

津田晃佑¹⁾、西井 孝¹⁾、坂井孝司¹⁾、高尾正樹¹⁾、中村宣雄(協和会病院)、服部麻木、鈴木直樹、米延策雄(国立大阪南医療センター)、菅野伸彦¹⁾(¹阪大)。四次元動作解析を用いた人工股関節全置換術での骨盤傾斜の検討。第19回日本コンピュータ外科学会大会。福岡, 11月。[日コンピュータ外会誌 2010; 12(3): 272-3]

- 13) Suzuki N, Hattori A, Teiri S¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾(¹Kyushu Univ). Development of a robot arm that has haptic sensation for augmented reality function of endoscopic surgical robot. Medicine Meets Virtual Reality 18. Newport Beach, Feb. [Proceedings of the 18th Medicine Meets Virtual Reality Conference]
- 14) Hattori A, Suzuki N, Teiri S¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾(¹Kyushu Univ). Development of training system for endoscopic surgical robot system for abdominal surgery. Medicine Meets Virtual Reality 18. Newport Beach, Feb. [Proceedings of the 18th Medicine Meets Virtual Reality Conference]

IV. 著 書

- 1) 鈴木直樹, 服部麻木. 第9編: さまざまな医用画像 第5章: VR (バーチャルリアリティ). 石田隆行(広島国際大), 桂川茂彦(熊本大), 藤田広志(岐阜大) 監修. 医用画像ハンドブック. 東京: オーム社, 2010. p.1355-65.

臨床医学研究所

教授 : 多田 紀夫 (所長) (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 (副所長) (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

教育・研究概要

「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」という当研究所の理念の下、研究が重ねられ、昨年に続き少しずつではあるが、臨床と基礎医学とを結ぶ、あるいはこの両者の狭間を埋める期待が持てる成果が醸成されてきた。所長の多田紀夫教授は東京慈恵会医科大学大学院医学研究科代謝・栄養内科学の担当責任者でもあり、当臨床医学研究所は代謝・栄養内科学との共同研究の場ともなっている。ここでは、現在3名の大学院生が研究活動を行っている。坪田昭人准教授は昨年同様に医学部講義のウイルス学を分担しており、大学院生対象は遺伝子組換え関連の講義を行っている。並木禎尚講師はNEDO産業技術研究助成事業に係る東北大学多元物質研究所の修士大学院生1名、および東京工業大学の修士大学院生2名の卒業論文に向けた指導を行うと同時に、前出大学院医学研究科代謝・栄養内科学の講師としても大学院生の指導に当たっている。

次に現在の中心的研究内容を記する。

I. 臨床微生物学

川崎病患者では極端なHDL-C値の低下がみられる。以前、我々は白血病などの血液疾患における感染症発症患者において血清抗菌活性の低下とHDL-C低下との関連性を報告すると同時に、この抗菌活性の局在がHDL-AポA1にあることを報告し、こうしたことを踏まえて川崎病患者の原因菌の検索と血清脂質代謝の関連性の検索を行っている。この連結として、血清中抗ウイルス活性分画の同定を行った。また、前年と同様、好熱菌酵素を用いて確立したダイオキシシン・バイオレメディエーション方法により、ダイオキシシン浄化率90% (W/W) 以上を確保し、感染性廃棄物とケミカルハザード物質の学内における適正処理方法を確立した。

II. 酸化ストレス誘導性の肝腫瘍原性遺伝子に関する機能解析

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、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した。その酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子の機能解析を行っている。

III. C型慢性肝炎の治療におけるトランスポーター遺伝子

C型慢性肝炎の標準的治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法である。その治療効果に及ぼす影響因子にHCVのリバビリンへの曝露がある。リバビリンが組織内に取り込まれるには、トランスポーターの存在が必要である。このトランスポーターの機能解析とその遺伝子のsingle nucleotide polymorphism (SNP)を研究し、治療効果との関連性を検証している。

IV. C型慢性肝炎の肝組織内microRNA/mRNAの網羅的解析

実際に治療を受けるC型慢性肝炎患者の肝組織内microRNA/mRNAを網羅的に解析し、特徴的なmicroRNA/mRNAの機能解析を検討している。

V. 次世代ナノ診断・治療を実現する「有機・無機ハイブリッド籠型粒子」の四次元精密操作（最先端・次世代研究開発支援プログラム：並木（研究代表））

広い国民不安を引き起こすインフルエンザなどの感染症、癌などの致死率の高い疾病に対して、早期診断法・からだに優しい治療法を開発し、医療の質を向上させることは我が国にとっても最重要課題の一つである。もし、光・磁気・超音波を遠隔操作し、薬剤の働きを自在にあやつることができれば、こうした課題を解決できる次世代技術として期待される。そこで、光・磁気・超音波のエネルギーを効率良く変換するナノサイズの極小カプセル『有機・無機ハイブリッド籠型粒子』を創生し、薬剤の集積・放出・効力を遠隔制御できる革新的ナノ医療の実現を目的に実験を重ねている。今まで「診断が難しかった病気」や「治せなかった病気」に対して「高感度迅速診断」や「からだに優しく良く効く治療」が可能となり、高齢者など弱者に優しい医療の実現は健康長寿・医療費削減・医療産業振興に貢献できると確信するからである。また、この技術をもって、創薬の

分野にまで貢献できることを計画している。（産業技術研究助成事業（NEDO）、基盤研究Bで築き上げた磁性ナノ粒子技術を診断・治療技術の開発に応用展開）

VI. その他

本年度も一般研究員が当臨床医学研究所を利用され、多く業績を残して頂いた。樹状細胞と膀胱癌細胞を融合した融合細胞ワクチンの基礎研究、進行膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンとWT Iペプチドの併用療法、肝細胞がんの超早期診断法開発の臨床研究とGPC3ペプチドワクチン臨床試験（平成22年度厚生労働科学研究費補助の研究分担）は継続しており、ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発（第I相臨床試験：NEDO技術開発機構の研究分担）、抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜細菌叢の変化と治療効果の検討も進行している。世界に先駆け我々が開発した陰イオン交換HPLCリポ蛋白定量法を利用した研究からは新たにLp(a)の測定も可能となり、これがわが校での科研費獲得に繋がった。

「点検・評価」

平成21年から平成22年にかけては所属研究員に係わる思わぬ事態の発生が重なり、貴重な学友を失う不幸に遭遇した。また、研究員にとって長期療養を余儀なくされる事態も発生した。まさに痛恨の極みであった。こうしたことにもかかわらず、今年も、当研究室をめぐり、専任研究員と一般研究員との協調の中、多くの研究論文が報告できたことはありがたいと感じる。当研究所の一面を担う研究技術員、一般事務員の方々による器械、器具の整備、調達、空調管理、事務処理の周到さにも感謝したい。大学からの補助、研究員の研究費獲得により、新たな実験器械、器具も増えつつある。こうした現有機器を最大に利用して、今後とも、「Bench to Bed, Bed to Bench」を目標とする臨床医学研究所を発展させていきたい。一方、設立11年を迎えての設備、器具の老朽化対策も同時に進めてゆかねばならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Fujise K, Namiki Y, Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2011; 17(4): 419-32.
- 2) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M, Namiki Y, Ohkusa T, Tajiri H. Over-

- lap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. Intern Med 2010; 49(12) : 1067-72.
- 3) Fuchigami T¹⁾, Kawamura R¹⁾, Kitamoto Y¹⁾(¹ Tokyo Institute of Technology), Nakagawa M (Tohoku University), Namiki Y. Ferromagnetic FePt-nanoparticles/polycation hybrid capsules designed for a magnetically guided drug delivery system. Langmuir 2011; 27(6) : 2923-8.
- 4) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahilof B, Mochizuki S; Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens 2010; 28(6) : 1150-7.
- 5) Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ito K, Yanai H, Tada N, Suzuki M. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. J Atheroscler Thromb 2010; 17(11) : 1160-6.
- 6) Yanai H, Kaneko H, Yoshida H, Tada N. A significant association between impaired glucose metabolism and polymyalgia rheumatica. J Atheroscler Thromb 2010; 17(10) : 1108-9.
- 7) 柳内秀勝, 友野義晴, 吉田 博, 多田紀夫. ジアシルグリセロール油のメタボリックシンドロームに対する応用の検討. 臨病理 2010; 58(1) : 39-44
- 8) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, Shimura Y, Yanai H, Tada N. Analysis of cholesterol levels in lipoprotein(a) with anion-exchange chromatography. J Lipid Res 2010; 51(5) : 1237-43.
- 9) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Antigen-specific polyclonal cytotoxic T lymphocytes induced by fusions of dendritic cells and tumor cells. J Biomed Biotechnol 2010; 2010 : 752381.
- 10) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Komita H, Takahara A, Nagasaki E, Ito M, Sagawa Y, Mitsunaga M, Uchiyama K, Sato K, Arihiro S, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Dendritic/pancreatic carcinoma fusions for clinical use: Comparative functional analysis of healthy- versus patient-derived fusions. Clin Immunol 2010; 135(3) : 384-400.
- 11) Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraiishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010; 16(10) : 1696-707.
- 12) Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tsubota A, Niiya M, Namiki Y, Tada N, Tajiri H. A mutation of the start codon in the X region of hepatitis B virus DNA in a patient with non-B, non-C chronic hepatitis. World J Hepatol 2011; 3(2) : 56-60.
- 13) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Takahara A, Komita H, Nagasaki E, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Regulation of tumor immunity by tumor/dendritic cell fusions. Clin Dev Immunol 2010; 2010 : 516768.
- 14) Sasaki T, Hiki Y, Nagumo S, Ikeda R, Kimura H, Yamashiro K, Gojo A, Saito T, Tomita Y, Utsunomiya K. Acute onset of rheumatoid arthritis associated with administration of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor to patients with diabetes mellitus. Diabetology International 2010; 1(2) : 90-2.
- 15) 伊藤公美恵, 友野義晴, 吉田 博, 保科定頼, 多田紀夫. 携帯型小型迅速生化学検査装置「コレステック LDX」の検討 Point of care testing (POCT) としての脂質測定法について. 医と薬学 2010; 64(5) : 491-6.

II. 総 説

- 1) 多田紀夫. 【職域におけるメタボリックシンドローム対策と特定健診・保健指導】メタボリックシンドロームにおける脂質異常症の治療. 成人病と生活習慣病 2010; 40(5) : 491-6.
- 2) 多田紀夫. 【メタボリックシンドローム (第2版) 基礎・臨床の最新知見】予防・管理・治療 メタボリックシンドロームの薬物療法 脂質代謝異常が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 フィブラート系薬. 日臨 2011; 69 (増刊1メタボリックシンドローム) : 614-20.
- 3) 多田紀夫. 【炎症と動脈硬化 基礎・臨床研究の最新動向】動脈硬化の予防・治療 抗動脈硬化・抗炎症の観点から 動脈硬化の予防・治療のための食事療法. 日臨 2011; 69(1) : 110-8.
- 4) 多田紀夫. アポリポタンパク CII 欠損症の診断. 医事新報 2010; 4514 : 92-3.
- 5) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 佐藤能理子, 多田紀夫, 吉田 博, 友野義晴. Apo C-II 欠損症へのジアシルグリセロール油の治療的応用. Prog Med 2010; 30(5) : 1452-61.
- 6) 湖上輝顕, 河村 亮, 山崎陽太郎, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. FePt/SiO₂ 複合型磁性ナノ粒子の作製. 紛体および粉末冶金 2010; 57(9) : 636-41.
- 7) 伊藤公美恵, 吉田 博. 特集: 高齢者疾患・治療の話題 高齢者の脂質異常症. Medicament News

2010 : 2027 : 7-8.

- 8) 比企能人, 佐々木敬. 【膝基礎研究の新しい潮流 Bench to Bedをめざして】インクレチンと腸膝相関. 胆と膝 2010 : 31 (6) : 553-7.

III. 学会発表

- 1) 多田紀夫. 職域における動脈硬化性疾患の一次予防対策. 日本動脈硬化学会実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 米沢, 4月.
- 2) 多田紀夫. 長寿のための食生活. 平成22年度東京慈恵会医科大学大学院特別講義. 東京, 5月.
- 3) 多田紀夫. 職域における動脈硬化性疾患の一次予防対策. 日本動脈硬化学会実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 高松, 6月.
- 4) 金網友木子, 木村 愛, 中尾正嗣, 小倉 誠, 多田紀夫. 急速な腎機能低下と消化管穿孔を発症したコレステロール塞栓症の一部検例. 第5回動脈硬化症例検討会-専門医とともに考える-. 東京, 7月.
- 5) 多田紀夫. 脂質代謝異常 食事療法のエビデンスと実際. 日本栄養士会メタボリックシンドローム予防のための健康セミナー. 和歌山, 9月.
- 6) 多田紀夫. 「生活習慣病から身を守るには」糖尿病患者さんの脂質コントロール. 三越厚生事業団第33回健康セミナー. 東京, 11月.
- 7) 多田紀夫. 生活習慣病における脂質異常症の治-内科医から小児科医への提案. 葛飾区医師会小児生活習慣病予防健診講演会. 東京, 11月.
- 8) 阿部美佐子, 黒沢秀夫, 木杉玲子, 小池 優, 広渡裕史, 坪田昭人, 吉田 博. インターフェロンの有効性とトリポ蛋白コレステロールの関連性. 第57回日本臨床検査医学会学術集会. 東京, 9月.
- 9) 坪田昭人. ここまで進歩したウイルス性肝炎の治療: 新たな展開と最新の知見. 市民公開講座「ウイルス肝炎・肝がんを克服するには?」. 柏, 10月.
- 10) 坪田昭人. 柏・流山地区におけるC型慢性肝炎の治療と医療連携. 肝疾患医療連携の会. 柏, 4月.
- 11) 洲上輝顕, 河村 亮, 北本仁孝, 中川 勝, 並木禎尚. 極薄で柔軟なFePt/高分子複合シェルを持つ磁性中空構造体. 2010年電気化学秋季大会. 厚木, 9月.
- 12) 洲上輝顕, 河村 亮, 北本仁孝, 中川 勝, 並木禎尚. 磁気誘導ドラッグ・デリバリー・システムに用いる柔軟なFePt/高分子電解質複合シェルから構成された磁性中空構造体. 第34回日本磁気学会学術講演会. つくば, 9月.
- 13) Fuchigami T, Kawamura R, Nakagawa M, Namiki Y, Kitamoto Y. Assembly of FePt nanoparticles on surface of silica microspheres covered with poly (dia-

ryldimethylammonium chloride) and formation of magnetic soft-shell microspheres. ISAMMA 2010 (The 2nd International Symposium on Advanced Magnetic Materials and Applications). Sendai, July.

- 14) Fuchigami T, Kawamura R, Kitamoto Y, Nakagawa M, Namiki Y. FePt-nanoparticles/polycation magnetic capsules designed for magnetically guided drug delivery system. 55th Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials (MMM 2010). Atlanta, Nov.
- 15) 伊藤公美恵, 友野義晴, 佐藤能理子, 尾藤通世, 柳内秀勝, 吉田 博, 並木禎尚, 坪田昭人, 保科定頼, 多田紀夫. 脂肪食負荷後のアポ蛋白B48の動態. 第43回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 16) 佐々木敬. 病態にあわせたインクレチン関連薬の使用. 野田市医師会学術講演会. 野田, 8月.
- 17) 嶋田耕育, 立花利公, 佐々木敬, 岡部正隆. 膵島形成過程における神経堤細胞の挙動および分布の観察. 第33回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
- 18) 三上 繁¹⁾, 神田達郎¹⁾, 今関文夫¹⁾, 高田伸夫¹⁾, 隆 元英¹⁾, 加藤慶三¹⁾, 西野隆義¹⁾, 坪田昭人, 杉浦信之¹⁾, 米満 裕¹⁾, 新井誠人¹⁾, 藤原慶一¹⁾, 横須賀収¹⁾(¹千葉大). C型慢性肝炎における治療前血球数と pegIFNα2a/Ribavirin (P/R) 併用療法の治療効果の検討. 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010). 横浜, 10月.

IV. 著 書

- 1) 多田紀夫. 第1章: パネルディスカッション「動脈硬化とその周辺」 3. 動脈硬化と生活習慣. 亀田治男, 矢富 裕, 河合 忠, 滝川一編. メディコピア51: 動脈硬化をめぐる: 予防と治療の新しい展開. 東京: 富士レヴィオ, 2010. p.40-67.
- 2) 多田紀夫, 小林明美, 荒木達夫. 第3章: 脂質異常症の食事療法 (Q31~43). 寺本民生 (帝京大学), 佐々木淳 (国際医療福祉大学) 編. 脂質異常症診療Q&A: 動脈硬化性疾患予防ガイドラインを実地診療に活かすには. 東京: 日本医学出版, 2010. p.39-59.

V. その他

- 1) 磁性ナノ粒子を活用しがん患部に薬を集中. 日経産業新聞 2010.9.28.
- 2) 東京慈恵会医科大学臨床医学研究所. 医療用途を目指した磁性中空カプセル. イノベーション・ジャパン 2010: 大学見本市. 東京, 9月.
- 3) 日立マクセル, 東京慈恵会医科大学. 世界初! 迅速・強力な遺伝子導入ツールを共同開発. イノベーション・ジャパン 2010: 大学見本市. 東京, 9月.