

金沢医科大学

# 総合医学研究所年報

第24巻 2013

**Annual Report of  
Medical Research Institute**  
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

# はじめに

総合医学研究所は設立して4半世紀を迎えようとしています。これまで学内外の多くの先生方のご協力を得ながらここまで発展することができました。関係各位の先生方に感謝申し上げます。

研究所の目的に、①全学の研究支援、②独自の研究活動の昂揚と発展の二つがありますが、期待されている目的を十分に果たしているとは言えません。

大学に導入されるほとんどの大型、高額機器が研究所に設置され、これら機器を全学の研究者が上手に効率的に使いこなせるように、所員は努力しています。しかし、機器が学内に散在しているために、全学研究者、所員の両方に必ずしも効率的であるとは言えません。同種の機器をひとまとめにし、その使用状況をイントラで見えるようにすることを進めています。

本書の「研究活動」をみていただきましたらわかりますように、個々の研究が進んでいるところとそうでないところがあり、その差が大きいと考えています。所員は研究支援という大事な任務があり、それにエネルギーを使っている部分もありますが、オペレーターではありません。やはり自らの研究をどんどん進めなければ、なかなか全学の信頼を得られません。共同研究も持ち込まれません。個々の研究活動を全体としてどう進めていくかじっくりと見直してみたいと思っています。その一つとして、支援機器の傍らの狭い場所で実験を行うのではなく、ある程度のスペースを保証する取り組みも始めています。

もう一つ研究所にとって重要な課題は世代交代をどの様に図っていくかです。昨年度教授が一人定年退任し、まだその後任が決まっていない中、今年度、来年度と一人ずつ退職されます。研究活動の旺盛なすばらしい人を教授として迎えることができるように、研究領域や体制を見直すことも考えています。

このような中で、本年4月から、竹上勉先生の後任として、総合医学研究所長を拝命しました。浅学の身ではありますが、上記課題に精一杯取り組んでいきたいと考えています。引き続きご支援をよろしくお願いいたします。

平成25年10月

金沢医科大学総合医学研究所  
所長 中川 秀昭

# 目 次

## I. 研究所概要

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

## II. 2012年度 研究活動

研究課題一覧	11
--------	----

### 生命科学研究領域

分子腫瘍研究分野	15
細胞医学研究分野	20
腫瘍生物研究分野	23
遺伝子機能研究分野	25
遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野	28

### 先端医療研究領域

加齢制御研究分野	31
糖化制御研究分野	37
遺伝子疾患研究分野	40
腫瘍制御研究分野	42
単一細胞研究分野	44

### プロジェクト研究センター

戦略的研究部	48
環境原性視覚病態研究部	49
皮膚真菌学研究部（ノバルティスファーマ）	55

共同利用センター	59
----------	----

### Ⅲ. 2012年 業績

#### 生命科学研究領域

分子腫瘍研究分野	65
細胞医学研究分野	70
腫瘍生物研究分野	71
遺伝子機能研究分野	72

#### 先端医療研究領域

加齢制御研究分野	76
糖化制御研究分野	80
遺伝子疾患研究分野	82
腫瘍制御研究分野	83
単一細胞研究分野	86

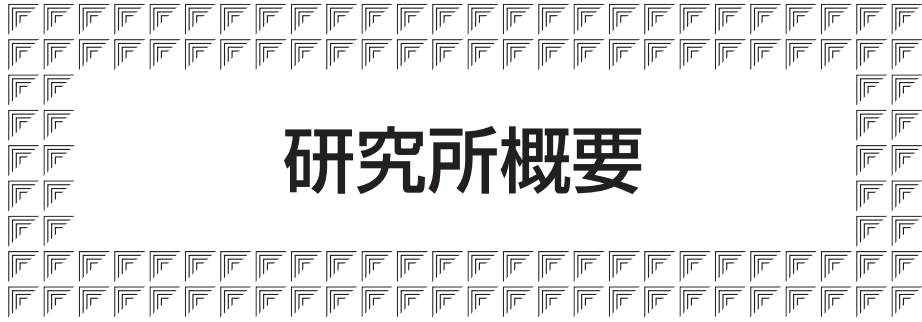
#### プロジェクト研究センター

戦略的研究部	89
環境原性視覚病態研究部	92
皮膚真菌学研究部	98

共同利用センター	103
----------	-----

### Ⅳ. 研究広報活動・その他

1. セミナー	109
市民公開セミナー	109
研究セミナー	110
KaMRIセミナー	119
2. 広報活動	120
研究所だより「KaMRI」の発刊	120
3. 研究員受け入れ・国際交流	123
4. 外部研究補助金等	123
科学研究費、受託研究費、学内プロジェクト研究費、ハイテク研究費など	



# 研究所概要

## 1. 設立経緯と目的

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

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

総合医学研究所創設の基本方針は次の4つから成る。

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

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

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

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

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

## 2. 総合医学研究所沿革

### 平成 元年 (1989年)

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

### 平成2年 (1990年)

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

### 平成3年 (1991年)

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

### 平成4年 (1992年)

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

### 平成5年 (1993年)

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

### 平成6年 (1994年)

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

### 平成7年 (1995年)

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

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

11月18日 第6回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成8年(1996年)

3月10日 第7回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

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

6月1日 基礎医科学研究部門教授に藤川孝三郎を任命

12月14日 第7回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成9年(1997年)

3月2日 第8回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

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

11月1日 第8回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成10年(1998年)

3月8日 第9回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

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

11月28日 第9回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成11年(1999年)

3月14日 第10回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

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

10月23日 第10回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

12月1日 金沢医科大学総合医学研究所開設10周年記念誌の刊行

#### 平成12年(2000年)

3月5日 第11回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

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

5月1日 熱帯医学研究部門教授に竹上勉を、がん研究部門教授に喜多一郎を任命

7月1日 臓器置換研究部門教授に伊川廣道を任命

10月28日 第11回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

#### 平成13年(2001年)

3月11日 第12回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

4月1日 副所長に高橋敬治教授就任(新任)



11月10日 第12回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

#### 平成14年（2002年）

3月3日 第13回春季セミナー実施（金沢市文化ホール）

4月1日 第8代所長に西川克三教授就任（新任）副所長に松井忍教授、中川秀昭教授が就任（共に新任）

4月1日 ハイテク・リサーチ・センターが総合医学研究所の下部組織となる。

11月2日 第13回秋季セミナー実施（金沢医科大学C41講義室）

#### 平成15年（2003年）

1月1日 従来の7部門制から5部門制（細胞医学研究部門・先進医療研究部門・人類遺伝学研究部門・分子腫瘍学研究部門・共同研究部門）へ組織を改編した。

3月2日 第14回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

10月26日 第15回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成16年（2004年）

2月21日 第14回研究セミナー（金沢医科大学C41講義室）

4月1日 第9代所長に山本達教授就任（新任）、副所長に松井忍教授、中川秀昭教授が就任（共に再任）

4月1日 寄附研究部門「皮膚真菌学研究部門（ノバルティスファーマ）」を開設、部門責任者に石崎宏客員教授を任命

6月1日 寄附研究部門「タキサス研究部門（紅豆杉）」を開設、部門責任者に信川高寛教授を任命

9月1日 第10代所長に松井忍教授就任（新任）、副所長に中川秀昭教授が就任（再任）

10月23日 第16回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

12月1日 特別研究部門「環境原性視覚病態研究部門」を開設、部門責任者に佐々木一之客員教授を任命

#### 平成17年（2005年）

2月26日 第15回研究セミナー（金沢医科大学C41講義室）

4月1日 第11代所長に松井忍教授就任（再任）、副所長に中川秀昭教授（再任）、竹上勉教授（新任）が就任

10月22日 第17回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成18年（2006年）

2月18日 第16回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月18日 総合医学研究所、臨床研究棟から基礎研究棟への移転完了

10月21日 第18回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成19年（2007年）

2月3日 第17回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

10月6日 第19回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成20年（2008年）

1月1日 環境原性視覚病態研究部門の代表者を変更、代表者に佐々木洋教授を任命

2月2日 第18回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 第12代所長に伊達孝保教授就任（新任）、副所長に竹上勉教授（再任）、友杉直久教授（新任）が就任

10月18日 第20回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成21年（2009年）

2月7日 第19回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 第13代所長に伊達孝保教授就任（再任）、副所長に竹上勉教授（再任）、友杉直久教授（再任）が就任

5月16日 総合医学研究所開設20周年記念行事実施  
20周年記念講演会（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

10月3日 第21回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

11月30日 20周年記念誌の発行

#### 平成22年（2010年）

2月5日 第20回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 第14代所長に竹上勉教授就任（新任）、副所長に友杉直久教授（再任）が就任

10月23日 第22回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成23年（2011年）

2月4日 第21回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

4月1日 先進医療研究部門に竹内正義教授が就任

6月1日 組織の改編

10月8日 第23回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成24年（2012年）

2月10日 第22回研究セミナー（金沢医科大学病院新館12階大会議室）

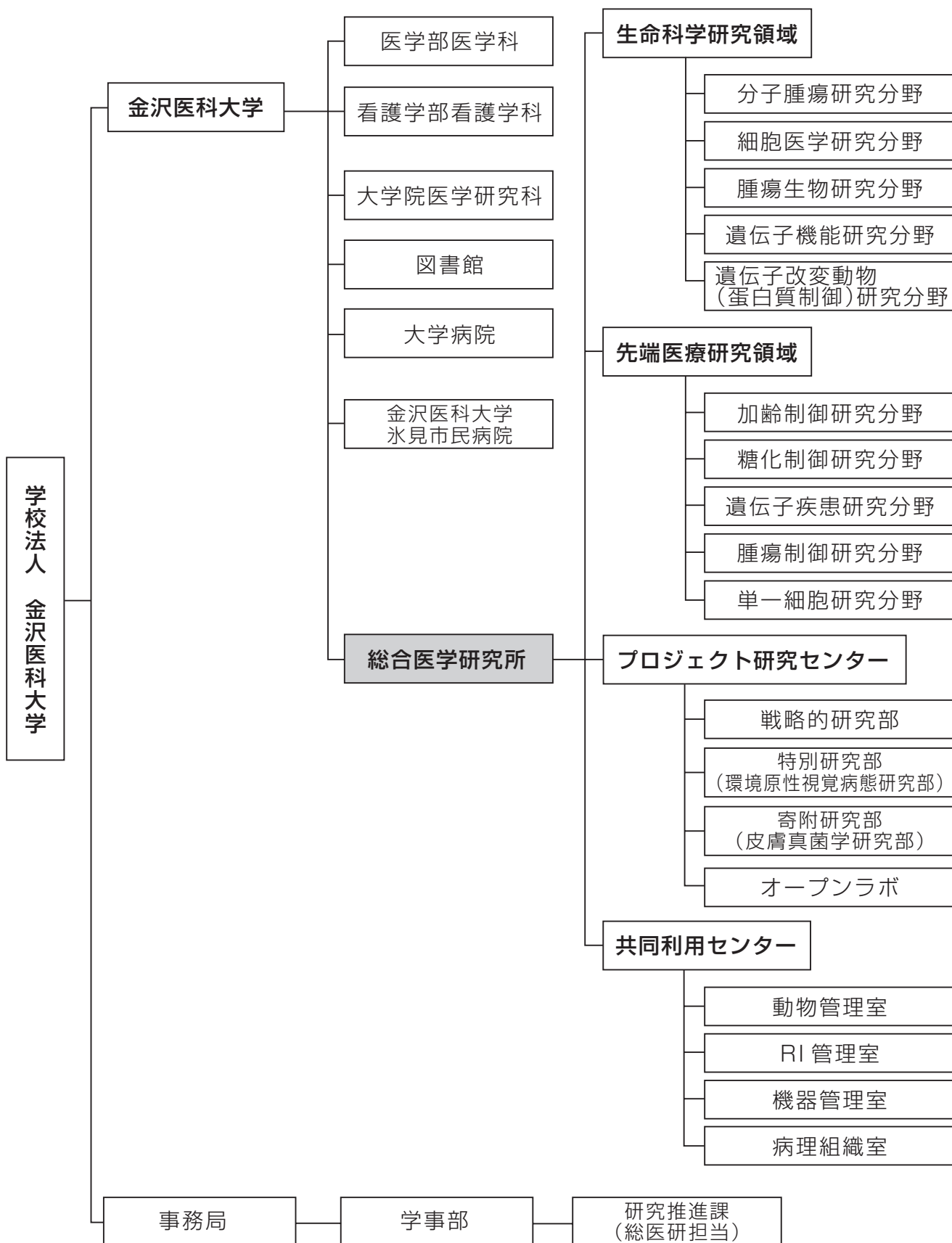
10月13日 第24回市民公開セミナー実施（金沢市文化ホール）

#### 平成25年（2013年）

2月8日 第23回研究セミナー（金沢医科大学基礎研究棟2階会議室）  
第15代所長に中川秀昭教授就任（新任）、副所長に友杉直久教授（再任）が就任

10月19日 第25回市民公開セミナー実施（北國新聞20階ホール）

### 3. 組織図 (平成 24 年 4 月)



#### 4. 職員名簿（平成24年度）

所長 竹上 勉  
副所長 友杉 直久

<b>■生命科学研究領域</b>	<b>Department of Life Science</b>
教授	竹上 勉
<b>分子腫瘍研究分野</b>	<b>Division of Molecular Oncology and Virology</b>
教授	竹上 勉
教授（併※）	田中 恵子
講師	村上 学
助教	谷口 真（6/1採用）
事務員	北川 陽子
研究員	張 珺（7/31退職）
<b>細胞医学研究分野</b>	<b>Division of Cell Medicine</b>
教授	藤川孝三郎
講師	宮越 稔
技術員	山岸 裕子
<b>腫瘍生物研究分野</b>	<b>Division of Tumor Biology</b>
准教授	太田 隆英
<b>遺伝子機能研究分野</b>	<b>Division of Molecular and Cell Biology</b>
准教授	石垣 靖人
研究員	中村 有香
<b>遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野</b>	<b>Division of Protein Regulation Research</b>
准教授	田崎 隆史
<b>■先端医療研究領域</b>	<b>Department of Advanced Medicine</b>
領域長・教授	友杉 直久
<b>加齢制御研究分野</b>	<b>Division of Aging Research</b>
教授	友杉 直久
教授（併※）	岡崎 俊朗
講師	島崎 猛夫（6/1移籍）
助教	高田 尊信
助手	村野 秀和

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

教 授                      竹内 正義

助 教                      上田 忠司

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

教 授 (併)                友杉 直久

助 教                      尾崎 守

技術員 (併※)            高瀬 悦子

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

教 授 (併※)            元雄 良治

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

准教授                    高林 晴夫

技術員                    北 美紀子

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

センター長・教授 (併※)   加藤 伸郎

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

准教授 (併※)            西条 旨子

**皮膚真菌学研究部**      **Division of Dermatomyology (Novartispharma)**

(ノバルティスファーマ)

教 授 (併※)            望月 隆

助 教 (併※)            安澤 数史

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

教 授 (併※)            佐々木 洋

准教授 (併※)            小島 正美

講 師 (併※)            河上 裕 (9/30併任解)

助 教 (併※)            初坂奈津子 (10/1併任)

研究員                    Hasanova Naillia

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

センター長・教授 (併※)   中川 秀昭

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

教 授 (併※)            中村 晃

准教授 (併)              田崎 隆史

主任技術員              荒井 剛志

技能員	北野 春樹
技能員	吉本 栄治
技能員	朝山 俊行
技能員	山口 徹

#### R I 管理室

准教授 (併)  
助 教 (併)

#### Radiation Safety Office

石垣 靖人  
谷口 真

#### 機器管理室

主任技術員  
教 授 (併)  
准教授 (併)  
講 師 (併)  
講 師 (併)  
助 教 (併)  
助 教 (併)  
助 教 (併)  
助 手 (併)  
研究員 (併)  
事務員 (併)

#### Office for Research Equipment and Resources

竹原 照明  
竹上 勉  
石垣 靖人  
宮越 稔  
村上 学  
上田 忠司  
高田 尊信  
谷口 真  
村野 秀和  
中村 有香  
北川 陽子

#### 病理組織室

技能員  
技術員 (併)

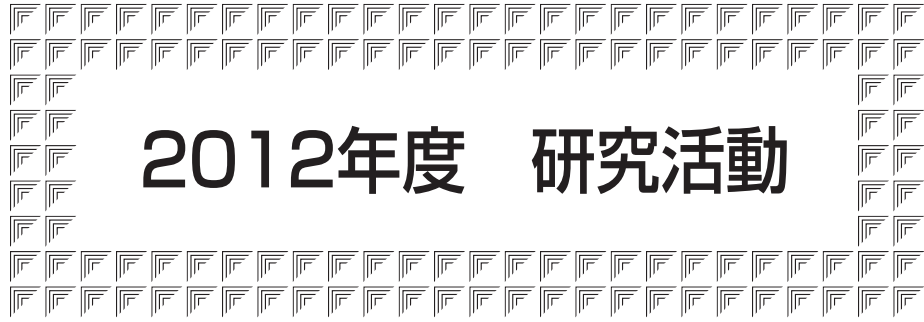
#### Histology Laboratory

二宮 英明  
山岸 裕子

(併※) 医学部または看護学部本務で研究所併任

#### ■研究推進課 (総医研担当)

課 長	坂元 仁志
参 事	加富 喜芳
事務員	上埜やすこ
事務員	山本美喜枝



2012年度 研究活動

## 研究課題一覧

分野名

氏名

研究課題

### **【生命科学研究領域】**

#### 分子腫瘍研究分野

竹上 勉	フラブウイルスの病原性およびウイルス発がんの分子機構の解明
田中 恵子	自己抗体介在性免疫性神経疾患の発症病態の解明
村上 学	コガタアカイエカ発生状況の確認と日本脳炎ウイルス媒介状況の監視
谷口 真	日本脳炎ウイルス接着・感染におけるスフィンゴミエリンの役割

#### 細胞医学研究分野

藤川孝三郎	多倍体培養細胞株の樹立と多倍体化がもたらす形質変換の研究 — 多倍体細胞生物学の曙 —
宮越 稔	ヒト不死化線維芽細胞の多倍体化の検討

#### 腫瘍生物研究分野

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

#### 遺伝子機能研究分野

石垣 靖人	新規薬剤シーズ開発を目指した疾患関連遺伝子解析
中村 有香	次世代シーケンサーと DNAマイクロアレイを利用した遺伝子解析

#### 遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野

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

### **【先端医療研究領域】**

#### 加齢制御研究分野

友杉 直久	1. がんの転移促進因子の解析 2. 疾患バイオマーカーの探索
岡崎 俊朗	スフィンゴ脂質を介した膜機能制御研究に基づく加齢性悪性疾患病態 解明とその治療法開発
島崎 猛夫	膵癌における抗腫瘍効果増強及び腫瘍転移抑制のための分子機構の 解明



高田 尊信	正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）における漢方製剤「柴胡桂枝湯エキス」の抗老化作用の評価
村野 秀和	ヒト血清中の $\beta$ 1アドレナリンおよびムスカリン2受容体由来ペプチドの検出

### 糖化制御研究分野

竹内 正義	生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止
上田 忠司	培養心筋細胞傷害におけるグリセルアルデヒド (TAGE前駆対) の関与

### 遺伝子疾患研究分野

尾崎 守	細胞遺伝学的技術の改良、分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法の確立とその効率的運用および遺伝カウンセリングにおける均衡型相互転座保因者のリスク評価法の実践
------	--

### 腫瘍制御研究分野

元雄 良治	オオサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構
-------	--------------------------------------

### 単一細胞研究分野

高林 晴夫	母体血による胎児DNA診断法 (FDD-MB) の開発と臨床応用
-------	----------------------------------

## **【プロジェクト研究センター】**

加藤 伸郎	反復経頭蓋磁気刺激を用いた新規アルツハイマー治験法開発
-------	-----------------------------

### 戦略的研究部

西条 旨子	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. カドミウム (Cd) 汚染地域住民の生命予後に関する研究</li> <li>2. ベトナムにおける母乳中ダイオキシン濃度を指標としたダイオキシン暴露の出生児の成長・発達に及ぼす影響に関する研究</li> </ol>
-------	---

### 特別研究部

#### 環境原性視覚病態研究部

佐々木 洋	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究</li> <li>2. マネキン型紫外線センサを用いた、眼部紫外線被曝量の計測</li> <li>3. 石川県、アイスランドでの縦断的眼疫学調査</li> </ol>
-------	---

小島 正美

1. 眼部への電波曝露の定量的調査に関する研究概要

2. 赤外線ばく露による眼内の三次元熱動態解析

初坂奈津子

簡易型カメラによる混濁水晶体および眼内レンズ挿入眼の徹照撮影  
画像の評価 Casey (OHSU) カメラとEAS-1000との比較

#### **寄付研究部**

##### **皮膚真菌学研究部 (ノバルティスファーマ)**

望月 隆

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

安澤 数史

30年間真空凍結乾燥保存された皮膚科の病原真菌菌株について

#### **【共同利用センター】**

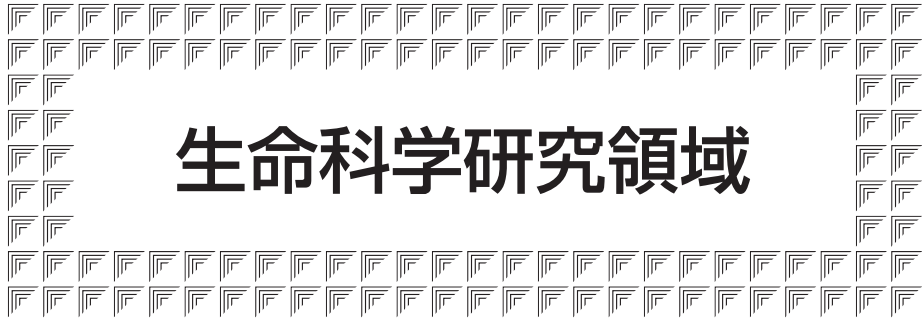
中川 秀昭

循環器疾患の疫学研究

#### **動物管理室**

中村 晃

アレルギーおよび自己免疫疾患の病態解明



# 生命科学研究領域

## 〈分子腫瘍研究分野〉

本研究分野はフラビウイルス病原性とウイルス発癌並びに細胞組織の癌化機序についての分子生物学的解析、さらには脳炎関連で免疫応答について解析を行っている。研究メンバーは竹上勉教授・分野責任者、田中恵子特任教授（併任）、村上学講師、谷口真助教の構成となっている。また研究補助役を担っている北川陽子事務員、堀貴代江研究補助員が研究サポートを行っている。本研究分野構成員を中心として毎週「水曜セミナー」を行い、他研究分野の石垣靖人准教授、田崎隆史准教授、高田尊信助教も加わって、互いの研究情報交換を行っている。なお、各メンバーは本学に設置されている共同利用研究機器の管理運用の業務も遂行しつつ、それぞれの研究や研究サポートで奮闘している。

竹上勉教授は、①「日本脳炎ウイルス（JEV）の病原性」並びに②「C型肝炎ウイルス（HCV）による癌化の分子機構」、さらに③HIV蛋白Tatの生物活性について（奴久妻聡一協力研究員, J Med. Virol, 2012、2013）解析を進めている。JEVについては、遺伝子タイプ1型ウイルス株の分離、及びその生物学的性状やIFN経路との関わりについて解析を行っている。HCVによる肝細胞癌化の機構は依然として分かっていないが、既に明らかにしているHCV蛋白NS3による細胞内蛋白SRCAPへの結合、さらにNotchシグナルへの影響に加え、p53遺伝子に変異があること、さらにヌードマウスへの接種で短期間で腫瘍が形成されることを確認しており、NS3蛋白によるp53経路への影響、遺伝子不安定化と癌化との関連性について継続して注目している（張珺研究員、～2012年7月）。

田中恵子特任教授は自己免疫性脳炎・脳症についてNMDA受容体に対する抗体の作用に注目している。発症病態の解明と診断法確立について、精力的に解析を進めている。

村上学講師による「日本脳炎ウイルス媒介蚊に関する研究」科研費補助（2009～2012）の2012年分調査では昨年と同様の野外蚊の採集状況であった。なお本課題は竹上教授らが中心となり1998年から継続して行っている採取野外蚊からのJEV分離の調査研究とも共通する。2010年に分離された遺伝子型1型JEV（Ishikawa（10））株は、ヒト神経芽腫細胞での増殖性は低く、またマウスに対する毒性も低い、IFN感受性は低いという興味深い結果を得ている。日本における温暖化に伴う熱帯地域感染症拡大に対する対策として、北陸地域でのJEV分布状況、病原性について継続して調査を行っている意義は大きい。

谷口真助教はJEV感染初期における細胞膜脂質スフィンゴミエリンの役割について解析を行っている。新たな切り口による解析は楽しみでもある。

（文責 竹上 勉）

## 〈分子腫瘍研究分野〉

竹上 勉（教授）

研究課題：フラビウイルスの病原性およびウイルス発がんの分子機構の解明

### 研究概要

ウイルス感染による外部刺激は細胞表層から細胞質そして核にまで情報が伝わる。細胞にとっては、初期過程での障害排除か、細胞死に至るか、あるいは自らの遺伝子・蛋白を変異させ「細胞がん化」の道を取り、生き続けるかの選択となる。フラビウイルス感染で起こる病態（脳炎、肝炎、肝癌その他）はウイルス自身の性状と宿主細胞応答とが絡み合って出現すると予想され、仕組みもかなり解明されてきたが、不明な点も多い。本研究ではフラビウイルス感染に伴う宿主の応答、あるいはウイルス発がんを遺伝子発現レベルで解析し、「外部刺激→細胞応答→生死の分かれ道」というプロセスにおいて重要な遺伝子・蛋白群を明らかにすることを目的とする。

日本脳炎ウイルス(JEV)の複製能にはウイルス株間の差異がある。その増殖性を規定しているのはウイルス側にもあるが、宿主細胞側のインターフェロン(IFN)発現レベルにも依存していることが明らかとなった。我々が2005、2010年に分離したウイルスJEV-Ishikawa株（遺伝子タイプ1型）は対照のJEV-JaGAR01株（遺伝子タイプ3型）に比べ、ヒト神経芽腫細胞IMR32における増殖性が極端に低いこと、他方でJEV-Ishikawa株はIFNに対する感受性が低下していることを明らかにした。こうした点に関連するが、JEV非構造蛋白NS4aの役割に注目している（論文準備中）。NS4aの変異からIFN発現への作用が推定され、IFN防御システムへの対抗措置の可能性がある。その分子機構を今後明らかにする予定である。また、谷口真助教の協力の下、JEVの感染初期過程について、特に細胞表層脂質とのやり取りがあらためて注目されており、新たな切り口からの解析を開始した。

C型肝炎ウイルス(HCV)による肝癌発症の機構は十分には解明されていない。我々のこれまでの解析からHCV非構造蛋白NS3（HCV-NS3）が細胞内蛋白を変化させ、細胞形質転換を起こさせる可能性を指摘し、そこには細胞内蛋白SRCAPとの結合、さらにNotchシグナル経路に影響していることを明らかにした。他方でHCV-NS3を継続して発現しているヒト肝臓由来細胞株(HepG2/NS3及びHepG2/NS3-NS4a)を新たに樹立することによって、miRNA発現との関わり、p53およびp21の遺伝子発現への影響等（論文準備中）も明らかにしたが、それらの解析結果を基にHCV-NS3蛋白の役割、腫瘍形成能について今後さらに解析を進めていく。

奴久妻協力研究員との共同研究ではウイルス発がん関連におけるHIV蛋白Tatに注目している（*J. Med. Virol.* 84: 555, 2012、85: 132, 2013）。PMLの起因JCウイルスについての解析から、Tatによるウイルス増殖複製亢進が認められた。Tatは細胞の形質転換に関わると考えられているが、過剰発現による細胞内遺伝子発現への影響、ウイルス複製への影響を解析している。

## 〈分子腫瘍研究分野〉

田中 恵子（特任教授）

研究課題：自己抗体介在性免疫性神経疾患の発症病態の解明

### 研究概要

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

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

マウス海馬スライス標本を用いて、記憶形成機序のモデルとされる長期増強誘導に及ぼす影響を電気生理学的に解析した。その結果、患者由来のIgG抗体を添加することで、マウス海馬における長期増強誘導を抑制すること、IgGを抗原蛋白で吸収した検体では誘導抑制が生じないことを確認することができた。このことは、本症患者における自己抗体が、記憶力障害やそれを背景にした精神症状の発現に関与しうることを明らかにしたはじめての報告となった (*Neurobiol. Dis.* 45: 610, 2012)。

また、患者由来のIgG抗体を浸透圧ポンプにてマウスの脳室内に持続投与し、マウスの行動解析および神経組織の形態学的・分子生物学的解析を行った。抗NMDA受容体抗体を含むIgGを投与したマウスでのみMorris water maze testの成績が不良であった。組織学的には、脳室周囲にリンパ球浸潤が見られたが、神経細胞の脱落はなく、また、同部位から抽出したmRNAを用いてのmicroarrayによるサイトカイン・ケモカイン発現パターンでは、慢性炎症時に誘導されるケモカイン受容体の一群が増加していた。本抗体は主に神経細胞の機能障害にかかわるものの、補体の活性化を誘導せず神経組織の崩壊を生じないため、本症患者が重篤な精神症状やけいれん状態を経過するものの、長期的には全く後遺症を残さずに治癒する良好な予後を呈する背景を説明するものと考えられた（論文準備中）。

## 〈分子腫瘍研究分野〉

村上 学（講師）

研究科課題：コガタアカイエカ発生状況の確認と日本脳炎ウイルス媒介状況の監視

### 研究概要

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

設置場所：地点AとB（石川県かほく市内の豚舎）

地点CとD（羽咋市内の豚舎）

地点EとF（石川県かほく市内の豚舎）

期間：6-10月、週1回、晴天弱風日、17:00-18:00設置、翌朝9:00-10:00回収

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



## 〈分子腫瘍研究分野〉

谷口 真 (助教)

研究課題：日本脳炎ウイルス接着・感染におけるスフィンゴミエリンの役割

### 研究概要

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

これまで、SM/脂質ラフトを介した様々な細胞応答の分子メカニズムを解明してきた。最近、SMからスフィンゴミエリナーゼ (SMase) を介して作られるセラミドが、mTORリン酸化を制御することで、オートファジー誘導性細胞死を引き起こすことを明らかにした (*J. Biol. Chem.* 287: 39898, 2012)。また、スフィンゴミエリン合成酵素 (SMS) を欠損することで、トランスフェリン (Tf) による細胞増殖が低下し、細胞膜SM欠損によるTf-Tf受容体の応答変化を起こすことも明らかにしている。さらに、ケモカインによる細胞遊走においてもSMS欠損によって、脂質ラフトにおけるケモカイン-受容体応答が促進し、細胞遊走が亢進することを明らかにしている (*Mol. Cell. Biol.* 84: 3242, 2012)。

平成24年度においては、このSM/脂質ラフトの日本脳炎ウイルス (JEV) 接着-感染における役割について検討した。JEVはフラビ科に属し、蚊を媒介して感染する。JEVが脳神経細胞で感染・増殖することで日本脳炎を引き起こす。JEVの細胞接着-感染にはエンベロープのEタンパク質が関与しているが、その接着-感染メカニズムは分かっていない。そこで、SMSノックアウト (KO) マウスより樹立したSMS KO細胞株におけるJEV感染を正常細胞と比較したところ、SMS KO細胞において著しくJEV感染の低下が観察された。また、この感染低下が細胞膜上のSM減少によるのかを、バクテリア由来のSMase処理で検討したところ、正常細胞へのSMase前処理により、JEV感染が低下した。またSMS KO細胞にSMSのアイソフォームであるSMS1を導入することで、JEV感染が増加したことから、SMS1により合成される細胞膜SMがJEV感染に重要であることが示唆された。今後はJEVの細胞接着-感染におけるSM/脂質ラフトとE蛋白質の関連を検討していく。



## 〈細胞医学研究分野〉

細胞医学研究分野のメンバーは藤川孝三郎（教授）、宮越稔（講師）、山岸裕子（技術員）で昨年と同じだが、このメンバーでの最後の年度になった。研究テーマも「哺乳類細胞におけるDNA構造と倍数性変換についての研究」で2003年以来10年間変らなかったが、最後の年度となった。退職直前はどんな研究ペースになるのやらと興味があったが、何も変わらず静かに終了した。培養細胞がカビの発生で全滅したことが実験を停止するちょうど良いきっかけとなった。今後4年間は宮越が独自で研究テーマを定め、研究を遂行する。2012年度の筆頭英語論文は2報で、1報目 (Pluripotency of a polyploid H1 (ES) cell system without leukemia inhibitory factor. Cell Prolif 45:140,2012) は多倍体ヒトが生まれ難い理由を想像することができる実験結果を示し、2報目 (Effects of etoposide on the proliferation of hexaploid H1 (ES) cells. Human Cell 25:45,2012) は染色体スキャホールドの存在理由にDNAフラクタル構造仮説に立脚した新たな視点を提案している。

藤川（2013年3月定年退職）はマウス多倍体H1 (ES) 細胞を用いて研究していた。多倍体細胞としては、2倍体から4倍体細胞を作り（2007）、4倍体から8倍体細胞を作り（2009）、そして幸運から5倍体細胞（2010）と6倍体細胞（2011）を見つけ、5倍体から10倍体細胞（2011）を樹立し、6倍体細胞から12倍体細胞（2013）を樹立した。これらの細胞は12倍体を除く全ての細胞が多分化能を持っており、これらの細胞は全て液体窒素中に凍結保存されている。これらの多倍体胚性幹細胞の他、4倍体Meth-A細胞とか3倍体V79細胞などの多倍体がん細胞も保存されている。興味と自信のある研究者はどうぞ使ってみてください。管理は宮越が行っております。

宮越はヒト色素性乾皮症（XP, Xeroderma Pigmentosum, 常染色体劣性遺伝病）患者由来細胞の多倍体化を行っている。テロメラゼを活性化させて不死化させた正常細胞やXP細胞を用いて4倍体細胞を樹立している。論文の受理も近いと思われる。

山岸は培地の作成、試薬調整、液体窒素管理、FCM測定、染色体分散、そして細胞培養等の実験関係を担当していた。2013年度からは所属が分子腫瘍研究分野となった。

実験室は人員の縮小に伴い、2013年度からおよそ半分に縮小された。それに伴い1980年代から溜まっていた多くの機器は宮越により思い切り良く全て処分された。

本分野は部門時代を含め多倍体細胞をおよそ10年間研究してきた。構成員が筆頭の論文は10年間で37報、平均的な研究費は研究遂行には余裕があった200万円/年、受け入れた大学院生は中華人民共和国婦人学生1名（羅賢雯、博士(医学) 甲第390号)であった。

（文責 藤川孝三郎）

## 〈細胞医学研究分野〉

藤川 孝三郎（教授）

研究課題：多倍体培養細胞株の樹立と多倍体化がもたらす形質変換の研究  
－多倍体細胞生物学の曙－

### 研究概要

年々の研究進捗を示すため1年間の研究成果のみを総医研セミナーで発表してきたが、平成24年度は退職記念講演となり、33年間の研究を総括した。33年間での筆頭英語論文は48報であるが、1993年から2013年までの20年間の34報は全て多倍体細胞の関した論文である。1.7報/年の筆頭英語論文数は満足すべきと（悔いを持って退職してもつまらないので）考えることとした。早く年金生活に入りたかったが、金沢医科大学で生まれた多倍体細胞生物学を証拠だてる「多倍体細胞生物学特論」（仮名）という著書を残しておきたい気持ちもあり、一年間囑託になることとした。

2012年の筆頭英語論文は2報であるが、Pluripotency of a polyploid H1 (ES) cell system without LIF, (*Cell Prolif.* 45: 140, 2012) は自慢したい論文となった。簡単に言うと、「多倍体ヒトが生まれ難い（ヒト4倍体胎児は自然流産の2～3%、染色体異常のある自然流産の5～6%だそうです。）のは多倍体細胞が分化抵抗性であるから」となる。理由はわからないが、多倍体にするとLIF不含培地中でES細胞を未分化に保つようnanogのmRNA密度もNanogタンパク質密度も増加する。2倍体を除く4, 5, 6, 8, 10倍体ES細胞全てで起こったので、おそらく正しいであろう。Nanogタンパク質密度は4, 5, 6, 8, 10倍体の順で減少し、10倍体では痕跡程度となっていた。もちろんNanogタンパク質密度減少を説明する可能性ある機構も想像さえできなかった。そこでとりあえず6倍体から12倍体を作ると、期待通り、LIF+であろうがLIF-であろうが多分化能を喪失していた (*Human Cell* 26: in press, 2013)。すなわち、10倍体では痕跡程度であったNanogタンパク質密度は12倍体になると消失し、12倍体は多分化能を失ったと説明された。12倍体H1 (ES) 細胞がLIFの有無と無関係に多分化能を喪失するとは如何なる神の摂理によるのか？この問いにはおそらく当分答えることができない。

なぜ多倍体ではnanog過剰発現が起こるのか、なぜ細胞内Nanogタンパク質密度は高倍体ほど減少するのか？現在の分子生物学及び細胞生物学では複数の相同染色体が存在する細胞（多倍体細胞）における遺伝子発現及び遺伝子タンパク質消化を説明することはできないであろう。多倍体研究はなお未開分野であり、2倍体での常識が多倍体での結果と一致する保証はどこにもない。レフリーが結果を説明をもできない分野。ある意味でこんな気楽な分野はない。囑託教授の仕事は本の執筆であるので、出版後に余裕があったら多倍体細胞研究会を作ろうと思う。参加し、多倍体細胞を研究してみませんか。

## 〈細胞医学研究分野〉

宮越 稔（講師）

研究課題：ヒト不死化線維芽細胞の多倍体化の検討

### 研究概要

我々はこれまで細胞の多倍体化、多倍体細胞の樹立、多倍体細胞の性質などを検討してきた。しかし、ヒト線維芽細胞の樹立多倍体細胞における性質は不明である。これは、正常ヒト線維芽細胞は有限増殖能を持つ細胞であるため、長期培養による経過観察、あるいはクローニングによる単離培養は老化を伴い多倍体細胞の樹立は困難であることが理由とされる。今回、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子により不死化されたヒト胎児不死化線維芽細胞を用い多倍体細胞作成と多倍体細胞における性質を検討した。

1. 対数増殖中のヒト不死化線維芽細胞をデメコルシンで数日間処理し、その後薬剤を除去した。
2. 薬剤除去後、細胞を継代培養し、多倍体変化を観察した。
3. 多倍体ヒト不死化線維芽細胞の性質を検討した。

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

これまで、有限増殖能を持つXP（xeroderma pigmentosum）細胞の多倍体化を検討してきたが、2倍体、4倍体の混在細胞しか得られていない。これは細胞老化の壁があり単一多倍体細胞の作成が先に進んでいない状況にある。しかし、混在細胞において紫外線感受性が低下している結果が得られている。

今回の実験により不死化線維芽細胞の多倍体細胞の作成が可能となった。これにより、不死化XP細胞を用いた多倍体XP細胞の作成も可能となり、多倍体XP細胞の紫外線感受性などの性質が解明されると思われる。

## 〈腫瘍生物研究分野〉

腫瘍生物研究分野の構成員は太田隆英准教授 1 人であり、平成23年度 6 月の開設から変わっていない。腫瘍は組織としても細胞としてもひとつの生きもののように振るまい、いろいろな環境に臨機応変に対応する。そのような生物学的特性に基づく腫瘍細胞の悪性化進展の機構の解明を研究テーマとしている。「がん」の限られた固定概念に捕らわれずに、単細胞真核生物も含めた真核生物全体を視野に入れて悪性化進展の研究を進めている。研究所本来の使命である研究に情熱を傾けることはもちろんであるが、教育、研究サポート、機器管理などに関しても精力的に活動している。これまで約30年間太田准教授が多様な切り口から行ってきたがん悪性化に関する実験や観察から、様々な興味深い現象を多数見いだしており、有望な研究テーマの「種」はたくさんある。しかし、定年までの5年間で多くのテーマを1人で同時に追究することは困難であり、どれを切り捨てるかに苦慮している。生物学的に重要と考える現象を優先し、残り時間とのバランスを考えて研究を進めている。

(文責 太田 隆英)

## 〈腫瘍生物研究分野〉

太田 隆英（准教授）

研究課題：真核生物におけるRhoGDIの役割

### 研究概要

#### (1) がん悪性化進展におけるRhoGDIの役割

Rhoファミリータンパク質は細胞の増殖、分裂、接着、移動、極性など多岐に渡る細胞機能を制御する分子スイッチであり、RhoGDI $\beta$ はRhoファミリータンパク質の制御分子のひとつである。我々はRhoGDI $\beta$ が癌細胞の移動能、アノキス感受性などの制御を通して癌の悪性化進展に関わっていることを示してきた。さらに、RhoGDI $\beta$ がcentrosomeに局在し、上皮細胞の極性の制御やM期の制御に関わっていることも明らかにしてきた (*Int. J. Oncol.* 42: 460, 2013)。RhoGDIは全ての真核生物に存在し、普遍的な機能が予想される。我々が見いだしたRhoGDI $\beta$ の細胞極性制御という機能が真核生物全般においてどの程度普遍的か推定するために、脊椎動物とは系統発生的に大きく隔たった単細胞真核生物であるテトラヒメナ (*T. thermophila*) におけるRhoGDIの細胞内局在を検討している。テトラヒメナは1種類のRhoGDIをもち、これがbasal body (哺乳類細胞のcentrioleに相当)の周縁部に局在することを示唆する結果を得ている。現在、単離したテトラヒメナのRhoGDI遺伝子や新たに作製した抗テトラヒメナRhoGDI抗体を用いて、発現や細胞内局在のさらなる検証を行なっている。

#### (2) Rhoスイッチのコンピュータ解析

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



## 〈遺伝子機能研究分野〉

〔研究〕石垣准教授と中村研究員の二人体制で研究を行っている。特にRNA結合モチーフを持つタンパク質の新規機能探索を目指すために、新しい解析技術が必要となりつつある。このため、遺伝子解析システムに合わせて、電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡などによる観察手法の開発にも力を入れている。とりわけ二宮さん、竹原さんに手厚くサポートいただいたおかげで、顕微鏡専門の英文誌に掲載された論文がMost cited paperに採択され、無償でダウンロードできるようになった。一方で、石垣は私立大学戦略的研究基盤形成事業に参加させていただき遺伝子解析を担当している。

〔教育〕医学部にて代謝と遺伝I、医学英語III、総合人間科学枠内のバイオインフォマティクス入門などの講義を行い、大学院分子腫瘍学講座での講義も担当した。

〔管理・運営〕放射線取扱主任者である石垣は、RIセンター管理業務に携わるとともに、核燃料物質およびエックス線発生装置の管理・運営等を行ってきた。加富さんと6月から赴任された谷口先生のご尽力に深く感謝します。衛生委員会、放射線安全委員会、および研究推進会議をはじめとする7つの研究系委員会にも委員として参画させていただいた。また、研究推進センターの副センター長として研究支援活動にも従事してきた。加藤センター長の指揮の下、高田CDと畔原URAの活躍により、ようやく本学に産学連携が根付きつつある。一方、大学におけるグループウェアの導入についても、学長の諮問を受けて私的にワーキンググループを招集し答申書を提出した。忙しい中幾度も集まって討論を繰り返し、答申を完成させたワーキンググループの皆さんに深く感謝します。

〔産学連携活動〕先端研究機器のアプリケーションについて広く企業や共同研究者と情報を交換してきた。なかでも横河電機の松原さんと日新EM、日立ハイテクノロジーズ、ライフテクノロジーズ各社の皆さんに大変お世話になりました。

〔臨床部門との連携〕主に遺伝子解析実験について臨床各部門の研究支援を行ってきた。実験前後のコンサルティングを重視することと可能な限り迅速にデータを返すことにより、研究所に設置された機器を有効に活用することを目指してきた。この点については、以前から竹上先生にさまざまな面で御支援いただいていた。また、石垣は遺伝子医療センターの勉強会に参加して、何より本人が多くのことを学ぶ機会に恵まれた。声をかけていただいた同センター長の新井田先生に感謝します。

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

(文責 石垣 靖人)

## 〈遺伝子機能研究分野〉

石垣 靖人（准教授）

研究課題：新規薬剤シーズ開発を目指した疾患関連遺伝子解析

### 研究概要

本学に導入されたDNAマイクロアレイシステム及び次世代シーケンサーシステムを利用した遺伝子プロファイルの解析については、様々な病態における遺伝子発現解析の基礎的な検討を行い成果を発表してきた。その研究の中から新しい薬剤の標的探索を目指して様々な腫瘍由来細胞や組織において研究を行ってきた。現在集中して解析を進めているのは、エキソンとエキソンのつなぎ目付近に結合するRNA結合因子である。これはエキソンジャンクション複合体と呼ばれており、その欠損は精神発達障害や小頭症あるいは橈骨の欠損症を引き起こすことが知られている。細胞内での機能を解析するためにProximity ligation in situアッセイやPhosTagゲルによるリン酸化解析を取り入れて研究を進めてきた。

また、腫瘍の転移の制御することを目指して、GSK3 $\beta$ が膵臓がんの転移に及ぼす影響（*PLoS ONE* 8: e55289, 2013）、薬剤による腎臓がんの転移制御法の提案（*J. Urol.* 189:1921, 2013）を報告してきた。さらに、細胞周期進行因子であるChk-1による標的タンパク質のリン酸化制御（*Genes to Cells* 18: 369, 2013）、抗がん剤の感受性因子としてのTP53INP1の役割（*Mol. Clin. Oncol.* 1: 100, 2013）、抗がん剤処理における分泌タンパク質の解析（*Oncol. Rep.* 28: 1968, 2013）、温熱療法モデルにおけるHITS遺伝子の役割（*Int. J. Oncol.* 41:1347, 2012）等を報告してきた。遺伝子の網羅的な発現解析については、胎盤におけるガレクチン関連遺伝子の解析（*Placenta* 33: 885, 2012）を発表するとともに、産学連携を意識した仕事として植物由来エキスによる免疫賦活効果（*J. Funct. Foods* 4: 243, 2012）を発表してきた。特に研究所の高田助教には幾つものプロジェクトでプロテオミクス解析をサポートしていただき、論文発表にこぎ着けることができた。

さらに、分子生物学と形態学的な手法との融合を目指して、イオン液体を用いたSEM観察手法開発を継続して行っており、札幌で開催された日本顕微鏡学会シンポジウムに招かれた他、今年度は胞子の観察手法を報告できた（*Mycological Prog1.* 1: 343, 2012）。

## 〈遺伝子機能研究分野〉

中村 有香（研究員）

研究課題：次世代シーケンサーとDNAマイクロアレイを利用した遺伝子解析

### 研究概要

マイクロRNAはRNA干渉を契機として再発見された低分子RNAの総称であり、通常はタンパク質をコードしていない。塩基長も20塩基程度であり、単独で存在することはなくタンパク質と複合体を形成していると考えられている。細胞内においては、少なくともマイクロRNAの一部はメッセンジャーRNAを転写するRNAポリメラーゼにより生成し、その後切断されて低分子化するとされている。その細胞内機能は人工的に誘導されるRNA干渉と同様に相補的なmRNA分子の切断・分解を誘導したり、あるいはmRNAに結合することにより翻訳を阻害すると考えられている。いずれの場合でも、相補的な配列は厳密に一致する必要がなく、やや緩い配列認識により一度に多数の遺伝子の発現を制御していると考えられている。

一方、血清中に存在する脂質2重膜顆粒（エキソソーム）内にもマイクロRNAが含まれていることが発見され、臓器間クロストークの一つとして大変な注目を集めた。さらに、がんを初めとする様々な疾患で発症マーカーとして有効である可能性が示されると、多くの研究者が解析に乗り出し始めている。このため、本研究分野でも、血清からの低分子RNAの抽出・精製方法の確立、網羅的な遺伝子解析装置による発現解析を目指して研究を行った。その結果、血清2ミリリットルから低分子RNAを精製することに成功した。様々な年齢層で抽出実験を行ってみると、加齢に伴って抽出できるRNA量は減少し、60歳代を超えると吸光度計での測定が困難なサンプルもあった。このサンプルをDNAマイクロアレイにより解析すると、加齢に応じた血清中の発現プロファイルの変動をとらえることができた。しかし、マイクロアレイによる解析は得られるシグナル値が全体的に低く、信頼性が乏しい傾向が観察された。そこで、次世代シーケンサーによる解析に切り替えて、全配列のシーケンシングを試みた。その結果、RNA量の情報に加えて詳細な配列情報が得られ、DNAマイクロアレイに比較して格段に情報量が多いことが明らかとなった。

この経験を活かし、外部の研究機関と共同研究で、菌体の全ゲノム解析を行った。実験条件の最適化にずいぶん手間取ったが、症状に違いがありながら同種に分類される菌体間の違いをゲノムDNAレベルで明らかにすることに成功した。DNAマイクロアレイによるmRNA量の測定はリアルタイムPCRなどでバリデーションをかけるように、次世代シーケンサーの配列解析も従来法による確認が欠かせない。このため、今後変異が確認された部位の配列の確認実験が必要となっている。



## 〈遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野〉

### 現況と課題

本研究分野は、平成23年度の組織改編で、生命科学研究領域に新設され、田崎隆史准教授の着任によって、平成24年2月1日にスタートした。研究体制は田崎准教授一人である。また、田崎准教授は、共同利用センター動物管理室室長として、施設の運用、教育訓練等の業務を行っている。

長期的な研究テーマは、「N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム」である。N-end rule は、今から25年以上前、MITのVarshavsky研究室で発見された生理現象である。当時、Varshavsky等は、ユビキチン修飾が細胞にとって必要不可欠であることを世界に先駆けて発見し、次々と重要な論文を発表していた。ある時、N末端のアミノ酸一つが異なるだけで、タンパク質の半減期（寿命）が、劇的に（3分から20時間以上）変化する事に気づいた。今日では、ubiquitin-proteasome system (UPS) による選択的なタンパク質分解が、細胞周期、DNA修復、癌抑制、細胞内トラフィッキング、品質管理等、あらゆる経路を制御していることが知られているが、最初に発見された経路がN-end rule pathwayであった。N-end rule は、酵母や植物、昆虫、哺乳類、さらにユビキチンが存在しない大腸菌においても発見されている。N-end rule pathwayは、様々な生理学的機能（膵臓外分泌、減数分裂、ヒストン修飾、心臓血管系発生、血管新生、嗅覚、DNA修復等）への関与が示されている。

平成24年度は、田崎准教授の前職場であるピッツバーグ大学で行われた研究成果の筆頭著者として2報の原著論文を発表した (*Annu. Rev. Biochem.*, 81:261-9, 2012; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*110:3800-5, 2013)。日本分子生物学会、日本獣医学会、日本実験動物医学会、日本ウイルス学会会員で平成24年度は、日本分子生物学会および日本獣医学会において研究発表を行った。また、北陸3県の動物実験施設関係者で構成される北陸実験動物研究会の第42回研究会に招待され、特別講演を行った。現在は研究会役員として参加しており、平成25年度には本学で研究会を開催する予定である。

平成24年度の北國がん基金より、課題名「ユビキチンリガーゼUBR4とヒトパピローマウイルス蛋白E7の相互作用による発がんメカニズム」で助成金を獲得した。UBR4はヒトパピローマウイルスによる子宮頸がん以外でもその関与が報告されており、UBR4による癌化制御は今後の重要なテーマの一つである。

(文責 田崎 隆史)

## 〈遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野〉

田崎 隆史（准教授）

研究課題：N-end rule pathwayの生理学的機能とその分子メカニズム

### 研究概要

平成24年度は、以下2報の原著論文（筆頭著作者）を発表している。

(1) The N-end rule pathway (*Annu. Rev. Biochem.* 81: 261, 2012)

この論文では、N-end rule 経路に関わるタンパク質因子の生化学的、構造学的な知見、主にノックアウトマウス実験によって得られた生理学的機能などの最近の情報をまとめている。また、細胞内低分子（small molecules）によるN-end rule経路の制御や、モデル基質を利用した様々な実験手法など、最近では最も全体を網羅したレビューに仕上がった。

(2) UBR box N-recognin-4 (UBR4), an N-recognin of the N-end rule pathway, and its role in yolk sac vascular development and autophagy (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110: 3800, 2013)

この研究論文では、N-end rule経路のUbiquitin ligase UBR4がマウス発生において不可欠な遺伝子であり、オートファジーの制御にも関わっている事を示した。UBR4は、プロテオミクスを用いて同定された分子量約570 k Daの巨大な蛋白質で、UBR box領域を保存するUBR box 蛋白ファミリーである。UBR4はHIV1 integraseのN-end rule経路による分解のほか、足場非依存性増殖、HPVE7による細胞形質変換に寄与しているなど、細胞内で様々な生理機能に関与していると考えられている。そこで、UBR4の生理学的機能を明らかにすることを目的として、UBR4遺伝子欠損マウスを作製した。このノックアウトマウスは、胎生致死で卵黄囊における血管新生異常を伴っていた。興味深いことに卵黄囊においてUBR4は血管発生の際であるメソダーム細胞層ではなくエンドダーム細胞層において顕著に発現していた。エンドダーム細胞は母体からタンパク質を吸収し細胞内のオートファジー・リソソーム経路によりアミノ酸に分解し胎児に供給する役割を持っている。UBR4はリソソームやオートファゴソームと共局在することから、マウス卵黄囊エンドソーム細胞層においてUBR4がオートファジー・リソソーム制御に関与し、マウス発生において不可欠な役割を果たしていることが示唆された。UBR4は培養細胞においてもオートファジー因子と良い共局在を示し、UBR4欠損細胞ではオートファジー経路に異常が見られた。これらの結果から、UBR4がユビキチン経路とオートファジー経路の両方で生理学的役割を持っていることが考えられる。



# 先端医療研究領域

## 〈加齢制御研究分野〉

加齢制御研究分野は、がんと老化を研究対象とし、1) 疾患危険因子の解明、2) 評価・診断法の確立、3) 医薬品・健康食品の開発、の3つの取り組みを行い、「究極の予防医学」システムを提供したいと考えている。現在、友杉直久教授・分野責任者（腎臓内科学併任）、岡崎俊明特任教授（併任）、西川克三客員教授、浅野喜博客員教授、島崎猛夫講師、高田尊信助教、村野助手、馬大学院生の計8名より構成されており、各研究者の課題は次のとおりである。

・友杉直久教授は、生体における大きな酸化ストレス発生原因となっている細胞内のフリー鉄に注目している。危険な鉄は生体で利用するに当たり、厳密な鉄代謝制御系を構築しており鉄濃度の変化を感知してフィードバック制御している。この制御の中心的役割を演じている血清hepcidin-25の動態から、フィードバック制御系の歪みを捉え、鉄を過剰に摂取する現代社会の食生活や静脈注射による治療の新たな問題点を喚起している。

・岡崎俊朗教授は、イメージング生物学による脂質ワールド解明を基本課題として、難治性疾患に対する革新的な治療法の開発に向け研究を進めている。平成24年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成」、武田科学振興財団「特定研究助成」「難治疾患に対するスフィンゴ脂質制御を標的とする膜ミクロドメイン療法の開発」に採択されている。

・西川克三客員教授、村野秀和助手は松井忍教授（前先進医療研究部門長）と連携し、「心筋膜受容体に対する自己免疫機序による心筋症の発症・進展」を研究課題として、抗原の特定、抗心筋膜受容体抗体吸着療法の有効性、オートファジーを介した心筋傷害機構を解析している。大詰めに入っている。

・浅野喜博客員教授は、愛媛大学免疫学感染病態学講座での研究課題「新たなIL-4産生調節経路によるアレルギー抑制法の開発」を引き続き精力的に進めており、本研究分野での免疫研究手法のアドバイザーとして指導を受けている。

・島崎猛夫講師は、膵癌における抗腫瘍効果増強及び腫瘍転移抑制のための分子機構の解明に注力している。がん抑制的に働く機能分子と認識されているGSK3 $\beta$ が新しいがん治療標的であり、GSK3 $\beta$ 阻害により腫瘍細胞の生存・増殖抑制のみならず、膵癌に標準的に使用される抗癌剤Gemcitabineの感受性を高めることを培養細胞と担がん動物モデルで実証し、これらの結果を臨床応用にまで発展させている。

・高田尊信助教は、老化機序解明の研究課題「ヒト正常皮膚線維芽細胞の過酸化水素誘導早期老化に対する漢方製剤柴胡桂枝湯（TJ-10）の抗老化効果」で学内の研究助成を受け、早期老化過程にTGF- $\beta$ 、p53、AMPK1aならびにSIRT1などの関与を確認している。

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

（文責 友杉 直久）

## 〈加齢制御研究分野〉

友杉 直久（教授）

研究課題： 1. がんの転移促進因子の解析  
2. 疾患バイオマーカーの探索

### 研究概要

#### 〈課題1〉

がんの転移促進因子の解析： がん治療の現場では、mTORC1 inhibitorのような分子標的薬が進行性腎がんの治療に用いられているが、がんの転移が依然として深刻な問題になっている。がんの転移を促進させる因子の一つに細胞接着因子E-cadherinの発現低下が推測されている。近年、mTORC2 がHIF-2 を活性化することが報告されたことから、われわれはHIF-2 下流のE-cadherin 発現を転移のバイオマーカーとして注目し、mTORC2抑制薬の抗がん剤としての可能性を検討した。HIF-1/2発現が恒常的に維持されているVHL(-/-)の腎がん細胞を用いた実験では、mTORC1/mTORC2の抑制薬はE-cadherin 発現を亢進させ、がん細胞の運動能を抑制したが、mTORC1のみの抑制薬であるrapamycinでは効果は見られなかった。このことから、E-cadherin発現を制御することのできるmTORC1/C2が新たな抗がん剤の標的になることを報告した。この成果は、北海道大学腎泌尿器外科学講座から当分野に内地留学していた、丸晋太郎大学院生の2年間での研究に基づくものである (*J. Urol.* 189: 1921, 2013)。

#### 〈課題2〉

1) hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)：本年度は希な疾患ではあるが、独協大学釜井教授とともに遺伝性平滑筋腫症および腎癌 (HLRCC) を解析する機会に恵まれた。HLRCCは皮膚の平滑筋腫症が特徴であり、罹患女性は通常若年で子宮平滑筋腫症（類線維腫）を発症する。一部の家系では腎腫瘍が高率に発生する。HLRCCの家系における血清蛋白質プロファイリングをSELDI-TOF MSで探索し、バイオマーカーを明らかにすることができた。hierarchical clustering analysisでは、分子量500 から 15,000 m/zの範囲で45 peaks が single-marker analysis でみつき、94%の感受性と90%の特異性を示し診断マーカーとして応用できるものであった。今後は分子の同定が必要である (*Int. J. Mol. Sci.* 13: 14518, 2012)。

2) hemochromatosis, thalassemia：Milano-Bicocca 大学のPiperno教授とは、本邦では希な遺伝性ヘモクロマトーシスやサラセミアの解析を行う機会が得られた。いずれも鉄過剰に陥る疾患であり、血清因子としてhepcidin産生を促進させる因子が存在することが明らかになった (*PLoS One* 7: e36425, 2012)。

3) 循環miRNAを用いた早期診断法の開発：今回、高速の半導体シーケンサ、IonPGMシステムを用い、血中サンプルからmiRNAの網羅的解析を実施し、その有効性を検証した。シーケンスペースの定量では配列をひとつひとつ確認しつつ定量できるため、確証的な結果が得られた。本法は、新しいアノテーション情報を追加して再解析できるなど、柔軟性に富む解析法といえ、今後、血中のmiRNAによるバイオマーカー検索に、もっとも有望な手法になると考えられた (*NEXT, life technology, 2012/August/No.14*)。



## 〈加齢制御研究分野〉

岡崎 俊朗（教授）

研究課題：スフィンゴ脂質を介した膜機能制御研究に基づく加齢性悪性疾患病態  
解明とその治療法開発

### 研究概要

これまで、我々はスフィンゴ脂質セラミドの腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を検討し、腫瘍細胞におけるアポトーシス・シグナルの亢進を明らかにしてきた。既存の抗癌剤による細胞死誘導に抵抗性である抗癌剤耐性細胞であってもセラミドの抗腫瘍効果が有効であったことから、抗癌剤耐性の克服に細胞内セラミド量を増強することが難治性悪性疾患に対する新規治療の開発に繋がると考えられる。腫瘍細胞内のセラミド量の増加のためには、（１）細胞内セラミド代謝の抑制と（２）細胞外よりのセラミドもしくはスフィンゴミエリン、グルコシルセラミドなどのセラミド前駆体の投与の二つの手段がある。セラミドは、スフィンゴミエリン合成酵素（SMS）により1位の水酸基にフォスフォコリンの付加によってスフィンゴミエリン（SM）に変換される。（１）の可能性について、リンパ性白血病細胞において、FAS誘導細胞死がセラミド産生の増加によってcaspase9を活性化することで誘導されることを示した（*Biochim. Biophys. Acta-Lipid* 1821: 684, 2012）。一方、悪性腫瘍の治療効率改善のためにスフィンゴ脂質による（１）（２）の直接の抗腫瘍効果に加えて、腫瘍細胞の浸潤・転移の抑制（３）の可能性について解析した。結果として、腫瘍細胞の増殖にスフィンゴ脂質が関与するばかりでなく、サイトカインを介した細胞間の移動に関してSMSが、非常に重要な役割を果たすことが明らかになった。即ちSMを形質膜上に発現しないSMS-KOマウス由来のMEF細胞では、遊走性サイトカインであるCXCL12（SDF1）で刺激すると、明らかにコントロールに比べて、transwell chamber法による細胞移動が亢進する。自発的な動きを検討するwound healing法によっては差が認められなかった。従って、CXCL12の受容体であるCXCR4の膜ミクロドメインでの機能が障害されている可能性を考え、CXCR4の2量体化について、SMSの意義について検討したところ、FRET法によって、SMが無い状態に於いて、dimerizationが亢進することが判明した。このことは、サイトカインによる腫瘍細胞の遊走にSMによる膜ミクロドメイン構造の維持が非常に重要であることを示している（*Mol. Cell. Biol.* 32: 3242, 2012）。

## 〈加齢制御研究分野〉

島崎 猛夫（講師）

研究課題：膵癌における抗腫瘍効果増強及び腫瘍転移抑制のための分子機構の解明

### 研究概要

膵癌は、難治性癌の代表であり、転移浸潤能が高く予後は極めて不良である。膵癌に標準的に使用される抗癌剤GemcitabineやTS-1の奏効率は20%以下であり、近年、各癌腫に対して臨床応用されてきているEGFR阻害剤やVEGF阻害剤などの分子標的薬治療をもってしても期待とは程遠い状況である。

我々は、今までにglycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ は、膵癌を含む多くの消化器癌に共通する治療標的であることを明らかにしてきた。GSK3 $\beta$ は、20年以上前にインスリン経路で発見され、その基質に応じて細胞周期、増殖・分化、アポトーシスや細胞運動など基幹的細胞生命現象を司る多機能セリン・スレオニンリン酸化酵素である。疾患との関連では、インスリン経路、神経細胞や造骨細胞のWnt経路への作用から、2型糖尿病、アルツハイマー病や骨粗鬆症などの創薬標的として注目され、多数の阻害剤が開発されている。正常細胞のWnt経路制御作用からがん抑制的に働く機能分子と認識されているGSK3 $\beta$ であるが、我々の研究の結果、GSK3 $\beta$ の過剰発現やそのリン酸化による酵素活性の調節不全が癌細胞の生存や増殖を維持・推進するというWnt経路抑制機能とは異なる病的作用を発見したため、本酵素が新しいがん治療標的であり、GSK3 $\beta$ 阻害により腫瘍細胞の生存・増殖抑制のみならず、膵癌に標準的に使用される抗癌剤Gemcitabineの感受性を高めることを培養細胞と担がん動物モデルで実証した (*J. Gastroenterol.* 47: 321, 2012)。これらの結果を臨床応用するために現在、本学消化器外科、消化器内科、集学的がん治療センターと協力してGSK3 $\beta$ 阻害作用を持つ既存医薬品による進行膵癌の臨床試験を行っている (UMIN000005095)。

また、GSK3 $\beta$ 抑制による抗腫瘍効果のメカニズムについて検討を行ったところ、GSK3 $\beta$ のシグナル伝達によりがん抑制分子経路(p53)、細胞周期制御 (Rb)系、細胞不死化経路に影響をおよぼすことを明らかにした (*PLoS One* 8: e56728, 2013)。さらには、低濃度のGemcitabineが膵癌細胞のEMT (epithelial mesenchymal transition)様の形態変化を誘導して浸潤性を高めることを見出した (投稿準備中)。Gemcitabineによる EMT誘導因子の解析のため、培養細胞から分泌される蛋白のプロテオーム解析を行った (*Oncol. Rep.* 28: 1968, 2012)。その結果、膵癌細胞に対して転移を誘導する蛋白を同定した (投稿準備中)。この研究の過程で、細胞間相互作用を解析するためのプレパラートを産学連携にて開発を行ない、特許出願を行ない (特願2013-164907)、今後市販化の予定である。最近になり、GSK3 $\beta$ が治療標的であるとの同様の結果が海外で報告され、GSK3 $\beta$ は膵癌の新たな標的分子となる可能性が認識されるようになったため、総説によりこれらの状況を解説した (*J. Carcinog.* 11: 15, 2012)。

## 〈加齢制御研究分野〉

高田 尊信 (助教)

研究課題：正常ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) における漢方製剤「柴胡桂枝湯エキス」の  
抗老化作用の評価

### 研究概要

過酸化水素曝露によって正常ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) に premature senescence を生じさせた。96 well plate に細胞をまき、72 時間の pretreatment の後、無血清培地に交換して 100 ~ 250  $\mu$  M の過酸化水素に 4 時間曝露させ、MTT 試験を行った。いずれの濃度においても細胞生存率は 80% 程度であった。次に、60 mm dish にまいた細胞に同じ条件で過酸化水素を曝露し、老化関連タンパク質の発現量をウェスタンブロッティング (WB) により解析した。p53 と TGF- $\beta$  1 はほぼ濃度依存的な増加を示し、200  $\mu$  M の過酸化水素曝露において最大の発現を示した。一方で、p53 により発現誘導されることが報告されている 14-3-3 protein sigma (14-3-3  $\sigma$ ) においては、いずれの過酸化水素濃度においてもほとんど変化が認められなかった。SIRT1 と AMPK1  $\alpha$  はほぼ濃度依存的な発現減少を示したが、AMPK2  $\alpha$  にはほとんど変化がなかった。

柴胡桂枝湯エキスの抗老化作用を検証するに先立ち、エキス自身の細胞毒性を調べた。その結果、0.1、0.5、1.0 mg/mL の柴胡桂枝湯エキス入り培地の抗老化効果を調べることにし、200  $\mu$  M アスコルビン酸入り培地を陽性コントロールとして選択した。60 mm dish に細胞をまいて 24 時間後に柴胡桂枝湯エキス入り培地あるいはアスコルビン酸入り培地に交換して 48 時間培養し、無血清培地に交換後 200  $\mu$  M の過酸化水素に 4 時間曝露させた。細胞ライセートを回収後、上記タンパク質群について WB 解析を行った。柴胡桂枝湯エキスは、濃度依的に p53 と TGF- $\beta$  1 の発現を抑制した。14-3-3  $\sigma$  に対しては、発現の変動をもたらさなかった。SIRT1 に対しては、いずれの濃度においても早期老化による発現減少を抑制することはできなかった。AMPK1  $\alpha$  に対しては、濃度依的に発現増加が認められ、AMPK2  $\alpha$  に対しては、変動をもたらさなかった。上流タンパク質である AMPK1  $\alpha$  の発現減少を抑制できているにも関わらず SIRT1 の発現減少を抑制できなかった点については、AMPK1  $\alpha$  のリン酸化型の発現量が少なかった可能性もあり、今後は pAMPK1  $\alpha$  の発現量の解析も必要であると考えられる。

総括として、柴胡桂枝湯エキスは、pretreatment によって過酸化水素曝露された NHDF に誘導される TGF- $\beta$  1 および p53 の発現増加を抑制し、かつ AMPK1  $\alpha$  の発現減少を抑制できたことから、抗老化作用が期待しうる漢方製剤であると考えられる。



## 〈加齢制御研究分野〉

村野 秀和（助手）

研究課題：ヒト血清中の $\beta$ 1アドレナリンおよびムスカリン2受容体由来ペプチドの検出

### 研究概要

ヒト拡張型心筋症（DCM）の一部が心筋細胞膜受容体に対する抗体による自己免疫疾患である可能性を報告してきた。特に、膜7回貫通型基本構造を持つ $\beta$ 1アドレナリン受容体およびムスカリン2（M2）受容体の第2細胞外ループ（ $\beta$ 1/L2およびM2/L2）に対する抗体が本疾患の一部の病因として注目してきた。このような抗体の抗原である26アミノ酸よりなる $\beta$ 1/L2ペプチドがヒト血清中に存在する可能性をすでに報告した。これに加え、25アミノ酸よりなるM2/L2ペプチドのヒト血清中への流出の可能性や、これらのペプチド流出と血清中の抗体濃度の関係を検討した。

$\beta$ 1/L2およびM2/L2ペプチドを抗原とし、マウス・モノクローナル抗体（MAb）を製作し、ヒト血清中の $\beta$ 1/L2様、M2/L2様ペプチドの検出に用いた。抗 $\beta$ 1/L2および抗M2/L2MAb活性やヒト血清中のポリクローナル抗体活性をELISA法で測定した。抗 $\beta$ 1/L2MAbは1ng以上の量で、抗M2/L2MAbは0.05ng以上より検出された。この抗 $\beta$ 1/L2または抗M2/L2MAbを96-wellプレートの底に固定し、ヒト血清を各ペプチドを固定化したセファロースによるアフィニティークロマトグラフィー（AC）で部分精製後の分画を反応させ、抗 $\beta$ 1/L2またはM2/L2ウサギポリクローナル抗体にて挟み込み、両ペプチドを高感度で検出できるSandwich ELISA法を行ったところ、 $\beta$ 1/L2様ペプチドは0.1ng量付近より、M2/L2様ペプチドは1ng量以上で検出された。

本法によるDCM患者6名と健常者2名の血清における両ペプチド量と抗ペプチド抗体価をみたところ、両ペプチドに対する抗体価が健常者を含め全例に活性が認められたが、DCM患者で高い例もみられた。DCM患者の半数以上で両ペプチドが血清中に検出され、6例中3例が両方のペプチドがともに高値を示した。しかし、健常者では両ペプチドとも検出されなかった。ヒト血清のACによる溶出分画を還元処理して各ペプチドの検出をWestern Blot法で試みた。合成 $\beta$ 1/L2ペプチドとほぼ同じ約4kDa付近にDCM患者血清中からバンドが検出された。合成M2/L2ペプチドの約4kDaのバンドに相当するM2/L2様ペプチドバンドをDCM患者血清からは現在の測定条件では検出することができなかったことから、より高感度な分析法を検討している。

## 〈糖化制御研究分野〉

平成23年6月の研究所の組織改編に伴い、分野責任者に竹内正義が着任し、また平成24年4月から上田助教が加齢制御研究分野から配置換えにより着任した。

竹内教授は、蛋白質糖化研究を通じ、生体内で生成される各種終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）の中でも、特に糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来するAGEs（Toxic AGEs、TAGEと命名）がAGEs受容体（receptor for AGEs、RAGE）を介して糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっていることを解明し、“TAGE-RAGE病因説”を世界に先駆けて提唱している。最近では、高血圧症、認知症、がん、非アルコール性脂肪肝炎、不妊症などの多様な疾患にも関与することが示されており、TAGE-RAGE系の影響を抑えることが生活習慣病の予防および治療戦略上、必要なことが分かってきた。

分野開設以来、多くの大学、企業、病院などと共同研究を実施し、24年度は論文16編、総説4編、著書1編、学会発表15回の研究業績を挙げた。講演関連では、第19回日本未病システム学会学術総会シンポジウム、第5回抗加齢ウイメンズヘルス研究会、日本薬学会東海支部、日本薬学会第133年会ランチョンセミナー、金沢市元町福祉健康センター、富山県栄養士会生涯学習研修会、第2回健康長寿をめざす会、ARB FORUM in TOYAMAなどでの特別講演の他、製薬企業の招聘講演（3回）などを行い、広く研究の内容を紹介した。また、BIO tech 2012、DSANJ商談会およびバイオビジネスアワードJAPANにてTAGE研究の企業化への可能性などについて紹介し、彩都賞を受賞した。

教育面では、大学院医学研究科生命医科学専攻（生体分子解析学）の研究指導教員として、また、夏期セミナーにて学生／教員対象の教育講演、北陸大学薬学部生涯教育研修会での特別講演を行った。学内における委員会活動として、科研対策特別委員会、間接経費管理委員会、禁煙実施委員会、総合医学研究所年報編集委員会での活動の他、医学部一般入試業務などの任務も遂行、学外では金沢社会保険病院治験／臨床研究審査委員会外部評価委員として、また未病システム学会評議員、糖尿病薬・薬連携セミナー世話人などの活動を行った。

上田助教は、従来から実施していたヒト拡張型心筋症の病態解明に関する研究（学会発表2回）が一段落した7月頃よりTAGE研究に従事した。細胞内TAGE形成と細胞傷害の発現機構を電子顕微鏡を用いた形態学的手法から検討を開始し、分担研究者として平成25年度科研費（B）に新規に採択された。教育面では、七尾看護専門学校の非常勤講師として解剖生理学Iの講義（19時間）を担当した。また、共同利用センターの機器管理室の一員として、機器の管理も担った。

（文責 竹内 正義）

## 〈糖化制御研究分野〉

竹内 正義（教授）

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

### 研究概要

生体内で生成される各種終末糖化産物（advanced glycation end-products、AGEs）の中でも、特に糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来する AGEs（Toxic AGEs、TAGEと命名）が、AGEs受容体（receptor for AGEs、RAGE）を介して糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっていることを解明してきた。最近では、TAGE-RAGE系が高血圧症、認知症、がん、非アルコール性脂肪肝炎、不妊症などの疾患にも関与することが示唆されてきており、TAGEの影響を抑えることが生活習慣病の発症・進展の予防および治療戦略上、必要なことが分かってきた（*Anti-aging Medicine* 8: 55, 2012、*日薬理誌* 139: 193, 2012、*金沢医大誌* 37: 141 2012）。

平成24年度においては、各種病態と血中TAGEレベルとの関連について検討した。血中TAGE量の増加は、糖尿病状態だけではなく非糖尿病状態でもみられ、非糖尿病患者において血中TAGEレベルは、炎症／高血糖条件下で上昇することや、抗炎症作用を有するアデインネクチンレベルとは逆相関することを明らかにした（*Cardiovasc. Ther.* 30: 42, 2012、*Int. J. Cardiol.* 158: 461, 2012）。また、血中TAGEレベルと<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）で評価された血管炎症の程度が正相関することを見出し、TAGEが動脈硬化巣内における血管炎症の程度を反映するバイオマーカーとしての可能性を秘めていることが示された（*Diabetes Care* 35: 2618, 2012）。さらに、健常者においても、血中TAGEレベルは循環中の血管内皮前駆細胞の数の減少や遊走活性の低下と独立した関連がみられ、将来的な動脈硬化の進行と心血管イベントを予測するバイオマーカーとしての可能性があることを明らかにした（*Cardiovasc. Ther.* 30: 249, 2012、*医学のあゆみ* 244: 685, 2013）。

一方、糖尿病腎症の発症・進展においては尿細管傷害が重要な役割を果たしていることが知られているが、TAGE-RAGE系を介した尿細管傷害に対して、metformin、sartan、statin、などの治療薬が効果的であることを明らかにした（*Horm Metab. Res.* 44: 891, 2012、*Pharmacol. Res.* 65: 297, 2012、*Metabolism* 61: 1067, 2012）。また、血管内皮細胞においては、TAGE-RAGE系が血管内皮増殖因子の発現／分泌を促進し、血管の透過性や血管新生を増加させて病態を悪化されることを明らかにした（*World J. Gastroenterol.* 18: 1781, 2012、*J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 21: 293, 2012）。さらに、インクレチンの一つであるglucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) がTAGE-RAGE系の血管内皮細胞に対する傷害を抑える作用があることを明らかにした（*Horm. Metab. Res.* 44: 501, 2012）。

## 〈糖化制御研究分野〉

上田 忠司（助教）

研究課題：培養心筋細胞傷害におけるグリセルアルデヒド（TAGE前駆体）の関与

### 研究概要

培養心筋細胞に長期間 $\beta$ 1/L2ペプチドで免疫したウサギ血清を添加して培養すると、心筋細胞に変化が起これ、オートファジー、空胞化、変性壊死へと進む。この様な病的な細胞変化にミトコンドリア、小胞体が深く関わっていることが今回の実験で明らかになった。すなわち心筋細胞に病変が生じたとき、脂肪滴の出現が観察されているが、ミトコンドリアが脂肪滴の出現に大きく関与していることを突き止めた。従来より、骨格筋や心筋に病変が起きたとき、脂肪滴の増生が指摘され、脂肪滴とミトコンドリアが密に接近していることは論じられてきた。今回の実験ではミトコンドリアから脂肪滴が直接出現していることを観察できたことは新しい知見である。

これらの実験結果を踏まえて初代培養心筋細胞における終末糖化産物（advanced glycation end-products、AGEs）の影響について調べた。細胞傷害性の強いグリセルアルデヒド由来AGEs（toxic AGEs、TAGE）の前駆体であるglyceraldehyde（GA）を心筋細胞に添加して細胞傷害性を検討した。GAを0~4 mM濃度で培地に添加して24時間培養した結果、濃度依存的に心筋細胞に大きな変化が生じた。2 mM存在下では心筋細胞の拍動が徐々に弱まり、4 mM存在下においては心筋細胞の拍動が完全に停止した。また、形態学的な変化として、1 mM及び2 mM存在下では、最初に小胞体の膨化がみられ、続いてオートファゴソームを多数示す像がみられた。4 mM存在下では、小胞体の膨化がさらに進み、オートファゴソームの融合から空胞化を惹起し、その結果、細胞質は淡明化した。一方、ミトコンドリアは膨化し、そのマトリクスの電子密度の低下、クリステの崩壊、さらに巨大ミトコンドリアの出現もみられた。また、Tunel染色により多くの心筋細胞が陽性を示した。以上の結果より、GAは明らかに培養心筋細胞に傷害を与え、その標的細胞内小器官は小胞体、ミトコンドリアであることがわかった。

このように $\beta$ 1/L2ペプチドで自己抗体が産生された血清添加により培養心筋細胞に変化が生じ、オートファジー、小胞体の膨化、ミトコンドリアの傷害、脂肪滴の出現などが観察され、GAを培養心筋細胞に添加した場合も病理学的所見が非常に類似している点は興味深い。現在、TAGEの生成部位として注目されている初代培養肝細胞を用いて、GAの細胞傷害性を詳細に検討している。

## 〈遺伝子疾患研究分野〉

遺伝子疾患研究分野は、人類遺伝学研究部門の臨床遺伝学を母体として、平成23年6月1日より再スタートした。本分野は、現在、友杉直久教授・分野責任者（加齢制御研究分野、腎臓内科学併任）、尾崎守助教との2名のみ構成であるが、遺伝子診療センター長の新井田要准教授と連携を取りながら研究を進めている。

尾崎守助教は、臨床細胞遺伝学的検査法の改善を目指し、（1）同調培養に匹敵する羊水細胞培養法の開発、（2）分子生物学的手法に基づく、種々の固形腫瘍の相互転座による融合遺伝子の検出、（3）均衡型相互転座保因者のリスク評価法の検討、などの研究を行っている。一方、臨床面では学内外から羊水、流産絨毛、末梢血からのG分染法やFISH法を用いた染色体検査を受託しており、社会的需要にこたえている。さらに、本学集学的医療部の遺伝子医療センターが実施している遺伝カウンセリングにおいて、均衡型相互転座保因者のリスク評価を行い、臨床に応用している。

（文責 友杉 直久）



## 〈遺伝子疾患研究分野〉

尾崎 守（助教）

研究課題：細胞遺伝学的技術の改良、分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法の確立とその効率的運用および遺伝カウンセリングにおける均衡型相互転座保因者のリスク評価法の実践

### 研究概要

細胞遺伝学技術の改良は、染色体分析用標本の質的向上を目的としている。近年、羊水検査において、構造異常をより高精度に分析することが求められるようになり、通常の標本作製法だけでは対応できなくなった状況があった。従来報告されているより、短時間で良好な結果を得ることができる改良法を開発し日常検査に応用してきた。さらにより簡便で経済性を向上させるため新たな方法を検討している。このような努力が実って、平成23年度、24年度は900件を超える染色体検査依頼を学内外からいただいている。

分子生物学的手法を用いた臨床細胞遺伝学的検査法についてはDNAマイクロアレイを利用したCNV解析による染色体微細構造異常の検出（科研費採択）が終了したが、DNAマイクロアレイは高価なことが難点で、これを解消するためデジタルPCRに染色体数的異常の検出法を検討している。またBACクローンを利用したFISH法プローブを自家作製し、種々の固形腫瘍の相互転座による融合遺伝子の検出を病理学II佐藤勝明先生と行っている。

均衡型相互転座保因者のリスク評価は、鹿児島大学の池田敏郎先生との共同研究によりホームページを2005年より開設し、リスク評価サービスを継続しこれまでに46例のリスク評価を行い、遺伝カウンセリングに貢献している。

## 〈腫瘍制御研究分野〉

本分野は腫瘍の増殖・進展を制御するためのがん薬物療法の臨床的課題を基礎的研究により発展させようとするトランスレーショナル研究分野である。構成員は元雄 良治教授（医学部腫瘍内科学との併任）である。

研究の主たる対象は、最難治がんの代表である膵癌である。膵癌細胞の腫瘍生物学的特性はきわめて興味深く、その高度な浸潤・転移能の分子機構の解明は、新しい治療の扉を開く可能性を持つ。膵臓の大きさから考えて、直径2 cmの膵癌でも周囲臓器や脈管に浸潤し、遠隔転移へとつながる。膵癌細胞には膵ストレス蛋白（PAP, p8, TP53INP1, etc）が発現し、生物学的悪性度や抗がん剤耐性に関与している。これらの発現制御を膵癌細胞の増殖・浸潤・転移の制御につなげることをめざして、フランス・マルセイユINSERM U.624のDr. Iovannaと交流しながら研究を進めている（Nakaya N, Ishigaki Y, Nakajima H, Murakami M, Shimasaki T, Takata T, Ozaki M, Dusetti NJ, Iovanna JL, Motoo Y. Meaning of tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in the molecular mechanism of gemcitabine sensitivity. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 100-4）。

一方、金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野の源 利成教授との共同研究により、塩酸ゲムシタビン（GEM）の抗腫瘍効果の分子機構を解析し、その増強のための新規治療法の開発をめざしてきた（共同研究助成課題）。GSK3 $\beta$ （glycogen synthase kinase3 $\beta$ ）はがん細胞の生存・増殖に基幹的な役割を示すことから、GSK3 $\beta$ を新しい治療標的とした研究を進めてきた（Motoo Y, et al. *Cancers* 2011; 3（1）：446-60）。我々はGSK3 $\beta$ 阻害剤とGEMの併用により、膵癌細胞のGEMへの感受性が高まることを見出し、その併用効果を動物実験で確認し（Shimasaki T, et al. *J Gastroenterol* 2012; 47（3）：321-33）、臨床試験を開始した。

さらにはがん化学療法の効果を最大限に発揮させるには副作用対策（支持療法）が重要であるが、末梢神経障害を中心に、副作用のために有効な化学療法が完遂できないことが多い。そこで、平成24年度より漢方製剤人參養榮湯の神経細胞保護作用・造血促進作用に着目し、抗がん剤オキサリプラチンの神経毒性と血液毒性の両者に対する人參養榮湯の有効性に関して、国立がん研究センター研究所・名古屋市立大学薬学部・九州大学血液研究施設との共同研究を開始し、年度末までにオキサリプラチンによるマウス末梢神経障害モデルにおける人參養榮湯の有効性を明らかにした。

（文責 元雄 良治）



## 〈腫瘍制御研究分野〉

元雄 良治（教授）

研究課題：オキサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構

### 研究概要

本研究は、大腸癌の標準的治療薬であるオキサリプラチン（L-OHP）の種々の有害事象に対する漢方製剤人参養栄湯（NYT）の多面的な効果を臨床試験ならびに分子生物学的・実験薬理学的に解明することを目的とした。

臨床的には、非ランダム化パイロット試験にて解析し得た22例中、L-OHP累積投与量が500 mg/m<sup>2</sup>を越えた9例ではgrade 3以上の末梢神経障害を認めず、grade 0が2例、grade 1が5例、grade 2が2例であった。その後、ランダム化比較試験（RCT）を計画中である。

動物モデルにおける解析では、L-OHPが初めて合成された名古屋市立大学薬学部と共同研究を行った。L-OHPの末梢神経障害である冷痛覚過敏および機械的アロディニアに対するNYTの作用をddy系雄性マウスで解析し、またその有効性をin vitroでも評価した。L-OHPの腹腔内投与により、マウスの冷痛覚および機械的刺激に対する痛覚閾値はそれぞれ投与から3～5日目で低下し、L-OHPによる神経障害性疼痛が観察された。それに対して、NYTエキスはヒト常用量の5倍量の投与でそれぞれ有意に改善した。ラット副腎褐色細胞腫由来PC12細胞をnerve growth factorとともに24時間培養した時に伸展する神経突起は、0.3 μMのL-OHPの添加により有意に阻害され、生存細胞数も有意に減少した。L-OHPと同時にNYTエキスを培地に添加すると、300 μg/mlの濃度で有意に神経突起進展抑制の回復が認められたが、生存細胞数には影響はなかった。

血液毒性に対するNYTの効果は九州大学大学院医学系研究科との共同研究により、L-OHPによる骨髄抑制に対してNYTエキスがそれを軽減させることを、マウスの末梢血細胞数解析、骨髄細胞のflow cytometry解析および関連遺伝子のreal-time PCR解析にて確認した。

## 〈単一細胞研究分野〉

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

平成20年度の文部科学省知的クラスター創成事業（第II期5年間3.5億円）に高林准教授の研究テーマが選定され、それにともない、平成20年9月1日学内にFDD-MBセンターが開設された。高林准教授と北技術員は併任で研究活動を行っている。国内外の多くの研究者が研究に従事しており、平成25年6月現在、FDD-MBセンター所属は、高林晴夫センター長、北美紀子主任研究員、伊川和美研究員、松本由佳研究員、中村豊美研究員、谷島清郎協力研究員、Wu Lixia協力研究員（中国）、北直樹協力研究員、織田英人協力研究員である。平成24年11月24日に「FDD-MB WWRC 2012」国際会議を石川県政記念しいのき迎賓館で開催し、ほくりく健康創造クラスター支援のプロジェクト「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」（リーダー：高林晴夫FDD-MBセンター長）の5年間の集大成として盛会裡に終了した。

また、高林准教授は平成22年2月1日大学発ベンチャーとしてFDD-MB株式会社を設立した。胎児DNA情報を無侵襲的に得るサービス開始がいよいよ現実のものとなりつつある。これまでに、以下のことがsteady & speedyに達成され、既にいくつかの確かな成果が得られている。

FDD-MB 3.0 Platform（NRBC自動探索・回収装置）作製

FDD-MB OP (Operating Protocol) 3.0作成

臨床試験FeDiM Study II開始

金沢医科大学 FDD-MB センター開設（2008.09.01）

一般社団法人FDD-MB Study Group設立（2009.01.14）

大学発ベンチャーFDD-MB株式会社設立（2010.02.01）

FDD-MB関連特許（5件）、FDD-MB商標取得（日本・中国・米国）

FDD-MB Technologist & Expert認定制度運用開始

平成21年度厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究事業採択（北川班）

平成22年度厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究事業採択（真部班）

平成22年度革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）協力機関採択

平成23年度JST/A-STEP・ハイリスク挑戦タイプ採択

金沢医科大学FDD-MB Centerのランチ開設：華中科技大学（中国・武漢）、瀋陽医科大学（中国・瀋陽）、インドネシア大学（ジャカルタ）、ムンバイ大学（インド・ムンバイ）、石川県予防医学協会（金沢）

第14回胎児遺伝子診断研究会開催（2011.02.26/金沢）

FDD-MB WWRC 2012国際会議開催(2012.11.24/金沢)

これからもこれまで以上にプロジェクト参画14機関、41名のプロジェクトメンバーとともに理念・コミットメントをしっかりと共有し、all Japan体制で役に立つFDD-MB 3.0 Systemを完成し、グローバルにFDD-MB Serviceを展開するための仕組みを戦略的に構築し、国際貢献・社会貢献したいと思う。また、現在FDD-MBセンターはR & D機能を中心に運営されているが、今後は当初計画に従いFDD-MB関連の教育・トレーニングセンター、インテリジェンスセンターとしての機能も充実強化して、グローバルな連携を視野に入れ、名実共にユニークかつ先端的なFDD-MB センターとしてさらに発展させていく必要がある。

（文責 高林 晴夫）

## 〈単一細胞研究分野〉

高林 晴夫（准教授）

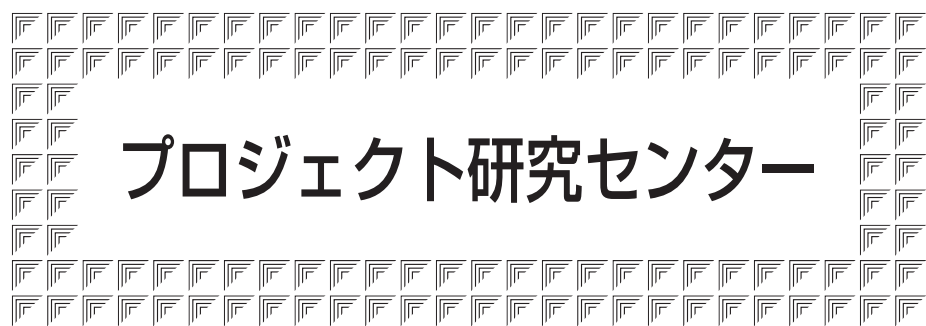
研究課題：母体血による胎児DNA診断法(FDD-MB)の開発と臨床応用

### 研究概要

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

文部科学省の“地域イノベーション戦略支援プログラム「ほくりく健康創造クラスター」事業”（平成20年度）への提案「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」が採択され、社団法人FDD-MB Study Groupを中心としたプロジェクトチーム（研究員41名）でその研究が進められてきた。独自に開発した大幅なスピードアップ・効率化を達成し、実用レベルのリスクを伴わない先端的胎児DNA分析システム（FDD-MB 3.0 System）を活用し、すでに活動を開始している本研究開発によるシステムを臨床応用することで、従来の侵襲的手法に伴う妊婦の肉体的・精神的苦痛や0.5-2.0 %の流産リスクを完全に回避することが可能となる。また、妊娠初期に安全に胎児DNA情報を全網羅的に得ることができることから、いくつかの胎児疾患では近い将来、効果的な早期胎児治療の選択が可能となり、有効な治療法の開発を促進することが期待される。本システムが実現すれば胎児の救命、胎児治療の実現促進、女性の健康増進・疾病予防、先端的DNA分析手法の波及効果が期待できるだけでなく、医学・医療に大きな変革と国際的貢献・経済効果をもたらし、本システムおよび関連要素技術single cell technologyの欧米に対する優位性を確かなものとする事ができる。

2010年2月1日、母体血による胎児DNA診断の為の技術・ノウハウ・商標などの知的財産管理、コンサルティング及びこれらのサブライセンス契約の交渉を行う、FDD-MB株式会社を金沢医科大学発ベンチャーとして設立した。「革新的ベンチャービジネスプランコンテストいしかわ」では、「FDD-MB Service事業の国際的展開」で最優秀起業家賞を受賞した。2012年11月24日に、石川県政記念しいのき迎賓館で「FDD-MB WWRC 2012」国際会議を開催した。FDD-MBに関する初めての国際会議ということで、日本を含め11カ国、136名（国外から25名）が参加し、活発な討議が行われた。会議は文部科学省・ほくりく健康創造クラスター支援のプロジェクト「血液中の有核赤血球の回収・DNA分析システムの開発」（リーダー：高林晴夫FDD-MBセンター長）の5年間の集大成となった。第2回国際会議は平成25年12月にジャカルタ（インドネシア）、第3回は平成26年にムンバイ（インド）で開催されることが決定され、本会が引き繋がれていくこととなった。本学FDD-MBセンターを中心として、今後国際的展開・連携が大いに期待される。



# プロジェクト研究センター

## 〈プロジェクト研究センター〉

加藤 伸郎（教授）

研究課題：反復経頭蓋磁気刺激を用いた新規アルツハイマー病治療法開発

### 研究概要

アルツハイマー病では細胞外A $\beta$ 蓄積に先立ち、細胞内でA $\beta$ 濃度が高まる。我々はラット大脳皮質錐体細胞へパッチピペットからA $\beta$ を細胞内投与し、BK型カリウムチャンネルが抑制されることを見出した。その結果、スパイク1発あたりのCa流入が過剰になっていた。一方、我々はいづ病に用いられるECT（治療的電気けいれん）やその磁気版である反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）によって大脳皮質錐体細胞のBKチャンネルが活性化されることを報告した。これらの2成果より、細胞内A $\beta$ のBKチャンネル抑制に対して、磁気や電気刺激でのBKチャンネル活性化によって拮抗させることで、認知改善につながる可能性が浮上した。実際、行動実験でrTMSの周波数依存的な学習改善効果を認めた。慢性rTMSをアルツハイマー病モデルマウス3xTgに4週間連日施行しモリス水迷路に供した。電気生理学的には3xTgで海馬シナプス伝達長期増強（LTP）は低下していてrTMSで回復したが、意外にもLTP回復と学習改善の周波数依存性は対応しなかった。これより、LTPだけでなくシナプス可塑性の入力周波数依存性の全貌（BCMカーブ）を調べる必要が生じた。

平成24年度においては、海馬メタ可塑性を認知症状とその回復を示すメルクマールととらえ、学習の成否とメタ可塑性の相関を電気生理学的に解析した。アルツハイマー病のモデル動物（3xTg）を使って認知行動解析を行った。モリス水迷路・能動的回避反応・新規物体認知などのテストを行い、認知学習を解析した。rTMSをモデルマウスに4週間に渡り連日施行し、認知行動テストへの影響を評価した。慢性rTMSの実施期間と使用周波数について、3種類のバリエーションを試み、効果が周波数依存的であることを突き止めた。TMS効果の神経生物学的メカニズムをメタ可塑性との関連で詳細に解析した。このため、行動テスト後の動物から脳を取り出して、海馬スライスを作成し、CA1野で100Hz刺激によるLTPと1Hz刺激によるLTDを調べた。これらの中間の刺激周波数も使い、シナプス可塑性のBCMプロフィールを描いた。学習能力の優れたグループ、すなわち野生マウス群および治療を受けたモデル動物ならびに治療を受けた野生グループ、と学習できないグループ、すなわち治療を施さないモデル動物、の2グループから得られたBCMカーブは統計的に異なる周波数依存性を呈することが判明した。こうしてBCMカーブが学習能力の指標として役立つことが判明した。これは、BCMカーブが認知症の診断および治療のメルクマールとして役立つことを意味する。



## 〈戦略的研究部〉

### 西条 旨子（准教授）

- 研究課題： 1. カドミウム（Cd）汚染地域住民の生命予後に関する研究  
2. ベトナムにおける母乳中ダイオキシン濃度を指標としたダイオキシン暴露の  
出生児の成長・発達に及ぼす影響に関する研究

#### 研究概要

##### 〈課題 1〉

Cd 汚染地域住民の生命予後については、Cd 暴露が多く、腎尿細管障害を示す者の予後が不良であることが報告されているが、その死因については十分に明らかになっていない。そこで、1979-84 年の健康調査を受診した富山県神通川流域 Cd 汚染地域住民 7531 名と非汚染地域住民 2149 名を 26 年間追跡調査し、汚染地域住民と非汚染地域住民の死因別死亡率を、標準化死亡比（SMR）を用いて年齢を調整した上で比較した。その結果、汚染地域では、Cd 中毒による死亡が高いだけでなく、特に女性では、腎疾患による SMR が非汚染地域に比べ有意に高くなっていた。また、追跡調査を始めてから最初の 10 年間では、イタイイタイ病患者の 98% が死亡しており、その死因は Cd 中毒が最も多かったが、続いて循環器疾患、呼吸器疾患、腎疾患の順であった。また、イタイイタイ病患者として登録されている者の半数以上が、1979-84 年の調査以前に死亡しており、それ以前の神通川汚染地住民の死亡率は、今回得られたものより高かった可能性が示唆された（Proceeding of cadmium conference 2013）。

##### 〈課題 2〉

中部ベトナムのダナン市にある旧アメリカ軍基地周辺のテンケー地区とサンチアー地区住民で、2008 年から 2009 年に生まれた新生児を対象とし、4 ヶ月になるまで追跡調査した。身体測定（体重、身長、頭囲、腹囲）を出生時、1 ヶ月、4 ヶ月に行ない、4 ヶ月時点では、ベアリー脳神経発達尺度 Bayley III を用いて、認知、言語、運動機能などの脳神経発達を調査した。その結果、出生時には差が認められなかったが、母親の母乳中ダイオキシン毒性指数が高い（全体の 75 パーセント以上）児、特に男児の 1 ヶ月、4 ヶ月時点での体重や BMI、腹囲などが低いことを明らかにした。また、体重などの増加率も高ダイオキシン暴露群では低く、成長速度も遅かった。さらに、4 ヶ月時点での認知、言語、運動機能も高暴露群で低く、胎児期および授乳によりダイオキシン暴露が多かった児は、乳児早期の身体的および精神的な発達が良くない可能性が示唆された（*PLoS ONE* 7: e40273, 2012）。

また、テンケー地区に居住する母親からの出生児を 3 歳まで追跡し、自閉症尺度（ASRS）を用いて社会情動発達に対する母乳中ダイオキシンを指標としたダイオキシン暴露の影響を解析した。その結果、自閉症の指標といくつかのフラン異性体との間に有意な相関が認められ、自閉症様行動の増加とダイオキシン暴露との関連性が示唆された。（*Organohalogen Compounds* 74: 1332, 2012）

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

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

課題①：本研究は総務省委託研究として行っており、ミリ波ばく露による眼障害と入射電力密度および照射時間依存性の関係についてガイドライン策定の根拠となる定量的なデータを示すことを目標とし行っている。2012年度は主に95GHzばく露による眼障害発症閾値に関する検討および40GHzばく露での環境湿度の影響に関する検討を行い下記の結果が得られている。1) 95 GHz 200 mW/cm<sup>2</sup> 10 分ばく露により、従来報告してきたミリ波ばく露モデルと同等のモデルが作成でき、このモデルを用いて、眼障害発生閾値検索を行ったところ、10-50 mW/cm<sup>2</sup> の範囲に閾値があることが明らかとなった。また、95 GHzばく露による眼内の熱輸送は、今まで検討してきた低周波のミリ波帯と異なり、非常に限局した熱が虹彩、水晶体に輸送されるため、標的組織への熱の到達時間はこれまでの低周波より、多少時間は掛かるが、10分以上のばく露では強い眼障害が生じることが明らかとなった。2) 40 GHzばく露眼モデルを用いて、環境湿度と眼炎症の関連について（湿度40%以下と60%以上の比較）検討したところ、低湿度ではいわゆる、ドライアイ状態で電波ばく露による熱を受けるため、60%以上の湿度でのばく露より、若干強い障害がみられたが、防護指針値に影響を及ぼすほどの影響ではなかった。電波ばく露による眼障害発生閾値と気流（0.5 m/s、労働安全基準0.5 m/s以下）の関連について検討を行った結果、眼障害発生閾値前後では、気流により眼部の放熱が促進され、眼障害発生閾値が低下した。

課題②：UVインデックス（UVI）と眼部紫外線被曝（眼部UVI）の関係を検討するため、波長別(UVA-B領域、UVB領域)センサを使用した東洋人(成人)マネキンでの測定を行った。今回使用したUVBセンサ(頭頂部)の測定値とUVIの相関は高く、頭頂部の値と比較することで眼部UVIをリアルタイムに測定できるようになった。UVIが高い正午では、眼部UVIとUVIはほぼ同値となったが、UVIが低い朝方や夕方では、眼部UVIの方が高くなることが明らかになった。顔面骨格の違いが眼部紫外線被曝に及ぼす影響について検討するため、これまでの東洋人成人女性のマネキン型センサに加え、東洋人小児および西洋人成人女性のマネキン型センサの開発を行った。来年度はこれらのセンサを用い時間帯、季節、天候、地表面反射の異なる環境下での眼部被曝量の比較を行う予定である。

課題③：石川県門前町（現輪島市）をフィールドとする縦断的疫学調査であるMonzen Eye Study、アイスランドでの縦断的疫学調査のReykjavik Eye Studyは継続中である。Reykjavik Eye Studyに関しては12年での縦断的調査の結果について、屈折、角膜疾患、白内障、落屑症



候群、緑内障、加齢黄斑変性症などの疾患についてのデータ解析を行っている。本年度はActa Ophthalmologicaに2編の論文が掲載された。Monzen Eye Studyは2012年12月に今年度に10年目になる対象について縦断的調査を行った。10年での屈折値の変化、白内障発症および進行についての解析を行っている。また、日本人における白内障混濁病型について、コントラスト視力を指標にした手術適応基準から年代別および男女別での白内障手術適応患者数の算出を試みている。来年度までには、日本における白内障患者数の推定が可能となるはずである。

課題④：平成23年度に行った内灘町の小学生493名および紫外線レベルの強い台湾南部の台南市の中学生221名、高校生293名、短大生188名の計702名の調査結果について解析作業を進めた。日本人小学生での初期瞼裂斑の陽性率は小学1年生、2年生は0%、3年生1.1%、4年生6.8%、5年生6.8%、6年生16.8%と、高学年ほど有所見率は高かった。眼鏡使用者での瞼裂斑陽性率は非使用者に比べ有意に低く、瞼裂斑の予防における眼鏡使用の有用性が確認された。紫外線被曝が瞼裂斑発症の要因である可能性を強く示唆する結果である。今後は小児期の紫外線被曝と成人後の眼疾患発症の関連についての検討が必要である。

(文責 佐々木 洋)

## 〈環境原性視覚病態研究部門〉

佐々木 洋（教授）

研究課題①：眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究

共同研究者である小島教授の報告書を参照。

研究課題②：マネキン型紫外線センサを用いた、眼部紫外線被曝量の計測

UV インデックス（UVI）と眼部紫外線被曝の関係を検討するため、波長別（UVA-B 領域、UVB 領域）センサを使用した東洋人（成人女性）マネキンでの測定を行った。夏至である6月と秋分日である9月に金沢医科大学屋上（北緯 36° 66′、東経 136° 65′、標高 50m）において、日の出から日没まで1時間ごとに、45度間隔でマネキンを360度回転させ、8方向の被曝量を測定した。8方向の被曝量から日常生活における平均眼部紫外線被曝量を推定することができる。また頭頂のUVBセンサ測定値とUVIの相関は高く、頭頂部の測定値からUVIをリアルタイムに測定することが可能となった。眼部のUVBセンサ測定値もUVIに変換することが可能となり、眼部被曝量を眼部UVIとして提示した。UVIが高い正午では、眼部UVIも高値を示したが、UVIが低い朝方や夕方では眼部UVIが高くなる傾向を示した。曇天時と晴天時におけるUVIと眼部UVIの関係についても検討した。UVIが低値の時の眼部UVIは曇天時に比べ晴天時が高く、UVIが高値の時の眼部UVIは曇天時と晴天時で差がないことが明らかになった。曇天時は眼部への直射紫外線が少なく、散乱紫外線が被曝の主要成分になるため、眼部UVIは低値になると考える。したがって、UVIが高値の場合は晴天でも曇天でも眼部は同程度の強い紫外線を浴びるため、十分な紫外線対策が必要であるが、UVI低値の場合は眼部紫外線被曝量は少ないため過度の対策は不要であると言える。

今年度は顔面骨格と眼部被曝の関連について検討を行うため、東洋人小児および西洋人女性のマネキン型センサの作成を開始した。東洋人小児マネキン型センサ作成のため、6歳～7歳の女兒の眼部形状について調査を行った。人間生活工学研究センターのデータでは、顔の長さが成人女性（40歳）の219mmに比べ201mmと小さく、頭幅が大人151mmに対し145mmと少しだけ小さくなる。このような細部のデータを検討し、6歳女兒の顔に近いマネキン選定を行い、作成を開始した。また、西洋人（成人女性）については顔面骨格の違いができるように、頭幅は東洋人より小さく、眼球の位置が奥にあり鼻が高いマネキンを選定し作成を開始した。

研究課題③：石川県、アイスランドでの縦断的疫学調査

石川県門前町（現輪島市）をフィールドとする縦断的疫学調査である Monzen Eye Study、アイスランドでの縦断的疫学調査の Reykjavik Eye Study は継続中である。Reykjavik Eye Study に関しては12年での縦断的調査の結果について、屈折、角膜疾患、白内障、落屑症候群、緑内障、加齢黄斑変性症などの疾患についてのデータ解析を行っている。Monzen Eye Study は2012年12月に今年度に10年目になる対象について縦断的調査を行った。10年での屈折値の変化、白内障発症および進行についての解析を行っている。また、日本人における白内障混濁病型について、コントラスト視力を指標にした手術適応基準から年代別および男女別での白

内障手術適応患者数の算出を試みている。来年度までには、日本における白内障患者数の推定が可能となるはずである。

#### 研究課題④：日本人および台湾人小児の紫外線関連眼疾患に関する疫学研究

本年度は日本人小学生における瞼裂斑の有所見率および眼鏡の有用性、戸外活動時間および眼部紫外線総被曝量と瞼裂斑の関係について検討した。対象は2011年10月に石川県内灘町の小学校2校において行った眼科検診に参加した小学生493名（男子259名、女子234名、6～11歳）で、1年生46名、2年生47名、3年生93名、4年生118名、5年生88名、6年生101名である。初期瞼裂斑の陽性率は6.5%で、小学1年生、2年生は0%、3年生1.1%、4年生6.8%、5年生6.8%、6年生16.8%と、高学年ほど有所見率は高かった。4年生～6年生における眼鏡の使用状況別での瞼裂斑有所見率は、いつも装用で3.0%、時々装用で7.1%、不使用で11.5%であり、小学生でも眼鏡の装用が瞼裂斑の予防に有用である可能性が示された。1年間の総戸外生活時間は瞼裂斑（-）群で806.4時間、瞼裂斑（+）群で915.4時間であり両群間に有意差はなかったが、眼部紫外線総被曝量（居住地域の紫外線量、戸外生活時間および帽子、眼鏡装用からの推定式）は瞼裂斑（-）群で2714、瞼裂斑（+）群で4248と有意に多かった。

鼻側および耳側における初期瞼裂斑の有所見率はそれぞれ20%と7%（右眼）、22%と9%（左眼）であり、有意に鼻側に多かった。Coroneo effectにより、瞼裂斑はまず輪部付近の鼻側に発症し、その後露出面積が大きい耳側に発症する可能性がある。

瞼裂斑は加齢に加え、紫外線被曝がその発症要因と考えられているが、日本人小学生でも全体の6.5%で初期瞼裂斑がみられた。紫外線被曝は翼状片、白内障のリスク因子であることが明らかになっており、小児期の紫外線被曝がこれら疾患の早期発症に関与する可能性がある。小児期からの紫外線被曝対策の重要性について、学校での指導の徹底が求められる。

## 〈環境原生視覚病態学研究部〉

小島 正美（教授）

研究課題： 1. 眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究概要  
2. 赤外線ばく露による眼内の三次元熱動態解析

### 研究概要

#### 〈課題 1〉

1) 95 GHz 200 mW/cm<sup>2</sup> 10 分ばく露により、従来と同等のミリ波ばく露モデルが作成でき、このモデルで眼障害発生閾値検索を行ったところ、50-100 mW/cm<sup>2</sup> の範囲に閾値があった。また、95 GHz ばく露による眼内の熱輸送は、低周波のミリ波帯と異なり、非常に限局した熱が虹彩、水晶体に輸送されるため、熱の到達時間は他の低周波より、多少時間はかかるが、10 分以上のばく露では強い眼障害が生じることが明らかとなった。2) 40 GHz ばく露眼モデルを用いて、環境湿度と眼炎症の関連について（湿度 40% 以下と 60% 以上の比較）検討したところ、低湿度ではいわゆる、ドライアイ状態で電波ばく露による熱障害を受けるため、60% 以上の湿度でのばく露より、若干強い障害がみられたが、防護指針値に影響を及ぼすほどの影響ではなかった。電波ばく露による眼障害発生閾値と気流（0.5 m/s、労働安全基準 0.5 m/s 以下）関連について、眼障害発生閾値前後では、気流により眼部の放熱が促進され、眼障害発生閾値が低下した。一方、防護指針値以上の高強度ばく露では、本実験条件内で障害の低減作用は認めなかった。

#### 〈課題 2〉（科研費基盤研究 C：23510068）

1) 3次元熱輸送解析有色家兎眼球モデル作成：有色家兎眼球を MRI で撮影し、その画像よりモデル眼を作成した。2) 赤外線 B 波ばく露による眼障害発生有無の検討：有色家兎の瞳孔中心に 1550 nm のレーザーを 6 分間ばく露した結果、角膜障害発生閾値は 1.0 W/cm<sup>2</sup> に対して、水晶体障害閾値は 2.0 W/cm<sup>2</sup> であった。この値は前年度に行った赤外線 A 波（808 nm）の水晶体障害発生閾値である 1.2 W/cm<sup>2</sup> と異なった。同時に行った 30 分ばく露による眼障害発生閾値は異なること（障害発生閾値が下がる）が明らかとなっており、今後、長期ばく露の検討が必要である。3) 赤外線 B 波ばく露中の眼内熱輸送動態：有色家兎に赤外線 B 波（1550 nm）ばく露中の眼内での熱輸送動態を、温度により色調を変化させる微細粒子（感温カプセル）を眼内に注入して、大凡の温度分布を測定した。その結果、赤外線 B 波は角膜で吸収・発熱した熱が房水の対流を生じ、これが水晶体へと熱輸送されることが示された。以上より、赤外線 B 波による水晶体障害は、赤外白内障発症機序とされる Vogt 理論（水晶体が赤外線を直接吸収する）、または Goldmann 理論（虹彩が赤外線を吸収し、この熱が水晶体に移行）の何れの理論にも合致しなかった。前年度に行った赤外線 A 波ばく露による水晶体障害の発生機序は、虹彩が吸収した熱が二次的に水晶体に伝わるという Goldmann 理論に従うが、赤外線 B 波は角膜に吸収された熱が、眼内での対流により二次的に水晶体に輸送されることが明らかとなり、赤外線白内障発症機序は波長により異なることが明らかとなった。

## 〈環境原性視覚病態研究部〉

初坂 奈津子（助教）

研究課題：簡易型カメラによる混濁水晶体および眼内レンズ挿入眼の徹照撮影画像の評価  
Casey (OHSU) カメラと EAS-1000 との比較

### 研究概要

水晶体観察は通常、細隙灯顕微鏡下に肉眼で行われるが、所見の把握に画像記録のように客観的な手法を用いることが望ましい。スリット画像については Scheimpflug 原理の普及により一歩前進しているが、徹照像記録についての技術的進展は遅れている。今回 Casey Eye Institute において新たに開発された Casey カメラを使用し、その画像を評価してみた。

2012 年度に金沢医科大学病院眼科を受診した、皮質混濁・後囊下混濁、water clefts および retrodots を有する混濁水晶体有所見者 81 例と偽水晶体眼 26 例を対象とした。使用に先立ち Casey カメラの固定と固視に若干の変更を加えた。比較画像は EAS-1000 (Nidek) の徹照像を用いた。両装置とも画像中央部に完全消去できない角膜反射光が入るが、これは眼科医であればアーティファクトとして無視できるものであった。皮質混濁と後囊下混濁症例では、Casey カメラは焦点深度が深いため 1 回の撮影で水晶体前方と後方の混濁陰影を検出できた。一方、EAS-1000 ではフォーカスの位置設定を随意に変更可能なため、各部中間透明帯の前方および後方の混濁陰影を区別して評価できた。混濁程度が低い後囊下混濁の陰影も識別はできたが、画像濃度は薄いものであった。焦点の合った画像を記録し難い retrodots も Casey カメラでは前方、後方の retrodots をより明瞭に検出できた。また偽水晶体眼の徹照像も、クロスシャドウのようなアーティファクトもなく質の高い画像が得られた。水晶体混濁徹照像の記録は EAS-1000 を用いる場合、前部および後部水晶体の少なくとも 2 断面以上での撮影が望ましいが、Casey カメラでは焦点深度が深いためその必要もなく、記録の難しい retrodots や water clefts も明瞭に検出できる。Casey カメラは取り扱いも簡単で、1 回の撮影で水晶体全体に焦点の合った像が撮影可能であることと、安価での作製が予想されるため、若干の改良を加えると今後の普及が期待できる。

その他 Casey カメラを用いて糖尿病モデルラットでの徹照像の撮影も行った。ラット水晶体の前囊から後囊まで焦点の合った画像撮影が可能であることが確認され、糖尿病による泡状混濁等の進行が示された。



## 〈皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ）〉

皮膚真菌学研究部門は、石崎 宏客員教授、望月 隆教授（併任）、安澤数史助教（併任）、岡田由美子事務員で構成されている。全国的に退潮傾向のある皮膚真菌学の数少ない研究施設として、その情報発信力に対する期待が高まっている。

石崎は代表的深在性皮膚真菌症であるスポロトリコーシスの原因菌*Sporothrix schenckii*の分子疫学的研究を継続している。また皮膚科若手医師に対する真菌症教育に精通し、毎年北陸真菌懇談会の行事として行われる真菌講習会では講師として指導に当たっている。

望月は、格闘技競技者間での流行が社会問題となっている表在性皮膚真菌症*Trichophyton tonsurans*感染症について、厚生労働科学研究費補助金をうけて分子多型をもとに分子疫学的研究や、集団検診法の改良、簡便化に関わる研究を行っている。また、柔道、レスリング団体に出向いて集団検診を行う中で、教育委員会、教員、指導者に啓発、教育を行なうなど感染制圧への活動に取り組んでいる。他の皮膚糸状菌類や黒色真菌についても分子疫学を切り口として、皮膚科部門の大学院生や、学外の専修生とともにモニタリング法や解析法の開発を試みている。

安澤は、本学皮膚科の外来分離株のみでなく、全国各地の皮膚科施設からの真菌同定の依頼に応えている。特に2011年度に行なった外来の皮膚真菌症疫学調査では爪の検体からの直接PCR検査を実施した。また*Exophiala*属、*Curvularia*属の黒色真菌や*Fusarium*属の臨床分離株の同定を通じて国内の臨床家に重要な情報を提供した。一方他研究施設からの菌株の保存、譲渡依頼にも対応し、国内の真菌研究の推進に尽力した。さらに企業を含む他施設からの専修生への指導にあたりつつ共同研究を推進している。

（文責 望月 隆）



## 〈皮膚真菌学研究部（ノバルティス ファーマ）〉

望月 隆（教授）

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

### 研究概要

当部門では、表在性皮膚真菌症のほとんどを占め、国民の4人に1人が罹患している白癬の原因菌の疫学的研究を行ってきたが、最近では感染経路の解明のために菌種内のタイプ分けが可能な分子生物学的指標を開発し、分子疫学的アプローチに用いている。

2001年以降、格闘技競技者を中心に若年者への感染が急速に拡大している*Trichophyton tonsurans*については真菌の核内ribosomal RNA 遺伝子のnon-transcribed spacer(NTS)領域の多型を制限酵素分析法で解析する方法を適応し、全国から同定依頼のあった新規分離株につき同定とともに遺伝子多型の解析を併わせて行っている。また主要遺伝子型であるNTS I, NTS II, NTS IV型について遺伝子型がphenotypeと関連を持つか、特に形態ならびに抗真菌剤への感受性に差があるかを検討しているが、いずれも差異は認められなかったことを明らかにした。これらの研究については平成22年度から厚生労働省科学研究「真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究（河野班）」の中で実施してきたが、平成23年度以降の新規分離株、同定依頼株について坂田大学院生とNTSのタイプ分けを行い、さらに細分化が可能になるマーカーとしてSNPs解析をはじめ、他の方法の適応を試みている。また現在*Trichophyton tonsurans*の培養形態の特徴のうち最も早期に顕在化する厚膜胞子様構造について、他の菌種で生じる事例の有無、形態学的な特徴を明らかにするため、電子顕微鏡的観察を含めた検討を行ない、公表してきた（第56回日本医真菌学会総会、平成24年11月、優秀演題賞受賞、現在論文作成中）。

さらに最近ではNTS領域のタイプ分けが他の白癬菌群の菌種にも応用できる可能性があるため、動物を介する代表的な畜共通感染症である*Microsporum canis*についても同様の方法を用いて疫学的研究を試みている（渡部絢子大学院生、安澤助教、山田専修生との共同研究）。

## 〈皮膚真菌学研究所（ノバルティス ファーマ）〉

安澤 数史（助教）

研究課題：30年間真空凍結乾燥保存された皮膚科の病原真菌菌株について

### 研究概要

近年、特に微生物が固有の資源であるとの考え方から微生物の保存・維持の重要性が指摘されており、臨床分離株は中でも特に重要度が高いものの一つである。そのような中、金沢医大皮膚科では約30年前の臨床分離株(滋賀医大皮膚科の真菌菌株)が真空凍結乾燥法によってガラスアンプルの状態で保持されている。我々は現在までにアンプル中に保存された菌株の復元を行って来たが、その結果、81%の菌株が生育し(皮膚科領域にとって重要な皮膚糸状菌に限っては90%の復元率)、それらの株は形態的変異も少なく分離時の特徴を現在まで保持していると考えられた。さらに復元した皮膚糸状菌株を用いた交配試験では15菌種中10菌種で子嚢胞子の形成を認め交配が成立、交配能力を保持している事が示され良好な状態で現在まで菌株が保存されて来たことを示した。(皮膚糸状菌の多くは有性世代が知られていて特定の条件下で他株と交配が成立するが、これに関する交配能力は衰え易い事が知られている。)

これら30年前の真菌菌株の復元を通して見えてくるのがいくつかあるが、そのうち大きなものとしてこれらの菌株が現在でも依然として起因菌として重要な位置を占めている事である。復元菌株には200株程の*Microsporum canis* や、50株程の*M. gypseum*などが含まれ、これ自体他に類をみないコレクションであるが、これらの菌株は現在でも当研究室に送られて来し、症例報告がなされている菌株でもある。また、遺伝子解析の導入などによって保存当時は1つの菌種として扱われていたものが現在では複数の菌種に分類されている菌種(場合によっては統合)も多く、当時と今とでは単純に種名を比較出来ない菌種も存在する。*Scedosporium* spp.もその一つであるが、そのような菌種については現在の知見による再同定を行うとともに、現在の臨床分離株との比較によって過去と現在の菌株の差異、病原性の違いについても研究する。

保存方法に関していえば、*Cryptococcus neoformans* や*M. canis*といった菌株で復元率の低下が認められ、これらの菌株が全体の復元率を低下させる要因となっていた。当研究室において現在もアンプルによる菌株の保存を実施している事から復元率の低下要因については無視出来ない所であり、菌株の形態や、凍結処理による菌株保存に対する影響を調べる事で復元率低下の要因を明らかにし、より多くの臨床分離株をより良い状態で繋げていく必要がある。



# 共同利用センター

## 〈共同利用センター〉

共同利用センターは動物管理室（Office for Animal Resources）、RI（放射性同位元素）管理室（Radiation Safety Office）、機器管理室（Office for Research Equipment and Resources）、病理組織室（Histology Laboratory）の4管理室で構成されている。本センターは研究所の重要な使命の一つである研究支援を目的に学内研究者の研究を側面からサポートしている。動物飼育施設は5カ所あり、小・中動物・遺伝子改変動物等を飼育している。RI実験施設は2カ所に設置されている。機器管理室では学内設置の遺伝子解析関連機器、細胞解析関連機器、メタボローム解析機器、電子顕微鏡等、100台以上の共同利用研究機器を管理・運用している。病理組織室では、学内各教室から要望のある組織標本作製を行っている。

### 1. 動物管理室

動物飼育施設は、臨床研究棟7・8階、基礎研究棟3階・地下1階、基礎研究棟別棟に各飼育室及び実験室を有している。平成24年度の動物実験計画書の申請は122件あり、利用講座は基礎医学11講座、臨床医学16講座、看護学部1科目、一般教育機構1科目、総合医学研究所4領域であった。年間使用動物数はマウス7,229匹、ラット2,493匹、ウサギ297匹、その他モルモット、イヌなど総数10,051匹であった。

平成23年1月に改訂した『金沢医科大学動物指針』に基づき、平成24年5月に動物実験実施者に対する教育訓練を組換えDNA実験安全委員会と共催した（講師 竹上勉教授、田崎隆史准教授）。

動物飼育施設の管理は、動物実験委員会（委員長 中川秀昭教授、副委員長 中村晃教授）の指導と助言のもと、田崎隆史准教授（獣医）を中心に、荒井剛志主任技術員、北野春樹、吉本栄治、朝山俊行、山口徹各技能員が日常実務を担っている。

平成24年8月には、齧歯類（マウス・ラット）の適正な安楽死処置法を図るため、臨床研究棟7階及び基礎研究棟地下1階に炭酸ガス・安楽死用チャンバーを設置した。また、平成24年12月に中型動物（ウサギ・イヌ・ブタ）実験の充実化を図るため、X線透視装置を更新した（臨床研究棟8階）。

### 2. RI管理室

RI管理室は法令に基づき放射線に関する管理を担当しており、RIセンターにおける非密封および密封放射性同位元素、エックス線発生装置、核燃料物質（ウラン化合物）などに対応している。

非密封RIを利用するためのRIセンターは臨床研究棟9、10階と基礎研究棟4階に設置され、法令に基づいて研究に活用されている。各実験室には測定機器をはじめとして各種遠心機、サーマルサイクラー、細胞培養設備、冷蔵庫、-20度および-80度フリーザーなどが設置されている。使用可能な核種は、H-3、C-14、P-32、S-35、Cr-51、I-125などで、医学研究に必要とされるほぼ全ての核種について通常の研究活動に十分な量の保管と使用が可能な体制となっている。

る。

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

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

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

本年度の使用状況は、RI使用及び施設立入許可者が52名であり、臨床研究棟9、10階 RI実験施設においては約3名/月（立入総数40名）、基礎研究棟4階 RI実験施設では約10名/月（立入総数114名）のペースで使用されている。

福島第一原子力発電所の事故において本学RIセンターが現地入りして空間および土壌の汚染検査に従事した結果は、データの整理を終えて最終的な線量分布が文部科学省によりホームページ（文部科学省放射線量等分布マップ拡大サイト、<http://ramap.jaea.go.jp/map/>）に公開された。また、各地で一般の方々の放射線への関心が高まっていることを受けて、内灘町の防災訓練を含めた一般市民への教育啓蒙活動も行ってきた。今後のRI管理室の業務は、このような状況を踏まえたくえで専門性を活かした教育啓蒙活動や支援業務に取り組んでいく必要があると考えられる。

### 3. 機器管理室

機器管理室は従来の形態機器管理センターが電子顕微鏡のみならず、研究所が管理する大型研究機器を機器管理運営委員会（委員長竹上勉所長）の指導の下、研究所スタッフの竹上勉教授、石垣靖人准教授、宮越稔、村上学講師、上田忠司、高田尊信各助教、村野秀和助手、中村有香研究員、竹原照明主任技術員、北川陽子事務員が中心となり管理を行っている。管理している機器は101台であり、総医研のホームページ（学内版）に示されている

（<http://www2.kanazawa-med.ac.jp/~k-jimuka/kikikanri/kikimokuji1.htm>）。

平成24年度新たにDNAシークエンサー（基礎研究棟1階遺伝子実験室に設置）とレーザーマイクロダイセクション顕微鏡システム（臨床研究棟7階に設置）が私立大学等研究設備整備費等補助金を得て購入された。他に戦略研究の一環として、質量分析システム、セルソーターシステム、高感度タイムラプスシステム、f-MRI用音・画像刺激提示装置が購入され、機器管理室が管理を支援している。

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

いる。

#### 4. 病理組織室

本学各講座・分野から依頼を受けて、研究用病理組織標本、①パラフィンブロックの作成、②パラフィンブロックによるHE染色標本の作成、希望すればPAS、Azan、EVGなどの特殊染色標本の他、未染色標本の作製、③酵素免疫染色標本の作製、④凍結標本の作製、⑤電顕標本の作製およびその支援を行っている。

二宮技能員は平成24年度、基礎3講座、臨床14講座、本研究所3分野の20講座・分野からの依頼を受け、パラフィンブロックのみ作成128件、パラフィンブロック作成とHE染色4861件、特殊染色218件、免疫染色176件、電顕標本21件の作成ならびに作成支援を行っている。さらに大学院生など初心者を対象にした、染色法のアドバイスも行っている。

(文責 中川 秀昭)



## 〈共同利用センター〉

中川 秀昭（教授）

研究課題：循環器疾患の疫学研究

### 研究概要

1980年以降、研究者が産業医として従業員の健康管理を25年にわたり行っている企業を対象に職域コホートを設定し、現在まで追跡調査研究を行っている。コホート規模は約8,000人で、男女比は約2対1である。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価やリスクと就業状態の関連を明らかにすることを目的としており、2012年度は国際共同研究を含めて6編の論文を発表した。そのうち2編について概要を以下に示す。

#### 〈課題1〉 食事摂取速度と糖尿病発症 (*Metabolism* 61: 1566, 2012)

2003年の健康診断を受診して自記式食事歴法質問票(DHQ)に回答した35-55歳の糖尿病（空腹時血糖 $\geq 126$ mg/dl、HbA1c-NGSP $\geq 6.5\%$ または治療中）のない男性2,050名を対象に7年間の追跡調査を行った。食事速度によって対象者を3群（遅い、普通、速い）に分けて、糖尿病発症リスクを比較した。その結果、遅い群を基準として、年齢、糖尿病家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、高血圧の有無、脂質異常症の有無を調整した糖尿病発症のハザード比(95%信頼区間)は、普通群で1.68 (0.93-3.02)、速い群で1.97 (1.10-3.55)であり、食事速度が速いほど糖尿病発症リスクが高くなる傾向がみられた(傾向性検定 $p = 0.030$ )。しかし、さらにBody Mass Indexを調整したハザード比は普通群で1.43 (0.79-2.58)、速い群で1.47 (0.82-2.66)であり、食事速度と糖尿病発症リスクの有意な正の関連がみられなくなった(傾向性検定 $p = 0.357$ )。このことから食事速度が速いことは肥満になることを介して糖尿病の危険因子である可能性が示唆された。

#### 〈課題2〉 日本人正常血圧男性における職種別にみた長時間勤務と血圧値の変化 (*Am. J. Hypertens.* 25: 979, 2012)

20-59歳の従業員のうち、2004年と2005年の両年の健康診断を受診して、2004年時点で正常血圧（収縮期血圧 $< 140$ mmHg、拡張期血圧 $< 90$ mmHgかつ降圧薬非服用）であり、2004年4月～9月に長期間の欠勤などがなくタイムカードに基づく超過勤務時間のデータを利用できた男性を対象者で、超過勤務も多い3つの業務（ライン業務、事務職、研究開発職/特殊技能職）に従事する1,235名を分析対象者とした。職種ごとに、一ヶ月あたりの超過勤務時間によって対象者を3群（0-39.9、時間/月、40-79.9時間/月、 $\geq 80$ 時間/月）に分けて血圧値の変化を比較した。その結果、ライン業務従事者では超過勤務時間が長いと拡張期血圧の変化量が大きくなる傾向があり、0-39.9時間/月群と $\geq 80$ 時間/月群の間に統計学的有意差がみられた。しかし、その他の職種の集団ではこのような関連はみられなかった。長時間勤務は労働者の血圧管理で注意を払うべき因子である可能性が示唆されたが、その因果関係には職種と関連する因子が絡んでいる可能性を指摘した。

## 〈共同利用センター（動物管理室）〉

中村 晃（教授）

研究課題：アレルギーおよび自己免疫疾患の病態解明

### 研究概要

アレルギー性疾患や自己免疫疾患の発症機構の解明をめざし、大きく2つのテーマを行っている。1つはセリンプロテアーゼインヒビターによるアレルギー制御機構の解明である。アレルギーのエフェクター細胞であるマスト細胞、好塩基球、好酸球はヒスタミンなどの化学伝達物質やサイトカインを放出・産生するが、キマーゼやグランザイムなどのセリンプロテアーゼも大量に放出する。過剰なセリンプロテアーゼは組織破壊に直結するが、これらの酵素活性を制御するセリンプロテアーゼインヒビターの作用は不明なままである。我々はセリンプロテアーゼのうちSLPI (secretory leukoprotease inhibitor) に注目し、解析を行っている。今年度はSLPIが好塩基球を主体とするアレルギー反応のみならず好酸球においてもアレルギー反応を制御していることを見いだしている。今後は気管支喘息モデルにおいて検討を行う予定である。2つ目のテーマは自己免疫疾患の発症に深く関与するプラズマサイトイド樹状細胞 (Plasmacytoid dendritic cell: pDC) の制御機構の解明である。pDCは、生体においてもっともI型インターフェロンを産生する免疫細胞である。I型インターフェロン (interferon: IFN) は感染防御には必須であるが、自己免疫疾患では増悪因子となる。我々は免疫制御受容体が、サイトカインシグナル伝達を抑制することにより、pDCの分化・活性化を制御していることを見いだした (*Blood* 120: 16, 2012)。現在、DNAマイクロアレイおよびRNAシーケンスから得られたデータを元に新たな制御分子について検討を行っている。一方、昨年度からタイラーウイルス感染による多発性硬化症においてpDCの役割を検討していたが、pDCはタイラーウイルスの受容体を発現しておらず、ウイルス投与によるI型IFNを産生しないことが判明した。通常型DCはタイラーウイルスに感染することから、pDCとの比較を通じてウイルスの受容体の同定を行う予定である。



2012年 業 績

## 分子腫瘍研究分野

### 著 書

- 1 竹上 勉, 吉開泰信, 西山幸廣: アルボウイルス, レビンソン微生物学・免疫学, 305-309, 丸善出版, 東京, 2012.
- 2 田中恵子: 悪性腫瘍の遠隔効果による神経障害 -Paraneoplastic neurological syndrome (PNS) -, 今日の治療指針 2012 年版, 809, 医学書院, 東京, 2012.
- 3 田中恵子: 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 傍腫瘍性神経症候群, 急性散在性脳脊髄炎, カラー版内科学, 1621-1622, 1622-1623, 1716-1717, 1624-1625, 西村書店, 東京, 2012.
- 4 田中恵子: 抗アクアポリン4 抗体, 多発性硬化症と視神経脊髄炎 アクチュアル・脳・神経疾患の臨床, 314-322, 中山書店, 東京, 2012.
- 5 田中恵子: 抗アクアポリン4 抗体の測定法と診断的意義, 多発性硬化症(MS) と視神経脊髄炎(NMO) の基礎と臨床, 208-215, 医薬ジャーナル社, 東京, 2012.

### 学術論文

#### 原 著

- 1 T.Shimasaki, Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takata, N.Nakaya, H.Nakajima, I.Sato, X.Zhao, A.Kitano, K.Kawakami, T.Tanaka, T.Takegami, N.Tomosugi, T.Minamoto, Y.Motoo: Glycogen synthase kinase 3  $\beta$  inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine, J. Gastroenterol., 47:321-333, 2012.
- 2 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, Y.Oikawa, Y.Yano, S.Kuwabata, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami: Observation of live ticks (*Haemaphysalis flava*) by scanning electron microscopy under high vacuum pressure, PLoS ONE, 7:e32676 1-6, 2012.
- 3 (S. Nukuzuma), M. Kameoka, S. Sugiura, K. Nakamichi, C. Nukuzuma, I. Miyoshi, T.Takegami: Ecogenous human immunodeficiency virus-1 protein, tat enhances replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cell lines, J. Med. Virol., 84:555-561, 2012.
- 4 T.Arikawa, E.Shimamura, H.Shimada, N.Nishi, T.Tatsuno, Y.Ishigaki, N.Tomosugi, C.Yamashiro, T.Hata, T.Takegami, H.Mogami, K.Yamaguchi, T.Nakamura, H.Otani, T.Hatta, H.Shoji: Expression pattern of Galectin 4 in rat placentation, Placenta, 33:885-887, 2012.
- 5 S.Zhang, T.S.Kim, Y.Dong, S.Kanazawa, M.Kawaguchi, N.Gao, H.Minato, T.Takegami, T.Nojima, K.Asai, Y.Miura: AT motif binding factor 1 (ATBF1) is highly phosphorylated in embryonic brain and protected from cleavage by calpain-1, Biochem. Biophys. Res. Commun., 427:537-541, 2012.
- 6 T.Kawanami, T.Sawaki, T.Sakai, M.Miki, H.Iwao, A.Nakajima, T.Nakamura, T.Sato, Y.Fujita, M.Tanaka, Y.Masaki, T.Fukushima, Y.Hirose, M.Taniguchi, N.Sugimoto, T.Okazaki, H.Umehara: Skewed production of IL-6 and TGF  $\beta$  by cultured salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome, PLoS ONE, 7:e45689 1-5, 2012.
- 7 M.Taniguchi, K.Kitatani, T.Kondo, M.Hashimoto-Nishimura, S.Asano, A.Hayashi, S.Mitsutake, Y.Igarashi, H.Umehara, H.Takeya, J.Kigawa, T.Okazaki: Regulation of autophagy and its associated cell death by sphingolipid rheostat: reciprocal role of ceramide and sphingosine-1-phosphate in the mTOR pathway., J. Biol. Chem., 287:39898-39910, 2012.
- 8 Q.Zhang, K.Tanaka, P.Sun, M.Nakata, R.Yamamoto, K.Sakimura, M.Matsui, N.Kato: Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients, Neurobiol. Dis., 45:610-615, 2012.

- 9 (T.Kezuka), Y.Usui, N.Yamakawa, Y.Matsunaga, R.Matsuda, M.Masuda, H.Utsumi, K.Tanaka, H.Goto : Relationship between NMO-Antibody and Anti-MOG Antibody in optic neuritis, J. Neuroophthalmol., 32:107-110, 2012.
- 10 (A.Nagaishi), T.Tani, M.Takagi, M.Tanaka, K.Sakimura, M.Matsui, K.Tanaka : Anti-aquaporin 4 antibody binding character in clinical subtypes of neuromyelitis optica, Clin. Exp. Neuroimmunol., 3:109-115, 2012.
- 11 (K.Takahashi), K.Tanaka : Clinical and magnetic resonance imaging features of multiple sclerosis with autoreactive antibodies in Ishikawa prefecture, Japan, J. Neuroimmunol., 250:111-114, 2012.
- 12 (K.Fujita), T.Yuasa, Y.Takahashi, K.Tanaka, S.Hashiguchi, K.Adachi, Y.Izumi, R.Kaji : Detection of anti-glutamate receptor  $\epsilon 2$  and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic creutzfeldt-jakob disease, J. Neurol., 259:985-988, 2012.
- 13 (M.Yoshimura), K.Monma, N.Suzuki, M.Aoki, T.Kumamoto, K.Tanaka, H.Tomimitsu, S.Nakano, M.Sonoo, J.Shimizu, K.Sugie, H.Nakamura, Y.Oya, Y.Hayashi, M.C.V.Malican, S.Noguchi, M.Murata, I.Nishino : Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations, J. Neurol. Sci., 318:100-105, 2012.
- 14 (K.Fujita), T.Yuasa, Y.Takahashi, K.Tanaka, W.Sako, H.Koizumi, Y.Iwasaki, M.Yoshida, Y.Izumi, R.Kaji : Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in creutzfeldt-jakob disease patients, J. Neuroimmunol., 251:90-93, 2012.
- 15 (K.Tsutsui), T.Kanbayashi, K.Tanaka, S.Boku, W.Ito, J.Tokunaga, A.Mori, Y.Hishikawa, T.Shimizu, S.Nishino : Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features, BMC psychiatry, 12:37, 1-9, 2012.
- 16 村上 学, 高田尊信, 前田雅代, 竹上 勉 : 石川県市内の民家近辺における蚊の発生状況調査 (2009-2011年), 都市有害生物管理, 2:109-113, 2012.
- 17 (安藤喜仁), 嶋崎晴雄, 澤田幹雄, 吉田勝也, 坂元伸吾, 田中恵子, 中野今治 : 緊張病と診断された抗 N-methyl-D-aspartate 受容体脳炎 / 脳症 - 修正電気痙攣療法が奏効した 18 歳男性例 -, 神経治療, 29:767-771, 2012.
- 18 (田中正美), 本山りえ, 田原将行, 田中恵子 : 日本人 clinically isolated syndrome 患者の脳 MRI 所見, 臨神経, 52:725-729, 2012.

## 総 説

- 1 H.Umehara, T.Okazaki, Y.Masaki, M.Kawano, M.Yamamoto, T.Saeki, S.Matsui, T.Sumida, T.Mimori, Y.Tanaka, K.Tsubota, T.Yoshino, S.Kawa, R.Suzuki, T.Takegami, N.Tomosugi, N.Kurose, Y.Ishigaki, A.Azumi, M.Kojima, S.Nakamura, D.Inoue : A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details, Mod. Rheumatol., 22:1-14, 2012.
- 2 田中恵子 : 傍腫瘍性神経症候群, 脊椎脊髄ジャーナル, 25:131-140, 2012.
- 3 田中恵子 : 傍腫瘍性神経症候群, 内科, 109:934-937, 2012.
- 4 田中恵子 : N MO の病態機序における AQP4 抗体の意義, 神経内科, 76:583-588, 2012.
- 5 田中恵子 : カリウムチャンネル KIR4.1 は多発性硬化症の免疫標的である, MS Frontier, 1:28-30, 2012.
- 6 田中恵子, 米田知子 : 間接蛍光抗体法 (IF 法) による抗 NMDA 受容体抗体測定キットの検討, 医学と薬学, 68:135-138, 2012.

## 症例報告

- 1 (A.Uruha), Y.Kitazawa, M.Kuroda, K.Tanaka, R.Koide : Anti-NMDAR encephalitis in small-cell lung cancer: A case report, Clin. Neurol. Neurosurg., 114:260-261, 2012.

- 2 (Y.Ariizumi), T.Ozawa, T.Tokutake, I.Kawachi, M.Hirose, S.Katada, S.Igarashi, K.Tanaka, M.Nishizawa : Chorea as the first sign in a patient with elderly onset systemic lupus erythematosus, Case Report. Neurol. Med., 317082 ,1-3, 2012.
- 3 (T.Shirafuji), F.Kanda, K.Sekiguchi, M.Higuchi, H.Yokozaki, K.Tanaka, H.Takahashi, T.Toda : A case of Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis with esophageal small cell carcinoma, Intern. Med., 51:2423-2427, 2012.
- 4 S.Nagayama, N.Minato, M.Nakata, M.Kaito, M.Nakanishi, K.Tanaka, M.Arai, H.Akiyama, M.Matsui : Novel *FUS* mutation in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis and corticobasal degeneration, J. Clin. Neurosci., 19:1738-1739, 2012.
- 5 (高山文美), 中嶋秀人, 伊藤 巧, 北岡治子, 田中恵子 : 早期の集中的な免疫療法が奏効した抗 NMDA 受容体脳炎の1例, 神経内科, 76:96-99, 2012.
- 6 (高堂裕平), 下畑享良, 河内 泉, 田中恵子, 西澤正豊 : 抗菌薬と副腎皮質ステロイド薬の併用が有効であった神経ボレリア症の1例, 臨神経, 52:411-415, 2012.
- 7 (久保田昭洋), 田島孝士, 成川真也, 山里将瑞, 深浦彦彰, 高橋幸利, 田中恵子, 清水 潤, 野村恭一 : 短期記憶障害を呈し抗 Ma2 抗体, 抗 NMDAR 抗体, 抗 GluR  $\epsilon$  2 抗体陽性で, 後に精巣腫瘍をみとめた傍腫瘍性辺縁系脳炎の1例, 臨神経, 52:666-671, 2012.
- 8 (筒井 幸), 神林 崇, 田中恵子, 朴 秀賢, 伊東若子, 徳永 純, 森 朱音, 菱川泰夫, 清水徹男, 西野精治 : 抗 MDA 受容体抗体が陽性であった脳炎, 統合失調症, 精神症状を伴うナルコレプシーの症例, 総病精医, 24:40-50, 2012.

## 短 報

- 1 (K.Yanaga), N.Maekawa, N.Shimomura, Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takegami, N.Tomosugi, S.Miyazawa, S.Kuwabata : Use of ionic liquid in fungal taxonomic study of ultrastructure of basidiospore ornamentation, Mycological Prog., 11:343-347, 2012.

## その他

- 1 (M.Tahara), R.Ito, K.Tanaka, M.Tanaka : Cortical and leptomenigeal involvement in three cases of neuromyelitis optica, Eur. J. Neurol., 19:47-48, 2012.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

- 1 T.Takegami, M.Murakami, Y.Ishigaki, T.Tasaki, Y.Oikawa, K.Kamimura : Distribution of Japanese encephalitis virus (JEV) in Ishikawa Japan , and IFN-sensitivity of JEV Ishikawa strain (genotype 1) , 46th US Japan Cooperative Medical Science Program, (Beppu, '12.06) .
- 2 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, S.Kuwabata, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope (SEM) analysis, 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, (Kyoto, '12.08) .
- 3 J.Yamakawa, Y.Ishigaki, J.Moriya, Y.Motoo, T.Takegami, J.Kobayashi : The Kampo Medicines Have Different Activities to Regulate Gene Expressions in Differentiated Rat White Adipocytes, 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology, (Austria, '12.08) .
- 4 K.Tanaka, Y.Li, Y.Ishigaki, T.Takegami, M.Tanaka, M.Matsui, N.Kato : Effects of anti-NMDA receptor antibodies from the patients with NMDA receptor encephalitis on the neurons, 11<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, (Boston, '12.11) .



## 全国学会・研究会（シンポジウム）

- 1 田中恵子, 加藤伸郎, 張 清, 孫 鵬, 石垣靖人, 松井 真, 竹上 勉: 抗 NMDA 受容体脳炎患者 髄液による疾患モデルを用いた病態の解析, 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, (軽井沢, '12.09) .
- 2 田中恵子, 石垣靖人, 加藤伸郎, 松井 真, 竹上 勉: 自己免疫性脳炎とてんかん, 第 46 回日本てん かん学会, (東京, '12.10) .
- 3 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 桑畑 進: イオン液体を用いたヒト 培養細胞の SEM 観察, 日本顕微鏡学会第 56 回シンポジウム, (札幌, '12.11) .

## 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, M.Murakami, M.Ozaki, M.Hashimoto, K.Iwabuchi, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami: RNA binding protein RBM8A (Y14) and Magoh localize to centrosome in human cells., Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Biology, (Kobe, '12.05) .
- 2 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 及川陽三郎, 矢野康弘, 桑畑 進, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 走査型電子顕微鏡による *Haemaphysalis flava* の観察, 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 28 回学術 講演会, (盛岡, '12.05) .
- 3 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清, 竹上 勉: 石川県内豚舎周辺での蚊発生状況調査と日本脳炎ウイ ルス分布, 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, (阿蘇, '12.05) .
- 4 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史, 及川陽三郎, 上村 清: 日本脳炎ウイルス石川株 (遺伝 子タイプ I 型) のインターフェロン感受性, 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, (熊本, '12.05) .
- 5 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史: Pathogenicity and IFN-sensitivity of Japanese encephalitis virus, Ishikawa strain (genotype 1) newly isolated in Ishikawa Japan, 第 16 回日本神 経ウイルス研究会, (東京, '12.08) .
- 6 島崎猛夫, 北野綾子, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膝癌 の新規治療標的としての glycogen synthase kinase (GSK) 3B  $\beta$ : がん浸潤に対する作用, 第 71 回日 本癌学会学術総会, (札幌, '12.09) .
- 7 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清, 竹上 勉: 石川県内豚舎周辺での蚊発生状況調査 (2009-2012) , 第 19 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, (大阪, '12.11) .
- 8 村上 学, 竹上 勉: 石川県内豚舎周辺で採集したコガタアカイエカからの日本脳炎ウイルス分離 (② 005-2012 年度), 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, (大阪, '12.11) .
- 9 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史, 奴久妻聡一: 日本脳炎ウイルス石川株 (遺伝子タイプ I 型) の IFN 感受性を含めた生物活性の特性, 第 60 回日本ウイルス学会, (大阪, '12.11) .
- 10 (奴久妻聡一), 亀岡正典, 杉浦重樹, 中道一生, 奴久妻智代子, 竹上 勉: HIV-1 Tat による神経芽 細胞腫での JC ウイルス増殖促進, 第 60 回日本ウイルス学会, (大阪, '12.11) .
- 11 谷口 真, 北谷和之, 近藤忠一, 橋本真由美, 浅野智志, 五十嵐靖之, 梅原久範, 竹上 勉, 岡崎俊朗: Regulation of autophagy and its associated cell death by sphingolipid rheostat., 第 85 回 日本生 化学会, (福岡, '12.12) .
- 12 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 谷口 真, 田崎隆史, 奴久妻聡一: Distribution and biological activity of new genotype Japanese encephalitis virus in Japan, 第 35 回日本分子生物学会, (福岡, '12.12) .

地方学会・研究会（一般演題）

- 1 村上 学，及川陽三郎，上村 清，竹上 勉：石川県内豚舎周辺での蚊発生状況調査，第30回北陸病害動物研究会，（坂井，'12.06）。
- 2 谷口 真，北谷和之，近藤忠一，橋本真由美，浅野智志，林 輝，光武 進，五十嵐靖之，梅原久範，武谷浩之，紀川純三，岡崎俊朗：Regulation of autophagy and its associated cell death by sphingolipid rheostat: reciprocal role of ceramide and sphingosine-1-phosphate in the mTOR pathway.，第7回 スフィンゴセラピィ研究会，（志賀，'12.07）。

## 細胞医学研究分野

### 学術論文

#### 原著

- 1 K. Fujikawa-Yamamoto, T. Ota, M. Miyagoshi, H. Yamagishi : Pluripotency of a polyploid H1 (ES) cell system without leukemia inhibitory factor., *Cell Prolif.*, 45:140-147, 2012.
- 2 K. Fijikawa-Yamamoto, T. Ota, M. Miyagoshi, H. Yamagishi : Effects of etoposide on the proliferation of hexapolyloid H1 (ES) cells., *Hum. Cell.*, 25:45-50, 2012.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

- 1 K. Fijikawa-Yamamoto, T. Ota, M. Miyagoshi, H. Yamagishi : Polyploid H1 embryonic stem cells with nanog over-expression., ISAC XXVII International Congress, (Leipzig, '12.06), *Cytometry*, 2012.

#### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 藤川孝三郎, 宮越 稔, 太田隆英, 山岸裕子 : In Vitro では分化が抑制されているが腹腔内では分化する多倍体 H1 (ES) 細胞, 第 22 回日本サイトメトリー学会, (大阪, '12.06), *Cytometry Res*, 2012.

## 腫瘍生物研究分野

### 学術論文

#### 原著

- (N Ota), F Takano, S Muroga, T Kawabata, Y.Ishigaki, N Yahagi, T Ohta : Garlic extract and its selected organosulphur constituents promote ileal immune responses ex vivo., J. Funct. Foods, 4:243-252, 2012.
- 1 (H.Tuncel), S.Tanaka, S.Oka, S.Nakai, R.Fukutomi, M.Okamoto, T.Ota, H.Kaneko, M.Tatsuka, F.Shimamoto : PARP6, a mono (ADP-ribosyl) transferase and a negative regulator of cell proliferation, is involved in colorectal cancer development, Int. J. Oncol., 41: 2079-2086, 2012.
  - 2 K. Fujikawa-Yamamoto, T. Ota, M. Miyagoshi, H. Yamagishi : Pluripotency of a polyploid H1 (ES) cell system without leukemia inhibitory factor., Cell Prolif., 45:140-147, 2012.
  - 3 K. Fijikawa-Yamamoto, T. Ota, M. Miyagoshi, H. Yamagishi : Effects of etoposide on the proliferation of hexaploid H1 (ES) cells., Hum. Cell., 25:45-50, 2012.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

- 1 K. Fijikawa-Yamamoto, T. Ota, M. Miyagoshi, H. Yamagishi : Polyploid H1 embryonic stem cells with nanog over-expression., ISAC XXVII International Congress, (Leipzig, '12.06), Cytometry, 2012.

#### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 太田隆英, 達家雅明, 菅井俊郎 : Tetrahymena thermophila における RhoGDI の基底小体周囲への局在, 第 22 回日本サイトメトリー学会, (豊中, '12.06) .
- 2 藤川孝三郎, 宮越 稔, 太田隆英, 山岸裕子 : In Vitro では分化が抑制されているが腹腔内では分化する多倍体 H1 (ES) 細胞, 第 22 回日本サイトメトリー学会, (大阪, '12.06), Cytometry Res, 2012.
- 3 太田隆英, 藤井幹子, 達家雅明 : N 末制御領域を欠く RhoGDI  $\beta$  によるマウス肺癌細胞 3LL の血中遊離抑制, 第 21 回日本がん転移学会, (広島, '12.07) .
- 4 (達家雅明), 藤井幹子, 太田隆英 : 3型カスパーゼ活性化で生じる変様 RhoGDIbeta は方向性のある細胞運動能を阻害する, 第 21 回日本がん転移学会, (広島, '12.07) .
- 5 (藤井幹子), 太田隆英, 達家雅明 : 細胞分裂制御因子 MOB ファミリーたんぱく質の低酸素分圧下環境における発現変動について, 第 21 回日本がん転移学会, (広島, '12.07) .
- 6 (岡本茉佑美), 福富隆一郎, 堀 正人, 津野貴彦, 藤井幹子, 古家早苗, 金子 博, 嶋本文雄, 太田隆英, 達家雅明 : 5-メチルシトシン RNA メチル基転移酵素 NSUN2 のヒトがんにおける遺伝子量増加を伴う高発現とその放射線防護効果について, 第 71 回日本癌学会, (札幌, '12.09) .
- 7 (藤井幹子), 堀 正人, 福富隆一郎, 津野貴彦, 古家早苗, 岡本茉佑美, 太田隆英, 達家雅明 : 低酸素ストレスによる monopolar spindle one binder (MOB) ファミリーたんぱく質の発現変化, 第 71 回日本癌学会, (札幌, '12.09) .
- 8 (堀 正人), 福富隆一郎, 津野貴彦, 藤井幹子, 岡本茉佑美, 金子 博, 嶋本文雄, 太田隆英, 達家雅明 : 異なった標識たんぱく質を付したサバイビンにおけるアノキス抑制効果の変動, 第 71 回日本癌学会, (札幌, '12.09) .
- 9 太田隆英, 藤井幹子, 岡本茉佑美, 福富隆一郎, 堀 正人, 津野貴彦, 達家雅明 : マウス肺癌細胞における N 末制御領域欠失 RhoGDI  $\beta$  の発現は血中遊離腫瘍細胞数を減少させる, 第 71 回日本癌学会, (札幌, '12.09) .

## 遺伝子機能研究分野

### 学術論文

#### 原著

- 1 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, Y.Oikawa, Y.Yano, S.Kuwabata, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : Observation of live ticks (*Haemaphysalis flava*) by scanning electron microscopy under high vacuum pressure, PLoS ONE, 7:e32676 1-6, 2012.
- 2 (N Ota), F Takano, S Muroga, T Kawabata, Y.Ishigaki, N Yahagi, T Ohta : Garlic extract and its selected organosulphur constituents promote ileal immune responses ex vivo., J. Funct. Foods, 4:243-252, 2012.
- 3 T.Shimasaki, Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takata, N.Nakaya, H.Nakajima, I.Sato, X.Zhao, A.Kitano, K.Kawakami, T.Tanaka, T.Takegami, N.Tomosugi, T.Minamoto, Y.Motoo : Glycogen synthase kinase 3  $\beta$  inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine, J. Gastroenterol., 47:321-333, 2012.
- 4 (H.Nakajima), K.Koizumi, T.Tanaka, Y.Ishigaki, Y.Yoshitake, H.Yonekura, T.Sakuma, T.Fukushima, H.Umehara, S.Ueno, T.Minamoto, Y.Motoo : Loss of HITS (FAM107B) expression in cancers of multiple organs: tissue microarray analysis, Int. J. Oncol., 41:1347-1357, 2012.
- 5 T.Arikawa, E.Shimamura, H.Shimada, N.Nishi, T.Tatsuno, Y.Ishigaki, N.Tomosugi, C.Yamashiro, T.Hata, T.Takegami, H.Mogami, K.Yamaguchi, T.Nakamura, H.Otani, T.Hatta, H.Shoji : Expression pattern of Galectin 4 in rat placentation, Placenta, 33:885-887, 2012.
- 6 T.Takata, Y.Ishigaki, T.Shimasaki, H.Tsuchida, Y.Motoo, A.Hayashi, N.Tomosugi : Characterization of proteins secreted by pancreatic cancer cells with anticancer drug treatment *in vitro*, Oncol. Rep., 28:1968-1976, 2012.

#### 総説

- 1 H.Umehara, T.Okazaki, Y.Masaki, M.Kawano, M.Yamamoto, T.Saeki, S.Matsui, T.Sumida, T.Mimori, Y.Tanaka, K.Tsubota, T.Yoshino, S.Kawa, R.Suzuki, T.Takegami, N.Tomosugi, N.Kurose, Y.Ishigaki, A.Azumi, M.Kojima, S.Nakamura, D.Inoue : A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details, Mod. Rheumatol., 22:1-14, 2012.

#### 短報

- 1 (K.Yanaga), N.Maekawa, N.Shimomura, Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takegami, N.Tomosugi, S.Miyazawa, S.Kuwabata : Use of ionic liquid in fungal taxonomic study of ultrastructure of basidiospore ornamentation, Mycological Prog., 11:343-347, 2012.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

- 1 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, S.Kuwabata, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope (SEM) analysis, 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, (Kyoto, '12.08) .
- 2 H.Osada, Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Ishigaki, T.Takata, N.Tomosugi, E.Kubo, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, International Conference on The Lens, (Hawaii, '12.01) .

- 3 T.Takegami, M.Murakami, Y.Ishigaki, T.Tasaki, Y.Oikawa, K.Kamimura : Distribution of Japanese encephalitis virus (JEV) in Ishikawa Japan , and IFN-sensitivity of JEV Ishikawa strain (genotype 1) , 46th US Japan Cooperative Medical Science Program, (Beppu, '12.06) .
- 4 J.Yamakawa, Y.Ishigaki, J.Moriya, Y.Motoo, T.Takegami, J.Kobayashi : The Kampo Medicines Have Different Activities to Regulate Gene Expressions in Differentiated Rat White Adipocytes, 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology, (Austria, '12.08) .
- 5 Y.Tachi, T.Okuda, N.Kawahara, N.Kato, Y.Ishigaki, T.Matsumoto : Expression of hyaluronidase-4 in a rat spinal cord hemisection model, Neuroscience 2012 -Society for Neuroscience-, (New Orleans, '12.10) .
- 6 K.Tanaka, Y.Li, Y.Ishigaki, T.Takegami, M.Tanaka, M.Matsui, N.Kato : Effects of anti-NMDA receptor antibodies from the patients with NMDA receptor encephalitis on the neurons, 11<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, (Boston, '12.11) .

### 全国学会・研究会（シンポジウム）

- 1 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 桑畑 進 : イオン液体を用いたヒト培養細胞の SEM 観察, 日本顕微鏡学会第 56 回シンポジウム, (札幌, '12.11) .
- 2 田中恵子, 加藤伸郎, 張 清, 孫 鵬, 石垣靖人, 松井 真, 竹上 勉 : 抗 NMDA 受容体脳炎患者髄液による疾患モデルを用いた病態の解析, 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, (軽井沢, '12.09) .
- 3 田中恵子, 石垣靖人, 加藤伸郎, 松井 真, 竹上 勉 : 自己免疫性脳炎とてんかん, 第 46 回日本てんかん学会, (東京, '12.10) .

### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, M.Murakami, M.Ozaki, M.Hashimoto, K.Iwabuchi, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : RNA binding protein RBM8A (Y14) and Magoh localize to centrosome in human cells., Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Biology, (Kobe, '12.05) .
- 2 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 及川陽三郎, 矢野康弘, 桑畑 進, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉 : 走査型電子顕微鏡による *Haemaphysalis flava* の観察, 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 28 回学術講演会, (盛岡, '12.05) .
- 3 石垣靖人, 中村有香, 及川陽三郎, 矢野康弘, 桑畑 進, 友杉直久 : 走査型電子顕微鏡による *Haemaphysalis flava* の観察, 日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会, (つくば, '12.05) .
- 4 小林 誠, 長内和弘, 石垣靖人, 北楯祥子, 四宮祥平, 東野茉莉, 高原 豊, 山谷淳代, 齋藤雅俊, 中川 研, 及川 卓, 土原一真, 水野史朗, 黄 正寿, 梅 博久 : LEC ラット肺胞 II 型上皮細胞の Rab 遺伝子導入による発現遺伝子の検討 - 第 2 報, 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, (神戸, '12.04), 日呼吸会誌, 50 (増) : 216, 2012.
- 5 (津田哲哉), 根本典子, 望月衛子, 岸田祥子, 早川枝季, 石垣靖人, 阪上宏樹, 新垣篤史, 桑畑 進 : 電子顕微鏡技術への展開を志向したイオン液体の開発, 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 28 回学術講演会, (盛岡, '12.05) .
- 6 (津田哲哉), 望月衛子, 岸田祥子, 阪上宏樹, 新垣篤史, 石垣靖人, 根本典子, 桑畑 進 : イオン液体を用いた新規な SEM 観察技術, 日本顕微鏡学会 第 68 回学術講演会, (つくば, '12.05) .
- 7 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史, 及川陽三郎, 上村 清 : 日本脳炎ウイルス石川株 (遺伝子タイプ I 型) のインターフェロン感受性, 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, (熊本, '12.05) .
- 8 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 上田順彦, 友杉直久, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治 : GSK3  $\beta$  標的治療と化学療法を併用する膵がんの新規治療戦略と分子基盤, 第 43 回日本膵臓学会大会, (山形, '12.06), 膵臓, 27:469, 2012.



- 9 館 慶之, 奥田鉄人, 加藤伸郎, 石垣靖人, 松本忠美: ラット脊髄切断モデルにおける hyaluronidase-4 の発現解析, 第 27 回日本脊髄外科学会, (浦安, '12.06), 第 27 回日本脊髄外科学会 プログラム・抄録集, 151, 2012.
- 10 池田崇之, 吉富泰央, 石垣靖人, 吉竹佳の, 米倉秀人: 血管内皮細胞における可溶性 Flt-1 (可溶性 VEGF 受容体-1) mRNA 選択的 3' 端プロセシング機構の解析, 第 14 回日本 RNA 学会年会, (仙台, '12.07) .
- 11 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史: Pathogenicity and IFN-sensitivity of Japanese encephalitis virus, Ishikawa strain (genotype 1) newly isolated in Ishikawa Japan, 第 16 回日本神経ウイルス研究会, (東京, '12.08) .
- 12 島崎猛夫, 北野綾子, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としての glycogen synthase kinase (GSK) 3B  $\beta$ : がん浸潤に対する作用, 第 71 回日本癌学会学術総会, (札幌, '12.09) .
- 13 島崎猛夫, 北野綾子, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としての glycogen synthase kinase (GSK) 3B  $\beta$ : がん浸潤に対する作用, 第 71 回日本癌学会学術総会, (札幌, '12.09) .
- 14 館 慶之, 奥田鉄人, 川原範夫, 加藤伸郎, 石垣靖人, 松本忠美: ラット脊髄切断モデルにおける hyaluronidase-4 の発現 —Western-blot における検討—, 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会, (名古屋, '12.10), 日整会誌, 86:S1377, 2012.
- 15 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史, 奴久妻聡一: 日本脳炎ウイルス石川株 (遺伝子タイプ I 型) の IFN 感受性を含めた生物活性の特性, 第 60 回日本ウイルス学会, (大阪, '12.11) .
- 16 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 谷口 真, 田崎隆史, 奴久妻聡一: Distribution and biological activity of new genotype Japanese encephalitis virus in Japan, 第 35 回日本分子生物学会, (福岡, '12.12) .

#### 地方学会・研究会 (特別講演)

- 1 池田崇之, 吉富泰央, 石垣靖人, 吉竹佳の, 米倉秀人: 低酸素状態は mRNA 選択的 3' 端プロセシングを介して微小血管内皮細胞の可溶性 VEGF 受容体 (可溶性 Flt-1) 産生を抑制する, 日本生化学会北陸支部第 30 回記念大会, (金沢, '12.05) .

#### その他 (一般演題)

- 1 石垣靖人, 中村有香: RNA 結合タンパク質 RBM8A は中心体へ局在する, 第 48 回金沢医科大学医学学会学術集会, (内灘, '12.07) .

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

- 1 T.Takegami, M.Murakami, Y.Ishigaki, T.Tasaki, Y.Oikawa, K.Kamimura : Distribution of Japanese encephalitis virus (JEV) in Ishikawa Japan , and IFN-sensitivity of JEV Ishikawa strain (genotype 1) , 46th US Japan Cooperative Medical Science Program, (Beppu, '12.06) .

### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 T.Tasaki, ST. Kim, A. Zakrzewska, YT. Kwon : Essential role of UBR4, a component of the N-end rule pathway, in mouse development and regulation of stress responses, 第 35 回日本分子生物学会年会, (福岡, '12.12) .
- 2 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史, 及川陽三郎, 上村 清 : 日本脳炎ウイルス石川株 (遺伝子タイプ I 型) のインターフェロン感受性, 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, (熊本, '12.05) .
- 3 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史 : Pathogenicity and IFN-sensitivity of Japanese encephalitis virus, Ishikawa strain (genotype 1) newly isolated in Ishikawa Japan, 第 16 回日本神経ウイルス研究会, (東京, '12.08) .
- 4 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 田崎隆史, 奴久妻聡一 : 日本脳炎ウイルス石川株 (遺伝子タイプ I 型) の IFN 感受性を含めた生物活性の特性, 第 60 回日本ウイルス学会, (大阪, '12.11) .
- 5 竹上 勉, 村上 学, 石垣靖人, 谷口 真, 田崎隆史, 奴久妻聡一 : Distribution and biological activity of new genotype Japanese encephalitis virus in Japan, 第 35 回日本分子生物学会, (福岡, '12.12) .

### 地方学会・研究会（特別講演）

- 1 田崎隆史 : N-end rule pathway による細胞内タンパク質分解とその調節の分子機構, 第 42 回北陸実験動物研究会, (金沢, '12.04) .

## 加齢制御研究分野

### 著書

- 1 Y.Motoo, QS.Xia, N.Nakaya, T.Shimasaki, H.Nakajima : Stress responses of pancreatic cancer cells and their significance in invasion and metastasis, *The Primo Vascular System: Its Role in Cancer and Regeneration*, 213-217, Springer, New York, 2012.
- 2 (T.Minamoto), M.Kotake, M.Nakada, T.Shimasaki, Y.Motoo, Kawakami K : Distinct pathologic role for glycogen synthase kinase 3  $\beta$  in colorectal cancer progression, *Colorectal cancer biology - from genes to tumor*, 107-134, InTech, Croatia, 2012.

## 学術論文

### 原著

- 1 (H.Kawabata), S.Doisaki, A.Okamoto, T.Uchiyama, S.Sakamoto, A.Hama, K.Hosoda, J.Fujikura, H.Kanno, H.Fujii, N.Tomosugi, K.Nakao, S.Kojima, A.Takaori-Kondo : A Case of congenital dyserythropoietic anemia type 1 in a Japanese adult with a CDANI gene mutation and an inappropriately low serum hepcidin-25 level, *Intern. Med.*, 51:917-920, 2012.
- 2 (K.Hwa Park), T.Sawada, T.Kosuge, J.Kita, M.Shimoda, N.Tomosugi, K.Kubota : Surgical inflammation induces hepcidin production after abdominal surgery, *World J. Surg.*, 36:800-806, 2012.
- 3 T.Shimasaki, Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takata, N.Nakaya, H.Nakajima, I.Sato, X.Zhao, A.Kitano, K.Kawakami, T.Tanaka, T.Takegami, N.Tomosugi, T.Minamoto, Y.Motoo : Glycogen synthase kinase 3  $\beta$  inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine, *J. Gastroenterol.*, 47:321-333, 2012.
- 4 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, Y.Oikawa, Y.Yano, S.Kuwabata, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : Observation of live ticks (*Haemaphysalis flava*) by scanning electron microscopy under high vacuum pressure, *PLoS ONE*, 7:e32676 1-6, 2012.
- 5 I.Sato, N.Nakaya, T.Shimasaki, H.Nakajima, Y.Motoo : Prediction of docetaxel monotherapy-induced neutropenia based on the monocyte percentage, *Oncol. Lett.*, 3:860-864, 2012.
- 6 (R.Giulia), S.Pelucchi, R.Mariani, N.Tomosugi, G.L.Modignani, M.Pozzi, E.Nemeth, T.Ganz, H.Hayashi, D.Barisani, A.Piperno : Hepcidin expression in iron overload diseases is variably modulated by circulating factors., *PLoS ONE*, 7:e36425, 2012.
- 7 (A.Hattori), H.Miyajima, N.Tomosugi, Y.Tatsumi, H.Hayashi, S.Wakusawa : Clinicopathological study of Japanese patients with genetic iron overload syndromes, *Pathol. Int.*, 62:612-618, 2012.
- 8 (A.Hattori), N.Tomosugi, Y.Tatsumi, A.Suzuki, K.Hayashi, Y.Katano, Y.Inagaki, T.Ishikawa, H.Hayashi, H.Goto, S.Wakusawa : Identification of a novel mutation in the HAMP gene that causes non-detectable hepcidin molecules in a Japanese male patient with juvenile hemochromatosis., *Blood Cells Mol. Dis.*, 48:179-182, 2012.
- 9 T.Arikawa, E.Shimamura, H.Shimada, N.Nishi, T.Tatsuno, Y.Ishigaki, N.Tomosugi, C.Yamashiro, T.Hata, T.Takegami, H.Mogami, K.Yamaguchi, T.Nakamura, H.Otani, T.Hatta, H.Shoji : Expression pattern of Galectin 4 in rat placentation, *Placenta*, 33:885-887, 2012.
- 10 (Y.Sakuraoka), T.Sawada, T.Shiraki, K.Park, Y.Sakurai, N.Tomosugi, K.Kubota : Analysis of hepcidin expression: in situ hybridization and quantitative polymerase chain reaction from paraffin sections., *World J. Gastroenterol.*, 18:3727-3731, 2012.
- 11 (T.Uehata), N.Tomosugi, T.Shoji, Y.Sakaguchi, A.Suzuka, T.Kaneko, N.Okada, R.Yamamoto, Y.Nagasawa, K.Kato, Y.Isaka, H.Rakugi, Y.Tsubakihara : Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients : a cross-sectional study, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 27:1076-83, 2012.

- 12 S.Maeda, K.Tsukasaki, T.Kanda, T.Shimasaki, M.Moriyama, Y.Kohno, K.Kyuji : Supply of goods from hospitals to outpatients practicing intermittent self-catheterization in Japan, *Int J of Urol Nurs*, 6:115-124, 2012.
- 13 (T.Kamai) , N.Tomosugi, H.Abe, Y.Kaji, T. Oyama, K. Yoshida : Protein Profiling of Blood Samples from Patients with Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer by Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:14518-14532, 2012.
- 14 T.Takata, Y.Ishigaki, T.Shimasaki, H.Tsuchida, Y.Motoo, A.Hayashi, N.Tomosugi : Characterization of proteins secreted by pancreatic cancer cells with anticancer drug treatment *in vitro*, *Oncol. Rep.*, 28:1968-1976, 2012.
- 15 (C.Mizumoto), H.Kawabata, T.Uchiyama, S.Sakamoto, J.Kanda, N.Tomosugi, A.Takanori-Kondo : Acidic milieu augments the expression of hepcidin, the central regulator of iron homeostasis., *Int. J. Hematol.*, 96:701-709, 2012.
- 16 (K.Niihata), N.Tomosugi, T.Uehata, T.Shoji, K.Mitsumoto, M.Shimizu, H.Kawabata, Y.Sakaguchi, A.Suzuki, T.Hayashi, N.Okada, Y.Isaka, H.Rakugi, Y.Tsubakihara : Serum hepcidin-25 levels predict the progression of renal anemia in patients with non-dialysis chronic kidney disease., *Nephrol. Dial. Transplant.*, 27:4378-85, 2012.
- 17 Y.Fujita, H.Yanagida, T.Mimori, Z.Jin, T.Sakai, T.Kawanami, T.Sawaki, Y.Masaki, T.Fukushima, T.Okazaki, H.Umehara : Prevention of fasting-mediated bone marrow atrophy by leptin administration, *Cell. Immunol.*, 273:52-58, 2012.
- 18 (E.Lafont), R.Dupont, N.Andrieu-Avadie, T.Okazaki, K.Schulze-Osthoff, T.Levade, H.Benoist, B.Séqui : Ordering of ceramide formation and caspase-9 activation in CD95L-induced jurkat leukemia T cell apoptosis, *BBA-MOL CELL BIOL L*, 1821:684-693, 2012.
- 19 (N.Sugimoto), O.Shido, K.Matsuzaki, T.Ohno-Shosaku, Y.Hitomi, M.Tanaka, T.Sawaki, Y.Fujita, T.Kawanami, Y.Masaki, T.Okazaki, H.Nakamura, S.Koizumi, A.Yachie, H.Umehara : Cellular heat acclimation regulates cell growth, cell morphology, mitogen-activated protein kinase activation, and expression of aquaporins in mouse fibroblast cells, *Cell. Physiol. Biochem.*, 30:450-457, 2012.
- 20 (MH.Lu), M.Takemoto, K.Watanabe, H.Luo, M.Nishimura, M.Yano, H.Tomimoto, T.Okazaki, Y.Oike, WJ.Song : Deficiency of sphingomyelin synthase-1 but not sphingomyelin synthase-2 causes hearing impairments in mice, *J. Physiol. (Lond.)*, 590:4029-4044, 2012.
- 21 (K.Zama), A.Mitsutake, K.Watanabe, T.Okazaki, Y.Igarashi : A sensitive cell-based method to screen for selective inhibitors of SMS1 or SMS2 using HPLC and a fluorescent substrate, *Chem. Phys. Lipids*, 165:760-768, 2012.
- 22 T.Kawanami, T.Sawaki, T.Sakai, M.Miki, H.Iwao, A.Nakajima, T.Nakamura, T.Sato, Y.Fujita, M.Tanaka, Y.Masaki, T.Fukushima, Y.Hirose, M.Taniguchi, N.Sugimoto, T.Okazaki, H.Umehara : Skewed production of IL-6 and TGF  $\beta$  by cultured salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome, *PLoS ONE*, 7:e45689 1-5, 2012.
- 23 M.Taniguchi, K.Kitatani, T.Kondo, M.Hashimoto-Nishimura, S.Asano, A.Hayashi, S.Mitsutake, Y.Igarashi, H.Umehara, H.Takeya, J.Kigawa, T.Okazaki : Regulation of autophagy and its associated cell death by sphingolipid rheostat: reciprocal role of ceramide and sphingosine-1-phosphate in the mTOR pathway., *J. Biol. Chem.*, 287:39898-39910, 2012.
- 24 L.Dong, K.Watanabe, M.Itoh, C.Huan, X.Tong, T.Nakamura, M.Miki, H.Iwao, A.Nakajima, T.Sakai, T.Kawanami, T.Sawaki, Y.Masaki, T.Fukushima, Y.Fujita, M.Tanaka, M.Yano, T.Okazaki, H.Umehara : CD4 + T-cell dysfunctions through the impaired lipid rafts ameliorate concanavalin A-induced hepatitis in sphingomyelin synthase 1-knockout mice, *Int. Immunol.*, 24:327-337, 2012.

- 25 (S.Asano), K.Kitatani, M.Taniguchi, M.Hashimoto, K.Zama, S.Mitsutake, Y.Igarashi, H.Takeya, J.Kigawa, A.Hayashi, H.Umehara, T.Okazaki : Regulation of cell migration by sphingomyelin synthases: sphingomyelin in lipid rafts decreases responsiveness to signaling by the CXCL12/CXCR4 pathway, *Mol. Cell. Biol.*, 32:3242-3252, 2012.
- 26 村上 学, 高田尊信, 前田雅代, 竹上 勉: 石川市内の民家近辺における蚊の発生状況調査 (2009-2011年), *都市有害生物管理*, 2:109-113, 2012.

## 総 説

- 1 H.Umehara, T.Okazaki, Y.Masaki, M.Kawano, M.Yamamoto, T.Saeki, S.Matsui, T.Sumida, T.Mimori, Y.Tanaka, K.Tsubota, T.Yoshino, S.Kawa, R.Suzuki, T.Takegami, N.Tomosugi, N.Kurose, Y.Ishigaki, A.Azumi, M.Kojima, S.Nakamura, D.Inoue : A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details, *Mod. Rheumatol.*, 22:1-14, 2012.
- 2 T.Shimasaki, A.kitano, Y.Motoo, T.Minamoto : Aberrant glycogen synthase kinase 3  $\beta$  in the development of pancreatic cancer, *J. Carcinog.*, 11:15 ,1-9, 2012.

## 症例報告

- 1 T.Fukushima, H.Kawabata, T.Sawaki, T.Satoh, T.Nakamura, H.Iwao, A.Nakajima, T.Sakai, M.Miki, Y.Fujita, M.Tanaka, T.Kawanami, Y.Masaki, T.Okazaki, H.Umehara : Low-dose cytarabine plus aclarubicin for patients with previously untreated acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome ineligible for standard-dose cytarabine plus anthracycline, *Anticancer Res.*, 32:1347-1354, 2012.
- 2 T.Fukushima, T.Sato, T.Nakamura, H.Iwao, A.Nakajima, M.Miki, T.Sakai, T.Kawanami, T.Sawaki, Y.Fujita, M.Tanaka, Y.Masaki, T.Okazaki, H.Nakajima, Y.Motoo, H.Umehara : Daily 500mg valacyclovir is effective for prevention of varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib, *Anticancer Res.*, 32:5437-5440, 2012.

## 短 報

- 1 (K.Yanaga), N.Maekawa, N.Shimomura, Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takegami, N.Tomosugi, S.Miyazawa, S.Kuwabata : Use of ionic liquid in fungal taxonomic study of ultrastructure of basidiospore ornamentation, *Mycological Prog.*, 11:343-347, 2012.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (一般演題)

- 1 H.Osada, Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Ishigaki, T.Takata, N.Tomosugi, E.Kubo, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, *International Conference on The Lens*, (Hawaii, '12.01) .
- 2 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, S.Kuwabata, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope (SEM) analysis, *14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry*, (Kyoto, '12.08) .

### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

- 1 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 桑畑 進 : イオン液体を用いたヒト培養細胞の SEM 観察, *日本顕微鏡学会第 56 回シンポジウム*, (札幌, '12.11) .

### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, M.Murakami, M.Ozaki, M.Hashimoto, K.Iwabuchi, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami: RNA binding protein RBM8A (Y14) and Magoh localize to centrosome in human cells., Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Biology, (Kobe, '12.05) .
- 2 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 及川陽三郎, 矢野康弘, 桑畑 進, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉: 走査型電子顕微鏡による *Haemaphysalis flava* の観察, 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 28 回学術講演会, (盛岡, '12.05) .
- 3 石垣靖人, 中村有香, 及川陽三郎, 矢野康弘, 桑畑 進, 友杉直久: 走査型電子顕微鏡による *Haemaphysalis flava* の観察, 日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会, (つくば, '12.05) .
- 4 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 上田順彦, 友杉直久, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治: GSK3  $\beta$  標的治療と化学療法を併用する膵がんの新規治療戦略と分子基盤, 第 43 回日本膵臓学会大会, (山形, '12.06), 膵臓, 27:469, 2012.
- 5 藤本圭司, 松井佑樹, 林 憲史, 井村淳子, 近澤芳寛, 中川 卓, 羽山智之, 奥山 宏, 山谷秀喜, 友杉直久, 横山 仁: 成人難治性ネフローゼ症候群早期鑑別指標の検討, 第 55 回日本腎臓学会学術総会, (横浜, '12.06), 日本腎臓学会誌, 54:326, 2012.
- 6 高田尊信: 正常ヒト皮膚線維芽細胞ライセートのプロテオミクス解析, 第 12 回日本蛋白質科学会年会, (名古屋, '12.06), 第 12 回日本蛋白質科学会年会プログラム・要旨集, 72, 2012.
- 7 島崎猛夫, 北野綾子, 佐藤 博, 源 利成, 元雄良治: GSK3  $\beta$  の異常活性に起因する膵がん細胞の浸潤と治療抵抗性, 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会, (大阪, '12.07) .
- 8 久保杏奈, 島崎猛夫, 田中英雄, 岡本隆太, 坂本数彦, 川北祐司, 西尾浩次, 元雄良治: 微粒子可視化装置を用いたシミュレーションによる抗がん剤調製時の曝露状況の検討, 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会, (大阪, '12.07) .
- 9 島崎猛夫, 北野綾子, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としての glycogen synthase kinase (GSK) 3B  $\beta$ : がん浸潤に対する作用, 第 71 回日本癌学会学術総会, (札幌, '12.09) .
- 10 島崎猛夫, 川上和之, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治: GSK3  $\beta$  標的治療を併用した膵癌の新規治療戦略と分子基盤, 第 54 回日本消化器病学会大会, (神戸, '12.10) .
- 11 島崎猛夫, 北野綾子, 川上和之, 友杉直久, 源利成: GSK3  $\beta$  異常活性による膵がんの浸潤と治療抵抗性, 第 23 回日本消化器癌発生学会総会, (鳴門, '12.11), 第 23 回日本消化器癌発生学会, 39, 2012.
- 12 谷口 真, 北谷和之, 近藤忠一, 橋本真由美, 浅野智志, 五十嵐靖之, 梅原久範, 竹上 勉, 岡崎俊朗: Regulation of autophagy and its associated cell death by sphingolipid rheostat., 第 85 回 日本生化学会, (福岡, '12.12) .

### 地方学会・研究会（一般演題）

- 1 谷口 真, 北谷和之, 近藤忠一, 橋本真由美, 浅野智志, 林 輝, 光武 進, 五十嵐靖之, 梅原久範, 武谷浩之, 紀川純三, 岡崎俊朗: Regulation of autophagy and its associated cell death by sphingolipid rheostat: reciprocal role of ceramide and sphingosine-1-phosphate in the mTOR pathway., 第 7 回 スフィンゴセラピィ研究会, (志賀, '12.07) .



## 糖化制御研究分野

### 学術論文

#### 原著

- 1 (Y.Ishibashi), T.Matsui, M.Takeuchi, S.Yamagishi : Beneficial effects of metformin and irbesartan on advanced glycation end products (AGEs) -RAGE-induced proximal tubular cell injury., *Pharmacol. Res.*, 65:297-302, 2012.
- 2 (J.Takino), S.Yamagishi, M.Takeuchi : Glycer-AGEs-RAGE signaling enhances the angiogenic potential of HCC by upregulating VEGF expression., *World J. Gastroenterol.*, 18:1781-1788, 2012.
- 3 (A.Ojima), T.Matsui, S.Maeda, M.Takeuchi, S.Yamagishi : Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) inhibits signaling pathways of advanced glycation end products (AGEs) in endothelial cells via its anti-oxidative properties., *Horm. Metab. Res.*, 44:501-505, 2012.
- 4 (Y.Ishibashi), S.Yamagishi, T.Matsui, K.Ohta, R.Tanoue, M.Takeuchi, S.Ueda, K.Nakamura, S.Okuda : Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs) -induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level., *Metabolism*, 61:1067-1072, 2012.
- 5 (Y.Ishibashi), T.Matsui, M.Takeuchi, S.Yamagishi : Metoformin inhibits advanced glycation end products (AGEs) -induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression., *Horm. Metab. Res.*, 44:891-895, 2012.
- 6 (N.Tahara), S.Yamagishi, A.Tahara, M.Takeuchi, T.Imaizumi : Serum levels of pigment epithelium-derived factor, a novel marker of insulin resistance, are independently associated with fasting apolipoprotein B48 levels in humans, *Clin. Biochem.*, 45:1404-1408, 2012.
- 7 (N.Tahara), S.Yamagishi, M.Takeuchi, A.Honda, A.Tahara, Y.Nitta, N.Kodama, M.Mizoguchi, H.Kaida, M.Ishibashi, N.Hayabuchi, T.Matshui, T.Imaizumi : Positive association between serum level of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) and vascular inflammation evaluated by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) .. *Diabetes Care.*, 35:2618-2625, 2012.

#### 総説

- 1 竹内正義 : AGEs と肝疾患, *Anti-Aging Med.*, 8:55-61, 2012.
- 2 竹内正義 : Toxic advanced glycation end-products: TAGE の多様な疾患への関与, *日薬理誌*, 139:193-197, 2012.
- 3 竹内正義 : 生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) -RAGE 系の関与 : -新たな治療戦略-, *金医大誌*, 37: 141-161, 2012.

#### その他

- 1 (N.Tahara), S.Yamagishi, A.Tahara, M.Ishibashi, N.Hayabuchi, M.Takeuchi, T.Imaizumi : Adiponectin is inversely associated with ratio of serum levels of AGEs to sRAGE and vascular inflammation., *Int. J. Cardiol.*, 158:461-462, 2012.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

- 1 (N. Kitaichi), Z. Dong, D. Iwata, M. Takeuchi, K. Namba, K. Noda, A. Kanda, K. Iwabuchi, S. Yamagishi, S. Ohno, S. Ishida: Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of toxic AGEs formation., 15th International Conference on Behcet's Disease, (Yokohama, '12.07) .
- 2 J. George, N. Hayashi, M. Takeuchi, M. Tsutsumi: Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease., The 7th International Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis., (Beijing, '12.09) .

### 全国学会・研究会（特別講演）

- 1 竹内正義: 糖化を以て生活習慣病予防! ~ TAGE-RAGE 系からみた新たな治療戦略~, 第5回抗加齢ウイメンズヘルス研究会, (東京, '12.11) .

### 全国学会・研究会（シンポジウム）

- 1 竹内正義: 未病における Toxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止, 第19回日本未病システム学会学術総会シンポジウム, (金沢, '12.10) .

### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 竹内正義, 瀧野純一, 山岸昌一: NASHの発症・進展における toxic AGEs (TAGE) の関与, 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, (横浜, '12.05) .
- 2 竹内正義, 兵庫秀幸, 茶山一彰: NASHの発症・進展における toxic AGEs (TAGE) -RAGE系の関与, 第48回日本肝臓学会総会, (金沢, '12.06) .
- 3 竹内正義, 山岸昌一, 兵庫秀幸, 神野正雄: 生活習慣病予防マーカーとしての Toxic AGEs (TAGE) 測定の意味, 第12回日本抗加齢医学会総会, (横浜, '12.06) .
- 4 (薫震宇), 北市伸義, 岩田大樹, 竹内正義, 安藤亮, 福原淳一, 木下哲志, Anton Lennikov, 神田敦宏, 野田航介, 石田晋: 毒性終末糖化産物阻害薬による自己免疫性ぶどう膜炎の軽症化, 第116回日本眼科学会, (東京, '12.04) .
- 5 (松井孝憲), 竹内正義, 山岸昌一: ニフェジピンはミネラルコルチコイド受容体阻害活性により, 終末糖化産物による線維芽細胞の炎症と線維化を抑制する, 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, (横浜, '12.05) .
- 6 (前田沙耶香), 松井孝憲, 竹内正義, 山岸昌一: ビルダグリプチンは終末糖化産物 (AGE) -AGE 受容体系の抑制により, 糖尿病ラット大動脈の血管障害を抑えるによる, 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, (横浜, '12.05) .
- 7 (村本弘昭), 北田欽也, 武藤寿生, 竹内正義: 透析患者における血清 AGEs 濃度~セベラマー塩酸塩投与の効果~, 第57回日本透析医学会学術集会・総会, (札幌, '12.06) .
- 8 (東元祐一郎), 甲斐田裕介, 松井孝憲, 深水圭, 奥田誠也, 山岸昌一, 竹内正義, 井上浩義: グリセルアルデヒド由来 AGEs 特異的チオ核酸アプタマーのスクリーニングと糖尿病性腎症モデルマウスへの応用, 第85回日本生化学会大会, (福岡, '12.12) .

### 地方学会・研究会（特別講演）

- 1 竹内正義: 生活習慣病の発症・進展予防と糖化制御, 第7回日本栄養改善学会北陸支部学術総会特別講演, (金沢, '12.02) .

### 地方学会・研究会（一般演題）

- 1 (瀧野純一), 長嶺憲太郎, 堀隆光, 竹内正義: 肝細胞癌における Glycer-AGEs-RAGE シグナルの影響, 第51回日本薬学会中国四国支部例会, (島根, '12.11) .

## 遺伝子疾患研究分野

### 学術論文

#### 短 報

- 1 Y. Niida, M. Kuroda, Y. Mitani, A. Yokoi, M.Ozaki : Paternal uniparental isodisomy of chromosome 22 in a patient with metachromaatc leukodystrophy, J. Hum. Genet., 57:687-690, 2012.

### 学会・研究会発表

#### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 尾崎 守, 池田敏郎, 新井田 要, 高瀬悦子: Gardner らのテキストによる相互転座保因者リスク表の改訂について, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, (東京, '12.10) .
- 2 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, M.Murakami, M.Ozaki, M.Hashimoto, K.Iwabuchi, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : RNA binding protein RBM8A (Y14) and Magoh localize to centrosome in human cells., Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Biology, (Kobe, '12.05) .

## 腫瘍制御研究分野

### 著書

- 1 Y. Motoo, QS. Xia, N. Nakaya, T. Shimasaki, H. Nakajima : Stress responses of pancreatic cancer cells and their significance in invasion and metastasis, In : The Primo Vascular System: Its Role in Cancer and Regeneration, 213-217, Springer, New York, 2012.
- 2 (T. Minamoto) , M. Kotake, M. Nakada, T. Shimasaki, Y. Motoo, Kawakami K : Distinct pathologic role for glycogen synthase kinase 3  $\beta$  in colorectal cancer progression, In : Colorectal Cancer Biology - From Genes to Tumor, 107-134, InTech, Croatia, 2012.
- 3 元雄良治 : 漢方薬, 治療薬ハンドブック薬剤選択と処方のポイント2012, 1369-1372, じほう, 東京, 2012.

## 学術論文

### 原著

- 1 T. Shimasaki, Y. Ishigaki, Y. Nakamura, T. Takata, N. Nakaya, H. Nakajima, I. Sato, X. Zhao, A. Kitano, K. Kawakami, T. Tanaka, T. Takegami, N. Tomosugi, T. Minamoto, Y. Motoo : Glycogen synthase kinase 3  $\beta$  inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine, J. Gastroenterol., 47:321-333, 2012.
- 2 I. Sato, N. Nakaya, T. Shimasaki, H. Nakajima, Y. Motoo : Prediction of docetaxel monotherapy-induced neutropenia based on the monocyte percentage, Oncol. Lett., 3:860-864, 2012.
- 3 (H. Nakajima) , K. Koizumi, T. Tanaka, Y. Ishigaki, Y. Yoshitake, H. Yonekura, T. Sakuma, T. Fukushima, H. Umehara, S. Ueno, T. Minamoto, Y. Motoo : Loss of HITS (FAM107B) expression in cancers of multiple organs: tissue microarray analysis, Int. J. Oncol., 41:1347-1357, 2012.
- 4 T. Takata, Y. Ishigaki, T. Shimasaki, H. Tsuchida, Y. Motoo, A. Hayashi, N. Tomosugi : Characterization of proteins secreted by pancreatic cancer cells with anticancer drug treatment in vitro, Oncol. Rep., 28:1968-1976, 2012.

### 総説

- 1 Y. Motoo : Traditional Japanese medicine in the multi-disciplinary approach to cancer, J. Trad. Med., 29:104-107, 2012.
- 2 T. Shimasaki, A. Kitano, Y. Motoo, T. Minamoto : Aberrant glycogen synthase kinase 3  $\beta$  in the development of pancreatic cancer, J. Carcinog., 11:15,1-9, 2012.
- 3 (佐藤 到), 元雄良治 : 特集 膵癌治療の新展開; タルセバ・ジェムザール・TS-1: タルセバの分子標的機構, 肝胆膵, 64:165-168, 2012.

### 症例報告

- 1 T. Fukushima, T. Sato, T. Nakamura, H. Iwao, A. Nakajima, M. Miki, T. Sakai, T. Kawanami, T. Sawaki, Y. Fujita, M. Tanaka, Y. Masaki, T. Okazaki, H. Nakajima, Y. Motoo, H. Umehara : Daily 500mg valacyclovir is effective for prevention of varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib, Anticancer Res., 32:5437-5440, 2012.
- 2 守屋純二, 山川淳一, 竹内健二, 元雄良治 : 線維筋痛症が疑われた疼痛性疾患に駆瘀血剤, 清熱剤が有効であった1症例, 痛みと漢方, 22:98-101, 2012.

## その他

- 1 (合田幸広), 新井一郎, 元雄良治: 英語で書かれた漢方製剤 RCT 論文における薬剤に関する記載の質の低さと、それを解決する手段としての“KCONSORT” ホームページの開発, 厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステムティック・レビュー」平成23年度総括・分担研究報告書, 19-23, 2012.
- 2 元雄良治, 新井一郎: Evidence Report of Kampo Treatment (EKAT) における漢方的診断の解析, 厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステムティック・レビュー」平成23年度総括・分担研究報告書, 34-36, 2012.
- 3 元雄良治: 第4章治療各論: G その他: がん, 平成22・23年度厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「統合医療を推進するための日本伝統医学の標準化」研究班報告書, 97-98, 2012.
- 4 元雄良治: 石川県能登地区における自立支援型がん情報の評価と普及に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「地域におけるがん対策の推進と患者支援に資する介入モデルの作成に関する研究」平成23年度総括・分担研究報告書, 147-151, 2012.
- 5 元雄良治: ISO/TC249 に資するための伝統医学関連の用語・疾病分類・デバイス・安全性確保などの基盤整備研究, 厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業: ISO/TC249 に資するための伝統医学関連の用語・疾病分類・デバイス・安全性確保などの基盤整備研究平成22-23年度総合研究報告書, 1-22, 2012.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (一般演題)

- 1 J. Yamakawa, Y. Ishigaki, J. Moriya, Y. Motoo, T. Takegami, J. Kobayashi: The Kampo medicines have different activities to regulate gene expressions in differentiated rat white adipocytes, 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology, (Vienna, Austria, '12.08) .

### 全国学会・研究会 (特別講演)

- 1 元雄良治: 現代がん医療における漢方の役割, 第2回・漢方セントレアシンポジウム, (常滑, 愛知, '12.01) .
- 2 元雄良治: がん化学療法における漢方の役割: 標準治療完遂のために, 第52回日本呼吸器学会学術講演会ランチョンセミナー, (神戸, '12.04) .
- 3 元雄良治: 消化器病専門医研修カリキュラム改訂: 胆膵, 第54回日本消化器病学会大会, (神戸, '12.10) .

### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

- 1 元雄良治: 各科疾患および特殊領域の漢方治療の最前線: 現代がん医療における漢方の役割, 漢方沖縄シンポジウム, (沖縄, '12.05) .
- 2 元雄良治: 集学的・全人的がん医療における和漢医薬学の役割, 第29回和漢医薬学会学術大会, (東京, '12.09) .
- 3 元雄良治: ISO/TC249 における伝統医学の国際標準化の動向と日本の対応, 第29回和漢医薬学会学術大会, (東京, '12.09) .

### 全国学会・研究会 (一般演題)

- 1 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 上田順彦, 友杉直久, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治: GSK3  $\beta$  標的治療と化学療法を併用する膵がんの新規治療戦略と分子基盤, 第43回日本膵臓学会大会, (山形, '12.06), 膵臓, 27:469, 2012.
- 2 島崎猛夫, 北野綾子, 佐藤 博, 源 利成, 元雄良治: GSK3  $\beta$  の異常活性に起因する膵がん細胞の浸潤と治療抵抗性, 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, (大阪, '12.07) .

- 3 久保杏奈, 島崎猛夫, 田中英雄, 岡本隆太, 坂本数彦, 川北祐司, 西尾浩次, 元雄良治: 微粒子可視化装置を用いたシミュレーションによる抗がん剤調製時の曝露状況の検討, 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, (大阪, '12.07) .
- 4 島崎猛夫, 北野綾子, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治: 膵癌の新規治療標的としての glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ : がん浸潤に対する作用, 第71回日本癌学会学術総会, (札幌, '12.09) .
- 5 元雄良治: がん治療におけるアドヒアランスの課題と連携, 第25回日本サイコオンコロジー学会総会, (福岡, '12.09) .
- 6 島崎猛夫, 川上和之, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治: GSK3 $\beta$ 標的治療を併用した膵癌の新規治療戦略と分子基盤, 第54回日本消化器病学会大会, (神戸, '12.10) .
- 7 久村和穂, 松島英介, 元雄良治: がん患者が抱える社会的問題の評価尺度の開発(第4報), 第25回日本総合病院精神医学会総会, (東京, '12.11) .



## 単一細胞研究分野

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

- 1 H.Takabayashi, A.Sekizawa: *FDD-MB* System, the Present and the Future, INTERNATIONAL JOINT SYMPOSIUM ON SINGLE-CELL ANALYSIS, (Kyoto, '12.11) .
- 2 (Y.Takamura), M.Kita, H.Takabayashi : Microfluidic Approach to Analysis of Nucleated Red Blood Cell for Fetal DNA Diagnosis from Maternal Blood, *FDD-MB WWRC 2012*, (Kanazawa, '12.11), *FDD-MB WWRC 2012 Program and Abstracts*, 21, 2012.
- 3 (A.Sekizawa), P.Yuditiya, H.Takabayashi, M.Kitagawa : Recent advances in noninvasive prenatal DNA diagnosis from nucleated erythrocytes in maternal blood, *FDD-MB WWRC 2012*, (Kanazawa, '12.11), *FDD-MB WWRC 2012 Program and Abstracts*, 28, 2012.

#### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 P.Yuditiya, A.Sekizawa, M.Kitagawa, H.Takabayashi : Prenatal diagnosis using fetal-cell: recent update (FDD-MB), 第15回胎児遺伝子診断研究会, (東京, '12.02), 第15回胎児遺伝子診断研究会プログラム・抄録集, 35, 2012.
- 2 中村豊美, 伊川和美, 北美紀子, 松本由佳, 高林晴夫 : 有核赤血球 (NRBC) を用いた WGA と標本染色法の検討, 第15回胎児遺伝子診断研究会, (東京, '12.02), 第15回胎児遺伝子診断研究会プログラム・抄録集, 32, 2012.

## プロジェクト研究センター

### 学術論文

#### 原 著

- 1 Q.Zhang, K.Tanaka, P.Sun, M.Nakata, R.Yamamoto, K.Sakimura, M.Matsui, N.Kato : Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients, *Neurobiol. Dis.*, 45:610-615, 2012.
- 2 T.Sugai, R.Yamamoto, H.Yoshimura, N.Kato : Multimodal cross-talk of olfactory and gustatory information in the endopiriform nucleus in rats, *Chem. Senses*, 37:681-688, 2012.
- 3 I.Nomura, H.Takechi, N.Kato : Intraneuronally injected amyloid beta inhibits long-term potentiation in rat hippocampal slices, *J. Neurophysiol.*, 107:2526-2531, 2012.
- 4 R.Yamamoto, Y.Ueta, T.Sugai, N.Kato : A serotonergic discrimination favoring synaptic inputs that accompany robust spike firing in lateral amygdala neurons, *Neuroscience*, 220:119-130, 2012.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

- 1 R.Yamamoto, T.Sugai, N.Kato : Serotonergic modulation on excitatory and inhibitory synaptic transmission in lateral amygdala., *Neuroscience 2012*, (New Orleans, '12.10) .
- 2 Y.Tachi, T.Okuda, N.Kawahara, N.Kato, Y.Ishigaki, T.Matsumoto : Expression of hyaluronidase-4 in a rat spinal cord hemisection model, *Neuroscience 2012 -Society for Neuroscience-*, (New Orleans, '12.10) .
- 3 K.Tanaka, Y.Li, Y.Ishigaki, T.Takegami, M.Tanaka, M.Matsui, N.Kato : Effects of anti-NMDA receptor antibodies from the patients with NMDA receptor encephalitis on the neurons, 11<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, (Boston, '12.11) .

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

- 1 田中恵子, 加藤伸郎, 張 清, 孫 鵬, 石垣靖人, 松井 真, 竹上 勉 : 抗 NMDA 受容体脳炎患者髄液による疾患モデルを用いた病態の解析, 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, (軽井沢, '12.09) .
- 2 田中恵子, 石垣靖人, 加藤伸郎, 松井 真, 竹上 勉 : 自己免疫性脳炎とてんかん, 第 46 回日本てんかん学会, (東京, '12.10) .

#### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 山本 亮, 須貝外喜夫, 加藤伸郎 : 扁桃体外側核・外側基底核ニューロン静止膜電位への 5-HT の作用, 第 89 回日本生理学会大会, (松本, '12.03) .
- 2 舘 慶之, 奥田鉄人, 加藤伸郎, 石垣靖人, 松本忠美 : ラット脊髄切断モデルにおける hyaluronidase-4 の発現解析, 第 27 回日本脊髄外科学会, (浦安, '12.06), 第 27 回日本脊髄外科学会プログラム・抄録集, 151, 2012.
- 3 加藤伸郎 : 可溶性アミロイド $\beta$ による電気生理学的な異常事象, 第 7 回スフィンゴセラピー研究会, (志賀, '12.07) .
- 4 須貝外喜夫, 山本 亮, 吉村 弘, 加藤伸郎 : 傍梨状核、前障及び島皮質ニューロンの multimodal chemosensory responses, 第 35 回日本神経科学大会, (名古屋, '12.09) .
- 5 山本 亮, 須貝外喜夫, 加藤伸郎 : 扁桃体外側核内シナプス伝達への 5-HT の作用, 第 35 回日本神経科学大会, (名古屋, '12.09) .
- 6 舘 慶之, 奥田鉄人, 川原範夫, 加藤伸郎, 石垣靖人, 松本忠美 : ラット脊髄切断モデルにおける hyaluronidase-4 の発現 —Western-blot における検討—, 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会, (名古屋, '12.10), *日整会誌*, 86:S1377, 2012.

#### 地方学会・研究会（一般演題）

- 1 加藤伸郎：軽度ストレスに対するレジリエンスと Homer1a, 科学技術振興機構さきかき研究 21 第 13 回「知と構成」領域懇話会, (神戸, '12.10) .

#### その他（一般演題）

- 1 H.Kang, F.Wang, Y.Zhang, X.Luo, Y.Shui, L.Wang, R.Yamamoto, T.Sugai, N.Kato : Roles of Homer1a in learning in 3xTg-Alzheimer's mice, 第 48 回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '12.07) .
- 2 Y.Shui, H.Kang, L.wang, X.Luo, R.Yamamoto, T.Sugai, N.Kato : Involvement of Homer1a in resilience to chronic mild stress in mice, 第 48 回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '12.07) .

## 戦略的研究部

### 学術論文

#### 原著

- 1 M.Nishijo, T.Pham-The, H.Nakagawa, S.Maruzeni, T.N.A.Nguyen, V.L.Hoang, H.A.Tran, R.Honda, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo : Impact of perinatal dioxin exposure on infant growth: A cross-sectional and longitudinal studies in dioxin-contaminated areas in Vietnam, PLoS ONE, 7:e40273, 2012.
- 2 K.Nakamura, M.Sakurai, M.Nishijo, Y.Morikawa, H.Nakagawa : Characteristics of smoking cessation in former smokers in a rural area of Japan, Int J Prev Med, 3:459-465, 2012.
- 3 PT.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, NTN.Anh, HV.Loung, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LTM.Nguyet, LK.Son, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo : Dioxin exposure and infant neurodevelopment - a follow up study in Vietnamese infants, Organohalogen Compounds., 74:1369-1372, 2012.
- 4 (T.Kido), R.Okamoto, HD.Manh, XL.Sun, NH.Viet, M.Nakano, PT.Tai, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, H.Suzuki, S.Honma, DV.Tung, DD.Nhu, NN.Hung, LK.Son : Dioxin in breast milk of Vietnamese mothers and steroid hormone in saliva of their infants, Organohalogen Compounds., 74:1361-1364, 2012.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会（一般演題）

- 1 (K.Nogawa), Y.Suwazono, T.Kido, M.Nishijo, Y.Morikawa, R.Honda, M.Ishizaki, H.Nakagawa : Change in tubular marker and calcium excretion after cadmium exposure, 48th Congress of the European-Societies-of-Toxicology (EUROTOX) , (Stockholm, SWEDEN, '12.06), Toxicology Letters, 211:S146, 2012.
- 2 (Y.Suwazono), K.Nogawa, T.Kido, M.Nishijo, Y.Morikawa, R.Honda, M.Ishizaki, H.Nakagawa : Biological half-life of blood cadmium level of inhabitants in cadmium-polluted area, 48th Congress of the European-Societies-of-Toxicology (EUROTOX) , (Stockholm, SWEDEN, '12.06), Toxicology Letters, 211:S146, 2012.
- 3 Tai PT, M.Nishijo, Nakagawa H, Maruzeni S, Anh NTN, Luong HV, Anh TH, Morikawa Y, Kido T, Nishijo H : Dioxin exposure and infant neurodevelopment - a follow up study in Vietnamese infants. 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants; Dioxin 2012, (Cairns, Australia, '12.08)
- 4 M.Nishijo, Tai PT, Nui NM, Anh NTN, Hai NM, Maruzeni S, Nghi TN, Phuong PT, Nishijo H, Anh TH, Luong HV, Kido T, Okamoto R, Son LK, Nakagawa H: Effects of dioxins exposure on social emotional behavior of children living in a hot spot area, Vietnam. 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants; Dioxin 2012, (Cairns, Australia, '12.08)
- 5 Kido T, Okamoto R, Manh HD, Sun XL, Viet NH, Nakano M, Tai PT, Maruzeni S, M.Nishijo, Nakagawa H, Suzuki H, Honma S, Tung DV, Nhu DD, Hung NN, Son LK : Dioxin in breast milk of Vietnamese mothers and steroid hormone in saliva of their infants. 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants; Dioxin 2012, (Cairns, Australia, '12.08)
- 6 Nguyen Thi Nguyet Anh, M.Nishijo, Etsuro Hori, Nguyen Minh Nui, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, Tran Hai Anh, Nguyen Duy Bac, Hisao Nishijo: Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on socio-emotional behaviour in offspring rats. The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, (Hue, Vietnam, '12.12)

- 7 Pham The Tai, M.Nishijo, Hideaki Nakagawa, Shoko Maruzeni, Nguyen Thi Nguyet Anh, Hoang Van Luong, Tran Hai Anh, Nguyen Duy Bac, Morikawa Y, Kido T, Hisao Nishijo : Effects of dioxin exposure in breast milk of nursing mothers on neurodevelopment of infants in Vietnam. The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, (Hue, Vietnam, '12.12)
- 8 M.Nishijo, Pham The Tai, Nguyen Thi Nguyet Anh, Tran Hai Anh, Nguyen Duy Bac, Hoang Van Luong, Shoko Maruzeni, Hideaki Nakagawa, Hisao Nishijo H: Dioxin health effects on infant growth and neurodevelopment in Vietnam. The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, (Hue, Vietnam, '12.12)

#### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 D.Suvagandha, 西条旨子, 久原とみ子, 大瀬守眞, 本多隆文, W.Ruangyuttikarn, W.Swaddiwudhipong, 青島恵子, 森河裕子, 中川秀昭 : 日本のカドミウム汚染地域住民における尿メタボローム解析, 第 82 回日本衛生学会, (京都, '12.03), 日衛誌, 67:312, 2012.
- 2 Nguyen Anh, Pham Tai, M.Nishijo, Nakagawa H, Maruzeni S, Tran Anh, Hoang Luong, Phan Thanh Phuong, Le Thi Minh Nguyet, Ton That Thanh, Tran Van Nhat, Nishijo H : The effects of dioxin on infant growth in dioxin contaminated areas in Danang City - Dioxin Hot Spot in Vietnam. 第 22 回日本疫学会学術総会, (東京, '12.01)
- 3 Pham The Tai, M.Nishijo, Teruhiko Kido, Hideaki Nakagawa, Shoko Maruzeni, Rie Naganuma, Nguyen Thi Nguyet Anh, Yuko Morikawa, Hoang Van Luong, Tran Hai Anh, Nguyen Ngoc Hung, Le Ke Son, Kenji Tawara, Hisao Nishijo : Dioxin concentrations in breast milk of Vietnamese nursing mothers: A survey four decades after the herbicide spraying. 第 22 回日本疫学会学術総会, (東京, '12.01)
- 4 西条旨子 : タイ王国カドミウム汚染地域住民における Cd 曝露と尿中メタロチオネイン 第 22 回日本疫学会学術総会, (東京, '12.01)
- 5 Nguyen Thi Nguyet Anh, M.Nishijo, Etsuro Hori, Nguyen Minh Nui, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, Hisao Nishijo : Effects of maternal exposure to TCDD on social behaviour of rat offspring. 第 82 回日本衛生学会総会, (京都, '12.03)

#### その他

- 1 Pham-The T, M.Nishijo, Nguen-Thi NA : Introduction of dioxin health effect on infant neurodevelopment. - Our experience in DaNang - . Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (BienHoa, Vietnam, '12.09)
- 2 Tran NN, Pham-The T, Nguen-Thi NA, M.Nishijo : Aim and plan of the dioxin study at Bien Hoa. Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (BienHoa, Vietnam, '12.09)
- 3 Pham-The T, M.Nishijo, Nguen-Thi NA : Dioxin exposure and infant neurodevelopment in Danang. Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (DaNang, Vietnam, '12.11)
- 4 M.Nishijo, Pham-The T, Nguen-Thi NA, Tran NN: Effects of dioxin exposure on neurodevelopment and social and eating behavior of 3-year old children in Danang Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (DaNang, Vietnam, '12.11)
- 5 Nguen-Thi NA, Pham-The T, M.Nishijo : Relationships between food eating pattern and dioxin levels of breast milk in Danang. Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (DaNang, Vietnam, 12.11)

- 6 Pham-The T, M.Nishijo, Nguen-Thi NA, Tran NN : Effects of dioxin exposure on neurodevelopment and social-emotional behavior of 3-year old children. Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi. Vietnam, '12.11)
- 7 M.Nishijo, Pham-The T, Nguen-Thi NA, Tran NN: Neurological examination methods for screening of neurodevelopmental disorders and preliminary results in a hot spot in DaNang city. Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, (Hanoi. Vietnam, '12.12)
- 8 Nguen-Thi NA, Pham-The T, M.Nishijo : Relationships between infant growth and infant daily dioxin intake through breast feeding Dioxin conference on the collaborative projects between Japan and Vietnam in VMMU co-hosted by the VMMU and JSPS Asian CORE Program, December 2012, (Hanoi. Vietnam, '12.12)
- 9 西条旨子, Ruangyuttikarn W, 寺西秀豊: 稲作地帯におけるカドミウム環境汚染による健康リスクの国際比較. 第19回ファイザーヘルスリサーチフォーラム 研究成果発表会, (東京, '12.12)



## 特別研究部／環境原性視覚病態研究部

### 著 書

- 1 佐々木洋：Ⅱ. 白内障手術に必要な評価・検査 1. 水晶体混濁の種類と程度分類, 眼手術学 5 (編者 大鹿哲郎), 8-16, 文光堂, 東京, 2012.

### 学術論文

#### 原 著

- 1 M.Fukuda, H.Sasaki : Quantitative evaluation of corneal epithelial injury caused by n-heptanol using a corneal resistance measuring device in vivo, Clin. Ophthalmol., 6:585-593, 2012.
- 2 萩原健太, 北川和子, 佐々木洋 : 治療までに長期経過を辿った水痘角膜炎の2症例, あたらしい眼科, 29:549-553, 2012.
- 3 福田正道, 矢口裕基, 萩原健太, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 有本 淳, 高橋依子, ハサノワ ナイリヤ, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋 : ラタノプロスト後発品点眼薬の角膜上皮障害と点眼薬の家兎眼内移行動態, 医学と薬学, 68:283-290, 2012.

#### 総 説

- 1 佐々木洋 : 混濁と視機能, IOL&RS, 26:23-26, 2012.
- 2 佐々木洋 : 白内障とリスクファクター, IOL&RS, 26:43-48, 2012.
- 3 佐々木洋 : 白内障の診断と分類, 日医師会誌, 141:771-775, 2012.

#### 短 報

- 1 (大泉卓也), ラークソイルッカ, 平田晃正, 藤原 修, 渡辺聡一, 多氣昌生, 小島正美, 佐々木洋, 佐々木一之 : 人体及び家兎眼球への 2.45GHz マイクロ波局所ばく露による体内温度上昇解析, 電子情報通信学会論文誌 B, J95-B:381-384, 2012.

#### その他

- 1 初坂奈津子, 三田哲大, 渋谷恵理, 藤田信之, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 佐々木一之, 佐々木洋 : 皮質白内障眼と Water clefts の遠視化への影響, 日白内障会誌, 24:70, 2012.
- 2 佐々木洋 : 第 50 回日本白内障学会総会報告, 日白内障会誌, 24:74-75, 2012.

### 学会・研究会発表

#### 国際学会 (一般演題)

- 1 H.Sasaki, N.Mita, N.Hatsusaka, E.Shibuya, E.Kubo, Y.Sakamoto, K.Sasaki, D.Beebe, F.Bai, Y.B.Shui : Anatomic risk factors for age-related cataract in a rural japanese population, International Conference on The Lens, (Hawaii, '12.01) .
- 2 E.Kubo, N.Hasanova, H.Sasaki, N.Fatma, D.P.Singh : Sulforaphane mobilizes cellular antioxidant defenses that protect lens epithelial cells against damage by UV radiation, International Conference on The Lens, (Hawaii, '12.01) .
- 3 (N.Fujii) , K.Kawaguchi, H.Sasaki, N.Fujii : Simultaneous isomerization at the asp-4 residue in  $\beta$  B2-crystallin from the aged human eye lenses, International Conference on The Lens, (Hawaii, '12.01) .
- 4 M.Kojima, K.Sasaki, H.Sasaki : Pathogenic mechanism of heat cataract induced by infrared rays and electric wave exposure, International Conference on The Lens, (Hawaii, '12.01) .
- 5 N.Hatsusaka, E.Shibuya, N.Mita, H.Osada, N.Shibata, S.Shibata, N.Fujita, H.Yaguchi, E.Kubo, K.Sasaki, H.Sasaki : Influence of water clefts and clefts and cortical cataract on refraction in human eye, International Conference on The Lens, (Hawaii, '12.01) .

- 6 H.Osada, Y.Yoshitake, T.Ikeda, Y.Ishigaki, T.Takata, N.Tomosugi, E.Kubo, H.Sasaki, H.Yonekura : Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells, International Conference on The Lens, (Hawaii, '12.01) .
- 7 M.Kojima, N.Hasanova, Y.Suzuki, K.Wake, S.Watanabe, M.Taki, Y.Kamimura, A.Hirata, K.Sasaki, H.Sasaki : Ocular Temperature Measurement during 40GHz Exposure to Rabbit, 2012 Korea-Japan EMT/TEM/BE Joint Conference, (Korea, '12.04) .
- 8 (Y.Suzuki) , A.Koike, M.Kojima, K.Sasaki, K.Wake, N.Hasanova, M.Taki, S.Watanabe, K.Sasaki, H.Sasaki : Computational and experimental dosimetry for rabbit eyes exposed to millimeter waves, 2012 Korea-Japan EMT/TEM/BE Joint Conference, (Korea, '12.04) .
- 9 (K.Nagai) , N.Mita, N.Hatsusaka, R.Honda, H.Osada, E.Kubo, H.Sasaki, K.Sasaki : Factors influencing retinal image contrast in eyes with retrodots (Reykjavik Eye Study) , The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '12.05) .
- 10 H.Osada, S.Shibata, R.Honda, N.Hatsusaka, M.Takahashi, M.Sasaki, Y.Hirata, N.Shibata, E.Kubo, H.Sasaki : Pinguicula in urban office workers in Japan, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '12.05) .
- 11 M.Fukuda, S.Shibata, N.Shibata, H.Osada, K.Hagiwara, H.Yaguchi, E.Kubo, H.Sasaki : Influence of antiglaucoma fixed combination drugs to the cornea and aqueous humor concentration of timolol maleate in rabbits, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '12.05) .
- 12 M.Kojima, H.Sasaki, K.Sasaki, N.Hasanova, Y.Suzuki, M.Taki, K.Sasaki, K.Waki, S.Watanabe : Study of acute ocular damage threshold of 40 GHz millimeter wave, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '12.05) .
- 13 H.Sasaki, N.Hatsusaka, E.Shibuya, N.Mita, A.Okamoto, H.Osada, M.Kojima, E.Kubo, K.Sasaki : 12-year change of crystalline lens power by opacity type Reykjavik Eye Study, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '12.05) .
- 14 N.Hatsusaka, Y.Suzuya, T.Kawahara, H.Sasaki : Relationship between reading performance of the elderly and eye movements, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '12.05) .
- 15 E.Kubo, N.Hasanova, H.Sasaki, B.Chhunchha, N.Fatma, D.P.Singh : Sulforaphane mobilizes cellular antioxidant defenses that protect lens epithelial cells against damage by UV radiation and delays rat cataract, The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (Florida, '12.05) .
- 16 E.Kubo, N.Hasanova, H.Sasaki, N.Fatma, D.P.Singh : Peroxiredoxin 6 and its induction by sulforaphane upregulates cellular antioxidant defense signaling and prevention of cataract in rat lens, XX Biennial Meeting of the international society for eye research, (Berlin, '12.07) .
- 17 H.Sasaki, N.Hatsusaka, E.Shibuya, H.Osada, E.Kubo, K.Sasaki, F.Jonasson : Types of cataract and change of crystalline lens power and refractive power -reykjavik Eye Study-, XXX Congress of the ESCRS, (Milano, Italy, '12.09) .
- 18 M.Kojima, N.Hasanova, Y.Suzuki, K.Sasaki, K.Wake, S.Watanabe, M.Taki, Y.Kamimura, A.Hirata, K.Sasaki, H.Sasaki : Investigation of ocular temperature change in rabbits during 40 GHz band exposure, EMC EUROPE 2012, (Rome, '12.09) .
- 19 M.Kojima, N.Hasanova, Y.Suzuki, K.Wake, K.Sasaki, S.Watanabe, M.Taki, Y.Kamimura, A.Hirata, K.Sasaki, H.Sasaki : Investigation of acute ocular damage threshold of 40 GHz millimeter wave on rabbit, 37th IRMMW-THz 2012, (Korea, '12.09) .
- 20 (T.Okuno) , M.Kojima, N.Hasanova, Y.Ishiba, Y.Suzuki, D.H.Sliney : Injury thresholds for IR-A laser exposure in the rabbit lens, Asian pacific association of laser medicine & surgery, (Taiwan, '12.11) .

## 全国学会・研究会（シンポジウム）

- 1 佐々木洋：手術適応と術前検査，第 116 回日本眼科学会総会，（東京，'12.04）。
- 2 佐々木洋：PSF analyzer による視機能評価，第 27 回日本白内障屈折矯正手術総会，（東京，'12.06）。
- 3 佐々木洋：ピレノキシン点眼液の皮質白内障進行予防効果，第 51 回日本白内障学会総会，（東京，'12.06）。

## 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 Hasanova Nailia, 久保江理, 佐々木洋：スルフォラフェンの白内障抑制効果と抗酸化関連遺伝子の発現誘導，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 2 （藤井智彦），山崎雄三, 佐々木洋, 藤井紀子：MALDI-TOF-MS による  $\alpha$  A-crystallin 中の  $\beta$ -Asp 残基の一斉解析，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 3 佐藤佐内, 河上 裕, 佐々木洋：後囊下白内障に於いて骨髄関葉系幹細胞由来の繊維芽細胞や筋繊維芽細胞は存在するだろうか？，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 4 渋谷恵理, 初坂奈津子, 三田哲大, 藤田信之, 柴田伸亮, 矢口裕基, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 佐々木一之, 佐々木洋：眼軸長と核白内障の視機能，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 5 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 河上 裕, 小島正美, 久保江理, 佐々木一之, F. Jonasson, 佐々木洋：混濁形態別での 12 年における水晶体屈折力の変化 - Reykjavik Eye Study-, 第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 6 佐々木麻衣, 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 平田由紀, 岡本綾子, 高橋麻衣, 長田ひろみ, 矢口裕基, 久保江理, 佐々木洋：白内障眼における網膜像コントラストとコントラスト視力の関係，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 7 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 矢口裕基, 有本 淳, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋：皮質混濁と Water Cleft 合併眼における網膜像コントラスト，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 8 高橋 舞, 三田哲大, 佐々木麻衣, 平田由紀, 渋谷恵理, 初坂奈津子, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木洋：瞳孔領混濁のない皮質白内障における Retrodots と Water clefts 合併の視機能への影響，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 9 小島正美, 奥野 勉, 鈴木敬久, 佐々木一之, 佐々木洋：赤白内障における赤外線 A 波の関与について，第 38 回水晶体研究会，（東京，'12.01）。
- 10 柴田奈央子, 北川和子, 萩原健太, 松井 真, 佐々木洋, 田中恵子：シェーグレン症候群疾患における抗アクアポリン 5 抗体の検討，角膜カンファランス 2012，（東京，'12.02）。
- 11 （小池 梓），鈴木敬久, 多氣昌生, 小島正美, 佐々木謙介, 和氣加奈子, 渡辺聡一, 佐々木洋, 佐々木一之：眼部ばく露評価の為に熱輸送シミュレータの開発，電子情報通信学会総合大会，（岡山，'12.03）。
- 12 柴田伸亮, 初坂奈津子, 猪俣由紀, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 柴田奈央子, 坂本保夫, 佐々木一之, 佐々木洋：都市部在住のオフィスワーカーにおける瞼裂斑，第 116 回日本眼科学会総会，（東京，'12.04）。
- 13 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 河上 裕, 小島正美, 佐々木一之, F. Jonasson, 佐々木洋：皮質混濁眼の水晶体乱視 - Reykjavik Eye Study - ，第 116 回日本眼科学会総会，（東京，'12.04）。
- 14 初坂奈津子, 鈴屋雄輔, 河原哲夫, 佐々木洋：読書時における中高齢者と若年者の眼球運動の比較，第 116 回日本眼科学会総会，（東京，'12.04）。
- 15 小島正美, 佐々木洋, Hasanova Nailia, 佐々木一之, 佐々木謙介, 和氣加奈子, 渡辺聡一, 鈴木敬久, 多氣昌生, 平田晃正, 上村佳嗣：車載レーダー用 76 GHz ばく露による急性眼障害発生閾値検索，第 116 回日本眼科学会総会，（東京，'12.04）。
- 16 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 平田由紀, 岡本綾子, 河合淳至, 関 祐介, 佐々木麻衣, 中野 彩, 高橋 舞, 久保江理, 佐々木洋：眼球光学特性の他覚的評価と矯正視力の関係，第 116 回日本眼科学会総会，（東京，'12.04）。
- 17 長田ひろみ, 佐々木洋, 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木一之, D Beebe, F Bai, YB Shui：日本人における加齢白内障の解剖学的危険因子，第 116 回日本眼科学会総会，（東京，'12.04）。

- 18 (田村美華), 初坂奈津子, 渋谷恵理, 平田由紀, 河合淳至, 岡本綾子, 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋舞, 関 祐介, 中野 彩, 佐々木一之, 佐々木洋: 中高生における角膜形状と角膜高次収差, 第 116 回日本眼科学会総会, (東京, '12.04) .
- 19 渋谷恵理, 初坂奈津子, 三田哲大, 岡本綾子, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 有本 淳, 久保江理, 佐々木洋: 多焦点眼内レンズ挿入眼の眼球の全高次収差と視機能の関係, 第 116 回日本眼科学会総会, (東京, '12.04) .
- 20 福田正道, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 萩原健太, 有本 淳, 矢口裕基, 久保江理, 佐々木洋: 緑内障治療配合点眼液の角膜障害とチモロールマレイン酸塩の眼内移行性, 第 116 回日本眼科学会総会, (東京, '12.04) .
- 21 高橋依子, 久保江理, 柴田奈央子, 黒瀬 望, 望月雄二, 佐々木洋, 北川和子: 両眼採取自己遊離結膜弁移植による眼表面再建術が有効であった球結膜巨大腫瘍の1例, 第 116 回日本眼科学会総会, (東京, '12.04) .
- 22 藤田信之, 初坂奈津子, 佐々木洋, 佐々木一之, 坂本保夫: マネキン型計測システムを用いたUVAおよびUVBの眼部紫外線被曝の測定, 第 116 回日本眼科学会総会, (東京, '12.04) .
- 23 小島正美, Hasanova Nailia, 佐々木一之, 佐々木洋: ミリ波 (40 GHz) 長時間ばく露による水晶体上皮障害, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 24 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 長田ひろみ, 佐々木麻衣, 久保江理, 佐々木洋: 皮質混濁と Retrodots および Water Clefs 合併眼の網膜像コントラスト, 第 50 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 25 (永井康太), 三田哲大, 本多隆文, 初坂奈津子, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋: Fiber folds の視機能への影響 - Monzen Eye Study -, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 26 渋谷恵理, 岡本綾子, 初坂奈津子, 三田哲大, 有本 淳, 久保江理, 佐々木洋: 多焦点眼内レンズの偏位が視機能に及ぼす影響, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 27 有本 淳, 久保江理, 三田哲大, 岡本綾子, 渋谷恵理, 佐々木洋: トーリック眼内レンズ挿入眼の術後予測乱視と残余乱視, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 28 高橋 舞, 三田哲大, 佐々木麻衣, 渋谷恵理, 初坂奈津子, 久保江理, 佐々木洋: 核白内障、皮質白内障、Retrodots 眼のコントラスト視力, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 29 佐々木麻衣, 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 高橋 舞, 久保江理, 佐々木洋: 水晶体中心混濁の有無による網膜像コントラストとコントラスト視力の相関, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 30 中野 彩, 渋谷恵理, 長田ひろみ, 矢口裕基, 久保江理, 佐々木洋: 3 種非球面着色眼内レンズの視機能の比較, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 31 岡本綾子, 三田哲大, 渋谷恵理, 有本 淳, 久保江理, 佐々木洋: 非球面眼内レンズパワーと高次収差, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 32 (田村美華), 初坂奈津子, 渋谷恵理, Hasanova Nailia, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋: 日本人若年者の水晶体乱視と角膜乱視, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 33 初坂奈津子, 藤田信之, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋: Shumiya Cataract Rar (SCR) における水晶体混濁と線維細胞膜タンパク質の関係, 第 51 回日本白内障学会総会, (東京, '12.06) .
- 34 萩原健太, 北川和子, 柴田奈央子, 高橋依子, 柴田伸亮, 佐々木洋: グルコン酸クロロヘキシジン 24 時間点眼が奏効したアcantアメーバ角膜炎, フォーサム 2012 第 49 回日本眼感染症学会, (横浜, '12.07) .
- 35 河上 裕, 佐々木次壽, 有本 淳, 佐々木洋: 当院における涙道手術, フォーサム 2012 第 1 回日本涙道涙液学会, (横浜, '12.07) .
- 36 (奥野 勉), 小島正美, 石場義久, Hasanova Nailia: 波長域の赤外放射が水晶体混濁を引き起こす場合の照度の閾値とその照射時間に対する依存性, 第 34 回日本光医学・光生物学学会, (神戸, '12.07) .
- 37 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 有本 淳, 佐々木一之, 浅野浩一, 久保江理, 佐々木洋: 核混濁と Retrodots 眼の網膜像コントラスト, 第 48 回日本眼科学会総会, (東京, '12.08) .



- 38 初坂奈津子, 河原哲夫, 佐々木洋: 読書時の縦読みと横読みにおける眼球運動の中高齢者と若年者の違い, 第 48 回日本眼光学学会総会, (東京, '12.09) .
- 39 福田正道, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 萩原健太, 有本 淳, 矢口裕基, 久保江理, 佐々木洋: 緑内障治療配合点眼液中のチモロールマレイン酸塩の眼内移行とその要因, 第 23 回日本緑内障学会, (金沢, '12.09) .
- 40 福田正道, 関 祐介, 栗原佑輔, 萩原健太, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木洋: 角膜抵抗測定装置によるベンザルコニウム塩化物の角膜創傷治療に対する影響評価, 第 32 回日本眼薬理学会学術集会, (大津, '12.09) .
- 41 柴田伸亮, 高橋依子, 柴田奈央子, 岩男 悠, 正木康史, 梅原久範, 佐々木洋, 北川和子: IgG4 関連疾患における眼乾燥所見, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 42 柴田奈央子, 初坂奈津子, 柴田伸亮, 長田ひろみ, Hasanova Nailia, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋: 小学生を対象とした紫外線蛍光撮影による瞼裂斑の検討, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 43 長田ひろみ, 佐々木洋, 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木一之, D Beebe, F Bai, YB Shui: 日本人における加齢白内障の解剖学的危険因子, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 44 藤田信之, 初坂奈津子, 佐々木洋, 佐々木一之, 坂本保夫: マネキン型計測システムを用いた UVA および UVB の眼部紫外線被曝の測定, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 45 (茨木信博), 久保江理, 佐々木洋: 既に行われていた緑内障治療が不要と判断された症例の検討, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 46 (浅野浩一), 高橋 舞, 佐々木麻衣, 初坂奈津子, 三田哲大, 河上 裕, 久保江理, 小島正美, 佐々木一之, 佐々木洋: Water clefts の性差および瞳孔縁皮質混濁との関係- Reykjavik Eye Study -, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 47 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 河上 裕, 小島正美, 浅野浩一, フリッドバード ジョナソン, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋: Water clefts 眼の水晶体乱視- Reykjavik Eye Study -, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 48 三田哲大, 初坂奈津子, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 有本 淳, 佐々木一之, 浅野浩一, 久保江理, 佐々木洋: 中高齢者の水晶体後方散乱光強度と調節力の相関, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 49 長田ひろみ, 高橋 舞, 三田哲大, 佐々木麻衣, 渋谷恵理, 初坂奈津子, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 有本 淳, 浅野浩一, 久保江理, 佐々木洋: 白内障手術眼の混濁病型, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 50 福田正道, 関 祐介, 栗原佑輔, 遠田詩野, 柴田奈央子, 萩原健太, 久保江理, 佐々木洋: 角膜創傷治療に対する各種抗菌点眼液の影響-角膜抵抗測定装置による評価-, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 51 萩原健太, 河上 裕, 北川和子, 佐々木洋: 能登角膜炎の 3 症例, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 52 佐々木洋, 初坂奈津子, 藤田信之, Hasanova Nailia, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 有本 淳, 高橋依子, 久保江理, 佐々木一之: 雪面およびアスファルト面における UV インデックスと眼部紫外線眼部被曝量の比較, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .
- 53 (田村美華), 初坂奈津子, 渋谷恵理, Hasanova Nailia, 坂本保夫, 浅野浩一, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木洋: 小中高生における水晶体屈折力の性差, 第 66 回日本臨床眼科学会, (京都, '12.10) .

#### 地方学会・研究会 (一般演題)

- 1 三田哲大, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 岡本綾子, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋: 皮質混濁眼および Retrodots 眼の網膜像コントラスト, 第 54 回福井県眼科集談会, (福井, '12.02) .
- 2 柴田伸亮, 高橋依子, 柴田奈央子, 岩男 悠, 正木康史, 梅原久範, 佐々木洋, 北川和子: IgG4 関連疾患患者の眼所見, 第 6 回 IgG4 研究会, (金沢, '12.03) .

- 3 福田正道, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 長田ひろみ, 萩原健太, 有本 淳, 矢口裕基, 久保江理, 佐々木洋 : 緑内障治療配合点眼液中のチモロールマレイン酸塩の眼内移行, 第 329 回金沢眼科集談会, (金沢, '12.04) .
- 4 渋谷恵理, 岡本綾子, 初坂奈津子, 三田哲大, 有本 淳, 久保江理, 佐々木洋 : 多焦点眼内レンズ眼の偏位視機能の関係, 第 66 回富山眼科集談会, (富山, '12.05) .
- 5 初坂奈津子, 藤田信之, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木一之, 佐々木洋 : UV インデックスと紫外線眼部被曝量の関係, 第 55 回福井県眼科集談会, (福井, '12.09) .
- 6 N.Hatsusaka, M.Sasaki, K.Sasaki, H.Sasaki : Documentation of opacified/pseudo lens changes applying Retroillumination photography : Comparison between these taken by Casey Camera and EAS-1000, The 32nd Ophthalmic Academy of Kanazawa Medical University, (Kanazawa, '12.11) .
- 7 N.Mita, N.Hatsusaka, E.Shibuya, M.Sasaki, H.Osada, N.Shibata, A.Arimoto, K.Sasaki, K.Asano, E.Kubo, H.Sasaki : Opacity area of Retrodots measured by retroillumination imager and visual function, The 32nd Ophthalmic Academy of Kanazawa Medical University, (Kanazawa, '12.11) .
- 8 岡本綾子, 中野 彩, 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋 舞, 遠田詩野, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋 : 非球面眼内レンズ眼および透明水晶体眼の網膜像コントラストとコントラスト視力, 第 32 回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '12.11) .
- 9 高橋依子, 三田哲大, 高橋 舞, 岡本綾子, 中野 彩, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋 : Sub-surface nano glistening (SSNG) とグリスニングの網膜像コントラストへの影響, 第 32 回金沢医科大学眼科研究会, (金沢, '12.11) .
- 10 柴田伸亮, 高橋依子, 柴田奈央子, 佐々木洋, 北川和子 : 当科で経験した IgG4 関連疾患の眼所見, 第 67 回富山眼科集談会, (富山, '12.11) .



## 寄附研究部／皮膚真菌学研究部

### 著書

- 1 望月 隆：皮膚糸状菌症（白癬），今日の小児治療指針 第15版（大関武彦，古川 漸，横田俊一郎，水口 雅編），791 - 792, 医学書院，東京，2012.
- 2 望月 隆：12 「水虫」と思うが…？，Common disease から入る皮膚疾患（土田哲也編），88 - 95, 文光堂，東京，2012.
- 3 望月 隆：皮膚糸状菌症（白癬菌症、白癬），感染症辞典（長崎大学感染症事典編集委員会編），264 - 270, オーム社，東京，2012.
- 4 望月 隆：抗真菌外用剤，抗真菌剤，今日の皮膚疾患治療指針 第4版（塩原哲夫，宮地良樹，渡辺晋一，佐藤伸一編），200-202, 235 - 237, 医学書院，東京，2012.

### 学術論文

#### 原著

- 1 K.Takeda, A.Nishibu, K.Anzawa, T.Mochizuki : Molecular epidemiology of a major subgroup of *Arthroderma benhamiae* isolated in Japan by restriction fragment length polymorphism analysis of the non-transcribed spacer region of ribosomal RNA gene, *Jpn.J.Infect.Dis.*, 65:233-239, 2012.
- 2 M.Kawasaki, K.Anzawa, T.Mochizuki, H.Ishizaki : New strain typing method with *Sporothrix schenckii* using mitochondrial DNA and polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique, *J. Dermatol.*, 39:362-365, 2012.
- 3 (R.Kano), M.Kawasaki, T.Mochizuki, M.Hiruma, A.Hasegawa : Mating genes of the *Trichophyton mentagrophytes* complex, *Mycopathologia*, 173:103-112, 2012.
- 4 (T.Nakamura), A.Nishibu, M.Yasoshima, C.Tanoue, N.Yoshida, J.Hatta, T. Miyamoto, M.Nishii, T.Yanagibashi, Y.Nagai, K.Takatsu, T.Mochizuki, K.Ogawa : Analysis of *Trichophyton* antigen-induced contact hypersensitivity in mouse, *J. Dermatol. Sci.*, 66:144-153, 2012.
- 5 (M.Hiruma), R.Kano, T.Sugita, T.Mochizuki, A.Hasegawa, M.Himura : Epidemiological aspects of *Trichophyton rubrum* var. *raubitschekii* in Japan, *J. Dermatol.*, 39:1000-1001, 2012.
- 6 坂元とも子, 安澤数史, 藤井俊樹, 田邊 洋, 望月 隆, 豊本貴嗣 : 大学女子柔道部におけるブラシ法とセロファンテープ法を用いて検診した *Trichophyton tonsurans* 感染症の集団発生例, *皮の科*, 11:313-318, 2012.

#### 症例報告

- 1 T.Mochizuki, H.Kobayashi, K.Takeda, K.Anzawa, H.Ishizaki : The first human cases of Americano-European race of *Arthroderma benhamiae* infection in Japan, *Jpn. J. Infect. Dis.*, 65:558-559, 2012.
- 2 (K.Tamura), T.Matsuyama, E.Yahagi, T.Kojima, E.Akasaka, A.Kondo, N.Ikoma, T.Mabuchi, S.Tamiya, A.Ozawa, T.Mochizuki : A case of chromomycosis treated by surgical therapy combined with preceded oral administration of terbinafine to reduce the size of the lesion, *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, 37:6-10, 2012.
- 3 T.Mochizuki, M.Kawasaki, K.Anzawa, K.Kojima, J.Hatta, H.Tanabe, S.Higaki, S.Fujita : Extra-scalp black dot ringworm caused by *Trichophyton tonsurans* among contact sports players, *Mycopathologia*, 173:241-244, 2012.
- 4 小島清登, 田邊 洋, 若松伸彦, 南部昌之, 安澤数史, 望月 隆 : 学童の顔面に生じた *Trichophyton tonsurans* による白癬の2例, *日小児皮会誌*, 31:29-33, 2012.

- 5 (竹之下秀雄), 安澤数史, 望月 隆 : 強い炎症所見を呈した *Trichophyton tonsurans* による体部白癬の1例-テープ真菌検査法(テープ KOH 法, テープ培養法, テープ同定法) を利用して-, 皮膚臨床, 54:657-660, 2012.
- 6 (小林博人), 竹田公信, 安澤数史, 望月 隆, 石崎 宏 : モルモットから感染した *Arthroderma benhamiae* による体部白癬の姉妹例, 臨皮, 66:993-998, 2012.
- 7 (竹之下秀雄), 安澤数史, 望月 隆 : イヌから感染した *Microsporum canis* による体部白癬の1例-テープ真菌検査法(テープ KOH 法, テープ培養法, テープ同定法) を利用して-, 皮膚臨床, 54:369-373, 2012.
- 8 (岸本和裕), 平田和彦, 穴沢予識, 田川 学, 松浦智徳, 間島一浩, 安澤数史, 西部明子 : 汎発性皮膚粘膜カンジダ症の成人例, 皮膚臨床, 54:667-670, 2012.

#### その他

- 1 (M.Tochigi), T.Ochiai, C.Mekata, H.Nishiyama, K.Anzawa, M.Kawasaki : Sporotrichosis of the face by autoinoculation in a patient undergoing tacrolimus treatment, J. Dermatol., 39:796-798, 2012.
- 2 T.Mochizuki : Photo Quiz:Superficial mycoses, Med. Mycol. J., 53:157-158, 2012.
- 3 T.Mochizuki : Photo Quiz:Superficial mycoses, Med. Mycol. J., 53:219-220, 2012.
- 4 望月 隆 : 地球温暖化・グローバル化による皮膚真菌症への対応, 日臨皮医誌, 29:79-81, 2012.
- 5 望月 隆 : 最先端医療 全国の皮膚真菌症の診療をサポートする, 石川医報, 1511 : 15-17, 2012.

#### 学会・研究会発表

##### 国際学会 (シンポジウム)

- 1 T.Mochizuki : Outbreaks of community-acquired and nosocomial dermatophytoses in Japan, The 18<sup>th</sup> Congress of International Society of Medical and Veterinary Mycology, (Berlin, Germany, '12.06) .

##### 国際学会 (一般演題)

- 1 K.Kojima, K.Niida, A.Nishibu, T.Mochizuki : A case of hereditary angioedema type 1 with blisters, The 2<sup>nd</sup> Eastern Asia Dermatology Congress, (Beijin, '12.06) .
- 2 M.Kawasaki, K.Anzawa, T.Mochizuki : Is *Trichophyton interdigitale* a valid species?, The 18<sup>th</sup> Congress of International Society of Medical and Veterinary Mycology, (Berlin, Germany, '12.06) .

##### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

- 1 望月 隆 : 白癬の難治例を考える, 第 28 回 日本臨床皮膚科医会, (福岡, '12.04) .
- 2 望月 隆 : 外用抗真菌剤の使い方, 第 111 回 日本皮膚科学会総会, (京都, '12.06) .

##### 全国学会・研究会 (一般演題)

- 1 (竹之下秀雄), 望月 隆 : テープ法検査で診断できた飼イヌから感染した *Microsporum canis* による体部白癬の1例, 第 111 回 日本皮膚科学会総会, (京都, '12.05) .
- 2 (木村有太子), 竹内かおり, 木下綾子, 高森健二, 安澤数史, 望月 隆, 比留間政太郎, 須賀 康 : 爪白癬に対する Nd:YAG レーザー治療の有効性と安全性の検討 : 48 週間のフォローアップ・スタディー, 第 111 回 日本皮膚科学会総会, (京都, '12.05) .
- 3 (大橋理加), 楠葉展大, 辻岡 馨, 古川 剛, 久保健児, 田邊 洋, 安澤数史 : *Scedosporium* による皮膚感染症の1例, 第 111 回 日本皮膚科学会総会, (京都, '12.05) .
- 4 渡部絢子, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆 : rRNA 遺伝子の NTS 領域の多型と RAPD 法による *Microsporum canis* の分子生物学的検討, 第 111 回 日本皮膚科学会総会, (京都, '12.05) .

- 5 牛上 敢, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆, 渡邊晴二: *Fonsecaea* 属のメラニン合成系遺伝子 (PKS1) 領域を用いた分子生物学的検討, 第 111 回 日本皮膚科学会総会, (京都, '12.05) .
- 6 西部明子, 渡部絢子, 長谷井麻希, 阿部真也, 望月 隆: 突然死の転帰をとった混合性クリオグロブリン血症の剖検例, 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, (大阪, '12.05) .
- 7 藤井俊樹, 坂田祐一, 牛上 敢, 望月 隆, 正木康史, 橋本 隆: 腫瘍随伴性天疱瘡と鑑別を要した粘膜優位型尋常性天疱瘡の 1 例, 第 111 回 日本皮膚科学会総会, (京都, '12.06) .
- 8 柳原 誠, 小島清登, 花川博義, 望月 隆: 剣道の小手が長時間擦れた部位に生じ、神経の変化をともなった lichen aureus の 1 例, 39 回 皮膚かたち研究学会, (東京, '12.07) .
- 9 柳田久美子, 渡部絢子, 石崎康子, 阿部真也, 西部明子, 望月 隆, 北村憲司, 杉森端三: 人工膝関節置換術後に生じた全身性金属アレルギーの 1 例, 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, (軽井沢, '12.07) .
- 10 望月 隆, 安澤数史, 坂田祐一, 藤広満智子: *Trichophyton tonsurans* の厚膜胞子様構造は培養早期のスクリーニングに有用である, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 11 (加納 壘), 望月 隆, 鎌田 寛, 長谷川篤彦: *Sporothrix schenckii* の mating type (MAT1-2) 遺伝子, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 12 (高橋秀典), 熊切正信, 望月 隆: *Pseudoallescheria boydii* による皮膚潰瘍の 1 例, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 13 (木村有太子), 竹内かおり, 木下綾子, 高森健二, 安澤数史, 望月 隆, 比留間政太郎, 須賀 康: Nd:YAG レーザーの爪白癬に対する治療効果について (第 2 報): 48 週間の経過観察による検討, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 14 (比留間 翠), 加納 壘, 杉田 隆, 望月 隆, 長谷川篤彦, 比留間政太郎: 日本における *Trichophyton rubrum* var. *raubitschekii* の疫学調査, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 15 (角谷廣幸), 角谷孝子, 安澤数史, 望月 隆: 交配型が (+) と (-) の 2 株の *Arthroderma vanbreuseghemii* が分離された体部白癬の 1 例, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 16 (竹之下秀雄), 安澤数史, 望月 隆: 項部に生じた *Trichophyton verrucosum* による体部白癬 (ケルスス禿瘡) の 1 例, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 17 岩永知幸, 安澤数史, 望月 隆: リアルタイム PCR を用いた皮膚糸状菌症の治療効果評価法の開発, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 18 柳原 誠, 花川博義, 安澤数史, 望月 隆, 石崎 宏, 佐藤幸生: 農婦の環指の爪基部に発症した *Microsporum gypsum* による爪白癬, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 19 坂田祐一, 望月 隆, 安澤数史, 北山明日香, 吉村理枝子, 牛上 敢, 藤井俊樹: 前腕に膿瘍を生じた黒色真菌症の 1 例, 第 56 回 日本医真菌学会総会, (八王子, '12.11) .
- 20 T.Ushigami, K.Anzawa, A.Nishibu, T.Mochizuki: Molecular typing of strains of *Fonsecaea pedrosoi* isolated in Japan using polymorphism of Polyketide synthase (PKS1) gene, 第 37 回 日本研究皮膚科学会, (沖縄, '12.12) .

#### 地方学会・研究会 (特別講演)

- 1 望月 隆: 忘れてはならない皮膚真菌症, 第 75 回 日本皮膚科学会東京支部学術大会, (東京, '12.02) .
- 2 望月 隆: 真菌検査法, 第 35 回 北陸真菌懇談会 (真菌講習会), (内灘, '12.03) .
- 3 石崎 宏: 真菌学入門, 第 35 回 北陸真菌懇談会, (内灘, '12.03) .

#### 地方学会・研究会 (一般演題)

- 1 (萬納寺倫子), 牧野英一, 藤本 亘, 望月 隆: *T. mentagrophytes* による白癬菌性毛瘡の 1 例, 第 255 回例会 岡山地方会, (岡山, '12.01) .
- 2 柳田久美子, 渡部絢子, 石崎康子, 阿部真也, 西部明子, 望月 隆: 人工膝関節置換術後に生じた全身性金属アレルギーの 1 例, 第 433 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.02) .

- 3 坂田祐一, 坂元とも子, 渡部絢子, 牛上 敢, 安澤数史, 阿部真也, 望月 隆 : 石川県下中学校柔道部の *Trichophyton tonsurans* 感染症の集団検診について, 第 433 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.02) .
- 4 望月 隆, 安澤数史, 藤広満智子: *Trichophyton tonsurans* にみられる厚膜胞子様構造について - 迅速同定の形態マーカーと考えてよいか -, 第 433 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.02) .
- 5 (清水正之), 望月 隆 : 頭部白癬と顔面白癬の夫婦例市, 第 36 回 東海医真菌懇話会, (名古屋, '12.03) .
- 6 渡部絢子, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆 : *Microsporum canis* における r RNA 遺伝子の NTS 領域の多型と RAPD 法による分子生物学的検討, 第 36 回 東海医真菌懇話会, (名古屋, '12.03) .
- 7 牛上 敢, 安澤数史, 河崎昌子, 望月 隆, 渡邊晴二: 分子生物学的手法を用いた *Fonsecaea* 属のメラニン合成系遺伝子領域の検討, 第 36 回 東海医真菌懇話会, (名古屋, '12.03) .
- 8 望月 隆, 安澤数史, 藤広満智子: *Trichophyton tonsurans* の培地内にみられる厚膜胞子様構造について, 第 61 回 神奈川医真菌研究会, (横浜, '12.05) .
- 9 村本睦子, 阿部真也, 望月 隆 : Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir の 3 剤併用療法中に生じた多形滲出性紅斑の 1 例, 第 434 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.06) .
- 10 坂田祐一, 北山明日香, 吉村理枝子, 安澤数史, 藤井俊樹, 望月 隆 : 前腕に膿瘍を生じた黒色真菌症の 1 例, 第 434 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.06) .
- 11 柳原 誠, 花川博義, 小島清登, 望月 隆 : 右前腕に生じた lichen aureus の 1 例 (第 429 回例会と同一報告例) : 第 2 報 (帯状細胞浸潤部の神経は膨化、多数の塩基性顆粒を含んでいた), 第 434 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.06) .
- 12 (安西三郎), 安澤数史 : *Microsporum canis* 感染症の家族内発症例, 第 91 回 日本皮膚科学会大分地方会, (大分, '12.06) .
- 13 望月 隆, 安澤数史, 藤広満智子: *Trichophyton tonsurans* の培地内に形成される厚膜胞子様構造物の微細構造, 第 100 回 関西真菌懇話会, (大阪, '12.07) .
- 14 (角谷廣幸), 角谷孝子, 安澤数史, 望月 隆 : 腹部に生じた *Trichophyton rubrum* による体部白癬の母子例, 東北真菌懇話会 第 24 回例会, (仙台, '12.07) .
- 15 (角谷廣幸), 角谷孝子, 安澤数史, 望月 隆 : *Trichophyton mentagrophytes* による足白癬の 1 例, 東北真菌懇話会 第 24 回例会, (仙台, '12.07) .
- 16 (角谷廣幸), 角谷孝子, 安澤数史, 望月 隆 : 牛を飼う農夫に発症した *Trichophyton verrucosum* による体部白癬の 1 例, 東北真菌懇話会 第 24 回例会, (仙台, '12.07) .
- 17 (日高高徳), 角田孝彦, 東海林真司, 笠井達也, 望月 隆 : 山形県 5 例目のスポロトリコーシスの 1 例, 東北真菌懇話会 第 24 回例会, (仙台, '12.07) .
- 18 (角谷廣幸), 角谷孝子, 安澤数史, 望月 隆 : 腹部に生じた *Trichophyton rubrum* による体部白癬の 41 才女性と 13 才男子の母子例, 第 36 回 北陸真菌懇話会, (金沢, '12.07) .
- 19 (竹之下秀雄), 安澤数史, 望月 隆 : *Trichophyton verrucosum* による体部白癬の 1 例, 第 36 回 北陸真菌懇話会, (金沢, '12.07) .
- 20 柳原 誠, 小島清登, 花川博義, 安澤数史, 望月 隆 : 農婦の環指の爪基部に発症した *Microsporum gypseum* による爪白癬, 第 36 回 北陸真菌懇話会, (金沢, '12.07) .
- 21 (角谷廣幸), 角谷孝子, 安澤数史, 望月 隆 : *Arthroderma vanbreuseghemii* による体部白癬の 1 例 (続報), 東北真菌懇話会 第 24 回例会, (仙台, '12.07) .
- 22 渡邊晴二, 島田俊嗣, 安澤数史 : 当院における平成 23 年度の足白癬患者について, 第 36 回 北陸真菌懇話会, (金沢, '12.07) .
- 23 (高橋秀典), 熊切正信, 望月 隆 : *Pseudallescheria boydii* による皮膚潰瘍の 1 例, 第 36 回 北陸真菌懇話会, (金沢, '12.07) .
- 24 渡部絢子, 安澤数史, 望月 隆 : rRNA 遺伝子の NTS 領域の多型と RAPD 法による *Microsporum canis* の分子生物学的検討 (第 2 報), 第 36 回 北陸真菌懇話会, (金沢, '12.07) .



- 25 牛上 敢, 安澤数史, 望月 隆, 渡邊晴二: *Fonsecaea* 属のメラニン合成系遺伝子 (PKS1) 領域を用いた分子生物学的検討, 第 36 回 北陸真菌懇談会, (金沢, '12.07) .
- 26 岩永知幸, 安澤数史, 望月 隆: リアルタイム PCR を用いた皮膚糸状菌症の治療効果評価法の開発, 第 36 回 北陸真菌懇談会, (金沢, '12.07) .
- 27 小島清登, 阿部真也, 望月 隆, 金原拓郎: 多彩な病理組織像を呈した股部に生じた基底細胞癌の 1 例, 第 435 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.09) .
- 28 竹田公信, 南部昌之, 安澤数史, 望月 隆: 貼付剤の使用を契機に発症した体部白癬の 2 例, 第 435 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.09) .
- 29 柳田久美子, 坂田祐一, 北山明日香, 藤井俊樹, 阿部真也, 望月 隆, 松井佑樹: *Calciophylaxis* が疑われた皮膚潰瘍の 1 例, 第 435 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.09) .
- 30 (松下幸世), 安澤数史, 望月 隆: *M. canis* による頭部白癬の親子例, 第 435 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.09) .
- 31 土屋雅信, 柳田久美子, 藤井俊樹, 阿部真也, 望月 隆: 難治性下腿潰瘍の 1 例, 第 10 回 能登の皮膚科医会, (七尾, '12.10) .
- 32 坂田祐一, 坂元とも子, 渡部絢子, 北山明日香, 牛上 敢, 安澤数史, 阿部真也, 西部明子, 望月 隆: 石川県下中学校柔道部の *Trichophyton tonsurans* 感染症の集団検診について, 第 63 回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (大阪, '12.10) .
- 33 渡部絢子, 吉村理枝子, 阿部真也, 望月 隆, 柳原 誠: リンパ腫様丘疹症の皮疹消退部位に生じたミノサイクリンによる色素沈着, 第 63 回 日本皮膚科学会中部支部学術大会, (大阪, '12.10) .
- 34 (角谷廣幸), 角谷孝子, 安澤数史, 望月 隆: *Arthroderma vanbreuseghemii* による体部白癬の 1 例 (続報), 日本皮膚科学会山形地方会 第 360 回例会, (山形, '12.12) .
- 35 (竹内明子), 濱口儒人, 藤本 学, 竹原和彦, 安澤数史, 望月 隆: 落葉状天疱瘡に対する免疫抑制療法中に生じた *Scedosporium apiospermum* による深在性皮膚真菌症の 1 例, 第 436 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.12) .
- 36 牛上 敢, 坂田祐一, 渡部絢子, 安澤数史, 西部明子, 望月 隆: マラセチア毛包炎の 1 例, 第 436 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.12) .
- 37 坂田祐一, 渡部絢子, 村本睦子, 牛上 敢, 阿部真也, 望月 隆: 基部にくびれを認めた皮膚線維腫の 1 例, 第 436 回 日本皮膚科学会北陸地方会, (金沢, '12.12) .
- 38 村本睦子, 石崎康子, 藤井俊樹, 西部明子, 望月 隆: 当科における金属パッチテストの検討, 第 39 回 北陸アレルギー研究会, (金沢, '12.12) .

#### その他 (特別講演)

- 1 望月 隆: 皮膚真菌症の診断をめぐる最近の話題, 第 15 回 北摂皮膚科医会, (高槻, '12.04) .
- 2 望月 隆: 皮膚真菌症診療における最近の話題, 愛知医大・東尾張地区 皮膚科 病診連携の会, (名古屋, '12.05) .
- 3 望月 隆: 爪真菌症の基礎, 第 7 回 トータルスキンセラピーミーティング関西, (大阪, '12.07) .
- 4 望月 隆: トンスランス感染症蔓延防止, 内灘中学校武道必修化に向けた研修会, (内灘, '12.08) .
- 5 望月 隆: 院内感染からみた皮膚糸状菌症 (白癬), 第 151 回 ICD 講習会, (多摩, '12.11) .
- 6 望月 隆: 皮膚真菌症をめぐる最近の話題から, 第 6 回 くろしお皮膚談話会, (高知, '12.11) .

#### その他 (一般演題)

- 1 安澤数史: 30 年間凍結乾燥保存された真菌の復元成績について, 金沢医科大学総合医学研究所平成 23 年度 研究セミナー, (内灘, '12.02) .

## 共同利用センター

### 著 書

- 1 中川秀昭：環境保全と公害，医事、薬事関係法規，公衆衛生マニュアル2012（柳川洋、中村好一），175-186，221-230，南山堂，東京，2012.
- 2 M.Sakurai, T.Ota, K.Miura, H.Nakagawa, S.Kaneko, T.Tamanura：BMI, waist circumference and metabolic syndrome, Lessons from Japanese perspectives. In: The Handbook of Anthropometry, 1973-1988, V.R. Preedy, London, 2012.

### 学術論文

#### 原 著

- 1 M.Sakurai, K.Nakamura, K.Miura, T.Takamura, K.Yoshita, Y.Morikawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, S.Kaneko, S.Sasaki, H.Nakagawa：Dietary glycemic index and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men, *Metabolism*, 61:47-55, 2012.
- 2 K.Nakamura, M.Sakurai, M.Nishijo, Y.Morikawa, H.Nakagawa：Characteristics of smoking cessation in former smokers in a rural area of Japan, *Int J Prev Med*, 3:459-465, 2012.
- 3 K.Nakamura, M.Sakurai, Y.Morikawa, K.Miura, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, H.Nakagawa：Overtime work and blood pressure in normotensive Japanese male workers, *Am. J. Hypertens.*, 25:979-985, 2012.
- 4 (A.Fujiyoshi) , T.Ohkubo, K.Miura, Y.Murakami, S.Nagasawa, T.Okamura, H.Ueshima, EPOCH-JAPAN Research Group, H.Nakagawa：Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women, *Hypertens. Res.*, 35:947-953, 2012.
- 5 (The Emerging Risk Factors Collaboration) , M.Sakurai, H.Nakagawa, K.Nakamura, Y.Morikawa：Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis, *Int. J. Epidemiol.*, 41:1419-1433, 2012.
- 6 M.Sakurai, K.Nakamura, K.Miura, T.Takamura, K.Yoshita, S.Nagasawa, Y.Morikawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, S.Sasaki, H.Nakagawa：Self-reported speed of eating and 7-year risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men, *Metabolism*, 61:1566-1571, 2012.
- 7 (K.Ueda) , S.Nagasawa, H.Nitta, K.Miura, H.Ueshima, for the NIPPON DATA80 research group, H.Nakagawa：Exposure to particulate matter and long-term risk of cardiovascular mortality in Japan：NIPPON DATA80, *J. Atheroscler. Thromb.*, 19:246-254, 2012.
- 8 K.Nakamura, M.Sakurai, K.Miura, Y.Morikawa, S.Nagasawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, H.Nakagawa：Serum gamma-glutamyltransferase and the risk of hyperuricemia: a 6-year prospective study in Japanese men, *Horm. Metab. Res.*, 44:966-74, 2012.
- 9 K.Nakamura, M.Sakurai, K.Miura, Y.Morikawa, K.Yoshita, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, Y.Suwazono, H.Nakagawa：Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia:A 6-year prospective study in Japanese men, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 22:989-996, 2012.
- 10 K.Nakamura, H.Nakagawa, M.Sakurai, Y.Murakami, F.Irie, A.Fujiyoshi, T.Okamura, K.Miura, H.Ueshima, for the EPOCH-JAPAN research group：Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: Pooled analysis of 10 Japanese cohort studies, *Cerebrovasc. Dis.*, 33:480-491, 2012.
- 11 PT.Tai, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, NTN.Anh, HV.Loung, TH.Anh, TV.Nhat, TT.Thanh, PT.Phuong, LTM.Nguyet, LK.Son, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo：Dioxin exposure and infant neurodevelopment – a follow up study in Vietnamese infants, *Organohalogen Compounds.*, 74:1369-1372, 2012.



- 12 M.Nishijo, PT.Tai, NM.Nui, NTN.Anh, NM.Hai, S.Maruzeni, TN.Nghi, PT.Phoung, H.Nishijo, TH.Anh, HV.Loung, T.Kido, R.Okamoto, LK.Son, H.Nakagawa : Effects of dioxins exposure on social emotional behavior of children living in a hot spot area, Vietnam, *Organohalogen Compounds.*, 74:1332-1335, 2012.
- 13 (T.Kido) , R.Okamoto, HD.Manh, XL.Sun, NH.Viet, M.Nakano, PT.Tai, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, H.Suzuki, S.Honma, DV.Tung, DD.Nhu, NN.Hung, LK.Son : Dioxin in breast milk of Vietnamese mothers and steroid hormone in saliva of their infants, *Organohalogen Compounds.*, 74:1361-1364, 2012.
- 14 (TC.Turin) , Y.Murakami, K.Miura, N.Rumana, Y.Kita, T.Hayakawa, T.Okamura, A.Okayama, H.Ueshima, and of the NIPPON DATA80/90 Research Group, H.Nakagawa : Hypertension and life expectancy among Japanese: NIPPON DATA80, *Hypertens. Res.*, 35:954-958, 2012.
- 15 (A.Fujiyoshi) , T.Ohkubo, K.Miura, Y.Murakami, S.Nagasawa, T.Okamura, H.Ueshima, for the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group, H.Nakagawa : Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women, *Hypertens. Res.*, 35:947-953, 2012.
- 16 (Y.Nakamura) , T.Okamura, A.Higashiyama, M.Watanabe, A.Kadota, T.Ohkubo, K.Miura, F.Kasagi, K.Kodama, A.Okayama, H.Ueshima, and for the NIPPON DATA80 Research Group, H.Nakagawa : Prognostic values of clockwise and counterclockwise rotation for cardiovascular mortality in Japanese subjects : A 24-year follow-up of the national integrated project for prospective observation of noncommunicable disease and its trends in the aged, 1980-2004 (NIPPON DATA80) ., *Circulation*, 125:1226-1233, 2012.
- 17 (W.F.Wong) , K.Kohu, A.Nakamura, M.Ebina, T.Kikuchi, R.Tazawa, K.Tanaka, S.Kon, T.Funaki, A.Sugahara-Tobinai, CY.Looi, S.Endo, R.Funayama, M.Kurokawa, S.Habu, N.Ishii, M.Fukumoto, K.Nakata, T.Takai, M.Satake : *Runx1* deficiency in CD4<sup>+</sup> T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells, *J. Immunol.*, 188:5408-5420, 2012.
- 18 (Y.Mitsuhashi) , A.Nakamura, S.Endo, K.Takeda, T.Yabe-Wada, T.Nukiwa, T.Takai : Regulation of plasmacytoid dendritic cell responses by PIR-B, *Blood*, 120:3256-3259, 2012.
- 19 浜崎優子, 森河裕子, 中村幸志, 森本茂人, 中川秀昭 : 介護予防事業対象者選定における生活機能検査の参加状況と要介護状態発生との関連, *日公衛誌*, 59:801-809, 2012.

## 総 説

- 1 櫻井 勝, 中川秀昭 : 保健指導は循環器疾患リスク低下に有効か, *血圧*, 19:987-991, 2012.

## 短 報

- 1 (TC.Turin) , Y.Murakami, K.Miura, N.Rumana, A.Kadota, T.Ohkubo, T.Okamura, A.Okayama, H.Ueshima, for the NIPPON DATA80 Research Group, H.Nakagawa : Diabetes and life expectancy among Japanese - NIPPON DATA80, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 96:e18-22, 2012.

## その他

- 1 中村幸志, 中川秀昭, 櫻井 勝, 森河裕子, 長澤晋哉, 城戸照彦 : 職域における禁煙対策の費用対効果, 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 各種禁煙対策の経済影響に関する研究-医療費分析と費用効果分析-(H22 -循環器等(生習) -一般- 012) 平成 23 年度総括・分担研究報告書 研究代表者 辻一郎, 35-40, 2012.

- 2 中川秀昭, 中村幸志, 櫻井 勝, 村上義孝, 入江ふじこ, 藤 吉朗, 三浦克之, 岡村智教, 上島弘嗣: 喫煙と循環器疾患(冠動脈疾患、脳卒中)死亡-他の循環器疾患危険因子の合併を考慮して-, 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築 平成 23 年度総括・分担研究報告書 研究代表者 岡村智教, 9-13, 2012.
- 3 中川秀昭, 櫻井 勝, 長澤晋哉, 中村幸志, 森河裕子, 三浦克之: 富山職域コホート研究, 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書 研究代表者 門脇孝, 227-254, 2012.
- 4 (村上義孝), 和泉 徹, 中川秀昭, 中村好一, 寶澤 篤, 中村保幸, 清原 裕, 斎藤重幸, 奥田奈賀子, 門田 文, 宮川尚子, 高嶋直敬, 東山 綾: NIPPON DATA2010 における検査項目に関するデータ整備および基本集計, 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 2010 年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA2010)と NIPPON DATA80/90 の追跡継続に関する研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書 研究代表者 三浦克之, 23-28, 2012.
- 5 中川秀昭, 西条旨子, 森河裕子, 櫻井 勝, 中西由美子, 中村幸志, 小城由美子: 石川県における先天異常の発生状況(先天異常のモニタリング・サーベイランスに関する研究), 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究(H23-次世代-指定-011) 平成 23 年度研究報告書 研究代表者 平原史樹, 28-35, 2012.
- 6 中川秀昭, 櫻井 勝, 中村幸志, 森河裕子, 長澤晋哉, 三浦克之: 富山職域コホート研究, 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築 平成 23 年度総括・分担研究報告書 研究代表者 岡村智教, 133-137, 2012.
- 7 櫻井 勝, 長澤晋哉, 中村幸志, 森河裕子, 中川秀昭, 朝倉正紀, 北風政史: わが国の肥大型心筋症の予後要因 詳細な検査結果および治療内容に関する検討-全国疫学調査 10 年後予後調査より-, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業指定研究「今後の難病対策のあり方に関する研究」分担研究班 難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究 平成 23 年度分担研究報告書 班長 廣田良夫, 145-149, 2012.
- 8 櫻井 勝, 長澤晋哉, 中村幸志, 森河裕子, 中川秀昭, 朝倉正紀, 北風政史: わが国の拡張型心筋症の予後要因 詳細な検査結果および治療内容に関する検討-全国疫学調査 10 年後予後調査より-, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業指定研究「今後の難病対策のあり方に関する研究」分担研究班 難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究 平成 23 年度分担研究報告書 班長 廣田良夫, 152-158, 2012.

## 学会・研究会発表

### 国際学会(一般演題)

- 1 K.Nakamura, H.Nakagawa, M.Sakurai, Y.Murakami, F.Irie, A.Fujiyoshi, T.Okamura, K.Miura, H.Ueshima: Smoking, its combination with another risk factor and the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 10 Japanese cohort studies, The XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012), (Sydney, Australia, '12.03).
- 2 (K.Nogawa), Y.Suwazono, T.Kido, M.Nishijo, Y.Morikawa, R.Honda, M.Ishizaki, H.Nakagawa: Change in tubular marker and calcium excretion after cadmium exposure, 48th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX), (Stockholm, SWEDEN, '12.06), Toxicology Letters, 211:S146, 2012.

- 3 (Y.Suwazono) , K.Nogawa, T.Kido, M.Nishijo, Y.Morikawa, R.Honda, M.Ishizaki, H.Nakagawa : Biological half-life of blood cadmium level of inhabitants in cadmium-polluted area, 48th Congress of the European-Societies-of-Toxicology (EUROTOX) , (Stockholm, SWEDEN, '12.06), Toxicology Letters, 211:S146, 2012.
- 4 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, T.Takehara, S.Kuwabata, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : Ionic liquid enables simple and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope (SEM) analysis, 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, (Kyoto, '12.08) .
- 5 T.T.Pham, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, ATN.Nguyen, Loung.HV, Anh.TH, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo : Dioxin exposure and infant neurodevelopment – a follow up study in Vietnamese infants., 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants;Dioxin 2012, (Cairns, Australia, '12.08), 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants; Dioxin 2012, 2012.
- 6 M.Nishijo, Tai.PT, Nui.NM, Anh.NTN, Hai.NM, S.Maruzeni, Nghi.TN, Phoung.PT, H.Nishijo, Anh. TH, Loung.HV, T.Kido, R.Okamoto, Son.LK, H.Nakagawa : Effects of dioxins exposure on social emotional behavior of children living in a hot spot area, Vietnam, 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants; Dioxin 2012, (Cairns, Australia, '12.08) .
- 7 (T.Kido) , R.Okamoto, Manh.HD, Sun.XL, Viet.NH, M.Nakano, Tai.PT, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, H.Suzuki, S.Honma, Tung.DV, Nhu.DD, Hung.NN, Son.LK : Dioxin in breast milk of Vietnamese mothers and steroid hormone in saliva of their infants., 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants; Dioxin 2012, (Cairns, Australia, '12.08) .
- 8 K.Kitaoka, Y.Morikawa, H.Nakagawa, S.Masuda, Y.Nagayama : Mental health nursing research on the Japanese employees, 18th International Network for Psychiatric Nursing Research, (Oxford, '12.09) .
- 9 Anh.TNN, M.Nishijo, E.Hori, Nui.NM, Tai.PT, H.Nakagawa, Anh.TH, Bac.ND, H.Nishijo : Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on socio-emotional behaviour in offspring rats., The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, (Hue, Vietnam, '12.12), The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, 2012.
- 10 Tai.TP, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, Anh.TNN, Loung.HV, Anh.TH, Bac.ND, Y.Morikawa, T.Kido, H.Nishijo : Effects of dioxin exposure in breast milk of nursing mothers on neurodevelopment of infants in Vietnam., The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, (Hue, Vietnam, '12.12), The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, 2012.
- 11 M.Nishijo, Tai.PT, Anh.NTN, Anh.TH, Bac.ND, Loung.HV, S.Maruzeni, H.Nakagawa, H.Nishijo : Dioxin health effects on infant growth and neurodevelopment in Vietnam, The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, (Hue, Vietnam, '12.12), The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology, 2012.

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

- 1 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉, 桑畑 進 : イオン液体を用いたヒト培養細胞のSEM観察, 日本顕微鏡学会第56回シンポジウム, (札幌, '12.11) .

#### 全国学会・研究会（一般演題）

- 1 櫻井 勝, 中村幸志, 三浦克之, 由田克士, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 佐々木敏, 中川秀昭 : 中高年男性の食べる速さと7年間の糖尿病発症との関連, 第22回日本疫学会学術総会, (東京, '12.01) .
- 2 中村幸志, 櫻井 勝, 三浦克之, 森河裕子, 長澤晋哉, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭 : 職域での個別禁煙支援の長期禁煙継続率およびその関連要因, 第22回日本疫学会学術総会, (東京, '12.01) .

- 3 Anh.TNN, Tai.TP, M.Nishijo, H.Nakagawa, S.Maruzeni, Anh.TH, Luong.H, Phoung.PT, Nguyet.LTM, Thanh.TT, Nhat.TV, H.Nishijo : The effects of dioxin on infant growth in dioxin contaminated areas in Danang City - Dioxin Hot Spot in Vietnam., 第 22 回日本疫学会学術総会, (東京, '12.01), 第 22 回日本疫学会学術総会, 2012.
- 4 Tai.PT, M.Nishijo, T.Kido, H.Nakagawa, S.Maruzeni, R.Naganuma, Anh.NNT, Y.Morikawa, Luong.HV, Anh.TH, Hung.NNT, Son.LK, K.Tawara, H.Nishijo : Dioxin concentrations in breast milk of Vietnamese nursing mothers: A survey four decades after the herbicide spraying., 第 22 回日本疫学会学術総会, (東京, '12.01), 第 22 回日本疫学会学術総会, 2012.
- 5 Anh.NTN, M.Nishijo, E.Hori, Nui.NM, Tai.PT, H.Nakagawa, H.Nishijo : Effects of maternal exposure to TCDD on social behaviour of rat offspring., 第 82 回日本衛生学会総会, (京都, '12.03), 第 82 回日本衛生学会総会, 2012.
- 6 D.Suvagandha, 西条 旨子, 久原とみ子, 大瀬 守眞, 本多 隆文, W.Ruangyuttikarn, W.Swaddiwudhipong, 青島恵子, 森河裕子, 中川秀昭 : 日本のカドミウム汚染地域住民における尿メタボローム解析, 第 82 回日本衛生学会, (京都, '12.03), 日衛誌, 67:312, 2012.
- 7 Y.Ishigaki, Y.Nakamura, M.Murakami, M.Ozaki, M.Hashimoto, K.Iwabuchi, H.Nakagawa, N.Tomosugi, T.Takegami : RNA binding protein RBM8A (Y14) and Magoh localize to centrosome in human cells., Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Biology, (Kobe, '12.05) .
- 8 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 及川陽三郎, 矢野康弘, 桑畑 進, 中川秀昭, 友杉直久, 竹上 勉 : 走査型電子顕微鏡による *Haemaphysalis flava* の観察, 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 28 回学術講演会, (盛岡, '12.05) .
- 9 (中島有紀), 岡元千明, 中村幸志, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭 : 一企業における禁煙達成者の追跡調査, 第 85 回日本産業衛生学会, (名古屋, '12.05), 第 85 回日本産業衛生学会講演集, 54:307, 2012.
- 10 (澤田樹美), 岡山 明, 岡村智教, 田中太一郎, 三浦克之, 柳田昌彦, 中川秀昭, 上島弘嗣 : 日本人勤務者における歩く速さと高血圧発症との関連, 第 85 回日本産業衛生学会, (名古屋, '12.05), 第 85 回日本産業衛生学会講演集, 54:341, 2012.
- 11 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 中川秀昭 : 夜勤交代勤務の多量飲酒習慣との関連, 第 53 回日本社会医学研究総会, (高槻, '12.07), 第 53 回日本社会医学研究総会講演集, 167, 2012.
- 12 中島素子, 森河裕子, 浜崎優子, 桜井志保美, 北川純子, 櫻井 勝, 中川秀昭 : 中学生の「将来の喫煙意思」に関連する要因の検討, 第 59 回日本学校保健学会, (神戸市, '12.11), 学校保健研究, 54:254, 2012.

#### 地方学会・研究会（一般演題）

- 1 森河裕子, 中村幸志, 櫻井 勝, 長澤晋哉, 中川秀昭, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知 : 仕事要因と多量飲酒習慣の関連の年齢層別検討, 第 55 回日本産業衛生学会北陸甲信越地方総会, (金沢, '12.10), 第 55 回日本産業衛生学会北陸甲信越地方総会講演集, 30, 2012.
- 2 中島素子, 森河裕子, 浜崎優子, 桜井志保美, 北川純子, 櫻井勝, 中川秀昭 : 中学 1 年生の喫煙実態調査 —「将来の喫煙意思」関連要因の検討について—, 第 69 回北陸学校保健学会, (金沢, '12.11), 第 69 回北陸学校保健学会会誌第 69 回講演要旨集, 7-8, 2012.
- 3 武田和也, 姫田敏樹, 大原義朗, 中村 晃 : 形質細胞様樹状細胞に対するタイラーウイルス感染の影響, 第 49 回日本細菌学会中部支部総会, (金沢, '12.11) .

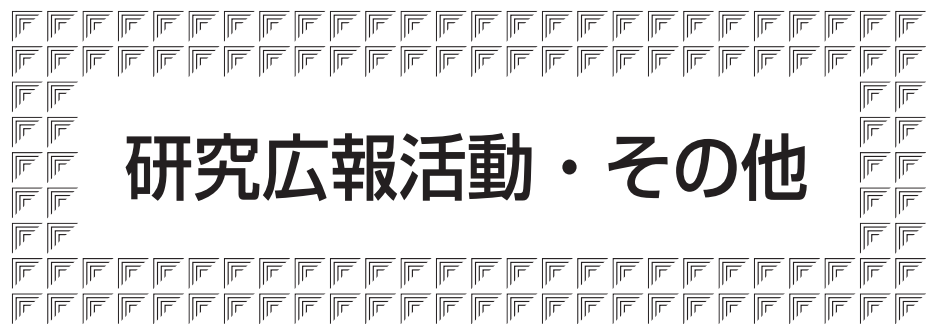
#### その他（特別講演）

- 1 P.T.Tai, M.Nishijo, T.Kido, H.Nakagawa, S.Maruzeni, R.Naganuma, N.T.N.Anh, Y.Morikawa, H.V.Luong, T.H.Anh, N.N.Hung, L.K.Son, K.Tawara, H.Nishijo : Dioxin concentrations in breast milk of Vietnamese nursing mothers: a survey four decades after the herbicide spraying, 第 48 回金沢医科大学医学会学術集会, (内灘, '12.07) .

- 2 中村 晃：免疫制御受容体による TLR9 シグナルの制御機構，RI 教育訓練，(内灘，'12.05) 。

#### その他（一般演題）

- 1 松葉慎太郎，武田和也，和田俊樹，中村 晃：炎症の抑制因子 SLPI によるアレルギー疾患の新規制御機構の解明，第 48 回金沢医科大学医学会学術集会，(内灘，'12.07) 。
- 2 中村 晃：免疫制御分子における脂質の役割，平成 24 年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成 キックオフミーティング，(内灘，'12.12) 。



# 研究広報活動・その他



## 〈1. セミナー〉

### 第24年度総合医学研究所市民公開セミナー

日 時：平成24年10月13日（土）13:30～16:30

場 所：金沢市文化ホール 2階 大集会室

コーディネーター：竹上 勉教授

#### 【テーマ】

生活習慣と感染症とがん  
— がん予防に向けて —

#### 【紹介】

「感染症とがん」

金沢医科大学総合医学研究所 分子腫瘍研究分野 教授 竹上 勉

#### 【講演 1】

「HPV感染とがん；HPVワクチンによる予防と免疫治療」

金沢医科大学 産科婦人科学 准教授 笹川寿之

#### 【講演 2】

「たばこの害と肺がん対策」

金沢医科大学 呼吸器外科学 教授 薄田勝男

#### 【特別講演】

「生活習慣とがん ～新たな予防策に向けて～」

国立がん研究センター 研究所 所長 中釜 斉

## 第24回 総合医学研究所公開セミナー開催にあたって

平成24年10月13日（土）、本学総合医学研究所による市民公開セミナーが105名の参加を得て開催された。本セミナーは研究所開設当初から継続して行われてきたもので、今回で24回を数えている。これまでと同様、社会貢献につながるように一般の人たちに「最新の医療を分かりやすく話す」をモットーに行われた。

今年度は「生活習慣と感染症とがんーがん予防に向けてー」をテーマに掲げ、がん克服に向けての最新の情報、取り組みが紹介された。

セミナーは竹上 勉総合医学研究所長による開会の挨拶に続き、テーマ全体を解説する「感染症とがん」の話からスタートした。学内からの講演は、笹川寿之准教授（産科婦人科学）が「HPV感染とがん；HPVワクチンによる予防とがん免疫治療」という演題で子宮頸がん対策としてHPV（ヒトパピローマウイルス）ワクチン接種について熱く呼びかけた。さらに薄田勝男教授（呼吸器外科学）は「たばこの害と肺がん対策」という演題で話し、がん対策における禁煙の重要性を改めて認識させた。いずれも興味深い内容であった。

特別講演は中釜 齊先生（国立がん研究センター研究所所長）による「生活習慣とがん～新たな予防対策に向けて～」で、『がん』は死亡原因の第1位であり、肺癌、大腸癌、乳癌に代表されるように依然として克服されていない病気であることを強調された。現代のがん研究の進展からがん遺伝子、腫瘍抑制遺伝子が多数明らかにされ、それぞれの役割も明確にされているが、生活習慣からもたらされる『がん』がかなりあると説明された。さらに子宮頸癌に代表されるように、いくつかの感染症が『がん』につながるということが明らかになってきた時代において、その予防対策は極めて重要である。

近年、多くの「がん」に関する研究報告が出され、遺伝子レベルで次第にその正体が明らかにされてきているのも事実であるが、まだまだ課題は多い。市民公開の場で、がん予防・医療を取り巻く現状の問題や今後の展開について、分かりやすく伝えていくことは大変重要であろう。また、科学技術の成果を社会に還元することが問われる時代にあっては、こうした試みは医科大学ならびに、医学研究所の責務でもある。

総合医学研究所所長 竹上 勉

## 講演1 「HPV感染とがん：HPVワクチンによる予防とがん免疫治療」

金沢医科大学・産科婦人科学・准教授 笹川寿之

ヒトパピローマウイルス（HPV）は子宮の入り口である子宮頸部というところに感染し、がんを起こします。若い女性が性行為を経験して、5年以内に5割以上の人感染することが分かっています。一生涯では8割以上が感染するとされています。このように感染そのものは非常にありふれたものです。また、その感染の9割は3年以内に消えるとされています。なぜ、自然に消えるのでしょうか？ ウイルスのような異物が体内に入ってくると、人はそれを排除するシステムがあり、それが免疫です。免疫によって人はHPVを排除できるのですが、不幸にも排除できなかった人が、がんになるのです。最近の明るい話題は、そのような子宮頸がんを起こすHPV16, 18型のウイルスの感染を完全に予防できるワクチンが出来たことです。中学生ぐらいの女子にこれを接種すると、HPVに対する抗体ができて、将来、子宮頸癌になる危険は7割以上減ります。

それでは、成人女性には何をしたらいいのでしょうか？ それは、子宮頸がん検診です。検診を受けることに抵抗がある人が多いですが、検診は数分で終わる簡単なものです。検診で病気を見つけるのではなくて、病気がないことを確認しに行くのが目的と考えてください。もし、異常が見つかったら、大学病院などの専門病院の産婦人科で精密検査を受けてください。心配しないでください。がんは1万人に1人ぐらいしか見つかりません。でも、がんの手前の病気、いわゆる前がん病変が発見される確率が高いです。前がん病変は、異形成や上皮内腫瘍（CIN）と呼ばれています。もし、これが見つかったら、嘆くのではなく、ラッキーと思ってください。なぜなら、医師の指示に従っていれば、がんになることは、まずありません。日本では、軽度・中等度異形成（CUN1, CIN2）の患者は治療はせずに、3-6か月毎の原則的に定期検査を行います。高度異形成や上皮内癌（CIN3）のみが手術となります。その手術は、子宮の入り口を円錐状に切り取るだけの簡単なもので、数日の入院で済みます。手術を受けても、子宮は残るので、将来、子供を産むこともできます。

私は長年、HPVによる子宮頸癌発生メカニズムを研究してきました。その結果、異形成に対する薬物治療フェノール療法を開発しました。何回か通院が必要ですが、この治療によって手術をせずにすべての段階の異形成を簡単に治すことができるようになりました。万が一、本当の癌（浸潤癌）になってしまったらどうしたらいいのでしょうか？浸潤がんの場合は、広汎性子宮摘出手術という大手術、あるいは、放射線化学療法を受ける必要があります。入院は数カ月に及ぶこともあります。金沢医科大学・産科婦人科では、浸潤頸がんに対する免疫治療を開始しました。それは牛の結核菌の殻をすりつぶしたBCG-CWSという物質を肩に接種する方法です。結核菌は感染局所に炎症を起こして潜伏しますが、そのことを利用したものです。結核の殻ですから感染はしません。BCG-CWSを皮内に接種すると、マクロファージという免疫担当細胞が集まってきて、インターフェロンガンマという物質を放出させます。これが、がん細胞を攻撃するキラーTリンパ球を活性化してがんを治すのです。大きな手術が必要な患者で

も、小さな手術で治ることが分かりました。また、進行癌の遠隔転移を予防することもわかってきました。講演内容は、そのようなお話です。

## 講演2 「たばこの害と肺がん対策」

金沢医科大学 呼吸器外科学 薄田勝男

肺癌死亡を減少させるためには、たばこの害を知り、肺がん対策を行うことが大切です。講演では、市民の方にたばこの害を具体的に知ってもらい、どうすれば禁煙ができるのかを理解していただきます。肺癌の対策として、現在行われている肺癌検診の効果、および最近の肺癌治療の進歩を紹介します。

たばこに含まれる有害物質として、ニコチン・タール・一酸化炭素・ヒ素・ダイオキシン・ベンツピレンをはじめ、200種類の有害物質、40種類の発がん物質が知られています。ニコチン・タールが少ないとされている軽いたばこを吸っていても、実際肺に吸入される量は少なくないため注意が必要です。たばこの煙に含まれている有害物質は、喫煙者が吸入する主流煙よりもまわりの方が吸入する副流煙に多く含まれているため、喫煙者と一緒にいる人は喫煙者以上に有害な煙を吸っています。老化が早まる、肌荒れが進む、歯が汚くなるといった症状だけでなく、喫煙関連疾患として、癌（肺癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、膵癌など）、循環器疾患（心筋梗塞、狭心症、脳卒中、バジュー病<血管が詰まり手足が腐る病気>など）、呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息、肺炎など）、消化器疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、糖尿病、歯周病など）の増加が知られています。

たばこ以外の薬物依存の場合、徐々に減少させ離脱させる方法が有効とされていますが、たばこ依存に関しては、一気にやめる断煙のほうが禁煙の成功率が高いといわれています。禁煙の効果として、禁煙開始前にどれだけ吸った人でも、禁煙すれば徐々に肺癌で死ぬ危険性は低下し、10年以上経つと禁煙開始時の危険性のほぼ半分になります。禁煙すれば、慢性閉塞性肺疾患・心筋梗塞等で死亡する危険性が低下するだけでなく、禁煙のつらい時期であっても生理機能は確実に好転し、自覚症状が改善し、体調が良くなり、各種疾患死亡リスクが低下します。

禁煙の方法は、ニコチン依存症に対してニコチン置換療法（禁煙補助剤を使用）、心理的依存に対して行動療法（新しい習慣や行動を行う）を行い、喫煙の誘因から回避するようにします。

日本の肺癌検診において、複数の研究でその有効性が示されていますが、精度管理がとても大切です。低線量CTによる肺がん検診は有効性が示唆されていますが、その有効性の証明は今後の課題です。新しい肺癌治療として、外科療法（胸腔鏡下切除、縮小手術）、放射線治療（定位放射線、重粒子線）、レーザー治療（光線力学的治療）、化学療法（新規抗癌剤、分子標的治療）等がめざましい進歩があります。

### 講演3 「生活習慣とがん ～新たな予防対策にむけて～」

国立がん研究センター研究所 所長 中釜 斉

最近の統計では年間に約65万人が新たにがんになり、毎年35万人以上ががんで亡くなっている。がんは今や国民の二人に一人が一度は罹る最も一般的な病気である。社会の高齢化に伴いがんの罹患者も年々増加していることを考えると、がんの予防対策は医療経済的にも公衆衛生学的な見地からも極めて重要な課題であることは疑いの余地がない。最近、日本人成人の発がん要因として、タバコやウイルス・細菌感染などの外的な環境要因のほかに、肥満（過体重）、糖尿病、脂質異常症などの栄養代謝系の異常がもたらす「生活習慣病」との関連が注目されてきた。がんの種類としては、肝臓がん、腎臓がん、膵臓がん、閉経後発症の乳がん、卵巣がんなどが挙げられる。生活習慣病の原因となっている様々な要因や、生活習慣病による栄養代謝経路の異常がもたらす遺伝子変異やエピジェネティックな異常と発がんとの因果関係を明らかにする必要がある。これらの成果に基づいて、個々人の生活習慣に介入することによる個別化された効果的ながん予防策構築への展開が期待される。

## 金沢医科大学総合医学研究所研究セミナー

日時：平成 25 年 2 月 8 日（金） 13:00 ～ 18:25

場所：金沢医科大学 基礎研究棟 2 階 会議室

### 【特別講演】

「多倍体細胞生物学の曙」

退職者記念講演 細胞医学研究分野 教授 藤川 孝三郎

座長 糖化制御研究分野 教授 竹内 正義

### 【所員研究成果発表】

1. 日本脳炎ウイルス感染におけるスフィンゴ脂質ラフトの役割の解明  
谷口 真 分子腫瘍研究分野
2. 石川県内豚舎周辺での蚊発生状況調査 (2009-2012)  
村上 学 分子腫瘍研究分野
3. 自己免疫性脳炎の病態機序解明に向けての研究  
田中 恵子 分子腫瘍研究分野
4. ジェノタイプ I 型日本脳炎ウイルスの複製及び病原性  
竹上 勉 分子腫瘍研究分野
5. ヒト不死化線維芽細胞の多倍体化  
宮越 稔 細胞医学研究分野
6. 真核生物における RhoGDI の役割  
太田 隆英 腫瘍生物研究分野
7. 走査型電子顕微鏡による生体試料観察  
中村 有香 遺伝子機能研究分野
8. RNA 結合因子のリン酸化修飾の解析  
石垣 靖人 遺伝子機能研究分野



9. UBR4, an N-recognin of the N-end rule pathway, and its role in yolk sac

Vascular development and autophagy

田崎 隆史 遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野

10. ヒト血清中からの可溶性  $\beta$  1 および M 2 受容体由来ペプチドの研究

村野 秀和 加齢制御研究分野

11. IgG4 関連疾患患者血清のプロテオミクス解析

高田 尊信 加齢制御研究分野

12. GSK3  $\beta$  異常活性による膵がんの浸潤と治療抵抗性

島崎 猛夫 加齢制御研究分野

13. スフィンゴ脂質による腫瘍制御

岡崎 俊朗 加齢制御研究分野

14. 鉄過剰症におけるペプシジン発現

友杉 直久 加齢制御研究分野

15. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) における toxic AGEs (TAGE) 関与

竹内 正義 糖化制御研究分野

16. 培養細胞障害におけるグリセルアルデヒド (TAGE 前駆体) の関与

上田 忠司 糖化制御研究分野

17. 病理組織標本の FISH 法

尾崎 守 遺伝子疾患研究分野

18. FDD-MB WWRC 2012 リポート

高林 晴夫 単一細胞研究分野

19. 40GHz および 95GHz ミリ波曝露による眼障害の相違

小島 正美 特別研究部・環境原性視覚病態研究部

20. 白癬菌 *Trichophyton tonsurans* の硬膜孢子様構造物の臨床的意義について

望月 隆 寄附研究部・皮膚真菌学研究室

## 第24回 総合医学研究所研究セミナー開催にあたって

平成24年度総合医学研究所研究セミナーが、平成25年2月8日（金）に開催された。今年度は総合医学研究所の新体制に伴う研究員の研究報告や、藤川孝三郎教授（生命科学研究領域／細胞医学研究分野）の退職記念講演が開催され、基礎研究棟2階の会議室は、終始満席であった（出席者数70名）。

開会の挨拶で竹上 勉研究所長は、退職される藤川教授のこれまでのご貢献に感謝の意を表し、新体制2年目の研究所の現状と今後のさらなる研究所の発展への意気込みを述べた。

続いて、2領域9分野ならびに2研究部の所属所員の研究発表が行われた。生命科学研究領域／分子腫瘍研究分野からは「日本脳炎ウイルス感染におけるスフィンゴ脂質ラフトの役割の解明」、「石川県内豚舎周辺での蚊発生状況調査（2009-2012）」、「自己免疫性脳炎の病態機序解明に向けての研究」、「ジェノタイプ1型日本脳炎ウイルスの複製及び病原性」、細胞医学研究分野からは「ヒト不死化線維芽細胞の多倍体化」、腫瘍生物研究分野からは「真核生物におけるRhoGDIの役割」、遺伝子機能研究分野からは「走査型電子顕微鏡による生体試料観察」と「RNA結合因子のリン酸化修飾の解析」、遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野からは「UBR4, an N-recognin of the N-end rule pathway, and its role in yolk sac vascular development and autophagy」と題した発表が行われた。

先端医療研究領域／加齢制御研究分野からは「ヒト血清中からの可溶性β1およびM2受容体由来ペプチドの研究」、「IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析」、「GSK3β異常活性による膵がんの浸潤と治療抵抗性」、「スフィンゴ脂質による腫瘍抑制」、「鉄過剰症におけるヘプシジン発現」、糖化制御研究分野からは「非アルコール性脂肪肝炎（NASH）におけるtoxic AGEs（TAGE）の関与」と「培養細胞障害におけるグリセルアルデヒド（TAGE前駆体）の関与」、遺伝子疾患研究分野からは「病理組織標本のFISH法」、単一細胞研究分野からは「FDD-MB WWRC 2012レポート」と題した発表が行われた。

プロジェクト研究センター／特別研究部（環境原性視覚病態研究部）からは「40GHzおよび95GHzミリ波曝露による眼障害の相違」、寄附研究部（皮膚真菌学研究部）から「白癬菌 *Trichophyton tonsurans* の硬膜胞子様構造物の臨床的意義について」と題した発表が行われ、いずれの発表においても活発な議論が展開された。

引き続き、退職者記念講演が開催され、藤川教授が「多倍体細胞生物学の曙」と題し、33年間にわたり研究所内で実施された斬新な研究の概要が紹介され、その後フロアとの活発なやり取りが行われた。最後に、藤川教授に対する感謝と今後のご発展を祈念し、花束が贈呈された。

友杉直久副所長の挨拶をもって盛会裡にセミナーを終了した。

（糖化制御研究分野 竹内正義）

細胞医学研究分野 教授 藤川孝三郎

私が筆頭の英文原著論文は51報であるが金沢医科大学の33年間では48報である。学生時代の3報はT-Tエネルギー移動によるピリダジンS-T吸収スペクトル、フタラジン-重ナフタリン間の3重項-3重項エネルギー移動、常温液体中のキノキサリン燐光スペクトルであり、金沢医大で学んだ細胞生物学とはほんの少し目的と材料が異なる。

金沢医大での最初の論文はJ.Cell.Physiolに掲載され、著名な査読者から署名入りで絶賛された。単一の細胞が細胞集団を作ると非同調集団になる理由をV79細胞で実験的に証明した。初打席でホームランを打ったような気分だった。細胞周期関連の論文はその後コンピューターでの細胞周期解析ソフトの作成とか、BrdUを用いた細胞周期時間の解析法とか、Bloom症候群細胞にまで手を広げたが、多倍体細胞研究の始まりで終えた。

染色体分取の練習として蛍光粒子の分取を試みたとき美しい粒子蛍光ヒストグラムが得られ、粒子貪食の研究も始めた。最初の論文が出た時は世界最初のSteinkampの論文が出て既に1年を経っており、誠に悔しかったことを覚えている。彼の研究はその後無かったので細胞の粒子貪食の解析式は最初のものになるかもしれない。

多倍体研究は1993年の論文からである。HeLa-S3、L1210、B16 melanoma、K562、V79、B16F10、Meth-A細胞にデメコルチンを暴露するとHeLa-S3とL1210はM期で止まったまま、B16 melanomaとK562は一部が2倍体G1に行き、V79とB16F10とMeth-A細胞は4倍体G1に行き多倍体化した。当時、細胞周期はG1期→S期→G2期→M期の順で進むと思われていたが、実験結果を説明するためには各期に重ね合わせが必要であるとし、細胞周期の3重周期説を金医大誌上で提唱した。そして選ばれた細胞の多倍体化は容易に確実に起すことができることが判った。

多倍体細胞を研究する上で問題となったのはDNAヒストグラムであった。例えば8倍体と2倍体細胞が混在する細胞集団のDNAヒストグラムをリニアスケールで表示すると2倍体のG1-M間の中は8倍体の1/4となり、ヒストグラムを同じ精度で表すには対数スケールで描画することが必要となった。当時（そして今も）対数スケールの細胞周期解析ソフトは市販されていなかった所以对数スケールDNAヒストグラムの解析ソフトを作製した。世間は多倍体に興味が無いのか未だに解析ソフトの問い合わせがない。

当時はまだ過程に生ずる「多倍体化細胞」であり、安定した「多倍体細胞」ではなかったが、2001年に4倍体Meth-A細胞を樹立してからは多倍体細胞の研究となった。「多倍体化細胞」と「多倍体細胞」を区別したのはこれら細胞のゲノム構造が異なるからである。8倍体Meth-A細胞、3倍体V79細胞などを樹立し、2007年からはマウスH1胚性幹細胞を材料とし、多分化能を有した4、5、6、8、10倍体細胞を樹立した。

全ての染色体は繋がっており、フラクタル構造を採るといふ仮説は1996年に山口大学名誉教授の高橋学が私本中に記載した。私は感動し、2006年に多倍体細胞を含む仮説論文を書いた。

その後の論文ではこのDNAフラクタル構造仮説を用いて実験結果を説明しているが、査読者から異議があったことは一度も無かった。私の研究はここで終わるが、金沢医科大学で行った20年に亘る多倍体研究が多倍体細胞生物学という未開分野の一隅となることを期待する。

## 第2回 KaMRIセミナー

開催日時	平成24年9月21日（金）16:00～17:00
開催場所	基礎棟2階 会議室
演 題	「抑制型受容体による免疫制御機構の研究」
講 師	中村 晃 先生（免疫学 教授）

細菌やウイルスなどの病原体に対する防御機構である免疫システムは、自然免疫系と獲得免疫系に大きく大別され、前者はマクロファージ、好中球などの貪食細胞やNK細胞が、後者はT細胞やB細胞からなるリンパ球が担っている。これらの免疫担当細胞上には細菌やウイルスを認識する受容体が数多く発現しており、細胞の機能を活性化する。一方、過剰な免疫応答は、生体自身の組織破壊を引き起こし、アレルギーや自己免疫疾患の発症につながる。そのため、細胞の過剰な活性化を制御する抑制型の受容体も発現している。本講演では、抑制型受容体のうち抗体に結合するFc $\gamma$ RIIBと、MHCクラスIに結合するPIR-Bの、個体における役割について紹介する。とくにFc $\gamma$ RIIBについては、遺伝子欠損マウスを用いた解析の際の注意点についても紹介した。

## 〈2. 広報活動〉

### 研究所だより「KaMRI」の発刊

発行日	号	内 容
2012. 09	KaMRI 第5号	ホットな話題
2013. 03	KaMRI 第6号	最新のニュース

### 遺伝子機能研究分野

年・月	報道機関	タイトル
2012. 07	真空ジャーナル Ion torrent	真空中で生きたままのキチマダニの観察に成功 半導体シーケンサーによる分泌型 miRNA の網羅的定量解析
2012. 08	NEXT	疾患バイオマーカーの探索へ

### 糖化制御研究分野

年・月	報道機関	タイトル
2012. 05	くすりとからだ	糖化を防いで生活習慣病！～ TAGE-RAGE 系からみた新たな治療戦略
2012. 08	O.l.i.v.e	蛋白が糖まみれ？ Toxic AGEs
2013. 03	薬事日報	生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) -RAGE 系の関与とその阻止

### 単一細胞研究分野

年・月	報道機関	タイトル
2012. 05	毎日新聞	「リスクなし」期待と懸念と
2012. 07	HIAC NEWS Vol.85	最先端医療への挑戦
2012. 12	MRO テレビ	FDD-MB WWRC2012 国際会議について



## 環境原性視覚病態研究部

年・月	報道機関	タイトル
2012. 04	マイライフ手帳@ニュース	J & J、屋外での活動機会が多い若年層へ眼の紫外線対策の重要性を説く、UV カットコンタクトやメガネで予防
2012. 04	BIGLOBE Kirei Style	〃
2012. 04	livedoor ニュース	〃
2012. 04	オリコン Life	中学生の約 4 割が「瞼裂斑」初期変化を発症～ジョンソン・エンド・ジョンソン発表
2012. 04	Yahoo ! ニュース	〃
2012. 04	Jpubb	屋外部活動の中学生ほど「瞼裂斑」(けいれつはん) の初期変化が発症!? 眼の紫外線対策における “UV カットコンタクトレンズ” の役割
2012. 04	Digital PR Platform	〃
2012. 04	Yomiuri Online( 大手小町)	〃
2012. 04	Asahi.com	〃
2012. 04	livedoor ニュース	〃
2012. 04	BIGLOBE ニュース	〃
2012. 04	CNN.co.jp	〃
2012. 04	excite ニュース	〃
2012. 04	goo ニュース	〃
2012. 04	日刊工業新聞 Businessline	〃
2012. 04	AFP BB News	〃
2012. 04	Cnet Japan	〃
2012. 04	ZDnet Japan	〃
2012. 04	COBS ONLINE	〃
2012. 04	japan.internet.com	〃
2012. 04	RE:SORUCE	〃
2012. 04	とれまが	〃
2012. 04	Mapion ニュース	〃
2012. 04	mixi ニュース	中学生の約 4 割が「瞼裂斑」初期変化を発症～ジョンソン・エンド・ジョンソン発表
2012. 04	ニコニコニュース	〃
2012. 04	北国新聞	紫外線の目の病気、屋外多いほど顕著 金沢医科大教授発表
2012. 04	マイナビニュース	子どもの目が危ない!? 部活動と紫外線の影響による「瞼裂斑」の意外な関係
2012. 04	goo ニュース	〃
2012. 04	@nifty ニュース	〃
2012. 05	日本農業新聞	油断しないで紫外線「慢性的な目の充血は注意」
2012. 05	日本経済新聞	紫外線量、最高の季節到来 A 波と B 波の対策を
2012. 05	大阪朝日放送	「きょうから始めよう 目の紫外線対策」(中学生の「瞼裂斑」初期変化データの紹介で(佐々木先生/J&J クレジット)あり)
2012. 05	読売新聞夕刊	紫外線 子供の肌と目に特に注意
2012. 05	朝日新聞	紫外線の季節 身を守る 目の対策も忘れずに 赤ちゃんにも UV ケア
2012. 05	東京新聞	子どもこそ UV 対策を 色白肌は、より注意
	東京新聞 WEB	〃
2012. 06	夕刊フジ	“白内障治療” で世界を飛び回る！親子 3 代の眼科医

年・月	報道機関	タイトル
2012. 06	サンケイスポーツ	目の紫外線予防
2012. 06	夕刊フジ	紫外線対策に世界が注目
2012. 06	産経新聞	紫外線対策による目のシミご注意ください
2012. 06	日本経済新聞 MJ	フードとつるで紫外線含む
2012. 10	読売新聞	白内障 水晶体を人工に
2012. 10	MAQUIA 12月号	白目も老化するって、知ってましたか？ 白目がにごって見える原因は紫外線にあり！
2012. 10	アマーバニュース	白目も老化するって、知ってましたか？ 紫外線で思わぬトラブルが！
2013. 01	インタープレス 健生ニュース	冬の紫外線にご用心！「雪眼炎」
2013. 03	Digital PR Platform	UV インデックスが低い時間帯や季節でも、眼の紫外線対策が必要なことがあきらかに
2013. 03	YOMIURI ONLINE	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	とれまがニュース	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	japan.internet.com	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	goo ビジネスエグゼクティブ	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	CNET Japan	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	AFPBB News	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	エキサイトニュース	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	CNN.co.jp	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	朝日新聞デジタル	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	財経新聞	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	BIGLOBE ニュース	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	@nifty ビジネス	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	livedoor ニュース	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	日刊工業新聞 BusinessLine	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	ZDNet Japan	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	SankeiBiz	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	Infoseek ニュース	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	マイナビニュース	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	マピオンニュース	(Digital PR Platform 転載)
2013. 03	GLAFAS	眼の紫外線対策は季節や時間帯を問わず必要なことが明らかに
2013. 03	美的	日本女子の「目力」が失われていく!?

### 〈3. 研究員受け入れ・国際交流〉

#### 1) 研究員の受入

対象者	出身国	受入期間	受入先	研究課題
Mahidol 大学 医科大生 4 名	タイ	2012.04.05	分子腫瘍研究分野	Genome and DNA technology

### 〈4. 外部研究補助金等〉

#### 1) 文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金

種目名	講座名	職名	氏名	研究課題等	金額(千円)
基盤研究(B)	糖化制御研究分野	教授	竹内正義	生活習慣病予防における食後高血糖および食事性 AGEs の関与に関する研究	3,200
基盤研究(C)	分子腫瘍研究分野	助教	村上 学	日本脳炎ワクチン未接種乳幼児の感染リスクの予見：基礎データ収集	800
	戦略研究部	准教授	西条旨子	ダイオキシン環境暴露が小児の社会情動発達に及ぼす影響	400
	腫瘍制御研究分野	教授	元雄良治	オキサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構	500
	遺伝子疾患研究分野	助教	尾崎 守	羊水染色体検査の限界を MLPA 法、DNA アレイ法はどこまで克服できるか。	1,100
	分子腫瘍研究分野	特任教授	田中恵子	抗グルタミン酸受容体抗体が関与する脳炎発症機序の解明	1,000
	加齢制御研究分野	講師	島崎猛夫	化学療法により誘発される EMT 誘導因子の同定とその制御による膵がん治療法の開発	1,600
	環境原性視覚病態研究部	教授	佐々木洋	眼部紫外線防護アイテムとしての眼鏡の有効性評価に関する研究	2,600
挑戦的萌芽研究	共同利用センター	教授	中川秀昭	ダイオキシンによる発達障害児のメタボロミクス研究	1,500
	加齢制御研究分野	客員教授	浅野喜博	新たな IL-4 産生調節経路によるアレルギー抑制法の開発	1,700
若手研究(B)	環境原性視覚病態研究部	助教	初坂奈津子	中高齢者の両眼視線解析手法を用いた見え方の質に対する新指標	500
分担研究	共同利用センター	教授	中川 秀昭	ベトナムにおけるダイオキシン類暴露と性ホルモン・前立腺がんに関する疫学研究	1,000
	分子腫瘍研究分野	特任教授	田中 恵子	網羅的自己抗体プロファイリング法に基づく免疫性神経疾患の病態解明と治療戦略の構築	1,900
	遺伝子機能研究分野	准教授	石垣 靖人	ウイルス感染に対するスタチン系薬作用の分子基盤の解明	100
	腫瘍制御研究分野	教授	元雄 良治	がん温熱療法の新規分子マーカー候補 FAM107 ファミリー蛋白質の発現・機能解析	50
文部科学省イノベーションシステム整備事業	遺伝子疾患研単一細胞研究分野	准教授	高林 晴夫	知的クラスター創成事業「血液中の有核赤血球の回収・DNA 分析システムの開発」	20,000
(独) 日本学術振興会ひらめき☆ときめきサイエンス委託事業	分子腫瘍学研究部門	助教	村上 学	人に病気をうつす虫(蚊)がどんな奴か見てみよう	450

## 2) 厚生労働省等補助金及びその他公的機関等

種目名	講座名	職名	氏名	研究課題等	金額(千円)
厚生労働科学研究費補助金(地球規模保健課題推進研究事業(国際医学協力研究事業))分担研究	分子腫瘍研究部門	教授	竹上 勉	アルボウイルスの病原性に関する研究: 日本脳炎ウイルスによる細胞障害機構の解析	500
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業	加齢制御研究分野	教授	友杉直久	IgG4 関連疾患に関する調査研究	1,100
厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	大規模コホート共同研究の発展による危険因子管理の優先順位の把握と個人リスク評価に関するエビデンスの構築	1,800
厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	特定検診・保険指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究	1,150
厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究	500
厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業	皮膚真菌学研究部	教授	望月 隆	真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究	1,200
厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究推進事業	腫瘍制御研究分野	教授	元雄良治	国際化に対応した科学的視点に立った日本漢方薬診断法・処方分類および用語の標準化の確立	5,775
厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業	腫瘍制御研究分野	教授	元雄良治	地域におけるがん対策の推進と患者支援に資する介入モデルの作成に関する研究	0
厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究推進事業	共同利用センター	教授	中川秀昭	本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究	200
総務省生体電磁環境研究委託事業	環境原性視覚病態研究部	教授	佐々木洋	眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究	21,052
(株)東レリサーチセンター委託事業(環境省)	共同利用センター	教授	中川秀昭	カドミウム汚染地域における生命予後等に関する疫学研究	5,000
経済産業省戦略的基盤技術高度化支援事業	加齢制御研究分野	教授	友杉直久	動脈硬化の予防&改善効果を有する機能性食品の開発	3,188
(独)科学技術振興機構 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP) フィージビリテスタディ探索タイプ	戦略的研究部	教授	加藤伸郎	光環境操作による複合的な精神神経疾患治療装置	674
(独)科学技術振興機構 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP) 本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ	単一細胞研究分野	准教授	高林晴夫	母体血液画像データからの胎児由来有核赤血球(NRBC)検出技術	5,204
内藤記念科学振興財団内藤記念助成金	戦略的研究部	教授	加藤伸郎	うつ病・アルツハイマー病発症連関に関する基礎的研究	3,000

種目名	講座名	職名	氏名	研究課題等	金額(千円)
(財) てんかん治療研究振興財団研究助成	分子腫瘍研究分野	特任教授	田中恵子	自己免疫性病態を背景とする難治性てんかんの実態調査と治療法の開発	1,600
(社) 日本損害保険協会研究助成金	戦略的研究部	教授	加藤伸郎	頭部外傷によるアルツハイマー病の加速的進行を抑える手法の開発に向けた基礎研究	3,300
(財) がん集学的治療研究財団一般研究助成	加齢制御研究分野	講師	島崎猛夫	GSK3 $\beta$ 阻害作用を持つ医薬品を用いた難治性膀胱癌の新規治療法の開発	1,000
(財) 小野医学研究財団小野医学研究奨励助成	加齢制御研究分野	特任教授	岡崎俊朗	スフィンゴミエリン合成酵素による膜ミクロドメイン機能制御を介した悪性腫瘍の浸潤・転移抑制	3,000
公益財団法人武田科学振興財団特定研究助成	加齢制御研究分野	特任教授	岡崎俊朗	難治性疾患に対するスフィンゴ脂質制御を標的とする膜ミクロドメイン療法の開発	83,000
先進医薬研究振興財団血液医学分野一般研究助成	加齢制御研究分野	特任教授	岡崎俊朗	スフィンゴ脂質を介した正常”骨髄微少環境”再生による新規白血病治療法の開発	1,000

### 3) 戦略プロジェクト研究

#### ◇平成 24 年度戦略的研究基盤形成支援事業

戦略 15

脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成 (2012-15)

所属	職名	氏名	研究課題
加齢制御研究分野	教授	岡崎俊朗	スフィンゴ脂質による悪性腫瘍細胞の浸潤・転移抑制機構の解明
分子腫瘍研究分野	教授	竹上 勉	スフィンゴ脂質代謝酵素遺伝子制御

戦略 16

高齢化の進む過疎地域におけるライフ・イノベーション創出 (2012-16)

所属	職名	氏名	研究課題
遺伝子機能研究分野	准教授	石垣靖人	網羅的遺伝子解析手法による疾患マーカー探索

### 4) 産官学連携活動状況

所属	職名	氏名	内容及び連携先
加齢制御研究分野	講師	島崎猛夫	細胞間相互作用観察プレートの開発
糖化制御研究分野	教授	竹内正義	糖化制御で生活習慣病予防：新たな治療戦略 Bio tech 2012 アカデミックフォーラムにて発表
単一細胞研究分野	准教授	高林晴夫	「ほくりく健康創造クラスター」 【研究開発に参加した大学】 金沢医科大学 FDD-MB センター、北陸先端科学技術大学院大学 金沢工業大学、大阪大学大学院、国立成育医療研究センター 昭和大学、関西学院大学、富山大学附属病院 【研究開発に参加した公的機関】 財団法人石川県予防医学協会、富山県立中央病院、石川県立中央病院 【研究開発参加企業】 NRBC 探索・回収装置の開発：エスシーワールド株式会社 株式会社ニコン、株式会社スギノマシン、富士ゼロックス 胎児遺伝子診断法の開発：日本ガイシ株式会社

# 編 集 後 記

近年、我が国では地震・台風など自然災害が多く発生し多大な被害を被っています。また格差社会が進行しており、何かしら落ち着かない世の中となっています。医学界でも昨年のIPS細胞研究ねつ造事件をはじめ、現在は降圧薬ディオバンにまつわる論文ねつ造が大きな話題となっています。論文不正は研究者として恥じることでありますが、後が絶ちません。現在の論文至上主義が助長しているとは思いますが、本来ならば研究者としては地道に研究を続けることで、独創性が生まれますし、良い論文もできると思います。しかしながら、今日、常に多くの論文を作成することで評価されますので、個人のみならず研究所総体としてもさらに厳しい評価を受けています。

平成24年度の成果をまとめた研究所年報ができましたのでお送りします。専任研究員16人の小さな研究所ではそれぞれが可能な限り取り組んでいます。まだまだと思われてもしかたありません。しかし、中には今後の研究の飛躍を思わせるものもあります。研究所から世界に発信できるようになることを期待しています。

本年報を完成させるのに編集委員の皆様へ感謝します。

年報編集委員会委員長 中川 秀昭

## 金沢医科大学総合医学研究所年報 第24巻、2013

---

平成25年10月発行

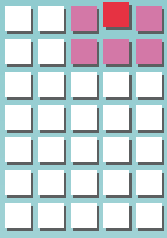
編 集 金沢医科大学総合医学研究所年報編集委員会  
中川 秀昭 竹上 勉 友杉 直久  
竹内 正義 石垣 靖人 太田 隆英  
田崎 隆史

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

印 刷 株式会社 大和印刷社

---





金沢医科大学

# 総合医学研究所年報

第24巻 2013

**Annual Report of  
Medical Research Institute**

KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

