

臨床検査医学講座

教授：栗原 敏 (兼任)	
教授：鈴木 政登	臨床生理学
准教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
准教授：保科 定頼 (兼任)	臨床微生物学
准教授：海渡 健	臨床血液学
准教授：須江 洋成 (兼任)	精神神経医学
准教授：吉田 博	臨床検査医学，循環器病学， 脂質代謝学，臨床栄養学， 老年医学，臨床薬理学
准教授：杉本 健一	循環器病学
講師：松浦 知和	臨床細胞生物学
講師：橋爪 敏彦 (兼任)	精神神経医学

教育・研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用い，ヒトの乳幼児相当期（5～20 週齢）に自発運動を行わせ，其の後 25 週間安静維持させた 46 週齢時（ヒト壮年期相当）に体重，内臓周囲脂肪重量，血清脂質，レプチン濃度を測定し，安静維持群および青～壮年期相当期（20～35 週齢）運動群と比較した。幼若齢期運動群の 46 週齢時の諸測定値は安静維持および青～壮年期運動群に比較し有意な低値であった。幼若齢期の運動効果が 26 週間も持続した機序は明らかではないが，レプチン濃度が正常ラットと同レベルに維持されていたことが重要と思われる。本研究により，ヒトの乳幼児期相当期の身体活動不足が其の後のメタボリック症候群発症に関与していることが示唆された。

II. 臨床微生物学に関する研究

真菌症の遺伝子検出と塩基配列，形態から菌種同定を行い，中央検査部細菌検査室の同定補助と耳鼻科副鼻腔炎起炎真菌の検出を行った。病院内感染の疫学調査を行うため迅速，簡便，安価な PCR 法を開発した。動物施設における感染性廃棄物処理と施設での考えかたをアンケートと実地見聞し，まとめた。廃棄物処理における新型インフルエンザ対策ガイドラインを環境省委員会でまとめた。ダイオキシン類汚染土壌・低質の分解酵素を用いた浄化システムを開発した。

III. 臨床化学に関する研究

1. 肝癌合併慢性肝疾患（HCC）における ABC 薬物トランスポーター（TP）の遺伝子多型：慢性ウイルス性肝疾患の癌化の一要因として，肝細胞に蓄積された酸化的代謝物等が癌化に影響すると考えられている。この蓄積を制御するのが TP で，この遺伝子発現量や活性には個人差があり，TP 遺伝子の SNPs 等による遺伝子多型（SNPs）に一部起因していると考えられる。肝細胞に発現する TP の主体，ABC 排出 TP（胆管側膜：MDR1，MRP2，BCPR，BSEP 血管側膜：MRP1，MRP3）の SNPs を HCC 患者と健常人（HS）で調査し，その頻度を比較した。さらに上記 TP-SNPs の組み合わせ比較とハプロタイプ解析を実施し，癌化に関連する TP の遺伝的要因につき調査した。方法は，HCC 患者 58 名と対照として HS 61 名から genotype を決定した。目的の SNP は計 34 SNPs で，要因に対するリスク分析には Odds Ratio (OR) (95%信頼区間)， χ^2 検定を用い評価した。結果 6 種類の TP における SNPs 解析では，いずれの変異も単独では HCC との関連性は示されなかったが，異なった遺伝子の組み合わせについては，3 SNPs (MDR1 3435C>T, MRP1 825T>C, BSEP -15281～-15278 CTCT>deletion) について関与が認められ，それらの癌化に対するリスク分析では，(MDR1+MRP1)，(MDR1+BSEP)，(MRP1+BSEP) の組み合わせにおいて，OR は 3.8～4.5 (信頼区間内) と高値で有意な差が認められ，ハプロタイプ解析では，MRP1 (リンクの 5 SNPs) と BSEP (リンクの 5 SNPs) で有意な差が認められた (いずれも χ^2 検定で $P<0.05$)。肝細胞の ABC-TP の遺伝子変異が重なることで癌化に結びつく要因となりうる事が示唆された。

2. 我々が開発した HPLC リポ蛋白定量法を応用して，保険医療における現行測定法のレムナントリポ蛋白定量の問題を明らかにし，欧文誌 (Lipids Health Dis) に論文発表した。また，同法を用いて，共同研究の中で血液透析患者のリポ蛋白プロファイルの詳細 (中間比重リポ蛋白 IDL の意義) を明らかにし，欧文誌 (Ann Clin Biochem) に発表した。保険医療上，新規酸化 LDL 測定法である MDA-LDL の臨床的特徴を評価し，その成績を第 55 回日本臨床検査医学会にて一般口演で発表し，また第 73 回日本循環器学会および第 48 回日本臨床化学会においてセミナー講演を行った。アスタキサンチンによるトリグリセリド，HDL およびアディポネクチン改善作用を明らかにし，第 30 回日本臨床栄養

学会で発表した。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

結核菌検出における Transcription-Reverse Transcription Concerted Reaction System (TRC 法) の有用性に関する検討

転写逆転写協奏反応 (TRC 反応) を利用し 16SrRNA 遺伝子を標的とし、発蛍光プローブと TRC 反応を組み合わせることにより検出可能な RNA 増幅法である TRC 法による結核菌検出方法の検討を行った。84 検体を解析した結果、TRC 法と PCR 法の一致率は 97.6%、培養法の一致率は 96.4%であった。一部検体に認められた測定結果の乖離は、検体を凍結処理することで消失したため、凍結処理により影響が消失する阻害物質が TRC 反応系に影響していたものと考えられた。この乖離惹起物質の同定は困難であったが、反応時間に注意することでデータ解析上の問題点は回避された。以上より、簡便かつ短時間で結果の得られる TRC 法は結核菌の迅速検出に有用であると考えられた。

V. 循環器病学

現在、3 テーマで研究を行っている。1) 多施設共同研究として、学芸大学 24 時間走参加者を対象にして、長時間運動の生態に対する影響を主として酸化ストレスの面から解析を行い、日本医学検査学会等で発表した、2) 非心臓手術における術前生理検査に関する研究として、術前検査における心電図検査の意義につき解析した、3) 心房細動に対するカテーテルアブレーションに関する研究では、本年度は過去の 600 例の心房細動アブレーション例のデータベースを構築し、循環器内科不整脈グループから 3 題の英文論文を発表した。現在、カテーテルアブレーションが自律神経系に与える影響につき検討中である。

VI. 臨床細胞生物学

1. 肝臓における Lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織学的検討

ヒト病理組織標本で LRAT と CRBP (Cellular retinol binding protein) の発現を免疫組織化学的に検討した。両蛋白が共陽性の細胞は、主に肝臓類洞の Disse 腔に存在し、静止期伊東細胞と考えられた。障害肝において共陽性細胞は線維化領域にも観察され、線維産生細胞の一部は伊東細胞であることが示唆された。

2. ^{13}C -glucose 呼気試験によるインスリン抵抗

性診断試験の開発

ヒトの糖代謝を ^{13}C -glucose 呼気試験で評価するため、健常人に ^{13}C -glucose を投与し、呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ の動態を検討した。

3. 致死性肝性脳症改善のためのバイオ人工肝臓の開発

急性肝不全ブタのバイオ人工肝臓体外循環前と体外循環後の血漿プロテオーム解析を行い、バイオ人工肝臓で除去される肝性脳症物質の同定を行った。

4. 超音波分子イメージング

CD147 を分子ターゲットとした微小癌の超音波分子イメージング技術の開発を継続した。

5. TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

TGF- β のアンカー蛋白は組織のプロテアーゼで切断される。その切断面を特異的に認識する抗体を用いて、血液中のアンカー蛋白断片量を計測することで TGF- β 活性化反応を定量的に測定する ELISA を開発し、さらに改善を加えた。慢性ウイルス性肝炎患者の一部の血漿、急性肝炎患者血漿で高値を示した。

VII. 臨床精神医学に関する研究

6Hz 棘徐波複合の脳波における誘発と薬物、とくに非定型抗精神病薬との関連を前年度に続き検討し興味深い結果を得た。この結果については近日、報告する予定である。その他、てんかんにみられる前駆症状についての研究がなされた。また、精神生理研究班や脳外科との共同で、診断や治療困難例についての検討を行ってきたが、そのなかで本年度はてんかんにおいてはほとんど注目されることがなかった引きこもりに焦点を当てその臨床の特徴を抽出した。さらに昨年度よりてんかんに合併した精神症状に対する治療の標準化に関する研究を進めている。

「点検・評価」

1. 教育

(1) 2 年次対象：機能系実習 (呼吸生理学実習、鈴木政登) 4 回、(2) 3 年次対象：①症候学演習 (鈴木政登 1 回、保科定頼 2 回、河野 緑 1 回)、②医学英語文献抄読 (鈴木政登 前期 10 回、保科定頼 後期 10 回)、③講義 (細菌・真菌と感染、保科定頼、2 コマ)、④免疫学実習 (保科定頼 5 回)、⑤研究室配属 (鈴木政登 2 名、保科定頼、河野 緑 2 名)、(3) 4 年次：①臨床検査医学講義 (5 コマ、鈴木政登、大西明弘、保科定頼、海渡 健、須江洋成、吉田 博、

杉本健一, 松浦知和, 河野 緑, 秋月摂子, 野尻明由美, 各半コマづつ講義), ②講義 (海渡 健, 血液・造血器 (2 コマ), 大西明弘, 薬物治療学 (2 コマ), 杉本健一, 循環器 (1 コマ), 吉田 博, 栄養科学 (1 コマ)), ③臨床医学演習 (海渡 健 1 回), ④テューリアル (橋爪敏彦 1 回), ⑤診断系・検査系・治療系実習 (合計 40 回, 講座所属教職員および非常勤講師が分担), (4) 5 年次: 臨床実習 (09: 10~17: 00 の 2 日間, 年間 18 回, 臨床系教員及び非常勤講師担当) (5) 6 年次: (1) 選択実習 phase I ~ IV で合計 16 名受け入れ, 臨床検査医学講座, スキルスラボおよび中央検査部において, 臨床検査に関する実習, 講義, 修了試験 (臨床検査領域出題の国試問題) を行った。

2. 研究

(1) 臨床生理学的研究では, 肥満・糖尿病モデル OLETF ラットを用い, ヒト乳幼児期相当期の身体活動不足がその後のメタボリック症候群発症に関与することを明らかにした。(2) 臨床微生物学研究では, 真菌症の遺伝子検出と塩基配列, 形態から菌種を同定し, 中央検査部細菌検査室の同定補助や耳鼻科副鼻腔炎起炎真菌検出などを主として行った。(3) 臨床化学的研究では, 肝の異物排出に寄与する ABC-TP における遺伝子変異はいずれも単独では癌化要因にならないが, 変異の重なりによって肝細胞内に容易に酸化ストレスが蓄積し, 癌化要因となり得る事を明らかにした。さらに, HPLC リポ蛋白定量法を開発し, 血液透析患者のリポ蛋白プロファイル (中間比重リポ蛋白 IDL) の意義を明らかにし, 新規酸化 LDL 測定法である MDA-LDL の臨床的特徴を評価した。(4) 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究では, TRC 法による結核菌検出を検討し, 結核菌の迅速検出に有用であることを明らかにした。(5) 循環器病学に関する研究では, 術前検査における心電図検査の意義や心房細動に対するカテーテルアブレーションについて検討された。(6) 臨床微生物学研究領域では, ^{13}C -glucose 呼吸試験によるインスリン抵抗性診断試験の開発, 致死性肝性脳症改善のためのバイオ人工肝臓の開発および TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発結果などが報告された。(7) 臨床精神医学に関する研究では, 引きこもりに焦点を当てその臨床的特徴を明らかにした。さらに昨年度よりてんかんに合併した精神症状に対する治療の標準化に関する研究を進めている。

3. その他

社会的活動として, 鈴木政登: 平成 20 年 7 月 4,

5 日~8 月 22, 23, 24 日の 5 日間日本体力医学会スポーツ医学研修会 (高木会館 5 階および大学 1 号館 6 階実習室) を開催した。保科定頼: 多目的酸素電極装置研究会事務局を当講座内に設置し, (事務局長保科定頼) 当該研究領域の運営・管理に貢献した。松浦知和: 平成 20 年 11 月 21 日, 22 日の 2 日間日本レチノイド研究会第 19 回学術集会研究会 (会長及び学術集会世話人, 大学 1 号館 3 階講堂) を開催した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsuo S, Yamane T, Tokuda M, Kanzaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyazaki S, Date T, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Yoshimura M. The dormant epicardial reconnection of pulmonary vein: an unusual cause of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31(7): 920-4.
- 2) Yamane T, Date T, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyazaki S, Miyazaki H, Sugimoto K, Sakuma T, Fukuda K, Mochizuki S, Yoshimura M. Prevalence, morphological and electrophysiological characteristics of confluent inferior pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 2008; 72(8): 1285-90.
- 3) Hirowatari Y, Yoshida H, Fueki Y, Ito M, Ogura Y, Sakurai N, Miida T. Measurement of cholesterol concentrations of major serum lipoprotein classes in haemodialysis patients by anion-exchange chromatography. *Ann Clin Biochem* 2008; 45(Pt6): 571-4.
- 4) Yoshida H, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ogura Y, Ikewaki K, Abe I, Saikawa S, Domitsu K, Ito K, Yanai H, Tada N. Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay (RemL-C) and a conventional immunoseparation method (RLP-C). *Lipids Health Dis* 2008; 7: 18.
- 5) Sue H, Miyamoto C, Iwasaki H, Nakayama K. Subjective and objective premonitory symptoms as epileptic prodromes. *Epilepsy Seizure* 2009; 2(1): 17-21.
- 6) Kimura K, Nagaki M, Matsuura T, Moriawaki H, Kakimi K. Pathological role of CD44 on NKT cells in carbon tetrachloride-mediated liver injury. *Hepatol Res* 2009; 39(1): 93-105.
- 7) 中田瞳美, 阿部美佐子, 黒沢秀夫, 小池 優, 平田

龍三, 阿部郁朗, 吉田 博, 海渡 健. ホモジニアス法を用いた新規 VLDL-TG 測定方法の基礎的検討. 検と技 2008; 37(3): 290-3.

- 8) 菱木光太郎, 岩瀬貴衣, 丹野純子, 堂満憲一, 吉田博, 石井幸子, 河野 緑, 海渡 健. 核断片と思われる封入体様構造物を伴った CD13, CD56 陽性 AML-cuplike. 日検血会誌 2009; 10(1): 16-21.
- 9) 岩瀬貴衣, 菱木光太郎, 丹野純子, 堂満憲一, 吉田博, 海渡 健. 造血幹細胞移植後に CD10, CD19 陽性の Hematogones が出現した 2 症例. 日検血会誌 2009; 10(1): 10-5.
- 10) 須江洋成, 山寺 亘, 岩崎 弘, 小曾根基裕, 大淵敬太, 佐藤 幹, 宮本千佳子, 中山和彦. てんかんが疑われる睡眠時異常行動例について. 臨脳波 2008; 50(5): 315-8.
- 11) 須江洋成, 宮本千佳子, 海渡信義, 岩崎 弘, 中山和彦. 引きこもりを余儀なくされるてんかん例について. 臨精医 2008; 37(6): 819-23.
- 12) 松浦知和, 岩城隆昌, 木村直史. 急性肝不全と再生医療, 致死性の肝性脳症改善のための体外循環型バイオ人工肝臓の開発. 臨消内科 2008; 23(13): 1821-7.
- 13) 吉田 博. TG とメタボリックシンドローム. 日臨検自動化会誌 2008; 33(2): 157-61.

II. 総 説

- 1) Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. Nutr J 2008; 7: 10.
- 2) 鈴木政登. 【臓器からみた運動適応】腎臓と血圧・カルシウム代謝. 体育の科学 2008; 58(10): 681-6.
- 3) 須江洋成, 中山和彦. 【透析患者診療のための診断基準・重症度スコア 適切な病態評価のために】臓器別のアプローチ 中枢神経系 てんかん. 臨透析 2008; 24(7): 850-1.
- 4) 須江洋成. 【てんかんの最新情報】てんかんの精神医学的側面. Pharm Med 2008; 26(10): 23-6.
- 5) 吉田 博. 【動脈硬化と機能性食品】コレステロールと機能性食品. Functional Food 2008; 2(2): 145-52.
- 6) 吉田 博. 【脂肪細胞が分泌する生理活性物質】糖・エネルギー代謝の制御および中枢性摂食調節におけるレプチンの役割. 臨化 2008; 37(3): 252-7.
- 7) 吉田 博. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】背景因子別脂質異常症 食後高脂血症. 臨栄 2008; 113(4): 514-9.
- 8) 吉田 博. 【特集号総括】脂質異常症の予防・治療に貢献する栄養管理. 臨栄 2008; 113(4): 583.
- 9) 吉田 博. 臨床検査医学 酸化 LDL 測定の臨床的有用性. 医のあゆみ 2008; 227(12-13): 1087-9.
- 10) 昆 美香, 廣渡祐史, 吉田 博, 三井田孝. 【脂質検査アップデート】脂質検査項目 陰イオン交換カラムを用いた HPLC によるリポ蛋白分析法. Med Technol 2009; 37(2): 139-44.

III. 学会発表

- 1) Suzuki M, Shindou D, Imanishi A. Effects of experimental disturbance of acid-base on LT and VT during exercise in healthy men. American College of Sports Medicine 55th Annual Meeting. Indianapolis, May.
- 2) 鈴木政登. 日本人の健康関連体力指標最大酸素摂取量の基準域および望ましいレベル. 第 63 回日本体力医学会大会. 別府, 9 月.
- 3) 坂本光男, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 小野寺昭一, 河野 緑, 保科定頼, 小泉信夫¹⁾, 渡邊治雄¹⁾(感染症研). 当院で経験したレプトスピラ症の 3 例. 第 82 回日本感染症学会総会学術集会. 松江, 4 月.
- 4) 並木禎尚, 中川 勝¹⁾, 北本仁孝¹⁾(東京工大), 坪田昭人, 成相孝一, 保科定頼, 藤瀬清隆, 多田紀夫. 磁性ナノ結晶による癌治療法の開発. 第 38 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 5) 坂本和美, 若林真理子, 田村 卓, 阿部郁朗, 海渡健, 河野 緑, 保科定頼. 耳鼻咽喉科手術検体における一般細菌ならびに真菌検出状況. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 6) 若林真理子, 坂本和美, 田村 卓, 阿部郁朗, 海渡健, 河野 緑, 保科定頼. Schizophyllum commune による副鼻腔炎の 2 症例. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 7) 河野 緑, 保科定頼, 中澤 靖, 富永健司, 田村 卓, 兼本園美. 緑膿菌の菌株型別方法の検討 -PCR 法による菌体型別方法と PFGE 法との比較. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 8) 河野 緑, 保科定頼, 藤ヶ崎純子, 坂本和美. 遺伝子増幅法と塩基配列決定法によるパラフィン包埋組織標本からの接合菌種の推定同定. 第 20 回日本臨床微生物学会総会. 仙台, 1 月.
- 9) Ito K, Nakamura M, Toda G, Ohno T, Matsuura T, Tajiri H. Impact of Helicobacter infection in mice liver. DDW-US 2008. Washington D.C., May.
- 10) 松浦知和. (ワークショップ 5: 肝画像診断の進歩) 超音波分子イメージングのための新規集積超音波造影剤の開発と 3 次元肝癌還流モデルを用いた評価(会長奨励賞受賞). 第 44 回日本肝臓学会総会. 松山, 6 月.
- 11) 斉藤勝也, 永妻啓介, 田中 賢, 前橋はるか, 松浦

知和, Filip Braet. GJIC(Gap Junctional Intracellular Communication)変化に伴う再構築肝組織の類洞内皮細胞形態変化と肝細胞機能変化. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 6月.

- 12) Matsuura T, Ikewaki K, Nagatsuma K, Maehashi H. Does lecithin: retinol acyltransferase in the liver regulate concentration of plasma retinol? Metabolic simulation using bioreactor circulation model. FASEB Summer Research Conferences 2008, Retinoids. New Haven, June.
- 13) 松浦知和, 大川 清. (シンポジウム: 呼吸試験をめぐるコンセンサスと将来の展望) 13C-glucose 呼吸試験を利用した3次元還流培養系の活性測定法とその応用. 第50回日本消化器病学会大会(DDWJ2008). 東京, 10月.
- 14) 田中 賢, 松浦知和, 永妻啓介, 瀧川真吾, 前橋はるか, 田尻久雄, 中田浩二, 池脇克則(防衛医科大学), 斉藤勝也(東京海上日動火災), 松林恒夫(クロレ工業), 相澤 守(明治大学). ミニバイオ人工肝臓を用いた 13C-glucose 呼吸試験の基礎的検討. 第11回日本呼吸病態生化学研究会合同学術大会. 東京, 10月.
- 15) 田中 賢, 松浦知和, 永妻啓介, 前橋はるか, 田尻久雄, 中田浩二, 池脇克則(防衛医科大学), 斉藤勝也(東京海上日動火災), 松林恒夫(クロレ工業), 相澤 守(明治大学). 13C-glucose 呼吸試験を用いたミニバイオ人工肝臓における糖代謝の検討. 第22回肝臓洞壁細胞研究会学術集会. 久留米, 11月.
- 16) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahlöf B, Mochizuki S, the Jikei Heart Study group. Effect of valsartan administration in Japanese women with hypertension and cardiovascular diseases: Subanalysis results by gender from the Jikei Heart Study. 第72回日本循環器学会総会・学術集会. 福岡, 3月. [Circ J 2008; 72(Suppl. I): 126]
- 17) 吉田 博. メタボリックシンドロームと特定健診一脂質異常症の評価を中心に. 第26回日本臨床化学会甲信越支部総会. 妙高, 6月.
- 18) Yoshida H, Yanai H, Kurosawa H, Tada N. Clinical significance of RLP measurement. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. つくば, 7月.
- 19) 吉田 博. 動脈硬化症の成因とリスク評価における酸化 LDL の役割. 第48回日本臨床化学会年次学術集会. 浜松, 8月. [臨化 2008; 37(Suppl. 1): 155]

IV. 著 書

- 1) 杉本健一. チアノーゼ. 市田公美, 細山田真編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 東京: 廣川書店, 2009. p.8-9.

- 2) 須江洋成. てんかんの薬物治療. 松浦雅人. てんかんのクリニカルクエスト 194. 東京: 診断と治療社, 2009. p.164-8.

V. その他

- 1) 廃棄物処理における新型インフルエンザ対策検討会. 廃棄物処理における新型インフルエンザ対策ガイドライン. 環境省大臣官房廃棄物・リサイクル対策部. 2009.