

た。SDT 治療前と治療後（4 週後）に同一部位付近の組織生検を行い、癌性リンパ管症の量的減少を認めた。

症例 2 . 直腸癌再発症例で血中 CEA 値の上昇を伴う仙骨前局所再発病巣（図 1）に対し SDT を施行した。主訴は両下肢痛であった。SDT による副作用は認められず、治療終了日より 2 ヶ月間は両下肢痛の明らかな軽減を認め、麻薬鎮痛剤の使用の中止が可能であった。1 ヶ月後の血中 CEA 値は低下したが、2 ヶ月後には再上昇した。この症例には SDT の反復治療が必要と考えられた。

症例 3 . 血中 CA19 - 9 値の上昇を認める切除不能直腸癌病巣に対し SDT を施行した。主訴は下腹部痛であり、人工肛門造設がなされていたため便秘の問題はなかった。SDT による副作用は他の症例と同様に認めなかった。下腹部痛は変化なく臨床症状の改善は認められなかった。血中 CA19 - 9 値の減少も認められなかった。



図 1 . 直腸癌局所再発の MRI 像
矢印は再発病巣を示す。

おわりに

pf を使用した SDT を従来の治療法で効果を認めない癌症例に臨床応用した。SDT の副作用は、何ら認められなかった。抗腫瘍効果は、3 例中 2 例に認められた。効果を認めた 2 例において SDT の反復治療が可能であれば、さらに治療効果が期待できることが示唆された。

発表論文

- 1 . 山下裕一、黒肱敏彦、甲斐良樹、渡辺建詞、立花克郎、白日高歩。胃癌細胞株に対するポルフィマーナトリウムを用いた音響化学療法の基礎的検討 - 温度と光の及ぼす影響について - 。超音波医学、25 : 607 612 (1998)
- 2 . 山下裕一、白日高歩。悪性腫瘍に対するフォトフィリンの音響化学的効果。超音波 TECHNO ,14 : 47 50 (2002)
- 3 . 山下裕一、甲斐良樹、白日高歩。音響抗癌剤増強作用 - medicina , 37 : 448 451 (2000)
- 4 . Yamashita Y., Kai Y., Shirakusa T.: Clinical use of photodynamic therapy for patients with cancer. STATE OF THE ART: ULTRASONICS IN MEDICINE 1274 (Itoh, K. ed.), Elsevier, pp.169-1749 (2004)
- 5 . Yamashita, Y. Cell-killing effect by sonodynamic therapy in vitro and their clinical use for patients with cancer. Therapeutic Ultrasound (Haar G.R. and Rivens I. ed), American Institute of Physics, pp.88-90 (2004)

り潰瘍化した患部に適用するのに理想的な柔らかさになった。

表1 GM軟膏の調製

0.1%GM ointment	10 g	10 g	10 g	10 g
Macrogol ointment	10 g	10 g	10 g	10 g
Glycerol	-	10 g	30 g	80 g
Total weight	20 g	30 g	50 g	100 g
Form	Solid	Solid	Solid	Semisolid
State	Hard	Hard	Hard	Soft

GM : gentamicin sulfate

2. 特殊製剤中のゲンタマイシンの品質評価

特殊製剤中のGM含量を経時的に蛍光偏光免疫測定法により測定した。測定試料は軟膏上部、中部、底部の3カ所を用いた。試料を10倍量の0.1Mリン酸緩衝液(pH8.0)で希釈し、3000rpm、10分遠心し、上清中のGM濃度をTDX-Gentamicin「Abott」で測定した。

表2 特殊製剤中のGM含量の経時変化(5 保存)

Layer	Time after preparation			
	Day 0	Day 7	Day 14	Day 28
	GM concentration [$\mu\text{g/g}$]			
Upper	108	95	132	112
Middle	108	116	111	122
Lower	102	108	122	128

GM : gentamicin sulfate

表2に示すように調製後4週間経過しても、特殊製剤中のGM濃度は均一で、含量の低下は認められなかった。

冷所保存した特殊製剤の微生物汚染の有無を経時的に検討した。特殊製剤調製に用いた乳鉢と乳棒は、80%エタノールで消毒して用いた。特殊製剤中の細菌の検出は、軟膏を35、24~72時間、血液寒天培地、ブロムチモールブルー培地、チオグリコレート培地で培養してBio Merieux自動検出器で行った。また、真菌の検出は、軟膏を30、10日間、サブローデキストロース寒天培地で培養して顕微鏡で行った。

その結果、4週間経過しても、細菌や真菌は検出されず、微生物汚染を受けていないことを確認した。

3. 特殊製剤とメトロニダゾールの投与方法

患者へ医薬品についての情報を与え、インフォームドコンセントを得た上で、メトロニダゾール250mgを1日2回、10日間内服し、潰瘍化した患部にGM-マクロゴール-グリセリン軟膏を塗布した滅菌ガーゼを包交し、1日1回交換した。

4. 特殊製剤の臨床評価

GMは、腸球菌に対して0.39~6.25 $\mu\text{g/mL}$ 、緑膿菌に対しては25 $\mu\text{g/mL}$ 以下で効果があるとされている。GM軟膏やGMクリームは、無傷の皮膚からは吸収されないが、火傷等の患部からは容易に吸収される。また、GMクリームの方がGM軟膏より大量に速やかに吸収される。本研究で、特殊製剤中のGM含量は、100 $\mu\text{g/g}$ であり、抗菌作用を示すのに十分であろうと考えられた。

特殊製剤とメトロニダゾールを投与して3日後、患部からの悪臭は消失した。

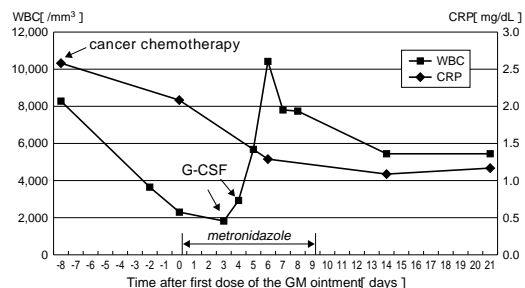


図1 乳がん患者の白血球(WBC)やC反応蛋白(CRP)レベルの経時変化

図1に示すように、患者は、特殊製剤の投与開始8日前に、シクロホスファミド500mgと塩酸エピルピシン50mgの癌化学療法が施行されている。感染症マーカーである白血球(WBC)

やC反応蛋白（CRP）レベルをモニターした。モニターすることにより、シクロホスファミドやメトロニダゾールの副作用として白血球減少があるので、その副作用発現も調べることができる。シクロホスファミドやメトロニダゾールによる白血球減少が確認されたので、特殊製剤の投与開始3日目と4日目に顆粒球刺激因子製剤（G-CSF）であるレノグラスチム100 μ gが投与された。その結果、急激な白血球レベルの上昇が見られ、14日後頃から一定の値になった。

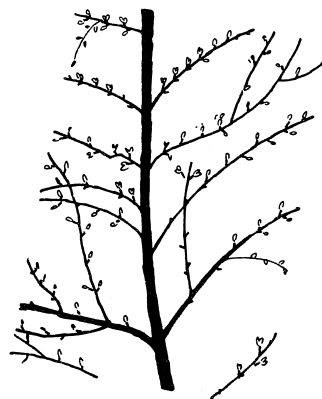
治療期間中、患者、医師、看護師、薬剤師が個々にモニターした結果、観察期間を通して、特殊製剤の投与を中止しなければならない有害反応は認められず、患者は投与開始後26日目に退院した。

おわりに

GM - マクロゴール - グリセリン軟膏製剤は、乳がんによる皮膚潰瘍の二次感染予防に有用であると考えられる。また、本製剤は冷所保存で、少なくとも28日間は安定であるため、用時調製の必要がなく、外来患者においても投与可能な製剤と考えられる。

発表論文

- 1) Kamimura H., Inoue K., Karube Y., Preparation and Clinical Evaluation of Gentamicin-Macrogol-Glycerol Ointment, with Reference to a Case of Malodorous Ulcerated Breast Cancer. *Jpn. Pharmacol. Ther.*, 33 (3): 227-232 (2005)



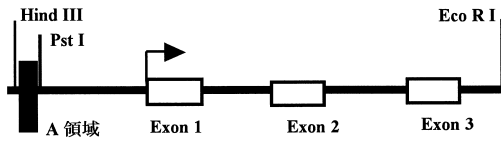
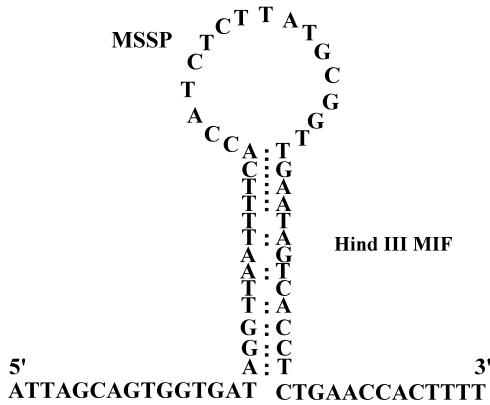


図1 (A) c-myc 遺伝子の構造



(B) Hind III Pst 領域に可能な二次構造

おわりに

従来、DNA複製は、DNAポリメラーゼにより岡崎フラグメントとして複製されることが知られている。しかしながら、その開始点と開始のメカニズムについては未だ不明である。本研究では、ヒトのDNA複製開始点に働く因子を同定し、複製メカニズムの解明に新たな道を切り開く可能性がある。従来、ヒトの複製開始領域は広範囲であり同定が困難と考えられてきた。我々は、自己複製能を有するDNA領域の二次構造から、複製開始領域に働くと考えられる因子を見出した。

最近、ヒトの遺伝子発現や生命現象の研究から、意味をもたないと考えられていた non-coding RNA が遺伝子情報において多彩な機能をもつことが判明した。

なかでも、micro RNA (miRNA) と呼ばれる約21~23塩基からなる small RNA の存在と機能が知られるようになった。図3にそのメカニズムを示している。small RNA は、基本的にはス

(A) Hind III MIF TTATGCGGTTGAATAGTCAC

(B) Gel Shift Assay

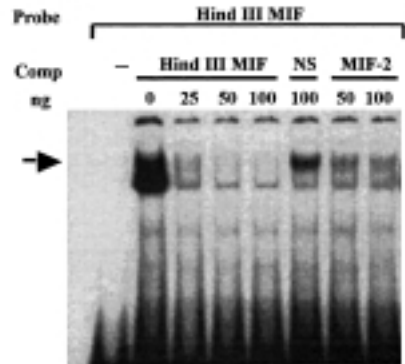


図2 ゲルシフトアッセイ

テム・ループ構造の基本骨格をもち、核内及び細胞質内プロセッシングを経て miRNA となり mRNA に結合し、翻訳レベルで遺伝子発現を調節する機能をもつ。一般的には、遺伝子発現を抑制すると考えられている。我々の見出した新たな DNA 結合認識部位も、ももとの出発

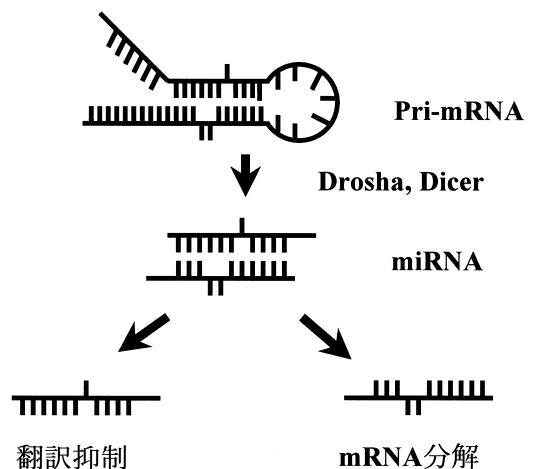


図3 miRNA の分子経路とメカニズム

点が偶然にも miRNA と同じステム・ループ構造を有することから、新たな miRNA として機能している可能性も示唆される。

miRNA の機能については、細胞の分化・増殖・癌化との関係が示唆されているが詳細は未だ不明である。DNA 複製との関係は未だ報告されておらず、本研究により、microRNA と DNA 複製との関係が明らかになれば、今後、がん治療、再生医療の分野、組織の分化の解明等、様々な分野での応用が期待されると考える。



表1 物性値一覧

熱解析物性値		採用値	備 考
密度 (kg / m ³)	廃棄物	1550	不飽和地盤
	基礎地盤(岩盤)	1900	不飽和地盤
比熱 (J / (kg K))	廃棄物	840	不飽和地盤
	基礎地盤(岩盤)	1400	不飽和地盤
熱伝導率 (W / (m K))	廃棄物	0.57	不飽和地盤
	基礎地盤(岩盤)	2.20	不飽和地盤
熱伝達率 (W / m ² K)		15	室外一般値 (10 ~ 25W / m ² K)
外界気温 ()		12.8	地温測定 5 日間、9 時 ~ 17 時の平均気温
地温勾配	全体	2.25	0.5 ~ 1.2m間の地温近似曲線による勾配
	(表層形態)裸地、草地	1.75	"
	(表層形態)廃棄物	6.82	"
1 m 深地温 平均温度 ()	全体	15.2	
	(表層形態)裸地、草地	14.4	
	(表層形態)廃棄物	20.6	

源温度を推定した。熱源等温境界同定解析は、1 m 深地温調査結果に基づき逆解析を行うものであり、地下の発熱源では温度が一定になっていると仮定し、1 m 深地での計測温度を用いて、この等温を同定させることにより有機物の3次元評価をおこなった。3次元モデル作成に必要な物性値は、密度、熱伝導率及び比熱である。また、解析条件として初期地温を与えるためには、1 m 深地温、地温勾配が必要となる。なお、地温勾配を求める際に、地表面温度を考慮した場合、外界温度の影響を大きく受ける可能性がある。このため、より精度のある地温勾配を求めるために、地表面温度の影響を比較的受けない地中間(0.5~1.2m)の地温勾配を採用した。なお、解析上での地表面境界は異相間の熱伝達境界として、物性値は外界気温と熱伝達率を用いた。(表参照)図2に発熱源48以上の分布域を示した。熱源体の深度はGL-10~30mと深層まで分布している。深層に分布する48以上の高温の熱源体は主に上流側(南側)旧谷底部に見られる。旧谷底部には基準改正前の古い廃棄物が埋立処分されており、この影響により地温は上昇しているものと考えられる。

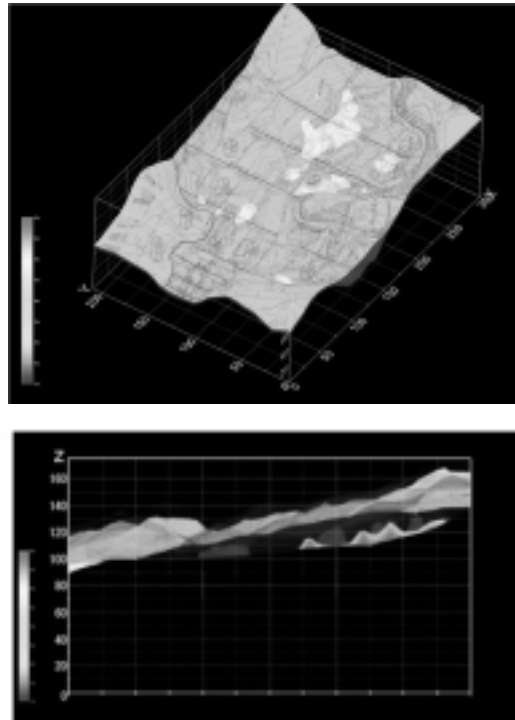


図2 熱源位置(48 以上)

【結論】

ボーリング調査により探査結果の精度確認を行ったところ計算結果とほぼ近似した地温が得られたため本調査は有機物熱源探査方法として有効であることが分かった。今後廃棄物別、地盤状況別比熱等基礎データを集積し、より精度を高めていく予定である。

【参考文献】

竹内篤雄：地すべり地温測定による地下水調査法、吉井書店（1983）

久保司郎、大中幸三郎他：境界積分に基づく物体内の発熱源および荷重の同定、日本機械学会論文集（A編）、54、No. 503（1988）、pp.1329-1334。

