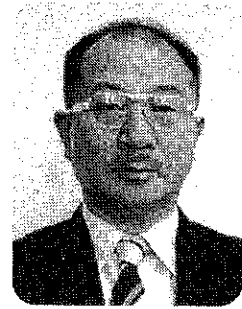


巻 頭 言

明日の施設をめざして



動物実験施設長 坂 本 弘

今年の3月末日付で、飼育主任の駒田惣一技官が定年退職されました。駒田技官は当施設の誕生以前から動物飼育員として本学にお勤めになっておられました。20有余年、大変御苦労さまでした。

年報第3号の巻頭言で述べましたように、実験施設が動物福祉の砦となるように努力しています。動物福祉は、実験者の動物実験指針にのっとった計画・手技の実践のみならず、実験動物の日常の飼育管理を担当する職員の絶えざる努力があってこそ実現するものです。駒田さんの退職後、直ちには後任の適任者が得られず、しばらく欠員となることが判明しました。現有の職員では円滑な業務遂行は不可能ですから、動物の飼育条件が低下し、福祉の確保があやぶまれる事態を目前にしました。駒田さんは施設のこの窮状を察して、退職後も施設業務を手助けしてやろうとの御好意をいただいております。この7月には後任の方の採用が実現する運びとなりました。しかし飼育業務をおぼえていただき、技能試験に合格するまでにはもうしばらくの期間が必要です。

このように、職員の世代交替をとってみても、動物福祉を実現し得る施設となることのむつかしさを痛感します。医進課程の学生を対象として、志村助教授と共に昨年度から、動物福祉にもとづく実験動物の取扱いについての教育をはじめました。受講学生からレポートを通して、フレッシュな御意見を出してもらってます。これらも施設運営に活かし、施設利用研究者の方々と共に、世界の潮流の中で伍してゆける施設をめざしたいと念じています。

あいさつ

三重大学医学部附属動物実験施設 年報・第4号の発刊にあたって



三重大学医学部長 杉山陽一

医学部動物実験施設年報・第4号の発刊にあたり、一言ご挨拶を申し述べさせていただきます。今日の立派な医学部動物実験施設をみるにつけ、そしてまた医学部関係各講座などの毎年における著しい研究業績の発展・向上をみる度に、その運営に日頃直接ご尽力頂いている動物実験施設の職員の皆様に、まず心より謝意を表する次第です。

ご覧になっている種々の資料などによってご存じのように、医学部自体は今日予算面でも大変厳しい環境下にあります。とくに新築された規模の大きいわが動物実験施設においては、経費の面で四苦八苦の毎日であるといっても決して過言ではない状態であります。他方では実際問題として、動物実験の需要度は研究者の増加や研究量の増加とともに年毎にたかまっております。したがって年々増大するその経費の捻出については、動物実験施設の職員および運営委員の方々の非常なご苦勞があるわけであります。

そしてすでにご報告し、ご承知頂きましたように、医学部動物実験施設の方々の非常な経費節減への努力によっても、なお著しい赤字が見込まれたために、本年度より止むを得ずかなりの値上げに踏み切らざるをえなくなったのであります。しかし使用者である教官各位のご理解とご協力により、とりあえず問題は解消し、今日比較的スムーズな運営が行われている現状であります。

また一方では、マスコミなどでご承知のように、動物愛護の問題が従来以上に重要となつてきております。もちろん改めて述べるまでもなく、このことは基本的に甚だ大切なことであります。そこで本学においては種々の点で安全を期するためにも、また医学的にも検討できるように、動物実験委員会をもうけて事前に審議するとともに、毎年、実験動物慰霊式が多数の教職員の参加の下に厳粛に行われ、その冥福を祈るとともに適切な実験を行うことを誓っているのでありまして、動物愛護の精神は常に遵守されておるのであります。

しかし他の大学などの例をみますと、例えば医学部以外の農学部、理学部あるいは獣医学部などとの密接な関係の有無も重視されており、今後においてはさらに慎重を期すことが必要かと思われれます。そこでこれらの諸点については大学内の関係各方面と協議の上、対処して参りたいと思っております。

そのようなわけで医学部教官各位には、今後とも十分な注意と配慮を頂きたいと思っておりますので、この点についてもご協力の程よろしくお願い致します。

また今後においてさらに円滑な運営を図るために、関連したいくつかの委員会，例えば動物実験委員会や倫理委員会との関係も大切と考えられます。

ここに年報・第4号の発刊にあたり，上記のような厳しい環境下でもあることを申し述べ，動物実験施設のスタッフの方々のご努力に心より感謝するとともに，施設を利用される医学部教官各位の従前にも増したご理解とご協力をお願い致し，ご挨拶とさせて頂く次第であります。

動物実験施設に思うこと

医学部事務部次長 千葉健二

動物実験施設は、国立大学においては、国立学校設置法施行規則（昭和39年4月1日文部省令第11号）第20条に学部附属の研究施設として設置根拠を確保し、その昔、各講座毎に独自に動物飼育施設をもち、独自に実験室を保有していた部分を中央化して、教育研究の質の向上と教育研究環境の整備を図ったものと理解されます。

20年ほど前になりますが、当職は文部省の大学病院課（現在の医学教育課に相当）で、医学の発展を陰で支えている職員が生存者叙勲の対象とされるようになったので、その担当をしたことがありました。その折、関西のある大学から推薦された動物飼育職員に惹かれ、前例がありませんでしたが、思いきって上申してみたところ採択されたことが想起されます。その方は、戦中、戦後の厳しい時代にも教室の研究を支えるために、近くの川の土手に出ては飼育用の草刈りに当たられたこと等が大学からの推薦文に見えておりました。文字どおり医学研究の陰の功労者としてこの部門の叙勲第1号となり、時のマスコミにも注目されました。その後、今日まで続々とこの部門から医学教育功労者が採択されていることは、まことに喜ばしいことでもあります。

今日では、往時とは異なり、中央化された立派な施設が誕生したわけですが、ここに新たな問題が生じております。それは、予算と人員とスペースの問題であります。

まず、予算については、年間所要見込額の1/3程度しか本施設に積算されていないので、不足分は、医学部全体の予算からの拠出と利用する研究者の受益者負担に依存していることです。全国々立大学医学部長会議からも予算の増額かたが要望されておりますが、未設置校の解消などが優先されているようです。しかし、運営費の面は厳しいとしても、省エネルギー対策に向けての設備更新については、2年前の内需拡大期において準備のととのった施設に対して文部省が大幅な予算措置を行ったことがありました。本施設にも次第に陳腐化していく部分が生じていくものと思われますので、日頃からその準備に意を用いたいものです。

人員については、教官は措くとして、動物の受入れ、飼育、処分、設備の保守等に当たる職員は1/2程度しか定員化されておらず、不足の分は独自の予算措置でカバーしております。その上、行（二）適用職員の不補充が厳しく適用されるようになり、その対応に苦慮しております。動物実験施設の技官は、解剖体取扱職員とともに医学部の教育、研究を支える枢要の職員として迅速な補充と併せ増員についても関係方面へアピールしていく必要があ

ります。

スペースについては、一般的に中央化の施設は、附属病院の各中央診療施設に見られるように厳しい条件下にあります。本施設の場合は、独立性のために余り意識されておりません。しかし、本施設より狭い大学でも運営の厳しさから増築を見合わせていることを考えると、本施設の効率的な運営はもっと評価されるべきと考えます。人員と見合いでの適正規模の確保は重要な課題です。

中央化された施設は、効率性の面では大いに評価されますが、従事する職員の業務の密度と危険の集中化にも思いを至す必要があります。

当職のながい経験として、冷暖房装置の不調から、多数の小型の実験動物を失った記憶は、忘れ難いものであります。もの言わぬ動物達に自らの研究データを託しておられる研究者の皆様を思う時、人命を預る病院関係者にも等しい責任を感じました。本施設に関係される各位の御指導と御鞭撻をお願いし、再度かゝる場面に当面しないよう念願しております。

本施設は、昨夏以来、念願のフル稼働を達成しておりますが、これはひとえに施設長はじめ教官の皆様や実際の作業に従事される方々の献身的な努力と利用される研究者の皆様の御理解と御協力の賜物と敬服しております。今後ますますの発展を期待しつつ、当職も条件整備の面から微力ながら尽力していきたいと念願しております。

思うこと

動物実験施設助教授 志村圭志郎

自然の中の人間

人間は「自然」の中に「自然」に生れ出たる者であることを誰も否定することが出来ない。人間が行う行為を人為的また、人工的と言っているが人間が「自然」に生れ出た生物である限り、人間の行為として、いくら人為を行使した人為的、また、人工的なものであってもそれは全て、「自然」なものである筈である。

人間が「自然」から脱却出来ない限りその行為が何であれ（人間の価値観において、善であれ、悪であれ）「人間の為せる業」は全て「自然の為せる業」である筈である。決して「不自然なもの」である訳はない。冷酷と温和、また、弱肉強食の世界である「自然」の摂理から人間と言えども逃れる術は全く無いのである。

近視眼的に見れば愛憎渦巻く人間世界があり、「自然」と言う俯瞰的な見地に立てばこの人間世界は、釈迦掌中の悟空にすぎないではないか。

「自然」の変動としての天変地異による創造と破壊が自然現象であるならば、人間の行為としての原水爆の創造とそれによる破壊も、開発と称する創造と、それに伴う自然環境の破壊も、「自然」の中に「自然」に生れ出た人間が行った行為である限り、全て自然現象としての結果に帰結するのではなからうか。

しかし、確かに人間の行為が「自然」から全く脱却できないものであっても、この地球環境を世界とする「自然」の壊滅速度を少しは進めたり、緩やかにしたりして操って行けることが、自然界の中の一員である人間の思考に委ねられるようになって来ていることも事実である。

「自然」の壊滅を加速する思考も、この豊かな地球の自然環境を永続させようとする思考も、未来永劫においてさえ「自然」から全然脱却できることのない「人間」の思考に拘わって来ていることが私には大変不思議に思えてならない。

生 命

「私はベジタリアンだから動物実験に絶対反対である」と主張する人がある。私はこれを

聞くと「さてよ、その人は生れ出て以来物心つくまでも、そうであったのであろうか、また、親はどうであったのか、また、その親の親はどうであったのかと、……この人がこの世に生を享けるまで連綿と引継がれてきた人間世代の全てがベジタリアンであった訳はないではないか。突然この世にベジタリアンとして創生されたものでは決してあるまいに、この世に生を享けたのは、祖先が弱肉強食の苛酷な世界を、必死になってこれまでようやく生抜いてきた結果ではないか」などと思う。

我々は全て地球上に棲息できるように進化し、適応し、また、生きて行く上では他の生物の犠牲の上に生を保っている。地球の自然環境に棲息する生き物の悉くは互に自分以外の生き物を犠牲にしてはじめて生を享受できるのである。

シュバイツァー博士は「蚊」さえ殺さなかったと言う。日本でも、かつて、彼の玄洋社の領袖であった頭山満は自分の体を刺している「蚊」を払いもせず充分血を吸わせ飛べなくなってしまう蚊をそっと手にうけ、庭の繁みに放してやったと言う。この様な実践家が主張されたのだとすると私は頭を抱えるかもしれない。しかし、考えてみれば彼等とて本意ではなからうが生きていくには他の沢山の生命を必要とした筈である。

た ま し い

人は死んでしまっても、「たましい」は残るんだと幼い頃母から聞かされたことがある。それとともに幽霊とか、お化けなどの話も聞かされると、怖いながらもなにか未知なるものについての憧れと興味をもって聞いた憶えがある。

長じて化学を生業とするに及んで、あの輪廻の思想は「たましい」にあるのではなく、「肉体」にのみあることを知らされた。

人は死んでのち燃してしまえば「肉体」を形造っていた全ての物質は主として炭酸ガスと水と塩類になってしまい、燃してしまわなければ「肉体」は微生物の棲み家となって、彼等によりやがて「肉体」の全てはこれも炭酸ガス、窒素、水素、メタン、アンモニアその他の多くのガスとなり、それに水と多くの塩類に形を変えていく筈だ。また、これら「肉体」の全てを食べ尽くしてしまえば、あれほど全盛を極めた微生物もまた同じであり、やがて死に瀕し自己融解のすえには、別の微生物の糧となり、更に繰返しながら何時しか大地の微生物に収斂しつつ、大地に還っていくのである。

人も死ぬるに臨んで何の価値も無い人間であったと嘆くことはない、微生物には一時の栄華をもたらしながら、地球の緑を少しはこれから彩るに価値がある筈だ。

人が死んでのち確かなことは「たましい」だけが失われてしまうことであり、「たましい」が失われることによって後の世の人々は救われる。

利用者の声

動物実験施設を利用して

小児科学 駒田美弘

現在、私たちの小児科学教室から、動物実験施設の方で管理をお願いしている動物は、BDF1, BALB/c, A/J, C3H/HeNなどのマウスが主になっています。私たちの教室では、前教授の井澤道先生の時代から、小児悪性腫瘍に関する研究が多くの先輩たちによって行なわれ、引き継がれており、マウスを用いた動物実験の歴史は、小児科の研究の歴史をよく反映しています。白血病、神経芽腫細胞に対する腫瘍免疫の成立を同系マウスを用いた腫瘍移植実験にて証明するという研究から始まり、実験動物腫瘍を用いた抗癌剤の作用機序に関する研究、白血病細胞に対するマウス単クローン抗体の作製、さらにマウス胸腺細胞を用いたサイトカインの測定など、多くのマウスを用いた実験が、私たちの教室にて行なわれてきました。ここで改めて、動物実験施設の職員の皆様に御礼を申し上げたいと思います。

医学部の動物実験施設は、その設備の面でも、規模の面でも着実に充実をしています。私たちが実験を始めた10年余り前の動物実験施設と比較しますと、その充実には驚くべきものがあります。医学の基礎的研究には動物実験のデータが必須のものであり、優れた研究には、その背景に優れた実験施設が存在することを考えると、今後も、動物実験施設の一層の充実がなされることを希望したいと思います。

私たちが、次々とその腹腔内へ腫瘍細胞を移植した結果、罪なく犠牲になってくれた、おびただしい数のマウス達の冥福を祈りたいと思います。

動物実験施設の皆さんへ

泌尿器科学 桜井幸子

『おはようございます！』元気よく声を出して施設に入る私に、『おはよう！』って、これもまた明るい声をかけてくださる皆さん。毎日のように足しげく通うからか、皆すっかり顔なじみになって、いつも気軽にとてもリラックスして仕事をさせてもらっています。

思い起こせば9年前、まだ若くてピチピチしていた頃（もっとも、今でも気持ちはたいして変わっていないつもりですが）、ふとした縁で解剖Ⅱ講座で働かせてもらえることになり、その時初めて実験動物（ラットやマウス）というものにめぐりあったのです。あの時分はまだこんな立派な施設などなく、もっぱら基礎の動物舎の方で飼育していたのですが、もちろんケージ交換からそうじから、全部自分達でしていたので、なかなか大変でした。それがいつのまにか、随分と設備の整ったきれいな施設ができて、自動給水とか、自動洗浄とかいう夢のような、楽のできる装置もついていて、びっくりしています。そのうえケージ交換なども施設でやってもらえて、なまじ昔していて、その大変さを身をもって知っているだけに、本当にありがたいと思っています。

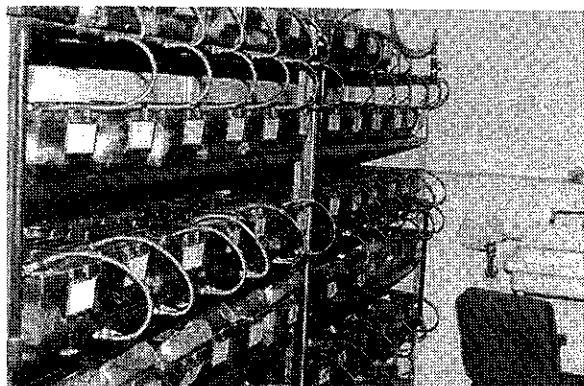
今また、泌尿器科講座で働かせてもらえるようになって、やがて1年半がたとうとしています。本来が動物好きのせいかな、先生方をお願いして、ラットやマウスの世話をさせてもらっています。毎日元気に、赤い目をして白い毛のはえたかわいい子供達（？）に会いに行くのがとても楽しいのです。

これも昔何にも知らなかった時に、親切にご指導してくださった、山村先生をはじめ解剖Ⅱ講座の皆さん、そして今、暖かい目で見守ってくださっている、川村先生をはじめ泌尿器科講座の皆さんのお蔭と、いつも感謝しています（ヨイショツと？）。

そしてもちろん、毎日心よくむかえてくださる、いつも明るくてとても家庭的な雰囲気、施設の皆さんにも感謝しています。

また時々、中国からの留学生の先生方とコミュニケーションをはかって、日中友好（大ゲサかな？）をしてみたり、たまには真由美ちゃんのいれてくださるおいしいコーヒーをごちそうになったり、他にも中国の先生方とのおいしいギョウザ作りとか、施設の皆さんと季節の和菓子作りなどにも、チャッカリ昼休みを利用して参加させてもらったりとかもしています。そういう思いがけない楽しみもあって、自分の世界がまたひとつ広がったようにも感じられるのです。

坂本先生（まだおめにかかったことはないけれど）、志村先生、津村先生、まゆみちゃん、岩中さん、林さん、駒田さん、和賀さん、丹羽さん、いつも本当にありがとうございます。そしてどうぞこれからも、ふつつかものの私ですが、スエナガクよろしくお願いします。何かの折に、この言葉が言えるのを待ち望んでいます。



動物実験施設 マウス飼育室



飼育中のフェレット



イヌ運動場でのビーグル犬

研 修 感 想

薬理学 王 軍 志

私は王軍志と申します。1987年3月に中国衛生部（日本の厚生省に相当する）のWHO英語統一試験に合格し、笹川医学奨学金を得て、中国の北西部の蘭州から日本三重大学医学部薬理教室へ研修に来ました。今は伊藤均先生及び動物実験施設の志村圭志郎先生のご指導をいただき、薬方薬物の抗腫瘍問題と免疫薬理学を勉強しています。

三重県に来たばかりの時、まわりの日本人が蘭州についてあんまり知らないことに気づきました。ちょうど蘭州の人々が日本の東京や大阪などの大都会を知っていながらも、三重県津市について何の知識も持っていないと同じ、日本人は中国の北京や上海をよく知っていても、北西部の蘭州について何も知らないのです。近年来中日両国の文化交流の発展について、たくさんの日本人が中国へシルクロードの素晴らしい景色と敦煌の壁画を見物に行くようになりました。それで蘭州は通らなければならない所として、もっともっと多くの日本の友人に知られるようになりました。

日本で一年間近く生活してみて、日本の文化教育、風俗習慣など私に強い印象を残しました。私は日本の友人に蘭州の風土人情を紹介すると同時に、たえず三重の美しい風景や日本人民の友好的友情を蘭州の友人たちに伝えています。

津に来たばかりの時、日本語が自由に話せませんから、困ったことも少なくありませんでした。研修がスムーズに進められるのは全く先生がたの親切なご指導によるものです。動物実験施設の津村さんは、とても親切で活発な若者で、毎日精いっぱい働き、夜遅くまで仕事をしているのは私に深い印象を残しました。津村さんを通して、日本人の一所懸命働く姿を見ることが出来て、自分ももっと頑張らなければならないと思いました。私がかつたことがあったら、津村さんはいつも自分の出来る限り助けてくれます。本当に私にとっての良い友達です。

動物実験施設には職員はそれほど多くないけれども、仕事の分野がきちんと決められて、みんなよく働いています。私たちはよくそろって語り合いますから、日本人の生活を理解するに役立てるだけでなく、日本語を磨く絶好のチャンスでもあります。一緒にビールを飲んだり貝採りしたり、ギョーザを作ったりして、とても楽しかったのです。そして日本での生活のいい思い出にもなりました。動物実験施設という小さな社会の中に、皆からいろいろお世話になり、日本人民の友好の情誼をしみじみと感じました。

そろそろ三重県を離れ、帰国する直前に、三重県の人々、特に動物実験施設の先生方及び友人たちに対して、本当に別れ告げがたいのです。ここで「利用者の声」に託して、日本の友人たちに心から感謝の意を述べます。

実験を終えて

第1外科学 久留宮 隆

幼稚園の終り頃から小学校2年の夏まで犬を飼っていたことがある。父が知人から譲り受けた犬で、黒くて大きな雑種の犬であったことから“クマ”と名付けられた。非常に賢い犬でめったに吠える事もなく、僕等には良くなついていた。また物覚えもよく、“お手”“お座り”などはすぐに覚えて僕等兄弟の良い遊び相手であった。

毎日夕方には散歩に連れて歩くのが僕等の役目で、またそれが僕等には楽しみの一つであった。“クマ”は大変ちからが強く兄と僕の2人で綱を引いても引きずられることがしばしばであった為たいてい父か母のどちらかが一緒についていた。しかし、他の犬に出会っても全く吠えることがなくそういう点では安心して散歩に行くことが出来た。

またその当時、家の門は高さ2m程の鉄製の重いスライド式の門で家に似合わず結構立派なものであったが、この門のおかげで“クマ”は時々家の庭で鎖から解かれて遊んでいた事がある。弟はその当時まだ2~3才でまだ歩くのも危なっかしい感じであったがしきりに“クマ”にちょっかいを出していた。そういった感じで“クマ”は家族の一員として、なくてはならない存在であった。

しかし、小学校2年の夏の或る日、いつものように家の庭で遊んでいた“クマ”が突然何かに驚いたのか2mもある門を跳び越えて外に出て行ってしまった。僕等は必死で付近を捜したがいなかったため“クマ”が出て行ってしまった時に庭にいた母を責めた。もとの飼い主のところにも確かめたが結局“クマ”は見つからずそのまま行方不明であった。僕等は泣いた。保健所に連れて行かれて殺されたのではないか、交通事故で死んでしまったのではないかなど様々な想いがめぐった。しかし結局それっきりで時とともに“クマ”のことは頭から薄れていった。その後何度か捨てられた小犬を拾ってきては母に怒られたが、結局犬を飼うことはなかった。そんな自分が研究のために犬を殺すとは、その頃思いもよらなかった。今はただ犬の犠牲の上に成り立った研究をなんとか完成させることがせめてもの報いではないかと思っている。

動物実験施設運営報告

表1 月別入館者数 昭和63年度

年 月	平 日		日・祝日		月 合 計	
	総 数	平 均	総 数	平 均	総 数	平 均
昭和63年 4月	650	26	39	8	689	23
5月	739	32	98	12	837	27
6月	864	33	24	6	888	30
7月	804	31	45	9	849	27
8月	735	27	26	7	761	25
9月	735	31	47	8	782	26
10月	875	35	59	10	934	30
11月	804	34	87	15	891	30
12月	896	33	44	11	940	30
平成元年 1月	701	29	67	10	768	25
2月	758	33	52	10	810	29
3月	846	33	50	10	896	29
合 計	9,407	31	638	10	10,045	28

表2 使用状況 昭和63年度

講 座 名	登録者数	入館者数	月別入館者数	講 座 名	登録者数	入館者数	月別入館者数
解剖 一	4	85	7	胸部外科	25	179	15
解剖 二	10	436	36	整形外科	28	441	37
生理 一	5	272	23	産科婦人科	23	1,157	96
生理 二	4	174	15	小児科	13	330	28
薬 理	17	385	32	皮膚科	7	0	0
生 化	5	0	0	泌尿器科	7	918	77
微 生 物	7	311	26	眼 科	0	0	0
病 理 一	2	84	7	耳鼻咽喉科	12	266	22
病 理 二	6	298	25	放射線科	11	0	0
衛 生	4	170	14	口腔外科	24	1,505	125
公衆衛生	3	208	17	麻 醉 科	10	45	4
医 動 物	3	157	13	脳神経外科	11	204	17
法 医	4	11	1	検査医学	5	1	0
内科 一	16	523	44	薬 剤 部	9	64	5
内科 二	5	46	4	医学部合計	377	9,701	—
内科 三	26	493	41	生物資源学部	4	344	29
精神神経科	12	193	16	合 計	381	10,045	—
外科 一	32	550	46				
外科 二	27	195	16				

表3 動物別入舎数 昭和63年度

月/動物名	マウス	ヌードマウス	ラット	ヌードラット	ハムスター	モルモット	ウサギ	ネコ	サル	イヌ	ヤギ	イタチ	トリ
昭和63年	571	26	198	0	76	13	35	0	2	111	0	0	0
4月	771	62	224	0	52	11	7	9	2	125	0	0	0
5月	243	10	210 (15)	0	106	10	7	16	0	127	0	0	0
6月	388	44	290 (60)	0	99	8	33	4	0	84	0	0	0
7月	410	108	209	0	103	0	36	6	0	95	0	0	0
8月	732	5	284	0	132	2	8	7	0	102	0	0	0
9月	593	50	322 (45)	0	60	38	36	7	6	58	0	0	0
10月	476	72	304	0	114	67	43	20	0	44	0	2	0
11月	192	17	299	0	125	29	0	29	8	56	0	4	0
12月	165	50	193	0	99	14	33	19	3	71	0	1	0
平成元年	258	30	226 (40)	0	73	78	37	13	3	70	1	1	0
1月	531	61	389 (102)	0	119	2	52	4	7	53	0	1	0
2月	5,330	535	3,148 (262)	0	1,158	272	327	134	31	996	1	9	0
3月	444	45	262	0	97	23	27	11	2.6	83	0.1	0.8	0
合計													
平均													

()内数字は生物資源学部
イタチはフェレットを含む
トリはニワトリ、ヒナ、ウズラを含む

表4 動物別退舎数 昭和63年度

月/動物名	マウス	ヌードマウス	ラット	ヌードラット	ハムスター	モルモット	ウサギ	ネコ	サル	イヌ	ヤギ	イタチ	トリ
昭和63年	272	21	251	0	51	41	17	4	2	117	0	0	0
4月	723	1	238	0	49	8	9	4	0	125	0	0	0
5月	576	16	344	0	99	58	11	11	4	136	0	0	0
6月	483	6	212 (15)	0	106	57	51	12	1	84	0	1	0
7月	413	25	250 (52)	0	97	2	29	10	0	94	0	0	0
8月	571	79	254 (10)	0	90	3	17	8	1	97	0	0	2
9月	516	44	319 (6)	0	74	0	23	8	1	55	0	0	0
10月	448	39	275 (9)	0	118	20	24	9	3	54	0	0	0
11月	346	31	402 (1)	0	110	102	23	25	6	63	0	4	0
12月	279	143	181 (14)	0	78	3	41	36	2	66	0	3	0
平成元年	296	22	287	0	81	22	27	13	1	71	0	1	0
1月	504	158	356 (54)	0	117	60	41	5	6	54	0	0	0
2月	5,427	585	3,369 (161)	0	1,070	376	313	145	27	1,016	0	9	2
3月	452	49	281	0	89	31	26	12	2.3	85	0	0.8	0.2
合計													
平均													

表5 動物別飼育延匹数 昭和63年度

月/動物名	マウス	ヌードマウス	ラット	ヌードラット	ハムスター	モルモット	ウサギ	ネコ	サル	イヌ	ヤギ	イタチ	トリ
4月	59,243	6,301	37,248	150	6,911	4,217	3,363	218	300	4,365	60	120	90
5月	68,482	8,020	37,384	155	7,625	3,713	3,392	228	322	4,185	124	124	93
6月	68,839	8,109	34,198	150	7,512	3,158	3,148	296	290	3,982	120	120	90
7月	63,215	8,629	35,179	155	7,696	1,191	3,088	303	279	4,043	124	98	93
8月	69,688	11,015	37,470	155	7,618	742	2,707	213	279	4,143	124	93	93
9月	66,368	11,078	36,378		8,354	659	2,740	110	270	4,181	120	90	68
10月	74,262	10,154	37,187		8,863	978	2,611	108	279	4,150	124	93	31
11月	67,877	10,299	37,864		8,391	2,039	2,996	121	258	4,055	120	98	30
12月	74,174	10,786	44,117		8,803	2,399	3,233	533	549	4,372	124	210	31
1月	69,967	12,031	43,111		9,443	1,188	3,112	537	634	3,860	124	99	31
2月	60,563	9,635	37,254		8,721	2,856	2,635	96	624	3,707	140	70	28
3月	68,110	11,347	40,709		9,704	2,241	2,976	46	709	4,324	155	122	31
合計	810,788	117,404	458,099	765	99,641	25,381	36,001	2,809	4,793	49,367	1,459	1,337	709
平均	67,566	9,784	38,175	64	8,303	2,115	3,000	234	399	4,114	122	111	59

表6 講座別・動物別飼育入荷数 昭和63年度

講座名	マウス	ヌードマウス	ラット	ヌードラット	ハムスター	モルモット	ウサギ	ネコ	サル	イヌ	ヤギ	イタチ	トリ
解剖一								66	22				
解剖二	57				1,153								
生理一	323						18						
生理二								29					
薬理	252						14						
微生物	288							7					
病理一			26				10						
病理二	308	47											
衛生	36												
公衆衛生	15				5	102	1						
医動物	51		7				11			1		9	
法													
内科一			266				20			160			
内科二			56				13						
内科三	735	27	24										
精神神経科			490										
外科一			116							428			
外科二	61	24					47						
胸部外科		60	320			6		2	334	1			
整形外科		70					60		30				
産科婦人科	73		879										
小児科	2,367												
皮膚科													
泌尿器科	370		511										
耳鼻咽喉科			44			164	106	39					
口腔外科	176	307	25				11						
麻酔科			6							10			
脳神経外科			116				16			33			
薬剤部	218												
医学部計	5,330	535	2,886	0	1,158	272	327	134	31	996	1	9	0
生物資源学部			262										
合計	5,330	535	3,148	0	1,158	272	327	134	31	996	1	9	0

表7 月別手術室等使用状況 昭和63年度

年 月	手術室		実験室		ガス曝露室		X線室		特殊室	
	回数	時間	回数	時間	回数	時間	回数	時間	回数	時間
昭和63年4月	32	319	35	56					9	30
5月	40	378	26	54					11	46
6月	47	422	29	59					6	34
7月	41	356	81	215			1	2	2	14
8月	36	308	28	71					4	4
9月	37	284	33	59			4	24	1	4
10月	16	118	34	60	7	28	2	9	4	23
11月	19	152	59	129	22	88	2	10	4	32
12月	37	246	34	86	8	32	5	21	11	53
平成元年1月	19	122	27	40			3	13	4	20
2月	39	194	20	49	13	54	4	15	7	50
3月	26	156	19	40	23	92	2	8	9	41
合計	380	3,055	425	918	73	294	23	102	72	351
平均	32	255	35	77	6	25	2	9	6	29

表8 講座別手術室等使用状況 昭和63年度

講座名	手術室		実験室		ガス曝露室		X線室		特殊室		合計	
	回数	時間	回数	時間	回数	時間	回数	時間	回数	時間	回数	時間
解剖二			9	35							9	35
生理一			3	10							3	10
微生物	1	8									1	8
病理二	9	15	17	18							26	33
衛生			19	34					1	1	20	35
公衆衛生					73	294					73	294
内科一	59	428					22	99			81	527
内科二			1	2							1	2
精神神経科			26	82							26	82
外科一	142	1,078									142	1,078
胸部外科	147	1,419									147	1,419
整形外科	5	13	5	11							10	24
産科婦人科			195	289							195	289
耳鼻咽喉科	15	83	3	26							18	109
口腔外科			29	57			1	3	10	32	40	92
脳神経外科	11	11							61	318	72	329
薬剤部			13	43							13	43
生物資源学部			105	311							105	311
合計	389	3,055	425	918	73	294	23	102	72	351	982	4,720

表9 受益者負担金一覧表 昭和63年度

講座名	飼育費	手術室	実験室	ガス曝露室	X線室	特殊室	犬入舎費	その他	計
解剖一	219,514							33,460	252,974
解剖二	260,355		3,400						263,755
生理一	151,009		950						151,959
生理二	9,750								9,750
薬理	124,869								124,869
微生物	78,471	800						1,440	80,711
病理一	118,520	1,450							119,970
病理二	837,095		1,800						838,895
衛生	690		3,400			100			4,190
公衆衛生	86,915			29,400					116,315
医動物	318,061						2,000	14,500	334,561
法医	108,642							19,060	127,702
内科一	762,928	42,500			9,750		312,000	43,500	1,170,678
内科二	176,975		200						177,175
内科三	443,080							3,650	446,730
精神神経科	147,855		8,150						156,005
外科一	2,994,644	107,350					852,000	76,300	4,030,294
外科二	337,328								337,328
胸部外科	2,251,558	141,700					664,000	11,485	3,068,743
整形外科	544,977	1,300	1,100				60,000		607,377
産科婦人科	939,945		28,650						968,595
小児科	648,983								648,983
皮膚科	36,135								36,135
泌尿器科	1,329,580								1,329,580
耳鼻咽喉科	680,820	8,300	2,600						691,720
口腔外科	247,897		5,450		300	3,050		17,500	274,197
麻酔科	139,058						20,000		159,058
脳神経外科	1,282,553	1,100				31,650	66,000		1,381,303
薬剤部	19,527		4,100						23,627
医学部計	15,297,734	304,500	59,800	29,400	10,500	34,800	1,976,000	220,895	17,933,179
生物資源学部	81,368		31,000						112,368
合計	15,379,102	304,500	90,800	29,400	10,500	34,800	1,976,000	220,895	18,045,547

表10 動物実験施設経費 昭和63年度

収 入		支 出	
費 目	金 額 (円)	費 目	金 額 (円)
配 分 額	49,410,000	設 備 ・ 備 品 費	12,078,470
受 益 者 負 担 金	21,079,510	電 気 料	37,090,699
前 年 度 繰 越 金	8,663,492	水 道 料	1,917,765
		ガ ス 料	53,800
		重 油	932,400
		電 話 ・ 郵 便 料	95,780
		賃 金	3,803,684
		消 耗 品 費	8,460,096
		銅 料 費	6,964,335
		設 備 機 器 修 理 費	939,520
		事 務 費 そ の 他	2,366,393
		空 調 機 保 守 料	817,800
		昇 降 機 保 守 料	1,071,600
		設 備 管 理 費	805,800
		建 物 修 繕 費	1,754,860
合 計	79,153,002	合 計	79,153,002

表11 施設光熱水費 昭和63年度

月	電 気		ガ ス		水 道		A 重 油		合 計 金 額 (円)
	使用量 (kw)	金 額 (円)	使用量 (m ³)	金 額 (円)	使用量 (m ³)	金 額 (円)	使用量 (kl)	金 額 (円)	
4	97,403	1,619,269	57	4,763	1,074	166,804	2	44,400	1,835,236
5	134,009	2,208,621	22	2,211	1,030	160,068	2	44,400	2,415,300
6	189,859	2,916,560	31	2,867	1,085	167,926	2	44,400	3,131,753
7	198,964	3,160,497	22	2,211	1,095	169,502	6	133,200	3,465,410
8	301,911	4,710,964	11	1,409	1,043	160,587			4,872,960
9	273,223	4,375,697	12	1,482	1,067	163,972	6	133,200	4,674,351
10	197,484	3,150,639	20	2,066	1,001	154,432			3,307,137
11	180,104	2,850,765	18	1,920	988	152,618	4	88,800	3,094,103
12	191,066	2,952,250	81	6,512	969	150,408	6	133,200	3,242,370
1	197,443	3,059,128	108	8,481	1,013	156,461	4	88,800	3,312,870
2	165,959	2,614,516	148	11,397	1,009	158,185	4	88,800	2,872,898
3	224,095	3,471,793	108	8,481	1,002	156,802	6	133,200	3,770,276
計	2,351,520	37,090,699	638	53,800	12,376	1,917,765	42	932,400	39,994,664

駒田技官の退官にあたって

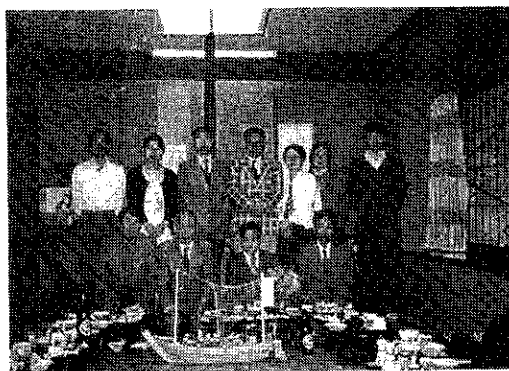
動物実験施設助手 津村 秀樹

駒田技官は、昭和38年に三重県立大学に勤務され、平成元年3月31日に無事退官されました。25年間どうも御苦勞様でした。退官にあたって私が駒田技官と過ごした4年間より失礼ながら人物評を述べさせていただきます。

駒田技官は一言で印象を述べるとするならば“やさしいおじさん”となります。特に女の人には親切であります。利用講座の先生方がルールを守らない時には厳しく注意することもあります。仕事の信念としては「決められた事をきっちりとやる」というのが口癖で、常に職員の要となって、飼育主任の職務をはたしてくれました。特に機械関係の事については詳しく、教わることがたくさんありました。たまに、仕事の事で私と言い争いになってもなぜか後味の悪い思いをしたことはありません。

私生活においては、お孫さんが2人おられよい遊び相手になっていますが、唯一欠点(?)となるのは、バイク通勤をしており、そのスピードたるものやすさまじく“壮年?暴走族”ともよばれ、転倒事故は数知れずということです。

現在は、退官された後の動物実験施設の人手不足を理解いただき、パート職員として以前と変わらず仕事を続けてもらっています。今後も職員の核となってくれることを期待しています。



平成元年4月4日 駒田技官歓送迎会にて

動物実験施設における施設改善について

バリアシステムの稼働について

動物実験施設助手 津村 秀樹

動物実験は、その成績において常に再現性と精度が要求されます。これらを支配する物には、動物の遺伝的な要因や実験者の技術による要因などいろいろが考えられますが動物飼育の現場から注意しなければならないのは動物を取り巻く環境であります。

その環境においては、現在多くの施設で優れた空調設備が設置されており、温度、湿度などは常に一定に管理されていますが、これらの環境の中で最も問題とされているのが、動物の感染症に対する防御であります。私が思うにこの感染症なるものはやっかいで、不顕性感染の経過をとったり、病原菌を常に排泄するキャリアになったり、一度動物飼育室へ侵入するとなかなか排除できないということであります。これは私の極論となりますが、動物が一度感染すると致死的経過を取る感染症ほど、その病気の撲滅には却って都合がよいようにも思えます。

マウス・ラットの動物実験において使用される動物は、殆どSPF動物になりつつあります。そのSPF動物を飼育する室が、バリアシステム飼育室であり、当施設においても関係各位の努力により昭和63年8月よりバリアシステム使用を開始することになりました。バリアシステムは、厳重な消毒、滅菌作業によって病原微生物の侵入を防いでいます。しかし、この厳重さが研究者にとっては使用しづらい現状になっているため、当施設においては最低限のルールを定め、なるべく使用しやすいようにしました（バリアシステム標準作業手順参照）。

当施設のバリアシステムは、新館5階の1フロアで飼育室は14室あります。中央廊下より2分割し、一方をヌードマウスを主体としたバリア領域に、もう一方を準バリア方式で対応しています。又、5階ロビーには研究者の皆さんにくつろいでもらうため、ソファ、テレビ、冷蔵庫等を用意しました。バリア以外の利用者の方も、御自由にお使いください。

微生物モニタリングにおいては定期的にHVJ、MHV、M. P.などを実施し、飼育室の清浄度の目安になる空中落下細菌の測定も行っています。

最後に、一人の研究者のために多くの研究者が迷惑を受け、実験に支障をきたす場合が今後も起らないようルールを守り、動物の感染症に対する恐ろしさを知ることが必要かも知れません。

バリアシステム標準作業手順

[入室]

1. 入室時間等を備え付けのノートに記入する
2. バリア区域準備室において上衣（白衣）を脱ぎ、ロッカーに収納する
3. 更衣室にて自動手指洗浄器で十分手指を消毒する
4. 滅菌済の予防着・帽子・マスク・手袋を着用し、赤色スリッパに履きかえる
5. エアーシャワーを浴びる
6. 粘着マット上を歩いてスリッパの汚れを取る
7. 廊下に設置してある自動手指洗浄器で手袋着用のままもう一度消毒し、飼育室内に入る

[退室]

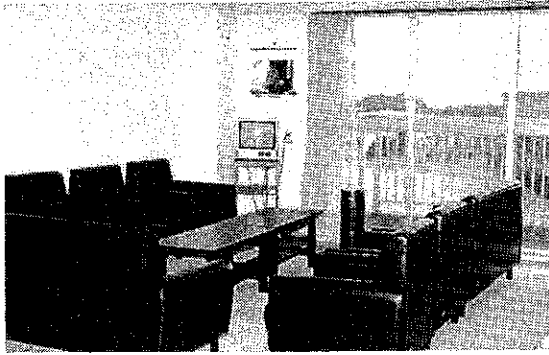
1. 退室の際には廊下より準備室側に直接出る
2. 予防着・帽子は所定のカゴに入れ、マスク・手袋は廃棄する
スリッパはそのまま施設玄関まで履いて行く
3. 退室時間を記帳する

[実験器具]

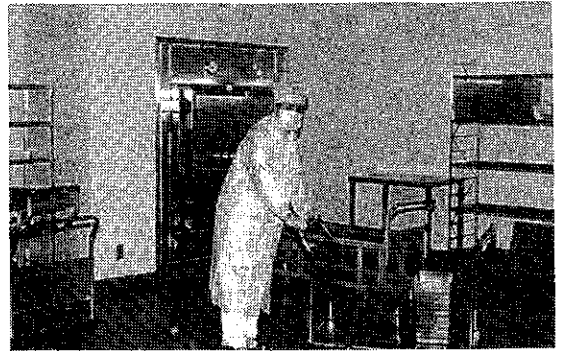
1. オートクレーブで滅菌できない物は、施設で用意してある70%アルコールを十分噴霧し、パスルーム又はパスボックスに入れる
2. 5分間以上紫外線を照射した後にバリア区域側より取り出す
3. オートクレーブ滅菌、紫外線滅菌のどちらもできない物については、施設職員まで連絡し指示を受ける

[動物飼育]

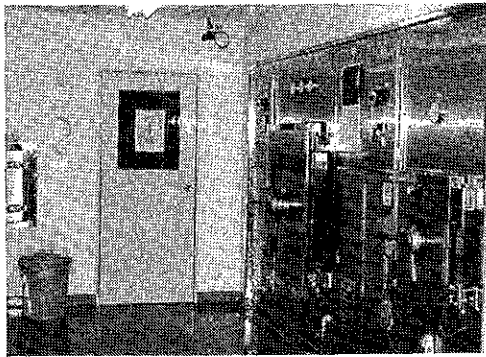
1. 動物はすべてSPF動物の飼育に限る
バリア区域内への搬入は、実験器具と同様にパスルーム又はパスボックスより行う
2. 飼育動物をバリア区域より搬出した場合、再搬入はできない
3. 飼育器材の準備は当施設で行う
動物飼育器材の必要な時には器材給付伝票を3日前までに提出する



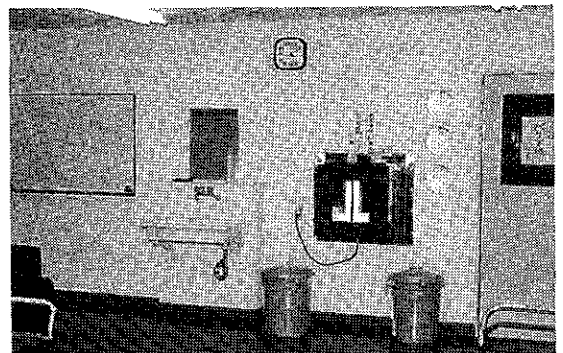
休息ロビー



バリア区域内清浄器材室



オートクレーブと中央出口



バリア準備室

施設入退室管理について

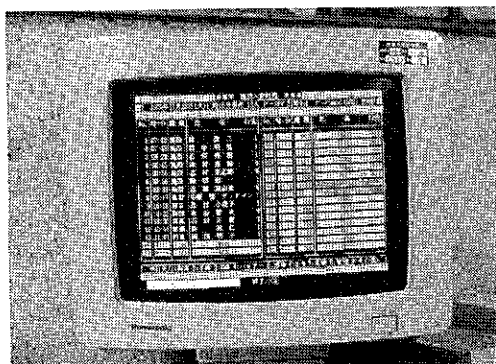
動物実験施設 近藤 真由美

施設への入退室は、利用者の方のエントリーカード操作により管理室コンピューターへ入力後、記録していましたが、この方法ではすぐその場でエントリーを確認することができないためか、かなり多くの方がエントリーをせずに入退室されていました。又、管理する側としてもエントリーの状況は、日報及び月報と言うデータとして得ることはできても、緊急の呼び出しなどで現在誰がどの部屋にいるかという情報が把握できず、曖昧な応対しか出来ないという状態にありました。

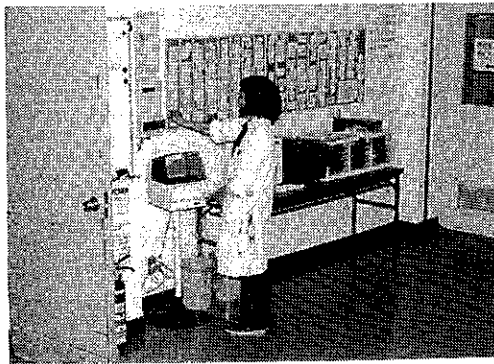
そこで、コンピューターの新機種購入にともない、入退室の状況（所属、氏名、入室時間、行き先、退室した人の氏名）を常に画面に表示するようソフト調整を行い、又、ディスプレイを玄関にも設置し、エントリーカードの操作が利用者の方にも確認できるようにしました。やはり自分の操作が確認できるためか、以前よりきちんとエントリーをする方が増え、施設外からの利用者に対する呼び出しにもすぐに対応できるなど大変便利になりました。もっとも、今でもエントリーせずに入室される方がたまにみえますが、そのような方への連絡は居場所がわからず伝えられない場合があります。どうぞご注意ください。

エントリー操作を確認したい時は、カードを入れてから画面に表示されるまで、最長15秒程かかることがありますのでしばらくお待ち下さい。すぐに表示されないからといって、続けてエントリーするとその分は、即ち退室とみなされてしまいます。

毎回の操作を面倒だと思われる方もみえると思いますが、施設への正確な入室数を知ることが、今後の施設運営あるいは設備面への充実のために重要なデータとなります。どうぞ利用者の方々の御協力をお願い致します。



施設入退室処理画面



玄関

「動物実験指針」策定について

動物実験施設助教授 志村圭志郎

医学、生物学系の分野では動物実験を抜きにして研究を進めることはできない。また、現在におけるこの分野での著しい研究の進展は、多くは動物実験に負っており、実験動物の貢献なくして研究成果を語ることはできない。にもかかわらず、近年動物実験に対する社会での批判は年々厳しくなり、自然保護の問題とともに論議されるようになってきた。

ここに至る迄には、これ迄に動物実験が人間の身代りとして理解されているに付随して一般の人々に多くの誤解が生じていた。また、不必要に多くの実験動物が使われてきたこと、特に劣悪な飼育環境での、もしくは拙劣な計画や手技による動物実験は、実験を行なう側にも動物福祉上問題があることが認識されていた。

この間、全国の国立大学医学部と医科系の大学、それに研究施設には、附属する動物実験施設が次々整備されてきており、内外の批判に応えられる動物実験を行なうべく整備されてきたのである。

これ迄の様に、不完全な環境で研究者の置かれている立場立場に応じて、個々になされてきた動物実験が、品位の高い実験動物の供給はもとよりその飼育、及び実験施設も10年前、20年前では理想郷とも思えた動物実験施設が建設され、現実のものとなってみれば、唯、もうそれだけで実験動物の福祉は満たされたものとさえ思われた。しかし動物実験の環境が整備されれば、これまで個々に行なわれていてあまり目に触れることの無かった多くの実験が、実験施設で行なわれるようになり、実験計画や実験動物の取扱われ方に多くの目が向けられて行った。その結果、年々動物実験反対の動きが活発化し、先鋭化しているように思われてならない。まことに皮肉な結果と言わざるを得ない。

ところで、我が国ではすでに「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年）また、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（昭和55年）が制定されており、一応動物の福祉に対し法的な規制がなされていた。とはいえ、この法律では動物実験の在り方に対して何等規制がされてはいなかった。

このような動物実験反対、「実験動物の福祉」及び、「実験動物の権利」の主張等の事実をふまえ日本学術会議では、昭和55年に内閣総理大臣に対し、「動物実験ガイドライン」の策定の勧告がなされた。しかし、各大学、及び研究機関で様々な研究が行なわれており、国が画一的な指針を規定するより研究者自らが「動物実験に関する指針」を策定し、研究者自らが律する意志を表明するべきであるとの考え方から、昭和62年5月25日付で文部省学術国

際局長より、動物実験指針の作成と動物実験委員会の整備を求める「大学等における動物実験について」の通達がなされるに至った。

本学ではこれを請けて伊豆津公作医学部長を中心に、動物実験委員会設置準備委員会が置かれ、構成員8名で慎重審議され、昨年、10月12日には「三重大学医学部動物実験指針」及び「三重大学医学部動物実験委員会規程」が合意されることとなった。この「指針」及び「規程」は医学部教授会の承認を経て、昭和62年11月25日より施行されてきている。

本学で施行されている指針は、前述の如く文部省通達が契機となって作成はされたものの、その内容は実験者の自戒が込められたものである。したがって動物実験反対運動に対する単なる防壁ではない。この様に策定の思想は、あくまでも各大学、各研究機関の自主規制であることから、本学では「指針」の施行に当って、動物実験施設職員は勿論、各研究者の自主規制に委ねられている。現在動物実験を行なっておられる研究者、また、今後動物実験を計画されておられる研究者は、この主旨をよく理解していただき「三重大学医学部動物実験指針」が正しく運用されるように御協力をお願いしたい。

(昭和63年7月1日発行「医学部ニュース」に掲載されたものを収録した)

昭和63年度実験動物慰霊式

動物実験施設助教授 志村 圭志郎

毎年9月に入ると実験動物慰霊式の準備に取掛かります。いつもは動物愛護週間中、秋分の日翌日をその日に当てていましたが、今年は坂本施設長の学会の都合で繰上げ9月19日に行うことになりました。実験動物慰霊式はいつも慰霊碑前で執り行うためその日のお天気が一番の気掛かりとなっております。

今年は夏の初めから例年になく雨が多く、9月になっても一向に回復の兆しも見せず、更に当日に向けては台風の近づく気配も見え、大変気を揉むことになってしまいました。

9月19日慰霊式当日になるとやはり雨が朝から降り続き、だんだん雨足が早くなる様子は会場の設営に従事して頂く事務関係の方々に大変気の毒なと言う思いが募り、坂本施設長に式場変更の伺いを立ててみることに致しました。しかし、施設長からは年一度の慰霊式であるから風さえ吹かなければ雨の中でも慰霊碑前で行うべきだと言う強い指示を頂き、成る程、動物愛護を念仏のように唱えているだけの御都合主義ではいけないんだ、お前の動物愛護精神はなっとらんと一喝を食らわせられた思いでありました。

このように大変気を揉んだ強い雨足も施設長の強い動物愛護と、雨中、式場設営に従事して頂いた方々に敬意を表してか、お昼頃には止み、午後2時からの実験動物慰霊式は聊かの雨の心配もなく約90名の参列者を迎え盛大に執り行うことが出来ました。

慰霊式は小山 巖学務課長の開式の辞に始まり、杉山陽一医学部長から次の式辞が奉呈されました。

式 辞

医学部の関係者が集って行う実験動物慰霊式にあたり一同を代表して式辞を述べさせていただきます。

近年における自然科学就中医学研究の進歩は誠に目覚ましいものがあります。多くの医学研究の累積の中から貴重な知見が続々と得られて、それらの多くは医学あるいは医療上に大きな成果を齎らし、その結果としてそれらは直接人類の健康増進に大きな貢献を果して参りました。今日我々はそれらの成果を享受しているといっても良いのであります。

しかし今改めて述べる迄もなく、これらの医学研究業績は百年以上にも亘る長い期間に行われた無数ともいえる尊い動物実験の基礎の上に築かれているのであります。従って貴重なこれらの動物実験を抜きにしては、我々の医学研究を論ずることはできません。

歴史的にみても、科学の進歩とともに人命の尊重が叫ばれるようになってから既に久しいのであります。当然のこととはいえ現代社会では同様に動物愛護の精神が強調されるよう

になっております。

このことは生命現象の生理と病理の追求に直接携っている我々医学研究者が、たとえ学術研究遂行のためとはいえ多数の動物実験に依存している事実を厳粛に受けとめて、その意義の重要性に思いを致し、その取扱いには十分慎重を期さねばならぬ所以でもあるのであります。

本日の慰霊式に際しましては、私共は学術研究のためとはいえ犠牲になった多数の実験動物の霊に感謝の心を捧げ追悼の念を深くすると共に、今後に予想される実験にあたっては更に周到な計画の立案に心掛け、研究の実施にあたっては十分慎重を期することを誓い、ここに動物愛護の精神にもとらぬ方向で努力致すことを申し述べ、式辞とさせて頂く次第であります。

昭和63年 9月19日

三重大学医学部長 杉 山 陽 一

次いで参列者により献花、終りに坂本 弘動物実験施設長の謝辞があり、昭和63年度実験動物慰霊式は滞りなく終了することが出来ました。ここに、実験動物慰霊式参列者の方々に関係者一同心から御礼申し上げます。

(昭和63年11月1日発行「医学部ニュース」に掲載されたものを収録した)

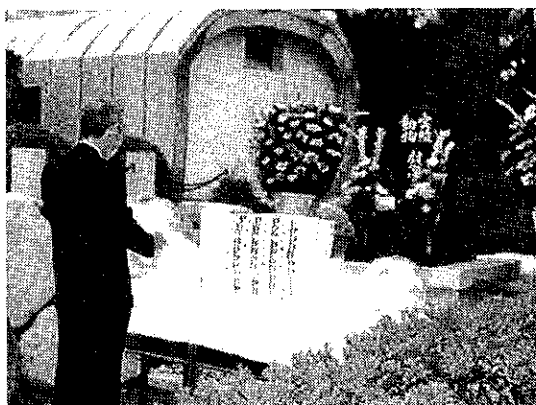


写真1：第4回実験動物慰霊式
杉山陽一医学部長式辞

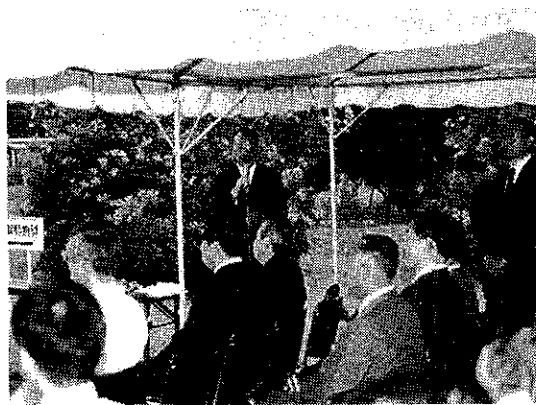


写真2：坂本 弘 動物実験施設長挨拶

動物実験施設を利用した各講座の研究業績

第 1 生 理 学

〔口頭発表〕

- 1) マウスの成長・発達に及ぼすホルモンと栄養の影響（遺伝性侏儒症マウスを用いた解析）：吉田 豪, 日本生理学会, 1988. 4, 和歌山。
- 2) 遅れた時計を持ったねずみ—マウスの成長遅延症—：吉田 豪, 日本基礎老化学会, 1988. 9, 伊勢原。

薬 理 学

〔口頭発表〕

- 1) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤の血管 cyclic GMP系に及ぼす影響：松島 聡, 田中利男, 日高弘義, 第17回日本脈管作動物質学会, 1988. 2, 東京。
- 2) 細胞内カルシウム結合蛋白質の疎水性領域と分子機能発現機構：田中利男, 中谷 中, 山川伸隆, 高井 城, 伊藤正明, 鹿野和久, 日高弘義, 第61回日本薬理学会総会, 1988. 3, 福岡。
- 3) トロンビン刺激血小板における二種のリン酸化ミオシンについて：中 充子, 西塔正広, 伊藤宏雄, 山門敏志, 日高弘義, 第61回日本薬理学会総会, 1988. 3, 福岡。
- 4) ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカーのカルシウム依存性環状ヌクレオチド ホスジエステラーゼ阻害作用における構造活性相関：松島 聡, 田中利男, 西川政勝, 日高弘義, 第61回日本薬理学会総会, 1988. 3, 福岡。
- 5) The effects of juzen-taiho-to on the experimental tumors in mice and its antitumor mechanism : H. Ito, Fourth International Conference on Immunopharmacology, 1988. 5, 大阪。

- 6) カルモデュリン阻害剤W-7によるカルモデュリン機能発現機構の解析：山川伸隆, 中谷中, 西村有平, 田中利男, 日高弘義, 第50回日本生化学会中部支部例会, 1988. 5, 名古屋。
- 7) カルモデュリンの分子発現機構とカルモデュリン阻害剤W-7の結合部位：田中利男, 中谷中, 山川伸隆, 日高弘義, 第73回日本薬理学会近畿部会, 1988. 6, 徳島。
- 8) Binding sites and actions of intracellular calcium antagonists：田中利男, 日高弘義, Calcium Protein Signaling 88, 1988. 7, 名古屋。
- 9) Phosphorylation of myosin by protein kinase C：中 充子, 稲垣昌樹, 田中利男, 日高弘義, Calcium Protein Signaling 88, 1988. 7, 名古屋。
- 10) Pharmacological study on catalytic domeins of calcium, calmodulin dependent protein kinase：松島 聡, 田中利男, 西塔正広, 日高弘義, Calcium Protein Signaling 88, 1988. 7, 名古屋。
- 11) Calcium ion dependent covalent modification of calmodulin with W-7：中谷中, 山川伸隆, 田中利男, 日高弘義, Calcium Protein Signaling 88, 1988. 7, 名古屋。
- 12) 十全大補湯、小柴胡湯の転移抑制効果及び免疫応答の解析：伊藤 均, 志村圭志郎（動物実験施設）, 第47回日本癌学会総会, 1988. 9, 東京。
- 13) カルシウム結合蛋白質の機能発現機構と疎水性領域：田中利男, 中谷中, 山川伸隆, 高井 城, 広川佳史, 日高弘義, 第61回日本生化学会大会, 1988.10, 東京。
- 14) 血小板のセロトニン取り込み反応とCキナーゼ：中 充子, 田中利男, 日高弘義, 第61回日本生化学会大会, 1988.10, 東京。
- 15) ジヒドロピリジン系 Ca^{2+} チャンネルブロッカーの細胞情報伝達系に対する作用：松島 聡, 田中利男, 日高弘義, 第61回日本生化学会大会, 1988.10, 東京。
- 16) カルモデュリン-W-7 複合体を用いたカルモデュリン機能発現機構の解析：中谷中, 山川伸隆, 田中利男, 日高弘義, 第61回日本生化学会大会, 1988.10, 東京。

- 17) カルモデュリンのドメイン機能に関する分子薬理学的解析：田中利男, 中谷 中, 山川伸隆, 日高弘義, 第74回日本薬理学会近畿部会, 1988.11, 岐阜。
- 18) 抗腫瘍作用増強及び副作用軽減効果よりみた漢方方剤の役割：伊藤 均, 第2回日本漢方治療シンポジウム, 1989. 1, 東京。
- 19) Molecular properties of calcium binding proteins from bovine cardiac muscle : 木瀬英明, 中 充子, 藤田祐一, 田中利男, International Symposium on Information Transduction and Processing in Biological Systems, 1989. 3, 徳島。
- 20) 心筋由来アネキシンの精製と性質について：中 充子, 木瀬英明, 藤田祐一, 田中利男, 第62回日本薬理学会総会, 1989. 3, 京都。
- 21) 牛脳細胞蛋白質の金属キレートアフィニティークロマトグラフィー：松島 聡, 加藤晶俊, 中谷 中, 和賀志郎, 田中利男, 第62回日本薬理学会総会, 1989. 3, 京都。

〔論文発表〕

- 1) いわゆる第二世代カルシウム拮抗薬の分子薬理学：田中利男, 日高弘義

細胞内Ca²⁺は根源的な細胞機能の決定的な調節因子であるが、最近このCa²⁺の作用を制御する新しいカルシウム拮抗薬がいくつか見出されつつある。すなわち、従来のCa²⁺チャンネルブロッカーやCa²⁺放出チャンネル作用薬に加え、カルモデュリン阻害剤、ミオシン軽鎖リン酸化酵素阻害剤、プロテインキナーゼC阻害剤などである。これらの薬物と作用分子の構造と機能について解説する。

細胞工学, 7 (5), 395-403, 1988

- 2) 細胞内カルシウムシグナリングとその制御：田中利男, 日高弘義

細胞内カルシウム情報伝達機構は以前考えられていたより複雑な構築により形成されていることが明らかにされつつある。たとえば、カルモデュリン、カルシウムプロテアーゼ、プロテインキナーゼCがおもなCa²⁺作用点とされているが、これらは相互に影響を与えることが示され、その生理学的意義の解析は困難である。そこで、筆者らはそれぞれの系に選択性をもつ薬物（カルモデュリン阻害剤 W-7 およびミリオン軽鎖リン酸化酵素阻害剤ML-9など）を独自に見だし、これらを使用することにより、細胞内カルシウムシグナリングの分子制御を試みた。

蛋白質・核酸・酵素, 33 (12), 2207-2216, 1988

3) Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle : Toshio Tanaka, Tomohiko Ishikawa, Masatoshi Hagiwara, Koji Onoda, Hiroo Itoh, Hiroyoshi Hidaka.

The effects of cilostazol (OPC-13013, 6- [4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl) butoxy] -3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone) on cyclic nucleotide metabolism and Ca^{2+} -induced contraction of intact and skinned rabbit arterial smooth muscles were investigated. The concentrations of cilostazol producing 50% inhibition of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase and Ca^{2+} -dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase were $0.4 \mu M$ and above $100 \mu M$, respectively. This compound has no significant effect on adenylate cyclase in concentrations of up to $100 \mu M$. Addition of cilostazol increased significantly the cAMP content without significant effect on cyclic guanosine monophosphate level of rabbit thoracic aorta in the presence of forskolin. Moreover, the ED_{50} value of cilostazol in relaxation of rabbit mesenteric arterial strips was decreased selectively by addition of $0.01 \mu M$ forskolin, which alone at this concentration has no effect on vascular contraction. Cilostazol of up to $30 \mu M$ did not suppress the Ca^{2+} -induced contraction of the chemically skinned rabbit mesenteric artery. Therefore, cilostazol may produce the relaxation of intact vascular smooth muscle by its inhibition of cyclic adenosine monophosphate hydrolysis. *Pharmacology*, 36, 313-320, 1988

4) Calmodulin-dependent calcium signal transduction : Toshio Tanaka.

Calmodulin (CaM) is a ubiquitous, intracellular calcium-receptive protein. Biopharmacological studies using CaM antagonists suggest that CaM is involved in mechanisms of stimulus-induced cellular responses such as smooth muscle contraction, secretion of nonmuscle cells and cell proliferation. Results with these CaM antagonists, hydrophobic fluorescent probes, hydrophobic chromatography, and alternative activators of Ca^{2+} , CaM-dependent enzyme revealed that calcium ion induces conformational changes in CaM that expose hydrophobic regions on the surface of the molecule, and these regions may act as sites of interaction with its target enzymes and CaM antagonists. Moreover, a similar molecular mechanism of calcium signal transduction was also observed with other calcium-modulated proteins such as troponin C and S100 protein.

Japan. J. Pharmacol., 46, 101-107, 1988

5) Inhibition of human platelet secretion and of Ca^{2+} , calmodulin-dependent protein phosphorylation by the antiallergic agent GMCHA : Toshio Tanaka, Masahiro Saitoh, Masaaki Ito, Tomoyasu Shin, Michiko Naka, Koichi Endo, Hiroyoshi Hidaka.

Calcium ion-dependent interaction with purified calmodulin (CaM), of a potent inhibitor of histamine release from mast cells, *trans*-4-guanidinomethyl-cyclohexanecarboxylic acid *p*-tertbutylphenylester (GMCHA), was investigated using 5-(dimethylamino)-1-naphthalenesulfonyl-calmodulin (dansyl-CaM). GMCHA undergoes a fluorescence increase with the Ca^{2+} -dansyl-CaM complex but there is no significant change in the dansyl-CaM fluorescence with GMCHA, up to a $10\ \mu\text{M}$ in the absence of calcium ion. This suggests that binding of GMCHA to CaM is Ca^{2+} -dependent on the apparent K_d is approximately $1\ \mu\text{M}$. GMCHA suppressed the fluorescence of the hydrophobic probe 8-anilino-1-naphthalenesulfonate (ANS), in the presence of Ca^{2+} -CaM complex, with an IC_{50} value of $3\ \mu\text{M}$.

[^3H] N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide (W-7) bound to the purified CaM was displaced, in a concentration dependent manner by GMCHA, the K_i value of GMCHA against the binding of W-7 to CaM was $2.3\ \mu\text{M}$, and there was a selective inhibition of the Ca^{2+} -CaM induced activation of enzymes such as myosin light chain kinase. Increasing the CaM concentration in the presence of Ca^{2+} overcame the GMCHA-induced inhibition of myosin light chain kinase activation, with a K_i value of $2.7\ \mu\text{M}$. GMCHA at these concentrations is effective in inhibiting the release of histamine from mast cells. Moreover, this compound suppresses platelet secretion and relaxes vascular strips, at concentrations similar to those seen with the CaM interacting action and characteristic of CaM antagonists such as W-7.

GMCHA also inhibits the Ca^{2+} , CaM-dependent myosin light chain phosphorylation of human platelets. These results suggest that GMCHA, a potent inhibitor of histamine release from mast cells, suppresses platelet secretion, relaxes vascular smooth muscle and inhibits Ca^{2+} , CaM-dependent protein phosphorylation, all at similar concentrations.

Biochemical Pharmacology, 37(13), 2537-2542, 1988

6) Molecular regulation of calcium, calmodulin-dependent myosin phosphorylation : Toshio Tanaka, Tomohiko Ishikawa, Satoshi Matsushima, Hiroyoshi

Hidaka.

The calcium ion plays a critical role in vascular smooth muscle contraction and platelet activation as a second messenger. Increase in the intracellular calcium ion concentration induced by various agonists is due to the release from intracellular calcium stores and/or influx of extracellular calcium ions.

It is generally accepted that intracellular calcium ion function in smooth muscle and nonmuscle cells is mostly regulated through calcium, calmodulin-dependent protein kinases and ultimate modulation of the extent of protein phosphorylation. To investigate the molecular mechanisms involved in the calcium regulated system in smooth muscle cells and platelets, we developed selective inhibitors of each process of the calcium, calmodulin-dependent protein phosphorylation system. The major mechanism for calcium activation of contractile proteins in vertebrate skeletal and cardiac muscle is a system consisting of calcium regulation of thin filaments by troponin-tropomyosin. However, contractile activity in smooth muscle and nonmuscle cells is thought to be primarily regulated by calcium, calmodulin-dependent myosin light-chain phosphorylation. The biochemical processes of the calcium, calmodulin-dependent regulatory system in the microcirculation have though proved difficult to study. Here, we provide data on two selective inhibitors of myosin light-chain phosphorylation, which have different sites of action and are potent vasorelaxants and platelet inhibitors. These compounds are N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide (W-7) and 1-(5-chloronaphthalenesulfonyl)-1H-hexahydro-1, 4-diazepine (ML-9).

Springer-Verlag (Tokyo), 433-437, 1988

7) Cell type-specific expression of protein kinase C isozymes in the rabbit cerebellum : Hiroyoshi Hidaka, Toshio Tanaka, Koji Onoda, Masatoshi Hagiwara, Masato Watanabe, Hisataka Ohta, Yasuhiko Ito, Masato Tsurudome, Toshimichi Yoshida.

Monoclonal antibodies raised against rabbit brain protein kinase C were classified into at least three types, MC-1a, MC-2a, and MC-3a, which selectively interact with hydroxyapatite column chromatographically resolved isozymes type I, II, and III of protein kinase C, respectively, determined on the basis of immunoblotting experiments. Immunoprecipitating analysis revealed that MC-1a, -2a, and -3a interacted with protein kinase C expressed in the brain

and MC-2a, and -3a, but MC-1a immunoprecipitated the protein kinase from rabbit spleen. Immunocytochemical localization of the protein kinase isozymes in the rabbit cerebellum and spleen was studied using these monoclonal antibodies. Staining with MC-1a was restricted to Purkinje cells of the rabbit cerebellum, and there was no reaction product in the Purkinje cells with either MC-2a or MC-3a. Cells in the granular layer of the cerebellum were labeled with MC-2a, and oligodendroglia in the white matter of the cerebellum was stained with MC-3a. The rabbit spleen contained no product reacting with MC-1a, but MC-2a and MC-3a reacted with lymphocytes in the mantle zone and the periarterial lymphatic sheath of the white pulp, respectively. These results suggest that expression of the protein kinase C isozyme in the rabbit cerebellum may depend on the cell type.

The Journal of Biological Chemistry, 263(10), 4523-4526, 1988

8) Antitumor effects of Juzen-taiho-to (TJ-48) and other Kampo medicines :
Hitoshi Ito, Keishiro Shimura

We investigated the effects of aqueous extracts of Juzen-taiho-to (TJ-48, 十全大補湯), Sho-saiko-to (TJ-9, 小柴胡湯), Hochu-ekki-to (TJ-41, 補中益氣湯), Chorei-to (TJ-40, 猪苓湯), and Ninjin-to (TJ-32, 人參湯) on implanted tumor cells in mice, and their mechanisms of tumor inhibition.

In Recent advances in the pharmacology of Kampo medicines, Edited by Hosoya, E. et al., 281-290, Excerpta Medica, 1988

9) Immunostimulative antitumor effects of β -D-glucans and chitin substances isolated from some medicinal mushrooms : Takashi Mizuno, Hirokazu Kawagishi, Hitoshi Ito, Keishiro Shimura

Two groups of antitumor polysaccharides from three medicinal mushrooms, "Mannentake", "Maitake" and "Himematsutake", every the cultured fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa* and *Agaricus blazei*, were respectively extracted with hot water. One group was a neutral glycan F1-la-1 β , Flo-a- β ₁ and Flo-a- β , and another was an acidic glycan FA-la- β , FA-la- β ₁ and FA-la- β . Common structure of both active neutral and acidic glycans were estimated to have a (1 \rightarrow 6) -D-gluco-sylbranch on the β -(1 \rightarrow 3)-D-glucan chain.

Three kinds of antitumor heteroglycans, water-insoluble each FIII-2-b

fractions, were obtained from the above-residue of the same mushrooms by the 5% NaOH extraction.

Chitosan preparations were obtained from three mushrooms, and then anti-tumor screening test carried out according to Sarcoma 180, solid type/mice, in i.p. route method. Antitumor activities of our chitosan preparations could not find.

Commercial chitin substances, such as chitin, chitosan, and the related N-acetylchitooligosaccharides (DP 2~6) and chitooligosaccharides (DP 2~6) prepared from a creb-crust, had no remarkable antitumor effect on Sarcoma 180/mice in i.p. route.

Bull. Fac. Agr. Shizuoka Univ., 38, 29-35, 1988

- 10) Immunocytochemical evidence for translocation of protein kinase C in human megakaryoblastic leukemic cells : Synergistic effects of Ca^{2+} and activators of protein kinase C on the plasma membrane association : Takahiko Ito, Toshio Tanaka, Toshimichi Yoshida, Koji Onoda, Hisataka Ohta, Masatoshi Hagiwara, Yasuhiko Ito, Michinori Ogura, Hidehiko Saito, Hiroyoshi Hidaka.

Immunological analysis using monoclonal antibodies against subspecies of protein kinase C revealed the predominant expression of the isozyme, type II, in human megakaryoblastic leukemic cells. We investigated the effects of phorbol diester 12-*O*-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA), the Ca^{2+} ionophore ionomycin and synthetic diacylglycerol 1-oleoyl-2-acetyl-glycerol (OAG) on the immunocytochemical localization of protein kinase C in these cells. Indirect immunofluorescence techniques revealed the enzyme to be located in a diffuse cytosolic pattern, in the intact cells. When the cells were exposed to 100 nM TPA, the immunofluorescent staining was translocated from the cytoplasm to the plasma membrane. The translocation was protracted and staining on the membrane decreased in parallel with the Ca^{2+} , phospholipid-dependent protein kinase activity. Treatment of the cells with 500 nM ionomycin caused an apparent translocation comparable with that seen with TPA, however, this translocation was transient and most of the cytosolic staining was within 60 min. We also found that 30 μ g/ml OAG did not have significant effects on distribution of the staining, but rather acted synergistically on the translocation with the suboptimal concentration of 100 nM ionomycin. A similar synergism

was also observed with 10 nM TPA and 100 nM ionomycin. These results obtained *in situ* provide evidence that intracellular Ca^{2+} and diacylglycerol regulate membrane binding the enzyme *in vivo*.

The Journal of Cell Biology, 107, 929-937, 1988

- 11) Selective inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase from various human tissues by milrinone, a potent cardiac bipyridine : Masaaki Ito, Toshio Tanaka, Masahiro Saitoh, Hiroshi Masuoka, Takeshi Nakano, Hiroyoshi Hidaka.

We observed the effects milrinone, an inotropic agent prescribed to treat congestive heart failure, on cyclic nucleotide messenger systems in various human tissues *in vitro*. Cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs) from the human heart were separated into three isoforms, FI, FII and FIII, by DEAE-cellulose chromatography. Milrinone proved to be a potent and selective inhibitor of human cardiac FIII PDE, a "low Km" enzyme for cyclic AMP (cAMP-PDE). The IC_{50} value for the inhibition of FIII PDE was $0.42 \mu\text{M}$, while those of FI and FII PDEs, "high Km" enzymes, were 38 and $19 \mu\text{M}$, respectively. Kinetic studies showed that milrinone inhibited the activity of FIII PDE, competitively with respect to cAMP, and the K_i was $0.15 \mu\text{M}$. Milrinone in doses to $100 \mu\text{M}$ had no effect on human cardiac cAMP-dependent protein kinase and adenylate cyclase. The activity of cAMP-PDEs from human platelets and the aorta, as well as that from heart, were potently inhibited by milrinone, with much the same IC_{50} values. Cyclic AMP-PDEs from human kidney, liver and lung were not readily inhibited by milrinone, and the IC_{50} values of cAMP-PDEs from these tissues were about 7-30-fold higher than that from heart. On the other hand, papaverine had a relatively lesser selectivity for any of the cAMP-PDEs. All these results suggest that milrinone exerts inotropic effects by inhibiting cAMP-PDE selectively in the human heart tissues and that this compound can be used to evaluate different forms of cAMP-PDEs present in human tissues.

Biochemical Pharmacology, 37(10), 2041-2044, 1988

- 12) Inhibition of calmodulin function by CV-159, a novel dihydropyridine compound : Hayato Umekawa, Kaoru Yamakawa, Kazuo Nunoki, Norio Taira, Toshio Tanaka, Hiroyoshi Hidaka.

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylic acid methyl

6-(5-phenyl-3-pyrazolyloxy)hexyl ester (CV-159), a new compound synthesized from dihydropyridine, was examined for its effect on calmodulin (CaM) function. The concentration of CV-159 producing 50% inhibition of Ca^{2+} /CaM activated myosin light chain kinase (MLC kinase) was $6.2 \mu\text{M}$. The apparent K_i value of CV-159 was $0.8 \mu\text{M}$ for MLC kinase. On the other hand, the concentration of CV-159 producing 50% inhibition of Ca^{2+} /CaM activated cyclic nucleotide phosphodiesterase (Ca^{2+} -PDE) was $0.55 \mu\text{M}$. CaM antagonized competitively the CV-159-induced inhibition of activation of both MLC kinase and Ca^{2+} -PDE. Interaction of CV-159 with CaM was also demonstrated by fluorescence studies using dansyl-CaM (5-dimethylaminonaphthalene-1-sulfonylated CaM). CV-159 produced a decrease in fluorescence intensity of dansyl-CaM, in a Ca^{2+} -dependent fashion, and the concentration of this drug producing 50% inhibition of dansyl-CaM fluorescence was $1.2 \mu\text{M}$. However, the concentration of nifedipine producing 50% inhibition of MLC kinase exceeded $100 \mu\text{M}$. CaM did not antagonize the nifedipine-induced inhibition of Ca^{2+} -PDE. These results suggest that the action of CV-159 is unique in that it inhibits both Ca^{2+} -PDE and MLC kinase, through interaction with calmodulin. CV-159 seems to be a different class of drug from known dihydropyridine compounds.

Biochemical Pharmacology, 37(18), 3377-3381, 1988

- 13) Putative binding site(s) of 1-(5-isoquinolinesulfonyl)-2-methylpiperazine (H-7) on protein kinase C: Hisataka Ohta, Toshio Tanaka, Hiroyoshi Hidaka.

Protein phosphorylation is a major mechanism controlling intracellular events in mammalian tissues, as related to external physiological stimuli. Protein kinase C, an enzyme activated by calcium ion, phosphatidylserine and diacylglycerol, phosphorylates various protein substrates and relays transmembrane signalling in diverse Ca^{2+} -dependent cellular responses. As the manipulation of protein kinase by synthetic compounds should have profound effects on various cell functions, we developed selective inhibitors of protein kinase C, 1-(5-isoquinolinesulfonyl)-2-methylpiperazine (H-7). Studies using H-7 suggested that protein kinase C may play an important regulatory role in the function of various tissues and cells, including human platelets and acinar cells of the pancreas. However, the precise binding site of H-7 on protein kinase C had to be determined. As H-7 inhibits phosphotransferase

activities, competitively with ATP, it is desirable to use reagents that covalently modify the catalytic regions when attempting to identify the H-7 binding site on protein kinase C. We used 5'-p-fluorosulfonyl-benzoyl adenosine (FSBA) and 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB) in the present study. The reactive sulfonyl fluoride of FSBA locates in a position analogous to the γ -phosphate of ATP and so has been used as an affinity label for a number of kinases, synthetase, and dehydrogenases. DTNB, a sulfhydryl-directed reagent was reported to inhibit protein phosphotransferase activity of the catalytic site, thereby suggesting that a cysteine residue is situated at or near the active site. We analysed the competitive protection of H-7 to these affinity labeling agents and found evidence for the interaction of the isoquinolinesulfonamide with the catalytic site of protein kinase C. Thus, information of drug binding site(s) on the protein kinase was gained.

Biochemical Pharmacology, 37(13), 2704-2706, 1988

- 14) Modulation of tyrosine phosphorylation of p36 and other substrates by the S-100 protein : Masatoshi Hagiwara, Masahiro Ochiai, Koji Owada, Toshio Tanaka, Hiroyoshi Hidaka.

The inhibitory effects of Ca^{2+} -binding proteins on tyrosine phosphorylation of p36 protein isolated from bovine intestinal epithelium by immunoprecipitated p130^{src} were investigated. S-100 protein dose dependently inhibited the p36 phosphorylation, and calmodulin weakly depressed the phosphorylation, whereas parvalbumin and troponin C had no significant effects.

The S-100 preparation purified from bovine brain did not contain phosphatase activity or ATPase activity. The concentration of ATP did not affect the S-100-mediated inhibition of phosphorylation but the substrate protein, p36, reversed the inhibition. S-100 similarly inhibited the tyrosine phosphorylation of p36 by p60^{src} but did not affect the p36 phosphorylation by protein kinase C. S-100 inhibited the tyrosine kinase activity of p130^{src} using the other substrates tested as well. These results suggest that S-100 interacts with the substrate binding site of retroviral tyrosine-specific protein kinases and may play a regulatory role in the tyrosine phosphorylation.

The Journal of Biological Chemistry, 263(13), 6438-6441, 1988

- 15) Differential effects of flavonoids as inhibitors of tyrosine protein kinases

and serine/threonine protein kinases : Masatoshi Hagiwara, Shigeo Inoue, Toshio Tanaka, Kazuo Nunoki, Masaaki Ito, Hiroyoshi Hidaka.

The inhibitory potencies of bioflavonoids on various tyrosine protein kinases and serine/threonine protein kinases were investigated. The phosphotransferase activity of an oncogene product, pp130^{trk}, and a growth factor receptor, insulin receptor, were inhibited by myricetin, a derivative of quercetin. However, tyrosine kinase activity in the particulate fraction from human platelets (PM-TPK) was resistant to myricetin. Apparent K_i values of myricetin for tyrosine protein kinases of pp130^{trk} and insulin receptor were 1.8 and 2.6 μM , respectively. The K_i values for serine/threonine kinase activities of myosin light chain kinase (MLC-kinase), casein kinase I, casein kinase II, cAMP-dependent protein kinase, and protein kinase C were 1.7 μM , 9.0 μM , 0.6 μM , 27.5 μM , and 12.1 μM , respectively. Lineweaver-Burk plots revealed that myricetin competitively inhibits pp130^{trk} tyrosine kinase, myosin light chain kinase, casein kinase I and II with ATP, but does not inhibit other protein kinases. Since myricetin is a hydroxylated derivative of quercetin, the inhibitory effects of a series of seven flavonoids with various numbers of hydroxy residues were examined. Structure activity studies exhibited that the inhibitory potencies of the flavonoids for tyrosine kinases of pp130^{trk} and insulin receptor correlated with the number of hydroxy residues on the flavone rings ($\gamma = 0.974$ and 0.926 , respectively), whereas the hydroxylation influenced to a lesser extent the inhibitory potencies for serine/threonine protein kinase. The hydroxy residues at position 3' and 5' did not affect the activities of cAMP-dependent protein kinase, and protein kinase C, and the hydroxylation at position 5' is detrimental for the inhibition of MLC-kinase, and casein kinase I and II. Thus, flavonoids may be useful tools to elucidate the active site of tyrosine and serine/threonine protein kinases.

Biochemical Pharmacology, 37(15), 2987-2992, 1988

第 1 病 理 学

[口頭発表]

- 1) 培養細胞有糸分裂に及ぼす抗ダイニン抗体顕微注射の影響 : 吉田利通, 勝田浩司, 伊豆津

公作, 第77回日本病理学会総会, 1988. 5, 札幌。

- 2) 肝細胞内自由 Ca^{2+} 濃度—正常ラット肝細胞とラット腹水肝癌細胞の比較—: 村田哲也, 吉田利通, 高成秀樹, 伊豆津公作, 第77回日本病理学会総会, 1988. 5, 札幌。
- 3) 初代培養肝細胞内自由カルシウムイオン濃度の測定: 村田哲也, 吉田利通, 伊豆津公作, 第4回初代培養肝細胞研究会, 1988. 6, 東京。
- 4) 正常ラット肝細胞およびラット腹水肝癌細胞内自由カルシウムイオン濃度の測定: 村田哲也, 伊豆津公作, 鈴木司郎 (第三内科), 第24回日本肝臓学会総会, 1988. 7, 東京。
- 5) 正常細胞と癌細胞のサイトソル自由 Ca^{2+} 濃度の比較: 村田哲也, 吉田利通, 高成秀樹, 伊豆津公作, 第41回日本細胞生物学会大会, 1988.11, 名古屋。
- 6) 正常細胞と癌細胞のサイトソル自由 Ca^{2+} 濃度及びpH: ラット肝細胞と腹水肝癌細胞での測定: 村田哲也, 吉田利通, 高成秀樹, 伊豆津公作, 第78回日本病理学会総会, 1989. 3, 京都。

{ 論文発表 }

- 1) Cytosolic free calcium ion concentrations of normal hepatocytes and ascites hepatoma cells in rats. : Tetsuya Murata.

正常ラット肝初代培養細胞と3種類のラット腹水肝癌細胞 (AH7974, AH60C, AH414) のサイトソル自由 Ca^{2+} 濃度 (以下 $[\text{Ca}^{2+}]_i$) を最終濃度 $10\mu\text{M}$ の fura-2/AM を用いて測定した。正常肝細胞の平均 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は $25\pm 38\text{ nM}$ であったのに対し, 初代培養の AH7974, AH60C, AH414 の平均 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ はそれぞれ $88\pm 122\text{ nM}$, $66\pm 104\text{ nM}$, $50\pm 85\text{ nM}$ といずれも正常肝細胞に比して有意に高く, かつ分散も大きかった。上記4種の細胞に関しては $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は細胞分裂指数とほぼ正の相関を示し, 3種の癌細胞に関しては $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は移植後平均生存日数と負の相関を示した。*in vitro* でAH7974を継代すると, 細胞分裂指数は一定に保たれるが $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は $50\pm 89\text{ nM}$ まで低下し, 特に2回以上 *in vitro* で継代したものでは $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は $29\pm 41\text{ nM}$ にまで低下し, 正常肝細胞との間に差がなくなった。この細胞を一旦腹腔内に戻し再度採取し直すと $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は $109\pm 162\text{ nM}$ と元の値を取り戻した。同一細胞の経時的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化を30秒毎に15分間測定したが, 正常・癌いずれの初代培養細胞についても $[\text{Ca}^{2+}]_i$ はほぼ一定に保たれていた。

上記の如く腹水肝癌細胞の初代培養では, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は正常肝細胞に比して高く, 分裂指

数と癌細胞の悪性度に比例したが、癌細胞を *in vitro* で継代するとその関係は失われた。
Mie Med. Jour., 38 (2), 243-258, 1988

第 2 病 理 学

〔口頭発表〕

- 1) 成熟ラット培養心筋における筋原線維形成：今中恭子, 中野 起, 吉田利通, 矢谷隆一, 第77回日本病理学会総会, 1988.5, 札幌。
- 2) 人癌組織からテネインの抽出とその同定：吉田利通, 沖中 務, 矢谷隆一, 坂倉照好, 第47回日本癌学会総会, 1988.9, 東京。
- 3) ヒト癌組織からテネインの抽出とその同定：沖中 務, 吉田利通, 矢谷隆一, 坂倉照好, 第78回日本病理学会総会, 1989.3, 京都。

衛 生 学

〔論文発表〕

- 1) 騒音の脳内モノアミン含量に及ぼす影響：和田敏裕

11週齢の雄性マウスを非曝露群13匹, 騒音30分曝露群14匹, 同4時間曝露群13匹に分けた。騒音は広帯域騒音100dB(C)で曝露した。マイクロウェーブ頭部照射によりと殺し、脳を摘出した。摘出脳を大脳皮質, 中脳+間脳+線条体+海馬(中脳分画), 小脳および橋+延髄の4部位に分割した。諸治らの方法を一部改変し、これらの試料からモノアミンおよびその代謝産物を測定した。

中脳分画および橋+延髄のNE含量は30分曝露群が非曝露群に比して低値を示し、4時間曝露群が30分曝露群に比して高値を示した。中脳分画のDA含量は30分曝露群が非曝露群に比して低値を示し、4時間曝露群が非曝露群もしくは30分曝露群に比して高値を示した。中脳分画の5-HT含量は4時間曝露群が非曝露群もしくは30分曝露群に比して高値を示した。大脳皮質の5-HIAAおよびHVA含量は4時間曝露群が非曝露群もしくは30分曝露群に比して低値を示した。中脳分画の5-HIAA含量は30分曝露群もしくは4時間曝露群が非曝露群に比して低値を示した。中脳分画のHVA含量は4時間曝露群が30分曝露群

に比して低値を示した。

以上の成績から、騒音曝露は脳内モノアミン代謝に影響を与え、また曝露の時間経過に伴ってその影響の仕方が変化することを明らかにした。

三重医学, 33 (1) : 1-9, 1989

2) 脳内モノアミン含量に及ぼす2種と殺法の比較: 和田敏裕, 滝川 寛, 坂本 弘

11週齢の雄性マウスを5匹ずつの2群に分けた。このうち、1群はドライアイスアセトンに投入してと殺し、 -70°C で保存した。保存後、気温 4°C の室内で自然解凍させ、迅速に脳を摘出した(ド群)。いま1つの群は頭部にマイクロウェーブを照射してと殺し、常温で迅速に脳を摘出した(マ群)。両群とも摘出脳を大脳皮質、中脳+間脳+線条体+海馬(中脳分画)、小脳および橋+延髄の4部位に分割し、 -70°C で保存した。これらの試料から、唐沢らの方法を応用した諸治らの方法を一部改変し、モノアミンおよびその代謝産物の抽出および定量を行った。

大脳皮質のDAおよび5-HT、中脳分画のDAおよび5-HT、小脳のNEおよび5-HT、橋+延髄の5-HTの各含量はド群に比して、マ群の測定値が高かった。一方、大脳皮質のNM, DOPAC, 3-MTおよび5-HIAA、中脳分画のNM, DOAPC, 3-MT, 5-HIAAおよびHV Aの各含量はド群に比して、マ群の測定値が低かった。

以上の成績から、マ群ではモノアミンの分解酵素が不活化されたため、モノアミン含量はド群よりも高値に、代謝産物含量はド群よりも低値に測定されたと考察した。

三重医学, 32 (4) : 431-436, 1989

公衆衛生学

〔口頭発表〕

- 1) モルモット実験喘息の遅延性反応に及ぼす NO_2 の影響: 北島正義, 仲野弥和, 今井正之, 富田泰子, 吉田克巳, 第47回日本公衆衛生学会総会, 1988.9, 札幌。

〔論文発表〕

- 1) モルモット実験喘息の遅発性反応に及ぼす NO_2 の影響: 北島正義, 今井正之, 近藤真由美, 仲野弥和, 吉田克巳

0.5ppmの NO_2 を連続3日間、その後1日4時間ずつを計13日間、総計112時間と言う比較的短期間の NO_2 曝露がモルモットの実験喘息(遅発性反応)の惹起に与える影響につ

いて、呼吸曲線の各種の指標値についての数値的な検討によって微細な変化を検出することを旨とする形で実験を行ったところ、異種アルブミンによる経気道感作が成立したと考えられる段階での抗原の経気道チャレンジ（第4回目のアルブミン吸入）終了後、感作より時間的に遅延した呼吸困難反応の有無を11時間にわたって検討した。即時型の反応より遅延した時間的關係で起ってくる呼吸曲線上の変化と言う観点でこれを見たときに、比較的低濃度かつ短時間のNO₂負荷によって、遅延性の頻呼吸、呼出の延長、呼吸振幅の低下が観察され、呼吸曲線型値による評価でも呼吸困難症状の程度の上昇が認められた。

これらの結果は、今回新たに使用した digital 値化によって微細な変化を数値的解析に検出するという手段によったものであるが、このようにNO₂曝露によって、遅延性の反応と考えられる呼吸困難症状の程度が上昇することを観察した。

三重大学環境科学研究紀要, 12, 17-22, 1988

第 1 内 科 学

〔口頭発表〕

- 1) 腹腔鏡による家兎肝表面像の観察 -CC14投与後の経時的変化- : 坂本敦司, 小笠原誠, 青沼宏深, 宮崎光一, 山田昌信, 村山 卓, 高瀬幸次郎, 為田鞆彦, 小坂義種 (検査医学), 第36回日本消化器内視鏡学会総会, 1988.10, 京都。
- 2) 家兎の実験的肝障害における腹腔鏡像と組織所見の対比: 坂本敦司, 青沼宏深, 宮崎光一, 村山 卓, 高瀬幸次郎, 為田鞆彦, 中野 昶, 小坂義種 (検査医学), 第31回日本消化器内視鏡学会東海地方会, 1988.11, 名古屋。
- 3) 肝硬変進展過程における肝表面像の解析 -CC14負荷家兎モデルを用いて- : 坂本敦司, 高瀬幸次郎, 為田鞆彦, 小坂義種 (検査医学), 第6回中部肝臓研究会, 1989.1, 名古屋。

〔論文発表〕

- 1) Clinical experience of percutaneous coronary angiography in cases with coronary artery disease : Tokuji Konishi, Masaaki Inden and Takeshi Nakano
Direct visualization of the coronary arteries was performed by using a new ultrathin angioscopic catheter system in experimental animals and 4 patients with coronary artery disease during percutaneous transluminal coronary

angioplasty (PTCA). In this catheter system, inspection of the coronary arteries was achieved during washout of blood by bolus infusion of 8-10 ml of saline into the coronary artery through the guide catheter. In the preliminary experience with this coronary angioscopic system, there were some limitations. In 2 patients, removal of coronary blood by manual injection of saline was not adequate, and diagnostic TV images could not be obtained. In 2 patients with tortuous coronary arteries, the catheter could not pass to the atheromatous plaques owing to lack of flexibility of the fiberoptic catheter. Furthermore, angina pectoris occurred in 2 patients during angioscopy, owing probably to interference with coronary blood flow by the guide catheter and/or fiberoptic catheter itself. For future clinical applications of coronary angioscopy, further improvements in the instrument are necessary.

Angiology 40 (1), 18-23, 1989

精神神経科学

〔口頭発表〕

- 1) Locus coeruleus in depression-model rats : 井上 桂, 村瀬澄夫, 小森照久, 大谷正人, 川口 茂, 小石沢学, 原田雅典, 北山 功, 鳩谷 龍, 野村純一, 16th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 1988. 8, 西ドイツ。
- 2) Fine structure of the locus coeruleus in the rats subjected to forced running stress : 大谷正人, 坂下 栄, 井上 桂, 中瀬尚幸, 鳩谷 龍, 野村純一, 19th Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, 1988. 8, オランダ。
- 3) Changes of estrogen metabolism by stress : 野村純一, 中瀬尚幸, 石井 博, 清瀬豪久, 山崎一正, 19th Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, 1988. 8, オランダ。
- 4) うつ病モデルラットの青斑核の機能 : 小森照久, 村瀬澄夫, 原田雅典, 北山 功, 井上 桂, 野村純一, 第18回日本神経精神薬理学会, 1988. 9, 広島。
- 5) 強制回転ストレスによるラット脳及び肝における β -受容体の変動 : 中村豊紀, 北山 功,

野村純一, 第12回神経科学学術集会, 1988. 12, 名古屋。

〔論文発表〕

- 1) うつ病モデルラットの青斑核の機能: 村瀬澄夫, 小森照久, 大谷正人, 川口 茂, 小石沢学, 原田雅典, 北山 功, 井上 桂, 野村純一

長期強制走行ストレスを用いてうつ病モデルラットを作成し, その青斑核の機能を様々な角度から検討した。蛍光組織化学的および生化学的検索では, 青斑核のノルエピネフリン量は有意に増加し, 一方チロシン水酸化酵素の活性は有意に低下していた。細胞外記録による電気生理学的検討では, 青斑核ニューロンの自発放電頻度および反対側後肢の電気刺激による誘発放電数が, モデルラットにおいて有意に低下していた。したがってうつ病モデルラットでは, ノルエピネリン量は増加しているもののその合成酵素の活性は低下し, またニューロンの電気活動が低下しており, 青斑核の機能は低下しているものと考えられる。

精神薬療基金研究年報, 19, 62-69, 1988

- 2) Effect of forced running stress on neuron ultrastructure in the rat arcuate nucleus: 大谷正人, 坂下 栄, 村瀬澄夫, 川口 茂, 北山 功, 山寄一正, 鳩谷 龍, 野村純一

雄ラットに強制走行ストレスを加えると, 弓状核の endoplasmic reticular (ER) whorls および multi-lamellar astrocytic wrapping に変化がみられた。2日間のストレスでは, これらの構造が増加したが, 12日間のストレス後に数週間寡動状態に陥ったラットでは, ER whorls は増加しているものの部分的な変性所見が認められた。長期ストレス後に回復したラットでは変性所見はみられなかった。この所見は, 長期のストレスによって弓状核の神経機能の変化が起こることを示唆している。

Mie Medical Journal, 38, 19-29, 1988

第 1 外 科 学

〔口頭発表〕

- 1) 急性膵炎の病理生理の研究 —特に腹腔内および骨髄中の脂肪壊死における膵性PLA₂ およびcolipaseの作用について: 長沼達史, 岡村一則, 伊佐地秀司, 小坂 篤, 水本龍二, 第88回日本外科学会総会, 1988. 4, 新潟。

- 2) 肝広範切除後、残存肝に対する肝動脈遮断の病態と C_0Q_{10} 投与の効果：中川俊一，鈴木卓，吉峰修時，横井 一，野口 孝，川原田嘉文，水本龍二，第88回日本外科学会総会，1988. 4，新潟。
- 3) 急性膵炎における PLA_2 の作用 -特に腎尿細管細胞膜障害について：水本龍二，久留宮隆，長沼達史，岡村一則，伊佐地秀司，喜多豊志，厚生省特定疾患「難治性膵疾患」調査研究班第一回総会，1988. 6，東京。
- 4) 膵広範切除後の微量金属代謝について -特に亜鉛代謝について：水本龍二，木田英也，中村菊洋，東口高志，喜多豊志，厚生省特定疾患「難治性膵疾患」調査研究班第一回総会，1988. 6，東京。
- 5) 肝切除後のビリルビン分画の変動：松田信介，酒井秀精，野口 孝，第10回三重肝胆膵疾患研究会，1988. 6，津。
- 6) 膵広範切除後の骨障害の検討：木田英也，中村菊洋，喜多豊志，川原田嘉文，水本龍二，第25回外科代謝栄養学会，1988. 7，東京。
- 7) 拡大肝切除後の肝機能障害と脂質過酸化反応：野口 孝，吉峰修時，水本龍二，第24回日本肝臓学会総会 シンポジウム 肝細胞障害-その機序をめぐって，1988. 7，東京。
- 8) Pill Hepatomaの研究（第IX報）-minimum doseの検索とEpidermal Growth Factorの関与について：田中 穰，谷川寛自，太田正澄，上原伸一，岩佐 真，今井俊積，富田隆，東 俊策，水本龍二，中久木和也*（*福井医科大学第2病理），第24回日本肝臓学会総会，1988. 7，東京。
- 9) 肝管分枝閉塞肝葉の再生能に関する実験的研究：楠田 司，小倉嘉文，水本龍二，第24回日本肝臓学会総会，1988. 7，東京。
- 10) 拡大肝切除後早期の血清胆汁酸上昇機序に関する実験的研究（第II報）：酒井秀精，田矢功司，野口 孝，川原田嘉文，水本龍二，第24回日本肝臓学会総会，1988. 7，東京。
- 11) 肝動脈、門脈、胆管枝同時永久遮断の病態と許容限界、特にEndotoxin血症および脂過酸化反応の立場から：中濱貴行，中川俊一，吉峰修時，鈴木 卓，野口 孝，川原田嘉文，水本龍二，第24回日本肝臓学会総会，1988. 7，東京。

- 12) 肝汁酸代謝からみた術後急性肝不全の病態：田矢功司, 酒井秀精, 野口 孝, 川原田嘉文, 水本龍二, 第14回急性肝不全治療研究会, 主題 術後急性肝不全の病態と治療, 1988. 7, 東京。
- 13) 膵広範切除後の血清および膵液中亜鉛の変動と膵内外分泌機能との相関：木田英也, 中村菊洋, 東口高志, 喜多豊志, 川原田嘉文, 水本龍二, 第19回日本膵臓学会年次大会, 1988. 7, 長崎。
- 14) 急性膵炎の病理生理の研究 -特に脂肪壊死の発生における膵性phospholipaseA₂およびcolipaseの関与について-：長沼達史, 久留宮 隆, 岡村一則, 伊佐地秀司, 喜多豊志, 水本龍二, 第19回日本膵臓学会年次大会, 1988. 7, 長崎。
- 15) 悪性閉塞性黄疸例に対する術前減黄術の功罪 -実験的、臨床的研究：川原田嘉文, 東口高志, 第11回腹部救急診療研究会, 1988. 9, 仙台。
- 16) 合成女性ホルモンによるラット肝癌の発症(第X報) minimum doseの検索とEpidermal Growth Factorについて：田中 穰, 谷川寛自, 太田正澄, 上原伸一, 岩佐 真, 今井俊積, 富田 隆, 東 俊策, 水本龍二, 第47回日本癌学会総会, 1988. 9, 東京。
- 17) 実験的急性膵炎に対するフサンの効果について：久留宮 隆, 長沼達史, 岡村一則, 伊佐地秀司, 水本龍二, フサン研究会, 1988. 10, 東京。
- 18) 急性無石胆嚢炎におけるFree Radicalsの関与：田岡大樹, 松田信介, 小倉嘉文, 水本龍二, 第30回日本消化器病学会大会, 1988. 10, 鹿児島。
- 19) 膵広範切除後の膵内外分泌機能と微量金属代謝に関する研究 -特に亜鉛代謝について：木田英也, 中村菊洋, 東口高志, 喜多豊志, 水本龍二, 第30回日本消化器病学会大会, 1988. 10, 鹿児島。
- 20) 胆管閉塞肝葉の再生能に関する実験的研究：楠田 司, 小倉嘉文, 水本龍二, 第30回日本消化器病学会総会, 1988. 10, 鹿児島。
- 21) シンポジウム 肝疾患におけるホルモン代謝異常慢性肝障害下での膵内分泌機能とラ氏島細胞の形態変化：中野英明, 水本龍二, 第23回日本肝臓学会西部会, 1988. 12, 金沢。

- 22) 術後肝内胆汁うっ滞症例の病態：田矢功司, 松田信介, 酒井秀精, 中井昌弘, 横井 一, 野口 孝, 川原田嘉文, 水本龍二, 第23回日本肝臓学会西部会, 1988. 12, 金沢。
- 23) 急性膵炎におけるPLA₂の作用 - 特に腎尿細炎細胞膜障害について：水本龍二他, 厚生省特定疾患「難治性膵疾患調査研究班」第2回総会, 1989. 1, 東京。
- 24) 膵広範切除後の膵内外分泌機能と亜鉛代謝に関する研究：水本龍二他, 厚生省特定疾患「難治性膵疾患調査研究班」第2回総会, 1989. 1, 東京。
- 25) 肝切除後黄疸の推移や予後判定における血清のビリルビン分画測定の意義：松田信介他。第75回日本消化器病学会総会, 1989. 3, 横浜。
- 26) 拡大肝切除後血清胆汁酸上昇に関する研究：酒井秀精他, 第89回日本外科学会, 1989. 3, 東京。

〔論文発表〕

- 1) 膵障害動物の脂質：喜多豊志, 中村菊洋, 木田英也, 川原田嘉文, 水本龍二
胆と膵, 9 (6) 767-772
- 2) 急性膵炎の臓器障害 (MOF) - 特に肺障害の病態と治療について：長沼達史, 久留宮隆, 東口高志, 伊佐地秀司, 野口 孝, 川原田嘉文, 水本龍二
腹部救急診療の進歩, 8 (5) 681-685
- 3) 胆道疾患のフリーラジカル - 特に急性無石胆嚢炎の発生機序と関連して：田岡大樹, 伊佐地秀司, 小倉嘉文, 水本龍二
肝胆膵, 16 (2), 255-262
- 4) 膵切除後の再生：水本龍二, 矢野隆嗣, 北村 純, 勝峰康夫, 林 仁庸, 島村栄員
肝胆膵, 17 (4), 849-855
- 5) Studies on simultaneous major resection of the liver and the pancreas, with special reference to carbohydrate metabolism : Ichiro Nakase, Yoshifumi Kawarada, Katsuhiko Kawamura, Masaaki Sanda and Makoto Iwasa.
Simultaneous major resection of the liver and the pancreas has been recently

indicated as radical operation for advanced hepatobiliary carcinomas. In this study, carbohydrate metabolism were investigated after simultaneous major resection of the liver and the pancreas in dogs.

I. Resectability: 10 week survival rate after simultaneous resection of 92% or more of the pancreas with 40% of the liver or less than 92% or more of the pancreas with 40% of the liver or of less than 92% of the pancreas with 70% of the liver were more than 60%, indicating an upper limit of the resectability.

II. Changes of carbohydrate metabolism and development of diabetes:

1) Resection of 92% or more of the pancreas: Hyperglycemia developed immediately after pancreatectomy alone, while development of diabetes definitely delayed and decreased with simultaneous hepatectomy.

2) Resection of 74% to 92% of the pancreas: The so-called Sandmeyer's diabetes developed 8 weeks or later after pancreatectomy alone, while did not within 10 weeks with simultaneous hepatectomy.

3) Resection of 74% or less of the pancreas: With or without hepatectomy, diabetes did not occur.

When pancreatectomy was performed with hepatectomy simultaneously, serum insulin was maintained well due to the decrease in the hepatic uptake of insulin while serum glucagon decreased due to the increase in the hepatic uptake of glucagon, and then development of diabetes definitely delayed and decreased.

日本外科宝函, 57 (2), 152-164

- 6) 肝膵同時大量切除の研究 —特に脂質代謝の変動と脂肪肝の発生について: 河村 勝弘
雑種成犬を用い、70%肝切除に74%以上の膵切除を併施し、術後脂質代謝の変動と、膵内分泌機能を検索した。92%以上膵切除単独群では、術後早期より膵のインスリン及びグルカゴン分泌は著明に低下して全例に糖尿病が発現し、高脂血症並びに脂肪肝を発生した。92%以上膵切除に70%肝切除を併施すると、8頭中5頭(62.5%)では膵頭からのインスリン分泌は良好に維持され、肝におけるインスリン摂取率は低下し、末梢血中インスリン値は良好に保たれて、糖尿病の発現はみられず、高脂血症や脂肪肝の発生も認められなかった。以上、肝膵同時大量切除後の糖質及び脂質代謝は膵単独切除に比し良好に維持されるが、これは肝切除の併施により膵島からのインスリン分泌が良好に維持されるためと考えられた。

肝臓, 29 (11), 1451-1461

7) 膵広範切除後の糖代謝の研究、特に膵管閉塞線維化膵について：北村 純

雑種成犬を用い、膵管を結紮して線維化膵を作成し、その4週後に膵管再建と50%以上の膵切除を行って主として糖代謝の面から、残存膵の機能的並びに形態的变化を検索し、以下の結果を得た。

1) 膵管結紮後4週目で膵の線維化率は増加し、インスリン及びグルカゴン分泌は正常犬に比べて有為に低下したが、これらの変化はいずれも膵管再建により回復するのが認められた。

2) 膵管結紮後4週目に膵管再建とともに膵切除を行うと、①84%以上の膵切除では術後早期よりインスリン及びグルカゴン分泌は著明に低下して糖尿病を発現し、残存膵の島細胞はB、A、D各細胞とも著明な変性が認められた。

②84~63%膵切除ではインスリン及びグルカゴン分泌は術後早期に一時やや低下したが、共に回復し、糖尿病の発現はみられず、形態的にも膵島には著変は認められなかった。

正常犬では74%以上の膵広汎切除で糖尿病を発現することが明らかにされているが、本研究で、膵管結紮後4週目の線維化率は63%以上の膵切除により糖尿病を発現することが明らかとなり、糖代謝の面からみるとその切除限界は正常膵より約10%低下していた。

日本外科学会雑誌, 89 (1), 72-83

8) The role of lipid peroxide and phospholipase A_2 in acute pancreatitis, with special interest to the pathogenesis of fat necrosis respiratory and renal failures : S. Isaji, T. Naganuma, H. Taoka, N. Kokehara, S. Sato and R. Mizumoto

In the pathophysiology of acute pancreatitis, pancreatic phospholipase A_2 (PLA₂) has assumed great importance because of its direct effect on breaking down the cell membrane, which accompanies the production of lipid peroxide. This experimental study was undertaken to elucidate the role of PLA₂ and lipid peroxide on the pathogenesis of fat necrosis, respiratory and renal failures in acute pancreatitis.

[Methods] ①. Fat necrosis : The development of fat necrosis was examined histologically and chemically by measuring free fatty acid, 24 to 96 hours after various pancreatic enzymes, PLA₂, lipase, trypsin and elastase, were injected into the intraperitoneal fatty tissue of rats. The level of lipid peroxide in the fatty tissue were measured with thiobarbituric acid reaction to assess the damage to the cell membrane. ②. Respiratory and renal failures : Acute pancreatitis was induced in dogs by injecting autologous gallbladder bile into the pancreatic duct. In another experiment, pancreatic enzymes were infused

into the pulmonary or renal artery of dogs. In both experiments, damage to the lung or kidney was examined functionally and morphologically. Lipid peroxide in the blood was also measured with thiobarbituric acid reaction.

[Results] ①. Fat necrosis : Injection of PLA₂ produced fat necrosis and significantly increased the levels of lipid peroxide in the fatty tissue, although that of lipase, trypsin or elastase did not show these effects. Furthermore, injection of a mixture of PLA₂ and lipase could produce more prominent fat necrosis histologically and chemically than that of PLA₂ alone. ②. Respiratory and renal failures : Soon after inducing acute pancreatitis, PaO₂ and creatinine clearance decreased significantly, and urinary excretion of renal tubular enzymes increased markedly. The levels of lipid peroxide increased more significantly in the pulmonary or renal vein than in the pulmonary or renal artery. In addition, the ratio of lysolecithin to total phospholipids in the fluid obtained by washing out the pulmonary alveoli increased markedly, indicating the destruction of pulmonary surfactant. The results of infusion of pancreatic enzymes into the pulmonary or renal artery demonstrated that PLA₂ caused damages to both renal tubules and pulmonary surfactant, similar as in experimental acute pancreatitis.

[Conclusion] It is considered that PLA₂ play an important role in the pathogenesis of fat necrosis as well as respiratory and renal failures in acute pancreatitis, because it has a damaging effect on the cell membrane with concomitant production of lipid peroxide, causing further cell damage.

Elsevier Science Publishers B. V., 215-220

第 2 外 科 学

〔口頭発表〕

- 1) 重症感染症患者における細胞レベルでの酸化還元障害と熱源の利用に関する基礎的研究 : 入山圭二, 西脇 寛, 鈴木宏志, 第88回日本外科学会総会, 1988. 4, 新潟。
- 2) 中鎖脂肪酸脂肪乳剤の試作とそのβ酸化に対するエンドトキシン投与の影響 : 日置図南, 入山圭二, 鈴木宏志, 第88回日本外科学会総会, 1988. 4, 新潟。

- 3) 感染症ラットにおける外因性インスリンのグルコース酸化の抑制：喜畑雅文, 入山圭二, 浅見寿夫, 登内 仁, 三木誓雄, 東 崇明, 鈴木宏志, 第10回東海臨床栄養研究会, 1988. 6, 名古屋。
- 4) 重症感染症ラットにおける外因性インスリンのグルコース酸化におよぼす影響：喜畑雅文, 入山圭二, 浅見寿夫, 登内 仁, 三木誓雄, 東 崇明, 鈴木宏志, 第25回日本外科代謝栄養学会, 1988. 7, 東京。
- 5) The beneficial effects of fat emulsion on ventilation in immediate postoperative patients : Keiji Iriyama, International Symposium on Nutritional Support in Organ Failure, 1988. 11, 大阪。

〔論文発表〕

- 1) 中鎖脂肪酸脂肪乳剤の試作とその β 酸化：入山圭二, 日置凶南, 三木誓雄, 登内 仁, 浅見寿夫, 朝川豊松, 喜畑雅文, 西脇 寛, 鈴木宏志

中鎖脂肪酸脂肪乳剤 (MCT乳剤) の β 酸化をケトン体生成量を指標として, 長鎖脂肪酸 (LCT乳剤) と比較検討した。MCT乳剤は10% tricaprylin を試作し, LCT乳剤は10% Intralipid を用いた。体重2.5kg前後の家兎を用い, 脂肪乳剤を0.1gTG/kg/hrと0.3gTG/kg/hrの割合で3時間投与した。その結果, 投与量で分けてみると0.1gTG/kg/hr投与ではLCT, MCT両群ともに投与後120分から150分でケトン体量は最大値に達し, 以後 plateau となった。一方 0.3gTG/kg/hr投与では, MCT群, LCT群ともに投与終了までケトン体量は上昇し続けた。これらの結果より, MCTはLCTに比べ明らかに効率よく β 酸化されるものの, MCT単独投与では両投与量ともに生理的ケトン体量の2 m M/lを超えることが知られた。

外科と代謝・栄養, 22(2), 130-133, 1988

- 2) Inhibitory effects of an intravenous infusion of large doses of lipid emulsion on clearance of endotoxine in rats : Tonan Hioki, Tadashi Teranishi and Keiji Iriyama

The effect of the intravenous infusion of different doses of a 10% emulsion of long-chain fatty acid triacylglycerol on the clearance of intestinal endotoxin were investigated in 20 Wistar rats that had received parenteral nutrition for 48 hrs. The percentage of calories provided by lipid emulsion as a proportion of the total number of non-protein calories (NPC) was chosen to be 0%, 25%,

50%, and 100% (n=5 in each). The remaining fraction of calories was provided by glucose. Intestinal endotoxemia was induced by occluding the superior mesenteric vein (SMV) for 30 min. The plasma endotoxin level in the portal blood at the time of the release of the SMV occlusion and that in the arterial blood 10 min after its release were determined. In the rats that had received 0% and 25% of the NPC as lipid emulsion, approximately 45% of the endotoxin that originated in the occluded intestine was cleared by the reticuloendothelial macrophages during the 10 min that followed the release of the SMV occlusion. However, in the rats that had received 50% and 100% of the NPC as lipid emulsion, the clearance of endotoxin was significantly inhibited.

These results indicate that the inhibitory effect of an infusion of a lipid emulsion on the clearance of endotoxin is dose-dependent, and the administration of more than 50% of the NPC as a lipid emulsion may inhibit the clearance of endotoxin.

Mie Medical Journal, 38(1), 43-46, 1988

3) 家兎を用いたエンドトキシン投与の脂肪代謝に与える影響の研究 —中鎖脂肪酸と長鎖脂肪酸の比較を中心に：日置図南

20羽の家兎を、投与した脂肪乳剤の種類によって中鎖脂肪酸脂肪乳剤群(MCT群)と長鎖脂肪酸脂肪乳剤群(LCT)にわけ、さらに重症感染症下における熱源としての中鎖脂肪酸脂肪乳剤の意義を検討する目的でそれぞれの群の半数にエンドトキシンを投与した。計4群の実験系においてケトン体生成量、アセトアセテート、 β ヒロキシ酪酸、ケトン体比から脂肪の酸化動態を比較した結果、以下の結論を得た。1) エンドトキシン投与の有無に拘らず、MCTはLCTに比べ β 酸化されやすい。2) エンドトキシンによりLCTの β 酸化は抑制されたのに対し、MCTのそれは抑制されなかった。3) エンドトキシンによりMCT群ではアセトアセテートに比べ β ヒロキシ酪酸の産生量がより増加したため動脈血中ケトン体比はLCT群よりも低下した。以上よりMCTはLCTに比べ容易に β 酸化を受けやすく、とくにミトコンドリア膜における脂肪酸の輸送能が障害されたような状態では β 酸化される効率はよいと考えられた。

日本外科学会雑誌, 90(4), 483-488, 1989

4) ラットを用いた重症感染症下における外因性インスリンのグルコースおよび脂肪代謝に与える影響に関する実験的研究：喜畑雅文

腹膜炎ラットを用いて、グルコース主体の経静脈栄養を行ないながらインスリンを投与し、これがグルコースおよび脂肪酸の酸化におよぼす影響を、one shot で静注した標識

グルコースならびに標識リノール酸の呼気CO₂累積回収率によって検討した。インスリンを投与しない場合の腹膜炎ラットにおける標識グルコースおよびリノール酸の6時間後累積回収率は各々62.38±13.00%, 24.72±3.06%で、対照群の78.22±6.22%, 34.60±10.56%に比して有意に低下していた。インスリン投与によって、標識グルコースの回収率は対照群で、78.22±6.22%から86.16±4.23%と有意に増加したが、腹膜炎群では血糖値は225±38 mg/dlから143±22mg/dlへと有意に低下したにもかかわらず、回収率には有意な変化を認めなかった。また、インスリン投与による標識リノール酸の回収率は対照群および腹膜炎群とも、インスリンを投与しない場合と有意な変化を認めなかった。すなわち、盲腸結紮に穿孔を加えた腹膜炎ラットではグルコースおよびリノール酸の酸化はともに抑制され、腹膜炎下でのインスリン投与によって血糖値が低下するのは、グルコースの酸化を反映するのではないことが知られた。

日本外科学会雑誌, 90(4), 580-585, 1989

整形外科学

〔口頭発表〕

- 1) 実験的脂肪塞栓の研究 — 発症原因に関する検討 — : 小川邦和, 塩川靖夫, 荻原義郎, 日本災害医学会, 1988. 10, 北九州。

産科婦人科学

〔口頭発表〕

- 1) 妊娠時のインスリン抵抗性の機序に関する検討 — 妊娠ラット脂肪細胞におけるインスリンの抗脂肪分解作用について : 田窪伸一郎, 豊田長康, 菅谷 健, 村田和平, 杉山陽一, 第40回日本産科婦人科学会, 1988. 4, 大阪。
- 2) Progesterone 投与および妊娠雌ラットにおけるinsulin抵抗性に関する検討 — glucose clamp 法による 2-deoxyglucose 組織内取り込み測定 : 菅谷 健, 豊田長康, 村田和平, 田窪伸一郎, 杉山陽一, 第40回日本産科婦人科学会, 1988. 4, 大阪。

- 3) Assessment of progesterone as a cause of insulin resistance in the rat pregnancy : N. Toyoda, K. Sugaya, S. Takubo, K. Murata, Y. Sugiyama, 第4回アバディーン国際会議「妊娠と新生児の糖代謝」, 1988. 4, アバディーン。
- 4) Progesterone 投与および妊娠雌ラットにおける insulin 抵抗性に関する検討 : 菅谷健, 豊田長康, 村田和平, 田窪伸一郎, 杉山陽一, 第31回日本糖尿病学会, 1988. 5, 東京。
- 5) 妊娠時のインスリン抵抗性に関する研究 -ラット単離脂肪細胞における糖輸送ならびにインスリン結合能の妊娠各期および産褥期における変化 : 豊田長康, 田窪伸一郎, 菅谷健, 村田和平, 杉山陽一, 第31回日本糖尿病学会, 1988. 5, 東京。
- 6) 妊娠時のインスリン抵抗性の機序に関する検討 -妊娠ラット脂肪細胞におけるインスリンの抗脂肪分解作用について : 田窪伸一郎, 豊田長康, 菅谷健, 村田和平, 杉山陽一, 第31回日本糖尿病学会, 1988. 5, 東京。
- 7) Changes in insulin-stimulated glucose transport and insulin binding in rat adipocytes during pregnancy and puerperium : N. Toyoda, S. Takubo, K. Sugaya, K. Murata, Y. Sugiyama, 第8回国際内分泌学会, 1988. 7, 京都。
- 8) Study on insulin resistance in individual tissues of pregnant and progesterone-treated rats: Assessment by euglycemic clamp and 2-deoxyglucose administration : K. Sugaya, N. Toyoda, K. Murata, S. Takubo, Y. Sugiyama, 第8回国際内分泌学会, 1988. 7, 京都。
- 9) Endothelium-derived relaxation of canine uterine artery : T. Matsumoto, K. Kanamaru, Y. Sugiyama, Y. Murata, Vth International Symposium on Vascular Endothelial cells, 1988. 7, トロント。
- 10) 糖尿病妊娠ラットの母体および胎仔におけるトランスフェリンの動態 : 井田守, 出口月雄, 吉村公一, 一尾卓夫, 豊田長康, 村田和平, 杉山陽一, 第12回産婦人科栄養・代謝研究会, 1988. 8, 宮崎。
- 11) 妊娠 rat の epitrochlearis muscle における glucose transport の変化 - insulin 抵抗性の検討 : 出口月雄, 豊田長康, 村田和平, 吉村公一, 一尾卓夫, 井田守, 杉山陽一, 第12回産婦人科栄養・代謝研究会, 1988. 8, 宮崎。

- 12) 妊娠および産褥期におけるラット単離脂肪細胞の糖輸送とインスリン結合能の変化：吉村公一，豊田長康，井田 守，出口月雄，村田和平，杉山陽一，第12回産婦人科栄養・代謝研究会，1988. 8，宮崎。
- 13) Changes in insulin-stimulated glucose transport and insulin binding in rat adipocytes during pregnancy and puerperium : N. Toyoda, K. Murata, Y. Sugiyama, 第20回欧州糖尿病と妊娠に関する研究会，1988. 8，アテネ。
- 14) Changes in insulin-stimulated glucose transport and insulin binding in rat adipocytes during pregnancy and puerperium : N. Toyoda, K. Murata, Y. Sugiyama, 第24回欧州糖尿病学会，1988. 9，パリ。
- 15) Changes in insulin-stimulated glucose transport and insulin binding in rat adipocytes during pregnancy and puerperium : N. Toyoda, S. Takubo, K. Sugaya, K. Murata, Y. Sugiyama, 第13回国際糖尿病学会，1988. 11，シドニー。
- 16) Mechanism of antilipolytic action of insulin in rat adipocytes during pregnancy : S. Takubo, N. Toyoda, K. Sugaya, K. Murata, Y. Sugiyama, 第13回世界糖尿病学会サテライトシンポジウム，1988. 11，オークランド。
- 17) Study on insulin resistance in individual tissues of pregnant and progesterone-treated rats : assessment by euglycemic clamp and 2-deoxy-glucose administration method : K. Sugaya, N. Toyoda, K. Murata, S. Takubo, Y. Sugiyama, 第13回世界糖尿病学会サテライトシンポジウム，1988. 11，オークランド。
- 18) Changes in insulin-stimulated glucose transport and insulin binding in rat adipocytes during pregnancy and puerperium : K. Yosimura, N. Toyoda, K. Murata, Y. Sugiyama, 第13回世界糖尿病学会サテライトシンポジウム，1988. 11，オークランド。
- 19) 糖尿病妊娠ラットにおけるtransferrin 動態：井田 守，村田和平，出口月雄，一尾卓生，吉村公一，豊田長康，杉山陽一，第4回糖尿病と妊娠に関する研究会，1988. 12，東京。

〔論文発表〕

1) Progesterone 投与および妊娠雌ラットにおけるInsulin 抵抗性に関する検討—euglycemic glucose clamp 法施行時の 2-deoxyglucose 組織内取り込み測定—：菅谷 健

妊娠における insulin 抵抗性の発現に対する progesterone の関係を解明する目的で、progesterone 投与雌ラットおよび妊娠ラットにおいて、euglycemic glucose clamp 法施行時の 2-deoxyglucose 注入法を用いて検討した結果、以下の結論を得た。

- 1) 実験に供したラットの基礎血糖値及び基礎血清 insulin 値において、各群間に有意差は認められなかった。
- 2) progesterone 投与群の血清 progesterone 値は妊娠末期の値とほぼ同等のレベルであった。
- 3) euglycemic glucose clamp 法において、血糖値、糖注入速度は45分前後で、定常状態に達していた。
- 4) FFA値は、insulin濃度が $11,000 \mu\text{U}/\text{ml}$ の際には各群間に有意差はなく、従って今回の実験においては insulin 抵抗性の発現にFFAは関与していないと考えられた。
- 5) steady state における糖注入速度では、P群、PG群がC群に比し有意に低値を示した。
- 6) radioisotope 注入後30分時の血清 2-deoxyglucose 濃度ではC群がP群、PG群に比し有意に低値を示した。
- 7) 2-deoxyglucose 組織内取り込みでは、各単離組織において、P群、PG群がC群に比し有意に低値を示した。以上の成績により、progesterone 投与によって各組織にて insulin 抵抗性が発現し、妊娠時のinsulin抵抗性の増大にはprogesteroneが重要な役割を果たしていることが示唆された。

三重医学, 32, 155-162, 1988

2) 妊娠時のインスリン抵抗性の機序に関する検討 —妊娠ラット脂肪細胞におけるインスリンの lipolysis 抑制作用について—：田窪伸一郎

妊娠時における母体内の複雑な内分泌、代謝系の変化の中で脂質代謝に注目し、この生理的 mechanism の一端を明らかにするため、妊娠末期ラットの単離脂肪細胞を用いて isoproterenol 存在下での lipolysis, これに対する insulin の lipolysis 抑制作用、およびこれらのホルモン作用における細胞内機序解明のひとつのステップとして A-kinase を検討し、以下の結果を得た。

1. 妊娠末期の単離脂肪細胞では、isoproterenol 存在下での lipolysis が非妊娠群に

比べて有意に亢進していたが、それは、主に isoproterenol に対する responsiveness の亢進によるものと思われる。

2. A-kinase 活性比は isoproterenol により濃度依存性に増加し、妊娠群で有意に高値を示したが、A-kinase 活性比が同程度であっても単位細胞数当りの glycerol 遊離能は妊娠群で亢進していた。
3. 従って、妊娠ラット脂肪細胞で isoproterenol 存在下に lipolysis が亢進するのは、主に A-kinase 以降のステップが関与していると推察される。
4. insulin では、比較的低濃度の isoproterenol 存在下での lipolysis がよく抑制され、A-kinase 活性比の低下が見られた。これは、insulin による lipolysis 抑制作用が、cAMP の低下によることを示唆したものと思われる。
5. しかし、insulin 存在下では、同じ程度の A-kinase 活性比でも、lipolysis がより強く抑制されており、A-kinase の関与しない insulin の lipolysis 抑制作用も考えられる。
6. 妊娠群では、insulin 存在下でも有意に lipolysis が亢進し、また、同程度の A-kinase 活性比でも、非妊娠群に比べて lipolysis が亢進していた。
7. 妊娠群と非妊娠群では、insulin に対する sensitivity に差はみられず、lipolysis 抑制率にも有意差は認められなかった。
8. 以上の結果より、妊娠時の insulin 存在下における lipolysis の亢進は、おそらく、個々の脂肪細胞における HSL 活性の上昇によるものであることが示唆された。

三重医学, 32 : 173-182, 1988

3) Fetal growth and glucose metabolism in diabetic pregnant rats : Kazuhira Murata, Takao Ichio, Kouichi Yoshimura, Nagayasu Toyoda, and Youichi Sugiyama

We have studied the effects of diabetes on fetal growth, glucose metabolism, lung maturation, and bone development in rats. Fetuses in diabetic rats showed decreased body weights and increased placental weights. A morphological study of the fetal pancreas suggested that the area of the islets was increased. Plasma insulin levels and pancreatic levels of insulin and somatostatin were decreased, while plasma glucagon levels were unchanged. The levels of glycogen, glycogen synthase activity and somatomedin-C were increased in the fetal liver. The serum transferrin levels were decreased and correlated with the reduced body weights. The levels of insulin and cortisol in the amniotic fluid and the weights of lungs were decreased. Levels of phosphatidylcholine (PC) in the lung and the abilities to synthesize PC and phosphatidylglycerol (PG) from

小 児 科 学

〔口頭発表〕

- 1) UFTと 5-Fluorouracil のヌクレオチドプールへの影響に関する研究：大久保俊樹，東川正宗，川崎 肇，神谷 斉，桜井 実（小児科），垣東英史，賀川義之，住田克己（薬剤部），第47回日本癌学会総会，1988. 9，東京。
- 2) 腹水系P388マウス白血病細胞における1- β -D-Arabinofuranosylcytosine-5'-Stearylphosphate (YNKO1) によるデオキシリボヌクレオシド三リン酸プールの変化および ara-CTP 産生能に関する検討：東川正宗，堀 浩樹，大久保俊樹，川崎 肇，神谷 斉，桜井 実，第30回日本臨床血液学会総会，1988. 11，岡山。

〔論文発表〕

- 1) Sequence-dependent antitumor effect of VP-16 and 1- β -D-Arabinofuranosyl cytosine in L1210 ascites tumor : Toshiki Ohkubo, Masamune Higashigawa, Hajime Kawasaki, Hitoshi Kamiya, Minoru Sakurai, Yoshiyuki Kagawa, Eiji Kakito, Katsumi Sumida and Kazuya Ooi
The sequence-dependence of the antitumor effect of etoposide (VP-16) and 1- β -D arabinofuranosylcytosine (ara-C) was investigated against the L1210 ascites tumor in BDF1 mice. Treatment with VP16 (7.5 or 15 mg/kg) and ara-C (25 or 500 mg/kg) was administered intraperitoneally on days 1, 4 and 7 after tumor inoculation. Six hour pretreatment with 15 mg/kg VP16 followed by 500 mg/kg ara-C yielded a 100% cure rate, but only a 20% cure rate was obtained with the reverse sequence. Simultaneous administration of 15 mg/kg of VP-16 and 500 mg/kg ara-C interacted synergistically, producing a 70% cure rate. In contrast with the results obtained with VP-16 and 500 mg/kg ara-C, simultaneous administration of 25 mg/kg ara-C neither antagonized nor potentiated the antitumor effect of VP-16. Twenty-five mg/kg ara-C was too low to produce any antitumor effect with VP-16 in simultaneous administration. At every dose investigated, pretreatment with VP-16 followed by ara-C was the most effective antitumor schedule in L1210 leukemia. This sequence of drug administration did not cause greater toxicity

as measured by weight loss or toxic death.

Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 24 (12), 1823-1828, 1988

耳鼻咽喉科学

〔口頭発表〕

- 1) 耳鼻科領域における抗アレルギー薬—鼻内投与か全身投与か—：鵜飼幸太郎，第38回日本アレルギー学会総会，1988. 9, 京都。

〔論文発表〕

- 1) 亜硫酸ガス暴露モルモット鼻粘膜のヒスタミンに対する過敏性および反応性の検討：雨皿 亮，鵜飼幸太郎，坂倉康夫

亜硫酸ガスを暴露したモルモットを用いて、ヒスタミンに対する鼻粘膜の過敏性、反応性について検討した。暴露濃度および期間は、3, 8, 26ppmにて9日間と、1 ppmにて30日間とした。暴露終了後、塩酸ヒスタミンの希釈液を 10^2 - 15^5 $\mu\text{g/ml}$ まで8種類作成し、濃度の薄い方から順に無麻酔のモルモット1側鼻腔に10 μl 注入し、10分以内に誘発される鼻汁分泌の有無から過敏性閾値を測定した。その1あるいは5日後に全麻下に気切を行い、逆行性にチューブを後鼻腔に留意し、1側鼻腔に 10^5 $\mu\text{l/ml}$ ヒスタミン10 μl を滴下し、その前後における鼻腔洗浄液中の蛋白量、アルブミン量、及び鼻腔抵抗値を測定した。また、組織学的な検討もあわせて行った。

SO₂暴露群のヒスタミン過敏性閾値は、8 ppm群をのぞきいずれも対照群よりも有意に高値を示した。ヒスタミン誘発後の鼻腔洗浄液中の蛋白量、アルブミン量、鼻腔抵抗値は暴露群においては対照群よりも低値を示し、亜硫酸ガス暴露により鼻粘膜の過敏性及び反応性は低下することが示唆された。組織学的には繊毛の脱落及び杯細胞の増多はあるものの、上皮が欠落するような大きな障害はなく、ヒスタミンに対する過敏性、反応性の低下は慢性炎症状態と何らかの関係がある可能性が示唆された。

アレルギー, 37 (1), 40-46, 1988

- 2) モルモット鼻粘膜非特異的過敏性および反応性に及ぼす上気道ウイルス (HVJ) 感染の影響：雨皿 亮，鵜飼幸太郎，坂倉康夫

パラインフルエンザウイルス1型 (Hemagglutinating virus of Japan, 以下HVJ) を接種したモルモットを用いてヒスタミンに対する鼻粘膜の過敏性、反応性について検討

した。

HA titer 5120倍のウイルス浮遊液を10 μ lずつ両鼻腔へ点鼻し、経鼻接種を行った。接種後2, 4日目に、段階希釈した塩酸ヒスタミンの水溶液を用いて鼻粘膜過敏性閾値を測定した。また、接種後4, 7日目に全麻下に気切を行い、逆行性にチューブを後鼻腔に留置し、ヒスタミン誘発前後における鼻腔洗浄液中の総蛋白量, アルブミン量, 及び鼻腔抵抗値を測定した。また、組織学的な検討もあわせて行った。

HVJ接種群のヒスタミン過敏性閾値は、対照群よりも有意に高値を示した。ヒスタミン誘発後の鼻腔洗浄液中の総蛋白量, アルブミン量, 鼻腔抵抗値はHVJ接種群においては、対照群よりも低値を示し、HVJ感染により鼻粘膜の過敏性及び反応性は低下することが示唆された。組織学的には、繊毛の障害や上皮細胞の脱落するような高度の障害はなく、PAS陽性の杯細胞の増多が認められた。このような上皮の状態がヒスタミンに対する過敏性、反応性の低下と関係している可能性が示唆された。

アレルギー, 37 (3), 140-146, 1988

3) ウイルス感染チキン鼻粘膜繊毛運動に及ぼす S-carboxymethylcysteine の影響：雨皿 亮, 鵜飼幸太郎, 加藤昭彦, 斎田 哲, 坂倉康夫

- 1) SCMC は, in vitro の条件下で, NDV感染により障害されたチキン鼻粘膜繊毛打頻度を改善した。
- 2) SCMCの代謝産物である S-methylcysteine sulfoxide には繊毛打頻度を増加させる作用があることが示唆されたが, SCMC sulfoxide の効果は弱いと思われた。
- 3) 障害の高度な細胞に対しては, 本薬剤の効果は少ないと思われた。
- 4) 繊毛運動が傷害されるような気道疾患に対し, SCMCが有効である可能性が示唆された。

日本耳鼻咽喉科学会会報, 91, 1413-1418, 1988

4) 過敏性と環境因子：鵜飼幸太郎

アレルギー性疾患の鼻粘膜過敏性は小児においても成人においても同程度に亢進していた。しかし管理区域下にあるとはいえ、非アトピーの成人が大気汚染物質を長期間吸入しても、慢性の鼻副鼻腔の炎症に長期間罹患しても過敏性に影響を及ぼさなかった。さらに非感作モルモットに亜硫酸ガスを曝露したり、パラインフルエンザウイルスを感染させると過敏性は正常対照群よりも低下した。実験的な過敏性の亢進は、急性や慢性の炎症、上皮を機械的に除去した場合に認められている。このことは sensory nerve ending が露出すればするほど過敏性の亢進が高まることを意味している。

一方、筆者らが行った亜硫酸ガス曝露やパラインフルエンザウイルス感染において鼻粘膜上皮の著しい障害は認めなかったことから、過敏性が低下した原因は杯細胞の増生やそ

のほか、なんらかの因子によりヒスタミンのような刺激物質が sensory nerve へ容易に到達できなくなったためではないかと想像される。さらに鼻アレルギー患者鼻粘膜の組織所見においても杯細胞や腺細胞の増生は報告されているが上皮細胞の著しい障害はみられない。

以上のことから、今回行った非感作集団に対する環境因子の影響に関する臨床研究や動物実験から、アレルギー性疾患における鼻粘膜の過敏性亢進を証明することができなかった。鼻アレルギー患者が年齢に関係なく過敏性が亢進している事実は、前述したような形態的变化からきたのではなく、むしろ先天的に亢進しているものと考えた方がより無難である。

Current Insights in Allergy, 3 (4), 18-22, 1988

- 5) 大気汚染による鼻閉と鼻漏：雨皿 亮, 鶴銅幸太郎
JOHN'S, 4 (11), 1621-1625, 1988

口 腔 外 科 学

〔口頭発表〕

- 1) 齧歯類顎下腺における mEGF免疫組織学的検討：北村和也, 平野吉雄, 斎藤 弘, 石浜信之, 田中伸幸, 別所和久, 岩崎 均, 大西正則, 大市尚司, 村田睦男, 第42回日本口腔科学会総会, 1988. 6, 札幌。
- 2) 交感神経作動薬によるマウス顎下腺GCT細胞および mEGFの経時的变化について：北村和也, 平野吉雄, 石浜信之, 米田穰爾, 坂 純子, 西尾佐和子, 岩崎 均, 大西正則, 畑中嗣生, 村田睦男, 第33回日本口腔外科学会総会, 1988. 9, 名古屋。
- 3) ヒト顎骨骨肉腫由来細胞株の樹立とその性状 -その(2)-：田川俊郎, 乾 真登可, 松本嗣也, 福森哲也, 中村 宏, 別所和久, 浜口幸洋, 古田正彦, 橋本 敏, 村田睦男, 第33回日本口腔外科学会総会, 1988. 9, 名古屋。
- 4) ヌードマウス可移植性ヒト顎骨骨肉腫の性状 -その(1)-：紀平浩之, 北川弘二, 前野明美, 宮本雅子, 村田行秀, 村田 琢, 大瀬周作, 山本有一郎, 橋本昌典, 村田睦男, 第33回日本口腔外科学会総会, 1988. 9, 名古屋。

- 5) CisplatinのミトコンドリアDNAとクロモゾームDNAへの結合量の相違について：村田 琢, 第61回日本生化学会, 1988. 10, 東京。
- 6) Hetero transplatable osteosarcoma originated in mandible into nude mouse : T. Tagawa, M. Inui, J. Nomura, H. Kihira, M. Murata, First Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery, 1989. 3, マニラ。
- 7) Purification of rabbit bone morphogenetic protein derived from bone, dentin and wound after tooth extraction : K. Bessho, Y. Hirano, S. Ohse, M. Murata, First Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery, 1989. 3, マニラ。
- 8) Preferential binding of cis-diammine-dichloroplatinum to DNA in human malignant melanoma cells : T. Murata, H. Hibasami, S. Maekawa, K. Nakashima T. Tagawa. M. Murata, First Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery, 1989. 3, マニラ。

{ 論文発表 }

- 1) ヌードマウス可移植性ヒト上顎由来悪性線維性組織球腫累代株の樹立とその組織起源：大瀬周作
ヌードマウス可移植性ヒト上顎由来悪性線維性組織球腫累代株を樹立し、その組織起源について検討した。
60歳女性、右側上顎に発生した MFH の再発部より得られた腫瘍をヌードマウス (BALB/c-nu/nu, 日本クレア, 5~7週齢・♀) 肩部皮下に移植し、4年半以上 37代 (生着率 220/237, 92.8%) にわたって累代維持し、ヌードマウス可移植性MFHとして株化樹立した。15代, 34代目腫瘍においてGバンド染色体分析を行い、ヒト由来を確認した。累代腫瘍は、10日頃より対数増殖を始めるが、初期の4代と比較して5代以後の方が速くなった。体積倍加時間は、初代 4.0日, 16代 3.5日, 33代 1.5日と短くなった。腫瘍肉眼所見は、累代初期では弾性硬, 充実性, 粗大分葉状であったが、9代頃より弾性軟, 円形ないし類円形を呈し、腫瘍中央部での壊死部分が多くなった。顕微鏡観察では、多形性, 異形性の強い多角形の組織球様細胞の累代がなされ、酵素組織化学的には acid phosphatase, naphtol AS-D acetate esterase 陽性, 免疫組織化学的には lysozyme, α 1-antitrypsin, α 1-antichymotrypsin 陽性であった。顕微鏡観察では、累代腫瘍は主に組織球様細胞により構成され、細胞膜は偽足状や糸状足を呈し、細胞質内には電子密度の高いライソゾーム, ゴルジ装置, 粗面小胞体が見られ、貧食能をうかがわせたが、未分化間葉細胞は認められなかった。こ

これらのことより MFH が組織球起源であることが示唆された。

日本口腔科学会雑誌, 38 (2), 425-437, 1989

2) ノードマウス可移植性 amelanotic melanoma の実験的化学療法における画像解析による電子顕微鏡的検討：山本有一郎

上顎前歯部歯肉に発生した悪性黒色腫患者の胸水より採取した腫瘍細胞を、ヒト歯肉由来悪性黒色腫細胞株 (HMG) として樹立・継代培養している。このHMG細胞をノードマウスに移植し、形成されたHMG腫瘍に対して実験的化学療法を行ない、肉眼的・組織学的に腫瘍増大抑制効果、腫瘍縮小効果を認めたもの、および無効例について、電子顕微鏡により観察し画像解析装置を用いて腫瘍細胞の変化を対照と比較検討した。

実験方法：使用薬剤は単剤として MPL, TA-077, CDDP, DTIC, FT-207, VCR, PSK, 併用剤として MPL+TA-077, MPL+CDDP, MPL+VCR, FT-207+DTIC, PSK+MPL, PSK+TA-077で、それぞれ投与後12日・20日・30日に屠殺し、電顕資料を作製した。観察部位は壊死部をさけ、3,000倍で撮影した。同じ細胞を観察することを防ぎ、核を含む100個の腫瘍細胞について、画像解析装置 Kontron MOP モジュラーシステムを使用し、細胞・核の面積・周長および核の不整率を測定し、計測値はt-検定を行ない有意差を判定した。

実験結果：肉眼的に腫瘍縮小効果のあったものは、細胞面積、核面積はともに大きくなるか、ともに小さくなるかであり、腫瘍増大抑制効果のあった程度では、これらの関係はあまり明確ではなかった。

日本口腔外科学会雑誌, 35 (1), 63-79, 1989

3) 各種抗癌剤によるHMG腫瘍細胞における微細構造の変化と抗腫瘍効果に関する実験的研究：岩崎 均

悪性黒色腫患者胸水中の腫瘍細胞より株化されたHMG細胞をノードマウスに移植し、形成された腫瘍に各種薬剤を投与し、その結果を肉眼的、光学顕微鏡的および電子顕微鏡的に検討した。

使用した薬剤は、アルキル化剤として MPL, DTIC, TA-077, CDDP, 代謝拮抗剤として FT-207 免疫製剤としてPSKであり、それぞれを単剤として投与した。さらに2剤併用として MPL+TA-077, CDDP+MPL, DTIC+FT207, PSK+MPL を投与した。

MPL, TA-077, CDDP には腫瘍増大抑制効果があり、MPL+TA-077, CDDP+MPL には腫瘍退縮効果を認めた。PSK+MPL はMPL単独使用より効果があった。しかし他の薬剤はいずれも対照と大差なく、腫瘍増大を抑制する効果はなかった。

微細構造については、核や細胞内小器官に変化がみられ、殊に CDDP でミトコンドリアに特異な変化があり、DTIC+TA-077, CDDP+MPL で特徴のある核内小体の出現があった。

腫瘍細胞は CDDP, MPL+TA-077, CDDP+MPL で大型化し, TA-077, PSK, PSK+MPL で小型化し, このような変化はともに抗腫瘍効果と明らかな関係が認められた。

日本口腔外科学会雑誌, 35 (2), 325-340, 1989

麻 醉 科 学

〔口頭発表〕

- 1) Verapamil 負荷時低酸素肺犬に対する Aspirin の影響：橋本 宇, 平野真理, 栗岡孝明, 小西邦彦, 宗行万之助, 第35回日本麻酔学会総会, 1988. 6, 東京。
- 2) Ca^{2+} 拮抗薬 verapamil の $\dot{V}A/\dot{Q}$ 分布に対する影響：平野真理, 宇都宮博文, 栗岡孝明, 小西邦彦, 宗行万之助, 第35回日本麻酔学会総会, 1988. 6, 東京。

脳 神 経 外 科 学

〔口頭発表〕

- 1) イヌにおける頸動脈内皮由来血管弛緩物質による脳血管の弛緩反応：霜坂辰一, 和賀志郎, 金丸憲司, 小島 精, 第47回日本脳神経外科学会総会, 1988. 10, 神戸。
- 2) 頸動脈内皮由来血管弛緩物質が犬脳血管に及ぼす効果について：霜坂辰一, 和賀志郎, 小島 精, 金丸憲司, 第14回日本脳卒中学会総会, 1989. 3, 東京。

生 物 資 源 学 部

〔論文発表〕

- 1) 海藻の抗腫瘍活性：野田宏行, 天野秀臣, 荒島幸一, 橋本新二郎, 西沢一俊
各種海藻の抗腫瘍作用を検索するために, 緑藻4種, 褐藻24種, 紅藻28種の抗腫瘍活性を測定した。上記海藻粉末を14日間経口投与した後に, マウスにエールリッヒ腫瘍を移植し, さらに14日間投与して腫瘍発育抑制率を算出した。スジアオノリ等緑藻3種, カヤモノリ,

マコンブ等褐藻 8 種, スサビノリ等紅藻 5 種が高い抑制率を示した。次にメスA腫瘍を移植後21日間に7回海藻粉末を腹腔内投与して効力を比較した。腫瘍発育抑制率はヤツマタモク, *Eucheuma cottonii*, オオバモク, ミツイシコンブ, カジメ, トチャカの順で56~35%の高値を示した。

日水誌, 55 (7), 1259-1264, 1989

- 2) 海藻の多糖類と脂質の抗腫瘍活性: 野田宏行, 天野秀臣, 荒島幸一, 橋本新二郎, 西沢一俊
海藻の抗腫瘍活性の本体を明らかにする目的で, 夫々17種類, 24種類の海藻由来の多糖類と脂質画分を調整した。マウスに移植したエールリッヒ固形腫瘍とメスA固形腫瘍に対してワカメ, オオバモクから単離したフコイダンは夫々51.7~54.5, 78.1%, キリンサイのカラゲナンは40.1~54.0%, スサビノリのポルフィランは45.3~58.4%で有意の発育抑制率を示した。メスA固形腫瘍に対するミツイシコンブの糖脂質とリン脂質の発育抑制率は, 夫々45.9, 58.0%であった。また, スサビノリのリン脂質画分は64.0%の抑制率を示した。

日水誌, 55 (7), 1265-1271, 1989

動物実験施設

〔口頭発表〕

- 1) NODマウス脾臓細胞における幼若化試験及び *in vivo* でのIFN産生能について: 津村秀樹, 志村圭志郎, 第35回日本実験動物学会総会, 1988. 5, 金沢。
- 2) 担子菌由来多糖体の抗腫瘍性の研究 (第39報) ヒメマツタケ由来, 精製多糖体 (F III-2-b) の抗腫瘍活性と, その生物活性について: 志村圭志郎, 伊藤均 (薬理学), 第47回日本癌学会総会, 1988. 9, 東京。