

血球作用物質による組織内酸素分圧の上昇に関する研究

天野 守計

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：長谷川武夫)

目 的

放射線治療の分野において、放射線感受性に影響を与える因子としては細胞固有の内因性因子、細胞周期などの細胞動態、環境因子が挙げられる。その中の環境因子において放射線感受性に最も大きな影響を与えるのは酸素分圧である。

本実験では、悪性腫瘍組織内の酸素分圧を測定し、赤血球変形能や酸素解離能を有する3種類の薬剤(Pentoxifylline, Vinpocetine and Ticlopidine)を投与することにより腫瘍内酸素分圧に変化が現れるのか、放射線における酸素効果が得られるのか比較検討した。

実験方法及び材料

実験動物はC3Hマウス(♂, 8週令)を使用し、SCC-VII細胞をマウスの右大腿に 1×10^5 個移植し、長径が6 mm程度に成長した時点でPentoxifyllineとVinpocetineについては5 mg/kg, Ticlopidineは10 mg/kgを腹腔投与し、ポーラログラフィ法にて腫瘍組織内酸素分圧経時変化と、薬剤非投与時と投与時の組織内酸素分圧比を測定した。放射線腫瘍成長抑制については、放射線の線量を8 Gyと12 Gyを局所照射し、未治療群をcontrolとし、照射のみ群, 照射+Pentoxifylline, 照射+vinpocetineと照射+Ticlopidineの5群に分けた。実験としてはC3Hマウス(♂, 8週令)を使用し、SCC-VII細胞をマウスの右大腿に 1×10^5 個

移植し、長径が6 mm程度に成長した時点より実験を開始した。腫瘍の長径(a)と短径(b)を測定し、 $\text{volume (mm}^3\text{)} = (\pi/6)ab^2$ の式に代入し腫瘍体積を求めた。照射時の体積を1とし、4倍になる日数の差を用いて評価した。

結果及び考察

腫瘍内酸素分圧経時変化ではすべての薬剤にて、投与後数分から30分程度の期間に酸素分圧の上昇が認められた。薬剤非投与時と投与時の酸素分圧比測定では、Pentoxifyllineでは投与及び非投与群での酸素分圧の平均値の差は1.6 mmHgであり、t検定では $p > 0.05$ となった。Vinpocetineでの差は4.3 mmHg, $p < 0.01$ であった。Ticlopidineでは差が3.3 mmHg, $p < 0.01$ となり、VinpocetineとTiclopidineでは有意な組織内酸素分圧の上昇が観測された。

8 Gy照射時の放射線腫瘍成長抑制では照射のみでは腫瘍が4倍に成長する日数は9日、Ticlopidine投与では16日と非投与群よりも7日間の延長は認められた($p < 0.05$)。12 Gyの場合では、照射のみが22日、照射+Pentoxifyllineが28日、照射+Vinpocetineが30日、照射+Ticlopidineが34日とそれぞれ腫瘍増大の延長が認められた($p < 0.01$)。今回の実験から薬剤使用にともない、明らかな腫瘍成長遅延が確認され、酸素効果による放射線増感効果が示された。

結 語

本実験から3薬剤を使用することで、腫瘍内酸素分

圧の上昇値ならびに薬剤効果時間、放射線と併用することで腫瘍成長抑制があり、薬剤投与による放射線増感効果が認められた。

Hyperthermia 治療時における 非侵襲的温度測定装置の開発

安藤 聡志

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：長谷川武夫)

腫瘍の治療には、外科療法、化学療法、温熱療法、免疫療法、遺伝子治療などが併用されている。温熱療法は hyperthermia とよばれ、臨床において良好な成績が報告されている。hyperthermia は 42.5°C 以上で 1°C でも上昇すると、温熱効果が激増し細胞が死滅するという特徴があり、腫瘍組織と正常組織との生理学的な相異により腫瘍の熱感受性を高めて治療するものである。よって、hyperthermia において温度は重要な因子である。現在、hyperthermia での測温には熱電対温度計を用いており、これを生体内に多数刺入している。しかし、それに伴う疼痛や、Hot Spot の検出が困難である。また、温度計周囲しか測定できないため、温度計から離れた部位での Hot Spot の検出にも問題がある。温度測定そのものが困難な場合もあり、本当に腫瘍組織が温められているかどうか不明である。そこで本研究では、温度計を生体内に刺入せずに非侵襲的に温度分布を得ることを試みた。この方法では、温度計による疼痛が生じないこと、2次元または3次元の温度分布がリアルタイムでわかるという特徴を持つ。また、本研究は測定システムの開発と臨床に応用できるかどうかを検討する。

4%寒天入り筋組織等価ファントム ($30 \times 30 \times 25$ cm) を $30\text{ cm}\phi$ の加温電極ではさむことによって加温

した。物質中に高周波電流が流れると、誘導磁界が発生し、その磁界を貫く方向に誘導電流が発生する。よって、磁界をコイルで捕らえることにより磁界を電流として検出できる。高周波電流が多く流れる部位は温度上昇も大きく、高周波電流からコイルが離れると、信号強度が減少する。その減衰は、 $V=1/(2\pi r)$ (r : 電流からの距離) である。また、サーモグラフィ画像の解析を行い、温度 profile がコイル間では2次関数を示した。そこで、被加温体を高周波検出コイルで scan し、筋組織等価 phantom から発生する磁界をコイルで捉えた。コイルで発生した電流を整流・電圧変換し電圧として profile を算出し、電流分布を測定する。物質中に流れる電流と温度上昇の関係は高相関であるため、高周波電流に対応した電圧を測定することにより生体内部の温度を非侵襲的に測定が行える。

サーモグラフィにおいて良く加温された部分は、電流が多く流れていた。また、磁界の減衰が法則性を有するため、画像を計算で求めることができた。

本方法により相対的温度測定が行えたと考えられる。絶対温度の測定には、物質の誘電率、血流のパラメータが必要である。しかしながら、相対温度測定でも、Hot Spot の検知には有用であり、臨床への応用が可能であると考えられる。

Echinacea purpurea (American Herb) の生体における 放射線影響および免疫系への影響

齋藤 清人

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：具 然和)

研究目的

近年、放射線利用の多様化に伴い、放射線の生体に対する影響が懸念されてきている。これまでの研究により、システインなどのSH化合物やWR-2721(アルホスミン)のような放射線によって発生したラジカルを消去し、放射線の間接作用から生体を防護する放射線防護剤が開発されてきた。しかし、これらの薬剤は毒性や副作用が強く、複数の薬剤との併用による複合副作用があり問題とされている。このような背景の中、副作用の少ない新薬や自然素材による放射線防護の研究および開発が進められている。*Echinacea purpurea* は、ネイティブアメリカン達により古くから薬草として用いられ、現在、メディカルハーブとしてその効用が注目され多くの研究が進められている。

そこで本研究では、*Echinacea purpurea* の持つ抗酸化作用、免疫賦活作用に着目し、放射線照射による末梢血液中の血球数の経時的変化や末梢血液中の抗酸化活性を観察することで、*Echinacea purpurea* 投与による末梢血液中における放射線影響を調べると共に、末梢血液中における免疫グロブリン総IgG、IgM量およびTリンパ球サブセットを測定・解析することで*Echinacea purpurea* 投与による免疫系への影響を観察し、*Echinacea purpurea* による放射線防護効果について検討した。

研究方法

末梢血液中の血球数変化の観察については、*Echinacea purpurea* 乾燥葉粉末を生理食塩水に懸濁させた*Echinacea purpurea* 懸濁液を、ICRマウス(♂: 5週齢)にマウス体重当り360 mg/kgの投与濃度で腹腔に隔日間隔で3週間以上投与した後、生物照射用X線発生装置を用いてマウス全身に2 GyのX線照射を行なった。X線照射前日より経時的に採血を行ない、自動血球測定器により血球数(白血球数、リンパ球数、顆粒球数、単球数)の経時的変化の観察を行なった。

末梢血液中における抗酸化活性の観察についても、血球数変化の実験と同様に行ない、*Echinacea purpurea* 懸濁液を、3週間以上投与した後、心臓より採血を行ない遠心分離により血清を取り出し、NBT還元法により血清中のSOD活性度を測定することで、マウス末梢血液中における抗酸化活性の観察を行なった。

また、末梢血液中における免疫グロブリン総IgG、IgM量の測定についても、C3Hマウス(♂: 6週齢)を用いて、抗酸化活性の実験と同様の方法で行ない、ELISA法により、マウス血清中の総IgGおよびIgM量の測定を行なった。

末梢血液中のTリンパ球サブセットの解析については、血球数変化の実験と同様の方法で行ない、C57BLマウス(♂: 3週齢)に*Echinacea purpurea* 懸

濁液を3週間以上投与した後、心臓より採血を行ない比重遠心分離法により分離したリンパ球を、リンパ球サブセット測定用フローサイトメトリー試薬により蛍光染色し、フローサイトメーターによりCD4およびCD8の解析を行なった。

研究結果

血球細胞に対する *Echinacea purpurea* の放射線防護効果について実験を行なったところ、放射線照射によるマウス末梢血液中の血球数変化については、*Echinacea purpurea* 投与により、放射線照射に伴う白血球数およびリンパ球数、単球数の減少抑制効果が示唆され、白血球数、特にリンパ球の早期回復が確認された ($p < 0.05$)。また、マウス末梢血液中の抗酸化効果については、*Echinacea purpurea* 投与による末梢血液中の抗酸化活性の上昇が確認された ($p < 0.05$)。

Echinacea purpurea 投与による免疫系への影響について実験を行なったところ、*Echinacea purpurea* 投与によるIgG、IgM抗体産生について *Echinacea pur-*

purea 投与によるマウス末梢血液中の総IgGおよびIgM量の減少が認められた ($p < 0.05$)。また、マウス末梢血液中のTリンパ球サブセット解析については、*Echinacea purpurea* 投与によるCD4およびCD8陽性率の増加がみられ、T細胞の増加および活性化が示唆された。

結 論

Echinacea purpurea は放射線照射により生じたフリーラジカルをラジカルスカベンジング作用により消去し、過酸化脂質の生成など酸化による細胞の障害を軽減させることで、放射線照射による白血球数の減少を抑え、免疫力の低下を防ぐと共に、*Echinacea purpurea* によるマクロファージの活性やT細胞活性またはINF- γ などサイトカインの増加作用により免疫力を高め、放射線照射に伴う免疫力低下を抑え、感染から生体を防御することが認められた。

このことから本研究において、*Echinacea purpurea* の放射線防護効果は明らかである。

トレッドミル歩行分析 (Gait analysis using a Treadmill)

櫻井 宏明

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：河村徹郎)

我々は、平地歩行とトレッドミル歩行の比較を時間因子・運動学的・運動力学的（床反力）・筋電図学的観点から実験した。まず時間因子の比較において、トレッドミル歩行では平地歩行に比べ、重複歩時間、立脚時間、遊脚時間の実時間因子が短縮するものの、相対的時間因子の立脚着割合、遊脚期割合には変化がみられなかった。運動学的検討（時間・距離因子、関節角度変化）において、トレッドミル歩行は平地歩行に比べ重複歩距離の減少がみられた。また、運動学的には踵接地時の股関節屈曲角度、膝関節の伸展角度の減少がみられた。床反力の比較では、垂直分力 (Fz)・前後分力 (Fy)・左右分力 (Fx) とともに類似性の高い結果となった ($r=0.76-0.95$)。床反力波形のピーク値の比較では、Fz 第 2 ピーク値と Fy 第 1 ピーク値において、トレッドミル歩行が平地歩行に比べ有意に低い値を示した ($p<0.01$)。筋電図学的検討では、平地歩行とトレッドミル歩行の筋活動パターンは速度変化による影響はなく類似していた。筋積分値の比較では、トレッドミル歩行が平地歩行に比べ高い結果となった。以上の結果から、トレッドミル歩行と平地歩行は、視覚的感覚情報やトレッドミルのベルト速度の変動など相違点がみられるものの類似性が高く、事前の予備練習や環境的要因を考慮すれば、トレッドミルは有用な代替的手法になると考えられた。

次に、トレッドミル歩行評価の一環として、健常女性 20 名のトレッドミル歩行中の床反力を歩行速度変

化に着目して検討した。トレッドミル上で、2, 3, 4, 5, 6, 7 km/h の 6 速度の歩行において、Tecmachine 社製 ADAL3D を用いて床反力の垂直分力 (Fz)、前後分力 (Fy)、左右分力 (Fx) を測定した。評価指標は、Fz は、第 1 ピーク値、二峰間最低値、第 2 ピーク値とした。Fy ならびに Fx は、第 1 ピーク値、第 2 ピーク値とした。速度変化に伴うトレッドミル歩行の床反力パターンは、従来報告されている平地歩行でのパターンと類似していたが、Fz 第 2 ピーク値は増加せず、Fx 成分は速度上昇に伴って増加したが、その変動係数は大きかった。Fz 第 2 ピーク値が増加しなかったのは、恐怖心ならびに歩きやすさからくるトレッドミル歩行時の前傾姿勢に寄因する垂直分力の減少のためと思われた。Fx 成分のばらつきは、2 枚の分離したベルトを踏みわけるために歩隔をせばめられないことによると考えられた。

最後に、トレッドミル歩行訓練の一環として、中殿筋の筋活動量を高めるため、トレッドミルでの横歩きを用いて、平地横歩きならびに側臥位股外転運動との関係を検討した。対象は健常女性 20 名、平均年齢 23.0 ± 4.6 歳であった。評価は、酒井医療株式会社製 Myoreasch を用いて右側の中殿筋の筋積分値を計測した。横歩きの測定方法は、平地左方向への横歩き（後脚 EMG）および右方向への横歩き（前脚 EMG）、トレッドミル左方向への横歩き（後脚 EMG）および右方向への横歩き（前脚 EMG）の 4 通りとした。なお、横

歩きの速度は2 km/hとし、毎分104回のリズムで15秒間測定した。結果は、側臥位股外転の筋積分値は、平地横歩きとトレッドミル横歩きの筋積分値と類似していた。各歩行での後脚EMGと前脚EMGとの比較では、後脚EMGのほうが前脚EMGより高い傾向が

みられ、さらにトレッドミル横歩きは平地横歩きより筋積分値が有意に高くなった。以上のことから、中殿筋の筋力増強にはトレッドミルの横歩きが有効であることが示唆された。

Lepidium meyenii, *Jatropha macrantha* および *Epimedium koreanum* に対する 受胎率の増強とそのメカニズムに関する研究

塚田 夕人

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：具 然和)

研究目的

現在、ストレスや環境ホルモンの影響で受胎率の低下により、不妊で悩む夫婦は増加傾向にある。避妊をせずに2年間子供が生まれなければ「不妊症」とされ、わが国では夫婦10組に1組の割合にも及び、社会問題となっている。不妊夫婦の原因の割合は女性が1/3、男性が1/3、男女両方が1/3であることが分かっている。これら不妊症に対する治療薬が開発され使用されているが、ホルモン剤が多くを占めており、副作用が大きいため様々な問題が起きている。

従って本研究では *Lepidium meyenii*, *Jatropha macrantha* および *Epimedium koreanum* のような天然物質を用いて、単独および併用することによる性的機能改善を検討し、男性については精子数の減少、あるいは精子の運動力低下の防止策として、また女性については排卵あるいは受胎力の増加をこれらの天然物質から検討した。

研究方法

性ホルモン濃度への影響においては、8週齢の雌のICRマウスを用いた。実験群は、コントロール群、*Lepidium meyenii* 投与群、*Jatropha macrantha* 投与群、*Epimedium koreanum* 投与群、*Lepidium*

meyenii+*Jatropha macrantha* 投与群、*Lepidium meyenii*+*Epimedium koreanum* 投与群、*Jatropha macrantha*+*Epimedium koreanum* 投与群、*Lepidium meyenii*+*Jatropha macrantha*+*Epimedium koreanum* 投与群の計8群とし、各投与溶液を30日間自由摂取させて、心臓より採血しRIA実験法に従い血中エストラジオール濃度および血中プロゲステロン濃度を測定した。

生存胎児数および受胎率への影響においては、9~15週齢の雌のICRマウスを用いた。実験群は、コントロール群、*Lepidium meyenii* 投与群、*Jatropha macrantha* 投与群、*Epimedium koreanum* 投与群、*Lepidium meyenii*+*Jatropha macrantha* 投与群、*Lepidium meyenii*+*Epimedium koreanum* 投与群、*Jatropha macrantha*+*Epimedium koreanum* 投与群、*Lepidium meyenii*+*Jatropha macrantha*+*Epimedium koreanum* 投与群に群分けし、各投与群に投与した雄と投与していない雌の交配群、投与していない雄と投与した雌の交配群、投与した雄と投与した雌の交配群を設け、計22群に各溶液を30日間投与してから順次交配させた。受精成立15日後に解剖し、黄体数および生存胎児数を観察した。

造精機能への影響においては、8週齢~12週齢の雄のICRマウスを用いた。実験群は、コントロール群、

4 Gy 放射線単独照射群, 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii* を投与した群, 4 Gy 照射後に *Jatropha macrantha* を投与した群, 4 Gy 照射後に *Epimedium koreanum* を投与した群, 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii*+*Jatropha macrantha* を投与した群, 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii*+*Epimedium koreanum* を投与した群, 4 Gy 照射後に *Jatropha macrantha*+*Epimedium koreanum* を投与した群, 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii*+*Jatropha macrantha*+*Epimedium koreanum* を投与した群の計 9 群とし, 精巣に 4 Gy 照射後に投与を開始した。照射 4, 6 および 8 週間後に精巣および精巣上体尾部を摘出し, 精巣重量および精子数を測定した。

研究結果

血中エストラジオール濃度においては, *Epimedium koreanum* 投与群およびマチヨ+*Epimedium koreanum* 投与群に統計学的に有意な増加が見られた ($p < 0.01$)。また, 血中プロゲステロン濃度においては, コントロール群に対して *Lepidium meyenii* 投与群に有意な上昇が見られた ($p < 0.05$)。

生存胎児数および受胎率においては, 統計学的に有意な増加が見られなかった。しかし, *Lepidium meyenii* 投与群はコントロール群に対して, 各投与群の中で最も増加する傾向を示した。

精巣重量においては, 統計学的に有意な増加が見られなかった。しかし, *Lepidium meyenii* 投与群はコントロール群に対して各投与群の中で最も増加する傾向を示した。

精子数においては, 照射 4 週間後では, 4 Gy 単独照

射群に対して 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii* を投与した群 ($p < 0.01$) および 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii*+*Epimedium koreanum* を投与した群 ($p < 0.05$) に統計学的に有意な増加が見られた。照射 6 週間後では, 4 Gy 単独照射群に対して 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii* を投与した群 ($p < 0.01$), 4 Gy 照射後に *Epimedium koreanum* を投与した群 ($p < 0.01$) および 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii*+*Epimedium koreanum* を投与した群 ($p < 0.05$) に統計学的に有意な増加が見られた。照射 8 週間後では, 4 Gy 単独照射群に対して 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii* を投与した群 ($p < 0.01$), 4 Gy 照射後に *Epimedium koreanum* を投与した群 ($p < 0.01$) および 4 Gy 照射後に *Lepidium meyenii*+*Epimedium koreanum* を投与した群 ($p < 0.05$) に統計学的に有意な増加が見られた。

結 論

Lepidium meyenii および *Epimedium koreanum* を単独または併用して投与することにより, 性的機能改善に効果があることが明らかになった。これは, *Lepidium meyenii* および *Epimedium koreanum* に含まれる栄養素や化学物質が, 性的機能を賦活化し, 放射線障害からの回復を促進させ, アダプトーゲン効果も誘発しているためと考えられる。また, *Jatropha macrantha* を単独または併用して投与することによる性的機能の改善は見込まれないことが明らかになった。これは, *Jatropha macrantha* に含まれるステロイド成分による副腎皮質機能を低下や, 生体のホルモンバランスの崩れが考えられる。

プロポリスと鹿角霊芝の放射線防護効果に関する研究

寺井 薫

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：具 然和)

目 的

現在、がん治療は手術療法、化学療法、放射線療法と、大きく3つに分けられる。これらは、単独、あるいは併用で用いられている。しかし、手術療法は年齢に大きく左右され、しかも、体力がないと行うことが困難である。また、手術ができないがんもある。化学療法と放射線療法は副作用が大きく、がん患者はがんそのものにより命を絶つのではなく、主治医のがん治療の（化学療法、放射線療法）の計画に最後まで続けないまま免疫力の低下および気力の低下によりおおよそが死にいたる。また、放射線は医療分野のみならず、産業分野でも盛んに利用され、放射線被曝による免疫力の低下が懸念されている。本研究では、特に放射線のがん治療時にその副作用（免疫力低下）に対する放射線防護剤としてプロポリス（以下 Propolis）、鹿角霊芝（以下 Ganoderma）が有効であるかないかを ICR マウスを用いて検討を行った。さらに、先行研究により、Propolis、Ganoderma そのものに抗がん作用、抗酸化作用、免疫賦活作用があり、これらについての検討も行った。

実験方法

ICR マウスを用い、100 mg/kg の Propolis、Ganoderma およびそれらを併用に2週間以上腹腔内投与した。その後、マウスの右大腿部に Sarcoma 180

を 1×10^6 個移植した。2週間後、腫瘍部に放射線 6 Gy 照射し、腫瘍成長比と重量を測定することで抗腫瘍効果を測定した。各試料の投与は、実験終了まで行った。

同様に ICR マウスに各試料を2週間以上腹腔内投与し、放射線 2 Gy 全身照射した。照射前日から照射後の血球数の変化を、自動血球計測器を用いて経時的に測定した。測定した血球は、放射線感受性が高く、また免疫に深くかかわっている白血球、リンパ球、顆粒球および単球である。

抗酸化作用の測定では、同様に ICR マウスに各試料を2週間以上腹腔内投与し、放射線 2 Gy 全身照射した。その後、マウスの心臓より採血を行い、血漿成分と固形成分とに分けた。血漿成分に AAPH 試薬とルミノール試薬を加え、抗酸化活性を測定した。

また、C57BL マウスを用い、同様に各試料を2週間以上腹腔内投与し、放射線 2 Gy 全身照射した。その後、心臓より採血を行い比重遠心分離法によりリンパ球を分離した。リンパ球サブセット測定用フローサイトメトリー試薬により蛍光染色し、フローサイトメーターを用いて CD4 および CD8 の解析を行なった。

結 果

抗腫瘍効果では Propolis、Ganoderma およびそれらの併用投与により腫瘍の成長が抑制された。また、同一期間で成長した腫瘍の重量においても各試料投与により抑制された。血球数変化では、各試料投与によ

り白血球数, リンパ球数, 単球数, 顆粒球数の増加, および放射線照射に対する血球数の減少が抑制された。抗酸化活性の測定では, 各試料投与により, 抗酸化作用が確認された。T cell subset の解析では, 各投与群において CD4 および CD8 が増加した。また, 2 Gy 放射線照射後を見ると, Propolis 投与群での CD4 および CD8 の大幅な増加が見られた。

結 論

これらは Propolis のフラボノイド類や Gnodeerma の β グルカンが作用したものと考えられる。抗腫瘍作

用は, マクロファージ, サイトカインの作用により免疫機能の活性化を促し, 腫瘍細胞を攻撃することで腫瘍の成長を遅らせているのではないかと考えた。血球細胞は, 放射線照射によって生体内にフリーラジカルが発生し, これによって細胞が壊されたのではないかと考え, Propolis および Ganoderma のラジカルスカベンジャー作用や, 抗酸化作用, T 細胞の活性, 免疫活性作用が働いたのではないかと考えた。

これらのことから, Propolis および Ganoderma 投与による放射線防護効果が示唆された。

高分子電解質アクチュエータの駆動用回路の研究

中村 太郎

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：伊原 正)

高分子電解質の膜に金や白金のような貴金属を化学めっきした高分子電解質アクチュエータは、電気刺激に対する応答が速いうえに、水の電気分解が起こらないような低い電圧（実際には2V以下）で駆動するので、生体内のような水中で駆動させても電気分解によるガスが発生する事が無い。このため、高分子電解質膜と白金との複合物のアクチュエータは、実際に生体内で使用する医療用のアクチュエータに応用できるのではないかと期待がもたれている。

このアクチュエータは、電圧に比例した変位が得られるが、実際は膜中に流れる電流によって引き起こされるものであり、また、駆動するのに必要な電流値は面積が5cm²のもので、約500mAと、比較的大きい電流が必要であり、一般的なファンクションジェネレータでは出力できる電流値が、数十mA程度しかないので、高分子電解質アクチュエータを駆動することができないことから、十分な電流を供給するための電流源が必要である。

今回の研究の目的は、外部電源による制限を受けず独立した駆動が可能な動力源を得るために必要な乾電池を内部電源に使用した高分子電解質アクチュエータの駆動用回路を試験的に設計および作成を行った。また、さきにのべたように高分子電解質アクチュエータを駆動させるためには、大電流が必要であることから、アクチュエータを駆動させるために必要な量の電流を供給可能な電流増幅回路もあわせて設計および作成を

行った。

実際に作成した回路は、エミッタホロワ増幅回路をベースとして、トランジスタ石を使用したエミッタホロワ増幅器とオペアンプを使用し電圧利得を20dB持たせ、さらにトランジスタを2石使用したプッシュプル型エミッタホロワ増幅器の2つの回路を作成し、これを用いて実際に高分子電解質アクチュエータをくどうさせファンクションジェネレータ使用時の変位の大きさと比較をした。

次に、電池から交流信号を作り出すための、波形発生回路を波形発生用ICであるMAX038を使用したキットを使用して作成を行い、電流増幅回路と組み合わせた後に、実際に乾電池を電源にしようして出力波形の観測を行った。

結 果

- トランジスタを1石使用したエミッタホロワ増幅器は、回路の発熱が多く、大きい電流値を得るためには入力電圧を大きくする必要があり、アクチュエータ駆動に適さなかった。
- プッシュプル型のエミッタホロワ増幅器は、回路の発熱が少なく出力電圧も増幅することができるので、入力電圧が小さくても高分子電解質アクチュエータに大きい電流値を供給することができ、大きいアクチュエータをも駆動させることが可能になった。

- 3) プッシュプル型エミッタホロワ増幅器とファンクションジェネレータとの各出力電圧に対する高分子電解質アクチュエータの変位の大きさを測定したところ、同じ電圧でも最大で2倍以上の変位を得ることが可能になった。
- 4) 電池を電源としたアクチュエータ駆動回路を作

成して、動作確認を行った結果、リチウム電池を使用したときには、アクチュエータを駆動させるために必要な電流値を得ることができなかったが、アルカリ電池を2個使用することによって高分子電解質アクチュエータを駆動させることが可能になった。

α 線による泡核の発生に関する研究

長塚 悟

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：長谷川武夫)

はじめに

放射線、特に α 線は、重粒子で電離能が大きい等の理由から生体に対する影響が大きいといわれている。我々は、その他の理由として、 α 線により物質内に泡核が発生し、この泡核が関与していると考えた。今回、 α 線による泡核の大きさ、発生確率、存在時間等を微小な石鹼泡の崩壊から予測した。

原 理

放射線が物質を通過する場合、電離、励起、散乱等によって標的物質にエネルギーを残す。 α 線が標的核との衝突によって局所的な原子の振動が起こりその局部は急激な加熱状態となる。その結果、原子の爆発的な気化が起こり、泡核（気泡）が液体または石鹼泡膜内に発生するという考えが泡核理論である。

泡核が発生するために必要なエネルギーは、泡核の表面張力、気化熱、内圧力の3項目が大きく関与すると考えられる。さらに、ラザフォード散乱の公式を用いると泡核の大きさを求めることができる。

実験材料・実験方法

直径1~2 mm程度の石鹼（10%濃度石鹼水+1 ml グリセリンを5分間攪拌）の泡に ^{241}Am （0.5 cmで約6000 cps 5.48 MeV）の α 線を照射した。このとき、30秒毎に写真を撮影し、 α 線により割れた泡面の面積

を計測し、 α 線によって割れた泡の数を算出した。

結 果

石鹼泡は α 線の飛程に沿って崩壊した。このことから石鹼泡膜内に泡核が発生していると考えられる。

計測された泡面の面積より割れた泡の数を算出した結果、一秒間に割れる泡の数は2~6個であった。また、泡1個の崩壊に要する α 線は約300~700カウントであった。

考 察

α 粒子により、石鹼泡を崩壊させるために必要な、約5 MeVの α 線の散乱によって発生する泡核の大きさは理論的には約1200~1500 Åであると推測される。

また、石鹼泡を崩壊させるために必要な約1200~1500 Åの泡核が発生する確率は約 3×10^{-4} ~ $2.4 \times 10^{-3}\%$ と考えられる。

現在、泡核サイズが約1200~1500 Åと微小で、熱拡散により泡核の存在時間も短いと考えられるため、泡核の発見には至っていない。今後、泡核の存在を確認できる実験方法を検討する必要がある。本研究は、生体の薄膜、染色体内でも、石鹼泡のときと同様な泡核が発生すると考えると放射線損傷のメカニズムが説明でき、粒子線放射線損傷の新しいモデルになる可能性がある。

マイルドハイパーサーミアによる免疫能活性と抗腫瘍効果

野口 憲一

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：長谷川武夫)

はじめに

癌の治療法として、外科療法・放射線療法・化学療法が主に行われている。それに加え最近の免疫療法を4つ目の柱とするならば、ハイパーサーミア（温熱療法）は5つ目の柱となるべくものであると考えられており、集学的治療方法としてハイパーサーミア単独及び外科療法、放射線療法、化学療法、免疫療法などとの併用効果に関する研究が進められている。

目的

ハイパーサーミアの効果は、直接的な熱によるものだと考えられ、42.5°C以下の温度では温熱効果は期待できないとされていたが、42.5°C以下の温度においても抗腫瘍効果が見られるとの報告やマクロファージの活性化に伴う腫瘍壊死因子（TNF；tumor necrosis factor）の活性化に関する報告など、免疫応答が活性化される可能性を示唆する報告が増えている。本研究では、温度による直接的な効果以外に免疫能活性に伴う抗腫瘍効果が考えられるため、42.5°C以下のマイルドハイパーサーミアによる抗腫瘍効果を白血球数、リンパ球数、NK・LAK 活性度を調べることでその程度を検討した。

実験方法及び材料

実験動物は C3H マウス（♂，7 週令）を使用し、

SCC-VII腫瘍をマウスの右大腿部に 5×10^5 個移植し、長径が 5 mm 程度に成長した時点から単回加温及び複数回加温による加温処理後の腫瘍容積を測定することによってマイルドハイパーサーミア及び免疫能活性による抗腫瘍効果を測定した。また、40°C、41°Cの加温処理後の白血球数、リンパ球数の変化を調べ、単回加温及び複数回加温による NK, LAK 細胞の活性を ^{51}Cr release assay による細胞障害活性測定法を用いて測定することにより、マイルドハイパーサーミアによる免疫能活性を検討した。

結果及び考察

抗腫瘍効果の実験において、単回加温及び複数回加温共に軽い腫瘍成長抑制が観察され、加温開始後6日目以後に抗腫瘍効果の有意な差が見られた ($p < 0.05$)。単回加温による結果では加温方法の違いによって温熱効果が異なることが示唆された。また、加温処理後の白血球及びリンパ球数変化に一過性の増加 ($P < 0.05$) が見られた。更に ^{51}Cr release assay による細胞障害活性測定法により、単回加温及び複数回加温による NK, LAK 細胞の活性が見られた。これらの免疫細胞数の増加、活性化により、マイルドハイパーサーミアによる免疫能活性の上昇が示唆された。これらの結果より、抗腫瘍効果の実験で見られた腫瘍成長抑制は、熱による直接的な効果以外に免疫能活性による抗腫瘍効果であることが示唆された。

衝動性眼球運動の測定と解析

平山 学

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：奥山文雄)

衝動性眼球運動は、視覚情報を素早く捉える機能を持ち、人間が行動する上で重要な眼球運動である。しかし、1980年代からこの通常の衝動性眼球運動の潜時よりも早い潜時で発現する急速衝動性眼球運動 (Express Saccade) が注目されている。本研究は通常の衝動性眼球運動と急速衝動性眼球運動の測定システムを構築して、視覚情報処理の立場から両者を実験的に比較することも目的とする。

衝動性眼球運動は跳躍的で非常に高速度の眼球運動であり、これは静止している物体を見ているときや、読書時などにも発生する。この速度は300~600度/secにも達する。眼が一点に留まる停留時間は、150~300 msecの範囲に多く分布し、これは脳に情報を送るために必要な時間と考えられている。

実験は、測定に近赤外光を利用するため周囲からの光が測定に与える影響を少なくするため、やや暗い室で行う。被験者には、視標と頭部の位置関係を正確にするため、頭を顎台に固定させ安定した状態を保つため椅子に腰掛けさせ、中央にあるLEDを固視するように指示する。視標にはLEDを用い、実験者がコントローラーで点灯を制御する。メガネ式眼球運動検出器 (リンバストラッカー) により眼球運動の検出を行い、測定結果をデジタルデータレコーダ (TEAC社) に記録・保存する。保存したデータをTEAC社のツールソ

フトウェア ExtrTAFfにより波形ファイル、テキストファイル出力を行い、データの解析をする。

データサンプリング周波数は、眼球が非常に高速でミリ秒単位の計測が必要なため1 kHzとした。各被験者の眼球運動の波形データを解析し、数値化した。

実験結果は、(1)潜時は被験者全員とも多少のばらつきがあるがほぼ200 msecに近い値を示した。これは一般的な値とほぼ同じであった。(2)指標を捕らえるまでの眼球運動時間 (持続時間) は平均、約50 msecで、あまり個人差が見られなかった。(3)潜時と持続時間を合わせた総反応時間は、被験者によって約40 msecの差が見られ、これは潜時によるばらつきが影響していると考えられる。(4)眼球運動の速度は被験者全員が300~400度/secの間を示していた。

今回は、測定機器の作成、衝動性眼球運動データの検出、解析を行った。全被験者はほぼ正常な波形を示した。このことより、作成した指標装置が正しく動作したことがわかる。点灯した指標を捕らえるのに平均235 msecを要する。測定波形はsaccade終了後の眼球位置が不安定になっているが、saccade終了時点で抑制が働いたためと考えられる。実験の経験、回数が少ない間にはsaccade終了後の眼球位置の不安定が起こるが、計測する時間が経つにつれて次第に眼球の位置の誤りが、少なくなっていくことがわかった。

Positron emission tomography analysis of analgesic effects in rhesus monkeys with acupuncture

前中 俊宏

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：石田寅夫)

1. 目的

痛みの軽減、除去は現代医学が発展してきた現在でも大きな問題である。痛みというものの認知が情動的な側面と感覚的な側面の2面性を持っていることが痛みの研究を難しくしている点でもある。痛み研究の最近の傾向として、画像診断装置 (PET, fMRI) を用いたものがある。これらの研究では、局所脳血流量 (rCBF) などを指標にして、痛みに際して脳のどの部位が活性化しているかを検討している。

痛みを分類すると、侵害受容性疼痛、神経性疼痛、心因性疼痛に分けられる。また、急性痛と慢性痛がある。これらの痛みに対する治療法としては薬物療法、神経ブロック、ステロイド薬、手術などの方法がある。しかし、これらの方法が有効でない時とか、副作用の少ないことから、最近注目されているのが東洋医学の鍼による鎮痛療法である。

東洋医学は、経験に基づいた医学であり、その作用機序については未解明のことが多い。近年、NIH なども多額の研究費をこの分野に費やすほど、鍼治療の機序解明に対する関心が高まっている。これまでに PET や fMRI を用いて鍼の効果が検討されており、Cerebellum, Mesencephalon などが rCBF の上昇がみられたとしている。このことは、鍼が鎮痛作用に関

連する部位を活性化させていると言える。

今回浜松ホトニクス株式会社中央研究所との共同研究で PET カメラを使用する機会を得た。我々は、痛みによって活性化した部位が鍼で抑制されるかどうかを行動学的試験とともに PET 解析による検討をすることを目的とし、より直接的な手法による鍼による鎮痛機構の検討を試みた。

2. 実験方法

雄のアカゲザル (4 歳) 3 頭を用いた。あらかじめサルは、37°C の湯に 120 秒間持続して漬けているように訓練してから実験に用いた。

熱刺激に対する行動試験のコントロールでは、サルをモンキーチェアに座らせた状態で 30 分放置した後、8 種類の温度を 1 セットとして、セット内は温度をセミランダム変化させて湯からの尾の退行時間を測定した。計測時間は 120 秒を上限とし、直ちに湯から尾を上げた場合は 1 sec として記録した。データは 2 SET/日収集し、これを 1 測定値として連続しない 3 日間行った。

熱刺激による行動試験に対する電気鍼刺激 (以下、EA という) は、30 分間放置するうちの最初の 10 分から EA を右手の合谷 (Li4)、右の足三里 (ST36) に与えた (すなわち尾を湯につける 20 分前)。その後行う

熱刺激の行動試験はコントロールと同じ方法で行った。

PET スキャンには動物用 PET カメラ (SHR-7700, 浜松ホトニクス, 浜松) を用いた。サルはモンキーチェアに座った状態でスキャンを行うため, ある程度の動きを抑制した。ポジショニングを眼窩耳孔線で行い, ガントリーにセットした後, 30 分の Transmission を行った。その後, エミッションスキャンを 1 回につき 2 GBq を左下肢の伏在静脈からボーラス注入にてを行った。スキャンは 37°C と 47°C を 1 セットとして, コントロールを 4 セット, EA を行ったものを 8 セット行った。スキャン時間は 90 秒で, スキャン終了後から次のスキャンまでの間隔は放射能の減衰等を考慮に入れ, 10 分とした。PET スキャン時にも 47°C 単一で尾の引き上げ実験を行った。

画像解析では SHR Control II にて画像再構成を行った後, 脳以外の部位のシグナルを削除するため, 脳輪郭内画像以外の部位を数値 0 に置き換える切り出しを行った。次に, 計数値やピーク時間など明らかに他のプロファイルと異なるものや, プロファイルの平均をプロットし, ピークから 60 秒の範囲の各時刻データで ± 2 SD から外れるものを除外した。その後残った各スキャンの脳画像の濃度を全スキャン (選択したスキャン) の平均値になるよう補正し, SPM95 にて統計学的な処理を行い, 脳血流の Z 値分布を作成し, 3D BrainStation にて MRI 画像と重ねあわした。

3. 結果および考察

50°C 以上では, Linda A ら (1986) と同じ結果を得られた。また, 40~47°C で熱刺激に対する反応には個体差が生じた。我々の研究において, 生態が 40~47°C の熱刺激の範囲で感覚的に痛みを感じる範囲であると考えられる。従って, 今回もちいた刺激方法は, 痛み

を与えるのに妥当だったといえる。

3 頭ともコントロールの際よりも EA を行った場合, 尾を湯から退行時間が全体的に延びている。このことは, 鍼による鎮痛作用が生じていると考えられる。

PET 像の解析において 47°C-37°C (コントロール) では, サル A とサル B は視床と推定する部位が, サル C については帯状回と推定する部位が活性化し, 関心領域 (ROI) 解析についても 37°C と 47°C のコントロールでは有意差が生じていた。この Thalamus と Cingulate Gyrus は痛みの研究においても rCBF の上昇がみられた部位である。Thalamus, Cingulate Gyrus は, 痛みを伝達する主要経路である。我々の研究においても同じ部位の rCBF の上昇が見られている。これらから, 47°C という温度設定でサルには確実に痛みを与えられたと考えられる。次に, 47°C-37°C (EA) の画像において, コントロールの場合に描出していた Thalamus, Cingulate Gyrus の痛みの主要経路において, EA をしたものについてはそれらの部位について rCBF の上昇はなく, ROI 解析についても 47°C と 37°C の間には有意な差は見られなかった。我々の研究では, 少なくとも EA を行うと Thalamus レベルでの痛みの伝達が抑制されているものと考ええる。また鍼の鎮痛作用のメカニズムについての仮説から, 末梢神経の神経伝導を遮断するというのが有力だと考える。また, その他の可能性として, 鍼をすることにより視床部位の活性を抑制する物質が産出されている可能性がある。

PET スキャン中に生理学的指標 (心拍数, 血圧, 体温) を測定したが, スキャン開始から終了までの間に大きな変化がなかった。これは, PET 中に血圧変化などによって rCBF の増加による影響がなかったものと考えられる。

高分子電解質膜における等尺性収縮と 等張性収縮に関する研究

増田 竜樹

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：伊原 正)

1. はじめに

高分子電解質—金属接合膜（SPM：Solid Polymer electrolyte Membrane）によるメカノケミカル・アクチュエータは、人工筋肉素材として、人工血管、人工食道などへの応用可能性が高いと考えられている。SPMは軽量で柔軟性にとみ、低電圧で変位を発生・制御できる特徴があり、能動マイクロカテーテルをはじめとして、様々な医用器具、人工筋肉への応用技術が期待されている。しかし、構造体としての人工筋肉はまだ開発されておらず、その最大の障害が発生応力の小さいことである。SPMの変位は、電圧よりも電流に依存することが解析された。しかし、約200 μm の薄い膜から作成されるSPMの発生応力については、実験データが不足しており、人工筋肉などのアクチュエータとして利用するためには、発生応力の解析と数値化が必要である。そこで、SPMに電圧を加えた場合の発生応力を、等尺性収縮、等張性収縮計測の手法で検討した。

2. 方 法

パーフルオロスルホン酸膜（デュポン社製 Nafion117）をジクロロフェナントロリン金(III)溶液に浸潤したのち、5%亜硫酸ナトリウム溶液で還元して金めっきをほどこし、SPMを作成した。膜厚は200 μm 、金層の厚さが1.4 μm である。その後、SPMを長

さ一定で幅を変化させた状態と、幅一定で長さを変化させた状態で、短冊状に切断した。ファンクションジェネレータ（SG-4111 IWATU）で発生させた方形波（1 Hz, 1-5 V_{r-p}）を印加して様々な状態での発生応力や変位をアイソメトリックトランスデューサとアイソトニックトランスデューサ（日本光電）で計測した。

3. 結果及び考察

等尺性収縮の結果においては数、幅などの増加にともない発生応力の増加が確認された。これらの結果は、電極接触部の増加に伴い抵抗が下がったことよっての電流の増加によるものと考えられる。また、発生応力については長さ20 mm幅6 mmのものと長さ20 mm幅10 mmのものが最大の発生応力を示した。SPMの長さの延長した場合には発生応力の増加は確認されなかった。これは、SPMが長くなったことでの電流分布面積の増加が電流密度の低下をともなったためと考えられる。短いSPMを使用した場合は1~3 Vで今回の実験で使用した長いSPMよりも、大きな発生応力が確認された。低電圧時ではSPMの発生応力が伝わりやすく、4~5 Vでは電気分解による水分量の低下が発生応力の低下と考えられる。このことから、短いSPMでは3 Vまでの電圧の使用が望ましいことが確認できる。等張性収縮においては、どの状態も大幅な変位の増加は確認できなかった。SPMを二枚使った実験では変位の減少が確認された。長さを変化

させた場合、長すぎても短すぎても変位の減少が確認できる。等張性収縮では長さ 20 mm、幅 6 mm、の SPM が最大の変位を示した。長さ 20 mm、幅 6 mm の SPM は等尺性収縮、等張性収縮ともに大きな値を示

した。発生応力を増すためには幅を広くし、変位を大きくとるためには、長さ 20 mm、幅 6 mm の SPM を使用することが望ましいことが確認できた。

胃 X 線二重造影像における小・微小胃癌検出のための 画像特徴解析

松浦 佳苗

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療画像情報学専攻

(指導教員：早川尚男)

目 的

本邦における 1980 年代からの死亡率トップは悪性新生物であり、癌の部位別死亡率において胃癌は高率を示している。しかし、胃癌は早期胃癌の段階で発見した場合 10 年生存率は非常に高く、85%を超える。10 mm 以下の小・微小胃癌はすべて早期胃癌であり、9 mm 未満の病変では転移が認められたという報告はない。早期胃癌を出来る限り小さいサイズで発見することを目的としたコンピュータ自動癌検出画像処理の第一歩として、胃 X 線二重造影写真に写る小・微小胃癌の輝度変化の特徴を検討し、非癌部の輝度変化との比較を行った。またその特徴を用いて小・微小胃癌の検出を試みた。

方 法

1986 年以降に早期胃癌検診協会において発見された早期小・微小胃癌 4 症例 5 病変を対象とした。病変は II c または II c + II a で、深達度はすべて M である。対象症例フィルムを透過型スキャナにより 250 dpi, 8 bit にて画像入力した。画像入力サイズは、256 × 256 pixel とした。入力画像から癌部を含む直線部の輝度変化を示す曲線を描いた。曲線はグリッド縞の影響を受けにくくするためグリッド縞に平行な列方向に描いた。輝度の勾配の傾きが変化して作る山の底辺の幅をエッジ幅と定義し、得られた輝度曲線上の組織学的

所見で癌と認められた部分と非癌部のエッジ幅の大きさをそれぞれ検討し、癌部と非癌部の境界（閾値）を決定した。次に検討部位内の 256 本の輝度曲線に先に決定した閾値を採用し、二次元的に表示した。二次元画像上の検出点と癌部位置の関係を検討した。さらに、偽陽性候補の減少を目的として、癌部と非癌部における検出点の集中割合を検討した。検出画像の任意の画素を注目画素とし、注目画素を中心に 3 mm × 3 mm の範囲で検出点の割合を求めた。範囲は検出目的である胃癌の最小サイズである。

結 果

癌部と非癌部では、エッジ幅の分布が異なっていた。グリッド線に平行な輝度曲線では非癌部に比べ癌部のエッジ幅は広いものが多かった。またバリウム溜まりの部分は癌部よりさらにエッジ幅の広いものが多かった。輝度曲線から、エッジ幅 4 以下では癌部はそれぞれ 63.49%、54.84%、60.00%、70.83%、非癌部はそれぞれ 53.97%、50.99%、54.60%、43.57% であり検出割合に差が見られない症例が存在する。また、エッジ幅 10 以上では癌部の割合はそれぞれ 11.11%、4.84%、8.42%、16.67% となり癌部の検出も低下する。また、エッジ幅 10 以上ではバリウム溜まりの検出がそれぞれ 26.32%、15.69%、8.42%、100.00% であり、癌部よりも検出割合が大きい。したがって、エッジ幅 5、7、9 と閾値を変化し、輝度曲線と重ねて癌部

と検出位置とを比較した上で、最適閾値を決定した。偽陽性候補が少なくかつ、癌部を多く検出できる閾値として、エッジ幅7を採用した。エッジ幅7を閾値とし、検出画像と入力画像を重ね合わせて二次元的に評価した結果、検出点は癌部とバリウム溜まりの境界部、胃輪郭部に集中していた。また、エッジ幅7による検出点の3mm×3mm範囲の割合は、癌部では約40%程度の分布であった。また、バリウム溜まりや輪郭部では45%から50%以上の分布であった。この結果、バ

リウム溜まりの境界は偽陽性候補として削除が可能であると思われた。

結 論

今回の検討で、胃 X 線二重造影像には、小・微小胃癌のような小さな病変でも輝度変化として写真上に写りこんでおり、エッジ幅を検討することにより、癌部の検出が可能であると思われた。

水抽出プロポリスの胃粘膜損傷ならびに 老化促進モデルマウス (SAM) の 水迷路学習能の効果に関する研究

大谷 和也

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療栄養学専攻

(指導教員：鈴木郁功)

目 的

厚生労働省の統計によると、日本における老年期痴呆の発生率は65歳以上で6.8%、全国平均で120万人になると言われ、欧米では早くから老年期痴呆の対策が様々な角度から検討され、特に原因不明のアルツハイマー病は進行を止めることが非常に難しいとされてきた。

天然の抗生物質といわれるプロポリスには、フラボノイド化合物、有機酸類、フェノール類等の成分が含まれ、薬理作用として抗菌作用、鎮痛・抗炎症作用、抗酸化作用、免疫能力促進作用、抗腫瘍作用が報告されている。

今回、ブラジル産プロポリスを原料とした水抽出プロポリス (WSP) を用いて、免疫能力促進作用 (L/P 活性)、水浸ストレス負荷、インドメタシンならびに塩酸エタノールによる胃粘膜損傷モデルに対する影響及び水迷路学習能について検討した。

方 法

免疫能力の促進作用は、Handらの方法に準じた。Swiss-webster系マウスの同腹の新生仔(生後6~12h)を二群に分け、一方を対照群として生理食塩水を、他方に検体WSPを腹腔内注射前、注射後6, 10, 14日

と経時的に採血して多形核白血球に対するリンパ球の比 (L/P 活性) を調べ、対照群との比較を行った。

水浸ストレス負荷実験では、Donryu系雄性ラット(体重200g前後)にWSP 300 mg/kg/dayを1又は2週間連続経口投与終了後、24h絶食し、四肢を金網に固定して $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ の水槽に胸部剣状突起まで浸し、4hストレス負荷を行った。直ちに胃を摘出し、1%formalin液を7.5 mlを注入固定し、腺胃部に発生した線状の粘膜損傷の長さ(mm)をノギスで測定し1匹当りの合計を潰瘍指数 (ulcer index) とし、溶媒投与の対照群との比較を行った。

塩酸エタノール胃粘膜損傷実験では、24h絶食したDonryu系雄性ラット(体重200g前後)に60%Ethanol in 150 mM-HCl液1 ml/200 g BWを経口投与し、1h後に胃を摘出し、ストレス胃損傷実験の場合と同様に処理し、胃体部に発生した粘膜損傷部分の潰瘍指数 (ulcer index, mm) を求め検体WSPをHCl-ethanol投与30分前に経口投与し、溶媒投与の対照群との比較を行った。

Indomethacin 損傷実験では、24h絶食したDonryu系雄性ラット(体重200g前後)にindomethacin 30 mg/kg皮下投与し、6h後の胃体部に発生した胃粘膜損傷部分の面積をエリアカーブメーターを用いて測定し、潰瘍指数 (ulcer index, mm^2) を求め、対照群と

の比較を行った。

水迷路学習能の実験では、Morrisの方法に準じ、13週令の老化促進モデルマウス (SAM) を用いて、水面下1 cm になるように25°C前後の水を張った円筒の水槽とSAMが回避できるプラットホームを壁から25 cm 離れたところに設置し、壁に3ヶ所 (赤, 青, 白) に標識させた装置を使用した。SAM 検体 WSP を30 mg/kg 投与前に遊泳させた後、更に WSP をセルロフライン GCL 2000 m カラムで分画して得た画分G-2, G-3, G-4 の各3画分をそれぞれ3 mg/kg の用量を腹腔内注射してプラットホームに到達する時間 (秒) を測定し、対照群との比較を行った。

統計処理には、実験結果を平均値±標準誤差で表示し、多群間の比較には分散分析を行った後、Dunnett の検定を用い、2群間の比較には Student の t 検定を用いて有意差検定を行ない、5%以下の危険率で有意になった場合を有効とした。

結果・考察

L/P 活性では、WSP 300 μ g/mouse の用量で注射後6, 10, 14日といずれも有意 ($P < 0.05$) に増強し、用量依存的な dose-response curve を示した。プロポリスにはL/P 活性ならびに抗体産生細胞増加作用 (plaque-forming cells=PFC) 等の免疫反応を活性化

させる免疫賦活作用を示すものと思われる。WSP の水浸ストレス負荷およびインドメタシンの胃粘膜損傷モデルには、いずれのモデルに対しても有意 ($P < 0.05$) な予防効果は得られなかった。塩酸エタノールによる胃粘膜損傷に対しては、用量依存的に有意 ($P < 0.05$) な予防効果が認められ、ED₅₀ 値 170 mg/kg po を得た。これは WSP が胃粘膜内の prostaglandin (PGs) の減少による粘膜損傷の発生を抑制する効果を示したことから、WSP には Cytoprotection 作用を有することを示唆するものである。水迷路学習能では、老化促進マウス (SAM) において、WSP ならびにその画分 G-3, G-4 の投与で5日目, 10日目および8日目以後、有意 ($P < 0.05$) に到達時間の短縮を認めた。特に画分 G-4 は、10日以降から WSP 群の到達時間に近づいた。これは、すでにラットの水迷路学習能の実験で認めた如く、脳内の海馬でのコリンアセチルトランスフェラーゼの発現を高めると共に、脳内のグリア活性化に伴った過酸化ストレスから守ってミトコンドリア機能障害を防止して、今回の老化に伴った学習・記憶能の低下を阻止する様に働いたものと思われる。画分 G-2 は多糖類、画分 G-3 および画分 G-4 はフラボノイド類であることを推察し、習熟度の増強に関係するように各有効成分として発現したものと思われる。

Diphosphine 類を含有する抗癌性白金錯体の合成と抗癌効果

大貫 和恵

鈴鹿医療科学大学大学院 保健衛生学研究科 医療栄養学専攻

(指導教員：野路雅英)

序 論

抗癌性白金錯体として始めて抗癌剤として臨床に用いられたシスプラチン (cis-diammine dichloro-platinum (II)) (cis-DDP) は 1969 年に Rosenberg らによりその抗癌効果が発見され、抗癌剤として臨床治療に幅広く使用されている。しかし、シスプラチンは副作用として強い腎毒性があり、腎毒性の軽減された白金錯体の開発が世界各国で精力的に行われている。そこで、本研究ではトランス効果の大きいジホスフィン類を担体配位子 (carrier ligand) とし、ジアミン類は脱離基 (leaving group) として働いている Pt(II) 錯体の合成をした。

方 法

ジアミン類 1, 2-cyclohexanediamine (dach) 及び、ジホスフィン類 1, 2-Bis (diphenylphosphine) ethane (DPPE) と 1, 3-Bis (diphenylphosphine) propane (DPPP) を含有する Pt(II) 錯体の合成をした。新たに合成した各 Pt(II) 錯体の構造を IR スペクトル、CD スペクトルより構造を検討し、³¹P-NMR スペクトルにより構造を決定した。さらに、米国 NCI (National Cancer Institute) の Pt Analog Study Protocol に従って殺細胞効果、抗癌性動物試験を行った。

結 果

ジホスフィン類 及び dach 異性体がそれぞれ P 及び N で Pt(II) に配位結合した平面正方形の構造をとり、*l*-dach は Pt(II) に配位して λ -conformation を、*d*-dach は δ -conformation をとることが確認できた。

in vitro における殺細胞効果において、ジホスフィン類を含有する Pt(II) 錯体全てが L1210 及び L1210/DACH に対して殺細胞効果を示し、また、L1210/DACH に対して交叉耐性はみられなかった。

in vivo の抗癌性動物試験において、[Pt (DPPE) (*d*-dach)] (NO₃)₂ は投与量 50 mg/kg で T/C% 値 140 と明らかな抗癌活性を示し、最も優れた抗癌効果を示した。また、dach 異性体を含有する Pt(II) 錯体で最も優れた抗癌効果を得られたのは *d*-dach を含有する Pt(II) 錯体であることが分かった。

結果からはジアミン類 dach の幾何、光学異性体の差異による顕著な相違は見られず、ジホスフィン類 DPPE や DPPP に依存して変わることから、ジホスフィン類は担体配位子 (carrier ligand)、ジアミン類は脱離基 (leaving group) として働いていることが考えられる。

また、このことから担体配位子を選択することにより、より抗癌効果のある Pt(II) 錯体が開発可能であることを示しているものと考えられる。