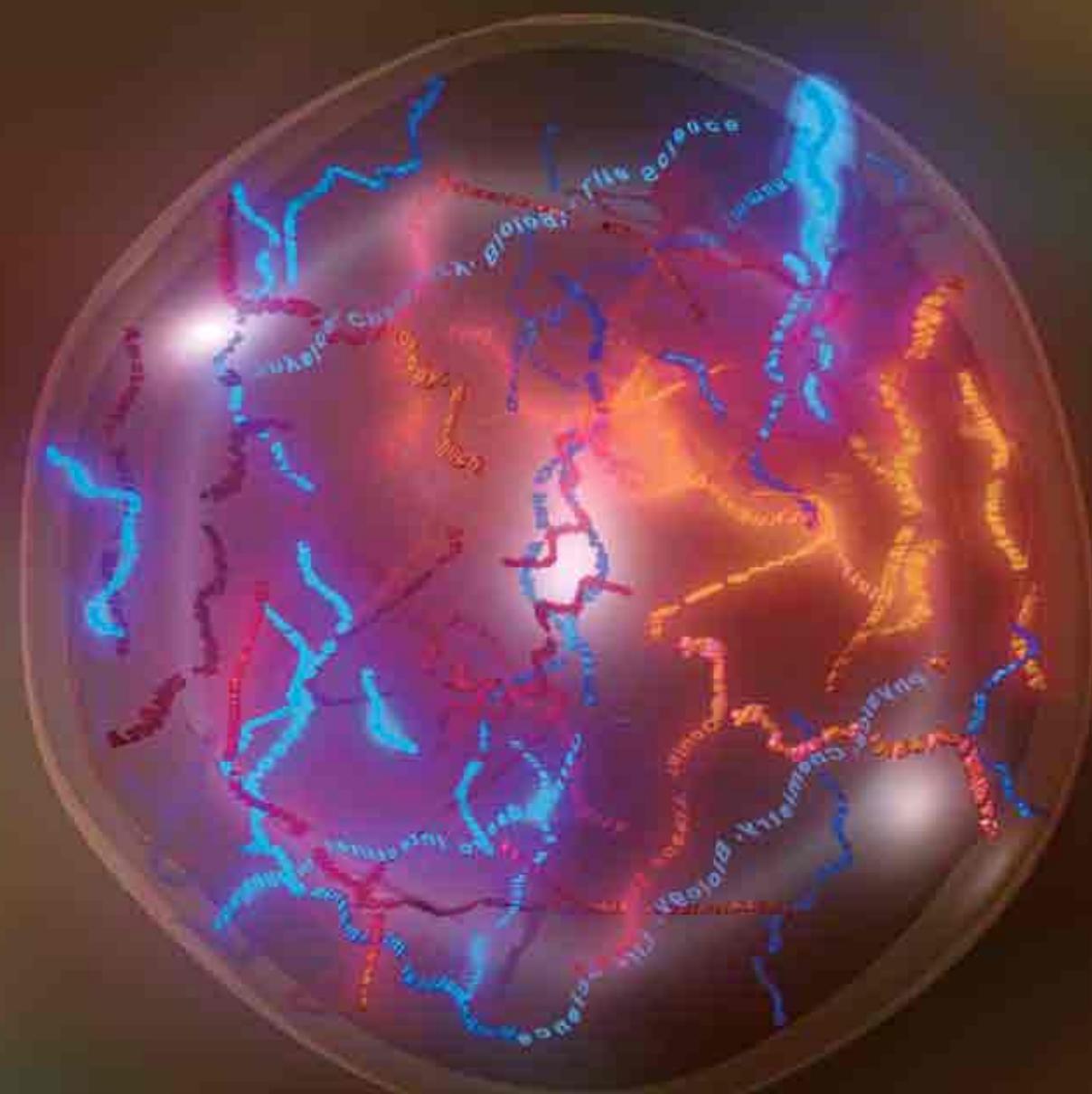


ISSN 1346-0102

旭川大学研究フォーラム



旭川医科大学研究フォーラム

第十卷

二〇一〇年二月

Ashihara Medical College Research Bulletin

2010
Feb.
Vol.10

旭川医科大学研究フォーラム 第10巻(平成22年刊) 目次

依頼論文

新規コレクチンの発見	大谷 克城・鈴木 定彦・若宮 伸隆	2
心血管病を克服する～私とキリンと温泉と～	長谷部 直幸	13
看護学教育における看護倫理の基礎形成に関する教授学的検討	稻葉 佳江	23
旭川医科大学病院における血液製剤使用量の変動とその要因	紀野 修一	41

エッセイ

旭川医大第1期生卒業30周年記念に思う－開学当初を懐かしみ、悲惨な医療の現実を憂う－	鮫島 夏樹	52
--	-------	----

投稿論文

Pro-Drop and Verb Second in Old French : A Weak Phonological Approach to X-second Phenomena	三好暢博	56
地域住民の受診動向、医療連携の現状分析－中頓別町国民健康保険病院と		
旭川医科大学病院を事例として－	住友 和弘・泉田 信行・野口 晴子・菊池 潤・長谷部直幸	64

依頼稿

平成20年度「独創性のある生命科学研究」プロジェクト課題		
------------------------------	--	--

1) ミエリンが神経伝導に及ぼす影響と代償機構の解析	研究代表者	板東 良雄	76
2) ペプチドホルモン産生細胞における分泌蛋白品質管理過程の特徴と多様性の解明	研究代表者	阪井 裕子	78
3) 筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の P-N hinge に位置する静電的相互作用の役割についての研究	研究代表者	山崎 和生	79
4) ヒトパピローマウイルス18型 E7 蛋白質の動原体機能に与える影響	研究代表者	柳沼 裕二	80
5) Focal adhesion kinase as an immunotherapeutic target	研究代表者	小林 博也	82
6) ホルムアルデヒド含有食品摂取によるバイエル板を中心とした粘膜免疫系への影響	研究代表者	中木 良彦	84
7) 鉄代謝調節因子ヘプシジンの発現アデノウイルス・ベクターを用いた細胞内鉄イオン濃度の調整と遺伝子治療応用へ向けた基礎検討	研究代表者	佐々木勝則	85
8) 脂肪幹細胞を用いた新しい網膜移植治療	研究代表者	高宮 央	87
9) アルツハイマー病における $\text{A}\beta$ (アミロイドペプチド) 仮説の検証	研究代表者	中村 正雄	89
10) 平滑筋における CRAC チャネル構成タンパク質 ORAI1 の機能と制御分子の解明	研究代表者	宮津 基	90
11) TRP チャネルアゴニスト投与による嗅神経軸索伸長の促進	研究代表者	野口 智弘	91
12) 脳形成異常の病態解明：－前脳特異的 Cdk5 欠損マウスをモデルとして－	研究代表者	高橋 悟	93
13) 関節軟骨表層損傷に対する細胞治療における基礎研究(2)	研究代表者	阿部 里見	94
14) マルチスライスコンピューター断層撮影装置を用いた外傷性胸椎骨折の評価	研究代表者	稻岡 努	95
15) ラット脳虚血モデルにおける脳内への薬物直接投与の有効性について	研究代表者	佐藤 正夫	96
16) 北海道最北地域における病院看護管理者の看護実践の特徴	研究代表者	杉山 さちよ	97
17) フラクタル次元を用いた最適血管系ネットワークモデルによる網膜循環動態のシミュレーション法	研究代表者	高橋 龍尚	99
18) 癌症例のホルマリン固定標本における癌幹細胞の同定と局在の検討	研究代表者	三代川齊之	101
19) 脂質代謝調節酵素 lipin-1 のメタボリックシンドロームにおける意義	研究代表者	土屋 慶容	102
JICA「アフリカ地域地域保健担当官のための保健行政」コース ～受け入れ2年目を終えて～	藤井 智子・北村久美子・吉田 貴彦	104	
JICA母子保健コースの研修について	黒田 緑	111	

学会の動向

第8回日本看護技術学会学術集会を開催して～生命・生活・希望を支える看護のわざ～	岩元 純	116
日本生化学会北海道支部第46回例会の主催報告	鈴木 裕	118
第18回日本がん転移学会学術集会・総会を終えて	高後 裕	121
第22回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会を終えて	鈴木 康秋	125
第71回耳鼻咽喉科臨床学会報告	原渕 保明	127
第58回東日本整形災害外科学会を終えて	松野 丈夫	130

学生のページ

第5回世界水フォーラムおよび第4回世界ユース水フォーラムに参加にして		
佐藤 裕基・小松 智彦・湯谷 啓明・井上 葵・今泉 里美・青江翔太郎		132

本学教員執筆書籍の紹介

新版増補 生命倫理事典	藤尾 均	136
-------------	------	-----

旭川医科大学回顧資料(11) 昭和58年度

6月に開学10周年記念行事を盛大に挙行	藤尾 均	137
---------------------	------	-----

投稿規程

編集後記・表紙解説

依頼論文

新規コレクチンの発見

大谷克城* 鈴木定彦** 若宮伸隆*

【要旨】

コレクチンは、コラーゲン様ドメインを内部構造にもつ、C型レクチンのスーパーファミリーであり、自然免疫に重要な役割を果たすと考えられている。我々は、従来の生化学的アプローチでは得ることができなかった新しいコレクチンファミリー（新規コレクチン）を、リバースジェネティックスを活用したアプローチにより、初めてクローニングすることに成功した。本稿では、3つの新規コレクチンのクローニングと構造および機能に関する最新の知見を紹介する。

キーワード コレクチン、コラーゲン、自然免疫、糖鎖結合活性

1 はじめに

コレクチンは、その蛋白質がコラーゲン様領域と糖鎖認識領域（CRD）の2つの特徴的な構造を持つことから、「コラーゲン」と「レクチン」を短縮し、「コレクチン」と呼ばれるようになった¹⁾。ヒトを含め、多くの生物のゲノム解析が進み、本遺伝子は、脊索動物から哺乳動物まで保存される動物C型レクチンの一遺伝子であることが明らかになっている²⁾。コレクチンの最初の発見は、ウシコングルチニン（BKg）であり、その後1980年代に入って、マンナン結合レクチン（MBL）グループ、肺サーファクタント蛋白質A（SP-A）グループおよび肺サーファクタント蛋白質D（SP-D）グループの3つのコレクチングループが明らかになった。これらのうち MBL は肝臓から分泌され、補体成分と共同するかあるいはコレクチン受容体を介して微生物を排除する、自然免疫に携わる事が知られている³⁾。一方、肺サーファクタント蛋白質を欠損させたマウス（ノックアウトマウス）を用いた感染実験の結果から、SP-A が肺感染症を引き起こす種々の病原体防御において重要な役割を果たしている事⁴⁾、

また、SP-D は肺機能維持のためのサーファクタントの恒常性維持に重要な働きをしている事が示されている⁵⁾。最初に発見されたコングルチニンはウシ科の動物のみに見られる SP-D ファミリーの一員であるが、血清 β インヒビターとしてインフルエンザ A ウィルスに結合して、その赤血球凝集活性（HA）を阻害するとともに、同ウィルスを中和する事が報告されている⁶⁾。また、SP-D ファミリーの一員としてコレクチン-43 (CL-43) とコレクチン-46 (CL-46) がウシにおいて、近年発見されている⁷⁻⁸⁾。以上のコレクチンは、全て分泌型コレクチンであり、その高い糖結合力により精製され、その性状と機能が明らかとなり、他のコレクチン同様自然免疫に関与しているものと考えられている。

一方、大谷らは、上記の方法とは異なる、リバースジェネティックス（逆遺伝学）手法を活用したアプローチにより、新しいコレクチンファミリー群と考えられる蛋白質をコードする cDNA 断片の一部をヒトの組織の EST データベースから探索発見後、この部分配列情報を用いてそれらの遺伝子をクローニングした。これらのコレクチンは、最初に cDNA 断片が単離さ

*旭川医科大学 医学部微生物学講座 **北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター国際疫学部門

れた組織の名前を拝してそれぞれ肝臓コレクチン1 (Collectin Liver 1: CL-L1)、胎盤コレクチン1 (Collectin Placenta 1: CL-P1)、腎臓コレクチン1 (Collectin Kidney 1: CL-K1) と命名し、その機能についての研究を開始した。これら発見された3種のコレクチンは進化系統樹上では、独立した3つの新たな系統を形成しており、上記の古典的な3つのコレクチングループ「古典的コレクチン」に対比して、「新規コレクチン」と呼んでいる。本稿では、これら新規コレクチン CL-L1、CL-K1、CL-P1 の特徴について解説する。

1. 新規コレクチン遺伝子のクローニング

1) 遺伝子クローニング方法

目的の蛋白質をコードする cDNA のクローニングは主として4つの方法で実施されている。最も古典的な方法は、精製蛋白質を出発材料とするもので、部分アミノ酸配列が決定されると、それを基に DNA プローブを合成し cDNA ライブライリーに対してハイブリダイゼーションすることにより目的とする cDNA をクローニングする。第2の手法は、精製蛋白質を出発材料とするものであるが、精製蛋白質の免疫により得られた抗血清あるいは抗体をスクリーニングに用いる方法である。第3の手法は塩基配列の類似性に着目し、cDNA ライブライリーをスクリーニングし、新規の cDNA をクローニングするものである。従来のコレクチンは上記の何れかの手法によりクローニングされてきた。第4の手法は、リバースジェネティックと呼ばれるものである。本法は、現在では一般的になっているが、目的とする蛋白質中にあると予想される特異的配列を用いて、DNA 配列を収載したデータベースを検索する方法により、新規コレクチン遺伝子をクローニングしようとするものであり、3つの新規コレクチン cDNA は全て第4の手法によってクローニングされた。

2) EST データベースより新規コレクチン関連 DNA 配列の発見

我々は古典的コレクチンの糖認識領域 (CRD) 間で保存されているアミノ酸配列を用いてプローブを作成し、米国 National Center for Biotechnology Information (NCBI) の expressed sequence tags (EST; 発現配列タグ) データベースをスクリーニングし、コレクチンの CRD と類似性を有する cDNA 断片の探索を試みた。

検索を始めて1年以上経ち、EST データベースが充実してきた頃、古典的コレクチンである MBL、SP-A、SP-D やアシクロ糖蛋白質受容体、マクロファージマニノース受容体、セレクチンなどの他のC型レクチンをコードする cDNA に加えて、性状が明らかにされていない複数の未知の cDNA が発見されるようになった。次に、新規コレクチンをコードする cDNA を選択するために、その翻訳産物がコラーゲン様構造 (Gly-X-Y repeats: グリシンー任意アミノ酸ー任意アミノ酸の繰り返し) を併せ持ったものを選択した。得られた複数の cDNA はすべて部分配列であったため、Cap Site cDNA (ニッポンジーン社) を用いて全長の cDNA 遺伝子を得て、3つの新規コレクチン CL-L1、CL-K1、CL-P1 をコードする cDNA のクローニングに成功した。

2. コレクチン CL-L1

1) CL-L1 遺伝子クローニング

我々は、前述の方法により、新規コレクチン CL-L1 をコードする cDNA を世界で最初にクローニングし、その性状を明らかにした⁹⁾。CL-L1 の名称は、最初に cDNA を単離した組織（肝臓：Liver）に因んで名付けた。得られた CL-L1 cDNA は277個のアミノ酸からなる蛋白質をコードしていた。ノーザンプロットティングの結果は、CL-L1が古典的コレクチンのように特定の臓器に発現が限定されているではなく、肝臓を主として、胎盤、副腎、肺、小腸および前立腺においても発現している事を示す興味深いものであった。

2) 細胞質に局在する CL-L1

クローニングした cDNA から類推される CL-L1 蛋白質は、システイン残基を含むN末端領域、コラーゲン領域、ネック領域、糖鎖認識領域からなる典型的なコレクチンの構造を示していた。しかしながら、分泌型蛋白質に存在するシグナルペプチドと考えられる、疎水性のアミノ酸配列が、N末端に認められず、CL-L1 が細胞質蛋白質である可能性が推測された。肝臓組織を用いて、細胞成分の分画を行い、組換えヒト CL-L1-CRD ペプチド (rhCL-L1-CRD) を過免疫して得たウサギ抗血清を用いて、細胞内分布の解析を実施した。その結果、CL-L1 は、膜分画や培養上清ではなく、細胞質のみに存在するという、ユニークな性質を示すものであった。同一抗血清を用いた初代ヒト肝臓

培養細胞を用いた、免疫蛍光染色においても CL-L1 が細胞質に局在する事が観察された。

3) CL-L1 の生化学的性状

コレクチン分子のレクチン活性を明らかにするために、大腸菌を宿主として rhCL-L1-CRD を作成した。本組み換えコレクチンは、マンナンーアガロースカラムおよびマルトースーアガロースカラムへの結合性は認めなかつたが、メンブレン上での糖鎖プローブへのカルシウムイオン依存性の結合活性を示した。糖鎖プローブを用いた ELISA による解析では、マンノース、フコースおよびガラクトースに対して結合親和性を示し、N-アセチルグルコサミンには弱い親和性を、N-アセチルガラクトサミンには更に低い親和性を示した。また、マウス肝臓 cDNA ライブラリーのスクリーニングにより得られたマウス (m)CL-L1cDNA から作製した rmCL-L1-CRD も rhCL-L1-CRD と同様な糖鎖結合活性が観察された¹⁰⁾。

CL-L1 は、これらの性状に加えて、カルボキシ末端に塩基性アミノ酸リジンが 4 個連続して存在するユニークなクラスターを形成している特徴を有していた。同様の 4 残基連続のリジンクラスター (lysine rich cluster = LRC) は酵母アミノアシル tRNA 合成酵素においても観察され、蛋白の核への局在に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている¹¹⁾。また、ヒト細胞質メチオニル tRNA 合成酵素 (hMRS) においても、カルボキシ末端に 4 残基連続リジンのクラスターが報告されており¹²⁾、メチオニンと tRNA を連結する hMRS が多種多様な細胞分化シグナルに呼応して核へ移行する事実に関与すると考えられている。以上のことから、カルボキシ末端に 4 残基連続リジンのクラスターを有する CL-L1 は、細胞質から核へと輸送される可能性があると推測されるが、その証明やその輸送の生理的意義については、本分子の新たな可能性を示すものとして注目され、今後の詳細な研究が待たれる。

一方、mCL-L1 の研究においては、マウス胚発生の時期と CL-L1 のメッセンジャー RNA (mRNA) の関連性を検討した。その結果、mCL-L1 mRNA は胚発生の極初期からすでに発現しており、日令を経る毎にその発現量が増加し、12.5 日目に最高に達することを観察している¹⁰⁾。CL-L1 が胎児肝臓、胚体外膜、羊膜および卵黄嚢で発現しているという事実を考えあわせると、

CL-L1 が胚発生において何らかの重要な役割を果たしている可能性はあると考えられるが、直接的な証明はなされていない。

3. コレクチン CL-K1

1) CL-K1 遺伝子クローニング

CL-L1 と同様の方法により得られた新規コレクチンは、由来臓器より腎臓コレクチン-1 (CL-K1) と命名した¹³⁾。CL-K1 は、CL-L1 遺伝子クローニングの際に、近縁の遺伝子の存在が、ゲノミックサザン解析により推測されていた。

2) CL-K1 遺伝子の特徴

813 塩基のオープンリーディングフレームよりなる CL-K1 をコードする cDNA はシステイン残基を含むアミノ末端領域、コラーゲン様領域、ネック領域、CRD よりなる典型的なコレクチン構造を有する 271 アミノ酸からなるポリペプチドをコードしていた。CL-L1 と CL-K1 の共通した特徴はコラーゲンエキソンの短さにある。従来型コレクチンのコラーゲンエキソンが 100 塩基対以上であるのに対して、CL-L1 および CL-K1 では 54 塩基対あるいは 72 塩基対しかない。また、多価の陽性電荷を有するアミノ酸クラスター (GXKGXKGXK) はスカベンジャー受容体である SR-AI および CL-P1 のコラーゲン様領域において特徴的であり、酸化 LDL、酵母、細菌の様な微生物への結合部位として推測されている^{13,17)}。CL-K1 のコラーゲン様領域には塩基性アミノ酸を含んだクラスター (GXKGXKGXYGRHGK(R)XGXYGXK) が不完全であるが存在しているが、その役割については不明である。

3) 分泌型コレクチンである CL-K1

CL-K1cDNA 配列から予想されるアミノ酸配列では、N 末端付近に 25 アミノ酸よりなる疎水性アミノ酸を多く含むシグナルペプチド配列が見いだされ、CL-K1 は分泌蛋白質と予想された。また、CL-K1 遺伝子の C 末端に myc 配列を付加した cDNA を CHO 細胞へ導入した CL-K1/CHO 細胞では、抗 myc 抗体とゴルジ体特異的マーカーで BODIPY TR による 2 重染色において、これら 2 分子の共局在が証明され、CL-K1 が小胞体-ゴルジ体に局在することが認められた。また、ウエスタンプロット分析でも CL-K1 は細胞溶解物よりもむしろ培養上清中に大量に検出され (リコンビナ

ントヒト CL-K1=rhCL-K1)、ヒト血清中のマンナン結合画分および CL-K1/CHO 細胞培養上清中に 34kDa の蛋白質が検出された。更に、血清由来の 34kDa 蛋白質の部分アミノ酸配列分析から、これが全長の CL-K1 である事が判明し、CL-K1 が分泌蛋白質である事が証明された。

3) CL-K1 の生化学的性状

ビオチン化糖鎖プローブを用いた糖鎖プロット実験と糖鎖を結合させたアガロースへの結合実験から、CL-K1 が D-マンノース、L-フコースに比較的強く結合し、N-アセチルガラクサミンに弱く結合する事が判明した。一方、N-アセチルグルコサミン 又は D-グルコース には、カルシウム依存的な結合活性を示さなかった¹³⁾。糖鎖結合に関与するレクチンフレームと呼ばれる 5 つのアミノ酸残基 (EPN-E-WND) はカルシウムイオン依存性に、糖鎖結合に重要な役割を果たしていることが知られている^{14,15)}。レクチンフレームにおいて、この前方のアミノ酸残基 EPN が QPD に置換された場合、MBL の糖鎖結合性はマンノース型からガラクトース型へと変化することが認められており、この 2 つのアミノ酸残基が重要な役割をもつと考えられている¹⁵⁾。CL-K1 のレクチンフレームは MBL と同様に EPN 型である。このレクチンフレームの結合特異性は、マンノース、グルコース、フコースおよび N-アセチルグルコサミンを示すものであるが、CL-K1 はフコースおよびマンノースには結合するものの N-アセチルグルコサミンへは結合性を示さない。CL-K1 では、コレクチンファミリー糖鎖認識領域における基盤フレームである 4 個のシステインと 14 個のアミノ酸残基は従来型コレクチンと一致しているが、Tyr231/Asn233 の 2 個のアミノ酸は CL-K1 において Phe225/Lys227 に置換されていた。この置換が N-アセチルグルコサミンへの結合活性の弱さに関係している可能性があると推測している¹³⁾。

4) CL-K1 の組織分布とその予想される生物学的機能

マウスの様々な臓器から抽出した RNA を用いて定量 PCR 分析を実施した。その結果最も高い発現は心臓で見られ、肝臓、睾丸、白色脂肪組織、脳および腎臓でも比較的高い発現が確認された。これらの結果は CL-K1 抗体を用いた組織染色の結果と良く一致していた¹⁶⁾。組織染色においては、CL-K1 は腎臓の近位

尿細管、細気管支腺、消化管粘膜において発現しており、CL-K1 がこれら様々な組織の内腔へ分泌されている事が予想された。SP-A および SP-D に類似した、この発現様式は尿路、呼吸器及び消化器を侵略する微生物に対する防御において重要な役割を果たしている可能性を示している。定量 PCR と免疫組織染色の結果から、MBL と同様に CL-K1 が肝細胞で產生され、中心静脈を通って血流中に分泌されるものと考えられる。脾臓では CL-K1 は主に腺房細胞および脾島細胞に発現が見られた。特に、脾島での CL-K1 発現はソマトスタチン産生細胞に見られ、胃粘膜においても同様な現象が観察された。ソマトスタチンは内分泌系を制御し、様々な 2 次ホルモンの放出を阻害する事で知られているペプチドホルモンである。最近、ソマトスタチンの自然免疫への関与に関する報告もあり、ソマトスタチンが CL-K1 と相まって宿主防御において重要な役割を果たしている可能性が示唆される。小腸においては、同様のペプチドであるディフェンシンが、抗微生物活性を有し小腸の粘膜バリアーにおいて重要な役割を果たしていることが明らかになっており、パネット細胞がディフェンシンを分泌している。組織染色において、パネット細胞に CL-K1 の高い発現が見られた。CL-K1 はディフェンシンと共同して小腸における自然免疫の一端を担っている可能性があると推測できる。

CL-K1 のレクチン活性を利用したレクチンプロット解析では、CL-K1 は大腸菌・肺炎桿菌のリボポリサッカライド (LPS) や出芽酵母のマンナンに対する結合活性を示した¹³⁾。古典的コレクチン MBL では微生物への結合は補体活性化の引き金となり抗微生物活性が発動される。MBL は MASP (MBL-associated serine protease) に相当する分子とそのコラーゲン領域で結合し、補体活性化能を惹起することが考えられており、CL-K1 も同様の方法で、抗微生物活性を発揮する可能性が考えられるが、現在のところ CL-K1 と MASP の結合や補体活性化については、明らかになっていない。

4. コレクチン CL-P1

1) CL-P1 遺伝子クローニング

CL-P1 遺伝子のクローニングは、CL-L1、CL-K1 両遺伝子と同様の方法で、CL-P1cDNA 断片からクロー

ニングした。得られた cDNA をプローブとしたノーザンプロット分析の結果から CL-P1 をコードする mRNA が、胎盤において大量に発現していることと、発見された cDNA 断片の由来臓器が胎盤であったため、胎盤コレクチン 1 (Collectin Placenta 1 : CL-P1) と命名した¹⁷⁾。また、同時に中村らにより酵母 2 ハイブリッドシステムを用いて LIM-Kinase 2 と会合する分子としてクローニングされた蛋白質は我々の報告したものと同一のもので、スカベンジャー受容体構造を有する C 型レクチン (Scavenger Receptor C-type Lectin: SRCL) と命名している¹⁸⁾。

2) CL-P1 の生化学的性状

大谷らの検討により、Real time PCR 法と免疫染色により、CL-P1 をコードする mRNA はヒト血管内皮細胞やマウス心臓切片の微小血管内皮にその存在が確認された。また、flow cytometry による検討において、

ヒト血管内皮細胞の初代培養株 HUVEC および HUAEC の表面に CL-P1 の発現が確認された。つぎに、組換えヒト CL-P1-CRD ペプチド (rhCL-P1-CRD) を免疫することによって得られた免疫血清を用いて、CL-P1cDNA をチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に形質導入して得られた細胞や HUVEC および胎盤膜抽出物に対するウエスタンプロット分析を行った。結果、CL-P1 は還元条件下では 140kDa の分子量を示し、非還元条件下の CL-P1 は、さらに高分子量の蛋白質として検出された。さらに、CHO 細胞で発現させた膜貫通領域を欠いた CL-P1 分子はゲルfiltration において約 300kDa という、3 量体構造がもつ分子量サイズを示した（未発表）。以上の事実とその構造上の特徴から、CL-P1 はコラーゲン領域とコイルドコイル領域で 3 量体のオリゴマー構造を形成していると推測されている。通常、コレクチンは分泌型蛋白質で、

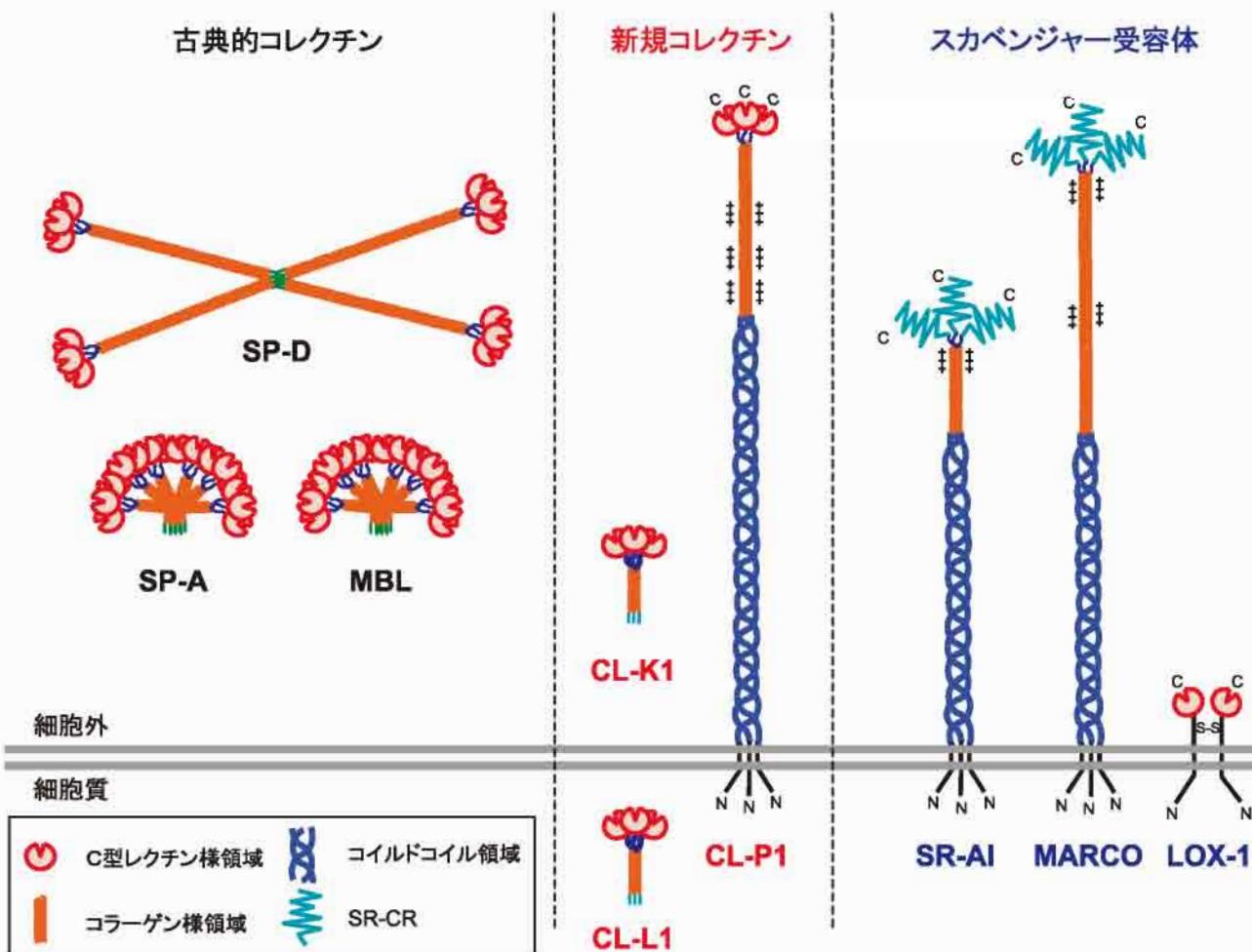


図1 コレクチン分子とスカベンジャー受容体の構造の比較

N: アミノ末端領域、C: カルボキシ末端領域、+++: 陽性荷電、S-S: ジスルフィド結合、
SR-CR: スカベンジャー受容体システインリッチ領域

細胞外に分泌されて3量体が1つのサブユニットとなり、それらがN末端に存在するシステインによりジスティド結合で多量体を形成し存在することが明らかになっている。図1に、CL-P1の予測される構造上の特徴を示した。

3) 膜結合型蛋白質であるコレクチン CL-P1

CL-P1cDNAの塩基配列から予測されるCL-P1のアミノ酸配列から、CL-P1が742個のアミノ酸からなる事が判明し、その全体構造が、ロイシンジッパー様構造を有する細胞質領域、膜貫通領域、コイルドーコイル領域、コラーゲン様領域、ネック領域および糖認識領域(CRD)であることがわかった。この全体構造は、CL-P1がコレクチンの特徴(コラーゲン様構造+C型レクチン)を有するII型膜貫通蛋白質である可能性を示していた。そこで、C末端部分にmycタグ配列を付加したCL-P1cDNAを強制発現させたCHO細胞(CL-P1/CHO)を作成し、CL-P1分子の局在を検討した。その結果、CL-P1はmycタグ抗体とCL-P1-CRD抗体により同時染色され、細胞膜上にその存在が確認された。また、上述のごとく、CL-P1-CRD抗体によりヒト正常細胞株であるヒト血管内皮細胞HUVEC表面にCL-P1が発現されている事実から、CL-P1が膜結合型コレクチンである事が強く推測された。

4) CL-P1の生物学的機能

図1で見られるように、CL-P1の予測される構造がスカベンジャー受容体-A1(SR-A1)およびMARCOの構造と酷似している事から、CL-P1がスカベンジャー受容体に類似の機能を有している可能性を考えられたため、CL-P1/CHO細胞を用いて、各種低密度リポ蛋白質(LDL)の結合性を検討した。その結果、酸化LDLはCL-P1/CHO細胞へ結合したが、アセチル化LDLおよび非修飾LDLは結合せず、CL-P1/CHO細胞と酸化LDLの結合が特異的なものであることが示された¹⁷⁾。また、CL-P1/CHO細胞への酸化LDLの結合はポリI、ポリGや硫酸デキストランの様な多価の陰性荷電した基質により阻害された。これらの結果はCL-P1が、荷電による結合能を有するスカベンジャー受容体として機能する可能性を示唆するものであった。また、その活性がコラーゲン様領域の3か所に存在する塩基性アミノ酸のクラスターを介する可能性が示唆された。森らによる予備的検討では、細胞外

領域に存在するドメイン構造の結合解析により、酸化LDLや細菌はコラーゲン様領域で主に結合すること、糖鎖抗原は糖認識領域(CRD)で結合されること、酵母は主にコラーゲン様領域で結合するが、コイルドーコイル領域により結合が抑制されることを見出している(未発表)。また、本結果のように、CL-P1は、酵母に結合するが近縁のSR-AやMARCOは酵母に結合せず、スカベンジャー受容体のリガンド認識機構がそれ程単純ではないことが推測される。従来型コレクチンは細胞外へ分泌されるが、CL-P1は膜結合型であり、血管内腔側においては細菌や酵母ばかりでなく、酸化LDLにも結合してこれらを取り込みその量を調節しているものと考えられる。さらに近年、ヒト血管内皮細胞(HUVEC, HUAEC, HAEAC)においてはCL-P1の発現抑制を行うと、酵母のファゴサイトーシスが低下することより、血管内皮細胞における微生物のファゴサイトーシスに、CL-P1が一義的に重要な役目を果たすことを明らかにした¹⁹⁾。これらの事実は、CL-P1は血管系で主に働き、生体防御に重要な役割を果たす可能性があること示唆している。

吉田らは、リコンビナントCL-P1がN-アセチルガラクトサミン、T抗原(Galβ(1-3)GalNAcαSer/Thr)およびTn抗原(GalNAcα(1-O)Ser/Thr)に結合する事を示した²⁰⁾。最近になって、CoombsらはCL-P1がヒト多型核白血球や乳がん、大腸がん、ホジキンリンパ腫などの様々な腫瘍細胞に発現している糖鎖複合体Lewis^x抗原(Le^x)に結合する事を報告している。これは、腫瘍細胞上のLe^xが血管内皮細胞上のCL-P1を介して相互作用し、腫瘍細胞の転移に重要な役割を果たしている可能性を示唆している^{21,22)}。一方、アルツハイマー病モデルトランスジェニックマウスのアミロイド陽性血管内皮細胞上ではCL-P1の発現上昇が見られ、同様の現象がアルツハイマー病患者の組織でも観察された。これらの組織ではアミロイドとCL-P1の共局在が細胞内で観察され、CL-P1がアミロイド排除において重要な役割を果たしている可能性を示唆している²³⁾。

遺伝子多型解析の結果も興味深いものである。日本人ボランティア10人においてCL-P1遺伝子のハプロタイプ解析が実施され、遺伝子の5'上流域に1つ、イントロン2に2つ、エキソン5に1つ、エキソン6に2つの、合計6つの異なる1塩基多型(SNPs)

が見いだされた²⁴⁾。現在のところ、CL-P1 蛋白欠損症やゲノムの遺伝子の部分欠失の報告はなされていないが、これらのハプロタイプ情報は免疫学的搅乱やアテローム性動脈硬化への CL-P1 の関与に関する研究において重要な意義をもつと考えられる。中でも、エキソン 6 における 2 つの SNPs はアミノ酸置換に繋がり、特に重要なものと考えられる。生体における CL-P1 の役割については、現時点では情報はあまりなく、哺乳動物での欠損モデル動物の作成が待たれる。その他、初期発生における機能、血管の恒常性における機能、バイオマーカーとしての可能性も考えられるが、現時点では予備的解析段階で、詳細は大谷らの総説²⁵⁾に譲る。

5. 新規コレクチンと古典的コレクチンの比較

コレクチンの名称には、歴史的にいくつかの命名が独自にされているが、この名前とは別に、HUGO (Human Genome Organization) からの委託で、若宮を中心にこの遺伝子ファミリー名が検討され、現在では *Colec* という遺伝子名に統一された。新規コレクチン群はその遺伝子登録の順番から、CL-L1(*Colec10*)、CL-K1(*Colec11*)、CL-P1(*Colec12*)、という遺伝子名になっている。これらを踏まえて、表 1 には新規コレクチンと古典的コレクチンの比較を示した。1 つの大きな特徴の差異は古典的コレクチンではその存在様式が全て分泌型と一定であるのに対して、新規コレクチン

では、その蛋白質の局在が、膜結合型、細胞質型、分泌型と様々な点にある(図 1)。組織分布においても、古典的コレクチンではある特定の組織に限局しているのに対して、新規コレクチンでは多様な組織に分布している点で異なっている。糖鎖結合親和性は新規コレクチンでは単糖ではそれほど高くなく、古典的コレクチンの高い糖鎖結合親和性と非常に対照的である。

いくつかの特徴の差異を見せてている新規コレクチンと古典的コレクチンであるが、遺伝子の構造およびアミノ酸配列の比較による系統解析からもこれらの分子の違いがわかる。図 2 に示した遺伝子構造の特徴で、CL-P1 だけ別の特徴を有している。細胞質領域、膜貫通領域、コイルドコイル領域を有している点で他のコレクチンと大きな差異を見せているばかりか、コラーゲンエキソン、CRD エキソンにおいてもその内部の構成が異なっている。つまり、通常コレクチンでは、コラーゲンエキソンは、複数の短いエキソンから構成されているのに対して、CL-P1 では、1 つの長いエキソンが存在するのみである。これとは逆に、通常のコレクチンでは CRD 領域が、1 つのエキソンより構成されているのに対して、CL-P1 は 3 つ + 1 つのエキソンというコレクチン以外の全 C 型レクチンに特徴的であるエキソン数より構成されている。図 3 に示した CRD 領域のアミノ酸配列の比較による系統解析の結果からも 3 種の新規コレクチンが古典的コレクチンとは異なる分子進化を経て誕生したことが推測できる。

表 1 新規コレクチンと古典的コレクチンの特徴

	新規コレクチン			古典的コレクチン		
	CL-L1	CL-K1	CL-P1	MBL	SP-A	SP-D
(遺伝子名)	<i>Colec10</i>	<i>Colec11</i>	<i>Colec12</i>	<i>Colec1</i>	<i>Colec4</i>	<i>Colec7</i>
染色体ヒト(マウス)	8(15)	2(12)	18(18)	10(MBL-A:14 MBL-C:19)	10(14)	10(14)
存在様式	細胞質型	分泌型	膜結合型	分泌型	分泌型	分泌型
主な組織分布	ユビキタス	ユビキタス	血管内皮細胞	肝臓	肺	肺
レクチンフレーム	Y-N-EPS-E-WND	F-K-EPN-E-WND	Y-N-QPD-E-WND	Y-N-EPN-E-WND	Y-N-EPA-E-WND	Y-N-EPN-E-WND
糖鎖結合選択性	Man, Fuc, Gal	Fuc > Man	Gal, GalNAc, Le ^X	GlcNAc > Fuc, Man	ManNAc > Fuc, Mal	Mal > Man, Glc
糖鎖結合親和性	低	低	低	高	高	高
生物学的活性	不明	自然免疫?	自然免疫 スカベンジャー受容体	自然免疫	自然免疫	自然免疫 肺サーファクタント の恒常性維持

糖鎖: Gal; ガラクトース、GalNAc; N-アセチルガラクトサミン、Le^X; ルイス X、Man; マンノース、Fuc; フコース、GlcNAc; N-アセチルグルコサミン、ManNAc; N-アセチルマンノサミン、Mal; マルトース、Glc; グルコース

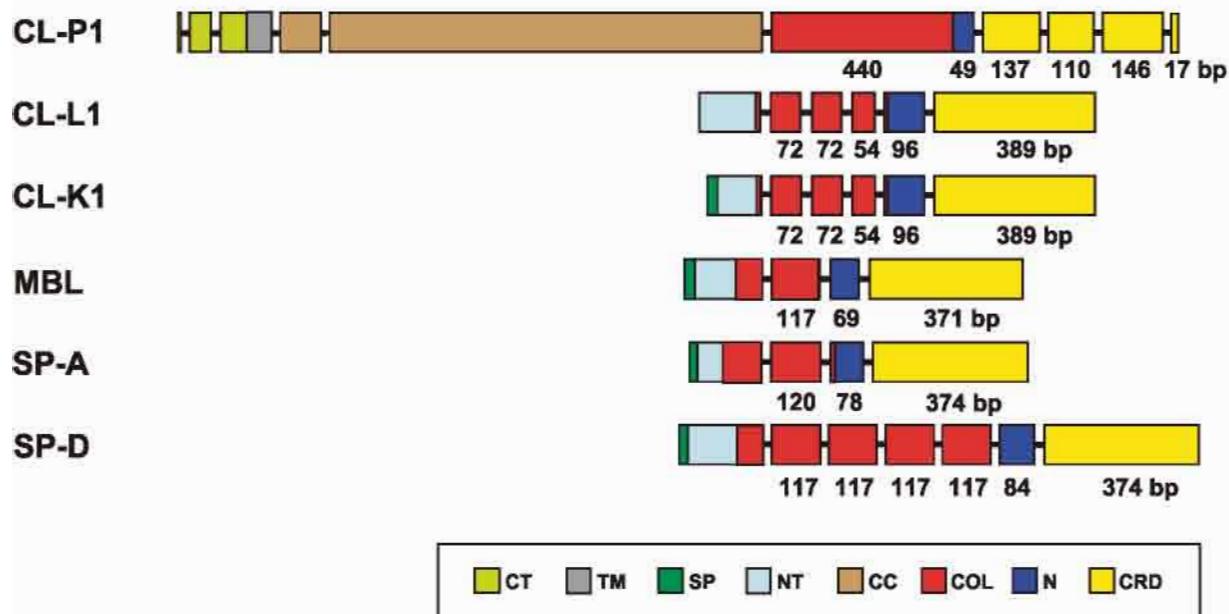


図2 ヒトコレクチン遺伝子ファミリーの構造とその多様性

CT:細胞質領域、TM:膜貫通領域、SP:シグナルペプチド領域、NT:アミノ末端領域、
CC:コイルド-コイル領域、COL:コラーゲン様領域、N:ネック領域、CRD:糖鎖認識領域。

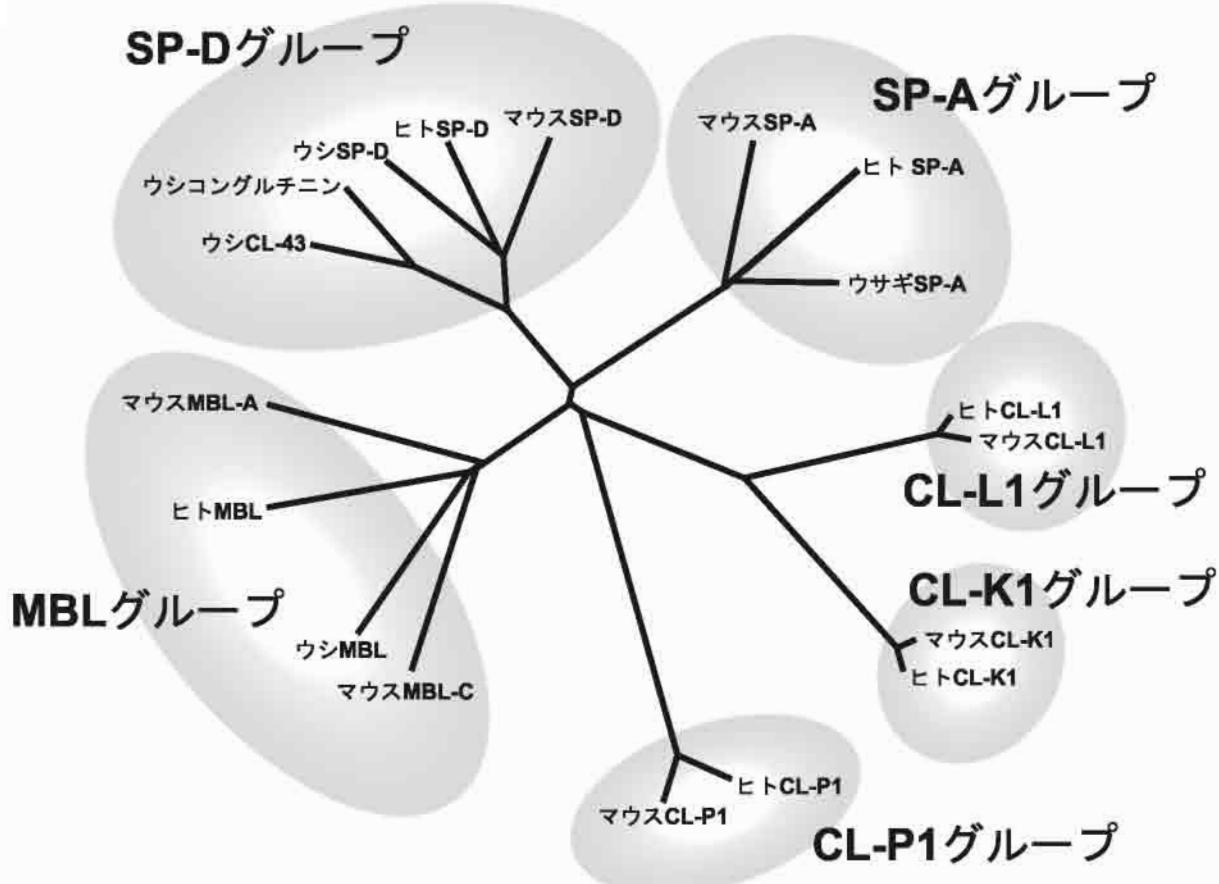


図3. コレクチンファミリーに属する蛋白質の系統樹

コレクチンの糖鎖認識領域アミノ酸配列を用いて Clustal W 法にて解析し樹形図を作成した。

この系統樹をみると、CL-L1 と CL-K1 の遺伝子進化は、かつて 2 つの分子が同じ仲間から進化していることを示しており、この 2 つの遺伝子群ではマウスとヒト間の遺伝子の進化があまり進んでいないことがわかる。さらに、別途 C 型レクチンの系統樹を作成すると、CL-P1 分子は、上記の 5 つのコレクチン群とは異なる、C 型レクチン系統樹の別のグループ内に位置する。この事実から、CL-P1 が別の進化系列でコラーゲンエキソンと CRD エキソンの融合がおこり、別の祖先遺伝子より進化して創られたと考えるのが現時点ではもっとも妥当であると推測している。

終わりに

本総説では、MBL、SP-A、SP-D の 3 つの古典的コレクチンと異なる、新規コレクチン CL-L1、CL-K1、CL-P1 のクローニングとその性状解析における最新の報告データを示した。これらの新規コレクチンは、いずれも種間の同一性が非常に高く、種の進化による遺伝子の多様性獲得と逆のバイアスが働いて、遺伝子が高度に保存されてきた可能性が高い。このような特徴をもつ遺伝子群は、基本的には細胞の不可欠遺伝子が多く、自然免疫や生体防御に関わる遺伝子配列の多様性が基本的特徴である、遺伝子群のグループに属する古典的コレクチンとは全く異なると考えられる。しかし現時点では、そのゲノムの存在と基本的な関連情報が明らかになったばかりで、そのグループ全体での生物における役割や機能についてはほとんど何も分かっていない。

これらの新規コレクチンに関する研究は今後も更なる進展を見せるものと思われるが、生物学的機能の解明には、ノックアウトマウスの作出と解析を初めとした様々なアプローチによるデータの蓄積が必要不可欠であり、今後の研究の進展に期待したい。

引用文献

- 1) Malhotra R, Haurum J, Thiel S, et al: Ciq receptor with lung surfactant protein A. *Eur J Immunol* 22: 1437-45, 1992
- 2) Ohtani K, Suzuki Y, Azumi K, et al: Molecular cloning and characterization of novel ascidian collectins. *11th Congress of the ISDCI* 132, 2009
- 3) Sumiya M, Super M, Tabona P, et al: Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet* 337: 1569-70, 1991
- 4) McCormack FX: New concepts in collectin-mediated host defense at the air-liquid interface of the lung. *Respirology*: S7-10. 2006
- 5) Botas C, Poula F, Akiyama J, et al: Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:11869-11874, 1998
- 6) Wakamiya N, Okuno Y, Sasao F, et al: Isolation and characterization of conglutinin as an influenza A virus inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 187:1270-1278. 1992
- 7) Lim BL, Willis AC, Reid KB, et al: Primary structure of bovine collectin-43 (CL-43). Comparison with conglutinin and lung surfactant protein-D. *J Biol Chem* 269:11820-11824. 1994
- 8) Hansen S, Holm D, Moeller V, et al: CL-46, a novel collectin highly expressed in bovine thymus and liver. *J Immunol* 169:5726-5734. 2002
- 9) Ohtani K, Suzuki Y, Eda S, et al: Molecular cloning of a novel human collectin from liver (CL-L1). *J Biol Chem* 274, 13681-13689. 1999
- 10) Kawai T, Suzuki Y, Eda S, et al: Molecular cloning of mouse collectin liver 1. *Biosci. Biotechnol Biochem* 66, 2134-2145. 2002
- 11) Wang CC, Morales AJ, Schimmel P.: Functional redundancy in the nonspecific RNA binding domain of a class I tRNA synthetase. *J Biol Chem* 275, 17180-17186, 2000
- 12) Kaminska M, Shalak V, Mitande M.: The appended C-domain of human methionyl-tRNA synthetase has a tRNA-sequestering function. *Biochemistry* 40, 14309-14316. 2001
- 13) Keshi H, Sakamoto T, Kawai T, et al: Identification and characterization of a novel human collectin CL-K1. *Microbiol Immunol* 50:1001-1013. 2006
- 14) Weis WI, Kahn R, Fourme R, et al: Structure of the calcium-dependent lectin domain from a rat mannose-binding protein determined by MAD phasing. *Science* 254:1608-1615. 1991

- 15) Drickamer, K: Engineering galactose-binding activity into a C-type mannose-binding protein. *Nature* 360, 183-186. 1992
- 16) Motomura W, Yoshizaki T, Ohtani K, et al: Immunolocalization of a novel collectin CL-K1 in murine tissues. *J Histochem Cytochem* 56:243-252. 2008
- 17) Ohtani K, Suzuki Y, Eda S, et al: The membrane-type collectin CL-P1 is a scavenger receptor on vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 276, 44222-44228. 2001
- 18) Nakamura K, Funakoshi H, Miyamoto K, et al: Molecular cloning and functional characterization of a human scavenger receptor with C-type lectin (SRCL), a novel member of a scavenger receptor family. *Biochem Biophys Res Commun* 280, 1028-1035. 2001
- 19) Jang S-J, Ohtani K, Fukuoh A, Yoshizaki T, Fukuda M, Motomura W, Mori K, Fukuzawa J, Kitamaoto N, Yoshida I, Suzuki Y, Wakamiya N.: Scavenger receptor collectin placenta 1 (CL-P1) predominantly mediates zymosan phagocytosis by human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 284, 3956-65. 2009.
- 20) Yoshida T, Tsuruta Y, Iwasaki M, et al: SRCL/CL-P1 recognizes GalNAc and a carcinoma-associated antigen, Tn antigen. *J Biochem* 133, 271-277. 2003
- 21) Coombs PJ, Graham SA, Drickamer K, et al: Selective binding of the scavenger receptor C-type lectin to Lewis x trisaccharide and related glycan ligands. *J Biol Chem* 280:22993-22999. 2005
- 22) Elola MT, Capurro MI, Barrio MM, et al: Lewis x antigen mediates adhesion of human breast carcinoma cells to activated endothelium. Possible involvement of the endothelial scavenger receptor C-type lectin. *Breast Cancer Res Treat* 101:161-174. 2007
- 23) Nakamura K, Ohya W, Funakoshi H, et al: Possible role of scavenger receptor SRCL in the clearance of amyloid-beta in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 84, 874-890. 2006
- 24) Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, et al: Haplotype analysis of the human collectin placenta 1 (hCL-P1) gene. *J Hum Genet* 48:82-85. 2003
- 25) 大谷克城, 鈴木定彦, 若宮伸隆. ヒト胎盤コレクチン 1. *臨床検査* 51:1714-1718. 2007

Discovery of three new collectin families

OHTANI Katsuki* SUZUKI Yasuhiko** WAKAMIYA Nobutaka*

Summary

Collectins are C-type animal lectins having two characteristic structures, a collagen-like domain and a carbohydrate recognition domain (CRD). The collectin is known to be involved in innate immunity directly or through collaboration with the complement system or by opsonization via its receptors. We did molecular cloning and analyses of new collectin families by using the reverse genetic approach. Here, we introduce the characteristics of gene, structures, and functions on the novel collectins, CL-L1, CL-K1, and CL-P1.

Key words Collectin, Collagen, Innate immunity, Lectin, Complement, Scavenger receptor

*Asahikawa Medical College, Department of Microbiology and Immunochemistry

**Hokkaido University, Zoonosis Research Center

依頼論文

心血管病を克服する～私とキリンと温泉と～

長谷部 直 幸*

【要　旨】

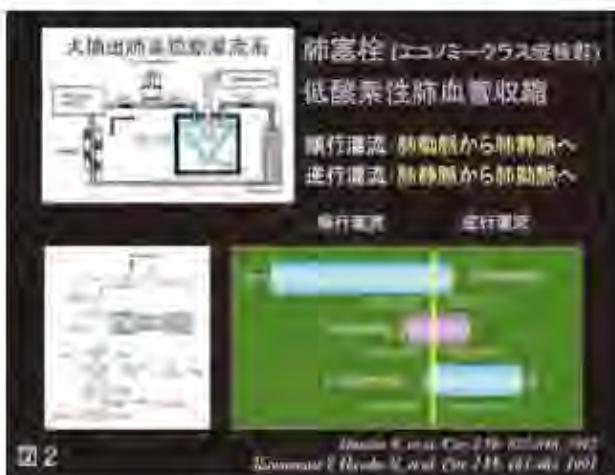
心血管病の克服は21世紀の私たちに課せられた命題です。病態進展機序の解明から予防・治療の進歩を、私自身の医学研究の歴史を辿りながらご紹介致しました。肺高血圧、動脈硬化性心血管疾患、肥大・虚血への適応と破綻がもたらす心不全、気絶心筋の病態、動脈硬化の進展、心血管リモデリングの機序とその治療、慢性腎臓病と心肾連関、降圧薬による臓器保護効果の相違など解明すべき課題が尽きることはありません。芸術的な適応を示すキリンの循環系への感動、酸化ストレスと熱ショック蛋白への興味が駆り立てる温泉や森林浴の抗動脈硬化作用の探求。さらに「温泉から再生まで医療に夢を広げる」を合言葉に、一丸となって「元気が出る教室」を目指す我が教室の将来展望も紹介致しました。

キーワード 動脈硬化、肥大、虚血、気絶心筋、酸化ストレス、熱ショック蛋白

旭川医科大学第一内科学講座は、昭和48年初代小野寺社吉先生（図1左）によって開設され、先進的な循環器・呼吸器診療の導入と医学生教育の充実に力が注がれました。肺循環・肺塞栓症の基礎・臨床に力を入れられ、私も大滴出肺葉を拍動性に灌流する装置を用いて、肺塞栓・低酸素性肺血管取締の昇圧機序を明らかにしました（図2）。その後、肺循環と心機能の相互連関を追及し、一酸化窒素（NO）吸入が左心系の

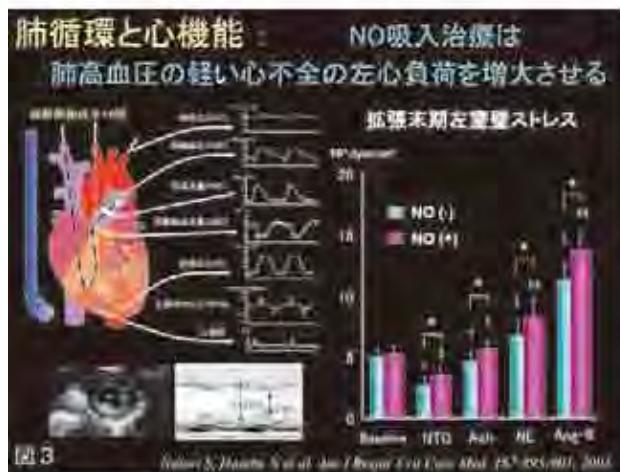
前負荷増大をもたらす機序を解明しました（図3）。

平成4年、第二代教授として菊池健次郎先生が就任されました（図1右）。徹底した患者病態の把握を基に、専門的知識を持つ general physician を理想とすることを掲げました。新たに、腎・高血圧、循環器救急、水・電解質代謝の重要性が教室員に浸透しました。心血管病（CVD）には、危険因子から動脈硬化の進展を介して発病し死に至る一連の流れが存在しますが、



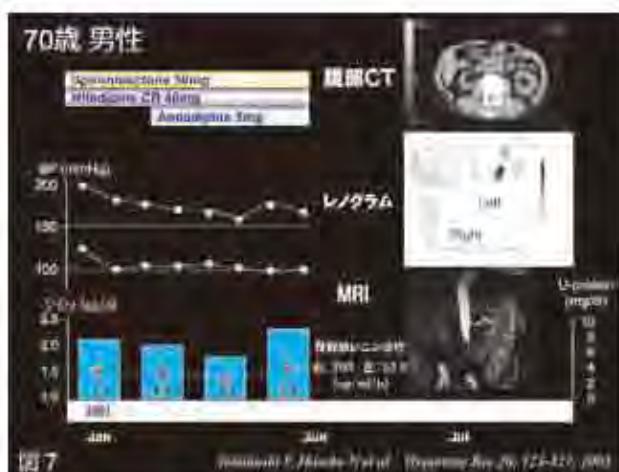
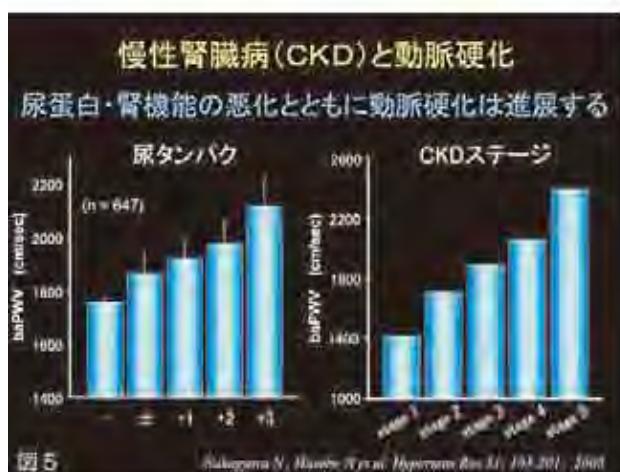
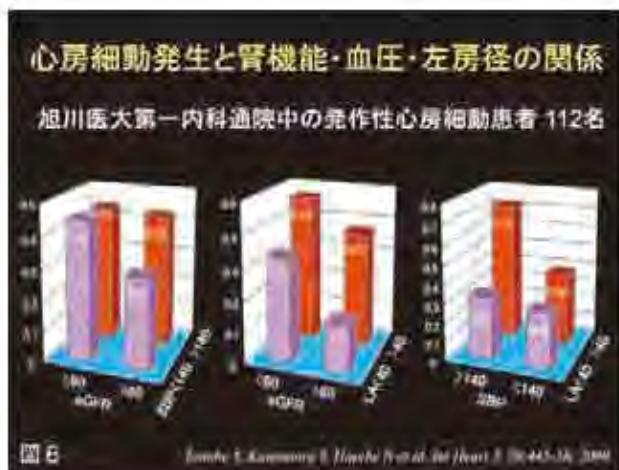
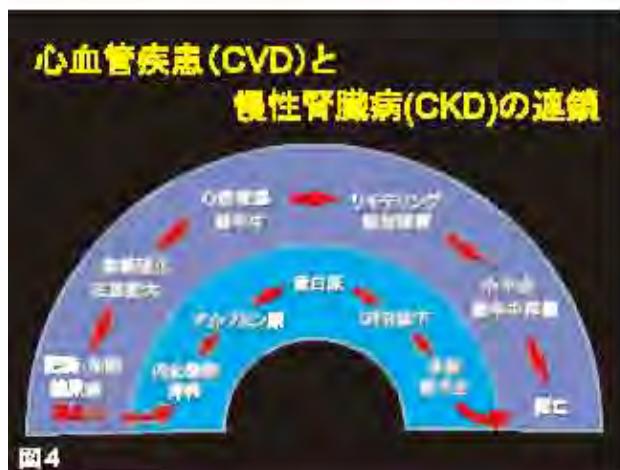
*旭川医科大学 循環・呼吸・神経病態内科

この背景に内皮機能障害からタンパク尿、末期腎不全（透析）に至る慢性腎臓病（CKD）の流れが存在し、お互いが連鎖・増悪させる心腎連関は近年の臨床的課題のひとつです（図4）。CKDは尿タンパクと糸球体通過量（腎機能）で腎臓病を理解する画期的な概念ですが、確かに尿タンパク・腎機能の増悪と動脈硬化は



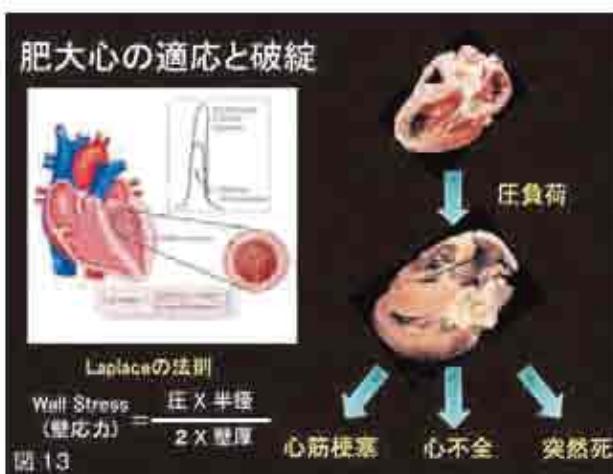
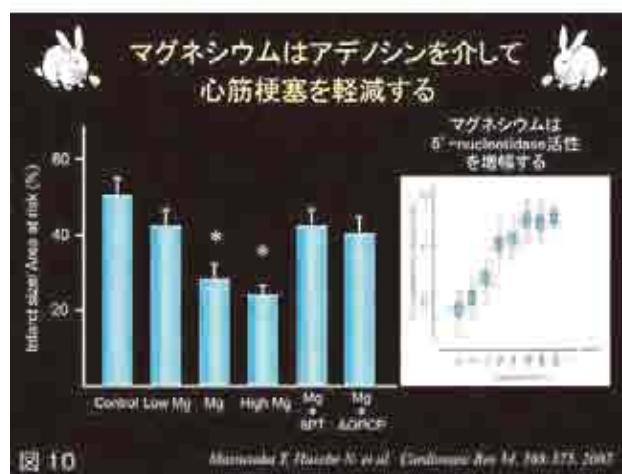
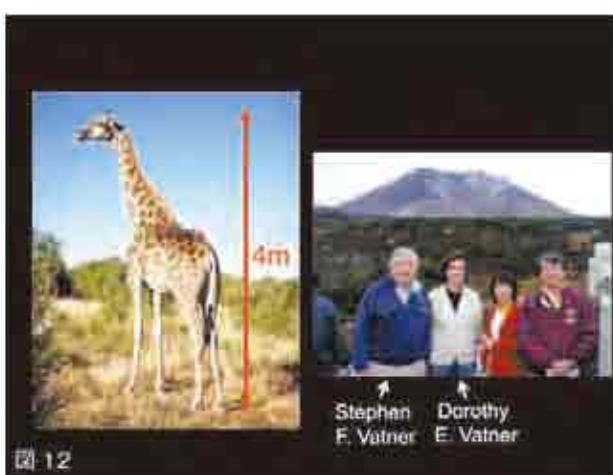
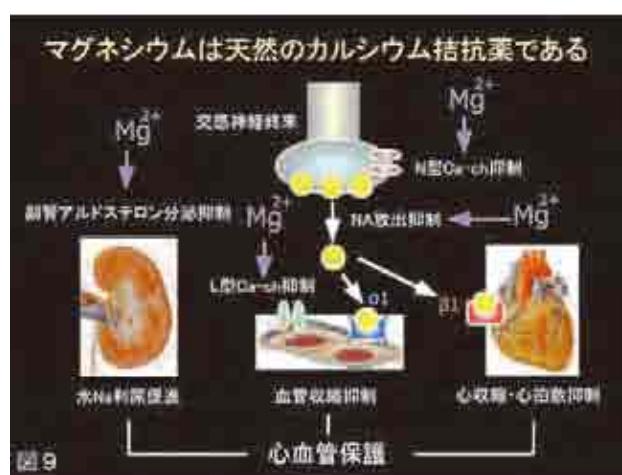
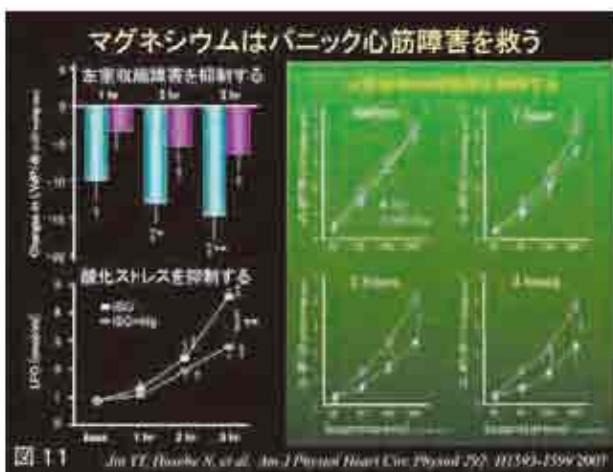
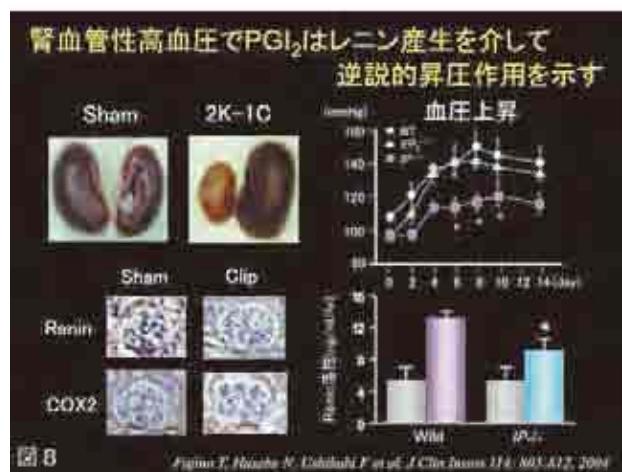
密接な相関を示します（図5）。CKDは高血圧を増悪させ、心肥大を助長しますので、心房細動の発作との間にこれら三者の密接な関係が存在することも分かっています（図6）。動脈硬化が腎動脈に生じると腎血管性高血圧を呈し、両側性の腎動脈狭窄の場合などには、治療に難渋するケースも少なくありません（図7）。私達は、一般に血管拡張性と認識される PGI₂が、腎血管性高血圧ではレニン産生を介して昇圧作用を示すことを明らかにしました（図8）。菊池教授は電解質の中でも特にMgに注目しておられました。「Mgは天然のCa拮抗薬」と言われるほど、心血管に対して多くの保護作用を示します（図9）。私達は、Mgが虚血心筋でのアデノシン産生を促進して心筋梗塞を軽減すること（図10）、また交感神経の過剰興奮による酸化ストレスを軽減し、心筋障害を軽減して、β受容体の脱感作を防ぐことによる、新たな心保護機序が存在することを明らかにしました（図11）。

私は、平成19年から第一内科の第三代教授として教



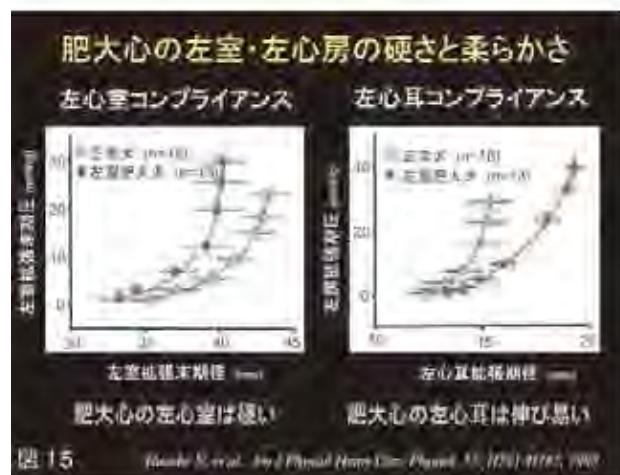
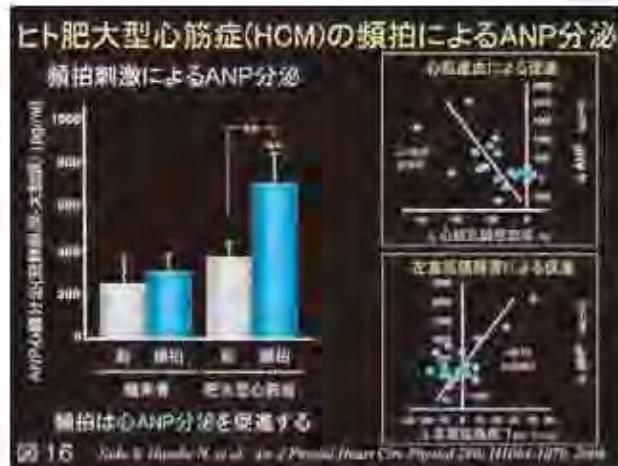
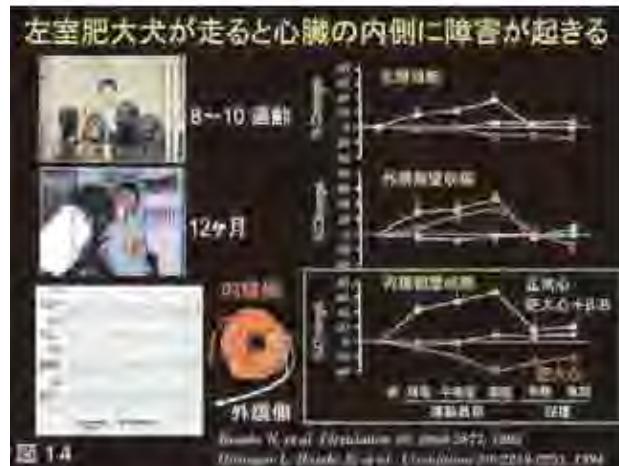
室を主宰しております。平成2年から3年間、ハーバード大学のVatner教授（図12右）の下に留学し、大動物の生理機能と分子生物学的手法を統合しながら研究を進める研究室の在り方に感心しながら、心筋虚血・心肥大・心不全の研究に没頭した経験があります。当時 Vatner が総務長を務める循環器学のトップジャー

ナルの一つである Circulation Research の review の作業も任せてもらい、世界標準の論文の作成過程を学ぶことができたのも大きな収穫でした。私が Vatner を尊敬するのは、医学者として実に単純な、憎めない彼の好奇心に共感するからでもあります。彼の最初の論文は、ケニアに出かけて、キリンの血圧を実際に測っ



たという、馬鹿馬鹿しくもロマンに溢れるものでした(図12左)。キリンは4コの高さにある脇に血液を送るために、高い左室圧を維持しており、左室肥大を呈しています。肥大は圧負荷に対する重要な適応機序ですが、肥大心は心筋梗塞、心不全、突然死などのイベントを生じる危険因子です(図13)。私は、覚醒下の高齢左室肥大犬(キリンの収縮期血圧とほぼ同じ圧負荷状態)を用いて、運動時の心内膜側特異的な壁運動障害に対してβ遮断薬が有効であることや(図14)、左室肥大の硬い左心室とは対照に左心房は柔らかく、容量負荷時には容易に伸展してANPを分泌し、負荷を代償する適応と被継の機序を明らかにしました(図15)。ヒトでも肥大型心筋症(HCM)の患者さんでは、頻拍時に生じる心筋虚血と拡張障害によって分泌されるANPの量が予後を規定することを明らかにしました(図16)。肥大心のメカニズムに関しては、多くの意欲溢れる教室員のおかげで培養心筋細胞から生体心まで様々な研究を、推進することができました(図17)。

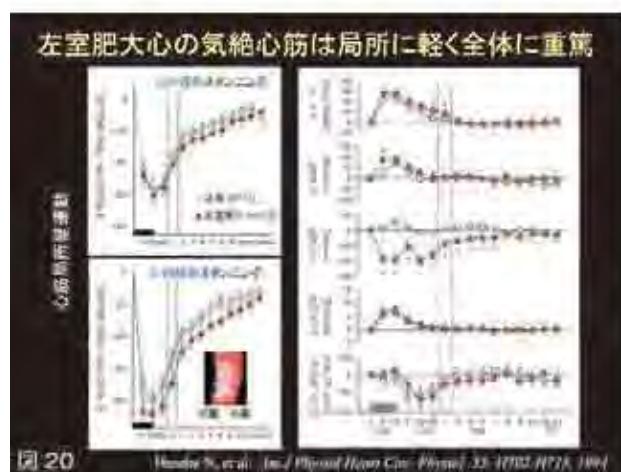
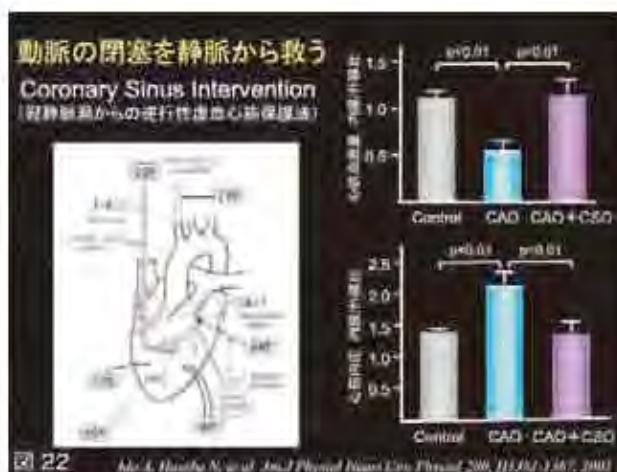
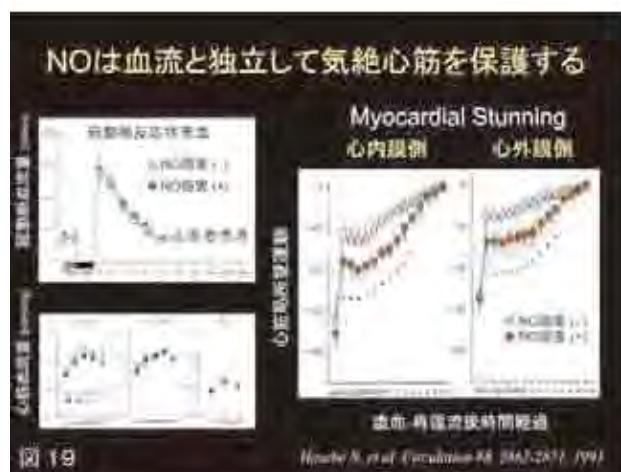
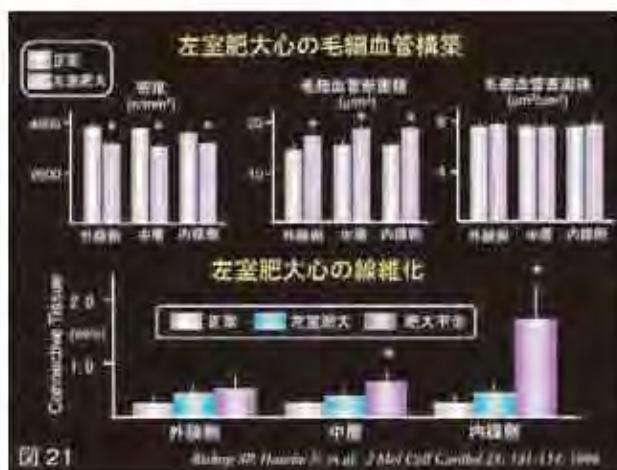
心筋虚血は私の大好きな研究課題のひとつです。Vetmerは心筋が短時間の完全な虚血にさらされると、血流が100%回復しても心機能は緩やかにしか改善しないという事実を初めて報告した人であり、7年後、彼の師匠に当たる循環器学の大豪 Braunwaldは、この現象を気絶心筋(Myocardial Stunning)と命名しました(図18)。私もこの現象の機序を追求し、当時 Molecule of the Year で脚光を浴びた NO が血流調節とは独立して気絶心筋を保護すること(図19)や、局所的には内膜側でわずかに増強するのみで、一見代償されているかに見える左室肥大の気絶心筋が、ポンプ機能には絶大な影響を及ぼすことに驚きを持って報告しました(図20)。左室肥大心のこのような内膜側特異的な虚血障害の増強には、従来信じられてきた毛細血管構築の不均衡は主体的な役割を果たしておらず、むしろ線維化の増強が重要であることを指摘しました(図21)。一般的に心筋虚血は内膜側に強く生じるのですが、これに対して冠静脈を間欠的に加圧閉塞するだけで、側副血行血流を増強し内膜側虚



血を解除できることを明らかにし、静脈洞から逆行的に虚血心筋を救済する coronary sinus intervention 法として開発報告しました（図22）。

レニン・アンジオテンシン系（RAS）を修飾する薬剤として、ACE 阻害薬（ACEI）が良いのかARBが良いのかは大きな臨床的命題でもあります（図23）。

我々は、心筋梗塞や心不全の極期に、爆発的に賦活される交感神経活性（過剰なカテコールアミン）がもたらす心筋障害に着目し、アボトーシスと酸化ストレスの面から両薬剤の効果を比較致しましたが、両者とも同等の心筋保護効果を示すことが分かりました（図24）。しかし興味深いことに、心機能に対する両者

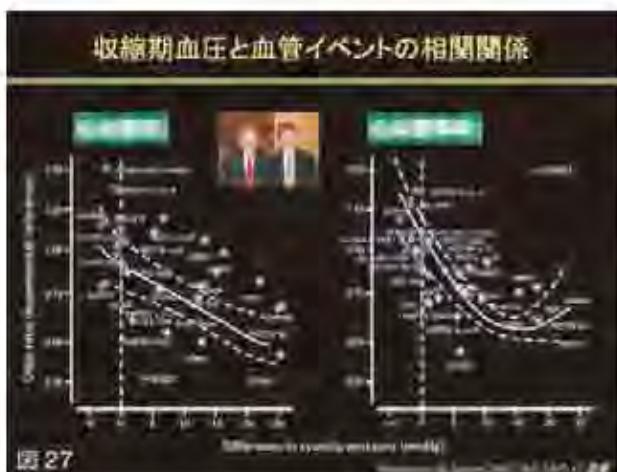
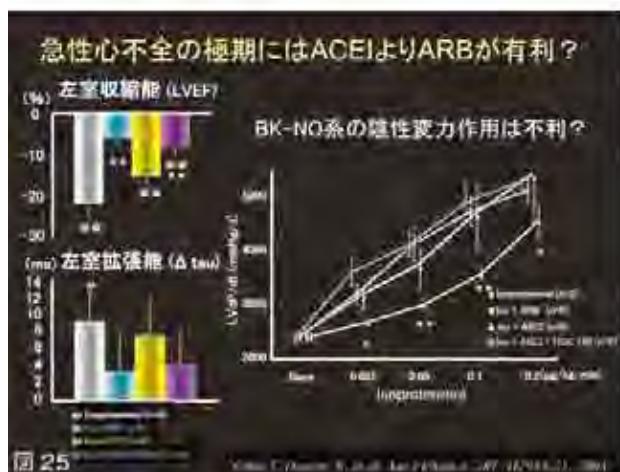
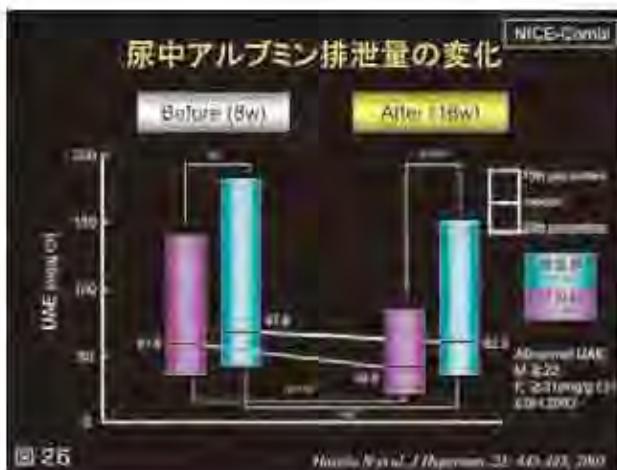
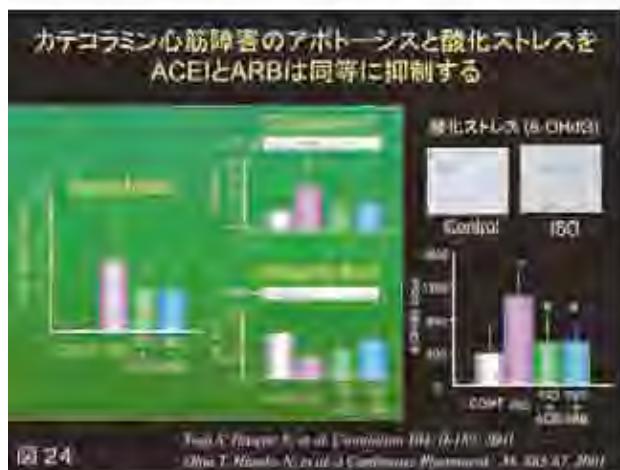


に大きな相違があり、ACEIによって賦活化されるBK-NO系の陰性変力作用は、心不全の初期には左室収縮能・拡張能の抑制につながる可能性を報告しました(図25)。一方、心不全の慢性期には、BK-NO系は極めて有用な因子であることも周知の事実です。降圧治療では、RAS抑制が臓器保護につながることを示す多くのエビデンスが報告されております。我々はNICE-Combi試験で、RAS抑制を増強するよりも降圧自体を徹底することが本態性高血圧患者ではより臓器保護的であることを明らかにしておりますが(図26)、この考えはStanssen先生が示すように、どの薬剤を使って降圧したかではなく、どこまで降圧できたかで心血管イベントの予後が決まるとの考え方を支持するものです(図27)。

動脈硬化に関して様々な知見を報告しております。糖尿病のインスリン抵抗性改善薬であるチアソリジン誘導体は、NOを介して血管平滑筋のアボトーシスを誘導するため、これが新たな血管リモデリングの抑制

手法になることを報告しましたが(図28)、その後の大規模臨床試験の結果はこれを支持するものとなりました。脳血管イベントに関しては、冠動脈病変の重症度と無症候性脳梗塞の間に有意の相関があること(図29左)や、胸部大動脈の複雑病変はインスリン抵抗性によって増幅され、これが大動脈弓部に好発することから、脳血管イベントの重要な発生源になることに警鐘をならしました(図29右)。一定以上の降圧で冠動脈疾患者のイベント発生が増加するというJ型カーブ現象が古くから言われておりますが、関連病院の多施設共同試験として行ったASAHI研究では、J型カーブは降圧の結果ではなく、元来動脈硬化病変の強い者が、動脈コンプライアンスの低下を反映して、低い拡張期血圧を示すことの反映に過ぎないことを明らかにし、J型カーブ現象を否定しました(図30)。

我々の大きな関心のひとつは熱ショックタンパク(HSP)です。虚血・低酸素・温熱負荷など種々のストレスで誘導されるHSPは、心血管保護に作用する



重要なタンパクでもあります。心筋梗塞患者では、HSP72 の発現量が梗塞サイズや心機能と相関することを見ております(図31)。HSP は、ストレスばかりではなく、薬剤によっても誘導することが可能です。動物実験では、ある種の抗酸化薬の投与で心筋に誘導される HSP72 が、心筋梗塞サイズを縮小することを

明らかにしました(図32)。温浴によっても当然 HSP72 は発現し、動脈硬化モデル動物の新生内膜肥厚は温浴を反復することによって抑制され(図33)、その機序として、HSP72 の中膜での発現と、炎症性細胞浸潤の抑制、さらに酸化ストレスの軽減が関与していることを明らかにしました(図34)。動物で良い

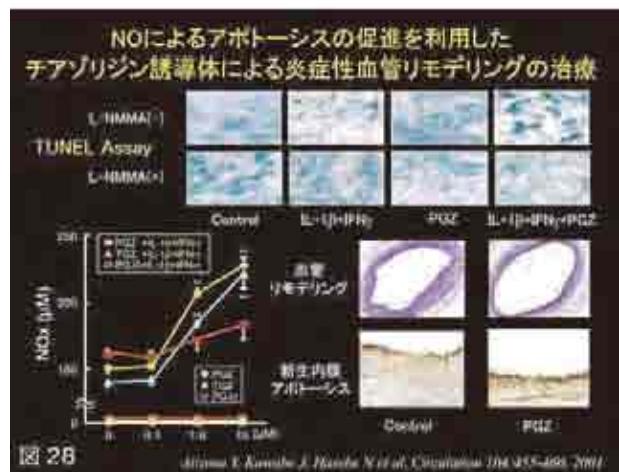


図 28

Akumu F, Kuroda J, Hoshida N et al. Circulation 104: 455-460, 2001

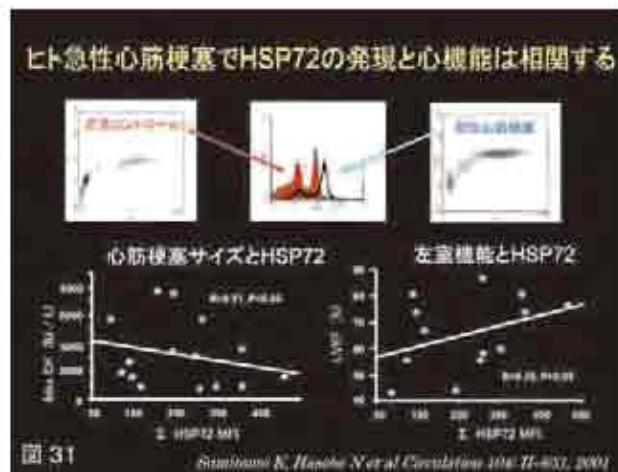


図 31

Saito M, Hoshida N et al. Circulation 104: II-632, 2001

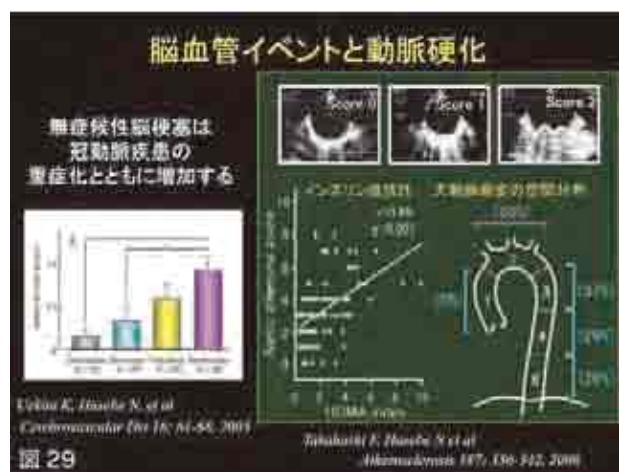


図 29

Ukita A, Hosseini N et al. Cardiovascular Dis 41: 51-56, 2001

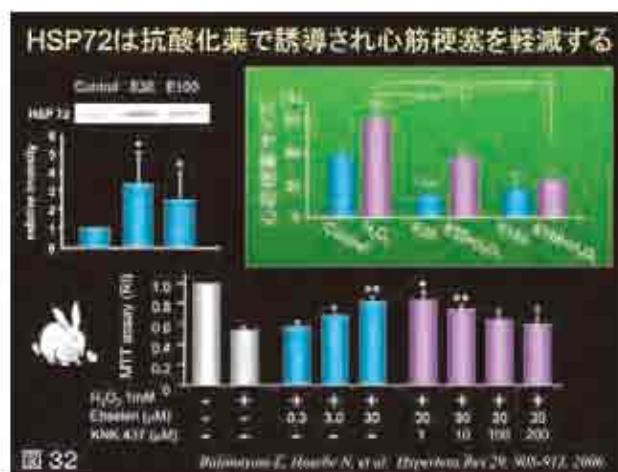


図 32

Bajaj R, Hosseini N et al. Hypertension Res 29: W5-W13, 2006

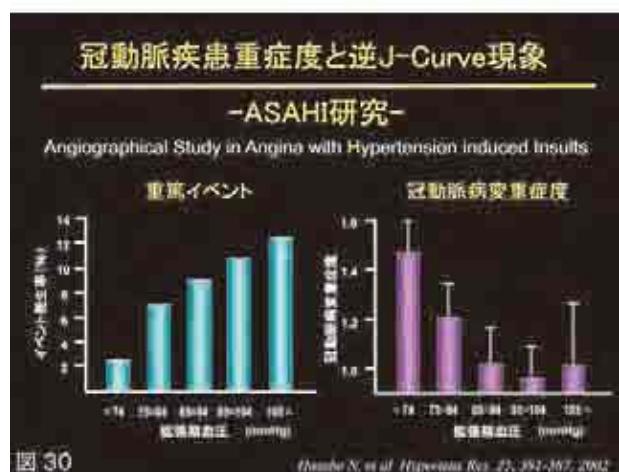


図 30

Hosseini N et al. Hypertension Res 25: 292-297, 2002

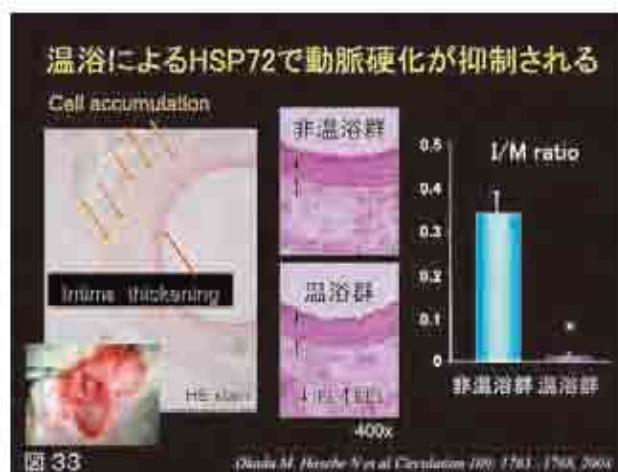


図 33

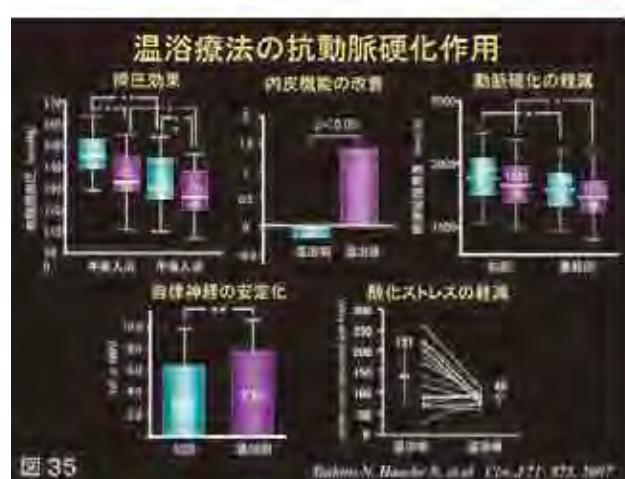
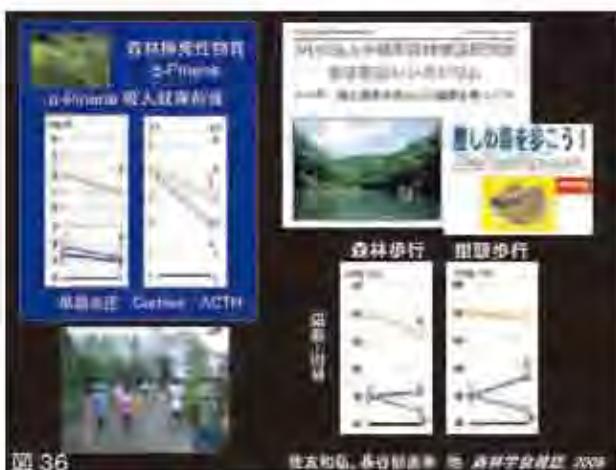
Ochiai M, Hosseini N et al. Circulation 109: 1763-1768, 2004

のであれば、ヒトでも良いだろうということで、私の外来の患者さんを募って、花神楽温泉への6週間の温浴療法ツアーや試みました。その結果、まず降圧効果が維持され、内皮機能の改善、動脈硬化指標の改善、自律神経の安定化、酸化ストレスの軽減効果が示唆されました（図35）。古来、湯治を行う日本の風習は科学的にも正しいものと考えられました。温浴が良いのであれば、森林浴も良いだろうということになります。ボランティアの方々で、森林揮発性物質が降圧作用を示すことを確認した後、中領別町で森林浴歩行と街頭歩行をクロスオーバーで比較検討し、森林浴歩行が降圧と心拍数上昇軽減効果に優ることを明らかに致しました（図36）。現在同町にNPO法人を作り、地域おこしを兼ねた新たなビジネスモデルの提案を行っています。

昨年9月から心血管再生・先端医療開発講座を開設し、血管・心筋再生の基礎・臨床研究に着手すると同時に、この講座を教室の基礎研究の基地として機能させたいと考えております（図37）。



道内の先生達と組織した大規模臨床研究を進めながら、イラク、アフガニスタンなど海外からの留学生も積極的に受け入れ、呼吸器、神経、腎に連携を広げる循環器診療・研究を目指しつつ（図38）、「温泉から再生まで医療に夢を広げる」を合言葉に「元気が出る教室作り」を目指しております（図39）。



元気が出る教室



旭川医科大学
循環・呼吸・神経病態内科

図 39

Let's Breast Cardiovascular Disease ～My Way via Giraffe to Spa～

HASEBE Naoyuki*

Summary

Cardiovascular disease is one of our major clinical targets. In this issue, I interpreted the mechanism of disease progression, the advancement of strategy for prevention and treatment of cardiovascular disease, along with my history of medical research. There are many interesting scientific targets, such as pulmonary hypertension, arteriosclerotic cardiovascular disease, heart failure induced by maladaptation to hypertrophy and myocardial ischemia, mechanism of myocardial stunning and arteriosclerosis, cardiovascular remodeling, cardio-renal interaction and differential organ protective effects of antihypertensive drugs. The fine adaptation mechanism of giraffe's circulation system is artistically impressive. Our scientific interest in oxidative stress and heat shock protein drove us into the research of anti-atherosclerotic effects of spa and forest walking. Finally, I introduced the future perspective of our laboratory.

Key words arteriosclerosis, cardiac hypertrophy, myocardial ischemia, stunned myocardium, oxidative stress, heat shock protein

*Asahikawa Medical College, Department of Internal Medicine, Cardiovascular, Respiratory and Neurology Division

依頼論文

看護学教育における看護倫理の基礎形成に関する教授学的検討

稻葉佳江*

【要　旨】

現在、看護倫理教育では倫理原則を羅列した徳目教育に終始しているのが現状である。看護は、対象者との人間関係を基盤に、自己の生を全うしようとする対象者の人間らしさに焦点をあて健康と生活を支援する。この実践には対象者の人間らしい生の営みを支える倫理的側面と専門知識に基づいて健康状態を解明し回復に向けて支援するための科学的側面の相反する二つの側面が内包される。これらの側面は、看護を実践する社会的な諸規定のもとでさまざまな形で対立・矛盾する。看護倫理は実践内部の矛盾を止揚することで、看護の目的に適った実践的な判断に至るための指針である。

これをふまえ、本研究では北大教授学グループの「科学的認識の形成過程」の仮説に基づいた看護倫理教育の検討を行っている。本稿は、人間・看護の本質を基盤にした看護倫理の基礎形成を目的に、学生が看護実践に内在する倫理的問題を認識し、その問題解決として看護の科学性と倫理性を統合した実践的な看護判断に至る過程を授業として組織した「看護倫理の授業計画」の提案である。さらに、低学年への本計画の実施をもとに学生の看護倫理の認識状況を検討した。

キーワード 看護学教育、看護倫理、教育方法、授業計画、授業実践

I. はじめに

看護は、看護者と対象者の人間関係を基盤に、自己の生を全うしようとする人間の人間らしさに焦点をあて健康と生活を支援することである。このような看護の実践は常に、対象者の人間らしい営みを追求する倫理的側面と健康の維持・回復を実現するための科学的側面の相反する二つの側面を内包する。従って、看護実践力を育成する看護学教育においては看護の倫理性と科学性が不可分な形で結びついた教育方法が不可欠である。

看護学教育では、倫理教育の重要性が強調されて久しい。しかし、看護倫理の教授学的検討はほとんど進んでおらず、看護倫理の教育課程上の位置づけや何を

どう教えるかといった教育目的・内容・方法は不問のままである¹⁻³⁾。そのため、看護倫理教育は依然として倫理原則を羅列した徳目主義の教育に終始しているのが現状である。この現状に対し、次の4点に整理して教授学的観点から批判することができる²⁾。

すなわち、①看護実践での倫理問題は原則が相互に対立・矛盾し合いその選択を迫られるところにある。人間活動の本質を理解することなく、原則の刷り込み教育をしたところで真に看護倫理の形成には結びつかない。②人間活動と看護実践に通底する本質的矛盾は知性によって認識されることで実践的解決を可能にする。それゆえ、看護界で完結する教育内容構成では自ずと限界がある。現代に通じる看護倫理の形成には時代や宗教・文化を越えた人間的自然観や社会・歴史観

*旭川医科大学 医学部看護学科

といった世界観を基盤にした教育が不可欠である。
 ③看護実践が科学性と倫理性の矛盾した二重構造を有する以上、看護倫理が実践の科学性とどのように関わっているかを認識しうる教育のあり方が求められる。
 ④現実の看護は我々自身の作り上げてきた社会や看護・医療体制の制約を受ける。この現実がよりよい看護の実現を阻み、対象者・看護者の人間らしさを脅かす要因ともなりうる。そのため、看護の発展をめざす看護倫理教育は、看護実践を規定する歴史的・社会的諸条件・問題を認識し、その改善・改革を指向する主体性の形成を促す教育でなければならない。

これらの観点をふまえ、本稿では看護倫理教育のねらいを、看護者として人間・社会と看護のあり様を問うことで、看護実践する現実に内在する倫理的問題を明らかにし、よりよい看護の実現に向けて主体的に行動しうる認識の形成を促すことであると規定する。

そこで、これまでの看護倫理教育に関する研究成果¹⁾⁻⁶⁾をもとに、①看護倫理教育の視点から教育内容の大筋を論じる。②低学年の看護学生を対象にした教育内容と教材構成および教育方法、さらに授業計画を提示する。③授業実践の過程にそって学生の認識状況の分析と評価を行うことで看護倫理教育について検討する。なお、今回はA大学における専門科目「看護倫理」(2学年前期)を構成する2つの単元のうち、単元「看護実践における倫理：抑制と看護」の授業実践を対象としたものである。また、授業実践の過程ではグループ学習に焦点をあてて検討する。

II. 看護倫理教育の視点

1. 「看護とは何か」の形成

看護教育の根幹をなす「看護」について、ナイチンゲール看護論⁶⁾によって確認する。

ナイチンゲールは本来、「看護とは、患者の生命力の消耗を最小にするよう、すべてをととのえること」であり、「看護がなすべきこと、それは自然がはたらきかけるに最もよい状態に患者をおくことである」と規定した。

「すべてを整える」ことで対象者を「最もよい状態におく」ことについて次のように述べている。「すべての病気はその過程のどの時期にあっても、程度の差こそあれ、その性質は回復過程であって、必ずしも苦痛を伴うものではない」のである、「病気につきもの

と考えられている症状や苦痛などが、実は全く別のことからくる症状—すなわち、新鮮な空気や陽光、暖かさ、静けさ、清潔さ、食事の規則正しさと食事の世話などのうちのどれか、または全部が欠けていることから生じる症状である」。さらに「刺激のない単調な生活は病人に害をもたらし、刺激を求める心のあり方は身体に及ぶ」もので、「たとえ生命を取り戻したとしても、健康と生きる価値を取り戻せるかは回復期看護のいかんにかかっている」と。つまり、看護は対象者の療養過程で生命力の消耗をもたらす心身の要因を生活面から整えることによって症状や苦痛の緩和を図るというものである。さらに、そのような看護の有り様は看護者の知識・注意力不足はもとより、看護者の働く「施設や組織の条件」にも制約を受けており、これらの条件を整えることも看護であると強調している。

看護の実践は、上記した本来の「看護」を実現しようとする過程である。その過程は、対象者の生活過程がより安全・安楽・自立・自律的であるために、人間の生命現象である「健康の改善・回復」をめざすことであり、また人間の根源的な欲求である「人間らしくあること」を支えることである。前者は人間の健康状態を特定し解明することでその回復を図る科学性に依拠するもので、後者は社会のなかで人間が人間らしくあることを希求する個別的価値に規定されるものである。よって、看護学教育では看護実践がこれらの二つの側面を総合して体現される営みであることを教授する必要がある。

2. 人間・看護の本質を基盤にした看護倫理の形成

看護は、人間的関わりを契機にした人間活動の一形態である。看護倫理は時代や社会の変わりゆくなかで、看護実践がより人間的な活動として看護を実現するための的確な判断指針となるものでなければならない。そのためにも、人間とはどのような存在なのか、次いでどのような人間による、人間のための看護とはいかかるものか、また看護実践の何が倫理的問題であり、看護者としてそれをどう認識しどのように解決するか、を学生が自ら思考し判断しうる看護倫理の枠組みを示す必要がある。

看護倫理の教育内容となりうる枠組みとして以下に提示する。なお、人間の本質規定は須田勝彦の「人間の本質規定」⁷⁾に立脚したものである。

人間は、自然生命体として外的・内的環境と物質代謝する「自然存在」であり、その自然性に規定されながら「共同体で他者とともに生産活動する存在」である。さらに、共同体で生産活動し生きる自然存在としての人間は、社会的諸体制・制度、慣習、文化といった歴史的所産に規定された「歴史的・社会的存在」でもある。人間はこの三つの本質性のよりよい発現をめざし活動する。しかし、現実には各規定の内部に、また各規定相互の関係のなかにさまざまな矛盾を内包する。人間は、現実社会での矛盾を認識し、それを社会が望む形で解決しようとする過程を通じて自己を形成していく。人間は、この営みの積み重ねとして歴史的な発展を遂げてきた。

看護もまた、そのような人間の本質に根ざした人間活動である。この前提のもと、人間の三つの本質規定に照応して看護の本質的規定を次の三つに整理できる。看護は「自然存在である人間の生命活動過程を支え助ける」営みであり、「独自な人間同士のつながりのなかで互いの人間らしさを活かした関係性を共に築く」過程なのである。さらに、看護が社会のなかの活動形態の一つである以上、「歴史的・社会的に規定された諸条件」下にあって実践する。それゆえ、社会の中の看護はこれらの本質的側面が複雑に関係し合い矛盾となって現れるのであり、看護の実践はその解決にほかならない。

3. 看護実践における科学性と倫理性の矛盾の定立と実践的統合

実際、病気をもつ人は病気のあり方や治療によってそれまでの日常生活や社会活動・交流を制約されたり、生き方自体の修正を迫られたりする。対象者にとって、病気の治癒過程は人間らしい自己のあり方と対立することになる。このように病気であることは人間の自然性内部で、自然性と共同体性や歴史・社会性との間で対立を生み出し、統一体としての人間内部の矛盾を顕わにする。

看護者にとっては、対象者の生命活動の安全・安楽をもたらし早期回復を図ろうとする看護の科学的側面と、より自分らしくあろうとする対象者の自立・自律を支える倫理的側面が看護実践の対立・矛盾となって現れ、その選択を迫られることになる。その際、どちらか一方の選択はあり得ず、何よりも「看護であるこ

と」になり得ない。看護実践は「看護とは何か」を照準に、この対立や矛盾を対象者の「生命力の消耗を最小にする」ことをめざして総合的に判断することが求められる。このように、看護実践はそれ自体に科学性と倫理性の両側面を包摂しており、これらの対立・矛盾関係を対象者の安全・安楽・自立・自律に向けて止揚することで個別の看護方法を導出するのである。従って、看護倫理教育は看護の倫理性にのみ拘るものではなく、むしろ看護の科学性と連関することによって看護実践の倫理的矛盾を認識し、その解決として看護の目的に適うよう科学性と倫理性を統一した看護判断に至る能力を形成することなのである。

III. 看護倫理の教育内容と教材の構成

前節をもとに、低学年の看護学生を対象にした看護倫理の教育方法を検討し、授業計画案について述べる。ここでの教育方法の検討とは、本稿で扱う単元の目的・内容・方法・教材の各授業構成要素について教授学的に検討することである。

本単元のねらいは、看護の科学性と実践的に結びついた看護倫理の形成にある。学生は看護実践における倫理的問題を典型的に担った事例を介し、多様な状況で思考・判断しうる転化可能な看護倫理を形成することであり、授業者はこの枠組みを提供することである。

1. 「抑制」問題を教材化するねらい

本単元では倫理教育に典型的な素材として「抑制」を取り上げる。抑制は長いこと「対象者を守る安全効果」を名目に容認されてきた。1980年代には人権問題として改善に向けて動き出したが、この動きも医療・看護の現場とは乖離した現状にある。その要因として社会経済下での医療体制や人員組織の問題、高齢者層の急増と医療費の抑制などに加え、看護体制・組織の脆弱さ、看護者の意識や看護力不足があるといわれている。

人間・看護の本質を基盤にした看護倫理の枠組みを提供するために、抑制問題を典型例として教材化するねらいは以下の通りである。

- ①抑制は人間の身体を強制的に拘束し、人間の自由意思を奪う。身体の拘束は人間としての共同体性や歴史・社会性に波及し、人間らしくあることを脅かす。この事実は学生に人間とはどのような存在かを考え

させる契機となる。

- ②抑制による看護の矛盾は、看護者が自らの手によって作り出している。看護者による人間性の侵害は倫理の観点から考えさせやすい。
 - ③抑制実施の理由は、安全を守ることですみやかな健康回復を図ることと人間らしい生活を支えるという看護の二側面が本質的に矛盾することが端的に現れ、看護とは何かを照準に対象者の安全・安楽・自立・自律を考えさせやすい。
 - ④看護者は自ら対象者との関係のあり方を歪め、人間関係を阻む。看護者と対象者双方の人間的な共同を奪っている現実を示すことができる。
 - ⑤看護実践はこれまでの看護のあり方に規定される。抑制も歴史的・社会的に作られた看護共同体内部の意識の現れとして現実化していることを学ばせられる。また、その時代と社会における文化や社会経済下の医療・看護体制に生じている矛盾の現れであることを具体的に示すことができる。さらによりよい看護のあり方を展望できる。
- 本単元では、抑制を考える導入に新聞記事を、展開段階では自作の看護事例を用いる。

2. 本単元の教育内容と教材の構成

本単元では先に述べた看護倫理教育のねらいを達成するため、抑制する看護実践の倫理的矛盾を止揚し、看護目的に適った方法で解決することが人間らしい個別的な看護を自ら創り出すという体験を授業として組織する。

そこで、本単元では概ね次の4つの教育内容と教材の構成を試みる。

1) 「人間らしい」医療・看護に背反する「抑制」の現実認識

看護倫理を考える導入段階では抑制を社会問題として取り上げ、廃止運動を展開した医師の新聞記事「ボアと抑制」を提示する（教材2、後掲）。記事を通して、抑制が人間の人間らしさをどのように脅かすかを具体的に考えさせる。さらにその脅威は医師や看護者の手によってもたらされ、医療と看護の本来の姿を歪めている問題に気づくことである。また、抑制問題と看護・介護員数の削減と不足、医療従事者の意識や協働関係のあり方などとの関係についても気づかせる。

具体的には以下のような構成である。

- ①記事の文脈から、医療における抑制の歴史と現実に気づかせる。なかでも、「抑制の本質は縛ること」の一文から、人を「癒し」「助ける」と教わった看護が「人を縛る」という事実に対する学生の戸惑いから、抑制の何が問題なのかの疑問を導く。
- ②抑制問題は低学年生にとってほど遠い出来事である。そこで、抑制体験を計画し、危険防止と安全確保のための看護技術「抑制」が人間の尊厳を脅かすことを体験させる。
- ③本来の医療・看護から乖離した抑制がなぜ行われるかを考えさせることで、学生は「人手不足ゆえのやむをえない行為」という一文に注目する。このことから、医療・看護体制の問題を認識させるとともに抑制廃止を進めてきた医療者の姿を読みとり、改善・改革する重要性に目を向けさせる。また、抑制問題の現状、社会と医療の現場での取り組みを取材した番組を視聴させ、抑制の歴史的・社会的問題の理解を促す。

この段階で、学生に抑制に対する考え方を一旦結論づけさせる。

2) 看護事例に内在する看護実践の倫理に関わる矛盾の認識

本単元の中心課題「看護実践の矛盾の定立とその解決」の学習過程である。ここでは、授業者自作の事例「認知障害のある高齢者への抑制と看護」を提示し、これにグループで取り組むことによって看護実践に内在する矛盾を倫理的観点から認識されることである。

事例において看護者が認知症患者を抑制した事実を示すことで、生命活動の回復過程を助ける看護と対象者との人間らしい関係を築く看護が矛盾となって現れること、その矛盾の現れ方が現代社会の医療と看護体制・組織のあり方と関わることを認識させる。学生は、看護が人間の生命活動の安全・安楽・自立・自律を支え促すことによって「生命力の消耗を最小に整える」ことであると既習している。そこでまず、事例（教材5、後掲）における患者の生命力の回復を図るために必要な看護を認識するとともに、看護者がなぜ認知症の患者に抑制を行ったのかを明確にする。次いで、抑制する理由となった失認の言動がその人らしさに根ざした人間的現れであることを事例（教材7、後掲）で

示す。具体的には、治療への危険を防止し安全を講じた抑制が、患者の安楽や自立・自律を阻み、生命力の消耗をもたらしていることである。さらに、看護者は複数の患者を担当する看護の現実をみせ、抑制する看護実践には病院の看護者の人員不足や協働のあり方と深く関わることに気づかせる。

具体的には以下のよう構成である。

①対象者の自然性・共同体性・歴史社会性の対立・矛盾の認識：

学生は看護者の抑制理由を探求する。この活動を通じて、対象者の状態を生物医学的見地から解明し治療の意味と看護の必要性を理解する。その一方で、対象者自身の問題行動が回復を妨げていることに気づくことになる。この時点で学習を深める重要な役割を担うのが導入段階での学生たちの結論づけである。一旦結論づけた自分の答えが「本当にいいのか」と問いただすことで、学生は抑制の是非に搖らぎ葛藤する。加えて、人間の共同体性・歴史・社会性の観点から対象者の生活史や生き方などを示し、対象者の問題行動がこれまでの生き方に根ざすことに気づかせる。これを契機に、学生は人間の本質規定の内部および各規定間の対立・矛盾を定立する。その際、学生の葛藤と矛盾の定立がより鮮明になるよう対照的な二つの資料（教材6）を配布する。一つは抑制に悩む看護者の生の声を編集した資料で、また一つは抑制しない看護実践例を記載した資料である。

②看護者と対象者・家族との人間らしい関係性との対立の認識：

学生は、看護が人間関係を生成する過程であると既習している。そこで、事例には抑制される対象者と家族の哀しみや戸惑いを記しておく。看護者による抑制に対し対象者らはどんな思いか、そしてそれは本来の看護のあり方かを自問するよう導く。安全を考慮した抑制は対象者の安楽や自立を妨げ、対象者・家族との関係性を脅かしていると認識させる。

学生が「看護者の関わり方は人間的か」と疑問を抱き、看護であるべき「安全な治癒過程を支えること」と「対象者との人間らしい共同関係を築く」ことが矛盾していることを認識させる。

③看護の諸条件によって制約される看護実践への気づき：

抑制を行う看護実践の背後には本来の看護を実現す

るにはほど遠い看護体制の不備、看護・介護人員の不足などの問題が存在し、この状況下で事故防止を優先せざるを得ない現実がある。事例を通して、看護者は限られた人員と時間のなかで看護しなければならない現実と、それでもなお回復過程の安全を守る責任を担っていることを気づかせる。そこで、事例内では看護者は複数の患者を受け持ち、各自に必要な看護を提供しなければならないことを示しておく。抑制理由を解明する過程を通して、抑制が看護共同体の意識や協働関係、医療・看護制度等の社会的諸要因を反映した問題でもあると認識させる。

3) 看護事例に内在する矛盾の実践的な解決方法の導出

事例内で明らかになった看護の矛盾と対峙し、どのように解決できるかを考えさせ、「看護の矛盾は実践のなかでのみ解決される」ことを形成する。ここでは抑制の善し悪しを求めるものではない。現実のなかの看護は全ての条件が整ったなかで実践できるわけではなく、むしろ特定状況に存在する矛盾を看護者としてより人間らしく解決しようとすることが倫理的回答であることを学ばせたい。具体的には、看護実践に内在する矛盾を解決するための決断を迫られることで悩み葛藤する過程を通して、学生が看護の科学性と倫理性の二つの側面が現実では対立する関係にありながら相互依存することでしか看護目的を実現できないという看護の特質を理解することである。つまり、対象者の抑制に関わる矛盾は対象者独自の生命活動と生活の有り様に応じて、「安全・安楽・自立・自律を支えることで心身の安定と改善を図る」ことが「生命力の消耗を最小にする」個別的な看護実践を創出するという認識の形成である。また、学生の回答を求めた試行錯誤の過程が看護のイメージをより豊かにし「看護とは何か」の学習を深めることにもなる。

4) 看護実践を規定する看護体制・組織の改善・改革を指向する態度の形成

事例検討の過程は、同時に歴史的・社会的協同過程と位置づけることができ、看護倫理を形成する一端を担う。学習集団のなかで討議する過程自体が本授業で形成したい看護倫理の教育内容を内包する。本授業においては、看護者として「人間らしさを追求する」学

習が対象者へのよりよい看護の実現を志向させるとともに、それを規定する看護の社会的諸問題の改善・改革に向けて行動する責任を自覚した認識主体の育成でなければならない。

2. 教育方法の特徴

本単元における教授学的検討は、須田・高村らの北海道大学教授学グループによる「科学的認識の形成過程」の仮説に依拠する⁷⁻¹³⁾もので、特に科学的認識の形成過程での実体論的認識段階^{注1)}に着眼した教育方法である。本単元の教育方法上の特徴は以下にまとめた。

1) 課題を探究する学習活動

本単元では看護倫理の形成を科学的な認識の形成過程と一体のものと捉え、課題探究の学習過程と対応させて組織する。看護者としての発達は、歴史的に培われてきた看護の科学的・技術的知識や概念、文化的価値を獲得し、それと結びついた現実社会で看護の実践的価値体系を学び取っていく連続的過程である。課題探究の過程は科学的認識を主導に、精神活動と身体活動の統一、外的世界への情動的反応と表出、人間関係の調整、社会性の諸能力を引き出し、それらを統制する主体形成の過程となる。学生の看護者としての判断を求める事例への情動的反応が思考の契機となり、事例内の矛盾を定立し、その解決として看護の科学性と倫理性を統一する決断に至ることになる。特に、決断を求められる経験は看護の科学性あるいは倫理性の狭間で否定と肯定を繰り返し、看護実践を思考する主体性に迫る重要な役割を担う。

2) 教育内容を担った看護事例

教材は、学生が認識対象として直接的に向き合い、教育内容の確実な習得を保障するための材料であり授業の成否を決定づける重要な役割を担う。

実体論的認識段階は、現象論的認識から本質論的認識に至るための中間項的役割を果たす段階である。看護事例は看護実践の実体的なイメージを形成する役割を担う。看護倫理の教育内容を担った事例に取り組むことで、看護実践の規定要因とその関係を分析し思考的再構成を行い、看護の本質を媒介する「実体的特質」の把握を可能にする。

3) 探究と発見の過程を導く発問

発問は、学生が学ぶべき内容に向かって主体的に教材を取り組む活動を組織する意図的な問い合わせである。そのため本授業での発問方法は回答の枠組みを学生自ら作らせるものである。その意図は、①学生が自分の考えを生産的に活用できること、②発問の意図と関連づけて学生自身の経験や実例を引き出し対比や連想あるいは意味づけを促すこと、③教材の特殊な事実と一般的理論との双方向的な思考と推理を促すこと、④学生の感性に働きかけ、それを契機に思考を働かすこと^{14,15)}、にある。

本授業における看護実践の矛盾の解明と解決への決断を導く教育内容は学生の探究すべき課題であり、発見である。授業では学生に「看護者として」の探求を動機づけ、思考と発見を迫る発問であることが重要な鍵となる。

4) グループによる協同学習

学生の内的変化は学生自身を取り巻く外的世界への情動的反応を契機とする。その反応を引き出す刺激は看護事例や発問に加え、ともに学ぶ集団の相互刺激である。本単元ではこれらの教育方法のそれぞれが相互誘発的、相互補完的に作用することで学習効果を促すものである。本単元では科学的認識の形成過程が協同する社会的過程であると位置づけている^{注2)}。複数の学生が共通の課題に取り組み、意見の対立や相互批判を通して、個人の認識を広げ深めるとともに個人から集団的な認識や意志として結集していく体験である。この協同作業の過程自体が看護共同体での協働の学びとなる。学生自身が看護倫理を回答する枠組みを作る本単元では、課題の性質上グループ各自の主張や価値観の意見交換が想定され、その過程を通じて学生集団自体が歴史的・社会的に規定されていることを知らしめる。また他学生と向き合うことで看護者としての自己と向き合うことを余儀なくされ、絶えず自己変容を迫る。

3. 授業計画の作成

これまでの検討をもとに、授業として実践可能な計画案「看護実践と倫理：抑制と看護」を以下に示す。

1) 「人間らしい」看護・医療に背反する「抑制」へ

の現実認識の形成

(1) 看護倫理の基礎となる枠組みの提供

本授業計画では最初に導入講義を行う。導入講義では人間・看護の本質を基盤にした看護倫理の枠組み(図1)を学習の手がかりとして提供する。この枠組みは学習過程を通して活用されることで最終的に形成される教育内容である。

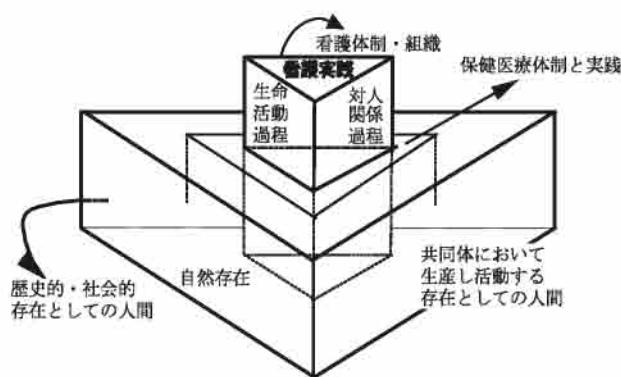


図1 人間・看護を基盤にした看護倫理の枠組み

講義は、前掲した「人間・看護の本質を基盤にした看護倫理の枠組み」の各規定と規定間の関係を順次説明し、現実社会のなかの人間・看護活動について概説する。また、看護の理解を促すためにナイチンゲール「看護覚え書」の一部を抜粋した資料(教材1)を用いながら行う。

(2) 新聞記事「ポアと抑制」と設問1：医療界の現実と「抑制とは何か」を形成する

新聞記事「ポアと抑制」(教材2)を配付し、設問1の発問で抑制問題を考えるきっかけをつくる。また、本講は記事をもとに看護を含む医療界で取り組んでいる抑制問題の現実を知り、抑制とはどのようなことかの疑問と何が問題かを解明する動機づけをする。

[新聞記事：ポアと抑制（概要）]

言葉は魔物だ。「人殺し」を、「ポア」と言い換れば、罪の意識は薄くなる。殺人を「人助け」と錯覚させることさえできる。

言葉の魔術はオウムの専売特許ではない。たとえば、日本の医療界ではベットに縛りつけることを「抑制」と呼び、人手不足ゆえに「やむをえない行為」として日常的に行っている。

東京の上川病院の吉岡充理事長は、「もし抑制するなら、その本質をはっきりさせるために『縛る』と表

現すべきだ」と主張してきた。効果はてきめんで、同病院の看護婦たちは、縛らない看護技術を蓄積していくといった。

「抑制」か「縛る」か、言葉によって人の気持ちはまるで変わるものだが、こんな指示を出す医師はごくまれだ。父の眞二院長は、患者思いの精神科医として知る人ぞ知る存在だ。1960年代、海外の開放的な精神医療を紹介する冊子を全国の医師、看護者に送り続けて病院改革のきっかけを作った。当時はコピー機もない。印刷は患者と共同作業した。「患者さんと医師は対等」という信念からである。

設問1 記事を読んで、抑制をどう思いますか。

学生のさまざまな感情表出を引き出すために、率直で自由な回答を求める発問にする。新聞記事の配付後、黙読させてから設問1をOHPで提示する。グループ討議前に、設問1に対する回答を各学生に自分の考えをまとめさせる。その考えをもとにグループ討議するよう促す。討議後は数グループ口頭で報告させるとともに指定されたグループ以外での追加報告を促す。

次に、看護技術である「抑制」とは実際にどんなものなのかを問い合わせ、次回の学習内容である抑制体験の演習(教材3)を予告する。

(3) 抑制体験と設問2：抑制者と被抑制者の体験から抑制を考える

抑制体験と設問2を設定し、抑制問題をより身近に実感させる。また演習のなかで抑制する看護者と被抑制者の患者役を体験することで倫理的意識を高める。

設問2 あなた自身の抑制体験から何を感じましたか。

授業終了後、課外学習としてビデオ「縛られない老後」(教材4)の視聴を課す。

(4) グループ討議と発表：「抑制」に対する考え方を結論づける

これまでの学習過程をふまえ、抑制に対するグループの結論とその理由を問い合わせる。30分間程度の討議後に、グループごとにOHPシート1枚の発表内容をまとめさせる。

発表内容は結論では「良くない」「最小限に止めるべき」を、理由では活動制限や苦痛による人間らしさの阻害、看護者の姿勢や人手不足の問題を挙げることが予想される。発表後は発表内容をもとに、看護事例

での矛盾の解明と解決を倫理的観点から考えられるように簡単にまとめておく。

2) 看護事例における看護実践の過程

本節は、看護事例を通して、前節の教育内容2)～4)の授業化である。

(1) 看護事例〈場面1〉と設問3：生命活動を支える看護実践における倫理問題の気づき

看護事例は〈場面1〉と〈場面2〉の2部構成である。最初に以下に示した看護事例〈場面1〉(教材5)を配付する。学生による音読後、設問3をOHPで提示する。次いで、グループ討議前に設問3に対する個別の回答をまとめさせる。このねらいはグループ討議を通して他者の意見とすり合わせし、自分の考えを修正・追加・加工することで学習を深めることである。

〈場面1〉ではH氏の全体像のうち健康状態に焦点をあて、グループ討議によって自然存在であるH氏の健康回復のための看護と抑制の関係を考えさせる。看護現象の解明のために専門的知識による分析・思考が求められる。設問3での授業時間は60分間を予定する。

[看護事例〈場面1〉(概要)]

(病名は事例作成時のまま掲載)

私は、昨日から、風邪をこじらせて入院したHさん(80歳)を受け持っている。Hさんは、現在次女のY子さん夫婦と孫の4人暮らしである。3年前から、物忘れが多くなり、時々時間や場所の失認、徘徊が出現し始めた。近医受診の結果、老人性(血管性)痴呆症と診断された。1年前に転倒骨折し、1ヶ月間入院した。この頃から、日常生活も徐々に介助を要するようになってきた。Y子さんは入院に際し、「夜間に歩き回るのではないだろうか。また転んでご迷惑をかけるのでは。それが一番心配です。」と話されていた。

入院後、解熱と脱水予防の目的で一日2回の点滴治療の指示が出ており、昨夕から開始された。Hさんは入院時から、「Y子、帰ろう。学校行くんでしょ。」と言っては落ち着きなく動き回り、時々転びそうになっていた。Y子さんは付き添いを希望され、一晩の泊まり込むことになった。

翌朝、夜勤ナースからHさんが点滴中落ち着きなく、ベット上に起き上がったり、点滴針を抜こうとしていたが、Y子さんの付き添いでなんとか無事終了すること

とができたとの報告を受けた。夜間、時々何か思い出したように病室の外を覗いたり、病室内を歩き回ったりしていたが、その度にY子さんが傍らに付き添っていた。

引継後、Hさんのベットサイドへ行くと、Y子さんは憔悴した表情で座っていたため、Y子さんを一旦帰宅させた。Y子さんの帰宅直後、私は朝の点滴を左側前腕に実施し、数分間状態観察をしていたが、Hさんは浅眠状態であったことから、他の患者のケアに取りかかることにした。点滴開始10分後、Sさんの歩行を介助し病室前を通りかかると、Hさんは起き上がろうとしていた。Hさんに「動いちゃダメですよ。針が抜けたら危ないですよ。ほんの少しの間がんばろうね。」と声をかけた。しかし、さらに15分後の訪室時、ベット上に座って点滴を抜こうとしていた。点滴針刺入部が腫れあがっていた。

私は、Hさんの言動、今朝の体温(38°C)や飲水量の少なさなどを考えた末、点滴時の両上肢を抑制することにした。抑制後、点滴は無事終了した。

設問3 N看護者がH氏を抑制したことについてどう思いますか。また、それはなぜですか。

設問3では自分たちの回答を求め、抑制に至った要因を多角的に分析・解釈し論理的妥当性を追求する。この過程から、抑制による「生命活動の安全」「事故防止」の看護は、H氏の「安楽・自立を導く」看護と対立・矛盾する認識を形成する。学生は看護者として「抑制をどう考えればよいのか」、H氏の「安全」と「安楽・自立」の看護に悩み、前回の自分たちの結論は妥当かに揺らぐ。その葛藤をより明確に認識できるよう、抑制に対する対照的な二つの資料(教材6)を配付し、次のグループ学習に備える。この時点では、多くの学生が健康状態の改善のために「安全が第一」「抑制は妥当」と考えることが予測される。

(2) 看護事例〈場面2〉と設問4：事例における倫理問題の定立と実践的解決

看護事例〈場面2〉(教材7)を配付し、設問4をOHPで提示する。設問4では〈場面1〉〈場面2〉の全体像から、看護実践に内在する倫理的問題を明らかにするとともに、その解決方法を立案させる。この過程を通して、「看護における矛盾の解決は実践のなか

にある」を形成する。

〈場面2〉では人間の共同体性、歴史・社会性を映し出したH氏のこれまでの生き方や生活、看護者との人間関係に焦点をあて、生命活動を助ける看護と人間らしさを支える看護との関係について考えさせる。設問4での授業時間は60分間を予定する。

[看護事例〈場面2〉(概要)]

点滴終了後、抑制をはずしたが、その後もベットからの転落や徘徊による転倒の危険を感じ、再度抑制することにした。「転んだら、また骨折して家に帰れなくなる。だからちょっと我慢してね。」と声をかけると、Hさんの表情がゆがみ、「Y子が、学校行くのよ」と言いながら起き上がる動作を繰り返していた。その後Y子さんが来た時も抑制されていた。私は事情を丁寧に説明すると、Y子さんは「かわいそうに、何も悪いことしていないのにね」「仕方ないですよね。母一人のために面倒はかけられないですものね。」とHさんの縛られている手をさすりながら応えた。

Y子さんによると、Hさんは小学校教員をしながら子育てや家事をこなしてきた方で、「母は自分が働いていることで、子供たちに肩身の狭い思いはさせたくないと言つて、何でも自分でやっていました。そうしないと気のすまない人でした。」とのことであった。入院前も自宅では自分の身の回りのことは自分でしようとし、Y子さんが手を貸そうとすると嫌な顔をしてY子さんの手を払い除けていた。「母の気の済むようにさせるようにしていました」と。しかし実際には、一人で排泄の始末ができていないこともあった。Y子さんが注意してもいつも同じことの繰り返しだった。Y子さんは「そんなときの母はとても満足げなのですが、何を言つても言うことを聞かないし…かといって目を離せず、疲れてしまいます。」とも話されていました。私は、Y子さんの話を聞きながら、昨日からのHさんの状況を考えていた。

設問4 人間と看護の本質からみて、〈場面1〉〈場面2〉に内在する矛盾を明らかにし、看護実践を考えなさい。

〈場面2〉のねらいはH氏の生活過程や家族の反応から看護者が問題と捉えた行動はH氏の人間性に根ざしていること、抑制する看護がH氏の人間らしさを脅

かしていることに気づくことである。学生は、「人間らしい健康回復過程を支える」看護の営みの実現のために、〈場面1〉から導き出した「安全」の確保と〈場面2〉による「安樂」「自立」をともに支えたいと考えるであろう。しかしながら、実際にはH氏の「健康回復を図る」看護と「人間らしさを支える」看護が矛盾すること、その背後にある看護体制や看護共同体の問題に気づくことが予想される。

ここでは学生がH氏への看護実践に内在する倫理的な問題を定立することと、その解決としてどのような具体的な看護方法を導き出すのか、その決断を引き出すことである。学生が認知障害のある高齢者の生活や行動の実態をイメージし、解決方法を考える上でのヒントが得られるよう、ビデオ「ほけなんか怖くない」(教材8)を視聴させる。

3)まとめ：「看護における矛盾の解決は実践のなかにある」

最後の授業時間120分間は発表会とまとめを計画する。発表会はグループにおける設問4での学習成果の発表である。発表は1グループ10分間とし、OHPシート2枚以内に発表内容をまとめさせる。

発表後にまとめの時間を20分間程度とする予定である。まとめでは学生が事例に取り組んできた過程を、人間・看護の本質を基盤にした看護倫理の枠組みにそって整理する。予定とする内容は、①事例を分析し、看護倫理の観点から再構成し、②学生の悩んできた倫理的に矛盾する対立点を看護の三側面から整理する。③看護者として倫理的な矛盾にどう向き合い解決しようとしたかを、学生の考えた看護実践にそって整理し解説する。そして、学生の立案した看護実践が看護上の対立・矛盾の解決として「看護体制に規定」されるなかで「生命活動の安全」と「人間らしさを活かす」ことを目的的に統一することで、生命力の消耗を最小にする看護を導き出したことを看護倫理の観点から意味づける。

最後に、レポート「看護倫理を学んで」を課す。

また、毎回感想票を配付し、学生の反応をみながら授業内容・進行を調整する。

上記した授業計画案は以下のような授業進行で行う。

(1講60分構成)

回	時間	学習内容	方法	教材
1	60分	1. オリエンテーション 2. 導入講義	一斉講義	・本単元の学習要項 ・OHP:人間・看護を基盤にした看護倫理の枠組み ・教材1:資料
2	60分	1. 新聞記事「ポアと抑制」と設問1	グループ学習	・教材2:新聞記事「ポアと抑制」 ・教材3:「抑制」に関する演習要項・教科書・ビデオ
3	120分	1. 抑制体験と設問2	演習	・教材4:ビデオ
4	60分	1. グループ討議 2. 設問1の発表(4G)	グループ学習	
5	60分	1. 看護事例〈場面1〉と設問3	グループ学習	・教材5:看護事例〈場面1〉 ・教材6:資料
6	60分	1. 看護事例〈場面2〉と設問4	グループ学習	・教材7:看護事例〈場面2〉 ・教材8:ビデオ
7	120分	1. グループ発表(全G) 2. まとめ 3. レポート課題の提示	グループ学習 一斉講義	・OHP: 本単元のねらい 看護事例の関連図 みんなが悩んだこと みんなの考えた解決方法

V. 授業実践の過程と評価

本稿で取り上げる授業実践過程は、興味深い学習過程を辿ったA大学看護学科2年生（編入生含む）56名を対象に10グループ編制で行った授業である。ここでは紙面の関係上、授業進行のうちグループ発表を中心に報告する。

1. 「人間らしい」看護・医療に背反する「抑制」の現実認識の形成

授業進行は、ほぼ予定通り行われた。導入講義後に1～3回の授業を通して新聞記事をもとにグループ討議、抑制体験、ビデオ教材の視聴を行い、4回目ではこれらの学習をふまえ、「抑制をどう考えたか、グループとしての考えをまとめること、またそれはなぜか」についてグループ討議させ、各グループの結論を発表させた。学習開始当初、「看護者として許せない」「人間として悲しい」「抑制の本質は縛ること」などの表現に終始したが、授業が進行するにつれて「なぜ」抑制するのかを多方面から討議していた。

発表会では、抑制に対する考え方についての結論が三

つの見解に分かれた。10グループのうち、5つのグループ（グループ2、4、5、6、7）は「しないほうがよい」「よくない」と発表し、3つのグループ（グループ3、9、10）は「認めてよい」「やむを得ない」であった。残りの2つのグループ（グループ1、8）は「結論が出せなかった」との発表であった。しかし、どのグループも“できるだけ”“基本的に”あるいは“最低限”といった条件づけをして結論づけていた。各グループの結論に至った理由や討議のプロセスを含めた発表内容をみると、結論の表現形は異なったが内容自体は類似していた。その典型的なグループの発表概要は以下のようなものであった。

●グループ4 「できればしない方がよい」

- ・結論としては、抑制はできればしない方がよい。それは、人間らしさを守るという意味で自由が奪われたり、人権が守られなかったり、身体機能が低下したり、家族の人たちが抑制を見ているだけでも痛々しいことがあるから。けど、抑制しないことで対象者の安全が脅かされたり、他の対象者の看護がおろそかになってしまったりということが起こって

しまうと、抑制しなくてよかったにはならない。本当に安全を守るために抑制か、看護者が負担を減らすために行っている抑制かをよく考えて行わなくてはならないと思う。

- 抑制しなくてもいいのではないかという気持ちを、抑制する前に常にもっていることが大切なではないか。看護者一人ひとりの意識を改善していくのがいいんじゃないかということになった。

●グループ10「最低限ならやむを得ない」

- 結論としては、例えば急性期のように患者さんの命を維持する、守るために最低限の抑制はやむを得ないのではないかということである。ただし、“患者さんの命を守るために最低限”というラインはどこか、“やむを得ない”という基準はどこかということは基準づくり個人としての見解だけでなく、組織として、あるいは人として一必要である。また、現場では患者さんや家族へのインフォームド consent が非常に重要なのではないか。
- 結論への過程では、まず安全性を考えた。看護の現場は忙しく危険な行動のある患者にまで対処する余裕がなく、マンパワーが不足している。目の離せない看護度の高い患者に対応が十分できない事態から考えた。しかし、人権という面だけで考えると、抑制という非人間的なことを忙しいからといって決してしてはいけないのではないか、縛った患者との信頼関係を失ってしまうのではないかとも思う。
- 家族の思いを考えると、患者の人権を守ってほしいという気持ちと、生命の安全を守って欲しいという二つは看護として当然なされるべきことと考えていると思われる。

グループ発表での学生の認識状況をみると、上記グループ4は「人間らしさを守る」ために抑制には賛同できないが、しかし抑制しないことで「安全が脅かされる」状況に疑いをもっていた。逆に、グループ10は「安全性を確保」するために抑制もやむを得ないが、抑制による「人権侵害も許されない」と述べている。つまり、両グループともに抑制には「安全」と「人間らしさ」が対立的であること、さらにそのどちらか一方の選択では看護の解決にはならないことを認識していた。グループ4は抑制によって「安全は守られる」

が、同時に「機能低下」をもたらすという人間の自然性の矛盾にふれていた。他のグループでも結論に関わらず、抑制は「筋力低下」「自尊心の低下」「人権侵害」をもたらすが、「時としてその人自身の安全を守るために、医療上必要なのではないか、また周囲の人の安全を守るために必要なのではないか」と考えており、生命保全の緊急性、急性期や術後などの健康状態によってその善し悪しは異なるのではないかと結論づけていた。

人間の共同体性からは、グループ4・10ともに看護者と対象者・家族との「信頼関係を失う」、「家族が痛々しい」との思いにふれていた。他グループも「看護は人間対人間の関わり合いで、人間らしさを奪う行為はその目的を果たしてない」「(ビデオから) 排泄習慣がつくよう改善していこうという過程自体が人間らしいのではないか」と、看護の共同体性に問題を感じていた。

歴史・社会性の観点では、グループ4を含む3つのグループで「看護者の意識」に注目し、8つのグループで看護体制の「マンパワー不足」「公正な看護配分」を挙げたほか、「抑制の全面廃止に対策が追いついていない」「抑制しないですむ措置を考えることが大切」と看護の現状を分析しており、その上で改善に向けて解決していく看護者の役割を発表していた。

以上から、学生は抑制する看護には人間の自然性と共同体性の各規定内部で、またこれらの規定間での対立があること、看護体制の不備を感性的に捉え、人間らしい看護と背反する現実があることに気づいていた。しかし、この段階で一応の結論づけは行っているが、抑制に向き合う現実感は薄く、一般論の域にあることも否めない。

2. 看護実践の過程と看護倫理の形成

1) H氏の生命活動を支える看護実践における倫理的问题への気づき

前節の授業計画にそって、5回目授業では看護事例〈場面1〉を配付し、設問3を提示した。グループ学習ではH氏の健康回復と認知障害による問題行動との関係から看護者が抑制したことの検討が主たるねらいである。

設問3を提示後、個別回答用紙を配付し自分の考えや感想の記述を求め、その後グループ学習とした。

事例提示直後の個別回答では、34名の学生がH氏への抑制を容認した。容認の学生は「発熱」と「飲水量の不足」「脱水」の観点から「点滴は必要不可欠」であること、「事故の危険」があり「安全に治療を遂行」するためと記載していた。また「看護者の他患のケア」「家族の休息」を考え、現実的には無理と判断していた。しかし、前回の自分たちの結論づけと異なり、あくまでも「点滴時のみ」の容認が前提であることや、H氏の「安全は確かに第一であるが、果たして安楽は図れるのか」と葛藤していた学生もいた。容認の学生がH氏の健康から「点滴は必要不可欠」を起点に考えたのに対し、抑制を否認した学生の根拠はさまざまであった。「H氏の言動や発熱、飲水量不足は抑制の理由にならない」「すべきでない」「もっと考えるべき」と、看護の規範から出発していた。これが抑制と治療への疑問へつながり、「点滴以外の方法」「医師と相談」「経口飲水への援助」などのケアへの努力、「家族の付き添いで点滴を無事終了」に着目した安全な点滴実施の工夫、「不安定な情動の要因は何か」のアセスメント不足が記載されていた。このように、容認の学生は健康状態の解明からH氏の症状の早期回復は優先すべき看護の役割と考え、否認の学生は本来の看護を照準に抑制の原因となった点滴は果たして唯一最善か、抑制以前に多角的に看護の可能性を考えることこそ看護の役割であると考えていた。

グループ学習では、これらの個別回答をもとに討議を深めていた。多くのグループで個別回答での「容認」と「否認」学生が意見を対立させていた。そこで、最後に「何に迷い葛藤しているのか」を問い合わせ、抑制に対する対照的な意見が掲載された2種類の資料を配付し、次回までに読んでくることを課し、終了した。

2) H氏の倫理的問題の定立とその「解決は実践のなかにある」の形成

ここでは授業計画6回目と7回目の授業実践についてである。

(1) グループ学習

6回目の授業では看護事例〈場面2〉を配付し、設問4を提示した。グループ学習では事例〈場面1〉〈場面2〉からH氏の自然性、共同体性、歴史・社会性の観点から全体像を理解し、H氏の「健康回復」と「人

間らしさ」との関係解明、倫理的問題の発見と解決のあり方を探求することが主たるねらいである。

これまでの学習経過から、グループではH氏の健康回復と人間らしさの対立的関係性には容易に気づいていたが、その解決に看護者として二者択一もできず、「では、具体的にどうしたらよいのか」に迷い、苦悩していた。さらに、看護実践の対立点はグループメンバー間の対立点ともなり互いの意見の主張に終始しているところもあった。授業終了時には、次回のグループ発表を知らせ、ビデオ教材を紹介し終了した。

6回目終了直後の感想票から学生の認識状況をみると、次のような特徴がみられた。

①前回抑制を容認した学生34名中18名は「抑制しない看護方針」や「抑制しないための看護方法」を記載し、H氏への抑制は必要ないと考えに転じていた。ほとんどの学生が抑制と人間的な看護の間で葛藤を感じたり、討論が行き詰まったりしていることを記載されていた。

記載例：点滴中に必ずベッドにいる必要はないし寝たまま行うこともなく、動いてはいけないわけではないことに気づかされた。点滴に慣れていない丑さんが点滴を抜きたくなるのは自然の欲求であり、それを無視して“安全”ばかりを強調し、その欲求に耳を傾けないのは看護とはいえない。人間は動くことで生を実感できるもので抑制は極力なくすべきと思う。抑制しなくとも安全に点滴を行う方法は必ずあると感じた。

②前回否認した学生16名中12名は前回とほぼ同様の回答であったが、グループ討議で容認する学生の対立意見の重要性を認め、「判断しきれない」と葛藤していることが記載されていた。

記載例：抑制しないことが最もよいに決まっているが、実際の現場で仕方がないと考えるのが楽なのだがそれでは何の進展もしない。患者と看護者の人間らしさの両方を満たすにはどうしたらよいのか。私たちが日常生活で人間らしく生きることは簡単であるが、痴呆（認知症）の入院患者の場合は人間らしく生きるために満たさなければならない要素がたくさんあるように感じた。安全と安楽は、どちらかが阻害されるともう片方も阻害されてしまうのではないのだろうかと疑問に感じた。

上記から、6回目の授業では学生の多くはH氏の生命活動内部の対立と現看護体制の制約という前回の学びに加え、H氏の健康状態の改善の重要性と人間らしさを活かす看護の役割、さらに看護体制の現実などの観点から意見交換し、グループ内の対立意見を收拾することができずにいた。実際、多くの学生が「行詰まった」「悩んだ」「答えが明確に出す苦痛だ」とも記載していた。これらの反応から、前回に比べて各自の認識で欠落・不足していた部分に気づき、グループ討議を通じてそれを追加・修正しながら看護の現実にある倫理的矛盾を認識したものと考える。

(2) 発表会

7回目の授業では発表を通して、看護実践の選択を迫られる葛藤の解消としてどのような最終結論を導き出したかを知ることである。発表では、特にグループ討議のプロセスや立案内容の根拠含めて発表するよう求めた。

グループの発表内容から学生の認識状況についてみると、看護判断が「抑制しない看護実践」(グループ1、2、3、4、5、6、7、10)と「点滴時のみ抑制する看護実践」(グループ8、9)の二つに分かれた。そこで、これら二つの異なる見解を発表したグループのうち、グループ2とグループ8を例示し、学生の看護倫理に関する認識の到達状況について検討する。

●グループ2 「抑制することなくH氏の人間らしい療養生活過程を支える看護」

- H氏は抑制されることを嫌がっており、看護者はH氏の人間らしさを阻害するとともに、看護者自身もH氏を縛る行為によって自身の人間らしさを阻害することになる。その要因には人員不足があり、抑制しないための看護体制・組織の改善が必要と思った。看護者だけでなく、ボランティアなどのサポートも考えられる。
- 看護実践では、第一にHさんの風邪を治すこと。風邪が治らないと体力的にも精神的にも前向きになれない。風邪を治すために点滴に代わるもの、例えば解熱剤を内服に切り替えたり、経口飲水の可能性を考えるなど、他に代わる方法はないか医師と相談することが先決だと思う。

- 第二に、風邪が治ったらHさんに「学校へ行こう」という話かけ、外に誘い出し、歩行による筋力回復を図ることで転倒も防げるのではないかと考えた。Hさんの再三の言動から散歩に行くことで精神的にも満足が得られるのではないか。
- 第三に、他の家族の協力を求める。Y子さんは次女だから他にも家族がいると考えられ、他の家族に会うことで心理的な変化が起こるかもしれない。Y子さんに負担が集中し、Y子さんの人間らしさや安楽が損なわれているため、他の家族の協力の可能性を考えた。家庭復帰につなげるためにも他の家族員の協力をY子さんと話し合うことを考えた。
- 最後に、行動パターンを知ること（期間を決めて観察）で、Hさんがいつ頃から動けるか予め予想することができ、看護者が注意して気を配ることができると考えた。

●グループ8 「点滴時抑制し、他の時間帯を人間らしく過ごせる療養生活を支える看護」

- Hさんの健康状態は発熱と脱水症状の緩和のために点滴治療中だが、認知症により危険や落ち着きがない。そのため抑制している。しかし、点滴針を抜くのは点滴管が嫌なだけで、学校に行くとか、Y子さんが声をかけると落ち着くことから、生きることへの欲求を感じた。
- 場面1の抑制では、メリットとして解熱・脱水症状の緩和、1時間半は拘束されるがその先の安楽が守られる。デメリットは点滴時間帯は自由に動けないことである。抑制しない場合は、自己抜針による健康状態や転倒の危険状況が続き、その後の安楽が阻害される可能性が高くなる。これらの関係から、点滴中は抑制すると考えた。場面2の点滴時以外に抑制した時のメリットとしては医療者の負担の軽減であり、デメリットは生活全体の自由を奪い、人間らしさを阻害することが考えられた。抑制しないことで無意味に自由を束縛しない、必要外に心身の苦痛を与えないことである。これらからの結論として点滴中以外の抑制はすべきでないとした。
- 看護実践では、Y子さんと医療者側との話し合いで看護実践を進めることになった。点滴中の抑制については抑制前に医療者側とY子さんの話し合いが必要だと思う。

- 点滴時以外は安全のために観察する時間を長くし、
Hさんが自分でできることは時間がかかるても、自分で行えることを増やす。

グループ8の発表後、他学生からの質問が相次いだ。
以下はその質疑応答の抜粋である。

質問：場面1で点滴中抑制した時、しない時のどちらも人間らしさに関することについてはどうなつか。点滴中以外に抑制することでの「人間らしさを失う」ことと点滴中抑制することでの「自由に動けない」ことは同じレベルとみていいのか。

応答1：看護者を増やす改善も必要で、そうなったら抑制はしない方がいいと考えている。人間らしさは確かに大切だが、抑制しない時にその後の安楽が阻害されるということは回復遅延などによる危険性の方が高いのではないかと考えた。

応答2：1時間半の抑制によって確かに自由はきかなくなるが、点滴以外の時間帯や風邪が(早く)治って点滴しなくなったら、Hさんの生活での人間らしさは守られるのではないか。もし抑制せずに徘徊し、看護者がそれを防止できずケガをしたら、Hさんの回復は妨げられて、結果Hさんの人間らしさも阻害されることになる。

質問：それなら看護者があまり努力してないと思う。
組織・体制の改善への努力や点滴に変わる援助の工夫をすればよいのでは?

質問：抑制中はやはり人間らしさを失うっていうことですよね？1時間半の間なら対象者の人間らしさは失われてもしょうがないと考えたのですか？それなら看護者としての人間らしさも損なわれると思うが。もう一つ、Y子さんは少しショックを受けているが「やっぱり仕方ないですよね」と言っている。(医療者から)言わされたら納得してしまう部分もある。Y子さんが本当に納得する前でも抑制してしまうのか？

応答3：抑制する前に家族や対象者に説明して承諾を得てから行うものだと思う。だから、まず話し合いをしなくてはいけない。それでY子さ

んと医療者側の話し合いを看護実践の一つにあげた。(抑制しない場合) Y子さんを頼りにしていて医療者側の負担軽減につながっていくだけだと思うので、結局誰かが見ていることになる。現状では看護者も無理だし、Y子さんに頼るのも無理という結論になった。

応答4：ここに大切なことを書き忘れていて、本当は看護体制を変えていくことも考えていて、これはとても大事なことだと思う。これができるば抑制をなくしていくことも可能だと思うが、今どうすればいいかを考えた。今の人手不足で、点滴中抑制したら人間らしさが失われてしまうが、それよりも点滴針を抜いて安全が損なわれる方がY子さんにとってダメなのではないか。

(時間の関係上、授業者がまとめ一旦議論をうち切る)

授業者：グループ8は看護者の不足や家族の負担、健康状態から考えて、1時間半の点滴を安全に実施できればそれだけ早い回復が見込まれるのではないか、そのことによってHさんも早く自由になれる。また点滴以外の時間帯をHさんらしく過ごせるような看護実践を考えることで、人間らしい看護を実践することになる。そしてそれは体制改善と並行していくと考えたんですね。(グループ8のメンバー、うなづく)

グループ2・8の看護判断の相違はクラス全体の対立点である。その論点は“H氏の人間らしさをどう考え、看護実践として体現するか”にあったといえる。

看護方針に相違のある2つのグループは看護実践ではどちらも「健康回復」を第一に考えていた。両グループとも第一にH氏の「発熱、脱水症状の緩和を図る」ことを挙げ、次いで「家庭復帰」や「今後の生活」をふまえた看護実践のあり方を探求した。グループ8では、健康回復には点滴治療は不可欠であるが「看護の人手不足」と「家族の負担」を考えると、「点滴時のみ抑制し早期回復を図り、他の時間帯はH氏の意思を尊重した看護をすることで人間らしさを活かそう」と判断した。グループ2は、H氏の人間らしさを脅かさないために抑制しない看護によって健康回復を図る援

助を考え、その原因となった点滴「以外の方法」について「医師と相談することが先決」であると判断した。

グループ2を含む「抑制しない」方針の8つのグループは、抑制「される側とする側両者の人間らしさを脅かす」ことであるとの考え方、点滴に代わる看護方法や点滴の安全な実施方法、さらにH氏の問題行動の原因や行動パターンを把握しH氏との関わりのヒントを得ようとしていた。グループ8は、点滴時と転倒防止のための抑制では目的が異なり、健康状態の早期改善を図るために「一時的な抑制は療養生活全体の安樂を導く」と考えていた。つまり、抑制しないことで発生する危険性と一旦危険発生した場合のH氏の不利益を予期したものであった。

このように、“人間らしさをどのように看護として体现するか”というグループ間の対立はH氏の生命活動内部での、さらに人間らしさを活かす関わりとの間に生じる看護実践の矛盾をより鮮明にするものであった。

“人間らしさの体現”の対立は家族に対する対応や治療後の生活支援のあり方にも現れた。グループ2は家族の心情にまで及び、家族の意に応える看護として協同することの大切さを考えていた。これに対し、グループ8は家族の協力を家族と医療者間の負担量という観点から考量しており、家族の協力は医療者側の負

担軽減のためと考えたようである。

グループ2と8に限らず、いずれのグループも看護における「健康回復を図ることと「人間らしさを支える」ことが対立的関係にある認識をもとに、本来の看護を実現するためにいかにして両側面を最大限に發揮させるかを考え、看護方法を導き出していた。さらに、多くのグループが「抑制の背景にある看護体制の改善」の必要性をH氏の看護実践を導き出す過程のなかでより現実的に捉えていた。

(3) まとめ

発表会の最後に、看護事例に取り組んだ結論として「看護の倫理的な矛盾は具体的実践によってのみ解決される」を導きまとめとした。まとめでは導入講義で行った看護実践と倫理に関する学習内容を再確認し、次いで看護事例を分析し、グループ討議内容や感想票をもとに学習過程で悩んだこと、それをどのように解消し看護実践に至ったかを振り返った（図2）。対象者の「生命力の消耗を最小にするよう、すべてを整える」看護は、現実のなかの看護実践に存在する科学的側面と倫理的側面の矛盾構造を認識し、その矛盾を統一する実践的判断によってのみ達成されること、その認識形成が倫理的、つまり個別の看護を可能にすることをまとめとし、終了した。

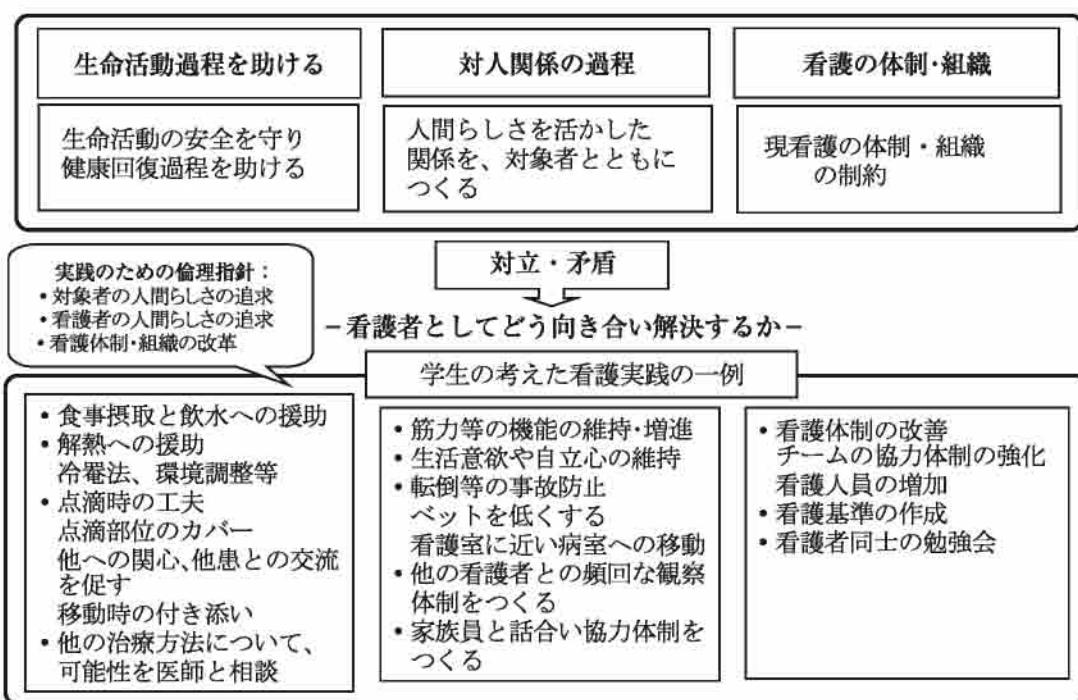


図2 学生の認識過程

V. まとめ

本単元の授業実践の過程での学生の認識をみると、授業目的はほぼ達成したと考える。

また、今回の授業ではグループ学習と発表を中心に行ってきた。それは看護倫理の形成という本単元の教育内容の特性からみて効果的な方法と考えたからである。グループ学習では同一課題に学習仲間と取り組み、メンバー間で意見交換し批判・対立することを体験することで倫理的な認識を深めていた。また、グループで一つの結論に集約する過程を通してグループへの帰属意識を高め協同することの意義を学んでいた。発表会のねらいは本単元の最終段階としてグループ間での意見交換や対立点をクラスで共有し、最終的に学生個人の看護倫理に関する認識の深化・発展を促すことであった。実際、発表会終了後の感想文ではほぼ全員が他グループの意見で学びを深めたと記載していた。特に、グループ8の発表に対しては約半数の学生が感想を記載していた。多くの学生が意外性を表出しながら、看護倫理の「答えは一つではない、だからこそ一人一人がしっかりと考えることが大切である」「いいか悪いかと一概に言える簡単な問題ではない」「こうあるべきだという答えはない」ことを形成していた。一方、グループ8・9のメンバーも「看護が必要なのは、患者がどういう思いで何を望んでいるのかをしっかりと知ること」「初めから“点滴・抑制”はするものと決めていたふしがある。より広い視野で主体的に考えることが大切」と自己認識を深めていた。

これまでの学習過程での学生の認識の変化や到達状況を振り返り、低学年の看護学生のための本単元の授業計画が人間・看護の本質を基盤にした看護倫理の形成を促す重要な役割を果たしたと考える。

教材関連の出典一覧

- 教材 1 F.ナイチンゲール、湯檍ます訳：看護覚え書 改訂第6版、現代社、2000 (Notes on Nursing: What It Is and What It Is Not, 1860)
- 教材 2 朝日新聞夕刊「窓－論説委員室から」、1995年6月23日掲載
- 教材 3 ①氏家幸子：基礎看護技術Ⅰ「抑制法」、医学書院
②看護技術ビデオ教材「抑制」

教材 4 NHKスペシャル「縛られない老後：痴呆老人を縛らずに看護－スタッフの格闘 患者の回復－」、1999年11月7日放映

- 教材 6 ①現場の声から「“抑制”は患者のため？ ナースのため？ それとも…」、EXPERT NURSE、13(2):28-31、1997
②「なぜ老人を縛らないか」（吉岡充、田中とも江：縛らない看護、医学書院、1999、20-23、76-77、133-135の抜粋）

教材 8 教育ビデオ教材「ほけなんか怖くない」

注)

- 1) 高村は、現象論的段階から本質論的段階への科学的認識の発展過程では中間項役割としての実体論的段階に媒介される特質をもつとする。本単元はこの科学的認識の形成における「概念的な再構成によって多くの規定と関係を含む総体として具体的なものへと認識するに至る」過程を、看護倫理の教育内容と教材の構造化に活用したものである。中間項的役割を果たす実体的イメージは「認識対象の本質的な構造を正確に反映した感性的イメージであり、感性的でありながら対象の本質的認識を媒介する実体的特質をそなえたもの」であり、科学的概念の形成過程ではこの「実体的イメージの形成が決定的な役割を担い、概念のなかに実体的イメージがとりこまれて一体化したものこそ、認識主体のなかで生きて働く真の概念である」と述べている（高村、1988）。また須田は、「人間の認識のすべて、ボトムアップとトップダウンの巧みな協力によって成立している。個別の認識はそれだけをいくら積み重ねても普遍にならないし、トップダウンだけの認識は公理的な整理が完成した数学の記述にのみ見いだせるにすぎない。両者は個別と普遍を媒介する特殊という環で結ばれている」と述べ、須田のいう「特殊の環」こそが実体的イメージである（須田、2005）。
- 2) グループ学習の意義は高村、須田の説に基づくものである。高村は、「認識の歴史的・社会的過程は、労働過程の協業と分業の発展過程と照応して、はじめの低次な集団的認識が個人的認識に分化するとともに、それらの個人的認識が相互に伝達・媒介されて認識の社会化をうながし、より高次な集団的認識を形成する過程である」と規定する。さらに、その

過程には①先人からの継承と次世代への送り伝える歴史的・時間的相、②個人的認識を相互に伝達・媒介・批判することによって認識の範囲を広げかつ多様にする社会的・空間的相の2相があると述べている（高村、1988）。須田は高村の「歴史的・社会的过程」に加え、人間の共同体的存在として協同する過程について述べ、教育的主作用である協同の意義を強調している（須田、2004）。

引用文献

- 1) 稲葉佳江：看護倫理教育の課題とその内容構成の試み，教授学の探究（北大大学院教育学研究科），18:145-161, 2001
- 2) 稲葉佳江：看護学教育における「人間の本質規定」－看護倫理の教育内容構成に向けて－，教育学の研究と実践，3:1-8, 2004
- 3) 大日向輝美，稻葉佳江：看護基礎教育における授業科目「看護倫理」の内容構成に関する検討，北海道大学大学院教育学研究院紀要，108:61-70, 2009
- 4) 稲葉佳江：看護基礎教育における「看護倫理」の指導に向けて－授業プログラム「抑制を考える」の試みから－，教授学の探究，19:123-138, 2002
- 5) 大日向輝美：看護倫理教育における歴史性・社会性の問題，教授学の探究，21:91-108, 2004
- 6) 大日向輝美：看護実践にかかる社会的規定要因の素描－看護倫理の教育内容構成に向けて－，教授学の探究，22:193-213, 2005
- 7) 須田勝彦：人間の本質規定－教育学の出発点を探るためのメモー，教授学の探究，21:77-89, 2004
- 8) 須田勝彦：数学的概念の形成－内包量の指導過程－，教育の過程と方法（城丸章夫編），新日本出版社，1976, 185-219
- 9) 須田勝彦：小学校高学年の数学教育の内容と相互関連について，教授学の探究，13:123-130, 1996
- 10) 高村泰雄：教授学研究の方法論的諸問題（その1），北海道大学教育学部紀要，19:1-13, 1972
- 11) 高村泰雄：物理学教授法の研究，北大図書刊行会，1987, 3-36
- 12) 高村泰雄：教授過程の基礎理論，教育の過程と方法（城丸章夫編），新日本出版社，1976, 41-77
- 13) 高村泰雄：自己意識と科学的認識の形成過程，北海道大学教育学部紀要，63:1-38, 1994
- 14) 藤岡完治，堀喜久子編：看護教育の方法，医学書院，2002, p7
- 15) 平野智美編：教育方法・技術，八千代出版，1995, 19-25

An Instructional Study on Basic Formation of Nursing Ethics in Nursing Education

INABA Yoshie*

Summary

The goal of nursing is to help restore patients to health and support the process of their living as human beings through human involvement with them. Therefore, nursing includes both a scientific aspect of analyzing and understanding health conditions based on specialized knowledge and an ethical aspect of respecting the beliefs and values of the patient. As these two aspects conflict and contradict each other in nursing practice, it causes an ethical dilemma for nurses. Based on this fact, nursing students recognized ethical problems in nursing practice, and prepared, implemented and evaluated a process to guide ethical judgment in nursing that integrates both aspects in problem-solving. The results are reported here as a "Lesson Plan for Nursing Ethics".

Key words nursing education, nursing ethics, teaching method, teaching practice

*Department of Nursing, Asahikawa Medical College

依頼論文

旭川医科大学病院における血液製剤使用量の変動とその要因

紀 野 修 一*

【要 旨】

血液製剤を安定的に確保するためには需要量の将来に渡る予測を立てることが必要である。そのためには、過去の血液製剤使用量の推移を知り、その変動要因を検討することが重要と考えられる。今回、旭川医科大学病院における過去の診療系別（内科系・外科系別）、診療科別血液製剤使用量を調査した。血液製剤の使用量推移は製剤種によって大きな違いを認めた。また、使用量は病院で扱う疾患構造の変化、治療法の進歩、適正使用の推進などの要因で変動することが明らかとなった。将来予測のためには、将来の人口構成はもとより、上記の要因を加味することが必要と思われる。

キーワード 血液製剤需要の将来予測、輸血管理料、血液製剤使用量、輸血の節約

はじめに

国内において、疾患別もしくは診療科別の血液製剤使用量を体系的にまとめた統計資料は、東京都が実施する「輸血状況調査」（インターネット上に公開されているものは平成14年～平成19年）以外見あたらぬ¹⁾。血液製剤を安定的に確保するためには、将来の需要を予測することが必要になる。その一助として、過去の血液製剤使用量推移からその変動要因を明らかにすることがあげられる。また、限られた資源である血液を有効に利用するには、適正使用の推進や血液を節約する方法も考慮に入れなければならない。

今回、旭川医科大学病院における過去の診療系別（内科系・外科系別）、診療科別使用量を調査し、血液製剤使用量の推移とその変動要因を考察した。また、血液製剤の適正使用や血液を節約する方法について考案する。

方 法

1) 輸血用血液製剤

1990年度から2008年度までに旭川医科大学病院で使用された赤血球製剤（RBC；Red blood cells：全血、赤血球濃厚液、自己血全血を含む）、血漿製剤（FFP；Fresh frozen plasma）、血小板製剤（PC；Platelets concentrate）を診療科別に集計した。また、内科系診療科と外科系診療科に大別し（表1）、使用傾向を把握した。

なお、1990年度から1999年度までは輸血部で年度毎に集計していた紙ベースの使用台帳から、2000年からは輸血部門サーバーに蓄えられたデータベースからコンピュータ集計したデータを用いた。集計の都合上、1990年度～1999年度については年度で集計し、2000年以降は暦年で集計した。

2) アルブミン

注射オーダーシステムが稼働した2000年から2008年までの使用量を診療科別に集計した。なお、2000年～

*旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部

表1 診療科と診療内容

内科系	
第1内科	循環器、呼吸器、腎臓、神経
第2内科	消化器、膠原病、内分泌、代謝
第3内科	消化器、血液
精神神経科	
小児科	
放射線科	
外科系	
第1外科	心臓・大血管、末梢血管、呼吸器、小児
第2外科	消化器
整形外科	
皮膚科	
泌尿器科	
眼科	
耳鼻咽喉科	
産婦人科	
麻酔科	
脳神経外科	
歯科口腔外科	
手術部	(手術中の使用分；血漿分画製剤のみ)

2005年は薬剤部の在庫管理システムのデータを用いた。その際、手術部における使用に関してはオーダリングシステムへの入力が行われていないため、製剤使用量を各診療科別に求めることはできず、手術部での使用量として一括集計した。したがって、手術部の使用量は全診療科の手術中に用いられた総量であり、各診療科の集計値には加算されていない。逆に、各診療科の使用量は手術中を除く使用量(病棟や外来での使用量)となる。診療系別区分では、内科系、外科系(手術以外)、外科系(手術中)と分類される。2006年～2008年はレセプトデータから抽出したデータを用いたため、手術中の使用量も各診療科別に集計されている。

3) 輸血管理料取得基準との関係

2006年度から保険収載された輸血管理料施設基準の中で、各施設における血液製剤の適正使用を評価する指標であるFFP(単位)とRBC(単位)の比(FFP/RBC比)、アルブミン(グラム)を3で除した値とRBC(単位)の比(ALB/RBC比)を2000年以降毎に求めた。

結 果

1) RBCの使用量推移

RBCの総使用量は2003年まで4000～5000単位で変

わらなかったが、2004年以降、外科系使用量の増加とともに増加し、2007年には8000単位を超えていた(表2-1、図1)。内科系使用量は漸増傾向にあり、2005年以降は毎年約2000単位使用していた。

外科系診療科の使用量は、第1外科、整形外科、泌尿器科、麻酔科が近年増加していた(表2-1、図2)。第2外科は1990年度から2005年にかけて漸減していたが、最近3年間は増加していた。他の外科系診療科の使用量は1990年以降大きな変化はなかった。

内科系診療科の使用量は、第3内科が1990年代後半から増加傾向にあった(表2-1、図3)。小児科では1990年代は400単位前後の使用量であったが、2000年以降やや増加していた。

2) FFPの使用量推移

FFPの総使用量は1990年まで8000単位前後であったが、2001年以降6000単位以下に減少していた(表2-1、図1)。総使用量は外科系診療科の使用量と並行して変化していた。内科系診療科の使用量は2000単位前後を推移していたが、近年は2000単位以下になってきた。

第1外科の使用量は1990年から1997年にかけて増加していたが、2000年にかけて減少し、2000年頃からは2500単位で推移していた(表2-1、図2)。第2外科の使用量は1500から2000単位程度であったが、1999年から2001年にかけて急増、以後減少し2008年には500単位以下となっている。他の外科系診療科の使用量は最高でも500単位を超えることはなく、大きな変動はない。

内科系診療科の使用量は、1998年頃までは第2内科の使用量が際立っていたが、以降減少していた。第3内科、小児科の使用量は500単位前後を推移している(表2-1、図3)。

3) PCの使用量推移

PCの総使用量は1994年まで6000単位以下であったが、以後増加し、最近は18,000単位程度の使用量である(表2-2、図1)。総使用量は内科系使用量の変動を反映していた。外科系の使用量は2002年まで年間2000単位以下であったが、それ以降次第に増加していた。

外科系診療科の使用量は第1外科が最多で2002年以降急増していた(表2-2、図2)。内科系診療科で

表2-1 診療科別血液製剤使用量

数値の単位は、赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤は単位で、アルブミンはグラム（g）で表す。
(*)；約80mlのFFPを1単位とする（2007年まで供給されていたFFP-1は1単位、FFP-2は2単位、2007年から供給されているFFP-LR1は1.5単位、FFP-LR2は3単位として計算。FFP-5は期間に関係なく5単位として計算）。

A. 赤血球製剤

診療科	1990 年度	1991 年度	1992 年度	1993 年度	1994 年度	1995 年度	1996 年度	1997 年度	1998 年度	1999 年度	2000 年度	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年
第1内科	325	208	122	243	267	172	174	144	265	271	217	172	118	106	100	148	200	234	250
第2内科	194	203	127	210	231	190	178	103	263	86	114	144	186	156	208	166	324	154	242
第3内科	525	308	314	339	304	387	411	364	621	484	590	638	920	660	508	1,198	976	1,041	1,083
精神科	0	0	6	6	0	0	0	0	10	2	0	2	0	0	0	0	14	0	12
小児科	316	220	138	264	452	558	220	398	520	232	372	272	440	538	600	454	488	468	368
放射線科	74	35	28	79	32	16	32	58	46	16	12	14	16	6	8	14	2	0	0
第1外科	1,598	1,242	1,304	1,440	1,495	1,589	1,871	1,855	1,440	1,191	1,152	1,593	1,975	1,783	2,502	2,501	2,906	3,274	3,000
第2外科	1,555	1,105	1,203	1,228	780	1,116	1,038	1,198	654	953	632	856	592	608	626	524	790	930	687
整形外科	353	289	257	284	289	329	243	104	277	248	264	226	228	214	170	234	481	633	536
皮膚科	15	120	12	19	14	63	105	55	42	46	56	32	28	20	8	48	44	60	34
泌尿器科	312	102	230	203	59	108	122	128	146	74	168	118	136	180	138	228	890	382	403
眼科	1	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	2	20	0	0	4	2	4	2
耳鼻咽喉科	351	266	190	102	272	132	168	154	71	190	196	101	50	134	72	144	158	106	166
産婦人科	228	265	276	197	145	201	197	151	210	314	178	246	330	268	251	218	214	253	180
麻酔科	0	8	30	26	17	40	8	10	10	0	0	0	0	0	2	66	192	372	526
脳神経外科	262	259	255	240	156	155	260	175	210	113	76	98	131	136	94	92	110	106	152
口腔外科	109	143	72	53	83	66	35	26	60	52	40	14	18	14	16	12	38	38	20
内科系合計	1,434	974	736	1,141	1,286	1,323	1,015	1,067	1,725	1,091	1,305	1,242	1,680	1,466	1,424	1,980	2,004	1,895	1,955
外科系合計	4,784	3,689	3,682	3,964	3,897	4,304	4,210	4,309	3,827	3,436	3,432	3,852	4,405	4,143	4,632	5,349	6,249	6,896	6,291
総計	6,218	4,775	4,563	4,933	4,596	5,128	5,062	4,918	4,845	4,272	4,057	4,526	5,188	4,823	5,303	6,051	7,327	8,056	7,661

B. 血漿製剤(*)

診療科	1990 年度	1991 年度	1992 年度	1993 年度	1994 年度	1995 年度	1996 年度	1997 年度	1998 年度	1999 年度	2000 年度	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	
第1内科	185	228	10	63	43	620	39	54	581	125	179	230	0	18	293	58	62	20	35	
第2内科	766	1,902	2,406	1,550	1,232	1,218	1,460	1,121	1,699	636	300	1,871	292	384	496	754	1,123	80	739	
第3内科	845	499	304	318	85	419	247	81	83	458	241	223	418	641	244	1,083	426	477	478	
精神科	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	12	
小児科	49	19	21	30	37	612	234	483	871	58	422	192	165	166	734	216	273	290	683	
放射線科	7	6	0	0	30	1	0	24	28	2	2	10	0	0	10	0	0	0	0	
第1外科	2,985	2,042	2,667	3,353	2,903	2,787	3,543	4,257	3,465	2,747	2,154	2,485	2,814	2,168	2,354	2,362	2,511	1,827	2,504	
第2外科	2,616	1,498	2,856	1,474	1,462	1,867	1,521	1,496	1,022	2,250	2,690	3,146	1,682	1,458	1,122	1,010	656	352	405	
整形外科	271	201	129	56	142	121	72	46	126	152	160	72	44	90	32	30	54	106	126	
皮膚科	0	140	39	10	0	48	16	102	0	16	14	18	0	4	0	0	0	30	24	
泌尿器科	178	76	255	214	62	75	121	155	122	96	99	160	168	76	66	118	134	66	39	
眼科	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0	0	6	22	0	0	
耳鼻咽喉科	246	169	166	59	208	103	136	148	118	309	278	142	30	88	42	88	16	4	21	
産婦人科	0	10	99	25	3	14	59	43	128	172	84	227	186	108	28	60	14	44	9	
麻酔科	6	5	19	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106	198	397	156
脳神経外科	144	251	207	107	47	42	137	102	91	38	26	6	14	66	16	36	16	0	54	
口腔外科	89	120	50	23	84	51	54	29	27	54	26	8	4	4	0	0	0	10	18	
内科系合計	1,852	2,654	2,741	1,961	1,427	2,865	1,980	1,763	3,062	1,291	1,144	2,026	875	1,219	1,777	2,111	1,884	867	1,947	
外科系合計	6,434	4,512	6,487	5,367	4,911	5,108	5,659	6,377	5,099	5,834	5,531	6,264	4,974	4,062	3,660	3,816	3,621	2,836	3,356	
総計	8,286	7,166	9,228	7,328	6,388	7,973	7,639	8,140	8,161	7,125	6,875	8,290	5,849	5,281	5,437	5,927	5,505	3,703	5,303	

は、第3内科と小児科の使用が主であった（表2-2、図3）。

4) アルブミンの製剤使用量推移

2000年から2002年には診療科全体で年間10万グラム以上のアルブミンを使用していたが（表2-2、図1）、2003年以降その使用量は減少してきており、2008年の使用量は約45,000グラムであった。特に、外科系の使用量はほぼ半減していた。

外科系診療科の中では、第2外科の使用量は2000年に約33,000グラムであったのが、2008年には約10,000グラムまで減少していた（表2-2、図2）。第1外科の使用量は10,000～20,000グラム程度でほぼ変化がない。

内科系診療科では、第1内科、第2内科、第3内科の使用量は減少傾向であった（表2-2、図3）。小

児科の使用量は漸増傾向にあった。

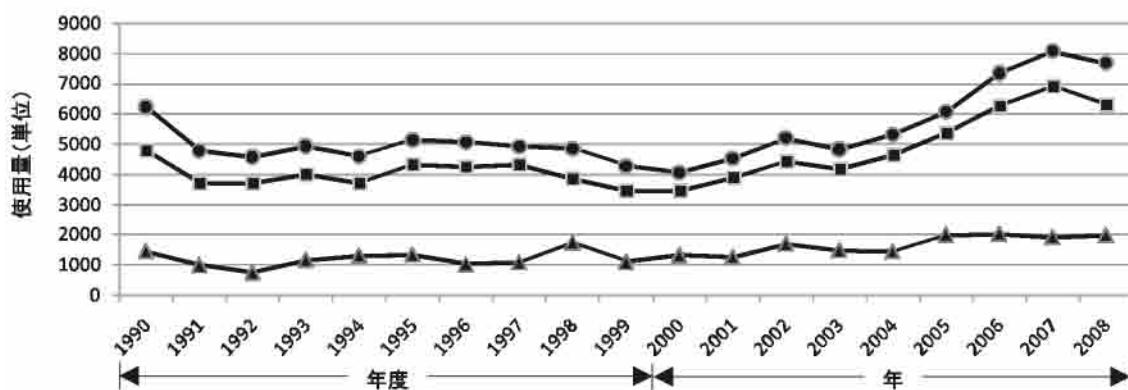
5) FFP/RBC 比

RBC、FFP、アルブミンの総使用量の推移を図4にまとめた。RBC 使用量は増加傾向にあるが、FFP、アルブミンの使用量は減少傾向にある。FFP/RBC 比の輸血管理料取得基準は0.8未満である。その比は1999年から2001年まで1.5を超えていたが、2002年以降次第に低下し、2006年には0.75と初めてその基準値をクリアし、現在に至っている。

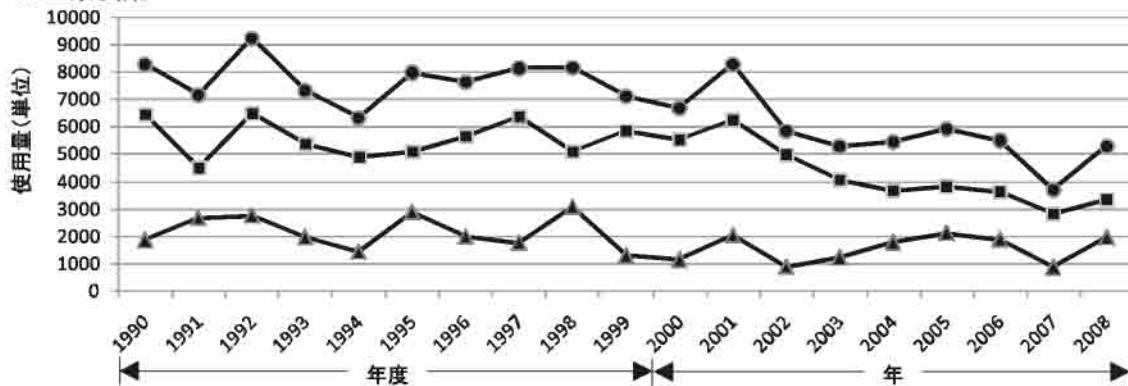
6) ALB/RBC 比

アルブミンの使用量は2002年から年を経るごとに減少し、ALB/RBC 比は2008年に初めて輸血管理料取得基準である2未満を達成した（図4）。

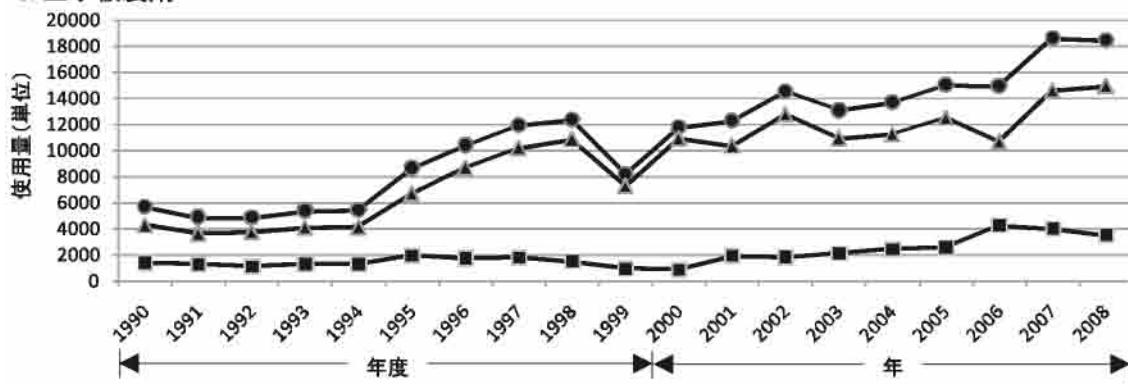
A. 赤血球製剤



B. 血漿製剤



C. 血小板製剤



D. アルブミン製剤

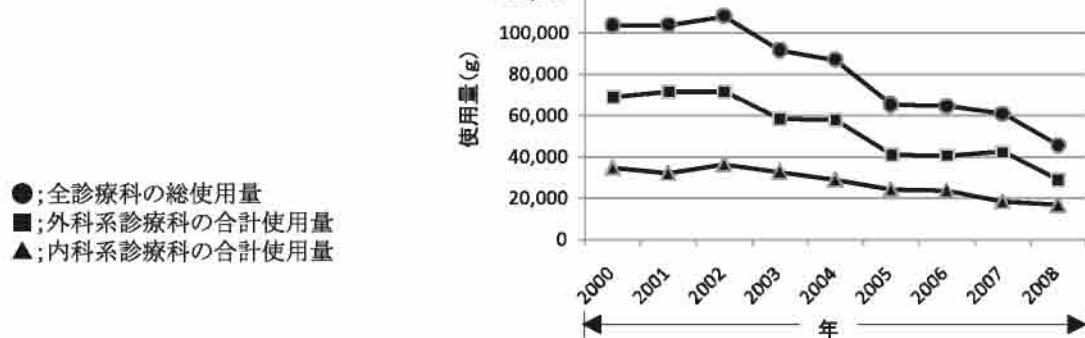
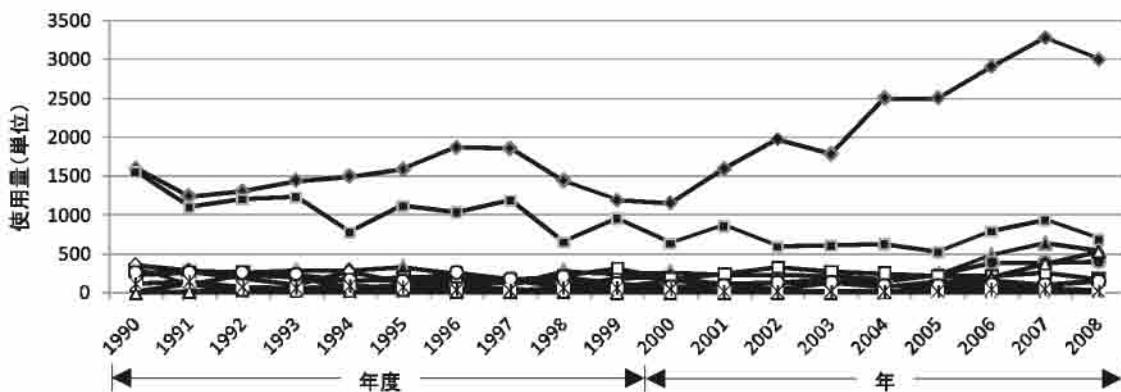


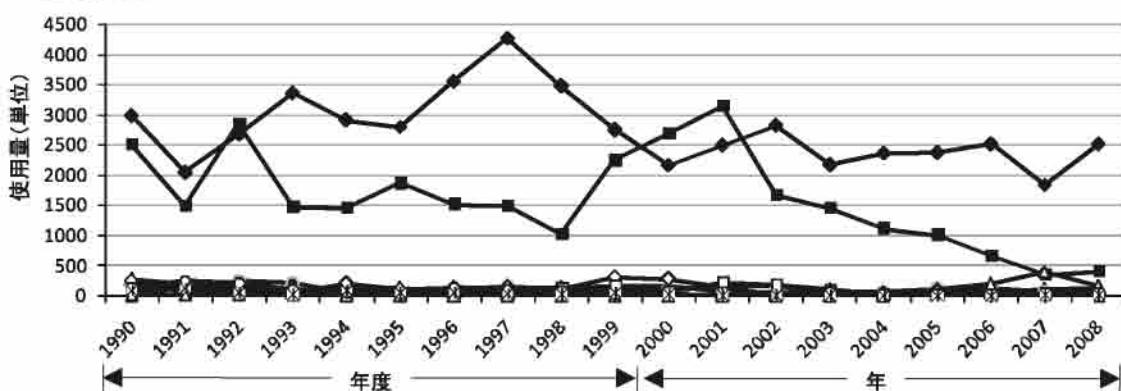
図1 診療系別血液製剤使用量の推移

●；全診療科の総使用量、■；外科系診療科の合計使用量、▲；内科系診療科の合計使用量

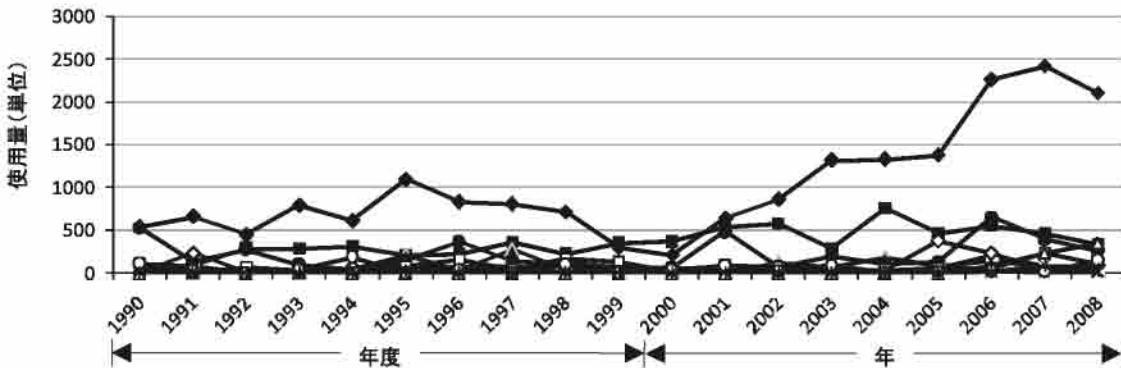
A. 赤血球製剤



B. 血漿製剤



C. 血小板製剤



D. アルブミン製剤

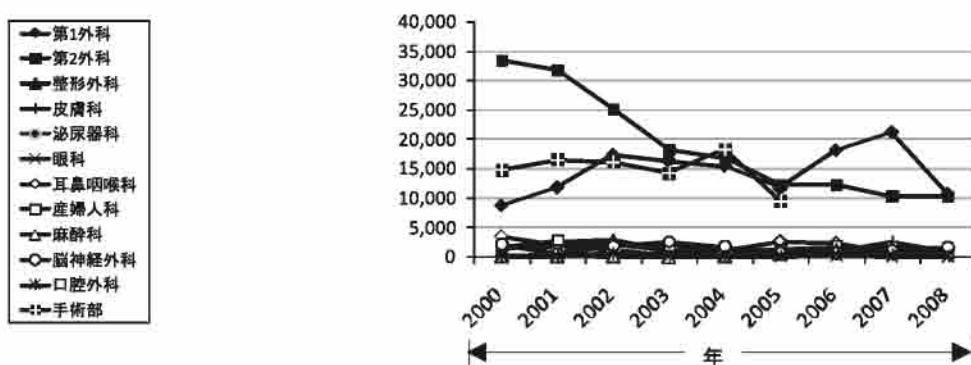
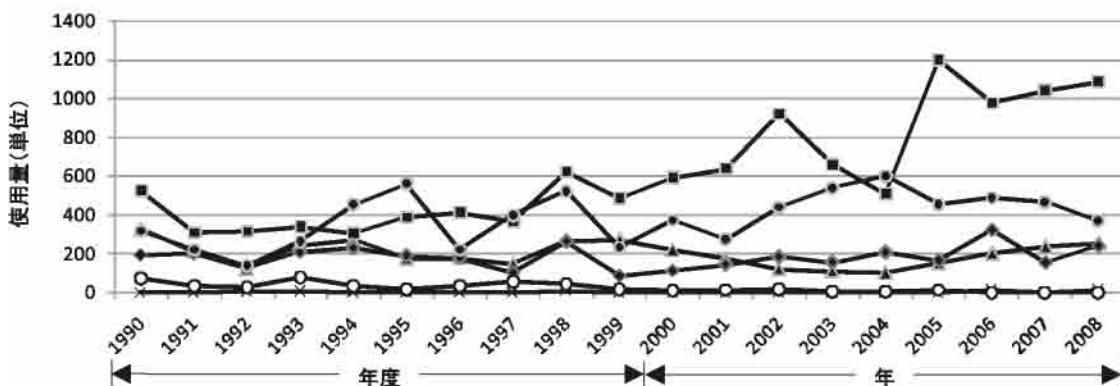


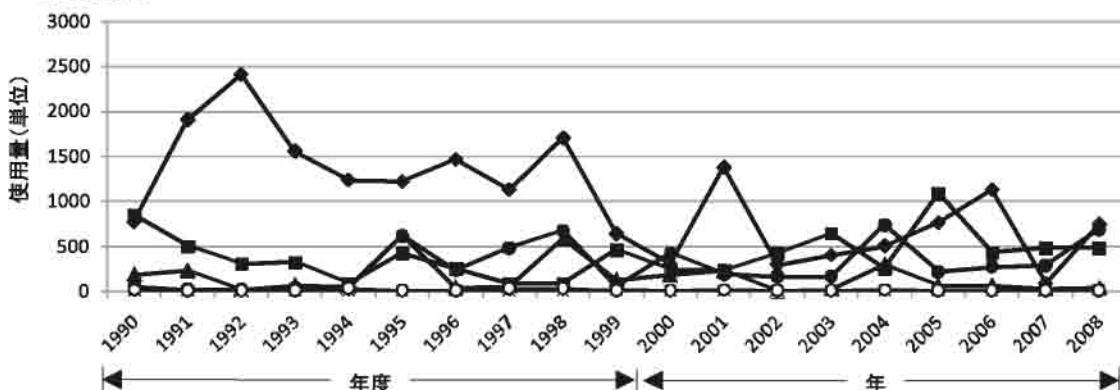
図2 外科系診療科の血液製剤使用量の推移

◆：第1外科、■：第2外科、▲：整形外科、+：皮膚科、●：泌尿器科、×：眼科、◇：耳鼻咽喉科、□：産婦人科、△：麻酔科、○：脳神経外科、*：口腔外科、■：手術部

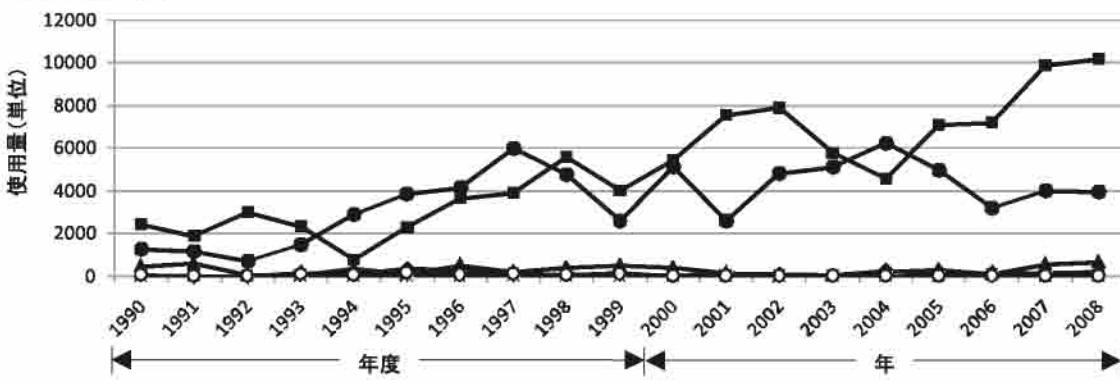
A. 赤血球製剤



B. 血漿製剤



C. 血小板製剤



D. アルブミン製剤

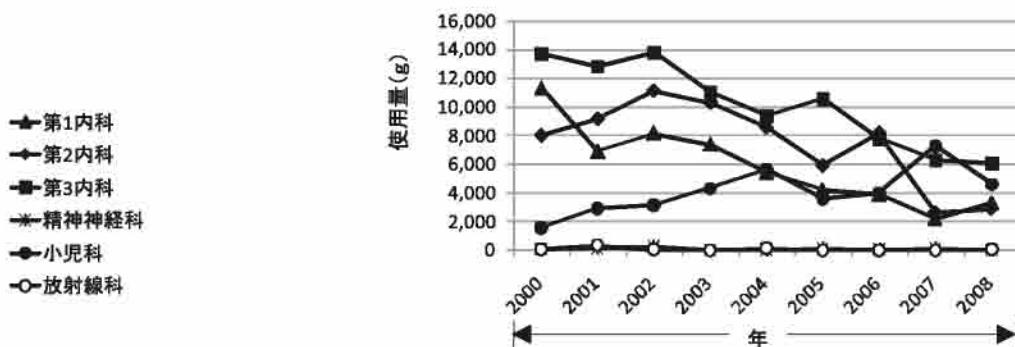


図3 内科系診療科の血液製剤使用量の推移

▲；第1内科、◆；第2内科、■；第3内科、*；精神神経科、●；小児科、○；放射線科

表2-2

C. 血小板製剤

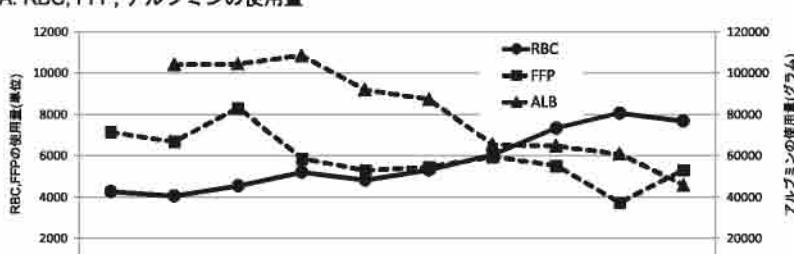
診療科	1990 年度	1991 年度	1992 年度	1993 年度	1994 年度	1995 年度	1996 年度	1997 年度	1998 年度	1999 年度	2000 年度	2001 年度	2002 年度	2003 年度	2004 年度	2005 年度	2006 年度	2007 年度	2008 年度
第1内科	475	599	70	60	365	85	525	210	395	515	385	175	0	50	200	290	125	580	665
第2内科	36	0	0	140	95	325	295	15	100	20	50	80	75	25	255	150	135	155	175
第3内科	2,485	1,866	2,973	2,386	760	2,270	3,645	3,880	5,570	4,004	5,394	7,550	7,865	5,780	4,540	7,080	7,175	9,865	10,180
精神科	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	55	0	0	0
小児科	1,253	1,162	680	1,430	2,840	3,826	4,130	5,985	4,754	2,562	5,079	2,549	4,785	5,095	6,215	4,950	3,155	3,965	3,935
放射線科	60	0	20	80	55	165	75	105	50	125	0	0	0	15	0	0	0	0	0
第1外科	546	663	452	793	615	1,095	835	810	715	300	215	640	865	1,320	1,330	1,380	2,260	2,415	2,100
第2外科	109	85	292	285	315	210	220	365	230	355	370	535	575	290	755	460	555	460	340
整形外科	74	6	0	6	35	204	20	270	20	0	20	0	120	70	180	80	135	65	20
皮膚科	0	78	0	35	20	90	0	40	125	40	60	0	0	85	0	50	210	85	70
泌尿器科	530	135	280	101	50	160	370	140	120	75	65	485	80	205	115	135	655	400	270
眼科	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	60	45	0	0	0	85	0	0
耳鼻咽喉科	0	225	0	0	55	70	65	75	0	0	0	0	0	0	20	370	225	15	80
産婦人科	10	10	70	30	10	90	160	45	170	140	20	95	70	35	40	65	65	240	110
麻酔科	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	75	235	345	
脳神経外科	113	26	0	40	190	0	35	0	100	0	35	85	30	90	0	20	25	20	155
口腔外科	5	10	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	85	30
内科系合計	4,259	8,627	3,743	4,061	4,115	6,671	8,670	10,175	10,869	7,226	10,908	10,369	12,725	10,950	11,225	12,470	10,645	14,565	14,935
外科系合計	1,387	1,247	1,094	1,300	1,290	1,939	1,705	1,745	1,480	910	845	1,900	1,785	2,065	2,440	2,560	4,255	4,020	3,520
総計	5,646	4,874	4,837	5,361	5,405	8,610	10,375	11,920	12,349	8,136	11,753	12,269	14,510	13,045	13,665	15,030	14,900	18,585	18,455

D. アルブミン製剤

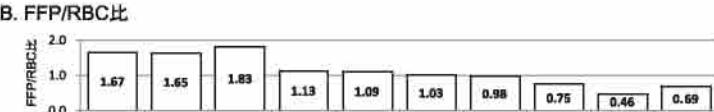
診療科	1990 年度	1991 年度	1992 年度	1993 年度	1994 年度	1995 年度	1996 年度	1997 年度	1998 年度	1999 年度	2000 年度	2001 年度	2002 年度	2003 年度	2004 年度	2005 年度	2006 年度	2007 年度	2008 年度
第1内科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11,358	6,903	8,165	7,400	5,438	4,220	3,918	2,213	3,307
第2内科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8,018	9,160	11,108	10,307	8,549	5,908	8,138	2,625	2,883
第3内科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13,701	12,842	13,793	10,997	9,342	10,560	7,817	6,300	6,063
精神科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	75	150	276	0	33	113	38	125	13
小児科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,568	2,950	3,171	4,331	5,624	8,617	4,008	7,294	4,626
放射線科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	86	346	38	0	116	13	13	0	38
第1外科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8,624	11,744	17,302	16,313	15,421	11,672	18,079	21,144	10,653
第2外科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	33,376	31,773	25,093	18,205	16,811	12,267	12,233	10,400	10,338
整形外科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,288	2,437	2,886	1,113	1,125	497	1,275	1,625	1,000
皮膚科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,826	1,750	2,122	1,096	893	498	890	2,563	925
泌尿器科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,657	1,753	3,111	143	885	1,353	1,713	1,613	1,212
眼科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	38	0	338	654	0	100	138	0	25
耳鼻咽喉科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3,506	2,066	2,125	2,286	1,196	2,629	2,325	763	1,150
産婦人科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,760	2,792	2,066	1,990	1,458	1,072	1,788	1,750	798
麻酔科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	140	157	50	11	99	471	1,093	975	838
脳神経外科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,053	555	1,771	2,507	1,686	598	618	1,108	1,650
口腔外科	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	157	254	511	138	213	283	575	388	183
手術部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14,847	16,520	16,135	14,283	18,215	9,512	—	—	—
内科系合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	34,804	32,351	36,546	33,033	29,100	24,429	23,930	18,557	16,908
外科系合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69,069	71,799	71,708	58,798	58,000	40,948	40,719	42,325	28,771
総計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	103,873	104,150	108,254	91,769	87,100	65,377	64,649	60,881	45,679

図4 血液製剤の使用量とFFP/RBC比、ALB/RBC比

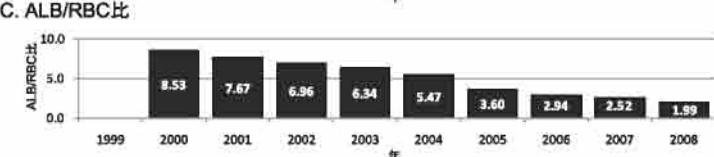
A. RBC, FFP, アルブミンの使用量



B. FFP/RBC比



C. ALB/RBC比



考 察

血液製剤使用量の増減した要因を当院における診療体制の変化などと関連づけて考察する。

1) RBC の使用量変動とその要因

2003年度まで赤血球製剤の使用量には大きな変化はなかったが、最近3年間で急増している。診療系別にみると内科系の使用量は漸増しており、1994年から本格的に診療開始した血液内科の患者増加が背景にあるものと思われる。外科系では第1外科の使用量増加が原因であるが、その理由として救急部門が本格稼働し心臓大血管外科救急患者数が増加したこと²⁾が考えられる。また、医療を取り巻く情勢として、2003年度から開始されたDPC（診断群分類包括評価）や国立大学法人化による手術件数増加³⁾が考えられる。第2外科の使用量は減少傾向にある。理由としては、大量に輸血を必要としていた肝臓外科手術手技の習熟、鏡視下手術の導入などが考えられる。

2) FFP の使用量変動とその要因

1990年度から2001年度までFFPの使用量はほぼ一定であったが、2002年度以降減少していた。外科系診療科では、とくに第2外科の使用量が減少した。この理由として、肝切除の周術期管理においてFFPの使用を制限したことがあげられる。2000年から2002年の間、肝切除の周術期管理にFFPを大量に用いていたが⁴⁾、著者が輸血部門に配属されてから血液製剤の使用指針に準じたFFP使用を推進した結果と考えられる。2003年から第1外科の使用量も減少傾向にあったが、心大血管疾患患者の増加により近年使用量の変動は少ない。また、1999年に厚生労働省から公表された血液製剤の使用指針⁵⁾が院内に浸透していったこと、輸血部において不適正と考えられるオーダーに対して担当医と協議するようになったことも要因として考えられる。

3) PC の使用量変動とその要因

1994年以降、PCの使用量は著明に増加した。主たる理由は、第3内科の血液内科診療が本格化したことと考えられる。近年、第1外科の使用量が急増しているが、心大血管疾患患者の増加によるものと考えられ

る。また、2004年から緊急手術に対する北海道赤十字血液センターからの血小板製剤の緊急搬送体制が確立し、院内血採血に頼ることなく緊急手術に対応できるようになったことも理由と考えられる。

4) アルブミン製剤の使用量変動とその要因

過去8年間でアルブミンの使用量は内科系、外科系ともに減少した。1999年に血液製剤の使用指針が改定され、その内容の院内周知により2002年から使用量が減少したものと推察できる。2004年に厚生労働省から発出された血液製剤の平均的使用量調査⁶⁾に2002年度の当院の使用実績を当てはめたところ、アルブミンの使用量は同一規模の病院の90%値をはるかに超えていたため、輸血療法連絡協議会を中心に適正使用を啓発、また各診療科において適正使用実践に努めたことによってさらなるアルブミンの使用量低減が達成されたものと考える。

5) 診療科別血液製剤使用の現況と対策

著者の前所属である第2外科において2006年、2007年にRBC輸血を要した患者の内訳を表3に示す。

表3 第2外科（消化器外科）主要手術における赤血球製剤使用の内訳

	症例数	RCC	AWB	RCC+AWB
食道切除	8	8		
胃切除・胃全摘	22	22		
直腸切除・切断	10	10		
肝切除	27	13	12	2
脾切除	27	9	13	5

RCC：赤血球濃厚液、AWB：自己全血

術前から消化管出血や低栄養などによる貧血をともなう消化管疾患手術患者では、自己血を用いた症例はなかった。消化器外科の中で出血量が多い肝切除や脾切除例では積極的に自己血が用いられ、自己血のみで手術が完遂している例が半数ほど認められた。また、肝切除、脾切除における出血量とRBC使用の関係をみると、約2000mlまでの出血量の場合は自己血のみで手術を終えることができると考えられ、より積極的な自己血輸血を推進する必要があると考えられる（図5）。

6) 今後の対策

輸血を必要とする患者の80%以上が50歳以上、約70%が60歳以上である(図6)。少子高齢化が進むことで、血液製剤を使用する人口の割合は増加することが想定される。一方、献血者は減少し続けている⁷⁾。1998年に渡辺らは、日本の将来推計人口から将来における血液製剤の需給予測を行った⁸⁾。それによると、2000年には血液製剤の需要が供給を上回るとされたが、幸い現在は供給不足に陥ってはいない。当院においては、血液製剤の使用指針に記載されている適正な血液製剤の使用が推進されてきているが、真に血液製剤を必要とする患者に将来にわたって十分な供給が継続されるように、今後も適正使用を進めて行くことが重要と考えられる。また、献血由來の血液製剤の使用を節

約する方策として患者自身が供血者となれる自己血輸血への取り組みをさらに進めることも必要と考えられる。

結 論

血液製剤の将来需要量を予測するために旭川医科大学病院における過去の製剤別使用量を調査した。診療系別、診療科別に使用実態が時間と共に大きく変化していることが明らかとなった。その要因として、①治療法や周術期管理法の変化、②診療体制の変化、③輸血関連体制の変化（輸血療法委員会、製剤供給体制など）、④病院運営形態の変化（国立大学法人化）、⑤政策による圧力（ガイドライン、DPC導入、輸血管理料の導入など）などがあげられ、将来予測にはこれらの要因による影響を加味する必要がある。また、適正使用の推進や献血血液の使用を節約する方策の導入などの要因も考慮すべきと考えられる。

謝 辞

本研究で用いたデータはこれまで輸血部門に関わったすべての職員の力によるものであり、ここに感謝の意を表します。本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）、血液製剤の安定確保のための需給量の将来予測手法の開発に関する研究（H18-医薬一般-023）の援助を受けた。

文 献

- 1) 東京都福祉保健局保険政策部疾病対策課献血移植対策係. 東京都輸血状況調査結果 平成14年～平成19年分.
http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryoku_isyoku/kakokekka/index.html
(2009年10月14日現在)
- 2) 旭川医科大学救急医学講座. 心臓大血管疾患手術症例数.
<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/emergmed/>
(2009年10月14日現在)
- 3) 旭川医科大学病院手術部. 旭川医科大学病院手術部における手術件数の推移.
http://www.asahikawa-med.ac.jp/index_h.php?f=hospital+patient+tyou_syujutsu
(2009年10月14日現在)
- 4) Makuuchi M, Takayama T, Gunven P, et al. Restrict-

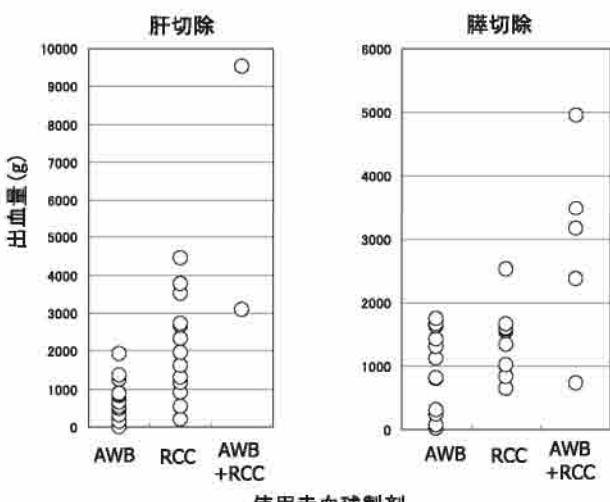


図5 肝切除・脾切除における出血量と使用した赤血球製剤種の関係

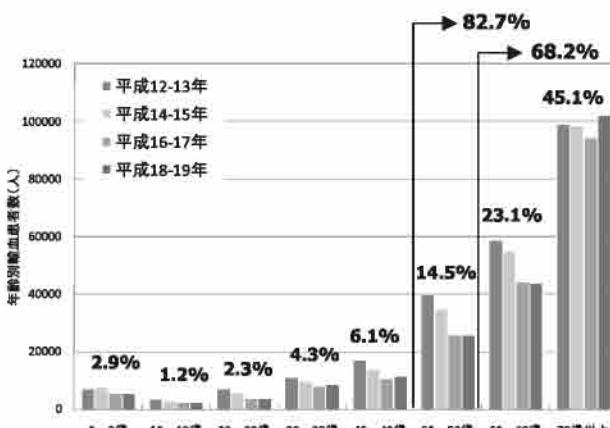


図6 年齢別輸血患者数
(東京都の調査¹⁾を元に作図)

- ive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J Surg*, 13(5): 644-648, 1989
- 5) 厚生省:「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」. 1999
- 6) 厚生労働省医薬食品局長. 血液製剤の平均的使用量について. 平成16年12月27日, 薬食発第1227001号.
- 7) 厚生労働省医薬食品局血液対策課. 平成19年版血液事業報告, 2007.
- 8) 渡辺嘉久, 高橋孝喜, 掛川裕通ら. 日本の将来推計人口をもとにした今後30年間の輸血用血液の需給予測. *日本輸血学会誌*, 44(3): 328-335, 1998

Factors affecting the changes in utilization of blood products at the Asahikawa Medical College Hospital in 1990 to 2008.

KINO Shuichi*

Key words blood utilization review, blood management fee, blood conservation

*Department of Medical Laboratory and Blood Center

エッセイ

旭川医大第1期生卒業30周年記念に思う —開学当初を懐かしみ、悲惨な医療の現実を憂う—

鮫 島 夏 樹

思い出すと、大学法案の承認が伸びて、変則的に昭和48年10月1日に、旧旭川教育大学校舎を借りて開校した旭川医大の第1期生が、曲がりなりにもその教養課程を終え、本格的に医学の勉学を始めた、多分、昭和50年秋に待望の医大病院が出来上がった頃と思うが、医学生たちに対する個人担任制度が出来た。初代の山田学長や、病院長だった黒田先生らが、かつての北大予科時代の、いわゆる個人担任制度（個担制度）を取り入れたのであろう。

本来の趣旨は、それぞれ特定の教師が、数名の学生の学業や生活の面で相談に応じたり面倒を見たりするために、いわゆる個人担任者になる制度であったが、学生たちは精々、落第（ヴィーコン－Wiederkommen）の確率が濃厚になると、何とか助けて貰おうと、頼みに行くためにだけに個人担任教師宅を訪れていた状況であった。

だいぶ記憶がおぼろげになって間違いがあるかもしれないが、当時私には、ア行の8名の第1期生が割り当てられたが、みな優秀な学生たちで、私の宿舎に集まつてはよく談笑したものである。たしか西谷、秋山、東、磯部、岩田、衛藤、大島、岡本君たち、だったと思う。そのうち西谷敏雄君のことは、名簿になかったので迂闊にも失念していたが、8月1日の記念パーティでの私のスピーチを聞いた第1期生の同じ秋田出身の佐藤政弘氏からの指摘を受け、遅まきながら思い出したことであったが、西谷君は早くから私の教室に入ることを決め、学生時代から教室の中島講師（後、助教授、医大病院手術部長、帯広畜大教授）の仕事を手伝っていたが、不幸にも急性白血病にかかり、学業半ばにして亡くなってしまった。中島君は医大の食堂で彼から白血球が3万以上で極度の貧血があると聞いたときの衝撃を思い出しているが、「人工臓器」に彼

の筆頭ネームで論文を出して、彼が喜んだことを話していた。同君の実家は秋田市で盛業の呉服業を営まっていたが、父上が悲痛な面持ちで、我々のところにお別れの挨拶にこられたことを思い出す。しかし本人の名前は旭川医大の学生名簿にはどこにも無い。ご両親にとっても、せっかく入学させた母校の名簿に、息子の名前が無いことをどう思われるだろうか。第1期生の名簿中に当然あってしかるべきで、大学の沽券に関わる重大な不備と考えるので、至急、きちんと記載してもらいたい。秋山君は学生時代から独自に積極的に医療調査などを行い嘱目していた人物であったが、同じグループの東君（現在、北海道赤十字血液センター勤務）に尋ねたところによると、卒業十数年後、ある製薬会社の寄附講座の教授となつたが、なにかしら心労があったのであろう、平成7年1月12日、ちょうど阪神淡路大震災の直前に自殺したことが悔やまれる。むしろ同期の代表者であった吉田現学長のほうが、この次第を知つておられるかもしれない。またかつてのラガーマンの豊橋出身の岩田君は数年前、帯広で開業中に頓死したことを同郷（愛知県）の大島君からの知らせで驚き、残念でならない。結局Aグループでは磯辺（千葉で実地医療に従事）、衛藤（奥羽大学薬学部臨床内科教授）、岡本（北大循環器内科）らが、前述の東、大島君と共に現在、5名となって残っているが、みな、医学研究あるいは実地診療にそれぞれの道で活躍していることはとても頗もしく、今後とも益々の活躍を期待している。そのうち大島君だけが卒業後、私の教室に入り、小児外科を担当してもらったが、現在、故郷、春日井市で開業し、多忙な日々を過ごしている。

彼らと私のアパート（A棟）で談笑していたとき、その中にたまたま高校時代ラグビーをやっていた大阪出身の磯辺君、豊橋出身の岩田君らと、ラグビーの話

になり、私もラグビーが大好きだったので、ラグビーチームを作ろうという話になり、私が名ばかりの部長となり、現在母校の産婦人科の教授になっている北見出身の仙石教授や東京出身の齊藤達也君（東京都中央みなとクリニック院長）らも加わり、当時、日赤病院にいた柳内先生に指導してもらい、以来、部員を集めて努力した結果、一応、道内ラグビー界のFクラスぐらいには入れる成績を収めるようになった。ところが、現在、第一外科に居る9期生の北田君（准教授）の話によると、最近、入部する学生が次第に少なくなり、15名のメンバーが組めなくなったと聞いて驚いている。何とか部員を集めて続けてもらいたいと頼んでいるところであるが、課外での部活動というものは、特に旭川医大のような学問的施設では、学問的な活動の一種の反映であり、象徴でもあるからである。

^{いきさつ} 経緯は忘れてしまったが、当時1期生の鈴木安名君（静岡出身）や2期生の足立瞳さん（北海道占冠出身）から、医療研究会を作って道内の医療の実態の調査と、可能な限りの健康診断や、農村の若い青年層との話し合いなどをしたいので、部長になってほしいといわれ、引受けことになった。以来、学生たちも途切れることなく集まり、お陰で夏休みごとに、初回、白滝村に、次回、旭川北方の江丹別村、3回目、枝幸・紋別間のオホーツク海岸に近い小村（名前は忘失）の、いわゆる無医村地帯へ行き、学生たちと共に、素晴らしい綺麗な農村の風景や、夏休み中も健気に働いている若い小学校の女性教師とわずか数名の生徒たちが元気にいつも学校に来てビニールで作ったプールなどで遊んでいる姿を見て、自分の子供たちも、こんな学校で育ててみたかった、と思うほどであった。その他のさまざまな素朴な風物に親しんだのはまだ忘れられない懐かしい思い出である。その後私自身は参加できなくなつたが、いつのまにか30年余りの歳月が過ぎて、この医療研究会がまだ存続していて、実地のフィールドワークはまだ行われているのだろうか。現在の医療研究会の部長である第一外科の宮本講師に尋ねたところでは、色々な医療調査は行っているが、残念ながら実地調査はおこなっていないということであった。あれから30年も経った今日のような北海道の医療情勢であるからこそ、実際に現地に行って、住民たちの暮らしぶりを体験し、彼らと話し合わなければ、いわゆる「僻地」なるものの実態など分かるはずが無く、ぜひ続けるよ

うに願っている。

当時、旭川医大は、1年前に出来た自治医大卒業生のノルマである9年間の僻地医療従事期間中、彼等の身元引受人の立場であったために、離島などで従事している自治医大出身者（林君ら）に呼ばれ、家内ともども利尻島や天売島に行き、取れ立ての海産物を浜辺で焼いて食べたことなど、楽しい体験を味わった。またま、第一外科に籍を置いた自治医大出身者（成田君）と私の先輩の娘さんの結婚式の仲人をした折、その2人が新婚旅行に穂高に登って遭難し、花嫁をかばった新郎の成田君のほうが凍死するという痛ましい事件が起こった。確かゴールデンウイーク中、私が北大同期の旭川市立病院院長の林君と一緒に旅行中の出来事で、私の教室の自治医大出身の小窪君（現在、公立芽室病院勤務）からの急報で大急ぎに引き返したことを覚えている。悲しい痛ましい思い出である。

旭川医大は、昭和48年、当時の田中角栄首相が医療過疎地帯解消のため、一都道府県一校のモットーで建てられた最初の国立の医科大学であったから話題を呼んだのか、第1期生たちが卒業して実地医療に従事し始めた頃、NHKがその実態を全国放送するという計画で旭川医大に実態調査に来たことがあった。本当は内科の方が適切であったろうが、病院長の黒田先生の命令にしたがって私の第一外科がひきうけた。その日、当時、北見枝幸其の他に出張していた第1、第2期生（前田君たち）ではなかったかと思うが、物々しいマイクロフォンや撮影機を担いできたNHKのスタッフらと医局で対面した。私は居合わせなかつたが、後で医局長らから聞いた話によると、出張した当事者の医局の者たちはあけすけに、外科医が行つても外科でなければならない仕事は少なく、手術すべき患者がいても、当地で手術を受けるぐらゐなら、親戚や知人の居る旭川や札幌で手術を受けるからと手術を拒否され、したがつて浜辺で魚釣りばかりしていたというような話になり、NHKが意図した目覚しい多忙な活躍を引きだすというわけには行かなかつたらしく。NHKもあきれて、ボールペン1本ずつ置いて、引き上げていったということであった。

このことは、今でも同じ「僻地」という実態を象徴するものであろう。そこには「医療過疎」は存在せず、あるのは30年前よりも益々進行してゆく一方の「住民過疎」なのである。住民たちの相談に応じて、的確に

助言し、指示できる家庭医、ないし、良く説明する能力のある保健婦さんや自治体の保健職員らがいれば充分であり、且つそのほうが重要なのである。今日の日本の医療制度では、そのような住民過疎地帯に永住するような医者は、家族ともども安心して暮らせる条件（子弟の教育に心配せずに永住できる条件、このことについて私は、当時、ある小委員会で提案したが、国立大学という理由などで否決されたことを記憶している）が無ければ、生まれない。現実的には、このような住民過疎地帯でも保健衛生部があり、各家には車があり、場合によってはヘリコプターも飛び交う今日のわが国の経済状態では、手遅れになることはないし、医療事故も起こらない。今日のような医の本質を忘れ去った医療情勢下では、手遅れになったり、医療拒否が起こるのは都会（例えば、東京、札幌、旭川など）だけである。現実の医療過疎は、医者で溢れた都会だけに起こる。

あの時代の卒業生は、アンビシャスでありロマンチックだったと思う。彼らは純粋に医者としての使命感に溢れ、患者を忌避したり、たらいまわしにするようなことなど、考えもしなかったことだろう。それが何ゆえ、今日のように本物の医者がいない、医者になる資質のない偽者ばかりの日本になったのだろう。何が今日のような滅茶苦茶な医療事情にしたのだろう。その一番の元凶は、新設医大の実績も調査せず、それらの経験を踏まえてその後の参考にする考えも無く、何ら前後の引継ぎすらしない、医学生の数を増やせば、ただ都会だけに偽医者を溢れさせ、医療事情を益々悪くするだけなのを知らずに、「僻地の医師不足を解消できる」と安易に考える、何らチェック機構（試験）の無い有害無益な研修医制度（本来なら、医学教育に最も重要なものであるべきもの）を作った無教養かつ低劣極まりない、本当は医学教育や医療のことなど何も考えない、ただ自分の出世や天下り先しか念頭にない、その場限りの医学教育官僚である。

20世紀後半から、諸科学は画期的な進歩を遂げ、医学も真に自然科学の仲間入りをした。その原動力は、エレクトロニクスと情報化と、医学の分野では分子生物学であろう。しかし皮肉なことに、これらの進歩が目覚しければ目覚しいのに逆比例して、実際の医療には負の影響が顕著になった観がある。私の院長時代、最後の1年間は、病院業務をコンピューター化するた

めに、日本電気と頻繁に会議を重ねていた時期であったが、それがあつという間に、今日のように、どこの医療施設でも、医者の机上を完全にパソコンが占領する時代になって驚いている。

そのお陰で医者は、「パソコンの画面は見るが、肝心の患者自身を診ない」という奇妙な惨状が生じた。その結果、患者の身体を診察する技術を忘れ、というよりも診察術を学ばず、したがって医療に一番大切な人間関係を失ってしまい、眞の医者でなく、一介の技師以下の人間になってしまった觀がある。この7月に亡くなった私の妹は、胃がん手術（内視鏡下手術）後、2年足らずで再発して死んだ。妹はその間、頻繁に何の役にも立たない病院を訪れたが、身体を診察されたことは一度も無く、ただ検査データだけを知らされ、結局、治療の方法なしと宣告された。以来、自宅で最寄りの医者に見てもらい、つい先月の7月9日に死亡した。その最寄の医者は旭川医大の13期生だった。

私はそのとき思った。旭川医大出身者は、北大や札幌医大より後発であるため、幸か不幸か、民間の診療所で働くものが多いので、大病院に専門医として勤めるよりも、じかに患者本人と接触して医療するため、眞に患者の相談相手になり、生涯、身元引受人のような役目をすることになると思われる。実は、医療に一番大切なのは、このことなのである。医者の本質が問われるのはこのことなのである。わが大学の卒業生は、大部分のものが実践的臨床医になるであろうと思われるが、諸君はなによりもこのことを忘れないでほしい。金儲けオールマイティのわが国であるが、それをしたいなら、医者になるべきではない。もっと他にはるかに容易な道がある。

不幸にして、わが国の医師会は、自分の利益（金銭的利益）に汲々として、政治的にどちらの政党に属したら得をするかを考えるような、まるで政治団体であるかのような世界最低、最悪の医師会である。本来なら、他の先進文化国家のように、医師会がその国の政府、医者、医学校に対して、医学教育はどうあるべきか、どんなに小賢しくとも医者としての資質のない者を、如何にして排除すべきか、をはじめ、福祉のための医療－医療は営利を追求する企業ではない－が如何にあるべきかを示す立場にあるはずである。そしてまず、医療制度を抜本的に改める必要がある。そのためます第一に、国民皆保険を堅持した上、「診療所と

病院の機能分離」を断行すべきである。既に既存のものが無数に競い合ってあるため、整理することは大変と思われるが、医師会の識者たち一今や本学の初期の卒業生たちが全国各地の医師会の中核となり、重鎮になっていると思われるーが真剣に考えるべき問題であると思う。私が言うまでも無く、これは既に2、30年以上も前から識者に指摘されてきたことであるが、利己主義に凝り固まった医師会自体が反対したのであろう。これが実行されれば、わが国の医療事情の問題点の大半は解消し、国民の税金の無駄遣いもなくなるだろう。

卒業後30年も経って、当初の意欲とは裏腹に、どうしてわが国の医療状態はこのようにまで下落したのだろうか、本学開設当時、私が接した卒業生たちにしても、今日、如何なる所感を抱いているだろうか。今や諸君は、それぞれの立場で、日本の医学や医師会の主要メンバーになっているのだから、自ら、働きかけて医師会のくだらない体質を改善し、医学教育を改革し、文科省初め各医学部に対して指導的立場になり、本当に国民のための医師会になってほしい。

(旭川医科大学名誉教授・元副学長・附属病院長・外科学第一講座教授)

投稿論文

Pro-Drop and Verb Second in Old French : A Weak Phonological Approach to X-second Phenomena

MIYOSHI Nobuhiro*

[Abstract]

It has been argued that there is a connection between null subjects and the verb second (V2) order in the Old French (OF) of the 12th and 13th centuries. However, such a connection poses a number of problems if one tries to link V2 with the *pro-drop* parameter. The present paper claims that null subjects in OF are not *pro*, but results of argument deletion imposed by a certain PF requirement governing X-second phenomena, thus supporting the claim that V2 requires PF considerations (cf. Anderson (1993), Bošković (2001), and Chomsky (1994, 1995)).

Key words | V2, pro-drop, Syntax-Phonology Interface

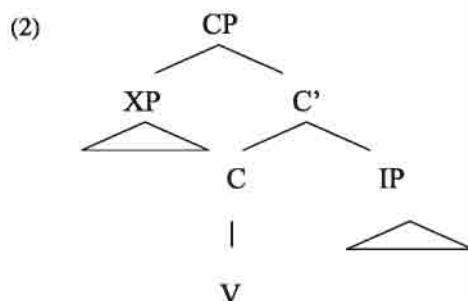
1. Theoretical Background

One of the most important findings in Generative Linguistics during the past decades is that every syntactic constituent has its head. The bare phrase structure theory in Chomsky (1994, 1995) derives this endocentricity from the structure building operation Merge, eliminating stipulations of the X'-theory and trying to give a deeper explanation to the phrase structure of human language. Thus, under the bare phrase structure theory, phenomena previously accounted for by substantially referring to the X'-theory raises a new issue. Such phenomena include the Verb Second (=V2) requirement as indicated by the contrast in (1), where the finite verb has to occupy the second position of the sentence:

- (1) a. Diesen Roman **las** ich schon letztes Jahr (German)
This book **read** I already last year
b. *Diesen Roman ich **las** schon letztes Jahr.

The V2 requirement on the finite verb has been

accounted for by crucially relying on an X'-theoretic assumption that only one specifier is allowed per maximal projection. It has been argued that in the V2 order, the initial element occupies the spec of the highest maximal projection — CP, and the finite verb raises to the head of the maximal projection C, as schematically illustrated by (2):

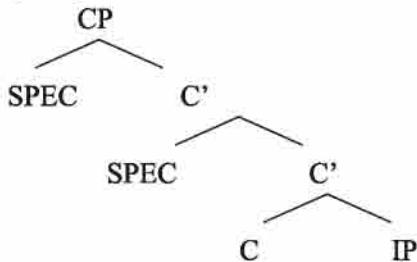


Given this assumption, (1a) is well formed because the highest constituent Dinesen Roman can move to the spec of CP. On the other hand (1b) is ill-formed, because the pronoun ich cannot find its appropriate landing site or the finite verb does not rise to C.

*旭川医科大学

However, this widely accepted account is hard to maintain under the bare phrase structure theory, since the assumption refers to the X'-schematic property, which seems to be underivable once we discard the X'-theory. The operation Merge concatenates two syntactic objects and creates a new syntactic object. So, by definition, the operation can create a structure containing multiple specifiers, as illustrated in (4):

(4) Multiple Specifiers



An obvious question then is: How can we derive the V2 effects? If we adopt the bare phrase structure theory, it virtually implies that there is no room for any purely syntactic approaches to V2 effects. Thus, a fruitful line of research seems to be to consider the role of PF in V2 phenomena, a direction suggested in Chomsky (1995): the V2 property may belong to the phonological component.

V2, as the term suggests, involves a property of linear order. Given the most restrictive assumption that syntax is order-free (cf. Kayne (1993), Chomsky (1994, 1995)), a natural place to look at should be the Syntax-PF/ Morphology interface. The task, then, is to derive the V2 effects by exploring "division of labor" between Syntax and PF. Incorporating the core insights of Anderson (1993) that X-second phenomena such as second position clitics and V2 should be given a unified treatment, Bošković (2001) argues convincingly that in order to account for X-second phenomena, "division of labor" between Syntax and PF is essential, putting forth the weak phonological approach to X-second phenomena. Since this approach is the only approach that can be translated into the recent version of a minimalist program in a straightforward way, an issue concerning V2 is, therefore, to evaluate the validity of the approach.

The aim of this paper is to show that the weak

phonological approach not only provides a natural account for null subjects in the Old French (=OF) of the 12th and 13th centuries, but also solves a dilemma concerning null subjects and V2 in OF.

The structure of this paper is as follows. The next section provides a survey of relevant facts about OF and states hitherto neglected (or unnoticed) problems with the interaction between the *pro-drop* parameter and the V2 parameter. In section 3, adopting the weak phonological approach, I argue that null subjects in OF are deleted arguments and the deletion operation is imposed by a PF requirement that derives V2 effects. Section 4 provides an account of relevant properties of null subjects in OF.

2. Data and Issues

2.1. V2 and Null Subjects in Old French

In this subsection, I discuss two properties of OF: V2 and null subjects, and then follow with a brief discussion of two generalizations that seem to suggest a link between V2 and null subjects in OF.

It is generally accepted that OF is a V2 language.¹ The finite verb occupies the second position of matrix clauses, regardless of the type of the initial constituent:

- (5) a. SUB +V + OBJ (OF)
Il **regarde** l'enfant, ...
He **looks-at** the-child
"He looks at the child, ..." (*La Queste del Saint Graal*, 2, 29; Vance (1997))
- b. PP+ V +SUB OBJ (OF)
A cel conseil **ot** Nichodemus amis
At that meeting **had** Nichodemus-nom friends-Acc
"Nicodemus had friends at that meeting."
(*Roman du Graal*, 26; Adams (1987))
- c. AP+ V +SUB ... (OF)
Bel sont il voirement
beautiful are they truly
"They are truly beautiful"
(*La Queste del Saint Graal*, 156, 22; Vance (1997))
- d. Adv+ V +SUB+OBJ (OF)
Einsint aama la damoisele Lancelot
Thus loved the young lady-Nom Lancelot-Acc

"Thus the young lady loved Lancelot."
(La Mort le Roi Artu p38; Adams (1987))

As pointed by Adams (1987), Foulet (1982), Hirschbuhler (1995), Roberts (1993), Vance (1997) and Vanelli, Renzi, and Beninca (1983), and others, OF allows omission of the subject as shown in (6):

- (6) Si firent grant joie la nuit. (OF)
 So made.3.pl. great joy that night
 "So (they) had a very good time that night"
(Robert de Clari XII; Adams (1987))

It has been argued that there might be a link between V2 and null subjects in OF because these two properties seem to be contingent on each other. The argument is based on the following two observations.

First, as reported by Adams (1987), Foulet (1982), Hirschbuhler (1995), Hulk and van Kemenade (1995), Lemieux and Dupuis (1995), Roberts (1993), Vance (1997) and Vanelli, Renzi, and Beninca (1983), and others, the basic context in which omission of the subject is possible is in the "inverted" V2 order. The following examples illustrate this point.

- (7) a. Tresqu'en la mer **cunquist** la tere altaigne (OF)
 Until the sea conquered the land high
 '(He) conquered the high land all the way to the sea'
(Roland, 1.3; Roberts (1993))
- b. Après **cunquist** Orente la cité (OF)
 After conquered Orange the city
 'Afterwards (he) conquered the city of Orange'.
(Le Charroi de Nîmes 1.7; Roberts (1993))
- c. Si firent grant joie la nuit. (OF)
 So made (they) great joy that night
 "So (they) had a very good time that night"
(Rovert de Clari XII; Adams (1987))

Second, there is also a historical correlation between V2 and null subjects in OF. Adams (1987) and Roberts (1993) observe that null subjects and V2 in OF underwent changes during the Middle French period and both disappeared by

around the 16th century.

2.2. Two Problems with connecting the V2 parameter to the Pro-drop parameter

As shown in 2.2, there seems to be a connection between null subjects and V2 in OF. Technical details aside², previous analyses have argued that there is a certain syntactic device that connects the *pro-drop* parameter with the V2 parameter, on the assumption that null subjects in OF are *pro* (cf. Adams (1987), Roberts (1993), Vance (1997)). But I will argue below that such an approach, assuming the parametric connection between the *pro-drop* parameter and V2, is problematic at least in the following two respects and ultimately faces a dilemma.

2.2.1. Problem 1: Is there a connection between Pro-Drop and V2?

If a parametric option that allows *pro* were related to the V2 option, we expect some sort of implicational relations between the two. However, V2 can be neither a necessary condition nor a sufficient condition for the availability of referential *pro* as in (8).

(8)	Language	Verb Second Requirement	Referential pro
	Old French	Yes	Yes?
	German	Yes	No
	Icelandic	Yes	No
	Norwegian	Yes	No
	Faroese	Yes	No
	English	No	No
	Chinese	No	Yes
	Japanese	No	Yes
	Italian	No	Yes
	Spanish	No	Yes

This cross-linguistic observation suggests that the connection between null subjects and V2 in OF seems to be language-specific and hence it is impossible to account for the connection by associating the V2 parameter with the *pro-drop* parameter.

2.2.2. Problem 2: Skewed Pro?

It is also problematic to simply assume that OF is a

pro-drop language because null subjects in OF are rather different from *pro* in other *pro-drop* languages in the following two respects.

First, unlike *pro* in Spanish and Italian, null subjects in OF are not governed by Chomsky's (1981) Avoid Pronoun Principle. Observe the following contrast:

(9) a. Italian (cf. Vanelli, Renzi, and Benincà (1985))

Il professore_i ha parlato dopo che *pro*/**lui*, è
the professor_i has spoken after that *pro/he*, is
arrivato
arrived.

"The professor_i spoke after he_i arrived"

b. Old French (Villehardouin XXV: Adams (1987))

Einsi corurent par mer tant que il vindrent à

Thus ran.3.pl. by sea until they came to
Cademelèe.

Cadmèe

"Thus (they_i) ran by sea until they_i came to Cadmèe."

In (9a), the subject of the adverbial clause in Italian has to be *pro* in order to get the indented interpretation, as predicted by the Avoid Pronoun Principle. (9b), however, shows that a null subject in OF is never obligatory even in a similar context. Though the exact nature of the Avoid Pronoun Principle is not clear, assume that the principle is "a subcase of a conversational principle of not saying more than is required (Chomsky (1981: 65))." In (9b), the omission of the subject of the matrix clause indicates that *pro* can be used in order to refer to the set of individuals in question. However, contrary to what the Avoid Pronoun Principle predicts, the overt pronoun *il* can be used in the subordinate clause. Thus, the contrast casts a serious doubt on the assumption that null subjects in OF are *pro* in the "standard" sense.

Second, the distribution of null subjects in OF even differs from that of null subjects observed in discourse related languages like Japanese. In OF, the matrix null subject can be coreferent with overt pronouns in the complement clause. Observe the contrast between (10a) and (10b):

(10) a. Old French (*Roamn du Graal*: Adams (1987))

Lors s'accorderent que *il*, diroient que *il*,
Then agreed.3pl. that they would say that they
l'avoient baillié par le
him had in their charge by the
commandement Nichodemus
commandment (of) Nicodemus.

"lit. then (they_i) agreed that **they_i** would say that
they_i had charge of him by the command of
Nicodemus."

b. Japanese

ec *i** [guuzen kare_j-ga Hanako-ni at-ta
Ec *i** [by chance he_j-Nom Hanako-Acc meet-past
to] sinjiteiru
that] believes

"He *i** believes [that he_j met by chance]"

c. (*? Guuzen) John-ga [Tom-ga Hanako-ni at-ta
by chance John-Nom [Tom-Nom Hanako-Acc
meet-past
to] sinjiteiru
that] believes

"lit. (By chance) John believes [Tom met Hanako]"

d. Guuzen Tom-ga Hanako-ni at-ta
by chance Tom-Nom Hanako-Acc meet-past
"lit. By chance Tom met Hanako

(10a) indicates that the coreference between the omitted matrix subject and the two embedded subjects is possible in OF.³ As for (10b), a few notes should be added. Since Japanese is a head-final language, it is necessary to assure that the matrix subject (but not the embedded one) is omitted in (10b). (10c) indicates that the adverb *guuzen* (= by chance) cannot modify the verb *sinjiteiru* (= believe), presumably because of its semantic incompatibility with this particular verb. (10d) indicates that it cannot modify the embedded verb from this position, either. Thus we can use the adverb to indicate the left edge of the embedded clause. Keep this in mind. Consider (10b) again. What (10b) indicates is that the omitted matrix subject and the embedded subject have to be disjoint in reference.

2.3. A Dilemma?

On the basis of the cross-linguistics and language-internal evidence, we can conclude that the observed connection between null subjects and V2 cannot be reduced to the assumption that OF takes the positive value for both the *pro-drop* parameter and the V2 parameter. Furthermore, the arguments presented in 2.2 strongly suggest that null subjects in OF should be treated differently from *pro* in *pro-drop* languages.

Notice though that the situation is something of a dilemma. Once we simply dissociated null subjects in OF from V2, we lost the account of the connection between null subjects and V2. What is required here is to throw problematic assumptions away and to find an alternative account for the connection.

If the present discussion so far is correct, the origin of the problem lies in the very assumption that a null subject in OF is *pro* in the standard sense. In what follows, I claim that null subjects in OF are deleted pronouns and the deletion is forced by a certain PF condition proposed by Bošković (2001).

3. The Weak Phonological Approach to Null Subjects and V2 in OF

3.1. Weak Phonological Approach to X-second

Let us begin with briefly reviewing the weak phonological approach in Bošković (2001). His proposal is designed to give a systematic account to a number of Syntax/PF-interface phenomena including second position clitics and V2, which would be unpredictable if one stuck to the assumption that the highest copy is always pronounced. The leading idea is that syntax "freely" creates copies and PF determines the right one to pronounce. He proposes that elements subject to the second position requirement have the following lexical specification, on which PF determines which copy to pronounce.

- (11) a. # _____ (# = a boundary of an Intonational Phrase).
 b. suffix

The basic mechanism is schematized in (12).

- (12) a. # X Y X ...
 b. # X Y X (Deletion of X)
 c. # X [Y+X] (Morphological Merger)

Suppose that X and Y are copies created by movement and that the lexical specification (11) is imposed on X. In (12a), the leftmost X, which is adjacent to the boundary of intonational phrase, cannot be pronounced, since (11) requires that X be a suffix and left-adjacent to a boundary of intonational phrase; thus, it is deleted as indicated by (12b). After Morphological Merger applies to the surviving X and Y, they form a "unit" as in (12c).⁴ By forming such a "unit", the two requirements in (11) on X are satisfied.

Assume, following Bošković (2001) weak phonological approach, that (11) governs V2 phenomena. More specifically, the matrix finite verb in OF has the lexical specification (11a).⁵ Then, a natural prediction is that a deletion operation driven by (11a) is also possible in OF. I argue below that Bošković's theoretical insights can be extended to the cases of null subjects in OF.

3.2. A proposal

The present claim is that null subjects in OF are pronouns deleted by virtue of (11a), on the assumption that (11a) is a lexical specification for the matrix finite verb in OF.⁶ This deletion process is forced under the configuration of (13), where two constituents precede the finite verb:

- (13) a. #XP subject V...
 b. #XP subject V... (Deletion of the subject)
 c. # [XP+V] (Morphological Merger)

In other words, the operation is required to satisfy (11a). The relevant derivational steps are given in (14).

- (14) a. Si firent grant joie la nuit. (OF)
 So made.3.pl. great joy that night
 "So (they) had a very good time that night"
 (*Robert de Clari XII*; cf. Adams (1987))
 b. Si il firent grant joie la nuit. (overt syntax)
 So they made.3.pl. great joy that night
 c. Si il firent grant joie la nuit. (deletion of the subject)

il at PF)

So (they) made.3.pl. great joy that night

The crucial assumption is that the null subject in (14a) is not *pro* but is base-generated as a "normal" pronoun that can be phonologically overt if certain conditions are met. (14b), as it is, violates the second position requirement on the finite verb (= (11a)). Thus the subject *il* is deleted as in (14c).

4. An Analysis

This section shows that the present proposal readily provides an account for the link between the subjects and V2 in OF, without posing the problems mentioned in 2.2.

First, the fact that null subjects in OF are restricted to the inverted V2 context follows directly from (13). In the present account, null subjects in OF are deleted subjects and they are deleted due to the second position requirement (11a). One necessary condition for the deletion operation is more than one constituent precedes the finite verb. This configuration is available only if some element precedes the subject. This situation is the same as the inverted V2 order.

Second, the historical connection between V2 and null subjects in OF is also predictable. Under the present approach, what determines the availability of null subjects in OF is the second position requirement (11a), which also determines the V2 order in OF. Thus a prediction is that if the requirement becomes inactive for some reason, then V2 and null subjects both should disappear. I claim that this is what happened in the historical development of French: Null subjects and V2 in OF underwent changes during the Middle French period and both disappeared by around the 16th century. It should be noted that the present approach, if correct, can capture the connection without recourse to the linkage between the *pro*-drop parameter and the null subject parameter — a desired result.

Third, the cross-linguistic observation about the connection between (referential) *pro*-drop and V2 is no longer a problem. If OF allowed (referential) *pro*, OF would be unusual, since V2 languages do not freely allow referential null subjects. Under the present account, the alleged *pro* in OF is a deleted argument. So the right statement would be

that V2 languages do not freely allow referential *pro*.

(15)

Language	Verb Second Requirement	Referential <i>pro</i>
Old French	Yes	No? (the deletion of subjects is possible)
German	Yes	No
Icelandic	Yes	No
Norwegian	Yes	No
Faroese	Yes	No
English	No	No
Japanese	No	Yes
Italian	No	Yes
Spanish	No	Yes

Finally, referential properties of null subjects in OF are no longer surprising. The relevant examples are repeated here as (16). In (16a), OF null subjects differs from *pro* in Italian, since it is governed by (11a). This is probably the reason why the Avoid Pronoun Principle does not seem to be active in OF. Furthermore, the curious coreferential possibility in (10a) which is repeated as (16b) is also given a natural account. In (16b), the matrix null subject in the matrix can be coreferent with the overt pronouns in the complement clauses. The reason is that the matrix null subject is introduced into the syntactic computation as an "overt" pronoun and sent to the LF interface.

- (16) a. *Einsi corurent par mer tant que il vindrent à*
 Thus ran.3.pl. by sea until they came to
Cademelée.
Cadmée
 "Thus (*they*_i) ran by sea until *they*_i came to
Cadmée." (OF)
(Villehardouin XXV; cf. Adams (1987: p2))
- b. *Lors s'accorderent que il_i diroient que il_i*
 Then agreed.3pl. that they would say that they
l'avoient baillié par le
him had in their charge by the
commandement Nichodemus (OF)
commandment (of) Nicodemus.)
(Roamn du Graal pp. 25-26; cf. Adams (1987: p2))
 "lit. then (*they*_i) agreed that *they*_i would say that
*they*_i had charge of him by the command of

Nicodemus."

5. Summary

This paper has argued that null subjects in OF are not *pro*, but the pronoun deleted at PF, on the assumption that V2 is a PF phenomenon. The deletion of the subject is forced to satisfy the second position requirement in (11a). The present proposal not only captures the connection between null subjects and V2 in OF but also overcomes the problem with postulation of the linkage between the *pro-drop* parameter and the V2 parameter. So as far as the present argument is on the right track, it supports the following two claims: (a) V2 is a property of PF (cf. Anderson (1993), Bošković (2001), and Chomsky (1994, 1995)); (b) A uniform account of X-second phenomena is possible (cf. Anderson (1993) and Bošković (2001)).

References

- Adams, M. (1987) "From Old French to the theory of *pro-drop*," *Natural Language and Linguistic Theory* 5, 1-32
- Anderson, S. (1993) "Wackernagel's revenge: clitics, morphology, and the syntax of second position," *Language* 69, 68-98.
- Battye, A and I. Roberts (1995) "Introduction," in A. Battye & I. Roberts eds. *Clause Structure and Language Change*, Oxford University Press, New York, 3-28.
- Bošković, Ž. (2001) *On the Nature of the Syntax-Phonology Interface: Cliticization and Related Phenomena*, Elsevier, Oxford.
- Chomsky, N. (1981) *Lectures on Government and Binding*, Mouton de Gruyter, Berlin.
- Chomsky, N. (1994) "Bare phrase structure," in Gert Webelhuth (ed.), *Government and Binding Theory and the Minimalist Program*, Blackwell, Oxford.
- Chomsky, N. (1995) *The Minimalist Program*, MIT Press, Cambridge.
- Foulet, L. (1982) *Petite Syntaxe de l'Ancien Français*, Editions Champion, Paris (3ème édition).
- Hirschbühler, P. (1995) "Null subjects in verb first embedded clauses in Philippe de Vigneulles' *Cent Nouvelles Nouvelles*," in A. Battye & I. Roberts eds. *Clause Structure and Language Change*, Oxford University Press, New York, 257-291.
- Hulk, A. and A. van Kemenade (1995) "Verb second, *pro-drop*, functional projections and language change," in A. Battye & I. Roberts eds. *Clause Structure and Language Change*, Oxford University Press, New York, 227-256.
- Jaeggli, O. and K. Safir (1987) "The null subject parameter and parametric theory," in O. Jaeggli and K. Safir (eds.), *The Null Subject Parameter*, Kluwer, Dordrecht, 1-44.
- Kayne, R.S. (1993) *Antisymmetry of Syntax*, MIT Press, Cambridge.
- Lemieux, M. and Dupuis, F (1995) "The locus of verb movement in non-asymmetric verb-second languages: the case of Middle French," in A. Battye & I. Roberts eds. *Clause Structure and Language Change*, Oxford University Press, New York, 80-109.
- Marantz, A. (1984) *On the Nature of Grammatical Relations*, MIT Press, Cambridge.
- Marantz, A. (1988) "Clitics, morphological merger, and the mapping to phonological structure," in Michael Hammond and Michael Noonan, eds., *Theoretical Morphology: Approaches in Modern Linguistics*, Academic Press, San Diego, 253-270.
- Roberts, I. (1993) *Verbs and Diachronic Syntax*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- Vance, B. (1997) *Null Subjects and Syntactic change in Medieval French*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- Vanelli, L., L. Renzi & P. Benincà (1985) "Typologie des pronoms sujets dans les langues romanes. *Actes du XVIIe Congrès International de Linguistique et Philologie Romanes* (1983), Vol. 3., Université de Provence, Aix-en-Provence, France, 163-176.
- Wackernagel, J. (1892) "Über ein Gesetz der indogermanischen Wortstellung," *Indogermanische Forschungen*, 1: 333-436.

Acknowledgements

Earlier versions of the paper were presented at the 23th of the National Conference of the English Linguistic Society of Japan held at Kyusyu University and the SLC meeting at Hokkaido University on September 20 2005.

I would like to express my gratitude to the audience at these conferences. My special thanks also go to **Masachiyo Amano, Željko Bošković, Yoshihito Dobashi, Takeshi Fujita, Koji Hoshi, Yoshiaki Kaneko, Kazumi Matsuoka, Hisahi Naito, Yoshiki Ogawa, and Satoshi Oku for their insightful and inspiring comments. I also would like David Fareweather for his careful reading of the manuscript and for stylistic improvements.**

¹ V2 in OF is asymmetric in that V2 order is basically a root phenomenon. Adams (1987), Foulet (1982) and Vance (1997) report that the inverted V2 order in embedded contexts are limited to the complement of bridge verbs and indirect interrogatives. In this paper, we do not discuss V2 in embedded clauses. It should be noted that the existence of asymmetric V2 languages does not affect the validity of the assumption that V2 requires

PF considerations. Anderson (1993) reports that Wackernagel (1892) suggests in his description of German that asymmetric V2 effects can be due to some phonological reason by pointing out that a matrix clause and an embedded clause have different intonation patterns.

² For example, Adams (1987) tries to derive the intended result from identification conditions on *pro*. Roberts (1993) derives them from certain properties of Agr. I do not review those proposals here.

³ Note that anaphoric relations like (10b) are also unavailable in Italian and Spanish as the Avoid Pronoun Principle predicts.

⁴ Departing from Marantz (1984, 1998), Bošković assumes that Merger does not necessarily exchange a structural relation between two elements.

⁵ It should be noted that (11b) has to be modified because the verb in OF does not seem to be an affix. What is crucial for the present discussion is Morphological Merger of the initial element with the finite verb in the V2 order.

投稿論文

地域住民の受診動向、医療連携の現状分析 －中頓別町国民健康保険病院と旭川医科大学病院を事例として－

住 友 和 弘* 泉 田 信 行** 野 口 晴 子***

菊 池 潤**** 長谷部 直 幸*****

【要 旨】

大学病院に求められる機能は、大学病院を取り巻く環境によって大きく影響を受ける。このため、旭川医科大学の経営の安定化、ひいては地域での高度医療の安定的な確保のために、受療圏における医療需要動向を包括的に把握することが重要となる。

そこで本研究では、旭川医科大学病院にも住民が受診している中頓別町を事例に取り上げ、地域住民の受診動向と医療連携の実態をデータに基づいて把握し、今後近隣地域から旭川医科大学病院が提供することを期待される医療サービスについて検討した。

分析にあたって、中頓別町より5年間分の国民健康保険審査支払用業務データを匿名化した上で提供を受け、個人の受診行動を匿名のまま継続的に把握できるデータセットを構築して利用した。

分析の結果、北海道北部の住民の受診行動や医療連携の実態は、地域の医療機関の診療能力や診療態度によって大きく変わり得ること、それにより旭川医科大学病院が受け入れる患者の態様も変わり得ることが明らかにされた。

旭川医科大学病院がその機能をより発揮するためには地域の医療需要の動向を詳細に把握した上で地域医療機関との連携を重視する必要がある。

キーワード 医療連携、プライマリ・ケア、医療機関経営

1. 緒 言

医療（保険）制度の持続可能性について、財政面と人的資源面の両面から、議論の焦点になっている。財政面の課題は、高い経済成長率が望めないこと、世界的にも高い国債・地方債残高が将来の財政の硬直性をもたらすと考えられていること、が背景にあると考えられる¹⁾。これらの結果、財政におけるプライマリ・バランスの黒字化達成のために2011年までに毎年

2,200億円の社会保障費が削減されることとなっていた。この結果、2002年、2006年の診療報酬改定は診療報酬本体もマイナスとなった。

他方、人的資源面からの持続可能性は少子化および高齢化による。少子化は次世代の労働力が実数として減少することを意味する。医療・福祉分野は、機械化すなわち労働を資本で置き換えること、によって生産性を向上させることは他産業と比較して難しい分野であり、少子化による人的資源縮小の影響を受けやす

*中頓別町立国民健康保険病院院長

**国立社会保障・人口問題研究所社会保障応用分析研究部第1室長

***国立社会保障・人口問題研究所社会保障基礎理論研究部第2室長

****国立社会保障・人口問題研究所企画部第2室研究員

*****旭川医科大学医学部内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野教授

い²⁾。他方、医療・福祉分野のサービスに対するニーズは高齢化により強まる。これらの影響もあり、地域においては医療崩壊とも呼ばれる医師不足現象が発生していると言われている³⁾。医師不足は基本的に公務員準拠による報酬であり、彈力的な運用ができない公立病院において顕著である^{4),5)}。さらに、公立病院は2007年末に総務省が示した『公立病院改革ガイドライン』によって効率的な運営や病床利用率が70%に満たない場合には診療所化を含む抜本的な改革が求められ、存立自体が危ぶまれている。

旭川医科大学が立地する北海道は公立病院によって医療提供が確保されている。『医療施設調査』⁶⁾によれば2005年時点において公立病院の病床の割合は全国平均で15.37%であるのに対して北海道では17.35%であり、全国平均とそれほどの差がある状況には見えない。しかしながら、北海道についてより詳細に二次医療圏別に見た場合、病院が集中する札幌二次医療圏以外では公立病院のシェアは非常に大きい地域があり⁷⁾、公立病院の動向の影響を相対的に受けやすい状態になっている。例えば、中頓別町が立地する宗谷二次医療圏では一般病床のうち84.04%が公立病院によるものであり、近隣の上川北部二次医療圏では85.26%となっている。

このような場合、ある地域において公立病院が医師を確保できずに診療機能が低下することは、近隣地域の病院のみならず、当該地域の中核である大学病院の運営に対しても影響を及ぼすこととなる。たとえば地域住民のプライマリ・ケアを担う公立病院が廃院となれば、住民は必然的に近隣地域の病院や中核病院へと押し出され、疾病の重篤度とは無関係に近隣地域の医療資源に対し過剰需要が発生する。その結果、大学病院などの中核病院は、そうした病院が本来担うべき高次医療を安定的に供給するという役割を果たせなくなる。すなわち、住民に対するプライマリ・ケアは地域の公立病院が、高次医療は中核病院がそれぞれ担うというシステムが機能不全を起こす可能性がある。

他方、地域の公立病院が廃院となれば、住民の一部は受診のための機会費用が高まることにより受診を断念する可能性も考えられる。機会費用とは経済学の用語で、何かひとつを選択する場合にあきらめなければならぬものの価値を示す。ここでは、住民が医療機関を受診するために、家事や就業をあきらめなければ

ならない時間の価値や受診のために必要な交通費などのうち、価値が最大のものを指す。受診するための医療機関までの距離が遠くなれば、受診のために失われるものの価値が大きくなるため、受診しないことを選択する患者も出てくる。とりわけ、身近な医療機関を喪失することは、体力のない高齢者、乳幼児、あるいは重篤な患者や慢性疾患を抱えた患者などにとっては、ただでさえ稀少なプライマリ・ケアへのアクセシビリティを奪われることになり、健康状態を損なう結果につながらないとも限らない。

医療機関の診療圏についてはこれまで研究されてきた^{8),9)}、また旭川医科大学病院の診療圏や地域における役割についても幾つかの先行研究がある^{10),11),12)}。これらの研究は大学病院受診者の中でみた各地域の患者、という位置づけになっている。しかしながら、大学病院が高次医療を安定的に提供していくためにも、また住民の健康を考える上でも、当該地域における医療機関の包括的な動向とその中の大学病院の位置づけの変化を把握し、医療機関間におけるより適切な連携関係をいかに構築すべきかを検討する必要がある。

2. 目 的

本研究では、前節で述べたような問題意識による分析の試みとして、旭川医科大学病院の受診圏の一部を構成する枝幸郡中頓別町の国民健康保険業務データを用いて、中頓別町における旭川医科大学病院への受診動向がどのように変化しているかを実証的に検討し、旭川医科大学病院の地域医療との関わり方の今後のあり方について検討を行うことを目的とする。

3. 方 法

本研究では、枝幸郡中頓別町から提供を受けた国民健康保険業務データを用いて分析を行った。国民健康保険業務データは、医療機関から国民健康保険連合会へレセプトとして請求された情報の一部がパンチ入力により磁気化され保存されているものである。このため、レセプトデータのもつ属性を持ちつつもその情報が完全に利用できるわけではない。しかし、患者の受診行動は完全に把握できるため、診療圏の分析に必要な情報は得ることができた。以下においては、国民健康保険業務データという言葉とレセプトデータという言葉を同義で扱っている。

中頓別町への利用申請に基づいて町より提供を受ける際に、個々の被保険者については匿名化された状態で提供を受けた。このため、個人を特定することはできない状態であった。よって、資料として既に匿名化されている情報のみを用いて分析を行ったこととなる。ただし、受診履歴については同一個人が連結可能な形で匿名化したことにより、同一個人の受診履歴を包括的に把握することが可能となっている。

本稿では2003年度から2007年度までの5年分のデータを分析の対象とした。ただし、各年度は3月～2月ベースである。例えば、2003年度は2003年3月から2004年2月となる。傷病名は各年5月診療分にのみ社会保険表章116分類による大分類の傷病名が記載されている。他方、受診した医療機関の診療科名については5年分について記載されている。

このデータを入院外と入院にわけて分析の対象としたが、入院外受診については個人一月の受診ごとに把握した。他方、入院については医療経済学の分野で利用されているエピソード単位で分析を行った。

業務データのレコードがレセプト単位で生成されているため、1レコードでは入院の経過が全て追えない可能性がある。業務データから入院エピソードを作成することにより、一回の入院の開始から転院も含めて入院の終了まで追跡することが可能になると考えられた。また、転院もエピソード単位でデータを追跡しないと観察できない事象であると考えられた。

業務データからエピソードデータを作成する方法は既に構築されてきた^{13),14)}。一月単位で情報が発生する請求書情報を受診が開始されてから終了するまでの期間についてその内容を集計する行為である。具体的には、次のステップを経る。業務データの利用可能な期間において、ある個人のレセプトの有無を各月ごとに確認する。この際に、入院と外来を区別して観察することも可能である。すると様々な受診パターンが観察されることとなる。

図1において、医療機関を受診した場合には横軸を左から右に一月単位で時間が進むとする。ある年の1月から7月までを観察しているものとする。ある個人がある月から別の月にかけて受診した場合、図中で点線の間を双頭の矢印で結ぶとする。例えば、個人Aは2月から6月まで受診をしていることを意味する。他に受診していないければ、この個人の5ヶ月間の一連の

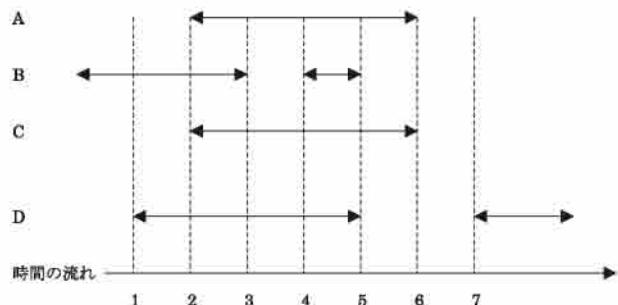


図1 エピソードデータの概念

受診はひとつの傷病の診療開始から終了までを表しているものとし、エピソードと呼ばれることになる。エピソード単位で受診日数、医療費、傷病名や受診医療機関のリストが集計され、分析に使用される。

このエピソードの構成方法には本質的に2つの難点がある。ひとつは「他に受診がない」ことをどのように確認するかである。図1の個人Bのように観察期間より前に受診がある場合などにはエピソードの情報が欠落することになる。個人Bのケースは経済学では左打ち切りとも言われる。左打ち切りのケースが存在することにより、観察開始時点を含むエピソードの数が多くなる。このようなケースの取り扱い方法は経済学におけるひとつのトピックであるが、技術的になりすぎるため本稿では触れないこととする。

もうひとつの難点は、「ひとつのエピソードが真にひとつのエピソードであるか」という点である。例えば、同一月に異なる医療機関に外来受診する場合には異なる傷病による可能性が高い。この難点を避けるために、本稿では入院、ないしは入院と前後する外来受診についてのみエピソード化する。

先に触れた個人Bのケースは第1の難点に分類されるやや別の困難も含んでいる。すなわち、観察期間内の個人Bの医療機関受診に時間的間隔がある場合に、どこまでをひとつの連続したエピソードと捉えるか、という点である。3ヶ月間隔が空いたとしてもがんの手術後の定期検査などの場合のようにひとつの傷病の診療開始から終了までの一連の受診と見なすべきケースもあり得る。本稿では1ヶ月受診間隔が空いた場合には別のエピソードと見なしている。これは最も基本的な分類方法であると考えられる。

4. 結 果

1) 入院外受診・入院受診の概要

図2 a～2 dは高齢者・若年者別に見た入院・外来別のレセプトの合計件数（棒グラフ）と主な受診先のレセプト件数の全体に占める割合（折れ線グラフ）の経年変化である。高齢者はそれぞれの年度において65歳以上の者である。主な受診先は中頓別町内（中頓別町立病院と同町内民間無床診療所一箇所）、近隣地域国保病院等、名寄市立総合病院、旭川医科大学病院、旭川市内主要病院、及びその他に分類した。主な近隣国保病院にはJ A北海道厚生連美深厚生病院、音威子府医院、音威子府診療所、歌登町国民健康保険病院、士別市立病院、市立稚内こまどり病院、市立稚内病院、枝幸町国民健康保険病院、中川町立診療所、浜頓別町国民健康保険病院、豊富町国民健康保険病院が含まれる。構成比率が非常に小さいため、旭川市内主要病院、及びその他については図中に表示していない。

左上の図2 aは高齢者の外来について示しているが、各年70%近い比率で中頓別町内において受診が行われ

ていた。他方、右上の図2 cからわかるように若年者については同町内での受診件数の比率は50%前後であった。受診先選択が年齢によって異なることがわかった。若年層の町外での受診先は名寄市立総合病院や近隣国保病院等のみならず、図には示していないが道外医療機関を含むその他の医療機関への受診比率も高かった。図下部の入院を見るとその差は顕著であった。図2 bが示すように、高齢者については6割が中頓別町内での入院となっていたが、図2 dからわかるように、若年者については中頓別町内での入院は1割から2割程度であった。名寄市立総合病院の比率が2割から3割強となっていた。また、図には示されていないがその他の医療機関への受診が4割近くになっていった。

次に診療科目別の受診先選択を検討した。中頓別町内については全てが内科であった。内科以外の診療科目を受診するために町外に受診していると考えられた。そこで、名寄市立総合病院と旭川医科大学病院について、調査対象全期間（2003年度から2007年度）の入院外・入院のレセプト件数を若年者と高齢者についてそ

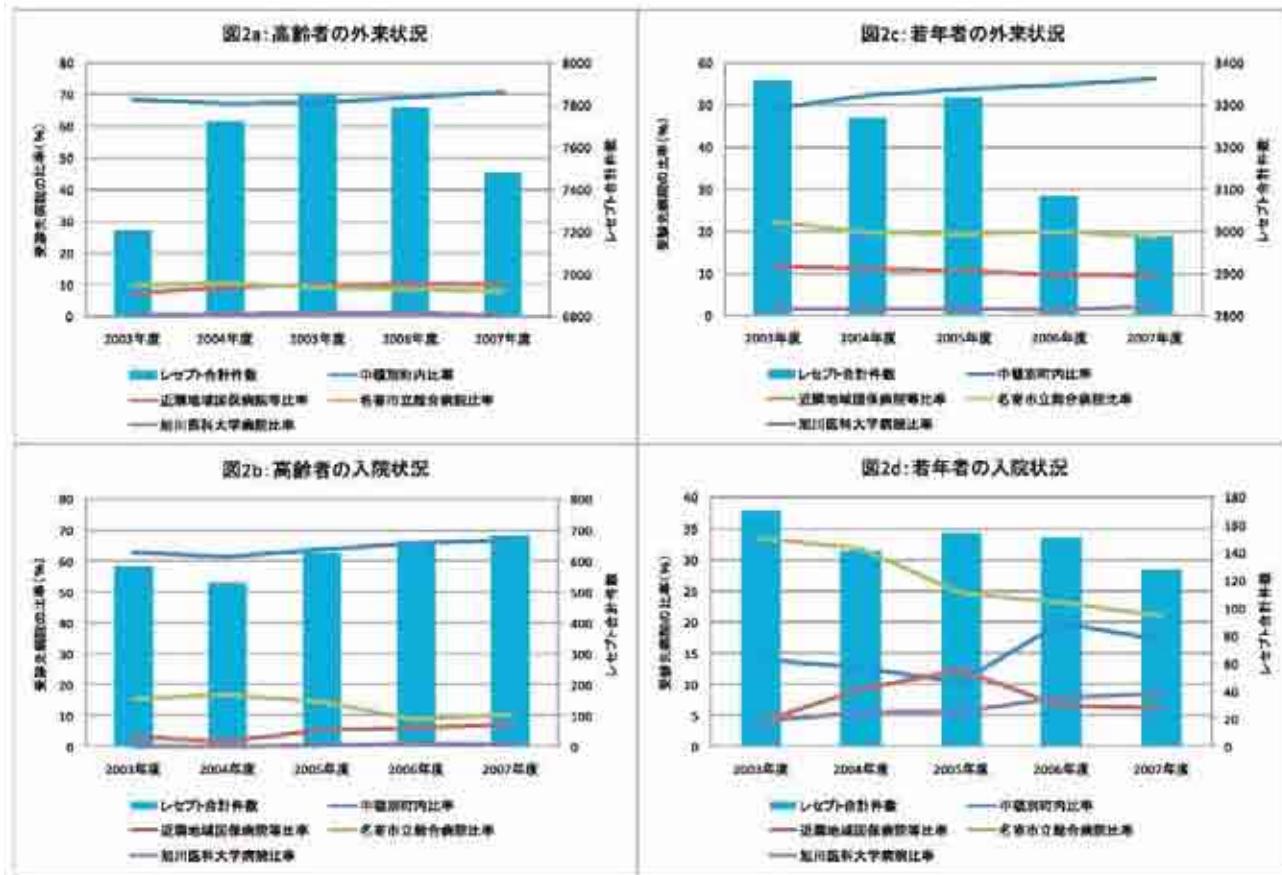


図2 a～2 d 高齢者・若年者別受診先経年変化

れぞれ全て足しあわせた診療科目別の受診件数を表1として示す。

表1 診療科目別受診件数

診 療 科	名寄市立総合病院	旭川医科大学病院
内 科	2	4
精神科	1733	43
消化器科	814	71
循環器科	136	70
小児科	79	11
外 科	267	22
整形外科	783	44
脳神経外科	365	5
心臓血管外科	91	43
皮膚科	714	30
泌尿器科	669	18
産科・婦人科・産婦人科	205	28
眼 科	1077	116
耳鼻咽喉科	347	19
その他	1	35
合 計	7283	559

*2003年度から2007年度のレセプト全てについて集計した。

名寄市立総合病院については、精神科の受診が最も多いことがわかる。他方、内科の受診が極めて少なかった。これは内科一般というよりは、その他の内科系診療科に受診するためと考えられる。その他の診療科目で受診が多いものは眼科、消化器科、整形外科、皮膚科であった。他方、旭川医科大学病院への受診で多いのは眼科、消化器科、循環器科、精神科、心臓血管外科などであった。旭川医科大学病院についても、一般内科への受診件数は非常に少なかった。

毎年5月分に記録されている傷病分類別についても受診件数を観察した。5年間の5月診療分の傷病分類の記載のあるレセプトについて社会保険表章用疾病分類(19分類)別に3病院とその他の病院の構成比率を計算したのが表2である。

表2から中頓別町国保加入者による3病院の位置づけが見えた。例えば、循環器疾患については中頓別病院では件数で72%のシェアを占めていた。このため、循環器疾患のほとんどは中頓別町内で対応されていたと考えられた。内分泌系の疾患についても同様であった。他方、眼の疾患や妊娠、分娩及び産褥については中頓別町内ではほとんど対応できていなかつたことがわかった。眼の疾患については名寄市立総合病院も一

表2 病院別傷病別受診件数比率

単位: %

社会保険表章用疾病分類(19分類)	中頓別国保病院	名寄市立総合病院	旭川医大病院	その他の病院
感染症及び寄生虫症	48.9	11.7	0.0	39.4
新生物	19.3	28.8	2.8	49.1
血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	50.0	22.2	0.0	27.8
内分泌、栄養及び代謝疾患	68.3	5.8	1.4	24.5
精神及び行動の障害	18.2	47.8	0.5	33.5
神経系の疾患	42.2	35.2	7.8	14.8
眼及び付属器の疾患	2.9	23.7	1.6	71.8
耳及び乳様突起の疾患	18.3	21.7	0.0	60.0
循環器系の疾患	72.4	2.8	0.3	24.5
呼吸器系の疾患	53.7	5.8	0.0	40.5
消化器系の疾患	49.0	9.8	0.2	41.0
皮膚及び皮下組織の疾患	22.1	37.4	0.8	39.7
筋骨格系及び結合組織の疾患	47.6	6.0	0.2	46.3
尿路性器系の疾患	37.4	34.5	1.4	26.6
妊娠、分娩及び産褥	0.0	0.0	0.0	100.0
先天奇形、変形及び染色体異常	0.0	44.4	11.1	44.5
症状、徵候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	67.9	7.3	0.0	24.8
損傷、中毒及びその他の外因の影響	19.5	41.6	0.0	39.0

表注) 出現しない疾病分類については割愛した。

定の役割を果たしているが、妊娠、分娩及び産褥も含めてほとんどは他の医療機関によって担われていることがわかった。

名寄市立総合病院について着目すると、精神系の疾患、皮膚の疾患、新生物などで中頓別病院よりもシェアが大きいことがわかった。他方、旭川医科大学病院については、件数ベースで見たシェアは非常に小さかった。先天奇形や神経系の疾患において若干高い比率となっているに過ぎなかった。

2) 入院医療における医療密度からみた医療機関の役割

レセプト件数で見れば、高次医療機関はその役割が小さく評価される可能性がある。そこで、診療内容について検証することで高次医療機関の果たしている役割を検証した。対象は名寄市立総合病院と旭川医科大学病院である。図3、4は若年者・高齢者別に受診医療機関別に受診者数の分布を描いたものである。一件あたりの医療費を診療実日数で除すことにより1日あたりの医療費が算出される。それが低い順に個人を並べ、当該個人の1日あたり医療費を縦軸に測ることによって図が作成される。

図3、4から医療機関の機能分化が明確に行われていることがわかった。図3では中頓別病院受診者の医療費低位から6割に位置する入院患者は1日1万5千円程度の医療費であったが、名寄市立総合病院の入院患者は2万5千円程度、旭川医科大学病院の入院患者は4万円を超える水準となっていた。1日あたりの医

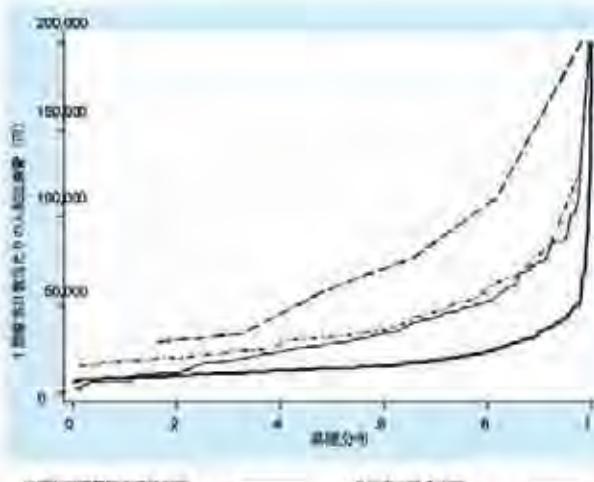


図4 医療施設別・1日当たり入院医療費累積分布
(2007年度・高齢者)

療費は必要な医療資源投入量を反映すると考えられるため、明確な機能分化が行われていると考えられた。

高齢者について同様の分析を行った図4においてはさらに明確に機能分化の存在が示されていた。特に、中頓別病院については若年者と同様に、人数が増えても余り医療費が高まらないのに対して、旭川医科大学病院の入院患者は急速に1日あたり医療費が増大していた。これは医療費が高いグループの中でもさらに差が大きいことを示していると考えられた。すなわち、より高い密度の治療を必要とする重症患者が入院していることを意味していると思われた。

3) エピソード分析から見る個別病院の位置づけ

これまでの分析はレセプト単体の情報による分析であった。レセプトの情報は一医療機関に対する一月の受診内容を示すものであるため、医療機関の連携についての情報量はそれほど豊かではない。そこで、レセプトの情報を連結したエピソード単位での分析を行った。

表3は各年別に入院医療の開始から終了までの入院レセプトを連結して作成されたエピソードの概況を示したものである。中頓別町においては1年間に300エピソード近い入院があることがわかった。ただし、1人が複数回入院する場合もあることに注意する必要がある。ひとつの入院エピソードについておおよそ2枚の入院レセプトで1エピソードが構成されていた。2003年度のエピソードについては含まれるレセプト件

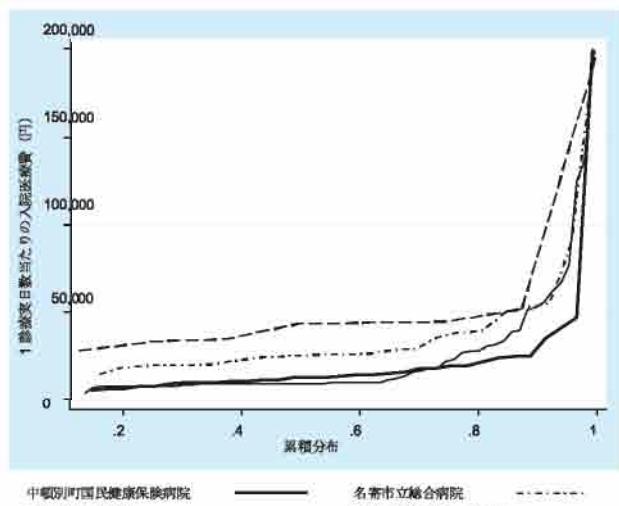


図3 医療施設別・1日当たり入院医療費累積分布
(2007年度・若年者)

数が4件となっており、他の年度よりも多かった。これは観察対象期間である5年度間全てにわたって入院し続けている患者のエピソードが2003年度開始のエピソードとして計上されるためであると考えられた。

表3 エピソード数と含まれる入院レセプト件数

エピソード数	1エピソードに含まれるレセプト件数			
	平均値	標準偏差	最小値	最大値
2003年度	286	4.08	9.15	1 63
2004年度	244	2.62	3.55	1 37
2005年度	288	2.34	2.81	1 35
2006年度	317	2.26	2.19	1 16
2007年度	302	2.10	1.68	1 13
合 計	1437	2.66	4.74	1 63

入院エピソードは中頓別病院に入院するものもあれば、そうでないものもあった。極端な2ケースは中頓別病院に一切入院しないでエピソードが終了するもの、逆に中頓別病院以外の医療機関に一切入院しないでエピソードが完結するものである。これらのケースからは医療連携の現況を探ることは難しい。中頓別病院と他の医療機関に入院しているエピソードについては何らかの形の医療連携があると言えるかもしれない。そこで、これらの分類に該当するエピソードを分類した(表4)。

表4 エピソードの形態と動向

エピソード数	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度
総 数	286	244	288	317	302
中頓別非経由	136	108	116	124	93
中頓別完結	132	121	153	168	182
その他	18	15	19	25	27
全体に対する比率	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度
中頓別非経由	47.6	44.3	40.3	39.1	30.8
中頓別完結	46.2	49.6	53.1	53.0	60.3
その他	6.3	6.1	6.6	7.9	8.9
平均年齢	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度
総 数	70.72	72.29	73.07	73.55	74.81
中頓別非経由	62.68	65.83	67.22	66.69	66.71
中頓別完結	78.70	77.60	77.54	78.62	78.86
その他	72.89	76.00	72.74	73.44	75.37

表注1) 中頓別非経由とは中頓別病院に入院せず他院のみで入院が完結しているものを指す。

表注2) 全体に対する比率は%表示である。

エピソードは中頓別病院非経由のもの、中頓別病院で完結するもの、中頓別病院からその他医療機関(へ)の転院のケースから構成される。中頓別完結型のケースとその他医療機関(へ)の転院のケースの割合が増加していることがわかった。患者の平均年齢を計算すると、中頓別非経由型のエピソードは若年層、完結型は高齢者、その他型はその中間にあることがわかった。

表5 エピソードで見た受診先

	中頓別病院	名寄市立	旭川医大	中頓別病院から(へ)転院	
				名寄市立	旭川医大
2003年度	150	68	5	9	0
2004年度	138	47	4	9	0
2005年度	172	58	7	10	2
2006年度	194	65	16	13	6
2007年度	209	44	6	19	1
合 計	863	282	38	60	9

入院先のうち、地域における中核的な病院である名寄市立総合病院と第三次医療機関である旭川医科大学病院はどのような位置を占めるのか、について概観したのが表5である。受診先に中頓別病院が含まれるケースは2003年度の150エピソードから2007年度の209エピソードまで増加していた。他方、受診先に名寄市立総合病院が含まれるケースは2003年度の68から2007年度の44と変動しており、一定の傾向があるとは言えなかった。旭川医科大学病院についてもケース数は少ないながらも同様であった。

ところで、これらの数値は重複計上があり得る数値である。そこで、現実に中頓別病院とそれぞれの病院に入院するケースがあるのかについて検討しているのが表5の右側である。これによると、中頓別病院と名寄市立総合病院の双方に入院しているケースは2003年度の9から2007年度の19まで増大している。旭川医科大学病院については2004年度までは0だったものが、2005年度以降双方に入院するケースが発生していた。

もっとも、医療機関間の連携は転院だけではない。中頓別病院などの地域医療機関に外来受診したのちに名寄市立総合病院や旭川医科大学病院などの高次医療機関に搬送されるケースもある。このようなケースについて年度ごとの推移を見たのが表6である。入院開始月に中頓別病院を外来受診し、なおかつ中頓別病院

ではなく名寄市立総合病院および旭川医科大学病院に入院したケース数が記されている。表5で見た転院という形の連携よりも中頓別病院に外来受診した上でのケースの方が多いことがわかった。

表6 中頓別病院外来受診後入院ケース

	名寄市立	旭川医大	合 計
2003年度	23	1	24
2004年度	17	1	18
2005年度	19	2	21
2006年度	25	5	30
2007年度	15	2	17
合 計	99	11	110

連携においては、ケース数のみならず、連携している医療機関の間でどのような診療が行われているかも重要である。そこで、1日あたり点数によって診療密度を算出し、1エピソードで中頓別病院と他の病院でどの程度診療密度が異なるかを明らかにした。

表7はエピソード単位での医療費や診療日数を3病院について観察したものである。2003年度は他の年度よりも入院日数も入院点数も長かった。これは上で述べたとおり、2003年のエピソードについては含まれるレセプト件数が他の年度よりも多いことによると考え

られた。経年変化を見ると、入院日数は各病院ともに短縮化していた。中頓別病院はそれに伴い、入院点数も低下していたが、他の2病院については明確な傾向は見られなかった。その理由は表右端のエピソード単位での1日あたり医療費を見るとわかる。名寄市立総合病院や旭川医科大学病院では、2003年度から2007年度にかけて1日あたり点数が倍増していたにもかかわらず、中頓別病院は1200点から1500点へと2割増程度の増加にとどまっていた。このため、中頓別病院では入院期間の短縮が即入院医療費の低下につながっていた。

上記のケースは中頓別病院と他病院の連携を考慮に入れたものではない。より明示的に連携時の診療密度を分析するために中頓別病院と名寄市立総合病院、中頓別病院と旭川医科大学病院に入院したケースについてそれぞれ診療密度を計算したのが表8である。

年度別に計算を行うとサンプル数が少なくなるため、5年度分のサンプルをまとめて計算している。これを見ると、明確になるのは、1) 平均して名寄市立総合病院や旭川医科大学病院よりも中頓別病院に長く入院していたこと、2) エピソードあたりの入院点数の平均値は中頓別病院と名寄市立総合病院は約1万3千点の差であったが、中頓別病院と旭川医科大学病院の場合は約6万5千点対約16万6千点と非常に大きな差が

表7 1エピソード中の医療費・入院日数等

		度 数	入院日数	標準偏差	入院点数	標準偏差	1日あたり点数
中頓別 国保病院	2003年度	150	72.2	169.5	92156.2	172631.6	1277.1
	2004年度	138	47.4	102.7	75363.9	150524.9	1591.5
	2005年度	172	353	57.7	64303.8	91852.2	1823.6
	2006年度	194	34.4	53.7	49984.6	76282.7	1451.2
	2007年度	209	30.1	35.0	46025.3	62405.2	1527.8
		度 数	入院日数	標準偏差	入院点数	標準偏差	1日あたり点数
名寄市立 総合病院	2003年度	68	64.9	184.6	125063.4	213819.9	1927.5
	2004年度	47	33.0	53.3	95167.4	124719.6	2882.0
	2005年度	58	24.8	21.1	100653.9	108148.0	4065.4
	2006年度	65	27.7	36.1	91651.4	115395.0	3311.5
	2007年度	44	20.8	20.1	82273.9	71698.4	3952.0
		度 数	入院日数	標準偏差	入院点数	標準偏差	1日あたり点数
旭川医大 病院	2003年度	5	31.0	21.8	103177.8	50748.8	3328.3
	2004年度	4	38.0	31.4	139814.0	96204.6	3679.3
	2005年度	7	20.3	22.5	157042.6	165102.7	7741.5
	2006年度	16	24.4	41.2	123057.0	181424.8	5035.6
	2007年度	6	24.8	26.2	167125.0	204952.8	6729.9

表8 1エピソード中の医療費・入院日数等（特定病院）

中頓別病院と名寄市立総合病院に入院したエピソード					
中頓別病院	度 数	平均 値	標準偏差	最 小 値	最 大 値
入院日数	60	83.8	149.6	1	965
入院点数	60	108265.1	203082.3	4038	1475563
1日あたり点数	1292.7				
名寄市立総合病院	度 数	平均 値	標準偏差	最 小 値	最 大 値
入院日数	60	38.4	52.4	2	348
入院点数	60	121148.8	125259.6	10723	765038
1日あたり点数	3152.2				
中頓別病院と旭川医科大学付属病院に入院したエピソード					
中頓別病院	度 数	平均 値	標準偏差	最 小 値	最 大 値
入院日数	9	35.0	38.6	2	116
入院点数	9	65621.6	94018.8	8423	302169
1日あたり点数	1874.9				
名寄市立総合病院	度 数	平均 値	標準偏差	最 小 値	最 大 値
入院日数	9	25.3	26.2	3	68
入院点数	9	166627.1	192349.5	11532	559849
1日あたり点数	6577.4				

表注) 2003年度から2007年度のレセプト全てについて集計した。

あったこと、である。この結果として、1日あたり点数は中頓別病院と名寄市立総合病院の場合は約2.5倍（約1300点対約3200点）程度であったが、中頓別病院と旭川医科大学病院の場合は約3.5倍（約1900点対約6600点）程度となっていた。

5. 考察と結語

本稿では中頓別国民健康保険加入者の受診に関するデータの分析を行った。その結果、図2 aから図2 dからわかるとおり、高齢者の入院受診、及び若年者・高齢者の入院外受診において中頓別国民健康保険病院の占める割合が高くなっていると思われた。今回用いたデータからはサンプル数の制約から、要因を明らかにすることは難しい。しかしながら、高齢者の入院については慢性期疾患の患者をより多く引き受けていること、外来受診件数の増加は病院のpolicyによるものと思われた。すなわち、外来患者数増を目指す病院のpolicyが功を奏したものと思われた。

他方、図2 dから若年者の入院については名寄市立総合病院や旭川医科大学病院などをはじめとして、広域的に医療機関受診を行っていることが明らかになった。若年層が広域にわたって、医療機関を選択するひ

とつの理由として、受診する診療科の問題があると思われた。例えば、妊娠婦については産婦人科に受診することとなるが、産婦人科を中頓別国民健康保険病院は開設していないため、他の地域の医療機関を受診することになる等である。

このような医療機関ごとの患者受診構造は一般的に患者の選択と医療機関の機能によって決まると考えられる。表1、表2から名寄市立総合病院と旭川医科大学病院は特定の診療科、傷病について多くの中頓別町民の受診があった。この場合は、医療機関の機能が患者の受診を決めていると言えよう。また、図3、4の分析から単なる診療科の違いだけではなく、中頓別国保病院、名寄市立総合病院、旭川医科大学病院では異なる内容の医療が提供されていると考えられた。

なお、個別の病院が独立に診療を行っているわけではない。表4から表6の結果から、中頓別国保病院と名寄市立総合病院、旭川医科大学病院の間では入院患者の転院、外来から他院への入院のケースが少ないながらも増えてきていることが明らかになった。これらは着実に病院間の機能連携が進んでいることを示していると思われた。

これらの基礎的な分析結果は中頓別町住民の医療機

関利用や同町国保病院と旭川医科大学病院の連携関係が今後もバラ色で有り続けることを示唆するのである。この点は慎重な検討が必要である。

重要な要素に将来の更なる高齢化が指摘できる。市町村別将来推計人口を用いると、中頓別町は2005年に2289人であった町民数が、2015年には1801人と2割程度減少することがわかった¹⁵⁾。高齢化は若年者人口の減少による。上記図2の結果は若年者人口の減少は中頓別住民の旭川医科大学病院への若年者の受診が減少することを意味する。これは単に中頓別町のみならず旭川市なども含めた全国的な傾向である。それゆえ、これは旭川医科大学病院の経営の観点から重要な課題となろう。すなわち、若年者が相対的に多く罹患する症例数は減少し、高齢者が相対的に多く罹患する症例数がさらに増大する。これは診療科の医師の配置数にゆっくりとした変化を求めるものかもしれない。

他方、高齢化は高齢者数の増加による部分もある。この場合より迅速に旭川医科大学病院の経営に影響を与えるかもしれない。上述の通り中頓別国保病院はより多くの慢性期高齢者が入院していた。さらに高齢者が増加することは慢性期病床の不足をもたらすかもしれない。介護サービスの提供量が増大しない場合、相対的に若年層の診療を行っていた病院が現状よりも多くの高齢患者の入院を引き受ける必要があるかもしれない。

本稿の分析はさらに喫緊の課題を突きつけるものであった。表7, 8は旭川医科大学病院、名寄市立総合病院の1日当たり入院点数の増加とそれと対照的な中頓別国保病院の1日当たり入院点数の伸び悩みを示していた。この結果を踏まえると、平均在院日数の短縮化は病院財政に大きな影響を与える可能性がある。重要なことは、地域の医療機関の経営が不安定な状態になれば、旭川医科大学病院単体で好ましいと思われる経営を行ったとしても結果に結びつかない可能性がある。能力を超えた患者受診増に直面するかもしれないためである。

DPCを医療マネジメントツールとして医療機関経営に役立てる試み¹⁶⁾や地域医療提供体制の再編に使用する試み¹⁷⁾も行われてきている。しかしながら、現状はそれを大きく超えて、地域の医療機関の経営安定化を相互に図る形の連携を求めている可能性も考えられた。公立病院改革ガイドラインによる改革プラン

を適切に作成することや地域医療再生基金の有効な使用が必要であるとする意見もある^{18), 19)}。最も重要なことは、引用文献17や本稿での試みのように、地域のデータを利用して地域の医療提供体制をどのように構築していくか、その情報基盤を構築していくことである。

安定的な地域の医療提供体制を確保するためには、地域の医療機関経営が安定化しなければならない。特に旭川医科大学病院のような高度医療機関がその機能を十二分に發揮するためには必要である。そのためには地域の医療需要の動向を詳細に把握した上で地域医療機関との連携を重視する必要があると考えられた。

なお、本稿で使用したデータは、DPCデータなどを利用した場合と比較して、その性能において議論の余地があるかも知れない。しかしながら、情報量の豊かなデータの作成には高い費用が必要である。適切な費用で適切な情報を構築していくことも重要であると考えられた。

引用文献

- 1) 土居丈朗：政府債務の持続可能性を担保する今後の財政運営のあり方に関するシミュレーション分析－Broda and Weinstein論文の再検証－， RIETI Discussion Paper Series 06-J-032, 2006.
- 2) 中西悟志：医療サービス生産の計量分析， 医療経済学， 漆博雄編， 東京大学出版会， 151-166, 1998.
- 3) 小松秀樹：医療崩壊－「立ち去り型サボタージュ」とは何か， 朝日新聞社， 2006.
- 4) 杉本順子：自治体病院再生への挑戦－破綻寸前の苦悩のなかでー， 中央経済社， 2007.
- 5) 伊闇友伸：まちの病院がなくなる!?, 時事通信社， 2007.
- 6) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：『医療施設調査』， 2005.
- 7) 住友和弘ほか：公立病院改革ガイドラインに関する検討， Hops Discussion Paper Series, no. 11, 北海道大学公共政策大学院， 2008.
- 8) 小野 恵：一大学病院の診療圏と救急外来について， 病院管理， 10：3, 36-47, 1973.
- 9) 尾崎恭輔ほか：東海大学医学部附属病院の開院4年目における診療圏と患者の来院動機などの断面調査について， 病院管理， 16：3, 31-40, 1979.

- 10) 中木良彦ほか：旭川医科大学の地域医療における貢献度評価，旭川大学研究フォーラム，4：1，15-24, 2003.
- 11) 牧野憲一：地域医療への旭川医科大学の貢献，旭川大学研究フォーラム，7, 5-10, 2006.
- 12) 柴山純一：旭川医科大学病院における入院診療圈と診療機能の分析，旭川大学研究フォーラム，8：1, 36-48, 2007.
- 13) 山田 武：国民健康保険支払い業務データを利用した医師誘発需要仮説の検討，季刊社会保障研究，38：1, 39-51, 2002.
- 14) 泉田信行：患者の受診パターンの変化に関する分析，医療と社会，14：3, 1-20, 2004.
- 15) 国立社会保障・人口問題研究所編：市町村別将来推計人口－2008年12月推計，2008.
- 16) 松田晋也：基礎から読み解くDPC 第2版，医学書院，2008.
- 17) 伏見清秀編著：DPC データ活用ブック第2版，じほう，2008.
- 18) 島崎謙治：公立病院改革の本質と課題－上－，社会保険旬報：2394, 6-15, 2009.
- 19) 島崎謙治：公立病院改革の本質と課題－下－，社会保険旬報：2395, 20-25, 2009.

謝 辞

本稿の内容は厚生労働科学研究費補助金政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）「医療・介護制度における適切な提供体制の構築と費用適正化に関する実証的研究（H19-政策一般-024）」（主任研究者：泉田信行）として行われたもの一部である。

なお、意見にわたる部分は筆者らの個人的見解であり、いかなる組織の意見も代表するものではない。

An analysis on the utilization of the medical institution, and the cooperation between medical institutions: A case in the northern Hokkaido area

SUMITOMO Kazuhiro* IZUMIDA Nobuyuki** NOGUCHI Haruko***
KIKUCHI Jun**** HASEBE Naoyuki*****

Summary

A university hospital plays a significant role for providing high-tech medical care in the local society, which will be affected by various factors surrounding them, such as recent trends of demand for medical care and population structure in the area. Hence, it is very important for the Asahikawa Medical College Hospital (AMCH) to evaluate the utilization of medical care by residents in the neighbor, in order to stabilize the financial status and to provide advanced medical care steadily.

The main object of this study is to assess how the use of medical care provided by the AMCH would be influenced by the capability as well as a primary care physician's clinical attitude of a specific public hospital located in the Nakatombetsu town, the northern part of the Hokkaido. We apply for five years medical claim data from March 2003 through February 2008.

In order to play a key role to provide advanced care, the AMCH would need not only to evaluate the medical care utilization provided by local hospitals in the entire neighborhood areas, but also to make progress in clinical cooperation or regional medical liaison with those local hospitals.

Key words regional medical liaison, primary care, management of medical institutions

*Director General, Nakatombetsu Town Hospital

**Research Fellow, National Institute of Population and Social Security Research

***Research Fellow, National Institute of Population and Social Security Research

****Researcher, National Institute of Population and Social Security Research

*****Professor of the Internal Medicine, Asahikawa Medical University

依頼稿（報告）

平成20年度「独創性のある生命科学研究」プロジェクト課題

1) ミエリンが神経伝導に及ぼす影響と代償機構の解析

研究代表者 板東 良雄

[研究の背景と目的]

多発性硬化症は中枢神経系における炎症及び脱髓を伴う再発・寛解を繰り返す自己免疫疾患であり、オリゴデンドロサイトが形成する髓鞘（ミエリン）が炎症などによって傷害される。その結果、脱髓および軸索傷害が惹起され、麻痺などの様々な神経症状を呈すると考えられている。近年、臨床症状が比較的回復する慢性期において、再ミエリン化に関与すると考えられるオリゴデンドロサイト前駆細胞が病変部位周囲に集積しているものの、オリゴデンドロサイトへの分化がほとんど認められないことが明らかにされた。このことから、ミエリン形成が不完全な状態においても跳躍伝導がある程度維持される可能性も考えられる。しかしながら、現在までにこのような分子機序はほとんど明らかになっていない。

そこで本研究では、マウス脱髓モデルならびにミエリン形成不全 shiverer マウスを用いてミエリンが神経伝導に及ぼす影響と代償機構存在の可能性について検討した。

[研究方法]

1. マウス脱髓モデル

Cuprizone は銅のキレーターとして知られるが、個体に投与すると大脳の脳梁部位に存在するオリゴデンドロサイトを傷害し、脱髓を実験的に誘導出来る。そこで、本学動物実験施設で自己繁殖されている Balb/c マウス（雌、6-8 週齢）に 0.7% cuprizone を含有する特殊飼料を 1 週間与え、大脳の脳梁部位において脱髓を誘導した。また、1 週間後に通常の餌に戻すことにより、再ミエリン化を誘導した (Bando Y. et al., Eur J. Neurosci. 2008; 28, 1731-42)。

2. ミエリン形成不全 shiverer マウス

shiverer マウスはミエリン構成蛋白質の一つである Myelin Basic Protein (MBP) 遺伝子を欠損しているマウスであり、中枢神経系においてミエリンがほとんど形成されていない。

3. 電気生理学的解析

マウス個体における伝導速度を測定するためにマウスを麻酔下にて装置に固定し、左右の大脳皮質に刺激電極および記録電極をそれぞれ挿入し（電極間距離：約 3 mm）、PowerLab システムを用いて神経活動の記録を行った。

[研究成果および考察]

1. マウス大脳皮質間 (callosal connections) における神経伝導の測定

左右の大脳皮質は脳梁 (corpus callosum) の神経線維を介して互いに連絡しているため、左右の大脳皮質に刺激および記録電極を挿入することによって、左右の脳梁間 (callosal connections) における神経伝導速度を測定することが出来る。そこで、図 1 に示すように in vivo で神経伝導速度を測定する実験系を確立した。その結果、脱髓・再ミエリン化における脱髓の変化が神経伝導速度に及ぼす影響を in vivo で検討することが可能となった。本実験系は多発性硬化症などの脱髓性疾患における分子機序の解析や神経機能評価に有効と考えられた。

2. Cuprizone による脱髓と神経伝導の変化

次に、脱髓および再ミエリン化におけるミエリンが神経伝導に及ぼす影響を検討するために cuprizone による可逆的な脱髓モデルマウスを作成し、callosal connections における神経伝導の変化を測定した。刺激から神経活動が認められるまで時間 (latency) を指標として解析した。また、大脳皮質 II-III 層を中心と

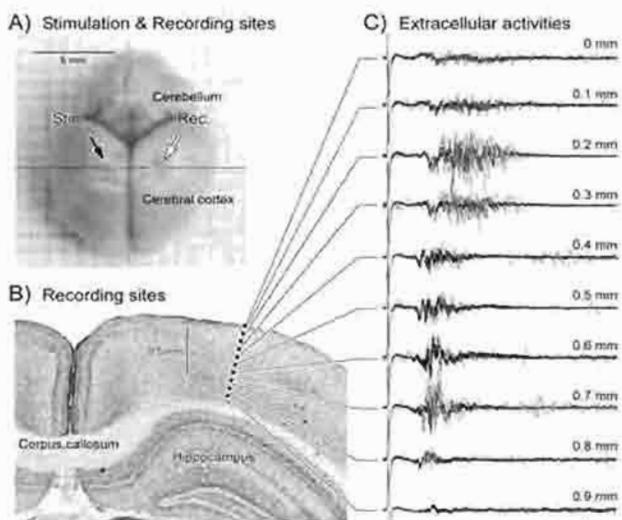


図1 Callosal connectionsにおける神経伝導

速度測定系の確立 (A) マウス大脳における刺激および記録電極の挿入位置 (B およびC) 大脳皮質各領域における神経活動の記録

する領域 ($\leq 400 \mu\text{m}$) と V-VI層を中心とする領域 ($> 400 \mu\text{m}$) に分類し、領域によって伝導速度の変化に差があるか否かについても検討した。その結果、cuprizone が惹起した脱髓によって伝導速度はコントロールに比べ、遅延した(表1)。つまり、脱髓によって伝導速度が遅延することを明らかにした。また興味深いことに、領域間においても伝導速度の変化に差が認められ、領域によって脱髓の程度に差がある可能性が示唆された。

表1 Cuprizoneによる脱髓と神経伝導の変化

Condition	Latency (msec)		p-value
	$\leq 400 \mu\text{m}$	$> 400 \mu\text{m}$	
Control	10.31 ± 0.47 (n=51)	8.54 ± 0.38 (n=56)	0.01**
Cuprizone 7 days	11.48 ± 0.45 (n=56)	13.40 ± 0.52 (n=46)	0.01**
Cuprizone 4 wks	11.41 ± 0.36 (n=65)	12.21 ± 0.45 (n=38)	0.23
Recovery 7 days	11.49 ± 0.67 (n=52)	9.99 ± 0.59 (n=54)	0.04*
Recovery 4 wks	10.51 ± 0.47 (n=49)	10.08 ± 0.48 (n=58)	0.32

*p=0.04, **p=0.01 significantly different from $> 400 \mu\text{m}$ (Mann Whitney's U test)

表2 shivererマウスにおける神経伝導の変化

Condition	Latency (ms)		p-value
	$\leq 400 \mu\text{m}$	$> 400 \mu\text{m}$	
wild type (shi ^{+/+})	9.45 ± 0.25 (n=83)	8.92 ± 0.43 (n=35)	0.27
shiverer (shi ^{-/-})	10.14 ± 0.51 (n=32)	9.62 ± 0.25 (n=71)	0.55

Note: There were no significant differences between latencies recorded at $> 400 \mu\text{m}$ and those at $< 400 \mu\text{m}$ in either group. (Mann Whitney's U test).

一方、再ミエリン化によって伝導速度は若干回復したが、コントロールの神経伝導速度にまでの回復は認められなかった。しかしながら、運動機能に顕著な問題は認められなかった。

3. Shivererマウスにおける伝導速度の変化

次にミエリン形成不全 shiverer マウス (C3H、雌、6~8週齢) を用いて、callosal connectionsにおける神経伝導速度を上記と同様に測定した。その結果、同腹子の野生型マウスの伝導速度と shiverer マウスの伝導速度に有為な変化は認められなかった(表2)。この結果はミエリン以外にも跳躍伝導を維持する機構(代償機構)が存在する可能性が示唆される。ランビエ絞輪の部位に認められる Na や K などのイオンチャネルの集積が跳躍伝導に必須であり、ミエリンはイオンチャネルの集積に重要と考えられている。したがって、shiverer マウスではミエリンが形成不全であるにも関わらず、イオンチャネルの集積が維持されている可能性が考えられる。あるいは全く別の機構で維持されている可能性も考えられる。現在、このような点について解析を進めている。

[まとめ]

脱髓および再ミエリン化時における脱髓の変化が神経伝導に及ぼす影響について検討した。Cuprizoneによる脱髓モデルを用いた本実験系が脱髓疾患の病態解析に有用であることが示された。また、shiverer マウス

スを用いた実験からミエリン以外に跳躍伝導を維持する代償機構が存在する可能性が示された。今後は shiverer マウスで認められる代償機構の解明を行い、マウス多発性硬化症モデルやヒト多発性硬化症患者サンプルを用いて検討することによって、多発性硬化症の治療戦略に役立てたい。

[謝 辞]

平成20年度の“独創性のある生命科学研究”に採択して頂き、このような研究機会を与えて頂きましたこと、この場を借りて心より御礼申し上げます。本研究を遂行するにあたり、本学生理学講座神経機能分野の高草木薫准教授に多大なご指導を頂きましたことを心より感謝申し上げます。

2) ペプチドホルモン産生細胞における分泌蛋白品質管理過程の特徴と多様性の解明

研究代表者 阪井 裕子

[研究の背景と目的]

下垂体前葉や胰島などに局在する内分泌細胞では、粗面小胞体で大量のペプチドホルモンが生合成されている。このホルモンが細胞内で生理活性を獲得するためには、まず粗面小胞体内で様々なシャペロン分子の働きを受けて前駆体が正しい3次構造をとる必要がある。

そこで、本研究では、免疫組織化学法を用いて多種多様なペプチドホルモン産生細胞の集合体である下垂体前葉における小胞体シャペロン分子の発現・蓄積、細胞内分布について検討し、合わせて、去勢手術と副腎摘出術で性腺刺激ホルモン産生細胞と副腎皮質刺激ホルモン産生細胞におけるホルモン生合成を選択的に促進した際に生じる粗面小胞体の微細構造や小胞体シャペロンの発現・細胞内局在の経時的变化を、周囲の他の細胞と比較しながら解析した。

[研究方法]

実験モデルの作成：Wistar系雄ラットを、対照群、去勢手術1週群、去勢手術4週群、去勢手術8週群、副腎摘除1週群、副腎摘除4週群、副腎摘除8週群の計7群に分け、去勢手術群については麻酔下で両側精巣を外科的に切除、副腎摘除群については同様に両側副腎を外科的に切除した後、1週、4週、8週の各時点

で組織標本を作製した。

免疫組織化学法による解析：光顕レベルでの解析は、Epon812樹脂包埋した下垂体組織標本を用いて蛍光抗体法により行った。多重染色は、異なる動物種で作成した一次抗体を混合して行い、異なる蛍光色素で標識した特異2次抗体を用いて可視化した。電顕レベルでの解析では、既発表の方法 (Sakai et al., Arch Histol Cytol. 68:337-347 (2005))に基づき、金コロイド標識2次抗体を結合させることで抗原の局在部位を可視化した。2重標識が必要な場合には、粒子径の異なる金コロイド（径：5、10、15nm）で標識された特異2次抗体を用いて行った。

[研究結果]

対照群ラット下垂体前葉における小胞体シャペロンの発現・貯留の特徴：正常雄ラット下垂体前葉においては、代表的な小胞体シャペロンである BiP、PDI、CRT、CNX が一部の細胞で強く発現・蓄積していたため、各下垂体前葉ホルモンに対する抗体と2重染色し細胞を同定したところ、LH 産生細胞と TSH 産生細胞で小胞体シャペロンが強く発現・蓄積していることが明らかになった。これらの細胞では粗面小胞体(rER)は拡張しており、抗 BiP 抗体で免疫組織化学標識を施すと、拡張した rER 内腔に BiP が貯留しているのが観察された。一方、PRL 産生細胞、ACTH 産生細胞、および GH 産生細胞の rER の内腔は狭く、明らかな BiP の貯留は認められなかった。

分泌刺激を受けた下垂体前葉における小胞体シャペロンの発現・貯留の経時的变化：去勢手術によって下垂体前葉では LH 陽性の性腺刺激ホルモン産生細胞が増加・肥大し、同時に同細胞内における BiP の貯留は経時に亢進した。さらに、去勢手術から 8 週後には、LH 産生細胞の rER が融合・拡張し典型的な去勢細胞となるのが観察されたが、この巨大な rER 内腔には BiP、PDI や CRT などの小胞体シャペロンが大量に貯留していた。一方、副腎摘除後にも、ACTH 産生細胞が増加・肥大するが、この刺激された ACTH 産生細胞においては BiP の発現・貯留の変化は認められなかった。この分泌刺激が持続した副腎摘出後 8 週の ACTH 産生細胞でも、rER の層板数が増加する傾向は見られたが、その内腔は拡張せず、去勢手術後の LH 産生細胞とは異なり、副腎摘出後の ACTH 産生細胞

ではホルモンの生合成・分泌が刺激されている状態でも ERKへのBiPの貯留は認められなかった。

[まとめ]

以上の結果から、ペプチドホルモンを産生する下垂体前葉の内分泌細胞は、一様に小胞体シャベロンを発現・蓄積しているわけではなく、LH産生細胞やTSH産生細胞のようにホルモンのサブユニット間でジスルフィド結合が形成される必要のある細胞内に分子シャベロンが貯留して内腔が拡張しやすい傾向があることが示唆された。この小胞体シャベロン発現・貯留の細胞種間での差は、持続的な分泌刺激を受けた際の応答についても同様の傾向を示すことから、ペプチドホルモンの品質管理にあたる小胞体シャベロン分子の発現や品質管理の場である粗面小胞体の量や微細構造の制御に関しては、細胞種ごとに固有の機構で調節されることが示唆された。

3) 筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の P-N Hinge に位置する静電的相互作用の役割についての研究

研究代表者 山崎 和生

[研究目的]

結晶解析による結果から筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase (SERCA1a) は Ca^{2+} 輸送反応サイクルに伴って細胞質領域の3つのドメインの集合状態がダイナミックに変化し、それに伴い TM 領域の配列が変化していることが見てとれる。しかしながら、結晶構造の比較から分かることはあくまでも構造変化的伴組みであり、どのような力が加わることによりそのような構造変化が起こるのかということはまったく分からぬ。P-N ドメインは A ドメイン側に対して、1回の反応サイクル中に少なくとも2度の閉鎖を繰り返している。私はこの動きには P-N ドメインの間に働く力が関与し、それを要素のように働いているのではないかと推測し P-N ドメインのヒンジ部分に着目し解析を行った。図1は今回着目した領域の拡大図 (E1Ca2, pdb code: 1SU4) である。P ドメインと N ドメインとの間は2つのループで直接結びついているが、このループ自体には特に力を発生させるような構造は見て取れない。このループのそばに P ドメインと N ドメインから互いに電荷を持った側鎖が伸びて近接している領域が存在する。この部分はあたかも両ドメインから符号の異

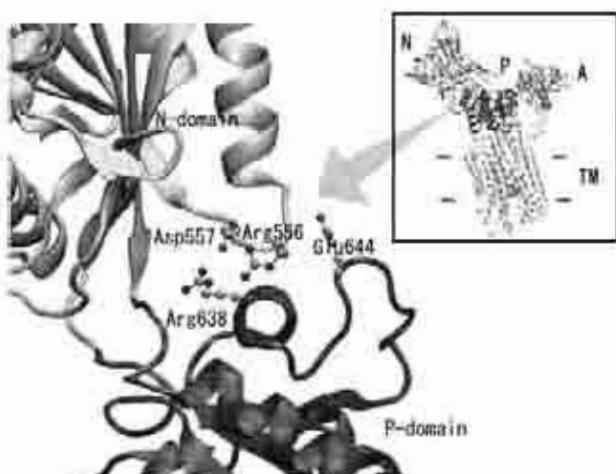


図1 筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の P-N Hinge 領域の拡大図と今回注目した荷電側鎖
(右上は Ca^{2+} -ATPase の全体図。)

なる側鎖が伸びてペアを組んでいるように見える (Arg557-Glu644, Asp557-Arg638)。またこの側鎖間の距離は反応中間体によって大きく変わる。以上のことから、これらの残基には P-N ドメインの動きになんらかの役割があるのでないかと予測し、これらの残基に変異を導入し、その影響を調べた。

[結果と考察]

着目した残基をアラニンあるいは逆の電荷を持つ残基に置換した変異体を COS-1 細胞に発現させて、そのミクロソーム画分を調製し反応速度論的解析に用いた。いずれの変異体の発現量も野生型と同等であり、ATP からの EP 形成能も正常に保持していた。また、E1Ca2 からの EP 形成速度もすべて、野生型と同等であった。次に ATP から形成したリン酸化中間体の分解を測定したところ、アルギニン残基を置換した変異体で、EP の分解速度の強い抑制が見られた。これに対し負電荷を持つ側鎖を置換しても EP 分解の速度はほとんど変化しなかった。面白いことにアルギニンの位置に負の電荷を導入しても、その対となる側鎖をアルギニンに置換することにより、抑制を打ち消すことが出来た。この結果はこの領域にある程度の正電荷が存在することが、EP 分解に重要であることを示している。さらに E2P 分解への変異影響を解析したところ、R556Q, R638D では E2P 分解が促進され、逆に D557R, E644R では E2P 分解が抑制されていた。またこの場合も同じように電荷の交換は互いの影響を打ち消すよ

うな効果があることが分かった。

次に変異導入によってどのように静電場が変化変化するか調べるために、E1Pのアナログの結晶構造を元にP-Nドメインの部分の野生型及び変異体の構造モデルを作成し、その周りの静電場を Poisson-Boltzmann の式に従って計算した。その結果、野生型では今回着目したヒンジを挟んで P ドメインと N ドメインの間を結ぶような電気力線が描かれたが、E1P-E2P が遅くなつた変異体ではこの電気力線の流れが大きく乱されていた。また E1P-E2P の速度に影響を及ぼさない変異体では野生型と同じように P と N を結ぶ電気力線は保持されており、E1P-E2P の速度が回復した交換変異体 (R556E/E644R, 557R/R638D) では P-N を結ぶ電気力線が復活していた。このように E1P-E2P 転換の速度と P-N 間の電気力線の流れは非常に強い相関を示し、E1P から E2P が形成する過程において電場が P-N の動きのガイドラインを果たしている可能性が示唆された。さらに、E2P アナログの構造を用いた解析では、E2P の加水分解を促進されている変異体で、P-N 間の静電的反発が強まっていることが確認された。このことは P-N 間の静電的反発が E2P 分解に重要である可能性を示している。

[結論]

筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase では 1) E1P-E2P 転換過程において、P-N ドメイン間の静電的相互作用がドメインの動きを制御している（電気力線がガイドとなる）。2) P-N ドメイン間の静電的な反発は、E2P の加水分解の促進を引き起こす。P ドメインを歪ませる力を発生している可能性がある。

4) ヒトパピローマウイルス18型 E7 蛋白質の動原体機能に与える影響

研究代表者 柳沼 裕二

[研究目的]

HPV のうち約半数 (HPV 1, 5, 8, 14, 20, 21, 25, 47 型等) は皮膚型と呼ばれ、手や足などの皮膚に感染し乳頭腫を形成する。その他の型 (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41-45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 70 型) は性器・粘膜型と呼ばれ、生殖器に感染し、尖圭コンジローマの原因となる場合もあり、また、子宮頸癌との関連も注目されている。子宮頸部から発生す

る癌の約 90% は扁平上皮癌で、好発年齢は 40~50 歳といわれている。HPV の癌化のメカニズムについては、HPV の E6, E7 蛋白が癌蛋白質の性質を備え、細胞の不死化に関与していることが報告されている。現在 HPV は low-risk 型と high-risk 型に分類されている。low-risk 型の HPV は、尖圭コンジローマや乳頭腫との関連が認められている。一方、high-risk 型の HPV は尖圭コンジローマからほとんど検出されないが、子宮頸部の高度前癌病変や子宮頸癌組織内から検出されている。特に近年は若年者の HPV 感染が問題となり、近い将来、若年者の子宮頸癌の増加が危惧されている。HPV と子宮頸癌との関連性が徐々に明らかにされつつあるが、HPV 感染から発癌に至るまでのメカニズムのうち、未だ明らかにされていない部分も多い。我々は high-risk 型 HPV18 E7 蛋白質と動原体の構成要素である CENP-C が結合する事を見いだしたが、本研究ではその結合が動原体機能にどのように影響するかを検討した。

[研究方法]

1. Expression vector の作製

(1) pCMV-HA-CENP-C の作製

CENP-C cDNA の (a.a 483-943) 領域を PCR にて増幅後、pCMV-/myc/nuc vector (Invitrogen) へサブクローンングし、さらにそれを鋳型に 3 つの NLS 領域を含むように CENP-C cDNA を PCR にて増幅後 pCMV-HA vector (BD Science) へサブクローンングした。

(2) pFLAG-CMV2-HPV18 E7, pFLAG-CMV2-HPV11 E7 vector の作製

鋳型 DNA はヒューマンサイエンス研究資源バンクより pHPV11, pHPV18 を入手し、各々の E7 領域に HindIII, BamHI site を付加した特異的なプライマーを用いて、PCR で増幅後 pFLAG-CMV2 vector (Sigma) へサブクローンングした。

2. Transfection

293T 細胞を 10cm dish に培養し、上述の vector を Lipofectamine 2000 reagent (Invitrogen) を用いて、transfection し 24 時間後に蛋白質を抽出した。

3. Western blotting

10-15% polyacrylamide gel で電気泳動後ニトロセルロース膜に転写後、各々の抗体に室温で 1 時間反応させ、検出には ECL plus (GE Healthcare) を用いた。抗

体には抗 FLAG M2 (Sigma)、抗 HA (Roche) 抗体を用い、抗 CENP-C 抗体は名古屋大学の依田欣哉先生より供与していただいた。コントロールには actin を用いた。

4. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) 法

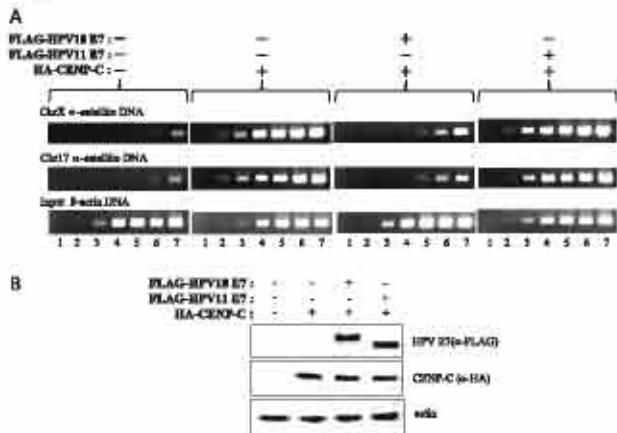
ChIP 法は ChIP assay kit (Upstate) を用いて行った。概要は以下のとおりである。

- (1) 293T 細胞を 1% ホルムアルデヒド、37℃、10 分間培養し、蛋白質と DNA をクロスリンク。
- (2) DNA が 400-800bp 程度に切断されるように sonication を行う。
- (3) 293T 細胞では抗 HA antibody, HeLaS-3 細胞では抗 CENP-C 抗体を用いて immunoprecipitaion を行う。
- (4) 沈降した DNA を PUC19 にサブクローニングし塩基配列を決定したり、沈降した DNA を鑄型に semi-quantitative PCR を行う。Figure1A, 2A の lane1 は 17cycle で、次の lane では 3cycle づつ追加していく。Input DNA のコントロールには β -actin DNA に対する特異的プライマーを用いた。

5. SiRNA 法

SiRNA220 (5'-UGGAGUUAAUCAUCAACAUdTdT-3') は HPV18 E7 を knock down することが知られており、HeLaS-3 細胞株へトランスクレクションした。ネガティブコントロールには nonspecific SiRNA (catalogue No. D-001206-13-05, Thermo Fischer Scientific, Inc.) を用了。

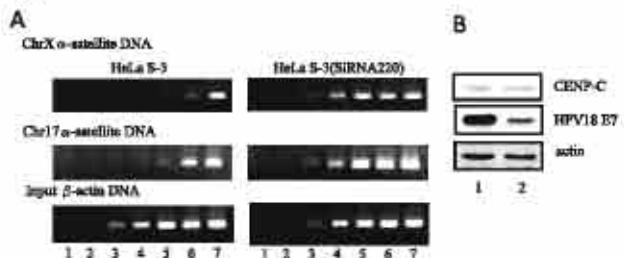
Figure 1



【成績】

1. ChIP 法により CENP-C は α -satellite DNA type I (Human alphoid repetitive DNA, chromosome 6, 11 and X), human α -satellite from the centromeric region DNA with 16 monomer tandem repeats などの α -satellite DNA と結合することを明らかにした。
2. 293T 細胞に pCMV-HA-CENP-C と pFLAG-CMV2-HPV18 E7, pFLAG-CMV2-HPV11 E7 を強制発現させた系では high-risk 型 HPV18 E7 は染色体 17 および X の α -satellite DNA との結合を阻害したが low-risk 型 HPV11 E7 はその結合を阻害しなかった (Figure1)。
3. HeLaS-3 細胞株は HPV18 DNA が genome に integrate されており、恒常的に HPV18 E7 蛋白質を発現している細胞株である。SiRNA 法により HPV18 E7 発現を抑制し (Figure2)、その条件下で CENP-C に対する抗体で ChIP を行った結果、Figure に示すとおり、HPV18 E7 蛋白の発現を抑制すると染色体 17, X と α -satellite DNA との結合の抑制が解除された。

Figure 2



【結論・考察】

CENP-C は直接あるいは間接的に α -satellite DNA に結合している事が明らかとなり、これが動原体の機能にとって重要である事が予想される。本研究で我々は high-risk 型 HPV18 E7 蛋白質は CENP-C と α -satellite DNA の結合を阻害する事を明らかにした。これは high-risk 型 HPV18 E7 蛋白質と CENP-C との結合が直接的に CENP-C と α -satellite DNA の結合を阻害する機序ともう一つは CENP-C は CENP-B と結合することが知られており、CENP-B は CENP-B box を介して α -satellite DNA と結合する。また我々が明らかにした high-risk 型 HPV18 E7 蛋白質と CENP-C との結合には CENP-C の C 末端側が重要であるが、その領域は

まさにCENP-Bが α -satellite DNAとの結合に重要な領域とオーバーラップしていることより、high-risk型HPV18 E7蛋白質とCENP-Cとの結合がCENP-CとCENP-Bとの結合を阻害する事により間接的に α -satellite DNAとの結合を阻害する機序も考えられる。直接的、間接的にしろ、high-risk型HPV18 E7蛋白質がCENP-Cと α -satellite DNAの結合を阻害することにより正常な動原体の機能を障害する事が考えられた。従来よりHPV18型E7蛋白質を発現させるとaneuploidyを誘発することが知られており、本研究からHPV18型E7蛋白質とCENP-Cの結合により、動原体の機能が障害されaneuploidyが生じると考えられる。

5) Focal adhesion kinase as an Immunotherapeutic target

研究代表者 Hiroya Kobayashi

[Translational Relevance]

The findings reported herein hold significant translational value for developing immune-based therapies for various tumor types. We report for the first time that focal adhesion kinase (FAK) functions as tumor-associated antigen (TAA) for the induction of anti-tumor helper T-cell responses. Because FAK is widely expressed on various tumor types, it can be considered as a "universal" TAA, allowing any immune therapeutic strategy using this antigen to be widely applicable in the general cancer patient population. Because the 2 peptide epitopes from FAK that are described in this manuscript were shown to be "promiscuously MHC-class II restricted", they could be used clinically in patients expressing various MHC class II alleles. These epitopes could be used in the manufacturing of peptide or DNA therapeutic vaccines, or for the

generation of anti-tumor T cell lines to be used for adoptive immunotherapy.

[Background]

Focal adhesion kinase (FAK) is a ubiquitously expressed non-receptor tyrosine kinase involved in cancer progression and metastasis that is found overexpressed in a large number of tumors such as breast, colon, prostate, melanoma, head and neck, lung and ovary. Thus, FAK could be an attractive tumor associated antigen (TAA) for developing immunotherapy against a broad type of malignancies. In this study, we determined whether predicted T cell epitopes from FAK would be able to induce anti-tumor immune cellular responses.

[Methods]

To validate FAK as a TAA recognized by CD4 helper T lymphocytes (HTL), we have combined the use of predictive peptide/MHC class II binding algorithms with in vitro vaccination of CD4 T lymphocytes from healthy individuals and melanoma patients.

[Results]

Two synthetic peptides, FAK143-157 and FAK1000-1014, induced HTL responses (Fig. 1) that directly recognized FAK-expressing tumor cells (Fig. 2) and autologous dendritic cells pulsed with FAK-expressing tumor cell lysates in an HLA class II-restricted manner (Fig. 3). Moreover, since the FAK peptides were recognized by melanoma patient's CD4 T cells, this is indicative that T cell precursors reactive with FAK already exist in peripheral blood of these patients (Fig. 4).

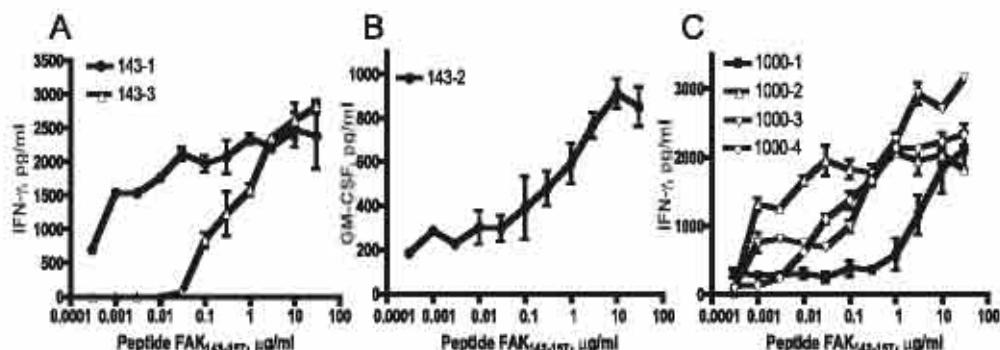


Figure 1 Induction of CD4 T helper responses using predicted peptide epitopes derived from FAK

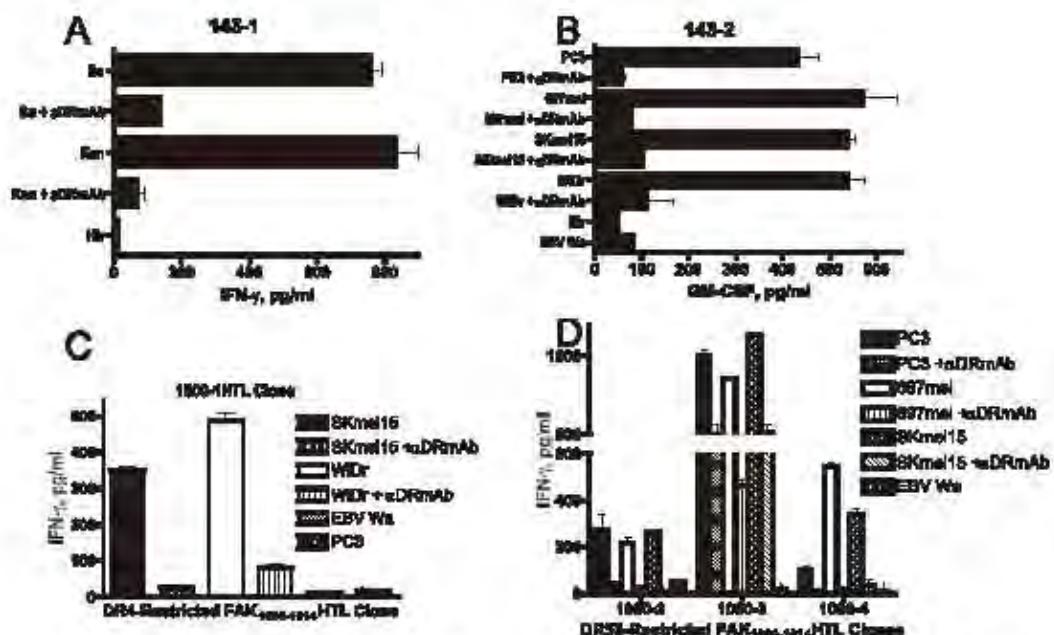


Figure 2 Direct recognition of FAK-expressing tumor cells by FAK-reactive HTL clones

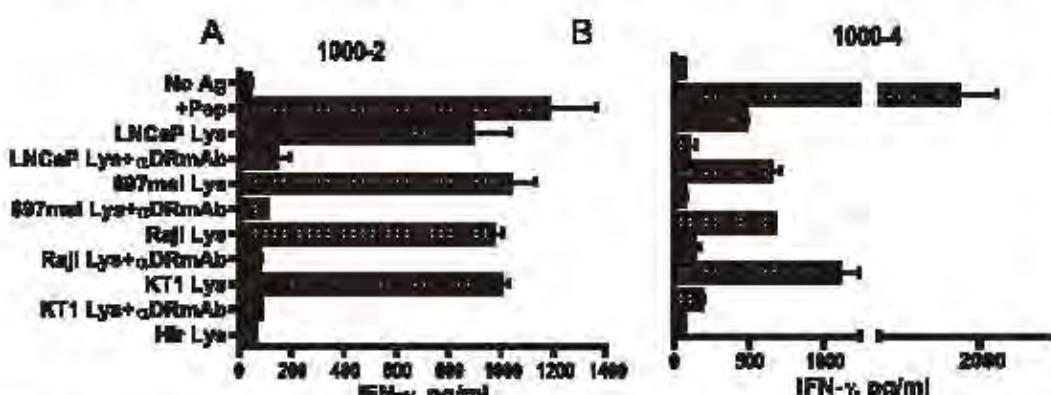


Figure 3 FAK-reactive HTL recognize naturally processed exogenous tumor lysates presented by autologous DC

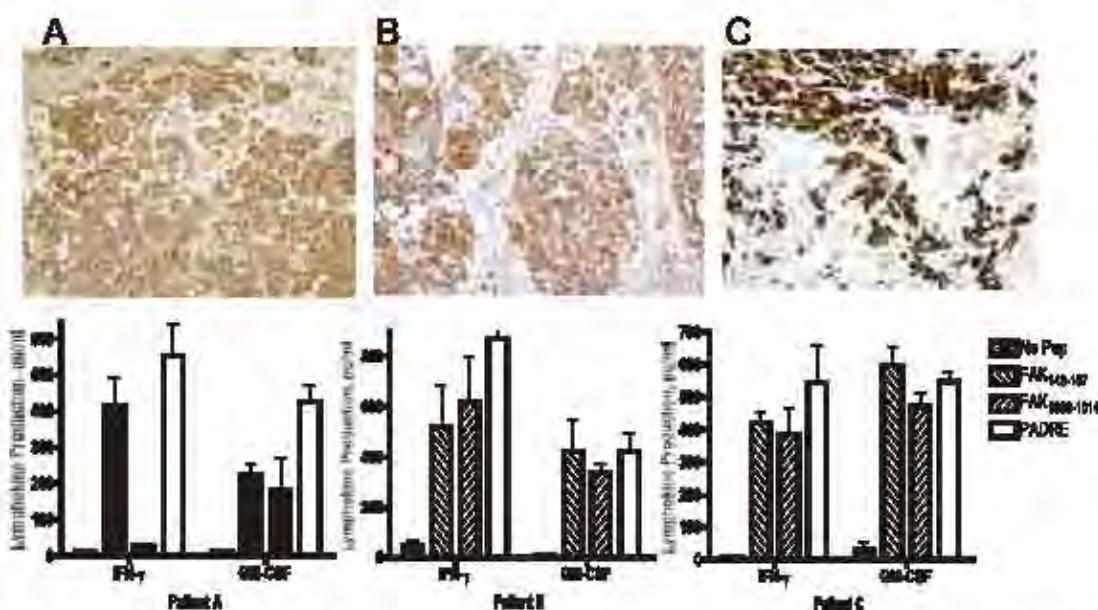


Figure 4 Assessment of T cell responses to the FAK143 and FAK1000 epitopes in melanoma patients

[Conclusions]

Our results provide evidence that FAK functions as a TAA and describe peptide epitopes that may be used for designing T cell-based immunotherapy for FAK-expressing cancers, which could be used in combination with newly developed FAK inhibitors.

6) ホルムアルデヒド含有食品摂取によるパイエル板を中心とした粘膜免疫系への影響

研究代表者 中木 良彦

[研究背景と目的]

ホルムアルデヒド(FA)は、自然界に広く存在し、安価であるために古くから様々な用途に使用されてきた物質である。一方でFAは劇物であり、発がん性が示唆されていることから食品添加物としての使用が禁止されている。しかしながら、FAは自然食品中に含まれる以外に、国外ではビールや水産品に添加されていたことや国内においても養殖魚の寄生虫駆除目的にFAの薬浴が不正に行われていたことが報道された。従来のFAの経口毒性に関する動物実験は、飲料水にFA水溶液を用いて長期経口曝露した場合、胃粘膜の過形成、潰瘍、炎症等上部消化管の傷害を観察したが下部消化管では明らかな病変を認めないと報告している。一方で我々は、低濃度FA添加飼料を用いた経口曝露マウスより、下部消化管において消化管内残渣から高濃度の遊離FAを検出、および腸内細菌数の減少という下部消化管への影響を発見し、投与法の違いにより毒性の発現が異なることを明らかとした。腸内細菌減少により免疫系など様々な全身影響を与えることが示唆されることから、食品の安全性確保のためにFA含有食品の毒性(若しくは安全性)についての研究の必要性が高まっていた。そこで、我々はFA含有食品を想定したFA添加飼料を実験動物に投与し、腸内細菌数減少による影響を明らかにすることを目的に、腸管の粘膜免疫の中心であるパイエル板リンパ球への影響を中心に解析した。同時に、FA添加飼料の経口曝露による腸内細菌の減少と免疫機構への影響が、腸内細菌の減少による間接的なものか、FA自体による直接的なものかを検討した。

[研究方法]

B6C3F1雌性マウスをFA曝露群、ポジティブコント

ロール群、およびコントロール群各8匹に分け、曝露群には100mg/kg/dayの曝露量になるように調整したFA添加飼料を、ポジティブコントロール群、およびコントロール群には通常飼料(FA無添加)を与えた。また、ポジティブコントロール群には30mg/kg/dayの投与量になるように調整したカナマイシン溶液を飲料水として与え、FA曝露群、およびコントロール群には蒸留水を与えた。曝露期間は50日とした。曝露期間終了後、新鮮糞便中のIgA量を測定し、糞便の培養により糞便中の大腸菌数を比較した。その後、マウスを安樂死させ採血、消化管、脾臓の摘出を行い、パイエル板細胞、および脾細胞の浮遊液を調整した。脾細胞およびパイエル板のリンパ球は、蛍光抗体で染色し、フローサイトメトリーを用いてリンパ球のサブセットを解析した。パイエル板細胞にmitogenを加えて72時間培養後、培養上清中のIgA、IL-4、IFN- γ をELISA法で測定し、IgAの產生能、およびHelper T cellのtype 1/type 2バランスについてIFN- γ /IL-4比で評価した。血液サンプルからは、血清中の免疫グロブリン、IL-4、IFN- γ をELISA法で測定した。各々の結果をFA曝露群、ポジティブコントロール群、およびコントロール群間で、一元配置分散分析またはKruskal-Wallis検定を行い、有意な場合($p<0.05$)には、さらにBonferroni検定を用いて比較した。

[研究成果と考察]

糞便中の大腸菌数は、FA曝露群、ポジティブコントロール群ともコントロール群に比較して有意に減少した($p < 0.05$ 、および $p < 0.01$)。新鮮糞便中のIgAに差を認めなかったものの血清IgAは、FA曝露群、ポジティブコントロール群とも有意に減少した(それぞれ $p < 0.01$)。また、血清IgEもFA曝露群において有意に減少し($p < 0.01$)、ポジティブコントロール群においても減少傾向を認めた($p < 0.1$)。血清中のIgG、IgMは有意差を認めなかった。血清中のサイトカイン量は、ポジティブコントロール群でIL-4が有意に減少したが($p < 0.05$)、FA群やIFN- γ においては有意差を認めなかった。脾リンパ球のsubpopulation解析では、CD4陽性リンパ球、CD8陽性リンパ球、B220陽性リンパ球、およびCD4/CD8比の何れも各群間に有意差を認めなかった。パイエル板リンパ球では、FA曝露群とポジティブコントロール群において

CD4/CD8 比の有意な高値を認めた($p < 0.05$)。B220陽性リンパ球は各群間で差を認めなかった。パイエル板リンパ球の mitogen 刺激後の培養上清中のサイトカイン量、および IgA 量は、各群間に差を認めなかつた。

免疫グロブリンの評価のため粘膜免疫において重要な IgA を、初期に影響を受けると想定されるパイエル板、パイエル板から全身に移行する血液、Homing 後に消化管内に分泌された量に近似した糞便の 3 サンプルについて定量、検討した。3 サンプルのうち血清 IgA 量が FA 曝露群とポジティブコントロール群で有意に減少した。糞便中の IgA が有意差を認めなかつた点については消化管内に分泌された後、排便までの過程で様々な要因に修飾されて差が不明瞭になったことが示唆された。パイエル板で有意差を認めなかつたことは、IgA 産生細胞からの増殖または分泌が主にパイエル板から移行後に起こることが主因であると考えられた。しかしながら、FA 曝露群とポジティブコントロール群で同様の変化を認めたことは、血清 IgA 減少の原因が FA の直接影響ではなく、腸内細菌の減少の結果起きたことが示唆された。血清 IgE においても同様の結果が得られ、この仮説を支持するものと考えた。

従来、腸内細菌の減少は Helper T cell が Type 2 側に傾き、I 型アレルギーを誘発すると報告されている。今回の研究では Helper T cell に関わるサイトカインバランスに曝露による影響は、ポジティブコントロール群で血清 IL-4 の減少を認めたもののその他のサイトカインでは有意差を認めなかつた。血清 IL-4 の減少は、血清 IgE 減少の結果に関連するが、従来の I 型アレルギーを誘発しやすいとの報告とは相反する結果であった。IFN- γ や IL-4/IFN- γ 比では差を認めない点と FA 群ではコントロール群と差がないことから、一層の詳細データの収集が必要と思われた。

脾細胞とパイエル板細胞を用いて全身性免疫と消化管局所の免疫を比較したところリンパ球 subpopulation において、脾細胞では FA 曝露による変化を認めなかつたが、局所の粘膜免疫の最前線であるパイエル板細胞では、FA 曝露群とポジティブコントロール群で免疫亢進状態を示した。この結果も FA 曝露群とポジティブコントロール群が同様の変化を示したことから、腸内細菌減少の結果起きた現象であることが示さ

れた。

以上のように、カナマイシンにより意図的に腸内細菌を減少させた場合においても、FA 経口曝露と同様の複数の結果が得られたことから、従来から得られている FA 添加飼料を用いた曝露実験の免疫影響の結果は、FA の粘膜に対する直接の傷害ではなく、腸内細菌の減少という現象を介して生じた影響であることが示唆された。

[まとめ]

我々が意図しない高濃度の FA を含有する食品の摂取を想定した動物実験において腸内細菌を介した粘膜免疫系への影響が示唆されたことから、FA 含有食品とともに同様の腸内細菌に対して影響のある食品や薬品に関する安全性評価の検討が望まれた。

7) 鉄代謝調節因子ヘプシジンの発現アデノウイルス・ベクターを用いた細胞内鉄イオン濃度の調整と遺伝子治療応用へ向けた基礎検討

研究代表者 佐々木勝則
生田 克哉

[背景・目的]

ヘプシジン (HAMP gene 由来) は十二指腸上皮細胞や網内系マクロファージの細胞表面に発現している鉄汲み出し蛋白のフェロポルチニ (FPN1) に作用し鉄放出を抑制するペプチドとして発見された。このヘプシジンはシグナル・ペプチドを含む84アミノ酸からなるプレプロヘプシジンとして肝臓で産生され、25 アミノ酸の成熟型 (hepcidin-25) として循環血液内へと分泌され、消化管での鉄代謝調節に関与する。近年、HAMP gene のプロモーター領域の変異により、プロモーター活性の低下に伴うヘプシジン発現低下が起こり、その結果鉄過剰症が起こる症例の存在などが明らかとなってきた。このように、ヘプシジン発現低下が遺伝子上の問題である疾患に対する治療方法としてウイルスを用いた正常遺伝子の導入は有望な手段である。特に、ヘプシジンは肝臓を産生の場としている点において、肝臓に指向性のあるアデノウイルス (Ad) は治療遺伝子の運搬体として適した材料といえる。

そこで、本研究ではまず初めにヘプシジン発現アデノウイルスを作製し、その有用性を *in vitro* 実験で確認することを目的とした。

[方法・結果]

本研究では、将来の臨床応用を視野に入れ、本邦で開発した独創性のある遺伝子組換え Ad 產生用コスミド : pAx3¹⁾を採用した。ヘプシジン発現 Ad は以下の工程に従い作製した。シグナル・ペプチドを含む全84アミノ酸をコードするプレプロヘプシジン cDNA を CA promoter と rabbit β -globin polyA との間に組み込んだヘプシジン発現ユニット (CAHAMP) を作製し、この CAHAMP DNA フラグメントを pAx3 上の Ad DNA/B 1 欠失部位に挿入した (pAx3CAHAMP)。HEK293 細胞へ遺伝子導入したのちウイルスを産生する 3 クローン (Ax3CAHAMP, clone: G-10, G-12, H-5) を選択した。ヘプシジン発現 Ad の DNA 構造を図 1 に示した。

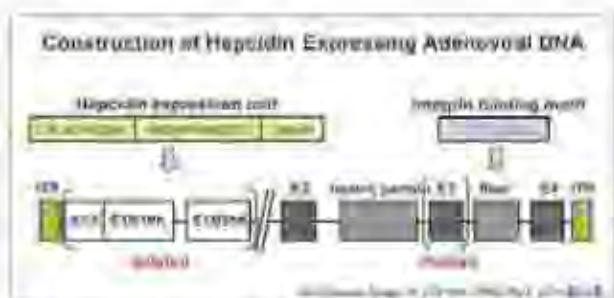


図1 ヘプシジン発現アデノウイルスのDNA構造

これら 3 クローンの培地中に hepcidin-25 が分泌されていることを LC tandem MS/MS²⁾で確認することができた。図 2-A に clone: G-12 のデーターを示した。対象は外来遺伝子が挿入されていないアデノウイルス : Ax3(null) を用いた (図 2-B)。

アデノウイルス hepcidin-25 の生物活性を、その標的分子である FPN 1 の動態変化で評価した。この FPN 1 の動きを捉える目的で蛍光発光蛋白のひとつである EGFP を FPN 1 の N 末端に付加した EGFP-FPN 1 fusion protein を用いることとし、その発現プラスミド (pEGFP-FPN 1) を作製した。この pEGFP-FPN 1 をリポフェクション法にて HEK293T 細胞に遺伝子導入を行い、一過性ながらも細胞表面への EGFP-FPN 1 fusion protein の発現を確認した。そこに、hepcidin-25 の產生を確認した培地を添加し 12 時間培養を継続した後、hepcidin-25 の刺激による EGFP-FPN 1 の変化を蛍光顕微鏡にて観察し、さらにその蛍光強度をフローサイトメトリー (FACS) にて解析した。その結果、

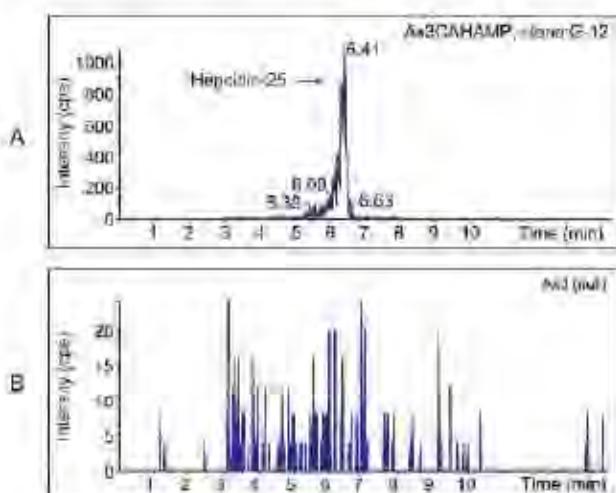


図2 LC tandem MS/MS によるヘプシジン-25の検出

細胞表面に diffuse に分布していた EGFP-FPN 1 蛋白

(図 3-D) は hepcidin-25 の存在により集合し patch 状を呈した (図 3-B)。さらに FACS 解析では、ヘプシジン発現ユニットを含まないアデノウイルス : Ax3 (null) を感染させた系での Medium Fluorescence Intensity (MFI) : 662.68 (図 3-C) に対して、ヘプシジン発現アデノウイルス : Ax3CAHAMP を感染させた系では MFI: 454.57 (図 3-A) と、蛍光強度の低下を認めた。この現象は、これまでいわれているヘプシジンの機能 : hepcidin-25 が FPN 1 と結合した後に FPN 1 の内在化が起こり FPN 1 の分解に導く、という機能を反映しているものと考えることができる。このように、アデノウイルス由来ヘプシジンは生物活性を保有するペプチドであることが確認できた。

そこでヘプシジン発現 Ad を用いた *in vitro* 実験を計画し、その有用性を確認した。対象は 12 種類の肝がん細胞株の中で、その培地中に hepcidin-25 を検出することができなかった 8 種類の細胞株であり³⁾、その中から Hep3B 細胞および WRL68 細胞について表 1 にまとめた。これら細胞株のプレプロヘプシジン mRNA は RT-PCR 法にて陰性であった。このような状態の細胞株に Ax3CAHAMP (clone: G-12) を感染させ、48 時間後の培養上清を LC tandem MS/MS にて解析したところ、hepcidin-25 の存在を確認した。つまり、これら細胞株はプレプロヘプシジンから hepcidin-25 へのプロセシング機能は正常に維持されていたことを証明するものである。

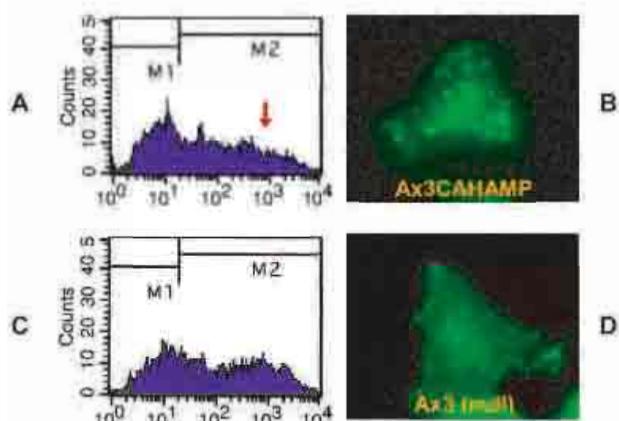


図3 EGFP-FPN1の一過性発現とヘプシジン-25の作用
A, C: フローサイトメトリーによる EGFP 蛍光強度変化を測定
B, D: 蛍光顕微鏡による EGFP-FPN1 の動態変化を観察

表1 ヘプシジン発現アデノウイルス感染後のヘプシジン-25検出(培養上清)

	No infection	Ax3 (null)	AxCAZ3 (<i>lacZ</i>)	Ax3CAHAMP
Hep3B	n.d.	n.d.	n.d.	detected
WRL68	n.d.	n.d.	n.d.	detected

n.d.: not detected

[考 察]

今回作製したヘプシジン発現アデノウイルスは生物活性を保有したヘプシジン-25を産生することが確認され、その有用性が示唆されたことより、これまでその存在が確認されているがその産生機序に関しては未解明な hepcidin-20 および hepcidin-22 の分子生物学的研究 (*in vitro*) や各種肝疾患におけるヘプシジン発現低下³⁾に対する治療 (*in vivo*) などへの応用が期待される。

[文 献]

- 1) Tanaka, et al., Clin. Cancer Res., 12: 3803-3813, 2006
- 2) Hosoki, et al., Proteomics-Clinical Applications, 3: 1256-1264, 2009
- 3) Ohtake, et al., Alcohol Clin. Exp. Res., 31: 2S-8S, 2007

8) 脂肪幹細胞を用いた新しい網膜移植治療

研究代表者 高宮 央

【研究目的】

哺乳類における成熟網膜細胞は自己再生能を殆んど有さないため、網膜の損傷は永久的な視機能障害を生じ、高度な場合には失明に至る。このような網膜障害に対して、現在最も注目されている治療法の一つに網膜移植治療がある。しかし、これまでに網膜移植に関する多くの研究が行われて来たにも拘らず、未だ実用には至ってはいない。その最大の原因の1つに、有用なドナー細胞が存在しないことが挙げられる。今回我々は、網膜移植の新しいドナー細胞を探求するにあたり、幹細胞を高率に含んでいる脂肪細胞に着目し、網膜移植法におけるドナー細胞の可能性およびその有用性を検討した。

【研究方法】

1 動 物

宿主動物に C57BL/6 マウス（生後 2-4 ヶ月）を、ドナー細胞として成熟 GFP マウス (green fluorescein protein; パックグランドは C57BL/6 マウス (Okabe, 1997)、生後 2-4 ヶ月) から抽出した脂肪細胞を用いた。

2 網膜移植前グリアトキシン治療

ドナー細胞の生着率向上のため、グリア細胞特異的傷害物質であるグリアトキシン (Sigma, St. Louis, MO) を網膜移植前に投与し、網膜移植の障害となる宿主網膜のバリアー形成の抑制を図った。これは我々が、ハーバード大学の Chen 博士のラボに留学した際に開発した方法である。グリアトキシンの作用効果は、抗 glial fibrillar acidic protein (GFAP) 抗体を用いた免疫組織化学 (IHC) 法により確認した。

3 脂肪細胞の抽出

GFP マウスにペントバルビタールを過剰投与し安樂死をさせた後、両径部から脂肪組織を摘出しコラゲナーゼ酵素で分離してドナー細胞を得た。

4 網膜への移植

グリアトキシン治療 2 日目に、GFP 陽性脂肪細胞を 2 つの経路から移植した。

- 1) 経尾静脈移植 (尾静脈からの注入) (細胞数 3×10⁶~10⁷/ml 150 μl を静脈注入)
- 2) 網膜下移植 (網膜下への注入) (細胞数 1×10⁶~

10⁷/ml 2 μlを網膜下注入)

5 網膜移植の評価

移植後の網膜切片および網膜伸展標本を作製し、ドナー細胞である GFP 陽性脂肪細胞の形態学的变化を検討した。

【結果】

網膜移植の評価

網膜移植後のドナー細胞である GFP 陽性脂肪細胞の形態学的变化を、網膜切片及び網膜伸展標本を作製して検討を行った。

1) 経尾静脈移植

移植後 2 週および 3 週目の網膜切片において、網膜内に少数の GFP 陽性細胞を認めた。この結果より、尾静脈から注入された GFP 陽性脂肪細胞は血液網膜構を通して網膜内へと侵入が可能であったことを意味する。しかし、網膜内に進入した GFP 陽性細胞の形態は大きな細胞体を有しており、神経突起様の伸展は見られなかった。以上から、GFP 陽性細胞は脂肪細胞が網膜内にそのままの状態で留まり、形態変化を生じていない可能性が示唆された。本移植経路においては、神経細胞様に形態変化を示した GFP 陽性脂肪細胞は認められなかった。

2) 網膜下移植

1) と同様に網膜標本を作製し、網膜移植後の GFP 陽性脂肪細胞の形態学的变化を観察した。その結果、網膜内に多数の GFP 陽性細胞が認められた。このことは、網膜下に移植した GFP 陽性脂肪細胞が（グリア細胞が作り出す）生体内バリアーを越えて網膜内に進入したことを意味する。また、網膜内に見られた GFP 陽性細胞数は経尾静脈移植のものよりも有意に多かった。以上より、網膜下移植は静脈注入移植によるものより効率の良い移植経路であると考えられた。

また、大部分の GFP 陽性細胞の形態学的变化は経尾静脈移植と同様で、細胞体は大きく丸みをおびたもので突起の伸展は認めずに網膜内に留まっていた（図 1）。しかし、移植の際、硝子体中に漏れ出た一部の GFP 陽性脂肪細胞は網膜表層の内境界膜（ILM）に生着しており、それらは神経細胞様の扁平な細胞体に形態を変え、同時に神経様の突起を伸ばしていた（図 2）。また、網膜内に進入した GFP 陽性細胞のうち、少数

の細胞は視細胞層に生着しており視細胞様の形態を有していた（図 3）。（ILM：内境界膜、INL：内颗粒層、ONL：視細胞層、RPE：網膜色素上皮層）

図 1

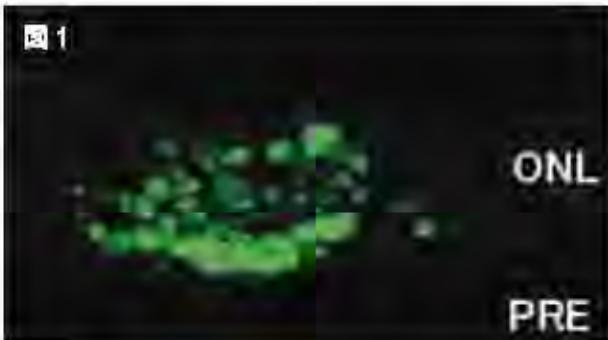


図 2

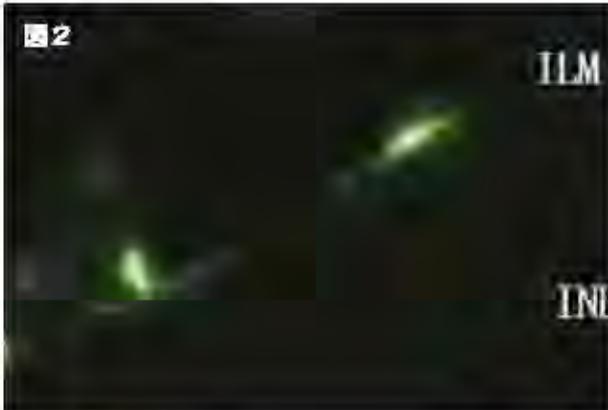
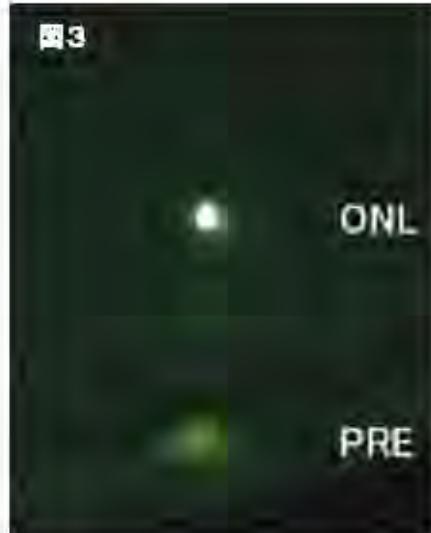


図 3



【今後の課題】

ドナー細胞として脂肪細胞を用いた網膜移植治療は、これまでに報告は無く、今回の研究が初めての試みとなる。本研究より、GFP 陽性脂肪細胞が網膜内に多数認められた事から、グリアトキシン治療が生体内パ

リナーを十分に排除したことで、ドナー細胞である脂肪細胞の網膜内侵入を可能にした事が証明された。また、一部の脂肪細胞はその形態を神経細胞様へと変化させ突起を伸展させた事は、脂肪細胞が網膜移植のドナー細胞になりえる可能性を示唆する驚くべき所見であり、今後の網膜移植治療につながる大変意義のある結果であると考える。しかし、現在のところ、ドナー細胞として使用した脂肪細胞の生着率および神経細胞への分化率は低い。今後、網膜移植治療を行う上で十分満足の出来る結果を得るために、以下の研究を継続して進めていく必要がある。

1) 最適なドナー細胞数の決定

経尾静脈からの GFP 陽性細胞移植の場合、網膜切片における観察から確認される GFP 陽性細胞数は少なく、ドナー細胞数の不足も一因と考えられた。今回の移植細胞数は過去の論文 (Brain Research 2007) を参考に決定したが、参照論文は脳への移植であり、網膜移植とは条件が異なることが考えられる。今後はドナー細胞数を調整し、網膜移植における最適な移植細胞数を決定することで、ドナー細胞の生着率の向上を図る。脂肪細胞は生体内に豊富に存在しており、ドナー細胞数の調整は比較的容易である。

2) 脂肪幹細胞の純度の向上

MACS® 細胞分離用カラムなどを用いたセルソーティングを行う事で、ドナー細胞に含まれる脂肪幹細胞の割合を高める事が可能である。ドナー細胞に未分化な多能性を有する細胞が多く含まれる事により、宿主網膜への生着率および種々の網膜細胞への分化率の向上を図る。

3) IHC 法による形態学的検討

今回の研究で、ドナー細胞である脂肪細胞の一部に神経細胞様の形態学的变化がみられた。しかし、今回の検討から、これらの細胞が実際に網膜神経細胞に分化したかどうかを判断することは出来ない。今後は特異的神経マーカーを用いた IHC 法により、詳細な形態学的検討を行う。

9) アルツハイマー病における A β (アミロイドペプチド) 仮説の検証

研究代表者 中村 正雄

[研究目的]

高齢化社会の到来で、神経変性に伴う疾病的増加が

深刻になっている。その代表的な疾病としてアルツハイマー病 (AD) があり、加齢と共にアミロイドベータペプチド (A β) が不溶性の老人斑となることが特徴である。老人斑は主に A β からなりこれに高い濃度の遷移金属 (銅、鉄) 及び亜鉛が含まれている。また酸化ストレスの痕跡が認められる。AD の治療として、全長 A β を用いたワクチン療法が注目された。しかしながら、それらの一連の研究から得られた結果は、老人斑は除去されたが AD の進行は防げなかったというものである。したがって、AD の A β 仮説 (毒性説) は再検討の必要に迫られている。我々は *in vivo* の系で、遷移金属 (銅、鉄) の触媒する活性酸素 (ROS) 生成が A β で抑制され、A β が抗酸化作用を示すことを明らかにした。本研究ではさらに脳で起こる酸化ストレスとして、活性化されたミクログリアが生成する次亜塩素酸 (HOCl) およびクロロアミン (taurinechloramine) と A β との反応を検討した。これを神経細胞レベルに適用し、A β の本来の働きを明らかにする。

[研究方法]

A β 毒性説の根拠である (1) A β 自身および (2) A β と遷移金属 (銅、鉄) が共存したときのラジカル生成能、活性酸素生成能を、それぞれ ESR を用いたスピントラップ法および感度の良い化学発光法で検討した。反応後の A β の構造変化は Mass スペクトルで検討した。A β は全長 (A β 1-42, A β 1-40)、N 端側の親水領域部分 (A β 1-16, A β 1-12)、C 端側の疎水領域部分のみ (A β 25-35) を用いた。全長 A β には methionine 残基 (Met35) が存在し、酸化還元反応との関与が推定されている。そのため Met 残基を持たない A β 1-16、A β 1-12を用いて、HOCl との反応を全長 A β と比較した。また taurinechloramine を用いて、HOCl と A β との反応と比較検討した。神経細胞はマウス胎児海馬ニューロンから調製し培養液とした。

[結 果]

100 μ M の全長 A β (A β 1-42, A β 1-40) 溶液を 6 – 12時間 incubation したが反応液に A β 自身のラジカルは ESR で検出されず、また ~ μ M 程度の H₂O₂ の生成も確認されなかった。A β 自身の神経毒性発現を支持する、A β 自身のラジカルおよび活性酸素の生成を追試したが再現されなかった。

次に A β の抗酸化能発現時に A β がどう修飾されるか検討した。A β と遷移金属（銅、鉄）が共存すると、遷移金属の結合部位が酸化修飾される報告がある。我々は遷移金属（銅、鉄）による酸化ストレス発生を A β が抑制する事を報告した。そこで A β を水酸ラジカル ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2$) 及び HOCl で処理し、A β 自身が化学修飾されているかどうか MALDI TOF Mass で解析した。A β 25-35, A β 1-42 はそれぞれ 1 および 3 当量の HOCl との反応でそれぞれ m/z 値 1076, 4527 といずれも 16 Da の増加を示すピークに変化した。PSD (post source decay) 法によるペプチドの解析から A β の Met35 に酸素原子が 1 つ入り、sulfoxide 型に変化したことがわかった。A β と水酸ラジカルとの反応では sulfoxide 型の生成は HOCl にくらべ 10% 程度の収率であった。A β 25-35 ではこれに伴い纖維化と神経細胞毒性も抑制された。一方 Met 残基を持たない A β 1-16, A β 1-12 も HOCl と速やかに反応し ($\sim \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$)、44 Da の減少と 1 つの塩素化を示す生成物を与えた。この構造変化は加えた HOCl 量に依存した。Taurinechloramine は HOCl と比べ、monochlorodimedone および ascorbate に対する反応速度は著しく低いが (1/10⁴以下)、A β 1-42 および A β 1-16 への反応性を保持し、HOCl との反応と同様の生成物を与えた。A β の持つ Met 残基が ROS のうち HOCl と高い反応性を持つ事が明らかとなった。

[考 察]

老人斑 (SPs) に A β の広範な sulfoxide 型が存在し、このほか酸化ストレスの発生も報告されている。また microglia と myeloperoxidase が共存していることも報告されている。SPs 中の A β の sulfoxide 型の生成は、HOCl または HOCl 由来のクロロアミンの関与を推定させる。以上から A β の抗酸化的役割が強く示唆される。

[参考文献]

- 1) Three histidine residues of amyloid- β peptide control the redox activity of copper and iron. Nakamura M, Shishido N, Nunomura A, Smith MA, Perry G, Hayashi Y, Nakayama K and Hayashi T. *Biochemistry*, 46 (44), 12737-12743 (2007)
- 2) Lipid peroxidation and 4-hydroxy-2-nonenal forma-

tion by copper ion bound to amyloid- β peptide. Hayashi T, Shishido N, Nakayama K, Nunomura A, Smith MA, Perry G and Nakamura M. *Free Radical Biology & Medicine*, 43 (11), 1552-1559 (2007)

- 3) Nucleic acid oxidation in Alzheimer disease. Moreira PI, Nunomura A, Nakamura M, Takeda A, Shenk JC, Aliev G, Smith MA and Perry G. *Free Radical Biology & Medicine*, 44 (8), 1493-505 (2008)
- 4) Three histidine residues of amyloid beta peptide control the redox activity of transition metals. Nakamura M, Shishido N, Nunomura A, Smith MA, Perry G and Hayashi T. Abstract for Biochemical Society focused meeting (2008 London)

10) 平滑筋における CRAC チャネル構成タンパク質 ORAI1 の機能と制御分子の解明

研究代表者 宮津 基

[背景と目的]

Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (CRAC) チャネルは小胞体 (ER) Ca^{2+} 貯蔵からの Ca^{2+} 放出により活性化される形質膜中の Ca^{2+} 透過性のチャネルであり、T-細胞の活性化に必須である。この CRAC チャネルの主要な構成蛋白質である Orai1 蛋白質は、301 アミノ酸からなる膜 4 回貫通型の膜蛋白質で、既知の電位依存性 Ca^{2+} チャネルや TRP 陽イオンチャネルとはまったく異なる構造を持つ新規の蛋白質であることが報告された。

本研究計画は、自律神経系の効果器である平滑筋に注目し、交感神経刺激、あるいは副交感神経刺激に応じて収縮する平滑筋において、Orai1 ファミリー蛋白質と CRAC チャネルとの関連、その制御機構の分子実体の解明を目指す。

[研究成果]

1. 毛様体筋細胞の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ に対するカフェインの効果
カフェイン (5–20 mM) の細胞外灌流とともに、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ はピーク状に上昇し、30秒以内にプラトー相に移行した。細胞外液 Ca^{2+} 除去後も前者は観察されたが、後者は消失した。
2. 毛様体筋細胞のカフェインによって誘起されるホールセル電流

-50 mV の膜電位固定下でのカフェイン灌流は持続的な内向き電流を惹起したが、ノイズ解析により、この電流はムスカリン刺激によって活性化される 2 つの非選択性陽イオンチャネルの中で、コンダクタンスの小さい NSCCS のみの開口によるものであることがわかった。

3. RT-PCR による Stim1 と Orai1 の mRNA の発現

筋組織から抽出したトータル RNA を用いた RT-PCR により、Stim1、Orai1 の蛋白質翻訳領域の全長 mRNA を検出した。Orai1 の 5' 約 170 塩基は GC 含有量が極めて高く (GC : 80%)、通常の PCR では増幅されてこなかったが、DMSO を 5 % の濃度で反応液中に加えることにより、Orai1 のバンドが検出された。また、定量的 PCR 法を用いてその発現量を検討すると、Stim1 の mRNA の発現が Orai1 より多かった。

4. 免疫細胞蛍光染色法による STIM1 と Orai1 タンパク質の発現

毛様体筋細胞を免疫染色するためにジギトニン 0.0005% 溶液を用いて膜透過性処理をした後、無固定下で免疫細胞染色を行った。STIM1 タンパク質、Orai1 タンパク質の両者が平滑筋マーカーである α -アクチン陽性細胞に発現していることがわかった。STIM1 と IP₃ 受容体に特異的に結合する抗体を用いて 2 重免疫蛍光染色を施すと、両蛋白が細胞内のペシクル状の構造中に共局在していた。また、底面側の形質膜標本を使用して Orai1 の免疫染色を行うと、 α -アクチン陽性形質膜中にその発現が観察された。

5. 蛋白質翻訳領域全長のクローニングと異所発現系への導入

Stim1、Orai1 の蛋白質翻訳領域をクローニングし、GFP タグ付加哺乳類発現用ベクターに挿入した。これらの発現ベクターを CHO 細胞に導入し、その発現を観察した。Stim1 は細胞内に網目状に分布し (図 1)、Orai1 は形質膜に分布した。

6. siRNA による Stim1、Orai1 の mRNA のノックダウン

Stim1、Orai1 の siRNA 30 nM の濃度で処理し、72 時間後ウェスタンプロット法にてその発現を確認すると、Stim1 蛋白質発現量の減少が観察された。

[考 察]

細胞内 Ca^{2+} 濃度と単一細胞全電流の測定から、カ

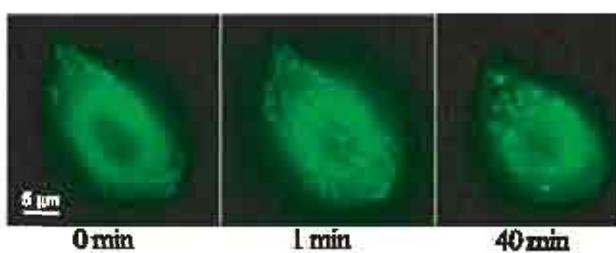


図 1 STIM1-GFP の CHO 細胞における分布とジギトニン処理の効果

フェイン処理により活性化されるチャネルが毛様体筋に存在し、ムスカリン刺激によって活性化されるチャネルの一つが筋小胞体の Ca^{2+} 枯渇を介した信号経路により活性化されることが示唆された。また、CRAC チャネルを構成する分子である Orai1、その調節分子である STIM1 蛋白質の両者が毛様体平滑筋に非常に豊富に発現していることがわかった。今後、毛様体平滑筋における筋小胞体の Ca^{2+} 枯渇とその過程における STIM1 と Orai1 の関与を明らかにしていきたい。

[まとめ]

副交感神経の効果器であるウシ毛様体平滑筋に STIM1 と Orai1 が豊富に発現することから、免疫 T- 細胞のみならず、平滑筋においても STIM1-Orai1 から構成される CRAC チャネルが持続的筋収縮の維持などの生理的役割を担っていることが期待される。

11) TRP チャネルアゴニスト投与による嗅神経軸索伸長の促進 Olfactory Axonal Growth by TRP-Channel

研究代表者 野口 智弘

[研究の背景と目的]

中枢における神経軸索再生が困難な理由として、末梢とは違い、神経損傷後、周囲のグリア細胞によって形成される瘢痕が神経軸索の再生路を塞いでしまうことが挙げられる。そこで、グリア細胞が瘢痕を形成する以前に神経軸索の伸長をできるだけ促進することが、急性期神経再生医療において重要である。

嗅神経は成体においても盛んに新生を繰り返している。嗅上皮中に含まれる幹細胞は嗅神経に分化した後、脳に向かって軸索を伸ばす。柏柳らはこの軸索伸長に TRPV2 チャネルが関与しており、TRPV2 を活性化することによって神経軸索の伸長を促進できる可能性を

示した¹⁾。また、嗅神経のTRPV2チャネルが成長因子insulin-like growth factor-1 (IGF-1)によって活性化されることも見出した。しかし、この活性化機構は依然不明である。

本研究では IGF-1による TRPV2チャネルの活性化機構を解明するための壁となる IGF-1受容体の発現と分布を *in situ hybridization* 法を用いて明らかにした。

[研究方法]

3ヶ月齢BALB/cマウスを麻酔下において4%PFA/PBSによって灌流固定した後、組織を摘出した。さらに4%PFA/PBS、4°Cで一晩固定し、30%スクロース浸潤後、嗅上皮凍結切片（5μm厚）を作成した。これらの切片に二重蛍光 *in situ hybridization* 法を適用し、嗅神経における TRPV2 mRNA および IGF-1 受容体 mRNA の発現と共存を検出した。

[結果および考察]

成体において新生を繰り返す嗅神経は、嗅上皮基底側に存在する球状基底細胞から分化し、成熟しつつ表面側へ移動すると考えられている。図1は嗅上皮凍結切片上において成熟嗅神経マーカーであるOMP mRNA および幼若神経マーカーであるGAP43 mRNA をそれぞれ *in situ hybridization* 法を用いて検出したものである。成熟した嗅神経とみなされるOMP陽性細胞は基底側には存在せず、また嗅上皮表面の支持細胞層にも存在しない。分化まもない未成熟神経と推定されるGAP43陽性細胞は基底側にのみ存在する。これらのことから、作成した凍結切片標本が嗅上皮構造を保持していること、また、細胞特異的に発現するmRNAも良好に保存していることが示された。同様に作成した凍結切片に二重蛍光 *in situ hybridization* 法を適用し、TRPV2チャネル mRNA と IGF-1受容体 mRNA が同一細胞に共存していることを明らかにした（図2）。これは IGF-1のチャネル活性化作用が IGF-1受容体を介したシグナル伝達経路によってもたらされることを示唆する。さらにチャネルと受容体を共発現している細胞は、嗅上皮基底側だけではなく、成熟嗅神経の層（図1、OMP陽性細胞層）にも存在していたことから、IGF-1受容体-TRPV2チャネル共役経路は少なくとも一部の嗅神経においては、細胞の一生を通じて機能し続いている可能性がある。軸索の

伸長だけでなく、嗅覚の一次中枢である嗅球との接続維持あるいは可塑性に関与しているのかもしれない。

次に、IGF-1受容体とTRPV2チャネルが末梢の嗅神経だけでなく、中枢の嗅球神経でも共存していることを明らかにした（図3）。嗅神経からの匂い情報入力部である糸球体層、および嗅球からの出力を担う颗粒細胞の興奮性を調節する顆粒細胞層において、TRPV2チャネルとIGF-1受容体を共発現している細胞が認められた。糸球体層と颗粒細胞層に存在する介在神経もまた、嗅神経と同様に動物の一生を通じて新

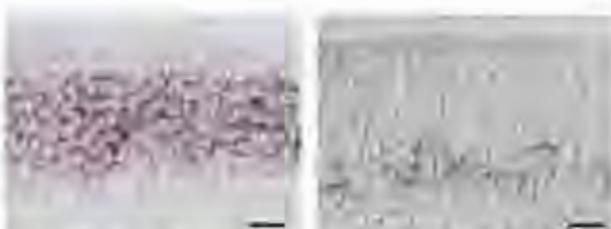


図1 OMP陽性細胞(左)とGAP43陽性細胞(右)。各陽性細胞は紫色(NBT/BCIP発色)を呈している。写真下方、基底膜。スケール、20μm。



図2 嗅上皮切片上の二重蛍光 *in situ hybridization* 像。
A: IGF-1受容体(赤)の分布。
B: TRPV2チャネル(緑)の分布。
C: AとBを重ね合わせたもの。受容体とチャネルの分布が一致した所は黄色になる。スケール、20μm。

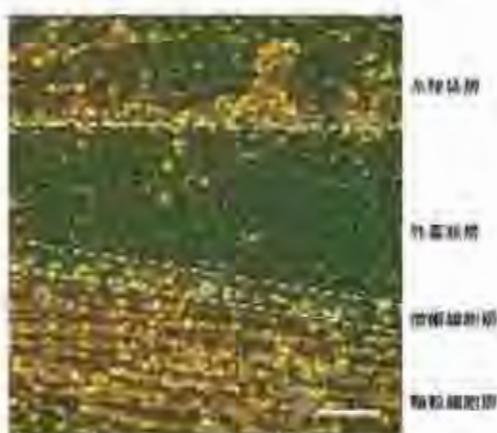


図3 嗅球における IGF-1受容体(赤)と TRPV2(緑)の共存(青)。スケール、50μm。

生を繰り返すことが知られていることから、IGF-1 受容体および TRPV2 チャネルは嗅神経においてのみならず、神経新生において普遍的な役割を担っているのかもしれない。神経新生は認知機能の維持に重要であると考えられており、これらの結果は TRPV2 チャネルが中枢機能の再建における新たな標的分子となりうる可能性を示唆している。

[文 献]

- 1) 神山直也・松井等・高草木薫・柏柳誠、「嗅細胞の軸索に発現する TRPV2 の生理的意義」、日本味と匂学会誌 2007年12月 14巻3号489-492頁

12) 脳形成異常の病態解明：一前脳特異的 Cdk5 欠損マウスをモデルとして—

研究代表者 高橋 恒

[研究背景と目的]

大脳皮質を構成する神経細胞は、脳室帯で誕生し細胞分裂を終えた後に移動して、特定の位置に配置される。このプログラムされた神経細胞の移動は、大脳皮質に6層構造をつくり、これはヒト脳における高次脳機能発現のための構造的基盤であると考えられている。近年の画像検査法の進歩により、難治性てんかんや精神運動を有する患者に神経細胞の遊走障害が見出されている。我々は、神経細胞の遊走に必須の分子である cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) の中枢神経系発達およびその成熟における役割について研究を行ってきた。Cdk5 は、その活性化因子である p35 あるいは p39 と結合することにより活性化されるリン酸化酵素であり、p35 と p39 は神経細胞でのみ発現しているために、Cdk5 の酵素活性は神経細胞で検出される。Cdk5 ノックアウトマウス (*Cdk5*−/−) の大脳皮質では、本来の6層構造が逆転した異常構造がみられるのみならず、小脳・脳幹部の神経細胞移動も障害され、マウスは胎生後期に死亡する。このため、Cdk5 の生後脳での役割を解析することは困難とされてきた。そこで、前脳特異的 *Cdk5* コンディショナルノックアウトマウス (*Cdk5* cKO) を作出し、脳形成異常が発達期にある脳へ与える影響を検討することにした。このモデル動物におけるけいれん発作出現前後の神経病理所見とその背景にある分子病態を理解することは、ヒトの皮質形成異常に関連したてんかんおよび認知障害の病態

解明と新たな治療法開発に寄与すると考えられる。

[方法と結果]

Cdk5 cKO マウスは、*Cdk5* 遺伝子を loxP 配列で挟んだ *Cdk5^{fl/fl}* マウスと *CaMKII-cre* transgenic マウス (*CaMKII-alpha* 遺伝子のプロモーターの制御下に Cre リコンビネースを発現する) を交配することにより作出了。

- (1) Cre リコンビネースによる *Cdk5* 遺伝子の組み換えは、胎生12.5日以降に前脳特異的に起きた(図1)。
- (2) 前脳における *Cdk5* 蛋白の発現量および酵素活性は、対照群の20-50%まで低下していた(図2)。(3) *Cdk5* cKO マウスは、メンデルの法則に従う比率で出生したが、その60-70%は離乳後1週間以内に早期死亡した。残りの30-40%のマウスは、生後2ヶ月以降にけいれん発作を起こし、死亡した。(4) 神経病理所見：大脳皮質には層構造の異常がみられ、けいれん発作の出現に伴い、神経細胞の脱落とアストロサイトの増生およびマイクログリアの活性化が観察された。(5) マイクログリアの活性化は、神経細胞の過剰興奮により分泌された組織性プラスミノーゲン活性化因子 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) を介していた。

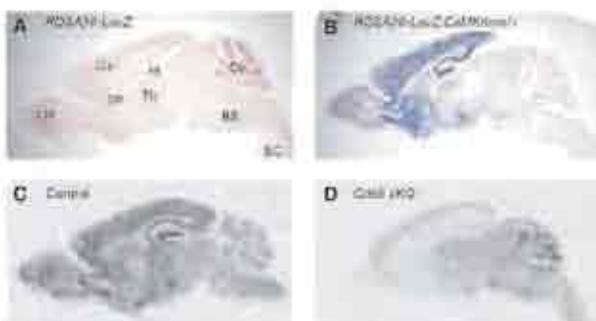


図1 *Cdk5* 遺伝子の組み換えは、前脳特異的に起きた。

(A, B) 生後1ヶ月齢 ROSA26-lacZ reporter マウス脳の矢状断切片の X-gal 染色。

CaMKIIcre transgene を持たないマウス(A)と持つマウス(B)。Olf., olfactory bulb; Cx, cerebral cortex; Str, striatum; Hi, hippocampus; Th, thalamus; Ch, cerebellum; BS, brain stem and SC, spinal cord.

(C, D) *in situ* hybridization 法により、*Cdk5* 発現は前脳特異的に減少していることがわかる。

Cdk5^{fl/fl} マウス(C)、*Cdk5^{fl/fl}*; *CaMKIIcre*^{+/+} マウス(D)。

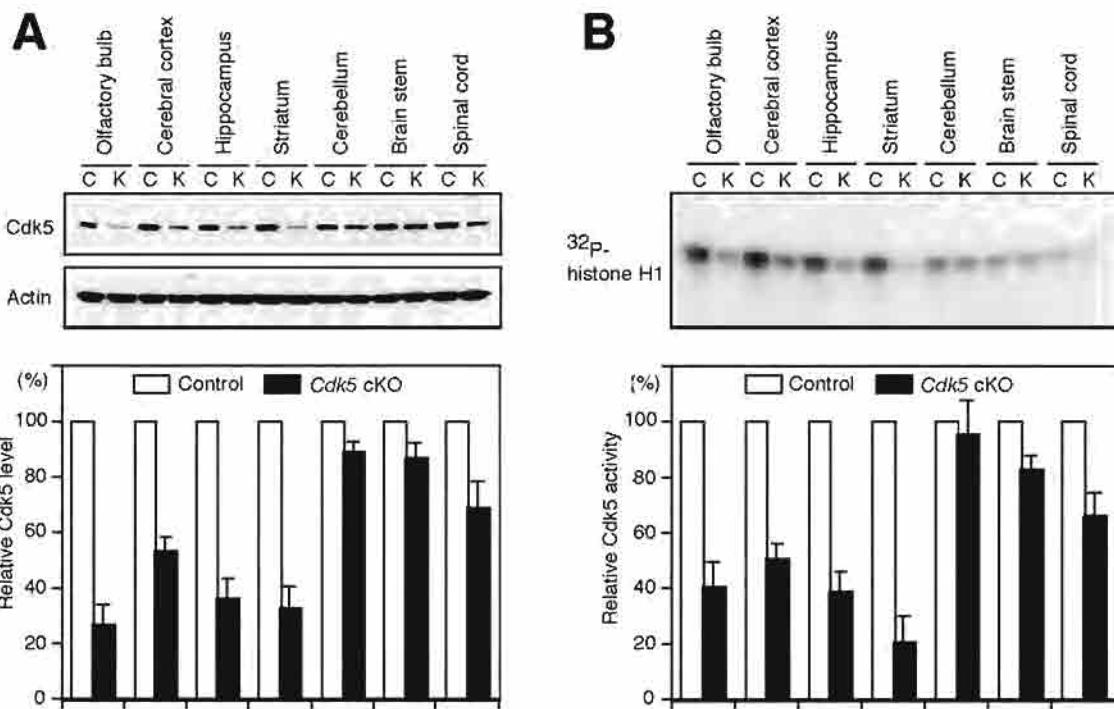


図2 Cdk5 蛋白の発現量およびその酵素活性は前脳特異的に低下している。(A)ウェスタンプロット法。(B) Cdk5 リン酸化活性測定。生後1ヶ月齢マウス脳から抽出した蛋白を用いた。C: *Cdk5*^{loxP/loxP} マウス、K: *Cdk5*^{loxP/loxP}; *CaMKIIcre*^{+/+} マウス。

[考 察]

神経細胞の遊走障害は、大脳皮質に層構造の異常を引き起こし、てんかん発症の原因となる。*Cdk5* cKOマウスでみられたけいれん発作という過剰な神経細胞興奮の繰り返しは、神経細胞から t-PA を分泌させ、マイクログリアの活性化を引き起こしていた。さらに、*Cdk5* cKOマウスの前脳でみられた神經変性変化は、t-PA を介したマイクログリアの活性化と時間的・空間的に一致していた。けいれん発作を繰り返すことにより誘導される炎症関連分子の増加が、てんかん患者にしばしばみられる進行性の認知機能障害の病態に関与している可能性がある。マイクログリアの活性化から神経細胞死へ至る分子機構の解明は、今後の研究課題の一つである。炎症関連分子を標的とした治療が、難治性てんかんを有する患者の神経学的予後を改善する可能性がある。

[謝 辞]

米国 NIH (Dr. Kulkarni)への留学中に始めた研究プロジェクトの継続を許可され、常に暖かい励ましを頂いた旭川医科大学小児科学講座教授 藤枝憲二先生

に感謝申し上げます。本研究の成果は、The American Journal of Pathology に掲載予定である。

13) 関節軟骨表面損傷に対する細胞治療における基礎研究(2)

研究代表者 阿部 里見

[はじめに]

関節軟骨は、自己修復能力に乏しい組織であり、損傷すると変性による関節症をひき起こす。特に若年者の外傷性変形性関節症は、関節外科医にとって最大の治療課題となっている。

関節軟骨の全層欠損に対しては、(1)間葉系幹細胞(MSC)を誘導する Microfracture 法、(2)自家骨軟骨移植、(3)自家培養軟骨細胞移植、(4) Scaffold を用いる方法が治療に用いられている。完全な硝子軟骨に regenerate (再生) できないものの、これらの方法により、線維軟骨で repair (修復) することはでき、臨床的には安定した中期成績が得られている。日本では、(1)(2)が主流であり、(3)は限られた施設のみでしか行う事ができない。欧米では(3)の他、scaffold に関節軟骨細胞や骨髓、滑膜、脂肪由来 MSC を同時に移植する

cell based tissue engineering が盛んに行われている。しかし、培養する細胞数に限界があることや、培養するまでの長い待機期間、二期的手術の必要など、問題もある。

一方、関節軟骨の表層損傷に対しては、現在、有効な治療手段がない。

本研究の最終目的は、関節軟骨表層の部分損傷に対する同種細胞を用いた cell based tissue engineering を検討することにある。

関節軟骨細胞は MSC より分化する。MSC は骨髓のみならず関節内の組織である滑膜、脂肪、半月などにも存在することが知られている。これまで我々は、関節軟骨細胞が *in vitro* において免疫学的に寛容であり、活性化したリンパ球の増殖をも抑制する特性を有することを報告してきた。このような免疫学的特性は、MSC においても報告がなされており、我々は間葉系の細胞に共通して保持された特性ではないかと考え、関節軟骨と MSC の免疫特性について比較検討してきた。

関節軟骨や MSC の持つ免疫特性は、同種細胞移植への可能性を秘め、細胞数や二期的手術の問題を解決することにつながる。また、関節内への細胞移植時の、炎症性細胞遊走や炎症性サイトカイン産生抑制に関与し、移植細胞の生着や移植細胞分化にプラスに働くと推測される。

[目的]

関節軟骨細胞と骨髓、半月、滑膜、脂肪組織由来の mesenchymal stromal cell の免疫特性を *In Vitro* で比較し、また、同種免疫反応時に、これらの細胞が産生する炎症性サイトカインを比較検討することである。

[方 法]

文書にて同意を得て、手術時に破棄される関節内組織から、軟骨細胞や、骨髓、滑膜、脂肪、半月より mesenchymal stromal cell を単離、培養、増殖させた。フローサイトメトリーを用い、其々の細胞の表面抗原を調べた。ヒト同種リンパ球増殖試験を、上記培養細胞有無の条件下に行った。この時、各 mesenchymal stromal cell からの炎症性サイトカイン MMP-3 の産生量を ELISA にて測定した。

[結 果]

フローサイトメトリー試験において、全ての培養細胞群の細胞表面に、MSC と同様の表面抗原の発現、CD34(-)、CD45(-)、CD80(-)、CD86(-)、CD73(+)、CD90(+)、CD105(+)、CD166(+)、CD44(+) の発現パターンを認めた。ヒト同種リンパ球増殖試験を、上記培養細胞の存在下に行った場合、全ての細胞で、ヒト同種リンパ球増殖を抑制した。統計学的差異は認めなかつた。この時、共培養した上記培養細胞からの MMP-3 産生量は、統計学的有意差をもつて増加した。

[考 察]

これらの結果は、免疫学的寛容の特性のみならず、上記培養細胞のもつ immunomodulatory effect の存在を示唆している。また、今回の結果より、いわゆる間葉系由来細胞といわれる細胞は、共通した免疫特性を維持しつつ分化している可能性がある事を示唆した。

更に、関節軟骨損傷における細胞治療において、その Cell Source として、関節内の様々な組織が、利用可能である可能性を示唆した。損傷部位の観察時に、同一創を用いて Cell Source を確保できるため、より実用的に発展できる可能性があると考えられた。

しかし、同種リンパ球増殖試験時に、軟骨細胞、骨髓・滑膜・脂肪・半月由来細胞から、炎症性サイトカインである MMP-3 の産生が増加した。これは、同種細胞移植時、移植細胞の細胞分化に対して Catabolic な反応を惹起する可能性を示唆しており、免疫寛容特性を生かした同種細胞治療を安易にすすめるべきではないと考えられた。

14) マルチスライスコンピューター断層撮影装置を用いた外傷性胸椎骨折の評価

研究代表者 稲岡 努

[研究目的]

胸椎骨折の画像診断では、はじめに単純X線写真が撮影されることが多いが、実際にはその感度が低いことが知られている。しかし、胸椎に骨折が発生した場合では、神経障害の発生頻度が高く、患者の治療計画を大きく左右するため、早期での正確な診断が必要である。近年、マルチスライスコンピューター断層撮影装置（以下、MDCT）の開発・進歩に伴い、広範囲を極めて短時間で撮影することが可能となり、救急医学

分野への導入・応用が進んでいる。とくに多発外傷患者では全身スクリーニング検査として、早期での大血管損傷や臓器損傷の同定に有用とする報告が多い。脊椎外傷においても同様であり、広範囲を薄いスライス厚で撮影するため、より質の高い3次元再構成画像を用いた評価が可能である¹⁾。MDCTを用いた脊椎外傷の研究も進められているが、比較的発生頻度の低い胸椎骨折に関する研究報告は少ない。本研究では、MDCTを用いて外傷性胸椎骨折を評価し、単純X線写真の感度・特異度について再検討した。また、胸椎骨折患者における合併外傷、神経障害の発生頻度についても検討した。

[研究方法]

外傷性胸椎骨折が疑われ、単純X線写真、MDCTを施行された患者255名（男性183名、女性72名；平均年齢44歳）を対象とした。単純X線写真は正面像、側面像を撮影されているものとした。MDCTは4台（4列、8列、16列、64列）で撮影を行った。MDCT所見の評価では横断像に加えて、3次元再構成画像も参考した。骨折に関しては、椎体部を含む骨折を検討に含めた。読影実験は、放射線科専門医が単純X線写真（前後像、側面像）、MDCTを評価した。胸椎骨折を対象としてMDCT所見をstandard referenceとし、胸椎骨折における単純X線写真の感度・特異度を算出した。また、診療録、他の画像をもとに合併骨折や合併臓器損傷、神経障害の発生頻度についても評価した。

[研究結果]

対象患者255名のうち、201名に351個の胸椎骨折が認められた。胸椎骨折に対する単純X線写真の感度は57%、特異度は93%であった。神経障害の発生は、重症の脳挫傷が4名でみられ、胸椎骨折による神経障害は35名（17%）であった。合併外傷のうち、他部位の骨折は肋骨骨折80名（40%）、腰椎骨折57名（28%）、頸椎骨折47名（23%）、他臓器損傷は肺挫傷45名（22%）、胸水貯留96名（48%）であった。

[考 察]

外傷性胸椎骨折に対する単純X線写真の感度および特異度は、少ない患者数での胸椎骨折を対象としたMDCTを用いた研究報告ではそれぞれ57%、86%で

あった²⁾。われわれの研究では255名を含めて検討を行ったが、感度はほぼ同程度、特異度はやや高い傾向であった。外傷性胸椎骨折に合併する神経障害はこれまでの報告では10%前後とされてきたが³⁾、本研究では17%であり過去の報告よりも多いものであった。患者背景や患者数の違いによる可能性も考えられた。合併骨折では、肋骨骨折が40%と多く、合併臓器損傷では肺挫傷や胸水貯留が上位であり、胸椎骨折は胸郭単位での外傷と考えられた。

[結 語]

MDCT所見をstandard referenceとした場合、外傷性胸椎骨折における単純X線写真の感度は低く、少ない患者数で行われた過去の研究報告とほぼ同程度であった。神経障害の発生頻度はこれまでの報告よりやや高い結果であった。合併外傷では肋骨骨折、肺挫傷・胸水貯留が多く、胸郭単位での外傷と考えられた。

[参考文献]

- Geijer M, El-Khoury GY. MDCT in the evaluation of skeletal trauma: principles, protocols, and clinical applications. Emerg Radiol 2006; 13: 7-18.
- Herzog C, Ahle H, Mack MG, et al. Traumatic injuries of the pelvis and thoracic and lumbar spine: does thin-slice multidetector-row CT increase diagnostic accuracy? Eur Radiol 2004;14:1751-1760.
- Lawrason JN, Novelline RA, Rhea JT, et al. Early detection of thoracic spine fracture in the multiple trauma patients: role of the initial portable chest radiograph. Emerg Radiol 1997;4:309-319.

[謝 辞]

本研究にあたりご指導、ご鞭撻下さいました米国アイオワ大学放射線科 大橋健二郎教授、Georges Y. El-Khoury教授、旭川医科大学整形外科 松野丈夫教授にお礼申し上げます。

15) ラット脳虚血モデルにおける脳内への薬物直接投与の有効性について

研究代表者 佐藤 正夫

脳梗塞は脳血管が閉塞し脳組織が壊死する状態で、脳梗塞により様々な神経症状を呈し、ときに死にいた

る場合もある。脳梗塞の治療は、通常脳血流の改善目的にて、あるいは閉塞血管の再開通目的にて静脈経由で点滴により行われる場合が多いが、経動脈的に血栓を溶解したり、ステントを留置、あるいは血行再建などの外科的治療もときに行われる。静脈経由で薬物を投与した場合、薬効を発揮するのは脳虚血ペナンプラ領域であるが、血流がすでに途絶している箇所には薬物は到達しない。また、薬物の全身投与により副作用が生じることがあり、腎障害や肝障害を生じて使用を中止せざる終えない場合がある。以上の理由から、この脳虚血ペナンプラ領域に少量の脳保護薬を直接投与し脳梗塞への有効性をみるとことで、脳梗塞の新たな治療法について検討することを目的とした。

成熟 Winter ラット (352~422 g) を用いて実験を行った。脳内に投与する薬物は、現在臨床で脳梗塞治療に使用されている脳保護薬エダラボンを使用した。ハロセン麻酔下に左閉鎖を行い、左中大脳動脈を選択的に離断・切離することで脳梗塞巣を作成した。エダラボン使用群は、左中大脳動脈切断30分後に脳虚血ペナンプラ領域に エダラボン $1 \mu\text{L}$ (6 mg/mL の濃度で pH 7.2に調整し $1 \mu\text{g}$ 使用) を定位脳装置を用いて1回のみ注入した (注入部は bregma より左方4.5mm、深さ 2.0mm、注入予定部にメチレンブルーを用いて $1 \mu\text{L}$ 注入したもの) を示す (Fig. 1)。脳梗塞発症24時間後に断頭して脳組織を摘出し、その後 1 mm ごとに切片を作成して 2% TTC 液に10分間浸した。健常脳は赤く染色されるが、梗塞巣は染色されないため、各スライスごとに梗塞巣の面積 (mm^2) を測定し、厚さが 1 mm であることから面積の合計を体積 (mm^3) として換算した。薬物投与群10匹と非投与群10匹とで、それぞれ左大脳における脳梗塞巣の体積の割合を求め比較した。薬物非投与群が1匹あたり左大脳における脳梗塞の割合が平均18.8%に対し、薬物投与群は1匹あたり平均12.9%と約30%の縮小効果を示した (エダラボン非使用群の代表例を Fig. 2、エダラボン使用群の代表例を Fig. 3 として示す)。面積測定にあたり、実際に脳梗塞巣として測定してしまった部位にも、完全に脳梗塞に至っていない箇所が多く存在した (Fig. 4)。また薬物投与群の H-E 染色においても同様な箇所が存在していた。

更なる脳梗塞巣の縮小効果を期待して VEGF 単独投与 (VEGF $10 \mu\text{g}$ を酵酸緩衝液 1 mL に溶解して

$1 \mu\text{L}$ 投与) を行ったが、脳梗塞巣は縮小しなかった。続いで VEGF とエダラボンを混合 (VEGF $10 \mu\text{g}$ をエダラボン $1 \mu\text{L}$ (6 mg/mL) に溶解したものを $1 \mu\text{L}$ 投与) して投与したが、ラジカット単独投与群ほどの縮小効果は得られなかった。

脳梗塞縮小効果が、既存の血管が脱落することを防いで効果が得られているのか、また、新たな血管新生により脳梗塞巣が縮小しているのかを見るため、薬物投与群と薬物非投与群とを Factor IV、VEGF で組織を染色することで確認し、薬物投与により、どの程度局所脳代謝が残存しているかを確認するため、 ^{14}C -deoxyglucose を用いて、Autoradiography を行う予定である。

脳保護薬の脳内への直接投与が、脳梗塞の治療法として有効であったことから、更に実験を継続していく所存である。

Fig. 1

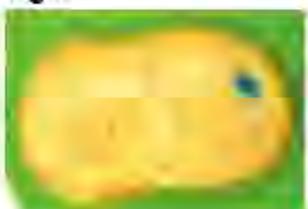


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



完全に脳梗塞となっていないところ (矢印)

16) 北海道最北地域における病院看護管理者の看護実践の特徴

研究代表者 杉山さちよ

藤井 智子

北村久美子

[研究背景と目的]

北海道最北地域である宗谷支庁管内は、過疎地域自立促進特別措置法、離島振興法、へき地保健医療対策において明記されているへき地の定義より、へき地に該当する地域である。医療従事者の確保の状況では、平成18年12月末の人口10万対比率で医師100.1 (全道

219.7)、看護師523.7 (775.8)、准看護師309.9 (全道421.2) であり、医療従事者の不足が著しく、看護師の確保においても重要な課題である¹⁾。へき地病院・診療所で働く看護職は、診療等の外来部門、混合病棟、介護老人保健施設（併設）などで看護実践することになり、多種多様な看護技術や幅広い看護上の知識が求められ、また、組織が小さく機能分化されていないことや専門職が少ないとにより、他職種の役割を理解して調整し、看護活動を工夫していく能力が求められる²⁾。

また、困難に感じることとして、看護・医療に関する最新の情報入手が困難、担当・専門以外の仕事をしなければならない、研修・研鑽の機会が不十分、救急搬送時の初期対応や付き添いなどが挙げられている³⁾。

しかし、へき地病院で働く看護職をマネジメントする立場である看護管理者を対象とした研究は極めて少ない。そこで、今回の研究では、へき地病院で働く看護管理者が日常業務の中で取り組んでいる内容を分析し、看護実践の実態を把握する。

[研究対象]

宗谷管内看護管理者の会に所属する病院看護管理者である。

[研究方法]

同意の得られた対象者が勤務する病院を訪問し、インタビューガイドを用いた半構成面接法により実施した。その際、テープに面接内容を録音し逐語録とした。逐語録は Berelson の内容分析に基づいて 1 文章を記録単位として分析した。抽出した記録単位を意味内容の類似性に従って分類し、サブカテゴリー化、カテゴリー化を行い、コアカテゴリーを抽出した。分析の妥当性を高めるため 2 名の研究者と検討を行った。

[倫理的配慮]

研究の趣旨、参加、協力への自由意志及び拒否権、プライバシーの保護、個人情報の保護について書面と口頭にて十分説明し、同意書に署名を得た。

[結果]

対象者は 8 名の女性で、インタビューの平均時間は 97.5 分、看護管理者歴の平均年数は 16.8 年、へき地病

院での看護管理者歴の平均は 10.2 年であった。データは 267 記録単位が抽出され、分類の結果、83 サブカテゴリー、21 カテゴリーが抽出された。分類されたサブカテゴリーの一一致率は 85.4 % であり、分類の妥当性を確保した。

抽出した 21 のカテゴリーは 1) 病院事務長と相談・交渉・連携・調整・協働する 2) 看護という仕事にやりがいをもたらせる 3) 看護スタッフが働きやすい勤務表を作成する 4) 地元患者・家族への接遇を教育する 5) 看護スタッフにわかりやすい言葉と態度で接する 6) 看護管理者自身、多様な業務をこなす 7) 看護スタッフの研修・研鑽の機会をつくる 8) 病院の財源、経営、利益を看護スタッフに意識づける 9) 看護とは何かを説明し、自らスタッフの模範となる 10) 管内の看護管理者同士のつながりを大切にする 11) リスクマネジメントを行う 12) へき地での看護人材確保の対策づくり 13) 看護管理者自身が地域にとけこむ 14) 病院のビジョンをつくる 15) 医師との関係性を大切にする 16) 研修会の学びを病棟・看護に取り入れていく 17) 行った看護を形にする大きさを教える 18) 准看護師の進学をバックアップする 19) 地域ケア会議に参加する 20) 次のリーダーを育成する 21) 看護師の定着を目的としたキャリアアップ体制を整える、であった。サブカテゴリーをふまえた 21 のカテゴリーの解釈から、【地元住民に良い医療・看護を提供するため病院全体をマネジメントする】【看護管理者自身多様な業務をこなす】【自らモデルとなり看護スタッフを教育する】【看護スタッフが働きやすい環境づくりをする】【地域特性、住民気質をとらえた看護を提供する】【看護人材確保対策を行う】【他職種、他機関と連携・協働する】という 7 コアカテゴリーが抽出された。

[考察]

看護管理者の日常業務は、その責務を果たす業務分野によって様々なものがある⁴⁾。

へき地における看護管理者は、病院組織全体を見渡す総合的な視点を持ちながら、事務長と予算管理、物品管理、看護人材確保などの交渉、相談など日常的にマネジメントの役割を担っている。

また、看護管理者は欠勤した看護スタッフの代行、緊急搬送、地域の事故・自殺の対応など多様な業務をジェネラリストとして担っている実態が明らかになった。その中で看護管理者は、看護スタッフに対して看

護に関する教育を自ら模範となって行っており、看護スタッフが仕事にやりがいをもち、長く働き続けることができるよう、勤務表の工夫、准看護師の進学サポート、キャリアアップ体制整備など、リーダーとして環境づくりを実践していた。

病院外では管内の看護管理者と人材確保や業務上の情報交換を行っていたり、地域ケア会議に出席し、行政、町の保健・福祉関係者との連携・協働するなど、パートナーシップの役割を果たしていた。

へき地は都市に比べて、住民同士がしばしば親戚関係にあったり、住民同士のつながりや助け合いが強い傾向にある。看護職が当該地域に生活しながら働いている場合には、看護職の態度や行動は住民の間に伝わりやすい。そのため地元の患者・家族への態度・行動はひときわ配慮しなければならないことを看護管理者は認識している。同時に、地域の特徴を理解し、住民の身近な相談窓口になること、地域の医療ニーズを把握するなど、看護管理者自身が地域にとけこむ努力を行っている。

へき地の病院看護管理者は病院の内部環境だけではなく、病院外の外部環境にも働きかけを行い、ジェネラリスト、マネジメント、リーダーシップ、パートナーシップなどの役割を広く担うという重要な立場にある看護実践者であることが示唆された。

[本研究の限界]

本研究は、一部の地域の病院看護管理者を対象としたものであり、病院看護管理者の看護実践内容と判断することには限界がある。今後もデータを集積し、さらに検討をすすめることが課題である。

[謝 辞]

今回、業務ご多忙の中、ご協力いただきました看護管理者の皆様に深く感謝いたします。

[文 献]

- 1) 北海道稚内保健所：北海道医療計画宗谷地域推進方針—健やかで安心して暮らせる最北の医療連携体制をめざしてー, 13頁~14頁, 2008.
- 2) 佐藤里美, 小谷妙子, 工藤祝子, 他：へき地等地域医療機関において求められる看護実践能力, 第66回日本公衆衛生学会総会抄録集, 383頁, 2007.

3) 鈴木久美子, 田中幸子, 岸恵美子, 他：へき地診療所における看護活動の特性とその課題（その1）, 日本地域看護学会第7回学術集会講演集, 190頁, 2004.

4) T.M.Marrelli : The Nurse Manager's Survival Guide- Practical Answers to Everyday Problems second edition, 1997, 細野容子他訳, 実務にいかす看護管理者の基本, 5頁, 医学書院, 1998.

17) フラクタル次元を用いた最適血管系ネットワークモデルによる網膜循環動態のシミュレーション法

研究代表者 高橋 龍尚

[研究の背景と目的]

眼循環観察のための光学顕微鏡システムは、レーザードップラー血流速度計や画像解析ソフトの進歩により、眼循環動態や血管形態学の基礎研究並びに臨床診断の発展を飛躍的に進めている。特に、網膜の血管床は、無侵襲かつ *in vivo* での直接観察が可能であるため診断・治療・効果・治癒といった一連の評価を可能にする。これまで網膜血管での血流量や血管径の計測は、分岐間の血管セグメンあるいは並走する中心動脈部位からの流入後などの限定的な計測が主であった。これまでのところ、最新の眼循環顕微鏡システムを用いても、微小循環全体の計測は困難であるため、流入細動脈の第1分岐または第2分岐までと計測領域に限界がある。しかし、正常及び病態生理学上、眼微小循環における血流・血圧分布の解明には、微小循環全体の協調的・統合的調節機構の解明が必要不可欠である。本研究は、網膜血管床のネットワークモデルを構築し、分岐毎に血管径・血流動態（血圧、血流速度、シアストレス、酸素分圧、血液粘性など）がどのように変化するのかをシミュレーションにより解明した。

[方 法]

網膜の血管ネットワークは、 $D_p^{2.85} = D_d^{2.85} + D_{dd}^{2.85}$ (D は血管内腔径) の関係を持つ母血管 (proximal) と2本の娘血管 (distal) からなる2叉対称性分岐の繰り返し構造とした。また、分岐間の距離は、 $L = 7.4r^{1.15}$ (r 、血管半径; L 、セグメント長) とする血管径の関数で表した。この関係式は、形態学的データに基づく文献値である。母血管と娘血管の関係を規定する2.85乗は、網膜血管網のフラクタル次元1.70、更に径

と血管長の関係を示す上記式指数1.15の合計である。2者の数値はいずれも解剖学的・形態学的データによるものである。一方、母血管と娘血管の関係については、一般に Murray の法則（3乗則）が知られている。Murray の3乗則は、最適原理に基づく理論解に従うものであるが、網膜の血管形態学データとの比較では、本研究で採用された2.85乗の結果が3乗則よりも形態学データによく一致することが示され、本研究で考案された網膜血管分岐ネットワークモデルの妥当性を示唆するものである。

[結果と考察]

血流動態に関するシミュレーション結果では、任意のサイズにおける血流速度と血流量の値は、Rivaら(1985)の報告する *in vivo* データとよく一致することが示された (Fig.1)。

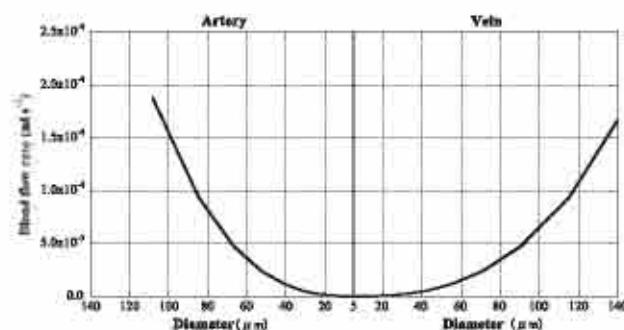


Figure 1 Arteriovenous distribution of mean blood flow as a function of microvessel lumen diameter.

血管内圧の変化は、細動脈から細動脈末端にかけて緩やかに減少するが、前毛細血管近傍では急激に減少した。この血圧の減少は、血管径の減少による血管抵抗の増加と血管径依存性に減少する血液の粘性効果 (Fåhraeus-Lindqvist effect) が主な要因になっている。しかし、後細動脈または前毛細血管では内径が5.1ミクロンと赤血球サイズに比べ約40%ほど小さいため、血管径依存性に減少する血液粘性効果に比べ赤血球の変形と通過による抵抗 (inverse Fåhraeus-Lindqvist effect) によって、圧損失が顕著になっている。毛細血管網以降、静脈系における圧損失は動脈側に比べて低値になっている。毛細血管の径を5ミクロンに設定したが、後細動脈から毛細血管の分岐を4分岐並行血管と構成したことにより、後細動脈の断面積に比べ毛細

血管網の断面積が大きくなるために圧損失が低く抑えられる結果となっている。毛細血管レベルにおける血管内圧は、約25mmHgと生理学的数値を示した。

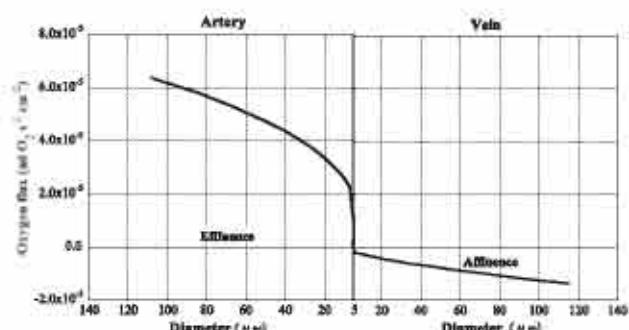


Figure 2 Arteriovenous distribution of oxygen flux as a function of microvessel luminal diameter. Positive oxygen flux indicates the outflow of oxygen from blood to tissue (effluence). Negative oxygen flux indicates the inflow of oxygen from tissue to blood (affluence).

血管内外への酸素の移動は、細動脈側では血管内から血管壁あるいは組織へ、細静脈側では組織から血管内への移動が示された。これらの結果は、近年報告されている *in vivo* 観察（腸間膜、骨格筋）による酸素濃度の計測値とよく一致するものである。また細動脈と細静脈は並走していることから細動脈血の酸素が直接細静脈血へ拡散することを示唆している。また細動脈からの酸素の拡散は、解剖学的所見による太い細動脈近傍の avascular area によっても説明されるかも知れない。細動脈から細静脈への酸素移動の生理学的意義についてはわからないが、むしろNO（一酸化窒素）の拡散移動に血流調節や血圧調節に係る生理学的意義があるのかも知れない。網膜微小循環の特徴として、動静脉シャントとリンパ系システムが発達していないことが挙げられる。この場合、毛細血管床における物質交換のための血圧・血流制御は精密性が要求される。精密な制御が困難な場合には、浮腫やタンパク等の物質の蓄積が起こり視覚機能を失うことになる。したがって、細動脈系と細静脈系が緊密に連携することにより、血圧・血流の調節を匠に行っている可能性を示唆するものである。以上より、本研究による網膜循環ネットワークモデルは、血管径を関数とし血流動態および血管内酸素輸送量を定量的に評価することが可能

であり、網膜微小循環動態の物理学的生理学的関係の構築とその理解に有用であることが示された。

[発表論文]

Tatsuhisa Takahashi, Taiji Nagasaka, Hirotaka Yamagida, Tadashi Saitoh, Akira Kamiya, Travis Hein, Lih Kao, Akitoshi Yoshida. A mathematical model for the distribution of hemodynamic parameters in the human retinal microvascular network. *Journal of Biomechanics* (in press).

16) 癌症例のホルマリン固定標本における癌幹細胞の同定と局在の検討

研究代表者 三代川齊之

[研究目的]

1997年 Dick らのグループが急性骨髓性白血病の幹細胞を同定することに成功したのを機に、脳腫瘍・乳癌・肺癌・肝癌・大腸癌・前立腺癌と多くの固形癌でも癌幹細胞が同定されてきた。しかしながら、これらはいずれも *in vitro* での解析であり培養細胞でしか同定がなされていない。癌幹細胞が *in vivo* の状態を反映する組織標本上で同定可能であれば、その分布状況や局在を解析することにより癌幹細胞のみをターゲットとした癌幹細胞特異的治療法の開発に大きな可能性を見出すことができるものと考え、免疫組織化学的手法により固形癌の癌幹細胞同定を試みた。

[方 法]

1. 乳癌幹細胞は培養細胞を用いた実験では CD44+/CD24+ の細胞とされている。また、BRCA1

も乳癌幹細胞と関連があることが報告されている。さらに他の固形癌幹細胞マーカーの CD133 を加えて 4 種類の抗体による免疫染色を行った。大腸癌幹細胞は培養細胞を用いた実験では CD133 隣性細胞とされているので、CD133 による免疫組織化学的解析を行った。

- 対象症例は第一外科・第二外科にて手術を行った乳癌症例・大腸癌症例それぞれ 10 症例を用いた。いずれも平成 20 年 10 月時点において包括合意による研究への検体利用の了承を得ている症例を用いた。
- 本研究に用いた抗体を表 1 に示す。5 種類の抗体はすべて abcam 社製の抗体を用いた。反応条件を検討した後、それぞれの抗体で免疫染色を行った。また、乳癌に関しては CD44 と CD24 の二重染色を行い癌幹細胞の同定を試みた。

表 1

抗体名	クローン番号	種類	抗原賦活化	反応性
CD44	F10-44-2	ウスモノクロナール抗体	pH 6.0	△
CD44	156-3C11	ウスモノクロナール抗体	pH 10.0	○
CD24	SN3	ウスモノクロナール抗体	pH 6.0	○
BRCA1	ab47429	兔ポリクロナール抗体	pH 10.0	○
CD133	ab16518	兔ポリクロナール抗体	pH 10.0	○

[結 果]

乳癌に関しては、CD44 抗体 2 種類に関し検討し、クローン 156-3C11 を用いることとした。免疫染色の結果を表 2 および図 1・2 に示す。

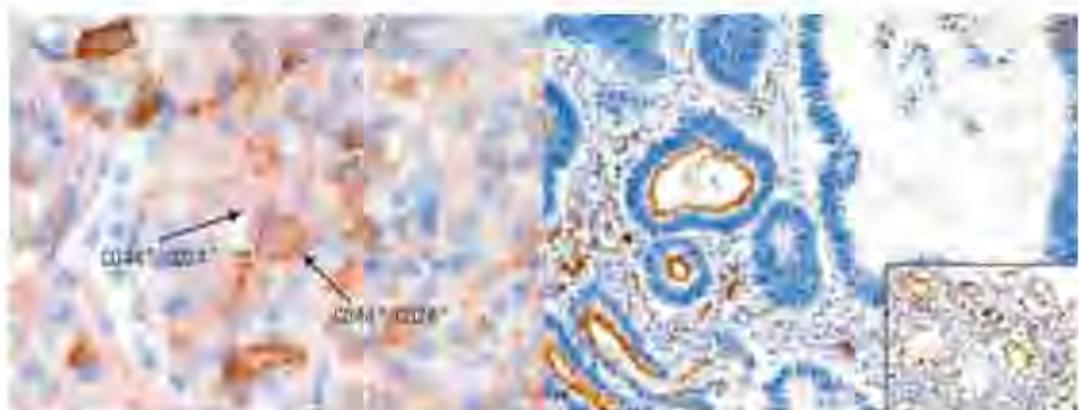


図 1 乳癌細胞の CD44 と CD24 発現

図 2 大腸癌細胞の CD133 発現

(右下は正常大腸粘膜)

表2

	CD44	CD24	BRCA1	CD133	CD44 ⁺ /CD24 ^{-low}
乳癌	100	100	100	0	40
大腸癌				10	

数字は各10症例中の陽性症例数を%表示

乳癌細胞は全例がCD44・CD24・BRCA1陽性となったが、陽性細胞比率や反応強度に差を認めた。また、CD44とCD24の二重免疫染色では、乳癌幹細胞の指標となるCD44⁺/CD24^{-low}の細胞はわずか4例のみに確認出来たもののその陽性率は0.01%~10%と症例により差異があった。CD133に関しては全例が陰性であった。

大腸癌に関しては1例のみCD133陽性であった。その症例は分化度が高く、癌細胞の管腔形成傾向が明らかな症例で、CD133は癌細胞の管腔面側に均等に発現していた。

[考 案]

成果報告書作成時点（平成21年7月）では乳癌症例においての検討が十分でなかったが、その後の検討により上記の結果を得ることができた。

乳癌においては、CD44⁺/CD24^{-low}の細胞は全例に確認できなかつたこと、陽性細胞比率が症例によりばらつきが大きいことから癌幹細胞を認識しているかどうか判定できなかつた。

大腸癌においては、CD133抗体は癌幹細胞を認識するというより細胞突起部分に発現しているProminin-1を検出している可能性を示唆している。

今回のホルマリン固定パラフィン包埋組織標本を用いた免疫組織化学的手法による乳癌及び大腸癌の癌幹細胞同定という研究においては期待される結果は得られなかつたが、未だにホルマリン固定材料を用いて免疫組織化学的に癌幹細胞を同定したという論文が稀なもの本研究と同様組織検体の固定法による問題が解決していないことに起因している可能性がある。

今後は凍結標本やパラホルムアルデヒド固定による検討を進めていくと同時に、LMD（Laser microdissection）法を用い、免疫染色で同定された癌幹細胞の分子生物学的特性を解析することが急務と考える。

19) 脂質代謝調節酵素 Lipin-1 のメタボリックシンドロームにおける意義

研究代表者 土屋 慶容
高橋 伸彦
奥村 利勝

[背景]

メタボリックシンドロームの病態の中核は内臓脂肪の過剰蓄積である。従って中性脂肪の合成過程を検討することがメタボリックシンドロームの病態解明に重要であると考えられる。Lipin-1は脂肪萎縮症のモデルマウスの原因遺伝子として同定されたが、その後、中性脂肪合成促進に関与する酵素であることが明らかにされた。Lipin-1は脂肪細胞分化や脂肪合成促進に働くと報告され、更に、肝臓での脂肪酸酸化に重要な転写因子であるPPAR α の転写共役因子として働く事が判明し、Lipin-1は単なる酵素を超えた多機能分子と考えられる。Lipin-1が代謝異常の病態にどのように関与するのかについては、これまでに、臨床例での肥満や耐糖能異常、メタボリックシンドロームにおいて、脂肪細胞のlipin-1遺伝子発現は低下すること、さらに減量で回復する事が報告されている。一方、脂肪細胞特異的lipin-1遺伝子の過剰発現マウスでは、肥満を呈するものの、全身の糖代謝は改善すると報告されている。以上のことから、脂肪細胞におけるlipin-1の遺伝子発現量と全身の糖代謝は関連する事が示唆されたが、肥満や代謝異常における脂肪細胞のlipin-1遺伝子発現低下が、どのようなメカニズムでおこるのかに対する詳細な分子メカニズムは未解明である。

本研究では、肥満の病態における脂肪細胞でのlipin-1遺伝子発現低下機序の解明を目的とした。TNF α は肥満の病態の形成に重要なサイトカインである事が知られており、本研究ではTNF α が脂肪細胞のlipin-1発現を低下させるのではないかとの仮説を立て、これを検証した。

[方 法]

脂肪細胞のモデルとして3T3-L1細胞を用いた。3T3-L1細胞を脂肪細胞として十分に分化させた後、TNF α を添加し、lipin-1の遺伝子発現量の変化をreal-time PCR法を用いて測定した。また、各種シグナル阻害剤をTNF α 添加一時間前に添加し、TNF α に

よる lipin-1 遺伝子発現変化のメカニズムを検討した。

[結 果]

- 1) TNF α (0.002–2 nM) は 3T3-L1 脂肪細胞における lipin-1A 及び lipin-1B の mRNA 発現を濃度及び時間依存的に低下させた。
- 2) TNF α による lipin-1A 及び lipin-1B mRNA 発現低下作用は、AG490 (Jak2 阻害剤) でプロックされた。
- 3) 既存の他の TNF α の細胞内シグナル伝達に関与する NF- κ B, MAPK, ceramide, wnt シグナルについても検討を行ったが、TNF α による lipin-1 の遺伝子発現低下作用に影響を認めなかった。

[考 察]

本研究は、脂肪細胞における lipin-1 の遺伝子発現は TNF α にて低下することを見いだした。この成績は肥満個体での脂肪細胞 lipin-1 発現低下というこれまでのヒトにおける知見を、脂肪細胞に TNF α を添加する *in vitro* の肥満モデルで証明したことを意味する。従って、肥満者での脂肪細胞 lipin-1 発現低下は、脂肪細胞で活性が亢進している TNF α がそのメカニズムの主体をなしていると考える事ができる。これまでの多くの研究から脂肪細胞における TNF α の影響

は NF- κ B などいくつかの細胞内刺激伝達シグナル経路が関与することが明らかにされているため、TNF α による lipin-1 発現低下のメカニズムに関するシグナル経路を解明することを次に試みた。NF- κ B, MAPK, ceramide, wnt シグナルの関与を調べる為に、各シグナル伝達の阻害剤などを用いて検討したが、いずれも TNF α による lipin-1 発現低下に影響を及ぼさなかった。一方 Jak2 シグナル阻害剤である AG490 は TNF α による lipin-1 発現低下をプロックしたことから、細胞内の Jak2 シグナルが TNF α による lipin-1 発現低下に関与する事が示唆された。この成績は Jak2 シグナルが脂肪細胞 lipin-1 発現に関与することを初めて示唆したものである。以上の成績は lipin-1 発現調節メカニズムの解明に寄与することに加えて、Jak2 シグナル経路をターゲットに lipin-1 発現を調節し、肥満における代謝異常の改善につながる新たな治療法開発へ進展することが期待できる。

以上の成績は下記に報告した

Tsuchiya Y, Takahashi N, Yoshizaki T, Tanno S, Ohhira M, Motomura W, Tanno S, Takakusaki K, Kohgo Y, Okumura T. A Jak2 inhibitor, AG490, reverses lipin-1 suppression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 382:348-52, 2009

依頼稿（報告）

JICA「アフリカ地域地域保健担当官のための保健行政」コース ～受け入れ2年目を終えて～

藤井智子* 北村久美子* 吉田貴彦**

1. はじめに

昨年度にから引き続き今年は2年目の本研修コースは、独立行政法人国際協力機構から当大学に研修運営を委託され実施するものである。研修実施機関は札幌国際センター（以下JICA札幌とする）であり、研修受け入れ機関は当大学である。平成21年度（第2回）地域別研修「アフリカ地域 地域保健担当官のための保健行政コース」実施要領に基づく本コースの背景は、次のとおりである。2000年9月、国連においてミレニアム開発目標が発表された。8つのミレニアム開発目標のうち3つは保健に関わる目標であり、乳幼児死亡率の低下、妊産婦健康状態の改善、及びエイズ・ウィルス/エイズ、マラリア、その他感染症対策が掲げられている。これらの目標を達成するために、開発途上国における地域保健システムの改善は必要不可欠な対策である。アフリカ諸国のは、主に保健医療従事者の不足および予算不足により住民にとって必要とされる保健医療サービスを展開できないという困難に直面している。特に地方では、(1)保健施設が遠い、(2)患者の移送が不可能、(3)保健行政が脆弱という深刻な医療問題を抱えており、保健医療サービスの改善と質向上が急務である。地域住民の要求にかなった持続可能な地域保健システムを提供するには、適切な行政保健計画の策定・実施が必要とされる。本研修は、地域保健計画策定に重要である地域保健行政官の地域保健問題にかかる地域保健計画策定を支援することを目的として実施するものである。旭川を含む道北地域は、広大な面積に人口が分散し保健施設が不十分なため脆弱な保健地域であったが、地域保健計画の改革により

保健システムとサービスの向上に成功した経験を有する。本研修は、このような道北地域における成功例を紹介することで、開発途上国における問題解決について有益な知識、ノウハウ、および手掛かりを提供することを目標にしている。また、研修員参加資格要件は、(1)地域保健管理のための地域行政官、又は地域保健管理計画の作成に関わる職員、(2)地域保健行政分野において5年以上の経験を有する者、(3)公衆衛生分野の学歴を有する者、(4)TOEFL 200点と同等と認められる英語力（会話・筆記）が堪能な者、(5)肉体的・精神的に健康な者、(6)年齢が25歳以上45歳以下の者、(7)軍に属していない者である。つまり、現地で推薦され、選抜された研修員は各国の保健省などに所属しアフリカ地域の保健行政を担う上級の保健管理者であると思われる。そこで、日本における研修が意義あるものとするためには、アフリカの抱える現在の保健上の課題と北海道ならびに道北地域が過去に抱えていた課題の共通性をお互いに認識し合うことから出発することである。そして、人々の健康を守るために今日まで保健行政職が体験してきたプロセスそして行政施策などを紹介することにした。このようなことを踏まえ、アフリカ諸国の保健問題解決への手掛かりを示す独自の研修になることをねらっている。

以下、昨年度の実施評価を踏まえ改善した点、強調した点についてふれ、本年度研修報告をさせていただくとする。

2. 研修の計画

昨年度終了時の評価で出された課題は、①具体的な保健計画が策定できること、②保健システムを構築す

*旭川医科大学 看護学講座 **旭川医科大学 健康科学講座

ること、③実践的な保健行政管理者としてのマネジメント能力を高めたいこと、④学校保健行政の理解を強く求めていたことであった。これら①②の課題に対する方策として、問題分析や様々なスタッフと話し合いができるスキルを身につけられるよう Project Cycle Management（以下 PCM とする）の時間を多く設けた。③に対してはフィールドワークにおいて、地方自治体における衛生行政の財政の講義も入れるようにした。また、④に対しては、健康に対する子どもたちへの啓発活動の取り組みを学べるよう学校視察や養護教諭の講義を企画した。その他に、強調点として日本の保健行政に位置づき地域住民の生活に密着した公衆衛生看護活動の経験を継続して提示することも必要と考え元開拓保健師の講義を入れた。また、昭和20~30年代の保健師活動に従事した元北海道保健所保健師がはじめて当時の伝染病などのデータ収集と統計処理を行い地域の健康問題を提示したことによる意義と保健師の企画力などを加えた講義を企画した。到達目標は以下のように定めた。(1) 日本の保健・医療・治療・福祉政策を理解する。(2) 地域保健計画の策定に必要な知識と技術を習得する。(3) 北海道の地域保健における問題解決を事例から学ぶ。(4) 課題解決に向けて、各地域における課題を特定する。(5) 帰国後、研修成果に基づいた地域保健計画を提案し、地域社会に共有する。の5点である。

3. 研修の実施と評価

講義、視察を通じ、保健行政に関する基本的理念を公衆衛生ならびに公衆衛生看護の歴史や制度を通して把握し、地方行政改善のための取り組みを多角的に学ぶことができた。保健行政のサイズとしては都道府県レベルとして道庁保健福祉部、北海道の各地域の特性に合わせた保健行政を行う江別保健所、上川保健所、紋別保健所の活動、さらに市町村レベルとして、紋別市、鷹栖町、西興部村での保健行政の活動と役割、そこに働く行政職や保健医療専門職である医師、歯科医師、保健師、看護師、栄養士などの役割について学んだ。

PCM では、北海道医療大学の半田祐二朗教授（国際医療コミュニケーション、国際保健学）により、その概念や進め方について、某発展途上国の事例を使いながら演習を行った。活発な話し合いが展開され研修員のなんとか自国の課題を解決したいという情熱、学

習意欲がみられた。問題分析、目標分析やプロジェクト選択に大変実用的であり、自分の勤務地域でのコストに見合う事業を計画準備する際に自分の助けとなる、自國の地方の保健問題を抽出、確定し優先度をつけることができるようになった、分析をもとに PCM をどう組織、進行、管理するか、また、他の人への指導法を学び有益だった、地域の保健問題解決のための達成可能、持続可能、効果の測定が可能でコストに見合う効果が得られ、関係者全てが参加可能なアクションプランの作成を学んだなどの声が聞かれ、実践的なスキルを身につけることができたと評価できる。

市町村における財政管理については、鷹栖町の保健福祉課長から丁寧な予算要求過程、保健師からは健康的の側面からの地域づくりの説明があり、研修員は熱心に質問していた。地域の健康課題を把握できる立場の保健師と財政に詳しい行政職員の協力により地域にあった計画策定が実施できることを学んでいた。

学校保健では旭川市立東光中学校において、校長先生からの全体的な学校管理、養護教諭からは生徒の生活や健康状態、健康診断、健康相談の説明がされた後、保健室とその環境の見学、英語や体育の授業の視察を行い、生徒たちと触れ合いを楽しんだ。研修員からの質問では、どのような教科があるのか、学校医の役割、生徒の健康問題、学校のメンテナンスの費用などが出された。学校では外靴から上靴に履き替えることや掃除が行き届いていること、トイレもきれいであることから環境衛生の大切さ、感染予防に関する子どもたちへの教育がゆき届いていることに感動していた。学校が子どもの健康教育に重要な役割を果たしていることを学んでいた。西興部村においては村の唯一の中学校に視察に行き、教員や生徒たちとコミュニケーションを図ることが出来た。

元開拓保健師や元北海道保健所保健師による地域に根ざした公衆衛生看護活動の講義からは、自分の担当地域の丁寧で着実なデータの管理が地域の健康課題を抽出し優先的な課題を見つけ戦略的に活動できることなどデータ管理や統計の重要性について学ぶことが出来た。保健師が地域のリーダーとして住民と生活を共にしながら、地域の医師や他職種と連携・調整を行いみんなで一緒に考えながら取り組む姿勢、地域住民の生活に即した健康教育のあり方の重要性を学んでいた。

研修終了後の研修員からの評価は、本研修で得た知

識はほとんどが自国の業務に直接活用が出来るということであった。今後に向けてであるが、研修員は、地域保健行政においてリーダーあるいは意思決定者であり、病院を管轄していることから、人材管理、データ管理、院内感染予防、医療廃棄物の管理など病院管理・経営に関する研修の希望があった。また、同じアフリカ諸国出身ということでお互いの国の情報共有、ディスカッションの時間確保の必要性が研修員の要望としてだされた。現状の研修期間（5週間）ではそれらの時間の捻出が難しいため期間の延長も視野に入れ、よりアフリカの現状にあった研修を来年度も企画していきたい。

4. 終わりに

以下は閉講式で、研修員代表としてガーナのアリー氏（ガーナ保健サービスアッパーイースト地方保健局副部長）からお礼のスピーチを頂いたので紹介しこの報告のまとめとしたい。

SPEECH DELIVERED BY PARTICIPANTS (KENSHU-IN) AT THE CLOSING CEREMONY OF THE YR 2009 JICA TRAINING AND DIA- LOGUE PROGRAMME ON HEALTH ADMIN- ISTRATION FOR REGIONAL HEALTH OFFI- CERS OF AFRICA

This speech is a record of the deepest heartfelt salute, gratitude and appreciation of nine (9) JICA Kenshu-in and the latest graduates of the Asahikawa Medical College courtesy celebrated President, prof. Akitoshi Yoshida and their Associate professors.

We represent six (6) African Republics namely Ghana, Kenya, Nigeria, Ethiopia, Liberia and Tanzania. We have, between 30th June and today the 7th of August 2009 had excellent tuition, field experience, program co-ordination, fraternity and hospitality from all the resource persons and staff of AMC, the PHCs, MHCs, hospitals and clinics in Sapporo, Asahikawa, Ebetsu, Shibetsu, Mombetsu and Nishiokoppe. We wish to convey once again, the goodwill of our respective countries to the government and good people of Japan and for that matter the tax-payer for financing our

training.

We have a common cause in the form of infectious communicable disease and emerging lifestyle disease burden as well as health systems capacity problems. Japan, between the 18th century and 1960 like us faced similar challenges. Today, Japan is undoubtedly the world's model in health with the best indicators in maternal mortality, life expectancy, malaria and leprosy eradication, no TB deaths and relatively very few TB cases and the globally celebrated telemedicine the brain child of this great Asahikawa Medical Centre just to mention a few. We are indeed very privileged, proud and honoured to be identified with AMC and for that matter, Japan.

What is Japan's secret?

Perhaps, we will not be wrong to say the greatest secret is Japan as a peace loving nation, a repository of early education, culture of hygiene and the great life philosophy of 'group' thinking, 'can do it' and self-reliance spirit', total dedication to just cause, time management and innovativeness. Indeed, a nation that can take another person's idea, adapt and reformulate it into a masterpiece.

My colleagues and I have assimilated all the knowledge, skills and experiences you selflessly imparted to us. These include the role of health laws and innovative policies with absolute leadership and staff commitment, environmental hygiene and the 'mosquito and fly free villages and towns strategy that successfully helped to eliminate causative agents of infectious diseases such malaria and leprosy, TB contacts screening and regular and compulsory health checks for all citizens with national health insurance, pension and welfare schemes. Others are the excellent documentation of family health data linking the family to the health information system and local governments' health information system, a robust research institution and culture with best practice sharing, training and coaching, the mother of all being the telemedicine. The rest are community-based action for health using the Public Health Nurse as a lead health provider, community associations and family members and the local government authorities just to mention a few

Most of these best practices we have understood them from our training. They are adaptable to our respective country situations. Indeed some of them we have already started but lack the capacity.

We wish to assure you all that we shall not let you down but strive to make the best possible impact on our health systems with the training we had from AMC starting with the implementation of our Action plans on return home and report to JICA as expected.

We form a family with AMC this day and like an infant we should nurture it into a model adult through total networking and further collaborative and training programs. We sincerely look forward to welcoming any of you who happens to be in our countries on business or holiday activities. Please do not hesitate to contact us through our e-mails telephone or other means. Similarly, we shall make it up to you should we find ourselves anywhere in Japan in the near future.

We humbly request you to convey our warmest gratitude to our host families, the Care Plan Manager, Nakagawa, the Public Health Nurse of Nishikoppe village, Professor Yoshida, Professor Kitamura, Yuko san and Tomoko san and Akiba san for their wonderful hospitality and concern throughout our stay here. You made us feel totally at home. We specially salute our interpreter and course Coordinator, Program officer and program training Director that is Akiba san, Kobe san and Nakane san respectively for an excellent Job done.

We conclude by saying that words and gold we cannot find to express our heartfelt appreciation to AMC, JICA, the government and the good people of Japan. We pray to the almighty God to bless all your efforts with multiple success and grant you the longest life.

ARIGATO GOZAIMASU !!!



PCM で問題分析の演習



PCM でプレゼンテーションの練習



PCM 講義のようす 半田教授



鹿追町で富野保健福祉課長と先主幹(保健師)から財政等の講義



東光中学校で生徒との触れ合い



西興部村で老人クラブの人々と交流



西興部村中学校で生徒と教員との交流



加藤正子元厚生保健師の講義



朝里市保健福祉センターにて阿部秀子元道保健師、佐々木保健師と



朝里波浪科学センターにて 青田先生を囲んで



鉱別流氷科学センターにて青田先生から流氷のメカニズムの説明



鉱別保健所にて 原田所長と

依頼稿（報告）

JICA 母子保健コースの研修について

黒田 緑

1. 研修の概要

- 1) コースの背景：2000年、国連のミレニアム開発目標のうち2つの母子保健に関わる目標が提示された。乳幼児死亡率の低下と妊産婦健康状態の改善である。
- 旭川を含む道北地域は、広大な面積に人口が分散し、保健施設の密度や母子保健指標が低い地域であったが、地域に根ざした看護職の育成、情報の活用により母子保健の向上に成功してきた。これらの取り組みを紹介することで、開発途上国における母子保健に携わる看護職に有益な研修が提供できるとの当大学の提案から、JICA 札幌国際センターの協力の下、母子保健研修が開始した。
- 2) 看護学科では、JICA (Japan International Cooperation Agency) が募集する、発展途上国対象の、母子保健領域に携わる看護師・助産師の人材育成を目的とした研修を、平成15年から5年間のコースとして実施した。引き続き、平成20年より3年間の研修を継続実施している。これまでに36カ国、70名の研修員を受け入れ、研修員の出身地域はアフリカ・アジ

ア・大洋州・中南米等の世界各地域におよぶ。表1

年ごとに、研修員の出身地域や国は多少異なり、毎回10~12名の研修員が色とりどりの民族衣装で研修を受けている。男性の助産師が認められている国もあり、少数ではあるが男性研修員も研修に参加している。研修期間は札幌のJICA研修センターで行われる数日間の briefing を含め、約7週間である。研修は、研修員のカントリーレポート発表で始まり、スタディーレポートの発表で終わる。

研修開始時に行うカントリーレポートは、「国際保健看護」の授業として、学生は援助を必要としている諸外国の実情を知る良い機会となっている。

本研修の目的は、発展途上国の母子保健に携わる研修員が、自国における当該領域の課題を解決する際の一助とするために、日本の母子保健に関する歴史や実情、また過去から現在に至る取り組みをさまざまな手段を用いて伝えることである。また、各国の研修員が一堂に会することで、それぞれの国の情報交換の場となり、今後の活動に反映することである。

しかし、各国の研修員が認識する問題は多様で、一

表1 受入地域別研修員の数 (2003~2009)

2003~2007 (5年間)								
年 度	ア フ リ カ	中 南 米	中 東	コ ー カ サ ス	大 洋 州	中 央 ア ジ ア	ア ジ ア	計
'03~'07	7	7	1	1	3		18	47
2008~2009								
2008	2	3			3		2	12
2009	3	2			1		2	11
総 計	12	12	1	1	7		22	70

概に発展途上国の問題として概括できない側面がある。また、臨床に携わる研修員や教育に携わる研修員など各人の職域により研修ニーズも異なる。それらをふまえ、研修内容の決定・構成企画は、これまでのカントリーレポートの内容および研修実施評価から得られた研修員のニーズおよび研修効果を考慮した構成としている。

2. 研修員の参加資格要件

研修員は、各国のJICA出先機関を通じて研修の内容を把握し、多くの応募者の中から、条件を満たした者が各国から推薦される。その中から、JICA担当者と研修受入サイドとの協議を経て最終的に研修員を決定する。資格要件は以下の通りである。

- 1) 大学あるいはそれと同等の機関において看護師あるいは助産師の指導にあたる教授。もしくは、病院において看護師あるいは助産師を指導する立場にある長あるいはそれと同等の者
- 2) 正式な資格を有する看護師あるいは助産師で、母子保健分野での経験が5年以上ある者
- 3) 英語に堪能な者
- 4) 心身ともに健康である者
- 5) 軍に属していない者
- 6) 25歳から45歳の者
(JICAによる)

3. 研修内容

研修を企画するにあたり、多様な国からの多様な研修員のニーズをいかに充たすことができるかは、最重要事項でありまた、困難な課題である。困難さの要因は、国による保健医療制度や教育制度の違い、経済・

文化的背景に起因する識字率の低さや意識の違いから生ずる多様な状況におかれている研修員が対象であることから生ずる。

また、日本の医師、看護師の職務区分とは異なる国も多く、日本の看護職の職域を超えた業務内容については、医学科の先生方にご協力を頂いている。看護職に関する名称においても、助産師あるいは保健師の名称や業務区分がない制度の国もある。

研修内容は、これら多様な研修員を対象に、彼らが帰国後に、問題解決を模索する上で有効と思われる内容を提供することを念頭においている。現代の日本における良好な母子保健の現状は、戦後の欧米流に医療化された母子保健対策だけが良い影響を及ぼしたものではない。それ以前の1930年代から母子の死亡率は大幅に改善され始めていた。日本も貧しく物のない時代ではあったが、国民生活の基本となる教育の充足、栄養状態や衛生状態が改善され、また、地域開業助産師の活躍により、基本的な出産の安全性は著しく高められた歴史の後に、今日があること。

ともすると、母子保健の水準は物やお金のあるなしが絶対的な影響要因であると思いがちな研修員に、日本の戦前の母子保健活動の歴史を紹介し、研修員が自国においてできるところから取り組むことが大切であることを伝えている。また、日本の助産師制度の紹介時には、百年も遅れている自国の現状に無力感を表出する研修員もいるが、気が付いた今から始めることや、日本の現状をモデルとしながら自国で可能な行動を起こすことが大切であることを伝えている。ちなみに、本年（2009）研修に参加した国々のカントリーレポートから、乳幼児死亡率と妊産婦死亡率を抜粋し、日本のそれらを含めた表を示した。表2

表2 研修員各国の乳幼児死亡率（出生1,000対）、妊産婦死亡率（出生100,000対）

国名	乳幼児死亡率	妊産婦死亡率	国名	乳幼児死亡率	妊産婦死亡率
日本(2005)	3	8	インド	32	27
アフガニスタン	252	1,600	マーシャル	32	—
バングラデシュ	52	320	パプアニューギニア	64	—
カンボジア	71	472	スー・ダン	81	509
ハイチ	62	630	ウルグアイ	10	18
ホンジュラス	28	130			

知識だけではなく、多様な母子保健ネットワークの最も小さな単位である助産所から、三次救急を受け入れる大学病院まで、各施設が住民から求められていることや、それらニーズにどのように応えているかなどの現状の見学も重要な研修内容であると考えている。

道北・道東の各地域では北見市独自の母子救急システムを学び、網走以東の産科施設が無い状況の中で、網走厚生病院の助産師外来の取り組み、清里町の町を挙げての育児支援、釧路地域の保健師と地域助産師との母子を見守るネットワーク等々、地域の実情に即した取り組みをつぶさに知り、関係者との交流を持つことができた。

また、日本の看護教育の現状を伝えることにも重きを置いている。看護教育の実際について、講義および旭川医科大学病院周産母子センター、小児病棟における臨地実習の見学、また看護部による卒後教育も研修

内容に含まれる。さらに、日本の助産師教育の紹介では、高等教育に移行しつつも、多様な教育機関で行われている教育の実情を紹介している。日本の助産師教育で使用している手作りの胎児や胎盤は彼らにはとても良い教材である。手作りのモデルには企業が作った高価なモデルではない、使用目的に即した教材の良さがある。また、少子時代の日本とは違い、各国の助産師教育における学生の出産取扱件数は日本よりも数倍多く、その点はうらやましい。

各国の分娩介助技術の紹介は研修中の恒例である。出産過程は同じであっても取りあげ方には国による違いがある写真1、2。看護学科の4年生が母性看護の実習をしている横で、にぎやかに介助実演が行われる。

2009年の実際の研修プログラムを示した。さまざまな方に担当して頂き、本研修が成り立っていることを報告したい。表3



写真1



写真2

表3

平成21年度「母子保健」コース日程

H21.4.30

実施期間：平成21年5月18日(月)～6月26日(金)

月 日	曜 日	時 間	研 修 内 容	担 当 者 等	場 所
5月12日	火		来日 JICA Briefing	JICA 札幌	
5月15日	金				
5月18日	月	11:00～ 13:30～ 15:00～16:45 17:00～	開講式 オリエンテーション：看護学科棟見学/白衣・靴採寸等 Country Report 発表準備 Welcome Party	JICA 札幌 黒田教授、木村教授、事務室 望月教授、黒田教授 504号室	大会議室 小会議室 大講義室 6F実習室
5月19日	火	9:00～15:00	Country Report 発表会	JICA	大講義室
5月20日	水	11:30～11:50 13:30～	旭川市長表敬訪問 「母子保健」コース研修の進め方	JICA 札幌 望月教授、黒田教授	小会議室
5月21日	木	9:00～ 13:30～	PCM-1 研修生の課題整理・抽出 PCM-1 研修生の課題整理・抽出 16:40～18:00 学生ボランティア開始	JICA 札幌(鈴木専門員)・黒田 JICA 札幌(鈴木専門員)・黒田	小会議室 小会議室
5月22日	金	9:00～ 13:30～	PCM-1 研修生の課題整理・抽出 PCM-1 研修生の課題整理・抽出 学生ボランティア	JICA 札幌(鈴木専門員)・黒田 JICA 札幌(鈴木専門員)・黒田	小会議室 小会議室
5月25日	月	9:00～ 13:30～	日本の現状1：保健統計からみた日本の母子保健 日本の現状2：福祉制度、プライマリヘルスケア、保健医療 学生ボランティア	望月教授 北村教授	小会議室 小会議室
5月26日	火	9:00～ 13:30～	日本の現状3：出産の歴史と現状、助産師の役割 日本の現状4：小児看護の歴史と現状 学生ボランティア	黒田教授 岡田教授	小会議室 小会議室
5月27日	水	9:00～ 13:30～15:30	小児保健1：小児医療(新生児医療の実際) 母性看護学実習(演習) 見学 学生ボランティア	林講師 伊藤准教授	小会議室 5階実習室
5月28日	木	9:00～ 13:30～	地域保健活動1：母子保健制度等 地域保健活動2：地域・母子保健看護技術 学生ボランティア終了	北村教授 藤井准教授・杉山助教	小会議室・大講義室 6階実習室
5月29日	金	9:00～ 13:30～	母子保健活動1：周産期の妊娠婦管理、在宅ケア 小児保健2：北海道療育園の役割と機能	黒田教授 黒田教授	
6月1日	月	9:00～ 13:30～16:00	母子保健活動1：周産期の妊娠婦管理、在宅ケア 母子保健活動2：開業助産師活動	黒田教授 高橋助産師	小会議室
6月2日	火	9:00～10:00 10:10～10:40 10:40～11:10 11:20～12:00 13:30～15:30	日本の看護教育1：教育制度、当学科の教育理念 日本の看護教育2：当学科の教育の実際(基礎) 日本の看護教育3：当学科の教育の実際(小児) 日本の看護教育4：当学科の教育の実際(母性・助産) 日本の看護教育5：異なる教育機関における助産師教育	北村教授 稻葉教授 岡田教授 黒田教授 佐々木教務主幹	小会議室 小会議室 小会議室 小会議室 道立旭川看護
6月3日	水	9:00～11:30 13:30～15:30	地域保健活動3：旭川市保健所(予防接種事業) 見学 日本の医療活動1：旭川赤十字病院	藤井准教授 伊藤准教授	
6月4日	木	9:00～12:00 13:30～14:30 15:00～16:00	感染予防対策1：感染予防 感染予防対策2：院内感染対策 感染予防対策3：院内感染対策	吉田逸朗准教授 藤巻師長 大崎教授	第3実習室 スキルスラボ スキルスラボ
6月5日	金	9:00～11:00 13:30～15:30	感染予防対策1-2：感染予防 日本の医療活動2：周産母子センター	吉田逸朗准教授 久保師長	第3実習室 大学病院
6月8日	月	9:00～	日本の看護教育：臨地実習の実際(母性、小児)、保育園見学	各領域責任者	大学病院
6月9日	火	9:00～ 13:00～	日本の医療活動3：医大における医療活動、 旭川医大の取り組み：二輪草センター見学	上田看護部長 山本准教授	大学病院 大学病院
6月10日	水	9:00～	日本の医療活動4：旭川医大院内教育・卒後研修	上田看護部長	大学病院
6月11日	木	9:00～	日本の医療活動5：旭川医大院内教育・卒後研修	上田看護部長	大学病院
6月12日	金	9:00～ 13:30～16:30	PCM-2 研修生の課題解決に向けた具体策 日本の出産	黒田教授、望月教授 竹内医師、黒田教授	小会議室 大会議室
6月15日	月	13:00～14:30 14:40～15:40	北海道の地域母子保健の現状と対策1・周産期救急体制 道東の母子保健の現状	北見市救急 日赤北海道看護大学	日赤看護大学 日赤看護大学
6月16日	火	10:00～12:30 13:00～15:00	北海道の地域母子保健の現状と対策2・助産師外来 新生児蘇生	網走厚生病院 網走厚生病院	網走市 網走市
6月17日	水	9:00～12:00	北海道の地域母子保健の現状と対策3・清里保健センター	清里保健センター	清里町
6月18日	木	9:00～12:00 13:30～15:00	北海道の地域母子保健の現状と対策4・釧路母子保健体制(釧路保健所) 助産院マタニティアイ	釧路保健所 助産院マタニティアイ	釧路市 釧路町
6月19日	金	9:30～16:00	PCM-2 研修生の課題解決に向けた具体策	黒田教授	小会議室
6月22日	月	9:30～16:00	PCM-2 研修生の課題解決に向けた具体策	黒田教授	小会議室
6月23日	火	11:00～12:00	旭川医大病院の地域との連携	学長(遠隔医療センター3階)	研修室
6月24日	水	9:30～	補足事項、研修後の課題について		小会議室
6月25日	木	9:30～ 14:00～	スタディレポート発表 評価会	全員 全員	大会議室 大会議室
6月26日	金	11:00～	閉講式 Farewell Party	全員 全員	大会議室 小会議室

(注) PCM : Project Cycle Management

4. 効果的研修の模索

一問題解決思考を取り入れて—

研修員が自国において問題の解決にあたる際に、研修内容を効果的に活用できるよう、問題に焦点を当てた問題解決思考（PCM：Project Cycle Management）の研修を取り入れた。

PCMとは、開発協力プロジェクトを効果的・効率的に運営管理するための手法です。プロジェクトの計画・実施・評価という一連のサイクルを「プロジェクト・デザイン・マトリックス（Project Design Matrix:PDM）」と呼ばれるプロジェクト概要表を用いて運営管理します。プロジェクト活動の実施とその運営は、プロジェクトの活動計画表に基づき行われます。また、プロジェクトのモニタリングや評価もPDMをもとに行われます。

PCM手法は、プロジェクトの計画づくりを参加型でどのように行うかという「計画手法」と実施中のプロジェクトをどのようにモニタリングし、評価するかという「モニタリング評価手法」の2つからなっています。

（平成20年度PCM研修テキスト、JICA地球ひろば）

PCMトレーニング専門員による、PCM手法の説明と演習の後、自国の実情を基に研修員がブレーンストーミングにより問題を明らかにする。研修初期の演習で、各国の研修員がうち解ける機会にもなっている。

また、研修を効果的に受けられるよう、研修初期の段階で研修終了時に到達すべき目標を提示した。

到達目標

- 1) 日本の母子保健に関する歴史や政策を理解する。
- 2) 看護師及び助産師の人材育成について理解する。
- 3) 日本における助産所、保健所、病院、大学間の連携、役割について理解する。
- 4) 自国における地域に根ざした母子保健サービスの改善策について考察する。
- 5) 自国における看護師及び助産師の研修計画（アクションプラン）を作成する。

（集団研修「母子保健」コース実施要領）

アクションプランは研修を通して学んだことを活かし、自国での活動目標、活動対象、具体策、評価方法などを立案し、具体的活動プランを表にしたものである。

5. 今後の研修に向けて

問題解決思考の修得と研修内容の理解は車の両輪と考えられる。系統立った問題解決思考は、看護職の日常業務である患者の問題を解決するための看護過程とも通じるところが多い。アクションプラン立案には、現状の問題分析、関係者分析、目的分析のプロセスを経る。いかに実行可能な具体的プランを立案するかは、問題の分析を十分おこなう必要がある。

今後は、彼らが持つ看護職者としての問題解決思考を活かし、形はよりシンプルで問題の分析を十分にした現実的なプラン作成を目標に、研修員と共同作業をおこなっていきたい。

母子保健コースでの学びを越え、彼らが継続的に問題解決に取り組むことが今後の母子保健の向上に寄与すると考える。

（母子保健コース、コースリーダー）

学界の動向

第8回日本看護技術学会学術集会を開催して ～生命・生活・希望を支える看護のわざ～

岩 元 純*

日本看護技術学会は、現日本赤十字看護大学学長である川嶋みどり教授が創設したもので、第一回の学術集会を東京で行ったあと、本州の有力な看護系大学の所在地で開催されてきた。学会の英語名は Japanese Society of Nursing Art and Science であり、看護技術（アート・オブ・ナーシング）について深く掘り下げて研究し、エビデンスに基づいた看護に寄与することを目的としている。学会内には、技術を「アート」と捉えるナイチンゲール以来の伝統を重んじる気風が横溢しており、ナイチンゲール記章授章者でもある川嶋学長の創立の願いも、このような伝統的な考え方方にしたがったものであった。本学会は、学術雑誌を年間3回発行しており、現在の学会本部は群馬大学医学部保健学科に置かれている。現学会長は同校の小板橋喜久代教授（基礎看護学）である。また、年1回開催される学術集会は、一般演題（口演、示説）の他に、キーセッションと呼ばれる教育講演や学術講演の部分と、交流セッションと呼ばれるシンポジウム形式の発表からなっている。

さて、2009年9月26、27日の2日間に旭川クリスタルホールおよび神楽市民交流センターの2会場で行われた第8回学術集会では、上記のセッションに加えて事例セッションという臨床からの報告によるディスカッションを行うセッション形式も取り入れられ、キーセッション6題（旭山動物園長である坂東元氏の講演を含む）、交流セッション12題、一般演題数100題という内容であった。いずれのセッションにおいても、活発な質疑がなごやかな雰囲気の中で行われた。また、ランチョンセミナーでは、奈良の畿央大学教授山本隆先生による「おいしさと健康」の講演が行われ、普段

聞くことのできない「おいしさの知覚」に関する碩学の貴重な話を聞くことができた。公式の大会登録者数は512名であり、加えて地域の看護系の大学や専門学校の3年生を合わせて50名ほど招待したので、4つほどの看護系学会が同時期に北海道で開催されたわりには、ますますの規模の学会となった。

学術集会の開催場所としての旭川クリスタルホールは、札幌の多くの学会施設に比べれば、施設としての充実度は劣ると思われるかも知れないが、本大会の参加者たちからの感想を聞く限りでは、かなり満足度の高いものであった。2日間ともに晴天であったことが功を奏して、周囲の緑地が美しく太陽に照り映えたために、参加者たちの気持ちを大いに和ませた。また、手前味噌であるが、スタッフのもてなしの心が隅々にまで行き届いており、それが自然な形の温かい対応となって参加者たちに好印象を与えたようであった。例えば、各会場にさりげなくラベンダーのブーケを置いたり、ゆったりとした空間で食事を取れるように配慮したり、ディスカッションの場であるポスター会場に無料のコーヒーサービスコーナーを設置して、コーヒーのアロマがディスカッションの激しさを和らげるようになっていたりと、女性ならではのアイデアが随所に見られ学ぶところが多かった。クリスタルホールの他に神楽市民交流センターも会場として使用させてもらったが、木造館を初めとして美しい木材を用いた部屋がとても好評であった。当たり前のこともかも知れないが、会場の美しさや空間としてのくつろぎ感などは、学会の印象にかなりの影響を与えることがあらためて認識させられた。学会初日の夕方にエクスカーションとして旭山動物園見学と動物園内レストランでのレセプ

*旭川医科大学 医学部看護学科

ションを企画したが、こちらも70名の募集がすぐに満杯になるほど盛況であった。全国的に有名になったとはいえ、多くの学会参加者にとって旭山動物園を見学するのは初めてであつたらしく、実物の迫力に感動を覚えたとの感想を多数頂戴した。さらに、料理のすばらしさと黄昏の美しさが相乗効果を發揮して和気あいあいとした雰囲気のレセプションとなり、楽しいひと時を過ごすことのできるパーティーとなった。

最後に、看護と看護技術という概念の関係について述べて、本学会の活動へのご理解を賜りたいと思う。看護と看護技術は、目的と手段のようにとらえがちだが、看護技術を狭い概念でとらえると、「看護の実践には看護技術のみではなく、もっと看護する心や、幅広い知識が必要であるという」などという言い方のほうが支持を得やすくなる。しかし、看護技術をもっと包括的で幅広い概念、すなわち「心技一体のわざ」としてとらえなおすと、「看護技術」が、看護を支える総合的な技術であることがわかる。実は、ナイチンゲール自身が、著書の中で「Art of Nursing=看護技術」を幅広い知識や優れた倫理性に支えられたわざとして繰

り返し述べている。つまり、「心技一体のわざ」として看護技術を捉えているのである。蛇足になるが、ナイチンゲールが看護を学ぶまえに、統計学や数学を習得することを行ったことはあまりにも有名である。公衆衛生学、建築学、今の言葉でいうところの環境科学などといったことにもナイチンゲールは関心と理解を示している。

さて、アートが技（わざ）であるということを、もう少しだけ具体的に表現すると、レベルの高い観察力、洞察力、知識、実行力、共感力ということができる。そして、実際看護の技が発揮される場面は、日常生活援助であり、これに医療上の援助が加えられることになる。日常生活援助は人が生きるための基本的な援助であり、心と体の両方に對してなされなければならない。すなわち、人々の生活をより充実して尊厳あふれるものにするために必要なことを可能な限り実践することがより豊かな看護の技であり、その達成に向かって研究を重ねていくことが本学会の責務であると考えている。

本稿の執筆者である岩元 純氏は、2009年12月31日に逝去されました。謹んでお知らせ申し上げます。

(本誌編集委員会)

学界の動向

日本生化学会北海道支部第46回例会の主催報告

鈴木 裕*

日本生化学会北海道支部第46回例会を7月17日(金)午前9時~午後5時、旭川医科大学・大講義室(看護学科棟内)にて主催いたしました。特別講演、総説講演、一般講演(全て口演)で構成し、北海道大学、札幌医科大学、そして旭川医科大学など、各大学・研究機関から多数の講演があり盛会となりました。質疑応答を含む講演時間は、それぞれ55分(特別講演)、30分(総説講演)、15分(一般講演)で、最新知見の紹介とそれらに対するきわめて高いレベルの質疑応答があり、各テーマの今後の発展の基盤となる活発な学会活動が展開されました。開催者としてご講演・ご参加・ご協力くださいました皆様にあらためて感謝申し上げております。

特別講演は、今年度、北海道内大学に新任教授として着任された下記3名の先生方にお願いいたしました。講演順に

木原章雄先生 脂肪酸の多彩な代謝と機能

(北海道大学・大学院薬学研究院・生化学研究室)

佐邊壽孝先生 癌の浸潤形質獲得機序:その組織特異性についての考察

(北海道大学・大学院医学研究科・第一生化学講座)

村上洋太先生 ヘテロクロマチンのダイナミックな制御

(北海道大学大学院・先端生命科学研究院・先端細胞機能科学分野)です。ご着任までのすばらしいご業績の紹介にとどまらず、今後の研究展望、北海道での今後の活動と楽しみなど、とても打ち解けた雰囲気の中での各先生方のご講演となりました。

また総説講演と一般講演でも、各分野で精力的に研究活動を展開される大学院生や若い研究者、先生方か

らの熱心な発表がありました。北海道における生化学研究の今後の発展を強く期待させる充実した時間となりました。

講演会終了後行なわれた懇親会では、帰途につくまでの限られた時間ではありましたが、今後の北海道における生化学および関連分野の研究発展を皆で祈念しつつ、交流を深めた有益な時間となりました。札幌方面からご参加くださった方々には帰途の車内で懇親会を続け研究に対する情熱をさらに熱く語っていただけるよう、また若い方々にはその夜の研究活動のための体力をつけていただけるよう、懇親会のお料理も許せる範囲の内容でお持ち帰りいただき、感謝されました。

下記に本研究会のURLを、さらに演題を講演順に記述いたします。ご参考にしてください。

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/biochem2/hokkaido09>

日本生化学会北海道支部第46回例会 プログラム

平成21年7月17日(金)

旭川医科大学看護学科棟・大講義室

はじめに 日本生化学会北海道支部第46回例会長・
鈴木 裕(旭川医大・生化学・機能分子科学)

一般講演

座長: 鈴木 裕(旭川医大・生化・機能分子科学)

筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase の E1P-E2P 転換と Ca^{2+} 輸送の共役における K^+ の役割

○山崎和生、大保貴嗣、鈴木 裕

旭川医大・医・生化・機能分子科学分野

*旭川医科大学 生化学講座・機能分子科学分野

総説講演

座長：鈴木 裕（旭川医大・生化・機能分子科学）
筋小胞体 Ca^{2+} -ATPase のリン酸化中間体転換と Ca^{2+} 輸送；細胞質領域 Actuator ドメインと膜貫通ヘリックス M1 を結ぶループの役割
○大保貴嗣、山崎和生、Danko Stefania、鈴木 裕
旭川医大・医・生化・機能分子科学分野

総説講演

座長：加藤剛志（旭川医大・生化・細胞制御科学）
アミロイドベータペプチド ($\text{A}\beta$) は遷移金属による酸化ストレスを抑制する
○中村正雄¹、宍戸直美¹、布村明彦²、Smith MA³、
Perry G⁴、林要喜知⁵、中山憲司⁶、林 隆章⁶
¹旭川医大・化学、²山梨大・精神神経医学、³ケースウエスタンリザーブ大・病理学、⁴テキサス大・理学部、⁵旭川医大・生命科学、⁶北海道立衛生研究所

一般講演

座長：加藤剛志（旭川医大・生化・細胞制御科学）
アゴニスト刺激時における平滑筋ミオシンホスファターゼの活性抑制メカニズム
○仙葉慎吾^{1,2}、George J. Dimopoulos²、Kazuyo Kitazawa²、Masumi Eto³、Toshio Kitazawa²
¹旭川医科大学・医学部・生化学講座・細胞制御科学分野、²Boston Biomed Res Inst、³Jefferson Medical College

一般講演

座長：加藤剛志（旭川医大・生化・細胞制御科学）
p53誘導性ホスファターゼ PPM1D に対するシリル基を持つ低分子阻害剤
○八木寛陽¹、中馬吉郎¹、吉村文彦²、谷野圭一²、坂口和靖¹
¹北海道大学大学院・理学院・化学部門・生物化学研究室、²北海道大学大学院・理学院・化学部門・有機化学第二研究室

【特別講演】

座長：山本 融（北大・薬・神経科学）
脂肪酸の多彩な代謝と機能
木原章雄
北海道大学・大学院薬学研究院・生化学研究室

ご挨拶：

日本化学会北海道支部長・藤田博美（北大・院医）
総会

一般講演

座長：鈴木 裕（旭川医大・生化・機能分子科学）
平滑筋ミオシンの 10S コンホメーション形成における必須軽鎖72-81残基領域の役割
○加藤剛志¹、松澤史子²、谷口隆信¹
¹旭川医科大学・医学部・生化学講座・細胞制御科学分野、²株式会社アルティフ・ラボラトリーズ

【特別講演】

座長：畠山鎮次（北大・医・医化学）
癌の浸潤形質獲得機序：その組織特異性についての考察
佐邊壽孝
北海道大学・大学院医学研究科・第一生化学講座

一般講演

座長：大保貴嗣（旭川医大・生化・機能分子科学）
ミクログリアによる p38 MAPK を介した変性軸索の貪食
○田中達英^{1,2}、山下俊英²
¹旭川医科大学・医学部・解剖学講座・機能形態学分野、²大阪大学大学院・医学系研究科・分子神経科学

平滑筋ミオシンホスファターゼ活性を制御する新規ホスファターゼの探索

○馬艶 菊、仙葉慎吾、加藤早苗、谷口隆信
旭川医科大学・医学部・生化学講座・細胞制御科学分野

レジオネラ菌に対する肺コレクチンの生体防御機構

○有木 茂¹、澤田 格^{1,2}、山添雅己^{1,2}、西谷千明¹、
清水健之¹、高橋素子¹、横田伸一³、藤井暢弘³、高橋弘毅²、黒木由夫¹

¹札幌医科大学・医学部・医化学講座、²札幌医科大学・医学部・内科学第三講座、³札幌医科大学・医学部・微生物学講座

複製因子としての c-Myc: c-myc 遺伝子上流配列の c-Myc に依存した自律複製

○奥村 翔¹、仁木剛史¹、石川静麻¹、有賀寛芳²、有

賀（井口）早苗¹

¹北海道大学大学院農学研究院／生命科学院・環境分子生物学研究室、²北海道大学大学院薬学研究院・分子生物学研究室

³大阪大学大学院・医学系研究科

コンドロイチン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損細胞におけるコンドロイチン硫酸-コアタンパク質結合領域の修飾構造の解析

○西野利司、水本秀二、山田修平、菅原一幸
北海道大学大学院・生命科学院

【特別講演】

座長：坂口和靖（北大・理・化・生化）

ヘテロクロマチンのダイナミックな制御

村上洋太

北海道大学大学院・先端生命科学研究院・先端細胞機能科学分野

総説講演

座長：山崎和生（旭川医大・生化・機能分子科学）

循環器疾患におけるプロスタノイドの役割

○結城幸一¹、成宮 周²、牛首文隆¹

¹旭川医科大学・医学部・薬理学講座、²京都大学・医学部・薬理学講座

一般講演

座長：山崎和生（旭川医大・生化・機能分子科学）

エイ軟骨由来コンドロイチン硫酸の構造および生理活性の解析

○長嶋眞也¹、小林孝成¹、Duriya Fongmoon¹、Ajaya K. Shetty¹、水本秀二¹、山田修平¹、宮本宜之²、中村敏一³、菅原一幸¹

¹北海道大学大学院・生命科学院、²丸井バイオフーズ、

終わりに 日本国化学会北海道支部第46回例会長・

鈴木 裕（旭川医大・生化学・機能分子科学）

17:05~19:30 懇親会 旭川医大・学生食堂内

学界の動向

第18回日本がん転移学会学術集会・総会を終えて

高 桂 著*



平成21年7月23、24日の両日、旭川グランドホテルにおいて、第18回日本がん転移学会学術集会を開催させて頂きました。2日間にわたり、330名のご参加（うち、齊会員21名）を得て、盛会のうちに無事終えることができましたので、本総会を通じてわれわれが取り組んできた内容について簡単に紹介させていただきます。

本学会は平成3年9月東京で開催された日本癌学会総会会期中に独立準備委員会が開かれ、「がん転移研究会」として発足しました。平成4年3月に末野喜一会長のもと国立がんセンターにて第1回学術会議が行われ、平成5年5月に第2回（札幌、小林・博金城）、また平成10年には第7回（札幌、新幹線可廳会長）学術会議が北海道で行われました。今回で18回目を迎えた本学会会場は第9回がん転移研究会総会において「日本がん転移学会」と名前変更されて以来、はじめての北海道での開催となりました。

本学会の会則に「がん転移による死亡率を減少せしめるべく、基礎、臨床、開発（薬理、機器等）研究を通じて実質的討論を行い、がん転移研究の発展、診断・治療の進歩普及に貢献する事を目的とする」という記載がございます。下に示しますシンボルマークは基礎、臨床及び企業開発（薬理、機器等）研究に携わる人々が、皆で力を合わせ、基礎から臨床（液体）へ、一時的連携から再び連携へ突入するサイクルを繰り返しながら、最終的に完全理解し

中心（一点）に収束するようにとの期待を込め故而塞翁先生がデザインされたものです。すなわち、本学会は、がん転移の制御を通して患者の予後改善を目指す事を大きな命題といたとしています。

しかし、学術集会を重ねるに従い、設立当初の諸先生が抱いていた「がん転移の解明」への情熱が徐々に薄れていき、また癌研究分野では国内最大の日本癌学会の縮小版のような学会や研究会が数にも存在し、その内で日本がん転移学会の存在意義が問われる様になりました。そこで、理事会などでも、いかにして学会を再活性化するかが、真剣に検討されるようになりました。これまでのがん転移研究に發展が、先人の多大な努力のうえに成り立つことは言うまでもありません。そして分子生物学や細胞生物学の進歩は、私たちにがんが決して克服できない宿命ではないことを予感させてくれます。一方で、「がんの転移による死亡率を劇的に減少させる」ためには、従来にはない自由な発想を育んでいくことも大切です。今回の学術集会では、この数年懸案となっていた本学会の再活性化を第一の目的とし、そのためには癌性がんの克服を目指す若い研究者に能力あるものになることが何よりも重要だと考え、「がん転移研究のブレークスルーを目指して」というメインテーマを掲げました。そのために、これまでの学術プログラムに加えて、特に「若手研究者層での情報と目的の共有」を重要課題と位置づけ、今後の学会の活性化に繋がるような新しい企画が必要と考えました。

学術集会は例年、2つのシンポジウムをはじめとして、約10のワークショップ（口演発表）と約10のポスターセッションから構成されております。おおよそ

*旭川医科大学 内科学講座 研究科・血液腫瘍・血管内科学分野

100題の演題が応募され、250~300人の参加者を得てきました。今回の総会においても基本的にこの構成を維持し、最近の癌研究あるいは臨床現場で特に大きな注目を集めている「がん幹細胞」「がん転移治療の最前線」をシンポジウムのテーマとしました。がん治療、そして転移治療は現在まさに新たな局面を迎えていきます。がんの治療抵抗性や難治性、さらに転移をおこす少數の「精緻」ともいえる特殊な癌細胞の特性に幹細胞との類似性が見いだされようとしていることは、最近のIPS研究に代表される再生医学の発展と組織発生学の充実とに後押しされた必然的な流れと理解されます。一方で、がん薬物治療においては、従来の「癌をもって癌を制する」という考え方から、癌細胞に特異的に発現し悪性形質を担う分子、シグナル伝達機構を選択的にブロックするという「分子標的治療」が曙光を浴びています。現在、日本国内でも血管新生阻害薬であるアバストン（抗VEGF抗体）やスルテント（受容体型チロシンキナーゼ阻害剤）が臨床現場に登場し、固形癌においても極めて高い抗腫瘍効果が確認され、がん薬物療法の主役となりつつあります。しかしながら、こういった「分子標的」戦略に対しても抵抗性を示す癌細胞が存在することも事実であり、そのような癌をいかにして克服するかが新たな課題として挙げられます。さらに医療経済学的な視点からその功罪を慎重に議論することが、がん患者へ真の利益をもたらすものと思われます。今回企画しましたシンポジウムでは、国内第一線で活躍される若手の先生に最新の研究成果を発表頂き、学術総会の主軸となる議論をおおいに盛り上げて頂きました。この他にも、10のワークショップ、10のポスターセッションを設けることができ、120題という多くの演題登録を頂き、丸二日間にわたり、大変活発で内容の深い発表と討論が行われました。最先端の研究成果の発表を元に活発な討論が行われたことは主催者として大変嬉しく感じております。夏の北海道での開催という好条件に加え、プログラムの構成に特に力を入れたことで300人を超えるみなさまのご参加を頂くことが出来ました。

さて、学術会議の活性化という難題にどのように取り組むかですが今回の総会での最大の課題でした。そこで欧米やアジアの新進気鋭な若手の研究者を招聘し、がん転移制御を目指す国内の若手研究者とJoint Meetingを企画することで、より深い議論のもとに情報の

共有と継続的な連携を構築しようと考えました。教室内員はもとより若手学会員のご協力を得て、総会の1年前より招聘する海外の若手研究者の選定から始まり、Joint Meetingをどのようなスタイルにするか諮詢を重ねました。今回が初めての企画ということもあり、全くの手探りではじめたこの企画でした。最終的には海外から招聘した3名の若手研究者には総会第1日目にプレナリーセッションでご講演頂き、彼らを核として2日日の朝7時から9時までの2時間にわたりshort presentationとディスカッション形式のミーティングを行うという形となりました。International Young Investigators Meeting with Breakfast（以下、若手の会）と題したこの新しい企画は、「骨転移」「がん細胞・間質相互作用」「がんとハイボキシア」3つのセッションに分かれ、立案の段階よりお手伝い頂いた、若手評議員の先生に進行役をお願いし、従来の形にとらわれない形式でのグループミーティングとしました。一番の心配事は、活発な討論が行われず時間が余ってしまった





うことでしたが、約60名の若手研究者が参加され、不安は全くの杞憂に終わりました。参加者の多くが色々の意見を気軽に披露してくれ、あっという間に2時間が過ぎてしまい、「セッションをあと1時間は延長して、より深い意見交換、議論を行いたかった」との意見もきかれました。本学会の活性化という目標へ向けた足がかりを築くことができたものと考え、この旭川発の企画が来年以降も発展的に継続されることを願ってやみません。

- Dr. Alana Wein (米国ユタ大学) ; 骨転移の分子機構に関するご講演を頂きました。若手の会では骨転移モデル、がん一間質相互作用、ケモカイン、溶骨の機構、ホルモン治療、分子標的治療などについての発表と意義深い議論が交わされました。



- Dr. Sandra McAllister (米国ハーバード大学) ; 転移成立に対して促進的に働く局所(原発巣)ならびに

全身性(原発巣-骨盤-転移巣)の癌細胞-間質相互作用という観点からご講演を頂きました。癌細胞-間質相互作用のメディエーターを細胞、分子のそれぞれのレベルで探る活発な討論がなされました。



- Dr. Jung-Whan Kim (米国カリフォルニア大学) ; がんと低酸素という、古くて新しい研究分野での最先端のご講演を頂きました。癌細胞の特性を細胞内代謝から捉えるとい新らしい視点を紹介いただき、血管新生阻害、低酸素応答遺伝子、活性酸素、Myoという低酸素と密接に関係したトピックスについて若手の会でディスカッションしました。



参加者のみなさんにとって研究者ネットワークの拡大や個々の研究の活性化になったと思われ、「日本がん転移学会の再活性化」の起爆剤になったと信じております。

また、特別講演では、Cornell University Medical

Center の Vivek Mittal 先生に「Cellular and Molecular Mechanisms of Metastasis」と題して、がん転移課程における骨髓由来細胞の関与および functional genomics によるがん転移機構の解明に関するご講演を賜りました。演者の Dr. Mittal は昨年パンクーバーで行われた



Keystone meeting に教室員が参加した際に、ディスカッションしたことが縁となり、旭川にお越し頂くこととなりました。学会の特別講演ともなると、「大物所」が招請されるケースが一般的です。しかし、Dr. Mittal は昨年 Science 誌に発表した論文で表舞台に上り、最近 Cold Spring Harbor 研究所から名門コーンELL 大学での PI の地位を得たがん転移研究の次世代のリーダーのひとりです。教室員の学会活動を国際交流の副産物として、本学と米国の癌研究の将来を担う研

究者とのパイプができたことも、学術論会の開催によって得られた貴重な財産です。

例年は教育講演として学術的なご講演を頂くのがならむしとなっていましたが、今回は「文化講演」と企画をあらため、柳田邦男先生をお呼びして、「がん医療と「2.5人称の視点」～進む専門化と患者を支えるもの～」と題したご講演を頂きました。多くの方がこれまでのがん研究と今後進むべき道への柳田先生ならではのご教示をいただき、一同感銘を受けました。



主催者としての情報発信の場でもあります会長講演では、「難治性肺癌の浸潤・転移に対する戦略」と題して、前がん病変から浸潤性肺管癌に至る浸潤・転移機構、さらにその制御の可能性について遺伝子改変による自然発がんモデルを用いたアプローチなど、最近の教室の研究結果を紹介しました。旭川医大からの全国へむけた情報発信の機会を得ることができ、今後のがん転移研究に一石を投じる機会とさせて頂くとともに、地方大学においても医学研究を進める義務と責任感を新たに致しました。

最後に、本学術集会の運営にあたりご尽力をいただきました学会员のみなさま、並びに多忙な教育、診療、研究を抱えながら学会事務局を担当してくれた水上裕輔講師はじめとした教室員、また、総会の運営にご支援をいただきました本学の関係者の皆様に深くお礼を申し上げます。

学界の動向

第22回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会を終えて～

鈴木康秋*

2009年4月4日(土)に、第22回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会(JACUA)が旭川グランドホテルを会場として開催されました。

「エコー」や「ドプラ」は超音波検査の用語として知られており、「造影エコー・ドプラ」となると、「超音波に造影検査なんてあったかな?」と思われる方も多いと思います。画像診断には、超音波(エコー)、CT、MRIなどがあり、今まで造影検査としては、CT用のヨード造影剤やMRI用のガドリニウム造影剤などの経静脈投与可能な造影剤を用いた、造影CTや造影MRIが広くおこなわれていました。一方、「造影エコー・ドプラ(造影超音波)」は、当初は血管造影下に炭酸ガスを肝動脈に注入してからエコーをおこなうという特殊な方法でおこなわれており、経静脈投与可能な造影剤が無かったため、広く普及しませんでした。しかし、近年、超音波装置と超音波造影剤の開発・進歩は我が国において特に著しく、1999年9月に第1世代の経静脈性超音波造影剤 Levovist® が臨床使用可能となり、それに対応するハーモニックイメージという新しい超音波技術を搭載した超音波装置も開発され、さらに2007年1月に第2世代造影剤 Sonazoid® が登場した結果、肝臓を中心とした腹部領域において、造影エコー・ドプラ(造影超音波)が広まってきた。日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会は、造影超音波に関する基礎的・臨床的研究、静注用超音波造影剤の臨床応用に関する研究などの発展を促進し、その研究成果を広く啓蒙するために1996年に設立されました。代表世話人は、炭酸ガス肝動脈投与下の肝臓造影エコーを初めて報告した松田康雄先生(八尾徳洲会総合病院)が務められ、第1回の研究会は近

畿大学の工藤正俊先生が当番世話人となり1996年10月に開催され、本年度は第22回目の研究会となります。

今回のメインテーマは、「造影超音波のBasic、Standard、そしてFuture」といたしました。造影超音波が他の造影検査と異なる点として、術者が超音波造影剤の特性を把握して超音波装置の各機能を使いこなさなければならない、つまり術者依存性、造影剤依存性、装置依存性が高い点が挙げられます。このために、造影超音波の術者は超音波や造影剤の物理工学的な基礎知識が必要となります。そこで、特別講演のテーマを「造影超音波のBasic Research」として、演者に北海道大学大学院情報科学研究科の工藤信樹先生と東芝メディカルシステムズ超音波開発部の神山直久先生をお招きました。超音波造影剤の本体は、微小気泡(マイクロバブル)であります。造影超音波は、超音波は液体(血液)と気体(微小気泡)の境界で強く反射すること、弱い超音波を当てると気泡が共振しハーモニック信号を発すること、強い超音波を当てると気泡が崩壊し擬似ドプラ信号を発すること、という諸原理により成り立っています。これら一見すると臨床家には取っ付き難い基礎物理工学的な内容を、工藤先生(気泡工学研究のスペシャリストです)は「微小気泡のダイナミクス」というタイトルで、神山先生(超音波装置開発のスペシャリストで旭川出身)は「造影イメージングの今昔未来物語」というタイトルで、動画やアニメーションを駆使して大変わかりやすくご講演いただきました。

また、メインテーマに関連して2つの主題を設定し公募しました。主題1の「造影超音波のStandard」では、腹部画像診断における造影超音波のStandardな

*旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

位置付け、造影超音波の Standardな検査法などの演題を公募し、7演題をワークショップに採択し、兵庫医科大学の下村壯治先生と大垣市民病院の熊田卓先生の司会によって、1時間半以上にわたり活発な議論がおこなわれました。主題2の「造影超音波の Future」では、今後の造影超音波の新たな可能性を示唆するような興味ある演題を公募し、東邦大学の住野泰清先生と名古屋共立病院の竹田欽一先生の司会により、アップデートな内容の意見交換がなされ、まだ知られていないかった造影超音波の持つポテンシャルの高さに驚嘆させられました。さらに今回は、当科の水上祐輔講師が、「肺がんの血流動態」という演題で、血管新生に着目した新たな肺癌治療開発の最新研究のミニレクチャーをおこないました。従来血管新生に乏しいといわれ注目されていなかった肺癌の血流動態の最新の知見は、大きなインパクトを参加者に与えたようです。また、今回の応募演題で興味深かったのは、メインテーマの1つである“造影超音波の Basic”に関する造影超音波の基礎・手法に関する演題の応募が多かったことです。このため、あらたに「基礎・手法」として6

演題によるセッションを設け、専門でない医師や検査技師、研究者の基礎知識の習得の役に立ったと好評でした。

今回、旭川ではまだ肌寒い4月初旬の開催ではありましたが、特別講演を含め32題の演題数があり、全国各地から150人もの参加者を迎えて、東北・北海道地区でおこなわれた本研究会では最も多くの演題数、参加者となり、活発に議論が交わされ、盛会裏に終わりました。さらに当日は好天に恵まれ、街に繰り出して旭川ラーメンやジンギスカン、北海の幸を堪能し、翌日には旭山動物園に家族と行かれた参加者も多かったようです。

来年度の第23回研究会は、2010年4月3日に熊本（会場は熊本城下だそうです）でおこなわれます。暖春の桜と熊本城を堪能しながら、超音波の勉強をしてみませんか。皆様のご参加を心よりお待ちしております。最後に、本研究会の開催にあたり、多大なご支援、ご協力をいただいた当教室の方々をはじめとした関係各位に深謝申し上げます。



学界の動向

第71回耳鼻咽喉科臨床学会報告

原 渕 保 明*

第71回耳鼻咽喉科臨床学会総会および学術講演会は、旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室の担当で平成21年7月2日(木)、3日(金)の両日、旭川グランドホテルで行われました。本学会では「耳鼻咽喉科診療の向上と専門医の育成」をメインテーマとし、これから耳鼻咽喉科専門医を取得する若い先生方に耳鼻咽喉科診療におけるトピックスや、手術手技におけるコツなどが伝えられるように、臨床セミナー、手術ビデオセミナー、ランチョンセミナーを数多く企画しました。全参加者は767名でしたが、そのうち250名がこれから専門医を取得する耳鼻咽喉科医師、もしくは初期臨床研修医や医学生であり、本学会の特徴のひとつである「若手の研修・発表の場」を物語っていると思われました。

特別講演は「北海道」をテーマに2題が演じられました。ひとつは小松崎 篤先生（東京医科歯科大学名誉教授）の司会で、風景写真家の菊地晴夫氏による「北海道、そして美瑛の大地に魅せられて」でした。美しい美瑛の丘陵地を中心としたすばらしい動画と風景写真が最上級のPCプロジェクターによって映し出され、北海道の大自然の魅力を披露していただきました。加えて、年々その風景やそこに住む人々の暮らしが変化しており、その背景にある環境問題や離農問題などについても触れられておりました。このような問題は北海道のみならず、全国の地方がかかえる共通の問題とあることを痛感し、非常に示唆に富むご講演となりました。もうひとつは市川銀一郎先生（日本耳鼻咽喉科学会理事長）の司会で、旭川医科大学学長の吉田晃敏先生による「北から発信する地域医療革命」でした。旭川医科大学には日本で唯一の遠隔医療センターがあ

るよう、地域の医療格差や医師不足を解消するための多くの取り組みが行われており、その内容と成果についてご講演いただきました。地域医療の問題は、北海道のみならず日本全体が抱える非常に大きな問題となっておりますが、これらの取り組みが広大な北海道全体をカバーしながら、医師の質的・量的不足を解決する足がかりとなり、その成果が現実のものとなりつつある過程を示されたご講演はまさに圧感でした。

シンポジウムは昨今いろいろな面で問題となっている「耳鼻咽喉科救急疾患への対応」をテーマとしました。山中 昇教授（和歌山県立医科大学）と川内秀之教授（島根大学）の司会で、隅上秀高先生（長崎大学）、片田彰博先生（旭川医科大学）、戸川彰久先生（和歌山県立医科大学）、片岡真吾先生（島根大学）、家根旦有先生（近畿大学奈良病院）の5名のシンポジストから、耳鼻咽喉科の様々な領域における救急疾患への対応に関する問題点を提起していただきました。加えて、それぞれの地方ではどのようなシステムで救急疾患へ対応しているのか、救急疾患に対応する現場の医師がどのような状況で仕事をしているのかについても言及していただきました。近年、耳鼻咽喉科を志す医師数は減少傾向にありますが、その結果が救急疾患に対応する勤務医のオーバーワークや医療事故と密接に関連している現状について、特別発言をいただいた日本耳鼻咽喉科学会理事長の市川銀一郎先生を交えて活発な討論がなされました。今回のシンポジウムが足がかりとなり、救急疾患への対応が抱える問題について多くの場で議論され、より良い方向に導かれれば、本シンポジウムを企画した者としてこの上ないことであると感じております。

*旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

学会賞受賞記念講演では、伊藤壽一運営委員長（京都大学）の司会で、兵 行義先生（川崎医科大学）による「薬剤耐性菌に対するプロー液抗菌効果の基礎的検討」が演じられました。最近使用頻度が高くなりつつあるプロー液の持つ抗菌効果について詳細な基礎的検討がなされ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やメタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌に対してもプロー液が有効であることが示されました。また、プロー液の耳毒性についても言及し、希釈したプロー液を用いても耐性菌に対する抗菌作用が十分あり、耳毒性の軽減にもつながることが示されました。

臨床セミナーと手術ビデオセミナーは、それぞれ6題、計12題のテーマについて御講演をいただきました。臨床セミナーでは、肥塚 泉先生（聖マリアンナ医科大学）による「“宇宙酔い”はめまい疾患か？－前庭関係の宇宙実験結果をいかに臨床応用するか－」、宇佐美真一先生（信州大学）による「遺伝性難聴の診断と取り扱い」、氷見徹夫先生（札幌医科大学）による「耳鼻咽喉科領域の IgG4 関連疾患-Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome: SIPS-」、北野博也先生（鳥取大学）による「甲状腺腫瘍の取り扱い」、吉崎智一先生（金沢大学）による「上咽頭癌の生物学的特性に基づいた診断と治療」、高原 幹先生（旭川医科大学）と赤木博文先生（南岡山医療センター）による「扁桃病巣疾患」が演じられました。日常診療でよく遭遇する疾患から最新のトピックスまで、それぞれの分野のエキスパートに非常に分かりやすく解説していただきました。いずれの講演も耳鼻咽喉科診療の向上に直結する内容で、有用な情報を提供できたと思っております。

手術ビデオセミナーでは、河田 了先生（大阪医科大学）による「耳下腺手術」、平野 滋先生（京都大学）による「ラリンゴマイクロサージャリー」、比野 平恭之先生（高知大学）による「進展度分類に応じた真珠腫に対する鼓室形成術」、鴻 信義先生（東京慈恵会医科大学）による「内視鏡下鼻副鼻腔手術」、梅崎俊郎先生（九州大学）による「音声外科-甲状腺軟骨 I 型のコツ-」、中溝宗永先生（日本医科大学）による「頸部郭清術」が演じられました。それぞれの領域で実際に術者として活躍中のトップランナーに、動画を用いて手術書を読むだけではなかなかわからない細かいコツ、加えて成功症例のみならず手術に難渋した

症例のポイントを分かりやすく解説していただきました。いずれも頻度の高い一般的な手術ばかりであり、会場にはこれから手術手技を習得しようとしている若手の先生方が数多く参加され、立ち見の聴衆も見受けられておりました。

ランチョンセミナーも 6 題あり、感染症やアレルギー性疾患を中心に、林 達哉先生（旭川医科大学）による「難治性中耳炎の取り扱い－自信をもって診療するためのヒント－」、錫谷達夫先生（福島県立医科大学微生物学講座）による「先天性サイトメガロウイルス感染による聴覚障害」、松谷幸子先生（仙台赤十字病院）と松根彰志先生（鹿児島大学）による「好酸球性炎症疾患」、保富宗城先生（和歌山県立医科大学）による「副鼻腔炎遷延化・難治化の要因」、白崎英明先生（札幌医科大学）による「鼻アレルギーの新療法」、宮崎修一先生（東邦大学微生物・感染症学講座）による「PK/PD 理論に基づく抗菌薬の使い方」が演じられました。特に、微生物学や感染症学を専門とされる基礎医学の先生の講演は、基礎的な研究成果の提示にとどまることなく、その知見を臨床医学と結びつける内容となっており、耳鼻咽喉科医としても得るものが多い講演となっていたことに感謝申し上げます。

一般演題は例年通りビデオ演題とポスター演題で構成させていただきました。本学会が北海道で開催されるのは、平成 3 年に第53回を札幌医科大学が担当して以来 2 回目となりましたが、お陰様で一般演題の総数は328題となり、例年にも増して数多くの演題をいただきました。そのうちポスター演題は296題でした。今回、参加者の投票によるポスター賞が企画され、鈴木千晶先生（京都大学）の「内視鏡下鼻内手術後のガゼタンポンは必要か？」、山口 恵先生（青梅市総合病院）の「クマ咬傷の 1 例」、古館佐起子先生（信州大学）「人工内耳埋め込みを行った無症候性先天性サイトメガロウイルス難聴児の 2 症例」、北川香里さん（三重大学）「スギ花粉症に対する皮下免疫療法の臨床効果と QOL」の 4 題が受賞されました。驚いたのは受賞者 4 名全員が女性であり、加えて、三重大学の北川さんは、まだ医学部 6 学年の学生であったことでした。ポスター発表では、全体を通して自由な雰囲気の中での活発な討論がなされおり、まさに本学会のねらいである「若手の研修・発表の場」となっていたと思われました。

今回の学会の運営は、会場の設営や映写機器の準備以外はすべて教室のスタッフが担当いたしましたが、なんとか無事成功裡に終了することができました。ご協力いただいた旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科同門会ならびに旭耳会の先生方に厚く御礼申し上げます。また、特別講演ならびに会長招宴でご挨拶をいた

だいた吉田学長、ご協力をいただいた本学関係者の皆様に心から感謝申し上げます。なお、旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室は平成22年7月に第7回国際扁桃・粘膜免疫シンポジウムを主催いたしますので、今後ともご支援の程、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

学界の動向

第58回東日本整形災害外科学会を終えて

松野丈夫*



[写真1]

去る9月11日、12日の両日、グランドパーク小樽 [写真1]において第58回東日本整形災害外科学会が開催されました。

東日本整形災害外科学会は昭和27年に産声を上げた歴史のある学会で、関東以北の整形外科ならびに災害外科の進歩発展を図ることを目的に設立されました。

旭川医科大学整形外科学講座は平成元年に竹光義治前教授のもと第38回東日本整形災害外科学会を旭川で開催しておりますのでは約20年ぶりの主催となりました。[写真2]

学会のテーマは昨今の医療環境の変化および経済状況の変化を考え「改革の時代の整形外科」としました。



[写真2]

北海道小樽市での開催にも関わらず演題数はほぼ過去最大で一般演題が369題、シンポジウムなどを含むと400題以上の演題が集まり、股関節・脊椎・下肢・上肢・骨軟部腫瘍・看護・リハビリと広く整形外科分野において活発な討論が行われました。[写真3]



[写真3]

特別講演として竹光義治先生（旭川医科大学名誉教授）に「脊柱後弯症の基礎と臨床～我々が学んだこと～」、土方浩美先生（東京女子医科大学名誉教授）に「股関節外科とともに～寛骨臼回転骨切り術（田川法）～」、中村耕三先生（東京大学整形外科学教授）に「ロコモティブシンドローム～運動器医療の新しい課題～」、松下隆先生（帝京大学整形外科学教授）に「難治骨折の治療」というタイトルで、招待講演として Myung-Sang Moon 先生（The Catholic University, Korea）に「Unstable Lumbar Spine」、James V. Bono 先生（New England Baptist Hospital, US）に「Achieving Stability and Leg Length Equality in Total Hip Arthroplasty」

*旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

ty」というタイトルで、教育講演として細野慎一先生（福島県立医科大学整形外科教授）に「外傷性頸部症候群」、近藤誠先生（大分大学人工関節学講座准教授）に「TKAにおけるバランス調節の重要性とその手技の実際」、中村俊康先生（慶應義塾大学整形外科講師）に「手関節尺側部痛の診断と治療」というタイトルで御講演頂きました。また、「脊椎インスツルメントのリスクとペネフィット」、「大腿骨頭部/転子部骨折の診断・治療・予後－日本整形外科学会診療ガイドライン改訂に際して－」、「病院内での転倒予防～その意義と対策～」、「小児神経原性足部変形の治療体系」というテーマでシンポジウムを組ませて頂きました。

また、手術ビデオ演題やアジアからの留学生に発表して頂くセッションも行いました。

学会前日の晩餐会には旭川医科大学から吉田晃敏学長、上田順子看護部長に出席頂き吉田学長に挨拶を頂きました。[写真4] また、前巨人軍監督堀内恒夫氏に「巨人軍監督論」というタイトルで御講演頂きました。



[写真4]

看護のシンポジウム・主題・一般演題では旭川医科大学病院から外川恵子看護師長、日野岡蘭子看護師長、齊藤恵子看護副師長をはじめ8階西病棟の皆さまにシンポジスト・座長・演者として御参加頂きました。

東日本整形災害外科学会は温泉に入ったあと浴衣姿で胸襟を開いた話がしたいという趣旨の歴史を持つとのことで、観光都市小樽で開催しました。学会期間中は天気にも恵まれ会場のテラスからは小樽の海、マリーナ、停泊していた豪華客船を見る事ができました。[写真5] 会場は小樽運河、すし屋横町からも



[写真5]

近く学会の合間に観光も楽しんで頂けたのではないかと思います。また、イラストレーターである松綿香弦里さんにデザインして頂いたエコバックを学会バックとして配り、松綿さんのイラスト展示も行いました。

[写真6]



[写真6]

第58回東日本整形災害外科学会開催のため、本学関係者から頂いたご支援、ご協力に心から感謝致しますとともに、本学会を成功の裡に終了できお礼申しあげます。

なお、旭川医科大学整形外科学講座は、2011年2月に第41回日本人工関節学会を主催いたします。ご支援の程、何卒よろしくお願い申しあげます。

学生のページ

第5回世界水フォーラムおよび 第4回世界ユース水フォーラムに参加にして

佐藤 裕基* 小松 智彦** 湯谷 啓明***
井上 葵**** 今泉 里美***** 青江 翔太郎*****

1. はじめに

世界水フォーラムは世界水会議（World Water Council）の主催によって3年に一度開催される。1997年3月にマラケシュ（モロッコ）で第1回世界水フォーラムが開催されて以来、2009年3月にイスタンブール（トルコ）で第5回目の開催を迎えた。世界水フォーラムは、閣僚級会議が開催されるメインフォーラム、大学生や20歳代の若者が参加するユースフォーラム（Youth World Water Forum）、10歳代の中高生が参加する子どもフォーラム（Children's World Water Forum）、そして各国から「水」に関連する事業をおこなっている企業や研究機関によって開催されるExpoの4部門から成り、相互に連携を取りながら、このフォーラム全体を一つの方向へと導いていくのが特徴である。世界水フォーラム全体の開催目的としては、「政治的課題としての水の重要性の啓発」、「国際的水問題解決への議論」、「具体的な対策の締結とその受容性に対する世界的な意識喚起」があげられる。

ユースフォーラムは2000年3月に第2回世界水フォーラム（於：ハーグ、オランダ）の中で初めて開催され、今回、第5回世界水フォーラム内のプログラムとして第4回目の世界ユース水フォーラムが開催された。第4回世界ユース水フォーラムは、上記の水フォーラム全体の開催目的をユースのレベルで論じるという目的に加え、将来にわたって水問題を解決するためには、現代の「若者」を育成することが重要な課題であるとの認識が根底にある。筆者らは、2009年3月16日から22日（現地時間）にイスタンブールにて開

催された、第4回世界ユース水フォーラム（以下、本ユース水フォーラムと記述）に参加し、各国の人々と交流を深めた。今回のユース水フォーラムでは、25カ国から約150名の若者が参加し、各国における水問題の現状や問題点、そしてそれらを解決するためのリソースや方策について議論を重ねた。筆者らは、各小テーマのディスカッション、および宣言文の作成に関わり、多くの成果を得た。以下に、これらの成果を各テーマごとに記述すると共に、本フォーラムの反省点と水問題解決に係わる将来像を考察する。
(なお、本稿で紹介する宣言文については
<http://www.worldwaterforum5.org/index.php?id=1870&L=025>
からダウンロードできます。)

2. 各テーマ構成と要素

第5回世界水フォーラムでは、主に6つのテーマに応じて議論が進められた。本ユース水フォーラムでも、これにならい、メインフォーラムと同じテーマを用いて、分科会（Thematic Sessions）形式で会議が行われ、宣言文が作成された。また、これと平行して、Action Plan Team が設けられ、フォーラム期間中、期間後の具体的なアクション（行動計画）を定める分科会として設定された。

2-1. 【Theme1：“Global Changes and Risk Management”】

初めの3日間は、メンバーが手分けして、Theme1のテーマに関連するセッションに参加したり、各国の企業、政府関係機関が出展しているブースを見学し、

*旭川医科大学 医学部 **北海道大学 工学部 ***京都大学 農学部 ****立命館大学 国際関係学部
*****立命館大学 文学部 *****北海道大学 理学部

情報収集を行った。そして Theme1 の Coordinator (Bart Devos, Belgium.) の作成した原案をもとにメンバー全員で不足しているところを補いながら、宣言文の基礎を作った。宣言文については“ユースらしい”ものとして「雨水の権利」というものを盛り込めたことが大きな成果だったと思う。

「雨水の権利」というのは「現在起こりつつある気候変動の影響を防ぐためには、森林-河川-海-雨水といった水の循環系が成り立っていることが大切である。そして、その循環のはじまりは雨水なのではないだろうか。ならば、私たちはその雨水をしっかりと地中にしみ込ませる努力をしよう。」というアイディアである。このような「権利」を提唱できたことはユースならではの大きな成果だったと思う。

2-2. [Theme2: "Advancing Human Development and the MDGs"]

(* Millennium Development Goals)

6 テーマの中で、最も生死と直結する深刻な問題だった。問題が大きい分、宣言文は過度に客観的で、「～すべきだ」といった要求ばかりになりがちだった。しかし、全体セッション（6 テーマ合同会議）でそのことを指摘されたため、自分たちが水問題を解決していくのだという観点を取り入れた宣言文に仕上げた。注目すべき点は「水は人権」ということと、「教育の重要性」について触れている点である。きれいな水は生きるために不可欠のものだという認識から、ユースの宣言文の中に「水は人権であり、それを保証する法律が作られるべきだ」という文言がとり入れられた。



↑ <Theme1のThematic Session の様子>

この表現が宣言文の中にうたわれたのは画期的である。正しい水の使い方や衛生の知識を提供することで、本問題に苦しむひとびとの生活改善に寄与できる。中でもユースは、若々しい感性を持ち、子ども達にとって親近感があるため、特に大きな役割を果たすことができる。水教育への言及は、ユースが水問題解決のために行動していくという姿勢のあらわれだと考える。

2-3. [Theme3: "Managing and protecting water resources and their supply systems to meet human and environmental needs"]

Theme3 では国際的な河川の問題について議論の中でふれた。宣言文中の「現在深刻化している環境問題において、最も被害を受けるのは、私達若者である。だからこそ、若者が自分自身や自分の子供たちの為に立ち上がりなくてはならない。」という部分に議論が集中し、具体的な Action Plan として、定年退職などで現場から離れた先進国のエンジニア達と若い技術者の卵をマッチングする「技術者の育成プログラム」や、良いプロジェクトを推進しているが人員不足の団体／やる気はあるがどんな団体のプロジェクトに参加するのが良いか迷っている若者／資金はあるが投資先の情報がない団体（個人）の三者を結びつけ、より効果的な人・物・資金の流れができるようにするための「インターネットを活用した世界的なデータベースの作成」などを話し合った。

2-4. [Theme4: "Governance and Management"]

Theme4 は水資源の統治と管理についてであった。

英語の細かなニュアンスについての話が多く、日本からの参加者の貢献度は低いものになってしまったようを感じた。また、メンバーの入れ替わりが激しく終始ほとんど2、3人で作業をおこなうような状態であった。宣言文の内容は、ユースの水に関する会議などへの参加や学校での教育プロジェクトの改善などを推進する内容が主であった。

2-5. [Theme5: "Finance"]

Theme5 では金融について話し合われた。ユースにとっては、難しいテーマであったが「金融危機によってユースや子供達は悪影響を受けるべきではない」など、ユースとしての主張を明確にすることができたと

考える。特に、2008年～2009年初頭にかけて世界的な経済危機が訪れたため、タイムリーなテーマとして、関心が持たれた。

2-6. 【Theme6：“Education, Knowledge and Capacity Development”】

Theme6 の Coordinator は、テーマに関するトピックを事前に用意していた。Theme6 の中で、主に話す言語を中心にチーム分けをした。各チームに3～4のトピックを与えて話し合い、宣言文に入れるための文章を作った。

筆者らのチームは日本人2人にベルギー人の1人が加わり、与えられたトピックは、「no access to water, no access to education」、「recognition youth as stakeholder」などを含めた4トピックであった。議論の後、チームごとに宣言文の下書きを作り Coordinator に提出した。各チームから集まってきた宣言文の下書きを Coordinator の2人がまとめて宣言文の形についていた。

最終的には冒頭文に “Education is Crucial” という文言が入ったとはいえ、宣言文への貢献度は決して高くなく、課題を残す結果となった。

2-7. 【Action Plan Team: Youth Taking Action】

アクションプランチームは多くの人の多様な興味をまとめることに苦慮しつつも、ユースにできることをブレインストーミングした。結果、「ユースのネットワーキング」、「ユースに注目を集める」、「ユースのアクションプラン」という3つができた。このチームの議論から、ユースのネットワークの設立に向けた動きが生まれた。宣言文の最後に Youth Taking Action というタイトルで、ユースがより活動的に行動するという決意が書かれている。しかし、具体的な行動計画ではなく、やや抽象的な文言に終始してしまった点が残念である。

3. 他世代との連携

第5回世界水フォーラムでは、他世代／他セッションとの連携が図られたことも一つの大きな特徴であったといえる。例えば、ユースの宣言文は、メインフォーラムの場で発表する機会が与えられた。また、Expo関係者や他の会議の参加者とディスカッションする機

会も数多くあった。特に10代の参加者が大半を占める Children's World Water Forum では、本ユースフォーラム参加者数名がオブザーバーとして参加しており、また、開催時期が前後していたことから、ユースフォーラムとの連携が図られた。筆者らは、この Children's World Water Forum の Wrap-up session である “Children's Activities of Water”（主催：Project WET Japan. 後援：河川環境管理財団、日本水フォーラム、WET International）に参加するなど、世代間交流にも加わる事ができた。この点でも、「連続性・継続性を持った世界水フォーラム」の実現に大きく近づいたといえよう。

4. 日本独自の取り組み

本ユースフォーラムの中で、筆者らは、いくつかの取り組みを試みた。一つは、参加者にアンケートを実施し、「一番水が貧しいと思う場所はどこか。」「一番水が豊かだと思う場所はどこか。」を世界地図上にマークしてもらうという試みであった。結果、「水が貧しいところ」という問いには、多くがインドに集中し、他にもアフリカなどが挙げられた。一方で、東南アジアは、マークの数が少ない結果となった。これ以外に、文章で水教育に関する聞き取り調査などを実施した。水教育に関しては、「必要」とする回答がほぼ100%であったが、各参加者ごとにその教育に対する姿勢や熱意・スタンスは、ばらばらであるとの印象を受けた。

5. 最後に

本ユース水フォーラムでは、数多くの新しい取り組み、新しい切り口からのディスカッションが行われ、一定の成果を上げることが出来た。しかしながら、それらが必ずしも普遍的な意味を持つものではなく、また地域的問題に直接的な解決の方策を与えるものではなかった。

宣言文作成において、日本の果した役割は少なくなかったといえるが、新たな視点を与えるほどの貢献がなかった点も反省点である。しかし、将来にわたる Global な水問題の解決にあたっては、過去日本が経験してきたような、河川開発問題や水に係わる公害問題を避けて通ることはできず、日本の過去の経験を生かす機会としても、今後の水フォーラムに期待したい。

国際的な視点から論じると、最近の環境問題への関

心の高まり、特に欧米の若実な進歩が、今回のフォーラムでもみてとれた。この動きに対し、日本がユースとして、またフォーラム全体で、その進歩をリードする存在であり続けることを望みたい。

Theme6 や Youth Taking Action で論じられたように、教育は今や水に係わる分野のみならず、幅広い分野でその重要性が再認識されつつある。政治的な関係を抜き対等の立場で議論し合う能力、プレゼンテーション能力は、グローバリゼーションの昨今において、重要な資質の一つである。それらを養う意味でも、国際的会議に若年者が参加する意味は非常に大きいといえるだろう。たしかに、参加者らは、若いゆえに未熟であり、考えの及ぼない部分が多くあることは否定できない。しかし、そこから生まれる経験知は、参加者らの将来に資する部分が豊富で、社会的にも利益が大きいと推測される。そのような観点からも、このような次世代を担う者に対する会議のさらなる発展と開拓が望まれる。

<謝辞>

世界ユース水フォーラム開催および参加にあたり、森喜朗会長をはじめとする日本水フォーラムの皆様、河川環境管理財団および子どもの水辺サポートセンターの皆様、そして関係各機関の皆様に深くお礼を申し上げます。



↑<メインフォーラムでの宣言文の発表>

本学教員執筆書籍の紹介

藤尾 均ほか編集 A5判1552ページ

新版増補 生命倫理事典

太陽出版 2010年2月発行 税込価格21,000円

藤 尾 均

大学で多かれ少なかれ生命倫理（バイオエシックス）分野の研究・教育に従事してきた筆者（藤尾）ら5名が、当該分野の本邦初の本格的専門事典である『生命倫理事典』の編集作業を開始したのは、今から12年前の1998年の夏であった。爾来、4年以上の歳月を経て、初版第1刷は2002年12月に刊行された。編集委員は筆者のか、酒井明夫（岩手医科大学）・中里 巧（東洋大学）・森下直貴（浜松医科大学）・盛永審一郎（富山医科大学（現富山大学））の4名であった。

その後、生命倫理分野の進境は著しく、私たちは第1刷刊行後ほどなく、ほぼ全ページを対象とする加筆修正等の検討を開始し、2004年2月には第2刷を刊行した。とはいって紙数や時間の制約などから、この改訂は中途半端なものとならざるを得なかった。

しかし、ちょうどその前後から、遺伝子操作・移植医療・再生医学等の飛躍的な進展、若者の性意識の急激な変化、ターミナルケアに対する患者・家族の意識の多様化、学校現場における生命倫理啓発教育の推進、医療・保健・福祉制度の相次ぐ変革、世界的規模における自然環境の急激な破壊や汚染、国内外における経済状態の悪化と雇用不安の増大、人種・民族間の血みどろの対立など、生命倫理をめぐる状況はますます複雑化し、分野によっては混迷の度合いを一層深めてきた。生命倫理をめぐる議論は日本社会の将来を展望するうえでますます重要になってきたが、反面、耳慣れないキーワードも相次いで登場した。

そのような背景から私たち編集委員5名は、決意を新たにし、こうした社会の需要に応えるべく、『生命倫理事典』を全面的に改訂した全く新しい版の刊行準備を開始した。それは第2刷の刊行と前後する2003年冬のことであった。以来、6年余の歳月をかけて私たちが編集しここに刊行したのが、『新版増補生命倫理事典』である。これは文字どおり、生命倫理に関連する最新・最良の知識を提供できるよう配慮した詳細かつ網羅的な事典である。

今回の新版を旧版と比べると、見出し項目が360増えて1827項目、参考資料（関係法規・宣言等）が13増えて53点、執筆者は62増えて235名、索引項目は7049増えて18231項目となった。読書への手引きともいるべき文献案内は、一挙に952件増やして1161件とした。当然ながら定価も高く設定せざるを得なかった。旧版になく新版で初めて立てた項目には、「iPS細胞」「後期高齢者医療制度」「いのちの値段」「ジェネリック医薬品」「インクルージョン教育」などがある。

筆者がとくに作成に力を注いだのは、巻末付録のひとつ「関連年表」である。ここには、紀元前5世紀とされる「ヒポクラテスの誓い」の成立から「核なき世界」主導を理由とする2009年10月におけるオバマ米大統領へのノーベル平和賞授与まで、およそ生命倫理を考える上で必要不可欠な出来事を、約1600項目にわたって収録した。

私たちは本事典を、医療・保健・福祉・環境分野等の現場で働いている方々や専門研究者の方々だけではなく、生命倫理に深い关心を持つ一般学生や一般市民にも広く活用していただきたいと思っている。そのためには、各項目の記述はできるだけ平易なものとなるよう心掛けたつもりである。

旧版同様、今回も、斯界の権威の方々から新進気鋭の方々まで、じつに多くの執筆者が編集委員の多種多様な求めに応じて玉稿をお寄せ下さった。この場を借りて各位に心から感謝申し上げたい。もちろん、その中には旭川医科大学の関係者の方々も少なくないが、紙数の関係等もあってここでは記載を割愛させていただく。各位の御芳名は事典の冒頭及び当該執筆項目に明記させていただいた。

本事典は、利用者各位の御支援・御協力を得て、さらなる改訂をおこなっていく所存である。お気づきの点を一層御教示いただければ幸いである。

（旭川医科大学 歴史・哲学）

旭川医科大学 回顧資料（11）昭和58年度

6月に開学10周年記念行事を盛大に挙行

まずは、昭和58（1983）年度の出来事で多くの国民の記憶に残っていると思われるものをあげてみよう。

4月15日に千葉県浦安市に東京ディズニーランドが開園した。アメリカのその二番煎じだ、とか、千葉県にあるのになぜ東京と銘打っているのか、とか、いろいろ揶揄する向きもあったが、入場者数は順調に伸びていった。6月26日には参議院議員選挙が実施され、全国区に初の比例代表制が導入された。従来の全国区は交通費・ボスター代など候補者に費用がかかり過ぎ、全国区は「錢酷区」あるいは「残酷区」などと揶揄されていたが、そんな状況からの脱出を意図した制度変更であった。

7月15日、任天堂がファミリーコンピュータ（ファミコン）を発売し、たちまち、子供ばかりでなく大人までがその虜（とりこ）になった。9月1日には、ソ連領空を侵犯した大韓航空機をソ連空軍機が撃墜し、日本人28人を含む269人が死亡した。大韓機がなぜ領空を侵犯したのか、いまだに謎とされている。

4月に始まったNHKの朝のドラマ（いわゆる朝ドラ）「おしん」（橋田壽賀子原作）は、9月24日に歴代最高視聴率65%を記録した。そのヒロインおしん（配役は小林綾子・田中裕子・乙羽信子の3人）と、この年のNHK大河ドラマの主人公徳川家康（配役は滝田栄）、それに大相撲の世界で最高位に登り詰めた遼海の里（第59代横綱）が、いずれも辛抱強い性格だったことから、彼らにあやかるべしとの教訓が込められた「おしん、家康、遼海の里」がこの年の流行語のひとつとなった。

他にこの年の流行語としては、「いいとも」「ちゃっぷい、ちゃっぷい」「まいあがる」などがあった。ヒット曲には、大川栄策の「さざんかの宿」、細川たかしの「矢切の渡し」、わらべの「めだかの兄弟」、日野美歌の「氷雨」などがあった。

さて、この年、旭川医科大学では、開学10周年記念行事が盛大に挙行された。開催日は大学祭期間（6月16日～20日）の前日にあたる6月15日（水曜日）であった。

まず10時30分より付属病院前庭において記念植樹式が行われ、北大演習林や本学同窓会などから寄贈されたイチイ、エゾヤマザクラ、アカエゾマツなど100本余りが構内各地に移植された。担当責任者は森茂美実験実習機器センター長・生理学第二講座教授（当時）であった。

次いで13時より旭川市民文化会館大ホールにおいて、記念公開講演会が、一般市民約1200名を集めて開催された。担当責任者は石井兼央図書館長・内科学第二講座教授（当時）であった。演者は日野原重明聖路加看護大学長・本学参与（当時）と本学の清水哲也産婦人科学講座教授（当時）で、日野原氏の演題は「心と身体の健康づくりの習慣化」、清水氏のそれは「体外授精の現状と問題点」であった（ちなみに今日では「体外受精」と書かれることが多いが、当時の資料によると「体外授精」となっている）。

さらに16時から、会場をニュー北海ホテルに移して記念式典が挙行された。黒田一秀学長（当時）の式辞に次いで、文部大臣・北大学長・北海道知事・旭川市長・旭川医科大学設置協力会会长より祝辞があった。担当責任者は小野寺壮吉副学長・内科学第一講座教授（当時）であった。さらに17時からは同ホテルで祝賀会が催された。担当責任者は吉岡一副学長・小児科学講座教授（当時）であった。これらの式典・祝賀会には、本学の創設に尽力された方々、当時の本学職員・旧職員など、約200名が参会した。

（歴史・哲学 藤尾 均）

『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
改正 平成21年4月28日

投稿資格

1. 投稿者は、本学教官および本学教官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。

執筆要領

1. 原稿は、日本語または英語で書かれ、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めやすとする。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メモリーまたはフロッピー等を添える。

・ファイルの形式	文字 MS-DOSテキストファイル
図表等	画像データをデジタル情報として提出可能な場合、 画像フォーマットはEPS, JPEG, TIFF, PICT, BMPとする。
3. 原稿には、500字以内の和文抄録、200語以内の英文抄録、5個以内のキーワード（和英併記）をつける。
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、素材および方法、結果、考察、総括または結論、謝辞、注および参考文献、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きしたものに限る。図表・写真とも、番号と表題をつけ、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つける。
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)、頁一頁、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、頁一頁、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、頁一頁、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、上記の様式にあわせることが望ましいが、各分野の慣例に従うことでもよい。

校正

1. 校正は、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 ||

旭川医科大学研究フォーラム第10巻1号をお届けします。本号では査読済み投稿論文が2編、依頼論文4編、依頼稿として「独創性のある生命科学研究」プロジェクトの研究報告が19編、JICAの研修報告が2編、エッセイ、学界の動向、学生のページ、書籍紹介、旭川医科大学回顧資料などの内容となっています。お忙しい中、ご執筆くださった皆様に厚くお礼申し上げます。

さて、本号は第10巻ですので創刊から10年目ということになります。これを機会に、本誌の刊行目的、刊行に至るまでの経緯を振り返ってみました。詳細は創刊号の編集後記で当時の編集委員会副委員長の近藤先生が述べておられますが、査読制度のある全学的規模の学術雑誌を刊行すべき、という教授会の決定に沿い編集委員会が発足し、編集方針の決定があったようです。査読済みの投稿論文の他、ベテラン専任教員による研究内容などの総説論文、教育関係の提言、報告をまとめた依頼論文の掲載を根幹として編集することが当時から決められていて、基本は本号にも引き継がれています。所期の刊行目標からしますと、投稿論文のさらなる増加が望まれます。多くのご投稿をお願い申し上げます。

(H.H)

表紙解説

今号の表紙作成にあたり、あるアイデア（idea）が浮かびました。細胞分裂していく過程の一様相（有糸分裂）を、染色体に見立てた講座名群によって描くというものです。生物の系統樹は、細菌（真正細菌）・古細菌・真核生物の3系統よりなり、生命の始まりの時期から伝えられてきた遺伝情報は染色体中のDNAに埋め込まれてきました。また、単細胞生物・多細胞生物、いずれも生物の個体は最初の一つの細胞の分裂によって形成され、その中に詰まった遺伝情報がコピーされて、新しい細胞に伝えられていく。しかも、その遺伝情報は全ての生物にとって、読み取り可能というのは、驚きです。ここ数十年におけるコンピュータの進化の過程で私達が経験してきた、「以前使用していた記録メディアが、新しいパソコンでは読めない。」、すなわち磁気テープ、フロッピーディスク、光磁気ディスク（MO）、USBメモリのような情報蓄積・伝達メディアの変遷が、数十億年にわたってなったということです。このことは、原始の記憶（遺伝情報）の上に、更に数多の世代の記憶が連なってきたということを意味しています。（THE CELL 細胞の分子生物学、参照）

アイデア（idea）という言葉が、ギリシャ哲学の世界で用いられていた「イデア」が語源であり、その時代の学校が「アカデメイア Akadēmeia」と称されていたことに想いを巡らせながら今号の表紙を見つめていると、講座名群が互いに感應しあいながら新しい命を生み出そうとしている鼓動が、そこから聞こえてくるのでした。

整形外科学講座 今井 充

本誌の刊行目的と編集方針

〈刊行目的〉

旭川医科大学の教官・研究生・大学院生等の学術研究の成果を広く公表するとともに、これを他大学・研究機関等が刊行する類誌と積極的に交換することにより、学術交流を推進し、本学の発展に寄与することを目的とする。

〈編集方針〉

投稿論文の採否は、編集委員会が委嘱した学外の審査員による査読の結果を踏まえ、同委員会が決定する。このほか、医学医療従事者等の生涯学習に資するため、編集委員会が執筆を依頼した論文等を、同委員会で点検のうえ掲載する。刊行は原則として年1回12月とする。

なお、編集委員会は、刊行後すみやかにインターネットの本学ホームページ及び学術成果リポジトリ AM CoR に本誌全文を掲載する。

平成13年7月（制定）

平成19年7月（一部修正）

平成21年4月（一部修正）

旭川医科大学研究フォーラム編集委員会

編集委員（五十音順）

石川 一志（看護学講座）

牛首 文隆（薬理学講座）

田中 剛（ドイツ語）

廣川 博之（経営企画部／副委員長）

藤尾 均（図書館長／委員長）

旭川医科大学研究フォーラム 第10巻（通算11号）

編集者 旭川医科大学研究フォーラム編集委員会

発行者 国立大学法人 旭川医科大学 代表 吉田 晃敏

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番地1号

TEL 0166-65-2221

FAX 0166-68-2229

印 刷 平成22年2月22日

発 行 平成22年2月22日

**ASAHIKAWA MEDICAL COLLEGE
RESEARCH BULLETIN
VOL. 10**

CONTENTS

Commissions

Discovery of three new collectin families ...	OHTANI Katsuki / SUZUKI Yasuhiko / WAKAMIYA Nobutaka	2
Let's Breast Cardiovascular Disease ~My Way via Giraffe to Spa~	HASEBE Naoyuki	13
An Instructional Study on Basic Formation of Nursing Ethics in Nursing Education	INABA Yoshie	23
Factors affecting the changes in utilization of blood products at the Asahikawa Medical College Hospital in 1990 to 2008.	KINO Shuichi	41

Essay	SAMEJIMA Natsuki	52
-------	------------------	----

Submissions

Pro-Drop and Verb Second in Old French :		
A Weak Phonological Approach to X-second Phenomena	MIYOSHI Nobuhiro	56
An analysis on the utilization of the medical institution, and the cooperation between medical institutions: A case in the northern Hokkaido area		
...SUMITOMO Kazuhiro / IZUMIDA Nobuyuki / NOGUCHI Haruko / KIKUCHI Jun / HASEBE Naoyuki	64	

Commissions

2008 Innovative Research in Life Science

1) The effects of myelin on nerve conduction and compensatory mechanism	BANDO Yosio	76
2) Immunocytochemical analyses on the heterogeneous distribution of the ER-resident chaperones in endocrine cells of the rat anterior pituitary gland	SAKAI Yuko	78
3) Roles of electrostatic interaction in the P-N hinge region of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase	YAMASAKI Kazuo	79
4) Functional interaction between human papillomavirus type18 E7 and centromere protein	YAGINUMA Yuji	80
5) Focal adhesion kinase as an immunotherapeutic target	KOBAYASHI Hiroya	82
6) Formaldehyde exposure in food affected mucosal immune system	NAKAGI Yoshihiko	84
7) Effect of hepcidin expressing adenovirus in a human hepatoma cell line, Hep3B and WRL68	SASAKI Katsuori	85
8) Retinal transplantation using adipose cells as a donor cell	TAKAMIYA Akira	87
9) Evaluation of $\text{A}\beta$ hypothesis in Alzheimer's disease	NAKAMURA Masao	89
10) Function and regulation of the Orai1 protein as a molecular component of calcium release-activated channels in smooth muscles	MIYAZU Motoi	90
11) Olfactory Axonal Growth by TRP-Channel Activation	NOGUCHI Tomohiro	91
12) Molecular mechanism of neuronal migration disorder: Lesson from forebrain specific Cdk5 knockout mouse	TAKAHASHI Satoru	93
13) Basic research on the cell based tissue engineering for superficial articular cartilage injury (2)	ABE Satomi	94
14) MDCT evaluation of acute thoracic spine fractures	INAOKA Teutomu	95
15) Efficacy of direct intracerebral drug administration in Rat Model of Brain Ischemia	SATOH Masao	96
16) Characteristics of Nursing Practice by Hospital Nursing Managers in the Northernmost Region of Hokkaido	SUGIYAMA Sachio	97
17) Mathematical analysis of the optimal distribution of hemodynamics in the fractal-based microvascular network of the human retina	TAKAHASHI Tatsuhisa	99
18) Detection of the cancer stem cells on the formalin fixed paraffin embedded specimen	MIYOKAWA Naoyuki	101
19) Role of lipin-1 in the pathophysiology of metabolic syndrome	TSUTUYA Yoshihiro	102

JICA "Health Administration for Regional Health Officer for Africa" training course

—Review after the 2 nd training course—	FUJII Tomoko / KITAMURA Kumiko / YOSHIDA Takahiko	104
Report of "Maternal and Child Health Course"	KURODA Midori	111

News ...IWAMOTO Jun / SUZUKI Hiroshi / KOHGO Yutaka / SUZUKI Yasushi / HARABUCHI Yasushi / MATSUNO Takeo	116
--	-----

Students' pages	SATOH Hiroki	132
-----------------	--------------	-----

Books	FUJIO Hitoshi	136
-------	---------------	-----

Material	FUJIO Hitoshi	137
----------	---------------	-----

Editor's Note / Cover Story	139
-----------------------------	-----