

絵画における独創と伝統（事例研究）

視覚芸術・視覚文化研究チーム（課題番号：043004）
研究期間：平成16年4月1日～平成19年3月31日
研究代表者：浦上雅司 研究員：古川智次

【研究概要】

「絵は人なり」と言う格言があるが、この格言には「優れた絵画作品には作者の個性がそのまま現れるものだ」という考えが潜んでいる。つまり、絵画（ないし美術作品一般）において重要なのは、他とは異なる、その作者特有の表現であり、独創性（オリジナリティ）こそが美術作品の本質なのだという考え方である。しかしながらこうした考えが一般に普及したのは近世以後のことである。「オリジナル」という言葉自体、本来は「原初（オリジン）から存在し続ける」ということで、「他に例を見ない、独創的な」という意味が広まったのは18世紀以後のことである。西欧ではルネサンス以後、伝統の継承と独創性の発揮が個々の画家にとって大きな問題となったが、日本では特に明治維新以後の画家にとって両者の関係を深く考察することは本質的な問題となった。この問題を個別の事例について究明するのが当研究チームの目的であった。

どのように「伝統」を継承し、どのように「独創性」を発揮するかという問題は、絵画に留まらず文学や音楽などあらゆる芸術について本質的なものであり、近世以後、優れた美術家であるほど、（意識的にせよ無意識にせよ）この問題を深く追求して作品という形で自分の回答を提示している。当研究チームでは担当者二人がそれぞれ専門とする領域で、極めて優れた成果を上げた画家、つまり近代日本画における富田溪仙（1879～1936）と、イタリア・ルネサンス

絵画におけるラファエッロ・サンツィオ（1484～1520）における「伝統」と「独創」の結びつきを作品に即して、具体的に究明することを試みた。この共同作業によって近代日本と近世イタリアそれぞれにおける「伝統」と「独創」についての認識の特質を理解し、両地域の代表的画家の個性を浮き彫りにすることを模索した。

【研究成果】

古川 智次

本研究チームにおける私のテーマは、日本の近代絵画史に関する基礎的研究で特に近代日本画の中で特異な位置を占めた富田溪仙に重点を置いた。

- ① 溪仙の再興院展参加（大正3年）に関する研究。当時の文献資料（新聞や美術雑誌）の他、溪仙を再興院展にスカウトした横山大観の溪仙宛書簡、溪仙と同じ京都画壇に属した同世代の日本画家土田麦仙の書簡、および無名時代の溪仙を世に紹介した俳人河東碧梧桐の溪仙宛書簡など未知の資料を精査して、溪仙の後半生を決定した再興院展参加の背景を究明した。
- ② 溪仙の模索時代に関してはこれまでに数本の論考を発表したが、その後、新出資料により新たな事実が判明したので、これについては「溪仙の模索時代」の補遺として『人文論叢』に発表する予定である。
- ③ 溪仙の生涯と画業の全体を把握する意味で溪仙年譜を作成中であるが、これまでの成果を『研究部論集』において発表する予定である。本研

究期間における調査先は、富田家（京都市）、京都府立総合資料館、京都国立近代美術館、京都市立美術館、星野画廊（京都市）、城端資料館、福岡県立美術館、福岡市美術館、福岡県立図書館などである。

- ④溪仙の作品に関する研究の一環として、「沖縄三題」と「御室の桜」についてそれぞれのモチーフとなった沖縄（那覇、首里城、糸満、名護、羽地など）と仁和寺（御室）を調査した。
- ⑤その他、日本の近代絵画史研究の一環として、昭和期における官展系画壇の重鎮として活躍した、福岡県出身の洋画家中村研一の画業について研究した。

浦上 雅司

15世紀末から16世紀初頭にかけて活躍した画家ラファエッロはイタリア・ルネサンスを代表する画家として知られているが、彼は理想の画家として17世紀から18世紀にかけてのイタリア絵画界に極めて大きな影響を及ぼした。特に17世紀のローマ絵画界において彼がこの町に残した数々の作品（ヴァチカン宮殿の「ラファエッロの間」壁画等）は、画家として成功したいと考えてこの町を訪れる若者たちにとって学ぶべき伝統の神髄であると同時に、自らの画業を評価すべき試金石でもあった。

このようにラファエッロを目指して活動した17世紀ローマを代表する画家の一人として中部イタリア、ポローニャ出身のドメニコ・ザンピエーリことドメニキーノを挙げることができる。

当研究員は、このような観点から、ドメニキーノがラファエッロに代表されるローマ絵画の伝統にどのように向き合い、そこから何を獲得し、さらにどのような独自の成果を生み出したかを、特にドメニキーノ初期作品（ヴァチカン絵画館蔵《聖ヒエロニムス最後の聖体拝領》など）に焦点を絞って考察した。

こうした作業を行うに際して、ドメニキーノの師であったアンニーバレ・カラッチの見解な

ども参照し、ドメニキーノのラファエッロに対する姿勢を、同時代ローマ絵画界のより広いコンテクストに位置づけるよう努めた。

【研究業績】

古川 智次

- ①「溪仙の再興院展参加を巡って - 大観、麦僊、碧梧桐との関係 - 」
『福岡大学人文論叢』第37巻第1号 平成17年6月
- ②「昭和のリアリスト中村研一の位置」
『中村研一回顧展』図録 中村研一記念小金井市立はげの森美術館 平成18年10月

浦上 雅司

「近世イタリアにおける絵画叙述の流れとアグッキ」単著 『福岡大学人文論叢』第37巻第3号 pp.1 34、平成17年12月

産業廃棄物を起源とする骨材を用いた 軽量コンクリートの諸性質に関する研究

各種廃棄物の再資源化研究チーム（課題番号：045005）

研究期間：平成16年4月～平成19年3月

研究代表者：椎葉大和 研究員：江本幸雄、木村潤一、本田 悟

【研究概要】

年間廃棄物排出量は、一般廃棄物が約5,000万トン、産業廃棄物が4億トンで、その内の1億トンが建設関連廃棄物とされる。この廃棄物、即ちゴミの処理は、ある意味では現代社会における最も重要な課題と言え、ゴミのリデュース、リサイクル、リユース等に基づいた、しかも実現可能な対策が求められる。そこで、廃棄物の改良・改善に伴って、各種建設用資材としての適用性について検討を行ってみた。

【研究成果】

1) 建設汚泥固化体

建設発生汚泥の再資源化率は70%と低迷しており、リサイクル化は急務の課題である。そこで、水熱処理を行った建設汚泥固化体の細骨材としての可能性についての検討結果から、24N/mm²程度のコンクリート用細骨材としての利用が可能である。又、中性化や耐凍害性の観点から、細骨材体積に関する建設汚泥固化体の置換率は30%程度である。さらに、有効利用の拡大には二次製品への製造・開発も重要である。

2) 低品質フライアッシュ

石炭火力により発生した低品質フライアッシュの有効利用を検討したものである。特に、水結合材比及びフライアッシュ置換率の増大に伴って、暑中環境ではボゾラン反応量の増大による組織の緻密化が生じ、暑中コンクリートの強度の低下の緩和につながる事が判明した。

又、フライアッシュの大量使用に伴うコンクリートの耐薬品性（塩酸、硝酸）に対する強度の減少抑制効果が認められた。

3) フライアッシュ焼成軽量骨材

フライアッシュを原料とした軽量骨材を用いた高流動軽量コンクリートの硬化性状は、施工上問題はないが、フレッシュ性状に関しては施工時に粘性が強すぎる傾向があり、今後解決すべき問題である。なお、水結合材比35%、Ⅲ種フライアッシュ混入率50%までの範囲では、比較的良好な結果が得られた。さらに、コンクリート混練時に絶乾状態の軽量骨材の水分補正を行った軽量コンクリートでは、基本的に流動性状、強度及び耐久性状等は通常の場合に比べ、さほど影響は認められていない。

4) 再生骨材

コンクリート廃材の資源循環を達成するには、これをコンクリートに再使用することが必要となる。しかし、その使用は路盤材等が主であって、構造材等の他の分野での使用はわずかである。その理由としては、①需要と供給の距離的問題、②従来の骨材との価格問題、③骨材の品質問題(JIS化)等がある。特にこの内でも③における品質とJISの問題があり、再生骨材H(JISA5021:2005年3月)と再生骨材L(JISA5023:2006年3月)はJIS化がなされているが、今後、使用量が最も期待されている再生骨材MについてはJIS化は2007年3月に行われたばかりである。そこで、本研究では、コンクリート破砕

時に問題となる発生微粉末（40～50％）を含めた完全リサイクルシステム型の再生骨材の製造は実験室段階を終了し、福岡県産炭値振興センターとの実施準備段階に入っている。現段階での問題点は、品質上から骨材吸水率の抑制が再生骨材 M の予定規準を満足する必要があるが、それ以外の品質に関しては規定値をクリアしていると言える。今後の課題の一つとして、実構造物に近い状況での構造物模型での実験や製造装置や骨材の価格及び需要状況の把握も必要と考えている。

5) ガラス発泡軽量骨材

最近の環境保全の観点から、廃ガラス（空びん）の有効利用として、ガラス発泡軽量骨材の性状及びポーラスコンクリートとして植栽基盤等の二次製品の開発を検討したものである。

ガラス発泡軽量骨材の絶乾密度は0.3～0.8 g/cm³程度で碎石の1/8～1/4程度であるが、吸水率は82～67％で密度によって吸水率は非常に異なっており、最大密度の場合は40～100％（72時間吸水）である。又、ポーラスコンクリートの強度と絶乾密度は比例関係にあり、絶乾密度の小さいものは5 N/mm²、大きいものは20 N/mm²程度で、空隙率と深い関係にあることが認められる。なお、骨材製造時の発生微粉末の有効利用も考えている。さらに、本骨材を用いたポーラスコンクリートの植栽基盤としての適用に関しては、ガラス発泡軽量骨材の保水性とポーラスコンクリートの排水性の両面から屋上緑化植栽基盤としての可能性が高く、今後は植栽用植物の選択の検討等が必要である。

6) 飛灰焼成軽量骨材

都市ごみ焼却灰は、ほとんど埋立処分をされているのが実状である。従って、焼却灰の減容化の手段とし焼成骨材の製造を行った。焼成骨材コンクリートは、碎石の場合に近い強度を有しており、通常の実構造物への使用も十分可能である。なお、焼成骨材に関する土壌汚染対

策法の重金属の規制値に適合し、通水性や保水性からも建設材料への有効利用が可能である。

【研究業績】

- 1) 土井航、本田悟、江本幸雄：各種人工軽量骨材を用いた高流動コンクリートの諸性質に関する研究、土木学会第59回年次学術講演会、pp.951-952、2004
- 2) 森山直貴、濱古賀大、吉里哲郎、江本幸雄：下水峻濊砂のコンクリート用細骨材への有効利用に関する研究、土木学会第59回年次学術講演会、pp.951-952、2004
- 3) 濱古賀大、吉里哲郎、加納雅行、江本幸雄：建設汚泥水熱固化処理品のコンクリート用骨材への適用性に関する研究、土木学会第59回年次学術講演会、pp.470-471、2004
- 4) J.KIMURA,C.JINAN:Effects Axial Force on Deformation Capacity of Filled Steel Tube Columns, The Second International Conference on Steel & Composite Structure, 2004
- 5) 國弘友樹、江本幸雄、原田茂美、吉里哲郎：再生コンクリートの簡易舗装への適用に関する研究、土木学会西部支部研究発表会講演概要集、pp.787-788、2005
- 6) 國弘友樹、吉里哲郎、加納雅行、江本幸雄：水熱処理した建設汚泥固体のコンクリート用細骨材への適用に関する研究、土木学会第60回年次学術講演会、pp.869-870、2005
- 7) 椎葉大和：再生骨材及び再生コンクリート、三重県砂利協同組合連合会第1回研修会、pp.1-16、2005
- 8) 本田悟：再生骨材のJIS化への動向及び最新の製造技術、三重県砂利協同組合連合会第1回研修会、pp.1-13、2005
- 9) 川岸靖、榎尾孝之、倉富伸一、椎葉大和、本田悟：廃ガラスリサイクル製品の開発、福岡県リサイクル総合研究センター報告書、pp.1-195、2006

- 10) 宗佳弘、江本幸雄、尾上幸造、藤田公隆、森光宏樹：再生微粉を造粒した細骨材を用いたモルタルの諸性質、土木学会西部支部研究発表会講演概要集、pp 825 826、2007
- 11) 古賀悠、椎葉大和、本田悟：ガラス発泡体粉末を使用したモルタルの諸性状に関する研究、日本建築学会九州支部研究報告、第46号、pp .125 128、2007
- 12) 本田悟、椎葉大和：ガラス発泡軽量骨材の有効利用に関する研究、日本建築学会九州支部研究報告、第46号、pp .129 132、2007



部分多様体の幾何構造に関する研究

幾何学研究チーム（課題番号：045007）

研究期間：平成16年4月1日～平成19年3月31日

研究代表者：陶山芳彦 研究員：黒瀬 俊、川久保哲、岡松弘子

本研究チームでは、微分幾何学の研究の分野で、特に、共形平坦な超曲面、統計多様体、Kirchhoff 弾性棒について研究した。以下にこの3年間の研究の概要を記す。

【共形平坦な超曲面の研究の概要】

4次元ユークリッド空間内の共形平坦な超曲面は、Guichard net と呼ばれる特別な座標系を持ち、この座標系により、その第一基本量は特別な形に表される。また、この特別な形の計量の共形同値類は、1つの関数を定める事により決まる。論文[1]では、このような共形同値類に対してただ1つ決まる関数を探す1つの方法を提案した。また、以前から知られていた共形平坦な超曲面について、この関数の特徴と超曲面の内的・外的な幾何学的特徴づけを行った。更に、関数の性質が以前から知られていた超曲面のものとは異なるものを見つけ、これらの関数から決まる計量を持つ一連の共形平坦な超曲面を構成をした。

論文[2]では、論文[1]で扱った4次元ユークリッド空間内の新しい共形平坦な超曲面について、その外的な幾何学的特徴を調べた。そして、これらの超曲面は、3次元ユークリッド空間と3次元球面の linear Weingarten surfaces を基として作られることを示し、これらを共形同値類により分類した。

論文[3]では、4次元ユークリッド空間内の共形平坦な超曲面の存在問題は、論文[1]の概要で述べた“Guichard net の存在と同値であ

る”ことを示した。即ち、特別な計量の共形同値類に定まる関数に対し、必ず共形平坦な超曲面が存在する。また、論文[2]で扱った超曲面の内的な幾何学的特徴づけを行い、これらの超曲面の中には3次元 hyperbolic space の linear Weingarten surfaces を基として作られるものが存在することを示した。これは、論文[2]の分類で落としていた超曲面を補ったもので、これにより論文[1]で見つけた(内的・外的な幾何学的特徴を持つ)超曲面の完全な分類が完成した。また、この論文で、共形平坦な超曲面の研究は“メビウス幾何として考察する方が考え易くなる”ということを提案した。

【統計多様体の研究の概要】

この研究では、統計多様体を中心としてアフィン微分幾何およびその応用としての情報幾何の研究を行った。特に、統計多様体の共形射影変形理論、アフィン平均曲率一定の余次元2自己双体中心アフィン曲面の表現公式、正則統計多様体の幾何構造とアフィン超球面の表現公式、アフィン ガウス・クロネッカー曲率一定の曲面の構成法、量子情報幾何とアフィン超曲面論の拡張などにおいてさまざまな成果をあげた(論文[4][5]、口頭発表[2][3][4])

【空間形内の Kirchhoff 弾性棒の研究の概要】

(1)Kirchhoff 弾性棒の具体的表示に関する研究。
3次元定曲率球面・3次元双曲空間内の Kirchhoff 弾性棒を、Jacobi の楕円関数及び楕円積分

を使って具体的な形で求めた。この結果は論文 [6] 及び [7] にまとめている。また、4 次元以上の空間形内の Kirchhoff 弾性棒について、中心曲線が full に埋め込まれているような具体例を構成した。弾性曲線の場合は本質的に 3 次元に含まれてしまう事が分っているので、このような Kirchhoff 弾性棒の存在は、Kirchhoff 弾性棒と弾性曲線の幾何学的性質の大きな違いを表すものである。

(2) Kirchhoff 弾性棒のエネルギー汎関数の解析的性質の研究。一般に、変分問題が扱い易いものであるための解析的な条件として Palais-Smale 条件がある。これが成り立つと、峠の補題が使える、解の存在や安定性等の問題に応用できる。本研究では、3 次元 Euclid 空間内の Kirchhoff 弾性棒のエネルギー汎関数について、周期的な境界条件の下で Palais-Smale 条件が成り立つ事を示した (口頭発表 [5])。この応用として、安定な閉 Kirchhoff 弾性棒の分類問題の解決が期待できる。

【研究業績】

(論文)

- [1] Y. Suyama: Conformally flat hypersurfaces in Euclidean 4-space II, *Osaka J. Math.* **42** (2005), 573-598.
- [2] Y. Suyama: A classification and a non-existence theorem for Conformally flat hypersurfaces in Euclidean 4-space, *International J. Math.* **16** (2005), 53-85.
- [3] U. H. Jeromin and Y. Suyama: Conformally flat hypersurfaces with cyclic Guichard net, to appear in *International J. Math.*
- [4] 黒瀬俊: 統計多様体の幾何学、「21世紀の数学 - 幾何学の未踏峰」(宮岡礼子・小谷元子編)、日本評論社、2004年7月、34-43.
- [5] L. J. Alias, T. Kurose & G. Solanes: Hadamard-type theorems for hypersurfaces in hyperbolic

spaces, *Differential Geometry and its Applications*, **24** (2006), 492-502.

- [6] S. Kawakubo: Kirchhoff elastic rods in the three-sphere, *Tohoku Math. J.* **56** (2004), 205-235.
- [7] S. Kawakubo: Kirchhoff elastic rods in the three-dimensional space forms, preprint.
(口頭発表)
- [1] Y. Suyama: Conformally flat hypersurfaces in Euclidean 4-space, 幾何学唐津・国際研究集会、2005年10月23-26日。
- [2] 黒瀬俊: 定曲率アフィン曲面とその具体的構成の試み、東北大学数学教室談話会 (東北大学)、2004年7月5日。
- [3] 黒瀬俊: 捩れをゆるす統計多様体の幾何、東京都立大学小研究会「微分幾何学と情報幾何学の関わりと展開」(東京都立大学)、2005年1月22日。
- [4] 黒瀬俊: 非固有アフィン超球面の表現公式、短期共同研究「無限可積分系の幾何学的研究」(京都大学数理解析研究所)、2005年8月31日。
- [5] 川久保哲: Kirchhoff 弾性棒のエネルギー汎関数のコンパクト性、福岡大学微分幾何研究会 (於 福岡大学セミナーハウス)、2007年2月1日。

先天性高インスリン血症における K-ATP チャネル遺伝子変異と臨床表現型

膝島細胞症研究チーム（課題番号：046004）

研究期間：平成16年4月1日～平成19年3月31日

研究代表者：大久保久美子 研究員：小野順子、明比祐子、吉田亮子

【研究概要】

先天性高インスリン血症（Congenital hyperinsulinism；CHI）は血糖による調節を逸脱した過剰なインスリン分泌によって深刻な低血糖を来す疾患群である。1995年に原因遺伝子として膵β細胞のK-ATPチャネルの二つのサブユニットSUR1およびKir6.2が報告された。CHIの発症年齢は生後一日目から成人まで広く分布し、低血糖症は若年発症ほど重症である。我々は遺伝子検査を含めたCHIの診断体系の確立を目指し、K-ATPチャネルにおける変異の種類や部位と臨床症状、発症時期との関連や、各遺伝子変異の種類や部位による臨床像の違いを検討した。また、膵全摘出術を施行された症例においては、病変部位における病理組織像と遺伝子変異および遺伝形式との対応について報告した。

【研究の対象と方法】

対象は、CHIの臨床症状を示した25例である。19例は出生直後に低血糖症で発症し、残り6例も7ヶ月以内に発症した。男女比9/16。出生体重3500kg以上の症例は13例であった。いずれの症例も低血糖症に対してブドウ糖持続点滴およびインスリン分泌抑制効果を持つオクトレオチドやジアゾキシドを投与された。薬物療法で血糖のコントロールができず、膵全摘術を受けた症例は11例であった。遺伝子解析の方法は末梢血白血球よりDNAを抽出し、SUR1および

Kir6.2の遺伝子をPCR増幅し、塩基配列を解析した。SUR1は全39エクソンをイントロンとの境界部位を含めて、Kir6.2は1エクソンなので、7つの重複する部分に分割してPCR増幅した。変異のヘテロ接合体の症例については、各々の遺伝子の5'上流転写調節領域約1kbpについても解析を行った。

【研究成果】

- (1)日本人CHIにおける遺伝子変異検出の頻度
25例中18例に遺伝子変異を検出した。このうち16例はSUR1遺伝子変異例、2例がKir6.2遺伝子変異例であった。我々の解析結果では、K-ATPチャネル遺伝子変異検出率は72%であった。それまでの報告において、日本人の同検出率は非常に低く（16%）、日本人CHIの病因遺伝子としてK-ATPチャネル遺伝子の可能性は低いと考えられていた。しかし我々の報告によって日本人においても他の遺伝的集団と同様の頻度（30～50%）でK-ATPチャネルの遺伝子変異が存在することが明らかとなった。
- (2)日本人CHIに認められた遺伝子変異の種類
16例に認められたSUR1遺伝子変異の種類は、ナンセンス変異6例、ミスセンス変異5例、RNA異常スプライシングを惹起するイントロン部位の変異3例、一塩基欠失が1例であった。変異部位はSUR1全域にわたっているが、ミスセンス変異はATP結合部位である二つのnucleotide binding domain, NBD1およびNBD2の

近傍や、膜貫通部位の近傍に存在した。2例に認められた Kir6.2 遺伝子変異の種類は、ミスセンス変異、一塩基欠失、二塩基欠失の各々一種類であった。ミスセンス変異と一塩基欠失は同時に1例に存在し、この症例は複合ヘテロ接合体であった。

(3) 遺伝子変異と臨床像の対応

SUR1 変異ヘテロ接合体のうちナンセンス変異全例および SUR1 変異ホモ接合体例、Kir6.2 複合ヘテロ接合体例は、Diazoxide 抵抗性であり、膵亜全摘術が施行された。SUR1 ミスセンス変異例は全例ヘテロ接合体であり、かつ全例 Diazoxide が有効であった。このうち優性遺伝形式の同胞例は現在も投薬中であるが、残りの症例は徐々に減量し、投薬中止可能であった。この結果から、遺伝子診断により手術療法の必要性を推定することが可能である。

(4) 遺伝子変異と病理組織像の対応

CHI の膵臓における病理組織像は、膵β細胞の肥大、過形成である。病変を膵臓全域にわたって認めるびまん型と、ある部位に限局する限局型に分類される。25例中、手術を施行されたのは11例であり、びまん型が4例、限局型が7例であった。限局型の中の1例を除き、全例 SUR1 もしくは Kir6.2 遺伝子に変異を認めた。CHI は従来、常染色体劣性遺伝形式をとり、変異のホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体が発症すると考えられていた。このような症例の膵病変はびまん型であった。しかし変異のヘテロ接合体の症例も多く存在し、膵病変は限局型であった。この場合の発症機序としては、父方遺伝子に変異が存在し、さらに病変部位における母方遺伝子の喪失 Loss of heterozygosity (LOH) によると報告されていた。我々の研究においても、遺伝子変異を示した限局型6例は全例ヘテロ接合体であり、びまん型4例についても、1例はホモ、1例は複合ヘテロ接合体であったが、残りの2例はヘテロ接合体であり、これまでの遺

伝子型と病理像との対応に一致しないことが明らかとなった。現在、この2例の切除膵病変部位のβ細胞における遺伝子型について、さらに研究を進めている。

(5) 遺伝子変異と遺伝形式の関係

先に述べたように、従来 CHI は常染色体劣性遺伝病と考えられていた。しかし、この遺伝形式においても母方遺伝子喪失による LOH によってヘテロ接合体でも発症しうる。我々の研究においては限局型でヘテロ遺伝子変異を示した症例のうち、家族の遺伝子解析が可能であった6例は全例、父方から変異アレルを受け継いでいた。また、従来の遺伝形式とは異なり、常染色体優性遺伝の変異と考えられる同胞例を発見した。K1385Q 変異を示したこれらの症例はヘテロ接合体であり、変異遺伝子を母親から受け継いでいた。母親は成人前より軽い低血糖様症状を示し、母方祖父は軽症糖尿病であった。世代によって低血糖から高血糖へと臨床像が変化する表現型をとり、優性遺伝形式を示す変異としては他に E1506K の報告があるのみである。臨床像が変化する機序としては、乳幼児期には肥大、過形成し、インスリンを過剰分泌するβ細胞が、経過とともに apoptosis をおこし次第にインスリン分泌の低下をきたすことによると推測される。この点について培養β細胞に同変異遺伝子を導入、発現した細胞株を作成し研究を進めている。

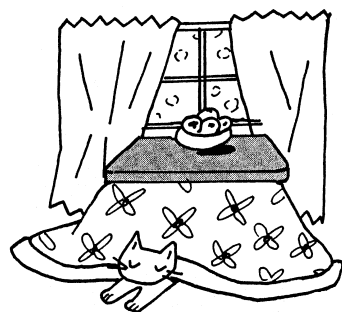
【研究業績】

大久保久美子、小野順子 先天性高インスリン血症 (Congenital hyperinsulinism; CHI) の14例 - 膵β細胞 K-ATP チャネルの遺伝子型と臨床表現型 - ホルモンと臨床 vol 55 : 507-512, 2007
Ohkubo K, Nagashima M, Naito Y, Taguchi T, Suita S, Okamoto N, Fujinaga H, Tsumura K, Kikuchi K and Ono J. Genotypes of the Pancreatic β -cell K-ATP channel and clinical phenotypes of Japanese

patients with Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *Clinical Endocrinology* 62: 458-465 (2005)

Ohkubo K, Naito Y, Fujiwara T, Miyazaki J, Ikehara Y, Ono J. Effect on proinsulin processing and secretory pathway of the α 1-antitrypsin Pittsburgh like-mutant (α 1-PIM/R) in the pancreatic β -cell line MIN 6. *Endocrine J* 50: 9-20, (2003)

Taguchi T, Suita S, Ohkubo K, Ono J. Mutations in the Sulfonylurea Receptor Gene in Relation to the Long-Term Outcome of Persistent Hyperinsulinemic hypoglycemia of Infancy. *J Pediatr Surg* 37: 593-598 (2002)



SMase 活性化およびセラミドの蓄積を阻害する作用を有していることが示唆された。また、我々は SMase に対する特異的阻害剤 (SMA) を合成し、上記疾患に対する効果を検討したところ、神経細胞内でのセラミド蓄積が抑制され、病態が改善されることが判明した。この結果から、SM からのセラミド産生を抑制することがこれら疾患に対する予防・治療の一つに繋がる可能性が示唆された。

糖尿病・高血圧・高脂血症などに代表される生活習慣病の第一要因として、食生活の変化や運動不足による肥満が挙げられる。従って、肥満の予防・遅延が生活習慣病の総括的な回避に繋げることができると考えられている。そこで、肥満、すなわち脂肪細胞の肥大化やインスリン抵抗性を引き起こすアディポサイトカインの脂肪細胞からの分泌に焦点を当て検討を行った。脂肪細胞は、その肥大化とともにレジスチンや TNF- α などのアディポサイトカインと呼ばれる因子を過剰に放出し、これら因子群からの異常シグナルが細胞内へのグルコースの取り込みを阻害し、インスリン抵抗性が獲得される。そこで、前駆脂肪細胞を用いて脂肪細胞への分化誘導を行ったところ、細胞の肥大化および細胞内へのトリグリセリドの蓄積が認められ、レジスチンの過剰放出によるグルコースの取り込み能の低下が惹起された。また、その過程において中性および酸性 SMase の顕著な活性化が認められた。さらに、同条件下において SMase 阻害剤を添加することで、脂肪細胞への分化、トリグリセリドの蓄積、レジスチンの放出など、肥満やインスリン抵抗性に関する多くの事象が有意に抑制されることが判明した。また、SMase の阻害により、脂肪分化時に亢進する PPAR γ 2 mRNA の発現が顕著に抑制されたことから、SM からのセラミドの産生は、PPAR γ 2 発現の転写段階に関与している可能性も示唆された。従って、SMase / セラミドシグナルは、

肥満を起点とする多くの生活習慣病に対する新しいターゲット分子の一つとなる可能性が示唆された。

【研究業績】

- 1 . Ochiai T, Shimeno H, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Tanaka H, Shoyama Y, Toda A, Eyanagi R, Soeda S. : Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*, 1770 (4), 578-584 (2007)
- 2 . Soeda S, Ochiai T, Shimeno H, Saito H, Abe K, Tanaka H, Shoyama Y. : Pharmacological activities of crocin in saffron. *J Nat Med*, 61, 102-111 (2007)
- 3 . Sakata A, Ochiai T, Shimeno H, Hikishima S, Yokomatsu T, Shibuya S, Toda A, Eyanagi R, Soeda S. : Acid sphingomyelinase inhibition suppresses lipopolysaccharide-mediated release of inflammatory cytokines from macrophages and protects against disease pathology in dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Immunology*, in press (2007)
- 4 . Sakata A, Yasuda K, Ochiai T, Shimeno H, Hikishima S, Yokomatsu T, Shibuya S, Soeda S. : Inhibition of lipopolysaccharide-induced release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells by SMA, a novel inhibitor of sphingomyelinase and its therapeutic effect on dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Cellular Immunology*, in press (2007)