社の細胞の欠点を、京都大学再生医学研究所の国産 ES 細胞の導入によりカバーすることになっている。

今後の展望

再生医療の実用化は一般の期待に反して遅れている。拙速は許されない医療技術の宿命として覚悟すべきとはいえ、このままでは再生医療の将来に対して悲観的な観測も生まれるかもしれない。基礎の我々のできる貢献として、再生医療の可能性をアピールするため現在マウスで成功している各種細胞を ES 細胞から誘導する条件を今後 3 年程度の間確立する必要があると感じている。もちろん、科学的な裏付けのある基礎研究を推進することが何よりも肝要であるが。

歯胚の間葉幹細胞バンクには、人口の半分近くが抜歯すること、医療廃棄物で医学あるいは商業利用に関してインフォームドコンセントが得やすいこと、採取時に骨髓細胞のようなリスクが皆無であること、採取時にほぼ無菌でありコンタミネーションが少ないこと、培養が簡単で市販の培地で良いこと、組織量に比して幹細胞の割合が多く短時間で多くの幹細胞が得られる（2 週間で最低 90mm ディッシュ 10 枚分）こと、得られた幹細胞の増殖能力が高い（少なくとも 10 回はパッセージできる。市販のヒト骨髓間葉系幹細胞では数回）こと、20 歳以下の親不知からは特に増殖生の高い幹細胞が得られるという我々の独自データがあることなど幹細胞バンクとして最高のコストパフォーマンスを持つと信じており、何年かけてでも必ず岐阜大学歯胚幹細胞バンクを構築し、付属病院での骨折、歯科治療、癌治療などに適用することをめざしたい。

iBone については、この 3 年間に個人で可能な限界近くまで設備を增強し、高精細なモデルの解析が可能になったが、それでも解析の速度は未だに不十分である。地球シュミレーターレベルの計算機を利用することを考えている。

最後に、これは当分野だけの問題ではないが、学内での研究発表の場の少なさ、他分野の研究に対する関心の低さは解消されなければならない問題かも知れない。特筆すべき成果を挙げた本学医学部出身の現役スタッフのセミナー（動物実験倫理審査委員会主催）にさえごくわずかの医学部関係者しか集まらないのは研究への総合的な関心の低さを端的に示しているようにも思われる。最善の方法で自分のアイデアを実現するために、研究機関内でしのぎを削るとともに情報を交換し、必要に応じて役割分担するという現代的な生命科学の研究スタイルが岐阜大学に浸透することで、様々な問題が自然と解決するように思われる。

(2) 神経生物分野

1. 研究の概要

我々の研究室では、神経変性疾患の病態解明・治療法の開発に焦点を絞り、以下の研究を行っている。

1) 細胞内小器官と細胞死

小胞体は細胞内小器官であり、細胞内カルシウム濃度調節およびタンパク質の修飾にて細胞機能発現に重要な役割を果たしている。その障害が小胞体ストレスと呼ばれる現象であり、小胞体内に折り畳み異常を起こしたタンパク質が蓄積する。小胞体ストレス応答にて小胞体膜上に存在するタンパク質が活性化され、細胞機能を正常な状態に戻すように働くが、その破綻により細胞死を誘導する。我々の研究室では、小胞体ストレス制御因子及びアルツハイマー病におけるベータアミロイド産生に関与するガンマーセクレターゼ制御因子をゲノムワイドにスクリーニングする方法を確立し、研究を行っている。

2) 神経細胞の分化決定・脳構築に関与する遺伝子の同定

カスパーは線虫から哺乳類まで相同遺伝子が存在し、アポトーシスを誘導するプロテアーゼとして中心的な役割を果たしている。さらに、カスパー-3 や-9, Apaf1 欠失ミュータントマウスの表現型として、主に神経系の異常を示すことから、哺乳類では正常な神経系の発達・分化、さらに脳構築にカスパー活性が必要であることを強く示唆している。我々の研究室では、細胞死に関与するシステインプロテアーゼ（カスパー）の新規の役割、特に脳構築への関与を解明するため、スモールプール cDNA ライブラリーを使った新規の遺伝子のクローニング・機能解析を行っている。最近、この解析にて、神経分化に関連することが示唆される遺伝子を同定した。

3) 大脳皮質運動連合野および前庭神経系の中核機序の研究

電気生理学的手法を用い、神経機能の解析を行っている。

2. 名簿

教授：	中川敏幸	Toshiyuki Nakagawa
助教授：	川島 卓	Takashi Kawashima
講師：	佐竹裕孝	Hiroataka Satake
助手：	早川佳芳	Yoshika Hayakawa

3. 研究成果の発表

著書（和文）

なし

著書（欧文）

なし

総説（和文）

- 1) 光田輝彦, 中川敏幸. 細胞内小器官特異的 caspase 活性化機構と細胞死シグナル, 実験医学 2004 年; 11(増刊): 107-111.

総説（欧文）

なし

原著（和文）

なし

原著（欧文）

なし

4. 研究費獲得状況

1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：中川敏幸；上原記念生命科学財団助成金：小胞体ストレスとタンパク質活性制御機構；平成 15 年度；5,000 千円
- 2) 研究代表者：渡部 稔；第 14 回加藤記念研究助成金：アフリカツメガエル形態形成遺伝子 XSPR-2' の機能メカニズムの解析；平成 15 年度；2,000 千円
- 3) 研究代表者：中川敏幸；第 6 回井上フェロー：生体機能分子の視覚化プローブの構築による機能解析；平成 15-16 年度；8,400 千円(4,200：4,200 千円)

- 4) 研究代表者：中川敏幸；科学研究費補助金特定領域研究(2)：小胞体ストレスによるプレセニリン蛋白質の成熟制御機構の解明；平成 15 年度－16 年度；4,800 千円(2,500：2,300 千円)
- 5) 研究代表者：渡部 稔；科学研究費補助金特定領域研究(2)：転写因子 FAST-1 を用いた形態形成遺伝子の網羅的探索と機能解析；平成 15 年度；3,400 千円
- 6) 研究代表者：中川敏幸；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：神経発生分化におけるカスパーゼの分子メカニズムの解明；平成 15 年度；1,700 千円
- 7) 研究代表者：渡部 稔；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：新規 Nodal 標的転写因子による FGF シグナル抑制の分子機構と胚葉形成制御の研究；平成 15 年度；2,000 千円
- 8) 研究代表者：土肥修司，研究分担者：中川敏幸；科学研究費補助金萌芽研究：脊髄損傷後の脊髄再生プロセスにおける $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ の役割；平成 15 年度－17 年度；3,100 千円(1,200：900：1,000 千円)
- 9) 研究代表者：中川敏幸；科学研究費補助金萌芽研究：小胞体ストレスによるカスパーゼ活性化における Bcl-xL 依存性制御機構の解明；平成 16－17 年度年度；3,400 千円(2,000：1,400 千円)
- 10) 研究代表者：中川敏幸；2003 年度ノバルティス研究奨励金：小胞体特異的に局在する Bcl-xL の小胞体ストレス誘導による細胞死に対する制御機構の解析；平成 16 年度；1,000 千円
- 11) 研究代表者：中川敏幸；財団法人医薬資源研究振興会助成金：脂溶性リガンド結合ドメインを持つカイマン運動失調症原因遺伝子 caytaxin の機能解明に基づく治療法の開発；平成 16 年度；1,000 千円
- 12) 研究代表者：中川敏幸；財団法人武田科学振興財団 2004 年度医学系研究奨励金：カイマン運動失調症原因遺伝子 caytaxin の神経変性機構の解明に基づく治療法の開発；平成 16 年度；2,000 千円
- 13) 研究代表者：早川佳芳；文部科学省研究費（特別研究員奨励費）：神経幹細胞の分化における制御機構の解明；平成 16 年度；1,000 千円
- 14) 研究代表者：中川敏幸；第 29 回（平成 16 年度）がんその他の悪性新生物研究助成金：小胞体を介する細胞死シグナルによるがん細胞死機構の解析；平成 16 年度；500 千円
- 15) 研究代表者：中川敏幸；2004 年度佐川がん研究助成金：がん治療を目指した新規の小胞体を介するアポトーシス経路の解明；平成 16 年度；1,000 千円
- 16) 研究代表者：中川敏幸；平成 16 年度日本脳神経財団学術研究助成金：細胞死実行因子カスパーゼの基質として同定したカイマン運動失調症原因遺伝子 caytaxin の機能解析；平成 16 年度；500 千円
- 17) 研究代表者：中川敏幸，研究分担者：早川佳芳；科学研究費補助金特定領域研究：機能的スクリーニング法の確立による小胞体ストレス制御因子の網羅的探索・機能解析；平成 17 年度；2,900 千円
- 18) 研究代表者：中川敏幸，共同研究者：早川佳芳，伊藤正徳；平成 17 年度自然科学系研究助成金：小胞体から発信される細胞死シグナルによるカスパーゼ活性化機構の解明；平成 17 年度；4,000 千円

2) 受託研究

なし

3) 共同研究

なし

5. 発明・特許出願状況

なし

6. 学会活動

1) 学会役員

なし

2) 学会開催

なし

3) 学術雑誌

なし

7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

なし

8. 学術賞等の受賞状況

なし

9. 社会活動

なし

10. 報告書

- 1) 中川敏幸：神経発生分化におけるカスパーゼの分子メカニズムの解明：平成 15 年度科学研究費補助金 総括実績報告書：1-6(2003 年 3 月)。
- 2) 中川敏幸：小胞体ストレスによるプレセニン蛋白質の成熟制御機構の解明：平成 15 年度-16 年度科学研究費補助金 総括実績報告書(2004 年 3 月)
- 3) 渡部 稔：転写因子 FAST-1 を用いた形態形成遺伝子の網羅的探索と機能解析：平成 15 年度科学研究費補助金 総括実績報告書(2004 年 3 月)
- 4) 渡部 稔：新規 Nodal 標的転写因子による FGF シグナル抑制の分子機構と胚葉形成制御の研究：平成 15 年度科学研究費補助金 総括実績報告書(2004 年 3 月)
- 5) 渡部 稔：アフリカツメガエル形態形成遺伝子 XSPR-2'の機能メカニズムの解析：第 14 回(2002 年度)加藤記念研究助成金報告書(2004 年 4 月)
- 6) 中川敏幸：小胞体ストレスとタンパク質活性制御機構：平成 14 年度上原記念生命科学財団助成金報告書：1-6(2004 年 6 月)
- 7) 中川敏幸：小胞体ストレスによるカスパーゼ活性化における Bcl-xL 依存性制御機構の解明：平成 16 年度科学研究費補助金 総括実績報告書(2005 年 3 月)
- 8) 早川佳芳：神経幹細胞の分化における制御機構の解明：平成 16 年度科学研究費補助金 総括実績報告書(2005 年 3 月)
- 9) 中川敏幸：小胞体特異的に局在する Bcl-xL の小胞体ストレス誘導による細胞死に対する制御機構の解析：平成 15 年度ノバルティス研究奨励金実績報告書：1-4(2005 年 4 月)
- 10) 中川敏幸：脂溶性リガンド結合ドメインを持つカイマン運動失調症原因遺伝子 caytaxin の機能解明に基づく治療法の開発：平成 16 年度財団法人医薬資源研究振興会助成研究報告書：1-4(2005 年 4 月)
- 11) 中川敏幸：小胞体を介する細胞死シグナルによるがん細胞死機構の解析：がんその他の悪性新生物研究実績報告書・研究抄録：1-4(2005 年 4 月)
- 12) 中川敏幸：生体機能分子の視覚化プローブの構築による機能解析：井上フェロー研究報告書(2005 年 7 月)
- 13) 中川敏幸：がん治療を目指した新規の小胞体を介するアポトーシス経路の解明：2004 年度佐川がん研究報告集：1-6(2005 年 12 月)
- 14) 中川敏幸：細胞死実行因子カスパーゼの基質として同定したカイマン運動失調症原因遺伝子 caytaxin の機能解析：平成 16 年度日本脳神経財団学術研究報告書：1-4(2005 年 12 月)

11. 報道

なし

12. 自己評価

評価

1) 研究成果

2001 年 9 月に研究室を作ってから時間が過ぎたが、当研究室で始めたオリジナルの研究成果を投稿する段階に来ている。しかし、論文として出来るかぎり早く発表すべきであると考え。

学会発表は、国内・国際学会に毎年出している。

2) 外部資金

科学研究費、財団の研究費を毎年獲得しているが、多額の資金を獲得する努力をすべきである。

3) 研究室運営

厳しく、さらに競争原理を取り入れた運営が出来ていないと考える。

現状の問題点及びその対応策

神経生物分野は、大学院独立専攻の 1 部門で、生理学的研究から分子生物学および細胞生物学を駆使

した研究へ転換し、分子の機能解析から神経機能の解明を行っている。2004年に医学部の大学院化に伴い、研究室名を高次神経・反射部門から神経生物と改めた。現在、教官4人（教授1、助教授1、講師1、助手1）、ポスドク1人、大学院生3人（博士課程前期）、研究生（留学生）1人で研究を行っている。問題点を整理するために、常に自己評価、また、学生からの意見を考慮し、厳しいが研究しやすい環境（雰囲気）作りを心がけたいと考えている。

今後の展望

神経生物分野は、反射研究施設が改組され、2002年4月に新たに設置（高次神経・反射部門）された研究室で、若さ（体力）と集中力で上記の研究テーマを遂行し、神経難病の病態の解明・治療法の開発へ応用したいと考えている。

(3) 病原体制御分野

1. 研究の概要

研究室では昭和 25 年以来、4 代の教授により半世紀以上に渡り保存されてきた約 2 万株の病原細菌の膨大なコレクションがあり、わが国では他に類をみない多種類の病原体が保存されている。平成 14 年度から国の基盤整備事業による支援を受けながら、菌株を維持し、国内の研究者にも分譲サービスを行ってきた。さらにこれらの菌株を研究室の資産として独自の研究活動にも活発に利用してきた。バイオテロ対策、環境の一般細菌及び病原体のモニター技術、網羅的感染症の迅速診断などへの利用を目指して DNA チップをはじめとしたさまざまな新しい技術開発を行ってきた。これらの研究は文部科学省、農水省、通産省などの国の政策による支援を受けて推進しており、随時開発した技術はベンチャー企業へ技術移転し、実用化をはかってきた。また基礎的な研究には細菌の分子系統の研究を推進しており、国際微生物連盟が打ち出す最新の分類体系の動向を常に取り入れ、保存菌株の資産を有効に利用しながら、この分野の研究をリードしてきた。また、これらの研究基盤を国内の検査技師が日常の業務で遭遇する確定困難な病原体の同定、感染症診断の無償サービスへとつなげ、学術的にはこれらのサービスから発見した新しい病原体を記載してきた。

2. 名簿

教授：	江崎孝行	Takayuki Ezaki
助教授：	河村好章	Yoshiaki Kawamura
講師：	甲畑俊郎	Toshiro Kohata
助手：	大楠清文	Kiyofumi Ohkusu

3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 河村好章, 江崎孝行. 分類学入門: バクテリア: 林英生, 岩本愛吉, 神谷茂, 高橋英実監訳. ブラック微生物学, 東京: 丸善; 2003 年: 233-267.
- 2) 江崎孝行, 大楠清文, 河村好章. DNA マイクロアレイを用いた環境サンプル中の微生物群集の解析: 工藤俊章, 大熊盛也監修. 難培養微生物研究の最新技術, 東京: シーエムシー出版; 2004 年: 94-100.
- 3) 大楠清文. PCR 法を使った臨床微生物検査の導入時の障害と改善策: 斎藤厚編. 感染症診療のコツと落とし穴, 東京: 中山書店; 2004 年: 28-29.
- 4) 江崎孝行. 株の識別が要求される食中毒と院内感染の病原体: 岩槻邦男, 馬渡峻輔監修. 菌類・細菌・ウイルスの多様性と系統, 東京: 裳華房; 2005 年: 367.
- 5) 大塚喜人, 大楠清文, 江崎孝行. 微生物薬剤耐性の解析と検査: 健康管理と臨床検査 - 早期発見を目指して -, 東京: 宇宙堂八木書店; 2005 年: 237-242.
- 6) 大楠清文, 萩原徳康, 河村好章, 安田満, PHAM HONG NHUNG, 大塚喜人, 江崎孝行, 出口隆. *Neisseria meningitidis* (髄膜炎菌) Serogroup Y による男子尿道炎の 1 例: 品川長夫監修. 症例から学ぶ感染症診療のポイント, 大阪: 医薬ジャーナル社; 2005 年: 137-142.
- 7) 坂田宏, 大楠清文. *Haemophilus influenzae* b 型による髄膜炎の 4 例 - real-time PCR 法の有用性 - : 品川長夫監修. 症例から学ぶ感染症診療のポイント, 大阪: 医薬ジャーナル社; 2005 年: 42-45

著書 (欧文)

- 1) Yabuuchi E, Ezaki T. The Proteobacteria, Part C The Alpha-, Beta-, Delta-, and Epsilonproteobacteria. In: Garrity G, ed. *Bergey's Manual of Systematic Microbiology*, pt2. 2nd ed. New York: Springer; 2005.
- 2) Kohbata S, Kadoya. The life cycle of the dopamine neuron. In: Federoff H, ed. *Parkinson's disease*. New York: The New York Academy of Science; 2005:S300-302.

総説 (和文)

- 1) 河村好章, 江崎孝行. シュードモナス属一ワンポイント臨床細菌学(1), 感染と抗菌薬 2003 年; 6 巻: 2-4.
- 2) 江崎孝行, Yuqing Li, 大楠清文, 河村好章. 呼吸器感染症の網羅的診断に向けて, 分子呼吸器病 2004 年; 8 巻: 341-344.
- 3) 大楠清文, 江崎孝行. これからの微生物検査 遺伝子検査, 臨床と微生物 2004 年; 31 巻: 610-622.
- 4) 大楠清文, 河村好章, 江崎孝行. 新しい感染症検査法の発展と動向 1. ゲノムベースの細菌検査の基礎, 化学療法領域 2005 年; 21 巻: 301-310.
- 5) 石和田稔彦, 大楠清文. 知っておきたい診療上の留意点 感染症の細菌検査, 小児科, 2005 年; 46 巻: 743-747.
- 6) 江崎孝行, 大楠清文. マイクロアレイを使った口腔・気道の菌相解析からの実用的な網羅的感染症診断法

- の作成に向けて, THE LUNG perspective 2005年;13巻:288-292.
- 7) 江崎孝行, 大楠清文. 外来で利用可能な STD の網羅的遺伝子診断法を求めて, 泌尿器外科 2005年;18巻:798-804.
 - 8) 河村好章. ATCC とは一標準菌株とその取扱い, Medical Technology 2005年;33巻:854-857.
 - 9) 大楠清文, 江崎孝行. 新しい遺伝子検査法 NASBA 法, Medical Technology 2005年;33巻:894-896.
 - 10) 江崎孝行, 大楠清文. バイオセーフティ, バイオディフェンスを考える 原因微生物別にみる危険度, 臨床と微生物 2005年;32巻:549-554.
 - 11) 大楠清文, 石和田稔彦, 江崎孝行. 一線診療のための臨床検査 微生物検査 遺伝子検査-ウイルス-, 検査と技術 2005年;33巻:1218-1222.

原著 (和文)

- 1) Ezaki T, Li Y. Genetic identification and detection of pathogenic microorganisms, 日本臨床 2003年;増刊61号:373-378.
- 2) 杉山正, 丹羽隆, 高木直子, 後藤千寿, 片桐義博. リスクマネジメントにおける処方チェックシステムの有用性の検討, 医療薬学 2003年;29巻:74-77.
- 3) 那須美行, 野坂嘉友, 大塚喜人, 敦賀俊彦, 中島道子, 渡辺泰宏, 神雅彦. 脳梗塞症治療中に発症した *Paenibacillus polymyxa* 菌血症の1例, 感染症学雑誌 2003年;77巻:844-848.
- 4) 吉部貴子, 大塚喜人, 宮崎裕, 室谷真紀子, 柳富子, 江崎孝行, 今井壯一. 繊毛虫 *Colpoda steini* が膀胱内に長期間寄生した1例, 日本臨床微生物学雑誌 2003年;13巻:26-30.
- 5) 大塚喜人, 島村由起男, 吉部貴子, 江崎孝行. TEIC と CMZ の併用が著効した心臓大血管術後の MRSA 感染症の2例, THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS 2003年;56巻:55-60.
- 6) 大塚喜人, 室谷真紀子, 吉部貴子, 近江亜矢子, 岩井行一, 笠井昭吾, 徳田均, 柳富子, 齋藤寿一. カリニ肺炎迅速診断法の確立, 日本社会保険医学雑誌 2004年;43巻:109-113.
- 7) 室谷真紀子, 大塚喜人, 波多宏幸, 津端貴子, 近江亜矢子, 舛尾正俊, 中野雅昭, 河村好章, 江崎孝行. *Neisseria elongata* 菌血症の1例, 日本臨床微生物学雑誌 2004年;14巻:29-33.
- 8) 大塚喜人, 吉部貴子, 室谷真紀子, 近江亜矢子, 岩井行一. 血液培養より検出されたコリネフォルム菌の起炎性判断基準に関する検討, 医学検査 2004年;53巻:22-27.
- 9) 澤村治樹, 河村好章, 安田満, 大楠清文, 高橋義人, 石原哲, 出口隆, 江崎孝行. 腎盂腎炎患者の尿より分離された *Leclercia adecarboxylata*, 感染症学雑誌 2005年;79巻:831-835.

原著 (欧文)

- 1) Kawamura Y, Fujiwara H, Mishima N, Tanaka Y, Tanimoto A, Ikawa S, Itoh Y, Ezaki T. First *Streptococcus agalactiae* isolates highly resistant to Quinolones, with point mutations in *gyrA* and *parC*. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:3605-3609. IF 4.216
- 2) Kuo A, Guibis JM, Antcliff JF, Rahman T, Lowe ED, Zimmer J, Cuthbertson T, Ashcroft FM, Ezaki T. Crystal structure of the potassium channel kirBac1.1 in the closed state. Science. 2003;300:1922-1925. IF 31.853
- 3) Liu H, Li Y, Huang X, Kawamura Y, Ezaki T. Use of the *dnaJ* gene for the detection and identification of all *Legionella pneumophila* serogroups and description of the primers used to detect 16S rDNA gene sequences of major members of the genus *Legionella*. Microbiol Immunol. 2003;47:859-869. IF 1.440
- 4) Li Y, Kawamura Y, Fujiwara N, Naka T, Liu H, Huang X, Kobayashi K, Ezaki T. *Chryseobacterium miricola* sp. nov. a novel species isolated from condensation water of space station Mir. Syst. Applied. Microbiol. 2003;26:523-528. IF 1.933
- 5) Jiao Z, Kawamura Y, Mishima N, Yang R, Li N, Liu X, Ezaki T. Need to differentiate lethal toxin producing strains of *Burkholderia gladioli*, which cause severe food poisoning: description of *B. gladioli* pathovar *cocovenenans* and an emended description of *B. gladioli*. Microbiol Immunol. 2003;47:915-925. IF 1.440
- 6) Ito H, Ando K, Nakayama T, Taniguchi M, Ezaki T, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Imawari M, Seishima M, Moriwaki H. Role of V α NKT cells in the development of impaired liver regeneration *in vitro*. Hepatology. 2003;38:1116-1124. IF 10.416
- 7) Huang X, Pung LeV, Dejsirilert S, Tishyadhigama P, Li Y, Liu H, Hirose K, Kawamura Y, Ezaki T. Cloning and characterization of the gene encoding the z66 antigen of *Salmonella enterica* serovar Typhi. FEMS Microbiol Lett. 2004;234:239-246. IF 1.840
- 8) Li Y, Kawamura Y, Fujiwara N, Naka T, Liu H, Huang X, Kobayashi K, Ezaki T. *Sphingomonas yabuuchiae* sp. nov. and *Brevundimonas nasdae* sp. nov., isolated from the Russian space laboratory Mir. Int J Syst Evol Microbiol. 2004;54:819-825. IF 2.456
- 9) Li Y, Kawamura Y, Fujiwara N, Naka T, Liu H, Huang X, Kobayashi K, Ezaki T. *Rothia aerea* sp. nov., *Rhodococcus baikonurensis* sp. nov. and *Arthrobacter russica* sp. nov., isolated from the air in the Russian space laboratory Mir. Int J Syst Evol Microbiol. 2004;54:827-835. IF 2.456
- 10) Guner ES, Watanabe M, Hashimoto N, Kadosaka T, Kawamura Y, Ezaki T, Kawabata H, Imai Y, Kaneda K, Masuzawa T. *Borrelia turcica* sp. nov., isolated from the hard tick *Hyalomma aegyptium* in Turkey. Int J Syst Evol Microbiol. 2004;54:1649-1652. IF 2.456
- 11) Shimabukuro K, Hirose H, Mori Y, Takagi H, Iwata H, Kawamura Y. Local treatment of Dacron patch graft infected with biofilm-producing *Staphylococcus epidermidis* using antibiotic-releasing porous

- apatite ceramic: An experimental study in the rabbit. *J Vasc Surg*. 2004;39:1361. IF 2.730
- 12) Ohkusu K, Nash KA, MacGregor RR, Inderlied CB. Differential virulence of *Mycobacterium avium* strains isolated HIV-infected patients with disseminated MAC Disease. *J Infect Dis*. 2004;190:1347-1354. IF 4.943
- 13) Niwa T, Kawamura Y, Katagiri Y, Ezaki T. Lytic enzyme, labiase for a broad range of Gram-positive bacteria and its application to analyze functional DNA/RNA. *J Microbiol Methods*. 2005;61:251-260. IF 2.146
- 14) Kawamura Y, Itoh I, Mishiam N, Ohkusu K, Kasai H, Ezaki T. High genetic homogeneity of *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus difficilis*: reclassification of *S. difficilis* Eldar et al. 1995 as a junior synonym of *S. agalactiae* Lehmann and Neumann 1896. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005;55:961-965. IF 2.456
- 15) Ito M, Deguchi T, Mizutani K, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, Takahashi Y, Ishihara S, Kawamura Y, Ezaki T. Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* linical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in central Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:137-143. IF 4.216
- 16) Amano M, Ohkusu K, Kusaba K, Ikedo H, Nagasawa Z, Aoki Y, Kawamura Y, Kobatake S, Tanaka T, Matuura S, Ezaki T. Quantitative microarray-based DNA-DNA hybridization assay for measuring genetic distances among bacterial species and its application to the identification of family Enterobacteriaceae. *Microbiol Immunol*. 2005;49:255-263. IF 1.440
- 17) Otsuka Y, Kawamura Y, Koyama T, Iihara H, Ohkusu K, Ezaki T. *Corynebacterium resistens* sp. nov., a new multidrug-resistant coryneform bacteria isolated from human infection. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3713-3717. IF 3.439
- 18) Iida K, Ueda Y, Kawamura Y, Ezaki T, Takade A, Yoshida S, Amako K. *Paenibacillus motobuensis* sp. nov., isolated from the garbage disposal machine utilizing soil of Motobu-town, Okinawa, Japan. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005;55:1811-1816. IF 2.456
- 19) Hoshino T, Ohkusu K, Sudo F, Nakajima H, Ishiwada N, Ezaki T, Kohno Y. *Neisseria elongata* subsp. *nitroreducens* Endocarditis in a 7-Year-Old Boy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:391-392. IF 2.735
- 20) Ohkusu K, Nash KA, Inderlied CB. Molecular characterization of *Haemophilus influenzae* type a and untypable strains isolated simultaneously from cerebrospinal fluid and blood: novel use of quantitative real-time PCR based on the *cap* copy number to determine virulence. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:637-643. IF 2.361
- 21) Suzuki, T, Kawamura Y, Uno T, Ohashi, Y, Ezaki T. Prevalence of *Staphylococcus epidermidis* strains with biofilm-forming ability in isolates from conjunctiva and facial skin. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:844-851. IF 2.332
- 22) Gunawardena NK, Fujimaki Y, Aoki Y, Mishima N, Ezaki T, Uni S, Kimura E. Differential effects of diethylcarbamazine, tetracycline and the combination on *Brugia pahangi* adult females in vitro. *Paracytology International*. 2005;54:253-259.
- 23) Fukasawa Y, Kawamura Y, Uchiyama R, Yamamoto K, Kaku T, Tominaga T, Nomura T, Ichiyama S, Ezaki T, Mitsuyama M. Streptomycin-dependent exhibition of cytokine-inducing activity in streptomycin-dependent *Mycobacterium tuberculosis* strain 18b. *Infect Immun*. 2005;73:7051-7055. IF 4.033

4. 研究費獲得状況

1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：牧野壮一（帯広畜産大学），研究分担者：江崎孝行（岐阜大学）；厚生労働省科学研究費補助金：生物テロに使用される可能性の高い細菌・ウイルス等による感染症の蔓延防止、予防、診断、治療に関する研究；平成 15-17 年度；7,000 千円(2,500：2,500：2,000 千円)
- 2) 研究代表者：吉田真一，研究分担者：江崎孝行；厚生労働省科学研究費補助金：生活環境におけるレジオネラ感染予防に関する研究；平成 16-17 年度；6,000 千円(3,500：2,500 千円)
- 3) 研究代表者：島田薫，研究分担者：江崎孝行；厚生労働省科学研究費補助金、新興・再興感染症研究事業：生物テロ関連疾患の診断・検査・治療マニュアル 2005；平成 17 年度；2,500 千円
- 4) 研究代表者：江崎孝行；科学研究費補助金基盤研究(B)(1)：*DanJ* 育用病原微生物株の作成に関する研究平成；17-18 年度；5,400 千円(0：5,400 千円)

2) 受託研究

- 1) 江崎孝行：マイクロアレイを用いた環境中の病原微生物等のモニタリング；平成 15-17 年度；34,345 千円（9,114：12,631：12,600 千円）：(財) バイオインダストリー協会
- 2) 江崎孝行：病原微生物遺伝資源の収集、保存、提供体制の構築；平成 15-17 年度；15,362 千円（7,000：4,762：3,600 千円）：千葉大学
- 3) 江崎孝行：宇宙船内での感染症診断及び船内菌叢のモニターシステムの開発；平成 15 年度；2,394 千円：(財) 日本宇宙フォーラム

- 4) 江崎孝行：新しい無臭性二酸化塩素の消毒薬としての機能に関する研究平成 ；15 年度；800 千円：(有) 岐阜衛材
- 5) 江崎孝行：薬剤含有フィルターによる水の浄化法の研究；平成 16 年度；250 千円：西村製作所
- 6) 江崎孝行：マイクロアレイを用いた下痢症起因ウイルス検査 DNA チップの開発；平成 16 年度；500 千円：岐阜県保健環境研究
- 7) 江崎孝行：シリコン基盤上で多種類の遺伝子の伸長反応と検出を行う新しい技術開発；平成 16-17 年度；8,000 千円 (5,000：3,000 千円)：エーエムアール株式会社
- 8) 江崎孝行：シリコン基盤上で多種類の遺伝子の伸長反応と検出を行う新しい技術開発；平成 16-17 年度；8,000 千円 (5,000：3,000 千円)：産官学共同研究・重点研究費として
- 9) 江崎孝行：土壌生息植物病原性カビを網羅的にスクリーニングするための遺伝子配列データベース；平成 17 年度；1,000 千円：(独) 農業生物資源研究所
- 10) 江崎孝行：網羅的感染症診断システムの実用化に向けた共同研究開発；平成 17 年度；8,000 千円：エーエムアール株式会社
- 11) 江崎孝行：呼吸器系ウイルス検出用 DNA チップの開発研究—プローブの標識方法の検討—；平成 17 年度；500 千円：岐阜県保健環境研究所

3) 共同研究

なし

5. 発明・特許出願状況

- 1) 江崎孝行：微量の微生物の網羅的破砕法及びそれを使った核酸の精製法（特許）；平成 16 年度

6. 学会活動

1) 学会役員

江崎孝行：

- 1) 日本細菌学会評議員(平成 16 年～現在)
- 2) 日本臨床微生物学会監事(平成 16 年～現在)
- 3) 日本臨床微生物学会理事(～現在)
- 4) 日本感染症学会評議員(～現在)
- 5) 日本遺伝子診療学評議委員(～平成 17 年)
- 6) 国際微生物連盟裁定委員(IUMS Judicial committee)(～現在)
- 7) 国際微生物連盟命名小委員 Streptococcus/Staphylococcus subcommittee(～現在)
- 8) Bergy's manual 国際理事 international trustee(～現在)

河村好章：

- 1) 日本細菌学会中部支部評議員(平成 15 年 10 月～現在)
- 2) 日本臨床微生物学会評議員(～現在)

大楠清文：

- 1) 日本臨床微生物学会評議員(平成 16 年 1 月～現在)

2) 学会開催

なし

3) 学術雑誌

河村好章：

- 1) 日本微生物資源学会；編集委員(～現在)

7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

江崎孝行：

- 1) 第 76 回日本細菌学会総会(平成 15 年 3 月，熊本，シンポジウム「教育現場での病原微生物の取扱の問題点とグラム陰性菌のレベルダウン」オーガナイザー，演者)
- 2) 宇宙開発事業団公開シンポジウム(平成 15 年 3 月，東京，シンポジウム「宇宙船内での感染症診断お

- よび船内菌叢のモニターシステムの開発」演者)
- 3) 岐阜大学フォーラム(平成 16 年 7 月, 岐阜, シンポジウム「感染症の網羅的遺伝子診断方法の研究開発」演者)
 - 4) バイオ Japan (平成 16 年 8 月, 横浜, 招待講演「網羅的感染症診断システム」演者)
 - 5) 東京大大学水環境制御研究センターシンポジウム(平成 16 年 9 月, 東京, シンポジウム「Relatime PCR 及びマイクロアレイを使用した環境中の微生物のモニタリングシステム」演者)
 - 6) 日本自動機器分析学会(平成 16 年 9 月, 横浜, 特別講演「高感度な RNA の増幅方法 NASBA 法の使用経験」演者)
 - 7) 救急感染症談話会(平成 17 年 1 月, 岐阜, 特別講演「発熱性疾患の迅速診断」演者)
 - 8) 第 16 回日本臨床微生物学会総会(平成 17 年 2 月, 京都, シンポジウム「自動化へ向けた感染症の遺伝子検査の潮流がみえてきた」シンポジスト)
 - 9) レンサ球菌研究会(平成 17 年 6 月, 鹿児島, 特別講演「微生物学研究を魅力ある最先端の課題に」演者)
 - 10) 岐阜県検査技師会講習会(平成 17 年 7 月, 岐阜, 特別講演「感染症の遺伝子検査」演者)
 - 11) 台湾国立感染症研究所ワークショップ(平成 17 年 7 月, 台湾, 特別講演「Current concept of species and newly developed genetic identification and detection system of infectious diseases」演者)
 - 12) 大阪大学保健学科セミナー(平成 17 年 8 月, 大阪, 特別講演, 「細菌の新しい分類体系と同定方法」演者)
 - 13) 広島臨床検査技師研修会(平成 17 年 8 月, 広島, 特別講演「感染症の遺伝子検査」演者)
 - 14) 上海科学技術院セミナー(平成 17 年 10 月, 上海, 特別講演「Rapid Genetic Identification and Detection System of Infectious Diseases with Microarray」演者)
 - 15) 環境モニター技術開発(平成 17 年 10 月, 横浜, 国際ワークショップ「Environmental Monitoring System with Phylogenetic and Pathogenic Microarray」演者)
 - 16) 第 52 回日本臨床化学会総シンポジウム(平成 17 年 11 月, 福岡, シンポジウム「血液中の細菌遺伝子検査法の課題に RNA を使った網羅的検査法で挑戦する」演者)
 - 17) お茶の水大学社会人教育セミナー(平成 17 年 11 月, 東京, 特別講演「ゲノム工学を利用したこれからのリスク管理」演者)
 - 18) 看護師通信教育セミナー(平成 17 年 11 月, 岐阜, 集中講義「微生物・感染症学」演者)
 - 19) 看護師通信教育セミナー(平成 17 年 12 月, 岐阜, 集中講義「微生物・感染症学」演者)
 - 20) 第 53 回西日本化学療法学会(平成 17 年 12 月, 岐阜, 特別講演「新規遺伝子増幅法を利用した網羅的感染症診断方法の潮流と課題」演者)

河村好章 :

- 1) 第 76 回日本細菌学会総会(平成 15 年 3 月, 熊本, シンポジウム「教育現場での病原微生物の取扱の問題点とグラム陰性菌のレベルダウン」演者)
- 2) 平成 15 年度理研シンポジウム和光(平成 15 年 11 月, 東京, シンポジウム「DNA マイクロアレイを使った微生物の検出および発現測定」演者)
- 3) 平成 15 年度秋季拡大研修会(平成 15 年 11 月, 多治見, 「遺伝子を用いた微生物検査」)岐阜県臨床衛生検査技師会
- 4) 第 77 回日本細菌学会総会(平成 16 年 3 月, 大阪, シンポジウム「DNA マイクロアレイを使った微生物の解析—検出・同定・発現—」演者)
- 5) 第 21 回免疫・感染・炎症研究会(平成 16 年 5 月, 愛媛, 特別講演「—レンサ球菌は今! ?—その分類から劇症型感染・薬剤耐性まで—」演者)
- 6) 第 2 回感染病態研究会(平成 16 年 6 月, 横浜, シンポジウム「 α -streptococci の分類の現状」演者)
- 7) 第 47 回歯科基礎医学会学術大会—サテライトシンポジウム—(平成 17 年 9 月, 仙台, シンポジウム「口腔細菌の分子生物学的分類の理論と現章」演者)
- 8) 第 8 回微生物検査研究班研修会(平成 17 年 1 月, 東京, 教育講演「レンサ球菌とブドウ球菌の現状」演者)
- 9) 看護師通信教育セミナー(平成 17 年 11 月, 岐阜, 集中講義「微生物・感染症学」演者)
- 10) 第 3 回感染病態研究会(平成 17 年 11 月, 沖縄, シンポジウム「*Helicobacter cinaedi* bacteremia and cellulitis in non-immunocompromised patients」演者)

甲畑俊郎：

- 1) 第 16 回パーキンソン病とその関連疾患国際会議(平成 17 年 6 月, ベルリン, 招待講演「Filterable nocardiae-like organism isolated from the midbrain nigral tissue in Parkinson's disease」演者)
- 2) 第 3 回ノカルジア生物学国際会議(平成 17 年 7 月, リオン, 招待講演「Filterable nocardiae-like organism isolated from the midbrain nigral tissue in Parkinson's disease」演者)
- 3) 看護師通信教育セミナー(平成 17 年 11 月, 岐阜, 集中講義「微生物・感染症学」演者)

大楠清文：

- 1) 2003 年度 JICA 臨床検査技術研修会(平成 15 年 11 月, 東京, 特別講義「血液・髄液検査法」演者)
- 2) 2004 年度 JICA 臨床検査技術研修会(平成 16 年 11 月, 東京, 特別講義「血液・髄液検査法」演者)
- 3) 第 42 回関東甲信地区医学検査学会(平成 17 年 9 月, 東京, 教育セミナー「臨床微生物検査の従来法と最新遺伝子検査技術のコラボレーション」演者)
- 4) 2005 年度 JICA 臨床検査技術研修会(平成 17 年 11 月, 東京, 特別講義「血液・髄液検査法」演者)
- 5) 第 6 回九州耐性菌検査ネットワーク研修会(平成 17 年 11 月, 熊本, 特別講演「病院検査室に導入可能な遺伝子検査を目指して：細菌検査室から感染症診断室への転換」演者)
- 6) 愛知県微生物検査研究班研修会(平成 17 年 12 月, 名古屋, 教育講演「臨床微生物検査技師の可能性：遺伝子診断の技術革新が臨床微生物検査にもたらすもの」演者)
- 7) 京都府・滋賀県合同微生物検査研究班研修会(平成 17 年 12 月, 京都, 教育講演「感染症遺伝子検査最前線」演者)
- 8) 看護師通信教育セミナー(平成 17 年 12 月, 岐阜, 集中講義「微生物・感染症学」演者)

8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 江崎孝行：NOBUNAGA21 ベンチャー起業 優秀賞(平成 16 年度)

9. 社会活動

江崎孝行：

- 1) Bergy's manual 国際理事 international trustee(平成 15 年度～17 年度)
- 2) 国際微生物連盟裁定委員(IUMS Judicial committee)(平成 15 年度～17 年度)
- 3) 国際微生物連盟命名小委員 Streptococcus/Staphylococcus subcommittee(平成 15 年度～17 年度)
- 4) 通産省化学品審議会委員(平成 15 年度～17 年度)
- 5) 沖縄独立行政法人沖縄科学技術研究基盤整備機構 組換え DNA 委員長(平成 15 年度～17 年度)
- 6) 独立行政法人製品評価技術基盤機構標準化業務推進委員(平成 15 年度～17 年度)
- 7) 独立行政法人製品評価技術基盤機構遺伝子組換え生物等の検出技術委員(平成 15 年度～17 年度)
- 8) 岐阜生命科学研究所推進協議会理事(平成 15 年度～17 年度)

10. 報告書

- 1) 江崎孝行：生活環境におけるレジオネラ感染予防に関する研究：平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 総括・分担報告書(吉田班)：45-49(2005 年 3 月)
- 2) 江崎孝行：生物テロに使用される可能性の高い病原体による感染症の蔓延防止, 予防, 診断, 治療に関する研究班報告書(1) 総括・分担報告書(島田班)：61(2005 年 3 月)
- 3) 江崎孝行：生物テロ関連疾患の診断・検査・治療マニュアル 2005：平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金, 新興・再興感染症研究事業 総括・分担報告書(島田班)：133(2005 年 3 月)

11. 報道

- 1) 江崎孝行：芽はぐくむ研究室：感染症病原体迅速に特定：日刊工業新聞(2003 年 3 月 27 日)
- 2) 江崎孝行：ケーススタディー：産管学連携：細菌検査キット一度に数十種類特定：日刊工業新聞(2003 年 12 月 16 日)
- 3) 江崎孝行：複数細菌素早く検出：検査キットを開発：中日新聞(2004 年 6 月 17 日)

12. 自己評価

評価

再生医科学専攻で 2 年の修士課程と 3 年の博士課程の学生の教育研究に従事し, 当初計画した修士で病原微生物の取り扱い経験のある専門家を育成し社会に送り出す, 博士課程では病原細菌を使った研究

に従事させ、専門家を育成する計画を立てた。この目的は修士課程の卒業生は病原細菌の取り扱いができる人材として就職活動がスムーズに展開し、当初の計画が達成された。しかし博士課程では3年間という短期間に専門家の育成は困難であった。特にスタッフが少ない現状で、すべての病原体に対する一定レベルの経験と知識を習得させた人材育成に成功したとは言えない。

系統保存事業は国の支援をうけ、インフラの整備を推進し、病原体を保有する環境としては国際水準に到達したと考えている。この環境を維持する経済的基盤を今後も維持できる資金の調達が必要になる。

現状の問題点及びその対応策

わが国には病原微生物を系統保存し、研究者にサービスする国の機関が存在しないため、われわれが行っているサービスはわが国の研究基盤を基礎から支える重要な基盤になっている。文部科学省の基盤整備事業による支援体制は年度ごとの予算で運営されており、これまでの支援でインフラ整備をおこなったが、次年度の予算化は約束されていないので、サービス業務に従事する人材は研究費からアルバイトで雇用するなど、極めて不安定である。移転後、大学が菌株保存室の有料化を決定し、研究支援を行っていない現状では、微生物資源の有料化を促進し、人材を確保しなければならない。さらに国レベルでの病原体の系統保存事業を恒常的な予算にする働きかけが必要と考えている。

大学院教育では博士課程後期の卒業生の雇用確保が今後の重要な課題であるが、大きな展望は開けていない。研究の高度化、集中化で大型の競争的研究資金の確保は困難になっており、より特色のある分野へ研究を絞り込む努力が必要と考えている。

今後の展望

わが国では病原微生物の取り扱いに習熟した人材が減少しているので修士、博士課程では病原微生物に特化した人材の育成を今後も継続する計画でいる。また研究室保有の微生物資源を資産とした応用技術開発は今後も重要な研究資金の調達方法と考えており、この分野の研究を推進する計画でいる。特に、わが国の基礎研究では論文発表が優先し、特許の取得は業績としてあまり重視されてこなかったが、大型競争的研究資金の獲得には特許の取得は重要な評価項目である。積極的に独自性をアピールできる分野での特許を取得し、研究資金の調達につなげたい。

〔再生工学講座〕

(1) 生命機能分子設計分野

1. 研究の概要

本研究グループでは、脳・神経機能の分子レベルでの解明とそれに基づく病態治療薬・診断薬の開発を目標に、*in vitro*でのシグナル解析から、個体のもつシステムとしての*in vivo*レベルでの生体機能の解析・制御を実現する、高機能低分子プローブ（PETプローブを含む）の創製研究を行っている。何れの研究もヒトへの応用（創薬）を視野に入れ、医学・生物学系の研究グループとの学際・学融的共同研究を展開している。

1) 中枢神経保護作用を示すプロスタグランジン分子プローブの創製

高酸素状態で引き起こされる海馬神経細胞のアポトーシスを阻害するなど強力な神経保護作用を示す15*R*-TICを創製し、陽電子放射断層画像撮影法（PET）によるヒト脳での*in vivo*脳内動態と受容体の画像化に成功した。15*R*-TICは脳内中枢神経系組織に存在する新規プロスタサイクリン受容体に特異的に結合することを証明しているが、その受容体捕獲・同定のためのnon-RI型光親和性標識プローブやアフィニティゲルの分子設計および合成研究を行っている。また、15*R*-TICの脳機能改善薬・神経変性疾患の治療薬としての開発に向けて、リチウムエノラートの構造および反応性に関する基礎研究を展開し、鈴木がノーベル化学賞受賞者の野依教授とともに発明した3成分連結プロスタグランジン合成法を基軸とする、グリーンプロセスによる大量合成法の確立をめざしている。さらに、神経突起伸展促進作用と酸化ストレスによる神経細胞死を抑制する全く新しい作用を持つプロスタグランジン類縁体NEPPの創製に成功しており、その生体内標的分子の同定と作用メカニズムの解明、PETによるイメージングなどをめざした分子プローブの設計・合成を行っている。

2) 高速メチル化反応によるPETプローブの創製

PET研究で用いられる短寿命放射核である¹⁴Cを持つメチル基を、有機分子に短時間で高効率的に導入する画期的な化学反応を開発した。限られた構造を持つ化合物の、代謝不安定な部位をラベル化する従来法とは異なり、本法は炭素炭素結合を形成するため、ほとんどあらゆる有機分子について代謝安定なPETプローブ化が可能である。この新技术を基盤に、これまでのグルコースや水のラベル体を用いた代謝的な解析研究から、受容体やタンパク質などの生体内分子や薬剤分子そのものを可視化する新世代PETイメージング研究が展開されるものと考えられる。本手法の応用による末梢系プロスタサイクリン受容体、ベンゾジアゼピン受容体、脳内エストロゲン受容体、核内レチノイン酸受容体のイメージング、担がんマウスを用いた腫瘍イメージング、アルツハイマー病の診断となる脳内アミロイドβイメージングなどに向けたPETプローブの合成を行っている。また、反応装置のマイクロ化（マイクロリアクター開発）と、貴重な基質の使用量の削減、反応効率の向上などをめざした、最先端ナノテクノロジー技術の応用によるPET用精密合成装置の開発を進めている。

3) 中枢神経作用を持つギンゴライド誘導体の設計と脳内分子イメージング

イチョウ葉エキスより得られるギンゴライドは脳機能改善作用を示すことから認知症（アルツハイマー病）などの治療薬となると期待されている。ギンゴライドにはA、B、C、Jの各類縁体が存在し、*in vitro*ではグリシン受容体、GABA受容体、PAF受容体などの機能を制御することが報告されているが、詳細な分子機構や*in vivo*において脳内に到達しているかなどは不明である。そこで、ギンゴライドの体内動態や標的受容体の脳内分布などの詳細を解析するため、ポジトロンイメージング法に向けたPETプローブの設計および合成研究を行っている。また、天然ギンゴライドより標的受容体への結合能が高い誘導体を合成し、そのPETプローブ化と小動物を用いたイメージング研究により同化合物が脳内に移行していることを証明した。

4) 神経因性疼痛の発症機構解明と治療・診断薬開発に向けた特異的分子プローブの創製

アロディニアなどの神経因性疼痛は既存の鎮痛剤が効かない難治性の病態であり、治療薬の開発には病態にかかわる受容体やシグナル分子の同定など、分子メカニズムの解明が不可欠である。毒キノコから抽出されたアロディニア誘発作用を示すアミノ酸の構造を基に分子プローブを設計・合成し、その活用によりアロディニアにかかわる新規受容体の同定と機能解析を行っている。

5) パーキンソン病発症機構の解明のための分子プローブの開発及び脳内分子イメージング

パーキンソン病発症機構の解明のため、発症物質である1-ベンジルテトラヒドロイソキノリン(1BnTIQ)や抑制物質である1-メチルテトラヒドロイソキノリン(1MeTIQ)をリード化合物とし、高速メチル化反応を適用したPETプローブ合成を行なっている。また、パーキンソン病治療薬開発に向けた関連酵素阻害剤の分子設計を進めている。

6) 筋肉収縮のメカニズム解明のための高機能分子プローブの開発

筋細胞の Ca^{2+} 放出機構の分子メカニズムを解明し、収縮調節、筋疲労との関係、糖取り込み機能との関係を明らかにするため、高機能分子プローブを創製し、標的分子の分離同定とシグナル解析を行っている。独自の分子設計により創製した光親和性標識プローブを用いて結合タンパク質の捕獲に成功しており、現在、このタンパク質の機能解析が進行中である。

7) 核内受容体の分子イメージングプローブの創製

遺伝子発現の制御と生体機能の関連を PET 法により *in vivo* で解析するため、核内受容体を介して遺伝子転写を制御しているレチノイドおよび関連化合物の PET トレーサーの設計及び合成を行っている。

8) 新作用機構を持つ抗ウイルス剤の開発と PET トレーサー化

mRNA のスプライシング反応に関わるリン酸化酵素 (SRPK) を阻害し、成熟 mRNA の形成過程の進行をくい止める新規抗ウイルス剤の開発を行っている。このような作用機序をもつ SIS-1 をリード化合物とし、より選択性・活性の高い化合物の創製に成功しており、PET トレーサー化も検討している。

9) 超選択性 Rho キナーゼ阻害剤の PET トレーサー化

遅発性脳血管攣縮関連超選択的 Rho キナーゼ阻害剤 (H1152) がプロスタグランジン受容体 EP3 作動薬による NO 産生を阻害し、炎症性疼痛や神経因性疼痛を抑制することがわかった。この薬剤の神経因性疼痛に対する効果を分子レベルで検証し、痛みの診断あるいは治療薬に応用するため PET プローブ化を行なっている。

10) non-RI 型プローブの創製

被爆の危険性があり取り扱い難しい放射性元素を用いない、non-RI 型の分子プローブの創製を行っている。既に、non-RI 二官能性光親和性標識プローブを開発し、標的タンパク質の捕獲・同定に有効に活用できることを実証している。また、創薬標的タンパク質のシグナル伝達における結合タンパク質の同定やタンパク質間相互作用様式の解明を目指して、nonRI 光親和性標識用のタンパク質リガンドの開発を進めている。

2. 名簿

教授： 鈴木正昭 Masaaki Suzuki
助教授： 古田享史 Kyoji Furuta
助手： 古山浩子 Hiroko Koyama

3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 鈴木正昭. 生体トモグラフィー: 梅澤喜夫, 澤田嗣郎, 寺部茂編. 先端の分析法, 東京: (株)エヌ・ティー・エス; 2004年: 814-829.

著書 (欧文)

なし

総説 (和文)

- 1) 萩原正敏, 鈴木正昭. 新たなパラダイムを拓く分子プローブの創製—生物学と化学の融合—, 細胞工学 2003年; 22巻: 134-135.
- 2) 鈴木正昭, 土居久志, 細谷孝充, Bengt Långström, 渡辺由美子, 渡辺恭良. 設計 PG プローブによるヒト脳内 IP_2 受容体の分子イメージング, 細胞工学 2003年; 22巻: 165-171.
- 3) 鈴木正昭. 脳の化学—ヒト脳研究の新たな方法論—化学: 自然と社会へのかかわり—, 第17回「大学と科学」公開シンポジウム講演収録集, クバプロ 2003年; 74-86.
- 4) 鈴木正昭. PG 科学の新局面—神経保護活性 PG の発見と PET 法によるヒト脳内 PG 受容体の画像化—先端化学シリーズ V 海洋天然物/錯体/コンビナトリアル/全合成 (日本化学会編), 2003年; 294-303.
- 5) 鈴木正昭, 土居久志, 細谷孝充, 渡辺恭良. 生体系の非破壊分析 (9)—PET 法による脳内中枢型プロスタサイクリン受容体の分子イメージング—, 現代化学 2003年; 387巻, 46-54.
- 6) 鈴木正昭, 土居久志, 加藤孝一, 細谷孝充, 渡辺由美子, 渡辺恭良. 脳を探る分子プローブ設計—ヒト脳内 IP_2 受容体の分子イメージング—, 日本神経精神薬理学雑誌 2004年; 24巻: 221-229.
- 7) 鈴木正昭, 土居久志, 細谷孝充, 渡辺恭良. Positron Emission Tomography (PET) 法による生体内の分子イメージング研究と創薬—医療への応用—, 生物物理 2004年; 44巻: 265-270.
- 8) 鈴木正昭, 土居久志, 化学と生物—PET トレーサー—合成基盤を刷新する高速メチル化反応—, 日本農芸化学会誌 2005年; 43巻: 804-808.

総説 (欧文)

なし

原著 (和文)
なし

原著 (欧文)

- 1) Hosoya T, Aoyama H, Ikemoto T, Kihara Y, Hiramatsu T, Endo M, Suzuki M. Dantrolene analogues revisited - general synthesis and specific functions capable of discriminating two kinds of Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle. *Bioorg Med Chem.* 2003;11:663-673. IF 2.018
- 2) Satoh T, Baba M, Natatsuka D, Ishikawa Y, Aburatani H, Furuta K, Ishikawa T, Hatanaka H, Suzuki M, Watanabe Y. Role of heme oxygenase-1 protein in the neuroprotective effects of cyclopentenone prostaglandin derivatives under oxidative stress. *Eur J Neurosci.* 2003;17:2249-2255. IF 3.820
- 3) Hosoya T, Wakao M, Kondo Y, Doi H, Suzuki M. Rapid methylation of terminal acetylenes by the Stille coupling of methyl iodide with alkynyltributylstannanes - a general protocol potentially useful for the synthesis of short-lived ¹¹CH₃-labeled PET tracers with a 1-propynyl group. *Org Biomol Chem.* 2004;2:24-27. IF 2.194
- 4) Suzuki M, Koyama H, Noyori R. ⁷Li- and ³¹P NMR spectra of cyclopentanone lithium enolate in ethereal solvents: identification of the HMPA-coordinated aggregate structures. *Tetrahedron.* 2004;60:1571-1579. IF 2.643
- 5) Suzuki M, Koyama H, Noyori R. Effects of HMPA on the structure and reactivity of the lithium enolate of cyclopentanone - The dimer is responsible for alkylation and proton exchange reactions. *Bull Chem Soc Jpn.* 2004;77:259-268. IF 1.445
- 6) Hosoya T, Hiramatsu T, Ikemoto T, Nakanishi M, Aoyama H, Hosoya A, Iwata T, Maruyama K, Endo M, Suzuki M. Novel bifunctional probe for radioisotope-free photoaffinity labeling: compact structure comprised of photospecific ligand ligation and detectable tag anchoring units. *Org Biomol Chem.* 2004;2:637-641. IF 2.194
- 7) Muraki M, Ohkawara B, Hosoya T, Onogi H, Koizumi J, Koizumi T, Sumi K, Yomoda J, Murray M V, Kimura H, Furuichi K, Shibuya H, Krainer A R, Suzuki M, Hagiwara M. Manipulation of alternative splicing by a newly developed inhibitor of Clks. *J Biol Chem.* 2004;279:24246-24254. IF 6.355
- 8) Furuta K, Wang G X, Minami T, Nishizawa M, Ito S, Suzuki M. A simple acromelic acid analog potentially useful for receptor photoaffinity labeling and biochemical studies. *Tetrahedron Lett.* 2004;45:3933-3936. IF 2.484
- 9) Hirata Y, K. Furuta, Miyazaki S, Suzuki M, Kiuchi K. Anti-apoptotic and pro-apoptotic effect of NEPP11 on manganese-induced apoptosis and JNK pathway activation in PC12 cells. *Brain Res.* 2004;1021:241-247. IF 2.389
- 10) Suzuki M, Doi H, Hosoya T, Långström B, Watanabe Y. Rapid methylation on carbon frameworks leading to the synthesis of a PET tracer capable of imaging a novel CNS-type prostacyclin receptor in living human brain. *Trends Anal Chem.* 2004;23:595-607. IF 5.450
- 11) Doi H, Barletta J, Suzuki M, Noyori R, Watanabe Y, Långström B. Synthesis of ¹¹C-labelled *N,N'*-diphenylurea and ethyl phenylcarbamate by a rhodium-promoted carbonylation via [¹¹C]isocyanatobenzene using phenyl azide and [¹¹C] carbon monoxide. *Org Biomol Chem.* 2004;2:3063-3066. IF 2.194
- 12) Tatsumi S, Mabuchi T, Katano T, Matsumura S, Abe T, Hidaka H, Suzuki M, Sasaki Y, Minami T, Ito S. Involvement of rho-kinase in inflammatory and neuropathic pain through phosphorylation of myristoylated alanine-rich c-kinase substrate (marcks). *Neuroscience.* 2005;131:491-498. IF 3.456
- 13) Hosoya T, Hiramatsu T, Ikemoto T, Aoyama H, Ohmae T, Endo M, Suzuki M. Design of dantrolene-derived probes for radioisotope-free photoaffinity labeling of proteins in the physiological Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005;15:1289-1294. IF 2.018

4. 研究費獲得状況

1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：渡辺恭良（大阪市大），研究分担者：鈴木正昭；科学技術振興調整費 生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究：疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究；平成14年-16年度；14,259千円(4,177：5,597：4,485千円)
- 2) 研究代表者：鈴木正昭，研究分担者：渡辺恭良，松田彰，袖岡幹子，浦野泰照，深瀬浩一，橋本祐一，島本啓子，影近弘之，今西武，古田享史，細谷孝充，石川智久，根岸学，油谷浩幸，萩原正敏，森望，伊藤誠二，鈴木和年，井戸達雄，藤林靖久，塚田秀夫，佐々木泰治；科学研究費補助金学術創成研究費：生物新機能と創薬をめざす生体内分子科学；平成13-17年度；1,274,000千円(299,000：286,000：260,000：234,000：195,000千円)
- 3) 研究代表者：鈴木正昭；岐阜県脳医学研究振興補助金：末梢型 PGI₂受容体特異的 PET トレーサー

の開発；平成 14 年度－15 年度；3,000 千円(1,500：1,500 千円)：ヒト脳研究のための高機能 PG プローブの開発；平成 16 年度－17 年度；2,500 千円(1,250：1,250 千円)

- 4) 研究代表者：野依良治（理化学研究所），研究分担者：鈴木正昭；研究分担社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発－分子イメージング研究プログラム－：分子イメージング研究プログラム創薬候補物質探索拠点；17 年度；63,400 千円
- 5) 研究代表者：古田享史，研究分担者：中西 真；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：新規エノン型プロスタグランジン分子プローブの創製と活用；平成 14－15 年度；3,500 千円(2,200：1,300 千円)
- 6) 研究代表者：古田享史，研究分担者：西澤幹雄；科学研究費補助金特定領域研究(2)：痛覚に関わるアクロメリン酸受容体探索プローブの創製；平成 17 年度；3,200 千円
- 7) 研究代表者：古田享史，研究分担者：平田洋子；科学研究費補助金基盤研究(B)：神経細胞保護作用を示す新規シクロペンテン分子プローブの創製と活用；平成 17－19 年度；1,250 千円(5,700：3,800：3,000 千円)

2) 受託研究

- 1) 鈴木正昭：RNA 結合蛋白を標的とする革新的抗ウイルス剤の開発；16 年度；12,000 千円(6,000：6,000 千円)；医薬品医療機器総合機構

3) 共同研究

- 1) 鈴木正昭：新規 HMGCoA 還元酵素阻害剤の探索研究；16 年度；100 千円；(株) 三和化学研究所

5. 発明・特許出願状況

- 1) 鈴木正昭：非天然蛋白質、その製造方法、固定化方法及びキット（特許公開）；平成 15 年度
- 2) 鈴木正昭：光学活性を有する 4-オキシクロマン-2-カルボン酸誘導体の製法（特許出願中）；平成 16 年度
- 3) 鈴木正昭：¹¹C 含有 PET トレーサー合成のためのアルケン類の高速 C-メチル化（特許出願中）；平成 16 年度
- 4) 鈴木正昭：痛みの制御にかかわる新規プロリン類縁体（特許出願中）；平成 16 年度
- 5) 鈴木正昭：神経因性疼痛を制御する新規ピロリジン類縁体（特許出願中）；平成 16 年度
- 6) 鈴木正昭：¹¹C 含有 PET トレーサー合成のための有機ホウ素化合物を用いた高速 C-メチル化（特許出願中）；平成 16 年度

6. 学会活動

1) 学会役員

鈴木正昭：近畿化学協会代議員(平成 17 年度)

古田享史：日本化学会東海支部代議員(平成 16 年 11 月～平成 17 年 10 月)

2) 学会開催

鈴木正昭：

- 1) 学術創成研究「新機能と創薬をめざす生体内分子科学」第 4 回シンポジウム(平成 15 年 1 月, 名古屋)
- 2) 学術創成研究「生物新機能と創薬をめざす生体内分子科学」第 5 回シンポジウム(平成 16 年 1 月, 名古屋)
- 3) 学術創成研究「生物新機能と創薬をめざす生体内分子科学」第 6 回シンポジウム(平成 16 年 6 月, 北海道)
- 4) 学術創成研究「生物新機能と創薬をめざす生体内分子科学」第 7 回シンポジウム(平成 17 年 1 月, 大阪)

3) 学術雑誌

なし

7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

鈴木正昭：

- 1) 学術創成研究「新機能と創薬をめざす生体内分子科学」第 4 回シンポジウム(平成 15 年 1 月, 名古屋, 講演「生体内分子科学：分子プローブ概念とその展開」演者)

- 2) 第 17 回「大学と科学」公開シンポジウム「化学：自然と社会へのかかわり」(平成 15 年 1 月, 東京, 招待講演「脳の化学－ヒト脳研究の新たな方法論－」 演者)
- 3) PET 化学ワークショップ 2003(平成 15 年 2 月, 愛知, 特別講演「有機金属試薬を用いた PET 薬剤合成の可能性」 演者)
- 4) 第 26 回日本神経 CI 学会総会(平成 15 年 2 月, 名古屋, 基調講演「生体内分子科学・新規 PET トレーサーの設計と分子イメージング」 演者)
- 5) 第 6 回再生医療研究会(平成 15 年 2 月, 広島, 特別講演「新機能 PG の創製とヒト脳内標的受容体分子イメージング」 演者)
- 6) 日本化学会第 83 回春季年会イブニングセッション(平成 15 年 3 月, 東京, 依頼講演, 「神経保護活性 PG の発見と短寿命 ^{11}C -放射核標識 PET プローブによるヒト脳内中枢型プロスタサイクリン受容体の分子イメージング」 演者)
- 7) Biomedical Center (2003. 05, Uppsala, Sweden: Pd(0)-mediated rapid coupling potentially useful for synthesis of ^{11}C -labeled PET-probes with biological significance 演者)
- 8) 東京医科歯科大学・難治疾患研究所創立 30 周年記念シンポジウム(平成 15 年 6 月, 東京, 講演, 「生体内分子科学・新機能 PG の創製とヒト脳内標的受容体の分子イメージング」 演者)
- 9) 第 14 回仙台シンポジウム(平成 15 年 6 月, 仙台, 依頼講演, 「生体内分子科学：新機能 PG プローブとヒト脳内 PET」 演者)
- 10) 第 26 回日本神経科学大会(平成 15 年 7 月, 名古屋, 依頼講演, 「脳研究のための新規プロスタグランジン (PG) プローブ、Novel Prostaglandin Probes for Brain Research, The 26th Annual meeting of the Japan Neuroscience Society」 演者)
- 11) 第 35 回脳の医学・生物学研究会(第 26 回日本神経科学大会関連行事) The 35th Conference on Medicine and Biology of the Brain(平成 15 年 7 月, 名古屋, 依頼講演, 「脳を探る分子プローブ設計：ヒト脳内 IP_2 受容体の分子イメージング」 演者)
- 12) 第 29 回反応と合成の進歩シンポジウム－ライフサイエンスを志向した理論, 反応および合成－(平成 15 年 10 月, 岐阜, 特別講演, 「ヒト脳研究を視野に入れた分子プローブ概念の構築と展開」 演者)
- 13) 榊三和化学研究所創立 50 周年記念講演会「新時代の創造的研究」(平成 15 年 11 月, 愛知, 依頼講演, 「創薬研究をリードする生命機能分子の創造」 演者)
- 14) 日本化学会創立 125 周年記念第 15 回名古屋コンファレンス「産官学連携と化学」(平成 15 年 12 月, 名古屋, 依頼講演, 「ヒト脳研究のための生体内分子科学の推進－学際化・融合化及び産官学連携に向けて」 演者)
- 15) In Silico Human 研究会 第 4 回研究発表会(平成 16 年 2 月, 神戸, 招待講演, 「PET 用リガンドの設計と活用 (化学、医学融合型研究)」 演者)
- 16) 岐阜県脳医学研究会研究発表会(平成 16 年 3 月, 岐阜, 講演, 「末梢型 PGI_2 受容体特異的 PET トレーサーの開発」 演者)
- 17) 科学技術政策研究所講演会(平成 16 年 5 月, 東京, 依頼講演, 「人の中の分子を見る－分子イメージングの重要性と推進－」 演者)
- 18) 岐阜医薬工連携推進協議会(平成 16 年 6 月, 岐阜, 講演「非侵襲性分子プローブの設計と合成」 演者)
- 19) 分子イメージング研究会(平成 16 年 7 月, 東京, 講演「人の中の分子を見る (分子イメージング研究の重要性と産学官連携の必要性)」 演者)
- 20) 第 1 回脳神経外科産学連携シンポジウム「脳科学と脳医療の最前線」(平成 16 年 10 月, 名古屋, 招待講演, 「ヒト脳研究のための分子科学の推進－学際化・融合化および産学連携の重要性」 演者)
- 21) 2004 年理化学研究所科学講演会「分子から始まる新しい科学」(平成 16 年 10 月, 東京, 講演「人の中の分子を見る」 演者)
- 22) 第 19 回日本薬物動態学会年会(平成 16 年 11 月, 金沢, 講演「新機能 PG プローブの創製とヒト脳 PET イメージング」 演者)
- 23) 第 40 回脳のシンポジウム(平成 17 年 3 月, 名古屋, 招待講演, 「PET 研究基盤を刷新するプローブ創薬と ^{11}C 新導入法」 演者)
- 24) 2005 環太平洋国際科学会議(平成 17 年 12 月, ホノルル, 招待講演, 「In vivo molecular Science Toward New Biofunctions and Drug Discovery」 演者)

古山浩子：

- 1) 日本化学会第 85 春季年会(平成 17 年 3 月, BCSJ 賞受賞講演「シクロペンタノンリチウムエノラー

トの構造および反応性に及ぼす HMPA の効果：アルキル化および水素交換反応における二量体の関与」演者)

8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 鈴木正昭：岐阜新聞大賞(平成 17 年度)

9. 社会活動

鈴木正昭：

- 1) 日本学術振興科学研究費委員会専門委員(平成 14～16 年度)
- 2) 科学技術・学術審議会専門委員 (平成 14～16 年度)
- 3) 有機合成化学協会東海支部常任幹事 (平成 14～16 年度)

古田享史：

- 1) 日本化学会東海支部代議員 (平成 16 年 11 月～平成 17 年 10 月)

10. 報告書

- 1) 鈴木正昭, 古田享史, 渡辺恭良, 塚田秀夫：神経細胞アポトーシス死阻害剤の開発と脳内動態：平成 11 年度－13 年度文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A)(2) 研究成果報告書(2003 年 1 月)
- 2) 古田享史, 中西 真：新規エノン型プロスタグランジン分子プローブの創製と活用：平成 14 年度－15 年度文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)(2) 研究成果報告書(2004 年 2 月)

11. 報道

なし

12. 自己評価

評価

研究面では、鈴木は大型プロジェクトである学術創成研究のリーダーを務め、これまで未開拓であった化学と生物・医学とのインターフェイス領域での新たな融合型新研究を展開し、新学問領域の枠組みの構築に成功したと考えている。この研究により数多くの分子プローブを創製し、シグナル伝達経路や生体機能の解析に応用すると共に、創薬に繋がる新たな機能制御法を提示するなど重要な成果をあげることができた。また、PET 法において本研究者らが発明した革新的な新技術は、分子イメージング分野だけでなく、今後の生命科学研究や創薬研究に質的な変革をもたらすものであり、内外からの評価は極めて高い。本技術の開発は、医療分野、製薬企業、関連装置産業などに新たなシーズを提供するものでもあり、社会的波及効果は大きい。

教育面では、10 名の博士研究員を受け入れ、大学院博士課程、修士課程、学部 4 年生あわせて 3 年間で 77 名の指導を担当し、新技術に対応できる研究者・技術者の育成に貢献している。

現状の問題点及びその対応策

研究上の問題点は特に見あたらないが、進行中の研究プロジェクトの展開のため大型の研究費の獲得が必要である。教育上の問題点としては、学生の数に比して実験室スペースが狭いことが上げられる。工学部生命工学科との兼担であり、教育の一環として多くの学部・修士学生の化学実験・研究を指導するための実験室の拡充が望まれる。

今後の展望

分子イメージング分野での業績が評価され、鈴木は今年度より国家プロジェクトである分子イメージング研究プログラムの創薬候補物質探索拠点 (理化学研究所) のリーダーとして新たな重責を担っている。本拠点では創薬候補分子の探索・創製、PET プローブ合成新手法の確立と合成装置の開発、分子イメージングによる動態解析・機能評価などを行い、高齢化を迎えた社会のニーズに答えるライフサイエンス分野の最先端研究を展開する。このため、オールジャパン体制での研究ネットワークの構築と、それに対応できる人材の育成をめざしていく。岐阜大学においても、分子プローブ概念の基、創薬に向けた基礎理論の構築をめざした研究を推進するとともに、基盤となる技術と十分な基礎学力を備えた学際的で創造性豊かな学生を育てたい。

(2) 知能イメージ情報分野

1. 研究の概要

再生医科学専攻再生工学講座知能イメージ情報分野では、コンピュータを駆使して医用画像情報をいろいろな角度から処理・加工し、再生医学をはじめ様々な医療分野における画像情報を取り扱った教育・研究を行っている。例えば、コンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis, CAD) と呼ばれているが、画像上の病変の位置をコンピュータ処理で指摘し、あるいは病変部位のコンピュータによる定量的な分析情報を医師に提供することによって、より正確で確実な医師の画像診断が行えるように支援するシステムの開発である。理工学系研究者と医師やコ・メディカルスタッフとの有機的な共同研究が特徴である。画像情報処理、バーチャルリアリティ (VR, 仮想現実)、人工知能などの最先端の工学技術の教育を行い、また医工学的な学際領域の画像研究に応用する。なお、研究室の詳細や研究内容などについては、研究室のホームページに掲載してある (<http://www.fjt.info.gifu-u.ac.jp/>)。本分野の最近の重点的な研究課題である CAD 研究の概要について、以下に簡単に説明する。

1) 3つの画像診断領域におけるコンピュータ支援診断 (CAD) システムの実用化研究

本研究は、平成 16 年度から 5 年計画で採用され岐阜・大垣地域で始まった文部科学省の知的クラスター創成研究による研究 (ロボティック先端医療クラスター) である (<http://www.cluster-g.jp/what.html>)。知的クラスター創成事業とは、地方自治体の主体性を重視し、知的創造の拠点たる大学、公的研究機関等を核とした関連研究機関、研究開発型企業等による国際的な競争力のある技術革新のための集積の創成を目指す文部科学省の事業であり、現在、全国で 18 の地域がこの事業の指定を受けている。本学においても、中期計画で取り上げられている重要研究プロジェクトである。3つのプロジェクト (低侵襲・微細手術支援システムの開発、医療診断支援システムの開発、およびバーチャル医療・教育訓練システムの開発) が進行中であり、本研究室では、医療診断支援システムの中で、「画像診断支援システムの開発」を担当している。

現在、脳 MR 画像、乳腺超音波画像、および眼底画像のための CAD システムの開発を、本学附属病院を初めとした県内外の医学系関係者、県内の技術系大学、および県内外の複数の企業と共同研究を行っている。最初の 2 年間で技術の特許化、論文化が急速に進んでおり、平成 18 年度の 3 年目には実験機の開発が達成される予定である。4 年目には臨床応用可能な臨床試験機の開発を目指しており、5 年目終了時までの実用化を目標とする。

2) 体幹部 X 線 CT 画像のためのコンピュータ支援診断 (CAD) システムの開発研究

このプロジェクトでは、体幹部領域における人体臓器等の正常構造の自動解析の開発を推進しており、正常構造の理解・認識の観点からのアプローチに着目した CAD 研究である。このテーマは、平成 15 年度発足の文部科学省の科学研究費補助金・特定研究領域「多次元医用画像の知的診断支援」(平成 15 年度～平成 18 年度)における計画研究テーマに採用され (計画班)、現在、鋭意研究を進めている。平成 18 年度はプロジェクトの最終年度にあたり、体幹部 X 線 CT 画像を用いた検査における肺がん診断や肺気腫などの肺疾患における各種の病変、あるいは肝臓疾患を自動検出するため CAD システムへの応用も検討中である。また、各臓器の自動認識・抽出手法は、CAD への応用のみならず、各種プロジェクトへの展開も可能である。

3) 乳がん画像診断のためのコンピュータ支援診断 (CAD) システムの開発研究

このプロジェクトはすでに 1995 年から 10 年間にわたり企業との共同研究を行っており、近々には CAD システムが商品として実用化されようとしている。集団検診や精密検査で乳がんの画像診断で利用される乳房 X 線画像におけるがん候補陰影の位置をコンピュータの解析結果により矢印などで画像上に指摘し、医師の読影の正確度との向上や診断結果のバラツキの減少、さらに生産性の向上 (診断時間の短縮) などを目的としている。また、検出された候補の良悪性の鑑別処理などの機能についても、開発中である。なお、デンスブレストが多い本邦女性乳房の検診のためには、超音波画像も良く利用されているため、上記 1) の知的クラスタープロジェクトでは、乳腺 3 次元超音波画像のための CAD システムの開発も行っており、有用な成果をあげている。

4) その他

上記以外にも、MRI 画像における肝臓疾患の自動検出や解析のための CAD 研究、PET におけるがん病変検出のための CAD 研究などについて、多くの共同研究者とともに研究開発を行っている。特に、「救急医療のための画像支援診断のための CAD システムの開発」に関するテーマは、本学の平成 17 年度の岐阜大学活性化経費 (研究) により助成されている研究である。なお、乳がん画像診断のための CAD については厚生労働省のがん研究助成金・大内班研究プロジェクト (乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究) と連携しており、また、各種のがん画像診断のための CAD システムの開発は、同省のがん研究

助成金・縄野班研究プロジェクト「デジタル画像を利用した診断支援システムの開発と利用に関する研究」に連携して研究活動を行っている。

2. 名簿

教授： 藤田廣志 Hiroshi Fujita
助教授： 原 武史 Takeshi Hara
助手： 周 向荣 Xiangrong Zhou

3. 研究成果の発表

著書（和文）

- 1) 藤田広志, 石垣武男, 岩瀬拓士, 遠藤登喜子, 小寺吉衛, 佐井篤儀, 白石順二, 原 武史, 福岡大輔, 堀田勝平 (日本放射線技術学会平成 12・13 年度マンモグラフィのデータベース作成班). マンモグラフィ典型症例画像データベース (CD-ROM), 京都: 日本放射線技術学会出版委員会; 2003 年.
- 2) 藤田広志. ①デジタル画像の生成, ②デジタル X 線, ③ニューラルネットワーク: 岡部哲夫・藤田広志編. 医用画像工学 (第 2 版), 東京: 医歯薬出版; 2004 年: ①45-86, ②121-131, ③251-260.
- 3) 藤田広志. ①概説, ②画像に基礎, ③画像の解析と評価: 山下一也・速水昭宗編. 診療放射線技術 (上巻), 改訂第 11 版, 東京: 南江堂; 2004 年: ①265-266, ②284-291, ③294-315.
- 4) 藤田広志, 原 武史. 基礎的な画質の考察: 桂川茂彦, 杜下淳次編. ICRU レポート 70 (日本語翻訳) 胸部 X 線写真の画質, 京都: 日本放射線技術学会出版委員会; 2005 年: 51-65.
- 5) 藤田広志. ①X 線画像の形成, ②乳房 X 線写真のコンピュータ支援診断: 桂川茂彦編. 医用画像情報学 (改訂版), 東京: 南山堂; in press.

著書（欧文）

- 1) Fukuoka D, Hara H, Fujita H. Detection, characterization, and visualization of breast cancer using 3-D ultrasound images, In: Suri J, Rangayyan RM, eds. Recent Advances in Breast Imaging, Mammography, and Computer-aided Diagnosis of Breast Cancer, USA, SPIE Press; in press.
- 2) Matsubara T, Hara H, Fujita H. Automated detection for architectural distortions with retraction and speculation on mammograms, In: Suri J, Rangayyan RM, Laxminarayan, eds. Emerging Technologies in Breast Imaging and Mammography, USA, American Scientific Publishers; in press.

総説（和文）

- 1) 藤田広志. マンモグラフィ CAD システムの現状(特集論文/CAD 最前線), Medical Imaging Technology 2003 年; 21 巻: 27-33.
- 2) 藤田広志. マンモグラフィ CAD の基礎からその現状と将来まで, 関西乳房画像研究会会誌 2003 年; 1 号: 1-8.
- 3) 藤田広志. コンピュータ支援診断 (CAD) の最新情報とその将来, 医学物理 2003 年; 23 巻, Supplement No.1: 1-24.
- 4) 原 武史. マンモグラフィにおける CAD システムの現状, 日本放射線技術学会雑誌 2003 年; 59 巻: 719-722.
- 5) 藤田広志. 医用画像のためのコンピュータ支援診断システムの開発の現状と将来, 日本写真学会雑誌 2003 年; 66 巻: 484-490.
- 6) 藤田広志. コンピュータ支援診断 (CAD) 研究-過去から未来へ, 日本放射線技術学会雑誌 2003 年; 59 巻, 11 号: 1327-1337.
- 7) 藤田広志. コンピュータ支援診断-魅力と課題-: マンモグラフィ CAD 開発の技術的な立場から, 日本放射線技術学会雑誌 2003 年; 59 巻: 1347-1349.
- 8) 藤田広志. マンモグラフィの CAD システム (特集: 乳がん検診とマンモグラフィ), 新医療 2003 年; 30 巻: 145-148.
- 9) 藤田広志. マンモグラフィの CAD, CAD 最前線特集号, 医用画像情報学会雑誌 2004 年; 21 巻: 39-41.
- 10) 原 武史. 乳腺超音波断層像における CAD, CAD 最前線特集号, 医用画像情報学会雑誌 2004 年; 21 巻: 42-43.
- 11) 周 向荣. CAD のための人体正常構造の理解, CAD 最前線特集号, 医用画像情報学会雑誌 2004 年; 21 巻: 50-51.
- 12) 藤田広志, 原 武史, 福岡大輔, 遠藤登喜子. 乳腺超音波画像における CAD, 特集: CAD の最新動向と読影現場への導入の可能性, 映像情報 MEDICAL 2004 年; 36 巻: 410-414.
- 13) 藤田広志. 医療の現場で-コンピュータ支援画像診断, 小特集: 画像処理の最前線, 映像情報メディア学会誌 2004 年; 58 巻: 893-897.
- 14) 藤田広志. 乳がん先端画像診断-コンピュータ支援診断 (CAD) の現状と将来, VR 医学 2004 年; 3 巻: 5-12.
- 15) 藤田広志. 知的クラスター創成事業における CAD プロジェクト, 特集 CAD 最前線(CAD2004), INNERVISION 2004 年; 19 巻: 14-17.
- 16) 藤田広志, 原 武史, 松原友子, 福岡大輔. 乳腺疾患の CAD, 特集 CAD 最前線(CAD2004), INNERVISION

2004年；19巻：46-51.

- 17) 藤田広志. デジタルマンモグラフィのCADシステム, DIGITAL MEDICINE 2005年；5巻：48-51.
- 18) 藤田広志, 原 武史, 松原友子, 福岡大輔. 乳がん画像診断領域におけるコンピュータ支援診断, シンポジウム「がん検診におけるCADの現状と将来」より, 日本がん検診・診断学会誌 2005年；13巻：116-124.
- 19) 藤田広志. デジタルマンモグラフィのCAD-CADはモニター診断の救世主たりうるか?, 映像情報 Medical 2005年；37巻：1220-1224.
- 20) 周 向栄. CAD開発における基礎技術(3) 三次元画像処理・認識処理, INNERVISION 2005年；20巻：95-99.
- 21) 原 武史, 藤田広志. マンモグラフィCADの開発と使用状況, 臨床画像 2005年；21巻：1348-1351.
- 22) 藤田広志. CADの実用化と普及に向けて, 新医療 2006年；33巻：95-102.

総説 (欧文)

- 1) Fujita H, Endo T, Hara T, Fukuoka D, Matsubara T, Hatanaka Y, Nakagawa T, Iwase T, Moon WK, Kato Y. Computer-aided detection and diagnosis in breast imaging, Proceedings of the First Seoul International Workshop for computer aided diagnosis. 2003:1-16.
- 2) Zhang X, Fujita H, Kanematsu M, Hara T, Kondo H, Zhou X, Li W, Hoshi H. Computer-aided diagnosis (CAD) on hepatic MR imaging, Proceedings of the First Seoul International Workshop for computer aided diagnosis. 2003:61-69.

原著 (和文)

- 1) 笠井 聡, 梶 大介, 加野亜紀子, 原 武史, 藤田広志. 背景濃度に依存した多重解像度処理による類円型信号の強調手法, 電子情報通信学会論文誌 D-II 2003年；J86-D-II巻：156-159.
- 2) 周 向栄, 原 武史, 藤田広志, 横山龍二郎, 佐藤真知子, 桐生拓司, 星 博昭. マルチスライス体幹部CT画像からの人体組織・臓器領域の自動認識に関する初期的な検討, 医用画像情報学会雑誌 2003年；20巻：44-47.
- 3) 西原貞光, 小池正統, 上田克彦, 真田泰三, 海老谷京子, 小濱千幸, 隅田博臣, 飯田忠行, 藤田広志, 原 武史. X線CT装置における椎体部平均CT値の装置内変動と装置間変動, 医用画像情報学会雑誌 2003年；20巻：40-43.
- 4) 篠原範充, 藤田広志, 原 武史, 堀田勝平. リン酸カルシウムステップウェッジを用いたブートストラップ法によるマンモグラフィ特性曲線の測定, 医用画像情報学会雑誌 2003年；20巻：48-51.
- 5) 篠原範充, 原 武史, 藤田広志, 岩瀬拓士, 遠藤登喜子. 高解像度乳房X線写真を利用した微小石灰化像の良悪性鑑別に関する研究, 医用画像情報学会雑誌 2003年；20巻：104-111.
- 6) 市川徹子, 松原友子, 原 武史, 藤田広志, 遠藤登喜子, 岩瀬拓士. マンモグラムにおける乳腺の集中を伴う構築の乱れ領域の自動検出法, 電子情報通信学会論文誌 D-II 2004年；J87-D-II巻：348-352.
- 7) 栗山浩一, 中川俊明, 原 武史, 藤田広志, 遠藤登喜子, 岩瀬拓士. 乳房X線写真上の腫瘍陰影検出システムにおける類似画像検索法を用いた偽陽性削除法, 電子情報通信学会論文誌 D-II 2004年；J87-D-II巻：352-356.
- 8) 林 達郎, 周 向栄, 原 武史, 藤田広志, 横山龍二郎, 桐生拓司, 星 博昭. 気管支情報を用いた胸部マルチスライスCT画像における肺野区間の分類, 電子情報通信学会論文誌 D-II 2004年；J87-D-II巻：357-360.
- 9) 久山慶子, 福岡大輔, 原 武史, 小倉敏裕, 藤田広志. 複素自己回帰モデルによる凹領域認識を用いた大腸ポリープ像の自動検出, 医用画像情報学会雑誌 2004年；21巻：137-142.
- 10) 西原貞光, 藤田広志, 飯田忠行, 滝川 厚, 原 武史. 腹部X線CT画像を利用した骨粗鬆症のコンピュータ支援診断-計測領域の自動抽出およびCT特徴量とBMD値の比較に対する試み, 生体医工学 2004年；42巻：7-15.
- 11) 市川勝弘, 藤田広志. パーパターンを用いた医用画像ビューアのMTF測定法, 日本写真学会誌 2004年；67巻：184-190.
- 12) 李 文光, 張 学軍, 兼松雅之, 原 武史, 周 向栄, 藤田広志, 加藤博基, 近藤浩史, 星 博昭. 腹部MR画像における肝硬変の自動識別法の開発, 医用画像情報学会雑誌 2004年；21巻：194-200.
- 13) 篠原範充, 松原友子, 原 武史, 藤田広志, 岩瀬拓士, 遠藤登喜子. マンモグラム読影における医師とCADシステムの検出結果の比較読影, 医用画像情報学会雑誌 2004年；21巻：252-260.
- 14) 市川勝弘, 藤田広志, 澤田道人, 加藤秀起. 高解像度デジタルカメラを用いたディスプレイ性能評価システムの開発, 医用画像情報学会雑誌 2004年；21巻：261-266.
- 15) 猪又聖美, 李 鎔範, 蔡 篤儀, 横山龍二郎, 原 武史, 藤田広志, 兼松雅之, 岩間 亨, 星 博昭. 頭部CTA画像における脳血管領域の自動抽出の試み, 日本放射線技術学会雑誌 2004年；60巻：1325-1331.
- 16) 篠原範充, 原 武史, 藤田広志, 岩瀬拓士, 遠藤登喜子. X線写真における高次局所自己相関特徴を用いた微小石灰化像の自動検出システムの開発, 生体医工学 2004年；42巻：215-223.
- 17) 畑中裕司, 原 武史, 周 向栄, 青山 栄, 内田英哉, 藤田広志, 山本哲也. 眼底写真における血管の追跡処理による動脈の口径不同の自動検出, 生体医工学 2004年；42巻：236-240.
- 18) 近藤雅敏, 篠原範充, 原 武史, 石栗一男, 堀田勝平, 中川俊明, 周 向栄, 藤田広志. 濃度勾配ベクトル解析を用いた模擬石灰化像の自動画質評価法, 医用画像情報学会雑誌 2005年；22巻：141-152.
- 19) 周 向栄, 小林晋士, 原 武史, 藤田広志, 横山龍二郎, 桐生拓司, 星 博昭. 胸部骨格情報を利用した3

次元体幹部マルチスライス CT 画像からの胸部の抽出, 電子情報通信学会論文誌 D-II 2005 年; J88-D-II 巻: 1999-2002.

- 20) 佐藤真知子, 周 向荣, 原 武史, 藤田広志. モデルマッチングによる胸部マルチスライス CT 画像からの大動脈抽出方法の改良, 医用画像情報学会雑誌 2005 年; 22 巻: 203-209.
- 21) 周 向荣, 小林晋士, 原 武史, 藤田広志, 横山龍二郎, 桐生拓司, 星 博昭. アトラスに基づく体幹部マルチスライス CT 画像からの胸部骨格の構造認識, 医用画像情報学会雑誌 2005 年; 22 巻: 220-228.
- 22) 内山良一, 中山良平, 笠井 聡, 山本皓二, 原 武史, 藤田広志. 乳房 X 線写真における微小石灰化クラスターのコンピュータ検出支援システムの高度化 - フィルタバンクを用いた偽陽性削除, 生体医工学 2005 年; 43 巻: 406-415.
- 23) 中川俊明, 桜井寛之, 原 武史, 藤田広志, 岩瀬拓士, 遠藤登喜子, 堀田勝平, 笠井 聡, 加野亜紀子. 乳房 X 線写真における腫瘍陰影の自動良悪性鑑別システムの開発 - 腫瘍辺縁形状認識のための鋸歯形状領域検出法, 生体医工学 2005 年; 43 巻: 437-445.

原著 (欧文)

- 1) Miyati T, Mase M, Banno T, Kasuga T, Yamada K, Fujita H, Koshida K, Sanada S, Onoguchi M. Frequency analyses of CSF flow on cine MRI in normal pressure hydrocephalus. Eur Radiol. 2003;13:1019-1024. IF 2.364
- 2) Zhang X, Li W, Fujita H, Kanematsu M, Hara T, Zhou X, Kondo H, Hoshi H. Automatic segmentation of hepatic tissue and 3D volume analysis of cirrhosis in multi-detector row CT scans and MR imaging. IEICE T Inf Syst. 2004;E87-D: 2138-2147. IF 0.274
- 3) Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1946-1953. IF 9.133
- 4) Sano K, Kawasaki M, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Kawai T, Tsuchiya K, Nishigaki K, Takemura G, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H. In vivo quantitative tissue characterization of angiographically normal coronary lesions and the relation with risk factors - A study using integrated backscatter intravascular ultrasound. Circ J. 2005;69:543-549. IF 1.797
- 5) Nishihara S, Fujita H, Iida T, Takigawa A, Hara T, Zhou X. Evaluation of osteoporosis in X-ray CT examination: A preliminary study for an automatic recognition algorithm for the central part of a vertebral body using abdominal X-ray CT images. Comput Med Imag Grap. 2005;29:259-266. IF 1.090
- 6) Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women. Brit J Cancer. 2005;92:2102-2106. IF 3.742
- 7) Matsuo S, Katafuchi T, Tohyama K, Morishita J, Yamada K, and Fujita H. Evaluation of edge effect due to phase contrast imaging for mammography. Med Phys. 2005;32:2690-2697. IF 2.748
- 8) Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Associations of mammographic density with dietary factors in Japanese women. Cancer Epidem Biomar. 2005;14:2877-2880. IF 4.500

4. 研究費獲得状況

1) 競争的資金

- 1) 研究代表者: 清水弘之, 研究分担者: 永田知里, 藤田広志, 近藤直実, 武田則之, 永瀬久光; 科学研究費補助金特定領域研究 (がんの疫学研究): 乳がん予防を目指した生活環境要因と血清エストロゲンに関する研究; 平成 12-16 年度; 6,660 千円(2,500 : 1,860 : 1,300 : 500 : 500 千円; 分担分)
- 2) 研究代表者: 藤田広志, 研究分担者: 原 武史, 周 向荣, 中川俊明, 他; 岐阜大学産官学融合センター重点助成「革新的なプロジェクト研究助成制度: VR 技術による協調画像読影環境実現システムの構築; 平成 14-15 年度; 17,000 千円(9,000 : 8,000 千円)
- 3) 研究代表者: 石垣武男, 研究分担者: 宮坂和男, 西谷 弘, 遠藤登喜子, 藤田広志, 他; 厚生労働省科学研究費補助金 (医療技術評価総合研究事業): 標準的電子カルテにおける画像観察液晶モニタ, 汎用液晶モニタの標準化と精度管理に関する研究; 平成 15-17 年度; 300 千円(100 : 100 : 100 千円; 分担分)
- 4) 研究代表者: 大内憲明, 研究分担者: 遠藤登喜子, 栗山進一, 東野英利子, 福田 譲, 藤田広志; 厚生労働省がん研究助成金: 「乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究»; 平成 15-16 年度; 2,200 千円(1,100 : 1,100 千円; 分担分)
- 5) 研究代表者: 藤田広志, 研究分担者: 石垣武男, 星 博昭, 後藤裕夫, 兼松雅之, 桐生拓司, 原 武史, 周 向荣, 西原貞光; 文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 3 次元 X 線 CT 画像を対象としたマルチ病変対応型 CAD システムの基礎的研究; 平成 15-16 年度; 3,000 千円(1,700 : 1,300 千円)
- 6) 研究代表者: 藤田広志, 研究分担者: 星 博昭, 後藤裕夫, 兼松雅之, 桐生拓司, 原 武史, 周 向

栄, 佐井篤儀, 松原友子, 李 鎔範, 畑中裕司, 福岡大輔, 遠藤登喜子; 科学研究費補助金特定領域研究(多次元医用画像の知的診断支援): 正常構造の理解に基づく知的 CAD; 平成 15-16 年度; 28,000 千円(14,000 : 14,000 千円)

- 7) 研究代表者: 藤田広志, 研究分担者: 星 博昭, 原 武史, 周 向栄, 佐井篤儀, 松原友子, 遠藤登喜子; 科学研究費補助金特定領域研究(多次元医用画像の知的診断支援): 正常構造の理解に基づく知的 CAD; 平成 17-18 年度; 28,000 千円(14,000 : 14,000 千円)
- 8) 研究代表者: 藤田広志, 研究分担者: G.N.Lee; 科学研究費補助金(特別研究員奨励費): 医用画像におけるコンピュータ支援がん自動検出システムの開発に関する研究; 平成 17-18 年度; 2,400 千円(1,200 : 1,200 千円)
- 9) 研究代表者: 縄野 繁, 研究分担者: 長谷川純一, 清水昭伸, 末永康仁, 藤田広志, 名取 博, 和田真一, 仁木 登, 内山菜智子; 厚生労働省がん研究助成金: 機械開発研究「デジタル画像を利用した診断支援システムの開発と利用に関する研究」; 平成 17 年度; 1,200 千円(分担分)
- 10) 研究代表者: 原 武史: 救急救命における 3 次元 X 線 CT 画像を対象とした複数外傷対応型 CAD システム開発の基礎的研究; 岐阜大学活性化経費(研究); 平成 17 年度; 1,200 千円
- 11) 研究代表者: 周 向栄; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 3 次元体幹部 CT 画像からの人体組織・臓器領域の自動認識に関する基礎的研究; 平成 17-19 年度; 1,900 千円(700 : 700 : 500 千円)

2) 受託研究

- 1) 藤田広志: 医療診断支援システムの開発; 平成 16 年度; 117,000 千円: 財団法人岐阜県研究開発財団(文科省地域科学技術振興事業費補助金(知的クラスター創成事業)による委託: 岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療クラスター」).
- 2) 藤田広志: 医療診断支援システムの開発; 平成 17 年度; 141,833 千円(内 地域人材育成 3,083 千円): 財団法人岐阜県研究開発財団(文科省地域科学技術振興事業費補助金(知的クラスター創成事業)による委託: 岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療クラスター」).
- 3) 藤田広志: 医療診断支援システムの開発; 平成 17 年度; 50,000 千円: 財団法人岐阜県研究開発財団(文科省地域科学技術振興事業費補助金(知的クラスター創成事業)による委託(産業クラスター連携プロジェクト): 岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療クラスター」).

3) 共同研究

- 1) 藤田広志: VR 技術による協調画像読影環境実現システムの構築(共同研究); 平成 15 年 10 月-平成 16 年 3 月; 210 千円: 東芝メディカルシステムズ.
- 2) 藤田広志: 胸腹部 CT 画像のコンピュータ解析に関する研究(共同研究); 平成 17 年 2 月-平成 18 年 3 月; 500 千円: 富士写真フイルム.
- 3) 藤田広志: 画像支援診断技術の研究開発(共同研究); 平成 17 年 11 月-平成 18 年 3 月; 200 千円: コニカミノルタエムジー.

5. 発明・特許出願状況

- 1) 藤田廣志・他: 医用画像処理装置及びプログラム; 平成 16 年度(特願 2005-029125)
- 2) 藤田廣志・他: 医用画像処理装置及びプログラム; 平成 16 年度(特願 2005-029141)
- 3) 藤田廣志・他: 眼底画像診断支援システム及び眼底画像診断支援プログラム; 平成 16 年度(特願 2005-85301)
- 4) 藤田廣志・他: 医用画像処理装置及びプログラム; 平成 17 年度(米国・11/190,140)
- 5) 藤田廣志・他: 医用画像処理装置及びプログラム; 平成 17 年度(米国・11/194,928)
- 6) 藤田廣志・他: 病変候補検出方法及び画像処理装置; 平成 17 年度(特願 2005-250915)
- 7) 藤田廣志・他: 画像処理プログラムおよび画像処理システム(血管の交叉, 分岐の自動計測方法およびそのシステム); 平成 17 年度(特願 2005-288048)
- 8) 藤田廣志・他: 画像処理プログラムおよび画像処理システム(2 次元眼底画像を立体画像化して提示するシステム及びプログラム); 平成 17 年度(特願 2005-288050)
- 9) 藤田廣志・他: 画像処理プログラムおよび画像処理システム(血管径の自動計測方法およびそのシステム); 平成 17 年度(特願 2005-288049)
- 10) 藤田廣志・他: 異常陰影判別方法, 医用画像処理装置; 平成 17 年度(特願 2005-298510)
- 11) 藤田廣志, 原 武史・他: 超音波検査システム; 平成 17 年度(特願 2005-292763)
- 12) 藤田廣志・他: 診断支援装置; 平成 17 年度(特願 2005-330152)

6. 学会活動

1) 学会役員

藤田広志：

- 1) 医用画像情報学会常務理事(～平成 17 年 6 月)
- 2) 医用画像情報学会会長(平成 17 年 6 月～現在)
- 3) 日本ラジオロジー協会理事(～平成 17 年 7 月)
- 4) 日本放射線技術学会常務理事(～平成 15 年 4 月)
- 5) 日本放射線技術学会評議員(～現在)
- 6) 日本放射線技術学会将来構想特別委員会委員(～平成 15 年 2 月)
- 7) 日本放射線技術学会学術委員長(～平成 15 年 4 月)
- 8) 日本放射線技術学会大会開催委員会委員(平成 15 年 4 月～現在)
- 9) 電子情報通信学会医用画像研究専門委員会幹事(～平成 15 年 5 月)
- 10) 電子情報通信学会医用画像研究専門委員会委員(平成 15 年 5 月～平成 17 年 5 月)
- 11) 電子情報通信学会医用画像研究専門委員会副委員長(平成 17 年 5 月～現在)
- 12) 日本医用画像工学会幹事(～現在)
- 13) 日本エム・イー学会評議員(～平成 15 年 6 月)
- 14) コンピュータ支援画像診断学会評議員(～現在)
- 15) コンピュータ支援画像診断学会理事(～現在)
- 16) コンピュータ支援画像診断学会学術講演会プログラム委員長(平成 15 年 4 月～12 月)
- 17) コンピュータ支援画像診断学会副会長(平成 16 年 12 月～現在)
- 18) 日本医学物理学学会評議員(～平成 16 年 2 月)
- 19) 日本医学物理学学会用語 ad hoc 委員会委員(平成 16 年 3 月～現在)
- 20) 日本コンピュータ支援放射線医学・外科学協会理事(平成 15 年 9 月～現在)
- 21) 第 20 回国際コンピュータ支援放射線医学・外科学会運営委員会物理工学系学術委員会委員(平成 15 年 11 月～現在)
- 22) 日本乳腺・甲状腺超音波診断会議幹事(～現在)
- 23) 日本乳癌画像研究会デジタルマンモグラフィ分科会委員(平成 15 年 3 月～現在)
- 24) 医用画像認知研究会世話人(～現在)
- 25) 日本バーチャルリアリティ学会第 8 回大会実行委員会委員(プログラム委員長)(～平成 15 年 9 月)
- 26) VSMM 国際会議 2004 岐阜準備委員会委員(平成 15 年 12 月～平成 16 年 3 月)
- 27) VSMM 国際会議 2004 岐阜実行委員会委員(平成 16 年 4 月～平成 16 年 11 月)
- 28) 9th International Conference on Virtual Systems and Multimedia(VSMM2003)(平成 15 年 6 月～平成 15 年 10 月)
- 29) 10th International Conference on Virtual Systems and Multimedia(VSMM2004)(平成 16 年 6 月～平成 16 年 11 月)
- 30) 7th International Workshop on Digital Mammography('04.6. University of North Carolina, Chapel Hill) Scientific Committee member(～平成 15 年 6 月)
- 31) 8th International Workshop on Digital Mammography('06.6. University of Manchester) Scientific Committee member(平成 17 年 11 月～平成 18 年 6 月)
- 32) Computer Assisted Radiology and Surgery(CARS 2003)('03.6 in London) Program Committee member(～平成 15 年 6 月)
- 33) Computer Assisted Radiology and Surgery(CARS 2004)('04.6 in Chicago) Program Committee member(平成 15 年 12 月～平成 16 年 6 月)
- 34) Computer Assisted Radiology and Surgery(CARS 2005)('05.6 in Berlin) Program Committee member(平成 16 年 12 月～平成 17 年 6 月)
- 35) Computer Assisted Radiology and Surgery(CARS 2006)('06.6 in Osaka) Program Committee member(平成 17 年 12 月～現在)

原 武史：

- 1) 医用画像認知研究会世話人(～現在)
- 2) 医用画像情報学会常務理事(～現在)
- 3) 日本バーチャルリアリティ学会第 8 回大会実行委員会委員(～平成 15 年 9 月)
- 4) 日本放射線技術学会大会実行委員会委員(平成 16 年 4 月～平成 17 年 4 月)

- 5) 日本放射線技術学会評議員(平成 16 年 5 月～現在)
- 6) 電子情報通信学会医用画像研究専門委員会委員(平成 17 年 5 月～現在)

2) 学会開催

藤田広志：

- 1) 医用画像情報学会平成 15 年度年次 (第 136 回) 大会ならびに総会(平成 15 年 5 月, 岐阜)
- 2) 医用画像情報学会平成 16 年度年次 (第 139 回) 大会ならびに総会(平成 16 年 6 月, 岐阜)
- 3) 医用画像情報学会平成 17 年度年次 (第 142 回) 大会ならびに総会(平成 17 年 6 月, 岐阜)
- 4) 日本放射線技術学会第 61 回総会学術大会(平成 17 年 4 月, 横浜)

原 武史：

- 1) 日本放射線技術学会・第 12 回 CAD セミナー(平成 15 年 9 月, 岐阜)
- 2) 日本放射線技術学会・第 15 回 CAD セミナー(平成 16 年 9 月, 岐阜)
- 3) 日本放射線技術学会・第 18 回 CAD セミナー(平成 17 年 9 月, 岐阜)

3) 学術雑誌

藤田広志：

- 1) INNERVISION ; デジタル時代の医用画像情報技術セミナー企画・編集担当(～現在)
- 2) 電子情報通信学会論文誌 ; 特集編集委員会 (医用画像技術の最先端特集号) 委員(平成 15 年 4 月～平成 16 年 1 月)
- 3) 医用画像情報学会雑誌 ; CAD 最前線特集号ゲストエディタ(平成 15 年 4 月～平成 16 年 1 月)
- 4) コンピュータ支援画像診断学会論文誌 ; 編集委員長(平成 16 年 12 月～現在)

原 武史：

- 1) 医用画像情報学会雑誌 ; 編集委員(～平成 17 年 6 月)
- 2) 医用画像情報学会雑誌 ; 編集委員長(平成 17 年 6 月～現在)
- 3) コンピュータ支援画像診断学会論文誌 ; 編集委員(～平成 17 年 3 月)
- 4) 日本放射線技術学会雑誌 ; 編集委員会委員(平成 15 年 4 月～現在)

7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

藤田広志：

- 1) 日本医学放射線学会・日本放射線技術学会・日本画像医療システム工業界主催, 日本ラジオロジー協会運営, 市民公開講座(平成 15 年 3 月, 京都, 「からだにやさしい癌診断と治療」シンポジスト)
- 2) 13th International Congress on the Ultrasonic Examination of the Breast(2003. 04, Kyoto, “Computer-aided detection and diagnosis in breast imaging”Invited Speaker)
- 3) The First Seoul International Workshop for Computer-Aided Diagnosis(2003. 04, Seoul, Seoul National University Hospital, “Computer-aided detection and diagnosis in breast imaging”Invited Speaker)
- 4) 日本医学物理学会第 85 回学術大会(平成 15 年 4 月, 横浜, 教育講演「コンピュータ支援診断 (CAD) の最新情報とその将来」講師)
- 5) JRC (日本ラジオロジー協会) 2003 大会(平成 15 年 4 月, 横浜, CyberRad2003 チュートリアル講演「マンモグラフィにおける CAD の現状」講師)
- 6) 日本放射線技術学会第 59 回総会学術大会(平成 15 年 4 月, 横浜, シンポジウム : コンピュータ支援診断 (CAD) -魅力と課題- 「マンモグラフィの CAD 開発の技術的な立場から」シンポジスト)
- 7) 日本放射線技術学会第 59 回総会学術大会(平成 15 年 4 月, 横浜, モーニングフレッシュ「学術発表のより良い仕方」講師)
- 8) 医用画像情報学会平成 15 年度年次大会(平成 15 年 5 月, 岐阜, 特別講演「バーチャルリアリティ技術の医療応用への現状と将来展望」座長)
- 9) 日本写真学会 2003 年度年次大会(平成 15 年 5 月, 東京, セッション基調講演「医用画像のコンピュータ支援診断の現状と将来」講師)
- 10) 日本乳癌画像研究会第 1 回デジタルマンモグラフィ分科会(平成 15 年 5 月, 名古屋, 記念講演「アメリカ合衆国におけるデジタルマンモグラフィと CAD 採用までの背景」司会)
- 11) 医用画像情報学会平成 15 年度秋季大会(平成 15 年 10 月, 東京, 特別講演「計算機支援診断技術の

現状と動向」座長)

- 12) 医用画像情報学会平成 16 年度年次大会(平成 16 年 6 月, 岐阜, 特別講演「次世代型電子カルテシステムの目的と役割」座長)
- 13) 第 12 回日本がん検診・診断学会総会(平成 16 年 7 月, 東京, シンポジウム:がん検診における CAD の現状と将来「乳がん画像診断領域におけるコンピュータ支援診断」シンポジスト)
- 14) The Second Seoul International Workshop for Computer-Aided Diagnosis(2004. 07, Seoul, Seoul National University Hospital, “Recent CAD projects in Japan”Invited Speaker)
- 15) 日本放射線技術学会画像分科会第 15 回 CAD セミナー(平成 16 年 9 月, 岐阜, 特別講演「CAD の最新情報と岐阜大学における最新の CAD 研究」講師)
- 16) International CAD Symposium(2004. 10, Seoul, Sunkyunkwan University,“Recent studies on computer-aided diagnosis in Gifu University”Invited Speaker)
- 17) 電気系四学会主催「准員および学生員のための講演会」(平成 16 年 10 月, 京都, 特別講演「患者に優しい医療画像・情報処理の最先端の話」講師)
- 18) 医用画像情報学会平成 16 年度秋季大会(平成 16 年 10 月, 東京, 特別講演「FPD が拓く新たな X 線画像検査—機器メーカーの戦略—」座長)
- 19) 第 14 回日本乳癌検診学会総会(平成 16 年 11 月, 大阪, ランチョンセミナー講演「乳がん検診に役立つ CAD の現状と将来—欧米と日本の比較—」講師)
- 20) 医用画像情報学会平成 16 年度春季大会(平成 17 年 1 月, 大阪, 特別講演「マルチスライス CT の最新動向」座長)
- 21) JRC (日本ラジオロジー協会) 2005 記念行事: 市民公開講座(平成 17 年 3 月, 名古屋, 視る・診る・見える～ここまできた最新医用画像～: コンピュータが病気の診断をする: CAD (コンピュータ支援画像診断), シンポジストおよび司会)
- 22) 日本放射線技術学会第 61 回総会学術大会(平成 17 年 4 月, 横浜, 特別講演「放送における映像情報処理の最前線と将来展望」座長)
- 23) JRC2005&日本放射線技術学会第 61 回総会学術大会(平成 17 年 4 月, 横浜, 基調講演「放射線医学におけるコンピュータ支援診断の現状と将来の可能性」座長)
- 24) 日本放射線技術学会第 61 回総会学術大会(平成 17 年 4 月, 横浜, 大会長講演「カンタムジャンプ」講師)
- 25) 医用画像情報学会平成 17 年度年次大会(平成 17 年 6 月, 岐阜, 特別講演「各種画像診断における最新の進歩」座長)
- 26) 第 1 回日本放射線技術学会・日本写真学会共同開催シンポジウム(平成 17 年 7 月, 東京, 乳房撮影の技術の現状と将来: 乳房画像処理技術, シンポジスト)
- 27) 第 24 回日本医用画像工学会大会(平成 17 年 7 月, 東京, パネル討論「診断支援ソフトの開発と展望」パネリスト)
- 28) 日本放射線技術学会画像分科会第 18 回 CAD セミナー(平成 17 年 9 月, 岐阜, 特別講演「診断支援ソフトの開発と展望—日本の CAD は大丈夫か—」講師)
- 29) 電気関係学会東海支部連合大会(平成 17 年 9 月, 名古屋, シンポジウム「医用画像診断支援技術の最先端」座長・シンポジスト)
- 30) Japan-Korea Joint Symposium 2005 on Medical Imaging(2005. 09, Seoul, Chair of Four Invited Lectures)
- 31) The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics and the 5th Asia-Oceania Congress of Medical Physics(2005. 09, Kyoto, Diagnostic Imaging Symposium: State-of-the arts on the Developments of Computer-aided diagnosis (CAD) in Japan and Korea; Development of computer-aided diagnosis in Japan: Chair, Symposist and Panelist)
- 32) 医用画像情報学会平成 17 年度秋季大会(平成 17 年 10 月, 東京, 特別講演「デジタルマンモグラフィの現状と将来」座長)
- 33) 第 15 回日本乳癌検診学会総会(平成 17 年 11 月, 京都, ランチョンセミナー講演「マンモグラフィ検診への CAD の導入—現状と課題—」講師)

原 武史:

- 1) 日本放射線技術学会第 59 回総会学術大会(平成 15 年 4 月, 横浜, モーニングフレッシュアップ「デジタル画像処理入門」演者)
- 2) 医用画像情報学会平成 15 年度年次大会(平成 15 年 5 月, 岐阜, 特別講演「直接変換型 FPD のマンモ

グラフィへの応用-現状と将来」座長)

- 3) 第15回コンピュータ支援画像診断学会(平成17年11月, 千葉, CADMワークショップ「マンモグラフィCADの開発と使用の現状」演者)

周 向栄 :

- 1) The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics and the 5th Asia-Oceania Congress of Medical Physics(2005. 09, Kyoto, Diagnostic Imaging Symposium: State-of-the arts on the Developments of Computer-aided diagnosis (CAD) in Japan and Korea; Automated recognition of anatomical structure from torso CT images : Symposist and Panelist)

8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 藤田広志・他 : 日本エム・イー学会論文賞・阪本賞(平成14年度)
- 2) 藤田広志・他 : 中華人民共和国・信号処理学会優秀論文賞(第11回全国信号処理学会議)(平成15年)
- 3) 周 向栄, 原 武史 : 医用画像情報学会金森奨励賞(平成16年度)
- 4) 周 向栄, 原 武史, 藤田広志・他 : 2004年北米医学放射線学会 (RSNA2004)「Certificate of Merit」賞(平成16年12月)
- 5) 原 武史, 藤田広志・他 : 第61回日本放射線技術学会総会学術大会・電子ポスター大会長賞(平成17年4月)
- 6) 藤田広志・他 : 第61回日本放射線技術学会総会学術大会・電子ポスターDESIGN賞(平成17年)
- 7) 藤田広志・他 : 日本写真学会論文賞(平成17年度)
- 8) 原 武史, 藤田広志, 周 向栄・他 : 2005年北米医学放射線学会 (RSNA2005)「Certificate of Merit」賞(平成17年12月)

9. 社会活動

藤田広志 :

- 1) 日本学術振興科学研究費委員会専門委員(~平成15年9月)
- 2) 文部科学省 科学技術・学術審議会専門委員(学術分科会)(平成16年2月~平成18年1月)
- 3) (財)岐阜県研究開発財団 知的クラスター創成事業 岐阜・大垣地域における知的クラスター推進会議委員(平成16年度, 平成17年度)

原 武史 :

- 1) 岐阜県教育委員会 IT人材育成プロジェクト運営指導委員会委員(平成16年11月~現在)

10. 報告書

- 1) 藤田広志 : 3次元X線CT画像を対象としたマルチ病変対応型CADシステムの基礎的研究 : 平成15-16年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告書(研究分担者:石垣武男, 星 博昭, 後藤裕夫, 兼松雅之, 桐生拓司, 原 武史, 周 向栄, 西原貞光) : 1-64(2005年3月)
- 2) 大内憲明 : 乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究 : 厚生労働省がん研究助成金平成15年度研究報告(研究分担者:遠藤登喜子, 栗山進一, 東野英利子, 福田 譲, 藤田広志) : 34-37(2004年3月)
- 3) 大内憲明 : 乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究 : 厚生労働省がん研究助成金平成16年度研究報告(研究分担者:遠藤登喜子, 栗山進一, 東野英利子, 福田 譲, 藤田広志) : 24-26(2005年3月)

11. 報道

- 1) 藤田広志 : 病変検出で名医に迫る : 中日新聞(2004年1月9日)

12. 自己評価

評価

科研費による基礎研究, 産官学による大型研究, および企業との産学共同による実用化研究を幅広く行っており, これらのすべてにおいて研究の進捗状況は, 総じて極めて順調である。今後もこのペースで, さらに医工連携を基調とした共同研究を進める計画であり, 医用画像情報処理分野における世界的

レベルの学術研究の推進、およびその社会への還元而努力していきたい。学生の研究指導・教育面では、年間 100 件近い国内外の学会等における研究発表などを通じた育成過程を通じて、高いレベルの教育活動を行っている。

現状の問題点及びその対応策

現在、本分野の教員 3 名が、工学部応用情報学科に出向き、多くの講義や実験を担当し、かつ卒業研究の指導（毎年学部 3 年次の秋から学生配属（毎年 10 名弱）が始まり、4 年次卒業までの間の 1 年半の期間）を行っている。これらの学生が大学院進学時に再生医科学専攻の博士前期課程に入学し、一部は後期課程にまで進学しているが、他大学からの入学者数は極めて少ない現状である。今後は他大学にも広く広報を行い、幅広く全国規模で優秀な学生の募集に務めたい。問題点としては、工学系からの多くの学生を受け入れているが（2005 年末で、博士後期課程 4 名、博士前期課程 16 名、学部 4 年生 6 名、学部 3 年生 8 名、研究生 2 名：計 36 名）、これらの学生の教育・研究には、教員 3 名の他、5 名の研究員が当たっているのが現状で、きめ細かな指導をするにはスタッフ不足は否めない状態である。また、研究室として利用できる研究室・実験室の規模が工学部に比べて小さく、これらが改善されることが必要である。

医工学系あるいは医学系の国際会議における発表演題数は年間 30 件を超えており、展示等では複数の賞を受賞しているが、これらの国際誌への論文化が遅れている状況であり、今後は改善に努力する。

今後の展望

知的クラスタープロジェクト研究をはじめ、取り組んでいる各種研究におけるコンピュータ支援診断（CAD）システムの実用化が期待されているが、今後 3 カ年以内に臨床試験を経て複数のシステムの商用化の実現達成を目指す。また、現在は、放射線医学で取り扱われる診断用の画像領域を対象の中心として研究を進めているが、今後は、再生医科学関係の画像処理・解析・認識に関する研究テーマへのさらなる積極的な取り組みを行いたい。教育面ではさらにきめ細かな指導体制を確立し、自主性、創造性、チャレンジ精神に富んだ学生の育成を目指す。

〔再生応用学講座〕

(1) 循環病態学分野

1. 研究の概要

1) 再生医学

- ① 骨髄細胞移植による心筋梗塞・閉塞性動脈硬化症に対する再生療法
- ② G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) を用いた心筋梗塞・心不全・閉塞性動脈硬化症に対する再生療法
- ③ ES 細胞 (embryonic stem cell) から心筋細胞と心筋組織および平滑筋細胞・内皮細胞と血管組織の再生
- ④ 骨髄細胞移植ならびに G-CSF を用いた COPD 等の肺疾患に対する再生療法
- ⑤ 抗ガン剤, 5FU 等を用いた心筋梗塞後の再生療法の開発

2) 遺伝子治療

- ① 心不全に対する G-CSF+HGF および sFas 遺伝子治療
- ② 心筋梗塞に対する HGF およびヘパリン結合型 EGF 様増殖因子の遺伝子治療
- ③ 糖尿病性腎症に対する sFas&HGF 遺伝子治療

3) アポトーシス

- ① 筋線維芽細胞のアポトーシスのブロックによる収縮型平滑筋細胞への形質転換の分子メカニズム
- ② 腎疾患とアポトーシス
特にヒトおよびラットモデル (オーレトトラット) を用いた糖尿病腎症の発症のメカニズムにおけるアポトーシスの役割, sFas, および HGF 遺伝子治療の糖尿病性腎症に対する効果
- ③ 呼吸器疾患とアポトーシス
マウス COPD における FAS の役割と sFas 遺伝子治療

4) 虚血心筋保護作用のメカニズムの解明と new drug の開発

アカルボースの虚血心筋保護作用, 特に NO・PKC との関連について

5) IB-IVUS および IB-エコーによる冠動脈および頸動脈プラークの組織性状診断

- ① 高脂血症治療薬, ACE 阻害薬等のプラーク性状に与える影響の解析
- ② 冠動脈硬化病変の progression と組織病変
- ③ PCI 対象病変の組織性状, PCI 直後および 3 ヶ月後の組織性状と再狭窄の特徴
- ④ IB-IVUS 画像の 3 次元化

6) 不整脈に対するカテーテルアブレーション

7) 冠動脈疾患に対する薬物療法とインターベンション療法の予後とコスト

- ① 我が国における CAG, PCI, CABG および AMI の全国調査
- ② 狭心症に対する薬物療法, PCI および CABG の現状とコスト
- ③ J-SAP study

8) 臨床核医学

心筋梗塞, 狭心症, 肥大型心筋症, 二次性心筋疾患 (サルコイドーシス, PSS etc) の核医学的検討

9) 禁煙

9 学会合同禁煙ガイドラインの作成

10) 肺線維症に対する抗酸化剤エラダボンの効果

2. 名簿

教授:	藤原久義	Hisayoshi Fujiwara
助教授:	湊口信也	Shinya Minatoguchi
助教授(併任):	西垣和彦	Kazuhiko Nishigaki
講師:	竹村元三	Genzou Takemura
講師:	荒井正純	Masazumi Arai
臨床講師:	川崎雅規	Masanori Kawasaki
臨床講師:	土屋邦彦	Kunihiko Tsuchiya
臨床講師:	大野 康	Yasushi Ohno
医員:	牛越博昭	Hiroaki Ushikoshi
医員:	由月英行	Hideyuki Yuugetsu
医員:	八巻隆彦	Takahiko Yamaki
医員:	荻野敦史	Atsushi Ogino

医員：	田中新一郎	Shinichirou Tanaka
医員：	舟口祝彦	Norihiko Funaguchi
医員：	石原義之	Yosiyuki Ishihara
医員：	久保田知希	Tomoki Kubota
医員：	安田真智	Shinji Yasuda
医員：	高杉信寛	Nobuhiro Takasugi
医員：	曹 謙次	Kenji Sou
医員：	森 麗	Urara Mori
医員：	鷺見将平	Shohei Sumi

3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 竹村元三, 藤原久義. 心不全フロンティア: 小室一成編. 第1章心筋の病態生理 12. アポトーシスと疾患, 東京: メディカルレビュー社; 2003年: 125-134.
- 2) 西垣和彦, 藤原久義. 急性心膜炎: 高久史磨総監修. 外来診療のすべて 第3版 3巻, 東京: メジカルビュー社; 2003年: 312-313.
- 3) 西垣和彦, 藤原久義. 冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン (冠動脈バイパス術の適応を含む) 待機的インターベンション: 福井次矢編. からだの科学増刊 EBM 診療ガイドライン解説集, 東京: 日本評論社; 2003年: 131-139.
- 4) 西垣和彦, 藤原久義. 3. 気絶心筋: 稲田英一編. 麻酔科診療プラクティス 第10巻, 東京: 文光堂; 2003年: 244-266.
- 5) 西垣和彦. 心電図判読困難例のポイント—左主幹部梗塞の心電図の特徴: 上松瀬勝男編. 虚血性心疾患診療のコツと落とし穴, 東京: 中山書店; 2003年: 20-21.
- 6) 飯田真美, 藤原久義. 虚血性心疾患のリスクファクターを知る「喫煙・飲酒»: 上松瀬勝男編. 虚血性心疾患診療ガイドライン, 東京: メジカルビュー社; 2003年: 92-97.
- 7) 西垣和彦, 藤原久義. RITA3: 山口 徹, 日和田邦男, 斎藤 康編. DATA UPDATE 循環系 第3版, 東京: 先端医学社; 2004年: 138-140.
- 8) 西垣和彦, 藤原久義. TACTICS-TIMI18: 山口 徹, 日和田邦男, 斎藤 康編. DATA UPDATE 循環系 第3版, 東京: 先端医学社; 2004年: 156-158.
- 9) 西垣和彦, 藤原久義. ARTS: 山口 徹, 日和田邦男, 斎藤 康編. DATA UPDATE 循環系 第3版, 東京: 先端医学社; 2004年: 168-169.
- 10) 竹村元三, 藤原久義. IX. 幹細胞移植: 北島 颯編. 循環器 New Trends シリーズ新世代の循環器系薬物療法 8巻, 東京: メジカルビュー社; 2004年: 181-188.
- 11) 竹村元三, 藤原久義, 浅田祐士郎, 江頭健輔, 甲斐久史, 古森公浩, 佐田政隆. 第2章分子細胞機序・病態生理: 室原豊明編. 心臓ナビゲーター 10巻, 東京: メディカルレビュー社; 2004年: 110-111.
- 12) 藤原久義, 高野照夫, 高橋裕子, 竹下 彰, 友池仁暢, 望月友美子, 飯田真美. あなたにもできる禁煙ガイド: 禁煙ガイドブック PASSPORT TO STOP SMOKING 2004, 京都: 日本循環器学会; 2004年: 1-12.
- 13) 飯田真美, 藤原久義. II 心不全を防ぐ1. ライフスタイル (タバコやアルコール) の指導をどのようにするか: 筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳編. 新・心臓病診療プラクティス「心不全に挑む・患者を救う」6巻, 東京: 文光堂; 2005年: 180-182.
- 14) 飯田真美, 藤原久義. 9.9 学会合同禁煙ガイドラインについて: 中村正和, 田中善紹編著. 禁煙外来マニュアル, 東京: 日経メディカル開発; 2005年: 157-161.
- 15) 西垣和彦, 藤原久義. 3章 診断 ガイドラインに示された急性冠症候群への診断アプローチ: 山口 徹編. 急性冠症候群 (ACS) の臨床, 東京: 中山書店; 2005年: 214-225.

著書 (欧文)

なし

総説 (和文)

- 1) 藤原久義. 本邦における冠動脈インターベンションの実態, 日本循環器病予防学会誌 2003年; 39巻: 21-25.
- 2) 藤原久義. 冠動脈インターベンション治療の現状と問題点, 日本内科学会雑誌 2003年; 92巻: 247-253.
- 3) 藤原久義. 時代は禁煙へと動いている, 循環器専門医 2003年; 11巻: 341-344.
- 4) 湊口信也, 藤原久義. 急性心筋梗塞における G-CSF 療法, BIO Clinica—酸化ストレスと疾患 2003年; 18巻: 1312-1315.
- 5) 湊口信也, 藤原久義. 骨髄細胞動員による心筋梗塞治療, Mebio 2003年; 2巻: 28-31.
- 6) 湊口信也, 藤原久義. 心筋細胞再生による心筋梗塞治療, 再生医療 2003年; 2巻: 15-18.
- 7) 西垣和彦, 藤原久義. インターベンション New Trends[識る] 5. ガイドラインに基づいた冠インターベンション治療, Heart View 2003年; 7巻: 31-36.

- 8) 西垣和彦, 藤原久義. 冠動脈疾患の薬物療法/狭心症と心筋梗塞の予防と治療—本邦における侵襲的治療法と薬物療法, *Modern Physician* 2003年; 23巻: 101-106.
- 9) 西垣和彦, 藤原久義. 特集「最新の診断・治療ガイドライン 循環器—虚血性心疾患」, *臨床と研究* 2003年; 80巻: 66-70.
- 10) 西垣和彦. 心療のコツ—エビデンスに基づいた急性心筋梗塞に対する再灌流療法の選択, *Modern Physician* 2003年; 23巻: 842-843.
- 11) 西垣和彦. 心筋梗塞の診断と治療 Part1—急性心筋梗塞の病態と診断, *岐阜県医師会雑誌* 2003年; 16巻: 33-41.
- 12) 西垣和彦. 心筋梗塞の診断と治療 Part2—エビデンスに基づいた急性心筋梗塞の治療, *岐阜県医師会雑誌* 2003年; 16巻: 43-51.
- 13) 西垣和彦. G. 心内膜, 心筋, 心外膜疾患, 4. 心外膜疾患, 急性心膜炎, 心タンポナーデ, 慢性収縮性心膜炎, 非炎症性心膜液貯留, *ダイナミックメディスン* 2003年; 3巻: 163-170.
- 14) 竹村元三, 藤原久義. 心不全—EBMに基づく最新治療戦略—II. 心不全の分子メカニズムに関する基礎研究の進歩 1. 心筋に何が生じているか, *日本臨床* 2003年; 61巻: 731-738.
- 15) 竹村元三, 藤原久義. 特集「循環器病理 I—心臓—心疾患とアポトーシス」, *病理と臨床* 2003年; 21巻: 826-836.
- 16) 竹村元三, 藤原久義. III.2.m.アポトーシスと心不全 (カスパーズ, プロアポトーシス因子, 抗アポトーシス因子), *Heart View* 2003年; 7巻: 160-165.
- 17) 竹村元三. II.10.アポトーシスの検出(TUNEL,DNA ラダー), *Heart View* 2003年; 7巻: 78-81.
- 18) 竹村元三. 16.骨髄細胞を用いた心臓再生, *Heart View* 2003年; 7巻: 107-112.
- 19) 竹村元三, 藤原久義. 梗塞後心筋における再生細胞の超微形態, *Ischemic Heart Disease(IHD)Frontier* 2003年; 4巻: 32-37.
- 20) 竹村元三, 藤原久義. 期待される再生医療—骨髄由来幹細胞による梗塞後心筋の再生, *Molecular Medicine* 2003年; 40巻: 1450-1456.
- 21) 竹村元三, 藤原久義. アポトーシスと病態形成—12.心筋梗塞とアポトーシス, *医学のあゆみ* 2003年; 205巻: 799-803.
- 22) 竹村元三, 藤原久義. 梗塞後心筋における再生細胞の超微形態—分化, 増殖, アポトーシス, *循環器専門医* 2003年; 11巻: 29-36.
- 23) 荒井正純. 骨髄細胞を用いた心・血管再生療法, *岐阜県医師会医学雑誌* 2003年; 16巻: 63-66.
- 24) 荒井正純, 藤原久義. G-CSF を用いた急性心筋梗塞治療の現状, *医学のあゆみ* 2003年; 207巻: 927-930.
- 25) 飯田真美, 藤原久義. 第2回禁煙推進セミナー特別報告, 禁煙支援・禁煙外来の実際, *循環器専門医* 2003年; 11巻: 354-358.
- 26) 藤原久義, 湊口信也, 大橋宏重, 小西得司, 山北宣由. 降圧の重要性が証明された VALUE 試験の結果から, *Medical Tribune* 2004年; 1-4.
- 27) 湊口信也. 虚血心筋保護と酸化ストレス, *Medical Tribune* 2004年; 37巻: 45.
- 28) 湊口信也. 虚血再灌流と酸化ストレス, *Therapeutic Research* 2004年; 25巻: 677-682.
- 29) 西垣和彦, 藤原久義. ナースがこたえる心臓の病気の質問 5. 狭心症, *Heart Nursing* 2004年; 220巻: 80-106.
- 30) 西垣和彦, 藤原久義. JSAP 研究が教えるもの—低リスク安定労作性狭心症に対する薬物療法とインターベンション療法の短期予後とコストおよび長期予後に関する無作為介入試験, *呼吸と循環* 2004年; 52巻: 1263-1271.
- 31) 西垣和彦, 藤原久義. 病態と疾患からみたナトリウム利尿ペプチド—心筋症, *臨床分子内分分泌学* 2004年; 62巻: 95-100.
- 32) 竹村元三. 心筋細胞におけるオートファジー, *医学のあゆみ* 2004年; 209巻: 185-186.
- 33) 小室一成, 北風政史, 竹村元三, 斎藤能彦. 慢性心不全の原因究明から治療へ, *分子心血管病* 2004年; 5巻: 557-571.
- 34) 竹村元三, 湊口信也, 藤原久義. 特集/細胞移植と再生医療—血管新生から心筋再生へ—造血系サイトカインを用いた心筋再生, *循環器科* 2004年; 56巻: 400-408.
- 35) 荒井正純, 藤原久義. わだい/ASO 患者への G-CSF 投与, *Medical Technology* 2004年; 32巻: 535-537.
- 36) 荒井正純, 藤原久義. G-CSF を用いた急性心筋梗塞治療の現状, *医学のあゆみ* 2004年; 207巻: 927-930.
- 37) 荒井正純, 藤原久義. 心筋梗塞後のリモデリング予防・サイトカイン療法の臨床, *Cardiovascular Med·Surg* 2004年; 6巻: 309-314.
- 38) 飯田真美, 藤原久義. 特集「生活習慣(病)と末梢循環」喫煙と末梢循環, *Angiology Frontier* 2004年; 3巻: 41-46.
- 39) 飯田真美, 藤原久義. 特集「冠危険因子を知る」冠危険因子としての位置づけ—喫煙, *Heart View*. 2004年; 8巻: 37-41.
- 40) 飯田真美, 藤原久義. 高血圧患者とのよりよいコミュニケーションのために, *タバコ*, *Hypertens-Scope* 2004年; 3巻: 12.
- 41) 飯田真美, 藤原久義. 知っておきたいア・ラ・カルト禁煙支援薬, *Medical Practice* 2004年; 21巻: 1198-1199.

- 42) 飯田真美, 藤原久義, 後藤紘司. 第3回禁煙推進セミナー特別報告「喫煙する医療従事者の問題点と禁煙サポート」, 循環器専門医 2004年; 12巻: 357-361.
- 43) 飯田真美, 藤原久義. 特集「循環器系疾患—予防最前線」虚血性心疾患, 禁煙キャンペーンの実効性, 総合臨床 2004年; 53巻: 2485-2491.
- 44) 飯田真美, 藤原久義. 「心臓病の外來診療」心臓病患者の生活指導「禁煙指導」, 日本医師会雑誌 2004年; 132巻: 325-328.
- 45) 竹村元三, 藤原久義. I. 障害プロセス 1. 心筋ネクロシスとアポトーシス, LiSA【徹底分析シリーズ】「心臓を守れ! 麻酔科医」 2005年; 12巻: 108-113.
- 46) 竹村元三, 藤原久義. 特集「慢性心不全の New Frontier -from bench to bedside-」識る] 7. アポトーシスと心機能障害, Heart View 2005年; 9巻: 70-75
- 47) 竹村元三, 藤原久義. 循環器学 2004年の進歩「心不全研究の進歩」, 循環器専門医 2005年; 13巻: 103-108.
- 48) 竹村元三, 藤原久義. 第69回日本循環器学会総会シンポジウム・レポート「Symposium 12: Cardiovascular Development (心臓血管の発生と分化)」, 医学のあゆみ 2005年; 213巻: 827-828.
- 49) 竹村元三, 藤原久義. 虚血性心筋症とは, Ischemic Heart Disease(IHD)Frontier 2005年; 6巻: 15-19.
- 50) 竹村元三. I. 心不全を知る 6. リモデリングを知る 3)アポトーシスのかかわりは, 新・心臓病診療プラクティス 2005年; 6巻: 111-115.
- 51) 竹村元三. 心疾患における心筋細胞アポトーシス—形態学的証明無しにまかりとおっている現状を嘆く, 日本アポトーシス研究会 News letter 2005年; 10巻: 4.
- 52) 藤原久義, 竹村元三. 第70回日本循環器学会学術集会における心不全関連トピックスの案内, 日本心不全学会 News letter 2005年; 9巻: 7-8.
- 53) 湊口信也. Ischemic preconditioning の機序における活性酸素の役割, 分子血管病 2005年; 6巻: 266-270.
- 54) 三浦俊朗, 三浦哲嗣, 筒井裕之, 湊口信也. ミトコンドリアと心血管系障害について, 分子血管病 2005年; 6巻: 219-229.
- 55) 湊口信也, 藤原久義. サイトカインを用いた心筋再生の現状は, 新心臓病診療プラクティス 2005年; 6巻: 116-119.
- 56) 湊口信也. 第77回米国心臓協会学術集会(AHA)印象記, Cardiovascular Med-Surg 2005年; 7巻: 152-155.
- 57) 松尾清一, 湊口信也, 湯澤由紀夫, 寺田 肇, 西川和裕. 心腎臓器保護を考慮した降圧薬の選択・高血圧治療ガイドライン JSH2004, Prog Med 2005年; 25巻: 2242-2245.
- 58) 湊口信也. アカルボースはプレコンディショニング様作用で心筋保護の可能性, Medical Tribune 2005年; 38巻: 22.
- 59) 湊口信也. アカルボースによる心筋梗塞サイズの縮小をウサギで実証, Medical Tribune 2005年; 38巻: 54.
- 60) 西垣和彦. 心不全の最近の治療について, 恵那医師会だより 2005年; 47巻: 38-44.
- 61) 西垣和彦, 藤原久義. 心筋症はここまで治せる—心臓移植の現況と展望, 内科 2005年; 95巻: 714-720.
- 62) 西垣和彦, 藤原久義. 3. 心臓移植レシピエント適応評価—特集「心臓移植の現況」, 今日の移植 2005年; 18巻: 294-301.
- 63) 西垣和彦, 藤原久義. 特集「高齢患者・治療の留意点」狭心症, Medicament News 2005年; 1835号: 6-8.
- 64) 藤原久義. 展望9学会合同禁煙ガイドライン「疾患」概念確立で禁煙治療の推進促す, Medical Tribune 2005年; 38巻: 48-49.

総説 (欧文)

- 1) Takemura G, Fujiwara H. Role of apoptosis in remodeling after myocardial infarction. Pharmacol Ther. 2004;104:1-16.
- 2) Takemura G, Fujiwara H. Significance of apoptosis in myocardial infarction. Research Signpost Kerala. 2005;59:83.

原著 (和文)

- 1) 西垣和彦, 浅野雅弘, 大野 康, 大久保宗則, 平野智久, 佐野圭司, 宮田周作, 川崎雅規, 土屋邦彦, 荒井正純, 湊口信也, 藤原久義, 百々修司, 渡辺郁雄. 急性転化が考えられた慢性肺血栓塞栓症の1例, Therapeutic Research 2003年; 24巻: 558-564.
- 2) 西垣和彦, 藤原久義. J-SAP Study の実践と問題, 臨床研究・生物統計研誌 2003年; 23巻: 13-20.
- 3) 西垣和彦, 藤原久義. 最新の Mega Trial—低リスク安定労作性狭心症に対する薬物療法とインターベンション療法の短期予後とコストおよび長期予後に関する無作為介入試験(J-SAP Study), Coronary Intervention 2003年; 2巻: 101-105.
- 4) 藤原久義, 西垣和彦. J-SAP Study の実践と問題, 臨床研究・生物統計研誌 2003年; 23巻: 13-20.
- 5) 澤 祥幸, 吉田 勉, 生駒哲朗, 豊田美紀, 大野 康, 藤原久義. 肺癌化学療法における Recombinant Human Granulocyte-colony Stimulating Factor 投与時の LDH 上昇に関する検討, 癌と化学療法 2003

- 年 ; 31 卷 : 51-58.
- 6) 松原健治, 土屋邦彦, 西垣和彦, 山口和重, 土屋真砂, 川崎雅規, 湊口信也, 藤原久義. 右後中隔 Kent 束に対するアブレーションにて Δ 波消失後, 右前中隔 Kent 束由来の Δ 波が顕在化した一例, 岐阜県医師会医学雑誌 2003 年 ; 16 卷 : 139-144.
 - 7) 川崎雅規, 佐野圭司, 大久保宗則, 横山温子, 伊藤陽子, 湊口信也, 藤原久義. 超音波後方散乱波の解析によるヒト冠動脈プラークの組織性状診断, 循環器科 2003 年 ; 54 卷 : 413-416.
 - 8) 西垣和彦, 藤原久義. PCI と薬物療法-現状と問題点 PCI か薬物療法かガイドラインの必要性について, *Coronary Intervention* 2004 年 ; 3 卷 : 26-31.
 - 9) 荒井正純, 呂 伝江, 操 裕, 永井洋史, 陳 学海, 王 寧元, 竹村元三, 湊口信也, 藤原久義. 顆粒球 コロニー刺激因子を用いた急性心筋梗塞後の非侵襲的再生療法-心・血管再生効果と催不整脈作用に関する検討, *Jpn J Electrocardiology* 2004 年 ; 24 卷 : 43-48.
 - 10) 鈴木幸二, 長島賢司, 荒井正純, 湊口信也, 後藤紘司, 藤原久義. 難治性狭心症に対する G-CSF を用いた再生医療, 岐阜県内科医会雑誌 2004 年 ; 18 卷 : 21-25.
 - 11) 山口和重, 土屋邦彦, 久保田知希, 平野智久, 川崎雅規, 西垣和彦, 湊口信也, 藤原久義, 富田政明, 渡辺佐知郎. 通常型房室結節回帰性頻拍に対する slow pathway ablation における順行 slow pathway 伝導に関する検討, 岐阜大学医学部紀要 2004 年 ; 52 卷 : 25-29.
 - 12) 小島好修, 西垣和彦, 大野 康, 竹村元三, 湊口信也, 藤原久義. MGUS に続発した心アミロイドーシスの 1 例, 心不全 Cases & Lecture 2004 年 ; 42-45.
 - 13) 田中俊樹, 荒井正純, 西垣和彦, 岡田英志, 藤原久義. 拡張型心筋症を合併した左単冠動脈症の一例, 内科 2004 年 ; 93 卷 : 592-559.
 - 14) 西垣和彦, 藤原久義. 第 42 回六甲カルディアックセミナー冠動脈有意狭窄に対する治療法選択の現状とその予後-低リスク狭心症における薬物療法と PCI の予後, 循環器科, 2004 年 ; 55 卷 : 594-598.
 - 15) 西垣和彦, 藤原久義. 我が国における冠インターベンションの現状, 循環器科 2004 年 ; 56 卷 : 222-227.
 - 16) 西垣和彦, 田中新一郎, 安田真智, 石原義之, 久保田知希, 荻野敦史, 大久保宗則, 平野智久, 八巻隆彦, 佐野圭司, 小塩信介, 土屋邦彦, 湊口信也, 藤原久義. 岐阜県における DES 導入の現状, 循環器科 2005 年 ; 58 卷 : 99-104.
 - 17) 竹村元三, 川瀬幸典, 宮田周作, 荒井正純, 李 一文, 岡田英志, 湊口信也, 操 裕, 早川健司, 香田雅彦, 丸山留美, 牛越博昭, 藤原久義. 造血系サイトカイン G-CSF の心不全発症予防効果, 第 5 回血管病研究会記録集 2005 年 ; 41-47.
 - 18) 舟口祝彦, 澤 祥幸, 石黒 崇, 吉田 勉, 大野 康, 藤原久義. Lambert-Eaton 筋無力症候群および傍腫瘍性小脳変性症を合併した小細胞肺癌の 1 例, 肺癌 2005 年 ; 45 卷 : 37-40.
 - 19) 高橋知之, 藤原久義, 國貞隆弘, 小財健一郎. ES 細胞の心筋分化と再生医学への技術開発, 最新医学 2005 年 ; 60 卷 : 28-34.

原著 (欧文)

- 1) Iida M, Iida H, Fujiwara H, Dohi S. Effects of alcohol infusion on smoking-induced cerebrovascular changes in rat in vivo. *Alcohol*. 2003;30:175-181. IF 1.874
- 2) Li Y, Ohno Y, Minatoguchi S, Fukuda K, Ikoma T, Ohno T, Akao S, Takemura G, Gotou K, Fujiwara H. Extracts from the roots of *Lindera strychnifolia* induces apoptosis in lung cancer cells and prolongs survival of tumor-bearing mice. *Am J Chin Med*. 2003;31:857-869. IF 0.593
- 3) Matsuo H, Watanabe S, Yasuda S, Hirose T, Iwama M, Tanaka S, Yamaki T, Ono K, Takahashi H, Segawa T, Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H. Myocardial perfusion during transient slow-flow in the patient with old vein graft intervention assessment by serial measurement of pressure-derived fractional flow reserve and thermodilution derived coronary flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60:392-398. IF 1.589
- 4) Li Y, Takemura G, Kosai K, Yuge K, Nagano S, Esaki M, Goto K, Takahashi T, Hayakawa K, Koda M, Kawase Y, Maruyama R, Okada H, Minatoguchi S, Mizuguchi H, Fujiwara T, Fujiwara H. Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice. *Circulation*. 2003;107:2499-2506. IF 12.563
- 5) Hayakawa K, Takemura G, Kanoh M, Li Y, Koda M, Kawase Y, Maruyama R, Okada H, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Inhibition of granulation tissue cell apoptosis during the subacute stage of myocardial infarction improves cardiac remodeling and dysfunction at the chronic stage. *Circulation*. 2003;108:104-109. IF 12.563
- 6) Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Miyamoto Y, Horie M, Miyamoto Y, Morisaki T, Kuratomi S, Noma A, Fujiwara H, Yoshimasa Y, Kawakami R, Kishimoto I, Nakanishi M, Li Y, Usami S, Saito T, Harada M, Nakao K. NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. *EMBO J*. 2003;22:6310-6321. IF 10.492
- 7) Matsuo H, Watanabe S, Segawa T, Yasuda S, Hirose T, Iwama M, Tanaka S, Yamaki T, Matsuno Y, Tomita M, Minatoguchi S, Fujiwara H. Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by intravenous pretreatment with ATP-sensitive K⁺ channel opener nicorandil. *Eur Heart J*. 2003;24:1296-1303. IF 6.247
- 8) Minatoguchi S, Uno Y, Kariya T, Arai M, Wang N, Hashimoto K, Nishida Y, Maruyama R, Takemura

- G, Fujiwara T, Fujiwara H. Cross-talk among noradrenalin, adenosine and protein kinase C in the mechanisms of ischemic preconditioning in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:39-47. IF 1.576
- 9) Chen X, Minatoguchi S, Wang N, Arai M, Lu C, Uno Y, Misao Y, Takemura G, Fujiwara H. Quinaprilat reduces myocardial infarct size involving nitric oxide production and mitochondrial KATP channel in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:938-945. IF 1.576
- 10) Koda M, Takemura G, Kanoh M, Hayakawa K, Kawase Y, Maruyama R, Li Y, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Myocytes positive for in situ markers for DNA breaks in human hearts which are hypertrophic, but neither failed nor dilated: a manifestation of cardiac hypertrophy rather than failure. *J Pathol.* 2003;199:229-236. IF 5.333
- 11) Koda M, Takemura G, Kanoh M, Hayakawa K, Kawase Y, Maruyama R, Li Y, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Hypertrophy and death in myocardiocytes and the true significance of TUNEL positivity. Authors' reply. *J Pathol.* 2003;201:339-342. IF 5.333
- 12) Wang N, Minatoguchi S, Arai M, Uno Y, Hashimoto K, Chen X, Fukuda K, Akao S, Takemura G, Fujiwara H. *Lindera strychnifolia* is protective against post-ischemic myocardial dysfunction through scavenging hydroxyl radicals and opening the mitochondrial KATP channels in isolated rat hearts. *Am J Chinese Med.* 2004;32:587-598. IF 0.593
- 13) Wang N, Minatoguchi S, Chen X, Uno Y, Arai M, Lu C, Takemura G, Fujiwara T, Fujiwara H. Antidiabetic drug miglitol inhibits myocardial apoptosis involving decreased hydroxyl radical production and Bax expression in an ischaemia/reperfusion rabbit heart. *Br J Pharmacol.* 2004;142:983-990. IF 3.325
- 14) Minatoguchi S, Takemura G, Chen X, Wang N, Uno Y, Koda M, Arai M, Misao Y, Lu C, Suzuki K, Goto K, Komada A, Takahashi T, Kosai K, Fujiwara T, Fujiwara H. Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation.* 2004;109:2572-2580. IF 12.563
- 15) Horibe E, Nishigaki K, Minatoguchi S, Fujiwara H. Sarpogrelate, a serotonin blocker, has a pharmacological preconditioning effect in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2004;68:68-72. IF 1.797
- 16) Nishigaki K, Yamazaki T, Fujiwara H. Assessment of coronary intervention in japan from the japanese coronary intervention study (JCIS) group. *Circ J.* 2004;68:181-185. IF 1.797
- 17) Nishigaki K, Yamazaki T, Fukunishi M, Tanihata S, Fujiwara H. Assessment of acute myocardial infarction in japan from the japanese coronary intervention study (JCIS) group. *Circ J.* 2004;68:515-519. IF 1.797
- 18) Kawai T, Takahashi T, Esaki M, Ushikoshi H, Nagano S, Fujiwara H, Kosai K. Efficient cardiomyogenic differentiation of embryonic stem cell by fibroblast growth factor 2 and bone morphogenetic protein 2. *Circ J.* 2004;68:691-702. IF 1.797
- 19) Ito Y, Kawasaki M, Yokoyama H, Okubo M, Sano K, Arai M, Nishigaki K, Uno Y, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara H. Differential effects of pravastatin and cerivastatin on the media of the carotid arteries as a assessed by integrated backscatter ultrasound. *Circ J.* 2004;68:784-790. IF 1.797
- 20) Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study Group. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J.* 2004;68:860-867. IF 1.797
- 21) Li Y, Takemura G, Kosai K, Takahashi T, Okada H, Miyata S, Yuge K, Nagano S, Esaki M, N.C. Khai, Goto K, Mikami A, Maruyama R, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Critical roles for the fas/fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure. *Circ Res.* 2004;95:627-636. IF 9.972
- 22) Ikoma T, Takahashi T, Nagano S, Li Y, Ohno Y, Ando K, Fujiwara T, Fujiwara H, Kosai K. A definitive role of RhoC in metastasis of orthotopic lung cancer in mice. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1192-1200. IF 5.627
- 23) Saijo M, Takemura G, Koda M, Okada H, Miyata S, Ohno Y, Kawasaki M, Tsuchiya K, Nishigaki K, Minatoguchi S, Goto K, Fujiwara H. Cardiomyopathy with prominent autophagic degeneration, accompanied by an elevated plasma brain natriuretic peptide level despite the lack of overt heart failure. *Internal Med.* 2004;43:700-703. IF 0.574
- 24) Wang N, Minatoguchi S, Chen X, Arai M, Uno Y, Lu C, Misao Y, Nagai H, Takemura G, Fujiwara H. Benidipine reduces myocardial infarct size involving reduction of hydroxyl radicals and production of protein kinase C-dependent nitric oxide in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43:747-757. IF 1.576
- 25) Baba K, Minatoguchi S, Sano H, Kagawa T, Murata I, Takemura G, Hirano T, Ohashi H, Takemura M, Fujiwara T, Fujiwara H. Involvement of apoptosis in patients with diabetic nephropathy: A study on plasma soluble Fas levels and pathological findings. *Nephrology.* 2004;9:94-99. IF 0.278
- 26) Arai M, Fujiwara H. Cytokine therapy using G-CSF protects post-infarct myocardium from remodeling. *Cardiovascular Med-Surg.* 2004;6:309-314. IF 0.819
- 27) Kawasaki M, Ito Y, Yokoyama H, Arai M, Takemura G, Hara A, Ichiki Y, Takatsu H, Minatoguchi S, Fujiwara H. Assessment of arterial medial characteristics in human carotid arteries using integrated backscatter ultrasound and its histological implications. *Atherosclerosis.* 2005;180:145-154. IF 3.796
- 28) Kamizono J, Nagano S, Murofushi Y, Komiya S, Fujiwara H, Matsuishi, T, Kosai K.

- Survivin-Responsive conditionally replicating adenovirus exhibits cancer-specific and efficient viral replication. *Cancer Res.* 2005;65:5284-5291. IF 7.690
- 29) Okada H, Takemura G, Koda M, Kanoh M, Maruyama R, Li Y, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Myocardial apoptotic index based on in situ DNA nick end-labeling (TUNEL) of endomyocardial biopsies does not predict prognosis of dilated cardiomyopathy. *Chest.* 2005;128:1060-1062. IF 3.118
- 30) Okada H, Takemura G, Kosai K, Li Y, Takahashi T, Esaki M, Yuge K, Miyata S, Maruyama R, Mikami A, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Postinfarction gene therapy against transforming growth factor- β signal modulates infarct tissue dynamics and attenuates left ventricular remodeling and heart failure. *Circulation.* 2005;111:2430-2437. IF 12.563
- 31) Sano K, Kawasaki M, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Kawai T, Tsuchiya K, Nishigaki K, Takemura G, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H. In vivo quantitative tissue characterization of angiographically normal coronary lesions and the relation with risk factors. –A study using integrated backscatter intravascular ultrasound. *Circ J.* 2005;69:543-549. IF 1.797
- 32) Misao Y, Arai M, Ohno T, Ushikoshi H, Takahashi T, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Cyclophosphamide improves the function of post-infarct hearts by reducing old infarct area and accelerating the mobilization of CD34+ cells. *Circ J.* 2005;69:763-765. IF 1.797
- 33) Baba K, Minatoguchi S, Zhang C, Kariya T, Uno Y, Kawai T, Takahashi M, Takemura G, Fujiwara H. Alpha1-receptor or adenosine A1-receptor dependent pathway alone is not sufficient but summation of these pathways is required to achieve an ischaemic preconditioning effect in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32:263-268. IF 1.627
- 34) Uno Y, Minatoguchi S, Arai M, Wang N, Chen X, Hashimoto K, Lu C, Takemura G, Fujiwara H. The anti-diabetic drug miglitol is protective against anginal ischaemia through a mechanism independent of regional myocardial blood flow in the dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32:805-810. IF 1.627
- 35) Nagano S, Oshika H, Fujiwara H, Komiya S, Kosai K. An efficient construction of conditionally replicating adenoviruses that target tumor cells with multiple actors. *Gene Therapy.* 2005;65:1385-1393. IF 4.977
- 36) Nagai H, Minatoguchi S, Chen X, Wang N, Arai M, Uno Y, Lu C, Misao Y, Onogi H, Kobayashi H, Takemura G, Maruyama R, Fujiwara T, Fujiwara H. Cilnidipine, an N+L-type dihydropyridine Ca channel blocker, suppresses the occurrence of ischemia/reperfusion arrhythmia in a rabbit model of myocardial infarction. *Hypertens Res.* 2005;28:361-368. IF 1.731
- 37) Yuge K, Takahashi T, Nagano S, Terazaki Y, Murofushi Y, Ushikoshi H, Kawai T, Ngin Cin Khai, Nakamura T, Fujiwara H, Kosai K. Adenoviral gene transduction of hepatocyte growth factor elicits inhibitory effects for hepatoma. *Int J Oncol.* 2005;27:77-85. IF 3.056
- 38) Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1946-1953. IF 9.133
- 39) Ushikoshi H, Takahashi T, Chen X, Ngin Cin Khai, Esaki M, Goto K, Takemura G, Maruyama R, Minatoguchi S, Fujiwara T, Nagano S, Yuge K, Kawai T, Murofushi Y, Fujiwara H, Kosai K. Local overexpression of HB-EGF exacerbates remodeling following myocardial infarction by activating noncardiomyocytes. *Lab Invest.* 2005;85:862-873. IF 3.702
- 40) Ohno T, Takemura G, Murata I, Kagawa T, Akao S, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Water extract of the root of *Lindera strychnifolia* slows down the progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Life Sci.* 2005;77:1391-1403. IF 2.158
- 41) Kagawa T, Takemura G, Kosai K, Murata I, Ohno T, Takahashi T, Esaki M, Maruyama R, Fujiwara T, Ohashi H, Fujiwara H. Hepatocyte growth factor gene therapy slows down the progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Nephron Physiol.* 2005;102:92-102. IF 1.462
- 42) Harada K, Kato H, Akagi T, Karasawa K, Kitamura S, Saji T, Suzuki A, Baba K, Fujiwara H, Ayusawa M, Okada T, Ogino H, Nishigaki K. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2005;47:711-732. IF 0.580
- 43) Suzuki M, Wada H, Maeda S, Saito K, Minatoguchi S, Saito K, Seishima M. Increase of plasma lipid-poor apoA-I concentration in patients with coronary artery disease. *Clin Chem.* 2005;51:132-137. IF 6.501
- 44) Ohno T, Nagatsu A, Nakagawa M, Inoue M, Li Y, Minatoguchi S, Mizukami H, Fujiwara H. New sesquiterpene lactones from water extract of the root of *Lindera strychnifolia* with cytotoxicity against the human small cell lung cancer cell, SBC-3. *Tetrahedron Letters.* 2005;46:8657-8660. IF 2.484
- 45) Yokoyama H, Kawasaki M, Ito Y, Nishigaki K, Uno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H. Effect of Fluvastatin on the Carotid Arterial Media as Assessed by Integrated Backscatter Ultrasound and Comparison with Pulse Wave Velocity. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2031-2037. IF 9.133

4. 研究費獲得状況

1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：藤原久義，研究分担者：上松瀬勝男，山口 徹，筒井裕之，古瀬 彰，安井久喬，遠藤

- 真弘, 上田一雄, 清水弘之, 山崎 力; 厚生労働省科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進研究臨床研究事業): 我が国の冠動脈疾患に対する薬物・インターベンション治療の予後とコスト; 平成 13-15 年度; 144,248 千円(57,000 : 43,624 : 43,624 千円)
- 2) 研究代表者: 藤原久義, 研究分担者: 上松瀬勝男, 山口 徹, 筒井裕之, 古瀬 彰, 安井久喬, 遠藤真弘, 上田一雄, 清水弘之, 山崎 力; 日本心臓財団研究助成金(効果的医療技術の確立推進研究臨床研究事業): 我が国の冠動脈疾患に対する薬物・インターベンション治療の予後とコスト; 平成 13-17 年度; 143,000 千円(61,100 : 44,300 : 26,600 : 10,500 : 500 千円)
- 3) 研究代表者: 土屋邦彦, 研究分担者: 藤原久義, 高橋知之; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): ES 細胞(胚性幹細胞)より分化誘導した心筋細胞のイオンチャンネルと超微形態の特徴; 平成 14-15 年度; 3,800 千円(2,100 : 1,700 千円)
- 4) 研究代表者: 小財健一郎, 研究分担者: 國貞隆弘, 高橋知之, 藤原久義; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 遺伝子治療技術と ES 細胞(胚性幹細胞)による新たな再生医学の開発と先天疾患への応用; 平成 14-15 年度; 3,900 千円(2,400 : 1,500 千円)
- 5) 研究代表者: 藤原久義, 研究分担者: 湊口信也, 竹村元三, 西垣和彦, 荒井正純, 小財健一郎, 鈴木正昭, 池原 進, 鄭 忠和; 文部科学省高度先進医療開発経費(A): コロニー刺激因子を用いた骨髄幹細胞移植による心筋梗塞組織の再生療法の開発; 平成 14-16 年度; 287,153 千円(101,400 : 124,800 : 60,953 千円)
- 6) 研究代表者: 藤原久義, 研究分担者: 土屋邦彦, 川崎雅規, 和田久泰, 北 徹, 林 秀晴, 山崎 力; 文部科学省高度先進医療開発経費(B): HMG-CoA 還元酵素阻害剤, スタチン療法の動脈硬化組織性状に与える影響; 平成 14-16 年度; 42,913 千円(15,000 : 14,235 : 13,678 千円)
- 7) 研究代表者: 藤原久義, 研究分担者: 竹村元三, 荒井正純, 小財健一郎; 科学研究費補助金基盤研究(A)(2): 拡張型心筋症に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた非侵襲性再生医療の挑戦; 平成 15-17 年度; 43,940 千円(23,140 : 10,400 : 10,400 千円)
- 8) 研究代表者: 荒井正純, 研究分担者: 湊口信也, 竹村元三, 藤原久義; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 閉塞性動脈硬化症に対するコロニー刺激因子を用いた非侵襲性再生医療の開発 - translational research; 平成 15-16 年度; 3,500 千円(2,200 : 1,300 千円)
- 9) 研究代表者: 村田一知朗, 研究分担者: 藤原久義, 藤田廣志; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): ヒト冠動脈の安定・不安定プラーク鑑別のための新しい血管内超音波の開発と応用 - 高周波信号解析によるプラークの組織性状診断; 平成 15-16 年度; 3,300 千円(2,000 : 1,300 千円)
- 10) 研究代表者: 大野 康; 科学研究費補助金若手研究(B): 同所性肺がんモデルを用いた RhoC dominant-negative 遺伝子治療; 平成 15-16 年度; 3,300 千円(2,200 : 1,100 千円)
- 11) 研究代表者: 赤尾清剛, 研究分担者: 藤原久義, 大野高政; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 関節リウマチモデル動物を用いた鍼治療の有効性の検討; 平成 15-16 年度; 2,500 千円(1,300 : 1,200 千円)
- 12) 研究代表者: 高橋知之; 科学研究費補助金若手研究(B): 新しい目的細胞同定法による胚性幹細胞由来心筋細胞の特性解析と細胞移植療法の開発; 平成 15-16 年度; 3,600 千円(2,200 : 1,400 千円)
- 13) 研究代表者: 湊口信也, 研究分担者: 竹村元三, 藤原久義; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 心筋梗塞に対する G-CSF 効果の新しいメカニズム、治癒過程促進効果の分子機構; 平成 16-17 年度; 3,600 千円(2,200 : 1,400 千円)
- 14) 研究代表者: 西垣和彦, 研究分担者: 湊口信也, 荒井正純, 藤原久義; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた難治性狭心症に対する再生療法の開発; 平成 16-17 年度; 3,500 千円(2,200 : 1,300 千円)
- 15) 研究代表者: 竹村元三, 研究分担者: 藤原久義; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 大型梗塞後心不全に対するアポトーシス阻害ならびに心筋再生の併用療法の試み; 平成 16-17 年度; 3,500 千円(2,100 : 1,400 千円)
- 16) 研究代表者: 大野高政, 研究分担者: 赤尾清剛, 藤原久義; 科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 実験的術後縫合創モデルを用いた鍼治療の有効性の検討; 平成 16-17 年度; 1,900 千円(1,000 : 900 千円)
- 17) 研究代表者: 藤原久義, 研究分担者: 李 一文; 科学研究費補助金特別研究員奨励費: コロニー刺激因子ならびに抗アポトーシス療法による大型梗塞後心不全治療法の開発; 平成 16-17 年度; 2,400 千円(1,200 : 1,200 千円)

2) 受託研究

なし

3) 共同研究

- 1) 藤原久義：コロニー刺激因子を用いた閉塞性動脈硬化症に対する非侵襲性再生医療の開発；平成 14-16 年度；9,000 千円(3,000：3,000：3,000 千円)：中外製薬(株)
- 2) 藤原久義：動脈硬化症に対する G-CSF の効果に関する研究；平成 15 年度；3,000 千円：キリンビール(株)
- 3) 竹村元三：エリスロポエチンの心不全改善効果の検討；平成 17-19 年度；2,000 千円(1,000：1,000：0 千円)：中外製薬(株)

5. 発明・特許出願状況

- 1) 藤原久義：Medical composition for treating non-ischemic cardiac failure(国際特許)；平成 15 年度
- 2) 藤原久義：Regeneration method for treating heart disease and vascular system disease using medicament(米国特許)；平成 16 年度
- 3) 藤原久義：抗ガン剤を用いた心・血管の再生療法(国内特許)；平成 16 年度

6. 学会活動

1) 学会役員

藤原久義：

- 1) 日本循環器学会評議員・財務幹事(～現在)
- 2) 日本内科学会評議員(～現在)
- 3) 日本動脈硬化学会評議員(～現在)
- 4) 日本冠疾患学会評議員(～現在)
- 5) 日本心不全学会理事(～現在)
- 6) アメリカ心臓病学会 Fellow(～現在)
- 7) 日本循環制御医学会評議員(～現在)
- 8) 日本心臓病学会評議員(平成 16 年 9 月～現在)
- 9) 日本心電学会評議員(～現在)
- 10) 日本循環器学会禁煙推進委員会委員長(～平成 16 年)
- 11) 日本循環器学会学術委員会 9 学会合同禁煙指導のガイドライン作製班委員長(平成 15～16 年)

湊口信也：

- 1) 日本循環器学会評議員(～平成 16 年 3 月)
- 2) 日本循環器学会東海支部評議員(～現在)
- 3) 日本循環制御医学会評議員(～現在)
- 4) 日本心不全学会評議員(～現在)
- 5) 日本心臓病学会評議員(平成 16 年 9 月～現在)
- 6) 日本内科学会東海支部評議員(～現在)

西垣和彦：

- 1) 日本心不全学会評議員(～現在)
- 2) 日本心血管カテーテル治療学会評議員(～現在)
- 3) 日本内科学会東海支部評議員(～現在)
- 4) 日本循環器学会東海支部評議員(平成 16 年 7 月～現在)
- 5) 日本心血管カテーテル治療学会評議員(～現在)

竹村元三：

- 1) 日本循環器学会評議員(平成 16 年 3 月～現在)
- 2) 日本循環器学会東海支部評議員(～現在)
- 3) 日本内科学会東海支部評議員(～現在)
- 4) 日本心不全学会評議員(～現在)
- 5) 日本臨床分子形態学会評議員(平成 17 年 5 月～現在)

2) 学会開催

藤原久義：

- 1) 第 26 回心臓核医学研究会(平成 17 年 5 月, 名古屋)
- 2) 第 8 回日本心不全学会学術集会(平成 17 年 9 月-10 月, 岐阜)

湊口信也：

- 1) 第 121 回日本循環器学会東海地方会(平成 15 年 6 月, 岐阜)

3) 学術雑誌

藤原久義：

- 1) Circ J: Associate Editors(～現在)
- 2) Heart & Vessel: Editorial Board(～現在)

西垣和彦：

- 1) 日本心血管カテーテル治療学会雑誌(JACCT) ; 編集顧問(～現在)

7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

藤原久義：

- 1) 第 67 回日本循環器学会総会学術集会(平成 15 年 3 月, 福岡, 講演「心・血管再生医療の最先端」演者)
- 2) 第 100 回日本内科学会講演会(平成 15 年 4 月, 福岡, 講演「冠動脈インターベンション治療の現状と問題点」演者)
- 3) 第 121 回日本循環器学会東海地方会(平成 15 年 6 月, 岐阜, シンポジウム「心血管再生療法」演者)
- 4) 第 35 回国際動脈硬化学会(平成 15 年 9 月, 京都, 講演「Granulation Colony-Stimulating Factor as a Novel and Non-invasive Regeneration Therapy Against Intracranial Arteriosclerosis Obliterans and Coronary Heart disease」演者)
- 5) 第 90 回日本循環器学会北海道地方会(平成 15 年 10 月, 札幌, 教育講演「心血管系の再生医療」演者)
- 6) 第 45 回日本人間ドック学会(平成 16 年 8 月, 名古屋, 講演「心血管系の再生医療」演者)
- 7) 第 8 回日本心不全学会学術集会(平成 16 年 9 月, 岐阜, 講演「心疾患の細胞死と再生」演者)
- 8) 第 69 回日本循環器学会総会学術集会(平成 17 年 3 月, 神奈川, シンポジウム「心臓血管の発生と分化」座長)
- 9) International Academy of Cardiology 12TH World Congress on Heart disease(2005. 07, Canada, Plenary session: Regeneration Therapy for Cardiovascular Disease Using Granulocyte Colony-Stimulating Factor-from Bench to Bedside: Invited lecture)
- 10) 日本内科学会東海支部第 35 回生涯教育講演会(平成 17 年 6 月, 岐阜, 講演「我が国の冠動脈疾患の頻度・インターベンション療法の現状と問題点」演者)
- 11) 第 64 回日本公衆衛生学会総会(平成 17 年 9 月, 北海道, 講演「9 学会合同禁煙ガイドラインについて」演者)
- 12) 第 9 回日本代替・相補・伝統医療連合会議 (JACT) 第 5 回日本統合医療学会 (JIM) 合同学会(平成 17 年 12 月, 京都, 講演「再生医学の現状」演者)

湊口信也：

- 1) 第 68 回日本循環器学会総会学術集会(平成 16 年 3 月, 東京, 講演「虚血心筋保護と酸化ストレス」演者)
- 2) 第 69 回日本循環器学会総会学術集会(平成 17 年 3 月, 神奈川, 講演「 α -グルコシダーゼ阻害薬の虚血心保護効果に対する影響に関して」演者)
- 3) The 35th annual convention & Scientific session of Taiwan Society of Cardiology(2005. 08, Taiwan, Special lecture: Cardioprotection -ischemic preconditioning and -glucosidase inhibitors: Guest speaker)

西垣和彦：

- 1) 第 14 回日本臨床化学学会東海北陸支部総会(平成 15 年 9 月, 名古屋, 講演「アポトーシス抑制因子

- 血漿可溶性 Fas と心疾患」演者)
- 2) 第 68 回日本循環器学会総会学術集会(平成 16 年 3 月, 東京, 講演「The present status and problems of coronary intervention clarified by a nationwide institutional investigation」演者)
 - 3) 第 68 回日本循環器学会総会学術集会(平成 16 年 3 月, 東京, シンポジウム「Comparison of outcomes of medical therapy and PCI as a initial treatment for low-risk stable angina」シンポジスト)
 - 4) 第 8 回日本心臓病学会学術集会(平成 16 年 9 月, 京都, 講演「低リスク労作性狭心症に対する初期治療の選択とその予後」演者)
 - 5) 第 69 回日本循環器学会総会学術集会(平成 17 年 3 月, 神奈川, 講演「臓器移植法施行から 7 年: 我が国における心臓移植の現況と将来への展望」演者)
 - 6) 第 53 回日本心臓病学会学術集会(平成 17 年 9 月, 大阪, 講演「日本人と欧米人のエビデンス: 類似点と相違点」演者)

竹村元三:

- 1) 心筋症心不全国際シンポジウム(平成 15 年 10 月, 札幌, 講演「Cell Implantation Regeneration therapy against dilated cardiomyopathy」シンポジスト)
- 2) 第 68 回日本循環器学会総会学術集会(平成 16 年 3 月, 東京, シンポジウム「Regenerative Methods as A Therapeutic Tool for Heart Failure due to Nonischemic Cardiomyopathy」シンポジスト)
- 3) 第 8 回日本心不全学会学術集会(平成 16 年 9 月, 岐阜, 講演「Impact of Granulation Tissue Cell Apoptosis on Postinfarction Ventricular Remodeling and Heart Failure」演者)
- 4) 第 69 回日本循環器学会総会学術集会(平成 17 年 3 月, 神奈川, シンポジウム「Transdifferentiation between Fibroblasts, Myofibroblasts, and Smooth Muscle Cells in Infarcted Myocardium and the Clinical application」シンポジスト)
- 5) 第 9 回日本心不全学会総会学術集会(平成 17 年 10 月, 山口, 講演「Bone Marrow-Derived Immature Cardiomyocytes and Regulation of Repair-Related Cytokines after Intravenous Transplantation of Autologous Bone Marrow Cells」演者)
- 6) 第 22 回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会総会(平成 17 年 12 月, 大阪, パネルディスカッション「Cardiomyocyte apoptosis in heart disease?」パネリスト)

荒井正純:

- 1) 第 187 回日本循環器学会関東甲信越地方会(平成 15 年 2 月, 横浜, 教育講演「循環器疾患への再生医療の応用」演者)
- 2) 日本循環器学会第 122 回東海第 107 回北陸合同地方会(平成 15 年 11 月, 名古屋, 教育講演「G-CSF による血管再生治療の有効性と安全性について」演者)
- 3) 第 8 回日本冠疾患学会学術集会(平成 16 年 12 月, 熊本, シンポジウム「サイトカイン(G-CSF)を用いた心・血管再生医療の展開」シンポジスト)

8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 湊口信也: 財団法人那古野医学振興会研究奨励賞(平成 15 年度)
- 2) 湊口信也: The 76th American heart Association Scuintific Sessions Best of Scientific Session(平成 15 年度)
- 3) 荒井正純: 第 7 回日本心臓財団・ファイザー心血管病研究助成最優秀賞(平成 15 年度)
- 4) 川崎雅規: 岐阜大学医学部助手会研究奨励賞(平成 15 年度)
- 5) 川崎雅規: BANYU Fellowship Award(平成 15 年度)
- 6) 竹村元三: 財団法人那古野医学振興会研究奨励賞(平成 16 年度)
- 7) 牛越博昭: 外山基金による国際交流助成(平成 16 年度)
- 8) 竹村元三: 財団法人武田科学振興財団報彰基金研究奨励(平成 17 年度)
- 9) 竹村元三: 財団法人先進医薬研究振興財団第 4 回循環医学研究助成(平成 17 年度)
- 10) 西垣和彦: 日本循環器学会第 1 回 Circulation Journal Award, for volume 68 2004, The Meritorious Contribution Prize 優秀賞(平成 17 年度)

9. 社会活動

なし

10. 報告書

- 1) 村田一知朗, 藤原久義, 藤田廣志: ヒト冠動脈の安定・不安定プラーク鑑別のための新しい血管内超音波の開発と応用 —高周波信号解析によるプラークの組織性状診断: 平成 15-16 年度文部科学省科学研究補助金研究成果報告書: 1-20(2005 年 5 月)
- 2) 赤尾清剛, 藤原久義, 大野高政: 関節リウマチモデル動物を用いた鍼治療の有効性の検討: 平成 15-16 年度文部科学省科学研究補助金研究成果報告書(2005 年 5 月)
- 3) 荒井正純, 湊口信也, 竹村元三, 藤原久義: 閉塞性動脈硬化症に対する कोरोニー刺激因子を用いた非侵襲性再生医療の開発 —translational research: 平成 15-16 年度科学研究費補助金研究成果報告書(2005 年 5 月)
- 4) 藤原久義: कोरोニー刺激因子を用いた骨髄幹細胞移植による心筋梗塞組織の再生療法の開発 —アポトーシス抑制因子 sFas 遺伝子治療併用療法の試み: 平成 14-16 年度文部科学省高度先進医療開発経費(A 研究)研究成果報告書: 1-57(2005 年 9 月)
- 5) 藤原久義: HMG-CoA 還元酵素阻害剤、スタチン療法の動脈硬化組織性状に与える影響 —IB エコーによる軽度動脈硬化病変(不安定・安定プラーク)を対象とした無作為介入試験: 平成 14-16 年度文部科学省高度先進医療開発経費(B 研究)研究成果報告書: 1-22(2005 年 9 月)

11. 報道

- 1) 藤原久義, 赤尾清剛: 漢方薬で肺がん抑制: 朝日新聞(2003 年 10 月 19 日)
- 2) 藤原久義, 荒井正純, 鈴木幸二: 重度狭心症注射で治療: 朝日新聞(2003 年 11 月 13 日)
- 3) 湊口信也, 西垣和彦: 市民公開講座「生活習慣病とその対策」: 岐阜新聞(2004 年 1 月 11 日)
- 4) 藤原久義: 「まず禁煙」全方位指導: 朝日新聞(2004 年 2 月 16 日)
- 5) 藤原久義: 受動喫煙で動脈硬化: 読売新聞(2004 年 4 月 15 日)
- 6) 藤原久義, 大野 康, 鈴木政雄, 矢野 忠: 鍼, 肺気腫などに効果-呼吸困難が改善: 朝日新聞(2004 年 5 月 27 日)
- 7) 藤原久義: JR 全面禁煙に: 朝日新聞(2004 年 6 月 4 日)
- 8) 藤原久義: 禁煙指導強化へ医師向け手引書: 朝日新聞(2004 年 7 月 10 日)
- 9) 藤原久義: 新幹線, 全面禁煙を-医療 9 学会, JR に要望へ: 東京新聞(2005 年 2 月 8 日)
- 10) 藤原久義: JR 各社に車内と駅の全面禁煙を求めた心臓病の専門医: 朝日新聞(2005 年 3 月 19 日)
- 11) 湊口信也: 高血圧症の治療戦略-高血圧治療ガイドライン JSH2004 を踏まえて: 岐阜県保険医新聞(2005 年 8 月 10 日)
- 12) 藤原久義: 喫煙は病気「吸わない社会」めざす: 中日新聞(2005 年 10 月 18 日)
- 13) 大久保宗則, 藤原久義: 動脈硬化の進行 カラーで: 読売新聞(2005 年 11 月 14 日)
- 14) 藤原久義: 禁煙ガイドライン「喫煙は病気」歯科も指導: 読売新聞(2005 年 12 月 12 日)

12. 自己評価

評価

再生医学・医療ならびに IB-IVUS の研究が順調に進行し、一流のジャーナルに publish され、2003 年は英文論文数 11 でインパクトファクターが 59 点、2004 年は英文論文数 15 でインパクトファクターが 46 点、2005 年は英文論文数 19 でインパクトファクターが 78 点であった。

また、IB-IVUS を世界で初めて実用化し、現在、装置を売り出しているが、内外で高い評価を受けている。

現状の問題点及びその対応策

多数の大学院生や研究者を抱え、さらに 2005 年 10 月末に遺伝子治療再生医科学講座が終了した事も影響して、デスクやスペースを確保する事に困難している。また、臨床と研究のどちらにも時間を費やしているため、研究に十分な時間があるとは言い難い。

今後の展望

現在、循環器疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患はますます増加する傾向にあり、それぞれの病気のメカニズムを動物実験、臨床研究を通じて解明し、治療に応用していくことが重要と考えられる。今後、循環器疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患の分野において細胞死を決定するアポトーシス、細胞を再生する再生医学などがより重要な研究テーマとなることが予想される。従って、我々はこの点を十分認識し、分子生物学的手法を駆使し、さらなる活発な研究活動を行っていかなくてはならないと考える。

(2) 医学系倫理・社会医学分野

1. 研究の概要

これまでと同様、再生医科学を含めた医療全般に関する生命倫理に関する諸問題を考究し、ライフサイエンス・医療・看護の基礎的及び応用的な生命倫理教育を展開できるよう、本邦における Bioethics の確立を目指して研究を継続してきた。その基本理念は、平成 14 (2002) 年 4 月、岐阜大学大学院医学研究科に再生医科学専攻ができ、当分野が開設されてから、平成 16 (2004) 年 4 月の国立大学法人化による改組に至った現在も首尾一貫している。当期の研究活動は、前期から引き続いて、「再生医療とバイオエシックスとの関係性についての研究」、さらに医事法学的見地から「期待権をめぐる医療の限界についての研究」と社会学的見地から「医療における情報の非対称性に関する研究」を新たに計画し、大きくテーマを 3 つに分けて倫理的・法的・社会的問題 (ELSI: Ethical, Legal and Social Issues) として問題群を整理しながら考究を試みた。これら 3 つのテーマについての研究に共通することは、「個」と「社会」のバランスを如何に保ちつつ生命倫理の問題を解決する方法を構築するかということに尽きる。再生医療を将来テーラーメイド医療にまで発展させるためには、クローン技術等の医学的利用が不可欠である。しかし、現状はガイドライン等の整備が進められてきているが実効性は伴っていない。また、「期待権をめぐる医療の限界」および「医療における情報の非対称性」の各研究からも、自己決定の基本原則が維持発展を続けるためには、個別医療の枠を越えた制度構築のための社会的意思決定が為される必要があるとの理解に到っている。当分野では、この点を継続して著作・論文等を通じて社会に発信している。キーワードとして、社会行為規範の形成を掲げ、矛盾点を議論指摘しつつ社会の成熟度合法制度等の社会システムが調和できるよう、今後も国際社会の動向に注目しながら継続して研究を遂行していく。

2. 名簿

教授： 塚田敬義 Yukiyoshi Tsukata
助手： 谷口泰弘 Yasuhiro Taniguchi

3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 塚田敬義. 非標準的な癌化学療法の副作用で死亡 説明不十分で患者の自己決定権を阻害: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 44-47.
- 2) 塚田敬義. 医療水準の未確立な乳房温存療法も患者が判断するための説明義務あり: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 56-59.
- 3) 塚田敬義. 日帰り手術で帰宅後急死 代謝性アシドーシスの対応に過失: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 94-97.
- 4) 塚田敬義. 開業医が転医勧告義務に違反 精索捻転症の診断の遅れ後遺症: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 98-101.
- 5) 塚田敬義. 精神科の救急患者が植物状態に 薬剤投与後の経過観察に過失: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 126-129.
- 6) 塚田敬義. キシロカイン注射での肩凝り治療 注射の選択ではなく技法に問題: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 142-145.
- 7) 塚田敬義. 大腸ポリペクトミー後に穿孔 術後の療養指導無く医師に過失: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 146-149.
- 8) 塚田敬義. 判例の徹底検証～臨床への教訓 その他ミス: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 206-211.
- 9) 塚田敬義. 妊婦と新生児がともに死亡 記録類の改ざんで損害賠償: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 216-219.
- 10) 塚田敬義. 医師が母親の児童虐待を疑う 家裁が児童の施設入所を承認: 日経メディカル. 50 の医療事故・判例の教訓—日常診療の落とし穴—, 東京: 日経 BP 社; 2004 年: 236-239.

著書 (欧文)

なし

総説 (和文)

- 1) 塚田敬義. 開業医が転医勧告義務に違反 精索捻転症の診断の遅れ後遺症, 日経メディカル (医事紛争予防学) 2003 年; 428 号: 97-99.
- 2) 塚田敬義. 医師が母親の児童虐待を疑う 家裁が児童の施設入所を承認, 日経メディカル (医事紛争予防学) 2003 年; 433 号: 116-118.
- 3) 塚田敬義. 妊婦と新生児がともに死亡 記録の改ざんで損害賠償, 日経メディカル (医事紛争予防学) 2004 年; 440 号: 83-85.

- 4) 塚田敬義. 再生医療の倫理的・法的・社会的問題—外科領域における再生医療の現状と展望—, 日本外科学会雑誌 2004年;105巻:435-439.
- 5) 塚田敬義. 再生医療と生命倫理, 日本整形外科学会雑誌 2004年;78巻:532-540.
- 6) 堀有行, 鈴木康之, 塚田敬義, 寺嶋吉保, 中井桂司, 黒田尚宏, 高橋優三. 診療参加型臨床実習における医学生の電子カルテ閲覧等の運用ガイドライン(案), 医学教育 2005年;36巻:329-334.

総説(欧文)

なし

原著(和文)

- 1) 塚田敬義. 再生医療の生命倫理, 背椎脊髄ジャーナル 2003年;16巻:137-143.
- 2) 塚田敬義. 再生医療と倫理的・法的・社会的問題, 再生医療 2003年;2巻:86-91.
- 3) 谷口泰弘. 生命倫理の社会的重要性, 日本医事新報 2003年;4144号:59-60.
- 4) 塚田敬義. ヒトES細胞研究と倫理・法的審査①, 再生医療 2004年;3巻(2):90-93.
- 5) 塚田敬義. ヒトES細胞研究と倫理・法的審査②, 再生医療 2004年;3巻(3):90-91.
- 6) 塚田敬義. 日本におけるクローン胚問題についての疑問, 生命倫理 2004年;15巻:52-55.
- 7) 谷口泰弘, 塚田敬義. 医療サービス市場とバイオエシックス, 生命倫理 2004年;15巻:147-153.
- 8) 塚田敬義. BT知的財産におけるバイオエシックスの視点, 新潟医学会雑誌 2005年;119巻:460-463.
- 9) 塚田敬義. ヒトES細胞研究と倫理・法的審査③, 再生医療 2005年;4巻:145-149.
- 10) 塚田敬義. ヒト胚の取扱いと政策決定, 再生医療 2005年;4巻:307-310.
- 11) 谷口泰弘, 塚田敬義. 医療の情報の非対称性緩衝に向けた検討, 生命倫理 2005年;16巻:151-158.
- 12) 谷口泰弘. バイオエシックスにおける社会的意思決定要因の動向, 社会医療研究 in press.

原著(欧文)

- 1) Tsukata Y, Akaza K, Bunai Y, Tsujinaka M, Nakamura I, Nagai A, Ohya I. Elder abuse and neglect: social problems revealed from 15 autopsy cases. Legal Medicine. 2003;5:7-14.

4. 研究費獲得状況

1) 競争的資金

- 1) 研究代表者: 塚田敬義, 研究分担者: 谷口泰弘; 岐阜大学活性化経費(研究): バイオエシックスにおける意思決定要因の変遷に関する研究; 平成15年度; 700千円
- 2) 研究代表者: 塚田敬義; 横浜市立大学医学部創立60周年記念事業「21世紀の安心・安全の医療をめざす研究・活動への助成」: 医療の限界と患者の期待をめぐる法的問題; 平成16年度; 500千円
- 3) 研究代表者: 谷口泰弘; 科学研究費補助金若手研究(B): 市場理論を応用した医療における情報の非対称性緩衝に向けた研究; 平成16-17年度; 1,100千円(600:500千円)

2) 受託研究

なし

3) 共同研究

なし

5. 発明・特許出願状況

なし

6. 学会活動

1) 学会役員

塚田敬義:

- 1) 日本遺伝子診療学会倫理問題委員会委員(~現在)
- 2) 膝・膝島移植研究会ワーキンググループ膝島移植研究班班員・膝島移植評価委員会委員(~現在)
- 3) 日本移植学会倫理委員会委員(~現在)
- 4) 膝・膝島移植研究会世話人(~現在)
- 5) 日本再生医療学会評議員(~現在)
- 6) 日本再生医療学会倫理委員長(~平成15年10月)
- 7) 日本社会医療学会理事(~現在)
- 8) 日本生命倫理学会評議員(平成17年9月~現在)

2) 学会開催

なし

3) 学術雑誌

塚田敬義：

- 1) 再生医療－日本再生医療学会雑誌；編集同人(平成 15 年 7 月～現在)

7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

塚田敬義：

- 1) 第 2 回日本再生医療学会総会(平成 15 年 3 月，神戸，シンポジウム「再生医療研究における倫理の現状と問題点」座長)
- 2) 「医療と法」関西フォーラム第 7 回研究会(平成 15 年 3 月，大阪，シンポジウム「医療事故・インシデント情報の取扱いについて－医療情報の新しい側面－」座長)
- 3) 熊本大学医学薬学研究部研究会(平成 15 年 8 月，熊本，招待講演「医の倫理について」演者)
- 4) 第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会(平成 15 年 10 月，北九州，教育研修講演「再生医療の生命倫理」演者)
- 5) 日本生命倫理学会第 15 回年次大会(平成 15 年 11 月，東京，シンポジウム「科学技術の進歩と社会との調和－再生医療と生命倫理－」演者)
- 6) 日本柔道整復接骨医学第 12 回学術大会(平成 15 年 11 月，東京，特別講演「日本のライフサイエンスとバイオエシックスの現状－21 世紀の柔道整復接骨医学に求められる視点」演者)
- 7) 第 598 回新潟大学医学会(平成 15 年 12 月，新潟，シンポジウム「BT 知的財産におけるバイオエシックスの視点」シンポジスト)
- 8) 第 3 回日本再生医療学会総会(平成 16 年 3 月，千葉，パネルディスカッション「再生医療における法律と行政」座長)
- 9) 日本社会医療学会第 5 回学術大会(平成 16 年 10 月，延岡，シンポジウム「放射線技師－あなたの安全と安心のために－」座長)
- 10) 日本消化器病学会近畿支部第 82 回例会・第 17 回教育講演会(平成 17 年 2 月，京都，教育講演「消化器病診療における社会的ピットフォール」演者)
- 11) 第 30 回日耳鼻岐阜県地方部会総会(平成 17 年 6 月，岐阜，特別講演「医療現場での倫理的諸問題－個人情報保護を中心に－」演者)

谷口泰弘：

- 1) 日本生命倫理学会第 17 回年次大会(平成 17 年 11 月，東京，パネルディスカッション「病院経営・管理の医療倫理－医療経営主体における経済倫理の必要性について（企業主体との比較検討）」パネリスト)

8. 学術賞等の受賞状況

なし

9. 社会活動

塚田敬義：

- 1) 京都大学再生医科学研究所医の倫理委員会委員(～現在)
- 2) 独立行政法人産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター医の倫理委員会副委員長(平成 15 年度)
- 3) 財団法人柔道整復研修試験財団国家試験委員(～現在)
- 4) 財団法人がん集学的治療研究財団評議員・倫理委員会委員長(～現在)
- 5) 滋賀医科大学動物生命科学研究倫理委員会委員(～現在)
- 6) 独立行政法人産業技術総合研究所医工学応用実験倫理委員会委員副委員長(～現在)
- 7) 岐阜県保健所等倫理審査委員会委員長(平成 16～現在)

10. 報告書

- 1) 塚田敬義，谷口泰弘：バイオエシックスにおける意思決定要因の変遷に関する研究：平成 15 年度岐阜大学活性化研究費報告書(2004 年 3 月)

- 2) 塚田敬義:医療の限界と患者の期待をめぐる法的問題:横浜市立大学医学部創立 60 周年記念事業「21 世紀の安心・安全の医療をめざす研究・活動への助成」報告書:85-87(2005 年 10 月)

11. 報道

- 1) 国貞隆弘, 藤原久義, 鈴木正昭, 塚田敬義:大学院に専攻新設・岐阜大新たな挑戦ー「再生医療」に燃えるー:中日新聞(2002 年 5 月 18 日夕刊)
- 2) 塚田敬義, 谷口泰弘:研究室から大学はいまー生命観構築、科学の健全性探るー:岐阜新聞(2004 年 1 月 13 日)

12. 自己評価

評価

概要に示した当分野の目標に沿って、教室員各自が各々の研究テーマに沿って研究を実施した。「再生医療とバイオエシックスとの関係性についての研究」については、分野内共同研究として実施し、競争的資金として、平成 15 年度岐阜大学活性化研究費から 70 万円の助成を受けた(課題:バイオエシックスにおける意思決定要因の変遷に関する研究)。「期待権をめぐる医療の限界についての研究」については、奨学寄附金として横浜市立大学創立 60 周年記念事業ー21 世紀における医療と安全に関する研究助成から 50 万円の助成を受けた(課題:医療の限界と患者の期待をめぐる法的問題)。また、「医療における情報の非対称性に関する研究」に関しては文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)の助成を平成 16・17 年度受け、各年度 60 万円および 50 万円の助成を受けた(課題:市場理論を応用した医療における情報の非対称性緩衝に向けた研究)。当分野の立案した研究計画が外部機関等の審査を受け、社会的な時流に沿った内容であり、社会のニーズから逸脱するものではない。よって評価されたものと判断する。

現状の問題点及びその対応策

当分野が行った研究は、教室員の各出身分野を反映し、主に社会科学からの視点を以って、生命倫理に関する領域の問題を著作・論文形式で社会に発信している。しかし、実際に医療提供機関を持つ法人に所属する一専門分野として、より具体的に、より実効性を伴って機関内で知識の共有化が図られるような役割が果たしているかと考えた場合、多少の反省点が残る。現状では完全には問題群を解決できてはいない。機関内の特殊な分野との位置づけに甘えることなく、学内外でコミュニケーションを取りつつ、生命倫理に関する知識の共有化を図ることが肝要である。その対策として、学内の Faculty Development に積極的に参加し、情報を発言することや、他の分野と共同でセミナーを行うなど、「サイエンスコミュニケーション」を展開する必要がある。また、医学研究倫理審査委員会における審査過程において、研究者に対する生命倫理に係る情報の提供と教育啓発を行う必要もある。機関内で得られた成果を蓄積し、外部に公表する取り組みの更なる充実が必要である。

今後の展望

医療・ライフサイエンスの更なる進展に伴い、新しい知見と付随して経験したことのないような生命倫理に関する問題群が生じることが予測される。当分野として蓄積してきた知識を本務校と社会に還元できるよう、継続して研究を行い、バイオエシックスを研究する専門的な教室として、論文・著作を通じて社会に発信を続けていく。また、大学院教育や学部教育の中に最新情報を採り入れ、専門家教育を行うことも継続して行う。さらには、日本における医学研究倫理審査委員会の質の向上を目指して他の医学部・医科大学と緊密に連絡を取っていくことも視野に入れている。行政や一般社会を巻き込んだ全国的視野での生命倫理に係る研究および教育活動が展開されるよう、その一翼を担う集団としての責任が果たせるよう継続した取り組みを行う。

7. 学位の授与状況と研究成果

再生医科学専攻において博士（再生医科学）の学位を授与した数は、次表のとおりである。

区分	平成 16 年度
課程博士	2

8. 学生生活支援

(1) 奨学金の申請・採択状況

○ 日本育英会奨学生出願・採用状況

年 度	課 程	第 1 種		第 2 種	
		出願者数	採用者数	出願者数	採用者数
平成 15 年度	博士前期	1	1	0	0
	博士後期	0	0	0	0
平成 16 年度	博士前期	0	0	0	0
	博士後期	0	0	0	0
平成 17 年度	博士前期	3	3	0	0
	博士後期	1	1	0	0

(2) 授業料免除実施状況

年 度	課 程	在籍者数	前学期			後学期		
			申請	免除		申請	免除	
				全額	半額		全額	半額
平成 15 年度	博士前期	29	5	5	0	5	4	0
	博士後期	26	3	3	0	2	2	0
平成 16 年度	博士前期	39	5	0	5	5	0	5
	博士後期	45	8	1	7	7	1	6
平成 17 年度	博士前期	42	8	0	5	8	2	3
	博士後期	47	7	0	7	7	1	6

9. 自己評価・課題と展望

① 教員組織の強化と自己評価の徹底

平成 16 年 6 月に新築された医学部・附属病院への移転に伴い、再生医科学専攻の全教員が同一フロアに集まり、密接な協力が実施可能な態勢もできた。一方、医学系研究科における教員数の絶対的不足は深刻であり、教員数の増員が必要である。

また、自己点検を基礎としつつ、修了生の活動状況等の検証を行い、再生医科学専攻としての自己点検・評価を行わねばならない。

② 研究機能の充実

課題と解決方策については以下のとおりである。

- 1) 若手教員の育成：若手教員が先見性をもってユニークな研究に取り組む体制を作る。そのため、国内並びに国外の研究機関と共同研究を行い、かつ積極的に人事の交流を行う。
 - 2) 大学院学生の研究機能の充実：再生医科学専攻の研究機能はかなり充実してきており、国際的一流誌への投稿を目指す。
 - 3) 研究費の充実、大型設備の整備：現在も文部科学省、厚生労働省等から大型研究費を得ている教員もいるが、より一層の獲得を目指し、大型設備等の充実を図る。平成 16 年 6 月に医学部・附属病院が移転し、平成 17 年度には生命科学棟が新築されアイソトープ実験施設、動物実験施設などの最新設備が整った建物も完成し、一層の研究の進展が期待される。
- ③ 教育機能の充実
- インターネット・ホームページ“NOBEL”を介した新しい 21 世紀的大学院教育の開発と充実を行う。