

地域に生きる滋賀医大

SHIGA IDAI NEWS

Vol.

3

2001 WINTER

発行日：平成13年1月1日

発行：滋賀医科大学

<http://www.shiga-med.ac.jp/>

巻頭4ページ 緊急レポート

世界2例目 カニクイザルの 顕微授精に成功

SPECIAL ARTICLE 2

アルツハイマー病の 免疫学的治療戦略

SERIES 一酸化窒素 6

新生児の一酸化窒素(NO)吸入治療

【INTERVIEW】..... 10

外部評価を終えて～その成果と今後の課題

TOPICS..... 12

樹状細胞を用いた癌治療のための免疫治療法 / 海外自主研修座談会

SUMS INFORMATION 15

グラウンド開放 / ボランティア募集

Intracytoplasmic Sperm Injection

Embryonic Stem

緊急レポート 世界2例目

カニクイザルの 顕微授精に成功



入谷 明 教授
(近畿大学生物理工学研究所・
同生物理工学部)

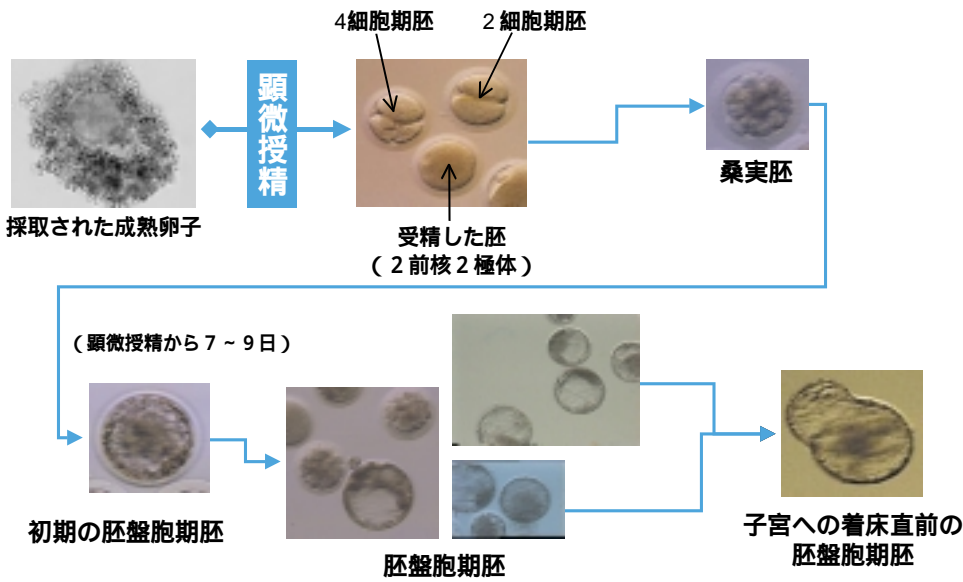


鳥居 隆三 助教授
(滋賀医科大学医学部
附属動物実験施設)

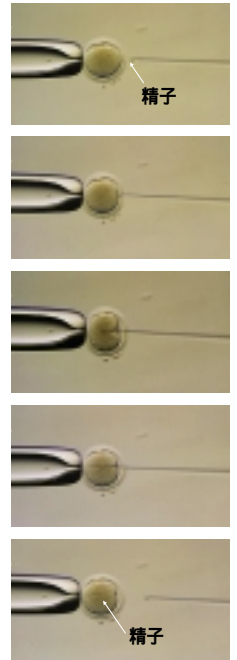
滋賀医科大学医学部附属動物実験施設の鳥居隆三助教授は、
近畿大学生物理工学研究所・同生物理工学部の入谷明教授、細井美彦助教授とともに、
顕微授精によるカニクイザルの妊娠、出産に成功した。
共同研究グループでは、1998年にすでに体外受精 胚移植法によって、
ニホンザルで妊娠・出産に成功しているが、
顕微授精によるヒト以外の霊長類の出産は国内初である。
世界でも一昨年のアメリカのオレゴン霊長類研究所での
成功例（アカゲザル）に続き2例目で、鳥居助教授は
「困難とされてきた霊長類の顕微授精と初期胚の体外培養法を確立できた」と指摘する。
この成果は1月にアメリカで開かれる第27回国際胚移植学会で報告される。

カニクイザルの胚の発生

顕微授精法



(実体顕微鏡下で、極細ガラス管(外径6-7μm)に入れた精子を、卵子細胞室内に注入する)

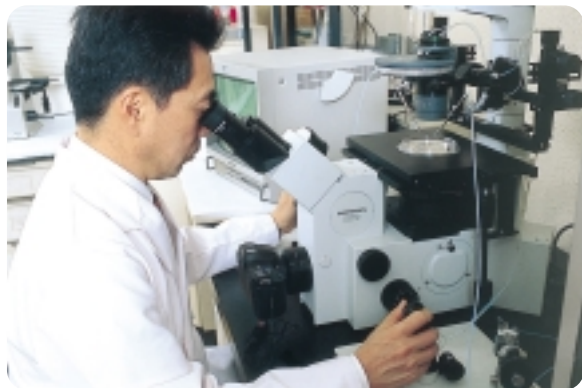


顕微授精は、微細なガラス管で精子を卵子細胞質内に注入して授精させる技術で、精子が1個でも、また死んだ動物から採取した動かない精子でも授精さ

が進められるようになる。鳥居助教からは、複数のメスのカニクイザルから腹腔鏡と針を使って卵子を取り出し、その中から状態のいいものを選んで、マイクロマニピュレーターを操作して直接精子を注入してできた受精卵を培養液に入れ、培養器の中で約1日培養したものを、3歳から6歳のメス6頭の卵管に移植した。7月にその中の1頭(5歳)が妊娠していることを確認、妊娠期間163日で、昨年11月18日に誕生した健康なオスのベビーが、順調に育っている。

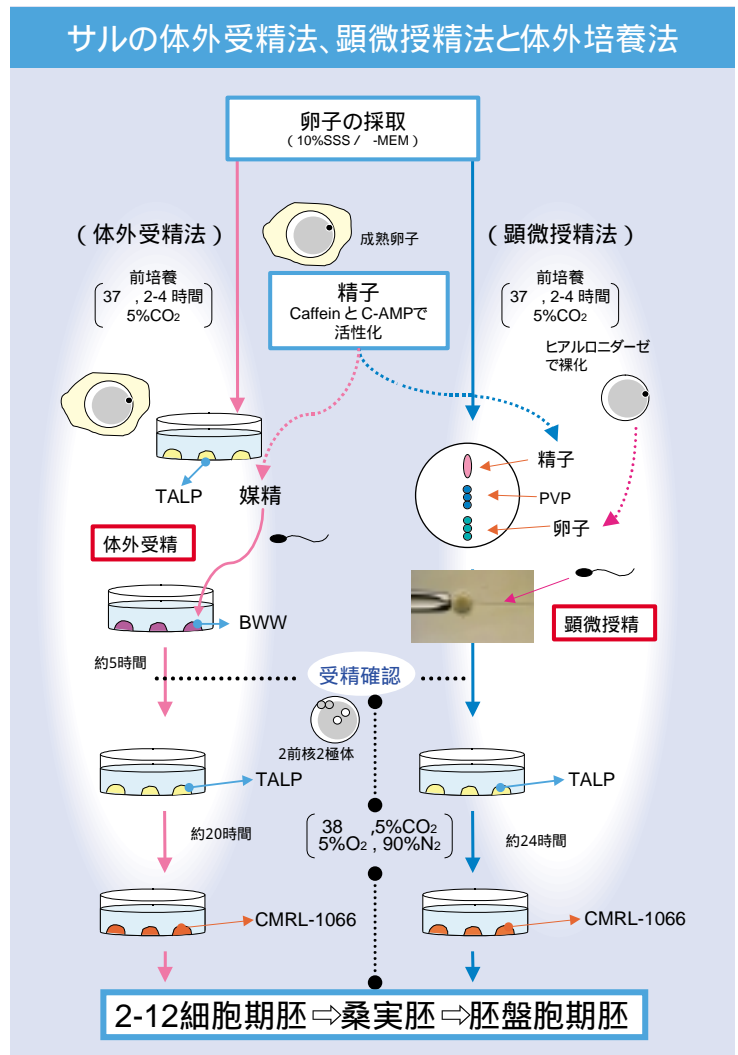
カニクイザルはニホンザルやアカゲザルと同じマカ属の霊長類で、実験動物の中でもヒトへの近似度が高く、わが国では医学・薬学研究に最も多く利用される霊長類である。今後は、輸入に頼っていた実験用のサルを、国内で計画的な室内での人工繁殖が進められるようになる。

FLASH
顕微授精で健康なベビーが誕生



今回の培養液を工夫したほか、培養条件をサルの体内に近い酸素5%、二酸化炭素5%、窒素90%の組成にしたり、温度をサルの体温近くに設定するなど、体内に近い温度や酸素濃度にして、体外培養の成功率を80%以上に高めることに成功した。

サルの体外受精法、顕微授精法と体外培養法



顕微授精 胚移植によるベビー誕生
(カニクイザル：出産後20日目の親子) 平成12年12月8日撮影



FLASH

希少種の保護・増殖
の可能性を拓く

今回の成果の意義について、鳥居助教は以下の点をあげている。

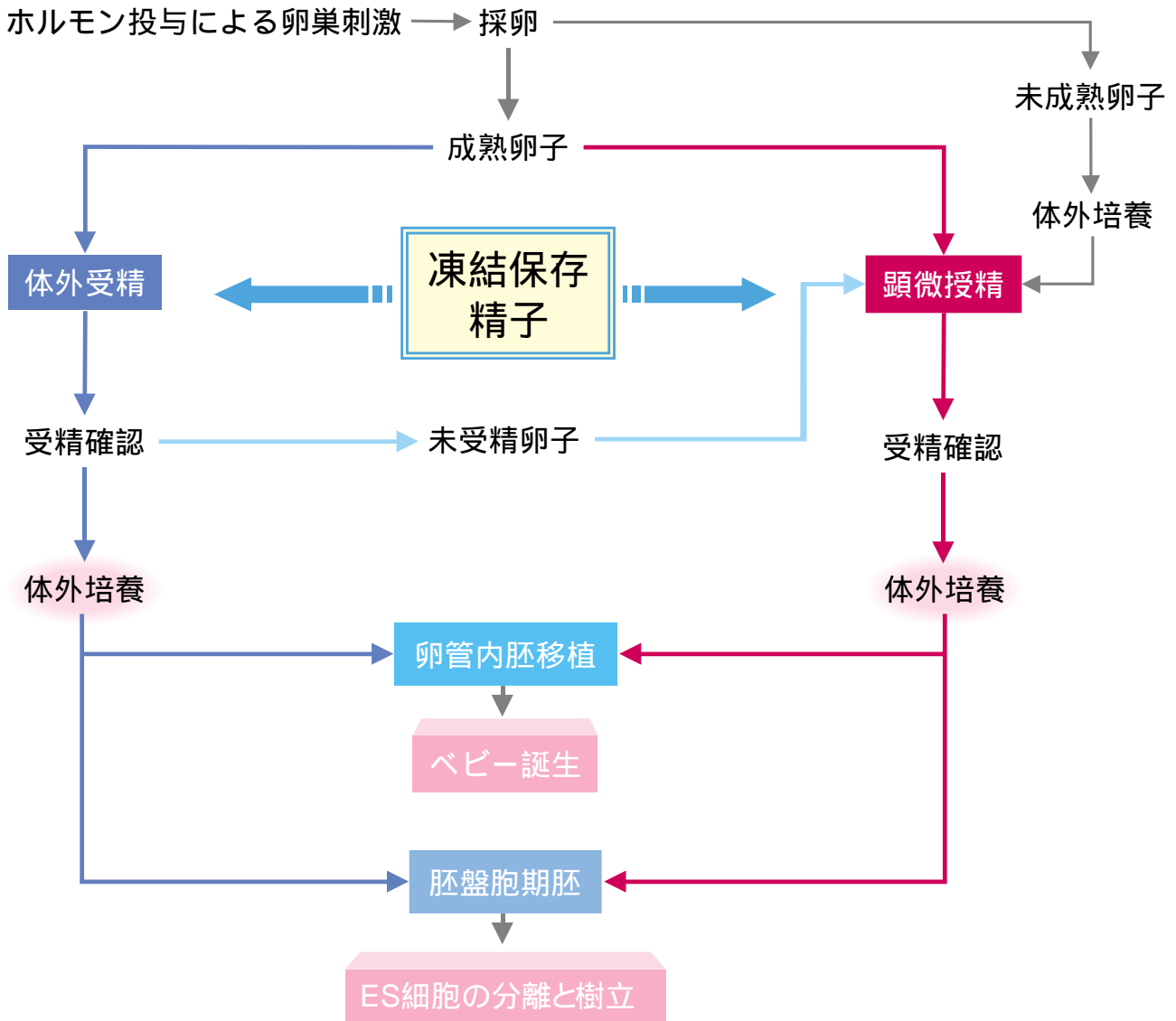
1. ヒト再生医学の基礎研究に欠かせない霊長類の発生工学、特に通常の体外受精系に加えて顕微授精による初期胚の生産、胚培養、胚盤胞期胚の生産、培養胚の移植による初生子の出生にまでこぎつけたことで、霊長類における一連の初期発生系が確立されたことになる。
2. これによって、室内での計画人工繁殖法がより現実的な段階に入ったことを意味する。
3. 昨年9月に共同研究の一環として、この系で生産された胚盤胞期胚を使って、胚性幹細胞株 (ES Cell Line) を樹立したことを公表しているが、今後、この顕微授精技術はES細胞を使った
4. 顕微授精では、精子の運動性はもちろん、尾部がなくても人工的に卵子に直接注入できることから、精子頭部のDNAさえ正常であれば、卵子を授精させることができる。この技術は死亡した動物から採取した死滅精子を使っても受精卵を作ることができるので、霊長類をはじめとして多くの希少種の保護、増殖に利用できる。

再生医学分野の研究に常時貢献していくことができる。



3. 昨年9月に共同研究の一環として、この系で生産された胚盤胞期胚を使って、胚性幹細胞株 (ES Cell Line) を樹立したことを公表しているが、今後、この顕微授精技術はES細胞を使った

サルの体外受精、顕微授精、体外培養と胚移植法の流れ



顕微授精、体外受精、顕微操作などの発生工学分野の技術は、霊長類ではこれまで十分な成果が得られていなかったが、これは飼育・管理、採卵、受精、受精後の胚の体外培養、胚移植技術などが難しかったことによる。

今回の出産は、作られた授精胚の正常性と移植技術の完成を裏付けるもので、6頭に移植して、1頭が出産に成功したことは、オレゴン霊長類研究所での成功例と比べて飛躍的に確実性が向上しており、鳥居助教によると「今後100%に近付けることも不可能ではない」という。

成功例が増え、安定した技術として確立されれば、ゴリラやオランウータンなどの希少種の人工繁殖にも新たな展開が期待できるほか、「イリオモテヤマネコ、アマミノクロウサギなどの霊長類以外にも応用できる」と鳥居助教。

さらに同研究グループでは、神経細胞や肝臓組織など、あらゆる細胞、組織になる胚性幹細胞（ES細胞）の開発にも成功しているが、さらに今回の顕微授精技術が加わることによって、クローン技術の確立に一步踏み出すことになり、遺伝子を人為的に操作したサルを作ることも可能になる。

特集

SPECIAL ARTICLE

アルツハイマー病の 免疫学的治療戦略



木村 宏 教授
(分子神経科学研究センター)

最近のアルツハイマー型痴呆の研究の進展には目をみはるものがあるが、病因は依然として不明であり、推測の域を出ないのが実状である。滋賀医科大学分子神経科学研究センターでは、アルツハイマー病の脳における活発な免疫・炎症反応の出現を見いだし解析を加えてきた。その過程で、本来生体防御機構として機能する免疫・炎症反応は、アルツハイマー病の脳では神経細胞死の実行犯としてふるまう、別の顔をもつことが浮かびあがってきた。病因が不明であるといっても、アルツハイマー病の脳には明らかな異

はじめに

常が認められる。その最も根幹的な脳病理は大脳皮質や海馬に生じる脳萎縮である。脳萎縮の主な原因は神経細胞の死滅であるが、その神経細胞死の原因についてはまだ明らかにされていない。

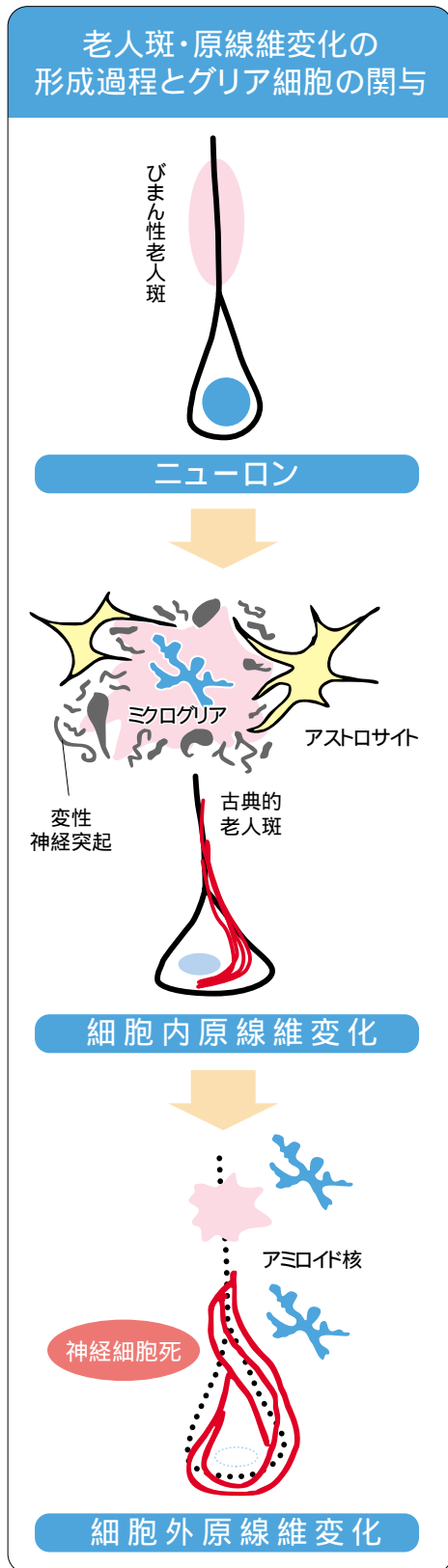
萎縮した脳領域にはしばしば老人斑と神経原線維変化が認められる。この2つの指標は正常加齢の脳でも見いだされるが、痴呆脳では圧倒的にその出現頻度が高い。免疫異常は老人斑や神経原線維変化と密接に関連して生じることから、アルツハイマー病の病因と深くかかわるものと考えられる。

脳に生じる免疫・炎症反応

これまで正常な脳には免疫防御機構がないとされてきたが、アルツハイマー病の基礎研究では、ゆるやかに進行する免疫反応が脳内で生じて

いることが発見された。アルツハイマー病の脳では活性化したグリア細胞が免疫反応を介して、神経細胞死を引き起こしている可能性がある。

図2) 正常であった神経細胞(ニューロン)が異常化した(狂った)グリアによって攻撃を受け、死に至る過程を示した模式図



したがって、この免疫反応を抑えることができればアルツハイマー病の基礎病理である神経細胞死を阻止できる可能性を秘めており、根治的な治療法にもつながるため、たいへん重要な発見であるといえる。

免疫組織化学という鋭敏な染色方法で吟味してみると、アルツハイマー病や脳出血、脳硬塞などの脳変性疾患の場合には、激しい免疫・炎症反応が起こっていることが明らかになった。

アルツハイマー病の場合、その免疫反応を起こしている主役の細胞は、脳の掃除屋と呼ばれるミクログリアである。死んだ細胞などを処理するミクログリアは、正常な脳にも存在しているが、脳に炎症や腫瘍あるいは退行性変性が生じると、その病変部にミクログリアが増殖するこ

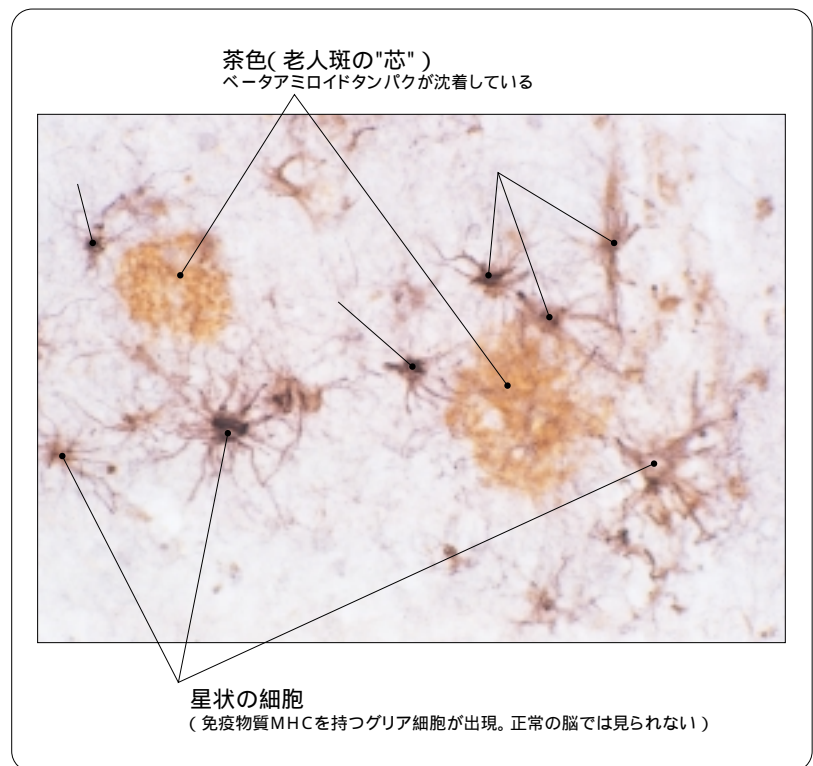
とが古くから知られていた。

免疫系のマーカーを使って調べると、老人斑や神経原線維変化の中やその周辺に集まったミクログリアに、細胞破壊にかかわるさまざまな活性物質が発現していることがわかった。

たとえば正常脳では検出されない主要組織適合(MHC)抗原や古典的回路に属する補体タンパクのすべてが、アルツハイマー病の脳で出現することが証明されている。(図1)

さらに、活性化ミクログリアは酸素フリーラジカル、一酸化窒素やそのほかの細胞毒、炎症性サイトカインであるインターロイキン1および6、腫瘍壊死因子などを産生する。これらの免疫関連物質が神経細胞の障害や細胞死を引き起こしているという仮説が提唱されている。(図2)

図1) アルツハイマー病の大脳皮質で見られる脳の変性部位に、神経細胞を攻撃し死滅させる免疫物質を持つグリア細胞がとり囲んで攻撃している。



ミクログリアを中心とする 免疫発現と神経細胞死の機構

ミクログリアによる免疫発現と神経細胞死の機構について、末梢のマクロファージ（貪食細胞）の働きを参考に推定することができる。

ミクログリアは、主要組織適合抗原（クラス およびクラス 抗原）を産生し、自らの細胞表面に抗原とともに並べて、T細胞にこの抗原が攻撃目標であるという自印を提示することにより、T細胞を活性化する。同時にミクログリアは直接の攻撃部隊となる補体タンパク（C3bやC4b）を作って放出し、老人斑や神経原線維変化を攻撃する。ミクログリアは細胞の表面にC3bやC4bに対する補体レセプターを持っており、補体の沈着した老人斑や神経原線維を貪食の標的として認識し、その周囲に集まってくる。

この段階で何らかの活性化因子が作用するとC5b、C6b、C7b、C8b、C9bの集合した最終的な膜攻撃複合体（MAC）が完成し、周辺の神経細胞の細胞膜を破壊する。ミクログリアが作る種々の細胞毒や活性化Tリンパ球もその破壊を応援する。こうして神経細胞の破

壊が起こると、さらにそれが刺激になって免疫炎症反応が持続的に強まり、ついには広範囲におよぶ神経壊死をきたすというストーリーが考えられる。

「何らかの活性化因子」についてはまだ確証はないが、老人斑の中に沈着している アミロイドペプチド（BAP）やアミロイドPが、補体系を活性化するのではないかと考えられている。

脳に免疫系が発現するという思いもかけない事実が明らかになるまでは、アルツハイマー病のグリオシスは不明の原因で脱落した神経細胞の残骸を片付ける目的で生じるものと見なされてきた。この従来の説に、補体を中心とする免疫系が機能するという新しいメカニズムを織りまぜて考えても不思議ではない。

いったん免疫系のクリーンアップ（神経細胞への攻撃）作戦が始まれば、神経脱落が連鎖的かつ急速に進行することになり、結果的には免疫系の過剰攻撃ということにつながる。

したがって、この現象は多くの意

味において自己免疫疾患ときわめて似ている、あるいは自己免疫疾患そのものであるともいえる。この考え方が正しければ、免疫機構の発動を抑止することによって、アルツハイ

リウマチと痴呆症の疫学調査

抗炎症薬の長期使用がアルツハイマー型痴呆の発生率を減少させるとする、疫学調査のデータが各国から報告されている。さらにこの結果をふまえ、アルツハイマー病における抗炎症薬の臨床治験が開始されており、痴呆の進行阻止に有効であると世界的合意が形成されつつある。

慢性関節リウマチは自己免疫疾患の中でもポピュラーなものであるが、他の慢性炎症疾患と同様に、抗炎症薬の長期投与を受けている高齢の患者が多数存在する。この点に着目して、老年痴呆の発症を調べた疫学調査が北米で実施された。調査では、まず、アルツハイマー病と病理

診断された169例のうち、生前に慢性関節リウマチの既往が認められたのは2例のみであった。次に、リウマチ外来において64歳以上の932例を調べたところ、アルツハイマ

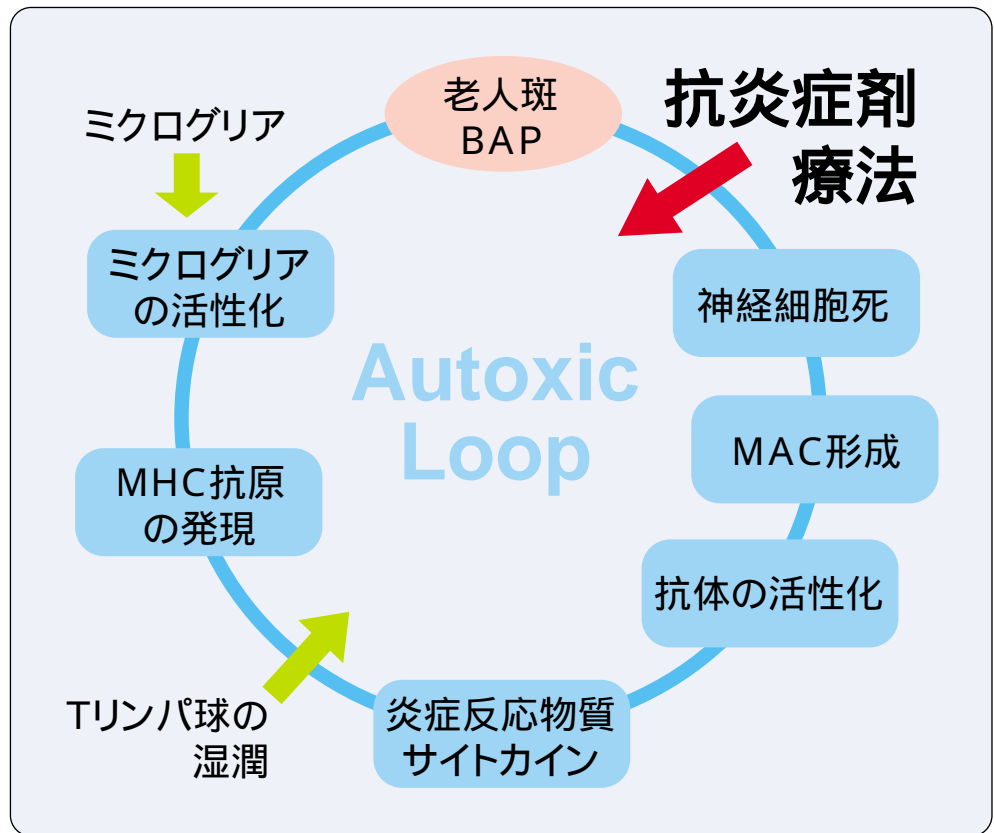
マー病の基幹病理である進行性の神経細胞死にストップをかけ、痴呆の予防や治療戦略を立てることが可能になるはずだ。（図3）

1病と診断された患者はわずか4例（0.4%）だった。一方、アルツハイマー外来に受診した痴呆患者409名のうち慢性関節リウマチの合併症は2例（0.5%）であった。

もっと大規模な疫学調査では、7000名を超す65歳以上のリウマチ患者のうちアルツハイマー病の合併は0.4%以下であり、一般社会の65歳以上の人口比率で約25%とされるアルツハイマー病の発症率よりも低いことが示された。

同様の調査が、イギリス、中国、フィンランド、オランダなどで行われ、否定的な報告もあるものの、抗炎症薬を使っている人にアルツハイマー病の発症が低いという報告が多数なされている。

図3) 自家中毒説の説明図。悪循環によってアルツハイマー病の脳の神経細胞が次々と死んでゆく。この連鎖環のどこかを断ち切れれば、アルツハイマー病の進行は遅らせることができる。図に挿入した「抗炎症剤療法」では、これから「新薬を開発し」、「臨床試験で有効性と副作用を調べる」など約10年以上かかる研究を待たず、現在まで長らく使われている薬(リウマチ用など)を応用できる。



非ステロイド系抗炎症薬による臨床試験

さらに、アメリカではインドメサシンなどの非ステロイド系抗炎症薬を使ってアルツハイマー型痴呆を治療する臨床試験が行われている。非ステロイド系抗炎症薬に属する多くの薬剤は長年の臨床歴史をもち、安全性も高いので、慢性炎症の適用薬とされている。

試験では、初期のアルツハイマー病の患者44名を半分に分け、一方にはインドメサシン(偽薬)、もう一方にはインドメサシンを6カ月間投与して痴呆の進行状態を観察した。胃腸障害などによる脱落を除いて、治療に耐えた28名のうち、プラシーボ投与群の14名では平均9%の認知機能の低下がみられたのに対し、インドメサシン投与群の14名では平均2%の向上がみられ、統計的にも明確な有意差が認められた。

小規模のため結論を出すことはできないが、この成績は痴呆症の臨床試験としては非常に優れたものであり、抗炎症薬が有効である可能性を示しているといえる。

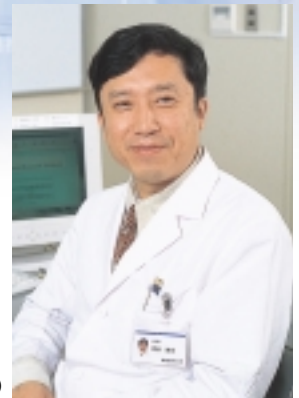
抗炎症薬によるアルツハイマー型痴呆症治療の試みは、従来なかった

新しい方向である。この方向は基礎医学研究の成績を基に仮説を積み上げて出てきたものであるが、適切なモデル動物がないため有効性の判断は臨床試験のみに限定されるのが弱みといえは弱みである。

今後、抗炎症薬による治療の有効性が証明され、発症予防薬としての使用も含めて投薬が実現するためには、消化器潰瘍の副作用を克服することが重要となるだろう。また、発症予防の面からいえば、アルツハイマー型痴呆の早期診断の確立が急がれる。遺伝子診断の導入の可能性など最近の研究進歩は目覚ましく、この疾患対策の将来は悲観的なものではない。

●シリーズ 一酸化窒素

新生児の 一酸化窒素(NO) 吸入治療



青谷 裕文 助手
(小児科)

1 はじめに

前回は、NOが生体内でもたらすさまざまな作用と、NOの治療への応用に関する研究の現状について解説した。今回は、新生児医療で実際に行われているNO吸入療法について、症例を交えて紹介する。

前回のポイント

生体内で作られるNOには構成型NO合成酵素(cNOS)と誘導型NO合成酵素(iNOS)由来の2種類があり、生体内で重要な働きをするとともに、過剰に作られた場合には病的な状態を引き起こすという二面性がある。

cNOS由来のNOには、瞬時の循環調節作用と持続的な抗動脈硬化

作用があり、生体機能を循環面から正常に維持するためには必須の物質である。

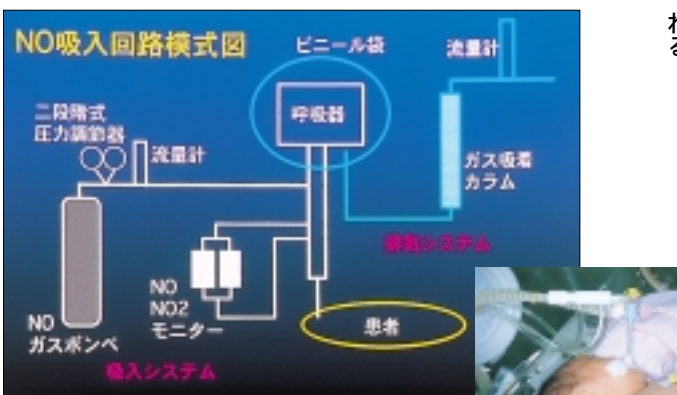
NOの治療への応用については、大量のNOが作られることで生体障害作用をもたらすiNOS活性の選択的阻害薬と、cNOS由来のNO機能の低下を改善する薬剤が考えられる。

2 重症呼吸不全へのNO吸入療法

NO(一酸化窒素)吸入療法は、薬物治療や呼吸管理などの従来の治療法では救済できない重症呼吸不全に対して劇的な効果を示す新しい治療法として注目されている。

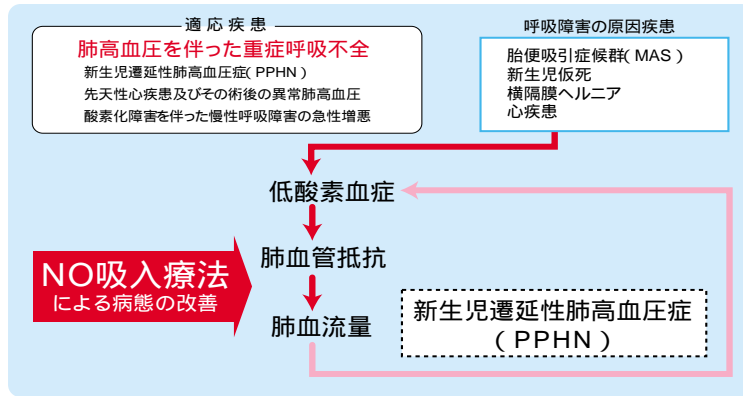
対象となるのは、肺高血圧を伴った重症呼吸不全で、先天性心疾患やその手術後の異常肺高血圧、慢性呼吸器障害の急性増悪そのほかに用いられるが、特に新生児の新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)にもっとも適した治療法であると考えられている。

もともと胎児は肺の血管の抵抗が高く、肺高血圧の状態にある。胎児は子宮内では胎盤から酸素供給を受けているので、肺の血管に必要以上に血液が流れないように生理的に肺高血圧(肺血管抵抗の高い状態)に保たれている。出生後は肺による呼吸が始まるので急速に肺血管抵抗が下がり、肺の血流が増加す



NO吸入回路模式図と適用例

NO吸入療法による病態の改善



るのであるが、新生児の呼吸障害をきたす疾患である胎便吸引症候群(MAS)、新生児仮死、横隔膜ヘルニア、先天性心疾患、感染症などは、この生理的な肺高血圧の改善が阻害されるために肺高血圧状態が持続することがある。これが新生児遷延性肺高血圧症とよばれる重篤な呼吸・酸素化障害をきたす病態である。

肺血管抵抗を下げる作用をもつ重要な物質であるNOの産生や放出が低下したり、平滑筋細胞への到達が

阻害されたり、平滑筋細胞での活性が阻害されたりすると、肺の血管抵抗が上昇することがわかってきた。そこで、NOを人工呼吸器によって気道から肺の中に投与して、肺血管(主として肺動脈)を拡張することによって肺血管抵抗を低下させ、NO効果の減弱によって起こる肺高血圧症を治療しようというものである。

吸入されたNOは肺胞や気管支から血流に入った後、赤血球のヘモグロビンに直ちに吸着されて活性を失

3 本学の取り組み

滋賀医科大学小児科では、倫理委員会の承認を得て平成7年よりPPHN/NO研究会(旧・新生児NO吸入療法研究会)の多施設共同プロジェクトに参加して、NO吸入療法の薬事承認に向けての臨床開発を行ってきた。新生児遷延性肺高血圧症をきたした症例で、NO吸入療法によって著明な効果が得られた2例を以下に紹介する。

【症例1】

在胎40週6日で自然分娩にて院内で出生。生後8時間頃から多呼吸、四肢および口唇のチアノーゼが出現、胸部X線にて粗粒状陰影がみられ、胎便吸引症候群と診断された。呼吸状態は徐々に悪化し、高濃度酸素投与でも改善がみられず人工呼吸管理となり、右気胸の併発、血性気道分泌物の出現など、症状の悪化を認め、心電図、心エコー検査で著明な

う。肺循環で作用をもちた後直ちに代謝されるため、体循環にはほとんど影響がなく全身血圧の低下などを引き起こすことがないため、肺血管の選択的拡張療法として用いることができる。

新生児遷延性肺高血圧症では肺血管の収縮が正に中心病態であり、直接その点に強力に作用し、しかも全身にほとんど影響を及ぼすことのないNOの吸入療法は極めてよい適応である。

右室肥大、三尖弁逆流を認め、明らかな肺高血圧がみられたため新生児遷延性肺高血圧症と診断、従来の治療法に反応しないため、生後41時間よりNO吸入療法を開始した(NO濃度は10ppm、酸素濃度100%)。30分後には血液酸素飽和度、血液酸素分圧の著明な改善が認められ、その後NO濃度、酸素濃度を漸減、66時間でNO吸入療法から離脱、呼吸管理は5日間であった。

【症例2】

在胎40週6日で某産院で自然分娩にて出生。生後2時間頃からチアノーゼ、陥凹呼吸が出現し、酸素投与にも効果が乏しいため済生会滋賀県病院に搬送された。心エコー検査でPDA(R、Lシャント)と肺高血圧を認め、新生児遷延性肺高血圧症と診断された。PGE1と亜硝酸剤の持続点滴静注が行われたが効果なく、翌日NO吸入療法の目的で当科へ搬送された。入院時、人工呼吸管理にもかかわらず血液酸素飽和度の低下(上肢89%、下肢85%)と血液酸素分圧の低下がみられ、生後30時間よりNO吸入療法を開始(NO濃度は10ppm、酸素濃度100%)、1時間後には酸素化の著明な改善を認めた。NO吸入療法は34時間で、呼吸管理は5日間であった。

新生児遷延性肺高血圧症に対する効果的治療法であるNO吸入療法が、上記多施設共同プロジェクトによって広く実施され、その安全性と顕著な臨床効果が報告されている。今後は環境汚染問題への対応なども含めて、経験症例を重ねながらより安全、効果的な治療管理を考察していくことが必要と考えられる。



I N T E R V I E W
インタビュー

外部評価 を終えて

～その成果と今後の課題

平成12年1月28日に、学外の有識者24名を招いて滋賀医科大学外部評価が実施された。

井村裕夫外部評価委員長（科学技術会議議員、神戸中央市民病院院長）はじめ多数の評価委員が出席して、大学運営・財政・改革についての全体会議が行われた後、「教育活動」「研究活動」「診療活動」「社会との連携活動」「看護学科」の5つの分科会に分かれて評価が行われた。

外部評価の実施に当たって、資料の作成などの準備に取り組んだ点検評価委員会の委員長、内科学第三講座の吉川隆一教授に、今回の外部評価の目的や成果、今後の課題についてお話をうかがった。



吉川 隆一 教授（内科学第三講座）

まず、外部評価を実施された目的についてお聞かせいただけますか。

滋賀医科大学は1974年の開学から四半世紀が過ぎましたが、その間、幅広い教養と知識を備え、科学的探究心に富んだ医師や研究者を育てるといふ趣旨で活動してきました。また、時代と共に社会的な環境や学生の気質もずいぶん変化してきました。

本学では、大学のシステムが時代に合っているか、うまく機能しているかといったことを定期的にチェックして、改善すべき点は改めてきました。しかし、これはすべて学内で行った、自己点検・自己評価と、それに基づく改革であって、内部の人間が行うということにとどまっていた。

本学が本来の目的に合った活動をしているかどうかという評価は、内部の人間だけでなく、外部からの第三者的な評価が必要だという声が高まり、こうした新しい社会の動きを受けて、今回初めての試みとして外部評価を受け、教育、研究、診療等の諸活動について評価を求め、将来計画などの参考に資することにしました。

外部評価が必要だという議論はかなり以前からあったのですか。

実は、国レベルの議論はずいぶん以前からなされていて、平成12年度には大学評価のための特別な機構「大学評価学位授与機構」が作られ、すべての国立大学が法律に基づいて評価を受けるということが、全国的な動きとして出てきました。これまでに本学を含めて10校ほどが自主的に外部評価を受けていますが、今後は外部評価が義務づけられることとなります。

総合的な評価について、どのように受けとめられましたか。

全体としては一定の評価を受けたと考えています。特に、新しい時代に対応できるように、大学全体が改



視察風景



全体会議

革に取り組んでいるという姿勢が評価されて、お誉めのことばをいただきましたが、各論的には評価いただいた点と、かなり厳しい指摘をいただいた点があります。

いずれにしても今後本学が進むべき方向性について、多くの示唆を与えていただけたと思います。

特に高く評価されたのは、どのような点ですか。

まず、入学試験制度の改革への取り組みについて、県内の高校生を重視した「地域指定特別選抜」や他学部卒業者を対象とした秋入学の「学士入学制度」など、多様な学生を入学させるための全国で初めての試みに対して、たいへん高い評価をいただきました。

また、定員30名に対して毎年40名を超える学生が大学院への入学を希望しているという点が、単科大学では数少ないケースであるということで、大学院の充実ということが非常に評価されました。

さらに大学運営については学長の指導力を十分に発揮できるシステムを整えて、事務サイドにも「研究協力係」や「大学改革推進係」を設置するなど、大学改革への積極的な取り組みを行っている点が評価されました。

附属病院については、IVMR（治療支援MRシステム）の全国第1号機が導入されたことが先進医療面で高く評価されたほか、選択メニューの実施など患者サービスの向上や病診連携への取り組みに成果が感じられるというコメントをいただきました。

逆に改善すべき課題として指摘されたのはどのような点ですか。

まず、研究面では全体としての



平均的な活動については全国レベルに達しているものの、全国で1、2を争う、あるいは国際的に通用するトップレベルの活動が少ないという指摘を受けました。先端的な研究が生まれるよう、制度改革を図り、研究者を育てるような環境づくりが求められていると思います。

2番目に財政ですが、大学全体としての歳入歳出の収支バランスが必ずしも好ましくないということでした。これを改善するためには、大型の研究費の獲得、外部資金の導入に

向けての運営上の改善・努力が必要になります。

附属病院についても収支のバランスについての課題が指摘され、特定機能病院としての特性を發揮するため診療機能のさらなる向上を期待するという意見をいただきました。さらに、IVMRについては評価をいただきましたが、全体的にもっと先進的な医療を取り入れるべきだという指摘がありました。

そういった結果を受けて、今後の取り組みについてどのように考えておられますか。

夏前に受け取った報告書を基に、改善すべき課題については、大学の執行部でひとつひとつを取り上げて、大学全体として議論しながら、可能なものから改革に取り組んでいきたいと考えています。

また、この年末（平成12年）に実施される「滋賀医大フォーラム」という全学集会で、大学の構成員の意見を聞いて、改革への足掛かりにしたいと思っています。具体的にそれぞれの課題に関してどうするかというところまでは至っておりませんが、やはり、今年度内にある程度の改革案を策定すべきではないかと考えています。



今後、同様の外部評価を受けられるご予定はありますか。

大学評価学位授与機構による評価システムができましたので、今後自主的に行うことはないと思います。当面は法律に基づいて第三者機関による評価が毎年実施される予定です。

ただ、今回の外部評価には全国からたいへんご高名な先生方に参加していただきましたが、すべて大学の関係者の方々です。これは、滋賀医科大学からみれば外部といえますが、大学ということでは同じ専門家による評価「ピア・レビュー」であり、ある意味では内部評価であ



講評

講評



るともいえます。

第一段階としては、今回の外部評価は非常に意義ある取り組みであったといえますが、やはりこの次は大学の外の人たちの評価が必要です。今現在、一般社会が本学の活動、現状をどのように評価しているかは、必ずしも明らかではありません。大学の外の人たちがどう思っているか、一般社会からの評価が次の段階として非常に大切になってきます。従って、今後は社会、特に地域の人たちがどう思っているか、どう評価しているかを受け入れるシステムを作っていくことが必要だと思います。社会あつての大学ですので、その点にもっとも関心をもっておりま

か。 具体的になにか動きはあるのです

小さな動きですが、入院患者さんを対象に、「ドクター・オブ・ザ・イヤー」という制度が昨年からスタートしました。アンケート形式で患者さんに主治医の評価をしていただいて、患者さんの生の声を聞くという試みです。

もう一つ、これは現在検討中ですが、臨床研究活動の倫理性を検討する倫理委員会が学内にあるのですが、その倫理委員会のメンバーに市民の代表の方に1人入っていたらということを考えています。

このように、断片的には社会から大学を評価していただくということをやっておりますが、できれば全体として市民の視点で評価できるようにシステムづくりに取り組んでいきたいと考えています。

今回の評価を終えられてのご感想を聞かせていただけますか。

大学の活動というのは非常に多面性をもっていきまして、大学全体としてたいへんな仕事をしていると思います。外部評価のための資料をまとめる作業を通して、ほんとうにたいへんな役割を担っているなと思ったのが正直な感想です。そしてこの資料をまとめるために、われわれ点検評価委員だけでなく、大学全体のス

タッフが膨大な時間を割いて、がんばってくれたことに感謝しています。

これだけの努力をして外部評価を実施しましたので、この努力を単に大学関係者だけにしか評価していただけないというのは、ちょっと物足りない気がします。大学はこれだけのことをやっているという活動の現状を、県民のみなさんにも知っていただけるよう、広く社会に対して発信できればと思っています。

収録：平成12年11月17日



●トピックス

樹状細胞を用いた 癌治療のための免疫治療法

輸血部 講師 程原 佳子



最近の分子生物学の目覚ましい発展によって、医療の分野にもすばらしい治療法が開発されてきた。今までにも免疫治療法としては、非特異的に免疫を活性化する薬剤や、活性化リンパ球療法（LAK療法：本人のリンパ球をインターロイキン2などで活性化して輸注する方法）などが癌の治療に試みられてきたが、腫瘍細胞に特異的に働いて癌を根絶させることは困難であった。その中で、今回は新しい免疫治療法の一つとして注目されている樹状細胞を用いた癌治療のための細胞療法を御紹介する。

本来ヒトのからだには、有害な外敵からからだを守るシステムがあり、これを免疫と呼んでいる。免疫が働くためには、まず外敵を認識する必要がある。外敵としては細菌やウイルスなどがあるが、それらがいったんからだの中に侵入すると、樹状細胞や単球などの抗原提示細胞に貪食され、ばらばらに分解されるとともに、一部の断片が外来抗原として細胞の表面に提示される。つまり、こんな外敵が侵入したという警報になり、この警報を受けて、リンパ球のなかのT細胞は外敵に侵された細胞を特異的に攻撃する細胞障害性T細胞となつて、Bリンパ球はこれら外敵を特異的に攻撃する抗体を産生するようになる。樹状細胞はその名の通り、木の枝のような突起を細胞表面に持つていて、骨髄幹細胞から分化してくるが、単球やマクロファージよりも非常に強い抗原提示能を持っており、特異的な免疫応答を効率良く誘導することが知られてきた。腫瘍細胞は自己の細胞から発生しているため、非自己として認識されず、患者さん自身の免疫応答を潜り抜けて増殖する。しかし、癌細胞は腫瘍特異抗原と呼ばれる特殊な蛋白質を持つていることが多く、それを目印として攻撃できれば良いわけで、そこで樹状細胞の登場となる。試験管内で樹状細胞にこの癌特異抗原を認識させ、癌細胞を攻撃する細胞障害性Tリンパ球や癌細胞を攻撃する抗体を産生するB細胞を誘導できれば、癌の進行を食い止めることができる。しかし、それにはたくさん

樹状細胞が必要で、今までは効率よく樹状細胞を増やす方法がなかったが、最近になって、末梢血の単球や骨髄幹細胞から多くの樹状細胞を得ることができるようになった。次に問題になるのは癌特異抗原だが、どの癌にも共通の抗原があるわけではなく、また知られている抗原は非常にわずかである。また、樹状細胞はリンパ球を活性化する場合、抗原を提示するのにHLAという白血球の型に拘束され、この白血球の型が違つと腫瘍を攻撃するTリンパ球が活性化できない。このようにいろいろな制約があるものの、樹状細胞の抗原提示やリンパ球を賦活化する能力は素晴らしく、現在様々な臨床試験がスタートしている。B細胞性悪性リンパ腫におけるイデタイブ201の対するワクチン療法（これらの癌特異的タンパクやペプチドをワクチンとして投与する方法）、前立腺癌、悪性黒色腫、腎癌、CEA発現転移性癌などに腫瘍特異抗原をパルスした樹状細胞を投与する療法、慢性骨髄性白血病細胞由来の樹状細胞を用いた療法などが試みられている。

中には明らかに腫瘍マーカーが下がった症例や胸水が減った症例などが認められている。先にも述べたように、樹状細胞に抗原を提示させて免疫能を高めるためには、腫瘍に特異的な抗原があらかじめ明らかでなければならぬ。しかし、はつきりと構造まで判明している腫瘍特異抗原はわずかであり、そのため腫瘍細胞そのものを使う方法や腫瘍細胞と樹状細胞を融合する方法、また腫瘍抗原遺伝子を樹状細胞そのものに遺伝子導入する方法などが試みられている。私達は、このような煩雑なシステムでなく、もっと単純で非特異的ながらも、免疫能を活性化しうる方法がないかどうか、検討してきた。その中で、末梢血単球や骨髄幹細胞から誘導した樹状細胞とリンパ球と一緒に培養するだけで、抗腫瘍効果を有するインターロイキン12という物質が大量に産生されること、また二次的にナチュラルキラー細胞（白血球の型に拘束されずに外敵に侵された細胞などを取り除く）の増殖、活性化が得られることを発見した。まだ試験管内での検討だが、今後の臨床応用を目指して検討を重ねている。

このように、樹状細胞を用いた細胞療法は、非常に大きな可能性を秘めているが、問題点も多く、その投与方法やタイミングなど、さらに検討を重ねる必要があるが、非常に有望な癌の治療法となると考えられている。

●トピックス

座談会参加者研修先一覧

氏名	研修先	国名	研修期間
浅野真由美	トロント大学 神経変性疾患研究センター	カナダ	平成12年 6月24日 ～9月30日
岸本 卓磨	ハーバード大学 ベイスイスラエル医学研究所	アメリカ	平成12年 7月 1日 ～9月18日
小島 正継	プリティッシュコロンビア大学 医学部内科学講座(神経内科部門)	カナダ	平成12年 7月 1日 ～8月23日
友野 輝子	エーテボリ大学 解剖学細胞生物学研究所医科細胞生物学講座	スウェーデン	平成12年 6月24日 ～9月16日
長尾香代子	トロント小児病院	カナダ	平成12年 6月24日 ～9月 3日
西村 美穂	ペイラー医科大学 細胞生物学教室	アメリカ	平成12年 7月 1日 ～9月30日
真下 陽子	セント・クリストファーズホスピス	イギリス	平成12年 6月30日 ～9月10日
山下 博	ミシガン大学 医学部消化器病学教室	アメリカ	平成12年 7月10日 ～8月25日

【座談会】海外自主研修を終えて

滋賀医科大学では「海外自主研修」が、医学科第4学年を対象に本年度から実施されることになった。

この研修は、「将来の研究者の育成」「研究意欲を持ち続けることのできる臨床医の育成」「学生の自主性を啓発し、全ての分野で求められる積極的な人材の育成」を目的としたもので、本年度は8名の学生が、2～3カ月の日程で、北米やヨーロッパの医療機関や研究施設で研修を行った。

研修に参加した学生のみなさんに集まっていただき、その成果や研修を終えての感想などを話していただいた。

海外の医療現場や先端の研究にふれ、視野を広げるために研修に参加。

まず、研修を希望された動機や目的についてお話しいただけますか。

真下 高校生の時に、ホスピスについて書かれた本を読んだことがきっかけになって、将来、老人医療に携わりたいと思うようになりました。世界で最初に作られたイギリスのセント・クリストファーズホスピスを、ぜひ在学中に訪ねて、そこで行われている医療を自分の目で確かめたいと思っていました。研修への参加を希望しました。

友野 スウェーデンのエーテボリ大学の解剖学細胞生物学研究所にお世話になりました。特にスウェーデンを希望したわけではありませんが、かねてから海外で勉強したいと思っていましたので、今回の研修制度ができたことを知って、飛びついたという感じです。

長尾 私は、子どもとその家族を心理的にサポートする医療はどうあるべきかを以前から考え、勉強してきましたが、学生のうちに第一線の医療を見ておきたいと考えて今回の研修を希望しました。

小児病院としては北米最大の規模で、家族中心の医療を行っているカナダのトロント小児病院で、見学生として受け入れていただくとともに、サマーボランティアのプログラムにも参加させていただきました。



真下

浅野 カナダ

ダのトロント大学の神経変性疾患

研究センターで研修を受けました。将来、外国で働きたいという希望をもっていましたので、今回の制度を利用していただきました。

小島 私も将来、海外で医療活動をしたいという希望をもっているのですが、海外の研究室がどういった雰囲気かを若いうちに経験しておきたいと思ったことが動機になりました。

カナダのプリティッシュコロンビア大学の神経内科部門の研究室に、2カ月間お世話になりました。

岸本 機会があるのなら、時間のあるうちに海外でいろいろ経験を積んでおきたい、視野を広げたいと思っていました。ポストンのハーバード大学のベイスイスラエル医学研究所におられる、滋賀医科大学の第2外科の山本寛先生の仕事をお手伝いするという形で研修を受けました。

山下 3年の時に始まった能動学習では、最初は教科書を読むことからスタートして、文献を調べて論文を書いたりしましたが、だんだん実際に実験してみたいと思うようになりました。そのことを解剖学の藤宮先生に相談していただきました。

研修先はどのようにして決めた



長尾

のですか。また、出発前になにか特別の準備をされましたか。

浅野 行く前に、自分の興味のある神経関係、遺伝子関係の実験ができるところに行けるよう先生に相談にのっていただいて、希望にそった研究所を紹介していただきました。

小島 中枢神経について興味を持っていましたので、そういった研究をしておられるところを希望しました。

岸本 特になにを研究したいというより、とりあえず外に出ていろいろなものを見てみたいというのがありました。いくつか紹介していただいた中から、もっとも興味のあるところを選びました。

真下 私は臨床を希望しましたので、とにかく英語力が必要だというアドバイスはいろいろな方からいただきました。ホスピスの方からも語学学校に行つてからなら受け入れようと言われたので、現地で1カ月半の間、英語のトレーニングを受けました。

友野 出発前に解剖学講座で、研究に必要な基本的な知識を学んで、ある程度対応できるようにしていったつもりですが、やはり新しいことは、そのつど教えてもらいました。難しかった点もありましたが、日本ではできなかったこともさせていただきました。

研究室では英語でコミュニケーション



友野

をとりますので、前年に英語の語学留学もしていました。直前には英会話の



岸本



霧困気でみなとでも親切でした。
小島 現地で中絶胎児

岸本 研究所はボストンのメデイカルエリアにあって、世界的に有名な病院が集まっています。いろんな最先端の研究のボスが集まっている。自分もその一員になったという、ちょっと誇らしい気がしました。

私がお世話になった研究室は温かい雰囲気です。みなとでも親切でした。小島 現地で中絶胎児

テープを聞いたりしました。
長尾 コネクションのないまま行ったのですが、非常にうまく受け入れていただけで、希望していた以上の収穫がありました。4年に1度の世界乳幼児精神保健学会が、距離的にも近いモントリオールで開催されましたので、そこらにも出席することができました。山下 3年生でちょうど基礎課程が終

第一線の医療や研究に刺激を受け、さまざまな出会いが励みに。

研修で印象に残ったことや、日本との違いを感じられたことはありましたか。

山下 ミシガン大学には3つの大きなラボがあって、その中には研究室が200〜300あったと思います。私がいたフロアは6割くらいが中国の方でしたが、とにかく外国から研究に来ている人が多かったですね。たくさんの人たちが外国からやって来て切磋琢磨しているということに、刺激を受けました。

わっていますので、そういう意味では研修にいい時期だったと思います。1月から6月まで学内の解剖学教室で必要なトレーニングを受けました。英語のほうは、昨年ロンドンに1カ月の語学留学をしますので、今回は多少は聞きやすくなったという感じがしました。

の脳や脊髄を使って細胞を培養する研究をさせていただいた時には、少なからず動揺したというか、自分の中で葛藤がありました。社会的な利益を冷静に考えて、倫理的な問題を乗り越えるという欧米社会の冷静な知性を感じました。



浅野

浅野 ラジオアイソトープの扱い方が日本とかなり違うと感じました。研究以外ではドイツをはじめ、さまざまな国から来た人たちと仲良くなつて、料理を教えてもらったり、楽しい思い出もたくさんできたことが印象に残っています。

私は香港に住んでいたことがありますが、日本はもちろん香港でもマジョリティーが決まっています。向こうではほんとうにいろいろな国の人がいて、対等に研究に従事しているということを実感しました。
長尾 病院のポリシーというが使命として、家族中心の最善の医療を提供するということがあって、医師や看護婦だけでなくすべての職種の人たちが、上下の区別なくお互いにプロとして尊重し合いながら、誇りをもって働いていることがたいへん印象的でした。医学士に対しては開かれていて、たいへんオープンな明るい雰囲気がある印象的で、また、たくさんの女性スタッフが生き生きと仕事をしておられる姿を見て、たいへん勇気づけられました。
友野 研究の時間帯とかは個人の管理に任ざられていて個人主義が徹底しているのですが、研究室全体はきちんとまとまっているという印象を受けました。スウェーデンの人たちは朝がとても早く、7時にラボに来て3時に帰るといったことがめずらしくありません。夏は11時頃まで明るいんですが、仕事が終わらなかつたりオフを楽しんでいて、余暇の楽しみ方を知っているという感じでした。
真下 デイセンターやホームケアが充実していて、設備、人材が豊富なことなど進んでいる点が多く、一般市民のホスピスに対する認知度も高いということを感じました。
日本の病院と違ってスタッフの数がすごく多いので、一人当たりの仕事が少ないせいもあって、手の空いた時間には患者さんとおしゃべりしたり、英語を教えていただいたりしました。
また、同じように老人医療を志すポーランドの医学士のボランティアと親しくなりました。同じ年代の人で同じ夢をもっている人に出会って、将来に対する夢を語り合



小島

真下 日本のホスピスでボランティアをした時は、お茶の用意や掃除、患者さんの話し相手などをしたが、今回は看護婦さんの仕事のお手伝いを中心に、はじめは何をすればいいかわからなくて戸惑いました。海外ボランティアのほとんどは、看護婦か看護学生なので、その人たちはよく分かっていたみたいですが、学校で習わないような医療用語を使うのでたいへんでした。
実は、初めは研修を断られたのですが、その理由はやはり英語が十分でな



山下

苦勞されたこと、戸惑われたことなどはありましたか。
長尾 院内の託児施設でボランティアをしましたが、実際に働くとなると子どもの英語がなかなか理解できなくて思い通りの働きができなくて苦勞しました。日常生活では会話に不自由はなかったのですが、やはり働くということとは少し違うと感じました。
小島 会話のほうは研究室内で使うことはある程度決まっていますが、人間関係を結ぶうえで友人との会話のほうは、細かいニュアンスが伝わらなくて苦勞しました。
友野 スウェーデンのことをよく知らずに行つたので、夏でも寒いのは驚きました。雨がよく降って、横から吹き付けるような傘が役に立たない雨でした。



いことで、そのことがプレッシャーになって、特に看護婦さんと話をする時は萎縮してしまいました。もっと「気負

貴重な経験を生かし、優れた医師・研究者をめざしたい。

今回の研修でどのような成果や反省点があったか、この経験をどのように生かしていけるかについて聞かせてください。これから研修に参加する後輩へのアドバイスがありましたら、併せてお願いします。

山下 日本で医師になるチャンスが与えられている、滋賀医大で勉強できるということの良い一面を認識しました。たとえば、日本には良い教科書がたくさんありますが、韓国の留學生の話や韓国語の教科書がないため英語で書かれたものを使うこともあって、母国語と英語半々で授業を受けているそうです。

反面、日本語だけでやっているというのもし少し異常な気がしますので、いろんな機会を通じて英語にふれていくという努力を、残された学生時代を通じてやっていきたいと思っています。岸本 ラボだけでなく、いろいろなことを体験したいというのが目的だったので、プレゼンテーションを聞いたり、臨床の現場を見せていただいたりしようと心掛けました。

成果としては、予想以上に忙しかったものの研究者の一員としてがんばれたことです。同年

わずに会話すればよかったと思っています。

代の人がペーパーまで書けるということに驚いたり、まわりの人がどのようなことに研究しているかといったことなど、いろいろなお話が見れたということが大きいと思います。反省点としては、やはり英語が準備不足だったことですね。

小島 外国から研究に来ている人たちは、みな将来のビジョンを持っていて、遠くをしっかりと見て今現在をがんばっているということが印象に残りました。自分はどうなのかを考えると、医学部に入る時は確かにそういう目標をもっていたのですが、日々の忙しさに追われて、近視眼的になっただけに気がきました。きちんと目標を定めて先を見てやっていくことが大切だということに気付いて、原点に帰れたというか、自分のモチベーションにつながったと思います。

浅野 たくさんの人たちと出会えていろいろお話をできたことがいざばんの思い出です。外国で母国を離れて医師として働いている人たちに出会って、話を聞くことができ、私もがんばらなければという気持ちになりました。自分が何を学びたいかきちんと目的をもって、行きたいところに行っているいろいろなことを吸収すること、研究以外にも積極的に行動していくことが大切だと思います。



長尾 自分が進みたい分野で活躍しておられるたくさんの人に出会って、そういう方たちのレベルの高さを感じて、身の引き締まる思いを感じるともに自分の将来に夢や希望が広がりました。これからの勉強の励みになると思います。

そしてカナダの素晴らしい状況を見てきましたので、日本の現状を変えるために少しでも貢献できるように、この経験をこれから還元していきたいと考えています。

友野 今回の経験が、将来海外で働きたいということに具体的にどのような役立ちがまだわかりませんが、視野が広がったことが大きな成果です。海外の研究室は活気にあふれていて、がんばっている研究者の姿を目の当たりにできて、研究がどのように医療に還元されているかを考える機会にもなりました。

反省点としては、研究室ばかりにいたのですが、事前に頼んでおいたら、もっと研究室の外の臨床の現場なども見学できたのではないかと思います。真下 いろいろな人に出会えたこと、患者さんの気持ちやスタッフ、特に看護婦さんの気持ちが理解できたことがプラスになりました。

また、日本とイギリスのホスピスの

違いというものの、日本のホスピスの良い点、歴史のあるイギリスのホスピスの良い点などを比較できたことが、とても良かったと思います。高齢化が進む日本で、自分の今回の経験が少しでも役立てられたらと思います。

最後に北嶋先生から、一言ご感想をお願いいたします。

北嶋 今回の研修制度は大学として初めてのこと、目的は研究者の育成や、リサーチマインドをもった臨床医を育てること、そして、自主的・積極的に考え、行動する人材の育成ということですが、今のお話を聞いてみると、みなさんすべてが目的を達成しているようで、非常にうれしく思います。

研究所や病院で知識や体験を得られたことはもちろんですが、人間的にも大きく成長したという印象を受けました。そういう意味で、単なる医学研修ではなくて人間研修という意味があったと思います。

みなさんには今回の経験を生かして、またさらにこれからも広く世界を見ることが視野を広げながら、積極的にとどんどいろいろなことに挑戦してほしいと思っています。



北嶋教授

大学施設(グラウンド)の開放について

本学グラウンドを一般の方々の使用のため、有料により貸し出しております。
 ただし、本学の行事やクラブ活動等によって使用する場合は、貸し出しできないこともあります。
 使用日時、使用料金、申し込み方法等については、事前にお問い合わせ願います。



本大学施設(グラウンド)の開放に関するお問い合わせ
 教務部学生課専門職員(課外活動担当)
 ☎077-548-2070

付近地図



滋賀医科大学までの経路

施設案内図



「SHIGA IDAI NEWS(創刊号)」 平成12年度国立大学等優秀広報誌表彰 奨励賞を受賞

平成12年度国立大学及び国立高等専門学校優秀広報誌の審査(文部省)において、よりよい広報誌づくりに努めていることが認められ、また今後の努力を期待することから、「SHIGA IDAI NEWS(創刊号)」が「奨励賞」を受賞いたしました。

本学においては、この賞を励みに、今後、内容をより充実させ、読みやすい広報誌として、広く地域の皆様に本学の教育、研究等の状況をお知らせしていき、関係者一同一層の努力を重ねてまいります。



創刊号表紙

滋賀医大で病院ボランティアをしてみませんか？

滋賀医科大学医学部附属病院では、
病院ボランティアを広く求めています。



まず、
トライしてみましょう。

新しい自分が
発見できそうです。

無理をせず、
自然体で参加してみませんか。

活動の内容



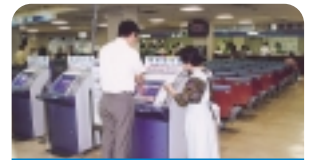
受診・入院手続きの案内・説明



病院施設の案内



移動の介助



自動再診受付機の操作案内

本院での活動

活動中の万が一の場合に備えて、ボランティア保険(自己負担)に加入していただきます。健康診断を受けていただきます。活動中は、本院からお貸しするユニフォームと名札を着用していただきます。活動に要する費用(主に交通費)は、自己負担になります。その他詳細については、申込時に「滋賀医科大学医学部附属病院ボランティア活動の心得」をお渡しし説明いたします。

活動日と活動時間

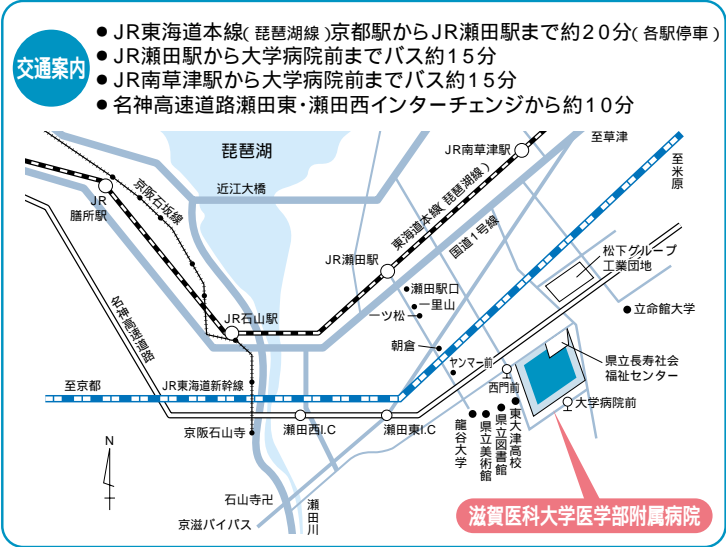
月曜日～金曜日(祝休日は除く)
8時30分～15時00分
ご都合のつく曜日・時間帯

お申し込み方法

ボランティア活動を希望される方は、
下記までご連絡ください。
後日、面談の日時を連絡いたします。

お問い合わせ及びお申し込み先

滋賀医科大学総務部庶務課
「ボランティア募集担当」
☎ 077-548-2006



- 交通案内
- JR東海道本線(琵琶湖線)京都駅からJR瀬田駅まで約20分(各駅停車)
 - JR瀬田駅から大学病院前までバス約15分
 - JR南草津駅から大学病院前までバス約15分
 - 名神高速道路瀬田東・瀬田西インターチェンジから約10分

編集人 北嶋和智
発行人 小澤和恵
発行日 平成13年1月1日
滋賀医科大学
〒520-2192
滋賀県大津市瀬田月輪町