

# 産婦人科学

## 1 構成員

	平成16年3月31日現在
教授	1人
助教授	2人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助手（うち病院籍）	4人（2人）
医員	4人
研修医	2人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	6人（0人）
研究生	5人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	5人
合 計	31人

## 2 教官の異動状況

金山 尚裕（教授）	（H11. 11. 1～現職）
杉村 基（助教授）	（H14. 10. 1～現職）
小林 浩（助教授）	（H15. 10. 1～現職）
西口 富三（講師）	（H12. 1. 1～現職）
茂庭 将彦（講師）	（H15. 12. 1～現職）
大井 豪一（助手）	（H 8. 4. 1～現職）
北村 公也（助手）	（H12. 11. 1～H16. 3. 31退職）
小澤 英親（助手）	（H15. 7. 1～現職）
竹内 欽哉（助手）	（H15. 8. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	20編（0編）
そのインパクトファクターの合計	53.34
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	29編（29編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	8編（8編）

(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	0編 ( 0編)
そのインパクトファクターの合計	0

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

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. Kobayashi H, Suzuki M, Hirashima Y, Terao T : The protease inhibitor bikunin, a novel anti-metastatic agent. *Biol Chem.* 384 : 749-754, 2003.
2. Kitamura K, Suganuma N, Takata K, Matsuyama K, Goto J, Furuhashi M, Kanayama N : Changes in oligosaccharide expression on plasma membrane of the mouse oocyte during fertilization and early cleavage. *Zygote.* 11 (5) : 183-189, 2003.
3. Tanaka Y, Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N, Suzuki M, Yamakawa T, Morishita H, Terao T : Reduced bikunin gene expression as a factor of poor prognosis in ovarian carcinoma. *Cancer.* 98 (2) : 425-430, 2003.
4. Hirashima Y, Kobayashi H, Suzuki M, Tanaka Y, Kanayama N, Terao T : Transforming growth factor- $\beta$ 1 produced by ovarian cancer cell line HRA stimulates attachment and invasion through an up-regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in human peritoneal mesothelial cells. *J Biol Chem.* 278 : 26793-26802, 2003.
5. Kanamaya N : Trophoblastic injury : new etiological and pathological concept of preeclampsia. *Croat Med J.* 44 (2) : 148-156, 2003.
6. El-Nefiawy N, Khaled Abdel-Hakim, Kanayama N, Suganuma N, Terao T : Identification of mature plasma cells in early rat yolk sac. A possible origin from the endodermal cell layer : Immunohistochemistry and immunoelectron microscopic study. *Immunol Cell Biol.* 81 : 335-342, 2003.
7. Takeuchi K, Fukuda A, Kanayama N : Effect of urinary trypsin inhibitor on potassium currents : fetus modulates membrane excitability by production of UTI. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83 : 6-11, 2003.
8. Kobayashi H, Yagyū T, Inagaki K, Kondo T, Suzuki M, Kanayama N, Terao T : Therapeutic efficacy of once-daily oral administration of a kunitz-type protease inhibitor, bikunin, in a mouse model and in human cancer. *Cancer.* 100 (4) : 869-877, 2004.
9. Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N, Terao T : Genetic down-regulation of phosphoinositide 3-kinase by bikunin correlates with suppression of invasion and metastasis in human ovarian cancer HRA cells. *J Biol Chem.* 279 : 6371-6379, 2004.
10. Tanaka Y, Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N, Terao T : Transforming growth factor- $\beta$ 1-dependent urokinase up-regulation and promotion in invasion are involved in src-MARK-dependent signaling in human ovarian cancer cells. *J Biol Chem.* 279 (10) : 8567-8576, 2004.
11. Ohashi R, Sugimura M, Kanayama N : Estrogen administration enhances thrombin generation in rats. *Thromb Res.* 112 : 325-328, 2003.
12. Suzuki M, Kobayashi H, Tanaka Y, Hirashima Y, Kanayama N, Takei Y, Saga Y, Suzuki M, Itoh H, Terao T : Suppression of invasion and peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer

cell line by overexpression of bikunin. *Int J Cancer*. 104 (3) : 289-302, 2003.

13. Tanaka Y, Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N, Suzuki M, Yamakawa T, Morishita H, Terao T : Reduced bikunin gene expression as a factor of poor prognosis in ovarian carcinoma. *Cancer*. 98 : 424-430, 2003.
14. Kobayashi H, Suzuki M, Hirashima Y, Terao T : The protease inhibitor bikunin, a novel anti-metastatic agent. *Biol Chem*. 384 (5) : 749-754, 2003.
15. Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N, Terao T : A soybean Kunitz trypsin inhibitor suppresses ovarian cancer cell invasion by blocking urokinase upregulation. *Clin Exp Metastas*. 21 : 159-166, 2004.
16. El-Nefiawy N, Adbel-Hakim K, Kanayama N, Terao T : Ontogeny of plasma cells in early rat yolk sac. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 83 (1) : 6-11, 2003.
17. Iwaki T, Yamamoto K, Matsuura T, Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N : Alteration of integrins under hypoxic stress in early placenta and choriocarcinoma cell line BeWo. *Gynecol Obstet Invest*. 57 (4) : 196-203, 2004.
18. Iwaki T, Figuera M, Ploplis VA, Castellano FJ : Rapid selection of *Drosophila* S2 cells with the puromycin resistance gene. *Biotechniques*. 35 (3) : 482-4, 486, 2003.

インパクトファクターの小計 [53.34]

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

1. Sun GW, Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N, Terao T : Follicle-Stimulating Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Synergistically Induce Up-Regulation of Cartilage Link Protein (Crtl1) via Activation of Phosphatidylinositol-Dependent Kinase/Akt in Rat Granulosa Cells. *Endocrinology*. 144 (3) : 793-801, 2003.

インパクトファクターの小計 [5.10]

## (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. 金山尚裕：妊産婦死亡と肺塞栓 日本産科婦人科学会雑誌 55(8) : 1075-1081, 2003.

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

### (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. 杉村 基, 大橋涼太, 小林隆夫, 金山尚裕: 産婦人科領域における肺血栓塞栓症 呼吸 22 (6): 559-565, 2003.
2. 小林 浩: 第6回レセプターシップ報告 第1回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集 80-83, 2003.
3. 金山尚裕: 妊産婦死亡と肺塞栓 日本産科婦人科学会雑誌 55(8): 1075-1081, 2003.
4. 金山尚裕: ウリナスチタン (尿中トリプシンインヒビター) 膣坐薬 産婦人科の実際 52 (8): 1121-1131, 2003.
5. 小林 浩: サイトカインと産婦人科疾患 (サイトカインと婦人科腫瘍) 日本産科婦人科学会雑誌 55(9): 288-292, 2003.
6. 西口富三: Vitamin Kの細胞分化に及ぼす影響 THE MEDICAL&TEST JOURNAL 867: 9, 2003.
7. 小林 浩: 卵巣癌検診と腫瘍マーカー 産婦人科の実際 52(9): 1247-1255, 2003.
8. 小林 浩: 癌転移に関与する遺伝子 癌転移抑制遺伝子ビクニン (UTI) 日本臨牀 61 (8): 156-164.
9. 小林 浩: 放射線化学療法の有効性は? 臨床婦人科産科 57(12): 1488-1493, 2003.
10. 金山尚裕: 早産原因に関連する病態とその管理 1) 絨毛膜羊膜炎 産科と婦人科70(12): 1807-1816.
11. 金山尚裕: 妊娠中毒症の病因 子宮胎盤循環不全 Annual Review腎臓2003 62-67, 2003.
12. 杉村 基, 金山尚裕: 切迫早産の管理 子宮収縮抑制剤の使い方—塩酸リトドリン, 硫酸マグネシウム, インドメサシンの適応と禁忌—産婦人科の実際52(12): 1799-1805, 2003.
13. 杉村 基: 産科血栓症発症における血液凝固異常の関与 日本分娩管理研究会20年の歩み 294-297, 2003.
14. 杉村 基, 金山尚裕: 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形を用いた早発型妊娠中毒症の発症予知 産婦人科の実際 52(13): 2393-2399, 2003.
15. 杉村 基, 金山尚裕: Tocolysis クリニカ 30(6): 33-37, 2003.
16. 金山尚裕: 前期破水 今日の治療指針2004 877-878, 2004.
17. 杉村 基, 金山尚裕: Thrombophilia合併妊娠の胎盤形成期における抗凝固療法の試み 産婦人科の実際 52(13): 2393-2398, 2003.
18. 大橋涼汰, 金山尚裕: 切迫早産に対する薬物療法の基本的考え方 周産期医学 33: 142-146, 2003.
19. 杉村 基: 妊産婦における深部静脈血栓肺塞栓症発症の血液凝固学的メカニズム 産婦人科の世界 56(2): 169-175, 2004.
20. 杉村 基, 金山尚裕: 帝王切開後肺血栓塞栓症の予防と対策 周産期医学 34(3): 375-379, 2004.
21. 大井豪一, 金山尚裕: 予防と対策・母体搬送のタイミング 羊水塞栓症 産婦人科の実際 52(11): 1535-1539, 2003.

22. 大井豪一, 金山尚裕: 【女性診療科医のための薬物療法マニュアル】 周産期の薬物療法 分娩 羊水塞栓症とその対策 産婦人科治療 86: 566-569, 2003.
23. 小林 浩: 今月の臨床 婦人科癌治療の難題を解く — 最新のエビデンスを考慮した解説 — 放射線化学療法の有用性は? 臨床婦人科産科 57(12): 1488-1493, 2003.
24. 小林 浩: ビクニン (Bikunin, UTI [Urinary Trypsin Inhibitor]): 臨床応用可能な癌転移抑制物質 日本血栓止血学会誌 15(2): 84-93, 2004.
25. 西口富三: 乳児ビタミンK欠乏症に対する予防方法 第6回ビタミンKフォーラム誌: 5-8, 2003.
26. 小澤英親, 金山尚裕: 帝王切開術後の合併症の診断と治療 — 肺水腫 産婦人科の世界 56(3): 21-26, 2003.
27. 小林 浩: ヒト羊水および尿中トリプシンインヒビターによる卵巣癌治療 Therapeutic Research 24(8): 1560-1567, 2003.
28. 小林 浩: 卵巣癌検診と腫瘍マーカー 産婦人科の実際 52(9): 1247-1256, 2003.
29. 小林 浩: サイトカインと婦人科腫瘍 第55回日本産科婦人科学会雑 55(9): 288-292, 2003.
30. 小澤英親, 金山尚裕: 帝王切開術後の合併症の診断と治療 肺水腫 産婦人科の世界 56(3): 227-32, 2003

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

#### (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

1. 杉村 基: 肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2004.
2. 小林 浩: ヒト羊水および尿中トリプシンインヒビターによる卵巣癌治療, Therapeutic Research 24(8), p.1560-1567, 2003.
3. 水主川純, 金山尚裕: 「妊娠初期」で学びたいこと・近赤外線分光法による非侵襲的子宮酸素動態モニタリング 産婦人科の世界 55(12), p1363-1369, 2003.
4. 水主川純, 金山尚裕: 産婦人科診療 症候から診断・治療へ 産科領域 産褥期 発熱 産科と婦人科 70(11), p1739-1742, 2003.
5. 金山尚裕: 前期破水 今日の治療指針 p.877, 医学書院, 2003.
6. 金山尚裕: 医学生のための進路ナビ p.186-189, 日本医事新報社, 2003.

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

## (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
- 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

## 4 特許等の出願状況

	平成15年度
特許取得数（出願中含む）	1件

1. 光学的手法を用いた子宮内酸素動態の測定装置 海外出願 整理番号YG2002-28EP（指定国：英，独，仏，伊，スペイン，スウェーデン）出願番号02780055.6

## 5 医学研究費取得状況

	平成15年度
(1) 文部科学省科学研究費	7件（900万円）
(2) 厚生科学研究費	4件（450万円）
(3) 他政府機関による研究助成	0件（0万円）
(4) 財団助成金	6件（2150.5万円）
(5) 受託研究または共同研究	0件（0万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0件（0万円）

### (1) 文部科学省科学研究費

金山尚裕（代表者）基盤研究（B）(2)「胎児生化学情報の非侵襲的測定に関する研究」340万円（継続）

大井豪一（代表者）基盤研究（C）(2)「羊水塞栓症発症原因の解明」20万円（継続）

杉村 基（代表者）基盤研究（C）(2)「妊娠中毒症発症における絨毛細胞障害と血液凝固異常の関連に関する研究」150万円（新規）

北村公也（代表者）基盤研究（C）(2)「ヒト尿由来転移抑制物質の作用機序の解明と臨床応用に向けた研究」90万円（継続）

小林 浩（代表者）基盤研究（C）(2)「ヒト羊水由来転移抑制物質を用いた卵巣癌遺伝子治療に関する基礎研究」140万円（新規）

小林 浩（分担者）基盤研究（C）「血管新生抑制物質による卵巣癌遺伝子治療の開発」110万円（継続）代表者 自治医科大学

小林 浩（分担者）基盤研究（C）「腹膜播種制御を目的とした卵巣癌遺伝子治療に関する基礎的研究」50万円（継続）代表者 自治医科大学

## (2) 厚生科学研究費

金山尚裕（分担者）厚生労働省小児医療研究委託 胎児治療の臨床応用に関する基礎研究班  
「羊水情報に基づく人工羊水の開発に関する研究」150万円（継続）代表者  
国立成育医療センター 千葉敏雄

金山尚裕（分担者）厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業  
「地域における分娩施設の適正化に関する研究」200万円（新規）代表者  
東北大学医学部 岡村州博

小林 浩（分担者）厚生労働科学研究費補助金 50万円 代表者 慶應義塾大学医学部 野澤  
志朗

小林 浩（分担者）平成15年～平成16年 科学研究費補助金・特定領域研究 分子疫学的解析  
による遺伝性子宮内膜癌の病態解明と遺伝子診断 50万円 代表者 慶應  
義塾大学

## (4) 財団助成金

小林 浩（代表者）財団法人愛知県がん研究振興会より がんその他の悪性新生物研究助成金  
25万円

小林 浩（代表者）財団法人佐川がん研究助成振興財団より 佐川がん研究助成金 100万円

小林 浩（代表者）不二たん白質研究振興財団より 研究助成費 93万円

小林 浩（分担者）中部経済産業省 創造技術研究開発事業計画助成金交付 1872.5万円  
研究課題「可能性理論を用いたSPR簡易バイオセンサー装置の開発」 ネット  
トフォース(株)との共同研究

小林 浩（分担者）（財）データベース振興センター「生物情報データベース生成ツールの開  
発」

大井豪一（分担者）公益信託臨床検査医学研究振興基金より 研究奨励金 60万円

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	10件
(2) シンポジウム発表数	0件	8件
(3) 学会座長回数	2件	14件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	3件	29件
(6) 一般演題発表数	12件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 4) 国際学会・会議等での座長

Kanayama N The 6th World Congress of Perinatal Medicine, September 2003, Osaka

Kanayama N The 13th Taiwan-Japan Symposium in Obstetrical and Gynecological Ultrasound and Perinatology, October 2003, Ho Chi Minh

5) 一般発表

口頭発表

1. Kanayama N, Sugimura M, Murakami Y, Omatsu K, Kakogawa J, Ohashi R, Uchida T : Urinary trypsin inhibitor : a new drug to treat preterm labor, The 6th World Congress of Perinatal Medicine, September 2003, Osaka
2. Uchida T, Sugimura M, Kanayama N : The preparation of artificial amniotic fluid having antiozidant activity, The 6th World Congress of Perinatal Medicine, September 2003, Osaka
3. Ohashi R, Sugimura M, Murakami Y, Uchida T, Omatsu K, Kanayama N : Sensitivity to activated protein c in patients of deep vein thrombosis (DVT) during early perperium period, The 6th World Congress of Perinatal Medicine, September 2003, Osaka
4. Omatsu K, Murakami Y, Ohashi R, Kobayashi T, Uchida T, Kanayama N : Induction if preeclampsia-like symptoms by administration of phosphatidylserine / phosphatidylcholine (ps/pc) in mice, The 6th World Congress of Perinatal Medicine, September 2003, Osaka
5. Kakogawa J, Sumimoto K, Ho E, Kanayama N : A non-invasive method for monitoring oxygenation status of uterus, The 6th World Congress of Perinatal Medicine, September 2003, Osaka
6. Kakogawa J, Sumimoto K, Ho E, Nakamura Y, Kawamura R, Kanayama N : A non-invasive method for monitoring oxygenation status of uterus, The 13th Taiwan-Japan Symposium in Obstetrical and Gynecological Ultrasound and Perinatology, October 2003, Vietnam
7. Sumimoto K, Kouno Y, Kanayama N : Clinical application of virtual reality The 13th Taiwan-Japan Symposium in Obstetrical and Gynecological Ultrasound and Perinatology, Octpber 2003, Vietnam
8. Kakogawa J, Sumimoto K, Ho E, Kanayama N : A non-invasive method for monitoring oxygenation status of uterus, XVII FIGO World Congress, November 2003, Chile
9. Oi H, Moniwa N, Kanayama N : Photodynamic therapy for uterine cervical carcinoma, The 3<sup>rd</sup>. Hamamatsu-Kyungpook joint symposium, November 2003, Korea

ポスター発表

1. Nonaka H, Usuki R, Kutita N, Sekino H, Kobayashi H, Oi H : DFT study on electronic properties of metal-coproporphyrin and metal-porphin families, The 5th international meeting of molecular biology, May 2003, Okazaki
2. Nishiguchi T, Kobayashi Y, Numano Y, Nakamura Y, Ohashi R, Kawamura T, Uchida T, Ozawa H, Oi H, Sugimura M, Kanayama N : PIVKA-II variation in maternal serum through-



- out gestation and early puerperal period, The 6th world congress of perinatal medicine, September 2003, Osaka
3. Kanayama N, Matsuura H, Yamada N. Pharmacological profile of a new cervical ripening agent, APS-999, in guinea-pig. The 51th annual meeting of SGI, March 2004, Huston

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第106回日本産科婦人科学会関東連合地方部会

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 金山尚裕 (2003) 妊産婦死亡率と肺塞栓 第55回日本産科婦人科学会学術講演会, 4月, 福岡
2. 金山尚裕 (2003) 産科的肺塞栓 平成15年奈良県周産期研究会, 9月, 奈良
3. 金山尚裕 (2003) 早産管理の実際 平成15年山口県産婦人科学会地方部会, 10月, 山口
4. 金山尚裕 (2003) 産科的肺塞栓の管理 平成15年徳島周産期研究会, 10月, 徳島
5. 金山尚裕 (2003) 早産管理の実際 大分県産婦人科学会講演会, 11月, 大分
6. 金山尚裕 (2003) 早産管理の実際 第19回日本分婎懇話会, 10月, 栃木
7. 小林 浩 (2003) 子宮内膜症とその悪性化 日本産科婦人科学会静岡県地方部会学術講演会, 3月, 静岡
8. 小林 浩 (2003) サイトカインと婦人科腫瘍 第55回日本産科婦人科学会総会, 4月, 福岡
9. 小林 浩 (2003) 夢の転移抑制剤ビクニンの開発 第2回豊橋技術科学大学交流研究会 11月, 豊橋
10. 小林 浩 (2003) ヒト羊水および尿中トリプシンインヒビターによる卵巣癌治療第1回群馬腫瘍研究会, 10月, 群馬

3) シンポジウム発表

1. 西口富三 (2003) ビタミンKの細胞分化に及ぼす影響, 犬山シンポジウム, 8月, 愛知
2. 河村隆一 (2003) 早産の臨床: 早期予知と経膈超音波, 第4回JSAWI学会, 10月, 淡路
3. 河村隆一 (2003) TTTS症例に対しウリナスタチン療法を行った4症例の検討, 第26回日本産科婦人科ME学会, 10月, ベトナム
4. 小林 浩 (2003) ヒト羊水および尿中トリプシンインヒビターによる卵巣癌治療 第4回侵襲と生体反応研究会, 3月, 東京
5. 西口富三 (2003) コンセンサスシンポジウム“抗リン脂質抗体症候群” 日本血栓止血学会, 11月, 東京
6. 西口富三 (2003) 乳児ビタミンK欠乏症に対する予防方法 ビタミンKフォーラム, 6月, 宮崎
7. 大井豪一, 茂庭将彦, 北村公也, 小林浩, 金山尚裕: Photodynamic therapy:PDT に対する静岡県産婦人科医の意識調査 (40歳以下の CINⅢへの治療に対するアンケート調査より)

- 解析) . 第24回日本レーザー医学会 2003. (岐阜)
8. 大井豪一：子宮頸癌初期癌に対するPDT Photodynamic therapy:PDT に対する静岡県産婦人科医の意識調査 (40歳以下の CINⅢへの治療に対するアンケート調査より解析) . 第13回日本光線力学学会 2003. (東京)

4) 座長をした学会名

- 杉村 基 平成15年度春季日本産婦人科学会静岡県地方部会  
 西口富三 平成15年度春季日本産婦人科学会静岡県地方部会  
 金山尚裕 第39回日本新生児学会  
 西口富三 第21回周産期医療研究会  
 金山尚裕 第48回日本不妊学会  
 金山尚裕 第55回日本産科婦人科学会総会  
 金山尚裕 第4回JSAWI学会  
 The 4th Annual Symposium Japanese Society for the Advancement of Woman's Imaging  
 大橋涼太 第4回JSAWI学会  
 金山尚裕 オンコロジーナースセミナー  
 金山尚裕 第11回日本胎盤学会  
 小林 浩 第41回日本癌治療学会総会  
 西口富三 第105回関東連合地方部会総会学術集会  
 西口富三 第8回生殖医学フォーラム  
 西口富三 第16回静岡県母性衛生学会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 金山尚裕 日本胎盤学会理事  
 金山尚裕 日本妊娠中毒症学会理事  
 金山尚裕 日本産婦人科学会関東連合地方部会理事  
 金山尚裕 日本栄養代謝学会理事  
 金山尚裕 日本結合組織学会評議員  
 金山尚裕 日本新生児学会評議員  
 金山尚裕 日本母性衛生学会評議員  
 金山尚裕 日本産婦人科学会代議員  
 金山尚裕 日本産婦人科新生児血液学会評議員  
 金山尚裕 日本周産期学会幹事  
 金山尚裕 日本産婦人科ME学会常任幹事  
 金山尚裕 日本結合組織学会評議員  
 金山尚裕 中部不妊学会評議員  
 金山尚裕 静岡県ウイルス研究会幹事

金山尚裕 静岡県母性衛生学会常任理事  
 金山尚裕 日本産婦人科医会静岡県支部理事  
 小林 浩 日本産婦人科腫瘍マーカー学会世話人  
 小林 浩 家族性腫瘍学会評議員  
 小林 浩 Acta Obstetrica Gynecologica Japonica : Editorial Board Member  
 小林 浩 International Journal of Clinical Oncology : Editorial Board Member  
 小林 浩 がん転移学会評議員  
 小林 浩 国際産婦人科病態生理共同研究会Scientific Committee委員  
 小林 浩 日本止血血栓学会評議員  
 小林 浩 日本産科婦人科学会研修委員会委員および担当幹事（学術委員会，専門委員会，編集委員会，広報委員会委員および担当幹事），代議員  
 小林 浩 静岡県専門医制度委員会委員  
 小林 浩 静岡県癌治療談話会（CTC）評議員  
 小林 浩 日本婦人科腫瘍学会評議員  
 西口富三 日本産婦人科新生児血液学会評議員  
 西口富三 日本産婦人科医会静岡県支部理事  
 西口富三 静岡県母性衛生学会学術担当常任理事  
 西口富三 日本産婦人科学会代議員  
 西口富三 浜松市産婦人科医会常任理事

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	3件

### (2) 外国の学術雑誌の編集

金山尚裕 Croatian Medical Journal\_PudMed/Medlineの登録あり  
 小林 浩 Journal of Obstetrics and Gynecology Research  
 小林 浩 International Journal of Clinical Oncology

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

International Journal of Obstetrics and Gynecology (USA) 3回  
 Journal of Obstetrics and Gynecological Research (日本) 2回

## 9 共同研究の実施状況

	平成15年度
(1) 国際共同研究	3件
(2) 国内共同研究	17件
(3) 学内共同研究	3件

### (1) 国際共同研究

- 小林 浩 (ドイツミュンヘン科学技術大学) 癌転移抑制剤の開発, 平成13年4月より3年間, 癌転移抑制剤の設計・試作および研究者の派遣, 論文は上記記載済み
- 小林 浩 (カナダトロントマウントサイナイ病院) 腫瘍マーカーとしてのKallikrein測定法の開発・ELISAキット作成, 特許未申請のため論文は未発表
- 小林 浩 (アメリカ・シカゴNorthwestern University Medical School病院), 腫瘍マーカーSTNによる羊水塞栓症の診断 期間, 平成11年4月より, Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol. 97(4) : 510-4, 2001.

## (2) 国内共同研究

- 金山尚裕 p57kip2ノックアウトマウスの解析 (昭和大学 薬学部)
- 金山尚裕 子宮筋の非侵襲的酸素動態モニタリングの開発 (浜松ホトニクス)
- 金山尚裕 抗炎症作用を持つ体腔洗浄液の開発 (浜松ホトニクス)
- 金山尚裕 コンピュータシミュレーションによる難産診断装置の開発 (川崎医療短大)
- 金山尚裕 表面酸素濃度測定装置の開発 浜松ホトニクス (浜松ホトニクス)
- 小林 浩 低分子物質で内服可能な癌転移抑制剤の開発 (ネットフォース株式会社)
- 小林 浩 癌転移抑制剤の開発 (シーティーアイ株式会社)
- 小林 浩 かぶれないナプキンの開発 (資生堂・豊田通商株式会社・豊田中央研究所)
- 小林 浩 癌転移を制御する遺伝子群の同定 (産業総合研究所)
- 小林 浩 卵巣癌転移を制御する遺伝子群の同定 (自治医科大学)
- 小林 浩 子宮体癌・卵巣癌の発現遺伝子群の同定 (信州大学医学部)
- 小林 浩 抗癌剤薬剤感受性規定遺伝子群の同定 (防衛大学医学部)
- 小林 浩 血管新生因子制御遺伝子群の同定 (大阪医科大学)
- 小林 浩 遺伝子プロファイリングシステムの開発共同 (東大医科学研究所)
- 小林 浩 大豆ビクニンによるがん転移抑制薬および特定健康食品の開発 (不二製油株式会社)
- 小林 浩 がん転移抑制薬開発のための分子軌道法による検証 (豊橋技術科学大学)
- 小林 浩 亜鉛コプロポルフィリン抗体作製 (豊橋技術科学大学)

## (3) 学内共同研究

- 金山尚裕, 小澤英親 新規光増感剤の開発, COEプロジェクト (光量子センター, 生命科学)
- 杉村 基 胎児由来生活習慣病の研究 (小児科)
- 茂庭将彦, 大井豪一 PDTによるヒトパピローマウイルスの抗体価の変動 (光量子センター)

## 10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	11件

1. 子宮筋の非侵襲的酸素動態モニタリングの開発 浜松ホトニクス (金山尚裕)
2. 表面酸素濃度測定装置の開発 浜松ホトニクス (金山尚裕)

3. 抗炎症作用を持つ体腔洗浄液の開発 浜松ホトニクス (金山尚裕)
4. 人工羊水香気の合成 曾田香料 (金山尚裕)
5. 新規頸管熟化剤の開発 東レ (金山尚裕)
6. ヒアルロン酸による頸管熟化促進剤の開発 生化学工業 (金山尚裕)
7. 精子の活性化を起こす栄養補助食品の開発 イーエイチーアイ株式会社 (金山尚裕)
8. 低分子物質で内服可能な癌転移抑制剤の開発 ネットフォース株式会社 (小林 浩)
9. 癌転移抑制剤の開発 シーティーアイ株式会社 (小林 浩)
10. 遺伝子プロファイリングシステムの開発共同 東大医科学研究所 (小林 浩)
11. 大豆ビクニンによるがん転移抑制薬および特定健康食品の開発 不二製油株式会社 (小林 浩)

## 11 受 賞

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 光学的手法を用いた子宮筋の酸素動態を測定するための機器の開発

平成13年度より胎児の非侵襲的生化学的モニタリング法の開発を行なっている。子宮筋層内の酸素動態を直接あるいは間接的に監視できる機器の開発に成功した。これを用いて臨床的有用性を検討した。子宮筋の酸素情報が反映されていることが明らかになった。

(金山尚裕)

### 2. 新規光増感剤の開発 (COEプロジェクト)

平成14年より本学で採用されたCOEのプロジェクトメンバーとして子宮頸癌の新規光増感剤作成のプロジェクトチームを立ち上げた。副作用の少ない光増感剤を胎児由来物質から探求するのが目的である。いくつかのPDT効果をもつ物質を見いだした。

(金山尚裕)

### 3. 新規洗浄液の開発

羊水情報を基に抗炎症作用をもつ機能水の開発に成功した。これは金属イオンの組み合わせだけで抗炎症作用をもつので、各種体腔洗浄液として安価で臨床的に有用である。

(金山尚裕)

### 4. 人工羊水香気の合成

羊水の香気成分を解析し同定し、情報を基に人工羊水香気を合成した。この人工羊水香気は未熟児を管理するクベースの環境改善に役立つ。

(金山尚裕)

### 5. 皮膚などのごく浅い組織の酸素濃度を検出する装置を開発した。採血せずにヘモグロビンを測定する可能性が示された。

(金山尚裕)

#### 6. 癌転移抑制剤の開発

癌転移抑制剤ビクニンのリコンビナント蛋白質は試作品が完成した。さらに効果増強作用を有するキメラ蛋白質を試作し、動物実験で有効性を確認した。これをアデノ随伴ウイルスに組み込んで感染実験を行なう。

(小林 浩)

#### 7. 腫瘍マーカーとしてのKallikrein測定

500検体の卵巣腫瘍血清についてKallikrein isoformsを測定し、CA125を凌駕する成績が得られつつある。継続研究中である。

(小林 浩)

#### 8. 低分子物質で内服可能な癌転移抑制剤の開発

癌転移抑制剤の設計・試作のための共同研究を開始し、今年度中に設計段階に達する予定である。測定機器開発を優先し、ナノセンサーを発売した。

(小林 浩)

#### 9. 癌転移抑制剤の開発

蛋白質複合体構造予測システムソフトの開発共同を行い、コンピュータシミュレーション下で低分子物質の試作を設計している段階である。リード物質の設計を行なう。

(小林 浩)

#### 10. 大豆ビクニンによるがん転移抑制薬および特定健康食品の開発

大豆ホエーからビクニン精製および生物活性検証し、in vitroおよびin vivo実験で癌転移抑制活性を証明した。

(小林 浩)

#### 11. がん転移抑制薬開発のための分子軌道法による検証

癌転移抑制活性を有する低分子薬の開発のための分子軌道法等による検証方法が確立した。

(小林 浩)

#### 12. 亜鉛コプロポルフィリン抗体作製

羊水塞栓症診断キットの開発のため、ナノセンサーを利用して母体の微量成分を測定する。

(小林 浩)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 羊水塞栓症の診断に関する研究において日本のセンターとして産婦人科医会から認定された。全国の羊水塞栓症の検体が浜松医科大学に集積されるようになった。

(金山尚裕)

2. 羊水情報を基に抗炎症作用をもつ機能水の開発に成功した。これは金属イオンの組み合わせだけで抗炎症作用をもつので安価で臨床的に応用範囲が広い。

(金山尚裕)

3. 羊水の香気成分を解析し同定した。その情報を基に人工羊水香気を合成した。未熟児管理でなるべく胎内環境に近くすることが重要であるが、本人工羊水香気は未熟児管理の環境改善に役立つ。

(金山尚裕)

4. 精子を活性化する栄養補助食品の開発に成功した。アルギニンと葉酸を含む栄養飲料アルギストークを作成し臨床応用を開始した。

(金山尚裕)

5. 癌転移を抑制する低分子で内服可能な薬剤を設計・試作するために蛋白質複合体構造予測システムソフトを開発した。

(小林 浩)

6. 癌転移を抑制する低分子で内服可能な薬剤を評価するためにナノセンサーを開発・試作・販売した。

(小林 浩)

7. 大豆ホエーより大豆ビクニンを精製し、動物実験により内服可能なビクニンの開発を行なっている。

(小林 浩)

8. ビクニンがん転移抑制治療をインターネットで患者登録を開始する予定である。

(小林 浩)

#### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 羊水情報を解析し生体防御機能を持つ機能水を開発した。蛋白や有機物を含まないで微量金属だけで抗炎症作用をもつ機能水を作成できたことは独創性の高い研究であろう。

(金山尚裕)

2. 新規光増感剤の開発 (COEプロジェクト)

子宮頸癌の新規光増感剤として胎児由来のポルフィリンを見いだした。安全性のある光増感剤として発展する可能性がある。

(金山尚裕)

### 3. 子宮筋酸素動態モニタリングの開発

胎児における子宮環境の中で最も重要な酸素動態を、光学的手法を用いて連続監視するための方法と、この方法を用いて発明された機器を開発した。昨年からの継続研究であるが、本年度は表面酸素濃度計を用いて浜松ホトニクスと共同研究し、本測定装置の至的測定条件等を設定した。子宮筋の酸素動態、胎盤の酸素動態などが測定できることが判明した。現在まで子宮内の酸素動態を監視するような機器は存在せず、この機器は母胎管理に極めて有用な診断機器となることが推測される。

(金山尚裕)

### 4. 癌転移抑制剤試作・設計新技術開発の概要

我々はヒト羊水から全く新しいタイプの癌転移抑制物質（ビクニンと命名）を発見した。基礎実験および難治性進行卵巣癌患者への臨床治験の結果、この物質は毒性のない有効な癌転移抑制剤として臨床応用可能であることが立証された。ビクニン自体はすでに癌転移抑制剤として実地臨床で使用可能であるが、連日静脈内注射をするため患者様の生活の質が低下する。そこで、癌転移抑制剤の臨床への普及のためにはビクニン・あるいはその関連物質を用いた転移抑制作用を模倣する低分子物質を設計・試作する必要がある。本技術は、コンピュータを駆使した蛋白質構造予測解析システムの新技术を用いることにより、低分子で内服可能な毒性のない癌転移抑制物質を設計・製造するものである。また、本技術の応用によりビクニン関連低分子物質で変化する癌細胞内遺伝子群を同定することにより包括的なゲノム創薬の開発を行うことができる。本研究は、ビクニンを標的とした一連の創薬開発を目的とするため、これが達成されれば実地臨床において進行癌患者の集学的治療に転移制御という分野の臨床応用が確立される。

#### 新技術の特徴

- ・癌転移抑制剤ビクニンはヒト羊水から発見した生理的転移抑制物質で毒性がない。
- ・コンピュータを駆使した蛋白質構造予測解析システムの新技术を用いることにより、実際に低分子物質を作成することなくコンピュータ上でシミュレーション可能である。現在、リード物質の設計を行うところである。
- ・ビクニン関連低分子物質を作成するので内服可能な癌転移抑制剤の設計が可能になる。
- ・長期内服可能な薬剤のため患者様のコンプライアンスが高くなり効果が発揮される。
- ・上記のため本技術は経済的に安価であり、研究時間も節約でき、大量生産可能である。
- ・蛋白質構造予測解析システムの新技术を用いることにより、ビクニン以外の癌転移抑制剤の開発が可能になり、本技術による医学への発展が充分期待できる。

#### 新技術の用途、利用分野

- ・蛋白質構造予測解析システムにより設計した低分子癌転移抑制剤の治療対象は、国内で毎年発生する30万人の進行癌患者様である。
- ・早期癌でも転移する可能性のある患者様（10万人以上）も治療対象になる可能性が高い。
- ・これら治療対象患者様は数年にわたり内服する必要がある。
- ・蛋白質構造予測解析システムにより設計した低分子物質は癌転移関連遺伝子群の発現を修飾するため、その遺伝子群の同定は将来の遺伝子治療につながる。



#### 実用化開発における解決すべき問題点

- ・蛋白質構造予測解析システムソフトのバージョンアップが必要である。
- ・内服可能な薬剤を設計した場合の血中半減期の延長 → 蛋白質構造予測解析システムで薬剤のシミュレーションを行い（1日1回内服で効果持続する薬剤の開発）、動物実験で確認。
- ・薬剤の安定性の解決 → 動物実験での基礎研究により安定性の高い薬剤の選択を行う。
- ・大量生産技術の開発 → 製薬会社とのタイアップ、ベンチャー企業設立

#### 開発目標（実用化レベル）

- ・蛋白質構造予測解析ソフトは我々の特許であるが、創薬開発のためバージョンアップを図る。
- ・ヒト羊水から発見した転移抑制物質ビクニンを設計・試作モデルにするため安全性が高い。
- ・ビクニン関連低分子物質を設計するため安定性に優れ、内服可能な薬剤となる。
- ・ビクニン変体体の遺伝子工学的手法を利用した癌転移抑制剤の大量生産技術の確立につながる。
- ・効果増強転移抑制剤の設計・試作がコンピュータシミュレーションにより可能になる。
- ・癌転移抑制のための全く新しい概念での遺伝子治療の確立につながる。

（小林 浩）

## 15 新聞、雑誌等による報道

1. 金山尚裕（2003）切迫早産の治療は有効か Clinical Ob-Gyne7(3)：3-7, 2003.
2. 小林 浩（2003）「ネットフォース バイオ市場に本格参入」中部経済新聞（2003年7月16日）