

# 病理学第二

## 1 構 成 員

|                | 平成11年3月31日現在 | 平成12年3月31日現在 |
|----------------|--------------|--------------|
| 教授             | 1人           | 1人           |
| 助教授            | 1人           | 1人           |
| 講師（うち病院籍）      | 0人（人）        | 0人（人）        |
| 助手（うち病院籍）      | 2人（0人）       | 2人（0人）       |
| 医員             | 0人           | 0人           |
| 研修医            | 0人           | 0人           |
| 大学院学生（うち他講座から） | 3人（0人）       | 3人（0人）       |
| 研究生            | 3人           | 2人           |
| 外国人客員研究員       | 0人           | 0人           |
| 技官             | 2人           | 2人           |
| その他（技術補佐員等）    | 3人           | 3人           |
| 合計             | 15人          | 14人          |

|       |    |    |
|-------|----|----|
| 非常勤講師 | 5人 | 5人 |
|-------|----|----|

## 2 教官の異動状況

筒井 祥博（教授）（期間中現職）

馬場 聡（助教授）（期間中現職）

小杉伊三夫（助手）（期間中現職）

真砂 園眞（助手）（～H11.10.31浜松医科大学助手）

新村祐一郎（助手）（～H12.3.31浜松医科大学助手，H12.4.1以降掛川市立総合病院）

## 3 研究業績

|                 | 平成10年度 | 平成11年度  |
|-----------------|--------|---------|
| 原著論文数（うち邦文のもの）  | 5編（0編） | 11編（1編） |
| そのインパクトファクター合計  | 10.95  | 24.59   |
| 論文形式のプロシーディングズ数 | 1編     | 2編      |
| 総説数（うち邦文のもの）    | 2編（2編） | 4編（4編）  |
| そのインパクトファクター合計  | 0      | 0       |
| 著書数（うち邦文のもの）    | 0編（編）  | 0編（編）   |
| 症例報告数（うち邦文のもの）  | 9編（6編） | 5編（0編）  |
| 国際学会発表数         | 1編     | 2編      |

(1) 原著論文 (当該教室所属の人全部に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

- 1) Kosugi I., Shinmura Y., Li R-Y., Aiba-Masago S., Baba S., Miura K., Tsutsui Y. (1998) Murine cytomegalovirus induces apoptosis in non-infected cells of the developing mouse brain and blocks apoptosis in primary neuronal culture. *Acta Neuropathol.* 96:239-247.
- 2) Aiba-Masago S., Baba S., Li R-Y., Shinmura Y., Kosugi I., Arai Y., Tsutsui Y. (1999) Murine cytomegalovirus immediate-early promoter directs astrocyte-specific expression in transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 154(3):735-743.
- 3) Shinmura Y., Kosugi I., Kaneta M., Tsutsui Y. (1999) Migration of virus-infected neuronal cells in cerebral slice cultures of developing mouse brains after in vitro infection with murine cytomegalovirus. *Acta Neuropathol.* 98:590-596.
- 4) Tsutsui Y., Nagahama M., Mizutani A. (1999) Neuronal migration disorders in cerebral palsy. *Neuropathology.* 19:14-27.
- 5) Li R-Y., Tsutsui Y. (2000) Growth retardation and microcephaly induced in mice by placental infection with murine cytomegalovirus. *Teratology.* 62:79-85.
- 6) 馬場聡, 箭井祥博, 澤口聡子, 王秀玲, 澤口彰子, Tibor Varga (1999) 血清アミロイドA遺伝子多型: 人種差およびAA-アミロイドーシスとの関連. *DNA多型*7:278-281.  
インパクトファクターの合計 小計 10年度 [2.33] 11年度 [10.80]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

- 1) Furuta T., Baba S., Takashima M., Futami H., Arai H., Kajimura M., Hanai H., Kaneko E. (1998) Effect of helicobacter pylori infection on gastric juice pH. *Scand. J. Gastroenterol.* 33(4):357-363.
- 2) Suzuki S., Nakamura S., Sakaguchi T., Mitsuoka H., Tuchiya Y., Kojima Y., Konno H., Baba S. (1998) Pathophysiological appraisal of a rat model of total hepatic ischemia with an extracorporeal portosystemic shunt. *J. Surg. Res.* 80(1):22-27.
- 3) Takahashi M., Hoshino H., Kushida K., Murata H., Baba S., Inoue T. (1998) The advanced glycation endproduct, pentosidine, in the carpal ligament in patients with carpal tunnel syndrome undergoing hemodialysis: comparison with idiopathic carpal tunnel syndrome. *Nephron.* 80(4):444-449.
- 4) Furuta T., Baba S., Takashima M., Shirai N., Xiao F., Futami H., Arai H., Hanai H., Kaneko E. (1999) H+/K+-adenosine triphosphatase mRNA in gastric fundic gland mucosa in patients infected with Helicobacter pylori. *Scand. J. Gastroenterol.* 34(4):384-390.
- 5) Mitsuoka H., Suzuki S., Sakaguchi T., Baba S., Miwa M., Konno H., Nakamura S. (1999) Contribution of endothelin-1 to microcirculatory impairment in total hepatic ischemia and reperfusion injury. *Transplant.* 67(4):514-520.
- 6) Nakamura S., Suzuki S., Konno H., Baba S., Baba S. (1999) Outcome of extensive surgery for TNM stage IV carcinoma of the gallbladder. *Hepato-gastroenterol.* 46(28):2138-2143.

7) Sakaguchi T., Nakamura S., Suzuki S., Oda T., Ichiyama A., Baba S. (1999) Acute portal hypertension increases ileal vulnerability to platelet-activating factor in rats. *J. Surg. Res.* 86(1):116-122.

8) Sakaguchi T., Nakamura S., Suzuki S., Oda T., Ichiyama A., Baba S., Okamoto T. (1999) Participation of platelet-activating factor in the lipopolysaccharide-induced liver injury in partially hepatectomized rats. *Hepatology.* 30(4):959-967.

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [5.28] 11年度 [13.79]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1) Kojima T., Miyaishi O., Saga S., Ishiguro N., Tsutsui Y., Iwata H. (1998) The retention of abnormal type I procollagen and correlated expression of HSP 47 in fibroblasts from a patient with lethal osteogenesis imperfecta. *J. Pathology.* 184:212-218.

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [3.33] 11年度 [0]

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1) Tsutsui Y. (1998) Mouse models for brain abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. 1st International Symposium of Congenital Anomalies in Korea.

2) Baba S., Miyamoto S., Kawashima M., Nakai H., Goto M., Morris BJ., Sawaguchi T., Wang X., Tsugane S., Sugimura H., Shirasawa H., Tsutsui Y. (1999) Serum amyloid A gene polymorphism and AA-amyloidosis. *Amyloid and amyloidosis 1998.* Robert A Kyle and Morie A Gertz (eds), The Parthenon Publishing Group, New York. 417-419.

3) Tsutsui Y., Li R-Y., Baba S., Kosugi I., Shinmura Y. (1999) A mouse model of congenital cytomegalovirus infection. *The 3rd China-Japan International Congress of Virology.*

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

## (3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

- 1) 馬場聡 (1998) 血清アミロイドA (SAA) 多型とAA—アミロイドーシス. リウマチ病セミナーⅨ (七川歎次監修) 131-137.
- 2) 筒井祥博 (1998) 先天性サイトメガロウイルス感染症モデルとしてのマウスサイトメガロウイルス. 日臨56(1):90-96.
- 3) 馬場聡 (1999) 反応性全身性アミロイドーシス. 生体の科学50(5):457-458.
- 4) 筒井祥博 (1999) サイトメガロウイルスによる脳発達障害の発生機序. 病理と臨17 臨時増刊号—日本人の病気と病理学322, 1999.
- 5) 筒井祥博, 李仁勇 (1999) マウスにおけるCMV胎内感染とその影響. 産婦の実際48(5):655-663.
- 6) 筒井祥博, 小杉伊三夫, 新村祐一郎 (2000) CMVの神経系の病理発生: LIP 潜伏・持続感染微生物と宿主の反応: クラミジア・リケッチア感染症ヘルペスウイルス (EBV・CMV) の潜伏再活性化. 菜根出版第4巻 (倉田毅・天野富美夫編) 269-285.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

#### (4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

#### (5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

- 1) Shinmura Y., Tsutsui Y., Nishikage H., Maeda M., Mokuno K., Hirose Y. (1999) Two autopsy cases of multiple cerebral tuberculomas. *Neuropathol.* 19:404-409.
- 2) Shinmura Y., Tsutsui Y., Nishiguchi T., Kobayashi T. (2000) Acrania: an autopsy case and review of the literature. *Congenital Anomalies.* 40(1):40-45.

- 3) 新村祐一郎, 筒井祥博 (1998) 両側腎腫瘍の1例. 病院病理15(2):95.
- 4) 筒井祥博 (1998) 羊膜破裂シーケンス. 病理と臨16 臨時増刊号—病理解剖マニュアル414-415.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

- 1) Miura K., Harada H., Tsutsui Y. (1999) Small cell type malignant melanoma which developed in a 16-year-old female with a congenital dermal nevus and metastasized 12 years after excision. Pathology International. 49:247-252.
- 2) Kageyama F., Kabayashi Y., Kawasaki T., Nakamura H., Baba S., Nakamura S., Nakashima O., Kojiro M. (1998) An unusual hyperplastic hepatocellular nodule in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 93(12):2588-2593.
- 3) Nakamura S., Suzuki S., Hachiya T., Ochiai H., Konno H., Baba S., Baba S. (1998) Primary dissection of the hepatic artery: report of a case. Surg. Today. 28(10):1065-1068.
- 4) Suzuki F., Koide S., Murohisa G., Shimizu E., Sasada Y., Kageyama F., Kobayashi Y., Kawasaki T., Baba S., Suzuki S., Nakamura S. (1998) Intracystic hemorrhage of simple hepatic cyst—report of a case. 日消病会誌—Jpn. J. Gastroenterol. 95(8):926-928.
- 5) Suzuki S., Nakamura S., Ochiai H., Baba S., Sakaguchi T., Tsuchiya Y., Kojima Y., Konno H. (1999) Double cancer of the gallbladder and common bile duct associated with an anomalous pancreaticobiliary ductal junction without a choledochal cyst: report of a case. Surg. Today. 29(7):651-655.
- 6) 岡田雅仁, 井上哲郎, 串田一博, 森岡庫一, 馬場聡, 筒井祥博 (1998) Ecchondromaが疑われた上腕骨骨腫瘍の1例. 東海骨軟部腫瘍8:19-21.

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

- 1) Aonahata M., Masuzawa Y., Tsutsui Y. (1998) A case of intraplacental choriocarcinoma associated with placental hemangioma. Pathology International. 48:897-901.
- 2) Nishikage H., Kosugi T., Danbara A., Yamamoto J., Shinmura Y., Tsutsui Y. (1999) Autopsy case of miliary tuberculosis with cerebral involvement in renal failure. Clin. Exp. Nephrol. 3:212-217.
- 3) 本間三恵子, 竹ヶ原幸夫, 中村正光, 筒井祥博, 甲田賢治, 小林寛 (1998) 甲状腺の類上皮血管内皮種の1例—甲状腺乳頭癌との細胞学的比較—. 日臨細胞会誌37(2):175-180.
- 4) 伊藤以知郎, 中村潔史, 井嶋真理, 筒井祥博 (1998) 卵巣原発の carcinosarcoma. 病院病理15(2):105.

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

(6) 国際学会発表

- 1) Tsutsui Y. (1998) Mouse models for brain abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. 1st International Symposium of Congenital Anomalies in Korea, June, Korea.
- 2) Tsutsui Y., Li R.Y., Baba S., Kosugi I., Shinmura Y. (1999) A mouse model of congenital cytomegalovirus infection. The 3rd China-Japan International Congress of Virology, June, Changchun.
- 3) Tsutsui Y., Shinmura Y., Kawasaki H., Kosugi I. (2000) Migration of cytomegalovirus-infected neurons in cerebral slice cultures of developing mouse brains. The Teratology Society 40th Annual Meeting, June, Florida.

#### 4 特許等の出願状況

|              | 平成10年度 | 平成11年度 |
|--------------|--------|--------|
| 特許取得数（出願中含む） | 0件     | 0件     |

[平成10年度]

[平成11年度]

#### 5 医学研究費取得状況

|                | 平成10年度      | 平成11年度      |
|----------------|-------------|-------------|
| 文部省科学研究費       | 2件 (340万円)  | 1件 (130万円)  |
| 厚生省科学研究費       | 2件 (160万円)  | 2件 (300万円)  |
| 他政府機関による研究助成   | 0件 (万円)     | 0件 (万円)     |
| 財団助成金          | 0件 (万円)     | 0件 (万円)     |
| 受託研究または共同研究    | 1件 (1200万円) | 1件 (1200万円) |
| 奨学寄附金その他（民間より） | 2件 (600万円)  | 2件 (750万円)  |

[平成10年度]

(1) 文部省科学研究費

- 1) 馬場聡（代表者）奨励研究（A）「慢性関節リウマチ合併アミロイドーシスにおけるSAA遺伝子の分子疫学と分子病理」110万円（継続）
- 2) 筒井祥博（代表者）基盤研究（C）「サイトメガロウイルス胎内感染による脳の神経細胞死の発生機序に関する実験的研究」230万円（新規）

(2) 厚生省科学研究費

- 1) 筒井祥博（分担者）厚生省精神・神経疾患研究委託費事業（8指—8）脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究班「サイトメガロウイルス前初期遺伝子プロモーター導入トランスゲニックマウスの発育段階における発現の変化」80万円（新規） 代表者 滋賀医科大学教授 島田司巳
- 2) 馬場聡（分担者）厚生省特定疾患調査研究アミロイドーシス分科会「血清アミロイドA多型：

人種差およびAAーアミロイドーシスとの関連」80万円（新規） 代表者 石原得博

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

- 1) 筒井祥博（代表者）病理組織標本を用いた研究「病理組織診断の研究への応用」1200万円（継続）

[平成11年度]

(1) 文部省科学研究費

- 1) 筒井祥博（代表者）基盤研究（C）「サイトメガロウイルス胎内感染による脳の神経細胞死の発生機序に関する実験的研究」130万円（継続）

(2) 厚生省科学研究費

- 1) 筒井祥博（分担者）厚生省精神・神経疾患研究委託費（9公一4）高次脳機能を担う神経回路網の発達及びその障害の成因・予防に関する研究総括研究班「脳神経回路の発達に与えるサイトメガロウイルス感染の障害作用」150万円（新規） 代表者 加我牧子
- 2) 馬場聡（分担者）厚生省特定疾患対策研究アミロイドーシスに関する研究「ALおよびAAーアミロイドーシスの分子疫学とモデル開発」150万円（新規） 代表者 池田修一

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

- 1) 筒井祥博（代表者）病理組織標本を用いた研究「病理組織診断の研究への応用」1200万円（継続）

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

[平成10年度]

[平成11年度]

## 7 学会活動

|                | 平成10年度 | 平成11年度 |
|----------------|--------|--------|
| 招待講演回数         | 0件     | 0件     |
| 国際・国内シンポジウム発表数 | 1件     | 2件     |
| 学会座長回数         | 3件     | 3件     |
| 学会開催回数         | 0件     | 0件     |
| 学会役員等回数        | 1件     | 1件     |

[平成10年度]

- (1) 学会における特別講演・招待講演
- (2) 国際・国内シンポジウム発表
  - 1) .Tsutsui Y (1998) Mouse models for brain abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. 1st International Symposium of Congenital Anomalies in Korea.
- (3) 座長をした学会名
  - 1) 筒井祥博 日本先天異常学会
  - 2) 筒井祥博 日本ウイルス学会
  - 3) 筒井祥博 日本神経病理学会
- (4) 主催する学会名
- (5) 役職についている学会名とその役職
  - 1) 筒井祥博 日本先天異常学会 理事

[平成11年度]

- (1) 学会における特別講演・招待講演
- (2) 国際・国内シンポジウム発表
  - 1) Tsutsui Y, Li R-Y, Baba S, Kosugi I, Shinmura Y. (1999) A mouse model of congenital cytomegalovirus infection. The 3rd China-Japan International Congress of Virology, June, Changchun.
  - 2) Tsutsui Y, Shinmura Y, Kawasaki H, Kosugi I. (2000) Migration of cytomegalovirus-infected neurons in cerebral slice cultures of developing mouse brains. The Teratology Society 40th Annual Meeting, June, Florida.
- (3) 座長をした学会名
  - 1) 筒井祥博 日本病理学会
  - 2) 筒井祥博 日本ウイルス学会



3) 筒井祥博 日本先天異常学会

(4) 主催する学会名

(5) 役職についている学会名とその役職

1) 筒井祥博 日本先天異常学会 理事

## 8 学術雑誌の編集への貢献

|         | 平成10年度 | 平成11年度 |
|---------|--------|--------|
| 学術雑誌編集数 | 1件     | 2件     |

[平成10年度]

(1) 筒井祥博 Pathology International：Editorial Board

[平成11年度]

(1) 筒井祥博 Pathology International：Editorial Board

(2) 筒井祥博・馬場聡 Congenital Anomalies：Editorial Boards

## 9 共同研究の実施状況

|        | 平成10年度 | 平成11年度 |
|--------|--------|--------|
| 国際共同研究 | 0件     | 0件     |
| 国内共同研究 | 0件     | 0件     |
| 学内共同研究 | 0件     | 0件     |

[平成10年度]

(1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

(3) 学内共同研

[平成11年度]

(1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

(3) 学内共同研究

## 10 産学共同研究

|        | 平成10年度 | 平成11年度 |
|--------|--------|--------|
| 産学共同研究 | 0件     | 0件     |

[平成10年度]

[平成11年度]

## 11 受賞 (学会賞等)

[平成10年度]

[平成11年度]

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

(1) サイトメガロウイルスの発育期脳への感染による脳障害とアポトーシスとの関連：サイトメガロウイルス (CMV) は胎生期に感染して脳障害を起こすことが知られている。CMVによる脳障害の発生機序を知るために、アポトーシスとの関連を調べた。発育期マウス脳にマウスCMV (MCMV) を感染し、TUNEL法でアポトーシスを、免疫染色でウイルス抗原と、神経組織特異抗原を、また二重染色でアポトーシスと抗原の発現の関係をみた。ウイルス感染によってアポトーシスはウイルス非感染ミクログリアに強く認められた。また、初代培養神経細胞にウイルスを感染し、グルタミンあるいは血清除去でアポトーシスへと誘導すると、ウイルス感染によってアポトーシスが抑制された。

(小杉伊三夫, 李仁勇, 馬場聡, 筒井祥博)

(2) サイトメガロウイルス前初期遺伝子プロモーター導入トランスジェニックマウスを用いた遺伝子発現：サイトメガロウイルス (CMV) は発育期脳あるいは免疫不全状態の個体の脳に感染して脳障害を起こす。脳の如何なる細胞がCMVに感受性を示すか明らかにするために、CMVの遺伝子発現が宿主の転写因子に依存するとされる前初期遺伝子プロモーターを導入したトランスジェニック (TG) マウスを作成し、その遺伝子発現を解析した。脳においてはグリア系細胞で発現し、神経細胞では発現しないことが明らかになった。このことは、先天性CMV感染症においてグリア細胞が感受性が強いことと一致した。

(真砂園眞, 馬場聡, 李仁勇, 新村祐一郎, 小杉伊三夫, 新井義文, 筒井祥博)

(3) 大脳スライス培養を用いたサイトメガロウイルスによる脳障害の発生機序の解析：サイトメガロウイルス (CMV) による脳障害の発生機構を解析するために、発育期マウス脳をスライス培養に移し、lacZを発現する組換え変異ウイルスを感染し、その発現をX-Gal染色と組織特異抗原を免疫組織染色で解析した。大脳スライス培養において in vivoと同様に、ウイルス感染細胞が移動し、グリア系細胞親和性を示すことが明らかとなった。培養液にganciclovirを加えると感染は抑

制され、TNF $\alpha$ を加えると促進された。これらの結果は大脳スライスへのウイルス感染はin vivoの脳への感染を反映することが明らかとなった。

(新村祐一郎, 小杉伊三夫, 筒井祥博)

- (4) 脳性麻痺患者剖検例脳の大脳大割切片の定量的解析：愛知県心身障害者コロニーにおける脳性麻痺剖検例58例の大脳大割切片を作り、image analyzerで定量的に解析した。大脳重量は脳性麻痺患者がその年齢の正常脳の60-70%が最も多く、20%から正常の重量まで広いバラツキを示した。脳のマクロ的形態では、小多脳回・広脳回の混在した形を示す脳が最も多く45例であった。一般に脳室が拡張し、白質面積が狭くなった脳が多く、これに対して灰白質の面積は大きく変化していなかった。異所性灰白質など神経細胞の移動障害を示す脳が20%ほどに認められた。

(筒井祥博, 長浜真人<sup>1</sup>, 水谷昭<sup>1</sup>)<sup>1</sup>愛知県心身障害者コロニー

- (5) 先天性サイトメガロウイルス感染症における脳障害のマウスを用いた動物実験モデル：サイトメガロウイルス (CMV) の先天感染において胎盤が重要な役割を演ずると考えられる。マウスは胎盤の構造の違いからヒトのように経胎盤感染をしないとされている。妊娠マウスの母親にサイトカインであるTNF $\alpha$ を直接手術的に胎盤に投与してからマウスCMVを感染すると、胎盤への感染は促進するが、胎仔への感染はほとんど認めなかった。そこで、胎盤は手術的にウイルスを直接感染させると胎仔への感染が認められ、しかも、脳室壁に高率に感染することが分かった。このような胎盤感染のマウスは生後20%ほどの割合で、体重増加障害、小頭症が生ずることが分かった。これは先天性CMV感染症による脳障害の実験モデルになる。

(李仁勇, 筒井祥博)

### 13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

### 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

### 15 新聞, 雑誌等による報道