



## ドイツ語文化の多角的考察

ドイツ語圏語学・文学・文化研究チーム（課題番号：063002）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日

研究代表者：金山正道 研究員：有井洋司、上田和夫、森澤万里子、有馬良之、富重純子、片岡直行、Ottmer, Eva（平成19年4月加入）

ドイツ語学・文学ならびに文化に関する研究は、日本独文学会の研究成果をみても、個人研究を基盤とするものが少なくない。この傾向は本チームにもみられるが、チーム発足後まもない、平成18年6月17日、文系センター5階共同研究室において、この年本学に赴任した片岡直行氏を講師として研究発表会を開催するなど、グループ研究活動もおこなうことができた。同時に、研究期間の第1年目から研究部論集を発行し、3年間の研究成果として、研究部論集だけでも、2冊出した。

### 【研究成果】

有井洋司氏はヘルマン・ヘッセに関し、「危機の詩人」と呼ばれるヘッセの一面を、初期の作品ならびに莫大な量の日記と書簡から忖度するという方法によって解明する試みに取り組んだ。

上田和夫氏がイディッシュ語・イディッシュ文学の権威であることはよく知られているが、本チームの研究期間中にも三省堂から著書（「研究業績」参照）を出した。さらにドイツ語で書かれた小説の巻末に付されたユダヤ教の用語を集めて、分類し、編纂したユダヤ教小事典を研究部論集に発表するなど、ユダヤ研究のエキスパートとして大きな成果をあげた。これら小事典を、上田氏は「独創的ではないが」と控えめに自己評価されているが、若手のユダヤ学研究者や一般の人々に役立つものであろう。

金山正道氏は、ジャンルとしては戯曲が多いファウスト文学との関連で語詞「劇的」に関し、日独の比較研究を行った。また、16世紀ファウスト研究との関連において言語面からのアプローチの試み、中世からルター時代までのドイツ語について、「ドイツ共通語の成立」という観点から研究を行った。

森澤万里子氏は、ドイツ標準語の成立において、

その重要性を指摘されているニュルンベルクの都市言語を読み解くための語彙集の作成を行った。森澤氏の研究は全体が完成すれば、国内はもとより、ドイツにおいても評価されるであろう高い水準を示している。

有馬良之氏は、ドイツの若者の生活にとって大きな部分を占める学校教育とその制度について研究し、2001年末の国際学力調査（PISA）の結果発表以降、大きく動き始めた制度改革について研究し、今後の論文執筆のため、いくつかの州の情報や文献の収集を精力的におこなった。

富重純子氏は、「ユダヤ人のヨーロッパ時代」の終焉がヨーロッパにとって何を意味するかを明らかにするという研究目標をたて、ヒルデスハイマー、ゴルトシュミット、ホーニヒマン、ピラーなど、現代の、ドイツ語で書くユダヤ系作家の研究を行い、今後のより包括的な研究への基盤を固めた。

片岡直行氏は、ドイツ語の文がもつ構造について、移動を表す動詞を中心に研究を進め、基礎となる動詞にどのような要素が付加されるかによって、文構造の形成に互いに異なった制約が生じることを、コーパスから収集した用例を用いて調査するという方法により確認した。同時に、片岡氏はドイツ語教育の観点からの研究も並行して進めており、この方面での成果も今後さらに期待される。

エーファ・オトマー（Ottmer, Eva）氏は、従来の言語学研究と並行して、ドイツ文学における「死」のモチーフに関する研究もおこなった。特にトーマス・マンの作品に見出される「死」のモチーフを研究対象とし、学会発表や学会誌への寄稿など注目すべき成果をあげた。

## 【研究業績】

上田和夫 Zweite Ergänzung zum “Kleinen Lexikon des Judentums”(ドイツ語版)、福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 2、1 41頁、2009年

上田和夫 ユダヤ教小辞典・補遺(日本語版)、『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 2、43 79頁、2009年

上田和夫 ドイツ語から見たイディッシュ語の特徴(1)、『福岡大学人文論叢』第40巻第3号、753 777頁、2009年

上田和夫 ユダヤ系ドイツ語作家の東欧ユダヤ人観・イディッシュ語観、『福岡大学人文論叢』第39巻第4号、1063 1079頁、2008年

Ueda, Kazuo: Jiddischforschung in Japan. In “Pardes”. Zeitschrift der Vereinigung für jüdische Studien. Potsdam: E. V. Universitätsverlag 2008, Heft 14, S.168-171.

上田和夫 イディッシュ語、『世界のことは・辞書の辞典』所収、50 62頁、三省堂、2008年

上田和夫 Ergänzung zum “Kleinen Lexikon des Judentums”(ユダヤ教小辞典 ドイツ語版補遺)、『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 6 No 7、1 66頁、2007年

金山正道 ドイツ共通語の成立 中世からルターまで、『福岡大学研究部論集』人文科学編第6巻第7号、81 106頁、2007年

森澤万里子 16世紀ニュルンベルクの印刷事情 都市言語とメディアの関係を探る予備的研究、『ドイツ文学』、第136号、85 99頁、2008年

森澤万里子 19世紀における定関係代名詞 welcher の後退 文体手段とテキスト種をめぐる考察、『言語変化をめぐる独英比較 社会言語学的観点から』(平成18年度～平成19年度科学研究費補助金(基盤研究(C))研究成果報告書、研究代表者 森澤万里子、課題番号18520340、5 32頁、2008年

富重純子 ヒルデスハイマー(1)『テュンセット』あるいは無の絵、『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 9 No 2、81 88頁、2009年

富重純子 無からなる道 パーバラ・ホーニヒマン、『福岡大学人文論叢』第39巻第1号、153 173頁、

2007年

片岡直行 動詞 fahren と文構造 ドイツ語の文構造についての一考察、『福岡大学研究部論集』A：人文科学編 Vol 6 No 7、67 80頁、2007年

片岡直行 ドイツ語の不変化詞動詞について 不変化詞の付加による文構造と意味の変化、『福岡大学言語教育研究センター紀要』第6号、15 28頁、2007年

Ottmer, Eva: „Es ist der Tod, den du als Geist verkündest!“ Der mittelalterliche Tod als Leitmotiv in Thomas Manns Drama *Fiorenza*. In: Neue Beiträge zur Germanistik (Internationale Ausgabe der *Doitsu Bungaku*). Hrsg. von der Japanischen Gesellschaft für Germanistik. 2008 München: Indikum, 13 Seiten.

Ottmer, Eva: Ferdinand de Saussures Vorhaben einer Semiologie aus dem Blickwinkel buddhistischer Sprache- und Erkenntnistheorie. In: Japanische Beiträge zu Kultur und Sprache. Studia Iaponica Wolfgang Viereck emerito oblata. Hrsg. von Guido Oebel. 2006 München: Lincom Europe, S.339-348.



## 21世紀のグローバルエコノミーに関する研究

グローバルエコノミー研究チーム（課題番号：064003）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日（3年間）

研究代表者：中塚晴雄 研究員：笹川洋平（平成20年3月脱退）、山本和人（平成20年3月脱退）、永田裕司、藤本三喜男、  
榎本啓一郎、伊藤 豪（平成20年4月加入）

今回の『グローバルエコノミー研究（課題番号：064003）』の研究報告に際して、特に研究成果を傾注されたのが、2007年度夏から始まったサブプライム問題の解明と2008年度の世界同時金融危機についてであった。実体経済に対して、四倍近くに大きく増加したマネー経済は、90年代の世界経済の拡張を現在まで牽引する根本的な構造要因であった。しかし、米国サブプライムローンをきっかけとした、証券化商品への信頼不足、英国ノーザンロック銀行の経営破綻とそれにひき続く米国リーマンブラザーズの経営破綻は、ニューヨークとロンドンのドル短期金融市場での信用収縮を招き、世界経済に必要なドル資金の流動性が急激に収縮し、信用収縮を伴う信用収縮を引き起こした。このように、ドル短期金融市場におけるドル資金不足は、世界経済の構造を最深部から揺るがし、中央銀行による流動性の供給（最後の貸し手機能）、新興国の国家ファンドを中心とした米国金融機関の救済、証券化商品、外貨商品、コモディティ商品など投機商品全体をスーパーバイスする監督機関の不在など、大きな問題を現在投げかけている。

永田委員は、今次の金融危機に際して、アメリカの機関投資家の被った影響、また、マネーファンドやヘッジファンドへの影響について、研究を進めてきた。今回のアメリカの金融危機の救済劇にあたっては、通常のプライベートの再生ファンドによる救済よりも、新興国の外貨準備高や余剰資金を活用した、中国やアラブ諸国の国家ファンドによる救済が目立った点を特に成果報告として強調している。

藤本委員は、サブプライム問題から始まる一連の金融危機に際して、行き過ぎた証券化が問題であると位置づけている。藤本委員は、近時の行き過ぎたIT技術化にも警告的に考えており、今回のグロー

バル・エコノミー研究の研究成果では、世界の实体经济の四倍もの規模に膨らんだマネー経済の大きな原因と考えている。

中塚委員は、2007年度夏に起きたサブプライム問題と2008年度に起きた世界同時不況について、わが国経済の成長にどのような影響を与えるのかという観点から、継続的に、各種経済指標のフォローを調査し、積極的に東京での金融経済学者と情報交換を続けてきた。また、投資銀行という研究対象についても、今次の世界同時金融危機において、独立の形態としての存続がなくなったということを中心とし、1920年代のアメリカにおけるニューヨークの経済バブルとその戦後処理であるグラス・スティーガル法の再検討を、当時の株式新聞や雑誌（於法政大学図書館所蔵）にあたり、研究を進めてきた。他方で、近時のグラム・リーチ・ブライリー法で認められてきた行過ぎた銀行と証券との分離の緩和の影響についても、研究を進めている。

伊藤研究委員は、3月24日に愛知学院大学保険研究会（主宰：愛知学院大学商学部田畑康人教授）において、近年の金融危機が保険事業に及ぼした影響についての研究報告会が執り行われた。具体的には、公的資金が注入されたAIGグループの範囲の経済性を追求する保険事業のあり方に対し、保険事業における規模の経済性との比較分析を行った。また、このような状況まで追い込まれていたにもかかわらず、監督・指導行政が機能していなかった点も論点として問題提起した。この研究報告会を通じ、保険会社の資産運用におけるポートフォリオのあり方、機関投資家としての保険事業のあり方、さらには、保険事業および保険監督行政のあり方等、さらなる問題提起がなされ、今後のグローバル経済への研究につなげたいと結論づけた。

合力研究委員は、今年度は「ソーシャル・エンタープライズ」に焦点を当て、「ビジネスとしての採算確保」と「社会貢献」の両立という難題に挑戦している企業について研究した。これは、90年代から現在、米国国民や日本国民などから見て、非常識な高額所得を謳歌してきた企業の最高経営責任者の低価格商品と高株価経営に対する新しい経営像である。具体的に「人と繋がり」の経営に焦点を絞り、「日本理化学工業」(障害者雇用を積極的に進めている企業)「富士メガネ」(極貧国にメガネを無償で提供している企業)「日新堂」(綿ぼこりや糸くずなどからエコ名刺などを作っている企業)などの調査を行い、今後の新しい経営像について示唆を与えたく考えている。

榎本委員の研究成果は、以下の通りである。2005年に始まった原油価格の上昇は、2008年7月14日にWTIの史上最高値で\$146.37/bblをつけた後、急激に落ち込み2009年1月15日には\$33.20/bblにまで達した。2007年後半に米国でサブプライム・ローン問題が顕在化し始め、経済の先行きが不透明感をつのらせつつあった時期においても原油価格の高騰は続き、経済は一時スタグフレーションの様相すらも呈していた。しかし、証券化された金融商品市場のバブル崩壊により世界同時不況が鮮明となる中で原油価格の動向は反転し、2008年7月後半以降、米国株式市況(Dow Jones Industrial Average)と歩調を合わせるかの如き軌跡を辿って原油価格は下落した。原油先物取引の資本市場から投機資金が逃避したことと実需が減少したことの結果である。原油価格高騰に関わる投機と実需の影響度については明らかにされていない。多分正確な分析は不可能であろうが、実需だけを見ると、高騰を説明できる要因は見当たらない。2008年の世界の原油消費量は前年比マイナス0.6%の、日量42万バレルとなった。これは1993年来最大の減少幅である。先進諸国(OECD諸国)の減少率は3.2%であり、3年連続の減少となった。中でも米国の減少率は最大で6.4%であった。これに対し、世界全体の原油産出量は0.4%増加し、日量38万バレルとなった。これは中東産油国の減産が一步遅れたことと、ブラジルの生産量が引き続き伸長したことが原因である。しかし、2008年の世界の原油精製能力は、830万バレル増となったが、消費

の減少で実稼働は25万バレル減となった結果、原油精製能力の稼働率は3年連続で減少し、2008年には84.8%にまで落ち込んでいる。原油取引も2002年以來の減少となり、1987年以來の最大のマイナス1.7%を記録した。これは原油輸入国(特にOECD諸国)の消費量減と、原油輸出国での消費増反映している。今、先行き不透明ながらも株式市況は底を打った感がある。これに呼応してか、原油価格も\$70/bbl台を回復しつつある。上述の2008年の原油に関するさまざまな指標から明らかなように、原油の需給バランスが原油価格を引き上げているとは思えない。原油は有限であることは紛れもない事実であるが、環境問題への世界的な関心が改めて高まり、環境ビジネス、環境政策に産業界が目を向けているなか、なおさらのことである。但し、1990年代、石油会社は\$10~20/bblの原油の低値に苦しんだ。\$30/bbl台でも、長続きすると再び苦しむことになる。したがって当面の原油価格の上昇は価格の調整過程であると見ることもできる。心配なのは、投機資金の行方である。商品先物に対する投機的な動きを律するルールの国際的なシステム作りが急がれる。

以上、グローバルエコノミー研究チームは、今次のこの百年に一度の金融危機(アラン・グリーンズパン)に焦点を絞り研究を推し進めてきた。この問題の大きさは、90年代から引き続くグローバル化の負の遺産でもあり、今後とも世界経済の成り行き、場合によっては、オバマ政権以降のアメリカの政治状況もフォローする必要があるだろう。私たちは、今次の研究成果を、今後も研究をグローバル・エコノミー・クライシス研究チームに引き継いで研究を続ける所存である。



## 生体分子の機能発現に対する溶媒効果の分子論的研究

生体分子の機能と溶媒効果研究チーム（課題番号：065005）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日

研究代表者：山口敏男 研究員：吉田亨次、李 相男

### 【研究概要】

水中のタンパク質のミスフォールディングによるアミロイド線維形成は、アルコール添加・温度・圧力による溶媒の構造変化と、熱（温度）・酸化ストレス・pH変化によるタンパク質の構造変化の兼ね合いにより引き起こされる。本研究では、生体分子の機能発現に対する溶媒効果を解明するために次の4つの課題を遂行した。(a)水 アルコールならびに水 ジメチルスルホキシド（DMSO）混合溶液のミクロ構造の決定(b)モデルペプチドの分子動力学シミュレーションによるペプチドの二次構造に対する溶媒効果 (c)アミロイド線維形成のモデルとしてタンパク質のアルコール添加によるゲル形成機構、(d)アミロイド線維形成と細胞内毒性の相関を明らかにした。

### 【研究成果】

山口敏男・吉田亨次

(a)中性子同位体置換法と経験的ポテンシャル改良（EPSR）法を組み合わせることにより、エタノール、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロパノールと水の混合溶媒の液体構造を明らかにした。アルコールの組成が低い領域では液体構造は四配位の氷類似構造をとるが、アルコールの組成の増加により、二配位の鎖類似構造に転移することが明らかになった。この転移点ではアミロイド線維が最も安定に存在することから、アミロイド線維の溶解や形成に溶媒の液体構造が密接に関連していることがわかった。また、X線回折とEPSR法を組み合わせることにより、DMSO - 水混合溶媒についても液体構造を明らかにした。

(b)水、エタノール、およびその混合溶媒中において、10残基のモデルペプチドのレプリカ交換分子動力学計算を行った。水中ではペプチドでは分子内水素結

合の数は小さく、伸びた構造をとるのに対し、エタノール中では分子内水素結合の数は大きく、コンパクトな構造をとる。また、エタノール-水混合溶媒中では、ペプチド分子の周囲では水分子は極性基の周りに、エタノール分子は疎水性基の周りに選択的溶媒和している（Fig.1）。ペプチドの二次構造の決定には周囲の溶媒環境が重要であることを明らかにした。また、アミロイド線維のモデル（ペプチドGNNQQYの二量体）について、DMSO - 水中で溶解過程の分子動力学計算を行い、アミロイド線維の溶解における溶媒分子の役割を分子論的に明らかにした。

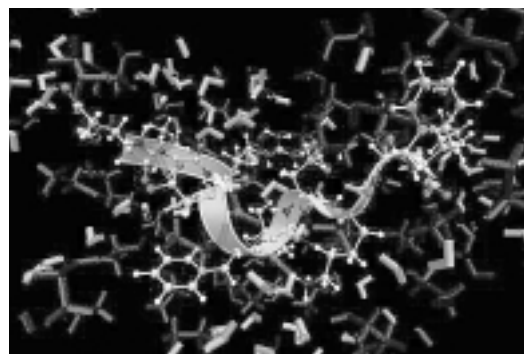


Fig.1 0.4モル分率エタノール水溶液中の10残基フラグメントの選択的溶媒和。水分子（白）、エタノール分子（黒）

(c)ほとんどのタンパク質は変性すると会合しゲルを形成するが、 $\beta$ -lactoglobulin ( $\beta$ -LG)は、熱や圧力以外にもアルコールを添加することにより会合体を形成しゲル化する。 $\beta$ -LGゲル形成の過程およびゲル自身の性質を、中性子小角散乱・中性子スピンエコー法・動的散乱法により調べた。ゲルを形成するアルコール組成はアルコールの種類により異なるが、形成されたゲルの構造はアルコールの種類に依存しないことがわかった。そして、以下のゲル形成機構を示した。すなわち、アルコールの添加により、タンパク質の $\alpha$ ヘリックス構造が安定化し、疎水

基がタンパク質表面に露出する。疎水性相互作用により、タンパク質モノマー分子が接近し、 $\alpha$  ヘリックス構造から  $\beta$  シート構造への転移を通して、タンパク質分子同士が架橋で結ばれたネットワークゲルを形成するという機構を提案した。アミロイド線維の形成機構として  $\alpha$  ヘリックス構造から  $\beta$  シート構造への転移が考えられているが、アルコール添加による  $\beta$ -LG のゲル形成はアミロイド線維のモデルとなりうることを示した。

李 相男

(d)アミロイド病は、線維状構造の細胞や組織への沈着により引き起こされると言われている。アミロイド線維形成の要因として、タンパク質の天然構造が細胞組織において生ずる活性酸素により酸化され、間違っ て折り畳まる結果形成されるという説がある。我々によってデザインされたメチオニンを含む人工タンパク質 Amyloidogenesis-Met (以下 AG-Met、64 残基) は、試験管内で自発的に、また、酸化剤により容易に Met が酸化され、その結果アミロイド線維を形成する。そこでアミロイド線維形成と細胞内毒性との関係を知るために、AG-Met に緑色蛍光タンパク質 (GFP) を融合させたプラスミド DNA (pAG-Met-GFP) を作成した。このプラスミドを HEK293細胞 (ヒト胎児腎臓由来細胞) に導入し、アミロイド線維形成について調べたところ、細胞質内にドット状に凝集したタンパク質が確認された (Fig. 1a)。これがアミロイド線維であるかを調べるために、発現細胞をメタノール処理し GFP 蛍光を消光した後、アミロイド線維と特異的に結合する蛍光色素を用いて染色を行なったところ、メタノール未処理の細胞と同様に、細胞質中にドット状のアミロイド線維を観察することが出来た (Fig. 2b)。

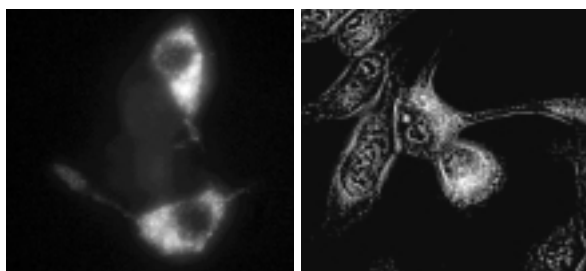


Fig. 2 , AG-Met-GFP の蛍光顕微鏡観察。細胞内発現(a)及びメタノール処理、ThT 染色後(b)

しかし、顕著な細胞毒性は見られなかった。

アミロイド線維形成タンパク質の細胞毒性発現は、線維構造自体にあるという説と線維構造形成以前のオリゴマーにあるという説がある。そこで、AG-Met タンパク質の線維構造形成のステップであるモノマー、オリゴマー及び、線維構造のどの段階に細胞毒性があるかを調べた。AG-Met をバッファーに溶解直後に、培養細胞に加えたもの (モノマー及びオリゴマー) は細胞死がみられたのに対して、あらかじめ酸化剤でアミロイド様線維を作らせたものは、細胞死が見られなかった。このことから、AG-Met の細胞毒性は凝集の初期段階で起こっているという事が分かった。また、AG-Met-GFP は、細胞に transfection してから12時間以内にタンパク質凝集体として観察されるので、AG-Met-GFP 発現細胞において、顕著な細胞毒性が見られなかったのは、オリゴマー状態の期間が短いためと考えられる。

## 【研究業績】

### 2006

- 1 . Enthalpy and interfacial free energy changes of water capillary condensed in mesoporous silica, MCM-41 and SBA-15, Kittaka, S., Ishimaru, S., Kuranishi, M., Matsuda T. Yamaguchi, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **8**, 3223-3231 (2006).
- 2 . Thermal properties and mixing state of ethylene glycol-water binary solutions by calorimetry, large-angle X-ray scattering, and small-angle neutron scattering, Matsugami, M., Takamuku, T., Otomo T. Yamaguchi, T. *J. Phys. Chem. B* **110** (25), 12372-12379 (2006).
- 3 . X-ray diffraction study of water confined in activated carbon pores over a temperature range of 228-298 K, Yamaguchi, T., Hashi, H. Kittaka, S. *J. Mol. Liq.* **129**, 57-62 (2006).
- 4 .  $^{17}\text{O}$  NMR relaxation study of dynamics of water molecules in aqueous mixtures of methanol, ethanol, and 1-propanol over a temperature range of 283-403 K, Yoshida, K., Kitajo, A. Yamaguchi, T. *J. Mol. Liq.* **125**, 158-163 (2006).
- 5 . 水素結合性超臨界流体の高エネルギー分解能 X線非弾性散乱、吉田亨次、細川伸也、山口敏男、

- 高圧力の科学と技術, 16 ( 2 ), 95-104 ( 2006 ).
- 6 . Anti-tumor activity of de novo designed small globular protein (SGP) in vivo. H. Tsugu, H. Onishi, T. Fukushima, S. Lee, *Anticancer Res.* **26**, 4043-4046 (2006).
  - 7 . Mechanism of small globular protein-induced plasmamembrane permeability and cytotoxicity in U 87-MG humane malignant glioblastoma cells, H. Onishi, S. Jimi, H. Tsugu, S. Lee, T. Fukushima, *Anticancer Res.* **26**, 4033-4042 (2006).
  - 8 . Amyloid formation and cytotoxicity of a de novo designed protein, amyloidogenesis, and its analogs. T. Okada, S. Lee, K. Yoshida, T. Yamaguchi, M. Nakashima, M. Takahashi, M. *Peptide Science*, **2005**, 217-220 (2006).
  - 9 . Mode of interaction of amphiphilic  $\alpha$ -helical peptide with phosphatidylcholines at the air-water interface. H. Nakahara, S. Nakamura, T. Hiranita, H. Kawasaki, S. Lee, G. Sugihara, O. Shibata, *Langmuir*, **22**, 1182-1192 (2006).
  - 10 . Mode of interaction of hydrophobic amphiphilic  $\alpha$ -helical peptide/dipalmitoylphosphatidylcholine with phosphatidylglycerol or palmitic acid at the air-water interface. H. Nakahara, S. Lee, G. Sugihara, O. Shibata, *Langmuir*, **22**, 5792-5803 (2006).
- 2007**
- 11 . Hydration water in dynamics of a hydrated  $\beta$ -lactoglobulin, Yoshida, K., Yamaguchi, T., Bellissent-Funel, M.-C. Longeville, S. *Eur. Phys. J. Special Topics* **141**, 223-226 (2007).
  - 12 . Structure and dynamic properties of liquids confined in MCM-41 mesopores, Yamaguchi, T., Yoshida, K., Smirnov, P., Takamuku, T., Kittaka, S., Takahara, T., Kuroda, Y. Bellissent-Funel, M.-C. *Eur. Phys. J. Special Topics* **141**, 19-27 (2007).
  - 13 . Inelastic X-ray scattering of sub-and supercritical methanol, Yoshida, K., Hosokawa, S., Baron, A. Q. R. Yamaguchi, T. *J. Phys. Soc. Jpn.* **76** Suppl. A, 11-12 (2007).
  - 14 . Liquid structure of acetic acid-water and trifluoroacetic acid-water mixtures studied by large-angle X-ray scattering and NMR, Takamuku, T., Kyoshoin, Y., Noguchi, H. Kusano, S., Yamaguchi, T. *J. Phys. Chem. B* **111**, 9270-9280 (2007).
  - 15 . Interlayer water molecules in vanadium pentoxide hydrate. IX. Anisotropic translational diffusion leading to anisotropic conductivity, Kittaka, S., Yamaguchi, T., Bellissent-Funel, M.-C. *J. Chem. Phys.* **127**, 64705-1-8 (2007).
  - 16 . Collective dynamics of sub-and supercritical methanol by inelastic X-ray scattering, Yoshida, K., Yamamoto, N., Hosokawa, S., Baron, A.Q.R., Yamaguchi, T. *Chem. Phys. Lett.* **440**, 210-214 (2007).
  - 17 . Hydrogen bonding in methanol studied by infrared spectroscopy, Wu, X., Chen, Y., Yamaguchi, T. *J. Mol. Spectr.* **246**, 187-191 (2007).
  - 18 . モデル小ペプチドのアルコール誘起  $\alpha$  ヘリックス形成における溶媒環境の役割、藤永丈晴、中村 智、Krishtal Sergey、吉田亨次、李 相男、金澤健治、根本 直、山口敏男、福岡大学理学集報, 37 ( 1 ), 23-31 ( 2007 ).
  - 19 . 超臨界状態におけるアルコール-水二成分溶液のラマン散乱、吉田 晃、山本信隆、下平 誠、吉田亨次、山口敏男、福岡大学理学集報, 37 ( 1 ), 15-21 ( 2007 ).
  - 20 . 中性子散乱法によるナノ細孔中の構造とダイナミクス、吉田亨次、ぶんせき、11、594-596 ( 2007 ).
  - 21 . Design and synthesis of an oxidation-responsible amyloid fibril formation protein, AG-Met. N. Okumura, S. Kotani, K. Eguchi, T. Yamaguchi, M. Deshimaru, S. Terada, S. Lee, *Peptide Science*, **2006**, 102-103 (2007).
  - 22 . Cellular expression and cytotoxicity of and oxidation-responsible amyloid fibril formation protein, AG-Met. N. Okumura, K. Eguchi, M. Deshimaru, H. Nakagawa, S. Terada, T. Yamaguchi, S. Lee, *Peptide Science*, **2006**, 349-350 (2007).
  - 23 . Determination of the critical micelle concentration of dodecylguanidine monoacetate (dodine). T. Inoue, T. Misono, S. Lee, *J. Colloid and Interface Sci.*, **314**, 334-336 (2007).
- 2008**
- 24 . On the solvent role in alcohol-induced  $\alpha$ -helix formation of chymotrypsin inhibitor-2, K. Yoshida, J.

- Kawaguchi, S. Lee, and T. Yamaguchi, *Pure Appl. Chem.* **80**, 1337-1347 (2008).
- 25 . Liquid structure of room-temperature ionic liquid, 1-ethyl-3-methylimidazolium bis-(trifluoromethylsulfonylethyl) imide, K. Fujii, Y. Soejima, Y. Kkyoshoin, S. Fukuda, R. Kanzaki, Y. Umebayashi, T. Yamaguchi, S. Ishiguro, T. Takamuku, *J. Phys. Chem. B*, **112**, 4329-4336 (2008).
  - 26 . Thermodynamic, structural and dynamic properties of supercooled water confined in mesoporous MCM-41 studied with calorimetric, neutron diffraction and neutron spin echo measurements, K. Yoshida, T. Yamaguchi, S. Kittaka, M.-C. Bellissent-Funel, P. Fouquet, *J. Chem. Phys.* **129**, 054702-1-054702-11 (2008).
  - 27 . Neutron scattering and dielectric studies on dynamics of methanol and ethanol confined in MCM-41, S. Takahara, S. Kittaka, T. Mori, Y. Kuroda, T. Takamuku, T. Yamaguchi, *J. Phys. Chem. C*, **112**, 14385-14393 (2008).
  - 28 . Thermal properties and mixing state of diol-water mixtures studied by calorimetry, large-angle X-ray scattering, and NMR relaxation, T. Takamuku, Y. Tsutsumi, M. Matsugami, T. Yamaguchi, *J. Phys. Chem. B*, **112**, 13300-13309 (2008).
  - 29 . Preparation and XAFS studies of organotin(IV) complexes with adenosine and related compounds and calf thymus DNA, L. Nagy, A. Szorcsik, H. Jankovics, T. Yamaguchi, K. Yoshida, M. Scopelliti, L. Pellerito, L. Sletten, *J. Radioanal. Nuclear Chem.* **275**, 193-200 (2008).
  - 30 . Langmuir monolayer of artificial pulmonary surfactant mixtures with an amphiphilic peptide at the air/water interface: comparative preparations with surfactant (Surfactant TA). H. Nakahara, S. Lee, G. Sugi-hara, C.-H., Chang, O. Shibata, *Langmuir*, **24**, 3370-3379 (2008).
  - 31 . Development of low cost pulmonary surfactants composed of a mixture of lipids or lipids-peptides using higher aliphatic alcohol or soy lecithin. K. Yuki-take, Y. Nakamura, M. Kawahara, H. Nakahara, O. Shibata, S. Lee, *Colloids and Surfaces, B: Bio-interfaces* **66**, 281-286 (2008).
- 2009**
- 32 . Effect of methylation at the C2 position of imidazolium on the liquid structure of ionic liquids revealed by large angle X-ray scattering experiments and MD simulations, K. Fujii, T. Mitsugi, T. Takamuku, T. Yamaguchi, Y. Umebayashi, S. Ishiguro, *Chem. Lett.* **38** (4), 340-341 (2009).
  - 33 . Hysteresis behavior of amphiphilic model peptide in lung lipid monolayers at the air-water interface by an IRRAS measurement. H. Nakahara, A. Dudek, Y. Nakamura, S. Lee, C.-H. Chang, O. Shibata, *Colloids and Surfaces, B, Biointerfaces*, **68**, 61-67 (2009).
  - 34 . Pulmonary surfactant model systems catch the specific interaction of an amphiphilic peptide with anionic phospholipid N. Hiromichi, S. Lee, O. Shibata *Biophys. J.*, **96**, 1415-1429 (2009).
- 国際学会 (基調講演・招待講演のみ)**
- 1 . Structure and dynamic properties of liquids confined in MCM-41 mesopores, T. Yamaguchi, The 3<sup>rd</sup> International Workshop on Dynamics in Confinement, Grenoble, March, 2006.
  - 2 . Dynamics of water in confined media, T. Yamaguchi, S. Takahara, S. Kittaka, T. Mori, Y. Kuroda, M.-C. Bellissent-Funel, The 8<sup>th</sup> International Conference on Quasi-elastic Neutron Scattering, Bloomington, June, 2006.
  - 3 . On the Role of Solvent Environment in Alcohol-induced  $\alpha$ -Helix Formation of Model Peptides, T. Yamaguchi, T. Fujinaga, S. Nakamura, S. Krishtal, K. Yoshida, S. Lee, K. Kanazawa, T. Nemoto, The 30<sup>th</sup> International Conference on Solution Chemistry, Perth, July, 2007.
  - 4 . Structure, dynamics, and properties of hydrogen bonded liquids, ion solvation, and ion-association from ambient to supercritical states, T. Yamaguchi, EMLG/JMLG 2008 Meeting, Lisbon, August, 2008.



## 炎症性腸疾患の発症・進行機転における TRP 蛋白質の役割に関する研究

炎症性腸疾患発症機序の基礎研究チーム（課題番号：066004）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日（3年間）

研究代表者：井上隆司 研究員：向坂彰太郎、上原清子、青柳邦彦 研究協力者：海 琳

### 【背景・目的】

クローン病や潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患（IBD）は、大腸や小腸の粘膜に慢性の炎症・潰瘍を引き起こす原因不明の疾患群であり、その有病率は戦後急速に増加している。IBDは、若年で発症し頑固な下痢や便秘を繰り返す経過を辿ることから、長年に亘って生活の質を劣化させる難治性の疾患として問題になっている。最近の研究から、IBDの発症進行過程には、インターロイキン(IL 6、IL 23)や腫瘍壊死因子アルファ(TNF $\alpha$ )などの炎症性サイトカインの過剰産生による腸管免疫・炎症応答の亢進が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。これを支持する証拠として、2,4,6-trinitrobenzen sulfonic acid や sodium dextran sulfate を用いて惹起した消化管の炎症がTNF $\alpha$ 欠損マウスにおいて著しく減弱していることや、IBDに対して抗TNF $\alpha$ 抗体療法が優れた治療効果を挙げることができる。

TNF $\alpha$ は腸管炎症を増悪させるだけでなく、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)の産生を促進することが知られている。PGE<sub>2</sub>は、下部消化管に対して保護的に働くことがその受容体(EP4)のノックアウトマウスを用いた解析によって強く示唆されている(Kabashima et al., *J Clin Invest* 109, 883-893, 2002)。腸管の損傷や炎症時には、粘膜上皮下間質の筋線維芽細胞が活性化され、組織の修復、改変(リモデリング)、癌化、線維化など多彩な変化に密接に関与する。この細胞は、TNF $\alpha$ 等の炎症性サイトカイン刺激に应答して線維芽細胞から形質転換によって $\alpha$ -SMアクチン陽性の筋線維芽細胞となる。活性化された筋線維芽細胞は、サイトカイン、成長因子、接着因子、細胞外マトリックスの融解を起こす酵素(matrix metallo-proteinase; MMP)など種々

の生理活性物質を分泌するが、中でもシクロオキシゲナーゼ(COX2)の発現誘導を介したPGE<sub>2</sub>産生・分泌は、腸管を炎症から保護する上で重要であると考えられている(Kim et al. *Am J Physiol*. 275, C988, 1998)。しかし、このような腸管炎症過程における重要性にも関わらず、筋線維芽細胞が形質転換を起こす機序や、種々の生理活性物質の分泌を引き起こす機序については殆ど不明である。僅かな手がかりとして、炎症刺激によるPGE<sub>2</sub>産生増加に、筋線維芽細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇が重要なステップとして働いていることが示唆されているだけである。そこで本研究では、炎症性サイトカインを含む種々の物理化学刺激により活性化される新しいCa<sup>2+</sup>チャネル遺伝子群としてのTRP蛋白質スーパーファミリーに着目し、筋線維芽細胞におけるCaシグナル伝達と腸管炎症における、その潜在的な役割を探索した。

### 【方 法】

実験にはヒト大腸上皮組織から樹立された筋線維芽細胞株CCD 18Coを用いた。TRP、COX2およびその他の蛋白質の検出、発現量の評価にはRT-PCR法、ウェスタンブロット法を用い、蛋白質の細胞内局在パターンは、免疫染色後、共焦点レーザー顕微鏡によって観察した。TRP遺伝子の導入・ノックダウン(ステルス siRNA法を用いた)には、リポフェクタミ™2000を発現補助剤として用い、最大効果が見られる48-72時間後に各種の測定を行った。また、CCD 18Coの機能測定には、fura 2によるデジタル蛍光イメージング法による細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度測定、パッチクランプ法による膜電流測定を用いた。

## 【結 果】

本研究の結果から次のことが明らかとなった。

1. CCD 18Co 細胞は、既に  $\alpha$ -SM アクチン陽性であり、更に、消化管の主要な炎症性サイトカイン TNF $\alpha$  による刺激に应答して、MMP の発現、PGE<sub>2</sub> 産生・分泌など、筋線維芽細胞に特徴的な性質を示すことが分かった。
2. CCD18Co 細胞には、15種の TRP 蛋白質 (TRPC 1, 3, 6, TRPV 2, 5, 6, TRPM 1, 3, 4, 6, 7) が発現しており、ほとんどが Ca<sup>2+</sup> を透過させる非特異的陽イオンチャネルとして機能していることが示唆された。
3. CCD 18Co 細胞を TNF $\alpha$  で刺激すると、数時間以内に、濃度・時間依存的な COX 2 の発現誘導とそれに伴う PGE<sub>2</sub> 産生の劇的増加が観察された。この効果は、NF- $\kappa$ B を介した *cox 2* 遺伝子転写活性の増加によることが、阻害薬等を用いた実験の結果から示唆された。
4. CCD 18Co 細胞を TNF $\alpha$  で刺激すると、NF- $\kappa$ B を介した *trpc 1* 遺伝子の転写活性の増加と TRPC 1 蛋白質の発現増加が見られた。この効果の出現は、COX 2 の発現誘導に比べて遅く、刺激後約 18 - 24 時間で有意な変化として検出された。
5. TNF $\alpha$  による TRPC 1 蛋白質発現の増加は、CCD 18Co 細胞のストア枯渇活性化 Ca<sup>2+</sup> チャネル (SOC) 活性を増加させ、その結果、増加した細胞内 Ca<sup>2+</sup> 流入によるカルシニューリン/NFAT 系の活性化が観察された。さらに活性化された NFAT によって、TNF $\alpha$  による COX 2 発現誘導が拮抗的に抑制されることがわかった。この負のフィードバック効果は、TNF $\alpha$  の作用が遷延するほどより顕著に現れる傾向が見られた。

## 【結 論】

本研究の結果から、消化管の筋線維芽細胞モデルとして、CCD 18Co 細胞の有用性を確認することができた。またこの細胞では、腸管炎症の主要なメディエーターである TNF $\alpha$  の刺激によって COX 2 の発現が誘導され、PGE<sub>2</sub> 産生が劇的に増加すること、これには NF $\kappa$ B による *cox 2* 遺伝子の転写活性の上

昇が関与していることが明らかになった。更に、TNF $\alpha$  による刺激が高度になり且つ遷延すると TRPC 1 蛋白質の発現が増加し、その結果、カルシニューリン/NFAT の活性化を介した COX 2 発現誘導に対する負のフィードバックが働き出すことが明らかになった。これらの結果から、TNF $\alpha$  の作用が単に炎症を惹起するだけでなく、炎症の初期にはあるいは正常時も腸管を保護するための代償機構として働いている可能性が示唆された。更に、炎症の進行増悪過程においては、SOC チャネルの分子実体の一つと考えられている TRPC 1 蛋白質の発現増加を介して COX 2 の発現誘導にブレーキがかかり、PGE<sub>2</sub> の腸管保護作用が減弱するという全く新しい機序の存在が明らかとなった。



## 心機能から見た胎児新生児の適応過程および その病的逸脱の解明に関する研究

胎児新生児心適応機能研究チーム（課題番号：066008）  
研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日  
研究代表者：吉兼由佳子 研究員：吉里俊幸、小濱大嗣

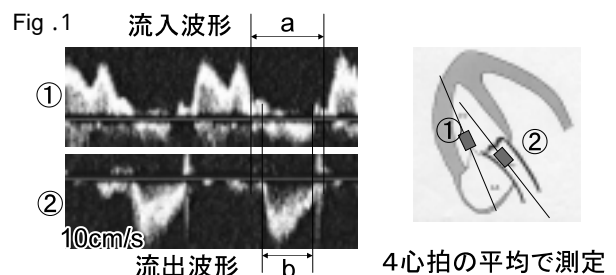
### 【はじめに】

Tei index (TI) は時相解析から心収縮能と拡張能の双方を総合的に評価する指標である。正常新生児では、TI は出生後一過性に上昇した後およそ24時間で低下し一定となることが報告されており<sup>1</sup>、本現象は心機能からみた子宮内から子宮外環境への適応過程ととらえられる。また子宮内発育遅延 (IUGR) 胎児における TI についてもいくつか報告が見られるが<sup>1-3</sup>、それが出生後の心適応能力としてどう影響するか、胎児から新生児期にかけての一連の経過を追った報告は未だない。本研究では胎盤循環不全を伴う IUGR 胎児の出生後の心機能適応能を明らかにすることを目的に、出生前後の TI の推移を解析した。

### 【対象と方法】

対象は2007年から2009年に当院で出生した新生児20例である。在胎週数は28週から33週、アプガースコア5分値が8点以上で仮死がなく、心形態異常や染色体異常、感染徴候のない新生児とした。対象を2群に分け、胎児期に臍帯動脈拡張期血流波形の途絶ないし逆流が見られ、かつ臍帯動脈 (UmA) / 中大動脈 (MCA) RI (resistant index) 比 > 1.0 以上であった子宮内発育遅延児 (SGA 児) を SGA 群 (n = 8)、子宮内発育が正常な新生児 (AGA 児) を AGA 群 (n = 12) とした。超音波断層装置はアロカ社 Pro-sound SSD-α10 を使用し、探触子は胎児に対してはコンベックス型 3.75MHz を、新生児に対してはセクター型 7.5MHz を用いた。心機能評価は断層心エコー及びパルスドップラー法にて行い、サンプルボリュームは 2mm に設定し、ドプラフィルターは 400Hz、超音波ビームと血流のなす角度を 30度以下とした。出生前 1 週間以内、出生後 12 時間毎に 96 時間

まで、両心室の駆出率 (EF) または短縮率 (FS)、心室流入波形における拡張早期波 (E 波) / 心房収縮期波 (A 波) 比、心室流入速度波形の終了から開始までの時間と駆出時間の差を駆出時間で除して求められる Tei index (TI) を計測した<sup>4</sup> (fig. 1)。TI の測定は 4 心拍の平均とし、2 回連続で 0.4 を下回った場合は以降の計測を中止した。統計学的検定には Mann-Whitney U test、Tukey's HSD 法を用い、 $P < 0.05$  をもって統計学的に有意差ありとした。



$$\text{Tei index} = \frac{\text{等容収縮期} + \text{等容拡張期}}{\text{駆出時間}} = \frac{a - b}{b}$$

### 【結 果】

両群の臨床像を table 1 に示す。出生時の在胎週数は両群共に平均 31 週で差はなかった。SGA 群における出生体重は 911g (< 2.0SD) で、子宮内の平均 UmA/MCA RI は 1.23 と高かった (AGA 群は 0.83)。table 2 に胎児期の心機能の比較を示す。両群の EF (FS)、E/A 比、TI に有意差はなかった。表 3 から 9 は出生後の経過である。SGA 群において 12 時間後の TI は両心室とも高値であるが、24 時間後では右室 TI が有意に低下した (table 3)。一方、左室 TI が有意に低下するまで 84 時間を要した。AGA 群では両心室とも TI は 12 時間後に有意に低下し、両心室間に有意差はなかった (table 4)。また

左室 TI を両群で比較すると12時間後から36時間後において SGA 群で有意に高値であった (table 5)。一方右室 TI では12時間後のみ SGA 群で有意に高値であった。左室 EF に関しては両群共に経過を通して65%前後で一定しており変化は見られなかった

(table 6)。E/A 比に関しては両群共、徐々に上昇し、SGA 群の左室 E/A 比が12時間後と比べて96時間後に有意に上昇した (table 7)。両心室間、両群間に有意差はなかった (table 8、9)。

Table 1 Clinical features

	SGA group (n=8)		AGA group (n=12)		P
	Mean	SE	Mean	SE	
RI UmA/MCA in utero	1.28	0.05	0.83	0.02	<0.010
Gestational age at term (weeks)	31.3	0.5	30.6	0.5	0.368
Birth weight (g)	911	102	1449	90	<0.010
Apgar scores at 5 min	7.9	0.4	8.3	0.2	0.294
UmA cord pH	7.34	0.01	7.34	0.01	0.636

SE; standard error of the mean, RI UmA/MCA; the ratio of the umbilical artery to middle cerebral artery resistance index

Table 2 Comparison of cardiac measurements in the prenatal period

	SGA group (n=8)		AGA group (n=12)		P
	Mean	SE	Mean	SE	
LV EF (%)	70.6	1.7	68.0	3.2	0.620
LV FS (%)	33.7	1.3	32.3	2.1	0.708
RV FS (%)	29.4	3.2	25.2	1.3	0.259
MV E/A	0.85	0.04	0.78	0.03	0.214
TV E/A	0.78	0.03	0.72	0.03	0.355
LV Tei index	0.31	0.04	0.36	0.03	0.407
RV Tei index	0.36	0.04	0.35	0.03	0.927

SE; standard error of the mean, LV; left ventricle, RV; right ventricle, MV; mitral valve, TV; tricuspid valve, EF; ejection fraction, FS; fractional shortening, E/A; the ratio of peak velocities of an early filling wave and an atrial contraction wave

Table 3 Transitional change of Tei index in SGA group after birth

	LV		RV		<i>P</i>	<i>P</i> with 12 h LV	<i>P</i> with 12 h RV
	Mean	SE	Mean	SE			
12 h	0.65	0.05	0.53	0.04	0.102	*	*
24 h	0.64	0.05	0.30	0.04	<0.010	>0.05	<0.05
36 h	0.62	0.04	0.24	0.03	<0.010	>0.05	<0.05
48 h	0.57	0.03	0.27	0.03	<0.010	>0.05	<0.05
60 h	0.54	0.03	0.26	0.03	<0.010	>0.05	<0.05
72 h	0.52	0.05	0.26	0.04	<0.010	>0.05	<0.05
84 h	0.48	0.02	0.24	0.04	<0.010	<0.05	<0.05
96 h	0.44	0.01	0.16	0.04	<0.010	<0.05	<0.05

SE; standard error of the mean, LV; left ventricle, RV; right ventricle

Table 4 Transitional change of Tei index in AGA group after birth

	LV		RV		<i>P</i>	<i>P</i> with 12 h LV	<i>P</i> with 12 h RV
	Mean	SE	Mean	SE			
12 h	0.40	0.03	0.38	0.04	0.693	*	*
24 h	0.33	0.03	0.32	0.03	0.854	>0.05	>0.05
36 h	0.31	0.02	0.30	0.03	0.902	<0.05	>0.05

SE; standard error of the mean, LV; left ventricle, RV; right ventricle, MV; mitral valve, TV; tricuspid valve, EF; ejection fraction, FS; fractional shortening, E/A; the ratio of peak velocities of an early filling wave and an atrial contraction wave

Table 5 Comparison of Tei index between SGA and AGA group after birth

	SGA		AGA		<i>P</i>
	Mean	SE	Mean	SE	
LV					
12 h	0.65	0.05	0.40	0.03	<0.010
24 h	0.64	0.05	0.33	0.03	<0.010
36 h	0.62	0.04	0.31	0.02	<0.010
RV					
12 h	0.53	0.04	0.38	0.04	0.026
24 h	0.30	0.04	0.32	0.03	0.682
36 h	0.24	0.03	0.30	0.03	0.190

SE; standard error of the mean, LV; left ventricle, RV; right ventricle

Table 6 Transitional change of LVEF after birth

	SGA		AGA		<i>P</i>	<i>P</i> with 12 h SGA	<i>P</i> with 12 h AGA
	Mean	SE	Mean	SE			
12 h	67.5	1.7	64.1	2.0	0.313	*	*
24 h	66.2	2.8	67.1	2.7	0.823	>0.05	>0.05
36 h	65.7	2.2	68.1	1.1	0.466	>0.05	>0.05
48 h	68.9	2.4	*				
60 h	65.8	1.8	*				
72 h	64.6	2.0	*				
84 h	65.7	3.5	*				
96 h	70.5	4.6	*				

SE; standard error of the mean, LVEF; ejection fraction of left ventricle

Table 7 Transitional change of E/A in SGA group after birth

	LV		RV		<i>P</i>	<i>P</i> with 12 h LV	<i>P</i> with 12 h RV
	Mean	SE	Mean	SE			
12 h	0.79	0.04	0.77	0.03	0.808	*	*
24 h	0.81	0.04	0.73	0.07	0.419	>0.05	>0.05
36 h	0.90	0.08	0.82	0.05	0.506	>0.05	>0.05
48 h	0.87	0.07	0.93	0.05	0.578	>0.05	>0.05
60 h	0.92	0.07	0.90	0.06	0.825	>0.05	>0.05
72 h	0.97	0.09	0.87	0.08	0.711	>0.05	>0.05
84 h	0.96	0.06	0.91	0.09	0.821	>0.05	>0.05
96 h	0.94	0.03	0.93	0.10	0.953	<0.05	>0.05

E/A; the ratio of peak velocities of an early filling wave and an atrial contraction wave, LV; left ventricle, RV; right ventricle SE; standard error of the mean

Table 8 Transitional change of E/A in AGA group after birth

	LV		RV		<i>P</i>	<i>P</i> with 12 h LV	<i>P</i> with 12 h RV
	Mean	SE	Mean	SE			
12 h	0.79	0.03	0.71	0.05	0.808	*	*
24 h	0.83	0.04	0.73	0.05	0.419	>0.05	>0.05
36 h	0.80	0.05	0.82	0.05	0.506	>0.05	>0.05

E/A; the ratio of peak velocities of an early filling wave and an atrial contraction wave, LV; left ventricle, RV; right ventricle SE; standard error of the mean

Table 9 Comparison of E/A between SGA and AGA group after birth

	SGA		AGA		P
	Mean	SE	Mean	SE	
LV					
12 h	0.79	0.04	0.79	0.03	0.988
24 h	0.81	0.04	0.83	0.04	0.726
36 h	0.90	0.08	0.30	0.05	0.591
RV					
12 h	0.79	0.03	0.71	0.05	0.442
24 h	0.73	0.07	0.73	0.05	0.996
36 h	0.82	0.05	0.82	0.05	0.526

E/A; the ratio of peak velocities of an early filling wave and an atrial contraction wave, LV; left ventricle, RV; right ventricle, SE; standard error of the mean

#### 【考 察】

臍帯動脈途絶・逆流を伴う IUGR 児における心機能は出生前では AGA 児と同等であったが、出生後ではコントロールと異なり、左室機能が子宮外循環に適応してくるのに少なくとも96時間は要した。子宮内で胎盤循環障害により慢性的低酸素状態に暴露されている IUGR 児においては、正常胎児に比べても臍帯動脈の血管抵抗が高く右室後負荷が増大する。血流再分配がある場合は左室の後負荷は減弱する。出生後はこの循環動態から子宮外の左室優位の循環に移行する過程で IUGR 児の左室機能の適応能力が AGA 児のそれに劣ると考えられた。今回の検討においては EF と E/A 比に関しては両群間および両心室間に有意差がなく、さらに等容収縮期と等容拡張期が明らかでないため収縮期から拡張期までのどのフェーズの適応能力が劣っているのかは不明である。SGA 児は AGA 児に比し左室流入波形の E 波が有意に低く、拡張能が劣っていると推察した報告がある<sup>5</sup>。一方、SGA 児の一回拍出量が有意に低かったとする報告もある<sup>6</sup>。胎児期に胎盤循環不全があり血流再分配まで来している SGA 児においては慢性的な低酸素状態による心筋障害や後負荷減弱にさらされていた状態から出生後の後負荷増大へ移行する過程で生ずるアフターロードミスマッチなどが影響し、収縮期から拡張期まであらゆるフェーズで適応能力が劣っていると推察した。また臍帯動脈途絶・逆流

を伴う IUGR 胎児において、胎児心筋の未熟性から右室後負荷増大による Tei index 上昇が見られるとされている<sup>1-3</sup>。しかし我々の検討ではコントロールと有意差はみられなかった。これは右室後負荷増大に伴う右室機能低下を来す前に娩出していることを示唆しており、その条件下においても出生後左室機能適応能力に問題が生じているという事実を意味している。胎盤循環不全を伴う重度の IUGR 胎児の娩出は臍帯動脈途絶・逆流を認めた時点で可及的早期に考慮しなければならないのかもしれない。

#### 【参考文献】

1. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int.* 1999; 41 (6): 722-7
2. 多田克彦、小高晃嗣、橋本 雅 ドブラ心機能指標 Tei index を用いた正常発育胎児および子宮内発育遅延胎児の心機能評価 *新生児誌* 2003 ; 39 : 504 - 10
3. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev.* 2005; 81 (3): 273-9
4. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol .* 1995; 26 (2): 135-6
5. Harada K, Suzuki T, Takahashi Y, Ito T, Toyono M, Ishida A et al. Abnormal left ventricular diastolic filling patterns in small-for-gestational-age infants. 1998; 51 (3): 197-204
6. Robel-Tillig E, Knupfer M, Vogtmann C. Cardiac adaptation in small for gestational age neonates after prenatal hemodynamic disturbances. 2003; 72 (2): 123-9

## 胃内ピロリ菌を標的とした 薬物放出制御型 Zein Matrix 製剤の開発

薬物送達最適化のための製剤設計研究チーム（課題番号：066011）

研究期間：平成18年4月1日～平成21年3月31日

研究代表者：安藝初美 研究員：新矢時寛、岩瀬由紀子、池田浩人、中島幸彦

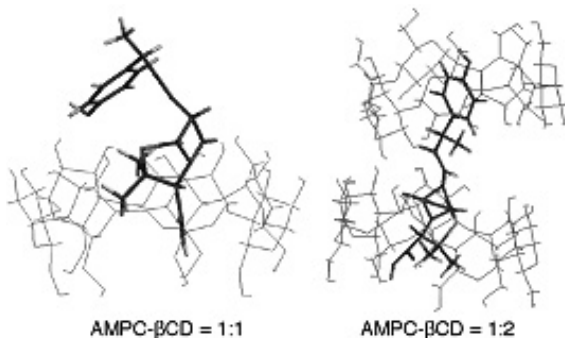
### 【研究成果】

胃内ピロリ菌に対する薬物療法として、Zein Matrix を基本剤とした胃粘膜滞在型のアモキシシリン（AMPC）徐放性製剤の開発を目的とした研究である。

Zein は米やトウモロコシから抽出される天然のプロラミン系タンパク質であるが、栄養性が低いと考えられ、食品素材として利用されず、主に食品のコーティング剤や接着剤として利用されてきた。本研究グループでは、Zein の良好なフィルム性や乳化性を損なわず、水性分散液中で約100～300nmの粒度を得ることが出来るようになった。さらに、Zein の製剤処方を調整するにあたり、特に基剤としてポリエチレングリコール（PEG）の分子量や濃度を变化させて配合すると、Zein 粒子が胃上皮粘膜に吸着し、消化酵素ペプシンによって徐々に消化されることを見出した。今回は、Zein Matrix に封入する AMPC-βCD 包接複合体について研究した。

#### 1) AMPC の胃内安定性と貯留性の改善：

AMPC のシクロデキストリン包接複合体（AMPC-βCD）を調製した。複合体形成により AMPC の酸分解が阻止され、代用菌 *E. Coli* の除菌効果も AMPC 単独投与より数倍増加することが判明した。右図は、分子動学的シミュレーションによって推定した包接複合体の胃内の安定構造



である。

βCD による胃内での AMPC 加水分解抑制機構の研究では、AMPC-βCD 包接化合物分子モデルを構築し、構造最適化（HF/6-31G レベル）後、包接化合物の分子軌道を精査した。AMPC はその構造中に phenyl 環と penam 環を有し、胃内酸性条件下で penam 環が加水分解されて、その抗菌力を失う。従って βCD による AMPC の胃内における安定化は、βCD が penam 環を包接することに起因し、βCD が phenyl 環を包接化した場合、penam 環は βCD による保護を受けないため AMPC は胃酸で加水分解されると考えてきた。しかし、分子軌道計算の結果、βCD に phenyl 環のみが包接化される場合でも、penam 環が加水分解を受けにくくなる包接構造を有することが明らかになった。

2) 胃表層粘膜やピロリ菌莢膜に親和性を有する修飾シクロデキストリン（mf-βCD）の合成し、それらの AMPC 包接能を検討した。βCD を構成するグルコース単位は、3 種の水酸基（2 位、3 位および 6 位）を有するが、mf-βCD は、その水酸基の 1 つをアルキル鎖（linker (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>）で修飾し、側鎖末端にグルコースやセロピオース、その他の糖類をアミド結合させた βCD 誘導体である。これらの AMPC 包接複合体形成能について、等温マイクロカロリーメトリーおよび<sup>1</sup>H-NMR スペクトロメトリーによって評価した。また、量子化学的計算法 Conflex version 6.12 による配座解析の後、最安定配座を構造最適化（B3PW91/cc-pVDZ レベル）し、linker の置換位置、linker の炭素数 n、linker 末端の違いによる AMPC 包接能の差異について検討した。その結果、3 位の S 配置の水酸基が置換された mf-βCD は、AMPC を全く包接しなかった。この mf-βCD 最適化構造は、静電的ある



いは立体的に AMPC を包接しにくいことを示し、実験結果を支持した。

年 3 月 .

### 【研究業績】

- 1 . Hatsumi Aki, Hirohito Ikeda, Miho Yukawa, Yukiko Iwase, Nobuko, Mibu, “Effect of pH on the formation of inclusion complexes between  $\beta$ -lactam antibiotics and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution.”, *J. Them. Anal. Cal.*, 93, 421-426 (2009).
- 2 . Hatsumi Aki, Yasuhiro Okamoto, Takayoshi Kimura, “Compatibility and stability tests of risperidone with soft-drinks by isothermal titration microcalorimetry.”, *J. Therm. Anal. Cal.*, **85**, 681-684 (2006).
- 3 . Hatsumi Aki, Yukihiro Nakashima, Yuhsuke Kawasaki, Tokihiro Niiya, “Thermodynamic evaluation of antibacterial activity for inclusion complexes of amoxicillin with cyclodextrins”, *J. Therm. Anal. Cal.*, **85**, 685-688 (2006).
- 4 . 安藝初美、太田正昭、岡本安弘、福角勘治、“熱測定法を用いたリスペリドンと市販飲料との配合変化試験および茶葉タンニンとの相互作用”、*医療薬学*、32, 190-198 (2006)。
- 5 . Hirohito Ikeda, Miho Yukawa, Tokihiro Niiya, “Ab initio molecular orbital study of reactivity of active alkyl groups. VII. Solvent effects on the formation of enolate isomers from 2-butanone with methoxide anion in methanol.”, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 731-734 (2006).
- 6 . 安藝初美、村上太一、湯川美穂、池田浩人、岩瀬由起子、“両性イオン種をもつ  $\beta$  ラクタム系薬と  $\beta$  シクロデキストリン類の水溶液中包接複合体構造に及ぼす pH の影響”、日本薬学会 129 年会、2009 年 3 月。
- 7 . 副島啓司、池田浩人、新矢時寛、下田葉月、“薬物包接化における多機能性シクロデキストリンの置換基位置効果”、日本薬学会 129 年会、2009 年 3 月。
- 8 . 下田葉月、副島啓司、池田浩人、新矢時寛、“多機能性シクロデキストリン包接化合物に関する研究：AMPC の安定性と包接過程における軌道相互作用の役割”、日本薬学会 129 年会、2009

