

# 国際社会医学講座／法医学・人類遺伝学領域

## 1. 領域構成教職員・在職期間

准教授	島田 一郎	平成20年1月-
特命助教	鈴木 史子	平成26年4月-
客員教授	松木 孝澄	平成26年4月-
客員教授	松井 一裕	平成19年6月-

## 2. 研究概要

### ● 研究概要

Paraquat の誤飲事例、人工呼吸器管理時のルートの繋ぎ間違い事例等の司法解剖に於いて、瀰漫性肺胞傷害 (Diffuse alveolar damage: DAD) の発症が認められた。この DAD の発症には、事件後に施された高濃度酸素を用いた人工呼吸器管理の関与も推測された。これは、救急医療で頻繁に経験する病態でもある。高濃度酸素曝露に基づく DAD の発症機序に関しては未解明な部分も多く、酸素中毒 (Oxygen poisoning) の予後の改善のためにも分子レベルでの病態生理の解明が望まれている。

マウスを高濃度酸素 (酸素濃度 100%) マウス飼育装置内で飼育すると、マウスは4～5日後に DAD に基づき死亡し、肺胞壁に肺硝子膜を認めた。

マウス (C57BL/6J) を高濃度酸素マウス飼育装置内で3日間飼育すると、HE 染色で顕著な変化を認めないが、免疫染色では Galectin-3 (anti-apoptotic lectin) を発現した炎症性細胞の増加を認めた。これは apoptosis の進行を示唆するものと考えられた。

一方、mRNA の発現は以下のような時系列的変化を示した。“CCN family” の Cystein rich protein 61 (CYR61) および Connective tissue growth factor (CTGF) の mRNA 発現は有意に増加した。これらの誘導は、血管新生などの器質化過程の進展を示唆した。また、Surfactant-associated protein C (SFTPC)、Cytochrome P450 2f2 (CYP2F2)、Tight junction (細胞間接着装置) を構成する Claudin 1 (CLDN1)、Membrane-associated zonula occludens (ZO-1) 等の mRNA 発現の有意な減少は、肺胞虚脱への進展を示唆した。更に、Lysozyme (LYZS) の mRNA 発現の有意な減少は、免疫の破綻を示唆しているものと考えられた。

更に、Myelocytomatosis oncogene (c-Myc) の mRNA 発現の上昇は、apoptosis の進行を裏付けた。高濃度酸素状態が肺組織に於ける活性酸素の生成を誘導し、活性酸素によって誘導された c-Myc が更なる活性酸素を発生させ、上記のような mRNA 発現の変化を誘導していると推定した【Int J Legal Med 122(5):373-383, 2008】。

尚、上記の研究成果は、Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) による normalization のデータおよび生データからの解析結果である。その後、 $\beta 2$ -microglobulin ( $\beta 2M$ )、Ribosomal protein: large P2 (RPLP2)、および Importin 8 (IP08) での normalization によるデータでも、上記と同じ結果であることを確認した【Int Legal Med 11: 151-154, 2009】。

以上の in vivo の研究を踏まえて、現在は培養細胞も使って、DAD の病態解明を進めている。

### ● キーワード

法医学, 呼吸器の医学, 高濃度酸素曝露, 瀰漫性肺胞傷害

### ● 業績年の進捗状況

【9th International Symposium on Advances in Legal Medicineにて発表】

【Title】

Signaling networks of diffuse alveolar damage (DAD) induced by oxygen poisoning

【Result and Discussion】

(1) c-Myc and Bax overexpression means progression of apoptosis, which brings about a malignant cycle of reactive oxygen species (ROS) production; (2) inflammatory cells such as macrophage are related to c-Myc expression of diffuse alveolar damage (DAD) induced by hyperoxia exposure; and (3) multiple apoptotic pathways seem to be involved in decreases in levels of mRNAs for SP-A and SP-C, in turn causing the serious risk for pulmonary collapse.

【第36次 日本法医学会中部地方会にて発表】

【演題】高濃度酸素曝露肺傷害における、c-Myc シグナル伝達系の解析

【結果と考察】

以上の結果から、高濃度酸素曝露肺における DAD 発症機序について下記のことが示唆される。

- (1) 高濃度酸素曝露により、活性酸素種が発生する。
- (2) (1)に伴い、線維芽細胞では c-Myc signal 活性化と apoptosis 誘導が起こる。
- (3) (1)に伴い、肺胞上皮細胞では intrinsic apoptosis signal 経路の活性化が起こる。
- (4) (1)～(3)による細胞・組織の破綻が、DAD 発症原因の一つとなっている。
- (5) SP-A および C の発現抑制は、高濃度酸素曝露に基づく肺胞虚脱の原因の一つである。

● 本学の理念との関係

進化の過程で、現在、私共は酸素濃度 21% の環境の中に適応して生存している。しかし、実生活に於いては酸素濃度の急激な変化に遭遇する場合がある。具体的には、窒息などによる低酸素濃度状態、医療行為による高濃度酸素曝露状態などである。本研究は、これらを想定した実験系を構築して分子レベルでの情報を得ることを目的としている。本研究から得られた知見は、酸素濃度の急激な変化に遭遇した場合の予後の改善の一助となり、本研究は、本学の理念である『人々が健やかに暮らせるための科学と技術に関する世界的水準での教育・研究を推進』に沿うものである。

3. 研究実績

区 分		編 数		インパクトファクター（うち原著のみ）	
		2009～2014 年分	2014 年分	2009～2014 年分	2014 年分
和文原著論文		4	0	—————	—————
英文論文	ファーストオーサー	6	0	12.323 ( 12.323)	0.000 ( 0.000)
	コレスポ ンデ ィング オーサー	5	0	10.990 ( 10.990)	0.000 ( 0.000)
	その他	8	2	15.330 ( 15.330)	4.849 ( 4.849)
	合計	14	2	27.653 ( 27.653)	4.849 ( 4.849)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

1427001

+T. Itoh, F. Suzuki, +I. Sugimoto, +T. Hibi, +K. Matsuo, \*Y. Fujii, +A. Taketo, +H. Kimoto: Overexpression, purification, and characterization of *Paenibacillus* cell surface-expressed chitinase ChiW with two catalytic domains. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 78, 624-634,

2014.04, #1.206

### 1427002

+S. Iho, F.Suzuki, +J.Maeyama: CpG Oligodeoxynucleotides as Mucosal Adjuvants. Human Vaccines & Immunotherapeutics., 11 (3) , 755-760, 2015.03, #3.643

## (2) 和文：論文等

### b. 総説

### 1427003

\*稲井 邦博, \*法木 左近, 島田 一郎, \*木村 浩彦, \*西島 昭彦, +木戸 尚治, \*内木 宏延: Ai から死後画像学への展開. Innervision, 30 (1) , 47-50, 2015.01

### c. その他研究等実績（報告書を含む）

### 1427004

+伊保 澄子, 島田 一郎, 鈴木 史子, \*久保田あゆみ, +前山 順一: 経鼻投与ワクチンの有効性に対する喫煙の影響—タバコ主流煙抽出物による形質細胞様樹状細胞媒介性 Th1 免疫の抑制. H 25 年度喫煙科学研究財団研究年報, 2014.06

## (B) 学会発表等

### (1) 国際学会

#### a. 一般講演（口演）

### 1427005

島田 一郎, \*鈴木 史子: Utility of magnetic resonance imaging (MRI) in autopsy imaging (Ai), 9th International Symposium on Advances in Legal medicine (第 98 次日本法医学会学術全国集会), 2014.06, 福岡, ISALM Abstract, 68 (1) , 82, 2014.05

### 1427006

島田 一郎, \*鈴木 史子: 水中死体に於ける、胸水生化学検査の有用性, 第 98 次日本法医学会学術全国集会 (ISALM), 2014.06, 福岡, 日本法医学雑誌, 68 (1) , 223, 2014.05

#### b. 一般講演（ポスター）

### 1427007

島田 一郎, \*鈴木 史子: Signaling networks of diffuse alveolar damage (DAD) induced by oxygen poisoning, 9th International Symposium on Advances in Legal medicine(第 98 次日本法医学会学術全国集会), 2014.06, 福岡, ISALM, 68 (1) , 128, 2014.05

### (2) 国内学会（全国レベル）

#### a. 一般講演（口演）

### (1327008)

\*米田誠, \*井川正道, +清野千恵子, \*川谷正男, \*畑郁江, \*前田浩幸, \*小坂 浩隆, \*東間正人, 松木孝澄, \*和田有司: 福井大学遺伝診療部の現状と課題, 第 58 回日本人類遺伝学会, 2013.11, 宮城

### 1427008

\*西島 昭彦, \*法木 左近, \*稲井 邦博, \*飯野 哲, 島田 一郎, \*木村 浩彦: ブタ心臓における死後の MRI 画像の変化について, 第 70 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2014.04, 横浜市

### 1427009

\*木村 哲也, \*中西 泰造, \*川野 貴久, \*八幡 えり佳, \*山田 直樹, \*森田 浩史, \*小淵 岳恒, \*嶋田 喜充, 島田 一郎, \*林 寛之, \*寺澤 秀一: 高齢者の心肺蘇生に合併した肋骨損傷—死後 CT による評価, 日本救急医学会総会, 2014.10, 福岡市, プログラム・抄録集, 25 (8), 416, 2014.08

#### 1427010

鈴木 史子, +J.Maeyama, +S.Yamamoto, +S.Iho: A novel phosphodiester oligodeoxynucleotide containing palindromic CpG motif as a mucosal adjuvant stimulates plasmacytoid dendritic cell-mediated Th1 Immunity., 第 43 回日本免疫学会, 2014.12, 京都, 日本免疫学会総会・学術集会記録, 43

### (3) 国内学会 (地域レベル)

#### a. 一般講演 (口演)

#### 1427011

島田 一郎, \*鈴木 史子, \*坪田 悦子: 高濃度酸素曝露肺障害における c-Myc シグナル伝達系の解析, 第 36 回日本法医学会学術中部地方集会, 2014.10, 愛知, 第 36 回日本法医学会学術中部地方集会 講演要旨集, 2014.10

## 4. グラント取得

### (A) 科研費・研究助成金等

区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間 (年度)	金額 (配分額)
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C) (一般)	高濃度酸素曝露肺傷害に於ける c-Myc シグナル伝達系の解析	島田 一郎	鈴木 史子	2014	1,690 千円
学内競争的資金	その他	結核菌 DNA 結合タンパク質による TLR9 活性化の増強機構	鈴木 史子		2014	300 千円

### (B) 奨学寄附金

受入件数	1 件
受入金額	2,500,000 円

## 5. 産業・社会への貢献

### (A) 国・地域等への貢献

#### (1) 審議会・委員会・公益法人・会社等への参加状況

区分	機関・委員会の名称等	役職	氏名	期間
国	敦賀海上保安部, 敦賀海上保安署	鑑定人	松木 孝澄	1996~2014
国	敦賀海上保安部, 福井海上保安署 (三国海上保安署)	鑑定人	松木 孝澄	1996~2014
国	敦賀海上保安部, 小浜海上保安署	鑑定人	松木 孝澄	1996~2014

国	福井家庭裁判所	鑑定人	松木 孝澄	1997～2014
国	福井地方検察庁	鑑定人	松木 孝澄	2002～2014
国	文部科学省科学技術政策研究所	科学技術専門家ネットワーク専門調査員	松木 孝澄	2003～2014
国	福井地方裁判所	鑑定人	松木 孝澄	2003～2014
国	敦賀海上保安部, 敦賀海上保安署	鑑定人	島田 一郎	2008.01～
国	敦賀海上保安部, 福井海上保安署	鑑定人	島田 一郎	2008.01～
国	敦賀海上保安部, 小浜海上保安署	鑑定人	島田 一郎	2008.01～
地方自治体	福井県, 福井県警察医会	顧問	松木 孝澄	1996～2014
地方自治体	福井県, 福井県警察歯科医会	顧問	松木 孝澄	1996～2014
地方自治体	福井県, 福井県警察本部	鑑定人	松木 孝澄	1996～2014
地方自治体	石川県, 石川県警察本部	鑑定人	松木 孝澄	1997～2014
地方自治体	富山県, 富山県警察本部	鑑定人	松木 孝澄	1997～2014
地方自治体	石川県, 石川県警察本部	鑑定人	島田 一郎	2008.01～
地方自治体	富山県, 富山県警察本部	鑑定人	島田 一郎	2008.01～

## (2) 社会人等への貢献及び学校等との連携・協力による活動

区分	活動名・活動内容	主催者・対象者等	氏名
講演・セミナー 一等	福井地方検察庁 法医学研修会, 法医学研修会	福井地方検察庁, 専門職業人, 30人	松木 孝澄
講演・セミナー 一等	死体検案研修 見学実習 (非常勤講師), 法医解剖見学実習	国立保健医療科学院, 専門職業人, 3人	松木 孝澄
講演・セミナー 一等	福井県警察学校 検視実務専科授業, 検視と法医解剖	福井県警察学校, 専門職業人, 30人	松木 孝澄
講演・セミナー 一等	福井県警察学校講義 (非常勤講師), 検視実務専科 法医学講座Ⅱ (解剖事例・内因性急死など)	福井県警察学校, 専門職業人, 12人	島田 一郎
講演・セミナー 一等	福井県警察学校における講義, 法医学について	福井県警察学校, 専門職業人, 11人	島田 一郎

## (B) その他業績

<ul style="list-style-type: none"> <li>島田 一郎: 法医解剖検査, 法医学検査・研究の指導, 福井県警察本部刑事部科学捜査研究所職員への技術・研究指導, 2008.01～</li> <li>島田 一郎: 司法、行政、新法による解剖および鑑定, 司法、行政、新法による解剖 123 体、鑑定 123 回, 2014.04～2015.03</li> </ul>
--