

臨床医学研究所

教授：多田 紀夫 (兼任)	脂質代謝学，高齢医学，医学教育，臨床栄養学，臨床検査学
准教授：保科 定頼 (兼任)	臨床検査医学・臨床微生物学
准教授：坪田 昭人	肝臓病学・消化器病学
講師：並木 禎尚	消化器病学・臨床腫瘍学
講師：成相 孝一 (実験動物研究施設より出向)	生殖生理学・実験外科学

教育・研究概要

医学部学生の選択実習を積極的に受け入れている。医学部講義は副所長の保科定頼准教授は臨床微生物学を分担しており，大学院生対象の講義も行っている。坪田昭人准教授は柏病院看護学科の講義も行っている。

I. 臨床微生物学

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もとめた。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。

II. 酸化ストレスによる肝発癌遺伝子の検討

慢性肝障害からの肝発癌の過程において酸化ストレスと関連性が強い遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにする：持続的な酸化ストレス状態で自然発症する肝腫瘍原性動物モデルを用いて，膨大な遺伝子数と情報の中から，有意な関連遺伝子を明らかにしている (Microarray データは NCBI GEO に登録)。

III. 新規抗酸化剤の開発

ラクトフェリンの抗酸化活性と新たな作用機序を証明している。そのラクトフェリンの新規剤型としてのペグラクトフェリンを開発しており，臨床応用へ向けて研究中である。

IV. C型慢性肝炎における治療法の向上

現代の国民病とも言われる C 型慢性肝炎に対する治療効果の向上とより合理的な治療法を確立することで，患者の経済的負担や精神的・身体的負担を軽減する。これは医療経済への貢献にもつながり社会へ還元でき得る。附属柏病院の消化器・肝臓内科と共同でウイルス動態等の解析や新規プロトコールの治験を行っている。

V. 磁性ナノ粒子による革新的な癌治療ドラッグデリバリーシステムの開発

磁気エネルギーを利用し，病巣に薬剤・遺伝子を効率良く送達する技術を開発している。特に，自己会合型磁性脂質ナノ粒子を世界で初めて発明し，当該ナノ粒子が遺伝子の送達に非常に有利であることを発表した (Nature Nanotechnology)。また，同過程で発明した新技術について特許出願 (2 件) を行っている。尚，研究費については，産業技術研究助成事業 (研究代表者：並木禎尚，平成 20～24 年：NEDO)，双葉電子財団 (研究代表者：並木禎尚，平成 20 年度) による助成金を受けている。

VI. 光線力学療法(PDT)を応用した卵胞退行の誘導に関する基礎的研究

多嚢胞性卵巣 (PCO) は，排卵に至らない卵胞が異常に蓄積する卵巣疾患で，卵巣性の不妊因子としても重要である。一方，PDT は，標的細胞に選択的に取り込まれる光感受性物質を投与し，患部にレーザー光線を照射することで光感受性物質を励起させ，細胞死を導く物理学的療法である。PDT は主として腫瘍の治療に応用されるが，我々は光感受性物質が卵胞に集積する性質を利用して PDT による卵胞退行の誘導について検討しており，将来的には上述のような卵巣疾患の治療に応用させたいと考えている。

VII. その他

一般研究員の研究も進歩をみせ，「樹状細胞を利用した新規癌ワクチンの開発」として純化膀胱癌幹細胞様細胞と樹状細胞との融合細胞を利用した膀胱癌に対する細胞ワクチンと化学療法との併用療法が試みられ，臨床成果が積み上げられている。また，進行膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンと WT1 の併用療法の開発も同時進行されてきた。また，抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜フローラの変化と治療効果の検索に関する研究も開始され，脂質グループはこれまで確立してきた血清抗菌活性と HDL と

の関連をさらに発展させ、抗ウイルス活性を HDL に想定し、川崎病治療の可能性を証明するとともに、同疾患に合併する動脈硬化性病変との関わりを探る研究も開始された。

このうち、「がん診断や治療を目指した磁性ナノパーティクルの開発」が平成 20 年度の新エネルギー・産業技術総合開発機能 (NEDO) の大型プロジェクト課題として、また「迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発」が先端医療開発特区の選択課題として決定された。

「点検・評価」

当臨床医学研究所は「患者さん中心の最高・最善の医療を研究面から支援し、かつ推進する」という理念のもと、研鑽を積んできた。平成 20 年度においては、専任教員 (専任研究員) として常勤 2 名、兼任 3 名、事務、技術職員 (計 4 名) のほか、消化器・肝臓内科、総合診療部、循環器内科、腫瘍・血液内科、麻酔科、脳神経外科、産婦人科など柏病院診療部に所属する教員が一般研究員として登録され、それぞれの研究テーマに取り組み成果を上げている。論文発表、特許出願などの成果も少しずつ多くなり内容も充実してきた。特に、産業技術研究助成事業については、提案時に想定した進捗度を大幅に上回り、前倒し研究助成金が交付された。

こうした活動の一部は平成 21 年 3 月 3 日に開催された「DNA 医学研究所・臨床医学研究所合同研究発表会」にて報告された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Satoh K, Aizawa M, Takamatsu S, Namiki Y, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. Four-week pegylated interferon alpha-2a monotherapy for chronic hepatitis C with genotype 2 and low viral load: a pilot, randomized study. *World J Gastroenterol* 2008; 14(47): 7220-4.
- 2) Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Murashima N, Saitoh S, Someya T, Tsubota A, Kumada H. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2008; 43(1): 63-70.
- 3) Koido S, Homma S, Hara E, Mitsunaga M, Namiki Y, Takahara A, Nagasaki E, Komita H, Sagawa Y, Ohkusa T, Fujise K, Gong J, Tajiri H. In vitro generation of cytotoxic and regulatory T cells by fusions of human dendritic cells and hepatocellular carcinoma cells. *J Transl Med* 2008; 6: 51.
- 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; 17: 7-18.
- 5) Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis* 2008; 201(2): 345-52.
- 6) Yanai H, Tada N. A simple hepatic cyst with elevated serum and cyst fluid CA19-9 levels: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 14; 2: 329.

II. 総 説

- 1) 多田紀夫. 【全身病としての動脈硬化症をふまえた血管内治療の現況と展望】全身病としての動脈硬化症と予後. *循環器* 2008; 64(1): 3-8.
- 2) 多田紀夫. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】高脂血症から脂質異常症へ. *臨床* 2008; 113(4): 388-92.
- 3) 多田紀夫. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】脂質異常症の治療 食事療法. *臨床* 2008; 113(4): 521-6.
- 4) 多田紀夫. メタボリックシンドロームの予防を目指して 地域医療と産業衛生の立場から 特定健診・特定保健指導を考慮したメタボリックシンドロームの食事療法. *京都医会誌* 2008; 55(2): 35-47.
- 5) 多田紀夫. 【食後高血糖と食後高脂血症】食後高脂血症に及ぼす因子は? 食後高脂血症に及ぼす因子について教えてください. *肥満と糖尿* 2008; 7(6): 887-90.
- 6) 多田紀夫. 【メタボリックシンドロームのその後を考察する】保険診療では高脂血症 (脂質異常症) にどのようにアプローチするか? *Vascular Med* 2009; 5(1): 22-9.
- 7) 多田紀夫. 【脂質異常症の病態と治療 レジデントのための】高トリグリセライド血症の治療とそのエビデンス. *月刊レジデント* 2009; 2(1): 49-55.

- 8) 多田紀夫. 【脂質異常症 基本を踏まえた実践】正確な診断へいたるための道筋 保険診療で測定可能な脂質検査項目をどう診断に生かすか? 内科 2009; 103(1): 35-40.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 坪田昭人, 藤瀬清隆, 村田英則¹⁾, 小柳津研一¹⁾, 湯浅 真¹⁾(¹⁾東京理大). 活性酸素種の排卵への関与について. 第49回日本哺乳動物卵子学会. 名古屋, 5月.
- 2) 多田紀夫.(生活習慣病対策フォーラム)メタボリックシンドローム対策における食生活指導の実際. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. つくば, 7月.
- 3) 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.
- 4) Hoshina S, Yoshida H. Dioxin like compounds for anti-infective agents of know as its degrading enzyme from its resistant *Geobacillus midousuji* thermophile. 2nd World conference on Magic Bullets(Ehrlich II). Nurnberg, Oct.
- 5) 多田紀夫. (市民公開講座)長寿のための栄養科学. 第30回日本臨床栄養学会総会・第29回日本臨床栄養協会総会・第6回大連合大会. 東京, 10月.
- 6) 吉田 博, 柳内秀勝, 伊藤公美恵, 友野義晴, 塚原寛樹(富士化学), 多田紀夫. アスタキサンチン含有ソフトカプセル摂取の血清トリグリセライドに及ぼす影響. 第30回日本臨床栄養学会. 東京, 10月. [日臨栄会誌 2008; 30(1): 197]
- 7) 吉田 博, 正田 暢, 黒澤秀夫, 佐藤 亮, 阿部美佐子, 石井聡子, 歳川伸一, 鈴木恒夫, 堂満憲一, 柳内秀勝, 多田紀夫. 血中酸化LDL濃度測定の試薬間比較と小型LDLとの関連性. 第55回日本臨床検査医学会. 名古屋, 11月. [臨病理 2008; 56(補冊): 232]
- 8) 多田紀夫. (モーニングセミナー)スタチンの大規模臨床試験と安全性. 第29回日本臨床薬理学会年会. 東京, 12月.
- 9) 保科定頼, 吉田 博, 坪田昭人, 並木禎尚, 多田紀夫. ダイオキシン分解酵素の化学的性状を利用した化

学療法薬母核の提案. 第39回成医会柏支部例会. 柏, 12月.

- 10) 成相孝一, 中村元彦, 富山僚子¹⁾, 竹下俊行¹⁾(¹⁾日医大), 湯浅 真(東京理大), 坪田昭人, 並木禎尚, 保科定頼, 藤瀬清隆, 金山喜一(日大), 川口里恵, 田中忠夫, 大川 清. 末梢循環血中の食細胞の除去は排卵を抑制する. 第27回日本生殖免疫学会. 富山, 12月.
- 11) 成相孝一. 内分泌・神経・免疫系からみる排卵の機序. 第6回月経関連医学研究会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) Tada N. Effects of diacylglycerol oil on postprandial increase in serum triglyceride and remnant lipoproteins in humans. In: Katsuragi Y, Yasukawa T, Matsuo N, Flickinger BD, Tokimitsu I, Matlock MG, eds. *Diacylglycerol Oil*. 2nd Edition. Illinois: AOCS Press, 2008. p.82-96.
- 2) 多田紀夫. 脂肪食と高血圧症. 橋本信也編. 現代の養生訓: 未病を治す. 東京: 中央法規出版, 2008. p.34-44.
- 3) 多田紀夫. 第4章 管理・治療 治療薬剤(2)フィブラート系薬剤. 山下静也編. 最新医学別冊: 新しい診断と治療のABC13: 代謝1: 脂質異常症(高脂血症). 改訂第2版. 大阪: 最新医学社, 2008. p.245-54.
- 4) 多田紀夫. 脂質異常症(高血圧症)の薬. 別冊NHK きょうの健康: 生活習慣病の薬: 気になる知りたい 効果と副作用. 東京: 日本放送出版協会, 2009. p.24-35.
- 5) 多田紀夫分担執筆. 庄司進一, 松田重三編. CBTこあかり1: オリエンテーション. 第3版. 東京: 医学評論社, 2009.

V. その他

- 1) 並木禎尚, 成相孝一, 坪田昭人, 保科定頼, 藤瀬清隆, 多田紀夫. 磁性体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.
- 2) 保科定頼, 吉田 博, 坪田昭人, 並木禎尚, 多田紀夫. ダイオキシン分解酵素の酸素化学的性状を利用した化学療法薬母核の提案. 第39回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 3) 並木禎尚. 次世代磁性ナノ粒子による革新的な超早期癌診断法の開発. 双葉電子記念財団研究助成金贈呈式. 茂原, 7月.
- 4) 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.
- 5) 多田紀夫. 相談室: 代謝 脂質異常症. 暮らしと健康 2008; 9月号: 9.