

ASAHIKAWA MEDICAL COLLEGE
RESEARCH BULLETIN
VOL.7 NO.1

CONTENTS

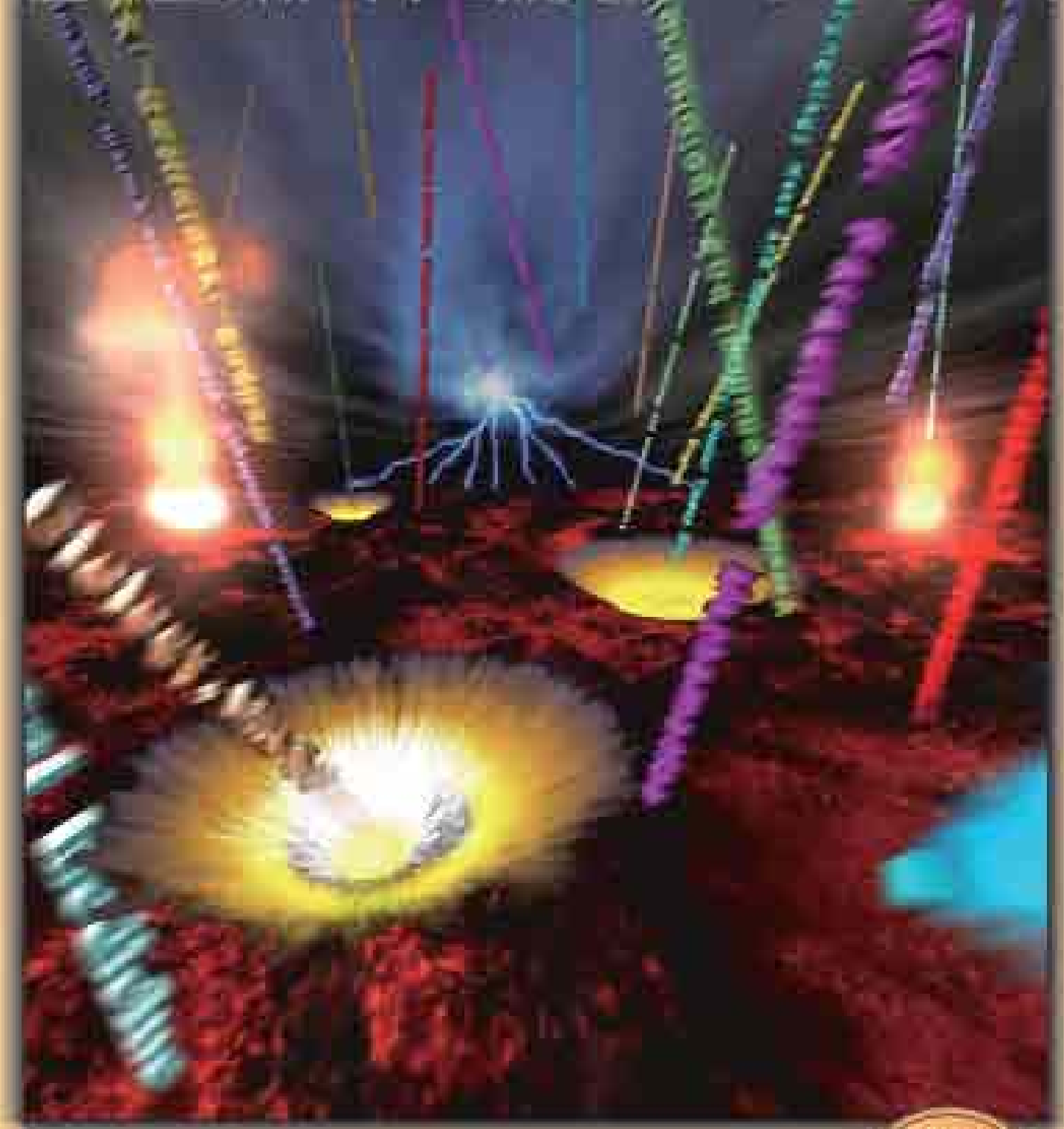
Commissioners	
Date Rape Drug and Amnesia	SHIMIZU Keiko 2
Present state and future in assisted reproductive technology	SENGOKU Kazuo 13
Essay	
ABIKO Yasuaki / OGAWA Kazuhiko	19
Submissions	
Fostering the nursing student's outlook toward the elderly concerning gerontological nursing	
— Proposal to education program —	TAKAOKA Tetsuko, and HATTORI Yukari 23
Commissions	
JICA "Human Resources Development in Maternal and Child Health" Course Training	
Characteristics of Public Health Nurse Activities in Japan	
— From creation and evaluations of instruction planning of lecture, laboratory exercises, and	
observation/practical training concerning "Skills of community health nursing" —	
.....	SUGIYAMA Sachiyo, FUJIE Tomoko, and KITAMURA Kazuko 25
JICA "Human Resources Development in Maternal and Child Health" Course Training	
— Results of the questionnaire regarding a welcome party for training members —	
.....	KUJIBAYASHI Akemi, KANMARI Yoko, YAMAUCHI Mayumi, SUGANO Yoshiko,
SUGIYAMA Sachiyo, TOMABECHI Mayumi, and TOMEHATA Sumie	50
2004 Creative research in the field of life science - Project1	
Molecular basis of refractory bowel disease	
.....	KONO Toru 55
2004 Creative research in the field of life science - Project2	
Studies on Mechanisms for Cellular Homeostasis	
.....	SUZUKI Hiroshi 69
CPC Records	
.....	TAMAKAWA Susumu 81
News	
.....	KARABUCHI Yasuki / HASEBE Naoyuki / HASEIZUME Kiyotaka,
SASAJIMA Tadahiro / SUZUKI Hiroshi / MATSUNO Takao	83
Books	
.....	EASHIWAYANAGI Makoto / Mizuki Tokuo / MIYAJIMA Aiko 99
Column	
Medical English at Edinburgh University	
.....	Sharon Harley 102
Material	
.....	FUJIO Hiroshi 105
Editor's Note/ Cover Story	
.....	108

旭川医科大学研究フォーラム

第七巻第一号

二〇〇六年十二月

旭川医科大学研究フォーラム



旭川医科大学研究フォーラム 第7巻第1号(平成18年12月刊) 目次

依頼論文

Date Rape Drug と健忘	清水 恵子	2
生殖医療補助技術の現状と展望	千石 一雄	13

エッセイ

寄付に関する事など	安孫子 保	19
「旭川医科大学学術振興後援資金」について	小川 勝洋	22

投稿論文(原著・査読済み)

老年看護学における看護学生の高齢者観の育成 —教育プログラムへの提言—	高岡 哲子・服部ユカリ	23
--	-------------	----

依頼稿

JICA 集団「母子保健人材育成」コース研修 日本における保健師活動の特徴 —「地域保健看護技術」講義・演習・視察・実習指導案作成から評価まで—	杉山さちよ・藤井 智子・北村久美子	35
JICA 集団「母子保健人材育成」コース研修 —研修員のアンケートからみるウェルカムパーティー—	一條 明美・神成 陽子・山内まゆみ・菅野予史季・杉山さちよ・苫米地真弓・留畑寿美江	50
平成16年度「独創性のある生命科学研究」参画プロジェクト1 難治性腸疾患の分子基盤の研究	研究班長 河野 透	55
平成16年度「独創性のある生命科学研究」参画プロジェクト2 細胞内恒常性機能維持のための研究	研究班長 鈴木 裕	69

CPC記録(年4回実施)

旭川医科大学臨床病理検討会記録(第9回~第12回)	玉川 進	81
---------------------------------	------	----

学界の動向

第18回日本口腔・咽頭科学会報告記	原 潤 保 明	83
第28回日本高血圧学会 ~学会報告と三つの副産物~	長谷部 直 幸	86
第40回日本てんかん学会を開催して	橋 詰 清 隆	89
第33回日本脳科学会を開催して	橋 詰 清 隆	90
第26回日本静脈学会	笹 嶋 唯 博	91
Molecular Mechanism and Regulation in Cation Transport ATPases and Related Genetic Diseases (カチオン輸送ATPase:分子機構と制御、そしてゲノム異常と病態)	鈴木 裕	93
第39回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集會を開催して	松野 丈 夫	94

本学教員執筆書籍の紹介

人体生理学(黒島 辰汎・浦野 哲盟・柏柳 誠・河合 康明・窪田 隆裕 篠原 一之・高井 章・丸中 良典・守屋 孝洋)	柏 柳 誠	99
成長障害のマネジメント 改訂版(藤枝 憲二)	向 井 徳 男	100
成長曲線は語る 成長障害をきたす小児疾患—症例と解説(藤枝 憲二)	向 井 徳 男	100
小児看護学3家族への系統的アプローチの実際 (岡田 洋子・荃津 智子・井上 由紀子・志賀加奈子)	宮 島 朝 子	101

談話室

Medical English at Edinburgh University	Sharon Hanley	102
---	---------------	-----

旭川医科大学回顧資料(8) 昭和55年度

「中央研究棟ニュース」(現「機器センターニュース」)の発刊	藤 尾 均	105
-------------------------------------	-------	-----

投稿規程		107
------------	--	-----

編集後記・表紙解説		108
-----------------	--	-----

依頼論文

Date Rape Drug と健忘

清水 恵子*

【要 旨】

近年、犯罪を容易に行う為に医薬品を用いるという傾向が世界的拡がりを見せている。薬の作用によって、被害者は犯罪から逃れられず、また被害時の記憶がないという事態が生じる。その様な事例として、海外ではベンゾジアゼピン系薬物、アルコール、 γ -ヒドロキシ酪酸、ケタミン等が「デートレイプドラッグ」として有名である。これらの薬物は性犯罪のみならず、強盗や傷害にも使用され、被害者の性別を問わないのが現状である。特に、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物の併用では健忘が高頻度に生じることが知られている。日本での乱用は、この組み合わせが主流である。我々は、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物によってラット健忘モデルを作成し、海馬プレシナプスにおけるグルタミン酸伝達と記憶障害の程度を *in vivo* で検討した。空間認知記憶障害はモーリス水迷路試験で評価した。薬物投与時、海馬におけるグルタミン酸伝達の減少と空間認知記憶障害の程度には、強い相関関係が認められた ($r=0.990$)。従って、海馬外側部のグルタミン酸伝達の減少が、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物によって生じる空間認知記憶障害の原因であることを強く示唆した。

キーワード 健忘、ベンゾジアゼピン、アルコール

はじめに

医薬品の犯罪への乱用例である「デートレイプドラッグ」という言葉は、日本ではまだ耳慣れないが、欧米先進諸国では日常用語である。加害者が薬理作用として中枢抑制作用を持つ睡眠薬や麻酔薬を、アルコール飲料に密かに混ぜて飲用させ、事情を知らない被害者は服用後一定期間の健忘を生じるというものである。欧米社会の後追いをする日本において、この聞き慣れない用語が日常用語になるのは、時間の問題なのかもしれない。「デートレイプドラッグ」を概説するにあたり、我々の身近な犯罪事例を紹介すると共に、そこからヒントを得て行った健忘機構における行動薬理的・神経科学的研究が、これらの事件を説明する上で役立ったので、文献的報告も交えて紹介する。

現 状

現在、インターネットの海外留学生向け情報を検索すると、必ず「デートレイプドラッグ」関連の警告が記載されているサイトを多く目にする。それは、薬物（睡眠薬や麻酔薬）をアルコール飲料と共に本人の知らぬ間に飲まされ、意識不明となった後に、日本では考えられない犯罪に巻き込まれる危険性が、日常的に存在することを警告するものである。日本国内でも1990年代後半から、主にベンゾジアゼピン系薬物とアルコールによる健忘作用を悪用した犯罪が発生している。加害者がこれらの薬物を被害者が気がつかないうちに、被害者の飲み物に混入し、事情を知らないで飲んだ被害者は、被害時の記憶が無いもしくは記憶が断片的になるという現象が起こった。当時（約10年前）、

*旭川医科大学 法医学講座

司法当局にとって、このような現象は俄に信じがたく、法医学講座や大学病院薬剤部にはしばしば問い合わせがなされた。現在は判例も蓄積され、司法当局も十分な知識をもっているが、当時は薬物による被害者の記憶の欠如が犯罪立証上の大きな障害となった。

1. 身近な睡眠薬乱用の事件例

事例1 (軟派した少女を強姦) 数名の男性が街で声をかけた少女と居酒屋に行く。少女がトイレへ立った隙に、彼女の酎ハイにあらかじめ粉末にしておいたハルシオン® 4錠 (1mg) を混入する。その後モーターに連れ込み、強姦。少女は、家に着いた時点からの記憶があるが、何故被疑者達が自分の自宅を知っているのか、後に不思議に思う。偶然モーターの従業員が少女の親戚であった為、後に警察へ通報し事件が発覚した。モーターで使用したポラロイドカメラ等が証拠となったが、少女はモーターでの記憶がない。犯行に使用されたハルシオン® は、被疑者の1人の祖母が医療機関から処方されていたものであった。

事例2 (部活顧問によるわいせつ事件) クラブ顧問である教師が、部活遠征先のホテルで部員の女子生徒2人にビタミン剤と称して、レンドルミン® (0.25mg) を2~4錠服用させ、猥褻行為を行う。2人とも体を触られていた記憶はあるが、その後の記憶は翌日の昼頃までない。服用量とその効果持続時間が争点となった。レンドルミン® は、複数の医療機関より、不眠症あるいは海外旅行での時差ぼけ対策として教師に処方されていた。

事例3 (飲酒者に対する強姦) 女性が飲酒後帰宅した直後に訪問し、吐気止めと称しロヒピノール® 2錠を服用させ強姦。その記憶は被害者にはない。翌日、財布がなくなっていたため、被疑者を訴えた。薬の入手経路は、不明。

事例4 (美容師による強姦) 美容師が、女性の自宅でカットしてあげると誘い、缶ビールにハルシオン® を混入して飲ませた後、強姦。被害者は飲酒後の記憶がはっきりしない。空き缶とコンドームの包装紙が部屋に残されており、後におぼろげながら思い出す。

事例5 (会社社長を狙った昏睡強盗) 休日の深夜、会社事務所に一人でいた70代男性(会社社長)を数人が訪ねた。湯飲みに日本酒を注ぎ、デパス® を混入して勧めた。事情を知らない被害者は、5分位で崩れる

ように眠り込んでしまった。その後、床に倒れているところを家族が発見し、救急病院に搬送される。事務所内の書類が持ち出されていた。

事例6 (医療関係者による輪姦) 医療関係の男性3名とOL2名が飲み会の後、一人の男性宅で2次会を開く。市販のカクテルにデパス® を混入して飲ませた後、輪姦。被害者達には断片的記憶しかない。

事例7 (知らぬまにビデオ撮影) レンタルビデオ店経営者と友人の会社員が、女子高校生をカラオケに誘い、気づかれない様にコーラの中にハルシオン® 1錠 (0.25mg) を粉末状にして混入。その後、犯人の自宅でもうろうろ状態となった生徒の裏ビデオを作成。証拠品は押収されたビデオであるが、撮影時の記憶は高校生にない。翌日になって、カラオケ後の記憶が全く無く、下着が裏返しになっていた事から、本人は異変に気がついた。

以上実際の犯行は、臨床通常使用量とあまりかけ離れない量のベンゾジアゼピン系薬物をアルコール飲料に混入し、犯行を成就している。事例7は、我々が後述する基礎的研究に、着手するきっかけとなった事件である。現在は司法当局はベンゾジアゼピン系薬物による健忘の知識を持っているが、11年前にはその知識は普及しておらず、法医学講座には薬物の作用に関する問い合わせが多かった。犯罪に巻き込まれている時の記憶が無いという事実は、司法当局にとって容易には信じ難く、当時は半信半疑の様子と見受けられた。

2. 米国政府による警告

米国政府は、インターネット上で警告サイトを展開している¹⁾。そこでは「デートレイプドラッグ」について、簡潔明瞭に解説され、併せて犠牲者にならない為の手引きや、不幸にして犠牲者となった場合の善後策を紹介している。その記述から抜粋すると、米国政府による「デートレイプドラッグ」の定義とは、

- 性的暴行に使用される。性的暴行とは、あらゆる程度の「同意無き」性的行為であり、触れるだけから、強姦までを含む。
- 犯罪は性的暴行に限らず、昏睡強盗や通常の暴行傷害等もあり、被害者は女性に限らず、男性も被害者となり得る。
- 薬の作用によって、被害者は抵抗できない状態に陥

り、かつ、後で出来事を思い出すことが容易ではない。

•薬は被害者に気づかれること無く、容易に飲み物（アルコール飲料）に混入される。

というものである。「デートレイブドラッグ」とはすなわち、「犯罪を容易にするもの (facilitate)」であり、性犯罪のみならず、強盗、暴行傷害等の犯罪を容易にし、被害者は男女を問わず使用される薬物ということになる。

米国政府が特に注意を喚起している代表的薬物は3つあり、アルコール飲料との併用が警告されている。3つの薬物とは、GHB (gamma hydroxybutyric acid)、ロヒブノール® (フルニトラゼパム)、ケタミンである。一方、日本国内では、現在もアルコールとベンゾジアゼピン系薬物一般の乱用が主流である。

○GHB (gamma hydroxybutyric acid)

GHB (γ ヒドロ酪酸)は、欧米では麻酔薬もしくはナルコレプシーの治療に用いられる医薬品である。日本では医薬品としては使用されていない。生体内に存在する神経伝達物質であり、中枢抑制作用を持つため、過剰量で呼吸抑制をきたす。水によく溶け、無味、無臭、無色である。元来生体内物質であるため、検出された場合にはその量が問題となる。外来GHBは速やかに代謝され、血中及び尿中からはそれぞれ8及び12時間しか検出されない。日本でもインターネット上では既に有名なため、将来的には国内での乱用が懸念される。

○ケタミン

日本でも医薬品（麻酔薬）であり、2006年4月から麻薬指定となっている。強い鎮痛作用を、主に体表痛に対して有し、脳波上覚醒しているが、本人は外的侵襲に対して無関心・無防備となる、「解離性麻酔」と呼ばれる状態を招来する。記憶・学習・慢性頭痛に関与するNMDA受容体拮抗作用を有する。医薬品としては一般に筋注や静注で用いられるが、経口投与でも薬理作用は発現する。注射後、解離性麻酔状態は10~15分間、鎮痛作用は40分間、前向健忘は1~2時間程度持続する。投与後は、血圧や心拍数の上昇、脳血流の増加、脳脊髄圧上昇が認められる。ケタミンによる麻酔からの回復期には、一般に悪夢や幻覚をみる 경우가多く、この精神状態はベンゾジアゼピン系薬物や抗精神病薬で軽減される。

○ベンゾジアゼピン系薬物

改めてインターネットで「Benzodiazepine Abuse」（ベンゾジアゼピン乱用）と検索すると、米国の警告サイトが現れる²⁾。そこに記載される米国での実情は、ベンゾジアゼピン系薬物が「デートレイブドラッグ」として使用されると、“通常ならば当然に生じる、性的暴行に抵抗する機能を著しく障害する作用”を持ち、近年この薬物が関与した犯罪の有罪判決が著しく増加している。通常アルコール飲料又はソフトドリンクに添加され、無味・無臭である。当初の米国ではロヒブノール® (フルニトラゼパム) が好んで悪用されたため、ロヒブノール® は「デートレイブドラッグ」の代名詞となり、現在の米国では非合法薬となっている。日本では、他のベンゾジアゼピン系薬物同様合法薬であるが、渡米時に持ち込む事は違法である。

ベンゾジアゼピン系薬物について

ベンゾジアゼピン系薬物という命名は、その化学構造にベンゾジアゼピン骨格と呼ばれる部位を持つからである。アモバン® やマイスリー® は化学構造が異なり、非ベンゾジアゼピン系と呼ばれるが、生体内での作用受容体は同じである為、ベンゾジアゼピン拮抗薬フルマゼニルが有効である。

多様なベンゾジアゼピン系薬物が存在するが、好んで犯罪に用いられるものは、即効性で作用時間の短い、「超短時間型」や「短時間型」である（表1）。

ベンゾジアゼピン系薬物の作用部位は、GABA (gamma amino butyric acid) 存在下に、GABA_A-Cl⁻チャネル複合体の α サブユニットに存在する結合部位に作用し、GABAの結合作用を促進させる。すなわち、Cl⁻イオンが細胞内へ流入し、シナプス後膜の過分極を介して抑制性シナプス後電位を発生し、神経活動そのものが抑制がされる（図1）。

ベンゾジアゼピン系薬物の薬理作用は、・催眠作用・抗不安作用・筋弛緩作用・抗痙攣作用である。医療現場においては、大変有効な医薬品であって安全性も高く、あらゆる臨床科で処方されている。特に服用後の抗不安作用と前向健忘作用は、医療現場では適性に使用され、侵襲性の強い検査や処置の前には、患者の不安や苦痛を緩和する目的で投与される。しかし、医療にとって有用な薬理作用が悪用されると、やっかいなことになる。事件において共通するのは、被害者

表1 ベンゾジアゼピン系睡眠薬・鎮静薬の分類や特徴

薬品名	分類	効果(分)	持続(時間)
ミダゾラム (ドルミカム®) トリアゾラム (ハルシオン®)	超短時間型	5 15	2 3-4
エチゾラム (デバス®) プロチゾラム (レンドルミン®) リルマザフォン (リスミー®)	短時間型	30 15-30 30-60	6 7-8 7-8
フルニトラゼパム (ロヒプノール®) エスタゾラム (ユーロジン®) ニトラゼパム (ベンザリン®)	中間型	30 15-30 30	7-12 21-28 12
フルラゼパム (ダルメート®) ハロキサゾラム (ソメリン®) フルトラゼパム (レスタス®)	長時間型	15 30-40 30-60	12-42 24-72 24

半減期によって超短時間型・短時間型(数時間以下)、中間型(24時間前後)、長時間型(24時間以上)に分類される。構造式の差による物理的性質の違いによる。

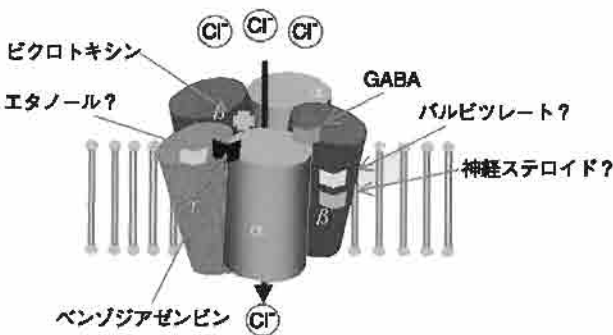


図1 アルコール及びベンゾジアゼピン系薬物の作用部位：GABA_A-Clチャンネル複合体

が、・眠くなる・一見、大胆な行動や言動・動けなくなる・記憶が無いか断片化、というものである。これらの被害者の共通点は、ベンゾジアゼピン系薬物が本来持っている薬理作用で説明することが可能である(表2)。この様な作用は、医療関係者にとっては日常的なことであるが、司法関係者にとっては不可解なことであったと推測される。

ベンゾジアゼピン系薬物は、優れた薬効を持つため、医療関係者にも頻繁に使用された。そのため、健忘体験が論文として報告されやすい薬物であった。ベンゾジアゼピン系薬物による記憶障害は、1960年代から文

献的に報告されている^{3,4)}。その記憶障害は前向健忘であり、服用してから一定期間のことを思い出せないというもので、しばらくすると記憶の能力は元に戻り、いわゆる永続的記憶障害である認知症とは異なるものである。1987年、JAMAに報告された、少量のアルコールと時差ほけ予防のために内服したハルシオンによる健忘の報告⁵⁾において、肉体的にも知的にも健康な3名の神経科学者に、それぞれ10時間前後の服用後の前向健忘が生じたとされている。特筆すべきは、健忘期間中、普段から彼らと親しい間柄の周囲にいた人々には、彼らの行動は全く普段通りであって、異変を感じた人は皆無であったということである。以下にその3名の事例を呈示する。【CASE 1. 43歳男性・健康な神経科学者】ニューヨークからストックホルムに向かう飛行機の中でシャンパンをグラス3杯と食事を取り、食後に小グラスのワイン1杯とトリアゾラム0.5mgを午後11時に服用。飛行機内ではよく眠れぬまま朝食を取り、午前2時半に到着。夕食の予定を、妻や同行の神経科学者、医師らと立てた。税関を通過し、乗り換えて市街地まで着き、タクシーを拾って予約したホテルに到着した。ホテルの準備ができていなかったため、市内観光に出かけ写真を撮り、コーヒーを飲んで、他

表2 睡眠薬による事件の被害者の身体的側面と薬物の作用・副作用との関係

被害者の共通点	対応する薬物の作用・副作用
① 眠くなる	① 催眠作用
② 一見、大胆な行動・言動	② 抗不安作用
③ 動けなくなる	③ 筋弛緩作用
④ 記憶が無いか断片化	④ 前向健忘

の同行者と会話を楽しんだ。ホテルに午前7時に戻り、4時間ほど仮眠を取り、食事へ出かけた。翌朝彼はストックホルムに着いてから、税関を通りホテルに着いて市内観光に出かけ写真を撮り、コーヒーを飲んで、他の同行者と会話を楽しみ、7時にホテルに戻るまでの記憶がなかった。その間、妻をはじめ共同研究者達は彼の異常に全く気がつかなかった。【CASE 2. 45歳男性・健康な神経科学者】ニューヨークから西ドイツのフランクフルトに向けて午後5時に出発した。グラスワイン1杯とトリアゾラム0.5mgを夕食と一緒に取り就寝した。朝食を取り、午前1時頃フランクフルトに到着した。税関を通過し、飛行機を乗り換えてマンニツヒに着き、ドイツ人神経科学者にホテルへ案内してもらい、昼食へと出かけた。後になって彼は、午前7時以降のことは思い出せるが、税関を通過し、飛行機を乗り換えてマンニツヒに着き、ドイツ人神経科学者にホテルへ案内してもらい、昼食へと出かけたことは、どうしても思い出せなかった。しかし同行していたドイツ人神経科学者は彼の異常に全く気がつかなかった。【CASE 3. 33歳女性・健康な神経科学者】午後4時にフランクフルトへ向けてニューヨークを出発した。午後7時半にビール1缶と夕食とトリアゾラム0.5mgを摂取した。フランクフルト到着の午前1時までよく眠った。すっきりと目覚め、彼女の荷物が到着しないので、先に税関を通過し朝食を食べ、両替を済ませ、荷物がやってこないかと1時間半の間ニューヨークから次に到着する便を待った。荷物が無かったため、航空会社の遺失物取り扱い係に行き書類を記入しようとして彼女は驚愕した。既に彼女は遺失物の書類を提出した後だったにもかかわらず、彼女にはどうしてもそのことが思い出せなかった。その後列車でハイデルベルグに向かい、午前5時に到着した。後にレシートや書類等からその日の朝の出来事を思い出してみようとしたが、どうしても朝食を食べたこと、両替したこと、列車でハイデルベルグにやって来たこと、が思い出せなかった。両替は正確になされていた。

本邦でも同様な報告が散見される。1986年の神奈川県精神医学会誌⁶⁾に報告された症例のうち、身近なものを2つ紹介する。【43歳男性(医師)】不眠症(一過性・入眠障害)。身体的・精神的所見は正常。病院の当直で午後11時頃、初めてトリアゾラム0.5mg服用し直ぐに入眠した。翌朝7時半起床。夜勤の看護婦から

前夜の件についてお礼を言われ、その件について全く心当たりが無いことに気がついた。看護婦の陳述では、午前2時頃病棟から電話を入れ、3時半頃まで病棟へ往診してもらった。電話の応答から病棟での診察・指示まで誤り無く、応接・態度にも異常は感じられなかったという。約2ヶ月後、再び当直でトリアゾラム0.5mgを服用して入眠した。深夜、病棟から電話での問い合わせがあり、対応した。翌朝覚醒後、電話があったことは思い出せたが、内容については全く思い出せなかった。2回とも入眠は良好で、夢を見ず、目覚めは普段よりすっきり(急速)していた。【29歳男性(医師)】医局で焼酎を2~3杯飲んで帰宅し、トリアゾラム0.5mgを服用したが寝付けなかった。近所の食堂に出かけ、食事をして帰った。翌日になって、食事に出かけた記憶はあるが、何を食べていくら払ったか、どうやって自宅まで帰ったか全く記憶がないことに気がついた。後日その店に行き当夜の様子を聞いてみると、いつもより上機嫌でやや多弁であったが、代金はきちんと払っていた。

これらの事象は、ベンゾジアゼピン系薬物やエタノールは、記憶の固定を阻害するが、すでに固定されている記憶の読み出しには影響を及ぼさないことを示す。

1991年のニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスンに発表された報告⁷⁾に以下のような実験がある。健康な、若年者群と高齢者群それぞれに、臨床通常使用量のトリアゾラムを経口投与し、90分後に16個の単語を覚えて貰い、24時間後に、単語を幾つ覚えているかを実験した。両年齢群とも、トリアゾラム用量依存性に、記憶障害が認められた。

「じっちゃん、この薬を飲むと呆ける！」これは、旭川市内の公民館で行われた婦人大学での薬についての講演会の会場で、某薬剤師が受けた相談である。一般に老人は服用すべき薬が多く、本来ならば就寝前に服用すべきベンゾジアゼピン系睡眠薬を、面倒をみているお嫁さんが多忙であるため、夕食後に他の薬と一緒に服用させてしまう。するとお祖父さんの記憶が、夕食後から就寝までの間、かなりの確率で飛ぶという現象が生じる。家族にしてみると、「おじいちゃん、昨日晩ご飯の後で言ったでしょ?」「わしゃ、きーとらん！」ということになり、この薬を飲ませると、じいちゃんが呆ける、呆け薬だ!と、家族に認識される。その講演会で、某薬剤師は、「就寝直前に服用させる

よう」にと服薬指導をしたという。服用の仕方を間違えると、老人であるために、一過性前向健忘が認知症と間違われる。

ベンゾジアゼピン系薬物と学習記憶

中枢において情報は神経を介して伝わる。情報は、神経の軸索では電気信号として伝導し、シナプス間隙では神経伝達物質に置き換わり伝達される。神経伝達物質を、シナプスを隔てて受け取るのが受容体である。外来物質である薬物は、この内在性生体機能ののっとして作用を発現する。ベンゾジアゼピン系薬物の受容体は中枢において GABA_A-Cl チャネル複合体であり、その α サブユニットのベンゾジアゼピン結合部位に結合する (図 1) と、内因性 GABA の作用を増強し、神経抑制作用が惹起される。ベンゾジアゼピン系薬物拮抗薬フルマゼニルの拮抗部位も同部位である。GABA_A-Cl チャネル複合体のベンゾジアゼピン結合部位に、本来結合するべき内在性生理活性物質は、現在まだ同定されていない。

アルコールの中枢作用部位のひとつも、GABA_A-Cl チャネル複合体の γ サブユニットである。アルコールとベンゾジアゼピン系薬物は、中枢において共通の作用点を持ち、結果として GABA 神経を活性化して GABA がシナプス間隙に放出されたのと同じ状態を生じ、中枢抑制作用を発現する。さらに、アルコールは、非特異的に広範囲な中枢抑制作用を有する。

アルコールとトリアゾラムは、受容体レベルでの相互作用によってその作用を増強し、相乗的に神経を抑制する。ベンゾジアゼピン受容体の脳内分布は広く、各部位において抑制的に作用し、抗不安作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用、睡眠作用など、多くの薬理作用を持つことになる。その抑制作用が、記憶形成の場としての海馬で起きると、記憶障害が生じる。

可塑性という言葉は、粘土のように、外力を加えて生じた変形が外力を除いても元にもどらない性質のことをいい、弾性に対する反意語である。神経の可塑性といった言葉が、記憶・学習の研究の際によく使われる。これは、シナプス可塑性のことを表しており、記憶・学習との関連が想定されている。シナプス可塑性には、長期増強 (long-term potentiation : LTP) や長期抑制といった、シナプスの機能的な変化と、シナプス発芽に代表されるようなシナプスの構造的、機能的変

化がある。学習活動によって、神経回路網の組み替えが起こる。シナプス可塑性は、記憶学習メカニズムにおける分子機構の一つと考えられている。長期増強は、代表的なシナプス可塑性の一形態で、あるシナプスが強い高頻度活動を経験すると、それ以後そのシナプスの伝達効率が長期にわたって増大するという現象で、海馬で見いだされた⁸⁾。海馬に、人為的もしくは病的障害が生じると、前向健忘が生じ古い記憶は残るが、新しくものを覚えられなくなるという臨床的観察や、海馬を損傷した動物を用いた行動実験によって、海馬は記憶に関連の深い部位であると考えられてきた。海馬 CA3 の錐体細胞は CA1 の錐体細胞に Schaffer 側副経路を出している。Schaffer 側副経路を刺激すると、CA1 錐体細胞で、興奮性シナプス後電位 (EPSP) が記録でき、再度 Schaffer 側副経路を刺激すると、この興奮性シナプス後電位の増強が認められ、数週間持続し、長期増強と呼ばれている。

記憶にはいくつかの分類があり、自転車に乗るといった、いわゆる体で覚える記憶である手続き記憶は、一度覚えると忘れることなく小脳、被殻、扁桃核に蓄積される。一方、頭で覚える知識である陳述記憶には 2 種類あり、英文法のような、反復記憶と、会話や風景といった経験の蓄積である出来事記憶である。これらはいつの間にか忘れることがあって、海馬・扁桃核・その周囲の大脳皮質に蓄積される⁹⁾。記憶には、脳に留まっている時間の違いによって、大きく分けると、2 段階あると言われる。一つは、アドレス帳をみて電話番号を押すといった数秒から数分間の短期記憶、食べたご飯の中味や明日の予定といった、数時間から 1 週間位の近時記憶である。もう一つは、これらを反復することで数ヶ月から数十年留まる長期記憶である⁹⁾。ベンゾジアゼピン系薬物による前向健忘は、近時記憶の障害で、情報の獲得の一部からその保存の初期段階が障害される。

動物実験としてモーリスらによって開発された、ラットを用いた水迷路試験もしくはミルクプール試験と呼ばれる方法が、より積極的に海馬の LTP と記憶のメカニズムとを結びつける実験的根拠を呈示した¹⁰⁾。この実験では、直径 1.5メートルくらいの円形の水槽に白濁した水を張り、そこでラットを泳がせる。水槽の 1 箇所には、水面下に辛うじて水没する避難台を隠しておくと、ラットは何回かの練習後、周りの風景と

の関係からその位置を記憶するようになり、素早く避難台の上に逃れることができるようになる。この避難台にいかにしてたどり着くか、その所要時間を計ることで、ラットの空間記憶の程度を測定するという方法である。海馬を取り除いたラットは、明らかに空間記憶を獲得することができなくなっており、LTPを抑制する薬物投与でも同様のことが観察された。海馬CA1の錐体細胞にSchaffer側副枝がつくるシナプスでのLTPのメカニズムは、よく研究されている。このシナプスには、神経伝達物質としてグルタミン酸が存在し、グルタミン酸受容体としてAMPA/kinateタイプ及びNMDAタイプが存在する。通常はNMDA受容体は電位依存性にMg²⁺によってブロックされ、チャンネル活性が強く抑制されている。一方AMPA/kinate受容体は容易にグルタミン酸によって活性化され、脱分極を生じ、その脱分極がNMDA受容体の活性化とMg²⁺の解除を起し、その結果、NMDA受容体チャンネルを通して、細胞内に大量のCa²⁺が流入する。また、介在神経の高頻度活性化により、介在神経終末にある自己受容体(GABA_B)の活性化で、GABA放出がネガティブフィードバック的に抑制され、結果としてAMPA/kinate受容体による脱分極が促進され、その結果、NMDA受容体チャンネルを通して、細胞内に大量のCa²⁺が流入する。この流入したCa²⁺が引き金となって、細胞内でさまざまな反応が引き起こされ、その結果LTPが生じるというのが、LTP誘導の初期段階メカニズムであり、記憶が形成されていく。

事例からヒントを得た行動薬理的・神経化学的検討

以前我々が行った、前向健忘に関する行動薬理的・神経化学的研究¹¹⁾が、薬物による健忘が関わった事件の解釈に役立ったので紹介する。この当時、記憶の固定にはグルタミン酸が関与していることが知られていたが、具体的に証明した研究は見あたらず、現在では常識であるが、行動薬理的データと神経化学的变化を結びつけて証明する研究もほとんどなかった。

実験に用いたのは、8週齢、雄性ウィスターラットで、実験群は行動薬理的検討、および神経化学的検討において、コントロール群、エタノール 2g/kg 群、トリアゾラム 20 µg/kg、トリアゾラム 100 µg/kg 群、リルマザフォン 20 µg/kg 群、トリアゾラム 20 µg/kg + エタノール 2 g/kg 併用群の 6 群を用いた。リルマ

ザフォンは、比較的健忘作用が少ないと評価されていた。実験に用いた濃度は、人に対する臨床通常使用量よりわずかに多めであって、それだけで、行動抑制・意欲減退・睡眠等を惹起する量ではない。

行動薬理的検討として、薬物投与後の空間認知記憶障害モデルを、ラットを用いて作成し、その障害の程度を、モーリス水迷路試験を用いて評価した。実際の試行は一日 2 回、4 分間の間隔をおいて行い、4 日連続して記憶の固定を評価した。水迷路試験の装置は、直径147cm、深さ30cmの水を張った円形の水槽に、水面下 2 cm に辛うじて水没する、透明(不可視)なプラットホームを一定の位置に設置した。ラットは生来泳ぐことが可能だが、水中環境はラットにとって強烈なストレスであり、本能的に水から逃れようとする。透明なプラットホームを、ラットは視覚的にとらえることはできない。泳ぐ回数を増す毎に、ラットは周囲の景観からプラットホームの位置を記憶するようになり、素早くプラットホーム上に逃れるようになる。入水からプラットホーム到達までの所要時間(潜時)を測定することによって、ラットの空間認知記憶の程度を評価した(図2)。モーリス水迷路試験の結果、コントロール群では、連続4日間の試行期間に、プラットホー

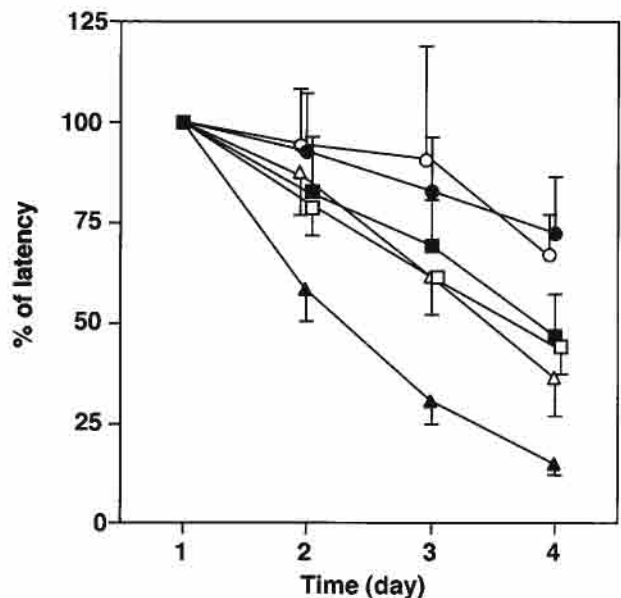


図2 Spatial Memory Deficits in the Morris Water Maze Task

- ▲ : control (1%CMC i.p. + water p.o., n = 8)
- △ : Rilmazafone (20 µg/kg i.p., n = 9)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p., n = 9)
- : EtOH (2 g/kg p.o., n = 8)
- : Triazolam (100 µg/kg i.p., n = 9)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p.)+ EtOH (2 g/kg p.o.) (n = 8)

ム到達時間は著明に減少し、潜時は試行第1日目の12.3%に短縮された。これは、コントロール群が空間認知記憶をしたということになる。しかし、薬物投与群では、コントロールと比較して、潜時の改善は低かった。特に、エタノールとトリアゾラムの併用群と、トリアゾラム (100 µg/kg) 群では、強力に空間記憶形成が阻害された (P<0.01)。これは、薬剤性健忘モデルが、前述の薬物投与量で、作成可能であったことを示している。

次に、薬剤性健忘に関与する神経化学的機構を解明するために、海馬外側部及び小脳における、*in vivo*でのグルタミン酸放出を、ブレイン・マイクロダイアリスを用いて測定した。ブレイン・マイクロダイアリスとは、脳細胞外液中の物質を微小透析膜を介して、灌流液中に回収する実験法であり、実際の測定は、無麻酔、無拘束下、自由摂食・摂水の状態で行われる。そのため、生体のあるがままに近い高次脳機能を解析することが可能である。麻酔下で、ラットの脳に透析プローブのガイドカニューレを埋め込み、ダミープローブを挿入する。手術約1日後に、本物の透析プローブを挿入し、自然状態でリンゲル液を灌流する。透析の原理で、透析膜近くの脳内物質が透析膜を通り、リンゲル液の方へ移る。回収したリンゲル液を分析することで、注目している脳内物質の生きた状態での経

時変化が解る。実際の手術は、ペントバルビタール (50mg/kg) 麻酔下に、8週齢、雄性ウイスターラットの海馬外側部と小脳にガイドカニューレを定位的に固定し、ダミーカニューレを挿入した。手術後20時間の回復期を経た後、微小透析プローブを挿入し、無麻酔、無拘束下、リンゲル液を毎分2 µlの流速で3時間灌流し安定化させた後、20分毎に灌流液をマイクロチューブに採取した。回収した灌流液中のグルタミン酸は、高速液体クロマトグラフィーを用いて、プレラベル蛍光法にて測定した。ダイアリスの結果は、薬物投与前1時間の間に採取した3つのフラクションの平均を、グルタミン酸基礎値100%とした。海馬において、リルマザフォン投与群では、ほとんど細胞外グルタミン酸レベルは減少しなかったが、トリアゾラム20及び100 µg/kg投与群では、細胞外グルタミン酸濃度がそれぞれ、基礎値の80%と65%にまで減少した。エタノール投与群でも、80%に減少した。トリアゾラムとエタノールの併用投与群においては、基礎値の60%に減少し、その効果は相加的であった。一方、運動記憶を司ると言われている小脳での、細胞外グルタミン酸レベルには、併用群も含めてどの薬物投与群においても、統計的有意差は認められなかった (図3)。

以上のデータから、空間認知記憶障害とグルタミン

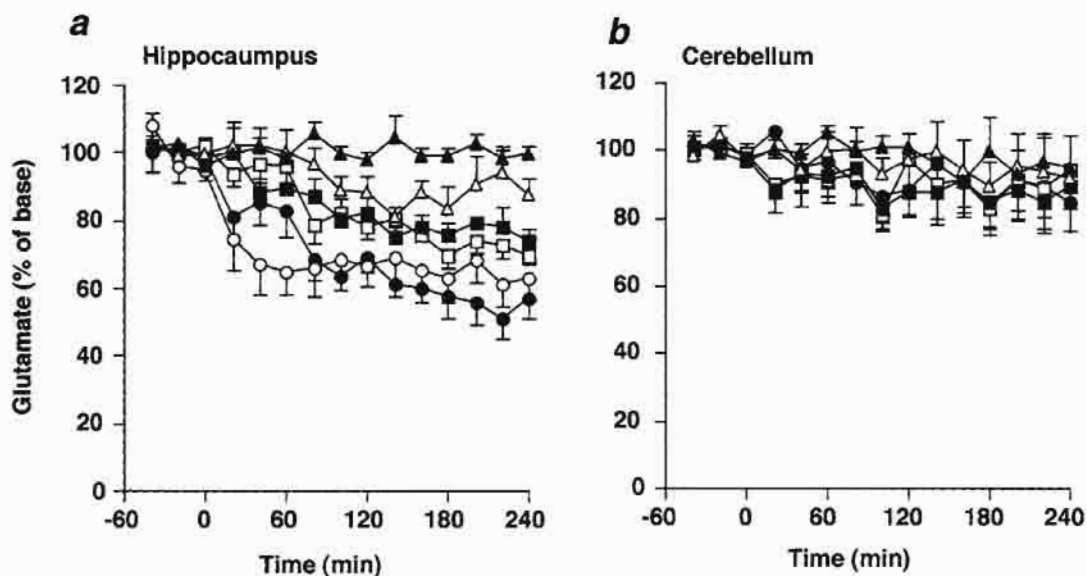


図3 The time course of extracellular glutamate levels after Benzodiazepine or EtaOH administration the dorsal hippocampus and cerebellum of freely moving rats

- ▲ : control (1%CMC i.p. + water p.o., n = 8)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p., n = 8)
- : Triazolam (100 µg/kg i.p., n = 8)
- △ : Rilmazafone (20 µg/kg i.p., n = 8)
- : EtOH (2 g/kg p.o., n = 8)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p.)+ EtOH (2 g/kg p.o.) (n=8)

酸伝達との関連を検討した (図4)。横軸に、各薬物投与群の記憶障害の程度を水迷路試験において最終試行日のコントロール群の潜時を1とした時の相対的潜時をとり、縦軸には、薬物投与後、60分から120分間の、細胞外グルタミン酸レベルの、基礎値に対する百分率 (%) をとった。その結果、海馬外側部のグルタミン酸放出の減少と、空間認知記憶障害の程度との間に、極めて強い相関関係が認められ、相関係数は0.990であった。一方、小脳グルタミン酸レベルと空間認知記憶障害の間には、相関関係は認められなかった。本研究で得られた薬物による空間認知記憶障害の程度は、臨床的知見と良く一致していた。

ベンゾジアゼピン系薬物及びアルコールは、GABA_A-Cl チャンネル複合体に作用する。ベンゾジアゼピン系薬物及びアルコールによる空間認知記憶障害の発生機構には、次の2つの可能性が考えられる (図5)。ひとつは、海馬に投射しているグルタミン酸神経に存在する GABA_A 受容体刺激によって、グルタミン酸神経の活動が低下し、神経終末からのグルタミン酸放出を抑制する。すると、海馬錐体細胞の AMPA/kinate 受容体は活性化されず、定常状態では Mg²⁺ によってブロックされている、NMDA 受容体作動性 Ca チャンネルからの、Ca²⁺ の流入が阻止され、記憶の固定が障害されると考えられる。もうひとつは、海馬

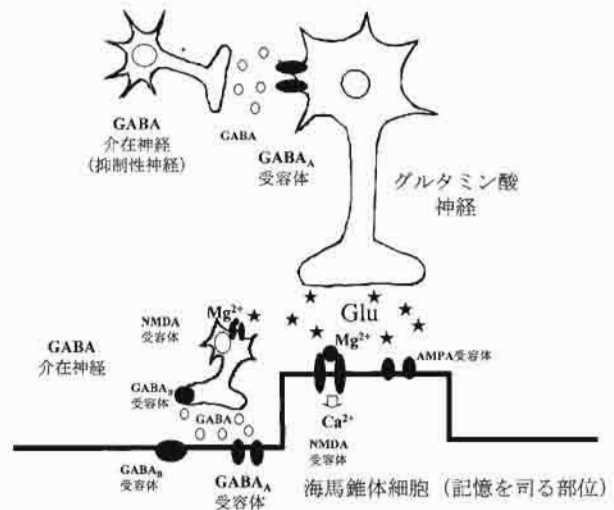


図5 ベンゾジアゼピン系薬物及びアルコールによる空間認知記憶障害の発生機構

錐体細胞において、NMDA 受容体近傍に存在する GABA_A 受容体刺激を介して、直接的に神経の脱分極を抑制することによって、Ca²⁺ の流入を阻害し、記憶の固定を障害するというものである。しかしながら、空間認知記憶障害に、グルタミン酸伝達の低下が極めて強く相関することは、ベンゾジアゼピン系薬物とエタノールによる空間認知記憶障害が、シナプス前神経の抑制による、グルタミン酸伝達の低下に基づく可能性を、強く示唆すると考えられた。この研究は、今か

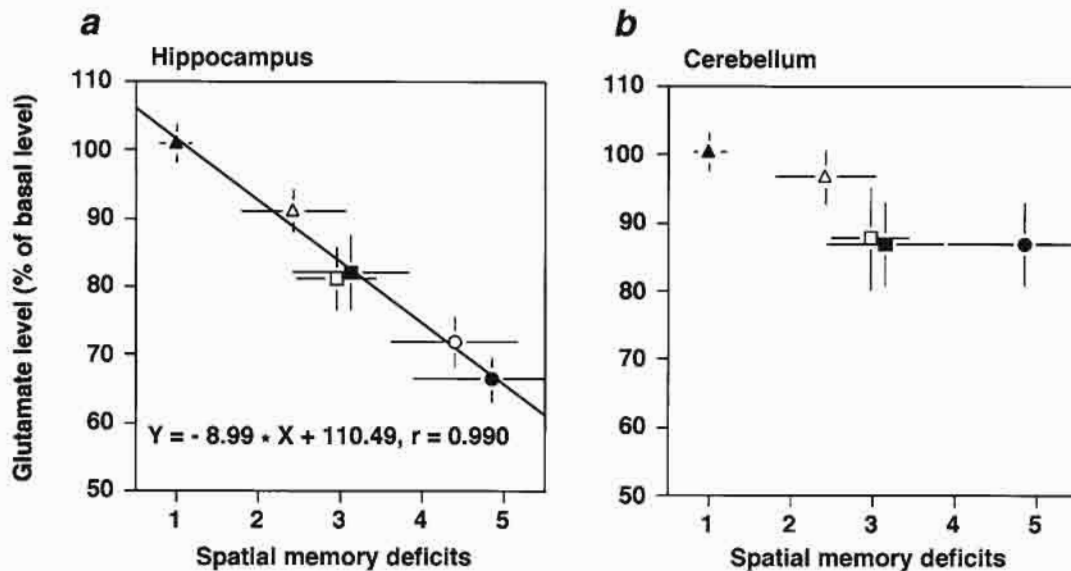


図4 Relationship between extracellular glutamate release and memory deficits

- ▲ : control (1%CMC i.p. + water p.o.)
- △ : Rilmazafone (20 µg/kg i.p.)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p.)
- : EtOH (2 g/kg p.o.)
- : Triazolam (100 µg/kg i.p.)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p.)+ EtOH (2 g/kg p.o.)

ら9年前になるが、グルタミン酸放出と記憶の固定を具体的に関連づけた最初の研究報告になった。

ベンゾジアゼピン系薬物及びエタノールによって誘発される前向健忘機構を、行動薬理学的、神経化学的に検討し、海馬外側部におけるグルタミン酸伝達が、記憶形成過程において決定的要素である可能性を明らかにした。

最後に

以上の研究結果は、司法当局の啓蒙及び裁判での公判資料として活用されている。ベンゾジアゼピン系薬物及び飲酒による前向健忘は、行動薬理学的・神経化学的事実に裏付けられた事象であって、全てが当事者達の嘘や思い違いではないことを司法当局にご理解頂き、被害者の人権が守られるよう願うものである。しかし、一般に強姦や準強姦事件というのは、その性質上被害者が泣き寝入りする場合も多く、全ての事件が法廷で明らかにされる訳ではない。被害後も、さまざまな困難に苦しむ可能性がある。犯罪に巻き込まれないように自衛することは、犯罪を発生させないという意味で、社会的犯罪抑止力となる。法医学は、司法解剖を通して司法制度維持の一端を担っているが、さまざまな啓蒙活動を通じて社会貢献することができれば幸いである。

参考文献

- 1) <http://www.4woman.gov/faq/rohypnol.htm>
- 2) <http://www.emedicinehealth.com/articles/19832-1.asp>
- 3) Brown SS, Dundee JW: Clinical studies of induction

- agents. XXV. Diazepam..Br J Anaesth. Feb;40 (2): 108-112 1968.
- 4) van der Kroef C: Reactions to triazolam. Lancet. Sep 8; 2 (8141): 526, 1979.
- 5) Morris H.H.D. III and Estes M.L.: Traveler's amnesia. Transient global amnesia secondary to triazolam. JA M A 258 945-946, 1987.
- 6) 杉本浩太郎, 森口祥子, 木村逸雄他: Triazolam による記憶障害 神奈川県精神医学会誌)36号 3-8, 1986.
- 7) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al: Sensitivity to triazolam in the elderly. N Engl J Med. Jun 13; 324 (24): 1691-1698, 1991.
- 8) Bliss TV, Lomo T.: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol. Jul; 232 (2): 331-356, 1973.
- 9) 高島明彦監修: 脳のしくみ, 第1刷, 日本文芸社, 38-41, 2006
- 10) Morris R.G., Anderson E., Lynch G.S. and Baudry M.: Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. Nature 319 774-776, 1986.
- 11) Shimizu K, Matsubara K, Uezono T, et al.: Reduced dorsal hippocampal glutamate release significantly correlates with the spatial memory deficits produced by benzodiazepines and ethanol. Neuroscience. Apr; 83 (3): 701-706, 1998.

Date Rape Drug and Amnesia

SHIMIZU Keiko*

Summary

Crimes of drug-facilitated assault are reaching alarming numbers throughout the world. Due to the effects of these drugs, victims are unable to escape or remember what happened. Chemicals such as benzodiazepines, ethanol, gamma hydroxybutyric acid and ketamine hydrochloride have become known as "date rape drugs", while assaults committed using these drugs are known as "drug-facilitated sexual assaults". These drugs have been also used to aid and abet other crimes such as robberies and physical assaults on both men and women. In particular, memory deficits occur after taking benzodiazepines combined with ethanol. We studied in vivo hippocampal presynaptic glutamate transmission in conjunction with memory deficits induced by benzodiazepines and ethanol in rats as an animal model of amnesia. Impairment of spatial memory formation was evaluated using the Morris water maze task. Decreases in hippocampal glutamate transmission by these drugs closely correlated with the extent of impairment in spatial memory performance ($r = 0.990$). Consequently, these results strongly indicated that presynaptic dysfunction in dorsal hippocampal glutamatergic neurons is responsible for the spatial memory deficits induced by benzodiazepines and ethanol.

Key words Date Rape Drug, Amnesia, benzodiazepines, ethanol

*旭川医科大学 法医学講座

依頼論文

生殖医療補助技術の現状と展望

千石 一雄*

【要 旨】

世界初の体外受精児の誕生からわずか20数年の間に、生殖医療補助技術 (Assisted reproductive technology: ART) は不妊治療法として急速に臨床に普及し、従来、妊娠が困難であった難治性不妊患者に多くの福音をもたらした。一方、多胎妊娠、未熟児出産の増加、卵巣過剰刺激症候群発症などの弊害も生まれた。また、新たな生命倫理に関わる問題も提起されるようになり、早急に解決すべき多くの課題が残されている現状にある。近年、胞胚移植、assisted hatching 技術の導入により妊娠率の向上を認めるが、本邦における生産率は未だ20%前後と低値である。さらには、高齢婦人、精子、卵子が先天的、後天的に欠如した症例、悪性腫瘍で抗癌剤治療を必要とする患者の妊孕性の確保・温存など今後のさらなる技術革新が期待される。

キーワード 生殖医療補助技術、体外受精、卵細胞質内精子注入法

はじめに

不妊は約10-15%の夫婦に認められ、近年の晩婚化などの影響により増加傾向を示すとされている。従来より、排卵誘発、人工授精などの一般不妊治療が施行されてきたが、治療に抵抗性を示す難治例も多く認められる。このような難治例に対する不妊治療法として体外受精・胚移植 (IVF-ET: In vitro fertilization and embryo transfer) 技術が考案され、1978年、Edward & Steptoe により世界で初めての体外受精児が誕生した。本邦においても1983年に体外受精児が誕生し、その後の20数年の間に体外受精・胚移植は急速に臨床に普及し、現在我が国における体外受精登録施設は627施設にのぼる。近年、体外受精とその関連した顕微授精、胚凍結などの技術は生殖医療補助技術 (Assisted reproductive technology: ART) と総称され、この技術の進歩により、従来では育児を望めなかった卵管閉塞、高度の乏精子症、無精子症患者に多くの福音をもたらされた。しかし、現在に至っても、予想されたほどの妊

娠率の向上が認められず、また、多胎妊娠の増加、卵巣過剰刺激症候群発症など早急に解決すべき問題も指摘されている。本稿では最初に ART 手技の実際に関し概説し、つづいて本邦における ART の現状ならびに問題点、今後の展望に関し概説する。

1. ART の実際

体外受精は排卵直前の成熟卵胞より卵子を採取し、体外にて精子とともに培養し (媒精) 受精させ、分割した卵を子宮内に移植し妊娠をはかる方法であり、原理的には極めて simple な技術と言える¹⁾。IVF-ET の手順は図1に示すように、成熟卵子の採取、媒精、受精の確認、分割胚の子宮への移植であり、妊娠率の向上をめざしこれまで多くの改良が加えられてきた。具体的には移植胚数に比例し妊娠率が上昇することから多数の成熟卵子を回収するため排卵誘発が行われる。前周期の黄体中期、または月経初期より GnRH (gonadotropin releasing hormone) アゴニストを投与し、月経開始3-4日目より hMG (human menopausal gona-

*旭川医科大学 産婦人科学教室

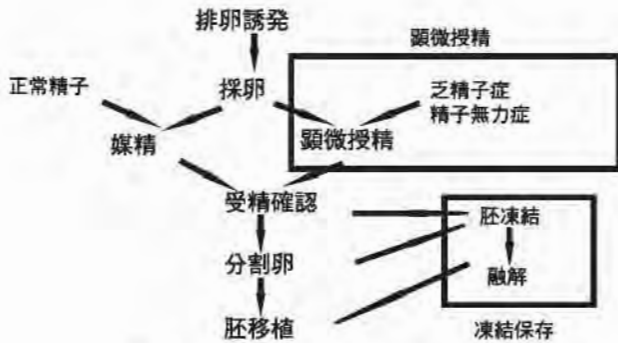


図1 体外受精・胚移植の手順

dotropin) または FSH 製剤を投与、経膈超音波で卵胞径をモニタリングし、卵胞径18mm前後で hCG (human chorionic gonadotropin) を投与する。hCG 投与34-36 時間後に経膈超音波下に卵丘細胞に囲まれた卵子を吸引採取する。GnRH アゴニストを併用することにより下垂体の down regulation が成立し、内因性の LH サージが抑制されるため任意の時間に hCG の投与が可能となり、採卵時間のコントロールが容易となる。最近では、早発排卵防止薬として GnRH アンタゴニストの使用も可能になり、患者のコンプライアンスが高く、よりシンプルな排卵誘発も試みられている。精子は採取後液化し swim-up 法、percol 法等により運動良好精子を回収し 5-10万/ml の濃度で媒精する。媒精後16-18時間後に卵丘細胞を機械的に除去し前核を観察することにより受精を確認し、さらに24-48時間培養し 4-8 細胞期で子宮内に移植する。

顕微授精

高度の乏精子症、精子無力症症例の場合、通常の精子回収法では十分な数の運動精子が回収されず、受精を期待することができなかった。そこで、受精を促進すべく種々の方法が考案された(図2)。透明帯切開法 (partial zona dissection: PZD)、透明帯開孔法 (zona drilling: PZ) 法は受精を制御する透明帯の一部を機械的に切開、または酸性溶液により透明帯の一部を溶解する方法であるが、期待したほど受精率が上昇せず、また、受精した場合に多精子受精が多く認められた。微細なガラス管内に精子を数匹吸引し卵胞腔内に直接放出する卵胞腔内精子注入法 (subzonal insemination of sperm: SUZI) も同様の欠点を有していた。現在では一匹の精子を直接卵細胞質内に注入する卵細胞質内精子注入法 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) が

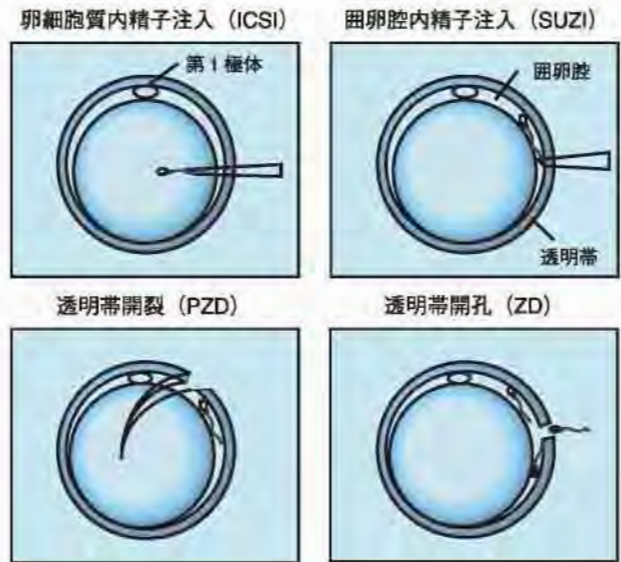


図2 Methods of microfertilization

汎用され受精率も通常の IVF と相違が見られない程度に技術的にも向上している²⁾。理論的には一匹の精子が得られれば受精卵が取得可能であり、無精子症例に対し、精巣上体精子、睪丸組織内の精子を用いた MESA-ICSI, TESE-ICSI も盛んに行われている(図3)。また、安全性の問題から日本産婦人科学会では許可していないが、精子細胞 (円型精子細胞)、さらには、より未熟な精母細胞を利用した ICSI も可能である。

胚凍結

体外受精時の多胎妊娠発生を防止するためには移植胚数の制限が求められる。従って、余剰胚の安全かつ効率の良い凍結保存法の確立が重要となる。胚の凍結法として種々の方法が報告されているが、プログラムフリーザーを用いた緩徐凍結-急速融解法が広く用いられ、現在では、新鮮胚移植と同程度の妊娠率が得ら

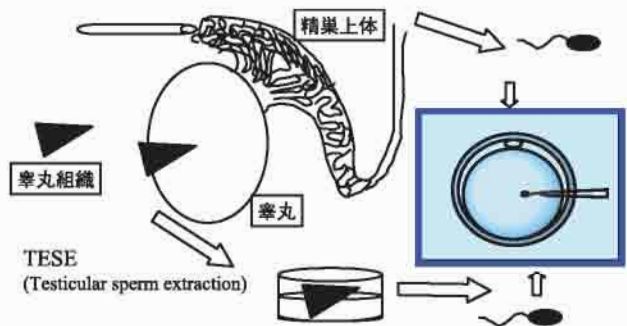


図3 TESE, MESA (Microsurgical epididymal sperm aspiration)

れている³⁾。従って、一回の採卵で複数回の胚移植が可能となり、患者の肉体的、精神的負担の軽減、症例当たりの妊娠率の向上に寄与している。また、最近ではガラス化法 (Vitrification) が開発され、従来は困難であった未受精卵の凍結保存も可能になり、妊娠例も数多く報告されている。

2. 本邦における ART の現状

我が国における IVF 登録施設数は年々指数関数的な増加を示し、2004年度の登録施設数は627施設に達し、北海道においても34施設が登録している。同様に ART の施行件数も年々増加し2004年度の IVF の採卵周期数は39,397周期、顕微授精39,822周期、凍結胚移植も30,174周期行われている (図4)。IVF の妊娠率の年次推移は図5に示すように1991年頃までは順調に妊娠率の増加を認めたが、その後は期待されたほどの上昇は認められず生産率 (take home baby rate) は20%程度である (図5)⁴⁾。顕微授精法は図4に示したように採卵周期数は年々増加し、現在では通常の体外

受精より多く行われており、妊娠率、生産率も IVF と同等の成績に達している。凍結胚移植も多胎妊娠の予防を目的として日本産婦人科学会より移植胚数を3個までに制限する会告が出された1996年から急激に増加し妊娠率も上昇してきている。現在までの ART 全体の累積出生児数は135,757人に上り2004年の出生児数は18,168人と報告されている。この数字は本邦の年間出生児数の約1.6%が ART により誕生していることを示しており、今後も増加していくことが予想される (表1)。

しかし、本邦においては年間の治療周期数が100周期以下である施設が約80%を占める現状にあり、年間治療周期数が1000周期以上施行している施設が多い米国、ヨーロッパ諸国と大きな相違が認められる。この状況を反映しているためか本邦の妊娠率は米国、ヨーロッパ諸国と比較し低率である (表2)。

3. ART の問題点

ART に起因する主な問題点として多胎妊娠の増加、卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) の発生および低い妊娠率が挙げられる。不妊治療法として排卵誘発ならびに IVF が普及するに伴い多胎妊娠が急激に増加し、これに伴う早産、未熟児出産の増加による NICU の不足が大きな社会問題となってきた。1996年に日本産婦人科学会より移植胚数を制限する会告が出されたが、IVF による多胎妊娠

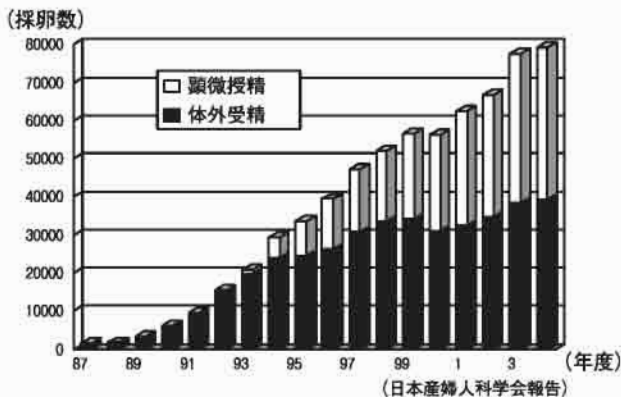


図4 体外受精、顕微授精の採卵周期数の年次推移

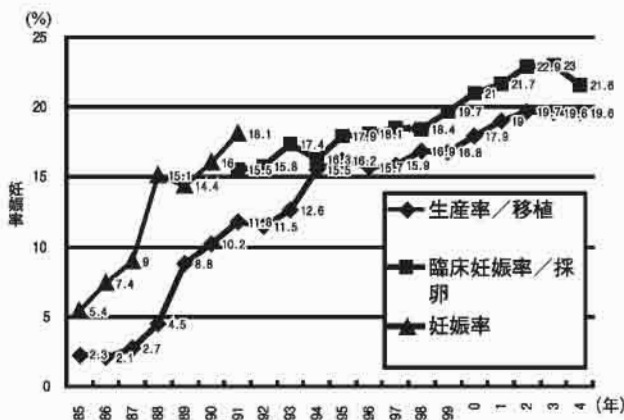


図5 体外受精の妊娠率の年次推移

表1 ART による出生児数 (平成16年度)

	治療周期数	出生児数	累積出生児数
新鮮胚を用いた治療	41,619	6,709	69,005
凍結胚を用いた治療	30,287	5,538	23,652
顕微授精を用いた治療	44,698	5,921	43,100
合計	101,905	18,168	135,757

平成16年度分の臨床実施成績
18,168/1,110,721 (平成16年度の出生数)=1.6%

表2 体外受精の国際比較 (2000年)

	日本	アメリカ	ヨーロッパ
施設数	449	383	569
採卵周期数	69,699	99,989	279,267
妊娠率 (%)	21.0	29.9	24.7
単胎妊娠率 (%)	29.0	35.4	26.4

率はその後も明らかな減少を認めるには至っておらず、多胎率はここ数年16-17%程度で推移している。したがって、年間の治療周期数が増加しているため、実際の双胎分娩数は年々増加している現状にある。最近では、さらに胚移植数を制限し、1個の胚のみを移植する方法 (single embryo transfer) においても良好な妊娠率が報告されるようになってきており、今後、1個胚移植の普及、少なくとも移植胚数は2個に制限することを早急に行う必要がある。

OHSS は場合により致死または高度の後障害を残す重篤な病態である。ART による排卵誘発の約1/3に発症するとされ、治療を必要とする例も0.5-10%程度認められる。OHSS を予防すべく種々の方法が工夫されている。血中E2が減少するまでhMGの投与を中止し、その後hCGを投与するcoasting法の有用性が報告されているが、我々は、OHSS発症が予想される症例にはすべての受精卵を凍結保存し、別の周期で胚移植する方法を採用し、中等症以上のOHSSの発症が従来の1/5まで減少可能であった。

妊娠・着床率向上のためには体外培養システムの改善による培養胚の質の向上、生存性の高い胚の選択的移植、また、子宮の胚受容能の改善が課題としてあげられる。従来より、他の細胞と一緒に胚を培養する共培養法により胚発育が良好となり、妊娠率が向上することが種々報告されてきた。しかし、細胞をあらかじめ準備しておかなければならない煩雑性、virus汚染の問題などで普及するに至らなかった。最近、胚の発育段階で培養液を変化させる、sequential mediumが市販され、5日間培養し胚胎期で移植する方法が導入され高い妊娠率が報告されるようになった⁵⁾。体外での長期間培養でも生き残る胚は極めて良質であり、良好胚を数を制限して移植することにより、高い妊娠率と多胎妊娠の減少が期待される。実際に当科における凍結胚の胞胚移植においても4細胞期胚の移植に比べ妊娠率の向上を認めた(図6)。しかし、胞胚までの発育率は40%程度であり、得られた受精卵数が少ない場合は胚移植ができない例が存在することから、さらなる培養液の改善が望まれる。

また、体外培養により透明帯が硬化し、胚が透明帯より脱出 (hatching) できなくなることにより着床障害がもたらされる可能性が指摘されており、人工的に hatching を促進する Assisted hatching を加えることに

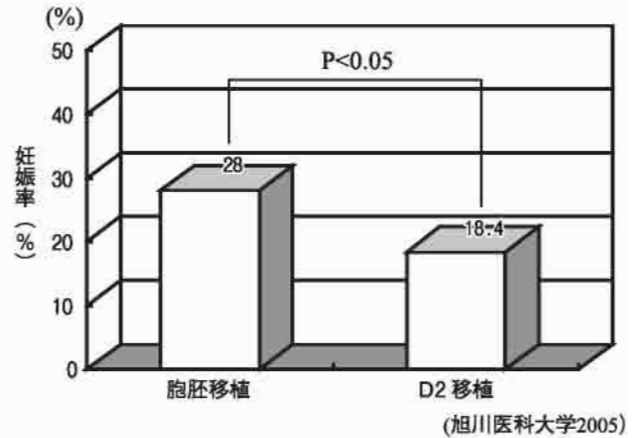


図6 胞胚移植の成績 (凍結胚移植)

よる妊娠率の上昇が報告されている⁶⁾。Assisted hatching は機械的に透明帯に切開を加える方法、蛋白分解酵素で透明帯を非薄化する方法などが考案されているが(図7)、当科でのレーザーを用いた assisted hatching の検討成績では Assisted hatching を施行しない対照群に比較し、有意な着床率および妊娠率の上昇が認められている(図8)。

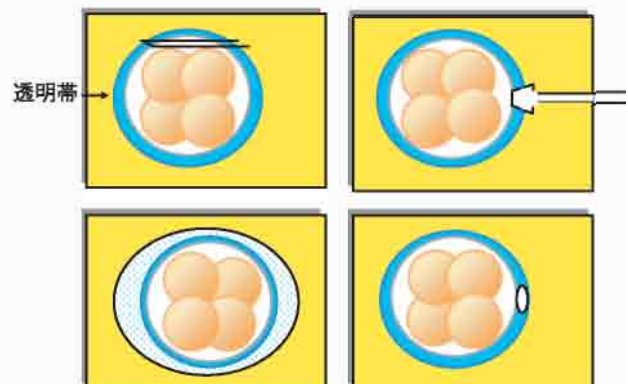


図7 Assisted Hatching

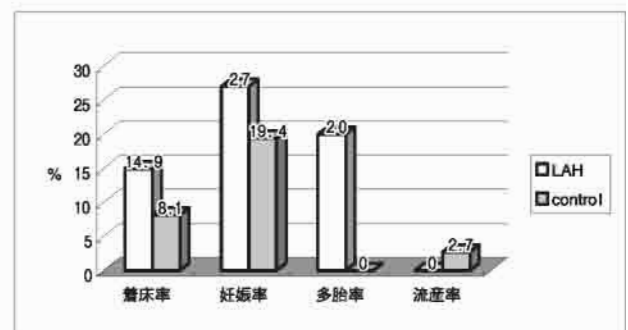


図8 Assisted Hatching の妊娠成績

4. ARTの展望

高度男性不妊による受精不成功例はICSI法の改良・普及により造精機能関連遺伝子の男子への遺伝的伝搬の問題をのぞけば、技術的にはほぼ克服された感がある。しかしながら、精巣内に精母細胞を認めない症例では現在のところ妊娠が望めない。OHSS防止の究極の方法として、排卵誘発を行わず未熟な小卵胞より卵を採取し、体外で成熟させた後に受精させる体外成熟法が報告されている。現在のところ体外成熟卵子の着床率は低率であり、種々の改良が試みられている段階にある。

妊孕性に関与する最大の要因は卵子の質であるとされており、特に高令者から採取される卵子は老化が進んでおり妊娠率は極端に低下する。倫理的問題を別にすれば、老化卵子の若返り法として核移植技術の応用が可能である。また、先天的・後天的に卵子や精子が欠如している患者ではクローン技術の応用によりembryonal stem cell (ES細胞)を作成し、自らの精子や卵子を産生することも将来的に可能になることが期待される。現在、マウスでES細胞を用い形態上卵子や精子に類似した生殖細胞の作成に成功したとする報告がなされている。また小児期、思春期で白血病や悪性腫瘍により骨髄移植や抗癌剤の投与を余儀なくされる症例があり、将来の妊孕能の温存が課題となっている。卵巣組織の温存に関し、最近、凍結卵巣組織を融解後移植し分娩に至った症例が報告され、今後のさらなる技術革新が期待される⁷⁾。(表3)

おわりに

ARTに代表される生殖医療補助技術の進歩は多くの不妊患者に福音をもたらしたと同時に、多胎妊娠、

未熟児出産増加などの弊害も生まれた。さらには、非配偶者間の体外受精、代理母、借り腹、着床前遺伝子診断など従来予想されなかった、新たな生命倫理に関わる問題も提起されるようになった。また、ART妊娠の周産期予後、新生児予後への影響に関しては未だ充分とは言えず、今後さらなる症例の集積による検討が必要であり、今後解決すべき課題も数多く残されているのが現状であると考えられる。

参考文献

- 1) 千石一雄：生殖医療の現状と展望 北海道医学雑誌 75：237-242, 2000
- 2) Palermo GD, Cohen J, Rosenwaksz: Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool of fertilization failure. Fertil Steril 65: 899-908, 1996
- 3) Dulioust E, Busnel MC, Carlier M, Roubertoux P, Auroux M: Embryo cryopreservation and development: facts, questions and responsibility. Hum Reprod, 14: 1141-1145, 1999
- 4) 日本産科婦人科学会理事会内委員会：平成16年度診療・研究に関する倫理委員会報告。日産婦誌 58：1554-1579, 2006
- 5) Bongso A: Handbook on blastocyst culture. Sydney Press, Singapore. 1999
- 6) Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology: The role of assisted hatching in in vitro fertilization: a review of the literature. A committee opinion. Fertil Steril, 85: 544-546, 2006
- 7) Meirou et al.: Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Eng J Med 353: 318-21, 2005

表3 不妊治療の今後の展望

老化卵（高齢者）	卵細胞質移植、核移植
悪性腫瘍患者（思春期）	卵巣組織、未成熟卵胞、未成熟卵子の凍結保存、体外培養、同種/異種間移植
無精子症（maturation arrest）	精母細胞、精子細胞を用いた顕微授精
卵子・精子欠如	体細胞を用いた卵子・精子の作成

Present state and future in assisted reproductive technology

SENGOKU Kazuo*

Summary

It has been almost 28 years since the first birth of IVF baby and rapid advances in assisted reproductive technology (ART) have taken place. Today, ART has become an important and popular tools for treatment of infertility patients with several causes. Recently, blastocysts transfer and assisted hatching technology have been developed and good results have been reported. However, the take home baby rates have still been low around 20 %. To improve the results in ART programs, the improvement of embryo viability and the solution of problems of implantation have been required. It has been expected that new technology has been developed to solve the major problem that ART has faced such as the low take home baby rates and high-order multiple pregnancy.

Key words ART: Assisted reproductive technology, IVF: In vitro fertilization and embryo transfer,
ICSI: Intracytoplasmic sperm injection

*Department of Obstetrics and Gynecology Asahikawa Medical College

エッセイ

寄付に関することなど

安孫子 保

寄付依頼はあちこちの団体からたくさん来るが、私はめったに寄付金を出したことがない。

寄付をしなければ、寄付金の行方に関心を持つことはない。ところが、自分で寄付をしたとなると話しは別で、急に寄付金の行方が気になる（たまたま私は今回旭川医大に寄付をした）。寄付金の行方を知るのはいじめに捉えられがちだが、決してそうではなく、良い効果がある。寄付金が確かに役に立っていることが分かれば、寄付をした団体に親近感を持つようになりまた寄付をしようかという気分になる。そこで敢えて本文を書くことにした。

ご承知のように、平成16年9月に旭川医科大学の学術振興後援資金のための募金趣意書が関係者に配られた。大学が法人になって教育・研究に用立てる資金が充分でないで寄付をお願いするという趣旨である。学長、副学長をメンバーとする資金管理・運用委員会が責任をもって運用し、執行状況はホームページで公表すると書かれている。

募金が始まって一年以上も経ったある日、寄付の状況を調べてみようと思い、ホームページを開いてみた。ホームページを開いてもすぐには学術振興後援資金の項に到達できず、あちこち迷いながらやっと到達すると、平成17年度の事業報告として次のことが書かれていた。

1. 研究活動助成事業	8件	4,000,000円
2. 国際学会等派遣事業	3件	864,740円
3. 留学生支援事業	2件	420,000円
4. 国際学生交流	2件	143,759円
合計		5,428,499円

(平成18年5月29日付け)

事業報告とあるが、たったこれだけの記載である。事業報告と会計報告は独立しているのが普通なのに、この報告は会計報告も兼ねているのだろうか？資金管

理・運用委員会はこのような報告で寄付者は満足していると考えているのだろうか。早速、次のような疑問が生じた。

- 1) 執行状況がホームページに公表されるならば、なぜそのアドレスを趣意書に書かなかったのか。
- 2) 後援資金援助事業は学内に公募したのか。もし応募があった場合、何件の応募があったのか。また、そのための審査委員会はあったのか、あったとすれば委員の名前を公表すべきである。審査委員会は管理・運用委員会から独立しているのが普通だと思うが、この点どうなっているのか。
- 3) 事業報告ならば、事業の内容をなぜ細かく書かないのか。研究活動助成事業であれば、誰のどんな研究課題に対してどれだけ配分したのか。
- 4) 国際学会等派遣事業であれば、どこの国の何という学会に誰を派遣し、派遣費としてどれだけ配分したのか。
- 5) 留学生支援事業であれば、どの国の誰にどれだけ配分したのか。もし応募があったとすれば何件の応募があったのか。
- 6) 国際学生交流であれば、いつどんな形で交流を援助したのか。
- 7) 事業報告は、支出のみしか記載されていないが、収入はどうなっているのか。これでは会計報告の体をなしていない。
- 8) 支出だけを見る限り、集まった金額は目標の1億円にはほど遠いが、この募金を将来も続けるつもりがあるのか。続けるとすればどのように進めるつもりなのか。
- 9) 全体を通してみると、事業報告とそれに伴う会計報告がない。次年度の事業計画もなければ予算もない。これで責任をもって寄付金を運用していると言えるのだろうか。

8年以上も前に定年退職した私にとっては、旭川医大との直接的な繋がりは今では寄付ぐらいかも知れない。学生として、教職員として、あるいは研究員として旭川医大に席を置いた者は、お世話になった旭川医大のために、応援団として何かの役に立ちたいと思っている人が多い。旭川医大を熱心に誘致してくれた地元住民、医大で患者としてお世話になった方々も医大のために何かのお役に立ちたいと思っている人がいるに違いない。このたびの募金は医大と市民を結ぶ良いチャンスなのである。

旭川医大は今非常に苦しい運営に迫られているらしいが、市民の多くの人々はこのことを知らない。平成18年9月5日の北海道新聞朝刊によれば、昨年度北海道大学の得た利益は48億円なのに旭川医大が得た利益は本州の他の2大学とともに2ないし3億円のマイナスだったという。もしかして旭川医大は全国大学の中でワースト3なのだろうか。医大応援団の一人として、私は大変心配している。大学はこのような事態に対する対策を立てているのだろうか。まさか学術振興後援資金のみに頼っているわけではあるまい。

平成16年4月から大学の組織が独立行政法人になって、学内の仕組みはがらりと変わり、大学は基本的な目標を立てて活動することが要求されている。旭川医大のホームページによると、医大は活動の目標として中期目標を立てた。中期目標の期間は平成16年4月1日から平成22年3月31日までの6年間で、目標の内容は教育と研究、ならびに高度先端医療の充実で、地域の医療に貢献するのは勿論のこと、国際的な医療の発展にも寄与することが謳われている。この中期目標を達成するために国から運営費が交付される。交付金には6年間における大学の活動費と職員の給料が含まれるが、その額は独立行政法人化前に国から予算化されていた額に比べると減額されているという。

さて、この中期目標が終了するのは平成22年3月で、今から約3年6ヶ月後のことである。当然のことながら、中期目標終了の時点で大学の活動が国によって厳しく評価される。もし、6年間に大学がなし得た活動が交付金に見合う目標に達しなかった場合、次回からの運営費交付金はさらに減額される。最悪の場合、大変恐ろしいことであるが、廃校もあり得るという事態になるのではないかと。

このような理由で、旭川医大は今、存亡に関する最

大の危機にさらされている。生き残るためには、厳しい評価に耐え得るだけの十分な活動が示されなければならない。これから先、十分な運営費交付金を得るためには、各分野における大学の活動を高め、医大の存在意義を世間にアピールし、来るべき評価に耐えられるような業績を残さなければならない。

このような事態になるのを憂慮し、旭川医大は2年前に学術振興後援資金を集め始めたとして私は理解している。大学の活動を活発にするにはまず資金が必要である。学長のなみなみならぬ心情が趣意書の行間から読みとれる。

旭川医大のすべての教職員が寄付を集めることに賛成しているかどうか私は知らない。しかし、寄付を集めることは大学活性化の1つの方法であることに間違いはない。どのくらい寄付が集まったかよりも、寄付を集めることによってたくさんの方々に旭川医大に対する関心をもってもらい、医大の行う事業に理解と協力を頂くことが大切である。

私は寄付をもっと集めるにはどうしたらよいかについて私見であるが次のような案を考えてみた。

- 1) 寄付をしてくれた人々に過年度の事業報告と会計報告を書面にして郵送する。
- 2) 書面にはさらに次のことを書く。
 - (a) 次年度の事業計画と予算。
 - (b) 募金はいつまで継続する予定であるかを書く。今年も寄付をお願いしたいと書く。
 - (c) (b)に関連して税制の優遇処置は毎年受けられることを書く(間違いがなければ)。
 - (d) 毎年寄付申込書を送るので、出来れば毎年寄付して欲しいと書く。
 - (e) 寄付申込書を同封する。
 - (f) 寄付申込書には、医大との関係が分かるような項目(たとえば学生の親、元学生、元教員、元患者、元患者の身内の人、入院等の時にお世話になった先生の診療科と名前など)が書けるようにしておく。
 - (g) 集まった資金の交付に当たって公募しているか否かを書く。
 - (h) 運営委員と審査委員の名前を記載する。
- 3) 学内の職員には再度の寄付は要求しない。安月給で過酷な労働をしている現役の職員に再度募金をお願いするのは良くない。研究意欲も教育意欲も失う

からである。

- 4) すでに寄付をして下さった方以外に、医大病院に入院された方などにも寄付依頼書を送ったらどうか。
- 5) このような書類を作るに当たっては必ず事務局と協議してほしい。事務局を通せば無責任な事業・会計報告書を作れる筈がない。

寄付を集めるのは本当に大変な仕事である。喜んで寄付を出す人などどこにも居ない。寄付を貰うのであれば、寄付をする人の気持ちを良く考えて、寄付する気持ちにさせなければならない。その方法としては、自分の寄付金が旭川医大の発展のためにどのような形で役に立っているのかが見えるようにすることが最も

大切である。資金贈呈のセレモニーを開き、寄付者を招待するのも良いかも知れない。研究成果を短い時間で分かりやすく説明する機会を作るのも良い。寄付者が資金を授与された外国人学生、留学生と懇談する場を作るのも悪くない。面倒くさくてそんなことやりたくないというのなら、募金は中止して欲しい。その時点で我々応援団も解散し、旭川医大の行く末などに関心を持たなくなるであろう。

旭川医大が危機意識を持ち、変革を受け止め、維持できることを祈って勝手なことを書いてしまったが、この拙文が医大の将来の発展のために何らかの役に立てば望外の幸せと思う。

(平成18年10月)

「旭川医科大学学術振興後援資金」について

小 川 勝 洋

「旭川医科大学学術振興後援資金」は、旭川医科大学30周年記念事業の一つとして、平成16年度からスタートしました。私は、当時この事業の実施委員会の代表者を務めておりましたので、本資金について経緯を説明させていただきます。この資金は、学長が趣意書の中で述べている通りに、法人化に伴って財政が厳しくなる中、学生や若い研究者を支援し、夢のある大学にしたいということから開始したものです。募金は、平成16年9月から1億円を目標として開始し、本学教職員、元教職員、卒業生、企業などにもお願いするとともに、同窓会総会、入学式、卒業式、公開講座などの際にも、同窓生、学生の父兄、市民の方々などにも広くお願いしてきました。平成18年9月時点で、目標額には及びませんが、募金額は3,863万円になりました。本事業は、今後も継続することとしており、本年度は趣意書を新たに印刷して、事業の概要、17年度の事業報告、支援の受けた方からの報告を掲載するとともに、個人の募金を一口1万円から5千円に、法人の募金を一口5万円から3万円に引き下げることとしております。

資金の運用は、平成17年度から開始しており、旭川医科大学学術振興後援資金管理運用委員会（学外者を含む7名の委員で構成、委員長は学長）で、年度ごとに事業計画を策定して学内から公募しています。平成17年度の助成は、「若手研究者への研究活動助成」、「若手研究者の国際学会等への派遣」、「留学生への支援」、「国際学生交流」でしたが、18年度は、「大学院学生への支援」を加えました。これは、新規の大学院博士課程入学に対して、年間の授業料にはほぼ相当する50万円を支給するものです。本学は、大学院博士課程の学生充足率が85%を割っていることに対して、国立大学法人評価委員会から、大変厳しい評価を受けている

ため、さまざまな大学院改革を進めておりますが、その一環として本資金により大学院学生の支援を行うこととしました。また、18年度は、「若手研究者の国際学会への派遣」の公募は、年2回行うこととしております。公募の開始は、年度始め（4-5月頃）に、書面で各講座等に通知しており、応募要項や申請書の様式は、ホームページからダウンロードしてもらうようになっておりますので、奮って応募して下さい。なお、採択された助成課題については、報告書の提出を義務づけております。本資金に関する事務は、総務課で行っておりますので、詳しくは、旭川医科大学総務課（Tel 0166-68-2197）に問い合わせして下さい。また、本資金に関する事業計画、運用ならびに収支決算については、役員会、経営協議会、教育研究評議会、教授会などで報告しており、また、ホームページにも掲載しております。

本資金については、公平でかつ戦略的な運用がなされているところではありますが、安孫子先生からご指摘いただいた点については、今後の改善に生かさせていただきたいと思っております。

昨今の厳しい情勢のもとで、本学が生き残っていくためには、本学が国民並びに地域住民にとって、どれほどに大事な存在であり続けるかにかかっています。そのためには、教職員、学生をはじめ、本学に関わるすべての人たちが、それぞれの立場でベストを尽くすしかありませんが、他方ではたくさんの方々からの強力な応援が必要です。旭川医科大学の応援団の皆様には、今後とも、本学に対して、暖かいご支援を賜りますよう、よろしく願い申し上げます。

（旭川医科大学副学長）

投稿論文

老年看護学における看護学生の高齢者観の育成 — 教育プログラムへの提言 —

高岡 哲子* 服部 ユカリ*

【要 旨】

本研究の目的は、看護学生がもった通所施設見学後の高齢者観を明らかにし、老年看護学教育プログラムを構築するための基礎資料を得ることである。

研究対象は、4年制大学看護学科の3年生で老年看護学と実践看護技術学（老年）を受講した62名のうち、承諾が得られた61名であった。データの分析は Berelson, B. (1957) の内容分析の方法に基づいて行い、18の【カテゴリー】と73の【サブカテゴリー】が抽出された。

この結果と前回の筆者ら⁵⁾の研究結果をあわせて考えると、本対象は高齢者疑似体験や通所施設見学において、さまざまな視点で高齢者を捉え、通所施設見学後には多くのポジティブな高齢者観をもったことがわかった。そのため、老年看護学教育に通所施設見学を組み込むことは、ポジティブな高齢者観を育むには有効であると考えられる。また、各対象それぞれの視点を共有するためにも、高齢者疑似体験や通所施設見学を行った後に、ディスカッションを導入することが有効であると考えられる。以上のことから、看護学生は老年看護学の基本的な知識を修得した後に、高齢者疑似体験や通所施設見学を体験すると、高齢者観が広がり対象理解を深めるための多くの視点が養われることが示唆された。

キーワード 高齢者観 看護学生 老年看護学教育

I. 研究目的

中島¹⁾は、高齢者のポジティブな面に着目することについて“高齢者の健康や疾病・障害の状態や程度がどうであれ、高齢者自身が持っているパワー（生命力、英知、生きる技法など）を洞察し、自立への志向性を信頼し、支援することにおいて発想を転換する必要性を強調されるようになった”と述べている。しかし、マスコミなどで取り上げられている高齢者の情報は、詐欺の被害者や孤独死などとネガティブな内容が多い。また、高度経済成長期を境にした核家族化の進行により²⁾若者は、高齢者との生活経験が少なく、高齢者に対するイメージを持ちにくい状況にある。これらのことからマスコミに取り上げられている高齢者像に影響

され、若者は高齢者に対してマイナスイメージを持ちやすいと言われている³⁾。つまり老年看護学の教育者は、学生の老年看護学に関する知識の修得を助けるのと同様に、学生が持つと思われる偏った高齢者観を、現実の豊かなものに広げられるように支援することが重要である。

本研究の対象が所属する看護学科においても、老年看護学講義の開始前に行なったアンケートによると、祖父母との同居経験のあるものが全体の29.9%と少ない傾向にあり、高齢者に対するイメージが希薄であろうことが推測された。そのため学生には、老化による心身の変化と付き合いながら老年期を生きる高齢者の理解を深めるために、講義だけではなく健康老人の話聞くこと、デイケア・デイサービスなどの通所施設見学（以下通所施設見学）、高齢者疑似体験を取り入

*旭川医科大学 医学部看護学科

れる工夫を行っている。

竹田ら⁴⁾は、高齢者疑似体験による高齢者理解の可能性と限界に関する研究を行い、高齢者疑似体験、ふれあい援助実習、高齢者の理解（講義）で、高齢者施設での臨地実習及び講義の後に体験学習を実施したⅠ群と、実習及び講義前に実施したⅡ群との比較を行った。その結果Ⅰ群は、「古い」の追体験を課題として臨み既習の知識と今回の体験を総合して理解し、Ⅱ群は「古い」を疑似体験によって身体的な機能低下とそれに伴う心理を実感することで、漠然としていた高齢者像がイメージ化できるようになっていたことを報告していた。

筆者ら⁵⁾も昨年、本研究と同対象における高齢者疑似体験後の高齢者観に関する研究を行った結果、実施時期の検討だけではなく、導入にどのようなことを行っていたかが高齢者観に影響することが示唆され、高齢者観の育成には高齢者疑似体験だけではなく、教育カリキュラム全体を検討する必要があると考えた。しかし、体験学習や施設見学の高齢者観に焦点を当てた研究は行われていても、両者を切り口として教育カリキュラムを検討する高齢者観に関する研究は、過去5年見当たらなかった。つまり、これらの研究を行うことで看護学生の高齢者観を育成するための、基礎資

料を提供できるのではないかと考えた。

以上のことから学生が持つと思われる偏った高齢者観を、現実の豊かなものにし、高齢者理解を深めるための教育カリキュラムを構築するべく、本研究では「通所施設見学」後の高齢者観を明らかにし、老年看護学教育のプログラムの検討を行う基礎資料を得ることを目的とする。その際、昨年発表した筆者ら⁵⁾の高齢者疑似体験に関する論文を参考資料として用いる。

Ⅱ. 研究方法

1. 研究対象

4年制大学看護学科の3年生で老年看護学と実践看護技術学（老年）を受講した62名のうち、承諾が得られた学生が記載した、通所施設見学後の高齢者観のレポートである。

2. 老年看護学に関するカリキュラム進捗とプログラムの内容

1) 老年看護学に関するカリキュラム

老年看護学に関するカリキュラムの進捗については、表1に示す。これらは、全て第3学年で行われる。

2) 「老年看護学」の学習内容

「老年看護学」の学習内容は、表2に示した通りで

表1 老年看護学に関するカリキュラム進捗（3学年）

科目 / 月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月
老年看護学(30時間)								
実践看護技術学・老年(18時間)								
老年看護学実習(90時間)								

高岡哲子・留畑寿美江・服部ユカリ：看護学生の「高齢者疑似体験」後の高齢者観と教育プログラムの検討、旭川医科大学研究フォーラム 6(1)、33-42、2005 表1の引用

表2 老年看護学学習内容

コマ数	施行日	講義内容	備考
1		老年看護学理念	老年看護の特徴と基本姿勢
2~3	4月18日	老化とは	身体的・生理的・心理的・発達段階・社会的側面から老化を理解する
4~5	4月18日・25日	高齢社会と、高齢者に対するサービス	高齢者を取り巻く状況
6	4月25日	高齢者の施設看護の役割	介護保険制度の理解
7	5月9日	高齢者の生活と人生	シルバー人材派遣センターに登録されている方のお話を聞く
8~14	5月9日	高齢者に特有な疾患と看護	各疾患の理解とその看護
15	6月10日	脳、神経疾患の補助診断	
16~22 23~24	6月16日 6月27日	老年看護学の基本技術 家族への援助	各基本技術とその看護 家族が抱える問題など
25	7月4日	高齢者のアセスメントとケアプラン	MDS, RAPs 活用
26~27	7月4日・11日	看護過程の展開	グループによる、ペーパーペーシェント
28~29	7月11日	高齢者の病院における看護の実際	高齢者専門病院の看護
30	8月22日	まとめ	老年看護の展望と全体の補足

高岡哲子・留畑寿美江・服部ユカリ：看護学生の「高齢者疑似体験」後の高齢者観と教育プログラムの検討、旭川医科大学研究フォーラム 6(1)、33-42、2005 表2に修正を加えた。

ある。履修時期は4月から8月で、教授法は講義と学生のプレゼンテーションによって行われる。高齢者疑似体験や通所施設見学が行われる前に、高齢者を理解するために必要な基本的な知識の修得は終了する。最終的な評価は筆記試験と課題レポートによって行われる。

3) 「実践看護技術学 (老年)」の学習内容

「実践看護技術学 (老年)」の学習内容は、表3に示

した通りである。履修時期は、6月と7月に集中して行われ、高齢者疑似体験、通所施設見学、高齢者の事例に基づいた技術演習を行っている。技術演習は、紙上事例を元に学生が援助計画を立案し、模擬患者に対して援助を行う。最終的な評価は、実技試験と課題レポートによって行われる。

高齢者疑似体験の実施要項は、表4に示した通りで

表3 実践看護技術学 (老年) 学習内容

コマ数	施行日	講義内容	備考
1	6月17日	ガイダンス／高齢者 疑似体験	高齢者疑似体験と施設見学のガイダンスも含む。学習内容は、山田花さん(仮名)に対する、行動計画を立案し実施する。
2~3	6月24日・6月28日	施設見学 食事・口腔内の清潔の援助	見学施設は、2施設で2回に分かれて見学をする。見学していない学生は、学内で演習を行う。
4	7月1日	排泄・移動の援助	学生が主体的に行う。
5	7月8日	清潔・更衣の援助	学生が主体的に行う。
6	7月19日	試験	評価表に基づいて評価を行う。

表4 高齢者疑似体験実施要項

平成17年度 高齢者疑似体験実施要項	
1. 目的	装具をつけることにより、加齢による身体機能の変化を疑似的に体験し、高齢者の身体、心理的側面の理解を深め、より良い高齢者看護に役立てる。
2. 方法	<ul style="list-style-type: none"> • 疑似体験グループ表にあわせてグループに分かれる。 • 全体でビデオを見て、装着法などを確認する。 • グループ内で2人1組になり交互に高齢者役と介助者役を体験する。 • 高齢者役は介助者役の介助を受けながら下記の課題を実施する。 • 高齢者役1人に与えられた時間は20分である。 • 一人に与えられた時間内に装具装着、体験、着脱を行う。 • 全員が終了したら、元通りに物品を戻し、周囲の環境を整える。
3. 課題	<p>1) 実施課題</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 階段を上り下りする。 ② 和式の便器にしゃがむ。 ③ 洋式トイレに腰掛けてみる。 ④ 身体障害者用トイレに腰掛けてみる。 ⑤ 自動販売機で好みの飲み物を買ひ、学生ラウンジで飲む。 (実習室には飲み物を持ち込まない。) ⑥ お金かテレホンカードを使い、公衆電話を利用して117番で時刻を聞いてメモをとる。 ⑦ エレベーターを使う。 ⑧ 電話帳で市役所の電話番号を探しメモする。 ⑨ 2階の学生用掲示板を見て、「疑似体験のお知らせ」をメモする。 <p>2) レポート課題</p> <p>課題1：以下の点について、どのように感じ、考察したのかを述べなさい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 身体的側面 ② 心理的側面 ③ 全体を通しての学び <p>課題2：「高齢者疑似体験」学習を通して感じた、高齢者へのイメージを記載する。</p>
4. 注意事項	<ul style="list-style-type: none"> • 介助者は、事故のないように慎重に介助する。(特に階段昇降) • 大声を立てず、静かに行動する。特に、教室・教官の研究室には近づかない。 • やむを得ず近くに行く場合は、物音を立てない。 • 疑似体験セットは丁寧に扱い、破損しないようにする。万が一破損した場合は速やかに申し出る。

高岡哲子・留畑寿美江・服部ユカリ：看護学生の「高齢者疑似体験」後の高齢者観と教育プログラムの検討、旭川医科大学研究フォーラム 6(1)、33-42、2005 表3に修正を加えた。

ある。高齢者疑似体験は、装具をつけることにより、加齢による身体機能の変化を疑似的に体験し、高齢者の身体、心理的側面の理解を深め、より良い高齢者看護に役立てることを目的として、3人から4人が1グループとなり装着法などを確認したのち、グループ内で2人1組になり、交互に高齢者役と介助者役を体験する。高齢者役は介助者役の介助を受けながら与えられた課題を実施する。

通所施設見学の実施要項は、表5に示した通りである。通所施設見学は、学生一人につき1施設を午後の半日を活用して見学する。通所施設見学は、高齢者と直接接することで高齢者観を深めることを目的として行われる。デイケアやデイサービスの通所施設を選択した理由は、老化や疾患により日常生活に不自由なことがありながらも在宅で生き生きと生活している高齢者に接することにより、「健康＝疾患がない」と言う2分極的な考えではなく⁶⁾、広い視野で高齢者を捉えることが出来るのではないかと考えたからである。

4) 老年看護学実習の学習内容

老年看護学実習は、10月と11月に、1学生に対して3週間行われる。内容は、介護老人保健施設(1週間)と高齢者中心の病棟(2週間)である。介護老人保健施設では、1名の入所者を受け持ち全体像の把握を行う。高齢者中心の病棟実習では、1名の患者を受け持ち看護展開する。最終評価は、出席日数と学習目標の到達度によって行う。

3. データ収集場所と期間

データ収集場所は北海道内にあるH大学医学部看護学科で、データ収集期間は2005年6月である。

4. データの収集方法

学生の高齢者観が現実的で豊かになるということは、高齢者を捉える視点も豊かになるということである。そのため、老年看護学実習前までに幅広い高齢者観の育成を図りたい。そこで「通所施設見学」に着目し、

表5 施設見学の実施要項

平成17年度 施設見学実施要項	
1. 目的	・高齢者と直接接することで、高齢者観を深める。
2. 学習方法	《事前準備》 ・施設見学のオリエンテーションを受ける。 ・通所ケア施設に関する事前学習を行う。：施設の概要、就業している職種と人員、利用者の特徴など 《実施》 ・見学時間内に行われている、ケア、レクリエーションなどの活動を見学する。 ・高齢者と共に、レクリエーションなどに参加する。 ・高齢者の方たち直接お話をさせていただく。 《実施後》 ・見学したことについて、グループ間でディスカッションを行う。 ・施設見学後の高齢者観についてレポートを記載する。 ・施設見学での学びについてレポートを記載する。
3. 評価	1) 学生評価：レポートの内容より行う。 2) 学習評価：見学施設からのご意見、教員の意見、学生の反応、学生のレポートにより行う。
4. 学生の見学時の服装と注意点	1) 見学時はユニホームとナースシューズを着用する。 2) ネームは必ずつける。(その際、字を大きくするなど、見やすいように工夫する。) 3) 貴重品は各自が管理するので、邪魔にならないように工夫する。 4) 施設内では職員の指示に従う。 5) 施設内では、すれちがった方すべてに挨拶をする。 6) 利用者に依頼されたことは必ず、職員に伝える。 7) 自分だけの判断で行動を起こさない。

その後の高齢者観に関するレポートを素材として扱うことにする。

- 1) 通所施設見学後に、どのような高齢者観を持ったのかをレポートする課題を課す。
- 2) レポートの提出期限は実施後1週間以内とする。
- 3) 分析に用いる学生の基本属性は、性別、年齢、高齢者との生活体験などである。

5. データの分析方法

本研究は、学生のレポートから高齢者観を明らかにすることを目的としている。つまり意味や思いを読み取るのではなく、そのレポートに何が書かれているかと言うことが重要となる。そこで「表明されたコミュニケーション内容」を研究対象としている Berelson, B.⁷⁾ の内容分析の方法に基づいて行うことが妥当であると判断したため採用する。

その段階は以下の通りである。分析手順の参考例は表6に示す。

- ①対象の通所施設見学後のレポートの文脈を整理し素材とする。その素材には、便宜上連続番号とID番号をつける。
- ②素材から、「高齢者観」に関する文脈を抽出しデータとする。
- ③抽出されたデータを、要約し1文脈ごとに1記録単位とする。要約するのは類似性を明確にするためである。
- ④意味内容の類似性に従い分類し、[サブカテゴリー]、【カテゴリー】をそれぞれ抽出する。
- ⑤分類は老年看護学担当教員2名で討議して行う。そして、一致数と不一致数をカウントする。
- ⑥内容の一致率は、スコットの計算式⁸⁾に基づいて算出し検討する。
- ⑦抽出された高齢者観を検討する。

6. 倫理的配慮

本研究は、学習内容の一部を使用することと、事前に承諾書を取らないことで学生に与える心理的、身体的侵襲は極めて低いと考える。しかし研究者の所属機関でデータ収集を行うため、研究協力を拒否することで、学習上何らかの不利益をこうむるのではないかと懸念することも予測できる。そのため、この研究への参加を拒否しても評価にはまったく関係がないこと、

また研究への参加を中断することにおいて不利益をこうむらないこと、さらにデータはプライバシー保護のためIDをつけて匿名で処理し、厳重に保管・管理することを老年看護学と実践看護技術学(老年)のプログラムが全て終了した後に、集団に対して説明し個々に書面にて承諾を得る。

II. 結 果

老年看護学の講義、及び実践看護技術学(老年)に関するプログラムは予定通りに実施された。

1. 対象の特性

本研究の対象は、4年制大学看護学科の3年生で老年看護学と実践看護技術学(老年)を受講し「高齢者疑似体験」に参加した学生62名のうち、承諾が得られた61名であった。年齢は全員20代で、性別は女性が56名と男性が5名であった。

2. 通所施設見学後の高齢者観

対象の通所施設見学後の高齢者観は表7に示す。

通所施設見学後の高齢者観に対するレポートから得られた素材は391文脈であった。そのうち、高齢者観が記載されていた262記録単位をデータとして扱った。スコットの計算式により算出された一致率は75%で、信頼性は確保されていた。

対象の高齢者観の内容分析の結果、18の【カテゴリー】と、73の[サブカテゴリー]が抽出された。以下カテゴリーを【 】で、サブカテゴリーを[]で示し、サブカテゴリー内に記録単位数を()で示す。

【明るい】は、[笑っている(5)] [充実した毎日を送りたい(1)] [楽しんでいる(24)] の3つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【安心感を与える】は、[あたたかい(6)] [気さくである(2)] の2つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【洞察力がある】は、[医療者をしっかり見ている(1)] [自分を知っている(2)] の2つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【表現力がある】は、[表情が豊かである(4)] [感情が豊かである(3)] の2つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【自律している】は、[おしゃれに気を遣っている(1)]

表 6 通所施設見学レポートの分析手順の参考例

No①	ID①	素材①	文脈の整理①	抽出・有無②	一致・不一致⑤	要約③	サブカテゴリ④	カテゴリ④
175	ID27.7	高齢者の方は身体的な機能低下は見られませんが、若い人と同様、一人の人間として人生を生きると過ごし、充実した毎日を送りたいと考えています。高齢者の存在をそういった一人の人間としてとらえ、医療者は援助を進めていくべきであると感じました。	高齢者は若い人と同様、一人の人間として人生を生きると過ごし、充実した毎日を送りたいと考えている。	抽出	一致	高齢者は一人の人間として充実した毎日を送りたい。	充実した毎日を送りたい	明るい
212	ID33.9	譲れない考えを持っている事や	高齢者は譲れない考えを持っている。	抽出	一致	高齢者は譲れない考えがある。	強い意志がある	自律している
83	ID14.2	初めに自分の高齢者観と異なる部分に気がついたのは、多くの方が車椅子や杖などの補助具を使用しているという事だ。そのことは実際に観察していても分かったし、お話を伺った方も「この連中はほとんどまともに歩けないんだよ。杖なしで歩けるのなんて俺ぐらいのものだ。」とおっしゃっていた。しかしその方も数年前に脳梗塞で倒れ、リハビリのおかげで補助具なしでの歩行が可能になったとのことだった。	高齢者は、多くの方が車椅子や杖などの補助具を使用している。	抽出	不一致	高齢者は、車椅子や杖などを使用している。	補助具を使用している	介助が必要である
26	ID3.9	今まで、若い人達が高齢者に元気をあげるのだと思っていたが、今回施設見学を行って、実はその逆で、高齢者が若い人達に元気をあげているのだと思った。	高齢者は、若い人達に元気をあげていると思った。	抽出	一致	高齢者は、元気を与えている。	元気を与えることができる	活力がある

「健康に気を遣っている(2)」[その人らしく生きている(3)] [強い意志がある(4)] [自己決定ができる(2)] [自分のことは自分です(6)] の6つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【自負心がある】は、[誇りを持っている(4)] [戦争や国家に重きを置いている(1)] [信念がある(1)] の3つのサブカテゴリーによって構成されていた。[誇りを持っている(4)] は「とても明るく、にこやかで、自分の生きていた人生に誇りを持っているように感じた。」から、[戦争や国家に重きを置いている(1)] は、「…話すうちに戦争の話になり、小泉首相の靖国神社参拝のことや、天皇皇后両陛下のサイパン視察を例に挙げ、自分の考えを私に説く感じで話された。高齢者にとって、戦争や国家、天皇というのは私たちが思う以上に重みのある言葉なのだろうと感じた。」から、[信念がある(1)] は、「信念がある。今までの人生の中で築き上げられてきたものがあると感じました。また、私たちに、どんな看護師になって欲しいかを伝えてくださいました。どんなにいい機械や薬がでたとしても、人間そればかりに頼ってはいけないこと、直接のふれあいをなくさないことを約束しました。」から抽出された。

【介助が必要である】は、[サポートを受けて生活する(1)] [補助具を使用している(2)] の2つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【活力がある】は、[元気を与えることができる(3)] [生き生きしている(37)] [意欲的である(2)] [活動的である(12)] [健康レベルが高い(1)] [記憶力が良い(1)] [楽観的である(1)] [若々しい(9)] [集中力がある(1)] [やれば出来る(1)] の10のサブカテゴリーによって構成されていた。[やれば出来る(1)] は、「…施設に掲示してあった作品はどれも完成度が高く、疑似体験したときには習字や工作などはできないと思ったけれど、やればできるんだと思った。」から抽出された。

【気遣いが出来る】は、[遠慮している(2)] [人を楽しませる(2)] [言葉かけが出来る(2)] [お互いを支えあう(1)] [世話好き(1)] [質問に答えられないことを気にする(1)] [周囲のことを考える(1)] [配慮や判断力がある(1)] [やさしい(6)] の9つのサブカテゴリーによって構成されていた。[お互いを支えあう(1)] は、「私自身も沢山の人にさまざまなサポートを受け、今

現在生きている。『助け合い』『お互い様』などの言葉があるが、年齢に関係なく、高齢者だからといって特別なのではなく、同じように支えあっていくのだと思った。」から抽出された。

【個性差がある】は、[自分なりの価値観がある(2)] [自分のペースがある(1)] [自立度に幅がある(4)] [ジェンダー要素は変わらない(1)] [個人差が大きい(4)] [個性がある(15)] [性格や個性は変わらない(4)] の7つのサブカテゴリーによって構成されていた。

[ジェンダー要素は変わらない(1)] は、「気に入った相手(異性)にちょっかいをだすということは、どの世代でもあり得ることだと納得しました。…男の人は男の人、女の人は女の人というジェンダー的な要素は決してなくなると実感しました。」から抽出された。

【協調性がある】は、[家族の一員である(2)] [チームプレーができる(1)] の2つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【老化による変化がある】は、[短時間で忘れてしまう(2)] [肌がくすみがちである(1)] [肉体的、精神的に弱い(1)] [新しいことに挑戦しにくい(1)] [行動がゆっくりである(2)] の5つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【寂しい】は、[話し相手が少ない(3)] [愚痴っぽくなる(1)] [人との接触を求めている(2)] の3つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【積極的である】は、[前向きである(10)] [自ら行動する(2)] [作業に励む(6)] の3つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【尊敬できる】は、[人生の先輩である(1)] [心は熟した状態である(1)] [経験がある(2)] [知識がある(7)] [器が広い(1)] の5つのサブカテゴリーによって構成されていた。[心は熟した状態である(1)] は、「もう一つ変化していないものは、心は熟した状態であることです。周りに対する配慮や行動、発言を聞いていても年長者と感じられました。人に迷惑を掛けてはいけない、年長者には尊敬の眼差しをというのを特に感じました。」から抽出された。

【素直である】は、[自分の欲求を表現する(1)] [個性を隠さない(1)] の2つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【社交的である】は、[話好きである(6)] [コミュニ

ケーション能力が高い(1)] の2つのサブカテゴリーによって構成されていた。

【適応力がある】は、[変化を楽しむことができる(1)] [障がいとうまく付き合う(11)] [若者に対して肯定的である(1)] [充実した生活を送っている(1)] [状態をそのまま受け入れる(2)] の5つのサブカテゴリーによって構成されていた。[若者に対して肯定的である(1)] は、「利用者と話した時、積極的に会話をしてくれ私達が来た事を好意に思ってくれているのではないかと感じた。マスコミでは、『最近の若者は…』というように年配の方達は否定的に捉えている報道をされているが、それほどではなくむしろ逆であるのではないかと思った。」から抽出された。

IV. 考 察

1. 通所施設見学後の高齢者観

看護学生に対する高齢者観の育成は、単に対象を理解するというだけでなく、適切な援助につなげられることが重要であり、高齢者観は対象を理解するための視点となりうるため、多様であることが望ましい。

1) ポジティブな高齢者観

筆者ら⁵⁾の研究において、高齢者疑似体験で得られた高齢者観は【不自由である】や【身体能力が低下している】など身体機能の低下が特徴的に抽出されていたが、通所施設見学後は「何らかの疾病や障がいがあったとしても生き生きと生活されている高齢者と直接接することで、さらにポジティブな高齢者観を強めることが予測される⁵⁾」とした通り、【明るい】【安心感を与える】【自律している】【活力がある】など、ポジティブな高齢者観が多く見られた。これは、生き生きと地域で生活している高齢者の姿や、飾られていた作品から、【自律している】や【積極的である】に含まれた「自ら行動する」や「作業に励む」などのカテゴリーが抽出されているように、「疾病や障がいがあること＝不健康」または「身体能力の低下＝QOLの低下」にはならないことを実感したためではないかと考える。また、【自負心がある】に含まれた「戦争や国家に重きを置いている」や【信念がある】が抽出された記述に見られるように、直接会話をすることで高齢者の知恵に触れ、新たな視点を持てたこともこの様な結果に関連しているのではないかと考える。

2) 多様な高齢者観

高齢者疑似体験後の高齢者観では、13の【カテゴリー】と、54の【サブカテゴリー】が抽出された⁵⁾。これと比較して、通所施設見学後の高齢者観は18の【カテゴリー】と73の【サブカテゴリー】と多くの高齢者観が抽出されていた。本研究の対象は、高齢者疑似体験を実施したことで【不自由である】や【ネガティブな感情を持ちやすい】【身体能力が低下している】などの否定的な高齢者観を持ち合わせていた⁵⁾。そのため通所施設にいた高齢者が生き生きとされていることに目が向き、ポジティブな側面に着目できたのではないかと考える。また、講義において老年看護学の基本的な知識を修得した後であり、高齢者を観察する多くの視点が養われていたことも影響したものと考えられる。

3) 個体差がある高齢者観

先の研究⁵⁾において対象が【個体差がある】と言う高齢者観を持っていたが、通所施設見学においても、同様に【個体差がある】が抽出された。また、高齢者疑似体験後においても通所施設見学後の高齢者観でも記録単位数が「1」と言うサブカテゴリーが多く見られていた。このことから、対象がそれぞれの視点で高齢者を見ていることがわかる。この様に、さまざまな視点を持ちながら対象は、【個体差がある】ことに着目できていたことになる。

2. 教育カリキュラムへの提言

1) ディスカッションの導入

先に述べたように、高齢者疑似体験後においても通所施設見学後の高齢者観においても記録単位数が「1」と言う、サブカテゴリーが多く見られた。これは、対象それぞれが高齢者を観察する個々の視点を持ち合わせていたことになる。一人の視点を他の対象と共有することにより、自分だけの視点ではなく他の視点に気がつき、さらに豊かな高齢者観を持つことが出来る。そのためにもディスカッションの導入が有効であると考える。また、このディスカッションは先の論文⁵⁾でも述べたように、体験を強化する効果も期待できる⁹⁾。そのため、ディスカッションの時間を設けることで学びの強化と高齢者観の広がりが期待できると考える。

2) 実施時期の検討

先の論文⁵⁾の結論で「本研究の対象は高齢者疑似体験後の高齢者観に、高齢者の【不自由である】状態を

表7 通所施設見学後の高齢者観

カテゴリー	サブカテゴリー	記録単位数
明るい	笑っている	5
	充実した毎を送りたい	1
	楽しんでいる	24
安心感を与える	あたたかい	6
	気さくである	2
洞察力がある	医療者をしっかり見ている	1
	自分を知っている	2
表現力がある	表情が豊かである	4
	感情が豊かである	3
自律している	おしゃれに気を使っている	1
	健康に気を遣っている	2
	その人らしく生きている	3
	強い意志がある	4
	自己決定ができる	2
	自分のことは自分でする	6
自負心がある	誇りを持っている	4
	戦争や国家に重きを置いている	1
	信念がある	1
介助が必要である	サポートを受けて生活する	1
	補助具を使用している	2
活力がある	元気を与えることができる	3
	生き生きしている	37
	意欲的である	2
	活動的である	12
	健康レベルが高い	1
	記憶力が良い	1
	楽観的である	1
	若々しい	9
	集中力がある	1
	やれば出来る	1
	気遣いができる	遠慮している
人を楽しませる		2
言葉かけが出来る		2
お互いを支えあう		1
世話好き		1
質問に答えられないことを気にする		1
周囲のことを考える		1
配慮や判断力がある		1
やさしい		6
個性差がある		自分なりの価値観がある
	自分のペースがある	1
	自立度に幅がある	4
	ジェンダー要素は変わらない	1
	個人差が大きい	4
	個性がある	15
	性格や個性は変わらない	4
協調性がある	家族の一員である	2
	チームプレーができる	1
老化による変化がある	短時間で忘れてしまう	2
	肌がくすみがちである	1
	肉体的、精神的に弱い	1
	新しいことに挑戦しにくい	1
	行動がゆっくりである	2
寂しい	話し相手が少ない	3
	愚痴っぽくなる	1
	人との接触を求めている	2
積極的である	前向きである	10
	自ら行動する	2
	作業に励む	6
尊敬できる	人生の先輩である	1
	心は熟した状態である	1
	経験がある	2
	知識がある	7
	器が広い	1
素直である	自分の欲求を表現する	1
	個性を隠さない	1
社交的である	話好きである	6
	コミュニケーション能力が高い	1
適応力がある	変化を楽しむことが出来る	1
	障がいとうまく付き合う	11
	若者に対して肯定的である	1
	充実した生活を送っている	1
	状態をそのまま受け入れる	2

理解しながらも個体差に着目し、ネガティブな高齢者観とポジティブな高齢者観をバランスよく持ち合わせていた。」と報告したが、通所施設見学後の高齢者観ではポジティブな高齢者観が特徴的に抽出されていた。しかし、老年看護学実習では生活障がいがある患者を受け持つことになるためネガティブな高齢者観を抱きがちであることが予測される。そのため事前にポジティブな高齢者に対する視点を多く持ち合わせていたほうが、適切な高齢者理解につながると考える。

また、高齢者理解に関する知識を修得した後に、高齢者疑似体験や通所施設見学を体験することで、身体能力の低下だけではなく、また、ポジティブな側面だけでもない【個体差がある】ことに着目できていた。このことから、講義による高齢者を理解するための知識を修得し、その後高齢者疑似体験により身体能力の低下を実感した上で、疾患や障がいがありながらも通所施設を利用しながら地域で生活されている高齢者と接することで、対象理解を深めるための多くの視点が養われるのではないかと考える。

V. 結 論

本研究の結果から、通所施設見学後には「ポジティブな高齢者観」と「多様な高齢者観」「個体差がある高齢者観」が特徴的に抽出されていた。これらのことをふまえて以下のことが明らかとなった。

- 各対象はさまざまな視点で高齢者を見ているため、その視点を共有するためにも、ディスカッションを導入する必要性がある。
- ポジティブな高齢者観を育むために、デイケアやデイサービスの通所施設を見学する有効性が示唆された。
- 看護学生は老年看護学の基本的な知識を修得した後

に、高齢者疑似体験や、通所施設見学を体験すると、高齢者観が広がり対象理解を深めるための多くの視点が養われる。

本研究は、第32回日本看護研究学会学術集会で発表したものに、加筆修正を加えたものである。

参考文献

- 1) 中島紀恵子(編):系統看護学講座 専門20 老年看護学, 医学書院, 2004
- 2) 厚生統計協会:国民衛生の動向, 50(9), 2003
- 3) 清水初子・水戸美津子・流石ゆり子:老年看護学における教育方法としての体験学習-「高齢者疑似体験」学習に関する文献分析から-, 山梨県立看護大学紀要, 2(1), 73-85, 2000
- 4) 竹田恵子・兼光洋子・太湯好子:高齢者疑似体験による高齢者理解の可能性と限界-実施時期による学習効果の違い-, 川崎医療福祉学会誌, 11(1), 65-73, 2001
- 5) 高岡哲子・留畑寿美江・服部ユカリ:看護学生の「高齢者疑似体験」後の高齢者観と教育プログラムの検討, 旭川医科大学研究フォーラム 6(1), 33-42, 2005
- 6) アーロン・アントノフスキー(山崎喜比古・吉井清子訳):健康の謎を解く ストレス対処と健康保持のメカニズム, 有信堂, 2001
- 7) Berelson, B. (稲葉三千男他訳):内容分析, みすず書房, 1957
- 8) 舟島なをみ:質的研究への挑戦, 医学書院, 1999
- 9) 成田伸・石井トク:特集 体験学習[排泄]への疑問 授業研究「体験学習」の文献的考察, 看護教育34(2), 91-100, 1993

参考資料1 高齢者疑似体験後の高齢者観

カテゴリー	サブカテゴリー	記録単位数
不自由である	不自由な生活を送っている	25
	身体が思い通りにならない	12
	手助けが必要である	3
	判断力が低下する	1
ネガティブな感情を持ちやすい	不安がある	4
	孤独感がある	6
	身体変化に対する愚痴を言う	1
	介助を受けると悔しい気持ちになる	1
	行動を起こすことへの恐怖心がある	2
身体能力が低下している	行動では若者にかなわない	1
	各感覚器機能が低下する	2
	行動範囲が狭い	4
	身体的負担が大きい	1
	動作が緩慢である	4
	身体運動の制限が大きい	1
	外見が元気そうでも身体は低下している	1
	情報を入手しづらい	1
	身体的な問題を抱えている	1
	疲労しやすい	9
	喪失感を持つ	1
障がいがある	1	
ストレスが大きい	元気そうでも多くのストレスを抱えている	1
	自由が利かない	1
	周囲から非難や中傷を受ける	1
	心理的苦痛がある	2
	生活をする上でのストレスがある	1
焦燥感がある	気持ちに余裕がない	1
	動作が緩慢でいらいらしている	2
一生懸命である	自分なりに一生懸命である	2
	がんばって生活をしている	2
自立している	それほど介助が必要ではない	1
	生活の組み立てが出来る	3
個性差がある	一人ひとりさまざまである	8
	気の持ち方で変化する	1
	加齢に伴う変化がある	2
生活能力がある	最大限の能力を発揮している	1
	潜在的な能力を持っている	1
	自立心が強い	1
	加齢では感情の変化はない	1
	力強く生きる	3
積極的である	元気に生活している	3
	身体能力の低下があっても活動しようとする	1
尊敬すべき人である	楽しみ方を知っている	1
	我慢強い	1
	尊敬できる	1
	人生経験がある	1
	気遣いができる	1
	豊かな人間性	3
	精神的に強い	1
	謝意心がある	1
感謝の気持ちを持っている	1	
適応能力がある	身体変化と上手につき合う	7
	自分にあった趣味を楽しむ	1
	環境に適応する	1

高岡哲子・留畑寿美江・服部ユカリ：看護学生の「高齢者疑似体験」後の高齢者観と教育プログラムの検討、旭川医科大学研究フォーラム 6(1)、33-42、2005 表5の引用

Fostering the nursing student's outlook toward the elderly concerning gerontological nursing – Proposal to education program –

TAKAOKA Tetsuko*, and HATTORI Yukari*

Summary

The purpose of this study is to evaluate changes in nursing students' attitudes toward the elderly after "visitation of a day service facility," and the hope is to provide research that may serve to aid in the enhancement of gerontological nursing programs.

The subjects were 61 4-year nursing college juniors who participated in "visitation of a day service facility" and agreed to take part in this analysis. Data was analyzed based on the content analysis method of Berelson B. (1957), and 18 categories and 73 subcategories were extracted.

It was revealed that after simulating the experience of being elderly and visiting a day service facility, the subjects saw the elderly from various new perspectives and had more positive attitudes toward them.

Thus, it would be worthwhile to incorporate visitation of day service facilities into gerontological nursing education in order to foster a more positive attitude toward the elderly. It might also be useful to hold discussions afterwards so that students might be able to share their thoughts on these experiences. Through taking part in such activities after the acquisition of a basic knowledge in gerontological nursing, we believe that students' appreciation and understanding of the elderly could be broadened.

Key words outlook toward the elderly, nursing students, gerontological nursing education

*Asahikawa Medical College, Department of Nursing

依頼稿 (報告)

JICA 集団「母子保健人材育成」コース研修 日本における保健師活動の特徴

—「地域保健看護技術」講義・演習・視察・実習指導案作成から評価まで—

杉山 さちよ* 藤井 智子* 北村 久美子*

【要 旨】

本大学は、2003年度から発展途上国の看護関係者に対して母子保健人材育成研修を実施している。

研修の1つである「地域における母子保健看護技術」において、個別・集団・地域全体を看護の対象とする保健師活動の特徴を視野に入れ、技術の習得を目的とし、講義、演習、視察・実習を一貫させた指導案作成を行った。この一連の指導案が研修員にどのように受けとめられ、成果があったのかを評価し、今後の研修に役立てていきたいと考えた。

評価方法については、2006年度 JICA 母子保健人材育成研修に参加した研修員 8 名を対象に視察・実習終了後に非構成的面接法にて、講義、演習、視察・実習の3つ指導案を振り返ってもらった。

この結果、研修員からは保健師は地域住民に信頼されて活動していること、看護職以外の職種との連携や行政施策の大切さ、住民との協力の大切さなどが報告され、自国の対応策として新生児訪問の実施や保健師教育のプログラムの強化などを挙げていた。講義から実習まで一貫させた指導案は成果があったと考えられ、次年度もこの指導案を継続して研修に取り入れ、より成果を得られるプログラムを構築していく必要がある。

キーワード 地域保健看護技術、保健師活動の特徴、講義・演習・視察・実習を一貫させた指導案

1. はじめに

本大学は教育理念の中に「国際社会との連帯を深め、その発展に貢献する」と謳っており、2003年度から JICA 札幌との協働・協賛による母子保健人材育成研修を実施している。

研修員は発展途上国の看護関係者で、2003年から2006年までの参加国は25ヶ国、参加された研修員は38名である。

2006年度研修の骨子は「日本の保健医療制度」「母子保健活動の歴史と現状」「母子保健看護技術」「母子保健看護活動の実際」「感染予防対策」「日本の看護職の人材育成」の6つである。地域保健看護の分野では「地域における母子保健活動の現状を通して看護職の役割について考える」をねらいとし、研修員に対し日

本における母子保健活動の歴史や保健施策、日本における保健師活動などの講義・演習を行い、最後に道北地域の病院や地域保健福祉センターでのフィールドワークを企画している。

今回は研修骨子の1つである「地域における母子保健看護技術」において、個別・集団・地域全体を看護の対象とし、一定の地域に住むすべての住民の健康生活について責任を持ち、地域全体の健康レベルの向上を活動の目標とする保健師活動の特徴を視野に入れ、技術の習得を目的として、講義、演習、視察・実習を一貫させた指導案作成を行った（ここでは行政機関で行う公衆衛生看護活動とする）。この指導案が研修員にどのように受けとめられ、成果があったのかを評価し、今後の研修に役立てていきたいと考えた。

*旭川医科大学 医学部 看護学科

2. 「地域における母子保健看護技術」の企画・実施

(1) 講義、演習、視察・実習の概要について

まず講義では、地域看護には「対象者の自立を支える」「地域のケア資源づくり」「看護の継続性」などの活動特性があり、支援のために必要な技術としてアセスメント、コミュニケーション、グループワーク、ネットワークなどがあることを説明した。個別・集団から地域全体の健康課題に結びつけるという特徴的な保健師活動の展開では育児サークルの教材を用いた。母親のニーズをひろい、母親達が育児サークルを自主的に運営していけるよう予算の確保や他職種との連携をはかり、更に母親達が地域で同じような悩みを抱える人達のサポート役になった過程を説明し、地域の中での人材づくりにつながっていくことを強調した。

演習では、研修員に新生児訪問や乳幼児健診のイメージをはかるため、和室のある実習室に母子手帳、積み木、カード、おもちゃ、訪問靴、身長・体重計などを展示した。次に新生児訪問のロールプレイや乳幼児健診のビデオを通し、信頼関係を築く保健師の面接技術を体感し、健診にくる母子の様子を紹介した。

視察・実習では、北海道北地域の保健福祉センターで新生児訪問、1、2歳児健康相談などを体験した。

(2) 実施～「地域における母子保健看護技術」指導案

1) 講義・演習 (学内) 表 1

《日時》平成18年6月8日(木)13:30~15:00
約90分

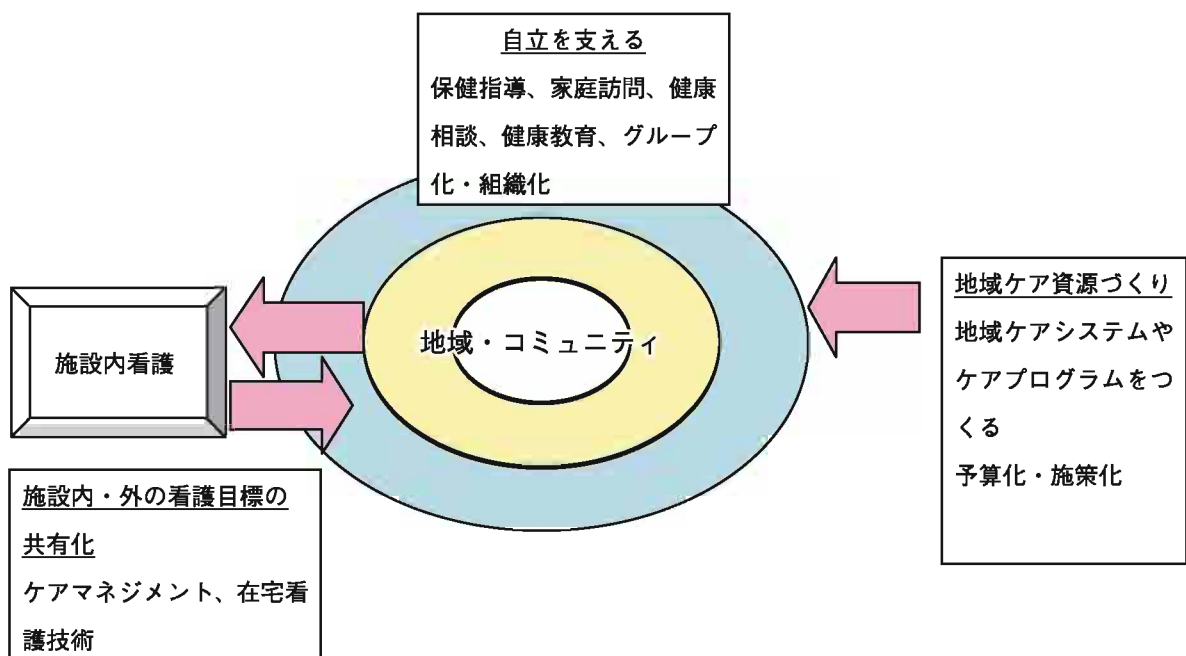
《対象》平成18年度 JICA 母子保健人材育成研修に参加した研修員 8名

テーマ・各ねらい ○講義・演習「地域・母子保健看護技術」 ～日本における保健師活動の特徴・個人、集団、地域全体を目指した看護について～ ○ねらい ①地域保健看護の対象と支援方法について理解する。 ②地域保健看護の看護技術について理解する。 ③地域保健看護の活動特性である「対象者の自立を支える」「地域のケア資源づくり」「看護の継続性」について理解する。 ④乳幼児健診など保健師活動場面のイメージを図る。		見取り図 看護学科棟 6階実習室 	
準備物品 ・母子手帳 (日本語版・英語版) ・乳幼児健診グッズ (問診票、積み木、おもちゃ、言葉カード、乳幼児健診用エプロン) ・新生児人形 ・乳幼児ベッド ・バスタオル ・机と椅子 (乳幼児健診の問診スタイル) ・保健師訪問カバン ・乳幼児身長計、体重計 (計測式、手動式) ・地域保健看護講義関係資料 (英語版) ・ほ乳瓶、紙おむつ、布オムツ、乳幼児バスタブ 新生児用お着替えセット ・ビデオ (乳幼児健診～信頼関係づくりを目指して)			
時間配分	学習項目	学習内容	留意点・補足説明
導入 5分	あいさつ 自己紹介	本日の流れについて説明する。 自己紹介をする。	・地域保健看護講義関係資料 (英語版) の配布 ・母子手帳 (日本語版・英語版) の配布

時間配分	学習項目	学習内容	留意点・補足説明
		<p>準備物品や6階実習室の説明をする。 保健師や乳幼児健診のイメージづくり。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・6階実習室には和室、車いす用トイレ、台所、お風呂などがあり、日本の家庭内をイメージできる構造になっていることを伝える。 ・保健師が乳幼児健診や訪問で使用する訪問カバンを展示し、自由に見学してもらう。 ・各市町村で配布している母子手帳をみて、どのような内容が記録されているかを確認する。
<p>展開 1 20分</p>	<p>講義</p>	<p>「地域保健看護の対象と保健師活動について」</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 個人・集団・地域全体が看護の対象であること ○ 家庭訪問や乳幼児健診の個別支援から育児サークルのような集団支援、育児サークルを支援する人材づくりの地域支援に活動がひろがっていくこと。 ○ 保健師活動の特性として「対象者の自立を支える」「地域のケア資源づくり」「看護の継続性があること」 <p>「地域保健看護の3側面と地域保健看護技術について」</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 対象者の自立を支える 技術としては「保健指導」「家庭訪問」「健康相談」「健康教育」「グループ支援・組織化活動」 ○ 地域のケア資源づくり 技術としては「調整」「ネットワーキング」「事業創出」「予算化・施策化」 ○ 看護の継続性 施設内看護と施設外看護の継続 技術としては「ケアマネジメント」「在宅看護技術」 ○ 地域保健看護技術としてコミュニケーション、アセスメント、日常生活支援、医療依存度の高いケースの看護、プレゼンテーション、グループワーク、ケースカンファレンス、ネットワーク、チームアプローチがある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ホワイトボードに図式しなから説明する。(図1)
<p>展開 2 25分</p>	<p>講義</p>	<p>「保健師が母親や乳幼児と出会う場について理解する」</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 地域では妊娠届け、母子手帳の交付から母親の出会いが始まる。 ○ 妊婦訪問、新生児訪問、電話相談、乳幼児健診などの場で保健師は母親や児のニーズを把握する。 <p>「個別・集団から地域全体の健康課題に結びつける特徴的な実際活動について理解する」</p> <p>育児サークル・トコトコ(杉山助手の保健師実践活動体験)¹⁾を教材に用い、行政で働く保健師の役割や支援の場面、看護技術について考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 母親との信頼関係づくりが重要であること ○ 母親・家族の生活におけるニーズを把握すること ○ 母親自身のセルフケア能力を引き出すこと ○ 地域の人材づくり、資源づくりにつなげていくこと 	<ul style="list-style-type: none"> ・「育児サークル・トコトコができるまで」の資料(英語版)を用いてわかりやすく説明する。特に育児サークルができるまでの経緯や保健師の支援方法、行政で働く保健師の役割をまとめた部分を重点的に説明する。(資料)

時間配分	学習項目	学習内容	留意点・補足説明
展開 3 25 分	講義・演習	<p>「保健師の乳幼児健診場面を実際に行う」</p> <p>○基本的問診項目の理解をする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 児の発育、発達課題に関すること ・ 家族構成、家族の健康状況 ・ 育児生活の状況 ・ 母親の健康状態、母親の育児不安内容 ・ 予防接種の状況 ・ 育児に関わる社会資源の情報提供 ・ 小児科医による診察内容 ・ 保健指導内容 <p>○短時間で信頼関係を築くための保健師のコミュニケーション技術、アセスメント技術、社会資源情報提供技術を実際に体験する。</p> <p>「ビデオ～乳幼児健診・信頼関係づくりを目指して」からコミュニケーション技術を学ぶ。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 杉山助手が保健師役、通訳の方を母親役とし、ロールプレイを行い、基本的問診事項の理解や乳幼児健診場面のイメージがもてるようにする。和やかな雰囲気で行う。 ・ ロールプレイをみて、どんな関わり方や技術が大切かを研修員全員に発表してもらい、共有する。 ・ ロールプレイ後、ビデオで再確認し、乳幼児健診会場や母児の様子、保健師のイメージを更に深める。
まとめ 15 分	質問 情報交換	<p>わからないことや講義で学んだ点、理解した点を発表しあう。</p> <p>お互いの国の母子保健活動との共通点や相違点について情報交換する。</p> <p>E町、H町のフィールドワーク研修で実際母親と乳幼児に接する実習体験の動機付けをする。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ フィールドワーク研修で乳幼児健診や新生児訪問を体験する機会があるため、講義内容や各国との母子保健活動の情報交換内容を振り返りながら学びを深めて欲しいことを伝える。

<図 1 地域保健看護の 3 側面と地域保健看護技術について>



2) 学内講義・演習の風景



講義中の研修員の様子



乳幼児健診ロールプレイ場面



乳幼児健診ロールプレイ（通訳の方は母親役）



乳幼児健診物品・訪問カバン展示

3) 視察・実習（フィールド・ワーク）表 2

《テーマ・ねらい》 ・道北地域における地方自治体での保健師の役割を理解する。 ・道北地域の健康課題、乳幼児の各発達段階・健康レベルに応じた地域保健看護技術、保健師の特徴を具体的に学ぶ。 《視察・実習場所と日時》 ・E町保健福祉センター：平成18年6月26日(月) 15:00-17:00 6月27日(火) 9:30-12:00 ・W市保健福祉センター：平成18年6月28日(水) 9:30-12:00 ・H町母子通園センター：平成18年6月29日(木) 10:00-14:00			
視察・実習場所 担当者	学習項目	学習内容	留意点・補足説明など
E町 保健福祉センター ・センター長 ・保健師係長 ・母子担当保健師 ・栄養士	あいさつ 自己紹介 実習	E町の概要と母子保健活動・体系について説明する。 <u>母親学級の実際</u> E町在住の母親達と保健師作成による妊婦人形“文香ママ”を使って、お腹の赤ちゃんの様子、回旋、出産、後産までわかりやすく模擬体験する。 <u>離乳食教室・試食会</u> 調理実習室を使い、栄養士による離乳食教室に参加し、乳幼児の発達レベルにあわせた調理方法、食べさせ方について学ぶ。 地元の食材を用いていることを説明する。 <u>新生児家庭訪問</u> 保健師による新生児訪問を見学する。 日本の生活環境を知り、母親と保健師の信頼関係を築く場面・技術を学ぶ。 <u>乳幼児相談（1,2歳児）のロールプレイ技術体験</u> 実際E町在住の母児に来所してもらい、乳幼児相談の場面を再現してもらい、技術の見学・体験を行う。	・なるべく英訳の資料を意図的に使い説明する。 ・スライドを効果的に使う。 ・手作り人形“文香ママ”作成までの経緯について説明する。 ・実際に試食し、味や食器類などについても学ぶ。 ・保健師と栄養士の役割や連携について説明する。 ・最初に家庭訪問バック、乳幼児健診・相談に使う母子管理表の説明を行う。 ・新生児1事例につき、研修員全員2-3名を担当し、研修員全員が体験する。通訳も同伴する。

4) 視察・実習 (フィールドワーク) : E町



母親学級 (文香ママを使って出産の様子を説明)



離乳食教室・試食会



新生児訪問・乳幼児健診物品の説明



新生児訪問宅前



新生児訪問 (母親・見と共に)

視察・実習場所 担当者	学習項目	学習内容	留意点・補足説明など
<p>W市 保健福祉センター ・保健課長 ・保健師係長 ・母子担当保健師 ・こども課担当者</p> <p>・開拓保健師</p>	<p>あいさつ 自己紹介</p> <p>見学実習</p>	<p>W市の概要と母子保健活動・体系について説明する。</p> <p>保健福祉センター内見学 保健福祉センターの役割について説明する。</p> <p>母子保健に関わる連携について 子育て支援対策、こども課、学校と連携について説明する。 こどもの歯の健康対策について説明する。</p> <p>開拓保健師からの講義 講義から保健師活動の歴史と道北地域における母子保健対策について学ぶ。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ なるべく英訳の資料を意図的に使い説明する。 ・ スライドを効果的に使う。 ・ 保健師のアイデアが取り入れられているトイレ、相談室、健診室、調理実習室の設計について説明する。 ・ 保健担当分野以外の職員にも研修担当者として参加してもらい、保健師が他職種との連携が欠かせない職種であることを理解してもらう。 ・ 研修員の関心が高い“母子保健手帳の活用”“若年妊娠”“未熟児訪問”“出産場所”“予防接種”を盛り込みながら説明する。 ・ 歯の健康の取り組み状況について、研修員各国の情報交換を行う。 ・ 積極的に質疑応答できるよう雰囲気づくりを行う。
<p>H町 H町役場 母子通園センター 保健師課長 母子担当保健師 療育担当保育士 療育相談員</p>	<p>あいさつ 自己紹介</p> <p>実習</p>	<p>H町の概要と母子保健活動・体系について説明する。 H町の療育システムに焦点をあてて説明する。 保育士や療育相談員とのチーム連携について説明する。</p> <p>発達支援センター事業に参加 発達障害児に対する観察技術、コミュニケーション技術、スキンシップ技術についての実技を行う。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ なるべく英訳の資料を意図的に使い説明する。 ・ 研修員全員が児とふれ合う機会をつくる。

5) 視察・実習 (フィールドワーク):

E町、W市、H町



E町：乳幼児相談場面



W町：子育て支援対策の説明



W町：開拓保健婦より講義



H町：発達支援センターでの療育指導場面



3. 評 価

2006年度 JICA 母子保健人材育成研修に参加した研修員 8 名に、視察・実習終了後に非構成的面接法にて講義、演習、視察・実習の 3 つ指導案を振り返ってもらった。

研修員は保健師の予防的な関わりの 1 つである“母親自身のセルフケアを高めていく支援”と“地域づくり・人づくり”についてとても共感していた。

学内講義・演習について「準備されている健診の物品なども含めて保健師の活動がイメージできた」(ケニア)、講義ではフィールドワークの導入部分をいただいた。地域のコミュニケーション不足の時代に母親の不安を共有できるような体制づくりは大切だと思う。子育てを地域ぐるみでしていることがわかった」(エルサルバドル)との意見がだされた。

また、フィールドワークによる視察・実習については「E 町では、保健師と母子の日頃の信頼関係が深いことを実感した。自分の国に帰ってから小さくてもよいと思うので、保健師や看護職だけで取り組むのではなく地域の人たちと連携して協力してできることは何かを考えていきたい」(タンザニア)、「学内講義で学んだ知識や情報を自分の目で確認することができ、真に有益な機会であった。保健師がこれまで専念してきた仕事が今日の水準に至るには、長い時間を要していること、人々のつながりに無しには保健水準の向上は不可能で、一般住民は保健医療サービスの対象者である以外に、保健師にとって最も重要な救い手でもあることが理解できた」(ボリビア)の感想が聞かれた。

研修終了時には「地域に根ざした保健師活動の重要性」について多く述べられており、看護職以外の職種との連携や行政施策の大切さ、住民達との協力の大切さなどが報告され、自国への対応策として新生児訪問実施、保健師教育のプログラム強化をあげていた。

研修員の発言から保健師活動の特徴である「セルフケア能力の向上」「地域のケア資源づくり」が理解された。保健師活動においては地域住民との信頼関係づ

くりが重要であること、個別のニーズから地域ニーズへと関連づけながら保健事業を展開しており、そのためには保健師以外の関係職種や住民との連携が不可欠であることも述べられていた。

また、「保健師活動のイメージ化」「学内講義・演習はフィールドワーク導入部分」「学内講義で学んだ知識や情報を自分の目で確認することができた」などの発言より、学内講義・演習、視察・実習を一貫させた指導案は成果があったと考えられる。

4. おわりに

講義、演習、視察・実習を一貫させた指導案作成づくりには、「母子保健人材育成」コース研修の目的を理解していただき、協力していただく E 町、W 市、H 町の保健医療福祉職の方々や地域住民との事前打ち合わせが重要である。

また、研修員を支える JICA 札幌の職員との連携も大切である。次年度もこの指導案を継続して研修に取り入れ評価し、より成果を得られるプログラムを構築していきたいと考えている。

引用文献

- 1) 杉山さちよ：北海道の保健婦活動，社団法人北海道看護協会，57-58，1995.

参考文献

- 1) 村嶋幸代編集：最新保健看護学講座 3，地域看護支援技術，メジカルフレンド社，2004.
- 2) 森口育子：我が国の保健師による国際保健活動の歴史と意義，保健師雑誌，58(11)，916-923，2003.
- 3) 平岩幹男：乳幼児健診ハンドブックーその実際から事後フォローまでー，診断と治療社，2006.
- 4) 小澤道子，榎沢尚代：気になる子どものサポートー多様な視点を持つ保健指導ー，医学書院，1999.
- 5) 北海道立衛生学院保健婦科同窓会あすなろ編著：健康地域の創造，メジカルフレンド社，2002.

<資料>

Human Resources Development in the Field of Maternal and Child Health

Community Health Nursing

Process through the formation of a nursing circle "Toko-toko."
Practice of regional support activities by public health nurses (PHNs)

Sachiyo Sugiyama

Nursing School, Asahikawa Medical College

Introduction

As a matter of fact, opportunities where a PHN and a mother meet often in the region are those at the time of her visiting newborn babies, infants' health checkup and counseling on infants.

Infants' health checkup and counseling not only enable PHNs to detect diseases or abnormality of infants at an early stage but provide opportunities for PHNs to respond to mothers' anxiety over child-rearing as well as to discuss solutions together. Also, in recent years, infants' health checkup and counseling are becoming important for providing an opportunity for dealing with child abuse cases as early as possible.

In this report, I would like to discuss PHNs' responsibilities there as well as the process through which a voluntary circle was formed in Shiraoi Town where I had been working for some four years as a PHN. The circle resulted from mothers' anxiety over child-rearing.

1. Overview of Shiraoi Town

The Town of Shiraoi, with a population of some 22,000, is located in the southwest of Hokkaido. It is a narrow strip of community, extending about 25 kilometers along the seacoast. Main industries are paper manufacturing, beef cattle breeding, and seafood processing.

The number of babies born yearly is around 140 and is on the decline every year. With regard to the situation of families who raise small children, many families moved to the town due to job transfer, and in other areas not few married couples lived together with their parents operating their family business.

2. Anxiety over child-rearing

There were six PHNs working in Shiraoi then. One PHN interviewed about 25 pair of mothers and their infants at an infants' health checkup. PHNs visited districts they were responsible for at the time of seeing newborn babies. They interviewed mothers, looking at the conditions of the house, and checking mothers' health conditions, babies' physical growth and mental development, instructing them on health and giving advice.

Complaints and worries of mothers are listed below, which I heard when I visited families and at the time of health checkup (See illustrations).

<In the case of mother A>

Living with her husband's parents, she carried her first child and looked very happy. She said she herself loved children and that babies were so cute, just like little angels.

However, when her baby actually came, it continued to cry all day but she had to do the housework. And her family took it for granted that she should take good care of the baby. She wondered and doubted whether she was dealing with the baby as properly as a mother should do or as if she was a unqualified mother, eventually blaming herself.

As both her husband and parents-in-law thought that it was only natural a mother should rear a child, she wasn't able to confess her trouble easily and was having a lot of anxiety. She asked herself if no mother but she had that much trouble.

<In the case of mother B>

She was formally a career music teacher. She retired when she had a baby and became a full-time housewife, living in a town-owned housing with her husband, also a teacher.

She was thinking of opening a piano class at home

utilizing her career when she was relieved somewhat of child-rearing.

As soon as the baby was born, she felt hard pressed by child-rearing every day, finding it difficult to have time to spare for herself. Also, in the daytime, she was home alone with the baby and suffered from a lot of stress as she had nobody to talk with. She finally developed a strong dislike for her baby's crying and was often tempted to place the baby in the closet once it began to cry.

She also missed those days when she was working, gradually losing confidence in raising her child.

<In the case of mother C>

She moved to Shirai from another town, having a seven-month-old baby. She lived with her husband and baby in a housing complex. Since she moved to Shirai, she had no friends and no idea about the facilities and parks for children to play at and therefore often stayed home alone with her child. She had developed anxiety over child-rearing and wanted to have friends to talk to about child-rearing. However, she didn't find opportunities easily, and thought her child too needed playmates. She wondered what she should do.

<Other>

Some mothers who came to the health checkup suffered slight depression due to stress and anxiety from child-rearing. In some cases, their own mother attended to them, and in other cases, children suffered from atopy, and mothers worried whether their babies lagged behind other babies in development.

3. Leading to organization

The PHNs learned, from checking families' health and visiting them, that there were many mothers who were anxious about child-rearing in the districts they were in charge of. They discussed how to alleviate a mothers' anxiety over child-rearing in the whole community, besides providing support individually.

Many mothers voiced that they wanted an opportunity to exchange thoughts mutually. In response to their wishes, The PHNs first came up with an idea of organizing a group, calling it "Mother and Child Play Group" and then talked to the community, appealing "Why don't you talk about

child-rearing?" and "Mothers, why don't you communicate with each other?"

As for methodology for appealing, the PHNs telephoned and visited mothers individually who had anxiety over child-rearing and also publicized through publications and fliers. The activities of the group ranged from self-introduction to playing games, working in a group, playing hand games and doing physical exercise.

On the first day, some 50 mothers participated, a greater number than the PHNs had expected. Participants said that they wanted that kind of gathering in the future, too.

The PHNs convinced the mothers that the meeting should be planned and managed not only by PHNs but also by the mothers so that meetings would continue.

4. Activities of a nursing circle "Toko-toko"

Leaders who would take care of the meeting were selected from among participating mothers in the meeting "Mother and Child Play Group." The caretakers mostly prepared for and planned the meeting, and this developed into the first circle activity in the town. The circle was named "Toko-Toko" and regular meetings were held twice a month at a child's house or the community center.

At the meeting, kids were able to play as freely as they liked, while mothers talked about child-rearing and their life, making it a communication opportunity.

By participating in the nursing circle, mothers found that other mothers too worried about rearing their children, and found themselves becoming cheerful by chatting with each other." Many of them said "We can share worries about child-rearing with each other and discuss solutions." It was found that mothers were moving forward with child-rearing.

As the circle was becoming active, messages and rules were discussed by the circle members with the caretakers being leaderships and the circle eventually came to be managed by themselves.

<Rules determined by mothers>

- To create an atmosphere for mothers to listen to and talk about worries with each other easily.
- To form a group of 5 circle members and make a network.
- Chairwoman and vice chairwoman act as a liaison with

the PHNs.

- To actively talk to new entrants in order to let them adapt themselves to the circle as early as possible.
- To prevent cavities, not to bring in sweets.
- Not to give children snacks at liberty as some children may suffer from atopy. To be careful about the ventilation of the children's playroom.
- To discuss worries and anxiety of all the participants in the circle, and new rules to make.
- To introduce seasonal events for mothers and children to enjoy together.
- To publish Toko-Toko newsletters.

5. Responsibilities of the PHNs

The PHNs satisfied the mothers' needs and took their wishes to gather together seriously, creating a motivation. Instead of programs organized by the PHNs, all members of the circle are required to abide by the rules determined by themselves and express their opinions.

The members' opinions occasionally conflicted with each other, and they were not able to solve problems by themselves and come up with ideas.

In such cases, the PHNs acted as a mediator and encouraged them to think about the original objectives of the circle and helped them independently continue circle activities.

The specific actions that PHNs took are as follows:

<Responsibilities of PHNs>

- To participate in the meeting regularly and understand the actual situation of the circle activities. To get ready to give advice to mothers whenever asked.
- In the circle, to provide both group and individual consultations. (on children's physical and mental growth and development, and providing guidance of living or family care and etc.) To be careful about individuals' privacy at the time of an individual consultation.
- To grant the circle with activity expenses (To appropriate a budget for part of a mother and child support program).
- To secure sites for the circle activities. To provide information on the nursing circle for the management organizations of a children's house, a community hall, a regional healthcare center, a community center, and ask

for their cooperation. To provide a healthcare education responding to mothers' needs and considering an appropriate time and period. Instructors were secured, ranging from the PHNs to nutritionists, dental technicians, medical doctors, sports instructors, teachers, childcare workers, depending on the education programs.

- To introduce the nursing circle at the time of health checkup and visiting newborn babies.
- To introduce the nursing circle to the board of education of the town, the social welfare council and to ask them to provide information on events, care lesson courses, volunteer activities related to child-rearing.

The PHNs should work behind the scenes, what might be called "backseat players," always thinking and racking their brains with the mothers so that they can play a key role, and understand their wishes. Also, our main roles are to collaborate and coordinate with other organizations concerned as well as provide new information.

6. Conclusion

The nursing circle, "Toto-Toto" of Shiraoi celebrated its 10th anniversary last year. In my opinion, the PHNs should have a close look at a child and carefully observe the parents looking after the child, be able to identify a support necessary to the family as well as the region where the family lives.

The mothers, even after leaving the nursing circle and finishing child-rearing, are willing to work as volunteers. They sometimes give advice to mothers who currently have difficulties in rearing their children.

Importantly, the PHNs need to develop supportive activities, from individual to group, then from group to community, in other words, from dots to a line, from a line to a circle, and to think over as to how the residents in the local community can lead a healthy life, and put it the idea into practice.

It is also becoming important to extract residents' power and capability (i.e. human resources development).

The PHNs from now on are required to value the chance of meeting with residents, heed to them, judge and analyze their voices from the professional viewpoint, and thereby support local people.

Before the Child Care Club "Toko Toko" Is Stand

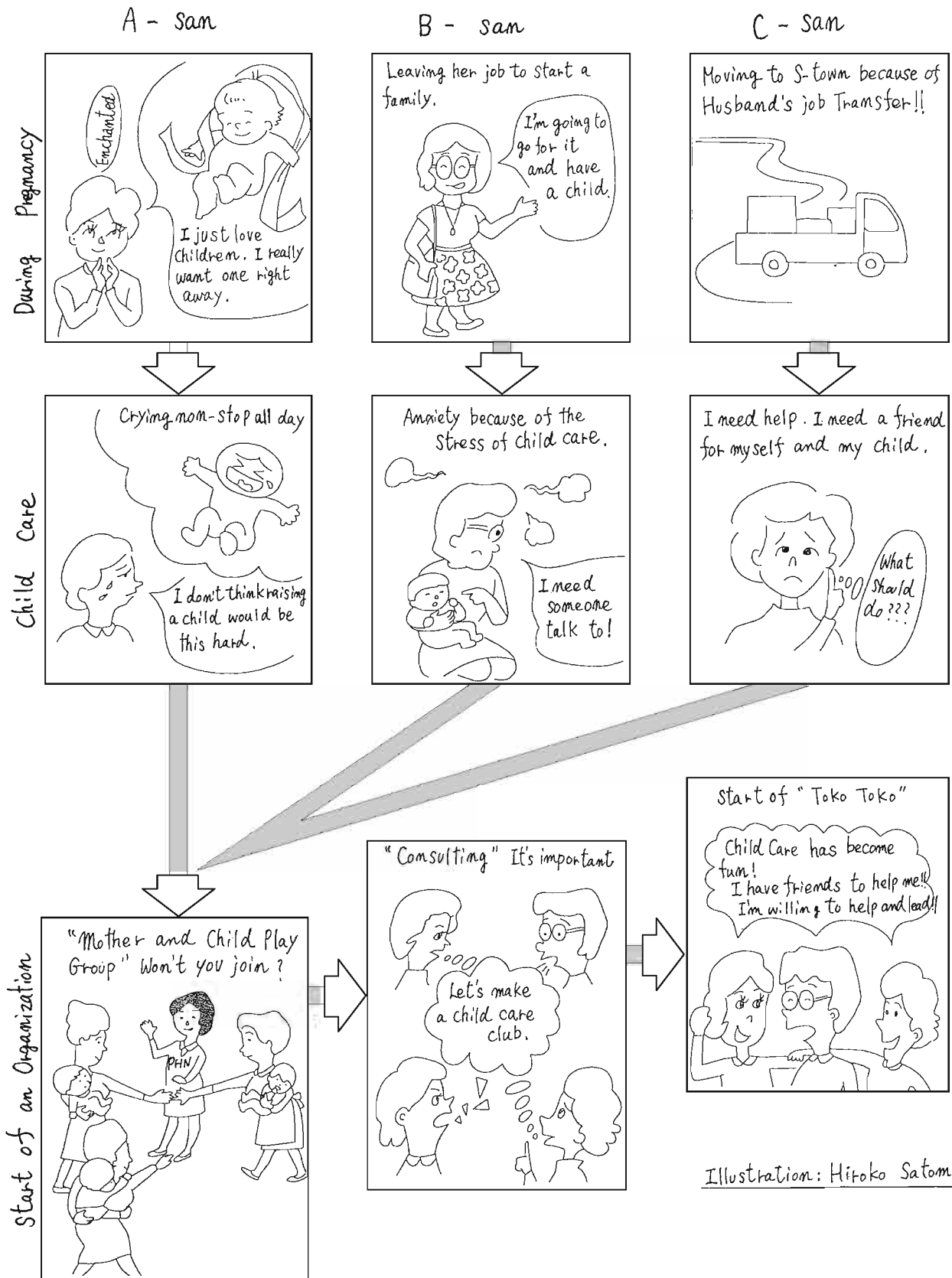


Illustration: Hitoko Satomi

JICA "Human Resources Development in Maternal and Child Health" Course Training

Characteristics of Public Health Nurse Activities in Japan

— From creation and evaluations of instruction planning of lectures,
laboratory exercises, and observation/practical training concerning
"Skills of community health nursing" —

SUGIYAMA Sachiyo*, and FUJII Tomoko*, and KITAMURA Kumiko*

Summary

Asahikawa Medical College has conducted JICA Human Resources Development in Maternal and Child Health Course Training for those who have been engaged in nursing in developing countries since 2003.

In one of the trainings, "Maternal and child health nursing skills in community", we created an instruction plan consisting of lectures, laboratory exercises, and observation/practical training with a view to understanding and acquiring knowledge regarding the characteristics and skills of public health nurse activities covering nursing for individuals, groups and entire regions.

As for the evaluation method, we had eight trainees, who had participated in the 2006 JICA Human Resources Development in Maternal and Child Health Course Training, review three instruction plans for lectures, laboratory exercises, and observation/practical training through non-structured interviews after the observation/hands-on training.

As a result, the trainees reported that public health nurses have conducted their activities with reliance upon local people. They also reported the importance of linkage to fields other than nursing and of administrative measures, the importance of cooperation and linkage with residents.

Key words Maternal and child health nursing skills in community, characteristics of public health nurse activities, sequence of instruction planning

*Asahikawa Medical College, Department of Nursing, Community Health Nursing

依頼稿 (報告)

JICA 集団「母子保健人材育成」コース研修 — 研修員のアンケートからみるウェルカムパーティ —

一條 明美* 神 成 陽 子* 山 内 まゆみ* 菅 野 予史季*
杉 山 さちよ* 苫米地 真 弓* 留 畑 寿美江*

はじめに

当大学では、2003年から JICA 「母子保健人材育成」コース研修の研修員を受け入れています。研修員は日本に到着後、まず JICA 札幌国際センターで約 2 週間、日本の文化や日本語を学習したのち、当大学での研修に入ります。看護学科では受け入れ初年度の経験から、よりよい研修をしていただくために、研修員と教員のコミュニケーションを深めることが重要と考え、ウェルカムパーティを2004年度から開始しました。ウェルカムパーティの企画運営は看護学科の助手が担当しています。このことについては、旭川医科大学研究フォーラム (第6巻第1号) で紹介しました。3度目となる本年度は、新たな企画を考え、研修員にウェルカムパーティに関してのアンケートを実施しました。その結果をもとにウェルカムパーティの効果を検討しましたので報告します。

ウェルカムパーティの概要

ウェルカムパーティの企画にあたり、目標を次のように考えました。ひとつは研修が母子保健人材育成コースということから日本の子供に関する行事を通して伝統や文化を伝えること、もうひとつは人材育成コースであることから母国で看護教育の任に当たっている研修員も多いので学生の協力が得られるプログラムであることです。具体的には、子供の成長を願う行事である桃の節句を伝えるものとして雛人形を、同じく端午の節句を伝えるものとしてかぶと飾りとこいのぼりを展示しました。また、研修員と教員および学生が一緒に楽しめるものとして綿菓子づくりの体験や書

道の体験ができるコーナーを用意しました。当大学は学生の部活動が盛んであり、日本の伝統文化として研修員に紹介したいものがたくさんありました。その中から会場内で紹介が可能なことと静と動のバランスを考慮して空手の演舞披露と茶道のお手前披露を行いました。また、配慮した点として研修員は慣れない環境で緊張が続いていることが予測されたので少しでもリラックスできる雰囲気を目指して、立食形式ではなく、日本の卓袱台を囲んでの団欒をイメージし、会場を作りました (写真1, 2, 3)。

ウェルカムパーティの実際

当日は、午後5時より1時間半の予定で開催されました。部局責任者の挨拶に始まり、司会から8人の研修員が紹介されました。名前を呼ばれた研修員は、母国の国旗を世界地図に立て日本語での挨拶がありました (写真4)。

本年は宗教上の食材の制限がなく、私たちが日常食べているものから日本らしいものをメニューに選びました。おにぎり、焼きそば、そうめんの澄まし汁、果物などを準備しました。研修員は箸使いが苦手で教えてもらったり、非常に上手な方がいたり食事で大いにぎわっていました。本年、新たに取り入れた床に座っての団欒は、当初床に座ることが慣れない研修員もいるのではないかと心配しましたが皆さん楽しそうに団欒していました。茶道のお手前披露の時間になりご案内しても団欒に夢中になっている研修員もいたほどでした。空手の演舞は、毎年研修員にも学内の参加者にも好評ですが、今回も切れのある演舞に皆さん感嘆の声を上げ、研修員は盛んにシャッターをきって

*旭川医科大学 看護学講座



写真1：雛人形とかぶと飾り



写真2：壁に貼り付けた鯉のぼり



写真3：卓袱台をもちいた団楽スペース



写真4：研修員の自己紹介/母国の国旗を世界地図上に記してもらっている



写真5：卓袱台を囲み団楽している様子



写真6：素麺の挑戦

ました (写真 5. 6. 7. 8)。

閉会では、母国で研修員の帰りを待っている家族や友人へ研修の様子を伝えていただきたいという思いから絵葉書を記念品として贈呈しました。そして、日本では恒例の一本締めで閉会しました (写真 9)。

床に座っての団欒が効果があったのか、パーティの間、研修員は綿菓子や書道の体験より教員、学生、研修員同士との交流を楽しんでいる様子でした。閉会後に綿菓子づくりの体験、書道に強く関心を示し教員や学生とともに体験を楽しんでいました (写真 10, 11, 12)。共通の体験を通して一層コミュニケーションが弾んでいました。私たちは、翌日からの研修に支障のないようにと予定時間を越えないことを意識して運営しました。しかし、閉会後に綿菓子作りや書道の

体験を楽しむ研修員の予定外の行動に驚きながらもパーティの企画が成功したことに安堵しました。

ウェルカムパーティの評価

研修終了の前日にウェルカムパーティに関して以下の内容でアンケートを実施しました (表 1)。アンケートは、パーティがその後の研修に効果があったか、パーティの内容は良かったかを 4 段階評価で回答を求め、自由記載で感想、意見を求めました。

アンケートの結果は、「研修の効果」「パーティの内容」に関する質問には 8 名全員から大変良いの回答を得ました (表 2)。

自由記載では、以下の内容がありました。「紹介で世界地図を使って母国の旗を掲げることは重要であり、

表 1 : アンケートの内容

<p>Good morning,</p> <p>Would you please kindly answer the following questions the welcome party held by AMC faculty of Nursing College on the first day.</p> <p>1. Did you find that the party was effective as an introduction to the whole training and life in Japan (Asahikawa)? If you did, how do you evaluate its effectiveness? Please check the box of your choice.</p> <p>2. Contents of the party</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Very good <input type="checkbox"/> good <input type="checkbox"/> OK <input type="checkbox"/> not good </p> <p>2. Comments/suggestions for future improvement(In block letters, please!)</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Very good <input type="checkbox"/> good <input type="checkbox"/> OK <input type="checkbox"/> not good </p> <p style="text-align: right;">Thank you very much for your cooperation.</p>
--

表 2 : アンケート結果

	Very good	good	o · k	Not good
Effective of training	8	0	0	0
Contets of the party	8	0	0	0

大切なことである。日本が世界中の人と交流することがわかる。」「ウェルカムパーティは良い計画だった、日本や旭川に新しく来た人にウェルカムパーティは良かった。」「パーティは、すべての研修と日本での生活に有効だった。日本の伝統例えば茶会、着物、空手、日本の食べ物を学び、さらに学生や教員が参加したことがよかった。」「パーティでの子供の行幸や文化は、フィールドワークでの道北地域におけるヘルスケアシステムでさらに理解することができた。」「パーティは、短い時間であったがバラエティーな内容で、空手ショー、茶会、祭りの人形の展示、おいしい食べ物で日本の芸術が披露された。教員と学生が参加し、我々は幸せな時間を過ごした。」「パーティは、言葉の障害にもかかわらず必要で重要で適切だった。共通の言葉はコミュニケーションにおいて重要である。」「あなた

達の文化、特に空手はすばらしかった。すべてが十分であった。私が理解したのはわずかですが日本人にとって重要である茶会が特に楽しかった。」

以上のことから今回のパーティの目標は達成でき、私たちのおもてなしの気持ちは研修員へ伝わり、研修の効果に一役買うことができたのではないかと思います。また、ウェルカムパーティを企画するにあたり、改めて日本の習慣やその意味など調べ、私たち自身が日本の伝統文化や習慣について理解を深めることができました。今後は、研修員が自由記載の中に共通の言葉はコミュニケーションにおいて重要と書かれたように、教員が個人のスキルとして英語でのコミュニケーション能力を高め、さらに JICA 研修に協力できるようにしたいと思います。



写真 7 : 茶道部によるティーセレモニーの様子



写真 8 : 大好評を得た空手の演舞



写真9：研修の成功を祈って全員で一本締め



写真10：綿菓子づくりに参加する
研修員



写真11：書道体験コーナー



写真12：「友」を書いている
様子

依頼稿 (報告)

平成16年度「独創性のある生命科学研究」参画プロジェクト1 難治性腸疾患の分子基盤の研究

研究グループ構成と担当研究分野

1. 難治性腸疾患外科的治療 (小腸移植) に関する研究

河野 透助教授、葛西真一教授グループ 第二外科 (現 消化器病態外科学分野)

立野正敏教授グループ 第二病理学 (現 免疫病理分野)

2. 炎症性腸疾患の病因、病態に関する研究

2-1. 自然免疫と難治性腸疾患

蘆田知史講師、高後 裕教授グループ 第三内科 (現 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)

若宮伸隆教授グループ 微生物学講座

2-2. 細胞内情報伝達系レベルと炎症性腸疾患

奥村利勝教授グループ 総合診療部

谷口隆信教授グループ 第一生化学 (現 細胞制御科学分野)

プロジェクト1 研究背景と目的

炎症性腸疾患は難治性腸疾患の代表的疾患群であり、特に潰瘍性大腸炎、クローン病がその代表的疾患である。両疾患ともに現時点では原因不明であり、患者数は年間15%近く増加している。現在、潰瘍性大腸炎8万人、クローン病2万人以上が登録されている(図1)。しかも、一年あたりの発症率では炎症性腸疾患患者数が200万人以上いるといわれる欧米各国の発症率と同程度の発症率を示しているため、2010年には潰瘍性大腸炎13万、クローン病4万と両者で17万人近い患者数となることが予想されている(図2)。両疾患ともに若年者発症が多く、高齢化社会を迎えた日本をはじめ欧米各国における重要な働き手となる若年者がこれら疾患によって社会活動が制限されることが問題視され始めている。北海道は患者数も他の地域に比べても多く、その中で、旭川医科大学は北海道の中核病院として内科、外科領域において数多くの患者さんの治療に昼夜を問わず当たってきている(図3)。しかしながら疾患原因は不明であり、根本的な治療法が存在しないため、治療に難渋しているのが現状である。そこで、

この現状を打破する第一歩として旭川医科大学の基礎講座、臨床講座がグループを形成しながら、研究を進めていくのが本プロジェクトを遂行する重要な目的である。

1. 難治性腸疾患外科的治療 (小腸移植) に関する研究

難治性腸疾患の克服を目指した小腸移植の分子基盤の研究

河野 透助教授、葛西真一教授グループ 第二外科 (現 消化器病態外科学分野)

海老澤良昭、千里直之 第二外科

前本篤男、綾部時芳、蘆田知史、高後 裕 第三内科

【研究成果の概要】

1) 研究背景と目的

成人において、クローン病やベーチェット病などの難治性腸疾患では、罹病期間が長期になると複数回の手術により短腸症候群となる症例や、小腸機能の廃絶のために食事摂取が不可能になり、長期生存が困難と

なる症例が多数出現してきている。旭川医科大学でのデータでもクローン病における再手術率は5年間で26%に達しており、数年以内に1m以下の短腸症候群となる症例が統計学上予想されている(図4、図5)。そこで、小腸移植が有効な治療手段として登場するが、ヒトの小腸は強い拒絶反応(早期・晩期)のため移植が最も困難な臓器の1つである。本邦では未だに数例が成功したにすぎず、しかも多くの失敗例を伴っており、この分野に取り組んでいる研究機関も少ない。小腸移植の先進国であるアメリカにおいては早期拒絶反応に対する免疫抑制剤の新たな展開により、2001年以降は劇的に改善し、移植小腸生存率は1年以内では90%以上となった。しかしながら、未だに拒絶反応発見のための有効なマーカーが無いいため、晩期における拒絶反応の早期発見ができずに生存率の改善が進んでおらず、5年で40%未満が現状である。したがってどの患者が長期生存可能なのか判断することができないばかりか、定期的に小腸生検を行い粘膜の異常を早期に知るというサーベイランスを行っているが、患者に対する負担も大きいだけでなく、拒絶反応の早期発見には繋がっていない。

われわれはこれまでに、炎症性腸疾患症例の外科的切除された臨床材料の系統的解析を行い粘膜直下の粘膜固有層にこれまで見逃されてきた神経ネットワークが存在し、その神経ネットワークが小腸粘膜の形態(陰窩、絨毛)および陰窩の幹細胞分化、パネート細胞機能(抗菌物質分泌)をコントロールしている可能性を見いだしてきた(図6)。また多くの臓器で神経が免疫をコントロールしていることが明らかとなってきていることから、小腸の免疫機構に関して神経ネットワークが関与している可能性が想定される。そこで本研究では、ヒトの小腸移植後における拒絶反応早期発見のための重要なマーカーとして粘膜固有層に存在する神経ネットワークに着目した。つまり、移植小腸は完全に神経は切断されているが、移植時にレシーピエントの神経と接合されることはないことから、神経がドナーとレシーピエントの神経同士が再び有機的に接合し、神経ネットワークを復活させることで、移植された小腸は粘膜の形態および機能を維持し、免疫をコントロールし長期にわたり生着が可能となるのではないかという仮説を持つに至った(図7)。本研究では移植小腸の粘膜固有層の神経ネットワークの形態変化

と拒絶反応の有無との関連性を検討した。

2) 研究方法

アメリカにおける小腸移植拠点病院の1つであるジョージタウン大学小腸移植部門と共同研究^aを行い、移植小腸の経時的生検組織、拒絶反応によって摘出された移植小腸、宿主の移植原因となったクローン病小腸、先天的神経節欠損症の腸管などを現場で採取した。また、当科における手術材料でヒト正常小腸、クローン病小腸などを採取し、これら標本について一部はEDTAによって小腸粘膜を除去し、粘膜直下の固有層を露出し、神経関連性の免疫抗体であるPGP9.5、S-100、Neurofilament Protein、各種神経ペプチドの免疫抗体を使用した免疫染色およびDAPI核染による神経ネットワークの解析をレーザー顕微鏡を用いて行った。

3) 研究成果と考察

ヒト腸管粘膜上皮は腸管壁内の神経節からのびてきた神経線維終末に近接していることは既によく知られている。この神経と上皮細胞の近接した関係は水やイオンの出入りの調整に関与していると考えられている¹⁾。われわれは小腸の自然免疫機能と神経との関連を明らかにするという研究過程で、小腸粘膜上皮とその直下にある粘膜固有層を分離する技術を考案し、今回の研究に応用した。この方法によって機能的にも維持された陰窩および絨毛、つまり上皮全体を剥がし、粘膜直下の粘膜固有層の最も粘膜細胞に近接した部分を露出することに成功した。その結果、陰窩全体を包んでいるカップ状の固有層、絨毛内部の突出した固有層を露出した組織片(約2×2cm)を得た²⁾。そこで、この組織片を使用して神経全般を同定できるPGP9.5による免疫染色を行ったところ、驚くべきことに、神経ネットワークが露出した陰窩、絨毛、パイエルパッチの粘膜固有層表面をメッシュ様に覆うように存在することを明らかにできた。この神経繊維は上皮下層に存在することが古くから動物やヒトで報告されてきたものと一致していると考えられる^{3,4,5)}。しかしながら、その神経線維および神経細胞が神経ネットワークをメッシュ様に構築されていることは報告されていない。これまで発見されてこなかった理由として、今回作製した組織片の特徴にあるものと考えられる。つまり、組織全体を観察するために縦横約2×2cmの組織片をその

まま利用した免疫染色を行うと目的とする粘膜固有層表面を粘膜細胞が覆っているため、十分抗体が浸透できないが、その粘膜細胞を剥がすことで、免疫染色可能となったものとする。さらには3D構築を行う目的でレーザー顕微鏡を使用することで、より神経ネットワークが明らかになったものと考えられる。グリアマーカーであるS-100とPGPとの二重染色ではグリア細胞と絡み合っている神経ネットワークに存在することを明らかにできた。

クローン病では腸管神経が破壊され、神経細胞、神経線維が減少していることが、実験モデル、臨床例で報告されている^{6,7,8)}。このことが結果ではなく原因である可能性が指摘されている。つまり、神経破壊を選択的に行うことで腸管に炎症を起こすことができると報告があり、腸管神経が腸管粘膜防御機構を維持するために不可欠であるためと推定されている^{7,9)}。われわれの外科的切除したクローン病患者の腸管において炎症が強い活動期の部分と炎症が落ち着いている緩解期の部分を比較してみたところ、活動期の部分では粘膜固有層直上のメッシュ様神経ネットワークはほとんど破壊されていた。しかしながら、グリア細胞は残存していた。緩解期の部分ではメッシュ様神経ネットワークは神経細胞、神経線維、グリア細胞共に維持されているものから不完全に維持されているものまで様々であった。最近の報告ではグリア細胞がクローン病の病勢に関与している可能性を指摘しており、このことは今回の研究結果を指示するものとする⁷⁾。

まだ、仮説の段階ではあるが、われわれは今回発見したメッシュ用神経ネットワークが粘膜上皮のいわゆる「足場」的機能を有しているのではないかと考えている。つまり、腸管機能を維持するためには陰窩、絨毛の形態学的特色も維持しなければならないことは当然であり、神経ネットワークは機能と形態を維持する「足場」であるという立場で今後の研究を進めていきたい。緩解期のクローン病腸管で神経ネットワークが不完全に維持されている腸管粘膜における陰窩、絨毛の形態は正常のものとは全く異なる形態であったことはわれわれの仮説を一部指示するものとする。

移植小腸における検討では、移植後1年で拒絶反応もなく生着状況がよいものでは粘膜の絨毛、陰窩などの形態は維持され、メッシュ様神経ネットワークも存在していた。しかしながら、メッシュ様神経ネットワー

クの形態は明らかに正常とは異なっている症例も存在した。その症例における絨毛、陰窩の形態は正常とは異なっていた。この患者は後に、晩期の拒絶反応が出現し、再移植となった。その他、拒絶反応を起こした移植小腸では絨毛、陰窩は破壊または異常な形態を示し、メッシュ様神経ネットワークも破壊されており、グリア細胞までも消失していた。移植小腸における検討はまだ十分進んではいないが、移植小腸の機能、形態を維持するためにはやはり「足場」としての粘膜直下のメッシュ様神経ネットワークの存在が重要である可能性があるのではないかと考え、移植小腸に対する拒絶反応出現を予測する上で、このメッシュ様神経ネットワーク構築がうまく行われているか否かを確認することが重要なのではないかと考える。つまり、神経ネットワークは移植小腸の拒絶反応マーカーになりうるか否かを今後さらに症例を重ねて検討していきたい。

4) まとめ

小腸粘膜上皮直下に陰窩、絨毛を裏打ちするようなメッシュ様構造をもつ神経ネットワークが存在することを明らかにし、小腸移植時における拒絶反応出現を予測するマーカーとなる可能性を示唆した。

References

1. Kunze, W.A.A. & Furness, J.B. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Ann. Rev. Physiol.* 61,117-142 (1999)
2. Ayabe, T. *et al.* Secretion of microbicidal α -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nature Immunol.* 1, 113-118 (2000).
3. Balemba, O.B. *et al.* An immunohistochemical study of the organization of ganglia and nerve fibres in the mucosa of the porcine intestine. *Anat. Histol. Embryol.* 31, 237-246 (2002).
4. Schultzberg, M., *et al.* Distribution of peptide and catecholamine containing neurons in the gastrointestinal tract of rat and guinea pig: immunohistochemical studies with antisera to substance P, vasoactive intestinal peptide, enkephalins, somatostatin, gastrin/cholecystokinin, nerotensin, and dopamine β -hydroxylase. *Neuroscience* 5, 689-744 (1980).

5. Breckjaer, H.E., Wulff, B.S., Emson, P.C., & Fahrenkrug, J. Location of PHM/VIP mRNA in human gastrointestinal tract detected by in situ hybridization. *Cell Tissue Res.* 276, 229-238 (1994)
6. Lomax A.E, Fernandez, E., & Sharkey KA . Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. *Neurogastroenterology and Motility.* 17, 4-15 (2005)
7. Cornet A., et al. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: A possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci (USA)* 98, 13306-13311 (2001)
8. Sanovic, S., Lamb, D.P., & Belenherhasset, M.G. Damage to the enteric nervous system in experimental colitis. *Am. J. of Pathol.* 155, 1051-1057 (1999)
9. Bush, T.G. et al. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell* 93, 189-201 (1998).

海外共同研究者 a: T. Fishbein & M. Zaslloff
Transplant Institute, Department of Surgery, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC., USA

1. 難治性腸疾患外科的治療（小腸移植）に関する研究

移植片対宿主（GVH）病発症の解析

立野正敏教授グループ 第二病理学（現 免疫病理分野）

【研究成果の概要】

1) 研究背景と目的

多くの臓器移植の合併症として移植片対宿主（Graft versus Host: GVH）反応が問題となるが、移植片に含まれるT細胞を主体とするリンパ球の存在と拒絶予防に行われる免疫抑制剤投与による宿主の免疫能低下がその背景にあると考えられている（図9）。固形臓器の移植において移入されるリンパ球は100万個以下 Peyer's patch を含む小腸移植においては1億個台のリンパ球が移入され、移入リンパ球が原因となるGVH病が問題となることが推定され、GVH類似モデルとして免疫能の未発達な新生マウスにF1由来のリ

ンパ球を投与して発症するHVGモデルを用いて拒絶反応抑制に働く制御T細胞（Treg）の動態、機序を検討することを本研究の目的とした。

2) 研究方法

1. HVG病の誘導：新生24時間以内のBALB. Bマウスに（BALB.BxBALB/c）F1マウスのリンパ球を1000万個腹腔内投与することでHVG病を誘導した。HVG病の有無は脾腫・リンパ節腫大で判定した（図8）。
2. 表面マーカーの検索には以下の単クローン抗体を使用した。CD3, CD4, CD8, CD25, CD152, CD69, GITRに対する抗体はPharMingen社から購入し、使用説明書に従って使用した。
3. 末梢血に含まれるTregの測定：FACSscanを用いて細胞を測定しCELL-questプログラムで解析した。
4. 血中自己抗体の検討：HVG病マウスから経時的に血清を採取し抗核抗体はIFAで、抗T細胞抗体はT細胞培養株を用いFACSで検討した。抗CTLA-4抗体はCTLA-4-Igを用いてWestern Blotting法で検討した。
4. ハイブリドーマの作成：HVG病マウス脾細胞から細胞融合法でハイブリドーマを作製し、自己抗体産生をELISA法でスクリーニングした。

3) 結果

1. CD25陽性CD4細胞：一般にTregのマーカーと考えられるCD25陽性細胞はHVG病マウスで $18.3 \pm 2.3\%$ であり、対照マウスの $10.3 \pm 3.0\%$ に比べて増加がみられた。活性化T細胞マーカーであるCD69陽性細胞もHVG病マウスで増加しており、CD25が直接Treg数を反映しているか否かを次に検討した。
2. GITR陽性CD4細胞：新たなTregのマーカーである、GITRについて検討すると対照では $3.2 \pm 4.5\%$ に対し $0.7 \pm 0.8\%$ と著しい減少を認めた（図10）。先に述べたCD25陽性細胞に占めるGITR陽性細胞の割合で比較すると、正常対象マウスでは $48.5 \pm 3.2\%$ とCD25陽性細胞の約半数がTregと考えられるのに対してHVG病マウスでは $19.7 \pm 4.4\%$ とTregは絶対数ばかりでなく割合も減少していることが分かった。

3. 自己抗体の検討：経時的に血清を採取し、自己抗体の存在を検討すると一般に病的関与が強いと言われる抗核抗体はHVG病誘導後4週を経て出現するのに対し、抗T細胞抗体は生後6日目で出現を認めた。Tregのマーカーの一つとされるCTLA-4に対する自己抗体を検討すると、全HVG病マウスの27頭中17頭(63.0%)にCTLA-4に対する抗体が認められた。年齢別に分けて検討すると一ヶ月以内の若齢マウスでは抗CTLA-4自己抗体は9頭中8頭(88.9%)に認められたのに対し、5ヶ月令まででは10頭中7頭(70.0%)、6ヶ月令以上では8頭中2頭(25.0%)と加齢に伴って抗CTLA-4抗体の出現頻度が低下する傾向がみられた(図11)。

4. CTLA-4に対する自己抗体産生ハイブリドーマの樹立の試み：生体内における抗CTLA-4自己抗体の作用を検討する目的でHVG病マウス脾細胞から細胞融合法により自己抗体産生ハイブリドーマの樹立を試みたが、現在までのところ産生クローンの樹立は認められない。

4) 考 案

小型動物を用いた小腸移植の実験系において、HVGあるいはGVH反応が報告されており、移植小腸におけるリンパ球の混在と拒絶予防に用いられる免疫抑制剤が原因のひとつと考えられている。一方、免疫学の最近の進歩から免疫応答を負に制御する細胞の存在がわかってきており、制御T細胞(Treg)がその代表的なものである。Tregの減少は抗腫瘍効果の増大をきたすことから主として癌免疫の分野で注目されるが、逆に自己反応細胞を増強し、自己免疫現象を誘導する可能性も指摘されている。今回、リンパ系細胞を免疫機能の未発達な新生マウスに投与するHVGの系においてTregの動態を検討した。HVG病を用いた理由はHVG病誘導後、比較的早期に発症することと、脾腫・系統的リンパ節腫大を特徴とし、表面から病気の発症を触知できる点からである。今回検討したように、HVG病を発症したマウスでは、一般にTregのマーカーとされるCD25陽性細胞は正常対象の約1.8倍に増加していたが、新たなTregのマーカーであるGITRを指標として検討すると正常対照の1/5に減少していることが分かり、Treg数の減少がHVG病形成に係わっていることが示唆された。実際の小腸移植に

においてGVHあるいはHVGをモニターする場合には、CD25陽性細胞ではなくGITRなどのTreg特異性の高いマーカーを用いた検討が必要と考えられた。Tregの減少によって種々の自己免疫減少が誘導されたが、その中でCTLA-4に対する自己抗体産生は病的関与を考える上で興味深い。HVG病誘導後早期に抗CTLA-4自己抗体産生がみられることと、CTLA-4自体がTreg表面に発現している点からTreg数減少に何らかの役割を果たしている可能性がある(図12)。現在、抗CTLA-4自己抗体産生ハイブリドーマの樹立を試みており、病的関与について検討を進める予定でいる。

【関連する研究業績】

1. Nagato T, Kobayashi H, Yanai M, Sato K, Aoki N, Oikawa K, Kimura S, Abe Y, Celis E, Harabuchi Y, Tateno M. Identification and functional analysis of birch pollen allergen Bet v 1-specific regulatory T cells induced by stimulation with synthetic peptides. *J Immunol*, Submitted.
2. Kobayashi H, Nagato T, Sato K, Aoki N, Kimura S, Tanaka Y, Aizawa H, Tateno M, Celis E.. In vitro peptide immunization of target Tax protein human T-cell leukemia virus type-1-specific CD4+ helper T lymphocytes. *Clin Cancer Res*. 2006. in press.
3. Kobayashi H, Nagato T, Aoki N, Sato K, Kimura S, Tateno M, Celis E.. Defining MHC class II T helper epitopes for WT1 tumor antigen.. *Cancer Immunol Immunother*. 2006 Jul;55(7):850-60.
4. Nagato T, Kobayashi H, Kishibe K, Takahara M, Ogino T, Ishii H, Oikawa K, Aoki N, Sato K, Kimura S, Simizu N, Tateno M, Harabuchi Y. Expression of Interleukin-9 in Nasal Natural Killer/T-cell Lymphoma Cell Lines and Patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:8250-57:
5. Kobayashi H, Nagato T, Aoki N, Sato K, Kimura S, Tateno M, Celis E. Defining MHC class II T helper epitopes for WT1 tumor antigen. *Cancer Immunol Immunother*. 2005 Oct 12;:1-11
6. Kobayashi H, Nagato T, Oikawa K, Sato K, Kimura S, Aoki N, Omiya R, Tateno M, Celis E. Recognition of prostate and breast tumor cells by helper T lymphocytes

specific for a prostate and breast tumor-associated antigen, TARP. Clin Cancer Res. 2005 May 15; 11(10):3869-78.

7. Kawase T, Hamazaki M, Ogura M, Kawase Y, Murayama T, Mori Y, Nagai H, Tateno M, Oyama T, Kamiya Y, Taji H, Kagami Y, Naoe T, Takahashi T, Morishita Y and Nakamura S. CD56/NCAM-positive Langerhans cell sarcoma: A clinicopathologic study of 4 cases. Int J Hematol 81: 323-329, 2005

2. 炎症性腸疾患の病因、病態に関する研究

2-1. 自然免疫と難治性腸疾患

炎症性腸疾患におけるパネート細胞の機能
小腸の免疫能の関係に関する研究

蘆田知史講師、高後 裕教授グループ 第三内科(現
消化器・血液腫瘍制御内科学分野)

稲場勇平 第三内科

前本篤男、綾部時芳 消化管再生修復講座

【研究成果の概要】

1) 研究背景と目的

これまで研究者らはヒトのクローン病において、小腸の分離 crypt から分泌される Paneth 細胞由来抗菌活性物質の活性が低下していることを見出し報告してきた(前本篤男 北海道医学会誌 2004 79(2) 129-36)。この結果は、クローン病の小腸においては生来備わっている生体防御反応のうち、自然免疫と総称される非特異的な細菌・真菌・ウイルスに対する防御反応が低下していることを示し、これが本疾患における病因のひとつとなっている可能性を示唆している。この Paneth 細胞由来抗菌活性物質の主体をなすものは α -defensin と呼ばれる peptide 群であり、この産生・分泌系の障害がクローン病の病因・病態に深く関与していることが推察される。本研究においては、ヒトの臨床材料では限界のある腸炎発症と自然免疫系の障害の関係に関する解析を追求するため、クローン病に近い免疫異常を有して自然発症する実験動物腸炎モデルである IL-10 knockout mice における自然免疫障害の有無について、Paneth cell α -defensin の発現を指標として解析した。その結果、このマウスにおいては、病理学的な腸炎の発症に先立ち Paneth cell α -defensin の産生

が低下していることを初めて明らかにし、このモデルを用いた研究がヒトのクローン病の発症過程を明らかにする上で極めて重要であることを見出した。

方 法

動物は 5 週齢から 15 週例の雌性 C57BL/6 マウス (WT)、及び C57BL/6-IL10tm1Cgn/J (KO)

それぞれに SPF よりノーマルコロニーに移した後 2 週毎に屠殺し、体重測定後、小腸、大腸、直腸組織を採取し、それぞれの重量や長さを測定した。小腸組織からは EDTA 分離法を用いて小腸陰窩採取した。陰窩からの蛋白は 30% の酢酸を使用して抽出した。

腸管炎症の評価は 2 週間毎に WT、KO マウスそれぞれについて小腸、遠位大腸組織をヘマトキシリン・エオジン (HE) で染色し病理学的評価を行った。

α -defensin mRNA 発現量の定量 RT-PCR による解析は、それぞれの週齢マウスの凍結した小腸陰窩より RNA を抽出した。1 μ g の RNA を鋳型とし、逆転写反応を行い cDNA を作成した。マウスの α -defensin である Cryptdin-1、-4、-5、および GAPDH について、PCR 反応を行い発現量を定量した。

α -defensin 蛋白発現量の解析は、小腸陰窩の蛋白分画を 12.5% acid/urea-polyacrylamide gel で電気泳動を行い (AU-PAGE)、Coomassie Blue 染色後蛋白量の比較を行った。また、小腸陰窩から抽出した蛋白を Polyacrylamid GEL で分離した後、ラビット抗 Cryptdin-1 抗血清と HRP 標識抗ラビット IgG 抗体を用いた Western blot で Cryptdin-1 蛋白量を比較した。

結 果

WT、KO マウスの 5 週齢、7 週齢、11 週齢、15 週齢における α -defensin (Cryptdin-1,-4,-5) mRNA の発現について定量-RTPCR を用いて検討を行った。Cryptdin-1, Cryptdin-4, Cryptdin-5 の発現量は、WT、KO のいずれの群も週齢を経るに従い低下し、11 週目以降はほぼ一定となった。KO 群は WT 群に比較し組織学的腸炎発症前に相当する 7 週目以降の各週齢でいずれの α -defensin mRNA も発現量が低値を示した (図 13)。

小腸陰窩より蛋白を抽出し、7 週齢の WT、KO マウスの α -defensin 蛋白発現量を解析した。AU-PAGE 法では、WT マウスに比較し KO マウス小腸蛋白に含

まれる α -defensin は、蛋白発現量が低下していることが示された。また SDS-PAGE-Western blot 解析では、WT マウスに比較し KO マウス小腸蛋白における Crptdin-1 の発現量が低下していた (図14)。

このモデルの報告者によれば、脱肛や体重減少を伴う強い炎症は、生後15週以降に発生するとされ、我々の施設でも生後17週以降の KO マウスで同様の所見が観察されている。従って本研究で用いた週齢の動物は、症状を伴う腸管病変形成前の発症初期と考えることができる。この時期の IL-10KO マウスにおいて、小腸 Paneth 細胞で産生・分泌される α -defensin の mRNA、蛋白の発現が低下していることが明らかとなった。この結果は、 α -defensin の発現量低下が、小腸・大腸における炎症の発生に関与するか、組織学的炎症所見の発現前に現れる最初の変化である可能性を示唆しており、自然免疫系の機能低下が炎症性腸疾患の発症原因と密接な関係があることを示すひとつの根拠となると考えられる。

本研究の結果は、共同研究者 稲場勇平の審査学位論文として現在投稿中である。

2. 炎症性腸疾患の病因、病態に関する研究

2-1. 自然免疫と難治性腸疾患

自然免疫、特にコレクチン関連分子が、難治性腸疾患にはたす役割の解明

若宮伸隆教授グループ 微生物学講座
研究組織

微生物学講座：若宮伸隆、吉田逸郎、小笠原正洋、大谷克城、本村旦、福田光子、張成宰、吉崎隆之、小山聡、福澤純

第2外科消化器グループ：河野透、柏手由里乃、海老沢良昭、紀野修一、石崎彰、葛西真一

第3内科学講座：綾部時芳、高後裕

【研究成果の概要】

1) 研究背景と目的

コレクチン分子は、コラーゲン様分子を内部構造にもつ、動物レクチンのファミリーで分泌型と膜型の2つのタイプに分類される。若宮らの研究グループは、これまでの研究において、膜型コレクチン CL-P1 が

血管内皮細胞に存在すること、また共同研究者の河野らは、分泌型 MBL が、肝臓において原発性腫瘍の存在が、正常部位での MBL 発現を減少させることを見出している。自然免疫に関与するとされている、従来のコレクチン分子とさらに現在あらたに発見された新規コレクチン分子の難治性腸疾患における新たな役割を解析することが本研究の目的である。

2) 研究方法

第2外科グループ (河野 透、海老沢良昭、千里直之) と共同で、難治性腸疾患に関わるコレクチン分子の性状とその動態を蛋白質レベル (組織免疫染色や ELISA) や核酸レベル (定量的 RT-PCR 解析) で検討をおこない、その生理的意義を解明することが目的であるが、まず正常人や実験動物での、従来の分泌型 MBL の分子レベルでの解析を該当期間に行った。すべてヒト検体は、本学倫理委員会に諮問した研究課題に基づき、書面によりインフォームドコンセントを得て、採取した。

3) 研究結果

川寄らは、マウス小腸において、絨毛上皮に MBL に存在をみとめているが、その後の Crovella らのヒト celiac 病における報告では、ヒト小腸の粘膜基底層の下に MBL の蓄積が報告されており、腸における MBL の発現については、その存在部位についての統一見解が得られていない。我々は、MBL の単クローン抗体を作成し、ヒト正常組織において免疫組織染色をおこなった。

結果としては、MBL はマウスの組織染色でみられたように小腸粘膜上皮細胞にはまったく発現せず、上皮組織とは異なる間質部である粘膜固有層に局限して存在することが明らかになった (図15)。また、小腸に存在する MBL 産生細胞は、CD3 非陽性、c-kit 陽性であることが見出された。さらに、クローン病患者における小腸での MBL 発現では、正常に比較してほとんど MBL 発現細胞が認められず、発現量の減少が認められた (図16)。

つぎに大腸における発現では、正常部位には、ほとんど MBL は発現しておらず、小腸との間に、発現の異同が認められた。さらに、炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎においても、いままでの組織染色の報告のご

とく炎症細胞の集積が認められたが、MBL 発現細胞の存在は認められなかった。しかしながら、大腸癌では、癌組織において癌細胞そのものに MBL の発現は認められなかったが、癌組織周囲部である間質部において、MBL 発現陽性細胞を多数認めた。

4) 考 察

MBL は、自然免疫に関与する分子で、コレクチンの subfamily であるが、ゲッシン類では、MBL-A, MBL-C の 2 種類が報告されている。しかしながら、分化発生の過程で、一方の遺伝子が偽遺伝子となり、サイレントになるケースがウサギやヒトなどで報告されている。ヒトでは、肝臓型の MBL-C がヒト MBL 遺伝子として単独で残存し、肝臓で主に発現している。本研究では、ゲッシン類における血清型 MBL-A、肝臓型 MBL-C の、肝臓以外の腸上皮組織における発現とは異なる、ヒト MBL 遺伝子の腸間質部での発現を明らかにした、最初の報告である。MBL 遺伝子自体は、いろんな動物種において、肝臓で第一義的に発現される。一方、肝臓以外の臓器における肝臓型 MBL-C の発現は、それぞれの動物種で異なっていることが、従来の研究に加えて、本研究の成果により、あらためて明らかにされた。しかしながら、本研究では、分子生物学的検討がされておらず、MBL 分子がその場所で産生されたかどうかの検討を行っていないために、異所性に産生されて腸上皮下に局在していることを否定できない。さらに、使用された個人の MBL 遺伝子のアレル解析を行っておらず、アレル変異による差異についての検討も必要であると考えられる。

結 論

ヒト組織において、肝臓以外における MBL 発現では、小腸間質部での MBL 発現陽性細胞の存在を明らかにした。さらに、大腸では、MBL 発現陽性細胞が認められなかった。小腸や大腸では、炎症性の腸疾患でも、その発現の増減は認められなかった。一方、大腸癌では、多くの例で、腫瘍周辺の間質部に MBL 発現陽性細胞が認められた。

今後の課題

腸の間質部における MBL 発現陽性細胞の同定とその役割を明らかにする。

MBL に遺伝子アレル解析と分子生物学的に MBL が de novo で産生されていることを明らかにする。

今回の研究では、分泌型コレクチンである MBL についての研究が進展したが、新規コレクチンにおいても、同様の検討をすることを計画している。

2. 炎症性腸疾患の病因、病態に関する研究 2-2. 細胞内情報伝達系レベルと炎症性腸疾患

核内転写調節因子 PPARs と炎症性腸疾患
奥村利勝教授グループ 総合診療部

【研究成果の概要】

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜上皮の慢性の炎症を主体とする原因不明の疾患である。医学の進歩により種々の治療法が開発されて来ているが、病因が未解明のために改良の余地が大きい。副腎皮質ステロイドの局所及び全身投与は潰瘍性大腸炎の治療法の一つであるが、ステロイドの副作用や、漸減による再発、ステロイド抵抗性獲得など問題点もあり大腸粘膜の炎症もコントロールに万能ではない。我々はこれまで、核内受容体型転写因子 Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR γ) (図17) に着目して消化器癌におけるこの分子の役割を解析し、様々な新知見を報告してきた。近年、他の研究グループから PPAR γ の ligand が潰瘍性大腸炎の動物モデルであるラット TNB colitis の病変形成を軽減させることが報告され、その臨床応用が注目されている。そこで我々は、PPAR γ ligand による大腸炎形成抑制作用が、どのようなメカニズムによるのかを明らかにしようと試みた。

PPAR γ ligand による大腸炎抑制は全身作用を介する場合と、大腸粘膜への直接作用が考えられる。今回は後者の直接作用の可能性を念頭におき、PPAR γ ligand の大腸粘膜上皮に及ぼす影響の解析を試みた。先ず大腸粘膜上皮由来の細胞株に PPAR γ が発現していることを調べた。HT-29 (ヒト大腸癌細胞株) には PPAR γ mRNA 及び PPAR γ 蛋白が発現することを Northern 及び Western blot で明らかにした。発現する PPAR が確かに PPAR γ ligand によって活性化することを PPAR γ の DNA 上の結合部位である peroxisome proliferators response element (PPRE) を含むベクターを組み込んだ

細胞でレポーターアッセイを行った。PPAR γ ligand の troglitazone は用量依存性に転写活性を増加させることが明らかになり、発現する PPAR γ が目的の機能を有していることを確認した。すなわち、大腸粘膜上皮由来細胞株には機能性の PPAR γ が発現していることが明らかにできた (図18)。次に、HT-29 細胞に troglitazone を添加し、種々の遺伝子発現を解析している。これまで粘膜上皮の炎症に関与する可能性が指摘されている IL-1, IL-6, IL-8, TNF α などのサイトカインの遺伝子発現には変化を見ていない。現在、細胞間の interaction に関与する selectin などの接着因子に注目して大腸炎形成抑制に関与する分子を解析予定である。

2. 炎症性腸疾患の病因、病態に関する研究

2-2. 細胞内情報伝達系レベルと炎症性腸疾患

炎症性腸疾患における蛋白質チロシンキナーゼ Syk の関与

谷口隆信教授グループ 生化学講座 細胞制御科学分野

竹内昌之、石田敦彦、加藤剛志、谷口隆信

【研究成果の概要】

1. 目的

潰瘍性大腸炎や Crohn 病は代表的な慢性炎症性腸疾患であり難治性易再発性の腸管炎症を主徴とする。病因については遺伝的素因や環境因子あるいは免疫因子の関与が考えられているが詳細は不明である。また、前者においては大腸癌のリスクが正常人と比べて10倍以上高く病因との関連が考えられている。

タンパク質チロシンキナーゼ Syk は乳腺をはじめ様々な上皮細胞に存在し、乳癌や卵巣癌、胃癌などにおいてその発現の低下が癌の悪性化や進行に相関していることが報告され、癌抑制性の機能を担っていると考えられている。これはもう一つのタンパク質チロシンキナーゼ Her2 が癌促進性であることと対照的である。

本研究において、腸上皮における Syk 及び Her2 の発現と潰瘍性大腸炎や Crohn 病の病態についての関連性を検討する。

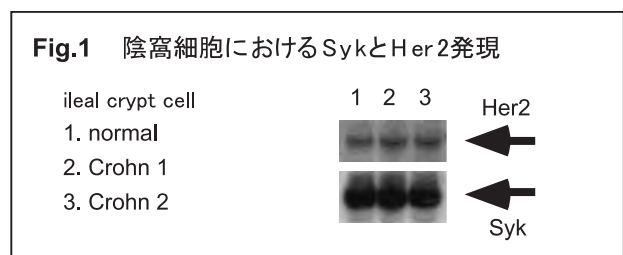
2. 方法

- 1) ヒト正常小腸陰窩細胞、Crohn 病症例小腸陰窩細胞、および、乳癌細胞株 MDAMB453 (MDA) について検討した。
- 2) whole cell lysate を SDS 電気泳動にて分離し PVDF 膜に蛋白質を転写した後、抗 Her2 又は抗 Syk 抗体を用いて免疫ブロットを行い対応する蛋白質の発現量を検討した。
- 3) Syk 遺伝子を発現ベクター pcDNA3.1 に組み込み細胞株に導入した。
- 4) 細胞増殖速度は 96-well plate にて細胞を培養し MTT 法で細胞数を定量した。

3. 結果

1) 小腸陰窩細胞での Syk と Her2 の発現

ヒト小腸陰窩細胞における Syk と Her2 の発現を正常例と Crohn 病症例で比較した。Fig. 1 に示すように、正常 1 例、Crohn 病 2 例のいずれにおいても、同程度の発現が認められた。



2) MDA 細胞に対する Syk 導入

乳癌細胞株 MDA は内因性に Her2 を発現しているが Syk は発現していない。この細胞に対し Syk を導入した。

3) 細胞増殖速度の低下

MDA 細胞における Syk 導入と引き続く Her2 発現の低下が細胞に与える影響として、増殖速度について検討した所、MDA 細胞の Syk 定常発現クローン細胞の一つである MS5 では mock 細胞に比して増殖速度の低下が認められた。

4. 考察

炎症性腸疾患は特発性の慢性腸炎であり潰瘍性大腸炎と Crohn 病に分類される。これらは何らかの原因で腸管粘膜免疫機構が破綻し、腸管腔内の細菌や食餌な

どの抗原に対し過剰な免疫反応が惹起されることにより、持続的な炎症が生じていると考えられている。従って罹患した腸管壁内においては様々な免疫・炎症細胞が存在し、炎症の持続に関わっている。非受容体型のチロシンキナーゼである Syk は主として血液/免疫系の細胞に存在し、それらの機能、特に抗原受容体の活性化において必須のキナーゼであることが明らかにされている²⁾。さらに、Syk 欠損マウスにおいては腸管や皮膚において B cell 及び intraepithelial $\gamma\delta$ T cell の著しく減少することが報告されており¹⁴⁾、免疫系細胞の発達にも重要な機能を担っている。従って、炎症性腸疾患において Syk がどのように関わっているかについては非常に興味深い点であるが、これまでまだ報告されていない。今回、ヒト小腸陰窩細胞における Syk の発現を、正常例と Crohn 病症例で検討したところ、Fig. 1 に示すような豊富な発現が認められ、Syk が小腸陰窩細胞において機能していることが強く示唆された。

最近の研究では Syk は乳腺上皮細胞にも見出され、乳癌や卵巣癌などでその発現の低下が癌の悪性化や進行に相関していることが報告されており³⁻¹³⁾、癌抑制性の機能を担っていることが考えられる。一方、Her2 は乳癌をはじめとする種々の癌において代表的な癌促進性蛋白質で、その発現亢進は癌組織の異形性や遠隔転移率の上昇と相関があり、独立した予後不良因子であることが明らかにされている。また、臨床的に予後の判定や化学療法抵抗性の予測はもちろんのこと、抗 Her2 抗体 (ハーセプチン) が治療に用いられ一定の効果が認められている¹⁾。これらの二つのキナーゼは何れも乳腺組織に存在する蛋白質チロシンキナーゼであり、下流の情報伝達経路の差違によりこのような違いが生じると考えられるが、今後の検討課題である。

我々は、タンパク質キナーゼにおいて構造の保存された領域に対する抗体を作成し、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ¹⁵⁾ やタンパク質チロシンキナーゼ¹⁶⁾ を網羅的に解析する手法を開発している。今後は、Syk や Her2 に限らず、炎症性腸疾患や癌などの様々な細胞現象における、タンパク質キナーゼの関与に焦点を当てて研究を進めていきたい。

5. 引用文献

- 1) Slamon DJ. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that over expresses Her2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92
- 2) Taniguchi T. et al. Molecular cloning of a porcine gene syk that encodes a 72-kDa protein- tyrosine kinase showing high susceptibility to proteolysis. *J Biol Chem* 1991, 1266: 15790-6
- 3) Coopman PJ. et al. The Syk tyrosine kinase suppresses malignant growth of human breast cancer cells. *Nature* 2000; 406: 742-7
- 4) Goodman, P. A., et al. Hypermethylation of the spleen tyrosine kinase promoter in T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Oncogene* 2003, 22: 2504-14.
- 5) Toyama, T., et al. Reduced expression of the Syk gene is correlated with poor prognosis in human breast cancer. *Cancer Lett* 2003, 189: 97-102.
- 6) Wang, L., et al. Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* 2003, 63: 4724-30.
- 7) Dhillon, VS., et al. Promoter hypermethylation of MGMT, CDH1, RAR-beta and SYK tumour suppressor genes in granulosa cell tumours (GCTs) of ovarian origin. *Br J Cancer* 2004, 90: 874-81.
- 8) Moroni, M., et al. Progressive loss of Syk and abnormal proliferation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2004, 64: 7346-54.
- 9) Wang, S., et al. Hypermethylation of Syk gene in promoter region associated with oncogenesis and metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004, 10: 1815-8.
- 10) Yuan, Y., et al. Reactivation of SYK expression by inhibition of DNA methylation suppresses breast cancer cell invasiveness. *Int J Cancer* 2005, 113: 654-9.
- 11) Yuan, Y., et al. Hypermethylation leads to silencing of the SYK gene in human breast cancer. *Cancer Res* 2001, 61: 5558-61.
- 12) Nakashima, H., et al. Clinical significance of nuclear expression of spleen tyrosine kinase (Syk) in gastric cancer. *Cancer Lett* 2005, in press.

- 13) Hoeller, C., et al. The non-receptor-associated tyrosine kinase Syk is a regulator of metastatic behavior in human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2005, 124: 1293-9.
- 14) Mallick-Wood CA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996, 93: 9704-9
- 15) Kameshita I, Tsuge T, Kinashi T, Kinoshita S, Sueyoshi N, Ishida A, Taketani S, Shigeri Y, Tatsu Y, Yumoto N, Okazaki K. A new approach for the detection of multiple protein kinases using monoclonal antibodies directed to the highly conserved region of protein kinases. *Anal Biochem* 2003, 322: 215-224,
- 16) Sugiyama Y, Sueyoshi N, Shigeri Y, Tatsu Y, Yumoto N, Ishida A, Taniguchi T, Kameshita I.: Generation and application of a monoclonal antibody that detects a wide variety of protein tyrosine kinases. *Anal Biochem* 2005, 347: 112-20.

平成16年度 独創性のある生命科学研究プロジェクト
1

難治性腸疾患の分子基盤の研究から得られた知見のまとめ

1. 粘膜固有層に神経ネットが存在し、小腸移植後の再生が小腸移植成功の鍵となる小腸粘膜機能維持、拒絶の抑制に関与している可能性を示唆できた
2. 小腸移植後の拒絶反応を抑制する T細胞に対する自己抗体出現が重要な拒絶反応である GVH 発病を引き起こしている可能性を示唆できた
3. クローン病の発症に関して小腸の自然免疫の担い手の1つであるパネート細胞の機能不全が病因論的に関与している可能性を示唆できた
4. 自然免疫の担い手の1つであるコレクチンがクローン病において発現低下が認められ、病因論的に関与する可能性を示唆できた
5. 炎症性腸疾患において抑制的に働く核内転写調節因子が新たな治療薬となる可能性を細胞レベルで検討できるモデルを確立
6. クローン病において癌抑制性タンパク質チロシンキナーゼが持続する慢性炎症による発癌を抑制している可能性を示唆できた

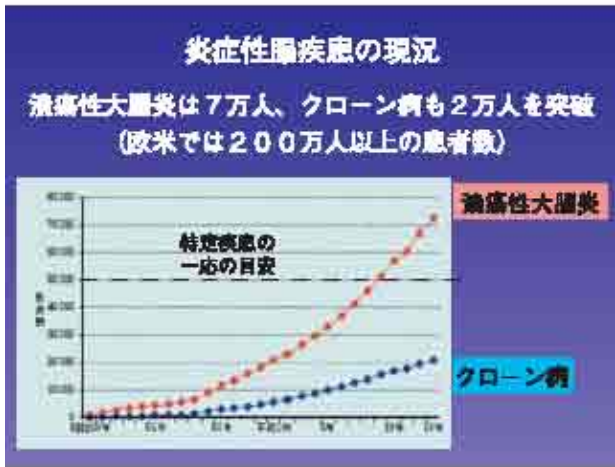


図 1



図 2

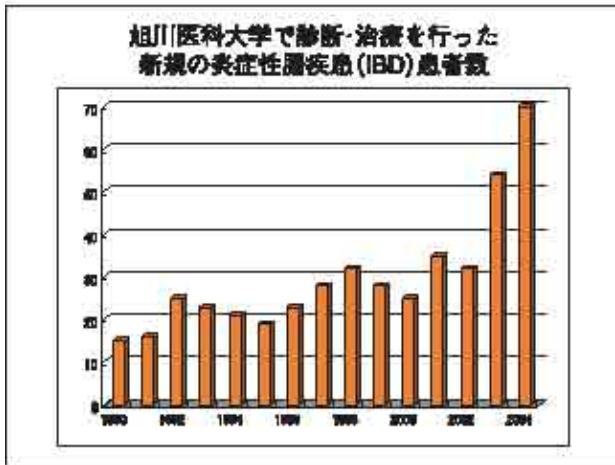


図 3

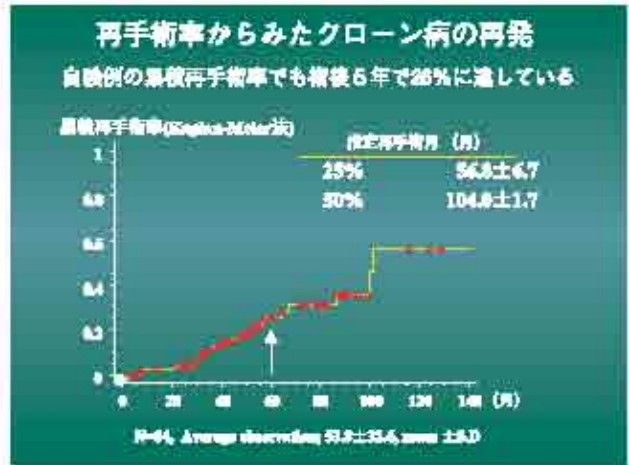


図 4

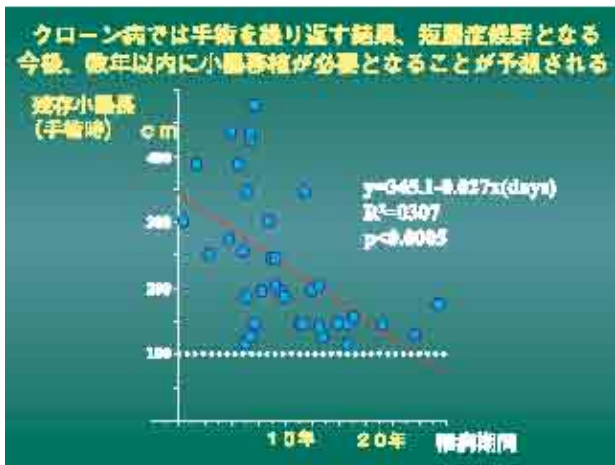


図 5

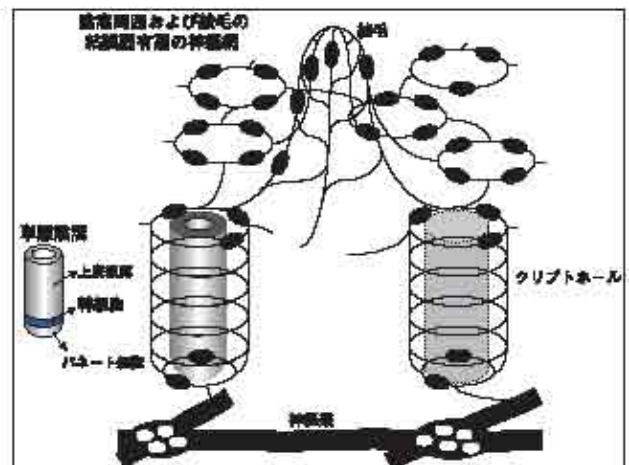


図 6

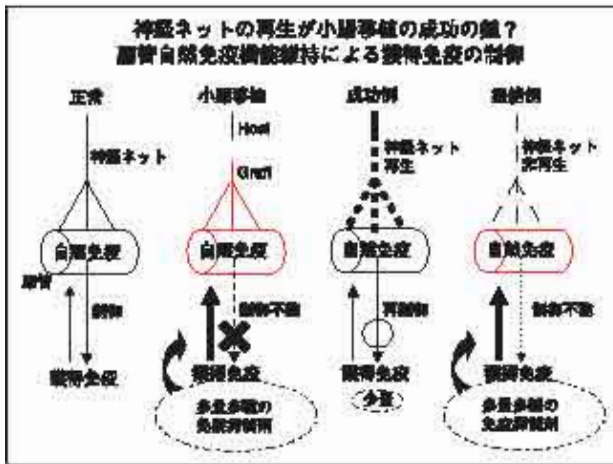


図 7

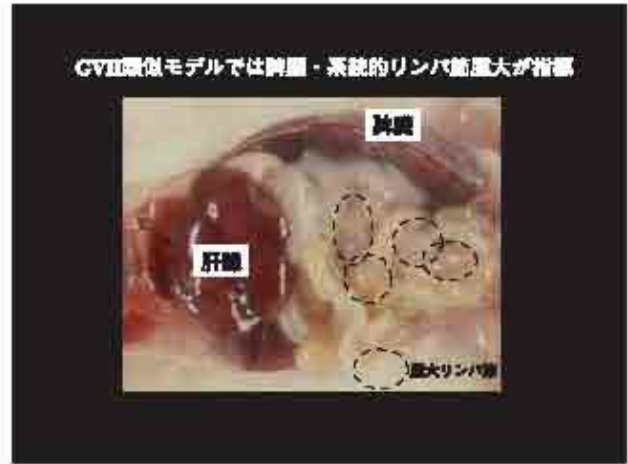


図 8



図 9

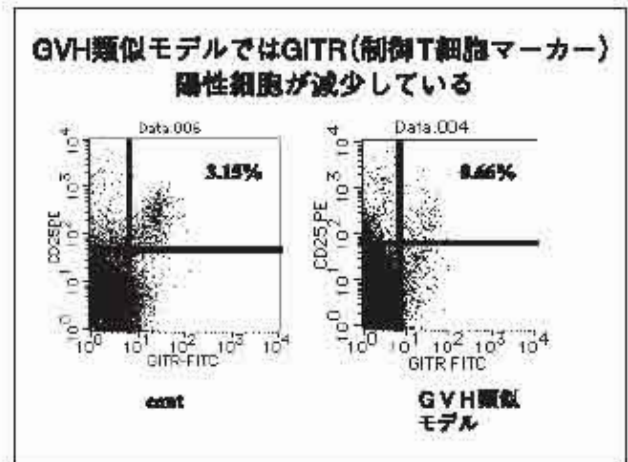


図10



図11



図12



図13



図14



図15



図16



図17

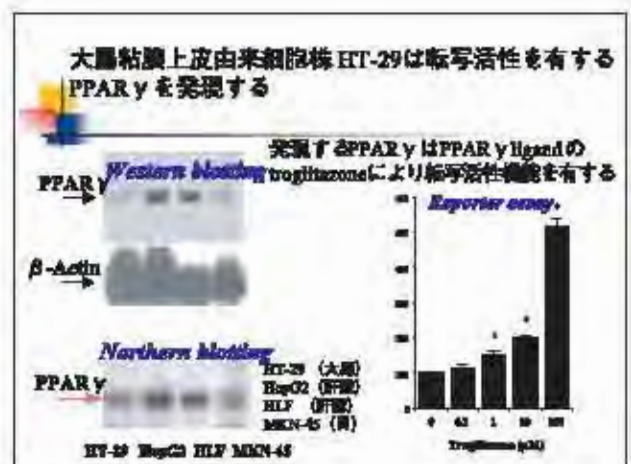


図18

依頼稿 (報告)

平成16年度「独創性のある生命科学研究」参画プロジェクト2 「細胞内恒常性機能維持のための研究」

鈴木 裕*

各研究グループとテーマおよび研究班成果総括

研究班長 鈴木 裕

本研究班（プロジェクト2）では“細胞内恒常性の維持機構とその破綻による病態発症”をキーワードに7つのグループが集まりました。そしてそれぞれがこのテーマに密接する具体的なテーマを提案し、“恒常性”についていろいろな側面からの研究を推進し班全体としての成果と特徴を形成するべく企画いたしました。各グループの研究課題名と研究代表者は下記の通りです。

1. 細胞外プロテアーゼによるCキナーゼ応答修飾：
吉田成孝教授グループ（解剖学講座・機能形態学分野）
2. 内分泌顆粒形成の基盤となるゴルジ装置内腔の微小環境の形成・維持機構の解明：渡部剛教授グループ（解剖学講座・顕微解剖学分野）
3. 細胞内Ca²⁺動態に関与するTRP陽イオンチャネルの同定とクローニング：高井章教授グループ（生理学講座・自律機能分野）
4. 嗅細胞機能維持に関わる電位依存性Ca²⁺チャネルとTRPチャネル：柏柳誠教授グループ（生理学講座・神経機能分野）
5. 細胞内Ca²⁺動態制御による細胞高次機能維持とその異常による病態の分子基盤：鈴木裕教授グループ（生化学講座・機能分子科学分野）
6. 眼科領域におけるチャネロパシーへの分子細胞学的研究法導入：吉田晃敏教授グループ（眼科学講座）
7. ユビキチン・プロテアソーム（USP）によるNumb分解の解析：伊藤喜久教授グループ（臨床検

査医学講座)

課題から理解できるようにグループ1-6のテーマではカチオン、特に“カルシウム”の細胞内動態制御とそれによる細胞恒常性維持についての研究であり、グループ7ではタンパクの分解がいかに細胞の機能と恒常維持に関わるかという観点からの研究です。上記各グループ研究代表者には次のセクションでそれぞれの研究成果の具体を報告していただきました。上記研究課題番号に対応して要約いたしますと、本研究班では、下記のことになりました。

<研究成果要約>

1. マウス皮膚にTPA（Cキナーゼ賦活剤）を塗布すると表皮の増殖・分化を促進させる。KLK8（ニューロプシン）はこの作用に促進的に働くが、これは他のカリクレインとの協調作用によりデスモゾームタンパク質の分解を行う事が重要である事を明らかとした。
2. 内分泌細胞における分泌顆粒形成過程でセクレトグラニンIII（SgIII）が果たす役割について検討し、SgIIIがTGNや分泌顆粒膜上に集積するラフト様膜微小領域を構成するコレステロールやカルボキシペプチダーゼEと特異的に結合して、ペプチドホルモンの分泌顆粒への選別輸送に寄与していることを明らかにした。
3. ウシ毛様体筋における電気生理学的実験により、ムスカリン性アセチルコリン受容体刺激時に開口して収縮持続相に必要な細胞外からのカルシウムイオン流入経路として機能する2種類の新規非選択性陽

*旭川医科大学 生化学講座

イオンチャネルを同定した。また、このような受容体作動性チャネルの分子本体候補として注目されている TRPC 型イオンチャネルがこの組織の細胞膜に多く発現していることを、分子生物学および免疫組織化学的手法により確認した。

4. 嗅上皮には何種類かの TRP チャネルが存在し、嗅神経軸索の伸長に関係する可能性を見出した。この結果は、神経系における再生医療の発展に寄与するものと期待される。
5. Ca^{2+} ポンプによる Ca^{2+} 輸送のエネルギー共役の仕組みについての理解を顕著に進め、その本質を明らかとした。またその遺伝子異常による細胞 Ca^{2+} 恒常性異常と病態発症について、 Ca^{2+} ポンプ分子レベルから理解を進めた。さらにゴルジ装置 $Ca^{2+}Mn^{2+}$ ポンプの角化細胞分化における機能を明らかとした。
6. 先天性停止性夜盲症の原因遺伝子変異を持つ L 型 Ca^{2+} チャネル (1-サブユニット網膜アイソフォーム) 遺伝子を培養細胞系で発現させることに成功し、視細胞機能障害の発症メカニズムを解明するための実験系を確立した。
7. 神経系細胞でユビキチン・プロテアソーム系が Numb 蛋白の機能 (転写活性化・細胞内凝集) を制御することを示した。今後、Numb を介したユビキチン・プロテアソーム系とエンドサイトーシスの関連について解析することにより、蛋白質分解の全体像とその細胞恒常性機能維持・制御に果たす役割を理解できると期待される。

次のセクションで記述していただきました各成果の詳細からも分かるように、それぞれ重要な発見や進展があり、各専門分野においても重要な貢献がなされています。これらの成果はもちろん、本学が研究推進の足場をしっかりと固めて下さっていることによるためであり、このような大学全体の方針によりいかに研究者が勇気づけられるか認識を新たにし同時に心より感謝申し上げます。今後も本学全体の研究がさらに発展することを心から願い、本研究班の総括報告とさせていただきます。

研究課題名「細胞外プロテアーゼによる C キナーゼ応答修飾」

研究代表者：吉田 成孝

【研究成果の概要】

<背景> 細胞外プロテアーゼは食物の消化や血液凝固・止血系などではたらくはよく知られているが、組織内ではたらくものの機能は十分理解されていない。カリクレインはキニノーゲンからブラッディキニンを産生するセリンプロテアーゼとして知られていたが、ヒトゲノムの解析により15種類の近縁プロテアーゼからなる遺伝子ファミリーを形成している事が明らかとなった。これらのプロテアーゼ分子の多くは様々な組織において発現している事が明らかとなり、また、癌細胞ではカリクレインを含む多くのプロテアーゼが発現し、細胞浸潤や転移との関連で注目されている。KLK8 はニューロプシンとして同定されたカリクレイン型のプロテアーゼで、脳や皮膚などの限定された分布を示す。マウスでは KLK8 は胎生後期から表皮ケラチノサイトに発現し、損傷時や皮膚疾患において発現の増強が見られてきた。KLK8 ノックアウトマウスでは紫外線損傷からの回復が有意に遅延するという知見と合わせると、KLK8 は表皮の増殖や角化に重要な関与をしていると考えられる。ケラチノサイトの角化には細胞外のカルシウムイオン濃度上昇とそれに伴う細胞内の C キナーゼの活性化が不可欠な物である事はよく知られている。そこで、今回の研究は C キナーゼ活性化に伴うケラチノサイトの角化に対する KLK8 の関与を検討した。

<方法と材料>

6~9 週齢雌性の C57BL/6-neurosin^{+/+} マウス (WT マウス) と C57BL/6-neurosin^{-/-} マウス (KLK8^{-/-} マウス) を使用した。背部皮膚を剃毛したのち、10 nM TPA を 200 μ l 塗布した。塗布前、塗布後 24 時間、48 時間、72 時間、5 日、7 日の皮膚を採取した。

RT-PCR: マウス皮膚から RNA を抽出し、RT-PCR を施行し、TPA 塗布後の KLK8、KLK7、KLK6 mRNA の発現変化について検討した。Real-time PCR を用いて定量的解析も行なった。

組織染色: 凍結切片を 1% サフラニン水溶液で染色後、2% KOH にて封入し、角層数を計測した。1 切片につき任意に 6 箇所を選び、計測を行なった。

免疫染色: 凍結切片を用いてヒト皮膚を抗 hKLK8

抗体、マウス皮膚を抗 mKLK8 抗体、抗 KLK6 抗体、抗コルネオデスモシン (CDSN) 抗体、抗デスモグレイン 1 (DSG1) 抗体を 1 次抗体として ABC 法にて行なった。

蛋白分解活性測定：マウス皮膚を 1M NaCl で 4℃、72 時間インキュベートし、表皮と真皮に分離した。表皮のみを 62.5mM Tris-HCl, 2% glycerol, 1% NP-40, 5mM EDTA でホモジェナイズし、15000g で 20 分間遠心し、上清を蛋白分解活性の測定に用いた。基質には KLK8 の基質である Boc-Val-Pro-Arg-MCA (VPR-MCA)、Boc-Phe-Ser-Arg-MCA (FSR-MCA) を使用した。100mM の基質に蛋白量 10 μ g の抽出液を加え、37℃ で 2 時間インキュベートした。放出された AMC は吸光度計により測定した。In situ zymography：凍結切片を 2% Tween20+Milli Q で洗浄後、BOPY-FL 標識カゼインで 37℃、2 時間反応させた。水洗後、蛍光顕微鏡下で観察した。

免疫プロット法：マウス皮膚を 56℃ の 10mM EDTA+PBS で 5 分間加熱し、表皮と真皮に分離した。表皮のみを lysis buffer でホモジェナイズし、15000g で 20 分間遠心した。上清を表皮蛋白抽出液とした。SDS-PAGE し、転写後、抗 DSG1 抗体、抗 CDSN 抗体を 1 次抗体として反応させた。HRP 標識 2 次抗体で室温、1 時間で反応させたのち、ECL advance western blot detection kit (Amersham) により化学発光させた。

<結果>

正常皮膚と尋常性乾癬における KLK8 の発現：免疫プロット法で、尋常性乾癬で 28kDa hKLK8 の発現が増強していた。免疫染色では、正常皮膚で顆粒層から角層下層に強く発現し、尋常性乾癬では有棘層上層から角層に発現が増加していた。

TPA 塗布後の KLK8 発現変化と表皮の形態変化：TPA 塗布により、WT では KLK8 mRNA の発現が 48 時間をピークに 5 倍に増加した。WT と KLK8^{-/-} マウスの表皮について変化を調べたところ、TPA 塗布後の角層数は、72 時間を過ぎてから KLK8^{-/-} マウスで WT に比較して有意に肥厚した。

TPA 塗布後の KLK8 以外の KLK 発現変化：WT では KLK6、KLK7 mRNA は 24 時間をピークにそれぞれ 35 倍、2.4 倍に増加した。ところが KLK8^{-/-} マウスでは、KLK7 mRNA の有意な増加は認めず、KLK6

mRNA の増加は 4 倍にとどまった。免疫染色では KLK8 は有棘層上層から角層に強く発現し、KLK6 は顆粒層から角層に発現を認め、両者の局在は顆粒層から角層で一致した (図 1)。

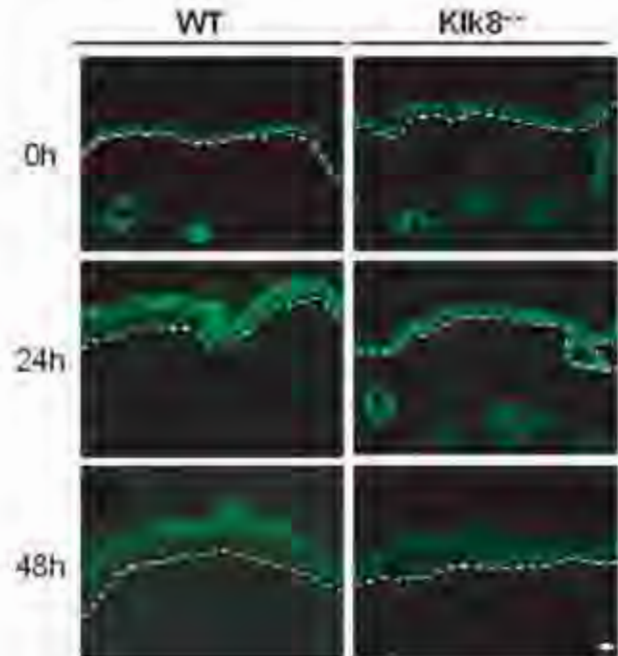


図 1 WT と KLK8^{-/-} での TPA 塗布後の KLK6 の発現。WT と KLK8^{-/-} 皮膚に TPA を塗布後 24 時間と 48 時間後に KLK6 発現を観察した。WT に比べ KLK8^{-/-} 皮膚では KLK6 発現が弱い。

蛋白分解活性の変化：TPA 塗布後の蛋白分解活性に差がないか検討を行なったところ、WT では VPR-MCA 分解活性が 72 時間後まで上昇した。FSR-MCA 分解活性は 48 時間をピークに上昇した。KLK8^{-/-} マウスではいずれも活性が低かった。また、活性は顆粒層から角層に認め、KLK8 と KLK6 が共局在する部位と一致した。

角層間アスモゾーム構成蛋白の変化：角層間接着分子である DSG1 と CDSN について検討した。WT では、TPA 塗布後 48 時間までに DSG1 蛋白の減少を認めたが、KLK8^{-/-} マウスでは認めなかった。また、WT では KLK8^{-/-} マウスに比較して、CDSN の 2 次分解産物である 32kDa CDSN が有意に増加した。

<考察>

過去の報告と同様に乾癬病巣部での KLK8 の発現増加を認めた。TPA は表皮ケラチノサイトの増殖を誘導し、ターンオーバーを亢進することで乾癬類似の

表皮を形成する。TPA により WT と KLK8^{-/-} マウスともに表皮の増殖が誘導されるのを確認した。WT ではより強く増殖が誘導され、KLK8 がケラチノサイトの増殖に関わるとする過去の報告とも一致する。RT-PCR および免疫染色の結果から、KLK8 が TPA 塗布後の KLK6、KLK7 mRNA の十分な誘導に必須であり、KLK8 が有棘層で KLK6 の誘導に働いたのち、顆粒層で KLK6 を活性化することが示唆された。KLK はカスケード反応によって機能することが知られており、今回の研究でも、KLK8 は KLK6 と KLK7 にパラレルな変動を示し、カスケード中の 1 つの因子として機能する可能性が示唆された。さらに免疫染色および蛋白分解活性の検討から、KLK8 がカスケードの上流に位置して効率よく活性を上昇させ、維持する可能性が示唆された。最近、KLK カスケードが落屑において重要な役割をもつことが明らかにされた。KLK5 は KLK7 を活性化し、角層アスモゾーム構成蛋白である CDSN、DSG1 およびアスモコリン1 を分解する。その他、少なくとも KLK5、KLK6、KLK7、KLK8 を含む 8 つの KLK がカスケードに関連する可能性が指摘されている。TPA 塗布72時間以降では KLK8^{-/-} マウスの角層が有意に肥厚した。KLK8^{-/-} マウスでは、WT に比べて角層間接着分子である DSG1 および CDSN の分解がみられなかったことから、角質細胞の脱落が遅延し、角層の肥厚が生じたと考えられる。

研究課題名「内分泌顆粒形成の基盤となるゴルジ装置 内腔の微小環境の形成・維持機構の解明」

研究代表者：渡部 剛

【研究成果の概要】

<背景と目的>

内分泌細胞において、ホルモンなどの分泌蛋白は分泌顆粒に選択的に蓄積され、細胞外からの分泌刺激に応答して適切なタイミングで細胞外に放出される。このホルモンの選別はゴルジ装置の出口であるトランスゴルジネットワーク (TGN) で行われると考えられているが、その分子細胞生物学的基盤に関しては、これまでほとんど解明されていなかった。

我々は、これまでに内分泌顆粒に特異的に輸送されるグラニン蛋白群と総称される分泌蛋白に注目し、その分泌顆粒への選択輸送機構を解析してきた。その過

程で、代表的なグラニン蛋白のひとつであるクロモグラニン A (CgA) が、分泌顆粒内でやはりグラニン蛋白のひとつであるセクレトグラニン III (SgIII) と特異的に結合することを発見した (Hosaka et al., Mol Biol Cell (2002))。さらに、CgA と SgIII の部分欠失変異体を用いた解析で、CgA の分泌顆粒への選別輸送には SgIII と結合することが必要であることを明らかにし、SgIII が CgA とペプチドホルモンの凝集塊のソーティングレセプターとしての役割を果たしている可能性を示した。しかしながら、SgIII は可溶性蛋白であり、この分子が分泌顆粒へのソーティングレセプターとして機能するためには、TGN で分泌顆粒へ輸送される膜と結合する必要がある。

そこで、本研究課題ではゴルジ装置 (特に TGN) 内腔の微小環境におけるこの SgIII と膜脂質や膜結合蛋白との相互作用の解析を中心として、同分子が分泌顆粒形成に果たす役割について検討した。

<成 果>

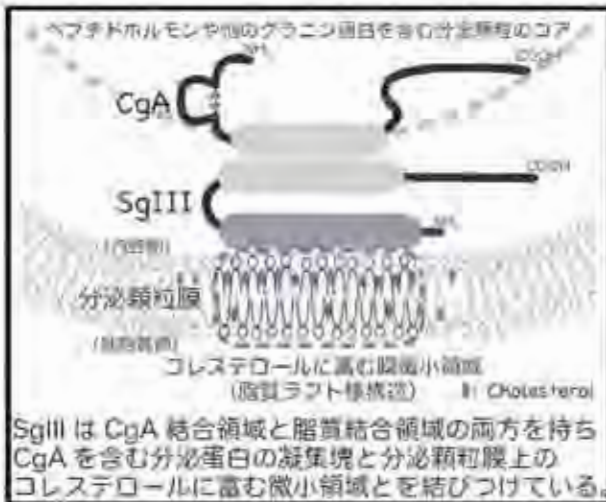
I. SgIII と膜脂質との結合特性の解析

これまでの我々の研究から、内分泌細胞内で SgIII は分泌顆粒膜近傍に集積して局在することが示されている (Sakai et al., J Histochem Cytochem (2003))。しかし、SgIII のアミノ酸配列自体には膜貫通性の疎水性領域はないため、まず SgIII と膜脂質との結合特性を、SgIII の部分アミノ酸配列を含む GST 融合蛋白とリポソームとの結合アッセイを用いて解析した。

その結果、脳から抽出された脂質や人工的に生体膜の構成脂質を混合して作製したリポソームと SgIII が特異的に結合することが明らかになり、さらに、その結合能がリポソーム中のコレステロール含量に依存して増強することが示された。この SgIII と膜脂質との結合は TGN や分泌顆粒内の微小環境を模した弱酸性 (pH5-6) 条件下で増強した。また、様々な部分欠失体を用いた解析では、膜脂質との結合ドメインは、同分子の中央に位置する CgA 結合ドメインとは異なり、アミノ末端近傍に局在した。これらの結果は、ゴルジ装置以降の細胞内膜系に豊富に存在し細胞内の様々な機能分子の足場としての役割を果たしている脂質ラフト様構造に SgIII が特異的に結合することを示唆している。

さらに、単独ではリポソームと結合できない CgA が SgIII の存在下でリポソームと特異的に結合できる

よくなることから、SgIIIが脂質ラフト様膜脂質領域とCgAの同者を結びつけることによってCgAを含むホルモン-グラニン蛋白複合体の分泌顆粒への選択的輸送・蓄積に寄与している可能性が示された(下図)。

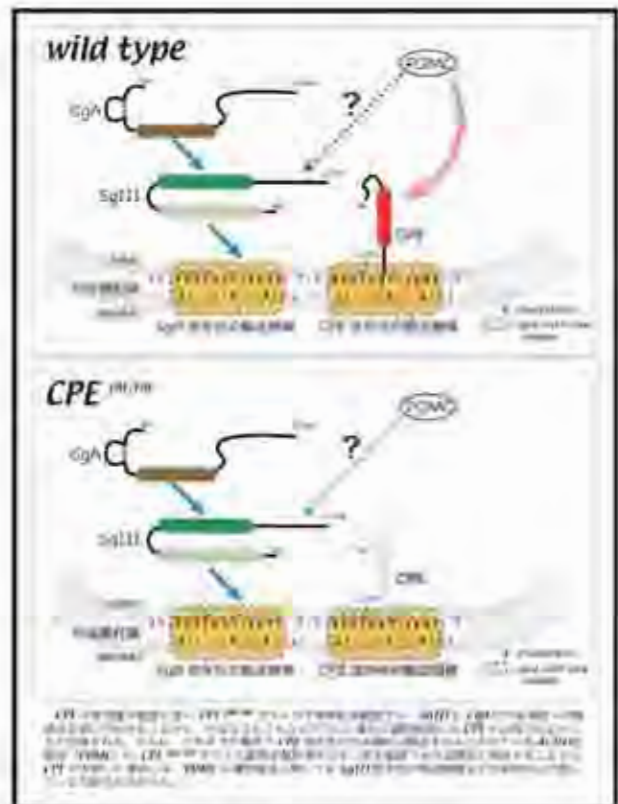


II. CPE 依存的ホルモン選別輸送機構が欠損したミュータントマウスにおけるSgIIIの細胞内局在と役割
前項の研究結果から、SgIIIとコレステロールに富む脂質ラフト様膜領域が特異的に結合し、ホルモンなどの分泌顆粒への選別輸送に関与する可能性が示された。しかし、我々が見いだしたSgIII依存的な輸送機構の他にも、他の研究グループからカルボキシペプチダーゼE (CPE) がやはり脂質ラフトに結合しホルモンの選別輸送に関与しているとの報告がある。そこで、SgIII依存的な選別輸送機構にCPEが関与しているかどうか、CPE欠損ミュータントマウスにおけるSgIIIの細胞内局在やホルモン輸送過程の変化について検討した。

まず、電子顕微鏡で内分泌細胞におけるSgIIIとCPEの局在を検討したところ、両蛋白は分泌顆粒の周辺領域で近接して局在していた。また、生化学的にもSgIIIとCPEの間には特異的な蛋白質間相互作用が認められ、この結合は上述したTGNや分泌顆粒内の微小環境を模した弱酸性(pH5.5)で高Ca²⁺濃度(10mM)の条件下で増強した。これらの所見は、この二つの分子がTGNから分泌顆粒に至る経路で協同的にホルモン選別輸送に関与している可能性を示唆している。

一方、CPE欠損ミュータントマウスの電顕免疫組織化学観察によってCPEの有無に関わらずSgIIIが分泌顆粒に正しく輸送されることが示され、SgIIIの分泌顆粒への輸送にはCPEは必須ではないことが示唆された。また、野生型では主としてCPE依存的な選別輸送機構で分泌顆粒に選ばれとされていたPOMC (ACTHとMSHの前駆体)が、CPE欠損ミュータントマウスの下垂体でも分泌刺激に適切に応答する分泌顆粒に輸送されていた。興味深いことに、このCPE欠損ミュータントマウスの下垂体では、SgIIIの発現が野生型マウスと比べ上昇していた。

以上の結果を総合すると、正常な個体では脂質ラフト様膜領域に集積したCPEとSgIIIが共同して分泌蛋白の選別輸送過程に関与し、さらに、どちらか一方が欠損した場合には、他方がその機能を補う可能性が示唆された(下図)。



＜まとめと今後の展望＞

以上の研究成果のうち、Iで述べた成果の詳細は次項の論文(1)に、IIで述べた成果については論文(2)に発表された。また、この研究に関連して様々な分子の細胞内局在を検討する過程で、電顕免疫組織化学用の標本

作製方法を改良し、その詳細を論文(3)に発表した。また、今回得られた成果を元に、この研究期間中に獲得した外部研究資金を本研究報告書の末尾に記載した。

さらに現在、今回の研究課題と関連して、DNA マイクロアレイ解析を用いて分泌顆粒形成過程に関与する機能分子を網羅的に探索している。この研究期間中には、視床下部-下垂体-性腺系の機能状態を人為的に変化させたラットモデルの作製とマイクロアレイ解析を進め、既に各機能状態の下垂体・副腎における遺伝子発現の大局的解析をほぼ完了した(平成18年3月・日本解剖学会総会で報告)。今後は、個々の遺伝子の発現変化パターンを詳細に解析し、電顕免疫組織化学法による局在解析を組み合わせて、分泌顆粒形成において重要な役割を果たす分子の絞り込みを進めていく予定である。

研究成果(原著論文)

- (1) Hosaka M, Suda M, Sakai Y, Izumi T, Watanabe T, Takeuchi T: Secretogranin III binds to cholesterol in the secretory granule membrane as an adapter for chromogranin A. *J Biol Chem* 279:3627-3634 (2004)
- (2) Hosaka M, Watanabe T, Sakai Y, Kato T, Takeuchi T: Interaction between secretogranin III and carboxypeptidase E facilitates prohormone sorting within secretory granules. *J Cell Sci* 118: 4785-4795 (2005),
- (3) Sakai Y, Hosaka M, Hira Y, Watanabe T: Addition of phosphotungstic acid to ethanol for dehydration improves both the ultrastructure and antigenicity of pituitary tissue embedded in LR White acrylic resin. *Arch Histol Cytol* 68:337-347 (2005)

研究課題名「細胞内 Ca²⁺ 動態に関与する TRP 陽イオンチャネルの同定とクローニング」

研究代表者：高井 章

【研究成果の概要】

本研究の対象は、副交感神経刺激に応じて収縮する平滑筋や分泌を起す腺細胞などの効果器に存在し、ムスカリン受容体刺激に伴い開口するイオン選択性の低い陽イオンチャネル(non-selective cation channel; NSCCと略す)であった。開口したNSCCは、消化管平滑筋やある種の腺細胞の場合のように脱分極を介して間接的に電位依存性Ca²⁺チャネルの開口を誘発し

たり、また毛様体筋の場合のようにそれ自身が直接にCa²⁺流入経路を形成するなど、ムスカリン受容体を介する信号伝達の上で非常に重要な役割を演ずる(図1)。しかし、その分子実体についてはほとんど不明である。

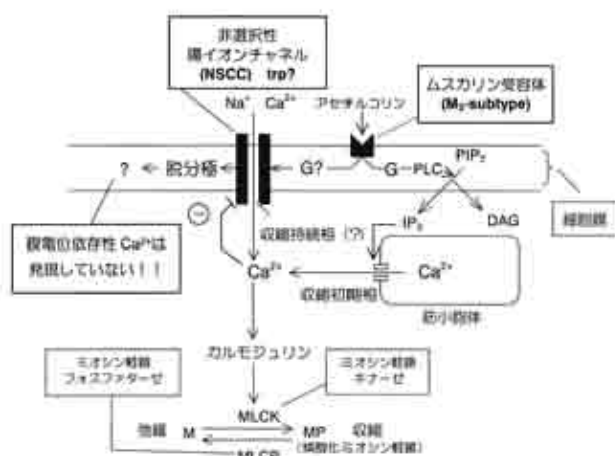


図1 副交感刺激による平滑筋収縮 (予想図：毛様体筋の場合)

この点に関し、近年、もともとショウジョウバエ複眼における光受容メカニズムの研究過程で発見されたTRP陽イオンチャネルの類似体が哺乳動物でも続々と発見され、それらが単独または複合体としてさまざまな受容体作動性NSCCを形成する可能性が注目されている。

そこで、今回の研究でわれわれは実験動物(ウシ、ブタおよびモルモット)の毛様体筋、消化管平滑筋、唾液腺など副交感神経支配下の組織におけるTRPチャネル(特にそのTRPCタイプ)の発現をまずRT-PCR法を用いて調べた。その結果、これらの組織に複数のTRPC mRNAが存在することを確認し、その全cDNA配列を決定した。さらに配列から予想される細胞内外ドメインの特定アミノ酸配列を認識する各種抗体を作成し、それを用いた蛍光免疫染色法による実験によって、RT-PCRで検出されたTRPCがウシ毛様体筋細胞において実際に膜蛋白として発現していることを確認した(図2)。これらの成果の一部は、すでに学術誌に発表している(Takai *et al.* 2004; Sugawara *et al.* 2006)。

現在、さらに、ウシ毛様体筋の単離細胞における全細胞膜電位固定法による実験を行い、上記の抗TRPC

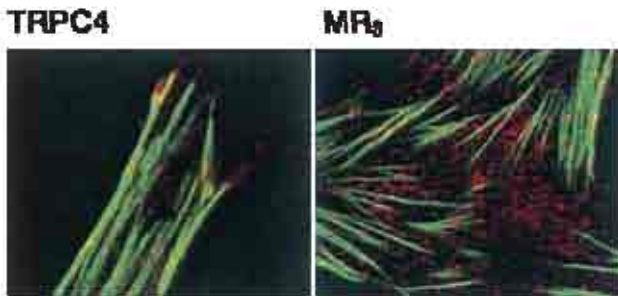


図2 ウシ毛様体筋細胞 semi-intact 平面膜標本において TRPC4、M₃ 型ムスカリン受容体 (MR₃) および平滑筋 α -アクチンをそれぞれに特異的な抗体を用いて蛍光染色した。 α -アクチン (緑、疑似カラー) の存在する領域に TRPC4 (左、赤) と MR₃ (右、赤) の染色が確認できる (Sugawara et al. 2006 より)。

抗体の細胞内濃縮や RNAi による TRPC のノックダウンがムスカリン受容体刺激で誘発される NSCC 電流に与える影響を検討中である。また、同様の処理が fluo-4 蛍光法により観察される細胞内 Ca²⁺ 濃度変化に与える影響も並行して調べている。まだ、いくつか確認すべき課題は残っているが、すでに複数の TRPC が毛様体筋のムスカリン受容体刺激に伴う持続的収縮に必要な細胞外からの Ca²⁺ イオンの流入経路としての NSCC の本体の一部をなしているという仮説を支持するいくつかの有力なデータを得ている (投稿準備中)。

本プロジェクトの期間中において、ムスカリン受容体から NSCC への信号の流れについても並行して研究を進めてきた。以前の研究により毛様体筋の収縮調節にかかわるムスカリン受容体は M3 サブタイプに属することを確かめているので、G_{q/11} タイプの GTP 結合蛋白 (G 蛋白) と共役した信号の流れが予想される。そこで、最近 G_{q/11} を特異的に不活性化作用を持つことが報告され細菌由来の depsipeptide の一種 YM-254890 の、収縮、膜電流、細胞内遊離 Ca²⁺ 濃度に対する影響を調べた。その結果、ウシ毛様体筋においては、予想通りムスカリン受容体から NSCC への信号の流れにおいて G_{q/11} が決定的に重要な仲介の役割を演じていることを強く示唆するデータを得ている (投稿準備中)。

<既刊論文>

1. Sugawara R, Takai Y, Miyazu M, Ohinata H, Yoshida A & Takai A (2006). Agonist and antagonist sensitivity

of non-selective cation channel currents evoked by muscarinic receptor stimulation in bovine ciliary muscle cells. *Autonom & Autacoid Pharmacol* 26, 283-292

2. Takai Y, Sugawara R, Ohinata H & Takai A (2004). Two types of non-selective cation channel opened by muscarinic stimulation with carbachol in bovine ciliary muscle cells. *J Physiol (London)* 559, 899-922.

研究課題名「嗅細胞内恒常性機能維持のための研究：嗅細胞機能維持に関わる電位依存性 Ca²⁺ チャンネルと TRP チャンネル」

研究代表者：柏柳 威

【研究成果の概要】

<研究目的>

細胞機能を制御する Ca²⁺ の細胞内動態異常は、様々な重篤な病態の発症 (発痛、角化異常、細胞分化異常、神経および感覚器官障害、精神症状・行動異常など) との関連が最近指摘されている。本講座は、嗅細胞には cADP リボースと IP₃ で開口するトランスダクションチャンネルが細胞膜に存在し¹⁾、その機能が細胞内 Ca²⁺ により制御されることを見いだしたがその分子の実態は不明である。そこで、Ca²⁺ が関係する感覚障害の発生要因を知る基礎的な知見を得るために、トランスダクションチャンネルの分子の実態を明らかにするとともにその機能調節における電位依存性 Ca²⁺ チャンネルが感覚応答に及ぼす影響を明らかにする。

<研究成果>

1. 嗅細胞におけるトランスダクションチャンネルの遺伝子の検索

ショウジョウバエの視覚異常ミュータントからクローニングされた TRP チャンネルは30種類以上のチャンネルが見いだされており、味覚、聴覚などの感覚受容に関与していることが報告されている。そこで、マウス嗅上皮に発現している TRP チャンネルについて、RT-PCR 法により検索したところ、何種類かの TRP チャンネル遺伝子が嗅上皮に存在することを見いだした。トランスダクションチャンネルとして機能する可能性の高いものについて、in situ hybridization 法により解析したところ、図1のように、少なくとも8種類の TRP チャンネルが嗅細胞に発現していることを確認した。TRPV2 に対して強い発現がみられたために、さ

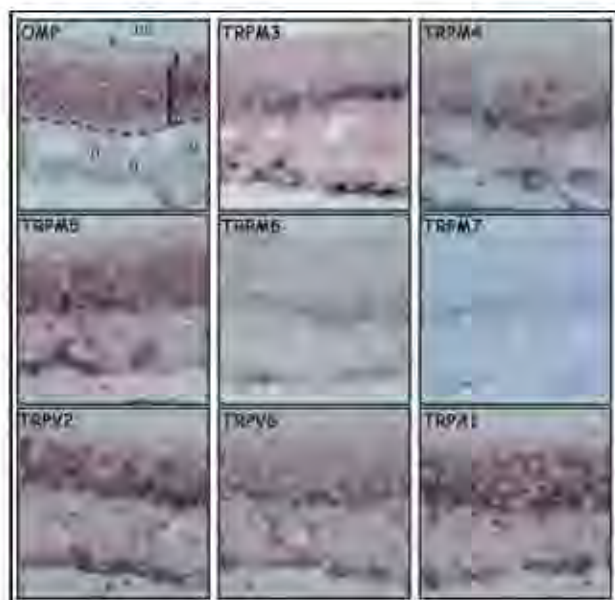


図1 マウス嗅上皮における TRP チャンネルの発現

らに、解析を進めたところ、TRPV2 のチャンネル蛋白質は、細胞体には発現しておらず神経軸索に発現していることを見いだした。嗅細胞は、神経細胞でありながら80日の周期で脱着新生を繰り返すユニークな特性を持っている。新生した嗅細胞は、一次中枢である嗅球へ軸索を伸展する。その際に、神経成長因子 IGF が関与している可能性が報告されている。TRPV2 の発現は、IGF 受容体の発現と良く対応していた。IGF で嗅細胞を刺激したところ、細胞内の Ca^{2+} 濃度の増加がみられたことから、TRPV2 は、トランスダクションチャンネルとして機能するよりも、神経軸索の伸展に関与している可能性が考えられる³⁾。

2. 電位依存性 Ca^{2+} チャンネルサブユニット欠損マウスを使用した電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを介した細胞内 Ca^{2+} 濃度調節の感覚応答に及ぼす影響

順応は、感覚機能における重要な現象であるがその分子的機構は不明な点が多い。匂い応答の嗅覚系における順応には、セカンドメッセンジャー作動性チャンネルである cAMP 作動性チャンネルと IP_3 作動性チャンネルの細胞内 Ca^{2+} により閉鎖が一つの機構として考えられている^{3,4)}。一方、嗅細胞には電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの存在が報告され、受容器電位の形成と神経伝達物質の放出に関与することが予想されていた。我々は、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの $\beta 3$ 欠損マウスを用いて、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを介して流入した Ca^{2+} の順応に対する関与に注目するという新たな視点で解析を

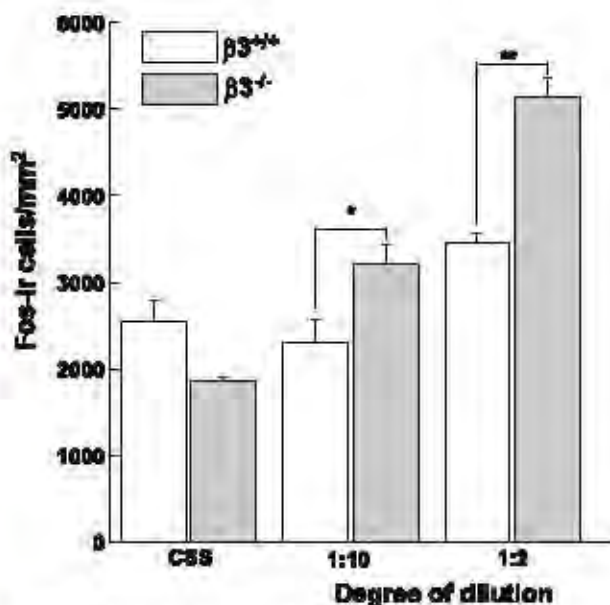


図2 $\beta 3$ 欠損マウス嗅球倍細胞における匂い刺激により引き起こされる Fos 陽性細胞の発現増加

行った。 $\beta 3$ 欠損マウスでは、電気刺激により活性化される Ca^{2+} 電流の抑制がみられたので、 $\beta 3$ 欠損マウスでは電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの機能が低下していることが示された。末梢レベルでの匂い応答を記録したところ、 $\beta 3$ 欠損マウスでは野生型マウスと比べて強い応答がみられた。さらに、一次中枢における匂い応答を神経興奮の指標となる Fos 蛋白質の発現を免疫組織化学的に解析したところ、一次中枢レベルでも $\beta 3$ 欠損マウスの方が野生型マウスよりも強く匂いに対して応答することが示された。この結果は、従来、興奮性に作用すると考えられていた電位依存性 Ca^{2+} チャンネルが、匂い応答の形成に関しては、むしろ順応という抑制的な関与をしていることが示唆された⁵⁾。

<文 献>

- 1) M. Kashiwayanagi, K. Tatum, S. Shima, et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate and adenylyl cyclase analogues induce responses in turtle olfactory sensory neurons. *Eur. J. Neurosci.* 12, 606-612, 2000.
- 2) 神山直也, 松井等, 柏柳誠. マウス嗅上皮に発現する TRP チャンネル. *日本味と匂学会誌* 13, 559-560, 2006.
- 3) T. Nakamura, K. Tsuru, and S. Miyamoto. Regulation of Ca^{2+} concentration by second messengers in newt olfactory receptor cell. *Neurosci Lett.* 171, 197-200, 1994.

- 4) M. Kashiwayanagi. Dialysis of inositol 1,4,5-trisphosphate induces inward currents and Ca^{2+} uptake in frog olfactory receptor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 225, 666-671, 1996.
- 5) T. Shiraiwa, M. Kashiwayanagi, T. Iijima et al. Involvement of the calcium channel $\beta 3$ subunit in olfactory signal transduction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, in press.

研究課題名「細胞内 Ca^{2+} 動態制御による細胞高次機能維持とその異常による病態の分子基盤」

研究代表者：鈴木 裕

【研究成果の概要】

<背景と目的>

P型カチオン輸送ATPaseの代表的メンバーである小胞体膜 Ca^{2+} ポンプは、ATP加水分解に共役して Ca^{2+} を数千倍の濃度勾配に逆らい小胞内腔に汲み上げ、細胞の Ca^{2+} 動態と機能を制御する。ATP加水分解過程では自己リン酸化中間体を形成する。本研究プロジェクトではどのような仕組みでATP分解と Ca^{2+} 輸送のエネルギー共役がなされているか、そのためにどの構造領域と残基がどのような機能を担っているかを解明すること、また本蛋白質の原子レベルの結晶構造を明らかにするために各反応中間体を固定化し結晶構造解析を可能とする安定な中間体構造類似体を開発することを目的とした。さらに本蛋白質の遺伝子異常による病態発症について蛋白質分子レベルから異常を解明することを目的とした。他方、 Ca^{2+} ポンプと同じファミリーに属するゴルジ装置 $Ca^{2+}Mn^{2+}$ ポンプについても同様の目的で解析を進めた。

<結果と考察>

その結果、小胞体 Ca^{2+} ポンプの細胞質の3つのドメイン (N, P, A) が Ca^{2+} 輸送過程で4種の異なる集合状態を変化すること、輸送部位を形成する膜貫通ヘリックスの配向性がこの細胞質ドメイン集合状態変化により変化して Ca^{2+} の輸送部位への閉塞と内腔への放出を引き起こすことを明らかにし、 Ca^{2+} 輸送におけるその意義を解明しエネルギー共役の本質を提示した。さらに細胞質3ドメインの集合状態変化、すなわち動きと集合に必須な構造因子を残基レベルで明らかにしそれぞれの機能の具体を解明した。また自

己リン酸化中間体の種々の安定な構造アナログを開発して結晶構造解析に供し、さらにこれらアナログの構造特性解明と反応過程への帰属により、触媒部位と Ca^{2+} 放出路の隣置した動きがいかに内腔への Ca^{2+} 放出と内腔 Ca^{2+} の輸送部位へのアクセス (すなわち細胞質への漏れ出し) を制御するかを明らかとした。他方、小胞体 Ca^{2+} ポンプ遺伝子異常によるグリー病について、残基置換および削除を引き起こす遺伝子変異としてこれまで報告されたほとんど全ての変異、すなわち51家系のそれぞれの変異が一体どのような異常を Ca^{2+} ポンプ蛋白に引き起こすかを解析した (挿入図には、51の変異を Ca^{2+} ポンプ結晶構造上に示した)。その結果、変異に依存して異なる内容のポンプ分子蛋白の発現と機能における異常が誘起し発症原因となることを明らかにした。そしてそれぞれの異常がどのような細胞 Ca^{2+} 動態異常を引き起こすかを分子レベルから示し、本病態発症機序理解の基盤を与えた。特に、本学病院で発見したグリー病の3家系のそれぞれの変異についての詳細な解析により、細胞質 Ca^{2+} レベルと輸送速度のごく僅かな異常が病態を引き起こすことを明らかにした点、および小胞体内腔の異常を高 Ca^{2+} レベルの設定とグリー病にしばしば伴う精神疾患との関連を指摘した点は特筆に値する。他方、ゴルジ装置 $Ca^{2+}Mn^{2+}$ ポンプは、皮膚基底層に特異的に発現・局在していることを発見し、miRNAによるノックアウト実験により本ポンプが角化細胞の分化制御に



必須な機能を担うことを明らかにした。これにより $\text{Ca}^{2+}\text{Mn}^{2+}$ ポンプ遺伝子異常による病態発症の理解のための分子基盤を確立した。なお、これらの成果はすべて本分野の代表的国際誌に発表した。主な論文を下記に示した (1-7)。

<文 献>

- 1) Y. Miyauchi, T. Daiho, K. Yamasaki, H. Takahashi, A. Ishida-Yamamoto, S. Danko, H. Suzuki, and H. Iizuka; Comprehensive Analysis of Expression and Function of Fifty-one Sarco(endo)plasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase Mutants Associated with Darier Disease; *J. Biol. Chem.* Vol.281 (32), 22882-22895, 2006
- 2) M. Yoshida, K. Yamasaki, T. Daiho, H. Iizuka, and H. Suzuki; ATP2C1 is specifically localized in the basal layer of normal epidermis and its depletion triggers keratinocyte differentiation; *J. Dermatol. Sci.* Vol.43 (1), 21-33, 2006
- 3) G. Wang, K. Yamasaki, T. Daiho, and H. Suzuki; Critical hydrophobic interactions between Phosphorylation- and Actuator-domains of Ca^{2+} -ATPase for hydrolysis of Phosphorylated Intermediate; *J. Biol. Chem.* Vol.280 (28), 26508-26516, 2005
- 4) K. Yamasaki, T. Daiho, S. Danko, and H. Suzuki; Multiple and distinct effects of mutations of Tyr¹²², Glu¹²³, Arg³²⁴, and Arg³³⁴ involved in interactions between the top part of second and fourth transmembrane helices in sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase; *J. Biol. Chem.* Vol.279 (3), 2202-2210, 2004
- 5) S. Danko, K. Yamasaki, T. Daiho, and H. Suzuki; Distinct natures of beryllium fluoride-bound, aluminum fluoride-bound, and magnesium fluoride-bound stable analogues of an ADP-insensitive phosphoenzyme intermediate of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase; *J. Biol. Chem.* Vol.279 (15), 14991-14998, 2004
- 6) K. Sato, K. Yamasaki, T. Daiho, Y. Miyauchi, H. Takahashi, A. Ishida-Yamamoto, S. Nakamura, H. Iizuka and H. Suzuki; Distinct types of abnormality in kinetic properties of three Darier disease-causing sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA2b) mutants, that exhibit normal expression and high Ca^{2+} transport activity; *J. Biol. Chem.* Vol.279 (34), 35595-35603, 2004
- 7) (総説論文) H. Suzuki; Changes in Cytoplasmic

Domain Organization and Energy Transduction in Calcium Pump; 生物物理, Vol.45 (1), 16-21, 2005

研究課題名「眼科領域におけるチャネルパシーへの分子細胞学的研究法導入」

研究代表者：吉田 晃敏

【研究成果の概要】

本研究では、チャネル遺伝子変異を伴う視細胞機能障害の発症メカニズムを、当該遺伝子的人為的発現や特異的ノックダウンの技法を応用して分子レベルで検討するための培養細胞実験系を確立することを目指して実験を進めてきた。特に、ヒト網膜細胞腫培養細胞系を利用することにより、直接に臨床的な研究にも応用できるような実験系となるよう努めた。また、疾患と遺伝子異常との因果関係が確認されている先天性停止性夜盲症をモデルケースとして、新しい実験系の有用性を検討している。

実験としては、まず、ヒト網膜芽細胞腫 (Y79株、WERI-Rb-1株) において nystatin 法による全細胞電位固定実験を行い、 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} にイオン選択性を示すいくつかのチャネルを同定した。また、グルタミン酸など代表的な神経伝達物質の投与によって開口する非選択性陽イオンチャネルの存在を示唆するデータも得られている (投稿準備中)。

生理学の高井教授のグループ (本プロジェクトで「細胞内 Ca^{2+} 動態に関与する TRP 陽イオンチャネルの同定とクローニング」のテーマを担当) と共同で、網膜芽細胞腫細胞における各種イオンチャネルの発現を mRNA レベル、タンパク質レベルで検討した。その結果、CNGA3, CNGB3, CNAT2 などの陽イオンチャネルのほか、毛様体筋など同定された数種の TRPC チャネルのいくつかが網膜芽細胞腫にも存在することが確かめられた¹⁾。

先天性停止性夜盲症における遺伝子変異が報告されている L 型 Ca^{2+} チャネル α_1 -サブユニットの網膜アイソフォーム遺伝子 (CACNA1F) や α_2 -、 β_1 -、 β_2 -、 γ - および δ -サブユニットが、ヒト網膜芽細胞腫培養細胞 (Y79 株および WERI-Rb-1 株) で発現しているか否かについての検討をおこなってきた。しかし、今のところ、CACNA1F と同一の遺伝子の発現は確かめられていない。

そこで、まず正常 CACNA1F (約 6 kbp) の発現ベクトルを作成し、網膜芽細胞腫、HEK293 細胞、CHO 細胞に導入して発現させる系を確立した。また、先天性停止性夜盲症例で報告されているのと同じ位置に人為的配列変異を導入したベクトルも作成し、同様の培養細胞系で発現させることに成功した (図 1)。現在、これらの人為的発現系を用いて全細胞電位固定法で配列変異のチャネル活性への影響を調べる実験を進めている。



図 1 HEK293 細胞における CACNA1F 遺伝子の人為的発現。CACNA1F の ORF の全長を pLP-IRES-EGFP ベクター (Clontech) にサブクローニングし HEK293 細胞に発現させた。目的遺伝子の発現が EGFP の緑色の発光により確認できる。

今後、この先天性停止性夜盲症などをモデルケースとして研究をさらに進め、一般的な応用に適用範囲を広げてゆきたい。

<既刊論文>

1. Sugawara R, Takai Y, Miyazu M, Ohinata H, Yoshida A & Takai A (2006). Agonist and antagonist sensitivity of non-selective cation channel currents evoked by muscarinic receptor stimulation in bovine ciliary muscle cells. *Autonom & Autacoid Pharmacol* 26, 285-292.

研究課題名「ユビキチン・プロテアソーム (USP) による Numb 分解の解析」

研究代表者：伊藤 喜久

【研究成果の概要】

<研究目的>

細胞内蛋白質は合成・修飾・分解のバランスよりその機能が制御され、細胞内恒常性機能を維持している。細胞内蛋白質分解機構としてリソソーム系とユビキチン・プロテアソームシステム (USP) の二つが存在する。UPS は E1, E2, E3 によるタンパク質のユビキチン化、26S プロテアソームによる分解という一連の酵素反応により蛋白質を分解するシステムであり、ユビキチンは再利用される。

Numb は神経系細胞内で非対称分配され神経系の発生過程を制御する蛋白質の一つであり、Notch シグナル (側方抑制シグナル) を負に制御するアダプター蛋白として機能する分子として解析されてきた。Numb 蛋白質には、機能的モチーフとして N 末端に phosphotyrosine binding (PTB) ドメイン、中央部に poly Prolin region (PPR)、C 末端に DPP・NPF 等が存在する。DPP・NPF モチーフには α-アダプチンなどエンドサイトーシスに関与する分子が結合する。PTB ドメインと分子中央部をコードする mRNA 領域の違いによる 4 種類のスプライシングバリエーションが報告されており、分子量の異なるアイソフォーム (p65, p66, p71, p72) が確認されている。

本研究では、USP による Numb の分解に関連した機能を解析することにより、タンパク質分解が恒常性機能維持・制御に果たす役割を検討した。

<研究方法>

1. 各種タグを付加した野生型・欠失変異型 Numb タンパク発現プラスミドを作製した。
2. 培養細胞内へ発現プラスミドをトランスフェクションして蛋白質を強制発現させ、その機能を解析した。安定発現細胞株を作製して一部の解析に用いた。培養系に各種薬剤を添加し、その効果を検討した。
3. 転写活性化能は、GALA-ルシフェラーゼシステムにて測定した。
4. 細胞内タンパク質を可溶化・回収し、ウエスタンブロット法により蛋白質の発現量を解析した。一部で免疫共沈法により蛋白質間の結合を解析した。

5. 抗タグ抗体を用いた免疫染色を行い、蛍光顕微鏡により蛋白質の細胞内局在を検討した。

<研究結果>

1. UPS により制御される Numb の転写活性化能

GAL4 システムにより Numb の転写活性化能を測定した。野生型 (全長) では活性が認められなかったが、PPR を含む領域に転写活性化能が認められた。以上の結果から Numb N 末領域には転写活性化能を抑制する領域があると推測され、この領域の GAL4-VP16TAD (他の転写活性化ドメイン) に対する影響を検討した。N 末領域を構成する N 末端 25 アミノ酸領域、PTB ドメインはそれぞれ独立して GAL4-VP16TAD による転写活性化を抑制した。N 末端 25 アミノ酸領域内のリジン残基をアルギニン残基に置換した場合には抑制能に変化は認められなかったが、グルタミンに置換した場合は抑制能が低下した。

転写活性化に関与するコアクチベーターとして p300・PCAF 等の因子が知られている。免疫共沈法により Numb と p300・PCAF との結合を解析した結果、転写活性化能がある N 末+PTB 欠失変異型は p300 と結合することが確認された。

転写活性化能が認められない野生型 (全長) の活性を誘導する薬剤を検索した。その結果、プロテアソームインヒビターである MG132 とラクタシスチンが転写活性化能を誘導した。以上の結果から Numb の転写活性化能は UPS により制御されると考えられ、今後 Numb が誘導する遺伝子 (群) の検索と転写活性化に関与する細胞内情報伝達系の解析が必要と考えられる。

2. プロテアソームインヒビターによる Numb の細胞質内凝集

パーキンソン病におけるレビー小体のように、種々の疾患で細胞内蛋白質分解能が低下した結果、分解されない蛋白質が増加し可溶性の低い蛋白質は凝集・沈殿を起こす現象が知られている。

Enhanced green fluorescence protein (EGFP) を付加した Numb 蛋白質 (全長、PTB 欠失、C 末欠失、N 末+PTB 欠失) を細胞内に発現させ、プロテアソームインヒビターによる凝集傾向を解析した。

PCI2, COS7, 293 細胞を用いた一過性発現系において、未添加の場合はいずれの蛋白質も凝集傾向は認められなかったが、MG132 あるいはラクタシスチンを培養系に添加した場合、PTB 欠失、N 末+PTB 欠失

変異体が核近傍の細胞質に凝集する傾向を認めた。全長、C 末欠失変異体は、添加時でも凝集傾向を認めなかった。

次に EGFP-Numb を安定発現する 293 細胞株を作製して解析を行った。一過性発現系の場合と同様に、MG132 あるいはラクタシスチンによる PTB 欠失、N 末+PTB 欠失変異体の凝集傾向を認めた。(下図は PTB 欠失 Numb を安定発現する 293 細胞株に、MG132 未添加、添加した場合の蛍光抗体による染色像である。MG132 添加時における矢印が凝集を示す。)

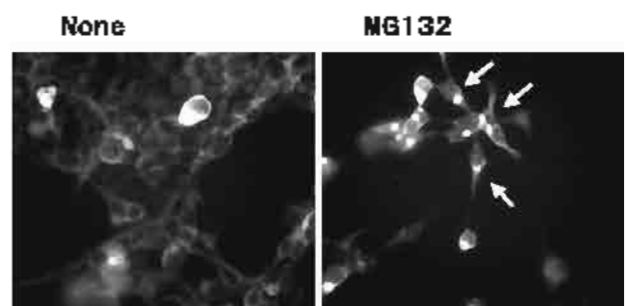
凝集傾向のある蛋白質は、凝集化することにより可溶性が変化する。安定発現細胞株を用いて、凝集時における Numb の可溶性 (1% TritonX 可溶化/非可溶化) を検討した。凝集傾向を示す Numb 変異体は、MG132 添加により 1% TritonX 非可溶化となる傾向が認められた。

ポリグルタミンを含む蛋白質の凝集・沈殿には、微小管による細胞内輸送が重要な役割を果たすことが知られている。Numb 変異体の凝集における微小管の役割を検討した。重合を抑制するノコダゾールを培養系に添加することにより、Numb 変異体の凝集は抑制された。

以上の結果から Numb は UPS により制御される凝集傾向のある蛋白質であると結論できる。

<まとめと展望>

インヒビターを用いた検討により、ユビキチン・プロテアソームシステムが Numb の機能 (転写活性化・細胞内凝集) を制御することを示した。Numb は形質膜直下から初期エンドソームにかけて局在し、エンドサイトーシスに関与すると報告されている。Numb を介したユビキチン・プロテアソームシステムとエンドサイトーシスとの関連に興味を持たれ、これを解析することで蛋白質分解の全体像が理解できるのではないかと考えている。



CPC 記録 (年 4 回実施)

旭川医科大学臨床病理検討会記録

玉川 進*

CPC は今年度で 3 年目を迎えた。この 1 年間は CPC の随所で研修医に質問したり意見を求めたりと、研修医が考えながら参加できるように配慮した。また CPC の最後には教育的な項目を入れることによって専門外の医師に対しても理解を深めてもらうよう工夫をしている。

以下、CPC 症例の概略を述べる。

第 9 回臨床病理検討会 (CPC)

平成 17 年 11 月 30 日 (水) 臨床第一講堂

症例：59 歳男性。低形成白血病に対し骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植施行後、肺ムコール症が疑われた 1 例

臨床担当：第三内科、放射線科

病理担当：病理部

経過：6 月頃より易疲労感・出血傾向 (皮下出血) を自覚。8 月の健康診断にて汎血球減少を指摘され近医を受診。急性白血病を疑われ、精査加療目的で 9 月に当科入院となった。白血病は低形成白血病 (WHO 分類で「分類不能の AML」) と診断された。入院 2 ヶ月目でアスペルギルス肺炎を併発したが完治。翌年 1 月に臍帯血ミニ移植を施行した。2 月には皮膚表皮が剥脱し、また下部消化管内視鏡所見で血管透見像消失の所見から GVHD と診断された。3 月の下部消化管内視鏡所見では大腸に発赤を伴った半球状隆起が多発し、病理診断もあわせ移植関連血栓性微小血管症と診断された。抗生剤、抗真菌剤、ステロイドの併用により治療を試みたが 8 月より咯血を来すようになり、胸部レントゲン写真と CT 像から肺ムコール症が疑われた。9 月永眠。

病理所見：肺は間質性肺炎の像を呈し、気管支肺炎と肺鬱血水腫も両下葉に認められた。しかしムコールを含め真菌および細菌は確認できなかった。横行結腸脾弯曲部から直腸にかけて粘膜下出血と潰瘍が多発しており、また一部には穿孔も見られた。多臓器にわたる粘膜下出血の所見も合わせ、移植関連血栓性微小血管症と考えて矛盾のないものと考えられた。白血病については骨髄は軽度過形成像を示すも AML を示唆する異型細胞は確認できなかった。

第 10 回臨床病理検討会 (CPC)

平成 18 年 2 月 22 日 (水) 臨床第一講堂

症例：44 歳男性。インターフェロン併用動注化学療法を施行した切除不能肝細胞癌の一例

臨床担当：第二外科

病理担当：第二病理

経過：7 年前に B 型肝炎を指摘されるが放置。発熱を主訴として 8 月に近医を受診した。この時右季肋部に腫瘤を触知、エコーにて肝腫瘍を認め、また CT では巨大な肝腫瘍とリンパ節の腫大を認めたため当院紹介となった。入院時血液検査では軽度の肝機能障害を認めた。また HBs 抗原が陽性で、AFP、PIVKA-II の高値も認めた。肝腫瘍は T4 N1 M0 Stage IVA の肝細胞癌で、切除や移植の適応はないと考え、9 月からシスプラチンと 5FU を用いた肝動注化学療法を施行した。2 クールを施行した前後で画像を比較すると、肝腫瘍、およびリンパ節は増大傾向を示し、腫瘍マーカーも PIVKA-II は低下傾向を示したものの、AFP は増加傾向を示した。11 月からはインターフェロン併用肝動注化学療法を実施したものの 12 月には骨転移を来し、

*旭川医科大学 病理学

2月には永眠された。

病理所見：肝臓には中分化型肝細胞癌が認められ、背景肝として慢性肝炎と肝硬変も認められた。転移巣は両副腎、両肺、胸椎、脾、腹膜、リンパ節(肝門部、脾頭部、肝十二指腸間膜)であった。

第11回臨床病理検討会 (CPC)

平成18年5月24日(水)臨床第一講堂

症例：11歳男児。ダウン症候群患者において胸管結紮術・ファロー四徴心内修復術後に発症した二次性肺リンパ管拡張症の一例

臨床担当：小児科

病理担当：病理部

経過：在胎37週、市内産科で出生。出生後チアノーゼが改善せず、当科へ新生児搬送された。両大血管右室起始症、VSD, PS, PDA, Down 症候群と診断した。生後1か月で右 BT shunt 術施行。2歳2か月で心内修復術を施行。術後乳糜胸を発症。2歳10か月で持続する乳糜胸に対する胸管結紮術を施行した。その後も心不全、呼吸器感染症で入退院を繰り返す。7歳、高度の三尖弁逆流、肺動脈弁逆流による右室の容量負荷軽減のため右室流出路再建・三尖弁形成術を施行。また洞不全症候群のためペースメーカー植え込み術を施行。呼吸障害が継続し 99mTc-HSA リンパ管シンチグラフィにて肺リンパ管拡張症の診断に至る。10歳、チアノーゼが顕著になり胸部X線での浸潤影も増強。11歳、自宅で心肺停止で発見。

病理所見：Down 症候群。心血管奇形術後状態（両

側大血管右室起始術後、右室流出路形成術後、三尖弁閉鎖不全・三尖弁形成術後、乳び胸術後、ペースメーカー埋め込み術後)。両側肺水腫、両側肺リンパ管拡張症。

第12回臨床病理検討会 (CPC)

平成18年8月23日(水)臨床第一講堂

症例：86歳男性。大腿骨頸部骨折の手術中、動脈血酸素飽和度が急速に低下し救急搬送された一例

臨床担当：麻酔科蘇生科・救急部・整形外科・放射線科

病理担当：病理部

経過：自室内で転倒しているところを発見された。XPにて骨接合部の転位を認めたため人工骨頭置換手術目的に入院。3日後人工骨頭置換術施行。麻酔方法は、セボフルラン、亜酸化窒素、酸素による全身麻酔および硬膜外麻酔を併用。出血に対してニトログリセリンによる低血圧麻酔も併用した。セメント注入開始時には血圧102/68心拍数112 SaO₂ 99%であったものがセメント注入後急速に EtCO₂ 10mmHg と低下。さらに、0mmHg に低下。頻呼吸出現、続いて自発呼吸が消失。さらに心拍数が40以下に低下したため心臓マッサージを施行しつつ救急部へ救急搬送。体外循環で血圧維持を図るが次第に低下し死亡が確認された。

病理所見：肺動脈塞栓（肺内細動脈骨髓塞栓、肺動脈血栓塞栓）、右心室内血栓。肺内の末梢の細動脈内に骨髓塞栓が認められ、手術時の急激な酸素飽和度の低下を説明できた。

学界の動向

第18回日本口腔・咽喉科学会報告記

原 潤 保 明*

第18回日本口腔・咽喉科学会は旭川医科大学耳鼻咽喉科・頸頸部外科学教室の担当で、平成17年9月9日(金)、10日(土)の2日間にわたって、旭川市の旭川グランドホテルで開催された。当教室では私が主催するようになってから初めての全国学会であったが、学会役員や会員の先生方のご協力で盛会に終えることができた。



また、旭川医大医師会からもご援助をいただき、紙面をお借りして心から感謝申し上げます。地震と台風がないというのが旭川のひとつの売りだが、週の前半に台風14号が北海道を直撃するという予報もあり、一時は天候を危ぶまれ、私も心配した。しかし、幸いにも台風14号は8日未明に旭川を通過し、8日夕方の役員会をはじめ、会期中は秋晴れで、一足早い旭川の秋を堪能された本州からの参加者も多かったと聞いている。

日本口腔・咽喉科学会は、そのほとんどが耳鼻咽喉科医で構成され約1000名の会員で組織される学会である。本学会の主な領域は口腔・咽喉領域であり、その内訳は扁桃、睡眠時無呼吸症候群、鼾症、唾液腺、味覚、嚥下、感染症、胃食道逆流症に及ぶ。扁桃を含む

上気道粘膜免疫を研究テーマにしている私は、開設した当初から毎回、出席、発表してきた学会であり、7年前から理事のひとりを務めている。本学会の北海道での開催は1993年に札幌医大耳鼻咽喉科が担当した以来、2回目である。毎年、120題程度の演題と350名程度の参加者の規模の学会であるが、今回は今までで最も多い167題の応募があり、参加者も450名を超えた。一般演題の内容は扁桃31題、鼾症27題、睡眠時無呼吸症候群22題を始め、唾液腺、味覚、嚥下、感染症、逆流症など口腔・咽喉科学全般に漏れなく集まり6会場を使って活発な発表、討論がなされた。

本学会を企画するにあたり、キーワードのひとつを「ザ旭川」とした。すなわち、特別講演には旭川市立旭



山動物園の小菅正夫園長に「最北の動物園の挑戦」を、旭川医科大学第二生理学の柏柳誠教授に「味覚の生理学：世紀を跨いだ味覚研究の他展開」をそれぞれご講演いただいた。小菅正夫園長はもうすでに全国的に著名になり、とても興味深く楽しいお話しを拝聴できた。この講演の後、多くの学会参加者が旭山動物園に出かけたと聞いている。



*旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頸頸部外科



柏柳誠教授は味覚と嗅覚の生理学が専門である。味覚の研究については1970年代の生理学的研究で明らか

になった知見に加えて、分子生物学的手法の導入によって2000年前後から急速に理解が進んだ味の受容体機構についてわかりやすく講演された。



「ザ旭川」をキーワードとしたもうひとつの理由は、市民公開講座である。学術講演会終了後の10月9日午

後4時から一般市民を対象とした市民公開講座「ほっておくとこわい イビキと睡眠時無呼吸」を開催した。旭川医科大学では睡眠時無呼吸症候群を含めた睡眠障害に対して専門外来を開設するなど積極的に診療している。司会は私と精神神経科の千葉茂教授が行い、演者には旭川医科大学で実際に診療している各科のエキスパートをお願いした。まず、睡眠時無呼吸症候群の診断と全身症状、治療ではCPAP、歯科装置、手術治療について耳鼻咽喉科（野中聡助教授、荒川卓哉助手）、呼吸器・循環器内科（長内忍助手）、歯科（竹川政徳講師）からそれぞれ解説があった。また、不眠症などの睡眠障害とその専門外来について精神神経科（田村義之助手）から解説があった。

200名以上の市民が参加し、盛会に終えた。このように旭川医大では睡眠時無呼吸症や睡眠障害について多科に渡って幅広い診療が可能である。多くの患者が旭川医大に受診することを願っている。特にCPAP治療を行ってもコンプライアンスが悪い患者には耳鼻咽喉科的手術が必要である。当科では食道内圧を含めたポリソノグラフで精査し、適切な手術を行っているのでこのような症例がある場合には紹介していただきたい。



シンポジウムは、口腔・咽頭科学のトピックスである睡眠時無呼吸症候群、扁桃腺疾患、口腔・咽頭痛の3テーマを企画した。シンポジウム1



「睡眠時無呼吸症候群の診断と治療戦略」では、本疾患の診断と治療戦略について、睡眠障害のひとつとしてとらえ、耳鼻咽喉科の役割について討論された。まず、滋賀医科大学睡眠学講座の宮崎純一郎教授（彼はもともと耳鼻咽喉科医である）は「睡眠障害の理解と睡眠時無呼吸への対処」について、また千葉伸太郎先生（太田総合病院）は「睡眠呼吸障害診療における医療連携と耳鼻咽喉科の役割」についてそれぞれ発表した。耳鼻咽喉科的な治療戦略のひとつとして当教室の野中聡助教授が「睡眠時無呼吸症候群と鼻呼吸障害の関係」について、新谷朋子先生（札幌医科大学）は「小児のOSASの診断と治療」、そして名倉三津佳先生（浜松医科大学）が新たな手術的治療法について発表した。いずれの演者も耳鼻咽喉科医であり、睡眠時無呼吸症候群についてはやはり耳鼻咽喉科が中心となって診断、治療すべき疾患であることが再認識された。

シンポジウム2は山中昇教授（和歌山県立医科大学）の司会で「扁桃腺疾患のエビデンスーIgA腎症





一」が行われた。IgA 腎症における扁桃摘出術の効果は腎臓内科領域において現在最も注目されている分野

である。当科では第1内科（腎臓内科）と共同で、臨床成績の集積と基礎的研究を行っている。はじめに、「IgA 腎症治療における扁桃摘出術の位置づけ」について内科医、小児科医、耳鼻咽喉科医へのアンケート調査の結果を鈴木正樹先生（和歌山県立医科大学）が発表した。IgA 腎症における扁桃摘出術の高い有効性については腎臓内科医の間では広く認識されるようになってきたが、一方、小児科医の間ではあまり認識されていないのが明らかにされた。私も、今年、仙台で行われた小児腎臓学会にシンポジストとして招かれて「扁桃病巣疾患としてのIgA 腎症」について発表した。良識ある臨床を行っている腎臓小児科医には広く受けいられたが、一部にはまだ理解されていないようであった。教室の坂東伸幸は当教室の研究成果「IgA 腎症と扁桃との関連性における基礎的エビデンス」について、IgA 腎症の扁桃ではケモカインレセプターの発現が高く、B 細胞刺激因子（BAFF）の産生が亢進していることからこれらがIgA 腎症の病態に関与している可能性を発表した。IgA 腎症に対する扁桃摘出術の有効性については耳鼻咽喉科の立場から赤木博文先生（南岡山医療センター）が、腎臓内科からは堀田修先生（仙台社会保険病院腎センター）と西慎一先生（新潟大学血液浄化療法部）がそれぞれ扁桃摘後10年以上の観察例数十例～数百例に上る成績を発表した。現在、

IgA 腎症における扁桃の効果はエビデンスが確実に蓄積され、腎臓内科においても有効な治療法と広く認識されていることが明らかにされた。発症後、20-30年後には腎死に陥る症例も多い疾患である。IgA 腎症の患者を是非とも紹介していただくことをお願いしたい。

シンポジウム 3

「口腔・咽頭癌診療の最前線」では口腔・咽頭癌診療、特に癌治療の根治性と機能温存・再建をテーマに最近のトピックスについて討論された。他科と関連した発表では消化器内科で食道に



ている拡大内視鏡（narrow band imaging）による咽喉頭表在癌の診断と治療について佐藤純夫先生（川崎市立川崎病院）が発表した。旭川医大では光学医療診療科を開設し、消化器のみならず、頭頸部領域においても微小癌の内視鏡診断・治療を精力的に行っていく計画をしている。

他には、2つのビデオ手術手技セミナー、2つの教育的ランチョンセミナーが行われた。学会終了後にも、数多くの先生方から学会成功のお祝いや礼状をいただいた。特に、教室員のホスピタリティーについてお褒めをいただいた礼状が多く、私も大変うれしく思った。このような全国学会を行うことによって我が教室も一段とバージョンアップすることを願いたい。



第18回 日本口腔・咽頭科学会

学界の動向

第28回日本高血圧学会 ~学会報告と三つの副産物~

長谷部 直 幸*

高血圧は、いかなる開発レベルの国々においても最も頻度の高い生活習慣病であり、現在わが国では3700万人、世界では9億7200万人の患者が存在すると言われています。試算によれば2025年にはその患者数は15億6000万人に達するとされ、世界人口の30%が高血圧患者になる時代が来るかもしれないとさえ言われています (Lancet 365:217-223, 2005)。その最大の理由は、高齢化と肥満の増加にあります。近い将来、肥満のためにアメリカ人の寿命は短縮に転じるであろうと指摘されています (N Engl J Med 352:1138-1145, 2005)。内臓脂肪の増加 (これを反映する腹囲で、男性85cm、女性90cm (女性の基準は今後80cm程度への改訂が予想されます)) を背景に、高血圧 (130/85 mmHg 以上)、高脂血症 (中性脂肪150mg/dl 以上、HDL-C (善玉コレステロール) 40mg/dl 未満)、高血糖 (空腹時血糖値110mg/dl 以上) は同じヒトに集積する傾向があり、これらのリスクの数が増えるほど動脈硬化は進展し、脳卒中や心筋梗塞が発症し易いことが知られています。そこで、これらの基準を満たす人々を“メタボリックシンドローム”と呼び、早い段階から過食と運動不足の生活習慣を改善するよう働きかける方策がとられているわけです。このような背景を踏まえ、わが国の高血圧治療のガイドラインが2004年暮れに改訂されました。私も作成に参加させていただきましたが JSH2004 と呼ばれるそのガイドラインの中で、最も強調されているのは「脳・心・腎などの臓器保護のためには、より持続的かつ厳格な降圧を目指すべきである」というメッセージです。

第28回日本高血圧学会総会は、「高血圧・標的臓器障害の予防と徹底管理 -JSH2004 の活用-」をメインテーマに、旭川医科大学第一内科 (現:循環・呼吸・

神経病態内科学分野) の菊池健次郎教授を会長として、2005年9月15~17日の3日間、北海道旭川市の市民文化会館と旭川グランドホテルの二会場で開催されました。例年10月に行われる本学会ですが、旭川での開催に当たり会期を1ヶ月早めることと致しました。今回の総会は、第7回日中高血圧シンポジウムとの合同開催でもあり、国内はもとより、中国はじめ海外から1600名あまりの参加者を迎えることができました。メインテーマを展開するために、各々二つずつシンポジウム、関連学会教育講演、キーノートレクチャーを企画し、高血圧を巡る今日的な論点に関するディベートも三題企画しました。菊池教授の会長講演では「高血圧・標的臓器障害の予防 -成因・病態を踏まえて-」と題して、旭川医科大学第一内科の基礎・臨床研究成績を紹介しながら、動脈硬化・心疾患・腎障害など臓器障害の征圧を目指す高血圧治療のあり方と方向性への提言がなされました。特別講演は、ハーバード大学留学時代の私の恩師でもあり、現在米国ニュージャージー医科歯科大学の SF Vatner 教授が、「ストレス抵抗性と長寿獲得に向けた新たな分子循環器学の展開」について講演されました。

基礎シンポジウムは「基礎研究と大規模臨床研究の解離を埋める」ことを目標に企画され、「ARB は心筋梗塞を抑制できないのか」(光山)、「抗動脈硬化に作用し得る Ca 拮抗薬の作用は何か」(松岡) や「抗酸化・抗炎症機序を介する抗動脈硬化作用」(江頭)、「脳保護・認知機能保持に必要な薬理作用は何か」(堀内) や「新規糖尿病発症抑制に必要な薬理作用」(浦) の5演題を通して、基礎と臨床の成績の一致・矛盾点が浮き彫りにされ、今後の研究解明の方向性が明らかにされました。臨床シンポジウムは改訂された

*旭川医大 循環・呼吸・神経病態内科学分野

JSH2004 の徹底活用をテーマに、「JSH2004 が強調する改訂点」(荻原)を網羅し、「生活習慣の修正」(安東)、「家庭血圧の活用」(今井(潤))、「腎疾患・糖尿病合併高血圧の降圧療法」(島本)、「脳血管障害の予防に向けた降圧」(島田)、「冠動脈疾患合併高血圧の至適治療」(長谷部)などについてディスカッションされ、特に腎臓学会から、日本人における GFR (糸球体濾過率) 評価法の改訂について特別発言(今井(圓裕))がなされました。また、今回初の試みとして、高血圧治療の臨床的なリーダーでもある特別正会員 (FJSH) を対象として特別シンポジウムを企画し、高血圧診療および高血圧学会の裾野の拡大に果たす FJSH の役割を論議していただき、将来の専門医制度化を視野に、その意義と今後の活動の方向性が確認されました。

関連学会の教育講演として、妊娠高血圧学会の佐藤和雄理事長から「妊娠中毒症の分類・治療」について、また内科学会から昨年第102回内科学会会長の松沢佑次先生から「メタボリックシンドロームの診断と分子機構」について解説がなされました。キーノートレクチャー I では、家庭血圧測定の意義(今井)と正しい測定法(栃久保)が解説され、II ではわが国で進行中の高血圧学会関連の 8 つの臨床研究 (DIME (植田)、CASE-J (荻原)、JATOS (石井)、VALISH (松岡)、COPE (松崎)、HOMED-BP (大久保)、HOSP (河野)、J-CHEARS (大内)) の各推進者からそれぞれの試験の目指すものと期待される知見、さらにその意義がアピールされました。ディベートでは、各々の演者が pro と con に徹することを原則に「超高齢者の降圧療法は積極的に行うべきである (con 松浦 vs. pro 大内)」 「もう医師は診察室で血圧を測るべきではない (con 桑島 vs. pro 久代)」そして「脳卒中二次予防には利尿降圧薬を使うべきである (pro 棚橋 vs. con 島田)」という現在議論のある三つの興味深いテーマが選択され、白熱したディベートを通じて高血圧治療の問題点が浮き彫りにされました。特に「もう医師は診察室で血圧を測るべきではない」では、臓器障害合併頻度の高い「仮面高血圧 (診察室では正常血圧値で、家庭では高血圧)」の診断の上からも、家庭血圧測定の意義が強調されました。

今回の YIA は何れ劣らぬ学術的意義の高い 5 編の最終候補論文の中から旭川医大の藤野貴行先生と筑波

大学の石田純治先生の二氏に最優秀賞が送られました。Hypertension Research 誌に掲載された年間優秀論文を表彰する Novartis 賞には 3 編の受賞論文の中から札幌医大の荻原誠先生に最優秀賞が送られました。高血圧学会の学会誌である同誌は、UMIN の ELBIS を介して Web 投稿・査読が可能となり、国際化と同時に省力化・迅速化が図られることになり、その経緯について特別報告をしていただきました。

一般演題として 380 題が採択されましたが、その内 20 題の高得点演題に反映された高血圧研究の方向性を見てみますと；腎、レニン・アンジオテンシン系では遺伝子改変マウスを用いた基礎研究に加え、腎機能障害時の血圧変動やコントロール不良の機序を解明する基礎・臨床研究が報告され、JSH2004 における厳格な降圧目標設定の理論的背景を強固にするものでした。遺伝子解析では高血圧・動脈硬化の疾患感受性遺伝子解析の最先端と現状が報告されました。インスリン抵抗性に関わる新たな機序が報告され、骨髄幹細胞の機能解析と脳・心筋虚血障害に対する血管新生療法が報告されました。疫学・臨床研究では、J-LIT から糖尿病合併例での厳格な降圧の重要性、J-TOPP から baPWV と微量アルブミン尿の関連性、大迫研究と健康長寿計画から家庭血圧測定の意義が報告されました。一般演題は、口演 12、ポスター 53 のカテゴリーで発表が行われましたが、口演では各セッションを代表あるいは総括するプレナリーレクチャーが 5 つ企画され、各セッションの討議が活性化されました。

第 7 回日中高血圧シンポジウムは日本側札幌医大島本教授の「わが国におけるメタボリックシンドロームの実態とインスリン抵抗性」、中国側西安交通大学 Zhuo-Ren Lu 教授の「内因性ウアバイン物質の降圧薬としての可能性」の二特別講演を中心に日中 3 題ずつの口演が行われ、活発なディスカッションが交わされました。さらに、高血圧学会の international session との合同で海外から 12 題の口演と 25 題のポスター発表が行われました。

症例検討では内分泌性・妊娠関連高血圧の興味深い 4 症例を題材に詳細な検討が行われ、コメディカルセッションでは、家庭血圧測定(石光)、和風 DASH 食(中井)、高血圧教育(神出)の各テーマで有意義な教育講演が行われました。最終日午後の市民公開講座では、例年の予定数を上回る 400 人の参加者を得て、

「沈黙の殺人者—高血圧の予防と管理」をテーマに、飯村攻先生の「身近に考えよう—北海道における生活習慣病」、阿部圭志先生の「家庭血圧測定のおすすめ—降圧薬治療の効果を確実に知るために—」、荒川規矩男先生の「高血圧の治療のしかた」の三講演が行われましたが、いずれも的を射た分かりやすい講演であり多くの市民から大好評を博しました。

旭川市では、旭山動物園が現在全国的に注目を集めており、学会の中でも同園副園長の坂東元氏から「旭山動物園の再生—伝えるのは命の輝き—」と題して、動物園や動物生態の範疇を超える組織再生の本質に触れる含蓄ある特別講演を伺うことができ、全国からの参加者に感動を与えました。会期中の天候は2日目を除いて若干不良でしたが、総会参加者も少なからず動物園に足を運ばれたようでした。

学会直前にわが国を襲った台風の影響で学会抄録集の配送が遅れるなど、思いがけない困難にも見舞われましたが、無事学会を終了することができました。本紙面をお借り致しまして、本学会の開催に際し八竹学長をはじめ旭川医大の皆様よりいただきました多大なるご理解とご支援に対して心より感謝を申し上げます。また、プログラムの作成、各種手配、連絡・確認作業などで私と共に毎日夜中まで頑張ってくれた副事務局長の福澤先生はじめ医局の多くの先生方、事務の皆様から心から感謝申し上げます。

本学会を機に、旭川市の中で三つの新たな展開を生むこともできました。ひとつは、市民文化会館の開場時間の変更です。従来の規定では8:30開場とされており、国際学会や全国学会など大規模学会の開催には大変支障が有りましたが、当時の菅原市長にお話し（ボ

ランティアとして市民街づくり計画検討会議の代表幹事を務めさせていただいた縁で）したところ、利用者のニーズに応える根本原則で、早朝の開場が可能になりました。これ以降、学会などでの公的利用には市民文化会館の早朝開場が可能になっております。二つ目は、旭山動物園内で初めての学会懇親会を開催させていただいたことです。海外では美術館・博物館など公的機関を開放しての学会懇親会が珍しくありませんが、今回、動物園の皆様にご多大なご協力をいただき、初の実験的企画として行うことを許可していただいたものです。国内外の参加者から予想を遥かに上回る大絶賛をいただきました。また、ノウハウを確立できたことで、本学の先生方をはじめ旭川を会場に開催される学会と同様の企画を実行することは可能であり、将来のビジネスモデルとしても十分成立する可能性さえ実感致しました。三つ目は、学会参加者の貢献の謝礼として、動物園の年間パスポートと共に、旭川ラーメンの無料食事カードを発行できたことです。旭川ラーメンバースという非営利応援団の方々と協力して、加盟ラーメン店を募り、会期中カード持参者がどの店でも自由に旭川ラーメンを食べられる仕組みを作り、これも大変好評をいただきました。学会の本質以外の場面でもこのような副産物を得ることができたことは、大変有意義でした。

本学会の開催に際し学長をはじめ旭川医大の皆様からいただきました多大なるご理解とご支援に対して重ねて心より感謝を申し上げます。本総会が高血圧を初めとする循環器疾患の研究・診療のさらなる発展に寄与できますことを確信致しまして、学会報告記に代えさせていただきます。

学界の動向

第40回日本てんかん学会を開催して

橋 詰 清 隆*

「てんかん学の21世紀への発展」というテーマの下に、地方都市での開催としては予想を上回る多数の演題応募と700名近くの参加をいただいた。

プログラムには、特別講演3題を企画した。国際てんかん学会議(ILAE)の新プレジデントとなったPeter Wolf先生をお招きし、「Development of Seizure Propensity in Seizure Free Patients」というタイトルでてんかんに関する最新の臨床神経生理学の話題を講演していただいた。もう1名はスイスの神経科医であるHeinz Gregor Wieser先生をお招きし、「The State of Art of the Epilepsy Surgery, now and future」というタイトルでてんかん外科治療の現状と未来について講演していただいた。また、本学会の理事長である八木和一先生には「私のでんかん学の軌跡」というタイトルでこれまでの豊富な臨床経験に基づいた研究内容を講演していただいた。

シンポジウム2題は、Symptomatic Epilepsy UPDATE-1、Symptomatic Epilepsy UPDATE-2: Surgeryという題名で、外国人参加者にも内容が理解できるように発表、質疑応答ともにシンポジウム内ではすべて英語を公用語としたイングリッシュセッションを企画した。UPDATE-1では、乳幼児、小児、成人、高齢者という年齢別に症候性てんかんに関するトピックスを小児科、神経内科、精神科のシンポジストに発表していただき、UPDATE-2ではそれぞれにおける外科治療戦略について脳神経外科医を中心とした4名が発表した。外国人に日本のてんかん学の発展状況が理解できるように、と企画したこのようなシンポジウムの工夫は会員の好評を得ることができた。

ワークショップは、国内外のてんかん医療で最近問題となっている「てんかんの診断と治療のガイドライン」と「2001年ILAE分類(案)をめぐる」という

2題が専門家らによって発案され、それぞれの専門的立場から報告していただくとともに活発な議論が行なわれた。ガイドラインについては、すでに日本神経学会でもてんかん治療ガイドラインが作成されているが、日本てんかん学会ではより専門的なガイドラインが作成されており一部はすでに学会ホームページなどで公表されている。てんかんの分類は2001年にILAEの分類(案)が提出されたが、賛否両論あり、日本からも修正案を提出している。

一般演題も多数の応募をいただき、プログラム委員会により213題が採用され、口演またはポスターとしててんかん学における重要な、また興味ある発表が行なわれ活発な質疑が行なわれた。その他にも、モニタリングセミナーと4つのランチョンセミナーを開催し、多数の参加者を得た。機器展示では10社から機器の展示が行なわれ、参加者はてんかんの診断、治療に有用な最新の機器を見て、手に取って体験することができた。

会場は旭川グランドホテルで、合計5会場で上記のプログラムを行なった。会期前日には理事会と評議委員会に加えて各種委員会が開催された。これまでの理事会が任期満了により解散され、選挙によって新理事会が発足した。さらに新理事長の選任が行われたが、新理事長には本大会長である田中達也が選出された。脳神経外科医がてんかん学会の会長に選出されることは国際的にも非常に珍しく名誉なことであり、てんかんの外科治療に限らず、これまでのてんかん診療や、基礎研究によるてんかん学への寄与が評価されたものと思われる。

会期1日目の夜には会員懇親会を開催し、全国から集まった会員が北海道の幸を堪能しながら会員交流や知識の交換が行なわれた。2日間の会期にて本学術大会を盛会裡に終了することができた。

*旭川医科大学 脳神経外科学講座

学界の動向

第33回日本脳科学会を開催して

橋 詰 清 隆*

6月という、北海道では最高といえる季節に、前日の夜の理事会と評議員会の行なわれた翌日から1日半の会期で第33回日本脳科学会が開催された。

プログラムでは、特別講演には、Claude G. Wasterlain 先生 (Department of Neurology, UCLA) をお招きし、「Status Epilepticus: a Window on the Adaptive Mechanisms of Neuronal Networks」というタイトルでてんかん発作重積状態における神経ネットワークの変化について講演していただいた。また、ランチョンセミナーの講師もお願いし、神経細胞のネクローシスとアポトーシスにおける細胞内ミトコンドリアの機能について「Role of Mitochondria in Neuronal Necrosis and Apoptosis」という講演をいただいた。一般演題では19題の発表があり、1日目の最後には、ワークショップ「神経疾患の新たな展望」が、本学解剖学教授の吉田成孝先生の座長の下で開催され、以下の4題が発表された。

1. Reg/PAP ファミリーによるマクロファージ遊走と神経再生促進作用
濤川一彦 (旭川医科大学解剖学講座機能形態学分野)
2. 高グリシン血症から脳科学へ
佐藤康二 (浜松医科大学解剖学講座)
3. 孤発性筋萎縮性側索硬化症の病態
相澤仁志 (旭川医科大学神経内科 (循環・呼吸・神経病態内科学分野))
4. 精神疾患に対する機能的脳外科療法
— 深部脳刺激を用いた新たな展開 —
森 則夫 (浜松医科大学精神神経科)

1日目終了後は会員懇親会を開き、基礎から臨床だけでなく非医学系にもおよぶ本学会会員が交流、親睦を深めることができた。また、本学会では発表者の中

で若手研究者を対象にした奨励賞を設けており、毎回1名が受賞するが、今回は、東京女子医科大学脳神経外科の落合卓先生が受賞した。受賞した演題名は「上側頭溝の形態学的研究」である。懇親会の席で受賞が発表され、副賞の贈呈式が行なわれた。

2日目は午前のみであり、シンポジウム「21世紀の脳科学」が開催された。

座長は、遠山育夫先生 (滋賀医科大学・分子神経科学研究センター) と佐藤康二 (浜松医科大学・解剖学) 先生で、以下の4題が発表された。

1. 家族性パーキンソン病研究の最近の進歩
高橋良輔 (京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学)
2. 脳ニューロン死の制御と脳変性疾患の予防・治療
野村靖幸 (横浜薬科大学薬物治療学、北海道大学大学院医学研究科)
3. Activation of the higher brain function during food intake
Yutaka Oomura (Dept. Integrative Physiology, Faculty of Medicine, Kyushu University)
4. 統合失調症の分子機序
遠山正彌 (大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学)

本学会の発表要旨は、Journal of Brain Science に掲載されており、発表者は全員、比較的短い期間の間で英文要旨を作成し、本学会の活動は国際的にも知られるようになっている。本学会では脳科学の分野での幅広い研究結果が発表されるため、同じ分野での研究者には研究のヒントも得られるし、たくさんの刺激を受ける学会であった。

*旭川医科大学 脳神経外科学講座

学界の動向

第26回日本静脈学会

笹 嶋 唯 博*

この6月15-16日(2006)、旭川グランドホテルで第26回日本静脈学会を開催させていただきました。全国からおおよそ300人の参加を得、盛会裏に会が終了致しました。まずご支援をいただきました方々に深く御礼申し上げますと共に、その概略を紹介させていただきます。

学会の概要

まず学会の学術企画の概要について紹介させていただきます。静脈疾患と言えば静脈瘤と深部静脈血栓症、肺塞栓症で話題が尽きてしまいますことからテーマは設けませんでした。しかし、これら疾患に対し医療従事者・病院や一般人への多方面からの啓発活動が年々急速に高まっており、またそれらに対する新しい治療法の導入や急速な予防対策の進歩などが加わって、昨年にもましてこれら疾患に対する注目が集まりました。医療事故の側面からは術中の深部静脈血栓症予防が麻酔科を中心に各病院とも推進されているところからも伺えます。今回、約300人のご参加を頂きましたが、これは本学会としては十分な参会者数であり、旭山動物園の力を借りずに済んだことは本学会にとって明るい見通しでした。エコノミー症候群で有名になった深部静脈血栓症が内科、整形外科、麻酔科など外科以外の多くの分野で関心が持たれるようになり、また内科医でも実施可能なカテーテル治療が普及し始めていることなどの反映と思われます。特別講演、招請講演、招待ランチョンセミナーなどは8題で、静脈疾患の歴史(田辺達三北大名誉教授)、バッドキアリー症候群の根治的手術(琉球大学古謝 景春名誉教授)、静脈瘤に対するマイクロウェブ治療やレーザー治療、新しい血栓治療薬などの講演が行われました。静脈瘤に対

するレーザー治療は当教室を含めて国内3施設で装置の臨床治験が進められほぼ終了しつつありますが、今回、特別講演を釜山大学皮膚科 Oh 教授にお願いいたしました。韓国では既に多くの臨床治療例があります。台北大学病院では既に300例以上の心臓移植手術を実施していますが、日本の先進医療は文科省や厚生労働省が推進を唱えている現状とは裏腹に手術のデバイスや薬品の認可が滞り医療後進国に成り下がっています。米国からの特別講演者はオレゴン大学病院(ポートランド市)血管外科のモネタ教授をお招きしました。ポートランドは札幌の姉妹都市で、コロンビア川の辺にあり、シアトルとサンフランシスコの中間にある小都市です。しかし医療施設としては周辺200万人を対象人口とすることから小都市ながら症例数が多く、血管外科医療レベルは米国屈指です。田舎でも国内一の血管外科症例数を誇る我々旭川医大と同じ境遇を感じます。彼の家はポートランド郊外で森の中の閑静な住宅地にあり、昨年訪問した時はコロンビア川のサーモンを自ら焼いてもてなしてくれました。温暖化の影響で米国ではシアトルやポートランドにおける住宅の値段が急速に上昇していますが、森を利用し、樹木を温存して巧みに住宅地が造成されています。宅地は500-1000坪が標準で大きいのですが、旭川にもそのような造成の発想が欲しいものです。モネタ教授のご講演は最新の静脈疾患診療の実際と米国の現状をご紹介頂きましたが、豊富な知識と経験で特別企画の国際セッションももり立ててくれました。シンポ、パネルは4題で、静脈疾患の新しい診断法、治療法などの評価について使用経験に基づいた有用性の評価が討論されました。国際セッションは10題で、米国およびアジア4カ国から20名の参加を得ました。

*旭川医大 第一外科

日本では静脈疾患は血管外科領域の小領域ですが、白人には頻度、重症度の点でも重大な病気で、血管外科医以外に皮膚科医や多くの静脈専門医 (phlebologist) がいます。来年は国際静脈学会が20年ぶりに日本(京都)で開催されますが、欧米から多くの phlebologists の参加が見込まれています。

学会の舞台裏

東洋人は静脈が丈夫なためか重症例が少なく、血管外科医が熱心に診療しない傾向にあります。そのため日本静脈学会は歴史がありますが、会員数が少ないことから日本製薬業協会の支援対象にならず、運営は楽ではありません。それでも今回は内、外の多くの方々のご支援、ご協力により十分内容のあるものに仕上がったと思っております。学会はその学問的な内容もさることながら、開催地の快適さや娯楽面の評価も重要で、参会者の興味をそそります。そこで旭川に対する来賓や学会会員の評価や学術以外の企画に関するお話しをします。会場の旭川グランドホテルはエジソン氏がコーディネートしただけあって学会会場としては好評です。値段の安いクリスタルホールも使ってみたところですが、交通・立地条件の悪さに加えて、融通性のない公的運営姿勢で、まったく使い物になりません。観光地としての評価は食事も含めて極めて良好で、ゴルフは当然人気ですが、最近では旭山動物園に来たいので参加する会員が少なくないようです。悩ましいのは会長招宴や懇親会などの会場です。ホテルで行われる懇親会は国内・外とも飽きられていますが、ヨーロッパの国際学会では、数年前のダブリンでは古い王城やギネスビールの工場、インスブルックではマリアテレジアの別荘となった宮殿、ヘルシンキでは湖

畔のレストラン、プラハでは河畔の宮殿など、日本では一般人が足を踏み込めそうにないところが国際学会の懇親会場として提供され、その町の国際評価を高めるのに役立てられています。その土地の特徴が披露される学会懇親会は遊びではすまされない国際交流の場なのです。この6月末に国際脈管学会がリスボンでありましたが、その時の懇親会は大きな城の中にあるレストランの庭園を使用し、リスボン大学の医学生が演奏する郷土音楽を聴きながら会が始まるという趣向でした。国際学会がおおよそそうであるように、全国からはるばる来旭される会員は学問と娯楽の両面が満たされてこそ開催地のすばらしさを評価します。旭川らしい何かをと考えますと自然を楽しんで頂くしかありませんが、旭川にそのような企画の対象となる施設が無いのは残念です。海外のそのような施設をみるたびに、歴史のない旭川は自然を生かした施設があっても良いのではないかといつも思われます。昨年日本血管外科学会ではユーカラ会館の庭をお借りし評議員・招待者懇親会を行い、自然の中で“旭川の6月”の夕暮れを満喫していただきましたが、今回は美瑛町のご厚意で十勝岳インフォメーションセンターの庭園を使わせて頂きました。にわか雨に出くわしましたが、内外の招待者を含め会員いずれもが大変楽しんで頂けたように思います。多くの参加者がいずれについても未だに話題にして頂けることは開催の甲斐があります。今後も、いろいろな分野で全国規模の集会在開催されるものと思われませんが、会の目的と同様に懇親会は重要な交流の場であります。市の行政の方々にそのような視点から旭川市の改革を進めて頂きたいものと思われる次第です。

学界の動向

Molecular Mechanism and Regulation in Cation Transport ATPases and Related Genetic Diseases (カチオン輸送 ATPase: 分子機構と制御、そしてゲノム異常と病態)

鈴木 裕*

日本学術振興会の国際研究集会シリーズとして、また 20th IUBMB (第20回国際生化学・分子生物学会議; 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology) のサテライトミーティングとして、6月16日~18日の3日間京都市で本会を主催いたしました。開催委員会委員長は旭川医科大学・生化学講座・鈴木裕、委員として東京大学・分子細胞生物学研究所・豊島近教授および北海道大学名誉教授・谷口和弥先生にご協力いただきました。本会は Ca ポンプ、Na,K ポンプ、プロトンポンプ、Cu ポンプなど、ATP のエネルギーを用いて各種カチオンを能動輸送することにより細胞内外のイオン濃度を設定し細胞の生存と機能に必須の役割を果たすカチオンポンプについての最新知見を共有し議論することを目的としたものであります。世界15カ国から本分野を代表する研究者のほとんど全てと若手研究者の計80名が参加いたしました(国内46、国外34)。本会では下記の各討議テーマ(カチオンポンプの原子構造、作動機構、制御、細胞における発現・局在と機能、そして異常と病態発症など)のすべてにおいて、多くの新発見と最新知見が紹介され極めて高いレベルの討議が展開されました。

討議テーマ:

1. Atomic structures of cation pumps (カチオンポンプの原子構造)
2. Ion binding sites and Transport pathway (カチオンポンプの構造機能連関 I; カチオン結合部位と輸送路)
3. Structure/function relationship and Cation transport mechanism (カチオンポンプの構造機能連関 II; 構造機能連関と輸送メカニズム)
4. Subunit interactions and Functional unit of pumps (カチオンポンプサブユニット間相互作用と機能単位)
5. Regulation of cation pumps and Specific inhibitors (カチオンポンプの調節機構と特異的阻害剤)
6. Dysfunction of pumps and Diseases (カチオンポンプの異常と病態)
7. Physiological roles of pumps and Evolution (カチオンポンプの生理機能と進化)

その結果、各テーマについての理解が大きく進展し、今後展開すべき研究方向も明確に把握されたこととなり、本会はさらなる研究発展のための重要な布石となりました。そして日本が今後も世界をリードする研究拠点として果たしていくべき役割を明示したものとなりました。また本会では優れた日本人若手研究者を発掘し世界にアピールすることにも成功し、将来を担う日本の若手育成という観点からも極めて重要な意義を持つものとなりました。

*旭川医科大学 生化学講座

学界の動向

第39回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会を開催して

松野 丈夫*

はじめに

2006年7月6日、7日の両日、札幌コンベンションセンターにおいて12,041人の参加者を迎え第39回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会を開催いたしました。会期中には特別講演7講演、シンポジウムが5セッション、パネルディスカッションが4セッション、症例検討が1セッション(3題)、そして「北の大地セミナー」としてモーニングレクチャーが2題、ランチョンレクチャーが4題行われました。これらを除いた演題数は口演演題が111題、ポスター演題が193題です。出来るだけゆったりとした質疑応答が出来るようにポスター演題を多く採用し、口演演題はテーマ演題と一般演題に分けてセッションを組みました。会期中の天候は雨交じりでしたが、多くの方々の参加で学会自体は盛り上がりみせ、参加者の皆様方には十分に満足いただけたのではないかと自負しております。

1968年に日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会の第1回(当時は骨腫瘍研究会、その後骨・軟部腫瘍研究会と呼ばれていた)が開催されてから40年近くがたちます。当時と比べて骨・軟部腫瘍の外科的治療の分野での進歩は著しいものがあります。骨肉腫の5年生存率一つを例にとっても、30年前は20%程度であったものが現在では80%を越えようとしております。しかし整形外科医と病理医、放射線診断医との連携や看護師、理学療法士、義肢装具士などコメディカル分野の方々との協力体制はまだ十分であるとは思えません。また特に悪性骨・軟部腫瘍で治療を受けた患者さんの術後QOLへの対処もほとんどなされていないのが現状であり、緩和ケアの問題も整形外科医にとって近年重要な問題となってきています。これらの点を本

学会のメインテーマと考え、シンポジウム、パネルディスカッションなどを企画いたしました。本稿では、学会全体の方向性、企画内容、そして、日常遭遇する骨・軟部腫瘍の診断、治療について日ごろ考えていることを述べてみたいと思います【図-1】。



図-1 会長講演(松野)

1. 基調テーマ「Jaffeのtriangle」

学会の方向性を示す基調テーマは「Jaffeのtriangleの原点に戻って一画像診断、病理診断と外科的治療のコラボレーション」としました。このテーマに用いたJaffeのtriangleとは米国の骨病理学者であるProfessor Henry Jaffeが1958年に出版した骨病理学の本の冒頭に出てくる表現です¹⁾。Professor Jaffeは現在我々が用いている骨腫瘍分類の基礎を確立した骨病理学者ですが、彼は50年も前から骨・軟部腫瘍の診断、治療において整形外科医、病理医、放射線診断医の3者の協力体制が最も重要であることをその本の中で指摘し

*旭川医大 整形外科

ています。すなわち、この3者が患者を中心とした密接な三角形を形成した上で、骨腫瘍の診断、治療に当たることが誤謬や診療過誤を防ぐための大前提であるといえます【図-2】。我が国における骨・軟部腫瘍に対する診断・治療においては当初から整形外科医がX線診断・病理診断・外科的治療のすべてをカバーして行ってきたことは事実であり、それはそれなりに歴史的に意義のあることでありますが、骨・軟部腫瘍の分野における診断技術が格段の進歩をとげている21世紀においては病理医・放射線診断医との連携（形成する3角形）をより一層密接にし、おたがいのレベルアップを図るべきであると考えます。数十年前と比較して、我が国におけるこの3者の連携はかなり改善しているとはいえませんが、まだまだ不十分であると私は考え、Professor Jaffeの原点にもう一度戻る意味を込めて、先に述べた基調テーマを作りました。



図-2 Jaffe's triangle

2. 特別講演

特別講演の中では著名な骨病理学者である Mayo ClinicのKrishnan Unni先生に Mayo Clinicにおける過去100年間の骨肉腫診断・治療の集大成のお話をいただきました。またそれに先立って無理をお願いして数年前にお亡くなりになった David Dahlin先生 (Mayo Clinic) の思い出を「Memory of Dr. Dahlin」として話していただきました。Dahlin先生は現在の骨腫瘍における病理診断の大系を作った骨病理学者であり、Unni先生および私の骨病理学の師匠になります。参加者の皆様に Dahlin先生の人となりやを少しでも知っていただけたらと思ひ、展示会場においても Dahlin先生の展示コーナーを開設し、先生の略歴・業績などを紹介するとともに先生のご家族からお借りした先生の写真や先生ご自身が在職中に Mayo Clinicのラボで常にかぶっていた布製の手術帽を展示させていただきました【図-3】。また国内からの特別講演の

一つとして私が北大の整形外科教室に在籍していた当時に骨・軟部腫瘍の診断、治療に対する考え方の基礎を教えていただいた石井清一札幌医大名誉教授に先生の骨・軟部腫瘍研究の集大成として「骨・軟部肉腫の腫瘍抗原を求めてーワクチン療法の可能性を探るー」のタイトルでご講演をいただきました【図-4】。



図-3 「Memory of Dr. Dahlin」コーナーの前で、特別講演講師の先生方。

左から、Dr. J.D. Kim (Kosin Univ. Korea), Dr. J.D. Schiller (M.G.H, U.S.A.), Dr. K.K. Unni (Mayo Clinic, U.S.A.), 松野会長、D.J. Rosenthal (M.G.H, U.S.A.)



図-4 特別講演「骨・軟部腫瘍の腫瘍抗原を求めてーワクチン療法の可能性を探るー」

左から松野会長、演者の石井清一札幌医大名誉教授、座長の山崎慎也先生 (国立札幌病院整形外科)

3. シンポジウム

シンポジウムの一つとして基調テーマのタイトルでもある「骨・軟部腫瘍の診断、治療における Jaffe の Triangle を考える」を企画いたしました。我が国の骨・軟部腫瘍の診断・治療の現場において整形外科医・病理医・放射線診断医の3者の連携をどのようにしていくべきか、その理想型とはどのようなものかについて実際に現場で活躍されている整形外科医、病理医、放射線診断医の方々と米国からマサチューセッツ総合病院の若手放射線診断医である Dr. Jeremy Schiller にシンポジストになっていただき、この面でははるかに先進国である米国と比較して我が国の骨・軟部腫瘍診断・治療の現場における問題点を浮き彫りにしたうえで、将来のよりよい連携には何が必要かを十分にディスカッションしていただきました。

患者の術後QOL

もう一つのシンポジウムとして「悪性骨・軟部腫瘍患者の術後QOL—障害からの解放—」を企画しました【図-5, 6】。このシンポジウムの企画に思い至った理由は3つあります。第1は1998年に長野オリンピックが開催された当時、オリンピックに続いて開催されたパラリンピックに対するマスコミの取り上げ方および整形外科医の関与があまりに少ないことに愕然としたことと当時私自身は全く知らなかったことですが、パラリンピックには悪性骨・軟部腫瘍で切断、切断が行われた患者さんが数多く参加していたこと²⁾。第2は数年来の友人である益子直美さん（元全



図-5 シンポジウム風景：「悪性骨・軟部腫瘍患者の術後QOL—障害からの解放—」



図-6 シンポジウム「悪性骨・軟部腫瘍患者の術後QOL—障害からの解放—」の座長とシンポジスト

前列左から松野会長（座長）、益子直美（座長）、佐藤真海（シンポジスト：患者）、後列左から野坂利也（シンポジスト：義肢装具士）、白井二美男（シンポジスト：義肢装具士）、日下賢次（シンポジスト：患者）、石田光男（シンポジスト：患者）、及川晋平（シンポジスト：患者）、杉山健（シンポジスト：患者）

日本バレーボール代表、現テレビキャスター）の、身体障害者スポーツに対する考え方に共感を覚えたこと、そして第3に、これが決定的であったのですが、1冊の本との出会いでした。その本は「佐藤真海著：ラッキーガール（集英社、2004）」です³⁾。骨肉腫で青春を棒に振りかけていた患者（佐藤さん）が、熱心なコーチの方々と優秀な義肢装具士の先生に出会いアテネのパラリンピックを目指し、ついに日本代表として出場するという内容の本です。この本を読んだことで一整形外科医として今まで骨・軟部腫瘍の治療成績にのみこだわり、患者の術後QOLに全く関与してこなかった自分自身が恥ずかしくなり、今回のシンポジウムを企画しました。このシンポジウムでは益子直美さんに私との共同座長をお願いし、シンポジストには佐藤真海さんを始め実際に悪性骨・軟部腫瘍を克服し、陸上競技や車いすバスケットボールで活躍しパラリンピックに挑戦している患者さんや特殊な義肢装具を装着してダンスなどの趣味を楽しんでいる患者さん方と義肢装具士の先生お二人になっていただきました。

当日のシンポジウムでは患者さんが十分な術後QOLを得るために今後整形外科医が何をすべきかについて活発な討論がなされ、患者さんサイドからみた多くの問題点が浮き彫りになりました。特にシンポジ

ストの患者さん達から、「化学療法がいかにつらいかという生の声」や「術後 QOL に対して整形外科医によるより多くのアドバイスや関与を望んでいること」などの意見が出されました。また「患肢温存よりも離断・切断の方が患者さんの術後 QOL にとってより良い結果をもたらすこともあることを理解してほしい」などの意見が出されました。最近の悪性骨・軟部腫瘍の外科的治療の趨勢は、腫瘍の広範切除後は出来る限り患肢を温存する方向にあります。医者の自己満足のみで術後に使い難い患肢を残すより、患者の術後 QOL を考えてあえて離断・切断も考慮する場合も少なからずあるということを再認識させられると同時に最近我々整形外科医は患者さんの心の叫びに耳を貸すという基本からかなり離れてしまっていることを痛感したシンポジウムとなりました。今後骨・軟部腫瘍に携わる整形外科医は看護師、理学療法士、義肢装具士の方々などと協力し患者さんの術後 QOL、社会復帰、スポーツ復帰、パラリンピックへの参加などに積極的アドバイスを送っていくべきであると考えます。

整形外科医にとっての緩和ケアとは

近年の悪性骨・軟部腫瘍の予後は飛躍的に改善しているものの、残念ながら根治手術を行えない患者さんが多数存在することも事実であります。また他科における癌治療の成績が向上するにつれ転移性骨腫瘍患者が、良い言葉ではありませんが「waste basket」的に整形外科に集まり、根治手術困難な転移性骨腫瘍患者症例は年々増加しているといえます。これらの患者さんの治療にスポットを当て、シンポジウム「悪性腫瘍を扱う整形外科医のための緩和ケア—骨・軟部腫瘍学会からの提言—」を企画しました。この中では有効な外科的治療のない原発性骨腫瘍症例、広範な転移巣の存在する症例、化学療法、放射線療法の効果の少ない症例に対して、整形外科医としてどのように対処するか、病院における緩和医療チームはどうあるべきかなど終末期医療、緩和ケアについて十分な討論がなされました。参加者に悪性骨・軟部腫瘍の治療における緩和ケアの重要性が十分に認識されたと思います。他科における癌の根治的手術後の骨転移が増加してきている現在、本シンポジウムを通じて整形外科医として緩和ケアの知識を増やさなくてはならないと痛感するとともに旭川医大病院に構成された緩和医療チームに整形外

科として積極的に参加しなくてはならないと考えています。

その他のシンポジウム

「骨・軟部腫瘍の病理診断における HE 染色の限界と免疫染色の問題点」では、骨・軟部腫瘍の病理組織診断における HE 染色と免疫組織学的染色それぞれの長所・短所を討論していただきました。近年の免疫組織学的診断や遺伝子解析による診断の進歩には目を見張るものがあります。しかし、基本となる診断は HE 染色であると考えます。正確な診断を得るためには通常の HE 染色標本を前にしての徹底的な討論を行ったうえで、上記の特殊染色を用いた診断をうまく絡み合わせなければならないと考えています。現在ではとかく HE 染色による診断をなおざりにする傾向が見受けられ、免疫組織染色などの特殊染色がなければ確定診断を付けることが出来ない病理の先生が増えてきている印象があります。これは本末転倒です。本シンポジウムを通じてもう一度原点に戻って H&E 染色標本を穴のあくくらい見て診断をつける姿勢の重要性を感じました。

4. 遊び心

三重大学整形外科の故荻原義郎教授が第27回の本学会を主催された際に、学会運営における「遊び心」を強調されました。その感覚を生かしたいと思い、本学会においても随所に遊び心を加えました。ポスター演題の質疑応答は学会2日目の昼にランチョンポスターと称し、昼食をとりながらそれぞれのポスターの前で質疑応答をするスタイルをとりました。座長・司会者など一切なしで、ある意味和やかな雰囲気です。十分な質疑応答がされたと思います。また参加者の皆様に優秀ポスター賞の投票を行っていただき3名の先生方を会長表彰をいたしました。学会1日目終了後には学会場エントランスホールにて全員懇親会を開きました。またこれに先立ち「チェンミン二胡演奏会」を開催し学会発表や討論で疲れた身体をチェンミンさんの二胡の澄んだ音色で癒していただきました【図-7】。



図一 7 全員懇親会におけるチェンミンさんの二胡演奏会

おわりに

これからの整形外科医の骨・軟部腫瘍に対する治療戦略は悪性腫瘍患者の5年生存率、10年生存率のみを見据えた戦いではなく、患者さんのQOLを第一に考えた手術方法、これには患肢温存か離断・切断か、そして最小侵襲手術の適応はあるのかないのかなどが含まれています。そして終末期医療、緩和ケアなどを再検討する時期に来ていると考えています。本学会の基調テーマであるJaffeのtriangleをさらに広げて、その三角形をコメディカルの方々や患者さん、患者さんの家族の方々を含めた五角形、六角形にし上でのバランスの良い治療戦略が絶対的に必要であると考えます。本学会がそのための礎に成ったのであれば光栄です。

引用文献

1. Henry L. Jaffe: Tumor and tumorous conditions of the bones and joints. Lea & Febiger, Philadelphia, 1958
2. 松野丈夫: オリンピックとパラリンピック. 整・災外41: 829, 1998
3. 佐藤真海: ラッキーガール (集英社, 2004)

本学教員執筆書籍の紹介

黒島 晨汎・浦野 哲盟・柏柳 誠・河合 康明・窪田 隆裕
篠原 一之・高井 章・丸中 良典・守屋 孝洋 共著

人体生理学

朝倉書店 2006年3月25日発行

柏柳 誠

本書は、人体の生理学の要点を学ぼうとする人々のために執筆された。本学名誉教授である黒島晨汎先生と北海道大学名誉教授故伊藤真次先生が1971年に初版として刊行された「人体生理学入門」、1985年に刊行された「新版 人体生理学入門」および1992年に刊行された「最新 人体生理学入門」の系譜につながっている。今回、2003年に逝去された伊藤先生に代わり、本学生理学講座自律機能分野の高井章教授をはじめとする新しい執筆陣が加わり、全面的に書き改められた。本書は、看護師、保健師、理学療法士、作業療法士などの各種メディカル職を目指す学生たちに対する必要な人体生理学の基礎的な知識を提供することを第一の目的としている。「人体生理学」では執筆者が大きく変更されただけでなく、「最新 人体生理学入門」までは、A5版であったが、今回からB5版に大きくなり、ページ端のスペースに解説を加えることにより、生理学の入門書としての教科書的な内容に留まらずに、最新の、しかも、深い内容の説明を加えているので読み応えのある内容が記述されている。

筆者は、自律機能分野の高井教授のご推薦により執筆者の一人に加えて頂いた。フルサイズの教科書ではなく、入門書的な性格を持つために詳しく書くことはできなかったが、今までの自分が持っていた知識があやふやだったことを気づかせてくれたのでとても勉強になる作業だった。教科書は、先に発行されている教科書を参考にして書かれるのは洋の東西を問わない。ただし、原著論文を確認せずに何代も教科書のみを参考に執筆が重ねられると正確さに著しく欠ける内容となる危険性がある。例えば、筆者の留学先のザールランド大学医学部第二生理学教室のリンデマン教授が折に触れて語っていたのは、舌の味覚地図に関する話題であった。1900年代のはじめにドイツの研究者が舌の様々な部位を4つの基本味で刺激したところ、舌の先端では甘味に“比較的”応答しやすく、舌の付け根の部位は苦味に“比較的”応答しやすい傾向を発表した。

この結果は、多くの人々が興味をおぼえたために多くの生理学の教科書で引用された。ただし、教科書に掲載される図は、多くの場合、原著論文で掲載された図を読者に分かりやすくするために少し手を加えている。新しく執筆された教科書は前に出版された味覚地図を参考にすることを繰り返したために、教科書から教科書に引用されていく過程で原著論文の主旨とはだんだん異なっていった。極端なものでは、甘味は舌の先端で、苦味は舌の付け根の部分で特異的に受容されると説明するように誤って記述されるようになった。最近では、味覚地図は誤解を招くことが知られるようになっていたためにフルサイズの教科書では記述が正確になっている。しかしながら、入門的な教科書では未だに誤った記述がなされているものも散見される。

多くの学生たちは、教科書に書かれていることは間違いのないものと確信している。そのような学生に対して、教科書に書かれていることでも間違っていること“も”あると教えてきた。ただし、自分自身でも教科書的な知識というのは、“大半の内容”がある程度その世界で認められているものであると思こんでいた。しかしながら、出版社から本の形で出版されるというプレッシャーから間違ったことは書けないという思いで何冊かの成著を真剣に読んでみると、教科書ごとに解釈が異なっている記述に思っていた以上に何度も出くわした。自分が専門である味覚や嗅覚の事柄は、いろいろと対立的な実験結果を知っているために教科書的な事実を記述しにくいことは強く感じていたが、当然のこととはいえ、他の分野でも教科書に書かれていることは、全てが本当に正しいわけではないことを再確認した。そのような現状は承知のうえで、ページ数が限られた状況の中で、現在出版されている教科書よりもより正確な記載を心がけた本といえる。なお、本稿の執筆にあたり、原著のとりまとめをされた黒島先生の“はじめに”を参考にさせて頂いた。

(生理学講座神経機能分野)

本学教員執筆書籍の紹介

藤枝 憲二 編

成長障害のマネジメント 改訂版

医薬ジャーナル 定価2,940円

向井 徳男

冒頭に「成長障害は、日常診療の場で小児においてありふれてみる病態で、様々な原因により引き起こされ、また治療可能な疾患も多くあります。しかし、それ自体症状が穏和で、学校検診で成長障害を指摘され受診するなど、患者あるいは家族自身がそれを意識して受診することはあまり多くありません。このため、感染症などで受診した患者の中から治療可能な成長障害を見つけだすことが重要になります」とある通り、我々小児科医にとって早期に成長障害を来している患者を検出し、病態を調べ、治療していくことは重要であり、それこそが成長発達を扱う小児科医の醍醐味と言えるかもしれません。

本書は、それぞれの成長障害に関する国内のエキスパートが分担執筆しており、その内容は解りやすいばかりでなく、極めて興味深い内容に仕上がっています。

目次を拾ってみますと、I. 小児の成長・思春期発達、II. 骨年齢・骨密度の評価法、III. 成長障害の鑑別と診断の進め方、IV. 成長ホルモン治療までの手続き、V. 成長障害治療の実際、VI. 成長障害児の社会的心理的問題とケア、VII. 成長障害治療の将来展望、VIII. 成長障害トピックス、となっていて、最後に新しい標準成長曲線が示され、また豊富な参考文献も紹介されています。

内容は成長科学協会や小児慢性特定疾患事業への申請方法の紹介など極めて実利的な面もありますが、成長の基礎的知識や成長障害の鑑別、各疾患における成長障害治療の実際について、さらに、トピックスでは分子遺伝学的な知識についてもわかりやすく紹介されていて科学的な興味も刺激され、専門家から研修医、看護士まで実践の場で広く有効に活用する事ができる良書であると思います。

成長曲線は語る

成長障害をきたす小児疾患—症例と解説

診断と治療社 定価5,040円

日本人の成長発達の変化に伴い、2000年に新たなデータを用いた標準身長・体重表、標準成長曲線が作成され、これらが我が国における成長障害を診断する上でのゴールドスタンダードとなりました。

本書は、成長曲線を切り口に小児における成長障害をきたす疾患を網羅的に呈示、概説した非常にユニークな解説書です。13章からなり、第1章は標準成長曲線および代表的5疾患の疾患特異的成長曲線と肥満度判定曲線の解説、第2章では低身長を呈する31疾患、第3章では過成長を呈する7疾患、第4章では尿崩症の3疾患、第5章では性分化・性成熟異常を呈する13疾患、第6章では甲状腺の4疾患、第7章では副甲状腺・カルシウム異常を呈する3疾患、第8章では副腎の5疾患、第9章では糖尿病・肥満の5疾患、第10章は腎臓・心臓・消化器の6疾患、第11章は奇形症候群の5疾患、第12章は神経・筋・精神疾患の3疾患、第13章は代謝異常症3疾患です。これらをすべて合わせると93疾患にもなります。

それぞれの項目に関して小児の内分泌、腎臓、神経・精神、代謝などの臨床経験に富む本邦の代表的な専門家が見開き2ページの形でわかりやすく解説しています。序文に書かれている通り、小児の成長障害は点でとらえる事は困難であり、描かれた成長曲線が語る物語を理解することが重要です。実際に示した患者さんの成長曲線が治療の介入とともに示されているため、それぞれの物語が重みを持って感じられます。

成長障害を扱う臨床の現場や、小児と集団に関わる必要のある公的な現場で、症例発見のきっかけや、症例の診断・治療効果の評価などに役立つことが期待される実際的な解説書であると思います。

(小児科学講座)

本学教員執筆書籍の紹介

岡田 洋子・荃津 智子・井上由紀子・志賀加奈子 著

小児看護学 3 家族への系統的アプローチの実際

医歯薬出版 2006

宮 島 朝 子

少子高齢社会が急速に進展する中で、本来家族が果たしてきた役割や機能は低下し、さまざまな健康問題を抱える家族が増加している。わが国の看護界では、1990年代後半に家族看護学講座が設置されたのを皮切りに家族看護学に関連した書籍や雑誌が刊行され、1994年には家族看護学会が発足している。

2000年以降は家族看護に関する多くの書籍が刊行されている。その中には、家族看護学の理論・モデルの紹介や実践に向けたアセスメントスケールの活用法など、家族ケア・家族システムの視点から書かれたものがある。また、家族を対象として在宅・老年・精神など、各専門領域の視点からそのケアについて書かれたものがある。しかしながら、専門領域から家族ケアや家族システムについて書かれたものは見られないように思う。

このたび『小児看護学1』、『小児看護学2』に続くシリーズとして発刊された『小児看護学3 家族への系統的アプローチの実際』は、小児看護学の専門家の視点から“家族への系統的アプローチの実際を意図”して発刊された、貴重な専門書である。内容は以下の4章で構成されており、家族へのアプローチに必要な内容がわかりやすく整理されている。

＜第1章 「家族」とは—現代家族の特徴＞では、家族についてのさまざまな定義を紹介した上で、家族を取り巻く環境、家族形態、家族機能の変化を丁寧に概観している。次いで小児や家族が抱える健康問題を、“家族に起こっている現象”として取り上げている。小児看護学の見方が医学モデルとは異なることを実感させられるところである。

＜第2章 家族看護とは＞では、家族看護の発展の背景や目的、倫理的課題について述べている。短い章ではあるが、看護で、家族を1つの単位として取り上げることが必要な理由が的確に述べられており、家族看護に対する著者の視点の明確さが感じられる。

＜第3章 家族看護を支える理論的枠組み＞では、構造・機能的枠組み、家族発達論的枠組み、相互作用論的枠組み、ニード論的枠組みから家族をどのように

捉えるかを概説し、それぞれのアセスメントの視点を示している。また、家族システムの階層性に対するアセスメントを具体的に示すとともに、家族に焦点を当てた看護過程の特徴や、家族看護における看護職の役割について述べている。家族看護における看護職の役割は、見えるケアだけでなく見えないケアも多い。コーディネーター、継続的な役割など、ここで述べられている内容はそれをきちんと描き出している。専門職とはこういう仕事ができることだ、と納得させられる内容である。

＜第4章 家族看護の体系的・系統的アプローチの実際＞は、おそらく執筆者が最も力を入れて取り組んだ章であろう。提示された10事例は年齢、疾患、家族背景もさまざまで、家族を多面的に捉えられる優れた内容になっている。各事例はまず理論枠組みからアセスメントし、家族システムから見た全体像を描き出し、家族・個人の健康問題を明確化して計画を立てるといった構成になっている。子どもや家族が抱えている健康問題は多様であり、看護職には顕在的・潜在的な現象を見抜く力が求められる。小児看護の専門看護師も十数名登録されるようになったが、この領域に関しては、外来における役割が重要な位置を占めるように思う。カナダでは小児専門病院にナースマネージドクリニックがあり、ナースクリニシャンと言われる専門家が活躍していた。本事例で示された家族への系統的アプローチを読みながら、日本でも近い将来、看護専門職がクリニックを開設して活躍できる日が来ることを期待したい気持ちになった。

研究はその人の生き様が出ると言われる。書籍も同じではないかと思う。本書には岡田先生を筆頭に各執筆者の生き様、即ち一貫性のある思考、冷静な判断、視野の広さ、そして心から子どもを慈しむ人間味あふれる眼差し、があちこちから読み取れる。小児看護学の専門家による家族への系統的アプローチの実際を述べるにとどまらず、看護学の新たな発展を感じさせてくれる良書である。

(京都大学医学部保健学科看護学専攻)

【談話室】

Medical English at Edinburgh University

Sharon Hanley*

Introduction

Last summer, from August 14th to 25th, I spent two weeks studying at the Institute of Applied Language Studies at Edinburgh University. The course I attended was *Teaching English for Medicine* and in this essay I shall discuss the various courses offered by the Institute for medical students and teachers, as well as give some background information on Edinburgh University and its College of Medicine & Veterinary Medicine.

1. Edinburgh University

The University of Edinburgh was established by a Royal Charter over 400 years ago in 1582. It is the fourth oldest university in Scotland and the sixth oldest in the United Kingdom. Today with 18,200 undergraduates, 5,700 graduates and over 300 degree courses, it is one of the largest and most prestigious universities in the United Kingdom. Notable alumni of the university include Alexander Graham Bell, David Hume, Robert Louis Stevenson and John Witherspoon.

2. The College of Medicine & Veterinary Medicine

While origins of the Medical School can be traced back to the barber surgeons of Edinburgh in the 16th century, the Faculty of Medicine was not formally established until 1726. Three years later in 1729, the purpose-built Royal Infirmary of Edinburgh was erected and by 1764 there were so many students that a 200-seat anatomy theater had to be built in the College Garden. This period is also famous for

grave robbing where the infamous Burke and Hare not only stole corpses from freshly dug graves but also killed many homeless people to sell their bodies to the school of anatomy.

Today, medical students at the university perform no dissections. The cadavers are already pre-dissected and labeled for students to examine and sketch. Further anatomical study is carried out with state-of-the-art computer equipment in the new School of Medicine, which opened in 2002. Despite this seemingly lack of "hands-on" experience, students meet their first patients in the first month of their studies and by the time they graduate they are able to, amongst other things, establish intravenous access, administer insulin, perform basic suturing, fundoscopy, lumbar puncture and airway management.

Entrance to the medical school is extremely competitive with equal weighting given to both academic and non-academic criteria in the selection process. Edinburgh accepts 202 UK/EU students and 16 overseas fee-paying applicants per year. Students are expected to get the required grades (AAAAA) on their first sitting, thus so-called 浪人 would not be considered in the selection process. From 2006, applicants are also required to take the UK Clinical Aptitude Test (UK CAT) to assess a wide range of mental abilities and behavioral attributes identified by medical schools as important. This test is not curriculum based as it seeks to investigate innate skills.

Famous alumni of the medical school include Charles Darwin, Joseph Lister, the first doctor to use antiseptics in surgery, and James Simpson who led the way for the use of chloroform in midwifery and surgery. Many medical school

*Medical English at Edinburgh University

graduates were also involved in the founding of several of the first medical schools in the US and Canada.

3. Medicine Related Language Courses

The Institute of Applied Language Studies is a self-funding unit within the College of Humanities and Social Science at the University. It offers three medicine related language courses: one for pre-clinical students, one for doctors or students with clinical experience and one for teachers of either medical students or medical professionals. I shall discuss each course in detail.

3.1 English for Medical Students

This course is intended for students in their first three years, or pre-clinical years, of medical study. Knowledge of medicine is not assumed, but the language level for the course is intermediate. A diagnostic test is carried out at the

beginning of the course and while most Japanese students pass the (written) test, they often struggle with the spoken aspects of the course. Any student thinking of taking the course must be aware that all classroom communication will take place in English. The course lasts 3 weeks with 20 hours of formal instruction per week, 5 mornings and 3 afternoons, and focuses mainly on speaking and listening skills in pairs or small groups. Students are also expected to undertake a small project and give a short presentation of their work on the last day of the course. This course takes place twice in the summer vacation and for AMC students the course in the last week of July and the first two weeks of August would be the most suitable.

3.2 English for Medicine

This course is intended for doctors or medical students with some clinical knowledge. In particular, it is recom-

Sample Timetable

English For Medical Students

	Session A 9:15-10:45	Season B 11:15-12:25	Season C 2:00pm-3:40
Monday	Medical News: Reading & Reporting	Laser Eye Surgery: Video Tasks	Medical Crossword: Communicative Activity
Tuesday	Numbers, Graphs & Charts	Talking to Patients: History-talking	Royal College of Surgeons Museum: Poster Task
Wednesday	Computer Lab: Interactive Case-Problems	Poster Presentation	Individual Study/ Social Program
Thursday	Killer Virus: Reading and Video	Resuscitation: First Aid Quiz	Guest Speaker
Friday	Medical Vocabulary 1	Cardiac Arrest: Video/Speaking Activity	Individual Study/ Social Program

Sample Timetable

English For Medicine

	Session A 9:15-10:45	Season B 11:15-12:25	Season C 2:00pm-3:40
Monday	Smoking & Exercise: Summarizing Spoken Report	Talking to Patients: Explaining Diagnosis and Management	Medical Crossword: Communicative Activity
Tuesday	Writing a Case Report	Medical Ethics: Group Discussion	Listening/ Reporting Oral Report
Wednesday	<i>Ankylosing Spondylitis</i> : Listening & Note-taking	Procedures: Written Description of a Medical Procedure	Individual Study/ Free Time
Thursday	<i>Mr. AA</i> : Listening to a Case Presentation	Numbers & Levels: Reporting Laboratory Results	Case Presentations: (Students present in pairs)
Friday	Individual Student Talks	Language Review: Grammar & Vocabulary Revision	Individual Study/ Free-Time

mended for those planning to do clinical-attachments in English speaking countries. The language level for this course is also intermediate or above and any student found to have too low a level will be advised to take a General English course. This course also runs for 3 weeks and follows the same type of schedule as the above-mentioned *English for Medical Students* course. Unlike the former, as well as listening and speaking, it also helps participants develop their writing skills. It is a more specialized course and by the end of it participants should feel more confident and fluent in using English in professional situations. Participants also have the opportunity to attend a tutorial at an Edinburgh hospital. This course takes place over four different periods, but for AMC students, once again, the course in the last week of July and the first two weeks of August would be the most suitable.

3.3 Teaching English for Medicine (TEM)

This is an interactive course intended for English teachers involved in the teaching of doctors, nurses and medical students, as well as medical professionals involved in the teaching of English. It is open to both native and non-native speakers with a minimum of 2 years' teaching experience. The course aims to equip participants with a knowledge base for TEM by acquainting them with medical English resources. Participants are encouraged to plan or reassess their own course design and methodology and are given the opportunity to create lesson plans for their own specific teaching situations. Instructors involved in this course collaborate closely with the medical faculty at Edinburgh University to provide authentic materials and language situations. Time is also given for observing the *English for Medicine* and *English for Medical Students* classes. While the course is only 2 weeks long, it is intensive, with at least 35 contact hours in addition to classroom observations, self-directed activities and resource consultation. It is normally held in the third and fourth week of August.

4. Fees, Transportation and Accommodation

With the strong British pound, studying at the university, even a summer course, is not cheap. The 3 weeks courses cost £725, which is close to 150,000 yen and the 2 week course £530, or about 110,000 yen. Accommodation is provided either in university self-catering flats (some offering breakfast in a campus restaurant) or with a host-family and costs around 35,000 yen per week. While there is no direct flight to Edinburgh from Japan, it is about a 60-90 min flight from most major European airports. However, with recent travel disruptions, avoiding Heathrow Airport is recommended! The earlier the flight is booked, the cheaper it will be, but since it is summer and July/August are peak traveling times in Japan, be prepared to pay between 150,000 and 250,000 yen for the return flight.

5. Conclusion

As the capital of Scotland, Edinburgh is a vibrant city and the center for government, business, learning and the Arts. But with a population of only 500,000 people it is safe and relatively compact. In the summer there are a number of festivals including the Edinburgh International Festival and the Festival Fringe. The School of Medicine at Edinburgh University offers some of the best medical research programs both in the UK and internationally. The Institute of Applied Language Studies works closely with the School of Medicine to offer highly structured courses that are tailor-made to meet the specific needs of both international students and professionals in the field of medicine. By attending medical English courses at Edinburgh University, international students are not only given the opportunity to improve their English, but also the chance to make future contacts for clinical attachments or collaborative research in the UK.

旭川医科大学 回顧資料(8) 昭和55年度

「中央研究棟ニュース」(現「機器センターニュース」)の発刊

1980年(昭和55)年といえば、6月に衆議院・参議院のいわゆるダブル選挙が初めて行われた年である。この選挙戦の最中に首相の大平正芳が心筋梗塞で急死し、浮動票の多くが与党自民党への同情票につながり、同党は圧勝した。選挙後の特別国会では、大平派の大番頭格であった鈴木善幸が新首相に就任した。もともと彼は、リーダーシップには乏しくむしろ党内の調整役に徹するという、地味なタイプの政治家として知られていた。彼は就任早々「和の政治」を唱えた。こうして、自民党実力者とそれに率いられた派閥が血で血を洗うような権力闘争に明け暮れた「三角大福」(首相就任順に並べると田中角栄・三木武夫・福田赳夫・大平正芳)の時代は終焉を告げたのである。

新首相誕生2日後の7月19日は、第22回オリンピックモスクワ大会の開会式にあっていた。しかし、日本・アメリカなど主要先進資本主義諸国は、前年12月に起こったソ連(当時)のアフガニスタン侵攻に抗議して、このオリンピックへの参加をボイコットしていた。柔道の山下泰裕、マラソンの瀬古利彦など、メダルを期待されていた当時の有力選手たちの多くが無念の涙を飲んだ。他局を出し抜いてソ連に多額の放送権料を払い、同大会の独占テレビ中継をもくろんでいたテレビ朝日も、すっかりあてがはずれた。

この年の医療関係のニュースとして特筆すべきは、埼玉県所沢市の富士見産婦人科病院の乱診・乱療が判明したことである。同年9月、同病院の理事長が無免許診療で逮捕された。彼は、必要のない臓器摘出手術などを相次いで行い、被害届の提出者は900名にも達した。しかし、のちに告訴はすべて不起訴となった。

大学関連の大きな事件としては、3月に早稲田大学商学部で入試問題の漏洩が判明したことがあげられる。漏洩に関与していた同大学職員4名が逮捕され、のちに起訴された。また、斡旋疑惑の早大教育学部教授が解任された。同月31日には同大の不正合格9人が入学を辞退した(なお、翌年5月、早大は、1971(昭和46)年以降の不正合格者55名(うち卒業者42名)の除籍を決定した)。ちなみに大学受験といえば、11月29日には、神奈川県川崎市の高級住宅で2浪中の予備校生が両親を金属バットで撲殺するというショッキングな事件が起こり、以後、マスコミはこの事件をいわゆる「受験地獄」と結びつけて大々的に報道していった。

芸能界の話題をひとつあげると、人気絶頂の歌手・女優であった山口百恵が3月7日に俳優の三浦友和との婚約を発表し、以後、引退・結婚までの約200日間、いわゆる「百恵フィーバー」がつづいた。彼女の自叙伝『蒼い時』(といっても実質的な執筆者はコピーライターの残間江里子)は、発売1ヶ月で100万部以上が売れたとされる。

さて、この年、わが旭川医科大学では、3月に、附属病院中央診療棟Bの3階135平方メートル分が増築され、また、講義実習棟2階の第1・第2講義室の改修が成った。さらに、大学首脳陣の居城である学長棟・副学長棟・局長棟の新工事が完工した。こうして本学の建物の体裁は、いちおう完成の域に達した。船出して8年目、ほぼ順風満帆の1年であったといえよう。同月に卒業した学生(第2期生)は、男性77名、女性10名の計87名であった。入れ替わりに4月に入学したのは、男性112名、女性8名、計120名であった。まだまだ女子学生は少数で、医学科入学生の3分の1ほどが女性で占められている昨今と比べると隔世の感がある。

この年、本学には、新首相と同様、特筆すべき派手な話題はなかったようである。そこで地味な話題を1つ紹介しよう。国会で新首相が誕生した約2ヵ月後の9月20日付で、A4判2ページだでの簡素な印刷物「中央研究棟ニュース」が本学中央研究棟運営委員会によって発刊された。当時、同委員会委員長は第二生理学講座の森茂美教授であった。このニュース誌は、第2号が12月10日付、第3号は翌1981（昭和56）年3月20日付で刊行され、同年6月20日付の第4号からは名称が「機器センターニュース」と改められた。そしてその後もほぼ3ヶ月に1度のペースでコンスタントに発行され、同センターの人事や新しい機器などが紹介されてきた。やがて、記事にすべき内容が増えてきたためであろう、1982年6月21日付の第8号で初めてA4判4ページとなり、以後、原則として4ページだてとなった。この「機器センターニュース」は2003（平成15）年末までに通算93号を数えている。

この「中央研究棟ニュース」（現「機器センターニュース」）を創刊号から読み通すと、本学が過去20数年間にわたって導入してきた研究用機器の種類とその性能の変遷ぶりがわかって興味深い。今回は、同ニュースの中から、1980年12月10日付の第2号の内容の一部を紹介しよう。電子顕微鏡やオシロスコープの性能に文字どおり隔世の感があることが読み取れよう。

（旭川医科大学 歴史・哲学 藤尾 均）

中央研究棟 ニュース

No. 2

昭和55年12月10日

編集・発行

旭川医科大学

中央研究棟運営委員会

デジタル・ストレージ・オシロスコープと
ファンクションジェネレーター

電子顕微鏡室紹介

前に中央研究棟に用意すべき機器についての希望をアンケート調査したことがあります。その中のいくつかは購入できました。今回は表題の2機種を紹介いたします。

いまある変化をオシロスコープで観察していたとします。1秒間に50回同じ変化が繰返すときは、止まって見えますから問題ないのですが、1秒間に1回とか、数回なにか変化がおきるときは御手上げです。このようなときに、デジタルストレージオシロスコープは役に立ちます。ボタンをポンと押しますと、波形が残って止まってあらわれてくれます。ブラウン管の輝点がいつ動き出すかは、ファンクションジェネレーターを使用して、トリガパルスをオシロに入れて制御することができます。このファンクション・ジェネレーターは0.002Hzから2MHzまでの正弦波、三角波、方形波、のこぎり波、パルス波を出すことができ、多彩な用途に適應できるように作られています。オシロの性能はDC~10MHz、2現象で、最大200秒の遅いスイープ時間でも安定した連続波形が得られ、瞬間的波形の記録と再生ができます。データの処理には電子計算機を役立てて下さい。このような手近かにあるものを利用して実験装置を組立てていくのも、ひとつの方法で、勿論時間は多少かかりますが、すべて便利に作りあげられた装置では得られない測定ができるかもしれません。

中央研究棟は昭和49年5月に建物が完成され、他の機関、研究室等の建物が完成するまでの間暫定利用に供されてきました。この間1階の電顕室超遠心機室、低温室のみが活動を開始しました。電顕室では透過型電顕2台、最高加速電圧125KVの日立HU-12A型と50KVの日立HS-8型が設置されこれに関連した超ミクローム、ピラミトーム、ナイフメーカー、ポリマライザー、点光源引伸器などが備えられました。51年9月に他の機関の完成に伴って中央研究棟全階が使用できることになり、その後53年3月に走査型電顕、日本電子JSM-25が設置され、関連した臨界点乾燥装置も入り多くの人に利用されることとなりました。翌年3月には分析電顕、日本電子JEM-100CX型（サイドエントリー構成）が設置されました。この機器はX線マイクロアナリシスによる元素分析において、X線を「波」の形で検出する従来の波長分散形（WDS）に対して、それを粒子の形で検出し電気的にエネルギーの選別を行うエネルギー分散形（EDX）でデータディスプレイ装置にマイコンが組込まれていて11Na~92Uまで検出できます。以上の様に電顕室は多くの機器が設置され利用者も全学科目、講座の7割が使用しています。

『旭川医科大学研究フォーラム』投稿規程

投稿資格

1. 投稿者は、本学教官および本学教官から推薦され編集委員会の承認を受けた者とする。

投稿原稿

1. 投稿原稿は、未発表の原著論文（事例・症例・調査報告等も含む）とする。
2. 著作物の内容をデジタル化してハードディスク等の記録媒体に蓄積することにより、インターネット上で公開する。

原稿の提出

1. 図表を含めてオリジナル原稿1部、コピー2部を編集委員会に提出する。
2. 夏号（6月発行）掲載分は3月10日、冬号（12月発行）掲載分は9月10日を締め切りとする。

原稿の掲載

1. 原稿の採否は、編集委員会が選んだ、査読員（レフェリー）による査読の結果を踏まえ、編集委員会が決定する。査読員は原則として学外者とする。

執筆要領

1. 原稿は、日本語または英語で書かれ、研究目的・方法・結果・考察など、論文としての体裁が整っているものでなければならない。
2. 原稿は、原則としてパソコン又はワープロによって作成し、日本語の場合は400字詰原稿用紙に換算して30～35枚程度、英語の場合はほぼそれに匹敵する情報量をめやすとする。投稿の際には、定められたフォーマットで印字した原稿にフロッピーを添える。
フロッピーの標準形式
・媒体 3.5インチ2 HD
・形式 MS-DOS (1.44MB) フォーマット
・ファイルの形式
文字 MS-DOS テキストファイル
図表等 画像データをデジタル情報として提出可能な場合
(画像フォーマット: EPS, JPEG, TIFF, PICT, BMP)
3. 原稿には、500字以内の和文抄録、200語以内の英文抄録、5個以内のキーワード(和英併記)をつける。
4. 原稿の記載順序は原則として、表題(和英併記)、著者名、所属部局名、要旨(和英)、キーワード(和英)、緒言、素材および方法、結果、考察、総括または結論、謝辞、注および参考文献、図表説明とする。
5. 数字は算用数字を用い、単位は原則としてCGS単位による。特殊な単位を用いるときは、簡単な説明を加える。
6. 図表は本文とは別に1枚ずつ作成し、そのまま印刷可能なように明瞭に描く。写真は、原則としてモノクロで鮮明に紙焼きしたものに限る。図表・写真とも、番号と表題をつけ、裏には論文名・著者名を明記する。また、本文中の挿入すべき箇所の右欄外にその位置を指定する。
7. 前項の規定にかかわらず、カラー写真の掲載が論文としての価値を著しく高めると著者が判断した場合は、当該写真のカラー掲載を申し出ることができる。
8. 人名・地名に原語を用いるほかは、文中の外国語にはなるべく訳語をつける。
9. 引用・参考文献とその記載方法は次の基準による。
 - ① 主要文献のみを、本文中の引用・参照順に1)、2)、3)のように番号を付したうえで示し、対応本文の右上に同一の番号を記す。
 - ② 雑誌については、著者名：論文題名、雑誌名、巻(号)、頁一頁、年号(西暦)の順に書く。Index Medicus所載の雑誌については、その慣用略称を用いる。
 - ③ 単行書については、著者名：論文題名、書名、編集者名、版、発行所、頁一頁、年号(西暦)の順に書く。
 - ④ 訳本は、原著者名：原書名(版)とその発行年次、訳者名、書名、頁一頁、発行所、年号(西暦)の順に書く。
 - ⑤ 著者複数の場合は、主著者を含め3名までを記載し、その他の共著者は‘et al’または‘ほか’として取り扱う。
10. 人文・社会科学あるいは語学関係の論文にあっては、上記の様式にあわせることが望ましいが、各分野の慣例に従うことでもよい。

校 正

1. 校正は、著者が行う。校正に際しては編集委員会が認めたものを除き、原稿の改変を行ってはならない。

平成12年5月25日

編 集 委 員 会

改正 平成13年2月5日

|| 編 || 集 || 後 || 記 ||

今回から本研究フォーラム誌では、平成16年度に立ち上げられた本学「独創性のある生命科学研究」参画プロジェクトの報告論文を掲載することになりました。このプロジェクトは大学全体として推進する研究内容に沿って応募されたテーマを支援するもので、学内の複数の講座・研究グループが参画しているものです。このプロジェクトの報告論文が今後継続的に本誌に掲載されることは、本学の特色ある研究を学内外に紹介する上で有効な序段であり、フォーラム編集委員として喜ばしいと感じています。今後も特色ある顕著な研究成果が挙がることを心より期待しています。カリキュラム改革、大学改革の様々な取り組みの成果も今後目に見えた形で現れてくるであろうと思われませんが、これらの成果も本誌に論文として投稿され、今後の教育・研究・大学改革に生かされることを願っています。

表紙解説

小惑星 (asteroid) は、太陽の周りを公転する惑星よりも小さな天体であり、その多くは火星と木星の間の軌道を公転しているが、地球付近を通過する可能性のあるものも存在する。現在までに、世界で発見され登録された小惑星は約30万個にのぼる。2005年9月に、宇宙機「はやぶさ」が小惑星イトカワ（日本のロケット開発の父・糸川英夫博士の名に因んで命名）近傍に到着し、可視光での撮影、近赤外線スペクトルの測定、レーザー高度計による測地、および蛍光X線の観測を行い、小惑星表面の物質のサンプルリターンを行い、2010年に地球へ帰還する予定である。（Wikipedia より）

また専門書によると、地球上での生命の誕生は約10億年経った頃と言われており、その進化の過程は連続的に変化しているというよりは、段階的に急変しているように見えるそうです。生命種の段階的区分によって、古生代、中生代（三畳紀、ジュラ紀、白亜紀）、新生代に分けられ、各生代、各紀の最後には、前時代の大半の生命種を消し去る大絶滅が起こっており、その時点で全地球規模の大変革が起こったことを示している。その原因としては、マントルやコアの対流などの内因や、小惑星衝突などの外因が推測されます。白亜紀と新生代第三紀の境界における大絶滅は、6,500万年前にメキシコ・ユカタン半島に落下した直径10kmにも及ぶ小惑星の衝突によるとの考えが有力です。絶滅を乗り越えたわずかな種が、前時代を支配していた恐竜のいなくなった空間で、それまでとは全く異なった進化過程を展開し、現在の私たち人類（ホモ・サピエンス）の誕生につながっていったと考えることができるかもしれません。

もし、それら小惑星の軌道が逸れ、大衝突の一つでも起こらなかったとしたら、あるいはもっと多かったとしたら、今の私たちは存在していなかったかもしれない…そんなことに思いを馳せながら、小惑星ならぬ地球生命の源（講座名群）が原始の地球に衝突していく様を描いてみました。

整形外科学講座 今井 充

本誌の刊行目的と編集方針

〈刊行目的〉

旭川医科大学の教官・研究生・大学院生等の学術研究の成果を広く公表するとともに、これを他大学・研究機関等が刊行する類誌と積極的に交換することにより、学術交流を推進し、本学の発展に寄与することを目的とする。

〈編集方針〉

投稿論文の採否は、編集委員会が委嘱した学外の審査員による査読の結果を踏まえ、同委員会が決定する。このほか、医学医療従事者等の生涯学習に資するため、編集委員会が執筆を依頼した論文等を、同委員会で点検のうえ掲載する。刊行は原則として6月と12月の年2回とする。

なお、編集委員会は、刊行後すみやかにインターネットの本学ホームページ上に本誌全文を掲載する。

平成13年7月

旭川医科大学研究フォーラム編集委員会

編集委員（五十音順）

石川	一志	（看護学講座）
小川	勝洋	（図書館長／委員長）
鈴木	裕	（生化学第二講座／副委員長）
高橋	龍尚	（数理情報科学）
廣川	博之	（経営企画部）