

# 旭川医科大学研究フォーラム



Asahikawa Medical University Research Bulletin

2017  
Mar.  
Vol. 17

# 旭川医科大学研究フォーラム 第17巻 (平成29年刊) 目次

## 投稿論文

出張型理科実験教室の教育効果～小中学の不登校生にも受け入れられるか？～ ……………津村 直美、春見 達郎、林 要喜知、中村 正雄、内島みのり	2
模擬患者を用いた面接演習による学生の学びの構造—質的統合法による実習前後の比較— ……………一條 明美、神成 陽子、綱元 亜依、升田由美子	18
外来機能実習における学びの内容—実習レポートからの分析— ……………荒 ひとみ、苫米地真弓、阿部 修子	27

## 依頼稿 (報告)

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題

1) CapSC 細胞を用いた多発性硬化症における再髄鞘化療法を目指した基盤研究 ……………板 東 良 雄	37
2) 精子の thigmotaxis の解析と、そのための新たな顕微鏡光学系の開発……………春 見 達 郎	38
3) TRPC ノックアウトマウスを用いた瞳孔括約筋収縮機構の解明……………金 子 智 之	40
4) 呼吸のダイナミクスと嗅覚情報処理の関連……………野 口 智 弘	41
5) 個別研究課題 臨床応用を視野に入れた 2' 3' cGAMP を用いた新規癌ワクチン併用療法の確立 ……………大 栗 敬 幸	42
6) STING アゴニストによる抗腫瘍効果をより高める免疫抑制細胞の制御方法の開発 ……………小 坂 朱	43
7) Hedgehog Interacting Protein の発現低下による膵発癌の可能性……………笹 島 順 平	44
8) 肥満・脂肪肝モデルマウスにおける鉄過剰発現メカニズムの解明……………長谷部 拓 夢	45
9) インフルエンザ脳症の新たな分子標的療法の開発……………高 橋 悟	47
10) 心臓大血管手術時における新しい脳循環モニタリング～術中レーザースペックル フローグラフィーを用いた眼底血流測定の有用性の検討並びに装置の開発～ ……………木 村 文 昭	49
11) 心停止ドナーからの肝臓移植に関する摘出、保存中の酸素供給に関する基礎的検討 ……………萩 原 正 弘	50
12) ラット前立腺癌モデルを用いた GnRH agonist, GnRH antagonist 及び外科的去勢術における 至適ホルモン療法の検討……………堀 淳 一	53
13) 流れ負荷装置を用いたメカニカルストレスが及ぼすヒト培養角膜上皮細胞への影響の解明 ……………宇都宮 嗣 了	54
14) ドパミントランスポーターの定量解析法の開発……………沖 崎 貴 琢	55
15) CAS 治療前後の中大脳動脈血流変化の検討 (flow assessment application を用いて) ……………和 田 始	56
16) 骨髄 (BMSC) 及び脂肪由来間葉系幹細胞 (ADSC) を用いた低侵襲治療に関する研究 ……………柴 山 尚 大	60
17) スケーリング則を用いた哺乳動物の肺胞モデル……………高 橋 龍 尚	62
18) 胎児、胎盤 11 β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素と新生児成熟に関する研究 ……………長 屋 建	66
19) 先天奇形症の出生前遺伝子診断およびオーダーメイド医療の展開……………水無瀬 萌	68
20) Metallothionein3 の糖尿病・糖尿病性腎症の発症・進展における役割の検討 ……………滝 山 由 美	69
21) 膵頭十二指腸切除における術後膵瘻の予測評価に関する研究……………今 井 浩 二	71
22) 心房細動患者における脳微小出血と無症候性脳梗塞……………齋 藤 司	72
23) 非アルコール性脂肪性肝炎におけるプロスタグランジン I <sub>2</sub> の役割解明……………糸 井 志 麻	73

## 海外留学の報告

海外留学で学んだこと - Elective Program in Tropical Medicine に参加して -

……………綾谷有美香、野村明日香、宮澤 愛梨、室田 美晴	74
------------------------------	----

## 学会の動向

消化器心身医学研究会を終えて……………奥 村 利 勝	77
第86回日本衛生学会学術総会 開催報告……………吉 田 貴 彦	79

## 本学教室員執筆書籍の紹介

ナニコレ? 痛み×構造構成主義: 痛みの原理と治療を哲学の力で解き明かす……………阿 部 泰 之	81
--	----

## 旭川医科大学回顧資料(18) 1990(平成2)年度

図書館システム電算化の元年……………藤 尾 均	84
回顧資料A・B・C……………	86

投稿規程……………	89
編集後記・表紙解説……………	90

## 投稿論文

# 出張型理科実験教室の教育効果 ～小中学の不登校生にも受け入れられるか？～

津村直美<sup>1)</sup> 春見達郎<sup>2)</sup> 林 要喜知<sup>1)</sup>  
中村正雄<sup>4)</sup> 内島みのり<sup>3)</sup>

### 【要 旨】

出張型理科実験教室が一般の小中学生のみならず、同年代の不登校生にも受け入れられる教育方法か否かを検証するため、旭川市や近郊の不登校生が通うゆとり教室「ゆっくらす」で「ゆっくらす理科教室」として2016年2月に、また、一般の子供達のための理科実験教室「わくわくサイエンス」を同年3月に、それぞれ実施した。両活動では、開催規模や諸条件が多少異なるが、子供達の様子やアンケート調査から活動状況を比較検討した。共通テーマは、1) マウスの水迷路学習、2) サーモグラフィー写真館、3) ビタミンCの定量、4) 自分の身体の仕組みを知ろう～関節の理解～、5) 室内森林浴の体験実験、6) 味覚攪乱物質を試してみよう、および、7) 音楽療法体験、の7ブースであった。どちらの活動でも、小中学生はマウスの学習実験や音楽療法体験ブースに強い興味や関心を示した。元々、自主性を尊重した参加・体験型の理科・音楽実習であったためか、提示された他の内容にも違和感や不快感などを示す子供達はほとんど見受けられなかった。「ゆっくらす理科教室」で特に印象的であったことは、はじめ各ブースをおそるおそる回っていた子供達が、音楽療法体験ブースでは一緒になって合唱する、あるいは、トーンチャイムの音を響かせて、単音の繋がりから曲を構成していく作業に夢中になったことである。アンケート調査が示唆していたこと

は、両教室での子供達の活動状況には大きな差異は認められなかっただけでなく、殆どの生徒に対して自然やサイエンスに関する興味や関心を呼び起こす動機づけとなったことである。以上、出張型理科実験教室は、不登校生の子供達に対しても教育効果が見込める極めて有望な授業形態であると考えられた。

### 【キーワード】

出張型理科実験教室、不登校生、アンケート調査、教育効果

### はじめに

科学技術新興機構（JST）は、小中高校から大学・大学院までの教育連携と各段階の接続強化をはかるため、平成18年度にサイエンス・パートナーシップ・プログラム（SPP）をスタートさせた。このプログラムは、子供達に科学技術、理科、数学に対する興味・関心と知的探究心等を育成し、進路意識の醸成さらには科学技術関連の人材層形成を目標としている。筆者らは、本教育支援制度を利用して11年前から高校生を対象とした理科実験教室に関わってきた。数年前からは中学生を対象とした出張型生命科学実験教室を新たに追加し、市内各所で実施してきた。これらの取り組みは一定の教育効果をもたらしたが<sup>1-3)</sup>、継続的かつ

<sup>1)</sup>旭川医科大学 生命科学、<sup>2)</sup>旭川医科大学 解剖学教室、<sup>3)</sup>国立病院機構 旭川医療センター、

<sup>4)</sup>NPO 法人 北海道森林浴研究会

広範な教育システムとして普及させるためには、今後どのような取り組みが望ましいかという課題は残されたままとなっている。

実験や観察を主体としたサイエンス教育をうけるチャンスが極端に少ない不登校生にとって出張型理科実験教室が新たな学びの動機付けになるかどうかは、教育の質向上や拡充という視点から興味深いものといえる。日本全国では、何かの理由で自分達の教室に入れない不登校生の数は、最近の15年間ほぼ横ばいの状態となっているが、小中学生の総数では12万人を超えるほどになっている<sup>4)</sup>。小学校では、全児童の1.2%ほどではあるが、中学校では8.2%ほどに急増する。高校では、逆に4.2%と減少する。このような変化は、小学高学年から不登校になる子供が目立ちはじめ、中学生になると学年ごとに増加してくる。高校での不登校生数の減少傾向は、義務教育を終えた不登校生は必ずしも高校進学をしないからである。それゆえ、高校生の不登校生数は新たに不登校生となった生徒数を反映しており、中学生と高校生の和である12.4%ほどが実態に近い数字と推測される。まさに、看過出来ない大きな教育問題といえる。

不登校生といってもその原因は様々であり、子供たちの生活実態も多様である。一般には、自宅に閉じこもって全く外出ができない引きこもりイメージが強いが、学校には毎日あるいは時々通える子供達も相当いる。このような子供達は保健室や特別編成クラスで学ぶが、一部の子供達は本来の教室に戻れるまでに回復することもある。また、教室に戻れないため、フリースクールや学校以外の学び舎に通う子供達もいる。ただ、不登校生には人とのかわりが苦手な子供達が多いため、マンツーマンか少人数でうける教育が多くなる。学習方法としては、教科書やプリント等を使った自学自習や家族あるいは家庭教師に依存することも少なくない。最近、NPO法人や私塾など多くの支援団体が教育的な機会を提供しているが、学びの機会が大きく制限された状況はあまり改善されていない。

旭川市では、それぞれの学校が不登校生の保健室登校を支援するだけでなく、教育委員会によるゆとり教室「ゆっくらす」の設置は新たな学びの場となっており、市内のみならず周辺の町村の不登校生が通っている。年度始めは十数名程度の不登校生が通うほどであるが、学期の進行とともに不登校生数は増加し、年度

末には50名を超えるほどになる。「ゆっくらす」には1名の専任教員が配置されているが、市内の大学生などがボランティアとして教育支援を行なっている。また、市内外の教育関係者や様々なボランティア団体も子供たちに学びの機会を提供している。

筆者らは、幾つかの理科実験や合唱合奏などの音楽教室を出張型理科実験教室に組み込んだ「ゆっくらす理科教室」を、2016年2月23日に子供達と彼らの指導教員に対して実施した。また、毎年、市内小中学生を対象とした理科実験教室（わくわくサイエンス）を同年3月6日に開催した。本稿では、「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」での実施状況やアンケート結果を比較検討し、不登校の子供達にも受け入れてもらえたか、学習の動機づけという教育効果が発揮されたか、さらには、日々の生活や学習のための行動変容につながったか等を評価したので、それらの結果を報告する。

## 材料と方法

### 1. 理科実験講座のテーマ

#### 【マウスの水迷路実験】

##### 内容

簡単なモーリスの水迷路学習装置（直径90cmのタライ）あるいはT字型迷路実験装置で5日間学習トレーニングしたマウス<sup>5)</sup>とトレーニングが不十分なマウスを用意し、児童生徒に提供した。生徒は以下の手順に従い、学習実験をおこなった。その後、マウスの学習内容について子供達に解説した。

#### 実験1：モーリスの水迷路学習

- ①まず、マウスの尻尾を持ち上げ、水を入れた丸いタライの決められた場所で静かに放した。
- ②水につかって泳ぎ始めたマウスが浅瀬に到達するまでの時間をストップウォッチで測定した。
- ③2分たっても浅瀬を見つけれなかった場合は、浅瀬に10秒間のせ、その周囲の状況をマウスに覚えさせた。
- ④毎回の水泳後、水からマウスをとりだし、乾いたタオルで水分を取り除き、ケージでしばらく休ませた。
- ⑤①～④を数匹のマウスでそれぞれ5回繰り返して、結果をまとめた。

## 実験 2 : T 字型水迷路実験

- ① 毎回、トレーニングしたマウス (T 字型迷路で 5 回以上繰り返して泳がせたマウス) や非トレーニングマウスのどれか 1 匹を T 字型迷路の中央部に放した。
- ② 泳ぎ始めたマウスが左右どちらに曲がるかまで観察し、結果を記録した。
- ③ 毎回の水泳後は、タオルでマウスの水分を拭き取り、ケージ内で十分マウスを休ませた。

## 【サーモグラフィー写真館】

### 内容

サーモグラフィーカメラは、赤外線を認識しその量の違いをカラーの違いとして記録した。赤外線はその物体の発熱量に比例することから、サーモグラフィーカメラではその被写体の温度を測定することができる。サーモグラフィーの原理や赤外線についての解説や視覚のしくみなども学習させることが多いが、今回は「楽しむ」ことを主眼に、何の解説もなしにサーモグラフィーカメラによる児童のポートレートを撮影する「写真館」として実施した。

### 実験方法

サーモグラフィーカメラ FLIR 社 E40 を用いて、希望する児童のポートレートを撮影した。本カメラは赤外線画像と同時にデジタルカメラ画像も同時に撮れる機能を有することから、その場で両方を 1 枚に合わせてプリントアウトし手渡した。

## 【ビタミン C の定量】

### 内容

ビタミン C が持つ抗酸化作用を、一般的な身の回りにある酸化還元反応を通じて理解するために、はじめに、必須栄養素の話、酸化ストレスについて解説した。次いで、酸化還元反応について解説した。具体的には、市販のポピドンヨード製剤を水に滴下して薄黄色を呈したところにビタミン C を加え、脱色する現象として演示実験を行った。また、子供達にはごく微量のビタミン C を実際に舐めてもらった。その上でビタミン C を多く含む食品について予想してもらった。さらに、以下の手順に従い、ペットボトルのお茶や種々の食品に含まれるビタミン C の量を比色法 (モニター試薬の発色度合いから濃度等を推定する方法) を

行った。

### 方法

ビタミン C 定量で一般的に用いられる呈色試薬 DCIP (ジクロロインドフェノール; ナカライテスク) の溶液を滴定液として、市販のビタミン C 飲料のビタミン C 濃度を測定した。予め 200mg/100mL となるように希釈したものを標準液として用意した。市販の飲料は希釈せずに測定試料とした。これらを用いて簡易滴定を実施してもらい、最後に、用意した計算式に従って市販の飲料中のビタミン C 濃度計算をしてもらった。

## 【味覚かく乱物質を試してみよう】

### 内容

ミラクルフルーツおよびギムネマ茶を用いて、私たちが普段口にするものの「味覚」が、舌の味蕾を介して脳に伝わること、そして、その途中で変化が生じることで「味覚」が変化することを学んだ。

### 方法

実習の前に、ポスターを用いて味覚や味覚を感じるしくみについて子供達に説明を行った。次に、レモンの小片を渡し、舐めてもらってまずは強い酸味を感じてもらった。ミラクルフルーツ凍結乾燥種子の種皮 (約 1/4 位) を舌の上で 2、3 分転がすように舐めてもらった後、先程のレモンの小片をもう一度舐めてもらい、感想を尋ねた。

ギムネマ茶の実験では、まず甘味を感じたことを確認した後、ギムネマ茶を口に含んでもらい、やはり 2、3 分そのまま飲まずにいてもらった。お茶を飲み込んでもらった後、市販のキューブ状チョコレートを食べてもらい、その感想を尋ねた。

## 【自分の体のしくみを知ろう～関節の理解～】

### 内容

骨や関節の観察による「ひじ」と「ひざ」の違いの理解: ヒトでは「ひざ」と「ひじ」がある場所は腕と足と呼ばれる。動物では前足と後足と呼ばれる。本テーマの目的は犬や猫などの四足動物が進化の過程で二足歩行のヒトになっていくと、前足と後足はどのように変化してきたかを理解してもらうことを目指した。

### 方法

腕や足を構成する骨の模型標本を用意し、児童の前で、教員が骨を組み立て「ひじ」や「ひざ」の動きを

実際に示した。同時に、児童にも自らの「ひじ」や「ひざ」の動きを行ってもらい、腕や足の中で骨がどのように動いているのかを理解してもらった。

### 【室内森林浴の体験実験】

#### 内容

ブースに立ち寄ってくれた子供達に森林療法の概略を説明し、実際に森の香り成分などの嗅ぎ分け実験をおこなってもらった。これらを通じて、森林浴に対する理解を深めてもらった。

#### 方法

- ①まず、室内森林浴を体験する前に血圧やストレスモニター（アミラーゼ活性）を調べた。
- ②デیفューザーを2台設置した室内で、森の香り（トドマツ精油）を6-7滴加えあらかじめ蒸気を拡散させた室内で約40分間静かに座ってもらい、パワーポイントやポスターを使った説明をおこなった。
- ③途中、小瓶に入れた揮発性オイル数種類（ピネン、リモネン、カレン）の臭いを嗅ぎ分けてもらい、それらの成分を言い当てるゲームを楽しんでもらった。
- ④約40分経過後、再度①の測定を再度行ない、森林浴前後の各自のデータを比較してもらった。

### 【音楽療法体験】

#### 内容

ピアノ、トーンチャイム、スカーフ、トライアングル、鈴など準備し、プログラムも作らず、曲目予定なしで、その子供たちに合わせた療法で関わって行った。

#### 方法

反応のない子供や一人でくる子供には、知ってくる曲を話してもらい、その演奏に手拍子をとってもらうことを心がけた。集団で集まってくる子供達には合奏することで音の構成がメロディーや曲をつくる手順を体験してもらった。教室全員が集まった時には、さらに馴染みの曲で合奏や合唱をおこない、最後がチンドン屋に扮する音楽パレードを子供達と共にこなした。

## 2. アンケート調査と分析方法

全ての講義や実験が終了した後、参加者にアンケート

用紙を配布した。「ゆっくらす」では26名分を回収した。「わくわくサイエンス」では、この3年間分を合わせた133名分で解析した。エクセルを使った単純集計あるいはクロス集計し、単純解析を行った。また、必要に応じて一部のデータにはMann-Whitneyの検定をおこなった<sup>6)</sup>。

## 結 果

### 1. 実施状況

今回の各実験テーマは、中学や高校の教科書等に記載されている実験を小学高学年から中学生向けにアレンジして実施したものである。各実験の説明は各ブースに1-2名ずつ配置した女子学生が担当した。参加型・体験型の教育スタイルをとるために、常に生徒と同じ目線に立ち、子供達の自主性を促す対応を心がけた。それでも、受け身的になってしまう参加者が多かったが、楽しんでもらうためのスタンプラリーやお土産なども各ブースで用意した。

「ゆっくらす」では、週日の授業の一環として実施した。開始直後は、朝礼を終えた子供達が2-3人ぐらいのグループでおそろおそろの会場に姿を現した。その子供達に実験材料、動物、楽器などを触ってもらうところから始めた。友達同士で一緒にくることのできない児童・生徒の場合、教員が同行する形で一緒に体験してもらうことにしたので、興味をもてそうなブースから自由に回っていた。

一方、「わくわくサイエンス」では日曜日に実施したため、課外授業というスタイルに近くなった。多くは友達同士や親子づれのリラックスした参加者が多かったため、特段の配慮はおこなわなかった。こちらもスタンプラリーなどによる景品などを準備して、すべてのブースを回ってもらうことを目指した。開催規模では、「ゆっくらす理科教室」での実験内容7テーマに加えて、他の実験テーマ5テーマおよび自然や環境問題を考えるポスター展示が5テーマあり、「ゆっくらす理科教室」の2倍ほどの規模となった。

### 2. 各実験ブースでの参加者の反応

#### マウスの水迷路実験

図1にこのブースのポスターを示した。モーリスの水迷路学習では、トレーニングされたマウスは、プー

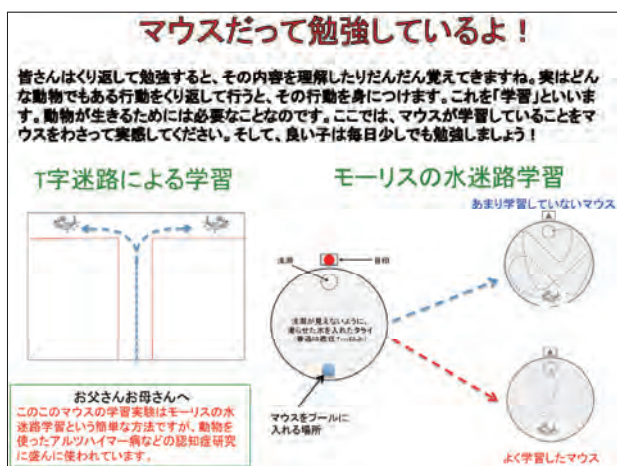


図1 マウス水迷路学習の説明図 (左: T字型迷路、右: モーリス水迷路)

ル壁面に貼ってある図形にむかってまっしぐらに泳ぐ行動を示した。これは、その近くに休息できる浅瀬(プラットフォーム)があることを学習しているからである。T字迷路では、まっすぐ泳いでT字路のスペースにたどり着くと、左右どちらかに曲がって進むマウスを作り出す実験であるが、トレーニングしたマウスでは、必ず期待通りの行動を示した。それゆえ、この実験を児童・生徒が繰り返しても、ほぼ同じ結果となった。

マウスが泳ぐことを知らなかった子供達がほとんどであったが、トレーニングマウスが想定通りの泳ぎをすることに、驚きの声をあげた児童・生徒が多かった。マウスを触ることができない生徒も中にはいたが、逆に、ペットのように可愛がる生徒もいた。「マウス学習能は弱小動物の生存に必要な資質だ」とか、「反復学習による学習成績の向上はヒトを含めた哺乳類に共通の特性である」という感想を述べる生徒がおり、参加者の多くは強い印象を受けた様子であった。また、「日頃の自分たちの生活にも参考になった」という意見も複数あった。驚くべきことに、「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」の参加者の反応には、あまり大きな差異が認められなかった。

### サーモグラフィー写真館

「ゆっくらす」では、写真の撮影を断る児童が多いかと危惧していたが、ほとんどの子供達は写真撮影を了承した。プリントアウトした写真を渡すと、デジタルカメラ像とサーモグラフィーカメラ像を交互に不思議

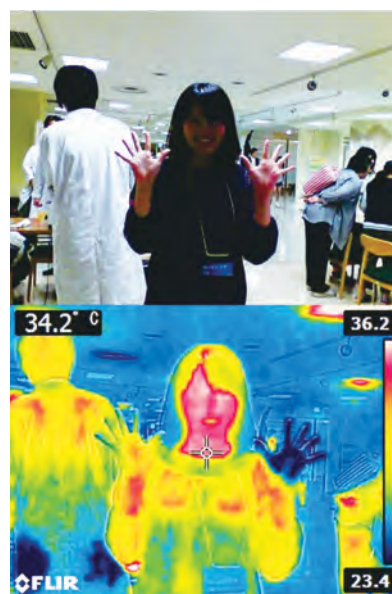


図2 デジタルカメラとサーモグラフィーカメラ像の比較

そうに見つめる姿が印象的であった。図2に、「わくわくサイエンス」での写真を示した。アイスノンや氷で冷やしたところや、お湯などで暖めたタオルを巻いたところは色の変化が大きく異なることが認識できた。その後、サーモグラフィーの原理より、様々な利用について話し合う生徒が多かった。「わくわくサイエンス」でもほぼ同様の反応であった。

### ビタミンの定量

図3にこのブースのポスターを示した。酸化や還元、さらには、原子・分子、イオンなどについて中学校でも未履修の生徒は多かったが、ポピドンヨード製剤の色がビタミンCにより瞬時に消える現象に対しては、児童も生徒も関係なく、一様に感嘆の声が上がった。

定量的な実験操作ではなかなかうまくいかない児童・生徒もいたが、概ね、中学生の生徒は手法と原理をよく理解できたようである。参加者全体の結果をボードに書き出したところ、市販の飲料をビタミンC含有量でランク付けする作業には興味をもって参加してくれた生徒が多く、また、ランク付けも実験者に関わらずほぼ一定の結果が得られた。

ただ、ビタミンCを多く含む食品に関する質問では、レモン程度しか挙げられない子供が多く、まだ家庭科等の教科の学習ではあまりこの点を強調してい

## ビタミンCって何だろう？

**そもそもビタミンとは？**

ビタミンとは、三大栄養素(タンパク質、糖、脂質)ではないけれど、体にとって絶対に必要な栄養素のことです。  
体の中では合成できないので、食べ物からとらなくてはなりません。

**ビタミンにはどんな種類があるの？**

油に溶ける	ビタミンA	暗い所で物を見る力。
	ビタミンD	骨の形成。免疫調節。
	ビタミンE	体(特に神経)の成長に必須。
	ビタミンK	血が出た時に血を固める。
水に溶ける	ビタミンB群	B1, B2, B6, B12, ナイアシン
	ビタミンC	葉酸、パントテン酸、ピオチン
		体の成長や、健康の維持。

**ビタミンCの多い食品ベスト32**

赤ピーマン	170	ケール	81	モロヘイヤ	85	ハム(ロース)	50
黄ピーマン	150	からし菜漬	80	いちご	82	ベーコン(ロース)	50
ゆず(果皮)	150	ピーマン	76	ししとうがらし	57	かぶの葉のぬか漬	49
アセロラジュース	120	にがり(ゴーヤ)	76	みず菜/生	55	きんかん	49
パセリ	120	めんたいこ	75	ブロッコリー	54	ハム(ボンレス)	49
芽きゅうり	110	糖	70	カリフラワー	53	かぶ(葉)	47
レモン(金栗)	100	キウイフルーツ	69	レモン(果汁)	90	かいわれだいこん	47
なすのからし漬	87	レッドキャベツ	68	ハハイヤ	90	つまみ(生)	47

100g当りのmg含有量

**酸化と還元**

	酸素	水素	電子	
酸化	得る	失う	失う	← 老化の原因の一つ
還元	失う	得る	得る	

**ビタミンCの抗酸化作用とは？**

ビタミンCは、他の物質を還元(水素を加える)します。これが**抗酸化作用**です。そのとき、ビタミンC自身は酸化されて(水素を失って)デヒドロビタミンCとなります。

**調べてみよう ①**

うがい薬の色(赤茶色)はビタミンCでどうなるかな？

**調べてみよう ②**

ペットボトルの「お茶」の成分を見ると「ビタミンC」と表示されています。お茶にどれだけのビタミンCが含まれているのか調べてみましょう。

**ビタミンCの働きは？**

- ・ビタミンCは、非常に強力な還元作用=抗酸化作用を持っています。
- ・鉄の吸収を助けます。
- ・コラーゲンの産生にも必要です

**ビタミンCが足りないとどうなるの？**

- ・壊血病……皮ふや口などの粘膜からの出血。死にいたる。
- ・病気に感染しやすくなる。けがの治りが遅くなる。
- ・肉体的疲労

**ビタミンCは1日にどれだけ取ればいいのか？**

厚生労働省は以下の量を1日当たりの推奨量としています。  
乳児40mg 小児(3~11歳)45~80mg 12歳以上100mg

図3 ビタミンCブースの実験内容

ないことが考えられた。こちらが投げかけた質問には難しく感じられたものもあったが、視覚的变化はやはり学びのきっかけになると推察された。「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」の差というより、小中学生の学習項目の差異が影響したテーマであった。

### 味覚かく乱物質をためてみよう

本テーマ(図4)では、常に教員が児童・生徒に声をかけ感想を尋ねながら、作業が一方通行にならないように配慮した。参加した子供達は、とにかく味覚変化の不思議さに驚いていた。「味覚は個人差が多く、個性である」と説明した後、ミラクルフルーツの実験をした。酸っぱいレモンがミラクルフルーツで甘くなることを全員が体験でき、参加者は皆大はしゃぎであった。酸っぱい食酢も甘く感じたと感じた子供もいた。ただ、「塩味は変化がなかった」、「昼食の梅干しでも味が変わった」、「ミラクルフルーツ自体の味にはほのかな甘さが感じられた」などと話す子供達が多かった。

次に、ギムネマ茶を口に含んだ際は多少苦味を訴える子供達が多かった。その後、チョコレートを口に含むと一様に顔をしかめ、「甘くない」「まずい」などの

感想が多く発せられた。ギムネマ茶の実験では、お茶の苦味に耐えられないと感じた子供達がいた。普段から苦味を鋭敏に感じるという傾向もあった。その後、チョコレートを食べたまったく甘味がなくなっていたことに驚く、あるいは、落胆する児童や生徒も多かった。これらの実験の結果、ミラクルフルーツは酸味を甘味に変え、ギムネマ茶は甘味を感じなくさせるという体験は、参加全員が経験できたようであった。

さらに、これら食品や嗜好品が何に应用可能かという質問を中学生が多い場合に投げかけたところ、「カロリーの高いスイーツをとらなくても甘さを感じることができる」ことや、「甘い食物が美味しくなるなり食生活をとることができる」と答えた生徒がいた。そのため、ダイエットや健康維持などに使えるという興味深いアイデアもでてきた。感覚的な反応をみるテーマは、誰にでも受け入れられる楽しいテーマの一つと感じられた。

### 自分の体のしくみを知ろう~関節の理解~

始めに、「ひじもひざもその前後の骨は、近位が1本、遠位が2本と同じ構成である。関節では、前者が

- 7 -



## 「味」って何だろう？ すっぱいレモンはミラクルフルーツでどうなるかな？

私たちの「ペロ：舌」の表面には味を感じる「味蕾（みらい）」という場所がたくさんあります（数千個）。「味蕾」の中には、さらにいろいろな味に対する受容体（じゅようたい）があり、いろいろな味の分子が受容体と結合すると、脳にその情報が伝わり、その味を感じるのです。

**私たちが感じるいろいろな味**

- 甘味（あまみ）・・・砂糖
- 酸味（さんみ）・・・レモン
- 苦味（にがみ）・・・ゴーヤ
- 辛味（からみ）・・・唐辛子
- 旨味（うまみ）・・・味の素



☆ミラクルフルーツって知っていますか？  
すっぱい味がとっても甘く感じますよ。

では、試してみる前に少しお勉強を・・・

砂糖などの甘味の物質が「ペロ」の上の「甘味の受容体」にくっつくと、その受容体は脳に「甘い！」って伝えます。それで私たちは脳で甘みを感じます（下図①）。

ミラクルフルーツの種の中にはミラクリンという物質があります。このミラクリンは「甘味の受容体」にくっつきませんが、それだけでは甘味を感じません（下図②）。

甘味の分子が受容体に付くと、脳に「甘い」と伝えます



① 甘味

ミラクリンが受容体にはくっつきませんが、それだけでは甘味を感じません



② ミラクリン

ミラクリンが「甘味の受容体」に付き、さらに口の中が酸性になると「甘味の受容体」が脳に「甘い！」って伝えます（下図③）。すっぱいもの（レモンや酢）を食べると口の中が酸性になるんだよ。



③ レモン酢 酸性

それでは、まずはミラクルフルーツをなめてみましょう・・・

図4 「味覚攪乱物質を試そう」実験のポスター

3種（蝶番、球、車軸）の関節からなる複合的な関節で、後者は蝶番関節だけである。さらに、前者はその関節構造のおかげで、屈伸運動だけでなく、回内回外運動ができる」ことを、骨モデル標本を使って説明した。

参加者は、普段気に留めずに行っている身体の動きのしくみを知って、非常に興味深そうであった。特に、回内回外運動では、手首を回す運動でも肘の根元の橈骨と尺骨の車軸関節が重要な働きをしていることに驚き、何度も手首を回している子供達もいた。理論的な説明より、実際に腕や足の動きをおこなってみることで、それらの仕組みの違いに理解を示す参加者が多かった。それゆえ、骨の模型をつかって手や指の動きを易しくしく学ぶことは小学生にとっても理解が可能なテーマであると判断されたことから、児童や生徒にも違いを理解するテーマとしては望ましいテーマと考えられた。また、「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」の参加者ともに理解しやすい人気のあるテーマの一つであった。

#### 室内森林浴の体験実験

子供達は針葉樹の香りに様々な反応を示した。3種類のオイルに対しても、日常生活で思いつくことが

多かったからといえる。そのため、ピネン、リモネン、ボルニル酢酸、リナロールについての確に由来を当てていた。ピネンは木登りをしたとき手に付いたヤニのにおい、リモネンは「オレンジの香り」、ボルニル酢酸は「森の湿ったにおい」などと、生き生きと答えていた。「ゆっくらす理科教室」では参加者の都合で、全員の生化学的指標、ストレス指標の測定はできなかったが、この実験の前後にはあまり激しい動きをせず落ちついた状態で測定した子供達の場合、森林浴前後のデータでは平均値の比較で幾つかの変化が観察された。森林浴後では血圧は低めになり、脈拍も安定する傾向があった。これらの健康マーカーやストレス値の森林浴後の変化は、身体がよりリラックスする方向に変化したことを示唆している。

森林浴は季節により、また、個人差もあることを理解した上で、今回の結論を生徒に説明した。予想通り、小学生や中学生は健康そのものであるため、効果がでにくかった。今回も平均値では差異があったが、統計的には有意差がなかった。この実験の対象者としては必ずしもふさわしくないと考えられた。そこで、「森林浴はどのような方に適しているか」との質問をきっかけにして参加者との話し合いを始めたところ、「高血圧や生活習慣病の人々が良いのではないか」とい

う結論にまとまった。健康を意識する大切さを考える時間となった。

「わくわくサイエンス」では会場が広すぎたため香り物質の作用も弱かった。また、周囲がより騒々しい雰囲気であったため、明快な結果が出ない参加者もしばしば存在した。

### 音楽療法

「わくわくサイエンス」では、集団で歌うことや合奏することから始められたが、「ゆっくらす」では子供達の集まり方が時間によって対応を変えざるを得なかった。例えば、始めは先生に寄り添われポツンと座って、話しかけても黙って聞いているだけだった。表情は無表情。約2時間過ぎた終わりに、もう一度声をかけてリクエストを聞くと、「千と千尋の神隠し」と小さな声でポソッと伝えてくれたので、まわりの生徒たちにトライアングルと鈴で3拍子をとってもらい、ピアノで弾いて参加者全員で歌った。その子は指でリズムをとり、恥ずかしそうに私に微笑んでいた。

他のブースを体験し終え、次第に生徒が集まってきた頃、その段階で少しずつ合奏や合唱を試みた(図5)。5~6人の男女が集まってきた時には何かを歌おうと誘うと、合唱曲「手紙~15歳の君へ」がリクエストされた。さらに、参加者がほぼ全員が集まってきた段階では、トーンチャイムという楽器を配り、コード(和音)のグループ分けをし、唱歌「ふるさと」をみんなで合奏した。初めて聞くトーンチャイムの音にみな表情が柔らかくなっていた。

最後に、チンドン屋に扮して、大判の色とりどりのスカーフを頭や首に自由に結び、太鼓や鈴やマラカス



図5 音楽ブースで合唱の様子

など好きな楽器を持ち、「ピアノを吹く私に続いて来てください」と弧を動きながら行進した。明治時代の「美しき天然」を使い、ワルツのリズムで楽器を鳴らしながらの先生や生徒など20-25人ほどで室内行進をした。

また、生徒の中にピアノの弾ける子がいたので、卒業式の練習曲を伴奏してもらいみんなで合唱した。積極性を引き出すことがうまくできたので、普段一緒に学ぶ仲間という意識もできてただけでなく、弾くピアノに声も盛り上がった。

一方、わくわくサイエンスでもこのブースでは人気があったが、合奏や合唱でも「ゆっくらす理科教室」のような大きな変容が参加者には見られることはなかった。普段から子供達の学校生活を含めた日常生活にこうした活動が織り込まれているためと考えられるが、音楽は心理面に大きな影響を与える可能性が実感された。

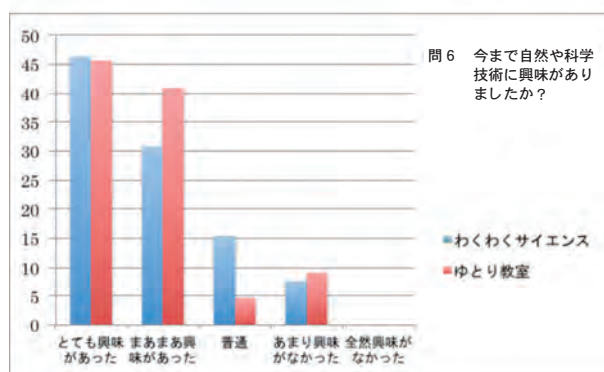
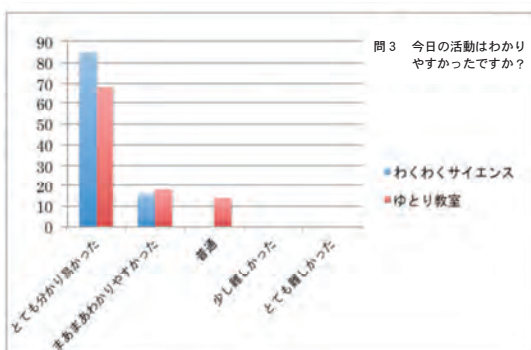
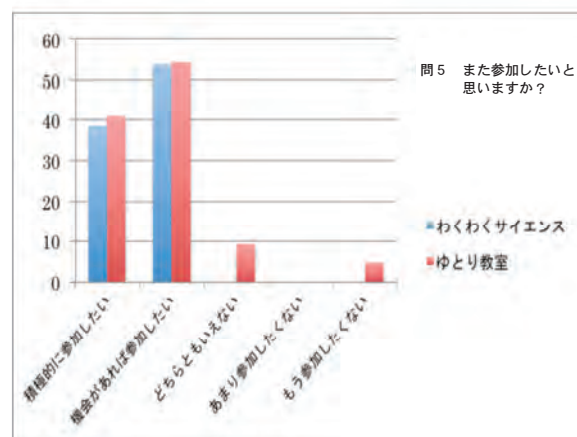
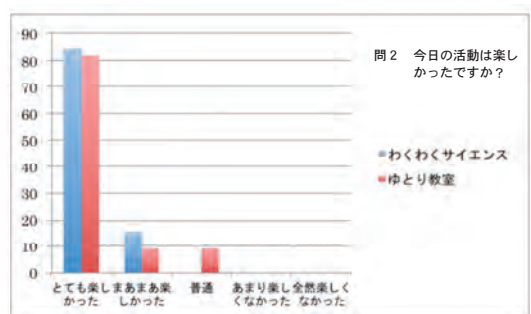
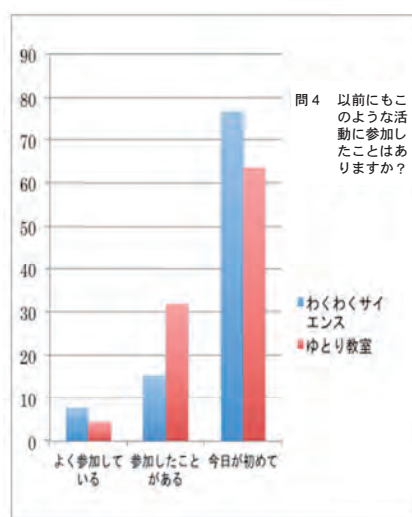
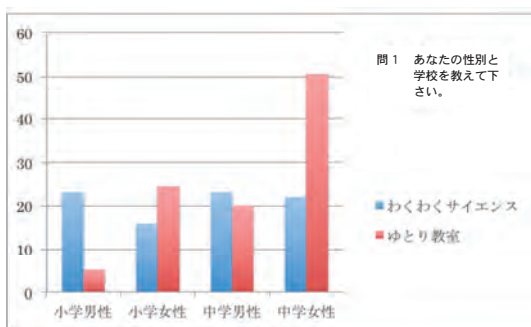
### アンケート調査の比較

本理科実験を参加者のアンケート結果から振り返るため、問1~問12の結果を「ゆっくらす理科教室」および「わくわくサイエンス」で比較検討した。

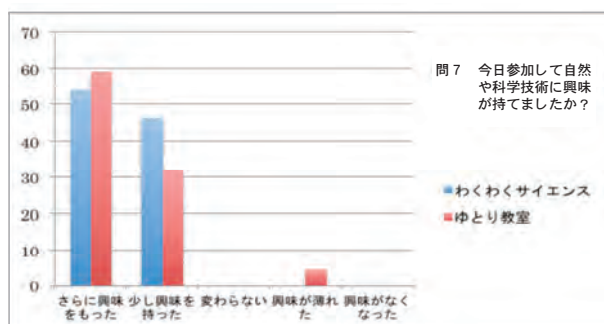
問1にある対象の児童・生徒の学年や男女比は、2つの活動ではやや異なっていた。特に「ゆっくらす」では女子の割合が多かった。この理科実験教室が開催された日(火曜日)には、半数以上の児童や生徒が何らかの理由で欠席したためである。

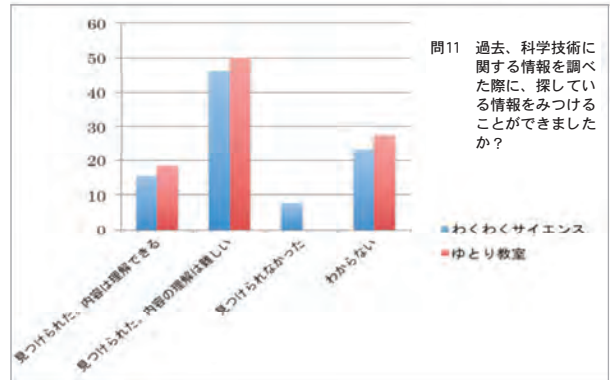
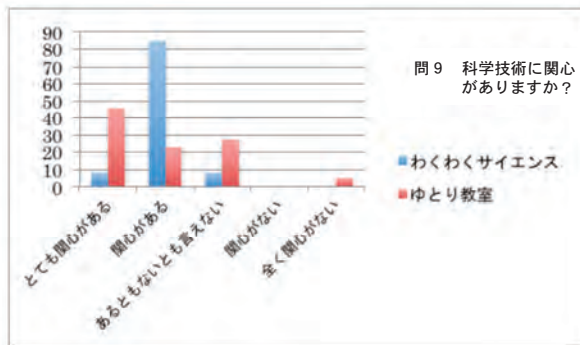
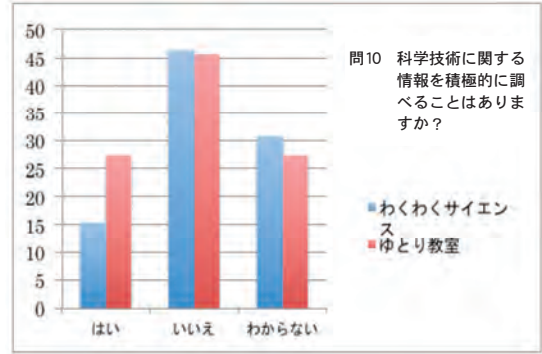
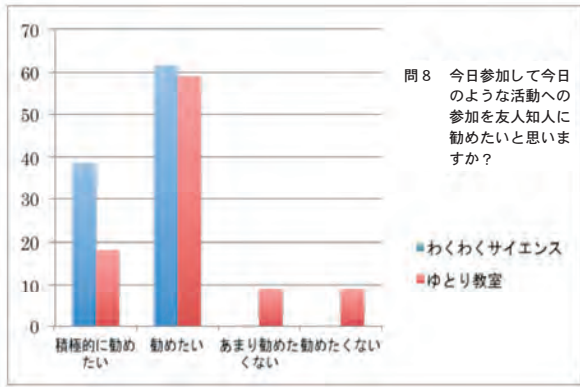
第一に注目すべきは、問2の活動を「楽しい」と感じた子供は、どちらの活動でも80%を超えたことである。身体を動かして学ぶ楽しさや五感を刺激されて感じる実験が多かったことがこの結果に繋がったのであろう。ただ、「ゆっくらす理科教室」では、音楽療法体験ブースのように、これまで多人数でおこなうイベント風の学びに入っていけない子供達が若干存在していた。

問3の理解度に関する質問では、「まあまあ分かり易かった」という評価とそれ以上の評価の合計は、どちらの教室も90%を超えた。やはり、実物を見て変化する様子や再現よく観察できる実験では、結果は理解し易かったためと考えられる。また、問4の「参加経験はどちらの活動でも少なかった」にもかかわらず、問3の結果が得られたことは注目に値する。



「また、このような活動に参加したいか」という問5では、どちらの活動の場合でも「概ね参加したい」という意見が90%を超えていた。ただ、「積極的に参加したい」とする子供達は40%前後であった。問6のこれまでの自然や科学技術に対する興味については、50-55%ほどの子供達が「まあまあ興味があった」と回答したことから判断すると、問2や問3の「面白かった」とか「分かり易かった」という回答は教育的な動機づけ効果を示唆すると考えられた。ただし、問7で明らかのように、本活動の「受講後にさらに興味が増した」という最も意欲的になった子供達は53-59%であった。このグループでは、本活動によって新たに「受講によって興味が増えた」という割合は、問7と問6の差である8-15%前後と推定される。問6で、「普通」および「余り興味なかった」というグループには13-24%の子供達がいたが、問7では興味を持

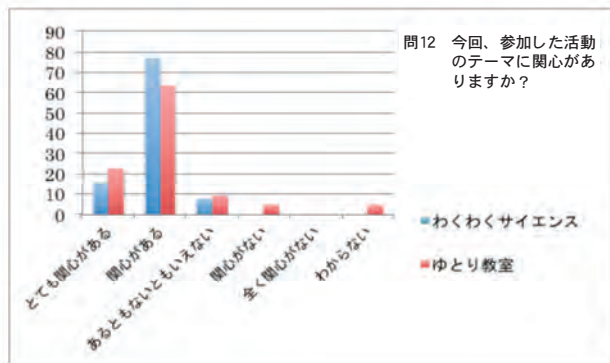




つ方向に変化していたことには、大きな意義が感じられる。ただし、問7では、興味が薄れたとする子供達が4%ほど「ゆとり教室」で存在していたことは、今後検討しなければならない問題点と考えられる。

問8で、「知り合いや友達に同じような活動参加をすすめるか」という点では、80%以上の参加者が「すすめる」ということであったが、逆に、ゆとり教室では20%が消極的であった。このことから、本活動が、あるいは、今回の活動の実施方法が、必ずしも学習の意欲向上につながらない子供達がいることを示唆している。問9では、「科学・技術に関心がある」という点では、参加者の興味の持ち方に大きな広がりやすであったためと考えられた。

問10では、「積極的に自ら科学・技術の情報を調べる」と答えた参加者がそれほど多くないことは、実社会の人々の構成に類似しているように感じられた。問11では、自ら情報を調べようとすると、理解することの難しさが前面でしまったからだろう。最後の問12では、今回の実験テーマに限って言えば、「関心を示している」及び「とても関心がある」の合計が90%ほどとなっていた。以上のことから、自然やサイエンスの面白さに触れるのは、小学高学年から中学生にわたる年代が最適な年齢層であると推察された。



## 考 察

### 「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」の実施状況

「ゆっくらす」での実施日は雪模様の火曜日となってしまう、気温も最低のなっていた時期にあたってしまった。そのため、心身の体調が影響したためか、実際に参加できた児童・生徒は予想の半数以下であった。また、ゆとり教室が設置されている同じ建物での開催であったので、子供達の多くは平日の特別授業という捉え方をしていたようであった。

今回の「ゆっくらす」での活動で、筆者らは Teaching Assistant (TA) として 10 名の本学女子学生を採用した。

彼女らにとっては、このようなサイエンスイベントの準備や実施の経験が将来の医療対象者に接し方を学ぶ上で貴重なキャリア体験（職業体験）となる可能性を考慮してだけでなく、「ゆっくらす理科教室」の子供達がより話しやすい環境をつくりあげるためでもあった。それゆえ、各ブースに1-2名の担当者を配置し、参加した子供達とのコミュニケーションを図ることを最大の目標とした。そのために、今回の参加型の理科実験や合唱の楽しさを体験してもらおうあらゆるケースを想定して臨んだ。幸いなことに、開催中には大きなトラブルがなかったようで、当初の想定通りに比較的スムーズに児童・生徒と対話ができたとはいえる。

「わくわくサイエンス」でも、TAに関してはほぼ同じメンバーで同様の対応をとることとした。ただ、「わくわくサイエンス」は日曜日のリラックスした雰囲気の中で開催されているイベントという捉え方をしている小・中学生が多く、また、親や友達と一緒に買い物ついでにこの活動に参加したという子供達も多かった。

一方、「ゆっくらす理科教室」と「ワクワクサイエンス」の活動で一つの大きな対応差をつけたことがある。すなわち、前者には、ご父母の出席をお断りしたことであり、後者では一切の制限をつけなかったことである。これは、疎外感やいじめを経験した子供達が「ゆっくらす理科教室」に多いため、見知らぬ人々に敏感になっている状況を配慮したからである。

両活動を比較すれば、参加者の意識に大きな違いがあるという印象は明白であった。しかし、各ブースでの子供達の対応には、この2つの活動では大きな違いがなかったことが各ブース担当者の共通した印象であった。

#### 各ブースでの児童・生徒達の反応

マウス学習実験は、学習という現象を考えてもらう良い機会を生徒に与えることになると予測していた。マウスの脳の働きと学習行動の関連性からこの実習を説明すると、多くの生徒には小難しい現象だと敬遠してしまったかもしれない。そこで、マウスの学習実験を子供達に実際にやってもらい、その結果から考えられることを話し合う方式で対応した。トレーニングを受けたマウスが毎回必ず同じ方向に泳いでいったこと

をみたり、あるいは、最短コースでプラットフォーム（浅瀬）にたどり着こうとするけなげな姿をみるたびに、「こんな小さく可愛い動物も学習するのだから、日頃から私達ももっと学習しなければならない」という同情に近い思いをもった生徒達がいたことは予想外であった。

マウスが学習するという習性は一般に子供達に驚きとともにある種の感動を与えたように推察される。また、マウスに愛らしさや親しみやすさを感じ、水に濡れたマウスをタオルで温めたり、ドライヤーで乾かす作業を何人かの生徒は手伝ってくれた。動物の持つ癒し効果が発揮されたのかもしれない。

一方、「わくわくサイエンス」ではマウスの学習を観察することで満足した参加者もいたが、自分で何度も実験し、色々な条件を変えることでマウスの反応を徹底的に調べようとする生徒もいた。それゆえ、このテーマは比較的簡単な実験ではあるが、味覚実験と同様に多くの参加者に何らかのメッセージをあたえる重要な動物実験と考えられた。

サーモグラフィーの実験は比較的単純であるため、立ちよってくれる参加者も多かったが、そのブースでの滞在時間はもっとも少なかったようである。特に、「わくわくサイエンス」ではこの傾向は顕著であり、スタンプラリー目当てに立ち寄ってくれたという参加者も少なくはなかったようである。逆に、「ゆっくらす理科教室」では、感覚的に受け入れやすいテーマであったため、そこで色々と遊び出す子供達がめだつた。はじめは、サーモグラフィーで体温変化を顔写真のヒートマップ写真で確かめていたが、水迷路を泳いだマウスと一緒に体温変化を比べる子供もいた。動物に触れることで癒される子供達もいたと考えられるが、マウスの体温変化を調べようとする柔軟さには驚かされた。

ビタミンの定量のブースでは色の変化には興味を示した参加者が多かったが、定量という概念がなかなか理解し難い内容となっていた。そこで、途中からどの銘柄にビタミンCが多く含まれるかという考え方から、暗に定量性という考え方につながる説明に変更した。それゆえ、このブースの説明が小学生より中学生により適したテーマになったと考えられる。ただ、一般には、ビタミンCという言葉がより多くの人々に知

れわたっているが、レモンイコールビタミンCという1対1の対応で理解している人々があまりにも多かった。より多様なビタミンCの機能を啓発するブースに改善する必要性を感じさせられた。

味覚攪乱というブースでは、生徒が最も興奮した実験の一つと考えられた。レモンが甘くて美味しくなる現象は参加者にとって初めての経験であったため、強烈な印象を与えたようである。しかし、同じ味覚の攪乱物質であるギムネマ茶に関しては、甘いチョコレートが無味乾燥になったショックが大きく、逆の意味で印象に残ったようであった。中学生との話し合いでは、何故味覚が変化したのか、その現象がどのようなことに応用できるか、また、自分達と同じように味覚を感じなくなる人がいるのかというより深い内容まで話が及んだ。味覚の変化という日常生活に直結する生理学実験が契機となって、健康を維持することや人生の楽しみである感覚を大切に思う人生観にまで考察が及んだのは、感性豊かな中学生には強烈な印象をあたえる味覚感覚の実験であったからと推察される。小学生や一般にもこの現象の不思議さを十分感じてもらえるテーマであるがゆえ、是非、全国の中学生にも体験してもらいたい実験テーマの一つと考えられる。

自分の体のしくみを知ろう～関節の理解～というテーマは、これまで「骨の観察」として旭川医科大学派遣講座でも実施してきた。しかし、数年前までは実施してもその後の生徒アンケートで評判が良くない実習であった。「模型であっても骨は気持ち悪い」という答えが多々見られた。ところが、一昨年から状況が一変した。旭川を舞台にし、骨好きの女性を主人公にしたライトノベルやアニメーションの「櫻子さんの足下には死体が埋まっている」の公開により、子供達の骨の観察実習に対する反応が変わって来たのである。実際、今回のこのブースに集まってきた子供達に「櫻子さんの…」のことを尋ねると、その半分以上が小説を読んでいたり、アニメを見ていたりしていた。それゆえ、アニメの場面を交えて説明をしたところ、小学生や中学生を問わず数多くの参加者から「面白かった」という素直な感想を受けることになった。「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」でも、参加者間の反応には全く同様の傾向が認められた。

室内森林浴の体験コーナーでは、担当講師からのクイズ形式の説明に遊び感覚の嗅覚テストという気楽さ

が多くの子供達に届いたようであり、森林浴をより身近に感じるきっかけになったと思われた。ただ、残念なことに、私たちが意図したりラクゼーション効果を評価する実験はそれほど明確な差異を確認できなかった。北海道という環境は森に親しむライフスタイルをとり入れる啓発活動には理想的な環境が整っている。事実、北海道は、森林浴の発祥の地であるドイツと緑に親しむ環境は似ているため、森林浴を推進する考え方が定着すれば、大きな変化を齎す可能性がある。日本ではストレス社会として一向に自殺率が低下していかないことは大きな問題であるが、主催者側として、緑に親しむ生活習慣がストレス軽減社会に多少なりとも貢献する可能性を夢見ている。それゆえ、森の恵みが食べ物だけでなく、様々なストレス軽減や健康増進につながる森林浴もその一つであるという考えを若い世代に伝えたいと考えている。そのため、針葉樹の香り成分だけでなく、深い緑の映像や小鳥やそよ風による音の効果も取り入れたブースを今後提案したいと考えている。

今回、「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」との対比で、もっとも大きな違いを認めたのは、音楽療法のブースであった。音楽はどんな人々にも心に語りかける力があるため、それがブース形式の音楽教室であっても、子供達には優しくアプローチすることができたと感じられる。特に、「ゆっくらす理科教室」では、恥ずかしくて言葉も発することのできない子供がわずか2～3時間ほどで仲間が伴奏する中で一緒に歌えたり、チンドン屋行列に加わって行進できるまでの行動変容を見せたことは、限らない可能性を垣間見ることになったと考えられる。本人としては、いつのまにか、なんだか楽しい気持ちで笑ったりしながら交われたと感じているだろうが、知らない曲であっても音楽の使い方や聞いたことのない昔の曲に合わせられたり、トーンチャイムという触ったことのない楽器の音色に心を弾ませたことは、子供達にとっても大きな発見であり、かつ自分達の潜在能力を知ることができた収穫といえよう。音楽を通して、仲間との交流、時間の共有、合奏などでの達成感などによって楽しいという感覚や心地よい時間を過ごしたことを実感できたからである。登校拒否やいじめなど体感している生徒達であればなおさら、心が開けた充実できた時間ではなかっただろうか。まさに、子供達を取り巻く

環境の重要性が再認識できた瞬間といえよう。

### アンケート調査

本理科実験を参加者の意見が答えたアンケート結果は、私たちにさらに多くのことを訴えているように感じられる。問1～問12の結果を「ゆっくらす理科教室」と「わくわくサイエンス」で対比させると、多くの回答に何の差異も認められなかった。アンケートの数、男女や学年比、出張派遣講座実施日などに関わる条件差など大きく異なるため、アンケート調査に大きな差異が生まれると予想していたが、それは杞憂であった。

問1で明らかのように、今回「ゆっくらす」では欠席者が半数以上を占めていた。欠席の理由は、当日の気温が特に低くなった日でもあるため、心身の体調を崩したことが原因の一つであったかもしれない。その結果、たまたま女生徒が多かったものと考えられる。ただし、問2以降の質問には大きく影響していないように推察される。

問2、問3及び問5では、ごく少数に「普通」あるいは否定的に答えた子供達が10%前後存在していた。同級生らとの付き合いに困難さを感じている生徒がいるためかと想像される。問4では、教育効果があるが出張型理科教室ではあるが、まだまだこのような教室を拡大すべきという課題が認められる。

問5では、「積極的に参加したい」とする子供達が40%以下であったのは、この世代では「他に優先すべき楽しみがある」という年齢的な関心事も影響しているのかもしれないが、それでも「機会があったら参加したい」とするグループも含めれば、75-80%近くになるのは、この活動にそれなりに興味や関心があることも否めない事実といえよう。興味ある一つの数字は、問7と問6の差が8-15%前後であることである。この数字は、始めこの活動にあまり興味がなかったと感じていたグループが減って、興味が増したと答えたグループが増加していると推察できるからである。

問8では、これは友達を誘うこと自体ができない子供達か、あるいは、自分たち自身でもこのような活動を楽しめないと感じた児童・生徒が「ゆっくらす理科教室」の17%ほどに相当すると考えられる。しかし、問2、問3、及び問7から推定されるように、90%ほどは本活動に積極性を示している。それゆえ、消極的

な人17%のうちの半数近くがこの2原因のいずれか該当するのかもしれない。

問9に関しては、「ゆっくらす理科教室」の子供達にばらつきが大きい。この間では「わくわくサイエンス」の参加者と比較して大きく異なる傾向を持つところである。もし「ゆっくらす」が将来の進路として文系から理科系にわたる児童・生徒の集団であって、「わくわくサイエンス」では理系科目に興味がある参加者が多かったという母集団の違いとすれば、ある程度の合理的な説明となるであろう。問10では大きな差異ではなかったが、自ら何かを調べるという作業は児童・生徒には必ずしも慣れてはいない自己学習となるからであろう。

問11に関しても自己学習の結果を尋ねていることになり、一般には日常的に行っていないことが現れているためだろう。問12では、わかりやすいテーマを選んだことに加えて、参加者にわかりやすい教育をした創意工夫が影響したためと考えられる。それゆえ、積極的な教育活動がこの年代の子供達には自然や科学技術の学びに大きな刺激になることを示唆しているといえよう。

逆に、問5、問7、さらには、問8では、本活動に馴染めないし、むしろ、毛嫌いする子供達が4-18%存在することも、事実として受け止めなければならない。また、ゆっくらす教室の半数以上が本活動に参加してもらえなかったことから、すべての不登校児童や生徒の意見でないことも留意しておく必要がある。

### 出張実験講座の未来像

これまでの著者らの活動経験から判断しても、出張型理科実験教室は自然やサイエンスの学習の動機付けになっていることは明白である。それゆえ、継続的かつ拡張的な実施は、理数科教育の充実を図る意味では興味深い試みといえる。もし、正規のカリキュラムの中でおこなう特別実習と位置づけられたり、小中高大の連携あるいは接続教育の活動などに発展すれば、科学立国たる我が国の理数科目教育充実さらなる飛躍をもたらすことになるであろう。だが、問題は、どのような教育システムとして定着することが現実的であり、しかも効果的・効率的になるかという視点にある。中高大の連携教育あるいは接続教育という位置づけになれば、この種の接続教育の経験が教員採用の必

要条件とすることもありえることだろう。教育経験のある元教員が接続教員として再就職のチャンスを拡大することも考えられよう。さらには、様々なキャリアをもつ国内外の人材がこの種の教育に携わる環境をつくりあげるなど、より後半な人材活用案を考えるべき対応も考えられる。これらいずれかの方法が具体的な政策となっていけば、理数科目以外のあらゆる科目でも同様の試みを実施されていくであろう。

一方、各学校での活動が多くの子童・生徒に理数科目の学びの動機付けとなっていることから、同様の活動が不登校生に対しても何らかの教育効果を発揮する可能性がある。不登校生となった原因は様々であろうが、いじめによる心労、交友関係の気まずさからくる疎外感、学力不足による落ちこぼれ感、家庭での様々な問題、思春期に特徴的な精神の不安定さなど多岐にわたるといわれている<sup>4)</sup>。筆者らが感じた大きなことは、不登校生が小学高学年から中学生にいたる多感な時期に急増することとの相関であった。そこで、もし、このような時期に、何か興味を齎す学びを経験すれば、算数・数学や理科嫌いにならずにすむばかりか、不登校生とならず元気に通学し続けるかもしれないという考えであった。勿論、そのような考えには明確な根拠もデータもない。唯一の根拠になる可能性がある文献は、報酬系を刺激することで鬱病や認知症予防につながるマウス動物行動学に関するものであった<sup>7,8)</sup>。

そこで、本活動に不登校生がどのような反応を示してくれるか。少なくとも興味や関心をもってうけいれもらえるものであるかという視点から、今回の活動を企画立案した。これまで各小中学校では不登校生はごく少数であり、このような活動を企画しても欠席することがほとんどであった。そこで、旭川市教育委員会の協力を得て、「ゆっくらす理科教室」を実施した次第である。各ブースでの反応や彼らのアンケート結果、さらには、指導員や教育ボランティアの意見を集約すると、概ね好評であったと判断される。

それゆえ、何らかの教育効果や学びに対する動機付けになる可能性が十分あると判断されるとらえ、将来的には「ゆっくらす理科教室」などでの経験を積み重ね、フリースクールや自宅で引きこもる子供達にもこのような活動に参加してもらえる工夫を重ねたいと考えている。そのための一つの戦略は普段の不登校生の学びにインターネットを活用した教育支援サイトを立

ち上げ、数年間にわたる信頼関係を構築することである。そのような中で、出張型理科実験教室にも参加してもらおうアプローチである。ネットワークの関係を何らかの方法で拡大していけば、不登校生の殻をいつかは抜け出して、大きく羽ばたけると期待したい。

同年代の12%程が高校生のままで不登校生となり、学びの機会が狭められるという事実は、彼らの持つ潜在能力が社会で発揮されないまま埋もれていくことになるであろう。しかし、不登校生になっても各自の興味を追い求める教育システムがあれば、その後もより積極的な学びを継続する可能性が広がってくる。そのことは、一人一人にとっての生き甲斐がより明確になることだけでなく、1割増の活力のある社会の構築につながることになるであろう。

## まとめ

これまで、筆者らは、小学生から高校生までの理科教育向上をめざしたJSTのSPPプログラムで、派遣型理科実験教室が子供達の理科教育に資する可能性を明らかにしてきた。本稿では、不登校生の小中学生にも受け入れられるかどうかを明らかにするため、本理科実験教室をゆとり教室で実施した。また、親子ずれの市民を対象とした理科実験教室も同時期に開催した。参加した児童・生徒達の活動状況やアンケート調査の比較により、これらの活動は大多数の参加者に対して自然やサイエンスの学びに興味や関心を高める結果を齎した。それゆえ、派遣型理科実験教室は、不登校生を含む多くの子供達の学習意欲向上に資する活動であり、理科教育や音楽教育などの学びに積極性を育む新たな授業形態と考えられた。

## 謝辞

ゆとり教室「ゆっくらす」での開催にご協力頂きました「ゆっくらす」専任指導員の武田公孝先生、旭川市教育委員会との打ち合わせにご尽力頂きました旭川ケーブルテレビ株式会社(ポテト)の山下敦規氏、さらに、毎年のお出張型理科実験教室に参加・支援して下さった本学学生有志の皆さんには、心から感謝申し上げます。また、平成25年度 ネットワーク形成地域型:自然と健康のハーモニー“大雪”やこれまでの



SPP (サイエンスパートナーシッププログラム) 活動などで支援を頂いた科学技術振興機構に、幸甚の感謝を表します。

## 文 献

- 1) 佐藤裕基、萬木貢、春見達郎、林要喜知. 3年間のSPP 高大連携理科教育の総評と提言. 旭川医科大学紀要 (一般教育). Vol.27, 43-58, 2011.
- 2) 春見達郎、津村直美、林要喜知、中村正雄. 中学生を対象とした平成 23 年度サイエンスパートナーシップ・プロジェクト (SPP) の実施. 旭川医科大学紀要 (一般教育). Vol.28, 45-71, 2012.
- 3) 林要喜知、春見達郎、津村直美、中村正雄. サイエンス・パートナーシップ・プロジェクト支援による中学生のための基礎医科学実習の評価. 旭川医科大学紀要 (一般教育). Vol.30, 57-74, 2014.
- 4) 文部科学省 ; 不登校児童生徒への支援に関する最終報告  
[http://www.mext.go.jp/component/b\\_menu/shingi/toushin/\\_icsFiles/afieldfile/2016/08/01/1374856\\_4\\_1.pdf](http://www.mext.go.jp/component/b_menu/shingi/toushin/_icsFiles/afieldfile/2016/08/01/1374856_4_1.pdf)
- 5) de Bruin JP, Swinkels WA, de Brabander JM. Response learning of rats in a Morris water maze: involvement of the medial prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* Vol.85, 47-55, 1997.
- 6) Roberson RL, Kuddo T, Horowitz K, Caballero M, Spong CY. Cytokine and chemokine alterations in Down syndrome. *Am J Perinatol.* Vol.29, 705-8, 2012. doi: 10.1055/s-0032-1314892. Epub 2012 May 29.
- 7) Ramirez S, Liu X, MacDonald CJ, Moffa A, Zhou J, Redondo RL, Tonegawa S. Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour. *Nature.* Vol. 522 (7556) :335-9, 2015. doi:10.1038/nature14514.
- 8) Gloria Blazquez et.al. Cognitive and emotional profiles of aged Alzheimer's disease (3xTgAD) mice: Effects of environmental enrichment and sexual dimorphism. *Behavioural. Brain Research* 268:185-201, 2014.

## 投稿論文

# The Educational Effects of an "On-Demand" Science Experiment Classroom :Could it be valuable for truant students in grade school and junior high school?

Yokichi Hayashi<sup>1)</sup> Naomi Shishido<sup>1)</sup> Taturou Harumi<sup>2)</sup> Minori Utijima<sup>3)</sup> Masao Nakamura<sup>4)</sup>

---

### **[Summary]**

To evaluate if our "on-demand" science experiment classroom is a valuable educational method for truant students in grade school and junior high school, we held this classroom activities twice; one held on Feb 23, 2016 for truant students at the Yucclass, a special classroom set up for at-risk students in Asahikawa and the other on Mach 6, 2016 for students in both Asahikawa city and its neighborhood.

Although there were some differences between the two sites, we used the same questionnaire to compare students' enjoyment of the experience. The exhibition booths common to the two sites included, 1) a mouse water maize learning experiment, 2) a photo studio with a thermography device, 3) an indoor forest-bathing experience, 4) a quantitative analysis of vitamin C in various beverages, 5) the anatomy of human bones and joints, 6) a sampling of taste-disturbing materials, and, 7) a musical therapy experience. Most booths seemed to attract the interest of almost all students, whereas only a small fraction of students took these activities either negatively or offensively. Truant students in the Yucclass showed evidence of evolving attitudes toward participation. Initially, these students explored each booth as a small groups of friends, but soon left for another booth. Later, as they became more accustomed to their environment, and began spending more time at each booth. Interestingly, at the musical booth, the students worked together to make beautiful music by singing and by using musical instruments such as the tone chime and others.

These observations and the results of our survey suggest that most students welcomed our activities so readily, that there was no clear difference of behaviors among the set of students at each site. Even at-risk students seemed to enjoy these activities very much. We therefore conclude that this on-demand science activity may provide an avenue for scientific learning and emotional stabilization to at-risk students.

**Key words** On-Demand Science Experiment Classroom, Truant Students, Educational Effects, Survey, Questionnaire

---

<sup>1)</sup> Asahikawa Medical University, Department of Life Science.

<sup>2)</sup> Asahikawa Medical University, Department of Anatomy.

<sup>3)</sup> National Hospital Organization Asahikawa Medical Center.

<sup>4)</sup> NPO corporation -Hokkaido Research Group for Forest-Bathing.

## 投稿論文

# 模擬患者を用いた面接演習による学生の学びの構造 — 質的統合法による実習前後の比較 —

一條 明美、神 成 陽 子、綱 元 亜 依  
升 田 由美子

### 【要 旨】

本研究の目的は模擬患者を活用した面接演習（以降 SP 参加型演習とする）が学習に及ぼした影響を演習直後と臨床看護学実習後に調査し、学生の学びの構造を明らかにすることである。

対象は研究協力に同意があった看護系大学2年生の記述、演習直後44名（回収率74.6%）、実習後26名（回収率44.1%）である。学生による記述を質的統合法で分析した。

看護過程の講義に SP 参加型演習を取り入れ、紙上事例の患者を SP が演じ、情報収集の面接を実施した。演習は代表学生が SP と面接し、他の学生は学生同士でロールプレイを実施した。学生は SP 参加型演習後、SP が存在することの緊張感、リアリティさにより、臨床や将来をイメージでき学習意欲が向上した。実習後は、普段と異なる学習環境が波及し、実習で意図的なコミュニケーションができた一方、受け持った患者と SP との違いに気づいた。

### 【キーワード】

看護学生、模擬患者演習、看護学実習、質的統合法（KJ 法）

### 【緒 言】

模擬患者は1975年に日本に紹介され、医学教育で

取り入れられた。現在では看護教育、薬剤師教育等コメディカルの教育にも導入されている。模擬患者には学習者の臨床技能評価のために演技が標準化された標準模擬患者（standardized patient）と学習者の練習のために授業や実習に参加し、シナリオに基づいて役柄を演じる模擬患者（simulated patient）がある。前者は医学教育等で行われている OSCE（objective structured clinical examination：客観的臨床技能試験）など評価を目的として用いられている。後者は面接等の講義演習で活用され、シナリオに準じて患者を演じ、終了後に学習者にコミュニケーション等に関してフィードバックを行う<sup>1)</sup>。学生は模擬患者とコミュニケーションの実践のほかにフィードバックを受けることで、自らの医療者としての能力について考えるプロセスが学びとなる。

模擬患者（以降、SP とする）は一定の訓練を受けた一般市民が患者の役割を担い、その養成は NPO や大学等教育施設で行われている。研究者が所属する施設では、2011 年より SP 養成を開始し、講義演習で活用している。

我々は、看護過程の講義演習の中で紙上事例の患者を SP に演じてもらい、情報収集の演習を実施している。学生が初めて患者を受け持つ実習でよりよい看護実践ができることを期待してプログラムしている。模擬患者を活用した面接演習（以降、SP 参加型演習とする）の具体的な学習効果を構造的に分析することで、より効果的な面接演習に関する示唆が得られると考え

る。

**【目 的】**

模擬患者を活用した面接演習が学習に及ぼした影響を演習直後と臨地看護学実習後に調査し、学生の学びの構造を明らかにする。

**【方 法】**

**1. 対象**

看護系大学2年生でSP参加型演習に出席した学生59名にアンケート調査を行い、得られた記述である。回答は演習後が44名(回収率74.6%)、実習後は26名(回収率44.1%)であった。

**2. データ収集場所と期間**

データ収集場所はB看護系大学で、期間はSP参加型演習後の2013年9月と初めて患者を受け持つ臨地看護学実習(以降、実習とする)終了後の2014年1月

**3. データ収集方法**

SP参加型演習に出席した看護系大学2年生に演習後無記名自記式、留め置き法による「SPを活用した演習に関するアンケート」調査を実施した。アンケートの内容は、1) SPとの面接の有無、2) SP参加型演習の良かった点、3) SP参加型演習の悪かった点・改善点、4) SP参加型演習が学習にどのような影響を及ぼ

したか、5) SP参加型演習は全体として満足できたか(5件法)、6) 5) の回答理由とした。

次に初めて患者を受け持った実習後に1) 演習でのSPとの面接の有無、2) SP参加型演習が実習に役立ったか(5件法)、3) 2) の理由を自由記述式で回答を求めた。

SP参加型演習の内容を表1に示す。演習は、看護過程論(2単位30時間)のうち2コマで実施した。面接は受け持ち患者から情報収集する場面とし、学生はあらかじめ情報収集する内容や方法を学習し演習に参加した。グループ内で学生同士が患者役となり、情報収集のロールプレイを実施した。その中で各グループ1回SPに対して面接を行った。SPには学生が看護過程を展開した紙上事例をシナリオとして演じてもらった。SPは研究者が所属する教育機関で一定の訓練を受けた者である。

**4. 分析方法**

アンケートの回答のうち、SP参加型演習後の満足度、実習での役立ち度は単純集計した。SP参加型演習後の「SP参加型演習が学習にどのような影響を及ぼしたか」の記述と実習後の「SP参加型演習が実習で役立った理由」をデータとし、質的統合法で分析した。

質的統合法は、データの示す意味に注目し意味の類似性に基づきデータを統合し現象の全体像が構造化さ

表1 SP参加型演習の概要

科 目	「看護過程論」(2単位 30時間)
学習スケジュール	1. 2コマ:看護実践としての看護過程 4~7コマ:情報・アセスメントとは何か 8コマ:看護問題とは何か 9コマ:看護目標とは何か 10コマ:看護計画立案 11コマ:評価とは何か 12~28コマ:グループワークによる紙上事例の看護計画立案 29. 30コマ:面接演習—情報収集のロールプレイ
対 象	看護系大学2年生(臨地看護学実習で患者の受け持ち経験がない)
方 法	紙上事例の看護計画を立案し、情報を収集する設定でロールプレイを行う。 1. 目的:自己のコミュニケーションの傾向を知る。 インタビューの進め方、開いた質問、閉じた質問の使い方を知る。 2. 3~4名1グループとなり、患者役・実施者・観察者(2名)をおいて、全員がロールプレイを実施する。ロールプレイ後、実施者は自己評価を公表し、観察者および患者役はフィードバックし、インタビューの進め方についてディスカッションを行う。 3. 各グループ4回のロールプレイのうち、1回は模擬患者が患者役となり、代表学生がインタビューを行う。模擬患者が参加するロールプレイには教員が同行し、ロールプレイ後ファシリテータを行う。 4. 終了後、演習を通しての学びをレポートする。

れ、描写される方法である<sup>2)</sup>。以下に分析の手順を示す<sup>3)</sup>。

- 1) 記述されたデータが一つの文脈になるように素材を単位化し、ラベルを作成した。
- 2) ラベルを繰り返し読み意味内容が似たものを集めグループ化し、それらのラベルが意味するところを一文で表し表札を付けた。表札はグループ化されたラベル全体を1つと捉え表現し、新たな意味を形成させたラベルとなる。
- 3) 2) でグループ化され表札がつけられた新たなラベルおよび1回目では集められなかったラベルを類似性に基づきグループ化および表札付けの工程を繰り返し行った。
- 4) グループ化ができない段階まで3) を繰り返し、最終的にグループ化されたラベルをラベル間の関係性に基づき図解化し、見取り図を作成した。
- 5) 図解化したラベル間の関係を示す関係記号と添え言葉を用いて、ラベル同士の関係性を構造化した。
- 6) 最終ラベルの意味内容を端的に表現し(シンボルマーク化)、図解を叙述した。

分析は、看護質的統合法研修を受講した看護教員4名で行った。

### 5. 倫理的配慮

研究対象者は研究者の所属する施設の学生であることから、以下の倫理的配慮を行った。

調査依頼は、文書と口頭で研究者以外の教員が行い、1~3について説明した。

1. 研究協力は個人の意思であること、協力の有無が成績評価等に一切関係しないこと、調査票の提出をもって研究協力の同意を得たと判断する。
2. 調査票の回収は第三者が行い、筆跡等で個人が特

定されないよう電子化し、研究終了後はシュレッダーで裁断処理する。

3. 得られたデータは研究目的外では使用しない。また、不明な点に関する質問には必ず答える。

調査票の回収は研究に関係しない職員が行い、回収後直ちに電子化した。

## 【結 果】

### 1. SP参加型演習後

回答が得られた44名のうち、演習の満足度は、大変満足18名(41.0%)、満足24名(54.5%)、どちらともいえない2名(4.5%)であった。それぞれのSP面接体験者、見学者に内訳は表2に示す。

SPを活用した演習が学習にどのような影響をおよぼしたかに関する記述は、35のラベルがあった。

これを質的統合法で分析した結果、以下のような結果が得られた。見取り図を図1に示す。見取り図を基にSP参加型演習が学習におよぼした影響について全体像を述べる。最終ラベルのシンボルマークを『 』、最終ラベルを「 」で示す

SP参加型演習では、『緊張感』と『実習に活かせるリアリティさ』という二つの影響があった。学生は「学生ではない方に看護を行うことで緊張感を持って演習に臨むことができ良い学びになった」、「ほかの学生が行っているのを見て、とても現実味があり、勉強になった」と感じていた。すなわち学生が患者役となるいつもの演習と比較してSPが存在することが現実的であり、緊張感が生れた。この緊張感がさらにまた現実味を与え互いに影響をもたらした。

この2つの『演習の影響』に支えられて、学生は「上手に患者役を行える人はそれだけ患者さんのこと

表2 SP参加型演習後の満足度

n=44(%)

SP面接	大変満足	満足	どちらともいえない	やや不満足	不満足
体験者 (n=7)	5 (11.4%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
見学者 (n=37)	13 (29.5%)	22 (50.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
計	18 (40.9%)	24 (54.5%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

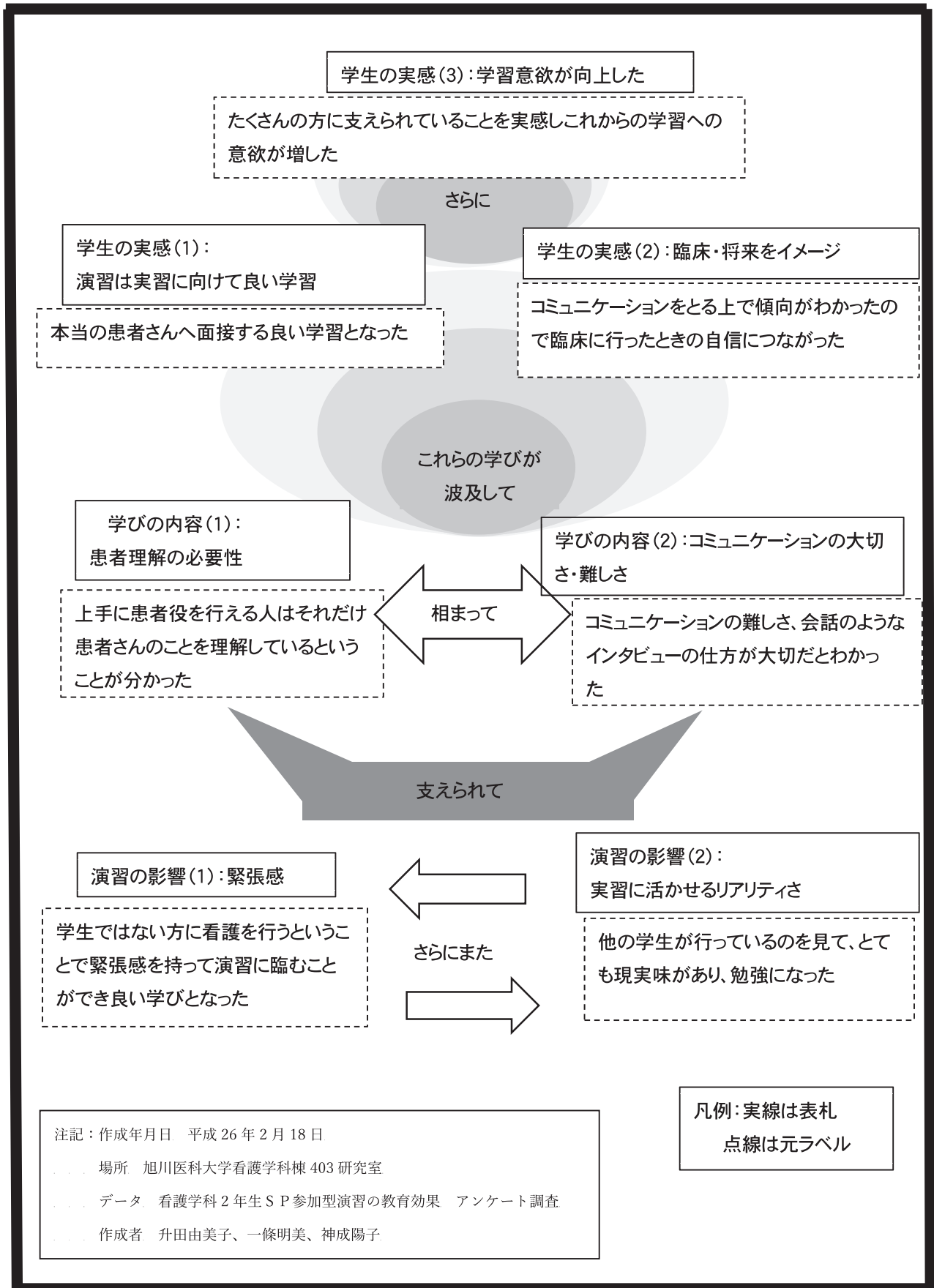


図 1 模擬患者を活用した面接演習が学習におよぼした影響

を理解していることが分かった」と『患者理解の必要性』、「コミュニケーションの難しさ、会話のようなインタビューの仕方が大切だと分かった」と『コミュニケーションの大切さ・難しさ』、これら2つの学びを得た。この学びが波及し、『演習は実習に向けてよい学習』『臨床や将来をイメージ』できた実感し、さらに「たくさんの方に支えられていることを実感」し『学習意欲が向上』した。

2. 初めて患者を受け持った実習後

初めて患者を受け持った実習後の調査結果を述べる。回答した学生26名のうち、実習後にSP参加型演習が実習に大変役立ったと回答した学生は6名(23.1%)、役立った13名(50.0%)、どちらもともいえない6名(23.1%)であった。それぞれのSP面接体験者、見学者の内訳は表3に示す。

実習後の見取り図を図2に示す。SP参加型演習が実習に役立ったか否かの理由が記述されたラベルは26であった。演習後と同様に、最終ラベルのシンボルマークを『』、最終ラベルを「」で示し、SP参加型演習が実習に役立った理由の全体像を述べる。

学生はSP参加型演習を通して「必要な情報を得るためのコミュニケーションの具体的な方法」を『グループでの意見交換からのコミュニケーションの方法や工夫についての学び』を得ていた。また「模擬患者の演習は面接のイメージができ面接をしても見学しても意図的コミュニケーション、情報収集とその準備に役立った」と『役に立った面接』を認識していた。この二つが互いに影響あった結果、「模擬患者と面接することで実習でも落ち着いて意図的なコミュニケーションができた」と『実習で達成できたこと』を認識していた。

一方、「実際の受け持ち患者と模擬患者は異なる」と『演習では気づけなかった実際の患者との違い』に気づき、学生にとって『役立ったかわからない面接』であった。しかし、面接が役立ったと認識した学生もそうでない学生も「全員が体験する、いろいろな人と面接する」など『効果的な面接の提案』をしていた。これは『普段の学習環境とSPを活用した学習環境の違い』が「学生同士とは異なる模擬患者を活用した学習環境は緊張感があり、より実践に近い学び」が波及した結果である。

【考察】

1. 学習環境と学習方法からの影響

SP参加型演習では、学生全員がSPと面接することはできない。学生は3~4人のグループとなり、代表学生がSPと面接し他のメンバーが見学した。その後、学生同士が患者役となり面接演習を実施した。

SP参加型演習後では、『緊張感』と『実習に活かせるリアリティ』という二つの『演習の影響』があった。SPを活用することの利点としてリアリティがあること、フィードバックが受けられることがあげられる。学生は演習の中で全員がロールプレイでインタビューを体験するが、SPにインタビューができる学生は限られている。しかし、SPとの面接を体験した学生もそれを見学した学生も「模擬患者に看護を行うことで緊張感を持って演習に臨むことができ良い学びになった」、「ほかの学生が行っているのを見て、とても現実味があり、勉強になった」とSPへのインタビューの有無にかかわらず、SPから影響を受けていることがわかる。

これらの『演習の影響』に支えられて、『患者理解の必要性』と『コミュニケーションの大切さ・難しさ』を学んでいた。学生は、看護計画を立案した紙上事例

表3 SP参加型演習の実習への役立ち度

n=26(%)

SP面接	大変役に立った	役に立った	どちらともいえない	あまり役に立たなかった	役に立たなかった	無回答
体験者 (n=5)	3 (11.5%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
見学者 (n=21)	3 (11.5%)	11 (42.3%)	6 (23.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
計	6 (23.1%)	13 (50.0%)	6 (23.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)

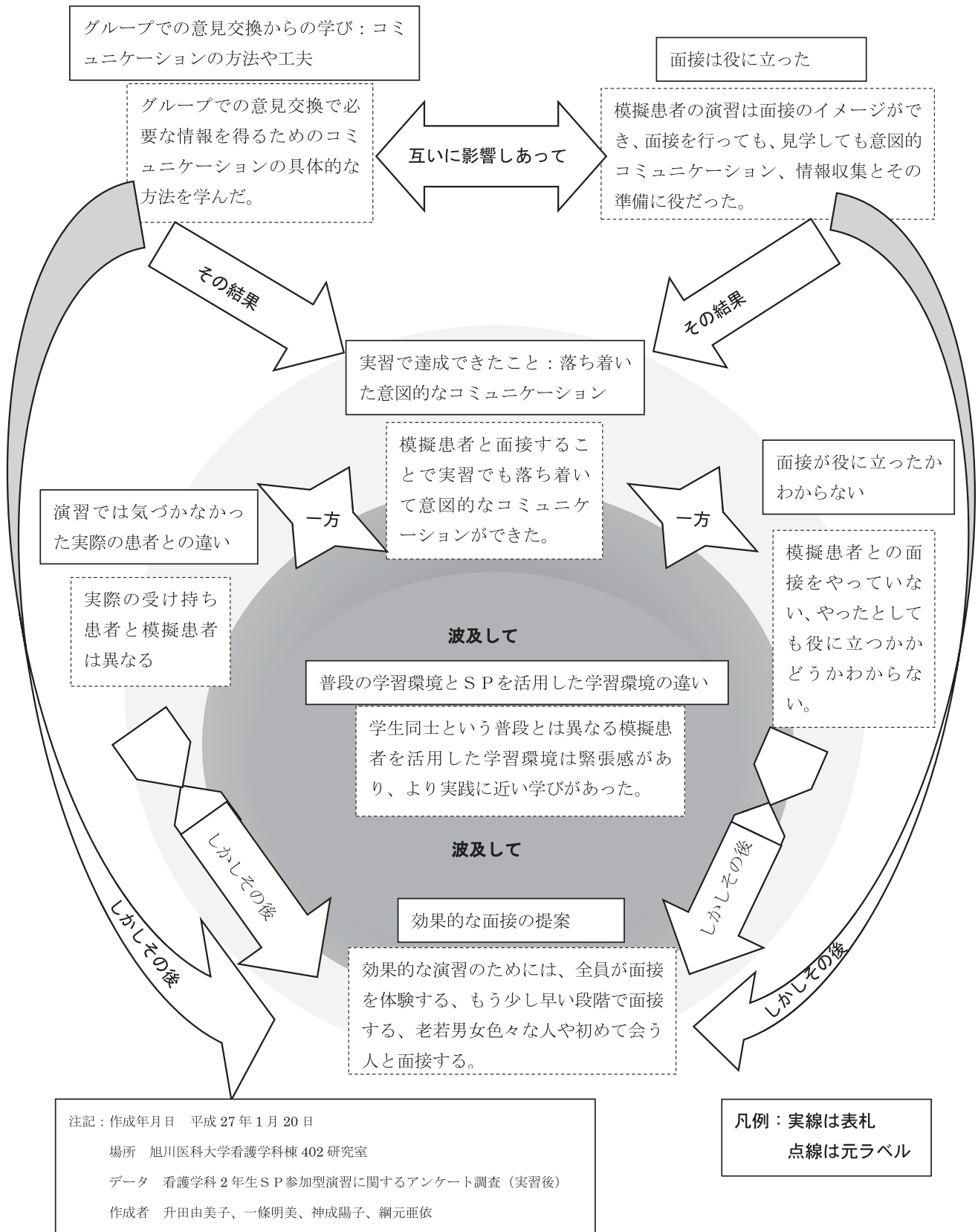


図2 模擬患者を活用した面接演習が初めて患者を受け持つ実習に役立った理由



を想定し、あらかじめ情報収集したい内容と方法を考え演習に臨んだ。各グループに1回SPとの面接が行われ、その後学生がお互いに患者役となり、ロールプレイを実施したことでこれらの学びを得たと考える。

藤崎は、ロールプレイは模擬患者などを用意しなくても自分たちだけでできるもっとも簡単なシミュレーションであることや全体のリアリティや深まりが演じる学生たちの経験や能力に依存するのでロールプレイ全体が平板な深まりのないものになりやすいことを述べている<sup>4)</sup>。しかし、患者としての体験を模擬体験できるというのはロールプレイのみにある利点であり、リアリティよりは患者側へのまなざしの転換による気づきが重視されている<sup>5)</sup>とも述べている。我々は看護技術教育でコミュニケーション技術だけでなく他の技術でも、患者体験による患者の立場を理解したうえでの援助が重要と考える。学生はこれまでの技術演習でも学生同士が患者役となり、患者の立場でお互いの技術を評価しあい学んできた。しかし、この面接演習は1年次の技術演習で用いられたような単純な設定ではない。看護過程を用いて紙上事例の患者理解を深めてきた結果、上手な学生が演じる患者役を通して患者理解の必要性に気づいたり、たとえ患者役が学生であったとしても会話のようなインタビューが大切だと気づいたりしたと考える。これらの気づきや学びが波及し、「本当の患者へ接する良い学習」となり、「コミュニケーションの傾向がわかったので臨床に行った時の自信につながった」と体験や学びを実習に関連させて考えた結果と推測する。今回実施したSP参加型演習は、学生同士のロールプレイでは得られにくい全体のリアリティや深まりを、SPを活用したことで緊張感や臨場感ある学習環境となり、学びを深めたのではないかと考える。

一方、間瀬らはSPを用いて臨場感を意識して作成した学内演習プログラム評価の研究で、SPに援助を行うのは緊張と戸惑いを伴い学生の負担が大きい可能性がある<sup>6)</sup>と述べている。SPにインタビューや援助を行う学生の緊張は、集団の規模によるのではないかと考える。集団の規模が大きいほど学生の緊張は高くなる。今回のSP参加型演習は3~4人のグループで実施した。この規模の学習環境が適度な緊張を保ち、演習後だけでなく実習後も印象に残り様々な学びに波及したと考える。

## 2. 学習意欲の向上への影響

SP参加型演習は学生の学習意欲の向上をもたらした。この意欲向上は「たくさんの方に支えられている」と実感し、これからの学習への意欲が増した」とあるように学習を支える環境に刺激されたものである。さらにSPからのフィードバックには、ポジティブな要素とネガティブな要素が含まれており、ポジティブなフィードバックが学生の学習意欲向上に関与していると考えられる。なぜなら日高は、ほめられた経験と看護学生の学習動機づけに及ぼす影響の研究で、行動に対してほめられた経験が多いほどより内発的な動機付けが高いことを報告している<sup>7)</sup>。ポジティブなフィードバックは学生にとってほめられた体験となり学習意欲が向上したのではないかと考える。

一方、森谷らは看護系大学生におけるSP参加型演習の研究で、演習後学習意欲を示す得点が高くなったと報告しており、学生はSPによる演習を通して、何を学習すべきなのかというイメージが明確になったのではないかと述べている。学生の学習意欲が向上する動機づけとして、具体的な行動や課題の解決方法がわかることは重要な要素であり、SPからのフィードバックやグループでのディスカッションが有効であったと考える。演習後では『演習は実習に向けてよい学習』『臨床・将来をイメージ』といった漠然とした認識であった。しかし、実習後にSP参加型演習を振り返ることで「模擬患者の演習は面接のイメージができ、面接を行っても、見学しても意図的コミュニケーション、情報収集とその準備に役だった」と認識された。SPからフィードバックを受けられるのはSPと面接をした学生だけであるが、見学をしていた学生はSPと代表学生の面接およびフィードバックを冷静に観察し、客観的に受け止め、自分のコミュニケーションに反映させられたのではないかと考える。

## 3. 面接演習への示唆

三宅、久津見はSPとの面接実施者と観察者に調査を行った結果、観察者と実施者で学びが異なる<sup>9)10)</sup>と報告している。本研究では、SP参加型演習の満足度や実習での役立ち度を調査しているが、面接体験の有無に分けてその影響や理由を分析していない。今後、SPとの面接体験の有無による影響の検討が課題である。今回の調査では演習後は9割以上、実習後は7割以上の学生が面接体験の有無に関係なく満足あるいは実習

に役立ったとしていた。それは、単に観察者としてSPと代表学生の面接を見学するのではなく、学生が患者役であっても全員がロールプレイを体験したこと、看護過程を展開した紙上事例をシナリオとしてSPが演じたこと、紙上事例の看護計画を立案しそれに基づく情報収集とコミュニケーションの方法をグループで検討したことによると考える。

一方、学生は実習で受け持ち患者と接することで、実際の患者とSPの違いに気づいた。また、SPとの面接を行っていない、やっとしてしても役に立つかわからないとしながらも、「全員が体験する、早い段階で面接する、色々な人と面接する」などの『効果的な面接の提案』があった。これはSP参加型演習の効果を認識した上での提案ではないかと考える。

## 【結 論】

SP参加型演習による学びの構造および実習への影響は、以下のとおりである。

1. SP参加型演習後は、SPが存在することの緊張感、リアリティさにより、臨床や将来をイメージでき学習意欲が向上した。
2. 学生は、実習で意図的なコミュニケーションができた一方、受け持った患者とSPとの違いに気づいた。
3. SP参加型演習は、SPとの面接を体験しても見学のみであっても、実習での意図的コミュニケーションに役立てられた。
4. SP参加型演習はSPを活用しただけでなく、看護過程を通しての患者理解や学生同士のロールプレイが学びに影響していたと考えられる。

## 【引用文献】

- 1) 清水裕子：看護教育における模擬患者（SP：Simulated Patient・Standardize Patient）に関する研究の特徴，日本保健科学会誌，10（4），215-223,2008.
- 2) 正木治恵：看護学研究における質的統合法（KJ法）の位置づけと学問的価値，看護研究，41（2），3-10, 2008.
- 3) 山浦晴男：質的統合法入門考え方と手順，医学書院，2012.
- 4) 藤崎和彦：日本のPBLチュートリアルと医療コミュニケーション教育の現状と課題，日本保健医療行動科学会年報，Vol. 19, 1-25, 2004.
- 5) 4) 再掲
- 6) 間瀬由記、小山真理子、水戸優子他：臨場感ある学内看護演習プログラムの学生による評価，神奈川県立保健福祉大学誌，9（1），2012.
- 7) 日高優：ほめられた経験が看護学生の学習動機づけに及ぼす影響，医学教育，47（3），161-169, 2016.
- 8) 森谷利香：看護系大学生の学習意欲とコミュニケーション能力に関する研究，千里金蘭大学紀要，8，191-199, 2011.
- 9) 三宅由希子：模擬患者参加型演習の教育効果について，日本看護研究学会雑誌，35（3），256, 2012.
- 10) 久津見雅美、森谷利香、竹村節子：領域別臨地実習に向けた模擬患者の演習による看護系大学生の学習意欲への影響- 演習実施者と観察者での教育効果の違い-，千里金蘭大学紀要，10, 55-62, 2013.

投稿論文

**Student learning through interview practice using  
a simulated patient  
— Comparing pre- and post-training responses  
with the qualitative synthesis method —**

ICHIJO Akemi, KANNNARI Yoko, TUNAMOTO Ai, MASUDA Yumiko

---

This study aims to understand the structure of learning among nursing students by investigating the influence of practice with simulated patient on learning, immediately after the practice and after completion of the clinical training.

We analyzed reports submitted by students in the second year of a nursing college who agreed to participate in the study. The reports were analyzed with the qualitative synthesis method (KJ method): for 44 students immediately after the practice (74.6%); and for 26 students after completion of the clinical training (44.1%).

We introduced practice with simulated patient in the lecture of the nursing process where a simulated patient played the role of patient for cases described in the class material, and we conducted interviews to collect data. In the practice one student interviewed the simulated patient and other students played the roles on each other.

After the practice with simulated patient, the students felt tension and had a sense that the conditions were realistic due to the presence of the simulated patient. This practice gave the students ideas of what clinical settings are like and for their future work, in the process this improved learning motivation. After the training students noticed differences between the patients they had been in charge of and the simulated patient, and that they were able to communicate with good effect in the practice because the practice with simulated patient created a different learning environment from what they are accustomed to.

**Key words** nursing student, practice with simulated patient, clinical training,  
the qualitative synthesis method (KJ method)

---

## 投稿論文

# 外来機能実習における学びの内容 — 実習レポートからの分析 —

荒 ひとみ、苫米地 真 弓、阿 部 修 子

### 【要 旨】

本研究の目的は、外来機能実習の学びの内容を実習後に提出されたレポートから明らかにすることである。

研究参加の同意を得た看護大学生の 51 名を対象に学びの内容を Berelson, B. による分析を行った。51 名の記述から 256 記録単位を分析した結果、【地域や多職種による医療チームとの情報共有および連携と継続看護の必要性】25.4%、【対象者の生活と生活背景を含む総合的な情報収集とアセスメントの必要性】16.8%、【医療チームにおける外来看護や外来看護師の能力と役割】12.9%、【対象者の生活の質を向上させ、セルフマネジメント能力を高める支援の必要性】11.7%、【限られた受診時間内での素早い対象把握と迅速な看護援助の必要性】10.9%、【外来で実施される治療や検査に伴う苦痛や安全安楽に配慮した援助の必要性】5.5%、【受診までの経緯と治療を継続しながらの生活を送る対象者】【家族関係の把握と家族を含めた看護援助の必要性】【対象者の意思を尊重する姿勢や精神的支援の必要性】4.3%、【外来看護支援を行うための幅広い知識の必要性】3.9%と 10 個のカテゴリが形成された。

抽出されたカテゴリより、外来機能実習における学生の学びは本学の外来機能実習目標の達成に繋がっている。

### 【キーワード】

外来機能実習、実習目的と目標、看護大学生、実習レポート、学びの内容

### I. 緒言

本学における外来機能実習は、3 年次後期からの成人看護学のカリキュラムに組み込まれている。実習場所は、内科系外来（主に循環器科、呼吸器科）、認定看護師による看護専門外来（皮膚・排泄ケア、糖尿病療養相談、緩和ケア）、点滴センター、光学診療部における内視鏡室、入退院センター及び地域連携室を 1 週間



写真 1 糖尿病療養相談



写真 2 点滴センター

でローテーションする。外来機能実習は外来の特殊性上、多くの対象者と接し、時間も空間も限られている。そのため、1つの実習場所には2～6名の学生が配置され、実習時間は半日間とし、主な実習形態は見学実習である。

この実習の目的は『1. 外来を受診する成人期にある対象者の健康障害を理解し、継続看護を实践させるために必要な能力を養う』『2. 保健医療チームにおける看護の役割を理解し、継続看護を实践させるために必要な能力を養う』である。

実習レポートは、実習終了後に自由に記載する形式でA4サイズ2枚程度を提出している。

中田ら (2013)<sup>1)</sup> は、在宅看護論実習における退院支援・調整部門実習半日間の中で継続看護や多職種との連携を学ぶことができるとしている。また、堀越ら (2009)<sup>2)</sup> は、手術室見学実習で多くの学生が実習の到達目標に対応した学びを得ていると報告している。また、飯岡ら (2014)<sup>3)</sup> の成人看護学実習 (慢性期) に病棟と1週間の外来を組み合わせた実習についての報告では、外来看護の役割に関する理解が深まったとある。このように、各看護系大学では、病棟以外での臨床実習を行っているが、本学の外来機能実習のように成人看護学実習領域の中において、外来診療および外来検査部門、継続看護に関わる部門での実習の報告はほとんど見当たらない。

医療・看護ニーズの多様化と高度化されている状況の中で、外来実習で学生が何を学んでいるのかを把握することは重要である。今回、外来機能実習での学びの内容を明らかにして、実習目的・実習目標の評価、さらには今後の外来機能実習の教育方法を検討する基礎資料とすることに意義があると言える。

## II. 研究目的

3年次に履修した外来機能実習の学びの内容を実習後に提出されたレポートから明らかにすることにより、実習目的・目標に沿った学びができていないかを検討することである。

## III. 研究方法

### 1. 対象

看護学科第3学年で外来機能実習を履修し、成績認定が終了した第4学年58名

### 2. データの収集場所と期間

データ収集場所はA医科大学看護学科、データ収集期間は2014年5月～2016年1月

### 3. データ収集方法

1) 研究に参加同意した学生が第3学年時に外来機能実習で提出したレポート

### 4. 分析方法

外来機能実習全体を通して学んだことや考察の視点に関する記述を舟島の Berelson, B. の方法を参考にした看護教育における内容分析<sup>4)</sup>に基づきデータを質的記述的に分析した。

第1段階：研究のための問いは「学生は外来機能実習でなにを学んだとしているのか」

問いに対する回答文は「学生は外来機能実習で ( ) を学んでいた」

問いに対する記述を素データとした。

表1 外来機能実習の概要

目的	1. 外来を受診する成人期にある対象者の健康障害を理解し、対象者に必要な看護支援ができるための能力を養う。 2. 保健医療チームにおける看護の役割を理解し、継続看護を実施するために必要な能力を養う。
目標	1) 健康障害で外来を受診する成人期の対象者を身体的、心理・社会的特徴にそって、総合的にアセスメントできる。 2) 専門外来などで行われている看護を通して、対象者のセルフマネジメントの能力を高めるための看護支援について説明できる。 3) 地域連携および入退院に関するシステムや機能を知り、対象者に必要な継続看護について説明することができる。 4) 外来で行われる治療・検査に必要な看護援助が理解できる。 5) 外来機能実習を通して、チーム医療の意義や看護職の役割について理解し、説明ができる。
方法	①外来を受診する対象者への問診の見学・インタビューと検査等の同行サマリーの作成。 ②がん化学療法および内視鏡検査を受ける対象者の看護援助 および見学。 ③専門外来における看護支援 (皮膚・排泄ケア、糖尿病療養相談、緩和ケア) の見学。 ④入退院センター・地域連携室での臨床講義および看護支援の見学
実習期間	1週間、1単位
評価	実習内容、実習記録、最終レポート、カンファレンスの参加、出席により総合的に評価

第2段階：記述された外来機能実習レポートから学生の学びについての内容を1文脈単位として抽出した。

次に、意味内容を損ねないように、主語と述語からなる文章を抽出して、記録単位とした。文章に複数の内容が記述されている時は分割し、複数の記録単位とした。

第3段階：記録単位を概観し、出現頻度の高い用語をキーワードとして、同一表現の記録単位、表現は多少異なるが意味内容が同一の記録単位、検討を要する記録単位にそれぞれ分類、整理した。

第4段階：第3段階で分類、整理された同一記録単位群を研究のための問いに対しての意味内容の類似性に基づいてカテゴリを形成した。

同一記録単位とカテゴリに分類された記録単位の出現頻度と比率を算出した。

分析の妥当性、信頼性を高めるために本研究に携わっていない看護研究者に依頼し、スコットの式に基づき、一致率を算出した。

## 5. 倫理的配慮

研究対象者は外来機能実習を終了し、単位認定後の第4学年時に研究参加の同意を得た。

- 1) 研究説明同意書を配布し、口頭にて研究の趣旨、目的、協力内容、個人のプライバシーの保護、個人が特定されないこと、本研究から生じる利益・不利益、成績とは無関係であること、データの管理、研究結果は学会発表および学会誌等への投稿をする可能性があることについて十分に説明を行った。
- 2) 自署による同意文書の提出をもって、同意を得た。
- 3) 研究説明者は本研究には関わっていない学年担任に依頼した。

本研究は、研究者が所属する大学の倫理委員会（課題番号 1731-3）の承諾を得て行なった。

## IV. 結果

研究参加に同意した第4学年51名のレポートに記載されている外来機能実習全体を通して学んだ内容や考察の視点に関する記述を抽出して分析した。

レポートから得られた記述は167文脈単位で、問いに対する回答1つが含まれた記録単位は266記録単位であった。このうち抽象度が高く意味不明な10記録単位を除く、256記録単位を分析した。そして、これらの記録単位から63の同一記録単位群を抽出し、さらにこの同一記録単位群から10個のカテゴリを抽出した。以下、記録単位は「」、同一記録単位は< >、カテゴリは【】で示す。

抽出された10個のカテゴリは、多い順に【地域や多職種による医療チームとの情報共有および連携と継続看護の必要性】【対象者の生活と生活背景を含む総合的な情報収集とアセスメントの必要性】【医療チームにおける外来看護や外来看護師の能力と役割】【対象者の生活の質を向上させ、セルフマネジメント能力を高める支援の必要性】【限られた受診時間内での素早い対象把握と迅速な看護援助の必要性】【外来で実施される治療や検査に伴う苦痛や安全安楽に配慮した援助の必要性】【受診までの経緯と治療を継続しながら生活を送る対象者】【家族関係の把握と家族を含めた看護援助の必要性】【対象者の意思を尊重する姿勢や精神的支援の必要性】【外来看護支援を行うための幅広い知識の必要性】であった（表2）。

カテゴリと同一記録単位における一致率は71%、80%であった。

以下、カテゴリの学びの内容について記述する。

### 【地域や多職種による医療チームとの情報共有および連携と継続看護の必要性】

このカテゴリは、外来における継続看護の必要性和病院内だけではなく地域の医療者との連携の必要性の内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は65で、全記録単位数の25.4%であり、全カテゴリの中で最も多い記録単位を含んでいた。

同一記録単位群は、<継続看護><継続的な関わりやケアの必要性><継続医療><多職種との連携><他部門との連携><外来部門との連携><他科との連携><病棟との連携><連携の必要><地域との連携><各機関との連携><各機関との連携><チーム医療><情報交換が重要><情報共有が重要><医療者間のコミュニケーションを上手にはかる必要性>が含まれていた。

表2 外来機能実習における学生の学び

カテゴリ	同一記録単位群	記録単位例	記録単位	
			個	%
地域や多職種による医療チームとの情報共有および連携と継続看護の必要性：65 (25.4%)	継続看護	看護師は継続看護を考えていくことが重要であること。 入院前・退院後も看護はつながっていること。	11	4.3
	継続的な関わりやケアの必要性	外来患者へは、継続したケアを行うことが必要であること。 看護師は自宅に帰ることを踏まえた看護を提供する必要があること。	9	3.5
	継続医療	継続医療においては看護師は必要不可欠であること。 継続した医療を行っていくことが重要であること。	2	0.8
	多職種との連携	看護師だけでなく、多職種で連携していくことでより良い援助ができること。 外来では医療者間での連携が必要であること。	9	3.5
	他部門との連携	各部門は個別に機能しているのではなく、連携していること。 他の部門と連携すること。	2	0.8
	外来部門との連携	外来部門同士の連携が患者の生活の援助には必要不可欠であること。 患者の問題を共有して外来と連携すること。	2	0.8
	他科との連携	他科との連携が重要であること。	1	0.4
	病棟との連携	病棟との連携が重要であること。 患者の問題を共有して病棟と連携すること。	2	0.8
	連携の必要	連携により患者がスムーズ、安楽に医療・看護を受けることができること。 連携することが必要なこと。	2	0.8
	地域との連携	地域との連携が重要であること。 患者の問題を共有して地域と連携すること。	3	1.2
	各機関との連携	各機関との連携が必要なこと。	1	0.4
	チーム医療	チーム医療においては、看護師は必要不可欠であること。 医療者間での連携のためのチーム医療の重要性。	10	3.9
	情報交換が重要	他職種との情報交換が重要であること。 地域との情報交換が重要であること。	4	1.6
	情報共有が重要	記録などによる情報の共有を行うことが大切であること。 地域との情報の共有が重要であること。	5	2.0
	医療者間のコミュニケーションを上手にはかる必要性	地域で働く医療者とのコミュニケーションを上手にはかる必要があること。 病院で働く医療者とのコミュニケーションを上手にはかる必要があること。	2	0.8
	対象者の生活と生活背景を含む総合的な情報収集とアセスメントの必要性：43 (16.8%)	生活把握の必要性	病棟の看護師以上に外来の看護師は、患者の家での生活を考える必要があること。 患者の生活を知ることが必要であること。	11
生活背景を見ることや把握することの必要性		外来患者を考えるうえで、生活背景を踏まえることが重要であること。 患者の生活背景を把握し、それぞれに合った対応を行っていくことが必要であること。	12	4.7
生活の重視や尊重		外来では生活に重点を置いていること。 看護師は対象者の生活基盤を尊重していること。	2	0.8
健康状態の把握		自宅での健康状態を把握する必要があること。	1	0.4
情報収集の必要性		患者の日常生活に焦点を当てながら情報収集すること。 外来は患者と接する時間が限られているため、事前の情報収集が必要であること。	5	2.0
ニーズ把握の必要性		通院患者ならではのニーズを捉えることも重要であること。 ニーズを把握すること。	2	0.8
アセスメントの必要性		患者の日常生活に焦点を当てながらアセスメントすること。 患者を総合的にアセスメントする力。	9	3.5
その人全体を見ることの重要性		疾患だけを見るのではなく、その人全体を見ていくことが重要であること。	1	0.4
予測的な対応や関わり方の必要性		外来看護の特徴には予測的な関わりが必要であること。 予測的なかわりをして患者自身で対応できるよう指導すること。	6	2.3
連携する役割		地域と連携することが重要な役割であること。 様々な医療従事者と連携することが重要な役割であること。	4	1.6
医療チームにおける外来看護や外来看護師の能力と役割：33 (12.9%)	継続的に観察を行う役割	地域と継続的に観察を行うことが重要な役割であること。 様々な医療従事者と継続的に観察を行うことが重要な役割であること。	2	0.8
	一貫した看護を提供する役割	一貫した看護を提供していくことが重要な役割であること。	1	0.4
	外来看護師の役割	外来看護師は患者が適切な医療を受けるよう援助する役割があること。 外来看護師はQOLの維持・向上につながるよう援助する役割があること。	4	1.6
	外来の役割	地域で生活していけるようにケアを提供することが外来の役割であること。 外来には継続した看護ができるための役割機能があること。	3	1.2
	つなぐ役割	患者を外来から病棟へとつなぐ役割。 退院後の情報共有を地域と行うためのつなぎ目としての役割。	4	1.6
	判断力の必要性	どんな支援が必要かの判断が必要なこと。 患者が自己管理できるか否かの判断をすることが必要であること。	6	2.3
	広い視野の必要性	病気だけにとらわれずに患者全体を見ることのできる広い視野を持つこと。 外来看護師には広い視野で細かな観察を行うことが求められること。	3	1.2

表2 外来機能実習における学生の学び (つづき)

カテゴリ	同一記録単位群	記録単位例	記録単位	
			個	%
対象者の生活の質を向上させ、セルフマネジメント能力を高める支援の必要性: 30 (11.7%)	生活に治療を取り入れる支援の必要性	自宅での生活の中に治療を組み入れることを意識して支援する必要があること。 患者が生活の中に治療を取り入れられるような支援が必要であること。	2	0.8
	生活への支援	生活して困ったことはないかを聞き支援していくことが大切であること。 外来では患者さんの生活そのものを支えていくこと。	3	1.2
	生活の質・QOLが向上するような支援	病院で働く医療者は対象者の生活の質が向上するように支えることが求められていること。 外来ではQOLの向上が図られていること。	3	1.2
	指導や説明の必要性	患者が変化に対処できるように指導や説明すること。 患者の理解度にあった説明をするなどの援助の必要性。	11	4.3
	自己管理・セルフケアへの支援	患者がセルフマネジメント能力を高められるように関わることが必要であること。 セルフケア方法を考える時には、その人にあったセルフケアの方法を考えることが必要であること。	11	4.3
限られた受診時間内での素早い対象把握と迅速な看護援助の必要性: 28 (10.9%)	迅速な観察の必要性	外来看護には迅速な観察が必要であること。 外来看護の特徴にはその場での観察力が必要なこと。	2	0.8
	短時間での症状把握の必要性	看護師は対象者の症状を短時間で把握することが必要であること。 看護師は病状を短時間で把握しなくてはならないこと。	2	0.8
	短時間でのニーズ把握が大切	短時間で患者さんのニーズを把握することが大切であること。	1	0.4
	短(限られた)時間での情報収集の必要性	看護師は限られた時間の中で必要な情報を得ることが重要であること。 短時間での情報収集が必要であること。	5	2.0
	短(限られた)時間でのアセスメントの必要性	外来看護師は、限られた情報で瞬時にアセスメント出来る能力が必要である。 外来は患者と接する時間が限られているため、経験に裏づけされた瞬時のアセスメント能力が必要であること。	9	3.5
	素早い判断の必要性	外来患者と関わる時間は短い、その中で必要な援助は何であるかを判断すること。 外来では素早い判断力が必要であること。	2	0.8
	迅速な対応の必要性	短時間で患者に援助することが必要であること。 外来看護師は、瞬時に看護援助を提供できる必要がある。	6	2.3
一人に関わる時間は短い	一人に関わる時間は短いこと。	1	0.4	
外来で実施される検査や治療に伴う患者の苦痛や安全安楽に配慮した援助の必要性: 14 (5.5%)	安全安楽の必要性	患者が必要なケアを安全安楽に受けられることが必要であること。 看護師は安全な検査へ繋げなくてはならないこと。	10	3.9
	苦痛に対する援助	患者には治療や検査に伴い不安や苦痛があることを知る必要があること。 患者には治療や検査の苦痛に配慮してかかわることが必要であること。	4	1.6
受診までの経緯と治療を継続しながら生活を送る対象者: 11 (4.3%)	治療を継続すること	患者が外来治療を継続しながら生活を行っていきることが必要であること。 患者が生活の中で治療を続けていくうえでどんな部分に困っているのかという視点を持つこと。	4	1.6
	生活しながら治療や通院	患者は日常生活を送りながら外来通院していること。 患者が生活しながら治療が受けられるようにすること。	4	1.6
	受診の経緯	患者の入院までの経緯について。 患者がどのような流れで病院に来て、診察を受けて帰っていくのか一連の流れについて。	3	1.2
家族関係の把握と家族を含めた看護援助の必要性: 11 (4.3%)	家族や家族関係を把握する必要性	家庭環境を把握する必要があること。 家族のサポートを確認することが必要であること。	5	2.0
	協力者の有無を確認することの必要性	協力者の有無を確認することが必要であること。	1	0.4
	家族に対する援助の必要性	家族を含めたサポートが重要であること。 家族に対するアプローチも手厚く行うことが必要であること。	5	2.0
対象者の意思を尊重する姿勢や精神的支援の必要性: 11 (4.3%)	患者や家族の意思尊重	看護師が患者の自己決定を尊重すること。 生活のスタイルを維持できるような家族の意思を尊重した看護を提供していくことが重要であること。	3	1.2
	患者の不安に対する援助の必要性	看護師が患者の不安や心配事を明確にすること 患者の負担や不安を最小限にするための配慮が必要であること。	3	1.2
	精神面で患者を支える	精神的な面で患者を支えること。	1	0.4
	患者を受けとめる姿勢の重要性	患者を受けとめる姿勢が重要であること。	1	0.4
	対象者の気持ちに寄り添う必要性	対象者の気持ちに寄り添う必要があること。	1	0.4
	患者を一番に考える必要性	患者のことを一番に考えることが必要であること。	1	0.4
	患者の行動を肯定する声かけの必要性	患者の行動を肯定する声かけが必要であること。	1	0.4
外来看護支援を行うための幅広い知識の必要性: 10 (3.9%)	知識獲得が大切	患者の安全安楽のために知識の獲得が大切であること。 自己の安全安楽のために知識の獲得が大切であること。	3	1.2
	幅広い知識が必要	幅広く深い知識を持つことが、良いケアに繋がること。 外来では看護師は疾病に対する幅広い知識が必要であること。	6	2.3
	その場での知識が必要	外来看護の特徴にはその場での知識が必要であること。	1	0.4
計			256	100



**【対象者の生活と生活背景を含む総合的な情報収集とアセスメントの必要性】**

このカテゴリは、外来患者をアセスメントする上で個々の患者の生活や生活背景などの日常生活を把握し、総合的に対象を捉える必要性の内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は 43 で、全記録単位数の 16.8%であった。

同一記録単位群は、＜生活把握の必要性＞＜生活背景を見ることや把握することの必要性＞＜生活の重視や尊重＞＜健康状態の把握＞＜情報収集の必要性＞＜ニーズ把握の必要性＞＜アセスメントの必要性＞＜その人全体を見ることの必要性＞が含まれていた。

**【医療チームにおける外来看護や外来看護師の能力と役割】**

このカテゴリは、医療チームとしての外来看護や外来看護師が求められる能力や医療チームの中での外来看護師の役割についての内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は 33 で、全記録単位数の 12.9%であった。

同一記録単位群は、＜予測的な対応や関わりの必要性＞＜連携する役割＞＜継続的に観察を行う役割＞＜一貫した看護を提供する役割＞＜外来看護師の役割＞＜外来の役割＞＜つなぐ役割＞＜判断力の必要性＞＜広い視野の必要性＞が含まれていた。

**【対象者の生活の質を向上させ、セルフマネジメント能力を高める支援の必要性】**

このカテゴリは、治療による対象者の生活の変化によって、生活の質を低下させないように、あるいは、生活の質を向上させるために必要なセルフマネジメントへの支援についての内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は 30 で、全記録単位数の 11.7%であった。

同一記録単位群は、＜生活に治療を取り入れる支援の必要性＞＜生活への支援＞＜生活の質・QOL が向上するような支援＞＜指導や説明の必要性＞＜自己管理やセルフケアへの支援＞が含まれていた。

**【限られた受診時間内での素早い対象把握と迅速な看護援助の必要性】**

このカテゴリは、外来の特徴である時間制約のある

中で、外来看護師が持つべき能力等についての内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は 28 で、全記録単位数の 10.9%であった。

同一記録単位群は、＜短時間での症状把握の必要性＞＜短時間でのニーズ把握が大切＞＜短（限られた）時間での情報収集の必要性＞＜短（限られた）時間でのアセスメントの必要性＞＜素早い判断の必要性＞＜迅速な対応の必要性＞＜一人に関わる時間は短い＞が含まれていた。

**【外来で実施される治療や検査に伴う患者の苦痛や安全安楽に配慮した援助の必要性】**

このカテゴリは、外来患者が安全安楽にそして、苦痛が最小限な状況で外来治療や検査が受けられることについての内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は 14 で、全記録単位数の 5.5%であった。

同一記録単位群は、＜安全安楽の必要性＞＜苦痛に対する援助＞が含まれていた。

**【受診までの経緯と治療を継続しながら生活を送る対象者】**

このカテゴリは、対象者は通院しながら生活をしていることや外来を受診するまでの経緯と治療を継続しながら生活している対象者としての認識の内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は 11 で、全記録単位数の 4.3%であった。

同一記録単位群は、＜治療を継続すること＞＜生活しながら治療や通院＞＜受診の経緯＞が含まれていた。

**【家族関係の把握と家族を含めた看護援助の必要性】**

このカテゴリは、外来看護の対象者は外来患者とその家族であることについての内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は 11 で、全記録単位数の 4.3%であった。

同一記録単位数は、＜家族や家族関係を把握する必要性＞＜協力者の有無を確認することの必要性＞＜家族に対する援助の必要性＞が含まれていた。

**【対象者の意思を尊重する姿勢や精神的支援の必要性】**

このカテゴリは、対象者の意思尊重に基づいた看護

支援の必要性和精神的支援の必要性的内容として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は11で、全記録単位数の4.3%であった。

同一記録単位群は、＜患者（家族）の意思尊重＞＜患者の不安に対する援助の必要性＞＜精神面で患者を支える＞＜患者を受け止める姿勢の重要性＞＜対象者の気持ちに寄り添う必要性＞＜患者を一番に考える必要性＞＜患者の行動を肯定する声かけの必要性＞が含まれていた。

#### 【外来看護支援を行うための幅広い知識の必要性】

このカテゴリは、外来看護師が持つべき資質としての content として分類された。このカテゴリに分類された記録単位は10で、全記録単位数の3.9%であった。

同一記録単位群は、＜知識獲得が大切＞＜幅広い知識が必要＞＜その場での知識が必要＞が含まれていた。

## V. 考察

外来は、医療技術の進歩に伴い、高度な治療および侵襲性の高い検査や日帰り手術が行えるようになり、帰宅後、患者や家族は自己管理を行う必要性が不可欠となっている。また、国の医療費適正化推進のもと在院日数短縮が強化され、その結果、医療依存度の高い患者や高齢化に伴う患者の多様化により、個別性に応じた専門性の高い看護が必要となっている。したがって、看護実践の場が外来に拡大していくと同時に、地域との連携が最も重要となると考えられる。

このような状況の中で看護大学生の外来機能実習における学びの内容を実習レポートから分析した結果、10個のカテゴリが抽出された。その10個のカテゴリを、実習目標から考察し、達成度と課題を明確にする。

### 1. 外来機能実習における学びの内容と実習目標について

実習目標1) 成人期の発達段階を踏まえて身体的・心理的・社会的特徴にそって、総合的にアセスメントできる

この目標は、【対象者の生活と生活背景を含む総合的な情報収集とアセスメントの必要性】

【受診までの経緯と治療を継続しながら生活を送る対象者】【家族関係の把握と家族を含めた看護援助の必要性】【対象者の意思を尊重する姿勢や精神的支援の必要性】のカテゴリに相当する。中田(2005)<sup>9)</sup>は、外来

看護学実習での学びの中で、学生は患者が生活の中で困難を感じながらもそれを乗り越えながら強く生きており、患者が家族に支えられて生活していることも理解できていると報告している。本研究においても学生は、成人期にある外来患者には生活があり、その生活の中で治療を継続していることを学んでいる。また、対象者は患者だけではなく家族を含めるということを確認している。白鳥ら(2014)<sup>6)</sup>は、成人看護学慢性期実習で実施している外来実習での外来における退院支援に関する学びの中で、学生は、患者や障害と向き合って生き生きと暮らす患者を知り、患者の望む生活が実現するように患者とともに考えると報告している。本研究では、外来看護の対象者には家族を含めている点や対象者の意思を尊重するという情意領域への学びもできていた。

実習目標2) 専門外来などで行われている看護を通して、対象者のセルフマネジメントの能力を高めるための看護支援について説明できる。

この目標は、【医療チームにおける外来看護や外来看護師の能力と役割】【対象者の生活の質を向上させ、セルフマネジメント能力を高める支援の必要性】【限られた受診時間内での素早い対象把握と迅速な看護援助の必要性】【外来看護支援を行うための幅広い知識の必要性】のカテゴリに相当する。白鳥ら(2014)<sup>6)</sup>の報告では、患者の実生活に即した具体的な支援の重要性や医療者との良好な人間関係の構築が患者のセルフマネジメントに影響を及ぼすこと、短時間で患者を理解し適切な支援を行う外来看護の特徴とその難しさについて学ぶ機会となったとある。本研究でも患者の生活の質を向上させるための支援やセルフマネジメント能力を高めていくためには、限られた時間の中で対象者の情報を収集し、アセスメントが必要である。それは、外来看護師に求められる資質や能力として捉えていた。

実習目標3) 地域連携および入退院に関するシステムや機能を知り、対象者に必要な継続看護について説明することができる。

この目標は、【地域や多職種による医療チームとの情報共有および連携と継続看護の必要性】【受診までの経緯と治療を継続しながら生活を送る対象者】のカテゴリに相当する。

このカテゴリに分類された記録単位は全体の記録単位の 25.4% を占め他のカテゴリの中で最も多くの記録単位を含んでいた。中田 (2005)<sup>5)</sup> は、外来看護実習は、多様な視点から継続看護について学びを深めていると報告している。本研究も医療チームや現在の治療に至るまでには多くの医療者との連携があったことを学んでいた。

実習目標 4) 外来で行われる治療・検査に必要な看護援助が理解できる。

この目標は、【外来で実施される治療や検査に伴う患者の苦痛や安全安楽に配慮した援助の必要性】のカテゴリに相当する。

このカテゴリに分類された同一記録単位群は<安全安楽の必要性>と<苦痛に対する援助>の 2 群であった。これに関しては、具体的な実習場面を通しての記述ではないため、今後は点滴センターや内視鏡室等の実習部門別の学びの分析をする必要があると考える。

実習目標 5) 外来機能実習を通して、チーム医療の意義や看護職の役割について理解し、説明できる。

この目標は、【地域や多職種による医療チームとの情報共有および連携と継続看護の必要性】【医療チームにおける外来看護や外来看護師の能力と役割】【外来看護支援を行うための幅広い知識の必要性】のカテゴリに相当する。

これらのカテゴリは、実習目標 2) と実習目標 3) にも含まれている。中田 (2005)<sup>5)</sup> の外来看護実習での学生の学びによると、学生は、外来診療科相互の継続看護、他の医療職種との連携と看護師が短時間の中で患者の指導をするためには専門知識と技術、アセスメント能力が必要なことが理解できていると報告している。本研究においては、同じように他職種との連携が必要であることを学んだことに加え、施設外の地域との連携にまで拡大して考えることができていた。これは、実習病院の外来において、地域における拠点病院としての地域医療の機能を学生は臨床現場での体験を通して学んだものと考えられる。

## 2. 外来機能実習における課題

前述したように、外来の特殊性から実習形態は見学が主体になる。そのため実習目的や目標は、知識、思考・判断レベルにとどまるが、実際に内視鏡室では内視鏡中の患者の体位の保持を指導看護師とともに行

い、安全・安楽な技術を実施している。診療科外来実習では、初診患者のアナムネーゼを指導看護師とともに聴取し、検査に同行して患者が診察を終えるまでの一連の過程を見学し、必要な情報を収集する。学内に戻ってからはその患者のサマリー作成をするなど、実践に近いレベルまでの経験もできている。今後は、内視鏡室、点滴センター、看護外来（皮膚・排泄ケア、緩和、糖尿病）、入退院センターや継続ケア室などの各部署での学びの内容を研究し、各部署での実習目標の検討も必要であると考えられる。

## VI. 結 語

外来機能実習レポートの分析より、【地域や多職種による医療チームとの情報共有および連携と継続看護の必要性】、【対象者の生活と生活背景を含む総合的な情報収集とアセスメントの必要性】などの 10 個のカテゴリが抽出された。学生の学びの内容は、本学の外来機能実習の目的・目標を十分に達成していた。今後も更なる検討を加えて外来機能実習を継続していく必要がある。

## 謝 辞

本研究を行うにあたり、研究参加に同意した看護大学生に感謝を申し上げます。なお、本研究の一部は第 42 回一般社団法人日本看護研究学会学術集会で発表した。

## 引用文献

- 1) 中田芳子、新村直子 (2013) : 在宅看護論における退院支援・退院調整部門での学生の学び、東海大学医療技術短期大学総合看護研究施設論文集、22、19-26.
- 2) 堀越政孝、辻村弘美、恩幣宏美他 (2009) : 手術室実習における学びの内容、群馬保健学紀要、30、67-75.
- 3) 飯岡由紀子、高田幸江 (2014) : 聖路加看護大学紀要、40、112-117.
- 4) 舟島なをみ (2009) : 看護研究に使用されてきた質的研究方法論。質的研究への挑戦、第 2 版、東京、医学書院、34-75.
- 5) 中田芳子 (2005) : 外来看護実習での学生の学び、

東海大学医療技術短期大学総合看護研究施設論文  
集、15、22-32.

6) 白鳥孝子、浅井美千代 (2014) : 慢性期患者への

セルフマネジメント支援に関する学生の学び / 外  
来実習の記録分析から、千葉県立保健医療大学、  
5 (1)、65-70.

## **【Abstract】**

This study aimed to clarify the contents of learning from the practical training of the outpatient function based on the submitted reports.

The learning contents were analyzed based on the method proposed by Berelson, B. In total, 51 nursing students consented to participate in the study. Analysis of 256 recording units from the descriptions of 51 students revealed the following 10 categories: [Need for information sharing and cooperation with the medical team of the community and various specialties, and for continuing nursing care] 25.4%, [Need for the collection and assessment of comprehensive information including the life and patient backgrounds] 16.8%, [Outpatient nursing care and the competencies and roles of outpatient nurses in the medical team] 12.9%, [Need for support to improve the quality of life and to enhance the self-management ability of patients] 11.7%, [Need for quickly understanding the patients and providing prompt nursing care support within the limited consultation hours] 10.9%, [Need for support to deal with pain associated with testing and treatment procedures in a safe and comfort manner in an outpatient clinic] 5.5%, [Patient backgrounds and patients who lead their life along with continuous treatment], [Need for grasping family relationships and including the family for the nursing care support], [Need for respecting the patient's will and for emotional support] 4.3%, and [Need for knowledge to provide outpatient nursing care support] 3.9%.

These findings revealed that the students' learning leads to the attainment of the goal of the practical training of the outpatient function.

**Key words** outpatient function training, practical training aims and goals, nursing students, practical training reports, learning contents

## 依 頼 稿 (報 告)

# 平成 27 年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題

### 1) CapSC 細胞を用いた多発性硬化症における再髄鞘化療法を目指した基盤研究

The application of CapSC therapy to promoting remyelination in MS

研究代表者 板東 良雄

#### 【研究の背景と目的】

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は中枢性炎症性脱髄疾患であり、オリゴデンドロサイト (oligodendrocytes:OL) が形成する髄鞘が壊されることにより脱髄や軸索障害が生じると考えられている。本邦における罹患率は約 10 人 /10 万人とされており、北欧・北米といった高緯度地域ほど高い罹患率になる傾向がある。したがって、本邦では北海道 (特に十勝・旭川地方) での罹患率が他の地域に比べて高いことが報告されている。本疾患に対する根治療法は現在のところ存在せず、対症療法が主な治療法となっている。一方、病理学的には脱髄を起こしている病変部位近傍にオリゴデンドロサイト前駆細胞 (Oligodendrocyte Progenitor Cells: OPC) が存在しているにも関わらず、髄鞘再生が起こっていないことも明らかとなっており、このような前駆細胞が何故髄鞘化しないのか、どのようにして髄鞘化に導くかが重要な問題となっている。一方、ES 細胞や iPS 細胞を用いた分化誘導実験においても OL を高純度に採取する方法は未だ確立されていない。

血管周細胞由来の CapSC (Capillary Stem Cells) は、本学第一内科の川辺教授らが同定した細胞であり、多分化能を有することが明らかとなっている。これまでの検討から、実際に神経系細胞にも分化する能力を有する可能性も見出されている。

そこで、本研究では CapSC から OPC を高純度に分化する方法を確立し、CapSC をマウス生体内に移植することにより生体内での成熟 OL への分化や髄鞘化に関する解析・評価を行った。

#### 【研究方法】

- (1) CapSC 細胞から OPC および OL への分化誘導  
発生学に基づいた既存の方法 (Chandran et al., Development 2003; Bouhon et al., Stem Cells 2006) の一部を改良したものをを用いた。OPC への分化は bFGF/PDGF-AA 添加によって行った。また、OPC から OL への分化誘導実験は甲状腺ホルモン T3 をを用いた。OL の特異的マーカー (O1, O4, MBP など) の発現を指標に分子生物学および形態学的な検討により OL への分化を評価した。
- (2) CapSC 由来 OPC をを用いたマウス脳内細胞移植  
CapSC 由来の OPC をハミルトンシリンジを用いて実際にマウス個体 (生直マウス) の脳内に細胞移植 (5 x10<sup>5</sup> 個) を行い、その後の OL への分化や髄鞘化を組織学および生化学的に評価した。

#### 【結 果】

CapSC から OPC への分化誘導に成功し (図 1)、培養条件によっては神経細胞にも分化し得ることを確認した (神経細胞の種類は未検討)。また、生後 2 日目のマウス新生児脳内に移植した CapSC 由来の OPC は 1 カ月後において脳内白質線維 (主に脳梁) に生着し、MBP 陽性の OL に分化し髄鞘を形成している可能性を

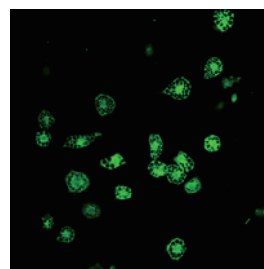


図 1 CapSC 由来 OPC から OL への分化誘導  
成熟 OL のマーカー MBP 陽性の OL への分化が認められた。

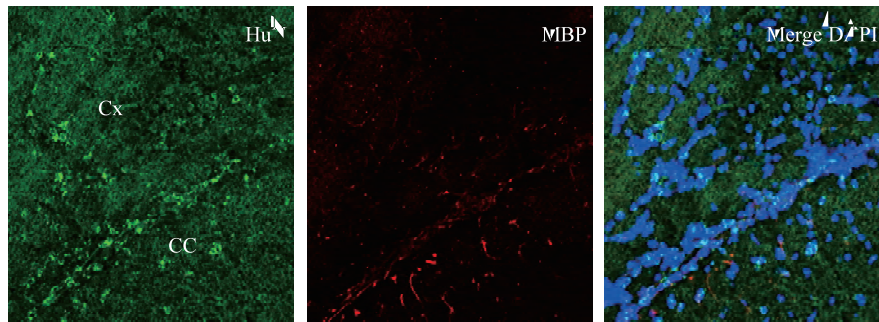


図2 CapSC 由来 OPC のマウス新生児脳内への細胞移植 (移植後 1 カ月)

CapSC 由来 OPC の検出にはヒト抗核抗体 (HuN, 緑) を用いた。移植された細胞は主に脳梁およびその周囲の大脳皮質に生着し、脳梁においては一部の CapSC 由来 OPC が MBP 陽性 (赤) の OL に分化していた。青色は DAPI による核染色を示す。(Cx: 大脳皮質、CC: 脳梁)

示唆する所見が認められた (図 2)。ただし、生体内での分化効率は低く、移植細胞である OPC の状態や移植方法などのさらなる最適化は今後必要と考えられた。

#### 【本研究の成果と将来性】

本研究では CapSC 細胞から OL への分化誘導プロトコルを確立した。さらに、CapSC 由来の OPC をマウス新生児脳内に移植した結果、脳内に生着し、一部の細胞において成熟 OL マーカーである MBP の発現が認められた。今後はさらに OL への分化効率を高め (OPC の状態を人為的に狙って制御する)、髄鞘形成不全 shiverer マウスやマウス多発性硬化症モデルなどの病態モデルへ細胞移植を行い、生体内における CapSC を用いた効果的な再髄鞘化プロトコルの確立を目指す。また、本技術は iPS 細胞から OPCs を作成する際にも応用できる基盤的技術であり、将来的には MS 患者から iPS 細胞を樹立することを視野に入れている。

#### 【謝 辞】

今回、このような機会を与えていただきましたことをこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

#### 2) 精子の thigmotaxis の解析と、そのための新たな顕微鏡光学系の開発

Analysis of Sperm Thigmotaxis Movement with High Speed CMOS Sensor

研究代表者 春見 達郎

#### 【目 的】

多くの動物において、卵と受精する雄性配偶子「精

子」は、核を持つ頭部、ミトコンドリアを含む中片、および運動装置の鞭毛から構成されている。精子は長い鞭毛を 3 次元的に波打ちながら前進する。これまで、精子の運動解析は、培養液や海水、淡水などメディアウムの中で主に自由に 3 次元的に遊泳できる条件で行われてきた。一方、精子は生体内では種々の組織表面、生体外では、例えば人工的なスライドガラスの表面を好んで遊泳する性質を持っている。この性質は thigmotaxis と呼ばれる。なぜ精子は thigmotaxis を示すのか、また、上記メディアウム中での 3 次元的に自由に遊泳できる状態の精子運動と thigmotaxis の状態での精子運動を詳細に比較し調べた報告は無い。本研究では、高速度撮影装置とそれに追従するように高照度 LED とファンクションジェネレーターを組み合わせ、精子の種々の条件下での運動の比較、特に精子鞭毛と精子頭部の両方の運動解析を行うことを目的とした。魚類の受精では、精子は卵表面に存在する唯一の孔である卵門に進入し卵表面に到達しなければならない<sup>1),2)</sup>。上記の装置を利用し、精子鞭毛運動および精子頭部の運動を同時に記録することによって、魚類精子がどのように卵門内に進入できるかを 3 次元的に解析できると期待された。しかしながら、今回、予算の制限から LED 光源装置やファンクションジェネレーターを購入することは叶わず、唯一高速度撮影カメラのみを購入した。本研究では、これを用いて精子頭部の軌跡から、精子の卵門進入における運動を解析した。

#### 【方 法】

材料には標津サーモン科学館から提供を受けたクロガレイ (*Pleuronectes obscurus*) を用いた。2016 年 4

月に東京農業大学臨海研究センター（網走市）において、卵および精子を採取し冷蔵保存し、適宜観察に供した。観察には、40倍の水浸対物レンズを装着したOLYMPUS BX40正立顕微鏡を用いた。海水中での卵門付近の精子の運動性の動画記録には、本助成金によって購入した、iDS社UI-3060CP-C-HQ Rev.2 CMOSセンサーとRAMディスクを装着したPCを用いた。本カメラでは、968x400画素で122fps (frame per second)の撮影が可能であった。記録動画はImageJで精子の軌跡の解析を行った。

**【結果】**

予算の制限から、高照度のLED照明装置を購入することが出来なかったため、高速度撮影カメラを用いて精子頭部のみの運動解析を行った。122fpsで撮影した卵の卵門付近の精子頭部のフレーム毎（0.008秒毎）の典型的な軌跡を図1aに、精子頭部の位置を示す写真を図1bに示した。精子は卵表面に沿って遊泳後、卵門の縁においてその表面に沿って垂直に方向を変え、卵門内に進入して行った。卵表面をthigmitaxisで遊泳する精子（○9点）の平均移動速度は $3.9\mu\text{m}/\text{フレーム}$ であったが、卵門の縁付近では急速に速度を落とし（●8点）、その平均移動速度は平均 $1.3\mu\text{m}/\text{フレーム}$ と、卵表面での移動速度の三分の一であった。また、その軌跡から、頭部が一時真横に動くことも認められた。その後、移動速度は回復し卵門内部に移動して行った（灰色丸）。横方向から観察した精子の卵門進入の軌跡の記録から、卵門の縁で見られた進入直後の精子頭部の移動速度の低下は、カメラ方向に遊泳しているためではなく、精子の遊泳方向が卵表面から卵門下方に向かってほぼ垂直に曲がったあたりで生じていることが明らかになった。

**【考察】**

本観察の結果から、クロガレイの精子「頭部」は卵表表面に沿ってthigmotaxisとして遊泳した後、卵門の縁において急速に遊泳方向を垂直に変え、卵門の壁に沿ってやはりthigmotaxisとして卵門内に進入していくことが初めて示された。精子の運動装置は頭部の後ろに続く長い鞭毛である。鞭毛のしなやかな回転運動によって、これまで精子は直進、あるいは緩やかな円運動を行うことが知られており、精子がほぼ「垂直に曲

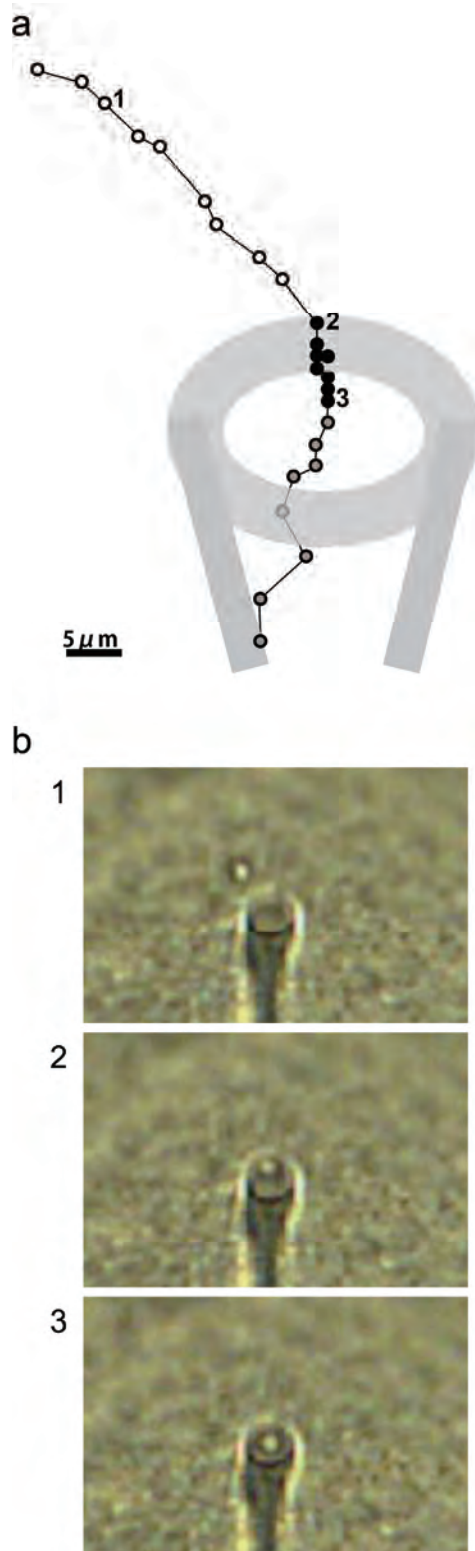


図1 クロガレイ卵門に進入する精子の軌跡  
 a クロガレイ精子頭部の軌跡  
 卵表面上 (○)、卵門進入直後 (●) および卵門進入後 (灰色) の位置。各点の間隔は0.008秒 (122 fps)。  
 b 卵門付近のクロガレイ精子の7フレーム毎の位置  
 1、2、3はそれぞれ図a中の数字に対応する。



がる」という現象は非常に珍しい。卵門の縁における精子頭部の急激な進路変更と遊泳速度の急激な減少に、精子鞭毛がどのように関わり、作用するのは今回は明らかにすることが出来なかった。今後、高照度 LED 照明装置とファンクションジェネレーターを利用し、卵表面や卵門進入時の精子の鞭毛運動を位相差や暗視野で観察することができれば、精子がどのようにして「垂直に曲がる」が明らかにできると期待される。

#### 【参考文献】

- 1) Yanagimachi R, Cherr GN, Matsubara T, Andoh T, Harumi T, Vines C, Pillai M, Griffin F, Matsubara H, Weatherby T and Kaneshiro K: Sperm Attractant in the Micropylar Region of Fish and Insect Eggs. *Biol Reprod* 88, 1-11 (2013)
- 2) Yanagimachi R, Harumi T, Matsubara H, Yan W, Yuan S, Yamaha E, Arai K, Hirohashi N, Iida T, Matsubara T, Andoh T, Vines C and Cherr G: Chemical and Physical Guidance of Fish Spermatozoa into the Egg through the Micropyle. *Biol Reprod* (in press)
- 3) TRPC ノックアウトマウスを用いた瞳孔括約筋収縮機構の解明  
Investigation of pupillary sphincter contraction mechanism in TRPC knock-out mice.

研究代表者 金子 智之

#### 【目的】

眼内平滑筋における収縮の持続相は、他の多くの平滑筋の場合と同様、細胞外からの  $Ca^{2+}$  流入を必要とするが、その分子実体や作用機序に関してはいくつかの候補があるものの、詳細は分かっていない。これまでに本研究室では、ウシ毛様体筋（遠近調節のための眼内平滑筋）における実験により、持続相における  $Ca^{2+}$  流入が単位コンダクタンスの異なる 2 種類の非選択性陽イオンチャネル (NSCC) を介することを示した。それらの分子候補としての TRPC 1、TRPC 3、TRPC 4、TRPC 6 や Orai1 などの発現もすでに確認しているが、ウシ材料では遺伝子ノックダウンなどの適用が困難で、また遺伝子改変動物の利用は事実上不可能あるため NSCC との関連についての検討は行き詰まってお

り、詳細はいまだ不明である。そこで、血管平滑筋において NSCC との関連が注目されている TRPC3 と TRPC6 に着目し、これらのノックアウトマウスを用いた実験系の構築を進めており、現在までに非侵襲的に実験可能な対光反射による瞳孔収縮径の解析手法を確立し測定を続けている。本研究ではマウスの瞳孔括約筋という微小な平滑筋の持続相に TRPC 3 と TRPC 6 の遺伝子欠損が与える影響を詳細に調べることでその分子実体を明らかにすることを最終目標として研究を遂行した。

#### 【方法】

8 ~ 12 週齢の雄の TRPC3 および TRPC6 ノックアウトマウスの四肢を固定し、暗闇で 30 分暗順応させた後、LED の光刺激を用いて対光反射を誘発させ、記録は赤外線から可視光まで記録可能な CMOS カメラに顕微鏡用の対物レンズを直結したものをを用いて LED 照射前から記録し、その画像データから暗順応中の瞳孔径、縮瞳後の瞳孔径、収縮の時定数を求め、野生型と遺伝子改変マウスとで比較を行った。

ダブルノックアウトマウスの作製は 129Sv 系統の TRPC3 ノックアウトマウスと TRPC6 ノックアウトマウスを交配させることで行った。まず両者の交配によって TRPC 3 および TRPC 6 とともにヘテロの個体を得た。交配によって得られた仔マウスは耳片をサンプルとした genotyping を KAPA MG KIT (KAPA BIOSYSTEMS) を用いて行い、そこから得られた遺伝子型に応じて選別し、交配を繰り返し行うことで作製を進めた。

#### 【結果と考察】

TRPC 3 および TRPC 6、さらに野生型を加えた 3 系統での比較において、収縮前における瞳孔径、および収縮速度において有意な差を確認することはできなかった。しかしながら収縮後の瞳孔径は TRPC 6 においてやや大きくなる傾向があるようにみられた。ただその傾向は弱く、より多くの結果を集めて慎重に考察する必要がある。これとは別に、眼内平滑筋を対象にした研究ではないが、TRPC 3 と TRPC 6 はそれぞれ単独のノックアウトでは野生型と有意な差は見られないが、両方をノックアウトすることではじめて影響が出るという報告<sup>1)</sup>もあることから、TRPC 3 と TRPC 6 は瞳孔括約筋においても相補的に働いている可能性が考

えられ、このことを確かめるためにダブルノックアウトマウスを用いた検証が必須である。しかしながら、ダブルノックアウトマウス産生は極めて効率が悪く、また設備の問題から繁殖が小規模にしか行えなかったなどの理由により、必要数のTRPC3/6ダブルノックアウトのマウスを得ることができなかつたため、十分な検証は行えなかつた。今回の研究期間内でダブルノックアウトマウスの測定結果を比較検討するには至らなかつたが、今後も繁殖を進め、ダブルノックアウトマウスとTRPC3およびTRPC6それぞれのノックアウトマウス、および野生型マウスの比較を行ってゆきたい。

【文献】

1) Quick K, Zhao J, Eijkelkamp N, Linley JE, Rugiero F, Cox JJ, Raouf R, Gringhuis M, Sexton JE, Abramowitz J, et al (2012) TRPC 3 and TRPC 6 are essential for normal mechanotransduction in subsets of sensory neurons and cochlear hair cells. *Open Biology*2: 120068-120068.

4) 呼吸のダイナミクスと嗅覚情報処理の関連

Olfactory processing modulated with respiratory cycles

研究代表者 野口 智弘

【研究目的】

パーキンソン病に合併して生じる嗅覚障害には、運動障害の側面もあることが報告されている。匂いを嗅ぐ動作が障害されると匂いの知覚も影響を受ける。匂いの感じ方が呼吸の仕方を変える場合もある。例えば、料理や花の香りを楽しむ場合には、その呼吸はゆっくりとした深いものになり、不審な匂いに気づいた場合には速く強い呼吸を繰り返す。このように匂いの感じ方と呼吸の仕方は密接に結びついているが、その機構については不明な点が多い。この嗅覚-呼吸関連の神経基盤を解明する一環として、本研究では嗅覚受容細胞である嗅神経の情報伝達と呼吸周波数の関係を解析した。

マウスでは新規環境に対する探索行動のひとつとして匂い嗅ぎ運動が見られる。安静時の呼吸周波数が1 Hz程度なのに対し、匂い嗅ぎ運動時には呼吸の周

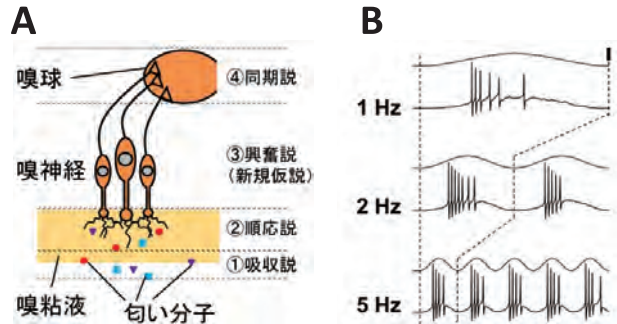


図1 匂い嗅ぎリズムと嗅神経興奮性の統合 (rhythm-excitation coupling)。A 匂い嗅ぎ運動の意義に関する仮説とその作用部位。今回、新規に得た仮説は③。匂い嗅ぎ運動のリズムは嗅神経の興奮性に作用する(興奮説)。①、②、④は従来よりある仮説。新規仮説は従来仮説とは違う部位で働く。B 正弦波電流の注入による膜電位振動と活動電位。今回の研究では、点線で区切った最初のひとつの波を解析に用いた。各段のトレースは刺激電流(上)と膜電位(下)。

波数は4-8 Hzにまで上昇する。この匂い嗅ぎ運動の意義については、これまでもいくつかの仮説が提案されてきたが、今回の研究で全く新しい機構の存在が示唆された(図1A)。匂い嗅ぎ運動のリズムは、嗅神経の興奮性に作用することで、匂い検出の感度を上昇させている可能性がある。これは効率の良い嗅覚リハビリテーションを行うには匂いの嗅ぎ方が重要であることを示している。

【研究方法】

本実験における動物の取り扱い旭川医科大学における動物実験等の実施に関する規定に準じた(承認番号16001)。深麻酔下に置いたBALB/cマウス(6カ月齢以上)を氷冷したSucrose-based ACSFで心臓灌流後、断頭し、嗅上皮を剥離した。剥離嗅上皮標本中の嗅神経に対し、パッチクランプ法を用いて個々の神経細胞から活動電位を記録した。呼吸に伴う匂い受容を模した正弦波電流を細胞体に注入することで膜電位を任意の周波数で振動させた。最初のひとつの波で生じる活動電位の本数と電流振幅の関係から相互情報量を求め、周波数間で比較した(図1B)。

【結果および考察】

相互情報量  $I[x, y]$  は  $y$  の値から  $x$  の値をどれだけ予測できるかを表す。相互情報量が大きいほど、 $x$  と  $y$

の相関が強い。まず、嗅神経の活動電位の本数と刺激の有無の結びつきの強さを示す相互情報量を求めた。刺激が小さいときには相互情報量も小さく、刺激を大きくすると相互情報量も増加した (図 2 A)。これは、刺激を大きくすると刺激の有無が区別しやすくなることを意味する。この結果は直観的に当然だが、刺激周波数との関係を見ると、周波数の高い方が相互情報量は大きくなる (図 2 B)。これは、高周波数の匂い嗅ぎ運動が嗅神経の匂い検出感度を直接的に高めている可能性を示唆している。また、刺激を受ける嗅神経の数によって相互情報量とその信頼性は変化した (図 3)。

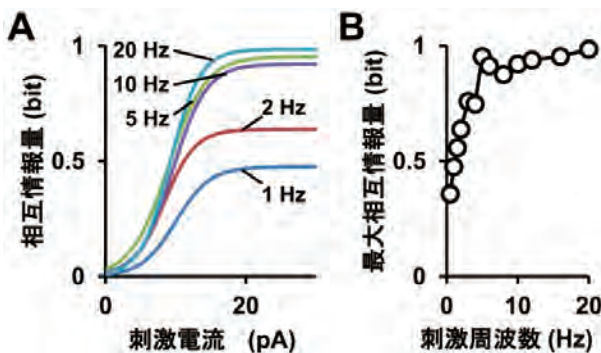


図 2 刺激の振幅と周波数によって変化する相互情報量。A 相互情報量と刺激電流の振幅との関係。曲線はシグモイド関数を用いたカーブフィットから得た。B A のカーブフィットから得た最大相互情報量と刺激周波数の関係。周波数が高いほど相互情報量は大きい。情報量の計算には周波数ごとに 34-35 細胞のデータを用いた。

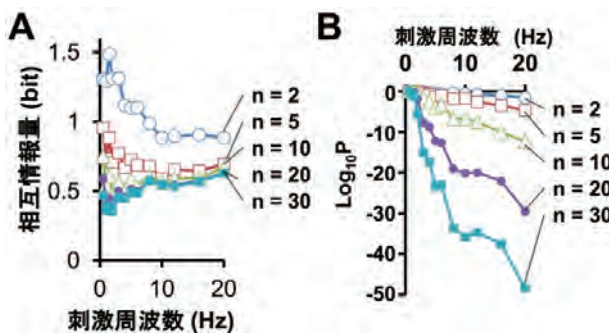


図 3 細胞数に依存する情報の量と信頼性。A 細胞数 (n、グラフ右に表示) の増加とともに減少する相互情報量。B 細胞数 (n、グラフ右に表示) の増加とともに上昇する統計的信頼性。縦軸は G-test で算出された確率の対数。これは相互情報量が 0 である確率を示す。多くの細胞から情報を集めると、情報の量が増えるのではなく、統計的な信頼性が上がる。

この結果によると、嗅神経の数が減った場合には、本当はその場にはない匂いを感じてしまう確率が高くなってくる。嗅覚障害における異臭症は嗅神経の数の減少が関わっているかもしれない。

5) 個別研究課題 臨床応用を視野に入れた 2' 3' cGAMP を用いた新規癌ワクチン併用療法の確立  
Establishment of a novel tumor vaccine with 2' 3' cGAMP for a clinical use

研究代表者 大栗 敬幸

【目的】

STING (stimulator of interferon genes) は、二本鎖 DNA を感知して type I IFN の産生を誘導する細胞内センサーであり、STING のリガンドを用いることで効果的に免疫細胞を活性化させることが可能であることが報告されている。本研究では、その STING のリガンドの一つである 2' 3' cGAMP (以下 cGAMP と略する) の抗腫瘍活性を調べるとともにその機序について検討した。

【方法】

マウス (BALB/c) に同種の癌細胞株である CT26 大腸癌細胞株 ( $2 \times 10^6$ ) を皮内移植し、5 日目と 10 日目に cGAMP ( $2.5 \mu\text{g}/\text{shot}$ ) もしくはコントロール PBS を腫瘍内に直接投与した。腫瘍の増殖を継続的にモニターするために腫瘍組織の長径と短径を測定しその面積を計算した。また、cGAMP 投与による腫瘍内環境への影響を調べるために、cGAMP 投与後 16 ~ 24 時間以内に腫瘍組織を切除し、フローサイトメーターを用いて腫瘍内の細胞群を解析した。

【結果】

cGAMP の腫瘍内投与による抗腫瘍効果を検討するために、CT26 大腸癌細胞株を皮内移植し移植後 5 日目及び 10 日目に cGAMP を腫瘍内投与した。その結果、cGAMP 投与群においてコントロール群と比較して腫瘍増殖が抑制されることが明らかとなった。また、cGAMP 腫瘍内投与による腫瘍内環境を解析するために、cGAMP 投与後 16 ~ 24 時間以内の腫瘍組織を回収し腫瘍内浸潤細胞を解析した結果、cGAMP 投与群においてコントロール群と比較して  $\text{CD11b}^{\text{mid}}\text{Gr-1}^{\text{mid}}$  細胞群の腫瘍内集積が認められた。

**【考 察】**

これまでの我々の研究において STING による type I IFNs 産生が抗腫瘍免疫応答を正に制御していることを明らかにしており、STING を基軸として腫瘍特異的免疫応答を効果的に活性化させることが可能であるということが明らかになりつつある<sup>1,2)</sup>。用いたマウスの匹数が少なくプレリミナリーではあるが、本研究において STING リガンドの1つである cGAMP を腫瘍内に投与することによって、腫瘍増殖を抑制することが観察され、腫瘍内に特定の細胞群が集積することが明らかとなった。今後、他の癌細胞株においても同様の事象が認められるかを検証するとともに、腫瘍内の STING 活性化によって細胞群が集積してくる分子メカニズムやその細胞群の性質を解析する必要がある。その集積する細胞群は本研究においてその細胞表面マーカーが CD11b<sup>mid</sup>Gr-1<sup>mid</sup> であることから、骨髄由来の細胞であることは明らかである。一方、抗 Gr-1 抗体は Ly6C (単球系マーカー) 及び Ly6G (好中球系マーカー) の両方を認識するため、今後はそれぞれを特異的に認識する抗体を用いて解析する必要がある。また、control 群にも CD11b<sup>mid</sup>Gr-1<sup>mid</sup> 細胞群が認められることから、cGAMP によって集積した細胞群がそれらの細胞群と機能的にどのような違いがあるのかセルソーターを用いてそれぞれを単離し、解析する必要がある。

**【文 献】**

- 1) Ohkuri T, Ghosh A, Kosaka A, Zhu J, Ikeura M, David M, Watlins SC, Sarkar SN, Okada H. STING contributes to antiglioma immunity via triggering type I IFN signals in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res.* Dec;2 (12) :1199-208 (2014).
- 2) Ohkuri T, Ghosh A, Kosaka A, Sarkar SN, Okada H. Protective role of STING against gliomagenesis: Rational use of STING agonist in anti-glioma immunotherapy. *Oncoimmunology.* Jan 22;4 (4) e999523 (2015).

**6) STING アゴニストによる抗腫瘍効果をより高める免疫抑制細胞の制御方法の開発**

Development of additional treatment for STING agonist-induced antitumor immunity

研究代表者 小坂 朱

**【目 的】**

近年、小胞体に局在する STING が細胞質の DNA センサータンパク質としての機能を持ち、type I IFN シグナルを介した自然免疫応答の誘導に重要であることが明らかになった。また、type I IFN は抗腫瘍免疫にも関与しており、代表者らは以前、がんモデルマウスを用いた実験において、1) STING アゴニストの投与により抗腫瘍免疫が誘導されること、2) 免疫抑制細胞の制御と同時に免疫反応を活性化させる各々2つのシグナルが効果的な抗腫瘍免疫の誘導に重要であることを見出した。そこで本研究において、STING アゴニストによる抗腫瘍効果をより高める免疫抑制細胞の制御方法を見出し、より効果的な抗腫瘍免疫を誘導する方法を開発する。

**【方 法】**

マウス骨髄細胞より TAM (tumor-associated macrophages) 様細胞を誘導する条件の最適化を行う。その後、免疫抑制細胞の抑制能を阻害すると考えられる薬剤を STING アゴニストと共刺激し、免疫抑制に関与する遺伝子発現の変化を測定する。生体内における抗腫瘍効果を検討するために、大腸癌細胞株 CT26 細胞または高転移性乳がん細胞株である 4T1 細胞を移植した担癌マウスモデルを作製して *in vitro* 試験で見出した薬剤との併用治療を行い、経時的に腫瘍径を測定する。

**【結 果】**

マウス骨髄細胞を M-CSF 存在下で IL-6 および IL-13 と共培養することによって、TAM 様の細胞が誘導された。本細胞は免疫抑制に関与する Arg1 遺伝子を高発現しており、STING アゴニストとステロイド系抗炎症薬のひとつであるデキサメタゾンの共刺激により Arg1 発現量が減少した。また、CT26 細胞および 4T1 細胞を移植した担癌マウスに STING アゴニストとデキサメタゾンの併用治療を行ったところ、無治療群および各単独治療群と比べて有意な腫瘍増殖の抑制効果

が見られた。

**【考 察】**

デキサメタゾンによる直接的な腫瘍への毒性および増殖の抑制が見られないことより、デキサメタゾンによって誘導される何らかの因子が STING アゴニストとの併用療法における抗腫瘍効果に関与していると考え、今後メカニズムについて検討を行う。

**【文 献】**

- 1) Ohkuri T, Ghosh A, Kosaka A, Zhu J, Ikeura M, David M, Watkins SC, Sarkar SN, Okada H. STING contributes to antiglioma immunity via triggering type I IFN signals in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res.* 2014 Dec; 2 (12):1199-208.
- 2) Kosaka A, Ohkuri T, Okada H. Combination of an agonistic anti-CD40 monoclonal antibody and the COX-2inhibitor celecoxib induces anti-glioma effects by promotion of type-1 immunity in myeloid cells and T-cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Aug;63 (8) : 847-57.

7) Hedgehog Interacting Protein の発現低下による膵発癌の可能性

Contribution of pancreatic carcinogenesis by Hedgehog Interacting Protein

内科学講座 消化器血液腫瘍制御内科学分野

代表研究者 笹島 順平

**【目 的】**

本研究は、遺伝子改変膵がん自然発症マウスから分離した膵前癌細胞および膵癌細胞を用いて、Hhip の発現変化の膵発癌過程に対する影響とその意義を明らかにすることを目的とする。

**【方 法】**

Pdx1-Cre ; LSL-Kras (G12D) マウスから樹立した膵前癌細胞および Pdx1-Cre;LSL-Kras (G12D);p53 (lox/+)マウスから樹立した膵癌細胞を用いて Hhip 発現を定量的 RT-PCR にて評価する。その後、レンチウイルスを用いて Hhip 遺伝子のノックダウンを行い、SRB Assay によって In vitro での増殖能を評価し、さらにマ

ウスに移植することによって造腫瘍能を評価する。

**【結 果】**

まず膵前癌細胞株と膵癌細胞株の Hedgehog 関連遺伝子の発現について定量的 RT-PCR で評価した (Figure 1)。膵前癌細胞株では膵癌細胞株と比較して、Sonic Hedgehog の発現は低く、Hhip の発現は高く、以降の解析は PanIN 細胞株のみを用いることとした。続いて 5 種の shRNA レンチウイルスを用いて Hhip のノックダウンを行った。それぞれの Hhip ノックダウン細胞株から RNA を抽出し、Hhip の発現を評価し (Figure 2)、もっともノックダウン効率の良かった shRNA レンチウイルス (Hhip53) で Hhip をノックダウンした膵前癌細胞株をさらなる実験に使用した。

次に In Vitro での増殖能を SRB Assay にて評価したが、Hhip ノックダウンによる増殖能の変化は認められ

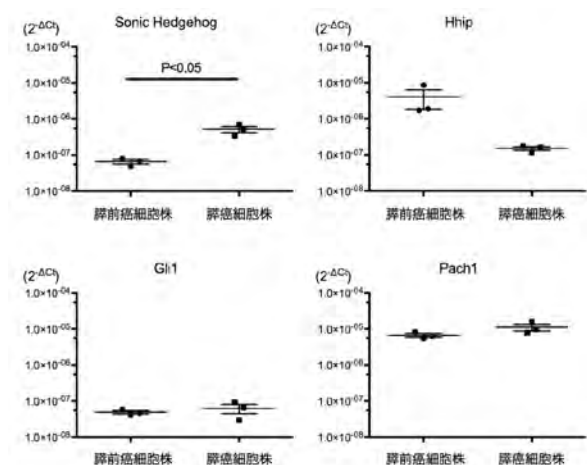


Figure 1 Expression analysis of Hedgehog pathway

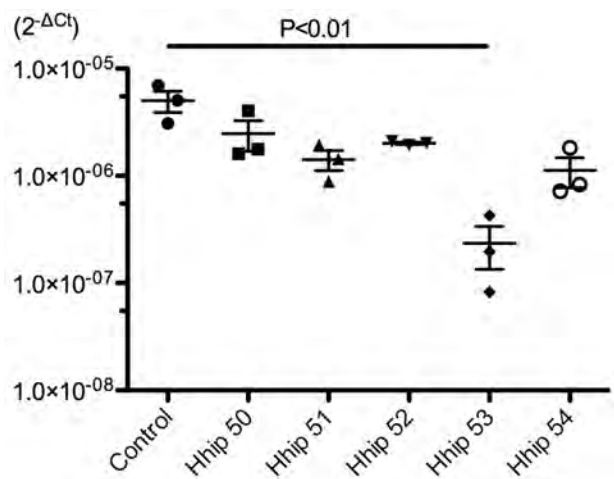


Figure 2 Hhip expression

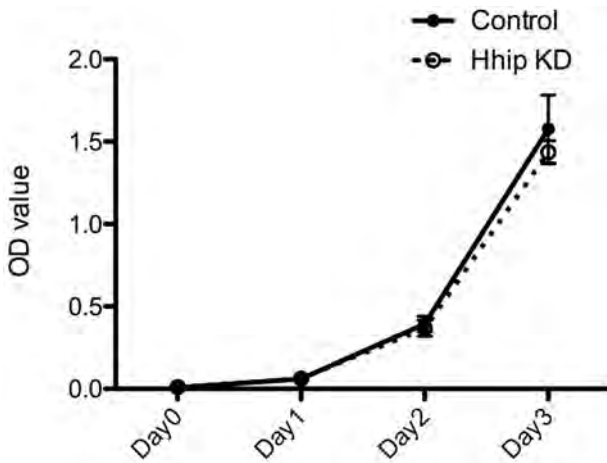


Figure 3 Cell Viability (SRB assay)

なかった (Figure 3)。さらに In Vivo での造腫瘍能を評価した。FVB マウスにアシアロ GM にて前処理を行ったのち、背部皮下に 2 箇所レンチウイルスを感染させた腓前癌細胞を移植した(それぞれ  $2.5 \times 10^5$  個 /  $50 \mu\text{l}$ )。腓前癌細胞は樹立した際の検討で腫瘍の生着を認めなかったが、今回の検討では腫瘍形成を認めた。移植後 2 週間後にサクリフェイスし、腫瘍重量および腫瘍径を測定した。両群の腫瘍重量と腫瘍径から計算した腫瘍体積 (長径  $\times$  短径<sup>2</sup> $\div 2$ ) を評価したところ、Hhip のノックダウンにより、主要重量および腫瘍体積の低下を認めた (Figure 4)。

【考 察】

本研究では当初の予想に反して腓前癌細胞株の Hhip 発現を抑制することによる造腫瘍能の抑制効果を認めた。腓前癌細胞株であるが、樹立当初は造腫瘍能を示さなかったが、今回はノックダウンの過程で継代を重ねたため、その過程で造腫瘍能を獲得したものと思われる。In Vitro では Hhip の発現抑制は何も増殖能に影響を及ぼさなかったが、Hhip は Autocrine には作用せず、Paracrine で作用するという報告<sup>1)</sup> から In Vivo の結果とは矛盾しないと考えられる。Hhip は Hedgehog を阻害するため、その抑制は Hedgehog の活性化につながるはずであり、前癌細胞の癌化を予想していたが、逆の結果となった。腓発癌の前期段階では Hhip が治療標的となる可能性があるが、Hedgehog と腓発癌の関係は議論の余地が大きく、さらなる検討が必要と思われる。

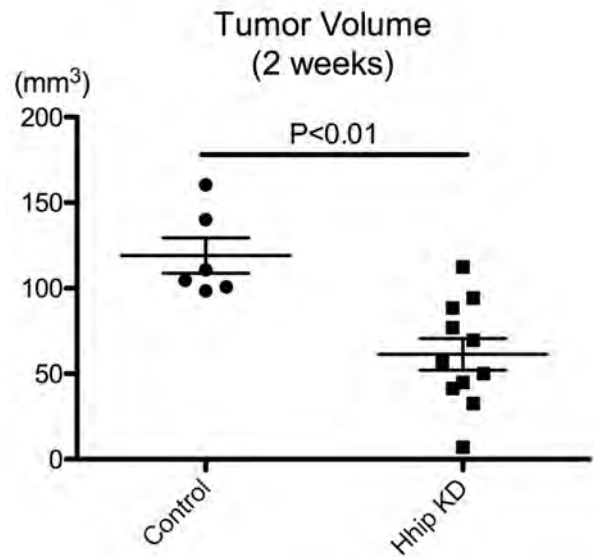
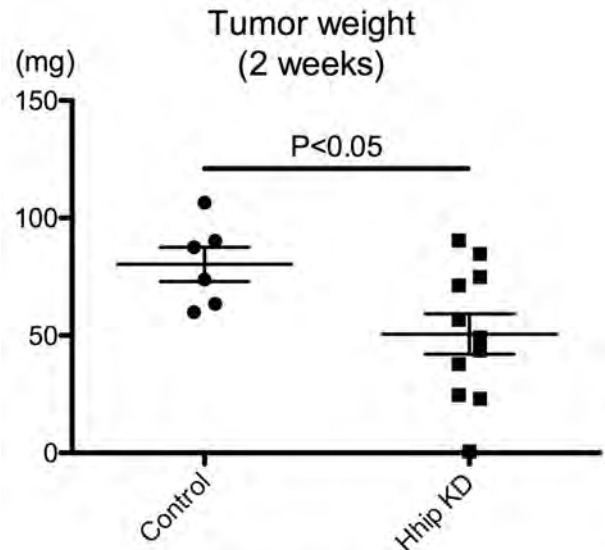


Figure 4

【引用文献】

1) Kwong L, Bijlsma MF, Roelink H. Shh-mediated degradation of Hhip allows cell autonomous and non-cell autonomous Shh signalling. Net Commun. 2014 Sep 12;5:4849. Doi:10.1038/ncomms5849.

8) 肥満・脂肪肝モデルマウスにおける鉄過剰発現メカニズムの解明

Analyzing the mechanism of iron overload in obese fatty liver mice.

研究代表者 長谷部拓夢

当該研究は Bone morphogenetic protein-binding endothelial regulator of liver sinusoidal endothelial cells induces

iron overload in a fatty liver mouse model. *J Gastroenterol.* 2016 Jun 30. (文献 1) として公表されている。

## 【目的】

我が国で増加傾向にある非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は病態の進行に酸化ストレスが関わり、しばしば併発する鉄過剰症がその一因となる<sup>2)</sup>。我々はこれまでに NAFLD モデルマウスの鉄調節分子ヘプシジン発現変動の関連を見出していた。しかし、鉄代謝は生体環境に応じて複雑に調節されており、完全な解明はされていない。今回の研究では、肥満・脂肪肝モデルマウスの鉄関連分子およびヘプシジン制御系遺伝子の発現に着目して、ハイスループットゲノムシーケンサーによる RNA シークエンシングを行い、背景の分子機構の探索を行った。

## 【方法】

### 1. モデルマウスによる検討

NAFLD モデルマウスとして 8 週齢の C57BL/6 マウスにラードを主とした高脂肪食を 16 週間投与した。対照群として同期間通常食を投与した C57BL/6 マウスを用いた。鉄過剰と肝線維化進展確認のために通常食または高脂肪食を 48 週間投与したマウスを用いた。マウスから回収した肝組織は病理学的検討と mRNA 発現の検討、蛋白発現解析に用いた。血液は血漿を回収して血清学的検討と蛋白濃度を測定した。

### 2. RNA シークエンシング

通常食および高脂肪食負荷マウス各群 3 匹ずつの肝臓から抽出した RNA を用いてハイスループットゲノムシーケンサー (IonTorrent) により発現解析を行った。解析ソフトとして Genomics Workbench (CLC bio) を用い、通常食群と高脂肪食群の発現量を比較して、発現比と t 検定による P 値を算出した。

### 3. 肝細胞と類洞内皮細胞の分離

肝細胞分離のためには通常食で飼育した C57BL/6 マウスを用いた。マウス肝にコラゲナーゼを含む溶液を門脈から灌流し、遠心分離により肝細胞および類洞内皮細胞を回収した。それぞれの細胞に関して標的分子に関する遺伝子発現と蛋白発現を検討した。

## 【結果】

マウスは著明な脂肪肝および長期間摂餌による肝線

維化と鉄沈着を呈し、血漿 ALT およびフェリチンの上昇を認め、脂肪肝とそれに伴う鉄過剰状態を合併していた。

RNA シークエンシングでは複数の鉄代謝に関連する発現変動遺伝子 (Bmp 4, Bmper, Epor, Gdf15, Hamp, Hfe 2) を認めた。このうち Hamp mRNA は鉄代謝を調節するヘプシジンをコードしており、血清ヘプシジン濃度は高脂肪食群で有意に低下していた。ヘプシジン発現調節に強く関与する BMP-SMAD シグナルに関わる 3 分子 (Bmp 4, Bmper, Hfe 2) の発現変動を認めており、Hamp mRNA 発現の上流である SMAD1/5/8 のリン酸化が高脂肪食群で有意な低下を示したため、BMP-SMAD シグナル経路に注目した。上記発現変動遺伝子の中でも BMP-SMAD シグナルの制御に関与する Bmper の発現変動が 5 倍以上の大きな変動を示しており、Bmper に注目して検討を進めた。

Bmper mRNA 発現は高脂肪食群で有意に高値であり、血清 BMPER も高い傾向にあった。肝臓の細胞分離ではカドヘリン発現の差異とヘプシジン産生を認めることで類洞内皮細胞と分離されていることを確認した。BMPER 発現について比較したところ、BMPER は類洞内皮細胞優位に発現していた。

## 【考察】

肝内鉄沈着やフェリチンによって示される体内鉄過剰は、肝内の炎症や線維化と関連することが示されている<sup>3)</sup>。この鉄過剰はヘプシジン発現低下によって引き起こされると指摘され、ヘプシジンは BMP-SMAD シグナルによって主に調節を受けることが示されている。本検討でも BMP-SMAD シグナルを抑制する BMPER (Bone morphogenetic protein binding endothelial regulator) に注目して検討した。BMPER 発現は肝内で有意な亢進を示しており、SMAD リン酸化が低下していることから、高脂肪食負荷マウスのヘプシジン発現低下および鉄過剰に関与したと考えられた。

ヘプシジンの BMP-SMAD シグナル調節において、BMP 6 が生体内で最も重要とされるが、Enns らは BMP 6 が肝臓内の非実質細胞から産生されることを示した<sup>4)</sup>。BMPER は分泌型蛋白質として BMP と結合しその抑制能を発揮することも知られているため、本検討では BMPER の発現細胞についても検討した。その結果、肝細胞ではなく類洞内皮細胞で優位に発現し

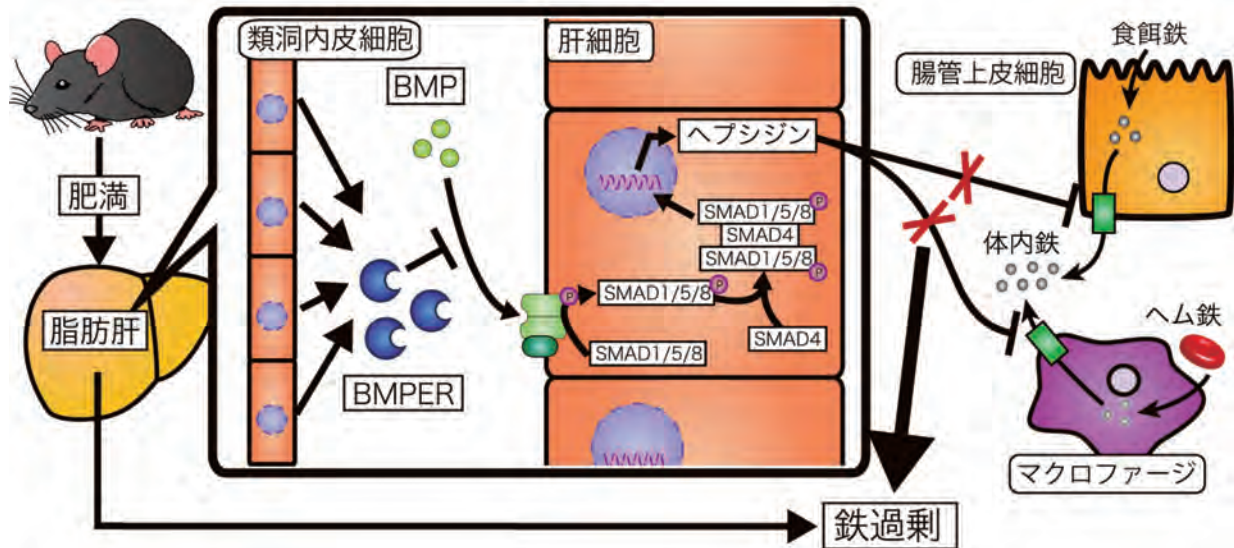


図 1 本研究の概要

高脂肪食により誘導した脂肪肝モデルマウスが鉄過剰を呈することを示した。この変化で重要なのが肝内の BMPER 発現亢進で、BMPER は類洞内皮細胞から産生されることを示した。BMPER は肝細胞からのヘプシジン産生を抑制することで、腸管上皮細胞やマクロファージからの鉄吸収抑制機構を破綻させ、鉄過剰をもたらすと考えられた。

ていることがわかった。

図 1 にその概要をまとめているが、本研究では、高脂肪食により誘導した脂肪肝モデルマウスが鉄過剰を呈することを示した。この変化の中で重要なのが脂肪肝マウスでの BMPER 発現亢進であり、BMPER は類洞内皮細胞から産生されることで肝細胞からのヘプシジン産生を抑制し、鉄過剰をもたらしていることが明らかとなった。

【文 献】

- 1) Hasebe T, et al. Bone morphogenetic protein-binding endothelial regulator of liver sinusoidal endothelial cells induces iron overload in a fatty liver mouse model. J Gastroenterol. 2016 Jun 30. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27364348>)
- 2) Sorrentino P, et al. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2009;50:351-357.
- 3) Nelson JE, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53 (2):448-57.
- 4) Enns CA, et al. Increased iron loading induces Bmp6 expression in the non-parenchymal cells of the liver

independent of the BMP-signaling pathway. PLoS One. 2013;8 (4):e60534.

9) インフルエンザ脳症の新たな分子標的療法の開発  
Development of molecular targeted therapy for influenza encephalopathy

研究代表者 高橋 悟

【目 的】

インフルエンザ脳症では、TNF- $\alpha$ などのサイトカインにより血管内皮細胞障害が惹起され、急速に進行する脳浮腫のために救命できない患者が存在する<sup>1,2)</sup>。脳低温療法を試み、有効であったという報告はあるが、まだ十分な根拠は得られていない<sup>3)</sup>。本研究では、インフルエンザ脳症の新たな治療法開発を目的とし、TNF- $\alpha$ による血液脳関門障害の分子メカニズムを解明する。また、TNF- $\alpha$ の作用に及ぼす温度の影響を検討し、急性脳症の臨床における体温管理指針の基礎データを提供する。

【方 法】

血液脳関門が破綻される病態では、タンパク分解酵素 MMP-9 が中心的役割を演じている<sup>4)</sup>。本研究では、ヒト脳血管内皮細胞 (Cell Systems 社、米国) の



培養液中に TNF- $\alpha$  を添加し、MMP-9 の発現量を RT-PCR 法で、培養上清中に分泌された MMP-9 の酵素活性を Gelatin zymography で測定した。また、tight junction 構成蛋白の分解は、Western blot 法で claudin 5 の発現量を測定して評価した。TNF- $\alpha$  による MMP-9 活性化・血液脳関門障害へ及ぼす温度の影響は、培養温度を 37°C から 33°C に変化させて比較検討した。

**【結果】**

TNF- $\alpha$  は MMP-9 の活性化を介して血液脳関門障害を引き起こす。

TNF- $\alpha$  による tight junction 構成蛋白 (claudin 5) の分解は、MMP-9 の siRNA 存在下で抑制された。

TNF- $\alpha$  による MMP-9 活性化は JNK の活性化を介している。

MMP-9 遺伝子の転写調節領域には AP-1 や NF- $\kappa$ B の結合部位があるため、MAPKs (ERK1/2, p38MAPK, JNK)、NF- $\kappa$ B の各阻害薬を使用し、TNF- $\alpha$  による MMP-9 発現に及ぼす影響を調べた。JNK 阻害薬の存在下で、濃度依存的に MMP-9 発現が抑制された。

低温により TNF- $\alpha$  による MMP-9 活性化・血液脳関門障害は軽減する。

TNF- $\alpha$  添加後の培養温度を 37°C から 33°C に低下させると、MMP-9 発現量および培養上清中の MMP-9 酵素活性は低下して、claudin 5 の分解も抑制された。

**【考察】**

低温による血液脳関門の保護効果は、JNK の活性化抑制を介した MMP-9 分泌抑制によるものと考えられた (図 1)。急性脳症における脳低温療法の効果は、治療開始までの遅延時間が短いほど有効であることが知られている<sup>3)</sup>。JNK 抑制作用を有する薬物の早期使用が、インフルエンザ脳症の治療成績を改善する可能性がある。新たな脳浮腫治療薬の開発に向けて、小児への適応のある既承認薬からのスクリーニングは、有効な手段となるだろう。

**【文献】**

1) Ichiyama T, et al. Analysis of cytokine levels and NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004;27:31-37.

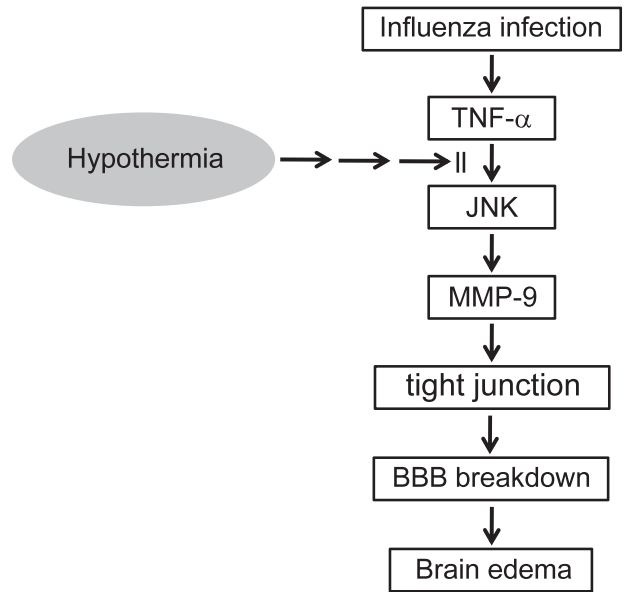


図 1 インフルエンザ脳症の脳浮腫に対する脳低温療法の作用機序  
インフルエンザ脳症では、TNF- $\alpha$  により JNK が活性化し、誘導された MMP-9 により tight junction 構成蛋白が分解され、血液脳関門が破綻する。低温療法は、TNF- $\alpha$  による JNK 活性化を抑制する効果をもつ。

2) Mizuguchi M, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007;115:45-56.  
3) Kawano G, et al. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child*. 2011;96:936-941.  
4) Tsuge M, et al. Increase of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol Immunol* 2010;54:417-424.

10) 心臓大血管手術時における新しい脳循環モニタリング～術中レーザースペckルフローグラフィーを用いた眼底血流測定の有用性の検討並びに装置の開発～

Novel Evaluation Method of Cerebral Circulation during Cardiovascular Surgery ~ Intraoperative Ocular fundus blood flow measurement using Laser Speckle Flowgraphy ~

研究代表者 木村 文昭

【目的】

心臓大血管手術における重篤な合併症として、脳神経障害がある。

日本や欧米から、術後脳障害の発生率は、冠動脈バイパス術では1～4%、弁置換術では3～8%、大血管手術では8～15%と報告されている<sup>1)</sup>。

本研究では、レーザースペckル法による眼底血流計 (LSFG:レーザースペckルフローグラフィー) を用い、実臨床における心大血管手術時の眼底血流量を測定し、脳循環動態や脳神経系アウトカム (脳梗塞、高次脳機能障害、せん妄等) との関連を明らかにすることを目的とする。さらに、装置の小型化等の改良を図り、術中脳循環モニタリングの手法として確立することを目的とする。

【方法】

眼底血流の測定方法として現在使用されているものに、蛍光色素希釈法、レーザードップラー法、レーザースペckル法がある。それぞれの測定方法に特徴があるが、本研究では、比較的簡便に測定可能であるレーザースペckル法を採用する<sup>2)</sup>。

この方法は、レーザを眼底カメラの光路系を用いて約1mm四方のエリアに照射し、生じるspeckleパターンをエリアセンサーにより定量的に測定し、マイクロコンピューターでその信号を解析するもので、眼末梢循環動態を非侵襲的かつ定量的にリアルタイムに計測可能な方法である。血流の早いところほどパターンのブレが速く、パターンのコントラストが低下する。このぶれを表す値を mean blur rate (MBR) とし、血流速度の指標としている<sup>2)-4)</sup>。

実際の心大血管手術時において、点眼薬で散瞳後に、麻酔導入時、体外循環導入時、体外循環終了時、手術終了時の時点における視神経乳頭の眼底血流をLSFGにて測定する。LSFGは、通常の眼科臨床で日常

的に使用されている機器を仰臥位でも測定できるように改良したものをを用いる (図1)。これらと現在心臓大血管手術時における脳循環のモニターとして最も広く使用されている近赤外線分光法 (NIRS: Near-infrared spectroscopy) の値を比較し、脳循環動態との関連を統計学的に解析する。

また、大血管手術時において、脳灌流開始時と終了時に眼底血流を測定。脳保護法の差異 (選択的順行性脳灌流: SCP、逆行性脳灌流: RCP) や脳灌流量と眼底血流との間に関連があるか解析を行う。

【結果】

体外循環を使用した心臓大血管手術時におけるLSFGを用いた眼底血流量に関する報告はほとんどない。このため、現在実臨床における測定データの蓄積を行っている。

SCPとRCPによる脳保護法を用いた弓部大動脈全置換術を施行した症例での術中視神経乳頭眼底血流の画像を図2に示す。



図1 Intraoperative measurement

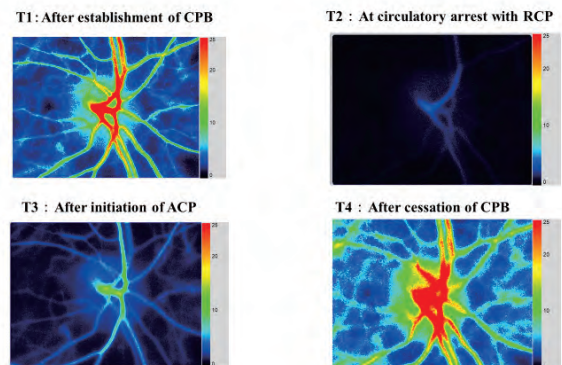


図2 Laser Speckle Flowgraphy of ONH

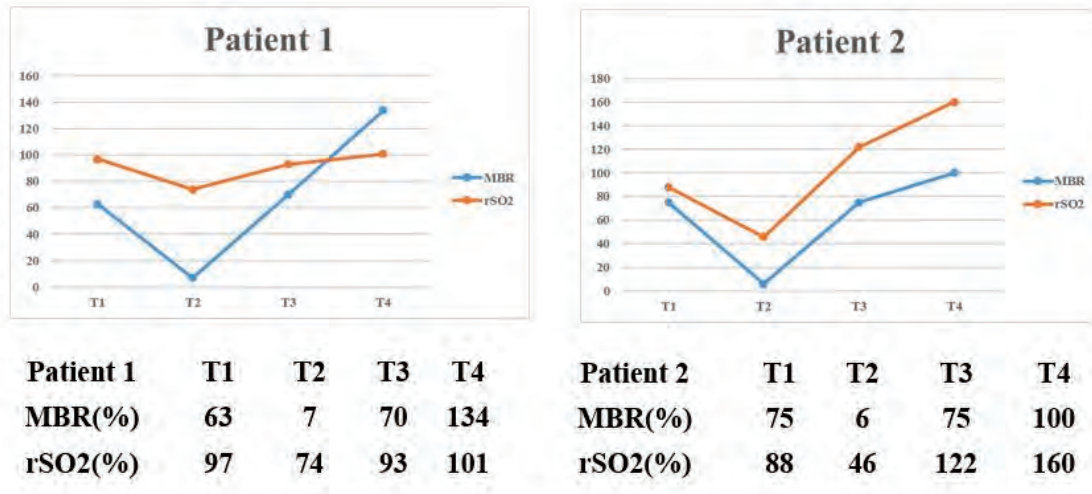


図3 MBRとrSO2の相関

同様に弓部全置換術を施行した2症例における視神経乳頭のMBRとNIRSにて測定した前額部のregional cerebral oxygen saturation at forehead (rSO2)との関連を図3に示す。

【考察】

体外循環を使用した心臓大血管手術においては、術中の循環動態がダイナミックに変動するが、図2からは循環動態の変動に伴って眼底血流も同様に変動していることが明らかとなった。また、NIRSよりもより鋭敏にその変動を捉えている可能性が、図3から示唆された。

今後、症例数の蓄積を待って統計学的検討を加える予定であるが、LSFGによる術中眼底血流測定は、術中脳循環モニタリングの新技术となる可能性があると考えられた。

【文献】

- 1) Selim M: Perioperative stroke. *New Eng J Med* 356: 706-713, 2007.
- 2) 長岡泰司, 吉田晃敏:【網膜・硝子体Q & A】検査・診断 網膜血流測定法について教えてください, あたらしい眼科 19巻増刊号:19-21, 2002. 12.
- 3) 岡本兼児, 高橋則善, 他: Laser Speckle Flowgraphyを用いた新しい血流波形解析手法, あたらしい眼科 26 (2):269-275, 2009.
- 4) Tetsuya Sugiyama: Basic Technology and Clinical Applications of the Updated Model of Laser Speckle

Flowgraphy to Ocular Diseases. *Photonics*1:220-234, 2014.

11) 心停止ドナーからの肝臓移植に関する摘出、保存中の酸素供給に関する基礎的検討

Applicability of Combined Use of Extracorporeal Support and Temperature-Controlled Machine Perfusion Preservation for Liver Procurement of Donors After Cardiac Death in Pigs.

研究代表者 萩原 正弘

【目的】

移植臓器の保存方法は、単純冷却する方法と灌流装置に接続し保存液を循環灌流させる方法がある。我が国では、単純冷却による保存方法が主流である。一方、世界的にドナー不足は深刻で、高齢者ドナーなどのExpanded criteria donor (ECD)や心停止ドナー (Donation after circulatory death : DCD) などいわゆるマージナルドナーが普及し、提供数増加に寄与している。しかしDCDやECDからの臓器移植では移植後の虚血再灌流障害ともいふべき移植後無機能 Primary non function: PNF)や遷延性機能障害 (Delayed graft function: DGF)が高率に発生し長期予後に影響する。de Rougemontnらは摘出肝臓を単純冷却保存で持ち帰り、1時間程度灌流して Viabilityなどを判定して、移植を行うか否か決定、あるいは灌流保存により機能を回復させる方法として報告した<sup>1)</sup>。Obaraらは、流体力学的視点から温阻血時間が長くなると、保存中の肝動脈圧

が低下しなくなるということも報告した<sup>2)</sup>。臨床では2010年、Guarreraらは門脈、肝動脈から低温持続灌流保存を行い臨床応用している<sup>3)</sup>。一方、常温灌流保存は使用する灌流液にもよるが基本的に臓器は生理的な状態で保存される<sup>4)</sup>。心停止ドナーからの肝臓は長く冷却しても障害は進行し、常温灌流保存でも問題が残る。常温灌流保存における流量は生体内と同じもので灌流を始めるとアシドーシスが進行、代謝産物が生み出される。また常温であるため灌流中の微小循環障害、血栓の問題が必ずある。バルセロナ大学の肝移植チームは2007年にuncontrolled DCDに対して膜型人工肺(NECMO)を装着して肝移植を行った10例について報告した<sup>5)</sup>。移植後無機能(PNF)が一例、肝動脈血栓が一例のみという優れた成績を報告した。心停止後摘出された肝臓に対して、臓器摘出前の膜型人工肺と血液濾過透析を組み合わせた体内灌流をSubnormothermic条件(20~23℃)下において導入してその有用性について検討した。

【方法】

ブタを用いて心停止後60分の肝移植について、臓器摘出前のECMOによる室温死体内灌流の導入、摘出後、灌流型臓器保存の有用性について検討した。ブタ肝臓を心停止後60分の温阻血障害をおき、subnormothermic(20~23℃)下で60分間、膜型人工肺(小児人工肺HEH06:泉工医科)による酸素化とともに、透析膜(ポリスルホン膜ダイアライザーPinnafine:日機装)によりドナー管理を行った【図1、2】。体内灌流により酸素化された臓器は摘出後2時間単純冷却し、開発中の灌流型臓器保存装置に配置し肝動脈、門脈あるいは腎動脈と接続、Subnormothermic

条件(20-23℃)で灌流しながら評価を行った。体内灌流中は血液成分分析装置によるpH、乳酸、Base excessを計測し、評価としての器械灌流では灌流圧・流量ならびに灌流液中の逸脱酵素AST、ALT、LDHなどにより灌流状態を評価した。

【結果】

膜型人工肺と透析膜を組み合わせた体内灌流ではPH7.2から7.4と回復したが、乳酸は17.5以上と改善しなかった。灌流評価中の逸脱酵素AST、LDH(IU/L)は体内灌流群と比較しそれぞれ2242vs1050、4455vs2055と体内灌流群で低値であった【図3】<sup>6)</sup>。

【考察】

以上の実験より心停止ドナーからの移植は、冷温ではない環境で早期に酸素を供給することが重要と考えた。酒井らはヒトヘモグロビンを修飾しリポソーム化した人工赤血球を作製した<sup>7)</sup>。人工赤血球を臓器灌流保存液に含有させブタ肝臓を用い灌流、虚血再灌流実験を行った。人工赤血球の有無に分けた灌流保存液で4時間の灌流保存後さらにドナー血液を生理食塩水、低分子デキストランなどで希釈した液を用い、ex vivoで虚血再灌流実験を行い2時間経過観察した。結果は保存中の肝動脈圧力の減少率、逸脱酵素(AST, LDH)の時間変化量はともに有意差はなく、保存中酸素消費量も有意差を認めなかったが、再灌流後2時間で人工赤血球含有灌流保存液群において、門脈圧の上昇、肝動脈圧の上昇は有意に抑えられた。また組織中TNF, IFNのmRNAの発現は再灌流後1、2時間で低値であり、虚血再灌流障害の軽減が示唆された。しかし、実験に用いた人工赤血球含有灌流液はHct2~3g/dlと少なくその効果の発現を期待するには人工赤血球の増量とさらなる実験が必要と考えられた。

今回の研究では臓器摘出前の膜型人工肺と血液透析を組み合わせた体内灌流の有効性が示された。マージナルドナーの強い移植後再灌流障害を軽減することのできる上に、移植術前にグラフトviabilityを客観的に判断することは安全な手術が可能となり、リスクのある手術を回避できる。さらに単純な保存から栄養や酸素を与え、積極的に機能回復へ進めることのできる持続灌流保存の可能性を示唆させた。

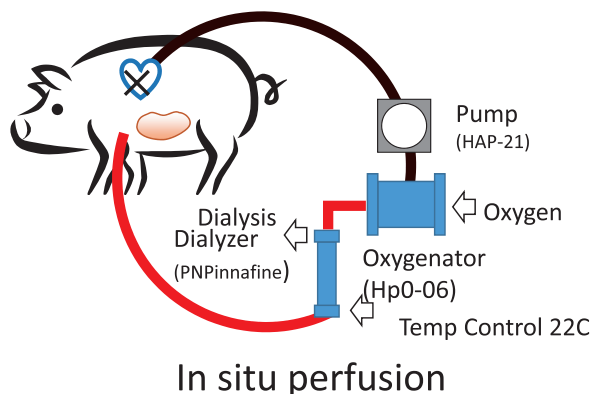


図1 本実験図

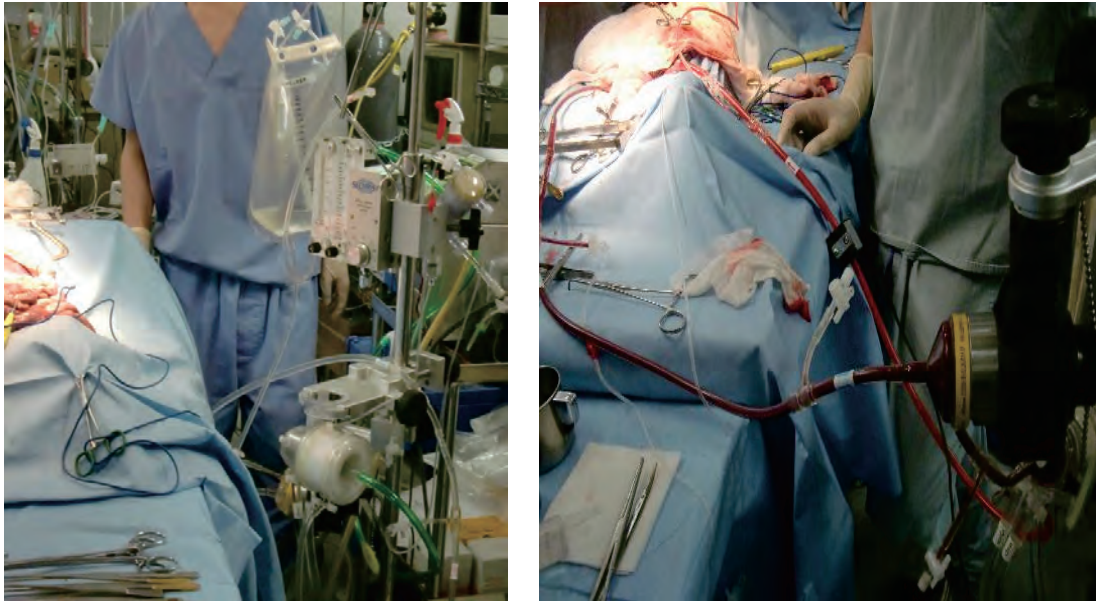


図2 実際の実験風景

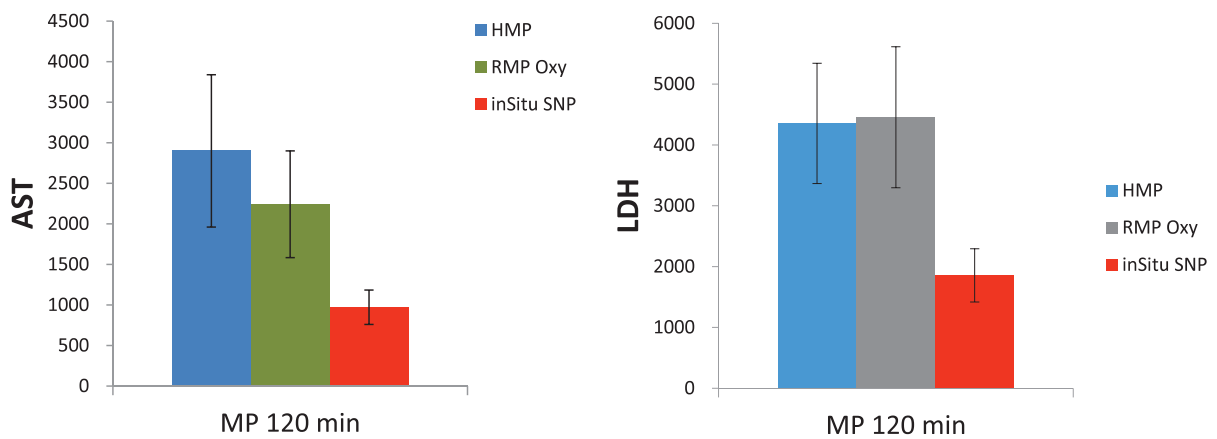


図3 灌流保存装置による評価：逸脱酵素変化量の比較

【文献】

- 1) de Rougemont O, Breilenstein S, Leskosek B et al. One hour hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects nonviable liver allografts donated after cardiac death. *Ann Surg* 250:674-683, 2009.
- 2) Obara H, Matsuno N, Enosawa S et al. Pre-transplant screening and viability evaluation of a liver graft using a machine perfusion. *Transplant Proc* 44 (4):959-961, 2012.
- 3) Guarrera JV, Henry SD, Samstein B et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation The first clinical series. *Am J Transplant* 10 (2): 372-381, 2010.
- 4) Shon MR, Kollmar O Wolf S et al. Liver trans-

- plantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg* 233:114-123, 2001.
- 5) Fondeviella C, Hessheimer AJ, Ruiz A, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: Novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 7:1849-1855, 2007.
- 6) Hagiwara M, Matsuno N, Meng LT et al. Applicability of Combined Use of Extracorporeal Support and Temperature-Controlled Machine Perfusion Preservation for Liver Procurement of Donors After Cardiac Death in Pigs. *Transplant Proc.* 48 (4):1234-8, 2016.
- 7) Sakai H, Seishi Y, Obata Y et al: Fluid resuscitation with artificial oxygen carriers in hemorrhaged rats

Shock 2009. 31. 2. 192-200.

12) ラット前立腺癌モデルを用いた GnRH agonist, GnRH antagonist 及び外科的去勢術における至適ホルモン療法の検討

What is the best hormonal treatment in prostate cancer; GnRH agonist, GnRH antagonist or surgical castration? In vitro study using male Wistar rat.

研究代表者 堀 淳一

【目的】

2011年に本邦でも前立腺癌に対して保険収載された第3世代のGnRH antagonistであるdegarelix（ゴナックス<sup>®</sup>;アステラス製薬）は、従来から使用されてきたGnRH agonistとは異なり投与開始直後から速やかに下垂体前葉-性腺系の機能を強く抑制する。しかし、その直接的な標的細胞である下垂体前葉の性腺刺激ホルモン産生細胞の微細構造や機能分子局在に与える影響についての報告はほとんどない。以上から、今回は正常ラットにdegarelixを投与し顕微鏡/電顕による下垂体及び性腺臓器の形態学的な変化の検討を行うことを目的とした。

【方法】

正常 male Wistar rat (8週齢、200g) に degarelix 4mg/kg を背部皮下投与し、28日目まで経時的に血漿及び臓器（精巣及び下垂体）を採取した。

【結果】

ELISAによる血漿LH濃度測定では、投与4時間で測定範囲下限値以下となり、28日に渡って持続した（Figure 1）。精巣重量も経時的に28日目まで低下を維持した（Figure 2）。精巣組織像において、HE染色では曲精細管の著明な萎縮を認め、TB染色では曲精細管壁における精子形成系細胞層の減少、成熟精子の消失及び、セルトリ細胞の細胞質内に脂肪滴の沈着を認めた（Figure 3）。

一方、免疫組織化学による下垂体前葉性腺刺激ホルモン産生細胞におけるLH含有量の経時的变化の解析においては、degarelix投与7日目まではLHの大量放出は認めないものの、その後長期的には徐々にLH含量の低下を認めた。

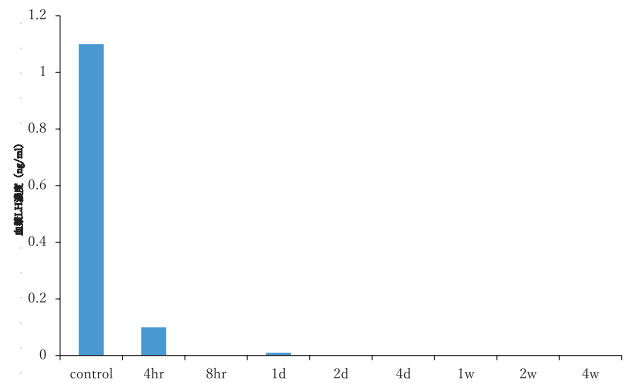


Figure 1 血漿 LH 濃度の経時的变化

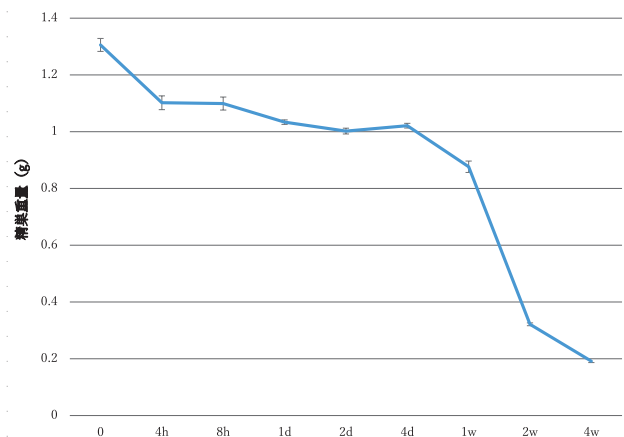


Figure 2 精巣重量の経時的变化

また、代表的なグラニン蛋白の一つであるCgAの性腺刺激ホルモン産生細胞における含有量の経時的变化についても同様に免疫組織化学による解析を行った。LHの含有量は経時的に減少する一方で、CgAの含有量は相対的に増加していた。

透過電顕による性腺刺激ホルモン産生細胞の微細構造変化の解析では、粗面小胞体が扁平化しかつゴルジ装置が縮小していたが、分泌顆粒の量及びサイズには著明な変化を認めなかった。定量的な解析においても、分泌顆粒の体積率及び断面の平均直径ともに経時的な変化を認めなかった。

【考察】

Degarelix 4 mg/kg ラット背部皮下投与により、血漿LH濃度は速やかに測定範囲下限値以下となり、精巣重量も経時的に減少したこと、そして精巣組織像において曲精細管の萎縮及び精子形成性細胞層の減少を認めたことから、薬剤投与量及び投与経路が妥当であることが示された。

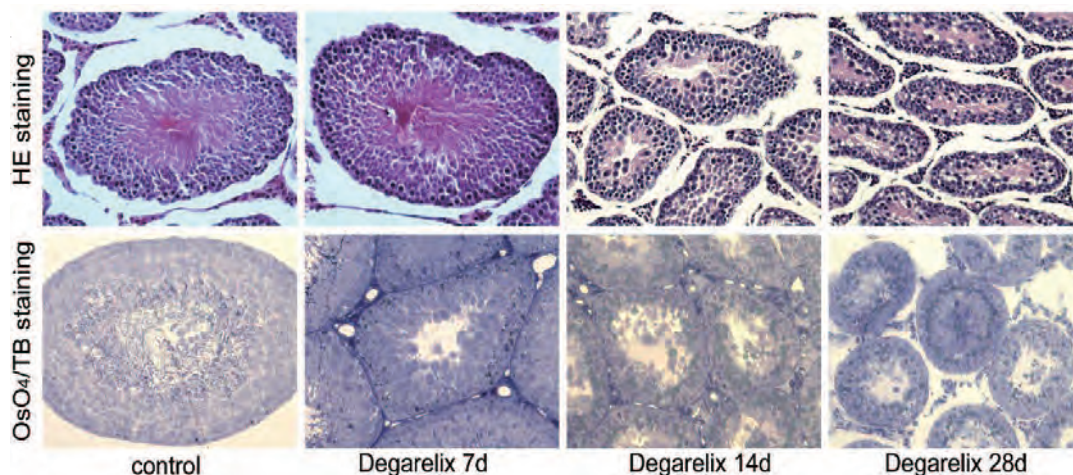


Figure 3 精巣の組織像の経時的変化

免疫組織化学による解析では、下垂体前葉性腺刺激ホルモン産生細胞中の LH 含量は経時的に低下するものの、CgA の含量は相対的に増加していた。

以上から、LH を含む古い分泌顆粒が、CgA を含む分泌顆粒へ次第に置換されていくことが示唆された。しかし、この LH を含む古い分泌顆粒がどのような機構で分解処理されているのかはまだ不明な点が多い。今後は lysosome 酵素や autophagy などの有無を免疫組織化学による解析で検討するとともに、免疫電顕などの手法を用いて分泌顆粒の処理機構の解明を目指す予定である。また、GnRH agonist との形態学的な比較検討も行う予定である。

#### 【文 献】

- 1) Kitahara K, Sakai Y, Hosaka M, Hira Y, Kakizaki H, Watanabe T. Effects of a depot formulation of the GnRH agonist leuprorelin on the ultrastructure of male rat pituitary gonadotropes. *Arch Histol Cytol.* 70, 79-93 (2007).
- 2) Bochimoto H, Koga D, Sakai Y, Hira Y, Hosaka M, Ushiki T, Watanabe T. Sustained treatment with a GnRH agonist (leuprorelin) affects the ultrastructural characteristics of membranous organelles in male rat pituitary gonadotropes. *Arch Histol Cytol.* 74, 41-57 (2012/2013).
- 3) 渡部剛、阪井裕子、平義樹、暮地本宙己、穂坂正博. 内分泌細胞における分泌顆粒形成機構. 顕微鏡. 43, 29-34 (2008).
- 4) Gerhard FW, Michael R, Hermann T, Eberhard N.

Reversibility of long-term effects of GnRH agonist administration on testicular histology and sperm production in the nonhuman primate. *J Androl.* 8, 319-29 (1987).

#### 13) 流れ負荷装置を用いたメカニカルストレスが及ぼすヒト培養角膜上皮細胞への影響の解明

Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling Cascade Induced by Mechanical Stimulation of Fluid Shear Stress in Cultured Corneal Epithelial Cells

研究代表者 宇都宮嗣了

#### 【目 的】

角膜上皮は瞬目時に上眼瞼の摩擦によるメカニカルストレスを受けている。瞬目による機械的刺激は物理的に角膜上皮を障害するだけでなく、何らかのシグナル伝達に関与している可能性がある。眼瞼結膜上皮と角膜上皮の間には涙液が存在することから、我々は瞬目による摩擦を流体力学的にシェアストレスとして捉え、水流を用いて角膜上皮細胞にシェアストレスを負荷することにより、瞬目時の摩擦によるメカニカルストレスを再現し、その応答を見た。

#### 【方 法】

ヒト角膜上皮細胞をスライドガラス上に培養、ピペットチップで一部を剥離して平行平板型流れ負荷装置に設置、ペリスタポンプを用いて水流を生じさせ、定常的な層流によるシェアストレス ( $12, 1.2 \text{ dyne/cm}^2$ ) を 24 時間細胞に負荷した。剥離部の撮影をした後、

負荷後の細胞、培地上清を採取した。Wound healing assay にて創傷治癒を、BrdU assay にて細胞増殖を、real time PCR にて増殖因子の mRNA 発現を、ELISA にて培地上清中の TGF  $\beta$  1 蛋白濃度を検討した。

### 【結 果】

静置した細胞と比較し、創傷治癒は 12dyne/cm<sup>2</sup> 負荷後の細胞で有意に遅延し、細胞増殖も有意に低下した。増殖因子のうち TGF  $\beta$  1 が最も著明な変化を示し、mRNA 発現は 12dyne/cm<sup>2</sup> 負荷後の細胞で 2.38 $\pm$ 0.11 倍、1.2dyne/cm<sup>2</sup> で 1.42 $\pm$ 0.06 倍に増加した。培地上清中 TGF  $\beta$  1 濃度は使用前培地中濃度と比較して、静置したもので + 212 $\pm$ 38pg/ml、12dyne/cm<sup>2</sup> で - 73 $\pm$ 36pg/ml、1.2dyne/cm<sup>2</sup> で + 5 $\pm$ 39pg/ml であった。TGF  $\beta$  の下流である SMAD2 のリン酸化は 12dyne/cm<sup>2</sup> 負荷後の細胞で 2.20 $\pm$ 0.60 倍、1.2dyne/cm<sup>2</sup> で 1.54 $\pm$ 0.34 倍に有意に増加した。TGF  $\beta$  receptor inhibitor である SB 431542 を用いて同様の実験を行ったところ、12dyne/cm<sup>2</sup> 負荷後の細胞でも SMAD2 のリン酸化は認めず、創傷治癒遅延や細胞増殖低下も見られなかった。

### 【考 察】

瞬目の摩擦による機械的刺激は角膜上皮細胞の TGF  $\beta$  経路を介したシグナル伝達を通じて創傷治癒や細胞増殖に関与している可能性が考えられた。

これらの研究成果は *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 誌に受理され掲載予定となっている。

### 【文 献】

- 1) Cher I. Blink related microtrauma: when the ocular surface harms itself. *Clin Exp Ophthalmol*. 31, 183-190 (2003).
- 2) Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi T, et al. Effects of shear stress on the gene expressions of endothelial nitric oxide synthase, endothelin-1, and thrombomodulin in human retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52, 8496-8504 (2011).
- 3) Carracedo G, Guzman-Aranguez A, Loma P, Pintor J. Diadenosine polyphosphates release by human corneal epithelium. *Exp Eye Res*. 113, 156-161 (2013).

### 14) ドパミントランスポーターの定量解析法の開発

A development of quantitative dopamine transporter analysis.

研究代表者 沖崎 貴琢

### 【目 的】

パーキンソン病 (PD) を含むパーキンソン症候群やレビー小体型認知症は、黒質線条体ドパミン神経細胞が変性する運動失調疾患であり、これらの患者ではその神経終末に存在するドパミントランスポーター (DAT) 密度の低下が観察される。I-123 FP-CIT は DAT に集積し、SPECT を撮像することで視覚的な評価が可能である。特に、PD では線条体の集積の左右差も診断において重要である。現在のところ、この集積の定量的な評価法としては Bolt らによって考案された方法<sup>1)</sup> が良く用いられているが、視覚的な結果と乖離するケースも多く見受けられる。これは Bolt 法の原理上避けることができない測定誤差が関与していると想像される。今回の研究の目的は、この誤差を抑えて臨床的により正確な診断に寄与するための新しい定量的解析法を確立することである。

### 【方 法】

脳内の DAT 密度の解析にあたっては、半定量値として脳のバックグラウンドに対する線条体の集積比が有用と思われるが<sup>1)</sup>、この際にバックグラウンドの関心領域に脳脊髄液が含まれると値を過大評価することになり、また線条体の散乱線成分が含まれると値は過小評価されることになる。これらの誤差を最小限にする為に、最適な脳実質の輪郭抽出アルゴリズムを開発した。

具体的には画像撮像平面の中心ないしは左右の線条体に基準をおいた頭蓋内の DAT 分布の中心点を起点として、2次元ないしは3次元な幾何学的距離をパラメータとした重み付けを行った上でトレーサの分布をヒストグラム解析し、脳内外の境界面を高度の再現性をもって正確に決定できる数学的な手法を開発した。次に我々が考案したこの新しいアルゴリズム<sup>2)</sup> を Windows7、Visual Studio2010 上で自作解析ソフトウェア上に実装し、実際に臨床で撮像されている DAT scan の Dicom データを解析し、従来から用いられている Bolt 法と比較した。

まずは傾きに対する再現性の検証を行うために、ワ



ークステーション上で敢えて X 軸、Y 軸、Z 軸方向に 5° の回転を加えた正常例と集積低下例のデータを用意した。臨床の現場では患者の頭位がわずかに傾くことは非常に頻繁に経験されるが、同一患者からのデータである以上、傾きによって定量値が影響を受けないことが理想的である。

次に DAT scan が施行された 30 例、60 線条体のデータに関して、2 名の観察者によって独立して定量評価を行い、観察者間の再現性に関して Bolt 法と我々の方法を比較した。同一データを基に作成されている以上、理想的には観察者による定量値への影響は無く、結果が一致することが望ましい。また、PD の評価では左右差が重要である場合が多いことから、左右差に関しても併せて評価した。

### 【結 果】

傾きに対する再現性の検証においては、正常例、集積低下例ともに我々の開発した手法は Bolt 法と比較して測定誤差が小さくなり、再現性に優れている可能性が示された。特にその効果は集積低下例で顕著であった。また、観察者間の再現性に関しては Bolt 法では観察者間で有意な差が認められた ( $P < 0.001$ )。これに対して、我々の方法では全てのケースで値は完全に一致し、完全な再現性が示された。左右差に関しては、Bolt 法では 30 例中 3 例で観察者の変更によって左右差が逆転していたが、我々の手法では左右差の逆転は全例で認められなかった。

### 【考 察】

我々が考案した「重み付け付きヒストグラムを用いた人体などの輪郭抽出法」は、再現性及び視覚的評価との一致率の観点から、従来用いられている Bolt 法と比較してより再現性が高く、また視覚的評価とも一致するという結果が得られた。計算コストも小さく、比較的安価な Windows PC 上でソフトウェア的にシームレスに結果を得ることが可能である。従来は Bolt 法による半定量評価が為されてきたが、我々の手法を用いることで、より正確に脳内の DAT 密度を評価可能となり、臨床的に有用と考えられた。特に治療前後の効果判定や予後の評価には正確な定量評価は重要であり、このアルゴリズムは患者及び臨床医にとってメリットがあるものと考えられた。

### 【文 献】

- 1) Tossici-Bolt L, Hoffmann SM, Kemp PM, Mehta RL, Fleming JS. Quantification of [ $^{123}$ I] FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33:1491-9.
- 2) 沖崎貴琢、西川和宏、輪郭抽出装置、輪郭抽出方法およびプログラム、特願 2015-242722.

### 15) CAS 治療前後の中大脳動脈血流変化の検討 (flow assessment application を用いて)

Clinical study of middle cerebral artery blood flow response of Carotid Artery Stenting with Flow Assessment Application

旭川医科大学、脳神経外科 和田 始、折本 亮介  
三井 宣幸、鎌田 恭輔

### 【Key word】

CAS、Flow Assessment Application、cerebral Blood flow Hajime Wada, Orimoto Ryousuke, Nobuyuki Mitsui, Kyousuke Kamada Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 2-1,1-1, Midorigaokahigashi Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan.

### 【はじめに】

当教室では flow assessment application を独自に作成し、ICG (インドシアニンググリーン) 術中造影や脳血管撮影に臨床応用を試みている。これは実際にはパーソナルコンピュータ上で動画もしくは経時的な 2 次元画像から、濃度の time-density curve を作成し、任意の parameter を算出する (Fig. 1)。これまで我々の行ってきた机上の実験により、平均通過時間 (MTT) は、DSA を用いたある部位の血流に負の相関がある事が証明できた<sup>9)</sup>。

脳卒中における主要な病態に脳梗塞の一つの原因となる頸部内頸動脈狭窄症がある。この治療のいくつかある問題点の一つに、まれではあるが重篤な合併症となる脳内出血が存在する<sup>1, 2)</sup>。その発症機序に諸説あるが、低環流となっていた脳内に存在する穿通枝動脈に、正常ではあるが過度の急激な血流増加となり破綻すると考えられている。そこで、その病態解明と予防手段の検討のため、この application を用いて治療前後

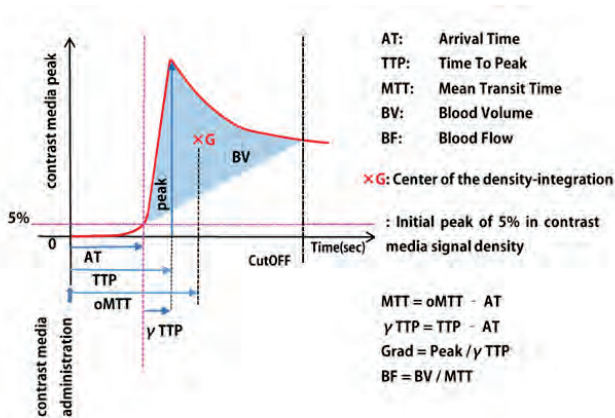


Fig. 1 Time density curve と、各種パラメータ。

の血流の変化を検討した。

【目的】

過還流症候群は、頭蓋内の血流が狭窄により低環流であったものが改善され、増加することによって起こる症候群である。脳そのものの血流が増加し起こる、けいれん発作、頭痛に加え、脳内を走る穿通枝が破綻し脳内出血となった場合もとても重篤となる<sup>3)</sup>。統計ではおよそ1%と言われているが、最近では風船血管拡張ステント留置術が一般的となり、より低侵襲に行われるようになり改めてこの合併症が注目されている。

脳内の循環は、左右、前後の主幹動脈が交通するwillis 動脈輪の存在に加え、脳の軟膜吻合による側副血行の発達度合いや、脳組織そのものの循環予備能が存在し、その発生を完全に予測することは現在でも難しい。従来から、内頸動脈の遮断時の逆行性の圧を指標としたり、ラジオアイソトープを投与し、安静時と負荷時の変化より類推することがなされてきた。今回我々は、当教室で開発した flow assessment application である“FlowInsight”を用いて治療前後の変化を、実際の治療中に測定できるデジタルサブトラクション血管撮影(DSA)と、当院に導入されたGE社製256列フラットパネルCTを用いた4D-CTAを用いて解析した。

【対象と方法】

2014年から頸部内頸動脈狭窄症でCAS(内頸動脈ステント留置術)を行った対側に病変のない症例32例。CAS治療前後で、中大脳動脈領域のIMP SPECT (IMP脳血流シンチグラフィ)による上昇率と、術中の中

大脳動脈M1水平部のMTTの短縮率を比較した(撮影はシーメンスZeego、タウン像で、総頸動脈より4FRのカテーテルにて秒5ml、計6mlの条件で撮影)。さらに正常血流と思われる同年齢の患者群24例の同部位のMTTと比較した。

中大脳動脈M1部(水平部)のMTT定量値と、治療前後の変化率ΔMTTで検討した。統計処理はエクセル統計2015を用いて行った。

【結果】

中大脳動脈水平部のMTTは、正常者群8.6±1.9秒と、年齢、性別を加味して一定の値を示した。更に、治療を要する頸部内頸動脈狭窄群13.2±3.5秒であり、正常者群と比較し有意差を持って短く(P<0.01)、頸部に高度の狭窄を有するとM1部の脳血流が低いことが示された。しかし、CAS治療前と、治療後10.7±2.7秒を比較すると、治療前後ではMTTの短縮は有意差を認めなかった(P=0.54)(Fig.2)。また、脳組織の血流を示すIMP-SPECTの改善率との相関を認めなかった(R<sup>2</sup>=0.30)。

次に、タウン像で内頸動脈の終端部のROI(関心領域)を作成し、治療前後でのMTTの短縮率を算出し、同様にM1部の値との相関を検討した(Fig.3)。これは、狭窄した血管である内頸動脈を治療すると血流増加することが期待できるが、その増加と、実際に大脳に環流する中大脳動脈M1部の血流増加の相関を見たものであるが、R<sup>2</sup>=0.66とよく相関する結果となった。すなわち、M1部のMTTの低下率が低いほど中

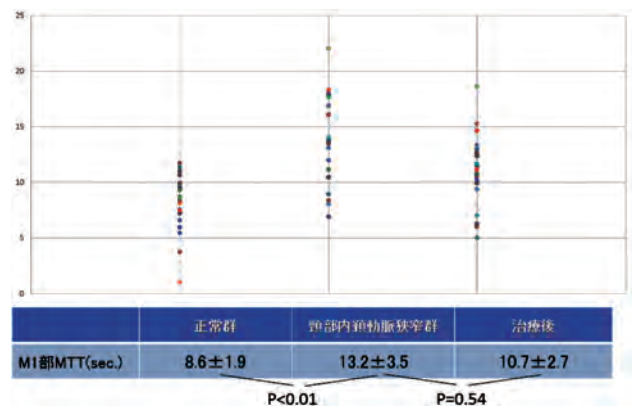


Fig. 2 中大脳動脈M1部のMTTを正常群、治療を行った頸部内頸動脈狭窄症群、同治療後の群をそれぞれプロットしたもの。また、MTTの平均値と標準偏差値(秒)。正常群と治療を行った患者群で有意差をもって正常群でMTTは短かった。

大脳動脈ひいては大脳基底核部への血流増加がうかがえ、実際に当科で唯一経験した術後脳内出血の一例は矢印で示す極端に M1 部での血流が低下した症例であった。

次に willis 動脈輪が血行動態に関与していることを検討した。検討した 32 例を、治療前の低環流の時は、内頸動脈から中大脳動脈しか環流されていないものの、治療後は環流量が改善し、本来の中大脳動脈、前大脳動脈まで環流される群を抽出して検討した。治療前から内頸動脈撮影で中大脳動脈も前大脳動脈も描出されている群の IC 末端の MTT 短縮率と、治療前は中大脳動脈領域のみ描出される群ではその相関する傾きに違いを認めた。すなわち、治療後前大脳動脈が描出

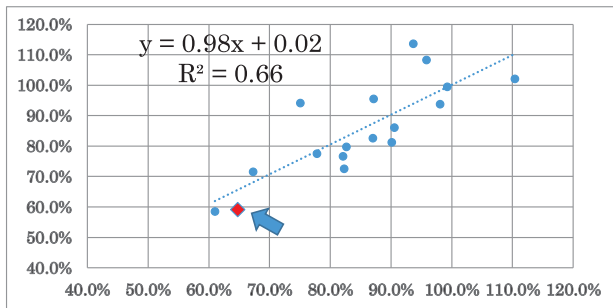


Fig. 3 横軸は内頸動脈終端部の MTT の変化率。縦軸は M1 部の MTT の変化率をプロットした図。横軸が短縮すると縦軸も短縮している。すなわち内頸動脈狭窄が解除され、血流が増え、中大脳動脈も血流が増える。矢印の示す赤点は、治療後脳内出血を来たした症候性脳内出血患者を示す。

される群は、術後の M1 部の血流増加の割合が低い結果となった。また、治療前後で描出される領域が変わらない群の  $R^2 = 0.87$  となりより高い相関関係を示した。

【考 察】

DSA による flow assessment application により求められる血管内の MTT について検討した。正常者の M1 部の MTT は  $8.6 \pm 1.9$  秒と散らばりの少ない一定の値を示した。さらに治療を要するような内頸動脈狭窄症症例と比較すると、優位さを持って低い値となった。Willis 動脈輪の実際の動態に値として影響を受けていた今回の結果より、flow assessment application である当科で作成した“FlowInsight”によって得られた MTT はよく実際の M1 部の血流変化を反映している事が裏づけられた。

M1 の flow assessment application の示す MTT の変化は、従来の脳組織の血流変化との相関は得られなかった。これは、脳組織に ROI を取り MTT で比較したこれまでの我々の報告した結果と同様の結果となった<sup>4)</sup>。これまでのスタンダードの血流評価法である SPECT 検査との測定値変化の解離を示す要因として、tracer が脳組織に取り込まれるラジオアイソトープを用いる SPECT と血管内に存在する DSA の違いがある。更に、実際の脳組織は中大脳動脈の変化だけでなく、前大脳動脈や後大脳動脈から頭蓋内に入り主幹動脈を経ない軟膜動脈を介した側副血行の循環にも強く影響

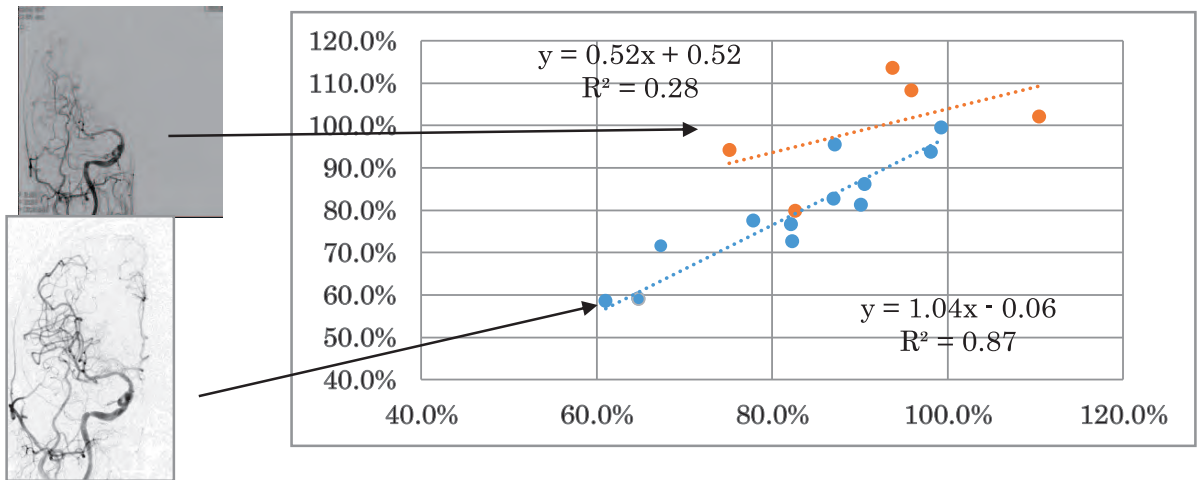


Fig. 4 Fig. 3 のプロットを 2 群に分けたグラフ。青点群は治療まえから中大脳動脈も前大脳動脈も描出（環流）されている群。オレンジ点群は治療前には低環流により中大脳動脈領域しか描出されず、治療後前大脳動脈まで描出されるようになった群。

を受ける結果と思われた。またそもそも脳梗塞など脳組織の破壊された部位を持つ場合、大きく値が左右される SPECT 検査の特性が影響したと思われる。

一方で頭蓋内主幹動脈を連結する willis 動脈輪の個体差が過還流に影響することは知られている<sup>5,6)</sup>。更に、中大脳動脈に着目し、同様に M1 部の血流に経頭蓋ドップラーもしくは、MRI の time of flight 法を用い、流速を測定し同様に CEA 後の過還流予測を行った報告もされている<sup>7)</sup>。我々も同様の方法を用いて、MTT による評価結果と比較しようと試みたが、どちらも測定法の再現性が乏しく実際の臨床現場で安定した測定値を得て比較することができなかった。



Fig. 5 頭蓋内動脈のイラスト。→は今回検討した内頸動脈終端部と中大脳動脈 M1 部。

過還流症候群のうち hazard な出血性のものは、極端な中大脳動脈もしくはその M1 穿通枝の血流上昇の結果の破綻であるとする、DSA による動脈の flow assessment 評価は、新たな過還流症候群を予見する方法となりうると思われる。

DSA によるこの評価法は高解像度、高時間分解能を有するが、欠点として、対象となる一側の内頸動脈の環流領域しか見ることができない。実際の脳内には対側もしくは、後方循環からの環流を合わせて供給を受け局所の、低環流を補っている。中大脳動脈 M1 部の環流変化に関しては、この実験系ではほぼ評価することができると考えるが、脳組織の場合には、頭蓋全体の環流を考慮しなければならない。今回、静脈ポース投与による、4D-CTA (GE medical, USA, California) を用いて、頭蓋全体の治療前後の評価を行った (Fig. 6 右)。しかし、これまでの検討では秒 2 コマ計 15 秒間での評価が限界でそれ以上の秒間撮影枚数、検査時間をかける場合造影剤量、被爆量が他の検査より大きく増えてしまうため、現在はこの方法での評価を見合わせている。

【結 語】

CAS 治療後の MCA-M1 部の血流を flow-assessment application を用い MTT として評価、検討した。DSA を用いた MTT による血流評価の有用性を示す事ができた。狭窄治療により内頸動脈の血流改善に伴い M1 部も大きく増加し、willis 動脈輪が機能している場合、

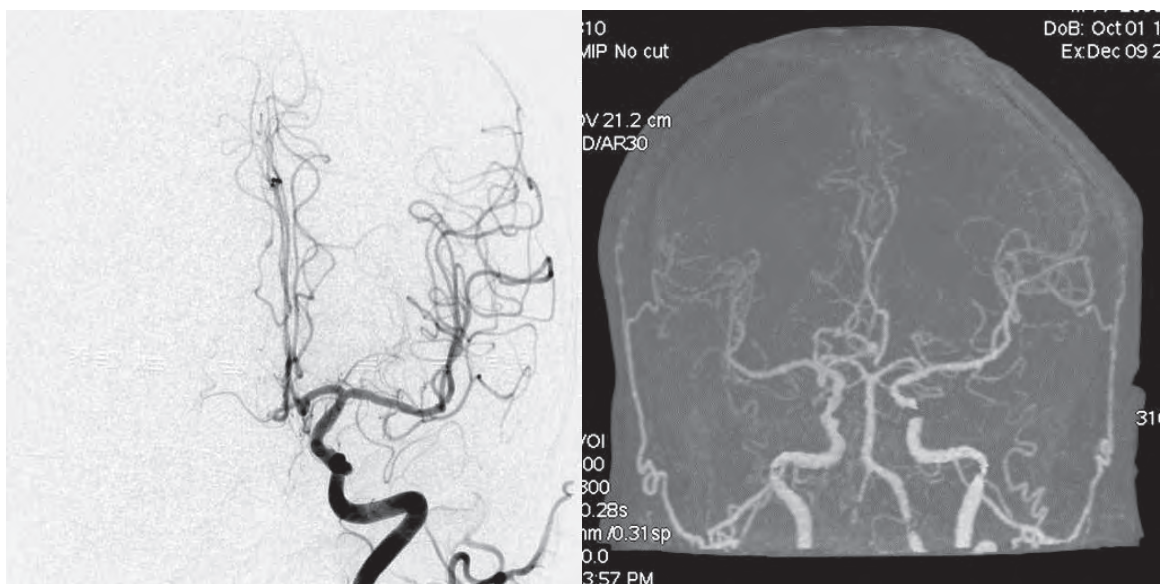


Fig. 6 左：脳血管撮影 (DSA、タウン像)。右：4D-CTA 像 (正面像)

その増加は緩和される結果となった。出血性過還流症候群は、脳組織ではなく M1 (もしくはその穿通枝の) 血流上昇が直接の原因の一つであることが示唆された。

#### 【参考文献】

- 1) Bernstein M, Fleming JF, Deck JH. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy: a cause of cerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1984;15:50-56.
- 2) Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM, et al. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1988;68:532-536.
- 3) Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg* 2007;107:1130-1136.
- 4) Wada H, Saito M, Kamada K. Evaluation of changes of intracranial blood flow after carotid artery stenting using digital subtraction angiography flow assessment. *World J Radiol* 2015;7:45-51.
- 5) Liang F, Fukasaku K, Liu H, et al. A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery. *Biomed Eng Online* 2011;10:84.
- 6) Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Pieniazek P, et al. Assessment of flow changes in the circle of Willis after stenting for severe internal carotid artery stenosis. *J Endovasc Ther* 2006;13:205-213.
- 7) Ogasawara K, Inoue T, Fau-Kobayashi M, Kobayashi M, Fau-Endo H, et al. Cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy: diagnostic utility of intraoperative transcranial Doppler ultrasonography compared with single-photon emission computed tomography study. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy associated with asymptomatic perioperative cerebral ischemia detected by cerebral perfusion imaging: case report Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning Prediction of hyperperfusion after carotid endarterectomy by brain SPECT analysis with semiquantitative statistical mapping method.

8) 脳血管撮影による血流評価法の基礎研究 和田 始, 折本亮介, 鎌田恭輔 雑誌 CI 研究 imprint.

#### 16) 骨髄 (BMSC) 及び脂肪由来間葉系幹細胞 (ADSC) を用いた低侵襲治療に関する研究

研究代表者 柴山 尚大

#### 【目的】

間葉系幹細胞 (MSC) は、幹細胞を用いた組織再生治療において高い効果が期待されている。特に骨組織再生医療の分野では、再生培養骨を用いた骨再生が盛んに研究されている。

幹細胞源としては、骨髄由来間葉系幹細胞 (BMSC) は *in vitro* で分化能および増殖能を示し、骨組織の再生医療だけでなく、様々な分野で臨床試験が進められている。しかし BMSC は骨髄中の有核細胞の 0.01 ~ 0.001% と少なく、幹細胞治療のため十分な細胞数を得るためには多量の骨髄を採取する必要があり、かつその操作は侵襲的である。一方、骨髄組織以外にも多分化能を持った組織幹細胞が存在することが明らかになり、幹細胞の供給源として注目されている。なかでも体重の平均約 20% を占めるといわれる脂肪組織から得られる脂肪組織由来幹細胞 (ADSC) は、比較的 non-invasive かつ簡単に採取でき、多岐にわたる分化能と高い増殖能を備えているといわれている<sup>1)</sup>。しかし、問題点として、BMSC と ADSC は採取量、採取による生体への侵襲程度が異なり、骨再生医療に利用する上で、細胞数を増殖させるために継代を行う必要がある。その際の BMSC と ADSC の増殖能、骨芽細胞への分化能、さらに癌化など細胞特性の違いについては十分に明らかにされておらず、細胞特性に統一された見解がない<sup>2),3)</sup>。これらの再生医療に使用する細胞の品質を理解することは、再生医療を容易に、そして効率的に行う上で重要なことと考えられる。今回代表者は BMSC と ADSC の細胞特性を比較検討し低侵襲の骨再生医療の可能性について検討した。

#### 【方法】

骨髄由来及び脂肪由来間葉系幹細胞の採取と培養 F344 ラット (8 週齢・オス) より骨髄および脂肪を採取した。骨髄は大腿骨より両骨端を切除し、培養液を用いて髓腔内の骨髄を洗い出して採取、脂肪組織

は鼠径部より採取し、酵素処理を行った。骨髄及び溶解した脂肪組織を培養し (37°C、5%CO<sub>2</sub>)、間葉系幹細胞を増殖させ、コンフルエントとなった後、各細胞を Trypsin/EDTA にて回収し、BMSC-P1、ADSC-P1 を得る。これら細胞を継代培養し、BMSC-P0、P2、P8 及び ADSC-P0、P2、P8 を得た。骨芽細胞への分化はデキサメタゾン、β-グリセロリン酸、アスコルビン酸含有の培養液で14日間培養しアルカリフォスファターゼ染色により陽性を確認した。

細胞の特性に関しては幹細胞のマーカーである CD34 の発現を免疫組織化学により検討した。細胞増殖能の検討は PI 染色により FCM を用いて細胞周期解析と増殖能の評価を行った。骨芽細胞への分化能の検討は runx2、osterix の mRNA 発現を Real-Time PCR を用いて解析した。P16 癌抑制遺伝子発現は mRNA 発現を Real-Time PCR を用いて解析した。

【結果】

1. 細胞特性の比較

幹細胞のマーカーの CD34 陽性細胞は P2、P8 の ADSC で見られた (写真1)。

2. 増殖能の比較

FCM を用いて細胞周期解析と増殖能の比較では、P2 と P8 の両方で BMSC は ADSC より S 期細胞比率が高かった (p < 0.05)。

3. Runx2, osterix 発現量の比較

Runx, osterix 共に同じ継代数では BMSC は ADSC に比較して時間経過により発現量が多かった。

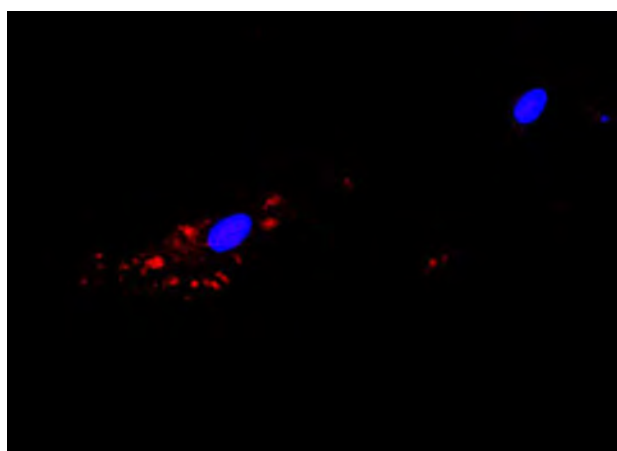


写真1 CD34 免疫染色

ADSCs には CD34 陽性細胞と陰性細胞が見られる。

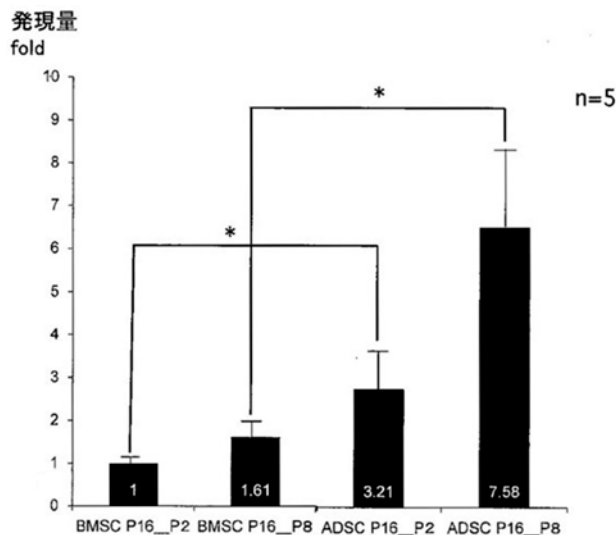


図1 BMSC、ADSCs、P2P8 の p16 発現量の分析

4. P16 遺伝子発現量の比較

同じ継代数では ADSC は BMSC に比較して p16 遺伝子の発現量が高く、癌抑制遺伝子の観点から ADSC の方が癌化のリスクが少ないことが示された (図1)。

【考察】

BMSC と ADSC の増殖能の関しては、同じ継代数では BMSC の増殖能が高かった。これに対して第3継代では ADSC の方が高いとの報告がある。CD34 陽性細胞の結果からも BMSC と ADSC は純粋な細胞集団ではなく、多様な前駆細胞によって構成されていることが他の報告と異なる要因と考えられた。今後 FCM を用いた幹細胞マーカーによる分取等により比較を行う事が、再生医療に使用する細胞の品質の均一化の上で必要と考えられた。

BMSC と ADSC の骨芽細胞への分化能に関しては、BMSC は ADSC に比較して骨芽細胞への分化能が高いことが示された。ADSC は BMSC に比較して大量に採取することが出来る事から比較的少ない継代数で目的の細胞数を確保できる長所を有している。また ADSC はデキサメタゾンにより脂肪に分化しやすいことが知られており、骨芽細胞に分化させる上でその濃度を検討することも必要と考えられた<sup>4)</sup>。

癌抑制遺伝子 p16 に関して ADSC の方が癌化のリスクが少ないことが示された。このことから ADSCs は継代を繰り返すことにより細胞数を確保する際には有

用であると考えられた。

【文献】

- 1) Zuk PA, Zhu M, et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7 (2), 211-228 (2001).
- 2) Horwitz EM, Le Blanc K, et al.; International Society for Cellular Therapy.: Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 7 (5), 393-395 (2005).
- 3) Roura S, Farré J, et al.: Effect of aging on the pluripotential capacity of human CD105+ mesenchymal stem cells. *Eur J Heart Fail* Oct 8 (6), 555-563 (2006).
- 4) 柴山尚大、竹川政範、他: 間様系幹細胞から骨芽細胞への分化段階に応じた分化能、増殖能、癌化についての in vitro における検討. *北海道医学雑誌* 91 (1), 31-36 (2016).

17) スケーリング則を用いた哺乳動物の肺胞モデル

A mathematical model of the alveoli based on the scaling law of mammalian anatomy

研究代表者 高橋 龍尚、吉村 昭人

【研究の背景と目的】

哺乳動物の基礎代謝率が体重の 3/4 乗に比例する事実は、シュミットニールセン (1984) の著書で有名になり、アロメトリー式 (体重のべき乗) で示されるスケーリング則の一つである。酸素は ATP 生成の代謝に必要不可欠であるが、生体内の酸素備蓄量は数十秒程度であるため、生命活動を維持するためには、ミトコンドリアへの絶え間ない酸素の供給が不可欠となる。

外気からミトコンドリアまで酸素を運搬するシステムは、呼吸器系システムと循環器系システムから構成されている。これらのシステムでは酸素を輸送するための仕組みが様々な面で最適に機能するように設計されている (Weibel, 2000)。哺乳動物全般について、呼吸循環パラメータが体重のべき乗で表せる事実は、呼吸・循環器系とその関連臓器に関する基本設計が共通していること、また、システムの構造と機能がフラクタル性を有していることを示唆している (Takahashi, 2014)。本研究では文献データ (肺胞のサイズ) を基に、肺胞と肺胞毛細血管網の形態学的関係やガス交換

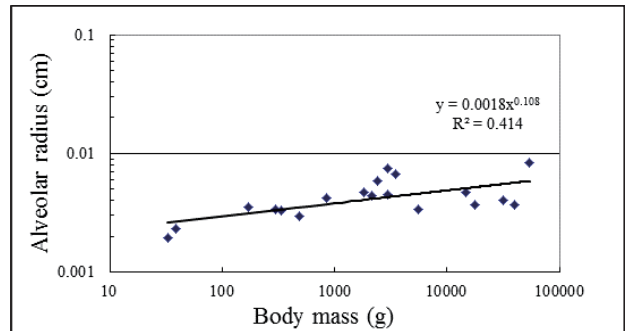


図 1 肺胞の半径と体重の関係 [Spell (1968)]

に関する形態学的生理学的機能に関する調査を行った。特に、肺胞数や肺胞毛細血管数などを体重のべき乗で記述するモデル研究である。

【モデル計算】

肺胞の平均半径

図 1 の散布図は、哺乳動物の肺胞の平均半径と体重の関係を示しているタによる。データポイントは、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ウッドチャック、サル、ネコ、ヒヒ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ヒトである。体重の最小値は 39g のマウス、体重の最大値は 54.5kg のヒトである。肺胞の半径は、最小値が 19.4 ミクロン (マウス)、最大値 83.1 ミクロン (ヒト) である。体重の最大値と最小値の比は、約 1652 倍であり、肺胞の最大値と最小値の比は、4.29 倍である。肺胞と体重の関係のように数オーダーにわたるデータの関係を回帰させるモデルには、べき乗の式 (アロメトリー式、allometric expression) がある：

$$R_A = 1.80 \times 10^{-3} M_b^{0.108} \quad (1)$$

ここで、 $R_A$  は肺胞の半径 (cm)、 $M_b$  は体重 (g) である。指数の 95% 信頼区間は、0.042 ~ 0.174 である。

肺胞の総数

Gehr のグループ (1981) による先行研究では、哺乳動物の肺胞の全表面積 ( $S_A$ ,  $\text{cm}^2$ ) を表すアロメトリー式は、

$$S_A = 4.75 \times 10 M_b^{0.949} \quad (2)$$

で与えられる。このときの測定対象は、17 種 114 動物で、体重が 2g から 700kg の範囲である。

肺胞の全表面積が  $S_A$  のとき、肺胞の 1 個の半径が  $R_A$

で、肺胞のサイズが一定であると仮定すると、肺胞の総数は次式となる。

$$N_A^* = S_A / (4\pi R_A^2) = 1.17 \times 10 M_b^{0.733} \quad (3)$$

個々の肺胞は、肺胞嚢と呼ばれる集積された状態に置かれ、肺胞中隔によって肺胞同士の距離は保たれている。肺胞中隔の中は、肺胞毛細血管網が張り巡らされている。個々の肺胞は、葡萄のような房ごとに分かれた状態ではなく、壁を共有している構造である。この構造を数式で表現すると、肺胞嚢の肺胞全総数は次のように表される。

$$N_A = N_A^* / 7.62 = 1.53 \times 10^5 M_b^{0.733} \quad (4)$$

数値 7.62 についての生理学的な説明は後に述べる。

この肺胞と毛細血管の一体構造は、毛細血管網を肺胞によって挟むかたちになるため、また、個々の肺胞を毛細血管網によって包み込む構造であるため、ガス交換の効率を高めるのに優れていると言える。

ちなみに、魚類に見られる鰓と毛細血管の構造は、対向流と言われる構造になっている。これは、新鮮な水が取り込まれる鰓に対して毛細血管の血流は向い合う方向で流れるのである。酸素を血液に渡し続けるため鰓を通過する水は徐々に酸素濃度が低くなるが、そのときに向かってくる血液は鰓に入って間もないために酸素濃度が低い状態である。ガスの移動は、濃度勾配によってなされるため、鰓と毛細血管は常にガス交換のための濃度勾配が維持される構造になっている。

### 肺胞の全容積

肺胞嚢に収められた肺胞の全総数が式 (4) で与えられるとき、肺胞全体の体積 ( $V_A$ ,  $\text{cm}^3$ ) は、

$$V_A = \frac{4\pi}{3} R_A^3 \cdot N_A = 3.74 \times 10^{-3} M_b^{1.057} \quad (5)$$

となる。

### 毛細血管の半径

文献 (Gehr 他, 1981) によると、肺胞毛細血管網の全内腔表面積 ( $S_c^{Total}$ ,  $\text{cm}^2$ ) と全内腔容積 ( $V_c^{Total}$ ,  $\text{cm}^3$ ) は、次の式で与えられている。

$$S_c^{Total} = 3.80 \times 10 M_b^{0.952} \quad (6)$$

$$V_c^{Total} = 3.20 \times 10^{-3} M_b^{1.000} \quad (7)$$

ここで、肺胞毛細血管の総数を  $N_c$  とおき、肺胞毛細血管の半径と毛細血管のセグメント長さを、それぞれ  $R_c$  (cm) と  $L_c$  (cm) とおくと、

$V_c^{Total} / S_c^{Total} = \pi R_c^2 L_c N_c / (2\pi R_c L_c N_c) = R_c / 2$  より、肺胞毛細血管の半径は、

$$R_c = 2V_c^{Total} / S_c^{Total} = 1.68 \times 10^{-4} M_b^{0.048} \quad (8)$$

となる。

### 毛細血管のセグメント長

$R_c$  が式 (8) で与えられるとき、肺胞毛細血管総数の血管長さ、総血管長 ( $L_c^{Total}$ , cm) は、

$$L_c^{Total} = S_c^{Total} / (2\pi R_c) = 3.59 \times 10^4 M_b^{0.904} \quad (9)$$

となる。

肺胞毛細血管のセグメント長に関する文献データは少なく、特にアロメトリー式は知られていないので、ここでは、次のように求めることにする。文献 (Doerschuk 他, 1993) では、肺胞毛細血管のセグメント長は、ウサギが 12.0 ミクロン、イヌが 12.0 ミクロン、ヒトが 14.4 ミクロンと報告されている。データ数としては十分ではないが、この場合、毛細血管の長さについては体重依存性がないようである。よって、3 者の平均値を用いて、肺胞毛細血管のセグメント長 ( $L_c$ , cm) のアロメトリー式を作ると、

$$L_c = 1.28 \times 10^{-3} M_b^{0.000} \quad (10)$$

となる。

### 肺胞毛細血管の総数

総毛細血管長の式 (9) と毛細血管セグメント長の式 (10) より、肺胞毛細血管の総数は、

$$N_c = L_c^{Total} / L_c = 2.81 \times 10^7 M_b^{0.904} \quad (11)$$

となる。

### 毛細血管流

肺胞嚢の構造は、6 個の肺胞で構成されているモデルを考えたい。6 個の配置としては、6 角形様の配置のときに、肺胞中隔の過不足のない安定的な構造が実



現される。したがって、肺胞嚢に流入する細動脈末端の総本数 ( $N_{ta}$ ) は、

$$N_{ta} = N_A / 6 = 2.55 \times 10^4 M_b^{0.733} \quad (12)$$

となる。

Holts 他 (1968) によると、心拍出量のアロメトリー式  $CO$  (ml/sec) は、

$$CO = 1.18 \times 10^{-2} M_b^{0.790} \quad (13)$$

であるので、細動脈末端の各血流量 ( $F_{ta}$ )、すなわち、毛細血管網に流入する血流量でもある、その値は、

$$F_{ta} = CO / N_{ta} = 4.63 \times 10^{-7} M_b^{0.057} \quad (14)$$

と表される。

肺胞嚢の6個の配置は、3個を上下に分けた直列であるので、この肺胞嚢にある毛細血管に流入する1本の細動脈は、上下に分岐し、それぞれ3個の肺胞シリーズである毛細血管を灌流する。この1本の毛細血管流 ( $F_c$ ) は、

$$F_c = F_{ta} / 2 = 2.31 \times 10^{-7} M_b^{0.057} \quad (15)$$

となる。

個々の肺胞嚢を灌流する毛細血管の容積は、肺胞毛細血管の総容積を肺胞嚢の総数で除すことで求まるので、

$$V_{capillary\ network}^{Alveolar\ sac} = V_c^{Total} / N_A = 2.09 \times 10^{-8} M_b^{0.267} \quad (16)$$

となる。肺胞嚢の毛細血管容積 (血液容積) を毛細血管血流量で除すと、赤血球が肺胞嚢を通過するのに要する時間 ( $T_c^{Alveolar\ sac}$ ) になるので、

$$T_c^{Alveolar\ sac} = V_{capillary\ network}^{Alveolar\ sac} / F_c = 9.04 \times 10^{-2} M_b^{0.210} \quad (17)$$

となる。体重 65kg のヒトでは、赤血球の肺胞嚢通過時間は 0.93 秒となる。これは、生理学的な値である。

### 分時肺胞換気量

肺と呼吸器系の主な役割は、体内の内部環境と周囲の外部環境との間で、酸素と二酸化炭素のガス交換を行うことである。そして、肺が外部から吸い込んだ空気は、気管支を通り肺胞へと運ばれる。肺胞とその周

囲にある毛細血管との間では、酸素は肺胞から血液へ、二酸化炭素は血液から肺胞へ拡散によって移動する。口から気管支を経て終末細気管支に至る経路では、ガス交換は行われない。そのため口から終末気管支までの通路を、解剖学的死空 (anatomical dead space,  $V_D$ ) と呼ぶ。通常、呼気換気量 ( $\dot{V}_E$ , ml/min) は、一回換気量 ( $V_T$ , ml) と呼吸数 ( $f$ , breaths/min) の積で表される。呼気換気量は、口から吐き出された呼気の容積であるが、呼気すべてがガス交換に係ったかと言うとそうではなく、解剖学的死空の容積の分だけは、ガス交換には関与していない。一方、肺胞換気量 ( $\dot{V}_A$ , ml/min) とは、実際にガス交換が行われている容積である。呼気換気量と肺胞換気量の関係を式で表すと、 $\dot{V}_E = V_T \times f$  と  $\dot{V}_A = (V_T - V_D) \times f$  となる。文献のアロメトリー式と肺胞の全容積の式 (5) とを用いて、肺胞換気量を導いてみたい。

$$\begin{aligned} \dot{V}_A &= (V_T - V_D) \times f = (5.83 - 2.09) \times 10^{-3} M_b^{1.04} \times 3.22 \times 10^2 M_b^{-0.26} \\ \dot{V}_A &= 1.20 M_b^{0.78} \quad (\text{ml/min, g}) \end{aligned} \quad (18)$$

ここで、 $V_T$ 、 $V_D$ 、 $f$  は、文献による。

$$\dot{V}_A = V_A \times f = 3.74 \times 10^{-3} M_b^{1.057} \times 3.22 \times 10^2 M_b^{-0.26} \quad (19)$$

$$\dot{V}_A = 1.20 M_b^{0.797} \quad (\text{ml/min, g})$$

ここで、 $V_A$  は式 (5) を用いた。

文献による式 (18) と、計算で求めた肺胞総容積  $V_A$  を用いた式 (19) とを比べると、係数は 1.20 で一致し、指数は 0.78 と 0.797 でわずかの差となっている。式 (4) を導く際、7.62 で除したのは、既存の  $\dot{V}_A$  [式 (18)] と我々の求める  $\dot{V}_A$  [式 (19)] の係数 1.20 を同じにする意味があった。実際に、式 (18) と式 (19) の差がどの程度のものか見てみよう。人の体重を 65kg とすると、安静時の肺胞換気量は、式 (18) が 6.8l/min、式 (19) が 8.2l/min である。 $V_A$  の式 (5) を用いて、呼気換気量  $\dot{V}_E$  も見てみると、

$$\begin{aligned} \dot{V}_E &= (V_A + V_D) \times f = (3.74 + 2.09) \times 10^{-3} M_b^{1.057} \times 3.22 \times 10^2 M_b^{-0.26} \\ \dot{V}_E &= (V_A + V_D) \times f = 5.83 \times 10^{-3} M_b^{0.797} \end{aligned} \quad (20)$$

ここで、 $V_D = 2.09 \times 10^{-3} M_b^{1.04}$  は、 $V_D = 2.09 \times 10^{-3} M_b^{1.057}$  とし、指数を 1.04 から 1.057 へと変えて計算していることに注意されたい。

式 (20) を用いて安静時の呼気換気量  $\dot{V}_E$  を、人の体重を 65kg でみると、12.9l/min となる。生理学的デ

ータでは、人の安静時の呼気換気量  $\dot{V}_E$  は、1分間に6から15リットルと言われているので、式(20)より求めた値は、その生理的な範囲に入っている。

### 肺胞数と文献値

本研究で求めた肺胞数のアロメトリー式(4)を用いて、65kgのヒトについて調べてみよう。この場合、計算結果は、 $N_A = 5.16 \times 10^8 = 516$ million (1million = 100万)個となる。Ochsのグループによる解剖学・組織学的研究によると、成人6名の平均肺胞数は、480million(範囲: 274-790million)と報告されている。我々のモデルとの差は約7%となり、モデル(アロメトリー式)の信頼性を示す一つの証拠と言える。

### 動脈血の二酸化炭素分圧とpH

次に、肺胞換気量  $\dot{V}_A$  (式19)と二酸化炭素排泄量 ( $\dot{V}_{CO_2} = 4.87 \times 10^{-2} M_b^{0.76}$ , ml/min; Schmidt-Nielsen, 1984)を用いて、動脈血の二酸化炭素分圧  $PCO_2$  (mmHg)と血液中のpHを求めてみる。

$$PCO_2 = 863 \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_A = 37.2 \quad (21)$$

ここで、肺胞換気量の指数0.797と二酸化炭素排泄量の指数0.76の差、 $-0.037$ については、 $M_b^{-0.037} \approx M_b^{0.000} = 1$ として計算している。動脈血の二酸化炭素分圧の生理学的な値は、40mmHgとされるが、37.2mmHgは正常の範囲といえる。

次に、pHは、Henderson-Hasselbalchの式(22)で与えられる。

$$pH = pK' + \log[HCO_3^-] / [0.03 PCO_2] \quad (22)$$

$$pH = 6.1 + \log[24] / [0.03 \times 37.2] = 7.43 \quad (23)$$

となる。ここで、 $pK'$  乖離定数、血液中の重炭酸イオン24mEq/l、溶解度係数0.03mEq/l/mmHgである。pH = 7.4は生理的な範囲にある。

### 【制限と課題】

本モデルでは、肺胞の存在を肺胞嚢に集合させた。しかし、実際の肺胞は、終末気管支以降から、まばらではあるが存在し始め、徐々にその密度を増して行く。モデルの計算では、平均値に基づくパラメトリックな計算であるため、平均値から構成される肺胞モデ

ルと実際の肺胞構造とは差を生じる。ただし、肺胞換気量や赤血球の肺胞嚢通過時間、動脈血の $PCO_2$ 、pHなどの数値オーダーが十分に生理的な範囲であることは、理論の制限に十分配慮することで、モデルの有効性は保たれる可能性があると言える。

アロメトリー式は、体重のべき乗で表現されるが、べき乗の指数は、大きく分けると次の4つになる： $M_b^{1.00}$ 、 $M_b^{0.75}$ 、 $M_b^{0.00}$ 、 $M_b^{-0.25}$ である。肺胞容積や心臓容積など容積、体積に関するものは $M_b^{1.00}$ に比例する。周波数や周期に関数するパラメータは $M_b^{-0.25}$ に比例する。そして、前2者の積は、 $M_b^{0.75}$ に比例し、心拍出量や換気量などの分時量を記述することができる。指数0になる $M_b^{0.00}$ は、体温、血圧、血漿蛋白濃度、赤血球のサイズなど、体重に関係なく哺乳動物全般で一定の値をとるものである。これらが一定である理由は、その機能が物理法則によって記述されることを意味している。これら一定の値をとるパラメータは、動物のサイズに対しては、物理法則が成立するユニットが同一であるので、数の積み上げによってサイズを満たしていることになる(Takahashi, 2014)。今後の課題は、べき乗の差を考慮した、肺胞と末梢組織での酸素の交換について解析する必要がある。特に、筋繊維と毛細血管の距離の関係が、 $M_b^{0.00}$ 、 $M_b^{0.75}$ 、 $M_b^{1.00}$ なのかについては解明が待たれる領域である。

### 【謝辞】

本研究は、平成27年度“独創性のある生命科学研究”研究費助成を頂いた。此に心より感謝申し上げます。

### 【文献】

- Doerschuk CM, Beyers N, Coxson HO, Wiggs B, Hogg JC (1993) Comparison of neutrophil and capillary diameters and their relation to neutrophil sequestration in the lung. J Appl Physiol 74:3040-3045.
- Gehr P, Mwangi DK, Ammann A, Maloiy GMO, Taylor CR, Weibel ER (1981) Design of the mammalian respiratory system. V. Scaling morphometric pulmonary diffusing capacity to body mass: wild and domestic mammals. Resp Physiol 44:61-86.
- Holt JP, Rhode EA, Kines H (1968) Ventricular volumes and body weight in mammals. Am J Physiol 215:704-715.

Kamiya A, Takahashi T (2007) Quantitative assessments of morphological and functional properties of biological trees based on their fractal nature. *J Appl Physiol* 102: 2315-2323.

Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Kundsén L, Voigt M, Wahlers T, Richter J, Gundersen HJG (2004) The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 169:120-124.

Schmidt-Nielsen K (1984) *Scaling: why is animal size so important?* Cambridge University Press.

Spell KE (1968) Some physical considerations relevant to the dimensions of lung alveoli. *Nature* 219:64-66.

Takahashi et al. (1997) Mechanism of macromolecule concentration in collecting lymphatics in rat mesentery. *Microvasc Res* 54:193-205.

Takahashi et al. (1997) Respiratory responses to passive and active recovery from exercise. *Jpn J Physiol* 47:59-65.

Takahashi et al. (2001) Cardiorespiratory responses to walking and running at an incremental speed of treadmill. *Adv Exp Med Biol* 499:363-368.

Takahashi et al. (2009) Economical estimates of oxygen uptake as a function of gait parameters for an ambulatory monitoring system. *Ther Res* 30:219-225.

Takahashi et al. (2009) Minimum oxygen cost of human walking with geometrically similar leg movements. *Ther Res* 30:113-124.

Tatsuhisa T (2014) *Microcirculation in Fractal Branching Networks*. Springer, Tokyo.

Weibel ER (2000) *Symmmorphosis: on form and function in shaping life*. Harvard University Press, Cambridge.

## 18) 胎児、胎盤 11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素と新生児成熟に関する研究

The activity of feto-placental 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type2 affects neonatal maturity

研究代表者 長屋 建

### 【目的】

胎児期のステロイド代謝は、妊娠早期は胎盤を通過する母体コルチゾールに依存し、胎児視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) は母体コルチゾールにより負

のフィードバックをうけ抑制されている。しかし、妊娠後期になると胎盤 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type2 (11β HSD2) の活性が上昇し、その作用で母体コルチゾールがコルチゾンに不活化されるため負のフィードバックが減弱し、胎児 HPA axis は活性化され各種臓器は成熟に向かう<sup>1)</sup>。この変化の途中で出生した早産児は、出生時点での胎盤 11β HSD2 活性の程度により HPA axis の成熟度が異なり、生後の新生児疾患に関係することが考えられている。本研究は早産児における胎児と胎盤における 11β HSD2 活性が早産児 HPA axis の機能とその後の臨床経過に影響しうるかを検討することを目的とする。

### 【方法】

対象：生後 1 ヶ月以上生存した在胎 36 週未満の早産児 83 例

方法：生後 24 時間以内に採取できた尿と胎盤の検体を用いて下記の測定をした。

尿：尿検体を使用し、LC-MS/MS 法にてステロイド代謝物 (コルチゾール代謝物：THF, allo-THF, コルチゾン代謝物：THE) を測定した。成人では (alloTHF + THF) /THE 比 (以下 F/E 比) と 11β HSD2 活性は反比例し、F/E 比が高値ほど 11β HSD2 活性が低いことが報告されている<sup>2)</sup>。生後早期 (24 時間以内) に採取できた尿は胎児期の影響が残っていると考え、尿中 F/E 比が胎盤 11β HSD2 活性の指標になりうるか、HSD 11B2 遺伝子との相関を見た。

胎盤 11β HSD2 活性：胎盤娩出後に、速やかに胎盤全層を採取し mRNA を抽出し、リアルタイム PCR 法にて 11β HSD2 遺伝子 (*HSD11b2*) 発現を測定した。

尿中 F/E 比と胎盤 11β HSD2 遺伝子発現量の中央値でそれぞれを 2 群に分け、疾患罹患の有無や予後との関係を検討した。検定には  $\chi^2$  乗検定を用い、さらに交絡因子を調整するためロジスティック回帰分析を行った。

### 【結果】

#### 1) 尿中 F/E 比

THF + alloTHF (ng/ml) : 中央値 12.85 (最小値 0.52-704.71)

THE (ng/ml) : 中央値 130.86 (最小値 3.97-1687.40)

F/E 比：中央値 0.12 (最小値 0.005-1.38)

2) 胎盤における HSD11B2 遺伝子発現

30 例にのみ有効に測定できた。

中央値 0.77 (最小値 0.18-4.00)

3) 尿中 F/E 比と胎盤における HSD11B2 遺伝子発現の比較

両者に有意な相関は認めなかった (r = 0.09, p = 0.7)。

4) 新生児疾患との関係

①尿中 F/E 比の中央値で二群にわけて比較

両群に於ける周産期背景と予後を表 1、2 にそれぞれ示した。H 群に有意に出生体重 SD が小さい児が多かった。それぞれの交絡因子を補正後の結果では、H

(表 1)

F/E	L群 (41)	H群 (42)	RR (95%CI)	p
在胎期間(wks)	30.0±3.3	29.6±3.8		ns
出生体重(g)	1509.9±530.6	1318.6±588.6		0.12
出生体重SD	0.1±0.5	-0.3±1.0		0.03
男児	19	21	1.08(0.69-1.69)	ns
Apgar(5)	8.6±1.1	8.5±0.9		ns
初産	17	21	1.21(0.75-1.93)	ns
陣発	22	22	0.98(0.65-1.45)	ns
CS	35	31	0.89(0.71-1.10)	ns
母体ステロイド	24	23	0.94(0.64-1.36)	ns
IUI	7	11	1.53(0.66-3.57)	ns
母体妊娠高血圧	4	9	2.25(0.75-6.73)	0.2

(表 2)

F/E	L群 (41)	H群 (42)	RR (95%CI)	p	補正OR(95%CI)
呼吸窮迫症候群	19	17	0.89(0.55-1.46)	ns	0.68(0.23-1.89)
慢性肺疾患(any)	12	19	1.58(0.89-2.82)	ns	23.21(0.06-1.79e10)
慢性肺疾患(II型)	3	10	3.33(0.99-11.24)	0.07	4.80(0.89-32.11)
人工呼吸管理>14日間	10	20	2.0(1.07-3.73)	0.04	11.88(1.57-191.39)
未熟児網膜症治療	4	14	3.41(1.23-9.46)	0.01	9.19(1.11-169.82)
脳室内出血(any)	6	10	1.67(0.67-4.16)	ns	1.63(0.41-6.79)
脳室周囲白質軟化症	4	6	1.50(0.46-4.92)	ns	1.48(0.30-8.21)
カテコラミン使用	11	19	1.72(0.94-3.16)	0.1	3.33(0.65-21.23)
ステロイド使用	2	11	5.50(1.30-23.29)	0.01	10.07(1.76-96.78)
動脈管閉存症治療	5	13	2.17(0.91-5.15)	0.1	2.68(0.77-10.33)
インドメタシン使用>3回	6	11	1.83(0.75-4.49)	ns	2.21(0.52-10.75)
栄養確立日齢≥10日	6	13	2.06(0.87-4.88)	ns	3.10(0.93-11.27)

(表 3)

mRNA	L群 (15)	H群 (15)	RR(95%CI)	p	mRNA	L群 (15)	H群 (15)	RR(95%CI)	p
在胎期間(wks)	31.0±4.0	30.9±3.9		ns	呼吸窮迫症候群	5	5	1.15(0.43-3.11)	ns
出生体重(g)	1228.7±557.9	1610.5±642.5		0.1	慢性肺疾患(any)	4	4	1.15(0.36-3.72)	ns
出生体重SD	-1.7±1.1	0.0±1.0		<0.01	慢性肺疾患(II型)	2	1	2.31(0.24-22.62)	ns
男児	6	4	1.71(0.60-4.86)	ns	IPPV>10日間	4	4	1.15(0.36-3.72)	ns
Apgar(5)	8.8±0.4	8.7±0.6		ns	未熟児網膜症治療	3	3	1.15(0.28-4.76)	ns
初産	6	4	1.85(0.66-5.18)	ns	脳室内出血(any)	1	1	1.15(0.08-16.67)	
陣発	5	7	0.82(0.34-1.98)	ns	脳室周囲白質軟化症	0	1	-	ns
cs	13	12	1.25(0.97-1.61)	ns	カテコラミン使用	4	5	0.92(0.31-2.73)	ns
母年齢	35.6±4.2	29.1±4.5		0.0005	ステロイド使用	3	4	0.87(0.24-3.17)	ns
母体ステロイド	7	10	0.81(0.44-1.50)	ns	動脈管閉存症治療	3	2	1.15(0.28-4.76)	ns
母体妊娠高血圧	4	2	2.31(0.50-10.62)	ns	インドメタシン使用>3回	0	2	-	ns
IUI	1	3	0.38(0.04-3.26)	ns	栄養確立日齢≥10日	5	3	1.67(0.50-5.57)	ns

群で有意に人工呼吸管理日数が長く、未熟児網膜症の治療率が高く、生後のステロイド使用率が高かった。

②胎盤 HSD11B2 遺伝子発現量の中央値で二群に分けて比較 (表 3)

L 群に有意に出生体重 SD が小さい児が多く、母親の年齢が高かった。新生児疾患罹患には両群で有意差を認めなかった。

【考察】

本研究では、生後早期の尿中 F/E 比は胎盤の 11β HSD2 遺伝子発現とは相関を示さず、胎盤 11β HSD2 活性を反映してはいなかった。生後早期の尿でも、尿中 F/E 比は新生児自体の 11β HSD2 活性を反映していると考えられた。成人では尿中 F/E 比は腎臓での 11β HSD2 活性の指標として利用されている<sup>2)</sup>が、新生児においては腎臓 11β HSD2 活性が成人の 1/10 以下と低い<sup>3)</sup>こと、胎児期には様々な臓器で発現している事が報告<sup>4)</sup>されており、早産児の尿中 F/E 比は腎臓のみならず新生児全身の 11β HSD2 活性の総和を反映していることが示唆される。

本研究では、生後早期の尿中 F/E 比が高いほど (11β HSD2 活性が低いほど)、人工呼吸管理日数が長く、未熟児網膜症の治療率が高く、生後のステロイド使用率が高い結果であった。ステロイドは早産児の成熟に大きく関わる因子の一つであるが、本来コルチゾールを母体に依存している時期である早産児においてその作用の多寡は児の未熟性に大きく関わる。今回の結果から、児自身の 11β HSD2 活性が低いことが何らかの形でコルチゾールの作用や HPA axis の成熟に影響を及ぼしていると考えられた。一方で、胎盤の 11β HSD2 遺伝子発現量と新生児の疾病罹患には有意な関係は認めず、胎盤 11β HSD2 は新生児の疾病罹患には

影響していなかった。今後は、早産児における 11 $\beta$  HSD2 活性が全身状態に与える影響の解明が課題となった。

## 【文 献】

- 1) Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 185, 61-71 (2001)
- 2) Mune T, et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nature Genetics* 10, 394-399 (1995)
- 3) Martinierie L, et al. Lack of Renal 11 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 at Birth, a Targeted Temporal Window for Neonatal Glucocorticoid Action in Human and Mice. *PLoS ONE* 7, e31949 (2012)
- 4) Hirasawa G, et al. Mineralocorticoid Receptor in Human Fetal Development. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1453-1458 (1999)

## 19) 先天奇形症の出生前遺伝子診断およびオーダーメイド医療の展開

旭川医科大学医学部産婦人科学講座 水無瀬 萌

### 【目 的】

胎児超音波検査は出生前診断を格段に進歩させ、今から約 20 年以上前であれば出生後に初めて診断が下されたであろう染色体異常を含む先天奇形を有する胎児がスクリーニング検査で診断されるに至りその進歩はめまぐるしいものがある。しかしながら、超音波検査では外表奇形を一切有さない聴覚、視覚障害などの精神神経疾患は診断が不可能であること、加えて多くの心疾患及び癌をはじめとする悪性新生物などは成人後に発症するために胎児期の超音波検査などでは診断は不可能である。私は家族歴を有する遺伝性疾患を有する妊婦を妊娠中に次世代シーケンス法などにより分娩前に疾患原因遺伝子を同定することにより、胎児にその疾患が起こるリスク、その頻度を妊婦及びその配偶者に詳細に説明し、児の両親が遺伝カウンセリングの後、希望すれば羊水穿刺もしくは出生直後に臍帯血から DNA を抽出し、その子が今後その肉親同様の疾患を発症するかどうかを分子遺伝学的に診断し、早期治療が必要な疾患では分娩前からその準備を行うこ

とはもちろんのこと成人後に発症する疾患の場合には両親にその旨を十分に説明し、小児科医及び内科医と定期的に連絡を取り合い幼少期から定期的な経過観察を行い、疾患の早期発見及び早期に適切な治療を行うことによりその児の予後を大きく改善するシステムを構築することを本研究の 1 つめの目標とし、同時に今日日本の最も深刻な社会問題である少子化問題の背景にある不妊症の原因を解明することを第 2 の目的とする。

### 【方 法】

旭川医科大学病院産婦人科には大学病院という性質上及び広大な面積を誇る北海道の地域特性から旭川市内及びその近郊のみならず、北は稚内、離島等を含む道北地区、網走、紋別等を含むオホーツク地区さらには帯広、釧路などを含む道東地区から様々な遺伝性疾患を有する妊婦がいる場合、旭川医科大学病院を紹介、搬送される背景がある。今日までの分子遺伝学の目覚ましい進歩により家族性の遺伝子疾患に関しては次世代シーケンスなどの方法を用いて原因遺伝子を同定することが可能となってきた。旭川医科大学医学部産婦人科学講座において、初診時妊婦の既往歴及び家族歴を詳細に問診し、遺伝性疾患が疑われた場合には詳細な家系図を作成し遺伝性疾患が疑われた場合には患者及び家族に遺伝カウンセリング外来の受診を促し詳細な説明と文章によるインフォームドコンセントを得た後に患者及びその家族から血液を採取し Genomic DNA を抽出し原因遺伝子の同定を行う。妊娠中に疾患原因遺伝子を同定し、特殊外来にて超音波検査等で胎児の詳細な観察を行うと同時に羊水穿刺もしくは分娩時に臍帯血採取を行い、胎児及び新生児の遺伝子診断を行い遺伝子疾患を有する児の早期発見及び早期治療を行うことにより、先天性疾患の予後の改善を目指す。また旭川医科大学産婦人科学教室には現在男性無精子症の患者 DNA を多数保持している。これらを用いて私はヒト男性不妊症、特に組織学的に減数分裂停止に起因する無精子症においてヒト RAD21L 遺伝子が何らかの関与をしているのではないかとこの仮説をもとに解析を行った。まず減数分裂停止による無精子症を呈する日本人患者 38 名において、ヒト RAD21L 遺伝子の全ての coding region 及び隣接するイントロン部位に primer を 2 組設定し、Nested PCR 法を行

い、得られた PCR 産物をダイレクトシーケンス法にて mutation 解析を行った。

## 【結果】

私は家族性の肥大型心筋症（本人、父親及び姉が患者であり全員ペースメーカーが挿入されている）の妊婦を外来にて管理し、上記患者 3 名及び健常者である夫及び母親からそれぞれ血液を採取し、Genomic DNA を抽出し次世代シーケンス法にてこの患者の肥大型心筋症の原因がヒト MYH7 遺伝子の異常に起因することを同定し、また同時に生まれてくる児に MYH7 の遺伝子異常がないことを確認し、将来肥大型心筋症を発症するリスクがないことを出生前診断にて証明した。

さらに、ヒト RAD21L 遺伝子をヒト無精子症患者 DNA を用いて解析した結果、明らかな mutation は検出されなかったものの coding region 内に 3 つの single nucleotide polymorphism (SNP) が検出された。SNP 1 から SNP 3 のうち SNP 1 のみがすでに報告されているものであり、ほかの 2 つの SNP は新規に特定されたものであった。妊孕性が確認されている正常日本人男性 200 名においてもこれら 3 つの SNP の出現頻度を確認したところ、SNP 2 及び SNP 3 においてゲノタイプ、アレルの出現頻度ともに患者群において統計学的に有意に高値を認めた ( $p < 0.001$ )。

## 【考察】

本研究により、まず家族性の肥大型心筋症の妊婦から生まれてくる児がそのリスクがないことを遺伝学的に診断することができた。またヒト RAD21L 遺伝子がヒト精子形成過程特にその減数分裂過程に何らかの関与をしていることが示唆された。

## 20) Metallothionein3 の糖尿病・糖尿病性腎症の発症・進展における役割の検討

The Role of Metallothionein3 in Diabetes and Diabetic Nephropathy

研究代表者 滝山 由美

## 【目的】

糖尿病腎では、高血糖はグルコース代謝過程における活性酸素種 (Reactive Oxygen Species) の過剰産生を引き起こす。更に、過剰濾過とともに、グルコース、

ナトリウムなどの再吸収量の増加は、尿細管細胞における酸素消費量の増加と細胞内低酸素状態を惹起する<sup>1)</sup>。ROS 除去に働く Antioxidants は糖尿病治療薬として期待されているが、現在までの多くの臨床成績は否定的である。我々は、実臨床、治療対象となる 2 型糖尿病患者は、相当期間の肥満・耐糖能障害という前糖尿病状態を経ての発症のため、既に ROS への成体防御機構として発導された抗酸化システムは過剰状態を来たしており、この maladaptation が糖尿病治療標的であると考えられる。Metallothionein (MT) は、金属結合蛋白の特性とシステイン残基を 30% 程度有することから、抗酸化物質としての役割が報告されている。MT isoform には全身臓器に広範囲に発現する MT1 と 2 以外に、脳特異的に発現し、ヒトアルツハイマー病での発現低下が報告されている MT 3<sup>2)</sup>と、皮膚に局限してのクローニングの報告がある MT 4 がある。脳特異的 MT 3 は、その DNA 配列、またアミノ酸配列が MT1 との相同性が高く、また、ヒト糖尿病での発症率が高いアルツハイマー病における病態学的役割を有する<sup>2)</sup>ことから、今回、我々は MT 3 の糖尿病腎症における病態学的関与について明らかとすることを目的に、尿細管培養細胞とともに、MT 3 トランスジェニック (transgenic : TG) マウスを用い、検討した。

## 【方法】

1. MT 3 の発現制御機構について、ヒト近位尿細管上皮培養細胞 (HRPTEC ; Lonza 社) とマウス近位尿細管上皮培養細胞 mProx を用い、real-time RTPCR 法にて検討した。
2. HIF-1 $\alpha$ 、MT 3 の特異的 siRNA、Nucleofection system (Amaxa, Koln, Germany) を用い、ノックダウンした。
3. MT 3 をノックダウンした HRPTEC を用い、Gene Chip 解析 (Affymetrix Gene Chip, Human Gene 1.0 ST Array) を施行した。
4. 顕性蛋白尿を呈する 2 型糖尿病患者腎生検組織と、対照群として微小変化群腎生検組織を用い、MT 3 の発現様式について免疫組織化学的染色法にて検討した。
5. ヒト MT 3 を近位尿細管細胞に過剰発現したトランスジェニック (TG) マウス (TGMT 3) とヒト MT 3 ゲノムを含む bacterial artificial chromosome (BAC)

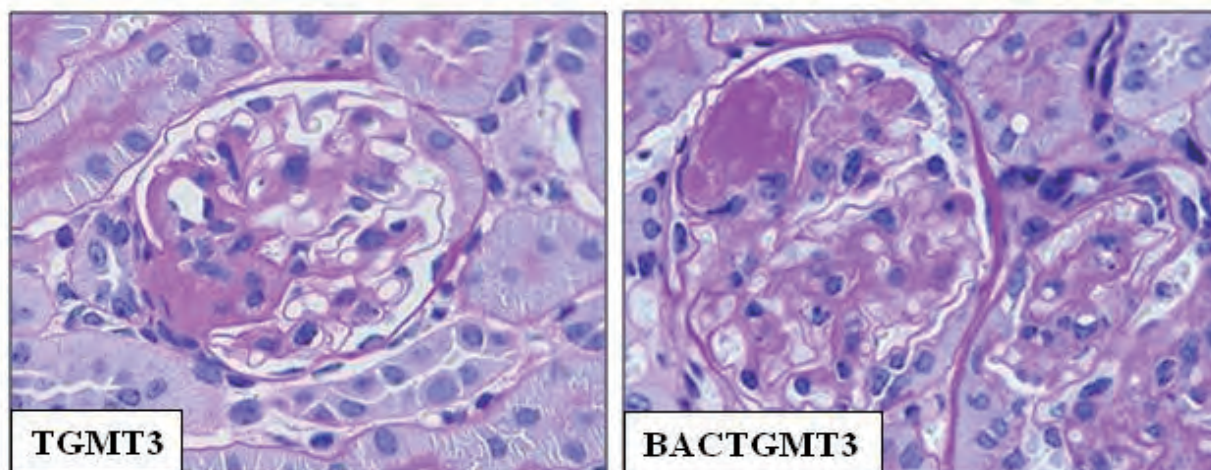


図1 Metallothionein 3 トランスジェニックマウス腎病変  
TGMT3 マウスでは、糸球体茎部のPAS陽性細胞外基質の増加、BACTGMT3 マウスでは、糖尿病腎症様糸球体結節、メサンギウム融解など、糖尿病腎症様糸球体病変を認めた。  
(Periodic acid-Schiff stain, original magnification x800)。

clone を transgene した TG マウス (BACTGMT3) を作成し、それぞれ腎の組織学的検討を行った。

#### 【結果】

1. 低酸素暴露は、MT isoforms のうち、MT 3 を約 300 倍まで増強し、MT 2 を約 5 倍程度増強したが、MT1 発現は増強しなかった。
2. 低酸素暴露による MT 3 mRNA 発現増強作用は、HIF-1 $\alpha$  をノックダウンすることにより消失した。
3. 低酸素暴露は、マウス近位尿細管細胞 mProx における MT 3 mRNA は誘導しなかった。
4. ヒト MT 3 遺伝子のプロモーター領域において、hypoxia response elements (HRE) が存在し、MT 3 が HIF-1 標的遺伝子であることを確認したが、マウス MT 3 遺伝子プロモーター領域には HRE は存在しなかった。
5. 28,869 遺伝子の解析の結果、MT 3 ノックダウンにより、ceruloplasmin と cytochrome b reductase 1 が 2 倍以上に低下していた。
6. 顕性蛋白尿を呈する 2 型糖尿病患者腎生検組織において、MT 3 蛋白は尿細管細胞に発現し、対照群と比較して発現は増強していた。
7. 両 TG マウスとも、血糖は正常を呈した。
8. TGMT3 マウスでは、糸球体茎部の PAS 陽性細胞外基質の増加 (図 1)、小血管増生、糸球体虚脱、髄質領域の尿細管障害を認めた。

9. BACTGMT3 腎組織では、糖尿病性腎症様糸球体結節、メサンギウム融解 (図 1) と capsular drop を認めた。

10. 血管内皮細胞マーカー CD31 免疫組織化学的染色において、TGMT3 マウスの糸球体周囲の peritubular capillary の拡張と増生を認めた。
11. 電顕上、BACTGMT3 マウスでは、メサンギウム基質にデポジットの無い結節性病変、MT 3 TG マウスでは上皮細胞の腫大と絨毛状変化、尿細管上皮細胞内小器官増加、また、両マウスに共通し、足突起の融合、基底膜肥厚、内皮細胞の腫大と内腔狭小化を認めた。

#### 【考察】

抗酸化物質 MT 3 は、新規 HIF-1 標的分子であり、HIF-1 を介した低酸素誘導腎障害病態への関与が示唆された。更に、TG マウス尿細管細胞における MT 3 の発現増強が、糖尿病腎症様糸球体病変、傍尿細管毛細血管の狭窄とその上流の血管増生を引き起こしたことから、尿細管細胞低酸素状態により誘導される HIF-1-MT 3 のシグナル系による、新規糖尿病腎症病態機序が明らかとなった。MT 3 の糖尿病腎症の新規治療標的としての可能性と、糸球体結節形成前に先行する尿細管病変検出が可能となることから、臨床現場における糖尿病腎症早期診断バイオマーカーとして可能性が期待される。

【文献】

- 1) Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. Biomed Res Int. 2014;2014:837421. doi:10.1155/2014/837421.
- 2) Tsuji S, Kobayashi H, Uchida Y, Ihara Y, Miyatake T. Molecular cloning of human growth inhibitory factor cDNA and its down-regulation in Alzheimer's disease. EMBO J 11, 4843-4850 (1992).

21) 膵頭十二指腸切除における術後膵瘻の予測評価に関する研究

Risk assessment of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy by measuring of pure pancreatic juice amylase level

研究代表者 今井 浩二

【背景と目的】

膵頭十二指腸切除後膵瘻 (PF) の発生率は5 ~ 20%と報告されており、現在でも高い死亡率と結びついている。日本肝胆膵外科学会で行われた多施設合同調査での多変量解析の結果、男性、術中出血量1000ml以上、Soft pancreas、術後1日目のドレーン排液アミラーゼ値 > 4000IU/L が膵瘻重症化予測因子として挙げられた。これら膵瘻重症化予測因子のなかで、“Soft pancreas”は確固たる定義がなく、術者の視触診によるきわめて主観的な評価で、数値化することが困難である。このSoft Pancreasにかわる術後膵瘻予測因子を確立すべく、術中に主膵管から膵液を採取し、そのアミラーゼ値を測定して術後膵瘻重症化の予測が可能か(術中採取膵液アミラーゼ値による術後膵瘻重症化予測)を検討した。

【方法】

2012年3月から2015年12月までに当科で施行したPD69例(PPP55、SSPPD9、PD4、HPD1)を対象とした。膵消化管吻合は膵管粘膜吻合で、主膵管拡張例はno stentとし、USガイド下で直接穿刺して膵液を採取した。非拡張例は膵管ステントを留置して膵液を採取した(不完全外瘻)。術後膵瘻の判定はISGPS基準に従い、検討項目は、年齢、性別、BMI、術中出血量、手術時間、膵組織、主膵管径、術後1日目ドレーン排液アミラーゼ値(POD1DAMY)、術後1日目ドレーン

表1 患者背景

年齢	70.0 (42-87)
性別 (男性/女性)	33 / 36
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.1 (15.4-30.0)
術中出血量 (ml)	771 (127-4,811)
手術時間 (min)	514 (327-1,162)
膵組織 (Soft/Hard)	47 / 22
主膵管径 (mm)	3.0 (1-8)
術後1日目ドレーン排液アミラーゼ値 (IU/L)	1,208 (16-70,296)
術後1日目ドレーン排液量(ml)	152 (22-462)
術中採取膵液アミラーゼ値 (IU/L)	226,700 (32-2,813,052)

表2 単変量解析

膵瘻 33.3% (23/69)	GradeB/C 10.1% (7/69)		
characteristic	PF B/C (N=7)	PF -/A (N=62)	P-Value
年齢	71.0	70.0	0.441
性別 (男性/女性)	4 / 3	29 / 33	0.702
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7	20.9	0.002
術中出血量 (ml)	1,120	731	0.437
手術時間 (分)	653	508	0.524
膵組織 (Soft/Hard)	7 / 0	40 / 22	0.088
主膵管径 (mm)	2	3	0.012
POD1ドレーン AMY値 (IU/L)	3,897	1,027	0.006
POD1ドレーン量 (ml)	59	153	0.368
術中採取膵液AMY値 (IU/L)	543,279	145,137	0.042

(Mann-Whitney's U-test, Fisher exact test)

排液量、術中採取膵液アミラーゼ値 (IOPAMY) とした (表1)。

【結果】

GradeA以上の膵瘻は69例中23例(33.3%)、GradeBは7例(10.1%)、GradeCはなかった。臨床的に意義のあるGradeB/Cの膵瘻重症化予測因子の抽出目的に単変量解析を行ったところBMI、主膵管径、POD1DAMY、IOPAMYの4因子に統計学的有意差を認めた(表2)。単変量解析で有意差を認めた因子を用いて、交絡を排するために多変量解析を行うと、BMI、主膵管径にのみ有意差を認め、IOPAMYには有意差を認めなかった(表3)。独立因子であったBMIとIOPAMYを用いて、その精度を比較するためにROC曲線を作成すると、曲面下面積(AUC)はBMI0.834、IOPAMY0.723と検査精度は術前BMIの方が高く、より鋭敏に術後膵瘻を予測可能であることが判明した(表4)。



表3 多変量解析

characteristic	OR	95%C.I.	P-Value
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.84e+00	1.19e-10~2.860	0.01660
主肺管径 (mm)	1.48e-01	2.33e-02~0.943	0.04320
術中採取腭液AMY値 (IU/L)	1.000e+00	1.00e+00~1.000	0.53200
POD1ドレーン AMY値 (IU/L)	1.000e+00	1.00e+00~1.000	0.26700

(Multivariate logistic regression analysis)

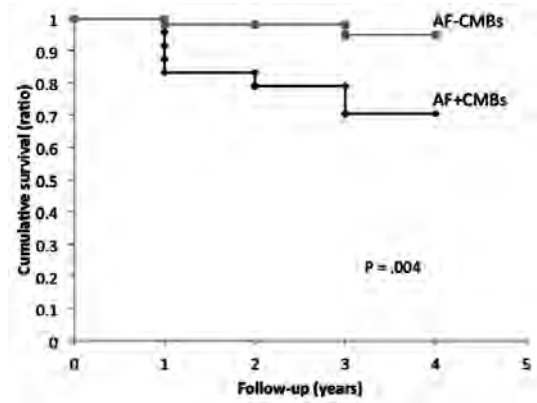


図1 脳微小出血の出現

表4 術中採取腭液 AMY 値と BMI における ROC 曲線

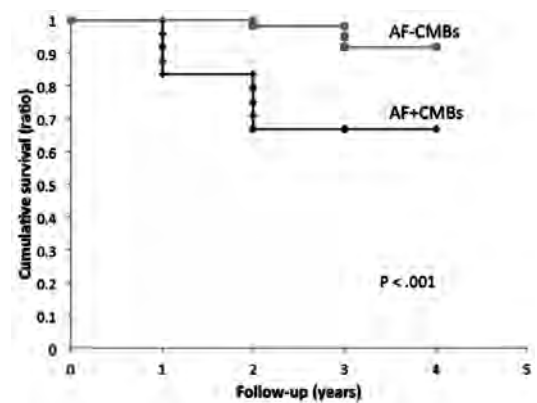
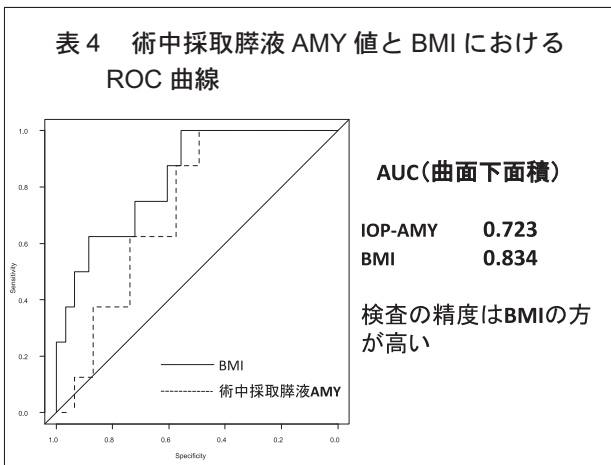


図2 無症候性脳梗塞の出現

【結語】

術中採取腭液アミラーゼ値は術後腭瘻重症化予測因子として手術中迅速に結果が得られるが、検査精度としてはBMI、主肺管径に劣る。しかし、視触診と違い数値化可能であり術中に検査結果が得られることから、今後ドレーン挿入基準に応用可能と考えられた。

22) 心房細動患者における脳微小出血と無症候性脳梗塞

Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation

研究代表者 齋藤 司

【目的】

近年、脳MRI T2\*を用いて、脳小血管病の存在を示す脳微小出血の検出が可能である。心房細動が脳微小出血を惹起しやすいか否か、また脳微小出血の存在が脳小血管病の進展を予測するか否か調べることを目的とした。

【方法】

当院循環器科外来に通院中の非弁膜症性心房細動患者131例と正常対照群112例にT2\*を撮影し比較した。77例の心房細動患者を4年以上前向きにT2\*を撮影し追跡した。

【結果】

脳微小出血は正常対照群に比べ心房細動患者において有意に検出されやすかった。初回T2\*で脳微小出血が認められた心房細動患者群は、認められなかった群に比べて有意にその後脳微小出血(図1)と無症候性脳梗塞(図2)を呈しやすかった。多変量解析により、初回T2\*での脳微小出血はハザード比6.27 (p = 0.015)で脳微小出血を増加させることが明らかになった。

【考察】

心房細動自体がなぜ脳小血管病を引き起こすかについては、血圧の易変動性や炎症惹起を想定しており、

今後も研究を継続し明らかにしていきたいと考えている。

### 23) 非アルコール性脂肪性肝炎におけるプロスタグランジン<sub>2</sub>の役割解明

Roles of prostaglandin<sub>2</sub> in the development of nonalcoholic steatohepatitis

研究代表者 糸井 志麻

#### 【目的】

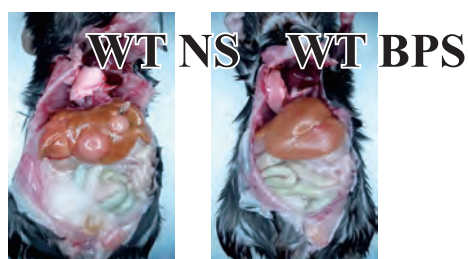
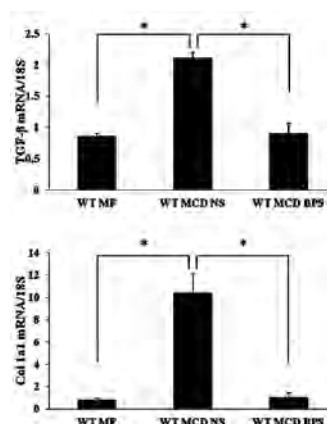
非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症・進展におけるプロスタグランジン (PG) の役割は未解明である。我々は、これまで PG の 1 つである PGI<sub>2</sub> が肝臓のクッパー細胞におけるサイトカイン・ケモカイン産生や炎症性細胞の肝への浸潤を抑制して NASH の発症・進展を抑える事を、PGI<sub>2</sub> 受容体 IP 欠損 (IP-KO) マウスや IP 作動薬を用いた実験より明らかにしてきた。本研究は、IP 作動薬を用いて、NASH を背景とする肝線維化・発癌に対する PGI<sub>2</sub> の作用を明らかにし、NASH の病態解明並びに、NASH の新たな治療法を模索する事を目的とする。

#### 【方法】

PGI<sub>2</sub> の線維化に対する作用は、10 週間のメチオニン・コリン欠乏食負荷 (MCDD) モデルを用い、発癌に対する作用は、20 週間のコリン欠乏高脂肪メチオニン減量食 (CDHFD) 負荷モデルを用いた (1)。これらのモデルに対し、それぞれ生理食塩水 (NS) または IP 受容体作動薬であるベラプロスト (BPS) の経口投与を行い、PGI<sub>2</sub> の NASH における肝線維化・発癌に対する作用を検討した。

#### 【結果】

10 週間の MCDD 負荷モデルで BPS 投与を行ったマウスの肝臓では、Transforming growth factor (TGF-β)、collagen type I alpha 1 (Col 1a1) の mRNA 発現の上昇が有意に抑制された (上図)。また、20 週間の CDHFD 負荷モデルで BPS 投与を行ったマウスの肝臓では、NS 投与群の肝腫瘍が 10 匹中 3 匹に発生したのに対し、10 匹中 1 匹も発生しなかった (下図)。



#### 【考察】

PGI<sub>2</sub>-IP シグナルの増強により NASH における肝線維化・肝癌発症が抑制され、IP 作動薬の NASH 治療薬としての可能性が示唆された。

#### 【文献】

- 1) Matsumoto M *et al*: An improved mouse model that rapidly develops fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Exp Pathol* 94 : 93-103, 2013.

## 海外留学の報告

# 海外留学で学んだこと — Elective Program in Tropical Medicine に参加して —

綾谷 有美香    野村 明日香    宮澤 愛梨    室田 美晴

### 1. はじめに

今夏、私達はタイのマヒドン大学で行われた Elective Program in Tropical Medicine に参加しました。旭川医科大からの参加者は、医学科3年生4名でした。この留学を通して多くのことを学び、他の大学、他の国の学生、医師の方と共に参加することでたくさんの貴重な体験ができました。このプログラムを通して、特に印象に残ったことを中心に書きたいと思います。

### 2. プログラムでの学び（前半）

プログラム前半の二週間では、バンコクの Mahidol (マヒドン) 大学で熱帯医学を学びました。このプログラムには、オーストリアや台湾の医学生や、大阪医科大学の医学生、日本やタイの医師も参加していました(彼らとの交流については、後に詳しく述べます)。

プログラムでは、熱帯医学の講義や実習、実際に患者さんを診察する Ward Round (病棟回診)、バンコク市内の他の病院、施設への訪問が組み込まれ、会話や授業は全て英語で行われました。

#### ○講義と実習

講義では、Malaria (マラリア) や Dengue (デング熱)、Japanese encephalitic (日本脳炎) など、日本でもよく知られた熱帯病から、Leptospirosis (レプトスピラ症 細菌の一種であるスピロヘータによって引き起こされる感染症。東南アジアや中南米など熱帯地域で多く見られる。)、Meloidosis (類鼻疽 類鼻疽菌によって引き

起こされる感染症。おもに熱帯地域で見られる。)、Chikungunya (チクングンヤ熱 デング熱と似たような症状を示す蚊媒介性の伝染病。)、Rickettsial diseases (リケッチア症 細菌の一種であるリケッチアによって引き起こされる感染症。日本においては、ツツガムシ病がある。) についてや、熱帯病の予防や vector (媒介 マラリアやデング熱における蚊のようなもの) について、熱帯地域における Common parasitic infection (熱帯地域でよく見られる、寄生虫によって引き起こされる疾患について)、狂犬病や蛇の毒などについて取り扱いました。

講義内容は、その疾患の vector (媒介) や症状、診断の付け方や、歴史、感染地区や人口についてでしたが、その内容は高度で、実際の患者さんのデータを持ち出しながら、説明を行うという形式でした。

授業で取り扱った疾患の病変や、寄生虫については、実習で、顕微鏡を用いて観察しました。数人の、タイの先生が担当してくださったのですが、質問をすると、詳しく図を描くなどして熱心に指導してくださいました。空いた時間に、他の参加者と、その疾患の病態と照らし合わせながら、実際の病変を観察し、話し合うなど、とても有意義な時間を過ごしました。

#### ○Ward Round (病棟回診)

Mahidol (マヒドン) 大学の熱帯病専門の病院で、六人程度に分かれて、実際の患者さんを診察しました。担当して下さる先生がいたのですが、診察の最中は、先生は、患者さんのタイ語を英語に訳すなど最低限の介入しかしなかったため、参加者だけで、血液検

\*旭川医科大学病院

査の結果や診察の結果から、その疾患について話し合いました。

その後、担当の先生から、どの疾患が考えられるか、その治療法は？などの質問が投げかけられ、それについての詳しい説明を、先生がしてくださる、という形式でした。

講義で習った、疾患の症状について、実際に見ることで、その疾患に対する理解を深めました。

#### ○病院、施設見学

Mahidol (マヒドン) 大学内の Fever clinic (発熱で来院した患者さんは、一旦ここで、熱帯病かどうか診断するそうです。) や、Siriraj (シリラート) 病院 (タイ国内最大最古の病院らしいです！とても大きかったです。) や病院内の博物館、Prasat Neurological Institute (ギラン・バレー症候群の患者さんについての説明を受けました。)、Thai Red Cross (タイ赤十字) とその中の Snake farm (たくさんの蛇が展示されていて、蛇と触れ合えるコーナーもありました！) を訪問しました。病院では、病院の施設についての説明や、患者さんについての説明、治療風景などを見学しました。Siriraj (シリラート) 病院の Congdon Anatomical Musical (解剖博物館) では、おそらく日本では見ることのできないような、奇形児や人間の標本を見学することが出来ました。Thai Red Cross の Snake farm では、実際に展示されている蛇を見学したり、蛇毒の血清を作るための毒の採取を見学しました。

### 3. プログラムでの学び (後半)

後半の2週間は、Travel Medicine という科でタイの研修医1～3年目の先生方と一緒に研修を受けさせてもらいました。Travel Medicine とは、日本語で渡航医学と呼ばれ、渡航に際した感染症予防 (ワクチン、マラリア予防薬、防虫対策など)、高山病やダイビングの際の問題、渡航中のメンタルヘルス、緊急時対応、インフルエンザ対策、渡航後の診療問題などを扱っています。

研修は主に座学と実習から成っていました。座学では Diploma of Tropical Medicine and Hygiene を取得しに来られた先輩医師や公衆衛生について学びに来られた学生の方々と旅行者下痢や高山病など Travel Medicine で扱う症例について授業を受けました。講義中でも生



— マヒドン大学の先生方と参加者で集合写真 —

徒が自由に質問する雰囲気があり、相互にコミュニケーションをとりながらの講義は印象的でした。実習ではマラリアやデング熱等の感染症罹患のため入院されている患者さんの病棟に行き、病態や患者さんへのカウンセリングを通して、何の疾患であるかディスカッションをしました。また、腹痛や頭痛を訴えてこられた外来患者さんの診察も見学させてもらいました。勉強不足で臨んでしまったことと、医学英語の知識不足から、内容についていけないことが多々ありました。しかし、その度に指導医の先生や研修医の先生方が分かるまで説明してくださったお陰で、感染症の知識に留まらず、聴診や打診の方法や確定診断のプロセスに関する理解も深めることができました。

### 4. 他国の留学生との触れ合いを通じて

このプログラムを通じて、多くの留学生と出会い、多くの刺激を受けました。前半2週間は、タイの医師1人、聖路加国際病院の医師1人、大阪医科大学の学生2人、オーストリアの学生9人、台湾の学生1人と共に学び、後半2週間はタイの医師10人と共に学びました。他国の留学生と触れ合うことで、タイの文化のみではなく、他の留学生の出身国の文化についても知ることができ、とても有意義な時間でした。

彼らとの触れ合いを通じて、一番身にしみて感じたのは、英語力不足です。私たちは講義中に出てくる単語を調べ理解することで精一杯であったのに対し、彼らは講義の内容を難なく理解し、積極的に質問もしていました。今後、世界がさらにグローバル化していく

中で、このように英語力不足のために、学ぶ量に差が生まれるのは避けなければいけないと考えます。医学知識を学ぶのはもちろんのことですが、これからはもっと英語の勉強にも精を出していきたいと思いました。

放課後は、彼らとともにディナーを食べたり、プールで泳いだり、買い物に行ったりと、とても楽しい時間を過ごしました。多くの時間を共に過ごすことで、何気ないところに文化の違いを感じる事ができました。日本・タイを含むアジア人の女性は白い肌を美しいと思うが、ヨーロッパの女性は焼けている肌を健康的で美しいと思うことや、オーストリアの隣国イタリアの医学部では宗教的な関係で解剖をしないこと、などなど様々な点で日本との違いを見つけることができ、とても興味深かったです。

今回の留学では、全員が医師を目指していることもあり、学ぶ国は違いますが、特別なつながりを感じました。連絡先を交換し、今でも連絡を取り合う程の仲になりました。今回の留学での出会いを一生大切にしたいと思います。



—前半プログラムの参加者でパーティー—

## 5. その他

今回のプログラムでは、土日は休日であり、平日の夕方は休みだったため、観光や買い物に行き、タイの文化をたくさん知ることが出来ました。実際に現地の料理を食べてみると、日本で食べられているタイ料理が日本人向けで辛くなかった（タイの料理はとても辛かったです）ことを知りました。また、タイのコンビニエンスストアはセブンイレブンが主流で日本語が書いてある商品も見かけました。バンコクでは、日本の企業も多く進出しているため、日本にいるような不思議な感覚になるときもありました。

また、今回の留学が初めての海外である参加者が2名いたことや4週間知らない環境で過ごすというストレスがあったせいか、参加者の多くがタイで病院に行くこととなりました。参加者の一人はプログラムの途中で入院もしてしまいました。しかし、入院先のバムルンロード国際病院が、バンコクでも有名な私立病院であり、日本人女性医師の方もいらっしゃったため、大学では聞けないタイでの病院運営、雇用について聞く良い機会となりました。日本とは違う文化の中で4週間過ごし、慣れない英語での講義や会話はとても大変でしたが、大変貴重な体験であり、今後の自分のキャリアにつなげていきたいと思いました。

最後になりますが、今回の留学には本学の諸先生や学生支援課の方々など、本当に多くの方々にご尽力いただきました。改めてすべての方々に感謝の意を表し、このレポートの締めとさせていただきます。

## 学会の動向

# 消化器心身医学研究会を終えて

奥村利勝

平成 28 年 9 月 9 日と 10 日の 2 日間、札幌の北海道大学医学部学友会館フラテにて第 84 回消化器心身医学研究会を当番会長として担当した。同時に、第 18 回日本神経消化器病学会（会長 北大薬学部教授 武田宏司先生）、第 10 回機能性ディスペプシア研究会（会長 国立函館病院院長 加藤元嗣先生）、第 6 回 IBS 研究会と合同集会であった。参加者は計 274 名であった。規模がそれほど大きくないが、特別講演などの講師には大物が揃っていて、集会は非常に充実していた。システムバイオロジーの北野 宏明先生（システム・バイオロジー研究機構／沖縄科学技術大学院大学 統合オープンシステムユニット）、グレリンの発見者 児島将康先生（久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門）、オレキシンの発見者 櫻井武 先生（筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIRS））などにも最先端の話題を提供していただいた。

今回の消化器心身医学研究会は私にとっては特別なものであった。それは、この研究会が 84 回と伝統あるものであるが、諸事情で最後の研究会となり発展的に解消され、来年からは、同様な研究成果が報告されるようになってきた日本神経消化器病学会に吸収されることになっていること。それ以上に、この研究会は私の恩師、故並木正義名誉教授（第三内科初代教授）が研究会の創設から深く関わってきた研究会であることである。すなわち、旭川医大第三内科として非常に思い入れのある研究会の幕引きを担当することで、単なる一研究会と違う重みがあった。この研究会では 10 年ほど前から、毎年発表演題の中から極めて優れたものを並木賞として表彰される制度があることからわかるように、並木教授が消化器心身医学の分野でいかに

に多くの影響を全国に与えてきたかが理解していただけると思う。その血を受け継ぐものとして、この最終回の幕引きの当番を私にやれという指示を 2 年くらい前に研究会本部からいただき光栄なことであった。

幕引きのメモリアルなものにすべく、研究会の中では、一般演題に加え、「消化器心身医学のこれまでとこれから」と題したシンポジウムと代表幹事の先生による講演を企画した。シンポジウムの司会は私が担当し、シンポジストの中には、並木先生の一番弟子である、上原聡先生（本学 3 期生 上原クリニック開業 札幌）と愛弟子の野津司先生（10 期生 本学地域医療教育学講座）にも加わってもらった。各先生（本学以外の先生からも）からは並木教授の数々の業績や言葉が示され、いかにこの分野に貢献されたかが示された。上原先生は並木教授の最終講義の肉声を含めたプレゼンテーション、野津先生は、学位記念に並木教授からいただいたネクタイを締め、並木教授にこの講演を聞いてもらうつもりで話しますと言った。一般演題で並木賞候補演題に残った森谷満先生（12 期 北海道医療大学病院 心療内科教授）は並木教授が日本消化器内視鏡学会の会長講演で残した有名な言葉「内視鏡をやるものは心の内視鏡もやれ」の言葉をタイトルの一部に取り入れた大変印象的な講演を行ってくれた。幕引きの最終回となったが、この分野の研究の必要性が益々高まることは疑いなく、今後も神経消化器病学会の中でこの分野を発展させていくことが重要であるとの結論に至った。

私は元々、中枢神経と消化器の連関について深い興味があり、この分野の研究を卒業後一貫して行ってきた。今回、消化器心身医学研究会のこれまでを振り返

り、その重要性を再認識し、臨床的にも極めて大事で 灯し続けなくてはいけないと感じた。  
あることが確認できた。

残念ながら、並木賞は旭川医大第三内科同門からの  
選出はならなかったが、今後、この分野の研究の火を

平成 28 年 9 月 13 日

## 学会の動向

# 第 86 回日本衛生学会学術総会 開催報告

吉 田 貴 彦\*

20年ぶりの北海道での開催となった第86回日本衛生学会学術総会が、2016年5月11日から13日まで、旭川市民文化会館を会場として滞りなく執り行うことが出来たことをここにご報告いたします。

日本衛生学会は、日本医学会の一部会として明治35年(1902年)「衛生学・細菌学・伝染病学」との連合体として発足し、昭和4年(1929年)の日本聯合衛生学会(昭和24年(1949年)に日本衛生学会に改称)を第1回の学術総会として綿々と歴史を重ねている学術集会です。日本衛生学会の扱う範囲は、人間・環境・健康の包括的理解を目指す、社会医学の分野です。DNAや細胞から人の身体全体までの生命現象や健康について学術的に究明しつつ、人間社会や環境に存在する諸因子との関係など広く研究対象としています。医学関連諸分野の専門性が高度に細分化され、膨大な知識が集積される現代にあって、衛生学が「個々の人の生命の本質を総体としてとらえ生命・健康を守る(衛)る)ために、社会との関連の在り方」を学術的に取り組む統合学としての役割を担っている事は極めて重要となっています。

21世紀は「環境の世紀」と呼ばれて始まりました。産業革命から徐々に進みはじめた地球温暖化に由来すると考えられる異常気象は、スーパー台風や爆弾低気圧など超巨大な低気圧を生み出し、日本周辺のみならず世界各地で年間を通じて豪雨、暴風、洪水や高潮の被害をもたらしています。また火山噴火、地震や津波も各地で大きな被害をもたらしています。さらに人為的な要素が大きくかわる環境問題も多発し、人間の目先の豊かさや利便性を追求した過剰開発がもたらす自然環境の破壊が野生生物の生存ばかりか人間の健康

をも脅かし、日本が舞台として起こった原発事故による放射能汚染など枚挙にいとまがありません。私たちは環境との相互関係を持ちながら生活せねばなりませんから、世界で協調して環境問題に対処しようとの機運が高まり、新しい21世紀を期に環境保全に努めようとの期待を込めて世界は「環境の世紀」と呼んだのでした。それにもかかわらず、世界経済の不透明感が蔓延し、暴力で勢力を拡大しようとする集団が台頭するなど世界各地で戦争や紛争、テロ事件が絶えず、世界全体が不安定な状況に陥り、せつかく環境に向けられ始めた眼が逸れてしまう事が危惧され、今や環境問題は危機的な状況にあるといっても良いでしょう。地球的な環境問題の解決は、もはや人類の英知を結集しても手に余る課題のように感じられてなりません。

今回の第86回日本衛生学会学術総会においては、「<sup>いのち</sup>を<sup>まも</sup>る自然との共生」を学会テーマに掲げ、自然や環境と人間の活動との相互影響、そして共生の在り方に関連する講演やシンポジウムを企画しました。特に特別講演とメインシンポジウムとシンポジウムの幾つかを市民公開講座にも位置付け多くの一般の方々にも理解を深めていただく機会としました。特別講演は地元旭川を代表する旭山動物園の園長である坂東元氏による「共に生きる未来のために～野生生物と共生する人間の責任～」として、動物園が果たすべき役割を紹介していただくとともに、私達人間の活動が野生動物を圧迫する事を自覚しつつ責任を持った対応が必要であることを学びました。海外招聘講演は、中国遼寧省瀋陽市の中国医科大学教授であり公共衛生学院院长の皮静波先生に「Environmental Health in China: Challenge and Opportunity」のテーマのもと中国の環境

\*旭川医科大学病院 健康科学講座



汚染問題と健康影響の課題について講演していただきました。教育講演は、本学医学科 21 期の同窓生である中谷祐貴子先生にお願いしました。中谷先生は、2015 年に厚生労働省から WHO 本部への 2 年間の派遣から戻られ、健康局結核感染症課新型インフルエンザ対策推進室長・エイズ対策推進室長（現在、保険局医療課医療技術評価推進室長）をされています。中谷先生は WHO での任期終盤に、西アフリカでのエボラ出血熱の流行を受けて流行地域での感染制御に必須かつ有効な資機材等の一覧と品質基準の作成等の重要な仕事をされました。そこで、熱帯地域を中心とした発展途上国における過剰な森林の開発にもなう人間活動の範囲の広がりや感染拡大の一原因ともなる新興感染症などに関連して、「新興・再興感染症対策の最近の動向」について講演していただきました。メインシンポジウム「自然とともに生きる暮らし」では、私たちの生活に密着した自然や環境について考える機会として企画しました。私達の住む日本列島は環太平洋火山帯の上に位置する事から温泉や富士山に代表される風光明媚な地形に富み、四方を海に囲まれた南北に長い列島であることで温帯から寒帯気候までのメリハリのあ

る四季など、私たちは古来より癒しを受け季節を愛でる生活を楽しんできました。その一方で、多くの災害を経験してきたことも事実です。今回は、北海道に縁のある 4 名の方々から、日本の自然から受けている恩恵の一方での自然災害の存在、自然エネルギーの可能性についての経済学な面からの評価、風力エネルギー発電を実用化している地元企業の立場からの現状と課題、自然に負担をかけない私たちの生活・政策などについて講演していただき総合的な討論を行いました。この他、企画公演・シンポジウム・自由集会 20、一般演題 219 題と盛りだくさんの学会となりました。参加者総数も 570 名ほどと例年とほぼ変わらない規模の学会となりました。当日学会運営は、「カムイ大雪バリアフリーツアースセンター」の障がいのある方々を中心とした皆様に委託いたしました。ここにも共生のキーワードがあり、障がいが有っても無くても、赤ちゃんからお年寄りまで、誰にも優しい旭川を作る取り組みの新しい展開につながればと願っています。

本学会の運営に御協力いただいた皆様、また御参加いただきました皆様に、厚く御礼申し上げ、学会の開催報告とさせていただきます。



## 本学教室員執筆書籍の紹介

# ナニコレ？ 痛み×構造構成主義： 痛みの原理と治療を哲学の力で解き明かす

阿 部 泰 之\*

医療や医学に哲学が必要だと思っている。ここでいう哲学とは「俺の診療哲学」のような個人的な理念を言っているのではない。多くの人が共通理解できる原理のことを指している。おそらく多くの人は（特に医師は理系が多いだろうから）、哲学と聞けば、癖のある人たちが小難しい言葉を並べているものだとか、屁理屈をこねて議論を煙に巻くものだとかのイメージがあるかもしれない。何を隠そう私もそうだった。しかし、哲学の本を読み始めてみると、多くの気づきを得ることがわかり驚いた。それからは、容易に解決できないような問いにぶつかったときには、まず哲学の本に当たってみるようになった。

本書は、私が感じている哲学の有用性、いや、どちらかというと“楽しさ”を、とりわけ医療に関わる多くの人たちに知ってもらいたくて書いたものである。つまり、タイトルを見れば「痛み」の本のように見える（読んでもそう思うかもしれない）が、私の本当の目的は、「哲学している」ときの、なんとも言えない“ワクワク感”を同じように医療者諸兄にも味わってもらおうことなのである。本文にも登場させた哲学者の西研の言葉を再び借りることにしよう。

じぶんと同じようなことを悩み、問うている人がいることに気づくと、すごくうれしい。大切なことをともに考えあっているという感覚が得られるとき、ニヒリズムはどこかに飛んでいってしまう。（西 研（著）：哲学のモノサシ，NHK出版，1996より）

そうそう、こういう感覚を、本書を読むことによって感じたのであれば、元がとれていると思ってもらってよい。

今回、哲学の中でも「構造構成主義」というメタ理論を本書では使っている。構造構成主義というものの自体を知らない人がほとんどであろうから、その説明に全体の3割程度は使っているであろうか。なるべくわかりやすいように例示やメタファーを多く取り入れ、イラストを多用した。結果、現存最もわかりやすい構造構成主義の説明書になった。だから、本書は構造構成主義の入門書としても利用できるものである。

本書では構造構成主義を使って、医療や医学が孕んでいる根源的問題の解明を試みている。それは、人間を心と身体に分けて考える、いわゆる心身問題についてである。心と身体を分け、主として（機械論的）身体を診るようになって、医療や医学は格段に進歩した。医療・医学の進歩にとって、心身二元論は必要なものであったと言えるかもしれない。しかし、そのぶん失ったものもある。人間の持っている意味や価値の領域を扱えなくなったことである。少なくとも、「痛み」という現象を扱う場合、これはどうにもうまくな。そこで本書では、「構造」という概念を使うことによって、現代人に染み付いてしまった「心と身体を分ける」というものの見方を転換することに挑戦している。根本的な視点の切り替えを行ってから、「痛み」という現象を扱うことにしたわけである。このようなメ

\*旭川医科大学病院 緩和ケア診療部

タ視点を持たた人は、痛みに限らず、様々なモノを余裕のある目で見ることができただろう。そういう意味では、本書は医療・医学の基礎教育の教科書としても使えるものになっている。



前置きがずいぶんと長くなった。本書の内容について紹介する。左(右?)の4コマ漫画をみてほしい。本書はこんな構成でできている。



古代ギリシャ以来(少なくとも2000年経っているということ)、身体が受け取った刺激と、それを認識する精神のつながりがどうなっているのかということは、哲学・思想の重要なテーマであった。それを考える際、最も身近な例として「痛み」が繰り返し使われてきた。デカルトやウイゲンシュタインも痛みについての思考を展開している。



現代においても、痛みは人が医療を求める一番の理由であり、神経科学や分子生物学にとどまらず、心理学や人類学に至るまで多くの研究がなされている。しかし、それらのどれも、痛み



という現象の一部を言い当てているに過ぎない(=個別理論)。

それに満足できなかった私は、痛み全体をまるっと説明するような理論の構築を試みた。そのために、これまで研究してきた構造構成主義という道具が使えると考えたわけだ。話の順番として、まず構造構成主義を説明する必要がある。中核原理である「現象」「志向相関性」「契機相関性」「構造」を解説したうえで、関連するいくつかの原理も紹介している。つまり、これから使う道具とその使い方を説明したということである。

さらには、発信者の志向を予め開示してから論をすすめるほうがフェアだろうという考えから、「志向相関的自己開示」という構造構成主義にとっても新たな方法を考案して提示している。

これらの準備をしたうえでやっと、本筋である新しい痛みの理論構築を行った。これを「構造構成的痛み論」という。中で、痛み定義のゴールドスタンダードである、国際疼痛学会の痛みの定義を批判的に見直すという暴挙も行った。様々な志向を紹介する部分では、具体的な臨床場面をイメージできるように工夫したため、臨床に出ている人にとっては読みやすくなっていると思う。

この新たな痛み論は、今のところ最も包括的かつメタな痛みの説明理論であるが、それでも道具であることには変わりはない。いくら良い道具があっても、結局は使いようであり、使い手の態度・姿勢が問われるということである。そこで、痛みに限らず、広く対人援助・ケアに携わる人に必要な態度・姿勢の原理として、「他者承認の原理」をレヴィナスの他者論などを引用しつつ展開した。

最終的に、構造構成的痛み論に基づいた特に慢性痛の治療について理論と具体的な事例を記載しているが、上記の態度・姿勢を持ったうえで、使ってほしいと結んでいる。

まあ、ざっとこんな「構造」の本となっている。

本書を読むモチベーションは様々であろう。痛みの臨床や研究に今まさに携わっており、新しい知見として読みたい人、私のことを知っていて、「まあ、読んでやるか」と思っている人、自らも痛みで悩まされており、救いを求めて読む人。きっかけ(契機)はどんなものでもよい。できればいずれの場合も、あまり肩肘張らずに読んでもらいたい。読み進めていく間に、自分がなんとなく考えていたことが、ハッキリと書かれていたら、そこで膝をポンと打ってもらいたい。膝を打った回数が本書の評価だと思っている。

学内の人は、大学の図書館に複数冊配架されているので、すぐに手に取ることができる。しかし、ひよっとすると線を引きながら読みたくなるかもしれないし、まあ、それとは関係なく、やはりぜひ買って読んでもらいたい。著者としての正直な「自己開示」である。

P a i n  
痛み × 構造構成主義  
S t r u c t u r a l C o n s t r u c t i v i s m

ナニコレ?

痛みの原理と治療を哲学の力で解き明かす

◎阿部泰之 著  
旭川医科大学病院  
緩和ケア診療部

出版 南江堂

予価(本体2800円+税)

「本気で痛みに対処しようと思うのならば、科学の進歩、新薬の登場を待っているだけではいけないのです。痛みというものなんなのか、どのように考えたらよいのか、根本から考え直す必要があるのです。」  
(本書1章より)



こんなの、  
これまでなかった!!

「痛み」を“哲学する”ことで  
痛みの考え方が変わる、明日からの診療が変わる

- 第1章 痛みをめぐる様々な問題
- 第2章 構造化に至る軌跡の提示としての自己開示
- 第3章 構造構成主義とは何か
- 第4章 構造構成的痛み論
- 第5章 痛みという構造理解のための切り口
- 第6章 治療論に入る前に  
—「他者承認の原理」を知る
- 第7章 原理を実践に活かす  
—構造構成的慢性痛症治療

必携

痛みにかかわる

すべての医療福祉者に贈る  
目からウロコの一冊!!!

6月上旬発売予定

第10回  
日本緩和医療薬学会  
会場において先行発売します!

※予定は変更となることがあります

## 旭川医科大学回顧資料 (18) 1990 (平成 2) 年度

### 図書館システム電算化の元年

天皇の代替わりという大きな変化のあった 1989 (平成元) 年度に続く、1990 (平成 2) 年度を回顧しよう。

皇室関係のイベントは続いた。6 月 29 日、今上天皇の次男礼宮文仁親王 (当時) と学習院大学教授 (当時) の令嬢川嶋紀子さんの婚姻に伴い、秋篠宮家が創設された。11 月 12 日、今上天皇が「即位の礼」で即位を宣言した。儀式には 158 ヶ国・2 国際機関の代表が出席した。翌 1991 (平成 3) 年の 2 月 23 日は皇太子徳仁親王の 31 歳の誕生日であり、この日、皇居では「立太子の礼」が行われた。

国内政治に目を向けよう。年度直前の 90 (平成 2) 年 2 月 13 日に第 39 回総選挙が実施されて自民党が安定多数を確保し、同 27 日に第二次海部俊樹内閣が発足した。ハト派イメージの強い海部首相ではあったが、実態はそうでもなかった。4 月 1 日には学習指導要領の改訂により小・中・高校の入学式での日の丸掲揚と君が代斉唱が義務化された。10 月 16 日、政府は自衛隊を国連平和維持活動 (PKO) に参加させるための「国連平和協力法」案を国会に提出した。これに対し市民団体・労組らから「憲法 9 条の規定に反する」と反対行動が相次いだ。11 月 8 日、自民・社会・公明・民社 4 党は幹事長・書記長会談で同法案の廃案を決め、自公民 3 党は、自衛隊とは別個に国連の PKO に協力する組織をつくることで合意した。こんなキナ臭い空気に機敏に反応してか、11 月 13 日に実施された沖縄県知事選では、革新統一候補の大田昌秀琉球大名誉教授が現職の西銘順治知事を破って当選し、12 年ぶりの革新県政登場となった。

次は文化的な話題をあげよう。年度直前の 2 月 14 日にはイギリスのロックバンドであるローリング・ストーンズが初来日した。3 月 26 日には映画の黒澤明監督が第 62 回アカデミー賞特別名誉賞を受賞した。4 月 1 日から半年間、大阪で「国際花と緑の博覧会」(花博) が開催された。5 月 15 日には、ゴッホの名画「ガシェ博士の肖像」を史上最高値の 8250 万ドル (約 125 億円) で大昭和製紙名誉会長が落札した。一部に崩壊の兆しも垣間見えていたとはいえ「バブル経済」はまだ当分は進行するかと思わせた出来事であった。ちなみに 8 月 7 日に発表された平成 2 年度「経済自書」では、景気は戦後最長の「いざなぎ景気」(1965 年 11 月以降 4 年 9 か月) に並ぶ可能性が示唆されていた。同 30 日には日銀がインフレ防止のため公定歩合を 0.75% 引き上げて年 6% とした。デフレ経済をなかなか脱却できない現在からみると隔世の感がある。12 月 2 日には、日本人初の宇宙飛行士として秋山豊寛 TBS 記者がソ連のソユーズ TM 11 号に乗り込み、バイコヌール基地を出発、9 日間の旅をして 10 日に帰還した。

海外情勢に目を転じよう。6 月 10 日にはペルーの大統領選で日系のフジモリ前国立農科大学長 (当時) が当選した。10 月 3 日にはドイツが国家統一を回復した。11 月 22 日には英国のサッチャー首相が辞任して 11 年半の長期政権に幕が降り、同 28 日、メージャー蔵相が首相に就任した。11 月 29 日、国連安保理事会は、イラクが翌 91 年 1 月 15 日までにクウェートから撤退しない場合は加盟国が武力行使を含むあらゆる必要な手段を講ずることを容認する決議を可決した。12 月 9 日、ポーランドでは大統領選で「連帯」のワレサ議長が圧勝した。そして翌 1991 (平成 3) 年 1 月 17 日、米軍を主体にペルシャ湾岸地域に展開する多国籍軍はイラク軍に攻撃を開始した。この攻撃は「砂漠の嵐作戦」と命名された。「湾岸戦争」の始まりである。海部俊樹首相は多国籍軍に「確固たる支持」を表明し、同 24 日、政府・自民党首脳会議は、湾岸戦争支援策として、90 億ドル (約 1 兆 2000 億

円) の追加支出、避難民輸送のための自衛隊機派遣等を決定した。そして2月24日、多国籍軍はイラク・クウェートに進攻。同27日、ブッシュ米大統領(当時)はクウェート解放の完了を確認して勝利宣言をした。

医学関連の話題をあげよう。8月24日、島根医科大(当時)で日本初の生体部分肝移植手術を受けた男児が多臓器不全で死亡した。1歳9か月、手術後285日目であった。8月28日には、ソ連(当時)のサハリン州(旧樺太)でやけどを負った3歳の男児コンスタンチン君が札幌医科大病院で成功裏に手術を受けた。

音楽では、「おどるポンポコリン」(B.B. キーンズ)、「浪漫飛行」(米米 CLUB)、「今すぐ Kiss Me」(LINDBERG)、「さよなら人類」(たま)などがヒットした。

書籍では、筒井康隆『文学部唯野教授』、二谷友里恵『愛される理由』、シドニィ・シェルダン『真夜中は別の顔』、石原慎太郎・盛田昭夫『NOと言える日本』などがベストセラーとなった。

映画では、『櫻の園』(中原俊監督)、『少年時代』(篠田正浩監督)、『死の棘』(小栗康平監督)、『夢』(黒澤明監督)、『天と地と』(角川春樹監督)など、外国映画では『バック・トゥ・ザ・フューチャー PART 2』(ロバート・ゼメキス監督、マイケル・J・フォックス主演)などがヒットした。

流行語には、「ボーダーレス」、「バブル崩壊」、「三高(高学歴・高収入・高身長)」、「3K(きつい・汚い・危険)」、「ファジー」、「オタッキー」、「マニュアル」、「症候群」、「ちびまる子現象」、「成田離婚」などがあつた。

こうして内外情勢が目まぐるしく動いた1990(平成2)年度であつたが、わが旭川医科大学に関する限り、喧騒をよそに平穏無事な日々が続き、施設・設備が充実していった。年度直前の2月には廃棄物保管庫Ⅰの新営工事(1階29㎡)、3月には附属病院MRI-CT装置棟の新営工事(1階465.7㎡)、そして12月には、廃棄物保管庫Ⅱの新営工事(1階12㎡)がそれぞれ竣工した。

図書館では、待望の図書館システム用電算機がこの年度に導入されることとなつた。その経緯は広報誌「かぐらおか」第62号(平成元年12月1日教務部学生課発行)の「図書館の電算化とOPAC」(資料A)に詳しい。執筆者は図書課(当時)の職員であつたが固有名詞は不明である。この電算化は1990(平成2)年度に整備され、いよいよ翌91(平成3)年度から図書館の貸出システムが電算化。それに伴い学生証の様式も変更された。「かぐらおか」第67号(平成3年3月25日発行)には「図書館の貸出システムが電算化されます」(資料B)と「学生証の様式の変更について」(資料C)と題する告知が掲載された。当時を偲ぶよすがとして、今回はこれらの資料A・B・Cを紹介する。

図書館の電算化の第一歩はこうして踏み出された。その後、四半世紀以上が経過した今日、図書資料のうち学術論文の大半は電子化されている。まさに隔世の感がある。

(旭川医科大学 歴史・哲学 藤尾 均)

## =回顧資料A=

## 図書館の電算化とOPAC

## 1. はじめに

本学の図書館に、平成2年2月図書館システム用電算機が導入されることになった。これは、かねてから文部省へ概算要求を提出していたもので、ようやく本学も学術情報センターと結んで、文部省の学術情報システム構想への参加が可能となり、平成の幕開けと同時に本学図書館の新なる再生への出発点として印象付けられるものとなるに違いない。

今日まで、図書館では業務の電算処理について幾多の検討を重ねてきた。その結果を電算化基本計画にまとめ、各電算機メーカーと図書館システムの交渉を行い、最終的に機種選定委員会で決定した導入機種は日本電気のNEC 3100/50 Aシリーズの電算機である。この電算機で運用されるトータルシステムとしてのソフトウェアが、LICSU (Library Information Computer System of University) システムと呼ばれるパッケージソフトである。

## 2. LICSUについて

このシステムは、現在全国30数大学の国公立の大学図書館で運用されている実績のあるソフトウェアである。数ある図書館システムのなかでも評価の高いシステムで、然もトータルシステム(発注・受入から目録整理を経て貸出まで)として稼働させることのできる唯一のパッケージソフトと言っても過言ではない。

LICSUは、日本電気と兵庫教育大学図書館との共同開発によって生まれたシステムであり、開発主体が国立大学図書館であることと、かつ中小規模大学であることが、本学のような単科大学図書館の導入システムとして適していると思われる。通常システムの開発は、業務の分析から設計に到るまで、長い時間と膨大な経費がかかるものである。幸い過去に苦労しながらシステム開発を行ってきた先行館があり、そのノウハウを活かしたパッケージソフトを導入することによって図書館の電算化を効率よく発展的に運用できるものであろう。LICSUもそのようなシステムのひとつである。

ここで行われる業務処理は、大きく図書管理、書誌・所蔵管理、雑誌管理、利用者サービスの4つのサブシステムに分けることができる。そしてこれらのサブシステムは、すべて図書・雑誌の目録データベースの形成あるいはそこから利用と有機的に結ばれているシステムである。その主眼は、利用者への図書・雑誌情報の迅速な提供を目的としている。

## 3. OPACについて

前述した目録データベースをオンラインで検索して、必要な図書情報を入手する手段をOPAC (Online Public Access Catalog) と呼んでいる。現在のカード目録や雑誌目録をみるのと同じことで、図書館資料の目録類が、電算機のディスクのなかに収められたと言ってよい。

このOPACの特徴は、誰でもが自由に利用者端末に向かって、簡単な検索語(キーワード)を入力して、図書情報を知る事ができる点にある。現行のカード目録は、正確な書名・著者及び件名でしか探し得なかったが、OPACではこれらの他に書名の重要語が検索語(最大15文字)として登録されているため、一般的に思いついた単語の組み合わせで検索できるようになっている。図書館のオンライン情報検索サービスは、文献データベースの知識と特別な研修・訓練が必要であるが、このシステムは、ワープロ操作を知らない利用者でも簡単に扱うことができる。その代わり制限もあり、論理演算が積集合のみで、かつ集合の絞込みに限定される。また入力できる文字が英数カナ(1バイト)に限られるなど、電算機資源の容量の問題もあるが、利用者がマニュアルを見なくとも、簡単に操作できることが、これらの制限を乗り越えて許容できるものであろう。

#### 4. 今後の課題

OPACは、実際に図書館利用者が利用できるようになるまでには、今少し時間がかかる。というのは、導入直後ではOPACで提供できるデータが、電算機のディスクのなかには、図書・雑誌の目録データベースとして何も入っていないからである。OPACが利用できるには、既に本学で受け入れている10万冊近い図書・雑誌のデータを入力しなければならない。このためには、時間と人手と経費が必要になる。図書館では、関係各位のご理解とご協力を得て、少なくとも平成2年度内に図書館で所蔵している約3万冊の図書データの入力を行い、その後各研究室に所蔵されている図書を年次計画を立てて、目録データベースの構築を図って生きたいと考えている。

その他、図書閲覧室に配置されている利用者端末は2台に限られるため、将来的には各研究室にあるパソコン等で、内線電話を用いて無手順で図書館の目録データベースにアクセスできるようにしたい。

図書館をめぐる環境は、今大きく変わろうとしている。スタティックな図書館から、文献情報のダイナミズムに応えることのできる情報センターへの転換を求められているのである。このようななかで、図書館は利用者に対して、いかに効率よく、**適確**に情報を提供できるか、図書館の資料の利用と絡めて、電算機の導入を機会に検証していかなければならないと考える。

(図書課)

### =回顧資料B=

## 図書館の貸出システムが電算化されます

図書館の業務電算化がすすみ、いよいよ新年度からコンピュータによる図書の貸出・返却を行うこととなりました。

このことに伴って利用者一人ひとりに、数字6桁(うち1桁はチェックデジット)からなる利用者コード(学生の場合は学生番号に対応している)が与えられ、このコードが新年度から学生証の裏面に付されるため、学生証の様式も新たに変わることになります。

図書の貸出は、この学生証の利用者コードと、図書に貼っている図書ラベルのコードをOCRハンディスキャナーで読み取ることによって貸出を行います。そのため館外貸出を希望するときは、必ず学生証を提示して下さい。提示の無いときは図書の貸出を受けることができませんのでご注意ください。

なお、返却は、図書コードをOCRハンディスキャナーで読み取るだけで処理を行います。図書館閉館後であっても、ブックポストに返却された図書は従来どおり返却の手続きがとられます。

また、図書の返却が遅れた場合、遅れた日数がペナルティとして課せられ、その期間貸出を受けることができなくなります。従来の貸出券ごとの停止とやや異なりますが、返却遅れのないようにご注意ください。たまたま事情があって返却が遅れるようなときは、カウンターへご相談ください。

(附属図書館)



＝回顧資料C＝

## 学生証の様式の変更について

4月1日から学生証の様式が一新します。これは図書館の貸出業務が電算処理されるのに伴い、学生証にOCRハンディスキャナーで読みとることのできる利用者コードが必要になったことと、併せて査証制度を廃止するために変更するものです。

新しい学生証の様式は携帯に便利のようにIDカードサイズ（8.6×5.4センチメートル）に小型化し、汚損に耐えられるようラミネート加工（ビニールの被膜で覆ったもの）を施したものになります。

従来の学生証は3月末をもって全員期限切れとなり、新しい学生証の交付を受けなければ各種の事務手続きができませんので注意してください。

また、この学生証の発行により事務手続きが一部次のように変更になりましたのでお知らせします。

1. 毎年実施していた査証制度を廃止し、有効期限を3年間（大学院学生は4年間）とすることで事務手続きの簡素化を図ったこと。
2. 従来の学割交付欄を削除したので交付枚数を確認したいときは、学生課厚生係に問い合わせること。
3. この学生証の交付に際して、顔写真が必要となります。

3ヶ月以内に撮影した写真（正面上半身、脱帽、3×3センチメートル）を学生課学生係まで1枚提出してください。（翌日交付します）

この学生証の様式の変更に伴い、学生準則の一部が下記のように改正されたので通知します。

### 記

第4条第1項中「入学の際及び毎学年の始めに」及び「又は査証」を削り、「呈示」を「提示」に改める。

（学生課）

# 『旭川医科大学研究フォーラム』投稿規程

平成12年 5月25日  
平成13年 2月 5日  
平成21年 2月 9日  
平成21年 4月28日  
平成24年 9月 5日  
改正 平成24年 9月21日

## 投稿資格

1. 投稿者は、本学教員及び本学教員から推薦され編集委員会の承認を受けた者とする。

## 投稿原稿

1. 投稿原稿は、未発表の原著論文（事例・症例・調査報告等も含む）及び研究報告とし、それぞれの内容は以下のとおりとする。
  - ①原著論文：研究論文のうち、研究そのものが独創的で、新しい知見が論理的に示されており、医学・看護学等の知識として意義が明らかであるもの。
  - ②研究報告：資料的価値が高く、研究結果の意義が大きく、医学・看護学等の発展に寄与すると認められるもの。
2. 著作物の内容をデジタル化してハードディスク等の記録媒体に蓄積することにより、インターネット上で公開する。

## 原稿の提出

1. 図表を含めてオリジナル原稿1部、コピー2部を編集委員会に提出する。
2. 原則として12月発行の年1回とし、締め切りについては当該年度の第1回編集委員会で決定する。

## 原稿の掲載

1. 原稿の採否は、編集委員会が選んだ、査読員（レフェリー）による査読の結果を踏まえ、編集委員会が決定する。査読員は原則として学外者とする。
2. 平成16年度以降に博士の学位を授与された者における、当該博士論文掲載の可否については、大学院博士課程小委員会の議に基づき、編集委員会が決定する。

## 執筆要領

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

## 校 正

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

## || 編 || 集 || 後 || 記 ||

第16巻に引き続き、人工知能（AI）のお話で恐縮ですが、最近、AIを活用した内視鏡検査支援システムの開発に成功したニュースがありました。内視鏡検査時に得られる画像から大腸がんや前がん病変を自動検知し、内科医の診断を支援するシステムだそうです。内視鏡検査で診断が困難であった多数例の画像をAIに学ばせ、新たな内視鏡画像を解析したところ、がん発見率が98%であったとのこと。見落としなどを減らせることが期待されます。

この画像を学ぶ技術を利用し、AIに多くの論文の画像を学ばせることにより、論文の捏造や図の使い回しなどの不正を発見しやすくすることができそうです。もちろん、論文そのものも学習するでしょうから、査読なんかもやってくれそうな気がします。

さて、本号では投稿論文が3編、「独創性のある生命科学研究」報告が23編、海外留学の報告、学界の動向、教員執筆書籍紹介、旭川医科大学回顧録と、前巻同様盛りだくさんの内容になっています。ご一読下さい。

末筆ながら、ご執筆下さった皆様に感謝申し上げます。

(H.H)

### 第17号 表紙解説

人類が直立二足歩行することによって自由になった手を使い（あるいは道具や武器を前足で持つようになって二足歩行が出来るようになり）、道具を手に入れ、自然そのままの生活から、自然に働きかけて生活をするようになりました。道具には自然の石や木などが使われたでしょう。人類が造った道具として最初に登場するのは打製石器であり、動物を解体したり、木を削ったり、また石器を使って石器を造ったりする「道具を造る道具」として用いられたようです。石器製造は人類の「第一の技術革命」であったと言えるかもしれません。また、人類を他の動物から区別する上で重要な要素が、火の使用と言語の使用であったかと思えます。考古学または人類学上、火の使用が確認されるのは、約50万年前の北京原人であったと言われています（諸説あり）。火の使用によって、人間の食生活は豊かになり、暖をとったり、動物から身を守ったりする上で、大きな進歩であり、石器に次ぐ「第二の技術革命」と言えましょう。

また、人類が言語能力を獲得したのは、頭蓋骨の変化などから、一時ネアンデルタール人であろうと推定されていたようですが、その頭蓋骨の構造を分析すると前頭葉の発達は無熟であるらしく。また音声を発する、のどの構造も、ネアンデルタール人までは声帯の位置が現代人に比べて高く、複雑な発声は出来なかったと考えられています。複雑な分節化した言葉を発することが出来るようになるのは、やはり新人（現生人類、ホモ＝サピエンス）になってからのようです。

(参照 URL : <http://www.y-history.net/appendix/wh0100-02.html>)

古代人とおぼしき男性は、石器や弓矢などを駆使して捕ってきた獲物を火で焼き、家族の命を繋いでいきます。女性は産まれたばかりの乳飲み子に、胸をあてがいその成長を祈ります。この二人の男女の間には、意思疎通を図るための「言葉」があったと思われます。

自分たちを取り巻く動植物、そして弱肉強食という自然界の暗黙ルールの中での、現生人類（ホモ＝サピエンス）の生活が営まれていきます。その先、人類はどのような【道具】を作り、その命を次世代に繋げて行くのでしょうか。

整形外科学講座 今井 充