

金沢医科大学

# 総合医学研究所年報

第25巻 2014

Annual Report of  
Medical Research Institute  
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

# 御 挨 拶

謹啓 時下ますます御清祥のこととお喜び申し上げます。

このたび「金沢医科大学総合医学研究所年報第25巻」を発行いたしました。

ここに本誌を贈呈申し上げますので、御高覧いただければ幸甚に存じます。

なお、今後とも一層御支援、御鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

敬 具

平成26年10月吉日

金沢医科大学総合医学研究所  
所 長 中川 秀昭

# はじめに

私が金沢医科大学総合医学研究所に共同利用部門長として係わるようになったのは平成16年からですので、現在10年になります。当時一緒に研究所の発展に努力して来た藤川先生、竹上前所長が昨年、今年と定年退職し、来年3月には友杉副所長が退職となりますので、総合医学研究所は世代交代の時期となっています。3年前に竹内教授が加わり、“TAGE 病因説”を提唱し、その検証に努められ、多くの論文を発表するなど、新しい研究分野を切り開かれています。また、今年石垣教授が昇任し、“RNA 結合因子による細胞周期制御”の基礎的研究に着実に成果を上げるとともに、遺伝子関連の大型分析機器を利用した学内の研究者と共同研究を精力的に行っています。しかし、金沢医科大学の医学研究を牽引し、総体として大きな成果を上げていくという総合研究所が果たさなければならない役割から言えば到底満足できるものではありません。現メンバーの准教授や講師の先生方に一層の奮闘が望まれます。是非、向こう5年、10年を見据えてどのような成果を上げるのかを十分に考え、飛躍してもらいたいと考えています。それができる十分な力量があるものと期待しています。

一方、抜本的に総合医学研究所を発展させるには、新たな研究分野の地平を切り開くことも必要です。今月研究所将来構想検討委員会を立ち上げました。医学部、看護学部からの委員を含めて新しい方向性の検討を開始しました。委員会からの答申を十分考慮し、新しい研究所を作り上げたいと思っています。

また、本学研究者の研究支援も忘れてはなりません。実験動物飼育施設は狭く、老朽化で十分に要望に応えることができていません。当分の間現施設で我慢していただくかなければなりません。早急に新しい動物棟の建設が待たれます。共同利用機器の管理は今年グループウェアが導入されることで利用性が格段によくなるものと考えています。しかし、近年多くの新規機器購入されてきていますので、その管理に十分手が回らない状況もでてきています。所員は自分の研究をも実施しながらの機器管理は大変ですが、医学部基礎研究者の力を借りながら、効率化を図って何とか乗り切っていきたいと考えています。

現時点で総合医学研究所は十分に本学の期待に応えているとは言えません。しかし、本年報を読んでいただければおわかりいただけると思いますが、所員それぞれが少しずつではありますが着実に前進していることをお察しいただけるとおもいます。決して満足できる内容ではありませんが、皆様のご助言、ご指導をいただきますようお願いいたします。

平成26年10月

金沢医科大学総合医学研究所  
所長 中川 秀昭



# 目 次

## I. 研究所概要

1. 設立経緯と目的	1
2. 総合医学研究所沿革	2
3. 組織図	6
4. 職員名簿	7

## II. 2013年度 研究活動

研究課題一覧	11
--------	----

### 生命科学研究領域

分子腫瘍研究分野	15
細胞医学研究分野	19
腫瘍生物研究分野	22
遺伝子機能研究分野	24
遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野	27

### 先端医療研究領域

加齢制御研究分野	29
糖化制御研究分野	35
遺伝子疾患研究分野	39
腫瘍制御研究分野	42
単一細胞研究分野	44

### プロジェクト研究センター

プロジェクト研究センター	47
戦略的研究部	49
環境原性視覚病態研究部	52
皮膚真菌学研究部	58

共同利用センター	61
----------	----

### Ⅲ. 2013年 業績

生命科学研究領域	65
(分子腫瘍研究分野、細胞医学研究分野、腫瘍生物研究分野、遺伝子機能研究分野、 遺伝子改変動物(蛋白質制御)研究分野)	
先端医療研究領域	72
(加齢制御研究分野、糖化制御研究分野、遺伝子疾患研究分野、腫瘍制御研究分野、 単一細胞研究分野)	
プロジェクト研究センター	
戦略的研究部	83
環境原性視覚病態研究部	88
皮膚真菌学研究部	95
共同利用センター	101

### Ⅳ. 研究広報活動・その他

1. セミナー	107
市民公開セミナー	107
研究セミナー	112
2. 広報活動	117
研究所だより「KaMRI」の発刊	117
3. 研究員受け入れ・国際交流	118
4. 外部研究補助金等	118
科学研究費、受託研究費、戦略プロジェクト研究費など	



# 研究所概要

## 1. 設立経緯と目的

昭和48年5月に本学研究者の効率的な研究推進と、より一層の研究の向上を目的として研究用大型機器を集中的に管理・運営するための共同研究室が設置された。昭和58年4月に熱帯病輸入感染症の研究と熱帯地域の発展途上国との医療協力を目的として金沢医科大学熱帯医学研究所、および遺伝学の教育・研究を目的とした人類遺伝学研究所（生化学部門）が開設された。翌昭和59年5月に遺伝学の臨床応用への貢献と地域社会におけるセンター的役割を担うことを目的として、人類遺伝学研究所に臨床部門が併設された。

これら既設の共同研究室、熱帯医学研究所及び人類遺伝学研究所を母体として総合医学研究所の設立構想が芽生え、平成元年4月1日、基礎医科学研究部門、難治疾患研究部門、臓器置換研究部門、がん研究部門、人類遺伝学研究部門、熱帯医学研究部門、共同利用部門（R Iセンター、動物飼育センター）の7部門で総合医学研究所が開設された。

総合医学研究所創設の基本方針は次の4つから成る。

1. 古い形の研究領域に拘ることなく、臨床研究に直結した基礎的研究に主眼を置く。
2. 実際の研究には、評価し易いプロジェクト研究を導入する。
3. 学産共同研究の推進を図る。
4. 海外交流を推進する。

すなわち、本研究所は、基礎・臨床を含め本学の様々な分野の専門家が集まって特定の課題に対して一つの研究グループをつくり各自の研究成果を統合して臨床に応用していくという方式のもとで、本学の医学・医療の向上と研究の活性化を図ることを第一の目的としている。さらに、本学各講座の各種研究活動への援助や市民公開講座を開催し、研究成果を広く発信することを意図している。

金沢医科大学が創立30周年を迎えた平成15年1月、総合医学研究所も開設14年を迎え、時代に対応した組織の改編が実施された。遺伝子操作をはじめとする研究方法の進歩や共同利用機器の急速な進歩と拡大、また金沢医科大学大学院改組など教育環境の変化並びに文部科学省から認可されたハイテク・リサーチ・センターの施設・設備の管理などに対応して、細胞医学研究部門、先進医療研究部門、人類遺伝学研究部門（生化学、臨床遺伝学）、分子腫瘍学研究部門、共同利用部門（R Iセンター、動物飼育センター、形態機器センター、ハイテク・リサーチ・センター）の5部門制で再出発した。

平成16年度から外部資金により運営する期限付き研究部門（寄附研究部門2部門及び特別研究部門1部門）が新たに開設され、現在は寄附研究部門1部門及び特別研究部門1部門が活動している。

21世紀に入り、ゲノム医療、再生医療等の医学研究の進展には目覚ましいものがある。本研究所は設立趣旨に則り、そうした医学研究状況の変化に対応すべく、平成23年6月には新たな組織再編を行っている。

## 2. 総合医学研究所沿革

### 平成 元年 (1989年)

- 3月23日 第101回理事会において、総合医学研究所設立が承認される
- 4月1日 総合医学研究所開設  
所長に山崎安朗教授、副所長に能川浩二教授就任  
難治疾患研究部門教授に石川勲、滝口智夫、高橋信夫を、臓器置換研究部門教授に津川龍三を、がん研究部門教授に伊達孝保、木南義男を、人類遺伝学研究部門教授に松本勇を、熱帯医学研究部門教授に佐藤喜一を任命
- 6月16日 臓器置換研究部門教授に阿久津哲造を任命
- 7月1日 副所長に小田島肅夫教授就任（新任）

### 平成2年 (1990年)

- 3月4日 第1回総合医学研究所春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 がん研究部門教授に高島茂樹、蓮村靖を任命
- 11月10日 第1回総合医学研究所秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）
- 11月27日 「金沢医科大学総合医学研究所年報Vol.1（1989）」を発行配付

### 平成3年 (1991年)

- 2月24日 第2回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 9月1日 副所長に木南義男教授就任（新任）
- 10月12日 第2回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成4年 (1992年)

- 1月1日 難治疾患研究部門教授に内田健三、松井忍を任命
- 3月1日 第3回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第2代所長に山崎安朗教授就任（再任）、副所長に小田島肅夫教授（再任）、木南義男教授就任（再任）
- 10月1日 人類遺伝学研究部門教授に高橋弘昭を任命
- 10月31日 第3回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成5年 (1993年)

- 2月28日 第4回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 11月6日 第4回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成6年 (1994年)

- 2月27日 第5回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 10月29日 第5回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

### 平成7年 (1995年)

- 2月26日 第6回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第3代所長に森本眞平教授就任（新任）、副所長に木南義男教授（再

任)、西川克三教授(新任)就任  
基礎医科学研究部門教授に石川義磨を、人類遺伝学研究部門生化教授  
に久原とみ子を、難治疾患研究部門教授に菅井進を任命

11月18日 第6回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成8年(1996年)

3月10日 第7回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

4月1日 第4代所長に森本眞平教授就任(再任)、副所長に木南義男教授(再任)、西川克三教授(再任)就任

6月1日 基礎医科学研究部門教授に藤川孝三郎を任命

12月14日 第7回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成9年(1997年)

3月2日 第8回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

4月1日 第5代所長に森本眞平教授就任(再任)、副所長に木南義男教授(再任)、西川克三教授(再任)就任

11月1日 第8回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成10年(1998年)

3月8日 第9回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

4月1日 第6代所長に木南義男教授就任(新任)、副所長に勝田省吾教授就任(新任)

11月28日 第9回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成11年(1999年)

3月14日 第10回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

5月23日 金沢医科大学総合医学研究所10周年記念行事実施  
: 金沢市文化ホール 2階 大集会室

10月23日 第10回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

12月1日 金沢医科大学総合医学研究所開設10周年記念誌の刊行

#### 平成12年(2000年)

3月5日 第11回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

4月1日 第7代所長に今西愿教授就任(新任)、副所長に勝田省吾教授就任(再任)

5月1日 熱帯医学研究部門教授に竹上勉を、がん研究部門教授に喜多一郎を任命

7月1日 臓器置換研究部門教授に伊川廣道を任命

10月28日 第11回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成13年(2001年)

3月11日 第12回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

4月1日 副所長に高橋敬治教授就任(新任)

11月10日 第12回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

## 平成14年（2002年）

- 3月3日 第13回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 4月1日 第8代所長に西川克三教授就任（新任）副所長に松井忍教授、中川秀昭教授が就任（共に新任）
- 4月1日 ハイテク・リサーチ・センターが総合医学研究所の下部組織となる。
- 11月2日 第13回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

## 平成15年（2003年）

- 1月1日 従来の7部門制から5部門制（細胞医学研究部門・先進医療研究部門・人類遺伝学研究部門・分子腫瘍学研究部門・共同研究部門）へ組織を改編した。
- 3月2日 第14回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 10月26日 第15回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

## 平成16年（2004年）

- 2月21日 第14回研究セミナー（金沢医科大学C41講義室）
- 4月1日 第9代所長に山本達教授就任（新任）、副所長に松井忍教授、中川秀昭教授が就任（共に再任）
- 4月1日 寄附研究部門「皮膚真菌学研究部門（ノバルティスファーマ）」を開設、部門責任者に石崎宏客員教授を任命
- 6月1日 寄附研究部門「タキサス研究部門（紅豆杉）」を開設、部門責任者に信川高寛教授を任命
- 9月1日 第10代所長に松井忍教授就任（新任）、副所長に中川秀昭教授が就任（再任）
- 10月23日 第16回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 12月1日 特別研究部門「環境原性視覚病態研究部門」を開設、部門責任者に佐々木一之客員教授を任命

## 平成17年（2005年）

- 2月26日 第15回研究セミナー（金沢医科大学C41講義室）
- 4月1日 第11代所長に松井忍教授就任（再任）、副所長に中川秀昭教授（再任）、竹上勉教授（新任）が就任
- 10月22日 第17回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

## 平成18年（2006年）

- 2月18日 第16回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 4月18日 総合医学研究所、臨床研究棟から基礎研究棟への移転完了
- 10月21日 第18回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

## 平成19年（2007年）

- 2月3日 第17回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 10月6日 第19回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

## 平成20年（2008年）

- 1月1日 環境原性視覚病態研究部門の代表者を変更、代表者に佐々木洋教授を任命
- 2月2日 第18回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 4月1日 第12代所長に伊達孝保教授就任（新任）、副所長に竹上勉教授（再任）、友杉直久教授（新任）が就任
- 10月18日 第20回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

## 平成21年（2009年）

- 2月7日 第19回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 4月1日 第13代所長に伊達孝保教授就任（再任）、副所長に竹上勉教授（再任）、友杉直久教授（再任）が就任
- 5月16日 総合医学研究所開設20周年記念行事実施  
20周年記念講演会（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 10月3日 第21回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）
- 11月30日 20周年記念誌の発行

## 平成22年（2010年）

- 2月5日 第20回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 4月1日 第14代所長に竹上勉教授就任（新任）、副所長に友杉直久教授（再任）が就任
- 10月23日 第22回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

## 平成23年（2011年）

- 2月4日 第21回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 4月1日 先進医療研究部門に竹内正義教授が就任
- 6月1日 組織の改編
- 10月8日 第23回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

## 平成24年（2012年）

- 2月10日 第22回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）
- 10月13日 第24回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

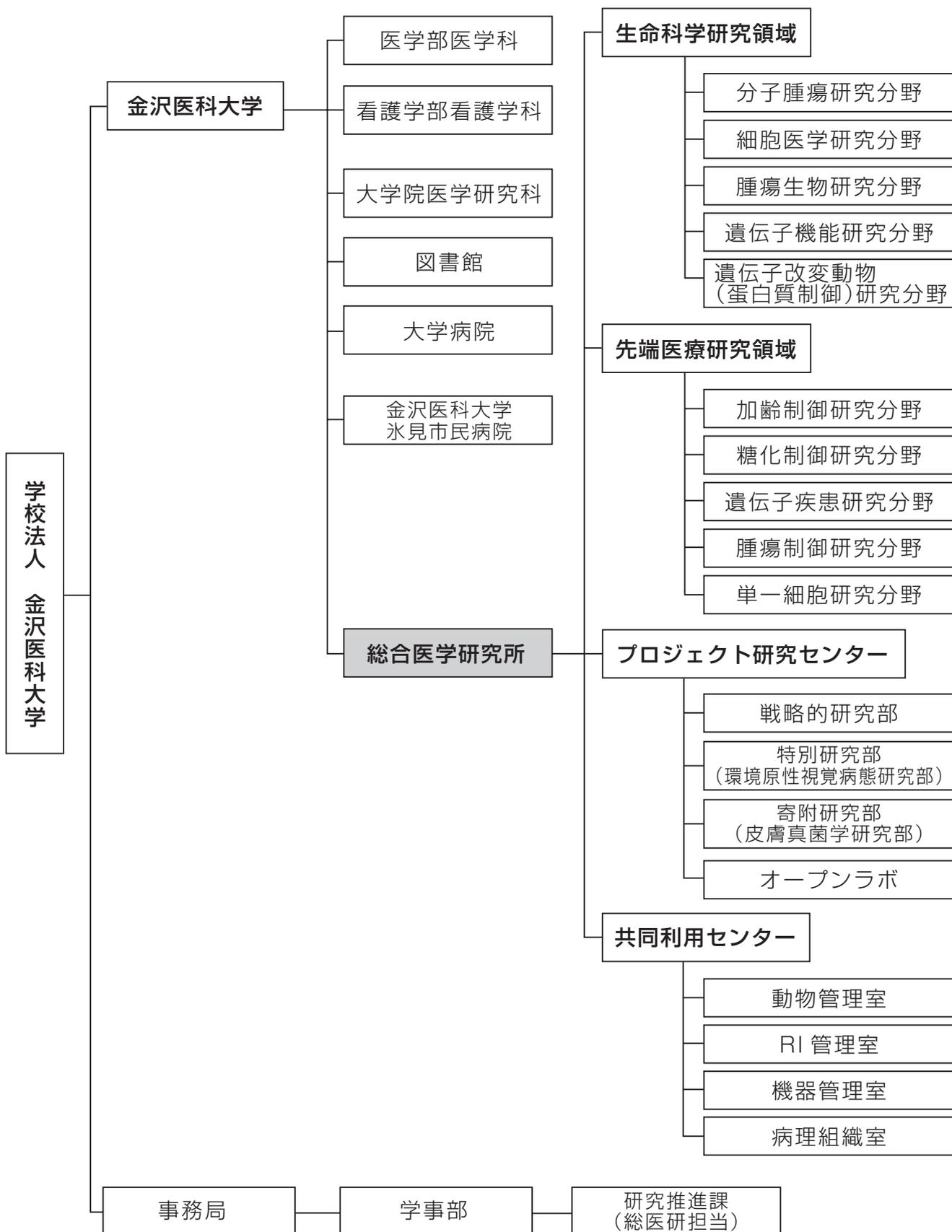
## 平成25年（2013年）

- 2月8日 第23回研究セミナー（金沢医科大学基礎研究棟2階会議室）
- 4月1日 第15代所長に中川秀昭教授就任（新任）、副所長に友杉直久教授（再任）が就任
- 10月19日 第25回市民公開セミナー実施（北國新聞20階ホール）

## 平成26年（2014年）

- 2月7日 第24回研究セミナー（金沢医科大学基礎研究棟2階会議室）
- 4月1日 生命科学研究領域分野に石垣靖人教授が就任
- 10月18日 第26回市民公開セミナー実施（北国新聞20階ホール）

### 3. 組織図 (平成 25 年 4 月)



#### 4. 職員名簿（平成25年度）

所 長                      中川 秀昭  
副所長                    友杉 直久

##### ■生命科学研究領域                      Department of Life Science

領域長・教授              竹上 勉

##### 分子腫瘍研究分野                      Division of Molecular Oncology and Virology

教 授                      竹上 勉  
教 授（併※）              田中 恵子  
講 師                      村上 学  
技術員                      山岸 裕子  
事務員                      北川 陽子

##### 細胞医学研究分野                      Division of Cell Medicine

講 師                      宮越 稔  
助 教                      谷口 真

##### 腫瘍生物研究分野                      Division of Tumor Biology

准教授                      太田 隆英

##### 遺伝子機能研究分野                      Division of Molecular and Cell Biology

准教授                      石垣 靖人  
研究員                      中村 有香

##### 遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野                      Division of Protein Regulation Research

准教授                      田崎 隆史

##### ■先端医療研究領域                      Department of Advanced Medicine

領域長・教授              友杉 直久

##### 加齢制御研究分野                      Division of Aging Research

教 授                      友杉 直久  
教 授（併※）              岡崎 俊朗  
講 師                      島崎 猛夫  
助 手                      村野 秀和  
研究員                      辰野 貴則

##### 糖化制御研究分野                      Division of AGEs Research (Advanced Glycation End-products Research)

教 授                      竹内 正義  
助 教                      上田 忠司

助 教 高田 尊信  
特定助教 逆井重紀子

**遺伝子疾患研究分野**      **Division of Genomic Medicine**

准教授 新井田 要  
助 教 尾崎 守  
技術員 (併※) 高瀬 悦子

**腫瘍制御研究分野**      **Division of Cancer Therapeutics**

教 授 (併※) 元雄 良治

**単一細胞研究分野**      **Division of Single Cell Research**

准教授 高林 晴夫  
技術員 北 美紀子

■ **プロジェクト研究センター**      **Project Research Center**

センター長・教授 (併※) 米倉 秀人

**戦略的研究部**      **Division of Innovative Research**

准教授 (併※) 西条 旨子  
ポスドク 松田 幸久  
ポスドク 王 敏

**皮膚真菌学研究部**      **Division of Dermatomyology (Novartispharma)**  
(ノバルティスファーマ)

教 授 (併※) 望月 隆  
助 教 (併※) 安澤 数史

**環境原性視覚病態研究部**      **Division of Vision Research for Environmental Health**

教 授 (併※) 佐々木 洋  
准教授 (併※) 小島 正美  
助 教 (併※) 初坂奈津子  
研究員 蔡 政佑

■ **共同利用センター**      **Research Support Center**

センター長・教授 (併※) 中川 秀昭

**動物管理室**      **Office for Animal Resources**

教 授 (併※) 中村 晃  
准教授 (併) 田崎 隆史  
主任技術員 荒井 剛志  
技能員 北野 春樹  
技能員 吉本 栄治

技能員 朝山 俊行  
技能員 泉 知里

**R I 管理室 Radiation Safety Office**

准教授 (併) 石垣 靖人  
助 教 (併) 谷口 真

**機器管理室 Office for Research Equipment and Resources**

主任技術員 竹原 照明  
教 授 (併) 竹上 勉  
准教授 (併) 石垣 靖人  
講 師 (併) 宮越 稔  
講 師 (併) 村上 学  
助 教 (併) 上田 忠司  
助 教 (併) 高田 尊信  
助 教 (併) 谷口 真  
助 手 (併) 村野 秀和  
研究員 (併) 中村 有香  
事務員 (併) 北川 陽子

**病理組織室 Histology Laboratory**

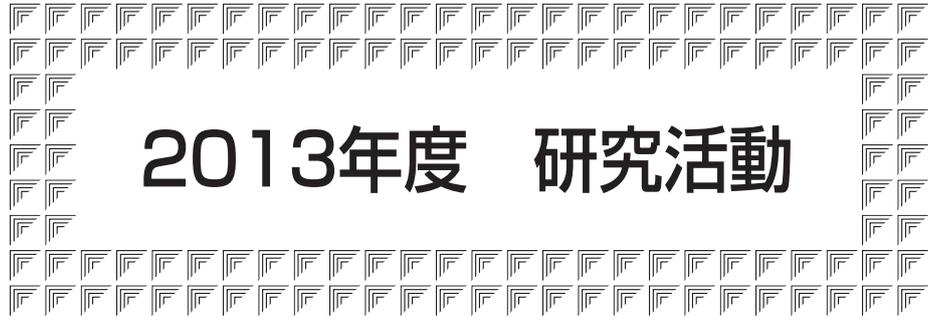
技能員 二宮 英明  
技術員 (併) 山岸 裕子

(併※) 医学部または看護学部本務で研究所併任

**■研究推進課 (総医研担当)**

課 長 坂元 仁志  
参 事 加富 喜芳  
事務員 山本美喜枝  
事務員 北村 優子





**2013年度 研究活動**

## 研究課題一覧

分野名

氏 名

研究課題

### **【生命科学研究領域】**

#### 分子腫瘍研究分野

竹上 勉	フラビウウイルスの病原性およびウイルス発がんの分子機構の解明
田中 恵子	自己抗体介在性免疫性神経疾患の発症病態の解明
村上 学	コガタアカイエカ発生状況の確認と日本脳炎ウイルス媒介状況の監視

#### 細胞医学研究分野

宮越 稔	4倍体X P細胞の樹立および紫外線感受性
谷口 真	日本脳炎ウイルス接着・感染におけるスフィンゴミエリンの役割

#### 腫瘍生物研究分野

太田 隆英	真核生物における RhoGDI の役割
-------	---------------------

#### 遺伝子機能研究分野

石垣 靖人	RNA 結合因子による細胞周期制御に関する研究
中村 有香	イオン液体による新しいSEM観察手法の確立

#### 遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野

田崎 隆史	1. N-end rule pathway の生理学的機能とその分子メカニズム 2. UBR4/p600-HPV16 E7相互作用による発がんメカニズム 3. 日本脳炎ウイルス複製に及ぼすBafilomycin A1 の作用
-------	--

### **【先端医療研究領域】**

#### 加齢制御研究分野

友杉 直久	基礎と臨床の橋渡し研究に基づく医薬品開発
岡崎 俊朗	スフィンゴ脂質による膜ミクロドメイン制御を介した難治性腫瘍疾患に対する新規治療法の開発
島崎 猛夫	膵癌における抗腫瘍効果増強及び腫瘍転移抑制のための分子機構の解明
村野 秀和	ヒト血清中のM2および $\beta$ 1受容体由来ペプチド量とそれらの受容体抗体価の関連

辰野 貴則

RNA 結合タンパク Y14のリン酸に関わるキナーゼの測定

### 糖化制御研究分野

竹内 正義

生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止

上田 忠司

ラット初代培養心筋細胞へのグリセルアルデヒドの影響

高田 尊信

膵管癌培養細胞 PANC-1に対する抗癌作用をもつ生薬抽出エキス等スクリーニングならびに Toxic AGEs (TAGE) の生成・蓄積が PANC-1に及ぼす影響

### 遺伝子疾患研究分野

新井田 要

遺伝学的検査（遺伝子検査、染色体検査）の開発と普及

尾崎 守

1. 細胞遺伝学的技術の改良、分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法の確立
2. 遺伝カウンセリングにおける均衡型相互転座保因者のリスク評価
3. 本邦における新型出生前診断（NIPT）の動向調査と情報開示・知識の普及

### 腫瘍制御研究分野

元雄 良治

オキサリプラチンの神経毒性・血液毒性に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構

### 単一細胞研究分野

高林 晴夫

母体血による胎児DNA診断法（FDD-MB）の開発と臨床応用

## **【プロジェクト研究センター】**

米倉 秀人

血管ネットワーク形成の制御機構の解明

### 戦略的研究部

西条 旨子

1. 胎児期ダイオキシン環境暴露の小児の健康影響についての研究
2. カドミウムの汚染地域の健康影響についての研究

松田 幸久

へき地高齢化社会における心の健康医療システム構築に関する研究  
および脳形態・機能情報をもちいた統合失調症の生物学的特徴の解明

王 敏

1. 拘束ストレスへの耐性におけるHomerla 分子の役割
2. 慢性ストレスによる気分障害発症における扁桃体抑制ニューロンの働き

3. 反復経頭蓋磁気刺激によるアルツハイマー治療への適用拡大に関する基礎研究

### 特別研究部

#### 環境原性視覚病態研究部

- |       |   |
|-------|---|
| 佐々木 洋 | マネキン型紫外線センサを用いた眼部紫外線被ばく量の計測                         |
| 小島 正美 | 1. 眼部への電波暴露の定量的調査に関する研究概要<br>2. 赤外線暴露による眼内の三次元熱動態解析 |
| 初坂奈津子 | 日本人透明水晶体眼および白内障発症眼の水晶体屈折力の経年変化                      |
| 蔡 政佑  | 75GHz ミリ波暴露と環境因子の眼への影響                              |

### 寄附研究部

#### 皮膚真菌学研究部（ノバルティスファーマ）

- |       |   |
|-------|---|
| 望月 隆  | 白癬菌 <i>Trichophyton tonsurans</i> の種内変異による分子疫学と迅速同定法の検討       |
| 安澤 数史 | 臨床分離株からみる <i>Trichophyton mentagrophytes complex</i> の寄生虫について |

### **【共同利用センター】**

- |       |            |
|-------|------------|
| 中川 秀昭 | 循環器疾患の疫学研究 |
|-------|------------|

### 動物管理室

- |      |                     |
|------|---------------------|
| 中村 晃 | アレルギーおよび自己免疫疾患の病態解明 |
|------|---------------------|





# 生命科学研究領域

## 〈分子腫瘍研究分野〉

本研究分野はこれまでフラビウイルス病原性とウイルス発癌並びに細胞組織の癌化機序についての分子生物学的解析、さらには脳炎関連で免疫応答について解析を行ってきた。しかしながら、それらの研究については今年度（2013）を最後に竹上勉教授が退職するのに伴い、一つの区切りを迎えている（退任記念業績集，2014）。

研究メンバーは竹上勉教授・分野責任者、田中恵子特任教授（併任）、村上学講師の構成となっている。また北川陽子事務員、堀貴代江研究補助員が研究サポートを行っている。本研究分野の構成員を中心として行っている「水曜セミナー」には他研究分野の石垣靖人准教授、田崎隆史准教授、谷口真助教、高田尊信助教も加わって、文献紹介や互いの研究情報の交換を活発に行ってきた。

竹上勉教授は、これまでの研究において「ウイルスと細胞の相互作用」の解明を目的に、①「日本脳炎ウイルス（JEV）の病原性」並びに②「C型肝炎ウイルス（HCV）による癌化の分子機構」、さらに③JCウイルス、HIV蛋白Tatの生物活性について（奴久妻聡一協力研究員, J Med. Virol, 2013）解析を進めてきた。中でもJEVについての研究は38年間にもなり、この間ウイルス複製機構、ウイルス病原性、ウイルス蛋白の機能についても次第に明らかになってきた。本邦で近年、独占的に分布している遺伝子タイプ1型JEウイルス株の生物学的性状やIFN経路との関わりについての解析から興味深い知見が得られている。HCVによる肝細胞癌化の機構は依然として不明で、ウイルス蛋白NS3の役割についても将来の宿題となっている。そこでキーワードとなっているのがウイルス持続感染である。持続感染のモデル系としてJEV—JK1細胞を用い、細胞内でのウイルス複製と宿主蛋白との相互作用について解明を目指している（田崎准教授が今後この系を活用していく）。

田中恵子特任教授は自己免疫性脳炎・脳症についてNMDA受容体に対する自己抗体の作用に注目している。病変形成における役割を解析し、自己抗体が記憶力障害に関わることを明らかにした（Neurobiol Dis, 2012）。さらなる病態発症機序の解明に向けて、精力的に解析を進めている。

村上学講師による「日本脳炎ウイルス媒介蚊に関する研究」は、科研費基盤研究（C）（2013～2016）採択となり、研究を継続して行っている（Urban Pest Management, 2012）。CDCトラップ利用の蚊採集では昨年と同様の野外蚊の採集状況であった。2012年採集蚊からは明確にRT-PCR陽性がみられ、その遺伝子型は典型的な1型であった。（なお本課題は竹上教授らが中心となり1998年から継続して行ってきた蚊帳利用の採取野外蚊からのJEV分離の調査研究とも共通する）ちなみに、これまで分離された1型JEV石川株（3株）はマウスに対する毒性は低い、IFNへの抵抗性が高い傾向にあった。それは本邦におけるウイルス分布の現状を説明することになる。本研究は温暖化に伴う熱帯地域感染症拡大に対する対策として、北陸地域でのJEV分布状況、病原性について継続して調査を行っており、意義は大きい。

（文責 竹上 勉）

## 〈分子腫瘍研究分野〉

竹上 勉（教授）

研究課題：フラビウイルスの病原性およびウイルス発がんの分子機構の解明

### 研究概要

長年行ってきた本研究課題も退職に伴い、今回が最後の研究内容紹介の機会となる。これまでの研究姿勢と今後の宿題となりうる項目について触れておきたい（参照；研究の歩み、退任記念業績集、2014）。

「細胞」は複雑な生命現象の場であると同時に、そこに全ての生命現象のメカニズムが潜んでいる。秘密のカギを開ける方策として、外部刺激で細胞を揺り動かし、応答させることが有効手段と言える。ウイルスは強力な爆弾のようなものであろう。強烈な外部刺激（ウイルス感染）は細胞膜から細胞質そして核にまで情報が伝わり、受ける細胞にとっては、初期過程での障害排除（自然免疫）か、細胞死に至るか、あるいは自らの遺伝子・蛋白を変異させ形質転換（細胞がん化）の道を取り、生き続けるかの厳しい選択となる。

フラビ（RNA）ウイルス感染で起こる病態（脳炎、肝炎、肝癌その他）はウイルス自身の性状と宿主細胞応答とが絡み合って出現すると予想されるが、未だ解明されていない点が多い。本研究ではフラビウイルス感染に伴う宿主細胞の応答、あるいはウイルス発がんを遺伝子発現レベルで解析し、「外部刺激→細胞応答→生死の分かれ道」というプロセスにおいて活動する重要な遺伝子・蛋白群を明らかにすることを目的としてきた。

フラビウイルスの代表として日本脳炎ウイルス（JEV）及びC型肝炎ウイルス（HCV）について解析を進めてきた。JEVについてはウイルス複製機序、特にウイルスRNA合成機構、ウイルス蛋白（E、NS3）の役割、ウイルスゲノムの解析等を行ってきた。HCVについては特にウイルスによるがん化のプロセス（HCV蛋白NS3の作用）に着目して研究してきた。最近は両ウイルスに共通する生命現象である宿主細胞内でのウイルス持続感染にも注目して研究実験を進めてきた。それは必然的に宿主細胞側の主たる防御システムであるインターフェロン（IFN）の発現、応答についても解析を進めることになった。興味深いことに、JEV-Ishikawa株（近年本邦に主要な分布種となっているJEV遺伝子タイプ1型の1種）は対照のJEV-JaGAr01株（遺伝子タイプ3型）に比べ、IFNに対する感受性が低下（言い換えればIFN耐性化）していることを明らかにした。それはウイルス分布優先種のパターンが3型から1型に大きく変化した理由の一つかもしれない。

HCVでは特徴的な点として知られる「ウイルス産生量は微量」であるが、それが宿主細胞、組織にとっては負担となり、炎症を起こし、線維化、さらには腫瘍形成につながる。こうした持続感染は、神経系においてはJCウイルスによるPML発症に見られる深刻な病状を呈することになる（Nukuzuma et al., *J. Med. Virol.* 85: 132, 2013）。我々が樹立したJEV-JK-1細胞は持続感染モデル系として分子機構、病原性解析に有用であろう（Dr田崎）。「ウイルスと細胞の相克」は細胞膜（Dr谷口）、細胞質、細胞内顆粒構造、ゴルジ体、核等いずれとも関わり、その詳細は次第に明らかにされていくであろう。

## 〈分子腫瘍研究分野〉

田中 恵子（特任教授）

研究課題：自己抗体介在性免疫性神経疾患の発症病態の解明

### 研究概要

自己抗体が介在する免疫性神経疾患のうち、神経系のグルタミン酸受容体NMDA型に対する自己抗体を生じる脳症は、特徴的な臨床像を呈する比較的頻度の高い疾患であり、抗NMDA受容体脳炎と称される。若年女性に多く、亜急性の経過で精神症状、けいれん、意識障害、不随意運動などを呈し、重症例では数ヶ月にわたり人工呼吸器装着下で寝たきりとなるものの、早期に血液浄化療法および免疫療法で抗体産生を抑制することで後遺症なく治癒することが多い。患者血清・髄液中に抗NMDA受容体抗体が検出されるが、抗体の存在と病態形成機序との関連は不明である。

今回我々は、本症における自己抗体の病変形成における役割を解明するため、神経組織を用いたvitroでの解析およびマウス脳内に抗体を投与してのvivoでの検討を行った。

マウス海馬スライス標本を用いて、記憶形成機序のモデルとされる長期増強誘導に及ぼす影響を電気生理学的に解析した。その結果、患者由来のIgG抗体を添加することで、マウス海馬における長期増強誘導を抑制すること、IgGを抗原蛋白で吸収した検体では誘導抑制が生じないことを確認することができた。このことは、本症患者における自己抗体が、記憶力障害やそれを背景にした精神症状の発現に関与しうることを明らかにしたはじめての報告となった。

(*Neurobiol. Dis.* 45: 610,2012)

また、患者由来のIgG抗体を浸透圧ポンプにてマウスの脳室内に持続投与し、マウスの行動解析および神経組織の形態学的・分子生物学的解析を行った。抗NMDA受容体抗体を含む患者髄液を投与したマウスでは100倍希釈してもマウスは脳炎で死亡するが、300倍希釈では安定して行動解析が可能であったため、300倍、500倍希釈髄液投与下で対照髄液投与マウスとの間で比較を行った。その結果、患者髄液投与マウスでのみ、空間認知機能の障害が検出できた。組織学的には、脳室周囲にリンパ球浸潤が見られたが、神経細胞の脱落はなく、また、同部位から抽出したmRNAを用いてのmicroarrayによるサイトカイン・ケモカイン発現パターンでは、慢性炎症時に誘導されるケモカイン受容体の一群が増加していた。本抗体は主に神経細胞の機能障害にかかわるものの、補体の活性化を誘導せず神経組織の崩壊を生じないため、本症患者が重篤な精神症状やけいれん状態を経過するものの、長期的には全く後遺症を残さずに治癒する良好な予後を呈する背景を説明するものと考えられた。（論文投稿中）

## 〈分子腫瘍研究分野〉

村上 学（講師）

研究科課題：コガタアカイエカ発生状況の確認と日本脳炎ウイルス媒介状況の監視

### 研究概要

遺伝子として一本鎖RNAを持つフラビウイルスには日本脳炎ウイルス（JEV）、ウエストナイルウイルス（WNV）やC型肝炎ウイルス（HCV）が含まれる。JEVは極東、東南アジアや南アジアに広く分布し、世界的には年間3～4万人感染者が報告されている。近年、国内では日本脳炎の患者数は年間10名以下で推移している。しかし、2007年に石川県において日本脳炎患者が2例報告されたことやJEV感受性動物の豚では感染が続いており、JEVは自然界で依然として生息していると考えられる。自然界に潜み、生息し続けるJEVの動向を調べることを目的として媒介動物であるコガタアカイエカの発生状況を調査し、さらにコガタアカイエカからウイルス分離を試みている。2009年からはドライアイス+CDC（アメリカ疾病管理予防センター、Centers for Disease Control and Prevention）トラップによる定点採取を下記条件で開始している。

設置場所：地点AとB（石川県かほく市内の豚舎）

地点CとD（羽咋市内の豚舎）

地点EとF（石川県かほく市内の豚舎）

期間：6-10月、週1回、晴天弱風日、16:00-18:00設置、翌朝9:00-11:00回収

採取したコガタアカイエカは20-50匹を1プールとし、破碎後、その抽出液を用いてウイルス検出、分離を行い、他方でRNA抽出、RT-PCRを行った。解析の結果、RT-PCR陽性サンプルは毎年確認され、JEVの存在が確認された。しかし、ウイルス分離は成功していない（*Urban Pest Management* 2-2:109, 2012）。

## 〈細胞医学研究分野〉

今年度の細胞医学研究分野は大きく変化した年であった。これまで3人の構成メンバーのうち藤川孝三郎教授は定年退職（2013年3月退職・名誉教授）し、山岸裕子技術員は2013年度から分子腫瘍研究分野に分野変更で実験を担当することになった。分野としては新たに谷口真助教が加わり宮越稔（講師）と2人構成になった。宮越講師は従来の細胞医学研究分野の研究テーマである（哺乳類細胞におけるDNA構造と倍数性変換についての研究）を踏襲している。谷口助教は日本脳炎ウイルス（Japanese Encephalitis Virus；JEV）感染初期における細胞膜脂質スフィンゴリエリンの役割について解析を行っている。

宮越講師はヒト色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum；XP、常染色体劣性遺伝病）患者由来の細胞を用い多倍体化を行っている。これまで、正常ヒト線維芽細胞、XP細胞を用いて多倍体化実験を行ってきたが、有限分裂寿命を持つため、多倍体化は思うように前へ進まなかった。最近、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子により不死化された正常細胞やXP細胞を用いて4倍体細胞を樹立している。

谷口助教は日本脳炎ウイルス接着・感染におけるスフィンゴリエリンの役割について精力的に研究を行っており、これまでにスフィンゴリエリン合成酵素（SMS）1により合成される細胞膜SMがJEV感染に重要な役割をもつことを示す結果を得ている。加えて、RIセンターの実務責任者、機器管理責任者、共同研究と超多忙な日々を送っている。

（文責 宮越 稔）

## 〈細胞医学研究分野〉

宮越 稔（講師）

研究課題：4倍体XP細胞の樹立および紫外線感受性

### 研究概要

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）は、日光過敏による色素沈着や乾皮、皮膚癌を生じ、紫外線（UV）によって形成されるDNA損傷を修復するヌクレオチド除去修復に異常をもつ常染色体劣性遺伝病である。このUVによるDNA修復能は一定ではなく、ほとんど修復できない細胞から正常に近いものまで存在する。現在、これらのXP細胞は細胞融合による不定期DNA合成（unscheduled DNA synthesis : UDS）能を指標とした相補性テストで、XP-A<sup>-</sup>G群の7群とvariant群に分類されている。これまで、XP細胞についてUDS、UV生存率、ピリミジンダイマー除去能、DNA合成の抑制などの研究が多数報告されているが、いずれも1対の相同染色体を基本とする細胞での報告であり、複数対を持つ多倍体細胞のUV感受性は不明である。

我々は、これまで多くの細胞で多倍体細胞作製と多倍体細胞の性質を検索してきた。しかし、ヒト線維芽細胞の多倍体細胞作製は報告していない。これは、ヒト線維芽細胞は有限増殖能を持つ細胞であるため、長期培養による経過観察、あるいはクローニングによる単離培養は老化を伴い多倍体細胞の樹立は困難であることが理由とされる。今回、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子により不死化されたXP細胞を用い多倍体細胞作製と多倍体細胞における性質を検討した。

1. 対数増殖中のXP細胞をデメコルシンで数日間暴露した。
2. 薬剤除去後細胞を継代培養し、多倍体変化を観察した。
3. 多倍体XP細胞の性質を検討した。

デメコルシンで処理されたXP細胞は多倍体化し、薬剤除去後の継代培養においても多倍体細胞が維持された。これらの多倍体細胞はフローサイトメーター（FCM）を用いたDNAヒストグラムより、4倍体XP細胞であることが確認された。また、4倍体XP細胞の増殖能、細胞分裂能は2倍体XP細胞と同程度であった。以上の結果から4倍体XP細胞が作製されたと考えられる。

今回、実験に用いたXP細胞はC群に分類され、UVに対して高感受性を示す細胞である。しかし、4倍体XP細胞のUV感受性（UV生存率）は2倍体XP細胞と比較し、低感受性を示す結果が得られた。この結果より4倍体XP細胞のUV照射後のDNA修復機構について興味もたれる。今後、DNA損傷修復動態を解析する予定である。

## 〈細胞医学研究分野〉

谷口 真 (助教)

研究課題：日本脳炎ウイルス接着・感染におけるスフィンゴミエリンの役割

### 研究概要

スフィンゴ脂質はスフィンゴ塩基を基本骨格にもつ脂質であり、スフィンゴシン、セラミド、スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) やスフィンゴミエリン (SM) などがある。セラミドや S1P は細胞内シグナル伝達分子として知られており、セラミドは細胞死、細胞老化、細胞周期停止やオートファジー誘導、S1P は細胞増殖や細胞遊走に関与する。他方、SM は細胞膜構成脂質としても様々な細胞生理活性に対しての機能を有しており、コレステロールと共に細胞膜上の脂質マイクロドメイン (脂質ラフト) を構成し、増殖因子等の細胞外因子に対する応答やウイルス感染を起こす場として機能している。これまでに、SM/脂質ラフトを介した様々な細胞応答やセラミドによる細胞死やオートファジー等の細胞生理活性の分子メカニズムを解明してきた。

平成 25 年度においては、この SM/脂質ラフトの日本脳炎ウイルス (JEV) 接着-感染における役割について昨年度に引き続き検討した。JEV はフラビ科に属し、蚊を媒介して感染する。JEV が脳神経細胞で感染・増殖することで日本脳炎を引き起こす。JEV の細胞接着-感染にはエンベロープの E タンパク質が関与しているが、その接着-感染メカニズムは分かっていない。SMS ノックアウト (KO) マウスより樹立した SMS KO 細胞株における JEV 感染を正常細胞と比較したところ、SMS KO 細胞において著しく JEV 感染の低下が観察され、その感染抑制は JEV 感染 15 分で確認された。また、正常細胞へのバクテリア由来の SMase 処理で細胞膜 SM 量を減少させることで JEV 感染が低下し、逆に SMS KO 細胞への SM 添加により JEV 感染が増加したことからも細胞膜 SM が JEV 感染に重要であることを示唆している。また SMS KO 細胞に SMS のアイソフォームである SMS1 を導入することで、JEV 感染と背着が増加したことから、SMS1 により合成される細胞膜 SM が JEV 感染に重要であることが示唆された。今後は SMS1 ノックアウトマウスを用いた生体での JEV の細胞接着-感染における SM/脂質ラフトと E 蛋白質の関連を検討していく。

また本年度は、これまで明らかにしてきた SM とその合成酵素である SM 合成酵素 (SMS) の細胞及び生体における役割に関して、総説にまとめた (*Biochim. Biophys. Acta* 1841: 692, 2014)。

## 〈腫瘍生物研究分野〉

腫瘍生物研究分野の構成員は太田隆英准教授 1 人であり、平成23年度 6 月の開設から変わっていない。腫瘍は組織としても細胞としてもひとつの生きもののように振るまい、いろいろな環境に臨機応変に対応する。そのような生物学的特性に基づく腫瘍細胞の悪性化進展の機構の解明を研究テーマとしている。「がん」の限られた固定概念に捕らわれずに、単細胞真核生物も含めた真核生物全体を視野に入れて悪性化進展の研究を進めている。研究所本来の使命である研究に情熱を傾けることはもちろんであるが、教育、研究サポート、機器管理などに関しても精力的に活動している。これまで約30年間太田准教授が多様な切り口から行なってきたがん悪性化に関する実験や観察から、様々な興味深い現象を多数見いだしており、有望な研究テーマの「種」はたくさんある。しかし、定年までの4年間で多くのテーマを1人で同時に追究することは困難であり、どれを切り捨てるかに苦慮している。生物学的に重要と考える現象を優先し、残り時間とのバランスを考えて研究を進めている。

(文責 太田隆英)

## 〈腫瘍生物研究分野〉

太田 隆英（准教授）

研究課題：真核生物におけるRhoGDIの役割

### 研究概要

#### (1) がん悪性化進展におけるRhoGDIの役割

Rhoファミリータンパク質は細胞の増殖、分裂、接着、移動、極性など多岐に渡る細胞機能を制御する分子スイッチであり、RhoGDI  $\beta$  はRhoファミリータンパク質の制御分子のひとつである。我々はRhoGDI  $\beta$  が癌細胞の移動能、アノキス感受性などの制御を通して癌の悪性化進展に関わっていることを示してきた。さらに、RhoGDI  $\beta$  がcentrosomeに局在し、上皮細胞の極性の制御やM期の制御に関わっていることも明らかにしてきた。RhoGDIは全ての真核生物に存在し、普遍的な機能が予想される。我々は、脊椎動物とは系統発生的に大きく隔たった単細胞真核生物であるテトラヒメナ (*T. thermophila*) におけるRhoGDIの細胞内局在を蛍光免疫染色により検討し、これがbasal body（哺乳類細胞のcentrioleに相当）の周縁部に局在することを示唆する結果を得た。この結果を検証するために、テトラヒメナのRhoGDI遺伝子産物や、新たに作製した抗テトラヒメナRhoGDI抗体や、阻害ペプチドなどを用いて実験を行なったが、期待に反して、basal body周縁部へ局在する分子がRhoGDIではないことを示す結果がえられた。現在、この分子の同定を行なっている。

#### (2) RhoスイッチにおけるRhoGDIの役割のコンピュータ解析

Rhoシグナル系は細胞内の分子スイッチとして機能し、広範な細胞過程の制御に関わっている。その制御分子としてのRhoGDIの意義を明らかにするために、Rho GTPasesおよびそれらの制御因子に関する文献的情報、およびRhoGDIに関するこれまでの我々の研究成果から、独自のRho GTPase回路のモデルを構築し、システムバイオロジー分野で最もよく使用されているソフトウェアであるCellDesignerを用いて常微分方程式をシミュレーションし、解析を行なった。その結果、刺激後のRhoシグナルの活性化レベルの持続時間をRhoGDIが大幅に延長させることを見いだした。RhoGDIによるこのような正の制御は、実験データとしてもモデルとしてもこれまで報告されておらず、実際に細胞内で生じているのか検証する必要がある。これらの結果は、BMC System Biology に投稿中であるが、査読に半年以上もかかっており、投稿先を変更すべきか迷っている。

## 〈遺伝子機能研究分野〉

〔研究〕石垣准教授と中村研究員の二人体制で研究を行っている。特にRNA結合モチーフを持つタンパク質の新規機能探索を目指すために、新しい解析技術が必要となりつつある。このため、遺伝子解析システムに合わせて、電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡などによる観察手法の開発にも力を入れている。一方で、石垣は私立大学戦略的研究基盤形成事業に参加させていただき網羅的な遺伝子解析を担当している。

〔教育〕医学部1年生の代謝と遺伝I、総合人間科学枠内のバイオインフォマティクス入門、同3年生の医学英語IIIなどの講義を行い、大学院分子腫瘍学講座での講義（分子生物学入門）も担当した。総合人間科学では、学生といっしょに病院や外部の研究施設を見学したり、今年度から初めての試みとしては他の講義とジョイントで講演を聴いて討論しながら学ぶ等の工夫を試してきた。

〔管理・運営〕放射線取扱主任者である石垣は、RIセンター管理業務に携わるとともに、核燃料物質およびエックス線発生装置の管理・運営等を行ってきた。とりわけ施設設備部門の皆様、事務の加富さんと谷口先生のご支援に深く感謝します。衛生委員会、放射線安全委員会、および研究推進会議をはじめとする7つの研究系委員会にも委員として参画してきた。また、研究推進センターの副センター長として研究支援活動にも従事してきたため、産学連携を含む研究支援に参加して来た。一方、大学におけるグループウェアの導入についても、学長の諮問を受けてワーキンググループを招集し答申書を提出した結果、予算が認められ、制作の発注を終えて26年度中の導入を目指している。

〔産学連携活動〕研究推進センターの支援だけでなく、先端研究機器のアプリケーションについて広く企業や共同研究者と情報を交換してきた。なかでも横河電機のライフサイエンスセンターの皆様と日新EM、日立ハイテクノロジーズ各社の皆さんに技術面で大変お世話になりました。

〔臨床部門との連携〕主に遺伝子解析実験について、基礎だけでなく臨床各部門の研究支援を行ってきた。実験前後のコンサルティングを重視することと可能な限り迅速にデータを返すことにより、研究所に設置された機器を有効に活用することを目指してきた。また、石垣は遺伝子医療センターの勉強会に参加して、遺伝子解析に関する医療関係者向けのセミナーを行ってきた。

〔社会活動〕石垣は医学生物学電子顕微鏡技術学会・理事、北陸アイソトープ研究会・幹事などを務めた。

(文責 石垣靖人)

## 〈遺伝子機能研究分野〉

石垣 靖人（准教授）

研究課題：RNA結合因子による細胞周期制御に関する研究

### 研究概要

本学に導入されたDNAマイクロアレイシステム、プロテオミクス及び次世代シーケンサーシステムを利用した遺伝子発現プロファイルの解析については、様々な病態における遺伝子発現解析の基礎的な検討を行い、成果を発表してきた（*Genes to Cells* 18: 396, 2013）。現在集中して解析を進めているのは、エキソンとエキソンのつなぎ目付近に結合するRNA結合因子である。これはエキソンジャンクション複合体と呼ばれており、その欠損は精神発達障害や小頭症あるいは橈骨の欠損症を引き起こすことが知られている。細胞内での機能を解析するために Proximity ligation in situ アッセイやPhosTagゲルによるリン酸解析を取り入れて研究を進めてきた。その結果、RNA結合の分解にはプロテアソームやある種のリン酸化酵素が必要であることが明らかになった（*Int. J. Oncol.* 44:222, 2014）。また、エキソンジャンクション複合体のうちのRBM8Aと呼ばれる因子を腫瘍細胞からノックダウンにより取り除いてやると、細胞周期がG2/M期で停止しアポトーシスが誘導されることが明らかとなった（*Exp. Biol. Med.* 238: 889, 2013）。ノックダウン細胞では、染色体をもつ細胞の割合が有意に上昇し、細胞死に至ることから、細胞の分裂装置である中心体への関与を疑った。そこで、中心体のマーカーを染色することにより、ノックダウン時の中心体の数的な異常を解析してみた。その結果、ノックダウン細胞では本来1つまたは2つあるはずの中心体の数的異常が起り、monopolarな状態やmultipolarな異常が起っていることが明らかとなった。RBM8Aが、どのような機構で中心体の制御に関わっているのかは、現時点では明らかになっていない。しかし、免疫染色レベルおよび密度勾配遠心法での分画で検出するかぎり、RNA結合因子そのものが中心体へ局在している結果を得てきている。このことから、RNA結合因子は中心体へ局在して、その正常な成熟に寄与していると考えている。一方、これまでの他の研究者の報告では、Magoh遺伝子の変異マウスでは中心体の制御異常による小頭症が起きることが知られている。この結果は、神経幹細胞においてRNA結合因子が中心体の成熟に関与していることを示唆するものと考えられる。この仮説は多くの中心体制御因子が小頭症の原因遺伝子として同定されていることとも一致する。しかし、意外なことにRBM8Aの発現低下はヒトにおいて小頭症を引き起こさず、血小板と橈骨の欠損症（TAR症候）を引き起こすことが報告されている。この結果は、我々の培養細胞を用いた結果と一致せず、今後更に検討が必要であると考えられる。

## 〈遺伝子機能研究分野〉

中村 有香（研究員）

研究課題：イオン液体による新しいSEM観察手法の確立

### 研究概要

遺伝子機能研究分野ではRNA結合因子の解析を中心として成果をあげつつ (*Exp. Biol. Med.* 238: 889, 2013)、様々な研究手法の開発に取り組んで来た。走査型電子顕微鏡 (SEM) は、生体試料の表面構造を詳細に観察できることから様々な研究領域で使用されてきた。遺伝子機能研究分野では、高真空中での生体試料観察について検討を重ねて来ており (*THE HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS*, 56: 14, 2013)、これまでに多数の学会および論文発表を行ってきた。特に集中して検討して来たのが、コーティング材としてのイオン液体の活用である。イオン液体は、常温において液体状態を保つ塩で、蒸気圧が限りなく0に近い性質を持つために、熱しても真空下でも蒸発することがない。このため、SEMの真空チャンバに入れて観察することが可能であり、SEM観察における試料コーティングの新技术として様々な検体で検討が進められている。われわれの研究グループでも培養細胞の微細な表面構造の観察に有効であることを報告してきたが、イオン液体処理が固定した細胞の内部の構造等に影響するかどうかは未だに明らかにされていない。この点を明らかにするために、蛍光タンパク質を発現させた培養細胞 (Hela-fucci2) で蛍光像を確認することにより内部への影響を観察してみた。純水で希釈したイオン液体を、SEMサンプル作製時と同様に処理していくと、蛍光像の減弱が観察された。この変化は用いたイオン液体によって異なり、蛍光の種類によっても結果は異なっていた。また、細胞内アクチン繊維などの免疫染色については明瞭な変化は観察できなかった。さらに、イオン液体処理後に細胞の樹脂包埋を行い、超薄切片を作製して透過型電子顕微鏡での観察も試みた。処理されていない細胞では、内部構造が十分に保たれており各オルガネラが明瞭に観察された。一方、イオン液体で処理された細胞においては、内部構造の変化が認められた。核の構造こそ十分に保たれていたが、コントロールではふんだんに観察されるミトコンドリアが消失したような形態が観察された。また、詳細な理由は不明であるが、イオン液体を処理した細胞においては、膜構造のコントラストが高くなる傾向が観察された。以上のようなイオン液体による変化は、これまでに観察を繰り返して来た2種類の細胞で共通に観察された。以上の結果から、イオン液体処理は、おそらく固定された細胞内部に浸透し、内部構造に影響を与える可能性が示唆された。今回用いた実験方法は、より生体構造に影響を与えないイオン液体の選別やプロトコルの開発に有用であると考えられる。最近では同じイオン液体でもより効率よく純度が高いものが入手できるようになってきたために、精製法の違いによる効果についても解析していきたいと考えている。

## 〈遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野〉

本研究分野は、平成23年度の組織改編で生命科学研究領域に創設され、田崎隆史准教授の着任によって、平成24年2月1日にスタートした。研究体制は田崎准教授一人である。また、田崎准教授は、共同利用センター動物管理室室長として、動物施設スタッフ5人と共に施設の運用、動物実験計画書の指導、教育訓練等の業務を行っている。「蛋白質制御研究分野」として、細胞内、生体内の様々な現象及び病態を、タンパク質分子の視点から研究することを主としている。特に、ユビキチン化・オートファジーといった細胞内のタンパク質分解システムによる細胞内分子機構の研究として、①「N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム」、②「UBR4/p600-HPV16 E7相互作用による発がんメカニズム」、③「日本脳炎ウイルス複製に及ぼすBafilomycin A1の作用」に取り組んでいる。

①は、田崎准教授が赴任前から取り組んでいる長期的な課題である。平成25年度から、科研費基盤研究（平成25年度～平成27年度）として、②の課題が採択された。③の課題は、分子腫瘍学研究分野の竹上勉教授との共同研究である。

平成25年度は、3報の原著論文を発表した（Autophagy. 2013 Jul;9(7):1100-3. doi: 10.4161/auto.24643, Virol J. 2013 Jul 13;10:233. doi: 10.1186/1743-422X-10-233, J Med Virol. 2014 Jan 10. doi: 10.1002/jmv.23886.）。日本分子生物学会、日本獣医学会、日本実験動物医学会、日本ウイルス学会会員で、平成25年度は、日本ウイルス学会において研究発表を行った。また、北陸3県の動物実験施設関係者で構成される北陸実験動物研究会の研究会役員として、平成25年9月14日、本学において「老化とがんの最前線」と題し、第45回北陸実験動物研究会を主宰した。

（文責 田崎隆史）

## 〈遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野〉

田崎 隆史（准教授）

- 研究課題： 1. N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム  
2. UBR4/p600-HPV16 E7相互作用による発がんメカニズム  
3. 日本脳炎ウイルス複製に及ぼすBafilomycin A1の作用

### 研究概要

#### 1. N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム

UBR4は、分子量約570 k Daの巨大な蛋白質で、UBR box領域を保存する (*Mol. Cell. Biol.* 25: 7120, 2005; *Annu. Rev. Biochem.* 81: 261, 2012)。UBR4はHIV1 integraseのN-end rule経路による分解のほか、足場非依存性増殖に寄与しているなど、細胞内で様々な生理機能に関与している。UBR4遺伝子欠損マウスは胎生致死であり、発生過程で必須の遺伝子である (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110: 3800, 2013)。UBR4はリソソームやオートファゴソームと共局在すること、UBR4欠損細胞ではオートファジー経路に異常が見られることから、UBR4がユビキチン経路とオートファジー経路の両方で役割を持っていることが考えられる。今後も、これに係わる分子機構の解明に取り組みたい。

#### 2. UBR4/p600-HPV16 E7相互作用による発がんメカニズム

近年、UBR4が、子宮頸がんの原因であるHPV16 E7癌タンパク質の新たな標的因子として同定された。E7はUBR4に結合し、pRBに依存しない経路で形質転換活性を持つと考えられている。しかし、UBR4-E7相互作用の分子機構とその生化学的意義、がん化のメカニズムは不明である。E7 (98-aa) は、培養細胞中でユビキチン系によって分解される短寿命タンパク質であり、E7のN末側CR1領域が、UBR4結合とE7分解の両方にとって重要であることが報告されている。UBR4とHPV16E7タンパク質がどのように結合しているのかを解明し、その相互作用と発がんとの関係を探っていききたい。

#### 3. 日本脳炎ウイルス複製に及ぼすBafilomycin A1の作用

日本脳炎ウイルス (JEV) は、デングウイルス、西ナイルウイルス等を含むフラビウイルス属に分類され、蚊を媒介とする重篤なヒト感染症に係わる。細胞内のpHを調節するV型ATPアーゼの特異的阻害剤Bafilomycin A1は、JEV複製にたいして正負両方の作用があることが示唆された。これまで、Bafilomycin A1が正に働くという報告はなく、より詳細な検討が必要である。



# 先端医療研究領域

## 〈加齢制御研究分野〉

加齢制御研究分野では、主になんと老化を研究対象とし、1) 疾患危険因子の解明、2) 評価・診断法の確立、3) 医薬品の開発、の観点から「究極の予防医学」システムを提供したいと考えている。現在、友杉直久教授・分野責任者（腎臓内科学兼任）、岡崎俊明特任教授（兼任）、西川克三客員教授、浅野喜博客員教授、島崎猛夫講師、村野助手、辰野研究員、馬大学院生の計8名より構成されており、各研究者の課題は次のとおりである。

・友杉直久教授は、脊椎動物が採用した、酸素と鉄を利用したATP産生機構の中に、組織障害性のラジカルが発生する危険性があり、その原因が不安定鉄であることを提案している。厳密な鉄代謝制御の中心的役割を演じている血清hepcidin-25の動態解析から、鉄を過剰に摂取する現代社会の食生活や静脈注射による治療の新たな問題点を喚起している。

・岡崎俊朗教授は、平成24年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成」、武田科学振興財団特定研究助成「難治疾患に対するスフィンゴ脂質制御を標的とする膜ミクロドメイン療法の開発」に採択されており、スフィンゴ脂質の観点から難治性腫瘍疾患に対する新規治療法の開発研究を行っている。

・西川克三客員教授、村野助手は、故松井忍教授（前先進医療研究部門長）と連携して研究を進めてきた、「心筋膜受容体に対する自己免疫機序による心筋症の発症・進展」を研究課題として、抗原の特定、抗心筋膜受容体抗体吸着療法の有効性、オートファジーを介した心筋傷害機構の解析を終えた。

・浅野喜博客員教授は、2013年度からは理化学研究所統合生命医科学センターサイトカイン制御研究チームにて引き続き「新たなIL-4産生調節経路によるアレルギー抑制法の開発」研究を精力的に進めており、本分野でのアドバイザーとして指導を受けている。

・島崎猛夫講師は、膀胱癌におけるGSK3 $\beta$ 阻害により、epithelial-mesenchymal transition (EMT) が抑制されることから、がん抑制的に働く機能分子と認識されているGSK3 $\beta$ が新しいがん治療標的であることを明らかにした。GSK3 $\beta$ 阻害により腫瘍細胞の生存・増殖抑制のみならず、膀胱癌に標準的に使用される抗癌剤Gemcitabineの感受性を高めることを臨床応用まで発展させている。また、細胞間相互作用を解析する「細胞培養機器」を開発し、再生医療への応用に向けた研究をiPS細胞研究アカデミアや再生医療研究企業と共同研究を開始した。

・辰野研究員は、細胞分裂機序解明の研究課題「RNA結合タンパクY14のリン酸に関わるキナーゼの同定」を、遺伝子機能研究分野の石垣靖人准教授と学内共同研究を行っており、Y14が中心体に局在すること、更にY14が中心体複製に関与することを明らかにしてきた。現在、Y14のリン酸化過程を解明している。

・馬少福大学院生は、がん化細胞の細胞分裂期の各時相におけるEJC成分の新規役割を明らかにし、Y14/Magohを介したがん細胞のapoptosis誘導制御の解析を行っている。

(文責 友杉直久)

## 〈加齢制御研究分野〉

友杉 直久（教授）

研究課題：基礎と臨床の橋渡し研究に基づく医薬品開発

我々は、加齢の分野での基礎と臨床の橋渡し研究から、疾患危険因子の解明、評価・診断法の確立、医薬品の開発、を進めており、がんや老化の「究極の予防医学の開発」を目指している。特に近年は、疾患危険因子の解明成果を、医薬品開発につなげる研究に注力しており、様々なシーズを発掘している。医薬品の開発に関する研究は以下のとおりである。

a. 慢性炎症性に伴う貧血は、慢性関節リウマチ（RA）では一般的に認められ、生活の質を低下させる病態となっている。原因は、炎症性サイトカイン IL-6 が肝 IL-6 受容体を刺激し、hepcidin 発現を亢進するためと考えられる。これに対し、IL-6 や TNF- $\alpha$  の作用を抑制し、それに伴い hepcidin 発現が抑制されることが、貧血の改善につながることを明らかにした。IL-6 受容体抗体 (tocilizumab) と、TNF- $\alpha$  抗体 (infliximab) の効果は、hepcidin 発現の抑制に伴い RA 症状とともに貧血を改善させることである。Tocilizumab は、infliximab より効力が上回っており、IL-6 は直接的に、また TNF- $\alpha$  は IL-6 を介して hepcidin の発現刺激になっていることを明らかにした。(Arthritis Res Ther. 2013 Oct 2;15(5):R141)

b. hepcidin は、鉄の供給をコントロールする鉄制御ホルモンである。慢性炎症性疾患では、hepcidin 発現が亢進しているため、鉄供給が阻害され貧血に陥る。これに対し、内皮-単球接合抑制作用を有する合成化合物 K7174 が、hepcidin 遺伝子発現を抑制することを明らかにして、治療薬としての可能性を報告した (PLoS One. 2013 Sep 27;8(9):e75568)。さらに K7174 は、hepcidin 遺伝子発現を抑制することが知られている GDF15 を著明に誘導することも明らかにした。また K7174 は、CEBPB を刺激し GDF15 の発現を促進させていることも明らかになった。この K7174 による hepcidin の発現抑制はマウス実験でも確認され、肝で GDF15 の発現が亢進し、血清 hepcidin は抑制されていた。K-7174 は慢性炎症に伴う貧血の治療薬になる可能性が示された。

c. 細胞分裂周期における、exon junction complex(EJC) の働きは多様であり、核酸医薬をもちいた EJC 構成因子の発現抑制は、がん細胞を Apoptosis に誘導することが明らかになっている (Exp Biol Med 2013 238:889-97, Histochem Cell Biol 2014 141:101-9)。この研究成果から、EJC を構成する RNA 結合タンパク Y14 と Magoh を標的とした蛋白質蛋白質結合の阻害化合物が、抗がん薬の候補薬になることが期待される。現在、詳細な蛋白構造解析に基づくドラッグ・デザイン手法を用いて候補薬をスクリーニングしている。

d. 一昨年来、経産省の助成金で、課題「コラーゲン・トリペプチドの経口摂取による血中脂質代謝、凝固・線溶能及び動脈硬化指標の改善効果に関するパイロット研究」を行い、コラーゲン・トリペプチドの有効性を検討した。ボランティアを対象として、健康補助食品であるコラーゲン・トリペプチドの継続的な摂取が、動脈硬化に関する指標である脂質代謝や CAVI などの改善効果を発揮することが明らかになった。

## 〈加齢制御研究分野〉

岡崎 俊朗（教授）

研究課題：スフィンゴ脂質による膜マイクロドメイン制御を介した難治性腫瘍疾患に対する  
新規治療法の開発

### 研究概要

スフィンゴ脂質セラミドは、計画的細胞死であるアポトーシスを誘導する脂質メディエーターとしてよく知られている。SMは、スフィンゴミエリン合成酵素（SMS）によりセラミドにフォスファチジルコリンのフォスフォコリンを転移することでディアシルグリセロール（DAG）と同時に産生される。また、スフィンゴミエリナーゼ（SMase）によってSMが加水分解されることでセラミドが産生される。SMは、セラミドの細胞死シグナルを制御する安全機構であるSMSを介したセラミド代謝産物、もしくはセラミド細胞死シグナル増強時のセラミドの供給源として重要な役割がある事を報告してきた。実際に、白血病などの血液腫瘍に於いて、抗ガン剤に耐性化するとSMS活性は亢進して、セラミド量を減少することで、抗ガン剤による細胞死を免れる機構が発生する。SMS遺伝子は、我々が初めてクローニングし、SMS1とSMS2のホモログが存在して、恒常的には、SMS活性が亢進するとセラミドが減少するのみならず、SM量が細胞膜で増加するため、膜マイクロドメイン構造の変化を誘導する。従って、SMS欠損細胞は膜マイクロドメイン構造が異常となり膜貫通型受容体であるCXCR4のマイクロドメインでの会合が亢進するため、リガンドであるケモカインCXCL12による細胞遊走能が亢進し、ニッチより腫瘍が遊離するためにSM制御機構が関与することが示唆される。さらに、SM欠損の悪性リンパ腫細胞は、増殖刺激因子であるトランスフェリンによる細胞増殖能の低下を示した。これらの事は、腫瘍細胞に於いて、SMSの制御によりセラミドを介した細胞死とSMを介したマイクロドメイン制御による増殖、遊走能の制御が同時にコントロールされ、SMSを介した血液腫瘍細胞の増殖、浸潤を抑制する可能性を示している（*Biochim. Biophys. Acta-Lipid* 1841: 692, 2014）。

一般に、血液腫瘍である白血病細胞は骨髄で、また悪性リンパ腫はリンパ節にて増殖する。その際に、腫瘍細胞の増殖活性化のみならず、腫瘍細胞の周りの微少環境が重要な意味を持つことが明らかになっている。腫瘍微少環境は腫瘍細胞の足場となるニッチを形成するストローマ細胞や腫瘍免疫を司る各種T細胞（細胞障害性T細胞（CTL）や免疫抑制生Tregなど）、腫瘍細胞周辺の血管増生や増殖性サイトカインの放出に関与するマクロファージから構成される。腫瘍細胞の制御のみならず、これらの腫瘍微少環境構成細胞（ストローマ細胞、T細胞、マクロファージ）の活性化や分化調節機構にスフィンゴ脂質が関与することが細胞レベルで明らかになりつつあるが、その詳細は不明である。本研究では、マウス組織特異的SMS欠損モデルを作成して、スフィンゴ脂質セラミド、SMの腫瘍微少環境活性化における役割についても解析する。これら、増殖する腫瘍細胞と活性化のする微少環境細胞群の、両方の機構をスフィンゴ脂質とその制御酵素調節により膜マイクロドメインを正常化することで、新規性がありより効率的な腫瘍に対する治療法の開発を試みたい。

## 〈加齢制御研究分野〉

島崎 猛夫（講師）

研究課題：膵癌における抗腫瘍効果増強及び腫瘍転移抑制のための分子機構の解明

### 研究概要

いくつかの癌種で表皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤や抗体等の分子標的治療薬が、良好な治療効果を示しているが、膵癌ではerlotinib のみが第Ⅲ相試験でGEM との併用効果が証明されているにすぎず、今後、新たな標的分子の探索と薬剤の開発が望まれている。

我々は最近、glycogen synthase kinase（GSK） $3\beta$ が膵癌を含む多くの消化器癌に共通する治療標的であることを明らかにしてきた。GSK $3\beta$  はインスリン経路で発見され、その基質に応じて細胞周期、増殖・分化、アポトーシスや細胞運動など基幹的細胞生命現象を司る多機能セリン・スレオニンリン酸化酵素である。我々は、GSK $3\beta$ の過剰発現や酵素活性の調節不全が癌細胞の生存や増殖を維持・推進するというWnt経路抑制機能とは異なる病的作用を発見しGSK3B阻害の抗腫瘍効果を大腸癌、膵癌、膠芽腫で実証し、本酵素が新しいがん治療標的であると提唱している。

特に膵癌については、GSK $3\beta$ 阻害により腫瘍細胞の生存・増殖抑制のみならず、gemcitabine（GEM）の感受性を高めることを培養細胞と担がん動物モデルで実証し（*J. Gastroenterol.* 47: 321, 2012）、GSK $3\beta$ 抑制による抗腫瘍効果のメカニズムについては、がん抑制分子経路（p53）、細胞周期制御（Rb）系、細胞不死化経路に影響をおよぼすことを明らかにした（*PLoS One* 8: e55289, 2013）。これらの結果を臨床応用するために現在、本学消化器外科、消化器内科、集学的がん治療センターと協力してGSK $3\beta$ 阻害作用を持つ既存医薬品（3剤）による進行膵癌の臨床試験を行っている（UMIN000005095）。本報告書作成の時点で4名の患者が本試験に登録されている。患者の年齢中央値は72才、男女比は1:3、観察期間の中央値は753.5日であった。これら4例の患者はすべてStage IVの進行癌と診断され、ジェムザール、TS-1の両者が奏効しなくなり、PDと判定された症例である。Phase Iとして4例を施行し、GSK $3\beta$ 阻害作用を持つ既存医薬品3剤を至適投与薬剤とし、その保険適応上の最大投与量を至適投与量に決定した（がん治療のあゆみ 第33巻,p42-51,2013）。本臨床試験の有効性を示唆する結果が得られたため、GSK $3\beta$ 阻害作用を持つ既存医薬品に関して、「膵臓癌治療剤」として特許を申請した（特願2013-93072）。今後は、Phase IIとして多施設臨床試験を計画する予定である。

これまでの研究の過程で、GEMが膵癌細胞に対して、epithelial-mesenchymal transition（EMT）様の形態変化を誘導して浸潤性を高め、GSK $3\beta$ 阻害により、EMTが抑制されることを観察していたことから抗癌剤によるEMT誘導メカニズムの解明とGSK $3\beta$ 抑制による浸潤や転移抑制効果を現在検証している。特にこの研究の過程で、細胞間相互作用を解析するためのプレパラートを産学連携にて開発を行ない、新たな「細胞培養機器」として特許の申請（特願2013-164907）を行ったが、細再生医療にも活用できることを見だし、再生医療への応用に向けた共同研究をiPS細胞研究アカデミアや再生医療研究企業と開始した。

## 〈加齢制御研究分野〉

村野 秀和（助手）

研究課題：ヒト血清中のM2および $\beta$ 1受容体由来ペプチド量とそれらの受容体抗体価の関連

### 研究概要

心筋細胞の膜7回貫通型の基本構造を有する $\beta$ 1アドレナリン受容体およびムスカリン2 (M2) 受容体の第2細胞外ループ (L2) に対する自己抗体が拡張型心筋症 (DCM) の一部の病因としての可能性が指摘されていることから、これまでその抗原である $\beta$ 1/L2ならびにM2/L2合成ペプチドを用いたELISA法でヒト血清中における抗体価を測定している。一方で、自己抗体発現の要因として抗原となる $\beta$ 1/L2ならびにM2/L2ペプチドの血中への流出を考え、抗原ペプチドを免疫し作製したマウス・モノクローナル抗体と抗 $\beta$ 1/L2または抗M2/L2ウサギポリクローナル抗体によるSandwich ELISA法で高感度の検出法を開発した。そこでDCM患者19名と健常者5名を対象に、血清中の抗 $\beta$ 1/L2および抗M2/L2抗体活性、ならびに $\beta$ 1/L2様、M2/L2様ペプチド量の測定を行った。

抗 $\beta$ 1/L2ペプチド活性は健常者も含めた全ての被験者に認められた。 $\beta$ 1/L2様ペプチドは健常者には検出されなかったが、患者群の47%が有していた。抗 $\beta$ 1/L2ペプチド活性を健常者群と患者群で比較したところ、有意に患者群で活性が高く見られた ( $p=0.03$ )。抗M2/L2ペプチド活性は抗 $\beta$ 1/L2ペプチド活性同様に被験者全員にみられた。M2/L2様ペプチドは約90%の患者で検出されるとともに、健常者の60%に認められ、それらは患者群と似た抗原量を示した。抗M2/L2ペプチド活性の両群間比較では患者群で高い傾向を示したが有意差はみられなかった。M2/L2様ペプチド量は患者群で有意に多く検出された ( $p=0.01$ )。

これらの結果より、抗 $\beta$ 1/L2ペプチド活性値と $\beta$ 1/L2様ペプチド量、ならびに $\beta$ 1/L2およびM2/L2に対する抗体活性の関連性を患者群について調べたが、明らかな有意差は見られなかった。しかし、抗M2/L2ペプチド活性値とM2/L2様ペプチド量の関連性を患者群でみたところ、検出抗原量が多くなると抗体活性値も高くなる正の相関性 ( $p=0.02$ ) を示すことがわかったが、現在、さらに検体を増やして測定を行っている (投稿準備中)。

## 〈加齢制御研究分野〉

辰野 貴則（研究員）

研究課題：RNA結合タンパクY14のリン酸に関わるキナーゼの同定

### 研究概要

Y14は、MAGOHとヘテロ二量体を形成するRNA結合タンパクである。また、スプライシング時にmRNAのエクソンのつなぎ目付近でExon Junction Complex (EJC) と呼ばれる複合体を形成する。この複合体は、Y14、MAGOH、eIF4A3、CASC3をコアとして構成され、RNAの輸送、発現調節や分解等の代謝経路に関与する。他にも、細胞質において、Y14はMAGOH、PYMと結合し、複合体を形成することが知られている。さらに、ヒトにおいてY14遺伝子の変異・欠失はTAR症候群を誘発し、Y14遺伝子のアレルの数的異常は不安行動を引き起こすことが報告されている。一方で、TAR症候群に関しては他のEJC因子によって引き起こされていないことからY14独自の生体内における制御系が関与することが考えられる。

これまでの研究でY14が中心体に局在することを明らかにしてきた。さらに、Y14のノックダウンにより中心体の単極または多極形成が引き起こされることから、Y14の中心体複製への関与を報告してきた。他にも、Y14はEJCを介さないRNAとの結合やデキャッピングの阻害作用等が報告されており、その働きにはC末のリン酸化が関与することが示唆されているが、いずれに関しても詳細な機構は明らかになっていない。また、質量分析による解析から複数のリン酸化部位が存在することが示唆されている一方でそれらの役割も明らかにされていない。このようにY14そのものの機能に関しては少しずつ明らかとなってきた一方で、その修飾状態もしくは必要とするアミノ酸配列等の構造的役割に関して不明な点が多く存在する。そのため、Y14のリン酸化に関わるキナーゼを明らかにし、細胞内のY14のリン酸化状態を制御することでその役割の詳細な解析を行う必要があると考えられた。

そこで、平成25年度においては、siRNAライブラリを用いてY14リン酸化に関与するキナーゼの同定およびキナーゼ同定後のY14におけるリン酸化部位同定を目的として、リン酸化部位を変異させたりコンビナントY14の作成を行った。現在までに24時間、48時間での検討を終えたが差異が乏しく、また、主たるリン酸化部位であるC末に関してin vitroで唯一報告されているSRPK1のノックダウンに関しても有意なリン酸化の差が認められなかったことから、生体内でのリン酸化は異なるキナーゼもしくは複数のキナーゼによる調節が行われていることが考えられた。そこで、引き続き長時間のノックダウン及び複数のキナーゼの同時発現抑制下における検討を進めている。

## 〈糖化制御研究分野〉

平成23年6月の研究所の組織改編に伴い、分野責任者に竹内教授が着任し、また平成24年4月から上田助教が、さらに25年4月から高田助教が加齢制御研究分野からの配置換えにより着任した。加えて、25年10月には文科省の北陸ライフサイエンスクラスター事業により、逆井特定助教が京都大学大学院より新たに着任し、研究室の体裁が整った。

本分野では、生体内で生成される各種終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）の中でも、特に糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来するAGEs（Toxic AGEs、TAGEと命名）に特化した研究を遂行しており、“TAGE病因説”を世界に先駆けて提唱している。

分野開設以前より、大学、企業、病院などと共同研究を実施し、25年度は論文22編、総説4編、学会発表14回（海外3回）の研究業績を挙げた他、DSANJ疾患別商談会にも招待されてTAGE研究を産業界に広く紹介した。また、竹内教授は医師、看護師、栄養士、薬剤師、製薬／食品企業関係者、一般人向けに講演を行い、TAGE研究に関する情報を広く公開した。

平成25年度には、竹内教授が代表、上田／高田助教が分担研究者で、新たに科研費基盤研究（B）「現代の食習慣の特徴と非アルコール性脂肪性肝障害の発症・進展との関連性に関する研究」、ならびに竹内教授が代表、逆井特定助教が招聘研究者で、文科省地域産学官連携科学技術振興事業費補助金（地域イノベーション戦略支援プログラム、健やかな少子高齢化社会の構築をリードする北陸ライフサイエンスクラスター）「生活習慣病の発症・進展における新規ターゲットとしてのToxic AGEs（TAGE）の関与とその阻止」に採択された他、高田助教が代表、竹内教授と腫瘍制御研究分野の元雄教授が共同研究者で、富山大学和漢医薬学総合研究所探索研究プロジェクト「生薬抽出エキスおよび生薬由来化合物による終末糖化産物蓄積化腫瘍株化細胞のGSK-3 $\beta$ 発現の抑制効果およびジェムシタビンの奏効率の上昇」にも採択され、広くTAGE研究を展開した。

教育面では、竹内教授は大学院医学研究科生命医科学専攻（生体分子解析学）研究指導教員ならびに研究科運営委員として、学位審査や入試業務に携わった他、医学部入試業務、北陸大学／広島国際大学・薬学部において特別講義を担当した。上田助教は、2年次PBL（10回）および七尾看護専門学校の非常勤講師として解剖生理学Iの講義（19時間）を担当した。高田助教は、2年次PBL（3回）の担当およびひらめき☆ときめきサイエンス金沢医科大プログラムの一助を担った。また、両名は医学部入試業務も担った。

委員会活動では、竹内教授は学内外の各種委員会の委員や学会の評議員として各種委員会や学会運営に従事した他、上田／高田助教は、共同利用センターの機器管理室の一員として、機器の管理を担った。

（文責 竹内 正義）

## 〈糖化制御研究分野〉

竹内 正義（教授）

研究課題：生活習慣病の発症・進展におけるToxic AGEs（TAGE）の関与とその阻止

### 研究概要

生体内で生成される各種終末糖化産物（advanced glycation end-products、AGEs）の中でも、特に糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来する AGEs（Toxic AGEs、TAGEと命名）が、AGEs受容体（receptor for AGEs、RAGE）を介して生活習慣病の発症・進展に強く関わっていることを解明してきた。

今年度においては、各種病態におけるTAGEの関与とその阻止方法について検討した。

1型および2型糖尿病患者を対象に各種糖尿病薬を投与し、各種病態と血中TAGEレベルとの相関を調べた結果、インスリン製剤のglargine (*Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014 Mar 18)、SU薬のglimepiride (*Cardiovasc. Diabetol.* 13: 15, 2014)、DPP-4阻害薬のalogliptin (*Diabetes Metab. Res. Rev.* 29: 624, 2013) 投与により、血中TAGEレベルが低下し、糖尿病患者の血管その他の組織障害、またアルブミン尿などが改善することが示された。また、TAGEが細胞内DPP-4の発現上昇を来して、血中DPP-4レベルを増加させ、インスリンの作用を減弱することが明らかになった (*Clin. Biochem.* 46: 300, 2013)。さらに、GLP-1アナログのexendin-4の持続投与により、1型糖尿病モデルラットにおいてasymmetric dimethylarginine (ADMA) の過剰産生が抑えられ、腎臓における接着因子やケモカインの発現が抑制される結果、蛋白尿が低下し糸球体硬化病変の進展がブロックされることも明らかにした (*Am. J. Pathol.* 182: 132, 2013)。実際、糖尿病腎不全患者においてTAGE-RAGE系を介した血管障害には、ADMAの産生増加が関連していることが示された (*Diab. Vasc. Dis. Res.* 10: 436, 2013)。加えて、JAPAN-ACSのサブスタディ (*Cardiovasc. Diabetol.* 12: 5, 2013) では、statinによりTAGEを減少させることで抗動脈硬化作用をもたらし、心血管イベント発症を抑制することが期待される結果が得られた。

また、TAGEに特異的に結合するTAGEアプタマーを作製し、糖尿病腎症および網膜症への治療効果を検討した。糖尿病モデルマウスにTAGEアプタマーを腹腔内持続投与したところ、腎障害や腎機能が著明に改善することを見出し、TAGEアプタマーが糖尿病血管合併症に対する新規治療薬としての可能性を秘めていることが明らかになった (*Lab. Invest.* 94: 422, 2014 & *Diabetes* 62: 3241, 2013)。また、ARBのひとつであるtelmisartanやpigment epithelium-derived factor (PEDF) が糸球体足細胞の細胞障害を抑えて糖尿病腎症の新たな治療概念を提案することも明らかにした (*Microvasc. Res.* 88: 79 & 85: 54, 2013)。

さらに、金沢医科大学特別推進研究「メタボリック症候群に伴う心、腎、肝障害の発生機序の解明と飲酒の影響」の分担研究においては、アルコール代謝中間体のアセトアルデヒド由来AGEs（AA-AGEs）が、ヒトおよびモデル動物におけるアルコール性肝障害を進展させることを明らかにした (*PLoS One* 8: e70034, 2013)。

## 〈糖化制御研究分野〉

上田 忠司（助教）

研究課題：ラット初代培養心筋細胞へのグリセルアルデヒドの影響

### 研究概要

日常生活の糖分の摂りすぎは様々な弊害をもたらすことはよく知られていて、糖尿病はその顕著な例である。この糖尿病は眼疾患、神経症疾患、心臓血管疾患等と多くの合併症の原因となっている。生活習慣病の観点から、毎日摂取する食品、特に糖と結合した糖化タンパクが着目されている。糖の摂取は様々な経路を経由して終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）が生ずる。AGEsの中でも中間体グリセルアルデヒドに由来するものは毒性が強いとされ、その前駆体であるglyceraldehyde（GA）を初代培養心筋細胞に添加して解析してきた。

昨年の報告で細胞培地にGA添加後の培養心筋細胞の拍動について顕微鏡を用いて肉眼的にその心拍数を計測したが、本年度はコマ撮りビデオ装置を用いて拍動の推移の統計学的処理を行なった。培養心筋細胞の心拍数は生理的条件の違いによるものなのか、毎回異なっていて、ディッシュにより一定ではなかった。しかしながら、何回か実験を重ねた結果、共通して言えることはGA添加によって心筋細胞の搏動はその濃度依存性に大きな変化を示した。すなわち2mMでは心筋細胞の拍動が徐々に弱まり、4mM存在下では比較的早期に搏動は完全に停止した。これらのことを踏まえ心筋細胞の生存率も測定した。形態学的な変化としてGA 4mM添加後の小胞体変化の推移を再確認した。その結果、経時的に小胞体の膨化が進み、大きな空胞を形成していく様子が観察された。また、GA由来のtoxic AGEs（TAGE）抗体を用いて培養心筋細胞の免疫染色を実施した。その結果、GAの濃度が高くなるにつれて染色される心筋細胞の数は増加した。また、対照実験として、中和抗体による免疫染色も行なった。さらにTAGE抗体を用いてwestern blottingによる解析も行なった。

これらの結果から、GAは培養心筋細胞において毒性の強い物質であることがわかった。生体組織内においてこれらの結果が直接反映されるとは言い難い面もあるが、GAを介して生ずるtoxic AGEsは心臓血管系に何らかの強い毒性を示し、AGEsの蓄積により病気が発生する可能性があることが示唆される。糖尿病により生ずる多くの合併症にこのtoxic AGEsの関与が直接的に立証されることができればいいと思う。

## 〈糖化制御研究分野〉

高田 尊信（助教）

研究課題：膵管癌培養細胞PANC-1に対する抗癌作用をもつ生薬抽出エキス等スクリーニング  
ならびにToxic AGEs (TAGE) の生成・蓄積がPANC-1に及ぼす影響

### 研究概要

食事から摂取あるいは体内で生成される終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) の中でも、特に細胞障害性の強いToxic AGEs (TAGE) と糖尿病および膵癌の関連に着目し、膵癌増悪には膵臓細胞内でのTAGEの生成・蓄積が関与するとの仮説を立て新規の研究を行っている。

1) 「生薬抽出エキスおよび生薬由来化合物による終末糖化産物蓄積化膵癌株化細胞のGSK-3 $\beta$ 発現の抑制効果およびジエムシタビンの奏効率の上昇」のテーマで富山大学和漢医薬学総合研究所の『共同利用・共同研究拠点「共同研究公募」(D)探索研究プロジェクト』に採択され、以下の研究を行った。

TAGEを蓄積した膵管癌培養細胞PANC-1 (TAGE蓄積PANC-1) を用いた研究が最終目標であったが、最初に生薬抽出エキスおよび生薬由来化合物をスクリーニングして実験に適したサンプルや濃度を知る必要があった。4.8 $\times 10^3$  cells/cm<sup>2</sup>で96well plateに播種した細胞に112種類の生薬抽出エキスを最終濃度300  $\mu$ g/mlで添加して24時間後の細胞生存率を調べた。その結果、15種の生薬抽出エキスが細胞生存率30%未満を示した。同エキスについては、さらに4.8 $\times 10^3$  cells/cm<sup>2</sup>と9.6 $\times 10^3$  cells/cm<sup>2</sup>で細胞を播種し、10、30、100、300  $\mu$ g/mlの4つの濃度における細胞生存率を求めた。同様に、4.8 $\times 10^3$  cells/cm<sup>2</sup>および9.6 $\times 10^3$  cells/cm<sup>2</sup>の細胞に対し、94種の生薬由来化合物を最終濃度50  $\mu$ Mで添加し、24時間後の細胞生存率を求めた。9.6 $\times 10^3$  cells/cm<sup>2</sup>のPANC-1の細胞生存率が60%未満となった生薬由来化合物23種を、将来の研究に用いる候補とした。

2) TAGE蓄積PANC-1を調製し、細胞内に生成・蓄積したTAGEの定量およびTAGE化蛋白質等の解析を行った。

1.9 $\times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup>で96 well plateにPANC-1を播種し、複数の濃度でGlyceraldehyde (GA) を添加し、24時間後に細胞毒性を示す濃度を調べた。細胞毒性を示す濃度のGAを添加したPANC-1を研究対象とし、TAGE蓄積や細胞内蛋白質の変動を解析した。Slot-Blot法 (*J. Gastroenterol.* 45: 646, 2010) を用いてTAGE定量を試みたが、従来法では検出感度が低いと判断し、「新規微量TAGE定量法」を開発中である。同時にTAGE化蛋白質群の分子量を解析するためにwestern blot (WB) による解析を行った。これと並行して、WBにより癌関連蛋白質のバンドの変化や、TAGE化等の可能性をもつ修飾蛋白質のバンド出現も合わせて解析した。

## 〈遺伝子疾患研究分野〉

当研究分野は人類遺伝学研究部門の臨床遺伝学を母体とし、平成23年6月の組織改編に伴い、遺伝子疾患研究分野として再スタートした。平成25年度より分野責任者に新井田要准教授が着任し、尾崎守助教とともに臨床遺伝学の実地応用と新規解析技術の開発を行っている。新井田准教授は金沢医科大学病院集学的医療部遺伝子医療センターのセンター長を併任し、学内外の紹介患者に対する実地臨床としての遺伝医療、すなわち遺伝学的診察、遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の提供を行っている。特に染色体検査や遺伝子検査に関しては、最先端の科学技術をタイムラグなく直接患者に還元しており、金沢医科大学内で完結したトランスレーショナル・リサーチとしても内外の注目を集めている。

尾崎助教は臨床細胞遺伝学における検査法の開発・改善と解析結果の解釈をテーマに、（1）羊水細胞及び絨毛細胞の培養と染色体核型標本の作成技術の開発、（2）各種染色体均衡型相互転座保因者の不均衡児の出産リスクに関する統計的推定法の開発、（3）BACクローンや、Long PCR産物を標識したプローブを用いたゲノム上の任意の場所をターゲットとしたオンデマンドFISH法の開発、などの研究を行っている。また、これらの技術の臨床応用として、学内外から羊水、流産絨毛、末梢血の染色体検査を受託している。

新井田准教授はCHIPS法と命名された、高精度かつ低価格の普及型遺伝子検査法の開発に成功し、金沢医科大学病院遺伝子医療センターを受診する多くの患者に対して様々な遺伝子検査を提供している。平成25年度の時点で150以上の遺伝子120以上の遺伝性疾患の検査が可能となっており、国内でもトップクラスの遺伝診療部門を実現している。また、この技術を応用した希少遺伝性疾患の日本人患者集団における遺伝型 - 表現型相関研究や、DNAマイクロアレイを用いた染色体構造異常解析、ヒト先天性疾患をモデルとしたゲノムヒエラルキーの構築など、新たな分野の研究にも取り組んでいる。

（文責 新井田 要）

## 〈遺伝子疾患研究分野〉

新井田 要（准教授）

研究課題：遺伝学的検査（遺伝子検査、染色体検査）の開発と普及

### 研究概要

先天性疾患に対する遺伝子検査は技術としては確立し、各種ガイドラインも整備され実用化に向け進んでいる。世界的には現在2,000種類を越える遺伝子検査が提供されているが検査費用が高価であり、1検体当たり10～20万円が相場となっている。ただし米国やヨーロッパ諸国では民間の医療保険によりカバーされており、一般医療として普及してきている。一方、日本においては保険診療化された遺伝子検査は36項目しかなく、保険点数も4,000点と定められており、その殆どどの検査は利益が出ないという理由で検査会社が受託していない。国内における遺伝子診断の普及のためには検査にかかる原価のコストダウンが必要とされてきたが、我々はこの問題を解決するためCHIPS（CEL nuclease mediated heteroduplex incision with polyacrylamide gel electrophoresis and silver staining）法を開発した（*Electrophoresis* 29: 1473, 2008、*Mol. Genet. Metab.* 107: 580, 2012）。CHIPS法を用いた遺伝子検査は2011年から金沢医科大学病院遺伝子医療センターで実施されており、真摯な遺伝カウンセリングと同時に様々な疾患に対する遺伝子検査を提供する事に成功している。平成25年度においては年間50件を越す遺伝子検査の実施があり、これは国内の遺伝医療施設においてもトップクラスであると自負している。自費診療でありながらCHIPS法を適用することで検査費用は保険診療化されている遺伝子検査の自己負担分と同額に設定する事が可能であり、すでに150種類を越える遺伝子に関する検査が可能となっている。このように普及型の遺伝子診断技術を実地臨床に取り入れるばかりでなく、日本国内における希少遺伝性疾患の遺伝子変異のコホート解析にも着手しており、今年度は結節性硬化症に関する国内で初となる大規模患者集団の遺伝子解析結果を発表した（*J Hum Genet.* 58: 216-25, 2013）。この研究により、日本では欧米諸国で従来考えられていたよりもTSC1遺伝子変異を持つ結節性硬化症患者のTSC2変異を持つ患者に対する比率が有意に高い事が示された。また、昨年度からは羊水や絨毛培養細胞の染色体構造解析にDNAマイクロアレイ法（Affymetrix Genome-Wide Human single nucleotide polymorphism (SNP) 6.0 array）の導入を開始しておりこれまで検出しえなかった片親性イソダイソミーの診断も可能となってきている（*J. Hum. Genet.* 57: 687, 2012）。

## 〈遺伝子疾患研究分野〉

尾崎 守 (助教)

- 研究課題： 1. 細胞遺伝学的技術の改良、分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法の確立
2. 遺伝カウンセリングにおける均衡型相互転座保因者のリスク評価
3. 本邦における新型出生前診断 (NIPT) の動向調査と情報開示・知識の普及

### 研究概要

細胞遺伝学技術の改良は、染色体分析用標本の質的向上を目的としている。近年、羊水検査において、構造異常をより高精度に分析することが求められるようになり、通常の標本作製法だけでは対応できない状況があった。従来報告されているより、短時間で良好な結果を得ることができる改良法を開発し日常検査に応用してきた。

さらに簡便さ経済性の向上させるため新たな方法の確認を行っているが、同調培養に匹敵する結果を得られるようになってきている。羊水細胞培養法の改良法として確立し、その成果を普及する予定である。

分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法についてはDNAマイクロアレイを利用したCNV解析による染色体微細構造異常の検出 (科研費採択) の成果を踏まえ、日常検査に応用し成果をあげている。

均衡型相互転座保因者のリスク評価は、鹿児島大学の池田敏郎先生との共同研究を継続しており、昨年度は12例のリスク評価をおこなった。

昨年、4月から開始された新型出生前診断 (NIPT) について、遺伝子医療センター (兼任) 主催遺伝学勉強会 (2013.8) で口演した。また、学外招聘講師として宮城県立こども病院産科室月 淳先生をお招きし講演会 (2013.12) 実施し知識の普及をはかった。

## 〈腫瘍制御研究分野〉

本分野は腫瘍の増殖・進展を制御するためのがん薬物療法の臨床的課題を基礎的研究により発展させようとするトランスレーショナル研究分野である。

研究の主たる対象は、最難治がんの代表である膵癌である。膵癌細胞の腫瘍生物学的特性はきわめて興味深く、その高度な浸潤・転移能の分子機構の解明は、新しい治療の扉を開く可能性を持つ。膵癌細胞には膵ストレス蛋白（PAP, p8, TP53INP1, etc）が発現し、生物学的悪性度や抗がん剤耐性に関与している。これらの発現制御を膵癌細胞の増殖・浸潤・転移の制御につなげることをめざして、フランス・マルセイユINSERM U.624のDr. Iovannaと交流しながら研究を進めている。

さらにはがん化学療法の効果を最大限に発揮させるためには、副作用対策（支持療法）が重要であるが、末梢神経障害を中心に、副作用のために有効な化学療法が完遂できないことが多い。そこで、平成24年度より漢方製剤人参養栄湯の神経細胞保護作用・造血促進作用に着目し、抗がん剤オキサリプラチンの神経毒性と血液毒性の両者に対する人参養栄湯の有効性に関して、国立がん研究センター研究所・名古屋市立大学薬学部・九州大学血液研究施設との共同研究を開始し、これまでにオキサリプラチンによるマウス末梢神経障害モデルにおける人参養栄湯の有効性を明らかにした。平成25年度には大腸癌術後補助化学療法としてFOLFOX療法またはXELOX療法を受ける患者を対象にランダム化比較試験を開始した。オキサリプラチン以外に、FEC（5-FU+Epirubicin+Cyclophosphamide）療法およびDOC（Docetaxel）療法を受ける乳癌患者における血液毒性に対する人参養栄湯の効果をRCTで検証する臨床試験も開始した。

膵癌の発生にK-*ras*の関与が明らかにされているが、これらにTGF- $\beta$ 受容体II遺伝子（*Tgrbr2*）の異常を加味したマウス膵癌モデルを用いて、スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)の制御による新規膵癌治療法の開発を目指している。膵臓特異的なK-*ras*活性化により、ヒトのPanIN（pancreatic intraepithelial neoplasia：膵上皮内腫瘍性病変）によく似た病変が出現する。膵臓特異的K-*ras*活性化+*Tgrbr2*ノックアウトにより、間質の著明な増生・線維化を伴う分化型管状腺癌が出現し、ヒト膵癌像をよく再現する。平成25年度はその基礎的実験を完了し、次年度に実際に膵癌の発生過程にSMSがどのように関与するかを明らかにする。

（文責 元雄 良治）

## 〈腫瘍制御研究分野〉

元雄 良治（教授）

研究課題：オキサリプラチンの神経毒性・血液毒性に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構

### 研究概要

本研究は、大腸癌の標準的治療薬であるオキサリプラチン（L-OHP）の有害事象に対する漢方製剤人参養栄湯（にんじんようえいとう：以下NYT）の効果を臨床試験（ランダム化比較試験）で検証し、その作用機序を実験薬理学的・分子血液学的に解明することを目的とする。

臨床的には、非ランダム化パイロット試験にてNYT投与により末梢神経障害の発現を予防できる可能性が示唆されたため、平成26年1月より金沢医科大学病院倫理審査委員会（IRB）で承認を得て、ランダム化比較試験（RCT）を開始した。この臨床試験では末梢神経障害に加えて、血液毒性の軽減効果についても検証する。

動物モデルにおける解析では、L-OHPが初めて合成された名古屋市立大学薬学部と共同研究を行った。L-OHPの末梢神経障害である冷痛覚過敏および機械的アロディニアに対するNYTの作用をddy系雄性マウスで解析し、またその有効性を*in vitro*でも評価した。L-OHPの腹腔内投与ののち、von Frey testにより機械的アロディニアを、アセトンテストにより冷痛覚過敏を行動薬理学的に評価した。マウスの冷痛覚および機械的刺激に対する痛覚閾値はそれぞれ投与から3～5日目で低下し、L-OHPによる神経障害性疼痛が観察された。それに対して、NYTエキスはヒト常用量の5倍量の投与でそれぞれ有意に改善した。現在マウスの脊髄及び神経後根節における病理組織学的解析と、抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、インクレチン（IB4）、ニューロフィラメント200（NF200）、各種TRPチャネル類などの発現を解析中である。ラット副腎褐色細胞腫由来PC12細胞をnerve growth factorとともに24時間培養した時に伸展する神経突起は、0.3  $\mu$ MのL-OHPの添加により有意に阻害され、生存細胞数も有意に減少した。L-OHPと同時にNYTエキスを培地に添加すると、300  $\mu$ g/mlの濃度で有意に神経突起進展抑制の回復が認められたが、生存細胞数には影響はなかった。

血液毒性に対するNYTの効果は九州大学大学院医学系研究科との共同研究により、マウスの末梢血細胞数解析、骨髄細胞のflow cytometry解析および関連遺伝子のreal-time PCR解析にて確認した。これまでに他の漢方処方比してNYTが最も強く骨髄系の細胞（とくにCD45/Mac-1/Gr-1/F4/80発現細胞）の増殖を刺激すること、骨髄系遺伝子Pu.1の発現増加を伴うことを明らかにしている（*Genes to Cells* 19: 432, 2014）。

## 〈単一細胞研究分野〉

本部門は高林准教授の研究テーマである母体血による無侵襲的胎児DNA診断法の開発と臨床応用の研究である。構成員は高林准教授と北美紀子技術員である。

平成20年度の文部科学省知的クラスター創成事業（第II期5年間約3.5億円）に高林准教授の研究テーマが選定され、それにともない、平成20年9月1日学内にFDD-MBセンターが開設された。高林准教授と北技術員は併任で研究活動を行っている。国内外の多くの研究者が研究に従事しており、平成26年6月現在、FDD-MBセンター所属は、高林晴夫センター長、北美紀子技術員、伊川和美協力研究員、谷島清郎協力研究員、Wu Lixia協力研究員（中国）、北直樹協力研究員、織田英人協力研究員である。平成24年11月24日に「FDD-MB WWRC 2012」国際会議を石川県政記念しいのき迎賓館で開催し、ほくりく健康創造クラスター支援のプロジェクト「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」（リーダー：高林晴夫FDD-MBセンター長）の5年間の集大成として盛会裡に終了した。

FDD-MB国際会議は、平成26年1月20日に第2回をジャカルタ（インドネシア）で共催し、盛会裡に終了した。平成26年9月21日に第3回をムンバイ（インド）で開催することが決定している。

昨年4月に日本で検査が開始された“NIPT”（新型出生前検査）はスクリーニング検査で、陽性と判断された場合、羊水検査での確定診断が必要である。FDD-MBは妊婦の血液中の胎児細胞そのものを手に入れ、DNA検査を行うという羊水検査を必要としない確定診断を目指している。高林准教授は平成22年2月1日大学発ベンチャーとしてFDD-MB株式会社を設立した。国内外の企業からの訪問見学や問い合わせに対応している。胎児DNA情報を無侵襲的に得る確定診断のサービス開始がいよいよ現実のものとなりつつある。

これからもこれまで以上に、プロジェクトメンバーとともに理念・コミットメントをしっかり共有し、all Japan体制で役に立つFDD-MB 3.0 Systemを完成し、グローバルにFDD-MB Serviceを展開するための仕組みを戦略的に構築し、国際貢献・社会貢献したいと考えている。また、現在FDD-MBセンターはR & D機能を中心に運営されているが、今後は当初計画に従いFDD-MB関連の教育・トレーニングセンター、インテリジェンスセンターとしての機能も充実強化して、グローバルな連携を視野に入れ、名実共にユニークかつ先端的なFDD-MB センターとしてさらに発展させていく必要がある。

（文責 高林 晴夫）

## 〈単一細胞研究分野〉

高林 晴夫（准教授）

研究課題：母体血による胎児DNA診断法（*FDD-MB*）の開発と臨床応用

### 研究概要

胎児診断に限らずいかなる診断手法でも安全かつ簡便で信頼度の高いものでなければならぬ。妊婦末梢血中に胎児細胞（Nucleated Red Blood Cell: NRBC）が極微量に移行・出現することに着目し独自の手法（Percoll-micromanipulation法）により胎児細胞を選択的に回収することでsingle cell単位でのいくつかのDNA分析が可能であることをこれまで明らかにしてきた。それらの成果を踏まえ、一般社団法人*FDD-MB* Study Groupをはじめ国内外の研究機関・医療機関とのこれまでに培った協力・連携をベースに、すでに活動を開始しているall Japan研究開発体制を活用し、single cellベースのシーケンス技術による日本発・世界初の実用レベルでのリスクを伴わない次世代型の先端的・網羅的胎児DNA分析システム（Fetal DNA Diagnosis from Maternal Blood: *FDD-MB* 3.0 System）を開発・完成する予定である。

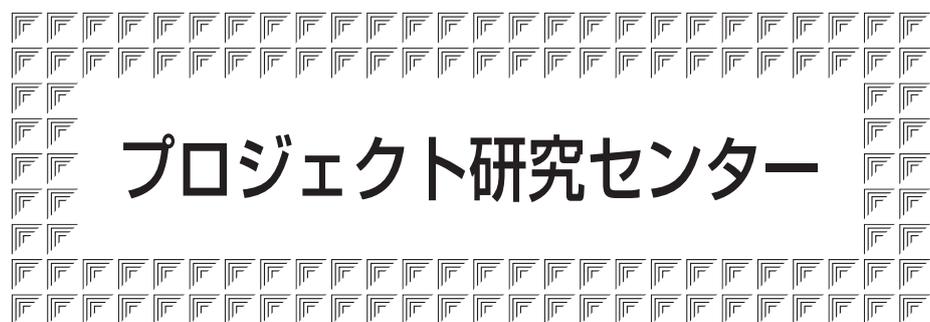
文部科学省の“地域イノベーション戦略支援プログラム「ほくりく健康創造クラスター」事業”（平成20年度より5年間）「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」が平成25年3月で終了し、さらに独立行政法人科学技術振興機構の“研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）”（平成23年度より約2年間）「母体血液画像データからの胎児由来有核赤血球（NRBC）検出技術」は平成25年9月で13件の関連特許の申請の他多くの成果が得られ、研究成果最適展開支援プログラム・実施報告書にまとめた。一般社団法人*FDD-MB* Study Groupを中心としたプロジェクトチームでこれらの研究が進められてきた。独自に開発した大幅なスピードアップ・効率化を達成し、実用レベルのリスクを伴わない先端的胎児DNA分析システム（*FDD-MB* 3.0 System）を活用し、すでに活動を開始している本研究開発によるシステムを臨床応用することで、従来の侵襲的手法に伴う妊婦の肉体的・精神的苦痛や0.5-2.0%の流産リスクを完全に回避することが可能となる。また、妊娠初期に安全に胎児DNA情報を全網羅的に得ることができることから、いくつかの胎児疾患では近い将来、効果的な早期胎児治療の選択が可能となり、有効な治療法の開発を促進することが期待される。

本システムが実現すれば胎児の救命、胎児治療の実現促進、女性の健康増進・疾病予防、先端的DNA分析手法の波及効果が期待できるだけでなく、医学・医療に大きな変革と国際的貢献・経済効果をもたらし、本システムおよび関連要素技術single cell technologyの欧米に対する優位性を確実なものとする事ができる。

2010年2月1日、母体血による胎児DNA診断の為の技術・ノウハウ・商標などの知的財産管理、コンサルティング及びこれらのサブライセンス契約の交渉を行う、*FDD-MB*株式会社を金沢医科大学発ベンチャーとして設立した。「革新的ベンチャービジネスプランコンテストいしかわ」では「*FDD-MB* Service事業の国際的展開」で最優秀起業家賞を受賞した。

2012年11月24日に、石川県政記念しいのき迎賓館で「*FDD-MB* WWRC 2012」国際会議を開催した。*FDD-MB*に関する初めての国際会議ということで、日本を含め11カ国、136名（国外から25名）が参加し、活発な討議が行われた。会議は文部科学省・ほくりく健康創造クラスター支援のプロジェクト「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」（リーダー：高林晴夫*FDD-MB*センター長）の5年間の集大成となった。第2回国際会議は平成26年1月にジャカルタ（インドネシア）で共催し、第3回は平成26年9月にムンバイ（インド）で開催されることが決定し、本会が引き繋がれていくこととなった。本学*FDD-MB*センターを中心として、今後国際的展開・連携が大いに期待される。





# プロジェクト研究センター

## 〈プロジェクト研究センター〉

プロジェクト研究センターは、世界レベルを目指す先端研究や臨床と直結したプロジェクト研究および産学共同研究を推進する目的で設置されている。

### 戦略的研究部

プロジェクト研究の導入と産学共同研究の推進は、1989年の総合医学研究所創設時から主要な目標として挙げられている。その推進を図るため、文部科学省のハイテク・リサーチ・センター整備事業への積極的な応募が総合医学研究所を中心として進められ、1997年から3件のプロジェクトが採択された。さらに1999年にはダイオキシン等の環境汚染に関する研究プロジェクトが、2002年には動物実験を主体とする研究プロジェクトがそれぞれ採択された。このハイテク・リサーチ・センターが現プロジェクト研究センターの基盤となっている。2002年よりハイテク・リサーチ・センターは総合医学研究所に組み入れられ、2003年の研究所改組によって研究所共同利用部門の一つとなった。2005年には1999年採択のダイオキシンプロジェクトが継続採択され、さらに2007年からは新たな3件のプロジェクトが採択され、各種高度先端機器が導入されるとともに研究成果を上げた。ハイテク・リサーチ・センター整備事業を含む私立大学学術研究高度化推進事業は、2008年から戦略的研究基盤形成支援事業と名称が変更となり、本学からはうつに関するプロジェクトが2008年からの3年計画で採択され成果を上げた。2011年6月の研究所組織改編により、ハイテク・リサーチ・センターはプロジェクト研究センターに移管となり戦略研究部となっている。現在、2012年採択の2件の戦略的研究基盤形成支援事業プロジェクト(①脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成：研究代表者 岡崎俊朗教授、②高齢化の進む過疎地域におけるライフ・イノベーション創出：研究代表者 川崎康弘教授)が5年計画で遂行されている。

### プロジェクト研究センター研究部

プロジェクト研究センターには平成25年度時点で、以下の2つの研究部が設置されており活発な研究活動を遂行している。各研究部の詳しい研究内容については、各部の報告を参照されたい。

- (1) 皮膚真菌学研究部（ノバルティスファーマ）（研究部責任者 望月 隆教授）
- (2) 環境原性視覚病態研究部（研究部責任者 佐々木 洋教授）

### オープンラボ

プロジェクト研究センターではオープンラボを設置し、自由度を持った創造的な萌芽研究、共同研究を推進する場として、学内研究者が短期間（2ヵ月～1年）使用できる実験室を提供している。

（文責 米倉 秀人）

## 〈プロジェクト研究センター〉

米倉 秀人（教授）

研究課題：血管ネットワーク形成の制御機構の解明

### 研究概要

血管形成・新生は組織の発生・維持に必須であるだけでなく、がん増殖・転移、糖尿病血管合併症、虚血性疾患など多くの疾患の発生や進展に深く関わっている。したがって、血管形成の制御機構の解明は、成人病の克服という世界的医学課題を解決するうえで極めて重要と考えられる。我々は、血管形成を制御する分子基盤の解明を目指し、以下の課題を遂行している。

#### (1) 可溶性VEGF受容体(可溶性Flt-1)の産生制御機構

VEGFは血管の最も主要な制御因子であり、細胞膜上の受容体を介して血管形成・新生を促進する。受容体の1つであるFlt-1は細胞膜受容体に加えてmRNA選択的3'端プロセッシングにより可溶性受容体（可溶性Flt-1）としても産生され、この可溶性Flt-1は強い血管新生抑制作用を持つ。我々は、血管内皮細胞自身が可溶性Flt-1を産生し、それが酸素濃度により制御されていることを明らかにした。この制御機構の解明を目指し研究を行っている。

平成25年度は、酸素濃度が選択的スプライシングレベルで可溶性Flt-1の産生を制御していることを明らかにするとともに、それを担う候補因子としてhnRNP-Dを同定した。

#### (2) 腫瘍血管新生に関わる因子と制御機構

がんの増殖・転移には新たな血管新生(腫瘍血管新生)が必須である。マウスルイス肺癌細胞から自然転移能の違いに基づき確立された低転移性細胞(P29)と高転移性細胞(H11)は、腫瘍内に形成される血管に明らかな違いがあり、P29は連続性毛細血管を、H11は類洞様血管を誘導する。血管構造の違いが転移能の違いを生み出していると考えられることから、構造の異なる腫瘍血管を誘導する分子機構および転移との関連の解明を目指して研究を行っている。

平成25年度は、高転移腫瘍内の一部血管がリンパ管マーカーとして知られるLYVE1を発現していることを明らかにするとともに、高転移性細胞と低転移性細胞間で発現に差のある血管形成関連因子につき、上昇遺伝子約15種、低下遺伝子約10種を同定した。

#### (3) 神経-血管相互作用による血管および神経機能の制御機構

生体内で血管と神経は多くの場所で並走しており、神経-血管クロストークの重要性が指摘されている。クロストークの分子実体の解明を目指して研究を行っている。

平成25年度は、ヒト初代培養毛細血管内皮細胞（HMVEC）とマウス後根神経節初代培養細胞（DRG）との共培養によって最も活性化される遺伝子として同定したJunBに焦点を当て、その発現が神経と近接した一部の血管内皮細胞に認められること、JunBがHMVECのin vitro血管新生に対して促進的に機能することを明らかにした。

## 〈戦略的研究部〉

西条 旨子（准教授）

研究課題： 1. 胎児期ダイオキシン環境暴露の小児の健康影響についての研究  
2. カドミウム汚染地域の健康影響についての研究

### 研究概要

平成25年度に受理された論文の研究について、課題ごとに概要を述べる。

課題1： ベトナムのダイオキシン汚染地域において、小児コホートを立ち上げ、総ダイオキシン高暴露群では生後4か月、3歳時の脳神経発達の得点が、特に男児で低い (*Occup Environ Med* 70: 656, 2013, *Mol. Psychiatry* 2014 Mar 18. [Epub ahead of print]) ことを報告している。また、3歳児では自閉症スペクトラムに特徴的な行動異常の評価尺度を用いて調査を行い、ダイオキシンの中でも毒性が高い四塩化ダイオキシンが高い子供は自閉症傾向が強いことを明らかにした (*Mol. Psychiatry* 2014 Mar 18. [Epub ahead of print])。また、汚染地域の母乳中ダイオキシンが上昇する要因を、母親の居住歴や食習慣などを調査して異性体ごとの母乳中ダイオキシン濃度との関連性を解析し、エビやカニ、うずらの卵の摂取は、一部の異性体の濃度上昇の危険因子となっているが、最も問題となっている四塩化ダイオキシンは長い汚染地域居住歴が、母乳中濃度上昇に最も寄与の高い要因であることを報告した (*J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol.* 2013 Oct 23. [Epub ahead of print])。

また、ヒトにおける疫学研究と並行して、ラットを用いて胎児神経毒性についての研究を進め、社会情動行動異常やうつ的傾向がオスの胎児期暴露ラットで認められ、脳内シナプスにおけるシグナル伝達系障害が関係していることを明らかにした (*Environ Health Insights* 7:1-14)。さらにその後、ラット脳の大脳辺縁系と脳幹上丘の抑制ニューロン（パルブアルブミン陽性）の分布や数のダイオキシン暴露による変化を報告し (*Toxicology* 314: 125, 2013)、ダイオキシンの神経毒性の機序の解明に新しい方向性を示した。

課題2： 富山県の神通川流域カドミウム (Cd) 汚染地域においては、非汚染地域と比較し、最初の10年間の死亡率が女性で有意に高く、Cd中毒（イタイイタイ病）による死亡が多かった。また、Cdによる腎障害のある者の死亡率が高く、イタイイタイ病以外に、大腸がんや虚血性心疾患、腎疾患による死亡が、非汚染地域住民に比べ多いことを明らかにした (*Environ. Health* 13: 18, 2014)。

さらにこれまで、タイ王国Cd汚染地域住民における疫学研究をタイ王国チェンマイ大学と共同で行ってきたが、近年使われるようになった腎障害マーカーである尿中KIM-1が、タイ汚染地域住民で、感度の良いCdによる腎尿細管障害の指標となることを報告した (*Springer Plus* 2: 533, 2013)。

## 〈戦略的研究部〉

松田 幸久（ポスト・ドクター）

研究課題：へき地高齢化社会における心の健康医療システム構築に関する研究および  
脳形態・機能情報をもちいた統合失調症の生物学的特徴の解明

### 研究概要

へき地高齢化社会における心の健康医療システム構築に関する研究では、認知症とうつ病の病態やその相互作用の解明と、疾病による問題と患者の心理・社会的問題の相互作用について実態調査し、それに基づいた予防・治療法を開発することを目的としている。具体的には、富山県氷見市の高齢者を対象に、任意参加とするが全数調査を目標に調査ツールを用いて戸別訪問調査をおこなう。そこで得られた知見をもとに患者・家族、医療・福祉・行政等の各分野で利用できるクリティカルパスを構築する。また地域住民の健康行動を促進する目的で、講演・ワークショップ・セミナーを企画し、波及効果を評価する。

平成25年度においては、研究対象地域である氷見市平沢、長坂、戸津宮地区での認知症スクリーニング調査を実施した。認知症サポーターキャラバンのスクリーニング検査である行動観察様式AOS（Action Observation Sheet）、Brain Function Battery／脳機能評価バッテリー、日本語版Profile Of Mood States、嗅覚検査を検査バッテリーとし、へき地居住者のスクリーニングを行なった。20名の調査員が2日間、対象地区を戸別訪問し、同意がえられた者に対してスクリーニング検査を実施した。56戸に直面して調査依頼ができ、そのうちの約半数が調査に参加した。スクリーニング調査の結果、今回対象としたへき地域住民の認知症の程度が境界域から軽度であったことを明らかにした（投稿中）。また、調査で得られた結果を氷見市民病院及び氷見市包括支援センターと共有することで調査対象者、医療、行政間のクリティカルパスの構築を試みた。このような情報共有が調査対象者や医療従事者などにもたらす心理・社会的効果の測定については今後の課題としたい。

脳形態・機能情報をもちいた統合失調症の生物学的特徴の解明というテーマでは、皮質の構造に着目して研究を行った。脳形態研究は脳の体積に着目して行われてきた。最近の脳画像解析技術の進歩により、皮質の厚み(thickness)、褶曲度(gyrification)など、様々な脳形態に関する指標が開発され、多角的に脳形態の解析が行われている。統合失調症の脳形態の異常は前頭葉に加え上側頭回や島において顕著であるが、同部位において、褶曲度に着目した統合失調症と健常の比較を行った。結果、体積を指標とした研究と同様に、上側頭回と島において褶曲度が異なることを確認した(3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 11th World Congress of Biological Psychiatry, International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging)。また、統計上で有意である所見を臨床場面に診断補助として利用できる可能性を示した（第77回日本心理学会大会）。臨床診断と計算論上での診断との一致率が90%程度と極めて高く、さらなる検討を行ってゆく。

## 〈戦略的研究部〉

王 敏 (ポスト・ドクター)

- 研究課題： 1. 拘束ストレスへの耐性におけるHomer1a分子の役割  
2. 慢性ストレスによる気分障害発症における扁桃体抑制ニューロンの働き  
3. 反復経頭蓋磁気刺激によるアルツハイマー治療への適用拡大に関する基礎研究

### 研究概要

Homer1aノックアウトマウスに慢性的ストレスとして、1日6時間の拘束を1週間与えたところ、行動解析のうち気分障害の検出に使われるもの（明暗箱、オープンフィールド、強制水泳など）においては有意な違いはほとんどなかったが、自発行動上昇がみられた。この軽微な行動学的変化と連動して、大脳新皮質における錐体細胞の興奮性増大と海馬におけるシナプス伝達の増進が確認された。Homer1aは拘束ストレスへの耐性に関与することが示唆される。

ストレス下では扁桃体でのGABA伝達が抑制され、皮質からの適切な抑制やモノアミン作動系による扁桃体興奮性制御機構が機能しないことが想定され、この結果、うつ症状・不安行動が生じると理解することが可能である。また、ストレス時にはコルチコトロピン放出因子（CRF）が扁桃体で増加し、うつ症状・不安行動をひき起こすと考えられている。CRFとGABA伝達に関連性がある事は示唆されているが、そのメカニズムは明らかではない。CRFが扁桃体でのGABA伝達を阻害し、扁桃体の興奮性を高める事でうつ症状・不安行動をひき起こすという仮説を検証する事をめざして研究を開始した。このための有効なツールとしてGAD-Venusトランスジェニックラットを入手し、コロニーを構築した。

アルツハイマー病モデル動物（3xTgマウス）を用いて、大脳皮質錐体細胞内でA $\beta$ 濃度が高まること、これがBK型カリウムチャンネルを抑制することをこれまでに見出した。一方、うつ病の治療に使われる反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）によって大脳皮質錐体細胞のBKチャンネルが活性化されることも見出している。これらから、細胞内A $\beta$ のBKチャンネル抑制に対して、rTMSによるBKチャンネル活性化によって拮抗できることが示唆された。行動実験でも、rTMSの周波数依存的な学習改善効果を認めた。この改善効果を発揮するにあたって、Homer1aというアダプタータンパク質の活性化が介在しているという仮説を我々は唱えている。この仮説を検証する目的で、アルツハイマー病モデルマウスにおいてHomer1a分子がノックアウトされた状況のマウス（4xTgマウス）を作成した。4xTgマウスにおいてrTMSを施行し、認知行動実験と電気生理学的実験を実行し、一部仮説と相いれる結果が得られ、現在もデータ収集を続けている。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

本部門の主テーマは、①眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究、②眼部紫外線被曝量の測定、③石川県、アイスランドでの縦断的眼疫学調査、④日本人および台湾人小児の紫外線関連眼疾患に関する疫学調査、⑤タンザニアにおける失明実態と紫外線関連眼疾患に関する疫学研究、である。

課題①：本研究は総務省委託研究として行っており、ミリ波ばく露による眼障害と入射電力密度および照射時間依存性の関係についてのガイドライン策定の根拠となる定量的なデータを示すことを目標とし行っている。2013年度は以下の結果が得られた。1) 75 GHz 300 mW/cm<sup>2</sup> 6分ばく露により、明らかな眼障害を再現性良く誘発することが可能な実験モデルが作成できた。2) 75 GHz 6分ばく露による眼障害発生閾値は100 mW/cm<sup>2</sup> から50 mW/cm<sup>2</sup> の範囲内にあることが明らかとなった。3) 眼障害の閾値および時間依存性の検討において、実験家兎に苦痛を与えることなく連続ばく露できる時間は30分であった。75 GHz 30分ばく露による眼障害の発生閾値は50 mW/cm<sup>2</sup> から10 mW/cm<sup>2</sup> の範囲内にあり、6分間ばく露に比較し眼障害発生閾値が低いことが初めて示された。4) 角膜障害を検出する項目（角膜混濁、角膜厚変化（角膜浮腫）、蛍光染色（角膜上皮障害））の中で、蛍光染色法が最も鋭敏であった。5) サーモカメラによる角膜表面温度、蛍光温度プローブによる角膜実質内温度、水晶体前皮質温度測定により、40 GHzと95 GHzでは前房水の対流および眼内温度分布が異なり、周波数特性が明確となった。6) 電波ばく露による眼障害発生閾値と気流（0.5 m/s、労働安全基準0.5 m/s以下）の関連について検討を行った結果、眼障害発生閾値前後では、気流により眼部の放熱が促進され、眼障害発生閾値が低下した。一方、防護指針値以上の高強度ばく露では、本実験条件では、障害の低減作用は認めなかった。

課題②：東洋人および西洋人顔形状のマネキン型UV計測システムを用いて、骨格形状の違いによる眼部UV被ばくの影響を検討した。東洋人および西洋人40代女性の標準的な顔面骨格をもつマネキンを使用し、UV-ABセンサ（4×4×1.5 mm、280-400 nm）とUV-Bセンサ（4×4×1.5 mm、260-310 nm）をそれぞれ頭頂、前頭、左右眼各3部位（鼻側・中央・耳側）に組み込んだ。マネキンの眼部の彫りの深さ（角膜表面から前頭と頬を結ぶ線に垂直に交わる距離）は、東洋人が5 mm、西洋人が10 mmとなっている。UV計測は2014年4月14日に金沢医科大学屋上にて行い、8方位の計測を太陽高度が30度・40度・50度・60度で行った。頭頂部UV被ばく量は東洋人、西洋人とも太陽高度とともに増加した。頭頂部に対する眼部のUV-AB被ばくの相対値は、太陽高度60度の時、東洋人が11.5%に対し西洋人が5.7%と約半分となった。UV-Bでは東洋人が11.6%とUV-ABと比べて同値であるのに対し、西洋人は7.9%と少し増加していたが、東洋人に比べて低くなった。顔面骨格形状の違いにより、眼部UV被ばく量の値や変動が異なり、太陽高度が高い場合、東洋人は西洋人に比べ眼部被ばく率が1.5～2倍程度大きい可能性がある。UV被ばくの差は、東洋人が西洋人に比べ皮質白内障が多い要因の一つである可能性が示唆された。

課題③：石川県門前町（現輪島市）をフィールドとする縦断的疫学調査である Monzen Eye

Study、アイスランドでの縦断的疫学調査の Reykjavik Eye Study は継続中である。Reykjavik Eye Study に関しては 12 年での縦断的調査の結果について、屈折、角膜疾患、白内障、落屑症候群、緑内障、加齢黄斑変性症などの疾患についてのデータ解析を継続して行っている。Monzen Eye Study は 2013 年 11 月に 10 年目になる対象について縦断的調査を行い、今年度で 10 年目の調査がほぼ終了した。白内障混濁病型別での 10 年での屈折値の変化、白内障発症および進行についての解析を行っている。また、日本人における白内障混濁病型について、コントラスト視力を指標にした手術適応基準から年代別および男女別での白内障手術適応患者数の算出を行った。50 歳以上の一般住民における白内障手術適応患者数 (WHO 分類程度 1 以上) は推定 3300 万人であり、高齢者人口の割合が増加している現状を考慮すると、しばらくは白内障患者数はさらに増加する可能性があると考えられた。

課題④：平成 23 年度に行った内灘町の小学生 493 名および紫外線レベルの強い台湾南部の台南市の中学生 221 名、高校生 293 名、短大生 188 名の計 702 名の調査結果について解析作業を継続している。

課題⑤：アフリカ赤道部熱帯地域のタンザニア農村部における失明率および紫外線関連眼疾患に関する調査を 2014 年に行う。本年度は 2013 年 9 月および 2014 年 3 月に共同研究を行う国立ムンビリ大学で打ち合わせを行い、ダルエスサラーム郊外 60 km に位置するムクラング県 3 村の 40 歳以上の全住民および小学生～高校生 275 名の計約 1,400 名を対象とする調査を計画した。調査は 2014 年 8 月下旬～9 月上旬に行う。

(文責 佐々木 洋)

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

佐々木 洋（教授）

研究課題：マネキン型紫外線センサを用いた眼部紫外線被ばく量の計測

### 研究概要

眼部紫外線（UV）被ばく量の計測のため、前年度までは波長別（UV-AB領域、UV-B領域）センサを使用した東洋人（成人女性）マネキンでの検討を行ってきた（Eye & Contact Lens. 37（4）：191-195）。今年度は顔面骨格と眼部被ばくの関連についての検討を行うため、西洋人（成人女性）マネキン型UVセンサの作成および眼部UV被ばく量の計測・比較を行った。マネキンの頭頂、前頭、左右眼内部各3部位（鼻側・中央・耳側）にUVセンサが組み込まれており、マネキンの目の彫の深さ（角膜表面から前頭と頬を結ぶ線に垂直に交わる距離）は、東洋人は5mm、西洋人は10mmである。測定は2013年10月（快晴日）に、金沢医科大学屋上（北緯36° 66′、東経136° 65′、標高50m）において、太陽高度が0から40度まで約5度毎に行った。頭頂部のUV被ばく量は、東洋人・西洋人とも太陽高度40度で8-10mW/cm<sup>2</sup>であるのに対し、眼部UV被ばく量は、東洋人が約2mW/cm<sup>2</sup>、西洋人は約1mW/cm<sup>2</sup>と東洋人の約50%となった。太陽高度が10度、20度、30度、40度における眼部被ばく量8方位平均値は、東洋人が1.35、1.93、1.62、1.62、西洋人が0.56（東洋人の41%）、0.90（47%）、1.02（63%）、1.06（65%）であった。西洋人マネキンは太陽正面を向いた場合でも、顔面骨格形状により眼部に影ができるのに対して東洋人では影がほとんどできなかった。眼鏡・サングラス等のアイテム使用時の被ばく量について、東洋人と西洋人の比較についても検討した。UV計測は2014年4月（快晴時）に行い、眼鏡・サングラスはテンプルの太さが異なるものを使用した。東洋人および西洋人の眼部UV被ばく量平均値は眼鏡（細テンプル）で0.20mW/cm<sup>2</sup>と0.11mW/cm<sup>2</sup>、眼鏡（太テンプル）で0.12mW/cm<sup>2</sup>と0.05mW/cm<sup>2</sup>、サングラス（細テンプル）で0.08mW/cm<sup>2</sup>と0.04mW/cm<sup>2</sup>で、いずれも西洋人が有意に低かった（p<0.05）。各アイテムの平均被ばく率（使用時/非使用時）は西洋人の7.4%（4.7～12.3）に対し東洋人が10.6%（6.1～16.3）と大きくなった。

これらの結果より顔面骨格形状の違いにより、眼部UV被ばく量の値や変動が異なり、東洋人は西洋人に比べ眼部被ばく量が大きいことが明らかになった。また、眼鏡・サングラス装用時の被ばく量および被ばく率は西洋人で少なく、顔面骨格形状の違いがアイテムの効果にも影響する可能性が示唆された。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

小島 正美（教授）

研究課題： 1. 眼部への電波曝露の定量的調査に関する研究概要

2. 赤外線曝露による眼内の三次元熱動態解析（科研費 基盤研究C：23510068）

研究概要

課題1： 1) 75 GHz 300 mW/cm<sup>2</sup> 6分曝露により、明らかな眼障害を再現性良く誘発することが可能な実験モデルが作成できた。このモデルを用いて、眼障害発生閾値検索を行ったところ、75 GHz 6分曝露による眼障害発生閾値は<100 mW/cm<sup>2</sup>から>50 mW/cm<sup>2</sup>の範囲内にあった。また、75 GHz 30分曝露による眼障害の発生閾値は<50 mW/cm<sup>2</sup> から>10 mW/cm<sup>2</sup>の範囲内にあった。

2) サーモカメラによる角膜表面温度、蛍光温度プローブによる角膜実質内温度、水晶体前皮質温度測定により、40および95 GHzの周波数特性が明確となり、高周波ほど眼表面に強い熱障害を及ぼすことが明らかとなった。

3) 電波曝露による眼障害発生閾値と気流（0.5 m/s、労働安全基準0.5 m/s以下）の関連について検討を行った結果、眼障害発生閾値前後では、気流により眼部の放熱が促進され、眼障害発生閾値が低下した。一方、防護指針値以上の高強度曝露では、本実験条件では、障害の低減作用は認めなかった。

課題2： 1) 有色家兎眼球のMRI撮影画像より、有色家兎眼球に特化した3次元熱輸送解析モデル眼を作成し、数値シミュレーションを行った（EMCJ, 57:45, 2013）。

2) 赤外線白内障の発症機序について、家兎眼に赤外線A波（808 nm）、赤外線B波（1,550 nm）、赤外線C波（10,600 nm）を曝露すると、赤外線A波は眼球の周辺および眼球内部の色素のある部位（虹彩、網膜色素上皮）周辺で眼障害が生じた。一方、赤外線B波、C波は角膜障害が主体で、眼内での明らかな障害は認められなかった。以上より、赤外線の波長の相違により、眼部障害を誘発する部位が異なることが明らかとなった。

3) 赤外線曝露中の眼内での熱輸送を可視化すると、赤外線A波は虹彩・毛様体、網膜色素上皮細胞層などで発熱し、虹彩・毛様体の熱は熱伝導により水晶体に移行して、水晶体上皮細胞障害を示すことが示された。一方、網膜色素上皮層で発熱した熱は熱伝導により、網膜に熱障害を誘発することが示された。以上より、赤外線A波による眼障害発生機序はGoldmann理論に従うことが明らかとなった。赤外線B波、C波は角膜で吸収され発熱した熱が房水に熱伝導し、これにより房水の対流が生じ二次的に水晶体へと輸送され、水晶体上部の水晶体上皮細胞層に熱障害を与えることが明らかとなった。

4) 黒体放射分光分布解析よりガラス溶鉱炉でのガラスの融解温度は1,500℃で赤外線A波含有率は15.2%、一方、鉄の溶鉱炉での融解温度は1,200℃、A波含有率は7.6%より、従来の炉前所業での白内障は赤外線B波またはC波が主体であることが示唆された。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

蔡 政佑（研究員）

研究課題：75 GHzミリ波曝露と環境因子の眼への影響

### 研究概要

ミリ波帯電波の利用について過去数十年前までは、レーダー等に代表される特殊な軍事目的での使用のみであった。しかし、近年は、自動車衝突防止用ミリ波レーダシステム、高速無線通信等に利用され始めている。それゆえ、日常生活でのミリ波曝露の可能性が高まり、健康への障害に関心が高まっている。

ミリ波帯電波は、体表に露出する皮膚および眼部の組織によって吸収される。我々の以前の研究は、ミリ波曝露は熱的效果を発生し、角膜障害および、角膜で発生した熱が、熱伝導により、眼の内部の水晶体に損傷を引き起こすことを報告している。

角膜表面温度は、相対湿度、気流、温度などの環境因子に影響されることが予測されるが、詳細な検討はない。今回の実験は、ミリ波曝露と環境因子の相互作用を探索した。

有色家兎に75 GHzミリ波を片眼に曝露し、曝露中の温度変化と環境因子（湿度、気流）の相互作用の関連について、温度により色調を変化させる微細粒子（感温カプセル）を眼内に注入して、大凡の温度分布を測定した。

1) ミリ波曝露と環境気流（0.5 m/s、労働安全基準 0.5 m/s未満）の関連について検討したところ、風がある状態ではミリ波曝露による角膜の温度の下降が顕著になり、眼内での熱は蓄積しなかった。また、形態学的検討により、眼障害発生率が減少した。

2) ミリ波曝露と環境湿度の関連の検討は、一般的には、ドライアイが示すように、低湿度状態は角膜の乾燥に繋がり、この状態は角膜上皮細胞に悪影響を及ぼすことはよく知られた事実である。一方、今回の実験データでは、高湿度状態は角膜からの気化熱による熱の放出が抑制されるために、ミリ波曝露による角膜の温度上昇は、低湿度状態より顕著になり、眼障害が重篤になる結果が得られた。

本研究では、ミリ波曝露により角膜で吸収し、発生した熱が前房の房水の対流により、眼内での熱輸送、熱の蓄積に関与するため、環境湿度と環境気流は眼内での熱輸送には重要因子であり、湿度と気流を制御することにより、ミリ波曝露による眼障害発生を制御できる可能性が示唆された。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

初坂 奈津子（助教）

研究課題：日本人透明水晶体眼および白内障発症眼の水晶体屈折力の経年変化

### 研究概要

石川県輪島市門前町をフィールドとする縦断的疫学調査（Monzen Eye Study）を行っており、その調査の結果より水晶体屈折力の10年の変化と、発症混濁病型との関連について検討した。水晶体屈折力（LP）は、眼軸長（AL）、等価球面度数（SE）と角膜全屈折力（CP）の測定値により $LP = (110.0 - 2.43 \times AL - 0.89 \times CP - SE) / 0.62$ の式に代入し評価を行った。透明水晶体眼では加齢変化により10年で約0.6Dの水晶体屈折力の低下がみられ、遠視化することが確認された。透明水晶体眼から皮質混濁を発症した場合も加齢変化と同程度の遠視化が見られたため、皮質単独混濁眼は眼屈折への影響が少ないことが分かった。Water Clefts（WC）を瞳孔中心3mm内に発症した場合、水晶体屈折力は10年で約1.5D低下し、遠視化が大きいことも確認された（ $p < 0.05$ ）。核混濁を単独で発症した場合、水晶体屈折力の変化はなかったが、通常に加齢変化で屈折力が低下する事を考慮すると、加齢変化に逆らい核部の屈折力の増加が生じ、屈折の変化を打ち消しあうものと考えられる。核混濁とRetrodotsを混合で発症すると、水晶体屈折力は約2.0Dの増加が見られ著明な近視化を生じる事が明らかとなった。

屈折力の低下が大きいWC単独混濁眼の経年変化についても検討を行った。調査期間中にWC単独混濁眼と診断された年を初年度とし、その後2回目の検査が可能であった対象について検討した。平均経過年数は $6.4 \pm 1.9$ 年（4～11年）である。初年度のWC局在別での平均水晶体屈折力は瞳孔中心3mm内に局在したものが $22.1 \pm 1.6$ D、3mm以内にWCがない周辺型が $24.6 \pm 1.2$ Dであり、中心型の屈折力が有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。経年変化では周辺型から中心型に移行した対象では1.1Dの低下が見られ、有意な遠視化が確認された（ $p < 0.05$ ）。WCが途中経過により消失したもの、あるいは皮質混濁に変化した対象では0.6D水晶体屈折力が増加した。

水晶体屈折力は通常に加齢変化では10年で約0.6D低下し遠視化に寄与するが、水晶体混濁が発症することで屈折力が大きく変化することがあり、発症混濁により屈折への影響が異なる事が明らかとなった。WCから皮質混濁への変化によって、一旦低下した水晶体屈折力が再度増加がすることも明らかとなった。

## 〈皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ）〉

皮膚真菌学研究部門は、石崎 宏客員教授、望月 隆教授（併任）、安澤数史助教（併任）、岡田由美子事務員で構成されている。全国的に類を見ない皮膚真菌症に特化した研究施設として、情報発信はもとより、皮膚科領域の真菌症の人材教育にも努めている。

石崎は皮膚科若手医師に対する真菌症教育に情熱を傾け、北陸真菌懇談会の真菌講習会（2013年3月開催、内灘）を立案し、実施した。また国内外の*Sporothrix*属真菌の分子疫学的研究の指導を行った。

望月は、格闘技競技者間での流行が社会問題となっている*Trichophyton tonsurans*感染症について、本年度も厚生労働科学研究費補助金をうけて集団検診、検診法の改良、同定の簡便化に関わる研究、分子多型をもとにした分子疫学的研究を、皮膚科学教室の大学院生とともに行った。同定の簡便化では、臨床検体を平板培地に接種したのち裏面から光顕的に観察すると、*T. tonsurans*ならば数日以内に培地内に厚膜孢子様構造物が形成され、これが迅速同定に有用であることを明らかにした。さらに皮膚糸状菌の感染様式の解明に用いる分子マーカーの開発を試み、患者数の多い*Microsporum canis*, *T. rubrum*などに研究の範囲を広げつつある。皮膚真菌症の教育では北陸真菌懇談会真菌講習会に加え、日本医真菌学会教育委員会主催の皮膚真菌症指導者講習会（2013年10月開催、東京）を立案、実施した。

安澤は、本学皮膚科の外来分離株のみでなく、全国各地の皮膚科施設からの真菌同定の依頼に応えている。全国的に臨床分離株の同定に対応できる施設がほとんどない中、診療支援に大きな力を発揮している。さらに*T. mentagrophytes*の種同定に用いられるribosomal RNA遺伝子のITS領域の多型をもとに、ヒトとヒト以外に由来した菌株の鑑別が可能である事を明らかにした。また外部から派遣された若手皮膚科医への真菌症の教育を担当し、また皮膚真菌症指導者講習会では実行委員として教育資材の作成、資料の取りまとめなど、中心的な活動を行った。

（文責 望月 隆）

## 〈皮膚真菌学研究所（ノバルティス ファーマ）〉

望月 隆（教授）

研究課題：白癬菌 *Trichophyton tonsurans* の種内変異による分子疫学と迅速同定法の検討

### 研究概要

表在性皮膚真菌症のほとんどを占め、国民の4人に1人が罹患している白癬の原因菌の疫学的研究を行ってきたが、昨年に続いて平成25年度も感染経路の解明のために種内のタイプ分けが可能な分子生物学的指標を用いた分子疫学的研究を継続した。とりわけ平成10年頃より格闘技競技者を中心に国内での感染が急速に拡大している *T. tonsurans* については、中学、高等学校の柔道部に直接出向き、感染者の発見を通じて感染拡大の防御に努めるとともにヘアブラシ、セロファンテープによる培養法と検診法の改良に努めた（坂田祐一ほか、日小皮誌32:121, 2013）。こうして得られた菌株や国内各地から寄せられた新規臨床分離株について、真菌の核内ribosomal RNA 遺伝子のnon-transcribed spacer (NTS) 領域の多型解析を継続している。

*T. tonsurans* 感染症の診断の上で問題になっていた菌株の迅速同定法については *T. tonsurans* の形態学的所見のうち厚膜孢子様構造 (Chlamyospore-like structure, CLS) について、他の皮膚糸状菌において形成されるか検討し、併せて電子顕微鏡的観察を行なった。その結果、臨床検体を平板培地に接種したのち裏面から光顕的に観察すると、*T. tonsurans* の25株では5日目に92%、8日目に全ての株で数日以内にCLSの形成が確認できた。しかもほとんどの菌株で100倍の1視野で5つ以上のCLSが形成されていた。一方、他の高頻度に分離される皮膚糸状菌ではCLSがほとんど確認されず、5 - 8日目のCLSの形成は *T. tonsurans* の特徴であり、これが迅速同定に有用であることを明らかにした。CLSは培地を臨床現場で頻用されるマイコセル培地以外でもサブロー培地、ポテト培地でも同様に形成されていた。電子顕微鏡的に、CLSは *T. tonsurans* に特徴的なゴマ粒状分生子の形成に先立って観察された (*J. Dermatol.* 40: 1027, 2013)。

さらにNTS領域のタイプ分けは他の皮膚糸状菌の菌種にも応用できるため、動物を介する代表的な人畜共通感染症である *Microsporum canis*、代表的ヒト好性菌 *T. rubrum* についても同様の方法で疫学的研究を進めている。

（共同研究者：皮膚科学教室 渡部大学院生、坂田大学院生、竹田助教、安澤助教、山田専修生）。

## 〈皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ）〉

安澤 数史（助教）

研究課題：臨床分離株からみる *Trichophyton mentagrophytes* complex の寄生性について

### 研究概要

*Trichophyton mentagrophytes* complex（以下TM）は皮膚真菌症の代表的起因菌である。このTMと *T. rubrum* だけで皮膚真菌症起因菌の約9割を占めるとする報告もあるが、これは足白癬と爪白癬の症例数が圧倒的多数を占め、かつその起因菌が両菌で占められる事に起因する。足（趾爪含む）以外の部位ではどうかというと、TMを起因菌とする症例は *T. rubrum* と比べて極めて少ない事が知られているが、加えて足以外の部位では動物を介して感染するいわゆる動物寄生性のTMも現れてくる。これに対して足由来のTMはヒト寄生性（感染経路にヒト以外の動物を介さない）と考えられている。両寄生性TMについては古くから研究がなされてきたが、系統学的に非常に近縁である事もあって塩基配列情報を用いても鑑別は容易ではない。両寄生性TMの鑑別には現在でも生物学的（交配関係）、形態学的な要素も大きく絡んでいて、そこにも解決すべき問題があるが、今回はまず塩基配列と寄生性の関係、つまり配列で寄生性が鑑別できるかどうか絞って研究を行った。

金沢医大皮膚科及び同大氷見市民病院皮膚科の外来患者から足由来のTM 160株（94、66株）、また全国から同定依頼の為に送られて来た足以外由来のTM 41株、計201株について塩基配列（ITS領域、644bp）を決定した。足由来TMの配列からヒト寄生性TMのもつ配列分布を求め、足以外由来のTMの配列と比較した。

結果、2施設から得られた足由来TMの持つ配列は、それぞれ9割以上の菌株が同一配列で、残りはこの配列と1塩基異なる配列という同一の傾向がみられた。得られた傾向から、ヒト寄生性菌株における塩基置換数と配列頻度の情報が得られた。TMでは足以外の部位での症例数が圧倒的に少ないことから、ヒト寄生性菌のリザーバーとなり得るのはヒトでは足のみであり、それゆえに今回得られた配列の傾向はヒト寄生性菌株全体のもつ配列分布に一致する可能性が高い。この傾向から外れる配列をもつTMはそれだけで動物寄生性であるといえる。塩基配列を利用して全国の足以外由来のTMについて解析してみると、41株中31株が塩基置換数から、また4株は配列頻度から動物寄生性菌と鑑別された。残りの6株についてはヒト寄生性菌株に多くみられる配列をもつ菌株であったが、動物寄生性でないとは言えない事から鑑別不能となった。

寄生性という概念は、定義付けの難しさから学問的に取り扱いにくいものである。しかしながら、起因菌の由来を特定する事は临床上必要であり、加えて本邦における代表的な皮膚真菌症起因菌であるTMおよび *T. rubrum* の全体像を正しく理解する必要がある。



# 共同利用センター

## 〈共同利用センター〉

共同利用センターは昨年6月より動物管理室、RI管理室、病理組織室、機器管理室の4室体制で活動している。各室は主に学内の研究者のRIを使用した実験や動物実験の支援、大型共同機器の管理やサービスなどを行っており、学内研究者の研究支援に取り組んでいる。

### 1. 動物管理室

動物飼育施設は、臨床研究棟7・8階、基礎研究棟3階・地下1階、及び研究棟別棟に飼育室と実験室を有している。平成25年度の動物実験計画書の申請は119件あり、利用講座は基礎医学11講座、臨床医学17講座、看護学部1科目、一般教育機構1科目、総合医学研究所2領域であった。年間使用動物数はマウス6,542匹、ラット1,568匹、ウサギ115匹、その他モルモット、イヌなど総数8,265匹であった。

『金沢医科大学動物実験指針』に基づき、平成25年5月に動物実験実施者に対する教育訓練をDNA実験安全委員会と共催した（講師 竹上 勉教授、田崎隆史准教授）。物飼育施設の管理は、動物実験委員会（委員長 中川秀昭教授、副委員長 中村 晃教授）の指導と助言のもと、田崎隆史准教授（獣医）を中心に、荒井剛志主任技術員、北野春樹、吉本栄治、朝山俊行、泉 知里各技能員（H25.4 採用）が日常実務を担っている。

今年、マウス・ラット感染症予防対策として新衛生殺菌消臭生成装置（基礎研究棟地下1階）を設置し、飼育機（58台）のHEPAフィルターを交換した（臨床研究棟7階及び基礎研究棟地下1階・別棟感染室）。

近年の動物実験においては、全国医学部長病院長会議 動物実験検討委員会委員長、国立大学法人動物実験施設協議会会長及び公私立大学実験動物施設協議会会長の連名で平成25年12月12日付け「動物実験に関する情報公開の実施について」という文章が全国の医学部を有する会員大学に通知されている。本学においても、更なる透明性のある情報公開、自己点検・評価及び検証を推進する必要があると考えられる。

### 2. RI管理室

RI管理室は法令に基づき放射線に関係する管理を担当している。その役割としては1) 非密封線源（実験用RI等）の保管・管理、2) 密封線源の保管・管理（校正用RI等）、3) エックス線発生装置の維持・管理、4) 核燃料物質（ウラン化合物）などが挙げられる。

非密封RIを利用するためのRIセンターは臨床研究棟9、10階と基礎研究棟4階に設置され、法令に基づいて研究に活用されている。各実験室には測定機器をはじめとして各種遠心機、サーマルサイクラー、細胞培養設備、冷蔵・冷凍庫などが設置されている。使用可能な核種は、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{125}\text{I}$ などで、医学研究に必要とされるほぼ全ての核種について通常の研究活動に十分な量の保管と使用が可能な体制となっている。

本学における教育研究のための放射線安全管理は金沢医科大学放射線障害予防規程に基づいて学長の勝田省吾先生が放射線安全委員会委員長として統括されており、放射線施設責任者に中川秀昭教授、安全管理責任者に小坂健夫教授、施設管理責任者に森 豊茂施設部長が任命されている。放射線取扱主任者は石垣靖人准教授が担当し、現場の実務は谷口 真助教が責任者として担当し、各種申請を含めた事務手続きは研究推進課が担当している。

学内に設置されたエックス線発生装置に関しては、基礎系の講座、病院および動物管理室と共同で管理にあたっている。

核燃料物質はRIセンター内に施錠された保管庫を設置するとともに、年2回の秤量による在庫確認と使用時における数量確認、廃棄物の保管を行っている。

本年度の使用状況は、RI使用及び施設立入許可者が32名であり、臨床研究棟9、10階 RI実験施設においては約3名/月（立入総数40名）、基礎研究棟4階 RI実験施設では約19名/月（立入総数224名）のペースで使用されていた。基礎研究棟RI実験施設では、昨年度に比べ施設立入許可者が20名程減少したにもかかわらず、使用立入数は倍となった。

また本年度は、新たな使用核種である<sup>33</sup>Pの追加及び核種の使用数量変更、施設のダンパー設置及び位置変更、事業所内の居住区域変更を目指した「許可使用に係る変更許可申請書」の申請、及び、医学教育棟新築工事に伴う臨床研究棟別棟 保管廃棄設備の配管移設に伴う臨床研究棟 RIセンター利用中止等への対応について、原子力規制委員会 放射線規制室とヒアリングを行った。また、ヒアリングを参考に変更申請書の作製及び工事業者への一時立入教育訓練の実施や工事期間中の立入や被曝管理を行った。工事開始に伴い、臨床研究棟9、10階 RIセンターは3月20日より工事に伴い利用停止とした。また、変更申請については、次年度での許可を目指している。

### 3. 機器管理室

機器管理室は従来の形態機器管理センターが電子顕微鏡のみならず、研究所が管理する大型研究機器を機器管理運営委員会（委員長竹上 勉教授）の指導の下、研究所スタッフの竹上 勉教授、石垣靖人准教授、宮越 稔、村上 学講師、谷口 真、上田忠司、高田尊信 各助教、村野秀和助手、中村有香研究員、竹原照明主任技術員、北川陽子事務員が中心となり管理を行っている。管理している機器は100台以上であり、総医研のホームページ（学内版）に示されている

(<http://www2.kanazawa-med.ac.jp/~k-jimuka/kikikanri/kikimokujil.htm>)。

平成25年度には私立大学戦略的研究基盤形成支援事業で購入した多光子励起レーザー走査型顕微鏡システムのほか、レーザーマイクロダイセクション顕微鏡システム、倒立型リサーチ顕微鏡、ハイスループット細胞機能探索システム、リアルタイムPCRシステム、デジタルPCRシステム、セルソーターシステムなどが設置され、精度の高い研究が実施できるように整備され、学内外の研究者が素晴らしい研究を実施してくれることを希望している。

専任の竹原主任技術員は臨床研究棟地下1階に設置されているデジタル透過型電子顕微鏡H-7650（日立ハイテク）を始めとして、透過型のJEM-1200EX II（日本電子）および周辺機器の管理のみならず、本学研究者の電顕試料作製を行っている。さらにメッサーCによるガラスナイフの作製、LKB-2008を使用した超薄切片作製の技術指導も行っている。

### 4. 病理組織室

病理組織室は本学各科からの依頼による研究用病理組織標本作製の支援を行っている。

二宮技能員は本学の基礎2講座、臨床11講座、本研究所2分野の15講座・分野からの依頼を受け、研究組織標本、①パラフィンブロックの作成、②パラフィンブロックによるHE染色標本の作成、希望すればPAS、Azan、EVGなどの特殊染色標本の他、未染色標本の作製、③酵素免疫染色標本の作製、④凍結標本の作製、⑤電顕標本の作製等を行っている。さらに大学院生など初心者を対象にした、染色法のアドバイスも行っており、臨床7講座9人の大学院生の研究支援を行った。

（文責 中川秀昭）

## 〈共同利用センター〉

中川秀昭（教授）

研究課題：循環器疾患の疫学研究

### 研究概要

長年、富山県にある企業の従業員約7,000人を追跡する職域コホート研究を続けている。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価やリスクと就業状態の関連を明らかにすることを目的としており、平成25年は2本の論文を発表した。

#### 1) 中年男性生産業従事者集団での交代勤務に起因する睡眠問題と多量飲酒の関連

(Alcohol Alcohol 48:202-206,1993) .

対象は北陸のアルミ製品製造事業所に勤務し、2009年に実施した職種、勤務形態、睡眠状況、飲酒習慣などに関する調査に回答した909名の35-54歳の男性生産業従事者を対象に、交代勤務者は睡眠問題への対処行動として飲酒する傾向があり、これが多量飲酒につながっている可能性を検討した。その結果、良い睡眠を得ることを意図して飲酒する者の頻度は、常日勤で21.9%、交替勤務（深夜なし）で12.8%、交替勤務（深夜あり）で29.3%であり、交替勤務（深夜あり）で最も高かった。多量飲酒者の頻度は、常日勤で9.2%、交替勤務（深夜なし）で6.9%、交替勤務（深夜あり）で13.0%であり、交替勤務（深夜あり）で高い傾向であった。多量飲酒のオッズ比は、交替勤務（深夜なし）で0.64 (0.24-1.69)、交替勤務（深夜あり）で1.52 (0.95-2.41)であった。これに睡眠状況を考慮すると、常日勤・良好睡眠での多量飲酒者の頻度は9.1%、常日勤・不良睡眠で9.6%、交替勤務（深夜なし）・良好睡眠で7.0%、交替勤務（深夜なし）・不良睡眠で6.9%、交替勤務（深夜なし）・良好睡眠で10.1%、交替勤務（深夜なし）・不良睡眠で17.6%であった。多量飲酒のオッズ比は、交替勤務（深夜あり）・不良睡眠で最も高く、2.14 (1.16-3.94)であった。以上より、中年男性生産業従事者集団において、交替勤務で不良な睡眠を有する者は常日勤で良好な睡眠を有する者よりも多量飲酒を行っている頻度が高く、その背景に良い睡眠を得るために飲酒している意図がある可能性が考察された。

#### 2) 糖尿病の家族歴、生活習慣と2型糖尿病発症との関連 (J Diabetes Invest 4:261-268,1993)

北陸の某製造業事業所の従業員3,517名（男性2,037名、女性1,480名）を対象に糖尿病家族歴の有無を調査し、その後7年間追跡し、糖尿病の発症の影響を検討した。その結果、630名（18%）に糖尿病の家族歴を認めた。7年間の追跡で228名の新規糖尿病発症を確認した。家族歴のないものを基準とした家族歴を有する者の性、年齢で調整した糖尿病発症ハザード比は1.82 (1.36-2.43) と有意に上昇した。これらの関連はbody mass indexや飲酒、喫煙、運動習慣、他の代謝異常の有無で調整しても変わらなかった。糖尿病のリスク上昇は、特に母親の糖尿病家族歴と強い関連を認めた。以上より、日本人において糖尿病家族歴を有する者は約1.8倍糖尿病発症のリスクが高かった。

## 〈共同利用センター（動物管理室）〉

中村 晃（教授）

研究課題：アレルギーおよび自己免疫疾患の病態解明

### 研究概要

アレルギー性疾患や自己免疫疾患の発症機構の解明をめざし、大きく2つのテーマを行っている。1つはセリンプロテアーゼインヒビターによるアレルギー制御機構の解明である。アレルギーのエフェクター細胞であるマスト細胞、好塩基球、好酸球はヒスタミンなどの化学伝達物質やサイトカインを放出・産生するが、キマーゼやグランザイムなどのセリンプロテアーゼも大量に放出する。過剰なセリンプロテアーゼは組織破壊に直結するが、これらの酵素活性を制御するセリンプロテアーゼインヒビターの作用は不明なままである。我々はセリンプロテアーゼのうちSLPI (secretory leukoprotease inhibitor) に注目し、解析を行っている。昨年度はSLPIが好塩基球や好酸球の反応を制御していることを明らかにしたが、今年度では皮膚アナフィラキシー反応、気管支喘息の制御に加え、SLPIが腹腔好酸球の恒常性維持に関与していることを明らかにした。2つ目のテーマは自己免疫疾患の発症に深く関与するプラズマサイトイド樹状細胞 (Plasmacytoid dendritic cell: pDC) の制御機構の解明である。pDCは、生体においてもっともI型インターフェロンを産生する免疫細胞である。I型インターフェロン (interferon: IFN) は感染防御には必須であるが、自己免疫疾患では増悪因子となる。今年度においては、RNAシーケンス解析を行い、インターフェロンの細胞外輸送に関与する分子を同定した。現在、この分子の発現制御機構を検討している。一方、昨年度は、pDCが脳脊髄炎を引き起こすタイラーウイルスには結合しないことを明らかにしている。今年度は、DNAマイクロアレイ解析から選定したいくつかの受容体分子とタイラーウイルスとの結合をBiacoreを用いて検討したところ、結合を認める受容体を発見した。今後は感染経路としての可能性の検討する予定である。



2013年 業 績

## 生命科学研究領域

### 著 書

1. 中村有香, 石垣靖人 : 高真空 SEM における生きたままの生体試料観察を目指して, THE HITACHI SCIENTIFIC STRUMENT NEWS 2013 Vol.56 No.2, 14-18 [47901-4794], (株) 日立ハイテクノロジー, 日本, 2013.

### 学術論文

#### 原 著

1. Y-S. Jiang, M.Maeda, M.Okamoto, M.Fujii, R.Fukutomi, M.Hori, M.Tatsuka, T.Ota : Centrosomal localization of RhoGDI $\beta$  and its relevance to mitotic processes in cancer cells, *Int. J. Oncol.*, 42 : 460-468, 2013.
2. N.Nakaya, Y.Ishigaki, H.Nakajima, M.Murakami, T.Shimasaki, T.Takata, M.Ozaki, NJ.Duseti, JL.Iovanna, Y.Motoo : Meaning of tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in the molecular mechanism of gemcitabine sensitivity, *Mol.Clin.Oncol.*, 1 : 100-104, 2013.
3. (A.Kitano), T.Shimasaki, Y.Chikano, M.Nakada, M.Hirose, T.Higashi, Y.Ishigaki, Y.Endo, T.Takino, H.Sato, Y.Sai, K.Miyamoto, Y.Motoo, K.Kawakami, T.Minamoto : Aberrant glycogen synthase kinase 3 $\beta$  is involved in pancreatic cancer cell invasion and resistance to therapy, *PLoS ONE*, 8 : e55289;1-12, 2013.
4. K.Fujikawa, M.Miyagoshi, H.Yamagishi : Dodecaploid H1 embryonic stem cells abolished pluripotency in L15F10 medium both with and without leukemia inhibitory factor, *Hum. Cell.*, 26 : 97-104, 2013.
5. (S.Maru), Y.Ishigaki, N.Shinohara, T.Takata, N.Tomosugi, K.Nonomura : Inhibition of mTORC2 but not mTORC1 up-regulates E-cadherin expression and inhibits cell motility by blocking HIF-2 $\alpha$  expression in human renal cell carcinoma, *J.Urol.*, 189 : 1921-1929, 2013.
6. M.Miyagoshi, K.Fujikawa-Yamamoto, H.Yamagishi : The establishment of tetraploid human embryonic cells using demecolcine, *Cytologia (Tokyo)*, 78 : 417-423, 2013.
7. (ST.Kim), T.Tasaki, A.Zakrzewska, YD.Yoo, KS.Sung, S-H.Kim, H.Cha-Molstad, J.Hwang, KA.Kim, BY.Kim, YT.Kwon : The N-end rule proteolytic system in autophagy, *Autophagy*, 9 : 1100-1103, 2013.
8. (G.Boso), T.Tasaki, YT.Kwon, NV.Somia : The N-end rule and retroviral infection: no effect on integrase, *Virology*, 10 : 233;1-14, 2013.
9. M.Tsuchishima, J.George, H.Shiroeda, T.Arisawa, T.Takegami, M.Tsutsumi : Chronic ingestion of ethanol induces hepatocellular carcinoma in mice without additional hepatic insult., *Dig. Dis. Sci.*, 58 : 1923-1933, 2013.
10. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Tatsuno, M.Hashimoto, T.Shimasaki, K.Iwabuchi, N.Tomosugi : Depletion of RNA-binding protein RBM8A (Y14) causes cell cycle deficiency and apoptosis in human cells, *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 238 : 889-897, 2013.
11. (S.Tetsuka), K.Tominaga, E.Ohta, K.Kuroiwa, E.Sakashita, K.Kasashima, T.Hamamoto, M.Namekawa, M.Morita, S.Natsui, T.Morita, K.Tanaka, Y.Takiyama, I.Nakano, H.Endo : Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with an onconeural antibody against creatine kinase, brain-type, *J. Neurol. Sci.*, 335 : 48-57, 2013.

12. (M.Hori), T.Miki, M.Okamoto, F.Yazama, H.Konishi, H.Kaneko, F.Shimamoto, T.Ota, A.Temme, M.Tatsuka: The detergent-soluble cytoplasmic pool of Survivin suppresses anoikis and its expression is associated with metastatic disease of human colon cancer, PLoS ONE, 8:e55710;1-14, 2013.
13. (H.Sakamoto), M.Hirano, M.Samukawa, S.Ueno, S.Maekura, H.Fujimura, M.Kuwahara, Y.Hamada, C.Isono, K.Tanaka, S.Kusunoki, Y.Nakamura: Details of treatment-related difficulties in men with Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis, Eur. Neurol., 69:21-26, 2013.
14. K.Takeda, T.Takata, Y.Kawai, Y.Ishigaki, K.Kajinami: Chk1-mediated phosphorylation of receptor-associated late transducer at serine 250 increases its stability by stimulating its interaction with 14-3-3, Genes Cells, 18:369-386, 2013.
15. (S.Nukuzuma), M.Kameoka, S.Sugiura, K.Nakamichi, C.Nukuzuma, T.Takegami: Suppressive effect of PARP-1 inhibitor on JC virus replication in vitro, J. Med. Virol., 85:132-137, 2013.
16. (田崎和江), 竹原照明, 石垣靖人, 中川秀昭, 根本直樹, 横山明彦, 木村 元: 放射能汚染環境における生物の元素濃度分布, 河北潟総合研究, 16:7-24, 2013.
17. (朴 貴瑛), 田原将行, 田中恵子, 田中正美: 視神経脊髄炎 (NMO) /NMO spectrum disorder-日本人患者における水平性半盲-, 神経内科, 78:118-121, 2013.
18. (田崎和江), 竹原照明, 石垣靖人, 中川秀昭: 放射線汚染した水田土壌と生物におけるSr, Cs, Np, Puの分布, 化石研究会会誌, 46:35-57, 2013.

## 総 説

1. 富岳 亮, 田中恵子: Stiff-person症候群と自己抗体, Brain Nerve, 65:395-400, 2013.
2. (田中正美), 田中恵子: 多発性硬化症の治療, 日内会誌, 102:1971-1977, 2013.
3. 田中恵子: 傍腫瘍性神経症候群, 神経・精神疾患診療マニュアル 日本医師会誌, 142:特別号(2)259-260, 2013.
4. (筒井 幸), 神林 崇, 田中恵子, 清水徹男: NMDA受容体に対する自己免疫抗体, 生命の科学, 64:442-443, 2013.
5. 田中恵子: 抗NMDAR抗体と神経疾患, 神経内科, 79:341-347, 2013.
6. 田中恵子: 自己免疫性脳炎・脳症とアフエレスिस, 日アフエレスिस会誌, 32:191-197, 2013.

## 症例報告

1. (Y.Hachiya), R.Miyata, N.Tanuma, K.Hongoku, K.Tanaka, K.Shimoda, S.Kanda, A.Hoshino, Y.Hanafusa, S.Kumada, E.Kurihara, M.Hayashi: Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection, Brain Dev., 35:670-674, 2013.
2. 河合宇吉郎, 藤田充世, 長山成美, 田中恵子, 松井 真: 進行する嚥下障害と呼吸不全を呈した高齢発症抗SRP抗体陽性ミオパチーの1例, 神経内科, 78:579-581, 2013.
3. (川西 康太郎), 森田光哉, 中原圭一, 手塚修一, 幸喜 富, 富永 薫, 遠藤仁司, 屋代 隆, 田中恵子, 中野今治: 抗神経抗体の存在が確認できた膀胱痛を伴う傍腫瘍性小脳変性症の1例, Brain Nerve, 65:1401-1405, 2013.
4. (朴 貴瑛), 小森美華, 田中恵子, 田中正美: 多発性硬化症に典型的な脳MRI病変を呈した視神経脊髄炎関連疾患, 神経内科, 78:477-479, 2013.

5. (原 賢寿), 豎山真規, 鈴木直輝, 柴野 健, 田中恵子, 石黒英明: 両側腓腹部に局限した非進行性神経原性筋萎縮症を呈した弧発例の1例, 臨神経, 53:551-554, 2013.

## 短 報

1. (M.Tanaka), M.Oono, R.Motoyama, K.Tanaka : Longitudinally extensive spinal cord lesion after initiation, and multiple extensive brain lesions after cessation of fingolimod treatment in a patient with recurrent myelitis and anti-aquaporin4 antibodies, Clin. Exp. Neuroimmunol., 4:239-240, 2013.
2. (藤井裕樹), 久保智司, 柚木太淳, 佐藤恒太, 高松和弘, 田中恵子, 高橋幸利, 栗山 勝: 卵巣奇形腫を合併し抗NMDA受容体抗体陽性のglioblastomaの1例, 臨神経, 53:712-715, 2013.

## その他

1. (M.Tanaka), K.Park, K.Tanaka : Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia, Mult. Scler., 19:1244-1245, 2013.
2. 田中恵子: 抗アクアポリン (AQP) 4抗体の感度・特異度について教えてください, MS Frontier, 2:20-21, 2013.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (シンポジウム)

1. T.Tasaki, ST. Kim, A. Zakrzewska, YT. Kwon: UBR4, and N-recognition of the N-end rule pathway, and its role in yolk sac vascular development and autophagy, THE 35th NAITO CONFERENCE on The Ubiquitin-Proteasome System: From Basic Mechanisms to Pathophysiological Roles, (Sapporo, '13.07).

### 国際学会 (一般演題)

1. K.Iwai, O.Iritani, M.Okuro, S.Morimoto, Y.Nakamura, Y.Ishigaki : Opposite directional regulations of microRNA expression in arterial smooth muscle cell by HMGA1 and CTCF on the scaffold/matrix-attachment regions, The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, (Yokohama, '13.03), Circulation Journal, 77 (Suppl. I) :I-1648, 2013.
2. K.Tanaka, M.Fujita, Y.Ishigaki, N.Kato, M.Matsui, M.Tanaka, T.Takegami : Effects of the CSF from anti-NMDA receptor encephalitis patient on the cultured neurons, The American Academy of Neurology's 65th the ANN Annual Meeting, (SanDiego, '13.03).
3. T.Shimasaki, Y.Ishigaki, A.Kitano, T.Takata, T.Arisawa, N.Ueda, T.Kosaka, T.Takegami, Y.Motoo, N.Tomosugi, T.Minamoto: Glycogen synthase kinase 38 inhibition sensitizes pancreatic cancer to gemcitabine., Digestive Disease Week 2013, (Orlando, '13.05).
4. M. Taniguchi, K. Kitatani, Y. Taguchi, T. Takegami, H. Umehara, T. Okazaki: Sphingosine-1-phosphate lessens ceramide-mediated cell death in IL-2 deprived natural killer cells, FASEB Science Research Conference, (Niseko, '13.08).
5. K.Tanaka, M.Fujita, M.Matsui, T.Takegami : Immunological profiles of the CSF from the anti-NMDA receptor encephalitis patient., XXI World Congress of Neurology, (Vienna, '13.09).

6. K.Iwai, T.Morita, O.Iritani, S.Morimoto, Y.Nakamura, Y.Ishigaki :CTCF and HMGA1 opposite directionally regulate the gene expression of microRNAs at scaffold/matrix-attachment regions in the arterial smooth muscle cell, American Heart Association Scientific sessions 2013, (Dallas, '13.11) .
7. K.Tanaka, M.Matsui, M.Tanaka : Autoantibodies other than anti-AQP4 antibodies in seronegative NMO patients, 6th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, (Kyoto, '13.11) .
8. M.Fujita-Nakata, R.Tomioka, K.Tanaka, M.Nakanishi, S.Nagayama, R.Takahashi, T.Machiya, T.Hamada, M.Matsui :Intractable Cough May Be Characteristic Symptom of Neuromyelitis Optica, 6th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis., (Kyoto, '13.11) .
9. T.Takegami, M.Murakami, Y.Ishigaki, M.Taniguchi, T.Tasaki :Pathogenicity of Japanese Encephalitis Virus (JEW) Newly Isolated in Ishikawa /Japan , and Analysis of Gene Expression in JEW-infected Cells, 3rd World Congress on Virology, (Baltimore, '13.11) .

#### 全国学会・研究会（特別講演）

1. 田中恵子 :自己抗体が介在する免疫性神経疾患, 第54回日本神経学会学術大会, (東京, '13.05) .
2. 田中恵子 :傍腫瘍性神経症候群の診断と治療, 第31回日本神経治療学会総会, (東京, '13.11) .

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 竹上 勉 :日本脳炎の流行はいつ起こるかー 日本脳炎ウイルスの昨日・今日・明日ー, 第61回日本ウイルス学会, (神戸, '13.11) .
2. 田中恵子 :抗NMDA受容体脳炎患者髄液を用いた動物モデル作製と病態の解析, 第25回日本神経免疫学会, (下関, '13.11) .

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 田崎隆史, ST. Kim, A. Zakrzewska, YT. Kwon :N-end rule pathwayのN-レコグニンUBR4のマウス発生とオートファジーにおける役割, 第155回日本獣医学会学術集会, (東京, '13.03) .
2. 舘 慶之, 奥田鉄人, 川原範夫, 加藤伸郎, 石垣靖人, 松本忠美 :ラット脊髄切断モデルにおけるhyaluronidase-4の発現解析, 第42回日本脊椎脊髄病学会, (宜野湾, '13.04) , J.Spine Res, 4:274, 2013.
3. 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清, 竹上 勉 :石川県内豚舎周辺での蚊発生状況調査と日本脳炎ウイルス分布, 第65回日本衛生動物学会大会, (江別, '13.04) .
4. (津田哲哉), 岸田祥子, 望月衛子, 新垣篤史, 石垣靖人, 根本典子, 桑畑 進 :イオン液体を用いて前処理した生物試料のSEM観察, 日本顕微鏡学会 第69回学術講演会, (吹田, '13.05) .
5. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 島田ひろき, 八田稔久, 桑畑 進, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久 :細胞内mRNA-タンパク質構造の可視化, 日本顕微鏡学会 第69回学術講演会, (吹田, '13.05) .
6. 長山成美, 藤田充世, 垣内無一, 北村彰浩, 中西恵美, 富岳 亮, 田中恵子, 松井 真 :当院における比較的若年発症脳梗塞患者の実態, 第54回日本神経学会学術大会, (東京, '13.05) .
7. 谷口 真, 北川陽子, 堀貴代江, 村上 学, 岡崎俊朗, 竹上 勉 :日本脳炎ウイルス接着・感染における細胞膜スフィンゴリエリンの役割, 第48回 日本脳炎ウイルス生態学研究会, (熱海, '13.05) .

8. (松井清彦), 長滝由佳, 谷脇 妙, 松本一繁, 竹上 勉, 小滝 徹, 田島 茂, 高崎智彦: 高知県で分離された日本脳炎ウイルス genotype3, 第48回日本脳炎ウイルス生態学研究会, (熱海, '13.05).
9. 田中恵子, 李 永智, 藤田充世, 松井 真, 加藤伸郎, 石垣靖人, 竹上 勉: NMDA受容体脳炎における炎症病態の検討, 第54回日本神経学会学術大会, (東京, '13.05).
10. 石垣靖人, 中村有香, 竹上 勉, 友杉直久, 中川秀昭, 桑畑 進: SEMによる生体観察とイオン液体の活用, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第29回学術講演会, (横須賀, '13.06).
11. (霜村典宏), 彌永このみ, 笹本佳裕, 石垣靖人, 桑畑 進: きこの類におけるイオン液体を用いたSEM観察法: 菌類の分類研究と菌根共生の微細構造解析への応用, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第29回学術講演会, (横須賀, '13.06).
12. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 馬 少福, 竹原照明, 友杉直久: 免疫電顕法におけるmRNA構造可視化の限界, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第29回学術講演会, (横須賀, '13.06).
13. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 馬 少福, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久: 中心体局在因子RBM8Aのリン酸化制御の解析, 第65回日本細胞生物学会大会, (名古屋, '13.06).
14. 宮越 稔, 藤川孝三郎, 山岸 裕子: ヒト不死化線維芽細胞を用いた多倍体化の検討, 第23回日本サイトメトリー学会, (東京, '13.06).
15. 太田隆英, 岡本茉佑美, 堀 正人, 福富隆一郎, 津野貴彦, 藤原 守, 藤井幹子, 達家雅明: Lapachol経口投与によるB16 melanoma細胞の実験転移抑制, 第22回日本がん転移学会, (松本, '13.07).
16. (堀 正人), 岡本茉佑美, 福富隆一郎, 津野貴彦, 藤原 守, 藤井幹子, 太田隆英, 達家雅明: サバイビンによるアノキス抑制効果の分子機序: XIAP/IkB-alpha/NF-kappaBシグナル経路関与の可能性, 第22回日本がん転移学会, (松本, '13.07).
17. (岡本茉佑美), 堀 正人, 福富隆一郎, 津野貴彦, 藤原 守, 藤井幹子, 太田隆英, 達家雅明: 3型カスパーゼ切断型N末欠失変様RhoGDIbetaによる染色体分配紡錘体軸方向性の喪失, 第22回日本がん転移学会, (松本, '13.07).
18. (藤原 守), 藤井幹子, 岡本茉佑美, 堀 正人, 福富隆一郎, 津野貴彦, 太田隆英, 達家雅明: 低酸素ストレスによるMOB2A発現誘導に伴うKrs活性の抑制機構解析, 第22回日本がん転移学会, (松本, '13.07).
19. 中島章夫, 正木康史, 中村拓路, 河南崇典, 石垣靖人, 清水啓智, 佐藤智美, 岩男 悠, 三木美由貴, 坂井知之, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: IgG4関連疾患患者末梢血単核球におけるCLC遺伝子とMS4A3遺伝子発現の検討, 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会, (大阪, '13.09).
20. (堀 正人), 岡本茉佑美, 福富隆一郎, 津野貴彦, 藤原 守, 岡田 薫, 太田隆英, 達家雅明: サバイビンによるNF-kappaB経路の活性化, 第72回日本癌学会, (横浜, '13.10).
21. 太田隆英, 岡本茉佑美, 福富隆一郎, 堀 正人, 津野貴彦, 藤原 守, 岡田 薫, 達家雅明: マクロファージの放射線誘発アポトーシスにおけるcaspase-3で切断されたRhoGDIβの役割, 第72回日本癌学会, (横浜, '13.10).
22. (福富隆一郎), 岡本茉佑美, 堀 正人, 津野貴彦, 藤原 守, 岡田 薫, 太田隆英, 達家雅明: PARP6-C (PARP6のスプライスバリエント) の電離放射線照射による発現増加とアポトーシス抑制効果, 第72回日本癌学会, (横浜, '13.10).
23. (岡本茉佑美), 岡田 薫, 堀 正人, 福富隆一郎, 津野貴彦, 藤原 守, 太田隆英, 達家雅明: 5-メチルシトシンRNAメチル基転移酵素NSUN2のノックダウンによるX線照射後の微小核と多核の増加, 第72回日本癌学会, (横浜, '13.10).

24. 長山成美, 井上 穰, 藤田充世, 中西恵美, 富岳 亮, 田中恵子, 松井 真: 右第Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ脳神経障害をきたし、第Ⅷ脳神経は保たれたRamsay-Hunt症候群variantの1例, 第18回日本神経感染症学会総会, (宮崎, '13.10).
25. 田崎隆史, 北川陽子, 堀喜代江, 谷口 真, 村上 学, 奴久妻聡一, 竹上 勉: 日本脳炎ウイルス持続感染細胞株JK-1におけるオートファジー阻害剤Bafilomycin A1の効果, 第61回日本ウイルス学会学術集会, (神戸, '13.11).
26. 田崎隆史, 北川陽子, 堀喜代江, 谷口 真, 村上 学, 奴久妻聡一, 竹上 勉: 日本脳炎ウイルス複製に及ぼすBafilomycin A1の作用, 第20回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, (神戸, '13.11).
27. 長山成美, 中西恵美, 田中恵子, 松井 真: 細菌性髄膜炎に対する抗生剤で惹起された薬剤誘発性髄膜炎の1例, 第31回日本神経治療学会総会, (東京, '13.11).
28. 清水義朗, 奥田鉄人, 川原範夫, 加藤伸郎, 石垣靖人, 松本忠美: ラット脊髄切断モデルにおけるhyaluronidase-4とアストロサイトの関連性について, 第48回日本脊髄障害医学会, (福岡, '13.11), 第48回日本脊髄障害医学会プログラム・抄録集, 235, 2013.
29. 谷口 真, 北川陽子, 堀貴代江, 田崎隆史, 村上 学, 光武 進, 五十嵐靖之, 岡崎俊朗, 竹上 勉: 細胞膜スフィンゴミエリン減少による日本脳炎感染阻害, 第61回 日本ウイルス学会学術集会, (神戸, '13.11).
30. 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清, 竹上 勉: 石川県内豚舎近辺で行ったドライアイス+CDCトラップによるコガタアカイエカ採集とEV分離, 第20回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, (神戸, '13.11).
31. (奴久妻聡一), 亀岡正典, 杉浦重樹, 中道一生, 奴久妻智代子, 田崎隆史, 竹上 勉: PARPI 阻害剤のin vitroにおけるJCウイルス阻害効果, 第61回日本ウイルス学会, (神戸, '13.11).
32. (松井清彦), 竹上 勉, 小滝 徹, 田島 茂, 高崎智彦: 高知県で分離された日本脳炎ウイルスgenotype 3のゲノム解析, 第61回日本ウイルス学会, (神戸, '13.11).
33. 田崎隆史, 北川陽子, 堀貴代江, 谷口 真, 村上 学, 奴久妻聡一, 竹上 勉: 日本脳炎ウイルス持続感染細胞 JK-1におけるオートファジー阻害剤 Bafilomycin A1の効果, 第61回日本ウイルス学会, (神戸, '13.11).
34. 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 谷口 真, 田崎隆史, 奴久妻聡一: Distribution and biological activity of new genotype Japanese encephalitis virus in Japan, 第36回日本分子生物学会, (神戸, '13.12).

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. (北村彰浩), 藤田充世, 垣内無一, 中西恵美, 長山成美, 富岳 亮, 田中恵子, 寒川 真, 楠 進, 松井 真: 抗ガラクトセレブロシド (Gal-c) 抗体の関与が疑われた辺縁系脳炎の一例, 第135回日本神経学会東海北陸地方会, (名古屋, '13.03), 2013.
2. 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清, 竹上 勉: 石川県内豚舎近辺で行ったドライアイス+CDCトラップによるコガタアカイエカ採集とJEV分離, 第68回日本衛生動物学会西日本支部大会, (越前, '13.10).
3. 石垣靖人, 中村有香: 早期老化症候群におけるトランスクリプトーム解析, 第34回北陸臨床遺伝研究会, (内灘, '13.11).
4. 井上 穰, 富岳 亮, 藤田充世, 中西恵美, 長山成美, 田中恵子, 松井 真, 水野敏樹: 石川県における一家系の存在を示唆するCADASILの1例, 第137回日本神経学会東海北陸地方会, (金沢, '13.11).

#### その他（一般演題）

1. 石垣靖人, 中村有香 : ヒト細胞内RNA結合因子の解析, 第49回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '13.07) .
2. 岩井邦充, 入谷 敦, 森田卓朗, 渥美三貴子, 東川俊寛, 矢野 浩, 大黒正志, 森本茂人, 中村有香, 石垣靖人 : 血管平滑筋分化をつかさどる miRNA の遺伝子発現はクロマチンモジュレーター蛋白CTCF および HMGA1 の制御を受ける, 第49回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '13.07) .

## 先端医療研究領域

### 著 書

1. 元雄良治：小柴胡湯, 後山尚久 (編) はじめての漢方100, 42-45, 診断と治療社, 東京, 2013.
2. 元雄良治：大柴胡湯, 後山尚久 (編) はじめての漢方100, 146-149, 診断と治療社, 東京, 2013.
3. 元雄良治：漢方薬, 堀 正二, 他 (編) 治療薬ハンドブック薬剤選択と処方のポイント2013, 1390-1435, じほう, 東京, 2013.
4. 竹内正義：AGEsとアルツハイマー病・神経変性疾患, AGEsと老化 ?糖化制御からみたウエルエイジング?, 229-241, メディカルレビュー社, 東京, 2013.
5. 元雄良治：耳鼻咽喉科: 咽喉頭異常感症, 後山尚久 (編) はじめての漢方治療, 230-232, 診断と治療社, 東京, 2013.
6. 元雄良治：QOLの向上: 癌性貧血, 後山尚久 (編) はじめての漢方治療, 307-309, 診断と治療社, 東京, 2013.
7. 竹内正義：糖化を防いで生活習慣病予防! ?TAGE-RAGE系からみた新たな治療戦略?, O.l.i.v.e., 51-53, メディカルレビュー社, 東京, 2013.
8. 竹内正義：未病におけるToxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止, 日本未病システム学会雑誌, 71-78, 日本未病システム学会, 東京, 2013.

### 学術論文

#### 原 著

1. (A.Ojima), Y.Ishibashi, T.Matsui, S.Maeda, Y.Nishino, M.Takeuchi, K.Fukami, S.Yamagishi: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression, *Am. J. Pathol.*, 182:132-141, 2013.
2. (Y.Ishibashi), T.Matsui, K.Ohta, R.Tanoue, M.Takeuchi, K.Asanuma, K.Fukami, S.Okuda, K.Nakamura, S.Yamagishi: PEDF inhibits AGE-induced podocyte apoptosis via PPAR-gamma activation, *Microvasc. Res.*, 85:54-58, 2013.
3. M.Yano, T.Yamamoto, N.Nishimura, T.Gotoh, K.Watanabe, K.Ikeda, Y.Garan, R.Taguchi, K.Node, T.Okazaki, Y.Oike: Increased Oxidative Stress Impairs Adipose Tissue Function in Sphingomyelin Synthase 1 Null Mice, *Plos One* 12:8(4), 2013.
4. K.Kasahara, M.Kaneda, T.Miki, K.Iida, N.Sekino-Suzuki, I. Kawashima, H. Suzuki, M.Shimonaka, M.Arai, Y. Ohno-Iwashita, S.Kojima, M.Abe, T.Kobayashi, T.Okazaki, M.Souri, A.Ichinose, N.Yamamoto: Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin-a IIBa3-myosin, *Blood* 122:3340-3348, 2013.
5. (Y.Fukushima), H.Daida, T.Morimoto, T.Kasai, K.Miyauchi, S.Yamagishi, M.Takeuchi, T.Hiro, T.Kimura, Y.Nakagawa, M.Yamagishi, Y.Ozaki, M.Matsuzaki: Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: The JAPAN-ACS sub-study, *Cardiovasc. Diabetol.*, 12:5, 2013.

6. N.Nakaya, Y.Ishigaki, H.Nakajima, M.Murakami, T.Shimasaki, T.Takata, M.Ozaki, N.J.Dusetti, J.L.Iovanna, Y.Motoo: Meaning of tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in the molecular mechanism of gemcitabine sensitivity., *Mol Clin Oncol.*, 1:100-104, 2013.
7. (A.Kitano), T.Shimasaki, Y.Chikano, M.Nakada, M.Hirose, T.Higashi, Y.Ishigaki, Y.Endo, T.Takino, H.Sato, Y.Sai, K.Miyamoto, Y.Motoo, K.Kawakami, T.Minamoto: Aberrant glycogen synthase kinase 3 $\beta$  is involved in pancreatic cancer cell invasion and resistance to therapy, *PLoS ONE*, 8: e55289;1-12, 2013.
8. (K.Yamanaka), M.Saito, M.Kita, Y.Takamura, G.Hashiguchi, H.Takabayashi, E.Tamiya: A single cell gene detection using micro-tweezers and the microchamber polymerase chain reaction for the fetal DNA analysis, *Sens. Actuators. B. Chem.*, 178: 678-682, 2013.
9. (Y.Yano), M.Hayakawa, K.Kuroki, H.Ueno, S.Yamagishi, M.Takeuchi, T.Eto, N.Nagata, M.Nakazato, K.Shimada, K.Kario: Nighttime blood pressure, nighttime glucose values, and target-organ damages in treated type 2 diabetes patients, *Atherosclerosis*, 227: 135-139, 2013.
10. (N.Tahara), S.Yamagishi, M.Takeuchi, A.Tahara, K.Kaifu, S.Ueda, S.Okuda, T.Imaizumi: Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independently correlated with circulating levels of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) in humans, *Clin. Biochem.*, 46: 300-303, 2013.
11. (S.Shoji), M.Inaba, N.Tomosugi, S.Okuno, M.Ichii, T.Yamakawa, S.Kurihara: Greater potency of darbepoetin- $\alpha$  than erythropoietin in suppression of serum hepcidin-25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients, *Eur. J. Haematol.*, 90: 237-244, 2013.
12. Y.Niida, A.Wakisaka, T.Tsuji, H.Yamada, M.Kuroda, Y.Mitani, A.Okumura, A.Yokoi: Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported, *J. Hum. Genet.*, 58: 216-225, 2013.
13. (S.Maru), Y.Ishigaki, N.Shinohara, T.Takata, N.Tomosugi, K.Nonomura: Inhibition of mTORC2 but not mTORC1 up-regulates E-cadherin expression and inhibits cell motility by blocking HIF-2 $\alpha$  expression in human renal cell carcinoma, *J. Urol.*, 189: 1921-1929, 2013.
14. (Y.Ishibashi), T.Matsui, M.Takeuchi, S.Yamagishi: Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced growth and VEGF expression in MCF-7 breast cancer cells by suppressing AGEs receptor expression via AMP-activated protein kinase, *Horm. Metab. Res.*, 45: 387-390, 2013.
15. N.Hayashi, J.George, M.Takeuchi, A.Fukumura, N.Toshikuni, T.Arisawa, M.Tsutsumi: Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease, *PLoS ONE*, 8: e70034;1-14, 2013.
16. (K.Fukami), S.Yamagishi, K.Kaifu, T.Matsui, Y.Kaida, S.Ueda, M.Takaeuchi, K.Asanuma, S.Okuda: Telmisartan inhibits AGE-induced podocyte damage and detachment, *Microvasc. Res.*, 88: 79-83, 2013.
17. (S.Maeda), T.Matsui, M.Takeuchi, S.Yamagishi: Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 29: 406-412, 2013.
18. Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Tatsuno, M.Hashimoto, T.Shimasaki, K.Iwabuchi, N.Tomosugi: Depletion of RNA-binding protein RBM8A (Y14) causes cell cycle deficiency and apoptosis in human cells, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 238: 889-897, 2013.

19. (T.Fujiwara), T.Ikeda, Y.Nagasaka, Y.Okitsu, Y.Katsuoka, N.Fukuhara, Y.Onishi, K.Ishizawa, R.Ichinohasama, N.Tomosugi, H.Harigae: A low-molecular-weight compound K7174 represses hepcidin: possible therapeutic strategy against anemia of chronic disease, *PLoS ONE*, 8: e75568;1-13, 2013.
20. (Y.Kaida), K.Fukami, T.Matsui, Y.Higashimoto, Y.Nishino, N.Obara, Y.Nakayama, R.Ando, M.Toyonaga, S.Ueda, M.Takeuchi, H.Inoue, S.Okuda, S.Yamagishi: DNA aptamer raised against AGEs blocks the progression of experimental diabetic nephropathy, *Diabetes*, 62: 3241-3250, 2013.
21. (R.Ando), S.Ueda, S.Yamagishi, H.Miyazaki, Y.Kaida, K.Kaifu, M.Yokoro, Y.Nakayama, N.Obara, K.Fukami, M.Takeuchi, S.Okuda: Involvement of advanced glycation end product-induced asymmetric dimethylarginine generation in endothelial dysfunction, *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 10: 436-441, 2013.
22. (SNJ.Song), M.Iwahashi, N.Tomosugi, K.Uno, J.Yamana, S.Yamana, T.Isobe, H.Ito, H.Kawabata, K.Yoshizaki: Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Res. Ther.*, 15: R141;1-10, 2013.
23. (K.Kasahara), M.Kaneda, T.Miki, K.Iida, N.Sekino-Suzuki, I.Kawashima, H.Suzuki, M.Shimonaka, M.Arai, Y.Ohno-Iwashita, S.Kojima, M.Abe, T.Kobayashi, T.Okazaki, M.Souri, A.Ichinose, N.Yamamoto: Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- $\alpha$ IIb $\beta$  3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts, *Blood*, 122: 3340-3348, 2013.
24. (K.Sakata), M.Hayakawa, Y.Yano, N.Tamaki, N.Yokota, T.Eto, R.Watanabe, N.Hirayama, T.Matsuo, K.Kuroki, S.Sagara, O.Mishima, M.Koga, N.Nagata, Y.Nishino, K.Kitamura, K.Kario, M.Takeuchi, S.Yamagishi: Efficacy of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on glucose parameters, the activity of the advanced glycation end product (AGE) - receptor for AGE (RAGE) axis, and albuminuria in Japanese type 2 diabetes, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 29: 624-630, 2013.
25. (L.Dong), Y.Chen, Y.Masaki, T.Okazaki, H.Umehara: Possible mechanisms of lymphoma development in Sjogren's syndrome, *Curr. Immunol. Rev.*, 9: 13-22, 2013.
26. (N.Sugimoto), K.Matsuzaki, H.Ishibashi, M.Tanaka, T.Sawaki, Y.Fujita, T.Kawanami, Y.Masaki, T.Okazaki, J.Sekine, S.Koizumi, A.Yachie, H.Umehara, O.Shido: Upregulation of aquaporin expression in the salivary glands of heat-acclimated rats, *Sci. Rep.*, 3: 1763;1-8, 2013.
27. T.Arisawa, T.Tahara, H.Shiroeda, K.Yamada, T.Nomura, H.Yamada, R.Hayashi, K.Matsunaga, T.Otsuka, M.Nakamura, T.Shimasaki, N.Toshikuni, N.Kawada, T.Shibata: Functional promoter polymorphisms of NFKB1 influence susceptibility to the diffuse type of gastric cancer, *Oncol. Rep.*, 30: 3013-3019, 2013.
28. K.Takeda, T.Takata, Y.Kawai, Y.Ishigaki, K.Kajinami: Chk1-mediated phosphorylation of receptor-associated late transducer at serine 250 increases its stability by stimulating its interaction with 14-3-3, *Genes Cells*, 18: 369-386, 2013.
29. (村本弘昭), 武藤寿生, 竹内正義: 透析患者における血清終末糖化産物 (AGEs) 濃度?セベラマー塩酸塩少量投与の効果?, *日透析医学会誌*, 46: 467-473, 2013.
30. (尾崎良太), 織田英人, 薄葉亮子, 熊澤幸夫, 加藤典司, 北美紀子, 高林晴夫: Cell-HOG特徴量を用いた顕微鏡画像からの有核赤血球自動検出, *精密工学会誌*, 79: 1074-1077, 2013.

## 総 説

1. J.Yamakawa, Y.Motoo, J.Moriya, M.Ogawa, H.Uenishi, S.Akazawa, T.Sasagawa, M.Nishio, J.Kobayashi: Significance of Kampo, traditional Japanese medicine, in supportive care of cancer patients, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013,746486:1-10, 2013.
2. J.Yamakawa, J.Moriya, K.Takeuchi, M.Sawada, Y.Motoo, J.Kobayashi: Significance of kampo, japanese traditional medicine, in the treatment of obesity:basic and clinical evidence, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013,943075:1-8, 2013.
3. J.Yamakawa, Y.Motoo, J.Moriya, M.Ogawa, H.Uenishi, S.Akazawa, T.Sasagawa, M.Nishio, J.Kobayashi: Role of Kampo medicine in integrative cancer therapy, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013,570848:1-6, 2013.
4. 元雄良治: 消化管疾患に対する漢方医学からのアプローチ-現状と展望-: 消化管疾患に対する漢方医療の実際: (7) 消化器癌に対する補助療法 b. 全身状態改善とがん化学療法副作用軽減, *臨消内科*, 28: 215-220, 2013.
5. 元雄良治: 国際標準化と漢方: ISO/TC249を中心に. ISO/TC249における伝統医学の国際標準化をめぐって, *漢方と最新治療*, 22:9-14, 2013.
6. 竹内正義: 血管障害バイオマーカーとしてのtoxic AGEs (TAGE), *医のあゆみ*, 244:685-690, 2013.
7. 元雄良治, 廣岡芳樹, 清水京子, 伊佐山浩通, 吉留博之: 特別寄稿-日本消化器病学会専門医カリキュラムの改訂を終えて-: 消化器病専門医研修カリキュラム改訂:胆膵, *日消誌*, 110:820-824, 2013.
8. (石橋大海), 滝川 一, 中尾昭公, 渡辺 守, 丹羽康正, 中村哲也, 穂苅量太, 福沢嘉孝, 元雄良治, 森實敏夫, 菅野健太郎: 特別寄稿-日本消化器病学会専門医カリキュラムの改訂を終えて-: 日本消化器病学会専門医カリキュラムの改訂, *日消誌*, 110:788-795, 2013.
9. 新井田要: 頭部・顔面・口腔の形態異常と遺伝性疾患, *日本口腔顎顔面技工研究会会誌*, 13:7-12, 2013.
10. 新井田要: 小児神経科医からみた子どもの高次脳機能診察へのアプローチ -科学的に診る目、子どもを診る目-, *子どものこころ脳*の発達, 4:19-29, 2013.
11. 小川真生, 元雄良治, 緒方千秋: よくわかる漢方薬講座 処方意図と服薬指導のポイント (第11回) がん領域 (緩和ケア・支持療法), *薬事*, 55:2440-2444, 2013.

## 症例報告

1. Y.Masaki, A.Nakajima, H.Iwao, N.Kurose, T.Sato, T.Nakamura, M.Miki, T.Sakai, T.Kawanami, T.Sawaki, Y.Fujita, M.Tanaka, T.Fukushima, T.Okazaki, H.Umehara: Japanese variant of multicentric castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia-a report of two cases: Is TAFRO syndrome (Castleman-Kojima Disease) a distinct clinicopathological entity?, *J. Clin. Exp. Hematop.*, 53:79-85, 2013.
2. 近沢逸平, 中井 暖, 宮澤克人, 田中達朗, 鈴木孝治, 佐藤勝明, 元雄良治: 前立腺神経内分泌癌に集学的治療を行った1例, *癌の臨*, 59:99-104, 2013.
3. 守屋純二, 山川淳一, 竹内健二, 元雄良治: 腰部脊柱管狭窄症除圧術後に生じた右下肢痛に抑肝散が有効であった1症例, *痛みと漢方*, 23:114-117, 2013.
4. 小島清登, 藤井俊樹, 西部明子, 望月 隆, 新井田要: 水疱形成を伴った遺伝性血管性浮腫の1例, *皮の科*, 12:190-194, 2013.

## 短 報

1. (Y.Ebata), J.Takino, H.Tsuchiya, T.Sakabe, Y.Ikeda, S.Hama, K.Kogure, M.Takeuchi, G.Shiota: Presence of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products in the liver of insulin-resistant mice, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 83:137-141, 2013.
2. (Y.Higashimoto), T.Matsui, Y.Nishino, J.Taira, H.Inoue, M.Takeuchi, S.Yamagishi: Blockade by phosphorothioate aptamers of advanced glycation end products-induced damage in cultured pericytes and endothelial cells, *Microvasc. Res.*, 90:64-70, 2013.

## その他

1. N.Hayashi, H.Okuyama, Y.Matsui, H.Yamaya, E.Kinoshita, H.Minato, Y.Niida, H.Yokoyama: Adult-onset renal failure in a family with Alagille syndrome with proteinuria and a novel JAG1 mutation, *Clin. Kidney J.*, 6:295-299, 2013.
2. (T.Suzuki), K.Toba, K.Kato, T.Ozawa, M.Higasimura, T.Kitajima, H.Oda, K.Tsuchida, N.Tomosugi, H.Saitoh, Y.Aizawa: Serum ferritin levels adversely affect cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention., *Int. J. Cardiol.*, 167:286-288, 2013.
3. (T.Suzuki), K.Toba, K.Kato, T.Ozawa, H.Suzuki, N.Tomosugi, H.Saitoh, Y.Aizawa: Effects of erythropoietin administration on iron status in patients with ST-elevation myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention, *Int. J. Cardiol.*, 167:1644-1645, 2013.
4. (N.Tahara), S.Yamagishi, A.Tahara, M.Takeuchi, T.Imaizumi: Asymmetrical dimethylarginine level is independently associated with circulating levels of RAGE and PEDF, *Int. J. Cardiol.*, 167:3072-3074, 2013.
5. (S.Schroder), S.Lee, T.Efferth, Y.Motoo: Acupuncture and herbal medicine for cancer patients, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013:313751;1-5, 2013.
6. 元雄良治: 新年のことは: 漢方診療におけるコンピテンス, *漢方の臨*, 60:88-89, 2013.
7. 元雄良治: 和漢医薬学とがん: 集学的・全人的がん医療における和漢医薬学の役割, *漢方医薬誌*, 20:16-17, 2013.
8. 元雄良治: がん化学療法と十全大補湯の併用について, *日東洋医誌*, 64:119-122, 2013.

## 学会発表

### 国際学会 (一般演題)

1. J.Moriya, J.Yamakawa, J.Kobayashi, Y.Motoo: Successful Treatment with Kampo Medicine for Chronic Fatigue Syndrome: a Case Report, 2nd International symposium for Japanese Kampo Medicine, (London, UK, '13.04).
2. T.Shimasaki, Y.Ishigaki, A.Kitano, T.Takata, T.Arisawa, N.Ueda, T.Kosaka, T.Takegami, Y.Motoo, N.Tomosugi, T.Minamoto: Glycogen synthase kinase 38 inhibition sensitizes pancreatic cancer to gemcitabine, *Digestive Disease Week 2013*, (Orlando, '13.05).
3. J.George, N.Hayashi, M.Takeuchi, T.Arisawa, M.Tsutsumi: Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease, *Digestive Disease Week 2013*, (Orlando, '13.05).

4. T.Okazaki : The mechanism to overcome the chemo resistance of leukemia through autophagic cell death, INSERM cancer symposium, (Toulouse France, '13.05) (invited)
5. (Y.Nakayama), K.Fukami, S.Yamagishi, Y.Kaida, R.Ando, N.Obara, M.Takeuchi, S.Ueda, S.Okuda : Lanthanum suppresses AGEs-induced osteoblastic differentiation via inhibition of RAGE-ROS-NF-kB pathway in rat vascular smooth muscle cells, ERA-EDTA 2013, (Istanbul, '13.05) .
6. M. Taniguchi, K. Kitatani, Y. Taguchi, T. Takegami, H. Umehara, T. Okazaki : Sphingosine-1-phosphate lessens ceramide-mediated cell death in IL-2 deprived natural killer cells, FASEB Science Research Conference, (Niseko, '13.08) .
7. T.Kawanami, T.Takata, H.Iwao, Y.Masaki, H.Shimizu, T.Sato, T.Nakamura, A.Nakajima, M.Miki, Y.Fujita, M.Tanaka, T.Fukushima, T.Okazaki, H.Umehara : Proteomics analysis in IgG4-related disease, 12th International Symposium on Sjogren's Syndrome, (Kyoto, '13.10) .
8. A.Nakajima, Y.Masaki, T.Nakamura, T.Kawanami, H.Shimizu, T.Sato, H.Iwao, M.Miki, T.Sakai, Y.Fujita, M.Tanaka, T.Fukushima, T.Okazaki, H.Umehara : Analysis of CLC and MS4A3 gene expression in perioheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease, 12th International Symposium on Sjogren's Syndrome, (Kyoto, '13.10) .
9. T. Arisawa, T. Tahara, M. Nakamura, H. Yamada, T. Nomura, R. Hayashi, K. Matsunaga, N. Kawada, T. Otsuka, T. Shimasaki, N. Toshikuni, H. Shiroeda, T. Shibata : GENETIC POLYMORPHISM OF MYD88 GENE (RS7744) IS CLOSELY ASSOCIATED WITH THE SUSCEPTIBILITY TO ULCERATIVE COLITIS, 21th United European Gastroenterology Week, (Berlin, Germany, '13.10) .
10. T.Okazaki : International advisor. International Ceramide Conference, (Montauk, Long Island, New York, USA, '13.10)
11. T.Okazaki : Regulation of malignant cell proliferation and migration through SM in plasma membrane, Korean Society of Molecular and Cellular Biochemistry (KSBMB) Symposium, (Seoul, Korea, '13.10) (invited)
12. T. Ueda : Lipid droplets are derived from mitochondria in cultured cardiomyocytes, 2013 ASCB annual meeting, (New Orleans, '13.12) , 2013 Annual Meeting Poster Guide The American Society for Cell Biology, 97p, 2013.

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 元雄良治 : 「臓器別専門医」と「臓器横断的腫瘍内科医」の協力, 米国内科学会 (ACP) 日本支部 年次総会2013, (京都, '13.05) .
2. 元雄良治 : ISO/TC249のこれまでの経緯と今後の動向, 第64回日本東洋医学会学術総会, (鹿児島, '13.06) .
3. 元雄良治 : ISO/TC249の概要, 第30回和漢医薬学会学術大会, (金沢, '13.08) .
4. 元雄良治, 矢野聖二, 菓子井達彦, 片山寛次, 並木幹夫 : がんプロキアンサーボード, 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, (仙台, '13.08) .

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 竹内正義, 瀧野純一, 兵庫秀幸, 山岸昌一 : 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発症・進展における toxic AGEs (TAGE) の関与, 第16回日本病態栄養学会, (京都, '13.01) .

2. 中村豊美, 伊川和美, 北美紀子, 松本由佳, 高林晴夫: HbF染色法の有用性と文献的考察, 第16回胎児遺伝子診断研究会, (東京, '13.02).
3. (織田英人), 尾崎良太, 薄葉亮子, 熊澤幸夫, 加藤典司, 北美紀子, 高林晴夫: コンピュータビジョンを用いた有核赤血球検出システムの開発, 第16回胎児遺伝子診断研究会, (東京, '13.02).
4. (尾崎良太), 織田英人, 薄葉亮子, 熊澤幸夫, 加藤典司, 北美紀子, 高林晴夫: Cell-HOG特徴量を用いた顕微鏡画像からの有核赤血球自動検出, 動的画像処理実利用化ワークショップDIA2013, (浜松, '13.03).
5. (K.Sakata), M.Hayakawa, Y.Yano, N.Tamaki, N.Yokota, T.Eto, R.Watanabe, N.Hirayama, T.Matsuo, K.Kuroki, S.Sagara, O.Mishima, M.Koga, N.Nagata, Y.Nishino, T.Ishikwa, K.Kitamura, K.Kario, M.Takeuchi, S.Yamagishi: Efficacy of alogliptin on glucose parameters, advanced glycation end products (AGE) receptor for AGE (RAGE) axis activity, and albuminuria in uncontrolled type 2 diabetes, The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, (Yokohama, '13.03).
6. (T.Matsui), A.Ojima, Y.Ishibashi, M.Takeuchi, S.Yamagishi: GLP1-1 receptor agonist inhibits ADMA generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking AGE-induced PRMT-1 expression, The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, (Yokohama, '13.03).
7. (K.Fukami), S.Yamagishi, Y.Kaida, T.Matsui, Y.Higashimoto, M.Takeuchi, H.Inoue, S.Okuda: DNA aptamer raised against AGEs improves diabetic nephropathy in KK/Ay-Ta mice., The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, (Yokohama, '13.03).
8. (菊池千草), 永味千枝, 竹内正義, 松永民秀: 食後高血糖モデルラットの大腸動脈における血管障害機序とアナグリプチンの効果, 日本薬学会第133年会, (横浜, '13.03).
9. 上田忠司: 培養心筋細胞における脂肪滴とミトコンドリアの関係, 日本解剖学会, (高松, '13.03), 日本解剖学会総会公園プログラム・抄録集, 143, 2013.
10. 河南崇典, 高田尊信, 岩男 悠, 正木康史, 佐藤智美, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: IgG4関連疾患の疾患特異的に変動するタンパク質群の網羅解析, 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会/第22回国際リウマチシンポジウム, (京都, '13.04).
11. 三木美由貴, 田中真生, 佐藤智美, 中村拓路, 岩男 悠, 中島章夫, 坂井知之, 藤田義正, 正木康史, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: 慢性的な縦隔気腫および皮下気腫を併発した間質性肺炎合併皮膚筋炎の一例, 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会/第22回国際リウマチシンポジウム, (京都, '13.04).
12. 中島章夫, 田中真生, 佐藤智美, 中村拓路, 岩男 悠, 三木美由貴, 坂井知之, 藤田義正, 正木康史, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: MPO-ANCA陽性胸椎部肥厚性硬膜炎の一例, 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会/第22回国際リウマチシンポジウム, (京都, '13.04).
13. 中村拓路, 岩男 悠, 中島章夫, 正木康史, 佐藤智美, 三木美由貴, 坂井知之, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: IgG4関連疾患におけるトランスクリプトーム解析, 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会/第22回国際リウマチシンポジウム, (京都, '13.04).
14. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 島田ひろき, 八田稔久, 桑畑 進, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久: 細胞内mRNA-タンパク質構造の可視化, 日本顕微鏡学会 第69回学術講演会, (吹田, '13.05).
15. 岡本 彩, 大島恵子, 吉田健一, 中田貴之, 川上麻里絵, 正木康史, 岡崎俊朗: 自己抗体保有者に認められた抗fの一症例, 第61回日本輸血・細胞治療学会総会, (横浜, '13.05).
16. 新井田要, 黒田文人, 三谷裕介, 横井彩乃, 池野 郁: DNAマイクロアレイにより診断された2q31.1欠失症候群の一例, 第55回日本小児神経学会, (大分, '13.05), 脳と発達, 45: S363, 2013.

17. (黒田文人), 池野 郁, 横井彩乃, 三谷裕介, 新井田要: 持続脳波モニタリングにてsubclinical seizureをとらえることができたAESD症例の検討, 第55回日本小児神経学会, (大分, '13.05), 脳と発達, 45: S429, 2013.
18. (三谷裕介), 横井彩乃, 黒田文人, 新井田要: 当院で出生した二分脊椎症例の検討, 第55回日本小児神経学会, (大分, '13.05), 脳と発達, 45: S365, 2013.
19. (菊池千草), 永味千枝, 竹内正義, 松永民秀: 新規DPP-4阻害薬アナグリプチン慢性投与の食後高血糖モデル動物の血管におけるスーパーオキシド産生増加に対する効果, 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, (熊本, '13.05).
20. (松井孝憲), 尾嶋亜弥子, 石橋裕治, 竹内正義, 深水 圭, 山岸昌一: GLP-1受容体作動薬はAGEによるPRMT-1発現を抑制し腎ADMA産生の障害により糖尿病腎症の増悪を抑制する, 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, (熊本, '13.05).
21. 谷口 真, 北川陽子, 堀貴代江, 村上 学, 岡崎俊朗, 竹上 勉: 日本脳炎ウイルス接着・感染における細胞膜スフィンゴミエリンの役割, 第48回 日本脳炎ウイルス生態学研究会, (熱海, '13.05).
22. 石垣靖人, 中村有香, 竹上 勉, 友杉直久, 中川秀昭, 桑畑 進: SEMによる生体観察とイオン液体の活用, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第29回学術講演会, (横須賀, '13.06).
23. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 馬 少福, 竹原照明, 友杉直久: 免疫電顕法におけるmRNA構造可視化の限界, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第29回学術講演会, (横須賀, '13.06).
24. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 馬 少福, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久: 中心体局在因子RBM8Aのリン酸化制御の解析, 第65回日本細胞生物学会大会, (名古屋, '13.06).
25. (久村和穂), 松島英介, 元雄良治: がん患者が抱える心理社会的問題と支援ニーズ, 第18回日本緩和医療学会学術大会, (横浜, '13.06).
26. 上田順彦, 森岡絵美, 甲斐田大資, 富田泰斗, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木 洋, 藤田秀人, 木南伸一, 表 和彦, 中野泰治, 小坂健夫, 的場宗孝, 元雄良治: 膀胱に対する術前化学放射線療法導入初期の成績と問題点, 第38回日本外科系連合学会学術集会, (東京, '13.06), 日本外科系連合学会誌, 38: 672, 2013.
27. 尾崎 守, 池田敏郎, 新井田要, 伊藤順庸, 佐藤仁志: 相互転座保因者のリスク評価ホームページについて, 第37回日本遺伝カウンセリング学会, (川崎, '13.06), 日本遺伝カウンセリング学会誌, 34: 87, 2013.
28. (徳久優子), 上野和之, 清水正樹, 新井田要, 谷内江昭宏: 7番染色体長腕の母由来部分インソライソミーによる常染色体劣性遠位尿管性アシドーシスの一例, 第48回日本小児腎臓病学会, (徳島, '13.06), 日本小児腎臓病学会雑誌, 26 (Suppl) : 141, 2013.
29. (高田明子), 荒井美奈子, 八田尚人, 加治正英, 石澤 伸, 新井田要: hMSH2に変異を認めたLynch症候群の母子例, 第112回日本皮膚科学会総会, (横浜, '13.06), 日本皮膚科学会雑誌, 123: 498, 2013.
30. 尾崎 守: 相互転座保因者のリスク評価ホームページについて, 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, (川崎, '13.06).
31. (平石好江), 水口 隆, 岡田和美, 友杉直久, 前田貞亮: 血液透析患者に対するCERA治療時の静注用鉄剤の投与方法に関する検討, 第58回日本透析医学会学術集会・総会, (福岡, '13.06).
32. (高澤和也), 高枝智香子, 樋口正人, 前田貞亮, 友杉直久: 血液透析患者の貧血に対する経口鉄剤の反応性の指標として平均赤血球容積 (MCV) とhepcidin-25の有用性の検討, 第58回日本透析医学会学術集会・総会, (福岡, '13.06).
33. (有蘭健二), 渡辺麻耶, 松尾尚美, 唐原靖治, 山内英治, 松下芳雄, 松岡 潔, 福井博義, 友杉直久: 腎性貧血に対するV型ダイアライザーの有用性, 第58回日本透析医学会学術集会・総会, (福岡, '13.06).

34. 上田順彦, 森岡絵美, 甲斐田大資, 富田泰斗, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木 洋, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 小坂健夫, 的場宗孝, 元雄良治:局所進行膵癌非切除例に対する化学放射線療法の成績と問題点, 第44回日本膵臓学会大会, (仙台, '13.07), 膵臓, 28:406, 2013.
35. 守屋純二, 山川淳一, 竹内健二, 元雄良治, 小林淳二:視神経鞘髄膜腫手術、交通外傷後に生じた反射性交感神経性ジストロフィー (Reflex sympathetic dystrophy) 全身疼痛に漢方加療が効果的だった一例, 第26回日本疼痛漢方研究会学術集会, (東京, '13.07).
36. (山本彩乃), 鈴木俊章, 山本昇平, 大澤匡弘, 牧野利明, 元雄良治:オキサリプラチンの神経障害性疼痛に対する人参養栄湯の緩和作用, 第30回和漢医薬学会学術大会, (金沢, '13.08).
37. 河南崇典, 高田尊信, 岩男 悠, 正木康史, 清水啓智, 佐藤智美, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: IgG4関連疾患の疾患特異的に変動するタンパク質群の網羅解析, 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会, (大阪, '13.09).
38. 中島章夫, 正木康史, 中村拓路, 河南崇典, 石垣靖人, 清水啓智, 佐藤智美, 岩男 悠, 三木美由貴, 坂井知之, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: IgG4関連疾患患者末梢血単核球におけるCLC遺伝子とMS4A3遺伝子発現の検討, 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会, (大阪, '13.09).
39. 坂入慧一郎, 佐藤智美, 田中真生, 東馬智子, 清水啓智, 中村拓路, 岩男 悠, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 藤田義正, 正木康史, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 谷内江昭宏, 梅原久範: ヘノッホーシェーライン紫斑病症状を随伴したと考えられた家族性地中海熱の1例, 第25回中部リウマチ学会, (金沢, '13.09).
40. (鈴木俊章), 山本彩乃, 横山尚美, 大澤匡弘, 牧野利明, 元雄良治, 水上 元: Oxaliplatinによるin vitroにおける神経毒性に対する人参養栄湯の緩和作用, 日本生薬学会第60回年会, (北海道, '13.09).
41. 上田順彦, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 富田泰斗, 大西敏雄, 舟木 洋, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 小坂健夫, 元雄良治: 多発肝転移巣に対して一時的にTS-1が著効した非機能性膵NETの1例, 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会, (京都, '13.09), 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会プログラム・抄録集, 44, 2013.
42. (深水 圭), 山岸昌一, 甲斐田裕介, 東元祐一郎, 竹内正義, 井上浩義, 松井孝憲, 奥田誠也: 糖尿病腎症治療薬としてのAGEs-DNA aptamer, 第28回日本糖尿病合併症学会, (旭川, '13.09).
43. (川端 浩), 内山達樹, 坂本宗一郎, 高折晃史, 諫田淳也, 大石真也, 藤井信孝, 友杉直久: ヘプシジン・プロモーターのバイオアッセイ, 日本鉄バイオサイエンス学会第37回学術集会, (東京, '13.09).
44. (浦久保安輝子), 清水秀昭, 増田昌人, 篠崎勝則, 篠田雅幸, 高田由香, 元雄良治, 北村周子, 宮内正之, 辻 晃仁, 山崎由美子, 渡邊清高: 心理特性を踏まえたがん情報入手指向性の検討, 第51回日本癌治療学会学術集会, (京都, '13.10).
45. T.Fukushima, T.Sato, T.Nakamura, H.Iwao, A.Nakajima, M.Miki, T.Sakai, Y.Masaki, Y.Hirose, T.Okazaki, Y.Niki, H.Kawabata: Etiological spectrum and prognoses of hyperferritinemia at Kanazawa Medical University Hospital, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, (Sapporo, '13.10), 臨床血液, 54:250, 2013.
46. T.Sakai, Y.Masaki, N.Ootsuki, S.Kishi, T.Miyano, Y.Urasaki, J.Murakami, T.Satoh, T.Nakamura, H.Iwao, A.Nakajima, M.Miki, Y.Fujita, M.Tanaka, T.Fukushima, T.Okazaki, H.Umehara: Multicentric prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and MCL, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, (Sapporo, '13.10).
47. M.Miki, T.Sato, T.Nakamura, H.Iwao, A.Nakajima, T.Sakai, Y.Fujita, M.Tanaka, Y.Masaki, T.Fukushima, T.Okazaki, H.Umehara: Very delayed relapse of 10 years after remission in a patient with primary testicular lymphoma, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, (Sapporo, '13.10).

48. T.Satoh, T.Nakamura, A.Nakajima, H.Iwao, M.Miki, T.Sakai, Y.Fujita, M.Tanaka, Y.Masaki, T.Fukushima, Y.Hirose, T.Okazaki, H.Umehara: A case of MCD associated with thrombocytopenia and anasarca, so-called TAFRO syndrome, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, (Sapporo, '13.10).
49. 松井優子, 村山陵子, 田邊秀憲, 大江真琴, 須釜淳子, 紺家千津子, 元雄良治, 我妻孝則, 木下幸子, 坂井恵子, 真田弘美: サーモグラフィーを使用した点滴静脈内注射の血管外漏出のアセスメントの検討, 第1回看護理工学会学術集会, (東京, '13.10).
50. 中村正克, 白枝久和, 島崎猛夫, 利國信行, 大塚俊美, 福山智基, 松永和大, 林 蘭仁, 野村友映, 山田英登, 山田香穂, 有沢富康: 小さな胃粘膜下腫瘍に対する組織診断、DNS-MCB法の有用性, Japan Digestive Disease Week 2013 第21回日本消化器関連学会週間, (東京, '13.10).
51. 伊藤順庸, 犀川 太, 新井田要: tricho-rhino-phalangeal症候群I型の母子例, 第47回日本小児内分泌学会学術集会, (東京, '13.10).
52. (久村和穂), 松島英介, 元雄良治, 塚山正市, 村上眞也: がん患者が抱える社会的問題とその支援ニーズおよび精神心理的問題に関する調査, 第26回日本総合病院精神医学会総会, (京都, '13.11).
53. 新井田要, 尾崎 守, 黒田文人, 三谷裕介, 横井彩乃: 常染色体劣性遺伝疾患の片親性ダイソミーによる発症に関する再考, 第58回日本人類遺伝学会, (仙台, '13.11).
54. 尾崎 守, 池田敏郎, 新井田要: Stengel-Rutkowskyらの不均衡型転座リスク評価を利用した表現型正常児の推定確率算出の試み, 第58回日本人類遺伝学会, (仙台, '13.11).
55. (大江瑞恵), 稲垣秀人, 尾崎 守, 池田敏郎, 倉橋浩樹: 逆戻り複製スリップ現象により生じた中間部欠失, 第58回日本人類遺伝学会, (仙台, '13.11).
56. 竹内正義, 兵庫秀幸, 山岸昌一, 神野正雄: 未病マーカーとしてのtoxic AGEs (TAGE) の有用性, 第20回日本未病システム学会学術総会, (東京, '13.11).
57. 竹内正義, 瀧野純一, 兵庫秀幸, 山岸昌一: 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の発症・進展におけるtoxic AGEs (TAGE) の関与, 第20回日本未病システム学会学術総会, (東京, '13.11).
58. (秋元敏雄), 丸山基世, 益田幸成, 岡田嘉仁, 竹内正義, 鈴木龍一郎, 福生吉裕: 肥満2型糖尿病モデルWBN/Kob-fattyラットの糖尿病性腎症の経過と腎臓におけるToxic AGEsの局在について, 第20回日本未病システム学会学術総会, (東京, '13.11).
59. (神野正雄), 渡邊愛子, 竹内正義, 日浦理絵, 廣濱 準, 畠山尚久: 新しい重症卵巣機能障害の治療法: sitagliptin による食後糖代謝是正は卵胞・胚発育, 妊娠率を改善する, 第57回日本生殖医学会学術講演会・総会, (長崎, '13.11).
60. (甲斐田裕介), 深水 圭, 松井孝憲, 竹内正義, 上田誠二, 井上浩義, 東元祐一郎, 山岸昌一, 奥田誠也: 糖尿病性腎症進展阻止をめざした次世代分子標的治療薬AGEs-aptamer の開発, 第17回日本心血管内分泌代謝学会, (大阪, '13.11).
61. 山川淳一, 守屋純二, 元雄良治, 小林淳二, 飯塚秀明: 漢方的診断の重要性を再認識させられた頭痛の1例, 第22回日本脳神経外科漢方医学会学術集会, (東京, '13.11).
62. 谷口 真, 北川陽子, 堀貴代江, 田崎隆史, 村上 学, 光武 進, 五十嵐靖之, 岡崎俊朗, 竹上 勉: 細胞膜スフィンゴミエリン減少による日本脳炎感染阻害, 第61回日本ウイルス学会学術集会, (神戸, '13.11).

## 地方学会・研究会（一般演題）

1. 清水啓智, 岩男 悠, 正木康史, 佐藤智美, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 坂井知之, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: 維持透析中の腎不全患者におけるびまん性大細胞型Bリンパ腫の晩期再発, 第31回日本血液学会北陸地方会, (金沢, '13.07).
2. 西木一哲, 岩男 悠, 田中真生, 正木康史, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: 貧血, 白血球増加, 血小板増加, 白赤芽球症をきっかけに診断されたクリプトコッカスリンパ節症の1例, 第221回日本内科学会北陸地方会, (金沢, '13.09).
3. 守屋純二, 山川淳一, 竹内健二, 元雄良治, 小林淳二: 視神経鞘膜腫手術、交通外傷後に生じた反射性交感神経性ジストロフィー (Reflex sympathetic dystrophy) の全身疼痛に漢方加療が効果的だった一例, 第39回日本東洋医学会北陸支部例会, (富山, '13.10).
4. (横井彩乃), 中川裕康, 三谷裕介, 黒田文人, 新井田要: 父親由来片親性イソダイソミーにより発症した Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (INCL) の女児例, 第34回北陸臨床遺伝研究会, (内灘, '13.11).
5. 新井田要, 尾崎 守, 宮一志: PNKP異常症の1例をめぐる ～科学技術と倫理の間～, 第34回北陸臨床遺伝研究会, (内灘, '13.11).
6. 尾崎 守, 新井田要, 秋田千里, 犀川 太: X:15番染色体均衡型相互転座を伴う多発先天奇形の一例, 第34回北陸臨床遺伝研究会, (内灘, '13.11).
7. 中村正克, 白枝久和, 島崎猛夫, 利國信行, 大塚俊美, 福山智基, 松永和大, 林 蘭仁, 野村友映, 山田英登, 山田香穂, 有沢富康: 早期食道癌に対するNANOSHooterを用いた細径内視鏡ESDの有用性, 第102回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会, (内灘, '13.11).
8. 森田展代, 中井 暖, 橘 宏典, 近沢逸平, 田中達朗, 宮澤克人, 福島万奈, 元雄良治, 菅 幸大, 森山 学: 集学的治療を行っている陰茎癌の1例, 第442回日本泌尿器科学会北陸地方会, (金沢, '13.12).

## その他（一般演題）

1. 高田尊信, 元雄良治, 友杉直久: Anti-senescence effect of Kampo medicine, saikokeishito (TJ-10), on hydrogen peroxide-induced premature senescence of normal human dermal fibroblasts, 第49回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '13.07).
2. 河南崇典, 高田尊信, 岩男 悠, 正木康史, 佐藤智美, 中村拓路, 中島章夫, 三木美由貴, 藤田義正, 田中真生, 福島俊洋, 岡崎俊朗, 梅原久範: IgG4関連疾患患者血清中の疾患特異的に変動するタンパク質群の網羅解析, 第49回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '13.07).
3. 橘高祐子, 横井章乃, 高 儀容, 秋田千里, 北岡千佳, 佐藤仁志, 伊藤順庸, 中村常之, 犀川 太, 新井田要, 高瀬悦子: 脳波にて証明し得た部分発作重積と高乳酸血症を呈したMELASの一男児例, 第9回日本小児科学会石川地方会, (内灘, '13.09).
4. 橘高祐子, 横井章乃, 高 儀容, 秋田千里, 北岡千佳, 佐藤仁志, 伊藤順庸, 中村常之, 犀川 太, 新井田要: 脳波にて証明し得た部分発作重積と高乳酸血症を呈したMELASの一男児例, 第9回日本小児科学会石川地方会, (内灘, '13.09).

## 戰略的研究部

### 學術論文

#### 原 著

1. (T.Kido), TV.Dao, MD.Ho, ND.Dang, NT.Pharm, R.Okamoto, TT.Pharm, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, SK.Le, HN.Nguyen: High cortisol and cortisone levels are associated with breast milk dioxin concentrations in Vietnamese women, *Endocrinology*, 170:131-139, 2013.
2. (R.Sato), T.Kido, H.Nakagawa, M.Nishijo, R.Honda, E.Kobayashi, Y.Suwazono: Twenty-two-year observation on urinary cadmium and  $\beta 2$ -microglobulin in inhabitants after cessation of cadmium-exposure in Japan, *Open J. Nephrol.*, 3:205-210, 2013.
3. (A.Takeuchi), Y.Yamamoto, S.Munesue, A.Harashima, T.Watanabe, H.Yonekura, H.Yamamoto, H.Tsuchiya: Low molecular weight heparin suppresses receptor for advanced glycation end products-mediated expression of malignant phenotype in human fibrosarcoma cells, *Cancer Sci.*, 104:740-749, 2013.
4. (A.T.N.Nguyen), M.Nishijo, E.Hori, N.M.Nguyen, T.T.Pharm, K.Fukunaga, H.Nakagawa, A.H.Tran, H.Nishijo: Influence of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on socioemotional behaviors in offspring rats, *Environ Health Insights*, 7:1-14, 2013.
5. (MN.Nguyen), M.Nishijo, ATN.Nguyen, A.Bor, T.Nakamura, E.Hori, H.Nakagawa, T.Ono, H.Nishijo: Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on parvalbumin-and calbindin-immunoreactive neurons in the limbic system and superior colliculus in rat offspring, *Toxicology*, 314:125-134, 2013.
6. (S.Munesue), Y.Yamamoto, R.Urushihara, K.Inomata, H.Saito, S.Motoyoshi, T.Watanabe, H.Yonekura, H.Yamamoto: Low-molecular weight fractions of Japanese soy sauce act as a RAGE antagonist via inhibition of RAGE trafficking to lipid rafts, *Food Funct.*, 4:1835-1842, 2013.
7. (H.D.Manh), T.Kido, R.Okamoto, S.X.Liang, N.H.Viet, M.Nakano, PT.Tai, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, H.Suzuki, S.Honma, D.V.Tung, D.D.Nhe, N.N.Hung, L.K.Son: The relationship between dioxins and salivary steroid hormones in Vietnamese primiparae, *Environ. Health Prevent. Med.*, 18:221-229, 2013.
8. (PT.Tai), M.Nishijo, N.Thi Nguyet Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Van Luong, T.Hai Anh, R.Honda, T.Kido, H.Nishijo: Dioxin exposure in breast milk and infant neurodevelopment in Vietnam, *Occup. Environ. Med.*, 70:656-662, 2013.
9. (S.Satarug), W.Swaddiwudhipong, W.Ruangyuttikarn, M.Nishijo, P.Ruiz: Modeling cadmium exposures in low- and high-exposure areas in Thailand, *Environ. Health Perspect.*, 121:531-536, 2013.
10. M.Nishijo, TN.Nghi, HD.Manh, PT.Tai, NTN.Anh, PHA.Vu, NT.Nguyen, NX.Hung, HM.Hoan, HC.Hai, H.Nishijo, T. Hai-Anh, HV.Luong, T.Kido, R.Okamoto, LK.Son, H.Nakagawa: Dioxin concentration in breast milk of primipara mothers in Bien Hoa, a hot spot area in Vietnam – A preliminary study in 2012–, *Organohalogen Compounds*, 75:1167-1170, 2013.
11. (PT.Tai), M.Nishijo, NTN.Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, HV.Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LK.Son, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo: Perinatal dioxin exposure and neurodevelopment of children aged 3 years ? A follow up study in Vietnam, *Organohalogen Compounds*, 75:1321-1324, 2013.

12. (HD.Manh), T.Kido, R.Okamoto, XL.Sun, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, T.Nakano, T.Takasuga, DD.Nhu, NN.Hung, LK.Son: Current elevated dioxin level in serum of Vietnamese old men: Past exposure or current exposure, *Organohalogen Compounds*, 75:1316-1320, 2013.
13. (XL.Sun), T.Kido, R.Okamoto, HD.Manh, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, T.Nakano, T.Takasuga, DD.Nhu, NN.Hung, LK.Son: The relationship between dioxin and steroid hormones in serum of Vietnamese men, *Organohalogen Compounds*, 75:314-317, 2013.
14. (小山達也), 山本静香, 由田克士, 荒井裕介, 櫻井 勝, 中村幸志, 西条旨子, 中西由美子, 長澤晋哉, 森河裕子, 田畑正司, 中川秀昭: いわゆる健常高齢者のカルシウム摂取量とそれに関連する食事要因, *北陸公衛会誌*, 40:6-13, 2013.

## その他

1. (H.Teranishi), M.Nishijo: Environmental Cadmium Conference 2013: Health risk of environmental cadmium contamination in MaeSot, Tak Province, Thailand & related subjects (Nishijo M, Ruangyuttikarn W eds) *Lessons from itai-itai disease and cadmium pollution in Japan*, Chiang Mai University, 4-8, 2013.
2. M.Nishijo, S.Maruzeni, K.Nakamura, H.Nakagawa: Environmental Cadmium Conference 2013: Health risk of environmental cadmium contamination in MaeSot, Tak Province, Thailand & related subjects (Nishijo M, Ruangyuttikarn W eds) *Mortality of itai-itai disease patients and residents in a Cd polluted Jinzu River basin*, Toyama, Japan, Chiang Mai University, 9-14, 2013.
3. 中川秀昭, 森河裕子, 西条旨子, 櫻井 勝, 中村幸志, 長澤晋哉, 小城由美子: 石川県における先天異常の発生状況 (先天異常のモニタリング・サーベイランスに関する研究, 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究 (H22-24-次世代-指定-011) 平成24年度研究報告書 研究代表者 平原史樹, 39-44, 2013.
4. 中川秀昭, 城戸照彦, 岡本理恵, 西条旨子, 森河裕子, 櫻井 勝, 中村幸志, 丸銭笑子, 箕輪眞澄, 諏訪園靖, 能川浩二: カドミウム汚染地域 (神通川流域) 住民における近位尿細管障害の予後調査, 平成24年度環境省委託業務結果報告書 イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合的研究 (重金属等による健康影響に関する総合的研究), 9-29, 2013.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (一般演題)

1. Y.Matsuda, T.Shimada, Y.Kawasaki: Local cortical gyrification of the insula in schizophrenia: Statistical characteristics and its visualization, 11th World Congress of Biological Psychiatry, (Kyoto Japan, '13.06).
2. T.Shimada, Y.Matsuda, A.Monkawa, R.Hashimoto, H.Kihara, K.Watanabe, Y.Kawasaki: Relationship between the brain structure function and social functioning in the patients with schizophrenia, 11th World Congress of Biological Psychiatry, (Kyoto Japan, '13.06).
3. (R.Tagawa), H.Hashimoto, A.Nakanishi, Y.Kawarada, T.Muramatsu, Y.Matsuda, S.Higashiyama, J.Kawabe, T.Kai, K.Inoue: The relationship between medial temporal lobe atrophy and cognitive impairment in patients with dementia with lewy bodies, 11th World Congress of Biological Psychiatry, (Kyoto Japan, '13.06).

4. (Y.Tatebayashi), N.Kikuchi, Y.Hayashi, T.Itou, T.Shinozaki, Y.Matsuda: Abnormal fatty acid composition in the frontopolar cortex of patients with mood disorders, 11th World Congress of Biological Psychiatry, (Kyoto Japan, '13.06).
5. Y.Kawasaki, R.Hashimoto, S.Ono, T.Shimada, H.Kihara, Y.Matsuda, M.Tunoda: Early detection and intervention project for young people at risk for developing psychosis Uchinada, 21st World Congress Social Psychiatry, (Lisbon, Portugal, '13.07).
6. M.Nishijo, TN.Nghi, HD.Manh, PT.Tai, NTN.Anh, PHA.Vu, NTN.Nguyen., NX.Hung, HM.Hoan, HC.Hai, H.Nishijo, T.Hai-Anh, HV.Luong, T.Kido, R.Okamoto, LK.Son, H.Nakagawa: Dioxin concentration in breast milk of primipara mothers in Bien Hoa, a hot spot area in Vietnam – A preliminary study in 2012–, The 33rd international Symposium on Halogenated Persistent Organic pollutants - Dioxin 2013, (Daegu, Korea, '13.08).
7. (PT.Tai), M.Nishijo, NTN.Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, HV. Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LK.Son., Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo: Perinatal dioxin exposure and neurodevelopment of children aged 3 years? A follow up study in Vietnam, The 33rd international Symposium on Halogenated Persistent Organic pollutants - Dioxin 2013, (Daegu, Korea, '13.08).
8. Y.Matsuda, T.Shimada, T.Monkawa, A.Monkawa, K.Watanabe, Y.Kawasaki: Curvature of the temporal pole in patients with schizophrenia: Statistical characteristics and its visualization, International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging, (Geneva, Switzerland, '13.09).
9. T.Shimada, Y.Matsuda, R.Hashimoto, T.Monkawa, A.Monkawa, K.Watanabe, Y.Kawasaki: Relationship between the brain structure and social functioning in the patients with schizophrenia, International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging, (Geneva, Switzerland, '13.09).
10. R.Hashimoto, Y.Matsuda, M.Kawahara, F.Kitamoto, Y.Kawasaki: Usability of Self-Other Focused Thinking Error Scale (SOFT) for clinical patients, 43rd Annual Congress European Association for Behavioural and Cognitive Therapies, (Marrakech, Morocco, '13.09).

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 西条旨子: 東南アジアにおける国際環境協力研究の経験, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03), 第83回日本衛生学会学術総会講演集, S84, 2013.

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 西条旨子, PT.Pham, NTN.Anh, 丸銭笑子, 中川秀昭, 森河裕子, 岡本理恵, 城戸照彦, HV.Luong, TH.Anh, PT.Phuong, 西条寿夫: ダイオキシン環境曝露の出生児の脳神経発達に与える影響: ベトナムにおける小児コホート3年間の追跡, 第23回日本疫学会学術総会, (吹田市, '13.01).
2. (トラン ゴックギー), ファムテー タイ, グエンティー グエットアイン, 西条旨子, 丸銭笑子, 中川秀昭, 森河裕子, 本多隆文: ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の3歳児脳神経発達に与える影響, 第83回日本衛生学会, (金沢, '13.03), 日衛誌, 68: S215, 2013.
3. (グエンティー グエットアイン), ファムテー タイ, 西条旨子, 丸銭笑子, 中川秀昭, トラン ハイアン, グエン ダム, 西条寿夫: ベトナムの高濃度汚染地域住民における食物摂取と母乳注ダイオキシンとの関連, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03), 第83回日本衛生学会学術総会講演集, S215, 2013.

4. (ホー ズン マイン), 城戸照彦, 孫 献亮, 丸銭笑子, 西条旨子, 中川秀昭, 本間誠次郎, ダン ドック ニュ, グエン ゴック フン, レ ケ ソン:ベトナム人男性の血清中のダイオキシン, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03), 第83回日本衛生学会学術総会講演集, S216, 2013.
5. (孫 献亮), ホー ズン マイン, 城戸照彦, 岡本理恵, 丸銭笑子, 西条旨子, 中川秀昭, 本間誠次郎, グエン ゴック フン, リ ケ ソン:ベトナムにおける男性の血清中ダイオキシンとステロイドホルモンの関連, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03), 第83回日本衛生学会学術総会講演集, S216, 2013.
6. (諏訪園靖), 青島恵子, 能川和浩, 岡本理恵, 西条旨子, 中川秀昭, 城戸照彦:カドミウム汚染地住民における尿中カドミウム濃度の生物学的半減期, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03), 第83回日本衛生学会学術総会講演集, S210, 2013.
7. 松田幸久, 川崎康弘:選択反応課題成績をもちいた統合失調症の診断補助法, 日本心理学会第77回大会, (札幌, '13.09).
8. 吉富泰央, 池田崇之, 吉竹佳の, 岡山 實, 小栗佳代子, 米倉秀人:転移能の異なるルイス肺がん細胞株が形成する腫瘍中に誘導される血管の構造の差異の解明, 第86回日本生化学会大会, (横浜, '13.09).
9. (小山達也), 由田克士, 中村幸志, 櫻井 勝, 西条旨子, 長澤晋哉, 森河裕子, 中川秀昭:カルシウム摂取量からみた、いわゆる健常高齢者の栄養素等摂取量, 第67回日本栄養・食糧学会大会, (名古屋, '13).

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 木原弘晶, 嶋田貴充, 新田佑輔, 松田幸久, 橋本玲子, 渡辺健一郎, 川崎康弘:気分障害におけるNIRSの所見, 第184回北陸精神神経学会, (富山, '13.07).
2. 嶋田貴充, 松田幸久, 橋本玲子, 紋川友美, 紋川明和, 渡辺健一郎, 川崎康弘:統合失調症患者における脳構造・脳機能と社会機能との関係, 第184回北陸精神神経学会, (富山, '13.07).

#### その他（一般演題）

1. M.Nishijo, TN.Nghi, NTN.Anh, PT.Tai, HV.Luong, TH.Anh, H.Nakagawa, H.Nishijo, Mother and Infant pairs in Bien Hoa:Infant growth in 10 communes around airbase., Dioxin workshop on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (BienHoa, Vietnam, '13.05).
2. (TN.Nghi), M.Nishijo, NTN.Anh, PT.Tai, HV.Luong, TH.Anh, H.Nakagawa, H.Nishijo:Dioxin concentrations in breast milk of mothers living in 10 communes closed to former American airbase in Bien Hoa city, Dioxin workshop on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Bien Hoa, Vietnam, '13.05).
3. 吉富泰央, 池田崇之, 吉竹佳の, 八田稔久, 加藤伸郎, 米倉秀人:神経-血管相互作用を介した血管ネットワーク形成におけるJunBの機能, 第49回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '13.07).
4. (NTN.Anh), K.Ozawa, TN.Nghi, PT.Tai, M.Nishijo: Trial intervention for children with neurodevelopmental problems, Dioxin workshop on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (DaNang, Vietnam, '13.12).
5. (TN.Nghi), K.Ozawa, PT.Tai, NTN.Anh., M.Nishijo: Introduction of “Movement-ABC II”., Dioxin workshop on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (DaNang, Vietnam, '13.12).

6. (PT.Tai) , M.Nishijo, H.Nishijo :Introduction of “Kaufman-ABC2” , Dioxin workshop on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (DaNang, Vietnam, '13.12) .
7. M.Nishijo, PT.Tai, NTN.Anh, TN.Nghi, H.Nakagawa, HV.Luong, TH.Anh, NM.Nui, NM.Hai, H.Nishijo :2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in breast milk increases autistic traits of 3-year-old children in Da Nang, Vietnam. Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, Vietnam, '13.12) .
8. (PT.Tai) , M.Nishijo, NTN.Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, HV.Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LK.Son, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo :Perinatal dioxin exposure and neurodevelopment of children aged 3 years ? A follow up study in Vietnam., Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, Vietnam, '13.12) .

## 環境原性視覚病態研究部

### 著 書

1. 入谷 敦, 佐々木洋, 三輪高喜, 森本茂人: 第5章 臓器の加齢変化と老年疾患の発症 9. 感覚器系, カラ版 老年医学 系統講義テキスト (日本老年医学会), 152-155, 西村書店, 東京, 2013.

### 学術論文

#### 原 著

1. E.Kubo, N.Hasanova, N.Fatma, H.Sasaki, DP.Singh: Elevated tropomyosin expression is associated with epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells, J. Cell. Mol. Med., 17:212-221, 2013.
2. (GM.Zoega), A.Arnarsson, H.Sasaki, PG.Soderberg, F.Jonasson: The 7-year cumulative incidence of cornea guttata and morphological changes in the corneal endothelium in the Reykjavik Eye Study, Acta Ophthalmol. Scand., 91:212-218, 2013.
3. (T.Oiszmi), I.Laakso, A.Hirata, O.Fujiwara, S.Watanabe, M.Taki, M.Kojima, H.Sasaki, K.Sasaki: FDTD analysis of temperature elevation in the lens of human and rabbit models due to near-field and far-field exposures at 2.45 GHz, Radiat Prot Dosimetry, 155:284-291, 2013.
4. E.Kubo, N.Hasanova, H.Sasaki, DP.Singh: Dynamic and differential regulation in the microRNA expression in the developing and mature cataractous rat lens, J. Cell. Mol. Med., 17:1146-1159, 2013.
5. (Y.Inoue), Y.Shimomura, M.Fukuda, D.Miyazaki, Y.Ohashi, H.Sasaki, Y.Tagawa, H.Shiota, N.Inada, S.Okamoto, K.Araki-Sasaki, T.Kimura, H.Hatano, H.Nakagawa, S.Nakamura, A.Hirahara, K.Tanaka, H.Sakuma: Multicentre clinical study of the herpes simplex virus immunochromatographic assay kit for the diagnosis of herpetic epithelial keratitis, Br. J. Ophthalmol., 97:1108-1112, 2013.
6. (A.Arnarsson), H.Sasaki, F.Jonasson: Twelve-year incidence of exfoliation syndrome in the Reykjavik eye study, Acta Ophthalmol., 91:157-162, 2013.
7. M.Fukuda, S.Shibata, N.Shibata, K.Hagihara, H.Osada, N.Takahashi, E.Kubo, H.Sasaki: Safety comparison of additives in antiglaucoma prostaglandin (PG) analog ophthalmic formulations, Clin. Ophthalmol., 7:515-520, 2013.
8. 佐々木麻衣, 高橋 舞, 渋谷恵理, 岡本綾子, 三田哲大, 高橋依子, 久保江理, 佐々木洋: 非球面単焦点眼内レンズ挿入眼の近距離および中距離視力, 日白内障会誌, 25:61-64, 2013.
9. 福田正道, 中嶋英雄, 春田淳平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 関 祐介, 三田哲大, 佐々木洋: レバミピド点眼液の角膜上皮に対する安全性に関する検討, あたらしい眼科, 30:1467-1471, 2013.
10. (茨木信博), 久保江理, 佐々木洋: すでに行われていた緑内障治療が不要と判断された症例の検討, あたらしい眼科, 30:1472-1474, 2013.

#### 総 説

1. 佐々木洋: 特集: 視機能を重視した白内障手術 術前検査, 眼科手術, 26:4-8, 2013.
2. 佐々木洋: 特集白内障の常識 1. 白内障の有病率, 眼科, 55:227-233, 2013.

3. 佐々木洋 : 加齢白内障のリスクファクター, 日白内障会誌, 25:9-17, 2013.

## その他

1. 佐々木洋, 小早川信一郎 : 安全な白内障手術のための水晶体術前診察, 日白内障会誌, 25 : 26-28, 2013.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

1. E.Kubo, N.Hasanova, H.Osada, E.Kiyokawa, H.Sasaki, F.Nigar, S.Dhirendra : FGF2 Antagonizes the TGF $\beta$ 2-induced aberrant expression of tropomyosin and  $\alpha$ -smooth muscle actin in mouse and human lens epithelial cells and has a role in posterior capsule opacity, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
2. M.Kojima, N.Hasanova, H.Sasaki, K.Sasaki : Difference in ocular damage by 40 and 95 GHz exposure to rabbit eye, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
3. H.Sasaki, N.Mita, N.Hatsusaka, E.Shibuya, M.Sasaki, M.Takahashi, Y.Takahashi, H.Osada, K.Sasaki, E.Kubo : Correlating visual function and size of area opacified by retrodots based on retroillumination photography, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
4. (K.Nagai) , N.Mita, N.Hatsusaka, R.Honda, K.Sasaki, H.Sasaki : Factors influencing visual function in eyes with retrodots by difference in size, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
5. (T.Kawamorita) , H.Uozato, H.Sasaki, Y.Shibata, M.Kanazawa, M.Hirota, Y.Jang, S.Arai, K.Shimizu : Schematic eye model based on the regression of age-dependent changes of the crystalline lens, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
6. N.Hatsusaka, K.Sasaki, H.Sasaki : A comparison between Casey Eye Institute (CEI) camera system and the EAS-1000 camera in recording retro-dot opacities, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
7. M.Takahashi, H.Osada, N.Mita, E.Shibuya, N.Hatsusaka, Y.Takahashi, Y.Sakamoto, K.Sasaki, E.Kubo, H.Sasaki : Contrast acuity in eyes with different types of lens opacity, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
8. Y.Takahashi, T.Kawamorita, N.Mita, N.Hatsusaka, E.Shibuya, E.Kubo, H.Sasaki : Optical simulation for sub-surface nano glistening, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Seattle, '13.05) .
9. A.Arimoto, N.Mita, Y.Takahashi, E.Shibuya, H.Sasaki, K.Kitagawa : Evaluation of the effect of rebamipide ophthalmic suspension on the signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome patients with or without punctal occlusions, 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome, (Kyoto, '13.10) .
10. (J.Chakrothai) , Y.Suzuki, M.Taki, K.Wake, Kensuke Sasaki, S.Watanabe, M.Kojima : Analysis of millimeter-wave exposure on rabbit eye using a hybrid PMCHWT-MoM-FDTD method, 2013 International Symposium on Antennas and Propagation, (Nanjing, '13.10) .

11. H.Sasaki, N.Mita, N.Hatsusaka, E.Shibuya, M.Sasaki, K.Sasaki, E.Kubo: Retrodot-opaque-area and visual function, American Academy of Ophthalmology, (Shiatosru, '13.11).
12. M.Kojima: MMW ocular exposure, Global Coordination of Research and Health Policy of Electromagnetic Fields, (Washington, '13.11).
13. M.Kojima: MMW ocular exposure, Global Coordination of Research and Health Policy on RF Electromagnetic Fields, (Washington, '13.11).
14. M.Kojima, T.Okuno, D.Sliney: Animal studies of infrared cataract review of animal studies and discussions wolbarsht and pitts studies (photochemical?) review of goldman and vogt experiments, The 2013 Baltimore optical Radiation Workshop, (Baltimore, '13.12).
15. H.Sasaki, M.Kojima, K.Sasaki: Epidemiological studies of cataract with latitude -evidence for a thermal factor-, The 2013 Baltimore optical Radiation Workshop, (Baltimore, '13.12).

### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

1. 初坂奈津子: 水晶体の加齢と屈折の変化, 第117回日本眼科学会雑誌, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117:167, 2013.
2. 佐々木洋: 白内障病型と白内障手術適応, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.06).
3. 佐々木洋: 白内障, 第49回日本眼光学学会総会, (京都, '13.09).
4. 佐々木洋: インターベンショナルラジオロジー従業者における放射線被曝と白内障, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).

### 全国学会・研究会 (一般演題)

1. N.Hasanova, 福田正道, 長田ひろみ, 佐々木洋, 久保江理: 白内障抑制効果が期待されるスルフォラフェン眼内移行の検討, 第39回水晶体研究会, (東京, '13.01).
2. 遠田詩野, 坂本保夫, 渋谷恵理, 高橋 舞, 三田哲大, 初坂奈津子, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 高橋依子, 久保江理, 浅野浩一, 佐々木一之, 佐々木洋: 白内障の混濁病型からの視機能の予測, 第39回水晶体研究会, (東京, '13.01).
3. 高橋 舞, 長田ひろみ, 佐々木麻衣, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 浅野浩一, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋: 瞳孔領混濁のある皮質白内障眼における他病型合併の視機能への影響, 第39回水晶体研究会, (東京, '13.01).
4. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 柴田奈央子, 有本 淳, 佐々木一之, 浅野浩一, 坂本保夫, 久保江理, 佐々木洋: Retrodotsの混濁面積と屈折および高次収差の関係, 第39回水晶体研究会, (東京, '13.01).
5. 初坂奈津子, 佐々木麻衣, 佐々木一之, 佐々木洋: 簡易型カメラによる混濁水晶体および眼内レンズ挿入の徹照撮影画像の評価Casey (OHSU) カメラとEAS-1000との比較, 第39回水晶体研究会, (東京, '13.01).
6. 佐々木麻衣, 高橋 舞, 渋谷恵理, 岡本綾子, 中野 彩, 三田哲大, 長田ひろみ, 高橋依子, 久保江理, 佐々木洋: 非球面単焦点眼内レンズ眼の明視域, 第39回水晶体研究会, (東京, '13.01).
7. Hasanova Nailia, 小島正美, 鈴木敬久, 佐々木謙介, 和気加奈子, キック アルフレード, 多気昌生, 上村佳嗣, 渡辺聡一, 平田晃正, 佐々木一之, 佐々木洋: 家兎眼における40GHzと95GHzばく露による角膜障害の比較, 第5回医用生体電磁気学シンポジウム, (東京, '13.01).

8. 高橋依子, 三田哲大, 高橋 舞, 岡本綾子, 中野 彩, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋 : Sub-surface nano glistenings (SSNG) の経年変化と網膜像コントラストへの影響, 第36回日本眼科手術学会総会, (福岡, '13.01).
9. 中野 彩, 渋谷恵理, 三田哲大, 高橋依子, 佐々木麻衣, 岡本綾子, 久保江理, 佐々木洋 : 多焦点および単焦点眼内レンズ挿入眼の網膜像コントラスト, 第36回日本眼科手術学会総会, (福岡, '13.01).
10. 福田正道, 関 祐介, 栗原佑輔, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 萩原健太, 久保江理, 佐々木洋 : 抗緑内障治療点眼薬の家兎角膜上皮細胞に対する影響, 第37回日本角膜学会総会, (和歌山, '13.02).
11. 柴田伸亮, 高橋依子, 柴田奈央子, 佐々木洋, 北川和子 : IgG4関連疾患における眼乾燥症, 第7回IgG4研究会, (岡山, '13.03).
12. (川守田拓志), 魚里 博, 佐々木洋, 清水公也 : 水晶体の加齢変化を考慮した精密水晶体眼球モデルの開発, 第117回日本眼科学会雑誌, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 265, 2013.
13. 福田正道, 関 祐介, 栗原佑輔, 遠田詩野, 柴田奈央子, 萩原健太, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木洋 : フルオロキノロン系抗菌点眼液の角膜創傷治癒の遅延とその期間, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 297, 2013.
14. 長田ひろみ, Hasanova Nailia, 柴田奈央子, 佐々木洋, 久保江理 : 水晶体上皮細胞におけるbFGFとTGβ2によるトロポミオシン, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 325, 2013.
15. 渋谷恵理, 高橋 舞, 岡本綾子, 遠田詩野, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木洋 : 単・多焦点眼内レンズ挿入眼の網膜像コントラストの比較, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 379, 2013.
16. (田村美華), 初坂奈津子, 渋谷恵理, Hasanova Nailia, 坂本保夫, 浅野浩一, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 学齢期の屈折異常と眼高次収差, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 380, 2013.
17. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 有本 淳, 佐々木一之, 浅野浩一, 久保江理, 佐々木洋 : 透明水晶体眼の後方散乱光強度と調節力, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117:381, 2013.
18. 岡本綾子, 中野 彩, 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 遠田詩野, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋 : 非球面眼内レンズ眼および透明水晶体眼の網膜像コントラストとコントラスト視力, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 381, 2013.
19. 高橋依子, 川守田拓志, 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋 : Sub-surface Nano Glisteningにおける光学シミュレーション, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 381, 2013.
20. 有本 淳, 高橋依子, 渋谷恵理, 三田哲大, 佐々木洋, 北川和子 : シェーグレン症候群患者ドライアイに対するレバミピド点眼薬の効果, 第117回日本眼科学会総会, (東京, '13.04), 日本眼科学会雑誌, 117 : 385, 2013.
21. 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 岡本綾子, 高橋依子, 久保江理, 佐々木洋 : 多焦点眼内レンズ挿入眼の初期後発白内障による視機能への影響, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.04).
22. 岡本綾子, 佐々木麻衣, 三田哲大, 渋谷恵理, 高橋依子, 久保江理, 佐々木洋 : 眼軸長と非球面眼内レンズ挿入眼の視機能, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.04).
23. 初坂奈津子, 田村美華, 三田哲大, 佐々木一之, HM.Cheng, F.Jonasson, 佐々木洋 : 日本人・台湾人・アイランド人における水晶体屈折力の比較, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.04).

24. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 加齢水晶体眼の網膜像コントラストにおける高次収差と後方散乱の影響, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.04).
25. (永井康太), 三田哲大, 初坂奈津子, 本多隆文, 佐々木一之, 佐々木洋 : 大きさの違いによるRetrodots眼の視機能への影響, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.04).
26. 佐々木麻衣, 岡本綾子, 高橋 舞, 三田哲大, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋 : 非球面単焦点眼内レンズ眼の視機能の加齢変化, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.06).
27. 高橋 舞, 佐々木麻衣, 渋谷恵理, 初坂奈津子, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 日本人における白内障主病型および副病型の有所見率, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.06).
28. 遠田詩野, 初坂奈津子, 坂本保夫, 高橋 舞, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木洋 : 白内障の混濁病型からの視機能予測, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.06).
29. 長田ひろみ, Hasanova Nailia, 柴田奈央子, 清川悦子, 佐々木洋, 久保江理 : 白内障手術後の後?混濁におけるFGF2およびTGF $\beta$ 2によるトロポミオシン発現制御機構, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.06).
30. (浅野浩一), 高橋 舞, 初坂奈津子, 坂本保夫, 佐々木一之, F.Jonasson, 佐々木洋 : 白内障における混合型混濁病型の特徴, 第52回日本白内障学会総会, (千葉, '13.06).
31. 福田正道, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 萩原健太, 佐々木洋 : フルオロキノロン系抗菌点眼液の角膜細胞増殖に対する影響, 第50回日本眼感染症学会, (大阪, '13.07).
32. 萩原健太, 柴田伸亮, 有本 淳, 佐々木洋, 北川和子 : 多剤耐性Corynebacterium sp.が検出されたステイブンス・ジョンソン症候群の1例, 第50回日本眼感染症学会, (大阪, '13.07).
33. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 透明水晶体眼の眼内高次収差と水晶体厚・後方散乱光強度の関係, 第49回日本眼光学学会, (京都, '13.09).
34. (佐々木真央), チャカロタイ ジェドヴィスノプ, キック アルフレード, 鈴木敬久, 小島正美, 奥野 勉 : 眼組織への赤外線照射に関するばく露評価手法の検討, 電子情報通信学会, (札幌, '13.09).
35. (田村美華), 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 坂本保夫, 小島正美, 佐々木一之, 久保江理, ホンメンチェン, 佐々木洋 : 東アジア地域における若年者の眼屈折と眼軸長の地域差および性差の検討, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).
36. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 有本 淳, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 透明水晶体眼の調節力に影響する因子, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).
37. 河上 裕, 初坂奈津子, 佐々木麻衣, 佐々木一之, 佐々木洋 : Casey Eye Institute (CEI) cameraによる混濁水晶体画像の評価, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).
38. 福田正道, 佐々木一之, 佐々木洋 : 市販点眼薬の家兎角膜上皮細胞への影響, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).
39. 渋谷恵理, 高橋 舞, 岡本綾子, 三田哲大, 中野 彩, 初坂奈津子, 藤田信之, 久保江理, 佐々木洋 : 多焦点眼内レンズ挿入眼の瞳孔径と視機能の関係, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).
40. 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 岡本綾子, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 高橋依子, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 加齢に伴う角膜乱視の10年における経年変化, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).

41. 高橋 舞, 長田ひろみ, 遠田詩野, 佐々木麻衣, 渋谷恵理, 初坂奈津子, 三田哲大, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 水晶体混濁病型別での視力とコントラスト視力の相関, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).
42. 岡本綾子, 中野 彩, 高橋 舞, 佐々木麻衣, 三田哲大, 渋谷恵理, 長田ひろみ, 初坂奈津子, 高橋依子, 久保江理, 佐々木洋 : 2種の非球面着色眼内レンズの視機能の比較, 第67回日本臨床眼科学会, (横浜, '13.10).

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. (鈴木敬久), 小池 梓, 佐々木謙介, 和氣加奈子, 小島正美, 多氣昌生 : 電磁界ドシトメトリにおける電磁界・熱流体連成解析システムのGPUによる高速化, 第18回計算工学講演会, (東京, '13.06).

#### その他（特別講演）

1. 佐々木洋 : 本当に知っておきたい白内障手術適応と眼内レンズ選択基準について, 第7回東北眼科フォーラム, (仙台, '13.03).
2. 佐々木洋 : 白内障の予防について, 第127回羽咋郡市医師会学術フォーラム, (羽咋, '13.08).
3. 小島正美 : 電波の生体影響, 電波の安全性に関する説明会in八戸, (八戸, '13.10).
4. 佐々木洋 : 視機能と混濁病型から考える白内障診察, 第25回眼科医療フォーラム, (徳島, '13.11).
5. 佐々木洋 : 眼光学から考える白内障, 第230回鹿児島眼科集会, (鹿児島, '13.12).

#### その他（一般演題）

1. 福田正道, 関 祐介, 栗原佑輔, 遠田詩野, 柴田奈央子, 萩原健太, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木洋 : フルオロキノロン系抗菌点眼液による角膜創傷治癒への影響, 第56回福井県眼科集談会, (福井, '13.02).
2. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 有本 淳, 佐々木一之, 浅野浩一, 久保江理, 佐々木洋 : 透明水晶体眼による水晶体乱光強度と調節力の相関, 第331回金沢眼科集談会, (金沢, '13.04).
3. 有本 淳, 三田哲大, 高橋依子, 渋谷恵理, 佐々木洋 : 涙点閉鎖例を含むシェーグレン症候群重症ドライアイに対するレピド点眼の効果, 第68回富山眼科集談会, (富山, '13.05).
4. 渋谷恵理, 高橋 舞, 佐々木麻衣, 岡本綾子, 三田哲大, 中野 彩, 初坂奈津子, 藤田信之, 久保江理, 佐々木洋 : 多焦点眼内レンズ挿入眼の瞳孔径と視機能の関係, 第57回福井県眼科集談会, (福井, '13.09).
5. 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 有本 淳, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 透明水晶体における眼球光学系が調節力に及ぼす影響, 第69回富山眼科集談会, (富山, '13.11).
6. 初坂奈津子, 藤田信之, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 栗原佑輔, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋 : 顔面骨格の違いによる眼部紫外線被曝の比較, 第33回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '13.11).
7. 柴田奈央子, 佐々木一之, 初坂奈津子, 山中宣昭, 坂本保夫, 佐々木洋 : 瞼裂斑と翼状片にみられる自家蛍光, 第33回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '13.11).
8. 福田正道, 佐々木一之, 佐々木洋 : 6種OTC点眼剤の角膜上皮細胞に対する影響, 第33回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '13.11).

9. 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 岡本綾子, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 高橋依子, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋 : 日本人における角膜乱視の10年での変化-Monzen Eye Study-, 第332回金沢眼科集談会, (金沢, '13.12).
10. 中野 彩, 岡本綾子, 高橋 舞, 佐々木麻衣, 三田哲大, 渋谷恵理, 長田ひろみ, 初坂奈津子, 高橋依子, 久保江理, 佐々木洋 : 2種の非球面着色がないレンズの視機能の比較, 第33回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '13.11).

## 皮膚真菌学研究部

### 著 書

1. 望月 隆 : XVI 感染症 C 真菌 1. 白癬, 皮膚疾患最新の治療 2013-2014 (瀧川雅浩、渡辺晋一編), 189-191, 南江堂, 東京, 2013.
2. 望月 隆 : 第5編 第26章 皮膚真菌症, 標準皮膚科学 第10版 (橋本 隆、岩月啓氏、照井 正編), 439-454, 医学書院, 東京, 2013.
3. 望月 隆 : 皮膚真菌症, 今日の診療のために ガイドライン外来診療2013 (泉 孝英編), 304-310, 日経メディカル開発, 東京, 2013.
4. 望月 隆 : 真菌による肉芽腫, 皮膚科臨床アセット 14 肉芽腫性皮膚疾患 (古江増隆、岡本祐之編), 268-276, 中山書店, 東京, 2013.

### 学術論文

#### 原 著

1. (R.Kano), M. Isizuka, M.Hiruma, T.Mochizuki, H.Kamata, A.Hasegawa : Mating type gene (*MATI-1*) in Japanese isolates of *Trichophyton rubrum*, Mycopathologia, 175:171-173, 2013.
2. (M.Hiruma), R.Kano, T.Sugita, T.Mochizuki, A.Hasegawa, M.Hiruma : Urease gene of *Trichophyton rubrum* var. *raubitschekii*, J. Dermatol., 40:111-113, 2013.
3. (R.Kano), K.Anzawa, T.Mochizuki, K.Nishimoto, M.Hiruma, H.Kamata, A.Hasegawa : *Sporothrix schenckii* (sensu strict *S.globosa*) mating type 1-2 (*MATI-2*) gene, J. Dermatol., 40:726-730, 2013.
4. T.Mochizuki, K.Anzawa, Y.Sakata, M.Fujihiro : Simple identification of *Trichophyton tonsurans* by chlamydospore-like structures produced in culture media, J. Dermatol., 40:1027-1032, 2013.
5. (小林博人), 吉岡真澄, 安澤数史, 望月 隆 : 2005年~2011年における金沢市の一診療所での *Microsporum canis* 感染症の発生状況について, 皮の科, 12:219-223, 2013.
6. 坂田祐一, 坂元とも子, 北山明日香, 牛上 敢, 安澤数史, 藤井俊樹, 阿部真也, 西部明子, 望月 隆 : 石川県における中学校柔道部の *Trichophyton tonsurans* 感染症の集団検診, 日小児皮会誌, 32:121-126, 2013.
7. 望月 隆, 阿部真也, 田邊 洋, 牛上 敢, 小島清登, 南部昌之, 坂元とも子, 川西絢子, 八田順子, 安澤数史, 中村知矢, 吉田直岐, 小川和男 : 角質増殖性病変をとまなう足白癬に対するIKD-382クリームの使用経験, 西日皮, 75:454-459, 2013.

#### 総 説

1. 望月 隆 : 皮膚真菌症のスキルアップ「真菌検査は皮膚科医のスキルアップツール」, Derma, 203:116-123, 2013.
2. 望月 隆 : 病原真菌の命名にかかわる諸問題, 皮膚診療, 35:1004-1009, 2013.
3. 望月 隆 : 抗真菌薬, 皮膚臨床, 55:1586-1591, 2013.
4. 望月 隆 : 黒色真菌症 上 病原体別感染症編 V. 真菌感染症, 別冊日本臨牀:新領域別症候群シリーズ:感染症症候群(第2版)-症候群から感染性単一疾患までを含めて-, 612-617, 2013.

## 症例報告

1. M.Hasei, K.Takeda, K.Anzawa, A.Nishibu, H.Tanabe, T.Mochizuki : Case of phaeohyphomycosis producing sporotrichoid lesions, J. Dermatol., 40:638-640, 2013.
2. (H.Amano), C.Kishi, Y.Yokoyama, A.Shimizu, K.Anzawa, T.Mochizuki, O.Ishikawa : *Microsporum canis* infection mimics pemphigus erythematosus, Indian J. Dermatol., 2013; 58:243, 2013.
3. (小林博人), 望月 隆 : 診断に苦慮した *Microsporum canis* による体部・頭部白癬の1例, 臨皮, 67:79-83, 2013.
4. 竹田公信, 南部昌之, 渡部絢子, 安澤数史, 望月 隆 : 貼付剤の使用を契機に発症した体部白癬の2例, 皮膚臨床, 55:964-965, 2013.
5. (稲沖 真), 西島千博, 吉村 紫, 安澤数史, 望月 隆 : 体部白癬の治癒後に鱗屑が減少した非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の1例, 皮膚臨床, 55:1105-1108, 2013.
6. 小島清登, 南部昌之, 安澤数史, 花川博義, 柳原 誠, 望月 隆 : 手掌に生じた *Trichophyton tonsurans* 感染症, 皮膚診療, 35:1021-1024, 2013.
7. 小島清登, 藤井俊樹, 西部明子, 望月 隆, 新井田要 : 水疱形成を伴った遺伝性血管性浮腫の1例, 皮膚科, 12:190-194, 2013.
8. (竹之下秀雄), 安澤数史, 望月 隆 : ウシから感染し項部に生じた *Trichophyton verrucosum* による硬毛部急性深在性白癬の1例, 皮膚臨床, 55:1453-1457, 2013.
9. (河北亜希子), 谷澤昭彦, 鈴木孝二, 畑 郁江, 高橋秀典, 熊切正信, 安澤数史, 望月 隆, 大嶋勇成 : 急性リンパ性白血病に合併した播種性 *Fusarium* 感染症の1例, 日小児血がん会誌, 50:624-628, 2013.

## その他

1. (竹之下秀雄), 安澤数史, 望月 隆 : ウシから感染し項部に生じた *Trichophyton verrucosum* による硬毛部急性深在性白癬の1例, 皮膚臨床, 55:1339-1340, 2013.
2. 望月 隆 : 頭皮の結節、膿疱をともなう感染症, 皮膚科 生涯学習シリーズ4 皮膚の感染症20, 1, 2013.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (シンポジウム)

1. T.Mochizuki : Molecular diagnosis in mycosis -important for daily practice in dermatology clinics, The Scientific Meeting and National Congress of "Crossing Boundaries: Mycology in the Study of Tropical Diseases in Indonesia, (Bandung, Indonesia, '13.06) .
2. T.Mochizuki : Prospect in the management of Dermatomycoses in Japan, The Scientific Meeting and National Congress of "Crossing Boundaries Mycology in the Study of Tropical Diseases in Indonesia, (Bandung, Indonesia, '13.06) .

### 国際学会（一般演題）

1. T.Mochizuki, K.Anzawa, M.Fujihiro: Morphogenesis and species specificity of chlamyospore-like structures of *Trichophyton tonsurans*, 2013 Congress of Asia Pacific Society for Medical Mycology, (Chengdu,China, '13.06).
2. (M.Hiruma), R.Kano, T.Sugita, T.Mochizuki, A.Hasegawa, M.Hiruma, S.Ikeda: Urease gene of *Trichophyton rubrum* var. *raubitschekii*, 2013 Congress of Asia Pacific Society for Medical Mycology, (Chengdu,China, '13.06).

### 全国学会・研究会（特別講演）

1. 望月 隆: 期待されている皮膚真菌症の診療とは, 第112回 日本皮膚科学会総会, (横浜, '13.06).
2. 望月 隆: 皮膚真菌症の多彩な皮疹を考える, 第43回 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, (金沢, '13.12).

### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 岩永知幸, 安澤数史, 望月 隆: 爪白癬治療中の病変部における皮膚糸状菌の生死について, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).

### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 村本睦子, 西部明子, 石崎康子, 藤井俊樹, 望月 隆: 金沢医科大学皮膚科における金属パッチテストの検討, 第25回 日本アレルギー学会春季臨床大会, (横浜, '13.05).
2. 坂元とも子, 西部明子, 牛上 敢, 望月 隆, 津山 翔, 佐藤裕英, 佐々木素子: Syringofibroadenomaの1例～ Schopf?Schultz-Passarge syndromeの1例～, 第112回 日本皮膚科学会総会, (横浜, '13.06).
3. 北山明日香, 坂田祐一, 坂元とも子, 渡部絢子, 望月 隆, 森田礼時, 西尾明子, 黒瀬 望: 軟骨への分化を示し間葉系腫瘍との鑑別を要した転移性悪性黒色腫, 第112回 日本皮膚科学会総会, (横浜, '13.06).
4. 柳田久美子, 阿部真也, 望月 隆, 荒井邦夫: 色素性痒疹の1例, 第112回 日本皮膚科学会総会, (横浜, '13.06).
5. (高橋秀典), 安澤数史, 望月 隆: 手背に生じたカンジダ性肉芽腫の1例, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).
6. (竹之下秀雄), 安澤数史, 望月 隆: 両手背に生じた*Trichophyton rubrum*による生毛部急性深在性白癬の1例, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).
7. 岩永知幸, 若狭麻子, 安澤数史, 望月 隆: 1ゲノム中のリボゾームDNAの繰り返し数? *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* 71株について, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).
8. 北山明日香, 牛上 敢, 安澤数史, 望月 隆: 化学療法中に前腕に生じた深在性皮膚カンジダ症, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).
9. 牛上 敢, 坂田祐一, 安澤数史, 望月 隆: *Trichophyton rubrum*による白癬菌性肉芽腫の1例, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).
10. 竹田公信, 坂田祐一, 牛上 敢, 安澤数史, 望月 隆: NTS領域の遺伝子多型に基づく*Trichophyton rubrum*感染症の分子疫学的検討, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).

11. (木村有太子), 竹内かおり, 木下綾子, 安澤数史, 望月 隆, 比留間政太郎, 高森建二, 須賀 康: 爪白癬に対するロングパルスNd:YAGレーザー治療の長期フォローアップ・スタディー, 第57回日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).
12. 渡邊晴二, 島田俊嗣, 安澤数史, 望月 隆: 金沢医科大学氷見市民病院における過去2年間の足白癬患者の同定, 第57回 日本医真菌学会総会, (東京, '13.09).

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 阿部真也, 渡部絢子, 小島清登, 藤井俊樹, 望月 隆: 後頸部、顔面に多発した石灰化上皮腫の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第437回例会, (福井, '13.02).
2. 小島清登, 坂田祐一, 藤井俊樹, 望月 隆: サリドマイド誘導体レナリドミド (LEN) による薬疹を考えた1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第437回例会, (福井, '13.02).
3. 岩永知幸, 安澤数史, 望月 隆: リアルタイムPCRを用いた白癬の治療効果評価法について, 第37回 東海医真菌懇話会, (名古屋, '13.02).
4. (加倉井真樹), 出光俊郎, 梅本尚可, 安澤数史, 望月 隆: 猫からの感染が考えられた*Arthroderma vanbreuseghemii*による小児体部白癬の3例, 日本皮膚科学会茨城地方会 第81回例会, (つくば, '13.03).
5. 坂田祐一, 牛上 敢, 藤井俊樹, 阿部真也, 望月 隆: 寛解4年後に再発を認めた成人Still病の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第438回例会, (金沢, '13.06).
6. 村本睦子, 藤井俊樹, 西部明子, 望月 隆, 長山成美: 上肢運動神経麻痺を伴った帯状疱疹の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第438回例会, (金沢, '13.06).
7. 竹田公信, 南部昌之, 安澤数史, 望月 隆: *Trichophyton rubrum* 感染例におけるリボゾームRNA遺伝子のNTS領域を用いた分子疫学的研究, 日本皮膚科学会北陸地方会 第438回例会, (金沢, '13.06).
8. 竹田公信, 南部昌之, 坂田祐一, 安澤数史, 望月 隆: *Trichophyton rubrum* 感染例のNTS分子マーカーを用いた分子疫学的研究, 第101回 関西真菌懇談会, (尼崎, '13.07).
9. 渡邊晴二, 島田俊嗣, 安澤数史, 望月 隆: 当院における過去2年間の足白癬患者について, 第101回 関西真菌懇談会, (尼崎, '13.07).
10. 竹田公信, 南部昌之, 安澤数史, 望月 隆: 同一患者から得られた複数の*Trichophyton rubrum* 株のNTS領域を用いた分子疫学的研究, 第38回 北陸真菌懇談会, (金沢, '13.07).
11. 柳原 誠, 花川博義, 安澤数史, 望月 隆: *Rhinocladiella* sp.による表在性黒色真菌感染症: 老女の下腿前面に生じた黒色皮斑, 第38回 北陸真菌懇談会, (金沢, '13.07).
12. (角谷廣幸), 角谷孝子, 望月 隆, 安澤数史: *Epidermophyton floccosum*による股部白癬の1例と当クリニックにおける真菌検査の工夫, 第38回 北陸真菌懇談会, (金沢, '13.07).
13. (山田茂夫), 安澤数史, 望月 隆: 福井市における犬および猫の皮膚糸状菌汚染状況について (中間報告), 第38回 北陸真菌懇談会, (金沢, '13.07).
14. 坂田祐一, 牛上 敢, 安澤数史, 望月 隆: 金沢医大総合医学研究所皮膚真菌学研究部 (ノバルティスファーマ) で2011年~2013年に同定した*Trichophyton tonsurans* 株について, 第38回 北陸真菌懇談会, (金沢, '13.07).
15. 渡邊晴二, 島田俊嗣, 安澤数史, 望月 隆: 当院における過去2年間の足白癬患者について, 第38回 北陸真菌懇談会, (金沢, '13.07).

16. (中村知矢), 西部明子, 安澤数史, 望月 隆 : トリコフィチンを用いた白癬菌炎症モデルの作成, 第38回北陸真菌懇談会, (金沢, '13.07).
17. 坂田祐一, 牛上 敢, 藤井俊樹, 西部明子, 望月 隆 : 外鼻孔に生じた単発性xanthogranulomaの1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第439回例会, (金沢, '13.09).
18. 竹田公信, 安澤数史, 望月 隆 : 下顎に再発を繰り返した皮膚カンジダ症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第439回, (金沢, '13.09).
19. 池村溪伺, 藤井俊樹, 阿部真也, 望月 隆, 及川陽三郎 : タカサゴキララマダニ刺症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第439回, (金沢, '13.09).
20. 小島清登, 望月 隆, 及川陽三郎 : フタトゲチマダニ刺症に伴う遊走性紅斑と考えた1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第439回, (金沢, '13.09).
21. 阿部真也, 牛上 敢, 西部明子, 望月 隆 : 木村病の1例, 第64回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (名古屋, '13.11).
22. 坂田祐一, 柳田久美子, 坂元とも子, 渡部絢子, 若狭麻子, 村本睦子, 北山明日香, 吉村理枝子, 牛上 敢, 石崎康子, 藤井俊樹, 阿部真也, 西部明子, 安澤数史, 望月 隆 : 金沢医科大学病院における2011年の皮膚真菌症の疫学調査, 第64回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (名古屋, '13.11).
23. (清水正之), 清水 真, 安澤数史, 望月 隆 : レスリング競技者達の白癬症例, 第64回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (名古屋, '13.11).
24. 池村溪伺, 渡部絢子, 阿部真也, 望月 隆 : 皮膚限局性結節性アミロイドーシスの1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第440回, (金沢, '13.12).
25. 岩永とも子, 渡部絢子, 北山明日香, 藤井俊樹, 望月 隆, 富田泰斗: 魚骨穿孔による直腸周囲膿瘍の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第440回, (金沢, '13.12).

#### その他 (特別講演)

1. 望月 隆 : 皮膚真菌症の診断-不易流行, 神奈川県皮膚科医会 第141回例会, (横浜, '13.03).
2. 望月 隆 : 皮膚真菌症検査法の基礎, 第37回 北陸真菌懇談会 (真菌講習会), (内灘, '13.03).
3. 望月 隆 : 皮膚真菌症の診断-不易流行, 庄内皮膚科医会 第100回例会, (鶴岡, '13.03).
4. 石崎 宏 : 真菌学入門, 第37回 北陸真菌懇談会, (内灘, '13.03).
5. 望月 隆 : 皮膚真菌症の診断をめぐる今日の問題点, 秋田県皮膚科談話会特別講演会, (秋田, '13.04).
6. 望月 隆 : 皮膚真菌症診断の今日の問題点, 佐世保特別講演会, (佐世保, '13.05).
7. 望月 隆 : 皮膚真菌症診断-今なにか問題か, 第58回 筑後皮膚科医会, (久留米, '13.06).
8. 望月 隆 : 皮膚真菌症の診断-今なにか問題か, 長野県皮膚真菌セミナー, (松本, '13.08).
9. 望月 隆 : 生えた真菌をどうするか, 日本医真菌学会 第1回 皮膚真菌症指導者講習会, (東京, '13.09).
10. 望月 隆 : 皮膚真菌症診断の今日の問題点, 第29回 東東京皮膚臨床勉強会, (東京, '13.10).

#### その他 (一般演題)

1. 望月 隆 : 白癬菌 *Trichophyton tonsurans* の厚膜胞子様構造物の臨床的意義について, 金沢医科大学総合医学研究所研究セミナー, (内灘, '13.02).

2. 坂田祐一, 葉名かおり, 小島清登, 牛上 敢, 藤井俊樹, 望月 隆: 腹部症状に対してペリナートP<sup>R</sup>が著効した遺伝性血管浮腫の1例, 第11回 能登の皮膚科医会, (七尾, '13.10).

## 共同利用センター

### 学術論文

#### 原著

1. K.Nakamura, M.Sakurai, K.Miura, Y.Morikawa, SY.Nagasawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, H.Nakagawa : Nicotine dependence and cost-effectiveness of individualized support for smoking cessation: evidence from practice at a worksite in Japan, PLoS ONE, 8 : e55836;1-9, 2013.
2. (T.Kido) , TV.Dao, MD.Ho, ND.Dang, NT.Pham, R.Okamoto, TT.Pham, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, SK.Le, HN.Nguyen : High cortisol and cortisone levels are associated with breast milk dioxin concentrations in Vietnamese women, Endocrinology, 170 : 131-139, 2013.
3. Y.Morikawa, M.Sakurai, K.Nakamura, S.Nagasawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, H.Nakagawa : Correlation between shift-work-related sleep problems and heavy drinking in Japanese male factory workers, Alcohol Alcohol, 48 : 202-206, 2013.
4. M.Sakurai, K.Nakamura, K.Miura, T.Takamura, K.Yoshita, S.Sasaki, S.Nagasawa, Y.Morikawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, H.Nakagawa : Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women, J. Diabetes Investig., 4 : 261-268, 2013.
5. (R.Sato) , T.Kido, H.Nakagawa, M.Nishijo, R.Honda, E.Kobayashi, Y.Suwazono : Twenty-two-year observation on urinary cadmium and  $\beta$ 2-microglobulin in inhabitants after cessation of cadmium-exposure in Japan, Open J. Nephrol., 3 : 205-210, 2013.
6. K.Nakamura, K.Miura, H.Nakagawa, T.Okamura, N.Okuda, K.Nishimura, S.Yasumura, K.Sakata, H.Hidaka, A.Okayama : Treated and untreated hypertension, hospitalization, and medical expenditure: an epidemiological study in 314 622 beneficiaries of the medical insurance system in Japan, J. Hypertens., 31 : 1032-1042, 2013.
7. (K.Miura) , J.Stamler, I.J.Brown, H.Ueshima, H.Nakagawa, M.Sakurai, Q.Chan, L.J.Appel, A.Okayama, N.Okuda, J.D.Curb, B.L.Rodriguez, C.Robertson, L.Zhao, P.Elliott, for the intermap reserch group : Relationship of dietary monounsaturated fatty acids to blood pressure: the international study of macro/micronutrients and blood pressure, J. Hypertens., 31 : 1144-1150, 2013.
8. (A.T.N.Nguyen) , M.Nishijo, E.Hori, N.M.Nguyen, T.T.Pham, K.Fukunaga, H.Nakagawa, A.H.Tran, H.Nishijo : Influence of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on socioemotional behaviors in offspring rats, Environ. Health Insights, 7 : 1-14, 2013.
9. (MN.Nguyen) , M.Nishijo, ATN.Nguyen, A.Bor, T.Nakamura, E.Hori, H.Nakagawa, T.Ono, H.Nishijo : Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on parvalbumin-and calbindin-immunoreactive neurons in the limbic system and superior colliculus in rat offspring, Toxicology, 314 : 125-134, 2013.
10. (T.Hisamatsu) , T.Ohkubo, K.Miura, T.Yamamoto, A.Fujiyoshi, N.Miyagawa, A.Kadota, N.Takashima, S.Nagasawa, Y.Kita, Y.Murakami, A.Okayama, M.Horie, T.Okamura, H.Ueshima, H.Nakagawa, for the NIPPON DATA90 research group : Association between J-point elevation and death from coronary artery disease, Circ. J., 77 : 1260-1266, 2013.

11. M.Sakurai, S.Saitoh, K.Miura, H.Nakagawa, H.Ohnishi, H.Akasaka, A.Kadota, Y.Kita, T.Hayakawa, T.Ohkubo, A.Okayama, T.Okamura, H.Ueshima, for the NIPPON DATA 90 Research Group: HbA1c and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: NIPPON DATA90, *Diabetes Care.*, 36: 3759-3765, 2013.
12. (T.Inohara), S.Kohsaka, T.Okamura, M.Watanabe, Y.Nakamura, A.Higashiyama, A.Kadota, N.Okuda, T.Ohkubo, K.Miura, A.Okayama, H.Ueshima, H.Nakagawa, for the NIPPON DATA 80/90 reserch group: Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort, *PLoS ONE*, 11: e80853;1-7, 2013.
13. (A.Kadota), K.Miura, T.Okamura, A.Fujiyoshi, T.Ohkubo, T.Kadowaki, N.Takashima, T.Hisamatsu, Y.Nakamura, F.Kasagi, H.Maegawa, A.Kashiwagi, H.Ueshima, H.Nakagawa, for the SESSA research group and for the NIPPON DATA80/90 research group: Carotid intima-media thickness and plaque in apparently healthy Japanese individuals with an estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan atherosclerosis society (JAS) guidelines 2012: The Shiga epidemiorlogical study of subclinical atherosclerosis (SESSA), *J. Atheroscler. Thromb.*, 20: 755-766, 2013.
14. M.Ishizaki, N.Kawakami, R.Honda, Y.Yamada, H.Nakagawa, Y.Morikawa, The Work Stress and Health Cohort Study Group: A prospective study of psychosocial work characteristics and long sick leave of Japanese male employees in multiple workplaces, *Ind. Health*, 51: 398-405, 2013.
15. (H.D.Manh), T.Kido, R.Okamoto, S.X.Liang, N.H.Viet, M.Nakano, PT.Tai, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, H.Suzuki, S.Honma, D.V.Tung, D.D.Nhe, N.N.Hung, L.K.Son: The relationship between dioxins and salivary steroid hormones in Vietnamese primiparae, *Environ. Health Prevent. Med.*, 18: 221-229, 2013.
16. (GM.Singh), G.Danaei, F.Farzadfar, GA.Stevens, M.Woodward, D.Wormser, S.Kaptoge, G.Whitlock, Q.Qiao, S.Lewington, E.Di Angelantonio, S.Vander Hoorn, CM.Lawes, MK.Ali, D.Mozaffarian, M.Ezzati, M.Sakurai, H.Nakagawa, K.Nakamura, Y.Morikawa, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group: Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE); Emerging Risk Factor Collaboration (ERFC); Prospective Studies Collaboration (PSC). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis, *PLoS ONE*, 8: e65174;1-10, 2013.
17. (PT.Tai), M.Nishijo, N.Thi Nguyet Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Van Luong, T.Hai Anh, R.Honda, T.Kido, H.Nishijo: Dioxin exposure in breast milk and infant neurodevelopment in Vietnam, *Occup. Environ. Med.*, 70: 656-662, 2013.
18. M.Nishijo, TN.Nghi, HD.Manh, PT.Tai, NTN.Anh, PHA.Vu, NT.Nguyen, NX.Hung, HM.Hoan, HC.Hai, H.Nishijo, T. Hai-Anh, HV.Luong, T.Kido, R.Okamoto, LK.Son, H.Nakagawa: Dioxin concentration in breast milk of primipara mothers in Bien Hoa, a hot spot area in Vietnam –A preliminary study in 2012–, *Organohalogen Compounds*, 75: 1167-1170, 2013.
19. (PT.Tai), M.Nishijo, NTN.Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, HV.Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LK.Son, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo: Perinatal dioxin exposure and neurodevelopment of children aged 3 years? A follow up study in Vietnam, *Organohalogen Compounds*, 75: 1321-1324, 2013.
20. (HD.Manh), T.Kido, R.Okamoto, XL.Sun, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, T.Nakano, T.Takasuga, DD.Nhu, NN.Hung, LK.Son: Current elevated dioxin level in serum of Vietnamese old men: Past exposure or current exposure, *Organohalogen Compounds*, 75: 1316-1320, 2013.

21. (XL.Sun), T.Kido, R.Okamoto, HD.Manh, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Honma, T.Nakano, T.Takasuga, DD.Nhu, NN.Hung, LK.Son: The relationship between dioxin and steroid hormones in serum of Vietnamese men, *Organohalogen Compounds*, 75: 314-317, 2013.
22. (田崎和江), 竹原照明, 石垣靖人, 中川秀昭, 根本直樹, 横山明彦, 木村 元: 放射能汚染環境における生物の元素濃度分布, *河北潟総合研究*, 16: 7-24, 2013.
23. (小山達也), 山本静香, 由田克士, 荒井裕介, 櫻井 勝, 中村幸志, 西条旨子, 中西由美子, 長澤晋哉, 森河裕子, 田畑正司, 中川秀昭: いわゆる健常高齢者のカルシウム摂取量とそれに関連する食事要因, *北陸公衛会誌*, 40: 6-13, 2013.
24. (田崎和江), 竹原照明, 石垣靖人, 中川秀昭: 放射線汚染した水田土壌と生物におけるSr, Cs, Np, Puの分布, *化石研究会会誌*, 46: 35-57, 2013.
25. 中島素子, 森河裕子, 浜崎優子, 桜井志保美, 北川純子, 櫻井 勝, 中川秀昭: 大学敷地内全面禁煙と喫煙習慣獲得に関する検討, *学校保健研*, 55: 396-401, 2013.

## その他

1. M.Nishijo, S.Maruzeni, K.Nakamura, H.Nakagawa: Environmental Cadmium Conference 2013: Health risk of environmental cadmium contamination in MaeSot, Tak Province, Thailand & related subjects (Nishijo M, Ruangyuttikarn W eds) Mortality of itai-itai disease patients and residents in a Cd polluted Jinzu River basin, Toyama, Japan, Chiang Mai University, 9-14, 2013.
2. 中川秀昭, 中村幸志, 櫻井 勝, 村上義孝, 入江ふじこ, 藤 吉朗, 三浦克之, 岡村智教, 上島弘嗣: 喫煙と循環器疾患(冠動脈疾患、脳卒中)死亡-他の循環器疾患危険因子の合併を考慮して-, 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業) 研究報告書, 36-41, 2013.
3. 中川秀昭, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 長澤晋哉, 三浦克之: 富山職域コホート研究, 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業) 研究報告書, 123-127, 2013.
4. 中川秀昭, 森河裕子, 西条旨子, 櫻井 勝, 中村幸志, 長澤晋哉, 小城由美子: 石川県における先天異常の発生状況(先天異常のモニタリング・サーベイランスに関する研究, 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究(H22~24-次世代-指定-011) 平成24年度研究報告書 研究代表者 平原史樹, 39-44, 2013.
5. 中川秀昭, 城戸照彦, 岡本理恵, 西条旨子, 森河裕子, 櫻井 勝, 中村幸志, 丸銭笑子, 箕輪眞澄, 諏訪園靖, 能川浩二: カドミウム汚染地域(神通川流域)住民における近位尿細管障害の予後調査, 平成24年度環境省委託業務結果報告書 イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒等に関する総合的研究(重金属等による健康影響に関する総合的研究), 9-29, 2013.
6. 中川秀昭, 三浦克之, 櫻井 勝, 中村幸志, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 成瀬優知, 城戸照彦: 職業・生活習慣要因と長期循環器疾患発症に関する大規模職域コホート研究, Japan arteriosclerosis prevention fund (JAPF) 公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成24年度研究報告集, 32-33, 2013.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

1. M.Nishijo, TN.Nghi, HD.Manh, PT.Tai, NTN.Anh, PHA.Vu, NTNguyen., NX.Hung, HM.Hoan, HC.Hai, H.Nishijo, T.Hai-Anh, HV.Luong, T.Kido, R.Okamoto, LK.Son, H.Nakagawa :Dioxin concentration in breast milk of primipara mothers in Bien Hoa, a hot spot area in Vietnam – A preliminary study in 2012–, The 33rd international Symposium on Halogenated Persistent Organic pollutants - Dioxin 2013, (Daegue, Korea, '13.08) .
2. (PT.Tai) , M.Nishijo, NTN.Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, HV. Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LK.Son., Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo :Perinatal dioxin exposure and neurodevelopment of children aged 3 years ? A follow up study in Vietnam, The 33rd international Symposium on Halogenated Persistent Organic pollutants - Dioxin 2013, (Daegue, Korea, '13.08) .
3. M.Sakurai, LM.Oude Griep, ML.Daviglus, DB.Garside, L.Van Horn, K.Miura, H.Nakagawa, H.Ueshima, Q.Chan, P.Elliott, J.Stamler, for the INTERMAP Research Group :Dietary intakes of rice, bread, pasta, potatoes and blood pressure: the International Study of Macro/Micro-nutrients and Blood Pressure (INTERMAP) ., 2013 Scientific Sessions, Cardiovascular Disease, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, (New Orleans, LA, USA, '13) .
4. M.Sakurai, K.Nakamura, K.Miura, T.Takamura, K.Yoshita, SY.Nagasawa, Y.Morikawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, S.Sasaki, H.Nakagawa :Rice consumption and incident risk for type 2 diabetes in Japanese men and women, 73rd Scientific Sessions, American Diabetes Association, (Chicago, IL, USA, '13.06) .

### 全国学会・研究会（一般演題）

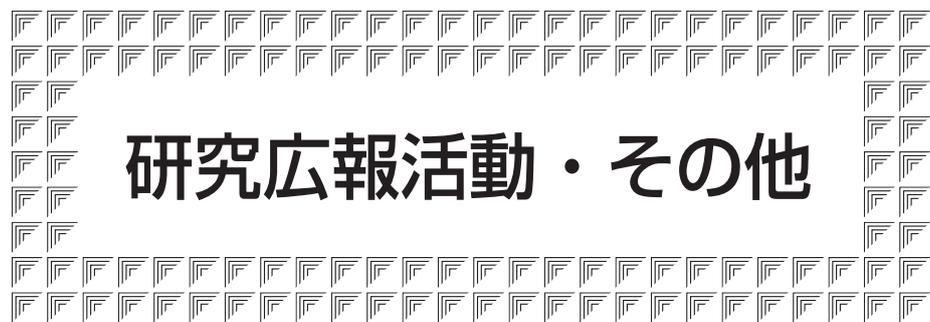
1. 西条旨子, PT.Pham, NTN.Anh, 丸銭笑子, 中川秀昭, 森河裕子, 岡本理恵, 城戸照彦, HV.Luong, TH.Anh, PT.Phuong, 西条寿夫:ダイオキシン環境曝露の出生児の脳神経発達に与える影響:ベトナムにおける小児コホート3年間の追跡, 第23回日本疫学会学術総会, (吹田, '13.01) .
2. (トラン ゴックギー), ファムテー タイ, グエンティー グエットアイン, 西条旨子, 丸銭笑子, 中川秀昭, 森河裕子, 本多隆文:ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の3歳児脳神経発達に与える影響, 第83回日本衛生学会, (金沢, '13.03) , 日衛誌, 68 : S215, 2013.
3. (グエンティー グエットアイン), ファムテー タイ, 西条旨子, 丸銭笑子, 中川秀昭, トラン ハイアン, グエン ダム, 西条寿夫:ベトナムの高濃度汚染地域住民における食物摂取と母乳注ダイオキシンとの関連, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03) , 日衛誌, 68 : S215, 2013.
4. (ホー ズン マイン), 城戸照彦, 孫 献亮, 丸銭笑子, 西条旨子, 中川秀昭, 本間誠次郎, ダン ドック ニュ, グエン ゴック フン, レ ケ ソン:ベトナム人男性の血清中のダイオキシン, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03) , 日衛誌, 68 : S216, 2013.
5. (孫 献亮), ホー ズン マイン, 城戸照彦, 岡本理恵, 丸銭笑子, 西条旨子, 中川秀昭, 本間誠次郎, グエン ゴック フン, リ ケ ソン:ベトナムにおける男性の血清中ダイオキシンとステロイドホルモンの関連, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03) , 日衛誌, 68 : S216, 2013.
6. (諏訪園靖), 青島恵子, 能川和浩, 岡本理恵, 西条旨子, 中川秀昭, 城戸照彦:カドミウム汚染地住民における尿中カドミウム濃度の生物学的半減期, 第83回日本衛生学会学術総会, (金沢, '13.03) , 日衛誌, 68 : S210, 2013.

7. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 島田ひろき, 八田稔久, 桑畑 進, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久:細胞内 mRNA-タンパク質構造の可視化, 日本顕微鏡学会 第69回学術講演会, (吹田, '13.05).
8. (北岡和代), 増田真也, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 岡元千明, 中川秀昭:日本版Areas of Work life Survey (AWS):個人と職場環境6つのミスマッチ調べ, 第86回日本産業衛生学会, (松山, '13.05), 第86回日本産業衛生学会講演集, 55:398, 2013.
9. 森河裕子, 中村幸志, 櫻井 勝, 長澤晋哉, 中川秀昭, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 岡元千明, 中島有紀:仕事要因と多量飲酒習慣の関連の年齢層別検討, 第86回日本産業衛生学会, (松山, '13.05), 第86回日本産業衛生学会講演集, 55:557, 2013.
10. 石垣靖人, 中村有香, 竹上 勉, 友杉直久, 中川秀昭, 桑畑 進:SEMによる生体観察とイオン液体の活用, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第29回学術講演会, (横須賀, '13.06).
11. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 馬 少幅, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久:中心体局在因子RBM8Aのリン酸化制御の解析, 第65回日本細胞生物学会大会, (名古屋, '13.06).
12. 松葉慎太郎, 和田俊樹, 武田和也, 佐藤哲也, 須山幹太, 高井俊行, 中村 晃:好塩基球・好酸球におけるSLPIの制御機構の解明, 第63回日本アレルギー学会秋期学術大会, (東京, '13.11).
13. S.Matsuba, T.Yabe-Wada, K.Takeda, T.Takai, A.Nakamura:A regulatory role of secretory leukoprotease inhibitor (SLPI) in allergic effector cells, Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, (Chiba, '13.12).
14. 櫻井 勝, 中村幸志, 三浦克之, 篁 俊成, 由田克士, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 佐々木 敏, 中川秀昭:肥満の有無別に見た炭水化物摂取量, 脂質摂取量と7年間の糖尿病発症との関連, 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, (熊本, '13.05).
15. 櫻井 勝, 小林淳二, 竹田康男, 長澤晋哉, 山川淳一, 守屋純二, 馬淵 宏, 中川秀昭:代謝異常集積と慢性腎臓病の関連に及ぼす腹部肥満の影響, 第34回日本肥満学会, (東京, '13.10).
16. (小山達也), 由田克士, 中村幸志, 櫻井 勝, 西条旨子, 長澤晋哉, 森河裕子, 中川秀昭:カルシウム摂取量からみた、いわゆる健常高齢者の栄養素等摂取量, 第67回日本栄養・食糧学会大会, (名古屋, '13.05).

#### その他 (一般演題)

1. M.Nishijo, TN.Nghi, NTN.Anh, PT.Tai, HV.Luong, TH.Anh, H.Nakagawa, H.Nishijo, Mother and Infant pairs in Bien Hoa:Infant growth in 10 communes around airbase, Dioxin workshop on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (BienHoa, Vietnam, '13.05).
2. (TN.Nghi), M.Nishijo, NTN.Anh, PT.Tai, HV.Luong, TH.Anh, H.Nakagawa, H.Nishijo:Dioxin concentrations in breast milk of mothers living in 10 communes closed to former American airbase in Bien Hoa city, Dioxin workshop on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Bien Hoa, Vietnam, '13.05).
3. M.Nishijo, PT.Tai, NTN.Anh, TN.Nghi, H.Nakagawa, HV.Luong, TH.Anh, NM.Nui, NM.Hai, H.Nishijo:2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in breast milk increases autistic traits of 3-year-old children in Da Nang, Vietnam. Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, Vietnam, '13.12).

4. (PT.Tai) , M.Nishijo, NTN.Anh, S.Maruzeni, H.Nakagawa, HV.Luong, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LK.Son, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo : Perinatal dioxin exposure and neurodevelopment of children aged 3 years ? A follow up study in Vietnam., Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi, Vietnam, '13.12) .



**研究広報活動・その他**

## 〈1. セミナー〉

### 第25回総合医学研究所公開セミナー 最新のがん医療

日 時：平成25年10月19日（土）14:00～16:50

場 所：金沢市文化ホール 2階 大集会室

コーディネーター：友杉直久 教授

#### 【講演 1】

「慢性腎臓病（CKD）とは：腎臓の働きを考える」

金沢医科大学 腎臓内科学 教授 横山 仁

#### 【講演 2】

「糖尿病腎症の治療に希望の光が」

金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学 教授 古家 大祐

#### 【特別講演】

「透析を避けるにはこれがポイント」

中山寺いまいクリニック 院長

前名古屋大学大学院医学研究科腎臓内科学特任教授 今井圓裕

## 第25回 総合医学研究所公開セミナー開催にあたって

本学総合医学研究所市民公開セミナー「守ろう健康—腎臓は全身の鏡です」（北國新聞社共催）は10月19日（土）、金沢市の北國新聞20階ホールで開かれた。開催にあたっては、日本腎臓学会の慢性腎臓（CKD）病診療ガイドラインの作成メンバーである先生方をお招きし、充実したCKD治療の啓蒙活動になることを試みた。講師の先生方は、CKDの症状や治療法などを多角的な視点から解説され、悪化を防ぐためには適切な塩分・カロリーの制限などの生活習慣の改善が有効であることなどを強調された。

本学腎臓内科学の横山 仁教授は、「慢性腎臓病（CKD）とは：腎臓の働きを考える」と題し、腎臓が老廃物の排出だけでなく、体液量を調節して血圧を制御したり、骨髄での造血や骨の形成に必要なホルモンを分泌していることを紹介し、腎障害に陥ると、様々な臓器に異常をきたすことを解説した。しかしながら、腎機能が低下しても自覚症状が出にくいことに触れ「定期的に検尿や血液検査を受けてほしい」と呼びかけた。

本学糖尿病・内分泌内科学の古家大祐教授は、「糖尿病腎症の治療に希望の光が」と題し、CKDの原因となることが多い糖尿病について講演した。NHKスペシャルでも取り上げられた長寿遺伝子サーチチェーンも紹介され、カロリー制限で遺伝子をONにすると、腎・血管・脳など様々な器官が若く保たれ、血圧、脂質異常を改善し、糖尿病だけでなく腎障害の抑制にも効果があると述べ、カロリー制限の重要性を説いた。

特別講師の中山寺いまいクリニック院長今井圓裕先生（前名古屋大学大学院医学研究科腎臓内科学特任教授）は、日本のCKDの患者数は1330万人と、すでに新たな国民病になっており、その原因が高齢化、生活習慣病の増加であることを紹介された。CKDの患者は透析予備軍であり、心臓や脳に問題を生じ、致命的な合併症をもたらすことが多いので、尿検査や腎機能計算など、腎臓の働きを自分でチェックし、自己管理をする必要性を述べた。また、CKDが重症化した場合の治療法として、時間や金銭の負担が大きい人工透析だけでなく、腎移植も増加していることを紹介した。

今回のセミナーには、144名もの多くの方々に参加いただいた。実際にCKD治療を受けている方も多く、熱心にメモを取り専門的な質疑もされ、参加者の関心を強く引いたセミナーであった。

（総合医学研究所副所長 友杉直久）

## 講演1 「慢性腎臓病（CKD）とは：腎臓の働きを考える」

金沢医科大学医学部腎臓内科学 横山 仁

### 1. 腎臓の働き「恒常性の維持（Homeostasis of inner sea）」

腎臓の正常構造と生理機能について、「尿」を作るメカニズムの変化を進化の過程を基礎に繙くとともに、その意義(恒常性の維持)を解説する。とくに、我々の体液（細胞外液）が、生命体が生まれ育った原始の海の状態をそのまま受け継いでいる点と「尿」を作ることによる水・電解質バランス（Na, K, Ca, リン）、酸塩基平衡の維持（血液を弱アルカリpH7.4に保持）およびタンパク代謝産物である尿素窒素などの老廃物や種々の尿毒症性物質の排泄を説明する。さらに進化の過程で腎臓が獲得した機能としての内分泌機能について、体内循環環境維持に関連するレニンをはじめとする昇圧系ホルモンと造血ホルモンであるエリスロポイエチンの産生あるいはミネラル骨代謝に関連したビタミンDの活性化機能についても解説し、これら正常腎臓機能が破綻した状態である腎不全について述べる。

### 2. 慢性腎臓病（Chronic kidney disease, CKD）の理解

糖尿病などメタボリック症候群や高血圧による腎臓病増加について、日本および石川県における末期腎不全の実態を示す。その対策として「慢性腎臓病」の定義と早期診断について、検尿の意義と血清クレアチニン測定に基づく腎臓機能（推定糸球体濾過率）の推測ならびに実際の石川県における「慢性腎臓病」の実態ならびに、その進行予防の要点を解説する。さらに病期が進行した腎不全・尿毒症の病態について、高血圧、貧血等の合併症を解説する。

### 3. 腎臓の働きが悪くなったら：腎不全の業態と腎代替療法とは？

末期腎不全（尿毒症）の治療法に関して血液透析、持続的腹膜灌流法（CAPD）および腎移植、特に血液透析療法の実際と腎移植における現在の進歩と金沢医科大学の成績に関して解説する。

- 1) 腎不全・尿毒症：血液透析を実施する際の、動脈・静脈吻合による“シャント”形成と“透析器（ダイアライザー）”を用いた実際とともにその限界を知り、腎臓の内分泌機能障害を補う各種薬剤（エリスロポイエチン、活性化ビタミンD3製剤やリン吸着薬）の活用を解説する。
- 2) 腎移植：生体腎移植と死体腎移植、さらにABO不適合移植、夫婦間移植について解説し、現在の腎移植の成績を報告する。

以上により、正常腎機能から腎臓病の病態、そして末期腎不全（尿毒症）を理解し、それぞれの段階での早期診断・予防と治療法に関する知識を伝え、日々の中で活用いただく為の講演とする。

## 講演2 糖尿病腎症の治療に希望の光が

金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学 古家大祐

糖尿病腎症の治療として、その注目は降圧薬であるレニン-アンジオテンシン系阻害薬の腎保護効果に期待されてきた。しかし、血糖コントロールは、糖尿病治療の基本であり、いうまでもなく糖尿病腎症の発症・進展を抑制するために重要である。血糖コントロールは、食事療法（肥満度を考慮したエネルギー制限）・適切な運動療法を基盤として、コントロール不十分の場合には薬物療法を行う。薬物療法は、経口血糖降下薬としてスルホニル尿素薬・グリニド系薬・ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬・メトホルミン・ピオグリタゾン・DPP-4阻害薬が、注射薬としては、インスリン・GLP-1受容体作動薬が、現在のところ臨床上使用可能である。このように糖尿病治療薬として作用機序の異なる多種類の薬物があるが、それら治療薬間の腎症の発症・進展に対する抑制効果について直接比較した試験はなく明らかではない。また、進行した糖尿病腎症の腎機能低下が進行した例や高齢者では、薬物動態の変化や腎臓における糖新生の低下、またインスリン・クリアランスの低下などにより、低血糖の危険性が高まる。したがって、低血糖を生じないためにインスリンあるいは、経口血糖降下薬の腎機能に応じたそれらの種類と投与量の調整が必要になる。本講演では、糖尿病腎症の発症・進展を抑制するため、重篤な低血糖の出現・体重増加を来たすことなく、如何に血糖コントロールの管理目標であるHbA1c値7.0%（NGSP）未滿を達成できるのかを紹介したい。さらに、原点に戻った食事療法が腎臓の若返りに寄与していることを紹介して、再度、日々の食事療法の見直しが糖尿病腎症の克服に繋がることを確信して頂きたい。

## 講演3 「透析を避けるにはこれがポイント」

中山寺いまいクリニック 院長

前 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学 特任教授 今井 圓裕

腎機能が低下し、透析による治療を受ける方は年々増加しています。2012年には約31万人の方が透析を受けておられます。これは、国民400人に1人が透析を受けていることになります。そして、2012年に透析を始められた方は、38000人にもなります。では、この原因は何でしょうか?1位は糖尿病で、16000の方が透析になりました。2位は慢性腎炎で、7000人です。3位は高血圧で、4500人です。すなわち、糖尿病、高血圧、そして糸球体腎炎を早期発見し、早期治療すれば透析患者を減らすことができます。早期発見には、会社の健診や市民健診を受けることが最も安くできます。腎臓病のスクリーニング検査には、血圧、血糖、HbA1c、血清クレアチニン値、検尿を受ければよいのですが、健診にはこれらの項目が含まれており、お勧めです。それと両親や兄弟に腎臓が悪い人がいる場合には、超音波検査などももう少し詳しい検査を受けていただくのが良いかもしれません。多発性のう胞腎などの遺伝性の疾患が見つかる場合

もあるのです。

尿蛋白が持続したり、腎機能が低下したような慢性に経過する腎臓病を慢性腎臓病（CKD）と呼びます。健診で測定する血清クレアチニン値は腎機能を表しますが、年齢や性別の影響を受けます。そこで、本当の腎機能を示す糸球体濾過量（GFR）を使用します。GFRが50未満の方（70歳以上では40未満の方）は、かかりつけ医を受診いただいた方がよいでしょう。また、検尿検査で尿蛋白が（1+、2+、3+）あるいは血尿が（1+）以上の場合もかかりつけ医を受診された方がよいでしょう。特に糖尿病が原因でCKDになっている方はより少ない微量アルブミン尿（軽度蛋白尿）の発見が重要であり、3か月に1度は尿検査をして、微量アルブミン尿が出ていないかを確認してもらってください。

CKDは腎機能が低下して透析になるだけでなく、心臓病や脳卒中の発生率が高くなることも重要な点です。心電図、頸動脈エコーなどの心臓や血管の検査も受けた方が良いでしょう。

CKDの治療は、降圧療法、脂質異常症の治療、高リン血症の治療、貧血の治療、蛋白摂取制限などを行います。CKDの方は血圧を毎日自分で測定する習慣をつけましょう。朝起床し、排尿後、朝食や薬剤を服薬する前に血圧を測定します。糖尿病の方、尿蛋白陽性の方は血圧を130/80mmHg以下にする必要があります。降圧薬はACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が使用されます。CKDの治療は継続が重要です。定期的に通院し、出された薬は確実に服薬しましょう。毎年の健診受診と、CKDであることが分かった場合の治療は継続が重要です。早期発見、早期治療そして、治療の継続が透析を避ける王道です。また、末期腎不全の治療として、透析を行わず腎移植を行うこともできます。

## 金沢医科大学総合医学研究所研究セミナー

日時：平成26年2月7日（金） 13：00～18：35

場所：金沢医科大学 基礎研究棟2階 会議室

### 【退職者記念講演】

「ウイルス研究と共に38年」

分子腫瘍研究分野 教授 竹上 勉

座長 中川 秀昭                      総合医学研究所 所長

### 【所員研究成果発表】

1. 石川県内でのコガタアカイエカ発生状況  
村上 学                      分子腫瘍研究分野
2. 抗NMDA受容体抗体の至適検出法の確立と抗体検出の意義  
田中 恵子                      分子腫瘍研究分野
3. 日本脳炎ウイルス感染におけるスフィンゴミエリンの役割  
谷口 真                      細胞医学研究分野
4. 4倍体XP細胞の樹立とUV感受性  
宮越 稔                      細胞医学研究分野
5. Rhoスイッチのモデル解析から示唆されるRhoGDIのpositive regulatorとしての役割  
太田 隆英                      腫瘍生物研究分野
6. ヒト腫瘍組織におけるRNA結合因子の発現解析  
中村 有香                      遺伝子機能研究分野
7. RNA結合因子を標的とした創薬開発の試み  
石垣 靖人                      分子腫瘍学研究部門
8. 日本脳炎ウイルス複製に及ぼすBafilomycin A1の作用  
田崎 隆史                      遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野

9. *Tabebuia avellanedae* 由来化合物の同定  
辰野 貴則 加齢制御研究分野
10. ヒト血清中の M2 および  $\beta$  1 受容体由来 ペプチドの検出  
村野 秀和 加齢制御研究分野
11. エキソソームを介した膀胱癌の新しい病態  
島崎 猛夫 加齢制御研究分野
12. Overcome of resistance to anti-cancer agent by sphingolipid regulation in leukemia cells  
岡崎 俊朗 加齢制御研究分野
13. 治験ターゲット分子と創薬研究の展開  
友杉 直久 加齢制御研究分野
14. 心血管イベントの発症・進展因子としての toxic AGEs (TAGE)  
竹内 正義 糖化制御研究分野
15. ラット初代培養心筋細胞へのグリセルアルデヒドの影響  
上田 忠司 糖化制御研究分野
16. ヒト膀胱癌培養細胞へのグリセルアルデヒドの影響  
高田 尊信 糖化生業研究分野
17. X 染色体と常染色体の転座が認められた 2 症例について  
尾崎 守 遺伝子疾患研究分野
18. 遺伝医療の一般診療化と遺伝子検査のピットフォール  
新井田 要 遺伝子疾患研究分野
19. 同定依頼菌株からみた *Trichophyton mentagrophytes* について  
安澤 数史 寄付研究部皮膚真菌
20. ミリ電波 30 分ばく露による水晶体障害の可能性  
小島 正美 特別研究部環境原性視覚病態研究部
21. 好酸球における SLPI の制御機構の解明  
中村 晃 動物管理室

## 第25回 総合医学研究所研究セミナー開催にあたって

平成25年度総合医学研究所研究セミナーが、平成26年2月7日（金）午後1時から、基礎研究棟2階会議室において開催された。参加人数は、89名（教職員66名、学生2名、事務職員20名、学外者1名）であった。

中川秀昭総合医学研究所長の挨拶に続いて、研究所員による研究成果発表が、分野単位で行われた。座長は、各領域長・センター長が務めた。発表は、生命科学研究領域、先端医療研究領域医療研究領域、プロジェクト研究センター・共同利用センターの順で行われた。計21演題の研究テーマは、基礎から臨床応用まで幅広く、発表者は各々の1年間の成果を披露し、活発な議論が展開された。中でもバイオインフォマティクスの手法を用いた2演題が出席者の関心を引いていた。

研究成果発表に引き続き、退職者記念講演が開催された。中川所長が座長を務め、「ウイルス研究と共に38年」の演題で、竹上分子腫瘍研究分野教授による最終講演が行われた。講演では、「ウイルス出会い前」の名古屋大学大学院時代からはじまり、「ウイルス出会い後」の38年間にわたる研究史をふりかえった。“偶然”ウイルス研究に出会ったこと、そのおかげで、“偶然”学生時代に興味を持っていたがん研究に携わったこと、研究や管理業務から得られた“人とのつながり”を、様々なエピソードを交え紹介した。会場は立ち見が出るほどで、講演が終わると竹上教授へ惜しみない拍手が送られた。最後に竹上教授へ感謝の気持ちを込めて花束が贈呈された。

研究セミナーは友杉直久副所長の挨拶をもって盛会のうちに終了した。

（遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野 田崎隆史）

## 退職記念講演：「ウイルス研究と共に38年」

分子腫瘍研究分野 教授 竹上 勉

本講演ではこれまでの小生のウイルス研究について、その面白さ、必然と偶然の交差する研究史を振り返ってみた。

ウイルス研究との出会いは“偶然”なものであったが、38年という年月をウイルス研究の場にとどめた要因は、「ミクロの決死圏」ともいえる細胞とウイルスのやり取りの“面白さ”があった事、そして“人とのつながり”があったからである。

複雑な生命現象についての研究の道にあっては、目標を狙っていて、その答えに行き着く（必然性）、というものもあるが、偶然見つけることができるものもある（偶然性）。ただし偶然と言っても、日々その解析を地道に続けているからこそ行き着くものである。これまでのささやかな研究の道で追究し、明らかにできた各項目について、少々乱暴ではあるが、敢えて分類してみると以下ようになる。

<都神経研における日本脳炎ウイルス（JEV）研究から>

抗-E蛋白特異的抗体の作製に成功（発表1981）（必然性）

JEVゲノム3'末端の塩基配列を世界で初めて決定（1986）（必然性）

<米国留学時代のポリオウイルスRNA合成開始機構解析から>

世界で初めて“VPg-pUpU”の発見（1983）（偶然性）

<金沢医大におけるJEV、C型肝炎ウイルス（HCV）研究から>

不思議な役割をもつJEV特異的小RNAの発見（1990）（偶然性）

肝癌の要因につながるHCV蛋白NS3による細胞癌化（1995,2011）（必然性）

日本で最初の遺伝子型検出、JEV - 石川（Ishikawa）株の分離（2000）（偶然性）

JEV複製に関与の3' UTRの欠損と生物学的意義（今後の展開）

（フラビウイルス共通）JEVの小さな蛋白NS4a機能とIFN（今後の展開）

後半の2項目3' UTR、NS4a蛋白については現在進行形であり、今後の展開に必然性も偶然性も出現すると予想されるが、前半中の、特に偶然の発見から答えまでたどり着いた“VPg-pUpU”の発見のケースは、自分自身がワクワクし、かなり面白いと感じたものであった。最初から仮説を立てようが、偶然に見つけようが、いずれにせよ、ガチッとした答えに行き着くためには不断の努力、相当のエネルギーが必要だ。若ければ一人でもできるが、年齢を重ねると有能な若手研究者の助力が必要となる。小RNAの機能についての解析は自らの力ではできず、20年以上たって台湾の研究グループによって明らかにされた（2013年）。小生が蒔いた種（発見）が外国であれ、日本であれ、他のグループによって明らかにされ、花開くことは科学の発展から見れば喜ばしい事ではあるが、自分達で達成できなかったことを悔しく残念にも思う。他方で視点を変えれば、腐ってしまったり、花にならないよりはずっと良い、のである事は間違いがない。

小さな研究であっても、研究の成果は努力の積重ねと人とのつながりで生まれるものと確信

している。多くの方々に感謝する。（なお講演で述べた上記研究の詳細については『竹上勉退任記念業績集』（2014）を参照していただきたい）

## 〈2. 広報活動〉

### 研究所だより「KaMRI」の発刊

発行日	号	内 容
2014. 03	KaMRI 第7号	ごあいさつ

### 糖化制御研究分野

年・月	報道機関	タイトル
2013. 07	北國新聞	予防、診断、治療一体で北陸三県クラスター開発
2014. 02	石川県広報誌 ほっと石川	北陸ライフサイエンスクラスター

### 環境原性視覚病態研究部

年・月	報道機関	タイトル
2013. 04	眼鏡新聞	ジョンソン & ジョンソン目の UV インデックス紹介
2013. 04	スタンダードマガジン	最新 UV で焼かないカラダ 瞳も日焼けする!!
2013. 04	MRO レオスタ	「眼の日焼け防止啓発」について すでに強い紫外線 お肌と目に対策を
2013. 04	サンケイスポーツ	GW 体の管理 Q&A
2013. 04	CLASSY サンケイスポーツ	実は目も日焼けする! 目元も紫外線をカットしてメラニン生成を防止 目も紫外線を気にしたほうがいいの?
2013. 05	健康ファミリー	太陽の位置が低い時間帯や春・秋・冬の紫外線は目の大敵
2013. 05	テレビ金沢 カラダ大辞典	白内障治療
2013. 05	NHK テレビ あさイチ	紫外線の季節! サングラス選びの落とし穴
2013. 05	毎日新聞	日焼け止め いつもの倍を
2013. 05	薬局新聞社	紫外線が目と与える影響大 目の紫外線対策は通年必要
2013. 05	LIFE & BEAUTY REPORT	肌よりも重要!? 目の紫外線対策のポイントとは
2013. 05	日本経済新聞 (東京、札幌、名古屋、 大阪、福岡)	目に入る紫外線、夏場は朝も注意 9時ごろピーク反射にも気をつけて
2013. 05	メディカルトリビュー ーン	目の日焼けにご用心! 気づかず白内障になることも
2013. 05	読売新聞	健康万歳! 白内障を防ぐ
2013. 06	フジテレビ スーパーニュース	眼に対する紫外線の影響について
2013. 10	テレビ金沢 カラダ大辞典	がんサバイバーシップ
2013. 11	北國新聞 アクタス	冬こそ注意! 目の日焼け
2014. 02	朝日新聞 (北海道)	冬の紫外線 目への影響注意

### 〈3. 研究員受け入れ・国際交流〉

#### 1) 短期研究員の受入

対象者	所属	受入期間	受入先	研究課題
筒井 幸	秋田大学 医学部	2013.06.01 2013.12.27	分子腫瘍 研究分野	抗 NMDA 受容体抗体検出システムの構築

#### 2) 国際交流

対象者	出身国	受入期間	受入先	研究課題
Mahidol 大学 医科大生 4 名	タイ	2014.05.07	分子腫瘍研究分野	Genome and DNA technology

### 〈4. 外部研究補助金等〉

#### 1) 文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金

種目名	所属名	職名	氏名	研究課題等	金額 (千円)
基盤研究 (B)	先端医療研究 領域	教授	竹内 正義	現代の食習慣の特徴と非アルコール性脂肪 性肝障害の発症・進展との関連性に関する 研究	6,500
	プロジェクト 研究センター	准教授	西条 旨子	ベトナムにおけるダイオキシンの胎児脳機 能と乳幼児脳神経発達に及ぼす影響	6,500
基盤研究 (C)	生命科学研究 センター	特任教授	田中 恵子	抗グルタミン酸受容体抗体が関与する脳炎 発症機序の解明	800
	プロジェクト 研究センター	教授	米倉 秀人	高転移性ルイス肺癌細胞株が類洞様腫瘍血 管を誘導する分子基盤の解明	1,000
	先端医療研究 領域	講師	島崎 猛夫	化学療法により誘発される EMT 誘導因子 の同定とその制御による膀胱がん治療法の開 発	500
	環境原性視覚 病態研究部	教授	佐々木 洋	眼部紫外線防御アイテムとしての眼鏡の有 効性評価に関する研究	1,000
	生命科学研究 領域	講師	村上 学	生活圏内での感染症媒介昆虫 (蚊) とヒト の接触頻度と患者数の関係	1,200
	生命科学研究 領域	准教授	田崎 隆史	UBR4/p600-HPV16 E7 相互作用による発がん メカニズム	2,100
	生命科学研究 領域	准教授	石垣 靖人	神経幹細胞における新規中心体制御機構の 解析	1,400
挑戦的萌芽研究	共同利用 センター	教授	中村 晃	セリンプロテアーゼインヒビターによるア レルギー反応の制御機構の解明	1,200
	共同利用 センター	教授	中川 秀昭	ダイオキシシンによる発達障害児のメタボロ ミクス研究	1,400
若手研究 (B)	生命科学研究 領域	助教	谷口 真	日本脳炎ウイルス感染におけるスフィンゴ ミエリン/脂質ラフトの役割	1,500

## 2) 厚生労働省等補助金及びその他公的機関等

種目名	所属名	職名	氏名	研究課題等	金額(千円)
科学研究費分担研究	共同利用センター	教授	中川秀昭	働く人々のバーンアウトと循環器疾患リスクに関する縦断研究	200
科学研究費分担研究	共同利用センター	教授	中川秀昭	ベトナムにおけるダイオキシン類暴露と性ホルモン・前立腺がんに関する疫学研究	100
科学研究費分担研究	生命科学 研究領域	特任教授	田中恵子	網羅的自己抗体プロファイリング法に基づく免疫性神経疾患の病態解明と治療戦略の構築	1,750
科学研究費分担研究	先端医療 研究領域	教授	元雄良治	がん温熱療法の新規分子マーカー候補FAM107ファミリー蛋白質の発現・機能解析	50
文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム	先端医療 研究領域	教授	竹内正義	生活習慣病の発症・進展における新規ターゲットとしてのToxic AGEs (TAGE)の関与とその阻止	4,650
科学研究費助成事業挑戦的萌芽研究	共同利用センター	教授	中川秀昭	ダイオキシンによる発達障害児のメタボロミクス研究	1,400
科学研究費助成事業挑戦的萌芽研究	先端医療 研究領域	客員教授	浅野喜博	新たなIL-4産生調節経路によるアレルギー抑制法の開発	1,200
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業	生命科学 研究領域	特任教授	田中恵子	希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施研究	800
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業	先端医療 研究領域	教授	友杉直久	IgG4関連疾患に関する調査研究	1,200
厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	社会的要因を含む生活習慣病リスク要因の解明を目指した国民代表集団の大規模コホート研究：NIPPON DATA80/90/2010	500
厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築	2,100
厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究	1,100
厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	皮膚真菌学 研究部	教授	望月 隆	真菌感染症の病態解明及び検査・治療法の確立とサーベイランスに関する研究	1,000
厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業	先端医療 研究領域	教授	元雄良治	国際化に対応した科学的視点に立った日本漢方診断法・処方分類および用語の標準化の確立	0
厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	先天異常モニタリング解析による本邦の先天異常発生状況の推移とその影響要因(放射線被ばくの影響、出生前診断の影響等を含む)に関する研究	200
厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究事業	環境原性 視覚病態 研究部	助教	初坂奈津子	東京電力福島第一原子力発電所における緊急作業従事者の放射線被ばく量と水晶体混濁発症に関する調査	0

種目名	所属名	職名	氏名	研究課題等	金額(千円)
厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究事業	環境原性視覚病態研究部	教授	佐々木 洋 (研究代表者)	東京電力福島第一原子力発電所における緊急作業従事者の放射線被ばく量と水晶体混濁発症に関する調査	3,925
(独)日本学術振興会ひらめき☆ときめきサイエンス委託事業	生命科学研究領域	講師	村上 学	人に病気をうつす虫(蚊)がどんな奴か観察してみよう	450
総務省生体電磁環境研究委託事業	環境原性視覚病態研究部	教授	佐々木 洋	眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究	18,009
(株)東レリサーチセンター委託事業(環境省)	共同利用センター	教授	中川秀昭	カドミウム汚染地域(神通川流域、梯川流域)住民の追跡研究-カドミウム暴露に伴う生命予後と健康影響-	5,000
経済産業省戦略的基盤技術高度化支援事業	先端医療研究領域	教授	友杉直久	動脈硬化の予防&改善効果を有する機能性食品の開発	2,910
(独)科学技術振興機構研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)本格研究開発ステージハイリスク挑戦タイプ	先端医療研究領域	准教授	高林晴夫	母体血液画像データからの胎児由来有核赤血球(NRBC)検出技術	3,196
(財)北國がん研究振興財団北國がん基金	先端医療研究領域	講師	島崎猛夫	GSK3βを標的治療とした既存医薬品による膵がんの新規治療	1,000

### 3) 戦略プロジェクト研究

#### 平成25年度 戦略的研究基盤形成支援事業(平成24年度採択)

##### 戦略15 脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成(2012-15)

所属	職名	氏名	研究課題
先端医療研究領域	教授	岡崎 俊朗 (研究代表者)	疾患特異的細胞群の分離精製、脂質分子種分析、スフィンゴ脂質による白血病幹細胞の増殖制御
共同利用センター	教授	中村 晃	スフィンゴ脂質によるアレルギー疾患の抑制型受容体による制御
生命科学研究領域	教授	竹上 勉	スフィンゴ脂質代謝酵素遺伝子制御

##### 戦略16 高齢化の進む過疎地域におけるライフ・イノベーション創出(2012-16)

所属	職名	氏名	研究課題
プロジェクト研究センター	教授	米倉 秀人	精神疾患モデル動物における血管関連因子およびRAGEの関与の解明
生命科学研究領域	准教授	石垣 靖人	網羅的遺伝子解析手法による疾患マーカー探索

### 4) 産官学連携活動状況

所属	職名	氏名	研究課題
生命科学研究領域	教授	田中 恵子	コスミックコーポレーションにNMDA受容体抗体測定試験に係る技術指導
先端医療研究領域	教授	竹内 正義	アステラス製薬、キッコーマン、武田薬品、帝人ファーマ、持田製薬
先端医療研究領域	教授	元雄 良治	ISO/TC249(伝統医学)、ISO/TC215(医療情報)WHO/IC-TM(国際疾病分類)の国際標準化作業に関する

# 編 集 後 記

平成 25 年度の金沢医科大学総合医学研究所の業務と研究の成果、「金沢医科大学総合医学研究所年報 2014」がまとまりましたのでお送りします。総合医学研究所は平成元年に設立されましたので、丁度 25 巻目をお送りすることになります。最初は研究論文を含めて作成していましたが、13 年前（13 巻）からは 1 年間に実施した研究概要と発表論文リストに絞ってお届けしています。

今年は発表論文リストを昨年までの研究分野別と異なり、生命科学研究領域、先端医療研究領域にまとめて編集しましたので、一見発表論文が減ったように見えますが、論文数は着実に前進しています。

専任研究員が 20 人に満たない小さな研究所ですが、それぞれに可能な限り取り組んだ結果ですが、まだまだ研究所としての体裁をなしていないと反省しています。しかし今後の発展の芽は所々に見えています。今後の発展を期待していただければ幸いです。本年報を多くの方々に読んでいただき、忌憚のないご意見を賜りたく存じます。

最後に、本年報の作成に努力された編集委員のメンバーに感謝します。

年報編集委員会委員長 中川 秀昭

---

## 金沢医科大学総合医学研究所年報 第25巻、2014

---

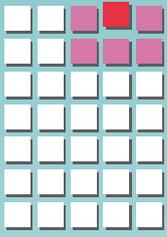
平成26年10月発行

編 集 金沢医科大学総合医学研究所年報編集委員会  
中川 秀昭 友杉 直久 竹内 正義  
石垣 靖人 太田 隆英 田崎 隆史  
新井田 要

発 行 金沢医科大学出版局  
〒920-0293  
石川県河北郡内灘町大学 1 - 1  
電 話 (076) 286-2211 (代表)

印 刷 株式会社 大和印刷社

---



金沢医科大学

# 総合医学研究所年報

第25巻 2014

**Annual Report of  
Medical Research Institute**

KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

