

FFT 周波数空間での劣化画像自体を用いた フィルタリングの検討

王丸 愛子

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〕

本研究の目的は、劣化画像自身が元画像およびノイズと相関関係にあることに注目し、劣化画像自体を用いてノイズ除去フィルタリングが可能であるか検討した。

〔方法〕

まず、正弦波に白色雑音を乗せた1次元モデルを作り、これをもってシミュレーションを行った。データ解析には数値解析ソフト“GNU octave”を用いた。正弦波を $\sin(x)$ 、モデルを $B(x)$ とおき、 $B(x)$ をフーリエ変換した結果を $f_b(x)$ とする。 $f_b(x)$ に対し任意の値 I を与えこれをフィルタ係数とし、 $f_b(x)$ に重畳積分してフィルタリングする。求められた値（周波数空間でのフィルタ処理後の値）を $f_i(x)$ とし、この値を逆フーリエ変換を行い、実空間でのフィルタ処

理値とした。このフィルタ処理結果を $F(x)$ とする。 $F(x)$ が $\sin(x)$ にどれだけ近いかを比較するため、相互相関関数 $(\sin \cdot F)(x)$ をとった。相互相関関数の最大値をとり、これを各フィルタの相互相関係数として比較に用いた。この1次元シミュレーションにおいて相互相関係数が高かったフィルタ係数を用い、2次元画像を用いて実際にフィルタリングを行った。

〔結果〕

2次元シミュレーションの結果、コントラストの上昇と低周波領域細部の描出が見られた。相互相関係数の高いフィルタ係数ほどコントラストが上がった。今回の実験では画像自体を加工したフィルタリングの検討であったため、その他既存のフィルタとの併用は行っていない。

慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の要因 ——摂食・嚥下機能との関連について——

太田 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：河村 徹郎)

【はじめに】

慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）とは、様々な要因により肺胞破壊や気管支径の縮小を引き起こし、息切れ、咳嗽や喀痰の増加を主症状とし、進行すると症状の急性増悪を繰り返すことが知られている。COPD において特に問題になるのは急性増悪で患者は呼吸困難に陥り、生命の危機に曝される可能性がある。従って COPD の急性増悪の原因を探ることは医学的に意義が大きい。

今回、COPD 患者の急性増悪の要因として誤嚥性肺炎が重要な役割を果たしていると考え、COPD 患者の嚥下機能を把握し、急性増悪の予測項目を検討するために COPD 患者の嚥下機能を評価し、同年代健常者の嚥下機能と比較検討した。

【対象】

嚥下障害を起こす様な疾患（脳血管障害、頭頸部術後例等）は無く、普通食を摂取し、意識レベルが清明でコミュニケーション可能な COPD 患者 60 例（男性 51 例・女性 9 例、平均年齢：73.05 ± 3.811 歳）と、コントロールとして、肺炎の既往が無く、呼吸器疾患や嚥下障害を起こす様な疾患が無く、嚥下や呼吸に影響する様な薬物を服用していない同年齢層健常高齢者 20 例（男性 6 例・女性 14 例、平均年齢：72.65 ± 3.59 歳）を対象とした。COPD 例は全例とも在宅酸素療法を施行していた。なお、全例において、本研究の主旨や目的、意義、有害事象等を十分説明し、文書による

承諾を受けた。

【方法】

1. 嚥下機能評価は、福地らの嚥下性肺炎の診断と治療（嚥下性肺炎研究会）を参考に①反復唾液嚥下テスト、②簡易嚥下誘発検査、③水のみテスト、④頸部聴診法のパフォーマンステスト 4 項目（嚥下反射の惹起性の評価 2 項目と嚥下運動の協調性の評価 2 項目）を行った。
2. 呼吸機能検査は、電子スパイロメーター HI-701（チェスト®）を使用し、①肺活量、②%肺活量、③FEV_{1.0}、④FEV_{1.0}%、⑤%FEV_{1.0}を測定した。
3. 血液ガス測定は、①pH、②PaCO₂、③PaO₂、④HCO₃⁻、⑤SaO₂を測定した。

なお、安静時及び評価時のリスク管理のために①呼吸数、②脈拍、③体温、④血圧、⑤経皮的酸素飽和度を測定した。また嚥下造影検査は造影剤を誤嚥した場合、COPD 患者は喀出能力が困難である症例が多く、リスクが高いため今回は除外した。

I 群：COPD 患者群と II 群：健常高齢者群に分類し、以上の項目において、両群間でフィッシャーの正確確率検定、対応のある t 検定（有効水準 5 % 未満）を使用し、比較検討した。

【結果】

1. パフォーマンステスト

RSST において平均回数は、I 群：2.2 ± 0.7 回、II 群：2.9 ± 0.8 回で I 群において有意に嚥下回数が少

なかった ($p < 0.005$)。また判定結果はⅠ群：正常 24 名・異常 36 名，Ⅱ群：正常 15 名・異常 5 名でⅠ群において有意に異常が多かった ($p < 0.01$)。S-SPT ではⅠ群：正常 13 名・要検査 18 名・異常 29 名，Ⅱ群：正常 9 名・要検査 8 名・異常 3 名でⅠ群において有意に異常が多かった ($p < 0.001$)。WST, CA は両群間において有意な差は認めなかった。

2. 呼吸機能検査

FEV_{1.0} はⅠ群： $1.23 \pm 0.34\text{L}$ ，Ⅱ群： $2.00 \pm 0.29\text{L}$ でⅠ群において有意に低値を示した ($p < 0.001$)。FEV_{1.0\%} はⅠ群： $51.08 \pm 14.22\%$ ，Ⅱ群： $83.04 \pm 8.20\%$ でⅠ群において有意に低値を示した ($p < 0.001$)。肺活量，%肺活量は両群間において有意な差は認めなかった。

3. 血液ガス測定

PaCO₂ は平均Ⅰ群： $45.42 \pm 6.37\text{torr}$ ，Ⅱ群： $40.10 \pm 3.03\text{torr}$ でⅠ群において有意に高値を示した ($p < 0.001$)。PaO₂ はⅠ群： $73.98 \pm 7.59\text{torr}$ ，Ⅱ群： $79.10 \pm 4.99\text{torr}$ でⅠ群において有意に低値を示した ($p <$

0.005)。HCO₃⁻ はⅠ群： $26.27 \pm 3.83\text{mMol/L}$ ，Ⅱ群： $23.86 \pm 1.96\text{mMol/L}$ でⅠ群において有意に高値を示した ($p < 0.001$)。pH, SaO₂ は両群間において有意な差は認めなかった。

【考察】

COPD における嚥下機能と呼吸機能障害を比較することにより，COPD 群は正常高齢者群と比較し，嚥下機能が著しく低下している可能性が示唆された。嚥下は気道と食道を分ける重要な機能で，この障害により口腔・咽頭内容物や逆流した胃内容物が容易に肺内に侵入する可能性が示唆される。COPD の急性増悪については気道感染が最大の一次性要因であるとされている。従って COPD に摂食・嚥下障害が併発することにより容易に気道感染が生じ，病状の進行や急性に増悪する可能性は十分考えられる。

嚥下障害は COPD の急性増悪の原因の 1 つとして捉え，患者の呼吸機能の管理のみでなく，摂食嚥下機能についても十分把握し，症状の進行及び病状の悪化を未然に防ぐ様に努める必要があると考えられる。

誤嚥性肺炎における各要因の検討 ——嚥下機能評価における一考察——

小久保 晃

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)

【緒言】

高齢化社会の到来により、医療場面のみではなく日常生活上においても高齢化による嚥下機能低下が原因で誤嚥性肺炎・窒息など様々な問題を引き起こす症例も多くなってきた。才藤によれば、「摂食・嚥下障害は臓器レベルの機能障害で、有望な代替臓器が存在しないため、個人レベルの障害である能力障害に直結しやすいという特徴を持つ。よって最初の機能から最終機能帰結を正確に予測して現実的管理法を提示することがより重要である」と述べている。リハビリテーション領域において、特に誤嚥性肺炎は嚥下訓練プログラムを進める上で大きな阻害因子となるが、評価や治療法が未だ確立したものはなく、患者管理を医師・病棟サイドに頼っているのが現状である。誤嚥性肺炎は嚥下性肺炎、吸引性肺炎ともいい、飲食物、異物、気道内貯留物を排除する反射（咳嗽反射）が減弱・消失していて、肺内に吸引して生じる肺炎をさす。佐々木らは誤嚥性肺炎を、食物誤嚥により起こる気道閉塞、胃酸が肺に入り起こる化学的肺炎、口腔内細菌を誤嚥することにより起こる細菌感染、の3つに大別している。今回、嚥下障害患者における誤嚥性肺炎の既往の有無を、Videofluorography（以下 VF 検査）や Videoendoscopy（以下 VE 検査）と理学的及び神経学的検査などの各項目について比較・検討する。

【対象】

60 歳以上で意志疎通可能な坐位が自立している摂

食・嚥下障害患者 50 名（平均年齢：72.1 ± 7.6 歳）。内訳は脳血管障害 42 名（一側性大脳病変 23 名、脳幹部病変 5 名、多発性病変 14 名）、パーキンソン病 3 名、ALS 2 名、頭部外傷 3 名。

【方法】

VF・VE 検査の各項目は、日本摂食嚥下リハビリテーション学会の基準に基づき、誤嚥量、口腔内保持機能、咳嗽反射、静止時の舌骨の位置、舌運動、舌根運動、軟口蓋運動、嚥下反射、咽頭貯留、声門閉鎖、を評価した。理学的及び神経学的検査の項目は随意的咳嗽、咽頭反射、口蓋反射、簡易嚥下誘発試験（以下 S-SPT）、頸部聴診法、反復唾液のみテスト、水飲みテストを原著から各方法に準じて評価した。尚、随意的咳嗽は咳を指示し、咳が十分行える・不十分・不可に分類、咽頭・口蓋反射は咽頭後壁・軟口蓋を湿らした綿棒による触刺激で起こる反応から正常、減弱、消失に分類した。以上を誤嚥性肺炎を既往にもつⅠ群、誤嚥性肺炎を既往にもたないⅡ群に分け、両群を各項目別に χ^2 独立性の検定（有意水準 5 % 未満）で比較・検討した。なお、対象者に目的や意義、有害事象等を十分説明し、文書による承諾を受けインフォームドコンセントを行った。

【結果】

内訳は 50 名中Ⅰ群：22 名（平均年齢：72.5 ± 7.1 歳）、Ⅱ群：28 名（平均年齢：71.9 ± 7.9 歳）。VF 検査は誤嚥量 ($p < 0.025$)、口腔内保持機能 ($p < 0.05$)、

咳嗽反射 ($p < 0.05$), 舌骨の位置 ($p < 0.05$), 嚥下反射 (< 0.005), 咽頭貯留 ($p < 0.01$), 理学的及び神経学的検査は S-SPT ($p < 0.05$), で有意な差を認めた。VF・VE 検査の項目について舌運動, 舌根運動, 軟口蓋挙上, 声門閉鎖, 理学的及び神経学的検査について随意的咳嗽, 咽頭反射, 口蓋反射, 頸部聴診法, 反復唾液のみテスト, 水飲みテストの項目はそれぞれ有意差がなかった。

【考察】

今回, 誤嚥性肺炎を既往にもつ群において嚥下反射, 咳嗽反射の低下, 咽頭貯留, 舌骨の下降, 口腔内保持困難, を認めた。肺炎の既往を有する高齢者は, 嚥下反射の低下があると報告されている。また誤嚥性肺炎を繰り返す症例は有意に咳嗽反射が障害すると報告している。一般的に嚥下は, 消化器としての食塊運搬機能と呼吸器としての咽頭内異物排除機能の2つの機能を持つ。誤嚥性肺炎の要因は咽頭内異物排除機能の低

下と考え, 嚥下反射の低下が, 異物流入による咽頭貯留が起きても嚥下運動が発現せず誤嚥し, 咳嗽反射の低下による十分な誤嚥物の咯出ができないことが誤嚥性肺炎の起因となることが推測される。静止時の舌骨の下降を認める症例において嚥下の際, 喉頭挙上距離が増加し僅かな嚥下機能異常やタイミングのずれで, 誤嚥を起こす可能性が高いと述べられている。舌骨の下降で, 喉頭挙上の総運動時間延長による喉頭閉鎖不全と, 舌根部の下降による口腔内保持困難に陥ることによって咽頭へ唾液や食塊形成不全物の早期流入による咽頭移動時間の延長につながり, 嚥下内圧上昇困難を呈する嚥下効率の低下から誤嚥性肺炎に陥る可能性があると推測される。今後, 誤嚥性肺炎の症例において咽頭期に着目した評価を行うことで, 従来行われている呼吸リハに嚥下・咳嗽反射促進や嚥下に関与する筋の再教育訓練を追加することで, 一層効果的な治療が行えると考ええる。

動脈硬化に対する EF2001 の効果に関する研究

齋藤 睦

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、日本人の主要死因の1位は悪性新生物、2位は心疾患、3位は脳血管疾患である。これら主要死因の心疾患、脳血管疾患の要因として動脈硬化が挙げられる。

近年、日本人のライフスタイルは欧米化しており、身体活動の低下、過脂肪食・過果糖食といった食生活の変化に伴い、動脈硬化の危険性がより高まることは広く知られている。多くの疫学的な研究により、高コレステロール血症は動脈硬化のリスクファクターとして重要とされてきた。しかし、近年高コレステロール血症のみでなく、高トリグリセライド血症や耐糖能障害、高血圧、高インスリン血症などの因子が多数重積した状態が複合リスクファクターとして注目されている。

糖尿病、特にインスリン抵抗性と動脈硬化を併発した場合、治療に用いる薬剤における肝機能障害や白血球減少や、多剤併用による副作用の問題が生じ、複雑な要因により進行するため完治は難しい。そこで今回、副作用がほとんどない天然物質である腸球菌 *Enterococcus Faecalis* の製剤である EF2001 における抗動脈硬化について検討した。

研究方法

雄性 ICR マウス（5週齢）および雄性 KK-Ay マウス（5週齢）共に Control 群、EF2001 100mg/kg 投与群（以下 EF 100mg/kg と表記）、EF2001 400mg/kg

投与群（以下 EF 400mg/kg と表記）に分け、計6群とした。1週間の予備飼育の後、各群に4週間試料を毎日経口投与（1.0mL/kg）した。Control 群には蒸留水を毎日経口投与（1.0mL/kg）した。

投与開始前、および投与開始後1週間ごとに血中グルコース濃度を測定し、眼底採血により得られた血清から総コレステロール濃度、トリグリセライド濃度測定を行った。また、投与開始前、および最終日に眼底採血を行い、得られた血清から SOD 様活性度測定を行った。さらに、投与最終日に心臓採血を行い、得られた血清から KK-Ay マウスにおけるインスリン濃度、アディポネクチン濃度を測定した。

研究結果

マウス血清における投与0週および4週間後の SOD 様活性度は ICR マウス、KK-Ay マウス共に EF 100mg/kg、EF 400mg/kg 両群において Control 群に比較して SOD 様活性度の増加が大きい傾向にあった。ICR マウスでは Control 群に比較して EF 400mg/kg 群において有為な ($p < 0.05$) SOD 様活性の増強が認められた。

また、KK-Ay マウスの EF 100mg/kg 群における血中グルコース濃度の減少傾向が示唆された。ICR マウスにおいて Control 群と比較して EF 100mg/kg 群では投与1週目において有為な ($p < 0.05$) 血中グルコース濃度の低下が認められた。さらに、KK-Ay マウスの Control 群に比較して、EF 100mg/kg 群、EF

400mg/kg 群のインスリン濃度は低い値を示した。

KK-Ay マウスでは Control 群の総コレステロール濃度が増加していることに比較して EF 100mg/kg 群, EF 400mg/kg 群共に総コレステロール濃度の減少傾向が見られた。特に KK-Ay マウスにおいて Control 群と比較して EF 400mg/kg 群の投与 4 週目の総コレステロール濃度に有為な ($p < 0.05$) 差が認められた。

KK-Ay マウスでは Control 群のトリグリセライド濃度が高値を示していることに比較して EF 100mg/kg 群, EF 400mg/kg 群共にトリグリセライド濃度の減少傾向が見られた。特に KK-Ay マウスの EF 100mg/kg 群ではトリグリセライド濃度の有為な ($p < 0.05$) 減少が認められた。

アディポネクチン濃度は, KK-Ay マウスの Control 群に比較して, EF 100mg/kg 群ではアディポネクチン濃度の増加傾向が顕著であった。

結論

本研究において EF2001 摂取によりスーパーオキシドラジカルが消去され, アディポネクチン分泌能低下が抑制されることでインスリン抵抗性が改善することが明らかとなった。また, インスリン抵抗性の改善により, コレステロール濃度, トリグリセライド濃度の上昇を抑え, 血中グルコース濃度が低下したものと考えられる。さらに, EF2001 に含まれるガノデランによる血糖値上昇抑制, ステロール, アデノシン, アスパラギン酸による高脂血症に対する作用も考えられる。

よって, EF2001 には動脈硬化の複合リスクファクターである, インスリン抵抗性, 高コレステロール血症, 高トリグリセライド血症, 耐糖能障害, 高インスリン血症の予防, 進行を防ぐ作用を有しており, 動脈硬化に対する効果が期待される。

放射線による IL-2, IL-6, IL-12 及び血液成分の変化に関する研究

竹内 由樹

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：具 然和)

[研究目的]

現在、医療分野において放射線を用いた多くの検査や治療が行われており、それによる様々な影響が懸念されている。放射線による影響には確率的影響と確定的影響の2つに分けられる。放射線が生体に照射されると白血球数が減少するということはよく知られていることであるが、生体の免疫系に影響を与え減少するメカニズムについては詳しく研究されていない。そこで、本研究では、放射線照射後の血球細胞及び IL-2, IL-6, IL-12 の測定を行うことにより放射線による細胞性免疫、液性免疫への影響を検討することを目的とした。

[研究方法]

control 群, 0.5Gy 群, 1Gy 群, 2Gy 群に分類した。1 週間の予備飼育後, 0.5Gy, 1Gy, 2Gy をそれぞれ全身照射した。眼底採血より得た血清から IL-2, IL-6, IL-12 の測定を行った。血球数への影響ではマウスの尾静脈から末梢血液をキャピラリーチューブにて 10 μ l 採取し、自動血球測定器にて血球数（白血球数, リンパ球数, 単球数, 顆粒球数）を照射前日, 3 時間後, 12 時間後, 24 時間後, 3 日後, 7 日後, 15 日後, 30 日後に測定した。IL-2, IL-6, IL-12 についてはヘマトクリット毛細管を用い、マウスの眼底から採血し、得られた血液を遠心分離し血清のみを得た。得られた

血清より, Endogen Mouse IL-2 ELISA Kit, Endogen Mouse IL-6 ELISA Kit, Endogen Mouse Total IL-12 ELISA Kit を使用して測定を行った。

[研究結果]

白血球数では, 0.5Gy 照射群では 24 時間後, 3 日後に有為な減少が認められた。1Gy 照射群では, 3 時間後, 24 時間後, 3 日後に有為な減少が認められた。2Gy 照射群では 12 時間後を除くすべての測定日において有為な減少が認められた。リンパ球数において, 0.5Gy 照射群では, 24 時間後に有為な減少が認められた。1Gy 照射群では, 3 時間後, 24 時間後, 3 日後に有為な減少が認められた。2Gy 照射群では, すべての測定日において有為な減少が認められた。顆粒球では, 0.5Gy 照射群では, 3 日後, 15 日後に有為な減少が認められた。1Gy 照射群では, 3 日後, 15 日後, 30 日後に有為な減少が認められた。2Gy 照射群では, 3 日後, 15 日後, 30 日後に有為な減少が認められた。

IL-2 では, Control 群では照射前日と比較して, 照射 15 日後に 24.6%であったのに対し, 0.5Gy 照射群では 425.6%, 1Gy 照射群では 57.9%, 2Gy 照射群では 199.6%となった。また, 照射 30 日後では, control 群で 96.6%であったのに対し, 0.5Gy 照射群では 383.8%, 1Gy 照射群では 158.7%, 2Gy 照射群では 170.8%となった。

IL-6 では、経 0.5Gy 照射群では、24 時間後、3 日後、7 日後に有為な減少が認められた。1Gy 照射群では、7 日後、30 日後に有為な減少が認められた。2Gy 照射群では、24 時間後に有為な減少が認められた。

IL-12 では、0.5Gy 照射群では、30 日後に有為な減少が認められた。2Gy 照射群では、3 日後、15 日後、30 日後に有為な減少が認められた。

[結論]

本研究により、1) 放射線の影響によりリンパ球等

の血球成分は早期に影響を受ける。2) IL-2 は 0.5Gy という低線量の放射線では、放射線ホルミシス作用により産生が増強する傾向がある。3) IL-6 は、放射線の影響により、産生量が低下する。しかし、0.5Gy では IL-6 の産生量は早期に上昇する傾向がある。4) IL-12 は放射線により減少する傾向であるが、低線量放射線ではむしろ、産生量が増加する傾向がある。以上より、放射線を被ばくした早期では液性免疫が優位に働く傾向があり、時間とともに細胞性免疫が優位に働く傾向があることが認められた。

放射線に対する Saponin の免疫増強効果および 抗酸化作用に関する研究

玉野 弘一郎

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：具 然和)

〔研究目的〕

癌に対する治療法として外科的療法，化学療法，放射線療法などがある。その中で放射線治療は侵襲性が少なく，臓器保存という利点もあり，疼痛に対する緩和療法としても用いられるが，その副作用が問題とされる。その副作用の中でも免疫低下は大きな問題になっている。その他の治療法として東洋医学や温熱療法などの代替療法があり，その中に天然物質の有効成分を用いた代替療法がある。天然物質は一般に副作用が少ないとされ，その薬理効果には様々なものがある。免疫を増強，調整する効果のあるものもあり，放射線治療時の免疫低下を抑制，体内免疫の早期回復が期待できる。本研究ではこの天然物質からの有効成分である Saponin の効果を検討した。

Saponin はステロイド，トリテルペンの糖配体で，親水性，親油性をともに持つため，界面活性を示す。Saponin は経口投与での毒性はないと確認されており，肝保護効果，血糖上昇抑制効果，抗糖尿効果，血清脂質の改善などの効果があると報告されている。

そこで本研究では，これらの様々な効果を持つ Saponin について，免疫担当細胞である白血球数，その分類であるリンパ球，顆粒球，単球の数の変化の測定，および T リンパ球についての解析を行うことで免疫増強効果について，活性酸素を除去する SOD 様活性度の測定を行うことで抗酸化効果についての検討

を行った。

〔研究方法〕

粉末状の Saponin を蒸留水に懸濁し投与物とした。濃度は 500mg/kg とした。5 週齢の雄の ICR マウスを用い，1 週間の予備飼育後，実験を開始した。実験群は，Control 群，Saponin 群，2Gy 単独照射群，2Gy + Saponin 群とし，各群 10 匹とした。胃ゾンデを用いた強制経口投与にて毎日行い，実験終了まで続けた。投与開始 2 週間後に放射線照射群のマウスに X 線を 2Gy 全身照射を行った。血球数への影響ではマウスの尾静脈から抹消血液をキャピラリーチューブにて 10 μ l 採取し，自動血球測定器にて血球数（白血球数，リンパ球数，単球数，顆粒球数）を経時的に測定した。SOD 様活性はヘマトクリット毛细管を用い，マウスの眼底から採血し，得られた血液を遠心分離し血清のみを得た。SOD Activity Detection Kit を用いて，NBT 還元法による血清中の SOD 様活性を測定した。T リンパ球の解析はマウスの心臓より採血を行い，血液凝固防止のためヘパリン処理し，溶血，洗浄後，染色し解析を行った。測定時期は非照射群では投与 4 週間後，照射群では照射 15 日後とし，処理は全血法を用いて行った。T リンパ球サブセットの解析はマルチカラーフローサイトメトリーシステムを用いて，血液中の T リンパ球 CD マーカー CD4⁺，CD8⁺ の測定を

行った。

[研究結果]

血球数への影響について、非照射群では、両群の血球数の変化に大きな違いは見られなかった。照射群では、白血球数、顆粒球において照射 12 時間後に、Saponin 投与群が単独照射群に対して有為な高値を示した。

SOD 様活性度の測定について、Saponin 投与群の SOD 様活性度はほぼ一定の値を示し、Saponin の投与が SOD を活性化させるとはいえない。Saponin 投与群の安定した SOD 様活性度は、安定した抗酸化能を保持し、Saponin によって酸化ストレスの上昇が抑えられたと推察できる。

T リンパ球の解析については CD4⁺ 細胞、CD8⁺ 細胞の数をみると、非照射群の細胞数は、どちらの CD4⁺ 細胞、CD8⁺ 細胞ともに Saponin 投与群がわずかに control 群より高い値を示した。照射群の細胞数においても、CD4⁺ 細胞、CD8⁺ 細胞ともに Saponin 投与群が単独照射群より高い値を示した。

[結論]

Saponin は血球数への影響は認められないが、T リンパ球の影響があり、Th 細胞を増加させることによる免疫増強効果があることが確認された。また酸化ストレスの抑制による抗酸化作用があることが示唆された。

活性化リンパ球移入療法とマイルドハイパーサーミアの併用による抗腫瘍効果に関する研究

福永 香苗

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：長谷川 武夫)

緒言

我が国の死亡率の第一位は悪性新生物であり、現在の日本では疾病患者3人に1人はがんにより亡くなっている。男女計の部位別がん死亡率は肺がんが最も多く、5年生存率が低いという特徴がある。がんの治療方法としては、手術療法、放射線療法、化学療法、内分泌療法、免疫療法、温熱療法など多様な方法が用いられる。

これらの治療の中で、免疫療法の種類にはNK細胞療法、NKT細胞療法、CTL療法、LAK療法、樹状細胞療法、活性化リンパ球移入療法、 $\gamma\delta$ T細胞療法、NKT細胞療法、腫瘍細胞ワクチン療法などが挙げられる。

今回、免疫療法に併用する治療として、温熱治療を用いた。温熱療法（ハイパーサーミア）とは腫瘍部を生理的な温度より高い42℃～44℃に加温すると選択的に腫瘍組織に温熱損傷が発生することを利用した治療法である。また、温熱に免疫賦活作用があることが報告されている。温熱治療の中で42℃以下の温度による加温をマイルドハイパーサーミアという。

本研究では免疫療法の一種である活性化リンパ球移入療法にマイルドハイパーサーミアを併用した場合の抗腫瘍効果について検討した。

実験方法

LLC 肺転移癌 (1×10^6 cells/0.05me/mouse) を C57BL/6J マウスの大腿部に担瘤させ、コントロール群、免疫療法単独群、温熱療法単独群、温熱+免疫療法併用群の各処理の違いによる抗腫瘍効果、体重変化、末梢血中血球数測定、肺転移度合測定、癌原発巣（担瘤部）および肺領域のマクロファージ浸潤度合測定、リンパ球浸潤度合測定を行った。

結果

免疫療法、温熱療法を単独処理することにより腫瘍成長遅延が認められ、温熱+免疫療法併用群ではより相乗的な腫瘍成長遅延が認められ抗腫瘍効果が観測された。

免疫単独群はコントロール群と同程度の体重増加を示したが、温熱単独群と温熱+免疫療法併用群では温熱処理する際、20分～30分間マウスの四肢を固定し身体の動きを制御したことによるストレスにより体重増加の抑制が見られた。

白血球数、リンパ球数の変化においてコントロール群と比較して免疫療法単独群、温熱療法単独群、温熱+免疫療法併用群ではリンパ球数の減少が認められ、顆粒球数の変化についてはコントロール群と比較して温熱療法単独群、温熱+免疫療法併用群で顆粒球数の減少が認められた。しかし、単球数についてはコント

ロール群と比較して免疫療法単独群, 温熱療法単独群, 温熱+免疫療法併用群の全群で差が認められなかった。

転移度合について組織切片を調べると, コントロール群と比較し免疫療法単独群, 温熱療法単独群では転移抑制が認められ, さらに温熱+免疫療法併用群では相乗的に転移抑制が認められた。

F4/80 抗体による組織に対するマクロファージの浸潤度合について, コントロール群と比較して温熱療法単独群, 免疫療法単独群ではマクロファージの増加が認められ, 温熱+免疫療法併用群では相乗的なマクロファージの増加が認められた。

Lue4 抗体による組織に対する T リンパ球の浸潤度合について, コントロール群と比較して温熱療法単独群, 免疫療法単独群ではリンパ球の増加が認められ, 温熱+免疫療法併用群では相乗的なリンパ球の増加が認められた。

結語

活性化リンパ球移入療法は抗 CD3 抗体によりリンパ球を活性化させ, IL-2 により増殖された抗原非特異的 T リンパ球による治療法である。その作用機序としては培養された T 細胞から産生されるサイトカインによる免疫調節作用を主とすると考えられ, 腫瘍抗原に特異的に働く CTL を主として誘導するものではないと考えられる。一方, 温熱療法は腫瘍に刺激を与えることにより幹細胞が腫瘍に集まり, 集まった幹細胞の一部が樹状細胞になりさらにその一部が CTL になることにより腫瘍部の CTL の割合が増加するメカニズムがあると考ええる。よって, 増殖してくる T リンパ球は腫瘍抗原特異的でないので腫瘍抗原特異的な CTL の割合を増加させる温熱療法と併用することで効果が高まったことが, 本研究により示唆された。

栄養欠乏状態におけるラジカル肝障害と その防御に対する研究

福山 晃朗

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：長村 洋一)

【目的】

栄養状態の健康におよぼす影響は、「医食同源」の言葉に待つまでもなく非常に良く知られた事実である。実際に、いわゆる先進国といわれている国の人と発展途上国といわれている国の人の平均寿命の大きな違いの原因はその国の衛生状態と栄養状態の2つの因子に大きく依存している。栄養状態が悪くなると体力が低下し、疾患に罹患しやすくなることは良く知られている。それは、感覚的にも良く理解できるが、詳細についてはまだ明らかになっていないことが多い。そこで、私は栄養状態が低下したときに、疾患に罹りやすくなる原因を明らかにすることを目的として実験を企画した。

栄養状態が悪いと言ってもそこには様々なことが考えられる。私はマウスを糖質、蛋白質、脂質の三大栄養素が欠如した状態にし、そこへ負荷をかけることによる影響をモデルとして考えた。栄養状態の低下しているところへの負荷としては活性酸素種ラジカルによる障害を与えることとした。それは、近年、種々疾患の多くの原因が最終的には活性酸素のようなラジカルによるということが明らかになっているからである。私の専門とする診療放射線領域の放射線障害も種々疾患の原因と言われているが、これも大きな原因は局所に発生させられるラジカルによっていることはよく知られている。活性酸素ラジカルを発生させる

原因は先の放射線を始め、薬剤からストレスまで非常に多種多様であるが、私は生体内のミクロゾームによりラジカルを生成することで良く用いられている四塩化炭素による薬物肝障害を用いることにした。

そこで、私はマウスを給餌状態と絶食状態にして、四塩化炭素を投与して肝障害の発症レベルに大きな差が認められる四塩化炭素濃度を検討し、その条件下でラジカル肝障害誘発マウスを作製し、三大栄養素とラジカル消去能を有する抗酸化ビタミンがどのように関与するかを明らかにすることを目的として実験を行った。

【方法】

①肝障害の指標であるトランスアミナーゼ（AST, ALT）の測定方法の確立とICR系雄性マウスを用い、給餌状態と絶食状態で24時間飼育し、その後1, 5, 10%の四塩化炭素(CCl_4)を腹腔内投与、24時間後に10%ネンブタール麻酔下で腹部を開腹後、血液を採取し血清AST, ALT活性を測定した。②ICR系雄性マウスを用い、各栄養素（通常餌（CE-2）、糖質、蛋白質、脂質及びグルコース）を摂取させた群と絶食群を作り、24時間後に1% CCl_4 を投与した。24時間後、10%ネンブタール麻酔下において血液を採取し、血清AST, ALT活性を測定した。③ICR系雄性マウスを用い、40mg/kg BWのビタミンC(V.C)群、ビタミン

E(V.E)群, β -カロテン群, 対照群 (NaCl, オリーブ油) を9時から3時間毎に4回経口投与し, 24時間後に1%CCl₄を腹腔内投与, 再び9時から3時間毎に4回各種ビタミンを投与した。24時間後, 10%ネンブタール麻酔下において血液を採取し, 血清AST, ALT活性を測定した。

【結果】

① AST, ALT 活性の測定は, 通常 NADH の吸収の減少を Rate Assay することによって行われているが, 私の研究室はその装置がなく測定ができないので, 酵素活性を INT 比色法によって測定する方法を考案し反応時間, 酵素量等について検討を行った結果, 280IU/L までは反応速度に直線性が認められる比色法の条件を決定した。肝障害が発症する CCl₄の濃度について解析をしたところ, CCl₄が1%のとき給餌状態では肝障害は発症していないが, 絶食状態ではかなり重症な肝障害を発症することが判明した。③各栄養素の効果について解析した結果, 1% CCl₄投与により通常餌群では, 対照群と同様で血清AST, ALT活性の上昇は認められなかった。また, 絶食群と比較して各栄養素群はやや肝障害を抑制する傾向が認められたが, 通常餌群と比較した場合は非常に弱かった。一方, グルコース単独で摂取させた場合は, 血清AST, ALT活性において通常餌群や対照群とほぼ同じレベルまで顕著に抑制し, その差は有意であることが認められ, 肝障害発症を強く抑制していた。④抗酸化ビタミンの

効果について解析した結果, β -カロテン投与群では対照群である通常餌群に比べて, 血清AST, ALT活性は有意に低下していた。また, V.E投与群では通常餌群に比べると血清AST, ALT活性とも低下傾向を示したが, 有意な差は認められなかった。一方, V.C群では通常餌群に比べて, 血清AST, ALT活性は有意に抑制されていたが, β -カロテンほど強くはなかった。

【考察】

疾患に対して抵抗力のある状態を保つためには, 三大栄養素をバランス良く摂取することが重要であるが, 特にすぐにエネルギー源として働くグルコースが強く肝障害発症を抑制することが明らかになった。また, 抗酸化作用をもつ β -カロテン, V.C, V.Eは, ラジカル障害で肝障害を引き起こす過程に作用して肝障害を抑制している可能性が考えられる。また, 抑制効果に差が認められた原因として, 各ビタミンの体内分布が異なり, そのことに起因して作用機序が相違すると考えられる。

以上のように, 今回私は, 栄養が欠乏状態にある時に発症するラジカル肝障害とその防御に関する実験を行い, 絶食状態のマウスは1% CCl₄という極めて低濃度で重症の肝障害を発症すること, そしてそれはエネルギー源となるグルコースおよび抗酸化ビタミンがある程度抑制されることが明らかになった。

芋焼酎粕のもろみ抽出アミノ酸原料によるマウスに対する 育毛促進効果に関する研究

松島 裕樹

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：長谷川 武夫)

【目的】

近年の日本人の脱毛，はげ，毛髪の減少などが以前と比べ増加傾向にあると言われている。毛髪は大人になっても再生を繰り返す特徴的な組織で，加齢とともに衰えるため，髪質，髪量を改善するものが望まれており，最近毛髪再生に関するメカニズムも明らかにされつつある。毛母細胞や毛胞色素細胞の源の幹細胞枯渇が老化に伴う薄毛や白髪現象に関与するとも言われ，毛髪を生み出す毛胞には幹細胞が複数存在するため，再生医療としての可能性が示唆されている。また，実験動物の背部に全損欠損創を作らせ，再上皮化させ，毛胞を再生させた育毛効果，毛胞の再増殖，発毛，育毛サイクルの研究が数多くなされている。しかし再生機序が完全に解明されているとは言えないのが現状である。また今回，焼酎はそのブームとあいまって消費量が年々増大しており，副産物である焼酎粕の有効利用が熱望されている。同種のものには，日本酒の酒粕があり，これは血圧上昇抑制作用，コレステロール抑制，肝機能障害抑制などの効果があり，化粧品分野では美白目的での応用がよく知られており，酒粕については粕漬けなどに利用されほとんど全てが消費されている。一方，焼酎粕はコレステロール低下作用，血栓溶解作用，がん細胞増殖抑制作用，肝臓障害抑制作用，オロチン酸によって誘導される脂肪肝抑制作用など各種機能的性が報告されているものの，利用度は低く，肥

料，飼料に使われるのが主で有効利用されていると言えないのが現状である。近年は環境保全のことを考える事が数年前に比べ日常的になっている。そこで，本研究は焼酎粕の機能性と焼酎粕の有効利用目的として，もろみ抽出アミノ酸原料によるマウスの育毛促進効果を検討した。

【方法】

ICR 系雄性マウス（4 週齢）と C3H 雄性マウス（4 週齢）は日本 SLC ㈱から購入し，予備実験として ICR 系雄性マウス（4 週齢）を用い，検体を Control，直接塗布，経口投与に分け行った。次に C3H 雄性マウスを用い，検体を Control，直接塗布，経口投与，直接塗布＋経口投与に分け実験を行った。また本実験で用いられるもろみ抽出アミノ酸原料の成分分析も行った。

【結果】

ICR 系雄性マウス（4 週齢）と C3H 雄性マウス（4 週齢）ともに 1 週目から Control と比較して顕著に毛の伸びがみられた。

本実験に用いた育毛剤の糖，ウロン酸，たんぱく質の各含有量はそれぞれ carbohydrate (19.19) + uronic acid (11.05) + protein (14.96) = 45.17%であった。

【結論】

皮膚塗布により局所表面血液量の増大によると思われる効果のため毛成長の促進が惹起されたものと考え

られた。

また、経口投与時には皮膚の毛様内の微小循環並びに栄養状態を改善した結果、育毛促進されたものと考えられた。これらの結果から育毛増強効果が期待でき

る可能性が示唆された。今回はマウスに対して実験を行ったが、育毛効果の期待できるものであることが強く示唆され、毒性のない事から今後は人への臨床実験を行いその可能性を見出したい。

水溶性プロポリス（WSP）と乳酸球菌 EF-2001 の Sarcoma-180 における抗腫瘍効果と延命効果に関する研究

三宅 泰士

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】

プロポリスは、ミツバチが生成する膠状の物質であり、樹木の葉や木の芽などから集められた花粉や樹液などといった材料とミツバチ自身の唾液などが主成分である。プロポリスはミツバチの巣の内壁を補強するとともに、巣の中を殺菌し清潔に保つ働きを有しており、古来から人間の民間薬としても利用されている。主成分はクマル酸をはじめとするフラボノイド、フェノール性有機酸類、テルペノイドなどであり、プロポリス中に含まれる成分は予防、治療目的として生体機能に対して有効な天然物であると報告されている。また、プロポリスは黒色腫、ヒト乳癌細胞、ヒト神経芽腫細胞やラット・グリオーマ細胞に対して成長阻害作用やアポトーシス誘導作用を有する事で知られている。

乳酸菌は、発酵によって乳酸を生産する最近の総称で、ヨーグルト、乳酸菌飲料、漬物、などの健康食品の製造に利用されている。また、一部の乳酸菌はヒトの腸などの消化管（腸内細菌）や女性の膣内に常在しているが、病原性はほとんどなく、むしろ他の病原微生物から生体を守り、恒常性維持に役立っていると考えられている。このことからプロバイオテクスとしての乳酸菌製剤や健康食品、プレバイオテクスと呼ばれる乳酸菌の消化管での増殖を特異的に促す製剤や食品なども開発されており、健康増進を目的とした利用も

行われている。ここで今回、種多様な生理学的、あるいは薬理学的な効果を有するブラジル産プロポリスと乳酸球菌 EF-2001 についての ICR 系マウスにおける抗腫瘍効果と延命効果について検討した。

【方法】

Sarcoma-180 (10^6 cells/mouse) を ICR 系 5 週齢雄性マウスの右鼠頸部皮下に移植後、水溶性プロポリス（以下 WSP という）と EF-2001 の混合試料を投与し、35 日後に腫瘍を摘出後、腫瘍抑制率を算出した。Sarcoma-180 (10^6 cells/mouse) を ICR 系 5 週齢雄性マウスの腹腔内に移植後、各群全てのマウスが死亡するまで投与を続け、全てのマウスが死亡した後、延命効果を判定した。

【結果・考察】

水溶性プロポリス（WSP）、乳酸生産菌由来加熱死菌体粉末 Enterococcus Faecalis 2001（EF-2001）それぞれの抗腫瘍効果において両者を混合させ、皮下注射を行った実験では抗腫瘍効果が見られた。腫瘍抑制率に関しても同じ事が言え、WSP + EF-2001 混合物（1 : 1）400mg/kg 皮下注射での投与群では 60% 以上の高い腫瘍抑制率が得られた。延命効果についても同様に WSP、EF2001 単独投与では延命効果は得られなかったが、混合したものでは 200g/kg、400mg/kg 双方とも延命効果が見られる結果となった。

腫瘍性への賦活には主にリンパ球が関与し、T 細胞及び B 細胞を増加させ、免疫反応を活性化することで二次的に腫瘍を抑制するものと考えられ、がん細胞への直接作用のほか、宿主を介する作用が大きく作用したものと考えられる。また、皮下投与によって高い抗

腫瘍効果が認められたのは、WSP による免疫賦活作用と EF-2001 の有する免疫増強作用とが相乗的に作用し、サイトカインなどの産生が促進されたことで、顕著な抗腫瘍効果が発揮されたと示唆される。

非侵襲的温度計の開発

宮原 雄太

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〉

比較的低い温度 (40 ~ 45℃) によって抗腫瘍効果が発生することは古くからわかっていましたが、当時は加温方法、温度測定方法、副作用などが十分に検討されずにいた。しかし、近年にはいって、温熱装置の開発、温度測定、温熱による殺細胞効果、温熱による血管生理学などの研究が開始され、臨床応用されて良好な成績が報告されている。

温熱治療は 42.5℃ 以上に加温した場合に治療効果が高く、1℃ の変化で温熱療法は顕著に増強する。そのため温度測定は温熱療法において重要となる。従来行われてきた温度測定は、熱電体温度計やサーミスタなどの温度計を直接患部に刺入するというものであるが、これは患者に対して侵襲的なために、かなりの苦痛をあたえてきた。また温度計に付着した腫瘍が転移したり、正確に刺入していないために十分な治療効果が得られない等の欠点もあった。本研究は非侵襲的に高周波電流を体外コイルで検出して、深部温度の測定を試みた。

〈原理〉

温熱療法において、一般的には熱電対などの温度センサーを患者の加温部やその周辺に数本刺入し、加温部の温度測定が行われている。しかし、このような侵襲的温度測定は、患者に疼痛や傷をつけることになる。毎回の温熱治療に対して非侵襲的温度測定に経時的に測定できれば、疼痛を避けながら多回数の温熱療法が可能となる。

非侵襲的温度計は、加温体内に流れている高周波電流から発生する磁界を、コイルアンテナにより信号として検出するので、患者を傷つけることなく非侵襲的に温度測定ができることが利点である。RF 電流による加温は高周波電流が多く流れる場所の温度が高く、高周波電流は磁界を発生させるので、その磁界をコイルで測定することによって 2 次元的に非侵襲的に温度分布を把握できると考えられる。

〈使用機器〉

高周波加温装置 THERMOTRON-RF8 (山本ビニター株式会社、発振周波数 8MHz, 最大出力 1500W), サーマグラフィ JTG6200 型 サーマビューア (日本電子データム株式会社), サーマグラフィ表示モニター JUM-1483AE (MITSUBISHI, 定格電圧 100V, 定格消費電力 71W), TRUE RMS MULTIMETER (FLUKE), 電磁波制御材 フィルテックノバ EM-1000 (日本ペイント, 厚さ 130μm), 5% 寒天入り筋組織等価ファントム (29 × 32 × 20cm, 寒天粉末 5%・食塩 0.25%・アジ化ナトリウム 0.05%・蒸留水 94.7%)

〈実験方法〉

① 29 × 32 × 20cm のファントムの両側にコイルアンテナをスキャンさせるためのレール (アクリル製) を置き、1cm ごとにスキャンさせながら非侵襲的に高周波電流分布の測定を行った。寒天ファントム上下を加温電極で挟み、加温電極間に高周波電力を加えて温熱処理を行った。加温中、1cm 間隔でコイル

アンテナをスキャンしていきながら測定を行った。
測定を複数回行った後にサーモグラフィによって
ファントム内部の2次元温度分布を測定した。

- ②寒天ファントム内に鉄心（10cmの長さ，太さ1cm
径）を埋め込み，実験1と同様に実験を行い，ホッ
トスポットの検出を試みた。実験2も測定を3回
行った後にサーモグラフィによって寒天内部の温度
分布を測定した。

〈画像再構成法〉

- ①一様な物質中の（各サイズの加温電極による）2次
元電解分布を計測し記憶させる。
②ホットスポットがでるデータを同一条件で計測す
る。
③①のデータから②のデータを差し引く（ホットス

ポットの位置検出）。

- ④③のデータから得られた画像を①で得られた画像に
加算する。

- ⑤一様な物質の中にホットスポットが加算されて画像
を表示する。

〈考察〉

今回の結果より，非侵襲的温度計は課題が残っては
いるが，臨床への応用が可能だと考えられる。

今後の課題として①ホットスポットが測定方向に二
つ並んだ場合に，両方のホットスポットを検出する方
法を考える。②今回のコイルアンテナでは指向性が低
いため，より指向性のあるアンテナを開発する必要が
ある。以上の問題点が解決すれば，本法による非侵襲
的温度モニターは臨床上有用となる。

光干渉断層画像における内境界膜および内節・外節接合部の自動抽出法に関する一提案

八木 利樹

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：奥山 文雄)

近年、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) の発明により、網膜や黄斑部、視神経乳頭部分の断層を非接触・非侵襲に画像化することが可能となった。一方、網膜疾患の診断においては内境界膜および内節・外節接合部間の網膜層が変形・破損した場合の黄斑形態の変化を定量的に評価することが重要とされている。そのため、現在ではこれらの網膜疾患における評価方法として、内境界膜と内節・外節接合部の厚みを OCT 画像により計測する方法が用いられている。

一方、これら内境界膜や内節・外節接合部を自動的に抽出するシステムも市販化されつつある。しかし、OCT 画像はスパイク状やスペckルノイズを多く含むため市販ソフトによる抽出精度は低く、臨床評価として用いるためには、医師が抽出結果を手作業で修正しなければならない。そのため医師への負担の増加や主観的評価が問題となっている。

そこで、本研究では OCT により撮影された網膜断層画像から内境界膜ならびに内節・外節接合部を自動抽出することにより、網膜の厚みを計測する診断支援システムに対する検討を行った。ここでは、一次微分フィルタと2値化、ならびに細線化を用いた内境界膜および内節・外節接合部の抽出法を提案し、その有効性に対する検討を行った。本実験では、提案手法に関する検討を行うため、実際の病院で撮影された OCT

画像 40 枚 (健常例、疾患例各 20 枚) を用いて評価実験を行った。実験では、提案手法により抽出された結果と目視により抽出された内境界膜と内節・外節接合部との差が平均で 5pixel、すなわち 0.03mm 以下の場合、正しく抽出されたと定義し、抽出率を算出した。実験の結果、提案手法を用いた場合、内境界膜および内節・外節接合部の抽出率 62.5% を得ることができた。この値は必ずしも高い値ではないが、本手法における問題点を改善することにより、より抽出率を向上できると考えられる。そこで、提案手法における抽出率の向上のため、提案方法において網膜層を抽出するための処理を追加した。追加された処理では、まず、2値化、モルフォロジカル演算およびラベリング処理を行うことにより、OCT 画像から網膜層部分を抽出する。この網膜層を抽出した結果を用いて提案手法を適用することで内境界膜および内節・外節接合部を抽出することとした。また、本研究では追加処理の有効性について基礎的検討を行うため、追加実験を行った。追加実験の結果、提案方法における問題点が追加処理によって改善されたことにより、内境界膜および内節・外節接合部の抽出率 75% を得ることができた。また健常例の OCT 画像に対しては、100% の抽出率を得ることができた。この結果より、提案方法の改善することにより、抽出精度が 10% 以上向上することができた。

超音波（US）によるアディポネクチンを選した脂肪分解のメカニズムに関する研究

山川 秀樹

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：具 然和）

〔研究目的〕

糖尿病，高脂血症，高血圧や動脈硬化疾患が増加の一途をたどっている。平成 19 年度の国民健康・栄養調査結果では糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人。糖尿病の可能性が否定できない人は約 1,320 万人，合わせて約 2,210 万人と推定された。高血圧症有病者は約 3,970 万人。正常高値血圧者は約 1,520 万人，合わせて約 5,490 万人と推定された。また，腹部周囲，の増大，高トリグリセロイド濃度血症，低 HDL コレステロール濃度血症，高血圧，高血糖の 5 項目のうち 3 項目以上を満たすものをメタボリックシンドロームと呼び，2008 年 4 月からメタボ検診の義務化が始まった。これら増加の背景には運動不足や過栄養による体脂肪の蓄積がある。その基盤である脂肪細胞について分析は十分といえなかった。しかし，近年基礎研究が飛躍的に進歩した。なかでもアディポサイトカインは重要な概念の一つである。

糖尿病において治療や予防の基本は食事療法，運動療法である。特に日本人糖尿病の大部分を占めるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性が根源である 2 型糖尿病は糖代謝，脂質代謝ならびにその他の代謝全般に及ぼす影響をとらえた食事療法が行われる。これらの治療法は数年間持続し続けることが重要であり，家族や指導者の精神的サポートが必要となる。また，薬物による治療もあるが低血糖症など副作用が問題と

なっている。よって，より簡単で持続することが可能な治療法，予防法の開発が必要である。また，アディポネクチンとインスリン抵抗性が密接に関係していることが報告されている。

本研究で用いた超音波の条件は周波数 517kHz，強さ $110\text{mW}/\text{cm}^2$ の特殊な微弱超音波を用いた。この微弱超音波は交感神経を介することなく局部のノルアドレナリンを分泌させレプチンを増加また，白色脂肪細胞の $\beta 3$ -アドレナリンレセプターを刺激し，脂肪分解を促すと言う報告がある。

以上のことから本研究では，肥満・糖尿病モデルラットに超音波を照射し，血液中のアディポネクチン濃度，レプチン濃度を測定し超音波による脂肪分解のメカニズムを検討した。また，総コレステロール濃度，トリグリセライド濃度を測定し脂肪分解効果を検討した。

〔研究方法〕

研究装置は SONIC SLIM SOLEIL（株式会社三輪サイエンス）を用いた。照射方法は周波数 505 ～ 525kHz，20 分 / 1 日で週 5 回を 8 週の間，超音波を照射した。ラットの尾静脈よりヘマトクリット毛細管へパリン処理 D. A. 1.5-1.6mm（フナコシ）により超音波照射 0 週間後，2 週間後，4 週間後，6 週間後 8 週間後に採血をし，得られた血液を毛細管遠心分離機（KUBOTA 3100）により遠心分離し血清のみを得た。

得られた血清を用いて、以下のアディポネクチン濃度、レプチン濃度、総コレステロール濃度、トリグリセライド濃度の測定を行った。

[結果]

ラットの血清におけるアディポネクチン濃度の測定結果は非照射群における Control 群と超音波を照射した US 群では有為差は見られなかったが照射 2 週間後に高値をしめした。また、レプチン濃度の測定結果は Control 群と US 群では照射 4 週間後、照射 6 週間後に有為な差が見られた ($p < 0.01$)。

ラットの血清における総コレステロール濃度測定結

果は Control 群に比べ US 群において常に高い値を示した。また、トリグリセライドの測定結果は Control 群と US 群では有意差は見られなかったが照射 2 週間後に低値を示した。

[結論]

微弱超音波を照射することによりノルアドレナリンの分泌が促され白色脂肪細胞の $\beta 3$ - アドレナリンレゼプターの作用しホルモン感受性リパーゼを活性化し脂肪細胞の脂肪分解及び燃焼が促進されと考えられる。

2 型糖尿病マウスの運動におよぼす *Momordica charantia* 果実（ニガウリ）の影響

川田 雄義

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：三浦 俊宏）

〈目的〉

九州や沖縄では、ニガウリが糖尿病に効果があると、古くから民間薬として用いられてきた。これまでニガウリの血糖低下作用を検討し、インスリン抵抗性の改善により血糖を低下させることを報告した。また、2 型糖尿病の治療には食事療法と運動療法が大切である。しかし、ニガウリと2 型糖尿病の運動との併用効果については検討されていない。そこで、2 型糖尿病に対するニガウリ (*Momordica charantia*) と運動療法との併用効果について検討した。さらにその詳細として AMP 活性化タンパク質リン酸化酵素 (AMPK) について検討した。

〈方法〉

2 型糖尿病モデル動物である KK-Ay マウスに、蒸留水で溶解したニガウリ水抽出物 (MC) 20mg/kg 体重あたりを1日1回連続5週間経口投与した。またトレッドミルにて1日1回120分間運動させ、投与前、および投与後1週間ごとに、眼窩より採血し血糖値を測定した。トレッドミル運動の条件として速度 5m/min、傾斜 7%で行った。実験群はコントロール、MC、運動、MC + 運動で行った。また5週間後に血漿インスリン値の測定および、グルコース負荷試験を

行った。

次に MC の血糖低下機序を検討するため、MC 投与後の AMPK 発現量を検討した。

〈結果および考察〉

MC + 運動群は2 型糖尿病モデル動物である KK-Ay マウスの血糖値を1週以降低下させた。また MC + 運動群は MC 群と運動群の両群に対し、4 週から5週においてさらなる血糖値の低下が認められた。このことは、MC + 運動がそれぞれの単独よりも有効であることを示している。また5週間後に血漿インスリン値は MC + 運動群がコントロール群、MC 群、運動群と比しいずれも有意な低下を示した。このことは、高インスリン血症が改善されたと考えられる。

KK-Ay マウスにおいて MC 投与の骨格筋における AMPK 量を測定するとリン酸化された AMPK の発現量が有意に増加した。このことは AMPK が活性化され、これにより、筋肉におけるブドウ糖の取り込みが促進し、血糖値を低下させると考えた。

結論として、MC と運動療法の併用は、末梢のインスリン抵抗性の改善と AMPK の活性化により、血糖を低下させることが示唆された。本研究は、MC と運動療法の併用が有効であることを示した。

乳類摂取の血糖値に対する作用の研究

牧野 志保

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)

【目的】

乳は、ホ乳類が子供のために与える理想的な食物である。タンパク質・脂質・乳糖・カルシウム・リン・ビタミンをバランスよく含んでいるため、子供の成長と発達に重要かつ有効であり、さらに成長した個体の生命維持にも重要なものである。牛乳中のタンパク質の生理的作用としては、これまで、疫学的な調査から循環器系の疾患や免疫機能との関連が研究されており、血圧を下げる、あるいは免疫機能促進による感染症の予防などが確認されている。しかし現段階では、生活習慣病に対する乳の機能性に関してはほとんど報告がない。そこで本研究では、乳の機能性を探索するため、生活習慣病の中でも患者数が増加傾向にあり、ひとたび発症すると治療が困難で重大な合併症を引き起こすことが多いとされる、糖尿病（2型糖尿病）の観点から、乳類摂取と血糖値との関係について検討を行った。

【方法】

正常マウス（ICR マウス）と2型糖尿病マウス（KK-Ay マウス）を、それぞれ、乳投与群（全脂粉乳・脱脂粉乳・ヤギ乳）・コントロール群に区分し、スクロース負荷試験を行い、血糖値の比較を行った。健常者においては、食パンとともに牛乳、ヤギ乳、低脂肪牛乳、低脂肪ヤギ乳を摂取し食後血糖値の検討を行った。

また、本学的女子学生に、食事摂取頻度調査を実施し、乳類摂取量と空腹時血糖値および、赤血球中のヘ

モグロビンの糖化による産物で検査前の1～2ヶ月の血糖値が反映される、ヘモグロビン A_{1c} の関連性についての検討を行った。

さらに、小腸における二糖類分解酵素である α -グルコシダーゼの活性に乳が与える影響を検討するため、乳の阻害活性を測定した。

【結果】

ICR マウスにおいて、コントロール群よりヤギ乳投与群の血糖値が低下傾向を示し、120分後に有為差が認められた。KK-Ay マウスにおいては、60分後にヤギ乳投与群、90分後にヤギ乳投与群、脱脂粉乳投与群、120分後にはすべての乳投与群においてコントロール群より有為な血糖値の低下が認められた。健常者においては、コントロール群より牛乳摂取群、低脂肪牛乳摂取群、ヤギ乳摂取群の血糖値が食パン摂取後30、60分で有為に低値を示し、また牛乳摂取群、低脂肪牛乳摂取群、ヤギ乳摂取群の濃度-時間曲線下面積もコントロール群と比較し有為に低値を示した。食事摂取頻度による調査では、乳類摂取量が目標量以上群で空腹時血糖値およびヘモグロビン A_{1c} が有為に低値を示し、乳類摂取量とヘモグロビン A_{1c} の間には負の相関が認められた。また、乳類の中でも牛乳摂取量が100g以上群で空腹時血糖値、ヘモグロビン A_{1c} ともに有為に低値を示した。また、乳には α -グルコシダーゼ阻害活性があり、阻害は濃度依存的であった。

【考察】

本研究から、健常者においては、食パンとともに乳

を摂取すると、乳を摂取しなかった場合よりも血糖値が有為に低下したため、牛乳、低脂肪牛乳、ヤギ乳は、食後血糖上昇抑制作用を有することが示唆された。また、女子大学生における食事摂取頻度調査より、乳類摂取量が空腹時血糖値およびヘモグロビン A_{1c} の低

下に関与することが示唆されたため、若い頃に習慣的に乳を摂取することは、糖尿病予防に寄与する可能性が示唆された。今後、追跡調査を行い、糖尿病予防につながるかを検討していく必要がある。